

## 中医药调控线粒体质量控制治疗糖尿病心肌病研究进展

陈莱, 文颖娟\*, 赵欢, 陈丽娟, 仝武宁  
(陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

**[摘要]** 糖尿病心肌病发生于糖尿病患者,不同于高血压性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病及其他心脏病变的综合性心肌病变。以心脏舒缩功能障碍、心肌纤维化、充血性心力衰竭、心绞痛等为主要临床症状,是糖尿病的主要并发症之一,发病率、致死率呈逐年增高趋势。然现代医学对其发病机制仍未明确,且并无特效药物治疗,严重影响患者生存与生活质量。心肌细胞中含有大量的线粒体,参与心脏能量代谢等多种生物活动,在糖尿病心肌病的发病过程中占据重要地位。线粒体质量控制主要涉及线粒体氧化应激、线粒体动力学、线粒体自噬、胞内钙调节四个方面,是稳定线粒体正常结构、发挥线粒体正常功能的重要条件。近年来,中医药通过多角度、多通路、多靶点干预线粒体质量控制,影响心肌线粒体结构与功能,显著改善糖尿病心肌病患者临床症状,受到学者们的广泛关注。该文通过对近十年来应用中药有效化合物成分和(或)中药复方制剂干预线粒体质量控制治疗糖尿病心肌病的实验研究和(或)临床观察进行归纳总结,进一步阐释糖尿病心肌病的发病机制,明确中医药对线粒体质量控制的调控机理,总结中医药治疗糖尿病心肌病的科学内涵与不足之处,以期为进一步应用中医药参与治疗糖尿病心肌病提供一定的思路与方法。

**[关键词]** 糖尿病心肌病; 线粒体质量控制; 中药; 治疗; 研究进展

**[中图分类号]** R285;R289;R22;R2-031;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)21-0242-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211316

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210914.1457.003.html>

**[网络出版日期]** 2021-09-14 17:33

### Regulatory Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Mitochondrial Quality Control for Diabetic Cardiomyopathy: A Review

CHEN Mo, WEN Ying-juan\*, ZHAO Huan, CHEN Li-juan, TONG Wu-ning  
(*Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China*)

**[Abstract]** Diabetic cardiomyopathy occurs in diabetic patients and is different from hypertensive heart disease, coronary atherosclerotic heart disease, and other cardiac abnormalities. The main clinical symptoms are systolic and diastolic cardiac dysfunction, myocardial fibrosis, congestive heart failure, and angina pectoris. As one of the main complications of diabetes, its incidence and fatality rates have been on the rise year by year. However, modern medicine still fails to figure out its pathogenesis and no specific drug is available, which has seriously affected the survival and quality of life of patients. Cardiomyocytes contain a large number of mitochondria, which participate in cardiac energy metabolism and other biological activities and occupy an important position in the development of diabetic cardiomyopathy. Mitochondrial quality control mainly involves mitochondrial oxidative stress, mitochondrial dynamics, mitochondrial autophagy, and intracellular calcium regulation, which is an important condition for stabilizing the normal mitochondrial structure and exerting

**[收稿日期]** 20210629(007)

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目(2017YFC1703506);第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目(国中医药人教发[2017]24号);陕西省科学技术厅资助项目(2017SF-323);陕西省中医药管理局资助项目(2021-ZZ-JC021)

**[第一作者]** 陈莱,在读硕士,从事脾胃病的方药研究与中药复方配伍规律研究,E-mail:chen759888530@163.com

**[通信作者]** \*文颖娟,博士,教授,硕士生导师,从事脾胃病的方药研究与中药复方配伍规律研究,Tel:029-38183418,E-mail:wennyuao2003@163.com

normal mitochondrial functions. In recent years, the efficacy of traditional Chinese medicine in intervening in mitochondrial quality control through multiple angles, pathways, and targets to affect the structure and function of myocardial mitochondria and significantly improve the clinical symptoms of patients with diabetic cardiomyopathy has attracted wide attention from scholars. Therefore, this paper reviewed the experimental studies and/or clinical observations concerning the treatment of diabetic cardiomyopathy with effective compounds of Chinese herbs and/or Chinese herbal compounds in the past ten years to further explain the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy, clarify the regulatory mechanism of traditional Chinese medicine in mitochondrial quality control, and summarize the scientific connotations and shortcomings of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic cardiomyopathy, hoping to provide certain ideas and methods for further clinical application of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetic cardiomyopathy.

**[Keywords]** diabetic cardiomyopathy; mitochondrial quality control; Chinese medicine; treatment; research progress

糖尿病心肌病(DCM)是发生于糖尿病患者,不同于高血压性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病及其他心脏病变的综合性心脏病<sup>[1]</sup>。以充血性心力衰竭、心绞痛为主要临床症状,严重时可导致心室顺应性下降、心功能降低、心力衰竭等<sup>[2]</sup>。据报道,2030年,世界范围内糖尿病患者人数将达到4.39亿<sup>[3]</sup>。DCM作为糖尿病患者致死的主要原因之一,发病率也呈逐年增高趋势。因此,防治DCM已在眉睫。

DCM属中医“消渴”合并“心悸”“胸痹”“真心痛”范畴,以脾气虚弱,痰浊内生为主要病机。《证治汇补·消渴》<sup>[4]</sup>中载:“五脏之精华,悉运乎脾。”若脾胃虚弱,气血生化无源,气、血、阴、阳输布失调,必将导致寒、瘀、痰、毒等浊邪堆积,闭阻心脉而发为本病。目前,西医主要以口服降糖、降脂、抗心衰等药物治疗为主,虽在一定程度上缓解临床症状,但长期用药患者较易产生药物依赖性且诱发内分泌失衡、肝肾功能损害等一系列不良反应,严重影响生活质量<sup>[5]</sup>。中医药在治疗DCM方面历史悠久,临证经验丰富,受到海内外学者的广泛关注,并在中医药现代化研究的推动下创制了大量经典名方制剂,如生脉饮、复方丹参滴丸、通心络胶囊等,在防止复发、降低不良反应发生率,控制疾病进程等方面优势显著。

