

# 糖尿病心肌病血清生物标志物研究进展

马韵之 李剑 周鹏

(复旦大学附属华山医院心内科, 上海 200040)

**【摘要】** 糖尿病心肌病是糖尿病的常见并发症,主要表现为心室舒张或收缩功能障碍,其病程进展缓慢,早期诊断较困难。现总结包含微小 RNA 在内的多种血清生物标志物在糖尿病心肌病的诊断和治疗中的研究进展,以为糖尿病心肌病的早期诊断提供依据。

**【关键词】** 糖尿病心肌病;血清生物标志物;微小 RNA

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.05.002

## Serum Biomarkers of Diabetic Cardiomyopathy

MA Yunzhi, LI Jian, ZHOU Peng

(Department of Cardiology, Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China)

**【Abstract】** Diabetic cardiomyopathy is a common complication of diabetes mellitus, mainly manifested as ventricular diastolic or systolic dysfunction. The course of this disease is slow and early diagnosis is difficult. This review summarizes the research progress of serum biomarkers (including microRNAs) in the diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy to provide the evidence for the early diagnosis of diabetic cardiomyopathy.

**【Key words】** Diabetic cardiomyopathy; Serum biomarker; miRNA

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)被定义为糖尿病患者中,排除了高血压、冠状动脉疾病和瓣膜病变以外的心室舒张或收缩功能障碍<sup>[1]</sup>。DCM 进展缓慢,往往当心脏表现出某种程度的功能障碍时才能得到诊断,是糖尿病患者死亡的重要原因之一<sup>[2]</sup>。至今,DCM 的具体机制尚未完全阐明,包括心肌代谢紊乱、纤维化、氧化应激和炎症反应等多种机制<sup>[3]</sup>,因此,近年来许多研究聚焦于血清生物标志物,希望为 DCM 的早期诊断提供依据。现阐述包括微小 RNA(miRNA)在内的多种血清生物标志物的研究进展。

### 1 与心肌代谢紊乱相关的指标

#### 1.1 脂联素

脂联素(adiponectin, APN)是由脂肪细胞分泌的一种激素蛋白,通过与脂联素受体结合,参与调控葡萄糖利用和脂肪酸氧化,此外 APN 还与炎症反应和抗血管粥样硬化等过程相关<sup>[4]</sup>。Shaver 等<sup>[5]</sup>发现单纯糖尿病患者及 DCM 患者血清 APN 水平均低于正常人,且 DCM 患者 APN 水平降低更显著,提示临床 APN 测定可监测糖尿病患者的早期心肌病变。在 DCM 大鼠模

型中,也观察到血清 APN 水平下降,并与胰岛素抵抗指数呈负相关,认为 APN 可能通过胰岛素抵抗参与 DCM 的发生和发展<sup>[6]</sup>。此外,也有研究提出补充 APN 可激活腺苷酸激活蛋白激酶信号通路,减少心肌肥厚的发生<sup>[7]</sup>。

#### 1.2 胰岛素样生长因子结合蛋白 7

胰岛素样生长因子结合蛋白 7(insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7)能与胰岛素以高亲和力结合,从而阻断胰岛素与胰岛素受体相结合,导致胰岛素抵抗的发生。此外,IGFBP7 还能以自分泌及旁分泌的方式调控细胞凋亡、增殖和纤维化等过程。Gandhi 等<sup>[8]</sup>对 124 例射血分数降低性心力衰竭患者进行了平均 10 个月的随访,在每次就诊时测量 IGFBP7 并进行超声心动图检查,发现基线 IGFBP7 浓度升高的患者更可能出现舒张功能异常,提示 IGFBP7 在 DCM 中的早期预测价值,但 IGFBP7 在 DCM 发展中的具体作用尚未阐明。

#### 1.3 激活素 A

激活素 A 属于转化生长因子- $\beta$  (transforming

growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 家族, 体内多种组织均可表达, 与炎症发生、组织重构和细胞保护等密切相关, 研究发现激活素 A 与哮喘、炎症性肠病和心肌梗死等疾病的病理生理过程有关。Chen 等<sup>[9]</sup>通过比较 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 男性患者和健康男性, 发现激活素 A 水平与心肌细胞葡萄糖代谢水平和左心室质量/体积比值呈正相关。Blumensatt 等<sup>[10]</sup>研究揭示了 T2DM 患者心外膜脂肪组织释放的激活素 A 通过上调 miR-143 水平, 抑制了胰岛素诱导的蛋白激酶 B 及其底物磷酸化, 进一步阐明了激活素 A 与代谢紊乱存在关联。

