

糖化血清蛋白对 2 型糖尿病患者视网膜病变的影响

Effect of glycosylated serum protein on type 2 diabetes mellitus retinopathy

赵 琴^{1,2}, 柳 林¹, 刘志勇¹, 温新富¹, 沈 炜¹

(1. 第二军医大学长海医院眼科, 上海 200433; 2. 湖北省宜昌市第一人民医院眼科, 宜昌 443000)

[关键词] 糖化血清蛋白; 2 型糖尿病; 视网膜病变

[中图分类号] R 587.1; R 774.1

[文献标识码] B

[文章编号] 0258-879X(2004)10-1148-02

* 糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病严重并发症之一,是导致失明的重要原因之一。DR 具有进行性、不可逆性发展的特点,目前临床上尚缺乏有效的治疗方法。早期预防DR 的发生,降低DR 发展的速度,对减少DR 致盲有重要意义。为了探讨DR 和糖化血清蛋白(GSP)之间的关系,寻找DR 患者良好的血糖控制指标,防止DR 的发生发展,2003 年以来,我们对 103 例 2 型糖尿病患者进行了DR 检查和 GSP 检测,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象 2003 年 1~ 12 月,第二军医大学长海医院已确诊的 2 型糖尿病患者 103 例。有以下之一者予以排除:合并其他严重全身性疾病者;单眼和双眼屈光间质明显混浊,影响眼底检查者;眼底病变已做过激光治疗者;伴有其他眼底病变者。其中男 49 例,女 54 例,平均年龄(60.2 ± 12.1)岁,平均病程(10.4 ± 8.2)年。所有病例中非糖尿病性视网膜病变(NDR)40 例,单纯型糖尿病性视网膜病变(BDR)36 例,增殖型糖尿病性视网膜病变(PDR)27 例。

1.2 方法 根据 1985 年第 3 届眼科学术会议制定的“糖尿病性视网膜病临床分期标准”分成 BDR 组(非增殖型)及 PDR 组,DR 共分 6 期,(即 I~ III 期为单纯型,IV~ VI 期为增殖型)。经 0.25% 托吡卡胺和 5% 去氧肾上腺素滴眼液散瞳后用直接眼底镜检查眼底(内分泌科根据眼科医生会诊记录,门诊由专业眼科医生进行检查对 DR 予以诊断并分类)。

内分泌科病例所有标准均参考患者入院后的第 1 次抽血化验结果,即治疗尚未介入时的情况为准,门诊病例以第 1 次就诊时的化验结果为准。GSP 采用蛋白酶 K 显色法,检测仪器为日本 HITACHI 公司生产的 7600 全自动生化分析仪,试剂为美国 GEN IYM E 公司生产。

1.3 统计学处理 检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,多组均数比较用方差分析。统计分析采用 SPSS10.0 统计软件。

2 结果

103 例 2 型糖尿病患者中 NDR 组 40 例, BDR 组 36 例, PDR 组 27 例。经检测 PDR 组, BDR 组, NDR 组及 DR 组(PDR 组+ BDR 组) GSP 平均值分别为(412.8 ± 53.0)、(363.9 ± 59.8)、(250.2 ± 43.6)和(385.6 ± 61.4) μmol/L。PDR 组患者 GSP 平均值高于 BDR 组患者, BDR 组患者

GSP 平均值高于 NDR 组患者。三组间差异具有显著性意义($P < 0.01$)。且 DR 组患者 GSP 平均值显著高于 NDR 组($P < 0.01$)。结果显示, GSP 增高的患者易发生 DR, 且 GSP 的增高与 DR 的严重程度有关。

3 讨论

糖代谢紊乱是发生 DR 的根本原因,毛细血管基底膜在持续高血糖影响下,胶原蛋白可以形成网状的糖化产物。血浆中的一些蛋白质分子渗出到血管外层时,能够与胶原蛋白的这些糖化产物结合,不断造成基底膜增厚及毛细血管的阻塞,从而引起一系列的微血管病变,可以认为这些因素是导致 DR 的主要原因^[1]。

