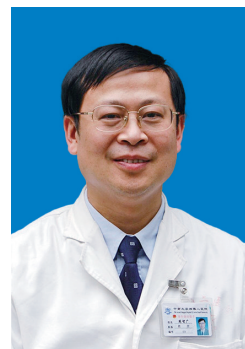


1 型糖尿病血管并发症防治:挑战与希望

罗说明, 周智广

(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心, 湖南省长沙市 410011)

[栏目主持人简介] 周智广,一级主任医师,教授,博士研究生导师。中南大学湘雅二医院院长,糖尿病免疫学教育部重点实验室主任,国家代谢性疾病临床医学研究中心主任,中国医师协会内分泌代谢科医师分会会长,糖尿病细胞治疗湖南省工程研究中心主任,内科学(内分泌与代谢病)国家重点学科带头人,教育部创新团队带头人。兼任湖南省医学会副会长、湖南省医学会内分泌学专业委员会主任委员。《中国医师杂志》主编,《Frontiers in Immunology》杂志副主编,《J Clin Endocrinol Metab》等杂志编委。先后承担国家 973、863、科技支撑计划、国家重点研发计划、国际合作研究项目及国家自然科学基金中美合作项目等国内外糖尿病科研项目 45 项,获国家科技进步奖 2 项及省部级奖 10 项,发表 SCI 论文 164 篇。获中国青年科技奖(1997 年)、全国中青年医学科技之星(1996 年)、卫生部有突出贡献中青年专家(2012 年)、全国优秀科技工作者(2014 年)等称号。2001 年入选教育部“跨世纪人才”培养计划,1993 年起享受国务院政府特殊津贴。



围绕自身免疫糖尿病带领团队率先在国内建立了 8 种胰岛自身抗体的国际标准化检测技术,提出并证实了糖尿病连续疾病谱学说。牵头制定了中国首部《中国 1 型糖尿病诊治指南》和首个成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)诊疗专家共识。创新性地将雷公藤多甙、罗格列酮、维生素 D3、西格列汀等四类药物用于 LADA 的早期干预,胰岛功能改善率达 22%~56%。在全球率先开展脐血干细胞免疫教育治疗青少年 1 型糖尿病,为 1 型糖尿病的治疗提供了新策略。带领团队开发了互联网+1 型糖尿病管理的新模式,显著提升了自身免疫糖尿病的综合治疗水平。

[关键词] 1 型糖尿病; 血管并发症; 糖尿病肾病; 糖尿病视网膜病变

[摘要] 1 型糖尿病(T1DM)血管并发症临床上表现为微血管和大血管并发症,是患者致死、致残的最主要原因。血糖控制不良以及糖化血红蛋白(HbA1c)水平升高是血管并发症发展的主要危险因素。胰岛素强化降糖治疗可以作为 T1DM 患者预防血管并发症发生的三级预防手段。新型口服降糖药及干细胞治疗与 T1DM 血管并发症的研究已起步,有望为 T1DM 血管并发症的防治提供更多的手段与循证医学证据。深入理解 T1DM 血管并发症的发生发展机制对预防和治疗 T1DM 患者心血管事件具有重要的意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Prevention and treatment of vascular complications of type 1 diabetes mellitus: challenges and hopes

LUO Shuoming, ZHOU Zhiguang

(Department of Metabolism and Endocrinology & Key Laboratory of Diabetes Immunology, Ministry of Education & National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] type 1 diabetes mellitus; vascular complications; diabetic nephropathy; diabetic retinopathy

[收稿日期] 2020-04-05

[修回日期] 2020-05-25

[基金项目] 湖南省自然科学基金杰出青年项目(2020JJ2053);湖南省自然科学基金面上项目(2018JJ2573);湖南省科技重大专项(2017SK1020);国家重点研发计划(2016YFC1305000, 2016YFC1305002)

[作者简介] 罗说明,博士,主治医师,副研究员,硕士研究生导师,主要研究方向为自身免疫糖尿病,E-mail 为 shuomingluo@csu.edu.cn。通信作者周智广,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为糖尿病与免疫,E-mail 为 zhouzhiguang@csu.edu.cn。

