

- [9] Ma G, Xu M, Gao W, et al. Left ventricular filling pressure assessed by exercise TDI was correlated with early HFNEF in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:194.
- [10] Kitaoka H, Kubo T, Hayashi K, et al. Tissue Doppler imaging and prognosis in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013, 14(6):544-549.
- [11] Teske AJ, de Boeck BW, Melraan PG, et al. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2007, 5:27.
- [12] Abozguia K, Nallur-Shivu G, Phan TT, et al. Left ventricular strain and untwist in hypertrophic cardiomyopathy: relation to exercise capacity[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(5):825-832.
- [13] Garceau P, Carasso S, Woo A, et al. Evaluation of left ventricular relaxation and filling pressures in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: comparison between invasive hemodynamics and two-dimensional speckle tracking[J]. *Echocardiography*, 2012, 29(8):934-942.
- [14] Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Lancet*, 2013, 381(9862):242-255.
- [15] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2014, 67(1):58.
- [16] Schaff HV, Dearani JA, Ommen SR, et al. Expanding the indications for septal myectomy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: results of operation in patients with latent obstruction[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 143(2):303-309.
- [17] Efthimiadis GK, Pitsis A, Pagourelas ED, et al. Surgical septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy in Greece: a single-center initial experience[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2014, 55(2):132-138.
- [18] Faber L, Ziemssen P, Seggewiss H. Targeting percutaneous transluminal septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy by intraprocedural echocardiographic monitoring[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2000, 13:22-25.
- [19] Nagueh SF. Role of myocardial contrast echocardiography during nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32:225-229.
- [20] Faber L, Ziemssen P, Seggewiss H. Targeting percutaneous transluminal septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy by intraprocedural echocardiographic monitoring[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2000, 13(12):1074-1079.
- [21] Veselka J, Prochazkova S, Bolomova-Homolova I, et al. Effects of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy on Doppler Tei index: a midterm follow-up[J]. *Echocardiography*, 2005, 22(2):105-109.
- [22] El-Jack SS, Nasif M, Blake JW, et al. Predictors of complete heart block after alcohol septal ablation for hypertrophic cardiomyopathy and the timing of pacemaker implantation[J]. *J Interv Cardiol*, 2007, 20(1):73-76.

收稿日期:2016-02-17 修回日期:2016-03-01

糖尿病心肌病发病机制及病理改变研究进展

王静娜¹ 侯瑞田² 史亦男¹ 王福慧¹ 综述 金凤表¹ 审校

(1. 承德医学院附属医院内分泌科, 河北 承德 067000; 2. 承德医学院附属医院心内科, 河北 承德 067000)

【摘要】 长期糖尿病可引起一种独立于高血压、冠心病等疾病的特异性心肌病变, 即糖尿病心肌病。糖尿病心肌病是一种渐进性疾病, 其发病机制尚未完全阐明, 高血糖、高血脂、炎症及心肌舒缩功能障碍等均影响糖尿病心肌病的进展。现对近几年糖尿病心肌病的发病机制及病理改变最新研究进展综述如下。

【关键词】 糖尿病心肌病; 发病机制; 病理变化

【中图分类号】 R541.8

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.022

Research Progress on Pathogenesis and Pathological Changes of Diabetic Cardiomyopathy

WANG Jingna¹, HOU Ruitian², SHI Yinan¹, WANG Fuhui¹, JIN Fengbiao¹

(1. Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China;

2. Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China)

作者简介: 王静娜(1990—), 在读硕士, 主要从事内分泌与代谢性疾病研究。Email: 940392589@qq.com

通信作者: 金凤表(1965—), 主任医师, 教授, 主要从事内分泌与代谢性疾病研究。Email: hrt65@sohu.com

【Abstract】 Long-term diabetes can cause diabetic cardiomyopathy (DCM), a specific form of cardiomyopathy, independent hypertension, coronary heart disease and other diseases. DCM is a progressive disease and its pathogenesis has not been fully understood. Its progression is affected by high blood sugar, high cholesterol, inflammation and myocardial function disorders and many other factors. In this paper, the latest research progress of DCM is summarized as follows in recent years.

