

糖尿病心肌病发病机制及中医药治疗概述

薛建军¹, 范强², 杨丽霞^{3*}, 汪永锋², 孟祥云^{1,3}, 薛燕芳², 白宇², 姜良恩²

(1. 甘肃省中医院, 兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学, 兰州 730000;
3. 甘肃省中医药研究院, 兰州 730050)

[摘要] 糖尿病的慢性并发症主要是大血管病变和微血管病变,其中微血管病变是糖尿病特异性并发症,其典型病变是微循环障碍和微血管基底膜增厚。其中心脏微血管病变和心肌代谢紊乱可引起心肌广泛灶性坏死,称为糖尿病心肌病。糖尿病心肌病的发病机制十分复杂,涉及多个方面,包括心肌纤维化,心肌糖脂代谢障碍,氧化应激,细胞因子异常,胰岛素抵抗,有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)蛋白激酶及其家族蛋白酶信号通路,雷帕霉素靶体蛋白(mTOR)号通路,NF-E2-related factor 2-抗氧化反应元件(Nrf2-ARE)信号通路等。中医多从益气滋阴,活血通络方面考虑,所用药物主要集中在单味中药和中药复方两方面,大量动物实验和临床资料表明中医药在本病的治疗上效果良好。发挥中医学辨证论治特色,深入挖掘中草药资源,利用其组方特色和多剂型的特点,将其应用于糖尿病心肌病的治疗中,将是一件十分有意义的事情。本文对糖尿病心肌病的发病机制及中医药的防治研究做一回顾,为临床防治本病提供参考。

[关键词] 糖尿病心肌病; 发病机制; 单味中药; 中药复方; 治疗

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)22-0211-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017220211

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170906.1354.040.html>

[网络出版时间] 2017-09-06 13:54

Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy and Overview Traditional Chinese Medicine Treatment

XUE Jian-jun¹, FAN Qiang², YANG Li-xia^{3*}, WANG Yong-feng², MENG Xiang-yun^{1,3},

XUE Yan-fang², BAI Yu², JIANG Liang-en²

(1. Gansu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730050, China;
2. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;
3. Gansu Province Academy of TCM, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] Chronic complications of diabetes are mainly macrovascular disease and microvascular disease, in which microvascular disease is a diabetic-specific complication, with microcirculation disturbance and microvascular basement membrane thickening as the typical lesions. Specifically, heart microvascular disease and myocardial metabolic disorders can cause extensive myocardial necrosis, which is known as diabetic cardiomyopathy. The pathogenesis of diabetic cardiomyopathy is very complex, involving many aspects, including myocardial fibrosis, myocardial glucose and lipid metabolism, oxidative stress, cytokine abnormalities, insulin resistance, mitogen-activated protein kinase (AMPK) protein kinase and its associated protease signaling pathway, mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling pathway, and NF-E2-related factor 2-antioxidant response element (Nrf2-ARE) signaling pathway. Traditional Chinese medicine (TCM) doctors mainly consider in the

[收稿日期] 20170228(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81560764)

[第一作者] 薛建军,主任医师,从事糖尿病心血管病变研究,Tel:18794878655,E-mail:1091002328@qq.com

[通讯作者] * 杨丽霞,博士,副主任医师,硕士生导师,从事中医药防治糖尿病的研究,Tel:13038770310,E-mail:yanglixia-415@163.com

aspects of activating blood and unblocking collaterals, and focus on single herb and TCM compounds. A large number of animal experiments and clinical data show that TCMs have a good effect in the treatment of this disease. It is a very meaningful to bring TCM's characteristic of treatment based on syndrome differentiation, deeply dig Chinese herbal medicine resources, and apply its characteristics of composition and multiple dosage forms in the treatment of diabetic cardiomyopathy. This article reviews the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and the studies for prevention and treatment of TCM, and provides a reference for clinical prevention and treatment of this disease.