## 2 与心肌氧化应激和炎症反应相关的指标

### 2.1 白介素-1 $\beta$

白介素 (interleukin, IL)-1 $\beta$  是 IL-1 家族中研究最为深入的细胞因子, 包括免疫细胞在内的多种细胞都可产生并分泌。既往研究发现在动脉粥样硬化和类风湿关节炎等疾病状态下, 循环中 IL-1 $\beta$  水平升高。Liu 等<sup>[11]</sup>研究建立链脲佐菌素诱导的 DCM 大鼠模型, 发现 IL-1 $\beta$  水平在循环和心肌中均明显升高, IL-1 $\beta$  通过激活内质网应激的 IRAK-2/CHOP 通路, 促进了心肌细胞凋亡的发生。

### 2.2 生长分化因子-15

生长分化因子-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 是 TGF- $\beta$  超家族的一员, 又被称为巨噬细胞抑制因子, 是氧化应激和炎症的产物, 在癌症、冠心病和心力衰竭等疾病发生时, 均可观察到循环中 GDF-15 水平升高。Dominguez-Rodriguez 等<sup>[12]</sup>发现在糖尿病患者中, DCM 患者的 GDF-15 血清含量明显高于不伴有心肌病者, 临界值为 3 812 pg/mL, 其敏感度为 82.2%, 特异度为 70.2%, 认为 GDF-15 在糖尿病患者中可作为筛查 DCM 的有效指标。然而, GDF-15 对心肌的具体作用仍存争议, 研究者观察到其在不同疾病和不同阶段发挥的作用完全相反, 这可能与不同情况下激活的下游信号通路不一致有关<sup>[13]</sup>。

## 3 与心肌损伤相关的指标

### 3.1 心肌肌钙蛋白

在 DCM 的发展过程中, 心肌因氧化应激和炎症损伤导致心肌损伤后, 心肌内部分蛋白释放入血。心肌肌钙蛋白 (cardiac troponin, cTn) 是临床上敏感和高度特异的心肌损伤标志物, 在临床上被广泛用于早期急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的诊断。有研究发现在糖尿病患者中, DCM 组较糖尿病组血清中 cTnI 水平增高, 但较糖尿病合并冠心病组低, 差别有统计学意义<sup>[14]</sup>。在 DCM 实验模型中, 尤其是在伴有心力衰竭的 T2DM 小鼠中, 血浆中 cTnT 水平显著升

高<sup>[15]</sup>。Russell 等<sup>[16]</sup>研究母亲为糖尿病且患有先天性心脏病或心肌功能障碍的新生儿时, 发现新生儿血浆中 cTnT 水平升高。综上, 目前 cTn 作为 DCM 的生物学指标仍缺乏足够切实的证据, 未来可能只能作为辅助指标。

### 3.2 心肌型脂肪酸结合蛋白

心肌型脂肪酸结合蛋白 (H-FABP) 是心肌细胞内含量丰富的细胞质蛋白, 功能为传递脂肪酸至线粒体, 在健康人血清中不可探测, 其分子量小, 当心肌缺血损伤时被快速释放入血, 目前是 ACS 早期诊断标志物之一<sup>[17]</sup>。Akbal 等<sup>[18]</sup>在早期发生心肌损伤的 T2DM 患者中发现 H-FABP 水平升高。Shearer 等<sup>[19]</sup>通过研究糖尿病小鼠模型, 揭示 H-FABP 与胰岛素抵抗和葡萄糖摄取有关。这些研究结果显示该因子可能有助于早期 DCM 的识别。

## 4 与心肌纤维化相关的指标

### 4.1 心肌营养因子-1

心肌营养因子-1 (cardiotrophin-1, CT-1) 是糖蛋白 130 细胞因子家族中的成员之一, 具有细胞保护、促细胞肥大和促纤维化等功能。在冠心病、心力衰竭和代谢综合征等疾病发生时, 可观察到 CT-1 表达升高<sup>[20]</sup>。Gamella-Pozuelo 等<sup>[21]</sup>研究结果显示, T2DM 患者血浆中 CT-1 水平与左心室心肌肥厚程度呈正相关。Martínez-Martínez 等<sup>[22]</sup>发现 CT-1 能上调半乳糖凝集素水平, 而上升的半乳糖凝集素又促进了 CT-1 对心肌细胞的促炎和促纤维化作用。