【Key words】 Diabetic cardiomyopathy; Pathogenesis; Pathological changes

目前糖尿病已影响超过全球 3.71 亿人口,仅 2012 年全球因糖尿病患者的医疗保健支出费用已超出 4 710 亿美元^[1]。糖尿病通过 3 种方式影响心脏:(1)冠状动脉疾病;(2)心脏自主神经病变;(3)糖尿病病心肌病。前两种病变已引起临床医生的高度重视,但大多数医生乃至糖尿病专家对糖尿病心肌病的认识尚不足。现对糖尿病心肌病发病机制及产生的病理变化的最新研究进展进行综述,进一步加强对该病的认识及诊断治疗。

1 糖尿病心肌病的发病机制及病理变化

1.1 高血糖

高血糖在 DCM 的发病及病理改变过程中起到了关键作用。高血糖能直接使正常心肌细胞发生病变,出现细胞的变性、肥大、纤维化及灶性坏死等;高血糖亦可通过影响线粒体功能促使程序性细胞死亡增加^[2-3]。慢性高血糖可直接或间接影响心肌细胞的功能,使成纤维细胞和内皮细胞功能受损,导致内皮依赖的血管舒张功能异常,细胞间的连接作用减弱,白细胞及单核细胞趋化增强;此外,高血糖作用可促使蛋白质非酶糖化,糖基化终末产物堆积形成,使毛细血管基膜增厚以及微血管瘤形成增加,引起程序性细胞死亡。慢性高血糖亦可通过腺苷二磷酸聚合酶 (PARP) 诱导程序性细胞死亡的活性氧化物激活,促进电子链的传递^[4]。PARP 通过介导核糖基化和阻断磷酸甘油醛脱氢酶,将葡萄糖从糖酵解途径转移到生化级联反应,参与高糖诱导的细胞损害。因心肌细胞有不可再生性,当其程序性细胞死亡数量达到一定程度时,就会导致心肌重构和心力衰竭。

1.2 高血脂

糖尿病患者存在不同程度的胰岛素缺乏或抵抗,因而心肌细胞几乎全部通过脂肪酸 β 氧化供能。当脂肪酸 β 氧化增加时,游离脂肪酸和三酰甘油等脂肪颗粒在心肌细胞内聚积增加,从而导致胞浆分布异常而使心脏舒缩功能受到影响^[5],此种情况反复、恶化最终导致糖尿病心肌病。研究表明,高脂血症可直接或间接引起或促进糖尿病心肌病的发生和发展^[6]。最近调查显示 2 型糖尿病常与肥胖有关,高血脂可导致细胞脂肪化,甚至死亡,出现心功能不全^[7]。高血脂引起心肌功能障碍的机制目前尚未研究透彻,但潜

在机制已被证实。例如,长链脂肪酸可以通过改变血浆中的磷脂成分和线粒体膜结构从而改变心肌细胞结构。饱和长链棕榈酸通过减少线粒体内的阴性磷脂从而诱导大鼠心肌程序性细胞死亡等^[8]。脂质代谢紊乱增加了糖尿病心肌病心功能的改变和能量代谢,是加速糖尿病心肌病发生、发展的重要因素。

1.3 蛋白激酶 C 的活化

蛋白激酶 C (PKC) 是一种广泛存在于人体各种组织细胞中的磷酸化酶,可调控靶酶激活细胞质中的生化反应,同时作用于细胞核中的转录因子,参与基因表达的调控及细胞因子和血管活性物质的跨膜信号转导。PKC 可产生多方面的作用:(1)调节基因的表达和细胞周期;(2)增加白细胞黏附性及内皮对白细胞的通透性;(3)参与炎症及免疫应答反应^[9-10]。高血糖及高游离脂肪酸可增加二酰甘油的产生,从而激活 PKC 途径诱导高血糖状态下的氧化应激。

