

糖尿病心肌缺血/再灌注损伤机制及治疗进展

何志鹏^{1*} 孙维福² 王松³(综述) 韩婷¹(审校)

(1. 牡丹江医学院 黑龙江 牡丹江 157011; 2. 牡丹江市第一人民医院心胸外科 黑龙江 牡丹江 157011;

3. 牡丹江市肿瘤医院肿瘤内科 黑龙江 牡丹江 157011)

中图分类号: R54

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2013)05-0906-04

doi: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2013. 05. 049

摘要: 糖尿病增加了心血管病的发生率和病死率,糖尿病患者发生急性心肌梗死后的病死率明显升高。研究证实糖尿病患者心肌缺血/再灌注损伤均较非糖尿病患者重,心力衰竭、心律失常等并发症和病死率比非糖尿病患者高。因此,掌握糖尿病患者缺血/再灌注损伤的病理机制,对通过血液再灌注治疗减少缺血/再灌注损伤,降低糖尿病患者的术后病死率有重大意义。

关键词: 糖尿病; 心肌缺血/再灌注损伤; 胰岛素抵抗; 氧化应激; 炎症; 心肌保护

Progress in Mechanism and Treatment of Diabetes Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury HE Zhi-peng¹, SUN Wei-fu², WANG Song³, HAN Ting¹. (1. Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157011, China; 2. Cardiothoracic surgery, Mudanjiang First Municipal People's Hospital, Mudanjiang 157011, China; 3. Department of Medical Oncology, Mudanjiang Tumor Hospital, Mudanjiang 157011, China)

Abstract: Diabetes increases cardiovascular morbidity and mortality, and the mortality rate of diabetes cases after acute myocardial infarction increases significantly. Diabetes research confirms the myocardial ischemia/reperfusion injury are much heavier than the nondiabetic, so do the heart failure and arrhythmia complication and mortality rates. It is of great significance to reduce diabetic ischemia/reperfusion injury and postoperative mortality of patients by myocardial reperfusion therapy through mastering the diabetes ischemia/reperfusion injury pathogenesis.

Key words: Diabetes; Myocardial ischemia/reperfusion injury; Insulin resistance; Oxidative stress; Inflammation; Myocardial preservation

糖尿病是急性心脏事件的独立高危因素。糖尿病患者中,心肌缺血等心血管病导致的死亡占糖尿病患者死亡的80%以上^[1],糖尿病患者发生急性心肌梗死后病死率为50%^[2]。糖尿病长期胰岛素抵抗、糖、脂代谢异常、高血压等多种内分泌代谢因素作用下,血管内皮、平滑肌细胞损伤,血液处于高凝状态。因此,糖尿病患者动脉粥样硬化加重,多支血管病变发生率高,管腔狭窄程度重,病变呈弥漫性分布。在多重机制的作用下,糖尿病患者心肌缺血/再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤均较非糖尿病患者重^[3]。

1 I/R对糖尿病性心脏损伤的机制

国内外文献报道,关于糖尿病心脏对I/R损伤的敏感问题,临床试验与动物实验结果不一致,总结如下:①临床上无论1型或2型糖尿病患者心肌I/R损伤均比非糖尿病患者重;②自发型2型糖尿病大

鼠(db/db、ob/ob、Zucker、KK-Ay鼠等)心肌I/R损伤比非糖尿病对照组重^[4];③链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的1型糖尿病大鼠模型心肌I/R损伤随病程的不同而不同,糖尿病病程短(不超过6周)的糖尿病大鼠对I/R有耐受性,而超过8周的糖尿病大鼠I/R损伤更为严重。出现以上不同的原因可能是:2型糖尿病存在胰岛素抵抗导致的一系列代谢

综合征^[5],而1型糖尿病早期不存在胰岛素抵抗,随着病程的延长也逐渐形成胰岛素抵抗^[6]。临床上糖尿病患者发生冠心病行再灌注治疗时往往病程比较长,几乎都存在胰岛素抵抗,所以I/R损伤较重^[7]。糖尿病加重心肌I/R损伤是因为胰岛素抵抗的基础上,糖、脂能量代谢改变、氧化应激和全身炎症反应增强、离子通道功能障碍等共同作用的结果。

