

糖尿病血管内皮损伤的药物治疗

【作者】 刘小燕 陈美娟

泸州医学院药理教研室 (四川泸州 646000)

【摘要】 糖尿病血管并发症是糖尿病致死致残的主要原因,而血管内皮损伤是血管病变的基础。早期有效干预高糖性血管内皮损伤对于防治糖尿病血管并发症有积极意义。本文将对糖尿病血管内皮损伤的药物治疗最新进展进行综述。

【关键词】 糖尿病; 血管内皮损伤; 药物治疗

【中图分类号】 R587.1; R453

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-04-0044-04

糖尿病是一组由遗传和环境因素相互作用,引起胰岛素分泌不足/和(或)作用的缺失,以高血糖为特征的代谢紊乱综合征。糖尿病血管病变在动脉粥样硬化(AS)的形成和发展过程中,它作为一个独立的危险因素会加速动脉硬化的进程,而血管内皮细胞的损伤是动脉粥样硬化发生的始环节。研究表明,高血脂、高血糖、胰岛素抵抗(IR)、氧化应激及炎症反应均可导致血管内皮受损,发生功能障碍^[1]。因此其治疗策略应该是改善糖脂代谢紊乱,同时改善血管内皮功能损伤。但目前临床治疗糖尿病及其并发症的主要措施只是降低血糖或直接针对并发症治疗,阻断内皮损伤进行性加重的药物或措施尚处于探索阶段。已有一些药物被证实对 2 型糖尿病(T2DM)血管内皮功能损伤具有保护作用。

1 他汀类药物

1.1 氟伐他汀

NO 是内皮来源的最重要的血管舒张因子,其来源主要通过细胞内的一氧化氮合酶(eNOS)催化

L-精氨酸脱羧基而产生。糖尿病时 eNOS 的活性降低或表达减少,从而使 NO 的合成和分泌减少^[2]。同时高血脂、高血糖、胰岛素抵抗均可导致氧化应激增加,氧自由基产生增多,易与 NO 结合,使其灭活增加,NO/ET(内皮素)比例失衡,这就导致 NO 介导的内皮依赖性血管舒张功能受损和促进动脉粥样硬化的形成。氟伐他汀可通过增加内皮 eNOS 和 NO 的活性,恢复 NO/ET 比例来改善糖尿病患者的内皮功能。Murata 等^[3]发现氟伐他汀通过对肺动脉内皮与 eNOS 紧密结合的小凹蛋白-1 的抑制,eNOS 从热休克蛋白(HSP90)解离,1177 位丝氨酸磷酸化,从而增强 eNOS 活性。

1.2 普伐他汀

胡智等^[4]发现普伐他汀通过降脂和减少 ET 水平,增加 NO 水平,恢复 NO/ET 比例,对糖尿病伴高脂血症患者血管内皮细胞发挥保护作用。

1.3 辛伐他汀

辛伐他汀通过减轻炎症反应,保护内皮细胞。2 型糖尿病患者口服辛伐他汀 8 周后,不但明显改

[11] Akobeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27: 11-18.

[12] 张凤. 炎症性肠病的抗生素治疗[J]. 胃肠病学, 2010, 15: 568-570.

[13] Brittan M, Alison MR, Schier S, et al. Bone marrow stem cell-mediated regeneration in IBD: where do we go from here [J]. Gastroenterology, 2007, 32: 1171-1173

[14] Blum E, Katz JA. Postoperative therapy for Crohn's disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2009, 15: 463-472.

[15] 刘占举. 重视克罗恩病术后复发的预防和临床治疗 [J]. 中华消化杂志, 2010, 30: 505-506.

[14] Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease-evidence for and against current therapies [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25: 3-12.

善糖尿病患者血脂胆固醇水平而且 C 反应蛋白 (CRP) 水平也明显降低^[5]。

2 噻唑烷二酮类

2.1 罗格列酮

罗格列酮能改善糖尿病大鼠血管内皮依赖性舒张功能,其机制与抑制非对称性二甲基精氨酸 (ADMA) 的致炎作用相关。在培养的人脐静脉内皮细胞,ADMA 能显著升高培养液中 TNF- α 水平,罗格列酮能显著降低 TNF- α 水平,同时减低非对称性二甲基精氨酸 (ADMA) 的水平^[6]。

