

血糖波动与糖尿病血管并发症关系的机制及其干预研究

于桂香¹ 黄琦²

(1 浙江中医药大学 2007 级硕士研究生 杭州 310053; 2 浙江省中医院 杭州 310006)

关键词: 糖尿病; 血糖波动; 血管并发症; 综述

中图分类号: R 587.2

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2009)06-0092-03

高血糖是糖尿病的标志,也是导致糖尿病慢性血管并发症的主要因素。高血糖对糖尿病患者血管的病理作用主要有两种方式,即慢性持续性高血糖与慢性波动性高血糖^[1],慢性波动性高血糖是指慢性间歇性或阵发性高血糖状态。近几年,随着对糖尿病病理生理机制的深入研究以及多项大型临床观察的开展,学者们开始关注血糖波动对糖尿病慢性并发症的重要影响,下面就血糖波动与糖尿病慢性血管并发症之间关系的研究进展作一综述。

1 血糖波动与糖尿病慢性血管并发症的相关性

控制糖尿病及其并发症试验研究比较了糖化血红蛋白(HbA_{1c})值相近的强化治疗组与常规治疗组患者微血管病变的发生率,发现前组发病率明显低于后组。强化治疗组采用的是胰岛素每天多次注射或用胰岛素泵,患者的血糖波动性相对较小,因而微血管并发症发生率低于常规治疗组^[2]。Verona 糖尿病研究小组^[3]对 1 409 例 56~74 岁的 2 型糖尿病患者进行了为期 10 年的随访观察,结果发现空腹血糖变异系数(CV-FPG)是总体死亡、心血管疾病和癌症相关死亡率的独立预测因素。Gimeno-Orna 等^[4]对 130 例无糖尿病视网膜病变(DR)的 2 型糖尿病患者,进行了平均 5.2 年的随访,结果表明 CV-FPG > 29% 者与 CV-FPG < 16% 者相比,发生 DR 的相对危险度是 3.68, CV-FPG 可以预测视网膜病变的发生发展。多项大型临床研究表明进餐后 2 h 血糖水平是糖尿病心血管并发症的重要预测因素。Ceriello A 研究^[5]表明,在糖耐量受损患者中使用阿卡波糖来降低餐后血糖水平,不仅能使糖尿病发生风险降低 36%,而且心血管事件风险降低达 49%。

Kawasaki 等^[6]报道在 2 型糖尿病中,控制餐后高血糖能减少糖尿病视网膜病变和糖尿病肾病患者病率。且研究者逐渐发现餐后高血糖在糖尿病慢性血管并发症的发生和发展中的作用要大于 FPG。Hoorn 研究^[7]中,选择不同的人群作为研究对象,结果发现负荷后 2h 血糖对死亡率的预测价值要优于 FBG。CURES 研究^[8]了糖尿病视网膜病变的危险因素,1 736 例 2 型糖尿病患者参与,结果显示因餐后血糖升高所致 DR 风险明显高于空腹血糖。

2 血糖波动对糖尿病血管并发症影响的机制研究

目前许多的研究已证实血糖波动可能激发了不同的代谢途径而导致微血管和大血管病变。血糖波动可诱导细胞内氧化应激反应,使对氧化应激敏感的核因子蛋白激酶 C (PKC) 等多种细胞因子激活,通过启动和调节一些炎症因子如化学趋化因子、金属蛋白酶、黏附分子等的基因转录,及 Ca²⁺ 通道激活,介导血管内皮的损伤,以导致血管收缩、白细胞黏附、血小板激活,发生有丝分裂、血栓形成、血管炎症,最终加速动脉粥样硬化的发展。Quagliaro 等^[9]研究提示高浓度葡萄糖,尤其是波动性高血糖可以增加 PKC 的表达,改变丝裂原活化蛋白激酶通路,促使细胞凋亡及 DNA 氧化损伤。Piconi 等^[10]报道,波动性高浓度葡萄糖可能通过多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)途径促进培养的人脐静脉内皮细胞内硝基酪氨酸的形成及提高 ICAM-1、VCAM-1 和 E 选择素的表达,介导血管内皮的损伤。Monnier 等^[11]发现,平均 24 h 尿游离 8- 异前列腺素 F2α (8-iso PGF2α)排泄率在糖尿病患者中显著增加,平均血糖波动幅度(MAGE)、餐后血糖波动

