

## 8-羟基脱氧鸟苷水平对糖尿病患者胰岛功能损害的相关性研究

梅礼军<sup>1)</sup>, 王林川<sup>2)</sup>

(1) 安康市中心医院输血科, 陕西 安康 725000; 2) 西安交通大学医学院第一附属医院检验科, 陕西 西安 710061)

**[摘要]** **目的** 观察 8-羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 水平在不同糖代谢患者中的表达水平, 探讨其与胰岛功能损害的相关关系. **方法** 依据 75 g 葡萄糖耐量试验 (OGTT) 分为正常糖耐量 (NGT) 组 30 例, 单纯糖耐量异常 (IGT) 组 28 例, 2 型糖尿病 (T2DM) 组 28 例, 并设立健康对照组 (healthy control, HC) 30 例, 检测患者三酰甘油 (TG) 和总胆固醇 (TC), 糖化血红蛋白 (HbA1c), 空腹血糖 (FBG), 计算胰岛素抵抗指数, 胰岛素及 c 肽曲线下面积 (AUC), 比较各组间差异, 并分析 8-OHdG 与各指标的相关关系. **结果** 除 NGT 组 FBG 值与 HC 组间无差异外, 其它组各指标均高于 HC 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); IGT 组 FBG、8-OHdG、HbA1c、HOMA-IR 高于 NGT 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); T2DM 组 FBG、8-OHdG、HbA1c、HOMA-IR 高于 IGT 组. 胰岛素 AUC 在 NGT、IGT 和 T2DM 组间无差异 ( $P > 0.05$ ); 8-OHdG 与 FBG、HbA1c、HOMA-IR、C 肽 AUC、胰岛素 AUC 均有相关性, 相关系数依次为 0.704, 0.713, 0.665, 0.825, 0.653, 差异均有统计学意义. **结论** 8-OHdG 水平能够反应胰岛功能受损的状态, 可作为判断糖尿病患者胰岛功能的检测指标.

**[关键词]** 8-羟基脱氧鸟苷; 糖尿病; 胰岛功能受损; 相关分析

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 08-0084-04

## Correlation of 8 - hydroxyquinoline Deoxyguanosine Levels with Pancreas Islet Dysfunction in Diabetic Patients

MEI Li - jun<sup>1)</sup>, WANG Lin - chuan<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Blood Transfusion, Ankang City Central Hospital, Ankang Shaanxi 725000; 2) Dept. of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital, Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the expression levels of 8 - hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) in patients with different glucose metabolism and its relationship with islet dysfunction. **Methods** Based on the 75 g oral glucose tolerance test (OGTT), the patients were divided into 3 groups: normal glucose tolerance (NGT) group (30 patients), isolated impaired glucose tolerance (IGT) group (28 patients), type 2 diabetes mellitus (T2DM) group (28 patients), and 30 healthy subjects were selected as the healthy control group (healthy control, HC). The triglyceride (TG) and total cholesterol (TC), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), insulin resistance index, insulin and c-peptide area under the curve (AUC) were detected, and compared between groups, and the correlation between 8-OHdG and these indexes was analyzed. **Results** There was no difference in FBG values between NGT group and HC group, the indicators of patients in other groups were higher than HC group, the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). The values of FBG, 8-OHdG, HbA1c and HOMA-IR of patients in IGT group were higher than NGT group, the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). The values of FBG, 8-OHdG, HbA1c and HOMA-IR in T2DM group were higher than IGT group. There were no differences in insulin AUC between NGT group, IGT group and T2DM group

**[基金项目]** 陕西省科技攻关项目 (06k11-G4)

**[作者简介]** 梅礼军 (1976~), 男, 陕西安康市人, 在读硕士研究生, 主治医师, 主要从事血液检验与临床工作.

( $P > 0.05$ )。8-OHdG was correlated with FBG, HbA1c, HOMA-IR, C peptide AUC, insulin AUC, and the correlation coefficients were 0.704, 0.713, 0.665, 0.825 and 0.653, respectively, the differences were statistically significant. **Conclusions** 8-OHdG levels can reflect the status of islet dysfunction, and can be used as an indicator of islet function for diabetic patients.

