

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.051

ACEI/ARB 对糖尿病肺病的影响

张晓微 姜晓艳[△]

(哈尔滨医科大学附属第一临床医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:近年来,糖尿病肺部病变越来越受到关注。研究发现糖尿病患者存在肺通气功能障碍、弥散功能障碍,易于发生肺纤维化、合并感染等。这主要与糖尿病时炎症介质的参与,ACE 基因存在插入多态性,氧化应激损伤和抗氧化失衡等有关。目前研究发现血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARB)对糖尿病肺炎、慢性阻塞性肺疾病、肺间质纤维化等肺损伤有保护作用,这可能与 ACEI 具有调节免疫反应、减轻细胞因子水平、抗氧化应激损伤等机制有关。

关键词:糖尿病;肺损伤;血管紧张素转换酶抑制剂;血管紧张素 II 受体阻滞剂

中图分类号:R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)18-3596-02

ACEI/ARB to the Influence of Diabetes Lung Disease

ZHANG Xiao-wei, JIANG Xiao-yan[△]

(Harbin medical university affiliated the first clinical hospital, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: In recent years, more and more attention to diabetes lung lesions. The study found that people with diabetes exist pulmonary ventilation function barrier, the dispersion function obstacle, are more prone to pulmonary fibrosis, amalgamative infection, etc. This is mainly related to diabetes mediators of inflammation participation, ACE gene exists insert polymorphism, oxidative stress damage and antioxidant imbalance and so on. The present study found that angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) / angiotensin receptor blockers (ARB) to diabetes pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary interstitial fibrosis and other lung injury have protective effect, this could be related with ACEI which can adjust the immune reaction, reduce cell factor level, antioxidant stress damage, and other relevant mechanism.

Key word: Diabetes mellitus; Lung injury; Angiotensin converting enzyme inhibitor; Angiotensin II receptor blocker

Chinese Library Classification: R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)18-3596-02

糖尿病是多种因素引起的以慢性高血糖为特征,进而导致多系统损害的代谢紊乱综合征。近年来越来越多的研究发现,肺脏是糖尿病所致损伤的靶器官之一。其机制也逐渐被大家了解及认识。目前,对于糖尿病肺损伤的治疗集中在基础疾病,即控制血糖、感染,应用罗格列酮等。近年来研究发现 ACEI/ARB 除具有拮抗和延缓糖尿病合并冠心病(CVD),脑卒中,肾病和神经病变等作用外,对糖尿病所致肺损伤也有保护作用。本文就 ACEI/ARB 对糖尿病肺病的保护作用及其机制做一综述。

1 ACEI/ARB 对糖尿病肺损伤的保护作用

1.1 ACEI 可降低糖尿病诱发的肺炎的风险

由于糖尿病患者发生肺炎的风险高, van de Garde 等^[1]对 1987 年至 2001 年之间英国综合医疗研究数据库中的 4719 名糖尿病患者合并有肺炎的资料进行研究,发现其中 12.7%一直服用 ACEI 的患者肺部疾病的比例明显减少,此作用独立于其血压下降之外。通过进一步研究又发现 ACEI 对糖尿病患者肺部炎症具有抑制作用。Etminan 等研究发现,应用 ACEI 能够抑制糖尿病肺炎的发生、发展,并且 ACEI 的使用与社区获得性

肺炎死亡率降低有关^[2,3]。

1.2 ACEI 可降低 COPD 急性加重病人的死亡率

COPD 与 DM 互为加重因素, Parappil 等对 246 名 AE-COPD 患者研究显示, 22% 的患者合并 DM, 并且认为合并 DM 的患者延长了 AECOPD 的住院时间, 增加了 AECOPD 死亡的风险。Mortensen 等^[4]对退伍军人事宜管理数据中慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重的年龄超过 65 岁的住院患者进行研究。经鉴定 11212 名平均年龄 74 岁的患者为受试者, 其中 98% 为男性。在这一人群中入院前使用 ACEI 的受试者为 3584 人, 不使用任何药物的有 7628 人, 其中 12.4% 的受试者 90 天内死亡。观察 90 天内生存百分比曲线图发现, 使用 ACEI 药物的受试者第 90 天生存百分比约为 0.8, 不使用任何药物的受试者低于 0.7, 90 天内使用 ACEI 的受试者较未使用药物的受试者生存百分比的下降明显减少。表明入院前使用 ACEI 药物与 COPD 急性加重住院的受试者的死亡率下降有关。最近有药物流行病学研究也表明 ACEI 的使用与 COPD 急性加重的住院病人病情改善有关^[5], 但目前 ACEI 对糖尿病合并 COPD 治疗的研究不多。

