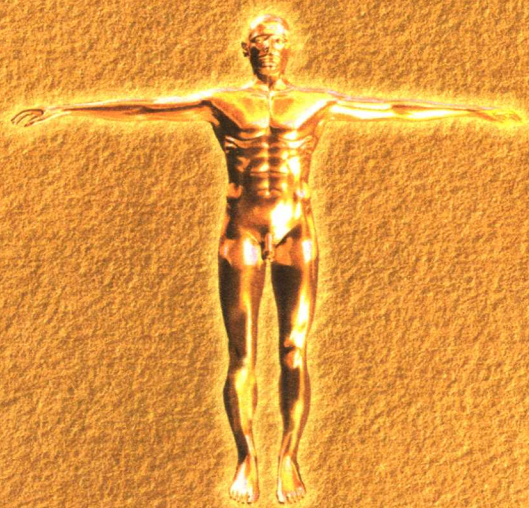


T

ANGNIAOBING YU XINXUEGUAN JIBING
JICHU LILUN JI LINCHUANG YINGYONG

糖尿病与心血管疾病 ——基础理论及临床应用

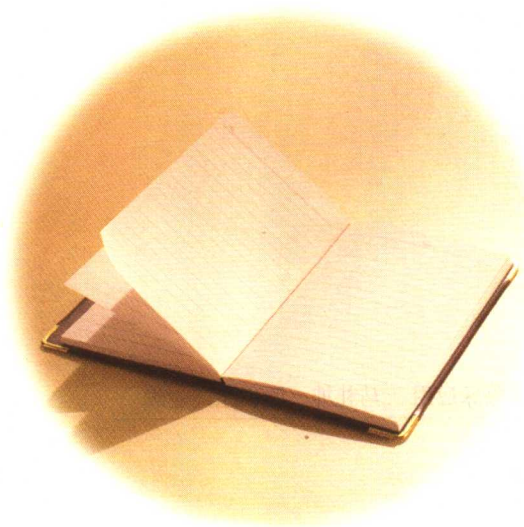
●主编 马礼坤 叶山东



安徽科学技术出版社

T
ANGNIAOBING YU XINXUEGUAN JIBING
JICHU LILUN JI LINCHUANG YINGYONG

糖尿病与心血管疾病 ——基础理论及临床应用



主 编 马礼坤 叶山东
主 审 顾统元 陈学奎
编 者 (以姓氏笔画为序)
马礼坤 叶山东 石增刚
冯克福 张晓红 邵正斌
余 华 余 锋 陈 莉
郑 林 胡章乐 施有为
屈朝法 徐少东

安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

糖尿病与心血管疾病:基础理论及临床应用/马礼坤,叶山东主编. —合肥:安徽科学技术出版社,2007.4
ISBN 978-7-5337-3761-0

I. 糖… II. ①马…②叶… III. 糖尿病-并发症-心脏血管疾病 IV. R587.2 R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 037129 号

糖尿病与心血管疾病——基础理论及临床应用 马礼坤 叶山东 主编

出版人:朱智润

责任编辑:胡静

封面设计:冯劲

出版发行:安徽科学技术出版社(合肥市跃进路1号,邮编:230063)

电话:(0551)2833431

网址:www.ahstp.com.cn

E-mail:yougoubu@sina.com

经销:新华书店

排版:安徽事达科技贸易有限公司

印刷:安徽新华印刷股份有限公司

开本:787×1092 1/16

印张:21.5

字数:550千

版次:2007年4月第1版 2007年4月第1次印刷

定价:58.00元

(本书如有印装质量问题,影响阅读,请向本社市场营销部调换)



序

糖尿病冠状动脉粥样硬化患者是一组特殊的人群。与非糖尿病相比,糖尿病冠状动脉病变多为弥漫性和复杂性病变。糖尿病冠状动脉血运重建,无论是选择内科介入还是外科搭桥,其预后均较非糖尿病者差。因此,与非糖尿病相比,糖尿病动脉硬化必然存在特定而可能截然不同的病理机制。

糖尿病是心血管病重要的危险因素。糖尿病动脉硬化具有特殊的病理生理特征,且糖尿病本身在其发生发展中起重要作用。首先,糖尿病和代谢综合征包括胰岛素抵抗的患者存在内皮功能紊乱,全身和局部的炎症反应增强和易形成血栓等异常现象。血清中的炎性标志物,如sCRPs、CD40L和细胞因子如MCP-1、TNF- α 、IL-1 β 常常是增高的。内皮功能异常导致血管舒缩功能发生改变,主要表现为血管的收缩增强,其产生的分子基础可以解释为与PI3有关的胰岛素受体功能异常和MAP激酶旁路的过度激活。糖尿病患者还存在与内源性NO产生有关的PPAR γ 依赖旁路的受损。此外,糖尿病人AGE受体增多,使炎症反应增强,从而导致了动脉粥样硬化的发生和发展。

糖尿病易产生血栓。表现为血小板的聚集力增强,血液中促凝血因子如VIII因子、纤维蛋白原和vW因子等增多。内源性纤溶作用降低,伴有PAI-1增加,tPA、u-PA降低和其他血液流变学异常。许多针对糖尿病特殊的病理过程采取的药物干预结果显示能明显改善糖尿病的临床预后。在多项包括糖尿病在内的急性冠状动脉综合征患者中进行的临床试验证实,抗血小板制剂尤其是GP2b3a拮抗剂和氯吡格雷能减少血栓。除此以外,糖尿病脂蛋白的组成也完全不同,密度高,体积小,易氧化,所以更易致动脉硬化。因此,强化调脂和更积极的稳定斑块的治疗对糖尿病患者尤为必要。

