

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 09. 001

血清抑制性 G 蛋白 α 亚基-2 在 2 型糖尿病合并不同分级高血压患者中的变化及意义^{*}

马 爽¹, 李宝新², 张云良², 常文龙², 王 翥², 张 鑫¹, 郭淑芹^{2△}

(1. 承德医学院研究生院, 河北承德 067000; 2. 保定市第一中心医院内分泌科, 河北保定 071000)

摘 要:目的 探讨血清抑制性 G 蛋白 α 亚基-2(Gi α -2)水平在 2 型糖尿病合并不同分级高血压患者中的改变及临床意义。方法 选取 197 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,分为单纯 2 型糖尿病(DS)组 45 例,2 型糖尿病合并高血压 1 级(DH1)组 47 例,2 型糖尿病合并高血压 2 级(DH2)组 51 例,2 型糖尿病合并高血压 3 级(DH3)组 54 例,另选取 40 例健康人作为健康对照(NS)组。应用酶联免疫吸附法测定血清 Gi α -2 水平。多元线性回归法分析 Gi α -2 水平与各影响因素的相关性。结果 DS 组 Gi α -2 水平较 NS 组降低,DH1、DH2、DH3 组 Gi α -2 水平均高于 DS 组,随着血压增加,Gi α -2 水平逐渐增加,其中 DH3 组最高($P<0.05$)。多元线性回归分析结果显示 Gi α -2 水平与收缩压呈正相关($r=0.54, P<0.05$),进一步多元回归分析提示收缩压是 Gi α -2 水平的独立影响因素。结论 Gi α -2 可能对 2 型糖尿病合并高血压的发生有一定的影响。

关键词:抑制性 G 蛋白 α 亚基-2; 2 型糖尿病; 不同分级; 高血压

中图法分类号:R446.11+9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)09-1217-04

Changes and clinical value of serum Gi α -2 in patients with type 2 diabetes and different classification of hypertension^{*}

MA Shuang¹, LI Baoxin², ZHANG Yunliang², CHANG Wenlong²,
WANG He², ZHANG Xin¹, GUO Shuqin^{2△}

(1. School of Graduate, Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Baoding NO. 1 Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and its clinical value of serum Gi α -2 in type 2 diabetes and different classification of hypertension. **Methods** A total of 197 patients with type 2 diabetes were selected into this study, including 45 cases of simple diabetes patients (DS group), 47 cases of diabetic and grade 1 hypertension patients (DH1 group), 51 cases of diabetic and grade 2 hypertension patients (DH2 group) and 54 cases of diabetic and grade 3 hypertension patients (DH3 group). A total of 40 healthy people were enrolled in this study as normal control (NS group). The serum Gi α -2 level of subjects was detected by ELISA. The relationships of Gi α -2 and each influencing factor were analyzed by Multiple Linear Regression. **Results** The level of Gi α -2 in DS group was lower than that in NS group, at the same time, the levels of Gi α -2 in DH1, DH2 and DH3 group were higher than that of DS group, and when blood pressure increased, Gi α -2 increased, and the highest level of Gi α -2 was in DH3 group ($P<0.05$). The result of the multivariate linear regression analysis showed that Gi α -2 positively correlated with SBP ($r=0.54, P<0.05$). Further multiple linear regression analysis showed that Gi α -2 level was an independent risk factor of SBP. **Conclusion** Gi α -2 might closely related to the occurrence and development of diabetes and hypertension.

Key words: Gi α -2; type 2 diabetes; different classification; hypertension

目前,糖尿病已成为威胁人类健康的主要疾病之一,糖尿病患者中有大部分合并高血压,而合并高血压的糖尿病患者其心血管疾病的发生率与病死率是未合并高血压患者的 2 倍以上^[1]。抑制性 G 蛋白 α 亚基-2(Gi α -2)是一种下丘脑旁核中水平较高的三磷酸鸟苷结合蛋白家族成员,可以对钠稳态进行调

节,但其在 2 型糖尿病合并不同分级高血压患者体内的表达情况尚不明确^[2]。本研究旨在探讨血清 Gi α -2 在 2 型糖尿病合并不同分级高血压患者中的变化,并分析其与血压、血糖、血脂等的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2017 年 1 月保

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81500644);河北省医学科学研究重点课题计划项目(20160282)。

