

# 糖耐量异常对冠心病患者氧化应激和血管内皮功能、心率变异性的影响及阿卡波糖的干预作用

吴茂红<sup>1</sup>, 吕玲<sup>2</sup>

(1. 莱芜市人民医院干部科, 2. 莱芜市中医医院保健科, 山东省莱芜市 271100)

[关键词] 糖耐量异常; 氧化应激; 心率变异性; 血管内皮功能; 阿卡波糖

[摘要] **目的** 研究糖耐量异常对冠心病患者氧化应激和血管内皮功能、心率变异性的影响及阿卡波糖的干预作用。**方法** 选择伴糖耐量异常的冠心病患者 60 例为糖耐量异常组, 糖耐量正常的冠心病患者 30 例为糖耐量正常组。所有研究对象均进行血液生物化学指标检查, 包括空腹血糖、餐后 2 h 血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、丙二醛(MDA)、红细胞超氧化物歧化酶(SOD)、一氧化氮(NO)、内皮素 1(ET-1) 的检测。24 h 动态心电图监测心率变异性, 并比较以上指标。糖耐量异常的冠心病患者(糖耐量异常组)随机分为对照组 30 例与治疗组 30 例, 对照组给予冠心病的常规治疗, 治疗组在冠心病常规治疗的基础上加用阿卡波糖 50 mg, 每天 3 次, 共观察 6 个月; 6 个月后两组复查以上检测项目, 并比较两组治疗前后及两组治疗后上述指标的变化, 分析以上指标的相关性。**结果** 糖耐量异常组较糖耐量正常组 MDA、ET-1 水平明显增高, SOD、NO 水平明显降低( $P < 0.05$ )。心率变异性指标: 糖耐量异常组 SDNN、SDNN5、SDANN 较糖耐量正常组明显减低( $P < 0.05$ ), 糖耐量异常组 TRIA、PNN50、rMSSD 与糖耐量正常组比较差别无统计学意义。阿卡波糖治疗 6 个月后, 治疗组治疗后与治疗前及对照组治疗后比较 MDA、ET-1 水平明显下降, SOD、NO 水平明显增高, 差别有统计学意义。治疗组治疗后 SDNN、SDNN5、SDANN 较治疗前及对照组治疗后明显增高( $P < 0.05$ ), 治疗组 TRIA、PNN50、rMSSD 治疗前后无明显差异, 对照组各项指标治疗前后无明显差异。治疗前后心率变异性指标 SDNN 的变化值与治疗前后 MDA、SOD、NO 变化值呈正相关( $r = 0.512, r = 0.368, r = 0.420, P < 0.05$ )。**结论** 合并糖耐量异常的冠心病患者有更严重的血管内皮功能损伤及自主神经功能异常, 氧化应激参与了上述过程。阿卡波糖治疗后氧化应激反应减轻, 血管内皮功能及自主神经功能明显改善; 阿卡波糖对合并糖耐量异常的冠心病患者的血管内皮功能、自主神经功能损伤有治疗作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Influence of Abnormal Glucose Tolerance on Oxidative Stress and Endothelial Function and Heart Rate Variability in Patients with Coronary Heart Disease, and Acarbose's Intervention Study

WU Mao-Hong<sup>1</sup>, and LV Ling<sup>2</sup>

(1. The Personnel Department, Laiwu City People's Hospital, 2. The Department of Health, Laiwu City Chinese Medicine Hospital, Laiwu, Shandong 271100, China)

[KEY WORDS] Abnormal Glucose Tolerance; Oxidative Stress; Heart Rate Variability; Vascular Endothelial Function; Acarbose

[ABSTRACT] **Aim** To study the influence of abnormal glucose tolerance on oxidative stress and endothelial function and heart rate variability in patients with coronary heart disease (CHD) and the intervention effect of acarbose.

