

# 高血压和糖尿病与动脉粥样硬化斑块关系的研究进展

Progress in investigating the relationship between hypertension and diabetes mellitus and atherosclerotic plaques

高腾 闫杰 李美玉

Gao Teng, Yan Jie, Li Meiyu

(1.华北理工大学研究生院 河北唐山 063000 2.唐山华北理工大学附属医院)

(1. Graduate School of North China University of Science and Technology, Hebei Tangshan 063000; 2. Tangshan Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology)

**摘要:** 血管疾病始终是全球范围内造成死亡最多的疾病之一,而且其患病率和死亡率仍处于上升阶段。其中冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)占主要地位。动脉粥样硬化是一种可以对全身动脉产生损害的多灶性疾病,已经成为当今非常重要的公共卫生课题,并且规范化防治任务也非常繁重。高血压、糖尿病是导致动脉粥样硬化的重要危险因素,而动脉粥样硬化作为心脑血管疾病的中间关键环节亦对二者的疾病进展起到推动的作用。然而,临床上缺乏糖尿病和高血压对冠脉斑块成分及容积更细致的影响结论。本文将进一步明确二者与冠脉斑块之间的联系,指导冠心病的临床诊断和治疗,改善患者的预后和生活质量。

**Abstract:** Vascular diseases remain one of the leading causes of death worldwide, and their prevalence and mortality are still on the rise. Coronary atherosclerotic heart disease (CHD) is the main disease. Atherosclerosis is a kind of multifocal disease that can cause damage to the whole body arteries. It has become a very important public health topic today, and the task of standardized prevention and treatment is also very heavy. Hypertension and diabetes are important risk factors leading to atherosclerosis, and atherosclerosis, as the intermediate key link of cardiovascular and cerebrovascular diseases, also plays a role in promoting the progression of both diseases. However, more detailed conclusions on the effects of diabetes and hypertension on coronary plaque composition and volume are lacking clinically. This paper will further clarify the relationship between the two and coronary plaque, guide the clinical diagnosis and treatment of coronary heart disease, and improve the prognosis and quality of life of patients.

**关键词:** 冠心病、高血压、糖尿病、动脉粥样硬化

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CAHD)简称冠心病(CHD),是由脂质代谢异常导致血液中的脂质过度沉积使冠脉发生动脉粥样硬化(AS),导致毛细血管腔闭塞、心肌缺氧缺血甚至坏死的缺血性心肌病。糖尿病是一类由多重因素引起的非传染性代谢病,导致胰岛素不足、不敏感及机体功能受损。1980-2014年全球成年糖尿病患者人数翻了约2倍,每11人中就有1例糖尿病患者。中国成人糖尿病患病率从1980年到2013年上升了10.23%,据统计目前患者人数已达1.139亿,约占全世界所有此病患者的四分之一。高血压是心血管疾病(CVD)最重要的危险因素。调查显示目前全球约20%的高血压患者在中国,第六次全国人口普查显示中国高血压人数已达2.45亿。高血压是全球疾病负担的第一危险因素,高血压及相关并发症不仅给患者造成身心伤害,同时其所消耗的社会和医疗资源也加剧了自身及家庭的负担。了解冠状动脉粥样硬化严重程度及其与风险因素之间的关联,对临床和减少冠心病的发生、进展都有重要指导意义。由于动脉粥样硬化是一个可能对全身血管形成危害的多灶性疾病,是当今世界的关键问题,因此如何规范预防动脉粥样硬化势在必行。目前普遍公认的冠心病的危险因素包括:吸烟、饮酒、糖尿病、高血压、高血脂症、肥胖、某些微量元素如铬、锰等缺乏。高血压、糖尿病作为我国的常见病,发病呈逐年升高趋势,这两种疾病是导致动脉粥样硬化的独立危险因素,高血压合并糖尿病并发动脉粥样硬化的病因病机复杂、患者的临床症状多变、病情迁延难愈且预后较差,故本病在临床上应予足够的重视。本文就高血压和糖尿病与动脉粥样硬化斑块关系做如下综述:

