

2 型糖尿病与铁代谢关系的研究进展

李玲, 赵成玉*

(青海大学附属医院, 青海)

摘要: 随着经济快速发展, 人们生活方式改变以及社会老龄化进程的加速, 全球糖尿病患者人数逐年增长, 我国更是成为世界糖尿病第一大国。近年来研究显示, 体内铁代谢异常(主要是铁过多所致的铁超负荷)与 T2DM 有着密切的关系。其发生机理可能与铁超负荷导致体内氧化应激、LCN2 与 Bad 诱导细胞凋亡、脂联素负性作用与脂质过氧化、HO1 基因表达增加、AMPK 磷酸化及铁调素的负性调控有关。国内外研究认为, 放血、献血、使用铁螯合剂或限制膳食铁的摄入可增加胰岛素敏感性, 降低 HbA1c 水平, 进而很好地控制 T2DM 患者的血糖, 为 T2DM 提供新的干预及治疗方向。

关键词: 2 型糖尿病; 铁代谢; 相关机制

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.76.036

本文引用格式: 李玲, 赵成玉. 2 型糖尿病与铁代谢关系的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76): 83-85, 87.

The Research Status of Type 2 Diabetes and Iron Metabolism

LI Ling, ZHAO Cheng-yu*

(Affiliated Hospital of Qinghai University, Qinghai)

ABSTRACT: With the rapid development of social economy, the changes of people's lifestyle and the acceleration of the aging process, the number of diabetes cases worldwide is increasing year by year. China has become the world's largest diabetes country. Nearly studies suggest that iron metabolism abnormality (mainly about the excess iron result in chronic iron overload) is bound up with type 2 diabetes mellitus. The pathogenesis might be associated with the oxidative stress, the apoptosis induced by LCN2 and Bad, the negative action of adiponectin, the phosphorylation of AMPK, the lipid peroxidation, the increase expression of gene HO-1 and the negative regulation of hepcidin, which are all caused by iron overload. Many researchers consider that blood-letting therapy, blood donation, the use of iron chelating agents and the reduce of dietary iron not only increase insulin sensitivity, but also lower the standard of HbA1c and moreover, control the blood glucose level of the type 2 diabetic patients. Thus, in the long run, provide the patients with new intervention and treatment direction.

KEY WORDS: Type 2 diabetes; Iron metabolism; Related mechanism

0 引言

糖尿病是一种由多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 主要症状表现为“三多一少”, 即多饮、多尿、多食和体重减少。长期的高血糖可致全身多处重要器官(眼底、肾脏、心肌等)的损害, 严重影响患者生活质量和寿命。铁元素作为一种过渡性金属元素, 其在人体所发挥的作用越来越受到重视, 铁代谢变化与 2 型糖尿病的关系成为近年来研究的热点。铁超载所致的氧化应激、脂质过氧化及铁调素相关调控等在 2 型糖尿病的发病中起着关键的作用。本文对 2 型糖尿病与铁代谢关系的研究现状作一综述。

1 糖尿病的流行病学

随着经济快速发展、生活方式改变和社会老龄化进程的加速, 糖尿病患者日益增多。据 IDF 流行病学调查显示^[1], 2017 年糖尿病患病率(20-79 岁)估计为 8.8%, 预计到 2045 年会达到 9.9%。2017 年, 全球约 4.25 亿人患糖尿病, 预计到 2045 年将增至 6.29 亿。而中国是糖尿病患者人数最多的国家, 2013 年横断面调查中国大陆 170287 名 18 岁以上成人糖尿病和糖尿病前期患病情况^[2], 结果显示: 中国成人糖尿病的发病率为 10.9%, 其中男性 11.7%, 女性 10.2%; 糖尿病前期 35.7%, 其中男性 36.4%, 女性 35%。目前估计我国约有 1.144 亿(20-79 岁)糖尿病患者, 糖尿病俨然已经成为我国的一个严重公共卫生问题。

