

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.27.024
文章编号: 1005-8982 (2018) 27-0120-04

组织缺氧对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响

徐红双, 金立, 张伟

(齐齐哈尔医学院附属第三医院 内分泌科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

摘要: **目的** 探讨组织缺氧对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者胰岛素抵抗 (IR) 的影响。 **方法** 选取 2015 年 1 月 - 2016 年 10 月该院门诊首次确诊的 182 例 T2DM 患者作为研究对象。检测所有患者空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (Fins)、血红蛋白 (Hb)、2,3-二磷酸甘油酸 (2,3-DPG)、缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 及乳酸等水平, 据此计算其胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 与胰岛素敏感指数 (HOMA-IS); 比较代谢综合征 (MS) 组 (49 例) 和非 MS 组 (133 例) IR、组织缺氧相关指标, 并根据患者 Hb 水平的三分位数分成 3 组; 比较 3 组 IR、组织缺氧相关指标。采用 Pearson 相关系数分析各指标相关性。 **结果** MS 组 FPG、Fins、HOMA-IR、Hb、HIF-1 α 及血乳酸水平高于非 MS 组, HOMA-IS 低于非 MS 组 ($P < 0.05$)。随着 Hb 水平提高, Fins、HOMA-IR、HIF-1 α 、2,3-DPG 及血乳酸水平逐渐升高 ($P < 0.05$), 而 HOMA-IS 逐渐降低 ($P < 0.05$)。HOMA-IR 与 Hb、HIF-1 α 、2,3-DPG 及血乳酸水平均呈正相关 ($r = 0.197、0.303、0.136$ 和 $0.153, P = 0.017、0.000、0.067$ 和 0.039), HOMA-IS 与 Hb、HIF-1 α 、2,3-DPG 及血乳酸水平均呈负相关 ($r = -0.197、-0.303、-0.136$ 和 $-0.153, P = 0.017、0.000、0.067$ 和 0.039)。 **结论** T2DM 患者存在慢性组织缺氧和 IR 现象, 两者有密切关系; 慢性组织缺氧可能诱发机体代谢紊乱, 加速 IR。

关键词: 胰岛素抵抗; 组织缺氧; 2 型糖尿病; 代谢综合征

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Effect of hypoxia on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus

Hong-shuang Xu, Li Jin, Wei Zhang

(Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical College, Qiqihar, Heilongjiang 161000, China)

Abstract: Objective To study the effect of hypoxia on insulin resistance (IR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 182 patients with T2DM first diagnosed in our hospital from January 2015 to March 2016 were enrolled to the study. Fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (Fins), hemoglobin (Hb), 2,3-diphosphoglyceric acid (2,3-DPG), hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and lactic acid level were detected, then insulin resistance index (HOMA-IR) and insulin sensitivity index (HOMA-IS) were calculated. Hypoxia and IR indicators were compared between metabolic syndrome (MS) group ($n = 49$) and non-MS group ($n = 133$). All cases were divided into three groups according to the tri-sectional quantiles of Hb level, then hypoxia and IR indicators were compared among them. Pearson correlation coefficient was used to analyze the correlation of all indexes. **Results** The levels of FPG, FINS, HOMA-IR, Hb, HIF-1 α and blood lactic acid in the MS group were significantly higher than those in the non-MS group, HOMA-IS was significantly lower than that in the non-MS group ($P < 0.05$). With the increase of Hb level, the levels of Fins, HOMA-IR, HIF-1 α , 2,3-DPG and lactic acid gradually increased ($P < 0.05$), while HOMA-IS gradually decreased ($P < 0.05$). HOMA-IR was positive correlated with Hb, HIF-1 α ,

2, 3-DPG and blood lactic acid level ($r = 0.197, 0.303, 0.136$ and $0.153, P = 0.017, 0.000, 0.067$ and 0.039), and HOMA-IS was negatively correlated with Hb, HIF-1 α , 2, 3-DPG and blood lactic acid level ($r = -0.197, -0.303, -0.136$ and $-0.153, P = 0.017, 0.000, 0.067$ and 0.039). **Conclusions** Chronic hypoxia and IR exist in T2DM, and there is a close relationship between them. Chronic hypoxia may induce metabolic disturbance and accelerate IR.

