维普资讯 http://www.cqvip.com

53-55

文章编号：0253-3626(2000)01-0053-03

R587.2
R747.902

(18)

糖尿病患者一氧化氮与自主神经病变的关系

王玉君，刘东方，严钟德，李 荣
(重庆医科大学第二临床学院内分泌科)

摘 要 为探讨一氧化氮(NO)与糖尿病自主神经病变(DAN)的关系，本研究用镀铜镉还原法测定了70例2型糖尿病(DM)及40例正常对照NO稳定代谢产物NO-2,并用心率功率谱分析测定了 DM患者自主神经功能，将 DM患者分为伴DAN和无DAN组。结果显示伴DAN的 DM患者血NO显著低于无DAN的DM患者及正常对照，而其HbA1c、TG、TC、血压较无DAN者及正常对照者高，相关分析显示NO与Pvv、Phv、Tfp呈正相关，与HbA1c、TG、TC、病程、血压呈负相关。多元逐步回归分析显示Pvv、Phv、血压是与NO显著相关的因素。本研究提示NO水平的下降可能是引起DAN的重要因素之一， DM患者NO水平的下降与长期代谢紊乱有关。

关键词 NO；自主神经病变；糖尿病 一氧化氮 DAN
中国图书分类法分类号：R587.1 **文献标识码**：A **收稿日期**：1999-05-28

Relationship between circulating nitric oxide level and autonomic neuropathy in diabetic patients

WANG Yu-jun, et al
Department of Endocrinology, the Second College of Clinical Medicine

Abstract: To investigate the role of nitric oxide (NO) in the pathogenesis of diabetic autonomic neuropathy (DAN), the circulating levels of nitrite(NO-2) stable metabolic product of NO and autonomic nerve function(ANF) were measured in 40 normal subjects and 70 type 2 DM patients. The DM patients were divided into 40 patients with DAN and 30 patients without DAN. We found that NO concentration was markedly decreased in patients with DAN compared with normal subjects and patients without DAN , while the HbA1c、TG、TC and blood pressure were higher than for normal subjects and patients without DAN.There was remarkable positive correlation between NO and Pvv、Phv and Tfp, and significant negative correlation between NO levels and HbA1c、TG、TC 、blood pressure and duration.Multiple linear regressi0n suggested blood pressure 、Pvv and Phv were significantly related to NO. The results suggest that decreased NO levels play important roles in the initiation and progression of DAN and is related to poor metabolic control of DM.

Key Words: NO; DAN; DM

糖尿病自主神经病变(DAN)是糖尿病的常见并发症，但其发病机制尚不明确。既往研究表明糖代谢紊乱导致的多元醇通路激活、糖基化终末期产物形成及血液动力学异常在其发病机制中起重要作用[1]。一氧化氮(NO)作为血管内皮衍生舒张因子(EDRF)、神经递质、第二信使的功能正逐渐被人们认识[2]，近年国内外的一些研究表明NO在糖尿病的一些慢性并发症如肾病的发病机制中起重要作用[3]，但NO和神经病变的关系尚不清楚。本研究通过对DAN患者NO稳定代谢产物血NO-2水平的测定来反映NO水平，探讨NO和自主神经病变的关系。

作者介绍：王玉君(1945-09出生)，女，副教授

1 对象与方法

1.1 对象

正常对照组：40例，男女各20例，平均年龄56.81±9.42岁，平均体重指数22.61±2.82，其血糖、血脂、HbA1c均正常，无糖尿病家族史。

糖尿病组：70例，男女各35例，按WHO标准诊断为2型糖尿病，平均年龄59.20±10.72岁，患者除服用口服降糖药或注射胰岛素外，未服用任何影响心率、心功能和NO测定的药物。

1.2 方法

所有受试者空腹安静状态下抽取静脉血用作血糖、HbA1c、血脂、NO等测定。血糖、HbA1c、血脂测定用常规实验法，NO测定用镀铜镉还原法，通过测定其产物亚硝酸盐和硝酸盐含量来反映NO水平。