[Key words] diabetic cardiomyopathy; pathogenesis; single herb; traditional Chinese medicine compound; treatment

近年来,治疗糖尿病的手段及技术不断进步,糖尿病急性并发症如酮症酸中毒致死的患者逐渐减少,而糖尿病并发的心血管疾病成为近年来糖尿病患者的主要致死、致残原因。糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病患者不能以高血压病、冠心病、心脏瓣膜病及其他心脏病变来解释的心肌微血管病变引起的心肌结构异常,心室肥厚、舒张期和(或)收缩期功能障碍的综合性心肌病,最后发展为心力衰竭。DCM的概念于1974年由Hamby等^[1]首先提出,DCM现已被认为是糖尿病的独立并发症之一^[2]。有关DCM发病机制尚不完全清楚,其病理改变与临床表现与冠心病相似,给临床诊断带来了很大的困难,且缺乏特效的治疗方法及特效药物,因此,许多科研人员从阐明DCM的发病机制方面做了大量研究工作,希望能对DCM的临床诊断和治疗提供指导。在DCM的治疗方面,尚无特效药可用,中医药以其独特的理论体系和用药原则,展现了良好的临床效果。本文对近年来有关DCM的发病机制及中医药研究予以回顾,为临床有效防治DCM提供理论参考。

1 DCM的发病机制

1.1 心肌纤维化

心肌纤维化是DCM组织形态学主要表现之一,可致心肌僵硬增加,心室舒张功能减退、冠状动脉储备下降,甚至诱发猝死。心肌细胞的增殖肥大是以往DCM的研究热点,但近年来,非心肌细胞和细胞外间质在心室重构中的作用渐渐受到关注。心肌由心肌细胞又称心肌纤维构成的一种肌肉组织,心脏泵功能由心肌细胞完成,但数量仅占不足心脏细胞总数的1/3。其余为非心肌细胞,主要是90%以上纤维细胞,它能合成胶原等细胞外基质成分及胶原酶。细胞外基质主是由胶原、层黏连蛋白及纤维连接蛋白等不同的蛋白质构成,其中I型胶原(占心肌间质总胶原80%)和III型胶原(占心肌间质胶原11%)为主。I型胶原具有良好韧性,决定着心脏的僵硬程度,而III型胶原易于伸展,与心

室壁弹性有关。心肌组织结构和功能的完整性依赖于I、III型胶原比例的适当,二者对维持具有重要意义,二者比例失调造成了心肌的纤维化状态。心肌纤维化表现为胶原合成代谢与降解代谢失衡,间质胶原沉积增多,胶原纤维增粗,心肌僵硬程度增加,导致心室收缩及舒张功能不全^[3]。随着对DCM研究的不断深入,心肌间质纤维化已被公认为DCM特征性病理改变。

1.2 心肌糖脂代谢障碍

心肌的两大主要能源物质是葡萄糖和脂肪酸。正常情况下,心肌所需的大部分能量是由脂肪酸氧化所提供,仅有少部分来自循环中的葡萄糖。而在DCM中,葡萄糖氧化利用率不断降低,脂肪酸摄入量逐渐增多,氧化率提高。葡萄糖的摄取是通过特殊的葡萄糖转运体4(GLUT4)介导的。高糖状态下,心肌细胞膜GLUT4明显减少,致使葡萄糖转运受阻,从而进一步影响心肌细胞的能量代谢,促使DCM的发生。随着葡萄糖氧化利用率的下降,脂肪酸氧化率不断加快。脂肪酸通过脂肪酸转运蛋白(FATP),脂肪酸结合蛋白(FABP)和脂肪酸转位酶(FAT-CD36)转运到心肌细胞中^[4],大量游离脂肪酸(FFA)堆积,激活了过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR- α),使葡萄糖吸收和利用调节旁路受到抑制,导致心肌能量机制紊乱,最终导致DCM^[5]。而脂质在心肌内大量累积,FFA不能被机体充分,FFA的摄取和利用失去平衡,导致心肌细胞中有害脂质中间产物的累积^[6]。由此被称为心肌脂肪变性,进一步演变为心肌细胞凋亡、心肌纤维化等病变,致使DCM的发生。

1.3 氧化应激

氧化应激是体内高活性分子例如活性氧自由基(ROS)和活性氮自由基(RNS)等的大量产生,氧化程度超出氧化物的清除,氧化与抗氧化之间失去平衡。病理状态下,ROS的产生增加,机体清除氧自由基的能力减弱,增加了氧化应激对蛋白质、核酸和脂质的损伤,细胞结构、生理和代谢

机制破坏和调节出现异常,最后引起细胞、组织、器官以及整个生物体出现病理生理学的改变^[7]。ROS 的增多是线粒体出现功能障碍,是线粒体产生氧化损伤,使线粒体形态改变和膜电位的改变。诱导线粒体内膜通透性孔道的开放,导致膜电位下降,使线粒体 ATP 合成减少,导致心肌细胞死亡^[8]。ROS 能够直接作用于肌浆网 Ca^{2+} 泵和 Na^{+} - Ca^{2+} 交换载体蛋白,促使钙超载, Ca^{2+} 涌入细胞内,激活线粒体上磷脂酶,引起线粒体膜损伤,从而改变了线粒体膜的通透性^[9]。有研究证实,晚期糖基化终末产物 (AGE)受体通过激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶产生 ROS,促进炎症细胞因子表达,促使内皮细胞增殖,致使心血管发生病变^[10]。

