·临床研究·

老年糖尿病合并高血压患者血清网膜素水平与氧化应激的关系

王红,岳伟,孙薇,李兆雷,崔秋子,柴国禄*
(佳木斯市骨科医院内科,佳木斯 154002)

【摘 要】 **目的** 探讨老年糖尿病(DM)合并高血压患者血清网膜素水平与氧化应激的关系。**方法** 入选2015年6月至2016年12月期间在佳木斯市骨科医院内科治疗的老年2型DM患者127例,依据是否合并高血压分为2组:高血压组($n=69$)和非高血压组($n=58$)。另选取我院同期体检的健康老年人30名作为对照组。检测3组血清网膜素、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-px)水平。采用SPSS 20.0统计软件进行统计学分析,两组计量资料间比较采用t检验。Pearson直线相关分析合并高血压组老年DM患者血清网膜素与MDA、SOD、GSH-px的关系。**结果** 治疗前组间比较结果显示,与非高血压组相比,高血压组患者的网膜素、SOD和GSH-px均进一步显著降低,而MDA水平进一步显著增加,差异均具有统计学意义($P<0.01$)。组内比较结果显示,与治疗前相比,高血压组患者的血清网膜素、SOD、GSH-px均显著升高,而血清MDA和MAP均显著降低,差异均具有统计学意义($P<0.01$)。合并高血压老年DM患者的血清网膜素水平与血清MDA($r=-0.587$)和MAP($r=-0.542$)水平呈显著负相关($P<0.01$)、与SOD($r=0.683$)和GSH-px($r=0.596$)水平呈显著正相关($P<0.01$)。**结论** 由血清网膜素水平降低引起的氧化应激反应增强可能是老年DM患者合并高血压发病的重要原因之一。

【关键词】 老年人;糖尿病;高血压;网膜素;氧化应激
【中图分类号】 R587; R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.140

Correlation between serum omentin level and oxidative stress in elderly diabetic patients with hypertension

WANG Hong, YUE Wei, SUN Wei, LI Zhao-Lei, CUI Qiu-Zi, CHAI Guo-Lu*
(Department of Internal Medicine, Jiamusi Orthopaedic Hospital, Jiamusi 154002, China)

【**Abstract**】 **Objective** To explore the relationship of the serum level of omentin with oxidative stress in the elderly diabetic patients with hypertension. **Methods** A total of 127 elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in our department from June 2015 to December 2016 were recruited in this study. According to the complication of hypertension, they were divided into T2DM with hypertension group ($n=69$, hypertension group) and T2DM with normal blood pressure group ($n=58$, non-hypertension group). Another 30 healthy elderly individuals who taking physical examination in our hospital during the same period served as the control group. The serum levels of omentin, malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GSH-px) were measured in the 3 groups. SPSS statistics 20.0 was used for statistical analysis, and Students' t test was employed for the measurement data. Pearson linear correlation analysis was performed to test the relationship of the serum level of omentin with that of MDA, SOD and GSH-px in the elderly diabetic patients with hypertension. **Results** Before the treatment, the serum omentin, SOD, and GSH-px levels were significantly lower, while that of MDA level was obviously higher in the hypertension group than in the non-hypertension group ($P<0.01$). After the treatment, the hypertension group had the levels of omentin, SOD, and GSH-px notably increased, but those of MDA and MAP declined ($P<0.01$). In the diabetic patients with hypertension, their serum omentin level was negatively correlated with serum MDA ($r=-0.587$, $P<0.01$) and MAP ($r=-0.542$, $P<0.01$), and positively correlated with the serum levels of SOD ($r=0.683$, $P<0.01$) and GSH-px ($r=0.596$, $P<0.01$). **Conclusion** The decline of serum omentin level increases oxidative stress, and this may be one of important pathogenetic mechanisms of hypertension in the elderly diabetic patients.