心肌细胞中含有大量线粒体,当DCM发生时,机体糖氧化水平下降、胰岛素抵抗、脂肪酸氧化增加,刺激活性氧簇(ROS)生成增多,损害线粒体脱氧核糖核酸(DNA)功能,导致线粒体腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)的合成和利用率降低,损害线粒体正常功能,是DCM发病的重要机制之一<sup>[6-7]</sup>。目前关于中医药通过调节线粒体参与治疗DCM的机制主要包

括能量代谢、炎症反应、氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡、钙稳态等多个方面<sup>[8-11]</sup>。课题组前期研究发现,中医药能够通过调节心肌线粒体跨膜电位和ATP浓度改善线粒体超微结构,一定程度上恢复线粒体结构功能<sup>[12-13]</sup>,为进一步开展研究中医药调节线粒体干预DCM治疗提供了一定思路。

线粒体质量控制(MQC),是维持线粒体正常结构,发挥线粒体正常生理功能的核心。作为维持细胞内线粒体稳态的重要机制,MQC存在正向和逆向两个对立统一方面,不但涉及到线粒体的新生,同时包含对损伤或衰老线粒体的清除<sup>[14]</sup>。以线粒体氧化应激、线粒体动力学、线粒体自噬、细胞内钙调节为关键<sup>[15]</sup>。基于此,本文拟通过对近十年来应用中草药有效化合物成分和(或)中药复方/制剂调节线粒体质量控制治疗DCM的相关文献进行系统化梳理,以为临床应用中医药治疗DCM提供一定的借鉴。

## 1 线粒体氧化应激

在高糖状态下,线粒体三羧酸循环生成增多,跨膜电位信号增强,活性氧类大量堆积<sup>[16]</sup>,原有线粒体动态平衡打破,诱发线粒体能量代谢紊乱,导致线粒体氧化应激,影响线粒体质量控制。

**1.1 氧化应激与能量代谢** 脂肪代谢异常是诱导DCM的重要前提条件之一<sup>[17]</sup>,激活转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ),将加速心肌能量代谢底物由脂肪酸向葡萄糖的转变,调节脂肪氧化代谢<sup>[18]</sup>。生脉散<sup>[19]</sup>、御糖丸<sup>[20]</sup>调节PPAR $\alpha$ 表达,干预DCM脂质代谢,疗效显著。研究发现,若转换生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )表达异常,将影响胶原蛋白和纤维连接蛋白合成,导致心肌胶原蛋白过度堆积,造成心肌纤维化<sup>[21]</sup>。研究证实,黄芪多糖能够

明显改善DCM大鼠PPAR $\alpha$ 蛋白表达,干预氧化应激损伤<sup>[22]</sup>。应用雷公藤红素<sup>[23]</sup>、丹蛭降糖胶囊<sup>[24]</sup>、滋磷通脉饮<sup>[25]</sup>、黄芪桂枝五物汤合生脉饮<sup>[26]</sup>、复方丹参滴丸<sup>[27]</sup>、桃红四物汤<sup>[28]</sup>、通心络胶囊<sup>[29]</sup>、糖心乐<sup>[30]</sup>、归芪方<sup>[31]</sup>等通过降低TGF- $\beta_1$ 含量,干预DCM治疗。

此外,过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 激活因子1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )和核呼吸因子(NRF)协同参与线粒体氧化应激反应<sup>[32]</sup>。NRF-1与PGC-1 $\alpha$ 相互作用,参与细胞核和线粒体呼吸基因表达。若降低PGC-1 $\alpha$ 和NRF-1蛋白表达水平,将影响心肌氧化应激能力,加剧心功能损伤<sup>[33]</sup>。经实验研究证实<sup>[34]</sup>,黄芪甲苷调节PGC-1 $\alpha$ ,NRF-1抑制磷酸腺苷(AMP)依赖的蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路有效缓解糖尿病大鼠心肌损害。人参皂苷<sup>[35]</sup>、虎杖苷<sup>[36]</sup>通过干预PGC-1 $\alpha$ 蛋白表达,显著缓解心肌细胞损伤。王仁和<sup>[37]</sup>发现,益糖康通过调节PGC-1 $\alpha$ ,激活AMPK/沉默信息调节因子1(SIRT-1)信号通路,启动DCM保护机制。白藜芦醇<sup>[38]</sup>、小檗碱<sup>[39]</sup>能够上调AMPK表达,干扰线粒体氧化应激,影响ROS生成。

还原型辅酶II(NAPDH)是体内组织细胞ROS的主要来源<sup>[40]</sup>,当NAPDH表达上调,ROS大量蓄积,红系衍生的核转录相关因子2(NRF2)将迅速转位进入细胞核,与抗氧化物反应原件(ARE)结合,升高丙二醛(MDA)<sup>[41]</sup>,抑制超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)等抗氧化分子表达<sup>[42]</sup>。曲荫等<sup>[43]</sup>经实验研究发现,北五味子提取物通过干预NAPDH,影响糖尿病大鼠心肌组织氧化能力。红芪多糖<sup>[44]</sup>、丹皮酚<sup>[45]</sup>、降糖舒心方<sup>[46]</sup>、复方丹参滴丸<sup>[27]</sup>、加味生脉补心丹<sup>[47]</sup>、桂枝加桂颗粒<sup>[48]</sup>、通络玉液汤<sup>[49]</sup>、当归多糖<sup>[50]</sup>、淫羊藿苷<sup>[51]</sup>、黄芪葛根汤<sup>[52]</sup>、血脂康<sup>[53]</sup>、复方苦荞麦制剂<sup>[54]</sup>、牛蒡颗粒剂<sup>[55]</sup>等中药复方制剂均可通过影响SOD,MDA等蛋白的表达,干预DCM的治疗。具体参见表1,2。

**1.2 氧化应激与炎症反应** 炎症反应是氧化应激的始动因素之一<sup>[56]</sup>。在DCM发病过程中,胰岛素抵抗主要通过p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)信号通路诱发机体心肌细胞和冠状动脉内皮细胞损伤<sup>[57]</sup>。实验研究证实,应用p38 MAPK抑制剂能够明显降低心肌细胞肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-6(IL-6),核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)等炎症因子表达<sup>[58]</sup>。黄芪多糖<sup>[22]</sup>和厚朴酚<sup>[59]</sup>、红景天苷<sup>[60]</sup>、降糖消渴颗粒<sup>[61]</sup>、通心络胶囊<sup>[62]</sup>