1.4 Ca^{2+} 调节异常 Ca^{2+} 以游离状态存在于正常细胞的胞浆内,是细胞信号传导的重要物质,被称之为第二信使,其在基因转录和表达、胞浆代谢、细胞再生、分化和凋亡的过程中均发挥重要作用。正常情况下,钙离子转位酶、钙泵等相关钙离子调控蛋白使细胞内的钙处于一种稳定状态,因此,心肌细胞正常的电生理活动需要保持细胞浆内 Ca^{2+} 的稳态。心肌细胞收缩依赖于细胞外 Ca^{2+} 的内流和 ATP。 Ca^{2+} 通过肌质网钙 ATP 酶 2a (SERCA2a) 从细胞质基质转运到肌质网。当细胞内 Ca^{2+} 浓度升高到一定程度时, SERCA2a 激活,逆浓度梯度将 Ca^{2+} 从胞质泵入肌浆网,在生理条件下,人类心肌大部分的 Ca^{2+} 通过 SERCA2a 由胞浆摄入肌浆网^[11]。在心脏,肌浆网受磷蛋白 (PLB) 是 SERCA2a 的调节剂,心肌 PLB 磷酸化后能使 SERCA2a 对 Ca^{2+} 的亲合力增加,反之,则使 SERCA2a 对 Ca^{2+} 的亲合力降低, SERCA2a 与钙的亲合力下降,可造成 SERCA2a 泵活性降低^[12],从而使细胞质基质内的 Ca^{2+} 超负荷,钙离子的稳定状态被打破。研究人员利用基因敲除技术将小鼠的心肌细胞 SERCA2a 基因敲出,实验小鼠会出现左心室功能障碍^[13],在链脲佐菌素 (STZ) 诱导模型小鼠中过表达 SERCA2a,能有效改善心脏收缩和舒张功能。实验观察发现 2 型糖尿病小鼠交感神经的超活化,以及高血糖,能促使 ROS 增高、线粒体呼吸受损、钙调节异常、心脏收缩功能受阻^[14]。

1.5 相关信号通路 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路, AMPK 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,以异源三聚体的形式存在,包含催化亚单位 α 、 β 和 γ 3 个调节亚基。转录因子 FOXO3a 是 AMPK 重要的下游分子,参与细胞的

信号转导、生长发育、凋亡以及抗氧化应激,作用包括促进细胞凋亡、抑制血管生成等^[15]。FOXO3a 激活后可调控靶基因的转录,引起多种细胞凋亡^[16]。

JNK 信号通路, c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 是 AMPK 家族成员之一,是一条与细胞凋亡、炎症以及肿瘤等相关的信号转导通路。JNK 是细胞凋亡的关键信号通路之一。陈鹏等^[17]研究发现,心肌梗死后心力衰竭可诱导内质网应激反应,使磷酸化 JNK 的表达上调和心肌细胞的凋亡增多,说明在心肌梗死后心力衰竭的动物模型中,心肌细胞的凋亡可能是内质网应激反应通过 JNK 信号途径介导的。

PKC 信号通路,磷脂肌醇信号途径 (PKC) 也是体内广泛存在的另一类 AMPK 家族成员,与 JNK 相似,同样与细胞凋亡、炎症以及肿瘤等密切相关。过度激活的 PKC 可导致心肌肥厚和纤维化的发生^[18]。

mTOR 信号通路, mTOR 是在哺乳动物中发现的一个高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其作用与细胞调节,增生调控和癌细胞新陈代谢有关。mTOR 是自噬的关键信号通路之一。自噬在细胞的发育和分化过程中起着至关重要的作用,和许多心血管疾病的发生、发展密切相关。正常的细胞自噬对心肌细胞有保护作用,自噬不足或自噬过度则可促发疾病或加重病变。

Wnt/ β -catenin 信号通路, Wnt 信号途径参与了从胚胎到成体的一系列控制细胞生长发育及分化的调控,如肿瘤的形成、创伤修复、糖尿病的发生、心肌梗死等病理变化^[19]。有研究发现,糖尿病大鼠心肌肥大和心肌纤维化的发展程度与心肌 β -catenin 的表达呈正相关^[20],说明 Wnt 信号通路参与了糖尿病心肌损伤的发生。