[**Key words**] 8-hydroxyquinoline deoxyguanosine, Diabetes, Islet dysfunction, Correlation analysis

在 2 型糖尿病 (T2DM) 发生发展的进程中, 胰岛  $\beta$  细胞功能将经历一个逐渐衰竭的过程, 从代偿逐步转为失代偿。在胰岛  $\beta$  细胞功能演变的前三个阶段, 胰岛  $\beta$  细胞功能受损是可逆的, 胰岛  $\beta$  细胞主要是表现为功能性的不足, 组织学改变和结构性损伤的显著变化并未出现。如果能在这一阶段进行积极、有效、安全的干预性治疗, 胰岛  $\beta$  细胞的功能就有可能得以恢复和保护, 并维持正常的血糖稳态。临床上评价胰岛  $\beta$  细胞功能的方法主要通过测定血清胰岛素或 C 肽水平。氧化应激学说致胰岛  $\beta$  细胞衰老在 2 型糖尿病的发病机制中起到重要作用<sup>[1]</sup>。8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxyguanine, 8-OHdG) 是 DNA 氧化损伤标志物, 也是目前公认的评价氧化应激状态的敏感指标<sup>[2]</sup>, 但其对糖尿病患者胰岛功能的表达水平是否相关, 国内目前尚缺乏相关研究, 笔者将对不同糖代谢水平患者的血清 8-OHdG 表达情况进行分析, 报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

随机选择陕西省某省级医院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月收治的 78 例不同糖代谢水平患者, 采用口服 75 g 葡萄糖耐量试验 (OGTT) 为标准将研究对象分为: (1) 正常糖耐量 (NGT) 组: 空腹血糖  $\leq 5.6$  mmol/L 或 OGTT 餐后 2 h 血糖  $< 7.8$  mmol/L; (2) 单纯糖耐量异常 (IGT) 组: 餐后 2 h 血糖  $> 17.8$  mmol/L 且  $< 11.1$  mmol/L; (3) 2 型糖尿病 (T2DM) 组: 空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L, 和 / 或 OGTT 餐后 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L; (4) 正常对照 (healthy control, HC) 组选自同期性别和年龄构成相匹配的健康体检者, 均无吸烟史, 无 DM 家族史, 未服用药物。

所有诊断符合 1999 年 WHO 诊断标准<sup>[3]</sup>。排除标准: (1) 近期有感染、妊娠、肿瘤、外伤、心肝疾病; (2) 应用抗氧化剂者; (3) 泌尿系统感染、运动、原发性高血压、心衰及水负荷增加等可能使尿微量清蛋白排泄率增加的疾病与因素。

### 1.2 检测指标与方法

受试者于清晨在静息状态下空腹抽取上肢静脉非抗凝血 3 mL, 离心分离血清。以日立 7170 全自动生化分析仪应用胆固醇氧化酶法检测三酰甘油 (triacylglycerol, TG) 和总胆固醇 (total cholesterol TC), 试剂均由宁波赛克生物有限公司提供; 酶法检测 T2DM 患者糖化血红蛋白 HbA1c (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c; 上海酶联生物科技有限公司), 空腹胰岛素 (FINS), 并常规检测空腹血糖 (FBG), 利用 FPG 与空腹胰岛素 (Fins) 参照文献按稳态模型评估胰岛素抵抗指数  $HOMA-IR = \frac{\text{空腹胰岛素 (FINS)} \times \text{FPG}}{22.5}$ , 以上指

标非正态分布, 按自然对数统计计算, 采用梯形法计算胰岛素及 c 肽曲线下面积 (area under curve, AUC)<sup>[4]</sup>。8-OHdG 测定采用双抗体两步夹心酶联免疫吸附法 (ELISA), 试剂盒由上海研生生化有效公司提供, 严格按照说明书操作步骤检测。

