

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.13.020

2 型糖尿病患者血清主要硝化应激标志物水平与糖代谢关键指标及糖尿病病程的关系*

李 斌¹, 胡淞皓², 廖 红³, 邓广江⁴, 彭晓凤^{5△}

1. 重庆市合川区妇幼保健院药剂科, 重庆 401520; 2. 重庆市东华医院疼痛科, 重庆 400030; 3. 重庆医科大学实验教学管理中心, 重庆 400016; 4. 重庆市合川区人民医院内分泌科, 重庆 401520; 5. 重庆市合川区人民医院药剂科, 重庆 401520

摘 要:**目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清主要硝化应激标志物[一氧化氮合酶(iNOS)、一氧化氮(NO)、3-硝基酪氨酸(3-NT)]水平与糖代谢关键指标[空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]及糖尿病病程的关系。**方法** 选取 2024 年 5—7 月在重庆市合川区人民医院门诊就诊的 45 例 T2DM 患者作为 T2DM 组,另选取同期在重庆市合川区人民医院体检的 45 例健康体检者作为对照组。采用 Pearson/Spearman 相关分析 T2DM 患者血清 iNOS、NO、3-NT 水平与 FINS、FBG、HbA1c 水平及 HOMA-IR、糖尿病病程的相关性。**结果** T2DM 组 FBG、FINS、HbA1c 水平均高于对照组, HOMA-IR 大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。T2DM 组血清 iNOS、NO、3-NT 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson/Spearman 相关分析结果显示,T2DM 患者血清 iNOS 水平与 FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR、糖尿病病程均呈正相关($r/r_s=0.412、0.353、0.555、0.423,P<0.05$);血清 NO 水平与 FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR 均呈正相关($r=0.326、0.375、0.396,P<0.05$);血清 3-NT 水平与 FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR、糖尿病病程均呈正相关($r/r_s=0.335、0.363、0.352、0.384,P<0.05$);血清 iNOS、NO、3-NT 水平与 FBG 水平均无相关性($P>0.05$)。血清 iNOS 水平与 NO、3-NT 水平均呈正相关($r/r_s=0.314、0.346,P<0.05$);血清 NO 水平与 3-NT 水平呈正相关($r=0.428,P<0.05$)。**结论** T2DM 患者存在硝化应激状态,其标志物血清 iNOS、NO、3-NT 水平与血糖控制、胰岛素抵抗及糖尿病病程均密切相关,提示硝化应激可能参与糖尿病的病理过程。

关键词:硝化应激; 2 型糖尿病; 诱导型一氧化氮合酶; 3-硝基酪氨酸; 胰岛素抵抗

中图法分类号:R587.1;R446.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)13-1844-06

Relationship between serum levels of major nitration stress markers and key indicators of glucose metabolism and duration of diabetes in patients with type 2 diabetes*

Li Bin¹, Hu Songhao², Liao Hong³, Deng Guangjiang⁴, Peng Xiaofeng^{5△}

1. Department of Pharmacy, Hechuan Maternal and Child Health Hospital of Chongqing, Chongqing 401520, China; 2. Department of Pain Medicine, Donghua Hospital of Chongqing, Chongqing 400030, China; 3. Management Center of Experimental Teaching, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 4. Department of Endocrinology, Hechuan People's Hospital of Chongqing, Chongqing 401520, China; 5. Pharmacy Department, Hechuan District People's Hospital of Chongqing, Chongqing 401520, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum nitration stress markers [nitric oxide synthase (iNOS), nitric oxide (NO), 3-nitrotyrosine (3-NT)] and key indicators of glucose metabolism [fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and insulin resistance index (HOMA-IR)] and diabetes mellitus disease duration in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 45 patients with T2DM in the outpatient department of the People's Hospital of Hechuan District of Chongqing from May to July 2024 were selected as the T2DM group, and 45 healthy people who underwent physical examination in the People's Hospital of Hechuan District of Chongqing during the same peri-

