

高胰岛素血症与动脉粥样硬化研究现状与进展

涂晶, 洪涛, 文格波

(南华大学附属第一医院内分泌科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 糖尿病; 高胰岛素血症; 血管病变; 动脉粥样硬化

[摘要] 糖尿病血管病变是糖尿病的一个最常见的慢性并发症,可累及全身的大血管及微血管,其中大血管病变导致的心脑血管疾病是 2 型糖尿病患者首要的死亡原因,约占 2 型糖尿病死因的 50%。糖尿病合并大血管病变是目前糖尿病并发症研究的热点,但其具体机制至今尚未完全阐述清楚。本文综述了高胰岛素血症与动脉粥样硬化研究现状与进展,并探讨其引发动脉粥样硬化的可能机制。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Current Situation and Prospect in the Research of Hyperinsulinemia and Atherosclerosis

TU Jing, HONG Tao, and WEN Ge-Bo

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Diabetes; Hyperinsulinemia; Vascular Disease; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Vascular disease is one of the common complications of diabetes mellitus including macrovascular disease and microvascular disease. Macrovascular disease (commonly refers to atherosclerosis) which leads to cardiac-cerebral vascular disease is a major cause of death in patients with type 2 diabetes mellitus. Although diabetic macrovascular disease has become one of hot research in the diabetic complications field, the underlying mechanism is still far from being completely elucidated. This review describes current situation and prospect concerning hyperinsulinemia and atherosclerosis and discusses the possible pathogenesis.

糖尿病是一种常见病和多发病,其患病率正随着人民生活水平的提高、人口的老龄化、生活方式的改变而迅速增加,已成为继心血管病和肿瘤之后的第三大非传染性疾病,对社会和经济带来沉重负担。糖尿病可引起很多种并发症,包括急性代谢紊乱、感染性并发症以及慢性并发症;而其血管并发症,尤其是大血管并发症是导致 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者致残和死亡的主要原因。大血管病变的基本病理改变为动脉粥样硬化(atherosclerosis, As),它的发生增加了心肌梗死、卒中、间歇性跛行和缺血性坏疽等的危险性。糖尿病是最早被公认的动脉粥样硬化、冠心病的重要危险因素。据西方国家统计,约 80% 的糖尿病患者直接死于血管并发症^[1]。近来许多研究发现,严格控制患者的血糖,可有效减慢或减少患者慢性并发症的

发生发展,但对大血管病变的预后无明显改善。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)对 T2DM 患者长达 20 年的研究证明:严格控制血糖与血压只能减少和/或减慢微血管并发症,对大血管并发症及急性心肌梗死作用不明显。针对糖尿病人群的 ADVANCE、ACCORD 和 VADT 等研究结果也显示:严格控制患者的血糖并不能降低患者心血管疾病的发生率,甚至可能会增加患者死亡的风险^[2-3]。国内也有研究发现,糖尿病合并 As 患者体内血脂明显升高、炎症反应物质增多及存在胰岛素抵抗状^[4]。这些提示我们,糖尿病的防治重点可能应从单纯降低血糖转移到如何预防和治疗血管病变的终末事件上。目前糖尿病患者的糖脂代谢异常对 As 形成的促进作用已经得到重视,但尚不能完全解释心血管并发症的发生发展。随着胰岛素的普遍使用,患

[收稿日期] 2012-09-14

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(30900707)

[作者简介] 涂晶,硕士研究生,研究方向为糖尿病血管并发症的防治,E-mail 为 tujing1212@126.com。洪涛,博士,主治医师,研究方向为高胰岛素血症的系统性危害,E-mail 为 hongtao_51@163.com。通讯作者文格波,教授,博士研究生导师,研究方向为代谢性疾病的发病机制及防治,E-mail 为 gb_wen@yahoo.com.cn。

者急性并发症发生的死亡率明显下降,而慢性并发症特别是大血管病变却与日俱增,这提示我们 As 的发生发展可能与体内胰岛素不适当的增加有一定的关系。本文将高胰岛素血症作为 As 的一个独立的危险因素,对目前该领域的研究现状和进展进行综述。

