维普资讯 http://www.cqvip.com

270-271 糖尿病 肺病变 综述

第22卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.3
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

糖尿病肺病变

临床学院内分泌科 沈兴平* 综述 舒昌达 审校

中图分类号 R587.2

糖尿病(DM)慢性并发症的主要发病机制是微血管病变和组织蛋白质非酶糖基化(NEG)[1]。DM长期高血糖，增加了肺组织蛋白质NEG，从而导致肺损害，本文拟就肺的形态、生化、肺功能改变及临床表现综述如下：

1 糖尿病肺脏形态学改变

DM肺脏形态学改变可能是胰岛素缺乏或糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱的结果。Ofulue等对糖尿病大鼠肺观察表明：肺平均截线长度、肺泡管平均弦长和肺泡平均弦长明显缩短；肺泡壁厚度增加；肺泡间壁厚度缩小；肺泡表面积减少；肺表面积/体积增高；单位体积肺泡数增多；总肺泡数较正常大鼠明显增多，但与胰岛素治疗组比较并无显著差异[2,3]。DM鼠肺泡数量增多，其原因是由于表面积/体积增高，单个肺泡体积减少，使单位体积肺泡数增加；DM鼠肺胶原、弹性蛋白明显增加，促进胶原、弹性蛋白交联形成的主要酶－赖氨酰氧化酶活性增强，增加了胶原－弹性蛋白交联和结缔组织网的进一步再分化，使每单位体积肺泡数增加；DM鼠肺膜的腺苷酸环化酶活性降低，解除结缔组织合成的抑制，也使肺泡数增加[3]。但确切机制有待于进一步的探讨。

DM大鼠肺超微结构改变，主要发生在Ⅱ型肺上皮细胞和Clara细胞。Ⅱ型肺上皮细胞变化最明显，Plopper等发现在81个Ⅱ型肺上皮细胞中，有61个在粗面内质网(RER)扩张，扩张RER可占据大部分胞浆或仅局部张，其内充满了低电子密度的细小颗粒；高尔基体小囊膨胀，核周间隙轻度扩张；板层体与线粒体无明显变化。引人注目的是，DM鼠在处死前2～7天内皮下注射过胰岛素后，上述改变可逆转，提示RER扩张是胰岛素缺乏的直接结果。在Clara细胞，其内电子稠密的卵圆形分泌颗粒数量明显减少，而杆状颗状数量明显增多，予胰岛素治疗后可减少此改变。纤毛细胞未发现异常。DM肺Ⅱ型上皮细胞和Clara细胞的改变导致肺代谢紊乱。

虽然，未发现DM大鼠肺泡上皮和毛细血管基底膜增厚，但DM患者尸检发现[1]：肺泡上皮和肺毛细血管基底膜增厚，增厚程度与年龄、病程无明显相关性，而与肾小管和肌肉毛细血管基底膜增厚明显相关，在同一患者，肺毛细血管基底膜增厚的平均宽度与肺泡上皮基底膜增厚的平均宽度明显相关。因此，基底膜改变被认为是DM肺微血管病变的最初损害[1]。

2 糖尿病肺生化改变

Ⅱ型肺泡上皮细胞内生物合成是通过RER和高尔基体。DM破坏Ⅱ型肺泡上皮细胞内生物合成顺序，抑制RER中的一条或多条代谢途径在DM鼠肺中^{3}H－亮氨酸掺合入肺蛋白明显被抑制，表明蛋白质合成受抑制。此外，DM鼠肺中可能通过降低乙酰辅酶A羧化酶和脂肪酸合成酶活性，抑制葡萄糖氧化速度和减少葡萄糖进入脂肪、磷脂的掺合率，使总磷脂、不饱和卵磷脂、中性脂肪减少；游离脂肪酸和甘油三酯增加。

一些学者研究表明，DM鼠肺的蛋白质、蛋白质/DNA、RNA/DNA明显下降，总DNA、RNA与正常对照组相似，4－羟－L－脯氨酸、胶原/DNA、弹性蛋白、弹性蛋白/DNA明显增多。其机制是DM肺蛋白质合成已向结缔组织蛋白质合成方向移位；Rajkumar等发现，DM大鼠肺中与胶原降解有关的溶酶体酶、酸性磷酸酶、α和β半乳糖苷酶、α和β葡萄糖苷酶均明显下降，提示DM肺胶原合成大于胶原降解[4]，从而使结缔组织蛋白的质含量增加。DM肺异常主要是肺结缔组织胶原和弹性蛋白NEG增加。胶原和弹性蛋白分子的交

