维普资讯 http://www.cqvip.com

红细胞膜钠－锂逆转换活性与Ⅱ型糖尿病血脂异常关系研究

临床学院内科 兰 帆* 张素华 邱鸿鑫 粟绍初 李 萍
中心实验室 兰雁飞

提 要 为了探讨红细胞膜钠－锂逆转换活性(SLCA)与Ⅱ型糖尿病血脂异常之间的关系，采用Fujita等的方法，测定了81例Ⅱ型糖尿病患者，40例正常人的SLCA，并对其血脂水平和胰岛素敏感性指数(ISI)进行检测，结果显示Ⅱ型糖尿病患者SLCA(0.361±0.139mmol/L·RBC/h)明显高于正常对照(0.191±0.083 mmol/L·RBC/h)($P<0.01$)；分别以SLCA和ISI为应变量作逐步回归分析，发现SLCA与ISI、HDL_2呈负相关，与TG呈正相关；ISI与HDL_2呈正相关，与TG呈负相关。提示(1)SLCA在Ⅱ型糖尿病升高，(2)SLCA与Ⅱ型糖尿病胰岛素敏感性及其脂代谢异常有关，并可能作为反映Ⅱ型糖尿病机体胰岛素敏感性指标之一。

关键词 糖尿病；血脂异常；红细胞膜钠－锂逆转换活性；胰岛素抵抗
中图分类号 R587.1

大量研究表明，在高血压、糖尿病、糖耐量异常、肥胖、血脂异常、微量白蛋白尿、高尿酸血症和/或动脉粥样硬化的病人中常有红细胞膜钠－锂逆转换活性(Sodium－Lithium Countertransport Activity，SLCA)增加[1]，以上情况，尤其是合并出现时，通常伴有胰岛素抵抗[2]，尽管家系研究和双胎研究已表明红细胞膜钠－锂逆转换活性受遗传控制，实际上随着人体测量指标和代谢指标的改变，红细胞膜钠－锂逆转换活性也可改变，其生化基础不清，可能与胰岛素的敏感性和血脂异常有关[3]。为此，我们测定了81例Ⅱ型糖尿病患者和40例正常人的SLCA、胰岛素敏感性指数(ISI)、空腹血糖(FPG)、空腹血浆胰岛素(FINS)、血浆总甘油三脂(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL－c)及其亚类(HDL_2、HDL_3)以及低密度脂蛋白(LDL)，以探讨Ⅱ型糖尿病患者SLCA与其血脂异常之间的关系。

1 材料和方法

1.1 研究对象

1.1.1 Ⅱ型糖尿病患者组 81例，男/女=38/43，平均年龄51.21±11.05岁，平均体重指数(BMI)24.42±3.69 kg/m2，平均病程4.85±5.09年，均按WHO诊断标准确诊糖尿病，所有患者均未进行胰岛素治疗。

1.1.2 正常对照组 40例，男/女=19/21，平均年龄46.93±12.21岁，BMI23.22±3.01kg/m2，空腹血糖(FPG)均小于5.6mmol/L，无糖尿病、心血管疾病家族史，排除心血管和泌尿系统疾病，血脂和糖化血红蛋白(HbA1c)正常。

以上各组年龄、性别和BMI无显著差异($P>0.05$)，具体见表1。

表1 血脂、ISI、SLCA和其他临床资料

	正常对照	2型糖尿病
例数	40	81
男/女	19/21	38/43
体重指数(kg/m²)	23.22±3.01	24.74±3.14
病程(年)		5.52±4.38
FPG(mmol/L)	5.11±0.51	9.71±3.17**
FINS(μU/ml)	9.33±2.64	13.79±6.57**
HbA_{1c}(%)	5.85±1.17	8.97±3.16**
ISI	−3.80±0.35	−4.70±0.51**
TG(mmol/L)	1.11±0.42	2.29±0.88**
TC(mmol/L)	4.36±0.94	5.19±1.07**
HDL－c(mmol/L)	1.25±0.32	1.16±0.34**
HDL_2(mmol/L)	0.58±0.21	0.48±0.21**
HDL_3(mmol/L)	0.72±0.20	0.68±0.14
LDL(mmol/L)	2.46±0.75	3.02±1.01**
SLCA(mmol/L·RBC/h)	0.191±0.083	0.361±0.139**

