

- ence to statin therapy: a meta-analysis[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(5):665-678.
- [13] Bauer LK, Caro MA, Beach SR, et al. Effects of depression and anxiety improvement on adherence to medication and healthy behaviors in recently hospitalized cardiac patients[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(9):1266-1271.
- [14] Dempe C, Junger J, Hoppe S, et al. Association of anxious and depressive symptoms with medication nonadherence in patients with stable coronary artery disease[J]. *J Psychosom Res*, 2013, 74(2):122-127.
- [15] Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(11):785-795.
- [16] Bosworth HB, Granger BB, Mendys P, et al. Medication adherence: a call for action[J]. *Am Heart J*, 2011, 162(3):412-424.
- [17] Culig J, Leppée M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication[J]. *Coll Antropol*, 2014, 38(1):55-62.
- [18] Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2008, 10(5):348-354.
- [19] Park LG, Howie-Esquivel J, Dracup K. Electronic measurement of medication adherence[J]. *West J Nurs Res*, 2015, 37(1):28-49.
- [20] Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(2):186-193.
- [21] Rodríguez F, Cannon CP, Steg PG, et al. Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatients with stable atherothrombotic disease: findings from the REACH Registry[J]. *Clin Cardiol*, 2013, 36(12):721-727.
- [22] Kimmel SE, Troxel AB, Loewenstein G, et al. Randomized trial of lottery-based incentives to improve warfarin adherence[J]. *Am Heart J*, 2012, 164(2):268-274.
- [23] Park LG, Howie-Esquivel J, Chung ML, et al. A text messaging intervention to promote medication adherence among patients with coronary heart disease[J]. *Patient Educ Couns*, 2014, 94(2):261-268.
- [24] Park LG, Howie-Esquivel J, Whooley MA, et al. Psychosocial factors and medication adherence among patients with coronary heart disease: a text messaging intervention[J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2015, 14(3):264-273.

收稿日期:2015-03-30 修回日期:2015-09-15

线粒体功能异常在糖尿病心肌病发病机制中的作用

杨沫 综述 姜文锡 审校

(新疆医科大学第五附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

Mitochondrial Dysfunction of Diabetic Cardiomyopathy

YANG Mo, JIANG Wenxi

(The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China)

文章编号:1004-3934(2015)06-0731-04

中图分类号:R587.2

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.019

摘要: 糖尿病是一种代谢性疾病,是心血管疾病的独立危险因素。糖尿病心肌病是独立于冠状动脉疾病和高血压的糖尿病并发症之一,是一种多因素所致的复杂疾病,可导致较高的发病率及病死率。线粒体占心肌细胞中体积的 35%~40%,心肌活动所需 95% 的 ATP 均由线粒体产生。当线粒体受损时,心脏功能可能随之出现异常。现对线粒体功能异常在糖尿病心肌病中作用机制的研究进展进行综述。

关键词: 糖尿病心肌病;线粒体;氧化应激;自噬

Abstract: Diabetes mellitus is a metabolic syndrome that increases the risk of cardiovascular disease. Diabetic cardiomyopathy is one of its complications and independent of coronary artery disease and hypertension, and becomes a major cause of morbidity and mortality in those suffering from diabetes mellitus. It is a complex disease caused by multiple factors. Mitochondria occupy 35%~40% of cardiomyocyte volume and supply almost 95% of ATP. When they are impaired, the heart function may become disordered. This review provides an overview of mitochondrial dysfunction in the mechanism of pathogenesis of diabetic cardiomyopathy.

Key words: diabetic cardiomyopathy; mitochondria; oxidative stress; autophagy

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2012211A033)

作者简介:杨沫(1990—),在读硕士,主要从事心肌病相关研究。Email: momo90126@yahoo.cn

通信作者:姜文锡(1972—),主任医师,博士,主要从事高血压相关研究。Email: jiangwenxi777@hotmail.com

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是常见的慢性病之一,根据 2010 年国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 发布的数据,全世界有近 3.66 亿人患有 DM,预计在 2010 ~ 2030 年的 20 年间,发展中国家 DM 患者数量将增长 69%^[1]。随着 DM 发病率的不断增高,继发于 DM 的心血管并发症逐步引起人们的注意,其中糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 成为导致 DM 患者死亡的重要原因。1972 年, Rubler 等提出了“糖尿病心肌病”这一概念,随后这一概念被许多流行病学及临床医师广泛使用。