1.1 胰岛素抵抗 机体出现胰岛素抵抗是指组织细胞对胰岛素的敏感性下降,代偿性引起胰岛β细胞分泌胰岛素增加,引发一系列密切联系的病理生理变化^[8],是糖尿病心肌I/R损伤加重的病理基础。Greer等^[9]选用db/db鼠(肥胖基因点突变的糖尿病鼠,类似人类2型糖尿病)、高脂饮食诱导的野生型糖尿病大鼠、STZ诱导的1型糖尿病大鼠(病程2周)3组动物分别缺血30 min再灌注2 h后计算心肌坏死面积做比较,发现db/db鼠心肌坏死面积最大,

[19] Almedia JC, Gross JL, Aanani LH, et al. The Ala54Thr polymorphism of the FABP2 gene influences the postprandial fatty acids in patients with type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab 2010, 95(8): 3909-3917.
[20] Zhao T, Nzekebaloudou M, Lv J. Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 gene and fasting blood lipids: a meta-analysis [J]. Atherosclerosis 2010, 210(2): 461-467.

[21] Canani LH, Capp C, Ng DP, et al. The fatty acid-binding protein 2 A54T polymorphism is associated with renal disease in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes 2005, 54(11): 3326-3330.
[22] Kato I, Land S, Barnhoitz-sloan J. APOE and FABP2 polymorphisms and history of myocardial infarction, stroke, diabetes, and gallbladder disease [J]. Cholesterol 2011, 2011: 896360.
收稿日期: 2012-04-18 修回日期: 2012-08-22 编辑: 伊娜

STZ 诱导的 1 型糖尿病大鼠心肌坏死面积最小。并且 db/db 鼠坏死心肌周围细胞凋亡及肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 (interleukin, IL) 6、IL-10^[10] 等炎症因子表达增强,心力衰竭发生率和病死率均比后两组高。实验证明胰岛素抵抗引起炎症反应,并增加细胞凋亡和坏死,加重糖尿病心肌 I/R 损伤^[11]。

生理情况下,胰岛素与胰岛素受体结合后,胰岛素受体磷酸化导致胰岛素受体底物酪氨酸磷酸化,随后激活其下游底物磷脂酰肌醇 3 激酶,启动主要效应器——蛋白激酶 B^[12]。蛋白激酶 B 使葡萄糖转运蛋白移位至细胞膜,促进糖代谢以外还调控多种细胞凋亡信号系统,如 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 家族 Bad 蛋白、含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 9、糖原合酶激酶 3 β 、环孢素敏感的线粒体通透性转运孔^[13]等介导的细胞凋亡通路。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、腺苷一磷酸激活的蛋白激酶等反馈调节胰岛素信号通路^[14]。胰岛素抵抗时这些正常的信号通路被抑制,总体效应是增加细胞凋亡及坏死。I/R 对 1 型糖尿病心肌损伤程度与病程有关,病程越长,对 I/R 的耐受性消失, I/R 对心肌的损伤更大。早期 1 型糖尿病心脏对 I/R 耐受机制可能是糖尿病心肌糖分解代谢受损使其在缺血期间产生的酸性代谢产物减少、 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换体活性降低、减轻细胞内酸中毒及钙超载^[15]等。1 型糖尿病随着病程延长,高血糖、非酯化脂肪酸、氧化应激等导致炎症因子释放,激活丝裂原活化蛋白激酶^[16] 核因子 κB (nuclear transcription factor κB , NF- κB) 激酶 β 亚基抑制物、c-Jun N 末端激酶,使胰岛素受体底物发生磷酸化,作用部位在酪氨酸附近的丝氨酸或苏氨酸上,一旦丝氨酸或苏氨酸磷酸化就会干扰酪氨酸的磷酸化,导致胰岛素受体底物和胰岛素受体的结合松散以及激活下游底物磷脂酰肌醇 3 激酶的能力下降,从而减弱了胰岛素生存信号转导,引起胰岛素抵抗。

1.2 氧化应激 氧化应激是糖尿病患者心肌 I/R 损伤加重的重要原因^[17]。最近研究发现,糖尿病患者行冠状动脉旁路移植后血浆超氧负离子与硝基酪氨酸水平高于非糖尿病对照组^[18]。糖尿病时内皮型一氧化氮合酶活性降低,发挥生理效应的一氧化氮产生减少,而诱生型一氧化氮合酶基因表达增强,继而产生大量的一氧化氮并在体内积聚,与 I/R 时产生的超氧阴离子快速反应形成过氧亚硝酸盐,过氧亚硝酸盐是导致再灌注损伤的主要物质,过氧亚硝酸盐作为高活性氧化剂,能硝基化酪氨酸蛋白质残基产生细胞毒性物质硝基酪氨酸。显著增加的过氧化物通过脂质过氧化增强、抑制蛋白质的功能、DNA