2 铁的正常代谢

2.1 铁的吸收、分布

铁是人体内的生物微量元素中含量最丰富^[3]的一种过

渡性金属元素, 和其他微量元素一样, 对维持正常的细胞功能有着至关重要的作用。哺乳动物体内的大部分铁元素都以 20-25mg/ 天的速率释放进入血液, 且每天大约有 5%-10% 的铁量是通过肠道吸收的^[4]。铁吸收的部位主要在十二指肠和上段空肠。铁在肠道吸收是一个高度调节的过程, 在十二指肠, Fe^{3+} 首先通过^[5] 十二指肠细胞色素 b (DCTB) 转化为 Fe^{2+} , Fe^{2+} 再通过二价金属转运蛋白 1 (Divalent metal transporter 1, DMT1) 转运进入细胞。DMT1 是一种 12- 跨膜的膜蛋白, 它位于顶端浆膜中, 是唯一已知的通过铁调节直接从食物中摄取铁的一种铁转运体^[6]。进入细胞的 Fe^{2+} 再通过一种铁输出通道 (Ferroportin, FPN)^[7] 转运出肠上皮细胞, 并经膜铁转运辅助蛋白 (Hephaestin, HEPN) 氧化为 Fe^{3+} , 然后在循环中与转铁蛋白 (transferrin, TRF) 结合。与转铁蛋白结合的铁又叫血清铁, 它可被细胞表面的可溶性转铁蛋白受体 (transferrin receptors, TFRs) 转运进入细胞^[8]。TFRs 在血清中的水平是判断功能铁缺乏的敏感指标。在 TFRs 中, 最常见的为 TFR1, 携带铁离子的 TRF 以高亲和力结合于细胞表面的 TFR1 后, TRF 进一步被细胞内吞, 形成内吞体。所形成的内吞体在细胞内被酸化, Fe^{3+} 从 TRF 中释放, 被铁还原酶的 STEAP 还原, 通过 DMT1 进入细胞质发挥作用^[9]。

2.2 血清铁蛋白

体内超过 90% 的铁在运输到组织后与蛋白质结合而发挥生理作用。当体内铁过量时, 过量的铁通过铁蛋白的形式而储存在体内, 铁蛋白主要有两种生理类型, 一种是贮铁蛋白, 广泛存在于各种实质细胞中, 在一些含铁复合物(幼红细胞、肝细胞、巨噬细胞等)中尤其丰富。另一种是含铁血黄素, 它的铁含量较转铁蛋白更高, 但因其中所含的铁只能以较缓慢而不规则的方式重新回到细胞内铁循环中^[10], 故含铁血黄素不如铁蛋白易被利用。在临床中, 血清铁蛋白水平 (serum ferritin, SF) 常用来评估体内铁含量, 可作为判断人体铁超负

作者简介: 第一作者: 李玲, 单位: 青海大学附属医院; 科室: 内分泌科。

通讯作者*(审校): 赵成玉, 单位: 青海大学附属医院; 科室: 老年科。

荷或缺乏的重要指标,但SF也是一种急性炎症反应的反应物,在轻度炎症的个体中可能会升高,如肥胖、代谢综合征和2型糖尿病^[11]。SF参考范围较广,通常男性在20–300ug/L,女性在15–200ug/L^[3]。

2.3 铁调素

铁调素(Hepcidin)是一种富含半胱氨酸的抗菌多肽,主要在肝脏和肠道中合成,是一种重要的铁稳态调节激素^[12]。它的合成受多种生理因素或病理因素的调控。一般来说,组织铁储备过多、转铁蛋白(TF)过度饱和、缺氧状态、炎症情况及促红细胞生成需求均对其合成产生影响^[13]。hepcidin作为铁储备的负调节因子,当铁水平增加,肝脏hepcidin合成也随之增加,所合成的hepcidin随后作用于铁的吸收位点(十二指肠)的肠细胞的顶端膜上抑制DMT1的转录^[14],减少DMT1的表达水平,而抑制肠道对铁的吸收,同时作用于铁的储存位点(主要是肝脏的肝细胞)或再循环位点(网状内皮系统的巨噬细胞),导致铁从这些组织中释放的减少,进而引起血铁水平下降^[15]。

