

2型糖尿病所致血管病变的研究现状

徐琳 陈晨 张银花 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林省延吉市 133000)

【摘要】2型糖尿病(T2DM)作为一种累及多系统的慢性疾病,虽不具备传染性,但由于社会生产力的增加,能量摄取与消耗失衡,糖尿病越来越多发,已达到流行的程度。T2DM通过血管影响靶器官损伤,影响微血管也累及大血管。眼底微血管、肾脏微血管、脑微血管是目前研究微血管损伤较多的部位。T2DM使外周血管产生斑块,致使血管僵硬度上升,从而诱发冠心病、入脑前动脉闭塞导致的脑梗死等大血管病变。大血管病变会在短期内构成生命威胁,也是T2DM患者首要死亡原因,相比之下,微血管病变的危害是长久且隐秘的,但是严重干扰了患者的生活质量。因此,本文就糖尿病所致血管障碍的研究现状进行综述。

【关键词】2型糖尿病、动脉硬化、大血管病变、微循环。

Current research status of vascular lesions caused by type 2 diabetes mellitus

Xu Lin, Chen Chen, Zhang Yinhua (corresponding author)

The Affiliated Hospital of Yanbian University, Jilin Province, Yanji City, 133000

[Abstract] Type 2 diabetes mellitus (T2DM), as a chronic disease involving multiple systems, is not infectious, but due to the increase of social productivity and the imbalance of energy intake and consumption, diabetes is increasing and has reached the epidemic degree. T2DM affects target organ damage through blood vessels, and affecting microvessels also involve large vessels. Fundus microvessels, kidney microvessels and brain microvessels are the most sites of microvessel damage. T2DM produces plaques in the peripheral blood vessels, resulting in a rise in vascular stiffness, thus inducing large vascular lesions such as coronary heart disease and anterior artery occlusion of the brain into the brain. Macrovascular lesions can pose a life threat in the short term and are also the primary cause of death in T2DM patients. In contrast, the harm of microvascular lesions is long-term and hidden, but it seriously interferes with the quality of life of patients. Therefore, this review reviews the current status of vascular disorders caused by diabetes.

[Key words] type 2 diabetes mellitus, arteriosclerosis, large vascular disease, microcirculation

1.引言

2型糖尿病(Type 2 diabetes, T2DM)是糖尿病大家族中最常见、也是对人类健康影响最广泛的一种类型,其主要特点是胰岛素抵抗(IR)与代谢功能障碍(MDS)所致的高血糖症,长期高血糖增加血管疾病诱发靶器官损伤,据现有研究表明,T2DM可使失明、中风、心梗和死亡风险较正常人增高2-4倍,其病理生理机制有血管内皮功能障碍、炎症反应、毛细血管基底膜增厚、动脉僵硬度上升等。血液中过高的葡萄糖浓度,通过多种途径使血管内皮细胞产生生化、结构和功能变化,例如:产生大量活性氧并引发氧化应激,刺激多元醇途径,晚期糖基化终末产物形成,已糖胺途径激活,生长因子异常表达以及触发蛋白激酶C。其潜在分子与细胞机制包括肾素血管紧张素-醛固酮系统的不当激活、线粒体功能障碍、过度氧化应激、炎症、血脂异常和血栓形成[1]。

糖尿病所致微血管病变的病理特征是微血管的异常生长和血管壁通透性改变,而大血管是以脂质沉积所导致动脉粥样硬化为主要病变特点。大血管是为组织器官输送血液的重要管道,微血管在氧气和微量营养素输送方面具有特定作用。

糖尿病患者合并大血管病变时致残率与致死率更高,导致患者生活质量明显降低。T2DM患者的血糖控制不良导致血糖偏高,检测糖化血红蛋白明显增高及血脂异常,直接损伤大血管内膜,促进血脂沉积于管壁破裂处形成斑块,诱发动脉粥样硬化及流变学改变,致血管弹性下降。糖尿病合并大血管病变时,主要合并冠心病及脑血管疾病,致死率较高。

因此,有效控制血糖同时对其引发大血管动脉硬化的发病机制进行早期干预,减缓大血管内壁斑块进展,调节血管内壁功能,才可减轻大血管并发症的发生[2]。

1.1 糖尿病视网膜病变(DR)

