糖尿病合并动脉粥样硬化研究进展

杨　青　　苏静怡
（北京医科大学心血管基础研究所病理生理研究室　北京　100083）

糖尿病是一组临床综合症，通常将糖尿病分为两型：即胰岛素依赖型糖尿病（insulin dependent diabetes mellitus，IDDM）和非胰岛素依赖型糖尿病（non-insulin dependent diabetes mellitus，NIDDM）。糖尿病并发大血管病的发生率非常高，是糖尿病致死的主要原因。糖尿病人动脉粥样硬化的发生率比同龄非糖尿病人高2～6倍，即加速发展动脉粥样硬化。糖尿病动脉粥样硬化病灶分布较为广泛，可见于冠状动脉、主动脉、股动脉和颈动脉等；非糖尿病动脉粥样硬化灶的分布较为局限，多见于冠状动脉。除了常见的动脉粥样硬化发病的危险因素外，如高血脂、高血压等，糖尿病动脉粥样硬化加速发生还有其特殊的原因。

1　脂代谢紊乱和动脉粥样硬化

1.1　脂蛋白代谢变化

糖尿病患者血浆脂蛋白的变化通常是：高密度脂蛋白（high density lipoprotein，HDL）减少，低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）正常或增多，极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein，VLDL）增多。

HDL在生理状态下具有胆固醇逆向运转功能，它可将外周组织所含的胆固醇运至肝脏处理，因此能维持外周组织中胆固醇含量的相对衡定，具有抗动脉粥样硬化的功能。HDL中LpA-1颗粒促进胆固醇从负荷其的细胞中流出，因此LpA-1颗粒被视为HDL中抗动脉粥样硬化的组分。Fievet等[1]从两例长期用胰岛素治疗，而后期胰岛素降糖效果差的IDDM病人血浆HDL中分离提取了糖化LpA-1颗粒，其促进胆固醇从脂肪细胞流出的效应仅仅是LpA-1颗粒的50%。IDDM病人血浆HDL水平降低，HDL_2的表面结构成分Sphingomyelin、Lecithin和游离胆固醇增多，后者可影响HDL和外周组织细胞上HDL受体结合，影响HDL的胆固醇逆向运转功能，从而增加动脉壁胆固醇沉积，加大其粥样硬化发生的危险性。

Alaupovic等发现[2]，NIDDM病人血浆中VLDL浓度明显增多，且VLDL中组分与正常人不同，它富含甘油三酯，游离胆固醇及载脂蛋白（apolipoprotein，ALP）C-Ⅲ和E。另外，他们用连续免疫沉淀法证明，NIDDM病人血浆中VLDL浓度增多是由于VLDL中Lp-B：C和Lp-B：C：E组分增多，尤其是Lp-B：C组分增多所致，并且合并有动脉粥样硬化的糖尿病病人血浆VLDL中Lp-B：C组分明显高于没有该并发症的糖尿病病人，其病理生理学意义目前尚不清楚。

1.2　脂蛋白氧化

近年发现，氧化LDL参与了动脉粥样硬化的病理过程。已经证明，氧化LDL具有明显细胞毒作用，可损伤血管内皮和血管平滑肌细胞；具有化学趋化作用，使巨噬细胞粘附于血管内皮细胞，使血管中层平滑肌细胞向内膜移动，影响某些生长因子基因转录；氧化LDL可和巨噬细胞清道夫受体结合，或其抗原一抗体复合物和巨噬细胞Fc受体结合，也可和巨噬细胞非特异性结合，氧化LDL和巨噬细胞结合后被吞噬，刺激巨噬细胞转变为泡沫细胞。

LDL中含有大量不饱和脂肪酸，易受氧自由基攻击而形成氧化LDL。糖尿病人尤其是并发有动脉粥样硬化者，其血浆及红细胞膜上氧自由基产物均增多。糖尿病人除血糖升高外常伴有高甘油三酯血症。体外研究表明，在有糖存在的情况下，LDL的氧化过程加速；含有高浓度甘油三酯的血浆可明显刺激巨噬细胞中超氧阴离子的产生；用链脲佐菌素诱发的糖尿病大鼠血浆中亦有较高水平的氧化LDL。因此，糖尿病动脉粥样硬化的加速发生，可能和其具有较高水平的氧化LDL有关。