3 铁代谢与糖尿病

铁代谢与糖尿病的研究中,发现铁代谢障碍性疾病:遗传性血色素沉着病(Hereditary hemochromatosis,HH)有较高的2型糖尿病患病率,大约有53–80%的HH患者会发展为T2DM,提示铁超载与T2DM可能有关^[16]。HH引起糖尿病的主要机理可能是由于胰腺铁沉积致使胰岛β细胞功能障碍,进而影响胰岛素分泌以及肝脏铁沉积导致胰岛素抵抗有关^[5]。当降低膳食铁摄入时,可降低患者胰岛素抵抗,使胰岛素敏感性增加^[17]。而通过血液稀释^[18]或使用铁螯合剂^[19]可降低铁蛋白水平,使健康受试者和糖尿病患者葡萄糖耐受力、血管反应性及胰岛素敏感性增高,HbA1c降低。同时,静脉切开术^[20]和自愿献血^[21]可降低发生T2DM的风险。对于铁超载引起糖尿病可能有以下机制参与其中:

3.1 氧化应激

研究提示,体内的铁离子,作为生物氧化分子氧化损伤的一种催化剂,产生的羟自由基,通过级联作用放大过氧化反应,进而导致氧化应激^[22]。氧化应激是指机体活性氧类自由基(reactive oxygen species,ROS)和活性氮类自由基(reactive nitrogen species,NOS)等的产生过多或清除过少所导致的组织损伤^[23]。其中,ROS包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、羟自由基($OH^{\cdot}$)和过氧化氢(H_2O_2)等。Fenton反应与Haber-Weiss^[24]是氧化应激中发生的主要反应。在Fenton反应中, Fe^{2+} 与 H_2O_2 反应,生成 Fe^{3+} 、羟自由基和氢氧根离子。此后, Fe^{3+} 被超氧阴离子还原为 Fe^{2+} 。Haber-Weiss反应是利用铁来催化 H_2O_2 和超氧阴离子产生羟自由基和氢氧根离子和氧气。该反应级联放大后导致更加严重的细胞损伤。另外,铁还与某些有机分子直接反应产生ROO $^{\cdot}$ 、RO $^{\cdot}$ 、RS $^{\cdot}$ 或者RSOO $^{\cdot}$ 等自由基^[25]。上述自由基可对组织细胞的细胞器如线粒体、溶酶体造成破坏。高水平铁所致氧化应激可破坏线粒体DNA、蛋白质及脂质^[26]。胰岛β细胞内富含高活性的线粒体,它对ROS特别敏感,可通过多种机制引发自身功能障碍。Hansen等的研究表明^[27],β细胞铁含量调节ROS形成的一种可能方法是直接通过Fenton反应来提供信号,从而增加胰岛素分泌,当ROS过量,胰岛素分泌将减少。ROS还会不同程度干扰胰岛素信号转导^[28],通过直接影响胰岛素受体功能和抑制细胞膜中葡萄糖转运体4(GLUT4)从胞质到细胞膜上的转运,当减少铁储备时可以通过减少这一系列事件来改善胰岛素抵抗。另外^[29],ROS可通过激活多种应激敏感的细胞内信号途径(例如NF-κB、p38 MAPK、JNK/SAPK等)间接损伤细胞,这些途径的激活导致许多基因产物的表达增加,这些基因产物可导致胰岛素抵抗和胰岛素分