Nrf2-ARE 信号通路,核转录因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 是调节细胞抗氧化应激的重要转录因子,是细胞内氧化还原状态的感受器, Nrf2 与 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Keap1) 系统作为机体最重要的抗氧化系统。在细胞处于氧化应激时, Nrf2 与 Keap1 解偶联,进而转移到细胞核,然后与 ARE 相结合,增加细胞对抗氧化应激的抗性^[21]。Nrf2 因子在调控细胞氧化应激损伤方面具有重要作用^[22-24]。

核转录因子 (NF)- κ B 信号通路, NF- κ B 信号通路的激活与糖尿病心血管病变的发生有密切关系,是糖尿病血管并发症发病机制中众多信号通路的重要中间环节。目前认为, DCM 发病机制与炎症有关。糖尿病状态时, NF- κ B 活化可产生大量的炎性

介质(如 TNF- α , IL-6 等),引起炎症反应的发生,同时激活 NF- κ B 信号通路的级联反应,从而扩大心肌局部炎症损伤。NF- κ B 是各种炎症因子的转录因子,NF- κ B 的激活在 DM 心血管病变中起着重要作用。

2 DCM 的中医药防治

糖尿病心肌病属中医“消渴”、“心悸”、“胸痹”等范畴。中医学《黄帝内经》就已经认识到消渴病和心肌病变之间的联系。诸如《灵枢·本脏》有云:“心脆则善病消瘵热中”,《灵枢·邪气脏腑病形》云:“心脉微小为消瘵”等。目前,DCM 尚无特效药治疗。中医药在 DCM 的治疗上表现出了良好的临床效果,主要集中在单味中药(黄芪、人参、麦冬、五味子、丹参、银杏叶、葛根等)和中药复方方面。

2.1 单味中药

2.1.1 黄芪 黄芪,味甘,微温,无毒。可归脾、肺、肝、肾经,具有补中益气、升阳举陷、益卫固表等功效。黄芪的主要成分是黄芪多糖。于胜男等^[25]检测过氧化体增殖物激活型受体 r 共激活因子-1a (PGC-1a)的表达,发现黄芪多糖高剂量组 PGC-1a 的表达较空白组增加了 2.5 倍。说明黄芪多糖可能通过影响 PGC-1a 的表达来减轻糖尿病大鼠心肌细胞的凋亡。陈红霞等^[26]采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素-6 (IL-6),血管紧张素 II (Ang II)水平,发现黄芪多糖组大鼠 IL-6, Ang II 水平与心肌凋亡率明显减低,说明这可能是其治疗 DCM 的机制之一。

2.1.2 人参 人参,味甘、微寒,无毒。归肺、脾、心经。具有补五脏、安精神、定魂魄、止惊悸、除邪气、明目开窍益智之功效。人参根部所含皂苷是其有效成分。冯劼^[27]研究人参皂苷 Rg₁ 对四氧嘧啶致小鼠糖尿病的降糖作用,发现人参皂苷 Rg₁ 能有效降低血糖,并且显著提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性。还有研究发现,对实验性心室重构大鼠注射人参皂苷 Rb₃,大鼠血清脂质过氧化产物丙二醛(MDA),心肌 Ang II 含量明显降低,而血清 SOD 活性显著提高,由此看出人参皂苷能够抑制肾素-血管紧张素系统活性,增强心肌抗氧化能力,具有保护心肌的作用^[28]。

2.1.3 麦冬 麦冬,味甘,平,无毒,微寒。归心、肺、胃经。能养阴生津、润肺清心,属于补益类药物。麦冬块根中含有多种甾体皂苷、多糖、黄酮类等化合物。曹科峰等^[29]发现麦冬多糖能够明显提高四氯化碳(CCl₄)所引起的急性肝损伤大鼠血清

中 SOD 的水平,降低 MDA 的水平,说明麦冬多糖具有清除氧自由基和抗氧化作用,从而能够保护心肌细胞免受氧自由基的损伤。高昌琨等^[30]对提取麦冬总皂苷进行研究后,发现能够明显降低高血糖小鼠血糖,并且具有稳定线粒体膜电位、抗氧化的作用,减少细胞凋亡,能很好的保护心血管系统。