1.3 ACEI 改善肺间质纤维化

大量研究表明, 糖尿病是肺间质纤维化的一个重要因素。ACEI 可改善肺间质纤维化, Otsuka 等将体重为 200-220g 的成年 SD 大鼠随机分为四组: 盐水组(A), 予生理盐水气管内注入; 盐水组加坎地沙坦组(B), 等量生理盐水及气管内灌注溶解于饮用水中的 10mg/kg·d 的坎地沙坦; 博来霉素组(C), 气管

作者简介: 张晓微(1986-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 糖尿病肺病的相关研究, 电话: 15846389253, 937731033@qq.com

△ 通讯作者: 姜晓艳, 电话: 13704808246, E-mail: Jiangxy1963@126.com

(收稿日期: 2013-08-15 接受日期: 2013-09-12)

内注入含博来霉素(BLM)的生理盐水(0.3mg/kg);博来霉素加坎地沙坦组(D),给予博来霉素前两日起每天经胃管灌服坎地沙坦(10mg/kg·d);各组大鼠均于气管内灌药后的第0,3,7,14,21天处死。在给予博来霉素后的第21天,组织病理学发现,A组和B组有正常的肺泡结构,C组有显著的肺间质增厚和弥漫性肺纤维化改变,D组炎症细胞浸润及肺纤维化程度均减轻^[6]。但ACEI对糖尿病肺纤维化的作用仍研究不多。

1.4 ACEI与非小细胞肺癌

Stefan Wilop等^[7]于2009年对287名应用first-line platinum-based化疗的早期非小细胞肺癌患者进行回顾性分析显示,应用ACEI或者ARB3.1个月的患者比未应用的有更长的生存时间。这一生存优势与应用化疗药物无关。进一步细胞培养和动物实验也已经证明ARB和ACEI具有抗肺部恶性肿瘤增殖作用。但到目前为止,抗血管原性药物与抗肿瘤化疗药物联合应用的临床资料非常有限。

2 ACEI/ARB对糖尿病肺损伤保护作用的机制

2.1 影响肺对炎症介质的反应

在糖尿病合并COPD患者中TNF- α ,IL-6,CRP水平增加,激活转录因子NF-KB及多个炎症细胞信号转导通路,促进其促炎症因子分泌,引起细胞因子级联反应,上调粘附分子的表达,促进白细胞的趋化及吞噬活性,释放蛋白水解酶及氧自由基,形成炎症反应。其中气道促炎症细胞因子水平已经被证明与气道梗阻和气道炎症应答有关^[8]。另外促炎症细胞因子增高的水平,包括IL-8和TNF- α 等,与呼吸道感染的发生率增加及更差的临床结果,即死亡率和不佳的健康状况增加有关^[9-11]。ACEI可减弱IL-6,CRP,TNF- α 等促炎症细胞因子水平,从而减弱患者的炎症反应,并具有明显的免疫调节效应^[12-14]。另外,Takahashi等^[15]研究发现使用ACEI降低糖尿病患者肺炎风险可能与ACE基因在第16内含子中存在插入多态性有关。

