

# 糖尿病心肌病治疗药物研究进展

王慧, 丁选胜\*

(中国药科大学基础医学与临床药学院, 江苏 南京 210009)

**[摘要]** 糖尿病心肌病 (DCM) 是糖尿病主要并发症之一, 是独立于高血压性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏瓣膜病及其他已知心脏疾病的特异性病变, 最终进展可致患者心力衰竭和死亡。因此, DCM 的治疗药物备受关注, 将从西药和中药 2 个方面对 DCM 的治疗药物研究进展进行综述, 以期临床提供参考。

**[关键词]** 糖尿病心肌病; 治疗药物; 西药; 中药

**[中图分类号]** R587.2; R542.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2018) 11-0860-08

## Research Progress in Therapeutic Drugs for Diabetic Cardiomyopathy

WANG Hui, DING Xuansheng

(School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

**[Abstract]** Diabetic cardiomyopathy (DCM) is one of the major complications of diabetes. It is a unique set of heart-specific pathological variables in diabetic patients, independent of hypertensive heart disease, coronary atherosclerotic heart disease, valvular heart disease and other heart diseases. The final progress of DCM can lead to heart failure and death. Therefore, the treatment of DCM has attracted increased attention. The research progress in therapeutic drugs for DCM was reviewed from the aspects of western medicine and traditional Chinese medicine, so as to provide reference for clinical treatment.

**[Key words]** diabetic cardiomyopathy; therapeutic drug; western medicine; traditional Chinese medicine

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是由糖尿病引起的以左室舒张功能受损和心功能不全为主要表现的心肌病变, 是糖尿病患者心力衰竭发生率高和死亡率高的主要原因。在男性糖尿病患者中, DCM 患者心脏衰竭的风险增加了 2.4 倍, 而在女性糖尿病患者中增加了约 5 倍, 这一结果与年龄、高血压、肥胖、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAD) 及高脂血症无关<sup>[1]</sup>。Rubler 等<sup>[2]</sup>1972 年首先提出 DCM, 这是一种独特的疾病, 其发病不依赖于高血压、冠心病和其他已知心脏疾病。DCM 病理特点主要表现为左心室肥厚、心肌纤维化和左心室收缩/舒张功能损害<sup>[3]</sup>。DCM 病理生理机制包括心肌能量代谢底物的改变、微血管功能障碍、肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 激活、氧化应激过度、心肌细胞凋亡、线粒体功能障碍和 Ca<sup>2+</sup> 处理功能受损<sup>[4-5]</sup>。

目前, 对于 DCM 还缺乏可行的治疗方法, 寻找并

探索可能的有效治疗方法已成为目前国内外研究的热点。针对 DCM 的发病机制所提供的治疗方式是多方面的, 主要包括生活方式的改进、血糖的控制、降脂、心衰的治疗和心血管疾病风险因素的改善<sup>[6]</sup>。西药治疗主要是针对血糖和脂质的控制, 这也是预防和治疗 DCM 以及治疗代谢综合征的有效方法<sup>[7]</sup>。随着 Li 等<sup>[8]</sup> 研究显示青蒿素有抗糖尿病作用, 中药改善糖尿病等慢性疾病引起了广泛关注。本文对近年来 DCM 潜在治疗药物的研究进展进行综述, 旨在为 DCM 的临床治疗和研究提供参考。

### 1 糖尿病心肌病治疗西药的研究

#### 1.1 糖尿病治疗药物

血糖控制在糖尿病微循环并发症的治疗中至关重要。微血管病变是 DCM 发展中的重要致病因素, 前期严格的血糖控制将有益于 DCM 患者的治疗<sup>[9]</sup>。一项大型前瞻性研究证实, 严格的血糖控制改善了无 CAD 的 DCM 患者的心室功能不全<sup>[10]</sup>。二甲双胍是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的一线治疗药物, 可特异性地减少肝糖异生, 而不会刺激胰岛素分泌, 且不增加体质量或低血糖的发生风险<sup>[11]</sup>。二甲双胍能够上调心肌细胞自噬活性, 从而在糖尿病 OVE26 小鼠模型

**接受日期:** 2018-04-13

**项目资助:** 国家自然科学基金 (No. 81274158)

**\*通讯作者:** 丁选胜, 教授, 博士生导师;

**研究方向:** 临床药学, 心血管药理;

**Tel:** 025-86185353; **E-mail:** dxs0162@sina.com

中发挥预防 DCM 的作用<sup>[12]</sup>。研究显示, 二甲双胍可降低糖尿病的死亡率, 并改善心力衰竭合并糖尿病且超重患者的临床症状, 但增加了乳酸酸中毒的风险<sup>[13]</sup>。二甲双胍主要通过激活 5'-腺苷一磷酸激活蛋白激酶, 促进胰岛素抵抗状态下心肌细胞和心肌组织中葡萄糖的摄取, 以及葡萄糖转运蛋白-4 (GLUT-4) 的转化<sup>[14]</sup>。但目前临床尚缺乏有关二甲双胍对于 DCM 患者影响的确切数据。

