

糖尿病相关冠状动脉侧枝形成障碍：免疫代谢机制与潜在干预

刘 峰^{1,2*}, 曾照红^{1,2}

¹赣南医科大学第一临床医学院, 江西 赣州

²赣南医科大学第一附属医院心胸外科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年6月23日; 录用日期: 2026年7月16日; 发布日期: 2026年7月24日

摘 要

冠状动脉侧枝循环是慢性冠状动脉闭塞后维持缺血心肌灌注的重要代偿途径, 2型糖尿病患者常存在侧枝形成不良。功能性侧枝主要依赖预存小动脉在血流刺激下完成启动、扩张重塑和成熟, 其核心过程属于动脉生成。糖尿病相关弥漫性冠脉病变可削弱侧枝两端压力差和剪切应力; 线粒体功能障碍、氧化还原失衡、炎症放大、内皮代谢异常及血管壁成熟障碍等因素可进一步影响不同阶段的侧枝形成。临床研究和组学分析提示, 不良侧枝循环与炎症代谢状态及免疫代谢表型有关, 但人体冠脉侧枝组织的直接证据仍不足。现有降糖、抗炎抗氧化、代谢调节及新型递送策略在缺血组织修复中显示一定潜力, 其冠脉转化价值仍需验证。本文综述糖尿病相关冠脉侧枝形成障碍的免疫代谢机制及潜在干预, 并讨论表型分层和多机制联合治疗的研究方向。

关键词

糖尿病, 冠状动脉侧枝循环, 动脉生成, 免疫代谢, 内皮功能障碍, 慢性完全闭塞

Immunometabolic Mechanisms and Potential Interventions for Diabetes-Related Impairment of Coronary Collateral Formation

Feng Liu^{1,2*}, Zhaohong Zeng^{1,2}

¹The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

²Department of Cardiothoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

*通讯作者。

文章引用: 刘峰, 曾照红. 糖尿病相关冠状动脉侧枝形成障碍：免疫代谢机制与潜在干预[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 2155-2164. DOI: 10.12677/acm.2026.1672744

Abstract

Coronary collateral circulation is an important compensatory pathway for maintaining myocardial perfusion after chronic coronary occlusion, whereas collateral formation is frequently impaired in patients with type 2 diabetes mellitus. Functional collaterals mainly depend on the initiation, enlargement, remodeling, and maturation of pre-existing arterioles in response to flow-related stimuli, a process dominated by arteriogenesis. Diabetes-related diffuse coronary artery disease may attenuate the pressure gradient and shear stress across collateral vessels. Mitochondrial dysfunction, redox imbalance, inflammatory amplification, altered endothelial metabolism, and impaired vascular-wall maturation may further affect different stages of collateral development. Clinical and omics studies suggest that poor collateralization is associated with inflammatory-metabolic status and immunometabolic phenotypes, although direct evidence from human coronary collateral tissues remains insufficient. Glucose-lowering, anti-inflammatory, antioxidant, metabolic, and novel delivery strategies have shown potential in ischemic tissue repair, but their translational value in coronary collateral formation requires further validation. This review summarizes the immunometabolic mechanisms and potential interventions involved in diabetes-related impairment of coronary collateral formation, and discusses future directions for phenotype-based stratification and multi-mechanism combination therapy.

Keywords

Diabetes Mellitus, Coronary Collateral Circulation, Arteriogenesis, Immunometabolism, Endothelial Dysfunction, Chronic Total Occlusion

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠状动脉慢性完全闭塞(chronic total occlusion, CTO)是冠状动脉粥样硬化性心脏病中的复杂病变, 血管闭塞后, 缺血心肌能否获得稳定灌注, 主要取决于冠状动脉侧枝循环(coronary collateral circulation, CCC)能否提供代偿血流; CCC 较好的患者通常有更强的缺血耐受性, 左心室功能也更容易得到保留, CTO 再通后的远期预后也相对较好。与非糖尿病患者相比, 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者更容易出现侧枝形成不良[1]-[3], 明确糖尿病影响冠脉侧枝形成的具体环节, 有助于识别侧枝代偿不足的高危患者, 也能为辅助干预提供依据。

冠脉侧枝多由预存小动脉逐步扩张而来, 闭塞血管两端的压力差升高后, 局部血流速度和剪切应力会增加, 小动脉会被募集并发生管腔扩张和血管壁重塑, 这一过程属于动脉生成; 血管新生以毛细血管出芽为主, 更多参与缺血组织微循环修复, 两者可以同时发生, 但启动条件、参与细胞和功能结果并不相同。糖尿病患者常有弥漫性冠脉病变, 这种病变会减弱侧枝启动所需的血流刺激, 内皮反应异常和血管壁重塑障碍也会限制后续扩张, 单用促血管生成因子不足来解释侧枝代偿缺陷, 难以覆盖这些变化。

