· 内分泌专栏 ·

糖尿病微血管病变发病机制研究进展

王海燕[1](综述),张永红[2*](审校)

(1.内蒙古科技大学包头医学院研究生院,内蒙古 包头 014040;
2.内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院内分泌科,内蒙古 包头 014010)

[摘要] 糖尿病是以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,其微血管并发症是导致患者生活质量下降甚至死亡的主要元凶。糖尿病主要的微血管并发症有致视力损害甚至失明的糖尿病视网膜病变(diabeticretinopathy,DR)以及导致终末期肾衰竭的糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)等。鉴于目前该病的发生发展机制尚未完全阐明,迄今为止仍无有效的预防和治疗方法。因此探究糖尿病微血管病变(diabetic microvessels,DMC)的发病机制可为治疗提供重要的理论依据。本文就氧化应激、肠道微生物菌群失调、表观遗传学以及血糖波动等相关机制展开综述,为 DMC 的诊疗提供新的思路。

[关键词] 糖尿病血管病变;糖尿病肾病;发病机制 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.05.016
[中图分类号] R587.23 [文献标志码] A [文章编号] 1007-3205(2024)05-0585-05

近年来,随着全球经济的快速发展,人民生活水平显著提高的同时出现了一些不健康的生活方式和饮食习惯导致糖尿病发病率呈逐年上升趋势,最新研究数据表明[1],在 2017 年全球糖尿病患者例数约为 4.2 亿,预计于 2045 年糖尿病患者例数将增加至 6.2 亿。在我国糖尿病已然成为一个重要的公共卫生问题,据统计,目前我国成年人糖尿病患病率约为 12.8%[2]。危及糖尿病患者生活质量和生命健康的多为其并发症,其中涉及糖尿病血管并发症,如各种大血管病变和微血管病变,前者主要累及冠状动脉、脑动脉和下肢动脉等,而糖尿病微血管病变(diabetic microvessels,DMC)可累及多个器官,致死率极高,严重损害患者身体健康,给患者家庭和社会带来沉重的负担。因此,不断探究糖尿病并发症的发病机制对预防其发生发展尤为重要。目前许多学者认为氧化应激、肠道微生物菌群失调、表观遗传学以及血糖波动等机制与 DMC 发生发展相关,现就其近年来的研究进展进行综述,旨在为 DMC 的预防与控制提供科学依据。

[收稿日期]2023-01-12
[基金项目]内蒙古自治区卫生健康委 2022 年度医疗卫生科技计划项目(202201430);包头医学院研究生科研创新项目(bycx2023022)
[作者简介]王海燕(1996-),女,内蒙古林西人,内蒙古科技大学包头医学院医学硕士研究生,从事内分泌与代谢性疾病诊治研究。
* 通信作者。E-mail:zhangyonghonggogo@163.com

1 活性氧(reactive oxygen species,ROS)及氧化应激对 DMC 的作用

ROS 是一种具有强氧化活性的分子或离子的总称,长期高血糖状态可直接刺激线粒体产生过多的 ROS,还可通过激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶促进 ROS 释放[3]。此外,血糖大幅波动更容易引起 ROS 聚积[4]。ROS 参与 DR 发展与细胞焦亡有关,细胞焦亡是一种细胞程序性死亡方式,表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂,导致细胞内容物如炎性因子释放进而激活炎症反应[5]。研究表明[6],ROS 通过激活 NOD 样受体热蛋白结构域 3(nod-like receptor pyrin domain containing 3,NLRP3)炎症小体,从而破坏血管内皮细胞间的紧密连接蛋白,增加视网膜血管通透性,且 NLRP3 炎症小体还可促进白细胞介素(interleukin,IL)-1β 和 IL-18 等炎症因子释放引发视网膜炎症反应,此外 NLRP3 炎症小体介导了细胞成孔效应蛋白形成导致细胞完整性丧失,促进细胞外 Na^+ 进入细胞内使细胞不断胀大甚至破裂,进而大量炎症因子从受损的细胞中释放加重视网膜炎症反应。ROS 的蓄积还可激活核因子 κB(nuclear factor kappa B,NF-κB)信号通路促进小胶质细胞及巨噬细胞向促炎作用的 M1 表型分化引发炎症反应,而存在于植物细胞壁中的具有抗氧化、抗炎等作用的阿魏酸通过 ROS/NF-κB 轴调节小胶质细胞及巨噬细胞向抗炎作用的 M2 表型极化以减轻视网膜炎症反应[7]。此