噻唑烷二酮类即胰岛素增敏剂, 主要通过激活过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptors  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 来改善心肌收缩功能障碍和心肌葡萄糖的异常摄取<sup>[15]</sup>。但噻唑烷二酮疗法会通过增加肾集合管和血管中水与钠的重吸收, 导致类似心衰的慢性症状, 进而导致全身性水肿<sup>[16]</sup>。故一般不建议糖尿病合并心脏衰竭患者使用该药物。另外, 吡格列酮具有抗炎作用, 能够改善心肌细胞特异性 PPAR $\gamma^{-/-}$  小鼠 DCM 模型的心肌纤维化, 从而阻止 DCM 的发展<sup>[17]</sup>。

天然胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 在人体中具有很短的生物半衰期。合成后的 GLP-1 模拟药物则具有更长的半衰期, 如被广泛使用的新型糖尿病治疗药物艾塞那肽和利拉鲁肽等, 能显著改善 T2DM 患者的体质量增加状况和控制血糖。研究显示, GLP-1 激动剂也降低了高糖诱导的大鼠心肌细胞的凋亡<sup>[18]</sup>。GLP-1 可促进胰岛素分泌, 增强 NO 诱导的血管舒张, 并促进葡萄糖在心肌中的代谢<sup>[15, 19]</sup>。这类药物可能成为有前景的 DCM 治疗药物。

二肽基肽酶-4 (DPP-4) 是一种酶代谢内源性 GLP-1。DPP-4 抑制剂能够延长内源性 GLP-1 的作用, 如西他列汀、利格列汀、沙格列汀和维达列汀均是有效的糖尿病治疗药物, 与常规的糖尿病治疗药物如二甲双胍联合使用, 特别适用于超重和肥胖的糖尿病患者。西他列汀的使用可促进非缺血性心肌病患者心肌葡萄糖的摄取<sup>[20]</sup>。DPP-4 抑制剂可以通过抑制心肌纤维化和氧化应激来预防胰岛素抵抗以及肥胖小鼠模型的心脏舒张功能障碍和心肌肥厚症状<sup>[21]</sup>。不过, 目前 DPP-4 抑制剂对 DCM 患者的治疗作用尚有待进一步深入研究。

Empagliflozin 是钠葡萄糖协同转运蛋白的抑制剂, 是一种可通过控制内脏肥胖、血压、动脉硬度、白蛋白尿、体质量、氧化应激、高胰岛素血症和循环尿酸水平来降低 T2DM 患者糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平的

新型糖尿病治疗药物<sup>[22]</sup>。在 T2DM 患者大型心血管结局研究 (Empagliflozin Cardiovascular Outcome, EMPAREG OUTCOME) 试验中, 与标准疗法的安慰剂相比, empagliflozin 的标准治疗降低了原发性心血管的发生率 (2.7%, 安慰剂组为 4.1%) 和死亡率 (3.7%, 安慰剂组为 5.9%), 但值得注意的是生殖器感染率增加 (0.4%, 安慰剂组为 0.1%)<sup>[23]</sup>。

## 1.2 血管治疗药物

目前, 对于合并心脏缺血和高血压的 DCM 患者的治疗尚无正式的指导策略, 但当这些疾病并存时会促进 DCM 的发展。适当的冠状动脉介入治疗可能会改善 DCM 的临床症状。各种血管活性药物已尝试用于人类和动物模型 DCM 的治疗, 但结果各异。心肌内血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的产生被认为是 DCM 进展的一个标志<sup>[6]</sup>。血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、肾素抑制剂 (阿利吉仑) 和 Ang II 受体阻滞剂 (ARB) 均显示出对 DCM 大鼠具有心肌保护作用<sup>[24]</sup>。Machackova 等<sup>[25]</sup>使用 ARB 和 ACEI 分别在动物模型中进行的研究证实, 这些药物能够减缓糖尿病大鼠中肌原纤维 Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶、Mg<sup>2+</sup>-ATP 酶和肌球蛋白 ATP 酶活性的降低, 也可以抑制糖尿病引起的主要组织相容性复合体  $\beta$  (major histocompatibility complex  $\beta$ ,  $\beta$ -MHC) 含量的增加和  $\alpha$ -MHC 含量的降低, 最终达到减弱肌原纤维重塑的目的。另外, ARB 和 ACEI 也能够降低人体血浆脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 水平, 从而改善心肌舒张功能障碍<sup>[26]</sup>。

