

糖尿病与微血管性心绞痛

王文琦 张涛

【摘要】 微血管病变是糖尿病的慢性特异性并发症。糖尿病可通过诱导炎症反应、氧化应激等途径破坏血管内皮完整性,进而导致微循环功能障碍,引发微血管性心绞痛。该文介绍糖尿病与微血管性心绞痛相关性的研究进展。

【关键词】 糖尿病;微血管性心绞痛;冠脉微循环;微血管病变

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.02.003

冠状动脉造影是诊断阻塞性心外膜冠状动脉疾病的金标准,但相当一部分有心肌缺血症状的患者冠状动脉造影无明显阻塞^[1]。Kemp 等于 1973 年首次将这种具有典型心绞痛症状、存在客观心肌缺血证据而冠状动脉造影显示冠状动脉解剖正常或接近正常的症候群命名为 X 综合征(syndrome X)。1987 年, Cannon 将这种临床综合征称为微血管性心绞痛(MVA)。在欧洲心脏病学会(ESC)慢性冠脉综合征的诊断与管理指南中将其定义为无心外膜冠状动脉狭窄的心绞痛^[2]。

我国是糖尿病发病率上升最快和患病人数最多的国家^[3-4]。2015—2017 年中华医学会内分泌学会在全国进行的流行病学调查显示,我国 18 岁及以上人群糖尿病患病率为 11.2%,以 2 型糖尿病(T2DM)为主^[5]。糖尿病是公认的心血管疾病危险因素,可通过激活多种信号通路和氧化应激反应,使微循环结构及功能受损。流行病学研究发现,糖尿病患者的主要死亡原因为心血管事件(70%~80%),罹患心血管疾病的风险是普通人的 8 倍,没有心脏病的糖尿病患者心血管事件风险高于没有糖尿病的心脏病患者^[6]。国内已报道无明显心外膜冠状动脉阻塞的糖尿病患者因微血管病变导致心肌梗死的病例^[7]。MVA 可增加不良心血管事件发生的风险,但目前缺乏规范的治疗与统一的管理^[8]。了解糖尿病与 MVA 之间的关系,对 MVA 的早期预防、诊断、治疗及预后都具有重要意义。

1 冠状动脉微循环的构成及功能

冠状动脉包括心外膜下冠状动脉(直径 \geq

400 μm)、前小动脉(直径 100~400 μm)和小动脉(直径 <100 μm) 3 个节段,其中前小动脉、小动脉和其连接的毛细血管床(直径 <10 μm)构成了冠状动脉微循环^[9]。心外膜下动脉血管阻力仅占冠状动脉血管总阻力的 5%,位于心肌外的前小动脉的血管阻力占 20%,位于心肌内的小动脉的血管阻力占 60%,毛细血管床阻力占 15%;组成微循环的前小动脉和小动脉可通过舒缩血管,稳定冠状小动脉的压力,并根据心肌代谢的需求调节血管张力和血流量^[1]。

2 糖尿病诱发 MVA 的机制

2.1 糖尿病可致冠状动脉微血管内皮功能障碍

冠状动脉微血管内皮功能障碍(CMED)与心肌缺血有关,是导致 MVA 的重要机制^[10]。构成冠状动脉微循环的前小动脉及小动脉的内层仅由单层内皮细胞(ECs)组成。尽管 ECs 内绝大部分(95%)ATP 是通过无氧糖酵解产生的,但 ECs 的新陈代谢、血管生成和细胞凋亡等活动所需 ATP 由线粒体供应。糖尿病的长期、慢性高血糖状态使细胞质葡萄糖水平升高,增加了线粒体的“工作量”,会造成线粒体结构的慢性损伤;功能受损的线粒体无法代谢营养物质以满足细胞的能量需求,从而造成代谢紊乱,促进氧化应激,导致 CMED^[9,11]。

