

糖尿病冠状动脉侧支循环研究进展

沈迎 丁风华 张瑞岩 陆林 沈卫峰

【摘要】 心血管疾病,特别是冠状动脉(冠脉)粥样硬化性心脏病是糖尿病患者最主要的死亡原因。糖尿病患者可出现促血管生长因子、内皮功能、细胞内信号通路、白细胞等异常,对冠脉侧支形成产生不利的作用。许多临床和生化因素,如糖化白蛋白、肾功能异常及炎症因子也与糖尿病合并冠脉侧支形成不佳有关。根据糖尿病患者冠脉侧支循环形成不佳的发生机制,采取特异性治疗,包括个体化血压控制、血糖及糖化脂蛋白干预、冠脉血运重建,对提高糖尿病合并心血管疾病患者的整体预后十分重要。

【关键词】 糖尿病;冠状动脉侧支循环;血压;肾功能;脂肪因子

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.06.001

人的冠状循环是由原先存在、相互吻合的复杂血管网组成,而非功能性终末动脉^[1]。当心外膜冠状动脉(冠脉)发生严重狭窄或完全阻塞时,这些相互连接的侧支血管直径逐渐变大,以提供远端的心肌血液供应。此时,尽管冠脉严重狭窄或完全阻塞,但侧支循环对残余心肌的供血仍足以缩小心肌梗死范围,保护左心室收缩功能^[2]。良好的冠脉侧支形成可使患者的死亡率下降 35%左右^[3]。

糖尿病是引起大血管(尤其是冠脉)和小血管(如肾血管)病变的重要危险因素。糖尿病合并冠脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者通常存在严重、弥漫的冠脉粥样硬化,其血运重建难度增大,术后再狭窄、血栓形成、病变进展增加。侧支形成障碍是部分患者心源性死亡的主要原因^[4]。对糖尿病患者冠脉侧支形成不佳的机制研究有重要意义。

1 冠脉侧支形成机制

冠脉侧支血管生长包括两个过程:动脉生成(arteriogenesis)和血管新生(angiogenesis)。动脉生成主要为原先存在的侧支血管生长(growth)、正性重构(positive remodeling)和膨胀(expansion),主要由侧支血管内皮切应力(tangential shear stress)刺激所致。当冠脉存在严重狭窄或完全阻塞时,侧支血管两端的压力阶差增大,血流速度增快,内皮细胞应力增高,诱导基因(如 ABRA 基因)表

达,促使单核细胞迁移至血管壁内,转变成巨噬细胞,分泌细胞因子和生长因子继而诱导小动脉发生重构,细胞外基质增加,管腔内径增大(20~50 倍)。当血管直径和血管壁厚度增加到一定程度、应力恢复至正常水平时,血管生长才停止。在之后的一段时间内,细胞外基质沉积,重构的侧支血管形成更加明确的结构。血管新生主要由缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor)-1 α 引起原先存在的侧支血管出芽(sprouting)或套叠生长(intussusception)^[5]。目前,对血管新生在侧支形成、血流恢复中的重要性知之甚少。尽管冠脉粥样硬化血栓性病变使阻塞远端血管内压力明显降低,促使动脉生成,但侧支形成很可能受动脉生成和血管新生双重机制的调控。即使有良好的侧支循环形成,也仅能提供 40%的正常前向冠脉血流(相当于该支冠脉存在 90%的狭窄)。

2 糖尿病冠脉侧支形成不佳的因素

糖尿病合并冠脉侧支形成不佳的机制十分复杂。糖尿病时,促血管生长因子如血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)及与侧支血管生长相关的参数发生改变;内皮功能异常,使一氧化氮(NO)生成减少,内皮素-1、血管细胞黏附分子(VCAM)-1 及细胞间黏附分子(ICAM)-1 增高;氧化应激增加;多种细胞信号通路通过调控内皮细胞一氧化氮合成酶(eNOS)、基质金属蛋白酶(MMP)2、MMP9 等参与冠脉侧支血管生长;炎性细胞如中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等和炎性因子如转化生长因子(TGF)-1、肿瘤坏死因子

项目基金:国家自然科学基金(81070240,81070178);上海市科委基金项目(14ZR1425800);上海交通大学“医工交叉研究基金”(YG2016MS66)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

(TNF)- α 、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、白细胞介素(IL)-8、IL-20 等也在冠脉侧支形成中发挥一定的作用^[6]。