Sharma 等<sup>[27]</sup>研究了  $\beta$ -受体阻滞剂对糖尿病患者心功能和代谢的影响, 结果显示  $\beta$ -受体阻滞剂可能通过抑制肉毒碱棕榈酰转移酶-1 (CPT-1) 和辅助激活因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 的生成来改善心肌损伤。但该研究为非随机临床试验, 因此, 目前这些药可以作为一种有效的抗高血压药物应用于 DCM 患者。类似地, 有研究发现钙通道拮抗剂能够显著降低糖尿病高血压 (DH) 大鼠三酰甘油、总胆固醇水平以及提高基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloprotein, MMP-2) 的含量<sup>[28]</sup>。但同样也缺乏人类 DCM 受试者, 特别是人类 DCM 合并高血压患者的研究数据。

西地那非是一种选择性磷酸二酯酶 5 型抑制剂, 最近研究显示, 其可改善 DCM 患者的心肌功能、心脏重塑症状以及调节一些心脏炎症的循环标志物水平<sup>[29]</sup>。未来需要更多的临床试验来确定该药物是否可以用于

患者的常规使用。

### 1.3 降脂药物

血脂异常对糖尿病患者的危害远比对非糖尿病患者高,原因是其对糖尿病患者具有更高的致动脉粥样硬化的潜在风险。他汀类药物的使用可降低糖尿病血管病患者心血管疾病的死亡率和发病风险<sup>[30]</sup>,即使对于没有确诊为心血管疾病患者的初级预防也同样有益<sup>[31]</sup>。阿托伐他汀可减少 DCM 大鼠模型的心肌纤维化和心肌内炎症程度,并改善左心室功能<sup>[32]</sup>。同样,氟伐他汀可减轻糖尿病大鼠模型心脏功能障碍和心肌间质纤维化<sup>[33]</sup>。目前尚缺乏大型临床试验证实降脂治疗在 DCM 患者中的作用,但降脂药物依然是改善 DCM 的研究热点。

### 1.4 代谢调节剂

曲美他嗪是一种非典型的抗心绞痛药物,为 $\beta$ -氧化末端酶竞争性抑制剂,可用于改善 DCM 中心肌能量代谢和心脏功能<sup>[34]</sup>。曲美他嗪可能通过抑制心肌氧化磷酸化和转变游离脂肪酸能量产生的过程来影响心肌底物的利用<sup>[35]</sup>。曲美他嗪也能有助于减少自由基和钙超载造成的伤害,保持细胞内三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和磷酸肌酸(phosphocreatine, PCr)水平,改善内皮功能,并抑制细胞凋亡<sup>[35]</sup>。该药有希望用于治疗特发性和缺血扩张型 DCM 患者的心力衰竭<sup>[36]</sup>。DCM 动物模型研究显示,曲美他嗪可通过调节氧化应激并减弱心脏中的脂毒性来改善心肌功能,因而其可能有抑制 DCM 发展的作用<sup>[37]</sup>。

雷诺嗪是一种有效的晚期 $\text{Na}^+$ 电流抑制剂,能改变心肌细胞的胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度。雷诺嗪能够改善心力衰竭患者血流动力学参数,但单一的雷诺嗪治疗可能不足以影响心脏功能和结构<sup>[38]</sup>。Perhexiline 是肉碱-棕榈酰转移酶的抑制剂,可增大慢性心力衰竭患者的左心室射血分数、最大摄氧量以及静息和峰值压力<sup>[34]</sup>。尽管有这些益处,但由于会引起神经病变和肝毒性,perhexiline 的使用正在减少<sup>[39]</sup>。实验模型显示, $\alpha$ -硫辛酸能够抑制 DCM 大鼠心脏纤维化并能影响心脏氧化还原稳态<sup>[40]</sup>,但人体试验数据尚缺乏。

## 2 糖尿病心肌病治疗中药的研究

糖尿病及其并发症病因的复杂性和多样性,使研究人员从多方面寻求糖尿病治疗药物,天然产物及其衍生物被认为是药物中最具潜力的生物活性分子来源之一。目前越来越多的临床前研究表明,一些中草药

及其提取物是具有开发前景的 DCM 治疗药物。但大多数具有 DCM 治疗潜力的中药提取物,尚未以高效药物的形式进入市场,仍有待进一步深入研究。

### 2.1 雷公藤甲素

雷公藤提取物是免疫炎性疾病包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮和肾炎的有效治疗中药。雷公藤甲素作为雷公藤的主要活性成分,可发挥免疫抑制功能和抗炎作用<sup>[41]</sup>。Li 等<sup>[42]</sup>研究表明,剂量为 20 和 100  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  的雷公藤内酯醇均可减弱 DCM 大鼠的心肌纤维化和心肌细胞肥大,并恢复受损的心脏功能,该机制与降低促纤维化因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin 1 beta, IL-1 $\beta$ ) 的生成有关。Wen 等<sup>[43]</sup>的研究表明,雷公藤甲素可通过抑制心脏核因子- $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 信号通路上游的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 的表达,显著改善链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的 DCM 大鼠心脏的左心室功能。此外,在细胞实验中,雷公藤内酯醇 (20  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 可通过抑制 NF- $\kappa\text{B}$  的活性减轻暴露于高糖环境下大鼠心脏 H9c2 细胞的炎症<sup>[44]</sup>。