1.3　脂蛋白糖化

所谓蛋白糖化是指葡萄糖和蛋白质中氨基酸的非酶促的结合。糖尿病人血糖增高使其血浆蛋白易于发生糖化，并由此而改变蛋白的结构和功能。糖尿病并发症的发生和其蛋白糖化的关系十分密切，其中，血浆脂蛋白糖化是糖尿病动脉粥样硬化加速发生的重要原因之一。1981年，Schleicher首次报道[3]载脂蛋白和糖结合发生了糖化，他们将人的LDL和HDL在体外和^{14}C-葡萄糖一起孵育后发现，^{14}C-葡萄糖掺入到ALP A_1、A_2、B、C和E中的量和孵育时间及葡萄糖浓度呈正相关。他们还发现，糖尿病人血浆LDL中ALP B的糖化比非糖尿病人增高2倍。Lyons等在1986年亦证实[4]，

IDDM 患者血浆 LDL 中 ALP B 的糖化比非糖尿病病人增高 1.6 倍。

糖化 LDL 的结构和功能发生改变，不能被细胞所识别，因此减少了 LDL 的清除，使 LDL 血浆半衰期明显延长。Witztum 等[5]在体外将 5～100 mmol 葡萄糖和 LDL 孵育 1～2 周，制得糖化 LDL，然后将糖化 LDL 和人纤维母细胞一起孵育，发现纤维母细胞清除糖化 LDL 的量明显降低。Steinbrecher 等亦证明[6]，LDL 中赖氨酸残基被轻度糖化修饰（2%～5%）后，人纤维母细胞对该糖化 LDL 的清除率降低 5%～25%。他们又将^{125}I-糖化 LDL 给豚鼠和家兔注射，其分解代谢率明显低于注射^{125}I-LDL 者。Lyons 等发现，糖尿病人血浆 LDL 半衰期明显延长。LDL 中含有大量的胆固醇，其血浆半衰期延长，增加了胆固醇沉积于血管壁的机会，加大了动脉粥样硬化发生的危险性。

Lyons 等发现，从 IDDM 病人血浆中分离出来的 LDL 和非糖尿病人的 LDL 的结构相比较，除了前者 LDL 中载脂蛋白糖化程度增高 1.4 倍外，其余大致相同。将两组 LDL 在体外和巨噬细胞孵育后发现，IDDM 组的巨噬细胞内胆固醇酯含量明显高于非糖尿病组，说明糖化 LDL 可明显刺激巨噬细胞内胆固醇酯的合成，使巨噬细胞转化为泡沫细胞。Lyons 等还发现，经过治疗的 NIDDM 患者，血糖控制在较低水平时，则从其血浆中分离出来的 LDL 并未使巨噬细胞内胆固醇酯合成明显增加。糖化的 LDL 不能被巨噬细胞上的 LDL 受体所识别，亦不能被清道夫受体所识别。Lopes-Virella 等[7]的研究表明，糖化 LDL 和一种低亲合力、高容量的受体结合并被吞入巨噬细胞。

Watanabe 等[8]研究发现，从糖尿病人血浆中分离出来的 LDL 在体外可强烈刺激血小板释放 TxB_2，明显促进凝血酶刺激的血小板聚集。他们又发现，糖化 LDL 在体外可明显促进凝血酶、胶原和 ADP 刺激的血小板聚集。Jack 等的研究亦表明，从 IDDM 患者血浆中分离出的 LDL 发生了高度糖化，可明显刺激血小板聚集。糖化 LDL 刺激血小板聚集及释放反应的机理尚不清楚，有人推测可能和糖化 LDL 使血小板膜成分改变有关。

血管中层平滑肌细胞向内层移行和增生是动脉粥样硬化的基本病理变化之一。在动脉粥样硬化病灶内，聚集和激活的血小板可释放许多细胞因子，后者可刺激血管平滑肌细胞的移行和增生，这可能是糖尿病动脉粥样硬化加速发展的原因之一。