[**ABSTRACT**] Vascular complications of type 1 diabetes mellitus (T1DM), clinically manifested as microvascular and macrovascular complications, are the most important causes of patients' death and disability. Poor glycemic control and elevated glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels are the main risk factors for the development of vascular complications. Intensive hypoglycemic therapy can be used as a tertiary prevention method for T1DM patients to prevent vascular complications. Studies including new oral hypoglycemic agents and stem cell therapy for T1DM vascular complications have been started. It is expected to provide more methods and evidence-based medical evidence for the prevention and treatment of T1DM vascular complications. Deep understanding of the mechanism of occurrence and development of T1DM vascular complications is of great significance for the prevention and treatment of cardiovascular events in T1DM patients.

1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是遗传易感基因与环境因素相互作用, 诱发免疫攻击破坏胰岛 β 细胞, 导致胰岛素绝对缺乏的自身免疫性疾病。T1DM 起病急, 病情重, 如不及时诊治, 生命将受到威胁, 相对 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 它的危害更大, 防治起来也更难。目前医疗与学术界就 T2DM 患者的血管并发症问题已进行了广泛讨论, 并有针对性地筛查建议。T1DM 多见于青少年, 患者自我管理能力强, 各种急慢性并发症发生率高。血管并发症是 T1DM 患者致死的最主要原因, 临床上表现为微血管和大血管并发症。大血管并发症包括心、脑血管疾病及周围血管疾病, 即冠心病、脑卒中、间歇性跛行和下肢坏疽等。微血管病变是糖尿病的重要并发症, 主要表现在视网膜、肾脏、神经和心肌组织, 尤以糖尿病肾病和视网膜病变最为重要。由于 T1DM 起病年龄小、发病率低, T1DM 血管并发症的研究与 T2DM 比较而言, 存在较大差距。但随着科技手段与疾病研究的发展深入, T1DM 血管并发症的研究日益扩大与增强, 并产生了系列进展与积极的效应, 给患者带来了新的希望。

1 大血管并发症

1.1 心血管并发症

T1DM 和 T2DM 都是公认的心血管疾病和早期死亡的危险因素。韩国一项评估 T1DM 成年人心血管结局研究显示, T1DM 组在平均随访 4.6 年内发生心肌梗死、住院心力衰竭、心房颤动和全因死亡的校正危险比显著高于 T2DM 组^[1]。因此, T1DM 较 T2DM 具有更高的心血管疾病危险性和全因死亡率。有关 T1DM 心血管并发症的预测因素, 瑞典一项随访 10 年的国家队列研究显示, T1DM 患者死亡和心血管预后的最强预测因子是糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、蛋白尿、糖尿病病程、收缩压和低密度脂蛋白胆固醇 (low density

lipoprotein cholesterol, LDLC)。HbA1c 每增加 1%, 风险增加 22%, 而 LDLC 每增加 1 mmol/L, 风险增加 35% 至 50%。出现微量蛋白尿或大量蛋白尿, 心血管并发症和死亡的风险增加 2 ~ 4 倍。HbA1c < 7.0%、收缩压 < 140 mmHg 和 LDLC < 2.5 mmol/L 与风险显著降低相关^[2]。

由于 T1DM 具有某些特定特征, 其心血管并发症不仅与动脉粥样硬化斑块和心血管危险因素有关, 而且与他们的体育活动能力较弱和低血糖频发有关。发病年龄也是 T1DM 存活率及心血管结局的重要决定因素, 早期发生的 T1DM 患者可能需要更加关注心脏保护, 性别因素中女性则存在更高的风险^[3]。因此, 早期发生的 T1DM 患者可能需要更加关注心脏保护。此外, 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 会增加患心血管疾病的风险, 严重的视网膜病变也是长病程 T1DM 是否并发心血管疾病的独立影响因素, 尤其是增加外周动脉病变发生的风险^[4]。因此, 更好地了解糖尿病危险因素与传统心血管疾病危险因素之间的相互关系, 有助于制定针对有心血管疾病危险 T1DM 患者的靶向治疗方案。