人体层面的证据目前主要来自冠脉造影和临床观察, 研究显示, 糖尿病患者的炎症水平与侧枝显影

程度有关[4], 部分循环炎症分子也与侧枝形成程度有关[5]; 一般 CTO 人群的蛋白质组学研究提示, 不良侧枝循环可能具有不同的免疫代谢特征[6]。细胞和分子机制的证据多来自糖尿病后肢缺血、心肌缺血和体外内皮细胞实验, 这些模型可以显示内皮损伤、免疫反应和代谢异常之间的联系, 但它们仍难以完全复制冠脉侧枝的血流环境和血管壁结构; 单细胞研究已经提示糖尿病血管病变中存在多种内皮细胞状态[7], 人体冠脉侧枝组织的直接证据仍然较少, 相关机制能否对应到侧枝血流、心肌灌注和临床结局, 还需要继续验证。

本文将线粒体功能障碍和氧化还原失衡作为切入点, 讨论这些改变对 TXNIP/ROS、NLRP3 炎症小体、内皮代谢-自噬调节、VEGF 反应性、血管壁重塑和表观遗传调控的影响, 并结合侧枝形成的启动、扩张重塑和成熟稳定阶段进行分析; 本文也评述降糖药物、抗炎抗氧化干预、代谢靶向和新型递送策略可能涉及的作用环节, 讨论表型分层和多机制联合干预在转化中的问题。

2. 糖尿病冠脉侧枝形成障碍的临床与免疫代谢基础

2.1. 炎症异常的临床与病理基础

慢性炎症是糖尿病血管损伤的重要背景, 慢性炎症也会改变侧枝形成中免疫细胞募集、活化和消退的节律; 临床研究显示, T2DM 合并 CTO 患者的全身免疫炎症指数(SII)、全身炎症反应指数和泛免疫炎症值, 会随着 Rentrop 分级降低而升高, SII 对不良 CCC 有一定识别效能[4], 一般稳定型冠心病患者的 C 反应蛋白与白蛋白比值也与较差的侧枝状态有关[8]。这些指标容易获得, 可以用于初步风险判断, 但感染、肾功能、药物和合并疾病都会影响指标水平, 临床上还不能把这些指标直接当作侧枝血流或心肌灌注的替代指标。

侧枝重塑需要炎症反应保持合适的时间顺序, 血流动力学改变后, 内皮细胞会释放趋化信号并募集单核细胞, 后续形成的巨噬细胞会参与细胞外基质松解和血管壁扩张; 糖尿病缺血模型已经观察到早期免疫细胞募集不足和后期促炎状态持续并存[9][10], 这种变化会让炎症反应难以及时转入组织修复阶段。

炎症小体相关通路可能参与糖尿病相关侧枝障碍, T2DM 合并 CTO 患者中, 循环高迁移率族蛋白 B2 (HMGB2)水平与不良 CCC 独立相关[5]; 糖尿病心肌梗死模型显示, 内皮祖细胞(EPC)中的 NLRP3 活化常伴随细胞存活、迁移和成管能力下降[11], 现有证据还不能明确这一通路在侧枝启动、扩张和成熟各阶段中的具体作用。

2.2. 血流动力学与内皮功能基础

糖尿病对侧枝循环的影响涉及血流条件和血管细胞反应, 多元醇通路增强、蛋白激酶 C 活化、AGEs 积累和线粒体活性氧增多, 会降低一氧化氮生物利用度, 内皮舒张、迁移和增殖能力也会随之下降; 弥漫性冠状动脉粥样硬化还可能累及侧枝供血血管, 供血血管受累会减小闭塞血管两端的压力差, 并进一步削弱侧枝内可获得的血流刺激[1], 血流驱动力减弱和内皮应答受损叠加后, 侧枝启动和后续重塑都会受到限制。

血脂异常会进一步加重内皮损伤, 糖尿病患者常有甘油三酯升高、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)数量和功能异常, 也常见脂蛋白氧化和糖基化修饰; 这些改变能增强内皮炎症和氧化应激, 并削弱 EPC 功能[12]。正常 HDL 有助于促进胆固醇外排、维持内皮一氧化氮合成和限制炎症反应, 糖尿病状态会削弱这些保护作用; 糖脂代谢异常长期存在时, 内皮细胞对缺血和剪切应力变化的适应能力会下降, 这能在一定程度上解释冠脉狭窄程度相近患者之间仍会出现不同的侧枝表现。

内皮细胞的代谢状态会直接影响其对缺血和血流刺激的反应, 糖尿病环境可扰乱糖酵解、脂肪酸氧

化、氨基酸代谢和氧化还原稳态;当能量供应和生物合成不足时,内皮增殖、迁移和修复能力会减弱[13]-[16],这些变化构成了糖尿病相关侧枝障碍的重要病理基础。

2.3. 免疫代谢异质性及临床分层

不良 CCC 可能存在分子层面的差异,针对一般 CTO 患者的蛋白质组学研究识别出了两类表型,一类是补体驱动的血管重塑型,另一类是免疫血栓性心肌功能障碍型;补体驱动型主要表现为补体相关通路活化,免疫血栓性心肌功能障碍型主要表现为血小板活化、代谢异常和心肌功能受损,并与较高心血管事件风险有关[6]。研究者基于空腹血糖、糖化血红蛋白和嗜酸性粒细胞比例建立了初步模型,该模型可以区分上述两类表型,这一结果提示常规临床指标可能有助于识别免疫代谢状态;该分型来源于一般 CTO 人群,它在 T2DM 合并 CTO 患者中的稳定性、适用范围和临床分层价值仍需要验证。