表1 中药有效成分对DCM能量代谢的干预指标统计

Table 1 Statistical table of intervention indexes of effective chemical components of TCM on energy metabolism of DCM

有效成分	来源	中药归经	干预指标
黄芪多糖	黄芪	脾、肺经	SOD2 $\uparrow$ , ROS $\downarrow$ , PPAR- $\alpha$ $\downarrow$ , AMPK $\uparrow$
雷公藤红素	雷公藤	肝、肾经	ROS $\downarrow$ , TGF- $\beta_1$ $\downarrow$
黄芪甲苷	黄芪	脾、肺经	SOD $\uparrow$ , PGC-1 $\alpha$ $\uparrow$ , NRF-1 $\uparrow$ , AMPK $\uparrow$
人参皂苷	人参	脾、肺、心、肾经	PGC-1 $\alpha$ $\uparrow$ , ROS $\downarrow$
虎杖苷	虎杖	肝、胆、肺经	PGC-1 $\alpha$ $\uparrow$ ,
白藜芦醇	虎杖	肝、胆、肺经	SOD $\uparrow$ , AMPK $\uparrow$
小檗碱	黄连	心、脾、胃、肝、胆、大肠经	AMPK $\uparrow$ , PDH $\uparrow$ , ATP $\uparrow$
北五味子提取物	五味子	肺、心、肾经	MDA $\downarrow$ , SOD $\uparrow$ , GSH $\uparrow$ , NAPDH $\downarrow$
红芪多糖	红芪	肺、脾经	MDA $\downarrow$
丹皮酚	牡丹皮	心、肝、肾经	SOD $\uparrow$ , MDA $\downarrow$
当归多糖	当归	肝、心、脾经	SOD $\uparrow$
淫羊藿苷	淫羊藿	肝、肾经	MDA $\downarrow$ , SOD $\uparrow$

等通过抑制p38 MAPK信号通路,减弱相关炎症因子含量,对抗心肌损伤。SIRT-1作为JNK信号通路的下游信号因子,亦可通过调节机体TNF- $\alpha$ ,IL-6,白细胞介素-8(IL-8)等炎症因子表达,干预氧化应激<sup>[63]</sup>。栀子苷<sup>[64]</sup>、虎杖苷<sup>[36]</sup>、益糖康制剂<sup>[37]</sup>能够升高SIRT1蛋白,干预JNK信号通路,降低炎症水平。雷公藤红素<sup>[23]</sup>、红芪多糖<sup>[65]</sup>、葛根素<sup>[66]</sup>、丹皮酚<sup>[67]</sup>、丹蛭降糖胶囊<sup>[68]</sup>、黄芪葛根汤<sup>[52]</sup>等通过下调NF- $\kappa$ B表达,显著减弱机体炎症反应。降糖舒心方<sup>[46]</sup>则通过下调c-JNK蛋白表达,对抗氧化应激损伤,改善糖尿病心肌细胞内质网应激,影响DCM。具体见表3,4。

**2 线粒体动力学**

线粒体动力学处于线粒体质量控制的核心地位<sup>[69]</sup>。主要通过调节线粒体的分裂、融合及二者之间的动态转换,保障线粒体形态质量和丰度,维持线粒体正常功能。研究证实<sup>[70]</sup>,线粒体动力学失衡是DCM发病的重要特征之一。

**2.1 线粒体融合** 神经萎缩蛋白1(OPA1)作为线粒体内膜重构决定性因子之一,与线粒体融合蛋白1(Mfn1)共同参与线粒体内膜融合并维持嵴形态<sup>[71]</sup>。在高糖作用下,OPA1通过激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)1/2和ROCK1来诱导动力相关蛋白1(Drp1)磷酸化,使得线粒体过度分裂,导致细胞死

表 2 中药复方对 DCM 能量代谢的干预指标统计

Table 2 Statistical table of intervention indexes of Chinese medicine compound preparations on energy metabolism of DCM

中药复方	药物组成	实验类型	干预指标
生脉散	麦冬、五味子、人参	动物实验	PPAR $\alpha$ $\uparrow$
御糖丸	西洋参、黄芪、山药、玉竹、龟甲、白芍、麦冬、山茱萸、女贞子、乌梅、鹿茸、葛根	动物实验	ATP $\uparrow$ , ATP/ADP $\uparrow$ , PPAR $\alpha$ $\uparrow$
丹蛭降糖胶囊	太子参、牡丹皮、地黄、泽泻、菟丝子、水蛭	动物实验	TGF- $\beta_1$ $\downarrow$
滋膈通脉饮	黄芪、地黄、麦冬、玄参、山茱萸、天花粉、地龙、蒲黄、丹参、川芎、鬼箭羽、全蝎、水蛭、僵蚕、山楂	动物实验	TGF- $\beta_1$ $\downarrow$
黄芪桂枝五物汤合生脉饮	黄芪、西洋参、麦冬、丹参、白芍、桂枝、葛根、当归、土鳖虫、赤芍、生姜、大枣、炙甘草、五味子	临床观察	TGF- $\beta_1$ $\downarrow$
复方丹参滴丸	丹参、三七、冰片	动物实验	TGF- $\beta_1$ $\downarrow$ , MDA $\downarrow$ , SOD $\uparrow$
桃红四物汤	桃仁、红花、熟地黄、白芍、当归、川芎	临床观察	TGF- $\beta_1$ $\downarrow$
降糖舒心方	人参、黄芪、麦冬、山茱萸、地黄、大黄、黄连、丹参、五味子	动物实验	SOD $\uparrow$
通心络胶囊	人参、冰片、全蝎、赤芍、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕、水蛭	动物实验	TGF- $\beta_1$ $\downarrow$
糖心乐	绞股蓝、人参、生石膏、麦冬、三七	动物实验	TGF- $\beta_1$ $\downarrow$
归芪方	当归、黄芪、川芎、益母草、枳壳	动物实验	TGF- $\beta_1$ $\downarrow$
益糖康	绞股蓝、黄芪、天花粉、葛根、山楂、胡芦巴	动物实验	ROS $\uparrow$ , PGC-1 $\alpha$ $\uparrow$ , AMPK $\uparrow$
加味生脉补心丹	人参、黄芪、柏子仁、茯苓、地黄、天花粉、荷叶、丹参、水蛭、檀香、枳实、炙甘草	动物实验	SOD $\uparrow$ , GSH-Px $\uparrow$ , MDA $\downarrow$
桂枝加桂颗粒	桂枝、白芍、西洋参、生姜、炙甘草、大枣	动物实验	SOD $\uparrow$ , NOS $\uparrow$ , GSH-Px $\uparrow$ , MDA $\downarrow$
通络玉液汤	人参、黄芪、山药、麦冬、知母、天花粉、葛根、鸡内金、五味子	动物实验	SOD $\uparrow$ , MDA $\downarrow$
黄芪葛根汤	黄芪、葛根	动物实验	MDA $\downarrow$ , SOD $\uparrow$ , GSH-Px $\uparrow$
血脂康	红曲等	动物实验	SOD $\uparrow$ , MDA $\downarrow$
复方苦荞麦制剂	苦荞麦、黄芪、太子参、山药、葛根、天花粉、丹参、红花、荔枝核	动物实验	MDA $\downarrow$ , SOD $\uparrow$ , GSH-Px $\uparrow$
牛蒡颗粒剂	牛蒡子	动物实验	MDA $\downarrow$ , SOD $\uparrow$