## 1. 动脉粥样硬化

### 1.1. 动脉粥样硬化研究进展

动脉粥样硬化多始于动脉内膜,先后合并存在脂质和复合糖类积聚、纤维组织增生、钙质沉着形成斑块等多种病变,后累及动脉中膜和外膜,继发斑块内出血、斑块破裂后形成血栓等病理改变。动脉粥样硬化的临床表现主要为局部供血不足,与受损靶器官密切相关:如颅脑动脉受累,可出现头晕、头痛、耳鸣、痴呆、昏迷、脑梗死、脑出血、肢体不利等脑血管意外,若冠状动脉受累,可出现胸闷憋气、心绞痛等症状,甚则发生心肌梗死等不良心血管事件;如肾动脉受累,可出现血压升高、肾区疼痛,长期肾脏供血不足可导致肾萎缩甚至发展为肾衰竭;若四肢动脉受累,可表现为下肢发凉、麻木、疼痛、间歇性跛行,甚则动脉完全闭塞出现坏疽。高血压、糖尿病是我国临床最常见的疾病,流行病学资料提示<sup>[1]</sup>,2010年我国高血压患病人数为2.7亿,成人糖尿病患病率为9.7%,如同时参考糖化血红蛋白水平则患病率为11.6%。大量研究证实<sup>[2-4]</sup>,高

血压、糖尿病是动脉粥样硬化的重要危险因素,两者并存时会加速动脉粥样硬化的发生与发展。而作为众多心脑血管疾病的共同病理学基础,动脉粥样硬化的出现可大大增加其他不良心血管事件的发生率,因此早期预防、及时干预动脉粥样硬化具有非常重要的意义。

### 1.2 动脉粥样硬化病理机制

近年来随着对动脉粥样硬化的病理生理机制研究的不断深入,其发病机制的研究重点从平滑肌克隆学说、脂质浸润学说、血栓形成学说等方面逐渐转向对血管内皮损伤、炎症反应等领域的实验研究。目前普遍认为,动脉粥样硬化是各种病理因素作用于血管内皮细胞,导致内皮细胞的损伤。内皮细胞损伤容易引起损伤区域的斑块产生向同一个方向聚集,可以引起动脉的狭窄,胆固醇在动脉血管壁上产生聚集,还有单核细胞和内皮细胞的粘附性作用。内皮细胞损伤经过一系列反应与过程,最终可以导致慢性炎症形成,长时间的慢性炎症刺激,最终可以造成动脉狭窄或者血栓的形成。AS是一个长期而又复杂的过程。病理学研究发现,动脉粥样硬化一般分为四个时期:以脂肪条纹作为开始,继而转变为纤维斑块,随后形成动脉粥样硬化斑块,最后造成继发性病变。动脉粥样硬化早期表现是指动脉粥样硬化临床前病变(临床前动脉粥样硬化,PCA),这个时候患者有动脉粥样硬化的显示特征,但因其所引起的AS狭窄并没有特定的临床表现。引起动脉粥样硬化斑块发展中血管内皮炎症发展的第一步可能性最大的是低密度脂蛋白胆固醇的亚内皮沉积物导致的。沉积之后的LDL在随后的过程中当即被修改,以氧化LDL的形式存在,在冠心病的危险因素,如高血压,糖尿病,吸烟的作用下,以及它的影响的过程中起作用的情况下,在血管壁的所有增加的氧化应激所有在血管壁增加的氧化应激反应,激活NF- $\kappa$ B,氧化形式的LDL,然后导致血管细胞粘附分子-1以及细胞间粘附分子-1在内皮细胞的血管表面进行表达,通过与它们的配体 $\alpha$ 4:  $\beta$ 1和CD11a; CD18在单核细胞上的相互作用,这些细胞粘附分子的表达导致单核细胞募集到血管壁<sup>[5]</sup>。长期的慢性的低度性、无菌性炎症是AS的特征,它可以引起脂质致密斑块的发生和发展。它主要是从含有载脂蛋白B的脂蛋白在内皮下产生积聚这一个关键步骤开始,最终在动脉受干扰层流影响的动脉部位产生和形成。动脉粥样硬化斑块中所含有最多的免疫细胞是炎性巨噬细胞。它由结合活化的内皮细胞开始,并在随后迁移到内膜层的循环单核细胞以及常驻巨噬细胞的局部增殖的作用下形成。在人体内,当阻止了循环单核细胞与内皮细胞互相结合的时候,可以显著减少病变的发生与发展。除此以外,AS环境中存在一部分与危险相关的分子模式,比如oxLDL以及蛋白多糖,它们可以与巨噬细胞产生刺激,然后,生成大量的促AS形成的细胞因子和趋化因子。最后,