Keywords: insulin resistance, hypoxia, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是成人发病型糖尿病, 多在 35 ~ 40 岁后发病, 占糖尿病总数 $\geq 90\%$ 。随着人们生活水平的提高和饮食习惯的改变, T2DM 发病率呈逐年上升趋势。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是 T2DM 的主要发病机制, 也是代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 发生、发展的核心因素。此时患者体内产生胰岛素的能力并未完全丧失, 部分患者甚至出现胰岛素产生过多的现象, 但胰岛素的作用效果出现不同程度的降低, 即胰岛素处于相对缺乏的状态^[1]。本研究回顾性分析 T2DM 患者的组织缺氧指标与 IR, 重点探讨两者的关系, 初步分析组织缺氧在 IR 发生的可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月 -2016 年 10 月该院首次确诊的 182 例 T2DM 患者为研究对象。纳入标准: ①既往未服用任何影响血糖、血压及调脂等药物; ②临床资料完整可靠。排除标准: ①合并严重的心、脑、肝及肾等脏器疾病, 以及血液系统疾病或肿瘤; ②近 2 周内急性感染史或大量酗酒史。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的年龄、性别、受教育情况及吸烟与饮酒史, 并测量其身高、体重、腰围 (WC)、臀围及体脂比, 据此计算体重指数 (BMI) 和腰臀比 (waist-hip ratio, WHR)。

1.2.2 血糖和 IR 程度 采集每个受试者的 5 ml 空腹静脉血, 血清经低温离心分离后置于 -80°C 冷冻保存待测。采用 Cobase 411 电化学发光分析仪及配套的试剂 (瑞士罗氏公司) 测定空腹血糖 (FPG)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 采用德国西门子公司 ADVIA Centaur XP 化学发光仪检测空腹胰岛素 (fasting insulin, Fins)。以稳态模式评估法公式评价 IR 的严重程度, 即胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) $=[\text{FPG}(\text{mmol/L}) \times \text{Fins}(\text{mIU/L})]/22.5$; 胰岛素敏感指数 (homeostatic

model assessment-insulin sensitivity, HOMA-IS) $=1/[\text{FPG}(\text{mmol/L}) \times \text{Fins}(\text{mIU/L})]$ 。

1.2.3 组织缺氧指标 采用 $\mu\text{s}-2200$ 全自动五分类血液细胞分析仪 (深圳库贝尔公司) 检测所有患者的血常规指标, 记录其血红蛋白 (Hb), 采用 ELISA 试剂盒 (武汉华美生物工程公司) 检测血缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)、2, 3-二磷酸甘油酸 (2, 3-diphosphoglycerate, 2, 3-DPG) 水平, 采用雷度 ABL80 FLEX 系统检测静脉血乳酸水平。

1.3 诊断标准

参考 2004 年中华医学会制定的标准进行 MS 诊断, 具备以下 4 组中的任意 ≥ 3 项即可诊断为 MS: 超重或肥胖: BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$; 高血压: 血压 $\geq 140/90 \text{ mmHg}$, 或已确诊为高血压并治疗; 高血糖: FBG $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 和 (或) 餐后 2 h 血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$, 或已确诊为糖尿病并接受治疗; 血脂异常: 空腹血 TG $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ 和 (或) HDL-C 女性 $< 1.0 \text{ mmol/L}$ 、男性 $< 0.9 \text{ mmol/L}$ 。据此可将所有患者分为 MS 组 (49 例) 和非 MS 组 (133 例), MS 组除有高血糖外, 还合并其他 ≥ 2 项组分。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用 t 检验, 多组比较采用方差分析, 两两比较行 SNK- q 检验, 相关分析采用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血 IR 和组织缺氧相关指标比较