DR是糖尿病导致的视网膜微血管损害所引起的一系列病变,主要分为非增生型DR(NPDR)和增生型DR(PDR),这两种视网膜病变的区别在于是否有新生血管的产生,相同之处在于两种病变均可发生糖尿病黄斑水肿(DME)。DME是由于黄斑区毛细血管渗漏所致的视网膜增厚,是血-视网膜屏障(BRB)破坏的结果,会影响人眼对物体二维大小、形状的分辨能力。视网膜上分布有大量血管,可以通过眼底OCT成像观察。常见的致盲性眼病——糖尿病视网膜病变(DR),它最典型的病理变化是视网膜上微血管的病变。持续的高血糖状态通过复杂的病理生理机制损伤内皮细胞,导致视网膜严重缺血缺氧,多种调控血管生成的因子上调,血管内皮细胞的增殖、迁移、出芽,该疾病以视网膜内出血、硬性渗出、棉絮斑、黄斑水肿、微血管瘤等为临床特征,严重者可能出现牵拉性视网膜脱离,出现视力损害,甚至导致失明[3]。随着光相干断层扫描(OCT)检查设备的应用和对DME研究的深入,根据2017年国际最新DME分类方法,简单根据是否累及黄斑中心凹进行分类。

1.2 糖尿病肾病(DKD)

糖尿病肾病(DN)是主要是血糖明显增高至肾小球微血管损伤,其发病机制复杂。研究表明,我国约1/3糖尿病患者合并DN。异常增高的血糖直接损伤血管内皮,引发全身血管功能紊乱,从微循环至大血管均有不同程度损伤。肾小球血管丰富,长期高血糖状态下,肾脏体积增大,肾小球滤过增加,导致尿蛋白增加,糖尿病早期肾脏功能改变不明

显,肾小球滤过失代偿时会出现明显的蛋白尿、水肿等症状,肾小球滤过率进行性下降,发展至尿毒症期时直接影响患者生命健康。糖尿病肾病早期损伤微血管,主要是因为高渗状态及高血流量增加,血液流变学随之改变。如早期控制血糖,可减轻高滤过状态,减少尿蛋白,肾小球血管内皮损伤恢复。长期高血糖状态下,直接损伤微血管内皮,导致微循环动脉硬化,血管闭塞,造成不可逆肾功能损害。目前,临床上主要通过检测微量清蛋白尿来早期筛查 DN,当患者出现临床蛋白尿(尿白蛋白排泄率 ≥ 300 mg/24 h)时,意味着肾脏微血管已出现广泛病变[4]。但尿微量白蛋白检测易受到多种因素干扰,导致敏感性和特异性受限。因此,早期发现患者血管病变并及时给予干预是治疗 DN 的关键环节。

1.3 糖尿病性脑血管病(DE)

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,高血糖症可使血脂尤其是低密度脂蛋白(LDL-C)和甘油三酯(TG)水平升高,同时让脂蛋白脂酶活性下降,脂肪组织释放更多的游离脂肪酸,血管内壁和内皮细胞中出现大量脂质沉积,增加 AS 发生风险。动脉血管内壁的胶原蛋白和脂蛋白中的载脂蛋白,在过高浓度的葡萄糖中进行非酶糖化和氧化反应,血管壁的理化性质因此改变,阻碍脂类的正常代谢。此外,高血糖会影响内皮细胞的自我修复,导致凝血、纤溶系统异常,进一步加快 AS 进程[5]。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。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[6]。同时,高血糖致急性缺血性脑卒中患者预后恶化的风险增加了[7]。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。

大脑微血管系统可促进颅内营养物质输送和废物清除,支持神经元活动,维持间质环境,减少和稳定血流[8]。微血管功能障碍会影响大血管的侧枝循环同时增加中风风险以及预后不良。在影像学图像方面,糖尿病性脑血管病具有多种复杂的变化,例如脑实质的萎缩变小、脑白质高信号影、腔隙性脑梗死、皮质下微小梗死灶、血管间隙和脑微量出血等,其相关病理机制有灌注缺陷、血脑屏障通透性改变、氧气缺乏、新生血管增加等。影像学变化与患者本身的认知障碍的程度并不完全对应[9],但是其检查结果是糖尿病脑病的

主要诊断依据。

1.4 糖尿病心血管病变(CMD)