### 2.2 姜黄素

姜黄素是从植物姜黄中提取的一种化学成分,由于其具有抗氧化作用,已被长期用于治疗炎性疾病。Soetikno 等<sup>[45]</sup>的研究表明,姜黄素通过抑制蛋白激酶 C- $\alpha$  (protein kinase C alpha, PKC- $\alpha$ ) 和 PKC- $\beta$ 2 以及下游级联细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 的表达来改善糖尿病大鼠的心肌纤维化。化合物 (2E, 6E)-2,6-二(2-(三氟甲基)亚苄基)环己酮 (C66) 为天然活性姜黄素的合成衍生物。Pan 等<sup>[46]</sup>的研究表明, C66 通过抑制 NF- $\kappa\text{B}$  可显著降低 H9c2 细胞和新生心肌细胞炎症细胞因子的过度表达。STZ 诱导的糖尿病小鼠每隔 1 天给药 C66 (剂量为 5  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ),连续 12 周治疗后发现, C66 可降低小鼠血浆和心脏 TNF- $\alpha$  的水平,减轻内质网应激和心肌细胞凋亡,并通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 磷酸化改善了心脏功能障碍<sup>[47]</sup>。

### 2.3 白藜芦醇

白藜芦醇 (3,5,4'-三羟基芪) 是存在于红葡萄酒和葡萄中的天然多酚,具有降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠血糖水平的作用<sup>[48]</sup>。口服给药一定剂量 (2.5  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) 的白藜芦醇 2 周, STZ 诱导的糖尿病大鼠心肌中 GLUT-4

易位和葡萄糖的摄取增加, 其作用机制涉及腺苷酸活化蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK] 和蛋白激酶 B (protein kinase B, AKt) 的激活<sup>[49]</sup>。白藜芦醇可通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 衍生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 增强心脏抗氧化酶的活性, 从而抑制高糖诱导的新生大鼠心肌细胞的凋亡, 该机制可能与其介导 AMPK 相关信号通路有关<sup>[50]</sup>。Yar 等<sup>[51]</sup>的研究表明, 白藜芦醇可通过增加沉默信息调节因子 1 (silent information regulator1, SIRT1) 的表达来改善

DCM 患者的心力衰竭。富含白藜芦醇 (0.067%) 的食物喂养 12 周可有效恢复 CAM 小鼠肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶 (sarcoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, SERCA2 $\alpha$ ) 的表达水平和心脏功能, 这与 SIRT1 的激活有关<sup>[52]</sup>。

#### 2.4 黄酮类化合物

黄酮类化合物是一种低相对分子质量的化合物, 目前已鉴定出 5 000 多种黄酮类化合物, 其结构各异, 且具有广泛的生物活性<sup>[53]</sup>。目前研究较多的包括白杨素、杨梅苷、橘皮苷、芹菜素、芦丁、紫杉叶素、淫羊藿苷等黄酮类化合物, 其作用机制各不相同 (见表 1)。

表 1 常见黄酮类化合物对糖尿病心肌病的改善作用及机制

Table 1 Improvement of diabetic cardiomyopathy by commonly-known flavonoids and their mechanisms of action

化合物	作用	机制	参考文献
白杨素	改善异丙肾上腺素诱导的糖尿病大鼠心肌损伤	激活PPAR $\gamma$ 和抑制AGE-RAGE介导的炎症和氧化应激信号通路	[54]
	改善糖尿病大鼠的胰岛素水平	降低葡萄糖和脂质过氧化作用水平	[55]
杨梅苷	预处理晚期糖基化终末产物 (AGE) 培养的H9c2细胞, 显著降低AGE诱导的炎症细胞因子和细胞凋亡	调节Akt和ERK介导的核因子E2相关因子2 (Nrf2) 途径	[56]
橘皮苷	显著改善平均动脉压、左室舒张末期压力, 并改善心脏的正性肌力和舒张功能	激活PPAR $\gamma$ , 减少氧化应激和细胞凋亡	[57]
	预处理2 h保护H9c2细胞免受高糖损伤	清除ROS和抑制MAPK级联途径	[58]
	降低血糖, 并将升高的脂质和脂联素水平降低	改变葡萄糖代谢调节酶的活性	[59]
芹菜素	保护针对异丙肾上腺素激发的糖尿病心肌损伤	激活PPAR $\gamma$ 途径	[60]
	改善2-脱氧-D-核糖 (dRib) 诱导的胰腺 $\beta$ 细胞损伤, 保护糖尿病大鼠重要组织的细胞结构	调节氧化应激相关信号	[61]
芦丁类	芦丁可改善糖尿病大鼠心脏中心肌功能障碍, 降低氧化应激, 减少心肌细胞凋亡和炎症	抑制ROS和炎症因子的生成	[62]
	曲克芦丁可改善DCM大鼠的心肌损伤	抑制NF- $\kappa$ B和JNK通路	[63]
紫杉叶素	减少高糖诱导的H9c2细胞凋亡	抑制ROS的生成	[64]
水飞蓟素	抑制糖尿病大鼠心肌细胞的凋亡	上调Nrf2的转录活性	[65]
甘草苷	预防高糖诱导的心肌损伤	抑制NF- $\kappa$ B和MAPK级联途径	[66-67]
淫羊藿苷	抑制心肌H9c2细胞凋亡	抑制氧化应激和NF- $\kappa$ B通路	[68]

