

糖尿病心肌病的发病机制及药物干预研究进展

佟红娜¹, 张晨阳¹, 韩美欣², 孙桂波^{1*}, 孙晓波^{1*}

(1. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193;

2. 哈尔滨商业大学药物工程技术研究中心, 哈尔滨 150076)

[摘要] 糖尿病心肌病为糖尿病心血管并发症,早期表现为心脏舒张和收缩功能障碍,后期发展为临床心力衰竭,发病率和死亡率高,一直是近年来的研究热点。糖尿病心肌病发病机制复杂,研究发现其发病机制主要与糖代谢失调、脂代谢异常、心脏胰岛素抵抗、线粒体功能障碍、钙平衡调节异常、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、氧化应激增加、内质网应激、炎症、自噬等有关,具体发病机制尚不明确。当前的治疗方法主要为西医药治疗和中医药治疗。传统西药治疗糖尿病心肌病尚无特效药,且存在一定的不良反应和副作用。为了提高药效,降低副作用,研究人员发现了一些潜在的西药治疗方法,如丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin),褪黑素,辅酶Q10(Coenzyme Q10),非编码RNA等,仍需进一步临床试验研究。中医古籍未曾记载糖尿病心肌病,现代医家根据其症状、体征,常将其归于“消渴病”范畴。中医药治疗消渴病以益气补阴,活血化瘀为主要治疗原则,黄芪、丹参等单味中药和豁痰解毒通络饮等中药复方均能对心脏起到一定的保护作用,但中药药效机制方面的研究较少且不够深入。随着新的治疗药物不断出现,中西医结合治疗或许为未来更加有前景的治疗方法。综上,糖尿病心肌病的发病机制尚未明确,缺少有效的预防和治疗方法。该综述对糖尿病心肌病最新的发病机制和药物治疗方法进行整理和总结,以期研究人员提供参考。

[关键词] 糖尿病并发症;糖尿病心肌病;发病机制;药物治疗

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)02-0257-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220101

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211111.1521.001.html>

[网络出版日期] 2021-11-15 9:28

Pathogenesis and Drug Intervention of Diabetic Cardiomyopathy: A Review

TONG Hong-na¹, ZHANG Chen-yang¹, HAN Mei-xin², SUN Gui-bo^{1*}, SUN Xiao-bo^{1*}

(1. *Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100193, China;*

2. *School of Pharmacy, Engineering Research Center for Medicine, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)*

[Abstract] Diabetic cardiomyopathy, one of the cardiovascular complications of diabetes, is characterized by cardiac systolic and diastolic dysfunction at the early stage, which can later develop into heart failure. Due to the high incidence and mortality, it has been a hot topic in recent years. The pathogenesis of diabetic cardiomyopathy is complicated. It has been proved related to abnormal glucose and lipid metabolism, cardiac insulin resistance, mitochondrial dysfunction, abnormal calcium homeostasis, activation of renin-angiotensin-aldosterone system, increased oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, inflammation,

[收稿日期] 20210825(018)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82174012,81773936);中国医学科学院重点实验室课题(2018PT35030);广东省重点领域研发计划项目(2020B111111002)

[第一作者] 佟红娜,在读硕士,从事心血管药理学研究工作,E-mail:tonghongna@163.com

[通信作者] *孙桂波,博士,研究员,博士生导师,从事心血管药理学研究工作,E-mail:sunguibo@126.com;

*孙晓波,博士,研究员,博士生导师,从事心血管药理学研究工作,E-mail:sun-xiaobo@163.com

autophagy, and so on. The specific pathogenesis remains unclear. Currently, the diabetic cardiomyopathy is mainly tackled with both western medicine and traditional Chinese medicine (TCM). Traditional western medicine has no specific remedy for diabetic cardiomyopathy, and the resulting side effect cannot be neglected. In order to improve the efficacy and reduce the side effects, researchers have tried some potential medical treatments, such as vaspin, melatonin, Coenzyme Q10, and non-coding RNA, which still need further clinical trials. Diabetic cardiomyopathy is not recorded in ancient TCM books. According to the symptoms and signs, modern physicians often consider it as a "consumptive disease", whose main therapeutic principles lie in benefiting Qi, tonifying Yin, activating blood, and removing stasis. The individual Chinese herbs such as Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma and Chinese herbal compounds like Huotan Jiedu Tongluoyin are effective in protecting the heart. But there are few studies exploring the pharmacodynamic mechanisms of TCM. With the continuous emergence of new drugs, the integration of TCM with western medicine may be a more promising treatment in the future. In conclusion, the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy is unclear, and there is a lack of effective prevention and treatment. This paper reviewed the latest findings in pathogenesis and treatment of diabetic cardiomyopathy, in order to provide reference for further research.

[Keywords] diabetic complications; diabetic cardiomyopathy; pathogenesis; drug therapy

当前,糖尿病为我国居民主要的死亡原因之一,其发病率正以惊人的速度增长。国际糖尿病联盟统计数据显示,截止到2017年,全球18~99岁人群中约有4.51亿糖尿病患者,预计到2045年,将会达到6.93亿^[1]。糖尿病心肌病(DCM)为糖尿病心血管并发症,是糖尿病患者在无冠状动脉疾病、高血压和严重瓣膜病等心脏危险因素的情况下,出现的心肌结构和功能异常^[2],与心力衰竭的发生密切相关。患者早期症状不明显,容易错过诊断和治疗时机,随后临床表现为充血性心力衰竭、心绞痛、心律失常等,严重者危及生命。因此,对DCM的防治已经刻不容缓。

