·综 述·

血管内皮功能障碍与 2 型糖尿病及中医证型相关性研究进展

刘博文，杨 华*，吴腾飞，丛亿蕾，杨昕宇，陈亦融
（上海中医药大学附属龙华医院内分泌科，上海 200032）

摘要：血管内皮功能是维持血管通透性、平衡凝血系统与纤溶系统及限制炎症活动的重要保障，而血管内皮功能障碍可导致一系列疾病发生发展，尤其是糖尿病（diabetes mellitus，DM）。血管内皮功能障碍被认为是 DM 血管病变的早期事件，血管内皮细胞受损贯穿 DM 及其并发症的发生发展过程。现对血管内皮功能与 2 型 DM 及中医证型相关性研究进展作一综述，旨在为临床提供一定参考。

关键词：血管内皮功能障碍；糖尿病；中医证型
中图分类号：R587.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2023)04-0379-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.04.014

Research progress on the correlation between vascular endothelial dysfunction and diabetes mellitus type 2 and traditional Chinese medicine syndromes

LIU Bowen, YANG Hua*, WU Tengfei, CONG Yilei, YANG Xinyu, CHEN Yirong
(*Department of Endocrinology, LongHua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China*)

Abstract: Vascular endothelial function is an important safeguard for maintaining vascular permeability, balancing coagulation and fibrinolytic systems, and limiting inflammatory activities. Vascular endothelial dysfunction can lead to the occurrence and development of a series of diseases, especially diabetes mellitus(DM). Vascular endothelial dysfunction is considered to be an early event of vascular disease in DM, and the damage of vascular endothelial cells runs through the occurrence and development of DM and its complications. This article reviewed the research progress on the correlation between vascular endothelial function and type 2 DM and traditional Chinese medicine syndromes, aiming to provide some reference for clinical practice.

Key words: vascular endothelial dysfunction; diabetes mellitus; traditional Chinese medicine syndrome

目前，我国糖尿病（diabetes mellitus，DM）患病率位居全球第一[1]，其中以 2 型 DM（diabetes mellitus type 2，T2DM）占比最高。DM 并发症较多，包括 DM 视网膜病变（diabetic retinopathy，DR）引起的失明、DM 肾病（diabetic nephropathy，DN）引起的肾功能不全（renal insufficiency）、心脑血管病变及其外周动脉疾病等[2—3]。国际卫生部门报道，DM 并发症造成的死亡超过 50% 由心脑血管病变引发，15% 由肾脏病变引发。防治指南也指出 DM 重在预防，而 2、3 级预防均为治疗及延缓 DM 并发症的发生发展[4]。血管内皮损伤引起的血管内皮功能障碍被认为是 DM 血管病变的早期事件。因而，深入研究血管内皮功能与 DM 的相关性及血管功能障碍的早期诊断意义重大。

1 血管内皮功能简介

血管内皮作为多功能的内分泌、旁分泌及自分

收稿日期：2022-05-20；修回日期：2023-03-12
作者简介：刘博文，住院医师，研究方向：中医药治疗内分泌疾病。
通信作者：杨华，主任医师，研究方向：中医药治疗内分泌疾病。
基金项目：上海中医药大学附属龙华医院爱建捐赠基金资助项目（AJ072）

泌器官，除自身分泌及代谢功能外，不仅可改变血管张力、参与血栓形成，且可参与炎症反应、调节免疫以及氧化应激[5—6]。血管内皮细胞分泌多种物质，包括内皮素（endothelin，ET）、一氧化氮（nitric oxide，NO）、血管紧张素（angiotensin，Ang）Ⅱ以及血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）等，是调节血管张力、保持血管通透性、维持凝血与纤溶功能平衡及抑制血管壁炎症活动的重要保障[7]。

血管内皮功能障碍是血管内皮细胞在多种病理因素下导致机体内分泌失调，多种活性物质与细胞因子之间的平衡被打破，主要表现为NO等舒张血管物质的合成及活性减低，ET等收缩血管物质合成增多，难以继续维持血管张力动态平衡，血管环境稳态遭到破坏[8]。另外，NO的利用率下降[9]与内源性因素（血管活性物质、炎症因子、氧化应激、凝血功能）及外源性因素（吸烟、饮酒）有关，也与DM、冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease，CHD）、高血压（hypertension）、肥胖（obesity）、脂质代谢异常等疾病有一定相关性[9,10—12]。