作者简介:马爽,女,在读硕士,主要从事内分泌与代谢性疾病研究。△ 通信作者,E-mail:gsqnm@163.com。

定市第一中心医院内分泌科诊治的 2 型糖尿病患者 197 例为研究对象,年龄 40~70 岁,其中男 98 例,女 99 例,均符合 1999 年世界卫生组织 2 型糖尿病诊断标准^[3]。选取同期 40 例健康体检者作为健康对照组(NS 组),其中男 22 例,女 18 例。连续 3 d 在清晨安静状态下测量未服用降压药物患者双上肢的收缩压(SBP)与舒张压(DBP),分别测量 2 次,取平均值作为最终血压值。依据《2010 年中国高血压防治指南》推荐的测量要求^[4],以及高血压诊断和分级标准将 2 型糖尿病患者进行分组:单纯 2 型糖尿病组(DS 组)45 例;2 型糖尿病合并高血压 1 级组(DH1 组)47 例;2 型糖尿病合并高血压 2 级组(DH2 组)51 例;2 型糖尿病合并高血压 3 级组(DH3 组)54 例。本研究获保定市第一中心医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。排除标准:(1)1 型糖尿病患者;(2)糖尿病病程 15 年以上,合并严重心、脑、血液等系统疾病,伴有严重急慢性糖尿病并发症患者,如糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态等患者;(3)肝肾功能严重异常者;(4)精神异常患者。

1.2 仪器与试剂 日立 7600 生化仪器、糖化 HA8180 仪器;Elabscien Giα-2 检测试剂盒购自上海酶联免疫生物科技有限公司。

1.3 检测方法 收集并记录所有研究对象的年龄、糖尿病病程(DM 病程)、高血压病程(HP 病程),并测量所有受试者的身高、体质量,并计算体质量指数(BMI)。所有研究对象均禁食 8~10 h 后,于次日清晨采集空腹静脉血 5 mL。以 4 000 r/min 离心 5 min,采用日立 7600 生化仪器检测空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、丙氨酸氨基

转移酶(ALT)、血肌酐(Scr),采用糖化 HA8180 仪器检验糖化血红蛋白(HbA1c),采用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)测定血清 Giα-2,批内差异<6%,批间差异<10%。根据试剂盒说明书,Giα-2 的有效检测范围是 6~280 pg/mL。所有操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Levene 检验进行方差齐性检验,方差齐的多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验。采用多元线性回归法分析 Giα-2 与各影响因素的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组一般临床资料比较 各组的年龄、BMI 之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明 5 组之间具有可比性。在 5 组研究对象中,DH3 组的 SBP 和 DBP 最高,其次依次为 DH2 组、DH1 组、DS 组、NS 组,除 DS 组 DBP 与 NS 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)外,其余各组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 各组生化指标及 Giα-2 水平比较 各组之间的 TG、TC、Scr、ALT 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。DS 组、DH1 组、DH2 组与 DH3 组的 FBG、HbA1C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。DS 组 Giα-2 水平低于 NS 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着高血压分级的增加,DH1、DH2、DH3 组 Giα-2 水平逐渐升高,且均高于 NS 组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 各组一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	糖尿病病程(年)	高血压病程(年)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)
NS 组	40	54.15±5.23	25.34±1.40	—	—	121.38±5.43	77.50±5.19
DS 组	45	56.22±9.14	25.43±4.18	7.00±2.69*	—	126.13±7.75*	81.07±7.43
DH1 组	47	55.72±7.82	26.33±2.94	5.91±3.30*	7.55±3.51*	145.55±7.21*	85.28±7.58*#
DH2 组	51	57.57±8.46	26.75±3.43	7.14±3.98*	7.47±3.60*#	161.65±7.39*#△	91.88±8.07*#△
DH3 组	54	57.61±7.92	26.43±2.98	6.85±2.47*	8.70±4.23*#	182.50±8.71*#△▲	106.72±14.66*#△▲

注:—表示无数据;与 NS 组比较,* $P<0.05$;与 DS 组比较,# $P<0.05$;与 DH1 组比较,△ $P<0.05$,与 DH2 组比较,▲ $P<0.05$