血管性假血友病因子 (vWF)、血栓调节蛋白 (TM) 和内皮细胞蛋白 C 受体 (EPCR) 是反映血管内皮细胞损伤及功能障碍的敏感的指标。陈华等^[7]发现罗格列酮治疗 2 型糖尿病患者 12 周后,血浆 vWF、TM 和 EPCR 均明显下降,能改善患者血管内皮功能。这与 Ristrosch 等^[8]报道的一致。

2.2 吡格列酮

吡格列酮治疗 6 周后,糖尿病大鼠空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素水平、胰岛素抵抗指数、胰岛素敏感指数及 CRP 均下降,血一氧化氮水平上升,从而改善糖尿病大鼠血管内皮功能^[9]。

3 血管紧张素转换酶抑制药 (ACEI) 和血管紧张素受体拮抗药 (ARBs)

3.1 ACEI

卡托普利其含有巯基,具有自由基清除作用,与自由基有关的心血管损伤有防治作用,明显减少糖尿病大鼠尿微量白蛋白的排泄。屠庆年等^[10]发现卡托普利降低糖尿病大鼠血浆中内皮素-1 (ET-1)、血栓素 B (TXB₂)、6-酮前列腺素 F1 α (6-keto-PGF1 α) 的水平,明显改善 2 型糖尿病大鼠血管内皮功能。

3.2 ARBs

ARBs 可以减低血管炎症反应,减缓动脉粥样硬化,增加 EPCs 数量。Persson 等^[11]发现厄贝沙坦可以减少 CRP、纤维蛋白原等水平。此外,厄贝沙坦还可减少糖尿病患者低度炎症反应,有助于减少微血管和大血管并发症。

4 中药类

4.1 单味中药

4.1.1 穿心莲、大黄 近年来随着研究的深入,发现清热类中药不仅仅限于传统理论中的抗菌消炎作用,而涉及到了炎症反应的多个环节,这就为清热类中药保护血管内皮,防治动脉粥样硬化提供了药理学依据。

穿心莲、大黄具有降低大鼠 ET-1 及升高 NO 水平的作用,能够保护糖尿病大鼠内皮依赖的血管舒张功能,且能够抑制细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 及血管细胞间黏附分子-1 (VCAM-1) 的表达,具有抗动脉硬化作用^[12-13]。穿心莲、大黄对糖尿病血管病变的保护是通过多环节、多靶点实现的,而对血糖没有影响,故而对糖尿病血管病变的保护作用是非降糖依赖的。

4.1.2 盐酸小檗碱 盐酸小檗碱 (黄连素) 是我国传统中药,临床及动物试验均证明其具有确切的降血糖、降血脂、改善 IR、抗过氧化等作用,对糖尿病具有显著的疗效^[14]。近年发现它还能改善 2 型糖尿病大鼠的糖代谢、脂代谢和 IR,提高大鼠胸主动脉 eNOS 蛋白表达和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性,增加了 NO 的合成,减少了 NO 的破坏,保护糖尿病引起的内皮功能损伤^[15]。

4.1.3 大蒜素 大蒜素是从大蒜中分离得到并可人工合成的二烯丙基三硫化物,近年研究发现大蒜素具有降低胆固醇、抗氧化、抗血小板聚集的作用。谭斌等^[16]通过研究大蒜素对糖尿病大鼠血管内皮及血液成分的影响也发现大蒜素具有抗氧化功能,其通过提高血中 SOD、NO 含量,降低丙二醛 (MDA)、胆固醇水平来抑制糖尿病对血管内皮的损伤,改善胸主动脉的内皮依赖性舒张功能。

4.1.4 姜黄素 姜黄素是从姜黄、郁金、莪术等块茎中提取的一种酚性色素,具有抗炎、抗氧化、清除自由基、降脂等药理作用。有研究发现姜黄素能增加糖尿病大鼠抗氧化酶活性,有效清除自由基,减轻脂质过氧化,抑制氧化应激,减轻主动脉内胶原和胶原相关的 AGEs 形成和沉积作用,

在防治糖尿病血管病变方面可能具有较好的临床应用前景^[17]。

4.1.5 牡丹皮 牡丹皮为毛茛科芍药属植物牡丹的根皮,性微寒,味苦、辛,归心、肝经,具有清热凉血、活血化瘀之功效。其对糖尿病大鼠血管内皮细胞具有一定的保护作用,它可以降低糖尿病的大鼠血中的 ET、TXA₂ 含量,升高 6-酮前列腺素 F1 α 的含量,但对血糖和 NO 无明显的作用^[18]。

