

• 综 述 •

糖尿病大血管病变临床诊断的研究进展*

张世昭¹综述, 吴红彦^{1,2△}审校

1. 上海中医药大学深圳医院, 广东深圳 518000; 2. 深圳市罗湖区中医院老年病科, 广东深圳 518000

摘 要:糖尿病大血管病变作为糖尿病最主要的并发症之一, 严重危害患者的生命健康。糖尿病大血管病变发展到后期往往不可逆, 及时、准确的诊断至关重要。针对不同的病情采取适合的检查手段, 有助于糖尿病大血管病变的早期筛查及预后监测, 减少患者经济负担, 提高其生存质量。

关键词:糖尿病大血管病变; 影像学检查; 实验室检查

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.015

中图法分类号:R587.2

文章编号:1673-4130(2024)18-2258-06

文献标志码:A

Research progress in clinical diagnosis of diabetic macrovascular disease*

ZHANG Shizhao¹, WU Hongyan^{1,2△}

1. Shenzhen Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 2. Department of Geriatrics, Luohu District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518000, China

Abstract: Diabetic macrovascular disease, as one of the most important complications of diabetes, seriously endangers the life and health of patients. The development of diabetic macrovascular disease is often irreversible in the later stage, so timely and accurate diagnosis is very important. Taking appropriate examination methods according to different conditions is helpful to the early screening and prognosis monitoring of diabetic macrovascular disease, and reduce the economic and life burden of patients.

Key words: diabetic macrovascular disease; imaging examination; laboratory examination

糖尿病是一种由胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用障碍引起的以高血糖为特征的代谢性疾病。在我国, 2 型糖尿病(T2DM)发病率呈逐年上升趋势, 成为继心血管及肿瘤后的第三大疾病, 2021 年国际糖尿病联合会调查数据显示, 目前全球约有 5.71 亿糖尿病患者, 中国已成为成人糖尿病患病的第一大国^[1]。糖尿病并发症众多, 包括糖尿病大血管病变(DMD)、糖尿病心肌病、糖尿病周围血管病变、糖尿病神经病变等, 而 DMD 是糖尿病主要及危险的并发症之一。DMD 常累及颈动脉、主动脉、冠状动脉及下肢动脉等大动脉, 因此糖尿病的患者心脑血管疾病的发生风险是非糖尿病患者的 1.5~2.5 倍, 病死率是非糖尿病患者的 2 倍, 有超过 50% 的糖尿病患者死于 DMD^[2]。

DMD 常表现为大血管的动脉粥样硬化, 起始表现为内皮功能障碍。患者糖脂代谢紊乱, 血管内处于高糖和高脂环境, 使一氧化氮合酶生成减少或生物活性下降, 一氧化氮生成减少, 导致血管内皮依赖性舒张功能减退, 引发血管功能障碍并造成动脉粥样硬化

斑块的形成^[3]。DMD 可继发斑块出血、斑块破裂、血栓形成、动脉瘤破裂和动脉粥样硬化性狭窄等病理改变, 引起卒中、心肌梗死、截肢等危重后果, 威胁患者生命安全。本文简要总结 DMD 的发病机制, 综述了近年来其临床诊断及预后预测方法及相关指标, 以期 DMD 的临床诊疗提供思路。

1 DMD 的发病机制

糖尿病血管并发症主要病理表现为内皮损伤及动脉粥样硬化。血管系统主要包括内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞及各种其他类型的细胞。血管内皮细胞产生和释放多种生物活性物质, 通过平衡血管壁的氧化和抗氧化、炎症和抗炎之间的平衡, 控制和维持完整血管的功能和结构; 平滑肌细胞平衡血管的增殖和抗增殖, 维持血管的扩张和收缩; 成纤维细胞及其他各种细胞维持血液的凝血和纤溶。当体内平衡失衡以糖脂代谢异常为特征时, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感神经系统(SNS)的激活直接或间接导致全身广泛的血管损伤, 导致 DM 全血管并