* 男，1963－01出生，博士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

联连结及形成的纤维网决定了结缔组织强度和稳定性。增加交联作用，可影响肺力学特性。DM肺胶原NEG，初期是缓慢和可逆的，随Amadori产物的形成，而不可逆转，Amadori产物降解生成的α—酮醛复合物与蛋白质形成棕褐色/荧光复合物和交叉连接，造成肺张力特性改变。尸检发现，非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者肺实质的赖氨酸ε氨基与葡萄糖NEG水平的明显增加证实了这一结论[5]。抗纤维蛋白酶Ⅲ是丝氨酸蛋白酶抑制剂，其结构与d1—蛋白酶抑制剂(α_1—PI)密切相关。胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)患者高血糖使抗纤维蛋白酶ⅢNEG、d1—PI活性降低，引起肺弹性回缩异常，肺实质破坏[6]。因此，DM肺结缔组织NEG增加，导致胶原和弹性蛋白交叉连接损害，减弱肺机械支持作用，最有可能是DM患者肺功能异常的原因[1]。

3 糖尿病的肺功能改变

近年来国外学者对DM患者肺功能进行了一些实验和临床研究，但因被研究个体数量、种族、年龄、吸烟习惯及测量技术局限所得结论相差甚远。Maccioni等认为IDDM并不影响肺功能[7]，但多数学者认为DM肺功能损害是存在的。DM肺功能障碍主要涉及通气功能、肺弥散功能异常。

1987年Sahepjami对DM大鼠进行充气和生理盐水灌注压力—容积曲线(P—V)测定，发现两者的P—V曲线均向下移位、肺容积均减少，提示DM肺回缩压增加和肺僵硬，这与肺实质结缔组织NEG有关[8]。

IDDM患者的第一秒用力呼出量($FEV_{1.0}$)、肺活量(VC)、功能残气量(FRC)、肺总量(TLC)、残气容积(RV)、单次呼吸CO转移因了(T_{CO})均下降，且与肺容积下降相一致[8]。Cooper对36例非吸烟IDDM患者进行检查发现TLC 明显降低，其中20例35岁以下患者的CO转移因子(T_{LCO})与对照组是相似的，在静息和运动时，容积校正转移系数(KCO)明显升高，而在35岁以上患者，T_{LCO}明显下降，KCO与对照组相似。TLC下降和KCO升高，乃限制性肺容积的肺外机制，即是由于肋骨架扩张受限[10]，或是遗传因素所致。儿童、青少年IDDM患者肺和胸壁生长、发育的损害引起肺容积较成人下降明显、且DM发病年龄与肺体积减少有关，表明遗传因素在DM肺功能异常中起重要作用。

IDDM患者肺弥散量异常，即肺CO弥散量/肺泡容积(D_LC_O/V_A)减少，一方面肺毛细血管血液容积减少，使D_LCO无明显改变，另一方面，肺泡上皮基底膜增厚，又使膜弥散能力下降[11]。这种矛盾现象还与表面积/体积增加有关，肺泡上皮基底膜增厚使D_LCO下降，而表面/体积增加使D_LCO升高，由此说明，DM弥散功能异常是一种平衡失调，而非单一形态学改变，但Stroje等研究表明，IDDM患者伴有并发症时，其肺弥散量明显低于无并发症的IDDM和正常对照组，提示肺弥散功能变化主要是肺微血管病变所致[11]。DM时血液粘滞度增加，红细胞变形性降低，使肺内循环血流动力学障碍，肺血容量进一步减少，导致肺弥散量下降。此外，肺弥散量下降与DM患者胶原增龄老化有关。

当青少年IDDM患者合并严重手关节运动受(LJM)时，其FVC(用力呼气肺活量)、$FEV_{1.0}$、TLC、RV和在FRC的胸廓气体容积均严重下降，这是肺顺应性下降或胸壁本身的顺应性下降，抑制胸壁扩张造成的，但未发现成人IDDM患者肺功能异常与LJM有关[9]。

NIDDM患者肺功能改变较少，主要是$FEV_{1.0}$、FVC轻度下降[12]。在青年NIDDM患者中，早期TLC和在低肺容量时肺弹性回缩下降可能是单一急剧的改变。但部分学者并未证实上述变化，有待今后对NIDDM进行更深入的肺功能研究。

DM患者肺功能与其病程、血糖控制的关系仍存在争议。DM初期，肺通气功能下降是正常人的2倍，而随病程增长，患者通气功能下降并不明显[12]，但仍有相当部分研究不支持上述观点。高血糖与肺功能损害密切相关，IDDM患者经胰岛素泵治疗后，血糖长期接近正常水平，可有利于防止肺功能恶化[13]，但也有学者研究表明肺功能异常与血糖控制无关[9]。因此，DM病程、血糖控制与肺功能异常的关系还需深入的研究