两组 FPG、FINS、HOMA-IR、Hb、HIF-1 α 、血乳酸水平及 HOMA-IS 比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); MS 组 FPG、Fins、HOMA-IR、Hb、HIF-1 α 及血乳酸水平高于非 MS 组, HOMA-IS 低于非 MS 组。见表 1。

2.2 以 Hb 三分位法分组后各组血 IR 和组织缺氧相关指标比较

以 Hb 三分位法分组, 根据所有患者 Hb 水平的三分位数分成 3 组。3 组 FPG 水平比较, 差异无统计

表 1 两组血 IR 和组织缺氧相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG/ (mmol/L)	Fins/ (mIU/L)	HOMA-IR	HOMA-IS	Hb/ (g/L)	HIF-1 α / (pg/ml)	2, 3-DPG/ (μ mol/L)	血乳酸/ (mmol/L)
MS 组 (n=49)	8.50 \pm 1.13	9.95 \pm 2.22	3.76 \pm 1.57	10.01 \pm 0.00	161.30 \pm 12.80	95.70 \pm 31.10	6.42 \pm 1.33	2.98 \pm 0.76
非 MS 组 (n=133)	8.11 \pm 0.89	8.84 \pm 2.51	3.19 \pm 1.26	0.01 \pm 0.00	155.30 \pm 15.10	80.20 \pm 35.50	5.97 \pm 1.57	2.71 \pm 0.57
t 值	2.431	2.727	2.527	2.625	2.472	2.698	1.784	2.580
P 值	0.016	0.007	0.012	0.009	0.014	0.008	0.076	0.011

学意义 ($P > 0.05$); 3 组 Fins、HOMA-IR、HIF-1 α 、2, 3-DPG 及血乳酸水平比较, 采用 F 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着 Hb 水平提高, Fins、HOMA-IR、HIF-1 α 、2, 3-DPG 及血乳酸水平逐渐升高, 而 HOMA-IS 逐渐降低; >163.5 组 Fins、HOMA-IR、HIF-1 α 及血乳酸水平高于其他两组, 血 2, 3-DPG 水平高于 <150.2 组, HOMA-IS 低于其他两组; $150.2 \sim$

163.5 组 Fins、HOMA-IR、HIF-1 α 及血乳酸水平高于 <150.2 组, HOMA-IS 低于 <150.2 组。见表 2。

2.3 IR 与组织缺氧相关指标的相关性分析

HOMA-IR 与 Hb、HIF-1 α 、2, 3-DPG 及血乳酸水平均呈正相关 ($P < 0.05$); HOMA-IS 与 Hb、HIF-1 α 、2, 3-DPG、血乳酸水平均呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 以 Hb 三分位法分组后各组血 IR 和组织缺氧指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG/ (mmol/L)	Fins/ (mIU/L)	HOMA-IR	HOMA-IS	HIF-1 α / (pg/ml)	2, 3-DPG/ (μ mol/L)	血乳酸/ (mmol/L)
<150.2 组 (n=60)	8.08 \pm 0.63	8.25 \pm 1.97 ¹⁾²⁾	2.95 \pm 0.92 ¹⁾²⁾	0.02 \pm 0.01 ¹⁾²⁾	68.1 \pm 28.7 ¹⁾²⁾	5.80 \pm 1.23 ¹⁾	2.53 \pm 0.55 ¹⁾²⁾
$150.2 \sim 163.5$ 组 (n=61)	8.21 \pm 0.95	9.13 \pm 2.02 ¹⁾	3.33 \pm 0.98 ¹⁾	0.013 \pm 0.01 ¹⁾	84.2 \pm 30.1 ¹⁾	6.11 \pm 1.35	2.78 \pm 0.61 ¹⁾
>163.5 组 (n=61)	8.37 \pm 1.02	10.03 \pm 2.11	3.73 \pm 1.02	0.012 \pm 0.01	100.6 \pm 29.5	6.36 \pm 1.33	3.03 \pm 0.62
F 值	1.011	4.829	3.983	4.340	13.123	3.568	5.006
P 值	0.366	0.009	0.020	0.014	0.000	0.030	0.008