注：**表示$P<0.01$。

1.2 红细胞膜SLCA测定方法

1.2.1 试剂和仪器 (1)3－吗啉代－丙磺酸(MOPS)购自Calbiochem－Novabiodhem；卤化胆碱购自Fluka公司；哇巴因及其它试剂均为国产分析纯产品。(2)原子吸收分

* 女，1962－10出生，主治医师

维普资讯 http://www.cqvip.com

光光度计为Shimadzu AA－646型;超速低温离心机为英国MSE型。

1.2.2 方法 采用文献报道的方法[4]。所有受试者禁食12～14小时,次晨抽取静脉血5ml(肝素抗凝),离心(4℃,2000g/min,4min)制备纯红细胞沉淀,用红细胞洗液连续洗涤数次后,取2ml纯红细胞于Li±负荷液中,37℃,振荡孵育2.5小时,并洗涤数次,制成50%红细胞悬液,测定红细胞压积后,分别将50%红细胞悬液等量加入无钠介质液和含钠介质液中,37℃,水浴1小时,并分别于0',15',30',60'测定两种介质液中上清液Li^+浓度,两介质液上清液Li^+浓度之差即SLCA。

1.3 24小时尿微量白蛋白测定采用放射免疫法,血浆胰岛素测定用双抗体放射免疫分析法,血糖测定用葡萄糖氧化酶法,糖基化血红蛋白(HBA1c)用亲和层析微柱法测定,TG、TC、HDL－c、HDL_2及HDL_3用酶学方法测定,LDL按公式计算,即LDL=TC(HDL－c(TG/2.2 mmol/L。胰岛素敏感性指素(ISI)为FPG与FINS乘积的倒数,取自然对数,即ISI=－Ln(FPG×FING)。受试者眼底检查均由本院眼科指定的医师行扩瞳直接眼底镜检和/或荧光血管造影。全部受试者均进行血压、身高、体重测量,并仔细询问病史及家族史。

1.4 统计学方法 所有数据以$\bar{x}\pm s$表示,各组间比较用方差分析,并经Student－Newman－Keuls法进行两两比较,计数资料用χ^2检验,SLCA、ISI与各脂蛋白间的关系用逐步回归分析。

2 结 果

从表1显示,Ⅱ型糖尿病患者SLCA、ISI和FINS与正常对照组有明显差异($P<0.01$),Ⅱ型糖尿病患者的TG、TC和LDL均明显高于正常对照($P<0.01$),且HDL－c和HDL_2明显低于正常对照($P<0.01$)。

从表2、3得知,TG与SLCA呈正相关,而与ISI呈负相关;HDL_2与SLCA呈负相关,而与ISI呈正相关;SLCA与ISI呈负相关。

表2 以SLCA为应变量的逐步回归分析

	标准化的偏回归系数	调整R^2	P值
ISI	－0.690	0.360	0.0001
TG	0.261	0.396	0.0049
HDL_2	－0.311	0.420	0.0066

表3 以ISI为应变量的逐步回归分析

	标准化的偏回归系数	调整R^2	P值
SLCA	－0.602	0.490	0.0001
TG	－0.243	0.584	0.0001
HDL_2	0.237	0.613	0.0025

3 讨 论

高脂血症是胰岛素抵抗(IR)的一种表现,它存在于与IR有关的多种疾病中,如糖尿病、高血压和动脉硬化等。本组资料表明Ⅱ型糖尿病患者FINS明显高于正常对照,且ISI明显低于正常对照,这种由胰岛素抵抗诱发的高胰岛素血症可使体内脂代谢各环节的酶活性改变,导致血脂异常(见表一)。国外学者通过钳夹试验证明,SLCA与机体胰岛素的敏感性显著相关[6,8]。本研究结果发现,Ⅱ型糖尿病患者SLCA升高,SLCA受ISI影响,ISI也参与SLCA的变异,且SLCA及ISI均与血脂异常有关,即:SLCA越高,机体胰岛素的敏感性越低;SLCA与TG呈正相关,与HDL_2呈负相关,这同Rutherford[7]等的报道一致。

