

## · 综述 ·

## 2 型糖尿病与脑微循环障碍关系的研究进展

徐汉文<sup>1</sup> 郑佳<sup>2</sup> 吴春<sup>3</sup> 马静<sup>4</sup> 张薇<sup>4</sup>

<sup>1</sup>嘉善县第一人民医院内分泌科,嘉兴 314100; <sup>2</sup>浙江省人民医院营养科,全科医学中心,杭州医学院附属人民医院,杭州 310014; <sup>3</sup>铜陵市人民医院,铜陵 244099; <sup>4</sup>省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室,新疆阿克苏地区第一人民医院内分泌科,阿克苏 843000

通信作者:张薇,Email:896609151@qq.com

**【摘要】** 2 型糖尿病患者发生脑卒中、认知功能障碍和抑郁的风险显著增加。这些脑部疾病的致死率及致残率高,严重危害患者的健康。近年来越来越多的证据表明脑微循环障碍可能是 2 型糖尿病患者发生脑卒中、认知功能障碍和抑郁的关键潜在机制之一。了解 2 型糖尿病与脑微循环障碍关系的研究进展,有助于 2 型糖尿病脑微循环障碍相关并发症的预防和治疗。本文综述了 2 型糖尿病脑微循环障碍的驱动因素、病理生理表现、评估方法、相关并发症和治疗方法。

**【关键词】** 2 型糖尿病;微循环;脑微循环;微血管障碍

**基金项目:**省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题资助项目(SKL-HIDCA-2023-AY4)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220729-07063

### Research progress on the relationship between type 2 diabetes mellitus and cerebral microcirculation dysfunction

Xu Hanwen<sup>1</sup>, Zheng Jia<sup>2</sup>, Wu Chun<sup>3</sup>, Ma Jing<sup>4</sup>, Zhang Wei<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Jiashan, Jiashan 314100, China; <sup>2</sup>Center for General Practice Medicine, Department of Nutrition, Zhejiang Provincial People's Hospital (Affiliated People's Hospital, Hangzhou Medical College), Hangzhou 310014, China; <sup>3</sup>Department of Endocrinology, Tongling People's Hospital, Tongling 244099, China; <sup>4</sup>State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia, Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Aksu District in Xinjiang, Aksu 843000, China

Corresponding author: Zhang Wei, Email:896609151@qq.com

**【Abstract】** Patients with T2DM have a significantly increased risk of stroke, cognitive impairment, and depression. These brain diseases have a high mortality and disability rate, which seriously endangers the health of patients. In recent years, there has been increasing evidence that cerebral microcirculation dysfunction may be one of the key underlying mechanisms of stroke, cognitive dysfunction, and depression. Understanding the relationship between T2DM and cerebral microcirculation dysfunction is helpful in the prevention and treatment of cerebral microcirculation dysfunction complications in patients with T2DM. Therefore, this article reviews the driving factors, pathophysiological manifestations, evaluation methods, related complications and treatment methods of cerebral microcirculation dysfunction in T2DM.

**【Keywords】** Type 2 diabetes mellitus; Microcirculation; Cerebral microcirculation; Microvascular dysfunction

**Fund program:** State Key Laboratory of Pathogenesis, Prevention and Treatment of High Incidence Diseases in Central Asia Fund (SKL-HIDCA-2023-AY4)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20220729-07063

脑微循环的基本功能是完成血液和脑组织之间的物质交换。脑微循环可以维持大脑间质环境

的稳定和正常的细胞功能完整,以及脑微血管水平的血压稳定。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 脑微循环障碍是指 T2DM 相关因素导致的脑微循环障碍。由于人口老龄化和 T2DM 日益流行,卒中、痴呆和抑郁的发病率不断升高。T2DM 人群患有缺血性卒中的风险是非 T2DM 人群的两倍<sup>[1]</sup>。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者发生认知障碍和重度抑郁的风险分别增加 1.25~1.91 倍和 1.73 倍<sup>[2-3]</sup>。这些脑部并发症严重损害患者的生命健康,给社会带来巨大的医疗负担。脑微循环障碍可能是这些脑部并发症的关键潜在机制。本文对 T2DM 脑微循环障碍的驱动因素、病理生理表现、评估方法、相关并发症和治疗方法进行综述。

