

- [21] Bitter T, Langer C, Vogt J, et al. Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2009, 106(10): 164-170.
- [22] Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(1): 47-51.
- [23] Monahan K, Storfes-Isser A, Mehra R, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(19): 1797-1804.
- [24] Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(8): 910916.
- [25] 郭辉, 李学文. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者心律失常的发生及相关因素的研究[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2015, 29(05): 1-4.
- [26] Maeno K, Kasai A, Setsuda M, et al. Advanced atrioventricular block induced by obstructive sleep apnea before oxygen desaturation[J]. *Heart Vessels*, 2009, 24(3): 236-240.
- [27] Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 300-305.

收稿日期: 2015-12-17 修回日期: 2016-01-21

胰岛素清除率下降机制及其对大血管损伤作用的研究进展

蔡鹏 综述 王旭开 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科, 重庆 400042)

【摘要】 目前全球冠心病等大血管损伤性疾病患者数量逐渐增加, 经大量临床研究证明肥胖病、2 型糖尿病及非酒精性脂肪肝病等疾病与大血管损伤性疾病的发生和发展密切相关, 而上述疾病的共同点不只是胰岛素抵抗, 胰岛素清除率的改变亦是该类疾病的一项共同特征。随着血管损伤相关因素的研究逐渐深入, 胰岛素清除率改变亦表现出其与大血管病变的紧密联系。

【关键词】 胰岛素清除率; 血管损伤; 动脉粥样硬化; 高胰岛素血症;

【中图分类号】 R587.1; R543

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.020

Mechanism and Large Vascular Injury Effect of Insulin Clearance Decrease

CAI Peng, WANG Xukai

(Department of Cardiology, Daping Hospital of The Third Military University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 The number of patients with large vascular injuries like coronary heart disease is gradually increasing. A large number of clinical studies demonstrate the diseases such as obesity, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease are closely related to the occurrence and development of large vascular injury diseases. The commonality of these large vascular injury diseases is not only insulin resistance, however insulin clearance changes also appear to be closely associated with the lesion of large vessels.

【Key words】 Insulin clearance; Vascular injury; Atherosclerosis; Hyperinsulinemia

多项前瞻性研究表明, 机体血浆胰岛素水平与冠心病、颈动脉粥样硬化等大血管疾病的发病风险密切相关^[1], 高胰岛素血症致大血管动脉粥样硬化的作用机制亦逐渐被阐释。胰岛素清除率、胰岛素敏感性及胰岛素分泌系数是血浆胰岛素水平的决定因素, 其中胰岛素清除率的作用大于其他两者^[2], 近年科研人员发现非酒精性脂肪肝等所导致的胰岛素清除率改变与大血管疾病的发生与发展有着密切联系, 胰岛素清

除率降低导致大血管损伤的作用机制亦逐渐被揭示。

1 胰岛素清除过程

目前研究发现人体 95% 的胰岛素在胰岛 β 细胞内质网的核糖体中合成, 而肝脏、皮肤等其他器官亦存在微弱的产生胰岛素的作用。胰岛素原为胰岛素的前体, 其在激素原转换酶 2 (PC2) 和激素原转换酶 3 (PC3) 及羧肽酶 H 的作用下脱去连接胰岛素和 C 肽分子两侧的两个碱基氨基酸, 产生等量的胰岛素和 C

基金项目: 国家自然科学基金(81170281)

作者简介: 蔡鹏 (1987—), 硕士, 主要从事心血管病学研究。Email: doubleboy1987@sina.com

通信作者: 王旭开, 教授, 博士生导师。Email: wangxuk@163.com

肽^[3]。据肝脏穿刺置管术检测显示,胰岛素释放入血后,经过肝脏门静脉的首过作用 50% ~ 70% 胰岛素被清除,之后胰岛素在循环过程中经具有胰岛素受体活性的组织清除,最终 80% 的胰岛素于肝脏中清除,其余 15% 在肾脏清除、5% 在肌肉、脂肪等其他组织中清除,目前考虑受体介导的内吞作用是从循环系统中清除胰岛素的主要机制,其清除的限速酶为胰岛素降解酶。而 C 肽基本不在肝脏中清除,肝脏清除率 < 10%^[4]。

