

## · 综述 ·

## 同型半胱氨酸和胰岛素抵抗与糖尿病肾病关系的研究进展

陈璐<sup>1</sup>, 王敏哲<sup>2\*</sup>

(1. 新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐; 2. 新疆医科大学第五附属医院, 新疆 乌鲁木齐)

**摘要:** 目前糖尿病的发病率非常高, 年龄也越来越小, 糖尿病主要并发症糖尿病肾病不仅发病率高, 起病隐匿, 而且预后差, 死亡率高, 因此早诊断对于糖尿病肾病尤为重要。目前认为同型半胱氨酸和胰岛素抵抗水平与糖尿病肾病的进展有密切关系, 因此就这两项指标在糖尿病肾病研究进展中的重要作用进行综述。

**关键词:** 糖尿病; 胰岛素; 糖尿病肾病

**中图分类号:** R781.6<sup>4</sup>

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.76.037

**本文引用格式:** 陈璐, 王敏哲. 同型半胱氨酸和胰岛素抵抗与糖尿病肾病关系的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76): 86-87.

## 0 引言

糖尿病是由于各方面原因导致的胰岛素分泌不足或者利用不够, 使人体长期呈现高血糖状态, 长期的高血糖能够导致靶器官的慢性损害以及并发症。随着生活及饮食水平的提高, 加之电子化时代的到来使得人们运动量的减少, 糖尿病患者的人数逐年增高。国际糖尿病联合会统计, 全世界糖尿病患者可能从 2013 年开始的未来 22 年里从 3.82 亿增加到 5.92 亿<sup>[1]</sup>, 发展十分迅速。据不完全统计, 仅我国每天新发糖尿病患者约 1 万 6 千人<sup>[2]</sup>。中国在 2007 年到 2008 年期间患糖尿病的总人数已达到 9240 万, 比预期的数字高得多<sup>[3]</sup>。其中糖尿病并发肾脏病者占 33.6%<sup>[4]</sup>, 几乎占据了糖尿病并发症的半壁江山。而糖尿病的发病机制又是多种多样, 对于这方面的研究也很多, 研究较多的是肾素-血管紧张素及内皮素 1 导致的血流动力学改变, 高糖导致的代谢紊乱, 炎症因子作用, 细胞自噬活性的下降, 氧化应激反应<sup>[5]</sup> 等几方面的因素, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 以及同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 在上述途径中都起到了部分作用。大量研究表明糖尿病肾病患者 Hcy 水平与 IR 明显升高, 而 IR 或胰岛素分泌异常可影响体内 Hcy 的代谢, 因此本文就 Hcy 水平和 IR 与糖尿病肾病关系进行综述, 为糖尿病肾病的早期预防及发展提供理论总结。

## 1 糖尿病肾病与 Hcy

### 1.1 Hcy 概述

Hcy 水平的增高对多种疾病均有影响, 目前研究较多的是其与心血管疾病, 例如缺血性心脏病、心房颤动、高血压、心力衰竭等, 神经系统疾病, 例如脑血管疾病、帕金森病、阿尔兹海默病等, 以及肾脏疾病, 最典型的就是慢性肾衰竭等疾病的关系。除此之外 Hcy 和糖尿病以及和肾脏病的关系也是目前非常热门的研究之一。

Hcy 作为一种含硫基非必需氨基酸, 每个酶或相关因子缺乏导致的代谢紊乱和代谢异常, 都可能影响血 Hcy 水平。例如甜菜碱 Hcy 甲基转移酶 (BHMT)、胱硫醚-β-合成酶 (CBS) 及甘氨酸 N-甲基转移酶在肾脏中有所表达并影响 Hcy 代谢<sup>[6]</sup>。Hcy 对肾脏的作用机制还不完全明确。

### 1.2 Hcy 对肾脏的损害

(1) 损伤内皮细胞: eNOS 基因启动子区 DNA 呈高甲基化改变, 且随着 Hcy 浓度的升高甲基化程度增加, eNOS 的 mRNA 表达降低, eNOS 活性和一氧化氮 (NO) 生成相应下降, 进而导致内皮细胞的损伤<sup>[7]</sup>。此外研究发现 Hcy 还可以通过增加乳酸脱氢酶 (LDH)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、1-甲基环丙烷 (1-MCP) 的表达和减少细胞的存活率来影响血管内皮细胞的损伤进一步损伤血管<sup>[8]</sup>。(2) 氧化应激: 在 Hcy 的作用下, NF-κB 含量、TLR4mRNA 和蛋白的表达都增加, 进而激活 TLR4/NF-κB 的表达引发炎症<sup>[9]</sup>。(3) 改变纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1): Zhou 等用 Hcy 作用于