#### 2.5 银杏叶提取物

银杏提取物 (GBE) 含有萜类化合物、类黄酮、烷基酚、聚异戊二烯醇和有机酸, 具有扩张血管、保护血管内皮组织、调节血脂、保护低密度脂蛋白、抑制血小板激活因子 (PAF)、抑制血栓形成、清除自由基等作用。银杏叶标准提取物 EGb761, 其所含银杏黄酮

化合物主要包含槲皮素、山奈酚和异鼠李素。Fitzl 等<sup>[69]</sup>研究发现, EGb761 给药 12 周可显著减小糖尿病大鼠心脏间质胶原纤维的体积。此外, EGb761 可提高糖尿病大鼠的心肌和心肌微血管的耐缺氧能力, 其作用机制可能与抑制 ROS 的生成有关<sup>[70]</sup>。Saini 等<sup>[71]</sup>研究发现, EGb761 (50 mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup>  $\cdot$  d<sup>-1</sup>) 持续给药 3 周, 可显著降低

DCM 大鼠的脂质过氧化和氧化应激指数, 并抑制纯化线粒体膜通道孔 (mPTP) 的开放, 最终改善 DCM 的症状。

## 2.6 其他

黄芪多糖 (APS) 是从传统中草药黄芪中提取而得。Chen 等<sup>[72]</sup> 研究发现, APS 可通过抑制局部 Ang II 系统和 Ang II 激活的 ERK1/2 信号通路来改善 DCM 仓鼠的心脏功能和心肌胶原沉积。丹参是常用的心血管疾病的预防和治疗的传统中草药, Yu 等<sup>[73]</sup> 研究表明, 腹腔注射丹参 (100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) 持续 4 周可通过下调血小板反应蛋白-1 (TSP-1) 和 TGF-β1 在心肌组织中的表达, 改善糖尿病大鼠的心脏功能。隐丹参酮是一种从丹参中分离出的有效成分, 经口给药 10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 隐丹参酮持续 28 d, 可通过抑制信号传导及转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription3,

STAT3) 和 MMP-9 的表达来减少 STZ 诱导的糖尿病大鼠心脏纤维化<sup>[74]</sup>。

## 3 结语

以结构和功能变化为特征的 DCM 是一个多因素引起的疾病。对 DCM 发病机制的分子靶点进行广泛的研究, 并确定作用于这些靶标的治疗药物, 可为 DCM 提供潜在的治疗方法。但目前大多数临床研究的样本量很小, 不能使用随机设计, 从而妨碍了中药在 DCM 患者中的应用。中药与西药联合应用对 DCM 的疗效优于单独用药, 但相关研究仍在探索之中, 未来仍需开展高质量的临床试验。此外, 探索潜在的新治疗靶标有助于 DCM 治疗新药的发现, 通过调节心脏能量代谢改善 DCM 是当前很多研究的热点, 但具体的研究机制仍需进一步探究。