* 基金项目:重庆市自然科学基金项目(CSTB2023NSCQ-MSX1102)。
作者简介:李斌,男,主管药师,主要从事临床药学方向的研究。[△] 通信作者, E-mail: penny415413@qq.com。

引用格式:李斌,胡淞皓,廖红,等. 2 型糖尿病患者血清主要硝化应激标志物水平与糖代谢关键指标及糖尿病病程的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(13): 1844-1849.

od were selected as the control group. Pearson/Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum iNOS, NO, 3-NT levels and FINS, FBG, HbA1c levels, HOMA-IR, and diabetes duration in T2DM patients. **Results** The levels of FBG, FINS and HbA1c in the T2DM group were higher than those in the control group, and HOMA-IR was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of iNOS, NO and 3-NT in the T2DM group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson/Spearman correlation analysis showed that serum iNOS level was positively correlated with FINS, HbA1c, HOMA-IR and diabetes duration in T2DM patients ($r/r_s=0.412, 0.353, 0.555, 0.423, P<0.05$). Serum NO level was positively correlated with FINS, HbA1c and HOMA-IR ($r=0.326, 0.375, 0.396, P<0.05$). Serum 3-NT level was positively correlated with FINS, HbA1c, HOMA-IR and duration of diabetes ($r/r_s=0.335, 0.363, 0.332, 0.384, P<0.05$). There was NO correlation between serum iNOS, NO, 3-NT levels and FBG levels ($P>0.05$). Serum iNOS level was positively correlated with NO and 3-NT levels ($r/r_s=0.314, 0.346, P<0.05$). Serum NO level was positively correlated with 3-NT level ($r=0.428, P<0.05$). **Conclusion** Nitrification stress exists in T2DM patients. The levels of serum iNOS, NO and 3-NT are closely related to blood glucose control, insulin resistance and the course of diabetes, suggesting that nitrification stress may be involved in the pathological process of diabetes.

Key words: nitrification stress; type 2 diabetes mellitus; inducible nitric oxide synthase; 3-nitrotyrosine; insulin resistance

糖尿病是一种全球慢性代谢性疾病,其不断攀升的发病率已构成严峻的公共卫生挑战。众所周知,由高血糖驱动的活性氧(ROS)过度生成所介导的氧化应激是糖尿病及其并发症发生和发展的重要环节^[1-2]。氧化应激可引发脂质过氧化、DNA 损伤及蛋白质功能失调,广泛参与胰岛素抵抗、 β 细胞功能障碍及血管损伤^[3-4]。有研究表明,与氧化应激紧密关联的硝化应激在糖尿病病理进程中的作用日益凸显^[5]。硝化应激主要由一氧化氮(NO)衍生的强氧化剂过氧亚硝酸盐(ONOO⁻)所介导,可导致蛋白质酪氨酸发生不可逆的硝基化修饰,形成稳定产物 3-硝基酪氨酸(3-NT),进而影响蛋白质结构与功能。在糖尿病动物模型及并发症(如动脉粥样硬化、肾病)患者的病变组织中,已观察到诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达上调和蛋白质硝化标志物 3-NT 明显积累^[6-7],提示该通路被异常激活。然而,现有证据多来源于动物实验或局部组织研究,在临床层面,尤其是关于 2 型糖尿病(T2DM)患者循环系统中硝化应激状态的整体评估仍较为缺乏。目前,尚不完全清楚 T2DM 患者血清中 iNOS 活性、前体分子 NO 及终产物 3-NT 的水平变化如何,其与反映糖代谢状态的关键指标,如空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及糖化血红蛋白(HbA1c)等之间的相关性也未得到系统阐明。此外,T2DM 作为一种慢性进展性疾病,其病理改变随病程延长而逐渐累积,硝化应激可能作为这一过程中潜在的持续性分子损伤机制,其主要标志物 iNOS、NO、3-NT 的水平是否随病程演变而变化,目前仍缺乏明确的临床证据。因此,阐明上

