

2 型糖尿病和动脉粥样硬化性心血管病的关系

史云聪^{1,2} 郭艺芳^{1,2}

(1. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050000; 2. 河北省人民医院老年病科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】 动脉粥样硬化性心血管病是 2 型糖尿病患者死亡和残疾的主要原因, 2 型糖尿病患者发生动脉粥样硬化病变的风险显著高于非糖尿病患者。虽然目前关于 2 型糖尿病与动脉粥样硬化发生和发展之间的关系尚未完全阐明, 但大量基础与临床研究已证实二者之间存在密切的内在联系。现有研究提示, 2 型糖尿病患者发生动脉粥样硬化病变的机制可能涉及高血糖、胰岛素抵抗、血管钙化、氧化应激、内皮功能障碍和炎症反应等。结合近年来最新的研究结果, 现总结分析 2 型糖尿病与动脉粥样硬化性心血管病之间的潜在联系与可能机制。

【关键词】 动脉粥样硬化性心血管病; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.05.011

Relationship Between Type 2 Diabetes Mellitus and Atherosclerotic Cardiovascular Disease

SHI Yuncong^{1,2}, GUO Yifang^{1,2}

(1. *Hebei Medical University Graduate School, Shijiazhuang 050000, Hebei, China*; 2. *Department of Geriatrics, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China*)

【Abstract】 Atherosclerotic cardiovascular disease is the principal cause of death and disability among patients with type 2 diabetes mellitus. Patients with type 2 diabetes mellitus have a significantly higher risk of atherosclerotic lesions than non-diabetic patients. Although the relationship between type 2 diabetes mellitus and the development of atherosclerosis has not been fully clarified, a large number of basic and clinical studies have confirmed the close relationship between type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. Available studies suggest that the mechanism of atherosclerotic lesions in type 2 diabetes mellitus patients may involve hyperglycemia, insulin resistance, vascular calcification, oxidative stress, endothelial dysfunction, inflammatory response, etc. Based on the latest research results in recent years, we will summarize and analyze the potential connection and possible mechanism between type 2 diabetes mellitus and atherosclerotic cardiovascular disease in this article.

【Key words】 Atherosclerotic cardiovascular disease; Type 2 diabetes mellitus; Atherosclerosis

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 与动脉粥样硬化性心血管病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 之间存在密切的内在联系。与非糖尿病患者相比, T2DM 患者发生缺血性心血管事件的风险显著增加。大血管和微血管并发症是 T2DM 患者致死致残的主要原因, 其患 ASCVD 和慢性肾病的风险至少是普通人群的 2 倍^[1], 并且其病情更严重, 预后更差。T2DM 本身可能是早期动脉粥样硬化的独立危险因素。然而, 因为 T2DM 与 ASCVD 有许多共同的病理生理机制和危险因素, 并且近年来先后结束的多项降糖治疗试验未能证实降低血糖水平可改善

T2DM 患者大血管疾病的预后, 因此也有学者认为 T2DM 并非 ASCVD 的直接致病因素, 血脂异常、胰岛素抵抗、炎症反应和表观遗传基因等因素在此过程中均发挥着重要作用。现通过以下几方面分析 T2DM 和 ASCVD 的关系。

1 高血糖对 ASCVD 的影响

大量流行病学数据显示, 高血糖与心血管风险增加之间存在密切联系。研究表明, 随着血糖水平升高, 发生 ASCVD 的风险也随之增高^[2]。糖化血红蛋白每增加 1%, 心血管事件风险增加 11% ~ 16%。以动物模型和糖尿病患者为对象的研究发现, 短暂与持

