

糖尿病周围血管病变的影响因素分析

邱 慧

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年5月9日; 录用日期: 2023年6月2日; 发布日期: 2023年6月13日

摘 要

随着胰岛素的应用及人类健康意识的提高, 糖尿病急性并发症导致的死亡率已明显下降。糖尿病的慢性并发症已成为危害糖尿病患者的主要问题。糖尿病的慢性并发症主要是由血管病变导致的。糖尿病的血管并发症主要包括大血管并发症和微血管并发症。本文通过回顾性分析糖尿病周围血管病变的影响因素相关文献, 以期为临床预防提供一定理论依据。

关键词

糖尿病, 血管病变, 影响因素

Analysis of Factors Influencing Diabetic Peripheral Vasculopathy

Hui Qiu

Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 9th, 2023; accepted: Jun. 2nd, 2023; published: Jun. 13th, 2023

Abstract

With the use of insulin and the increase in human health awareness, the mortality rate due to acute complications of diabetes has decreased significantly. Chronic complications of diabetes have become a major problem for people with diabetes. The chronic complications of diabetes are mainly caused by vascular disease. Vascular complications of diabetes include macrovascular complications and microvascular complications. In this paper, we review the literature related to the factors influencing diabetic peripheral vasculopathy in order to provide some theoretical basis for clinical prevention.

Keywords

Diabetes, Vascular Lesions, Influencing Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

管径在 100 μm 及其以上的血管称为大血管, 其并发症主要表现为冠心病、脑血管疾病及外周血管疾病; 管径在 100 μm 以下的毛细血管及微血管网病变称为微血管病变, 其主要表现为糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等[1]。国内外的研究多提示糖尿病微血管病变与大血管动脉粥样硬化病变的发生机制具有相似性, 两者都包括内皮功能异常、炎症、新生血管形成、凋亡以及高凝状态[2]。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)的资料显示, 高血糖不是糖尿病大血管病变的主要决定因素, 胰岛素抵抗是大血管病变发生的主要决定因素[3]。持续的高血糖及胰岛素抵抗是糖尿病微血管病变的主要因素。二者在发病机制及致病因素方面存在相似性也存在一定差异性, 这就导致了在临床中存在有些糖尿病患者大血管病变较重的同时微血管病变亦较明显, 也存在一些糖尿病患者大血管病变较明显而微血管病变不太明显, 甚至病变很轻微[4]。

2. 糖尿病的周围血管病变概况

2.1. 糖尿病的大血管并发症

糖尿病的心脑血管疾病是糖尿病患者死亡的主要原因之一。糖尿病患者与非糖尿病患者相比发生心血管事件的风险至少高 2~4 倍。2 型糖尿病患者发生脑卒中的危险度是非糖尿病患者的 2~6 倍, 其中糖尿病造成年轻人脑血管意外的发生影响更为明显。在 55 岁以下发生脑卒中的人群中有糖尿病相对危险度增加超过 10 倍。糖尿病发生心脑血管疾病相关的危险因子包括年龄、性别、高血糖、高胆固醇、高低密度脂蛋白、高密度脂蛋白下降、高收缩压、吸烟史、糖尿病家族史、高胰岛素血症、胰岛素抵抗、白蛋白尿等[5]。心脑血管及周围血管的病变主要是动脉粥样硬化的形成。糖尿病患者, 甚至是在糖尿病早期空腹血糖受损和糖耐量受损患者即有动脉粥样硬化发生率的增加[6]。因为这些患者往往有胰岛素抵抗和高胰岛素血症, 常伴有多种危险因素, 如高脂血症、高血压均为大血管病变的主要危险因素。研究证实内膜中层厚度(IMT)和一些传统及新近被证实的心脑血管疾病呈正相关[7]。颈动脉内膜中层厚度(C-IMT)的增加可作为预测心脑血管患病及死亡的独立危险因素。

测定 C-IMT 可作为早期动脉粥样硬化的替代指标。它对心脑血管的预测性已证实, 可以为心脑血管的危险分层和一级预防提供客观依据。踝肱指数(ABI)是在肱动脉及踝动脉所测收缩压的比值, 最初被用来作为下肢动脉病的无创诊断, 后来多项研究证实 ABI 也能作为其他部位血管动脉粥样硬化的指标。Fowkes 指出, ABI < 0.9 患者与血管造影阳性患者相比, 诊断的敏感性为 95%, 特异性几乎为 100%。国内的周鑫、郭晓蕙的研究指出 ABI 对冠心病的预测敏感性为(84.4%)、特异性为(38.5%); C-IMT 对冠心病诊断的敏感性为 70%, 特异性为 65.5%。可见虽然 ABI 能较好的反映动脉粥样硬化的程度, 但单纯依靠 ABI 可能出现漏诊冠心病的情况。联合应用 C-IMT、ABI 检测可减少漏诊[8]。