2.1.4 五味子 五味子,气味酸,温,无毒。归肺、心、肾经,具有补肾益气、生津收敛、涩精止泻、宁心安神等功效,其有效成分主要为多糖、挥发油等。陈海芳等^[31]发现生脉散中人参、麦冬和五味子提取物中具有直接清除 ROS 的成分。研究证实,生脉散防治缺血损伤的作用与抗氧化作用^[32-34]。

2.1.5 牡丹皮 牡丹皮,味苦辛,性微寒,归心、肝、肾经,具有清热凉血、活血化瘀的功效。王松笛等^[35]发现亳州丹皮水提取物能够显著降 STZ 诱导的 2 型糖尿病小鼠血糖、总胆固醇、甘油三酯、丙二醛水平,升高 SOD 水平,说明亳州丹皮水提取物能够显著降低 2 型糖尿病小鼠血糖,并有一定的调节血脂代谢和抗氧化的能力。除此之外,丹皮多糖-2b 可以升高 STZ 诱导的糖尿病大鼠血清 CK 水平,同时降低 LDH 和 PC III 水平,有效治疗糖尿病大鼠心肌病变^[36]。

2.1.6 丹参 丹参,气味苦,微寒,无毒。可归心、肝经,具有活血祛瘀、通经止痛、凉血消痈、清心除烦的功效。李彩蓉等^[37]发现丹参酮 II_A 磺酸钠能减低糖尿病大鼠血清肌酸激酶(CK),乳酸脱氢酶(LDH)和心肌肌钙蛋白 I(cTnI)的含量,明显降低糖尿病大鼠血清和心肌 MDA,提高血清和心肌组织中总抗氧化能力(TAC),巯基(SH),一氧化氮(NO)含量,其对糖尿病大鼠心肌具有保护作用,其机制可能与抑制氧化应激有关。

2.1.7 银杏叶 银杏叶,味苦,性平,归心、肝经,具有敛肺平喘、活血止痛的功效,其主要成分为银杏黄酮。袁风菊等^[38]发现银杏叶提取物可以通过增加 B 淋巴细胞肿瘤-2(Bcl-2)的表达,降低 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax),半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-3 表达及 Bax/Bcl-2,减少心肌细胞的凋亡,从而提高了 DCM 的心肌功能。这也提示银杏叶提取物通过调节心肌凋亡相关基因的表达,减少细胞的凋亡是其治疗 DCM 的重要机制之一。见表 1。

由此可以看出,许多单味中药能够改善糖尿病心肌病缺血组织的血流灌注,抑制血小板聚集,降低血液黏稠度、纤维蛋白原量;抑制炎症反应、心肌

表 1 单味中药治疗糖尿病心肌病总结

Table 1 Summary of single traditional Chinese medicines in treatment of diabetic cardiomyopathy

单味中药	性味归经及功效	研究类型	药理作用
黄芪	味甘,微温,无毒。归脾、肺、肝、肾经。功效,补中益气、升阳举陷、益卫固表	动物实验	影响 PGC-1 α , IL-6, Ang II 的表达来减轻糖尿病大鼠心肌细胞的凋亡
人参	味甘,微寒,无毒。归肺、脾、心经。功效,补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气,明目	动物实验	抑制肾素-血管紧张素系统活性,增强心肌抗氧化能力
麦冬	味甘,平,无毒。归心、肺、胃经。功效,养阴生津、润肺清心	动物实验	清除氧自由基
五味子	味酸,温,无毒。归肺、心、肾经。功效,补肾益气、生津收敛、涩精止泻、宁心安神	细胞实验	清除氧自由基
牡丹皮	味苦辛,性微寒,归心、肝、肾经。功效,清热凉血、活血化瘀	动物实验	抗氧化
丹参	味苦,微寒,无毒。归心、肝经。功效,活血祛瘀、通经止痛、凉血消痈、清心除烦	动物实验	抗氧化
银杏叶	味苦,性平。归心、肝经。功效,敛肺平喘、活血止痛	动物实验	增加 Bcl-2 的表达,降低 Bax, Caspase-3 表达及 Bax/Bcl-2

细胞外基质增生,促进改善微循环,对 DCM 心肌的糖、脂代谢,减轻糖尿病心肌钙超负荷具有改善作用,还能抑制脂质过氧化,灭活自由基,减轻自由基损伤,保护心肌受损伤。

2.2 中药复方 中医学认为糖尿病的基本病机为阴津亏损,燥热偏胜,而以阴虚为本,燥热为标。阴虚燥热则会不断耗气伤阴,进而涉及于心,致使心脏气阴耗伤,心体受损,表现为心气心阴亏虚,阴损及阳会出现心阳、心血不足和虚衰,导致气滞、瘀血、痰浊、寒邪等痹阻心脉,最终导致心脏病变。临床中各位中医医家从不同角度论治该病,提出了不同的治法,使中医药在糖尿病及糖尿病心肌病的治疗中被广泛应用。