续的高血糖状态均可导致血管内皮功能损伤并诱发 ASCVD^[3,4]。动脉粥样硬化形成最早期的病理表现是内皮细胞功能障碍。肥胖、高血压、高血糖、吸烟和血脂异常等多种危险因素均可导致内皮细胞功能损伤,主要表现为氧化氮(nitric oxide, NO)和前列腺素缺乏,内皮素-1、血管紧张素 II、纤溶酶原激活物抑制物、细胞黏附分子和单核细胞趋化蛋白-1 活性增加。急性高血糖可降低血管内皮功能,降低 NO 生物利用度,同时增加白细胞黏附,部分介导氧化应激和炎症反应。高浓度葡萄糖会引起巨噬细胞吞噬作用和炎症反应的增强,即使是短暂的高血糖也会导致表观遗传学的改变以及核转录因子的激活,在回到正常血糖状态后这种影响仍会持续。血糖浓度升高会导致蛋白质糖基化的增加,进而增强其对氧化的敏感性,从而触发动脉粥样硬化过程。这些研究提示,T2DM 患者血糖升高可能是 ASCVD 的危险因素。高血糖可促进动脉粥样硬化的形成,加速动脉粥样硬化病变的进展。

2 胰岛素抵抗对 ASCVD 的影响

胰岛素抵抗是 T2DM 的病理生理基础,由于骨骼肌、脂肪组织和心脏等靶器官对胰岛素敏感性下降,导致这些器官葡萄糖摄取能力降低,并抑制肝脏葡萄糖输出。胰岛素抵抗人群中高血压、血脂异常和糖调节受损的发生率较高,促进动脉粥样硬化病变的发生和进展。在载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 缺乏的动脉粥样硬化小鼠模型中,选择性敲除血管内皮细胞中的胰岛素受体可导致严重的动脉粥样硬化^[5]。在 IRIS 研究中,应用胰岛素增敏剂吡格列酮靶向干预胰岛素抵抗可使致死性或非致死性卒中或心肌梗死的发生率降低 24%,这一结果为胰岛素抵抗假说提供了有力支持^[6]。胰岛素信号通路涉及两条主要途径:一是磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 依赖途径,其对代谢和血流动力学有影响;二是丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 依赖途径,调节基因表达、分化和细胞生长。一般而言,胰岛素通过 PI3K 依赖途径激活内皮型一氧化氮合酶,促进 NO 的产生,通过 MAPK 依赖途径促进血管收缩素-1 分泌和内皮细胞纤溶酶原激活物抑制物、血管细胞黏附分子-1 和 E 选择素的表达,抑制 PI3K 或苏氨酸激酶 (Akt) 增加胰岛素诱导的纤溶酶原激活物抑制物和黏附分子的表达。这些发现提示胰岛素刺激的 PI3K/Akt 通路通过多种机制对抗内皮动脉粥样硬化血栓形成因子,包括产生 NO 等有益分子和对纤溶酶原激活物抑制物、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 和 E 选择素等致病分子的抑制作用。

在胰岛素抵抗条件下,PI3K 通路受损,NO 产生减少,MAPK 通路被激活,增加血管收缩素-1 分泌,最终导致内皮功能障碍。此外,胰岛素抵抗还会刺激血管平滑肌细胞的增殖和脂肪组织中游离脂肪酸的过度释放,从而增加氧化应激与蛋白激酶 C 活化。胰岛素抵抗所致的游离脂肪酸过度释放进一步参与了促动脉粥样硬化脂质分布和血脂异常的发生,从而可能参与动脉粥样硬化的发展。

