

血糖波动及降钙素基因相关肽对糖尿病微血管病变影响的研究进展

王亚娇, 龙 艳(综述), 苏 珂(审校)

作者单位: 541004 广西, 桂林医学院附属医院内分泌科
作者简介: 王亚娇(1986-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 糖尿病及其并发症。E-mail: w184762667@126.com
通讯作者: 苏 珂(1958-), 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 糖尿病及其并发症的基础与临床研究。E-mail: su - ked2000@yahoo.com

[摘要] 随着动态血糖监测系统(CGMS)的广泛使用,使人们注意到波动性高血糖比持续性高血糖更易促进糖尿病微血管病变的发生和发展。降钙素基因相关肽是目前知道的舒血管活性最强的多肽,在糖尿病微血管病变中起着重要的作用。相信对血糖波动危害的正确认识及降钙素基因相关肽对糖尿病微血管病变影响机制的深入研究,能够为糖尿病(DM)的诊治提供依据和手段,改善患者的预后。

[关键词] 血糖波动; 降钙素基因相关肽; 糖尿病微血管病变
[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2013)01 - 0083 - 04
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2013.01.32

Blood glucose fluctuation, Calcitonin gene-related peptide and diabetic microangiopathy WANG Ya-jiao, LONG Yan, SU Ke. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guangxi 541004, China

[Abstract] With the widespread use of continuous glucose monitoring system (CGMS), it was noticed that blood glucose fluctuation is easier to induce the occurrence and progression of diabetic microangiopathy than persistent hyperglycemia. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is presently known as the most powerful vasodilator peptide in the body which plays an important role in diabetic microangiopathy. It was believable that proper consciousness of the glucose fluctuation and deeper study of the CGRP may provide a new method of diagnosis and treatment for diabetes mellitus (DM), which will lead to prognosis improvement.

[Key words] Blood glucose fluctuation; Calcitonin gene-related peptide (CGRP); Diabetic microangiopathy

2011 年葡萄牙里斯本召开了欧洲糖尿病研究协会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)年会。会议上国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)的最新数据显示,全世界目前有 3.66 亿糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者,到 2030 年将达到近 6 亿人。预计全球 DM 每年将夺去 460 万人的生命,用于 DM 的医疗费用高达 4 650 亿美元。IDF 主席 Jean 教授说:“警钟正在敲响,在 2011 年,每 7 秒钟就有 1 人死于 DM”^[1]。最新的流行病学调查显示,我国 DM 患者呈逐年增长、年轻化的趋势^[2],这将带来经济及医疗上沉重的负担。DM 的主要危害在于长期慢性的高血糖导致多种组织器官的损伤和功能异常,在慢性并发症中尤其是微血管病变最常见,是 DM 患者失明、肾衰竭的主要原

因。随着对 DM 研究的不断深入,有关血糖波动和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)对 DM 微血管病变影响的研究增多,现将其研究进展综述如下。

1 血糖波动

1.1 血糖波动概述 血糖波动(blood glucose fluctuation)也称血糖变异性,指 DM 患者在餐后和空腹状态之间存在的显著的呈高峰与低谷血糖漂移现象。通常正常 1 d 内的血糖波动幅度在 2.0 ~ 3.0 mmol/L 之间。研究发现^[3,4]早在糖调节受损(impaired glucose regulation, IGR)阶段,血糖波动的频率和幅度就开始发生了变化,正常人血糖受机体各系统共同精密的调节,波动的频率高但幅度较小,DM 患者餐后血糖波动次数少,波动幅度大,日内及日间波动显

著,而 IGR 则介于两者之间。冯波等^[5]对上海浦东新区人群的血糖变异系数研究显示,糖调节正常者、IGR 者、DM 患者分别是 15.9%、28.7% 和 34.6%。DM 血糖波动受多种因素的影响,其血糖波动的主要表现为^[6,7]:(1)整体血糖水平升高,餐后血糖过度升高,伴有血糖峰值的延迟;(2)胰岛素早相分泌缺失导致餐后高血糖;(3)胰岛功能受损胰岛素峰值延迟容易导致餐后低血糖;(4)治疗方案不当引起的低血糖;(5)饮食结构、生活方式不当导致的餐后高血糖;(6)日内及日间血糖波动幅度可达正常糖调节人群的 3 倍和 2.5 倍等。