【**Key words**】 aged; diabetes mellitus; hypertension; omentin; oxidative stress

Corresponding author: *CHAI Guo-Lu*, *E-mail*: *chaiguolu1944@126.com*

收稿日期: 2017-02-09; **修回日期**: 2017-05-31
通信作者: 柴国禄, E-mail: chaiguolu1944@126.com

高血压是老年糖尿病(diabetes mellitus,DM)患者常见的心血管合并症,是导致老年人心、脑、肾等器官损害和功能障碍的主要原因,其发病机制至今仍不完全清楚。近年来,脂肪组织分泌的细胞因子与高血压发病的关系引起了人们的关注。网膜素(omentin)是新发现的特异表达于腹部网膜脂肪组织的细胞因子,具有抗炎症、调节脂代谢、舒张血管及增强胰岛素敏感性等作用,是血管内皮功能障碍的标志物,参与高血压发病的病理过程[1]。研究表明[2],氧化应激是高血压发病的重要原因,目前有关老年 DM 合并高血压患者血清网膜素与氧化应激关系的研究报道尚少。本研究旨在探讨老年 DM 合并高血压患者血清网膜素与氧化应激的关系及其可能作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2015 年 6 月至 2016 年 12 月期间在我院内科治疗的老年 2 型 DM 患者127 例。纳入标准:(1)年龄 >60 岁;(2)符合1999 年世界卫生组织对 DM 的诊断标准。排除标准:(1)炎症感染、酮症酸中毒等急性并发症;(2)心、脑、肝、肾等脏器损伤及功能不全。依据是否合并高血压分为 2 组:高血压组(n =69)和非高血压组(n =58)。高血压的诊断标准符合 2010 年中国高血压防治指南规定[3],均为初治或停用降血压药2 周以上者,排除肾脏、内分泌等疾病所致的继发性高血压。另选取我院同期体检的健康老年人 30 名作为对照组,其中男性 16 名,女性 14 名,年龄 61 ~68(65.64 ±5.13)岁。本研究经过佳木斯市骨科医院伦理委员会批准,批准文号 20150011。

1.2 方法

对两组患者给予 DM 教育,控制饮食,适当体育锻炼,口服瑞格列奈(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字 H20103637,1 mg,3 次/d),血糖未达标者加服二甲双胍(上海信谊天平有限公司,国药准字 H31020246,0.5 g,3 次/d)。高血压组患者入院采血后,口服依那普利(上海现代制药有限公司,国药准字 H31022198,10 mg,1 次/d)。治疗 4 周。

1.3 研究指标及检测方法

清晨平卧位测右上肢肱动脉血压 3 次,间隔 5 min/次,取均值,平均动脉压(mean artery presure,MAP) = 舒张压 + 1/3 脉压差。空腹 ≥12 h 后,清晨采取肘静脉血 5 ml,离心分离血清,-70℃保存用于血清网膜素、丙二醛(malondialdehyde,MDA)、超氧化物岐化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GSH-px)的测定。应用双抗体夹心酶联免疫吸附法,采用美国 RD 公司试剂盒测定网膜素。采用南京建成生物工程研究所试剂盒,应用硫代巴比妥酸法测定 MDA,黄嘌呤氧化酶法测定 SOD,二硫代二硝基苯甲酸法测定 GSH-px。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验。两组指标间的相互关系采用 Pearson 直线相关分析。P <0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者基线资料比较

高血压组男性 38 例,女性 29 例,年龄 61 ~78(65.37 ±7.86)岁,DM 病程 5 ~11(6.97 ±3.23)年,高血压病程 3 ~12(6.69 ±3.84)年。非高血压组男性37 例,女性 31 例,年龄 60 ~79(65.89 ±7.56)岁,DM 病程5 ~10(6.21 ±3.46)年。两组患者年龄、性别和 DM 病程间差异均无统计学意义(P >0.05)。

2.2 治疗前后各组检测指标水平比较

治疗前的组间比较结果显示:与对照组相比,两组患者的网膜素、SOD 和 GSH-px 均显著降低,而 MDA 水平均显著增加,差异均具有统计学意义(P <0.01);与非高血压组相比,高血压组患者的网膜素、SOD 和 GSH-px 均进一步显著降低,而 MDA 水平进一步显著增加,差异均具有统计学意义(P <0.01)。组内比较结果显示:与治疗前相比,高血压组患者的血清网膜素、SOD、GSH-px 均显著升高,而血清 MDA 和 MAP 均显著降低,差异均具有统计学意义(P <0.01;表 1)。