DCM发病机制复杂,研究发现DCM与糖脂代谢失调,胰岛素抵抗,氧化应激增加,以及多种炎症通路的激活有关,这些炎症通路介导细胞和细胞外损伤、心脏重塑以及舒张和收缩功能障碍^[3]。糖尿病状态下,心脏的主要能量来源为游离脂肪酸(FFA)的 β 氧化,FFA的 β 氧化增加,葡萄糖的氧化减少,引起长链酰基卡尼汀在线粒体内积聚,导致线粒体功能障碍和胰岛素抵抗,内质网应激(ERS),钙稳态失衡,机体产生炎症,心肌细胞发生凋亡、自噬等。以上各因素通常互相影响,不断加剧,从而造成心肌纤维化、心肌肥大、心肌缺血、心脏舒张和收缩功能异常,最终发展为心衰。

目前,DCM的治疗方法包括中医药治疗和西药治疗。传统西药治疗DCM主要使用降糖药、胰岛素和促胰岛素分泌剂, β 受体阻断剂等,均存在不

可避免的不良反应,且易产生药物依赖性。研究人员发现了一些潜在的西药治疗方法,如丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin),褪黑素,辅酶Q10(CoQ10),非编码RNA等,仍需进一步临床试验研究。中医药治疗常用黄芪、丹参等单味中药及生脉散、归芪汤等中药复方^[4],但也存在一定的局限性,如用药和起效时间不确定、对治病机理的研究不透彻等。另外,在对DCM的科学研究及临床治疗中,还常常中西医联合用药,该方法具有一定的发展前景。本课题组前期研究发现,中药三七能够调控机体氧化应激和ERS,改善线粒体功能障碍,降低胰岛素抵抗,进而发挥心肌保护作用^[5-7],为DCM的发病机制及中药治疗DCM提供了一些线索。

近年来,前人已经对DCM进行了大量研究,但其发病机制仍不明确,尚未发现有效的预防和治疗方案。对DCM的研究仍为一大热点,不断有专家学者提出新的发现。因此,本文从DCM的发病机制和药物干预作用来论述DCM的近期研究进展,以期对近年的发现进行总结,为DCM的深入研究及中西医药物在DCM的临床应用提供借鉴。

1 发病机制

DCM早期表现为心肌纤维化、功能失调性重构和相关的舒张功能障碍,随后是收缩功能障碍,最后是临床心力衰竭^[8]。当前的研究发现,DCM的发展与糖代谢失调、脂代谢异常、心脏胰岛素代谢信号受损、线粒体功能障碍、线粒体和心肌细胞钙处理受损、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激

活、氧化应激增加、自噬、炎症、心脏自主神经病变、微血管功能障碍和ERS等有关。

1.1 糖代谢失调 心脏70%的能量供应来自脂肪酸(FA)氧化,剩余的30%主要由葡萄糖提供,而葡萄糖的摄取是通过葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)进行的。DCM引起心肌细胞GLUT4数量减少,对葡萄糖摄取减少,影响糖的代谢^[9]。DCM心肌组织中多种影响糖代谢的关键酶表达及活性异常。另外,心肌细胞内葡萄糖毒性会引起晚期糖基化终产物(AGEs)的形成增加。AGEs与细胞外基质蛋白交联,增加纤维化并损害心肌舒张,引起心肌结构改变^[10]。AGEs还通过多种细胞(包括内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞)上的AGEs受体激活炎症信号,增加活性氧自由基(ROS)产生,减少一氧化氮(NO)合成,从而促进微血管并发症的发展^[11]。

1.2 脂代谢异常 脂质代谢异常加重DCM进程^[12-13]。糖尿病患者的心肌细胞几乎全部通过FA的 β 氧化供能。当FA的 β 氧化增加时,几种脂质代谢物,如二酰甘油和神经酰胺的积累,会损害胰岛素代谢信号,导致并加重DCM^[8]。FA的摄取是由脂肪酸转位酶(CD36)介导的,糖尿病患者心脏中CD36的表达增加,导致细胞FA摄取的速率增加^[14-15]。过量的脂质可以作为甘油三酯储存,也分流到非氧化途径,破坏正常的细胞信号传导^[11,16]。转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)是FA代谢相关酶的主要转录调节因子,PPAR α 及其靶基因的上调导致心脏代谢异常和脂毒性,包括FA摄取和氧化增加、葡萄糖利用减少、腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)产生受损,以及随后的心肌细胞凋亡和心脏功能障碍^[17]。因此,脂质和脂质代谢物的过度积累会导致心脏胰岛素抵抗和心脏功能障碍^[12],进而影响DCM的发生发展。

1.3 心脏胰岛素抵抗 心脏胰岛素抵抗是DCM发展的关键因素。正常生理条件下,心肌细胞的葡萄糖摄取是通过卵巢磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路刺激GLUT4募集到质膜进行的^[18]。当发生胰岛素抵抗时,CD36优先定位于肌膜,而GLUT4被内化并回到其胞内位置^[14],心脏胰岛素抵抗导致细胞减少对葡萄糖的摄取是DCM发病的重要机制。哺乳动物雷帕霉素(mTOR)/S6激酶1(S6K1)途径与心脏中胰岛素代谢信号传导受损有关。此信号通路激活会增加丝氨酸磷酸化并降低胰岛素受体底物1/2(IRS-1/2)的酪氨酸磷酸化,影响PI3K/Akt信号通路,损害一氧化氮合酶活性和

NO产生,进一步增加心肌细胞内Ca²⁺水平和Ca²⁺敏感性^[18],致使心肌细胞产生氧化应激,ERS等多种损伤应答,进而出现心脏舒张功能障碍。ZHANG等^[19]研究发现,2型DCM大鼠敲除与糖脂代谢和炎症密切相关的基因程序性细胞死亡因子4(PDCD4)能够对胰岛素抵抗、左心室重构和心脏功能障碍进行调控。因此,心脏胰岛素抵抗会引起氧化应激,ERS,心脏功能障碍等,影响DCM的发展。

