

## 2型糖尿病相关大血管病变的相关研究综述

李珊珊, 伊力哈木江·依马木, 艾拉古丽·伊米提

新疆医科大学第一附属医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月19日; 录用日期: 2023年9月14日; 发布日期: 2023年9月21日

### 摘要

2型糖尿病患者的首要死亡原因是大血管病变。本文旨在从多个观点论述2型糖尿病大血管病变发病机制, 并进一步从该观点阐述2型糖尿病合并相关大血管病变的防治策略。

### 关键词

2型糖尿病, 大血管病变, 冠心病, 中风, 下肢血管病变

## Review of Related Research on Type 2 Diabetes Related Macroangiopathy

Shanshan Li, Yilihamujiang·Yimamu, Ailaguli·Yimiti

Endocrinology Department, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Sep. 14<sup>th</sup>, 2023; published: Sep. 21<sup>st</sup>, 2023

### Abstract

The leading cause of death in patients with type 2 diabetes is Great vessels disease. The purpose of this article is to discuss the pathogenesis of Great vessels disease in type 2 diabetes from multiple perspectives, and further elaborate the prevention and treatment strategy of type 2 diabetes with related Great vessels disease from this perspective.

### Keywords

Type 2 Diabetes, Macro Vascular Disease, Coronary Heart Disease, Stroke, Lower Extremity Arterial Disease



## 1. 引言

2型糖尿病(Type 2 Diabetes, T2DM)是最常见的糖尿病类型,其主要特征是糖代谢紊乱的慢性疾病[1],由复杂的遗传、环境、肥胖和久坐不动的生活方式等多种高危因素相互作用的结果。此外,T2DM患者发生大血管(macro vascular, MV)并发症的风险很高[2],常常伴有一个或多个并发症,如心脑血管疾病、糖尿病足等,糖尿病及其相关并发症严重影响人民生活水平及生活质量,已经成为全球关注的一个主要公共卫生问题,影响到世界范围内的几乎所有人口。在人群中观察到高患病率 T2DM 的多种风险因素、漏诊、误诊、直到出现微观和宏观血管并发症、危及生命的并发症,以及治疗该疾病的财务成本[3],使得有必要对相关并发症发病机制及其有效治疗策略和适当的预防措施进行研究以期控制 T2DM 的进展。在此,总结如下。

## 2. T2DM 大血管病变的危害

与其他糖尿病患者相比,出现大血管病变的糖尿病患者致残率与致死率更高,严重影响患者的生命健康与生活质量。引发患者出现糖尿病大血管病变的主要危险因素有糖尿病病程、吸烟史、家族有心血管疾病、高血压、肥胖以及高尿酸血症、胰岛素抵抗等,其中胰岛素抵抗是对患者大血管病变影响最大的因素。T2DM 患者的血糖长期处于偏高水平,可导致糖基化糖化血红蛋白水平升高及脂质代谢紊乱,从而诱发血液流变学的异常改变,可对大血管壁造成不同程度的损伤[4],促进管腔内物质积聚于血管壁形成斑块,从而使血管壁的弹性下降、血管内皮细胞与平滑肌细胞受损,最终发生 MV 病变[5]。据流行病学调查统计,存在大血管病变的糖尿病患者多伴有冠心病以及脑卒中等危重症,其中,约 75% 的患者死于心脑血管疾病。因此,了解其发病机制并进行早期干预,改善患者血管内皮功能、减轻其动脉粥样硬化症状才可延缓患者大血管病变的发展[6]。

## 3. T2DM 大血管病变的发生发展机制

T2DM 大血管病变主要包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、中风和周围血管疾病[7],故从以下三个方面进行介绍:

### 3.1. 冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉粥样硬化性心脏病是指冠状动脉发生粥样硬化导致管腔狭窄或闭塞,引起心肌缺血缺氧或坏死而导致的心脏病,简称冠心病(CAD),也称缺血性心脏病[8]。随着人们生活水平的不断提高,该病的发病人数也随之增加,其诊治工作受到医务工作者的广泛关注,相关数据表明,CAD 导致了超过 80% T2DM 患者的死亡,然而,未来几年死亡率仍会继续上升[9]。CAD 是一种复杂的疾病,其特征是小的弥漫性的、钙化的、多血管疾病(MVD),T2DM 患者 CAD 增加的机制是多因素的[10],将从以下几个 5 个方面进行介绍:

#### 3.1.1. 遗传因素

多项研究表明,T2DM 个体的遗传因素与 CAD 有明显关联[11],但之间相互联系的遗传病因尚未阐明。遗传因素较为复杂,其中包含多种因素,如与能量和脂蛋白代谢相关的基因、与血管和内皮病理学

相关的基因、与细胞周期调控相关的基因、与 DNA 损伤修复相关的基因。

### 3.1.2. 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是包括 2 型糖尿病在内的许多代谢性疾病的关键致病成分，被定义为胰岛素靶向组织对胰岛素生理水平的反应性降低的状态[12]。胰岛素抵抗可导致高血糖、高血压、血脂异常、内脏肥胖、高尿酸血症、炎症标志物升高、内皮功能障碍等[13]。此外，胰岛素表明需求减少 T2DM 与大血管疾病之间联系的潜在因素包括脂联素浓度降低、血管细胞粘附分子-1 的表达增加以及随后 T 淋巴细胞与冠状动脉内皮的粘附、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI)-1 表达增加的促凝性，以及基质金属蛋白酶(MMPs)的巨噬细胞表达增加导致的动脉粥样硬化斑块的不稳定性。

### 3.1.3. 内皮细胞功能障碍

内皮细胞对葡萄糖的反应在健康和疾病中都起着重要作用。健康的内皮细胞通过控制通透性、炎症、血管张力和损伤修复来维持血管稳态。然而，当内皮细胞暴露于高糖或低血糖时，它们就会功能失调。葡萄糖诱导的内皮功能障碍与糖酵解分支下的葡萄糖代谢增强有关[14]；T2DM 合并 CAD 患者糖代谢紊乱是血管内皮功能障碍的始动因素，血糖增高影响血管内皮功能可能的机制有血管内皮的氧化应激过程中超氧化反应引起线粒体功能障碍，导致血管收缩、炎症反应及血栓形成[15]。

### 3.1.4. 高血糖

在 T2DM 大血管病变中，动脉粥样硬化(AS)对患者的病情和发展起着关键作用[16]，高血糖症可使血脂尤其是 LDL-C 及 TG 水平升高，引起脂肪组织释放大量游离脂肪酸及脂蛋白脂酶活性下降，使血管壁和内皮细胞脂质沉积增多，而清除减少，增加 AS 发生风险。血糖升高可导致动脉血管壁的胶原蛋白及脂蛋白中的载脂蛋白非酶糖化和氧化，从而使血管壁的理化性质发生改变，阻碍脂类的正常代谢。高血糖会影响被破坏的内皮细胞的修复，使凝血系统异常及纤溶系统障碍，这些都将加快 AS 进程[17]。胰高血糖素可增加葡萄糖依赖性胰岛素分泌，对餐后偏移有积极影响。同时，还可维持肝脏葡萄糖输出，对空腹血糖升高也有影响。它还通过增加脂解作用和可能减少骨骼肌的葡萄糖摄取来降低外周胰岛素敏感性。相关临床研究提示，胰高血糖素可能对心脏纤维化、心肌细胞肥大和舒张功能障碍产生影响[18]。

### 3.1.5. 炎症反应

影响 T2DM 及其大血管病变的重要危险因素之一是全身炎症标志物，如：血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、高同型半胱氨酸(Hcy)等。脂肪组织、肝脏、肌肉和胰腺等是容易发生炎症的部位。在这些组织中可看到巨噬细胞和其他免疫细胞的浸润，这与细胞群从抗炎向促炎的转变至关重要。这些细胞因子以多种方式干扰外周组织中胰岛素信号传导，或诱导  $\beta$  细胞功能障碍和随后的胰岛素缺乏[19]。

