

# 高血压患者胰岛素敏感性和免疫功能紊乱

梁 凌 庞振瑶 综述 沈卫峰 审校  
(广西壮族自治区桂林市第二人民医院心内科, 541001)

主题词 高血压; 胰岛素敏感性; 免疫球蛋白

摘 要 高血压患者存在胰岛素抵抗或者胰岛素敏感性降低, 免疫球蛋白升高, 两者对高血压的发生发展是一个重要因素, 从免疫角度看, 免疫球蛋白水平越高, 靶器官损害可能越重。多数学者认为胰岛素抵抗为基础缺陷, 高胰岛素血症是继发性的, 是否有免疫功能参与尚未阐明。本文探讨高血压病患者胰岛素敏感性与免疫球蛋白的关系, 探索药物在降压同时对胰岛素敏感性免疫球蛋白的影响。

高血压病常伴有高胰岛素血症, 后者是心血管病的一个独立危险因素, 是直接促进血管壁的生长和动脉粥样硬化的形成, 引起原发性高血压和高甘油三酯血症的因素之一<sup>[1-3]</sup>; 高血压患者常存在体液免疫和细胞免疫指标异常<sup>[4-6]</sup>。多数学者认为胰岛素抵抗为基础缺陷, 高胰岛素血症是继发性的, 是否有免疫功能参与尚未阐明。本文就胰岛素抵抗和免疫功能紊乱与高血压的关系作一综述。

## 1 高血压与胰岛素敏感性

### 1.1 高血压病胰岛素敏感性的特征

许多临床资料表明, 高血压患者的血浆胰岛素水平高于相应的正常血压者, 由于胰岛素浓度增高表明其敏感性降低, 因此一些学者认为高血压与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 有关<sup>[1-3,7,8]</sup>。Agata 等<sup>[1]</sup>发现 33.3% 的高血压患者存在 IR。有 IR 的高血压病患者中血糖、胰岛素和甘油三酯较血压正常组及无 IR 的高血压组增高; 而血糖、胰岛素和甘油三酯在正常血压组和无 IR 的高血压组中无统计学上的差异。因此高血压病人的糖和脂代谢紊乱可能与 IR 和代偿性高胰岛素血症有关。Hirata 等<sup>[7]</sup>用葡萄糖钳技术测试比较 42 例高血压患者和 41 例正常血压者结果表明: 正常人也存在 IR, 用胰岛素敏感性 (insulin sensitivity, IS) 表示, IS 在正常人中随着年龄增长而降低; IS 在高血压早期已降低, 而随着原发性高血压患者的衰老, IS 进一步降低。Kamide 等<sup>[3]</sup>认为高胰岛素血症或 IR 在高血压的诊断中有一定意义, 在血糖正常的高胰岛素血症中用葡萄糖钳技术测试的值表明, IS 降低加快心血管并发症, 如高血压患者左心室肥厚和颈动脉血管壁加厚。Grandi 等<sup>[8]</sup>对 175 例有或无高血压家族史的正常血压和未治疗过的高血压病人测定胰岛素和 C 肽及葡萄糖负荷试验发现胰岛素和 C 肽在正常血压组和高血压组中明显升高; 将研究对象重组, 以血压和家族史为基础, 胰岛素和 C 肽在正常血压组和高血压组中无区别, 有家族史组较没有家族史组明显高; 无家族史的高血压组中, 胰岛素与夜间血压降低呈负相关。王罗得等<sup>[2]</sup>对 12 例未经治疗的男性高血压

患者及 148 例正常血压者进行空腹血胰岛素、血糖和甘油三酯等测定, 并做相关分析和多因子逐步回归分析表明: 平均动脉压和血糖呈显著相关, 高血压组的空腹血胰岛素和血糖都显著高于正常血压组, 提出高血压患者存在着 IR 状态。吴京兰等<sup>[9]</sup>对 26 例高血压患者的胰岛素抵抗和细胞内钙代谢进行研究, 并与 24 例正常血压对比, 结果显示, 高血压病存在细胞内游离钙水平升高和基础钙泵活性下降, 而钙泵活性下降是引起细胞内游离钙升高的主要原因。