2.2. 糖尿病的微血管并发症

糖尿病微血管病变是糖尿病特有的并发症, 其病理基础是: 微循环功能性改变、基底膜增厚、红细胞聚集、内皮损伤、血液粘稠度增高、血小板粘附和聚集、致微循环障碍形成。长期的高血糖及胰岛素抵抗是糖尿病微血管病变的致病基础。多年的研究表明糖尿病引起血管损害的机制主要包括: ① 多元醇

途径,在持续高血糖时,醛糖还原酶(AR)活性增加,促进山梨醇的产生。AR存在于神经、视网膜、肾小球和血管壁等非胰岛素依赖组织。AR的增加、山梨醇的增加可造成过氧化物的产生、非酶糖基化产物的增加,后者对血管都能造成损害。②蛋白质的非酶糖基化(AGE),被AGE前体修饰的血浆蛋白质结合到内皮细胞、系膜细胞、巨噬细胞可诱导炎症因子和生长因子的产生,引起血管的病理改变。③蛋白激酶C(PKC)的激活,其主要通过引起血流异常及激活某些细胞因子(如血管内皮生长因子等),诱导胶原及纤维结合素增加微血管基质蛋白积累,内皮细胞和内皮细胞的NF- κ B激活等引起组织损伤。④己糖胺途径的激活,主要通过一些基因表达和蛋白功能的改变参与高糖损伤。近年来的研究显示,线粒体电子传递链中ROS生成过多可能为糖尿病慢性并发症的共同基础。国内外的研究多提示糖尿病微血管病变与大血管动脉粥样硬化病变的发生机制具有相似性,两者都包括内皮功能异常、炎症、新生血管形成、凋亡以及高凝状态。糖尿病微血管并发症临床常见为糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病肾病(DN)。

2.2.1. 糖尿病视网膜病变(DR)

DR是糖尿病患者的主要致盲病因。国际糖尿病研究所1994年的资料显示,有将近25%的糖尿病患者初诊时即可发现有DR,每年大约递增8%。引起DR的危险因素包括:①病程DR的发生与糖尿病的病程明显相关,糖尿病病程3年、5年、10年、15年的DR发生率分别为8%、25%、60%、80%。一旦诊断糖尿病即应检查眼底以明确有无DR。②血糖持续的高血糖是DR的主要致病因素。大多数研究认为保持理想的血糖水平与低视网膜病变的发生率呈显著的相关性。③高血压被认为是视网膜病变的重要危险因素。因高血压可加重血管内液体和大分子物质的渗出,还发现高血压可导致视网膜脂质沉积增加。高血压常与肾脏疾病有关,后者可加重视网膜病变。④血脂WESDR的研究显示糖尿病视网膜病变、硬性渗出的严重程度与胆固醇的升高水平相关。⑤蛋白尿与肾脏疾病肾病可引起脂类、血小板、血液流变学出现异常,这些因素与糖尿病视网膜病变的发病相关。大量的流行病学研究发现蛋白尿与DR的发生及严重程度相关。目前临床常用检查眼底的手段为眼底镜和眼底摄片。眼底荧光血管造影是目前临床研究眼底病变的金标准,但因其价格昂贵,对技术要求较高,不能在临床中广泛推广。严格控制血糖对预防DR的发生和延缓DR的发展均有重要的意义。DCCT、UKPDS、ABCD等的研究均显示严格的控制血糖、血压和血脂对于预防DR的发生和发展均具有重要的意义。吸烟为视网膜病变的独立危险因素,戒烟可减少对视网膜的损害[9]。

2.2.2. 糖尿病肾病(DN)

有约20%~50%的2型糖尿病患者发生糖尿病肾病(DN)。我国住院的糖尿病患者DN的发生率高达33.6%。DN的发病机制:①血流动力学改变:糖尿病患者容易并发肾小球的高灌注、高压力和高滤过造成血流动力学的改变,在DN的形成中起到了关键的作用。②糖代谢紊乱:持续的高血糖和血糖的波动可造成多元醇代谢通路的激活、晚期糖基化终末产物的形成、蛋白激酶C的活化、己糖胺通路、氧化应激的增多等对肾脏造成损害。③胰岛素抵抗:胰岛素抵抗是糖尿病的主要病因,也是糖尿病肾病的主要致病因素。胰岛素抵抗可从多种途径导致高血压。胰岛素还可导致血管内皮功能障碍。④遗传背景:糖尿病肾病的发生还与个体的易感性相关。微量蛋白尿是DN的最早临床表现及筛选指标。化验晨尿或随机尿的白蛋白与肌酐比值(ACR)是最简单的检测尿微量白蛋白的方法。2007年ADA的指南中推荐ACR是筛查微量蛋白尿的首选方法[10]。