2 胰岛素清除率计算方法

目前国内外一般采用胰岛素清除率、胰岛素代谢清除率两个名词来表示机体胰岛素清除能力,其代表含义和计算方法基本相同,高胰岛素正常葡萄糖钳夹试验(hyperinsulinemic euglycemic clamp)或者减少样本量的静脉葡萄糖耐量试验(FSIVGTT)的方法为计算胰岛素清除率数值的一般方法^[5-7]。两种方法所采用的仪器设备及计算公式不同,但均操作复杂并需多次检测胰岛素等相关指标,在国内常规检测中普及率低^[8]。

机体 80% 以上的胰岛素在肝脏中代谢,而 C 肽清除率稳定且基本不在肝脏内清除,因此尚可利用血浆 C 肽与胰岛素的比值(CP/INS)反应胰岛素清除率^[9],该比值又称之为肝脏胰岛素摄取率或者肝脏胰岛素清除率,此亦是胰岛素代谢研究的一项重要指标。Rudovich 等^[10]通过实验证明该项指标与胰岛素清除率密切相关,可用以作为胰岛素清除率的代表指标,该方法与直接计算胰岛素清除率的两种方法相比简便、方便、经济,目前应用广泛。

3 胰岛素清除率下降机制

目前临床研究发现非酒精性脂肪肝病、代谢综合征、肥胖病、糖尿病和高血压等疾病均与胰岛素清除率改变相关^[11-12],性别、人种、基因多态性差别亦是胰岛素清除率改变的影响因素^[13]。而就个体而言胰岛素代谢清除过程与肝脏、肾脏代谢功能改变关系最为密切^[14]。

3.1 肝脏胰岛素清除率改变因素

肝脏胰岛素清除率并非是一成不变的,而是存在生理的与病理生理的两种因素影响,牵涉多种系统及调控因素,其中作用机制尚不能完全阐明,一般认为其与胰岛素受体复合体、胰岛素降解酶的功能活性相关^[15]。血浆胰岛素质量浓度升高达 500 ~ 2 000 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 时,尽管总的胰岛素清除量增加,但是胰岛素清除比率明显降低^[16]。长期在门静脉高质量浓度胰岛素情况下,未参加胰岛素结合和降解进程的胰岛素受体减少,胰岛素清除率亦会下降,而且与受体

结合的胰岛素也不一定被降解,有大量的胰岛素会再次入血。此外游离脂肪酸亦是胰岛素清除率改变的另一种因素,游离脂肪酸可通过其脂肪酸氧化的过程调节活性胰岛素受体的含量^[17]。血糖亦是调节胰岛素的重要方面,血糖作为胰岛素分泌的最强刺激因子,可明显促进胰岛素的分泌,但相对胰岛素分泌量的增加,胰岛素在肝脏的摄取比率却是减低的。诸如非酒精性脂肪肝病等肝脏病理性病变对肝脏降解能力的影响亦是胰岛素清除率改变的重要因素^[18]。

3.2 肾脏胰岛素清除率改变因素

肾脏是胰岛素清除的另一重要场所,经过肾小球的滤过作用,50% 的外周胰岛素、50% 的血浆胰岛素原以及 70% 的 C 肽可被排至肾小管中,但实际上 99% 滤过后的胰岛素会在肾小管内重吸收,真正经尿液排除的胰岛素并不多。当然肾脏也可像肝脏一样通过受体结合并清除胰岛素,不同的是在其中溶酶体清除胰岛素的作用更为显著^[19]。当发生尿毒症等肾脏疾病时,肾小球的滤过作用、肾小管重吸收作用的改变、以及对胰岛素受体活性的影响,胰岛素清除率亦会发生改变^[20]。