外，ROS还可通过诱导脂质过氧化破坏细胞膜的完整性损伤视网膜血管内皮细胞，并上调转化生长因子β(transforming growth factor-β，TGF-β)的表达促使纤维连接蛋白(fibronectin，FN)等细胞外基质(extracellular matrix，ECM)聚积，引起视网膜纤维化反应，同时可诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)生成促进新生血管形成，加速视网膜病变的发生与发展[8]。

在糖尿病肾病(diabetic nephropathy，DN)的进展过程中，ROS可抑制发挥抗氧化作用的硫氧还蛋白(thioredoxin，TXN)的表达，阻断了TXN与细胞凋亡有关的硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein，TXNIP)结合进而导致TXNIP与NLRP3炎症小体相互作用激活NLRP3/IL-1β通路，加重肾脏炎症反应和内皮细胞凋亡[9]。研究显示[10]，ROS作用于机体的血浆蛋白后形成晚期氧化蛋白产物，后者可上调FN、Ⅳ型胶原以及TGF-β的表达，并激活CD36/β-连环蛋白细胞通路促进肾脏脂质积聚、ECM沉积和纤维化反应加速肾功能恶化。因此，氧化应激是DMC的主要发病机制之一，阐明DMC背后的氧化应激机制、抑制机体ROS的产生和降低氧化应激反应可被视为控制糖尿病和相关并发症的重要目标。

2 肠道微生物菌群失调对DMC的影响

人体内存在数万亿个微生物，可以合成机体生长发育的多种维生素和氨基酸，在糖脂和蛋白质代谢过程中发挥重要作用，并有助于微量元素的吸收。近年来发现肠道微生物菌群与DMC存在密切联系。动物研究显示，糖尿病小鼠视网膜中肽聚糖(peptidoglycan，PG)水平和Toll样受体(Toll-like receptor，TLR)2水平显著升高，其参与DR进展过程的机制为，长期高血糖状态导致肠－血管屏障受损，细菌细胞壁中PG进入血液循环激活视网膜中TLR2引发视网膜炎症反应[11]。此外，一项针对2型糖尿病患者的横断面研究显示[12]，DR组的肠道微生物的代谢产物三甲胺氮氧化物(trimethylamine oxide，TMAO)水平显著高于无DR组，TMAO可通过促进炎性细胞因子的释放和ROS的产生引发视网膜血管炎症反应和内皮细胞凋亡。另有研究发现[13]，健康对照组与糖尿病组和DR组之间肠道微生物构成有显著差异，糖尿病组和DR组的双歧杆菌和乳酸杆菌的水平增加，而埃希氏志贺氏菌、大肠杆菌、真杆菌属和梭菌属的水平降低，但糖尿病组和DR组之间几乎没有差异，因此需要更多的研究来验证这些结果，从而确定肠道微生物群是否独立于糖尿病状态而影响DR。

肠道菌群与DN的关系密切且复杂，一项针对DN患者与单纯糖尿病患者和健康对照者的粪便组群检测分析显示[14]，3组的粪便微生物结构及其优势菌落存在显著差异，表明可通过对肠道微生物群的检测筛查DN患者。肠道微生物群参与DN疾病进展的可能机制为[15]，随着DN患者肾脏清除率降低，肠道有毒物质聚积引起肠道微生物菌群失调和肠壁完整性被破坏导致肾脏毒素如甲酚硫酸盐、吲哚硫酸酯和TMAO等入血，形成恶性循环加重肾损伤。研究表明[16]，肠道微生物代谢产物短链脂肪酸(short chain fatty acid，SCFA)可为肠上皮细胞提供能量、减轻炎症反应和改善肾功能不全，高膳食纤维摄入可以促进SCFA的产生，然而DN患者由于肠道微生物菌群改变引起SCFA产生减少，以及DN患者由于饮食限制导致纤维摄入量减少使SCFA合成受限而加速肾功能进一步恶化。因此，肠道微生物改变不仅加重机体炎症反应，还会使机体代谢紊乱、肠黏膜屏障受损及正常免疫调节功能损伤。将肠道微生物菌群作为糖尿病的防治靶点，进一步探究肠道微生物及其代谢物之间的相互关系，可为DMC的治疗提供新方法。