2.2.1 生脉散、丹参饮及其合剂 倪青等^[39-41]运用生脉散、丹参饮及其合剂对 DCM 进行基础性研究,结果显示三者均能通过多条途径抑制 DCM 大鼠的心肌纤维化,能够显著延缓高血糖大鼠糖尿病心肌病的发生进程。

2.2.2 通心络胶囊 相关研究中糖尿病心肌病患者,随机分为对照组和治疗组。对照组采用常规治疗,治疗组则在对照组常规治疗基础上联合通心络胶囊(组成为人参、水蛭、全蝎、土鳖虫、蜈蚣、蝉蜕等,具有益气活血、通络止痛之功)治疗^[42]。结果发现通心络胶囊可有效改善糖尿病心肌病患者的心功能,降低体内炎性介质水平以及氧化应激水平。

2.2.3 黄芪葛根汤 陈艳芬等^[43]采用高脂饲料喂养和 STZ 腹腔注射的方法建立 2 型糖尿病大鼠心肌病模型,观察黄芪葛根汤(主要有黄芪、葛根等组成,具有益气健脾,滋阴清热,生津止渴等功效)对大鼠一般体征和血糖、血脂的影响,生化法检测心肌

组织 SOD,MDA,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性变化,逆转录 PCR 方法检测 NF- κ B mRNA 表达。结果发现黄芪葛根汤可改善 DCM 大鼠多饮、多尿、多食的症状,明显降低大鼠空腹血糖、血脂,显著抑制 MDA 的产生,防止 SOD,GSH-Px 活性下降,明显抑制心肌 NF- κ B mRNA 的过表达。说明黄芪葛根汤可能通过减轻氧化应激反应,下调糖尿病大鼠心肌组织中 NF- κ B 的表达水平实现对糖尿病心脏的保护作用。

2.2.4 清化瘀热方 王旭等^[44]将 74 例 DCM 患者随机分为对照组及治疗组,对照组采用西药常规治疗,治疗组在前者常规治疗基础上加用口服清化瘀热方(由地黄 12 g,黄连 3 g,丹参 10 g,赤芍 10 g,牡丹皮 10 g,鬼箭羽 15 g 等组成),结果发现治疗组总有效率、显效率、血糖、血液流变学、心脏彩超左室结构及功能指标明显优于对照组,说明清化瘀热方治疗糖尿病心肌病瘀热证疗效确切。

2.2.5 怡心饮 王海颖等^[45]运用高糖高脂饲料加 STZ 腹腔注射建立大鼠 2 型糖尿病心肌病模型,并将其分为正常组、模型组、生脉饮对照组及怡心饮高、低剂量组。治疗 8 周后观察 DCM 大鼠的心脏病理及血脂、血清脂联素、结缔组织生长因子的变化。结果发现怡心饮能明显改善 STZ 大鼠胰岛素抵抗,减少大鼠血清结缔组织生长因子,改善脂联素表达,减轻 DCM 病理改变。说明怡心饮对糖尿病大鼠心肌病变有一定的改善作用,其作用机制可能与改善胰岛素抵抗和降低结缔组织生长因子的表达有关。见表 2。

3 结语

糖尿病慢性并发症中 DCM 是一种重要的血管

表 2 中药复方治疗糖尿病心肌病总结

Table 2 Summary of traditional Chinese compounds in treatment of diabetic cardiomyopathy

复方	中药	研究类型	药理作用
生脉散、丹参饮及其合剂	人参、麦冬、五味子、丹参等	动物实验	抗心肌纤维化
通心络胶囊	人参、水蛭、全蝎、土鳖虫等	临床试验	降低炎性介质水平以及氧化应激水平
黄芪葛根汤	黄芪、葛根、当归、细辛等	动物实验	减轻氧化应激水平
清化瘀热方	地黄、黄连、丹参、赤芍等	临床试验	改善心肌功能
怡心饮	三七、黄芪、党参、麦冬等	动物实验	改善胰岛素抵抗和降低结缔组织生长因子的表达