巨噬细胞还可以调节胶原蛋白的、蛋白酶的产生,其中的蛋白酶有基质金属蛋白酶等,巨噬细胞对它们进行调节,并通过此种调节对AS内的斑块产生一定的影响。在AS斑块内,外部的刺激可以影响巨噬细胞表型。根据相关文献的报道,对现实的过度简化有传统的促炎性作用,M1巨噬细胞以及抗炎M2巨噬细胞,在它们当中,一系列巨噬细胞可以被不同的激活信号驱动。较为重要的是,上述这些不同的激活状态在正常工作的时候需要的能量需求各不相同。所以,当人体内的能量代谢发生变化的时候,这些巨噬细胞的细胞内代谢也很容易发生变化。最近有新的发现指出,这些巨噬细胞在体内的代谢发生变化,不光要遵循不同能量的需求,在事实上,一些环境因素,比如细胞因子和生长因子,养分是否充足并可被利用、氧气状态等因素也可以对它产生调节作用。上述的这种可塑性调节,不光是局部斑块巨噬细胞所特有的特性,它们也是循环单核细胞和其骨髓祖细胞的特征。它们也受脂蛋白、葡萄糖、饮食以及微生物群衍生物质等促进AS刺激物的影响。这个新的发现表明了人体组织的微环境可以对巨噬细胞的功能状态进行塑造。在最近的研究中指出,单核细胞与促进AS发生发展有关,它的刺激与短暂相遇可以在骨髓或循环中诱导持久的炎症单核细胞也就是巨噬细胞表型的出现。它们将这种先天性的免疫储存器称之为“训练先天免疫”。有文献报道也表明了证据,表明循环和骨髓生态位中的系统性致动脉粥样硬化因子以及局部AS斑块环境对先天免疫代谢的影响<sup>[6]</sup>。并且,它还可以使这些细胞转变成促成AS的表型,并对AS的形成起到促进作用。进一步阐明了这种潜在的机制可能提供了心血管风险的新标记。

### 1.3 糖尿病与动脉粥样硬化斑块相关性

既往研究已证实糖尿病患者较非糖尿病患者更易发生冠脉钙化<sup>[7]</sup>。同样钙化程度的糖尿病患者较非糖尿病患者死亡率更高<sup>[8]</sup>。而糖尿病患者中放射线可探测到的动脉钙化是今后发生心血管事件的重要标志<sup>[9]</sup>。体外研究以及最近的一项研究发现糖尿病患者冠脉粥样硬化斑块标本含有更多的脂质<sup>[10]</sup>。由于灰阶易受高回声区声影的影响且在研究低回声区方面存在缺陷,所以能够定量分析的一对组织成分的判断更加准确。粥样硬化斑块发展的晚期阶段以不断地纤维化及钙化为主,糖尿病患者钙化沉积更显著,则纤维化程度相对较低。随着钙化的发展,钙化部分与周围非钙化部分较软的组织可能因为压力的不同、位置变化等使斑块发生破裂的危险,因此斑块钙化可能是糖尿病患者心血管事件的机制之一。Huston等<sup>[11]</sup>认为血糖升高可以导致体内代谢紊乱,也会引起血管内皮细胞损伤,使血小板活性增强,脂质及蛋白质代谢紊乱,使血液呈高凝状态,从而导致微循环淤积,组织细胞缺氧,进而促进冠状动脉等大血管动脉粥样硬化的形成<sup>[12]</sup>; Nasu等<sup>[13]</sup>研究表明,冠心病合并糖尿病患者的坏死核明显增多,薄纤维帽的纤维斑块、纤维钙化斑块出现的频率较高,糖尿病与斑块性质密切相关。黄旭东等<sup>[14]</sup>证实MSCT冠状动脉造影可以准确反映糖尿病和非糖尿病患者之间的动脉粥样硬化斑块存在差异。综上所述,糖尿病可通过多种机制相互影响促使混合斑块的形成,糖尿病与混合斑块的形成密切相关。