1.2 血糖波动评估 临床上常用于监测血糖的工具具有自我血糖监测(self-monitoring of blood glucose, SMBG)和动态血糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS)。血糖波动评估的指标有^[7]:(1)日内血糖波动。全天血糖水平的标准差(standard deviation of blood glucose, SDBG)、平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)、最大血糖波动幅度(largest amplitude of glycemic excursions, LAGE)、曲线下面积或频数分布及评价价值等。(2)日间血糖波动。空腹血糖变异系数、日间血糖平均绝对差(means of daily differences, MODD)等。(3)进餐相关性血糖波动。达峰时间、血糖波动幅度、日三餐血糖峰值的下降百分比、血糖曲线下面积增殖等。(4)严重低血糖现象。低血糖指数、最低血糖值、低血糖发生率与持续时间百分比等。以前常采用 SMBG 计算 SDBG、空腹血糖变异系数、每日血糖波动范围等来评价全天的血糖波动情况,简单易行,能反映血糖的离散程度,但只能反映某一瞬间的血糖值,不能细微区分、高血糖和低血糖的变化情况,其代表的局限性较大。近年来 CGMS 广泛应用,它能持续测定组织间液葡萄糖的浓度来准确反应 24 h 血糖波动情况,通过监测 72 h 的血糖可得出日内、日间、进餐相关血糖波动及严重低血糖现象等相关反映血糖波动的指标。国内外研究^[8,9]发现,CGMS 的精确性较高,得到血糖每日波动的曲线图,能反映出 SMBG 未能监测到的血糖漂移变化的趋势,特别是为夜间低血糖及餐后持续高血糖低发生提供了具有说服力的数据,从而找到血糖波动大的诱因,为评估和指导 DM 的治疗等起到了重要的作用。

1.3 血糖波动与糖尿病微血管病变 高血糖分为持续性高血糖和波动性高血糖。Verona 糖尿病研究^[10]在为期 10 年的随访中发现,血糖变异 > 18.7%

和 < 11.7% 的 2 型 DM 患者的累计病死率分别为 39.6% 和 23.7%。校正了其他危险因素的影响后,血糖变异幅度大的发生死亡的相对危险度(RR)仍为 1.68,这一结果说明血糖波动性大对病死率影响明显大于单纯的高血糖。

1.3.1 血糖波动与糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) 基础、动物模型及临床研究发现血糖波动促进 DN 的发生发展。金可可等^[11]对 DM 大鼠模型研究发现,波动性高血糖使肾小球细膜细胞胶原 III 和 IV 合成增加,其肾小球内皮和肾小管上皮细胞的抑凋亡基因 Bcl-2 的表达少于持续高血糖组,而促细胞凋亡基因(Bax)表达则增加,加速细胞凋亡。李素娟等^[12]体外培养人肾小管上皮细胞发现,波动性高糖组培养液超氧化物歧化酶(SOD)活性降低,P53 表达增加的改变比稳定性高糖更加明显。活化的 P53 作为转录因子,可以直接启动细胞凋亡相关基因的表达,促进细胞凋亡。在使用抗氧化剂后,出现波动性高糖组的氧化应激水平下降,明显抑制波动性高糖诱导的 P53 蛋白表达,同时细胞凋亡率降低。Horváth^[13]、廖洁^[14]等研究发现平稳控制血糖水平的大鼠模型能够有效降低内皮功能障碍的发生率,经历明显血糖波动的大鼠出现内皮依赖性舒张损伤,并加速大血管及微血管病变的发生。曹罗元等^[15]体外培养人近段肾小管上皮细胞发现,波动性高血糖加速了肾小管的上皮细胞向间质细胞转分化的过程,也加速了肾小管间质纤维化的进程,加快了肾功能衰竭的发展。从大鼠 DM 模型形态学方面的研究^[16]发现,光镜及电镜下可见波动性高血糖和持续高血糖组大鼠肾小球明显分叶,球囊腔变大,扩张,肾小管有空泡,透明样变,部分坏死脱落,结构紊乱;足突细胞核明显固缩,基底膜增厚,近曲小管有大量的蛋白沉积,远曲小管上皮细胞固缩,不规则,电子密度高,染色质增多,有凋亡倾向。上述改变中波动组比持续组危害重。杨晓辉等^[17]研究表明,病程相同情况下,FPG、HbA1c、血糖波动大的患者群更易于诱发 DM 微量蛋白尿的发生。上述变化会加速肾脏的病理改变,如近端肾小管萎缩及代偿性增生、间质纤维化、细胞外基质积聚、肾血管硬化等,最终导致肾功能衰竭的发生发展。其发生的机制可能为:(1)波动性高血糖易通过不同代谢途径产生过多的活性氧(reactive oxygen species, ROS),ROS 可诱导细胞线粒体内氧化应激反应,并导致晚期糖基化终产物(advanced glycation endproducts, AGE)形成并沉积,同时激活对氧化应激敏感的如核