目前公认的 DCM 临床定义为,除外其他明显原因所致心肌病变 (如冠状动脉疾病、高血压病、先天性心脏病等),DM 患者存在的心脏舒张及收缩功能障碍。为了探讨 DCM 的发病机制,人们进行了大量临床及动物实验,目前已经明确的机制包括晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 的产生、细胞坏死、炎症反应、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、 Ca^{2+} 调节受损、心肌脂质超负荷、底物利用率的改变、内质网应激、微小 RNA (micro-RNA)、氧化应激及线粒体功能障碍等。这些机制共同作用,促进 DCM 的发生,并在临床上首先表现为心肌肥厚及舒张功能障碍。尽管目前尚不能明确地阐述各个因素对于 DCM 的具体机制,但研究发现,线粒体功能障碍是 DCM 的重要机制之一,是目前研究的热点及难点。结合相关研究,重点探讨 DCM 病程中线粒体功能异常。

1 线粒体与 Ca^{2+} 调节异常

线粒体是产能细胞器,也是较大的钙存储器, Ca^{2+} 在心肌舒缩过程中起着关键作用。心脏收缩时,肌浆网释放游离 Ca^{2+} 与肌钙蛋白 C 结合,并引起相关复合物的构象改变,导致心肌收缩,而在舒张期, Ca^{2+} 被重新分布到肌浆网使心肌舒张。离体线粒体中存在大量 Ca^{2+} 累积,因此线粒体在钙自稳平衡中起到重要的作用。当心肌细胞内 Ca^{2+} 超负荷时,可能会引起线粒体内 Ca^{2+} 超载、氧化磷酸化过程受损以及氧自由基产物增加。一部分的 Ca^{2+} 由钠钙交换体、肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶 [sarco (endo) plasmic reticulum calcium-ATPase, SERCA]、线粒体钙单向转运体等机制泵出。高糖状态下,细胞内 Ca^{2+} 超负荷,当线粒体周围的 Ca^{2+} 浓度上升到协同转运体结合力的范围时, Ca^{2+} 即通过转运体进入线粒体内,这是一种保护性机制。然而,长期 DM 状态下,心肌细胞器内 Ca^{2+} 超负荷可导致呼吸作用及氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 受损、 Ca^{2+} 的摄入能力减低。DM 患者的钙释放通道 (或称 ryanodine 受体, RyR) 和 SERCA 通道均有失调。FK506 结合蛋白是 RyR 的稳定剂, Yaras 等^[2] 发现, FK506 与 DCM 有关。Luo 等^[3] 最近研究发现,线粒体氧化剂可致多功能酶和 Ca^{2+} 依赖钙调蛋白

的蛋白激酶 II (CaMK II) 发生氧化,他们对 DM 大鼠使用线粒体抗氧化剂 MitoTEMPO 进行治疗,结果显示氧化的 CaMK II 水平降低。尽管目前的研究已经证实 DCM 心肌细胞中线粒体功能异常可以影响 Ca^{2+} 调控,但其确切机制尚不能完全说明。但是,根据目前的研究结果,可以考虑应用特殊的药物来对调节钙稳态的蛋白进行干预,从而延缓 DCM 的进程。

2 线粒体与氧化应激增加

氧化应激是 DCM 代谢障碍的共同特点。一般认为,氧化应激与过剩的脂质和增加的线粒体脂肪酸氧化速率相关,然而,较高的脂肪酸氧化速率并不能导致活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 过度生成,这意味着其他方面的线粒体结构及功能紊乱一定参与其中。线粒体是 ROS 的主要来源,细胞中近 90% 的 ROS 来自线粒体呼吸作用。人们对冠状动脉旁路搭桥术后的 DM 及非 DM 患者的心房肌细胞施行分离并进行研究发现,DCM 患者线粒体 OXPHOS 产生 ATP 的效率降低,ROS 生成增加^[4]。

高糖状态下,除脂质代谢和葡萄糖自身氧化外,ROS 可由线粒体产生^[5]。过多的 ROS 可通过氧化作用直接破坏蛋白质,同时,脂质可被氧化成有害的脂质过氧化物产物,进而破坏蛋白质及磷酸酯。ROS 也参与线粒体及核 DNA 损伤,可使 DNA 链断裂,激活多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PRAP), PRAP 过度激活可导致细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸耗竭,从而使细胞内氧化还原反应进一步失衡,形成恶性循环。许多研究证明,在 2 型 DM 患者心脏及 1 型和 2 型 DM 动物模型心肌中均发现线粒体 H_2O_2 、脂类过氧化物产物增加和蛋白质变性等变化^[4]。此外,ROS 的增加还会导致活性氮自由基 (reactive nitrogen species, RNS) 生成增加。Pham 等^[6] 最近研究表明,DM 患者心肌细胞线粒体呼吸及磷酸化效能较健康人低,缺氧状态下,DCM 线粒体所消耗的 ATP 量与健康状态相同,因此在复氧时可能会出现更为严重的 ATP 缺乏。