1.4 RAAS激活 高血糖和胰岛素抵抗状态下全身和组织RAAS激活的增加会引起DCM和心力衰竭。高血糖诱导全身RAAS激活,与血管阻力和动脉压增加相关^[8]。RAAS激活增加会通过mTOR/S6K1信号通路进一步损害胰岛素代谢信号并诱导全身和心脏胰岛素抵抗,引发炎症,加剧DCM中的异常心脏重塑、间质纤维化、舒张功能障碍和心力衰竭。一项试验表明,通过阻断盐皮质激素受体抑制醛固酮活性可降低糖尿病患者心力衰竭的发病率和死亡率^[12]。

1.5 线粒体功能障碍 糖尿病患者心脏线粒体的FA摄取和 β 氧化增加,若超过线粒体呼吸的能力,会诱导毒性脂质代谢物的积累,导致心脏脂毒性和线粒体功能障碍^[16]。心肌细胞内90%的ATP是由线粒体氧化磷酸化提供的,但在2型糖尿病(T2DM)中,线粒体从由葡萄糖氧化产生ATP转换为由FFA氧化产生^[14]。这伴随着线粒体ROS生成增加、氧化磷酸化受损和能量生产效率降低。葡萄糖利用减少在细胞内形成高糖环境,线粒体三羧酸循环增加,能量代谢失衡,ROS生成增加,引起氧化应激^[20]。PPAR γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)是调节线粒体生物发生和呼吸功能的重要调节因子,然而,在DCM晚期参与 β 氧化的PGC-1 α /腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路受损,进一步产生线粒体功能障碍^[14]。线粒体功能障碍导致Ca²⁺超负荷诱导的线粒体通透性转换孔开放增多,引起心肌细胞坏死和自噬^[21],促进了DCM的发展。

1.6 氧化应激 氧化应激是由ROS生成增加和/或抗氧化防御降低之间的不平衡引起的,研究人员逐渐认同氧化应激会导致DCM^[22-23]。人类心脏中的ROS来源于线粒体生成以及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶、微粒体P450酶、一氧化氮合酶解偶联、黄嘌呤氧化酶和花生四烯酸代谢途径^[14]。人体通过升高抗氧化防御酶如过氧化氢酶和超氧化物歧化酶来平衡过量产生的ROS^[22]。ROS增加可直接引起分子损伤,导致线粒体功能障碍,降低FA氧

化能力,导致糖尿病患者脂质积聚、纤维化、心脏舒张功能障碍,甚至心力衰竭^[12]。心肌细胞中过量的ROS还会引起进一步的ROS产生、线粒体脱氧核糖核酸损伤、脂质过氧化、蛋白质翻译后修饰,最终导致心肌细胞死亡和心脏功能障碍,这些都与DCM的发生相关。

1.7 钙平衡调节异常 细胞质Ca²⁺水平调节细胞代谢、肌肉收缩和细胞信号传导。在DCM中,Ca²⁺处理受损增加了动作电位持续时间,延长了舒张期舒张时间。细胞内静息Ca²⁺升高,细胞内Ca²⁺衰减延长,Ca²⁺瞬变减慢,在T2DM小鼠的心脏中已经检测到肌浆网Ca²⁺再摄取的损伤。在1型糖尿病(T1DM)啮齿动物模型中也观察到类似的变化。研究表明在早期DCM中,心肌细胞Ca²⁺处理受损对心脏舒张功能障碍的发展起到十分重要的作用^[8]。根据在T1DM、T2DM动物模型中的研究和T2DM患者的心肌纤维图显示,Ca²⁺处理受损加速了T1DM和T2DM收缩功能障碍的发展^[24]。Ca²⁺处理受损对糖尿病患者心脏舒张和收缩功能障碍都起到一定作用,与DCM心脏功能障碍也有一定的联系。

1.8 ERS 在糖尿病中,高血糖和胰岛素抵抗诱发ERS,引起Ca²⁺处理受损和未折叠蛋白积累^[12]。ERS和未折叠蛋白积累抑制细胞正常蛋白合成以及错误折叠或受损蛋白降解,加剧细胞凋亡和自噬。ERS还通过Ca²⁺依赖性途径诱导自噬,涉及必需肌醇1(IRE1)和蛋白激酶RNA样内质网激蛋白(PERK)途径^[8]。HU等^[25]研究发现T1D大鼠心肌组织出现多胺代谢紊乱,引起心肌纤维化和ERS,采用外源性精胺抑制ERS对DCM有一定的心肌保护作用。氧化应激,Ca²⁺处理受损和ERS的相互作用通过增加凋亡、坏死和自噬促进心肌细胞死亡以及DCM的发展。

1.9 炎症 炎症与DCM发病密切相关,引起患者左室舒张功能障碍。T1D和T2D的小鼠和大鼠模型在疾病进展的相对早期就表现出全身性炎症^[26]。DCM患者血糖代谢失衡导致白细胞活化,心脏会募集炎症中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞。高血糖也可触发促炎细胞因子的释放,包括白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-6,IL-18,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)等^[27]。DCM患者心肌细胞ROS增多,NLRP3炎性小体表达上调,引起炎症、心肌纤维化和心脏功能障碍,加剧了DCM的发展^[28]。