体外培养的内皮细胞, 检测到 PAI-1mRNA 表达明显上调, PAI-1 抗原合成明显增加, 表明 Hcy 可以影响 PAI-1 的表达和合成<sup>[10]</sup>。张晋卿<sup>[11]</sup> 等人对糖尿病大鼠的研究发现 Hcy 和 PAI-1 的水平呈一个正相关 ( $r=0.641$ ,  $P<0.01$ )。考虑高 Hcy 可以增加 PAI-1 抗原水平, 损害纤维蛋白溶解系统, 增加血管病变的发生危险。(4) 高 HCY 可能加速血管内皮细胞的增生使血管内皮细胞排列顺序发生改变<sup>[12]</sup>。

### 1.3 肾脏损害对 Hcy 的影响

肾脏是 Hcy 合成代谢的主要场所, 肾小球滤过率下降和肾小管上皮细胞代谢功能的异常均可导致血中 Hcy 增高, 尤其当患者肾功能受损时, 肾小球滤过率降低, 酶活性降低, 容易引起 Hcy 代谢障碍, 造成血清 Hcy 不断累积, 从而可引起高 Hcy 血症, 随着肾功能损害越来越重, 血清肌酐水平的不断升高, 导致肾脏血流量减少, 从而引起 Hcy 清除减少, 血清 Hcy 水平逐渐升高<sup>[13]</sup>。

## 2 IR 与糖尿病肾病

### 2.1 IR 概述

IR 是指胰岛素不能满足机体对葡萄糖的摄取或利用, 或靶器官对胰岛素的敏感性降低而导致的代偿性的胰岛素增多。IR 受多种因素影响, 胰岛素要发挥作用首先要作用于靶器官, 然后通过信号传导促进细胞对葡萄糖的转化和吸收。国内外研究表明多数集体 IR 的发生可能与信号传导通路异常有关。代谢综合征患者是最常见的容易发生 IR 的人群, 此病的发病的中心环节和致病基础就是 IR。它不仅表明新发糖尿病、心血管事件及全因死亡的高风险。它也是肾损害的独立危险因素, 导致肾功能衰竭<sup>[14,15,16]</sup>。

### 2.2 IR 对肾脏作用

(1) 对血管内皮细胞的损伤胰岛素可通过酶诱导形式损伤血管内皮细胞, 胰岛素通过磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI-3K) 途径与断裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径调节因子控制血管舒张, 增加肌肉和组织对葡萄糖的利用<sup>[17,18]</sup>, 而 IR 扰乱上述途径, 改变血管内皮细胞分泌的血管活性介质<sup>[19]</sup>, 使肾脏血管内皮细胞受损。而在糖尿病伴高 Hcy 患者中, 晚期糖基化终末产物能增加内皮细胞对 Hcy 损伤的敏感性, 二者的共同作用导致了糖尿病血管内皮细胞的损伤<sup>[20]</sup>。(2) 通过对血脂的影响糖尿病人多合并血脂增高, 在高脂诱导 IR 中, 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (如 P22phox、P47phox 亚基) 被激活, 催化生成肾脏活性氧并参与氧化应激反应, 作为氧化应激的核心酶, 参与核心反应, 通过影响肾脏血流动力学、肾小球滤过率、肾小管重吸收等, 从而导致肾损伤<sup>[21]</sup>。

### 2.3 肾损伤对 IR 的影响

糖尿病肾病患者长期处于高血糖状态, 若血糖控制不佳例如饮食不规律以及降糖方案欠佳等会使得血糖产生波动, 肾小管细胞增殖速度和炎症因子表达水平在间断高浓度葡萄糖环境中会增快, 提示肾损害会随血糖的波动而严重<sup>[22]</sup>。

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- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、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(IR-1)、丝氨酸磷酸化,抑制其酪氨酸磷酸化<sup>[23]</sup>。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<sup>[24]</sup>,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<sup>[25]</sup>。Huang 等<sup>[26]</sup>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

- Shi Y, Hu FB. The global implication of diabetes and cancer[J]. Lancet, 2014, 383(9933):1947-1948.
- 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 徐文芳, 于海娇, 马琳娜, 等. TLR4/NF- $\kappa$ 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.
- 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
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, 14(3):469-477.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- 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.
- Chau LY. Heme oxygenase-1: emerging target of cancer therapy[J]. Journal of Biomedical Science, 2015, 22(1):22.
- 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.
- 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.
- Hardie DG. AMPK: A Target for Drugs and Natural Products With Effects on Both Diabetes and Cancer[J]. Diabetes, 2013, 62(7):2164-2172.
- 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.
- 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.