因子- κ B (NF- κ B)、SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX)、自由基等多种细胞因子,进而启动或调节一些炎症因子如化学趋化因子、金属蛋白酶、黏附分子等基因的转录,并引起血管内皮的损伤,使血管收缩、血小板聚集、白细胞黏附,最终造成血管炎症、血管基底膜增厚、血栓形成,加剧了动脉硬化的发展^[18,19]。(2)波动性高糖还可通过甘油二酯及线粒体超氧阴离子的过度表达而活化蛋白激酶 C (PKC) 通道,进而改变丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路,加剧 DNA 氧化损伤及细胞凋亡^[20]。其相关具体机制待进一步研究。

1.3.2 血糖波动与糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 一项临床研究发现^[21],DR 组 SDBG、MAGE、LAGE、MODD、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平平均高于非 DR 组和健康对照组 ($P < 0.05$)。VEGF 不仅可以刺激生长新生血管,还使视网膜毛细血管渗漏增加,产生组织水肿。血糖波动与 DR 的发病相关,可能通过升高 VEGF 水平参与 DR 的进展。目前关于血糖波动对 DR 影响的研究不多,体外培养人脐动脉内皮细胞^[22]表明高血糖波动组较持续高血糖组对血管内皮细胞的损伤更强烈。在间断性高糖培养基中培养视网膜毛细血管细胞发现,毛细血管细胞膜葡萄糖转运子 1 浓度和转录活性下降,导致细胞内葡萄糖波动迅速下降,结果引起 DNA 裂解,细胞核浓缩等一系列反应,最后加速了视网膜毛细血管细胞的死亡和凋亡^[23]。其发病的机制至今尚未完全明了。

2 CGRP

2.1 CGRP 概述 CGRP 是 1983 年 Rosenfeld 等^[24]在人和哺乳动物体内发现的一种目前已知的最强的内源性舒血管肽,由 37 个氨基酸组成。它与降钙素、胰淀素、肾上腺髓质素均来自 CT/CGRP 基因,功属于降钙素基因肽超家族。CGRP 经过转录翻译表达成 a-CGRP 和 B-CGRP 两种产物,这两种 CGRP 同源性很高,具有相近似的生物活性。人和鼠的 CGRP 均含这两种基因,人的这两种 CGRP 在第 3、22、25 位氨基酸组成不同,而大鼠仅在第 35 位有所不同^[25]。CGRP 广泛分布于中枢和外周神经系统,特别是感觉神经元的胞体和末梢,是感觉神经 C 类纤维的主要神经递质,几乎所有的血管床均有 CGRP 能神经纤维分布。CGRP 具有舒张血管、抑制血管平滑肌细胞增殖、保护内皮细胞、抑制内皮素 (ET) 收缩血管等血管生物学活性^[26,27]。