有关斑块局部的病理特征,通过对斑块切吸血管成形术取出的斑块进行的研究发现,糖尿病动脉粥样硬化斑块含有较多的炎性细胞和坏死的中心区。糖尿病动脉硬化血管多存在负性重构,因此再狭窄率较高,病变弥漫,累及的部位多,更容易发生急性冠状动脉综合征。

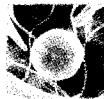
药物洗脱支架的出现对糖尿病冠心病的治疗产生了重大的影响。近年来,通过在支架表面涂抹可以局部释放的抗增生药物,以达到减少局部损伤相关的内膜增生和抗增殖作用,目的是减少再次血运重建术的概率,尤其是在糖尿病患者中,其



临床应用的结果显示能明显改善预后。但是使用这种抗增生的药物涂层支架在降低死亡率方面的益处,无论是在糖尿病,还是非糖尿病患者中还没有得出肯定的结论。将来使用一种含有减少局部炎症、血栓和增生多种作用的“鸡尾酒”药物支架在糖尿病患者也许可能是一种理想的解决方案,这种特殊的“糖尿病药物涂层支架”需要将具有抗增殖、抗炎和抗血栓的药物结合在一起。另外,糖尿病接受经皮冠状动脉血运重建者使用降糖药,如PPAR拮抗剂和抗AGE受体药物等,能改善临床预后和减少再狭窄。

最后需要指出的是,针对糖尿病动脉粥样硬化的治疗模式应从心脏科关注“斑块起源”转移到代谢科“炎症和血糖起源”,才是防治糖尿病动脉硬化所真正需要的。这本系统阐述糖尿病这种尤其在亚洲国家日益成为一种流行趋势的疾病对动脉粥样硬化影响的书,将受到所有关注该领域的卫生工作者的欢迎。毋庸置疑,当心脏科医生热切盼望特殊的“糖尿病药物支架”能成为现实以用于局部病变治疗的同时,内分泌科医生正着力于消除斑块和恢复动脉粥样硬化早期阶段的内皮功能防止斑块的形成。我相信系统性的预防和调控糖尿病有关的心血管危险因素,结合对糖尿病动脉粥样硬化斑块的处理,是所有糖尿病合并冠状动脉或周围血管病患者的理想治疗方案。本书为达到这一理想的目标开了一个好头。

澳大利亚墨尔本大学
林延龄 教授



前 言

糖尿病和心血管疾病均属于常见病。众所周知,心血管病已成为导致人类死亡的首要原因。近年来由于人民生活方式的改变,饮食西化以及缺少运动等导致肥胖、血脂异常、血压增高、胰岛素抵抗的发生率增加,糖尿病和心血管病在我国乃至亚太地区的发病率明显增加。流行病学资料表明,目前全球约有糖尿病患者1.5亿,我国现有糖尿病患者4 000多万。糖尿病本身是心血管病独立的危险因素。和年龄匹配的非糖尿病者相比,糖尿病患者心血管事件发生率升高2~4倍。其中2型糖尿病冠心病的发生率至少是非糖尿病患者的2倍,50%以上的2型糖尿病患者死于心血管病。因此“糖尿病就是心血管病”,应将“糖尿病视为冠心病的等危症”。

近年来无论是糖尿病还是心血管病,在基础和临床方面的研究均取得了很多的进展,尤其是许多具有针对性的大规模临床试验的结论为糖尿病和心血管病的防治提供了更加合理的决策依据。除一般规律外,糖尿病患者发生心血管病还具有其特殊的发病机制、临床表现和预后。

本书共分为二十一章,首先通过绪论概括地介绍了糖尿病与心血管病的基本情况,然后由糖尿病的基础知识、心肌细胞糖代谢开始,分章节系统地介绍了糖尿病与脂代谢异常、高血压、血栓以及胰岛素抵抗与代谢综合征之间的关系、糖尿病动脉粥样硬化发生机制等基础知识,进一步从临床角度介绍了糖尿病与冠心病心绞痛、急性冠状动脉综合征、急性心肌梗死、糖尿病心肌病和糖尿病心力衰竭,以及糖尿病微血管病、周围血管病和脑血管病等,最后结合大规模临床试验的最新知识介绍了糖尿病合并心血管病的降糖治疗、抗心肌缺血药物治疗、介入治疗以及中医药治疗。目前国内系统介绍糖尿病与心血管病的书还不多,希望本书能作为一本有用的参考书,满足从事糖尿病和心血管病专业的临床医师及基础科研工作者的需要,并为广大的糖尿病心血管病患者的自我教育提供帮助。

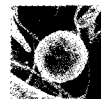
在此要特别感谢国际知名的心血管病专家、澳大利亚墨尔本大学的林延龄教授为本书作序。林教授从整体防治的高度提出了代谢性疾病与心血管病防治新的设想和模式,值得我们借鉴。也要感谢老专家顾统元教授和陈学奎教授为本书的审阅倾注的心血,感谢安徽省立医院领导和各位同仁的理解、鼓励和支持。



本书作者大多是取得硕士和博士学位的心血管和内分泌专业的临床医生,年龄相对较轻,水平有限,难免有错误、疏漏和不足之处,敬请批评指正。

主 编

2006年12月



PREFACE

Diabetic coronary atherosclerosis is a very special subset of patients. Their coronary lesions are generally more diffuse and complex compared to non-diabetic patients with coronary artery disease. When diabetic patients undergo coronary revascularization either by percutaneous coronary intervention or bypass graft surgery, their outcomes are also worse than those without diabetes mellitus. Diabetic patients therefore, must have intrinsically different atherosclerotic pathology compared to non-diabetics.