1 高胰岛素血症与动脉粥样硬化的关系

高胰岛素血症(hyperinsulinemia, HIS)主要是指与血糖水平不相适应的胰岛素水平升高,胰岛素浓度超过正常生理水平,常与胰岛素抵抗共存,但两者并非完全一致。随着 2 型糖尿病患者的急剧增加及降糖药物的广泛使用,这种高胰岛素血症已成为一个十分普遍的现象。目前控制糖尿病患者血糖的药物主要是通过促进内源性胰岛素的分泌和/或外源性胰岛素的注入,其最终结果是在有效降低血糖的同时,可能引起医源性的高胰岛素血症。许多临床研究发现,2 型糖尿病伴肥胖患者及接受外源性胰岛素治疗的 1 型糖尿病患者均存在高胰岛素血症,尤以 2 型糖尿病伴肥胖、胰岛素用量偏大者更常见。一项对肥胖和超重儿童进行研究,发现高胰岛素血症者占总人数的 44.7%^[5]。2011 年第 71 届美国糖尿病学会(American diabetes association, ADA)年会 Banting 奖获得者 Corkey 教授认为:高胰岛素血症可能是引起胰岛素抵抗和糖尿病的原因,而非结果。即最先出现的是胰岛 β 细胞过度分泌胰岛素,造成体内高胰岛素血症,进而引起胰岛素抵抗,最后高胰岛素血症、胰岛素抵抗等共同引起肥胖和糖尿病。由于高胰岛素血症的普遍性和危害性被人重视,许多研究者和临床工作者将其也作为一个重要的影响因素展开了深入研究。本文的高胰岛素血症主要指:通过使用药物使体内胰岛素过度分泌或外源注射胰岛素/胰岛素类似物,导致胰岛素水平升高或相对升高。

As 是引起动脉硬化的最常见一类复杂的血管炎症疾病,其危害巨大。它涉及的范围广,包括对心脑肾等重要脏器的损害;损伤程度严重,可造成组织或器官缺血坏死;并且 As 的病因繁多,难以全面控制。HIS 和 As 常同时存在于 2 型糖尿病、肥胖、高血压、高脂血症及冠心病等患者中。流行病学及临床资料显示, HIS 与 As 的发生率存在正相关,其机制与 HIS 直接致体内炎症反应、脂质代谢紊乱、平滑肌细胞增殖、纤溶活性降低及参与高血压形成和发展等有关。国内也有研究发现,高浓度

胰岛素通过促进树突状细胞免疫功能成熟等方面,参与 As 免疫炎症反应的发生和发展^[6]。Rensing 等^[7]发现高胰岛素水平在 As 发生的风险中起重要作用。最新有研究发现,1 型糖尿病最佳治疗方式是给予胰岛素治疗,但其可能会造成高胰岛素血症的出现,后者通过促进巨噬细胞的炎症反应,可能增加了 As 发生的风险^[8]。因此,作者认为在没有胰岛素抵抗的情况下, HIS 也具有促 As 形成的作用。另外在临床观察和研究中发现,糖尿病患者颈动脉厚度明显增厚,颈动脉内膜下泡沫细胞的数量增多,有早期的粥样斑块的形成,且与胰岛素抵抗密切相关^[9-10]。研究发现果糖喂养的大鼠在胰岛素抵抗的环境下,可导致动脉中膜钙化^[11]。因此不管是体内还是体外研究,均提示胰岛素可能与 As 密切相关。

2 高胰岛素血症促进动脉粥样硬化的可能机制

2.1 高胰岛素血症对血管内皮细胞的影响

血管内皮细胞功能异常和内皮细胞受损是许多心血管疾病的病理基础,也是糖尿病患者 As 发生的始动环节。经典的胰岛素作用的靶细胞是肝脏、肌肉、脂肪细胞等与葡萄糖代谢密切相关的组织细胞。研究发现,胰岛素的作用不仅局限于此,当胰岛素水平升高时可导致血管内皮功能损害^[12],加剧血管内皮细胞的炎症反应及氧化应激反应。研究发现,胰岛素可使内皮细胞血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)表达增加,并可增加单核细胞与内皮细胞的交互作用,导致血管内皮炎症和 As 的发生^[13]。血浆内皮素(endothelin-1, ET-1)是一种由内皮细胞分泌合成,具有强烈的收缩血管作用的激素,是反映内皮功能受损的敏感指标,在 As 进展中起非常重要的作用。Khamaisi 等^[14]的研究发现,胰岛素能增加内皮素转化酶 1 的表达而使 ET-1 生成增加。Markelic 等^[15]研究观察到,通过外源注射胰岛素造成的高胰岛素血症模型,其能诱导内皮细胞凋亡。内皮细胞凋亡可以造成血管结构的损伤而加重 As 病变。胰岛素还可以通过影响 eNOS 基因表达的多态性而影响内皮功能^[16]。另外 Dei 等^[17]对健康人群血管内皮细胞的研究发现,年轻男性血管内皮细胞数量减少与高胰岛素血症相关。以上研究表明胰岛素与内皮细胞关系密切,在高胰岛素血症的情况下通过直接损伤内皮细胞及影响其功能,从而促进 As 的发生