**Methods** 60 patients with glucose tolerance abnormal CHD were chosen as group A, and 30 patients with documented stable coronary artery disease and normal glucose tolerance as group B, and fasting blood glucose (FBG), 2 hours postprandial blood glucose (2hPBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL), low density lipoprotein cholesterol (LDL), malondialdehyde (MDA) and erythrocyte superoxide dismutase (SOD), nitric ox-

[收稿日期] 2013-11-05

[作者简介] 吴茂红, 硕士, 副主任医师, 研究方向为内分泌代谢性疾病, E-mail 为 Wumaohong73@163.com。吕玲, 护师, 研究方向为老年病护理。

ide (NO), endothelin-1 (ET-1) were measured. 24 hours dynamic electrocardiogram (ecg) was used to monitor heart rate variability, and the above indicators were compared. The abnormal glucose tolerance patients with coronary heart disease were randomly divided into control group (30 cases) and treatment group (30 cases), the control group was given routine therapy for coronary heart disease, the treatment group was given routine therapy for CHD combined with acarbose 50 mg tid, and we observed them for 6 months. We reviewed the test items after 6 months. We compared the above indexes of the two groups before and after treatment, and analyzed the correlation of the above indicators. **Results**

MAD, ET-1 level in group A is significantly increased compared with group B patients. SOD and NO levels in group A is decreased compared with group B patients ( $P < 0.05$ ). Heart rate variability (HRV) indexes, SDNN, SDNN5, SDANN of group A are significantly reduced compared with the B group ( $P < 0.05$ ), TRIA, PNN50, rMSSD of group A has no statistically significant difference from group B. After carbose treatment for six months, MAD, ET-1 level of treatment group after treatment declined obviously compared with before treatment and the control group after the treatment. SDNN, SDNN5, SDANN of treatment group after treatment significantly increased compared with before treatment and the control group after treatment ( $P < 0.05$ ), TRIA, PNN50, rMSSD of treatment group after treatment has no obvious difference compared with before treatment. No obvious difference was found between the indicators before and after treatment in the control group. Changes in the value of HRV indexes before and after treatment and values of MDA, SOD and NO change before and after treatment were positively correlated (correlation coefficient respectively:  $r = 0.512$ ,  $r = 0.368$ ,  $r = 0.420$ ,  $P < 0.05$ ).

**Conclusions** Merger of abnormal glucose tolerance in patients with coronary heart disease has more severe vascular endothelial injury and dysfunction of the autonomic nervous function, and oxidative stress participates in the process. After acarbose's treatment, and oxidative stress relieve, endothelial function and autonomic nervous function improve significantly. Acarbose has a therapeutic effect on vascular endothelial function and autonomic nerve function damage in patients with coronary heart disease and abnormal glucose tolerance.

约 2/3 的冠心病患者合并高血糖(包括糖尿病前期和糖尿病),餐后高血糖对冠心病的影响倍受重视。氧化应激可导致机体在代谢过程中产生过多的氧自由基,后者氧化细胞膜等结构而产生损伤。有研究表明冠心病合并糖尿病时氧化应激加重;冠心病合并糖耐量异常时氧化应激反应是否也加重? 心率变异性是检测心脏血管自主神经调节功能的无创指标。研究表明心率变异性可作为预测心源性猝死危险性的独立危险因素;氧化应激是否参与了冠心病患者心脏血管自主神经功能的损伤? 为此,我们设立课题研究糖耐量异常对冠心病患者氧化应激和心率变异性的影响及阿卡波糖的干预作用,以期减少合并糖耐量异常的冠心病患者心源性猝死的危险性。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

随机选择 2012 年 6 月至 2013 年 6 月莱阳市人民医院门诊与住院合并糖耐量异常的冠心病患者 60 例为糖耐量异常组,其中男性 32 例,女性 28 例,平均年龄  $57.5 \pm 9.5$  岁,冠心病病程平均 15.5 年;另选糖耐量正常的冠心病患者 30 例为糖耐量正常组,其中男性 16 例,女性 14 例,平均年龄  $56.8 \pm 8.4$  岁,冠心病病程平均 15.6 年。冠心病的诊断标准:

Judkins 法多体位投照冠状动脉造影,左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉至少 1 支狭窄程度大于或等于 50% 者诊断为冠心病。糖耐量异常的诊断标准根据中华医学会糖尿病分会推荐的糖调节异常诊断标准:空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)  $< 5.6$  mmol/L;口服葡萄糖耐量实验(oral glucose tolerance test, OGTT)葡萄糖负荷后 2 h 血糖(2 hours postprandial blood glucose, 2hPBG):  $7.8$  mmol/L  $\leq$  2hPBG  $< 11.1$  mmol/L。所有研究对象均排除心力衰竭、心肌梗死、心房颤动、严重肝肾疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、外伤、手术、胃肠功能紊乱及对阿卡波糖过敏者。

