DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.04.048
第23卷第4期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 4
2001年4月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Apr. 2001


文章编号:1000-5404(2001)04-0465-03

论著

# 胰岛素抵抗与2型糖尿病体位性低血压的关系

刘道燕,祝之明,朱京慈,李飞娥,陶忠芬 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨2型糖尿病(DM)及糖尿病合并高血压(DMH)患者发生体位性低血压(PH),及其与糖尿病神经病变、高胰岛素血症和胰岛素抵抗(IR)的关系。方法 DM及DMH患者各30例。检测立卧位血压、自主及外周神经功能及血清胰岛素和血糖浓度,并计算胰岛素敏感指数。结果 单纯DM患者40%发生PH,而DMH患者发生PH者达67%,两者之间差异非常显著($P<0.01$)。DM合并PH和DMH合并PH患者的立卧位收缩压和舒张压变化幅值明显高于单纯DM患者($P<0.01$),如DM同时合并高血压和PH者其腓总神经和腓浅神经等的传导速度明显低于单纯DM($P<0.05$),但体位性心率变化的差值、体重指数(BMI)及空腹和餐后2 h血糖浓度在3组中差别无显著性。DMH和PH者的血胰岛素浓度显著高于、而胰岛素敏感指数显著低于单纯DM患者($P<0.01$),DMH合并PH患者收缩压下降幅值与空腹血胰岛素浓度呈显著正相关($r=0.689$, $P<0.01$)。结论 DMH更易发生PH,并加重外周神经的损害。DM患者伴PH存在明显的胰岛素抵抗(IR)和高胰岛素血症,如同时合并高血压,上述代谢紊乱更明显。

关键词:糖尿病;高血压;体位性低血压;高胰岛素血症;胰岛素抵抗
中图法分类号:R544.2;R587.1 文献标识码:A

# Study on the relationship between insulin resistance and type 2 diabetes mellitus with postural hypotension

LIU Dao-yan, ZHU Zhi-ming, ZHU Jing-ci, LI Fei-e, TAO Zhong-fen (Department of Hypertension and Endocrinology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

**Abstract**: Objective To investigate the occurrence of postural hypotension (PH) in patients suffering from type 2 diabetes mellitus with or without hypertension (DMH or DM), and the relationship of PH and diabetic neuropathy, hyperinsulinemia and insulin resistance. Methods A total of 30 cases of type 2 DM and 30 cases of DMH were included in this study. The blood pressure of all subjects were measured in supine and standing body positions respectively and PH was defined as a decline from supine to standing was ≥20 mmHg in systolic blood pressures (SBP). The concentrations of blood glucose and plasma insulin were measured to calculate the insulin sensitive index (ISI). Autonomic and peripheral function was determined by measuring the postural heart rates and the conduction speeds of superficial peroneal and communicating branch of peroneal nerves etc respectively. Results Significant difference ($P<0.01$) was found in the occurrence of PH in the patients with DM (40%) and those with DMH (67%). The changes of postural blood pressure were more obvious in those with DM+PH and DMH+PH than in those with simple DM ($P<0.01$). The conduction speeds of newes were significantly lower in those with DMH+PH than with simple DM ($P<0.05$), but the occurrence of autonomic neuropathy had no difference between the 2 groups. There was no difference in postural heart rate, body mass index and blood glucose levels in fasting and 2 h after meal among the DM, DM+PH and DMH+PH groups. The concentrations of plasma insulin of those with DMH+PH were significantly higher, but their ISI significantly lower than those of the patients with DM respectively ($P<0.01$). The decline of postural SBP in patients with DMH+PH had a significantly positive correlation with their plasma insulin levels in fasting condition ($r=0.689$, $P<0.01$). Conclusion The patients with DMH are more prone to PH compared with those only with DM and PH damages their peripheral nerves. Most of diabetic patients with PH suffer from obvious IR and hyperinsulinemia, and if with hypertension, the above metabolic disturbances are more severe.