3 血脂异常对 ASCVD 的影响

T2DM 患者患 ASCVD 的风险增加,另一个主要原因是血脂异常,特别是低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 含量增加、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 降低,以及 ApoE、脂蛋白 (a) [Lp(a)] 和甘油三酯的影响。由于葡萄糖代谢和胰岛素调节受损而导致的循环游离脂肪酸增加,使极低密度脂蛋白生成增加和循环甘油三酯升高。在循环游离脂肪酸升高、胆固醇酯转运受损和胆固醇逆向转运减少的情况下,LDL 胆固醇的生成量增加。小密度的 LDL 更容易发生氧化和构象变化,导致 LDL 受体清除 LDL 减少,从而引发免疫功能的改变导致动脉粥样硬化。LDL 胆固醇颗粒在 T2DM 中更易导致动脉粥样硬化,即使在 LDL 浓度无明显升高的情况下也是如此。HDL 通过清除血管壁内胆固醇,减轻血管收缩反应,减少血管炎症发生,减少细胞坏死,保护机体免受氧化损伤,中和细菌感染,减少血小板活化,维持葡萄糖稳态,进而对靶血管起到保护作用。降低血清 HDL 浓度和/或 HDL 颗粒数可能因损害动脉壁胆固醇的清除能力而加速动脉粥样硬化的发展。ApoE 是一种糖蛋白,主要在肝脏中合成,与富含甘油三酯的脂蛋白结合,协助清除循环中酶解后残留的脂肪。ApoE 对脂类和脂蛋白的代谢最重要,因为它是 LDL 受体家族的蛋白质和硫酸肝素蛋白多糖的配体,所以能促进循环血液中富含甘油三酯的脂蛋白转运到肝脏中重新利用。ApoE 在巨噬细胞中的表达引发 HDL 的形成,以实现肝脏的胆固醇逆转运。ApoE2 在低 LDL 和高 HDL 水平的儿童中具有明显的降血脂作用。ApoE4 亚型与颈动脉内中膜厚度增加以及较高浓度的 LDL 胆固醇、Lp(a) 和载脂蛋白 B 有关。在 T2DM 中,ApoE4 也是评估心血管危险的一个指标^[7]。流行病学研究报告称,血清 Lp(a) 浓度增加与 ASCVD 风险增加有关,但这一危险因素相比 LDL 胆固醇更弱^[8]。相比之下,孟德尔随机化研究证明由于 Lp(a) 基因变异,如患者的 Lp(a) 持续处于高水平,则与患 ASCVD 的风险增加密切相关^[9-10]。Lp(a) 是与载脂蛋白 A 共价结合在载脂蛋白 B 组分中的 LDL 颗粒。它是一种直径 <

70 nm 的载脂蛋白,可自由穿过内皮细胞膜,并在动脉壁内滞留,因此可能增加 ASCVD 的风险。在 T2DM 患者中观察到的其他脂质异常还包括较高浓度的甘油三酯。胆固醇酯转运蛋白促进甘油三酯从富含甘油三酯的脂蛋白转移到 HDL 胆固醇和 LDL 胆固醇。甘油三酯的富集使 HDL 颗粒分解代谢增加,降低血清 HDL 胆固醇浓度,而高浓度的甘油三酯使 LDL 颗粒发生水解,降低颗粒体积,增加血清 LDL 胆固醇浓度。总之,以上研究表明 T2DM 患者的血脂异常更易导致动脉粥样硬化的发展。

