

2 型糖尿病弱化远端缺血预处理的心肌保护作用

王佳玲 叶建荣

(新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

【摘要】 2 型糖尿病患者对一氧化氮舒张血管作用敏感性下降, 微血管病变导致心肌的氧储备较差, 新生血管不能有效形成等因素导致 2 型糖尿病患者发生心肌梗死后预后不佳。远端缺血预处理被证实具有保护心肌和缩小梗死面积的作用, 然而 2 型糖尿病似乎弱化了远端缺血预处理的心肌保护作用, 其原因可能是 2 型糖尿病患者体内长期受抑制的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路、血管舒张功能的减弱、氧化应激和炎症水平的长期升高、长期的自噬功能受抑制和自主神经病变。

【关键词】 2 型糖尿病; 远端缺血预处理; 心肌梗死

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.01.014

Cardioprotection of Type 2 Diabetes with Weakened Remote Ischemic Preconditioning

WANG Jialing, YE Jianrong

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

【Abstract】 The sensitivity of patients with type 2 diabetes to vasorelaxation effect of NO is decreased, microvascular disease leads to poor oxygen reserve of myocardium, and neovascularization cannot be effectively formed. All of these factors will lead to poor prognosis in patients with type 2 diabetes after myocardial infarction. Remote ischemic preconditioning has been proved to protect myocardium and reduce infarct size. However, type 2 diabetes seems to weaken the cardioprotection effect of remote ischemic preconditioning, which may be due to the long-term inhibition of PI3K/Akt signaling pathway, the weakening of vascular diastolic function, long-term increase in oxidative stress and inflammation, long-term inhibition of autophagy and autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes.

【Key words】 Type 2 diabetes; Remote ischemic preconditioning; Myocardial infarction

近年来 2 型糖尿病的发病率不断升高, 1 型糖尿病主要表现为胰岛 B 细胞的进行性破坏, 导致胰岛素分泌绝对减少, 使机体处于高血糖状态, 最终导致全身脏器的损害, 其中以肾脏损害最为突出; 而 2 型糖尿病患者早期表现为细胞对胰岛素的敏感性下降, 随后出现胰岛 B 细胞的减少, 患者往往合并高脂血症和高血压等慢性疾病, 2 型糖尿病患者常以心血管并发症为主要死因。

糖尿病患者可能比一般患者更易发生心肌梗死及心肌梗死后并发症, 长期血糖升高的患者与血糖正常的患者相比, 表现为心肌梗死后梗死面积更大^[1], 其原因可能与心肌细胞的多种保护机制受损、血管内皮功能障碍和慢性炎症有关。且糖尿病本身也易引起心血管的病理性改变, 如动脉粥样硬化和糖尿病心肌病等。

远端缺血预处理是通过阻断远隔脏器的血流, 如下肢或上肢、有创或无创的方法, 使机体经历短暂的缺血再灌注的过程。大量研究发现, 远端缺血预处理可在急

性缺血缺氧的情况下, 发挥心、肺、肾和脑等重要器官的保护作用, 对心脏的保护作用主要体现在心肌梗死后的心肌损伤标志物、心肌梗死面积和远期死亡率的降低^[2], 其保护机制尚不清楚, 可能与保护信号通路的激活、抗氧化应激、释放舒张血管物质和激活自噬有关。

近年来一些研究表明, 糖尿病和高血糖状态可能会减弱甚至消除远端缺血预处理的心肌保护作用, Wider 等^[3]发现远端缺血预处理可减少心肌梗死面积, 并将缺血预处理后大鼠的血清加入到缺氧和复氧的心肌细胞中, 其结论是心肌细胞的存活率提高, 但将远端缺血预处理大鼠的血清加入合并 2 型糖尿病的缺氧和复氧损伤的心肌细胞中, 其结论是该方法并不能提高细胞的存活率, 说明 2 型糖尿病有可能会减弱远端缺血预处理的心肌保护作用, 可能的原因如下。