发展。

2.2 高胰岛素血症对血管平滑肌的影响

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)是构成血管壁的主要细胞成分之一。在 As 的形成和发展过程中,其增殖与分化以及细胞外基质合成的增加起着重要的作用,增生的血管平滑肌细胞是粥样斑块中的主要成分之一。胰岛素作为一种极强的促细胞生长因子,可刺激血管平滑肌细胞分裂、增殖,与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关^[18]。在动脉粥样硬化性病变中,大量动脉中膜的血管平滑肌细胞向内膜下迁移,这与临床上胰岛素抵抗及高胰岛素血症患者中,多伴有 As 相符。研究发现经胰岛素培养的血管平滑肌细胞,其 DNA 和蛋白质合成量都明显增加。进一步研究发现在血管平滑肌细胞中,胰岛素是通过胰岛素生长因子 1 结合蛋白 4 和 5 的不同表达和生物学活性作用而发挥促增殖作用^[19]。另外,有研究发现高胰岛素血症产生的生长因子效应促进血管平滑肌细胞合成胶原和迁移,可能是老年血管病的病因^[20-21]。张晔等^[22]分别采用不同浓度的胰岛素刺激血管平滑肌细胞,在高浓度胰岛素刺激血管平滑肌细胞后,微小 RNA208 表达上调,进而抑制 p21 表达,最终介导血管平滑肌细胞增殖,并参与 As。以上实验证实,胰岛素能刺激平滑肌细胞的增生并且与胰岛素剂量有关。此结论与我们目前的实验结论一致,通过对高脂饮食喂养的 SD 大鼠注射胰岛素后 4 月余,经彩超检测大鼠腹主动脉观察到:注射胰岛素组与未注射组及破坏胰腺组织组相比,腹主动脉内中膜厚度明显增厚。说明 HIS 可能促进动脉损伤。

2.3 高胰岛素血症对炎症的影响

As 被证实是一种慢性炎症性疾病状态,其发生发展是由于动脉管壁局部炎症平衡失调导致的,表现为各种炎症因子的过度表达及炎症细胞的活化。HIS 可以损伤血管内皮细胞,促使血管内皮细胞分泌大量的炎性因子,导致 As 形成。Setola 等^[23]发现糖耐量正常女性人群的一级亲属中,空腹高胰岛素血症独立于代谢综合征的其他因素,与白细胞介素 6、瘦素水平的升高和脂联素的水平降低相关。Madonna 等^[24]将脐静脉内皮细胞置于不同浓度的胰岛素中培养 0~24 h,发现浓度为 10^{-9} ~ 10^{-7} mmol/L 的胰岛素中培养 16 h 能诱导 VCAM-1 表达达到高峰,且胰岛素能增强肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的有害作用,最终导致 As 的发生。Mackesy 等^[25]研究也得出相似的结果,在高胰岛素血症及胰岛素抵抗状态可增加炎症因子 TNF- α 的

炎症反应,增加 VCAM-1 的表达,核因子 κ B(nuclear factor Kappa-B, NF- κ B)的转位,通过各种炎症机制,最终导致 As 的发生。最新研究证实,HIS 能促进炎症的发生,促进巨噬细胞型泡沫细胞的形成,同时 HIS 还能使 CD36 和 ABCA-1 的表达上调^[26-27],从而上调氧化的低密度脂蛋白的形成,这使 2 型糖尿病患者更易出现 As。目前越来越多的研究表明,HIS 能刺激多种炎症因子的表达和活化,大量炎症因子激活后,进一步促进 As 的进程。