老年、女性和冠心病易患因素(包括吸烟、高胆固醇血症和糖尿病)与冠脉侧支形成不佳有关^[7-8]。某些实验室检查指标,如中性粒细胞/淋巴细胞比值、尿酸、脂蛋白(a)、C-反应蛋白、Mimecan、apelin 增高等,可能预测冠脉侧支形成不佳^[9-14]。

2.1 糖化白蛋白(GA)

GA 诱导内皮功能异常,并通过增加巨噬细胞内活性氧(ROS)而产生促炎症作用。GA 还能同时减少血管新生,促进内皮祖细胞(EPCs)凋亡。糖尿病时,EPCs 数量减少,活性减低,这在血糖控制较差(GA 增高)患者中尤为明显^[6]。

研究发现,糖尿病伴冠脉侧支形成不佳患者较侧支形成良好者血清 GA 水平明显增高,但糖化血红蛋白(HbA1c)水平相近。在校正年龄、性别、冠心病危险因素(包括高血压、高脂血症)、多支冠脉病变和肾小球滤过率(GFR)后,GA 与冠脉侧支 Rentrop 评分呈显著负相关,但 HbA1c 与冠脉侧支形成程度无关。在非糖尿病组,GA 和 HbA1c 水平与冠脉侧支循环状态无显著关系。糖尿病患者 GA 受试者工作特征曲线的曲线下面积较 HbA1c 明显增大(0.64 对 0.58),且 GA > 18.3% 较 HbA1c > 7.0% 能更加敏感地预测冠脉侧支形成不佳(67% 对 47%)。多因素分析发现,在校正年龄、女性、冠心病易患因素和肾功能减退后,GA > 18.3% 仍然是预测糖尿病和非糖尿病患者冠脉侧支形成不佳的独立危险因素。这些研究结果支持 GA 是糖尿病和严重动脉粥样硬化患者侧支形成不佳的危险因素和生物标志物^[15]。

2.2 肾功能减退

糖尿病肾功能减退(即使轻度肾功能降低)时,常伴冠脉侧支循环形成不佳,同时也可增加心血管死亡风险^[16]。因此,早期检测肾功能不全对糖尿病合并冠心病患者的风险分层和整体治疗极为重要。胱抑素 C 是由细胞核持续产生,可自由通过肾小球基底膜,在近端肾小管几乎可被完全重吸收或代谢。因此,血清胱抑素 C 水平主要由肾小球滤过率(GFR)决定,且不受年龄、性别、体重、运动和饮食的影响。长期来,血清胱抑素 C 被认为是优于血清肌酐的内源性肾功能标记物。胱抑素 C 能抑制内皮细胞成管(tubule formation),具有抗血管新生作

用。Shen 等^[17]发现,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者患者在较低血清肌酐和胱抑素水平时已发生冠脉侧支形成不佳,提示糖尿病患者的冠脉侧支形成更易受合并存在的肾功能不全的影响。肾功能异常还可能通过增加胰岛素抵抗进一步加重糖尿病,进而导致冠脉侧支形成不佳^[18]。

与基于血清肌酐水平的 MDRD 和 EPI 公式估算肾小球滤过率(GFRMDRD 和 GFREPI)相比,应用血清胱抑素水平评价肾功能(GFRCYS)对预测 2 型糖尿病伴冠心病患者的冠脉侧支形成方面具有更好的临床价值。经校正混杂因素后,GFRCYS < 90 mL/(min · 1.73m²) 较 GFRMDRD 和 GFREPI 测值能更加独立地预测糖尿病患者冠脉侧支形成不佳^[19]。这说明血清胱抑素 C 水平及其估算的 GFR 在预测糖尿病患者冠脉侧支形成不佳方面具有潜在的优势。可能的解释是,基于血清肌酐水平推算 GFR 并不能精确评估糖尿病患者肾功能。以往的研究显示,应用 MDRD 公式计算 GFR 受多个非肾脏因素(包括体质量指数、年龄等)的限制,在高滤过范围时常常低估 GFR 10%~40%,且该公式主要来源于非糖尿病、低 GFR 人群。GFRCYS、GFRMDRD 和 GFREPI 则可更为精确地评估肾功能^[20]。