2.2 ACEI对糖尿病肺组织的作用

实验证实糖尿病大鼠肺组织存在明确的微血管病变及细胞外基质(ECM)和胶原纤维成分沉积增多。糖尿病肺微血管病变主要病理表现为基底膜增厚、透明变性,血管壁硬化和管腔阻塞,此外亦见肺泡上皮增厚,肺泡隔透明性变和硬化,肺泡腔内积聚巨噬细胞和代谢产物,肺泡-毛细血管弥散膜增厚和通气/灌注失衡。这些病理改变可能是造成糖尿病肺弥散功能障碍、肺顺应性降低甚至发生肺纤维化的病理生理基础。细胞因子通过自分泌或旁分泌方式发挥其生物学作用,通过与靶细胞表面相应受体相互作用将生物信号转导至细胞内,启动胞内信号转导级联,调控胞内基因表达,而致肺纤维化。在参与肺纤维化的细胞因子网络中,转化生长因子- β 1(TGF- β 1)是最重要的细胞因子^[16],它可能通过促进成纤维细胞增殖和聚集,促进成纤维细胞表型向成肌纤维细胞表型转化,参与ECM沉积,在肺纤维化发病机制中起重要作用,它也能促进成纤维细胞自身合成TGF- β 1,成纤维细胞的这种自分泌作用也是导致肺纤维化进展的重要原因之一。ACEI在体内体外肺纤维化模型中均显示了抗纤维化作用,体外研究显示血管紧张素II(AngII)是一种具有促进成纤维细胞有丝分裂作用的血管活性肽,它具有上调细胞因子、促进细胞增生和调节ECM代谢等作用^[17]。AngII以自分泌或旁分泌的方式与FB/MFB表面AT1R结合调节TGF- β 1的活性,参与合成及降解ECM,与肺泡上皮细胞(AECs)表面AT1R结合参与AECs的凋亡^[18],从而推进肺纤维化的进展。ACEI/ARB能抑制肺组织AngII水平,引起AT-1受

体的表达减弱,下调AngII诱导的某些细胞因子的表达从而干预组织纤维化。Otsuka等^[19]研究发现,给肺纤维化动物应用ACEI或AT1受体阻滞剂后,肺泡上皮细胞凋亡、间质纤维化和胶原沉积都明显减轻。此外,ACEI可以抑制NF-KB和MMP-2,9的活性。Han YP等^[19]研究发现NF-KB可诱导MMP-2的活性。MMP-2,9主要降解肺IV、V型胶原、纤维连接蛋白等细胞外基质,对基底膜起破坏作用;而肺基膜结构支架的损伤与肺纤维化发生发展的关系极为密切。

2.3 抗氧化应激损伤

氧化应激被认为是各种糖尿病并发症的一个主要原因,可能是肺部并发症的主要发病机制。梁俊清等^[20]在实验中通过对肺组织中NO含量的检测,应用特异性硝基酪氨酸(NT)抗体进行免疫组织化学研究,发现肺组织中有过氧亚硝基阴离子(ONOO⁻)的特异性标志物NT阳性的过度表达,表明糖尿病条件下肺组织中有NO及ONOO⁻过量生成,从而在糖尿病发病过程中可加重肺组织的损伤。高血糖条件下机体内糖基化反应活跃,造成了超氧阴离子(O₂⁻)异常增多,超过了超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的清除能力,同时长期高血糖状态下SOD分子内部发生了非酶糖基化(non-enzymatic glycation,NEG),使细胞内抗氧化能力降低,影响SOD活性使其清除自由基的能力下降,更进一步加重肺损伤。研究表明ACEI可以清除氧自由基、抗氧化性损伤。其中卡托普利(CAP)抗氧化损伤作用为不少学者认同,CAP强力清除氧自由基的作用与其结构上的巯基(sulfhydryl group,-SH)^[21,22]有关。一SH具有抗氧化或吞噬氧自由基的功能,类似于内源性氧自由基捕捉剂谷胱甘肽,谷胱甘肽是细胞内氧化还原状态的一个主要决定因子,在细胞的脂质过氧化损伤防御中发挥重要作用。CAP还能维持细胞内SOD水平,抑制氧化损伤。Ghazi-Khansari等^[23]研究发现,CAP促使细胞培养液中NO水平增加,可能是ACEI通过抑制缓激肽降解,缓激肽是一种强力血管扩张剂。CAP具有抑制激肽酶II,阻止缓激肽的裂解,使NO产生增加,而一定浓度NO具有拮抗氧自由基(OFR)的作用。另外,AngII可促进氧化应激诱导氧自由基产生而加重NO的分解和肺血管内皮细胞(PCEC)的损伤,ACEI通过阻断肺组织AngI转化为AngII这一过程发挥作用。

