

- [5] Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea [J]. *Lancet*, 2014, 383(9918): 736-747.
- [6] Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177: 1006-1014.
- [7] 张倩, 张丙芳. 睡眠性睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压的相关分析 [J]. *心脏杂志*, 2015, 27(4): 486-489.
- [8] Wolk R, Gami AS, Garcia A, et al. Sleep and cardiovascular disease [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2005, 30(12): 625-662.
- [9] Jones A, Vennelle M, Connell M, et al. Arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnoea /hypopnoea syndrome [J]. *Sleep Med*, 2013, 14(5): 428-432.
- [10] Benjamin JA, Lewis KE. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease [J]. *Postgrad Med J*, 2008, 84(987): 15-22.
- [11] Colten HR. Sleep disorders and sleep deprivation; an unmet public health problem [M]. Washington (DC): National Academies Press, 2006.
- [12] Gradisar M, Wolfson AR, Harvey AG, et al. The sleep and technology use of Americans: findings from the National Sleep Foundation's 2011 Sleep in America poll [J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(12): 1291-1299.
- [13] Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, et al. Modeling the circadian variability of ambulatorily monitored blood pressure by multiple-component analysis [J]. *Chronobiol Int*, 2002, 19(2): 461-481.
- [14] Kawano Y, Tochikubo O, Minamisawa K, et al. Circadian variation of hemodynamics in patients with essential hypertension: comparison between early morning and evening [J]. *J Hypertens*, 1994, 12(12): 1405-1412.
- [15] Somes VK, Dyken ME, Mark AI, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(5): 303-307.
- [16] Fang J, Wheaton AG, Keenan NL, et al. Association of sleep duration and hypertension among US adults varies by age and sex [J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(3): 335-341.
- [17] Faraut B, Touchette E, Gamble H, et al. Short sleep duration and increased risk of hypertension: a primary care medicine investigation [J]. *J Hypertens*, 2012, 30(7): 1354-1363.
- [18] 郭潇繁, 张晓宇, 王军, 等. 睡眠时间与高血压关系的荟萃分析 [J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(9): 748-754.
- [19] Patel SR, Malhotra A, Gottlieb DJ, et al. Correlates of long sleep duration [J]. *Sleep*, 2006, 29(7): 881-889.
- [20] 都本洁. 实用心血管学 [M]. 北京: 科学出版社, 2000: 55-456.
- [21] 王银阁. 睡眠中自主神经活动与心源性猝死 [J]. *西部医学*, 2010, 22(2): 357-358.
- [22] Sharma M, Sawhney JP, Panda S. Sleep quality and duration-potentially modifiable risk factors for coronary artery disease? [J]. *Indian Heart J*, 2014, 66(6): 565-568.
- [23] Sands-Lincoln M, Loucks EB, Lu B, et al. Sleep duration, insomnia and coronary heart disease among postmenopausal women in the women's health initiative [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2013, 22(6): 477-486.
- [24] Bahrami M, Etemadifar S, Shahriari M, et al. Caregiver burden among Iranian heart failure family caregivers: a descriptive, exploratory, qualitative study [J]. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2014, 19(1): 56-63.
- [25] Zambroski CH, Moser DK, Bhat G, et al. Impact of symptom prevalence and symptom burden on quality of life in patients with heart failure [J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2005, 4(3): 198-206.
- [26] Tamanna S, Geraci SA. Major sleep disorders among women: (women's health series) [J]. *South Med J*, 2013, 106(8): 470-478.
- [27] Erickson VS, Westlake CA, Dracup KA, et al. Sleep disturbance symptoms in patients with heart failure [J]. *AACN Clin Issues*, 2003, 14(4): 477-487.
- [28] Shimazu S, Kamimura Y, Nakano Y, et al. Assessment of respiratory disturbance index determined with a non-restrictive monitor and of autonomic nervous system parameters in heart failure patients: a pilot study [J]. *J Cardiol*, 2015, 65(3): 218-223.