### 1.2 高血压胰岛素敏感性下降的机制

高血压胰岛素敏感性下降的机制较为复杂。高血压患者交感神经紧张性的增高常维持一个持久状态, 高交感紧张性除了可导致血压的增高, 同时又可拮抗胰岛素的作用, 导致 IR 的形成; 高血压病患者钙泵活性下降, 红细胞钙内流呈增加趋势, 红细胞内持续高钙则可使细胞对胰岛素的敏感性下降, 更使胰岛素水平增高<sup>[10]</sup>; Draznin 等<sup>[11]</sup>经体外研究表明, 胰岛素可以通过电压依赖的钙慢通道开放, 以剂量依赖方式, 促使细胞钙内流增加。另一方面, 细胞内持续高钙则可使细胞对胰岛素的敏感性下降, 同时, 胰岛素的磷酸化作用以及胰岛素受体的酪氨酸活性下降。而吴京兰等<sup>[9]</sup>证明高血压肥胖患者 IR 最明显, 细胞内  $Ca^{2+}$  浓度最高, 非肥胖高血压组基础钙泵活性下降趋势, 且与血小板  $Ca^{2+}$  浓度、钙调素激活钙泵和血压呈负相关。

## 2 高血压与免疫功能

### 2.1 高血压病患者的免疫损伤

目前, 对高血压时 IR 与免疫系统异常关系尚未清楚。临床研究表明, 无论是良性还是恶性高血压, 均有血清免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 升高, 尤以 IgG 类免疫球蛋白升高明显<sup>[4,5,12,13]</sup>, 同时还伴有细胞免疫成分的活化。Hilme 等<sup>[4]</sup>研究表明, 恶性高血压病人较普通高血压病人及血压正常人相比较, IgG 和 IgA 分泌明显增加, 总的血清免疫球蛋白浓度是没有差别的, 但亚纲 IgG3 在恶性高血压组中升高, 且收缩压与 IgG 和 IgA 的分泌有联系。随着时间的发展, 恶性高血压组 IgG、IgA 和 IgM 的分泌有所提高。Bozzolic 等<sup>[5]</sup>在经动脉造影显示无动脉粥样硬化的 65 例高血压病人中, 发现甘

油三酯比正常人高;高血压患者补体 C3 较血压正常组增高,且补体 C3 与甘油三酯有很大联系,提示体液免疫对原发性高血压渐进型可能有影响。Khraibi<sup>[12]</sup> 经数十年证明在人和大鼠中高血压和免疫功能紊乱有关,严重高血压患者中血 IgG 水平较血压正常人显著升高,确定血 IgG 水平与未经治疗的高血压患者的血压水平相关。周本财等<sup>[13]</sup> 观察 114 例原发性高血压患者血清免疫球蛋白补体 C3 循环免疫复合物(CIC)的水平,证明免疫球蛋白 IgG、C3 和 CIC 平均水平较正常人测值增高。说明免疫损伤在高血压病的发生和发展中可能是一个重要因素。Ig 有多种抗体活性,包括抗胰岛素活性。IgG 在血清免疫球蛋白中的含量最高。因此 IgG 水平可能反映血管损伤及靶器官受累程度。因为高血压病患者存在体液免疫反应增强,而细胞免疫无明显变化。研究高血压患者合成和分泌免疫球蛋白的 B 原始淋巴细胞的能力,增加  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  交换表型的高血压病患者的 6 个细胞系和来自正常血压人的 6 个细胞系比较,发现高血压病人的原始淋巴细胞增殖更快,分泌更多的免疫球蛋白,而且降低激活血小板的因素<sup>[14]</sup>。原发性高血压患者抗血管平滑肌抗体 抗核抗体 抗线粒体抗体和心反应性抗体较正常人增高,这些抗体系数与平均动脉血压分期性别临床状况和遗传素质无关,表明免疫也许是原发性高血压发病机能之一<sup>[14]</sup>。

## 2.2 高血压免疫球蛋白升高的机制

高血压病患者因动脉压升高,可引起血管壁损伤,释放血管壁抗原成分,血管壁受到损伤后也使表面抗原结构发生了一些改变,这些抗原性发生了修饰的细胞或损伤的组织,可刺激免疫系统,引起自身反应淋巴细胞克隆的活化 增殖,进而产生针对自身组织的自身免疫应答。如果这种现象持续存在,造成对相应免疫细胞的恶性刺激,致使自身反应性淋巴细胞克隆持续活化,产生大量的自身抗体和(或)自身反应性效应细胞,引起血管壁炎症反应。