4 胰岛素清除率降低的大血管损伤作用

胰岛素清除过程是胰岛素代谢的重要组成部分,其对餐前、餐后胰岛素水平均具有很强大的调控作用。通过胰岛素清除率改变可调解胰岛素活性和胰岛素受体含量来干扰血管等胰岛素靶向组织的激素细胞应答,并成为血浆胰岛素水平的主要调控者,胰岛素清除率降低亦因此参与了调控动脉粥样硬化的进程。2013 年,Marini 等^[21]利用颈动脉超声及高胰岛素正常葡萄糖钳夹技术进行的临床研究证明胰岛素清除率的改变与颈动脉粥样硬化程度密切相关,且在女性中的作用强于男性,这是临床第一次针对胰岛素清除率与大血管损伤相关的报道。

目前研究认为胰岛素清除率降低对胰岛素抵抗状态下胰岛 β 细胞负担起到减压的作用,并有助于维持正常糖耐量^[21],但因胰岛素清除率降低所导致的高胰岛素血症却是引发大血管病变的重要因素。高胰岛素血症常伴有胰岛素抵抗状态出现,科研人员往往更加关注于胰岛素抵抗的相关研究,而 2011 年第 71 届美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)年会上 Banting 奖获得者 Corkey 教授提出了不同的观点:高胰岛素血症有可能是引起胰岛素抵抗和糖尿病的原因,而非结果^[22]。目前揭示高胰岛素血症对大血管作用的普遍性与危害性的研究报道亦逐渐增多。巴黎一项长达 15 年的前瞻性研究表明口服葡萄糖后 2 h 血浆胰岛素水平是预测冠心病病死率的独

立危险因素^[23]。基础及临床实验均已证明血浆高胰岛素水平有导致动脉粥样硬化的作用^[24]。高胰岛素血症一般可通过内皮损伤作用、平滑肌诱导作用、致炎症作用及调节基因转录和表达作用等来调节动脉粥样硬化的发生与发展。如内皮细胞在高质量浓度胰岛素培养条件下,会促进细胞分泌内皮素,内皮素具有增强收缩血管的特点,在动脉粥样硬化进程中发挥重要作用^[25]。高胰岛素血症亦能通过丝裂原活化蛋白激酶通路、微小 RNA 分子表达调控等途径促使血管平滑肌细胞分裂、增殖,并可向合成分泌表型转化^[26]。Tsiotra 等^[27]亦通过实验证明高胰岛素血症可促进单核细胞肿瘤坏死因子 α 、白介素 6 和白介素 1 β 等炎症因子分泌增加。除此以外, I 型纤溶酶原激活物抑制物 (PAI-1) 具有促进动脉粥样硬化的作用,而研究表明在高胰岛素培养环境下, PAI-1 分泌增强,胰岛素抵抗型动脉粥样硬化研究也同样证明了 PAI-1 与胰岛素清除率明显相关^[28]。

胰岛素清除减少可能主要依靠高胰岛素血症形成来发挥其大血管损伤的作用,但是胰岛素清除率改变仍具有其本身的致病意义。胰岛素清除率的改变体现了其产生因素病理生理的改变,如肝脏内的炎症反应、血液游离脂肪酸含量、一氧化氮释放量以及胰岛素降解酶功能减低所致 β 淀粉样蛋白、胰淀素等血管毒性物质堆积等,皆与动脉粥样硬化存在千丝万缕的关联,在引发高胰岛素血症之前,胰岛素清除率降低亦可以预测动脉粥样硬化发生与发展的危险性^[29]。