2 血管内皮功能检测方法

血管内皮可因多种病理因素受损，且与DM及其并发症有关，故早期发现血管内皮功能受损或障碍并及时干预是防治疾病的关键。目前，血管内皮功能的检测方法主要包括生化检验和仪器检查，而仪器检查又包括有创和无创检查。

生化检验通过血管内皮释放的活性物质评估血管内皮功能，目前常用的内皮功能生物标记物有内皮微粒（endothelial microparticle，EMP）、血管性血友病因子、非对称二甲基精氨酸、循环内皮祖细胞（endothelial progenitor cells，EPCs）、可溶性E选择素、血栓素（thromboxane，TX）等[13]。仪器检查的有创操作包括定量冠状动脉造影法及超声和心导管结合的技术，均在冠状动脉内注入乙酰胆碱，引起血管舒张，分析评价血管内皮功能，是评价冠状动脉内皮功能的金标准，但存在有创操作、患者接受度差、价格高及临床应用少的劣势[5]。目前，临床评价内皮功能使用最广泛的无创方法主要包括外周动脉张力（peripheral artery tonometry，PAT）、脉搏波传导速度（pulse wave velocity，PWV）检测、基于血流介导的血流调控血管舒张功能（flow-mediated dilation，FMD）技术。

Torrado等[14]发现PWV更易受血压影响，充血反应后PWV下降，这在FMD较高的患者中表现明显。研究显示，PAT与FMD检测均可评价血管功能，但由于PAT检查以指尖为测量点，而指尖动脉易受环境条件影响，测量结果可重复性较低，较FMD测量结果不稳定[15]。崔亚萌等[16]通过对100例DM患者行FMD检查发现，FMD对血管内皮功能确能进行早期客观评价，具有临床意义。综上，在临床中最易开展、准确性较高的无创检测技术为FMD技术。

3 血管内皮功能障碍与T2DM

血管内皮具有一定修复功能，由细胞因子组成的抗炎系统及EPCs会对内皮损伤进行修复，维持血管稳态。然而，高血糖、高血脂引起的持续氧化应激可导致修复功能异常，血管内皮细胞出现功能障碍，离开血管壁进入循环，进而引发血管损伤或局部血栓形成。研究提示，T2DM患者出现血管内皮功能障碍的机制主要由于糖毒型及高血糖引起的代谢变化，另外还与血脂异常、高胰岛素血症（hyperinsulinism）等有关，且若患者存在脂代谢异常或血糖波动，其病情更易进展[17—18]。

Bernd等[19]发现，在DM一级亲属中，即使血糖正常也可能出现血管内皮舒张功能降低。郭瑶等[20]也发现高胰岛素血症（hyperinsulinemia）可导致血管内皮受损。Pieper等[21]通过动物试验发现，DM小鼠较正常小鼠通过乙酰胆碱刺激释放的NO浓度低，血管内皮完整性受损。邵华等[22]发现T2DM患者早期即存在血管内皮损伤，且与高血糖、脂质代谢紊乱有关。王景尚等[23]发现血管内皮功能损伤与T2DM患者血糖波动性相关。综上，T2DM患者早期即可存在血管内皮损伤，且随着疾病进展或血糖

波动损伤可能更严重。

血管内皮功能障碍是形成 DM 血管并发症的基础，血管内皮细胞功能异常在 DM 前期已出现 [24]。研究表明，DN 早期发病因素为血管内皮损伤及微循环障碍，且可能与 EPCs 功能障碍相关 [25]。王洁等 [26] 通过对 DR 患者术中房水与玻璃体标本的研究发现，VEGF 在 DM 并发症患者玻璃体、房水及虹膜组织中高度异常表达。对于 DM 大血管病变，血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的始动因素及早期事件 [8]。研究证实，DM 周围血管病变 (diabetic peripheral vascular disease) 患者 EPCs 水平明显下降，与颈动脉及下肢动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 关系密切 [27]。DM 足 (diabetic foot) 的发生则与 VEGF 缺乏相关，激活 VEGF 的表达可降低足溃疡的发生率 [28]。综上，血管内皮功能障碍参与 T2DM 血管并发症前期、发生发展及临床事件的整个过程，调控血管内皮相关活性物质水平，可能对 DM 并发症起到防治作用。