### 1.2 身高、体重、腰臀围比测定

由专人测量患者清晨空腹状态身高、体重,计算体质指数(body mass index, BMI),  $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$  ( $\text{kg} / \text{m}^2$ )。专人测量患者腰围、臀围,再算出腰围与臀围的比值,即腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)。

### 1.3 血压检测

测试前患者静息 30 min,由专人用专用的标准水银柱血压计测量右上臂坐位血压,以 Korotkoff I 期为收缩压(systolic blood pressure, SBP),以 Korotkoff V 期为舒张压(diastolic blood pressure, DBP),重复测量 3 次,重复测量时间间隔为 2 min,取其均值。

### 1.4 血脂、血糖测定

所有研究对象均空腹隔夜 12 h 抽取肘静脉血,

测定空腹血糖 FBG、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC); 用 Friedewald 公式计算低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。所有研究对象口服 75 g 葡萄糖 2 h 后测血糖, 血糖测定用葡萄糖氧化酶法。

### 1.5 丙二醛、超氧化物歧化酶、一氧化氮、内皮素 1 检测

所有研究对象清晨空腹抗凝管抽取肘静脉血, 在 4℃ 冰箱静置 1~2 h 后立即离心 (2500 r/min) 10 min 分离血清, 置于 -70℃ 冰箱保存待测。丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、红细胞超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 分别用硫代巴比妥酸法、黄嘌呤氧化酶法、硝酸还原法测定, 试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供; 内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 采用放射免疫分析法测定, 试剂盒由解放军总医院东亚放射免疫研究所提供。

### 1.6 动态心电图检查

所有研究对象均接受 24 h 动态心电图检查, 应用康泰公司生产的 TLC 动态心电图分析仪。受检者精神放松, 合作良好, 排除一切干扰因素。分析指标: 24 h 平均正常 R-R 间距标准差即总体标准差 (SDNN)、连续 5 min 正常 R-R 间距标准差即均值标准差指数 (SDANN)、24 h 内每 5 min R-R 间期标准差的平均值 (SDNN5)、相邻正常 R-R 间距差值的均方根 (rMSSD)、相邻正常 R-R 间距差值大于 50 ms 的心搏数占总 R-R 间距数的百分比 (PNN50)、窦性 R-R 间期总个数除以 R-R 间期直方图高度得出的三角指数 (TRIA), 各项指标均按 1996 年 Cinu-Lation 关于心率变异性 (heart rate variability, HRV) 专题报告定义<sup>[1]</sup>。

### 1.7 糖耐量异常患者分组及治疗

将糖耐量异常的冠心病患者 (糖耐量异常组) 随机分为对照组 30 例与治疗组 30 例。对照组控制饮食, 同时给予冠心病的常规治疗, 包括阿司匹林肠溶片、调脂药物、硝酸酯类药物; 治疗组在控制饮食及冠心病常规治疗的基础上加用阿卡波糖 50 mg, 每天 3 次, 共观察 6 个月。6 个月后两组复查 FBG、TC、TG、HDLC, 用 Friedewald 公式计算 LDLC; 检测 MDA、SOD、NO、ET-1 水平, 同时进行动态心电图检测。比较两组治疗前后及两组治疗后的变化, 分析以上指标的相关性。

### 1.8 统计学方法

所有数据采用 SPSS 11.0 软件处理, 数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验和单因素方差分析, 治疗前后组内比较采用配对 *t* 检验, 相关性分析采用直线相关分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 糖耐量正常组与糖耐量异常组临床资料比较

糖耐量异常组、糖耐量正常组年龄、性别、BMI、WHR、SBP、DBP、FBG、TG、TC、HDLC、LDLC 比较无明显差异; 糖耐量异常组 2hPBG、MDA、ET-1 水平较糖耐量正常组明显增高, 差别有统计学意义 (P < 0.05), 糖耐量异常组 SOD、NO 水平较糖耐量正常组明显降低 (P < 0.05)。HRV 指标: 糖耐量异常组 SDNN、SDNN5、SDANN 较糖耐量正常组明显减低, 差别有统计学意义 (P < 0.05), 糖耐量异常组 TRIA、PNN50、rMSSD 与糖耐量正常组比较差别无统计学意义 (表 1)。

