

## 糖尿病增强环境物理因素致健康损伤效应的研究现状

李芳, 严颖, 宋菁菁, 韦娟, 王苏华, 陆荣柱

**摘要:** 糖尿病可改变极端气温条件下的体温调节能力, 患者在极端低温和高温下生活, 遭受冷损伤或热损伤的风险将比健康人群更大; 糖尿病可能会延迟暂时性噪声性听力损失的修复能力和加重永久性噪声性听力损失; 糖尿病大鼠对电磁场致血脑屏障功能的损伤也比健康大鼠的更严重。因而提示, 糖尿病可增强环境物理因素的健康损伤, 其机制可能涉及氧化应激、出汗障碍和血流收缩功能异常, 因而糖尿病患者这一特殊易感人群需要相应的防护措施。

**关键词:** 糖尿病; 环境物理因素; 健康损伤; 作用机制

**Diabetes Aggravates Physical Factor-Induced Health Effects: An Overview** LI Fang, YAN Ying, SONG Jing-jing, WEI Juan, WANG Su-hua, LU Rong-zhu (Department of Public Health Laboratory Sciences, School of Medicine, Jiangsu University, Jiangsu 212013, China). Address correspondence to LU Rong-zhu, E-mail: lurz@ujs.edu.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

**Abstract:** Diabetes can deteriorate the ability to adjust body temperature under extreme conditions so that the risk of cold damage or thermal damage would increase in diabetic patients exposed to extreme temperatures. Diabetes may also delay the ability to repair temporary noise-induced hearing loss and aggravate permanent noise-induced hearing loss. Animal experiments show that the damages of blood brain barrier induced by electromagnetic fields increase in diabetic rats. The action mechanisms of diabetes patients deteriorating the adverse health effects induced by environmental physical factors are related to oxidative stress, sweating disorders, and abnormal blood flow. Specific policies are warranted for protection of diabetic patients from environmental physical factors.

**Key Words:** diabetes; environmental physical factor; adverse health effect; action mechanism

糖尿病是一种有遗传倾向的内分泌疾病, 主要是由胰岛素分泌绝对或相对不足, 或靶细胞对胰岛素敏感性减低所引起, 以糖代谢紊乱为主, 并继发脂肪、蛋白质等的代谢紊乱。随着病情的加重, 糖尿病会继发多种慢性并发症如心血管疾病、神经病变和肾病变等, 而这些病症都容易受环境化学因素和物理因素的影响。现有研究已经逐渐证明糖尿病增强了化学药物、环境毒物以及微生物感染所致的健康损伤<sup>[1-5]</sup>。目前多数研究均针对化学影响因素, 比如, 有研究已表明环境化学因素增加了糖尿病人群急性心脑血管并发症的发病率, 环境化学因素所致糖尿病人群的肝、肾损伤和神经损伤也比健康人群更严重<sup>[2-5]</sup>。但是研究多集中在动物实验和人群调查, 鲜见临床医学的相关报道。近期又相继有研究发现糖尿病可增强高温、低温、噪声和辐射等物理因素所致的健康损伤, 这提示糖尿病患者作为一个特殊高危人群需要特殊的防护措施。然而, 糖尿病

如何增强这些物理危害因素所致健康损伤的相关研究还不够系统, 多局限于动物实验, 鲜见临床观察, 其易感机制也未得到深入研究。因此, 本文就糖尿病增强高温、低温、噪声和辐射等物理因素所致健康损伤及其可能机制作一综述, 以期为制定糖尿病人群的健康保护政策和措施提供参考依据。

