

- implications of the CMS inpatient hospital care present on Admission(POA) indicators/hospital-acquired conditions (HAC) policy. A consensus paper from the International Expert Wound Care Advisory Panel[J]. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2008, 35(5):485.
- [4] 曾奕华, 崔金波, 梁国鹏, 等. Braden 量表预测无创正压通气致鼻面部压疮研究[J]. 护士进修杂志, 2013, 28(24): 2275-2278.
- [5] 涂倩, 孙艳, 张纯瑜, 等. 氧合作用和血流灌注指标对 ICU 患者压疮发生的预警作用[J]. 中华护理杂志, 2011, 46(3):285-287.
- [6] 章静, 孔建芳. 壳聚糖-明胶海绵治疗气管导管固定器所致口唇皮肤压疮的临床护理[J]. 河北医学, 2007(8):998-1000.
- [7] 朱连凤. 老年重症患者压疮易发相关因素的调查分析[J]. 中国实用护理杂志, 2011, 27(6):48-49.
- [8] 姜丽萍. 压疮临床分期及相关机制研究进展[J]. 创伤外科杂志, 2012(2):97-99.
- [9] Shahin ES, Dassen T, Halfens RJ. Pressure ulcer prevalence in intensive care patients: a cross-sectional study [J]. J Eval Clin Pract, 2008, 14(4):563-568.
- [10] 康亚婵, 黄晓晖, 蔡红灵, 等. 舒适护理对呼吸衰竭患者强迫体位的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2009, 25(12):16-17.
- [11] 高曼. 压疮与体位关系的研究进展[J]. 中国实用护理杂志, 2008, 24(2):59-61.
- [12] 王传湄, 黎国雄, 徐丽丹, 等. 营养干预对 COPD 呼吸衰竭患者营养及免疫功能的影响. 临床肺科杂志, 2011, 16(9):1365-1366.
- [13] 张建安, 孙丽, 崔谏. 术中急性压疮预防与护理进展[J]. 齐鲁护理杂志, 2011, 17(2):38-40.
- [14] Fife C, Otto G, Capsuto EG, et al. Incidence of pressure ulcers in an eurol ogic int ensive care unit[J]. Crit Care Med, 2001, 29(2):283-290.
- [15] 余卓文, 顾莺. 危重患儿发生压疮的危险因素及评估进展
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.19.032
- [J]. 护理研究, 2011, 25(1):101-103.
- [16] 黄娟, 李亚娟. 糖尿病患者压疮的治疗与护理[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(17):2198.
- [17] 程兰, 彭娜. 晚期恶性肿瘤合并重度水肿患者的皮肤护理体会[J]. 护士进修杂志, 2007, 22(5):470-471.
- [18] 黄海燕, 喻姣花, 谭翠莲, 等. 循证护理干预方案在 ICU 压疮患者中的应用[J]. 中国实用护理杂志, 2010, 26(2):1-3.
- [19] 朱文芳, 范湘鸿, 陈秋香, 等. 重症监护病房非骨隆突部位压疮原因分析和护理对策[J]. 中华护理杂志, 2009, 44(10):915-916.
- [20] 孙秀华. 力学因素在压疮发生及治疗中的作用[J]. 中国临床康复, 2002, 14(6):2122-2123.
- [21] 蒋琪霞. 压疮预防护理中存在的问题分析及对策研究进展[J]. 中华现代护理杂志, 2010, 16(7):855-857.
- [22] 蒋琪霞. 全球压疮预防指南的作用评价及其执行现状[J]. 中华现代护理杂志, 2010, 16(8):869-872.
- [23] 朱胜春. 压疮高危患者临床特征及危险因素分析[J]. 护理学报, 2010, 17(3A):72-74.
- [24] Terekeci H, Kucukardali Y, Top C, et al. Risk assessment study of the pressure ulcers in intensive care unit patients [J]. Eur J Int Med, 2009, 20(4):394-397.
- [25] 潘月敏. Braden 评分表在预防骨科患者压疮中的应用及护理[J]. 中国实用护理杂志, 2011, 27(33):38-39.
- [26] 范子英, 陈娟萍, 梁瑞弟, 等. V 型鼻垫在无创机械通气治疗中预防压疮的效果观察[J]. 中华护理杂志, 8(10):932-933.
- [27] 吴小玲, 陈娟, 陈娇. 一种无创呼吸机防护垫的研发和应用[J]. 护士进修杂志, 2013, 28(4):371-372.
- [28] 符小敏, 吴小玲. 枕形鼻垫用于 NIPPV 通气治疗致鼻面部压疮患者的护理[J]. 护理研究, 2012, 26(6):1533-1534.