Faria[8]等认为,SLCA异常与胰岛素抵抗作为一种代谢紊乱机制的共同表现,联合参与存在胰岛素抵抗疾病的发生和发展。至于IR与SLCA之间的因果关系目前还不太清楚,有文献报道SLCA异常是Ⅱ型糖尿病胰岛素抵抗的一种细胞标志,SLCA的基因与一种IR基因一致[9],从对自发性高血压大鼠(SHR)的研究推测,可能是细胞膜离子交换异常导致IR,因为SLCA异常导致细胞内潴钠,细胞体积增加,细胞膜胰岛素受体数目和受体mRNA水平表达降低,由于反馈机制,机体胰岛素合成和分泌增加,高血浆胰岛素可使细胞超级化,反过来有引起细胞膜离子交换异常,从而导致IR与离子交换异常的恶性循环。

关于血脂异常对SLCA影响的机制可能为:红细胞膜的脂质成分与血脂保持动态平衡,血脂的改变可以使细胞膜的组分和理化特性(包括膜的流动性)发生变化,从而导致离子交换异常。研究表明,无论是血脂异常还是血脂正常者,红细胞膜磷脂酰胆碱(PC)的百分比、磷脂酰胆碱/鞘髓磷脂

维普资讯 http://www.cqvip.com

(PC/S)和PC/磷脂酰胆碱乙醇胺(PC/PE) 与SLCA成强烈的正相关,与细胞膜的鞘髓磷脂(S)成负相关;血浆TG、VLDL与血浆PC/S和膜PC/S相关,也与SLCA相关[10]。将红细胞放入胆固醇中孵化,使膜的胆固醇含量增加,测定细胞膜的微粘度,发现细胞膜表面的微粘度不变,而膜中间的微粘度增加,且与SLCA升高有关[11],有学者还发现,高胆固醇者胆固醇氧化作用增加5%,且与SLCA升高有关。此外,高甘油三脂者TG增加与SLCA升高有关;在高脂血症红细胞膜疏水区脂质成分改变、致膜流动性改变,SLCA升高;SLCA对膜磷脂中脂肪酸成分(花生四稀酸和亚麻酸)的改变特别敏感。

综上所述,红细胞膜钠-锂逆转换活性改变与Ⅱ型糖尿病患者胰岛素抵抗所导致的血脂异常有关,对它的深入研究将有助于Ⅱ型糖尿病发病机理及其防治的研究。

参 考 文 献

1. Semplicini A, et al. Renal Failure, 1993; 15(3): 331
2. Reavean GM. Am Heart J, 1991; 121: 1283
3. Fagerberg B, et al. J Hypertens, 1992; 10:1053
4. Fujita J, et al. Diabetes Care, 1994; 17:971
5. Doria A, et al. Am J Physiol., 1991; 261:684
6. Canessa M, et al . Hypertension, 1003;22:204
7. Rutherford PA, et al. Clinical Science, 1992; 82: 341
8. Raria JBLD, et al. Diabetes, 1992; 41: 610
9. Hasstedt SJ, et al. Genet Epidemiol, 1994; 11:553
10. Engelmann B, et al. Atheroselerosis, 1993; 99:252
11. Lijnen P, et al. Biochem Mol Med,1995; 56:52

(收稿日期 1999-02-26)

Erythrocyte sodium-lithium countertransport activity and dyslipidemia in type Ⅱ diabetes mellitus

Lan Fan, et al
Department of internal medicine, college of clinical medicine

To investigate the relation between erythrocyte sodium-lithium countertransport activity (SLCA) and dyslipidemia in type Ⅱ diabetes mellitus, SLCA was measured according to the method described by Fujita in 81 type Ⅱ diabetes and 40 healthy control subjects , and their plasma lipids and insulin-sensitivity index (ISI) was measured also. The results showed that SLCA was significantly higher in type Ⅱ diabetes (0.361 ± 0.139 mmol /L . RBC / h) than that in healthy control subjects (0.191 ± 0.083 mmol /L . RBC / h) ($P<0.01$). A stepwise multiple regression analysis was conducted using SLCA or ISI as the dependent variable. It was found that SLCA was negatively correlated with ISI and HDL_2 , and was positively correlated with TG; ISI was positively correlated with HDL_2 and was negatively correlated with TG. This study suggested that (1) erythrocyte SLCA was increased significantly in type Ⅱ diabetes; (2) erythrocyte SLCA was related to insulin-sensitivity and dyslipidemia in type Ⅱ diabetes, and the elevation of SLCA can be used as one of the indexes for the evaluation of insulin-sensitivity in type Ⅱ diabetes mellitus.

KEY WORDS Diabetes ; Dyslipidemia ; Erythrocyte SLCA ; Insulin resistance