维普资讯 http://www.cqvip.com

自主神经功能定量测定：用短程的心率功率谱分析(HRPSA)测定交感神经和副交感神经功能，将测定的心动周期信号按修改的Valkama分段法[4]分成三段：超低频段功率Pvv反映交感神经功能，低频段功率Plv反映交感迷走竞争活动；高频段功率Phv反映副交感神经功能；总功率Tfp反映自主神经系统对心脏控制的总输出。正常值参考范围参见徐晓红等[1]。将DM患者分成伴DAN组和无DAN组，伴DAN组40例，无DAN组30例。

动态血压测定：采血当日行同步动态血压测定，仪器型号TM-2420/TM-2020，产地日本。算出24h平均收缩压(sBp)，平均舒张压(dBp)。

1.3 统计处理：

数据以$\bar{x}\pm s$表示，各组间用方差分析，各因素间行直线相关分析和多元逐步回归分析。

2 结 果

2.1 正常对照 伴DAN的2型DM患者无DAN的2型DM患者血NO及Pvv、Phv临床生化情况比较，见表1。

2.2 血NO与Pvv、Phv、Tfp、HbA1c、TG、TC、sBp、dBp等行单因素相关分析，结果见表2。由表2可见，血NO与Pvv、Phv、Tfp呈正相关，与HbA1c、TG、病程、sBp、dBp呈负相关。

2.3 多元逐步回归分析：以血NO为应变量，将上述与NO相关的因素作为自变量行多元逐步回归分析，得出线性模型如下：NO=24.71+35.03phv+24.19pvv-0.59sBP,复相关系数R为0.71 F=41.3, P<0.001，可见Pvv、Phv、sBp是与NO显著相关的因素。

3 讨 论

NO是内皮细胞合成和分泌的一种血管源性舒张因子，它兼有第二信使物质和神经递质的功能，广泛参与生理功能的调节。近年研究发现DM环境下大血管和微血管的NO合成和释放均明显减少[6, 7]，而且NO合成和释放减少常伴随着内皮依赖性血管舒张减弱（EDVR）[8]。已经证实这种EDVR在糖尿病的慢性并发症如肾病等的发病中起重要作用[3]。

中枢神经系统和外周神经系统均存在一氧化氮合成酶（NOS）活性，NO本身既是神经组织的一种神经递质，而存在神经滋养血管的NO水平亦可能在调节神经的血供及氧供中起重要作用。本研究发现伴DAN的DM患者血NO水平显著低于无DAN的DM患者及正常对照组，而无DAN的DM患者血NO水平与正常对照间没有显著差异，这表明DAN患者血NO水平降低，国外有学者发现伴外周神经病变DM患者血NO水平显著降低，与本研究结果一致[9]。相关分析显示NO水平与Pvv、Phv、Tfp呈正相关，这说明NO水平低的患者自主神经功能也较差，进一步用多元逐步回归类分析显示Pvv、Phv、sBp是与NO显著相关的因素，并不受其它因素的干扰。这说明伴DAN的DM患者血NO水平显著下降，NO水平的下降与自主神经功能的降低存在密切关系，有理由推测，血NO水平的下降与DAN的发病

表1 正常对照伴DAN和无DAN的DM患者血NO、心率功率谱指标及其它临床生化资料

	正常对照(40)	DM	
		无DAN组(30)	伴DAN组(40)
年龄（岁）	56.81±9.42	55.81±10.23	57.33±11.38
病程（年）		4.72±5.10	6.69±6.91
BMI	22.61±2.82	23.04±2.41	22.45±3.07
HbA1c	5.45±1.03	8.72±2.27 ***	8.75± 2.08***
TG	1.44±0.49	1.64±0.55	1.83± 0.59**
TC	4.34±0.97	4.98±1.20	5.20±1.19***
24hsBp(kPa)	15.31±1.91	17.25±2.03***	21.73 ±2.34***
24hdBp(kPa)	10.01±1.20	11.95±1.34***	12.71 ±1.35 ***
NO（μmoL/L）	40.11±16.71	45.37±13.57	25.34±15.78***
Pvv	2.67±0.27	2.58±0.23	2.01±0.41 ***
Phv	2.24±0.34	2.19±0.31	1.44±0.37 ***
Tfp	3.09±0.95	2.97±1.05	2.56±0.89***