1.4 肾素-血管紧张素系统的激活

肾素-血管紧张素系统 (RAS) 对糖尿病患者心功能障碍的进程起重要作用^[11-13]。Guleria 等^[11]研究表明糖尿病患者 RAS 激活是心脏结构和病理变化发生发展的重要机制。在经典和旁路途径作用下血管紧张素原转变为血管紧张素 II,后者刺激成纤维细胞及胶原增生,引起心肌重塑,促使心肌间质纤维化。研究发现,阿利吉仑、贝那普利和缬沙坦等可通过抑制 RAS 的不同环节对心脏起到保护作用^[14]。

1.5 细胞因子作用

1.5.1 肿瘤坏死因子- α

肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 可诱导原癌基因 c-fos 的 mRNA 表达,促使心肌细胞产生功能差的蛋白,引起心肌间质胶原纤维堆积、间质纤维化形成,出现心肌重构现象^[15]。TNF- α 也降低基质金属蛋白酶活性,增加胶原纤维沉积,从而抑制蛋白酶活性^[16]。

1.5.2 胰岛素样生长因子

胰岛素样生长因子通过自身受体磷酸化,激活相应 IGF-1 蛋白表达,发挥抗心肌程序性细胞死亡的作用。糖尿病心肌病患者中,胰岛素样生长因子表达下降,出现心功能受损。

1.5.3 瘦素

瘦素是蛋白质类激素,参与糖、脂质及能量代谢

的调节,使机体摄食减少,能量释放增加,并抑制脂肪细胞的合成作用,进而达到减轻体质量效果。瘦素通过抑制体内神经肽鼠肽基因相关蛋白的活跃程度^[17],从而使体内另一种荷尔蒙黑色素细胞的活跃度增强。Vasselli^[18]认为,瘦素缺乏或抵抗导致的细胞营养过剩,可导致细胞发生死亡或变性;瘦素在心肌及胰岛等非脂肪细胞大量聚集亦可诱导使其死亡增加,导致糖尿病心肌病发生。

1.6 心肌细胞钙调节异常

糖尿病心肌病患者心功能受损的直接原因即为 Ca^{2+} 调节异常^[19]。造成 Ca^{2+} 调节异常的原因有:(1)钙泵活性降低,促使肌浆网上 Ca^{2+} 质量浓度升高;(2)钙通道磷酸化酶活性降低,促使通道磷酸化时间延长,导致 Ca^{2+} 内流增加;(3)钠-钙交换受限,促使 Ca^{2+} 停留在心肌细胞上。糖尿病患者血脂水平升高,其中的磷脂和胆固醇是心肌纤维膜的主要成分,当磷脂中的溶血磷脂酰胆碱升高时能促使 Ca^{2+} 进入心肌增多而造成 Ca^{2+} 超载,使心肌收缩功能直接受到影响^[20-21]。

1.7 自噬

自噬是将自身的细胞器或细胞质蛋白吞噬入囊泡,并在溶酶体的作用下将其降解的过程^[22]。生理状态下,机体低水平的自噬可将受损细胞器及异常蛋白质吞噬,从而维持心脏的正常功能。通常所讲的自噬为巨自噬,由信号通路介导其发生。目前已知经典的信号通路是以哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)为中心的信号通路。mTOR 是自噬的负性调控因子,可经 PI3K-Akt 通路将其激活,从而抑制自噬的发生^[23]。胰岛素作为信号因子激活 PI3K-Akt/PKB-mTOR 通路,进而抑制自噬^[24]。因此推测在胰岛素缺乏有关的 1 型糖尿病心肌病和胰岛素抵抗有关的 2 型糖尿病心肌病中,心肌细胞自噬可能会被激活;但通常情况下,糖尿病心肌病伴有血糖和脂质代谢紊乱、高胰岛素血症以及其他信号通路的改变等亦可作用于心肌细胞的自噬^[24]。所以,糖尿病心肌病最终表现出的自噬状态是多种疾病综合作用的最终净表现。

