

[文章编号] 1000-2200(2011)06-0600-03

· 临床医学 ·

还原型谷胱甘肽对糖尿病酮症酸中毒患者氧化应激的影响

武秀玲 李向荣

[摘要]目的:探讨还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)治疗糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)患者时对氧化应激的影响。方法:将47例DKA患者分为常规治疗组23例,加用GSH治疗组24例,检测2组患者治疗前后血超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性、总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和晚期蛋白氧化产物(advanced oxidation protein products, AOPP)含量。结果:DKA患者应用GSH治疗后SOD和TAC均显著升高,且与常规治疗组治疗后差异均有统计学意义($P < 0.01$),而治疗后AOPP较则明显降低,与常规治疗组治疗后差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:GSH在治疗DKA时可明显降低氧化应激水平,对机体有保护作用。

[关键词] 糖尿病酮症酸中毒; 还原型谷胱甘肽; 氧化应激

[中国图书资料分类法分类号] R 587.22

[文献标识码] A

The effect of reduced glutathione on oxidative stress in diabetic ketoacidosis patients

WU Xiu-ling, LI Xiang-rong

(Department of Endocrinology, Fuyang Tumor Hospital, Fuyang Anhui 236022, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of reduced glutathione on oxidative stress in diabetic ketoacidosis (DKA) patients.

Methods: Forty-seven cases of DKA patients were divided into two groups randomly: conventional treatment group and plus reduced glutathione treatment group. The levels of superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (TAC), malondialdehyde (MDA), advanced oxidation protein products (AOPP) of the two groups were compared before and after treatment. **Results:** After treatment by plus reduced glutathione, the content of SOD, TAC were increased significantly when compared with that in the conventional group ($P < 0.01$), however, the level of AOPP was decreased significantly ($P < 0.01$). **Conclusions:** Reduced glutathione could reduce the level of oxidative stress in DKA, and thus protect the body.

[Key words] diabetic ketoacidosis; reduced glutathione; oxidative stress

氧化应激的概念于1990年提出^[1],它是指机体在遭遇各种有害刺激时体内高活性分子(如活性氧自由基和活性氮自由基)产生过多,氧化程度超出氧化物的清除能力,从而使氧化系统与抗氧化系统失衡,大量自由基蓄积损伤组织。糖尿病时代谢紊乱,自由基生成增多,机体抗氧化能力减弱。糖尿病酮症酸中毒(DKA)是糖尿病的急性并发症,此时体内代谢紊乱更剧,氧化应激进一步加重,因此,有效地提高机体抗氧化应激能力,保护机体减弱自由基损伤是十分必要的。本研究旨在探讨还原型谷胱甘肽(GSH)在治疗DKA时对氧化应激的影响,从而为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2005~2009年我科未合并感染的DKA患者47例,其中男26例,女21例;年龄45~65岁。随机分为2组:(1)常规治疗组23例,

男12例,女11例;年龄44~65岁。(2)加用GSH治疗组24例,男14例,女10例;年龄40~64岁。2组年龄、性别具有可比性。2组DKA患者诊断标准^[2-3]:血糖 > 13.9 mmol/L, pH < 7.35 ,血碳酸氢根(HCO_3^-) < 18 mmol/L,阴离子间隙(AG) > 16 mmol/L,尿酮体阳性。排除大手术后、消化道出血、内分泌疾病、心肌梗死、心力衰竭、急性肾功能不全和妊娠者。治疗72 h后抽血,治疗缓解标准:血糖 < 13.9 mmol/L,且复查pH 7.35~7.45,血 $\text{HCO}_3^- > 20$ mmol/L, AG 8~16 mmol/L,尿酮体转阴,患者精神状态恢复正常。

1.2 方法 (1)治疗方案:DKA患者入院后即做血气分析测定pH值、 HCO_3^- 、AG,采集静脉血测定血糖、血常规、电解质、肾功能、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、总抗氧化能力(TAC)、晚期蛋白氧化产物(AOPP)。采血后立即建立静脉通路,补液及小剂量胰岛素0.1 U/h微量泵输注,测定尿常规,观察尿酮体情况。GSH治疗组在上述基础上静脉输注GSH 1.8 g/d。(2)检测方法:取静脉血2 ml,静置1 h后2 000 r/min离心10 min,取血清于

[收稿日期] 2010-08-20

[作者单位] 安徽省阜阳市肿瘤医院 内分泌科 236022

[作者简介] 武秀玲(1968-),女,主治医师。

-80℃ 冰箱保存。羟胺法检测 SOD, 硫代巴比妥酸比色法检测 MDA, 比色法定量检测 TAC, 试剂盒均由南京建成生物研究所提供。ELISA 法检测血清 AOPP, 试剂盒由武汉中美科技公司提供。