链断裂等途径引起细胞损伤^[19]。DNA 单链断裂激活多聚 ADP 核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP)。PARP 是一种 DNA 修复蛋白,存在于真核细胞中,在糖尿病 I/R 损伤过程中起重要作用。活化的 PARP 可使 ADP 核糖从其底物烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (氧化态) 解离,转移到自身或其他蛋白,此过程中大量消耗烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,继而 ATP 合成减少,最终导致细胞功能损伤,甚至凋亡、坏死。另外,糖尿病患者体内多种抗氧化酶减少,如血红素加氧酶、超氧化物歧化酶等,氧自由基清除减少,可进一步增加过氧化物的产生^[20]。

1.3 炎症 糖尿病胰岛素抵抗、高血糖和氧化应激引发一系列炎症反应。最近研究发现,糖尿病心肌和动脉粥样硬化斑块里泛素-蛋白酶体表达增加。糖尿病心肌 I/R 引起的活性氧簇激活泛素-蛋白酶体,泛素-蛋白酶体再激活 NF- κB 系统。NF- κB 在胞质内与抑制性蛋白 (IKB α 、IKB γ 、Bcl-3 等) 结合形成无活性的复合物。氧化应激激活的肿瘤坏死因子 α 、蛋白激酶 C、蛋白激酶 A 等通过磷酸化使抑制性蛋白构象改变而从 NF- κB 脱落, NF- κB 得以活化。活化的 NF- κB 进入细胞核,启动有关基因转录,诱导 200 多种促炎因子基因表达,如 C 反应蛋白、IL-1、IL-6、IL-18 及细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 等的合成增多,促进循环中的白细胞 (以单核细胞为主) 与内皮细胞黏附,损伤微血管导致无复流现象,进一步加重心肌细胞损伤^[21]。因此,用泛素-蛋白酶体抑制剂来保护糖尿病 I/R 时的心肌可作为一个新思路。

1.4 能量代谢改变 正常心肌代谢主要是脂肪酸在线粒体氧化磷酸化形成的 ATP 提供能量。当心肌缺血缺氧时线粒体合成 ATP 下降,胰岛素作用下糖的无氧代谢成为主要的能量来源,合成一定量的 ATP 时所消耗的氧比脂肪酸 β 氧化所消耗的氧少,保证缺血缺氧条件下心肌的能量供应。糖尿病患者由于胰岛素抵抗,过氧化物酶体增殖物激活受体 PARP- α 表达增强^[22], PARP- β 、PARP- γ 表达减少或活性降低,抑制糖酵解、抑制乳酸氧化成丙酮酸、脂肪组织释放大量的非酯化脂肪酸,脂肪酸 β 氧化增强, ATP 合成减少,产生更多的酸性代谢产物,堆积导致心肌内 pH 下降,酸中毒,促进心肌细胞坏死^[23]。非酯化脂肪酸增多使心肌细胞脂质氧化不充分,不能充分氧化的脂质在心脏沉积,将会引发脂毒性心脏病。增多的非酯化脂肪酸反馈抑制葡萄糖摄取,丙酮酸氧化,形成恶性循环^[24]。

1.5 离子通道异常 影响糖尿病 I/R 损伤的离子通道主要是 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换体和 ATP 敏感性钾通道

(K_{ATP})。Na⁺-H⁺ 交换体是一种将 H⁺ 排出细胞的同时转入 Na⁺ 的离子通道,在生理状态下对调节心肌细胞内 pH 值及电解质起很重要的作用。1 型糖尿病早期心脏 Na⁺-H⁺ 交换体被抑制,从而 Na⁺-Ca²⁺ 交换体活动减弱,使细胞内钙超载减轻,类似于缺血预适应效应,使 I/R 损伤减轻^[25]。心肌缺血预处理(ischemia preconditioning, IPC)可以减轻正常心脏 I/R 的损伤,这与 IPC 激活心肌线粒体 K_{ATP} 有关。正常心肌组织 K_{ATP} 是关闭的,心肌缺血时细胞内 ATP/ADP 比值下降,并释放腺苷等物质,引起 K_{ATP} 开放,大量 K⁺ 外流,膜电位复极加速, Ca²⁺ 通道失活,从而减弱心肌收缩力,降低心肌能量消耗,进而减轻心肌细胞损伤^[26]。Ravingerova 等^[27] 和 Kersten 等^[28] 分别采用正常和糖尿病的大鼠、犬的心脏进行 IPC 实验,结果表明 IPC 对糖尿病大鼠和犬心脏的 I/R 损伤均没有保护作用。这可能因胰岛素绝对或相对缺乏使心肌细胞线粒体的 K_{ATP} 结构改变,密度减少,使 K⁺ 外流减少,动作电位时程延长, Ca²⁺ 内流增多,导致钙超载,QT 间期延长,室性心律失常,心脏骤停。