泌受损。

3.2 LCN2、Bad与细胞凋亡

脂运载体蛋白2(lipocalin-2,LCN2)是一种铁载体结合蛋白,它在过量的铁转运至线粒体导致细胞死亡的过程中发挥着重要的作用^[30]。在mRNA微序列中,LCN2被过度表达的胰十二指肠同源异型盒基因1^[31](pancreatic and duodenal homeobox 1,Pdx-1)的INS-1细胞中的细胞因子上调,进而抑制胰岛素分泌,引起β细胞凋亡。其主要机制是被细胞因子上调的LCN2通过DMT1浓聚炎症β细胞铁,导致线粒体中铁聚集增加,从而诱导细胞凋亡。Bcl-2相关D蛋白(Bcl-2-associated D-protein,Bad)在细胞凋亡中也起着一定作用^[32]。钙调磷酸酶激活Bad的活性位点有赖于铁。铁与可渗透细胞的铁螯合剂去铁酶的螯合作用能够维持Bad的去磷酸化^[33]。Bad磷酸化、失活及与葡萄糖激酶相互作用可诱导胰岛素分泌,反之,Bad去磷酸化可启动细胞凋亡途径^[34]。由此可见,铁影响胰岛素分泌和细胞凋亡,从而在2型糖尿病发生发展中起一定作用。

3.3 脂联素负性调控与脂质过氧化

小鼠模型^[35]和人类HH^[36]患者表现出较高的脂联素水平。所谓脂联素是一种由脂肪细胞分泌的类激素样蛋白质,它与胰岛素敏感性有关^[37]。Gabrielsen等研究发现,与HH相反,以高膳食铁负荷的大鼠的脂联素水平低于低膳食铁组^[38],Wlazole等研究证实^[36],不仅铁蛋白与脂联素呈负相关,而且这两种标志物都与脂肪细胞胰岛素抵抗有关。过量铁离子可因自由氧化导致过氧化脂质形成。增加的过氧化脂质可引起脂质断裂、重排和聚合^[39],进而改变细胞膜特性,使组织器官发生损伤。另外,脂质过氧化物还能够减少具有抗血小板聚集、保护细胞膜作用的前列环素的合成,诱导抗凝血酶III的失活,进一步导致血栓形成、微血管病变^[40]。

3.4 血红素加氧酶1(Heme oxygenase 1,HO-1)基因表达增加

前面提到,铁是一种强有力的氧化剂,能促进氧化应激的发生。在葡萄糖不耐受的机体中,氧化应激会增加^[41]。慢性高血糖浓度会增加应激基因的表达,其中包括HO-1基因^[42]。人类HO-1基因在近端启动子区域有一个GT位点以及转录因子NF-κB和AP-2位点^[43]。HO-1蛋白表达的增加可能与氧化应激诱发疾病的发展有关。T2DM作为一种氧化应激相关性疾病,其HO-1基因活性增加,在HO-1基因序列中显示出多态性基因启动子的特点,^[44]由于这种特点,人体的铁的储存将会增加。主要机制为HO积极参与血色素降解,而降解过程释放的铁具有潜在细胞毒性,因此,增加的HO-1基因的表达导致体内铁超载,进而促进氧化应激发生,推动T2DM的发展。

3.5 腺苷-5'-单磷酸激活蛋白激酶(AMPK)磷酸化

在Huang等人的血色病小鼠模型中^[45],铁超载可减少葡萄糖氧化并且诱导AMPK磷酸化。在胰岛β细胞中,AMPK是胰岛素分泌的负性调节剂,当AMPK活性增加时胰岛素分泌将被抑制。因此,在血清葡萄糖浓度降低时,活性AMPK的基因表达增加,而可作为胰岛素释放的抑制因子抑制胰岛素的分泌^[46]。而随着葡萄糖浓度增加,AMPK活性逐渐降低。然而,在骨骼肌和肝脏中,活化的AMPK通过刺激外周组织中的葡萄糖摄取和脂肪酸氧化来克服由高脂饮食诱导的β细胞中的AMPK活化引起的胰岛素分泌减少,并抑制肝脏中的糖异生,导致糖耐量提高^[45]。AMPK在β细胞中与在骨骼肌和肝脏中的功能差异可能是由于在胰岛素产生(β细胞)和胰岛素应答的外周组织(骨骼肌和肝)中不同亚型的AMPK的表达^[47]。