表 2 各组血清检测指标结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	Scr(μmol/L)	ALT(U/L)	Giα-2(pg/mL)
NS 组	40	5.34±0.39	5.22±0.67	4.99±0.62	1.69±0.18	76.50±16.34	23.73±5.40	14.50±2.72
DS 组	45	9.49±2.96*	9.37±2.21*	5.17±0.80	1.63±0.30	74.51±17.02	23.13±6.40	12.78±2.28*
DH1 组	47	9.32±3.22*	9.11±1.97*	4.95±0.87	1.69±0.31	76.05±14.28	23.16±6.45	14.88±3.50*#
DH2 组	51	8.97±2.86*	8.48±1.67*	5.28±0.83	1.67±0.28	78.82±15.28	22.55±6.66	19.12±4.41*#△
DH3 组	54	8.95±3.68*	8.82±2.01*	5.24±0.74	1.78±0.32	75.04±14.74	22.95±6.66	20.84±4.52*#△▲

注:与 NS 组比较,* $P<0.05$;与 DS 组比较,# $P<0.05$;与 DH1 组比较,△ $P<0.05$;与 DH2 组比较,▲ $P<0.05$

2.3 Giα-2 与各影响因素相关性分析 以多元线性回归方法进行分析,血清 Giα-2 水平与 SBP 呈显著正

相关($r=0.54, P<0.05$),而与年龄、BMI、DBP、HP 病程、DM 病程、FBG、HbA1c、TG、TC、ALT、Scr 均无显著相关($P>0.05$)。以血清 $G_{i\alpha-2}$ 为因变量,以 SBP 为自变量进一步行逐步多元线性回归分析,结果显示 SBP 与血清 $G_{i\alpha-2}$ 水平呈独立相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 $G_{i\alpha-2}$ 与各影响因素的相关性

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.11	0.06
BMI	-0.07	0.21
SBP	0.54	0.00
DBP	0.02	0.79
HP 病程	0.11	0.12
DM 病程	-0.05	0.46
FBG	-0.14	0.06
HbA1c	-0.06	0.38
TG	0.03	0.63
TC	0.01	0.80
ALT	0.02	0.70
Scr	0.02	0.75

3 讨 论

糖尿病是一种由多种致病因素引起的全身性慢性代谢疾病,近年来,我国 2 型糖尿病的发病率不断上升,其中 2 型糖尿病占 90% 以上。高血压作为最常见的慢性病之一,其发病率也呈逐年上升的趋势^[5]。目前有研究表明,当机体血压升高时, $G_{i\alpha-2}$ 蛋白通路通过调节肾交感神经诱发的反应来维持钠稳态,但关于 2 型糖尿病合并不同分级高血压患者 $G_{i\alpha-2}$ 水平变化的研究报道较少^[2]。本研究以健康对照者,单纯 2 型糖尿病、2 型糖尿病合并高血压 1 级、2 型糖尿病合并高血压 2 级、2 型糖尿病合并高血压 3 级患者为研究对象,分析不同组血清 $G_{i\alpha-2}$ 表达水平的变化,并研究 $G_{i\alpha-2}$ 与多种影响因素的相关关系。

G 蛋白又称为鸟嘌呤核苷酸蛋白,是一种异源三聚体,包括刺激性 G 蛋白(Gs)和抑制性 G 蛋白(Gi)等,Gi 包括 α 、 β 、 γ 亚基,抑制性 G 蛋白 α 亚基($G_{i\alpha}$)又分为 $G_{i\alpha-1}$ 、 $G_{i\alpha-2}$ 和 $G_{i\alpha-3}$ ^[6]。Gi 在从 G 蛋白偶联受体到下游激素和趋化因子信号的信号转导中起重要作用。最近有遗传学证据表明 Gi 在细胞生长和肿瘤形成中起到重要的作用,而 $G_{i\alpha-2}$ 缺乏会导致自发性结肠炎和结肠癌的发生^[7]。EL-BASYUNI 等^[8]对自发性高血压大鼠的研究发现 $G_{i\alpha-2}$ 而非 $G_{i\alpha-3}$ 蛋白表达增强对高血压的发生起关键作用。中枢神经系统中 $G_{i\alpha-2}$ 水平比较高,室旁核的 $G_{i\alpha-2}$ 蛋白门控通路代表一种中央分子通路,其损伤会导致盐敏感性高血压的进展^[9]。SANDOVAL 等^[10]认为血管紧张素 II 诱导血管平滑肌细胞抑制性 G 蛋白表达增强,并通过

