

- downregulates IL-17/IL-23 axis in vitro[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 431(1-2):55-65.
- [14] Wang G, Cao K, Liu K, et al. Kynurenic acid, an IDO metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(7):1209-1223.
- [15] Song P, Ramprasath T, Wang H, et al. Abnormal kynurenine pathway of tryptophan catabolism in cardiovascular diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(16):2899-2916.
- [16] Shrimpton AE, Braddock BR, Thomson LL, et al. Molecular delineation of deletions on 2q37.3 in three cases with an Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype[J]. *Clin Genet*, 2004, 66(6):537-544.
- [17] Oxenkrug GF. Increased plasma levels of xanthurenic and kynurenic acids in type 2 diabetes[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(2):805-810.
- [18] Agudelo LZ, Ferreira D, Cervenka I, et al. Kynurenic acid and GPR35 regulate adipose tissue energy homeostasis and inflammation[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2):378-392. e5.
- [19] 张文博, 黄星荷, 李静. 高血压的流行趋势和治疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(3):331-337.
- [20] Zakrocka I, Turski WA, Kocki T. Angiotensin-converting enzyme inhibitors modulate kynurenic acid production in rat brain cortex in vitro[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 789:308-312.
- [21] Yang Y, Fu A, Wu X, et al. GPR35 is a target of the loop diuretic drugs bumetanide and furosemide[J]. *Pharmacology*, 2012, 89(1-2):13-17.
- [22] Ronkainen VP, Tuomainen T, Huusko J, et al. Hypoxia-inducible factor 1-induced G protein-coupled receptor 35 expression is an early marker of progressive cardiac remodelling[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(1):69-77.
- [23] Divorcy N, Milligan G, Graham D, et al. The orphan receptor GPR35 contributes to angiotensin II-induced hypertension and cardiac dysfunction in mice[J]. *Am J Hypertens*, 2018, 31(9):1049-1058.
- [24] McCallum JE, Mackenzie AE, Divorcy N, et al. G-protein-coupled receptor 35 mediates human saphenous vein vascular smooth muscle cell migration and endothelial cell proliferation[J]. *J Vasc Res*, 2015, 52(6):383-395.
- [25] Maravillas-Montero JL, Burkhardt AM, Hevezi PA, et al. Cutting edge: GPR35/CXCR8 is the receptor of the mucosal chemokine CXCL17[J]. *J Immunol*, 2015, 194(1):29-33.
- [26] Hernández-Ruiz M, Zlotnik A. Mucosal chemokines[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2017, 37(2):62-70.
- [27] Oka S, Ota R, Shima M, et al. GPR35 is a novel lysophosphatidic acid receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 395(2):232-237.
- [28] Abdel-Latif A, Heron PM, Morris AJ, et al. Lysophospholipids in coronary artery and chronic ischemic heart disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(5):432-437.
- [29] 贺磊, 杨怡, 田玥, 等. 抑制 G 蛋白偶联受体 35 对小鼠缺血性心肌损伤的保护作用[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 64(2):101-106.
- [30] Min KD, Asakura M, Liao Y, et al. Identification of genes related to heart failure using global gene expression profiling of human failing myocardium[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 393(1):55-60.
- [31] Milligan G. Orthologue selectivity and ligand bias: translating the pharmacology of GPR35[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(5):317-325.

收稿日期:2019-05-30

胰岛素抵抗与心血管疾病研究进展

李莎 熊峰

(西南交通大学医学院 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院, 四川 成都 610036)

【摘要】胰岛素抵抗是 2 型糖尿病主要发病机制之一, 近年研究显示, 胰岛素抵抗与机体炎症、氧化应激、microRNA 表达、胰岛素代谢信号通路异常和线粒体功能障碍等多种因素有关, 并且是构成高血压、血管钙化、冠心病、心肌病、心功能不全和脂代谢异常等的危险因素。对胰岛素抵抗在心血管疾病发生和发展中的研究, 能为 2 型糖尿病伴心血管疾病防治靶点前移提供新思路。

