



评述

胰岛素与心血管健康 ——纪念胰岛素发现100周年

邢文娟, 张星, 李嘉, 董玲, 张海锋, 高峰*

空军军医大学航空航天医学系, 教育部航空航天医学重点实验室, 西安 710032

* 联系人, E-mail: fgao@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2021-08-12; 接受日期: 2021-11-11; 网络版发表日期: 2021-12-06

国家重点研发计划(批准号: 2019YFF0301600)、中国工程院重大咨询项目(批准号: 2021-HYZD-9)、国家自然科学基金重点项目(批准号: 31930055)、国家自然科学基金项目(批准号: 32071107, 31871146, 81870280)和陕西省自然科学重大基础研究项目(批准号: 2016ZDJC-17)资助

摘要 1921年胰岛素的发现开辟了糖尿病诊疗的新纪元, 百年来救人无数, 并对内分泌学、蛋白质晶体学、自身免疫性疾病、代谢相关疾病等领域产生了深远的影响. 1965年, 我国科学家首次人工合成出具有完整生物活性的结晶牛胰岛素, 开创了合成活性蛋白质的先河. 我国目前是世界“糖尿病第一大国”, 与此相关的高血压、脑卒中、冠心病等心血管疾病严重威胁国人健康和生命. 在胰岛素发现百年之际, 本文回顾了胰岛素发现和研究的历程, 总结和思考我国在此领域及糖尿病防治方面取得的成就和面临的挑战, 着重综述了近年发现的胰岛素信号系统对心血管健康的影响及其研究进展, 强调通过健康生活方式改善胰岛素抵抗对提高国人健康水平的重要性.

关键词 胰岛素, 糖尿病, 胰岛素抵抗, 运动, 心血管保护

1921年, 年轻的加拿大医生班廷(Frederick G. Banting)发现了胰岛素, 开启了人类对于胰岛素的认识和糖尿病诊疗的新纪元. 100年来, 胰岛素经历了从发现、获得、应用到合成及结构改造的研究历程, 相关研究三获诺贝尔奖. 胰岛素在发现不到一年即用于治疗糖尿病患者并取得奇效, 翌年获诺贝尔生理学或医学奖, 堪称奇迹. 更为重要的是, 它极大影响和推动了糖尿病诊疗及内分泌和心血管病学的发展, 挽救了无数生命, 为人类健康作出了不可估量的贡献.

1 胰岛素的发现

胰岛素的发现与糖尿病密切相关. 1869年, 22岁的

德国医学生Paul Langerhans发现胰腺外分泌腺及导管组织间分布着小岛样的细胞团块, 并推测其可能分泌某种激素; 1893年, 法国病理学家将其命名为“îlots de Langerhans”, 简称“胰岛”. 1889年, 德国科学家发现胰腺切除的狗“患”上了糖尿病, 随后发现胰腺分泌的物质能降低血糖, 但此物质具体为何一直是个谜, 当时英国生理学家Edward Schafer将其命名为胰岛素(insulin). 1921年, 29岁的生理学讲师兼外科医师Banting与医学院刚毕业的Charles Best在多伦多大学生理学教授John Macleod的实验室, 发现犬胰导管结扎后的胰腺提取液可以降低去胰腺犬的高血糖和尿糖, 并改善糖尿病相关症状^[1]. 随后他们成功分离出胰岛素, 并给

引用格式: 邢文娟, 张星, 李嘉, 等. 胰岛素与心血管健康——纪念胰岛素发现100周年. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 1747–1761

Xing W J, Zhang X, Li J, et al. Insulin and cardiovascular health—commemorating insulin centennial (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2021, 51: 1747–1761, doi: 10.1360/SSV-2021-0351

一名14岁生命垂危的1型糖尿病患者注射治疗, 获得了立竿见影的症状改善。从此1型糖尿病不再是一种“不治之症”——这是糖尿病胰岛素治疗史上的首个里程碑事件^[2]。次年, Banting与生理学家Macleod因发现胰岛素而获得1923年诺贝尔生理学或医学奖。值得一提的是, 胰岛素在中国应用于临床治疗糖尿病与世界基本同步, 其中在北京协和医院的应用记载最早可追溯到1923年^[3](图1)。

接下来的几十年, 胰岛素的结构探索和人工合成实现了多项突破。1955年, 英国科学家Frederick Sanger确定了胰岛素的结构, 并因此获得1958年诺贝尔化学奖; 英国牛津大学的Dorothy Hodgkin在获得胰岛素晶体的X射线衍射照片基础上, 成功解析了胰岛素的六聚体晶体结构, 使胰岛素成为第一个被解析晶体结构的激素, 她也因在生物分子晶体学方面的创新性工作而获得1964年诺贝尔化学奖。1965年, 中国科学家首次人工合成了全生物活性的结晶牛胰岛素, 为人类探索生命奥秘迈出了重要一步, 成为中国攀登生命科学高峰征程上的一座里程碑(图1)。

胰岛素作用重要, 并有诸多“不凡”之处。机体内有多个升高血糖的激素, 而只有胰岛素是唯一降低血糖的激素, 因此一旦胰岛素系统出现问题, 就导致糖尿病甚或危及生命。此外, 胰岛素还享有诸多“蛋白质之最”——最早用于治病的蛋白质, 最早测定出序列的蛋白质, 最早人工合成出来的蛋白质, 最早用基因工程方法生产的蛋白质药物, 使用最多的蛋白质药物, 使用改构类似物最多的蛋白质药物, 剂型最多的蛋白质药物, 获诺贝尔奖最多的蛋白质等。

2 胰岛素的代谢调控及糖尿病治疗进展

2.1 胰岛素对代谢的调控作用及其信号机制

胰岛素在维持机体生长发育、新陈代谢, 尤其是糖代谢中发挥至关重要的作用。胰岛素通过与细胞膜上胰岛素受体(insulin receptor, IR)结合发挥生物效应。骨骼肌、肝脏及脂肪组织胰岛素受体密度最高, 是胰岛素调节机体代谢的三大主要靶器官。胰岛素主要用于糖尿病的降糖治疗, 在手术等机体强烈应激状态时也用于纠正全身血糖及代谢平衡紊乱^[4]。此外, 心血管系统、中枢神经系统、免疫系统、肠道等机体几乎所有的组织细胞均存在胰岛素受体, 因此, 胰岛素除代谢

调节外, 还具有多种广泛的生理作用, 如调节食欲、情绪以及心血管保护等。

胰岛素受体是一种配体激活的酪氨酸激酶, 由 α 、 β 亚基组成四聚体。其中 α 亚基是胰岛素结合区, β 亚基由 α 亚基选择性剪切产生, 具有酪氨酸激酶活性。胰岛素受体受配体活化后, 进一步使胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)发生酪氨酸磷酸化。哺乳动物中有四种IRS亚型, 其中IRS-1和IRS-2与代谢作用最相关。IRS进一步磷酸化细胞内底物, 通过细胞内磷酸化信号级联反应, 主要激活磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)和Ras-丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)两条磷酸化信号通路, 分别引发胰岛素不同的细胞内效应。PI3K-Akt信号通路主要促进葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)向细胞膜转位增加葡萄糖摄取, 抑制糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)促进糖原合成, 激活内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)调节一氧化氮的生成, 激活雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP1c)促进蛋白合成和脂质合成; Ras-MAPK信号下游途径发挥调节细胞生长、分裂和分化相关的生物学作用(图2)^[5]。

2.2 胰岛素治疗糖尿病的应用进展

随着国人生活水平的提高, 近20年来我国糖尿病发病率急剧增加。21世纪初我国已成为“世界糖尿病第一大国”^[6,7], 成年人糖尿病患病率高达12.8%, 糖尿病患者总数约为1.298亿, 并且还有约3.5亿的糖尿病前期(pre-diabetes)人群, 糖尿病及其并发症防治已成为国家重大公共卫生问题^[8,9]。胰岛素是迄今使用最久远的降糖及糖尿病治疗药物, 且至今无可替代。胰岛素的研发和应用经历了从第一代提取动物胰岛素、第二代人工合成人胰岛素到第三代胰岛素类似物的发展过程。最初动物来源的胰岛素存在一定的免疫原性, 引发过敏等不良反应。随着对胰岛素结构认识的不断深入及生物医学工程技术的发展, 20世纪80年代利用重组DNA技术成功合成了人胰岛素并用于临床。特别是1998年我国第1支重组人胰岛素问世, 结束了长期依赖进口的历史, 成为继美国和丹麦之后第