收稿日期: 2015-05-07 修回日期: 2015-07-23

## 糖尿病心肌病的内质网病变机制及干预

朱月红<sup>1</sup> 综述 戴启明<sup>2</sup> 审校

(1. 东南大学, 江苏 南京 210096; 2. 东南大学附属中大医院, 江苏 南京 210009)

### Advance of Mechanism and Intervention of Endoplasmic Reticulum in Diabetic Cardiomyopathy

ZHU Yuehong<sup>1</sup>, DAI Qiming<sup>2</sup>

(1. *Southeast University, Nanjing 210096, Jiangsu, China*; 2. *Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China*)

文章编号: 1004-3934(2015)06-0738-05

中图分类号: R587.2

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.021

**摘要:** 糖尿病心肌病是糖尿病引起的一种特异性心肌病, 它的发病机制非常复杂, 其中内质网病变发挥了重要作用。内质网通过内质网应激及钙调蛋白维持心肌细胞功能的稳态, 内质网应激一定程度上可以维持蛋白质的正确折叠, 严重或长期的内质网

**作者简介:** 朱月红 (1984—), 住院医师, 在读硕士, 主要从事糖尿病心肌病内质网病变研究。Email: zhuyuehongedu@163.com

**通信作者:** 戴启明 (1969—), 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事糖尿病心肌病研究。Email: dqming@medmail.com.cn

应激将启动程序性细胞死亡信号通路;钙调节蛋白可维持细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  平衡。高糖引起心肌细胞内质网应激及肌浆网上钙调蛋白功能下降,诱导程序性细胞死亡,导致心肌坏死、肥厚、纤维化和心功能不全。为了寻求特异性治疗,国内外都在进行着针对糖尿病心肌病内质网病变干预的研究。现主要对糖尿病心肌病心肌程序性细胞死亡的内质网病变机制及干预做一综述。

**关键词:** 糖尿病心肌病;内质网应激;钙调蛋白;干预

**Abstract:** Diabetic cardiomyopathy is a specific cardiomyopathy that is induced by hyperglycemia, which mechanisms are still highly elusive. Endoplasmic reticulum plays an important role in the development of diabetic cardiomyopathy as its stress and calcium handling proteins cooperate to keep the myocardial cell properly functioning. The endoplasmic reticulum stress in a certain extent can maintain the protein to correct folding. Serious or long-term endoplasmic reticulum stress will initiate apoptosis and calcium handling proteins may maintain intracellular calcium balance. Hyperglycemia induces endoplasmic reticulum stress and calcium channel destruction, leading to cardiomyocytes apoptosis and abnormal changes in calcium homeostasis, which causes myocardial necrosis, hypertrophy and fibrosis. The aim of this review is to highlight the advances in understanding the mechanism and intervention of the endoplasmic reticulum in the development of diabetic cardiomyopathy.

**Key words:** diabetic cardiomyopathy; endoplasmic reticulum stress; calcium handling proteins; intervention

糖尿病心肌病是糖尿病引起的一种特异性心肌病,其发病与冠状动脉粥样硬化、高血压等无关。传统观点认为糖尿病心肌病早期通常表现为心肌顺应性降低和舒张期充盈受阻为主的舒张功能不全,晚期以收缩功能不全为主。近年有研究发现糖尿病心肌病患者在没有舒张功能不全时也可出现收缩功能障碍<sup>[1]</sup>。糖尿病心肌病的病理改变主要有心肌细胞肥大、坏死、程序性细胞死亡、心肌间质纤维化,其发病机制复杂,至今尚未完全阐明,可能涉及氧化应激、炎症反应、心肌能量代谢异常、钙稳态失衡等多种机制。其中内质网在糖尿病心肌病氧化应激及钙失衡方面发挥重要作用。而目前临床上并没有针对糖尿病心肌病的特效药物,所以研究其分子机制将有助于寻找药物作用的靶点,提高糖尿病心肌病的诊治水平。

## 1 内质网病变与糖尿病心肌病

### 1.1 内质网病变

内质网是机体蛋白质合成修饰及细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  储存的主要场所。新生的多肽进入内质网经过翻译后修饰、折叠,变成有功能的蛋白质后转出内质网,进入别的细胞器或细胞外发挥生理作用,错误折叠或未折叠的蛋白将继续在内质网内被蛋白酶降解。内质网的这一功能依赖于分子伴侣、折叠酶、丰富的  $\text{Ca}^{2+}$  环境,这些分子伴侣和折叠酶主要有:(1)葡萄糖调节蛋白(GRP)78、94;(2)钙联接蛋白和肌浆网蛋白;(3)蛋白质二硫异构酶<sup>[2]</sup>。它们能结合未完全折叠或组装的多肽链、错误折叠的蛋白质,使之滞留在内质网,阻碍其输出,并通过激活蛋白水解酶来降解这些未正确折叠的中间产物,促进新生蛋白质的正确折叠,从而维持内环境的稳态。在缺血缺氧、氧化应激、高血糖等应激状态时出现错误折叠与未折叠蛋白在腔内聚集,超过内质网的合成能力时,将会触发内质网应激,