在一般冠心病或 CTO 患者中,循环神经调节蛋白 1 和尿酸/白蛋白比值也与 CCC 分级有关[17][18],但现有研究多采用单中心回顾性设计,样本量、合并症和造影分级的主观性均可能影响结果;后续研究可以把循环标志物、侧枝血流指数、灌注成像和冠脉解剖特征纳入同一评价体系,研究者也需要观察这些指标在病程进展和治疗干预中的变化。免疫代谢分型如果要用于临床决策,仍需要多中心前瞻性研究验证,研究还需要明确该分型在风险预测、患者分层和治疗反应评估中的增量价值。

3. 免疫代谢失衡与侧枝障碍的关键机制

3.1. 线粒体功能障碍与氧化还原失衡

在糖尿病状态下,高糖、脂毒性和缺血刺激会共同影响内皮细胞线粒体功能,使电子传递链电子泄漏增加,NADPH 氧化酶被激活,内皮型一氧化氮合酶发生解偶联,并导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增多[19];这一改变可能较早参与侧枝形成障碍,ROS 能直接消耗一氧化氮,也会削弱内皮舒张、剪切应力感知和血流刺激后的早期反应,侧枝启动因此会受到影响。氧化还原失衡还会促进黏附分子和趋化信号异常表达,干扰单核细胞募集和早期动脉生成反应;线粒体功能障碍不仅是内皮细胞损伤的表现,也可能参与血流动力学刺激不足、内皮反应性下降和炎症激活之间的相互影响。

线粒体功能障碍持续存在时,氧化应激可通过 TXNIP/Trx1 和 ROS-Wnt 轴影响内皮修复,研究显示,TXNIP 升高会抑制硫氧还蛋白 1(Trx1)的抗氧化活性,也可通过 ROS-Wnt 轴降低 β -catenin 信号,并削弱糖尿病缺血心肌的修复能力[20][21]。该通路可能主要影响侧枝扩张和重塑阶段, β -catenin 相关信号与内皮细胞存活、迁移和组织修复密切相关;糖尿病心脏中脂质过氧化产物 4-羟基-2-壬烯醛蓄积后,可通过蛋白加合损害脂联素及血管生成信号,激活乙醛脱氢酶 2 (ALDH2)可降低 4-羟基-2-壬烯醛负荷,并改善冠脉内皮反应、血管生成和舒张功能[22]。这些研究提示,线粒体损伤、ROS 积聚和活性醛负荷可能共同参与内皮启动不足、侧枝扩张受限和血管壁重塑障碍,但它们对成熟侧枝动脉结构稳定性的直接影响仍需要验证。

3.2. TXNIP/ROS、NLRP3 炎症小体与免疫时序紊乱

线粒体来源 ROS 增加后,NF- κ B 和 NLRP3 等炎症信号会被激活,代谢应激也会转化为免疫炎症反应[19];糖尿病心肌梗死模型显示,EPC 内 NLRP3 活化与细胞存活、迁移和成管能力下降有关,抑制 NLRP3 可以改善 EPC 血管生成功能[11]。在 T2DM 合并 CTO 患者中,循环 HMGB2 水平与不良 CCC 独立相关,相关实验提示,HMGB2 可能通过 NLRP3 介导的细胞焦亡损害内皮功能[5];从侧枝形成阶段看,NLRP3 炎症小体可以削弱启动期 EPC 和内皮细胞反应,也可能在重塑期通过细胞焦亡和炎症放大限制血管壁扩张。

侧枝形成需要合适的免疫反应时间窗, 闭塞后早期, 单核细胞和巨噬细胞需要参与细胞外基质松解和血管壁扩张; 当炎症持续存在时, 后续修复和血管稳定会受到干扰。糖尿病后肢缺血模型显示, AGEs/RAGE 信号可抑制缺血早期巨噬细胞浸润, 持续增强的 I 型干扰素反应会使内皮细胞和巨噬细胞长期保持促炎状态, 并延缓血流恢复[9] [10]。糖尿病相关炎症异常并不是单纯炎症增强, 它的主要表现包括早期募集不足、后期炎症消退受阻和修复性表型转换不足; 这种免疫时间顺序紊乱主要影响侧枝启动到扩张重塑阶段, 也可能进一步影响成熟期血管壁稳定。

3.3. 内皮代谢、自噬与 VEGF 信号反应

内皮细胞要完成迁移、增殖和管腔扩张, 需要足够的代谢供能和合成支持, 内皮细胞主要依赖糖酵解供能, 内皮细胞增殖和核苷酸合成还需要脂肪酸氧化及氨基酸代谢参与[13] [14]; 高糖高脂环境会抑制谷氨酰胺酶 1 表达, 减少谷氨酰胺分解和 α -酮戊二酸生成, 使三羧酸循环补充和生物合成受限, 并降低内皮细胞增殖和管腔形成能力[15]。FGF21 可经 AMPK/NAD⁺通路改善 EPC 能量状态和缺血性血管再生[16]; 代谢重编程异常主要影响侧枝扩张重塑阶段, 它表现为能量供应、生物合成和氧化还原调节同时受损, 而不是单一促血管因子不足。