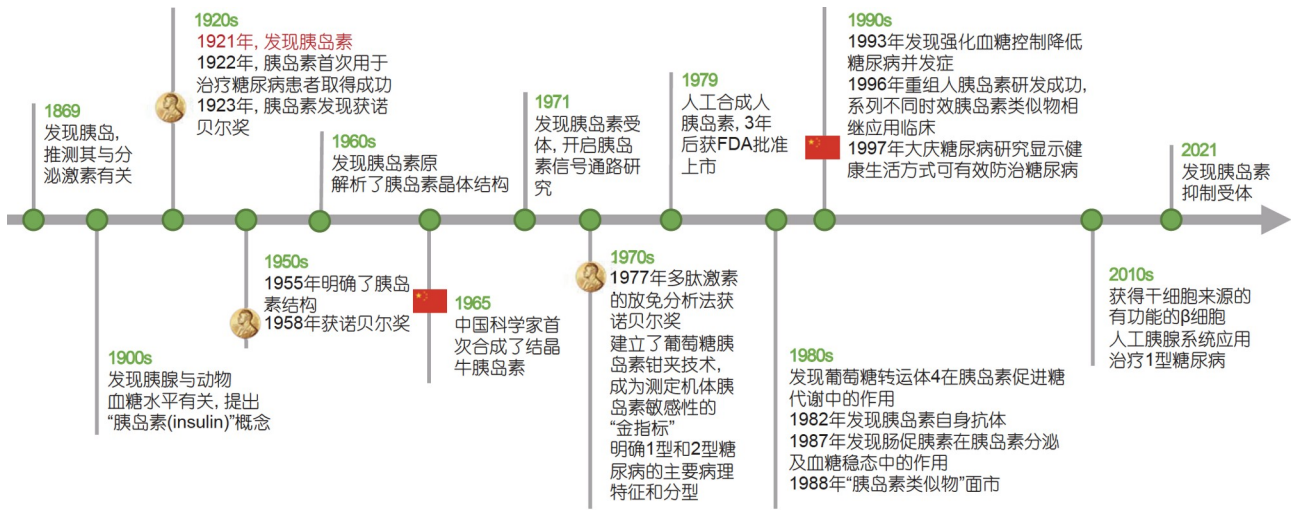


图 1 胰岛素及相关糖尿病研究百年历史中的重要事件

Figure 1 Milestones in the 100-year history of insulin research and diabetes treatment

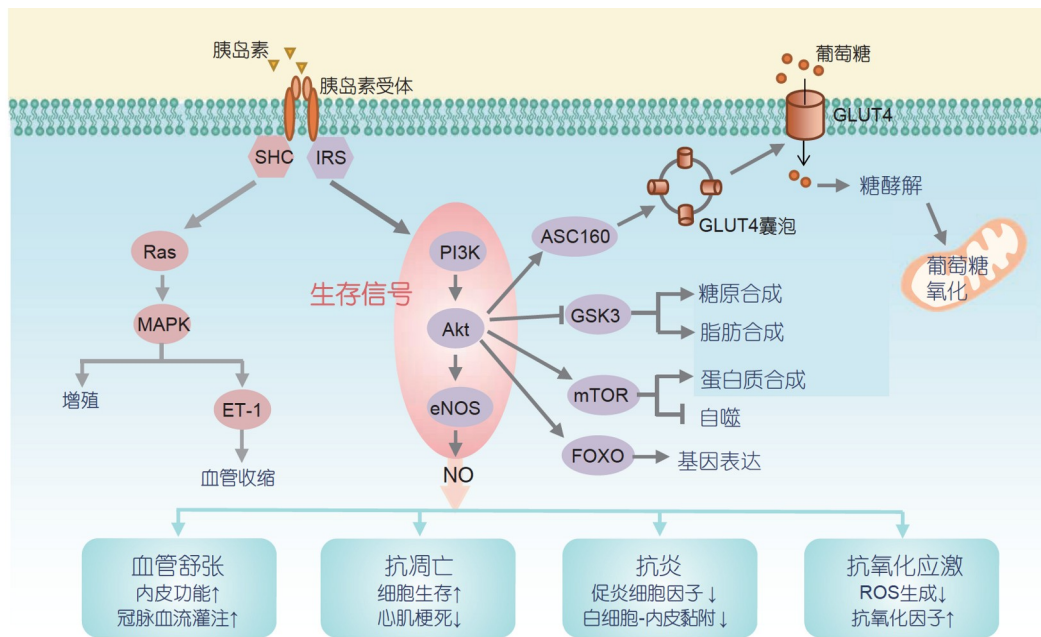


图 2 胰岛素激活“生存信号”发挥心血管保护作用。胰岛素通过细胞膜上的胰岛素受体激活下游PI3K-Akt-eNOS为主的“生存信号”通路, 广泛参与调控细胞代谢、分化、自噬等生物学过程, 特别是促进细胞对葡萄糖的摄取和代谢; 此外, 胰岛素激活Akt、促进NO生成, 具有舒张血管、抗炎、抗细胞凋亡和促细胞生存等作用, 发挥心血管保护效应

Figure 2 Insulin activates survival signaling to exert cardiovascular protective effects. Insulin binding to insulin receptor activates downstream PI3K-Akt-eNOS “cell survival” pathways, regulating cell proliferation, growth and autophagy, as well as promoting glucose uptake and metabolism, which elicits pro-survival and cardiovascular protective effects, including vasodilatation, anti-inflammation and anti-apoptosis via Akt activation and NO production

3个能自主生产重组人胰岛素的国家^[10]。20世纪90年代后, 科学家研发出多种不同时效的胰岛素类似物, 促进了胰岛素治疗方案的精细化及“生理”化。同时, 胰岛素药物递送系统也获得了长足发展, 从普通注射

器到注射笔, 再到胰岛素泵及智能胰腺系统, 显著提高了患者治疗依从性^[11]。2014年开展的一项临床试验显示, 与普通胰岛素泵相比, 自动递送双激素(胰岛素和胰高血糖素)可穿戴“人工胰腺”系统, 可改善1型糖

尿病成人及青少年患者的平均血糖水平, 并降低低血糖的发生率^[12]。目前, 多种新型胰岛素递送技术仍在不断研发中, 如北京化工大学团队等研发的集成高分子微针贴片, 可初步实现胰岛素的无痛可控透皮给药, 降低血糖及其日内波动^[13]。

促胰岛素释放及提高胰岛素敏感性的措施是胰岛素治疗糖尿病征程中的里程碑进展。早在1930年, La Barre就发现来自肠道的化学信号可促进胰腺分泌胰岛素, 并将其命名为肠促胰岛素(incretin), 后来发现其包括胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide-1, GLP1)^[14]和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP)等。肠促胰岛素类药物包括GLP受体激动剂(GLP-1RA)和二肽基肽酶抑制剂(DPP-4i), 可促进胰岛β细胞释放胰岛素改善患者血糖和体重, 并使心血管和肾脏获益^[15]。实际上, 尽可能恢复内源性胰岛素分泌才是治疗糖尿病的最理想方案。1974年, Sutherland等人^[16]首次开展了人胰岛移植, 1982年我国实施了首例人胚胎胰岛组织移植^[17]。近几十年来, 人们一直致力于模拟胰腺发育过程在体外诱导干细胞分化成β细胞, 再移植到体内或修复体内受损的β细胞以促进内源性胰岛素生成。此方面近年不断有令人鼓舞的新进展, 如2006年首次报告人类胚胎干细胞可分化为能分泌胰岛素的胰岛细胞^[18], 并发现骨髓间充质干细胞可通过其强大的旁分泌效应, 改善胰岛素抵抗和受损的β细胞功能^[19]。

3 胰岛素与心血管保护及其机制

随着对血糖控制认识的深入及临床控糖技术的提高, 糖尿病患者的血糖及代谢控制目前已不再是“生死攸关”的问题。近年研究显示, 2型糖尿病患者约80%死于心血管疾病; 反之, 糖尿病是心血管疾病的重要危险因素。糖尿病患者心脏病的发病率是非糖尿病患者的2~4倍, 且糖尿病患者心血管疾病发生更早、程度更重, 死亡率比非糖尿病患者高5~6倍^[20]。由于糖尿病与心血管疾病具有共同的危险因素, 如肥胖、高血压、血脂异常、血管内皮功能失调和低度系统性炎症等, 且在遗传学和表观遗传修饰等方面联系密切, 1999年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)提出糖尿病是心血管疾病的观点。

