

## 2 型糖尿病患者心血管疾病的发病机制

杨 敏, 汤云昭, 倪长林

(天津医科大学朱宪彝纪念医院心血管内科/国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室/  
天津市代谢性疾病重点实验室/天津市内分泌研究所, 天津 300134)

**摘要:**2 型糖尿病是常见的一种内分泌代谢疾病,是心肌梗死、卒中等各种心血管疾病发生发展的主要危险因素。探讨 2 型糖尿病患者心血管疾病发病机制对预防和治疗 2 型糖尿病患者心血管疾病具有重要的指导作用, 目前关于该病的发病机制尚不完全清楚。研究显示,高血糖、高胰岛素血症、血管内皮功能受损、炎症反应、脂肪细胞因子、动脉粥样硬化血脂异常等因素均可能参与糖尿病心血管疾病的发生发展,本文就 2 型糖尿病患者心血管疾病发病机制相关研究进行综述。

**关键词:**2 型糖尿病;心血管疾病;发病机制

中图分类号:R587.2

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.06.017

文章编号:1006-1959(2020)06-0056-03

### The Pathogenesis of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes

YANG Min, TANG Yun-zhao, NI Chang-lin

(Department of Cardiovascular Medicine, Zhu Xianyi Memorial Hospital, Tianjin Medical University/Key Laboratory of Hormones and Development of National Health Committee/Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases/  
Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin 300134, China)

**Abstract:** Type 2 diabetes is a common endocrine and metabolic disease and a major risk factor for the development of various cardiovascular diseases such as myocardial infarction and stroke. To explore the pathogenesis of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes has an important guiding role in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. At present, the pathogenesis of this disease is not completely clear. Studies show that factors such as hyperglycemia, hyperinsulinemia, impaired vascular endothelial function, inflammatory response, adipocytokines, and atherosclerotic dyslipidemia may be involved in the development of cardiovascular disease in diabetes; this article reviews the research on the pathogenesis of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes.

**Key words:** Type 2 diabetes; Cardiovascular disease; Pathogenesis

2 型糖尿病(type 2 diabetes)主要发生原因是胰岛素分泌不足及胰岛素抵抗,其疾病特征为高血糖。随着病程的进展,长期高血糖会损害其他器官和组织,进一步诱发一系列的并发症,严重影响患者的身体健康。研究显示<sup>[1]</sup>,心脏、血管是 2 型糖尿病的主要靶器官,其中有 65% 的 2 型糖尿病患者死于心血管疾病。2 型糖尿病与心血管疾病的发生具有密切的关系,一旦发生心血管疾病后会对心脏、血管造成持续性损害,严重影响患者预后。分析该病的发生机制并实施有效指导,有助于预防 2 型糖尿病患者心血管疾病的发生。本文现对近年来 2 型糖尿病患者心血管疾病发病机制相关的研究综述如下。

### 1 2 型糖尿病患者心血管疾病发病机制

**1.1 高血糖** 2 型糖尿病患者持续高血糖会造成严重不良反应<sup>[2]</sup>。刘建等<sup>[3]</sup>研究显示,高血糖持续时间较长会对机体细胞功能产生不可逆转性损伤,发生细胞毒性释放、心血功能受损、细胞质增生及血管动脉粥样硬化。有研究显示<sup>[4]</sup>,高血糖是诱发冠心病等心血管疾病的危险因素,高血糖相关糖化终产物属于毒素,会与受体相互作用于内皮细胞,从而激

活炎症反应,进一步促进炎症的产生与发展。此外,糖化终产物还会影响氧化反应,增加糖化终产物的蓄积,心血管疾病的发生风险也随之增加<sup>[5]</sup>。由此可见,在心血管疾病中高血糖相关糖化终产物发挥重要的作用。

**1.2 高胰岛素血症** 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要特点之一,有研究显示<sup>[6]</sup>,高胰岛素血症是诱发心血管疾病的危险因素,胰岛素可扩张血管,胰岛素抵抗可减弱扩张血管作用,影响整个脉管系统功能,最终导致内皮细胞功能发生障碍。临床治疗主要通过应用降血糖药物改善患者胰岛素水平<sup>[6]</sup>。由此可见,胰岛素抵抗发生的同时心血管疾病发生风险也随之增大。