表 3 中药有效成分对 DCM 炎症反应的干预指标统计

Table 3 Statistical table of intervention indexes of effective chemical components of TCM on inflammatory response of DCM

有效成分	来源	中药归经	干预指标
黄芪多糖	黄芪	脾、肺经	p38 MAPK $\downarrow$
和厚朴酚	厚朴	脾、胃、肺、大肠	p38 MAPK $\downarrow$ , NF- $\kappa$ B $\downarrow$
红景天苷	红景天	肺、脾、心经	p38 MAPK $\downarrow$
栀子苷	栀子	心、肺、三焦经	SIRT1 $\uparrow$
虎杖苷	虎杖	肝、胆、肺经	SIRT1 $\uparrow$ , NF- $\kappa$ B $\downarrow$
白藜芦醇	虎杖	肝、胆、肺经	SIRT1 $\uparrow$
雷公藤红素	雷公藤	肝、肾经	NF- $\kappa$ B $\downarrow$
红芪多糖	红芪	肺、脾经	NF- $\kappa$ B $\downarrow$
葛根素	葛根	脾、胃、肺经	NF- $\kappa$ B $\downarrow$
丹皮酚	牡丹皮	心、肝、肾经	NF- $\kappa$ B $\downarrow$

亡。通过提高 DCM 患者 OPA1 蛋白表达,增加线粒体膜电位( $\Delta\Psi_m$ ),提高心肌细胞 ATP 含量,起到促进线粒体融合、恢复细胞活力的重要作用<sup>[72]</sup>。线粒体融合蛋白 2(Mfn2)在心肌组织中高表达,当发生糖尿病心肌缺血再灌注时,Mfn2 水平下调,线粒体

网格化程度降低,三羧酸循环受抑制<sup>[73]</sup>,导致 ATP 合成能力下降。若敲除 Mfn2,使得内质网-线粒体结构耦联处膜间隙变大,Ca<sup>2+</sup>转运受阻,胰岛素抵抗加重<sup>[74]</sup>。吕旻等<sup>[75]</sup>发现,活血降糖饮通过提高 Mfn1, Mfn2 表达,有效降低 DCM 大鼠肌酸磷酸激酶(CK),乳酸脱氢酶(LDH),总胆固醇(TC),三酰甘油(TG)水平,疗效显著优于罗格列酮组。

**2.2 线粒体分裂** 在高糖状态下,线粒体分裂基因发生改变是引发 DCM 的潜在诱因之一<sup>[76]</sup>。线粒体分裂主要受 Drp1 驱动,抑制 Drp1 的活性不仅抑制线粒体分裂,同时阻碍细胞色素 C(CytC)和细胞凋亡诱导因子(AIF)依赖的线粒体凋亡途径。敲除小鼠 Drp1 后,心肌出现替代性纤维化、心室壁变薄和心室扩张等 DCM 表现<sup>[77]</sup>。通过靶向干预 PGC-1 $\alpha$ /p-Drp1 调节 miR-23a 的活性可明显抑制线粒体依赖性心肌细胞的凋亡,恢复细胞活力。线粒体分裂蛋白 1(Fis1)环绕于线粒体表面,与 Drp1 相互作用,研究发现,糖尿病患者静脉内皮的细胞中 Fis1 表达增加,出现线粒体碎片化,损伤线粒体正常功能<sup>[78]</sup>。

表4 中药复方对DCM炎症反应的干预指标统计

Table 4 Statistical table of intervention indexes of Chinese medicine compound preparations on inflammatory response of DCM

中药复方	药物组成	实验类型	干预指标
降糖消渴颗粒	丹参、地黄、黄连、茯苓、山茱萸、人参等	动物实验	MEK1/2 ↓, p38 MAPK ↓
通心络胶囊	人参、赤芍、水蛭、土鳖虫、全蝎、蝉蜕、冰片	动物实验	TNF-α ↓, IL-6 ↓, p-p38 MAPK ↓
益糖康	绞股蓝、黄芪、天花粉、葛根、山楂、葫芦巴	动物实验	SIRT1 ↑
丹蛭降糖胶囊	太子参、牡丹皮、地黄、泽泻、菟丝子、水蛭	动物实验	NF-κB ↓
黄芪葛根汤	黄芪、葛根	动物实验	NF-κB ↓
降糖舒心方	黄芪、人参、麦冬、五味子、山药、山茱萸、地黄、黄连、大黄、丹参	动物实验	c-JNK ↓

任晓霞等<sup>[79]</sup>证实,抵挡汤能够升高 Mfn2 及 Opal 蛋白的表达,而使 Drp1 和 Fis1 的表达增加,从而保持线粒体融合与分裂的动态平衡,延缓 DCM 进程。

### 3 线粒体自噬

线粒体自噬(MIV)作为一种选择性自噬,能够在应激条件下通过选择性清除受损或功能障碍的线粒体,完成识别去极化损伤线粒体,从而保障细胞内环境稳定<sup>[80]</sup>。研究证实,维持线粒体自噬稳态是预防 DCM 的有效机制之一<sup>[81]</sup>。

