



沈卫峰 宁光
主编



糖尿病
与心血管疾病
基础和临床



上海科技教育出版社

沈卫峰 宁光
主编

糖尿病
与心血管疾病
基础和临床



上海科技教育出版社

糖尿病与心血管疾病

——基础和临床

主 编：沈卫峰 宁 光

副 主 编：张瑞岩 李小英

责任编辑：方 颖 方婷嫒

封面设计：汤世梁

版式设计：童郁喜

出版发行：上海世纪出版股份有限公司

上海科技教育出版社

(上海市冠生园路393号 邮政编码200235)

网 址：www.ewen.cc

www.sste.com

经 销：各地新华书店

印 刷：常熟华通印刷有限公司

开 本：787×1092 1/16

印 张：21.75

版 次：2006年11月第1版

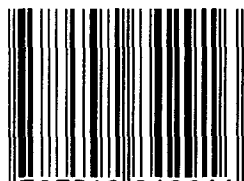
印 次：2006年11月第1次印刷

印 数：1-3000

书 号：ISBN 7-5428-4291-9/R·339

定 价：86.00元

ISBN 7-5428-4291-9



9 787542 842916 >

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪,科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略,上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”,资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

主 编 沈卫峰 宁 光
副主编 张瑞岩 李小英

编写者名单(按姓氏笔画排序)

王卫庆 宁 光 邢惠莉 刘建民 毕宇芳 杨义生 杨震坤 李小英
沈卫峰 初少莉 张 文 张 奇 张 敏 张凤如 张瑞岩 张翼飞
陆 林 陆国平 陈 楠 陈 颖 金 玮 洪 洁 姜 蕾 秦 利
蒲里津

序

据世界卫生组织数据显示,全世界有 2.2 亿糖尿病患者。中国等发展中国家随着经济发展和人民群众生活方式的改变,糖尿病的发病率在未来 20 年将成倍增加。糖尿病致死致残原因已由感染、酮症酸中毒等转变为心脑血管疾病,目前认为,糖尿病是心血管疾病的等危症。在心血管疾病临床诊治工作中有 25%~35% 患者涉及糖尿病和糖代谢紊乱。心血管疾病伴糖尿病患者病情较重,预后差,死亡率高,而且各种治疗手段的疗效相对较差。近 20 年来,国际上有关糖尿病的研究取得深入进展,尤其是糖代谢紊乱对心血管作用机制的研究已成为血管生物学领域的研究重点。

《糖尿病与心血管疾病——基础和临床》一书,在当代国际心血管疾病和糖尿病研究基础上,从基础的血管壁结构功能、糖尿病内皮功能、氧化应激与炎症反应,到临床的大小血管病变、脂代谢异常、高血压、心肌病及周围神经病变等,都有重点、分层次、系统地加以论述,涉及基础理论和临床应用相结合的诸多问题。在内容上作者们结合其研究方向详细阐述了糖尿病对心肌代谢、血管功能、血脂代谢、凝血机制及动脉粥样硬化等各个方面的影响,并介绍了心血管疾病合并糖尿病患者临床诊治的国际最新进展。

沈卫峰教授和宁光教授以往在心血管疾病和内分泌疾病基础和临床研究中都取得卓越成就,相信由他们共同主编的《糖尿病与心血管疾病——基础和临床》一书的出版,将为心血管与内分泌及其他相关专业的临床医生提供更广泛、更深入的理论与临床知识,促进对疾病的本质、发生发展及诊治的认识和掌握,为进一步预防和治疗糖尿病与心血管疾病,以及开展相关科研提供理论基础。

本书主要读者对象为糖尿病、心血管专科医生和进修医生,对他们临床工作

中知识更新、提供更好的医疗服务具有指导意义,同时也将成为内科医生、实习医生和基础研究者一本有用的参考书。

龚兰生

上海交通大学医学院附属瑞金医院

2006年10月11日

前言

根据国际糖尿病联盟报告,在过去的 20 多年(尤其是最近的 10 年)中,糖尿病的发病率呈逐年增高的趋势。我国是世界上糖尿病发生率较高的国家之一,特别在大城市,糖尿病的发生率更高(其中 90% 为 2 型糖尿病),糖代谢异常者更多。空腹血糖受损和(或)糖耐量异常的发生率随年龄增大而增加。糖尿病(即使是新诊断的)引起的死亡率和致残率显著增高,心血管疾病是糖尿病患者的主要死亡原因。糖尿病被认为是心血管疾病的等危症。流行病学研究发现,糖尿病不伴以往心肌梗死史者的心血管死亡率与无糖尿病伴以往心肌梗死史患者相似。同样,糖尿病但不伴以往心肌梗死史患者 7 年随访期中致死性或非致死性心肌梗死发生率与无糖尿病但伴以往心肌梗死患者无显著差异。单纯存在糖尿病一种危险因素的患者,其年龄校正心血管死亡率高于存在其他 3 种危险因素的患者。糖尿病患者的快速增长给防治工作增加了沉重的负担。