(收稿日期:2014-11-28 修回日期:2014-12-26)

## Hpse 对 1 型糖尿病作用机制的研究进展

陈紫阳 综述, 王 婷 审校

(三峡大学医学院科研科, 湖北宜昌 443000)

[关键词] 炎症; 糖尿病, 1 型; 糖尿病并发症; 乙酰肝素酶

[中图分类号] R966

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)19-2676-03

1 型糖尿病(T1DM)是一种 T 细胞介导对胰岛  $\beta$  细胞破坏, 从而导致胰腺胰岛素分泌过少, 血糖升高的慢性自身免疫疾病<sup>[1]</sup>。乙酰肝素酶(heparanase, Hpse)是一种内在的  $\beta$ -葡萄糖苷酸酶, 它可以降解硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)。最近有报道证实, 活化后的 Hpse 可以直接通过调控组蛋白的甲基化作用于后续效应, 这一过程可以直接影响 T 细胞迁移和免疫应答的特异基因的转录; Hpse 也可以与 miRNA 的启

动子绑定, 调节 T 细胞的分化<sup>[2]</sup>及作用于糖代谢相关编码活性酶基因的转录<sup>[3]</sup>。因此, Hpse 可能对 T1DM 的起病发挥着重要的作用。本文主要对 Hpse 与 T1DM 的相关文献进行综述, 以明确 Hpse 在 T1DM 中的相关作用及其临床应用前景。

### 1 Hpse 与炎症

目前, T1DM 被认为是一种自身免疫疾病, 先天免疫及炎症介质对其发病起着至关重要的作用。在发病早期, 炎症促进

对胰岛  $\beta$  细胞的破坏,到了晚期炎症又有助于维持胰岛炎<sup>[4]</sup>。而 Hpse 与炎症因子以及自身免疫性疾病有着紧密的联系,并且其对 T1DM 的发生、发展意义重大。

**1.1 Hpse 与炎症因子** 当炎症反应产生时,大量白细胞迅速从血液中募集到损伤的组织中,而在炎症的早期,炎性内皮细胞表面的 HS 促使细胞因子活化,即提呈淋巴细胞趋化因子与外周血液循环中白细胞相结合<sup>[5]</sup>。随后,白细胞(如 T 细胞)通过其细胞表面的趋化因子结合内皮细胞上的黏附因子(如 ICAM-1 或 VCAM-1),使其在血管内皮细胞表面固化;同时,当与 T 细胞结合的失活 Hpse 绑定内皮细胞表面的 HS 时,可以促进 T 细胞的固化作用<sup>[6]</sup>;并且趋化因子与内皮细胞表面 HS 绑定可以建立一种细胞因子梯度,促进 T 细胞穿过血管内皮<sup>[7]</sup>。但是,细胞基底膜上的 HS 与硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPG)相互作用后阻止白细胞迁移,此时白细胞(包括 T 细胞)就通过产生 Hpse 降解细胞基底膜上的 HS,且其降解的成分促进白细胞穿越基底膜进入周围组织<sup>[8]</sup>,与 HS 绑定的细胞因子和炎症趋化因子一起释放进入组织微环境,加剧炎症应答。因此,在炎症反应中, Hpse 可以调控 HS 一些重要的生化作用,促进白细胞的迁移及炎症因子的释放,导致局部炎症应答加重。