## 3 高血压胰岛素敏感性及免疫球蛋白之间的关系

原发性高血压的病因现已证明与多种因素有关,其中包括高胰岛素血症和免疫损伤。胰岛素敏感性降低的高胰岛素血症引发和/或加重高血压其机制可能是: ①高胰岛素血症能直接刺激小动脉平滑肌增生,且具有胰岛素样生长因子的作用,使管壁增厚 管腔变窄。②胰岛素促进脂肪合成,使血中极低密度脂蛋白及甘油三酯增多,且被动脉平滑肌细胞摄取,形成粥样硬化斑块。③胰岛素促进肾小管对钠的重吸收,并作用于近曲小管增加水的重吸收,造成钠水潴留。胰岛素水平增高刺激儿茶酚胺分泌,使血管张力增加。通过影响  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换,使细胞外  $\text{Na}^+$  及细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高<sup>[10]</sup>。

免疫系统本身的异常或由于非心血管方面的因素,引起免疫细胞多克隆异常活化,产生大量的自身抗体,这些自身抗体在血液循环中与相应抗原性物质结合,形成抗原抗体复合物沉积于血管壁,这些沉积于局部的免疫复合物通过激活补体系统,引起中性细胞浸润,形成以血管炎为特征的免疫性炎症反应。最后导致血管壁增厚 弹性减弱 管腔狭窄,引

起外周血管阻力升高<sup>[15]</sup>。

免疫系统是一个极为复杂的系统,受神经系统和内分泌系统的调控,神经递质和神经肽通过与免疫细胞上特异受体的结合而影响免疫系统,激素也可通过与免疫细胞上相应激素受体的特异性结合而影响免疫功能。淋巴细胞和单核/巨噬细胞上都有胰岛素受体。胰岛素在体内外作用都能促进 T 和 B 细胞的功能。反过来,免疫系统的细胞在受到不同的“非感知性刺激”作用时可以产生不同的“免疫递质”。这些不同的“免疫递质”除能对免疫系统起不同的影响,使免疫系统受到不同的调节效应外,还能对神经系统和内分泌系统起不同的作用,使机体的许多功能受到相应的调节,从而保证在不同的情况下都能较好地维持机体的稳态。

## 4 药物干预前景

对于高血压患者的胰岛素抵抗,因并存糖脂质代谢紊乱,其理想的抗高血压药物应以不干扰糖和脂质代谢,不影响尿酸代谢及电解质平衡,无诱发或加重体位性低血压及肾脏低灌注等副作用作为标准。氯沙坦为血管紧张素受体拮抗剂,能降低血粘度,引起血管舒张,并提高高血压病的胰岛素敏感性<sup>[16]</sup>。Sanchez 等发现,8 个星期的补钙治疗对舒张压和收缩压的平均值没有影响,但降低血小板内游离钙离子浓度和空腹血浆胰岛素,胰岛素敏感性指数升高<sup>[17]</sup>。钙离子通道阻滞剂在治疗非胰岛素依赖型糖尿病的高血压病人时,会降低高胰岛素血症和增加血小板对血管紧张素  $\text{I}$  刺激钙反应中的胰岛素的遗传作用的敏感性<sup>[18]</sup>。李玉明等<sup>[19]</sup> 用血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利与钙离子阻滞剂硝苯地平治疗非肥胖的高血压病患者发现卡托普利及硝苯地平均能改善 IR 现象,但硝苯地平组空腹胰岛素水平与治疗前无显著差异。张磊等<sup>[20]</sup> 用拉西地平(钙离子通道阻滞剂)治疗高血压病患者在降压的同时显示拉西地平尚有降低胰岛素和改善 IR 的作用。

卡托普利治疗高血压病患者,免疫球蛋白参数的降低比雷米普利明显。该药除降低血压之外,尚可减少血管壁的损伤及减轻血管壁的炎症反应,可能还与卡托普利上的巯基有关<sup>[21]</sup>。

## 5 尚待研究的问题

高血压病患者胰岛素敏感性降低 免疫功能紊乱,血浆空腹胰岛素和 IgG 升高;而 IS 及补体 C3 降低。三者之间是否存在一定的联系,同时有 IR 与免疫功能损害在高血压的发病及发展中靶器官损害是否加重? 减少高血压病患者的并发症,除与降压水平有关外还与是否能提高胰岛素敏感性指数,改善 IR 及免疫功能有密切联系。