PTEN 诱导的假定激酶 1(PINK1)/Parkin(也称为 PARK2)途径是线粒体自噬的重要通路之一<sup>[82]</sup>。在高糖作用下,PINK1 滞留于线粒体外膜,并与 E3 泛素连接酶 Parkin 发生磷酸化反应,明显抑制心肌细胞线粒体自噬。而通过调节 Parkin 蛋白表达,恢复线粒体自噬,可延缓心肌受损<sup>[83]</sup>。白藜芦醇<sup>[84]</sup>、活血降糖饮<sup>[85]</sup>主要通过调节 PINK1/Parkin 信号通路,干预线粒体自噬,恢复 DCM 大鼠心功能。

自噬效应蛋白 Beclin1 是判断自噬发生发展的重要指标,在 DCM 发病过程中,游离脂肪酸(FFA)

在细胞质中大量蓄积<sup>[86]</sup>,导致 Beclin1 下调并与 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)结合,抑制线粒体自噬,损伤正常细胞<sup>[87]</sup>。通过上调 Beclin1 与微管相关蛋白轻链 3(LC3) II 表达,诱导线粒体自噬,将使得 PINK1 与 Parkin 聚集至线粒体,并抑制 Bcl-2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3(BNIP3)蛋白表达,防止损伤加剧。黄芪多糖可以明显降低 DCM 游离脂肪酸氧化率,抑制心肌脂毒性。邓慧敏等<sup>[88]</sup>研究发现,消渴丸对于维持 FFA 含量,调控线粒体内钙稳态,干预 DCM 治疗至关重要。葛根素<sup>[66]</sup>、白藜芦醇<sup>[84]</sup>、炙甘草汤<sup>[89]</sup>能够调节 PINK/Parkin,上调 LC3 II, Beclin1, 激活线粒体自噬,改善心肌纤维化。见表 5,6。

表5 中药有效成分对 DCM 线粒体自噬的干预指标统计

Table 5 Statistical table of intervention index of effective chemical components of TCM on DCM mitochondrial autophagy

有效成分	来源	药物归经	干预指标
白藜芦醇	虎杖	肝、胆、肺经	Parkin ↑, Beclin1 ↑, Bcl-2 ↓
黄芪多糖	黄芪	脾、肺经	LC3 ↑, 游离脂肪酸氧化率 ↓
葛根素	葛根	脾、胃、肺经	LC3 II ↑, Beclin-1 ↑

表6 中药复方对 DCM 线粒体自噬的干预指标统计表

Table 6 Statistical table of intervention indexes of Chinese medicine compound preparation on mitophagy of DCM

中药复方	组成	干预指标
活血降糖饮	黄芪、地黄、太子参、桃仁、红花、丹参、牡丹皮、大黄、五味子、麦冬、山药、黄精	Pink1 ↑, Parkin ↑, Beclin1 ↑
消渴丸	葛根、地黄、黄芪、天花粉、玉米须、五味子、山药	FFA ↓
炙甘草汤	炙甘草、生姜、人参、地黄、桂枝、阿胶、麦冬、火麻仁、大枣	Bcl-2 ↑, LC3 II ↑, Beclin1 ↑

注:实验类型均为动物实验(表7同)。

### 4 细胞内钙调节

线粒体作为细胞钙(Ca<sup>2+</sup>)的主要储存中心,通过调控氧化磷酸化(OXPHOS),调节细胞溶质 Ca<sup>2+</sup>信号和 ROS 的产生,维持 Ca<sup>2+</sup>稳态,是线粒体质量控制的关键机制<sup>[90]</sup>。Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶是细胞内调节 Ca<sup>2+</sup>关键酶之一。实验研究发现,当细胞中 Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶活性降低,Ca<sup>2+</sup>转入及转出功能受限,Ca<sup>2+</sup>超负荷,体内 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATP 酶、Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶活力明显下降<sup>[91]</sup>。当

DCM 发生时,心肌细胞 Ca<sup>2+</sup>浓度明显升高,细胞兴奋收缩耦联增强明显抑制心肌细胞正常舒张功能<sup>[92]</sup>。此外,若心肌细胞肌浆网钙 ATP 酶(SERCA2a)活性降低,钙离子回摄能力减弱,Ca<sup>2+</sup>将在细胞质中大量堆积,造成钙超载,从而延长心肌收缩时间,加剧心功能损伤<sup>[93]</sup>。经实验研究证实,肉桂<sup>[94]</sup>、消渴丸<sup>[88]</sup>、石斛合剂<sup>[95]</sup>、生脉散<sup>[19]</sup>能够提高 Ca<sup>2+</sup>Mg<sup>2+</sup>-ATP 酶活性,升高 ATP 酶含量,维持钙稳

态,发挥保护心脏、预防糖尿病并发症的重要作用, 见表7。

表7 中药复方对DCM钙稳态的干预指标统计

Table 7 Statistical table of intervention indexes of Chinese medicine compound preparations on DCM calcium homeostasis

中药复方	组成	干预指标
消渴丸	葛根、地黄、黄芪、天花粉、玉米须、五味子、山药	Ca <sup>2+</sup> -ATP ↑, FFA ↓
石斛合剂	石斛、黄芪、丹参、葛根、地黄、知母、黄连、龟甲、栀子、五味子、川牛膝、地龙、僵蚕、青蒿、通草、大黄、甘草、滑石粉、蒿蓄、瞿麦、车前子	MyoCa <sup>2+</sup> ↓, SERCA2a ↑
生脉散	人参、麦冬、五味子	SERCA2a ↑, NCX1 ↑

## 5 讨论

由综述可知,目前中医药在调节线粒体质量控制干预DCM的治疗过程中,多采用归脾经之药物,以补脾益气、活血通络为基本治疗原则,一定程度上印证了应用MQC干预DCM的可靠性。综述发现,中医药干预线粒体质量控制治疗DCM,主要以调控线粒体能量代谢和炎症反应,干预TGF-β<sub>1</sub>, PGC-1α, NF-κB, TNF-α, IL-6等相关蛋白表达,减轻或抑制线粒体氧化应激为主;其次以调节LC3 II, Beclin-1等自噬相关蛋白以及Pink-Parkin信号通路,激活线粒体自噬为辅;在细胞内钙调节机制中,则多以调控Ca<sup>2+</sup>-ATP酶活性为主要。但仅有活血降糖饮、抵挡汤被发现可以在一定程度上干预DCM心肌线粒体的融合与分裂,其他相关中药有效化合物成分和/或中药复方的调控机制仍需进一步明确。