总之,近年来越来越多的研究证实糖尿病肺病可能是糖尿病全身多系统病变的一部分,严格控制血糖、增加胰岛素敏感性以及全面防治糖尿病并发症将有助于改善糖尿病患者的肺功能。但是目前关于ACEI/ARB对肺损伤的保护作用多数基于非糖尿病患者的研究,对糖尿病肺损伤的直接研究报道不多,其机制仍未明确,故有待进一步大规模的研究。

参考文献(References)

- [1] van de Garde EM, Souverein PC, Hak E, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor use and protection against pneumonia in patients with diabetes[J]. J Hypertens, 2007, 25(1):235-239
- [2] Etmann M, Zhang B, Fitzgerald M, et al. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers decrease the risk of hospitalization secondary to community-acquired pneumonia [J]. A nested case-control study. Pharmacotherapy, 2006, 26(4):479-482
- [3] Mortensen EM, Pugh MJ, Copeland LA, et al. Impact of statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality of subjects hospitalised with pneumonia[J]. Eur Respir J, 2008, 31(3):611-617
- [4] Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, et al. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations[J]. Respir Res, 2010,206(1):19-23

- Pract, 2010,206:19-23
- [14] Talks KL, Turley H, Gatter KC, et al. The expression and distribution of the hypoxiainducible factors HIF-1 alpha and HIF-2 alpha in normal human tissues, cancers, and tumor associated macrophages[J]. Am J Pathol, 2000,157(2):411-421
- [15] Ozaki H, Yu AY, Dell N, et al. Hypoxiainducible factor-1 alphas increased in ischemic retina: temporal and spatial correlation with VEGF expression[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999,40(1):182-189
- [16] Engerman RL, Kern TS. Retinopathy and tissue hexose in drug-treated animals[J]. Arch, 2010,16:543-544
- [17] Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease [J]. Prog Retin Eye Res, 2003,22(1):1-29
- [18] Jain KK. HBO Therapy and Ophthalmology [J]. Text book of Hyperbaric Medicine, 2004,14(3):83-96
- [19] Haddad HM, Leopold IH. Effect of hyperbaric oxygenation on microcirculation: use in therapy of retinal vascular disorders [J]. Invest Ophthalmol, 1965,4(6):1141-1151
- [20] Chang YH, Chen PL, Tai MC, et al. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates the blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy[J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2006,34(6):584-589
- [21] 赵建华, 杨雷, 罗林, 等. 应用高压氧治疗经侧裂入路手术后大脑中动脉血管痉挛[J]. 中国现代医学杂志, 2005,15(15):2373-2375
- Zhao Jian-hua, Yang Lei, Luo Lin, et al. Study of effect of hyperbaric oxygen therapy on vasospasm following transsylvian neurosurgery[J]. Journal of modern medical journal, 2005,(15):2373-2375
- [22] Gray M, Ratliff CR. Is hyperbaric oxygen therapy effective for the management of chronic wounds [J]. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2006,33(1):21-25
- [23] 周海蒙, 殷艳花. 腔内治疗合并高压氧治疗糖尿病足的临床作用[J]. 局部手术学杂志, 2010,19(4): 281-282
- Zhou Hai-meng, Yin Yan-hua. Clinical effect of treating diabetic foot with percutaneous[J]. transluminal angioplasty and hyperbaric oxygen 2010,19(4):281-282
- [24] Jansen EC, Nielsen NV. Promising visual improvement of cystoid macular edema by hyperbaric oxygen therapy [J]. Acta Ophthalmol Scand, 2004,82(4):485-486
- [25] Zhu SL, Liu M. Effects of hyperbaric oxygen on the memory of patients with cerebrovascular disease [J]. China Journal of Modern Medicine, 2002,12(2):10-12
- [26] 罗文芳, 易振佳, 李密, 等. 高压氧对颅脑损伤患者血液流变学的影响[J]. 现代生物医学进展, 2008,8(5):892-894
- Luo Wen-Fang, Yi Zhen-Jia, Li Mi, et al. Effect of HPO therapy on hemorheology in patients with brain trauma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2008(5):892-894
- [27] Arjamaa O, Nikinmaa M. Oxygen-dependent diseases in the retina: role of hypoxia-inducible factors[J]. Exp Eye Res, 2006,473-483
- [28] Probst-Cousin S, Neundorfer B, Heuss D. Microvasculopathic neuromuscular diseases: lessons from hypoxia inducible factors [J]. Neuromuscul Disord, 2010,20:192-197