1 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路的受损

磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号

通路的激活被认为具有心肌保护作用。PI3K 可经多种途径激活并使 Akt 磷酸化,磷酸化的 Akt (P-Akt) 处于激活状态^[4],下游的信号如糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和内皮型一氧化氮合酶,促凋亡基因如 Bax、含半胱氨酸的胱天蛋白酶 (caspase)-3、8、9 以及抗凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2 基因等接受 P-Akt 的调控^[5],P-Akt 可上调抗凋亡基因如 B 淋巴细胞瘤-2 基因,下调促凋亡基因如 Bax、caspase-3、8、9,发挥促进细胞存活的作用,紧急状态下,P-Akt 还可使 GSK-3 β 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白失活,极大程度上改善细胞的缺血缺氧状态。

Yu 等^[6]证实胰岛素可激活 PI3K/Akt 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路,PI3K/Akt 信号通路促进葡萄糖的摄取与糖原的合成,MAPK 信号通路的激活导致胰岛素抵抗,在正常人体中两种信号通路处于动态平衡状态,但在 2 型糖尿病早期,胰岛素抵抗导致胰岛素的过度分泌,造成 PI3K/Akt 信号通路的脱敏,同时 MAPK 信号通路的过度激活加剧了胰岛素抵抗,导致循环中游离的脂肪酸和血糖的升高,诱发血管内皮的破坏,促进了动脉粥样硬化的形成。Li 等^[7]发现远端缺血预处理可能是通过激活 PI3K/Akt 信号通路导致 GSK-3 β 磷酸化(失活态)实现的,GSK-3 β 失活导致 β 连环蛋白的降解减少, β 连环蛋白在细胞内发挥激活细胞增殖和存活基因表达的作用,使得心肌凋亡的面积减少。但 Wu 等^[8]在大鼠实验中发现糖尿病大鼠的 GSK-3 β 增高,使用氯化锂可抑制 GSK-3 β 的表达,使用氯化锂后表现出心肌细胞凋亡的减少和相应的促凋亡蛋白/抗凋亡蛋白的比例下降,表明糖尿病大鼠 GSK-3 β 水平的长期升高和 PI3K/Akt 信号通路的抑制有可能是导致远端缺血预处理的心肌保护作用减弱的机制之一。

2 炎症与血管舒张功能受损

Azul 等^[9]研究发现,糖尿病大鼠的心脏大血管表现出更高的炎症趋化因子水平、氧化物水平和丙二醛水平以及较低的抗氧化超氧化物歧化酶水平,且精氨酸水平的降低导致了一氧化氮(NO)的生物利用度降低,影响冠状动脉的舒张功能。2 型糖尿病常与高血脂和肥胖伴行,Azul 等发现肥胖型大鼠会加重促炎因子的表达和趋化巨噬细胞向血管壁游走,进而造成血管内皮的破坏和动脉粥样硬化的发生。Ghazizadeh 等^[10]研究也发现,糖尿病患者的丙二醛和氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)水平比正常人明显升高,当高密度脂蛋白<0.9 mmol/L 时,丙二醛水平与 ox-LDL 呈正相

关,ox-LDL 被认为是动脉粥样硬化形成的关键,ox-LDL 还可刺激肾小球系膜细胞增生,导致尿蛋白加重,而 Fangel 等^[11]发现,在无明确冠状动脉狭窄的基础上,蛋白尿水平可作为糖尿病患者心血管不良事件的预测因素。随着蛋白尿水平的升高,心肌梗死与心力衰竭的发生率也相应增加,蛋白尿可能是糖尿病全身微血管损害在肾脏的表现,蛋白尿的严重程度有可能与心脏微血管损害程度相关,而心脏的微血管控制心肌灌注和冠状动脉的储备,糖尿病患者一旦发生心肌梗死,其心肌的低氧储备和冠状动脉不能有效地舒张,有可能是糖尿病患者心肌梗死预后较差的原因。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的动员有利于新生血管的形成与血管的舒张,Ling 等^[12]发现在急性心肌梗死的情况下,缺氧诱导因子通过促进血管内皮生长因子的表达,进而促进 NO 的生物合成,诱导 EPCs 的活化,发挥心肌保护作用,但 2 型糖尿病患者发生急性心肌梗死后的缺氧诱导因子和内皮型一氧化氮合酶活性是降低的,血管内皮生长因子的水平一过性升高后又迅速降低,导致 EPCs 的动员减少和心肌对 NO 的敏感性降低,因此不能起到很好的血管舒张作用。一过性的 C 反应蛋白升高有利于 EPCs 的动员,这可能是远端缺血预处理的一个保护机制,但长期的 C 反应蛋白升高可降低 EPCs 的浓度,糖尿病患者体内的炎症因子水平高于正常人,这也许是 2 型糖尿病削弱远端缺血预处理的机制之一,并且 EPCs 的浓度降低不利于新生血管的形成,这可能是糖尿病患者一旦发生心肌梗死或冠状动脉严重狭窄预后较差的原因。