3.6 铁调素负性调节

目前,国内外已有不少关于铁调素与2型糖尿病关系

的研究。Espinoza 等^[5]的研究发现,在肝脏中,对于高膳食铁摄入组、2 型糖尿病组及膳食铁摄入控制组的对比,暴露于高浓度铁元素的前两组中,其 Hepcidin 更高。前面提到,hepcidin 是铁储备的负性调节剂, T2DM 患者体内铁超负荷,铁调素水平升高,增高的铁调素可通过抑制小肠铁吸收以及使巨噬细胞铁释放减少,进而降低体内铁水平,而体内铁浓度又可反过来调节铁调素的表达^[48]。

4 展望

研究 2 型糖尿病与铁代谢相关的关系可为体内铁超负荷的 T2DM 患者提供早期干预及治疗的方向,但其相关病因及机制较为复杂,因此,我们需要开展更多的临床试验来进一步探究。

参考文献

- [1] IDF.IDF Diabetes Atlas 8-th Edition,2017.
- [2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013[J].JAMA, 2017, 317(24):2515-2523.
- [3] Bonfils L, Ellervik C, Friedrich N, et al. Fasting serum levels of ferritin are associated with impaired pancreatic beta cell function and decreased insulin sensitivity: a population-based study[J]. Diabetologia, 2015, 58:523-533.
- [4] Simcox JA, McClain DA. Iron and Diabetes Risk[J]. Cell Metabolism, 2013, 17(3):329-341.
- [5] Espinoza A, Morales S, Arredondo M. Effects of Acute Dietary Iron Overload in pigs (*Sus scrofa*) with Induced Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Biol Trace Elem Res, 2014, 158(3):342-352.
- [6] García Y, Díaz-Castro J. Advantages and disadvantages of the animal models v. in vitro studies in iron metabolism: a review[J]. Animal, 2013, 7(10):1-8.
- [7] Coad J, Stewart R, Pedley K. Iron: Physiology of Iron[J]. Reference Module in Food Science, 2016, 461-467.
- [8] Speckaert M, Speckaert R, Delanghe J. Biological and clinical aspects of soluble transferrin receptor[J]. Informa Healthcare, 2011, 47(5):213-228.
- [9] Duck KA, Conner JR. Iron uptake and transport across physiological barriers[J]. Biometals, 2016, 29(4):573-591.
- [10] Hiroshi S, Hisao H. Transformation rate between ferritin and hemosiderin assayed by serum ferritin kinetics in patients with normal iron overload[J]. Nagoya journal of medical science, 2015, 77(4):571-583.
- [11] Andrews M, Soto N, Arredondo-Olguin M. Association between ferritin and hepcidin and inflammatory status in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. Nutrition, 2015, 31(1):51-57.
- [12] Lin WJ, Liu SS, Hu LL, et al. Characterization and bioactivity of hepcidin-2 in zebrafish: Dependence of antibacterial activity upon disulfide bridges[J]. Peptides, 2014, 57(1):36-42.
- [13] Evstatiev R, Gasche C. Iron sensing and signalling[J]. US National Library of Medicine National Institutes of Health, 2012, 61(6):933-952.
- [14] Przybyszewska J, Ewa Z. The role of hepcidin, ferroportin, HCP1, and DMT1 protein in iron absorption in the human digestive tract[J]. Przegląd Gastroenterologiczny, 2014, 9(4):208-213.
- [15] Rishi G, Daniel F, Wallace V. Hepcidin: regulation of the master iron regulator[J]. Bioscience reports, 2015, 35(3):e00192.
- [16] Adams PC. Serum ferritin levels and T2DM—are body iron stores elevated? [J]. DIABETES, 2012, 8(10):573-575.
- [17] Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, et al. Dietary Iron Overload Induces Visceral Adipose Tissue Insulin Resistance[J]. The American Journal of Pathology, 2013, 186(6):254-263.
- [18] Pramila Devi R, Boke U, Kora S. Serum Ferritin Levels In Type II Diabetes Mellitus[J]. Scholars Journal of Applied Medical Sciences, 2013, 1(5):472-475.
- [19] Anuradha R, Mudigonda S, Gundapaneni KK, et al. Apoptosis of Beta Cells in Diabetes Mellitus[J]. DNA and Cell Biology, 2014, 33(11):743-748.
- [20] Mifuji-Moroka R, Iwasa M, Miyachi H, et al. Iron overload and glucose abnormalities in chronic hepatitis C virus infection: phlebotomy lowers risk of new-onset diabetes[J]. Hepatogastroenterology, 2013, 60(127):1736-1741.
- [21] Borai A, Livingstone C, Farzal A, et al. Changes in metabolic indices in response to whole blood donation in male subjects with normal glucose tolerance[J]. Clinical Biochemistry, 2015, 49(1):1-6.