述硝化应激标志物与糖代谢指标及糖尿病病程之间的内在关联,对于揭示硝化应激在 T2DM 发生和发展过程中的动态作用,具有重要临床价值。本研究旨在通过病例对照研究,检测并比较 T2DM 患者与健康体检者血清 iNOS 活性、NO 及 3-NT 水平,分析硝化应激标志物与糖代谢紊乱关键指标(FBG、FINS、HOMA-IR、HbA1c)及糖尿病病程的相关性,以期为进一步理解糖尿病进展的分子机制提供新的临床证据,并为评估病情和探索潜在治疗靶点提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2024 年 5—7 月在重庆市合川区人民医院门诊就诊的 45 例 T2DM 患者作为 T2DM 组,另选取同期在重庆市合川区人民医院体检的 45 例的健康体检者作为对照组。T2DM 组纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)T2DM 患者符合《中国糖尿病防治指南(2024 年版)》^[8]中糖尿病的诊断标准(典型糖尿病症状加上随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或 FBG ≥ 7.0 mmol/L 或口服葡萄糖耐量试验餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或 HbA1c $\geq 6.5\%$)。T2DM 组排除标准:(1)孕期糖尿病、1 型糖尿病;(2)糖尿病急性并发症;(3)合并肿瘤、血液系统疾病、慢性肝炎、肝硬化、感染等。对照组纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)同期于重庆市合川区人民医院行健康体检,经体格检查、实验室检查及影像学检查综合判定为健康人群,血糖指标正常(FBG <7.0 mmol/L、HbA1c $<6.5\%$),无糖尿病典型症状且无糖尿病既往史。对照组排除标准:(1)妊娠期或哺乳期女性;(2)存在 1 型糖尿病、T2DM、妊娠期糖尿病等各种糖尿病病史。T2DM 组

中男 19 例,女 26 例;年龄 32~74 岁,平均(55.78±9.55)岁;体质质量指数(BMI)17.58~29.55 kg/m²,平均(24.05±2.17)kg/m²;中位病程 6(4,10)年。对照组中男 16 例,女 29 例;年龄 27~80 岁,平均(51.18±12.73)岁;BMI 16.65~28.20 kg/m²,平均(23.09±2.42)kg/m²。2 组性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经重庆市合川区人民医院医学伦理委员会审核批准(ZX2023-026)。

1.2 方法

1.2.1 其他基线资料收集 收集所有研究对象天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、血肌酐(SCr)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等资料。

1.2.2 血液标本采集 采集所有研究对象入组第 2 天空腹 12 h 时的静脉血 10 mL,其中 2 mL 全血置于乙二胺四乙酸抗凝管中,另外 8 mL 平均分装于 2 个促凝管中,先进行 FBG、FINS、HbA1C 水平检测,剩余 4 mL 血标本以 3 000 r/min 离心 5 min(离心半径 16 cm)后,取上清液置于-80 ℃冰箱保存备用。

1.2.3 糖代谢关键指标检测 取 2 mL 抗凝管血标本,采用全自动糖化血红蛋白分析仪[生产厂家:爱科来国际贸易(上海)有限公司;型号:HA-8180]检测 HbA1C 水平;取 4 mL 促凝管血标本,采用全自动生化分析仪(生产厂家:德国西门子股份公司;型号:ADVIA2400)检测 FBG 水平;取 4 mL 促凝管血标本,采用全自动化学发光免疫分析仪(生产厂家:德国西门子股份公司;型号:ADVIA Centaur XP)检测 FINS 水平;并计算 HOMA-IR, $HOMA-IR = FINS \times FBG / 22.5$ 。

