

2 型糖尿病及其慢性并发症患者血清糖基化终末产物和一氧化氮水平及其相关性

张 林¹, 孙子林², 周 虹³

(1. 东南大学临床医学院中心实验室, 2. 东南大学附属中大医院内分泌科,

3. 东南大学附属中大医院神经科, 江苏省南京市 210009)

[关键词] 内科学; 2 型糖尿病; 糖基化终末产物; 一氧化氮; 慢性并发症

[摘要] 目的 探讨糖基化终末产物和一氧化氮在 2 型糖尿病及其慢性并发症中的作用和相关性。方法 用流动注射分析技术和分光光度法分别测定患者血清中糖基化终末产物和一氧化氮的含量, 并与正常对照组进行比较。结果 各患者组血清中糖基化终末产物水平均显著高于正常对照组, 一氧化氮水平均明显低于正常对照组(P 均 < 0.01)。结论 血清糖基化终末产物水平的升高是糖尿病、糖尿病慢性并发症及心、脑血管疾病的重要原因之一, 一氧化氮水平的减少可能是血管功能障碍和动脉粥样硬化的原因之一, 血清糖基化终末产物水平的升高可能不是一氧化氮水平降低的独立影响因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Correlation Between Serum Advanced Glycation End Products and Nitric Oxide Levels in Type 2 Diabetes and Chronic Complications of Diabetes

ZHANG Lin, SUN ZiLin, and ZHOU Hong

(Central Laboratory of Clinical Medical College, Southeast University, Nanjing 210009, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes; Advanced Glycation End Products; Nitric Oxide; Chronic Complication

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of advanced glycation end products (AGE) and nitric oxide (NO) on type 2 diabetes and chronic complications of diabetes, and the correlation between AGE and NO. **Methods** The levels of serum AGE and NO were detected by flow injection assay and spectrophotometry. **Results** The level of serum AGE in all patient groups was significantly higher than that in control group, and the NO level was significantly lower than that in control group (all $P < 0.01$). **Conclusion** The increase of serum AGE played an important role in mediating the formation of diabetes, chronic complications of diabetes, cardiovascular and cerebrovascular diseases, and the reduction of serum NO level was probably one of reasons which resulted in vascular dysfunction and atherosclerosis. The increase of serum AGE may not be an independent influential factor for the reduction of serum NO.

血管并发症是糖尿病患者致死致残的重要原因。一氧化氮(nitric oxide, NO)在血管并发症的发病过程中起重要作用。糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)是蛋白质的氨基酸、脂质和脂蛋白非酶性糖基化反应的终末产物, 与血管疾病的发生和发展有密切关系。本文通过测定糖尿病及其慢性并发症患者血清 AGE 及 NO 水平, 探讨两者之间的关系及在疾病中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

正常对照组为东南大学临床医学院体检正常

的 40 例健康者, 其中男 22 例, 女 18 例, 年龄 52.6 ± 6.8 岁。④单纯冠心病组共 32 例, 其中男 18 例, 女 14 例, 年龄 64.2 ± 9.1 岁。④单纯脑梗死组共 36 例, 其中男 20 例, 女 16 例, 年龄 69.3 ± 8.7 岁。糖尿病组为符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准、随机选择住院的 38 例 2 型糖尿病患者(不伴其它并发症), 其中男 17 例, 女 21 例, 年龄 59.8 ± 7.4 岁, 病程 7.6 ± 5.8 年。糖尿病合并冠心病组共 30 例, 其中男 19 例, 女 11 例, 年龄 58.7 ± 7.5 岁。糖尿病合并脑梗死组共 42 例, 其中男 25 例, 女 17 例, 年龄 62.8 ± 7.2 岁, 均为 2 型糖尿病, 符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 脑梗死按中华医学会第四次全国脑血管病学术会议修订的诊断要点诊断, 并经 CT 或 MRI 检查证实。

1.2 方法

取清晨空腹血 5 mL, 常规分离血清, 用于测定

[收稿日期] 2006-02-11

[修回日期] 2006-07-02

[作者简介] 张林, 主管技师, 主要研究方向为糖尿病, E-mail 为 zhanglin@seu.edu.cn。孙子林, 博士, 副主任医师, 主要研究方向为糖尿病。周虹, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向为糖尿病。

血清 AGE 和 NO 水平。血清 AGE 水平用流动注射分析技术检测^[1], 血清 NO 水平采用硝酸还原酶法测定(试剂盒购于南京建成生物工程研究所)。

1.3 统计学处理

所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS12.0 版统计软件进行 *t* 检验和相关性分析。