**Key words**: diabetes mellitus; hypertension; postural hypotension; hyperinsulinemia; insulin resistance

体位性低血压(Postural hypotension, PH)是糖尿病(Diabetes mellitus, DM)常见的并发症,其发生机制与自主和外周神经损害有关,但临床常观察到DM常同时合并有高血压[1],在这种状况下是否会增加PH的发生,是否也与自主和外周神经病变有关目前尚不清楚。此外,许多研究表明高血压病存在胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR),但IR与高血压的因果关系仍不明确[2]。有报道血胰岛素浓度与血压关系密切,但也有相反的结果,如急慢性高胰岛素血症并不引起血压升高,反可致血管扩张、血压下降[3]。本研究探讨DM和糖尿病合并高血压(Diabetes mellitus with hypertension, DMH)患者PH的发生情况,及其与外周神经病变、血胰岛素和血糖等因素的关系,以期为糖尿病合并血管损害的治疗提供依据。

## 1 资料和方法

为1999年2~12月符合WHO糖尿病和高血压诊断标准的住院2型DM病人。DM与DMH各30例。其中DM组男16例,女14例,年龄29~72岁,平均(52±2.3)岁。DMH组男17例,女13例,年龄37~80岁,平均(63±1.6)岁。观察两组患者体位血压,患者静卧5 min,测量卧位血压3次,取平均值,嘱患者站立,即刻开始测量血压3次,取平均值,如卧立位的收缩压下降幅值≥20 mmHg(2.67 kPa),诊断为体位性低血压[4]。腓神经为重要的外周神经,也是糖尿病易累及的主要外周神经,本研究应用诱发电位检测其传导速度及其与PH的关系,神经传导速度单位为(ms),以体位性心率变化差值反映心脏自主神经功能,如心率<10次/min则为异常。受试者均于清晨空腹采静脉血,同时做葡萄糖耐量试验(OGTT),并及时分离血清,用放射

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39725013)
作者简介:刘道燕(1964-),女,重庆市人,主管护师,主要从事体位性低血压的临床方面的研究。电话:(023)68757443
收稿日期:2000-03-02;修回日期:2000-05-15

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

免疫法和普通生化法检测血胰岛素浓度(pmol/L)及血糖浓度(mmol/L),胰岛素敏感指数按文献[5]方法计算。

统计学分析:数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验及 $t$ 检验进行组间比较。

## 2 结果

DM 患者 PH 发生率为40%,而 DMH 患者为67%,两者之间差异非常显著($P<0.01$),DM 合并 PH 和 DMH 合并 PH 的卧立位收缩压和舒张压的变化幅值均明显高于单纯 DM 患者($P<0.01$),而体重指数(Body mass index, BMI)、空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)和 OGTT 2 h 血糖浓度各组间差异不显著,见表1。分析各组的自主和外周神经功能,表明 DM 同时合并高血压和 PH 者其腓总神经和腓浅神经的传导速度均明显低于单纯 DM 患者,但体位性心率变化的差值在各组差别不显著,见表2。DM 合并高血压和 PH 者的血胰岛素浓度显著高于单纯 DM 患者,而胰岛素敏感指数显著低于单纯 DM($P<0.01$),见图1、2。DMH 合并 PH 患者收缩压下降幅值与空腹血胰岛素浓度呈显著正相关($r=0.689$, $P<0.01$)。

表1 3组患者体重指数,血糖及血压的比较($\bar{x}\pm s$)

**Tab 1 Comparison of body mass index, plasma glucose and blood pressure in DM ($\bar{x}\pm s$)**

| Group | $n$ | BMI | Glucose($C_B$/mmol·L$^{-1}$) | | SBP($P$/mmHg) | | | DBP($P$/mmHg) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | FBG | OGTT 2h | Supine | Standing | Difference | Supine | Standing | Difference |
| DM | 30 | 25±1 | 12±1 | 14±2 | 114.4±2.9 | 107.1±3.6 | 7.6±1.8 | 74.1±2.3 | 69.3±2.6 | 4.9±1.4 |
| DM+PH | 12 | 23±1 | 12±1 | 15±2 | 130.4±2.2* | 107.8±2.8 | 22.6±1.0* | 79.3±3.7 | 66.2±3.5 | 12.1±1.7* |
| DMH+PH | 20 | 23±1 | 14±1 | 17±2 | 154.9±2.8* | 128.5±2.2* | 26.4±1.8* | 79.9±2.7 | 67.8±2.2 | 12.6±1.1* |

