

## 述评

## 重视“糖化－氧化－动脉硬化”心血管事件链

李光伟

## 摘要

几项著名的大型糖尿病循证医学试验均未能证实严格的血糖控制能降低糖尿病大血管并发症风险。这使人们对“降糖治疗是否依然是 2 型糖尿病心血管并发症管理的核心”的概念心存疑虑。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS) 40 年和大庆糖尿病预防研究 30 年随访资料显示, 早期强化血糖控制的“遗留效应”导致的心血管获益在干预期结束后多年依然存在。这提醒早期打断“糖化－氧化－动脉硬化”心血管事件链仍然是 2 型糖尿病心血管风险管理的重要策略。

**关键词** 2 型糖尿病; 心血管并发症; 动脉硬化

## Glycation-oxidation-atherosclerosis Cardiovascular Continuum Should not be Ignored

LI Guangwei

Endocrinology Center, National Center for Cardiovascular Diseases and Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding Author: LI Guangwei, Email: guangwei\_li45@126.com

## Abstract

Several famous evidence-based clinical trials failed to demonstrate that tight glycaemic control of type 2 diabetes could reduce the risk of macrovascular complications of diabetes. This casts doubt on whether "glucose-lowering therapy remains as a central task in the management of cardiovascular complications in type 2 diabetes". Data from 40-year follow-up of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) and 30-year follow-up of Da Qing Diabetes Prevention Study showed that cardiovascular diseases complication benefit from the 'legacy effect' of early intensive glycaemic control persisted for many years after completion of the initial intervention trial. It reminds us of that early interruption of the 'glycation-oxidation-arteriosclerosis' cardiovascular continuum remains an important strategy in the prevention and treatment of cardiovascular disease in type 2 diabetes.

**Key words:** type 2 diabetes; cardiovascular complications; arteriosclerosis

(Chinese Circulation Journal, 2025, 40: 417.)

近年来, 随着降糖药物种类扩充和临床研究证据的积累, 2 型糖尿病的治疗理念不断革新, 降糖治疗的意义何在? 它是否依然是 2 型糖尿病心血管并发症管理的核心? 对这个问题, 许多人心存疑惑。中华医学会儿科学分会第二十六次学术会议上, 美国糖尿病协会(ADA) 2014 年 Banting 奖得主 Rury Holman 教授报告了英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)随访 40 年的结局。这一报告提醒临床医师应对 2 型糖尿病早期血糖控制对长期心血管疾病(CVD)结局的影响予以关注。

UKPDS 研究是循证医学问世之前开展的一项里程碑式随机对照临床试验(RCT), 入选 5 102 例新诊断 2 型糖尿病患者。全部研究及随访研究历时 40 余年, 即为期 20 年(1977~1997 年)的 RCT 期、10 年(1997~2007 年)的 RCT 后随访期以及 14 年(2007~2021 年)的扩展 RCT 后随访期。UKPDS 研究 RCT 期结果显示, 与常规血糖控制组相比, 磺酰脲胰岛素强化治疗组微血管并发症有显著下降, 而降低心肌梗死有效性未得到证实(降低 16%,  $P=0.052$ ), 但是二甲双胍强化血糖控制组任何糖尿病相关终点风险显著下降 32% ( $P=0.0023$ )、全因死亡风险下降 36% ( $P=0.011$ )、心肌梗死风险下降 39% ( $P=0.010$ )<sup>[1]</sup>。UKPDS 研究和 DCCT 研究一起成就了降

作者单位: 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 内分泌中心, 北京 100037

通信作者: 李光伟 Email: guangwei\_li45@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: C 文章编号: 1000-3614 (2025) 05-0417-03 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2025.05.001

糖治疗能降低 CVD 风险的辉煌,使“糖化-氧化-动脉硬化”的理论深入人心。人们坚信紧急降血糖目的在糖尿病酮症酸中毒(DKA)时挽救生命,而长期控制血糖的目的是降低其后数年乃至数十年大小血管事件风险。