4.2 中成药制剂

4.2.1 通心络胶囊 通心络胶囊是由多种天然中药精制而成。通心络胶囊中水蛭、土鳖虫具有抗血栓形成、溶解血栓的作用,并能降脂抗凝,降低血小板聚集和黏附,防治动脉硬化;全蝎、蜈蚣、蝉衣搜风通络,可明显增加血清 NO 含量,降低血清 ET 水平,从而改善血管内皮功能^[19];并抑制脑缺血诱发的基质金属蛋白酶-9 的表达^[20],维持脑血管功能的完整性,同时对血脂代谢和氧化应激具有有益的作用,可减低血清低密度脂蛋白和氧化低密度脂蛋白浓度,增加机体活性,并增加 SOD 活性^[21]。

4.2.2 金芪降糖片 金芪降糖片由黄连、黄芪、金银花等组成。金芪降糖片通过清除自由基的产生保护 2 型糖尿病大鼠内皮损伤。同时,对缺氧再氧合及脂质过氧化所造成的内皮损伤具有一定的保护作用^[22]。

4.2.3 丹蛭降糖胶囊 丹蛭降糖胶囊有降低胰岛素抵抗的作用。使患者血清胰岛素(FINS)、游离脂肪酸(FFA)水平及胰岛素抵抗指数(IRI)较常规治疗患者显著降低。另外,丹蛭降糖胶囊还能升高患者的 SOD 及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性,减少丙二醛(MDA)水平,提高机体清除异常产生的氧自由基的能力,干预氧化应激状态,改善内皮损伤^[23]。

4.2.4 生芪降糖颗粒 生芪降糖颗粒能降血糖,降血脂,同时还能降低 ET-1 mRNA 的表达,从而可保护和改善糖尿病大鼠内皮功能,并呈剂量依赖性^[24]。

4.2.5 糖脉平胶囊 糖脉平胶囊由女贞子叶提取物、西洋参、黄芪、黄连、水蛭、鬼箭羽等组成。能通过增加血管内壁 SOD 活性来清除脂质过氧化物(LPO),降低 ET 的含量,从而阻断和降低了血管内皮损伤所致动脉粥样硬化的形成,保护血管内皮免受损伤^[25]。

5 其他

5.1 叶酸

叶酸可能通过增加机体 NO 合成而提高血清 NO 活性,同时叶酸参与了在线粒体电子传递链水平阻断超氧化物生成的过程,提高机体抗氧化能力来预防 2 型糖尿病大鼠血管内皮功能损伤的发生^[26]。

5.2 维生素 C

维生素 C 是一种重要的水溶性抗氧化药。一次性大剂量维生素 C 对急性高血糖所致内皮功能损伤有保护作用。这可能与维生素 C 保护 NO 免遭超氧阴离子和其他氧自由基的灭活有关。此外,维生素 C 通过增加内皮细胞中谷胱甘肽浓度来改善内皮依赖性活性,并可促进内皮细胞合成 NO^[27-28]。

5.3 钙离子通道阻滞药

马来酸桂哌齐特通过阻止钙离子跨膜进入血管平滑肌细胞内,抑制钙超载,使血管平滑肌松弛,缓解血管痉挛,降低血管阻力,提高血流量,改善微循环。同时,马来酸桂哌齐特能增强腺苷和环磷酸腺苷的作用,抑制血小板聚集,预防血栓形成。另外,静脉应用马来酸桂哌齐特后患者血管充血变化率(FMD)显著改善,证实其能改善血管内皮功能^[29]。

6 小结

随着人们对糖尿病血管内皮损伤机制认识的不断深入,其药物治疗方面也在不断地发展,国内外在治疗糖尿病及干预血管内皮损伤方面逐渐向受体类药物、基因药物、中药活性成分及离子通道阻断药发展。中药在保护糖尿病血管内皮方面具有广阔的发展前景,因此中药业应注意发挥中药自