The presence of diabetes mellitus is itself a major cardiovascular risk factor, and contributes to the development of a very specific diabetes-related atherosclerotic pathophysiology. Diabetics and patients with metabolic syndrome, including insulin resistance, are prone to endothelial dysfunction. This group of patients have exaggerated systemic and local inflammatory responses and are more thrombogenic. Their inflammatory markers such as sCRP, sCD40L and cytokines such as MCP-1, TNF- α , IL-1 β are often elevated. Endothelial dysfunction produced altered vascular homeostasis, mainly reflected as enhanced vasoconstriction. The molecular basis of the latter can be explained by the impaired insulin receptor function involving the phosphatidylinositol kinase (PI3) and enhanced mitogen-activated protein (MAP) kinase pathway. PPAR γ -dependent pathway for nitric oxide production was also impaired in diabetics. In addition, receptors for advanced glycation endproducts (RAGE) are also heightened in diabetes, resulting in enhanced inflammatory responses in the development and progression of atherosclerosis in diabetic patients.

Diabetics are more thrombogenic, as evident by enhanced platelet aggregation and consumption, increased procoagulant factors such as factor VIII, fibrinogen and vW factor. They have diminished endogenous fibrinolysis with increased PAI-1 and reduced tPA, u-PA and other rheologic abnormalities. Many pharmacologic interventions targeting at specific pathology of diabetes have resulted in improved clinical outcome. The reduction of thrombosis with anti-platelet agents, especially GP2b3a inhibitors and clopidogrel, has been clearly demonstrated in many clinical trials involving diabetic patients with acute coronary syndrome. The lipo-protein composition in diabetics is also intrinsically different, being more dense, smaller and glycated, more prone to oxidation and therefore more atherogenic. More aggressive lipid and plaque passivation therapy are needed in this group of patients.

In terms of local plaque pathology, diabetic atherosclerotic plaques removed during atherectomy angioplasty showed more inflammatory cells and necrotic centres. Negative remodelling for diabetic atherosclerotic vessel also help to explain the much higher restenosis rate, diffuseness and extent of



disease and the propensity to acute coronary syndrome.

The advent of drug-eluting stents has made a significant impact in the treatment of diabetic patients. In recent years, targeting the reduction of local injury-related intimal hyperplasia and anti-proliferation using local delivery of anti-proliferative drugs coated on stent has demonstrated improved clinical outcomes in terms of reducing repeated revascularization procedures especially in diabetic patients. However, the mortality benefits are not conclusive with the use of anti-proliferative drug coated stents in both diabetic and non-diabetic patients. Perhaps a 'cocktail' of drugs specifically targeting the reduction of local inflammatory, thrombotic and proliferative processes at the time of coronary intervention of a diabetic patient may be a novel approach. A specific 'Diabetic drug-coated stent' could be developed combining anti-proliferative, anti-inflammatory and anti-thrombotic agents. A novel hypoglycemic drug, such as PPAR agonists, and anti-RAGE agents have been shown to improve clinical outcomes and reduce restenosis in diabetic patients undergoing percutaneous coronary revascularization.

Finally, a paradigm shift from a cardiological 'plaque-orientated' focus to a more metabolic 'inflammatory or glycaemic-orientated' approach may be what is needed to deal with diabetic atherosclerosis. This textbook, dedicated specifically to the understanding of the influence of diabetes mellitus, a disease of epidemic proportion especially in Asia, on vascular atherosclerosis will be welcomed by all health workers concerned in this field. No doubt cardiologists are eagerly awaiting the realization of a specific 'diabetic' drug-coated stent for local therapy while endocrinologists are working frantically towards the elimination of atherosclerosis plaques and normalization of endothelial function in its early developmental phase. I believe a combined approach coupling systemic preventative modification of all the diabetes mellitus associated cardiovascular risk factors and the optimal approach to overcome the specific atherosclerotic plaques of diabetic patients will be the ideal solution to help patients with coronary and other peripheral vasculopathies. This textbook is a good start to achieving this noble goal.

Prof. Yean L. Lim AM

University of Melbourne, Australia

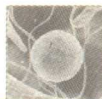


目次

第一章 绪论	1
第二章 糖代谢基础与糖尿病	5
第一节 血糖的调节	5
第二节 胰岛素及其作用机制	10
第三章 心肌细胞的糖代谢	16
第一节 正常心肌的糖代谢	16
第二节 心肌缺血对糖代谢的影响	20
第三节 心肌糖代谢的检测	22
第四章 糖尿病与心肌能量代谢异常	26
第五章 糖尿病血脂代谢异常	34
第六章 糖尿病与高血压	42
第七章 胰岛素抵抗与代谢综合征	66
第一节 胰岛素抵抗的评价	66
第二节 胰岛素抵抗的危害性	68
第三节 代谢综合征的组成和诊断	69
第四节 胰岛素抵抗的病因	70
第五节 胰岛素抵抗及代谢综合征的防治	71
第八章 糖尿病与血栓	77
第一节 糖尿病血管内皮功能障碍	77
第二节 糖尿病血小板和凝血功能障碍	78
第三节 糖尿病合并冠心病的抗栓治疗	82
第九章 糖尿病与动脉粥样硬化	99
第一节 糖尿病冠状动脉病变病理生理特征	99
第二节 糖尿病动脉粥样硬化发病机制	100
第十章 糖尿病合并冠心病心绞痛	107
第一节 糖尿病心绞痛的发病机制及病理生理	107
第二节 糖尿病心绞痛的诊断及鉴别诊断	113
第三节 糖尿病心绞痛的治疗	115
第十一章 糖尿病与急性冠状动脉综合征	121
第一节 糖尿病合并急性冠状动脉综合征有关的流行病学资料	121
第二节 糖尿病合并急性冠状动脉综合征的病理生理机制	122
第三节 糖尿病合并急性冠状动脉综合征的临床特点	122
第四节 糖尿病合并急性冠状动脉综合征的治疗	123
第十二章 糖尿病与急性心肌梗死	140



