

# 糖尿病相关的肺功能表现:从数据表象到机制分析

许哲浩,梁瑞韵

[中山大学孙逸仙纪念医院(中山大学附属第二医院)呼吸内科,广东 广州 510120]

**【摘要】**糖尿病是以持续性高血糖为特征的代谢性疾病,会导致机体出现各种慢性并发症,造成靶器官损害,引起患者生活质量下降。目前对于糖尿病造成的心、脑、眼、肾的靶器官损害已经有了较为明确的研究成果,而关于糖尿病肺功能损害方面的研究较少。本文总结了糖尿病对肺功能的损害情况,进而分析造成肺功能下降的可能机制,为防治糖尿病相关的肺部并发症提供新思路。

**【关键词】**糖尿病;肺功能;靶器官损害;机制

**【中图分类号】**R587 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.11851/j.issn.1673-1557.2024.03.006

糖尿病是由遗传和环境因素共同导致的一种临床综合征,以高血糖为典型特征,可引起多系统损害,导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织器官出现慢性进行性病变、功能减退及衰竭,是引起心血管疾病、失明、肾功能衰竭和截肢的主要原因<sup>[1]</sup>。尽管肺并没有被列入糖尿病可能影响的器官中,但肺实质血管化程度高,胶原蛋白和弹性蛋白纤维丰富,是高血糖的潜在靶点。然而,目前对于糖尿病引起肺功能变化的相关研究较少。本文总结了糖尿病对肺功能的损害情况,并分析糖尿病肺功能下降的可能机制,为防治糖尿病相关的肺部并发症提供新思路。

## 1 糖尿病对肺功能的损害

持续高血糖状态会对身体的不同器官、组织产生代谢异常和功能障碍,其中视网膜、肾脏、血管和神经系统最易受到损害。随着研究的深入,糖尿病相关肺损伤已被初步证实,肺也被认为是糖尿病的靶器官之一<sup>[2]</sup>。有研究发现,糖尿病对肺的损害主要表现为肺通气功能障碍、弥散功能障碍以及低氧血症等<sup>[3]</sup>。

1.1 糖尿病对肺通气功能的损害 肺通气功能检查是测定单位时间内随呼吸运动进出肺的气体容积变化,对于诊断及鉴别肺部疾病有重要意义。第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)既是容积测定,又是1秒内平均流量测定,可反映最大吸气至肺总量后用力快速呼气的第1秒呼出气量。用力肺活量(forced vital capacity, FVC)是最大吸气至肺总量后以最大力量、最快速度呼至残气位的全部肺容积,两者比值1秒率(FEV<sub>1</sub>/FVC)主要用于判断阻塞性通气功能障碍。有研究指出,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的FEV<sub>1</sub>和FVC减少<sup>[4]</sup>。Zhang

等<sup>[5]</sup>研究了8724例糖尿病患者和36192例非糖尿病患者的合并肺功能数据,发现FEV<sub>1</sub>和FVC的合并加权均数差(weighted mean difference, WMD)分别为-5.91% ( $P < 0.001$ ,  $I^2 = 83.5%$ )、-5.65% ( $P < 0.001$ ,  $I^2 = 79.4%$ )。早期研究发现,65~85岁人群的基线肺活量测定值明显减少,而在2型糖尿病患者中可以观察到FEV<sub>1</sub>下降<sup>[6]</sup>。Innocenti等<sup>[7]</sup>研究显示,与对照组相比,24例胰岛素依赖糖尿病患者的FEV<sub>1</sub>和FVC明显下降。Klein等<sup>[8]</sup>研究发现,与非糖尿病患者相比,成人糖尿病患者的FVC和FEV<sub>1</sub>较低,FVC降低幅度与FEV<sub>1</sub>一致,且随着FEV<sub>1</sub>不断下降,糖尿病病情会进一步恶化。有证据表明,在诊断为糖尿病之前,即使在调整人口和代谢因素后,肺功能下降也会增加糖尿病发生风险<sup>[9]</sup>。