1.2.4 主要硝化应激指标检测 (1)血清 iNOS 水平检测:取备用血清 30 μL,采用比色法检测所有研究对象血清 iNOS 水平。人 iNOS 活力检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所,批号:20240522。按照试剂盒说明书操作,依次向反应体系中加入抑制剂、底物缓冲液、促进剂、显色剂、透明剂、终止剂,采用酶标仪(生产厂家:南京德铁生物科技有限公司;型号:HBS-1096A)在 530 nm 波长处测定各孔吸光度(A)值,设置空白孔与测定孔,按公式计算 iNOS, $iNOS = [(A$

测定-A 空白) $\times V$ 反总]/[($\epsilon \times V$ 样 $\times T \times 1\,000$)=(A 测定-A 空白) $\times 147.37$ 。其中 ϵ 为呈色物消光摩尔系数 38.3×10^{-6} , T 为反应时间(15 min)。(2)血清 NO 水平检测:取备用血清 160 μL,采用一步微板法检测所有研究对象血清 NO 水平。人 NO 检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所,批号:20240711。按照试剂盒说明书操作,向反应孔中加入配套显色剂,同时设置系列浓度亚硝酸钠标准品孔,采用酶标仪(生产厂家:南京德铁生物科技有限公司;型号:HBS-1096A)在 550 nm 波长处测定各孔 A 值,根据标准品浓度和检测 A 值绘制标准曲线,计算 NO 水平。(3)血清 3-NT 水平检测:取备用血清 50 μL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有研究对象血清 3-NT 水平。人 3-NT ELISA 试剂盒购自天津安诺瑞康生物技术有限公司,批号:104240828。按照试剂盒说明书进行加样、孵育、洗涤及显色等操作,同时设置系列浓度的标准品孔,采用酶标仪(生产厂家:南京德铁生物科技有限公司;型号:HBS-1096A)在 450 nm 波长处测定各孔 A 值,根据标准品浓度和检测的 A 值绘制标准曲线,计算 3-NT 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson/Spearman 相关分析 T2DM 患者血清 iNOS、NO、3-NT 水平与 HOMA-IR、FINS、FBG、HbA1c 水平及糖尿病病程的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组和 T2DM 组基线资料比较 对照组和 T2DM 组 AST、ALT、SCr、TC、TG、LDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 对照组和 T2DM 组 FBG、FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR 比较 T2DM 组 FBG、FINS、HbA1c 水平均高于对照组,HOMA-IR 大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 对照组和 T2DM 组血清 iNOS、NO、3-NT 水平比较 T2DM 组血清 iNOS、NO、3-NT 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 对照组和 T2DM 组基线资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	AST(U/L)	ALT(U/L)	SCr(μmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
对照组	45	24.00(22.00,27.00)	30.00(26.00,34.00)	69.00(56.00,82.00)	4.45±0.55	1.03(0.76,1.38)	2.41±0.46
T2DM 组	45	24.00(21.00,26.00)	27.00(18.50,31.50)	63.00(55.00,71.50)	4.51±1.06	1.04(0.68,1.62)	2.54±0.83
<i>Z/t</i>		0.550	1.910	1.480	-0.329	-0.360	-0.917
<i>P</i>		0.585	0.056	0.138	0.743	0.716	0.362

2.4 T2DM 患者血清 iNOS、NO、3-NT 水平与 FINS、FBG、HbA1c 水平及 HOMA-IR、糖尿病病程的相关性 Pearson/Spearman 相关分析结果显示, T2DM 患者血清 iNOS 水平与 FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR、糖尿病病程均呈正相关($r/r_s=0.412、0.353、0.555、0.423, P<0.05$), 但与 FBG 水平无相关性($P>0.05$); 血清 NO 水平与 FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR 均呈正相关($r/r_s=0.326、0.375、$