第十三章	糖尿病心肌病	156
第十四章	糖尿病与充血性心力衰竭	164
第十五章	糖尿病微血管病变	171
第一节	糖尿病微血管病变的发病机制	171
第二节	糖尿病肾病	175
第三节	糖尿病视网膜病变	182
第四节	糖尿病神经病变	185
第十六章	糖尿病与周围动脉血管性疾病	195
第十七章	糖尿病脑血管病	207
第十八章	糖尿病合并心血管病的降血糖治疗	221
第一节	糖尿病教育	221
第二节	饮食治疗	222
第三节	运动疗法	230
第四节	口服抗糖尿病药物	232
第五节	胰岛素治疗	246
第六节	胰岛移植	258
第七节	胰岛素转基因治疗	261
第八节	中医中药治疗	262
第九节	常用抗糖尿病药物的联合治疗	263
第十节	生病期间的糖尿病管理	264
2 第十一节	糖尿病监测	265
第十九章	糖尿病合并冠心病抗心肌缺血的药物治疗	269
第一节	硝酸酯类药物	269
第二节	β 肾上腺素能受体阻滞剂	271
第三节	钙拮抗剂	274
第四节	其他抗心肌缺血药物	277
第二十章	糖尿病合并冠心病的介入治疗	282
第二十一章	糖尿病合并心血管病的中医药治疗	300
第一节	中医药对冠心病的认识和治疗	300
第二节	糖尿病心肌病中医药治疗	305
附录1	近年来已发表的与糖尿病患者心血管病预后有关的主要临床研究	309
附录2	目前正在进行的影响2型糖尿病患者心血管预后的部分大规模临床试验	323
附录3	有关部分大规模临床试验英文、中文全称与英文缩写对照表	327
附录4	英文名词缩写与中文对照表	329



第一章 绪 论

糖尿病已成为严重威胁人类健康的主要疾病之一。随着社会经济的发展,科技进步,生活水平提高,生活模式的转变以及社会的老龄化,无论发达国家还是发展中国家,糖尿病的发病率正在逐年增加,糖尿病已成为继肿瘤、心脑血管疾病之后第三位严重的主要慢性非传染性疾病。在发达国家中45岁以上人群中糖尿病患病率高达10%~20%。根据世界卫生组织(WHO)的报道,1995年全球已确诊的糖尿病患者约为1.35亿,2000年大约为1.5亿,预测2010年全世界将有糖尿病患者2.39亿,到2025年将达到3亿(图1-1)。其中在发展中国家糖尿病增长的速度将达到200%,新增病例将主要集中在中国、印支次大陆及非洲等发展中国家。我国糖尿病的患病率1979年为0.67%,1996年全国11省市糖尿病流行病学结果显示,20~74岁成年人糖尿病患病率为3.21%,据估计目前我国糖尿病患者有4 000多万,糖尿病患者总数仅次于印度,居世界第二位。糖尿病患病率的上升,以及它所引起的酮症酸中毒、低血糖以及大血管、微血管和周围神经病变等严重的并发症,已成为致死、致残并造成医疗费用增高的一个主要原因。