2.4 高胰岛素血症对血脂的影响

As 与血脂异常有着密切的联系,临床上观察到:2 型糖尿病患者常存在脂代谢紊乱,以甘油三酯增高、低密度脂蛋白胆固醇及极低密度脂蛋白胆固醇水平升高,高密低脂蛋白胆固醇及载脂蛋白 A1 水平降低为特征。在一项关于 1 型糖尿病高脂血症形成原因的研究中发现^[28],将离体大鼠的肌细胞进行培养,当含有胰岛素的血清被移除 24 h 后,可以诱导极低密度脂蛋白受体(very low density lipoprotein receptor, VLDLR)蛋白的减少,而加入胰岛素(10^{-6} mol/L)后可使降低的 VLDLR 蛋白有所增加。这说明在肌细胞中 VLDLR 的表达是呈胰岛素依赖性的,而 VLDLR 在脂肪组织形成中发挥着一定的生理作用。研究发现,胰岛素能促进脂肪组织脂肪的合成^[29-30]。最新观点认为,胰岛素在脂代谢中起着重要且复杂的作用,当胰岛素信号通路受损时,能导致 VLDL 分泌过多,VLDL 与血脂水平密切相关,肝脏分泌过多的 VLDL 导致血脂异常,出现高甘油三酯血症,低高密度脂蛋白,高致密性低密度脂蛋白^[31]。HIS 还能通过诱导胞膜上的 FAT/CD36,使肝脏脂肪累积增多^[32]。血脂的异常,最终导致 As 的发生发展。

2.5 高胰岛素血症对高血压的影响

高血压与 As 的发生发展也密切相关,它可通过引发和加重炎症,破坏内皮细胞,加重血脂紊乱等多个方面对 As 产生影响。Tesauro 等^[33]研究表明,胰岛素抵抗伴高胰岛素血症与高血压及血管内皮功能异常密切相关。HIS 可通过直接或间接作用,提高肾对水钠的重吸收,导致水钠潴留^[34-35],从而出现血压升高或加剧。同时,胰岛素对肾素-血管紧张素-醛固酮系统及交感神经系统也有影响,也可增加钠的重吸收,导致高血压的发生。一个韩国人口样本中的 5 年随访研究显示:在相对消瘦和健康人群中高血清胰岛素水平和高 HOMA-1 是发生高血压的危险因素^[36]。由此可见不管是从临床观察还是从具体机制来看,高血压与高胰岛素血症有一定

的相关性,并由此而造成 As 的形成或加重。

2.6 高胰岛素血症对基因转录和表达的影响

胰岛素是一种极强的促细胞生长因子,在细胞的增殖、转化及 As 的形成中均起重要的作用。研究发现,胰岛素可通过刺激胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)受体及其下游 PI3K-Akt 和 p38-MAPK 通路的激活,使血管平滑肌细胞增殖、胶原的合成增加、VCAM-1 表达增加,从而促进 As 的形成^[37-39]。纤溶酶原激活物抑制因子 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)是血浆纤溶系统的主要抑制物,其导致血管局部纤溶蛋白分解的活性减低,纤溶蛋白易于沉积,致使血栓不断形成,从而导致 As 的病变更重,是重要的心血管病的危险因素,研究发现^[40],胰岛素可通过 FOXO3a 转录因子诱导合成及分泌 PAI-1,促进 As 病变的发生发展。

3 小结

As 及其导致的大血管病变是 2 型糖尿病的重要并发症,其早期诊断和预防具有重要的意义。在严格控制血糖、血压、体重、血脂的情况下,糖尿病患者的 As 的发生率有所降低,但尚未得到满意的结果。随着胰岛素及促胰岛素分泌药物的广泛使用,His 已成为十分常见的现象,许多动物实验及细胞和分子水平已证实胰岛素水平过高,能导致多种病理性改变,加重血管病变的发生,也有观察发现不适当的使用药物降糖导致体内胰岛素水平升高时,大血管病变增加,因此如何更好的定义 His 及 His 是否是糖尿病患者 As 的独立危险因素,是值得深入研究的。His 可在糖尿病早中晚各期,通过对血管内皮的损害及炎症物质的分泌、血管平滑肌的迁移和增生、血脂紊乱、高血压的形成等多个方面来促进和加重 As 的发生发展。我们需要新的态度来看待高胰岛素血症,进一步明确高胰岛素血症的现象及其是否对糖尿病患者产生危害并阐明其具体机制。同时,临床医生在关注胰岛素治疗效果的同时,应对其可能造成的心血管损害的副作用引起足够的重视,熟悉胰岛素的种类及其药效动力学和药代动力学知识,合理掌握适应症,在使用胰岛素降血糖时,注意避免不适当的胰岛素水平升高的发生,这对平稳控制血糖,减缓心血管系统疾病并发症的发生和发展可能具有积极意义。

