

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.051

2 型糖尿病的系统性血管保护治疗策略 *

殷微微 陈 英 贾睿博 詹晓蓉[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:在最新研究发现的系统性血管保护的优化治疗策略表明,血管损伤机制与胰岛素抵抗、糖尿病肾病及外周动脉疾病(PAD)的发病机理相关。胰岛素抵抗机制在血管损伤方面主要表现为大血管和微血管病变。系统性动脉硬化性疾病的及时诊断和干预是至关重要的。并且,治疗方面不仅仅是改善现有疾病状况,也应注意减少心血管事件的风险。这些努力有助于降低心血管事件的风险和死亡率。PAD 的治疗包括药物治疗、血管内治疗和血管重建,以及运动疗法。经典治疗药物包括血管舒张剂,如贝前列素和抗血小板药物。值得注意的是,贝前列素除血管舒张活性外还有几个其他治疗作用,包括保护血管内皮、抗血小板和抗炎作用。最近的前期临床研究表明,贝前列素不仅通过其舒张血管活性改善四肢缺血,同时改善了影响血管内皮功能的胰岛素抵抗。贝前列素的应用,在早期疾病阶段维持血管内皮功能,减少血管事件的发生率,发挥其系统性血管保护作用。这样,贝前列素最终将有助于改善患者的生存质量并可能增加 PAD 患者的寿命。

关键词:外周动脉疾病;胰岛素抵抗;贝前列素;系统性血管保护

中图分类号:R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)11-2185-03

Treatment Strategy for Type 2 Diabetes from the Perspective of Systemic Vascular Protection*

YIN Wei-wei, CHEN Ying, JIA Rui-bo, ZHAN Xiao-rong[△]

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Recent clinical findings indicate that the mechanisms of vascular impairment associated with insulin resistance and the pathogenesis of diabetic nephropathy and peripheral artery disease (PAD). The pivotal role played by insulin resistance in the mechanism of vascular impairment manifests as macroangiopathy and microangiopathy. Timely diagnosis and intervention is critical in patients with systemic arteriosclerotic disease. Therefore, treatment strategies are aimed not only at targeting the presenting pathology, but also at reducing the risk of cardiovascular events. These efforts can help reduce the risk of both cardiovascular events and mortality. Treatment for PAD includes pharmacotherapy, endovascular treatment, and vascular reconstruction, along with exercise therapy. Typical drug approaches include use of vasodilators, eg, beraprost, and antiplatelet agents. Of note, beraprost has several therapeutic properties, including vascular endothelial protection, and antiplatelet and anti-inflammatory effects, in addition to vasodilatory activity. Recent preclinical findings indicate that beraprost improves not only ischemic extremities through its vasodilatory properties, but also reduces the insulin resistance which affects vascular endothelium. The use of beraprost, which are capable of resulting vascular endothelial function at an earlier disease stage, reducing the incidence of systemic vascular events, and contributing to an overall systemic vascular protective action. In this way, beraprost may ultimately contribute to improve the quality of life and may increasing the life expectancy of patients with PAD.

Key words: Peripheral artery disease; Insulin resistance; Beraprost; Systemic vascular protection

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)11-2185-03

前言

近年来,人们已逐渐认识到胰岛素抵抗参与一系列疾病的发病机制。糖尿病血管并发症可大致分为大血管病变,如心血管疾病、中风、PAD;微血管病变,如糖尿病肾病。认为微血管病变主要表现为毛细血管的形成,与胰岛素抵抗及代谢综

合征^[1-3]等病理生理学状况有关。因此,以往我们通常认为这两类病变为不同病理生理机制的结果。然而,最近多项研究^[4-9]已清楚地表明,这些病变以胰岛素抵抗为始动因素,具有共同的、首要的病理机制^[7]。代谢综合征(MetS)的临床积累可能是慢性肾脏疾病(CKD)发展过程中的一个危险因素,表明胰岛素抵抗导致慢性肾病的进展^[8]。也有报道,胰岛素受体缺失的小

* 基金项目:黑龙江省教育厅基金项目(12511233)

作者简介:殷微微(1986-),女,硕士研究生,电话:13936344690, E-mail:13936344690@163.com

△ 通讯作者:詹晓蓉,女,博士后,主任医师,主要研究方向:糖尿病并发症及胰岛细胞再生, E-mail:13936344690@163.com

(收稿日期:2014-08-03 接受日期:2014-08-23)