【关键词】胰岛素抵抗; 高胰岛素血症; 心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.032

Insulin Resistance and Cardiovascular Diseases

LI Sha, XIONG Feng

(Southwest Jiaotong University College of Medicine, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610036, Sichuan, China)

【Abstract】 Insulin resistance (IR) is one of the main pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Recent studies have shown that IR is

基金项目: 四川省科技厅项目(2018JY0385); 四川省卫健委项目(150015); 成都市科技局项目(2018-YF05-00185-SN)

通讯作者: 熊峰, E-mail: xiong.feng05@163.com

also related to inflammation, oxidative stress, expression of microRNAs, abnormal insulin metabolic signaling pathway, mitochondrial dysfunction and other factors. All kinds of reasons constitute risk factors such as hypertension, vascular calcification, coronary heart disease, cardiomyopathy, cardiac insufficiency and abnormal lipid metabolism. The study of IR in the occurrence and development of cardiovascular diseases can provide new ideas for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus with cardiovascular diseases.

【Key words】 Insulin resistance; Hyperinsulinemia; Cardiovascular diseases

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是由于机体靶组织对胰岛素的生理反应缺陷, 表现为胰岛素作用受损、胰岛细胞代偿性分泌增加、慢性高胰岛素血症与高血压、脂代谢紊乱、凝血功能异常和血管功能异常等因素组合在一起, 构成了 IR 患者心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的病因学^[1]。本文对 IR 与 CVD 危险因素的相关研究进展进行概述, 旨在为 IR 导致的 CVD 的预防和治疗提供理论依据。

1 IR 的发病机制

IR 是指机体在正常水平分泌胰岛素时, 表现为靶组织 (尤其是肝脏和骨骼肌中特异性脂质代谢产物的积累) 或靶细胞对葡萄糖摄取利用的生理效应显著下降。胰岛素分子结构异常、拮抗胰岛素的激素过多分泌、胰岛素受体数量下降或功能受损、基因突变和异位脂质代谢产物积累都会影响胰岛素的生物活性与受体结合从而导致 IR 的发生^[2]。IR 的确切机制目前尚不清楚, 目前研究发现可能和以下因素有关。

1.1 遗传因素

胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 家族参与胰岛素代谢过程, 胰岛素受体基因突变可能影响胰岛素生物效应, 导致胰岛素作用减弱或者 IR^[3], 在 IR 和 2 型糖尿病中发现一些与胰岛素信号相关的基因改变, 小鼠体内 IRS-1 和 IRS-2 基因的破坏表明, IRS-1 基因敲除小鼠具有 IR, 另外 IRS-2 缺陷小鼠由于外周胰岛素作用异常和 β 细胞分泌失败而出现严重的高血糖。其他相关突变包括胰岛素受体、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、肝葡萄糖激酶启动子、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、糖原合成酶和蛋白磷酸酶-1 的突变。IR 的发病机制中遗传缺失, 还有较多基因缺陷尚未确定, 基因缺陷可能参与了 IR 或 2 型糖尿病的发展。

1.2 炎症与氧化应激

目前研究认为^[4], IR 与肥胖相关, 肥胖患者肥胖和增生的脂肪细胞中的炎性细胞浸润和促炎性细胞因子的激活导致慢性炎症, 慢性炎症导致胰岛素受体信号受损和代谢异常, 细胞内信号转导通路在炎症反应中被激活, 导致促炎细胞因子分泌增加并进一步介导是导致 IR 的关键机制之一。IR 和 IRS-1 分子中丝氨酸残基的磷酸化导致 PI3K/蛋白激酶 B 途径的酶活性降低, 导致激酶磷酸化葡萄糖内稳态的关键调节因子, 如 p38 有丝分裂原活化蛋白激酶、核因子 κ -轻链