### 1 糖尿病增强物理因素所致的健康损伤

#### 1.1 高温

2型糖尿病可通过改变身体对过热的正常适应性调节反应, 且目前认为糖尿病可诱发内皮依赖性和非内皮依赖性损伤, 进而影响皮肤血流量, 抑制局部热损耗(散热)反应。BEER等<sup>[6]</sup>发现2型糖尿病患者局部热(41℃)暴露11 min后的皮肤血流反应低于非糖尿病患者。MURESANU等<sup>[7]</sup>在对链脲佐菌素(STZ)-糖尿病大鼠和正常大鼠暴露于38℃, 进行4 h的热应激实验时, 以伊文氏蓝测定血脑屏障通透性, 发现STZ-糖尿病大鼠脑组织中伊文氏蓝染料浓度、脑含水量均高于正常大鼠, 但局部脑血流量低于正常大鼠, 这说明糖尿病大鼠对热应激所致血脑屏障功能损伤、脑水肿和局部脑血流量的减少均比正常大鼠严重。该研究还发现采用剂量为50 mg/(kg·min)的生长激素预处理正常大鼠10 min可减轻高温所致脑损伤, 但要达到相同的预防效果, 糖尿病大鼠却需要将生长激素的剂量增加到80~120 mg/(kg·min), 该结果进一步提示糖尿病加重了热应激对大鼠的脑损伤。

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2014.0149

[基金项目] 国家自然科学基金(编号: 81302459); 中国博士后科学基金(编号: 2013M540424); 江苏大学高级专业人才科研启动基金项目(编号: 13JDG024); 江苏省博士后科学基金(编号: 1302151C)

[作者简介] 李芳(1985—), 女, 博士, 讲师; 研究方向: 环境与健康, 糖尿病等慢性疾病的防治; E-mail: lfsjy@mail.ujs.edu.cn

[通信作者] 陆荣柱, E-mail: lurz@ujs.edu.cn

[作者单位] 江苏大学医学院卫生检验系, 江苏 212013

约半数 1 型糖尿病患者有出汗障碍；而在患有周围神经病变的糖尿病患者中，83%~94% 有出汗障碍。因为在气温超过皮肤温度（一般为 32~35℃）时，机体仅能通过出汗、皮肤和肺部表面的蒸发方式进行散热，因此有出汗障碍的糖尿病患者难以通过出汗散热，这就造成体内热量蓄积从而引发发热损伤，同时，糖尿病并发症及其必需治疗药物也会减少皮肤血流量和出汗，因而糖尿病可增加过热相关疾病所致健康风险。FEALEY 等<sup>[8]</sup>发现在炎热的 39℃ 环境温度中以仰卧姿势休息时，2 型糖尿病患者额头、胸部、腿部和臀部的出汗率均低于非糖尿病者。在 32℃ 温暖的环境条件下，以完全疲劳的 40% 体力进行手柄收缩活动时也发现 2 型糖尿病患者胳膊和腿部的出汗率也比非糖尿病者的更低，且额头的出汗率更高，这表明全身出汗的速度和汗液量都不均匀，这种出汗功能区域性的改变会如何影响身体热损耗的能力仍然不清楚<sup>[9]</sup>。

糖尿病性自主神经病变可引起足部小动脉血管运动张力丧失，导致血管收缩功能异常。采用微透析灌注 NG-硝基-L-精氨酸甲酯的方法，SOKOLNICKI 等<sup>[10]</sup>对比了 2 型糖尿病患者和非糖尿病对照组（以年龄为匹配）的前臂皮肤血流反应，发现当双位点暴露在 43℃ 高温时，NO 在两组血管舒张中的作用类似；然而，在局部暖化期间，糖尿病患者的前臂皮肤血流反应能力却减少了 20%~25%。另外，WICK 等<sup>[11]</sup>发现由于血管反应的延迟，在全身热暴露期间，2 型糖尿病患者在发生血管舒张时体核温度比非糖尿病者的高。总之，这些研究结果说明糖尿病对皮肤血流反应能力的抑制会影响机体向体外环境的热传递。遗憾的是，这些反应对全身体温调节功能的影响机制仍然不明确。血糖控制不良可损伤皮肤血流，但改善血糖控制可能会部分逆转慢性高血糖对皮肤血流量的早期损伤。