3.1 胰岛素抵抗与心血管疾病

胰岛素发现后不久, 20世纪30年代Himsworth^[21]发现给糖尿病患者同时注射葡萄糖和胰岛素, 一些患者表现为血糖稳定或降低, 而另一些患者表现为血糖升高, 并据此提出了胰岛素抵抗(insulin resistance)概念。50年代Yalow等人应用放射免疫分析技术发现血浆胰岛素较高的人对胰岛素不敏感, 直接促进了对于1型和2型两类糖尿病的病理学认识。Andres等人于1966年创立并由DeFronzo发展的葡萄糖胰岛素钳夹技术, 至今仍是国际公认的在体定量检测胰岛素敏感性的“金标准”^[22]。胰岛素抵抗表现为机体组织细胞对正常水平胰岛素的反应性降低, 尤其是降低血糖等生物学效应减弱^[23]。近年研究显示, 胰岛素抵抗是2型糖尿病及高血压、冠心病等重大心血管疾病发生发展的重要病理生理学基础。理论上讲, 胰岛素在受体前、受体水平或受体后障碍均会导致胰岛素抵抗, 但目前认为最主要的是胰岛素受体后的选择性信号转导障碍, 特别是胰岛素受体、IRS-1和PI3K-Akt通路活性下降; 而通常MAPK信号通路变化不大, 甚或由于反馈性胰岛素水平提高而致其活性增加^[24]。由于胰岛素信号系统的复杂性, 胰岛素抵抗的机制迄今尚未被完全阐明。

以胰岛素抵抗为核心病理生理基础的2型糖尿病患者不仅存在高心血管病风险, 其最终致死性的并发症也常常是心脑血管疾病。1995年美国学者Stern^[25]提出了“共同土壤(common soil)”学说, 认为胰岛素抵抗是糖尿病、高血压、动脉粥样硬化、冠心病及肥胖等重大心血管和代谢疾病的共同联系和病理生理学基础^[26,27]。英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)提示, 新诊断T2DM患者心力衰竭和死亡的风险增加与胰岛素抵抗密切相关^[28]。高血糖与高体重指数的代谢问题已经取代吸烟及膳食问题, 被列入缺血性心脏病的首要危险因素, 影响着包括中国在内的缺血性心脏病发病趋势^[29]。高血糖不仅可增加氧化应激, 通过糖基化修饰抑制胰岛素信号通路等促进心血管损伤, 还可重编程机体干细胞, 增加糖尿病患者心脏疾病的发生风险^[30]。近年研究显示, 心血管系统是胰岛素重要的靶器官, 心肌和血管组织的胰岛素敏感性下降虽不是全身代谢和血糖紊乱的直接原因, 但参与和导致疾病状态下心血管自身结构和功能的异常^[31]。随着上述一系列临床和基础

研究的发现, 胰岛素抵抗及相关代谢异常对心血管健康的影响日益受到重视, 2019年中华医学会心血管病分会正式成立了代谢性心血管病学组, 致力于代谢性心血管病的研究和防治。

3.2 胰岛素激活“生存信号”发挥心血管保护作用

胰岛素除调节代谢外, 还可激活PI3k-Akt-eNOS等细胞“生存信号”发挥直接的心血管保护作用^[32-34], 是一种内源性心肌保护因子^[35](图2)。生理情况下, 胰岛素可调节心肌钙信号, 具有正性变力作用^[36], 通过激活Akt-eNOS信号通路致NO产生增加^[37], 引起血管扩张, 增加心肌血液灌注, 并通过直接影响血红蛋白中氧的释放和扩张血管增加代谢底物, 改善线粒体功能和能量代谢; 病理条件下, 胰岛素激活PI3K-Akt信号通路具有抗凋亡、减轻心肌梗死的作用, 从而促进细胞生存, 保护心脏^[38]。胰岛素还具有抗氧化应激作用, 通过下调NADPH氧化酶抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)和脂质过氧化; 具有抗炎作用^[39], 可通过Akt-eNOS通路抑制心肌细胞和人内皮细胞TNF- α , ICAM-1等炎症因子的产生, 促进单核细胞内NF- κ B抑制物I- κ B增加, 进而减少NF- κ B及多种炎症因子的释放, 减轻白细胞黏附及缺血/再灌注心肌损伤^[40]。

本课题组^[41]发现, 在缺血性心衰早期即发生心肌胰岛素抵抗, 其特征为胰岛素PI3K-Akt信号受损及其诱导的糖摄取效应减弱, 这一现象与心肌组织TNF- α 增多有关。近年越来越多的证据显示, 心肌胰岛素信号障碍及相关代谢失衡是心室重构的重要驱动因素^[42]。心肌胰岛素下游信号IRS-1/2缺失介导FoxO1过度激活, 诱导肌球蛋白重链(β -myosin heavy chain, β -MHC)表达增加, 致糖尿病心脏功能障碍^[43]; 胰岛素受体可与心肌 β 2肾上腺素能受体相互作用, 胰岛素抵抗时 β -抑制蛋白(β -arrestin)/ERK系统过度激活, 诱导磷酸二酯酶(phosphodiesterase 4D, PDE4D)引起钙信号转导异常致心功能减弱^[44]。与此类似, 血管胰岛素抵抗也可发生于高血压或全身胰岛素抵抗之前。研究发现, 低脂联素血症诱导的APPL1表达下调, 诱导血管胰岛素信号通路失衡, Akt-eNOS-NO激活减弱、ERK1/2-ET1信号增强导致内皮功能障碍, 进而促进高血压发生发展^[45,46]。窖蛋白-1(Cav-1)表达增加可导致eNOS-NO信号受损, 诱导糖尿病高盐饮食下血管内皮功能障碍和高血压的发生。去乙酰化酶Sirtuin 3可调控

内皮细胞的胰岛素敏感性, 其表达缺陷可导致线粒体ROS生成增多, 引发肥胖状态下的血管内皮功能障碍^[47]。由此可见, 胰岛素信号在心血管生理和病理中发挥非常重要的作用: 胰岛素在生理状态下具有保护作用; 胰岛素抵抗时, 心血管失去其内源性的支持和保护, 则易导致心血管损伤及心血管疾病的发生——这可能是2型糖尿病患者易并发心血管疾病及主要死于心血管疾病的重要原因。

3.3 胰岛素在极化液心肌保护中的关键作用

临床上应用含胰岛素的GIK极化液(葡萄糖-胰岛素-钾)辅助治疗急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)已经有60多年的历史, 也可用于冠状动脉搭桥术、重症患者围手术期辅助治疗等。但对GIK心肌保护作用机制认识不足及多项临床研究报道结果的不一致极大地限制了这一简单、廉价的“代谢保护液”在我国更有效、广泛的临床应用, 使之未能充分发挥其应有的价值。一般认为, GIK的主要作用在于提供葡萄糖增加心肌供能, 以及钾离子促进缺血心肌细胞膜极化状态恢复, 进而稳定心肌细胞膜电位等, 从而防止心律失常及减轻心肌损伤。本课题组的研究表明, 胰岛素除重要的代谢调节外可直接激活PI3K-Akt-eNOS为主的“生存信号”, 抑制缺血心肌及血管内皮细胞凋亡, 是GIK心脏保护的关键, 据此提出GIK心脏保护的“胰岛素学说”得到国际多个实验室的认可和证实^[33,35,48,49]。

通过分析以往GIK临床研究, 本课题组注意到GIK给药不及时(错过心肌梗死早期抗凋亡等心肌保护最佳时机)及葡萄糖/胰岛素配比过高致患者血糖显著升高, 可能是以往临床试验得出阴性结论的重要原因。本课题组在犬缺血/再灌注实验中发现, 高血糖可通过糖基化修饰抑制胰岛素信号通路, 加重心肌损伤和心肌梗死^[48]; 此外, 高血糖还可上调硫氧还蛋白相互作用蛋白(Txnip)增强氧化应激^[50], 限制GIK的心肌保护作用。而急性心梗、外科手术或创伤病人常诱发应激性高血糖, 因此避免心肌缺血患者合并显著的高糖血症是其心血管获益的重要因素。据此, 本课题组^[51]采用改良的GIK(增加胰岛素/葡萄糖比值)应用于心脏外科围手术期心脏保护, 逾千例的大型临床研究结果显示, 改良GIK可降低心脏手术后主要不良心血管事件的发生率, 改善体外循环患者的心脏功能和组织灌注。