GSP 是血清蛋白质在高血糖作用下发生的缓慢连续的非酶促糖化反应的产物,是葡萄糖与血清蛋白质(主要与白蛋白)结合形成的。血清白蛋白的半衰期大约为 17 d 左右,测定 GSP 能反映测定 2~ 3 周的平均血糖水平。所以测定糖化白蛋白是评价糖尿病患者取样前 2~ 3 周血糖控制情况的良好指标^[2]。

血糖持续增高引起视网膜组织缺氧是 DR 发生发展的主要机制。高血糖出现多元醇通路使细胞中山梨醇和果糖增多并使细胞水肿、细胞破裂外,还干扰了肌醇磷酸的代谢,导致毛细血管周细胞的生理作用减弱,使毛细血管收缩力丧失,自身调节失常,血循环障碍。实验研究发现,毛细血管基底膜增厚是毛细血管组织学改变的标志,而毛细血管基底膜增厚与周细胞功能减弱、识别异常有关。GSP 对 DR 的影响原因目前尚不完全明了,我们分析可能也与上述机制有关。GSP 除了反映高血糖对视网膜的损害,还直接对视网膜细胞进行损伤。在视网膜病变早期改变主要是周细胞死亡,而 GSP 能诱导视网膜周细胞的死亡。Kim 等^[3]在研究中发现:GSP 在诱导培养的小牛视网膜外周细胞死亡氧化应急中起了重要作用。因此,有些眼科医生把 GSP 水平作为间接反映 DR 及其程度的指标。本研究结果表明: NDR 组, BDR 组及 PDR 组相互之间 GSP 水平的差异具有明显统计学意义($P < 0.01$); DR 的程度和进程与 GSP 明显相关。GSP 对预防和早期治疗 DR 有重要的临床意义。

血糖和 GSP 水平都是评价糖尿病病的指标。血糖浓度由于受各种因素的影响(如饮食)波动较大,只能反映患者当时

* [作者简介] 赵 琴(1961-),女(汉族),主治医师

的血糖水平,且多次静脉抽血给患者的身体和心理造成了一定负担,而GSP则相对稳定,不受临床血糖波动的干扰^[4]。由于GSP不受输糖输液、尿素氮及肌酐影响,检测方法简单,其水平能快速、安全、准确地反映中短期血糖控制情况。由于DR是多因素影响的结果,所以在分析DR的发生发展时,除了结合GSP水平外,最好综合考虑病程、糖化血红蛋白、血脂等因素。

[参考文献]

- [1] 蒋国彦 实用糖尿病学[M]. 北京: 人民出版社, 1992 102-213
[2] Kennedy DM, Johnson AB, Hill PG A comparison of automa-

ted fructosamine and HbA_{1c} methods for monitoring diabetes in pregnancy[J]. *Ann Clin Biochem*, 1998, 35(Pt 2): 283-289

- [3] Kim J, Kim KS, Shinn JW, et al The effect of antioxidants on glycated albumin-induced cytotoxicity in bovine retinal pericytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 292(4): 1010-1016
[4] O'Brien BA, Hamon BV, Cameron DP, et al Beta-cell apoptosis is responsible for the development of IDDM in the multiple low-dose streptozotocin model[J]. *J Pathol*, 1996, 178(2): 176-181

[收稿日期] 2004-02-27

[修回日期] 2004-05-10

[本文编辑] 曹 静

· 研究简报 ·

转化生长因子 $\beta 1$ 及其受体与胃癌侵袭性的关系

Correlation between transforming growth factor $\beta 1$ and its receptor and stomach carcinoma aggressiveness

许洪卫, 王 龙, 童晓晨, 蔡诚忠 (同济大学附属第十人民医院普通外科, 上海 200071)