## 1.2 低温

糖尿病患者对局部过冷暴露（将手浸泡在冰水中 1 min）引起的血管收缩反应比健康人群更严重，两者差异有统计学意义<sup>[12]</sup>。KASSELMAN 等<sup>[13]</sup>的动物实验研究也表明，STZ-糖尿病大鼠暴露在 10℃ 寒冷环境中比在 23℃ 温暖环境中提前 4 周出现 H-反射加快，提示感觉和运动纤维往返传导速度改变，这可能是周围神经病变的早期指标。在 20 周时，暴露在 10℃ 寒冷环境中的糖尿病大鼠运动传导速度和神经纤维密度低于暴露在温暖环境下的糖尿病大鼠，皮肤 3-硝基酪氨酸水平明显增加，这说明冷暴露会加重糖尿病多发神经病变。MACARI 等<sup>[14]</sup>在考察急性冷暴露（0~2℃，4 h）对四氧嘧啶诱发的糖尿病大鼠的直肠温度、血糖和血浆游离脂肪酸水平的影响时发现，冷暴露 4 h 之后，糖尿病大鼠的体温和血糖水平下降，但游离脂肪酸差异无统计学意义。糖尿病大鼠的腹膜和附睾白色脂肪组织以及肩胛间褐色脂肪组织含量低于对照组大鼠，这表明糖尿病大鼠在过冷环境中不能维持正常的体温调节，原因可能与糖尿病大鼠褐色脂肪组织冷适应条件下的非颤抖性产热不足有关。但 FERRO 等<sup>[15]</sup>比较经过冷适应和未经冷适应的四氧嘧啶诱发的糖尿病大鼠在为期 12 d 冷暴露（7~9℃）试验中的存亡情况时，发现在注射四氧嘧啶之前有过冷适应的大鼠在 12 d 的试验期内大鼠的存活率为 79%，而未经冷适应的只有 19%。在注射去甲肾上腺素之后，冷适应的糖尿病大鼠几乎维持正常的应激反应，而未经冷适应的糖尿病大鼠这种反应功能却受到损伤，

说明冷适应可增加糖尿病大鼠对过冷环境的耐受性，这可能与交感神经活性和胰岛素敏感性增加有关。为了考察过冷环境对糖尿病大鼠糖脂代谢的影响，TAKANO 等<sup>[16]</sup>分别在过冷（4℃，试验组）和温暖（24℃，对照组）环境下测定了 STZ 处理（第 0、3 和 14 天）的大鼠血糖、三酰甘油、非酯化脂肪酸和胰岛素水平。该动物实验的研究结果表明，在过冷环境下 STZ 处理的大鼠第 14 天没有出现高血糖，而对照组却持续高血糖水平。在过冷环境下，STZ 处理的第 14 天，大鼠三酰甘油水平没有增加，而对照组的三酰甘油水平却明显增加，这说明过冷环境影响了大鼠的糖脂代谢。

## 1.3 噪声

2 型糖尿病患者大多都伴有代谢综合征，而代谢综合征往往在发展为糖尿病之前已伴有外周感觉神经病变，因此，糖尿病就有可能会加重噪声的听觉损伤<sup>[17]</sup>。WU 等<sup>[18]</sup>将糖尿病大鼠接触 110 dB 声压 8 h，并评价噪声所致短时听力损失的恢复能力。该动物实验研究发现暴露噪声后的 1 h，对照组和糖尿病组的听性脑干反应（ABR）阈值均增加，畸变产物耳声发射幅度减小；而对照组的 ABR 阈值和畸变产物耳声发射在停止噪声暴露 1 d 后均恢复到正常，糖尿病组却在 14 d 后仍未能恢复到正常，这提示糖尿病可能会延迟暂时性阈移的恢复时间。一项涉及 229 名受试员参加的人群调查研究提示，与非糖尿病者相比，暴露于同样的噪声时，146 名 2 型糖尿病患者中诊断出严重的永久性听力损失的人数占 16.4%，而 83 名非糖尿病者中只有 4.8% 检出严重的永久性听力损失，提示 2 型糖尿病可加重听力损失<sup>[19]</sup>。糖尿病可降低机体的抗氧化能力，增强氧化应激损伤，而诱发氧化应激是物理因素引起机体损伤的主要机制之一<sup>[20]</sup>，因而这二者可能呈现增强效应，进而加重机体损伤。已有研究发现噪声暴露增强了糖尿病大鼠的氧化应激水平，糖尿病大鼠更易发生严重的噪声性听力损失，抗氧化剂可以有效防止糖尿病大鼠外耳细胞的丢失和减缓噪声性听力损失<sup>[21]</sup>。为探讨糖尿病对噪声损伤的病理生理学影响，WU 等<sup>[21]</sup>通过一项动物实验研究了重复噪声暴露对糖尿病大鼠噪声性听力损失的影响，并评价了抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸（NAC）对这一影响的保护效应，结果发现，在停止噪声暴露 4 周后，糖尿病组、糖尿病+NAC 组、非糖尿病组以及非糖尿病+NAC 组的所有大鼠 ABR 阈值均未回到实验前的正常值，但糖尿病组 ABR 反应阈升高的最多，并且糖尿病组的耳蜗中外毛细胞细胞数目明显减少。非糖尿病组和糖尿病+NAC 组，非糖尿病+NAC 组的 ABR 反应阈升高幅度小，也未能发现听觉细胞的损伤。这一结果提示糖尿病大鼠更易发生严重的噪声性听力损失，抗氧化剂 NAC 具有保护效应。