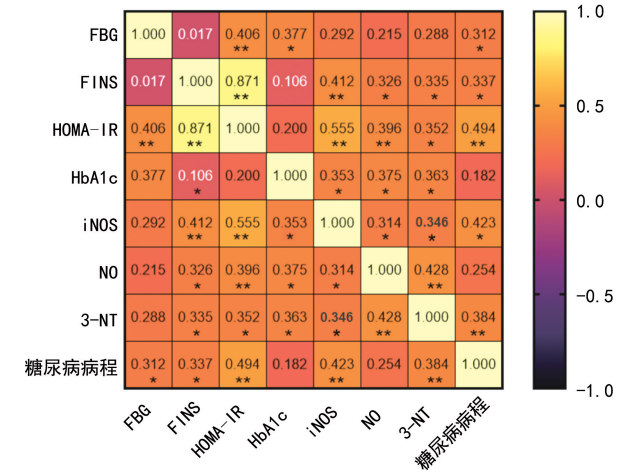
$0.396, P<0.05$), 但与 FBG 水平及糖尿病病程均无相关性($P>0.05$); 血清 3-NT 水平与 FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR、糖尿病病程均呈正相关($r/r_s=0.335、0.363、0.352、0.384, P<0.05$), 但与 FBG 水平无相关性($P>0.05$)。血清 iNOS 水平与 NO、3-NT 水平均呈正相关($r/r_s=0.314、0.346, P<0.05$); 血清 NO 水平与 3-NT 水平呈正相关($r=0.428, P<0.05$)。见图 1。

表 2 对照组和 T2DM 组 FBG、FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR 比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	FBG(mmol/L)	FINS(μU/mL)	HbA1c(%)	HOMA-IR
对照组	45	5.10(4.85, 5.37)	9.75(4.96, 12.80)	5.30(5.00, 5.60)	2.18(1.12, 2.90)
T2DM 组	45	7.78(6.91, 9.07)	12.18(7.84, 14.00)	7.20(6.60, 8.25)	3.76(2.78, 5.40)
Z		-7.350	-2.352	-7.830	-5.330
P		<0.001	0.019	<0.001	<0.001

表 3 对照组和 T2DM 组血清 iNOS、NO、3-NT 水平比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	iNOS (U/mL)	NO(μmol/L)	3-NT (ng/mL)
对照组	45	3.85±1.98	43.80(43.00, 47.75)	169.90±46.99
T2DM 组	45	13.66±6.85	63.87(61.24, 68.64)	197.32±44.37
t/Z		-9.239	-8.185	-2.846
P		<0.001	<0.001	0.006



注: * $P<0.05$; ** $P<0.01$ 。
图 1 T2DM 患者血清 iNOS、NO、3-NT 水平与 FINS、FBG、HbA1c 水平及 HOMA-IR、糖尿病病程的相关性

3 讨论

T2DM 的发生和发展是一个由胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞功能障碍共同驱动的复杂病理过程^[9-10]。近年来,由慢性炎症诱导及 iNOS 所介导的硝化应激被认为是连接糖代谢紊乱与细胞损伤的关键分子机制之一^[11-12]。持续高血糖状态及由此产生的晚期糖基

化终末产物可通过激活核因子- κ B 与 Janus 激酶/信号转导与转录激活因子等炎症信号通路,促进肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素- 1β 等炎症因子释放,从而在转录水平诱导 iNOS 的异常高表达^[13-17]。一项临床研究为此提供了证据:与健康人群比较,新诊断 T2DM 患者的外周血单个核细胞中 iNOS 的 mRNA 水平明显升高,而这种升高在肥胖非糖尿病人群中并未观察到,由此提示慢性高血糖可能是其表达上调的核心驱动因素^[18]。本研究结果进一步证实了 T2DM 患者体内存在 iNOS 水平明显升高。同时也发现 T2DM 患者血清 iNOS 水平与 FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR、糖尿病病程均呈正相关,这一发现与杨超等^[19]的动物实验结果相印证,该研究显示糖尿病大鼠膀胱平滑肌组织中 iNOS 水平随病程延长而逐渐升高,表明 iNOS 水平升高是慢性高血糖状态持续作用后的诱导结果。值得注意的是,本研究中 T2DM 患者血清 iNOS 水平与 FBG 水平无相关性,进一步表明 iNOS 的持续激活并非急性血糖波动的直接反应,而与机体长期存在的代谢紊乱及慢性持续炎症状态密切相关。

