

· 专题笔谈 ·

急性高血糖症与内皮细胞功能关系

高 鑫

内皮细胞功能受损是动脉粥样硬化和糖尿病大血管病变的早期病理生理变化。引起内皮细胞功能紊乱的因素众多,在糖尿病引起的血管病变中,高血糖是其关键因素。长期慢性高血糖与血管并发症的关系十分肯定,但是,对短暂的、急性高血糖对血管病变的影响往往重视不足。本文就体外、体内诱导的急性高血糖状态对血管内皮细胞功能的影响进行简述。

1 内皮细胞功能

内皮细胞是机体中一个庞大的内分泌器官。血管内皮是由覆盖在血管壁腔面的具代谢活性的单层细胞组成,具有多重生物学活性。目前认为它在血管的自身稳定中起重要作用,与血管平滑肌(VSMC)、血液细胞关系密切。其主要功能包括:保持正常血管张力和正常通透性,保障血液和组织屏障之间的物质交换;调节细胞有形成分(如白细胞、巨噬细胞、血小板)、炎症因子和细胞因子的粘附和対平滑肌增殖与迁徙起重要的调节作用;维持血凝和抗凝系统平衡。另外内皮细胞产生的 NO(即内皮来源血管舒张因子)是一种非常重要的舒血管因子,在内皮抗动脉粥样硬化中起重要作用。

内皮功能很容易受到多种因素刺激和损害,如高血压、糖尿病、吸烟及脂代谢紊乱均可使血管屏障受到损害。内皮细胞受损的最早表现是白细胞的趋化与粘附,细胞因子、粘附因子增多。白细胞分泌多种细胞因子和释放的物质中许多是氧化应激产物,都可以作用于血管内皮细胞,使其通透性增加,其中一个非常重要的环节是 NO 合成减少,可进一步损伤内皮功能。LDL 水平升高和 HDL 下降、糖尿病、高血压、吸烟、血浆同型半胱氨酸增高以及雌激素水平下降都可以对血管内皮的进一步造成损害。NO 分泌减少时,血管倾向于收缩,促进血管平滑肌细胞

增殖和迁徙及脂质沉积,利于脂质斑块的形成,从而构成了糖尿病或高血压等疾病动脉粥样硬化过程中的重要环节。

目前认为内皮细胞功能受损是许多疾病发病过程的始动步骤,在动脉粥样硬化和糖尿病大血管病变发生机制中占重要地位,而且可增加在较年轻人群中早发动脉粥样硬化症、缺血性心脏病和冠心病的危险。

2 糖尿病与氧化应激

氧化应激是由于机体内自由基(特别是氧自由基)生成过多和(或)抗氧化防御机制的下降所引起的一种不平衡状态,导致反应性活性氧类(ROS)增高,如果自由基产生过多、清除机制不平衡时可导致以氧化为主的情况,当它超过生理范围和机体抗氧化能力时,就会造成细胞损伤。氧化应激与糖尿病发生关系非常密切,而伴随的高血压、高脂血症等代谢综合征又可加重氧化应激程度。有研究显示氧化应激对 β 细胞损伤是初始的,可以发生在高血糖出现之前,因此认为氧化应激对 β 细胞损伤可能是糖尿病的发病机制之一。糖尿病发生后,高血糖进一步加重氧化应激反应。高血糖时,进入到线粒体的葡萄糖增多,线粒体的呼吸作用增强,使葡萄糖的自动氧化,这一过程使多元醇通路中底物代谢的增强,花生酸类代谢途径中产生的脂质氧化产物增多均可使得自由基产生增多,由此增加糖尿病患者的氧化应激,进一步加重内皮损伤。氧化应激时引起功能性脂类和蛋白氧化,进一步加速内皮细胞损伤。如果氧化应激直接作用于核酸则成为肿瘤的始动因素,导致恶性肿瘤的发生。

3 急性高血糖使内皮细胞受损的机制

虽然持续慢性高血糖可以损伤内皮细胞功能已经被大量研究证实,但是短时间内造成的急性高血糖也可以导致血管内皮功能受损。内皮细胞功能受损可以通过检测内皮细胞死亡、凋亡、凝血酶原片段增加、粘附因子水平来观察,另外还可以监测氧化应激

收稿日期:2004-02-04

作者单位:200032 上海市,复旦大学附属中山医院内分泌科

作者简介:高鑫,女,1955 年 12 月生,河北省人,医学硕士,主任医师,教授,博士生导师,副院长。Tel:021-64041990-2922

产物。但直接测定氧化应激俘获不稳定的电子对非常困难,所以目前文献中最常见的是用间接测定氧化应激标志物或脂质氧化代谢产物来了解氧化应激水平。此外,急性高血糖氧化应激所导致的血管内皮舒张功能紊乱,可通过在体内应用抗氧化剂逆转这一现象而得到进一步证实。研究发现,大鼠或家兔动脉在高血糖环境下进行培养时 NO 介导血管舒张功能受到抑制。为此 Tesfamariam 等^[1]进行离体实验,对自由基所介导的内皮损伤和短暂高血糖条件培养 6 h 来观察是否存在内皮功能受损。研究发现高血糖引起的主动脉张力的增高可以通过在培养基中加入过氧化物歧化酶、过氧化物酶、别嘌呤醇后完全逆转。另外有研究^[2]在用四氧嘧啶诱导的家兔糖尿病模型中可以看到和高血糖培养时同样的血管舒张功能减退,但如果给予过氧化物歧化酶(SOD),则其血管舒张功能减退也可以得到纠正。