**1.2 Hpse 与自身免疫性疾病** T 细胞的迁移对其介导的自身免疫性疾病发挥着重要作用,而目前抑制 Hpse 的活性正成为抗免疫性疾病药物治疗的一个重要研究方向。最近有相关报道指出,在自身免疫性脑炎的大鼠模型中,通过硫酸多糖干预治疗可以缓解病情的发展,这种作用可能是抑制活性 T 细胞的 Hpse 的分泌,减少内皮细胞基底膜的降解<sup>[9]</sup>。在迟发型超敏反应(DTH)模型中,抑制内皮细胞分泌 Hpse,可以防止基底膜上的 HS 降解及白细胞迁移<sup>[10]</sup>;在类风湿关节炎中,炎症细胞通过产生 Hpse,降解类风湿关节中细胞外基质的 HS,释放炎性细胞因子,加速受累关节的破坏<sup>[11]</sup>;溃疡性结肠炎和克罗恩病是一种慢性炎症性疾病,肠道上皮细胞的炎性改变,可以驱动 Hpse 的产生,导致局部炎症的恶性循环<sup>[12]</sup>。因此,通过上述研究表明, Hpse 在自身免疫性疾病中发挥着重要的作用。

## 2 Hpse 与 T1DM 的发病机制

T1DM 是一种自身免疫性疾病,这已经在 NOD 大鼠中被广泛研究证实。T1DM 病理过程中,胰腺  $\beta$  细胞被自身免疫 T 细胞选择性的破坏<sup>[13]</sup>。D'Alise 等<sup>[14]</sup>认为自身免疫性 T 细胞对胰腺  $\beta$  细胞自身抗原清除发生在胰腺淋巴结,而这可能是效应性 T 细胞的异常应答和 Treg T 细胞调控不足的结果。Korpos 等<sup>[15]</sup>认为位于胰岛基底膜的 HS 可以构成屏障,阻碍白细胞的迁移,从而抑制炎症应答。最近有研究表明,在 T1DM 的起病初期的 NOD 小鼠中,胰岛炎症病变的 T 细胞表达高水平的 Hpse;相反,在年轻的糖尿病前驱期小鼠中,胰岛周围的 T 细胞低表达 Hpse。HS 不仅存在于胰岛的基底膜中,而且大量分布于整个胰岛,而 HS 的缺失与  $\beta$  细胞的凋亡有密切联系,HS 的类似物有利于  $\beta$  细胞的存活;同时,在相关动物模型中,发现 NOD 雌性小鼠在 Hpse 抑制剂或 HS(PI-88)类似物的干预下,可以显著延长 T1DM 的起始期和减少发病率;并且与空白对照组中相比,PI-88 治疗有助于保护胰岛完整,避免胰岛炎症中  $\beta$  细胞的比例大量下降<sup>[16]</sup>。同时, Jones 等<sup>[17]</sup>认为 HS 能给予  $\beta$  细胞抗氧化损伤的能力,这可能是由于其高代谢和高生物合成活性的作用,而这种机制弥补  $\beta$  细胞内自由基清除酶呈低水平的不足<sup>[18]</sup>。Hpse 在 T1DM 的发病过程中,促进白细胞从胰腺血管中迁移入周围组织并且降解  $\beta$  细

胞生存所需的 HS,导致胰岛分泌胰岛素减少。因此, Hpse 在参与 T1DM 的病变过程中发挥着重要的作用,加速疾病的胰岛炎症进展和  $\beta$  细胞的凋亡。

## 3 Hpse 与糖尿病并发症

目前 T1DM 的治疗方式主要依赖外源胰岛素治疗,其血糖的控制与并发症的预后有着密切的联系。尽管胰岛素治疗可以满足糖尿病患者的个体化需求,但精准控制血糖水平仍是一个难题。作为后果,随着大血管及微血管的病变的发展,心脏、肾脏、视网膜、神经系统的疾病将逐渐恶化。Forbes 等<sup>[19]</sup>认为,糖尿病血管并发症与晚期糖化终产物的积累相关。