糖尿病控制与并发症试验 (DCCT)/糖尿病干预与并发症流行病学 (EDIC) 研究表明, 强化治疗对动脉粥样硬化和临床心血管结局具有明显受益。在 DCCT 和 EDIC 的 30 年随访中, 强化治疗可使任何心血管疾病的发生率降低 30%, 主要心血管事件 (非致命性心肌梗死、中风或心血管死亡) 的发生率降低 32%^[5]。因此, 强化治疗对 T1DM 心血管疾病发生有长期有益影响, 持续长达 30 年。如果在 T1DM 发生初始心血管疾病, 此后的强化血糖控制仍可降低复发性心血管疾病事件的风险^[6]。因此, T1DM 患者应维持血糖控制在最佳水平, 但不应一味追求血糖最低, HbA1c 控制在 6.9% 及以下, 显著增加任何原因或因心血管原因而死亡的风险 (是对对照组的 2 倍)。在 T1DM 强化治疗方案中, 与每天多次注射胰岛素相比, 胰岛素泵治疗更能降低心血管

疾病死亡率^[7]。

除了胰岛素外,部分口服降糖药有助于 T1DM 心血管风险的改善。二甲双胍是最常见的一种口服降糖药,一项随机双盲对照试验发现使用二甲双胍对改善长病程成人 T1DM 患者的血糖控制并无帮助,但它可能在控制心血管风险方面有更广泛的作用,如可以减少最大颈动脉内膜中膜厚度^[8]。钠-葡萄糖-转运体 2 抑制剂(SGLT2i)是一种新型口服降糖药,该药通过阻断葡萄糖重吸收降低血糖及减轻体重。SGLT2i 通过降低肾小球超滤、血压、容量超负荷和体重以及降低血糖,可改善 T2DM 患者的肾脏和心血管预后如心衰住院风险^[9]。我们认为 SGLT2i 在 T1DM 患者中会产生类似的作用,但需要对 T1DM 患者使用 SGLT2 抑制剂进行更多的包括肾脏和心血管临床试验等研究。也有学者探讨 GLP-1 受体激动剂对 T1DM 患者心血管危险因素的影响,遗憾的是除了增加心率外,并未改善其他心血管危险因素^[10]。

1.2 脑血管并发症

T1DM 的脑卒中,虽然比冠心病少见,仍是重要的心血管疾病终点。其发病率报道不一,但普遍较低^[11]。一项黑人 T1DM 的研究发现患者 6 年的脑血管事件累积发病率为 3.3% ($\approx 0.6\%/年$)^[12], Wisconsin 糖尿病视网膜病变流行病学研究(WESDR)报道 20 年的脑血管事件发病率为 5.9% ($\approx 0.3\%/年$)^[13],而欧洲糖尿病研究报道每年脑血管疾病为 0.74%^[14]。与普通人群(0.2%~0.3%)/年的发病率相比,大部分 T1DM 的脑血管疾病发病率更高。

研究认为 DN 被视为 T1DM 患者脑微血管病变严重程度的预测指标^[15],终末期肾脏疾病(end stage renal disease, ESRD)和 CKD 2~5 期均独立增加复发性中风。因此,预防中风,特别是预防与糖尿病相关的肾脏疾病,对于改善 T1DM 患者的预后非常重要。也有研究发现吸烟与 T1DM 患者心脑血管疾病之间存在剂量依赖关系,特别是在男性中,即使戒烟后卒中风险仍然很高,并且在当前和既往吸烟者中风险增加独立于其他危险因素^[16]。发生中风的 T1DM 患者心血管预后较差,全因死亡率较高。尤其是出血性中风和 DR 的进展会带来更差的结果^[17]。在发生缺血性中风的年轻患者中,T1DM 使 5 年死亡率的风险独立增加 3 倍以上。与没有糖尿病的人相比,T1DM 患者发生缺血性卒中后的血管预后更差,但出血性中风的后果要比缺血性中风严重。