2.3 血压

冠脉灌注主要发生于舒张期,因此血压(尤其舒张压)与冠脉侧支供血可能存在一定的关系^[21]。舒张压与 Rentrop 冠脉侧支分级呈 U 型关系,2 型糖尿病与非糖尿病患者冠脉侧支形成的最佳舒张压分别为 80~89 mmHg 和 89~99 mmHg^[22]。舒张压增高在一定程度上可作为一种代偿机制,有利于维持正常的冠脉侧支血流;但是舒张压过低或过高则可能降低冠脉侧支灌注。实际上,这种舒张压与冠脉侧支形成之间的关系与以往报告的血压与心血管事件发生率呈现的 J 型关系是一致的,2 型糖尿病患者血压过度减低或增高均会使心血管不良事件的发生率增高^[23]。

体循环血压影响冠脉侧支形成的潜在机制可能比较复杂。心血管造影显示的冠脉侧支形成可能是心外膜冠脉与右心房(冠状窦)之间的压力阶差升高、冠脉阻力降低和侧支血管增大等综合作用的结果。血压增高引起的切应力增高可能激活内皮细胞表面的机械感受器,调节内皮一氧化氮合成,促进动脉生成、冠脉侧支发生和成熟。较高的

舒张压(>90 mmHg)成为冠脉侧支形成不佳的危险因素的原因还不完全清楚,可能是由于冠状小动脉的功能和解剖性重构(微血管分支),以及原先存在的血管发生阻塞所致^[24]。较多糖尿病伴高血压患者存在弥漫性冠脉病变,使提供侧支血流的动脉压力(阶差)降低,限制了冠脉侧支的功能。

2.4 脂肪因子

近年来的研究发现, C1q 肿瘤坏死因子蛋白(CTRP) 为脂肪因子(adipokine), 对心血管系统有各种不同的生物学作用^[25]。在 CTRP 家族中, 脂联素具有心血管保护作用, 其与代谢综合征伴冠心病患者侧支形成良好有关^[26]。在心肌梗死大鼠, CTRP3 具有促血管新生和心脏保护作用^[27]。相反, CTRP1 促进炎症反应, 是动脉粥样硬化的生物标志物^[28]。临床研究发现, 高血压、代谢综合征和糖尿病患者的血清 CTRP1 水平升高; 冠脉侧支形成不佳患者较侧支形成良好者血清 CTRP1 升高, 可能反映体内促血管新生异常和冠脉侧支形成减低。体外研究证明, CTRP1 抑制多支血管病变患者的血管新生^[29]。有研究指出, 血清化学因子(chemokine)水平与慢性缺血性心脏病患者血管造影显示的冠脉侧支形成的程度相关^[30]。

3 临床意义和展望

对糖尿病合并多支冠脉病变的高血压患者, 个体化降压治疗十分重要。快速降压不利于侧支的恢复, 反而加重心肌缺血。尤其当提供侧支供血的冠脉存在中重度狭窄时, 过度“积极”降压对冠脉侧支供血的影响更大^[31]。同样, 当阻塞远端冠脉血管床的扩张储备功能已完全衰竭, 而提供侧支供血的冠脉血管的扩张能力仍保存时, 应用血管扩张剂进行降压治疗常常引起经狭窄病变的压力阶差减低, 导致冠脉(侧支)“窃血”(collateral steal)^[5]。该现象更常发生于有良好冠脉侧支供血的心肌区域, 但提供侧支供血的冠脉存在中重度狭窄时。

慢性冠脉完全阻塞病变即使存在良好的侧支形成, 仍可能发生心肌缺血^[32], 对这些病变进行完全冠脉血运重建[经皮冠脉介入术(PCI)或冠脉旁路移植术(CABG)]较内科药物治疗更能改善患者的左心室功能和远期临床预后^[2,33]。糖尿病患者冠脉病变复杂, 临床合并症增多, 对这些患者慢性完全阻塞病变的 PCI 临床成功率有待提高。在 PCI 开通慢性阻塞病变、恢复前向血流之前, 必须避免血压过度降低, 以免降低冠脉阻塞远端血管内压

力, 影响冠脉侧支血流, 加重心肌缺血。另一方面, 当 PCI 开通完全阻塞病变后, 冠脉侧支循环迅速“消失”, 可增加心肌缺血的易感性^[5,34]。因此, 血运重建的指征不仅应基于慢性阻塞病变的形态, 还取决于冠脉侧支形成的状态。为了达到这一目的, 可对提供冠脉侧支供血的冠脉病变行 PCI, 以提高侧支近段的压力, 改善侧支血流^[35]。对多支冠脉病变患者, 应用血流储备分数(fractional flow reserve)有利于治疗决策的制定^[36]。但是, 这些方法对糖尿病伴慢性冠脉完全阻塞和提供侧支供血冠脉临界病变患者是否更加有用, 还有待于进一步研究。

