

## • 论 著 •

## 桦褐孔菌对 2 型糖尿病患者硝化酪氨酸和血红素加氧酶-1 水平的影响

曾 海<sup>1</sup> 贾天华<sup>1</sup> 李 慧<sup>1</sup> 周 晖<sup>2</sup>

1 牡丹江医学院附属红旗医院 157011 2 中国人民解放军空军 93383 部队医院 157000

**摘要:** **目的** 分析桦褐孔菌对 2 型糖尿病患者血红素加氧酶-1 水平与硝化酪氨酸的影响。**方法** 选择本院 2016 年 9 月至 2018 年 6 月收治的 64 例 2 型糖尿病患者为研究案例, 其中对照组患者 32 例, 均采用胰岛素治疗, 观察组 32 例, 采用胰岛素与桦褐孔菌菌粉治疗。所有患者均采用酶联免疫吸附法与 RT-PCR 法进行硝化酪氨酸水平与血红素加氧酶-1 水平检测。对两组患者硝化酪氨酸与血红素加氧酶-1 蛋白表达水平进行对照分析。**结果** 对照组患者硝化酪氨酸水平与血红素加氧酶-1 蛋白表达水平明显低于观察组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论** 在 2 型糖尿病患者临床治疗中, 桦褐孔菌能够有效降低患者硝化酪氨酸与血红素加氧酶-1 水平, 具有一定应用价值。

**主题词:** 桦褐孔菌; 2 型糖尿病; 硝化酪氨酸; 血红素加氧酶-1 水平; 影响分析

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1009-6647 (2018) 09-004-02

糖尿病是慢性疾病之一, 常会表现出持续高血糖症状。近年来, 国内糖尿病数量正在逐渐增长, 对人们身体健康造成的危害很大。氧化应激反应与 2 型糖尿病患者高血糖存在密切关联, 因此临床多采用胰岛素等药物进行血糖控制。当患者血糖水平逐渐升高时, 氧化应激反应便会越强, 患者血红素加氧酶-1 蛋白会呈现出高表达, 且硝化酪氨酸水平偏高。然而胰岛素在 2 型糖尿病患者血糖控制方面发挥的效用有限, 需要与其他药物联合提高治疗效果。桦褐孔菌是近年来研究出来的一种新型药物, 在 2 型糖尿病患者血糖控制方面具有一定作用。本文主要选择本院 2016 年 9 月至 2018 年 6 月收治的 64 例 2 型糖尿病患者为研究案例, 对桦褐孔菌对血红素加氧酶-1 水平与硝化酪氨酸的影响进行分析, 具体结果如下:

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择本院 2016 年 9 月至 2018 年 6 月收治的 64 例 2 型糖尿病患者为研究案例。对照组患者 32 例, 男性患者 17 例, 女性患者 15 例, 年龄范围 46 岁至 68 岁, 平均年龄 ( $56.7 \pm 7.8$ ) 岁。观察组 32 例, 男性患者 18 例, 女性患者 16 例, 年龄范围 47 岁至 68 岁, 平均年龄 ( $56.6 \pm 7.9$ ) 岁。所有 2 型糖尿病患者病程都在 5 年以上, 没有严重并发症。两组患者均已签署知情同意书, 经医院伦理委员会审批同意。两组患者一般资料无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

#### 1.2 方法

所有患者均采用酶联免疫吸附法与 RT-PCR 法检测。在试验检测前, 首先需要采取 2 型糖尿病患者空腹静脉血, 对患者糖化血红蛋白、胆固醇与空腹血糖等进行检测。然后利用酶联免疫吸附法进行硝化酪氨酸检测, 检测过程中需要将酶标仪进行定量检测。在血红素加氧酶-1 蛋白表达水平检测方面, 需要利用 RT-PCR 法进行反转录与实时聚合酶链式反应检测。检测过程中需要应用到异戊醇、RNA 提取液与 DNA 聚合酶等<sup>[1]</sup>。

#### 1.3 观察指标

对两组患者硝化酪氨酸水平与血红素加氧酶-1 蛋白表达水平进行观察记录。

#### 1.4 统计学方法

本研究所有数据均采用统计学软件 SPSS20.0 进行数据统

计, 计量资料用百分号  $\pm$  标准差表示, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 2 结果

对照组平均硝化酪氨酸水平与血红素加氧酶-1 蛋白表达水平均明显超过观察组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。(详见表 1)

表 1: 两组硝化酪氨酸与血红素加氧酶-1 蛋白表达水平对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 硝化酪氨酸 (ng/ml)    | 灰度值               |
|-----|----|------------------|-------------------|
| 对照组 | 32 | $87.6 \pm 2.7$   | $0.47 \pm 0.18$   |
| 观察组 | 32 | $76.5 \pm 2.4^*$ | $0.36 \pm 0.13^*$ |