1.8 心脏微血管病变

糖尿病心肌病也存在微血管病变,这些变化既有毛细血管基膜增殖或增厚,又有毛细血管微血管瘤形成等^[25]。糖尿病患者高灌注和血流量的血流动力学状态是最终导致微血管病变发展的关键因素。当糖代谢紊乱时,红细胞聚集性增强,血小板高黏附及抗凝血机制异常,使微循环功能障碍,促进微血管病变的发生。已有证据显示:高糖高脂毒性及血流状态改

变等都参与糖尿病心肌病微血管病变的发生发展,可引起血管功能及结构改变,使心肌细胞受损,最终发展为糖尿病心肌病^[26]。

1.9 心脏自主神经病变

自主神经病变在糖尿病患者中非常常见,受损的自主神经系统包括交感神经和副交感神经系统,两者可单独或同时受累^[27]。当交感神经系统功能亢进时,心肌微血管发生痉挛,血管普遍狭窄或闭塞,心肌间质糖蛋白沉着及心肌纤维变粗,致使心肌发生弥漫性小灶性坏死;副交感神经系统病变时亦可导致心功能异常^[27]。尽管自主神经病变不是糖尿病心肌病的特异性表现,但可通过增加静息心率和猝死风险而使上述异常加重,从而使病情恶化^[28]。

2 结语

糖尿病心肌病是长期糖尿病患者重要但未引起医务工作者广泛关注的并发症,其发病机制及病理过程尚未完全阐明,长期糖脂毒性、氧化应激、代谢异常、微血管及自主神经病变等均可导致糖尿病心肌病的发生。进一步研究糖尿病心肌病的发病机制及相应病理过程,了解疾病的发生发展过程,为糖尿病心肌病的治疗做好理论基础准备。

[参考文献]

- [1] Guariguata L. By the numbers; new estimates from the IDF diabetes atlas update for 2012[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 98(3): 524-525.
- [2] Pappachan JM, Varghese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management[J]. World J Diabetes, 2013, 4(5): 177-189.
- [3] Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2013, 2013(6): 151-160.
- [4] Duan J, Wei G, Cui J, et al. Aralia taihiensis protects cardiac myocytes against high glucose-induced oxidative stress and apoptosis[J]. Am J Chin Med, 2015, 43(6): 1159-1175.
- [5] Winhofer Y, Krssák M, Jankovic D, et al. Short-term hyperinsulinemia and hyperglycemia increase myocardial lipid content in normal subjects[J]. Diabetes, 2012, 61(5): 1210-1216.
- [6] Calligaris SD, Lecanda M, Solis F, et al. Mice long-term high-fat diet feeding recapitulates human cardiovascular alteration: an animal model to study the early phases of diabetic[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60931.
- [7] van de Weijer T, Schrauwen-Hinderling VB, Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Res, 2011, 92(1): 10-18.
- [8] van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non-adipose tissue and lipotoxicity[J]. Physiol Behav, 2008, 94(2): 231-241.
- [9] Srivastava A, Shinn AS, Lee PJ, et al. MKK3 mediates inflammatory response through modulation of mitochondrial function[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 83(15): 139-148.
- [10] Risco A, del Fresno C, Mambol A, et al. p38γ and p38δ kinases regulate the Toll-like receptor 4 (TLR4)-induced cytokine production by controlling ERK1/2 protein kinase pathway activation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(28): 11200-11205.
- [11] Guleria RS, Choudhary R, Tanaka T, et al. Retinoic acid receptor-mediated