### 1.3 统计学处理

数据分析采用 SPSS 软件进行统计分析, 计量数据资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较方差分析后 LSD- $t$  检验, 相关性检验采用 pearson 相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

调查对象共 116 例, 其中男 62 例, 女 54 例, 各组间年龄、BMI 指数间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), T2DM 组 TG、SBP、DBP 均高于 HC 组 ( $P < 0.05$ ), IGT 组 DBP 高于 HC 组 ( $P < 0.05$ ), 其它组间各指标间均无差异, 见表 1。

### 2.2 8-OHdG 与胰岛功能相关指标比较

除 NGT 组 FBG 值与 HC 组间无差异外, 其它组各指标均高于 HC 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); IGT 组 FBG、8-OHdG、HbA1c、HOMA-IR 高于 NGT 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); T2DM 组 FBG、8-OHdG、HbA1c、HOMA-IR 高于 IGT 组。胰岛素 AUC 在 NGT、IGT 和 T2DM 组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 相关性分析

以血清 8-OHdG 水平为因变量, 其它相关指标为反应变量, 经 pearson 相关性检验, 结果显示, 8-OHdG 与 FBG、HbA1c、HOMA-IR、C 肽 AUC、

胰岛素 AUC 均有相关性, 相关系数依次为 0.704, 0.713, 0.665, 0.825, 0.653, 差异均有统计学意义, 其中 8-OHdG 与 HbA1c、HOMA-IR 相关性散点图如图 1。

表 1 各组研究对象观察基础情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of the basic data of patients between groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	SBP (mmol/L)	DBP (mmol/L)
HC	30	55.4 ± 8.7	20.9 ± 6.8	1.3 ± 0.6	4.7 ± 0.9	127.4 ± 11.7	77.4 ± 9.4
NGT 组	28	59.6 ± 9.0	23.4 ± 6.1	1.5 ± 0.6	5.2 ± 1.4	133.0 ± 20.9	82.2 ± 11.9
IGT 组	29	57.7 ± 9.1	24.2 ± 5.9	1.6 ± 0.5	5.1 ± 0.9	137.9 ± 22.1*	84.2 ± 10.7*
T2DM 组	30	60.2 ± 9.6	24.7 ± 6.0*	1.7 ± 0.6*	5.4 ± 1.7	148.5 ± 22.1*	87.3 ± 11.4*

与 HC 组比较, \* $P < 0.05$ 。

表 2 各组研究对象 8-OHdG 与胰岛功能相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of 8-OHdG and pancreatic islet function related indexes of patients between group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FBG (mmol/l)	8-OHdG (ng/ml)	HbA1c(%)	HOMA-IR	C 肽 AUC(pmol/L)	胰岛素 AUC
HC	30	4.7 ± 0.4	2.6 ± 0.3	4.8 ± 0.3	1.2 ± 0.1	4 849 ± 314	112.0 ± 9.4
NGT 组	28	4.8 ± 0.5	3.3 ± 0.5*	5.5 ± 0.4*	1.4 ± 0.1*	6 987 ± 442*	133.0 ± 9.2*
IGT 组	28	5.1 ± 0.5**	3.7 ± 0.4**	6.3 ± 0.7**	1.5 ± 0.2**	10 120 ± 975**	134.1 ± 8.5*
T2DM 组	30	7.4 ± 0.6** <sup>△</sup>	4.6 ± 0.3** <sup>△</sup>	7.8 ± 0.9** <sup>△</sup>	1.7 ± 0.2** <sup>△</sup>	10 727 ± 617** <sup>△</sup>	138.4 ± 8.3*

与 HC 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 NGT 组比较, \*\* $P < 0.05$ ; 与 IGT 组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