综上所述,氧化应激在 DCM 病程中发挥着重要的作用。有研究发现,锰超氧化物歧化酶过度表达、Nrf2 基因、 α 硫辛酸、辅酶 Q10 均有抗氧化、减少线粒体 ROS、改善心功能等作用^[7-8]。

3 线粒体 DNA 遗传学改变

线粒体有两个重要特征:双层膜状结构和线粒体 DNA (mtDNA)。研究表明,DM 及其并发症与线粒体遗传学改变有一定的联系。mtDNA 突变是胰岛 β 细胞功能缺陷因素之一,并且在糖毒性和脂毒性共同作用下形成恶性循环,最终导致 DM 及其并发症的发展。OXPHOS 系统由五个多亚基复合物 (C I ~ C V) 组成,这些复合物由核 DNA (nDNA) 及 mtDNA 的 92 个不同

的结构蛋白所编码,目前已经确定其中 32 个 nDNA,这 32 个 nDNA 可编码有功能的 OXPHOS 组装因子,并介导 OXPHOS 的生物生成。人类结构基因及组装基因的突变,以及 mtDNA 基因的修复、复制、转录和翻译,均可致 OXPHOS 紊乱^[9],同时,细胞核或 mtDNA 编码的 OXPHOS 多态性可能会导致线粒体功能异常,由此推断,nDNA 及 mtDNA 遗传学改变的共同作用可能影响 DCM 的发生及发展。一些针对欧洲人群及犹太人的流行病学研究发现,不同 mtDNA 单倍体与 DCM、DM 视网膜病变、DM 肾病等 DM 并发症之间有着密切联系^[10-11]。Chen 等^[12]研究证明,OXPHOS 复合物 I (mt-Nd2^α) 基因多态性可以抵抗 1 型 DM 模型中细胞毒性 T 细胞及肿瘤坏死因子介导的 β 细胞受损,因此,考虑 mt-Nd2^α 基因突变可能减少 ROS 的产生,从而抑制 β 细胞程序性细胞死亡。Nod 样受体 P3 (Nod-like receptor P3, NLRP3) 炎性小体是模式识别受体家族中 Nod 样受体亚家族成员之一,Luo 等^[13]最近研究发现,NLRP3 炎性小体可促进 DCM 的发展,而 NLRP3 基因沉默可以减轻 DCM 大鼠模型的心肌病变。线粒体可通过释放 ROS 激活 NLRP3 炎性小体,当各种原因导致 mtRNA 突变时,线粒体出现功能异常,可能过度释放 ROS 导致 NLRP3 异常增多,因此基于 NLRP3 基因或 mtDNA 等基础上的基因靶向治疗对于 DCM 可能有着突破性意义。

4 线粒体与胰岛素抵抗

胰岛素是胰腺 β 细胞分泌的降糖物质,胰岛素抵抗是 DM 发生的重要机制之一。一些动物实验表明,2 型 DM 肝脏中肝线粒体功能异常与胰岛素抵抗之间存在着一定联系^[14]。目前已经有一些关于 1 型 DM 心肌线粒体的研究,但对于 2 型 DM 的相关研究尚不足,因此,在 DCM 中,线粒体功能异常与胰岛素抵抗之间是否存在着明确的关系,还没有充足的证据。最早的两个研究来自 db/db DM 大鼠心肌细胞中分离出来的线粒体,结果发现,线粒体存在氧化代谢异常及丙酮酸脱氢酶活性减低^[15]。另一项研究发现,胰岛素信号转导受损可影响线粒体呼吸作用,同时发现缺乏胰岛素受体的大鼠心肌细胞解偶联呼吸减少^[16]。然而,线粒体在胰岛素抵抗过程中的确切机制仍不明确,因此,需要更多的动物模型及临床相关研究结果来补充此领域的一些盲点。