## 【参考文献】

- [1] Levelt E, Gulsin G S, Neubauer S, *et al.* Mechanism in endocrinology: diabetic cardiomyopathy-pathophysiology and potential metabolic interventions[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(4): R127-R139.
- [2] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu Y Z, *et al.* New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis[J]. *Am J Cardiol*, 1972, 30(6): 595-602.
- [3] Miki T, Yuda S, Kouzu H, *et al.* Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features[J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2): 149-166.
- [4] Gilca G E, Stefanescu G, Badulescu O, *et al.* Diabetic cardiomyopathy: current approach and potential diagnostic and therapeutic targets[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017(5): 1-7.
- [5] Jia G, Whaley-Connell A, Sowers J R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease[J]. *Diabetologia*, 2017, 61(1): 21-28.
- [6] Pappachan J M, Varughese G I, Sriraman R, *et al.* Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management[J]. *World J Diabetes*, 2013, 4(5): 177-189.
- [7] Jia G, Demarco V G, Sowers J R, *et al.* Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3): 144-153.
- [8] Li J, Casteels T, Frogne T, *et al.* Artemisinins target GABA<sub>A</sub> receptor signaling and impair α cell identity[J]. *Cell*, 2016, 168(1/2): 86-100.
- [9] Sharma A K, Srinivasan B P. Triple versus glimepiride plus metformin therapy on cardiovascular risk biomarkers and diabetic cardiomyopathy in insulin resistance type 2 diabetes mellitus rats[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 38(5): 433-444.
- [10] Aboukhouir F, Rekik S. Left ventricular systolic function deterioration during dobutamine stress echocardiography as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy and reversal by optimized therapeutic approach[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2012, 28(6): 1329-1339.
- [11] Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(3): 143-156.
- [12] Xie Z, Lau K, Eby B, *et al.* Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice[J]. *Diabetes*, 2011, 60(6): 1770-1778.
- [13] von Bibra H, St John Sutton M. Impact of diabetes on postinfarction heart failure and left ventricular remodeling[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2011, 8(4): 242-251.
- [14] Wong A K F, Symon R, Alzadjali M A, *et al.* The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(11): 1303-1310.
- [15] Mamas M A, Deaton C, Rutter M K, *et al.* Impaired glucose tolerance and insulin resistance in heart failure: underrecognized and

- undertreated?[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(9): 761-768.
- [16] Saccà L, Napoli R. Insulin resistance in chronic heart failure: a difficult bull to take by the horns[J]. *Nutr Metab Cardiovas*, 2009, 19(5): 303-305.
- [17] Caglayan E, Stauber B, Collins A R, *et al.* Differential roles of cardiomyocyte and macrophage peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  in cardiac fibrosis[J]. *Diabetes*, 2008, 57(9): 2470-2479.
- [18] Younce C W, Burmeister M A, Ayala J E. Exendin-4 attenuates high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress and activation of SERCA2a[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304(6): C508-C518.
- [19] Doehner W, Frenneaux M, Anker S D. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(13): 1388-1400.
- [20] Witteles R M, Keu K V, Quon A, *et al.* Dipeptidyl peptidase 4 inhibition increases myocardial glucose uptake in nonischemic cardiomyopathy[J]. *J Card Fail*, 2012, 18(10): 804-809.
- [21] Bostick B, Habibi J, Ma L, *et al.* Dipeptidyl peptidase inhibition prevents diastolic dysfunction and reduces myocardial fibrosis in a mouse model of Western diet induced obesity[J]. *Metabolism*, 2014, 63(8): 1000-1011.
- [22] Inzucchi S E, Zinman B, Wanner C, *et al.* SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2): 90-100.
- [23] Zinman B, Wanner C, Lachin J M, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [24] Thomas C M, Yong Q C, Seqqat R, *et al.* Direct renin inhibition prevents cardiac dysfunction in a diabetic mouse model: comparison with an angiotensin receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor[J]. *Clin Sci*, 2013, 124(8): 529-541.
- [25] Machackova J, Liu X, Lukas A, *et al.* Renin-angiotensin blockade attenuates cardiac myofibrillar remodelling in chronic diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 261(1/2): 271-278.
- [26] Symeonides P, Koulouris S, Vratisista E, *et al.* Both ramipril and telmisartan reverse indices of early diabetic cardiomyopathy: a comparative study[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2007, 8(6): 480-486.
- [27] Sharma V, McNeill J H. Parallel effects of  $\beta$ -adrenoceptor blockade on cardiac function and fatty acid oxidation in the diabetic heart: confronting the maze[J]. *World J Cardiol*, 2011, 3(9): 281-302.
- [28] Mohamad H E, Askar M E, Hafez M M. Management of cardiac fibrosis in diabetic rats; the role of peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma) and calcium channel blockers (CCBs) [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2011, 3(1): 4. Doi: 10.1186/1758-5996-3-4.
- [29] Giannetta E, Isidori A M, Galea N, *et al.* Chronic Inhibition of cGMP phosphodiesterase 5A improves diabetic cardiomyopathy: a randomized, controlled clinical trial using magnetic resonance imaging with myocardial tagging[J]. *Circulation*, 2012, 125(19): 2323-2333.
- [30] Chen Y H, Feng B, Chen Z W, *et al.* Statins for primary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events in diabetic patients without established cardiovascular diseases: a meta-analysis[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120(2): 116-120.
- [31] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney P M, Blackwell L, *et al.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2008, 371(9607): 117-125.
- [32] Van Linthout S, Riad A, Dhayat N, *et al.* Anti-inflammatory effects of atorvastatin improve left ventricular function in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(9): 1977-1986.
- [33] Dai Q M, Lu J, Liu N F. Fluvastatin attenuates myocardial interstitial fibrosis and cardiac dysfunction in diabetic rats by inhibiting over-expression of connective tissue growth factor[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(1): 89-94.
- [34] Nickel A, Löffler J, Maack C, *et al.* Myocardial energetics in heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(4): 358. Doi: 10.1007/s00395-013-0358-9.
- [35] Gao D, Ning N, Niu X, *et al.* Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure[J]. *Heart*, 2011, 97(4): 278-286.
- [36] Zhao P, Zhang J, Yin X G, *et al.* The effect of trimetazidine on cardiac function in diabetic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Life Sci*, 2013, 92(11): 633-638.
- [37] Li Y J, Wang P H, Chen C, *et al.* Improvement of mechanical heart function by trimetazidine in db/db mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(5): 560-569.
- [38] Maier L S, Layug B, Karwatowska-Prokopczuk E, *et al.* RAnoLazine