Díez-Manglano等<sup>[10]</sup>研究发现,在任何类型的糖尿病相关并发症患者中,都可以观察到预测FEV<sub>1</sub>显著降低。Zhang等<sup>[5]</sup>研究显示,FEV<sub>1</sub>/FVC的WMD为0.54% ( $P = 0.25$ ,  $I^2 = 90.8%$ )。社区动脉粥样硬化风险研究发现,2型糖尿病与一些呼吸参数有关,如FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC,随着糖尿病进展,患者的FEV<sub>1</sub>、FVC呈不可逆、进行性下降<sup>[11]</sup>。Zhu等<sup>[12]</sup>通过量化2型糖尿病、血糖特征和几个肺活量测定指标的遗传相关性研究发现,基因预测的较高FEV<sub>1</sub>和FVC与较低的2型糖尿病风险呈显著相关。然而,还有一些研究证明两者无明显关联。在Lecube等<sup>[13]</sup>研究中,将20例青少年糖尿病患者和年龄、性别相匹配的对照组进行比较,发现两组肺功能数据(FEV<sub>1</sub>、FVC及FEV<sub>1</sub>/FVC)无统计学差异。糖尿病患者肺功能的下降主要体现在FEV<sub>1</sub>及FVC指标降低,而对于肺功能下降是否与糖尿病的分型以及年龄等分层因素有

关,则存在一定争议,有待进一步研究证实。

1.2 糖尿病对肺换气功能的损害 糖尿病对肺换气功能的损害主要体现在肺弥散功能下降,一般用肺一氧化碳弥散量(diffusion capacity for carbon monoxide of lung, DLCO)反映肺弥散功能。2型糖尿病主要表现为限制性通气功能损伤,往往伴随着 DLCO 下降。Gurudatta 等<sup>[14]</sup>研究发现,糖尿病(包括合并微血管病变)患者坐位 DLCO 为 78 ml/(mmHg·min),仰卧位 DLCO 为 70 ml/(mmHg·min),明显低于对照组( $P < 0.001$ )。Klein 等<sup>[8]</sup>研究发现,糖尿病患者的 DLCO 较低。为排除肺容积对弥散量的影响,Anandhalakshmi 等<sup>[15]</sup>研究发现,与对照组相比,2型糖尿病患者的弥散系数存在一定程度降低( $P < 0.05$ ),且血糖控制不良者(HbA1c  $> 7.0\%$ )下降更为明显( $P < 0.05$ )。以上研究表明,相比于非糖尿病患者,糖尿病患者的肺弥散功能下降。

1.3 糖尿病肺部感染对肺功能的影响 糖尿病患者最常见的并发症是感染,除了糖尿病足等感染外,肺部感染也是需要重视的感染之一,糖尿病患者的肺部感染主要是在反复感染的基础上形成多种并发症,如肺结核、肺部纤维化、肺炎等,这些因素在一定程度上使肺功能受损,具体表现在肺通气功能的 FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC 指标下降及肺换气功能的 DLCO 指标下降。此外,糖尿病病程及控制程度也会进一步影响肺功能。高血糖环境可引发机体异常氧化应激,通过多条生化途径加剧氧化应激反应,导致抗氧化防御下降,胶原蛋白异常沉积,进而造成肺泡隔膜及小动脉毛细血管结构改变。同时,在高血糖环境下,促炎基因表达增强,加剧肺部炎症反应,最终导致肺功能恶化。

#### 1.4 糖尿病肺功能改变与糖尿病相关指标的关系

1.4.1 HbA1c HbA1c 浓度作为长期血糖控制指标和风险预测指标,是糖尿病日常管理中不可或缺的一部分,可以预估过去 3 个月的血糖水平。有研究认为,肺功能参数与 HbA1c 水平、糖尿病病程呈负相关<sup>[16]</sup>。Eckstein 等<sup>[17]</sup>研究发现,1型糖尿病患者的 HbA1c 和最大氧耗量(maximum oxygen consumption, VO<sub>2</sub>max)之间存在相关性<sup>[18]</sup>,调整年龄和性别后的 meta 分析显示,HbA1c 每增加 1%,VO<sub>2</sub>max 显著降低 0.94 ml/(min·kg),然而,VO<sub>2</sub>max 不仅与肺功能相关,也与心血管系统代谢相关,具有较多的混杂因素。Vanidassane 等<sup>[19]</sup>将 100 例 2 型糖尿病患者按糖尿病控制情况分为 HbA1c  $\leq 7\%$  组和 HbA1c  $> 7\%$  组,发现 FEV<sub>1</sub>、FVC 与 HbA1c 呈显著负相关。在 Gutiérrez-Carrasquilla 等<sup>[20]</sup>研究中,60 例受试者接受了 3 个月的糖尿病强化治疗,发现良好应答者(治疗后 HbA1c 降