自噬是连接代谢状态与细胞存活的重要环节, 高糖会抑制 EPC 基础自噬, 使 ROS 积聚、细胞凋亡增加, 也会让 EPC 迁移和成管能力下降; 西格列汀可经 AMPK/ULK1 通路恢复自噬, 并在糖尿病后肢缺血模型中改善 EPC 功能和组织灌注[23]。超小二硫化钼纳米点兼具 ROS 清除和自噬激活作用, 该材料也能促进糖尿病缺血组织血流恢复[24]。这些研究提示, 自噬处在线粒体稳态、氧化应激和内皮存活之间; 自噬不足会让受损线粒体难以及时清除, 并进一步放大 ROS 和炎症信号, 自噬过度也可能加重细胞损伤, 因此侧枝扩张重塑阶段的自噬调节需要控制强度和时机。

VEGF 反应性下降可反映代谢和氧化还原异常对血管生长信号的影响, 在糖尿病状态下, 局部 VEGF 水平即使没有明显降低, 内皮细胞也可能因为信号转导受损而反应不足; PKC δ /SHP-1 活化会抑制 VEGF 信号, Trx 功能受损和 ROS 积累也会削弱 VEGFR2 介导的趋化、生存和增殖反应[25] [26]。这些结果说明, 单纯提高 VEGF 水平未必能够持续改善灌注; 如果内皮代谢、氧化还原环境和血管壁成熟没有同步恢复, 新增毛细血管也未必能转化为侧枝动脉的有效扩张和供血。

3.4. 血管壁成熟、表观遗传调控与内皮可塑性

侧枝形成后期不仅需要内皮增殖, 血管壁成熟还需要平滑肌细胞募集、细胞外基质重塑和血管壁稳定; Wnt/ β -catenin、Notch 和 ephrin-B2 等通路参与内皮激活、壁细胞募集和动脉表型维持, 抑制内皮钙蛋白酶可通过稳定 β -catenin 改善糖尿病心肌微血管密度和冠脉血流储备[27]。糖尿病外周动脉模型显示, Jagged-1/Notch-1/ephrin-B2 轴能够促进内皮依赖性动脉生成[28]; FGF21/FGFR1- β -KL 信号也可能通过调节代谢、炎症和心肌细胞旁分泌因子来改善内皮环境[16] [29]。这些通路主要对应侧枝扩张后的血管壁重塑和成熟阶段, 并决定新形成的侧枝能否获得稳定口径和持续供血能力。

表观遗传调控和内皮可塑性可能参与糖尿病血管损伤的持续存在, 部分血管损伤在血糖改善后仍会存在; 高糖条件下, BET 蛋白 BRD4 和活性组蛋白标记可在抗血管生成分子 THBS1 启动子区域富集, apabetalone 抑制 BRD4 与染色质结合后, 可恢复 THBS1/VEGFA 平衡[30]。miR-34a/SIRT1/HIF-1 α 和 miR-375/KLF5/NF- κ B 等调控轴也参与糖尿病心脏或外周缺血后的血管再生[31] [32]; RNA 结合蛋白 QKI-7 可促进多种内皮屏障相关 mRNA 降解, 破坏细胞连接并降低血管再生能力, 体内敲低 QKI-7 则能改善糖尿病缺血组织再灌注[33]。相关综述依据单细胞研究, 将代谢重编程、炎症激活、细胞衰老和内皮-间质转化等状态归纳为病理性内皮可塑性[7]; 这些改变更多影响侧枝成熟期的内皮屏障、壁细胞互作和血管稳

定性,也是后续空间组学和单细胞研究需要重点验证的方向。

4. 靶向免疫代谢失衡的潜在干预策略

4.1. 启动期内皮反应的降糖与代谢保护策略

目前尚无以冠脉侧枝功能为主要终点的随机对照试验,降糖药物相关证据主要来自细胞和动物研究;传统降糖药物可能先作用于侧枝启动期的内皮反应和白细胞募集。糖尿病小鼠中,胰岛素能够恢复 Egr-1 及其下游 ICAM-1 和尿激酶型纤溶酶原激活物表达,并改善白细胞募集和侧枝血管扩张[34];二甲双胍处理的人 CD34+细胞条件培养基可上调 VEGFA,并降低 CXCL10、TIMP1 等抑制性信号,该结果提示,高糖缺氧环境下的旁分泌功能可能得到了改善[35]。从机制环节看,胰岛素更偏向恢复早期炎症募集和动脉生成启动信号,二甲双胍则可能通过改善 EPC 旁分泌功能和 VEGF 相关反应参与侧枝扩张重塑。

新型降糖药物的作用更偏向氧化应激、线粒体稳态和自噬调节,利拉鲁肽可通过 Nrf2 减轻 EPC 氧化应激,并改善糖尿病后肢缺血中的血管再生[36];西格列汀的作用可能与 AMPK/ULK1 介导的自噬恢复有关[23],SGLT2 抑制剂能减轻氧化应激和炎症,改善线粒体功能,并提高一氧化氮生物利用度[37]。一项小样本横断面研究发现,达格列净使用者中良好 CCC 更为常见[38],但病程、血糖控制、肾功能和合并用药等因素均可能影响这一关联;降糖药物如果要用于促侧枝研究,还需要明确它主要改善的是启动期内皮感知,还是通过线粒体、自噬和 NO 通路支持扩张重塑。