- for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study[J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(2): 115-122.
- [39] Senanayake E L, Howell N J, Ranasinghe A M, *et al.* Multicentre double-blind randomized controlled trial of perhexiline as a metabolic modulator to augment myocardial protection in patients with left ventricular hypertrophy undergoing cardiac surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015, 48(3): 354-362.
- [40] Li C J, Lv L, Li H, *et al.* Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 73. Doi: 10.1186/1475-2840-11-73.
- [41] Qiu D, Kao P N. Immunosuppressive and anti-inflammatory mechanisms of triptolide, the principal active diterpenoid from the Chinese medicinal herb *Tripterygium wilfordii* Hook. f[J]. *Drugs R D*, 2003, 4(1): 1-18.
- [42] Li R, Lu K, Wang Y, *et al.* Triptolide attenuates pressure overload-induced myocardial remodeling in mice via the inhibition of NLRP3 inflammasome expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 485(1): 69-75.
- [43] Wen H L, Liang Z S, Zhang R, *et al.* Anti-inflammatory effects of triptolide improve left ventricular function in a rat model of diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 50. Doi: 10.1186/1475-2840-12-50.
- [44] Liang Z, Leo S, Wen H, *et al.* Triptolide improves systolic function and myocardial energy metabolism of diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 42. Doi: 10.1186/s12872-015-0030-4.
- [45] Soetikno V, Watanabe K, Sari F R, *et al.* Curcumin attenuates diabetic nephropathy by inhibiting PKC- $\alpha$  and PKC- $\beta$ 1 activity in streptozotocin-induced type I diabetic rats[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2011, 55(11): 1655-1665.
- [46] Pan Y, Wang Y, Zhao Y, *et al.* Inhibition of JNK phosphorylation by a novel curcumin analog prevents high glucose-induced inflammation and apoptosis in cardiomyocytes and the development of diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10): 3497-3511.
- [47] Wang Y, Zhou S, Sun W, *et al.* Inhibition of JNK by novel curcumin analog C66 prevents diabetic cardiomyopathy with a preservation of cardiac metallothionein expression[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(11): E1239-E1247.
- [48] Turan B, Tuncay E, Vassort G. Resveratrol and diabetic cardiac function: focus on recent *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2012, 44(2): 281-296.
- [49] Penumathsa S V, Thirunavukkarasu M, Zhan L, *et al.* Resveratrol enhances GLUT-4 translocation to the caveolar lipid raft fractions through AMPK/Akt/eNOS signalling pathway in diabetic myocardium[J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(6): 2350-2361.
- [50] Guo S, Yao Q, Ke Z, *et al.* Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 412: 85-94.
- [51] Yar A S, Menevse S, Alp E. The effects of resveratrol on cyclooxygenase-1 and -2, nuclear factor kappa beta, matrix metalloproteinase-9, and sirtuin 1 mRNA expression in hearts of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Genet Mol Res*, 2011, 10(4): 2962-2975.
- [52] Sulaiman M, Matta M J, Sunderesan N R, *et al.* Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates sarcoplasmic calcium ATPase and improves cardiac function in diabetic cardiomyopathy[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(3): H833-H843.
- [53] Yan S X, Lang J L, Song Y Y, *et al.* Studies on anti-depressant activity of four flavonoids isolated from apocynum venetum linn (apocynaceae) leaf in mice[J]. *Trop J Pharmres*, 2016, 14(12): 2269-2277.
- [54] Rani N, Bharti S, Bhatia J, *et al.* Chrysin, a PPAR- $\gamma$  agonist improves myocardial injury in diabetic rats through inhibiting AGE-RAGE mediated oxidative stress and inflammation[J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 250: 59-67.
- [55] Sirovina D, Orsolić N, Končić M Z, *et al.* Quercetin vs chrysin: effect on liver histopathology in diabetic mice[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2013, 32(10): 1058-1066.
- [56] Zhang B, Shen Q, Chen Y, *et al.* Myricitrin alleviates oxidative stress-induced inflammation and apoptosis and protects mice against diabetic cardiomyopathy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44239. Doi: 10.1038/srep44239.
- [57] Agrawal Y O, Sharma P K, Shrivastava B, *et al.* Hesperidin blunts streptozotocin-isoproterenol induced myocardial toxicity in rats by altering of PPAR- $\gamma$  receptor[J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 219: 211-220.
- [58] Alam M A, Subhan N, Rahman M M, *et al.* Effect of citrus flavonoids,