1.3 统计学方法 采用 *t* 检验。

2 结果

2 组治疗后 SOD 和 TAC 均显著高于治疗前, 应

用 GSH 治疗后 SOD 和 TAC 均显著高于常规治疗组 ($P < 0.01$); 2 组 WBC、MDA、AOPP 治疗后均明显降低 ($P < 0.01$)。加用 GSH 治疗组显著低于常规治疗组治疗后 AOPP ($P < 0.01$) (见表 1)。

3 讨论

正常生理条件下, 体内活性氧生成与抗氧化防御系统间保持动态平衡, 对机体有害的自由基产物

表 1 2 组治疗前后各指标变化比较

分组	<i>n</i>	WBC ($\times 10^9/L$)	血糖 (mmol/L)	pH	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	AG (mmol/L)	SOD (U/L)	TAC (U/L)	MDA ($\mu\text{mol/L}$)	AOPP ($\mu\text{mol/L}$)
治疗前 ($\bar{x} \pm s$)										
常规治疗组	23	12.52 ± 6.17	20.16 ± 5.34	7.27 ± 1.26	8.15 ± 1.84	25.38 ± 3.52	23.60 ± 6.34	16.53 ± 9.49	9.54 ± 3.73	70.41 ± 11.78
加用 GSH 治疗组	24	13.49 ± 5.34	21.59 ± 8.63	7.25 ± 1.31	7.73 ± 2.58	26.59 ± 4.46	22.41 ± 6.51	17.14 ± 10.26	9.62 ± 3.75	71.38 ± 12.15
<i>t</i>	—	0.58	0.69	0.05	0.64	1.03	0.63	0.21	0.07	0.28
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后 ($\bar{d} \pm s_d$)										
常规治疗组	23	-4.75 ± 2.67	-10.64 ± 4.51	0.12 ± 0.11	12.53 ± 0.58	-10.64 ± 2.35	8.57 ± 2.46	8.34 ± 2.67	-4.68 ± 2.85	-7.52 ± 3.41
加用 GSH 治疗组	24	-8.94 ± 3.56	-14.61 ± 5.17	0.22 ± 0.18	18.84 ± 1.26	-11.56 ± 2.15	12.46 ± 2.78	11.73 ± 2.43	-5.62 ± 1.95	-12.75 ± 3.05
<i>t</i>	—	4.55	2.80	2.31	22.20	1.40	5.07	4.61	1.32	5.55
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

可被机体抗氧化系统清除, 而糖尿病患者长期高血糖状态可破坏这种平衡状态, 导致氧化应激的发生^[4-5]。DKA 是糖尿病的急性并发症, 本实验结果显示, DKA 患者的 MDA、AOPP 水平升高, 而 SOD、TAC 水平降低, 此研究结果与国外学者^[6]报道一致。MDA 是高血糖时氧化应激自由基攻击不饱和脂肪酸, 脂质过氧化产物可间接反映细胞损伤程度。需氧代谢细胞中都含有 SOD, 它可使超氧化物阴离子变为氧分子和过氧化氢, 对细胞具有保护作用。TAC 的下降是由于 DKA 时体液丧失, 缺血缺氧, 组织 TAC 原料储备不足, 再生能力下降。AOPP 是在氧化应激过程血清白蛋白氧化生成的蛋白交连物, 研究^[7]表明糖尿病患者的血清 AOPP 高于健康人群, DKA 时 AOPP 水平升高更甚。可见, 急剧增高的血糖和代谢紊乱状态均可出现明显的氧化应激^[8], 致使清除自由基毒性的基因表达下降^[9], 机体对自由基的清除能力下降。

谷胱甘肽是生物体内最重要的非蛋白巯基化合物之一, 具有还原型和氧化型, 其中起主要作用的是 GSH, 它是细胞内重要的代谢物质, 存在于人体各种组织和细胞中。高血糖可导致氧化型谷胱甘肽/还原型谷胱甘肽 (GSSG/GSH) 比值增高, 抗氧化能力

减弱。本研究结果显示, DKA 患者治疗后 SOD 和 TAC 均显著升高, 应用 GSH 治疗后 SOD 和 TAC 均明显高于常规治疗组 ($P < 0.01$); AOPP 治疗后明显降低, 加用 GSH 治疗组与常规治疗组治疗后 AOPP 水平差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。外源输注 GSH 后, TAC 和 SOD 水平增高, AOPP 水平降低, 表明 GSH 是重要的抗氧化剂, 其提供的活性巯基与多种化学物质及其代谢产物有强亲和力, 可清除体内超氧阴离子, 加强自由基的清除, 降低 GSSG/GSH 比值, 增强 TAC。经 GSH 治疗后, 亦明显降低。此外, DKA 患者 WBC 治疗前明显高于治疗后, 这是由于 DKA 时的应激状态, 前炎症因子明显增多, 此时 DKA 未合并感染, 称为全身炎症反应综合征的非感染形式, 白细胞可增高^[10]。

[参 考 文 献]

[1] Sohal RS, Arnold LA, Sohal BH. Age-related changes in antioxidant enzymes and prooxidant generation in tissues of the rat with special reference to parameters in two insect species [J]. Free Radic Biol Med, 1990, 9(6): 495-500.
 [2] Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, et al. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises [J]. Diabetes, 2004, 53(8): 2079-2086.