目前理论认为,糖尿病可导致脑血管系统的非适应性改变,最终抑制神经元的重连接和脑卒中的功能恢复。在细胞和系统水平上,糖尿病与大脑区域中异常的脑血流和血脑屏障的破坏有关。异常的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号传导可能是脑卒中后异常血管反应的原因之一,通过基因或药物抑制 VEGF 信号传导可减轻糖尿病动物模型的血管功能障碍,并改善脑卒中的功能康复^[18],这些实验研究为提高糖尿病人群的卒中恢复提供了新的见识和治疗策略。

1.3 外周动脉病变

外周动脉病变(peripheral arterial disease, PAD)是 T1DM 的另一个重要血管并发症。PAD 是指主动脉及其分支动脉因粥样硬化及血栓栓塞引起结构及功能异常的血管疾病,主要累及下肢动脉,常见间歇性跛行等下肢症状,包括肢体末端动脉钙化和下肢非创伤性截肢。非创伤性截肢在 T1DM 中的发生率较高,每年为 0.4%~7.2%^[19]。有研究显示截止到 65 岁的 T1DM 患者中,女性截肢累积概率为 11%,男性为 20.7%^[20]。瑞典人群 T1DM 患者的下肢截肢率几乎是普通人群的 86 倍。美国匹兹堡研究队列报道显示肢体末端动脉钙化率为 4.6%,其中以男性和 30 岁以上人群更为普遍^[21]。所有类型 PAD 的预测因子包括年龄、男性性别、足部病变或溃疡史、舒张压、LDLC、HbA1c、糖尿病持续时间、高血压、白蛋白排泄率、肾小球滤过率、吸烟状况和视网膜病变。一项针对 T1DM 患者的 Meta 分析^[22]发现,HbA1c 每增加 1%,PAD 的风险增加 18%。有趣的是,在 DCCT/EDIC 研究中,积极控制血糖降低 HbA1c 后外周动脉闭塞率似乎没有降低,但外周动脉钙化的发生率确有降低^[11]。

糖尿病性 PAD 的治疗目前仍较为棘手。美国伊利诺伊州一项研究利用间充质干细胞(mesenchyma stem cell, MSC)作为再生治疗,有望再生受损血管^[23]。研究人员在 T1DM 小鼠模型中使用肌肉来源的 MSC 治疗手术诱导的后肢缺血,结果显示肌肉来源的 MSC 治疗 1 周后血管生成活性相对于生理盐水组增强约 80%,导致血液灌注和肌肉力量分别相对增加约 42% 和 1.7 倍。进一步发现 MSC 似乎通过增强促血管生成和代谢基因,同时抑制抗血管生成基因和某些参与炎症反应的基因来发挥作用。因此,肌肉来源的 MSC 治疗似乎对缺血组织的微环境影响深远,使血管闭塞恢复得更快、更完整,有望进一步临床研究转化应用。

2 微血管并发症

2.1 慢性肾脏疾病

DN 是糖尿病患者最常见、最严重的慢性并发症之一,约占糖尿病患者的 40%,是全世界慢性肾脏病的主要原因^[24]。病程超过 20 年的 T1DM 患者 DN 发生率超过 20%~30%。芬兰一项针对 30 岁以下 T1DM 患者平均随访 20 年的队列研究^[25]显示,从诊断糖尿病开始,ESRD 的累积风险在 20 年后为 2.2%,30 年后为 7.0%。尽管目前有治疗干预措施可以延迟 DN 的发生和进展,但 DN 的发病率仍然很高。但是,并非所有的糖尿病患者都会并发 DN,因此需要新型生物标志物来评估个体发生 DN 的可能性。已有证据表明补体系统在 DN 发病机制中存在重要作用。例如,循环水平的甘露糖结合凝集素(一种先天免疫系统的模式识别分子)已成为 DN 发生和进展的重要生物标志物^[26]。