1.10 细胞自噬 自噬主要参与回收/清除心肌细胞中经常产生的受损细胞器、细胞质内容物和聚集

体。在DCM中,自噬的失调会损害心肌细胞自噬体和溶酶体的融合,影响细胞内多余物质的再利用和降解。自噬反应的激活能够防止细胞凋亡,并在胰岛素抵抗和T2D等情况下保持正常的细胞功能。KANAMORI等^[11]研究发现T1D和T2D患者对DCM的自噬反应和假设机制为T1D患者心脏自噬活性增强,可能会增强自噬流以补偿能量缺乏,但未能逆转能量缺乏引起的心脏功能障碍;T2D患者心脏自噬活性受到抑制,但可能由于溶酶体活性被抑制而损害了自噬体清除,从而导致心脏功能障碍。大量证据表明,在糖尿病环境中自噬损伤和过度激活都会导致糖尿病患者心脏的结构和功能障碍。研究人员对沉默信息调节因子(SIRT6),叉头蛋白O1/3(FoxO1/3),哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和蛋白酪氨酸磷酸酶基因(PTEN)诱导假定激酶1(PINK1)/Parkin等信号和信号通路进行了广泛研究,认为他们可能是DCM的潜在治疗靶点^[29]。有研究表明,使用白藜芦醇、二甲双胍或氯喹增强心脏自噬能够对T2D的治疗起到一定作用^[30-31]。

1.11 其他 外泌体是细胞间通讯的介质,有研究认为外泌体失调与DCM有关。DCM患者心肌细胞释放的外泌体可能含有有害成分,引发内皮细胞功能障碍,损害血管生成^[12]。心血管内皮细胞在高糖环境中代谢紊乱和氧化应激,从而导致细胞通透性增加、内皮舒张功能受损和NO利用率降低^[32],引起心血管内皮功能障碍。而冠状动脉微血管功能障碍损害冠状动脉血流和心肌灌注、心室功能,与DCM有关^[33]。另外,心脏自主神经病变可能会进一步加剧炎症,心肌肥大,间质纤维化和心肌细胞凋亡。这些因素都与DCM的发病机制有关。DCM的发病机制见图1。

2 治疗方法

2.1 传统西药 西医治疗DCM尚无特效药,多以降低血糖、调控血压、血脂、促胰岛素分泌、改善心脏功能等来降低DCM的风险。这些药物都存在一定的不良反应和副作用,使用时应严格遵守禁忌症。

2.1.1 降糖药 降糖药不仅能降低血糖,还能控制微血管并发症,减少患DCM风险^[34]。而有研究发现降糖药会降低患者对血糖的控制,增加患血管和微血管并发症的风险^[35]。另外,SEFEROVIC等^[36]提出高强度的降糖治疗在很大程度上未能降低发生心力衰竭的风险,甚至可能加剧心力衰竭。

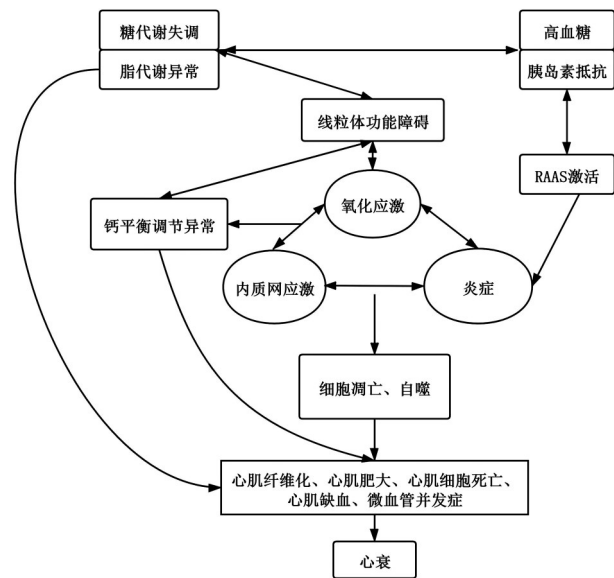


图1 DCM的发病机制

Fig 1 Pathogenesis of DCM

2.1.2 胰岛素和促胰岛素分泌剂 胰岛素可以控制血糖,当前,以促胰岛素分泌剂肠促胰素为基础的治疗法已经成为治疗T2D和相关心血管疾病的重要药物。然而,有研究人员指出该疗法有增加心力衰竭的风险,因此使用时还应谨遵医嘱^[12]。

2.1.3 β 受体阻断剂 β 受体阻断剂可以逆转心肌重构、增加左心室射血分数、降低炎症等,进而发挥抗心力衰竭的作用。有研究发现 β 受体阻断剂可以减弱心衰患者住院风险和死亡率^[4],是目前临床正在应用的药物之一。

2.1.4 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂(ARBs) ACEI/ARBs通过减少胶原合成和增加基质金属蛋白酶(MMP)活性,能够逆转异常细胞外基质沉积和成纤维细胞活性的发展,进而显著降低患心肌纤维化和左室舒张功能障碍的风险^[37]。

2.2 西药潜在疗法 随着对糖尿病和DCM动物模型实验的研究,研究人员发现一些新的潜在治疗机制及方法。

2.2.1 Vaspin Vaspin是一种脂肪细胞因子,可以通过抑制DCM患者的细胞凋亡,减少细胞自噬,来预防TNF- α 相关的心肌损伤,降低心脏收缩功能障碍^[38]。

2.2.2 褪黑素 褪黑素是大脑松果体产生的一种对身体有益的激素。它通过抑制TGF- β_1 /Smads信号传导和NLRP3炎症体激活能够改善心脏功能障碍,减少胶原生成,减轻心肌纤维化和肥大,从而中断DCM的发展^[39-40]。褪黑素被认为是治疗DCM的

潜在药物。

2.2.3 CoQ 10 CoQ 10可以减少糖尿病小鼠的氧化应激,且无明显不良影响^[37]。CoQ 10是线粒体呼吸的辅因子,为内源性合成的脂溶性抗氧化剂。它可通过防止活性氧的增加来减轻T1D和T2D啮齿动物模型中的氧化应激和心脏功能障碍。许多小规模临床试验报道了CoQ 10治疗射血分数下降心力衰竭受试者的潜在预后优势^[22]。