注: 1) 与 >163.5 g/L 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 $150.2 \sim 163.5$ g/L 组比较, $P < 0.05$

表 3 IR 与组织缺氧相关指标的相关性分析

指标	Hb	HIF-1 α	2, 3-DPG	血乳酸
HOMA-IR				
r 值	0.197	0.303	0.136	0.153
P 值	0.017	0.000	0.067	0.039
HOMA-IS				
r 值	-0.197	-0.303	-0.136	-0.153
P 值	0.017	0.000	0.067	0.039

3 讨论

MS 包括肥胖、高血糖、高血压及高脂血症等要素, 是体内一系列心脑血管危险因素集结的重要现象。MS 可增加个体发生冠心病和脑卒中等严重心脑血管疾病的发生风险、增加心脑血管时间的患病率与死亡风险, 严重威胁人类的健康, 且 MS 与 T2DM 密切相

关。本研究结果表明, MS 组存在 IR 与组织缺氧。虽然 MS 是多种因素综合作用的结果, 其病因尚未完全阐明, 但目前国内外均认为 IR 是 MS 发生、发展的核心。张梅珍等^[2]研究表明, 与老年非 MS 患者比较, 老年 MS 患者的空腹血清葡萄糖、胰岛素水平升高, 胰岛素敏感性指数 (insulin sensitivity index, ISI) 降低。提示 MS 患者存在 IR, 且 MS 组分数目越多, ISI 越小。ISI 与超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6 等炎症因子呈负相关, “炎症-IR-MS” 可能是动脉粥样硬化性心血管疾病发病学的普遍机制之一。薛磊等^[3]发现, APN-11391 位点 GA 和 AA 突变基因型是 MS 的危险基因型, 血清 APN 水平与 HOMA-IR 呈负相关, 提示两者相互作用, 与 MS 的发生有关。俞丹等^[4]研究表明, 具有 MS 危险因素的非 DM 人群的餐后血糖异常率较高, 应积极筛查餐后血糖。

本研究选取血 Hb、HIF-1 α 、2, 3-DPG 及乳酸

等 4 个指标表示组织缺氧方面。Hb 是体内重要的携带氧气 O_2 和二氧化碳 CO_2 的蛋白质,故能直观反映体内是否存在组织缺氧现象。HIF-1 能通过转录与转录后调控使机体产生一系列反应,与缺氧适应、炎症发展及肿瘤生长等均有关。HIF-1 是一种异源二聚体,由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 2 个亚单位构成,其中后者在细胞内稳定表达,前者在翻译后即被降解。在正常情况下,细胞中难以检测到 HIF-1 α 的表达;而在缺氧状态下,其生成增加、降解过程被抑制,形成有活性的 HIF-1,调节多种基因的转录,此时血清 HIF-1 α 水平也升高,故 HIF-1 α 被视为缺氧基因表达的总开关,其特异性很强。2,3-DPG 是 Hb 的重要变构效应物,红细胞内的 2,3-DPG 通过结合脱氧血红蛋白来稳定其空间构象,降低 Hb 与 O_2 的亲合力,促进两者解离,使氧解离曲线发生右移,增加氧的释放。在缺氧条件下,体内会代偿性地增加红细胞内 2,3-DPG 的浓度来进行调节。乳酸是体内糖代谢的中间产物之一,在新陈代谢和运动中乳酸不断被产生,但通过乳酸循环,血乳酸的浓度保持相对稳定。只有在乳酸产生过快、运输不及时和难以被及时运走时,才会出现乳酸浓度升高,而乳酸的运输速度受到组织氧化能力的影响。当体内发生组织缺氧时,三羧酸循环中丙酮酸出现氧化障碍,促使血中乳酸的累积增加,故血乳酸浓度也可间接反映体内的缺氧状况。