3 长期自噬功能受抑制

自噬是一种蛋白酶体降解系统,自噬的激活有利于维持细胞的稳定,自噬的本质是细胞程序性死亡。在细胞急性的缺血缺氧情况下,自噬诱导细胞内产生大量的空泡,以保证细胞通过三羧酸循环产生能量来维持细胞存活^[13],但自噬也参与病理过程,过度的自噬可能造成心肌细胞肥大、心力衰竭和心肌纤维化,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白敏感型复合体(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)作为一种自噬的负性调节剂,2 型糖尿病患者中 mTORC1 的活性是增强的,而敲除 mTORC1 基因加速了心力衰竭的发生,因此 mTORC1 活性的增强导致自噬的抑制可能是 2 型糖尿病状态下机体的适应性改变^[14],然而在心肌再灌注的情况下使用 mTORC1 信号通路抑制剂激活自噬,可减少心肌损伤,其原因可能是自噬的增强以维持心肌在缺血缺氧情况下的正常代谢与能量供应。远端缺血预处理对心肌缺血后的保护作用可能是通过增

强细胞的自噬功能。Li 等^[15]发现远端缺血预处理可能通过上调 microRNA144 以减弱 mTORC1 的作用,进而使细胞自噬增强来保护缺血缺氧的心肌细胞。2 型糖尿病患者体内的自噬激活已被弱化,缺血预处理产生自噬增强的作用有可能被减弱,但其保护作用是否存在还需进一步实验验证。

4 神经病变

2 型糖尿病后期常合并中枢神经、自主神经和周围神经的病变,Basalay 等^[16]发现,远端缺血预处理可能通过胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 作用于心肌细胞以发挥心肌保护作用。GLP-1 由小肠黏膜上皮的 L 细胞分泌,具有刺激胰岛 B 细胞分泌胰岛素的功能,近年来发现 GLP-1 受体还分布在心房肌和心室肌细胞,在心肌缺血再灌注损伤的情况下,GLP-1 受体的激活有利于减少梗死面积,但需完整的迷走神经反射才能刺激 GLP-1 的分泌。当糖尿病患者发生自主神经功能损害时,该通路的保护作用可能减弱甚至消失。2 型糖尿病患者合并股神经或坐骨神经病变时远端缺血预处理保护作用消失^[17]。

5 结语与展望

2 型糖尿病状态下,远端缺血预处理的心肌保护作用减弱,并且 2 型糖尿病患者更易发生心肌梗死且预后较差。一些动物实验研究表明,远端缺血预处理可减少糖尿病小鼠心肌梗死面积,但动物实验常以破坏胰岛 B 细胞和/或短期高糖喂养制造 2 型糖尿病小鼠模型。动物模型体内可能不存在胰岛素抵抗、慢性炎症状态和心血管的损伤,但也不能完全确定远端缺血预处理在 2 型糖尿病患者体内的保护作用消失,如果能改善 2 型糖尿病损伤的信号通路就有可能改善远端缺血预处理的心肌保护和患者预后。近年来对一些药物的研究发现,白藜芦醇作为一种自噬的增强剂,可能在心肌缺血缺氧条件下维持心肌的内环境稳定与能量供应,因此有可能改善糖尿病患者紧急缺血状态下自噬的抑制;二甲双胍是一种 2 型糖尿病患者常用的降糖药物,二甲双胍可增加组织细胞对胰岛素的敏感性而起到降低血糖和血脂的作用,Cameron 等^[18]发现,二甲双胍可通过抑制核因子 κ B 的激活,进而减少炎症因子的表达,Ram 等^[19]发现二甲双胍可改善心脏移植后的血管变性,因此二甲双胍有可能改善糖尿病患者的冠状动脉舒张功能和促进新生血管的形成,同时二甲双胍可降低血脂,预防动脉粥样硬化的加重和稳定斑块,有可能改善心肌梗死的预后。

参考文献

[1] Miki T, Itoh T, Sunaga D, et al. Effects of diabetes on myocardial infarct size and

cardioprotection by preconditioning and postconditioning [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 67.