* 基金项目: 广东省自然科学基金项目(2020A1515010217); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目(SZZYSM202201007); 深圳市罗湖区软科学研究计划项目(LX20210203, LX20210101, LX202202127, LX202202129, LX202202004); 深圳市罗湖区中医院院内项目(2020A06)。

△ 通信作者, E-mail: wu.hy@163.com。

发病的发生^[4]。SNS 支配血管收缩, RAAS 调节血容量、血管张力和血压。随着糖尿病的进展, 患者更容易发生各种血管并发症, 并经历许多病理变化, 如内皮功能障碍、动脉粥样硬化、微循环障碍等相互作用, 从而导致糖尿病血管病变的发生。

动脉粥样硬化发生的过程可以概括为: 受氧化应激或其他因素损伤的血管内皮细胞表达黏附分子, 释放细胞因子和趋化因子; 趋化因子将单核细胞从血液循环吸引到损伤区域, 单核细胞通过与黏附分子的相互作用附着于内皮细胞; 单核细胞穿透内皮下间隙, 分化成熟为释放细胞因子的巨噬细胞; 当低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平较高时, 其会渗入内皮细胞间隙, 并被保留在被氧化或以其他方式修饰的内膜中; 巨噬细胞摄取和积聚氧化的 LDL-C, 诱导 M1 巨噬细胞极化, 导致泡沫细胞形成和动脉粥样硬化形成。氧化的 LDL-C 可刺激内皮细胞分泌多种生长因子; 中膜的血管平滑肌细胞转化和迁移到内膜, 增殖并产生细胞外基质; 这些转化的血管平滑肌细胞也会吸收氧化的 LDL-C, 并转化为有助于动脉粥样硬化形成的细胞。另外, 血管平滑肌细胞的增殖和细胞外基质的增加可能导致内膜增厚和硬化^[5]。

糖代谢紊乱会从多个途径促进 DMD 的产生。胰岛素抵抗增加了肝细胞的脂肪合成和脂肪细胞的脂肪分解, 导致循环脂肪酸和甘油三酯(TG)水平升高。脂肪堆积和脂肪酸诱导的脂毒性可以促进内质网应激、自噬和细胞凋亡^[6]。糖尿病糖毒素最重要的代谢物是晚期糖基化终产物(AGEs), 其参与 DMD 的形成和演变^[5]。这些最终产物结合 AGEs 的细胞受体(RAGE), 促进产生活性氧簇(ROS)、核因子- κ B(NF- κ B), 以及促炎细胞因子, 如白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子 α (TNF- α), 诱导细胞内产生丰富的 ROS, 并引发氧化应激/炎症级联^[7]。AGEs/RAGE 导致血管结构变化。晚期糖基化终末产物还通过诱导巨噬细胞和平滑肌细胞激活炎症信号。这种激活导致 ROS 产生增加, 一氧化氮合成减少, 从而促进 DMD 的发展。蛋白激酶 C(PKC)是 G 蛋白偶联受体系统的效应器, 血管 SMC 维持血管张力。过量的 ROS、AGEs 和二酰甘油可激活 PKC, 损害血管收缩功能; 这导致血管高反应和重塑, 加速 DMD 的发展。

血糖水平升高会导致多元醇途径的高度激活, 而多元醇途径的激活直接或间接地导致血管损伤。首先, 果糖及其代谢物, 如磷酸三糖、乙二醛、3-磷酸果糖和 3-脱氧葡萄糖, 是有效的糖化剂, 当它们的产量加快时, 就会产生更多的 AGEs; 其次, 在还原性辅酶 II(NADPH) 转化为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)转化为还

原性辅酶 I(NADH)的多元醇途径中, NADPH 的耗竭减少了还原型谷胱甘肽的产生, 从而加速了氧化应激; 最后, NADH 水平升高导致 3-磷酸甘油水平升高, 从而激活 PKC 导致血管损伤, 从而导致 DMD 发生。