2 结果

各患者组血清中 AGE 水平均显著高于正常对照组, NO 水平均明显低于正常对照组 (P 均 < 0.01)。糖尿病组、糖尿病合并冠心病组及糖尿病合并脑梗死组血清 AGE 水平明显高于单纯脑梗死组和单纯冠心病组 (P 均 < 0.01), 而各患者组血清 NO 水平差异无显著性。糖尿病合并冠心病组及糖尿病合并脑梗死组血清 AGE 水平与糖尿病组相比差异无显著性。对各患者组血清 AGE 水平和 NO 水平进行相关分析, 发现两者之间无相关关系 ($r = -0.012 \sim -0.035$, P 均 > 0.05), 见表 1。

表 1. 正常对照组及各患者组血清糖基化终末产物水平和一氧化氮水平

分 组	例数	NO ($\mu\text{mol/L}$)	AGE (mg/L)
正常对照组	40	69.9 \pm 28.7	7.8 \pm 1.8
单纯脑梗死组	36	50.2 \pm 21.3 ^a	12.2 \pm 3.0 ^a
单纯冠心病组	32	49.9 \pm 20.7 ^a	13.0 \pm 2.6 ^a
糖尿病组	38	48.6 \pm 19.4 ^a	17.3 \pm 2.5 ^{ab}
糖尿病合并冠心病组	30	52.2 \pm 20.7 ^a	17.8 \pm 2.7 ^{ab}
糖尿病合并脑梗死组	42	54.3 \pm 21.3 ^a	18.8 \pm 4.0 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组相比; b 为 $P < 0.01$, 与单纯脑梗死组及单纯冠心病组相比。

3 讨论

糖基化终末产物(AGE)由生物胺与还原糖反应所生成, 这一反应在体内缓慢发生, 随着年龄的增长, 体内大量的 AGE 在血管壁沉积并作用于内皮细

胞外基质, 刺激胶原蛋白发生交联, 引起血管通透性增加和血管壁增厚, 导致血管舒张功能障碍^[2]。本文单纯冠心病组和单纯脑梗死组血清 AGE 水平显著高于正常对照组, 说明 AGE 与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)有密切关系。糖尿病组及其各并发症组血清 AGE 水平显著高于正常对照组, 且高于单纯冠心病组和单纯脑梗死组, 但各糖尿病组之间差异无显著性, 表明在高血糖状态下, 体内 AGE 的形成加快, 蓄积增多, 启动和加速 As 的发生发展, 所以血清 AGE 水平的升高是糖尿病、糖尿病慢性并发症及心、脑血管疾病的重要原因之一。

一氧化氮(NO)作为内皮源性舒张因子, 它可抑制血小板聚集、血管平滑肌细胞增殖以及抑制白细胞粘附于血管壁, 防止血管痉挛和血栓形成^[3]。本文结果发现, 各患者组血清 NO 水平均低于正常对照组, 表明 NO 水平的减少或活性降低可能是血管功能障碍和 As 的原因之一。研究^[4]发现, 体内 AGE 水平增加可导致内皮细胞通透性增加, 而且不断积累的 AGE 可直接灭活 NO 和诱发氧化应激损伤血管内皮, 导致 NO 水平降低。但本实验结果发现, 各患者组血清 NO 水平并没有随 AGE 水平的增加而同步减少, 相关分析发现各患者组血清 AGE 水平和 NO 水平之间无相关关系, 表明 AGE 水平的升高可能不是 NO 水平降低的独立影响因素。AGE 和 NO 在糖尿病及其慢性并发症中的作用目前尚无明确定论, 两者之间的关系还需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 孙子林, 刘乃丰, 王基平, 刘必成. 运用流动注射分析技术检测血清糖基化终末产物-肽水平[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16 (4): 250-253
- [2] Peppas M, Uribarri J, Vlassara H. The role of advanced glycation end products in the development of atherosclerosis [J]. *Curr Diab Rep*, 2004, 4 (1): 31-36
- [3] Schmetterer L, Polak K. Role of nitric oxide in the control of ocular blood [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2001, 20 (6): 823-847
- [4] Chakravarthy U, Hayes RG, Stitt AW, McAuley E, Archer DB. Constitutive nitric oxide synthase expression in renal vascular endothelial cell is suppressed by high glucose and advanced glycation end products [J]. *Diabetes*, 1998, 47 (6): 945-952

(此文编辑 许雪梅)