

糖尿病肢体动脉闭塞症血管张力因素的变化特点

陈柏楠 秦红松 刘 政

摘要 目的 研究糖尿病肢体动脉闭塞症不同病变时期,血管收缩因素内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2) 和血管舒张因素一氧化氮(nitric oxide, NO)、前列环素(prostacyclin, PGI_2) 的变化特点,初步探讨这些变化的临床意义。方法 40 例患者中Ⅱ期患者 15 例,Ⅲ期患者 25 例,并设健康对照组。应用放射免疫方法测定血浆 ET-1、NO、血栓素 B_2 (thromboxane B_2 , TXB_2) 和 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto- $PGF_{1\alpha}$) 浓度。结果 (1) 病变各组的 ET-1、 TXB_2 水平均高于健康对照组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); Ⅲ期组高于Ⅱ期组,且差异有显著性 ($P < 0.05$)。 (2) 病变各组 NO、6-keto- $PGF_{1\alpha}$ 水平均低于健康对照组 ($P < 0.01$), 病变组之间差异无显著性 ($P > 0.05$)。结论 糖尿病肢体动脉闭塞症存在血管张力因素的变化,血管收缩因素明显增强,血管舒张因素明显降低,而且这一变化在不同的病变时期也表现出不同的特点,Ⅲ期患者血管收缩因素和血栓形成因素明显高于Ⅱ期患者,而血管舒张因素的受损程度两者无明显差异。

关键词 糖尿病; 肢体动脉闭塞; 血管张力

Characteristic Changes of Vascular Tension Factors in Diabetic Arterial Occlusion of Lower Extremities CHEN Bai-nan, QIN Hong-song, LIU Zheng *Department of Peripheral Vascular Diseases, Affiliated Hospital of Shandong TCM University, Jinan (250011)*

Objective To study the change of vascular tension factors (VTF), including vascular contractile factors as endothelin-1 (ET-1), thromboxane A_2 (TXA_2) and vascular dilatory factors as nitric oxide (NO), prostacyclin (PGI_2), in different stage of peripheral diabetic arterial occlusion (PDAO), and to preliminarily explore the clinical significance of these changes. **Methods** VTF in 40 diabetic patients, 15 of 2nd stage and 25 of 3rd stage, were observed by measuring level of ET-1, NO, TXB_2 and 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ in blood plasma with RIA assay. **Results** (1) ET-1 and TXB_2 levels in all patients were higher than those in control ($P < 0.05$ and $P < 0.01$), those in patients of 3rd stage was higher than those of 2nd stage, showing significant difference ($P < 0.05$). (2) NO and 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ levels in all patients was lower than those in control, but showed no significant difference between patients of various stages ($P > 0.05$). **Conclusion** There are changes of VTF in patients with PDAO, manifesting as increase of vascular contractive factors and decrease of vascular dilative factor. The changes are different in various stages, the vascular contractive and thrombotic factors in patients of 3rd stage are higher than those in patients of 2nd stage, but the injury on vascular dilative factors in the two stages showed insignificant difference.

Key words diabetes mellitus; peripheral arterial occlusion; vascular tension

糖尿病肢体动脉闭塞症是糖尿病的血管并发症之一,属中医学血瘀证范畴。随着糖尿病发病率的急剧增高,该病的临床发生率有逐年增多的趋势,因其致残率和病死率较高,而成为国内外众多学者研究的课题,也是临床上亟待解决的难点问题。我院自 1997 年开始

对糖尿病肢体动脉闭塞症患者血管张力因素的变化进行初步研究,现将临床资料完整的 40 例观察结果分析如下。

资料与方法

1 研究对象 40 例全部为 2 型糖尿病住院患者,男 25 例,女 15 例。年龄 49~88 岁,平均为 67.53 岁,60 岁以上者 30 例(75%)。糖尿病病程 3~21 年,平均 8.24 年。肢体动脉病变时间 15 天~14 年,平均 3.19 年。参照中国中西医结合学会周围血管疾病专