表 1. 两组临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. The comparison of clinical data in two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	糖耐量正常组	糖耐量异常组
男/女 (例)	16/14	32/28
年龄 (岁)	56.8 ± 8.4	57.5 ± 9.5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.9 ± 1.6	24.1 ± 1.5
WHR	0.86 ± 0.06	0.88 ± 0.05
SBP (mmHg)	134.5 ± 8.3	135.8 ± 8.6
DBP (mmHg)	71.9 ± 8.5	72.5 ± 9.2
TG (mmol/L)	1.63 ± 0.10	1.64 ± 0.29
FBG (mmol/L)	6.0 ± 0.8	6.1 ± 0.5
2hPBG (mmol/L)	6.5 ± 1.3	9.5 ± 1.5 <sup>a</sup>
TC (mmol/L)	4.72 ± 0.68	4.73 ± 0.76
HDLC (mmol/L)	1.14 ± 0.16	1.15 ± 0.15
LDLC (mmol/L)	2.86 ± 0.42	2.87 ± 0.75
MDA (μmol/L)	6.45 ± 1.52	8.85 ± 1.85 <sup>a</sup>
SOD (kU/L)	91.16 ± 12.00	70.25 ± 11.45 <sup>a</sup>
NO (μmol/L)	78.32 ± 10.55	62.52 ± 10.42 <sup>a</sup>
ET-1 (ng/L)	115.32 ± 12.45	130.55 ± 16.40 <sup>a</sup>
SDNN (ms)	120.5 ± 40.5	90.1 ± 13.2 <sup>a</sup>
SDNN5 (ms)	60.5 ± 19.2	40.2 ± 25.6 <sup>a</sup>
SDANN (ms)	99.5 ± 25.8	72.5 ± 30.2 <sup>a</sup>
TRIA	484.5 ± 160.3	475.4 ± 205.4
PNN50	11.7% ± 7.6%	10.5% ± 8.4%
rMSSD (ms)	65.2 ± 34.1	61.5 ± 30.3

a 为 P < 0.05, 与糖耐量正常组比较。

## 2.2 糖耐量异常组中治疗组、对照组治疗前后各项指标比较

糖耐量异常组中,治疗组治疗后 2hPBG、MDA、ET-1 水平较治疗前明显降低 ( $P < 0.05$ ),SOD、NO 水平较

治疗前明显增高 ( $P < 0.05$ );治疗组治疗后 2hPBG、MDA、ET-1 水平较对照组治疗后明显降低 ( $P < 0.05$ ),SOD、NO 水平较对照组治疗后明显增高 ( $P < 0.05$ )。对照组各项指标治疗前后无明显差异(表 2)。

表 2. 糖耐量异常两组治疗前后生物化学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. The comparison of biochemical indexes before and after treatment in two abnormal OGTT groups( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MDA( $\mu\text{mol/L}$ )	8.87 $\pm$ 1.85	6.35 $\pm$ 1.66 <sup>ab</sup>	8.78 $\pm$ 4.14	8.67 $\pm$ 3.68
SOD(kU/L)	71.15 $\pm$ 10.56	125.45 $\pm$ 20.25 <sup>ab</sup>	69.85 $\pm$ 15.20	75.45 $\pm$ 12.58
NO( $\mu\text{mol/L}$ )	62.75 $\pm$ 11.65	86.55 $\pm$ 10.42 <sup>ab</sup>	62.04 $\pm$ 12.58	70.28 $\pm$ 10.21
ET-1(ng/L)	132.20 $\pm$ 13.55	95.45 $\pm$ 10.24 <sup>ab</sup>	130.24 $\pm$ 15.68	129.15 $\pm$ 11.58
2hPBG(mmol/L)	9.5 $\pm$ 1.4	6.4 $\pm$ 1.4 <sup>ab</sup>	9.4 $\pm$ 1.5	9.2 $\pm$ 1.8

a 为  $P < 0.05$ ,与治疗组治疗前比较;b 为  $P < 0.05$ ,与对照组治疗后比较。

## 2.3 糖耐量异常组中治疗组与对照组治疗前后 HRV 指标比较

糖耐量异常组中,治疗组治疗后 SDNN、SDNN5、

SDANN 较治疗前及对照组治疗后明显增高 ( $P < 0.05$ ),治疗组 TRIA、PNN50、rMSSD 治疗前后无明显差异。对照组各项指标治疗前后无明显差异(表 3)。