## 3.2. 中风

中风(Stroke)在是一种急性脑血管疾病，是由于脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤的一组疾病，包括缺血性和出血性卒中。缺血性卒中的发病率高于出血性卒中，占脑卒中总数的 60%~70%。缺血性中风发病的原因是来自心脏或更近端动脉的栓子堵塞大脑动脉，导致大脑血液供应急剧减少[20]。与非糖尿病患者相比，糖尿病患者发生缺血性中风的风险成倍增加，因此掌握其发生发展机制不仅要了解卒中亚型，还要关注堵塞动脉的面积和位置[21]。出血性中风可导致血液积聚在大脑基质中，称为脑出血，积聚在大脑周围的脑脊液中，或积聚在大脑内的脑脊液空间中。相关研究表明，中风风险与 T2DM 之间存在紧密的关系，即糖尿病人群患中风的几率更高。与非糖尿病患者相比，

糖尿病患者更容易发生中风[22]，同时，高血糖致急性缺血性中风患者预后恶化的风险增加了[23]。与糖尿病相关的中风机制，包括大动脉粥样硬化、脑小血管疾病和心脏栓塞。

### 3.2.1. 大动脉粥样硬化

颈动脉和颅内动脉的动脉粥样硬化是缺血性中风的主要原因之一，并导致动脉间栓塞和远端灌注受损。T2DM 是加速动脉粥样硬化发展的独立危险因素。血脂异常、高血糖和胰岛素抵抗会导致一系列生理变化，包括动脉粥样硬化低密度脂蛋白(LDL)、晚期糖基化终产物的形成，以及影响动脉壁的促炎信号的激活，导致动脉粥样硬化病变的发展。符启锐、李红梅等人的相关研究表明 T2DM 合并缺血性脑卒中患者的甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿蛋白/肌酐水平显著高于单纯 T2DM 患者，而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 a (APOa)水平明显低于单纯 T2DM 患者，简言之，T2DM 合并缺血性脑卒中患者体内脂质代谢紊乱状态更严重，这将会导致或加重动脉粥样硬化，从而增加缺血性脑卒中的发病率[24]。

### 3.2.2. 心脏栓塞

中风的一个重要原因是心房颤动，在这一关系的研究中，糖尿病患者尽管比非糖尿病心房颤动患者更有可能使用华法林抗凝，但中风的风险更大，尽管在 1992 年至 2019 年期间有所改善，但对心房颤动研究的荟萃分析显示，糖尿病患者中风、其他血管事件和死亡率的风险更大，与直接口服抗凝血剂相比，华法林的风险降低幅度相似[25]。

## 3.3. 下肢血管病变(Lower Extremity Arterial Disease, LEAD)

大多数 DM 患者会发生动脉粥样硬化，DM 并发周围血管病变是糖尿病慢性大血管并发症之一[26]，下肢血管最常受累，阻碍足部供血[27]，主要表现是下肢疼痛，感觉异常和间歇性跛行，甚至出现缺血性痉挛或坏死，同时也是导致糖尿病患者足部溃疡乃至下肢截肢甚至死亡的主要原因。如超重、高血压、高脂血症等都是发生动脉粥样硬化的易感因素，在 DM 人群中的发病率均较高。研究表明，停止吸烟、健康的生活方式、有规律有组织的运动、控制血压和血脂、使用抗血小板药物等方法可减少动脉粥样硬化的危险因素，能明显降低 DM 患者 DF 的发病率[28]。LEAD 的自然病史在患有或不患有 T2DM 的患者中有些相似。但是，在 T2DM 患者中，LEAD 的发病机制有多种途径，如晚期糖基化终产物(AGEs)的过度产生、氧化应激和炎症物质的增多。此外，T2DM 患者的代谢紊乱加重动脉粥样硬化血栓的形成，例如凝血机制的病理激活、血小板功能障碍均会导致 LEAD 更严重，进展更快[29]。T2DM 也可能与血栓形成风险增加有关。尤其是，一些促血栓形成因子，如纤溶酶原激活物抑制物-1 (PAI-1)、血管性血友病因子(vWF)和纤维蛋白原产生过多，并可能加快 LEAD 的发生发展[30]。