生理状态下,由内皮型 iNOS 产生的 NO 是调节血管张力与胰岛素敏感性的重要信号分子^[20]。然而,在 T2DM 病理环境下, iNOS 被持续激活,导致大量、持续的 NO 生成,其作用可能从保护性信号分子转变为硝化应激的病理前体^[21]。本研究发现, T2DM 患者血清 NO 水平明显高于健康体检者,且 T2DM 患者血清 NO 水平与 FINS、HbA1c 水平及 HOMA-IR 均呈正相关,证实了 NO 代谢稳态的破坏。众所周知,氧化应激在糖尿病的发生和发展过程中有重要作用。糖尿病状态下,高血糖、代谢异常导致 ROS 暴发及超氧阴离子(O_2^-)过量累积。 O_2^- 可与 iNOS 来源的过量 NO 迅速反应,生成 $ONOO^-$ ^[22-24], 该反应不仅消

耗具有生物活性的 NO,而且还导致其介导的血管舒张和胰岛素增敏等生理功能受损;同时,新生成的 ONOO⁻ 是一种强效的硝化剂,可直接攻击生物大分子,引发广泛的蛋白质酪氨酸残基硝化、脂质过氧化及 DNA 损伤^[25-26],从而直接攻击细胞结构,并且可能通过修饰关键信号蛋白(如胰岛素受体底物-1)而加剧胰岛素抵抗。

ONOO⁻ 诱导蛋白质酪氨酸残基硝基化,形成稳定的 3-NT,3-NT 是体内硝化应激的特异性标志物^[27-28]。本研究发现,T2DM 患者血清 3-NT 水平明显升高,这一结果与高丽君等^[29]的临床研究结论一致,证实了在糖尿病病理环境中存在广泛的蛋白质硝基化损伤,这种翻译后修饰可改变一系列关键蛋白质的结构与功能,包括参与糖脂代谢的酶类、胰岛素信号通路中的关键蛋白及维持线粒体电子传递链完整性的蛋白^[30-31],从而从多个层面加剧胰岛素抵抗与 β 细胞功能障碍,构成推动糖尿病及其血管并发症(如肾病、视网膜病变和动脉粥样硬化)发生和发展的共同分子基础^[32]。值得关注的是,有研究显示,3-NT 水平随并发症进展呈梯度升高,糖尿病周围神经病变患者血清 3-NT 水平明显高于单纯糖尿病患者,提示其与并发症严重程度密切相关^[29]。进一步的临床相关性分析亦证实,3-NT 水平与反映胰岛素分泌状态的 FINS、反映长期血糖控制水平的 HbA1c 及胰岛素抵抗的核心量化指标 HOMA-IR 均呈正相关,表明硝化应激的强度与糖代谢紊乱的核心病理生理环节(胰岛素抵抗与高胰岛素血症)紧密关联。本研究发现,T2DM 患者血清 3-NT 水平与糖尿病病程也呈正相关,提示由 iNOS 异常表达启动、经 NO/ONOO⁻ 通路介导的蛋白质硝基化损伤,是一个随疾病持续而进行性累积的慢性过程,这种持续性的分子损伤,可能不断推动糖尿病病情的恶化及其并发症的演进。

尤为重要的是,本研究进一步分析发现,T2DM 患者血清 iNOS、NO 水平与 3-NT 水平两两之间均呈正相关,从临床层面提示“iNOS-NO-ONOO⁻-3-NT”硝化应激轴在 T2DM 中的连续激活与级联反应,由此表明,在 T2DM 患者体内,从高血糖及炎症驱动 iNOS 表达上调,到其催化产物 NO 过量生成,再到 NO 与 O₂⁻ 反应生成 ONOO⁻,并最终导致稳定蛋白质损伤标志物 3-NT 积累,构成了一个连续、协同增强的病理生化级联反应。这种内在关联揭示了硝化应激是一个贯穿糖尿病慢性病程的代谢-炎症损伤过程,该结果为未来针对该通路关键节点(如抑制 iNOS 异常活化、清除 ONOO⁻ 或阻断其硝化损伤)开发了多靶点干预策略,为延缓 T2DM 的进展及并发症发生,提供了重要的临床证据与理论支持。