增强复合物 β 、5'-腺嘌呤核苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)、蛋白激酶 C、rho 相关螺旋蛋白激酶和 RNA 活化蛋白激酶等, 基于细胞炎症使细胞内的胰岛素信号通路受损, 从而诱导 IR。IR 可诱导心肌氧化应激, 通过动脉壁的特殊改变, 使心脏抗氧化防御系统受抑制, 诱导并维持局部动脉粥样硬化血栓形成。研究发现^[5], 通过限制特定细胞类型的胰岛素受体敲除小鼠模型, 能够深入了解组织特异性胰岛素信号传导。嗜铬粒蛋白 A 敲除小鼠的肌肉功能受损和机体氧化应激及 IR 相关, 线粒体 coq 的降低导致脂肪细胞 IR。由于超氧化物/过氧化氢增加, 机体处在氧化应激状态中^[6], 线粒体的损伤加重, 氧化磷酸化能力下降, 而巨噬细胞中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶引起的氧化应激与机体的胰岛 β 功能之间有显著的负相关性, 最终形成 IR。驱动氧化应激的潜在分子机制尚未完全阐明, 也有学者^[7]认为对氧化应激的转录反应是脂肪细胞中 IR 的一部分, 但不足以引起 IR。

1.3 胰岛素代谢信号通路

胰岛素受体中的 β 亚单位激酶活性能将 IRS 磷酸化, 最终出现胰岛素效应^[8]。高糖和高胰岛素诱导的 IR 最开始出现受体信号传导中 IRS 蛋白的激活。线粒体 sirtuin 家族中 sirtuin-3 因参与机体代谢相关近年受到关注, 研究发现^[9]哺乳动物雷帕霉素 (mTOR) 靶点上调, 可激活 AMPK, AMPK 反过来又调节沉默信息调节因子 2 相关酶类 3 (SIRT-3) 或 AMPK/SIRT-3 途径, 在代谢综合征患者中 mTOR 增高, 而使用二甲双胍的患者 SIRT-3 表达减少, 可能与代谢机制改善有关。Wang 等^[10]大鼠实验发现通过 PI3K/蛋白激酶 B/mTOR 途径可改善 IR。

1.4 miRNA 表达

miRNA 为单链、非编码、表达于多种组织器官的 RNA 分子, 由 18 ~ 24 个核苷酸组成, 参与疾病的发生、发展, 可被用作新型的疾病生物标志物^[11-12]。目前研究显示, 心肌组织富含 miRNA, 并参与了心肌 IR 的发生与发展。研究认为与 CVD 和糖尿病相关的 miRNA 通过导致内皮功能障碍, 血管平滑肌和心肌细胞功能障碍, 血小板活化, 巨噬细胞表型和脂质代谢异常等参与到 CVD 发生当中。miRNA, 如 miR-758-3p 可能与肥胖及代谢综合征有关^[13], 进而与 CVD 的发生发展关系密切。miR-223 可以调节内皮细胞中的基因表达, 在心肌 IR 中表达持续上调^[14]。miR-133 在

心脏表达而受到人们的关注, Pisano 等^[15]通过体外心脏分化研究模型发现 miR-133、miR-1 和 miR-499 参与了祖细胞向心肌细胞的分化, 两者是心脏分化的有力诱导物。在 2 型糖尿病的患者中, 通过下调 miR-133 提高 GLUT4 的水平来促进心肌对葡萄糖的摄取, miR-133 的过表达可以降低 GLUT4 水平, 从而减少心肌对葡萄糖的摄取, 最终导致心肌 IR。机体调节葡萄糖摄取的各种因素中, GLUT4 的作用也非常重要^[16]。GLUT4 其功能损害可能导致 IR 的发生, miRNA 可能在 GLUT4 活性的调节中具有关键作用。来自大鼠 IR 模型表明, 上调 miRNA30D 可以减少 GLUT4 信号。