2.3 治疗前各组血清网膜素与其余各指标间相关性分析

在对照组和非高血压组中,血清网膜素与 MDA($r_{对照}$ = -0.062,$r_{非高血压}$ = -0.098)、SOD($r_{对照}$ =0.104,$r_{非高血压}$ =0.101)、GSH-px($r_{对照}$ =0.078,$r_{非高血压}$ =0.086)水平均无明显相关性(P >0.05)。在高血压组中,血清网膜素水平与血清 MDA(r = -0.587)和 MAP(r = -0.542)水平呈显著负相关(P <0.01),与 SOD(r =0.683)和 GSH-px(r =0.596)水平呈显著正相关(P <0.01)。

3 讨 论

随着社会进步和人们生活水平的不断提高,DM

表1 治疗前后各组检测指标水平比较

Table 1 Comparison of levels of indices before and after treatment among groups ($\bar{x} \pm s$)

Index	Control group ($n=30$)		Non-hypertension group ($n=58$)		Hypertension group ($n=69$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Omentin(ng/ml)	57.63±5.28$^{\#\#}$	58.17±5.84$^{\#\#}$	45.96±4.87**	47.64±5.16**	32.48±3.52$^{**\#\#}$	43.17±4.06$^{**\triangle\triangle}$
MDA(nmol/ml)	8.12±1.24$^{\#\#}$	8.64±1.56$^{\#\#}$	13.65±2.81**	12.16±3.05**	19.84±3.26$^{**\#\#}$	12.65±2.74$^{**\triangle\triangle}$
SOD(U/ml)	98.47±5.36$^{\#\#}$	97.69±5.28$^{\#\#}$	82.35±6.64**	84.28±7.36**	70.47±5.08$^{**\#\#}$	89.52±6.31$^{**\triangle\triangle}$
GSH-px(U/ml)	137.84±8.12$^{\#\#}$	138.76±9.07$^{\#\#}$	112.58±6.34**	115.37±7.68**	88.83±4.57$^{**\#\#}$	110.48±6.12$^{**\triangle\triangle}$
MAP(mmHg)	93.6±4.1	92.8±4.3	94.7±4.6	94.7±4.6	136.2±8.4$^{**\#\#}$	97.5±5.2$^{\triangle\triangle}$

MAD: malondialdehyde; SOD: superoxide dismutase; GSH-px: glutathione peroxidase; MAP: mean artery pressure. Compared with control group, $^{**}P<0.01$; compared with non-hypertension group, $^{\#\#}P<0.01$; compared with before treatment, $^{\triangle\triangle}P<0.01$

的发病逐年增加,DM合并高血压导致的心、脑血管事件与死亡严重威胁老年人健康。揭示老年DM合并高血压的发病机制已成国内外学者关注的热点。近年研究发现,脂肪组织产生的细胞因子脂联素、内脂素、瘦素在高血压发病中发挥重要的作用。网膜素是近年发现的由腹部网膜脂肪组织分泌的细胞因子。本研究结果显示,治疗前,合并高血压的老年DM患者血清网膜素水平较血压正常老年DM患者明显降低,合并高血压的老年DM患者血清网膜素水平与患者MAP呈明显负相关;治疗后,合并高血压的老年DM患者的血清网膜素水平升高、血压降低。提示血清网膜素水平降低参与了老年DM合并高血压发病的病理生理过程。