**1.3 血管内皮功能受损** 研究表明,血管内皮细胞功能障碍主要表现为血管舒张功能受损、拮抗血栓形成和抑制平滑肌细胞增殖作用的降低,从而造成动脉粥样硬化。血管内皮功能受损是动脉粥样硬化疾病的主要发病机制,并且与胰岛素抵抗也存在一定的关系。2 型糖尿病患者通常存在脂质代谢紊乱,其残粒脂蛋白可诱导单核细胞与血管内皮细胞的黏附。有研究显示<sup>[7]</sup>,腿部骨骼肌在胰岛素作用下会增加对葡萄糖利用率和血流量,并且胰岛素产生的刺激作用存在剂量依赖性。血管内皮细胞的 NO 生

作者简介:杨敏(1979.7-),女,天津人,博士,副主任医师,主要从事糖尿病、胰岛素抵抗、代谢综合征方向的研究

成机制与骨骼肌中促进葡萄糖摄取的机制相似,即 NO 所引起的血流量增加,在胰岛素刺激导致骨骼肌葡萄糖摄取量增加,所产生的 NO 水平不足以导致血管扩张<sup>[9]</sup>。Shc /Ras /丝裂原活化蛋白激酶通路是一个特殊的非代谢的胰岛素信号转导通路,可以调节血管收缩剂内皮素的分泌,而内皮素是目前最强的血管收缩剂。同时 AMP 通路也可调节血管细胞黏附分子的分泌、生长和有丝分裂<sup>[10]</sup>。胰岛素抵抗的特征在于特定因子包括白细胞介素-1、白细胞介素-6 及 C 反应蛋白等<sup>[11]</sup>介导的磷脂酰肌醇 3-激酶依赖的信号通路出现功能损害,而磷脂酰肌醇 3-激酶信号通路功能障碍在血管内皮细胞可导致 NO 产生和葡萄糖摄取失衡、胰岛素抵抗和内皮功能障碍。高血糖、水肿均会抑制 NO 产生,加之胰岛素抗脂解作用下降,导致非酯化脂肪酸水平升高也增加了活性氧自由基的生成,而后者又导致 NO 的合成减少<sup>[12]</sup>,因此增加内皮素的生成。此外,2 型糖尿病还可能引起 NO 介导血管异常所致的血管平滑肌细胞功能受损。

**1.4 炎症反应** 炎症反应参与 2 型糖尿病发病机制,与胰岛素抵抗形成相关。炎症程度与胰岛素信号转导过程密切相关,两者均会造成内皮细胞功能障碍和胰岛素抵抗。同时还会诱发心血管并发症发生。脂肪是一个相对活跃的内分泌和旁分泌器官,会释放大量的细胞因子、生物活性介质,如脂联素、瘦素、白细胞介素-6 等,而大量炎症因子的产生又会影响到胰岛素抵抗、炎症反应以及动脉粥样硬化。研究显示<sup>[13]</sup>,2 型糖尿病是冠状动脉粥样硬化性心脏病的独立危险因素,高敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素-6、白细胞介素-18、白细胞介素-6 受体拮抗剂和黏附分子水平升高,提示 2 型糖尿病冠状动脉粥样硬化群体存在轻度炎症反应和血管皮功能障碍风险增高。2 型糖尿病患者发生轻度炎症反应会影响胰岛素信号转导,出现胰岛素抵抗及内皮细胞功能受损,同时炎症反应也会增加动脉粥样硬化斑块不稳定。李萌等<sup>[14]</sup>研究显示,2 型糖尿病动脉粥样硬化患者斑块周围巨噬细胞比单纯动脉粥样硬化患者聚集更明显,且动脉不良时间发生率更大。由此可见,炎症反应可能会造成微血管发生病变,从而降低患者自身免疫力,进一步增加心血管疾病发生风险。

**1.5 脂肪细胞因子** 2 型糖尿病患者存在胰岛素相对不足,脂代谢功能异常,随着血脂水平升高,脂肪细胞因子水平随之发生相应变化,脂肪酯解加速,心肌中过多储存的甘油三酯水解后组织中游离脂肪酸 (FFA) 也升高,此过程中氧耗增加,其代谢的毒性中间产物可引起严重的细胞形态学改变。另有研究显