注: \* 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

桦褐孔菌属于用药真菌, 具有降血糖、清除自由基与抗氧化等功能, 能够有效降低 2 型糖尿病患者血糖水平。氧化应激参与了糖尿病疾病发生与发展过程, 当氧化应激增强时便有可能会对人体胰岛  $\beta$  细胞造成损伤, 从而影响到外围组织对胰岛素的敏感性, 容易引起糖尿病。在糖尿病发生过程中, 人体内部抗氧化防御系统功能代偿出现不足现象, 容易引起氧化应激。大量实践研究证实, 血红素加氧酶-1 属于重要抗氧化酶, 一般情况下人体内部血红素加氧酶-1 表达量很低<sup>[2]</sup>。然而血红素加氧酶-1 很容易被诱导, 可能会因为多种应激因素影响而呈现出高表达。血红素加氧酶-1 是重要内源性抗氧化保护因子, 能够发挥抗氧化与抗炎作用。

本研究中, 对照组平均硝化酪氨酸水平与为 ( $87.6 \pm 2.7$ ) ng/ml, 观察组平均硝化酪氨酸水平为 ( $76.5 \pm 2.4$ ) ng/ml; 对照组平均硝化酪氨酸水平明显超过观察组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。2 型糖尿病患者体内血糖水平相对较高, 能够增加过氧化亚硝酸盐产量, 导致患者抗氧化和氧化系统出现严重失衡现象, 从而提高硝化酪氨酸水平。当患者血糖水平越高时, 氧化应激水平便会越强。从两组灰度值比较来看, 对照组平均灰度值明显超过观察组, 比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。表明对照组患者呈现出来的血红素加氧酶-1 表达水平更高, 侧面反映出患者氧化应激水平很强。硝化酪氨酸是检测氧化应激水平的重要指标之一, 对 2 型糖尿病患者临

(下转第 6 页)

计学上有意义 ( $P < 0.05$ )。在 16 例血清 Runx3 基因异常甲基化的非小细胞肺癌患者中, 有 5 例为鳞癌, 11 例为腺癌, 两者的检出率具有显著的差异, 具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在临床分期上, 16 例血清 Runx3 基因异常甲基化的非小细胞肺癌患者中有 5 例为 I - II 期, 有 11 例为 III - IV 期, 两者差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。此外, 在非小细胞肺癌患者的年龄、性别以及有无吸烟指数等方面无明显差异, 不具统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具体情况见表 1。

表 1: Runx3 基因异常甲基化与非小细胞肺癌患者的临床特征关系

| 项目            | 例数<br>(n) | Runx3 基因甲基化状态 |             | P 值    |
|---------------|-----------|---------------|-------------|--------|
|               |           | 异常甲基化 (16)    | 无甲基化 (24)   |        |
| 男性            | 27        | 11 (40.74%)   | 16 (59.26%) | > 0.05 |
| 女性            | 13        | 5 (38.46%)    | 8 (61.54%)  |        |
| 年龄 < 60 岁     | 12        | 5 (41.67%)    | 7 (58.33%)  | > 0.05 |
| 年龄 ≥ 60 岁     | 28        | 11 (39.29%)   | 17 (60.71%) |        |
| 有吸烟史          | 21        | 8 (38.10%)    | 13 (61.90%) | > 0.05 |
| 无吸烟史          | 19        | 8 (42.11%)    | 11 (57.89%) |        |
| 鳞癌            | 18        | 5 (27.78%)    | 13 (72.22%) | < 0.05 |
| 腺癌            | 22        | 11 (50.00%)   | 11 (50.00%) |        |
| 临床 I + II 期   | 16        | 5 (31.25%)    | 11 (68.75%) | < 0.05 |
| 临床 III + IV 期 | 24        | 11 (45.83%)   | 13 (54.17%) |        |

### 3 讨论

DNA 甲基化是基因修饰的一种主要方式, 据相关研究表明, DNA 甲基化能够使染色质结构、DNA 构象和稳定性以及 DNA 与蛋白质之间的作用方式发生改变, 进而对基因表达进行控制。DNA 在甲基转移酶的作用下使其结构上 CG 两个核苷酸的胞嘧啶发生甲基化, 形成 5-甲基胞嘧啶, 此种情况在基因的 5'-CG-3' 序列中经常发生。其中, 甲基化位点可以随着 DNA 的复制而遗传。DNA 甲基化能够引起某些区域 DNA 构象发生变化, 影响蛋白质与 DNA 之间的相互作用, 当甲基化程度逐渐严重时, 会使 DNA 从常规的 B-DNA 向 Z-DNA 的进行过渡, 在此过程中, 由于 Z-DNA 结构逐渐收缩, 螺旋加深, 导致很多蛋白质因子惯于结合的原件缩入大沟而对转录的起始造成不利影响, 从而导致基因失活。除此之外, 启动子区的甲基化 CpG 岛和序列特异性甲基化结合蛋白进行联合, 弱化转录