动物实验证实高血压大鼠表现出的 $G_{i\alpha-2}$ 表达增强可能归因于血管紧张素水平的增加,因此,血管紧张素转化酶抑制剂卡托普利、氯沙坦等可能抑制自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞 $G_{i\alpha-2}$ 的过表达,这可能为高血压的诊断和治疗找到了一个新的切入点。同样有研究表明,血管活性肽可以诱导血管平滑肌细胞增生,而促尿钠排泄的受体 C(NPR-C)作为细胞质的一种小的肽片段可以减少血管活性肽生成,而 C-心房肽 4-23(C-ANP4-23)作为一种特殊的 NPR-C 激动剂,可以抑制血管平滑肌细胞的增生,进而减少抑制性 G 蛋白的过表达^[11],并且有动物实验指出经 C-ANP4-23 处理的自发性高血压大鼠血压会降低到正常水平,所以其也可以作为治疗高血压、动脉粥样硬化及其并发症的一种药物^[12]。FENG 等^[13]发现 2 型糖尿病患者神经病变的发生与脊髓中抑制性 G 蛋白表达减少有关,且已证实高血糖可以抑制其他组织中抑制性 G 蛋白的表达,例如葡萄糖诱导的氧化应激可以减少血管平滑肌中抑制性 G 蛋白的水平。目前,关于糖尿病患者 $G_{i\alpha-2}$ 水平变化情况的研究较少,有待于研究者们进行更多、大样本、深入的研究证实。本研究通过测定糖尿病患者及健康体检者的血清 $G_{i\alpha-2}$ 水平,发现单纯 2 型糖尿病患者的 $G_{i\alpha-2}$ 水平低于健康体检者,提示糖尿病患者的血清 $G_{i\alpha-2}$ 水平可能降低。而在糖尿病合并高血压患者中,血清 $G_{i\alpha-2}$ 水平与血压密切相关,随着血压的增加,不同级别的高血压组血清 $G_{i\alpha-2}$ 水平也明显升高。相关分析表明 $G_{i\alpha-2}$ 水平与 SBP 呈显著正相关,进一步说明 $G_{i\alpha-2}$ 与血压的调节密切相关。

综上所述,本研究发现糖尿病合并高血压患者体内血清 $G_{i\alpha-2}$ 水平显著升高,而 $G_{i\alpha-2}$ 水平在糖尿病患者体内降低,提示其可能与糖尿病和高血压的发生、发展存在密切联系,具体机制有待于进一步研究。相关分析显示,血清 $G_{i\alpha-2}$ 水平与 SBP 呈正相关,为糖尿病和高血压的诊断和治疗提供了新的潜在靶点。

参考文献

[1] 张爽,强雪芹,张朝明. 2 型糖尿病合并高血压患者同型半胱氨酸与血管紧张素转换酶的相关性分析[J]. 检验医学与临床,2016,13(15):2073-2074.

[2] CARMICHAEL C Y, WAINFORD R D. Brain $G_{i\alpha} 2$ - subunit proteins and the prevention of salt sensitive hypertension[J]. Front Physiol,2015,6(4):233.

[3] 湛文世,凌小元. 初诊糖尿病患者尿酸和空腹血糖水平的相关性研究[J]. 检验医学与临床,2016,13(1):83-84.

[4] 朱传卫,张青松,王三六,等. 替米沙坦对高血压患者血清脂肪酸结合蛋白 4 水平改变及临床意义[J]. 检验医学与临床,2016,13(24):3556-3558.

[5] YUAN X, LIU H, WANG L, et al. Gestational hypertension and chronic hypertension on the risk of diabetes among gestational diabetes women[J]. J Diabetes Complications,2016,30(7):1269-1274. (下转第 1223 页)

结合临床特征和相关检查。同时,血浆 TAT 水平可以作为临床下肢 DVT 患者肝素抗凝疗效的一项检测指标。

参考文献

[1] IBRAHIM E H, IREGUI M, PRENTICE D, et al. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis[J]. Crit Care Med, 2002, 30(4): 771-774.

[2] GEERTS W H, PINEO G F, HEIT J A, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy[J]. Chest, 2004, 126(3 Suppl): 338S-400S.

[3] COOK D, CROWTHER M, MEADE M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors[J]. Crit Care Med, 2005, 33(7): 1565-1571.

[4] SHORR A F, WILLIAMS M D. Venous thromboembolism in critically ill patients: observations from a randomized trial in sepsis[J]. Thromb Haemost, 2009, 102(1): 139-144.