4 运动改善胰岛素抵抗裨益心血管健康

胰岛素的发现为近百年来研究运动在糖尿病治疗中的作用提供了重要启示。早在20世纪50年代就有研究显示,运动时机体通过释放胰岛素降低血糖,而运动又促进胰岛素的作用为骨骼肌代谢提供能量。另一方面,长期营养摄入过多及体力活动减少可引发机体代谢异常和胰岛素敏感性降低,进而显著增加心脑血管病风险。1994年世界卫生组织提出,静坐少动的生活方式是慢病(non-communicable disease, NCD)发生的独立危险因素,2007年美国运动医学学会(American College of Sports Medicine, ACSM)和美国医学会(American Medical Association, AMA)明确提出了“运动是良医(exercise is medicine)”的理念,强调运动具有改善代谢和心血管功能等多方面健康裨益。大量研究表明,运动可调动机体内源性心血管保护机制,上调胰岛素-PI3K-Akt-eNOS“生存信号”,改善线粒体功能和心血管胰岛素敏感性,发挥心血管保护作用(图3)^[52,53]。运动可提高线粒体的数量和质量,从而改善机体氧化还原状态,提高能量代谢能力和效率,抑制细胞凋亡,维持细胞Ca²⁺稳态。本课题组新近发现,运动使血流加速的机械力刺激可促进血管内皮细胞释放外泌体,其中含有多种具有改善胰岛素敏感性和心血管保护的非编码RNAs,如运动外泌体中的miR-342-5p可被心肌细胞摄取发挥心肌保护作用^[54],miR-122-5p可促进血管生成^[55]等,提示一类新的“运动因子(exer-kines)”,即运动产生的一簇具有心血管保护效应的miRNAs通过外泌体形式进入血液循环作用于相应器官,这可能是运动促进心血管健康的重要机制之一。

我国有庞大的糖尿病及糖尿病前期人群,通过早期运动改善胰岛素敏感性预防糖尿病促进心血管健康尤显重要^[56]。运动促进心血管健康是一种全身系统性效应,涉及内分泌-免疫-代谢等多个系统,也能降低心血管疾病的危险因素,提高心血管胰岛素敏感性及抗损性^[57]。运动可使骨骼肌GLUT4转位和葡萄糖摄取增加(运动后该作用可持续16~48小时),长期规律的运动可显著改善正常人及糖尿病患者骨骼肌葡萄糖摄取^[58]。一方面,运动可逆转胰岛素信号通路多个环节的分子异常,如增加胰岛素受体、IRS、PI3K、Akt等分子的表达及活性和GLUT4的表达及上膜转运,激活细胞内AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein ki-

nase, AMPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)和MAPK等代谢相关信号通路^[59]调控代谢状态,还可增加线粒体生物合成,降低高血糖、高血脂、肥胖等心血管病危险因素,从而促进心血管代谢健康。另一方面,长期有氧运动还可直接改善心血管胰岛素敏感性,降低G蛋白耦联受体激酶2(G protein-coupled receptor kinase 2, GRK2)改善血管胰岛素反应性及内皮功能延缓高血压发生发展^[53];运动激活机体内源性保护机制,激活心肌低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)、Akt-eNOS等促细胞生存信号,抑制Caspase 3等促凋亡信号,改善线粒体功能和胰岛素敏感性,从而提高心肌的抗损伤能力。研究显示,经常运动者能在停止运动后数月内依然保留这种心脏保护效应^[60,61]。随着当今多组学等技术的广泛应用,运动调控胰岛素敏感性的分子机制有望得到更深入的阐明^[62]。

5 胰岛素及糖尿病研究领域的“中国贡献”

糖尿病这一名称译自外文diabetes mellitus,其实我国最早的医书《黄帝内经》中就有记载“消渴症”这一病名,汉朝张仲景《金匮要略》、宋朝《卫生宝鉴》都有糖尿病症状和诊断的描述。我国古代医书中还记载了大量治疗消渴症的中药,包括人参、葛根、黄连等,为现代开发植物胰岛素提供了线索。有趣的是,早在隋朝《诸病源候论》中就有记载治疗消渴症的方法“先行一百二十步,多者千步,然后食”——这可能是迄今为止最早有记载的“糖尿病运动处方”^[63]。

1965年中国科学家首先人工合成具有全部生物活性的结晶牛胰岛素^[64]。中国科学院物理研究所牵头的“北京胰岛素结构研究组”在当时与国际学术界几乎没有任何交流的情况下,成功解析了胰岛素晶体结构。诺贝尔化学奖获得者英国牛津大学Dorothy Hodgkin教授当时在得知中国团队完全独立完成了胰岛素晶体结构解析后,惊讶于双方得出的结果几乎完全吻合,并承认在某些方面“中国工作”优于她们实验室的结果,认为胰岛素晶体的最好电子密度图是在中国,并撰文“Chinese work on insulin”发表在《自然》杂志^[65],高度评价了中国科学家的贡献。

自21世纪初,我国在胰岛素及糖尿病相关心血管

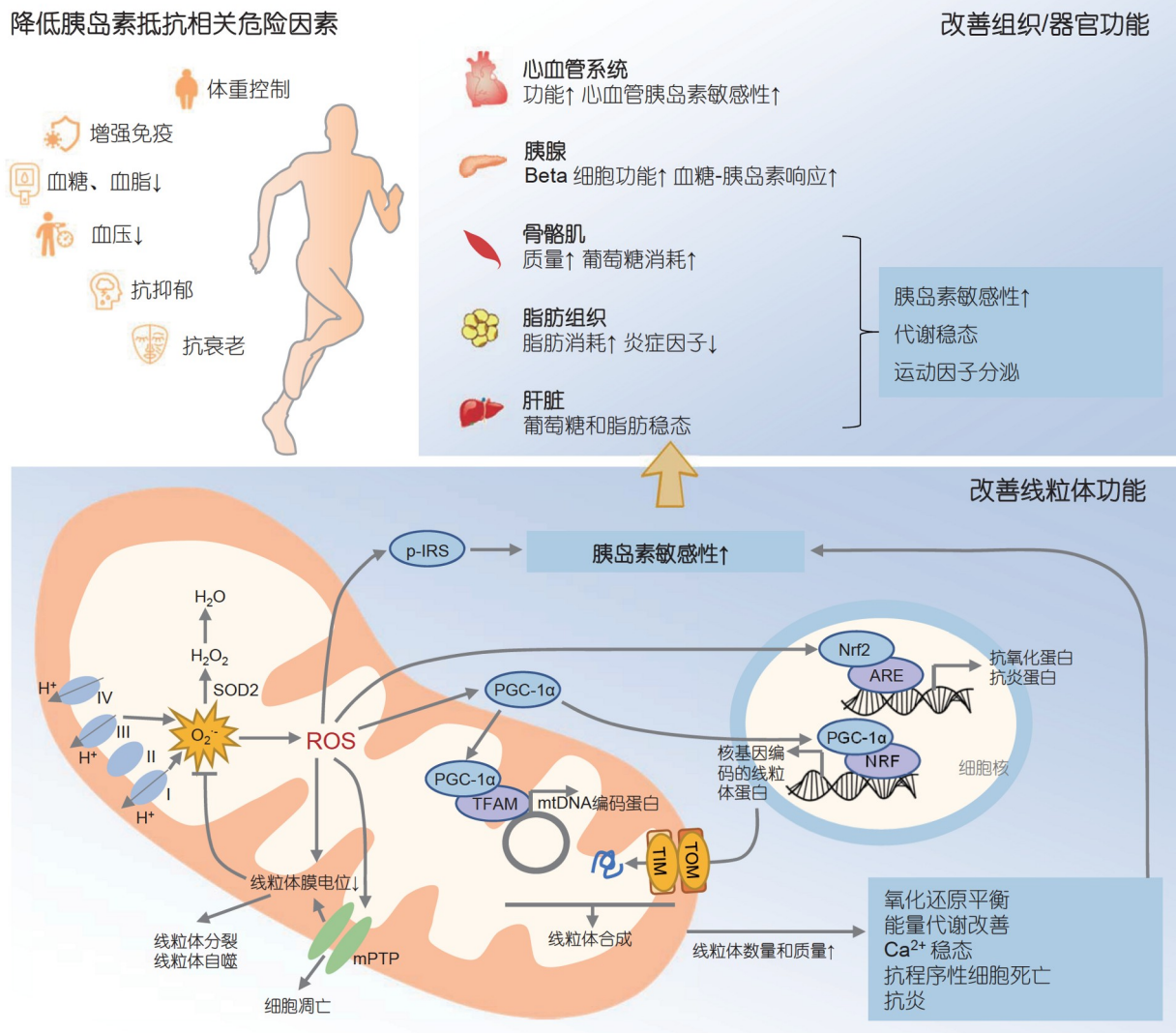


图 3 运动改善线粒体功能和胰岛素敏感性及其机制。长期运动能够显著降低胰岛素抵抗相关危险因素, 改善心血管系统、骨骼肌和脂肪等组织器官功能。运动改善线粒体稳态是运动裨益心血管健康的重要机制, 运动能提高线粒体数量和质量, 从而改善代谢、氧化还原平衡、Ca²⁺ 稳态、炎症状态以及促进细胞生存等。运动时线粒体 ROS 产生增加是介导运动改善线粒体稳态的关键分子之一, ROS 能促进线粒体合成和质量控制, 促进细胞抗炎和抗氧化分子的表达及激活胰岛素信号通路