3 微小RNA(microRNA，miRNA)在DMC中的表达及意义

miRNA是存在于真核生物中的微小非编码RNA，通常与信使RNA(messenger RNA，mRNA)的3′-非翻译区上的特定位点结合抑制mRNA翻译和干扰mRNA稳定性来调节靶基因的表达。近年来研究指出，DMC的发生机制可能涉及参与表观遗传控制的miRNA基因的改变。部分miRNA调控着机体内脂质代谢、细胞凋亡、氧化应激、炎症和纤维化等相关基因的表达[17]。随着miRNA在不同的临床环境中的应用范围越来越广，通过使用miRNA作为潜在的诊断糖尿病及并发症的标记物逐渐被重视。研究显示[18]，DR组血浆miR-27和VEGF水平显著升高，且miR-27的表达水平与VEGF、空腹血糖(fasting plasma glucose，FPG)、糖化血红蛋白(glycohemoglobin，HbA_1c)水平等呈正相关。miR-27参与DR发生的可能机制为，miR-27通过促进HbA_1c大量沉积引起氧自由基释放，导致组织缺氧和血管通透性增加，并通过上调VEGF表

达促进新生血管生成。另有动物研究显示[19]，miR-21过表达可激活磷脂酰肌醇-3 激酶/丝氨酸—苏氨酸蛋白激酶/VEGF 信号通路，刺激 DR 大鼠视网膜血管内皮细胞新生血管生成，加重视网膜血管损伤。相反，miR-200A-3p 过表达除了可降低促炎性因子的分泌和减少细胞凋亡外，还可抑制 TGF-β2/Smad 途径下调 VEGF 的表达防止新生血管生成，缓解糖尿病视网膜病变进展[20]。

关于 miRNA 参与 DN 的发生相关研究较少，目前的研究表明[21]，miR-27A-3p 在 DN 发生发展中具有重要作用，其可通过下调抗增殖蛋白（prohibitin，PHB）和跨膜 Bax 抑制因子 6（ransmembrane Bax inhibitor motif containing 6，TMBIM6）诱发线粒体功能障碍和内质网应激，PHB 是抑制细胞增殖、凋亡、氧化应激相关的重要细胞因子，具有维持线粒体的正常形态、结构、功能，降低细胞内 ROS 生成，防止对线粒体的氧化损伤[22]，而 TMBIM6 通过诱导自噬和激活溶酶体发挥抗凋亡和内质网应激的作用[23]，因此，抑制 miR-27A-3p 的表达可作为 DN 的诊治靶点。miR-19b-3p通过下调细胞因子信号抑制物的表达引起巨噬细胞活化并激活巨噬细胞中的 NF-κB 信号通路诱发促炎性细胞因子释放引起局部炎症反应，加速 DN 的进展[24]。相反，miR-638 基因表达上调可降低高糖诱导的肾小球系膜细胞的促炎因子水平和增殖能力，减轻肾脏局部炎症状态、抑制血管增殖和局部纤维化进展，对于肾功能改善具有良性意义[25]。虽然目前研究支持 miRNA 可作为 DMC 早期诊断的生物标志物，但大多研究的样本量小以及个体研究差异存在局限性，因此，基于对 miRNA 这一热点的深入探究，可能为 DMC 和其他疾病的诊治揭开新的篇章。

4　血糖波动对 DMC 的影响

越来越多的证据显示，血糖波动与 DMC 的关系十分紧密，HbA_1c 仅反映了过去 2～3 个月平均血糖水平，并不能反应实际的血糖波动，随着目前监测手段的提高，可通过持续密切监测血糖变化探究血糖波动对糖尿病并发症的影响。一项荟萃分析结果显示[26]，2 型糖尿病患者的 FPG 变异幅度与 DR 的发生发展密切相关，且是 DR 的独立危险因素，通过维持 FPG 变异幅度稳定可降低 DR 的发生率和病死率。有研究表明[27]，血糖变异性比慢性高血糖更容易产生 ROS，血糖波动过程中产生过多 ROS 引起视网膜血管内皮细胞和周细胞的凋亡，并使 VEGF 过度表达导致视网膜新生血管生成。另外血糖波动容易引起炎症反应[28]，血糖大幅波动可上调巨噬细胞极化相关的干扰素调节因子（interferon regulatory factor 5，IRF-5）的表达，其促进具有抗炎作用的 M2 型巨噬细胞转变为有促炎作用的 M1 型巨噬细胞而引发视网膜局部炎症反应，而通过IRF-5 基因敲除可促进巨噬细胞向 M2 型转化，有效减轻视网膜炎症反应，防止 DR 的进展。

