

应激反应通路十分复杂,涉及多通路、多靶点,目前应用的已知抗氧化作用的药物作用靶点可能不是关键靶点,或可能不是唯一靶点。因此对急性高血糖引起的内皮损伤的氧化应激机制亟待深入研究,只有阐明氧化应激通路和信号传递途径、研发针对特异靶点的药物,将来针对抗氧化应激治疗才能有效。

参考文献

- 1 Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol*, 1992, 263(2 Pt 2):H321-H326.
- 2 Bohlen HG, Lash JM. Topical hyperglycemia rapidly suppresses EDRF-mediated vasodilation of normal rat arterioles. *Am J Physiol*, 1993, 265(1 Pt 2):H219-H225.
- 3 Risso A, Mercuri F, Quagliari L, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281: E924-E930.
- 4 Giugliano D, Marfella R. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation*, 1997, 95:1783-1790.
- 5 Marfella R, Verrazzo G, Acampora R, et al. Glutathione reverses systemic hemodynamic changes induced by acute hyperglycemia in healthy subjects. *Am J Physiol*, 1995, 268(6 Pt 1): E1167-E1173.
- 6 Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34:146-154.
- 7 Ceriello A. New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care*, 2003, 26:1589-1596.

·专题笔谈·

糖尿病合并冠心病的病理基础与临床特点

李小鹰

糖尿病明显增加了心血管病的发病率和死亡率,是心血管疾病主要的危险因素。除了已知的微血管并发症如肾病、视网膜病外,还有日渐增多的大血管并发症,包括:冠状动脉、颈动脉和周围动脉,特别是在 2 型糖尿病人群。这其中糖尿病合并冠心病患者是最主要的高危人群。传统的治疗方法强调血糖控制,它可以限制微血管病变,但对大血管病变的益处并不明显。如何掌握糖尿病合并冠心病的病理基础与临床特点,如何在循证医学的基础上对此高危人群进行多重危险因素的干预治疗以期减少心血管事件,仍然是大多数医生面临的新课题。

1 糖尿病合并冠心病的流行病学

糖尿病患者发生冠心病的危险比非糖尿病增加 2~4 倍。一项人群调查显示,糖尿病患者 7 年间首次心肌梗死或死亡是 20%,而非糖尿病仅为 3.5%,有心肌梗死史者复发心肌梗死或心血管死亡均增加,在糖尿病组是 45%,非糖尿病为 18.8%。因此,糖尿病而无心肌梗死史者与非糖尿病有心肌梗死史者具有同样的急性心脏事件危险性(20%比 18.8%, $P > 0.05$)。多项研究表明,单纯糖尿病患者和单纯冠心病患者发生心肌梗死的风险相同。

糖尿病可以使并存的急性冠脉综合征(ACS)早期和晚期预后恶化,在不稳定心绞痛和非 Q 波心肌梗死,糖尿病与对照组比较心肌梗死住院率、并发症和死亡危险均增加。糖尿病心肌梗死后 5 年随访死亡率高达 50%,是非糖尿病的 2 倍。糖尿病是急性

收稿日期:2003-11-10

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心内科

作者简介:李小鹰,女,1947 年 12 月生,山东省荣城市人,医学硕士,主任医师,教授,博士生导师,科主任。Tel:010-66939913

心脏事件的独立高危因素。这些研究结果导致 ATP III 将糖尿病作为冠心病的等危症 (risk equivalent) 来处理, 需要强化抗动脉硬化治疗。

2 糖尿病合并冠心病的病理基础

冠状动脉硬化狭窄引起心肌缺血坏死的机制已众所周知, 冠心病的主要病变在心外膜与心肌较大的冠状动脉, 而糖尿病的主要病变在心肌和微血管, 二者并存时上述病变更加广泛和严重。

2.1 糖尿病合并冠心病患者的冠状动脉病变比非糖尿病冠心病更严重 虽然二者的病理演变相似, 包括脂质条纹病变, 纤维脂肪斑块及复合病变等, 但二者并存时也有其自身的特点。已经有许多冠脉造影和病理学研究显示其特点如下: 病变部位、病变范围、狭窄程度和病变性质均更严重。

2.2 糖尿病合并冠心病患者心肌病变的特点 糖尿病合并冠心病患者的病理改变不仅有冠状动脉粥样斑块引起的狭窄与缺血坏死, 还可以见到心肌间质纤维化坏死, 炎症细胞浸润, 小血管壁内膜显著增厚, 大量糖基化蛋白沉淀, 以及神经纤维减少, 神经纤维局部梭形和球形增厚等。