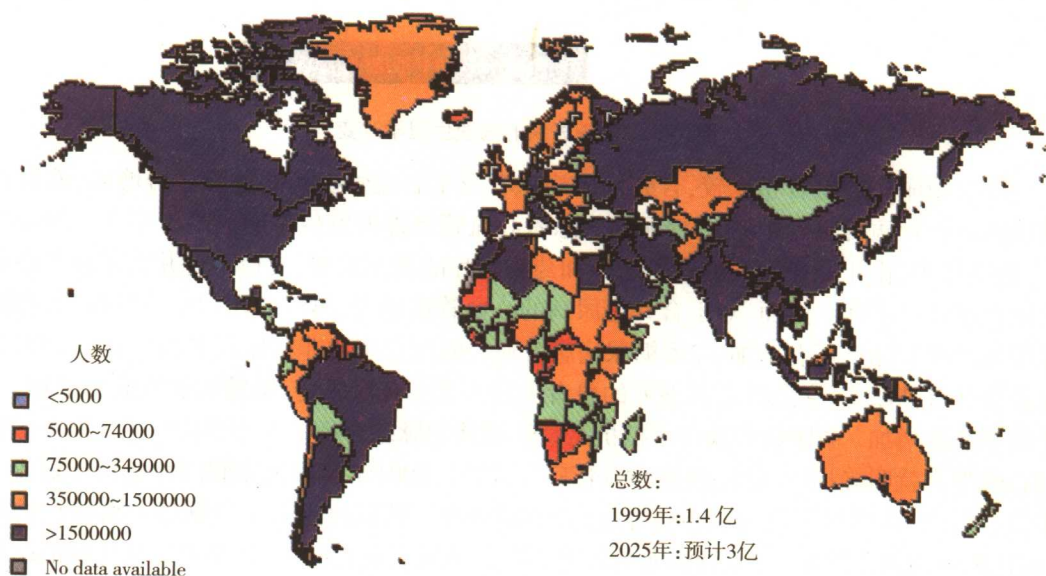


图1-1 世界卫生组织报告:2025年全球糖尿病流行状况预测

糖尿病是以高血糖为主要标志的内分泌代谢性疾病。1999年WHO将糖尿病分为4个主要类型,即1型糖尿病(B细胞破坏,通常导致胰岛素绝对缺乏)、2型糖尿病(主要由于胰岛素抵抗伴随胰岛素相对不足,或胰岛素分泌缺陷、伴有或不伴有胰岛素抵抗)、妊娠期糖尿病和其他特殊类型。其中2型糖尿病最多,占糖尿病总数的90%左右,1型糖尿病约占10%,其他类型的糖尿病相对较少。2型糖尿病的人群发病率为3%~5%。2型糖尿病的特征是代谢异常,这种代谢异常常常出现在血糖增高之前。胰岛素抵抗和代偿性高胰岛素血症不仅使2型糖尿病患者血糖升高,同时在



多种代谢异常和功能紊乱(包括高甘油三酯血症、氧化低密度脂蛋白胆固醇增高、高密度脂蛋白胆固醇降低、高血压、纤溶系统异常等)的发生中起重要作用,即所谓代谢综合征。代谢综合征通过多种危险因素,如高血压、血脂异常、内皮功能障碍以及高凝状态等,在动脉粥样硬化形成过程中起重要作用,最终导致心血管病的发病率增加。(图1-2)

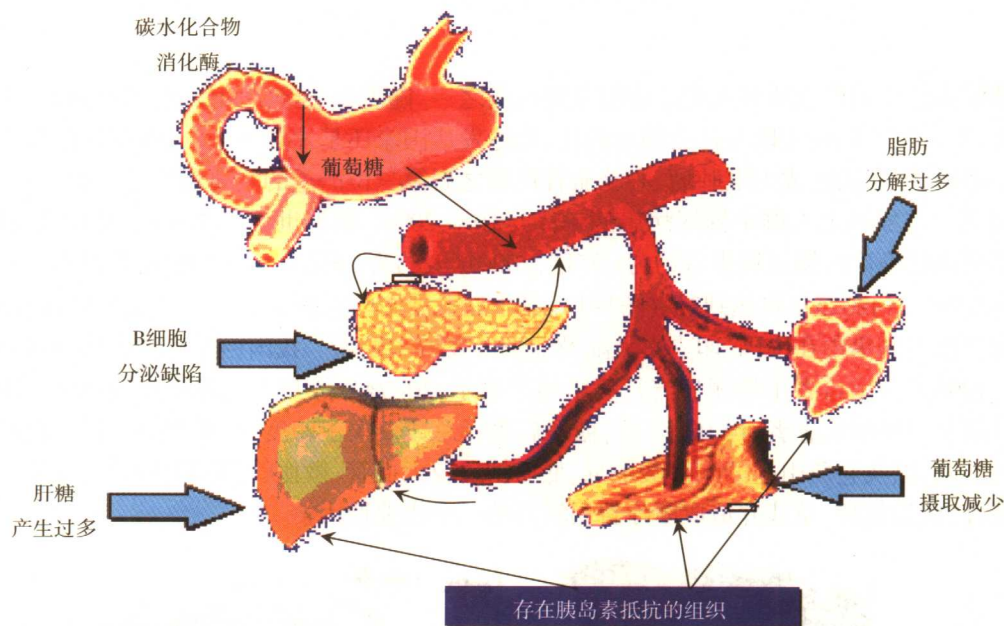


图1-2 2型糖尿病的病理生理学改变

与没有糖尿病的患者相比较,合并糖尿病患者发生心血管疾病的危险显著增加,而且在已经确诊患心血管病的患者中,合并糖尿病的患者心血管事件的发生率明显高于不合并糖尿病的患者。近些年来,由于心血管病的介入治疗和药物治疗的迅速发展,使得不合并糖尿病患者心血管病的死亡率显著下降。然而,对于合并糖尿病的心血管病患者,男性的死亡率并没有明显降低,女性的死亡率实际上还有增加。2型糖尿病患者冠心病死亡率比非糖尿病患者高2~4倍。20%冠心病患者合并有糖尿病,在急性心肌梗死的患者中20%~25%有糖尿病。随糖尿病发病率增加,今后这个数字还会增加。糖尿病和胰岛素抵抗是急性冠状动脉综合征的主要危险因素。早在1999年美国心脏学会就明确提出“糖尿病是心血管病”的口号。2001年美国国家胆固醇教育计划成人治疗委员会提出“将糖尿病视为冠心病等危症”的新概念。糖尿病患者不仅罹患心血管病的风险高,而且患病的预后较差。心血管病尤其是冠心病是糖尿病患者的“头号杀手”,从疾病的结局来看,2型糖尿病患者60%~80%最终死于心脑血管病(图1-3),有糖尿病的患者发生严重心血管病的危险与已经有心肌梗死的非糖尿病患者相似。来自欧洲心脏调查和一些大型试验的结果显示,多数心血管病患者或高危人群都存在糖代谢异常,但相当一部分人群尚无糖尿病的临床表现,因而常被心血管病医生所忽视,患者更是一无所知。