## 1.4 辐射

ÖZTAS 等<sup>[22]</sup>连续 21 d（8 h/d）对正常和 STZ 诱导的糖尿病大鼠进行 50 Hz 频率正弦磁场的处理，以脑组织中染料伊文氏蓝的含量来评价血脑屏障的通透性，该动物实验研究结果发现，STZ-糖尿病大鼠脑组织中伊文氏蓝染料浓度高于正常大鼠，提示糖尿病大鼠对磁场的血脑屏障损伤更为易感。同样，GULTURK 等<sup>[23]</sup>将大鼠连续 30 d（165 min/d）暴露于调制磁场（B=5 mT），考察调制磁场对糖尿病大鼠血脑屏障的影响，结果发现糖尿病和调制磁场均可增加大鼠血脑屏障的通透性，且调

制磁场对糖尿病大鼠血脑屏障的通透性损伤更严重,而采用胰岛素治疗后则可以减少调制磁场对糖尿病大鼠血脑屏障通透性的影响,提示控制血糖在减轻调制磁场对糖尿病大鼠血脑屏障损伤中具有重要意义。

## 2 结论及展望

糖尿病增强环境物理危害因素所致健康损伤,主要表现在:①糖尿病会改变极端温度条件下的体温调节能力,患者在极端低、高温下生活将会产生比健康人群更大的冷损伤和热损伤风险;②糖尿病可能会延迟暂时性噪声性听力损失的修复能力和加重永久性噪声性听力损失;③糖尿病大鼠对电磁场致血脑屏障功能的损伤比健康大鼠的更严重。糖尿病的患病率正以惊人的速度增长,因此,在暴露于物理危害因素环境中生活和工作的患者应咨询相关因素对他们健康的影响,尤其是同时患有心血管疾病等并发症的患者更应如此,并培养自我监测的能力。尽管糖尿病对增强噪声、辐射、高温与低温等物理危害因素易感的作用机制可能涉及氧化应激、出汗障碍和血流收缩功能异常,但确切机制仍不明了,因而需要进一步探索作用机制,综合评估糖尿病人群易感性特征,探索糖尿病人群的特殊干预措施,进而保护该人群的健康。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