2 糖尿病 I/R 时心肌保护药物

临床上已开发多种新型药物,通过抑制其糖尿病心肌 I/R 损伤的各个环节,即减轻胰岛素抵抗、氧化应激、炎症、促进糖代谢等来实现糖尿病心肌的有效保护,并初步取得了一些成效,目前主要有以下几类药物。

2.1 胰岛素增敏剂 噻唑烷二酮类(如罗格列酮)

是近年来发现的一类新型口服胰岛素增敏剂,它的主要作用靶点是 PARP- γ ,主要通过激活脂肪组织 PARP- γ 受体从而调节胰岛素信号传递、葡萄糖代谢、脂肪代谢的基因表达,提高胰岛素受体底物的表达,增加葡萄糖转运体 1、4 在脂肪组织的表达,促进脂肪组织的分化,减少非酯化脂肪酸生成,改善 I/R,增加胰岛素敏感性,减少脂肪因子产生,达到减轻炎症的作用。噻唑烷二酮类还可通于抑制单核/巨噬细胞、淋巴细胞、血管平滑肌细胞、一氧化氮合酶等活性,减少细胞因子产生,从而减轻炎症反应和氧化应激损伤。目前还有激酶 β 亚基抑制剂、c-Jun N 末端激酶抑制剂等新型胰岛素增敏剂在研究开发中,将用来改善胰岛素抵抗,减轻损伤。

2.2 抗氧化(抗感染)剂 传统的心肌保护药物(如维生素 C、维生素 E、 α -硫辛酸、N-乙酰半胱氨酸、他汀类药物、血管紧张素 II 受体抑制剂、钙通道阻滞剂等)均有显著的胞内抗氧化活性。钙通道阻滞剂阻滞 L 型钙通道而抑制细胞膜脂质过氧化物的产生。 α -硫辛酸作为线粒体抗氧化剂可改善糖尿病异常的内皮功能。他汀类药物可减少血管紧张素 II 诱导的

自由基生成,并通过减少动脉粥样硬化斑块内的巨噬细胞而发挥抗感染作用。新型抗感染药物(如泛素-蛋白酶体抑制剂、血红素加氧酶、超氧化物歧化酶等)具有很强的抗感染和清除自由基作用,已经应用于临床来保护心肌^[29]。

2.3 PARP 抑制剂

PARP 是一种核酶,能感受 DNA 的损伤,其功能非常广泛,涉及 DNA 的修复,各种基因的转录调控,细胞的增殖、分化、死亡,蛋白功能的修饰等。在糖尿病、I/R 等多种病理状态下,抑制 PARP 活性,起到保护作用^[30]。

2.4 能量代谢转换剂

三甲氧苄噻唑选择性抑制乙酰辅酶 A、乙酰基转移酶和长链 3-酮脂酰辅酶 A,把能量代谢从脂酸氧化转到葡萄糖氧化,减少非酯化脂肪酸释放,抑制脂肪酸氧化,增加糖酵解和糖有氧氧化,从而减少细胞内酸中毒,减轻细胞内钙超载,提高 ATP 合成,保证心肌能量代谢,保护心肌。

3 展望

目前糖尿病并发冠状动脉心脏病是较常见的中老年性疾病之一,而且,越来越多的患者,尤其 2 型糖尿病患者,可能经历溶栓治疗、冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植等再灌注治疗,但由于严重的糖尿病性代谢改变导致的氧化应激、炎症反应等降低了糖尿病心肌 I/R 损伤的耐受性。因此,明确糖尿病 I/R 损伤的机制,增强其心肌对 I/R 损伤的耐受力,积极探索心肌保护的理想药物,合理地进行药物配伍,提高糖尿病患者围术期的安全性,具有重要的临床意义^[31]。