本文通过系统化综述中医药调节线粒体质量控制干预DCM的进展,阐明了中医药能够在一定程度上通过调节氧化应激反应、线粒体融合与分裂、线粒体自噬、细胞内钙调节等相关因子表达,影响线粒体质量控制,从而发挥降糖、降脂,提高心肌舒缩、抑制心肌纤维化,治疗DCM的作用。但目前仍存在以下几个问题:①相关研究仍处于初步探索阶段,研究类型多以动物实验为主,缺乏多维度、深层次、多角度探索;②临床报道较少,且过于笼统,缺少规范化临床报道;③多以探究中医药对线粒体氧化应激的干预,而在针对线粒体动力学、线粒体自噬、钙稳态等方面,所占比重较轻,尤以线粒体动力学为要,这在一定程度上为进一步深入探索提供了研究方向;④实验研究多集中在调控某一具体通路,检测指标较为局限,同时缺少药代动力学的支持,应进一步探索在应用中医药干预MQC治疗DCM的过程中,对不同信号通路及其相关因子的影响机制;⑤缺乏明确的中医诊疗标准,应规范中医病名、病因病机及治疗原则,同时结合现代医学对其发病机制的认识,进一步明确中医药对DCM发

病机制的调控能力,发挥中医诊疗特色,强调整体观念、联合用药,从而提升临床有效率。

综上所述,本文通过探讨中医药参与调节线粒体质量控制干预DCM的治疗及其不足之处,明确了线粒体质量控制对DCM发病机制的影响,从而对应用中医药保障线粒体质量控制治疗DCM有了较为清晰的认识,进一步证实了中医药能够多靶点、多通路、多角度的参与疾病治疗,为下一步开展实验与临床研究工作提供了一定的参考与借鉴。

### [参考文献]

- [1] 薛建军,范强,杨丽霞,等. 糖尿病心肌病发病机制及中医药治疗概述[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):211-217.
- [2] 黄娅茜,王宪,孔炜. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. 生理科学进展,2010,41(1):31-36.
- [3] 冷瑶. 我国中老年糖尿病患者疾病经济负担及风险研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2020.
- [4] 李用粹. 证治汇补[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:275.
- [5] 卜军,陈章炜,崔晓通,等. 中国成人代谢异常与心血管疾病防治[J]. 上海医学,2020,43(3):129-164.
- [6] 蔡明春. 缺氧及缺氧复合运动大鼠心肌、骨骼肌的适应性变化及机制[D]. 重庆:第三军医大学,2005.
- [7] 位晨晨,钟明. 糖尿病心肌病的发病机制[J]. 心血管病学进展,2020,41(2):135-139.
- [8] 王栋. 糖尿病心肌病发病机制及相关中药研究进展[J]. 中医研究,2018,31(11):77-80.
- [9] 徐鹏,石岩. 基于脾-线粒体相关性探析“益气健脾”法治疗糖尿病心肌病[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(7):1389-1391.
- [10] 罗凯,张腾,陈瑜. 从代谢异常机制综述中医药防治糖尿病心肌病研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(20):2552-2556.
- [11] 薛建军,范强,杨丽霞,等. 糖尿病心肌病发病机制及中医药治疗概述[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):211-217.
- [12] 樊一波,文颖娟,李蒙,等. 以脾胃为中心的葛根相关

- 配伍对糖尿病心肌病大鼠受损心肌线粒体的改善作用[J]. 陕西中医, 2020, 41(10): 1351-1355.
- [13] 樊一波. 基于“脾气虚弱”探讨葛根及其配伍对DCM大鼠心肌线粒体的影响[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2019.
- [14] WANG X L, FENG S T, WANG Z Z, et al. Role of mitophagy in mitochondrial quality control: Mechanisms and potential implications for neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2021, doi:10.1016/J.PHRS.2021.105433.
- [15] YU L M, DONG X, XUE X D, et al. Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy and reduces myocardial vulnerability to ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial quality control: role of SIRT6 [J]. *J Pineal Res*, 2020, doi: 10.1111/JPI.12698.
- [16] 任春久. 桑叶多糖MLP对糖尿病大鼠胰岛 $\beta$ 细胞氧化应激损伤的保护作用及其机制研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2015.
- [17] 郭振, 樊迪, 唐其柱. 活性氧在糖尿病心肌病中的作用机制研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(12): 1294-1298.
- [18] 尚鑫, 任晓霞, 陈栋, 等. 抵挡汤对糖尿病心肌病小鼠NLRP3炎症小体的作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 19-25.
- [19] 翟取. 生脉散对糖尿病大鼠心脏功能保护机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [20] 刘丰, 杨云松, 谢宁. 御糖丸对糖尿病大鼠心肌酶及过氧化物酶体增殖剂活化受体 $\alpha$  mRNA表达的影响[J]. 长春: 长春中医药大学学报, 2014, 30(5): 787-789.
- [21] 吴媛, 张贺芳, 牛明明. 基于TGF- $\beta_1$ /Smad3通路探讨益气养阴活血通络方对糖尿病模型大鼠心肌纤维化的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2020, 42(11): 1088-1093.
- [22] 侯赛红, 孙树芹, 徐万群, 等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 青岛大学学报: 医学版, 2020, 56(3): 293-296.
- [23] 吴章, 吕望, 陈新国, 等. 雷公藤红素对高糖诱导的H9C2细胞损伤的保护作用[J]. 温州医科大学学报, 2020, 50(1): 24-29, 35.
- [24] 施慧, 王靓, 方朝晖, 等. 丹蛭降糖胶囊干预糖尿病心肌损伤作用及机制的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23): 5159-5165.
- [25] 吴刚强, 熊春红, 毛叶, 等. 滋脾通脉饮对糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化和转化生长因子 $\beta_1$ /Smads信号通路的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(1): 29-35.
- [26] 韦玉娜, 莫雪梅, 王强, 等. 黄芪桂枝五物汤合生脉饮对糖尿病心肌病心脏功能的保护作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20210334.
- [27] 范雅雯. 复方丹参滴丸对2型糖尿病大鼠心肌病变的影响及作用机制[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [28] 于一江, 周冬梅, 李伟. 桃红四物汤联合曲美他嗪治疗2型糖尿病心肌病变阴虚血瘀证30例临床研究[J]. 江苏中医药, 2015, 47(9): 32-34.
- [29] 王小梅. 通心络抑制糖尿病心肌病心肌间质纤维化的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [30] 赵莉平, 安荣, 丁雯, 等. 糖心乐对糖尿病心肌病大鼠心肌酶及心肌转化生长因子 $\beta_1$ 的影响[J]. 中国医药导报, 2014, 11(22): 16-19.
- [31] 柯浩亮, 张莹雯. 归芪方对糖尿病大鼠心肌病变的保护作用[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2009, 30(5): 603-605, 613.
- [32] 李泳洁, 王江. AMPK在糖尿病缺血性心肌病中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(8): 1601-1605.
- [33] 王倩, 林文娟, 王娜, 等. 荜草素通过激活PGC-1 $\beta$ 发挥抗糖尿病心肌病作用[J]. 中国体外循环杂志, 2021, 19(1): 50-55.
- [34] 陈晨, 王洪新, 张英杰, 等. 黄芪甲苷通过AMPK/mTOR信号通路改善STZ诱导的糖尿病大鼠的心肌损伤[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 80-85.
- [35] 亓秉超, 胡朗, 邱继欢, 等. 人参皂苷Rb<sub>1</sub>通过上调PGC-1 $\alpha$ 缓解糖尿病心肌病[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(1): 19-23, 29.
- [36] 方玲. 虎杖苷通过SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 通路改善糖尿病大鼠心肌损伤和胰岛素抵抗的机制研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2019.
- [37] 王仁和. 益糖康通过激活AMPK/SIRT-1信号通路对糖尿病心肌病的保护机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [38] 董洪亮. 白藜芦醇对2型糖尿病大鼠心肌病变的保护作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(14): 1498-1501.
- [39] 王瑞瑶, 霍梦露, 李超, 等. 小檗碱对高糖诱导心肌细胞AMPK-AS160-GLUT4通路的调节及保护作用[J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(2): 241-246.
- [40] HUI Y Y, YEN C L. Redox regulation of metabolic syndrome: recent developments in skeletal muscle insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2019, 9: 79-86.
- [41] EMILY S, BILLY B, KNAUS U G. NADPH oxidases in inflammatory bowel disease[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1982: 695-713.