[参考文献]

[1] Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic compli-

cations[J]. *Adv Cardio*, 2008, 45(1): 1-16.

- [2] Rensing KL, Reuwer AQ, Arsenault BJ, et al. Reducing cardiovascular disease risk in patients with type 2 diabetes and concomitant macro vascular disease; can insulin be too much of a good thing? [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(12): 1 073-087.
- [3] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2): 129-139.
- [4] 陈燕铭,熊肇军,尹琼丽,等. 2 型糖尿病患者血清炎症因子和脂联素水与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(10): 842-846.
- [5] Al-Agha A, Ocheltree A, Shata N. Prevalence of hyperinsulinism, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome among Saudi overweight and obese pediatric patients[J]. *Minerva Pediatr*, 2012, 64(6): 623-631.
- [6] 叶双樱,陈礼平,武蓉珍,等. 高浓度胰岛素对急性冠状动脉综合征患者外周单核细胞源树突状细胞分化成熟及免疫功能的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(1): 61-65.
- [7] Rensing KL, von der Thusen JH, Weijers EM, et al. Endothelial insulin receptor expression in human atherosclerotic plaques: linking micro- and macrovascular disease in diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(1): 208-215.
- [8] Wang MY, Yu X, Lee Y, et al. Iatrogenic hyperinsulinemia in type 1 diabetes: Its effect on atherogenic risk markers [J]. *Diabetes Complications*, 2012. [Epub ahead of print].
- [9] Bonora E, Tessari R, Micciolo R, et al. Intimal-medial thickness of the carotid artery in nondiabetic and NIDDM patients. Relationship with insulin resistance[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(4): 627-631.
- [10] Cardellini M, Marini MA, Frontoni S, et al. Carotid artery intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic normotensive offspring of type 2 diabetic patients [J]. *Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(1): 347-352.
- [11] Zhou YB, Zhang J, Cai Y, Insulin resistance induces medial artery calcification in fructose-fed rats [J]. *Exp Biol Med*, 2012, 237(1): 50-57.
- [12] Del Turco S, Gaggini M, Daniele G, et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction: a mutual relationship in cardiometabolic risk[J]. *Curr Pharm Des*, 2012. [Epub ahead of print].
- [13] Madonna R, De Caterina R. Prolonged exposure to high insulin impairs the endothelial PI3-kinase/Akt/nitric oxide signalling [J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(2): 345-350.
- [14] Khamaisi M, Skarzinski G, Mekler J, et al. Hyperinsulinemia increases placenta endothelin-converting enzyme-1 expression in trophoblasts [J]. *Hypertens*, 2012, 25(1): 109-114.
- [15] Markelic M, Velickovic K, Golic I, et al. Endothelial cell apoptosis in brown adipose tissue of rats induced by hyperinsulinaemia: the possible role of TNF- α [J]. *Histochem*, 2011, 55(4): e34.
- [16] Galluccio E, Piatti P, Citterio L, et al. Hyperinsulinemia and impaired leptin adiponectin ratio associate with endothelial nitric oxide synthase polymorphism in subjects with in-stent restenosis [J]. *Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(5): 978-986.
- [17] Dei Cas A, Spigoni V, Ardigo D, et al. Reduce circulating endothelial progenitor cell number in healthy young adult hyperinsuline-