4 炎症因子对 ASCVD 的影响

炎症因子在动脉粥样硬化中起着关键作用,参与了许多与 T2DM 相关的代谢异常。白介素(IL)-1 是一种细胞因子,可导致多种炎症疾病和动脉粥样硬化。IL-1 可分为两种亚型:IL-1 α 和 IL-1 β 。IL-1 介导的炎症信号下游的信号使 IL-1 β 成为动脉粥样硬化最有力的驱动因素之一,因此有望成为潜在的干预靶点。IL-1 刺激黏附分子,包括细胞间黏附分子和血管细胞黏附分子,并诱导趋化因子,如单核细胞趋化蛋白,与炎症性心血管病密切相关。IL-1 还能诱导血管平滑肌细胞增殖和 IL-6 的表达,刺激肝细胞合成血栓前急性期反应物,包括纤维蛋白原、纤溶酶原激活物抑制物和 C 反应蛋白(CRP)^[10]。单核细胞趋化蛋白收集的吞噬细胞通过破坏动脉粥样硬化斑块导致急性心肌梗死。巨噬细胞产生蛋白质分解酶,降解支持斑块保护性纤维帽的胶原蛋白,使其容易破裂^[11]。CRP 是炎症反应的重要标志物之一。CRP 是 IL-1 活性的下游产物。CRP 升高与 ASCVD 事件的风险增加密切相关。值得注意的是,一些 T 细胞起到了促动脉粥样硬化的作用,如辅助性 T1 淋巴细胞(Th1),而一些 T 细胞则可能会限制动脉粥样硬化的进展^[12]。例如,调节性 T 淋巴细胞分泌转化生长因子- β 和 IL-10,而 Th17 分泌 IL-17,都阻止动脉粥样硬化的进展。此外,一些未被充分研究但具有潜在价值的新炎症生物标志物包括新蝶呤^[13] 和妊娠相关血浆蛋白-A^[14] 与冠心病患者薄帽纤维粥样硬化等易损斑块特征相关;生长分化因子-15、半乳凝素-3 结合蛋白^[15] 和纤维蛋白原可作为判断 ASCVD 预后情况的指标;穿透素-3 和可溶性致瘤性抑制-2^[16] 与动脉粥样硬化的危险因素有关。在 T2DM 患者合并冠状动脉猝死中,炎症和坏死核大小在动脉粥样硬化的进展中发挥重要作用。T2DM 可使可溶性黏附分子(如细胞间黏附分子、血管细胞黏附分子和 E 选择素)水平升高。血浆中细胞间黏附分子、血管细胞黏附分子、E 选择素和 P 选择素具有作为动脉粥样硬化分子标志物的作用。这些研究

有力地支持炎症因子在 T2DM 患者发生 ASCVD 的过程中扮演着重要角色。

5 表观遗传基因对 ASCVD 的影响

在 T2DM 背景下,遗传信息以不同的方式来识别与 ASCVD 相关的组织、基因和途径,已有很多研究对此进行了探讨,并已发现数个基因与 T2DM 以及 ASCVD 的病理机制均存在密切关系。对氧磷酶(PON)家族由三个成员组成,PON1、PON2 和 PON3。其基因位点均位于人类染色体 7(7q21-22)的长臂上。研究最多的家族成员 PON1 是一种 HDL 相关的有机磷酸酯水解酶。PON1 主要由肝脏产生,并分泌到血液中,主要与 HDL 颗粒有关。PON1 水解 LDL 和 HDL 上面结合的脂质过氧化物,因此,它是 HDL 抗氧化能力的关键^[17-18]。这种多功能酶具有保护 LDL 免受氧化应激、减少巨噬细胞泡沫细胞形成和预防动脉粥样硬化发生的作用。PON1 具有多个单核苷酸多态性,在 PON1 基因启动子序列中鉴定出 3 个常见的单核苷酸多态性(G-907C、A-162G 和 C-108T)。PON1 浓度和活性差异大的原因与这些多态性的存在密不可分,并且它们也参与了 ASCVD 的发生。此外,PON1 还能切割磷脂过氧化加合物,具有潜在的细胞保护作用^[19]。一项 meta 分析显示,PON1 活性降低与 T2DM 和慢性糖尿病并发症的发生有关^[20]。其中之一是高血糖所致的非酶糖化^[21]。PON1 在体内有明显的糖化作用,T2DM 患者 PON1 在体内糖化的比例明显高于普通人群。糖化作用抑制 PON1 活性,在 T2DM 患者中降低 PON1 活性会降低 HDL 对细胞膜脂质过氧化的保护作用,从而导致 T2DM 患者动脉粥样硬化的增加。脂联素和脂联素受体 1 基因对糖尿病患者 ASCVD 的发生具有一定影响。脂联素作为抗炎脂肪细胞因子,是评估动脉粥样硬化斑块严重程度、范围和复杂性的潜在预测指标。在 T2DM 患者中,脂联素基因的+276G/T 单核苷酸多态性和脂联素受体 1 基因表达降低都与 ASCVD 存在密切联系。此外,脂联素受体 1 基因启动子变异体(rs266729)也与氧化应激反应和 ASCVD 发生风险相关。脂联素与薄型纤维动脉瘤的存在和冠状动脉钙化斑块的发生呈负相关,因此提示它具有评估斑块不稳定的生物标志物的作用。脂联素浓度在急性心肌梗死后早期也有所下降,但在相同的环境下,高分子量脂联素水平与心血管的死亡率增加有关^[22]。此外,最近发现 Mac-2 结合蛋白是一种能消除脂联素抗动脉粥样硬化作用的新分子,被认为是潜在的心血管危险标志物^[23]。脂联素对冠心病也有保护作用并可通过促进脂类分解代谢而降低组