细胞外囊泡(EVs)可作为疾病循环标志物。分泌型 EVs 中包含蛋白质、DNA 和微小 RNA(miRNA)等多种分子^[12]。miRNA 是具有调节功能的内源性非编码 RNA^[13],其中 miR-30 家族是心脏中重要的 miRNA。加拿大 1 项动物实验证实,miR-30d-5p 和 miR-30e-5p 在糖尿病小鼠 EVs 中表达增加,与 CMED 和心脏微血管密度降低相关,此

类 miRNA 在左心室 ECs 中表达上调时,可作为糖尿病冠状动脉微循环功能障碍的生物标志物^[14]。

同型半胱氨酸 (Hcy) 是导致心血管疾病的独立危险因素。有研究证实, CMED 患者血清 Hcy 水平显著升高^[15]。临床及流行病学资料表明,糖尿病患者血清 Hcy 水平较正常人升高,且血清 Hcy 水平升高与疾病的严重程度呈正相关,是糖尿病并发症的重要诱因^[16]。由此推测,糖尿病可通过破坏线粒体结构,提高血清 Hcy 水平,促进 CMED 的发生及发展,进而诱发 MVA。

2.2 糖尿病可致冠状动脉微循环功能障碍

冠状动脉微循环功能障碍 (CMD) 是 MVA 患者发生劳力性心绞痛 / 呼吸困难和静息状态下发生胸痛的主要致病因素^[17], MVA 也是 CMD 最常见的临床表现^[18]。

在正常生理状态下,冠状动脉血流和心肌灌注依靠冠状小动脉的张力来调节。休息状态下,心肌氧摄取率接近最大值,当心肌耗氧量增加时,就需要相应地增加冠状动脉血流量,以防发生心肌缺血。糖尿病患者的冠状动脉微循环的血管舒张能力降低, CMD 减弱了应激状态下冠状动脉增加血流量的应急能力,如果冠状动脉血流量的供应不能满足心肌的需氧量或出现供需失衡,则会导致亚临床或临床心肌缺血^[9,18]。冠状动脉微循环血管直径 < 400 μm , 目前的影像学技术无法客观观察微血管内的解剖显像,其功能的评估主要依靠反映其功能状态的参数,包括冠状动脉血流储备分数 (CFR)、冠状动脉微血管阻力指数 (IMR) 和微血管阻力储备 (MRR)^[19-20]。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的 CFR、MRR 较低, CFR 异常的比例较高^[21]。

糖尿病患者血清中晚期糖基化终产物 (AGEs) 的水平升高, Liu 等^[22]研究发现, AGEs 通过激活心脏微血管内皮细胞 (CMECs) 中内质网应激 (ERS) 介导的多种信号通路,触发靶基因的转录,从而引发细胞凋亡、炎症反应和微血栓形成。此外,合并非阻塞性冠状动脉疾病 (NoCAD) 的糖尿病患者 IMR 显著升高,且与血清 AGEs 水平呈正相关,可促使糖尿病患者 CMD 进一步恶化。

高血糖促进 AGEs 的产生, AGEs 可通过氨基己糖、多元醇和蛋白激酶 C 途径加重氧化应激,导致细胞和组织损伤^[23]。高血糖状态还会引起血流动力学的改变,血管内流速和压力的改变会对血管内皮细胞产生慢性刺激。上述途径对血管内皮细

胞造成慢性损伤,诱发的氧化应激及炎症反应破坏了微血管的结构及功能,进而导致 CMD,在应激或劳累状态下引起心肌缺血和 MVA^[24]。

2.3 糖尿病所致炎症反应可加重冠状动脉微血管损伤

慢性炎症反应可能诱发血管功能障碍^[25],糖尿病可加重机体的炎症状态^[26]。近年来研究认为,血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 可作为预测糖尿病患者全因死亡和心血管疾病风险的危险因素,也可以作为糖尿病患者微血管病变的预测因子,还可反映糖尿病患者微小血管病变的严重程度^[27-29]。与健康人相比,糖尿病患者 hs-CRP 水平显著升高^[26]。国内有研究纳入 20 例 X 综合征患者,发现与健康对照组相比, X 综合征患者的运动耐量与 IMR 水平呈负相关,血清 hs-CRP 水平与平板运动试验评分显著相关,这表明炎症反应损伤血管内皮功能,进而损伤心脏微血管的储备功能,导致运动或劳力状态下心肌缺血,诱发心绞痛^[30]。国内有学者发现,相较于单纯糖尿病患者,糖尿病合并 MVA 患者的 hs-CRP 水平更高^[31]。