## 4. 防治策略及展望

综上所述，对 T2DM 合并大血管病变患者的早预防、早发现、早诊断、早治疗占重要地位，而行早期自我管理患者的临床预后可得到明显改善。降低和延缓 T2DM 大血管病变进展的措施有很多，如：积极治疗高血压、控制血脂、血糖，降低颈动脉粥样硬化发生率等[31]。当前，控制饮食、减轻体重、适当运动、健康宣教等方法均是合理化控制血糖的方法。

## 参考文献

- [1] 李焱. 降糖与糖尿病大血管病变关系的争鸣与思考[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(11): 861-864.
- [2] Di Pino, A. and De Fronzo, R.A. (2019) Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocrine Reviews*, **40**, 1447-1467. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00141>

- [3] Wu, Y., Ding, Y., Tanaka, Y. and Zhang, W. (2014) Risk Factors Contributing to Type 2 Diabetes and Recent Advances in the Treatment and Prevention. *International Journal of Medical Sciences*, **11**, 1185-1200. <https://doi.org/10.7150/ijms.10001>
- [4] 叶森森, 赵春艳. 2型糖尿病并发大血管病变的危险因素分析与自我管理[J]. 宁波大学学报(理工版), 2020, 33(6): 114-120.
- [5] 马艳荣, 王新玲, 周忠凯, 等. 2型糖尿病女性患者并发大血管病变的影响因素[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2021, 7(4): 387-392. <https://doi.org/10.19418/j.cnki.issn2096-0646.2021.04.03>
- [6] 李安琪. 2型糖尿病大血管病变的中西医研究进展[J]. 家庭医药·就医选药, 2020(11): 122.
- [7] Mukherjee, D. (2009) Peripheral and Cerebrovascular Atherosclerotic Disease in Diabetes Mellitus. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **23**, 335-345. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2008.10.015>
- [8] 李敏, 贾银虎. 冠心病合并糖尿病病人脂代谢水平与预后的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(4): 698-701. <https://doi.org/10.12102/j.issn.1672-1349.2022.04.024>
- [9] Naito, R. and Miyauchi, K. (2017) Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *International Heart Journal*, **58**, 475-480. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-191>
- [10] Wang, Y., Yu, Q., Fan, D. and Cao, F. (2012) Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes: Mechanisms and Comprehensive Prevention Strategies. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **10**, 1051-1060. <https://doi.org/10.1586/erc.12.52>
- [11] Zarkasi, K.A., Abdul Murad, N.A., Ahmad, N., Jamal, R. and Abdullah, N. (2022) Coronary Heart Disease in Type 2 Diabetes Mellitus: Genetic Factors and Their Mechanisms, Gene-Gene, and Gene-Environment Interactions in the Asian Populations. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **19**, Article 647. <https://doi.org/10.3390/ijerph19020647>
- [12] Lee, S.H., Park, S.Y. and Choi, C.S. (2022) Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes & Metabolism Journal*, **46**, 15-37.
- [13] Freeman, A.M. and Pennings, N. (2022) Insulin Resistance. StatPearls, Treasure Island.
- [14] Clyne, A.M. (2021) Endothelial Response to Glucose: Dysfunction, Metabolism, and Transport. *Biochemical Society Transactions*, **49**, 313-325. <https://doi.org/10.1042/BST20200611>
- [15] 安广华, 高学文. 2型糖尿病合并冠心病血管内皮功能评价指标研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2015, 47(3): 302-305. <https://doi.org/10.16096/J.cnki.nmgvxyz.2015.47.03.018>
- [16] 乔荟博, 徐梦娇. 2型糖尿病患者大血管病变的影响因素分析[J]. 中外医学研究, 2022, 20(29): 165-168. <https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2022.29.042>
- [17] 王婧文, 孔维颖, 白云浩, 等. 冠心病合并2型糖尿病与单纯冠心病发病机制及危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(23): 2999-3002. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-1349.2017.23.017>