2.2.4 非编码RNA(ncRNA) 调节ncRNA可以改善心力衰竭^[41]。大量研究表明,miRNA是心血管疾病的潜在治疗靶点,可能对DCM产生影响^[8]。miRNA调节 β 细胞发育、胰岛素敏感性、耐药性和胰岛素信号传导。环状RNA(circRNA)主要通过海绵化miRNA来调节目标基因的表达^[42]。然而,确切的调控机制以及其他机制是否发挥作用尚未见报道。研究发现内皮细胞、心肌细胞、心肌成纤维细胞中的circRNA在高糖刺激下,表达量发生变化^[42]。

2.2.5 干细胞治疗 干细胞可以用来替代DCM患者由于各种损伤机制而导致心肌细胞进行性缺失并几乎无法再生的细胞^[37]。他们也有助于提高微血管功能障碍的DCM患者分化内皮细胞和促进新血管再生的能力。因此,干细胞有望用于DCM的治疗。然而他们的作用仅在动物模型中得到证明,需要进一步研究评估这种独特疗法在人类中的作用^[37]。干细胞疗法已成功用于缺血性、扩张性和限制性心肌疾病的小型研究。纳米技术等新技术可能有助于改造细胞以更好地控制干细胞的追踪、输送和组织特异性植入^[43]。

2.3 中医药治疗 中医古籍未对DCM有过记载,现代医家根据其症状、体征,常在“消渴病”并发“心悸”“胸痹”范畴进行治疗。消渴病的病因、病机主要在于阴津亏损,燥热偏胜^[44]。津液为气之载体,津液亏损致使气虚;津血同源,津伤亦致血虚。气虚血虚日渐积累,转化为气滞血瘀,累及于心,终至心脉痹阻,发为此病^[45-46]。治疗上多以益气活血,滋阴补肾、健脾化痰为治法。现代医家多赞同“气虚血瘀”为消渴病发病的主要原因之一,消渴病有多种并发症,治疗上应重视益气、活血、化瘀药物的使用^[47-51]。DCM病因、病机复杂,在临床分型上尚未有明确标准,中医治疗DCM主张因人而异,辨证施治,临床上的治疗原则多以益气补阴、活血化瘀为主。

2.3.1 单味中药 黄芪味甘,性微温,入肺、脾经。

孙奇林等^[48]发现黄芪多糖能抑制转基因SOD2^{-/-}KO小鼠的氧化应激损伤,改善DCM细胞凋亡、氧化应激产物水平、心肌超微结构损伤等,对心脏有保护作用。银杏味甘、苦、涩,性平,主要归经为心、肺经。ACHETE等^[52]通过对近年来银杏相关文献的统计分析,发现银杏叶具有良好的抗氧化、抗炎特性,其提取物对心肌损伤动物模型有积极作用,可作为DCM的潜在治疗方法进行研究。绿茶味甘、苦,性微寒,入心、肺和胃经。研究表明绿茶中的主要多酚类成分—表没食子儿茶素没食子酸酯能够抗氧化、抗炎、抗凋亡,在体内外还具有抗糖尿病的作用,这些都是抗DCM的潜在治疗特性^[53]。在动物模型中发现表没食子儿茶素没食子酸酯呈现心脏保护特性,可能是DCM有效的辅助治疗方法,还需进一步临床研究^[53]。另外,黄酮类化合物缓解DCM的潜力主要与其抗高血糖、抗氧化、抗炎和抗凋亡的作用有关。黄酮类化合物通过增加内源性抗氧化剂水平来上调核因子E₂相关因子2(Nrf2),从而帮助心脏对抗高血糖诱导的氧化应激^[54]。

2.3.2 中药复方 传统医学对消渴病的治疗原则大致为滋补气血,兼祛湿通络^[55]。许多医家认为气虚血瘀贯穿始终,故治疗消渴病以活血化瘀为主^[4]。也有医家认为痰瘀化毒可能是消渴病发病的重要机制,治疗应通络解毒^[56]。田春礼等^[57]对DCM患者在常规降糖、抗心衰治疗的基础上,给予黄芪养血方治疗,发现患者心脏功能、血糖指标均有改善,证实黄芪养血方在稳定患者血糖,减轻心肌损害方面效果显著,为采用养血活血方法治疗DCM提供了临床依据。杨金伟等^[58]采用网络药理学方法,筛选得到丹参饮中91种化学成分和924个靶点对DCM有明确治疗作用,发现丹参饮对DCM能进行有效干预,为丹参饮治疗DCM药效机制的研究打下基础。石锐等^[56]通过豁痰解毒通络饮对DCM患者的治疗效果得出结论:豁痰解毒通络饮可祛瘀化痰,通络解毒,有效改善DCM患者心功能,抑制心室重构,其机制可能与调节FFA与糖化血红蛋白水平,有效抑制炎症、调节氧化应激相关。总之,DCM发病原因不外气、血、痰、瘀等,各种因素又相互影响,治疗时应注重补气养血、化痰通络。

3 总结与展望

由前文总结发现,DCM与糖脂代谢失调、心脏胰岛素代谢信号受损、线粒体功能障碍、线粒体和心肌细胞钙处理受损,RAAS激活,氧化应激增加,ERS,自噬,炎症等因素均有关。机体糖脂代谢失调

引起线粒体功能障碍,胰岛素抵抗,引起ERS,钙稳态失衡,产生炎症,心肌细胞凋亡、自噬等,各因素又相互作用,进一步加剧能量代谢障碍和炎症反应。发病机制复杂且尚未明确。