内皮细胞特异性分子 -1 (endocan) 是内皮激活和功能障碍的免疫炎症性标志物。研究表明,糖尿病患者的 endocan 水平升高,在经过血糖强化管理后可随血糖恢复正常而得到改善。同样,有内皮功能障碍的 2 型糖尿病患者 hs-CRP 和 endocan 的水平显著升高,但不可单独作为预测内皮功能障碍的独立危险因素。国外有学者发现,与健康人相比, MVA 患者血清 endocan 水平更高^[25,32-33]。因此,糖尿病所致的 hs-CRP 和 endocan 水平升高破坏了微血管的结构,影响了微血管功能,促进了 MVA 的发生。

血管黏附蛋白 -1 (VAP-1) 可诱导白细胞迁移和黏附,参与产生过氧化氢和 AGEs; VAP-1 的过表达会加剧氧化应激,而过氧化氢形成可以增强细胞对葡萄糖的吸收^[34]。AGEs 生成增多、氧化应激和细胞内高糖状态都是损伤糖尿病患者微血管功能,进而导致 MVA 的重要因素。

2.4 糖化血红蛋白异常与 MVA

糖化血红蛋白 (HbA1c) 是葡萄糖或其他糖与血红蛋白的氨基发生非酶催化反应 (不可逆的蛋白糖化反应) 的产物,临床上常用此指标反映患者近 8~12 周的平均血糖水平。在进行心肌灌注显像检查时,可观察到伴 MVA 的糖尿病患者静息像

及负荷像均有心肌放射性分布异常,存在不同程度心肌缺血^[31]。荷兰 1 项纳入 514 例糖尿病患者、随访长达 5 年的研究显示,58.2% 的患者确诊糖尿病微血管病变,在随访期间,约 25.9% 的患者确诊 2 种及以上的微血管并发症,发病率为 38.8 次 / 1 000 人年;单因素回归分析及多元 COX 回归分析发现,HbA1c 水平与微血管并发症的发生相关^[35],可见糖尿病所致的 HbA1c 水平异常与 MVA 相关。陈雪瑾等^[31]的研究得出类似结论,HbA1c 是糖尿病患者发生 MVA 的独立危险因素。

2.5 糖尿病可导致心血管自主神经功能病变

心血管自主神经功能病变 (CAN) 由交感神经和副交感神经纤维损伤引起这些支配心脏和血管的神经纤维还可进一步改变心脏的自主控制功能^[36]。CAN 是 2 型糖尿病的常见并发症,糖尿病合并 CAN 更易并发微血管疾病^[37]。有研究发现,2 型糖尿病患者的 HbA1c 与 CAN 的严重程度独立相关^[38],提示 CAN 的发生可能与血糖波动有关。

3 治疗

3.1 控制血糖

首选治疗方案为改善生活方式,控制血糖水平。然而,多年循证医学结果显示,血糖强化治疗并非适合所有患者,严格的血糖控制并未增加患者心血管获益,血糖控制仍需依据患者自身情况进行个体化管理^[39]。

3.2 胰高糖素样肽-1 受体激动剂

胰高糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 通过刺激胰岛素分泌,抑制胰高糖素分泌,增加肌肉和脂肪组织葡萄糖摄取,抑制肝脏葡萄糖的生成,发挥降糖作用。GLP-1RA 可降低糖尿病患者心血管事件风险,建议有心血管风险的糖尿病患者可在原治疗的基础上可加用 GLP-1RA^[5]。