Figure 3 Exercise improves mitochondrial function and ameliorates insulin resistance. Long-term exercise significantly reduces risk factors of insulin resistance, leading to the functional improvement of cardiovascular, musculoskeletal and adipose tissue. Mitochondria act as a central hub of exercise-induced cardiovascular health effects. Exercise induces extensive mitochondrial adaptations and improves mitochondrial homeostasis via increased production of ROS, which in turn improves mitochondrial biogenesis and quality control, increases expression of anti-inflammatory and antioxidants molecules, resulting in the improved insulin signaling

疾病的基础研究和防治方面也取得了一些重要发现和成果。例如, 中国科学院生物物理研究所解析了 GLUT4 囊泡转运等胰岛素调控血糖的关键分子机制^[66,67]; 中国医学科学院药物研究所在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病发病机制及药靶方面取得重要发现^[68]; 中山大学发现了强化胰岛素治疗对糖尿病患者 β 细胞功能

的有益作用^[69,70]。北京大学人民医院、阜外医院及协和医院在糖尿病表观遗传学及糖尿病相关血管病变中药研发等方面做出了贡献^[71-73]。复旦大学、中日友好医院、上海交通大学等还探讨了我国糖尿病流行病学及不同地域、生活方式等因素对糖尿病及糖尿病前期心血管病发生的影响^[74-77]。本课题组发现, 胰岛素除

代谢调节外, 还可直接激活PI3K-Akt-eNOS为主的细胞“生存信号”发挥心血管保护作用, 得到国际多个实验室证实并被作为美国心脏协会的科学声明(AHA Scientific Statement)和欧洲心脏学会(European Society of Cardiology, ESC)及糖尿病学会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)共同制定的《糖尿病、糖尿病前期与心血管疾病防治指南》的科学依据之一。

特别值得一提的是, 我国开展的大庆研究是全球糖尿病一级预防的第一个临床试验, 在国际糖尿病研究历史上留下了浓墨重彩的一笔“中国贡献”。经三代医学科学家30年的不懈努力, 通过对11万人的筛查及为期6年的随机对照研究, 在世界上首次证明生活方式干预(饮食控制和运动)能显著减少高危人群的糖尿病发生率, 降低幅度达30%~50%^[78]; 并且经过30年的随访研究证实, 早期生活方式干预可以有效降低糖尿病的总体发病率、糖尿病患者全因死亡率与心血管事件发生率, 平均预期寿命延长1.44年, 糖尿病并发症发病风险下降(如心梗、脑梗等心脑血管事件发病风险下降26%, 视网膜病变、糖尿病肾病等糖尿病微血管病变的发生风险下降35%)^[79]。大庆研究早于国际著名的芬兰糖尿病预防研究(Diabetes Prevention Study, DPS)和美国糖尿病预防计划(Diabetes Prevention Program, DPP), 并进行了长达30年的随访, 是中国对世界糖尿病预防领域的一项重要贡献。

6 挑战与展望

发现胰岛素是20世纪最重要的生命科学发现之一, 百年来围绕胰岛素作用及其机制、胰岛素抵抗及其心血管效应、糖尿病治疗等方面的研究取得了巨大成就。但糖尿病及相关心血管疾病目前仍是严重威胁人类健康的重大问题。我国是“世界糖尿病第一大国”, 拥有庞大的糖尿病及糖尿病前期人群, 在认识胰岛素和征服糖尿病征程上仍面临诸多挑战, 特别是胰岛素抵抗及糖尿病相关心血管病发生机制方面还有许多重要问题有待阐明。

6.1 胰岛素是否还有未被认识的新作用和新机制?

胰岛素信号系统在进化上高度保守(从秀丽隐杆线虫到哺乳动物都存在胰岛素或胰岛素样肽)^[80], 是机

体最复杂的信号系统之一, 参与机体代谢等稳态调控。细胞多种重要生命过程, 包括增殖、凋亡、代谢、自噬等都离不开胰岛素信号, 且胰岛素信号调节具有细胞、组织、器官特异性, 并随着机体所处的状态不同(如年龄、性别、营养状况等)而不同。此外, 胰岛素可能还有很多新的作用及机制有待认识和阐明。例如, 通常认为经典胰岛素信号通路起始于胰岛素与膜上受体的结合, 进而激活下游信号分子引发细胞生理效应。新近发现细胞膜上的胰岛素受体还可转位至细胞核, 与许多基因的启动子区结合调控基因表达, 是胰岛素调控细胞生理活动的一种长程作用方式^[81]。此外, 体内与胰岛素具有类似的促生长、抗凋亡等作用的还有胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)。通常激活代谢反应所需的胰岛素浓度低于激活MAPK途径反应所需的胰岛素浓度, 这一现象在IGF-1受体中是相反的^[82]。因此, IGF主要促进细胞的生长和分化而胰岛素主要调控代谢^[83]。然而, 胰岛素和IGF受体之间的高度同源性使其差异弱化, 在许多细胞类型中还可形成受体的杂合二聚体, 并可激活相同的下游效应分子。鉴此, 胰岛素与IGF-1功能的异同、在体内同时存在的意义及杂合受体存在的生理学意义等仍有待阐明。

6.2 中枢胰岛素系统及其作用

长期以来, 人们主要关注外周胰岛素的分泌及作用。近年发现中枢胰岛素系统也具有重要作用。胰腺β细胞分泌的胰岛素可以通过结合血脑屏障的胰岛素受体由外周进入中枢神经系统^[84], 脑内胰岛素可影响食欲并参与情绪调控^[85,86]。受胰岛素调控的GLUT4也在某些神经元表达, 其分布在调控全身机体稳态的脑区如下丘脑等^[87]; 大脑GLUT4特异敲除的小鼠表现出糖耐量受损和胰岛素抵抗, 提示胰岛素通过调节脑神经元的葡萄糖摄取, 可能在调节全身代谢稳态中起一定作用^[88]。近十年来, 基础和临床关于“脑-肝”和“脑-胰”轴的研究均提示, 胰岛素可通过中枢作用调控和影响全身系统性代谢。

胰岛素可增加脑神经元GLUT4对葡萄糖的摄取, 胰岛素和胰岛素样生长因子的激活也可以促进突触可塑性和维持认知功能^[89]。新近发现在阿尔茨海默症发展过程中, 大脑胰岛素和胰岛素样生长因子信号出现进行性异常改变, 且与2型糖尿病具有相近的病理过

程(如炎症介质的显著激活、氧化应激、DNA损伤和线粒体功能障碍),因此有学者提出阿尔茨海默症是3型糖尿病(T3DM)^[90].本课题组在尾吊模拟失重大鼠模型上发现,长期失重诱发中枢神经退行性改变和认知功能减退,其机制与大鼠海马胰岛素抵抗有关(待发表资料).中枢胰岛素及其与外周胰岛素系统的关系等还有许多未知,值得关注.

6.3 胰岛素抵抗的机制及其防治措施

胰岛素抵抗是2型糖尿病及冠心病等多种重大心血管病的重要病理生理学基础,但其发生机制目前仍不清楚.阐明胰岛素抵抗的机制不仅是认识胰岛素生理病理的一个重要科学问题,也是目前寻找精准靶点防治糖尿病及相关代谢心血管病的一个“瓶颈”.胰岛素信号极其复杂并受多种因素影响,尤其是与线粒体功能密切相关.新近发现,线粒体ND6基因高甲基化的表观遗传学改变参与线粒体稳态失衡,促进胰岛素抵抗发生^[91];肝因子、肌因子和脂肪因子等介导胰岛素敏感性的组织间协同调控^[92];胰岛素信号还受节律基因调控^[93].最近,德国学者Ansarullah等人^[94]在小鼠胰腺β细胞上发现一种抑制胰岛素受体的“胰岛素抑制受体”(inceptor),其在糖尿病中表达上调,可阻断胰岛素信号转导致胰岛素抵抗.虽然目前尚不知此现象是否存在于糖尿病患者,但该发现为久寂的胰岛素抵抗领域带来了一线光亮,为揭示胰岛素抵抗的机制提供了新的重要线索.另一方面,胰岛素抵抗也可能是机体对营养过剩等的一种自我保护机制:机体在长期营养过剩条件下,通过多维度系统调控、主动调低胰岛素敏感性,以应对营养超负荷及其对机体的影响,维持机体稳态^[95];但长期或过度胰岛素敏感性降低亦可导致机体失稳态和代谢相关疾病的发生.