DN的治疗:①改变生活方式,如糖尿病饮食、戒烟、适当运动、合理控制体重。②低蛋白饮食,对临床蛋白尿期患者应实行低蛋白饮食治疗。③控制血糖,肾功能不全的患者优先选择从肾脏排泄少的药物,对严重肾功能不全患者宜选择胰岛素治疗。④控制血压,DN患者的血压控制目标为130/80 mmHg。降压药宜首选ACEI或ARB类,为控制达标可联合其他降压药物。但ACEI或ARB类药物可造成肾小

球滤过率的下降,需监测肾功能的变化。⑤ 纠正血脂紊乱,有利于降低蛋白尿及延缓肾病进展。⑥ 控制蛋白尿,自微量白蛋白尿期开始无论有无高血压,首选 ACEI 或 ARB 类药物,能减少蛋白尿。⑦ 透析治疗和器官移植,对糖尿病肾病肾衰竭患者,一般肾小球滤过率降至 15~20 ml/min 或血清肌酐水平超过 442 $\mu\text{mol/L}$ 时应积极准备透析治疗。有条件的患者可选择肾脏移植或胰腺-肾脏联合移植[11]。

3. 糖尿病周围血管病变的影响因素

3.1. 微量白蛋白尿(MAU)

临床研究发现,在 2 型糖尿病人群中,微量白蛋白尿的出现与大血管病变的发生率及死亡率密切相关,是糖尿病患者动脉粥样硬化的独立危险因素[12]。糖尿病微血管病变如微量白蛋白尿、视网膜病变的存在可能提示患者体内存在广泛性的内皮细胞紊乱,这种紊乱同样也存在于全身的大血管(如冠状动脉、颈动脉和下肢大动脉等),由于血管内皮细胞受损,通透性增加,使得血浆蛋白(包括脂蛋白)更易渗透至血管内膜下,促进动脉硬化的发生。同时由于微血管对这种变化的反应更敏锐,故可以作为大血管病变的早期征象。最近的研究显示即使在非糖尿病患者微量白蛋白尿也是 CVD 的预测因子,与胰岛素抵抗有关[13]。微量白蛋白尿可能出现在 2 型糖尿病之前,并能预测 2 型糖尿病的发生,随着微量白蛋白尿的进展,CVD 的死亡的危险性逐渐增加。

3.2. 糖化血红蛋白(HbA1c)

临床上,常用糖化血红蛋白表示糖尿病患者的血糖控制情况。过去的研究已表明血糖控制情况即 A1C 是糖尿病微血管病变的危险因素,严格控制血糖可大大减少微血管病变的发生。然而,在血糖控制情况与大血管病变的关系上却存在争议,不少研究发现,严格控制血糖不能明显改善大血管病变的预后。但是,近几年的研究已证实糖尿病病人中 A1C 与冠心病、卒中、以颈动脉内膜中膜厚度表示的动脉粥样硬化、以及 PAD 的发病率相关。尽管如此,关于强化降糖治疗能否改善糖尿病大血管病变的预后仍颇受争议[14]。在 ADVANCE 研究中将强化组的糖化血红蛋白控制在 6.4%,对照组的控制在 7.0%,结果发现:强化组的糖尿病相关的并发症的发生率降低了 10%,但是其中主要降低的是糖尿病肾病的发病率,降低了 21%,大血管病变的发病率并没有明显减少,然而, ACCORD 研究将强化组的 A1C 控制在 6.4%,对照组的控制在 7.5%,发现了相反的结果:5 年后,强化治疗组非致死性心肌梗死的发病率减少,但是心血管事件的死亡率却增加了 22%。两者间的差异可能是由于血糖下降速度以及降糖方案的不同所造成的。通过对两个研究的对比,我们发现强化组患者低血糖及体重增加的比率较非强化组高,这可能会抵消其本身给大血管病变带来的益处,从而使得差异不明显。这就提醒我们在使用强化治疗时,除了看到它给微血管病变带来的好处,也应当注意使用后糖尿病病人全因死亡率、心血管疾病死亡率、肥胖及严重低血糖事件风险的增加。所以,在有着心血管疾病高危风险的 2 型糖尿病人群中,糖化血红蛋白的控制目标也许应该在 7%左右,但需要多中心、大样本的临床研究来证实[15]。