3.3 尼可地尔

硝酸酯类药物对直径 < 300 μm 的微血管无效^[40]。尼可地尔具有类硝酸酯和激动钾离子 ATP 通道的双重作用机制,可促进钾离子外流,抑制钙离子内流,使细胞内钙水平下降,从而舒张微血管,改善冠状动脉小血管内血液灌注。此外,尼可地尔还有一定的抗氧化应激作用^[41]。

4 小结

MVA 的知晓率及诊治率均较低,而 MVA 所致心绞痛或呼吸急促等症状在日常生活中持续困扰着患者,其规范治疗与统一管理仍有待进一步深入

探索。研究糖尿病患者发生 MVA 的机制有助于临床早期诊断和治疗糖尿病性冠状动脉微血管疾病,改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Shome JS, Perera D, Plein S, et al. Current perspectives in coronary microvascular dysfunction[J]. Microcirculation, 2017, 24(1):e12340.
- [2] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2020, 41(3):407-477.
- [3] Ma RCW. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. Diabetologia, 2018, 61(6):1249-1260.
- [4] 王富军, 王文琦. 《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2021, 24(12):1365-1371.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409.
- [6] Kibel A, Selthofer-Relatic K, Drenjancevic I, et al. Coronary microvascular dysfunction in diabetes mellitus[J]. J Int Med Res, 2017, 45(6):1901-1929.
- [7] 李艳杰, 褚瑜光, 倪青. 糖尿病性冠状动脉微血管病变致心肌梗死 1 例[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(5):954-957.
- [8] Suda A, Takahashi J, Beltrame JF, et al. International prospective cohort study of microvascular angina—rationale and design[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2020, 31:100630.
- [9] Taqueti VR, Carli M. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC State-of-the-Art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(21):2625-2641.
- [10] Reriani M, Flammer AJ, Duhé J, et al. Coronary endothelial function testing may improve long-term quality of life in subjects with microvascular coronary endothelial dysfunction[J]. Open Heart, 2019, 6(1):e000870.
- [11] Sun D, Wang J, Toan S, et al. Molecular mechanisms of coronary microvascular endothelial dysfunction in diabetes mellitus: focus on mitochondrial quality surveillance[J]. Angiogenesis, 2022, 25(3):307-329.
- [12] Gustafson D, Veitch S, Fish JE. Extracellular vesicles as protagonists of diabetic cardiovascular pathology[J]. Front Cardiovasc Med, 2017, 4:71.
- [13] Mao L, Liu SM, Hu L, et al. MiR-30 family: a promising regulator in development and disease[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018:9623412.
- [14] Veitch S, Njock MS, Chandy M, et al. MiR-30 promotes fatty acid beta-oxidation and endothelial cell dysfunction and is a circulating biomarker of coronary microvascular dysfunction in pre-clinical models of diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1):31.
- [15] Ahmad A, Corban MT, Toya T, et al. Coronary microvascular endothelial dysfunction in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease is associated with