核受体转录因子PPAR γ 激活可增加脂肪酸氧化、葡萄糖和脂质转运等功能相关靶基因(如*IRS*, *GLUT*, *CD36*, *FABP4*等)的表达,是防治胰岛素抵抗重要靶点.PPAR γ 激动剂噻唑烷二酮类药物罗格列酮等主要通过增加胰岛素敏感性机制治疗糖尿病,然其因肝损伤风险等安全问题退市^[96].我国自主创新的新型胰岛素增敏剂类药物西格列他钠,适度激活三个功能不同又互有重叠的PPAR受体亚型,可有效控制血糖且改善胰岛素敏感性^[97].此外,双胍类药物主要作用是抑制肝脏葡萄糖的产生,并通过增加胰岛素受体酪氨酸激酶活

性、葡萄糖转运蛋白的募集等提高胰岛素敏感性.DPP-4i作为阻止GLP-1失活的新型降糖药物,也可上调肝脏PPAR,促进内皮eNOS活性,增加骨骼肌对葡萄糖的摄取等,改善胰岛素抵抗.

新近研究发现,亚裔人群更易发生胰岛素抵抗^[98],因此对我国糖尿病及相关心血管病防控有特殊重要的意义.《中国2型糖尿病防治指南(2020版)》中强调了不健康生活方式,尤其是营养过剩或不健康饮食习惯及缺乏体力活动在预防国人糖尿病及胰岛素抵抗中的重要性.理解营养素、膳食模式和食物组合与胰岛素抵抗的关系,优化饮食方式(如时间限制性饮食)改善胰岛素抵抗是防治糖尿病和改善心血管代谢的重要措施^[99,100].

中医药在中华民族千百年与糖尿病抗争中发挥着独特优势.如中药猪胆主要成份猪胆酸通过刺激GLP-1产生进而改善胰岛素抵抗和葡萄糖稳态^[101],我国学者发现“滋补脾阴方药”可通过改善能量代谢、氧化应激等多途径缓解糖尿病大鼠认知功能障碍^[102].本课题组发现,黄连活性成份小檗碱可下调心肌IGF-1受体介导的MMP-2/MMP-9对抗糖尿病大鼠心肌纤维化^[103],还可改善肠系膜动脉胰岛素敏感性和血管功能^[104].此外,人参、芍药、枸杞、黄芪等中草药的活性成分均具有“植物胰岛素(phyto-insulin)”特性,可产生胰岛素增敏或胰岛素样的作用,包括温和降血糖、改善血管内皮功能和心肌线粒体保护等^[105].这些结果显示传统中医药改善胰岛素抵抗辅助治疗糖尿病及心血管保护的前景,是一块有待开发的“处女地”.

6.4 糖尿病及代谢相关心血管疾病治疗新技术

近年来糖尿病及代谢相关心血管疾病治疗方法取得了重要进展.不可否认的是,胰岛素治疗仍存在不足,如尚不能很好地模拟胰岛素生理分泌模式、低血糖风险、强化胰岛素治疗增加体重等,且胰岛素抵抗状态易继发高血糖胰岛素血症,长期高血糖胰岛素血症不仅参与心血管病理重构^[106],还可导致胰岛β细胞功能衰竭.近年多种胰岛素类似物的成功研发使更精准模拟内源性胰岛素治疗成为可能;利用高生物相容性纳米或微粒载体包裹递送技术,开发口服或鼻吸胰岛素,也是糖尿病治疗技术研发的热点之一.减重手术(bariatric surgery)治疗2型糖尿病可增加胰岛素敏感性,促进肠促胰岛素分泌,保护β细胞功能,显著改善肥胖和糖

尿病症状,同时也降低心肌梗死、收缩性心力衰竭等严重心血管事件的风险^[107]。糖尿病药物钠-葡萄糖协同转运蛋白抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT2i)作为新型一线药物以胰岛素非依赖性的机制降糖,也能改善机体胰岛素抵抗,并使合并心血管疾病或伴心血管危险因素的糖尿病患者心血管获益,甚至在非糖尿病患者中也可降低心力衰竭进展和心血管死亡率^[108]。近年来,人工智能、再生医学、精准医学等技术飞速发展,不断为这一领域注入新的活力,如通过人工智能方法,对年龄、体重指数、血糖水平、胰岛素敏感性指数及胰岛细胞功能指数等参数进行聚类分型,可望进一步助力糖尿病精准治疗^[109]。谱系示踪技术揭示了成体胰岛 β 细胞再生来源^[110],人造 β 细胞技术直接感受血液中葡萄糖并分泌胰岛素维持血糖稳态^[111],为促进胰岛素生成和糖尿病治疗提供了新的方向。

我国2型糖尿病患病率近30年来增长了十多倍,

目前成人糖尿病患病率已将近13%,居世界首位,还有约3.5亿糖尿病前期人群,很明显这种增长不是因为我国人群的遗传背景发生改变导致的,而是生活方式剧变的结果。因此我们认为,通过健康饮食、运动锻炼等健康生活方式早期预防糖尿病及相关心血管疾病,是促进国人心血管健康最高效、经济的策略。

世纪发现,雄关漫道。百年来围绕胰岛素作用机制及信号调节的研究极大地促进了人们对糖尿病和机体代谢调节及心血管病的认识,为人类健康做出了重要贡献。但目前人们对胰岛素抵抗及相关心血管疾病的认识可能仍是“冰山一角”,糖尿病及相关代谢性心血管疾病仍是当今严重威胁国人生命和健康的“头号杀手”。进一步阐明胰岛素抵抗机制,不仅是当今生命科学的一个重要问题,还可望提供精准药物治疗及干预靶点,并指导大众通过健康生活方式促进代谢及心血管健康,更有效地防治糖尿病,助力“健康中国”。

参考文献

- 1 Banting F G, Best C H, Collip J B, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J*, 1922, 12: 141–146
- 2 Bliss M. The history of insulin. *Diabetes Care*, 1993, 16: 4–7
- 3 Li N S, Li M, Zhang Q, et al. Endocrinology: the past 100 years and the future (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2021, 51: 912–919 [李乃适, 李梅, 张茜, 等. 内分泌学百年回眸与未来. 中国科学: 生命科学, 2021, 51: 912–919]
- 4 Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest*, 2004, 114: 1187–1195
- 5 Petersen M C, Shulman G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*, 2018, 98: 2133–2223
- 6 Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*, 2013, 310: 948–959
- 7 Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1090–1101
- 8 Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ*, 2020, 369: m997
- 9 Ning G. Status quo and prospect of prevention and control of diabetes in China (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2018, 48: 810–811 [宁光. 中国糖尿病防治的现状 & 展望. 中国科学: 生命科学. 2018, 48: 810–811]
- 10 Li X L, Li Y B, Liao Z H, et al. Application of insulin glargine in patients with diabetes (in Chinese). *New Med*, 2005, 36: 572–573 [李晓莉, 李延兵, 廖志红, 等. 甘精胰岛素在糖尿病患者中的应用. 新医学, 2005, 36: 572–573]
- 11 Ji L N, Chen L M, Wang Y G, et al. Study protocol for a prospective, multicenter, randomized, open-label, parallel-group clinical trial comparing the efficacy and safety of a needle-free insulin injector and a conventional insulin pen in controlling blood glucose concentrations in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus (the FREE study). *Adv Ther*, 2019, 36: 1485–1496
- 12 Russell S J, Hillard M A, Balliro C, et al. Day and night glycaemic control with a bionic pancreas versus conventional insulin pump therapy in preadolescent children with type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4: 233–243
- 13 Chen B Z, Zhang L Q, Xia Y Y, et al. A basal-bolus insulin regimen integrated microneedle patch for intraday postprandial glucose control. *Sci Adv*, 2020, 6: eaba7260
- 14 Kreyman B, Ghatei M A, Williams G, et al. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet*, 1987, 330: 1300–1304
- 15 Gerstein H C, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2021, 385:

896–907

- 16 Sutherland D E R, Gores P F, Farney A C, et al. Evolution of kidney, pancreas, and islet transplantation for patients with diabetes at the university of minnesota. *Am J Surg*, 1993, 166: 456–491
- 17 Yin H. Advances and perspets of pancreas islet transplantation (in Chinese). *Organ Transplant*, 2019, 10: 678–683 [殷浩. 胰岛移植最新进展及前景展望. 器官移植, 2019, 10: 678–683]
- 18 D'Amour K A, Bang A G, Eliazar S, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*, 2006, 24: 1392–1401
- 19 Si Y, Zhao Y, Hao H, et al. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: Identification of a novel role in improving insulin sensitivity. *Diabetes*, 2012, 61: 1616–1625
- 20 Zheng Y, Ley S H, Hu F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 88–98
- 21 Himsworth H P. Management of diabetes mellitus. *Br Med J*, 1936, 2: 137–141
- 22 DeFronzo R A, Tobin J D, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979, 237: E214
- 23 Zick Y. Insulin resistance: a phosphorylation-based uncoupling of insulin signaling. *Trends Cell Biol*, 2001, 11: 437–441
- 24 Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*, 2000, 105: 311–320
- 25 Stern M P. Diabetes and cardiovascular disease: the “common soil” hypothesis. *Diabetes*, 1995, 44: 369–374
- 26 Peter P, Nuttall S L, Kendall M J. Insulin resistance—the new goal! *J Clin Pharm Ther*, 2003, 28: 167–174
- 27 Kahn S E, Hull R L, Utzschneider K M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 2006, 444: 840–846
- 28 Wamil M, Coleman R L, Adler A I, et al. Increased risk of incident heart failure and death is associated with insulin resistance in people with newly diagnosed type 2 diabetes: UKPDS 89. *Diabetes Care*, 2021, 44: 1877–1884
- 29 Wang W, Hu M, Liu H, et al. Global burden of disease study 2019 suggests that metabolic risk factors are the leading drivers of the burden of ischemic heart disease. *Cell Metab*, 2021, 33: 1943–1956.e2
- 30 Edgar L, Akbar N, Braithwaite A T, et al. Hyperglycemia induces trained immunity in macrophages and their precursors and promotes atherosclerosis. *Circulation*, 2021, 144: 961–982
- 31 Riehle C, Abel E D. Insulin signaling and heart failure. *Circ Res*, 2016, 118: 1151–1169
- 32 Gao F, Gao E, Yue T L, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion. *Circulation*, 2002, 105: 1497–1502
- 33 Sack M N, Yellon D M. Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 1404–1407
- 34 Brownsey R W, Boone A N, Allard M F. Actions of insulin on the mammalian heart: metabolism, pathology and biochemical mechanisms. *Cardiovasc Res*, 1997, 34: 3–24
- 35 Das U N. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care*, 2003, 9: 375–383
- 36 Zhang H, Li J, Li R, et al. Reduced cardiotropic response to insulin in spontaneously hypertensive rats: role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ -initiated signaling. *J Hypertens*, 2008, 26: 560–569
- 37 Yu Q, Gao F, Ma X L. Insulin says no to cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, 2011, 89: 516–524
- 38 Zhang B, Gao F, Zhang H F, et al. Insulin improves ischemia/reperfusion myocardial contraction: role of Akt (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2003, 48: 1045–1049 [张博, 高峰, 张海峰, 等. 胰岛素促进模拟缺血/再灌注心肌细胞收缩功能恢复: Akt的关键作用. 科学通报, 2003, 48: 1045–1049]
- 39 Li J, Zhang H, Wu F, et al. Insulin inhibits tumor necrosis factor- α induction in myocardial ischemia/reperfusion: role of Akt and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Crit Care Med*, 2008, 36: 1551–1558
- 40 Li J, Wu F, Zhang H, et al. Insulin inhibits leukocyte-endothelium adherence via an Akt-NO-dependent mechanism in myocardial ischemia/reperfusion. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47: 512–519
- 41 Fu F, Zhao K, Li J, et al. Direct evidence that myocardial insulin resistance following myocardial ischemia contributes to post-ischemic heart failure. *Sci Rep*, 2015, 5: 17927
- 42 Cluntun A A, Badolia R, Lettlova S, et al. The pyruvate-lactate axis modulates cardiac hypertrophy and heart failure. *Cell Metab*, 2021, 33: 629–

- 648.e10
- 43 Qi Y, Zhu Q, Zhang K, et al. Activation of Foxo1 by insulin resistance promotes cardiac dysfunction and β -myosin heavy chain gene expression. *Circ Heart Fail*, 2015, 8: 198–208
- 44 Wang Q, Liu Y, Fu Q, et al. Inhibiting insulin-mediated β_2 -adrenergic receptor activation prevents diabetes-associated cardiac dysfunction. *Circulation*, 2017, 135: 73–88
- 45 Li R, Zhang H, Wang W, et al. Vascular insulin resistance in prehypertensive rats: role of PI3-kinase/Akt/eNOS signaling. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628: 140–147
- 46 Xing W, Yan W, Liu P, et al. A novel mechanism for vascular insulin resistance in normotensive young SHR: hypoadiponectinemia and resultant APPL1 downregulation. *Hypertension*, 2013, 61: 1028–1035
- 47 Yang L, Zhang J, Xing W, et al. Sirt3 deficiency induces endothelial insulin resistance and blunts endothelial-dependent vasorelaxation in mice and human with obesity. *Sci Rep*, 2016, 6: 23366
- 48 Yu Q, Zhou N, Nan Y, et al. Effective glycaemic control critically determines insulin cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury in anaesthetized dogs. *Cardiovasc Res*, 2014, 103: 238–247
- 49 Qian X X. Insulin cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion: a novel mechanism of an old glucose-insulin-potassium regimen (in Chinese). *Chin J Intern Med*, 2003, 42: 145–147 [钱学贤. 极化液、胰岛素保护缺血/再灌注的新机制——又一个老药新观点的典范. *中华内科杂志*, 2003, 42: 145–147]
- 50 Su H, Ji L, Xing W, et al. Acute hyperglycaemia enhances oxidative stress and aggravates myocardial ischaemia/reperfusion injury: role of thioredoxin-interacting protein. *J Cell Mol Med*, 2013, 17: 181–191
- 51 Zhao K, Zhang Y, Li J, et al. Modified glucose-insulin-potassium regimen provides cardioprotection with improved tissue perfusion in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9: e012376
- 52 Li Q X, Xiong Z Y, Hu B P, et al. Aging-associated insulin resistance predisposes to hypertension and its reversal by exercise: The role of vascular vasorelaxation to insulin. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104: 269–284
- 53 Xing W, Li Y, Zhang H, et al. Improvement of vascular insulin sensitivity by downregulation of GRK2 mediates exercise-induced alleviation of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305: H1111–H1119
- 54 Hou Z, Qin X, Hu Y, et al. Longterm exercise-derived exosomal miR-342-5p: a novel exerkine for cardioprotection. *Circ Res*, 2019, 124: 1386–1400
- 55 Lou J, Wu J, Feng M, et al. Exercise promotes angiogenesis by enhancing endothelial cell fatty acid use via liver-derived extracellular vesicle miR-122-5p. *J Sport Health Sci*, 2021, doi: 10.1016/j.jshs.2021.09.009
- 56 Chinese Society of Endocrinology, Chinese Diabetes Society, Chinese Medical Doctor Association, et al. Intervention for adults with pre-diabetes: a Chinese expert consensus (in Chinese). *Chin J Endocrinol Metab*, 2020, 36: 371–380 [中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 等. 中国成人糖尿病前期干预的专家共识. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36: 371–380]
- 57 Zhang X, Li J, Gao F. Exercise benefits cardiovascular health: from molecular mechanisms to clinical implications (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2021, 51: 1–16 [张星, 李嘉, 高峰. 运动裨益心血管健康: 从分子机制到临床应用. *中国科学: 生命科学*. 2021, 51: 1–16]
- 58 Borghouts L B, Keizer H A. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med*, 2000, 21: 1–12
- 59 Iaccarino G, Franco D, Sorriento D, et al. Modulation of insulin sensitivity by exercise training: implications for cardiovascular prevention. *J Cardiovasc Trans Res*, 2021, 14: 256–270
- 60 Frasier C R, Moore R L, Brown D A. Exercise-induced cardiac preconditioning: how exercise protects your achy-breaky heart. *J Appl Physiol*, 2011, 111: 905–915
- 61 Lin H, Zhu Y, Zheng C, et al. Antihypertrophic memory after regression of exercise-induced physiological myocardial hypertrophy is mediated by the long noncoding RNA *Mhrt779*. *Circulation*, 2021, 143: 2277–2292
- 62 Pillon N J, Gabriel B M, Dollet L, et al. Transcriptomic profiling of skeletal muscle adaptations to exercise and inactivity. *Nat Commun*, 2020, 11: 470
- 63 Zhu X X. Modern Diabetology (in Chinese). Shanghai: Shanghai Medical University Press, 2000 [朱禧星. 现代糖尿病学. 上海: 上海医科大学出版社, 2000]
- 64 Kung Y T, Du Y C, Huang W T, et al. Total synthesis of crystalline insulin. *Sci Sin*, 1966, 15: 544–561
- 65 Hodgkin D C. Chinese work on insulin. *Nature*, 1975, 255: 103