本研究发现,MS 患者的 Hb、HIF-1 α 、血乳酸水平均升高,提示 MS 组的缺氧程度高于非 MS 组。徐静等^[5]动物实验表明,糖尿病肾病大鼠的肾小球与肾小管均有 HIF-1 α 与 EPO 的表达,且随着造模时间的延长,两者表达水平逐渐增高,提示糖尿病肾病因出现微循环障碍,引起组织缺氧,上调 HIF-1 α 与促红细胞生成素的表达。ZIOBRO 等^[6]认为,MS 患者体内红细胞中的脂质增多,红细胞膜的结构异常、流动性降低,导致其运输 O_2 的能量降低,故机体处于慢性组织缺氧状态。KAWAMOTO 等^[7]研究表明,通过对日本社区健康体检人群的统计,证实 Hb 与 MS 组分呈正相关。

近年来,越来越多的学者开始关注体内组织缺氧与胰岛素抵抗之间的关系^[8-9]。王慧等^[2]研究表明,肥胖患者的 HOMA 指数与脂肪组织 HIF-1 α 表达升高,

且两者存在正相关,提示肥胖患者脂肪组织存在缺氧与周身 IR,两者具有相关性。T2DM 患者存在慢性组织缺氧,其缺氧程度与 IR 呈正相关,组织缺氧可能是 T2DM 发展中的关键步骤。当机体处于组织缺氧时,容易引起糖类、脂质的代谢紊乱,逐渐出现 DM、血脂异常等多种代谢性疾病。当这些代谢疾病出现时,又能加剧代谢紊乱的程度、发生 IR,严重者则出现以糖类代谢紊乱为主要表现的 MS;反过来 IR 通过组织(如脂肪组织)缺氧,引起糖类、脂质的代谢紊乱,组织缺氧可能又能导致胰岛素的敏感性降低、加速 IR。此外本研究并未发现 MS 患者血 2,3-DPG 水平升高,且不同 Hb 分组的血 2,3-DPG 水平比较无差异,其与 HOMA-IR、HOMA-IS 有相关性,这可能是由于 2,3-DPG 主要存在于红细胞中,而本研究检测血清 2,3-DPG 的浓度,故其变化不明显。

综上所述,T2DM 患者存在慢性组织缺氧和 IR 现象,两者有密切关系,慢性组织缺氧可能诱发机体代谢紊乱、加速 IR。

参 考 文 献:

- [1] 孟祥凤,刘海霞,王学慧,等. 2 型糖尿病患者高促甲状腺激素水平与胰岛素抵抗、氧化应激的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(8): 39-42.
- [2] 张梅珍,罗义,吴岸晶,等. 老年代谢综合征患者血清炎症因子水平与胰岛素抵抗的关系[J]. 广东医学, 2013, 34(24): 3741-3744.
- [3] 薛磊,李丹丹,庞妮燕,等. 代谢综合征患者脂联素基因多态性与胰岛素抵抗的相关性[J]. 山东医药, 2014, (33): 78-79.
- [4] 俞丹,王宏星,华文进,等. 代谢综合征高危人群胰岛功能的特点研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(5): 504-508.
- [5] 徐静,李楠,张颖,等. 缺氧诱导因子-1 α 及促红素在糖尿病大鼠肾组织中的表达[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(1): 77-80.
- [6] ZIOBRO A, DUCHNOWICZ P, MULIK A, et al. Oxidative damages in erythrocytes of patients with metabolic syndrome[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 378(1/2): 267-273.
- [7] KAWAMOTO R, TABARA Y, KOHARA K, et al. Hematological parameters are associated with metabolic syndrome in Japanese community-dwelling persons[J]. Endocrine, 2013, 43(2): 334-341.
- [8] 谢婧婧. 妊娠期缺氧对子代大鼠胰岛素抵抗的影响及其机制研究[D]. 福建: 福建医科大学, 2013: 12-19.
- [9] 张莉亚,苗青,李益明,等. 高脂饮食诱导的肥胖小鼠中缺氧对胰岛素抵抗及脂肪组织巨噬细胞浸润的影响[J]. 复旦学报(医学版), 2015, 42(4): 467-472.

(唐勇 编辑)