鼠在肾小球足细胞显示肾小球动脉硬化^[9]。这些研究表明,胰岛素抵抗常常可能发挥重要的病理生理学作用,不仅在心血管疾病,即大血管病变,但也在 CKD,即微血管病。这篇综述的目的,使我们重新认识血管损伤的机制与胰岛素抵抗、糖尿病肾病及 PAD 的发病机理有关,了解其最新进展,并且讨论目前血管保护的系统性治疗策略。

1 外周动脉疾病是心血管疾病的危险因素

外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)为大血管病变,伴随动脉硬化的进展,可以看到它与胰岛素抵抗有强大的因果关系。有研究结果支持,HOMA-IR(稳态模型胰岛素抵抗指数)值越高,PAD 在临床的发生率就越高^[10]。在 PAD 发展过程中,首先出现下肢局部缺血,随后可能出现伴有间歇性跛行症状,最终结局下肢缺血坏死而常常需截肢。大血管病变不仅仅是下肢缺血后影响生活质量,同时可能造成严重的不良预后^[11]。PAD 的发生进一步降低患者的生存率,而在 PAD 发展过程中,间歇性跛行等症状的出现更进一步影响患者的生存^[12]。这使及时诊断和早期治疗干预的必要性更加凸显,因为这些努力可以极大程度的减少心血管事件的发生及死亡的风险。因此,存在胰岛素抵抗患者应首先确定有无 PAD,其次为正确的诊断和适当的治疗。在糖尿病患者,糖尿病是慢性肾病的一个主要原因,与胰岛素抵抗有关,但 CKD 的风险因素可能在糖耐量异常阶段已经存在。与 1 型糖尿病相比,2 型糖尿病血管损伤及血管并发症产生的病理生理学机理高度复杂。胰岛素抵抗又可以诱发糖尿病高血糖恶化。除了了解 CKD 和胰岛素抵抗的潜在关系外,及早的建立 PAD 和 CKD 的相关性也许更有意义。来自美国全国健康和营养调查数据中,记录了从 1999 年到 2002 年,肾小球滤过率(eGFR)的减少,尤其在小于 60ml/min/1.73m²(CKD3 期)时,显著增加了 PAD 的发病率^[13]。同时,伴微量白蛋白尿的 2 型糖尿病患者的大血管病变发生率明显增高^[14]。在 T2DM 患者伴尿微量白蛋白阶段,已存在广泛的内皮细胞功能紊乱,其损伤不仅存在于肾脏微血管,也存在于全身大血管。血浆蛋白可通过受损的内皮细胞渗透至血管内膜下,促进动脉硬化的发生^[15]。而且,一个单独在亚洲患者的关于 CKD 和 PAD 关系的研究表明,PAD 的发生加速了 CKD 的恶化进程。而二者同时并发时,心血管疾病的死亡率与其单独存在比较要更高,表明 PAD 患者同时合并 CKD 可能明显增加心血管疾病的风险^[16]。

总之,这些发现说明 PAD 与 CKD 之间有着强烈的联系,两者存在共同的胰岛素抵抗所致的血管损伤的病理生理学基础。这一事实证明不仅要治疗 PAD,也要及时有效地管理存在心血管疾病患者的系统性动脉硬化性疾病的风险因素。

2 胰岛素抵抗是血管病变共同潜在的病理机制

胰岛素抵抗是一种严重的病理生理性疾病,可导致整个脉管系统的损伤,从而导致糖尿病血管并发症。如前所述,PAD、CKD 与心血管疾病这些并发症有一个共同的潜在的病理机制,即胰岛素抵抗。事实上,如胰岛素抵抗、高血压、2 型糖尿

病、肥胖及心血管疾病等的广泛存在及在病理水平的相互交织,对全世界提出重大的公共卫生挑战。面对这一挑战需要理解脂肪组织和脉管系统之间的关系。严重的大血管和微血管功能紊乱不仅在与肥胖相关靶器官受损发展过程中,而且在心血管风险因素发展过程中,包括高血压和胰岛素抵抗^[17,18]。应该指出的是,心血管疾病、2 型糖尿病和高血压具有葡萄糖介导的胰岛素抵抗的特征。而且,胰岛素抵抗和与胰岛素抵抗相关的高胰岛素血症的代偿是以上三种疾病的独立预测因子。因此,提出胰岛素抵抗是超重/肥胖和过度肥胖相关的不良临床事件之间存在关联似乎是合理的^[17,18]。