本文通过系统化综述DCM的药物治疗方法,阐释了中医药和西医药治疗DCM的优势和局限性。传统的西医药治疗药物,如降糖药, β 受体阻断剂等,通过控制血糖和减少炎症来抑制心肌损伤,均存在一些不可避免的副作用。新发现的副作用小或无副作用的药物,如Vaspin, CoQ 10等,在动物模型取得不错的疗效后,可以尝试进行临床研究。中医注重人的整体性,强调辨证论治,阴阳平衡,治疗消渴病以活血化瘀为主,兼其他方法。中药常具有多个靶点,多种疗效,可以从多方面抑制DCM的发病机制。但是目前临床应用样本数量少,缺少对药效机制的研究。因此,中西医结合或为更加有效的治疗方法。干细胞疗法如能解决人类伦理及实验技术问题,也许会有广阔的研究前景。目前,亟需对DCM进行更加深入的研究,开发效果好且副作用少的治疗药物,并且进行临床试验研究。

当前,关于DCM,几个问题仍有待阐明,①DCM在心力衰竭发生中的确切作用。DCM在后期常发展为临床心力衰竭,但是具体的发展过程及发病原因仍不明确;②DCM的预防与早期诊断。一些生物标志物,如心钠肽(ANP),脑钠肽(BNP),脂联素,IL-1 β 等,还有近期发现的成纤维细胞生长因子-23(FGF-23),心肌肌钙蛋白,多种miRNA,脂肪酸结合蛋白4(FABP4)等^[59-62],可能对DCM的预防起到关键作用,仍需进一步研究。③中医药治疗DCM的作用机制。当前对中医药的作用机制研究仍存在一定的困难,仍需要不断完善实验方法和技术。

综上所述,本文通过对DCM的发病机制及药物干预研究进展进行总结梳理,概括了当前研究人员对DCM发病机制的理解及中西医药物治疗方法的优势与不足,提出了几点尚待阐明的问题。后续的研究应针对DCM的发病机制、早期诊断及治疗方法进行进一步研究,尤其是对发病机制中各因素的相互关系进行探究,以便更好的研究治疗方法。

[参考文献]

- [1] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res

- Clin Pract, 2018, 138:271-281.
- [2] GRUBIĆ ROTKVIĆ P, PLANINIĆ Z, LIBERATI PRŠO A, et al. the mystery of diabetic cardiomyopathy: from early concepts and underlying mechanisms to novel therapeutic possibilities[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11):5973.
- [3] TAN Y, ZHANG Z G, ZHENG C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(9):585-607.
- [4] 王丽君. 糖尿病性心肌病的中西医研究概况[J]. 甘肃医药, 2021, 40(6):486-489.
- [5] QIN M, LUO Y, LU S, et al. Ginsenoside F1 ameliorates endothelial cell inflammatory injury and prevents atherosclerosis in mice through A20-Mediated Suppression of NF- κ B signaling arthropod management tests[J]. Front Pharmacol, 2017, 8:953.
- [6] ZHOU P, XIE W J, SUN Y F, et al. Ginsenoside Rb₁ and mitochondria: a short review of the literature[J]. Mol Cell Probes, 2019, 43:1-5.
- [7] ZHOU P, XIE W J, HE S B, et al. Ginsenoside Rb₁ as an anti-diabetic agent and its underlying mechanism analysis[J]. Cells, 2019, 8(3):204.
- [8] JIA G H, HILL M A, SOWERS J R. Diabetic Cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. Circ Res, 2018, 122(4):624-638.
- [9] 潘余楠, 王亚萍. 糖尿病心肌病的发病机制研究进展[J]. 心电与循环, 2019, 38(6):526-530.
- [10] BUGGER H, ABEL E D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy [J]. Diabetologia, 2014, 57(4):660-671.
- [11] KANAMORI H, NARUSE G, YOSHIDA A, et al. Morphological characteristics in diabetic cardiomyopathy associated with autophagy [J]. J Cardiol, 2021, 77(1):30-40.
- [12] JIA G H, WHALEY-CONNELL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [J]. Diabetologia, 2018, 61(1):21-28.
- [13] MARFELLA R, SARDU C, MANSUETO G, et al. Evidence for human diabetic cardiomyopathy[J]. Acta Diabetol, 2021, 58(8):983-988.
- [14] JIA G H, DEMARCO V G, SOWERS J R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy[J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(3):144-153.
- [15] LEE T, BAI K, LEE T, et al. PPARs modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1):5.
- [16] KENNY H C, ABEL E D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus[J]. Circ Res, 2019, 124(1):121-141.
- [17] YIN Z, ZHAO Y, HE M, et al. MiR-30c/PGC-1 β protects against diabetic cardiomyopathy via PPAR α [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):7.
- [18] EVANGELISTA I, NUTI R, PICCHIONI T, et al. Molecular dysfunction and phenotypic derangement in diabetic cardiomyopathy [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13):3264.
- [19] ZHANG J, ZHANG M, YANG Z, et al. PDCD4 deficiency ameliorates left ventricular remodeling and insulin resistance in a rat model of type 2 diabetic cardiomyopathy[J]. BMJ Open Diabetes Res, 2020, 8(1):e1081.
- [20] 陈茱, 文颖娟, 赵欢, 等. 中医药调控线粒体质量控制治疗糖尿病心肌病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, doi:10.13422/j.cnki.syfx.20211316.
- [21] ANDERSON E J, RODRIGUEZ E, ANDERSON C A, et al. Increased propensity for cell death in diabetic human heart is mediated by mitochondrial-dependent pathways[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(1):H118-H124.
- [22] BYRNE N J, RAJASEKARAN N S, ABEL E D, et al. Therapeutic potential of targeting oxidative stress in diabetic cardiomyopathy [J]. Free Radical Bio Med, 2021, 169:317-342.
- [23] MARWICK T H, RITCHIE R, SHAW J E, et al. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(3):339-351.
- [24] RIEHLE C, BAUERSACHS J. Of mice and men: models and mechanisms of diabetic cardiomyopathy [J]. Basic Res Cardiol, 2018, 114(1):2.
- [25] HU J, LU X, ZHANG X, et al. Exogenous spermine attenuates myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy by inhibiting endoplasmic reticulum stress and the canonical Wnt signaling pathway [J]. Cell Biol Int, 2020, 44(8):1660-1670.
- [26] RITCHIE R H, ABEL E D. Basic mechanisms of diabetic heart disease [J]. Circ Res, 2020, 126(11):1501-1525.
- [27] LI G, YANG L, FENG L, et al. Syringaresinol protects against type 1 diabetic cardiomyopathy by alleviating inflammation responses, cardiac fibrosis, and oxidative stress[J]. Mol Nutr Food Res, 2020, 64(18):2000231.