- naringin and naringenin, on metabolic syndrome and their mechanisms of action[J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(4): 404-417.
- [59] Akiyama S, Katsumata S, Suzuki K, *et al.* Dietary hesperidin exerts hypoglycemic and hypolipidemic effects in streptozotocin-induced marginal type 1 diabetic rats[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2010, 46(1): 87-92.
- [60] Mahajan U B, Chandrayan G, Patil C R, *et al.* The protective effect of apigenin on myocardial injury in diabetic rats mediating activation of the PPAR- $\gamma$  pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): E756. Doi: 10.3390/ijms18040756.
- [61] Suh K S, Oh S, Woo J T, *et al.* Apigenin attenuates 2-deoxy-D-ribose-induced oxidative cell damage in HIT-T15 pancreatic  $\beta$ -cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(1): 121-126.
- [62] Wang Y B, Ge Z M, Kang W Q, *et al.* Rutin alleviates diabetic cardiomyopathy in a rat model of type 2 diabetes[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2): 451-455.
- [63] Yu Y, Zheng G. Troxerutin protects against diabetic cardiomyopathy through NF- $\kappa$ B/AKT/IRS1 in a rat model of type 2 diabetes[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3473-3478.
- [64] Sun X, Chen R C, Yang Z H, *et al.* Taxifolin prevents diabetic cardiomyopathy *in vivo* and *in vitro* by inhibition of oxidative stress and cell apoptosis[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 63: 221-232.
- [65] Xu Z, Wang S, Ji H, *et al.* Broccoli sprout extract prevents diabetic cardiomyopathy via Nrf2 activation in db/db T2DM mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30252. Doi: 10.1038/srep30252.
- [66] Zhang Y, Zhang L, Zhang Y, *et al.* The protective role of liquiritin in high fructose-induced myocardial fibrosis via inhibiting NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1337-1349.
- [67] Xie X W. Liquiritigenin attenuates cardiac injury induced by high fructose-feeding through fibrosis and inflammation suppression[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 86: 694-704.
- [68] Zhou H, Yuan Y, Liu Y, *et al.* Icaritin protects H9c2 cardiomyocytes from lipopolysaccharide-induced injury via inhibition of the reactive oxygen species-dependent c-Jun N-terminal kinases/nuclear factor- $\kappa$ B pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4327-4332.
- [69] Fitzl G, Welt K, Martin R, *et al.* The influence of hypoxia on the myocardium of experimentally diabetic rats with and without protection by *Ginkgo biloba* extract. I. Ultrastructural and biochemical investigations on cardiomyocytes[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2000, 52(5): 419-430.
- [70] Welt K, Fitzl G, Schepper A, *et al.* Experimental hypoxia of STZ-diabetic rat myocardium and protective effects of *Ginkgo biloba* extract. II. Ultrastructural investigation of microvascular endothelium[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2001, 52(6): 503-512.
- [71] Saini A S, Taliyan R, Sharma P L, *et al.* Protective effect and mechanism of *Ginkgo biloba* extract-EGb 761 on STZ-induced diabetic cardiomyopathy in rats[J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(38): 172-178.
- [72] Chen W, Li Y M, Yu M H, *et al.* Astragalus polysaccharides inhibited diabetic cardiomyopathy in hamsters depending on suppression of heart chymase activation[J]. *J Diabetes Complications*, 2010, 24(3): 199-208.
- [73] Yu J, Fei J, Azad J, *et al.* Myocardial protection by *Salvia miltiorrhiza* injection in streptozotocin-induced diabetic rats through attenuation of expression of thrombospondin-1 and transforming growth factor- $\beta$ 1[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(3): 1016-1024.
- [74] Lo S H, Hsu C T, Niu H S, *et al.* Cryptotanshinone inhibits STAT3 signaling to alleviate cardiac fibrosis in type 1-like diabetic rats[J]. *Phytother Res*, 2017, 31(4): 638-646.



**【专家介绍】** 丁选胜：医学博士、药学博士后，教授，临床药理学专业博士研究生导师，执业药师。现任中国药科大学基础医学与临床药学院副院长、精准医学研究室主任，中国药理学会药理学监护专业委员会副秘书长、办公室主任。主要科研方向：1) 合理用药与临床药物评价研究；2) 糖尿病肾病、心肌病药理研究。主编并出版专著6部；主持国家自然科学基金面上项目2项；作为课题主要负责人参加并完成国家自然科学基金重点项目1项、国家“863”重大项目1项。