- [22] Rochette L, Zeller M, Cottin Y, et al. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies[J]. General Subjects, 2014, 1840(9):2709-2729.
- [23] Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and their classification[J]. The Ukrainian Biochemical Journal, 2015, 87(6):11-18.
- [24] Nimse SB, Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms[J]. Royal Society of Chemistry, 2015, 5(35):27986-28006.
- [25] Ullah A, Khan A, Khan I. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review[J]. Saudi Pharmaceutical Journal, 2016, 24(5):547-553.
- [26] Dan DJ, Alvarez LA, Zhang X, et al. Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis[J]. US National Library of Medicine National Institutes of Health, 2015, 6:472-485.
- [27] Hansen JB, Moen IW, Mandrup-Poulsen T. Iron: the hard player in diabetes pathophysiology[J]. Acta Physiol, 2014, 2014(4):717-732.
- [28] Rajapurkar MM, Hegde U, Bhattacharya A, et al. Effect of deferiprone, an oral iron chelator, in diabetic and non-diabetic glomerular disease[J]. Toxicology Mechanisms and Methods, 2013, 23(1):5-10.
- [29] Zhang YR, Jiang CY, Wang JJ, et al. Oxidative Stress and Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways Involved in Cadmium-Induced BRL 3A Cell Apoptosis[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013, 2013(6):516051.pocalin 2.
- [30] Xia X, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: An Emerging Player in Iron Homeostasis and Inflammation[J]. Annual Review of Nutrition, 2017, 37(1):103-130.
- [31] Hayes HL, Moss LG, Schisler JC, et al. Pdx-1 Activates Islet α - and β -Cell Proliferation via a Mechanism Regulated by Transient Receptor Potential Cation Channels 3 and 6 and Extracellular Signal-Regulated Kinases 1 and 2[J]. Molecular and Cellular Biology, 2013, 33(20):4017-4029.
- [32] Kavya R. Role of Bcl-2 in Apoptosis and Mitochondrial Permeability [J]. International Journal of Pharmaceutical Science Invention, 2014, 3(1):18-25.
- [33] Liu LS, Bai XS, Gao Y, et al. PCSK9 Promotes oxLDL-Induced PC12 Cell Apoptosis Through the Bcl-2/Bax-Caspase 9/3 Signaling Pathway[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2017, 57(3):723-734.
- [34] Li X, Wu FR, Xu RS, et al. Acid-sensing ion channel 1a-mediated calcium influx regulates apoptosis of endplate chondrocytes in intervertebral discs[J]. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2014, 18(1):1-14.
- [35] Leiter EH, Reisnyder PC, Xiao Q, et al. Adipokine and insulin Profiles Distinguish Diabetogenic and Non-diabetogenic Obesities in Mice[J]. Obesity Society, 2012, 15(8):1961-1968.
- [36] Nick Wlazlo MD, Marleen MJ, Greevenbroek V, et al. Iron Metabolism Is Associated With Adipocyte Insulin Resistance and Plasma Adiponectin[J]. Diabetes Care, 2013, 36(2):309-315.
- [37] Gao H, Fall T, Van Dam RM, et al. Evidence of a Causal Relationship Between Adiponectin Levels and Insulin Sensitivity[J]. Diabetes, 2013, 62(4):1338-1344.
- [38] Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity[J]. Clin Invest, 2012, 122(10):3529-3540.
- [39] Ayala A, Munoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2014, 2014(360438):360438.
- [40] Latunde-Dada GO. Ferroptosis: Role of lipid peroxidation, iron and ferritinophagy[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects, 2017, 1861(8):1893-1900.
- [41] Jin QH, Shen HX, Wang H, et al. Curcumin improves expression of SCF/c-kit through attenuating oxidative stress and NF- κ B activation in gastric tissues of diabetic gastroparesis rats[J]. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2013, 5(1):12.
- [42] Li HB, Yao WF, Irwin MG, et al. Adiponectin ameliorates hyperglycemia-