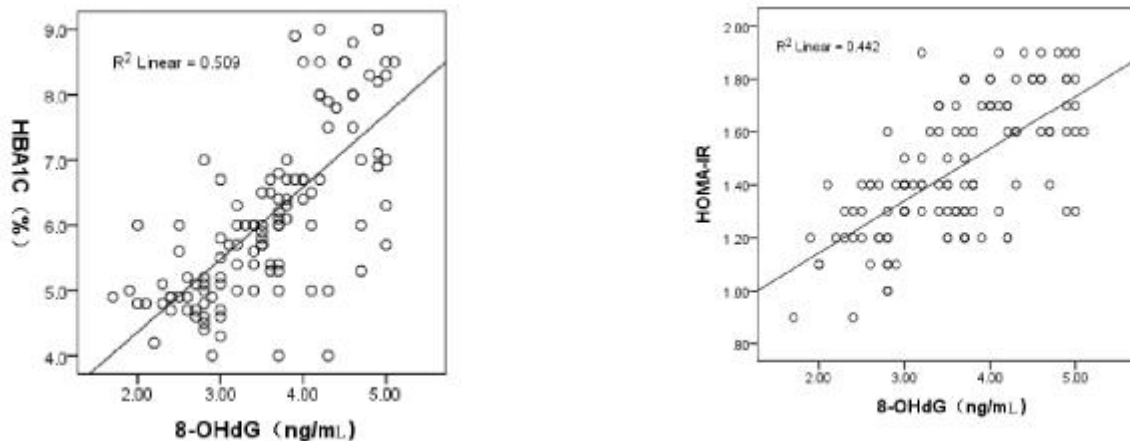


图 1 8-OHdG 与 HbA1c 及 HOMA-IR 散点图

Fig. 1 The scatterplots of 8-OHdG, HbA1c and HOMA-IR

### 3 讨论

8-OHdG 是由于各种致损原因导致大量的活化性氧簇 (rReactive oxygen species, ROS) 团攻击 DNA 链中的鸟嘌呤 (dG) 上鸟苷 8 位碳原子, 导致 C-8 上鸟嘌呤与胸腺嘧啶碱基突变, 氧化后产生即 8-OHdG。由于其只能通过 DNA 氧化损伤途径产生, 因此是目前国际上公认的一种新型评价

DNA 氧化损伤和氧化应激状态的敏感指标<sup>[2]</sup>。

近年来有研究表明, 氧化应激在糖尿病的发病过程中是独立的风险因素, 其可以直接导致心、脑、肾以及胰岛  $\beta$  细胞的损伤<sup>[5,6]</sup>, 这种损伤作用主要是通过自由基对体内的 DNA、蛋白质和脂肪的氧化修饰实现的, 造成损伤的主要物质正是过量的高活性反应分子性氧簇 ROS 团<sup>[7]</sup>。糖尿病患者产生胰岛素抵抗的原因是由于患者血脂紊乱,

体内游离脂肪酸 (FFA) 增高, 从而刺激机体生成更多的高活性反应分子性氧簇 (ROS) 和活性氮簇 (RNS), 高活性反应分子的产生和机体抗氧化作用之间长期无法平衡引起了组织损伤, 从而启动了氧化应激机制, 所以说, 胰岛素抵抗的根本原因是源于氧化应激. 机体产生的高反应活性分子不但可以直接氧化和损伤 DNA、蛋白质、脂类, 还可作为功能性分子信号, 激活细胞内多种应激信号通路, 这些信号通路与胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能受损密切相关<sup>[8]</sup>. 同时, 胰岛素抵抗致使正常水平的胰岛素无法诱导产生肌肉和脂肪细胞吸收葡萄糖的信号, 在疾病早期, 机体可出现代偿性胰岛素分泌增加以保持正常糖耐量但当胰岛素抵抗增强、胰岛素代偿性分泌减少或二者共同出现时, 胰岛  $\beta$  细胞无法产生足够的胰岛素来维持正常血糖水平, 疾病逐渐向糖耐量减退和糖尿病进展, 血糖开始升高. 而高血糖和高 FFA 共同导致 ROS 大量生成和氧化应激, 也激活应激敏感信号途径, 这多方面的原因混杂交互, 最终又加重胰岛素抵抗, 临床上即表现为糖尿病持续进展与恶化. 体外研究显示, ROS 和氧化应激可引起多种丝氨酸激酶激活的级联反应, 最近的抗氧化剂改善血糖控制试验也证实, ROS 和氧化应激会引起胰岛素抵抗, 氧化应激损伤胰岛  $\beta$  细胞, 因此  $\beta$  细胞也是氧化应激的重要靶点,  $\beta$  细胞内抗氧化酶水平较低, 故对 ROS 较为敏感<sup>[8]</sup>. ROS 可直接损伤胰岛  $\beta$  细胞, 促进  $\beta$  细胞凋亡, 还可通过影响胰岛素信号转导通路间接抑制  $\beta$  细胞功能;  $\beta$  细胞受损, 胰岛素分泌水平降低、分泌高峰延迟, 血糖波动加剧, 因而难以控制餐后血糖的迅速上升, 对细胞造成更为显著的损害.