3.1 中医证型

DM 在中医中归属“消渴”范畴，早在《素问•奇病论》便有言及：“肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转而为消渴”。血管内皮功能障碍在中医中归属“脉痹”“络病”范畴，《临证指南医案》云：“初病在经，久病入络”“初为气结在经，久则血伤入络”。血管内皮功能障碍机制与中医“亢害承制”理论相契合，病机主要为气虚血瘀、痰瘀阻络及阴虚血瘀 [29]。张泽华等 [30] 认为，DM 血管内皮受损过程即为“承者失制，亢者为害”的过程，脏腑功能受损影响气机运化功能导致津塞脉道，从而出现西医中的氧化应激、炎症反应及糖脂代谢紊乱，发生血管内皮功能障碍。消渴病的血管内皮功能障碍的中医证型主要分为血瘀证和非血瘀证，DM 血瘀证疾病进展与血管内皮功能障碍相关，且主要与血浆 ET、NO 等指标相关。

石志芸等 [31] 发现，较非血瘀证者和健康人群，DM 患者血瘀证组 ET 指标显著升高，提示 DM 患者血瘀证组存在血管内皮功能障碍。施赛珠等 [32]、李植延等 [33] 也将 ET 作为血管内皮功能障碍指标，发现 DM 患者 ET 值明显高于健康对照组，且在血瘀证组数值升高尤为显著，提示 DM 患者非血瘀证即可能存在血管内皮损伤，且随疾病进展至血瘀证，血管内皮功能障碍愈发明显。江泳等 [34] 发现血瘀证贯穿 DM 全程，存在血管内皮细胞功能受损，血瘀证组血浆 ET 水平显著升高，NO 显著降低。葛芳芳等 [35] 发现较非血瘀证组，血瘀证组下肢动脉压力 - 应变弹性系数、硬化参数均显著升高，且动脉顺应性显著降低，提示 T2DM 兼有血瘀证的血管直径变化较小、血管内皮顺应性和扩张性下降、僵硬度增高及血管内皮功能障碍。

孙连庆等 [36] 将 DM 肢体动脉硬化闭塞症 (arteriosclerotic obliterans) 患者分为血瘀型及湿热下注型，患者较健康人群血浆 ET、TXB_2 明显增高，NO 水平明显降低，且病情较重的湿热下注型患者指标变化水平明显高于症情较轻的血瘀型患者，提示血管内皮功能障碍与疾病进展相互促进。王云飞等 [37] 将 DM 并发足坏疽 (gangrene) 患者辨证分型为气血两虚证与湿热毒盛证，发现不同中医证型存在血管内皮功能障碍相关指标的差异，血管内皮功能障碍是 DM 并发足坏疽发生的重要环节，患者血浆中 ET、TXB_2 和 TXB_2/ 前列腺素 F1α 均明显高于正常对照组，湿热毒盛证者 ET 水平更高，而气血两虚证者 NO 水平更高。

DM 患者血管内皮功能障碍主要涉及的中医证型为血瘀证，血瘀贯穿于 DM 全过程，影响其转归及预后，血瘀既是 DM 发病过程中的重要病理产物，又是 DM 进展的重要病理因素 [38]。提示不同证型消渴病除应辨证论治外，也应注重活血化瘀。