除 LDL 可发生糖化外，体内其他脂蛋白亦可发生糖化。Klein 等[9]最近发现，从 IDDM 和 NIDDM 病人血浆中分离出来的糖化 VLDL 和培养的人单核-巨噬细胞孵育亦可明显刺激后者合成胆固醇酯，但其刺激其胆固醇酯合成的程度低于 LDL。Witztum 等研究发现，在体外将 HDL 糖化，然后输入豚鼠血循环中，机体对该糖化 HDL 的清除明显加速。这可能是糖尿病人血浆中 HDL 水平降低的原因之一。Duell 等证明，正常 HDL 和纤维母细胞可高亲和力结合，但是将糖化 HDL 在体外和纤维母细胞孵育后，二者的亲和力明显降低，提示，由于糖尿病人血浆 HDL 发生糖化，HDL 从细胞内移出胆固醇的功能障碍，这和糖尿病动脉粥样硬化的加速发生可能相关。

2 糖氧化 LDL 抗原-抗体复合物和糖尿病动脉粥样硬化

近年研究表明，氧化 LDL 和糖化 LDL 具有较强的免疫原性；在糖尿病人血清中可检测到抗氧化 LDL 或抗糖化 LDL 抗体；糖尿病人死后的病理解剖可见动脉粥样硬化灶广泛分布于全身动脉中。上述事实表明，糖尿病动脉粥样硬化的发病过程和自身免疫反应有关。

体外研究表明[10]，用不溶性的糖氧化 LDL 抗原-抗体免疫复合物（LDL-IC），或用被红细胞吸附的 LDL-IC 和巨噬细胞共同孵育可明显增加巨噬细胞内胆固醇酯的堆积，促进巨噬细胞向泡沫细胞的转变。目前已经证明，LDL-IC 通过巨噬细胞上 Fcr 受体结合而被吞噬。Griftith 等[11]进一步证明，巨噬细胞吞噬了 LDL-IC 后再和^{125}I-LDL 一起孵育，^{125}I-LDL 和巨噬细胞结合的量增加 20 倍，表明此时巨噬细胞膜 LDL 受体数目明显增加。用 Fcr 受体拮抗剂 HAGG（heat-agregated r-globulin）和巨噬细胞孵育一段时间后再和^{125}I-LDL 共同孵育，则^{125}I-LDL 和巨噬细胞膜结合量降低了 84%。这表明，巨噬细胞表面 LDL 受体增加是由巨噬细胞膜上 Fcr 受体介导的 LDL-IC 吞噬后所引起的。巨噬细胞膜上 LDL 受体增多增加了 LDL 和巨噬细胞的结合和吞噬，使巨噬细胞内胆固醇堆积，促使其向泡沫细胞转化。

Gisinger 等[10]研究了巨噬细胞吞噬 LDL-IC 后细胞表面 LDL 受体增加的机理，他们认为，在正常生理状态下，巨噬细胞表面 LDL 受体受巨噬细胞内游离胆固醇的负性调节。将 LDL-IC 吸附于红细胞后和巨噬细胞共同孵育，使 LDL-IC 被巨噬细胞吞噬，则巨噬细胞内游离胆固醇掺入其 LDL 中，致使胞浆内游离胆固醇含量减少，后者通过某种机制刺激 LDL 受体基因的表达，使巨噬细胞膜 LDL 受体表达增多。

Lopes-Virella 等[12]还报道，巨噬细胞吞噬 LDL-

IC 后被激活，其肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和白细胞介素-1（interleukin-1，IL-1）等细胞因子的合成和释放增加。TNF-α、IL-1 等细胞因子可激发一系列连锁反应：损伤血管内皮细胞；促进血管中层平滑肌细胞的移行和增殖，从而加速动脉粥样硬化的生成及发展。

LDL-IC 可直接损伤血管内皮细胞，尤其是血管内皮细胞有 Fcr 受体表达的时候。但血管内皮细胞 Fcr 受体往往是在内皮细胞被损伤或有慢性病毒感染时才有表达，因此 LDL-IC 损伤血管内皮细胞是原发的还是继发的尚有争议。LDL-IC 和血管内皮细胞 Fcr 受体结合后促使巨噬细胞和内皮细胞粘附，激活补体系统并释放 C_{5a}，C_{5a}可激活中性粒细胞，进一步损伤血管内皮细胞。