4.2. 炎症和氧化应激的干预策略

抗炎抗氧化干预对应免疫代谢网络中的具体环节,HMGB2/NLRP3 轴主要位于 ROS 介导的炎症放大环节,抗 HMGB2 抗体可改善糖尿病后肢缺血模型的血流恢复[5];Resolvin D2 通过 GPR18 促进内皮迁移,减少中性粒细胞积聚和炎症介质释放,也能在不明显增加血管通透性的情况下促进缺血后再血管化[39]。这类策略并不是单纯降低炎症水平,它的目标更接近恢复启动、消退和组织修复之间的时间顺序,理论上更适合炎症持续或免疫消退障碍占主导的患者。

氧化应激和线粒体损伤相关环节也是潜在干预重点,TXNIP/ROS 轴与葡萄糖感知、Trx1 失活和 Wnt 信号下降有关[20][21],ALDH2 激活可降低 4-羟基-2-壬烯醛负荷,并改善冠脉内皮反应[22];超小二硫化钼纳米点兼具 ROS 清除和自噬激活作用,该材料可促进糖尿病缺血组织血流恢复[24]。上述策略分别对应 ROS 清除、活性醛解毒和自噬恢复等环节,它们可能对侧枝启动后的扩张重塑阶段更有意义;ROS 并非单纯有害信号,适度氧化还原变化也参与细胞信号转导,抗氧化干预的剂量、时机和靶向性仍需要严格界定。

4.3. 重塑和成熟阶段的代谢靶向与新型递送策略

代谢靶向干预可帮助内皮细胞恢复对缺血和血流动力学刺激的适应能力,FGF21 参与能量代谢调节[16],也可通过 FGF21/FGFR1- β -KL 信号影响炎症和心肌细胞旁分泌因子[29];ALDH2 主要作用于脂质过氧化产物清除[22],apelin/APJ 可调控一氧化氮生成和内皮迁移。Pyr-apelin-13 在高糖和缺氧条件下仍能激活 Akt/AMPK/eNOS 和 RhoA/ROCK 通路,并改善糖尿病后肢缺血中的侧枝形成和血流恢复[40];这些干预与代谢重编程、自噬异常和 VEGF 反应性下降有关,可能有助于改善侧枝扩张重塑阶段的内皮迁移、管腔扩张和血流恢复。

新型递送技术为多靶点联合调控提供了新思路,纳米材料和外泌体具有负载多种活性成分或信号分子的潜力,能同时干预氧化应激、自噬异常和免疫反应等环节;Netrin1 富集外泌体可通过 PI3K/Akt/eNOS 和 MEK/ERK 通路促进内皮修复,并诱导巨噬细胞向修复性表型转化[41],RNA 结合蛋白 QKI-7 也被认

为是改善内皮屏障功能和细胞连接状态的潜在靶点[33]。从作用环节看, 这类策略可能有助于改善侧枝扩张重塑和后期血管稳定, 但目前相关证据仍主要来自动物或体外研究; 相关技术进入临床前, 还需要解决冠脉或内皮特异性递送、体内滞留时间、免疫原性、长期毒性和规模化制备等问题。

4.4. 未来方向: 表型分层与多机制联合干预

未来治疗策略可能需要在单纯促血管生成之外, 引入免疫代谢表型分层思路, 蛋白质组学研究识别出的补体驱动型和免疫血栓性心肌功能障碍型提示, 不同患者的不良侧枝循环可能具有不同主导病理机制[6]; 补体驱动型患者可重点关注补体活化、血管壁炎症和免疫细胞募集等环节, 免疫血栓性心肌功能障碍型患者可能需要综合评估血小板活化、代谢异常、心肌功能损害和炎症反应。针对 T2DM 合并 CTO 患者, 后续研究可整合血糖控制水平、炎症指标、血脂表型、灌注影像和侧枝血流指数, 并建立更便于临床使用的分层评价体系。

多机制联合干预也是值得关注的方向, 线粒体功能障碍、ROS/NLRP3 炎症信号、自噬异常、VEGF 反应性下降和血管壁成熟障碍之间会相互影响, 单一靶点干预可能难以覆盖侧枝形成的完整过程; 侧枝启动阶段应重点恢复内皮对剪切应力的感知, 并维持适度免疫细胞募集, 扩张和重塑阶段可考虑联合改善线粒体稳态、自噬水平和 VEGF 相关反应, 成熟阶段需要关注壁细胞覆盖、细胞外基质重塑和血管稳定。联合干预具有一定理论意义, 但临床转化仍会面对药物相互作用、给药顺序、作用时间窗和安全性评价复杂等问题; 今后的临床试验除记录糖尿病和 CTO 状态外, 还应纳入炎症、代谢、血栓和灌注相关指标, 用来比较不同免疫代谢表型患者对不同干预组合的反应差异。