3.2 中医干预疗效

研究表明，中医药可通过调节血管内皮分泌活性物质，改善氧化应激，调节 Ang、脂蛋白水平，降低 EMP 水平，从而起到保护血管内皮的作用 [39]。

赤芍、白芍可提高大鼠体内 NO 含量，降低 ET 表达水平，改善血管内皮功能，赤芍、白芍能使血

瘀证大鼠各切变率下全血黏度显著降低，起到改善血液流变学异常、保护血管内皮的作用[40]。黄芪甲苷亦具有抗炎、抗氧化以及免疫刺激作用，其作为醛糖还原酶抑制剂可延缓DM周围神经病变（diabetic peripheral neuropathy）进展[41]。张家富等[42]发现，从黄连中提取的小檗碱可通过抑制血管内皮中的氧化反应，达到保护血管内皮的目的，接受其治疗的DM大鼠抗氧化酶、NO水平显著提升，主动脉损伤程度显著降低。李菁菁等[43]给予DM下肢动脉粥样硬化患者疏肝消脂汤（组方：柴胡、当归、山楂、酸枣仁及绞股蓝），该方剂具有调节脂代谢、抑制炎症反应的作用，结果显示，患者血清ET水平显著下降，对血管内皮功能具有明显保护作用。

对于DM及其血管并发症，中医药具有良好的疗效。中药通过涉及的多靶点及多种途径的治疗作用，起到改善血管内皮功能障碍作用，并为防治DM及其血管并发症提供了重要手段。

4 结语

血管内皮功能是维持血管通透性、平衡凝血系统和纤溶系统、限制炎症活动的重要保障。血管内皮功能障碍被认为是DM血管病变的早期表现。血瘀贯穿于消渴病全程，影响预后与转归。早期血管内皮筛查十分重要，及时监测DM大血管病变，对于后续临床诊治、疗效评估及病情预后意义重大。

参考文献：

[1] Ilyas Z, Chaiban JT, Krikorian A. Novel insights into the pathophysiologyand clinical aspects of diabetic nephropathy[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(1): 21-28.

[2] 蓝晓步, 周刚, 孙玉红. 糖尿病并发症的发病机制及其药物治疗研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(5): 178-181.

[3] Kang H, Ma X, Liu J, *et al*. High glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction[J]. Diab Vasc Dis Res, 2017, 14(5): 381-394.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.

[5] 肖艳, 陈明. 血管内皮功能检测[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(9): 883-887.

[6] 李苗, 王丽丽, 常冰梅. 血管内皮细胞功能损伤机制的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8): 730-736.

[7] Schalkwijk CG，Stehouwer CD. Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction[J]. Clin Sci(Lond), 2005, 109(2): 143-159.

[8] 潘亮, 邱春光. 血管内皮功能障碍在冠心病发生发展中的作用[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2014, 14(5): 1106-1108.

[9] 王春, 秦少博, 李萍. 炎症与血管内皮损伤研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(1): 89-92.

[10] Pedersen CM, Barnes G, Schmidt MR, *et al*. Ischaemia-reperfusion injury impairs tissue plasminogen activator release in man[J]. Eur Heart J, 2012, 33(15): 1920-1927.

[11] 王聪霞, 范雅洁. 冠心病血管内皮损伤与血管重构的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(4): 455-458.

[12] 蓝宇涛, 旷焱平, 陈垦. 氧化应激介导糖尿病血管内皮损伤的研究进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(10): 1494-1496.

[13] 肖艳. 血管内皮功能检测方法的最新进展[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.

[14] Liang L, Sharwood Smith M, Chondrogianni V, *et al*. The pre-attentive L2 orthographic perception mechanism utilized by bilinguals with different proficiency levels[J]. Front Psychol, 2017, 8: 1357.

[15] 李晓, 郑元义, 胡兵, 等. 非侵入性评估血管内皮功能方法研究进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2021, 18(10): 627-630.

[16] 崔亚萌, 王小飞. 血流介导的血管扩张功能在临床中的应用[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(4): 458-461.

[17] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complication[J]. Circ Res, 2010, 107(9): 1058-1070.

[18] 张留弟, 李群益, 施孝金. 血管内皮功能障碍与2型糖尿病研究进展[J]. 上海医药, 2014, 35(23): 45-48.

[19] Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, *et al*. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first degree delatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance[J]. Circulation, 2000, 101(15): 1780-1784.

[20] 郭瑶. 高胰岛素血症对血管内皮功能的影响及相关机制的探讨[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2021.