1.5 线粒体功能障碍

线粒体参与机体细胞供能、细胞代谢、生物合成途径的调控、细胞凋亡、机体的氧化还原反应、 Ca^{2+} 稳态等过程。许多研究^[17-18]发现, 线粒体功能障碍与神经疾病、CVD、慢性肾脏病、非酒精性脂肪肝等密切相关, 线粒体功能障碍导致内质网应激, IR 在这些疾病中的发病率也明显增高, 因此推断线粒体功能异常很可能与 IR 的发生发展相关, 而损伤线粒体功能的因素也成为诱发 IR 的原因。Lepretti 等^[19]发现 Omega-3 脂肪酸和内质网应激相关, 当线粒体呼吸链损伤, 导致氧化型与还原型辅酶的比例失调, 生成 ATP 的水平下降, 引发内质网应激并进一步导致 IR。Lantier 等^[20]通过对大鼠高胰岛素正糖钳夹实验表明, 缺乏 SIRT-3 的小鼠由于骨骼肌葡萄糖摄取缺陷而表现出 IR 增加。线粒体中电子传递链受损产生过多的自由基、细胞凋亡、组织衰退甚至器官功能病变都可能是诱发 IR 和其他一些代谢性疾病的原因。

2 IR 与 CVD

2.1 IR 与高血压

原发性高血压患者表现为对胰岛素介导的葡萄糖摄取抵抗, 高胰岛素血症也可能通过局部激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 而导致动脉硬化, 促进血管平滑肌增殖和肥大^[21]。RAAS 的激活可能增加胰岛素信号通路的中间产物, 从而使 PI3K 途径失活。高血压与活性氧增加、RAAS 激活和交感神经激活等因素有关。而 RAAS 激活加重 IR 及氧化应激效应, 使血管发生重构, 同时血管生成素 2 刺激促纤维化细胞因子 β 生成, 加重肾小球损伤, 也影响患者血压水平。运动对机体血流动力学具有影响^[22], 也可能通过减少 IR 起作用。一些与能量代谢相关的激素如生长激素释放肽 (ghrelin) 和 Pyy3-36 在心血管功能中的作用还不完全清楚, Karcz-Socha 等^[23]研究显示肥胖患者在不同血压、体重指数、IR 程度的体内 ghrelin 和 Pyy3-36 循环浓度存在差异, 并与左室肥厚有关。2008—2010 年韩国国民健康和营养调查^[24]包括 2 750 例 25 ~ 35 岁的参与者, 使用稳态模型评估 IR

(HOMA-IR) 和血清空腹胰岛素, 在多元线性回归分析中, HOMA-IR 与血压相关。

2.2 IR 与血管钙化

一项日本研究^[25]探讨 IR 与代谢综合征组分以外冠状动脉钙化患病率和进展的关系表明, 通过 HOMA-IR 测量的 IR 与冠状动脉钙化 (coronary artery calcification, CAC) 患病率和代谢综合征的 CAC 进展独立相关, IR 往往早于糖尿病发生之前就存在对 CVD 的影响。IR 在血管功能障碍的发展中起着重要作用, 血管功能障碍是已知的早期心血管风险标志物。其 IR 还可通过内膜细胞干扰胰岛素信号传导, 其机制是使受胰岛素刺激的葡萄糖代谢受损, 加速动脉粥样硬化。IR 和糖尿病致动脉粥样硬化作用开始于多种代谢异常的聚集, 包括高血糖, 胰岛素作用受损。据报道^[26], 脂肪组织 IR 是主动脉瓣钙化的危险因素, 并可预测心血管结局, 而在动脉粥样硬化性疾病遗传学研究发现血清镁与冠状动脉钙化成反比关系。Nichols 等^[27]对猪的高血压模型研究显示未出现糖尿病情况下, 总胆固醇、低密度脂蛋白、体重、背部脂肪以及 IR 增加, 并出现弥漫性远端冠状动脉粥样硬化。