DBP: diastolic blood presure; 1 mmHg=0.133 kPa; *: $P<0.01$ *vs* DM

表2 糖尿病及糖尿病合并高血压患者外周神经损害及立卧位心率比较

**Tab 2 Automatic and peripheral neuropathy in DM and DMH**

| Parameter | | DM($n$=30) | DMH($n$=30) | DMH+PH($n$=30) |
|---|---|---|---|---|
| Superficial peroneal nerve(ms) | Left | 47±3 | 34±4* | 32±7* |
| | Right | 42±3 | 30±5* | 30±7* |
| Communicating branch of peroneal nerve (ms) | | 32±4 | 20±4 | 18±5* |
| Posterior tibial nerve(ms) | Left | 46±3 | 38±3 | 40±5 |
| | Right | 41±3 | 39±3 | 40±5 |
| HR(beat/min) | Supine | 83±2.3 | 78±2.2 | 79±2.7 |
| | Standing | 76±2.0 | 79±2.6 | 83±2.9* |
| | Difference | 7±1.2 | 6±1.14 | 6±1.5 |

*: $P<0.05$ *vs* DM

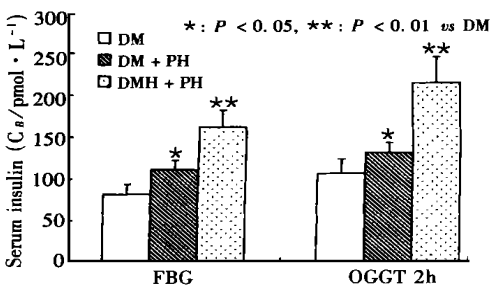



图1 各组病人空腹和餐后2 h胰岛素浓度的变化

**Fig 1 Changes of insulin in fasting and OGGT 2h in DM**

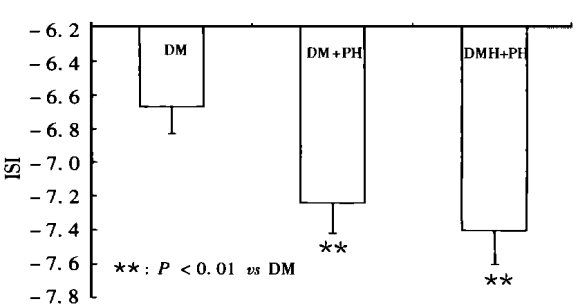



图2 3组患者胰岛素敏感指数(ISI)

**Fig 2 Insulin sensitive index in DM**

## 3 讨论

DM 易发生高血压,高血压病又普遍存在IR及高胰岛素血症,而高胰岛素血症又是IR的重要标志,二者关系密切[2,6]。对糖尿病合并高血压时是否增加PH及其相关因素目前研究较少。本研究观察到单纯DM患者发生体位性低血压为40%,如合并高血压则上升到67%,进一步检测患者自主和外周神经功能,发现DMH合并PH患者存在较严重的外周神经病变,但自主神经功能异常在有无高血压和PH患者中发生情况相似。