示,肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、内脂素、瘦素等脂肪细胞因子与胰岛素抵抗密切相关。脂联素在脂肪细胞中大量存在,具有降糖、抗动脉粥样硬化、抗炎的作用。肥胖者脂联素水平相对较低,为内脏脂肪肿瘤坏死因子  $\alpha$  分泌增加引起的是因为高脂联素水平与胰岛素敏感性呈正相关。故在各脂肪细胞因子共同影响作用下,心血管疾病发生风险会增加。

**1.6 动脉粥样硬化血脂异常** 胰岛素抵抗和 2 型糖尿病均与脂质、蛋白质一些变化相关。有研究采用正常血糖高胰岛素钳夹技术检测不同程度糖尿病患者胰岛素抵抗水平,与胰岛素敏感者进行比较,结果显示胰岛素抵抗个体三酰甘油、极低密度脂蛋白胆固醇水平升高,高密度脂蛋白水平降低<sup>[16]</sup>,同时空腹与餐后两种情况下富含三酰甘油的脂蛋白水平高于 2 型糖尿病患者。由此表明,2 型糖尿病患者血脂异常可能体现在高密度脂蛋白胆固醇水平较低,而该状态与总的极低密度脂蛋白、三酰甘油水平较高有关。脂质代谢的缺点是肝脏过度生成极低密度脂蛋白颗粒,尤其是极低密度脂蛋白。过量的脂蛋白颗粒会引起一系列的脂蛋白变动,造成残余颗粒、小而密的低密度脂蛋白水平升高、高密度脂蛋白胆固醇水平下降,从而进一步增加动脉粥样硬化发生风险<sup>[17]</sup>。此外,2 型糖尿病患者还存在组成异常粒子数减少、颗粒组成变化等情况。载脂蛋白水平增加,其颗粒数量随之增加,可能是造成动脉粥样硬化的主要机制之一<sup>[18]</sup>。高密度脂蛋白、载脂蛋白水平增加,会加重血管壁中胆固醇的沉积,增加动脉粥样硬化的发生风险。

**1.7 血栓和纤溶** 高血糖和糖基化会形成高凝状态,糖基化会抵抗纤维蛋白溶解。2 型糖尿病和胰岛素抵抗与血栓发生风险均密切相关,并且与高浓度的纤溶抑制物 PAI-1 所致的纤溶抑制作用相关。处于胰岛素抵抗状态下,内皮细胞功能障碍,抑制 NO 的生成和前列腺环素的合成,提高血小板聚集率。研究显示<sup>[19]</sup>,高水平的 PAI-1 是独立肥胖、血糖控制差之外的与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病相关的危险因素。在高血糖状态下,血液黏稠度增加,细胞聚集性增强,微血栓和纤溶形成,随着肾脏缺血、缺氧,微血管受损,通透性增强,血浆蛋白渗漏增多,进一步引起血脂异常,从而发生心血管疾病独立危险因素。

**1.8 血管平滑肌细胞功能异常** 在动脉粥样硬化斑块中,血管平滑肌是主要成分,处于合成状态,且具有增殖、分裂作用。同时可迁移至内膜下进行增生。杨雪<sup>[20]</sup>的研究发现,糖基化种膜产物与受体结合会激活血管平滑肌细胞基因表达,进一步促进其分裂、

增殖。血管平滑肌细胞的迁移和增殖是动脉粥样硬化发展的重要事件,其功能异常是动脉粥样硬化的风险因素。而 2 型糖尿病患者的内皮功能紊乱广泛存在于全身血管,也存在于肾脏的微小血管,从而造成血管平滑肌细胞功能异常,增加 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的发生风险。

**1.9 免疫复合物的形成** Banerjee PS 等<sup>[21]</sup>的研究发现,冠心病患者存在脂蛋白自身抗体和包含脂肪蛋白的免疫复合物,同时氧化的 LDL 自身抗体滴度与颈动脉粥样硬化形成速率呈正相关( $P<0.05$ )。脂蛋白糖基化后发生结构改变,形成免疫原性,严重糖基化情况下,血管壁上的 LDL 作为潜在的抗原可形成原位免疫复合物。LDL 可与动脉壁的黏多糖结合产生不溶性沉淀物,并与其他脂质等成分一起刺激纤维组织增生,共同形成粥样斑块,增加心血管疾病发生率。而采用聚乙二醇清除免疫复合物,清除后的血浆对相同的细胞不产生脂质沉积,表明包含 LDL 的免疫复合物会加速动脉粥样硬化的形成。同时免疫复合物会通过激活补体活化途径,刺激其释放生长因子、细胞因子、调节因子以及其他功能加速动脉壁破坏的复合物形成。与此同时头盖骨免疫复合物受体又继发性引起 LDL 免疫复合物增加,从而形成恶性循环,促进动脉粥样硬化的发生。