与非糖尿病患者比较,2型糖尿病患者的动脉粥样硬化病变更具进展性,由于斑块纤维帽的胶原产生减少、蛋白水解酶使胶原和基质降解,容易导致斑块破裂。加上2型糖尿病时血小板增多和凝血活性增强,使血栓形成危险性增加。临床研究证明,2型糖尿病患者冠状动脉粥样硬化病变比非糖尿病患者更严重和弥漫。血管镜检查发现在不稳定型心绞痛患者中,糖尿病是不稳定



斑块的独立危险因素。与非糖尿病患者比较,糖尿病患者常常合并存在溃疡斑块和冠状动脉内血栓。病理研究发现,糖尿病患者动脉粥样硬化斑块中有较多的脂质和巨噬细胞,血栓的检出率也高。因此糖尿病是加速动脉粥样硬化和斑块不稳定,导致心脑血管事件包括急性心肌梗死、心源性猝死和脑卒中等的重要危险因素。

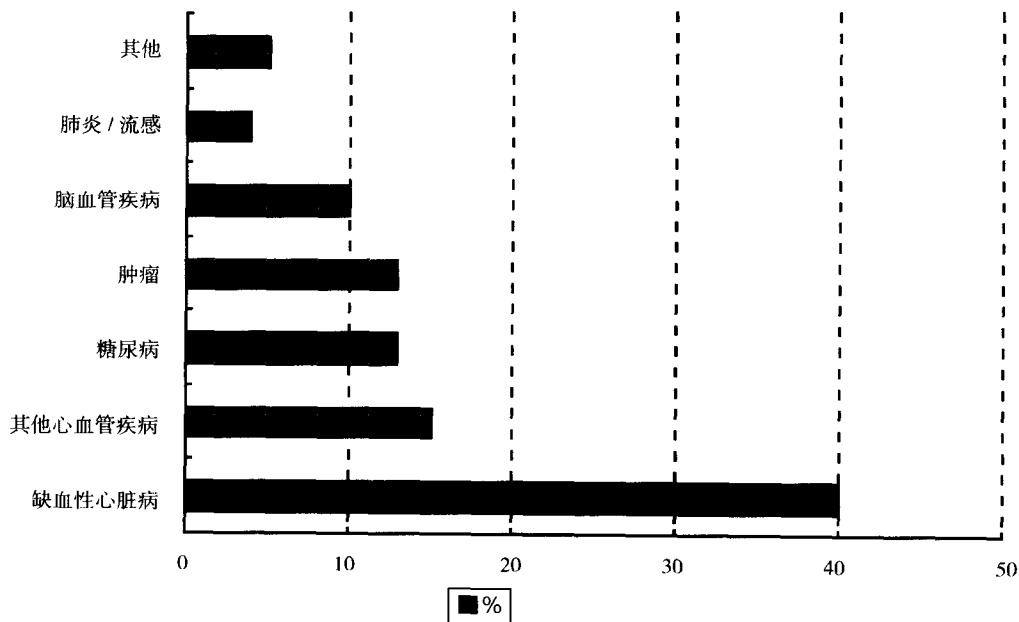


图1-3 糖尿病患者的死亡原因

除引起大血管并发症外,微血管病变是糖尿病患者晚期重要的并发症。糖尿病微血管病变是糖尿病的特征性病理改变,微血管障碍、微血管瘤形成和微血管基底膜增厚,是糖尿病微血管病变的典型改变。糖尿病微血管病变常常病变范围广泛,尤以肾小球、眼底、神经、肌肉等微血管病变多见,引起肾小球、视网膜、神经病变以及心肌、骨骼肌病变。其中最突出的表现是糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变。在发达国家接受肾透析的终末期肾病患者中,约有50%是因糖尿病肾病所致。同样在失明人群中,也约有一半的失明患者是由糖尿病视网膜病变所引起。引起糖尿病微血管病变的基本因素是高血糖、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱以及各种细胞因子和激素的失衡等。

对糖尿病合并心血管病的防治包括两大方面:一是严格控制血糖;二是积极治疗引起心血管病的相关代谢异常的危险因素。研究表明,以糖化血红蛋白水平来衡量糖尿病的控制情况,可以预测糖尿病患者心血管事件和死亡率。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)的结果表明,积极血糖控制治疗组比常规治疗组心血管事件明显降低。噻唑烷二酮类药物除控制血糖外,还对改善胰岛素抵抗有作用,可以改善与胰岛素相关的危险因素,从而可以改善心血管疾病的预后。目前有关噻唑烷二酮类药物对心血管事件影响的大型临床试验正在进行中。

UKPDS表明,收缩压降低10mmHg可以使心血管事件的发生率下降12%。高血压理想治疗研究(HOT)结果表明,在4年的随访期中糖尿病患者舒张压控制在80mmHg以下,可以使心血管病的死亡率下降67%。几项他汀类药物的临床试验亚组分析(4S、HPS等)结果显示,糖尿病患者他汀类药物二级预防,可降低心血管事件的危险30%以上。退伍军人HDL试验(VA-HIT)结果显示,糖尿病患者应用吉非贝齐使HDL-C水平升高,可以使心血管事件的发生率下降24%。目前已经