2 影像学检查

DMD 累及全身各部大血管, 以颅内动脉、颈动脉、主动脉、冠状动脉、下肢动脉为主, 根据不同的发病部位采取相应的检查手段。

2.1 颅内动脉 糖尿病患者已经出现可能由颅内动脉狭窄或斑块引起的如头晕、昏厥等症状时, 首选非创伤性血管成像技术(CTA)进行检查, 使用 CTA 对颅内血管进行检查, 具有极高的灵敏度和特异度, 均在 95% 以上^[8]。CTA 能够有效帮助分析血管内斑块形态, 对血管内斑块性质进行判断, 协助评价 DMD 后卒中的风险。当 DMD 患者出现脑血管疾病症状、需对颅内血管狭窄程度进行检查或长期随访复查时, 常选用颅脑磁共振血管成像(MRA)进行检查。MRA 能有效评估颅内血管狭窄程度, 并且对于闭塞血管的诊断准确度要高于 CTA^[9]。但是对比 CTA, MRA 的灵敏度稍低, 不能判断斑块性质, 并且骨性伪差、血流速度异常等因素会使其出现误差, 影响报告准确度。为提高诊断准确性, 可以采用增强 MRA, 结果可靠度可接近数字减影血管造影技术^[10], 并且所需造影剂量少、毒性小、安全性高。DMD 患者合并卒中风险需长期随访时, 可采用经颅多普勒超声(TCD)技术。TCD 具有费用低、易操作、无创的优点, 适用于颅内血管高度狭窄及闭塞性血管病变的患者, 但受到操作者水平的影响较大, 对结果的可靠性和稳定有一定的影响。如果需要准确测量血管内血流速度, 可以采用经颅双功能彩色多普勒超声(TCCD)技术。

2.2 颈动脉 颈动脉粥样硬化引起的狭窄是临床常见疾病, 相对于健康者, 糖尿病患者更易出现颈动脉的损伤, 增加 DMD 患者心脑血管疾病的风险。颈动脉首选的检查手段为颈动脉彩超, 具有易操作、无损伤、费用低的特点, 能够有效诊断中重度狭窄, 准确度达到 80% 以上^[11], 但同样受到操作者技术水平影响。近年来超声技术不断发展, 超声二维应变成像技术、实时剪切波弹性成像、超声造影技术在临床逐渐应用, 使得超声的准确度进一步提高。除颈动脉超声外, 还可以采用 MRA 及 CTA 进行检查。颈部 MRA 可以显示斑块的组成及脱落可能性, 对重度狭窄特异度高^[12], 但可能会过度估计狭窄程度。颈动脉 CTA 同样适用于重度颈动脉狭窄患者, 可以显示颈动脉的结构。3 种检测手段各有优缺点, DMD 患者初筛及预后随访适用颈动脉超声, 明确诊断后为进一步确定颈动脉狭窄程度和斑块性质可选择 MRA 及 CTA。

2.3 冠状动脉 DMD 患者出现心血管疾病症状时首选检测冠状动脉计算机断层扫描血管成像(CCTA)进行检查,CCTA 无创、灵敏度高^[13],能有效判断血管狭窄情况以及斑块性质,评估动脉粥样硬化的进展,帮助医生明确诊断以及预后观察。患者心电图出现心肌缺血症状,疑似或诊为冠心病时可使用放射性核素心肌灌注成像^[14]。目前常用正电子发射断层成像(PET)和单光子发射断层成像(SPECT)这两种技术,能够有效分析心肌缺血情况^[15]。相关研究表明,光学相干断层成像术(OCT)可以有效测量内膜厚度、判断内-中膜斑块性质,准确识别无薄纤维帽粥样硬化斑块(TCFA)^[16]。

2.4 下肢动脉 DMD 患者出现下肢缺血症状如静息痛、间歇性跛行等时可使用 CTA 和 MRA 对血管狭窄程度及斑块性质进行评估。患者进行完下肢重建后,可使用下肢动脉彩超、CTA、MRA 进行评估随访。另外,有研究表明,血管光学层析成像为一种新的无创检查手段,该技术使用红外光及近红外光提取血红蛋白浓度信息,检测下肢血管灌注情况^[17]。