- [2] Elgariah M, El Nasr MA, Fawzy H, et al. Effect of terminal warm reperfusion (hot shot) and remote ischemic preconditioning, either separately or combined, on myocardial recovery in adult cardiac surgery [J]. *J Egypt Soc Cardiothorac Surg*, 2017, 25(3): 230-235.
- [3] Wider J, Undyala VVR, Whittaker P, et al. Remote ischemic preconditioning fails to reduce infarct size in the Zucker fatty rat model of type-2 diabetes; role of defective humoral communication [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(3): 16.
- [4] Zhang BF, Jiang H, Chen J, et al. Nobiletin ameliorates myocardial ischemia and reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis through regulation of the PI3K/Akt signal pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 98-107.
- [5] 孙凤娟, 赵圣刚, 江力勤. PI3K/Akt 信号通路与心肌缺血再灌注损伤 [J]. *中国心血管病研究*, 2017, 15(11): 968-972.
- [6] Yu X, Shen N, Zhang ML, et al. Egr-1 decreases adipocyte insulin sensitivity by tilting PI3K/Akt and MAPK signal balance in mice [J]. *EMBO J*, 2011, 30(18): 3754-3765.
- [7] Li J, Xuan W, Yan R, et al. Remote preconditioning provides potent cardioprotection via PI3K/Akt activation and is associated with nuclear accumulation of β -catenin [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 120(10): 451-462.
- [8] Wu W, Liu X, Han L. Apoptosis of cardiomyocytes in diabetic cardiomyopathy involves overexpression of glycogen synthase kinase-3 β [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20171307.
- [9] Azul L, Leandro A, Boroumand P, et al. Increased inflammation, oxidative stress and a reduction in antioxidant defense enzymes in perivascular adipose tissue contribute to vascular dysfunction in type 2 diabetes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146: 264-274.
- [10] Ghazizadeh Z, Khaloo P, Alemi H, et al. Definition of an oxidative stress status by combined assessment of malondialdehyde and oxidized-LDL: a study in patients with type 2 diabetes and control [J]. *Meta Gene*, 2019, 19: 91-97.
- [11] Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events and mortality in a general population of patients with type 2 diabetes without cardiovascular disease: a Danish cohort study [J]. *Am J Med*, 2020, 133(6): e269-e279.
- [12] Ling L, Shen Y, Wang K, et al. Worse clinical outcomes in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: relevance to impaired endothelial progenitor cells mobilization [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50739.
- [13] 韦勇, 杨四军. 细胞自噬的调控与自噬程序性死亡的研究进展 [J]. *国际免疫学杂志*, 2016, 39(5): 493-497.
- [14] Xu X, Kobayashi S, Timm D, et al. Enhanced mTOR complex 1 signaling attenuates diabetic cardiac injury in OVE26 mice [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12800-12811.
- [15] Li J, Rohailla S, Gelber N, et al. MicroRNA-144 is a circulating effector of remote ischemic preconditioning [J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5): 423.
- [16] Basalay M, Mastitskaya S, Mrochek A, et al. Reply: glucagon-like peptide-1 mediates cardioprotection by remote ischaemic conditioning [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(1): 13-14.
- [17] Tyagi S, Singh N, Virdi JK, et al. Diabetes abolish cardioprotective effects of remote ischemic conditioning: evidences and possible mechanisms [J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(1): 19-28.
- [18] Cameron AR, Morrison VL, Levin D, et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status [J]. *Circ Res*, 2016, 119(5): 652-665.
- [19] Ram E, Lavee J, Tenenbaum A, et al. Metformin therapy in patients with diabetes mellitus is associated with a reduced risk of vasculopathy and cardiovascular mortality after heart transplantation [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 118.

收稿日期: 2020-04-30