2.3 IR 与冠心病

已有大量研究证实糖尿病与 CVD 之间的关系, IR、内皮功能障碍以及高血压和血脂异常等多种因素都与 CVD 有关^[28]。研究^[29]显示聚集分化蛋白 36 (CD36), CD36 通过稳定肌管中的 IRS-1 维持胰岛素刺激的 Akt 激活, IR 时, 心脏处于富含脂肪酸和葡萄糖的环境中, 由于 CD36 的上调, 过量的胰岛素促进心脏中游离脂肪酸 (free fat acid, FFA) 的摄取增加; 增加了细胞内脂肪酸水平的表达。FFA 诱导的体内肝 IR 由还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和氧化应激等因素介导, 通过增加细胞中 FFA 转运蛋白的合成, 增加脂肪酸氧化不同阶段的基因表达^[30]。IR 与动脉粥样硬化之间存在相关性, 是 CVD 的重要危险因素, 通过 HOMA-IR 指数评估的 IR 是 CVD 的良好预测指标。

2.4 IR 与心肌病

糖尿病性心肌病是指发生于糖尿病患者, 不能用高血压性心脏病、冠心病、心脏瓣膜病及其他心脏病变来解释的心肌疾病。IR 往往早于糖尿病出现, 研究发现心肌损伤在糖尿病初期就有体现^[1], IR 对心肌的影响主要机制为氧化应激、RAAS 激活、蛋白激酶 C 途径激活、心肌细胞钙处理能力下调等, 表现出心肌收缩及舒张功能下降、心肌纤维化、心肌细胞肥大, 内皮功能障碍, 长期心肌慢性缺血及急性心肌梗死会使窦房结、房室结等心脏传导系统供血减少, 进一步导致心律失常发生, 有研究^[31]发现白藜芦醇能够通过调节

糖尿病心肌病小鼠线粒体功能来减轻心功能障碍。吴洁等^[32]报道了在急性心肌梗死模型大鼠、老龄大鼠、自发性高血压大鼠体内心肌 IR 的证据,提出心肌 IR 是心脏结构及功能改变、进而促发心血管病的重要病理生理机制之一。

2.5 IR 与心力衰竭

IR 或 2 型糖尿病患者机体神经体液内环境变化,使心脏代谢和信号通路变化,导致心功能障碍。IR 与心力衰竭模型显示,心力衰竭时会发生心肌细胞内胰岛素信号通路的激活及传导变化,引发细胞外基质蛋白聚集、心肌纤维化、心肌肥大、细胞凋亡、心肌细胞钙处理能力下降、肌纤维功能异常,促进心肌重构,进而出现左心室重塑和线粒体功能障碍,这些途径在心力衰竭或与全身 IR 相关的疾病相关,加重心力衰竭^[33]。冠心病是造成慢性心力衰竭的主要病因^[34],主要是由于冠状动脉急性和慢性闭塞引起心肌供血减少、心肌细胞死亡等导致心肌纤维组织增生,进而使心脏射血功能受损、心脏逐渐增大,发生猝死或缺血性心脏病。

2.6 IR 与脂代谢异常

IR 可诱导葡萄糖代谢不平衡,载脂蛋白 B 降解受损,导致血脂异常以及脂质三联征(高甘油三酯、低高密度脂蛋白胆固醇和极低密度脂蛋白胆固醇)。异常胰岛素信号通路可诱导脂质三联征及内皮功能障碍,促进动脉粥样硬化斑块的形成,研究还发现^[35]肥胖儿童和青少年亚临床心功能障碍和心脏自主神经失调与 IR 相关。小而密低密度脂蛋白的形成和高密度脂蛋白水平的降低与 IR 密切相关,英国一项研究中发现血浆小而密低密度脂蛋白水平与冠心病风险相关^[36]。

3 小结

IR 及高胰岛素血症是 2 型糖尿病主要发病机制之一,研究发现 IR 同时通过各种生理生化机制促进高血压、冠心病、心肌病、心律失常和心力衰竭等 CVD 的发生和发展,加重且加速心血管疾病进程。由于 IR 往往早于糖尿病发生,对 IR 在心血管疾病发生发展中的研究具有重要意义,能为 2 型糖尿病伴心血管疾病防治靶点前移提供新思路。