### 1.4 高血压与动脉粥样硬化斑块相关性

高血压与动脉粥样硬化的其他因素一样,是外周动脉疾病发展的一个众所周知的危险因素。以单纯收缩期高血压和踝关节/手臂收缩压比值低为特征的患者通常会呈现冠心病。动脉血管壁中的细胞、高血压和AS,它们三者之间具有相互促进,协同作用的关系。高血压的突出病理变化是血管重塑和肥大。在高血压的逐渐发展过程中,AS是小血管进行重塑的重要原因,它重塑的结果是进一步加强了对靶器官的损害。同时,流体剪切应力的增加也加速了大血管中的AS的发生和发展进程。高血压的最终结果是导致全身性的AS。血压升高是促进AS的一个重要的因素。在2009年至2012年进行的NHANES(国家健康和营养检查调查)中报道,美国成年人的高血压患病率估计为32.6%<sup>[15]</sup>。而在最近的一项研究中,报告的高血压患病率为44.3%,中国西部地区为37%。值得注意的是,中国西部地区高血压的治疗率和控制率,均低于中国其他地区。陕西延安属于中国陕西的北部,人们饮食习惯以偏重盐为特点,天气温差大,气候干燥,当地的冠心病患病率度非常的高,给当地患者家属及当地政府带来了沉重的社会负担和经济负担,使冠心病患者及其家属的生活质量严重下降。因此及早的对当地正常人及AS患者进行冠状动脉的评估、筛查,尽早的确定临床介入的治疗时间与治疗方案,从而预测、预防和避免冠心病的发生有着重大的意义。AS

及其后果如急性心肌梗塞或中风在西方国家非常普遍,并且在发展中国家,尤其是在我们中国,AS的发病率正在迅速增加。所以说,临床上需要对其进行检查与评估,并且实时的进行干预是非常重要的。利用血管内超声成像方法来对有危险因素比如高血压患者的检测AS斑块成分并且依据检测结果,很好的对AS患者进行分层,有利于提前发现高危人群,及早干预,及早治疗,提高人们的生活质量。

### 1.5 总结与展望

综上所述,冠心病的发病率居高不下,与之相关的危险因素也越来越得到临床工作者及研究者的关注。目前部分研究均表明高血压和糖尿病是冠心病的独立危险因素,并且二者均与斑块的形成功能具有一定的相关性,然而,临床上缺乏糖尿病和高血压对冠脉斑块成分及容积更细致的影响结论。通过虚拟组织学血管内超声(VH-IVUS)进一步明确二者与冠脉斑块之间的联系,指导冠心病的临床诊断和治疗,改善患者的预后和生活质量。

### 参考文献:

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2016》概要[J].中国循环杂志,2017,32(6).
  - [2] 刘薇,徐武华,李恒青,等.糖尿病合并高血压患者颈动脉粥样硬化的临床特点及各危险因素的关系[J].实用医学杂志,2008,24(15):2608-2609.
  - [3] Sarzani R, Salvi F, Brodicchia M, et al. Carotid artery atherosclerosis in hypertensive patients with a functional LDL receptor-related protein 6 gene variant[J]. Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases, 2011, 21(2):150-156.
  - [4] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. Kardiologia Polska, 2008, 66(9):1013-1019.
  - [5] Drücke T B, Nguyen K T, Massy Z A, et al. Role of oxidized low-density lipoprotein in the atherosclerosis of uremia[J]. Kidney International, 2001, 59(78):S114-S119.
  - [6] Stocker R, Jr K J. Role of oxidative modifications in atherosclerosis[J]. Physiological Reviews, 2004, 84(4):1381-1478.
  - [7] Nakamura M, Nishikawa H, Mukai S, et al. Impact of coronary artery remodeling on clinical presentation of coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. J Am Coll Cardiol 2001;37:63-9.
  - [8] Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. J Am Coll Cardiol 2004;43:1663-9.
  - [9] Raggi P, Callister TZ, Cool B, et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. Circulation 2000; 101: 850-5.
  - [10] Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. Circulation 2000;102:2180-4.
  - [11] Huston JM, Tracey KJ. The pulse of inflammation: Heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy[J]. Journal of Internal Medicine, 2011, 269(1): 45-53.
  - [12] Reddv CV, Cheriparambill K, Saul B, et al. Fragmented left sided QRS in absence of bundlebranch block: Sign of left ventricular aneurysm[J]. Aun Noninvasive Eicetrocardiol, 2006, 11: 132-138.
  - [13] Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Plaque characterization by Virtual Histology intravascular ultrasonography analysis in patients with type diabetes[J]. Heart, 2008, 94(4): 429-433.
  - [14] 黄旭东,赖海辉,程传虎.应用64排螺旋CT检测合并糖尿病的心绞痛患者冠状动脉粥样硬化斑块特点[J].临床放射学杂志, 2012, 31(1): 37-40.
  - [15] Kyriacou E C, Petroudi S, Pattichis C S, et al. Prediction of high-risk asymptomatic carotid plaques based on ultrasonic image features[J]. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, 2012, 16(5):966-973.
- 作者简介:姓名:高腾,性别:男,民族:汉族,出生年月:1996年5月,籍贯:河北省沧州市,学历:研究生在读,专业:内科学。