性并发症,目前上没有对此并的特效药,因此,治疗该病的基础仍是有效控制血糖。在临床治疗中,各位医家有从脾胃论治、从肝论治、从气血津液论治、从三焦论治等,提出了益气养阴、活血化瘀、滋阴温阳等治法,拟出了很多疗效显著的经验方,中医药在 DCM 的治疗方面,积累了丰富的经验,同时也取得显著的成果。我国传统中医药治疗该病具有独特优势,但仍一些问题亟待解决。首先,无论是单味中药或是中药复方对 DCM 影响的作用机制尚未阐明;其次,DCM 尚无一个明确统一的中医诊断标准,使得中医药不能及时被应用到临床治疗中;第三,各位医家经验方颇多,疗效不好评判比较,难以在临床上统一推广等。因此,应充分利用现代分子生物学方法和手段,采用多指标综合分析评价中医药防治 DCM 的作用靶点,找出疗效确切的中药和治疗方法,阐明中医药对 DCM 机制影响的机制,将会是该病未来主要的研究方向。

[参考文献]

[1] Hamby R, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy [J]. JAMA, 1974, 229 (13): 1749-1754.

[2] Takayuki M, Satoshi Y, Hidemichi K, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features [J]. Heart Fail Rev, 2013, 18(2):149-166.

[3] TANG M, ZHONG M, SHANG Y, et al. Differential regulation of colla gen types I and III expression in cardiac fibroblasts by AGEs through TRB3/MAPK signaling pathway [J]. Cell Mol Life, 2008, 65 (18): 2924-2932.

[4] Glatz J F, Luiken J J, Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease [J]. Physiol Rev, 2010, 90(1):367-417.

[5] Brindley D N, Kok B P, Kienesberger P C, et al. Shedding light on the enigma of myocardial lipotoxicity: the involvement of known and putative regulators of fatty acid storage and mobilization [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(5):E897-E908.

[6] Lipatova Z, Shah A H, Kim J J, et al. Regulation of ER-phagy by a Ypt/Rab GTPase module [J]. Mol Biol Cell, 2013, 24(19):3133-3144.

[7] Johansen J S, Harris A K, Rychly D J, et al. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice [J]. Cardiovasc Diabetol, 2005, 4(1):5.

[8] Sivitz W I, Yorek M A. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities [J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 12(4):537-577.

[9] Williamson C L, Dabkowski E R, Baseler W A, et al. Enhanced apoptotic propensity in diabetic cardiac mitochondria: influence of subcellular spatial location [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 298(2):H633-H642.

[10] Yoon S J, Yoon Y W, Lee B K, et al. Potential role of HMG CoA reductase inhibitor on oxidative stress induced by advanced glycation endproducts in vascular smooth muscle cells of diabetic vasculopathy [J]. Exp Mol Med, 2009, 41(11):802811.

[11] Zarain-Herzberg A, Garcia-Rivas G, Estrada-Aviles R. Regulation of SERCA pumps expression in diabetes [J]. Cell Calcium, 2014, 56(5):302-310.

[12] Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2008, 359(5):473-481.

[13] DONG F, ZHANG X, YANG X, et al. Impaired cardiac contractile function in ventricular myocytes from leptindeficient ob/ob obese mice [J]. J Endocrinol, 2006, 188(1):25-36.

[14] Tocchetti C G, Caceres V, Stanley B A, et al. GSH or palmitate preserves mitochondrial energetic/redox balance, preventing mechanical dysfunction in metabolically challenged myocytes/hearts from type 2 diabetic mice [J]. Diabetes, 2012, 61(12):3094-3105.

[15] PENG K, LI Y, LONG L, et al. Knockdown of FOXO3a induces increased neuronal apoptosis during embryonic development in zebrafish [J]. Neurosci Lett, 2010, 484(2):98-103.