糖尿病心血管并发症主要包括冠状动脉病变及冠状动脉微血管病变。高血糖状态损伤冠状动脉微血管,为血管壁功能障碍,导致患者出现胸闷、呼吸困难等心血管并发症,主要诊断为冠状动脉微血管性心绞痛和糖尿病心肌病。糖尿病促心肌病的机制有心脏代谢的异常、糖毒性、脂毒性、线粒体功能异常引起的氧化应激和炎症等[10]。

糖尿病致冠状动脉微血管功能障碍的主要是影响一氧化氮信号通路传导、减少前列环素释放、增加血管内皮通透性及氧化应激,进而影响微血管舒张功能。血液中过高浓度的葡萄糖可增加糖基化终产物生成,并让特异性受体表达上调,诱导多种信号通路,血管内炎性因子大量释放,导致冠状动脉微血管结构及功能改变[11],从而引发微血管血流障碍,加重心肌缺血的发生。目前利用定量灌注磁共振成像评估心肌微循环功能障碍的研究表明,T2DM 患者的心肌血流量会显著下降[12],微循环的障碍依然可以导致心肌的灌注不足,从而出现左心室的肥厚、心肌纤维化、细胞坏死等一系列心肌结构改变。

2. 治疗策略

对 T2DM 患者进行生活干预是治疗的基础。通过适量的体育活动与合理的低热量、低碳水饮食实现体重减轻,可改善机体的代谢能力,减少体内炎症的发生,降低心血管不良事件的发生率。并且对于暂未发生糖代谢异常的肥胖人群来说,适度减肥也能降低糖尿病患病风险[13]。对于降糖药物的选择应从降糖效果、体重管理和降低心脑血管风险这三个目标出发,胰岛素与口服药物的联合疗法已被证明具有非常高的疗效。

3. 小结

T2DM 所致微血管和大血管功能病变均会致死、致残,早期预防控制血糖可以延缓疾病发生。同时检测微循环及大血管功能可以根据检验结果提醒患者注意疾病的发生发展。

参考文献:

- [1]Crea F, Montone RA. Pathophysiology of coronary microvascular dysfunction. *Vascul Pharmacol*. 2023 Dec; 153: 107239. doi: 10.1016/j.vph.2023.107239. Epub 2023 Oct 28. PMID: 37898380.
- [2]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.
- [3]田久卓, 李长辉. 中药干预糖尿病视网膜病变氧化应激机制的研究进展[J]. *中医临床研究*, 2024, 16 (11): 47-53.
- [4]Nowak N. Protective factors as biomarkers and targets for prevention and treatment of diabetic nephropathy: From current human evidence to future possibilities. *J Diabetes Investig*. 2020 Sep; 11 (5): 1085-1096. doi: 10.1111/jdi.13257. Epub 2020 May 6. PMID: 32196975; PMCID: PMC7477513.
- [5]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.
- [6]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性因素及预防措施研究[J]. *四川医学*, 2019, 40 (9): 900-903.
- [7]Mosenzon O, Cheng AY, Rabinstein AA, Sacco S. Diabetes and Stroke: What Are the Connections? *J Stroke*. 2023 Jan; 25 (1): 26-38. doi: 10.5853/jos.2022.02306. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36592968; PMCID: PMC9911852.

务存在庞大的刚性需求,《全国护理事业发展规划(2021-2025年)》提出应创新护理服务模式,鼓励有条件的医疗机构创新发展多元化的护理服务,扩大“互联网+护理服务”试点覆盖面,将机构内护理服务延伸至社区和家庭,聚合区域医疗资源,形成“医院-社区-家庭”连续管理。同时我国护士在“互联网+护理服务”实践过程中^[4],大多认可“互联网+护理服务”实践的意义和价值,但是担忧“互联网+护理服务”的安全性及其对工作生活造成影响,且认为“互联网+护理服务”的实施需要多方支持、相关培训及法律保障。

7 启示与建议

由此可见,我国护士提供家庭护理尚在起步阶段,家庭护理服务内容、服务对象、雇佣机构等均较为单一。近年来,中国家庭数量明显增长,并逐渐显现出小规模化和多样化的趋势。家庭数量的快速增长及家庭结构的改变为家庭护理的发展提供了更广阔的空间。通过梳理美国家庭保健护士的发展现状,对我国护士开展家庭保健护理启示如下。