一定程度的内质网应激将激活未折叠蛋白反应(UPR)。参与 UPR 主要有 GRP78 和内质网三种感应蛋白,即蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)、活化转录因子 6(ATF6)和需肌醇酶 1(IRE1)<sup>[3]</sup>。在正常情况下,这三种蛋白均以无活性形式与分子伴侣 GRP78 结合,内质网应激时,由于内质网内大量的未折叠蛋白与 GRP78 蛋白结合,导致 3 种跨膜蛋白与 GRP78 蛋白解离并激活。激活的 PERK 使真核翻译起始因子 eIF2 $\alpha$  的第 51 位丝氨酸发生磷酸化,ATF4 的表达量显著增加,ATF4 诱导保持内质网平衡基因的表达;激活的 IRE1 与肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF2)绑定,激活核因子- $\kappa\text{B}$ (NF- $\kappa\text{B}$ )和氨基端激酶(c-Jun),引起防御基因表达,IRE1 也可促进转录因子 X 盒结合蛋白 1(XBP1)的产生,从而促进蛋白正确折叠和未折叠蛋白降解;激活的 ATF6 转入高尔基体,在蛋白酶水解下成为活性转录因子,上调分子伴侣(GRP78 等)基因的转录表达,严重或长时间的内质网应激,这三个信号通路将启动程序性细胞死亡信号通路:PERK 促进 ATF4 的表达,ATF4 激活增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)的表达;ATF6 也可激活 CHOP 的表达,CHOP 通路是调节内质网应激诱导程序性细胞死亡的主要通路;IRE1 激活激酶 ASK1/JNK,引起程序性细胞死亡;且激活的 PERK、IRE1 可激活胱天蛋白酶-12(caspase-12),从而激活下游的 caspase-9 和 caspase-3,促进程序性细胞死亡<sup>[4]</sup>。

内质网含有细胞内最高的  $\text{Ca}^{2+}$  储存, $\text{Ca}^{2+}$  稳态及氧化还原状态失衡都会引起内质网功能的改变。心肌内质网膜上有  $\text{Ca}^{2+}$  释放通道雷尼丁受体、IP3 受体(IP3Rs)及回收通道肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶 2a(SERCA2a),正常情况下两者共同作用维持  $\text{Ca}^{2+}$  平衡<sup>[5]</sup>。当去极化电位到达心肌膜时启动 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通

道,通过雷尼丁受体将肌浆网内的钙大量泵入胞浆中,然后  $\text{Ca}^{2+}$  与肌钙蛋白结合,引起肌球蛋白构象变化并与肌动蛋白横桥连接,从而引起肌动蛋白肌丝移动和 ADP 释放,心肌收缩;ATP 与肌球蛋白结合,使肌球蛋白与肌动蛋白分离, $\text{Ca}^{2+}$  通过 SERCA2a 泵入肌浆网,同时  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白(NCX)将  $\text{Ca}^{2+}$  转运至细胞外,肌浆中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度显著下降,导致心肌细胞舒张,这就是心肌兴奋收缩耦联机制<sup>[6]</sup>。在肌浆网内  $\text{Ca}^{2+}$  主要与肌集钙蛋白(CASQ2)结合, $\text{Ca}^{2+}$  储存<sup>[6]</sup>。心肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  SERCA2a 是肌浆网一种跨膜蛋白,当细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高到一定程度时,SERCA2a 激活,逆浓度梯度将  $\text{Ca}^{2+}$  从胞质泵入肌浆网,在生理条件下,人类心肌 70% 的  $\text{Ca}^{2+}$  通过 SERCA2a 由胞浆摄入肌浆网<sup>[6]</sup>。在心脏 SERCA2a 的调节剂是肌浆网受磷蛋白(PLB),心肌 PLB 磷酸化后与 SERCA2a 解离,SERCA2a 对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲合力增加,PLB 去磷酸化后与 SERCA2a 结合,抑制 SERCA2a 对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲合力,雷尼丁受体调节剂是 FKBP12.6<sup>[6]</sup>。