参考文献

- [1] Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):122.
- [2] Samuel VT, Shulman GL. Integrating mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links[J]. *Cell*, 2012, 148(5): 852-871.
- [3] Samuel VT, Shulman GL. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(1): 12-22.
- [4] Nandipati KC, Subramanian S, Agrawal DK. Protein kinases: mechanisms and downstream targets in inflammation mediated obesity and insulin resistance[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 426(1-2): 27-45.
- [5] Tang K, Pasqua T, Biswas A, et al. Muscle injury, impaired muscle function and insulin resistance in Chromogranin A-knockout mice[J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(2): 137-153.
- [6] Shrestha S, Singh VK, Sarkar SK, et al. Effect of sub-toxic chlorpyrifos on red-ox sensitive kinases and insulin signaling in rat L6 myotubes[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2018, 17(2): 325-332.
- [7] Chaudhuri R, Krycer JR, Fazakerley DJ, et al. The transcriptional response to oxidative stress is part of, but not sufficient for, insulin resistance in adipocytes[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1774.
- [8] Lee Y, Fluckey JD, Chakraborty S, et al. Hyperglycemia and hyperinsulinemia-induced insulin resistance causes alterations in cellular bioenergetics and activation of inflammatory signaling in lymphatic muscle[J]. *FASEB J*, 2017, 31(7): 2744-2759.
- [9] de Matteis S, Scarpi E, Granato AM, et al. Role of SIRT-3, p-mTOR and HIF-1 α in hepatocellular carcinoma patients affected by metabolic dysfunctions and in chronic treatment with metformin[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6). pii: E1503.
- [10] Wang Z, Liu Y, Li Q, et al. Preoperative oral carbohydrate improved postoperative insulin resistance in rats through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 9-17.
- [11] Hubal MJ, Nadler EP, Ferrante SC, et al. Circulating adipocyte-derived exosomal microRNA associated with decreased insulin decreased insulin resistance after gastric bypass[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25(1): 102-110.
- [12] Jones A, Danielson KM, Benton MC, et al. MiRNA signatures of insulin resistance in obesity[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25(10): 1734-1744.
- [13] O'Neill S, Larsen MB, Gregersen S, et al. MiR-758-3p: a blood-based biomarker that's influence on the expression of CERP/ABCA1 may contribute to the progression of obesity to metabolic syndrome[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10): 9379-9390.
- [14] Chuang TY, Wu HL, Chen CC, et al. MicroRNA-223 expression is upregulated in insulin resistant human adipose tissue[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 943659.
- [15] Pisano F, Altomare C, Cervio E, et al. Combination of miRNA499 and miRNA133 exerts a synergic effect on cardiac differentiation[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(4): 1187-1199.
- [16] Sucharita S, Ashwini V, Prabhu JS, et al. The role of circulating microRNA in the regulation of beta cell function and insulin resistance among Indians with type 2 diabetes[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22(6): 770-773.
- [17] Bakar MH, Sarmidi MR, Kai CK, et al. Amelioration of mitochondrial dysfunction-induced insulin resistance in differentiated 3T3-L1 adipocytes via inhibition of NF- κ B pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 22227-22257.
- [18] Wang CH, Wei YH. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca²⁺ homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 70.
- [19] Lepretti M, Martucciello S, Burgos Aceves MA, et al. Omega-3 fatty acids and insulin resistance: focus on the regulation of mitochondria and endoplasmic reticulum stress[J]. *Nutrients*, 2018, 10(3). pii: 350.
- [20] Lantier L, Williams AS, Williams IM, et al. SIRT3 is crucial for maintaining skeletal muscle insulin action and protects against severe insulin resistance in high-fat-fed mice[J]. *Diabetes*, 2015, 64(9): 3081-3092.
- [21] Ben-Dov IZ, Bursztyn M. Associations of arterial stiffness indices with measures of insulin resistance and renal sodium reabsorption[J]. *Am J Hypertens*, 2019, 32(9): 810-812.
- [22] Caruso FR, Junior JC, Mendes RG, et al. Hemodynamic and metabolic response during dynamic and resistance exercise in different intensities: a cross-sectional study on implications of intensity on safety and symptoms in patients with coronary disease[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2016, 6(2): 36-45.
- [23] Karcz-Socha I, Zwirska-Korczala K, Zembala M, et al. Ghrelin PYY 3-36 serum changes in left ventricular hypertrophic, insulin-resistant, hypertensive obese patients[J]. *Obes Facts*, 2011, 4(5): 386-392.