织中甘油三酯的含量,也能改善胰岛素敏感性,这在胰岛素抵抗小鼠接受胰岛素治疗时就证明了这一点。所有脂联素形式都是通过刺激肌肉中的腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)而发挥作用,脂联素激活 AMPK 可影响血管内皮细胞和心脏的多种细胞过程,导致血管生成和抗凋亡作用,刺激 NO 的产生,减少小鼠心肌缺血再灌注模型的心肌梗死。综合这些发现表明,脂联素在预防 ASCVD 方面可能起到了作用。脂联素的另一个生物学效应是介导和增强过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的活性^[24]。PPAR γ 是配体激活的转录因子的核受体,它控制着与脂代谢、脂肪生成和炎症有关的基因网络的表达。PPAR γ 激活增加不同组织(肝脏和骨骼肌)的胰岛素敏感性,导致胰岛素增敏脂肪因子(如脂联素)的释放,减少炎症细胞因子。此外,PPAR γ 的激活能抑制平滑肌细胞的迁移和增殖,并具有直接的血管舒张作用。脂联素具有抗动脉粥样硬化、抗炎和胰岛素增敏作用。脂联素通过调节内皮细胞与血小板之间的交联,刺激 NO 的产生,抑制血管内皮生长因子来防止动脉粥样硬化发生。高迁移率群 A1(high-mobility group A1, HMGA1) 是一种结构转录因子,在细胞生长、分化和糖代谢中起作用。许多研究证明 HMGA1 在葡萄糖代谢转录控制中的作用,作为胰岛素受体的关键调节因子, HMGA1 蛋白的缺陷可导致胰岛素受体表达降低,引起 T2DM 或代谢综合征易感性增高。HMGA1 除了对调节葡萄糖动态平衡起作用外,还在脂代谢中起着重要作用^[25]。HMGA1 rs139876191 变异与代谢综合征和 T2DM 患者的体重指数和 HDL 水平降低相关。此外, HMGA1 通过促进血管平滑肌细胞向新生内膜的增殖和迁移,并通过诱导多种炎性细胞因子、黏附分子(包括 CD 44)和趋化因子的表达,使得其在动脉粥样硬化斑块的发展中发挥重要作用。HMGA1 可能是急性心肌梗死的新候选基因和心血管危险的标志物^[26]。上述研究结果进一步证实遗传基因对于 T2DM 患者 ASCVD 的发病风险具有重要影响。

6 心理状态对 ASCVD 的影响

心理状态与心血管病密切相关。一些心理状态和心理特质,如抑郁、焦虑、敌对情绪和 A 型人格,是心血管病的危险因素,影响临床预后。抑郁症患者可能更倾向于做出心理不健康的行为,更不愿接受治疗。同时,体内也会发生一些生理变化,如高皮质激素血症和促肾上腺皮质激素释放因子给药反应低于预期。血小板功能也有异常高反应性和释放因子 4 及 β -甲状腺球蛋白。这两种生理变化都可能导致动脉