表 3. 糖耐量异常两组治疗前后 HRV 指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. The comparison of HRV before and after treatment in two abnormal OGTT groups( $\bar{x} \pm s$ )

HRV 指标	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SDNN(ms)	90.2 $\pm$ 12.5	130.5 $\pm$ 34.5 <sup>ab</sup>	90.1 $\pm$ 10.1	98.6 $\pm$ 10.6
SDNN5(ms)	40.6 $\pm$ 20.8	62.2 $\pm$ 20.1 <sup>ab</sup>	40.1 $\pm$ 24.3	45.4 $\pm$ 22.5
SDANN(ms)	72.4 $\pm$ 30.8	110.4 $\pm$ 24.5 <sup>ab</sup>	72.6 $\pm$ 22.6	71.8 $\pm$ 20.2
TRIA	475.1 $\pm$ 209.4	480.5 $\pm$ 190.8	472.9 $\pm$ 200.4	485.1 $\pm$ 185.6
PNN50	10.6% $\pm$ 9.2%	10.9% $\pm$ 8.9%	10.4% $\pm$ 8.5%	11.2% $\pm$ 6.5%
rMSSD(ms)	61.2 $\pm$ 30.2	64.3 $\pm$ 25.6	61.9 $\pm$ 28.9	63.8 $\pm$ 25.6

a 为  $P < 0.05$ ,与治疗组治疗前比较;b 为  $P < 0.05$ ,与对照组治疗后比较。

## 2.4 相关性分析

糖耐量异常治疗组治疗前后 HRV 指标 SDNN 的变化值与治疗前后 MDA、SOD、NO 变化值呈正相关,相关系数分别为: $r = 0.512$ , $r = 0.368$ , $r = 0.420$ ,差别有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨 论

氧化应激可导致机体在代谢过程中产生过多的氧自由基,后者氧化细胞膜等结构而产生损伤,机体组织或细胞内氧自由基生产增多和(或)清除

能力下降,导致活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)在体内或细胞内堆积而引起氧化损伤过程<sup>[2-4]</sup>。过多的 ROS 可以攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸,引发脂质过氧化作用,形成脂质过氧化物,如 MDA,同时 MDA 通过链式反应放大 ROS 的作用,因而 MDA 可直接反映机体的脂质过氧化程度,可作为评价人体氧化应激程度的最常用指标。红细胞 SOD 是最重要的抗氧化酶之一,它能清除氧自由基,保护细胞免受损伤,其活力的高低间接反应了机体清除自由基的能力;当机体内氧自由基产生过多和清除减少时可导致 MDA 在体内堆积。机体

清除自由基的能力减弱时,在一定程度上可增加内皮细胞 ET-1 的分泌,减少 NO 的释放。有研究表明冠心病合并糖尿病时氧化应激加重;冠心病合并糖耐量异常时氧化应激反应是否也加重? 我们的研究发现:合并糖耐量异常的冠心病患者血 MDA、ET-1 水平较糖耐量正常的冠心病患者明显增高,差别有统计学意义( $P < 0.05$ );合并糖耐量异常的冠心病患者 SOD、NO 水平较糖耐量正常的冠心病患者明显降低( $P < 0.05$ ),表明合并糖耐量异常的冠心病患者比糖耐量正常的冠心病患者存在更严重的氧化应激,并存在更严重的血管内皮功能损伤。