3 实验室检查

3.1 血糖相关检查 DMD 的危险因素众多,最直接的因素是糖脂代谢异常,高血糖、胰岛素抵抗、高血脂,除此之外还有高血压、高尿酸、肥胖、吸烟、饮酒等,发病机制则主要涉及代谢紊乱、脂质堆积、活性氧的过量产生、AGEs 的形成和 AGEs-AGE 轴受体的激活、多元醇和氨基己糖的通量、蛋白激酶 C 的激活和慢性血管炎症等^[5]。常规实验室检查多针对血糖血脂。评估血糖及胰岛素水平通常检测空腹及餐后血糖、口服糖耐量试验(OGTT)、空腹及餐后胰岛素水平、糖化血红蛋白。

3.2 血脂相关检查 评估血脂水平常检测血脂五项,包括总胆固醇(TC)、TG、LDL-C、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白 B(ApoB)。另外,还可以通过检测血清载脂蛋白 A(ApoA)、载脂蛋白 CⅢ(ApoCⅢ)、脂蛋白 a [Lp(a)]水平判断 DMD 风险。有研究表明,DMD 患者较非糖尿病患者 ApoA 水平低,ApoB、ApoCⅢ、Lp(a)水平升高^[18-20]。此外,血浆游离脂肪酸也是糖尿病患者冠心病的独立危险因素^[21]。除直接通过各项指标数值判断 DMD 进程外,对已有的指标进行公式运算,得到的新数值也可以对 DMD 进行预测甚至准确度要高于原指标。非 HDL-C(non-HDL-C)可通过公式 TC-HDL-C 计算得出。一项包括 15 632 例来自美国的 45 岁以上健康女性的前瞻性队列调查表明,non-HDL-C 是心血管事件的显著预测因子,通常比所有其他个体脂质风险因素更好^[22-23]。相关研究表明,甘油三酯和葡萄糖指数(TYG)指数与 T2DM

大血管并发症密切相关,是 T2DM 大血管并发症的独立预测因子,可预测 T2DM 全因死亡的风险,并且可作为一种更低廉的方式替代胰岛素抵抗因子检测^[24-25]。致动脉粥样硬化指数(TC-HDL-C/HDL-C)、血浆致动脉硬化指数 $[\log(TG/HDL-C)]$ 、脂蛋白结合指数(TC×TG×LDL-C/HDL-C)、心源性风险比(TC/HDL-C),均由常规血脂指标通过公式计算得出,已经有研究将它们作为 DMD 预防及预后的监测指标,并且具有较高准确度^[26-29],并且联合应用特异度与准确度高于单项。

3.3 心血管损伤相关检查 DMD 引起的心血管疾病,临床常规检查 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)或 B 型利钠肽(BNP),研究表明,糖尿病患者心血管疾病发病风险与 NT-proBNP 显著相关^[30],风险随 NT-proBNP 水平升高而增加^[31]。超敏肌钙蛋白(hs-cTn)是临床常用诊断心肌病变的标志物,灵敏度与准确度高,研究表明,T2DM 患者对比非糖尿病患者超敏肌钙蛋白显著升高,心血管病变及死亡风险显著增加^[32]。T2DM 患者,以及已出现糖尿病心血管病变的患者应增加 NT-proBNP、B 型利钠肽及 hs-cTn 的随访频率,以便于及时评估发病风险和预后情况。骨桥蛋白(OPN)是一种多功能的磷酸化糖蛋白,具有炎症细胞因子和促动脉粥样硬化因子的功能。OPN 在循环和组织中的高水平表达与糖尿病的心血管并发症相关,OPN 是糖尿病心血管疾病的独立预测因子。糖尿病心血管并发症患者的血清同型半胱氨酸水平升高,并与冠状动脉病变的严重程度密切相关。