## 1 T2DM 脑微循环障碍的驱动因素

1.1 高血糖 葡萄糖浓度升高时,脑微血管内皮细胞等靶细胞不能下调葡萄糖转运速率,导致胞内形成高糖状态。胞内持续性高糖会导致线粒体产生过多的活性氧,引起血管内皮细胞通透性增加和血管舒张因子合成减少<sup>[4]</sup>。高糖状态还会增加晚期糖基化终末产物的形成,导致氧化应激和炎症因子的过度激活,引起微血管内皮细胞功能障碍,直接损伤血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 和神经细胞。

1.2 胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是 T2DM 的典型特征。胰岛素可介导血管的舒张功能,当存在胰岛素抵抗时,大脑微血管舒张功能障碍,血流灌注受阻,导致功能受损<sup>[5]</sup>。此外,胰岛素抵抗还可以通过增加氧化应激、线粒体功能障碍和降低神经细胞活性影响脑循环功能。

1.3 高血压 T2DM 患者常合并高血压。高血糖、胰岛素抵抗和高血压会共同作用导致动脉硬化,削弱血管的缓冲功能。当血管受到的压力增加,血流灌注和微血管水平的血压难以维持稳定,微循环功能更容易受到影响<sup>[6]</sup>。随着血管缓冲能力的下降,血流压力会逐渐深入微血管床损伤微循环功能。

1.4 血脂代谢异常 脂质和脂质介质对于维持正常的脑组织结构和功能至关重要。脂质代谢紊乱会引起 BBB 的结构完整性被破坏和跨 BBB 的物质转运功能损伤<sup>[7]</sup>。血脂紊乱还与动脉硬化、氧化应激、炎症反应和胰岛素抵抗密切相关。这些因素都会导致血管内皮细胞和神经细胞的损伤。此外,部分脂质及其介质具有抗炎、保护脑组织的作用,血脂代谢异常时可能会导致这些功能紊乱<sup>[8]</sup>。

## 2 T2DM 脑微循环障碍的病理生理表现

2.1 BBB 通透性的增加 中枢神经系统内部环境的相对稳定依赖于 BBB 的完整性。T2DM 有关的氧化应激、炎症和免疫反应增加会引起微血管功能和结构的改变,造成脑微循环障碍,导致 BBB 通透性增加。BBB 通透性增加会引起蛋白质和其他血浆成分泄漏到血管周围间隙,引起神经细胞的直接损伤和血流灌注受损,以及氧气和营养物质的运输障碍<sup>[9]</sup>。

2.2 神经血管耦合受损 神经血管耦合指的是大脑可以根据神经细胞的活跃程度迅速增加局部血流和氧气。神经细胞依赖于充足的血流灌注和氧摄取,因此神经血管耦合对于维护神经细胞的功能至关重要。T2DM 相关的神经病变会影响神经血管耦合功能。神经血管耦合功能受损会导致血流灌注不足和缺氧,引发炎症反应和蛋白酶的过度表达,破坏内皮细胞的紧密连接,导致 BBB 的通透性增加<sup>[10]</sup>。

2.3 脑微血管自我调节障碍和脑血管反应性 (cerebrovascular reactivity, CVR) 的下降 大脑微血管自我调节功能可以在一定的血压范围调节和维持整个脑灌注血压的稳定。T2DM 早期,由于微循环功能障碍会导致相对性缺氧,大脑微血管血流量代偿性增加。但随着微循环障碍进展,脑微血管自我调节功能难以继续维持血流灌注的恒定<sup>[11]</sup>。脑微血管血压和血流随之出现波动,造成神经细胞的损伤。

CVR 是指因神经血管耦合、代谢或血管扩张变化引起的血流量改变。CVR 受损可以作为脑微循环功能障碍的标志。研究表明,合并微血管并发症的 T2DM 患者 CVR 更低<sup>[12]</sup>。较低的 CVR 还与脑微血管的功能和实质性损害的进展有关,脑微循环障碍可能是其病理基础。