粥样硬化。此外,抑郁症患者的心率变异性异常可能会导致心律失常。根据对患有冠心病的成年人参加结构化访谈的研究,据估计,有 1/3 患有冠心病的北美成年人的症状与心理情绪或焦虑症状相一致^[27]。在美国对 130 例成人冠心病患者进行的一项调查中,42% 的人报告临床焦虑症状,12% 的人发现抑郁症状加重^[28]。“4 As”被建议作为确定和管理成人冠心病环境中的心理社会问题的一种策略:询问、建议、协助和安排转诊。关于询问,新发表的美国成人冠心病指南建议在对患者的症状评估中需包括与简单的心理健康问题有关的护理评估^[29]。心内科医生开始和患者交流的话题不仅是心血管症状,还包括以下几个方面:(1) 这些日子您过得怎么样(如学校、工作和空闲时间)?(2) 您的整体生活质量如何?(3) 您最近的心情怎么样?(4) 您是否有时候很难管理低落情绪或焦虑? 这些问题有利于帮助心内科医生对患者近期的心理健康作出初步判断,同时创造一种彼此间愉悦舒适的氛围。通过这样的对话,心内科医生通常能对发现的心理问题向患者提供建议。如不能解决,在征得患者的知情同意下,也可及早将患者安排转诊给心理健康专业人员,以治疗有重大心理困扰的患者。当然有些患者对接受心理健康治疗的机会会有很好的配合,而另一些患者则会因种种原因而拒绝接受治疗。心理治疗措施包括心理教育、认知行为疗法和压力管理训练等。在进行转诊时,心内科医生应提供促使转诊患者的心理因素、症状的详细信息以及患者的冠心病诊断和治疗史,这对心理健康专业人员了解患者病情和心理治疗很重要。T2DM 患者容易出现焦虑和抑郁等心理问题,持续和未经治疗的情绪困扰会对生活质量产生负面影响,并可能导致 ASCVD 的不良结局。因此 T2DM 患者的心理状态也是 ASCVD 的危险因素之一。

7 睡眠障碍和饮食因素对 ASCVD 的影响

ASCVD 与生理睡眠的改变有关。同样,睡眠障碍也可影响心血管系统,导致 ASCVD 的风险增加。睡眠呼吸紊乱传统上分为阻塞性睡眠呼吸暂停和中央性睡眠呼吸暂停两类。在包含 6 876 例受试者的大型队列研究显示:使用双通道呼吸监测仪监测,发现射血分数降低性心力衰竭患者的睡眠呼吸紊乱的患病率为 58%^[30]。射血分数降低性心力衰竭患者的睡眠呼吸紊乱对心血管死亡率有很强的预测作用^[31]。阻塞性睡眠呼吸暂停是许多 ASCVD 的独立危险因素,包括高血压、心律失常和心力衰竭。阻塞性睡眠呼吸暂停还与心力衰竭患者 90 d 再住院次数增加有