3 糖尿病合并冠心病的发病机制

糖尿病合并冠心病是糖尿病大血管病变的最主要表现, 此外还有颈动脉和周围动脉病变。糖尿病的异常代谢状态引致动脉功能不全, 有关的异常包括慢性高血糖, 胰岛素抵抗 (ISR) 和血脂紊乱。这些因素改变了多种类型的细胞功能, 包括内皮细胞, 平滑肌细胞和血小板, 这种广泛的紊乱最终导致了动脉的损伤, 使之易患动脉硬化。

3.1 高血糖与胰岛素抵抗 短暂高血糖产生的效应可以逆转, 而慢性高血糖产生的许多效应是不可逆转的, 这包括细胞基质增生, 细胞毒性损伤和血管功能障碍。2 型糖尿病主要由于胰岛素抵抗引起, 其血浆胰岛素水平持续升高。流行病学资料证实高胰岛素血症与冠心病相关, 但是真正起作用的可能并不是胰岛素本身, 它只是代谢综合征的一个指标, 是胰岛素抵抗和其他已知的心血管危险因素之间的桥梁, 加速了糖尿病动脉硬化的发展。高胰岛素血症可以导致严重的动脉内皮功能障碍, 胰岛素及其前体物质还可以增加血管壁和内皮细胞中 PAI-1

的合成, 结果是血液中纤维蛋白溶解作用受损, 易于形成小血栓。

3.2 血脂代谢紊乱 2 型糖尿病紊乱的血脂谱包括甘油三酯 (TG) 增高, 动脉硬化保护性高密度脂蛋白 (HDL) 减少及小而密低密度脂蛋白 (sdLDL) 增多。游离脂肪酸从脂肪组织中释出增多, 以及胰岛素介导的骨骼肌摄取游离脂肪酸减少, 使肝脏中它的浓度增高。作为结果, 肝增加了极低密度脂蛋白 (VLDL) 的产生和胆固醇酯的合成。游离脂肪酸与胆固醇分子合成为胆固醇酯, 其浓度可以调节 VLDL 产生, 高浓度可以导致 VLDL 合成增多。富含 TG 脂蛋白堆积和脂蛋白酯酶清除能力的受损导致糖尿病中常见的高 TG 血症。

3.3 内皮功能不全 血管内皮细胞除了在血管和组织之间调节血流、营养、凝血、血栓及白细胞的渗出外, 还合成重要的生物活性物质, 包括一氧化氮 (NO) 和其他活性氧自由基、前列腺素、内皮素和血管紧张素 II (AT II), 用以调节血管的结构和功能。NO 介导内皮依赖性血管舒张反应, 抑制血小板活性, 通过减少白细胞黏附到内皮和移行入血管壁, 减少血管平滑肌增生和迁移, 从而抑制炎症反应, 这些特点能抑制动脉新生并保护血管。

3.4 血管平滑肌功能不全 糖尿病患者的血管舒张受损, 在应用 ET-1 和 AT II 后血管收缩反应也减低。动脉的舒缩功能障碍, 反映了血管平滑肌功能或信号传递的异常。大多数糖尿病患者在诊断时就有周围自主神经损伤, 而这种损伤的表现之一就是动脉阻力的降低。

3.5 血小板功能受损 血小板可以调节血管功能并主要参与血栓形成, 血小板功能异常可以加重动脉硬化的进程与斑块破裂的后果。血小板内糖浓度是与细胞外一致的, 因为糖进入血小板内不依赖胰岛素。与在内皮细胞一样, 糖浓度的增高可以减活 PKC, 减少血小板衍生的 NO 产物, 增加超氧阴离子的形成。糖尿病增强了血小板内在活性, 降低了外源性血小板活性抑制剂作用, 这些特点可以解释糖尿病患者的血栓倾向。

3.6 糖尿病凝血功能异常 除了血小板功能明显异常外, 糖尿病增强血液凝固能力, 促使动脉硬化斑块破裂、溃疡导致动脉血栓阻塞。糖尿病患者纤溶能力受损, 因为 PAI-1 在动脉硬化病灶和正常动脉

中均升高,糖尿病增加组织因子和血浆凝血因子(如Ⅶ因子)的表达,降低内源性抗凝剂如抗血凝素Ⅲ和蛋白 C 水平。这许多的异常均与高血糖和胰岛素前体裂解产物有关。因此,在糖尿病存在一种增高的凝血倾向,伴有纤溶能力受损,导致血栓及血栓持续状态的形成。