3.4 炎症相关检查 DMD 与炎症反应联系密切。GONG 等^[33]的研究表明,临床监测和治疗 DMD 可将 C 反应蛋白(CRP)、IL-6、内脂素、锌指蛋白 1(JAZF1)作为延缓疾病进展的新指标;血清脂联素也可通过抑制胰岛素抵抗、调节 cAMP-PKA、NF-κB 通路抑制血管炎症反应。有研究表明,转化生长因子-β(TGF-β)和镍纹样蛋白(Metrnl)可以通过抑制胰岛素抵抗等途径减轻血管炎症^[34-35]。姜艳等^[36]的临床研究表明,TGF-β、Metrnl 可作为 DMD 的临床观测指标。一项回归分析研究表明,血清 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1(CTRP1)、成纤维细胞生长因子 21(FGF21)和人血管生成素样蛋白 3(ANGPTL3)水平升高与 DMD 发病风险独立相关,可作为 DMD 的监测指标^[37]。

4 其他实验室检查

近年来有一些指标虽未在临床广泛应用,但大量研究证明可用于 DMD 的风险评估及随访观测。例如,脂联素是一种由脂肪产生的内源性生物活性蛋白,研究表明血清脂联素水平降低是 T2DM 患者大血管病变的独立危险因素,提示脂联素在预测 DMD 方面有一定的临床应用价值^[38]。血清脂联素可通过调

节巨噬细胞中胆固醇的流出,抑制泡沫细胞的形成^[39],通过调节 PI3K/AKT 和 Wnt/ β 连环蛋白通路、抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、特异性结合血小板源性生长因子(PDGF-BB),抑制内膜增厚,减轻内皮损伤^[40]。非对称二甲基精氨酸(ADMA)的主要生物学作用是内源性抑制一氧化氮合酶(NOS)酶^[41],近年来,越来越多的研究发现循环中 ADMA 浓度升高与糖尿病并发疾病有关,如心血管疾病^[42]、肾脏疾病^[43-44]、动脉粥样硬化^[45-46]等,ADMA 已被确认为 DMD 的独立预测因素。脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)是一种细胞质脂质载体,调节成熟脂肪细胞的脂质转运和代谢^[47-48]。通过一种非经典的分泌途径(内质网高尔基体依赖机制),FABP4 可以从脂肪细胞有效地分泌到循环中^[49],有证据支持循环中的 FABP4 作为脂肪因子的作用^[50-51]。此外,一些流行病学研究已经报道了几种疾病(肥胖、T2DM、内皮功能障碍、动脉粥样硬化等)与循环 FABP4 水平升高^[50-53]之间的紧密联系。

4.1 表面增强拉曼光谱(SERS) SERS 是一种无创糖尿病心血管病变诊断技术,灵敏度高,可通过检测血液中血小板衍生生长因子等低水平标志物,辅助诊断心血管病变,作为一种新技术具有很大的临床应用潜力^[54]。

4.2 静息踝肱指数(ABI)与肱踝动脉脉搏波传导速度(baPWV) 糖尿病下肢动脉血管病变患者首选 ABI 及 baPWV 进行筛查与随访监测。ABI 指的是踝动脉与肱动脉收缩压的比值,以 0.9 为临界值,数值越小代表下肢动脉病变越严重;baPWV 指的是心脏射血时脉搏波动传导至外周血管的速度,以 1 400 cm/s 为临界点,速度越大动脉管壁越硬、管腔越狭窄。二者具有可重复、价格低、无损伤、易操作等优点,能够客观评价下肢血管狭窄以及动脉硬化程度,配合下肢动脉超声,能评估血运重建后下肢动脉病变预后情况^[55]。

5 小结与展望

DMD 作为最主要、最危险的糖尿病并发症之一,严重威胁患者的生命健康安全,尽早地发现病情并明确诊断具有重要意义。临床医生应了解其发生机制,根据不同发病症状或部位选取合适的方式进行辅助诊断以及预后监测,有助于减轻患者生命与财产负担,提升患者生命质量。临床已广泛应用的检查手段适用不同人群,优缺点同样明显,需要不断地对其发病机制进行探究,并发展新的检测技术、发现新的检测指标,为 DMD 的诊断及预后监测提供新的助力。

参考文献

[1] YAO H, SUN Z, YUAN W, et al. Relationship between

the triglyceride-glucose index and type 2 diabetic macroangiopathy: a single-center retrospective analysis [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15: 3483-3497.