关^[32]。与阻塞性睡眠呼吸暂停患者相比,由于中央性睡眠呼吸暂停患者年龄较大、射血分数更差,更容易发生心房颤动^[30]。阻塞性睡眠呼吸暂停通过频繁激发唤醒反应引起交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增强,导致低氧血症和高碳酸血症间歇性发生。因此,阻塞性睡眠呼吸暂停参与了高血压的进展和恶化。阻塞性睡眠呼吸暂停患者发生缺血性心脏病的风险是健康个体的 1.2~6.9 倍。重度阻塞性睡眠呼吸暂停患者的致死性和非致死性心血管事件发生率分别是健康个体的 2.87 倍和 3.17 倍。睡眠呼吸紊乱引起的间歇性缺氧与血糖不耐受有关,与年龄、性别、体重指数和腹围无关。间歇性低氧可通过炎症和自由基反应降低冠状动脉内皮功能来增加缺血性心脏病的发生风险。此外,许多流行病学证据表明,饮食因素可直接影响或通过传统危险因素例如血脂、血压或血糖的作用来影响 ASCVD 的发展。最近,一项 Cochrane 系统综述表明,低饱和脂肪饮食水平可使心血管事件减少 17%^[33]。摄入多不饱和脂肪酸可降低总死亡率和冠心病发病率/死亡率^[34]。研究表明,每天额外摄入 300 mg 胆固醇(约一个鸡蛋)与 ASCVD 的发病风险以及全因死亡率显著相关^[35]。Kim 等^[36]发表了膳食纤维摄入量与心血管病和冠状动脉粥样硬化性心血管病死亡率之间关系的 meta 分析,得出高膳食纤维摄入与 ASCVD 的死亡率降低相关的结论。Reynolds 等^[37]最近的一项 meta 分析报告显示,增加膳食纤维摄入量可使心血管相关死亡率以及脑血管病发病率下降 15%~30%,并且如果每天谷物纤维的摄入量为 25~29 g 时,心血管风险降低最大。预防 ASCVD 的三大饮食策略包括:(1)用不饱和脂肪酸和/或富含纤维的碳水化合物食物取代饱和脂肪酸;(2)减少食盐摄入量;(3)实施类似传统地中海饮食的饮食模式。总之,早期生活方式干预(改善睡眠和平衡膳食)可预防或减少 T2DM 患者动脉粥样硬化的进展和未来心血管事件的风险。

8 小结

T2DM 与 ASCVD 有许多共同的病理生理特点和危险因素,ASCVD 的风险随着 T2DM 患病率的增加而增加。由于微血管并发症常伴随糖尿病的出现而出现,但大血管动脉粥样硬化在糖尿病出现前就可发生,这表明动脉粥样硬化病变或许不是糖尿病的并发症,两种疾病可能有共同的遗传和环境因素,对此仍有待更为深入的研究。迄今为止关于表观遗传学的确凿证据较少,这也应作为此领域内的一个研究重点。

参考文献

- [1] Shen Y, Cai R, Sun J, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis [J]. *Endocrine*, 2017, 55 (1): 66-76.
- [2] Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause specific death [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (9): 829-841.
- [3] Poredos P, Spirkoska A, Lezaic L, et al. Patients with an inflamed atherosclerotic plaque have increased levels of circulating inflammatory markers [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24 (1): 39-46.
- [4] Candido R, Bernardi S, Allen TJ. Linking diabetes and atherosclerosis [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2009, 4 (6): 603-624.
- [5] Rask-Madsen C, Li Q, Freund B, et al. Loss of insulin signaling in vascular endothelial cells accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E null mice [J]. *Cell Metab*, 2010, 11 (5): 379-389.
- [6] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (14): 1321-1331.
- [7] Luo JQ, Ren H, Banh HL, et al. The associations between apolipoprotein E gene epsilon2/epsilon3/epsilon4 polymorphisms and the risk of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1031.
- [8] Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality [J]. *JAMA*, 2009, 302 (4): 412-423.
- [9] Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (26): 2518-2528.
- [10] Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2009, 301 (22): 2331-2339.
- [11] Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy: biological basis of CANTOS and beyond [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (18): 2278-2289.
- [12] Libby P, Hansson GK. Taming immune and inflammatory responses to treat atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (2): 173-176.
- [13] Sun Y, He J, Tian J, et al. Association of circulating levels of neopterin with non-culprit plaque vulnerability in CAD patients an angiogram, optical coherent tomography and intravascular ultrasound study [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241 (1): 138-142.
- [14] Wu XF, Yang M, Qu AJ, et al. Level of pregnancy-associated plasma protein-A correlates with coronary thin-cap fibroatheroma burden in patients with coronary artery disease: novel findings from 3-vessel virtual histology intravascular ultrasound assessment [J]. *Medicine*, 2016, 95 (3): e2563.
- [15] Gleissner CA, Erbel C, Linden F, et al. Galectin-3 binding protein, coronary artery disease and cardiovascular mortality: insights from the LURIC study [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 260: 121-129.
- [16] Andersson C, Enserro D, Sullivan L, et al. Relations of circulating GDF-15, soluble ST2, and troponin-I concentrations with vascular function in the community: the Framingham Heart Study [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 245-251.
- [17] Viktorinova A, Svitekova K, Stecova A, et al. Relationship between selected oxidative stress markers and lipid risk factors for cardiovascular disease in middle-aged adults and its possible clinical relevance [J]. *Clin Biochem*, 2016, 49 (12): 868-872.
- [18] Zargari M, Sharafeddin F, Mahrooz A, et al. The common variant Q192R at the