- signaling protects cardiomyocytes from hyperglycemia induced apoptosis: role of the renin-angiotensin system[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(5):1292-1307.
- [12] Kumar R, Yong QC, Thomas CM, et al. Intracardiac intracellular angiotensin system in diabetes[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 302(5):R510-R517.
- [13] Kurdi M, Booz GW. New take on the role of angiotensin II in cardiac hypertrophy and fibrosis[J]. *Hypertension*, 2011, 57(6):1034-1038.
- [14] Thomas CM, Yong QC, 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.
- [15] Hohensinner PJ, Niessner A, Huber K, et al. Inflammation and cardiac outcome[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2011, 24(3):259-264.
- [16] Tanaka K, Essick EE, Doros G, et al. Circulating matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in cardiac amyloidosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(2):e005868.
- [17] Wauman J, Tavemier J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 17(16):2771-2793.
- [18] Vasselli JR. The role of dietary components in leptin resistance[J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(5):736-738.
- [19] Erickson JR, Pereira L, Wang L, et al. Diabetic hyperglycemia activates CaMK II and arrhythmias by O-linked glycosylation[J]. *Nature*, 2013, 502(7471):372-376.
- [20] Dhalla NS, Takeda N, Rodriguez-Leyva D, et al. Mechanisms of subcellular remodeling in heart failure due to diabetes[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(1):87-99.
- [21] Kumar S, Kain V, Sitasawad SL. High glucose-induced Ca^{2+} overload and oxidative stress contribute to apoptosis of cardiac cells through mitochondrial dependent and independent pathways[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(7):907-920.
- [22] Liu C, Wang L, He K. Diabetic cardiomyopathy and autophagy[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2015, 44(2):146-149.
- [23] Kubli DA, Gustafsson AB. Unbreak my heart: targeting mitochondrial autophagy in diabetic cardiomyopathy[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(17):1527-1544.
- [24] Bariw AD, Thomas DC. Autophagy in diabetes: β -cell dysfunction, insulin resistance, and complications[J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(4):252-260.
- [25] Pappachan JM, Varughese GI, Sriraman R, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management[J]. *World J Diabetes*, 2013, 4(5):177-189.
- [26] Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(1):25-33.
- [27] Dimitropoulos J, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(1):17-39.
- [28] Kuehl M, Stevens MJ. Cardiovascular autonomic neuropathies as complications of diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(7):405-416.

收稿日期:2015-12-31 修回日期:2016-03-01

心肌干细胞与心肌微环境研究进展

陈芸¹ 综述 吕湛^{1,2} 审校

(1. 川北医学院, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院附属医院心内科, 四川 南充 637000)

【摘要】 心肌梗死等心脏疾病会造成心脏相应部位的心肌细胞损伤坏死, 随后出现瘢痕、心室重塑、心脏增大, 最终导致心力衰竭, 从而威胁患者的生命。目前主要的治疗手段是通过药物治疗、支架植入、外科手术、器官移植, 但这些方法都存在各自的缺陷, 寻求更优的治疗手段成为现今的一个热点。以前认为心肌细胞不可再生, 不能自我更新、修复, 但越来越多的研究显示心脏中存在心肌干细胞。许多学者通过研究发现干细胞移植能够修复坏死的心肌, 为心脏的再生提供可能, 心肌干细胞的发现为心脏疾病的治疗提供了一个广阔的前景。干细胞的增殖与分化受心肌组织中微环境的调控, 但心肌梗死后会造成梗死区心肌组织的微环境发生改变如内分泌因子、渗透压、pH 值等, 从而影响干细胞的迁移、存活、定向分化。移植后的心肌干细胞能否向心肌坏死区域迁移, 并且存活, 然后定向分化为心肌细胞受许多因素影响, 主要就心肌组织中微环境对心肌干细胞的调控进行相关阐述。

【关键词】 心肌修复; 心肌干细胞; 微环境; 调控**【中图分类号】** R457.7**【文献标志码】** A**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.023

Advances in Association Between Myocardial Stem Cells and Its Microenvironment

作者简介: 陈芸 (1991—), 在读硕士, 主要从事高血压及冠心病研究。Email: 1017414211@qq.com

通信作者: 吕湛 (1967—), 主任医师, 主要从事高血压及冠心病研究。Email: Doctor_LZ@163.com