- [42] 刘红霞,戚本玲,刘丽华. 脂毒性在糖尿病心肌病发病机制中的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(5):406-409.
- [43] 曲萌,于春艳,翁诗雅,等. 北五味子提取物对糖尿病大鼠心肌组织中NOX2和p47phox表达的影响[J]. 吉林大学学报:医学版, 2020, 46(5):1029-1035, 1116.
- [44] 何流,金智生,张花治,等. 红芪多糖对db/db小鼠糖尿病心肌病心肌组织氧化应激的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6):2445-2449.
- [45] 贾卓雅,石凯行,范彦芳,等. 丹皮酚联合三七总皂苷对大鼠糖尿病心肌纤维化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6):133-138.
- [46] 符显昭,冯雪萍,黄文华,等. 降糖舒心方对糖尿病心肌内质网应激c-JNK凋亡通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10):2423-2427.
- [47] 吴华英,潘继兴,邓文祥,等. 加味生脉补心丹对2型糖尿病心肌病大鼠糖脂代谢与脂联素的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2017, 29(2):74-76.
- [48] 曹瑞. 桂枝加桂颗粒通过氧化应激反应对糖尿病心肌病的影响[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [49] 李淑贞,杨艳梅,杨晓晖,等. 通络玉液汤对2型糖尿病心肌病大鼠心功能及心肌纤维化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(13):3227-3230.
- [50] 刘永升,魏梅,宋春梅,等. 当归多糖通过上调VEGF抑制细胞凋亡[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(3):1307-1313.
- [51] 胡彦武,刘凯,闫梦彤. 淫羊藿苷对大鼠糖尿病心肌缺血再灌注损伤模型的治疗作用及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(21):4234-4239.
- [52] 陈艳芬,王春怡,李卫民,等. 黄芪葛根汤对糖尿病心肌病大鼠氧化应激和NF- $\kappa$ B表达的影响[J]. 中成药, 2012, 34(8):1428-1432.
- [53] 陈金蕊. 血脂康对实验性糖尿病心肌的保护作用[J]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 2(11):2046.
- [54] 勾向博,白静,郭静,等. 复方苦荞麦制剂对大鼠糖尿病心肌损伤的保护作用[J]. 吉林大学学报:医学版, 2015, 41(1):83-87, 209.
- [55] 刘长山,李萍,王秀军,等. 牛蒡颗粒剂对糖尿病大鼠氧化应激、细胞凋亡的影响及糖尿病心肌病变的防治[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(3):723-725.
- [56] 刘子怡. 基于益气健脾法中药复方调控动脉粥样硬化炎症反应的作用研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2019.
- [57] 王超,张会欣,邢邯英,等. 氧化苦参碱抑制p38MAPK通路减轻高脂喂养胰岛素抵抗小鼠氧化应激[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15):2872-2876.
- [58] 姜丹. 搜风祛痰中药对大鼠心肌缺血再灌注损伤保护机制的实验研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2019.
- [59] 柯培雄,张许,岑怡,等. 和厚朴酚对糖尿病心肌病作用的实验研究[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(5):651-656.
- [60] 王文聪,谢春毅. 红景天苷对糖尿病心肌病MAPK信号通路作用机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(10):1365-1368, 1404.
- [61] 赵丹丹,吴瑞,于娜,等. 降糖消渴颗粒对实验性糖尿病大鼠心肌MAPK信号通路影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(11):2736-2739.
- [62] 张哲,王超. 通心络胶囊对糖尿病心肌病小鼠的心脏保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(10):1161-1165.
- [63] MONDA CLNUFF D, KONJA D, SINGH S, et al. Endothelial overexpression of P25 causes premature vascular aging by promoting SIRT1 protein degradation [J]. FASEB J, 2021, doi: 10.1096/FASEBJ.2021.35.S1.05165.
- [64] 向家培,雷玉华. 栀子苷抑制高糖诱导的乳鼠心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞的表型转化[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(9):699-704.
- [65] 金智生. 红芪多糖对小鼠糖尿病心肌病PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B信号途径及心肌ECM, MMP, GLUT-4的影响[D]. 兰州:甘肃中医药大学, 2018.
- [66] 张驰,王珣,王丽岳,等. 葛根素联合阿托伐他汀对2型糖尿病心肌病大鼠脂联素、炎症因子及心肌纤维化的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(11):1167-1171, 1207.
- [67] 赵亚男. 丹皮酚对大鼠糖尿病心肌病的保护作用及其氧化应激信号转导机制研究[D]. 承德:承德医学院, 2019.
- [68] 施慧. 丹蛭降糖胶囊调节TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路防治糖尿病心肌损伤的机制研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2018.
- [69] 贾振伟. 哺乳动物线粒体质量控制的机制[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(3):373-380.
- [70] 宋元秀,崔鸣. 线粒体动力学异常与相关心血管疾病[J]. 心血管病学进展, 2021, 42(2):162-166.
- [71] KAZUKI U, TAKANAGA S, HIDETO H, et al. Effect of mechanistic/mammalian target of rapamycin complex 1 on mitochondrial dynamics during skeletal muscle hypertrophy [J]. Physiol Rep, 2021, doi: 10.14814/PHY2.14789.
- [72] WEINER-GORZEL K, MURPHY M. Mitochondrial dynamics, a new therapeutic target for triple negative breast cancer [J]. Biochim Biophys Acta-Rev Cancer, 2021, 1875(2):188518.