内质网应激与钙通道蛋白相互作用、相互影响,共同维持心肌正常功能。内质网应激产生的细胞因子、激素、脂类攻击  $\text{Ca}^{2+}$  通道, $\text{Ca}^{2+}$  从内质网释放入胞浆,胞浆中  $\text{Ca}^{2+}$  增加,刺激线粒体产生更多的活性氧,内质网 SERCA2a 泵对氧化破坏敏感,活性氧作用于  $\text{Ca}^{2+}$  通道和折叠酶,使钙通道开放、内质网应激,如此恶性循环,放大氧化应激和内质网应激,启动程序性细胞死亡,引起炎症反应, $\text{Ca}^{2+}$  和活性氧是介导内质网应激和炎症反应的炎症介质<sup>[7]</sup>。SERCA2a 蛋白减少或功能障碍时,胞浆内游离钙增加,舒张减弱,又因钙重摄取减少,肌浆网中钙储存下降,收缩期内的钙释放也减少,钙稳态失衡,触发内质网应激,诱导程序性细胞死亡,使工作心肌细胞绝对数量减少,出现心肌收缩力降低<sup>[8-9]</sup>。CASQ2 与 PLB 缺陷的小鼠出现持续的舒张期  $\text{Ca}^{2+}$  释放、心肌程序性细胞死亡、心肌肥厚、发生心律失常与心功能不全<sup>[10]</sup>,因此内质网在维持心肌正常生理功能方面发挥重要作用。

## 1.2 糖尿病心肌病中的内质网病变

内质网病变在糖尿病心肌病中的作用近年来越来越受到肯定。2004 年, Ozcan 等<sup>[11]</sup> 研究表明内质网应激在 2 型糖尿病和胰岛素抵抗发病中有重要的作用。2007 年, Li 等<sup>[12]</sup> 在链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病大鼠模型中检测到心肌细胞 GRP78, caspase-12 的蛋白水平及 mRNA 水平表达都较普通大鼠增加,证明了内质网应激在糖尿病心肌病发病机制中的作用。Lakshmanan 等研究也发现在非肥胖型 2 型糖尿病大鼠未折叠蛋白反应及程序性细胞死亡信号蛋白均较

普通大鼠增高,他们还发现 PERK 和 ATF6 途径在糖尿病机体心肌细胞内质网应激中发挥更重要的决定性作用<sup>[13]</sup>,也有人认为 PERK 途径是糖尿病心肌病内质网应激介导程序性细胞死亡的主要途径<sup>[14]</sup>。Takeda 等<sup>[15]</sup> 研究发现在 2 型糖尿病大鼠心肌中,内质网应激标志物 GRP78 和 GRP94 升高,SERCA 2a 蛋白下降,内质网应激减少了 SERCA 2a 蛋白,导致心脏舒张功能障碍。Sheikh 等<sup>[16]</sup> 通过实验表明糖尿病破坏了心肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  回收释放的平衡。Zhao 等<sup>[17]</sup> 研究发现糖尿病心肌 RYR2、SERCA、NCX 下降,FKBP12.6、PLB 进行性下降,钙稳态失衡。

糖尿病心肌病的特征是心肌肥厚、心肌炎症及纤维化。前已说明内质网应激诱导程序性细胞死亡,产生心肌炎症。 $\text{Ca}^{2+}$  在心肌肥厚和心力衰竭信号传递中发挥重要作用,肌浆网钙调蛋白功能异常将使钙容量下降,钙瞬变延长,心功能下降<sup>[18]</sup>。血糖下降时为内质网蛋白折叠及钙通道供能减少,UPR 激活,限制翻译;血糖升高时 UPR 信号通路关闭,促进翻译,更多的胰岛素原进入内质网<sup>[7]</sup>。持续的血糖升高,胰岛素原超过内质网处理能力时触发内质网应激<sup>[7]</sup>。高糖引起的内质网应激抑制钙调节蛋白 SERCA2a、CASQ2 和 FKBP12.6 的 mRNA 表达和蛋白含量<sup>[19]</sup>。高糖减少 SERCA2a mRNA 及蛋白的表达,肌浆网中的有效钙泵数量减少,肌浆网获取  $\text{Ca}^{2+}$  减少,导致钙瞬变时间延长,舒张期心肌胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度下降时间延长,从而使心肌兴奋收缩耦联机制受损,可造成心律失常及心肌收缩舒张功能障碍<sup>[20-21]</sup>。糖尿病引起 SERCA2a 下降的机制尚不完全清楚,但高血糖能增加 SERCA2a 硝基化并增加 SERCA2a 氧化应激产物的表达<sup>[22]</sup>。高糖诱导的内质网应激通过增强泛素化和分解,减少 SERCA2a 的蛋白水平,从而引起心室的舒张功能障碍<sup>[15]</sup>。糖尿病患者长期高血糖导致体内晚期糖基化终产物(AGEs)增多,AGEs 表达增多,AGEs 受体表达增强,AGEs 可在肌浆网 SERCA2a 泵交联,影响 SERCA2a 泵对  $\text{Ca}^{2+}$  的摄取,抑制糖尿病心肌 SERCA2a 和 RYR2 表达,减低心肌收缩力<sup>[23]</sup>。