作者单位:山东中医药大学附属医院周围血管病科(济南 250011)

通讯作者:陈柏楠, Tel: 0531-2950414 转 6349, E-mail: chenbainan

@sina.com

万方数据

业委员会 1995 年修订的动脉硬化性闭塞症诊断标准^[1],Ⅱ期(营养障碍期)患者 15 例,Ⅲ期(坏死期)患者 25 例。健康对照组为无心、脑、肺、肝、肾疾病和血栓性疾病,无已知影响研究指标疾病的健康人,共 20 名,其中男 12 名,女 8 名,年龄 23~62 岁,平均 52.31 岁。

2 测定指标及方法 测定内皮素-1(endothelin-1,ET-1)、一氧化氮(nitric oxide,NO)、血栓素 B₂(thromboxane B₂,TXB₂)、6-酮-前列腺素 F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})放免药盒由解放军总医院东亚免疫技术研究所提供,均采用放免方法测定。各组检测结果,分别以 $\bar{x} \pm s$ 表示,样本比较采用 *t* 检验。

结 果

糖尿病肢体动脉闭塞症患者与健康对照组血管张力指标比较,见表 1。糖尿病肢体动脉闭塞症患者的血浆 ET-1、TXB₂ 水平均高于健康对照组,且差异有显著性($P<0.01$, $P<0.05$);Ⅲ期组高于Ⅱ期组,且差异有显著性($P<0.05$)。NO、6-keto-PGF_{1α} 水平均低于健康对照组,且差异有显著性($P<0.01$),Ⅱ期组低于Ⅲ期组,但组间比较差异无显著性($P>0.05$)。

讨 论

1 糖尿病肢体动脉闭塞症血管内皮功能损害的产生及危害性 糖尿病肢体动脉闭塞症主要病理变化是肢体大血管、微血管和(或)神经功能障碍,由此引起病理生理改变而导致的临床综合症候群。大血管病变主要是肢体动脉粥样硬化和血栓形成所致的管腔狭窄或阻塞,微血管病变是微小血管和毛细血管网的微血栓形成和微循环障碍,该病变由基因遗传所决定^[2],是诱发和加重缺血性溃疡或坏疽的危险因素,在糖尿病坏疽的发生中占有重要的地位。

高血糖是肢体血管病变的首要致病因素,对于大血管病变主要是加速了动脉粥样硬化的病变进程,病变可累及肢体的大、中、小各级动脉;高胰岛素血症、脂质代谢紊乱、血液流变学异常等因素均参与其中,造成血管内皮细胞损伤,致使动脉粥样硬化发生或伴有血栓形成,终致管腔狭窄或闭塞^[3]。临床表现为肢体缺血、营养障碍或坏疽发生。微血管病变是在长期持续

高血糖血症情况下,糖基化蛋白合成加速并沉积在微血管壁上,并有免疫复合物对内皮细胞的损伤,使微血管通透性增加,内皮细胞增生,血管基底膜增厚,导致微血管管径缩小,内膜粗糙,管腔狭窄,微血管壁弹力和收缩力降低,从而使血流不通畅,血液黏度增高,红细胞、血小板的黏附、聚集性增强;尤其是血管内皮细胞损伤严重时,抗凝物质减少,促凝物质增多,造成微血栓形成和(或)微血管闭塞^[4]。由于微小血管血栓形成,使局部组织缺血、缺氧和代谢产物聚集,在末梢神经功能障碍和感染等因素的共同作用下,极易引起肢体坏疽的发生,严重者可导致脏器功能衰竭。