注： 与正常对照相比 **P<0.002, ***P<0.001 Pvv、Phv、Tfp均经对数转换

维普资讯 http://www.cqvip.com

表2 血NO与各因素行单因素相关分析结果

相关因素x:y	相关系数
Pvv	0.330*
Phv	0.361*
Tfp	0.324*
HbA1c	-0.299*
病程	-0.283*
sBp	-0.367**
dBp	-0.325*
TG	-0.89*
TC	-0.176

*$P<0.05$ **$P<0.01$

有关。既往研究表明，糖尿病神经病变不仅与代谢紊乱有关，与血管病变也密切相关，血流缓慢，血管张力过高，氧供不足都在糖尿病神经病变中起重要作用[1]。NO具有松弛血管平滑肌，抑制血小板聚集的作用[2]，当血NO水平下降时，DM患者血管舒张功能受损，神经滋养血管可能处于高阻力或痉挛状态，神经血供不足而缺血缺氧；另一方面，NO水平的下降使血小板聚集能力增强，再加之代谢紊乱导致血管内皮受损，血粘滞度增高，血流缓慢，血管内膜增厚，血栓形成，进一步加重滋养血管的缺血缺氧，导致神经功能下降。

伴DAN患者血NO水平的下降可能与长期代谢紊乱有关，因为本研究发现伴DAN患者血NO水平下降的同时，HbA1c、TG、TC却较无DAN及正常对照高($P<0.05$)，相关分析也显示血NO水平与HbA1c、TG、TC、病程呈负相关，但代谢紊乱导致NO下降的原因不清，可能与高血糖导致NOS的底物L-Arg转运障碍[10]及NOS的辅助因子四氢叶酸和NADPH不足有关[11]，还可能与DM患者体内大量增加的氧自由不力基及糖基化产物加速了NO灭活有关[8,11]，因此早期严格控制代谢紊乱是预防DAN的重要措施。

参 考 文 献

[1] Greene DA,Sima AAF,Feldman EL,al.Complications: Neuropathy.Patho gentic consideration[J].Diabetes Care ,1992, 15: 1902~1925

[2] Mancada S,Palmex RM,Higgs EA.Nitric oxide:Physiology, Pathophysiology and pharmacology[J]. Pharmacol Rev,1991,43: 109~113

[3] Yamada K, Nakano H,Nakayama M, et al . Endothelium-dependent relaxation in peripheral vasculature and kidney of non-insulin dependent diabetes mellitus[J].J Diabetes Complication, 1995.9(4):203~208

[4] Valkama Jo .Changes in frequency domain measures of heart rate variability in relation to the onset of ventricular tachycardia in acute myocardiol infarction[J] .Int J Cardiol,1993, 38: 177~122

[5] 徐晓红，谢正祥，陈良迟，等. 正常人心动周期信号混沌特征随年龄的变化——HPS功率谱分析[J]. 中国医学物理学杂志，1996，13（2）：109~115

[6] Taylor PD .Endothelial function in the isolated perfused mesentery and aortae of rats with streptozotocin-induced diabetes:effect of treatment with the aldose reductase inhibitor, ponatrestat[J].Br J Pharmacol,1994,111:42~47

[7] Wu G, Meininger CJ.Impaired arginine metabolism and NO synthesis in coronary endothelial cells of the spontaneously diabetic BB rat[J]. Am J Physiol,1995,269:H1312~H1318

[8] Taylor PD.Prevention by insulin treatment of endothelial dysfunction ,but not enhanced noradrenaline-induced contratility in mesenteric resistance arteries from streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Br J Pharmacol,1994;111:35 ~38

[9] Veves A ,Akbari CM,Primauexa J,et al .Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthetase in diabetic neuropathy ,vascular disease,and foot ulceration[J] .Diabetes.1998 ,47(3):457~463

[10] Wascher TC,Graier WF,Bahadori B,et al.Time course of endothelial dysfunction in diabetes mellitus[J] .Circulation ,1994, 90:1109~1110

[11] Wever RMF,Luscher TF,Cosentino F, et al. Atherosclerosis and two faces of endothelial nitric oxide synthase[J].Circulation, 1998.97:108~112