3.3. 吸烟史

在糖尿病人中,吸烟与动脉粥样硬化的加重及截肢风险的增加密切相关。韩国的一项研究表明男性吸烟史不仅是糖尿病大血管病变的危险因素,还是其预测因子。不仅如此,正在吸烟者的危险性高于已戒烟者,吸烟的支数与危险性成正比。曾经吸烟者患病的相对危险度为 7,仍然吸烟者的相对危险度为 16。吸烟不仅是大血管疾病重要的危险因素及预测因子,而且明显影响其预后。有研究发现,吸烟者从间歇性跛行到静息痛的过程缩短,吸烟的间歇性跛行的患者在 5 年间有 18%发展为静息痛,但是非吸烟者 5 年间无人出现静息痛[16]。

3.4. 血压、血脂、年龄及糖尿病病程

高血压、高血脂、高龄及病程对糖尿病大血管病变的作用是明确的。高血压是公认的引起动脉硬化性疾病的危险因素，尤其是卒中和缺血性心脏疾病。也有研究发现高血压可以使下肢血管疾病的风险增加 2~3 倍。血脂异常是所有血管疾病的最主要的危险因素，许多临床研究都已证实总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白水平的升高，高密度脂蛋白水平的下降与心血管疾病及下肢血管疾病有显著的关系，是它们的独立危险因素。糖尿病病程与血管疾病的发生及发展相关，因为随着糖尿病病程的延长，代谢紊乱对血管造成的损害累积加重，受累及的血管区域更广泛，PAD 及心血管疾病的情况就越严重。在校正了年龄因素的影响后，糖尿病病程与 PAD 的发展呈正相关[17]。

4. 讨论

综上所述，糖尿病大血管病变是糖尿病系统性动脉硬化的结果，各种大血管病变有着相同的发病基础及危险因素，已成为影响糖尿病病人预后及生命的最大危害，给患者带来了沉重的经济及心理负担，临床上应给予足够的重视，早诊断、早干预、早治疗依赖于临床诊断标准的统一及规范。由于糖尿病病人普遍存在神经病变，使得患者对疾病的反应迟钝，在疾病早期常无明确的阳性症状，易于漏诊，这就要求临床医生结合多项检查指标，了解大血管病变的早期征象及预测因子，综合分析、诊断、治疗，以免疾病恶化，造成严重的后果。

参考文献

- [1] 乔芸博, 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.
- [2] 黄秋菊, 吴军, 林双, 等. 2 型糖尿病合并大血管病变患者营养不良风险现状及影响因素研究[J]. 河北医学, 2022, 28(9): 1502-1506.
- [3] 曾祥霞. 胎盘间充质干细胞治疗糖尿病缺血性周围血管病变的疗效及安全性初步研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [4] 王迪文, 胡飞, 周路路, 等. 2 型糖尿病患者并发大血管病变的影响因素分析[J]. 淮海医药, 2022, 40(4): 354-356+360.
- [5] 匡鑫, 吴淑琼. 2 型糖尿病患者周围血管病变相关危险因素分析及踝肱指数的临床应用价值[J]. 医学信息, 2022, 35(5): 127-130.
- [6] 华笑寒. 周围血管病变筛查对 2 型糖尿病患者冠脉病变的提示价值[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [7] 戴德栋, 叶子思, 陆少玲, 等. 老年 2 型糖尿病患者下肢血管病变影响因素分析[J]. 青岛医药卫生, 2021, 53(2): 136-138.
- [8] 奚珏, 李伟, 郭海燕, 等. 2 型糖尿病患者血糖波动与心律失常和下肢血管病变的关系及其影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(5): 996-1000.
- [9] 雷程灏, 朱叶. 2 型糖尿病周围血管病变的影响因素分析[J]. 中国当代医药, 2020, 27(32): 114-117.
- [10] 宋国良, 万珍英, 谢樱. 高血压合并 2 型糖尿病患者大血管病变的影响因素分析及对策[J]. 中国当代医药, 2020, 27(28): 43-46.
- [11] 董俊, 杨莉, 杨蓓, 等. 2 型糖尿病患者并发周围血管病变的危险因素及与血清 C 肽水平的关系[J]. 中国医学创新, 2020, 17(19): 123-126.
- [12] 葛果, 陈伟菊, 许万萍, 等. 2 型糖尿病患者周围血管病变的踝肱指数检测与相关因素分析[J]. 护士进修杂志, 2016, 31(4): 291-293.
- [13] 蔡金平, 陈珊珊. 3 种血清学指标与糖尿病周围血管病变的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(10): 36-42.
- [14] 蔡许超. 血管生成素样因子 2 与周围血管病变相关性研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(1): 44-46.
- [15] 饶朴. 糖尿病足患者下肢血管病变的影响因素分析[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(9): 851-852.

-
- [16] 王梅, 刘杰. 2 型糖尿病患者慢性并发症现状调查及影响因素[J]. 中国卫生工程学, 2020, 19(2): 228-229.
- [17] 赵玉兰, 孙明谨. 空腹血清生长抑素与 2 型糖尿病性周围血管病变的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(20): 2240-2243.