[5] 李晓强, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第二版)[J/CD]. 中国血管外科杂志(电子版), 2013, 5(1): 23-26.

[6] DENG HCHEN J, XIE H, et al. Rare double heterozygous mutations in antithrombin underlie hereditary thrombophilia in a Chinese family[J]. J Thromb Thrombolysis, 2013, 36(3): 300-306.

(上接第 1219 页)

[6] LI Y, ANAND-SRIVASTAVA M B. Implication of multiple signaling pathways in the regulation of angiotensin II induced enhanced expression of $G_{i\alpha}$ proteins in vascular smooth muscle cells[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2012, 90(8): 1105-1116.

[7] WANG Z, DELA CRUZ R, JI F, et al. $G(i)\alpha$ proteins exhibit functional differences in the activation of ERK1/2, Akt and mTORC1 by growth factors in normal and breast cancer cells[J]. Cell Commun Signal, 2014, 12(19): 10.

[8] EL-BASYUNI Y, LI Y, ANAND-SRIVASTAVA M B. Knockdown of inhibitory guanine nucleotide binding protein $G_{i\alpha-2}$ by antisense oligodeoxynucleotides attenuates the development of hypertension and tachycardia in spontaneously hypertensive rats[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(11): 1-14.

[9] WAINFORD R D, CARMICHAEL C Y, PASCALE C L, et al. $G_{\alpha i2}$ -protein-mediated signal transduction: central nervous system molecular mechanism countering the development of sodium-dependent hypertension[J]. Hypertension, 2015, 65(1): 178-186.

[10] SANDOVAL Y H, LI Y, ANAND-SRIVASTAVA M B,

[7] 巨爱宁, 杨瑞芳. 中心静脉导管置管后患者静脉血栓栓塞的危险因素及凝血指标变化[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(2): 285-287.

[8] 李学茹, 宋子尖, 马忠, 等. 彩色多普勒超声对下肢深静脉血栓的诊断[J]. 中外医学研究, 2017, 15(5): 54-56.

[9] 沈立, 朱成华, 杜强, 等. 肺癌患者血栓前状态分子标志物的变化[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(12): 2239-2242.

[10] HSU Y Y, SHI G Y, KUO C H, et al. Thrombomodulin is an ezrin-interacting protein that controls epithelial morphology and promotes collective cell migration [J]. FASEB J, 2012, 26(8): 3440-3452.

[11] 温彦芳, 黄飞, 聂时南. 危重病患者 D-二聚体与 APACHE II 评分及预后的关系[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(8): 594-596.

[12] 李健. 纤维蛋白相关标志物在诊断和预防中的联合应用[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(3): 233-235.

[13] HAGIWARA S, OSHIMA K, AOKI M, et al. Usefulness of fibrin degradation products and d-dimer levels as biomarkers that reflect the severity of trauma[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(5): 1275-1278.

[14] 刘剑荣, 廖永强. D-二聚体检测及临床意义分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(1): 61-62.

[15] 陈红兵, 郑佐娅, 王鸿利. 凝血酶-抗凝血酶复合物的检测和临床应用[J]. 国外医学(临床生物化学与检验学分册), 2001, 22(5): 252-253.

(收稿日期: 2017-11-20 修回日期: 2018-01-12)

Transactivation of epidermal growth factor receptor by enhanced levels of endogenous angiotensin II contributes to the overexpression of $G_{i\alpha}$ proteins in vascular smooth muscle cells from SHR[J]. Cell Signal, 2011, 23(11): 1716-1726.

[11] EL ANDALOUSI J, LI Y, ANAND-SRIVASTAVA M B. Natriuretic peptide receptor-C agonist attenuates the expression of cell cycle proteins and proliferation of vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats; role of G_i proteins and MAPkinase/PI3kinase signaling[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76183.

[12] LI Y, SARKAR O, BROCHU M, et al. Natriuretic peptide receptor-C attenuates hypertension in spontaneously hypertensive rats; role of nitroxidative stress and G_i proteins[J]. Hypertension, 2014, 63(4): 846-855.

[13] FENG H, LU G, LI Q, et al. Inhibition of adenylyl cyclase in the spinal cord alleviates painful diabetic neuropathy in Zucker diabetic fatty rats[J]. Can J Diabetes, 2017, 41(2): 177-183.

(收稿日期: 2017-12-09 修回日期: 2018-02-09)