身的优势,建立现代理论体系,完善检测手段,提高生产工艺,实现剂型化,筛选出从多环节、多靶点保护糖尿病血管内皮的中药。

【参考文献】

- [1] Kim JA, Montagnani M, Koh KK, et al. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms [J]. Circulation, 2006, 113: 1888-1904.
- [2] Srinivasan S, Hatley ME, Boliek DT, et al. Hyperglycaemia-induced superoxide production decreases eNOS expression Via AP-1 activation in aortic endothelial cells [J]. Diabetologia, 2004, 47: 1727-1734.
- [3] Murata T, Kinoshita K, Hori M, et al. Statin protects endothelial nitric oxide synthase activity in hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25: 2335-2342.
- [4] 胡智, 刘英明. 普伐他汀对 2 型糖尿病患者血管内皮细胞的保护作用研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18: 113-115.
- [5] 李凤芹, 熊辉, 刘健群. 辛伐他汀对 2 型糖尿病患者凝血及血管内皮炎性的影响 [J]. 中国实用医药, 2009, 4: 9-10.
- [6] 王珊, 江俊麟, 贾素洁, 等. 罗格列酮对糖尿病大鼠血管内皮损伤的保护作用与一氧化氮合酶抑制物的关系 [J]. 中南药学, 2005, 3: 131-135.
- [7] 陈华, 罗利飞. 罗格列酮对 2 型糖尿病患者血管内皮功能的影响 [J]. 现代实用医学, 2009, 21: 482.
- [8] Piatrosch F, Passauer J, Fischer S, et al. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control [J]. Diabetes Care, 2004, 27: 484-490.
- [9] 楚能武, 陈丽, 章秋, 等. 吡格列酮对糖尿病大鼠血管内皮功能的影响 [J]. 安徽医药, 2009, 13: 365-367.
- [10] 屠庆年, 成甦. 卡托普利对 2 型糖尿病大鼠血管内皮功能的影响 [J]. 中国药师, 2007, 10: 1060-1062.
- [11] Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy [J]. Diabetes, 2006, 55: 3550-3555.
- [12] 田凤胜, 王元松, 苏秀海, 等. 穿心莲对糖尿病大鼠血管病变保护机制的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15: 86-88.
- [13] 田凤胜, 李振彬, 王元松, 等. 大黄对糖尿病大鼠血管病变保护

- 机制的实验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14: 63-66.
- [14] Zhang Y, Li X, Zou D, et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93: 2559-2565.
- [15] 张卓, 王春梅, 王春艳, 等. 盐酸小檗碱对糖尿病大鼠胸主动脉内皮损伤的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30: 1654-1657.
- [16] 谭斌, 胡明山, 黄煌. 大蒜素对糖尿病大鼠血管内皮损伤的保护作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15: 3335-3336.
- [17] 于冬青, 赵宝, 李德军, 等. 姜黄素对糖尿病大鼠主动脉晚期糖化终产物形成的影响 [J]. 山东医药, 2008, 48: 24-25.
- [18] 闵存云, 刘和强, 詹锋. 牡丹皮对糖尿病大鼠 PGI₂、TXA₂、ET、NO 的影响 [J]. 中药材, 2007, 30: 687-690.
- [19] 尤士杰, 杨跃进, 陈可冀, 等. 通心络胶囊在急性心肌梗死血运重建后的有效性和安全性研究 [J]. 疑难病杂志, 2004, 3: 193-196.
- [20] 刘冉, 贺茂林, 张巍, 等. 通心络对大鼠脑缺血再灌注模型基质金属蛋白酶-9 的影响 [J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11: 335-336.
- [21] 张爱华, 高昆山, 崔星慧, 等. 通心络对糖尿病患者血管内皮损伤的影响 [J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13: 876-877.
- [22] 范朝华, 杨宏杰, 张丹, 等. 金芪降糖片对血管内皮细胞损伤影响的研究 [J]. 中成药, 2008, 30: 1685-1687.
- [23] 刘怀珍, 倪英群, 王欢, 等. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病患者血管内皮功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2008, 17: 1670-1671.
- [24] 邱云霞, 许凡, 陈新焰, 等. 生芪降糖颗粒对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂及血管内皮素表达的影响 [J]. 山东医药, 2008, 4: 23-25.
- [25] 何东初, 吴江平, 陈如泉. 糖脉平胶囊对 2 型糖尿病大鼠氧化和血管内皮损伤的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12: 25-26.
- [26] 李卫红, 肖强, 左春霞, 等. 叶酸对 2 型糖尿病大鼠胸主动脉内皮功能的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15: 747-750.
- [27] 孙慧伶, 向光大, 赵林双, 等. 维生素 C 改善 II 型糖尿病内皮依赖性血管舒张功能 [J]. 西北国防医学杂志, 2007, 28: 50-52.
- [28] 曾趁枚, 向光大. 维生素 C 对 2 型糖尿病患者葡萄糖负荷后血管内皮依赖性功能的保护作用 [J]. 医药导报, 2008, 27: 1465-1468.
- [29] 刘建尧, 余木生, 梁添书, 等. 马来酸桂哌齐特改善 2 型糖尿病患者血管内皮功能临床研究 [J]. 山东医药, 2009, 49: 79-80.