[16] WANG J G, ZHENG X X, ZENG G Y, et al. Purified

- vitexin compound induces apoptosis through activation of FOXO3a in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(1):488-496.
- [17] 陈鹏,杨成明,曾春雨,等. JNK 信号途径通过内质网应激反应介导心肌梗死后心力衰竭小鼠心肌组织的凋亡[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(24):2455-2458.
- [18] YIN M, Sillje H H, Meissner M, et al. Early and late effects of the DPP-4 inhibitor vildagliptin in a rat model of post-myocardial infarction heart failure[J]. *Candiovas Diabetol*, 2011, 10(1):1-10.
- [19] Hermans K C, Daskalopoulos E P, Blankesteyn W M. Interventions in Wnt signaling as a novel therapeutic approach to improve myocardial infarct healing[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012, 5(1):16.
- [20] Bratis K, Kattamis A, Athanasiou K, et al. Abnormal myocardial perfusion-fibrosis pattern in sickle cell disease assessed by cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(1):c75-c81.
- [21] 周立田,王汉东,金伟,等. Nrf2 在脑外伤后细胞钙离子稳态及凋亡中的作用[J]. 医学研究生学报, 2010, 23(5):470-473.
- [22] Klaassen C D, Reisman S A. Nrf2 the rescue: effects of the antioxidative/electrophilic response on the liver[J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2010, 244(1):57-65.
- [23] Maher J, Yamamoto M. The rise of antioxidant signaling—the evolution and hormetic actions of Nrf2[J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2010, 244(1):4-15.
- [24] Mercado N, Thimmulappa R, Tomas C M, et al. Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(2):292-298.
- [25] 于胜男,曹琼丹,鲁美丽,等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4):102-105.
- [26] 陈红霞,曹霞,卢红,等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病大鼠的治疗作用及机制探讨[J]. 山东医药, 2016, 56(30):17-19.
- [27] 冯劫. 人参皂苷 Rg₁ 对四氧嘧啶致小鼠糖尿病降糖作用的研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(11):2427-2429.
- [28] 韩冬,于晓风,曲绍春,等. 人参皂苷 Rb₃ 对大鼠实验性心室重构的影响及其机制[J]. 吉林大学学报:医学版, 2010, 36(6):1047-1051.
- [29] 曹科峰,黄兵兵,杨帆. 麦冬多糖对 CC14 诱导的急性肝损伤的保护作用及其作用机制研究[J]. 中医药导报, 2015, 21(14):25-28.
- [30] 高昌琨,高建,徐先祥. 麦冬总皂苷对实验性高血糖小鼠的降糖作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5):33-34.
- [31] 陈海芳,戚进,余伯阳. 生脉散中人参、麦冬和五味子提取物体外抗氧化作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(19):37-42.
- [32] LI L H, WANG J S, KONG L Y, et al. Protective effects of Shengmai San and its three fractions on cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Nat Med*, 2013, 11(3):222-230.
- [33] WANG L, Nishida H, Ogawa Y, et al. Prevention of oxidative injury in PC12 cells by a traditional Chinese medicine, Shengmai San, as a model of an antioxidant based composite formula[J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(7):1000-1004.
- [34] Ichikawa H, WANG L, Konishi T. Prevention of cerebral oxidative injury by post-ischemic intravenous administration of Shengmai San[J]. *Am J Chin Med*, 2006, 34(4):591-600.
- [35] 王松笛,肖菲菲,殷莉,等. 亳州丹皮水提取物对 2 型糖尿病小鼠血糖、血脂及抗氧化能力的研究[J]. 中国药师, 2011, 14(8):1082-1085.
- [36] 俞浩,刘海鹏,刘德义,等. 丹皮多糖-2b 对糖尿病大鼠心肌病变的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(5):389-391.
- [37] 李彩蓉,甘受益,黄红霞. 丹参酮 II A 磺酸钠对 2 型糖尿病大鼠心肌的保护作用[J]. 湖北科技学院学报:医学版, 2014, 28(6):466-468.
- [38] 袁风菊,卢璐,刘根林,等. 银杏叶提取物对 1 型糖尿病心肌病大鼠心肌 Bcl-2、Bax 和 Caspase-3 表达的影响[J]. 医学研究杂志, 2014, 43(7):43-48.
- [39] NI Q, WANG J, LI E Q, et al. Study on the protective effect of the mixture of Shengmai powder and Danshen decoction on the myocardium of diabetic cardiomyopathy in the rat model[J]. *Chin J Integr Med*, 2011, 17(2):116-125.
- [40] 倪青,王阶,赵安斌,等. 丹参饮对 2 型糖尿病性心肌病大鼠心肌的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(8):680-684.
- [41] 倪青,王阶,赵安斌,等. 生脉散对 2 型糖尿病性心肌病大鼠心肌的保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(7):572-576.
- [42] 周丽华,田青,郝亚荣. 通心络胶囊治疗糖尿病心肌病的临床疗效观察[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(9):959-961.
- [43] 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- κ B 表达的影响[J]. 中成药, 2012, 34(8):1428-1432.
- [44] 王旭,洪兵,周学平,等. 清化瘀热方治疗糖尿病心肌病的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2011, 26(6):412-414.
- [45] 王海颖,陆敏,鲍君璐,等. 怡心饮对糖尿病心肌病大鼠心肌病理和结缔组织生长因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(12):36-38.

[责任编辑 张丰丰]