到目前为止，LDL-IC 和糖尿病动脉粥样硬化发病关系的研究都是在体外进行的，体内 LDL-IC 和糖尿病动脉粥样硬化发病的关系是目前亟待解决的课题。

3　细胞因子和糖尿病动脉粥样硬化

许多研究表明，糖尿病人循环中 IL-1α、TNF-α 和干扰素-α（INF-α）等细胞因子增多。细胞因子在体内可以介导多种代谢活动。因此，糖尿病许多代谢改变可能和细胞因子过多产生有关。

文献报道[13]，TNF 可使大鼠血清甘油三酯水平迅速升高，2 小时即可达到高峰，并可维持 7 小时之久。TNF 和 IL-1 等可使肝脏柠檬酸合成增加，后者是脂肪酸合成中的限速酶-乙酰辅酶 A 脱羧酶的变构激活剂，TNF 和 IL-1 等可通过增加柠檬酸合成而促进肝脏脂肪酸的合成，进而使肝脏合成及释放脂质增多。

血浆 VLDL 水平增高是糖尿病血浆脂质改变的一个特征性变化，糖尿病细胞因子产生过多可能是其血浆 VLDL 水平增加的原因之一，其相互关系及生物学意义目前尚不清楚。有人认为，细胞因子刺激肝脏 VLDL 合成及释放是机体代偿适应反应，即增高的脂蛋白可以降低糖尿病人体内有害代谢产物的毒性。但在糖尿病中，过多产生的细胞因子或由此导致肝脏合成及释放过多的 VLDL 对机体是不利的，加速发展的动脉粥样硬化是其不利影响之一。

4　凝血系统和糖尿病动脉粥样硬化

血管内皮细胞损伤是动脉粥样硬化发病的主要环节之一，血小板在损伤的血管内皮部位粘附、聚集和激活，并释放细胞因子，特别是血小板衍化生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）等，可刺激血管壁中层平滑肌细胞向血管内膜移行并增殖，构成了动脉粥样硬化基本病理改变之一。除此以外，被激活的血小板还可释放 ADP 和 5-羟色胺等，使循环中更多的血小板在血管内皮损伤部位聚集、激活。血管内皮细胞的损伤和血小板粘附聚集都可激活凝血因子，在血管局部形成血小板-纤维蛋白栓，后者可以整合进血管壁，加速动脉粥样硬化的发展。

很多文献都有报道[11]，IDDM 和 NIDDM 病人的血小板对刺激其聚集的因素高度敏感，后者包括：ADP、胶原、花生四稀酸和血小板激活因子等。动物研究亦表明，链脲佐菌素糖尿病大鼠及遗传性糖尿病大鼠的血小板在 ADP 及凝血酶作用下可发生强烈的聚集。一些研究表明，糖尿病人血小板 α-颗粒释放增多，其血小板 PDGF 和 5-羟色胺含量减少和释放增多有关。用凝血酶或胶原刺激链脲佐菌素大鼠及遗传性糖尿病大鼠之血小板，其释放活动明显增强。从糖尿病人血浆中分离出的血小板可明显促进培养的血管平滑肌细胞增殖，其作用机理尚不清楚。

研究表明[11]，糖尿病人血凝活性明显增强。在糖尿病中，某些凝血因子的生理抑制剂如抗血小板蛋白Ⅲ及蛋白 C 水平降低，它们分别是凝血因子Ⅹ、Ⅱ和凝血因子Ⅴ、Ⅷ的抑制剂；激肽释放酶和凝血因子Ⅻ、Ⅺ和Ⅶ水平都升高。上述变化的机理尚不清楚。有人发现，糖尿病人的吞噬细胞有较强的促凝活性。另外，糖尿病人血浆纤维蛋白原水平升高，是血液粘滞度增高的主要原因，和动脉粥样硬化的发病密切相关。