## 参考文献

- 1 Agata J, Miyazaki Y, Takada M, et al. Association of insulin and hyperinsulinemia with disturbed lipid metabolism in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*, 1998, **21**: 57- 62
- 2 王罗得,董寿祺,王丽,等. 高血压患者的高胰岛素血症. 中华心血管病杂志, 1993, **21**: 29- 30

- 3 Kamide K, Nagano N, Yo Y, et al. Insulin resistance and cardiovascular complication in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 1996, **9**: 1 165- 171
  - 4 Hilme E, Herlitz H, Soderstrom T, et al. Increased secretion of immunoglobulins in malignant hypertension. *J Hypertens*, 1989, **7**: 91- 95
  - 5 Bozzolic, Muscari A, Puddu GM, et al. Association of serum C3 and essential hypertension. *G Ital Cardiol*, 1992, **22**: 1 361- 366
  - 6 Roszkopf D, Hartung K, Hense J, et al. Enhanced immunoglobulin formation of immortalized B cells from hypertensive patients. *Hypertension*. 1995. **26**: 432- 435
  - 7 Hirata A, Shimamoto K, Miyazaki Y, et al. Influence of aging insulin sensitivity in essential hypertensives and normotensives. *Hypertens Res*, 1995, **18**: 307- 311
  - 8 Grandi AM, Gaudio G, Fachinetti A, et al. Hyperinsulinemia, family history of hypertension, and essential hypertension. *Am J Hypertens*, 1996, **9**: 732- 738
  - 9 吴京兰, 王宪衍, 宋代军, 等. 高血压病患者胰岛素抵抗及其与细胞钙代谢的关系. *中华心血管病杂志*, 1993, **21**: 272- 275
  - 10 孙宜萍, 孙丽华, 颜文军. 高血压病冠心病胰岛素抵抗及其红细胞钙调控的关系. *中国循环杂志*, 1996, **11**: 520- 523
  - 11 Draznin B, Kao M, Sussman K. Insulin and glybriide increase cytosolic free  $Ca^{2+}$  concentration in isolated rat adipocytes. *Diabetes*, 1987, **36**: 174
  - 12 Khraibi AA. Association between disturbances in the immune system and hypertension. *Am J Hypertens*, 1991, **4**: 635- 641
  - 13 周本财, 刘彼息, 夏云, 等. 原发性高血压患者体液免疫水平的观察. *中华心血管病杂志*, 1987, **15**: 129- 130
  - 14 Cui H, Wang YM, Kuang YZ. Association between essential hypertension and immunology. *Chung Hua Neiko Tsa Chin*, 1992, **31**: 21 - 23
  - 15 孙宁玲, 王静毅, 师淑敏, 等. 原发性高血压的免疫遗传学研究的探讨. *中国循环杂志*, 1994, **12**: 739- 742
  - 16 Moan A, Hoiegggen A, Nordby G, et al. Effector of losartan on insulin sensitivity in severe hypertension: connections through sympathetic nervous system activity? *J Hum Hypertens*, 1995, **9** (Suppl 5): S45- 50
  - 17 Sanchez M. de la Sierra A. Coca A. et al. Oral calcium supplementation reduces intraplatelet free calcium concentration and insulin resistance in essential hypertensive patients. *Hypertension*, 1997, **29**: 531 - 536
  - 18 Touyz RM, Schiffrin EL. Treatment of noninsulin dependent diabetic hypertensive patients with  $Ca^{2+}$  channel blockers is associated with increased platelet sensitivity to insulin. *Am J Hypertens*, 1995, **8**: 1 212- 221
  - 19 李玉明, 赵若华, 刘治全, 等. 非肥胖高血压病患者的胰岛素抵抗现象及药物干预研究. *中国循环杂志*, 1997, **12**: 448- 449
  - 20 张磊艺, 王立波, 丁淑兰. 拉西地平对高血压病患者胰岛素抵抗的影响. *中国循环杂志*, 1997, **12**: 377
  - 21 Vil' chinskaia MI, Nasonov EL, Zharova EA, et al. Immunological effects of captopril and ramipril in patients with hypertension. *Klin Med Mosk*, 1990, **68**: 61- 64
- (此文 1999- 03- 22 收到, 1999- 11- 25 修回)  
(此文编辑 胡必利)