有多项研究显示, 8-OHdG 参与了糖尿病肾损伤的发生过程<sup>[9,10]</sup>. 本研究显示经 OGTT 试验确诊的不同糖代谢受损的患者, 血清 8-OHdG 水平随 OGTT 实验水平依次增高, T2DM 组高于 IGT 组, IGT 组高于 NGT 组, NGT 组又高于健康对照组, 这表明在 2 型糖尿病的早期及前期就已经存在 DNA 氧化损伤, 且损伤程度随糖尿病进展而增高. 糖尿病发病机理是由于体内的胰岛  $\beta$  细胞功能受损、胰岛素分泌绝对或相对不足 (胰岛素抵抗), 致使血糖升高, 从而引发糖尿病. 临床上评

价胰岛  $\beta$  细胞功能的方法主要通过测定血清胰岛素或 C 肽水平, 本文应用胰岛素或 C 肽曲线下面积及胰岛素抵抗水平来反映胰岛功能受损的情况, 比较血清 8-OHdG 水平与各指标的相关性, 结果显示血清 8-OHdG 水平与 8-OHdG 与 FBG、HbA1c、HOMA-IR、C 肽 AUC、胰岛素 AUC 均有相关性, 提示血清 8-OHdG 水平可作为评价胰岛素抵抗、胰岛 B 细胞损伤的早期指标, 8-OHdG 还可以作为糖尿病早期预测的指标. 综上所述, 血 8-OHdG 反映了不同糖代谢阶段患者体内的氧化应激状态, 提示该指标对糖尿病具有预测价值.

### [参考文献]

- [1] 于园, 段宇. 衰老与胰岛  $\beta$  细胞功能[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(3): 192 - 194.
- [2] VALAVAN IDIS A, VLACHOGIAN NI T, FIOTAKIS C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis [J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2009, 27(2): 120 - 139.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 5.
- [4] 李铭, 牟忠卿, 献彤章, 等. 肾功能减退对 2 型糖尿病患者胰岛功能评估的影响 [J]. 中华内分泌杂志, 2010, 26(7): 579 - 581.
- [5] KANAUCHI M, NISHIOKA H, HASHIMOTO T. Oxidative DNA damage and tubulointerstitial injury in diabetic nephropathy [J]. Nephron, 2002, 91: 327 - 329.
- [6] 孙燕, 朱本章. 微量元素与糖尿病氧化应激 [J]. 国外医学医学地理分册, 2005, 26(4): 159 - 161.
- [7] KASAI H. Analysis of a form of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2V-deoxyguanosine, as a marker of cellular oxidative stress during carcinogenesis [J]. Mutat Res, 1997, 387: 147 - 163.
- [8] 氧化应激 [OL]. <http://baike.baidu.com/view/676983.htm>
- [9] 郭翼华, 项嘉亮, 黄碧云. 糖尿病肾病的发生和发展与 DNA 损伤的相关性 [J]. 中国热带医学, 2009, 9(1): 62 - 63.
- [10] 张哲梅, 张兴旺, 周淑红. 2 型糖尿病肾病患者尿 8-羟基脱氧鸟苷水平检测的意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(13): 1463 - 1465.

(2013-04-19 收稿)