**3.1 Hpse 与糖尿病肾病** 最近有研究表明, Hpse 在糖尿病肾病的发展过程中发挥着重要的作用,其在蛋白尿肾脏疾病的实验模型已经成功建立<sup>[20]</sup>。糖尿病肾病的特征是伴随肾小球基底膜通透性增加,引起蛋白尿的产生和肾小管及间质的纤维化;相关实验证实舒洛地特(Hpse 抑制剂)可以有效地抑制 Hpse 的活性和肾小管纤维化标记物的表达,进一步说明 Hpse 可能成为治疗糖尿病肾病的一个潜在靶点<sup>[21]</sup>。Turgut 等<sup>[22]</sup>认为高血糖症可以增加 Hpse 在肾脏上皮细胞的表达。有报道指出,在人类糖尿病肾病中肾小球的 Hpse 水平与尿液中 Hpse 一致,而同肾小球基底膜中 HS 成反比,且在 T1DM 的动物模型中也证实了这一观点<sup>[23]</sup>。Masola 等<sup>[24]</sup>认为, Hpse 加重糖尿病肾病患者蛋白尿的机制可能是其与肾小球及基底膜细胞的 HS 相互作用,引起 HS 降解而释放大量的生物活性物质,促使肾小球血管内皮的通透性增加,加速各类蛋白溢出; Hpse 也在糖尿病肾病肾小管中强烈表达,其可能通过 FGF-2 信号通路影响肾小管的纤维化。有研究表明,当清蛋白超载晚期糖化终产物时,可以通过 PI3K/Akt 信号通路刺激 Hpse 在肾小管内皮细胞的表达<sup>[25]</sup>。通过上述研究说明, Hpse 主要通过作用于蛋白尿和肾小管的纤维化的进程,从而加重糖尿病肾病的发展。

**3.2 Hpse 与糖尿病视网膜病变** Hpse 可能在糖尿病视网膜病变中发挥着重要作用。最近有研究表明, Hpse 在高糖处理的人类视网膜上皮细胞和糖尿病动物模型视网膜血管内皮细胞上高表达,而 Hpse 的活性增加与 VEGF 的水平成正比,促进视网膜新生血管瘤的形成,加重糖尿病视网膜病变;在 PI-88 的干预治疗下,可以阻止 VEGF 在视网膜内皮细胞和糖尿病视网膜病变的上调<sup>[26]</sup>。白细胞在视网膜内皮细胞的黏附水平是糖尿病视网膜病变的早期指标;而抑制 Hpse 可以减少 ICAM-1 和 VEGF 的表达,从而影响视网膜脉管系统和相关局部血供<sup>[27]</sup>。Rao 等<sup>[28]</sup>认为 Hpse 在高糖水平造成的血管损伤中发挥着更重要的作用,可能与其参与血管动脉粥样硬化有关。因此, Hpse 参与糖尿病视网膜病变的过程中,主要通过作用于视网膜新生血管的不断形成及其局部血流的供应,影响糖尿病视网膜病变的进展。

## 4 总结及展望

T1DM 的发病机制目前仍然不明确,而其治疗手段比较有限,并发症预后并不理想。Hpse 在 T1DM 的病理过程及其并发症中发挥着重要的作用, Hpse 抑制剂或 HS 类似物将对 T1DM 的治疗和急救具有巨大应有价值。Hpse 抑制剂或 HS 类似物在 T1DM 早期不仅可以阻止疾病的发展,而且可以增强 HS 保护胰腺  $\beta$  细胞的作用。通过保护  $\beta$  细胞的活性和功能,可以减轻对外源性胰岛素调控血糖的依赖,同时使患者在预防糖尿病血管病变中获益。然而, Hpse 抑制剂或 HS 类似物目前在 T1DM 治疗方面应用仍不广泛,其药物具有不良反应较多、特异性不高等缺陷,有待科学工作者进行大量科研