5. 结论与展望

糖尿病相关冠脉侧枝形成障碍, 是血流动力学异常、内皮代谢紊乱、氧化还原失衡和免疫炎症反应共同作用后的结果, 弥漫性冠脉病变可削弱侧枝启动所需的压力梯度和剪切应力, 高糖和脂毒性可通过线粒体损伤和 ROS 积聚影响内皮剪切应力感知及一氧化氮信号; TXNIP/NLRP3 相关炎症放大、自噬紊乱和 VEGF 反应性下降, 可能进一步限制侧枝扩张和血管壁重塑, 表观遗传改变和内皮可塑性异常也可能参与成熟期血管稳定受损。糖尿病状态下的侧枝形成不足并不是单一环节障碍, 而是多个免疫代谢环节在不同阶段连续作用后形成的结果。

现有临床研究已经观察到炎症、代谢状态与冠脉侧枝形成程度之间的关联, 但干预机制的证据仍主要来自外周缺血、心肌微血管和体外实验; 未来研究应建立更接近 T2DM 合并 CTO 病理环境的侧枝模型, 也应同步评价冠脉解剖特征、侧枝血流和心肌灌注。单细胞、空间组学和循环多组学技术有望识别侧枝启动、扩张重塑和成熟稳定各阶段的关键细胞亚群及分子网络, 相关发现仍需结合功能终点和临床结局进行验证; 治疗研究可继续探索基于免疫代谢表型的分层干预, 也可评估围绕线粒体稳态、炎症消退、自噬调节、内皮反应性和血管壁成熟的多机制联合策略。只有在人体冠脉层面获得更直接的证据, 并明确适宜干预时机和潜在获益人群, 相关策略才具备进一步临床转化的基础。

参考文献

- [1] Shen, Y., Ding, F.H., Dai, Y., Wang, X.Q., Zhang, R.Y., Lu, L., *et al.* (2018) Reduced Coronary Collateralization in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Total Occlusion. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0671-6>
- [2] Yang, Z.K., Shen, Y., Dai, Y., Wang, X.Q., Hu, J., Ding, F.H., *et al.* (2020) Impact of Coronary Collateralization on Long-Term Clinical Outcomes in Type 2 Diabetic Patients after Successful Recanalization of Chronic Total Occlusion. *Cardiovascular Diabetology*, **19**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01033-4>
- [3] Sun, Y., Zhang, B., Zhang, X., Zhang, X., Bao, W., Bai, H., *et al.* (2024) Impact of Coronary Collateralization on Major

- Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events after Successful Recanalization of Chronic Total Occlusion. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **11**, Article ID: 1374398. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1374398>
- [4] Mao, L.S., Wang, Y.X., Wu, Z.M., Ding, F.H., Lu, L., Shen, W.F., *et al.* (2024) Elevated Systemic Immune-Inflammatory Index Predicts Poor Coronary Collateralization in Type 2 Diabetic Patients with Chronic Total Occlusion. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **11**, Article ID: 1490498. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1490498>
- [5] Wu, Z.M., Chen, S., Dai, Y., Huang, K., Wang, X.Q., Mao, L.S., *et al.* (2025) Circulating HMGB2 Is Associated with Angiographic Coronary Collateralization in Diabetic Patients with Chronic Total Occlusion and Impairs Vessel Growth via NLRP3. *Circulation Journal*, **89**, 1245-1255. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-24-0878>
- [6] Guo, Z.T., Lai, H.M., Hu, R.X., Qiu, Y.J., Tao, J., Yu, X., *et al.* (2025) Distinct Immune-Metabolic Phenotypes Underlie Poor Coronary Collateral Circulation. *Cardiovascular Diabetology*, **24**, Article No. 436. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02988-y>
- [7] Alnuaimi, N.S., Löblein, L., Mousa, M., Khader, T.A., Alkhaaldi, A., Azzam, S.K., *et al.* (2026) Single-Cell Insights into Maladaptive Endothelial Plasticity and Therapeutic Targets in Diabetic Vascular Complications. *Cardiovascular Diabetology*, **25**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1186/s12933-026-03187-z>
- [8] Kelesoglu, S., Yilmaz, Y. and Elcik, D. (2021) Relationship between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Coronary Collateral Circulation in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*, **72**, 829-835. <https://doi.org/10.1177/00033197211004392>
- [9] López-Díez, R., Shen, X., Daffu, G., Khursheed, M., Hu, J., Song, F., *et al.* (2017) *ager* Deletion Enhances Ischemic Muscle Inflammation, Angiogenesis, and Blood Flow Recovery in Diabetic Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **37**, 1536-1547. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.117.309714>
- [10] Babu, M., Devi, D., Mäkinen, P., Örd, T., Aavik, E., Kaikkonen, M., *et al.* (2023) ApoA-I Nanotherapy Rescues Postischemic Vascular Maladaptation by Modulating Endothelial Cell and Macrophage Phenotypes in Type 2 Diabetic Mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **43**, e46-e61. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.122.318196>
- [11] Li, J.P., Qiu, S., Tai, G.J., Liu, Y.M., Wei, W., Fu, M., *et al.* (2025) NLRP3 Inflammasome-Modulated Angiogenic Function of EPC via PI3K/Akt/mTOR Pathway in Diabetic Myocardial Infarction. *Cardiovascular Diabetology*, **24**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02541-3>
- [12] Shen, Y., Wang, X.Q., Dai, Y., Wang, Y.X., Zhang, R.Y., Lu, L., *et al.* (2022) Diabetic Dyslipidemia Impairs Coronary Collateral Formation: An Update. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 956086. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.956086>
- [13] Sawada, N. and Arany, Z. (2017) Metabolic Regulation of Angiogenesis in Diabetes and Aging. *Physiology*, **32**, 290-307. <https://doi.org/10.1152/physiol.00039.2016>
- [14] Rohlenova, K., Veys, K., Miranda-Santos, I., De Bock, K. and Carmeliet, P. (2018) Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease. *Trends in Cell Biology*, **28**, 224-236. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2017.10.010>
- [15] Zhao, M., Zhou, J., Hu, Y., Wang, X., An, J., Liu, M., *et al.* (2025) Defective Endothelial Glutaminolysis Contributes to Impaired Angiogenesis and Poor Ischemic Tissue Repair in Diabetes. *Research*, **8**, Article No. 0706. <https://doi.org/10.34133/research.0706>
- [16] Dai, Q., Fan, X., Meng, X., Sun, S., Su, Y., Ling, X., *et al.* (2021) FGF21 Promotes Ischaemic Angiogenesis and Endothelial Progenitor Cells Function under Diabetic Conditions in an AMPK/NAD⁺-Dependent Manner. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **25**, 3091-3102. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16369>
- [17] Huang, M., Zheng, J., Chen, Z., You, C. and Huang, Q. (2020) The Relationship between Circulating Neuregulin-1 and Coronary Collateral Circulation in Patients with Coronary Artery Disease. *International Heart Journal*, **61**, 115-120. <https://doi.org/10.1536/ihj.19-277>
- [18] Şaylık, F., Çınar, T., Sarıkaya, R., Akbulut, T., Selçuk, M., Özbek, E., *et al.* (2023) The Association of Serum Uric Acid/Albumin Ratio with the Development of Coronary Collateral Circulation in Patients with Chronic Total Occluded Coronary Arteries. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*, **15**, 14-21. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.2023.31627>
- [19] Wilson, A.J., Gill, E.K., Abudalo, R.A., Edgar, K.S., Watson, C.J. and Grieve, D.J. (2018) Reactive Oxygen Species Signalling in the Diabetic Heart: Emerging Prospect for Therapeutic Targeting. *Heart*, **104**, 293-299. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-311448>
- [20] Hou, R., Shen, M., Wang, R., Liu, H., Gao, C., Xu, J., *et al.* (2020) Thioredoxin1 Inactivation Mediates the Impairment of Ischemia-Induced Angiogenesis and Further Injury in Diabetic Myocardium. *Journal of Vascular Research*, **57**, 76-85. <https://doi.org/10.1159/000505455>
- [21] Shen, M., Bai, D., Liu, B., Lu, X., Hou, R., Zeng, C., *et al.* (2018) Dysregulated Txnip-ROS-Wnt Axis Contributes to the Impaired Ischemic Heart Repair in Diabetic Mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1864**, 3735-3745. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.09.029>