[2] BRAGG F, HOLMES M V, IONA A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China [J]. JAMA, 2017, 317(3): 280-289.

[3] HADDAD D, AL MADHOUN A, NIZAM R, et al. Role of Caveolin-1 in diabetes and its complications [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 9761539.

[4] LI Y, LIU Y, LIU S, et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 152.

[5] KATAKAMI N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus [J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(1): 27-39.

[6] JIA G, WHALEY-CONNELL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia-and insulin-resistance-induced heart disease [J]. Diabetologia, 2018, 61(1): 21-28.

[7] LIN K H, ALI A, KUO C H, et al. Carboxyl terminus of HSP70-interacting protein attenuates advanced glycation end products-induced cardiac injuries by promoting NF- κ B proteasomal degradation [J]. J Cell Physiol, 2022, 237(3): 1888-1901.

[8] BASH S, VILLABLANCA J P, JAHAN R, et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(5): 1012-1021.

[9] SANAK D, HORAK D, HERZIG R, et al. The role of magnetic resonance imaging for acute ischemic stroke [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2009, 153(3): 181-187.

[10] DEBREY S M, YU H, LYNCH J K, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Stroke, 2008, 39(8): 2237-2248.

[11] TOLA M, YURDAKUL M. Effect of Doppler angle in diagnosis of internal carotid artery stenosis [J]. J Ultrasound Med, 2006, 25(9): 1187-1192.

[12] LV P, LIN J, GUO D, et al. Detection of carotid artery stenosis: a comparison between 2 unenhanced MRAs and dual-source CTA [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35(12): 2360-2365.

[13] HAASE R, SCHLATTMANN P, GUERET P, et al. Diagnosis of obstructive coronary artery disease using computed tomography angiography in patients with stable chest pain depending on clinical probability and clinically important subgroups: meta-analysis of individual patient data [J]. BMJ, 2019, 365: l1945.

[14] AL BADARIN F J, MALHOTRA S. Diagnosis and prognosis of coronary artery disease with SPECT and PET [J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(7): 57.