网膜素水平降低导致老年DM患者血压升高的可能机制如下。(1)网膜素通过蛋白激酶介导的一氧化氮(nitric oxide,NO)合酶第1117位丝氨酸的磷酸化,增强NO合酶活性,促进血管内皮细胞NO合成[4]。NO是内皮舒张因子,具有扩张血管的作用[3],网膜素水平降低使NO合成减少,从而促进血管收缩、增加外周循环阻力,最终导致血压升高。(2)网膜素可促进胰岛素介导的脂肪细胞摄取葡萄糖,增强胰岛素受体后信号通路中Akt B的磷酸化,从而增强胰岛素敏感性。血清网膜素水平降低导致胰岛素活性降低,引起高胰岛素血症和胰岛素抵抗[5],而胰岛素抵抗又是引发高血压的重要原因。(3)网膜素通过抑制血小板生长因子BB和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)氧化酶活性,阻断P38/热休克蛋白27信号通路,抑制平滑肌细胞增殖迁徙和血管重塑[6]。血清网膜素水平降低引起血管平滑肌细胞增殖、血管壁重构、管腔变狭、外周循环阻力增加,从而导致老年DM患者发生高血压。

MDA是自由基攻击细胞膜多价不饱和脂肪酸过氧化的终产物,血清MDA水平反应机体氧化应激损伤的严重程度。SOD和GSH-px是人体内最主要的抗氧化酶,其水平高低反映机体清除自由基抗过氧化损伤的能力[7]。本研究结果显示,合并高血压老年DM患者血清MDA水平升高,SOD和GSH-px水平降低,表明该类患者的抗氧化能力降低,体内过氧化损伤增强,发生了氧化应激。

本研究结果显示,合并高血压的老年DM患者血清网膜素水平与血清MDA水平呈显著负相关、与血清SOD和GSH-px水平呈显著正相关。合并高血压的老年DM患者经过治疗后,血清网膜素、SOD和GSH-px水平升高,MDA水平降低,提示血清网膜素降低可能是发生氧化应激的重要原因,其可能机制如下。(1)胰岛素通过抑制NADPH氧化酶抑制体内脂质过氧化反应[8],胰岛素能提高机体SOD水平并增强其活性,提高机体抗氧化能力[9]。网膜素降低,胰岛素活性降低,机体抗氧化能力减弱,发生氧化应激。(2)NO水平降低,激活核转录因子κB(nuclear factor-κB,NF-κB)诱导自由基产生,导致氧化应激[10]。网膜素激活腺苷一磷酸(adenosine monophosphate,AMP)依赖的蛋白激酶使NO合酶磷酸化,促进血管内皮细胞合成NO[11]。网膜素水平降低,NO合成减少,导致合并高血压的老年DM患者发生氧化应激。(3)胰岛素抵抗是机体发生氧化应激的重要原因[12]。网膜素水平降低,胰岛素敏感性降低,加重胰岛素抵抗,导致合并高血压老年DM患者发生氧化应激。(4)网膜素可通过抑制平滑肌细胞中肿瘤坏死因子-α介导的自由基生成抑制氧化应激[13]。

本研究采用依那普利治疗老年DM合并高血压,结果表明其可提高患者网膜素水平,抑制氧化应激,可能机制如下。(1)依那普利通过降低血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ,AngⅡ)水平,改善胰岛素抵抗,促进网膜素生物合成[14]。(2)AngⅡ可通过激活NF-κB引起肾小管上皮等组织的炎症反应[15]。

依那普利通过抑制 AngⅡ产生,抑制炎症反应,提高血清网膜素水平。

总之,由血清网膜素水平降低引起的氧化应激反应增强,可能是老年 DM 患者合并高血压发病的重要原因之一。因此,提高血清网膜素水平,抑制氧化应激反应,可能成为防治老年 DM 合并高血压的一条新途径。

【参考文献】

[1] Moreno-Navarete J, Ortega F, Castro A, *et al*. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction [J]. Obesity (Silver Spring), 2011, 19(8): 1552 - 1559. DOI: 10.1038/oby.2010.351.

[2] 杨裕华, 贺法宪, 王际莘, 等. 网膜素研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(15): 3335 - 3338. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.15.105.
Yang YH, He FX, Wang JX. Progress in the study of omentin[J]. Chin J Gerontol, 2012, 32(15): 3335 - 3338. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.15.105.