哈佛医学院 Joslin 诊所研究人员^[27]发现正常白蛋白尿、微量白蛋白尿和蛋白尿患者的进行性肾功能衰竭发病率分别为 10%、32% 和 50%。进行性肾功能衰竭的发病机制和进展因素尚未明确。研究显示肾小球和肾小管毛细血管网络对维持肾小球和肾小管上皮细胞的正常功能至关重要,肾血管网络的完整性取决于促血管生成与抗血管生成因子的平衡。主要促血管生成因子血管内皮生长因子 A(VEGF-A)水平降低会导致肾小球微血管病变。在 DN 和肾纤维化的动物模型中,其他调节血管生成的因素(如血管生成素 1 和血管抑制素 1)已显示出保护作用。肾淋巴系统对于肾脏中的血流稳态以及免疫细胞和抗原的运输也很重要。研究表明,淋巴管生成因子可能对 DN 和肾纤维化具有保护作用^[28]。理解这些调节肾脏的血管和淋巴管生成因子的生理和病理学作用,有助于促进肾脏疾病新型治疗策略的发展。

越来越多的证据表明,肾脏炎症会促进 DN 发生和进展,抗炎疗法可能会对 DN 具有肾脏保护作用。激活免疫细胞和肾细胞的固有免疫,在触发和维持炎症中起关键作用。临床和实验研究表明数种先天性免疫途径在 DN 的发病机制和进程中具有重要作用^[29]。Toll 样受体可识别出糖尿病期间产生的与内源性危险相关的分子模式,并通过核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)信号通路诱导无菌性肾小管间质炎症反应。NLRP3 炎性小体通过诱导白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和 IL-18,将糖尿病患者肾脏中代谢压力感知与促炎性级

联反应的激活关联起来。激肽释放酶系统通过产生缓激肽和激活其受体来促进炎症过程,并且通过凝固酶激活肾细胞上的蛋白酶活化受体导致 DN 中的炎症和纤维化。另外,高血糖通过识别甘露聚糖结合凝集素糖化蛋白,或通过糖化补体调节蛋白功能障碍,导致蛋白质糖化和补体级联激活。临床前期研究数据表明靶向治疗这些固有免疫途径可能是 DN 的新疗法。

2.2 视网膜病变

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病患者后天失明的主要原因,其特征是血管细胞的进行性丧失和血管间连接的缓慢溶解,最终导致血管渗漏和视网膜水肿。与 T2DM 比较,T1DM 视网膜病变的发生率更高。大部分 T1DM 患者最终都会合并非增殖性糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR),而少数患者会并发危及视力的增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)或黄斑病变。DCCT/EDIC 30 余年的随访研究^[30]显示较高的平均 HbA1c 是视网膜病变进展的最强危险因素。瑞典国家糖尿病注册研究^[31]显示严重视网膜病变和肾病并发症的风险主要发生在 HbA1c 水平 >8.6% 的情况下,而轻度并发症的风险则在 HbA1c 水平 >7.0% 的情况下增加。尽管血糖控制很重要,但升高的白蛋白排泄率和平均舒张压也是与视网膜病变进展息息相关的可变危险因素。

DCCT/EDIC 研究组^[32]研发了一套合理的 DR 筛查模型,在没有视网膜病变的 T1DM 患者中进行 4 年一次的 DR 筛查,在轻度 DR 的患者中每 3 年检查一次,在中度 DR 患者中每 6 个月检查一次,在重度非增殖性 DR 患者中每 3 个月检查一次,最终把发展为 DR 或临床上显著的黄斑水肿的可能性限制到约 5%。20 年来,采用基于循证的检查方案较常规的年度眼底检查降低了 58% 的筛查频率,节省了大量的不必要成本。该模型基于患者当前的视网膜病变状态和 HbA1c 水平建立了个性化的视网膜病变筛查时间表,减少了眼科检查频率,也不会影响临床上疾病的诊断。