心率变异性是反映心脏植物神经对心血管系统调控程度的指标<sup>[5]</sup>,已广泛应用于多种心脏疾病的预后判断<sup>[6,7]</sup>,通过 HRV 定量分析可以评估心脏植物神经功能水平,HRV 降低表明迷走神经张力降低或交感神经张力增高<sup>[8]</sup>。SDNN 指正常 R-R 间期标准差,是衡量整体 HRV 变化大小的指标,及反映交感神经与副交感神经之间平衡的指标,用于评价自主神经系统受损与恢复的总体程度;SDANN 是 24 h 内 R-R 间期均值的标准差,反映交感神经功能;rMSSD、PNN50 主要反映 RR 间期的突然变化,即迷走神经张力的大小。我们的研究发现,合并糖耐量异常的冠心病患者 SDNN、SDNN5、SDANN 较糖耐量正常冠心病患者明显减低,差别有统计学意义( $P < 0.05$ ),TRIA、PNN50、rMSSD 两组比较差别无统计学意义,表明合并糖耐量异常的冠心病患者较糖耐量正常冠心病患者存在更严重的自主神经功能损伤。自主神经病变主要病理变化为 Schwann 细胞(神经胶质细胞)变性和神经纤维发生阶段性脱髓鞘病变。自主神经功能受损时一个重要表现是心率增快。一旦交感神经活性增加,副交感神经功能减低,将使心肌耗氧量增加,冠状动脉收缩,钙离子分布不均匀,心肌复极离散度和电活动的不稳定性增加,自主神经对心脏的调节功能下降,心肌细胞自律性增加,不应期缩短,心室颤动域下降,易发生心室颤动而猝死。研究表明心率变异性可作为预测心源性猝死危险性的独立危险因素,心率变异性降低会增加心血管危险事件的风险<sup>[9]</sup>。对合并糖耐量异常、心率变异性降低的冠心病患者进行及早干预治疗,可改善患者的预后。

本研究对合并糖耐量异常的冠心病患者用阿卡波糖进行干预治疗,治疗 6 个月后复查发现:治疗组治疗后 2hPBG、MDA、ET-1 水平较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ),SOD、NO 水平较治疗前明显增高( $P < 0.05$ );治疗组治疗后 2hPBG、MDA、ET-1 水平

较对照组治疗后明显降低( $P < 0.05$ ),SOD、NO 水平较对照组治疗后明显增高( $P < 0.05$ );对照组上述指标治疗前后无明显差异。治疗组治疗后 SDNN、SDNN5、SDANN 较治疗前及对照组治疗后明显增高( $P < 0.05$ ),治疗组 TRIA、PNN50、rMSSD 治疗前后无明显差异;对照组各项指标治疗前后无明显差异。表明合并糖耐量异常的冠心病患者经阿卡波糖治疗后,氧化应激水平较治疗前明显降低,心率变异性指标较治疗前明显增高,血管内皮功能、自主神经功能较治疗前明显改善,证实阿卡波糖对合并糖耐量异常的冠心病患者的血管内皮和自主神经功能损伤有明显改善作用。

糖耐量异常患者自主神经病变的发病主要受以下因素影响,即血液供应受损和神经元或神经纤维内部因高血糖导致病理生理改变,目前已证实<sup>[10]</sup>氧化应激发生在自由基产生超过细胞抗氧化应激能力的细胞内,这些自由基不能及时清除,它们将氧化蛋白质、脂肪、核酸,这种作用导致细胞内能量代谢、信号转导、基因表达失调等异常,可作用于神经元细胞,导致神经元细胞坏死或凋亡,从而使心血管系统交感-副交感神经失衡,甚至引起心肌缺血和心肌梗死。同时,高血糖时患者血管活性因子产生减少,血液的高凝状态及糖、蛋白质、脂肪代谢紊乱均造成动脉粥样硬化和微血管病变,神经缺陷及营养障碍均导致自主神经功能损伤<sup>[11]</sup>,可伴有心脏植物神经病变,使无痛性心肌梗死、恶性心律失常、心脏性猝死的发生率明显增加。氧化应激还可导致许多神经营养因子的减少,从而减弱了受损神经纤维的再生能力<sup>[12]</sup>;Rosen 等<sup>[13]</sup>通过动物实验研究发现阿卡波糖有减少氧化应激的作用。我们的研究发现,阿卡波糖治疗前后 HRV 指标的变化值与治疗前后 MDA、SOD、NO 变化值呈正相关,表明自主神经功能的变化与氧化应激指标的变化呈正相关,氧化应激参与了合并糖耐量异常的冠心病患者的自主神经功能损伤;阿卡波糖对合并糖耐量异常的冠心病患者的血管内皮、自主神经功能损伤有治疗作用的原因可能与其降低餐后血糖水平及减少氧化应激作用有关。临床上对冠心病患者及早发现糖耐量异常,并对糖耐量异常患者予以积极干预治疗,可改善患者的预后,减少患者因自主神经功能损伤所致心源性猝死的危险性。

#### [参考文献]

- [1] 张业,冯波. 波动性高血糖对 2 型糖尿病患者心率变异性的影响[J]. 现代实用医学杂志, 2012, 24(5):

548-549.