2.2 CGRP 和 DN 肾脏是 CGRP 的主要靶器官之

一,肾血管床存在着丰富的 CGRP 受体,另外循环血中也有一定浓度的 CGRP,主要经肾脏排泄。临床研究发现,早在 DM 早期,随肾损害的加重,尿白蛋白随之增加,而血浆中的 CGRP 含量则减少^[28]。DM 患者由于长期糖代谢紊乱等因素导致 ET 分泌增加,可使血管内皮细胞受损,内皮细胞损伤可导致组织缺血缺氧、CGRP 免疫反应纤维减少,使 CGRP 释放减少,从而拮抗了 CGRP 的作用。而缺血缺氧可刺激血管活性物质释放,如血栓素 A₂、血管紧张素、肿瘤坏死因子等,这些物质又能刺激内皮细胞合成和分泌 ET,形成恶性循环,血浆 ET 的增加,ET 诱导血管收缩,微循环障碍,血管内皮损伤及平滑肌细胞 (smooth muscle cells, SMC)、肾小球系膜细胞 (mesangial cell, MC) 的增殖,最终导致肾血管收缩,肾血流量减少,肾小球滤过率降低,还可导致系膜区基质堆积,毛细血管基膜增厚,肾小球硬化和肾功能的恶化,ET 还可加重血管收缩,促进血小板聚集从而导致微血栓的形成^[29],最终导致 DN 的发生发展。也有研究报道早期 DM 大鼠血中 CGRP 呈先升高后下降的动态变化趋势^[30],说明在早期 DM 阶段机体可能存在自我修复的机制。其具体机制有待进一步研究。

2.3 CGRP 与 DR 曹文捷等^[31]研究发现 DR 组血浆内皮素-1 (ET-1) 含量升高,CGRP 降低,ET-1/CGRP 比值增加,与 2 型 DM 无 DR 组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。DR 程度越严重,血浆 ET-1 含量升高、CGRP 含量降低越明显。DM 长期控制不理想导致组织缺血缺氧,血管内皮损伤,氧化应激增加等多种因素导致 ET 分泌增多,从而使 CGRP 分泌减少^[29],抑制了 CGRP 的作用,从而加重了血管收缩,改变血流动力学,凝血系统被激活等一系列的病理改变,导致微循环障碍,毛细血管脆性通透性增加,细膜细胞和平滑肌细胞增殖加强,最后使视网膜出血、渗出性病变,血管基底膜增厚,产生无结构的血管,微血管瘤形成等,促进了 DR 的发展^[32]。其机制至今未明确。

3 结语

综上所述,血糖波动、CGRP 与 DM 微血管病变密切相关。目前国际上提出了“HbA_{1c}、空腹血糖、餐后血糖、血糖波动”四位一体的降糖理念。相信对血糖波动危害的正确认识及 CGRP 对 DM 微血管病变影响机制的深入研究,能够控制和延缓 DM 并发症的发生,改善患者的预后,提高生活质量。