- [22] Roy, B., Pan, G., Giri, S., Thandavarayan, R.A. and Palaniyandi, S.S. (2022) Aldehyde Dehydrogenase 2 Augments Adiponectin Signaling in Coronary Angiogenesis in HFpEF Associated with Diabetes. *The FASEB Journal*, **36**, e22440. <https://doi.org/10.1096/fj.202200498r>
- [23] Dai, X., Zeng, J., Yan, X., Lin, Q., Wang, K., Chen, J., *et al.* (2018) Sitagliptin-Mediated Preservation of Endothelial Progenitor Cell Function via Augmenting Autophagy Enhances Ischaemic Angiogenesis in Diabetes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **22**, 89-100. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13296>
- [24] Wang, Y., Li, F., Mao, L., Liu, Y., Chen, S., Liu, J., *et al.* (2024) Promoting Collateral Formation in Type 2 Diabetes Mellitus Using Ultra-Small Nanodots with Autophagy Activation and ROS Scavenging. *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s12951-024-02357-z>
- [25] Croteau, L., Mercier, C., Fafard-Couture, É., Nadeau, A., Robillard, S., Breton, V., *et al.* (2021) Endothelial Deletion of PKC δ Prevents VEGF Inhibition and Restores Blood Flow Reperfusion in Diabetic Ischemic Limb. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **18**. <https://doi.org/10.1177/1479164121999033>
- [26] Hemling, P., Zibrova, D., Strutz, J., Sohrabi, Y., Desoye, G., Schulten, H., *et al.* (2020) Hyperglycemia-Induced Endothelial Dysfunction Is Alleviated by Thioredoxin Mimetic Peptides through the Restoration of VEGFR-2-Induced Responses and Improved Cell Survival. *International Journal of Cardiology*, **308**, 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.065>
- [27] Teng, X., Ji, C., Zhong, H., Zheng, D., Ni, R., Hill, D.J., *et al.* (2019) Selective Deletion of Endothelial Cell Calpain in Mice Reduces Diabetic Cardiomyopathy by Improving Angiogenesis. *Diabetologia*, **62**, 860-872. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4828-y>
- [28] Gu, J.J., Hou, Y.L., Yan, Y.H., Li, J., Wei, Y.R., *et al.* (2023) Tongxinluo Promotes Endothelium-Dependent Arterio-genesis to Attenuate Diabetic Peripheral Arterial Disease. *World Journal of Diabetes*, **14**, 234-254. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i3.234>
- [29] Kaur, N., Gare, S.R., Ruiz-Velasco, A., Miller, J.M., Abouleisa, R.R.E., Ou, Q., *et al.* (2023) FGF21/FGFR1- β -KL Cascade in Cardiomyocytes Modulates Angiogenesis and Inflammation under Metabolic Stress. *Heliyon*, **9**, e14952. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14952>
- [30] Mohammed, S.A., Albiero, M., Ambrosini, S., Gorica, E., Karsai, G., Caravaggi, C.M., *et al.* (2022) The BET Protein Inhibitor Apabetalone Rescues Diabetes-Induced Impairment of Angiogenic Response by Epigenetic Regulation of Thrombospondin-1. *Antioxidants & Redox Signaling*, **36**, 667-684. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0127>
- [31] Sarlak, Z., Eidi, A., Ghorbanzadeh, V., Moghaddasi, M. and Mortazavi, P. (2023) miR-34a/SIRT1/HIF-1 α Axis Is Involved in Cardiac Angiogenesis of Type 2 Diabetic Rats: The Protective Effect of Sodium Butyrate Combined with Treadmill Exercise. *BioFactors*, **49**, 1085-1098. <https://doi.org/10.1002/biof.1979>
- [32] McCoy, M.G., Jamaiyar, A., Sausen, G., Cheng, H.S., Pérez-Cremades, D., Zhuang, R., *et al.* (2023) MicroRNA-375 Repression of Kruppel-Like Factor 5 Improves Angiogenesis in Diabetic Critical Limb Ischemia. *Angiogenesis*, **26**, 107-127. <https://doi.org/10.1007/s10456-022-09856-3>
- [33] Yang, C., Eleftheriadou, M., Kelaini, S., Morrison, T., González, M.V., Caines, R., *et al.* (2020) Targeting QKI-7 *in Vivo* Restores Endothelial Cell Function in Diabetes. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3812. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17468-y>
- [34] Thulasingham, S., Krishnasamy, S., Raj C., D., Lasch, M., Vedantham, S. and Deindl, E. (2019) Insulin Treatment Forces Arteriogenesis in Diabetes Mellitus by Upregulation of the Early Growth Response-1 (Egr-1) Pathway in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 3320. <https://doi.org/10.3390/ijms20133320>
- [35] Bakhshab, S., Ahmed, F.W., Schulten, H., Bashir, A., Karim, S., Al-Malki, A.L., *et al.* (2016) Metformin Improves the Angiogenic Potential of Human CD34⁺ Cells Co-Incident with Downregulating CXCL10 and TIMP1 Gene Expression and Increasing VEGFA under Hyperglycemia and Hypoxia within a Therapeutic Window for Myocardial Infarction. *Cardiovascular Diabetology*, **15**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0344-2>
- [36] Yan, X., Su, Y., Fan, X., Chen, H., Lu, Z., Liu, Z., *et al.* (2022) Liraglutide Improves the Angiogenic Capability of EPC and Promotes Ischemic Angiogenesis in Mice under Diabetic Conditions through an Nrf2-Dependent Mechanism. *Cells*, **11**, Article No. 3821. <https://doi.org/10.3390/cells11233821>
- [37] Li, X., Preckel, B., Hermanides, J., Hollmann, M.W., Zuurbier, C.J. and Weber, N.C. (2022) Amelioration of Endothelial Dysfunction by Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: Pieces of the Puzzle Explaining Their Cardiovascular Protection. *British Journal of Pharmacology*, **179**, 4047-4062. <https://doi.org/10.1111/bph.15850>
- [38] Koker, G., Sahinturk, Y., Coskun, M.A., Koc, L.Z., Kumas, F.H., Zorlu Gorgulugil, G., *et al.* (2026) Association between Dapagliflozin Use and Coronary Collateral Circulation in Patients with Type 2 Diabetes: A Hypothesis-Generating Study. *Journal of Investigative Medicine*, **74**, 458-467. <https://doi.org/10.1177/10815589251382270>
- [39] Zhang, M.J., Sansbury, B.E., Hellmann, J., Baker, J.F., Guo, L., Parmer, C.M., *et al.* (2016) Resolvin D2 Enhances Postischemic Revascularization While Resolving Inflammation. *Circulation*, **134**, 666-680.

<https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.021894>

- [40] Robillard, S., Trân, K., Lachance, M., Brazeau, T., Boisvert, E., Lizotte, F., *et al.* (2023) Apelin Prevents Diabetes-Induced Poor Collateral Vessel Formation and Blood Flow Reperfusion in Ischemic Limb. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article ID: 1191891. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1191891>
- [41] Jiang, Y., Hu, J., Cui, C., Peng, Z., Yang, S., Lei, J., *et al.* (2024) Netrin1-Enriched Exosomes from Genetically Modified ADSCs as a Novel Treatment for Diabetic Limb Ischemia. *Advanced Healthcare Materials*, **14**, e2403521. <https://doi.org/10.1002/adhm.202403521>