很明确,改善与胰岛素抵抗相关的血脂异常可以使糖尿病患者获益。美国糖尿病学会推荐的糖尿病患者的血脂水平标准是LDL-C <2.59 mmol/L (100 mg/dl);HDL-C >1.16 mmol/L (45 mg/dl)(男性)和 >1.42 mmol/L(55mg/dl)(女性);TG <3.88 mmol/L(150 mg/dl)。 β 受体阻滞剂改善糖尿病心肌梗死的预后,对慢性冠心病患者也有益。阿司匹林和低分子肝素治疗能明显降低糖尿病合并冠心病患者的病死率和心血管事件的发生。糖尿病急性冠状动脉综合征患者从血小板糖蛋白GP II b/IIIa受体拮抗剂中获益是非糖尿病患者的2倍。

糖尿病患者血管重建有较高的成功率。然而与非糖尿病患者比较,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)和冠状动脉旁路移植术(CABG)的并发症发生率较高。糖尿病患者支架内血栓形成和PCI术后再狭窄的危险性增加。早期比较多支血管病变PCI和CABG疗效的BARI试验发现,CABG能显著改善糖尿病多支血管病变患者的5年生存率。晚近的ARTS试验中,糖尿病和非糖尿病患者随机分为支架组和CABG组,结果糖尿病置入支架者无事件生存率低,重复血管重建率高。而糖尿病CABG组和非糖尿病支架组的无事件存活率高。近年来由于抑制血管内膜增生的药物洗脱支架的应用大大提高了糖尿病患者PCI术的疗效,因此对糖尿病多支血管病变患者的最佳血管重建方案仍存在争论。临床试验证明,药物洗脱支架能显著降低PCI术后再狭窄,因此对于糖尿病合并冠状动脉病变,尤其是多支复杂血管病变者行PCI治疗,主张优先选择药物洗脱支架。目前正在进行的有关糖尿病多支血管病变PCI和CABG疗效比较的前瞻性大规模临床试验,将有助于将来为糖尿病患者选择更合理、有效的血运重建治疗方案提供依据。

(马礼坤)

参 考 文 献

4

- [1] BONOW R O,GHEORGHIAD E M.The diabetes epidemic:a national and global crisis.Am J Med,2004,116(suppl 5A):2S-10S.
- [2] 吴桂贤,吴兆苏,刘静,等. 11省代谢综合征患者中心脑血管病发病率队列研究.中华流行病学杂志,2003,24: 551-556.
- [3] WINGARD D L,BARRET E.Heart disease and diabetes.Diabetes in America.Bethesda,MD:U.S.Department of Health and Human Services,1995:429-448.
- [4] ALBERTI K G,ZIMMET P Z.Definition,diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications,Part1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation.Diabet Med,1998,115: 539-553.
- [5] GEISS L S,HERMAN W H,SMITH P J,et al.Bethesda,MD:National Institutes of Health,National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases,Diabetes in America, 1995: 233-257.
- [6] GERSTEIN H C.A disturbed glucose metabolic state (dysglycaemia) is a key risk factor for cardiovascular events. Eur Heart J,2003,5(Suppl B):B1-B4.
- [7] UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP.Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes:UKPDS 39.BMJ,1998,317:713-720.
- [8] THE HOT STUDY GROUP.The Hypertension Optimal Treatment Study (The HOT Study).Blood Press,1993,2:62-68.
- [9] THE BARI INVESTIGATORS.Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease:a multicenter randomized trial.Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators.JAMA,1997,277:715-721.
- [10] ABIZAID A,COSRA M A,CENTEMERO M,et al.Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients:insights from the Arterial Revascularization Therapy Study (ARTS) trial.Circulation,2001,104:533-538.



第二章 糖代谢基础与糖尿病

第一节 血糖的调节

糖是人体的主要能源物质,除供能以外,糖还可与蛋白质结合成糖蛋白或蛋白糖,构成细胞膜上的受体和载体,维持膜上传递信息及转运物质的功能。体内的糖有以糖原形式储存的,但量不多,进食后作为储存形成的肝糖原约占肝脏重的5%,共约90g,肌糖原占肌肉重的1%~2%,为200~400g,体内糖原储存总量约为500g;体内游离葡萄糖含量更少,主要分布于细胞外液和肝细胞中,肾脏、脑和红细胞占少量。正常人体液中葡萄糖总量仅15~20g,但其转换率很快,每分钟120~180mg,每天170~260g。以血浆中的葡萄糖而言,空腹时,其半衰期为60~80分钟,因此,若不及时补充,血糖将在1小时内降至正常水平的一半。但实际上正常人体中血糖浓度相当稳定,经常处于较小范围的动态平衡之中。空腹时血糖维持在3.3~6.1mmol/L(60~110mg/dl)。餐后血糖一般不超过8.33mmol/L(150mg/dl)。血糖浓度的相当稳定,取决于多种机制的精确调节,一旦某一环节发生障碍,将出现高血糖或低血糖。下面分别就空腹及餐后血糖浓度的调节作简要介绍。

5

一、空腹血糖的调节

一般在进食后8小时,血糖浓度逐渐被维持在4.44~5.28mmol/L,葡萄糖的利用维持在约2mg/(kg·min),其中0.8~1mg/(kg·min)主要由神经元和其他非胰岛素依赖的组织(如红细胞、肾脏和内脏)摄取。休息时葡萄糖摄取由胰岛素依赖的组织相对较少(主要为肌肉摄取,占其葡萄糖利用的30%~50%,其他包括心脏和脂肪组织等)。运动时,骨骼肌葡萄糖摄取可能升高20倍。在大脑,葡萄糖主要被氧化为二氧化碳和水,其他组织如皮肤(尤其是汗腺)、红细胞、肠黏膜、运动Ⅱ型纤维,将相当部分葡萄糖转为乳酸。乳酸再进一步被氧化或通过肝脏的糖异生再循环为葡萄糖。