药信息,2003,20(3): 41
[16]钱选华,陈慕廉.中药治疗疣状胃炎 50 例临床观察[J].河北中医, 2001,23(11): 825
[17]陈南.四逆散加味治疗疣状胃炎 53 例[J].湖南中医杂志,1996,12 (S): 70
[18]吴天安.九香散治疗疣状胃炎 15 例[J].实用中医药杂志,2002,18 (1): 16
[19]郭晓平.消痞汤治疗疣状胃炎 64 例[J].陕西中医,2005,26(9): 906
[20]苏洪源.消痞和胃汤治疗疣状胃炎 34 例[J].浙江中医学院学报, 2004,28(2): 28
[21]李国维.自拟“化痰祛瘀方”治疗疣状胃炎 47 例临床观察[J].交通 医学,2001,15(1): 120
[22]管日军.半夏泻心汤治疗疣状胃炎 30 例疗效观察[J].现代中西医 结合杂志,2005,14(24): 3 214

[23]司雁菱,李继安.中西医结合治疗疣状胃炎 40 例[J].中国中西医结 合杂志,2000,20(12): 945
[24]董明国,何金木.中西医结合治疗疣状胃炎 32 例疗效观察[J].新中 医,2004,36(6): 54-55
[25]吴淑华,徐兆山,黄福斌,等.中西医结合治疗幽门螺杆菌相关性疣 状胃炎 93 例临床报告[J].光明中医,2004,19(6): 48-49
[26]牛晓亚.中西医结合治疗疣状胃炎的临床观察 [J]. 民航医学, 2005,15(4): 18-19
[27]王文凡.中西医结合治疗疣状胃炎 48 例[J].中医研究,2007,20(9): 22
[28]王长洪.内镜介入加中药治疗疣状胃炎 220 例疗效观察[J].中国 中西医结合消化杂志,2005,13(5): 299

(收稿日期: 2009-02-16)

(应用餐后与餐前血糖增量线下面积描述)与尿 8-iso PGF2 α 有显著关系,说明餐后或者更广泛的血糖波动比慢性持续高血糖更能加强氧化应激。Watada^[12]应用链脲菌素每日两次喂食诱导糖尿病模型大鼠造成餐后高血糖,与随意喂食的模型大鼠比较,虽然前者有较低的 HbA_{1c},却有更加显著的单核细胞对胸主动脉的黏附数目,活体实验说明餐后高血糖促进单核细胞对内皮细胞的黏附比稳定性高血糖严重。尚有研究发现血糖波动对微血管病变的作用。快速降低视网膜毛细血管周细胞培养基中的葡萄糖浓度,可以导致 DNA 裂解、细胞核浓缩,随后出现细胞凋亡,进一步研究发现,凋亡的发生是细胞内 Ca²⁺ 依赖的蛋白激酶 C 和 A 等介导的^[13]。间歇性高浓度葡萄糖培养可以导致肾小球系膜细胞胶原 III 和 IV 的合成增加。高糖培养可影响小管间质细胞的生长、胶原合成及细胞因子的产生,而间歇性高糖培养可使这些效果增强^[14]。

3 血糖波动的评估及中西医疗

过去血糖控制的评价以 HbA_{1c} 为唯一金标准,随着对血糖波动性的逐渐认识,近年来不断完善的动态血糖检测技术,为精确评估血糖稳定性提供了条件。主要评估参数有:血糖水平的标准差、最大血糖波动幅度、平均血糖波动幅度、M 值、低血糖指数、空腹血糖变异系数、日间血糖平均绝对差、餐后血糖峰值与达峰时间及时间与曲线下面积增值等。多数学者认为 MAGE 应该成为衡量血糖波动的“金标准”,并应用于以后的前瞻性干预研究^[15]。

临床上引起糖尿病患者血糖波动过大的主要原因有两个:未经合理控制的餐后高血糖和治疗不当导致的低血糖。减少血糖波动的主要策略有两种:其一是减轻空腹血糖波动,临床上广泛使用的鱼精蛋白锌胰岛素(NPH)容易导致夜间低血糖及次清晨空腹血糖波动性增加,而长效胰岛素类似物如甘精胰岛素、地特胰岛素(Detemir),疗效更稳定,血糖波动更少,夜间低血糖发生率明显低于 NPH,更好地模拟基础胰岛素分泌。Kudva 等^[16]在血糖控制良好(HbA_{1c}<7.8%)的 1 型糖尿病患者中应用甘精胰岛素联合门冬胰岛素(Insulin aspart)治疗 4 个月,发现血糖波动和低血糖反应明显降低。一项 505 例 2 型糖尿病患者的随机双盲临床观察^[17]显示,在降低空腹血糖方面,Detemir + insulin aspart 与 NPH + insulin aspart 的作用相似,而 Detemir + insulin aspart 组日间空腹血糖波动明显低于 NPH + insulin aspart 组。其二是减轻餐后血糖波动性,目前除了降低餐后血糖波动性效果较好的 α - 葡萄糖苷酶抑制剂、非磺脲类胰岛素促泌剂及超速效胰岛素类似物