德国 Hu 等^[33]发现可溶性环氧化物水解酶(soluble epoxide hydrolase, sEH)作为一个关键酶,可通过生成二醇 19,20-二羟基二十二碳五烯酸导致周细胞丢失和内皮屏障功能破坏,sEH 表达增加是 DR 发病机制的关键决定因素,而抑制 sEH 可以延缓疾病的进展。一项评估肾素-血管紧张素系统(renin-angiotension system, RAS)抑制剂对 T1DM 或

T2DM 患者 DR 作用的 Meta 分析显示^[34],RAS 抑制剂与降低 DR 进展风险相关并增加 DR 缓解的可能性。其中血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotension converting enzyme inhibitor, ACEI) 与降低 DR 进展风险和增加疾病缓解可能性相关。血管紧张素受体阻断剂 (angiotension receptor blocker, ARB) 与增加 DR 缓解可能性相关,但对疾病进展无影响。由此可见,对于糖尿病患者,RAS 抑制剂可降低 DR 的风险,并增加 DR 缓解可能。ACEI 在治疗 DR 方面可能比 ARB 更好,并且可能在所有广泛使用的降压药物类别中是最有益于 DR 治疗的一类降压药物。

3 机遇与希望

糖尿病血管并发症对 T1DM 患者的长期预后后显著负面影响。血糖控制不良以及 HbA1c 水平升高是血管并发症发展的主要危险因素。HbA1c 水平是当前管理策略的主要重点,但青少年 T1DM 患者很难达到推荐目标。需要发现新的生物标志物,以早期识别高危青少年并制定干预策略。已有证据表明,早期尿白蛋白排泄增加是青少年 T1DM 患者血管并发症风险增加的预测因子,并独立于 HbA1c 水平^[35],这为青少年 T1DM 患者个性化诊疗提供可能。

回顾 T1DM 并发症的防治历史,我们对有些领域已有足够认识。业已证实强化降糖治疗可以作为 T1DM 患者预防血管并发症发生的三级预防手段,但严格控制血糖的同时需要避免低血糖的发生。然而更多的领域有待进一步加强与深入研究,尤其是细胞和分子病理生理方面的研究将对 T1DM 患者的临床治疗产生影响。脂肪酸结合蛋白是一类脂质伴侣家族,是联结肥胖、糖尿病与血管疾病的关键炎症分子,以脂肪酸结合蛋白为代表的抗糖尿病血管病变的药物研发为血管病变的治疗提供新的方向和思路^[36]。虽然炎症因子与 T1DM 的血管并发症预测和治疗的研究才刚刚起步,但早期研究提示,炎症因子与 T1DM 动脉粥样硬化临床前期病变相关。表观遗传、肠道微生物、非编码 RNA 等新的信号通路与 T1DM 血管并发症的研究起步,使得 T1DM 血管并发症相关机制有望被揭示。然而,在传统的风险预测模型基础上,这些新的机制和生物标志物对预测的准确性还不明确。深入理解 T1DM 血管并发症的发生发展机制对预防和治疗 T1DM 患者心血管事件具有重要的意义。

[参考文献]

- [1] Lee YB, Han K, Kim B, et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 157.
- [2] Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, et al. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2019, 139(16): 1900-1912.
- [3] Rawshani A, Sattar N, Franzen S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study [J]. *Lancet*, 2018, 392(10146): 477-486.
- [4] Pongrac Barlovic D, Harjutsalo V, Gordin D, et al. The association of severe diabetic retinopathy with cardiovascular outcomes in long-standing type 1 diabetes: a longitudinal follow-up [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12): 2487-2494.
- [5] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 686-693.
- [6] Bebu I, Schade D, Braffett B, et al. Risk factors for first and subsequent CVD events in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(4): 867-874.
- [7] Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study [J]. *BMJ*, 2015 350: h3234.
- [8] Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(8): 597-609.
- [9] Lytvyn Y, Bjornstad P, van Raalte DH, et al. The new biology of diabetic kidney disease-mechanisms and therapeutic implications [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(2): 202-231.
- [10] Dejgaard TF, Johansen NB, Frandsen CS, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular risk factors in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(5): 734-738.
- [11] de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association [J]. *Circulation*, 2014, 130(13): 1110-1130.
- [12] Roy M, Rendas-Baum R, Skurnick J. Mortality in African-