DN 患者的反复血糖波动可降低清除氧自由基相关的超氧化物歧化酶的活性，促进 ROS 大量产生，引起肾脏氧化应激反应，同时可刺激 $CD8^+$ T 细胞产生肾损伤分子 1（kidney injury molecule-1，KIM-1），后者通过刺激近端肾小管细胞释放单核细胞趋化蛋白而促进肾脏中的白细胞聚积引起肾脏炎症反应。且随着 KIM-1 的表达升高，α 平滑肌肌动蛋白和 CD3 细胞表达也随之增加进一步导致肾脏纤维化[29]。此外，在血糖波动过程中可促进肾小球系膜细胞Ⅰ型、Ⅲ型和Ⅳ型胶原合成和 FN 产生，以及在近端小管中，血糖的大幅波动可刺激 TGF-β 分泌引起 ECM 沉积和纤维化，前述原因均可加速糖尿病肾病的进展[30]。由此可见，血糖变异性可成为更有意义的血糖控制指标，保持血糖长期的稳定是避免和延缓糖尿病相关并发症发生的关键因素。然而，目前对于儿童、青少年和老年人群体关注度不够，缺乏统一的评价标准以及充分的研究证据[31]，因此未来需要进一步开展相关临床研究来确定所有人群长期血糖波动与糖尿病并发症的关系。

5　其他因素对 DMC 的影响

高脂血症目前已被证实与 DMC 的发生密切相关[32]，其通过激活炎症、氧化应激、引发线粒体功能障碍等途径破坏血管内皮细胞完整性。血液流变学异常也被认为是 DMC 的一种重要影响因素[33]，长期高血糖状态可增加患者血液黏度，使血流速度减慢，进而出现微循环障碍。还可造成红细胞变形性下降，通过细胞膜受阻，使得红细胞聚集损伤血管内皮细胞的结构及功能。此外，肾素血管紧张素醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）的激活对 DMC 的影响正逐渐引起临床医生的重视，在高糖环境中可激活 RAAS 系统，使血管紧张素（angiotensin，Ang）Ⅱ生成增加，引起毛细血管收缩，组织灌注减少，加重脏器缺血缺氧[34]，同时 AngII 的激活能够刺激促进 ROS 的产生、低密度脂

蛋白的氧化、内皮损伤、基质降解和血栓形成，进一步加速 DMC 的发生发展[35]。

6 总结与展望

总之，DMC 是多种因素共同作用造成的不良结局，以往国内外研究大多聚焦于高血糖、高血压、晚期糖基化终末产物堆积和代谢组学改变的相关研究，但其机制尚未完全阐明，且已有 DMC 的治疗方法仍不能全面控制疾病的发展。因此，针对 DMC 发病机制的更为广泛且深入的研究是迫切而必要的。关于氧化应激、肠道微生物菌群失调、表观遗传学以及血糖波动等在 DMC 中扮演的重要角色需要被进一步关注，它们在致病过程中相互作用，共同促进了 DMC 的发生发展，为 DMC 的治疗指明了新的方向，提供了精准治疗靶点，对于提高 DMC 患者的生活质量具有重要意义。

[参考文献]

[1] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138: 271－281.

[2] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369: m997.

[3] Singh A, Kukreti R, Saso L, et al. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes[J]. Molecules, 2022, 27(3): 950.

[4] Chen B, Jia Y, Lu D, et al. Acute glucose fluctuation promotes in vitro intestinal epithelial cell apoptosis and inflammation via the NOX4/ROS/JAK/STAT3 signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(1): 688.

[5] Li XD, Xie XJ. GSDMD-mediated pyroptosis in retinal vascular inflammatory diseases: a review [J]. Int Ophthalmol, 2023, 43(4): 1405－1411.

[6] Zheng D, Liu J, Piao H, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1039241.

[7] Sun X, Ma L, Li X, et al. Ferulic acid alleviates retinal neovascularization by modulating microglia/macrophage polarization through the ROS/NF-κB axis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 976729.

[8] Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications[J]. Redox Biol, 2020, 37: 101799.

[9] An X, Zhang Y, Cao Y, et al. Punicalagin protects diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis based on TXNIP/NLRP3 pathway[J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1516.

[10] Li X, Zhang T, Geng J, et al. Advanced oxidation protein products promote lipotoxicity and tubulointerstitial fibrosis via CD36/β-catenin pathway in diabetic nephropathy [J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31(7): 521－538.

[11] Prasad R, Asare-Bediko B, Harbour A, et al. Microbial signatures in the rodent eyes with retinal dysfunction and diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(1): 5.

[12] Liu W, Wang C, Xia Y, et al. Elevated plasma trimethylamine-N-oxide levels are associated with diabetic retinopathy[J]. Acta Diabetol, 2021, 58(2): 221－229.