5 总结及展望

胰岛素清除率、胰岛素分泌、胰岛素敏感性是血浆胰岛素质量浓度的三大决定因素,但是长时间以来科研工作者将注意力集中于胰岛素分泌和胰岛素敏感性,而忽略了胰岛素清除率可能才是血浆胰岛素质量浓度最重要的决定因素。关于胰岛素信号途径异常致动脉粥样硬化作用的研究层出不穷,其决定因素之一的胰岛素清除率的重要性也逐渐被关注。目前已有研究表明胰岛素清除率的改变与颈动脉粥样硬化密切相关,然而尚未见关于胰岛素清除率与冠状动脉等其他大血管动脉粥样硬化性疾病相关的研究报道。胰岛素清除率改变致大血管损伤作用及其相关机制的研究将对冠心病等动脉粥样硬化性疾病的临床防治发挥指导作用。

【参考文献】

- [1] Wang X, Yu C, Zhang B, et al. The injurious effects of hyperinsulinism on blood vessels[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 69(2):213-218.
- [2] Marini MA, Frontoni S, Succurro E, et al. Insulin clearance is associated with carotid artery intima-media thickness[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2):453-458.
- [3] Durham TB, Toth JL, Klimkowski VJ, et al. Dual exosite-binding inhibitors of insulin-degrading enzyme challenge its role as the primary mediator of insulin clearance in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(33):20044-20059.
- [4] Kotronen A, Vehkavaara S, Seppala-Lindroos A, et al. Effect of liver fat on insulin clearance[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(6):E1709-E1715.
- [5] Lee CC, Lorenzo C, Haffner SM, et al. The association of inflammatory and fibrinolytic proteins with 5 year change in insulin clearance: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(1):112-120.
- [6] Goodarzi MO, Guo X, Cui J, et al. Systematic evaluation of validated type 2 diabetes and glycaemic trait loci for association with insulin clearance[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(6):1282-1290.
- [7] Natali A, Ribeiro R, Baldi S, et al. Systemic inhibition of nitric oxide synthesis in non-diabetic individuals produces a significant deterioration in glucose tolerance by increasing insulin clearance and inhibiting insulin secretion[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(5):1183-1191.
- [8] Jinnouchi H, Sugiyama S, Yoshida A, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analog, increased insulin sensitivity assessed by hyperinsulinemic-euglycemic clamp examination in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:706416.
- [9] Pivovarov O, Bernigau W, Bobbert T, et al. Hepatic insulin clearance is closely related to metabolic syndrome components[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11):3779-3785.
- [10] Rudovich N, Pivovarov O, Fisher E, et al. Polymorphisms within insulin-degrading enzyme (IDE) gene determine insulin metabolism and risk of type 2 diabetes[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2009, 87(11):1145-1151.
- [11] Lee CC, Haffner SM, Wagenknecht LE, et al. Insulin clearance and the incidence of type 2 diabetes in Hispanics and African Americans; the IRAS Family Study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4):901-907.
- [12] Lorenzo C, Hanley AJ, Wagenknecht LE, et al. Relationship of insulin sensitivity, insulin secretion, and adiposity with insulin clearance in a multiethnic population: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1):101-103.
- [13] Tamaki M, Fujitani Y, Hara A, et al. The diabetes-susceptible gene SLC30A8/ZnT8 regulates hepatic insulin clearance[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10):4513-4524.
- [14] Kim MK, Reaven GM, Chen YI, et al. Hyperinsulinemia in individuals with obesity: role of insulin clearance[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23(12):2430-2434.
- [15] Ader M, Stefanovski D, Kim SP, et al. Hepatic insulin clearance is the primary determinant of insulin sensitivity in the normal dog[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(5):1238-1245.
- [16] Lee CC, Haffner SM, Wagenknecht LE, et al. Insulin clearance and the incidence of type 2 diabetes in Hispanics and African Americans; the IRAS Family Study[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4):901-907.
- [17] Penesova A, Koska J, Ortega E, et al. Salsalate has no effect on insulin secretion but decreases insulin clearance: a randomized, placebo-controlled trial in subjects without diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(6):608-612.
- [18] Wei X, Ke B, Zhao Z, et al. Regulation of insulin degrading enzyme activity by obesity-associated factors and pioglitazone in liver of diet-induced obese mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4):e95399.
- [19] Abraham A, Rubin M, Accili D, et al. Hypoglycemia secondary to sulfonylurea ingestion in a patient with end stage renal disease: results from a 72-hour fast[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2015, 2015:742781.
- [20] Nadkarni GN, Yacoub R, Coca SG. Update on glycemic control for the treat-