5　纤维蛋白溶解系统和糖尿病动脉粥样硬化

纤维蛋白溶解系统由纤溶酶（plasmin）和其前体纤溶酶原（plasminogen）及其激活物组成。纤溶酶原激活物有两种，即尿激酶型纤溶酶原激活物（urokinase-type plasminogen activator，uPA）和组织型纤溶酶原激活物（tissue-type plasminogen activator，tPA），uPA 和 tPA 与纤溶酶原结合使后者激活形成纤溶酶，从而使纤维蛋白溶解，uPA 主要在血管外起作用，tPA 主要在血管内起作用。纤维蛋白溶解系统还包括 α_2-antiplasmin、α_2-macroglobulin 及纤溶酶原激活抑制物（plasminogen activator inhibitors，PAI），前二者可抑制纤溶酶的活性；PAI 可抑制 uPA 和 tPA 的活性，从而抑制纤维蛋白溶解。PAI 有 PAI-Ⅰ和 PAI-Ⅱ两型，主要产生于血管内皮及肝脏。

糖尿病纤溶系统的改变主要是 PAI 的变化[15]，即 NIDDM 患者血浆 PAI-Ⅰ含量增多、活性增强，进而导致血浆纤溶活性下降。糖尿病 PAI-Ⅰ的上述变化和其血浆胰岛素及胰岛素原的含量呈正相关。离体研究表明，胰岛素及胰岛素原均可促进血管内皮细胞合成及分泌 PAI。在 NIDDM 中，由于外周组织对胰岛素的抵

抗及胰岛β细胞中胰岛素原转变成胰岛素的功能下降，使血浆胰岛素及胰岛素原维持在较高水平，因而可刺激血管内皮细胞及肝脏过多合成及分泌 PAI。

血栓形成是动脉粥样硬化基本病理改变之一，血栓本身及其血小板因素均可促进粥样斑块的进一步发展。糖尿病 PAI 合成及活性增高抑制了 tPA 的活性从而阻碍了血栓中纤维蛋白的溶解，不利于血栓的消除，因此构成了糖尿病动脉粥样硬化的致病因子之一。

糖尿病合并动脉粥样硬化涉及的因素较多，其发病的确切机制为何？及据此提出有效的防治措施是今后亟待解决的课题。

6 参考文献

1 Fievet C et al. Apolipoprotein A-1-containing particles and reverse cholesterol transport in IDDM. *Diabetes*, 1992, 41 (suppl, 2): 81～85.

2 Alaupovic P et al. Identification of ApoB-containing lipoprotein families in NIDDM. *Diabetes*, 1992, 41 (suppl, 2): 18～25.

3 Schleicher E et al. Non-enzymatic glycosylation of human serum lipoproteins. *FEBS Lett*, 1981, 129: 1～4.

4 Lyons TJ et al. Glycosylation of low density lipoprotein in patient with type 1 diabetes: Correlations with other parameters of glycaemic control. *Diabetologia*, 1986, 29: 685～89.

5 Witztum JL et al. Nonenzymatic glucosylation of low-density lipoprotein alters its biologic activity. *Diabetes*, 1982, 31: 283～91.

6 Steinbrecher UP et al. Glucosylation of low density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. *Diabetes*, 1984, 33: 130～34.

7 Lopes-Virella MF et al. Glycosylation of low-density lipoprotein enhances cholesteryl ester synthesis in human monocyte-derived macrophages. *Diabetes*, 1988, 37: 550～57.

8 Watanabe J et al. Enhancement of platelet aggregation by low density lipoproteins from IDDM patient. *Diabetes*, 1988, 37: 1652～57.

9 Klein RL et al. Enhancement of platelet aggregation by the glycosylated subfraction of low density lipoprotein (LDL) isolated from patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Diabetes*, 1990, 39 (suppl. 1): 173A

10 Gisinger C et al. Lipoprotein-immune complexes and diabetic vascular complications. *Diabetes*, 1992, 41 (suppl. 2): 92～96.

11 Griffith RL et al. LDL metabolism by macrophages activated with LDL immune complexes: a possible mechanism of foam cell formation. *J Exp Med*, 1988, 168: 1041～59.

12 Lopes-Virella MF et al. Immune mechanisms of atherosclerosis in diabetes mellitus. *Diabetes*, 1992, 4 (suppl. 2): 86～91.

13 Feingold KR et al. Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes*, 1992, 41 (suppl. 2): 97～101.

14 Kwaan HC. Changes in blood coagulation, platelet function, and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes*, 1992, 41 (suppl. 2): 32～35.

15 Schneider DJ et al. Attenuated fibrinolysis and accelerated atherogenesis in type I diabetic patients. *Diabetes*, 1993, 42: 1～46.