低  $> 0.5\%$ )研究结束时肺活量值较基线有显著改善。然而,Fuso 等<sup>[21]</sup>认为,血糖控制差组和良好组的残留容积和肺弥散功能比较差异无统计学意义( $P = 0.091$ )。因发生血液系统疾病或贫血、感染时,也会观察到异常的 HbA1c 水平,故 HbA1c 并不是确定所有糖尿病患者血糖控制的合适指标。

1.4.2 糖化血清白蛋白(glycated albumin, GA) 一方面,GA 不受红细胞寿命影响,现逐步认为 GA 是反映糖尿病患者血糖控制的一个很好替代指标<sup>[20]</sup>,其判断预后价值与 HbA1c 相当<sup>[22]</sup>。另一方面,GA 也是晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的早期前体,AGEs 会引起各种细胞蛋白质和细胞器改变,可能与各种并发症导致的不良结局有关。有研究显示,血糖水平和疾病持续时间可能不是肺功能变化的主要决定因素<sup>[23]</sup>,GA 对肺部并发症发生是否有临床预测价值还需进一步研究。

## 2 糖尿病肺功能下降的潜在病理和生理机制

糖尿病肺功能下降的潜在机制仍未完全证实,但存在多种可能机制。正常生理条件下,机体代谢通过线粒体产生的超氧阴离子自由基(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)会被细胞抗氧化剂如谷胱甘肽、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶清除<sup>[24]</sup>。然而,在高血糖环境下,会产生过量的 O<sub>2</sub><sup>-</sup><sup>[25]</sup>,抑制机体抗氧化系统,从而诱导氧化应激,导致 DNA 损伤和 DNA 修复酶(聚 ADP 核糖聚合酶-1)激活,随后抑制磷酸甘油醛脱氢酶,导致 3-磷酸甘油醛(glyceraldehyde-3-phosphate, GAP)和其他糖酵解中间体(果糖-6-磷酸和葡萄糖-6-磷酸)及原料葡萄糖水平升高<sup>[26]</sup>,见图 1。GAP 水平的升高会刺激其他促氧化途径,如 AGEs 和蛋白激酶 C 途径<sup>[27]</sup>。此外,GAP 的积累还可产生过氧化氢及乙二醛<sup>[28]</sup>,进一步促进氧化应激。

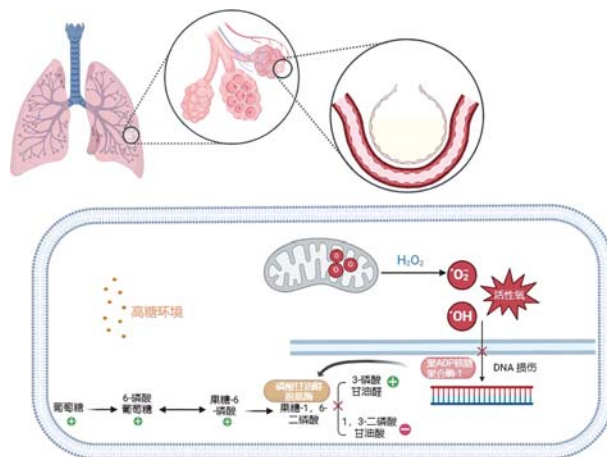


图 1 高糖环境与氧化应激的关系

对于靶器官肺来说,肺的最主要功能是与外界进行气体交换,通过其外呼吸功能不断给机体提供氧气,排出二氧化碳,以维持机体血气平衡和内环境稳定<sup>[29]</sup>。高血糖环境下,不正常的氧化应激除直接损害DNA导致链断裂和点突变外,还会使脂质过氧化,从而形成血管活性和亲炎性分子<sup>[30]</sup>。不仅如此,还会改变蛋白质活性,使抗氧化酶和抗蛋白酶活性下降,影响肺功能。抗氧化酶和抗蛋白酶活性下降导致胞外基质胶原降解减少,从而使胶原聚集。肺中胶原蛋白发生糖基化,导致不可逆反应胶原蛋白交联,胶原蛋白在肺连接处堆积,进而累及肺泡隔膜及小动脉的毛细血管,并表现为基底膜增厚和血管透明变性。同时,AGEs会加重糖基化进程,其进程终产物积聚于肺间质,使结缔组织蛋白降解减少,胶原蛋白和弹力蛋白代谢异常,甚至发展为肺纤维化,导致肺顺应性降低<sup>[31]</sup>。除了内源性高血糖环境,外源产生的氧化剂(空气污染物、香烟烟雾等)也会对肺功能造成进一步损害<sup>[32]</sup>,内源性高血糖环境和外部危险因素共同作用,会进一步加重肺功能损害。