在以上两项研究成功的鼓舞下,更严格的降糖成为糖尿病学界的追求。因为 0.052 这个  $P$  值离达到统计学意义( $P<0.05$ )十分接近,人们渴望更严格的血糖控制能成功地降低糖尿病患者大血管并发症风险。人们的假设是降低大血管并发症的血糖值可能比降低微血管并发症更严格,于是糖化血红蛋白( $HbA_{1c}$ ) 6.5% 成为血糖控制治疗追求的新目标。以 ACCORD、VADT 和 ADVANCE 研究为代表的循证医学研究目标都指向比 UKPDS 研究更严格的血糖控制以求降低大血管并发症风险。出乎意外的是,这几个大型临床研究全部为阴性结果,均没有证实更严格的血糖控制能获得良好的 CVD 结局<sup>[2-4]</sup>。更为糟糕的是,2007 年新英格兰医学杂志发布的一项 Meta 分析宣称风靡一时的胰岛素增敏剂罗格列酮(商品名:文迪雅)增加心肌梗死风险( $HR=1.43$ , 95%CI: 1.03~1.98,  $P=0.03$ )<sup>[5]</sup>! 这一报告不仅使该药几乎在世界范围内停止了销售,而且发生了震惊世界的影响。罗格列酮事件发生后,美国食品药品监督管理局(FDA)认为降糖药物增加 CVD 风险是不可接受的。2010 年 FDA 声明对罗格列酮的使用加黑框警示,并做出决定要求所有新开发的降糖药物都必须做关于 CVD 的安全性研究,从而掀起了全球范围的药物心血管结局研究(CVOT)风暴。FDA 要求开展 CVOT 的初衷,并非出于探寻降糖药物的心血管获益的目的,而是为了保护心血管安全,这也完全改变了 2 型糖尿病管理格局。之后,既不诱发低血糖也不引起体重增加的一类新药二肽基肽酶 4 (DPP4) 抑制剂的降糖试验也未见明显心血管获益,更加确证降糖治疗无益于改善糖尿病患者的心血管结局<sup>[6]</sup>。这一结果对降糖药物更是雪上加霜,人们对降糖治疗能降低心血管风险的希望近乎破灭。保障降糖药物不增加心血管风险成了主要任务。这场风暴洗礼后,有关“降糖药物对心血管有害”的“幽灵”四处游荡。无独有偶,同期的降脂、降压研究几乎都取得了阳性结果,降糖对防治 CVD 无用论更加流行,以至于糖尿病学界的大咖们也不能理直气壮地宣传降糖治疗的心血管获益,因为没有循证医学证据。关于降血糖治疗可以切断“糖化-氧化-动脉硬化”心血管事件链的著名的理论也不再流行。

## 1 血糖的遗留效应与 2 型糖尿病血糖控制的心血管获益

糖化-氧化致动脉硬化的理论是真理还是谬误? 临床医师过去所长期坚持的降糖治疗真的对降低心血管风险无益吗? UKPDS 研究 40 年随访结局终于使人重获信心! 该研究 RCT 阶段结束后,所有受试者恢复常规管理,不再接受之前的随机分组干预。然而,40 年随访后发现,强化血糖控制的心血管获益依然持续存在<sup>[7]</sup>。Rury Holman 教授指出,UKPDS 研究表明早期强化降糖能够减少 CVD 并发症的发生,而且这种获益在干预结束后 10 年和延伸随访 24 年间并未改变。因此,2 型糖尿病确诊后尽快实现血糖水平正常,似乎具有永久性获益。这种现象被称为“遗留效应(legacy effect)”。他还指出,对于血糖的“遗留效应”,重要的不是低血糖,而是确诊后的高血糖。那些血糖持续升高的患者会发生长久且不可逆的代谢变化,以至于终生面临并发症高发的风险,即使以后得到较好治疗,也难显现早期治疗的全部获益。因此,一旦确诊 2 型糖尿病,就应该尽早治疗并维持接近正常的血糖水平,才能最大限度地降低并发症风险。鉴于 UKPDS 研究所纳入是初诊且相对较年轻的糖尿病患者,并看到了心血管获益,而后续的 ACCORD、VADT 和 ADVANCE 研究的纳入对象病程长且年龄更大,研究没看到心血管获益。人们似乎领悟到“银发一族”晚期降糖治疗未能降低心血管风险的故事可能不会在年轻糖尿病人群中重演,并开始将注意力转移到相对年轻的长病程糖尿病患者。如人们所预料,ACCORD 研究的后续分析果然在该研究(基因分型)的糖尿病亚组也看到了强化降糖治疗有益于降低长期死亡风险<sup>[8]</sup>。以上种种迹象表明,糖尿病合并 CVD 的人群有高度的异质性,各具特征亚组需要相对个体化的治疗,提高降糖治疗的心血管获益需要更精准、更精细的血糖达标治疗。新型降糖药物如胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)不仅强力降糖,而且提供了低糖-FREE 的降血糖模式,为尽早安全降糖提供了新的选择。

## 2 以血糖控制为核心的 2 型糖尿病防治对 CVD 管理的重要价值

以 GLP-1RA 及 SGLT2i 为代表的新型降糖药物既能强力降糖,又能有效减重,还有降糖之外的心肾保护作用。CVOT 研究结果的相继发布推动着欧美 2 型糖尿病管理指南愈发重视减少重要靶器官损害。这不禁令人深思——血糖控制在 2 型糖尿病治疗中的地位是否已经弱化? 应该说,答案是否定的,血糖控制仍然是 2 型糖尿病管理的核心。论及早期血糖控制重要性的证据,最有力的研究当属长达 44 年的 UKPDS 研究。其中,