(上接第 3597 页)

- [5] Mancini GB, Etminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(12):2554-2560
- [6] Otsuka M, Takahashi H, Shiratori M, et al. Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 receptor antagonist[J]. Thorax, 2004, 59(1):31-38
- [7] Wilop S, von Hobe S, Crysandt M, et al. Impact of angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor blockers on survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer undergoing first-line platinum-based chemotherapy [K]. J Cancer Res Clin Oncol, 2009, 135(10):1429-1435
- [8] Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J Suppl, 2001, 34:50s-59s
- [9] Keatings VM, Cave SJ, Henry MJ, et al. A polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene promoter region may predispose to a poor prognosis in COPD[J]. Chest, 2000, 118(4):971-975
- [10] Sethi S, Muscarella K, Evans N, et al. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis [J]. Chest, 2000, 118(6):1557-1565
- [11] Stockley RA. Lung infections. 1. Role of bacteria in the pathogenesis and progression of acute and chronic lung infection[J]. Thorax, 1998, 53(1):58-62
- [12] Gullestad L, Aukrust P, Ueland T, et al. Effect of high- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibition on cytokine levels in chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34(7):2061-2067
- [13] Alkharfy KM, Kellum JA, Matzke GR. Unintended immunomodulation: part II. Effects of pharmacological agents on cytokine activity [J]. Shock, 2000, 13(5):346-360
- [14] Skerrett SJ, Park DR. Anti-inflammatory treatment of acute and chronic pneumonia[J]. Semin Respir Infect, 2001, 16(1):76-84
- [15] Takahashi T, Morimoto S, Okaishi K, et al. Reduction of pneumonia risk by an angiotensin I-converting enzyme inhibitor in elderly Japanese in patients according to insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene[J]. Am J Hypertens, 2005, 18(10):1353-1359
- [16] Wen FQ, Kohyama T, Skold CM, et al. Glucocorticoids modulate TGF-beta production by human fetal lung fibroblasts[J]. Inflammation, 2003, 27(1):9-19
- [17] Marshall RP, McAnulty RJ, Laurent GJ. Angiotensin II is mitogenic for human lung fibroblasts via activation of the type 1 receptor[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 161(6):1999-2004
- [18] Papp M, Lix, Zhuang J, et al. Angiotensin receptor subtype AT(1) mediates alveolar epithelial cell apoptosis in response to ANG II[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002, 282(4):L713-718
- [19] Han YP, Tuan TL, Wu H, et al. TNF-alpha stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF-kappaB mediated induction of MT1-MMP[J]. J Cell Sci, 2001, 114(Pt 1):131-139
- [20] 梁俊清, 丁春华, 凌亦凌, 等. 一氧化氮 / 过氧亚硝基阴离子在糖尿病致肺损伤中的作用 [J]. 国外医学呼吸系统分册, 2005, 25: 239-240
- [21] Mira ML, ilva MM, Manso CF. The scavenging of oxygen free radicals by angiotensin converting enzyme inhibitors: the importance of the sulfhydryl group in the chemical structure of the compounds[J]. Ann N Y Acad Sci, 1994, 723:439-441
- [22] Mak IT, Freedman AM, Dickens BF, et al. Protective effects of sulfhydryl-containing angiotensin converting enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells[J]. Biochem Pharmacol, 1990, 40(9):2169-2175
- [23] Ghazi-Khansari M, Nasiri G, Honarjoo M. Decreasing the oxidant stress from paraquat in isolated perfused rat lung using captopril and niacin[J]. Arch Toxicol, 2005, 79(6):341-345