等,胰淀素类似物普兰林肽和二基肽酶 -IV 抑制剂 Sitagliptin 均已被美国 FDA 批准上市,虽然目前仅作为糖尿病的辅助用药,但是其降低餐后血糖、防止血糖波动、降低 HbA_{1c} 和减轻体重等作用均显示其良好的应用前景^[18]。此外,胰岛素泵可以模拟生理性胰岛素分泌,在血糖得以良好控制的同时,显著降低血糖的波动。

中医将糖尿病归入“消渴证”的范畴,在治疗方面具有悠久的历史和丰富的经验。《中华本草》^[19]记载,现代药理实验证实具有降糖作用的中药有 100 余种。近年来,单味药治疗糖尿病慢性并发症的研究和应用取得很大成果。有研究表明^[20],当归注射液对高糖状态下的内皮细胞损害有保护作用,提示其临床应用对于糖尿病患者的血管内皮细胞保护有积极意义。绞股蓝皂甙可使链脲佐菌素诱导的糖尿病模型大鼠血糖肾皮质脂质过氧化物丙二醛含量降低,抗氧化酶 SOD 活性增加,提示绞股蓝皂甙可以明显改善糖尿病大鼠肾脏的氧化应激,延缓肾脏损害的进展^[21]。黄连素兼有磺脲类和双胍类降糖药的特点,能使患者周围神经组织对胰岛素的敏感性增强,从而降低血糖,尤其具有降低餐后 2h 血糖的作用^[22]。沈忠明等^[23]发现五味子提取物对 α - 葡萄糖苷酶有明显的抑制作用,可延缓碳水化合物的消化吸收,降低餐后血糖和糖化血红蛋白,减少血糖的波动。随着对血糖波动与糖尿病慢性并发症关系的认识,中医中药为糖尿病患者的血糖波动治疗提供了新的靶点。

参考文献

[1]Del Prato S.In search of normoglycaemia in diabetes: controlling postprandial glucose[J].Int J Obes Relat Metab Disord,2002,26(Suppl 3):S9-17

[2]The Diabetes Control and Complication Trial Research Group.The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial[J].Diabetes,1995, 44(8):968-983

[3]Muggeo M,Zoppini Q,Bonora E, et al. Fasting plasma glucose variability predicts 10-year survival of type 2 diabetic patients: the Verona Diabetes Study [J].Diabetes Care,2000,23(1):45-50

[4]Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B,et al. Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in Type 2 diabetic patients [J].J Diabetes Complications,2003,17(2):78-81

[5]Ceriello A.Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat[J]? Diabetes,2005,54(1): 1-7

[6]Kawasaki T,Ogata N,Akanuma H,et al.Postprandial plasma fructose level is associated with retinopathy in patients with type 2 diabetes [J].Metabolism,2004,53:583-588

[7]Alssema M,Dekker JM,Nijpels G,et al.Proinsulin concentration is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality:an 11-year follow-up of the Hoorn Study [J].Diabetes Care,2005,28: 860-865

[8]Pradeepa R, Anitha B, Mohan V, et al. Risk factors for diabetic retinopathy in a South Indian Type 2 diabetic population-the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES)Eye Study 4 [J]. Diabet Med, 2008, 25(5):536-542

[9]Quagliaro L,Piconi L ,Assaloni R ,et al.Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical

vein endothelial cells. The role of protein kinase C and NAD(P) H-oxidase activation[J].Diabetes,2003,52(11):2 795-2 804

[10]Piconi L,Quagliaro L,Da Ros R,et al.Intermittent high glucose enhances ICAM-1,VCAM-1,E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP-ribose) polymerase [J].Thromb Haemost,2004,2 (8):1 453-1 459

[11]Monnier L,Mas E,Ginet C,et al.Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [J].JAMA,2006,295 (14):1 681-1 687

[12]Watada H,Azuma K,Kawamori R.Glucose fluctuation on the progression of diabetic macroangiopathy—new findings from monocyte adhesion to endothelial cells [J].Diabetes Res Clin Pract, 2007,77(suppl1): S58-61

[13]Li W,Liu X,Yanoff M, et al. Cultured retinal capillary pericytes die by apoptosis after an abrupt fluctuation from high to low glucose levels: a comparative study with retinal capillary endothelial cells[J]. Diabetologia, 1996, 39:537-547

[14]Junes SC,Saunders HJ, Qi W, et al. Intermittent high glucose enhances cell growth and collagen synthesis in cultured human tmhnlnterstitial hells[J].Diabetoloia,1999,42:1 113-1 119

[15]Colette C, Monnier L.Acut glucose fluctuations and chronic sustained hyperglycemia as risk factors for cardiovascular disease in

patients with type 2 diabetes[J].Horm Metab Res,2007,39:683-686

[16]Kudva YC, Basu A, Jerkins GD, et al. Glycemic variation and hypoglycemia in patients with well-controlled type 1 diabetes on a multiple daily insulin injection program with use of glargine and ultralente as basal insulin [J]. Endocr Pract,2007, 13(3):244-250