4 糖尿病合并冠心病的药物治疗

综观过去十几年对 2 型糖尿病的认识,从糖和胰岛素的调节紊乱这一点已经上升到代谢紊乱这个全局,其特点是血脂紊乱、高血压、高凝、高糖和胰岛素抵抗。这些异常中的每一种都是心血管疾病的高危因素,都会在疾病的发展中起重要的作用,并且都为治疗提供了靶点。新的认识带来了新的治疗观,糖尿病合并冠心病时,治疗的基础是相同的,即多重危险因素强化干预治疗,最终降低糖尿病冠心病患者的发病率和死亡率。现将各种危险因素干预治疗的循证医学研究结果介绍如下。

4.1 靶点之一:高糖和胰岛素抵抗 高血糖是糖尿病的首要异常表现,负作用于血管功能、血脂和凝血过程。强化血糖控制治疗可以减少微血管并发症,如肾病和视网膜病的危险,但能否降低糖尿病患者心血管病发病率(一级预防)以及能否降低糖尿病冠心病患者的心血管事件(二级预防)均尚不清楚。既然微血管和大血管病变同样都是糖尿病的并发症,从理论上说,强化血糖控制也应当可以减少大血管并发症。既然流行病学研究已证实血糖水平的增加同时增加了心血管事件,而且是从低于糖尿病诊断阈值的水平(如 UKPDS 中[8]是从大于 HbA_{1c} 6.2%)开始的;而且也证实胰岛素抵抗(ISR)可以加速动脉硬化,其程度与心肌梗死、脑卒中和周围动脉硬化病的增加直接相关,那么强化血糖控制和改善 ISR 应当能够降低糖尿病合并冠心病的心血管事件。进一步的临床研究正在验证这一点。

4.2 靶点之二:高血压 高血压是代谢综合征中常见的并存疾病,严格控制血压是糖尿病更重要的干预,比血糖控制对心血管事件的影响更大,而且在糖尿病患者比非糖尿病患者更明显。利尿剂、 β 受体阻滞剂、ACEI、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)和钙拮

抗剂(CCB)都可以有效降低糖尿病患者的血压,但要达到 130/80 mmHg 的靶目标通常需要两种以上的药物联合。

临床研究已证明,(1)利尿剂、ACEI 和 β 受体阻滞剂都可以减少糖尿病患者初发心血管事件(一级预防);(2)ACEI 可以减少冠心病并心血管高危因素的糖尿病患者心血管事件的发生率和总死亡率(二级预防);(3)严格控制血压至较低的目标可以降低主要心血管事件的危险性;(4)各种降压药物在临床应用剂量均未发现对代谢或生命质量产生显著的不良影响。

4.3 靶点之三:血脂紊乱 在糖尿病发病中血脂异常及其在动脉硬化中的作用有重要的理论意义。血糖控制不利会加重糖尿病血脂紊乱,而严格的血糖控制可以减少 FFA 堆积和肝 VLDL 产生。糖尿病患者的代谢异常与血脂紊乱可以因减重、运动、戒烟和节食而改善,因此,生活方式的改变是治疗的重要步骤。药物调脂治疗也可以减少糖尿病的心血管事件,正如大规模临床研究结果所示。

临床研究的结果已证实:(1)心血管事件危险性更高些的糖尿病患者调脂治疗可以得到比非糖尿病更多的益处;(2)他汀类或贝特类与安慰剂相比在糖尿病 AMI 的一级和二级预防中均有益处。

4.4 靶点之四:血小板激活与聚集 在糖尿病合并冠心病患者,血小板抑制剂和抗凝剂特别重要。大规模的临床研究已经显示:(1)阿司匹林在一级预防和二级预防中均对糖尿病患者具有心脏保护作用;(2)阿司匹林没有显著增加玻璃体、视网膜、胃肠道或脑出血的危险,在 75~325 mg 之间未发现疗效与副作用的差别;(3)糖蛋白 II b/III a 受体抑制剂能够减少经皮冠脉成形术(PTCA,支架)的再狭窄和严重并发症的发生率。

4.5 靶点之五:再血管化 临床研究已经显示:(1)糖尿病合并 AMI 患者溶栓与非溶栓治疗比较总死亡率减低;(2)糖尿病合并 AMI 患者 PTCA 治疗能明显降低 30 d 内心血管事件的发生率和死亡的危险性;(3)糖尿病合并多支冠脉病变患者冠脉搭桥术(CABG)在减少死亡率方面优于 PTCA。