- [15] DANAD I, RAIJMAKERS P, DRIESSEN R, et al. Comparison of coronary CT angiography, SPECT, PET, and hybrid imaging for diagnosis of ischemic heart disease determined by fractional flow reserve[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(10):1100-1107.
- [16] HOU J, LV H, JIA H, et al. OCT assessment of allograft vasculopathy in heart transplant recipients[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(6):662-663.
- [17] JORGE J, HARFORD M, VILLARROEL M, et al. Non-contact assessment of peripheral artery haemodynamics using video infrared thermography[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2021, 68(1):276-288.
- [18] WANG Y, CUI L, JI X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(4):355-361.
- [19] BAYS H E, JONES P H, ORRINGER C E, et al. National Lipid Association annual summary of clinical lipidology 2016[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(1 Suppl):S1-S43.
- [20] WALDEYER C, MAKAROVA N, ZELLER T, et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE Consortium[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32):2490-2498.
- [21] HU T, ZHANG W, HAN F, et al. Plasma fingerprint of free fatty acids and their correlations with the traditional cardiac biomarkers in patients with type 2 diabetes complicated by coronary heart disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:903412.
- [22] RIDKER P M, RIFAI N, COOK N R, et al. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women[J]. *JAMA*, 2005, 294(3):326-333.
- [23] BOEKHOLDT S M, ARSENAULT B J, MORA S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2012, 307(12):1302-1309.
- [24] YAO H, SUN Z, YUAN W, et al. Relationship between the triglyceride-glucose index and type 2 diabetic macroangiopathy: a single-center retrospective analysis[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15:3483-3497.
- [25] CHAMROONKIADTIKUN P, ANANCHAISARP T, WANICHANON W. The triglyceride-glucose index, a predictor of type 2 diabetes development: a retrospective cohort study[J]. *Prim Care Diabetes*, 2020, 14(2):161-167.
- [26] WU T T, GAO Y, ZHENG Y Y, et al. Atherogenic index of plasma(AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women[J]. *Lipids Health Dis* 2018, 17(1):197.
- [27] FERNÁNDEZ-MACÍAS J C, OCHOA-MARTÍNEZ A C, VARELA-SILVA J A, et al. Atherogenic index of plasma: novel predictive biomarker for cardiovascular illnesses[J]. *Arch Med Res*, 2019, 50(5):285-294.
- [28] ÇELİK E, ÇORA A R, KARADEM K B. The effect of untraditional lipid parameters in the development of coronary artery disease: atherogenic index of plasma, atherogenic coefficient and lipoprotein combined index[J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2021, 33(3):244-250.
- [29] SELENDILI O, GÜNEY E, KAÇAR E, et al. Atherogenic indices can predict atherosclerosis in patients with sarcoidosis[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2022, 38(4):e2021041.
- [30] JAROLIM P, WHITE W B, CANNON C P, et al. Serial measurement of natriuretic peptides and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(7):1510-1515.
- [31] PRAUSMÜLLER S, RESL M, ARFSTEN H, et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):34.
- [32] MCEVOY J W, LAZO M, CHEN Y, et al. Patterns and determinants of temporal change in high-sensitivity cardiac troponin-T: the atherosclerosis risk in communities cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187:651-657.
- [33] GONG Y, PENG H. Correlation analysis of epicardial adipose tissue thickness, C-reactive protein, interleukin-6, visfatin, juxtaposed with another zinc finger protein 1, and type 2 diabetic macroangiopathy[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):25.
- [34] 阙春婷, 曹长春. 糖尿病、冠心病患者 Metrnl 水平与糖脂代谢指标和部分炎性标志物水平的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(17):2113-2117.
- [35] 刘栩晗, 李国生, 李欣宇, 等. 小檗碱抑制 TGF- β 1 通路诱导内脏白色脂肪组织棕色化改善 2 型糖尿病地鼠脂诱发性胰岛素抵抗的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(7):694-699.
- [36] 姜艳, 岳月仪, 吴滨, 等. 转化生长因子- β 和镍纹样蛋白与 2 型糖尿病大血管病变的相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(5):92-96.
- [37] 夏翠萍, 岳菊, 乔叶红, 等. 血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病大血管病变中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(14):2006-2011.
- [38] CHEN T, TU M, HUANG L, et al. Association of serum adiponectin with intima media thickness of dorsalis pedis artery and macroangiopathy in type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:4739271.
- [39] HAFIANE A, DASKALOPOULOU S S. Adiponectin's mechanisms in high-density lipoprotein biogenesis and cholesterol efflux[J]. *Metabolism*, 2020, 113:154393.
- [40] ZHOU Y, WEI L L, ZHANG R P, et al. Globular adi-