综上所述,本研究发现,在 T2DM 患者中,由慢性

炎症驱动的 iNOS/NO/3-NT 硝化应激通路被明显激活,其激活程度与胰岛素抵抗的严重性、长期血糖控制不佳及病程延长均明确相关,表明硝化应激并非仅仅是糖尿病的一个伴随现象,而且可能是驱动其慢性进展与并发症发生的重要内在机制。但本研究为横断面设计、单中心小样本研究,尚不能确立因果关系,结论的外推性亦受限。未来需要在更大规模、多中心的前瞻性队列中,进一步验证硝化应激标志物对 T2DM 进展的预测价值,并探索针对 iNOS/NO/3-NT 信号通路的干预措施是否能为延缓糖尿病进展及其并发症提供新的治疗策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 李斌:研究设计、标本收集、数据整理分析、论文撰写;胡淞皓、廖红:指标检测、数据收集;邓广江:入组对象筛选;彭晓凤:研究实施、论文修改审阅。

参考文献

- [1] Li H, Ren J, Li Y, et al. Oxidative stress; the nexus of obesity and cognitive dysfunction in diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1134025.
- [2] Hong L, Li M, Fan Y. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic wounds: a comprehensive review[J]. *Sci Prog*, 2025, 108(3): 368504251370676.
- [3] Lu H, Yang J, Li J, et al. MiR-190 ameliorates glucotoxicity-induced dysfunction and apoptosis of pancreatic β -cells by inhibiting NOX2-mediated reactive oxygen species production[J]. *PeerJ*, 2022, 10: e13849.
- [4] Chu C, Behera T R, Huang Y, et al. Research progress of gut microbiome and diabetic nephropathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1490314.
- [5] Yorek M. Combination therapy is it in the future for successfully treating peripheral diabetic neuropathy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1357859.
- [6] 阳创,熊宝萍,郑雲丹,等. PPAR β 调控硝化应激参与高糖对内皮细胞的损伤[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(6): 848-853.
- [7] Wu H, Wang Q, Zhu L, et al. Time-resolved phosphorescence and colorimetric assays of diabetes biomarkers: simultaneous detection of 3-nitro-L-tyrosine and total antioxidant capacity via zeolite-confined carbon dots[J]. *Anal Chem*, 2025, 97(44): 24803-24814.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会,朱大龙,郭立新. 中国糖尿病防治指南(2024 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2025, 17(1): 16-139.
- [9] Dlodla P V, Mabhida S E, Ziqubu K, et al. Pancreatic β -cell dysfunction in type 2 diabetes: implications of inflammation and oxidative stress[J]. *World J Diabetes*, 2023, 14(3): 130-146.
- [10] Sullivan M A, Forbes J M. Glucose and glycogen in the