本研究表明高血压也是加重糖尿病体位性低血压的原因之一,在这种情况下外周神经损伤较重。对PH发生的机制除考虑与神经病变所致的压力感受器异常有关外,高胰岛素本身也可导致血管扩张和抑制外周血管对血管活性物质,如血管紧张素II,儿茶酚胺的反应性[1,7]。另外有报道糖尿病患者体内NO明显增加[8]。有关高胰岛素血症和IR与血压调控的关系存在不同的结果。有研究表明:高胰岛素可抑制 $Na^+/K^+$-ATP 酶和 $Ca^+$-ATP 酶,增加细胞内钠和钙浓度,促进肾小管钠水重吸收,激活交感神经,致小动脉平滑肌增生和内膜增厚等[6,9],一些流行病学研究也观察到血胰岛素浓度与血压呈正相关,上述研究提示高胰岛素能增加外周血管阻力,导致血压增高。但近年来也有不少相反的报道,如发现长期给予动物高胰岛素并未能导致高血压。临床上也观察到增加胰岛素反可致血管扩张,血压下降,体外实验证实高胰岛素可抑制血管紧张素II等所致的血管收缩,并抑制其介导的细胞钙增加[10]。本研究进一步观察到糖尿病合并PH和高血压的患者的胰岛素敏感指数明显降低,存在明显的高胰岛素血症,但血糖水平与DM患者有无高血压、PH无关。本研究结果表明高胰岛素血症的DM患者更易发生PH,如同时合并高血压则高胰岛素血症和胰岛素抵抗更严重。我们还观察到2型DM合并高血压同时伴有PH者其收缩压下降幅值与空腹血胰岛素浓度呈显著正相关,且这种相关独立于BMI。根据其他报道及本研究观察,我们提出高胰岛素血症和IR也是导致PH的重要因素。有关其机制,我们推测可能与胰岛素影响血管的钙和钾通道有关,而IR可能是联系两者的重要环节。上述研究结果提示胰岛

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

素对血管功能调控存在双向作用，血管处于收缩或舒张何种状态可能与胰岛素影响血管收缩和舒张机制有关。

参考文献：

[1] Mathias C J, Kimber J R. Postural hypotension: causes, clinical features, investigation, and management[J]. Annu Rev Med, 1999, 50(3): 317—316.
[2] Haffner S M. Metabolic predictor of hypertension[J]. J Hypertens, 1999, 17 (Suppl): S23—S28.
[3] Anderson A E, Mark A L. The vasodilator action of insulin implications for the insulin hypothesis of hypertension[J]. Hypertension, 1993, 21(2): 136—141.
[4] Leaderach-Hofmann K, Weidmann P, Ferrari P. Hypovolemia contributes to the pathogenesis of orthostatic hypotension in patients with diabetes mellitus [J]. Am J Med, 1999, 106(1): 50—58.
[5] 沈稚舟，吴松华，邵福源 主编. 糖尿病慢性并发症[M]. 上海：上海医科大学出版社，1999. 113—131.
[6] 高 妍. 糖尿病与高血压的治疗进展[J]. 中华内科杂志，1999, 38 (10): 714—716.
[7] 胡靖华，贾国良. 高浓度胰岛素在心血管系统的非代谢效应[J]. 中华内分泌代谢杂志，1999, 15(5): 308—309.
[8] Kawaguchi M, Koshimura K, Murakami Y, *et al*. Antihypertensive effect of insulin *via* nitric oxide production in the Zucker diabetic fatty rat, an animal model for non-insulin-diabetes mellitus[J]. Eur J Endocrinol, 1999, 140(5): 341—349.
[9] Begum N, Song Y, Rienzie J, *et al*. Vascular smooth muscle cell growth and insulin regulation of mitogen-activate protein kinase in hypertension[J]. Am J Physiol, 1998, 275(Part 1): C42—C49.
[10] Zhu Z M, Tepel M, Neusser M, *et al*. Concentration-dependent effect of insulin on calcium influx in vascular smooth muscle cells of normotensive and spontaneously hypertensive rats[J]. Clin Sci, 1993, 85(8): 425—429.

（编辑 潘式文）

文章编号：1000-5404(2001)04-0467-01

# 经验与短篇

# 大鼠肺微血管内皮细胞的 G 蛋白亚型鉴定

# Identification of protein G subtypes in rat pulmonary microvascular endothelial cells

方传彪，孙耕耘，葛东强，杨 青 （第三军医大学附属新桥医院全军呼吸内科研究所，重庆 400037）

本实验拟在体外培养大鼠肺微血管内皮细胞（RPMVECs）的基础上，用免疫细胞化学 S-P 法和免疫荧光细胞化学间接法检测 RPMVECs 膜 G 蛋白亚型。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

DMEM 培养干粉（美国 GIBICO 公司）；荧光（FITC）结合的羊抗兔抗体、兔抗大鼠 IgG 抗体免疫血清（北京中山公司）；Gsα、Giα 和 Gqα 兔抗大鼠抗体（IgG）（Santa Cruz Biotechnology. Inc）。