## 2 糖尿病心肌病内质网病变干预

糖尿病心肌病目前无特效药物治疗,临床上多为控制血糖、血脂和血压,改善胰岛素抵抗,改善心功能等基础治疗。既然糖尿病心肌病中的内质网病变日渐得到证实,而且内质网应激引起的程序性细胞死亡有一套自身的信号传递通路,参与内质网应激的分子伴侣和感受蛋白是内质网应激特异诱导的,因此能够作为治疗的有效靶点。近年来国内外针对糖尿病心肌病内质网病变干预的研究日趋增多,综述归纳如下:

## 2.1 缬沙坦

Wu 等<sup>[24]</sup>通过动物实验发现一定剂量的缬沙坦能够降低血糖,改善糖尿病大鼠的体质量,改善心室间隔,左心室后壁重塑,改善心肌功能,他们研究发现缬沙坦能降低糖尿病心肌 CHOP/Pump 信号通路的传递,继而降低糖尿病小鼠内质网应激引起的心肌程序性细胞死亡和心肌重塑,促进细胞功能恢复。

## 2.2 胰高血糖素肽-1

胰高血糖素肽-1 (Glp-1) 是一种肠分泌的通过抗炎抗内质网应激发挥细胞保护作用的降糖素,能够促进胰岛素的分泌。Noyan-Ashraf 等<sup>[25]</sup>研究发现 GIP-1 能改善肥胖小鼠的心脏功能,且其改善作用与降低内质网应激有关。给予糖尿病大鼠 8 周长效 Glp-1 衍生物的干预,并测量大鼠空腹血糖、血脂及胰岛素含量,发现大鼠糖尿病情况好转,观察到大鼠心脏收缩和舒张功能较对照组明显改善,心肌 GRP78、ATF4、caspase-3、CHOP 和 caspase-12 的表达也有所降低,从而说明 Glp-1 可以减轻糖尿病心肌病内质网应激,保护心脏免受心肌程序性细胞死亡<sup>[26]</sup>。其心肌保护作用是通过 Glp-1 受体介导的,Glp-1 受体激动剂唾液素-4 能减低高糖诱导产生的 CHOP 和 GRP78,抑制内质网应激,程序性细胞死亡,唾液素-4 能减轻毒胡萝卜素诱导的细胞死亡,而毒胡萝卜素是通过关闭 SERCA2a 泵,使  $Ca^{2+}$  失衡诱导内质网应激,故唾液素-4 通过改变 SERCA2a 泵活动改善内质网应激,能加强高糖孵育心肌细胞受磷蛋白 PLB 的磷酸化及 SERCA2a mRNA 的表达,增强 SERCA2a 的活动<sup>[26]</sup>。

## 2.3 金属硫蛋白

金属硫蛋白是一组富含半胱氨酸的金属结合蛋白,其在心脏中的主要作用是抗氧化作用,糖尿病小鼠中程序性细胞死亡心肌细胞数、CHOP、caspase-12 等程序性细胞死亡标志物明显升高,内质网标志物 GRP78、GRP94、cleaved ATF6、p-elf2 $\alpha$  也上调,而在同样构建 1 型糖尿病模型的金硫蛋白转基因小鼠中未见改变,故金属硫蛋白能抑制糖尿病诱导的内质网应激<sup>[27]</sup>。

## 2.4 硫化氢

Barr 等<sup>[28]</sup>在高脂饮食诱导的 2 型糖尿病小鼠模型中观察到心肌肥厚、纤维化、心功能不全和硫化氢治疗组小鼠心功能较实验组改善,他们通过检测 GRP78、GRP94、caspase-12、XBPI、ATF4、ATF6、IRE1、p-JNK、t-JNK 证实,硫化氢正是通过抑制内质网应激发挥心肌保护作用。