5 自噬作用及线粒体自噬

细胞自噬是细胞依赖溶酶体对蛋白质和细胞器进行降解的一条重要途径,是真核细胞特有的生命细胞。生理状态下,细胞自噬是细胞清除体内损伤线粒体和维持自身稳态的一种适应性机制,可以清除体内受损的细胞器、蛋白质、脂质等,对于保持正常心脏结构和功能有着重要意义^[17]。DM 时,由于氧化应激、

蛋白及脂类氧化物水平增加、能量平衡受损等因素,细胞自噬对于维持心肌细胞则起到更重要的作用。然而,2 型 DM 模型的相关研究结果表明,自噬作用在 DM 心脏损伤中并未起到应有的保护性作用。高糖状态下,异常自噬作用可以使心肌细胞受损,从而影响心脏结构和功能。一些研究发现,1 型及 2 型 DM 大鼠模型和一些代谢综合征模型的心肌细胞中,自噬作用受到抑制^[18-22],提示抑制自噬作用可能会导致 DCM。Okazaki 等^[23]对动物模型的研究发现,自噬作用在雄性表现更为活跃,这个结果与 Framingham 心脏研究的结论相吻合,可能解释了女性 DCM 的患病率较男性高的原因。线粒体自噬是一种选择性自噬作用,受到各种因子的精密调节,高糖状态下心肌细胞线粒体自噬受到抑制,激活动力相关蛋白-1 可以抑制分裂,从而抑制线粒体自噬,这表明线粒体自噬与线粒体分裂密切相关^[24]。

线粒体自噬作用是由各种细胞因子及酶类等共同参与的过程,目前关于其分子机制尚不明确,而细胞自噬及线粒体自噬的机制对于 DCM 有着指导意义,靶向针对线粒体自噬机制各环节的治疗具有广阔前景。

6 其他

DCM 线粒体功能异常还表现在其他方面,如能量代谢异常、程序性细胞死亡等。心肌是一个高耗能的器官,线粒体约占其体积的 40%。线粒体内膜中存在解偶联蛋白,可以消除线粒体内膜跨膜电化学梯度,从而使线粒体 ATP 合成受到抑制。研究发现,db/db 小鼠心肌细胞线粒体解偶联增加,导致能量代谢异常。线粒体结构及功能异常也可能导致程序性细胞死亡。研究表明,链脲佐菌素诱导的 DM 大鼠模型心肌细胞中心磷脂含量明显降低^[25]。心磷脂是线粒体内膜的特征性物质,它除了保证线粒体内膜流动性外,还可参与线粒体程序性细胞死亡。当线粒体发生 ROS,ROS 生成增加时,心磷脂可受到损伤,进而影响线粒体膜流动性,破坏线粒体膜电子传递链,从而抑制线粒体 OXPHOS,促进程序性细胞死亡^[26]。线粒体内 Ca²⁺ 超载和 ROS 增加等因素也参与程序性细胞死亡,而心肌程序性细胞死亡可能为 DCM 的重要机制之一。此外,线粒体的代谢记忆现象也是目前的研究热点,是 DM 视网膜的病变机制之一,而代谢记忆现象与 DCM 的关系有待进一步研究。

7 结语

DM 是独立的心血管危险因素,DCM 是影响 DM 患者预后的严重并发症之一。影响 DCM 发生及发展的机制多种多样,目前人们已经明确线粒体结构及功能异常是 DCM 的重要机制之一。线粒体是心肌细胞的重要能量来源,当线粒体受损时,可致心功能不全。

本文陈述了影响 DCM 的线粒体相关机制。然而,这些机制并非相互独立,而是互相影响、共同作用导致心脏舒张及收缩功能不全、心肌纤维化等病理改变,从而促进 DCM 病程的进展。目前,基于线粒体的 DCM 机制的研究已经成为一个热点领域,然而,该领域的大多数研究以动物模型为研究对象,需要更多的以临床患者为研究对象的相关研究,而 DCM 机制的研究最终应服务于临床治疗。