实验。

## 参考文献

- [1] Roep BO, Peakman M. Diabetogenic T lymphocytes in human Type 1 diabetes[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(6):746-753.
- [2] He YQ, Sutcliffe EL, Bunting KL, et al. The endoglycosidase heparanase enters the nucleus of T lymphocytes and modulates H3 methylation at actively transcribed genes via the interplay with key chromatin modifying enzymes[J]. *Transcription*, 2012, 3(3):130-145.
- [3] Wang F, Wang Y, Zhang D, et al. Fatty acid-induced nuclear translocation of heparanase uncouples glucose metabolism in endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(2):406-414.
- [4] Rosenzweig M, Churlaud G, Hartemann A, et al. Interleukin 2 in the pathogenesis and therapy of type 1 diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(12):553.
- [5] Goldberg R, Rubinstein AM, Gil N, et al. Role of heparanase-driven inflammatory cascade in pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2014, 63(12):4302-4313.
- [6] Bitan M, Weiss L, Reibstein I, et al. Heparanase upregulates Th2 cytokines, ameliorating experimental autoimmune encephalitis[J]. *Mol Immunol*, 2010, 47(10):1890-1898.
- [7] Speyer CL, Ward PA. Role of endothelial chemokines and their receptors during inflammation[J]. *J Invest Surg*, 2011, 24(1):18-27.
- [8] Baker AB, Groothuis A, Jonas M, et al. Heparanase alters arterial structure, mechanics, and repair following endovascular stenting in mice[J]. *Circ Res*, 2009, 104(3):380-387.
- [9] Schiemann S, Lühn S, Alban S. Development of both colorimetric and fluorescence heparinase activity assays using fondaparinux as substrate[J]. *Anal Biochem*, 2012, 427(1):82-90.
- [10] Lerner I, Zcharia E, Neuman T, et al. Heparanase is preferentially expressed in human psoriatic lesions and induces development of psoriasiform skin inflammation in mice[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(12):2347-2357.
- [11] Li RW, Freeman C, Yu D, et al. Dramatic regulation of heparanase activity and angiogenesis gene expression in synovium from patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(6):1590-1600.
- [12] Lerner I, Hermano E, Zcharia E, et al. Heparanase powers a chronic inflammatory circuit that promotes colitis-associated tumorigenesis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5):1709.
- [13] Driver JP, Serreze DV, Chen YG. Mouse models for the study of autoimmune type 1 diabetes: a NOD to similarities and differences to human disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33(1):67-87.
- [14] D'Alise AM, Auyeung V, Feuerer M, et al. The defect in T-cell regulation in NOD mice is an effect on the T-cell effectors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(50):19857-19862.
- [15] Korpos É, Kadri N, Kappelhoff R, et al. The peri-islet basement membrane, a barrier to infiltrating leukocytes in type 1 diabetes in mouse and human[J]. *Diabetes*, 2013, 62(2):531-542.
- [16] Ziolkowski AF, Popp SK, Freeman C, et al. Heparan sulfate and heparanase play key roles in mouse  $\beta$  cell survival and autoimmune diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(1):132.
- [17] Jones CJ, Beni S, Limtiaco JF, et al. Heparin characterization: challenges and solutions[J]. *Annu Rev Anal Chem*, 2011, 4:439-465.
- [18] Eizirik DL, Sammeth M, Bouckenoghe T, et al. The human pancreatic islet transcriptome: expression of candidate genes for type 1 diabetes and the impact of pro-inflammatory cytokines[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(3):e1002552.
- [19] Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1):137-188.
- [20] Sidaway P. Diabetic nephropathy: heparanase mediates renal injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(9):483.
- [21] Shafat I, Ilan N, Zoabi S, et al. Heparanase levels are elevated in the urine and plasma of type 2 diabetes patients and associate with blood glucose levels[J]. *PloS One*, 2011, 6(2):e17312.
- [22] Turgut F, Bolton WK. Potential new therapeutic agents for diabetic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(5):928-940.
- [23] Gil N, Goldberg R, Neuman T, et al. Heparanase is essential for the development of diabetic nephropathy in mice[J]. *Diabetes*, 2012, 61(1):208-216.
- [24] Masola V, Onisto M, Zaza G, et al. A new mechanism of action of sulodexide in diabetic nephropathy: inhibits heparanase-1 and prevents FGF-2-induced renal epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1):213.
- [25] Masola V, Gambaro G, Tibaldi E, et al. Regulation of heparanase by albumin and advanced glycation end products in proximal tubular cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(8):1475-1482.
- [26] Ma P, Luo Y, Zhu X, et al. Retinal heparanase expression in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Can J Ophthalmol*, 2010, 45(1):46-51.
- [27] Ma P, Luo Y, Zhu X, et al. Phosphomannopentaose sulfate (PI-88) inhibits retinal leukostasis in diabetic rat[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 380(2):402-406.
- [28] Rao G, Ding HG, Huang W, et al. Reactive oxygen species mediate high glucose-induced heparanase-1 production and heparan sulphate proteoglycan degradation in human and rat endothelial cells: a potential role in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(6):1527-1538.