- diabetic kidney: heroes or villains? [J]. *eBioMedicine*, 2019, 47: 590-597.
- [11] Guo Y, You Y, Shang F F, et al. iNOS aggravates pressure overload-induced cardiac dysfunction via activation of the cytosolic-mtDNA-mediated cGAS-STING pathway [J]. *Theranostics*, 2023, 13(12): 4229-4246.
- [12] Chang S Y, Ko Y, Kim M J. Regulatory mechanisms of kaempferol on iNOS expression in RINm5F β -cells under exposure to interleukin-1 β [J]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e14818.
- [13] Wautier M P, Chappey O, Corda S, et al. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(5): E685-694.
- [14] Liu Y, Wang W, Zhang J, et al. JAK/STAT signaling in diabetic kidney disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1233259.
- [15] Shati A A, Maarouf A, Dawood A F, et al. Lower extremity arterial disease in type 2 diabetes mellitus: metformin inhibits femoral artery ultrastructural alterations as well as vascular tissue levels of AGEs/ET-1 axis-mediated inflammation and modulation of vascular iNOS and eNOS expression[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 361.
- [16] Naqvi F, Dastagir N, Jabeen A. Honey proteins regulate oxidative stress, inflammation and ameliorates hyperglycemia in streptozotocin induced diabetic rats[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 14.
- [17] Phochantachinda S, Photcharatinnakor N P, Chat-chaisa K D, et al. Plasma-based proteomics analysis of molecular pathways in canine diabetes mellitus after astaxanthin supplementation[J]. *PLoS One*, 2025, 20(5): e0321509.
- [18] Al Dubayee M S, Alayed H, Almansour R, et al. Differential expression of human peripheral mononuclear cells phenotype markers in type 2 diabetic patients and type 2 diabetic patients on metformin [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 537.
- [19] 杨超, 张阁钧, 刘校吾, 等. 糖尿病大鼠膀胱平滑肌组织中 AGEs 与 iNOS 表达的相关性研究[J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40(9): 822-824.
- [20] Williams I M, McClatchey P M, Bracy D P, et al. Acute nitric oxide synthase inhibition accelerates transendothelial insulin efflux in vivo[J]. *Diabetes*, 2018, 67(10): 1962-1975.
- [21] Metere A, Graves C E, Pietraforte D, et al. The effect of sleeve gastrectomy on oxidative stress in obesity[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(6): 168.
- [22] Huang C J, McAllister M J, Slusher A L, et al. Obesity-related oxidative stress: the impact of physical activity and diet manipulation[J]. *Sports Medicine Open*, 2015, 1(1): 32.
- [23] Kar S, Kavdia M. Endothelial NO and O₂⁻ production rates differentially regulate oxidative, nitroxidative, and nitrosative stress in the microcirculation[J]. *Free Radical Biology Medicine*, 2013, 63: 161-174.
- [24] Piacenza L, Zeida A, Trujillo M, et al. The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(4): 1881-1906.
- [25] Islam B U, Habib S, Ahmad P, et al. Pathophysiological role of peroxynitrite induced DNA damage in human diseases: a special focus on poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2015, 30(4): 368-385.
- [26] Ramdial K, Franco M C, Estevez A G. Cellular mechanisms of peroxynitrite-induced neuronal death[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 133: 4-11.
- [27] Xu D D, Li W T, Jiang D, et al. 3-N-Butylphthalide mitigates high glucose-induced injury to schwann cells; association with nitrosation and apoptosis[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(3): 513-518.
- [28] Murata T, Hashimoto K, Kohno S, et al. Chemical inducer of regucalcin attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in pancreatic MIN6 β -cells and RAW264. 7 macrophages[J]. *FEBS Open Bio*, 2022, 12(1): 175-191.
- [29] 高丽君, 杜冰洋, 符瑶, 等. 血浆中糖化血红蛋白和 3-硝基酪氨酸检测在糖尿病及其并发症诊断中的应用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2014, 40(2): 379-383.
- [30] Stadler K. Peroxynitrite-driven mechanisms in diabetes and insulin resistance-the latest advances[J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(2): 280-290.
- [31] Wiseman D A, Thurmond D C. The good and bad effects of cysteine S-nitrosylation and tyrosine nitration upon insulin exocytosis: a balancing act[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2012, 8(4): 303-315.
- [32] Pacher P, Obrosova I G, Mabley J G, et al. Role of nitrosative stress and peroxynitrite in the pathogenesis of diabetic complications. Emerging new therapeutical strategies[J]. *Curr Med Chem*, 2005, 12(3): 267-275.

(收稿日期: 2025-11-15 修回日期: 2026-02-23)
(编辑: 周晓凤 熊欣然)