[13] Huang Y, Wang Z, Ma H, et al. Dysbiosis and implication of the gut microbiota in diabetic retinopathy [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 646348.

[14] Cai K, Ma Y, Cai F, et al. Changes of gut microbiota in diabetic nephropathy and its effect on the progression of kidney injury[J]. Endocrine, 2022, 76(2): 294－303.

[15] Mosterd CM, Kanbay M, van den Born BJH, et al. Intestinal microbiota and diabetic kidney diseases: the Role of microbiota and derived metabolites inmodulation of renal inflammation and disease progression[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2021, 35(3): 101484.

[16] Zaky A, Glastras SJ, Wong MYW, et al. The role of the gut microbiome in diabetes and obesity-related kidney disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9641.

[17] Milluzzo A, Maugeri A, Barchitta M, et al. Epigenetic mechanisms in type 2 diabetes retinopathy: asystematic review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10502.

[18] 陈云霞，司捷，高倩，等.血浆 miR-27 在糖尿病视网膜病变患者中的表达及其临床价值[J].国际眼科杂志，2021，21(1)：42－46.

[19] Lu JM, Zhang ZZ, Ma X, et al. Repression of microRNA-21 inhibits retinal vascular endothelial cell growth and angiogenesis via PTEN dependent-PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in diabetic retinopathy[J]. Exp Eye Res, 2020, 190: 107886.

[20] Xue L, Xiong C, Li J, et al. miR-200-3p suppresses cell proliferation and reduces apoptosis in diabetic retinopathy via blocking the TGF-β2/Smad pathway[J]. Biosci Rep, 2020, 40(11): BSR20201545.

[21] Wu L, Wang Q, Guo F, et al. Involvement of miR-27a-3p in diabetic nephropathy via affecting renal fibrosis, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(2): 1454－1468.

[22] Liu H, Fan H, He P, et al. Prohibitin 1 regulates mtDNA release and downstream inflammatory responses[J]. EMBO J, 2022, 41(24): e111173.

[23] Kim HK, Lee GH, Bhattarai KR, et al. TMBIM6 (transmembrane BAX inhibitor motif containing 6) enhances autophagy through regulation of lysosomal calcium [J]. Autophagy, 2021, 7(3): 761－778.

[24] Lv LL, Feng Y, Wu M, et al. Exosomal miRNA-19b-3p of

tubular epithelial cells promotes M1 macrophage activation in kidney injury[J]. Cell Death Differ,2020,27(1):210－226.

[25] Lin M,Song D,Zhang S,et al. Dysregulation of miR-638 in diabetic nephropathy and its role in inflammatory response [J]. Diabetol Metab Syndr,2021,13(1):122.

[26] Zhao Q, Zhou F, Zhang Y, et al. Fasting plasma glucose variability levels and risk of adverse outcomes among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Res Clin Pract,2019,148:23－31.

[27] Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, et al. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 7489795.

[28] Al-Rashed F, Sindhu S, Arefanian H, et al. Repetitive intermittent hyperglycemia drives the M1 polarization and inflammatory responses in THP-1 macrophages through the mechanism involving the TLR4-IRF5 pathway [J]. Cells, 2020,9(8):1892.

[29] Tuttle KR, Alicic RZ. Glycemic variability and KIM-1-induced inflammation in the diabetic kidney[J]. Diabetes, 2021,70(8):1617－1619.

[30] Klimontov VV, Saik OV, Korbut AI. Glucose variability: how does it work? [J]. Int J Mol Sci,2021,22(15):7783.

[31] 刘欢,莫永珍.长期血糖波动与糖尿病不良临床结局的相关性研究进展[J].中华现代护理杂志,2022,28(22):3075－3080.

[32] Opazo-Ríos L,Mas S,Marín-Royo G,et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2632.

[33] Tan JKS, Wei X, Wong PA, et al. Altered red blood cell deformability-A novel hypothesis for retinal microangiopathy in diabetic retinopathy[J]. Microcirculation, 2020, 27(7): e12649.

[34] Banerjee D,Winocour P,Chowdhury TA,et al. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: association of British clinical diabetologists and the renal association UK guideline update 2021[J]. BMC Nephrol,2022,23(1):9.

[35] Lai S,Perrotta AM,Bagordo D,et al. Literature review on the cross-link between ocular and renal disease: renin angiotensin aldosterone system is a main actor [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2022,26(13):4774－4788.

（本文编辑：刘斯静）