- [28] 黄芷祺,宁一博,贺润铖,等. NLRP3 炎性小体与糖尿病心肌病的发生发展[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(4):463-467.
- [29] DEWANJEE S, VALLAMKONDU J, KALRA R S, et al. Autophagy in the diabetic heart: a potential pharmacotherapeutic target in diabetic cardiomyopathy [J]. Ageing Res Rev, 2021, 68:101338.
- [30] PACKER M. Longevity genes, cardiac ageing, and the pathogenesis of cardiomyopathy: implications for understanding the effects of current and future treatments for heart failure [J]. Eur Heart J, 2020, 41(39):3856-3861.
- [31] SONG Y, ZHONG C, WU W. Resveratrol and diabetic cardiomyopathy: focusing on the protective signaling mechanisms [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, doi: 10.1155/2020/7051845.
- [32] KNAPP M, TU X, WU R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy [J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(1): 1-8.
- [33] SHOME J S, PERERA D, PLEIN S, et al. Current perspectives in coronary microvascular dysfunction [J]. Microcirculation, 2017, 24(1):e12340.
- [34] 李婉娇,李强. 糖尿病性心肌病的发病机制及治疗方法研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(7):536-539.
- [35] PARIM B, SATHIBABU U V, SARAVANAN G. Diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms, detrimental effects of conventional treatment, and beneficial effects of natural therapy [J]. Heart Fail Rev, 2019, 24(2):279-299.
- [36] SEFEROVIC P M, COATS A J S, PONIKOWSKI P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure [J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22: 196-213.
- [37] MURTAZA G, VIRK H U H, KHALID M, et al. Diabetic cardiomyopathy-a comprehensive updated review [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2019, 62(4): 315-326.
- [38] LI X, KE X, LI Z, et al. Vaspin prevents myocardial injury in rats model of diabetic cardiomyopathy by enhancing autophagy and inhibiting inflammation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 514(1):1-8.
- [39] CHE H, WANG Y, LI H, et al. Melatonin alleviates cardiac fibrosis via inhibiting lncRNA MALAT1/miR-141-mediated NLRP3 inflammasome and TGF- β_1 /Smads signaling in diabetic cardiomyopathy [J]. The FASEB Journal, 2020, 34(4):5282-5298.
- [40] SONG Y J, ZHONG C B, WU W. Cardioprotective effects of melatonin: focusing on its roles against diabetic cardiomyopathy [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128:110260.
- [41] LUCAS T, BONAUEER A, DIMMELER S. RNA therapeutics in cardiovascular disease [J]. Circ Res, 2018, 123(2):205-220.
- [42] WAN H, ZHAO S, ZENG Q, et al. CircRNAs in diabetic cardiomyopathy [J]. Clin Chim Acta, 2021, 517:127-132.
- [43] NAIR N, GONGORA E. Stem cell therapy in heart failure: where do we stand today? [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(4):165489.
- [44] 宋玲,赵泉霖. 中医药防治糖尿病心肌病的研究探讨 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2021, 19(3): 298-300.
- [45] 李嘉钰,闫康,赵泉霖. 芪归药对治疗糖尿病心肌病的理论探讨 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(2):69-71.
- [46] 卢伟焯,许帅,朱章志,等. 2型糖尿病中医临床路径的应用效果 [J]. 世界中医药, 2019, 14(6): 1594-1597.
- [47] 王文越,刘珊,吕琴,等. 黄芪-当归药对益气活血药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6):207-216.
- [48] 孙奇林,鞠婧,王浩,等. 黄芪多糖干预糖尿病心肌氧化应激的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(2):196-203.
- [49] 王怡茹,韦婧,张一凡,等. 黄芪中药制剂治疗糖尿病心肌病疗效的系统评价和 Meta 分析 [J]. 世界中医药, 2020, 15(18):2717-2725, 2734.
- [50] 吕旻,常晓,林惠卿,等. 活血降糖饮调控糖尿病心肌病线粒体自噬的作用研究 [J]. 世界中医药, 2020, 15(24):3777-3781.
- [51] 赵灿,杨金伟,吴勇军,等. 基于网络药理学知母-黄柏药对治疗糖尿病作用机制 [J]. 世界中医药, 2020, 15(22):3369-3374, 3382.
- [52] ACHETE DE SOUZA G, DE MARQUI S V, MATIAS J N, et al. Effects of *Ginkgo biloba* on diseases related to oxidative stress [J]. Planta Med, 2020, 86(6): 376-386.
- [53] AI HROOB A M, ABUKHALIL M H, HUSSEIN O E, et al. Pathophysiological mechanisms of diabetic cardiomyopathy and the therapeutic potential of epigallocatechin-3-gallate [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109:2155-2172.
- [54] JUBAIDI F F, ZAINALABIDIN S, TAIB I S, et al. The potential role of flavonoids in ameliorating