[21] Pieper GM, Siebeneich W, Moore-Hilton G, *et al*. Reversal by L-arginine of a dysfunctional arginine/nitric oxide pathway in the endothelium of the genetic diabetic BB rat[J]. Diabetologia, 1997, 40(8): 910-915.

[22] 邵华, 荣阳. 2型糖尿病早期血管内皮功能改变的影响因素与临床进展性研究[J]. 中国医药指南, 2021, 19(32): 73-74.
[23] 王景尚, 黄烨, 陈可冀, 等. 2型糖尿病患者血糖波动状态与血管内皮损伤、血小板活化及PKCβ_1表达的相关性[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1184-1190.
[24] 段淑芳, 叶真. 糖尿病血管并发症与内皮细胞氧化应激的关系[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(6): 944-946.
[25] 陈树春, 宋光耀. 内皮祖细胞与糖尿病血管并发症的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(5): 759-762.
[26] 王洁, 范斌, 李光宇. 血管内皮生长因子在糖尿病眼部并发症中的作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2002, 28(2): 174-176.
[27] Fadini GP, Miorin M, Facco M, *et al*. Circulating endothelial progenitor cells are reduced in peripheral vascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(9): 1449-1457.
[28] 郭晶, 徐强, 张朝晖. 基于血管内皮生长因子(VEGF)相关调控途径探讨糖尿病足中医药治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 61-65.
[29] 黄苏萍, 林妙娴, 陈龙辉, 等. 糖尿病血管病变当重痰瘀[J]. 中医杂志, 2010, 51(11): 968-970.
[30] 张泽华, 冷玉琳, 杨婵, 等. 基于“亢害承制”理论探讨内皮功能障碍对糖尿病大血管病变的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(4): 227-234.
[31] 石志芸, 施赛珠, 陈剑秋, 等. 中医血瘀证与血栓相关分子标志物的研究[J]. 中医研究, 2003, 16(6): 21-23.
[32] 施赛珠, 陈剑秋, 张茂华, 等. 糖尿病血瘀证与血栓前状态分子标志物关系的研究[J]. 中医研究, 1996, 9(2): 21-23.
[33] 李植延, 张荔群. 2型糖尿病中医辨证分型与血浆内皮素及降钙素基因相关肽研究[J]. 福建中医学院学报, 2001, 11(3): 1-4.
[34] 江泳, 徐蓉娟, 李红, 等. 血瘀证与血管内皮功能障碍的关系[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(6): 57-59.
[35] 葛芳芳, 江泳, 徐蓉娟. 2型糖尿病血瘀证与血管内皮功能关系的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(3): 31-33.
[36] 孙连庆, 杨雁, 郑伟. 血管内皮功能与糖尿病肢体动脉闭塞症中医辨证关系的研究[J]. 中西医结合学报, 2007, 6: 621-624.
[37] 王云飞, 阙华发. 不同中医证型糖尿病足坏疽患者血管内皮与血小板及免疫功能指标的变化[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(2): 37-40.
[38] 薛玲, 石岩. 消渴病血瘀证理论探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(5): 977-978.
[39] 宋小彪, 陈彦旭, 胥雨成, 等. 中医药改善糖尿病血管病变内皮损伤进展[J]. 河南中医, 2021, 41(9): 1432-1437.
[40] 乐娜, 周雪, 费文婷, 等. 赤芍、白芍及芍药苷、芍药内酯苷对急性血瘀证大鼠血液流变学及血管内皮功能的影响[J]. 环球中医药, 2019, 12(9): 1302-1307.
[41] 刁元元, 李玉梅, 李晓文, 等. 黄芪抗糖尿病并发症的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 123-128.
[42] 张家富, 夏伦祝, 姜辉, 等. 黄连总生物碱对糖尿病模型大鼠血管内皮功能的保护作用[J]. 中国中医急症, 2011, 20(5): 751-753.
[43] 李菁菁, 胡楠. 疏肝清脂汤对糖尿病下肢动脉粥样硬化病变患者血管内皮功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(2): 109-112.

(编辑：虞　瑛)