参考文献

- [1] Murase T, Okubo M, Amemiya-Kudo M, *et al.* Impact of elevated serum lipoprotein (a) concentrations on the risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2008, 57(6): 791-795.
- [2] Jelesoff NE, Feinglos M, Granger CB, *et al.* Outcomes of diabetic patients following acute myocardial infarction: a review of the major thrombolytic trials [J]. *Coron Artery Dis*, 1996, 7(10): 732-743.
- [3] Smith SC Jr, Faxon D, Cascio W, *et al.* Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group VI: revascularization in diabetic patients [J]. *Circulation*, 2002, 105(18): e165-e169.
- [4] 宋荟芬, 李虹伟. 2 型糖尿病患者无症状性心肌缺血的发病机制及筛查研究 [J]. *中国心血管杂志*, 2011, 16(1): 15-36.
- [5] 宋荟芬, 李虹伟, 顾复生, 等. 2 型糖尿病患者无症状性心肌缺血心率变异性的研究 [J]. *临床内科杂志*, 2011, 28(1): 9-43.
- [6] 王汝涛, 王海昌, 廉坤, 等. 胰岛素控制血糖减轻 I 型糖尿病小鼠心肌缺血/再灌注损伤 [J]. *心脏杂志*, 2011(3): 13-48.
- [7] Honda T, Kaikita K, Tsujita K, *et al.* Pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice with metabolic disorders [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(5): 915-926.
- [8] He Y, Jiang B, Wang J, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8): 1588-1594.
- [9] Greer JJ, Ware DP, Lefer DJ. Myocardial infarction and heart failure in the db/db diabetic mouse [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(1): H146-H153.

- [10] Chai W ,Wu Y ,Li G ,*et al.* Activation of p38 mitogen-activated protein kinase abolishes insulin-mediated myocardial protection against ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Endocrinol metab* 2008 ,294(1) : E183-E189.
- [11] 韩劲松 韩宏光 王辉山 等. 糖尿病对缺血预适应大鼠心肌缺血再灌注的影响及其机制研究[J]. *解放军医学杂志* ,2011 ,36(5) :6-39.
- [12] Szabó C. Cardioprotective effects of poly(ADP-ribose) polymerase inhibition[J]. *Pharmacol Res* 2005 ,52(1) :34-43.
- [13] Webster KA. Programmed death as a therapeutic target to reduce myocardial infarction [J]. *Trends Pharmacol Sci* ,2007 ,28(9) :492-499.
- [14] 常建华 景桂霞 党旭云. 磷酸肌酸对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注时细胞凋亡的影响[J]. *中华麻醉学杂志* ,2011 ,31(6) :10-54.
- [15] Ooie T ,Takahashi N ,Nawata T *et al.* Ischemia-induced translocation of protein kinase C-epsilon mediates cardioprotection in the streptozotocin-induced diabetic rat [J]. *Circ J* 2003 ,67(11) :955-961.
- [16] Webster KA. Stress hyperglycemia and enhanced sensitivity to myocardial infarction [J]. *Current Hypertension Reports* 2008 ,10(1) :78-84.
- [17] Pozo-Navas B ,Stessel H ,Wölkart G *et al.* Role of myocardial nitric oxide in diabetic ischemia-reperfusion dysfunction: studies in mice with myocyte-specific overexpression of endothelial nitric-oxide synthase [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 2006 ,319(2) :729-738.
- [18] Marfella R ,Esposito K ,Nappo F ,*et al.* Expression of angiogenic factors during acute coronary syndromes in human type 2 diabetes [J]. *Diabetes* 2004 ,53(9) :2383-2391.
- [19] Erdélyi K ,Bakondi E ,Gergely P *et al.* Pathophysiologic role of oxidative stress-induced poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation: focus on cell death and transcriptional regulation [J]. *Cell Mol Life Sci* 2005 ,62(7/8) :751-759.
- [20] Di Filippo C ,Marfella R ,Cuzzocrea S ,*et al.* Hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rat Increases infarct size associated with low levels of myocardial HO-1 during ischemia/reperfusion [J]. *Diabetes* 2005 ,54(3) :803-810.
- [21] Schmidt AM ,Yan SD ,Wautier JL *et al.* Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis [J]. *Circ Res* ,1999 ,84(5) :489-497.
- [22] Burkart EM ,Sambandam N ,Han X ,*et al.* Nuclear receptors PPARβ/δ and PPARα direct distinct metabolic regulatory programs in the mouse heart [J]. *J Clin Invest* 2007 ,117(12) :3930-3939.
- [23] Gonsolin D ,Couturier K ,Garait B *et al.* High dietary sucrose triggers hyperinsulinemia ,increases myocardial b-oxidation ,reduces glycolytic flux and delays post-ischemic contractile recovery [J]. *Mol Cell Biochem* 2007 ,295(1/2) :217-228.
- [24] Taegtmeier H. Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications [J]. *Curr Prob Cardiol* ,1994 ,19(2) :59-113.
- [25] Ooie T ,Takahashi N ,Nawata T *et al.* Ischemia-induced translocation of protein kinase C-epsilon mediates cardioprotection in the streptozotocin-induced diabetic rat [J]. *Circ J* ,2003 ,67(11) :955-961.
- [26] 曾金 闵苏. 糖尿病性心肌缺血再灌注损伤因素及治疗进展 [J]. *中国体外循环杂志* ,2004 ,2(3) :180-183.
- [27] Ravingerova T ,Stetka R ,Volkovova K *et al.* Acute diabetes modulates response to ischemia in isolated rat heart [J]. *Mol Cell Biochem* 2000 ,210(1/2) :143-155.
- [28] Kersten JR ,Toller WG ,Gross ER *et al.* Diabetes abolishes ischemic preconditioning role of glucose insulin and osmolality [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000 ,278(4) :H1218-H1224.
- [29] 赵婕 张忠辉 黄定德 等. 2 型糖尿病多因素干预与心肌缺血相关性分析 [J]. *第三军医大学学报* 2010 ,32(9) :11-62.
- [30] 赵昕 于雪凡 郑杨. 2 型糖尿病对大鼠心肌缺血再灌注损伤救援激酶信号通路的影响 [J]. *中国老年学杂志* ,2010 ,30(7) :13-46.
- [31] 马晓丹 马晓伟. 2 型糖尿病患者无症状心肌缺血缓解的研究 [J]. *中华糖尿病杂志* 2010 ,18(4) :12-39.