- diabetic cardiomyopathy via alleviation of cardiac oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10):5094.
- [55] 王世长,李靖,彭博,等. 基于数据挖掘中药复方治疗糖尿病用药规律探究[J]. *世界中医药*, 2019, 14(6): 1429-1438.
- [56] 石锐,常立萍. 豁痰解毒通络饮对糖尿病心脏病患者NT-proBNP水平、心功能及心室重构的影响[J]. *中医学报*, 2020, 35(260):176-180.
- [57] 田春礼,杨莉丽. 黄芪养血方对糖尿病心脏病心功能不全患者心脏功能、血糖及中医症状的影响[J]. *实用糖尿病杂志*, 2020, 16(5):104-106.
- [58] 杨金伟,赵灿,吴勇军,等. 基于网络药理学探讨丹参饮治疗糖尿病心脏病的分子机制[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(308):78-83.
- [59] 马韵之,李剑,周鹏. 糖尿病心脏病血清生物标志物研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(234): 392-395.
- [60] RODRÍGUEZ-CALVO R, GIRONA J, RODRÍGUEZ M, et al. Fatty acid binding protein 4 (FABP4) as a potential biomarker reflecting myocardial lipid storage in type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2019, 96:12-21.
- [61] SØRENSEN M H, BOJER A S, JØRGENSEN N R, et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with imaging markers of diabetic cardiomyopathy and anti-diabetic therapeutics[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):158.
- [62] 王鹏,郑乐民,祖凌云. 巨噬细胞在糖尿病心脏病发病中的作用[J]. *生理科学进展*, 2020, 51(4):15-18.
- [责任编辑 周冰冰]

·书讯·

沙库巴曲缬沙坦联合伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的临床疗效 ——《心脏病学》

心力衰竭(HF)是指各种心脏疾患导致心脏负荷增加和心输出量下降,诱发肺水肿、体循环淤血、水钠潴留,临床表现为呼吸困难、下肢浮肿、纳差乏力等症状体征。延缓HF进程、提高生活质量是临床对慢性HF患者的治疗目标。神经体液机制是慢性HF的主要代偿机制,涉及交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)和利钠肽系统等。目前用于治疗HF的药物主要为利尿剂,扩血管药物,强心剂, β -受体阻滞剂,伊伐布雷定,血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂,醛固酮拮抗剂等。但即使给予了最优化治疗,HF的病死率仍很高。慢性HF是因心肌结构及功能改变导致心功能低下而引起,患者常伴有咳嗽、呼吸困难、乏力等症状。由于慢性HF会持续性或反复性发作,严重影响患者的生活质量,故积极采取有效干预措施尤为重要。

《心脏病学》,曹林生、廖玉华主编,由人民卫生出版社2010年8月出版。全书介绍了人体心脏的工作原理,不同的心脏相关疾病的发病机制与治疗进行了详细的描述。内容涵盖了心脏病的基础理论和临床实践。既反映了我国心脏病学领域的新学术水平,又汲取了国外新理论、科研成果和先进技术。该书第三篇着重描写了HF这一心脏疾病,并与临床相结合,探讨了沙库巴曲缬沙坦联合伊伐布雷定对慢性HF的治疗。沙库巴曲缬沙坦是脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素II受体拮抗剂缬沙坦按1:1以分子形式合成的新型口服药物,伊伐布雷定是一种窦房结If电流抑制剂,可通过抑制窦房结舒张期去极化,从而减缓心率,二者结合使用能有效改善HF患者的心室功能为治疗慢性HF提供了新的思路,该书通过临床试验的方法对沙库巴曲缬沙坦联合伊伐布雷定治疗慢性HF是否有效进行了验证,选取两组患者,对照组口服氢氯噻嗪、酒石酸美托洛尔片、洋地黄毒苷片连续4个月,观察组在对照组的基础上添加沙库巴曲缬沙坦和伊伐布雷定连续4个月。4个月后通过观察指标发现观察组的左心室射血分数高于对照组,左心室舒张末期内径和左心室收缩末期内径低于对照组;观察组的血清生长分化因子、超敏肌钙蛋白T、心肌肌钙蛋白、可溶性生长刺激表达基因2蛋白均低于对照组;治疗后观察组的生活质量量表评分高于对照组。通过书中研究可以看出沙库巴曲缬沙坦联合伊伐布雷定对治疗慢性HF疗效明显,有助于改善患者生活质量并有效抑制慢性HF患者的心肌重构;同时,沙库巴曲缬沙坦可增加体内利钠肽水平,从而促进排钠、排水,降低心脏负荷,继而起到抗心肌肥厚效果,抑制心肌重构进展,发挥抗HF作用。并通过对患者的生活质量评分可以看出沙库巴曲缬沙坦联合伊伐布雷定可产生协同效果,有效减轻心力衰竭患者的心肌负荷,改善左室功能并抑制心肌重构,从而提高慢性HF患者生活质量,且药物使用的安全性较高,可有效促进患者转归。综上,沙库巴曲缬沙坦联合伊伐布雷定治疗慢性HF的临床疗效确切,可有效改善心功能,抑制心肌重构,提高患者生活质量,且用药安全性较高,值得临床推广应用。

《心脏病学》一书内容丰富、条目清晰、实用性强。通过实例具体分析了各种心脏疾病的发病原理与症状,探讨了在心脏疾病治疗上的新观念与方案,着重叙述目前医学上对于不同的心脏疾病的治疗方法。可供心内科医师、内科医师、急诊科医师、心外科医师及相关科研人员、医学院校师生参考使用。同时,也可作为现代心脏疾病治疗的学习培训教材和参考书籍。

(作者刘华宁,长江航运总医院,武汉 430010)