- elevated serum homocysteine levels[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(19):e017746.
- [16] Yu C, Wang J, Wang F, et al. Inverse association between plasma homocysteine concentrations and type 2 diabetes mellitus among a middle-aged and elderly Chinese population[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2018, 28(3):278-284.
- [17] Markousis-Mavrogenis G, Bacopoulou F, Mavragani C, et al. Coronary microvascular disease: the "meeting point" of cardiology, rheumatology and endocrinology[J]. Eur J Clin Invest, 2022, 52(5):e13737.
- [18] Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary microvascular dysfunction[J]. J Clin Med, 2020, 9(9):2880.
- [19] 汤月霞, 伍锋. 冠状动脉微血管疾病的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(17):2955-2959.
- [20] De Bruyne B, Pijls NHJ, Gallinoro E, et al. Microvascular resistance reserve for assessment of coronary microvascular function: JACC Technology Corner[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(15):1541-1549.
- [21] Gallinoro E, Paolisso P, Candreva A, et al. Microvascular dysfunction in patients with type II diabetes mellitus: invasive assessment of absolute coronary blood flow and microvascular resistance reserve[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8:765071.
- [22] Liu ZW, Zhu HT, Ma YP, et al. AGEs exacerbates coronary microvascular dysfunction in NoCAD by activating endoplasmic reticulum stress-mediated PERK signaling pathway[J]. Metabolism, 2021, 117:154710.
- [23] Pinto RS, Minanni CA, de Araújo Lira AL, et al. Advanced glycation end products: a sweet flavor that embitters cardiovascular disease[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(5):2404.
- [24] 唐莉莉, 姚道阔, 王萍, 等. 糖尿病与冠状动脉微循环障碍的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(13):2497-2501.
- [25] Çimen T, Efe TH, Akyel A, et al. Human endothelial cell-specific molecule-1 (endocan) and coronary artery disease and microvascular angina[J]. Angiology, 2016, 67(9):846-853.
- [26] Elimam H, Abdulla AM, Taha IM. Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1):800-804.
- [27] Hayfron-Benjamin CF, Maitland-van der Zee AH, van den Born BJ, et al. Association between C reactive protein and microvascular and macrovascular dysfunction in sub-Saharan Africans with and without diabetes: the RODAM study[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1):e001235.
- [28] Qian X, He SY, Wang JP, et al. Prediction of 10-year mortality using hs-CRP in Chinese people with hyperglycemia: findings from the Da Qing diabetes prevention outcomes study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 173:108668.
- [29] Khattab MH, Shahwan MJ, Hassan NAGM, et al. Abnormal high-sensitivity C-reactive protein is associated with an increased risk of cardiovascular disease and renal dysfunction among patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus in Palestine[J]. Rev Diabet Stud, 2022, 18(1):27-33.
- [30] Long M, Huang ZB, Zhuang XD, et al. Association of inflammation and endothelial dysfunction with coronary microvascular resistance in patients with cardiac syndrome X[J]. Arq Bras Cardiol, 2017, 109(5):397-403.
- [31] 陈雪瑾, 祁春梅, 金静静. 糖化血红蛋白与冠状动脉微血管心绞痛的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(6):28-35.
- [32] Arman Y, Akpınar TS, Kose M, et al. Effect of glycemic regulation on endocan levels in patients with diabetes: a preliminary study[J]. Angiology, 2016, 67(3):239-244.
- [33] Balamir I, Ates I, Topcuoglu C, et al. Association of endocan, ischemia-modified albumin, and hsCRP levels with endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus[J]. Angiology, 2018, 69(7):609-616.
- [34] Singh AD, Kulkarni YA. Vascular adhesion protein-1 and microvascular diabetic complications[J]. Pharmacol Rep, 2022, 74(1):40-46.
- [35] Yozgatli K, Lefrandt JD, Noordzij MJ, et al. Accumulation of advanced glycation end products is associated with macrovascular events and glycaemic control with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2018, 35(9):1242-1248.
- [36] Duque A, Mediano MFF, De Lorenzo A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: pathophysiology, clinical assessment and implications[J]. World J Diabetes, 2021, 12(6):855-867.
- [37] Romero SA, Ortin A, Mercado N, et al. Frequency and associated risk factors of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with type 2 Diabetes[J]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba, 2018, 75(2):111-118.
- [38] Lai YR, Huang CC, Chiu WC, et al. HbA1C variability is strongly associated with the severity of cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes after longer diabetes duration[J]. Front Neurosci, 2019, 13:458.
- [39] 田浩明, 李舍予. 长期血糖控制与糖尿病慢性血管并发症: 循证治疗三十年[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(11):641-644.
- [40] 邓荣花. 尼可地尔治疗微血管性心绞痛的临床疗效及对血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(10):1834-1837.
- [41] 陈彬, 刘华, 张永军, 等. 尼可地尔对微血管性心绞痛患者 hsCRP、sCD40L 水平的影响及临床疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(3):296-299.
- (收稿:2022-06-02 修回:2022-09-25)
(本文编辑:胡晓静)