3 PAD 的药物治疗及血管保护

目前 PAD 的治疗包括药物、血管内治疗和血管重建及运动。因为 PAD 引起下肢局部缺血,进而引起动脉硬化性狭窄和闭塞,典型的药物治疗包括应用血管舒张剂和抗血小板药物,例如常见的血管舒张剂贝前列素。贝前列素是被 TASC-II PAD 治疗指南推荐的一种磷酸二酯酶 3 抑制剂,可以改善 PAD 患者的间歇性跛行^[19]。应用磷酸二酯酶 3 抑制剂治疗也可防止脑梗死复发,且能有效地保护大脑和下肢血管。然而,值得注意的是,磷酸二酯酶 3 也丰富存在于心肌细胞,需谨慎可能相关的不良事件,如心律失常。应该指出的是,贝前列素来源于一种内源性物质,前列腺素 I₂,除了血管舒张活性还有几个其他治疗特性,包括保护血管内皮、抗血小板聚集和抗炎作用^[20]。在 PAD,贝前列素治疗的临床获益是改善下肢缺血^[21]。在应用 meta 分析的双盲安慰剂对照研究中,已证明贝前列素能够降低系统性血管事件的发病率。实验中 594 例患者接受贝前列素治疗和 590 例接受安慰剂对照。主要终点事件定义为血管事件,包括下肢动脉急性缺血坏死以及心、脑血管事件。在治疗的基础上应用统计分析 Mantel-Haenszel 卡方检验。结果表明,风险几率为 0.608(P=0.012),说明贝前列素对血管事件的有益作用^[22]。这种作用归于贝前列素的多通道药效学性质,与其抗血小板活性和血管内皮保护相关。

在最近的动物研究中发现,在血管内皮的胰岛素信号能明显增加外周骨骼肌的胰岛素敏感性。因此,血管内皮功能损伤导致胰岛素敏感性的降低^[23]。这表明,在内皮细胞受损的血管,由于减少了胰岛素受体底物和胰岛素信号诱导内皮细胞一氧化氮合酶的磷酸化,造成胰岛素诱导的毛细血管修复和胰岛素输送的衰减,从而减少骨骼肌葡萄糖摄取。贝前列素改善骨骼毛细血管的通透性,改善胰岛素的骨骼到骨骼肌转移。这些研究还表明,贝前列素不仅通过其血管舒张作用改善了四肢缺血,也改善了影响血管内皮功能的胰岛素抵抗,表明贝前列素可能有助于整体系统性血管保护。

传统的 PAD 治疗目标是改善常见的症状,包括间歇性跛行和感觉减退。最近的研究表明 PAD 即使在早期无症状阶段,也会增加心血管疾病的风险,因此,治疗的重点不仅是缓解 PAD 的症状,而且是减少心血管疾病的风险。生理情况下,胰岛素信号传导过程需要胰岛素受体底物的酪氨酸磷酸化。慢性炎症可能是胰岛素抵抗的启动因子,各种刺激导致细胞因子分

泌增加,通过抑制胰岛素受体活性加重胰岛素抵抗^[26]。慢性炎症是动脉粥样硬化形成与进展的重要的独立危险因素^[25]。针对微血管病变、大血管病变和如前所述的具有强关联性的胰岛素抵抗引起的血管损伤或炎性病变,PAD 引发的血管损伤综合治疗的重点不仅是在特定的受损部位,如下肢,而是改善潜在的病理生理状况,特别是改善血管内皮功能和抑制炎症。这种兼顾的治疗方法有可能能够达到预期的系统性血管保护。总之,能够在疾病早期阶段应用药物治疗以改善胰岛素抵抗和血管内皮功能,可能最终有助于提高 PAD 患者的预期寿命。

4 小结与展望

因此,在疾病发展过程的早期阶段使用兼顾系统性血管保护的治疗方法,以中断这些相关的负面因素似乎是合理的。在治疗过程中,传统的治疗方法强调首先是血糖水平的管理,同时使用血管紧张素受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂控制血压以及通过使用他汀类药物调脂治疗。然而,对于胰岛素抵抗诱导的血管损伤,贝前列素目前或许被认为与传统的治疗同等重要。它不仅通过其舒张血管活性改善四肢缺血,同时也改善了影响血管内皮功能的胰岛素抵抗。正如我们期待的,正在进行的研究和不断更新的证据将证明,贝列前素的应用,在早期疾病阶段维持血管内皮功能,不仅仅是改善现有疾病状况,同时也降低了心血管事件的风险和死亡率,最终将有助于改善患者的生存质量并可能增加 PAD 患者的寿命,在发挥其系统性血管保护方面有深远的获益。