- [2] 初霞, 刘丽燕, 孙长颢. 急性糖负荷对单纯高脂血症患者炎症及氧化应激反应的影响[J]. 营养学报, 2012, 34(5): 445-448.
- [3] 何红红, 高大中, 赵江龙, 等. 高血压合并2型糖尿病患者动脉弹性与氧化应激和血管内皮功能的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(12): 1 005-008.
- [4] 葛金文, 刘吉勇, 朱惠斌, 等. 阿托伐他汀对动脉粥样硬化兔氧化应激/炎症反应的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(12): 979-983.
- [5] 达军. 老年高血压合并糖尿病患者心率变异性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 440-461.
- [6] 刘伟, 李海涛. 心率变异性与血脂异常、糖代谢紊乱的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(5): 483.
- [7] 刘玲玲, 李婷. 老年糖尿病合并高血压患者动脉压、心率变异性与靶器官损害的关系[J]. 南华大学学报(医学版), 2010, 38(1): 101-103.
- [8] 朱炜, 高美雯, 金建玲, 等. 血压控制良好的原发性高血压靶器官损伤与心率变异性的关系[J]. 天津医药, 2012, 40(7): 723-725.
- [9] Huikuri HV, Tapanainen JM, Lindgren K, et al. Prediction of sudden cardiac death after myocardial infarction in the beta-blocking era[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(4): 652-658.
- [10] Piconi I, Quaglinro I, Rosr DA. Intermittent high enhance ICAM-I UAM-I, E-selektion and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cell is in culture the role of poly (ADP-ri-lose) polymerase[J]. Thromb Haemost, 2004, 2(8): 1 453-459.
- [11] 胡逢来. 1型糖尿病自主神经病变临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(1): 141.
- [12] Feldman EL. Oxidative stress and diabetic neuropathy: a new understanding of an old problem[J]. J Clin Invest, 2003, 111(4): 431.
- [13] Rosen P, Osmers A. Oxidative stress in young Zucker rats with impaired glucose tolerance is diminished by acarbose [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(2): 254-267.

(此文编辑 曾学清)

## · 医学信息 ·

## 2013 年诺贝尔生理学或医学奖得主简介

2013 年诺贝尔生理学或医学奖由美国、德国 3 位科学家获得,即美国耶鲁大学教授 James E. Rothman、加州大学伯克利分校教授 Randy W. Schekman 及德国生物化学家 Thomas C. Südhof。他们因在细胞内主要运输系统的新发现获奖。

获奖理由:发现细胞内的主要运输系统——囊泡运输的运行与调节机制,解开了调控运输物在正确时间投递到细胞中正确位置的分子原理。根据 3 名科学家的发现,每个细胞都是一座生产、输出和传送分子的工厂,分子通过细胞周围的囊泡在正确的时间传送到身体所需部位。他们的基础发现有助于治疗因为细胞运输混乱而造成的疾病,如神经性疾病、糖尿病以及免疫组织紊乱等。

James E. Rothman 教授 1950 年出生于美国马萨诸塞州,现为耶鲁大学教授、细胞生物学系主任。先后在斯坦福大学、普林斯顿大学、纪念斯隆·凯特琳癌症研究所和哥伦比亚大学工作。他曾获得多种荣誉,包括哥伦比亚大学的露依莎·格罗斯·霍维茨奖、拉斯克基础医学奖(2002 年)、费萨尔国王奖。

Randy W. Schekman 教授 1948 年出生于美国明尼苏达州,现为加州大学伯克利分校分子和细胞生物学系教授,并兼任霍华德·休斯医学研究所研究员。曾任《美国国家科学院院刊》主编。1992 年当选美国国家科学院院士。2002 年他与 James E. Rothman 教授因对细胞膜传输的研究获拉斯克基础医学奖。

Thomas C. Südhof 博士 1955 年出生于德国哥廷根,德国生物化学家,以研究突触传递知名。自 1986 年以来,Thomas C. Südhof 博士的研究已经阐明了许多主要的蛋白介导突触前功能。2013 年他和理查德·舍勒分享了拉斯克基础医学奖。