(下转第 87 页)

Goldberg 的研究认为,IR 时体内炎症细胞因子 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等可致损伤内皮细胞。这些炎症因子可引起 IR,此过程通过介导细胞内炎症反应的信号转导,使胰岛素敏感细胞(如肝细胞、肌肉细胞和脂肪细胞)内的胰岛素受体底物-1(IRS-1)、丝氨酸磷酸化,抑制其酪氨酸磷酸化^[23]。糖负荷后的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)随肾小球滤过率下降呈下降趋势,提示随肾功能恶化 IR 加剧^[24],二者相互作用形成恶性循环。

3 IR 与 HCY

目前无论是国内或是国外均有研究发现,Hcy 水平与空腹胰岛素水平有正相关,说明 Hcy 的升高促进空腹胰岛素分泌,影响机体糖代谢,提示患者发生 IR 的风险,因此降低血中 Hcy 水平有利于维持机体血糖浓度稳定^[25]。Huang 等^[26]表明叶酸缺乏可以对有自发性高血压大鼠产生促进 IR 作用,可能间接说明了 Hcy 与胰岛素抵抗呈正相关。

4 小结

目前暂时没有根治糖尿病肾病的有效方法,早期诊断和及时干预对糖尿病肾病患者病程进展意义重大。糖尿病肾病早期起病隐匿,患者多不予以重视,而糖尿病肾病的死亡又高,所以 HCY 和 IR 的升高对于早发现糖尿病肾病意义重大,早发现后积极治疗有利于延缓糖尿病肾病的进展,降低死亡率。综上所述,Hcy 在 DN 患者中与 IR 的关系,并将成为 DN 防治的新方向。