《糖尿病与心血管疾病——基础和临床》一书将系统介绍近年来在内分泌学和心脏病学领域中关于糖尿病与心血管疾病关系的基础和临床研究进展,特别是糖尿病并发动脉粥样硬化、大血管和微血管损伤及神经病变的机制;糖尿病合并高血压、心肌病和肾病的再认识;糖尿病合并冠心病(包括心肌梗死)和周围血管疾病的介入治疗策略。无创性检查技术及分子和细胞生物学的发展,为我们对糖尿病并发心血管疾病的诊治带来全新的观点。许多新型药物在临床上得到应用,某些国内外随机双盲对照试验业已完成,并在循征医学的基础上制定了临床心血管疾病的治疗指南。

参加本书编写的作者长期工作在心血管专业的临床和科研第一线,在处理糖尿病及其并发症中具有亲身的体会和丰富的经验。他们结合自己的临床经验,参阅大量文献,以简练的笔调编写了有关章节。本书的编写也得到上海交通大学医学院、上海交通大学医学院附属瑞金医院领导的支持和鼓励。为此,我们

一并表示最真诚的感谢。

随着对临床疾病复杂性认识的提高及诊治技术与策略的增多,专业学科进一步从基础和临床上分科细化已不可避免。但许多疾病很少仅局限于单一器官,且其病理生理有明显的重叠,因此需综合考虑和积极采取防治对策。越来越多的证据表明,现代医学正在向整合医学发展,即在研究疾病发生机制和采取治疗措施时,不是仅局限于某一病变、器官或系统,而是扩大至患者的总体情况,重视器官之间的影响和各系统的相互联系,加强学科之间的共同协作。在这一方面,糖尿病(内分泌学)与心血管疾病(心脏病学)的关联是最典型的示例。

愿本书能成为广大临床内科医生、糖尿病及心血管专科医生喜欢和有用的参考书,促进内分泌学与心脏病学之间的协作,进一步推进学科的发展。

沈卫峰 宁光

2006年9月28日

目录

第一章 糖尿病与心血管疾病流行病学.....	1
一、老年人和儿童期糖尿病.....	2
二、代谢综合征.....	3
三、糖尿病性心血管疾病的流行病学.....	5
四、糖尿病及其心血管并发症的预防	12
第二章 血管壁的结构与功能	17
一、糖尿病与微血管病变	17
二、糖尿病与大血管病变	18
三、高糖血症	19
四、高级糖基化终末产物	20
五、胰岛素	21
六、细胞因子	23
七、血管活性多肽	25
第三章 糖尿病动物模型的建立	33
一、1 型糖尿病动物模型	33
二、2 型糖尿病动物模型	35
三、结论	37
第四章 炎症、氧化应激与 2 型糖尿病.....	38
一、炎症因子可预测 2 型糖尿病的发生	38

二、炎症导致胰岛素抵抗的分子机制	41
三、炎症的起源	44
四、内质网应激在糖尿病发病机制中的作用	46
五、氧化应激在 2 型糖尿病发病中的作用	50
六、抗炎和抗氧化治疗	53
第五章 糖尿病内皮功能异常	59
一、正常内皮功能	60
二、内皮对血管舒缩的调节	61
三、内皮的通透性	63
四、内皮在凝血纤溶中的作用	63
五、糖尿病时内皮分泌物质的改变	64
六、糖尿病与内皮功能异常	65
七、2 型糖尿病内皮功能异常的病理生理机制	70
八、糖尿病微血管并发症与内皮功能紊乱	79
九、糖尿病内皮功能异常的分子遗传学基础	83
十、内皮功能异常的评估	84
十一、糖尿病血管内皮功能异常的干预治疗	87
十二、总结	95
第六章 糖尿病血小板、凝血和纤溶系统变化	97
一、糖尿病血小板功能异常	97
二、糖尿病凝血、纤溶系统改变	104
三、结论	109
第七章 糖调节受损与心血管疾病	112
一、定义和诊断	113
二、IFG 和 IGT 的流行病学	113