- 66 Bai L, Wang Y, Fan J, et al. Dissecting multiple steps of GLUT4 trafficking and identifying the sites of insulin action. *Cell Metab*, 2007, 5: 47–57
- 67 Li C H, Bai L, Li D D, et al. Dynamic tracking and mobility analysis of single GLUT4 storage vesicle in live 3T3-L1 cells. *Cell Res*, 2004, 14: 480–486
- 68 Li P, Liu S, Lu M, et al. Hematopoietic-derived galectin-3 causes cellular and systemic insulin resistance. *Cell*, 2016, 167: 973–984.e12
- 69 Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2597–2602
- 70 Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*, 2008, 371: 1753–1760
- 71 Ma Y, Luo Y, Gong S, et al. Low-frequency genetic variant in the hepatic glucokinase gene is associated with type 2 diabetes and insulin resistance in Chinese population. *Diabetes*, 2021, 70: 809–816
- 72 Zhou L Y, Deng M Q, Zhang Q, et al. Early-life nutrition and metabolic disorders in later life: a new perspective on energy metabolism. *Chin Med J*, 2020, 133: 1961–1970
- 73 Zhu L, Zhu X, Sun G, et al. Dai-zong-fang, a traditional Chinese herbal formula, ameliorates insulin resistance in db/db mice. *Front Physiol*, 2018, 9: 224
- 74 Du H, Li L, Bennett D, et al. Fresh fruit consumption and major cardiovascular disease in China. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1332–1343
- 75 Huang Y, Li J, Zhu X, et al. Relationship between healthy lifestyle behaviors and cardiovascular risk factors in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a subanalysis of the CCMR-3B study. *Acta Diabetol*, 2017, 54: 569–579
- 76 Wang T, Lu J, Su Q, et al. Ideal cardiovascular health metrics and major cardiovascular events in patients with prediabetes and diabetes. *JAMA Cardiol*, 2019, 4: 874–883
- 77 Wang L, Xing Y, Yu X, et al. Greater macrovascular and microvascular morbidity from type 2 diabetes in northern compared with southern China: a cross-sectional study. *J Diabetes Investig*, 2020, 11: 1285–1294
- 78 Pan X R, Li G W, Hu Y H, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care*, 1997, 20: 537–544
- 79 Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7: 452–461
- 80 Wu Q, Brown M R. Signaling and function of insulin-like peptides in insects. *Annu Rev Entomol*, 2006, 51: 1–24
- 81 Hancock M L, Meyer R C, Mistry M, et al. Insulin receptor associates with promoters genome-wide and regulates gene expression. *Cell*, 2019, 177: 722–736.e22
- 82 Bedinger D H, Adams S H. Metabolic, anabolic, and mitogenic insulin responses: A tissue-specific perspective for insulin receptor activators. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 415: 143–156
- 83 Dupont J, Khan J, Qu B H, et al. Insulin and IGF-1 induce different patterns of gene expression in mouse fibroblast NIH-3T3 cells: Identification by cDNA microarray analysis. *Endocrinology*, 2001, 142: 4969–4975
- 84 Pomytkin I, Costa-Nunes J P, Kasatkin V, et al. Insulin receptor in the brain: mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24: 763–774
- 85 Woods S C, Lotter E C, McKay L D, et al. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*, 1979, 282: 503–505
- 86 Tiedemann L J, Schmid S M, Hettel J, et al. Central insulin modulates food valuation via mesolimbic pathways. *Nat Commun*, 2017, 8: 16052
- 87 Rebelos E, Rinne J O, Nuutila P, et al. Brain glucose metabolism in health, obesity, and cognitive decline—does insulin have anything to do with It? A narrative review. *J Clin Med*, 2021, 10: 1532
- 88 Reno C M, Puente E C, Sheng Z, et al. Brain GLUT4 knockout mice have impaired glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, and impaired hypoglycemic counterregulation. *Diabetes*, 2017, 66: 587–597
- 89 Cunnane S C, Trushina E, Morland C, et al. Brain energy rescue: an emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19: 609–633
- 90 de la Monte S M, Wands J R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol*, 2008, 2: 1101–1113
- 91 Cao K, Lv W, Wang X, et al. Hypermethylation of hepatic mitochondrial *ND6* provokes systemic insulin resistance. *Adv Sci*, 2021, 8: 2004507

- 92 Xing W, Tan Y, Li K, et al. Upregulated hepatokine fetuin B aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting insulin signaling in diabetic mice. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 151: 163–172
- 93 Zhou B, Zhang Y, Zhang F, et al. CLOCK/BMAL1 regulates circadian change of mouse hepatic insulin sensitivity by SIRT1. *Hepatology*, 2014, 59: 2196–2206
- 94 Ansarullah , Jain C, Far F F, et al. Inceptor counteracts insulin signalling in β -cells to control glycaemia. *Nature*, 2021, 590: 326–331
- 95 Zhang H F, Zhang X, Gao F. Insulin and cardiovascular protection: from bench to bedside (in Chinese). *Acta Physiol Sin*, 2018, 70: 61–70 [张海锋, 张星, 高峰. 胰岛素与心血管保护: 从基础到临床. *生理学报*, 2018, 70: 61–70]
- 96 Soccio R E, Chen E R, Lazar M A. Thiazolidinediones and the promise of insulin sensitization in type 2 diabetes. *Cell Metab*, 2014, 20: 573–591
- 97 Ji L, Song W, Fang H, et al. Efficacy and safety of chiglitazar, a novel peroxisome proliferator-activated receptor pan-agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (CMAP). *Sci Bull*, 2021, 66: 1571–1580
- 98 Kodama K, Tojjar D, Yamada S, et al. Ethnic differences in the relationship between insulin sensitivity and insulin response: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2013, 36: 1789–1796
- 99 Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, et al. Effects of 4- and 6-h time-restricted feeding on weight and cardiometabolic health: a randomized controlled trial in adults with obesity. *Cell Metab*, 2020, 32: 366–378.e3
- 100 Wei W, Jiang W, Han T, et al. The future of prevention and treatment of diabetes with nutrition in China. *Cell Metab*, 2021, 33: 1908–1910
- 101 Zheng X, Chen T, Jiang R, et al. Hyocholic acid species improve glucose homeostasis through a distinct TGR5 and FXR signaling mechanism. *Cell Metab*, 2021, 33: 791–803.e7
- 102 Shi X, Lu X G, Zhan L B, et al. The effects of the Chinese medicine Zibu Piyin recipe on the hippocampus in a rat model of diabetes-associated cognitive decline: a proteomic analysis. *Diabetologia*, 2011, 54: 1888–1899
- 103 Li G, Xing W, Zhang M, et al. Antifibrotic cardioprotection of berberine via downregulating myocardial IGF-1 receptor-regulated MMP-2/MMP-9 expression in diabetic rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315: H802–H813
- 104 Geng F H, Li G H, Zhang X, et al. Berberine improves mesenteric artery insulin sensitivity through up-regulating insulin receptor-mediated signalling in diabetic rats. *Br J Pharmacol*, 2016, 173: 1569–1579
- 105 Li J, Bai L, Wei F, et al. Therapeutic mechanisms of herbal medicines against insulin resistance: a review. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 661
- 106 Shimizu I, Minamino T, Toko H, et al. Excessive cardiac insulin signaling exacerbates systolic dysfunction induced by pressure overload in rodents. *J Clin Invest*, 2010, 120: 1506–1514
- 107 Moussa O, Ardisino M, Heaton T, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. *Eur Heart J*, 2020, 41: 2660–2667
- 108 Packer M, Anker S D, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*, 2020, 383: 1413–1424
- 109 Zou X, Zhou X, Zhu Z, et al. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in Chinese and US populations. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7: 9–11
- 110 Zhao H, Huang X, Liu Z, et al. Pre-existing beta cells but not progenitors contribute to new beta cells in the adult pancreas. *Nat Metab*, 2021, 3: 352–365
- 111 Xie M, Ye H, Wang H, et al. β -cell-mimetic designer cells provide closed-loop glycemic control. *Science*, 2016, 354: 1296–1301

Insulin and cardiovascular health —commemorating insulin centennial

XING WenJuan, ZHANG Xing, LI Jia, DONG Ling, ZHANG HaiFeng & GAO Feng

Key Laboratory of Aerospace Medicine of the Ministry of Education, Department of Aerospace Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

The discovery of insulin 100 years ago has broken new ground in the treatment of diabetes and related metabolic diseases, owing to which millions of lives have been saved. Since then, the studies on insulin secretion and action have made a profound impact on endocrinology, protein crystallography, and the understanding of autoimmune and metabolic diseases. In this review, we summarize the major breakthroughs in insulin treatment for diabetes and related cardiovascular diseases and the Chinese contribution therein, with special focus on the recent advances of insulin cardioprotective effects and challenges in this field. We also underline the threat of diabetes to the public health and social well-being in China and highlight the importance of lifestyle intervention, especially exercise in ameliorating insulin resistance and improving cardiovascular health.

insulin, diabetes, insulin resistance, exercise, cardiovascular protection

doi: [10.1360/SSV-2021-0351](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0351)