2.4 血流灌注不足及血管重建 脑微循环障碍会引起血流灌注不足、氧摄取减少和缺氧,并激活炎症因子和促血管生成因子的过度表达<sup>[13]</sup>。促血管生成因子可增加 BBB 的通透性和异常的血管增生。血管重建后引起毛细血管渗漏和血流灌注不足,这些变化又会进一步损害微循环功能。

2.5 脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) CSVD 是指由脑微循环的结构或功能性病变所导致的临床、影像学及病理表现的综合征。目前临床上以影像学特征将 CSVD 分为脑白质高信号、脑微出血、微梗死、腔隙、血管周围间隙和脑萎

缩<sup>[14]</sup>。研究发现,T2DM 与脑白质高信号和脑萎缩等 CSVD 影像学特征的发生发展有关<sup>[15]</sup>。这些影像学标志物反映了各种与功能性和结构性微血管病变有关的脑实质损害。微循环功能障碍是这些影像学特征的基础。

### 3 T2DM 脑微循环障碍的评估方法

常规磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、功能 MRI、计算机断层显像技术(computed tomography, CT)和多普勒超声是目前评估 T2DM 脑微循环功能障碍的主要方法。动态增强 MRI 可以通过计算 BBB 渗漏量和渗漏率来评估脑微循环障碍严重程度<sup>[16]</sup>。包括动脉自旋标记和血氧水平依赖-MRI 等多种功能 MRI 则通过评估静息脑血流量和 CVR 来反映脑微循环功能<sup>[17]</sup>。常规头颅 MRI 是诊断 CSVD 的首选影像学方法。动态灌注 CT 和单光子发射 CT 可以定量评估脑组织血流灌注和静息脑血流量。正电子发射断层显像(PET)-CT 是目前量化脑血流量和大脑耗氧代谢率的金标准,但由于价格昂贵和放射性限制了其在临床的大规模应用。多普勒超声技术是通过特定的透声窗来检测颅内脑底动脉环上各个主要动脉的血流动力学参数来评估微循环功能的无创检查方法<sup>[18]</sup>。但其只能从固定透声窗来观测特定动脉的血流参数,具有一定的局限性。神经病理学方法可以通过观察标本的病理表现直接反映微循环功能。但有创性限制了其在临床上的开展,往往是在动物模型上开展研究。

### 4 T2DM 脑微循环障碍并发症

4.1 脑卒中 T2DM 是脑卒中的危险因素,包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中。与非糖尿病患者相比,T2DM 患者脑卒中后的死亡率和复发风险更高,预后更差<sup>[19]</sup>。T2DM 人群中的神经成像研究显示,预后较差的脑卒中患者 BBB 通透性更高。在缺血性脑卒中人群中的研究发现,严重的 CSVD 和脑微血管障碍具有更差的预后<sup>[20]</sup>。另外 CVR 下降与更高的脑卒中风险和更差的认知有关。这些研究都表明脑微循环障碍可能是卒中的关键机制。

4.2 抑郁 T2DM 与抑郁症常常合并发生,T2DM 患者患有抑郁症的风险是非 T2DM 患者的两倍<sup>[21]</sup>。与没有抑郁症的患者相比,合并糖尿病和抑郁症的患者发生糖尿病微血管并发症的风险更高,并且死亡风险要高出 50%。存在任何的糖尿病微血管病变都会增加罹患抑郁症的风险。研究显示,抑郁与 BBB 通透性增加、脑血管自我调节障碍和 CSVD 的

发生风险有关<sup>[22]</sup>。脑微循环功能障碍可能是抑郁症发展的早期和可靶向机制。

4.3 认知功能障碍 T2DM 患者常合并有认知功能障碍。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者发生认知功能障碍事件的风险增加 14%<sup>[23]</sup>。T2DM 患者在处理速度和执行功能的认知测试中的表现也较正常人更差。并且随着时间的推移,T2DM 患者会逐渐发展为轻度认知功能障碍和痴呆。神经影像学研究表明,存在 CSVD 影像学特征的 T2DM 患者与更差的认知功能评分和更快速的认知功能衰退有关<sup>[24]</sup>。