- Americans with type 1 diabetes: The New Jersey 725 [J]. *Diabet Med*, 2006, 23(6): 698-706.
- [13] Klein BE, Klein R, McBride PE, et al. Cardiovascular disease, mortality, and retinal microvascular characteristics in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(17): 1917-1924.
- [14] Schram MT, Chaturvedi N, Fuller JH, et al. Pulse pressure is associated with age and cardiovascular disease in type 1 diabetes: the Eurodiab Prospective Complications Study [J]. *J Hypertens*, 2003, 21(11): 2035-2044.
- [15] Kozera GM, Wolnik B, Kunicka KB, et al. Cerebrovascular reactivity, intima-media thickness, and nephropathy presence in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(5): 878-882.
- [16] Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. Dose-dependent effect of smoking on risk of coronary heart disease, heart failure and stroke in individuals with type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(12): 2580-2589.
- [17] Hagg-Holmberg S, Thorn LM, Forsblom CM, et al. Prognosis and its predictors after incident stroke in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(10): 1394-1400.
- [18] Reeson P, Jeffery A, Brown CE. Illuminating the effects of stroke on the diabetic brain: insights from imaging neural and vascular networks in experimental animal models [J]. *Diabetes*, 2016, 65(7): 1779-1788.
- [19] Moss SE, Klein R, Klein BE. The 14-year incidence of lower-extremity amputations in a diabetic population. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(6): 951-959.
- [20] Jonasson JM, Ye W, Sparen P, et al. Risks of nontraumatic lower-extremity amputations in patients with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(8): 1536-1540.
- [21] Maser RE, Wolfson Jr SK, Ellis D, et al. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles. Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study-V [J]. *Arterioscler Thromb*, 1991, 11(4): 958-965.
- [22] Adler AI, Erqou S, Lima TA, et al. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and Meta-analysis [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(5): 840-849.
- [23] Hedhli J, Konopka CJ, Schuh S, et al. Multimodal assessment of mesenchymal stem cell therapy for diabetic vascular complications [J]. *Theranostics*, 2017, 7(16): 3876-3888.
- [24] 刘裔凯, 罗说明, 邓敏, 等. 糖尿病肾病诊断与治疗新进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(8): 688-691; 706.
- [25] Helve J, Sund R, Arffman M, et al. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(3): 434-439.
- [26] Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(5): 311-318.
- [27] Krolewski AS. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(6): 954-962.
- [28] Tanabe K, Wada J, Sato Y. Targeting angiogenesis and lymphangiogenesis in kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(5): 289-303.
- [29] Tang SCW, Yiu WH. Innate immunity in diabetic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4): 206-222.
- [30] Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, et al. Risk factors for retinopathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Study [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(5): 875-882.
- [31] Lind M, Pivodic A, Svensson AM, et al. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study [J]. *BMJ*, 2019, 366: 14894.
- [32] Group DER, Nathan DM, Bebu I, et al. Frequency of evidence-based screening for retinopathy in type 1 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(16): 1507-1516.
- [33] Hu J, Dziumbila S, Lin J, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase prevents diabetic retinopathy [J]. *Nature*, 2017, 552(7684): 248-252.
- [34] Wang B, Wang F, Zhang Y, et al. Effects of RAS inhibitors on diabetic retinopathy: a systematic review and Meta-analysis [J]. *lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(4): 263-274.
- [35] Marcovecchio ML, Dalton RN, Daneman D, et al. A new strategy for vascular complications in young people with type 1 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(7): 429-435.
- [36] 刘津菡, 周智广, 肖扬. 脂肪酸结合蛋白与糖尿病血管病变的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(8): 673-678.
- (此文编辑 许雪梅)