- mic men [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 21 (7): 512-517.
- [18] Maria AP, Francesco A, Monica M. Vascular action of insulin with implications for endothelial dysfunction [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2009, 29(7): 568-577.
- [19] Bouallegue A, Vardatsikos G, Srivastava AK. Involvement of insulin like growth factor 1 receptor transactivation in endothelin-1-induced signaling in vascular smooth muscle cells[J]. *Physiol Pharmacol*, 2010, 88(5): 501-509.
- [20] Zitzmann M. Testosterone deficiency. insulin resistance and the metabolic syndrome [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5 (12): 673-681.
- [21] Lee KK, Fortmann SP, Fair JM, et al. Insulin resistance independently predicts the progression of coronary artery calcification [J]. *Heart*, 2009, 157(5): 939-945.
- [22] Zhang Y, Wang Y, Wang X, et al. Insulin promotes vascular smooth muscle cell proliferation via micro-RNA-208-mediated down regulation of p21[J]. *Hypertension*, 2011, 29(8): 1 560-568.
- [23] Setola E, Monti LD, Lucotti P, et al. Fasting hyperinsulinemia associates with increased sub-clinical inflammation in first degree relatives normal glucose tolerant women independently of the metabolic syndrome [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25 (7): 639-646.
- [24] Madonna R, Massaro M, De Caterina R. Insulin potentiates cytokine-induced VCAM-1 expression in human endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1782(9): 511-516.
- [25] Mackesy DZ, Goalstone ML. Insulin augments tumor necrosis factor-alpha stimulated expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells[J]. *Inflamm(lond)*, 2011, 8: 34.
- [26] Park YM, R Kashyap S, A Major J, et al. Insulin promotes macrophage foam cell formation; potential implications in diabetes-related atherosclerosis[J]. *Lab Invest*, 2012, 92(8): 1 171-180.
- [27] Madonna R, Salerni S, Schiavone D, et al. Omega-3 fatty acids attenuate constitutive and insulin-induced CD36 expression through a suppression of PPAR α/γ activity in microvascular endothelial cells[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(3): 500-510.
- [28] Ramakrishnan G, Arjuman A, Suneja S, et al. The association between insulin and low-density lipoprotein receptors[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9(3): 196-204.
- [29] Beller M, Thiel K, Thul P, et al. Lipid droplets: a dynamic organelle moves into focus[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(11): 2 176-182.
- [30] Walther T, Farese RV Jr. The life of lipid droplets[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(6): 459-466.
- [31] Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2 104-112.
- [32] Buqué X, Cano A, Miquilena-Colina ME, et al. High insulin levels are required for FAT/CD36 plasma membrane translocation and enhanced fatty acid uptake in obese Zucker rat hepatocytes[J]. *Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(4): 504-514.
- [33] Tesauro, Manfredi, Iantorno, et al. Vascular effects of insulin and their relation to endothelial dysfunction, insulin resistance and hypertension [J]. *Current Hypertension Reviews*, 2009, 5 (4): 251-261.
- [34] Gupta S, Yan Y, Malhotra D, et al. Ouabain and insulin induce sodium pump endocytosis in renal epithelium[J]. *Hypertension*, 2012, 59(3): 665-672.
- [35] Komers R, Rogers S, Oyama TT, et al. Enhanced phosphorylation of Na + Cl- co-transporter in experimental metabolic syndrome: role of insulin[J]. *Clin Sci*, 2012, 123(11): 635-647.
- [36] Sung KC, Lim S, Rosenson RS. Hyperinsulinemia and homeostasis model assessment of insulin resistance as predictors of hypertension; a 5-year follow-up study of Korean sample[J]. *Hypertens*, 2011, 24(9): 1 041-045.
- [37] Radhakrishnan Y, Maile LA, Ling Y, et al. Insulin-like growth factor-I stimulates Shc-dependent phosphatidylinositol 3-kinase activation via Grb2-associated p85 in vascular smooth muscle cells [J]. *Biol Chem*, 2008, 283(24): 16 320-331.
- [38] Liu G, Hitomi H, Hosomi N, et al. Mechanical stretch augments insulin-induced vascular smooth muscle cell proliferation by insulin-like growth factor-1 receptor. [J]. *Cell Res*, 2011, 317(17): 2 420-428.
- [39] Van Assche FA, Devlieger R, Harder T, et al. Mitogenic effect of insulin and developmental programming [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(6): 1 243.
- [40] Jag UR, Zavadil J, Stanley FM. Insulin acts through FOXO3a to activate transcription of plasminogen activator inhibitor type1 [J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(10): 1 587-602.

(此文编辑 李小玲)