[3] 钱小顺, 李天志, 康春燕, 等. 睡眠呼吸暂停综合征患者炎症和血管活性因子与合并高血压的关系[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2011, 10(1): 15 - 17. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2011.01.005.
Qian XS, Li TZ, Kang CY, *et al*. Association of inflammation and vascular active factors with hypertension in obstructive sleep apnea syndrome patients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2011, 10(1): 15 - 17. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2011.01.005.

[4] Maruyama S, Shibata B, Kikuchi R, *et al*. Fat derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization *via* endothelial nitric oxide synthase-dependent mechnism[J]. J Biol Chem, 2012, 287(1): 408 - 417. DOI: 10.1074/jbc.M111.261818.

[5] Akbarzadeh S, Chasemi S, Kalantarhormozi M, *et al*. Relationship among plasma adipokines, insulin and androgens level as well as biochemical glycemic and lipidemic markers with normal BMI[J]. Gynecol Endocrinol, 2012, 28(7): 521 - 524. DOI: 10.3109/09513590.2011.650747.

[6] Kxama K, Okada M, Yamawaki H, *et al*. A novel adipocytokine omentin, inhibits palatelet-derived growth factor-BB-induced vascular smooth muscle cell migration through antioxdative mechanism[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 306(12): H1714 - H1719. DOI: 10.1152/ajpheart.00048.2014.

[7] Lee SY, Lee JY, Oh SJ, *et al*. Expression of hepatic and ovarian antioxidant enzymes during estrous cycle in rats[J]. Toxicol Lett, 2012, 212(3): 329 - 336. DOI: 10.1016/j.toxlet.2012.06.006.

[8] Palma HE, Wolkmer P, Gallio M, *et al*. Oxidative stress parameters in blood, live, and kidney of diabetic rats treated with curcumin and/or insulin[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 386(1 - 2): 199 - 210. DOI: 10.1007/s11010-013-1858-5.

[9] Monnier L, Colette C, Michel F, *et al*. Insulin therapy has a complex relationship with measure of oxidative stress in type 2 diabetes: a case for further study[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(4): 348 - 353. DOI: 10.1002/dmrr.1174.

[10] Hsu YC, Lee PH, Lei CC, *et al*. Nitric oxida donors rescue diabetic nephropathy through oxidative-stress and nitrosative-stress-mediated Wnt signaling pathway[J]. J Diabetes Investig, 2015, 6(1): 24 - 34. DOI: 10.1111/jdi.12244.

[11] Yamawaki H, Kuramato J, Kameshima S, *et al*. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 408(2): 339 - 343. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.04.039.

[12] 梁斌, 袁松, 刘艳敏, 等. 二甲双胍激活 AMPK 对高糖诱发内皮细胞氧化应激的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学, 2015, 24(4): 302 - 306. DOI: 10.3870/zgzzhx.2015.04.003.
Liang B, Yuan S, Liu YM, *et al*. Effects of AMP-activated protein kinase activation on oxidative stress in endothelial cells[J]. Chin J Histochem Cytochem, 2015, 24(4): 302 - 306. DOI: 10.3870/zgzzhx.2015.04.003.

[13] Kazama K, Usui T, Okada M, *et al*. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF-α-induced superoxide production in vascular smooth muscle cells[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 686(1 - 3): 116 - 123. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.04.033.

[14] 李凡, 谢静, 英明中, 等. 血管紧张素Ⅱ和坎地沙坦对小鼠骨骼肌细胞 C2C12 胰岛素敏感性的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(7): 14 - 18.
Li F, Xie J, Ying MZ, *et al*. Effects of angiotensin Ⅱ and Candesartan on insulin sensitivity of mouse C2C12 myotubes[J]. China Med Hearld, 2015, 12(7): 14 - 18.

[15] Fang F, Liu GC, Kim C, *et al*. Adiponectin attenuates angiotensin Ⅱ-induced oxidative stress in renal tubular cells through AMPK and cAMP-Epac signal transduction pathways[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304(11): F1366 - F1374. DOI: 10.1152/ajprenal.00137.2012.

(编辑: 吕青远)