2 糖尿病肢体动脉闭塞症不同病变时期血管张力因素的变化特点 本结果显示糖尿病肢体动脉闭塞症患者的血管收缩因素指标 ET-1、TXB₂ 均高于健康对照组,而血管舒张因素指标 NO、6-keto-PGF_{1α} 均低于正常对照组,说明患者的血管内皮功能损伤严重,血管张力因素平衡被破坏,血管收缩因素明显高于血管舒张因素。在不同的病变时期,这些指标也表现出不同的变化特点。Ⅲ期患者的血浆 ET-1、TXB₂ 值明显高于Ⅱ期患者($P<0.05$),说明 ET-1 和 TXB₂ 变化与病变程度呈正相关。Ⅱ期患者与Ⅲ期患者血浆 NO、6-keto-PGF_{1α} 的变化差异无显著性($P>0.05$),这表明Ⅱ期患者的血管舒张因素已严重受损,血管张力因素紊乱失衡程度不亚于Ⅲ期患者,应充分注意这一变化特点。Ⅲ期患者 NO、PGF_{1α} 值较Ⅱ期患者略有升高,可能有两方面原因:一是坏疽患者入院前均有一定时间的治疗史,药物作用有助于血管内皮功能的恢复和增强;二是炎症反应和炎性细胞浸润,激发机体自身调节功能系统,促使 NO 和 6-keto-PGF_{1α} 合成酶的增多与活性的增强。

3 糖尿病肢体动脉闭塞症血管张力因素变化的临床意义 许多研究结果证实,糖尿病患者已经存在血管张力因素的变化^[5],当发生血管并发症时,这一失衡状态表现得更为明显。ET 是迄今所发现作用最强、持续最久的缩血管多肽,以旁分泌和自分泌方式调节血管紧张度,可促进血管平滑肌细胞增殖和血栓形成,并可调节心脏的代谢和内分泌功能。缺血、缺氧和凝血酶等因素可引起 ET 前体表达和 ET 释放,高胰岛素血症、高脂血症等亦可促进 ET 释放。NO 是近年

表 1 糖尿病肢体动脉闭塞症患者各组与健康对照组血管张力指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ET-1(ng/L)	NO(μmol/L)	TXB ₂ (ng/L)	6-keto-PGF _{1α} (ng/L)
Ⅱ期	15	76.38±25.94*	67.55±12.75**	90.11±26.25**	69.75±14.79*
Ⅲ期	25	102.71±57.01**△	70.69±11.06**	112.49±37.96**△	71.74±13.38*
健康对照	20	48.41±5.65	79.28±7.08	63.00±6.89	82.13±12.42

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与Ⅱ期组比较,△ $P<0.05$

来发现的一种具有舒张血管、松弛血管平滑肌和抑制内皮细胞增殖的物质,一般认为糖尿病时 NO 是随病程动态改变的,通常被用来评价内皮细胞依赖的血管舒张功能,它在糖尿病血管并发症中可能发挥重要作用^[6]。血管内皮细胞缺血、缺氧及损伤,减少了 NO 的合成与释放,血管平滑肌对 NO 的敏感性降低,同时刺激 ET 合成与释放,加重了微循环障碍,促使微血栓形成,大量微血栓形成又加重了组织、器官的缺血缺氧性损害,形成恶性循环,加重血管病变的发生发展。所以,糖尿病血管功能和结构的改变与血浆 ET-1、NO 的水平密切相关,糖尿病肢体动脉闭塞症患者 ET 大幅度增高,可作为血管损害和病情严重程度的标志之一。

PGI₂ 主要来源于动脉血管内皮细胞等,是强效的内源性血管扩张剂和血小板聚集抑制剂,具有阻止血小板黏附、聚集、抑制血栓形成,保护血管内皮的生物活性。TXA₂ 主要来源于血小板和白细胞,是强效的内源性血管收缩剂和血小板聚集与黏附的激活物,是血栓形成中的重要因子。正常情况下两者比值处于平衡状态。由于内皮细胞受损加上动脉硬化时动脉壁内过氧化脂质增多抑制了 PGI₂ 的合成,血小板被激活, TXA₂ 产生增多,导致 TXA₂ 与 PGI₂ 比例失衡,将加重血管痉挛及血栓形成。