[关键词] 胃肿瘤; 肿瘤转移; 转化生长因子

[中图分类号] R 735.2

[文献标识码] B

[文章编号] 0258-879X(2004)10-1149-02

* 转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 家族是一类属结构相关蛋白的异二聚体多肽,至少包括3种(TGF $\beta 1 \sim 3$),其中TGF $\beta 1$ 是体内的主要形式。TGF β 通过与细胞膜上的TGF β I~IV型受体结合,发挥其包括导致细胞凋亡在内的各种细胞信号传递作用。TGF β 家族成员的变化可能与胃癌^[1,2]、壶腹部癌^[3]和结直肠癌^[4]等肿瘤的恶性表型密切相关。本研究测定了29例胃癌患者的血清TGF $\beta 1$ 浓度、原发灶组织TGF $\beta 1$ 和TGF β II型受体mRNA表达水平,旨在探讨它们与胃癌浸润和转移的关系。

1 资料和方法

选择确诊的胃癌患者29例,根据病理报告和手术探查结果,按肿瘤组织学分化程度、生长方式(Ming法)和淋巴结转移情况分为6组,即分化较差组(12例)、分化较好组(17例)、浸润组(19例)、膨胀组(10例)和有淋巴结转移组(17例)、无淋巴结转移组(12例)。分化较差组为低分化腺癌、印戒细胞癌和未分化癌,分化较好组为高分化乳头状腺癌和中分化管状腺癌。所有患者术前检查均未发现心、肝、肺、肾等重要器官的器质性病变,均未行放疗、化疗或生物治疗。选择34例健康献血员作为对照。被检者年龄35~69岁,相应各组的年龄和性别均无明显统计学差异。胃癌组采血时间为术前1周内。

取被检者的空腹外周静脉血3ml,应用酶联免疫吸附法(ELISA)复管测定血清TGF $\beta 1$,所用TGF $\beta 1$ 单抗由日本Matsuzawa教授惠赠^[5]。取新鲜胃癌及距癌边缘5cm以上的非肿瘤组织标本,经液氮速冻后置-80℃保存;异硫氰酸胍一步法抽提组织RNA,以本院检验科自制探针(人类

TGF $\beta 1$ 和TGF β II型受体cDNA,地高辛标记)作点杂交分析,所得结果经计算机灰度扫描并自动测算出每个斑点的平均灰度值,反映mRNA相对水平。

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用t检验和秩相关分析进行统计学处理。

2 结果

2.1 血清TGF $\beta 1$ 浓度 术前胃癌组血清TGF $\beta 1$ 浓度为 $(27 \pm 10) \mu\text{g/L}$ ($n=29$),显著高于健康对照组的 $(2 \pm 1) \mu\text{g/L}$ ($n=34$, $P < 0.001$)和术后胃癌组的 $(8 \pm 3) \mu\text{g/L}$ ($n=29$, $P < 0.01$);分化较差组、浸润组及伴有淋巴结转移组的血清TGF $\beta 1$ 浓度均分别明显高于分化较好组($P < 0.05$)、膨胀组($P < 0.05$)及无淋巴结转移组($P < 0.01$);术后胃癌组血清TGF $\beta 1$ 浓度亦明显高于对照组($P < 0.05$),但胃癌各组之间的差别无明显统计学意义。详见表1。

2.2 胃癌标本TGF $\beta 1$ 和TGF β II型受体mRNA水平 胃癌组的TGF $\beta 1$ mRNA灰度均值 (122 ± 44) 明显高于健康对照组 (41 ± 13) , $P < 0.01$;浸润组或伴有淋巴结转移组分别明显高于膨胀组或无淋巴结转移组($P < 0.05$),但分化较差组与分化较好组之间无明显统计学差异。胃癌组的TGF β II型受体mRNA灰度均值 (36 ± 12) 显著低于健康对照组 (82 ± 22) ,浸润组、伴有淋巴结转移组及分化较差组均分别明显低于膨胀组、无淋巴结转移组和分化较好组($P < 0.05$)。详见

* [基金项目] 国家自然科学基金(39570786)。

[作者简介] 许洪卫(1960-),男(汉族),副教授