### 3 小结与展望

近年来,越来越多研究证实糖尿病肺部病变可能是糖尿病全身多系统病变的一部分,糖尿病患者肺功能的改善很大程度上依赖于糖尿病控制程度。监测血糖、增加胰岛素敏感性及全面防治糖尿病其他心脑血管并发症,将有助于改善糖尿病患者的肺功能。然而,糖尿病肺病变与糖尿病其他器官、组织病变的差异仍需进一步研究,才能从改善肺功能的角度出发,为防治糖尿病相关的肺部并发症提供新思路。现有证据证实,肺是糖尿病相关病理生理学的目标器官。因此,建议在糖尿病患者的医疗管理中适当进行肺功能的干预和管理。

### 参考文献:

[1] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes; standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1): 15-33.

[2] 李莎,白育庭. 糖尿病肺损伤的研究进展[J]. *湖北科技学院学报:医学版*,2014,28(3):275-276.

[3] KHAING P, PANDIT P, AWSARE B, et al. Pulmonary circulation in obesity, diabetes, and metabolic syndrome [J]. *Compr Physiol*,2019,10(1):297-316.

[4] KINNEY G L, BLACK-SHINN J L, WAN E S, et al. Pulmonary function reduction in diabetes with and without chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2):389-395.

[5] ZHANG R H, ZHOU J B, CAI Y H, et al. Non-linear association between diabetes mellitus and pulmonary function: a

population-based study [J]. *Respir Res*, 2020, 21(1): 292.

[6] MIRRAKHIMOV A E. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony [J]. *Cardiovasc Diabetol*,2012(11):132.

[7] INNOCENTI F, FABBRI A, ANICHINI R, et al. Indications of reduced pulmonary function in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*,1994,25(3): 161-168.

[8] KLEIN O L, KRISHNAN J A, GLICK S, et al. Systematic review of the association between lung function and type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabet Med*, 2010, 27(9): 977-987.

[9] BOULBOU M S, GOURGOULIANIS K I, KLISIARIS V K, et al. Diabetes mellitus and lung function [J]. *Med Princ Pract*, 2003,12(2):87-91.

[10] DÍEZ-MANGLANO J, ASIN S U. Type-1 diabetes and pulmonary function tests. A meta-analysis [J]. *Respir Med*, 2022(203):106991.

[11] BWALTER R E, BEISER A, GIVELBER R J, et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003,167(6):911-916.

[12] ZHU J H, ZHAO H L, CHEN D W, et al. Genetic correlation and bidirectional causal association between type 2 diabetes and pulmonary function [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(11): 777487.

[13] LECUBE A, SIMÓ R, PALLAYOVA M, et al. Pulmonary function and sleep breathing: two new targets for type 2 diabetes care [J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(6): 550-573.

[14] GURUDATTA P S, SANTHANAM J. Dynamic diffusion lung capacity of carbon monoxide (DLCO) as a predictor of pulmonary microangiopathy and its association with extra pulmonary microangiopathy in patients with type II diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2022, 16(1): 102360.

[15] ANANDHALAKSHMI S, MANIKANDAN S, GANESHKUMAR P, et al. Alveolar gas exchange and pulmonary functions in patients with type II diabetes mellitus [J]. *J Clin Diagn Res*, 2013,7(9):1874-1877.

[16] TAI H, JIANG X L, KUANG J S, et al. Early changes in pulmonary function and intrarenal haemodynamics and the correlation between these sets of parameters in patients with T2DM [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0224923.

[17] ECKSTEIN M L, ABERER F, DOBLER F J R, et al. Association of HbA1c with VO<sub>2</sub>max in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Metabolites*, 2022, 12(11): 1017.

[18] YAZDANPANAH S, RABIEE M, TAHRIRI M, et al. Evaluation of glycated albumin (GA) and GA/HbA1c ratio for diagnosis of diabetes and glycemic control: A comprehensive review [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*,2017,54(4):219-232.