- paraonase 1 (PON1) gene and its activity are responsible for a portion of the altered antioxidant status in type 2 diabetes [J]. *Exp Biol Med*, 2016, 241 (14):1489-1496.
- [19] Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, et al. Paraonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases [J]. *Biochimie*, 2017, 132:19-27.
- [20] Wu D, Wu C, Zhong Y. The association between paraonase 1 activity and the susceptibilities of diabetes mellitus, diabetic macroangiopathy and diabetic microangiopathy [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9):4283-4291.
- [21] Crow JA, Meek EC, Wills RW, et al. A case-control study: the association of serum paraonase 1 activity and concentration with the development of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(3):e2967.
- [22] Liu G, Ding M, Chiuev SE, et al. Plasma levels of fatty acid-binding protein 4, retinol-binding protein 4, high-molecular-weight adiponectin, and cardiovascular mortality among men with type 2 diabetes: a 22-year prospective study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(11):2259-2267.
- [23] Niinaga R, Yamamoto H, Yoshii M, et al. Marked elevation of serum M2BP-adiponectin complex in men with coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253:70-74.
- [24] Perrotta F, Nigro E, Mollica M, et al. Pulmonary hypertension and obesity: focus on adiponectin [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4):e912.
- [25] Arce-Cerezo A, García M, Rodríguez-Nuevo A, et al. HMGA1 overexpression in adipose tissue impairs adipogenesis and prevents diet-induced obesity and insulin resistance [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:14487.
- [26] de Rosa S, Chieffari E, Salerno N, et al. HMGA1 is a novel candidate gene for myocardial infarction susceptibility [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227:331-334.
- [27] Kasmi L, Calderon J, Montreuil M, et al. Neurocognitive and psychological outcomes in adults with dextro-transposition of the great arteries corrected by the arterial switch operation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105(3):830-836.
- [28] Gleason LP, Deng LX, Khan AM, et al. Psychological distress in adults with congenital heart disease: focus beyond depression [J]. *Cardiol Young*, 2019, 29 (2):185-189.
- [29] Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC guideline for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139(14):e637-e697.
- [30] Arzt M, Oldenburg O, Graml A, et al. Phenotyping of sleep-disordered breathing in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction – the SchlaHF registry [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(12):e005899.
- [31] Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(21):1695-1703.
- [32] Sommerfeld A, Althouse AD, Prince J, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased readmission in heart failure patients [J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(10):873-878.
- [33] Hooper L, Martin N, Abdelhamid A, et al. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 10(6):CD011737.
- [34] Wang DD, Li Y, Chiuev SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality [J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(8):1134-1145.
- [35] Zhong VW, van Horn L, Cornelis MC, et al. Associations of dietary cholesterol or egg consumption with incident cardiovascular disease and mortality [J]. *JAMA*, 2019, 321(11):1081-1095.
- [36] Kim Y, Je Y. Dietary fibre intake and mortality from cardiovascular disease and all cancers: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(1):39-54.
- [37] Reynolds A, Mann J, Cumming J, et al. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses [J]. *Lancet*, 2019, 393(10170):434-445.

收稿日期:2019-11-20

我刊增加论著栏目的启事

我刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 5 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果、结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文摘要(含文题、作者、单位、摘要、关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题、其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】×××科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)推荐信(可发电子版):来稿需经作者单位审核,并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

《心血管病学进展》编辑部