参考文献

- 刘 烨,张 琳,洪天配. 2011 年糖尿病学领域的研究进展和热点回顾[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2011,3(6):27-31.
- Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1101.
- 康 怡,陆菊明,孙敬芳,等. 不同糖调节受损人群的血糖波动特征[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(10):669-672.
- Wang C, Lv L, Yang Y, et al. Glucose fluctuation in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Endocrinol (oxf), 2012, 76(6):810-815.
- 冯 波,赵秀丽,李 栩,等. 浦东新区人群血糖水平和血糖变异性分布状况研究[J]. 中华全科医师杂志, 2005, 4(6):367-368.
- 邢秀梅,张爱荣. 老年糖尿病血糖波动因素的调查分析[J]. 护理研究, 2003, 17(1):103-104.
- 彭朝胜,曹悦鞍. 糖尿病血糖波动的临床意义与研究进展[J]. 海军总医院学报, 2011, 24(3):173-176.
- Luijck YM, Avogaro A, Benesch C, et al. Continuous glucose monitoring accuracy results vary between assessment at home and assessment at the clinical research center[J]. J Diabetes Sci Technol, 2012, 6(5):1103-1106.
- 曹 瑛,张 倩,薛耀明,等. 动态血糖监测系统对两种胰岛素治疗方案的疗效及安全性评价[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(1):151-154.
- Muggeo M, Zoppini G, Bonora E, et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetes patients: the Verona Diabetes Study[J]. Diabetes Care, 2000, 23(1):45-50.
- 金可可,林艳红,王 万,等. 血糖波动对糖尿病大鼠肾小球内皮细胞和肾小管上皮细胞凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(3):570-573.
- 李素娟,李剑敏,汪 洋,等. 氧化应激和 P53 参与波动高糖诱导的肾小管上皮细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2011, 27(12):2302-2306.
- Horv  th EM, Benk   R, Kiss M, et al. Rapid 'glycaemic swings' induce nitrosative stress, activate poly(ADP-ribose) polymerase and impair endothelial function in a rat model of diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2009, 52(5):952-961.
- 廖 洁,雷闽湘,陈 雄,等. 血糖波动对糖尿病大鼠血管内皮依赖性舒张功能的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(2):149-152.
- 曹罗元,黄宝英,富显果,等. 波动性高糖对肾小管上皮细胞 Wnt/ β -catenin 信号途径的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2012, 34(7):690-694.
- 李素娟,周 玮,吴德平,等. 波动性高血糖对大鼠肝脏和肾脏病理形态学的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(7):52-55.
- 杨晓辉,王晓梅,隋 森,等. 2 型糖尿病患者血糖波动与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(3):90-91.
- Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, et al. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state[J]. Circulation, 2004, 110(12):1564-1571.
- Osorio-Fuentealba C, Vald  s JA, Riquelme D, et al. Hypoxia stimulates via separate pathways ERK phosphorylation and NF- κ B activation in skeletal muscle cells in primary culture[J]. J Applied Physiology, 2009, 106(4):1301-1310.
- 郝印林,戴雍月,倪世容,等. JNK 在血糖波动的糖尿病大鼠肾小管上皮细胞凋亡中的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2012, 28(4):309-312.
- 韩长雷,杨玉芝,杜馥曼,等. T2DM 患者血糖波动与 DR 及血清 VEGF 的关系[J]. 黑龙江医药科学, 2012, 35(1):35-36.
- Risso A, Mercuri F, Quagliari L, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 281(5):E924-E930.
- Li W, Liu X, Yanoff M, et al. Cultured retinal capillary pericytes die by apoptosis after an abrupt fluctuation from high to low glucose levels: a comparative study with retinal capillary endothelial cells[J]. Diabetologia, 1996, 39(5):537-547.
- Rosenfeld MG, Mermod JJ, Amara SG, et al. Production of a novel neuropeptide encoded by the calcitonin gene via tissue-specific RNA processing[J]. Nature, 1983, 304(5922):129-135.
- Coleman TP, Tran Q, Roesser JR. Blinding of a candidate splice regulator to a calcitonin-specific enhancer regulates calcitonin/CGRP pre-mRNA splicing[J]. BBA Gene Structure, 2003, 1625(2):153-164.
- 李晓艳,黄从新,孙有刚,等. 降钙素基因相关肽对血管平滑肌细胞增殖的抑制作用[J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16(1):24-26.
- 陀泳华,郭小磊,张鑫鑫,等. 降钙素基因相关肽对人脐静脉血管内皮细胞增殖和迁移的影响及机制研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2012, 26(4):495-500.
- 宁改君,龙 艳,苏 珂. 降钙素基因相关肽与糖尿病肾病的关系[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(9):2428-2429.
- Rincon-Choles H, Kasinath BS, Gorin Y, et al. Angiotensin II and growth factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Kidney Int Suppl, 2002, (82):8-11.
- 陈 磊,章新华,裴宏光,等. 早期糖尿病大鼠血中降钙素基因相关肽的变化[J]. 中国医科大学学报, 2005, 34(1):31-35.
- 曹文捷,蒋英华,陈裔裔. 糖尿病视网膜病变患者血浆 ET-1/CGRP 的含量变化及其临床意义[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(2):309-310.
- 张小玲,邱曙东,陈艳炯,等. 糖尿病性视网膜病变发病机制研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2005, 5(6):1239-1241.

[收稿日期 2012-09-23][本文编辑 谭 毅 韦 颖]