首先,结合我国国情,家庭护理行业可涵盖了一系列针对家庭成员需求量身定制的护理及健康相关服务,可以细分为产后护理、生育健康管理、婴幼儿家庭护理、女性健康以

及养老护理等领域。未来需在明确我国家庭保健护理需求的基础上,形成我国家庭保健护士的岗位胜任力及其工作职责。其次,在人才培养方面,各医学院校开设家庭护理的专业课程,或者利用在现有社区护理专业的课程培训的基础上,增加家庭护理的课程设置,并开展家庭护理见习和实习。积极开展APRNs的培训,拓展护士的执业及晋升空间,提升家庭保健护士的职业吸引力。完备的质量管理可以提高家庭护理服务质量,降低医疗成本,改善患者家庭护理的体验。可通过借助高效的信息管理平台,强化以改善护理结局为质量评价关键,制定我国的家庭保健护理服务质量评价体系,并利用信息平台公开各类机构的服务质量,增强护患之间的信任感,提升家庭护理服务机构的服务质量。通过互联互通,实现居家患者护理服务闭环式管理^[5]。卫生机构层面,需拓展多种类型的雇佣机构,保障家庭护士的就业,建立科学的绩效管理体系。正如冯黄于飞等人调查结果,以个人收入和福利为激励机制提高家庭保健护理参与度。最后,安全问题是护士实施家庭护理关注的重点,规范的工作流程、定期的安全防护培训、安全问题的监督上报是保障护士安全的有效措施。同时也建议国家法律部门建立相关的法律体系,明确家庭保健护士的权利与义务,以确保患者得到安全便捷的护理服务,促使家庭护理服务合法化。

参考文献:

- [1]王云霞,何露,殷承英.“互联网+护理服务”模式的探索与实践[J].中国临床护理,2024,16(05):301-304.
 - [2]任志玲,黄惠桥.我国护士实践“互联网+护理服务”体验质性研究的Meta整合[J].中国临床护理,2023,15(04):209-214+220.
 - [3]张怡,付阿丹,许琰文,韩永红,王莉,赵静,黄盼盼.护理信息化助力护理服务创新 提升群众健康获得感——武汉市中心医院“互联网+护理服务”经验介绍[J].中国临床护理,2022,14(09):529-531.
 - [4]冯黄于飞,景日泽,王嘉豪,等.不同岗位家庭医生团队成员的激励因素研究[J].中国全科医学,2021,24(4):400-406.
 - [5]葛娟,张雯杰,黎瑞红.美国家庭全科护士培养与资质认证现状及对我国的启示[J].护士进修杂志,2022,37(11):974-977.
- 作者简介:谢晶晶(1993.06-),女,汉族,安徽池州人,本科,护师,研究方向:慢病管理。
蔡雪(1987.02-),女,汉族,江苏南京人,博士研究生,主管护师,研究方向:护理管理、慢病运动康复。

上接第35页

- [8]Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF. CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 2019 Jun 11; 92(24): 1146-1156. doi: 10.1212/WNL.0000000000007654. Epub 2019 May 29. PMID: 31142635; PMCID: PMC6598791.
- [9]Chau ACM, Cheung EYW, Chan KH, Chow WS, Shea YF, Chiu PKC, Mak HKF. Impaired cerebral blood flow in type 2 diabetes mellitus - A comparative study with subjective cognitive decline, vascular dementia and Alzheimer's disease subjects. *Neuroimage Clin*. 2020; 27: 102302. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102302. Epub 2020 May 28. PMID: 32521474; PMCID: PMC7284123.
- [10]Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res*. 2019 Jan 4; 124(1): 121-141. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311371. PMID: 30605420; PMCID: PMC6447311.
- [11]张茜,任媛,李思进.糖尿病合并冠状动脉微血管功能障碍的研究进展[J].中国医药,2021,16(2):309-312.
- [12]Zhao W, Li K, Tang L, Zhang J, Guo H, Zhou X, Luo M, Liu H, Cui R, Zeng M. Coronary Microvascular Dysfunction and Diffuse Myocardial Fibrosis in Patients With Type 2 Diabetes Using Quantitative Perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2024 Feb 20. doi: 10.1002/jmri.29296. Epub ahead of print. PMID: 38376091.
- [13]Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997 Apr; 20(4): 537-44. doi: 10.2337/diacare.20.4.537. PMID: 9096977.

通讯作者:张银花,女,1968年03月14日,延边大学附属医院中心实验室副主任,博士,心血管方向。