### 1.2 检测 RPMVECs G 蛋白 亚型方法

1.2.1 免疫细胞化学 S-P 法 RPMVECs 经 4% 多聚甲醛固定，3% $H_2O_2$ 封闭，10% 山羊血清孵育后加入 1∶150 第一抗体（Gsα、Giα 和 Gqα 兔抗大鼠抗体），对照组加入兔抗大鼠 IgG 免疫血清，4 ℃过夜，PBS 漂洗后加入 1∶200 生物素标记第二抗体，孵育 30 min 后加入链亲和素-过氧化物酶，PBS 漂洗后加入新鲜配制的 0.03% $H_2O_2$/ 0.05%DAB，显色 10 min 后终止反应。

1.2.2 免疫荧光细胞化学间接法 RPMVECs 经 4% 多聚甲醛固定，山羊血清＋0.3% Triton X-100 孵育后加入 1∶150 的第一抗体，对照组加入兔抗大鼠 IgG 免疫血清，PBS 漂洗后加入 1∶150 第二抗体（FITC），置荧光显微镜下观察。

## 2 结果

免疫细胞化学 S-P 法：RPMVECs 分别与 Gsα、Giα 和 Gqα 兔抗大鼠抗体结合后染为棕黄色，对照组为阴性。免疫荧光细胞化学间接法：RPMVECs 分别与 Gsα、Giα 和 Gqα 兔抗大鼠抗体结合后再与 FITC 标记的羊抗兔抗体结合而呈黄绿色荧光，对照组为阴性。

## 3 讨论

本实验按文献[1] 成功地分离、培养并鉴定 RPMVECs。G 蛋白存在于细胞膜内侧面，故用 Triton X-100 增加膜通透性而不改变膜抗原性。

免疫细胞化学 S-P 法是标记抗体与标本中抗原结合，用 PBS 洗去未结合成分，然后用辣根过氧化物酶显色。在用第一抗体前，加入制备第一抗体的动物非免疫血清封闭细胞上带电荷基团，除去第一抗体的非特异结合，减少非特异性背景染色[2]。本实验用兔抗大鼠 IgG 免疫血清替代 Gα 抗体作为对照。重复 4 次，结果 RPMVECs 分别与 Gsα、Giα 和 Gqα 兔抗大鼠 IgG 抗体结合而被染为棕黄色，对照组为阴性。免疫荧光细胞化学间接法是第一抗体与标本结合，然后再与 FITC 标记的第二抗体结合，阳性结果为发出黄绿色荧光。本实验第一抗体分别为兔抗大鼠 IgG 抗体。对照组用兔抗大鼠免疫血清替代第一抗体。重复 4 次，结果 RPMVECs 分别与 Gsα、Giα 和 Gqα 兔抗大鼠 IgG 抗体结合后，与 FITC 标记二抗再结合发出黄绿色荧光，对照组为阴性。

本实验表明，RPMVECs 存在 Gsα、Giα 和 Gqα 3 种 G 蛋白亚型。为研究 G 蛋白在信号转导中的作用打下基础。

关键词：G 蛋白；微血管内皮细胞；鉴定
中图法分类号：R322.13 文献标识码：B

参考文献：

[1] 肖贞良，孙耕耘，钱桂生. 肺循环灌注对大鼠肺微血管内皮细胞分离和培养的影响[J]. 中国病理生理杂志，1999, 15(11): 1 053—1 054.
[2] 蔡文琴，王伯弥 主编. 实用免疫细胞化学与核酸分子杂交技术[M]. 成都：四川科学技术出版社，1994. 10—12.

（编辑 汪勤俭）

基金项目：国家自然科学基金资助项目（30070334）
作者简介：方传彪（1965—），男，福建省福州市人，副主任医师，主要从事急性呼吸窘迫综合征方面的研究，现在解放军 442 医院内科，福州 350015。电话：13618387156
收稿日期：2000-10-28；修回日期：2001-01-14

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net