- ponectin inhibits osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells through the PI3K/AKT and Wnt/ β -catenin pathway[J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(5): 1067-1080.
- [41] WÓJCICKA G, PRADIUCH A, FORNAL E, et al. The effect of exenatide (a GLP-1 analogue) and sitagliptin (a DPP-4 inhibitor) on asymmetric dimethylarginine (ADMA) metabolism and selected biomarkers of cardiac fibrosis in rats with fructose-induced metabolic syndrome[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 214: 115637.
- [42] GUO X, XING Y, JIN W. Role of ADMA in the pathogenesis of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1183586.
- [43] WU M, LI T, LI G, et al. LncRNA DANCER deficiency promotes high glucose-induced endothelial to mesenchymal transition in cardiac microvascular cells via the FoxO1/DDAH1/ADMA signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 950: 175732.
- [44] AU A Y M, MANTIK K, BAHADORY F, et al. Plasma arginine metabolites in health and chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(12): 2767-2775.
- [45] SCHRAUBEN S J, SAPA H, XIE D, et al. Association of urine and plasma ADMA with atherosclerotic cardiovascular disease risk in diabetic kidney disease: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(12): 2809-2815.
- [46] HUANG S S, HUANG W C, TSAI C T, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine is associated with vulnerable plaque and long-term outcomes in stable coronary artery disease[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 7541.
- [47] PAGKOPOULOU E, SOULAIPOPOULOS S, KATSIKI N, et al. The role of asymmetric dimethylarginine in endothelial dysfunction and abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: results from a pilot study[J]. *Clin Rheumatol*, 2023, 42(4): 1077-1085.
- [48] LIU S, WU D, FAN Z, et al. FABP4 in obesity-associated carcinogenesis: novel insights into mechanisms and therapeutic implications[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 973955.
- [49] LUO G, HE Y, YU X. Bone marrow adipocyte: an intimate partner with tumor cells in bone metastasis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 339.
- [50] MORENO-VEDIA J, GIRONA J, IBARRETXE D, et al. Unveiling the role of the fatty acid binding protein 4 in the metabolic-associated fatty liver disease[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 197.
- [51] TROJNAR M, PATRO-MALYSZA J, KIMBER-TROJNAR Ź, et al. Associations between fatty acid-binding protein 4-a proinflammatory adipokine and insulin resistance, gestational and type 2 diabetes mellitus[J]. *Cells*, 2019, 8(3): 227.
- [52] SIMOES I C M, JANIKIEWICZ J, BAUER J, et al. Fat and sugar: a dangerous duet. A comparative review on metabolic remodeling in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 287.
- [53] AMMIRATI E, MORONI F, NORATA G D, et al. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 718329.
- [54] LOW J S Y, THEVARAJAH T M, CHANG S W, et al. Biosensing based on surface-enhanced Raman spectroscopy as an emerging/next-generation point-of-care approach for acute myocardial infarction diagnosis[J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2020, 40(8): 1191-1209.
- [55] 葛均波, 翁建平, 曾强. 2 型糖尿病患者泛血管疾病风险评估与管理中国专家共识(2022 版)[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(10): 974-990.

(收稿日期: 2023-12-12 修回日期: 2024-04-22)

(上接第 2257 页)

- [70] YOON H, PANGGING M, JANG M H, et al. Impact of surface modification on the toxicity of zerovalent iron nanoparticles in aquatic and terrestrial organisms[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 163(1): 436-443.
- [71] MAKVANDI P, WANG C, NAZARZADEH ZARE E, et al. Metal-based nanomaterials in biomedical applications: antimicrobial activity and cytotoxicity aspects[J]. *Adv Funct Mater*, 2020, 30(22): 1-40.
- [72] WANG X, CHANG C H, JIANG J, et al. Mechanistic differences in cell death responses to metal-based engineered nanomaterials in kupffer cells and hepatocytes[J]. *Small*, 2020, 16(21): e2000528.
- [73] LÍBALOVÁ H, COSTA P M, OLSSON M, et al. Toxicity of surface modified copper oxide nanoparticles in a mouse macrophage cell line; interplay of particles, surface coating and particle dissolution[J]. *Chemosphere*, 2018, 196: 482-493.
- [74] WU Z, SHI P, LIM H K, et al. Inflammation increases susceptibility of human small airway epithelial cells to pneumonic nanotoxicity[J]. *Small*, 2020, 16(21): e2000q63.
- [75] LI J X, SONG Y C, VOGT R D, et al. Bioavailability and cytotoxicity of Cerium-(IV), Copper-(II), and Zinc oxide nanoparticles to human intestinal and liver cells through food[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 702: 134700.
- [76] NAZ S, NASIR B, ALI H, et al. Comparative toxicity of green and chemically synthesized CuO NPs during pregnancy and lactation in rats and offspring; part I -hepatotoxicity[J]. *Chemosphere*, 2021, 266: 128945.

(收稿日期: 2024-03-06 修回日期: 2024-05-28)