- [18] Caruso, I., Marrano, N., Biondi, G., Genchi, V.A., D'Oria, R., Sorice, G.P., Perrini, S., Cignarelli, A., Natalicchio, A., Laviola, L. and Giorgino, F. (2023) Glucagon in Type 2 Diabetes: Friend or Foe? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **39**, e3609. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3609>
- [19] Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A.J. and Paquot, N. (2014) Inflammation as a Link between Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **105**, 141-150. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>
- [20] Pikula, A., Howard, B.V., Seshadri, S. (2018) Stroke and Diabetes. In: Cowie, C.C., Casagrande, S.S., Menke, A., Cissell, M.A., Eberhardt, M.S., Meigs, J.B., Gregg, E.W., Knowler, W.C., Barrett-Connor, E., Becker, D.J., Brancati, F.L., Boyko, E.J., Herman, W.H., Howard, B.V., Narayan, K.M.V., Rewers, M. and Fradkin, J.E., Eds., *Diabetes in America (3rd Edition)*, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), Bethesda.
- [21] Umemura, T., Kawamura, T. and Hotta, N. (2017) Pathogenesis and Neuroimaging of Cerebral Large and Small Vessel Disease in Type 2 Diabetes: A Possible Link between Cerebral and Retinal Microvascular Abnormalities. *Journal of Diabetes Investigation*, **8**, 134-148. <https://doi.org/10.1111/jdi.12545>
- [22] He, C., Wang, W., Chen, Q., Shen, Z., Pan, E., Sun, Z., Lou, P. and Zhang, X. (2021) Factors Associated with Stroke among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Propensity Score Matched Study. *Acta Diabetologica*, **58**, 1513-1523. <https://doi.org/10.1007/s00592-021-01758-y>
- [23] Mosenzon, O., Cheng, A.Y., Rabinstein, A.A. and Sacco, S. (2023) Diabetes and Stroke: What Are the Connections? *Journal of Stroke*, **25**, 26-38. <https://doi.org/10.5853/jos.2022.02306>
- [24] 符启锐, 李红梅, 刘俊伟. 2型糖尿病合并缺血性脑卒中患病的危险因素及预防措施研究[J]. 四川医学, 2019, 40(9):900-903. <https://doi.org/10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2019.09.007>
- [25] Bloomgarden, Z. and Chilton, R. (2021) Diabetes and Stroke: An Important Complication. *Journal of Diabetes*, **13**,

- 184-190. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13142>
- [26] 何元旭, 何志军, 刘涛, 等. 糖尿病足发病机制研究进展[J]. 河南中医, 2020, 40(10): 1614-1617. <https://doi.org/10.16367/j.issn.1003-5028.2020.10.0409>
- [27] 王桂艳. 糖尿病下肢血管病变研究进展[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2018.
- [28] 占利民, 王晨, 孙群, 等. 糖尿病足发病机制研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2301-2303.
- [29] Buso, G., Aboyans, V. and Mazzolai, L. (2019) Lower Extremity Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *European Journal of Preventive Cardiology*, **26**, 114-124. <https://doi.org/10.1177/2047487319880044>
- [30] Charakida, M., Masi, S. and Tousoulis, D. (2012) Functional, Genetic and Biochemical Biomarkers of Peripheral Arterial Disease. *Current Medicinal Chemistry*, **19**, 2497-2503. <https://doi.org/10.2174/092986712800492959>
- [31] 孙贝容, 王哲, 林醉吟. 老年 2 型糖尿病合并冠心病患者颈动脉粥样硬化的危险因素[J]. 吉林医学, 2023, 44(5): 1183-1185.