从增加冠脉侧支形成治疗的角度, 以往已有多个试图应用集落刺激因子(colony-stimulating factors)调控单核细胞归巢(homing)和存活以增加冠脉侧支形成的研究, 但结果令人失望^[37]。原因可能是促进动脉生成(侧支形成)的因素同样也会增加动脉粥样硬化的潜在风险。为此, 最近的研究聚焦于如何阻断某些抑制动脉生成的通路(如微小 RNA 调控基因活性)^[38], 提高糖尿病患者体内一些具有保护作用的因子(如内源性可溶性糖化终末产物受体、vasostatin-2)。研究发现, 即使是传统认为有益的高密度脂蛋白, 当载脂蛋白 A I 和 A IV 发生糖化后, 也可促进冠脉粥样斑块的发生和进展^[39-40]。我们推测这些糖化脂蛋白也可能在冠脉侧支形成不佳中起重要作用。

总之, 糖尿病并发冠脉侧支形成不佳, 至少部分影响患者的临床预后。深入研究糖尿病时侧支循环的发生机制, 采取特异性治疗, 如个体化血压控制、血糖和糖化脂蛋白干预、冠脉血运重建策略等, 对提高糖尿病患者整体预后具有重要的临床价值。

参 考 文 献

- [1] 沈迎, 吴宗贵, 沈卫峰. 冠状动脉侧支循环研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(5):265-268.
- [2] Jang WJ, Yang JH, Choi SH, et al. Long-term survival benefit of revascularization compared with medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion and well-developed collateral circulation[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2015, 8(2):271-249.
- [3] Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2012, 33(5):614-621.
- [4] Werner GS, Richartz BM, Heinke S, et al. Impaired acute collateral recruitment as a possible mechanism for increased cardiac adverse events in patients with diabetes mellitus[J]. Eur Heart J, 2003, 24(12):1134-1142.