平较体重正常儿童升高。CRP 是非特异性指标,能敏感地反映机体内炎症反应状态的存在。

近年来,社会经济的飞速发展及生活方式的改变,使得儿童青少年超重肥胖患病率增高,MS 检出率亦增高,MS 已经成为儿童青少年超重、肥胖的重大问题,应引起包括社区、学校、家庭等全社会的高度重视,需积极进行健康宣传教育,定期检测学生血压、血脂、血糖等,尽早开展儿童超重和肥胖的筛查,发现并控制肥胖的发生,预防 MS。

[参 考 文 献]

- [1] World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic report of a WHO consultation [M]. WHO Technical Report Series, Geneva: WHO, 2000: 894.
- [2] 单晓益,米杰,王友发. 儿童肥胖的流行趋势及其危险因素[J]. 中国实用儿科杂志, 2004, 19(3): 180-182.
- [3] 季成叶. 儿童青少年肥胖代谢综合征危险因素分析[J]. 中国学校卫生, 2006, 27(5): 371-373.
- [4] 中国学生体质与健康研究组. 2005 年中国学生体质与健康调研报告[M]. 北京: 高等教育出版社, 2007: 18-20, 193-197.
- [5] Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescent: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003, 157(8): 821-827.
- [6] 米杰, 王天有, 孟玲慧, 等. 中国儿童青少年血压参照标准的研制[J]. 中国循证儿科杂志, 2010, 5(1): 4-15.
- [7] 陈芳芳, 米杰. 儿童肥胖的评价标准及流行现状[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 23(12): 1837-1840.
- [8] Morrison JA, Friedman LA, Wang P, et al. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later [J]. J Pediatr, 2008, 152(2): 201-206.
- [9] 张力, 米杰, 黎明, 等. 代谢综合征组分聚集对儿童青少年动脉顺应性的影响[J]. 中国循证儿科杂志, 2006, 45(1): 14-19.
- [10] Cruz ML, Weigeusberg MJ, Huang TT, et al. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(1): 108-113.
- [11] Gunnell DJ. Childhood obesity and adult cardiovascular mortality: A 57-y follow-up study based on the BOYD orr cohort [J]. Am J Clin Nutr, 1998, 67(6): 1111-1118.
- [12] Moreno LA, Pineda I, Rodriguez G. Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children [J]. Acta Paediatr, 2002, 919(12): 1307-1312.
- [13] Okosun IS, Liao YL, Rotimi CN. Predictive values of waist circumference for dyslipidemia, type 2 diabetes and hypertension in overweight white, black, and Hispanic America adults [J]. J Clin Epidemiol, 2000, 53(4): 401-408.
- [14] Hara M, Saitou E, Iwata F. Waist-to-height ratio is the best predictor of cardiovascular disease risk factors in Japanese school children [J]. J Atheroscler Thromb, 2002, 9(3): 127-132.
- [15] McCarthy HD, Ashwell M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message keep your waist circumference to less than half your height [J]. Int J Obes (Lond), 2006, 30(6): 988-992.
- [16] Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease [J]. Circ Res, 2005, 96(9): 939-949.
- [17] Wamberg J, Moreno LA, Mesana MI, et al. Inflammatory mediators in overweight and obese Spanish adolescents. The AVENA Study [J]. Int J Obes, 2004, 28(Suppl 3): S59-S63.

(本文编辑 章新生)

(上接第 601 页)

- [3] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association [J]. Diabetes Care, 2006, 29(12): 2739-2748.
- [4] Ceriello A, Mercuri F, Quagliariello L, et al. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress [J]. Diabetologia, 2001, 44(7): 834-838.
- [5] Wu LL, Chiou CC, Chang PY, et al. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetes [J]. Clin Chim Acta, 2004, 339(1/2): 1-9.
- [6] Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, et al. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises [J]. Diabetes, 2004, 53(8): 2079-2086.
- [7] Soliman GZ. Blood lipid peroxidation superoxide dismutase, malonaldehyde, glutathione levels in Egyptian type 2 diabetic patients [J]. Singapore Med J, 2008, 49(2): 129-136.
- [8] 牟志卿, 陈丽. 糖尿病与氧化应激 [J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2005, 25(6): 393-395.
- [9] Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients [J]. Diabetes, 2008, 57(5): 1349-1354.
- [10] Dalton RR, Hoffman WH, Passmore GG, et al. Plasma C-reactive protein levels in severe diabetic ketoacidosis [J]. Ann Clin Lab Sci, 2003, 33(4): 435-442.

(本文编辑 刘璐)