- [24] Choo MS, Choi SR, Han JH, et al. Association of insulin resistance with near peak bone mass in the femur and lumbar spine of Korean adults aged 25-35: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0177311.
- [25] Yamazoe M, Hisamatsu T, Miura K, et al. Relationship of insulin resistance to prevalence and progression of coronary artery calcification beyond metabolic syndrome components [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(8): 1703-1708.
- [26] Posadas-Sánchez R, Posadas-Romero C, Cardoso-Saldaña G, et al. Serum magnesium is inversely associated with coronary artery calcification in the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study [J]. *Nutr J*, 2016, 15: 22.
- [27] Nichols TC, Merricks EP, Bellinger DA, et al. Oxidized LDL and fructosamine associated with severity of coronary artery atherosclerosis in insulin resistant pigs fed a high fat/high NaCl diet [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132302.
- [28] Mellbin LG, Wang A, Rydén L. Clinical implications of cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes [J]. *Herz*, 2019, 44(3): 192-202.
- [29] Sun S, Tan P, Huang X, et al. Ubiquitinated CD36 sustains insulin-stimulated Akt activation by stabilizing insulin receptor substrate 1 in myotubes [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(7): 2383-2394.
- [30] Pereira S, Park E, Mori Y, et al. FFA-induced hepatic insulin resistance in vivo is mediated by PKC δ , NADPH oxidase, and oxidative stress [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(1): E34-E46.
- [31] Ma S, Feng J, Zhang R, et al. SIRT1 activation by resveratrol alleviates cardiac dysfunction via mitochondrial regulation in diabetic cardiomyopathy mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4602715.
- [32] 吴洁, 秦兴华, 侯作旭, 等. miR-494-3p 通过下调胰岛素受体底物-1 促糖尿病大鼠心肌细胞胰岛素抵抗 [J]. *生理学报*, 2019, 71(2): 271-278.
- [33] Velez M, Kohli S, Sabbah HN. Models of insulin resistance and heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(1): 1-13.
- [34] Riehle C, Abel ED. Insulin signaling and heart failure [J]. *Circ Res*, 2016, 118(7): 1151-1169.
- [35] Cozzolino D, Grandone A, Cittadini A, et al. Subclinical myocardial dysfunction and cardiac autonomic dysregulation are closely associated in obese children and adolescents: the potential role of insulin resistance [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123916.
- [36] Jackson CA, Jones NR, Walker JJ, et al. Area-based socioeconomic status, type 2 diabetes and cardiovascular mortality in Scotland [J]. *Diabetologia*, 2012, 55: 2938-2945.

收稿日期: 2019-06-04

我刊增加论著栏目的启事

我刊 2019 年起新增论著栏目, 论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 5 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献); 论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果、结论), 摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜, 并有完整的英文摘要(含文题、作者、单位、摘要、关键词); 关键词以 3~8 个为宜; 论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题、其他科研基金资助的项目, 请在文稿首页脚注“【基金项目】×××科研资助项目(编号)”, 如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目, 将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿, 请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后, 点击“作者投稿”, 在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料: (1) 稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2) 推荐信(可发电子版): 来稿需经作者单位审核, 并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项, 并加盖公章。如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。(3) 若此项研究为基金项目者, 需附基金批文复印件(可发电子版)。

《心血管病学进展》编辑部