UKPDS 88 研究结果显示,相比延迟血糖控制,早期血糖控制带来的全因死亡及心肌梗死获益更显著<sup>[1]</sup>。新发表的 UKPDS 91 研究表明,在长达 40 年的随访后,与传统血糖控制相比,使用磺脲类药物或胰岛素疗法进行早期强化血糖控制可使全因死亡的总体相对风险降低 10% (95%CI:2%~17%,  $P=0.015$ ), 心肌梗死的相对风险降低 17% (95%CI:6%~26%,  $P=0.002$ )<sup>[7]</sup>。这一结果显示新诊断糖尿病血糖适当降低带来的长期获益。我国大庆糖尿病预防研究 34 年长期随访结果从糖尿病预防这一侧面支持了 UKPDS 研究的结果。大庆研究进行了长达 6 年干预及 30 年随访,发现在 6 年生活方式干预期间未进展为糖尿病者比同期进展为糖尿病者在后期随访的 24 年间全因死亡和心脑血管事件风险均降低 40%<sup>[9]</sup>, 这提示生活方式干预早期改变糖尿病前期人群的高血糖状态也可能降低长期心血管风险。以上两项著名研究的新结果从糖尿病降糖治疗及糖尿病前期推迟血糖升高两方面揭示了早期打断“糖化-氧化-动脉硬化”心血管事件链可带来长期心血管获益。支持早期从源头切断“糖化-氧化-动脉硬化”心血管事件链的理论是正确的,提示血糖控制在 2 型糖尿病心血管风险管理中的重要性不容忽视。

动脉粥样硬化的进展是一个多步骤的过程。与糖尿病密切相关的高血糖、血脂异常、高级糖化终产物 (AGE) 和炎症也均与动脉粥样硬化密切相关。AGE 与动脉粥样硬化有关的研究越来越多。作为心脏代谢性疾病的危险因素之一,血管内皮细胞功能障碍在动脉粥样硬化的发病机制中起着重要作用。糖尿病患者体内 AGE 增加,通过血管细胞损伤的多种分子机制参与动脉粥样硬化发生和发展。作为血管的主要功能细胞,血管平滑肌细胞 (VSMC) 在动脉粥样硬化病变的各个阶段发挥着不同的作用。AGE 和 AGE 受体 (RAGE) 之间的相互作用通过影响 VSMC 的增殖和迁移加速了动脉粥样硬化。此外,许多研究报告指出,AGE 可促进 VSMC 的成骨转化和巨噬细胞样转化,并通过自噬和细胞周期等其他方面影响动脉粥样硬化的进展<sup>[10]</sup>。反之,抑制 AGE 的产生、破坏 RAGE 与其配体的结合或抑制 RAGE 的表达,可以有效地损害 AGE-RAGE 轴的功能,从而延缓或改善上述疾病<sup>[11]</sup>。

因为 UKPDS 降糖研究持续 20 年才完成,而大庆研究最新结果显示生活方式干预持续 4 年以上(推迟糖尿病发生)才能降低长期心血管事件风险,少于 4 年不行<sup>[9]</sup>。所以这两项研究也都证明将上述这一理论付诸实践是长期的艰巨的任务。改善代谢,兼顾减重和降糖的新型降糖药物的出现将助力实现这一目标。

利益冲突:作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Lind M, Imberg H, Coleman RL, et al. Historical HbA<sub>1c</sub> values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(10): 2231-2237. DOI: 10.2337/dc20-2439.
- [2] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.
- [3] Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis[J]. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2642-2648. DOI: 10.2337/db09-0618.
- [4] Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al. Association of HbA<sub>1c</sub> levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(3): 636-643. DOI: 10.1007/s00125-011-2404-1.
- [5] Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(24): 2457-2471. DOI: 10.1056/NEJMoa072761.
- [6] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
- [7] Adler AI, Coleman RL, Leal J, et al. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91)[J]. *Lancet*, 2024, 404(10448): 145-155. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00537-3.
- [8] Mariam A, Miller-Atkins G, Pantalone KM, et al. A type 2 diabetes subtype responsive to accord intensive glycemia treatment[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(6): 1410-1418. DOI: 10.2337/dc20-2700.
- [9] Qian X, Wang J, Gong Q, et al. Non-diabetes status after diagnosis of impaired glucose tolerance and risk of long-term death and vascular complications: a post hoc analysis of the Da Qing diabetes prevention outcome study[J]. *PLoS Med*, 2024, 21(7): e1004419. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004419.
- [10] Mao L, Yin R, Yang L, et al. Role of advanced glycation end products on vascular smooth muscle cells under diabetic atherosclerosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 983723. DOI: 10.3389/fendo.2022.983723.
- [11] Wang B, Jiang T, Qi Y, et al. AGE-RAGE axis and cardiovascular diseases: pathophysiologic mechanisms and prospects for clinical applications[J/OL]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024 Nov 5. DOI: 10.1007/s10557-024-07639-0.

(收稿日期:2025-01-16)

(编辑:许菁)