- [5] Zimarino M, D'andreamatteo M, Waksman RA, et al. The dynamics of the coronary collateral circulation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11(4):191-197.
- [6] Rocic P. Why is coronary collateral growth impaired in type II diabetes and the metabolic syndrome? [J]. *Vascul Pharmacol*, 2012, 57(5/6):179-186.
- [7] Sun Z, Shen Y, Lu L, et al. Clinical and angiographic features associated with coronary collateralization in stable angina patients with chronic total occlusion[J]. *J Zhejiang Uni SciB*, 2013, 14(8):705-712.
- [8] Duan J, Murohara T, Ikeda H, et al. Hypercholesterolemia inhibits angiogenesis in response to hindlimb ischemia[J]. *Circulation*, 2000, 102(19 suppl 3): III370-III376.
- [9] Gülşen K, Cerit L, Özçem B, et al. Predictors of poor coronary collateral development in patients with stable coronary artery disease; neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelets[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(11):960-961.
- [10] Duran M, Ornek E, Murat SN, et al. High levels of serum uric acid impair development of coronary collaterals in patients with acute coronary syndrome[J]. *Angiology*, 2012, 63(6):472-475.
- [11] Fan Y, Hu JS, Guo F, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of poor collateral circulation in patients with chronic stable coronary heart disease[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(8):e5979.
- [12] Fan Y, Li S, Li XL, et al. C-reactive protein as a predictor for poor collateral circulation in patients with chronic stable coronary heart disease[J]. *Ann Med*, 2016, 48(1/2):83-88.
- [13] Shen Y, Ding FH, Zhang RY, et al. Association of serum mimecan with angiographic coronary collateralization in patients with stable coronary artery disease and chronic total occlusion[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252:75-81.
- [14] Akboga MK, Akyel A, Sahinarslan AA, et al. Relationship between plasma apelin level and coronary collateral circulation [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2):289-294.
- [15] 沈迎, 伍峰, 丁风华, 等. 2 型糖尿病患者血清糖化白蛋白水平与冠脉侧支循环的关系研究 [J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(5):338-342.
- [16] Xie SL, Li HY, Deng BQ, et al. Poor coronary collateral vessel development in patients with mild to moderate renal insufficiency[J]. *Clinical Research in Cardiology*, 2011, 100(3):227-233.
- [17] Shen Y, Ding FH, Zhang RY, et al. Serum cystatin C reflects angiographic coronary collateralization in stable coronary artery disease patients with chronic total occlusion [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0137253.
- [18] Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(2):275-280.
- [19] Shen Y, Ding FH, Wu F, et al. Cystatin C versus creatinine-based definition of renal dysfunction for detecting low coronary collateralization in patients with stable angina and chronic total occlusion [J]. *J Diabetes Metab*, 2014, 5: 453-459.
- [20] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart HA, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1):20-29.
- [21] Shu W, Jing J, Fu LC, et al. The relationship between diastolic pressure and coronary collateral circulation in patients with stable angina pectoris and chronic total occlusion[J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(5):630-635.
- [22] Shen Y, Ding FH, Wu F, et al. Association of blood pressure and coronary collateralization in type 2 diabetic and nondiabetic patients with stable angina and chronic total occlusion[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(3):621-626.
- [23] Vamos EP, Harris M, Millett C, et al. Association of systolic and diastolic blood pressure and all cause mortality in patients newly diagnosed type 2 diabetes; retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2012, 345:e5567.
- [24] Galie PA, Nguyen DH, Choi CK, et al. Fluid shear stress threshold regulates angiogenic sprouting[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(22):7968-7973.
- [25] Ouchi N, Walsh K. Cardiovascular and metabolic regulation by the adiponectin/CTRP family of proteins[J]. *Circulation*, 2012, 125:3066-3068.
- [26] Siasos G, Tousoulis D, Kollia C, et al. Adiponectin and cardiovascular disease; mechanisms and new therapeutic approaches[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(8):1193-1209.
- [27] Yi W, Sun Y, Yuan Y, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3, a newly identified adipokine, is a novel antiapoptotic, proangiogenic, and cardioprotective molecule in the ischemic mouse heart[J]. *Circulation*, 2012, 125(25): 3159-3169.
- [28] Lu L, Zhang RY, Wang XQ, et al. C1q/TNF-related protein-1: an adipokine marking and promoting atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(22):1762-1771.
- [29] Shen Y, Lu L, Liu ZH, et al. Increased serum level of CTRP1 is associated with low coronary collateralization in stable angina patients with chronic total occlusion[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(1):203-206.
- [30] Keeley EC, Moorman JR, Liu L, et al. Plasma chemokine levels are associated with the presence and extent of angiographic coronary collaterals in chronic ischemic heart disease[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e21174.
- [31] Armario P, Waeber B. Therapeutic strategies to improve control of hypertension [J]. *J Hypertens*, 2013, 31(1): S9-S12.
- [32] Sachdeva R, Agrawal M, Flynn SE, et al. The myocardium supplied by a chronic total occlusion is a persistently ischemic Zone [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 83(1):9-16.
- [33] Lee JH, Kim CY, Kim N, et al. Coronary collaterals function and clinical outcome between patients with acute and chronic total occlusion [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(6):585-593.

[34] Zimarino M, Ausiello A, Contegiacorno G, et al. Rapid decline of collateral circulation increases susceptibility to myocardial ischemia: the trade-off of successful percutaneous recanalization of chronic total occlusions [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(1):59-65.

[35] Ladwiniec A, Hoyer A. The hemodynamic effects of collateral donation to a chronic total occlusion: implications for patient management[J]. Int J Cardiol, 2015, 198:159-166.

[36] Ladwiniec A, Conington MS, Rossington J, et al. Collateral donor artery physiology and the influence of a chronic total occlusion on fractional flow reserve[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2015, 8(4):e002219.

[37] Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, et al. The collateral circulation of the heart[J]. BMC Med, 2013, 11:143.

[38] Papageorgiou N, Zacharia E, Tousoulis D. Association between microRNAs and coronary collateral circulation; is

there a new role for the small non-coding RNAs?[J]. Ann Transl Med, 2016, 4(11):223.

[39] Pu LJ, Lu L, Zhang RY, et al. Glycation of apoprotein A-I is associated with coronary artery plaque progression in type 2 diabetes patients [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (5): 1312-1320.

[40] Dai Y, Shen Y, Li QR, et al. Association of apolipoprotein A-IV glycation with the severity of coronary artery disease in type 2 diabetic patients: glycated apolipoprotein A-IV promoting atherogenesis through mediation of nuclear receptor NR4A3 [J]. Am Coll Cardiol, 2017, 70 (16): 2006-2019.

(收稿:2017-10-01 修回:2017-10-19)

(本文编辑:丁媛媛)

**To cure sometimes,
to relieve often,
to comfort always.**

—Edward Livingston Trudeau

有时，去治愈，
常常，去帮助，
总是，去安慰。

—爱德华·利文斯顿·特鲁多