三、IFG 和 IGT 的胰岛素抵抗	114
四、IFG 和 IGT 的胰岛素分泌功能	115
五、IGR 伴发的致动脉粥样硬化的病理生理变化与心血管疾病	116
第八章 糖尿病所致大血管损伤机制	122
一、高血糖与大血管损伤	122
二、胰岛素抵抗和高胰岛素血症	123
三、脂代谢异常与大血管病变	124
四、高级糖基化终末产物	126
五、肾素-血管紧张素-醛固酮系统	127
六、血小板、凝血和纤溶过程	128
七、内皮损伤和(或)功能异常与血管壁的关系	130
八、炎症与糖尿病血管损伤	130
九、细胞外基质的转换异常	131
十、动脉硬化程度	131
十一、蛋白激酶 C 亚型与大血管病变	132
十二、遗传因素与大血管病变	134
十三、总结	136
第九章 糖尿病微血管病变	138
一、发病机制	138
二、糖尿病肾病	140
三、糖尿病视网膜病变	141
四、糖尿病神经病变	146
五、糖尿病心肌病变	150
六、糖尿病皮肤病变	151

第十章 糖尿病脂代谢异常及调脂治疗·····	159
一、糖尿病血脂异常的特点及病理生理基础·····	159
二、糖尿病血脂异常及其促进心血管疾病发生、发展的机制·····	161
三、糖尿病血脂异常的治疗及调脂目标·····	164
四、糖尿病血脂异常调脂治疗的循证医学证据·····	169
第十一章 糖尿病隐匿性心肌缺血·····	176
一、糖尿病隐匿性心肌缺血的流行病学·····	177
二、糖尿病隐匿性心肌缺血的发生机制·····	179
三、隐匿性心肌缺血的诊断方法·····	182
四、糖尿病隐匿性心肌缺血的临床意义·····	183
五、糖尿病隐匿性心肌缺血的治疗策略·····	185
六、总结·····	188
第十二章 糖尿病患者冠状动脉血运重建·····	194
一、糖尿病患者的高危预后·····	194
二、糖尿病代谢异常对 PCI 预后的作用·····	195
三、糖尿病患者 PCI 治疗·····	197
四、CABG 与 PCI 的比较·····	199
五、糖尿病患者的常规治疗·····	203
六、建议和总结·····	204
第十三章 糖尿病与高血压·····	208
一、糖尿病合并高血压的流行病学·····	208
二、糖尿病合并高血压的可能机制·····	209
三、糖尿病合并高血压的危害·····	212
四、糖尿病合并高血压的诊断·····	212
五、糖尿病合并高血压的治疗·····	213

第十四章 糖尿病性心肌病·····	218
一、糖尿病性心肌病的定义·····	218
二、糖尿病性心肌病的流行病学资料·····	218
三、糖尿病性心肌病的发病机制·····	218
四、糖尿病时的心脏舒张功能障碍·····	222
五、糖尿病与心脏收缩功能不全·····	223
六、糖尿病时的心肌结构变化·····	224
七、糖尿病性心肌病的临床过程·····	225
八、糖尿病性心肌病的诊断·····	226
九、糖尿病性心肌病的治疗·····	230
十、展望·····	232
第十五章 糖尿病自主神经病变与心血管系统·····	234
一、糖尿病自主神经病变的发病机制·····	234
二、糖尿病自主神经病变的流行病学·····	235
三、糖尿病自主神经病变的临床表现·····	236
四、心血管自主神经病变·····	237
五、自主神经功能的临床检查·····	243
六、目前自主神经病变的诊断指南·····	245
七、总结·····	246
第十六章 糖尿病与外周动脉疾病·····	251
一、糖尿病外周动脉疾病的流行病学·····	251
二、糖尿病外周动脉疾病的病理生理·····	252
三、糖尿病外周动脉疾病的临床表现和诊断·····	253
四、糖尿病外周动脉疾病的治疗·····	256

第十七章 糖尿病肾病的发病机制和防治·····	272
一、糖尿病肾病的发病机制·····	272
二、糖尿病肾病的分期·····	279
三、糖尿病肾病的预防和治疗·····	280
第十八章 DCCT 和 UKPDS 临床试验对糖尿病血管并发症防治的启示·····	290
一、DCCT/EDIC ·····	290
二、UKPDS ·····	294
第十九章 糖尿病的药物治​​疗·····	301
一、胰岛素促分泌药·····	301
二、胰岛素增敏药·····	311
三、 α 葡萄糖苷酶抑制药 ·····	314
四、胰岛素·····	315
五、其他药物·····	325
六、联合治疗的重要性·····	326

第一章 糖尿病与心血管疾病流行病学

在过去的 20 多年中,在美国年龄校正的心血管疾病死亡率有了一定的下降,但糖尿病引起的死亡率却显著增高(尤其是最近的 10 年)。由于糖尿病患者的主要死亡原因为心血管疾病,因此提示糖尿病患者的心血管疾病死亡率仍明显高于非糖尿病者。