(下转第 190 页)

线暴露时间与操作时间,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] JOLLY S S, AMLANI S, HAMON M, et al. Radial versus femoral access for coronary angiography or intervention and the impact on major bleeding and ischemic events: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. *Am Heart J*, 2009, 157(1):132-140.

[2] VALGIMIGLI M, GAGNOR A, CALABRÓ P, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9986):2465-2476.

[3] SONDAGUR A R, WANG H, CAO Y, et al. Success rate and safety of coronary angiography and angioplasty via radialartery approach among a Chinese population [J]. *J Invasive Cardiol*, 2014, 26(6):273-275.

[4] 陈新敬, 浦晓东, 郭延松, 等. 普通J型导丝在桡动脉途径导管输送中的临床应用[J]. *实用中西医结合临床*, 2014, 14(9):6-7, 29.

[5] VALSECCHI O, VASSILEVA A, MUSUMECI G, et al. Failure of transradial approach during coronary interventions: anatomic considerations [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 67(6):870-878.

[6] 戴军, 姚民, 乔树宾, 等. 经右桡动脉行冠状动脉造影3005例——操作失败及并发症原因分析[J]. *中国循环杂志*, 2004, 19(3):175-177.

[7] 董金虎. 经桡动脉冠心病介入诊疗中桡动脉痉挛的发生及其预测因素[J]. *中国继续医学教育*, 2015(11):34-35.

[8] 贾三庆, 郭春艳, 滕一星, 等. 成人右侧桡动脉舒张期最大内径分布调查[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2004, 12(3):162-162.

(收稿日期:2023-06-05)

(上接第182页)

[19] VANIDASSANE I, MALIK R, JAIN N. Study of pulmonary function tests in type 2 diabetes mellitus and their correlation with glycemic control and systemic inflammation [J]. *Advances in Respiratory Medicine*, 2018(15):26-28.

[20] GUTIÉRREZ-CARRASQUILLA L, SÁNCHEZ E, BARBÉ F, et al. Effect of glucose improvement on spirometric maneuvers in patients with type 2 diabetes: the sweet breath study [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(4):617-624.

[21] FUSO L, PITOCOCO D, CONDOLUCI C, et al. Decline of the lung function and quality of glycemic control in type 2 diabetes mellitus [J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(4):273-278.

[22] SELVIN E, RAWLINGS A M, GRAMS M, et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinology*, 2014, 2(4):279-288.

[23] PIMENTEL A L, HERNANDEZ M K, FREITAS P A C, et al. The usefulness of glycated albumin for post-transplantation diabetes mellitus after kidney transplantation: A diagnostic accuracy study [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 510(11):330-336.

[24] LEINNINGER G M, EDWARDS J L, LIPSHAW M J, et al. Mechanisms of disease: mitochondria as new therapeutic targets in diabetic neuropathy [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006, 2(11):620-628.

[25] ROBERTSON R P. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in

diabetes [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(41):42351-42354.

[26] PELICANO H, MARTIN D S, XU R H, et al. Glycolysis inhibition for anticancer treatment [J]. *Oncogene*, 2006, 25(34):4633-4646.

[27] ROVIRA-LLOPIS S, BAÑULS C, DIAZ-MORALES N, et al. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: pathophysiological implications [J]. *Redox Biol*, 2017, 11(10):637-645.

[28] THORNALLEY P J, LANGBORG A, MINHAS H S. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose [J]. *Biochem J*, 1999, 344(1):109-116.

[29] VALAVANIDIS A, VLACHOGIANNI T, FIOTAKIS K, et al. Pulmonary oxidative stress, inflammation and cancer: respirable particulate matter, fibrous dusts and ozone as major causes of lung carcinogenesis through reactive oxygen species mechanisms [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(9):3886-3907.

[30] BIRBEN E, SAHINER U M, SACKESEN C, et al. Oxidative stress and antioxidant defense [J]. *World Allergy Organization Journal*, 2012, 5(1):9-19.

[31] BARNES P J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1):16-27.

[32] ZUO L, PRATHER E R, STETSKIV M, et al. Inflammation and oxidative stress in human diseases: from molecular mechanisms to novel treatments [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4472.

(收稿日期:2023-09-25)