### 5 T2DM 脑微循环障碍的治疗方法

生活方式和药物是目前主要的干预措施。在 T2DM 患者中,运动可以预防痴呆和延缓阿尔茨海默病的进展。近年来兴起的间歇性禁食可通过重组肠道微生物群改善认知。降糖药物胰高血糖素样肽-1 受体激动剂和二肽基肽酶 4 抑制剂具有改善脑微血管功能和保护神经细胞的作用。临床研究也发现司美格鲁肽可以显著降低非致死性脑卒中的发生风险,可能是通过抗动脉粥样硬化和改善微循环发挥作用<sup>[25]</sup>。动物实验表明,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂可改善 T2DM 小鼠的认知功能障碍,并具有减少氧化应激、神经炎症并改善神经细胞可塑性和线粒体脑通路的作用<sup>[26]</sup>。降压治疗可以在微血管水平直接改善微血管的功能,也可以通过改善动脉硬化间接改善微循环功能。他汀类和抗血小板药物可以降低脑卒中和痴呆的发生风险。部分抗血小板药物可以改善 BBB 的完整性和 CVR。但有关人体的研究数据尚未披露。硝酸酯类药物也具有改善 BBB 的完整性、保护神经和改善脑卒中患者认知的作用<sup>[27]</sup>。此外,糖基化终末产物受体抑制剂也可以通过改善氧化应激和炎症来改善微血管功能。

### 6 总结

脑微循环障碍是 T2DM 患者发生脑卒中、认知功能障碍和抑郁等脑部并发症的关键潜在机制。关于脑微循环障碍评估方法和治疗措施是目前的研究热点。包括功能 MRI、CT 和多普勒超声等影像学成像技术虽然在评估脑微循环障碍上取得了一定的进展。但这些技术大都因价格昂贵和操作复杂难以在临床大规模开展。因此尚需开发兼顾准确性、经济性和可操作性的评估手段。未来通过多种手段联合评估脑微循环障碍可能会成为新的研