## 参考文献:

- [1] ZHONG Q, TERLECKY SR, LASH LH. Diabetes increases susceptibility of primary cultures of rat proximal tubular cells to chemically induced injury[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 241(1): 1-13.
- [2] KHAFAIE MA, SALVI SS, OJHA A, et al. Systemic inflammation (C-reactive protein) in type 2 diabetic patients is associated with ambient air pollution in Pune City, India[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3): 625-630.
- [3] FRAMPTON MW, BAUSCH J, CHALOPA D, et al. Effects of outdoor air pollutants on platelet activation in people with type 2 diabetes[J]. *Inhal Toxicol*, 2012, 24(12): 831-838.
- [4] NEMMAR A, AL-SALAM S, SUBRAMANIYAN D, et al. Influence of experimental type 1 diabetes on the pulmonary effects of diesel exhaust particles in mice[J]. *Toxicol Lett*, 2013, 217(2): 170-176.
- [5] LAFUENTE JV, SHARMA A, PATNAIK R, et al. Diabetes exacerbates nanoparticles induced brain pathology[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11(1): 26-39.
- [6] BEER S, FEIHL F, RUIZ J, et al. Comparison of skin microvascular reactivity with hemostatic markers of endothelial dysfunction and damage in type 2 diabetes[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(6): 1449-1458.
- [7] MURESANU DF, SHARMA A, SHARMA HS. Diabetes aggravates heat stress-induced blood-brain barrier breakdown, reduction in cerebral blood flow, edema formation, and brain pathology[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1199(1): 15-26.
- [8] FEALEY RD, LOW PA, THOMAS JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus[J]. *Mayo Clin Proc*, 1989, 64(6): 617-628.
- [9] PETOFSKY JS, LEE S, PATTERSON C, et al. Sweat production during global heating and during isometric exercise in people with diabetes[J]. *Med Sci Monit*, 2005, 11(11): CR515-CR521.
- [10] SOKOLINICKI LA, ROBERTS SK, WILKINS BW, et al. Contribution of nitric oxide to cutaneous microvascular dilation in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 292(1): E314-E318.
- [11] WICK DE, ROBERTS SK, BASU A, et al. Delayed threshold for active cutaneous vasodilation in patients with Type 2 diabetes mellitus[J]. *J Appl Physiol*, 2006, 100(2): 637-641.
- [12] STANSBERRY KB, HILL MA, SHAPIRO SA, et al. Impairment of peripheral blood flow responses in diabetes resembles an enhanced aging effect[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(11): 1711-1716.
- [13] KASSELMAN LJ, VEVES A, GIBBONS CH, et al. Cold exposure exacerbates the development of diabetic polyneuropathy in the rat[J/OL]. *Exp Diabetes Res*, 2009; 827943. [2010-01-14]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cold+exposure+exacerbates+the+development+of+diabetic+polyneuropathy+in+the+rat>.
- [14] MACARI M, FERRO JA, EIZIRIK DL. Effects of acute cold exposure on rectal temperature, blood glucose and plasma free fatty acids in alloxan-diabetic rats[J]. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol*, 1986, 85(1): 63-65.
- [15] FERRO JA, MACARI M, EIZIRIK DL. Cold-acclimation improves cold-tolerance of diabetic rats[J]. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol*, 1987, 88(3): 425-429.
- [16] TAKANO T, HONMA T, MOTOHASHI Y, et al. Streptozotocin diabetes in rats after acclimation to cold environment[J]. *Prev Med*, 1987, 16(1): 63-69.
- [17] FUJITA T, YAMASHITA D, KATSUNUMA S, et al. Increased inner ear susceptibility to noise injury in mice with streptozotocin-induced diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(11): 2980-2986.
- [18] WU HP, CHENG TJ, TAN CT, et al. Diabetes impairs recovery from noise-induced temporary hearing loss[J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(6): 1190-1194.
- [19] ISHII EK, TALBOTT EO, FINDLAY RC, et al. Is NIDDM a risk factor for noise-induced hearing loss in an occupationally noise exposed cohort?[J]. *Sci Total Environ*, 1992, 127(1/2): 155-165.
- [20] FIORENTINO TV, PRIOLETTA A, ZUO P, et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(32): 5695-5703.
- [21] WU HP, HSU CJ, CHENG TJ, et al. N-acetylcysteine attenuates noise-induced permanent hearing loss in diabetic rats[J]. *Hear Res*, 2010, 267(1/2): 71-77.
- [22] ÖZTAŞ B, KALKAN T, TUNCEL H. Influence of 50 Hz frequency sinusoidal magnetic field on the blood-brain barrier permeability of diabetic rats[J]. *Bioelectromagnetics*, 2004, 25(5): 400-402.
- [23] GULTURK S, DEMIRKAZIK A, KOSAR I, et al. Effect of exposure to 50 Hz magnetic field with or without insulin on blood-brain barrier permeability in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Bioelectromagnetics*, 2010, 31(4): 262-269.

(收稿日期: 2013-11-25)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 王晓宇)