参考文献(References)

- [1] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control[J]. N Engl J Med, 2008, 359: 1577-1589
- [2] Stamler, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial[J]. Diabetes Care, 1993, 16: 434-444
- [3] Hedblom B, Nilsson P, Engstrom G, et al. Insulin resistance in non-diabetic subjects is associated with increased incidence of myocardial infarction and death[J]. Diabet Med, 2002, 19: 470-475
- [4] Kreufzenberg sV, Coracina A, Vol pi A, et al. Microangiopathy is independently associated with presence, severity and composition of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes [J]. Nutr Metab cardiovasc Dis, 2011, 21(4): 286-293
- [5] Ogawa O, Hayashi C, Nakaniwa T, et al. Anerial stiffness is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes [J]. Diabetes Res clin Pract, 2005, 68 (2): 162-166
- [6] Ogawa O, Hiraoka K, Watanabe T, et al. Diabetic retinopathy is associated with pulse velocity not with the augmentation index of pulse waveform [J]. Cardiovasc Diabetol, 2008, 7-11
- [7] Gartner V, Eigentlcr TK. Pathogenesis of diabetic macro-and microangiopathy [J]. Clin Nephrol, 2008, 70(1):1-9
- [8] Kurella M, Lo JC, Chertow JM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16: 2134-2140
- [9] Welsh GI, Hale LJ, Eremina V, et al. Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function [J]. Cell Metab, 2010, 12: 329-340
- [10] Pande RL, Perlstein TS, Beckman JA, et al. Association of insulin resistance and inflammation with peripheral arterial disease: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004[J]. Circulation, 2008, 118:33-41
- [11] Hisao Kumakura. Life prognosis of occlusive arteriosclerosis: relations among risk factors, complications and treatment methods [J]. J Jap Coll Angiol, 2002, 42: 889-895
- [12] Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease[J]. Circulation, 2009, 120: 2053-2061
- [13] Selvin E, Kottgen A, Coresh J. Kidney function estimated from serum creatinine and cystatin C and peripheral arterial disease in NHANES 1999-2002[J]. Eur Heart J, 2009, 30: 1918-1925
- [14] A. Schmitz, M. Vaeth. Microalbuminuria a major risk factor in no insulin dependent diabetes A 10 year follow up study of 503 patients [J]. Diabetic Medicine, 1988, 5: 126-134
- [15] Deckert T. Nephropathy and coronary death the fatal twins in diabetes mellitus[J]. Nephrol Dial Transplant, 1994, 9: 1069-1071
- [16] Luo Y, Li X, Li J, et al. Peripheral arterial disease, chronic kidney disease, and mortality: the Chinese Ankle Brachial Index Cohort Study [J]. Vasc Med, 2010, 15: 107-112
- [17] De Boer MP, Meijer RI, Wijnstok NJ, et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity associated insulin resistance and hypertension [J]. Microcirculation, 2012, 19: 5-18
- [18] Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease[J]. Med Clin North Am, 2011, 95: 875-892
- [19] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC_II) [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007, 33(Suppl 1):S1-S75
- [20] Kawabe J, Ushikubi F, Hasebe N. Prostacyclin in vascular diseases: recent insights and future perspectives[J]. Circ J, 2010, 74: 836-843
- [21] Liè vre M, Morand S, Besse B, et al. Oral beraprost sodium, a prostaglandin I 2 analogue for intermittent claudication: a double-blind randomized, multicenter controlled trial [J]. Circulation, 2000, 102: 426-431
- [22] Origasa H, Ikeda Y, Shimada K, et al. Oral beraprost sodium as a prostaglandin I 2 analogue for vascular events in patients with peripheral arterial disease: meta-analysis of two placebo-controlled randomized trials[J]. Jpn J Pharmacoevidemiol, 2004, 9: 45-51
- [23] Kubota T, Kubota N, Kumagai H, et al. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle[J]. Cell Metab, 2011, 13: 294-307
- [24] Kohn LD, Wallace B, Scharzt F, et al. Is type 2 diabetes an autoimmune-inflammatory disorder of the innate immune system? [J]. Endocrinology, 2005, 146(10): 4189-4191
- [25] Natali A, Toschi E, Baldeweg S, et al. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2006, 55(4): 1133-1140