参考文献

- [1] Shi Y, Hu FB. The global implication of diabetes and cancer[J]. Lancet, 2014, 383(9933):1947-1948.
- [2] 李峰. 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化危险因素分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 22(1):324-6.
- [3] 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.
- [4] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a CROSS-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818):815-822.
- [5] 孙迎春, 解汝娟. 糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 16(16):3286-3290.
- [6] 商慧, 孙源博, 李桂芹. 同型半胱氨酸在慢性肾脏病患者肾损伤作用机制的研究进展[J]. 慢性病学杂志, 2018, 19(01):38-41.
- [7] 姜怡邓, 孙炜炜, 马胜超, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因启动子区 DNA 甲基化型半胱氨酸致内皮细胞损伤的机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(02):115-119.
- [8] 赵东明, 刘格, 张荣秋, 等. 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对同型半胱氨酸致内皮细胞损伤的拮抗作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018(04):373-376.
- [9] 徐文芳, 于海娇, 马琳娜, 等. TLR4/NF- κ B 信号通路在同型半胱氨酸致内皮细胞损伤中的作用研究[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(12):1409-1412.
- [10] Zhou LJ, Jin H, et al. The effect of homocysteine on fibrinolytic system in human umbilical vein endothelial cells[J]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Zhi, 2005, 33(9):810-814.
- [11] 张晋卿, 贾汝汉, 赵胜豪, 等. 血浆同型半胱氨酸对糖尿病肾脏损伤机制的探讨[J]. 中国微循环, 2009, (5):381-384, 封 3.
- [12] 陈立杰, 常明秀, 靳京美, 等. 高蛋氨酸饮食对大鼠血管平滑肌细胞作用的实验研究[J]. 中国实验诊断学, 2015, (10):1622-1625.
- [13] 商慧, 孙源博, 李桂芹. 同型半胱氨酸在慢性肾脏病患者肾损伤作用机制的研究进展[J]. 慢性病学杂志, 2018, 19(01):38-41.
- [14] Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults[J]. Ann Intern Med, 2004, 140(12):167-174.
- [15] Parvanova AI, Trevisan R, Iliev IP, et al. Insulin resistance and microalbuminuria: a CROSS-sectional, cage control study of 158 patients with type 2 diabetes and different degrees of Urinary albumin excretion[J]. Diabetes, 2006, 55(5):1456-1462.
- [16] Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney in nondiabetic US adults[J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 140(3):469-477.
- [17] 郑佳荣. 胰岛素抵抗与血管内皮细胞释放一氧化氮关系的研究进展[J]. 黑龙江医药, 2012, 25(1):49-50.
- [18] 王彤. 胰岛素抵抗与血管内皮功能障碍[J]. 江西医药, 2012, 47(1):84-87.
- [19] VICENT D, ILANY J, KONDO T, et al. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance[J]. J Clin Invest, 2003, 111(9):1373-1380.
- [20] HAIER G R, OELIHOEK J K, VERHAAR M C, et al. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome[J]. Heart, 2007, 93:216-220.
- [21] 吴明昊, 刘剑, 高宇, 等. 利拉鲁肽改善胰岛素抵抗大鼠的肾脏氧化应激作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, (9):559-563.
- [22] 杨孟雪, 许洁, 俞捷, 等. 2 型糖尿病肾病不同肾功能时期血清 25(OH)D 与部分炎症因子的相关性分析[J]. 遵义医学院学报, 2015, 38(02):133-136.
- [23] Ronald B. Goldberg. Cytokine and Cytokine-Like Inflammation Markers, Endothelial Dysfunction, and Imbalanced Coagulation in Development of Diabetes and Its Complications[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009, 94(9).
- [24] 张寅, 周亦伦, 封怡多, 等. 空腹和糖负荷后胰岛素抵抗评估与慢性肾脏病的关系探讨[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(06):864-866+870.
- [25] 徐元华, 胡春兰, 丁凌霄. 糖尿病性脑梗死患者 H 型高血压发生率及其与脑卒中的相关性[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(5):135-136.
- [26] Huang T, Ren J, Huang J, et al. Association of homocysteine with type 2 diabetes: a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach[J]. BMC Genomics, 2013, 14:867.

(上接第 85 页)

- induced cardiac hypertrophy and dysfunction by concomitantly activating Nrf2 and Brg1[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2015, 84(1):311-321.
- [43] Chau LY. Heme oxygenase-1: emerging target of cancer therapy[J]. Journal of Biomedical Science, 2015, 22(1):22.
- [44] Slewert S, González I, Santillán L, et al. Downregulation of Nrf2 and HO-1 expression contributes to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus: A study in Juana Koslay City, San Luis, Argentina[J]. Journal of Diabetes Mellitus, 2013, 3(2):71-78.
- [45] Huang J, Jones D, Luo B, et al. Iron overload and diabetes risk: a shift from glucose production in a mouse model of hereditary hemochromatosis[J]. Diabetes, 2011, 60(1):80-87.
- [46] Hardie DG. AMPK: A Target for Drugs and Natural Products With Effects on Both Diabetes and Cancer[J]. Diabetes, 2013, 62(7):2164-2172.
- [47] Kjøbsted R, Pedersen AJT, Hingst JR, et al. Intact Regulation of the AMPK Signaling Network in Response to Exercise and Insulin in Skeletal Muscle of Male Patients With Type 2 Diabetes: Illumination of AMPK Activation in Recovery From Exercise[J]. Diabetes, 2016, 65(5):1219-1230.
- [48] Moreno-Navarrete JM, Rodríguez A, Becerril S, et al. Increased Small Intestine Expression of Non-Heme Iron Transporters in Morbidly Obese Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes[J]. Molecular Nutrition Food Research, 2017, 62(2):1700301.