收稿日期:2012-02-21 修回日期:2012-09-17 编辑:刘勃

高尿酸血症在糖尿病患者中的临床研究进展

吴亮[△](综述) 魏敬[※](审校)

(南京医科大学附属南京医院 南京市第一医院内分泌科 南京 210000)

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2013)05-0909-03

doi: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2013. 05. 050

摘要: 尿酸是人类嘌呤代谢的终产物,血尿酸浓度的高低取决于体内嘌呤合成量、食入量和尿酸排出量之间的平衡状态。近年来高尿酸血症的发病率逐渐增加,掌握糖尿病患者的高尿酸血症状况有助于为临床医师提供临床预防和治疗方案。该文主要在危险因素、肾功能、心血管事件、痛风、脂质代谢、胰岛素抵抗及其治疗方面进行阐述。

关键词: 高尿酸血症; 糖尿病; 危险因素; 肾功能; 心血管事件

Progress of Clinical Study of Hyperuricemia in Patients with Diabetes WU Liang ,WEI Jing. (*Department of Endocrinology ,Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University ,Nanjing First Hospital ,Nanjing 210000 ,China*)

Abstract: Uric acid is the end product of human purine metabolism ,and the concentration of blood uric acid in the body depends on the balanced state between purine synthesis ,intake from diet and urate excretion. In recent years ,the incidence of hyperuricemia increases. Here is to make a review on the clinical study of hyperuricemia in patients with diabetes ,including the main risk factors ,renal function ,cardiovascular events ,gout ,lipid metabolism ,insulin resistance and the treatments of this disease ,aiming at understanding the state of hyperuricemia in patients with diabetes ,and providing the clinical preventive measures and treatment methods.

Key words: Hyperuricemia; Diabetes; Risk factors; Renal function; Cardiovascular events

尿酸是嘌呤代谢的最终产物,高尿酸血症是一种嘌呤代谢障碍性疾病。随着经济迅速发展,生活水平的提高,社会人口老龄化,高尿酸血症与糖尿病患病率在逐年增加,其促进及加速了糖尿病患者的肾脏损害、心血管事件、脂质代谢、胰岛素抵抗等发生,现综述近年来有关高尿酸血症在糖尿病患者中的相关研究进展,并讨论临