根据国际糖尿病联盟报告,糖尿病的发病率呈逐年增高的趋势,空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)和(或)糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)的发生率随年龄而增加。最近, Fox 等报告 Framingham 心脏病研究中 20 世纪 70 年代至 90 年代糖尿病发生率的变化,发现在这 30 年间美国 2 型糖尿病的发生率增高了 2 倍,尤其是体重指数大于 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 时。2005 年全球糖尿病患者人数已达 3 亿。美国、中国和印度是世界上糖尿病发生率最高的国家。在美国大约有 1600 万人患糖尿病, 2600 万人有代谢综合征伴胰岛素抵抗。糖尿病发生率与年龄成正比, 75 岁以上人群中, 20% 为已知糖尿病, 20% 为无症状糖尿病, 40% 空腹血糖受损和(或)糖耐量减低, 20% 血糖正常。据不完全统计, 在中国大约有 4000 万人患有糖尿病, 特别是在大城市, 糖尿病发生率更高, 糖代谢异常者更多。例如在上海, 约 10% 人群患有临床糖尿病或血糖水平异常。据推测, 至 2025 年成人糖尿病发病率将增加 35%, 糖尿病人数将增加 122%。其中, 90% 为 2 型糖尿病, 仅 10% 为 1 型糖尿病。

糖尿病是心血管疾病的等危症。流行病学研究发现, 糖尿病但不伴以往心肌梗死史患者的心血管疾病死亡率(15.4%)与无糖尿病但有以往心肌梗死史患者的心血管疾病死亡率(15.9%)相似。同样, 7 年随访期中糖尿病但不伴以往心肌梗死史患者的致死性或非致死性心肌梗死发生率(20.2%)与无糖尿病但伴以往心肌梗死史患者(18.8%)无显著差异。Stamier 等发现, 单纯存在糖尿病一种危险因素的患者, 其年龄校正的心血管疾病死亡率高于存在其他 3 种危险因

素的患者。尽管糖尿病间接增加这些患者的心血管疾病死亡的危险性,且独立于其他同时存在的危险因素,但新诊断为糖尿病患者的心血管疾病发病率也明显增加,甚至高达25%。由25个欧洲国家的110个中心参加的糖尿病心脏研究显示,在2107例急性冠状动脉综合征患者中,22%为新诊断的糖尿病,36%为糖耐量减低。整个糖尿病人群的心血管疾病发病率高达50%,心血管疾病死亡率占其总死亡率的65%。糖尿病患者的快速增长给心血管疾病的防治工作增加了沉重的负担。

一、老年人和儿童期糖尿病

当前,全球的人群平均寿命正在增加。据报告,上海地区的人群平均寿命达79岁,年龄60岁以上者占18%;在美国和日本,65岁以上人群占20%左右;至2020年,全球将约有13%的人年龄在60岁以上。已发现,75岁之前糖尿病发生率随年龄的增大而增加。老年人群中,糖尿病发病率更高。NHANESⅢ报告中,20~39岁人群的糖尿病发生率为1.6%,75岁时升至2.1%。同样,Framingham研究中,30%~40%年龄65岁以上者有糖耐量减低或糖尿病。

NHANESⅢ报告中,12~19岁青春期的糖尿病发生率为0.41%,糖耐量减低为1.76%。31%糖尿病为2型糖尿病,但其发生率与人种有关。在美国约有12万年龄小于18岁的儿童患1型糖尿病。而这一儿童期1型糖尿病的发生率在上海为0.7/10万,在芬兰为35/10万。尽管这些患者代表了19岁之前糖尿病患者的绝大多数,但1型糖尿病仍然占总的糖尿病患者的少数。儿童期时1型和2型糖尿病的临床表现重叠,有时使诊断产生不确定性。目前,关于儿童期2型糖尿病发生率的流行病学资料很少。最近的报告指出,由于目前肥胖或超重的儿童人数明显增加,同时运动减少,使儿童期2型糖尿病的发生率显著增高。在美国,10%~50%新诊断的儿童期糖尿病为2型糖尿病,这一现象与儿童中2型糖尿病危险因素(例如肥胖、高血压、高脂血症、活动量少)增多有关。此外,母亲患妊娠期糖尿病或婴儿出生时体重减轻,也使将来发生儿童期2型糖尿病的危险性增加。鉴于儿童期肥胖与糖尿病之间的关系,对这些高危儿童应早期做血糖、胰岛素和胆固醇测定及血压记录,并对危险因素作早期干预。