[17]McDonnell CM,Donath SM,Vidmar SI,et al.A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation[J].Diabetes Technol Ther, 2005,7(2):253-263

[18]Bruttomesso D,Crazzolaro D, Maran A, et al. In type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine [J].Diabet Med,2008, 25(3):326-332

[19]国家中医药管理局中华本草编委会.中华本草[M].上海:上海科学技术出版社,1999.6 246,6 389,6 666

[20]林涛,王涛,蒋学俊.当归对高糖所致内皮细胞损伤的保护作用[J].微循环学,2008,18(3): 39-41

[21]朗志芳,董琦,韩继成.绞股蓝皂甙对糖尿病大鼠肾脏氧化应激影响的研究[J].牡丹江医学院学报,2005,26(4): 5-8

[22]李主忠.盐酸黄连素治疗 II 型糖尿病的临床观察[J].湖北中医杂志,2006,28(10): 38

[23]沈忠明,李英,姜宏,等.降糖中药对 α- 葡萄糖苷酶抑制作用的研究[J].中国生化药物杂志,2000,21(2): 69-70

(收稿日期: 2009-02-16)

(上接第 88 页)如发现病人输液局部肢体轻微肿胀时,要先排除上述原因再拔管。结合间断输入化疗药物法,输入或推注化疗药物后嘱病人做输液肢体的等长运动,可促进化疗药物进入血循环,减少化疗药物的直接毒副作用。

1.3.4 化疗药物护理 对于毒性大、静脉炎发生率极高的药物(如 NVB),给药途径采用静滴,把 NVB 放在 100mL NS 里稀释,15~20min 滴完,给药前为了减少血管痉挛,给 1%利多卡因或 DXM 5mg、氢考 100mg 静滴,给药后用 NS 250~500mL 快速静滴起冲洗作用,用 15cm× 5cm 纱布湿敷直至 NVB 滴完,滴完后立即用五黄油沿血管走向涂摸,连续 1 周,可有效预防迟发性静脉炎的发生。当联合用药时,要防止两种药物相混,一般间隔 20~30min。

2 结果

见表 1、表 2。A 组的留置天数明显短于 B 组,且静脉炎及导管相关并发症发生率高。

表 1 两组化疗静脉留置时间的比较 ($\bar{X} \pm S$) d				
分组	<i>n</i>	留置时间	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
B 组	50	7± 1.78	12.46	<0.05
A 组	50	3± 1.41		

表 2 两组化疗引起静脉炎及相关并发症比较 例					
分组	<i>n</i>	静脉炎	手臂水肿	药液外渗	套管堵塞
B 组	50	1	0	0	0
A 组	50	15	20	6	6
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.05	<0.05

3 讨论

3.1 原因分析

3.1.1 血管的原因 长期进行化疗的静脉弹性差,血管脆性增加,这样的血管不易穿刺,即使穿刺成

功,回血不畅,血色暗红,病人感觉局部疼痛,沿血管走向可触及脉管变硬或条索状,病理证实血管内膜水肿,血栓形成伴管腔狭窄。

3.1.2 与 I 型变态反应有关的过敏症状 如:阿霉素、5- 氟尿嘧啶、环磷酰胺、丝裂霉素、顺铂等,都易引起过敏反应,血管通透性增大。

3.1.3 身体状况的原因 恶性肿瘤患者全身抵抗力低下或继发感染易引起细菌性静脉炎,化疗药物对静脉的刺激易引起化学性静脉炎,穿刺时对静脉的损伤易引起机械性静脉炎。

3.1.4 化疗药物的原因 肿瘤患者血黏度异常易出现继发性高凝状态,化疗药物在静脉局部的浓度、酸碱度及化疗药物的直接毒性作用,均可引起血管内组织因子释放,纤溶性受抑制,直接影响套管针留置天数。有文献报道:血黏度异常患者静脉留置针留置时间明显低于血黏度正常者,为 1~3d^[1]。

3.2 观察防护要点 留置静脉套管针进行化疗,应密切观察留置时间、静脉炎及导管相关并发症的发生情况,积极采用相应的护理防护措施:(1)选择合适的静脉和合理的留置针;(2)注意化疗药物的用药方式、方法,做到科学用药;(3)严格无菌操作,熟练操作技术,减少机械医源性损伤;(4)加强静脉损伤防护知识宣教,与药物防治静脉炎措施紧密结合,形成完整的静脉保护系统^[2]。

参考文献

[1]孙克莎,王秋颖.血黏度对静脉套管针留置时间的影响[J].实用护理杂志,2000,16(12): 3-4

[2]吴显和,赵世英,魏昭荣.化疗患者静脉系统保护[J].实用护理杂志, 2002,8(4): 44

(收稿日期: 2009-02-10)