- ment of diabetic kidney disease[J]. *Curr Diab Rep*,2015,15(7):42.
- [21] Mittelman SD, van Citters GW, Kim SP, et al. Longitudinal compensation for fat-induced insulin resistance includes reduced insulin clearance and enhanced beta-cell response[J]. *Diabetes*,2000,49(12):2116-2125.
- [22] 涂晶,洪涛,文格波. 高胰岛素血症与动脉粥样硬化研究现状与进展[J]. *中国动脉硬化杂志*,2013,(01):79-83.
- [23] Wang X, Yu C, Zhang B, et al. The injurious effects of hyperinsulinism on blood vessels[J]. *Cell Biochem Biophys*,2014,69(2):213-218.
- [24] Joseph JJ, Donner TW. Long-term insulin glargine therapy in type 2 diabetes mellitus: a focus on cardiovascular outcomes[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015,11:107-116.
- [25] Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2005,289(2):H813-H822.
- [26] Zhang Y, Wang Y, Wang X, et al. Insulin promotes vascular smooth muscle cell proliferation via microRNA-208-mediated downregulation of p21[J]. *J Hypertens*,2011,29(8):1560-1568.
- [27] Tsiotra PC, Boutati E, Dimitriadis G, et al. High insulin and leptin increase resistin and inflammatory cytokine production from human mononuclear cells[J]. *Biomed Res Int*,2013,2013:487081.
- [28] Lee CC, Lorenzo C, Haffner SM, et al. The association of inflammatory and fibrinolytic proteins with 5 year change in insulin clearance: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS)[J]. *Diabetologia*,2013,56(1):112-120.
- [29] Caravaggio JW, Hasu M, Maclaren R, et al. Insulin-degrading enzyme deficiency in bone marrow cells increases atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice[J]. *Cardiovasc Pathol*,2013,22(6):458-464.

收稿日期:2016-01-07 修回日期:2016-01-07

合并多支血管病变的急性 ST 段抬高型心肌梗死 介入术治疗策略的研究进展

赵劲东 综述 董平栓 审校

(河南科技大学第一附属医院心血管病医院,河南 洛阳 471003)

【摘要】对合并多支血管病变的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的介入术治疗,现行指南推荐介入术时仅干预梗死相关血管,同时处理非梗死相关血管可能使临床预后恶化。然而国内外最近的一些研究对此产生了质疑,其结果显示,处理非梗死相关血管可降低合并多支血管病变的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者的主要心脏不良事件风险并改善预后。

【关键词】急性心肌梗死;经皮冠状动脉介入术;完全血运重建;治疗策略

【中图分类号】R543; R540.4⁺6

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.021

Research Progress of Interventional Therapy in Patients with ST-elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease

ZHAO Jindong, DONG Pingshuan

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, Henan, China)

【Abstract】In-patients with ST-elevation myocardial infarction and multi-vessel disease, guidelines recommend infarct-related artery only intervention during primary percutaneous coronary intervention. But many studies show that non-infarct-related artery revascularization during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction has lower major adverse cardiovascular events and greater clinical prognosis.

【Key words】Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Complete revascularization; Herapeutic strategies

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是在冠状动脉病变的基础上,由于冠状动脉斑块破裂,继发血栓形成,发生冠

状动脉血供急剧减少或中断,使相对应的心肌严重而持久地急性缺血和坏死。冠状动脉多支病变 (multi-vessel coronary artery disease, MVD) 是指至少两支主要

作者简介:赵劲东 (1992—),在读硕士,主要从事冠心病介入术研究。Email: 48462785@qq.com。

通信作者:董平栓,主任医师,硕士,主要从事冠心病及心律失常研究。Email: dongpingshuan@163.com