插管研究证实隔夜空腹后,被释放入血循环的葡萄糖15%来自糖原分解,25%来自糖原异生。但肝脏一般仅含70~100g糖原,空腹24小时后几乎被耗尽。在人类,如空腹继续下去,肝糖原将不再重新形成,空腹48~72小时及以后,血糖下降至2.5~3.33mmol/L,即使持续几周,血糖仍可维持在该水平,此时糖原异生便成为主要来源。空腹时,血胰岛素浓度下降,伴随游离脂肪酸(FFA)和酮体水平的明显升高,游离脂肪酸和酮体可成为另一种能源,因此葡萄糖的需求下降。肝外组织葡萄糖利用的降低,如大脑对利用酮体能力的适应将导致机体在长期饥饿时总体葡萄糖的摄取降至1mg/(kg·min)以下。

决定空腹血糖的主要因素为肝脏胰岛素敏感性和肝脏葡萄糖输出,空腹时外周组织葡萄糖



的利用受底物的来源和激素的作用控制。

(一)葡萄糖—脂肪酸—酮体循环

大脑对酮体的代谢随血酮体浓度增加而增加,结果脑组织葡萄糖氧化降低,相似地,非酯化脂肪酸(NEFA)和酮体被肌肉氧化而抑制该组织对葡萄糖的利用。大多数激素通过对非酯化脂肪酸和酮体供给的控制影响葡萄糖的利用。

(二)激素

胰岛素有潜在的抗脂解作用,该作用是其刺激葡萄糖所必需浓度的10%。空腹时,随胰岛素浓度的降低而降低了组织对葡萄糖的利用,代之脂肪分解和非酯化脂肪酸代谢增加。在长时间空腹时循环胰岛素浓度降至极低,对外周葡萄糖利用无直接作用。胰高糖素对外周葡萄糖利用也无直接作用,但可在体内通过其生酮作用而发挥间接影响。皮质激素损害外周组织对葡萄糖的利用及对胰岛素的反应(部分由于糖皮质激素所致胰岛素受体亲和力下降);生长激素的脂解作用可能是其抑制葡萄糖摄取的主要因素。另外,肾上腺素对外周葡萄糖的摄取亦具有抑制作用。

二、餐后血糖调节

正常人,进餐10分钟,随着碳水化合物的吸收,血糖开始升高,进餐后0.5~1小时血糖达峰值,但 $<7.8\text{ mmol/L}$ (140 mg/dl),2~3小时回复至餐前水平。血糖虽已恢复,碳水化合物在餐后5~6小时内继续被吸收。正常情况餐后血糖的水平主要取决于碳水化合物的吸收、氧化利用及合成糖原。被人体消化后的碳水化合物主要为蔗糖,它被分解为等摩尔葡萄糖和果糖;乳糖产生葡萄糖和半乳糖。淀粉在胃肠道被裂解为葡萄糖。大多数消化吸收的果糖被肝脏摄取,磷酸化为1-磷酸果糖,进入糖分解途径。果糖负荷后约70%以乳酸的形式出现在循环中,剩下的转为糖原。饮食中的果糖对餐后血糖升高影响很小。半乳糖几乎完全在肝脏代谢,主要被转为糖原或葡萄糖。碳水化合物几乎100%被吸收,而且主要以葡萄糖形式吸收,在血糖不超过肾糖阈($8.89\sim 10\text{ mmol/L}$)的前提下,机体必须具有有效清除葡萄糖的机制。正常情况下,餐后平均葡萄糖的清除率约为 $7\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,胰岛素介导的葡萄糖摄取占其中的80%~90%。

在糖代谢异常情况下,影响餐后血糖的因素较多,它包括肌肉、肝脏和脂肪组织的胰岛素敏感性、早期胰岛素分泌相、胰升糖素分泌、肝糖输出、餐前血糖水平、饮食成分(碳水化合物,脂肪,酒精)、进餐量及持续时间和胃肠消化吸收功能等。

(一)肝脏对葡萄糖的清除

门静脉葡萄糖浓度降低时,肝脏释放葡萄糖,但当餐后肝静脉葡萄糖浓度升高,肝糖输出迅速受到抑制,肝脏则全面摄取葡萄糖,如此葡萄糖释放和摄取不依赖激素分泌的改变,但事先暴露于胰岛素环境中是必要的。肝细胞摄取葡萄糖速度快,细胞内的血糖浓度很快与细胞外液相似。葡萄糖磷酸化为6-磷酸葡萄糖是调节肝脏葡萄糖摄取的关键步骤,葡萄糖激酶是其关键酶。当葡萄糖供给充足,有利糖原合成和抑制分解。葡萄糖本身对糖原代谢有控制作用,它抑制糖原磷酸化酶活性(降低糖原分解)。而磷酸化酶抑制糖原合成酶,因此,间接增加糖原合成,此外,葡萄糖本身亦可增加糖原合成酶磷酸化,从而增强该酶活性。

口服100g葡萄糖后,在第一次通过肝脏时,8%的葡萄糖被肝脏摄取用于糖原和甘油三酯的合成,20%~25%为非胰岛素依赖组织(如脑和红细胞)摄取利用,而15%左右为胰岛素依赖组织