## 2.5 松弛素

Zhang 等<sup>[29]</sup>发现松弛素-2 和松弛素-3 能抑制内质网应激,减轻高糖所致乳鼠心肌程序性细胞死亡,

他们用流式细胞仪和共聚焦显微镜测定乳鼠心肌细胞在高糖培养下 0 h、6 h、12 h、24 h、48 h 的程序性细胞死亡,发现随着时间延长,程序性细胞死亡增加,且 CHOP、caspase-12 增加,而松弛素-2 和松弛素-3 干预后程序性细胞死亡减轻,CHOP、caspase-12 减少,故松弛素-2 和松弛素-3 对心肌有保护作用。

此外,国内也有关于针对糖尿病心肌病内质网应激干预中药方面的研究。灯盏花素能调节糖尿病心肌 PLB、SERCA 表达,逆转糖尿病心肌肥厚,对心肌具有保护作用<sup>[30]</sup>。六味地黄汤能降血糖,抑制 AGE 活性,清除自由基,抗氧化,提高 SERCA2a、CASQ2 和 FKBP12.6 的表达,能有效防止糖尿病心肌病中心脏收缩功能和钙调蛋白的异常<sup>[31]</sup>。大黄酸和 L-精氨酸合成的化合物可减轻糖尿病机体心肌细胞内质网应激对钙调节蛋白 SERCA2a、CASQ2 和 FKBP12.6 的抑制作用<sup>[19]</sup>。他汀类药物不影响正常细胞功能但可减轻糖尿病机体心肌细胞氧化应激,促进血管生成,其还有抗炎、抗纤维化作用,进而改善心脏功能<sup>[32]</sup>,这些基础治疗能够从病因上抑制糖尿病心肌病内质网应激。

## 3 结语

糖尿病心肌病是糖尿病心血管并发症之一,是一种特异性心肌病,其发病与高糖诱导内质网应激,肌浆网钙调蛋白下调有关。控制血糖可避免高糖所致内质网应激,缬沙坦、GIP-1、金属硫蛋白、松弛素等可抑制内质网应激。糖尿病心肌病发生发展是一个复杂的过程,研究其发病机制及干预措施将对预防和延缓疾病的发展具有重要的意义。针对糖尿病治疗的特效药物目前处于试验阶段,得到特效的治疗仍需更多的研究。

## [参考文献]

- [1] Emande L, Bergerot C, Rietzschel ER, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24(11): 1268-1275.
- [2] Yang L, Zhao D, Ren J, et al. Endoplasmic reticulum stress and protein quality control in diabetic cardiomyopathy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2): 209-218.
- [3] Palomer X, Capdevila-Busquets E, Botteri G, et al. PPARbeta/delta attenuates palmitate-induced endoplasmic reticulum stress and induces autophagic markers in human cardiac cells [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 174(1): 110-118.
- [4] Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, et al. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(9): 880-885.
- [5] Guerrero-Hernandez A, Leon-Aparicio D, Chavez-Reyes J, et al. Endoplasmic reticulum stress in insulin resistance and diabetes [J]. *Cell Calcium*, 2014, 56(5): 311-322.
- [6] Zarain-Herzberg A, Garcia-Rivas G, Estrada-Aviles R. Regulation of SERCA pumps expression in diabetes [J]. *Cell Calcium*, 2014, 56(5): 302-310.