血管活性因子的变化是血瘀证微观辨证的重要指标,研究血管张力因素的变化规律,有助于判定病情严重程度和中医辨证分型,有利于探讨血瘀证实质。研究结果表明该病血管收缩因素明显高于血管舒张因素,坏死期患者表现最为明显,微血管的病变程度和所产生的危害可能是主要原因,Ⅱ期患者血管舒张因素的损害程度不亚于Ⅲ期患者。所以,在治疗方案的制定和治疗方法、药物的选择上应充分注意这一特点,早期预防,早期应用活血化瘀治疗,改善血管内皮功能,

抑制血栓形成,能够有效控制病变发展,降低截肢率和病死率,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- 1 陈柏楠,侯玉芬,周涛主编.周围血管疾病中西医结合诊疗学.北京:中国中医药出版社,1999:270—271.
Chen BN, Hou YF, Zhou T, editors. Peripheral vascular disease with Chinese and Western medicine. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1999:270—271.
- 2 孙海燕. NO, NOS, NOS 基因与糖尿病微血管并发症. 国外医学内分泌学分册 2001;21(3):136—139.
Sun HY. Association of the NO, NOS, NOS with microvascular complication of diabetes mellitus. For Med Sci: Section of Endocrinol 2001;21(3):136—139.
- 3 陆菊明. 糖尿病大血管病变. 临床内科杂志 1997;14(3):121—123.
Lu JM. The great vessels complication of diabetes mellitus. J Clin Int Med 1997;14(3):121—123.
- 4 姜亚军,周君富. 糖尿病微血管病变发病机制. 医学综述 1996;2(10):515—517.
Jiang YJ, Zhou JF. Pathogenesis of microvascular complication of diabetes mellitus. Med Recapitulate 1996;2(10):515—517.
- 5 赵文穗,张如根,黄珊,等. 老年 2 型糖尿病患者血浆 ET、NO 水平观察. 世界临床药物 2003;24(1):50—53.
Zhao WS, Zhang RG, Huang S, et al. Observation of endothelin, nitric oxide in senile with Type 2 diabetes. World Clin Drugs 2003;24(1):50—53.
- 6 刘国庆. 一氧化氮与糖尿病慢性并发症的研究进展. 国外医学内分泌学分册 1999;19(6):257—260.
Liu GQ. The research progression of association of nitrogen monoxide with chronic complication of diabetes mellitus. For Med Sci: Section of Endocrinol 1999;19(6):257—260.

(收稿 2004-05-17 修回 2004-06-25)

《湖北中医学院学报》是公开发行的综合性中医药学术期刊,由湖北中医学院主办,国内外公开发行。本刊设有学术探讨、实验研究、临床研究、中药研究、高教园地、综述等栏目。本刊立足于高质量、高时效、高起点、大信息量,用以介绍和交流有关中医或中西医结合方面的最新成果。本刊为季刊,大 16 开本,每期 64 页,每季末月 20 日出版。每册定价 5.00 元,全年定价 20 元。统一刊号:CN 42-1452/R,ISSN 1008-987X。邮发代号 38-337。欢迎新老订户订阅。如读者在当地邮局订阅不便,编辑部可代办邮购。地址:武汉市武昌区昙华林特 1 号,湖北中医学院院内。邮编:430061;电话:(027)68889096;(027)68889068。

万方数据

《中国中医骨伤科杂志》是由中华中医药学会主办的全国性刊物。其宗旨是振兴中医骨伤事业,促进中医骨伤科的发展与繁荣,交流学术经验,传递骨伤科最新信息,反映骨伤科研究动态及国内外发展状况,推动中医骨伤科工作的深入开展。本刊是广大从事医药临床、科研和教学工作发表学术见解,报道科研成果,推广临床经验的学术论坛。本刊为双月刊,大 16 开本,每期 64 页,双月 15 日出版。每册定价 6.00 元,全年定价 36.00 元。统一刊号:CN 42-1340/R,ISSN 1005-0205。邮发代号 38-182。邮购地址:武汉市珞瑜路 856 号,中国中医骨伤科杂志社编辑部,电话:027-87409653,传真 027-87409641, E-mail:adil_admin@totcm.org