- [73] 王近吴,范加维,戴小珍. 线粒体在糖尿病血管内皮功能障碍中的作用[J]. 成都医学院学报, 2021, 16(1):131-133.
- [74] KOMAL P, ANAND KRISHNA T. Miro (Mitochondrial Rho GTPase), a key player of mitochondrial axonal transport and mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases [J]. Mitochondrion, 2021, 56:118-135.
- [75] 吕旻,常晓,林惠卿,等. 活血降糖饮调控糖尿病心脏病线粒体自噬的作用研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(24):3777-3781.
- [76] 宋辉. FoxO3a及其信号转导通路在糖尿病性心脏病发病机制中的作用[D]. 济南:山东大学, 2008.
- [77] 徐佳,关越琪,于芷懿,等. 基因敲除技术及其在研究线粒体动力学与胰岛素抵抗关系中的应用进展[J]. 生物工程学报, 2019, 35(8):1382-1390.
- [78] 俞瑾. 调控线粒体形态与功能恢复高糖状态下七氟醚后处理心肌保护作用的机制研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2017.
- [79] 任晓霞,尚鑫,陈栋,等. 基于线粒体分裂与融合探讨抵挡汤对糖尿病心脏病的影响[J]. 辽宁中医杂志 2021, doi:21. 1128. R. 20210529. 1643. 002.
- [80] LIN D S, HUANG Y W, HO C S, et al. Oxidative insults and mitochondrial DNA mutation promote enhanced autophagy and mitophagy compromising cell viability in pluripotent cell model of mitochondrial disease[J]. Cells, 2019, 8(1):65.
- [81] VILLANUEVA P M, COTAN D, GARRIDOMARAVER J, et al. Targeting autophagy and mitophagy for mitochondrial diseases treatment [J]. Expert Opin Ther Targets, 2016, 20(4):487-500.
- [82] WANG T, ZHU Q P, CAO B B, et al. Cadmium induces mitophagy via AMP-activated protein kinases activation in a PINK1/Parkin - dependent manner in PC12 cells[J]. Cell Prolif, 2020, 53(6):e12817.
- [83] 王佳兴. Pink1/Parkin介导的线粒体自噬在糖尿病心脏病中的作用[D]. 西安:第四军医大学, 2015.
- [84] 吴冰,刘睿,黄慧,等. 白藜芦醇通过 AMPK-P53 途径调节糖尿病心肌线粒体自噬的研究[J]. 兰州大学学报:医学版, 2020, 46(1):67-71, 76.
- [85] 常晓. 活血降糖饮对糖尿病心脏病氧化应激的作用和临床研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [86] 徐疏影,李文倩,洪浩,等. 电针对脑缺血再灌注大鼠自噬相关蛋白 LC3-II、Beclin1 表达的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(2):270-274.
- [87] 汪雨静,宫丽鸿,杨柏松,等. 稳斑汤含药血清对巨噬细胞泡沫化自噬及凋亡相关蛋白 Beclin1、Bcl2 和 Caspase3 表达的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(4):328-333.
- [88] 邓慧敏,刘菊妍,周杰,等. 消渴丸对 GK 大鼠糖尿病心脏病的作用及机理初探[J]. 实用糖尿病杂志, 2014, 10(1):31-35.
- [89] 王翠霞,赵立杰,尉西岗,等. 炙甘草汤治疗糖尿病性心脏病的疗效研究[J]. 河北中医药学报, 2013, 28(1):14-15.
- [90] MAESHALL D, MARTIN G, FRITS H, et al. ADP and ATP promote mitochondrial calcium capacity through distinct roles [J]. FASEB J, 2021, doi: 10. 1096/fasebj. 2021. 35. S1. 02285.
- [91] TANG J, DUAN W X, DENG P, et al. Cadmium disrupts mitochondrial distribution and activates excessive mitochondrial fission by elevating cytosolic calcium independent of MCU-mediated mitochondrial calcium uptake in its neurotoxicity [J]. Toxicology, 2021, 453:152726.
- [92] PAULINA S, THOMAS G, JOHANN S A. Calcium guard in the outer membrane: is VDAC a regulated gatekeeper of mitochondrial calcium uptake? [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2):946.
- [93] 肖滨,黄小波. 钙离子调节改变与心肌缺血/再灌注损伤[J]. 心脏杂志, 2019, 31(1):98-102.
- [94] 卫克昭,姚平安,刘晓宁,等. 肉桂对糖尿病性心脏病大鼠的心脏保护作用[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(7):69-74.
- [95] 王海生,谢永财,李长征,等. 石斛合剂对高脂高糖糖尿病大鼠心肌细胞  $Ca^{2+}$  代谢的影响[J]. 福建中医药, 2020, 51(1):47-50.

[责任编辑 顾雪竹]