## 2 总结

糖尿病患者发生心血管疾病与高血糖、高胰岛素血症、脂肪细胞因子、血管内皮功能受损、炎症反应等密切相关,明确心血管疾病发生相关机制,并给予有效措施进行预防和干预治疗,有助于降低心血管疾病发生。2 型糖尿病心血管疾病以氧化应激和炎症为基础,其并发症的发病路径相互交叉,具有相同的机制作用,与心血管疾病发生风险关系密切。但此类患者糖化血红蛋白水平与其发生死亡风险的关系、轻中度低血糖对 2 型糖尿病患者发生非致命性心血管疾病的影响机制及 2 型糖尿病患者发生低血糖对炎症反应、氧化应激的影响作用等仍有待进一步研究。

## 参考文献:

- [1] 刘紫庭,李雨捷,赵伟,等.NOX 在糖尿病肾病发病机制中的作用[J].广东医学,2016,37(19):2984-2986.  
[2] 刘晓燕,杨彬婕,何晓健,等.心血管疾病风险与食物血糖指数和血糖负荷相关性分析[J].中国医学前沿杂志电子版,2015,7(6):83-85.

- [3] 陈泽洁,李二凤,钟池.抑郁症发病机制及与甲状腺功能的关系[J].神经疾病与精神卫生,2015,15(1):100-102.  
[4] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018(138):271-281.  
[5] 曹岩,姚岚,方芳.糖尿病性冠心病中医治则研究与病机分析[J].现代中西医结合杂志,2015,24(19):2160-2163.  
[6] 刘东慧,颜勇,刘美晓,等.2 型糖尿病与非酒精性脂肪性肝病[J].承德医学院学报,2017,34(1):57-59.  
[7] 刘艳华.2 型糖尿病对心血管疾病的影响因素分析[J].糖尿病新世界,2015,13(10):218.  
[8] 陆菊明.糖尿病心血管病变的防治:路在何方[J].中国糖尿病杂志,2016,8(3):129-131.  
[9] Wan A, Rodrigues B. Endothelial cell-cardiomyocyte crosstalk in diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Res, 2016,11(3):172-183.  
[10] Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy[J]. Diabetologia, 2014, 57(4):660-671.  
[11] Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [J]. Nat Rev Endocrinol, 2016,12(3):144-153.  
[12] 陈铭林,吴铿.TGF- $\beta$ 1 对糖尿病心肌病的影响[J].临床医学工程,2014,21(2):260-261,264.  
[13] Kovacic JC, Castellano JM, Farkouh ME, et al. The relationships between cardiovascular disease and diabetes: Focus on pathogenesis [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014,43(1):41-57.  
[14] 李萌,吕仕超,吴美芳,等.不同原因诱导的心肌纤维化动物模型的建立[J].医学研究生学报,2014,27(3):330-334.  
[15] 张翠,张根葆,朱海龙.银杏总黄酮对糖尿病大鼠心肌转化生长因子  $\beta$ 1 表达的影响 [J]. 中国老年学杂志,2014,32(16):3467-3469.  
[16] 吕小萍,邵杨芳,石晓敬.国内心血管疾病研究热点探析-基于共词聚类分析方法 [J]. 山西医科大学学报,2016,47(2):119-123.  
[17] 刘欢.糖尿病患者心血管疾病发病机制的研究[J].心血管病防治知识(学术版),2017(6):139-140.  
[18] 田东华,王永红,季康.2 型糖尿病患者 HbA1c 水平与心房颤动的关系[J].中国医刊,2014,47(8):45.  
[19] 杨伟,李耘,华琦.老年糖尿病和心血管疾病的研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2017,19(4):431-433.  
[20] 杨雪.二肽基肽酶 4 抑制剂与心血管疾病相关性的研究[J].中国心血管病研究,2015,13(2):121-125.  
[21] Banerjee PS, Ma J, Hart GW. Diabetes-associated dysregulation of O-GlcNAcylation in rat cardiac mitochondria [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015,112(19):6050-6055.

收稿日期:2019-11-22;修回日期:2019-12-05

编辑/宋伟