Risso 等^[3]对急性高血糖症对离体内皮细胞凋亡情况的影响进行体外研究。主要研究目的是了解持续高血糖和波动性高血糖对人脐静脉内皮细胞损伤情况。将脐静脉分离后在 3 个不同环境(5 mmol/L, 20 mmol/L, 5 mmol/L 和 20 mmol/L 隔天交替培养环境)中培养 14 d, 然后进行细胞周期分析、存活分析、DNA 片段分析和形态学分析来验证是否存在细胞凋亡,另外还测定了与细胞凋亡有关的两个基因表达产物 Bcl-2 和 Bax 水平。结果发现:在稳定高血糖环境中,脐静脉内皮细胞 Bcl-2 下降,而 Bax 表达增加,这与内皮细胞凋亡增加相符;另外高低交替血糖培养环境下的细胞凋亡比持续性高血糖环境中更严重。此时 Bcl-2 几乎不能测到,而 Bax 表达比持续高血糖环境中进一步增多。由此可以认为,血糖控制不稳定(主要是指血糖波动)对内皮细胞损伤比持续高血糖状况还要严重。

Giugliano 等^[4]研究发现,在正常志愿者和 IGT 以及糖尿病患者中,都可以证实短暂高血糖可诱导内皮依赖的血管舒张功能减退。急性高血糖诱导的内皮功能损伤可以通过 L-精氨酸或抗氧化剂来逆转,该研究证实这种损伤主要是由于 NO 形成减少所致。对正常健康志愿者进行钳夹试验,在整个研究过程中将血糖维持在 15 mmol/L, 然后测定受试者的血压、心率和血浆儿茶酚胺水平,结果显示当血糖达到 15 mmol/L 水平 30 min 之后,这些指标都明显增高。在血糖达到 15 mmol/L 之后 60 和 90 min 时,下肢动脉血流量显著下降($P < 0.05$)。而且在急性高血糖情况下对 ADP 反应的血小板凝聚试验以及

血粘度均明显增加。这说明急性高血糖既改变了血流动力学(如血压等),也改变了血液流变学指标。Giugliano 等^[4]的研究还发现,接受 L-精氨酸输注后可逆转高血糖灌注引起的血流动力学和血液流变学参数异常。为了证明是 L-精氨酸而不是 D-精氨酸作用,进行了 D-精氨酸输注比较试验,同时选择另一个碱性氨基酸赖氨酸输注与 L-精氨酸比较,发现这两种氨基酸都没有类似作用,因此精氨酸逆转内皮依赖的血管舒张功能障碍具有高度特异性。为此,研究者应用 L-精氨酸类似物(L-NMMA, NO 合酶抑制剂)与 L-精氨酸竞争 NO 合酶,由于 L-NMMA 无底物样作用,因此不能产生足够 NO,从而抑制内源性 NO 合成。接受这种物质输注后患者出现了与急性高血糖诱导的相似的血流动力学和血液流变学参数变化。当血糖达到 15 mmol/L 时,受试者的收缩压和舒张压都升高,当升高达到稳定水平时,一组给予 L-精氨酸,另一组给予盐水,结果发现精氨酸组收缩压和舒张压都明显下降,但心率没有明显变化,下肢血流明显增加了;而在加用 L-NMMA 后受试者的收缩压和舒张压要高于单纯高血糖灌注患者的相应血压,而其心率却要低于单纯高血糖患者。这是因为 L-NMMA 几乎完全阻断 NO 合成,所以收缩压和舒张压升高速度非常快,幅度也较大,因为受试者都是正常人,在血压如此快速上升的情况,通过正常的减压反射导致心率减慢。在正常人中的急性高血糖灌注可以导致血流动力学和血液流变学明显变化,且可以被 L-精氨酸所逆转。Marfella 等^[5]研究发现还原型谷胱甘肽可以逆转急性高血糖时的血流动力学变化。为了证实这种逆转不是由于突然血糖升高诱导的胰岛素分泌增加的作用(因为胰岛素早期相分泌有周围血管扩张作用),用奥曲肽抑制了内源性的胰岛素生成后,进一步研究发现高血糖诱导的血压升高可以特异性的被还原型谷胱甘肽所抑制。Kawano 等^[6]在正常糖耐量(NGT)、糖耐量减低(IGT)和糖尿病人群中分别测定空腹、餐后 1 h 和 2 h 的前臂血流变化,结果发现血管舒张程度与血糖水平呈负相关,也就是说血糖水平越高,前臂血管舒张能力就越差。

4 抗氧化应激与糖尿病并发症的防治

糖尿病和早发性血管病变之间的关系已经十分明确,然而,糖尿病引起的氧化应激作用在抗氧化剂干预治疗研究失败的结果中受到质疑(例如 Vit E 抗氧化治疗)^[7],推测可能的原因为高血糖诱导的氧化

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