因子和启动子的作用, 对整个基因转录过程造成抑制的作用<sup>[3]</sup>。在本研究中, 非小细胞肺癌的外周血中 Runx3 基因异常甲基化的概率明显高于肺部良性疾病患者和健康体检者。因此说明非小细胞肺癌患者的外周血中 Runx3 基因启动子的甲基化具有肿瘤特异性。而在检测结果为 Runx3 基因异常甲基化的非小细胞肺癌患者中, 腺癌患者的比例明显高于鳞癌患者, 且在临床分期上, 临床 III - IV 期的非小细胞肺癌患者出现的血清 Runx3 基因异常甲基化明显多于临床 I - II 期患者, 综上, 血清 Runx3 基因异常甲基化对癌变对具有一定的预测作用<sup>[4]</sup>。另外, 吸烟为肺癌的主要危险因素, 而在本研究中, 吸烟与血清 Runx3 基因甲基化无明显相关性, 也许是与本研究所选择的研究对象有关, 或者是由于一些致癌因子诱导分子变化等因素, 目前尚无明确的原因, 有待进一步的研究和探索<sup>[5-6]</sup>。

总而言之, 患者外周血 Runx3 基因启动子甲基化检测在非小细胞肺癌的临床诊断中具有较高的检出率, 对非小细胞肺癌的预后也具有一定的参考价值, 因此, 在非小细胞肺癌的临床诊治中, 外周血 Runx3 基因启动子甲基化检测能够在一定程度上预测诊治效果<sup>[7]</sup>, 有望成为非小细胞肺癌的辅助诊断和预后评估的手段之一, 并投入实际的临床工作应用中。

### 参考文献

- [1] 曹丽, 孙阳阳, 曹若琼等. 非小细胞肺癌患者血浆 RUNX3、RASSF1A、3-OST-2、DAPK、PTPRO 基因甲基化状态观察 [J]. 山东医药, 2016, 56(43):84-87.
- [2] 王培培, 张翠英. 内蒙古地区 RASSF1A、P16、DAPK、RUNX3 基因甲基化在非小细胞肺癌中的研究 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2016, 38(2):98-102.
- [3] 赵培革, 鲁德珂, 姬晓青等. 非小细胞肺癌血清 8 个抑癌基因启动子 CpG 岛甲基化的联合检测及意义 [J]. 检验医学与临床, 2014, (10):1322-1324.
- [4] 鲁德珂, 姬晓青, 刘伟等. 非小细胞肺癌患者血清 RUNX3 基因异常甲基化的检测及意义 [J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(6):671-674.DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2011.06.016.
- [5] 张菡菡, 葛银林. 非小细胞肺癌组织 RUNX3 和 P16 的表达及意义 [J]. 齐鲁医学杂志, 2011, 26(2):102-104.
- [6] 张菡菡. RUNX3 和 CD44v6 在非小细胞肺癌中的表达及意义 [J]. 滨州医学院学报, 2011, 34(1):22-25.
- [7] 纪勇, 陈静瑜, 郑明峰等. RUNX3 基因启动子甲基化在非小细胞肺癌诊断的价值 [J]. 江苏医药, 2012, 38(4):419-422.

(上接第 4 页)

床诊治具有重要意义<sup>[3-4]</sup>。桦褐孔菌能够对 2 型糖尿病患者氧化应激产生抑制作用, 从而降低患者血糖水平, 对患者身体恢复具有一定重要意义。虽然桦褐孔菌能够发挥抗氧化作用, 但多数应用于实验研究, 目前还没有相关临床应用标准。另外, 2 型糖尿病患者治疗依从性较差, 在实验研究过程中可能会存在诸多感染因素, 因此临床实践研究资料很少。

综上所述, 2 型糖尿病患者血红素加氧酶-1 水平与硝化酪氨酸水平相对较高, 可通过桦褐孔菌中药降低两者水平, 从而降低患者氧化应激水平与血糖水平。

### 参考文献

- [1] 徐正哲, 王飞雪, 王昊月, 等. 发酵桦褐孔菌对链脲佐菌素诱导的 II 型糖尿病大鼠降血糖作用的影响 [J]. 食品与机械, 2017, 33(6):176-179.
- [2] 邵珠领, 张宇, 万国靖, 等. 以桦褐孔菌为主的复合多糖降糖活性研究 [J]. 广东化工, 2017, 44(16):14-15.
- [3] 刘小玲, 徐向群, 黄燕华, 等. 桦褐孔菌多糖对凡纳滨对虾生长和血清免疫相关酶活性的影响 [J]. 水产科学, 2014, 33(4):201-207.
- [4] 李洁, 常影, 李天洙. 桦褐孔菌水提取物对 STZ 诱导的糖尿病大鼠糖异生和胆固醇合成关键酶表达的影响 [J]. 延边大学医学学报, 2014, 37(4):262-265.