- [7] Zhang K. Integration of ER stress, oxidative stress and the inflammatory response in health and disease[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2010, 3(1):33-40.
- [8] Lipskaia L, Keuylian Z, Blirando K, et al. Expression of sarco(endo) plasmic reticulum calcium ATPase(SERCA) system in normal mouse cardiovascular tissues, heart failure and atherosclerosis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(11):2705-2718.
- [9] Liu XH, Zhang ZY, Andersson KB, et al. Cardiomyocyte-specific disruption of Serca2 in adult mice causes sarco(endo)plasmic reticulum stress and apoptosis[J]. *Cell Calcium*, 2011, 49(4):201-207.
- [10] Kalyanasundaram A, Lacombe VA, Belevych AE, et al. Up-regulation of sarco-plasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  uptake leads to cardiac hypertrophy, contractile dysfunction and early mortality in mice deficient in CASQ2[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98(2):297-306.
- [11] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes[J]. *Science*, 2004, 306(5695):457-461.
- [12] Li Z, Zhang T, Dai H, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in myocardial apoptosis of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Endocrinol*, 2008, 196(3):565-572.
- [13] Lakshmanan AP, Harima M, Suzuki K, et al. The hyperglycemia stimulated myocardial endoplasmic reticulum(ER) stress contributes to diabetic cardiomyopathy in the transgenic non-obese type 2 diabetic rats;a differential role of unfolded protein response(UPR) signaling proteins[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(2):438-447.
- [14] Liu ZW, Zhu HT, Chen KL, et al. Protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase(PERK) signaling pathway plays a major role in reactive oxygen species(ROS)-mediated endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12:158.
- [15] Takada A, Miki T, Kuno A, et al. Role of ER stress in ventricular contractile dysfunction in type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39893.
- [16] Sheikh AQ, Hurley JR, Huang W, et al. Diabetes alters intracellular calcium transients in cardiac endothelial cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e36840.
- [17] Zhao SM, Wang YL, Guo CY, et al. Progressive decay of  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:75.
- [18] Frey N, McKinsey TA, Olson EN. Decoding calcium signals involved in cardiac growth and function[J]. *Nat Med*, 2000, 6(11):1221-1227.
- [19] Shi FH, Cheng YS, Dai DZ, et al. Depressed calcium-handling proteins due to endoplasmic reticulum stress and apoptosis in the diabetic heart are attenuated by argirein[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2013, 386(6):521-531.
- [20] Xu J, Zhou Q, Xu W, et al. Endoplasmic reticulum stress and diabetic cardiomyopathy[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012:827971.
- [21] Cordero-Reyes AM, Youker K, Estep JD, et al. Molecular and cellular correlates of cardiac function in end-stage DCM: a study using speckle tracking echocardiography[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(5):441-452.
- [22] Zarain-Herzberg A, Garcia-Rivas G, Estrada-Aviles R. Regulation of SERCA pumps expression in diabetes[J]. *Cell Calcium*, 2014, 56(5):302-310.
- [23] Kranstuber AL, Del RC, Biesiadecki BJ, et al. Advanced glycation end product cross-link breaker attenuates diabetes-induced cardiac dysfunction by improving sarcoplasmic reticulum calcium handling[J]. *Front Physiol*, 2012, 3:292.
- [24] Wu T, Dong Z, Geng J, et al. Valsartan protects against ER stress-induced myocardial apoptosis via CHOP/Puma signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(5):496-502.
- [25] Noyan-Ashraf MH, Shikatani EA, Schuiki I, et al. A glucagon-like peptide-1 analog reverses the molecular pathology and cardiac dysfunction of a mouse model of obesity[J]. *Circulation*, 2013, 127(1):74-85.
- [26] Younce CW, Burnmeister MA, Ayala JE. 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.
- [27] Xu J, Wang G, Wang Y, et al. Diabetes- and angiotensin II-induced cardiac endoplasmic reticulum stress and cell death: metallothionein protection[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8A):1499-1512.
- [28] Barr LA, Shimizu Y, Lambert JP, et al. Hydrogen sulfide attenuates high fat diet-induced cardiac dysfunction via the suppression of endoplasmic reticulum stress[J]. *Nitric Oxide*, 2015, 46:145-156.
- [29] Zhang X, Ma X, Zhao M, et al. H2 and H3 relaxin inhibit high glucose-induced apoptosis in neonatal rat ventricular myocytes[J]. *Biochimie*, 2015, 108:59-67.
- [30] Wang M, Zhang WB, Zhu JH, et al. Breviscapine ameliorates cardiac dysfunction and regulates the myocardial  $\text{Ca}^{2+}$ -cycling proteins in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Acta Diabetol*, 2010, 47(Suppl 1):209-218.
- [31] 李梦, 戴德哉, 于锋, 等. 糖尿病心肌病的内质网病变机制及六味地黄汤的治疗作用[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(2):196-198.
- [32] Shida T, Nozawa T, Sobajima M, et al. Fluvastatin-induced reduction of oxidative stress ameliorates diabetic cardiomyopathy in association with improving coronary microvasculature[J]. *Heart Vessels*, 2014, 29(4):532-541.

收稿日期:2015-05-04 修回日期:2015-07-21