究方向。而目前对于 T2DM 脑微循环障碍的治疗尚无特异性和系统性的治疗方案。胰高血糖素样肽-1 受体激动剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂具有很大的应用前景,但仍缺乏高质量的研究证据。临床医师应该提高对 T2DM 脑微循环障碍的认识,为 T2DM 脑微循环障碍的研究提供理论和实践的证据支撑。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Jeong SM, Yoo JE, Park J, et al. Smoking behavior change and risk of cardiovascular disease incidence and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22 (1): 193. DOI: 10. 1186/s12933-023-01930-4.
- [2] Xue M, Xu W, Ou YN, et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 55: 100944. DOI: 10. 1016/j. arr. 2019. 100944.
- [3] Wang F, Wang S, Zong QQ, et al. Prevalence of comorbid major depressive disorder in type 2 diabetes: a meta-analysis of comparative and epidemiological studies [J]. *Diabet Med*, 2019, 36 (8): 961-969. DOI: 10. 1111/dme. 14042.
- [4] Liu Y, Zhang H, Wang S, et al. Reduced pericyte and tight junction coverage in old diabetic rats are associated with hyperglycemia-induced cerebrovascular pericyte dysfunction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320 (2): H549-H562. DOI: 10. 1152/ajpheart. 00726. 2020.
- [5] Limberg JK, Soares RN, Padilla J. Role of the autonomic nervous system in the hemodynamic response to hyperinsulinemia-implications for obesity and insulin resistance [J]. *Curr Diab Rep*, 2022, 22 (4): 169-175. DOI: 10. 1007/s11892-022-01456-1.
- [6] Climie RE, van Sloten TT, Bruno RM, et al. Macrovasculature and microvasculature at the crossroads between type 2 diabetes mellitus and hypertension [J]. *Hypertension*, 2019, 73 (6): 1138-1149. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 118. 11769.
- [7] Rhea EM, Banks WA. Interactions of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with the blood-brain barrier [J]. *Pharm Res*, 2021, 38 (9): 1469-1475. DOI: 10. 1007/s11095-021-03098-6.
- [8] Layé S, Nadjar A, Joffe C, et al. Anti-inflammatory effects of omega-3 fatty acids in the brain: physiological mechanisms and relevance to pharmacology [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70 (1): 12-38. DOI: 10. 1124/pr. 117. 014092.
- [9] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (7): 684-696. DOI: 10. 1016/s1474-4422 (19) 30079-1.
- [10] Kaplan L, Chow BW, Gu C. Neuronal regulation of the blood-brain barrier and neurovascular coupling [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21 (8): 416-432. DOI: 10. 1038/s41583-020-0322-2.
- [11] Zhang Y, Zhang X, Ma G, et al. Neurovascular coupling alterations in type 2 diabetes: a 5-year longitudinal MRI study [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9 (1): e001433. DOI: 10. 1136/bmjdc-2020-001433.
- [12] Vidyashree M, Deepeshwar S, Nagarathna R, et al. Transcranial doppler studies in type 2 diabetes mellitus: a systematic review [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 186: 109808. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2022. 109808.
- [13] Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14 (3): 133-150. DOI: 10. 1038/nrneurol. 2017. 188.
- [14] Rost NS, Etherton M. Cerebral small vessel disease [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26 (2): 332-352. DOI: 10. 1212/con. 0000000000000841.
- [15] Sun J, Xu B, Zhang X, et al. The mechanisms of type 2 diabetes-related white matter intensities: a review [J]. *Front Public Health*, 2020, 8: 498056. DOI: 10. 3389/fpubh. 2020. 498056.
- [16] Chen YC, Lu BZ, Shu YC, et al. Spatiotemporal dynamics of cerebral vascular permeability in type 2 diabetes-related cerebral microangiopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 805637. DOI: 10. 3389/fendo. 2021. 805637.
- [17] Zhou J, He J, Wang W. Application of 3D-ASL in hemodynamic analysis and prognosis evaluation of vascular cognitive impairment [J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14 (11): 7960-7968.
- [18] Burley CV, Francis ST, Thomas KN, et al. Contrasting measures of cerebrovascular reactivity between MRI and doppler: a cross-sectional study of younger and older healthy individuals [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 656746. DOI: 10. 3389/fphys. 2021. 656746.
- [19] Williams DM, Atkinson M, Evans M. Stroke prevention and treatment in people with type 2 diabetes: is there a role for GLP-1 (glucagon-like peptide-1) analogues? [J]. *Stroke*, 2023, 54 (5): 1441-1451. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 122. 042109.
- [20] Rost NS, Cougo P, Lorenzano S, et al. Diffuse microvascular dysfunction and loss of white matter integrity predict poor outcomes in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38 (1): 75-86. DOI: 10. 1177/0271678X17706449.
- [21] van Sloten T, Schram M. Understanding depression in type 2 diabetes: a biological approach in observational studies [J]. *F1000Res*, 2018, 7: F1000 Faculty Rev-1283. DOI: 10. 12688/f1000research. 13898. 1.
- [22] van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, et al. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8 (4): 325-336. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (19) 30405-X.
- [23] Rawlings AM, Sharrett AR, Albert MS, et al. The association of late-life diabetes status and hyperglycemia with incident mild cognitive impairment and dementia: the ARIC study [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42 (7): 1248-1254. DOI: 10. 2337/dc19-0120.
- [24] Hu HY, Ou YN, Shen XN, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120: 16-27. DOI: 10. 1016/j. neubiorev. 2020. 11. 007.
- [25] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7 (10): 776-785. DOI: 10. 1016/S2213-8587 (19) 30249-9.
- [26] Rizzo MR, Di Meo I, Polito R, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of SGLT2 inhibitors treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106062. DOI: 10. 1016/j. phrs. 2022. 106062.
- [27] Blair GW, Appleton JP, Flaherty K, et al. Tolerability, safety and intermediary pharmacological effects of cilostazol and isosorbide mononitrate, alone and combined, in patients with lacunar ischaemic stroke: the LACunar intervention-1 (LACI-1) trial, a randomised clinical trial [J]. *EclinicalMedicine*, 2019, 11: 34-43. DOI: 10. 1016/j. eclim. 2019. 04. 001.

(收稿日期: 2022-07-29)