【参考文献】

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 4-14
- [2] Yaras N, Ugur M, Ozdemir S, et al. Effects of diabetes on ryanodine receptor Ca release channel(RyR2) and Ca^{2+} homeostasis in rat heart[J]. *Diabetes*, 2005, 54(11): 3082-3088.
- [3] Luo M, Guan X, Luczak ED, et al. Diabetes increases mortality after myocardial infarction by oxidizing CaMK II [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1262-1274.
- [4] Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, et al. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(20): 1891-1898.
- [5] Wang J, Wang H, Hao P, et al. Inhibition of aldehyde dehydrogenase 2 by oxidative stress is associated with cardiac dysfunction in diabetic rats[J]. *Mol Med*, 2011, 17(3-4): 172-179.
- [6] Pham T, Loiselle D, Power A, et al. Mitochondrial inefficiencies and anoxic ATP hydrolysis capacities in diabetic rat heart[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 307(6): C499- C507.
- [7] Li B, Liu S, Miao L, et al. Prevention of diabetic complications by activation of Nrf2: diabetic cardiomyopathy and nephropathy[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 216512.
- [8] Bhagavan HN, Chopra RK. Plasma coenzyme Q10 response to oral ingestion of coenzyme Q10 formulations[J]. *Mitochondrion*, 2007, 7(Suppl): S78-S88.
- [9] Koopman WJ, Distelmaier F, Smeitink JA, et al. OXPHOS mutations and neurodegeneration[J]. *EMBO J*, 2013, 32(1): 9-29.
- [10] Nikitin AG, Lavrikova EY, Chistiakov DA. The heteroplasmic 15059G > A mutation in the mitochondrial cytochrome b gene and essential hypertension in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2012, 6(3): 150-156.
- [11] Kofler B, Mueller EE, Eder W, et al. Mitochondrial DNA haplogroup T is associated with coronary artery disease and diabetic retinopathy: a case control study[J]. *BMC Med Genet*, 2009, 10: 35.
- [12] Chen J, Gusdon AM, Mathews CE. Role of genetics in resistance to type 1 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(8): 849-853.
- [13] Luo B, Li B, Wang W, et al. NLRP3 gene silencing ameliorates diabetic cardiomyopathy in a type 2 diabetes rat model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104771.
- [14] Boudierba S, Sanz MN, Sánchez-Martín C, et al. Hepatic mitochondrial alterations and increased oxidative stress in nutritional diabetes-prone Psammomys obesus model[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 430176.
- [15] Kuo TH, Giacomelli F, Wiener J, et al. Pyruvate dehydrogenase activity in cardiac mitochondria from genetically diabetic mice[J]. *Diabetes*, 1985, 34(11): 1075-1081.
- [16] Boudina S, Bugger H, Sena S, et al. Contribution of impaired myocardial insulin signaling to mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the heart[J]. *Circulation*, 2009, 119(9): 1272-1283.
- [17] Martinet W, Knaapen MW, Kockx MM, et al. Autophagy in cardiovascular disease[J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(11): 482-491.
- [18] Han Z, Cao J, Song D, et al. Autophagy is involved in the cardioprotection effect of remote limb ischemic preconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury in normal mice, but not diabetic mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86838.
- [19] Zhao Y, Zhang L, Qiao Y, et al. Heme oxygenase-1 reverts cardiac dysfunction in streptozotocin-diabetic mice by reducing inflammation, oxidative stress, apoptosis and enhancing autophagy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75927.
- [20] Xu X, Kobayashi S, Chen K, et al. Diminished autophagy limits cardiac injury in mouse models of type 1 diabetes[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(25): 18077-18092.
- [21] Guo R, Zhang Y, Turdi S, et al. Adiponectin knockout accentuates high fat diet-induced obesity and cardiac dysfunction; role of autophagy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(8): 1136-1148.
- [22] Xu X, Hua Y, Zhang Y, et al. Akt2 knockout preserves cardiac function in high-fat diet-induced obesity by rescuing cardiac autophagosome maturation[J]. *J Mol Cell Biol*, 2013, 5(1): 61-63.
- [23] Okazaki T, Otani H, Shimazu T, et al. Ascorbic acid and N-acetyl cysteine prevent uncoupling of nitric oxide synthase and increase tolerance to ischemia/reperfusion injury in diabetic rat heart[J]. *Free Radic Res*, 2011, 45(10): 1173-1183.
- [24] Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 9-14.
- [25] Ferreira R, Guerra G, Padrao AI, et al. Lipidomic characterization of streptozotocin-induced heart mitochondrial dysfunction[J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(6): 762-771.
- [26] Yin H, Zhu M. Free radical oxidation of cardiolipin: chemical mechanisms, detection and implication in apoptosis, mitochondrial dysfunction and human diseases[J]. *Free Radic Res*, 2012, 46(8): 959-974.

收稿日期: 2015-06-05 修回日期: 2015-08-07