### 4.2 TGF- $\beta$

TGF- $\beta$  是炎症和免疫反应中的一种重要介质, 参与细胞增殖、分化和凋亡等多种生物过程调节。TGF- $\beta$  能促进心肌纤维化, 目前认为这种作用主要依靠经典 Smad 途径来实现, 即 TGF- $\beta$  激活 Smad 信号通路, 刺激细胞外基质蛋白表达增加, 同时抑制细胞外基质蛋白降解酶的表达, 导致心肌纤维化和心肌肥厚的发生<sup>[23]</sup>。Shaver 等<sup>[5]</sup>的研究显示血浆 TGF- $\beta$  水平在糖尿病患者中升高, 当合并 DCM 时升高更显著。Tan 等<sup>[24]</sup>在实验中对 T2DM 小鼠模型使用 TGF- $\beta$  抑制剂, 发现小鼠的心室舒张障碍得到改善, TGF- $\beta$  有望成为 DCM 诊治的重要标志物。

### 4.3 $\beta$ -肾上腺素受体激酶 1

$\beta$ -肾上腺素受体激酶 1 ( $\beta$ -adrenergic receptor kinase 1,  $\beta$ ARK1) 是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的一员, 广泛分布于体内多种组织。 $\beta$ ARK1 被认为是心脏功能的重要调节因子, 且心肌  $\beta$ ARK1 水平与外周血单个核细胞水平一致<sup>[25]</sup>。Lai 等<sup>[26]</sup>研究发现患有糖尿病合并左心室舒张功能不全的患者外周血单个核细

胞  $\beta$ ARK1 的信使 RNA 水平显著高于无左心室舒张功能不全的糖尿病对照组,其在小鼠实验中获得同样结果。这可能是由于  $\beta$ ARK1 具有调控心肌纤维化的作用,Chen 等<sup>[27]</sup>在新生大鼠实验中将  $\beta$ ARK1 低表达,观察到心肌成纤维细胞增殖受到了抑制。

#### 4.4 I 型和 III 型前胶原氨基端肽

细胞外基质主要由 I 型和 III 型胶原构成,DCM 发展过程中,发生基质胶原过度沉积,形成心肌纤维化,进而引起心肌舒张障碍。在该过程中,胶原蛋白前肽片段被释放入血。Ihm 等<sup>[28]</sup>将 I 型前胶原氨基端肽(P I NP)的增加与心肌舒张功能障碍的超声心动图证据进行了相关性研究,研究结果显示 T2DM 组患者二尖瓣和三尖瓣 E/A 比值低于对照组,血清 P I NP 水平高于对照组。二尖瓣血流 A 波与肺静脉血流 Ar 波持续时间差作为被动舒张功能的一个估计值,与 T2DM 患者血清 P I NP 水平呈负相关。这些结果揭示了早期 T2DM 患者左心室舒张功能与血清 P I NP 水平有关。Quilliot 等<sup>[29]</sup>发现在胰岛素抵抗的肥胖患者中,循环中 III 型前胶原氨基端肽水平与 E/A 值呈正相关( $E/A > 2$ ),提供了这类患者 III 型前胶原氨基端肽水平与左心室舒张功能障碍相关的证据。

#### 4.5 基质金属蛋白酶

基质金属蛋白酶是一组包含锌离子的重要蛋白酶,能降解所有细胞外基质蛋白,参与肿瘤和心血管疾病中基质重构的发生<sup>[30]</sup>。van Linthout 等<sup>[31]</sup>观察到血浆基质金属蛋白酶-2 水平在链脲佐菌素诱导的 DCM 小鼠模型中降低,Ban 等<sup>[32]</sup>发现在合并肾病或心室舒张障碍的 T2DM 患者中,利用酶谱法测定的血清基质金属蛋白酶-7 含量明显升高,但其升高的原因暂未阐明。

### 5 miRNA

miRNA 是长度为 18 ~ 25 个核苷酸大小的非编码 RNA 分子,可调节转录后的基因表达,参与包括细胞分化、增殖和凋亡等多种生物过程<sup>[33]</sup>。目前,已有多项研究聚焦于 miRNA 作为糖尿病和心力衰竭治疗新靶点的价值。多个 miRNA 参与 DCM 的发病机制,成为了研究 DCM 颇具吸引力的诊断标志物。

#### 5.1 miR-21

Tao 等<sup>[34]</sup>研究发现糖尿病患者中 DCM 患者的循环 miR-21 水平明显低于无心室功能障碍的患者,其受试者曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.899,诊断效果优于糖化血红蛋白和低密度脂蛋白,同时在 Db/db 小鼠实验和 H9c2 细胞实验中发现,miR-21 的过度表达可促进线粒体合成和减少细胞凋亡,抑制 miR-21 则表现出相反的结果。

#### 5.2 miR-133a

Wen 等<sup>[35]</sup>发现在持续血液透析患者中,血浆中 miR-133a 水平与左心室心肌肥厚程度呈负相关;Chen 等<sup>[36]</sup>在糖尿病小鼠中将 miR-133a 进行过表达,观察到小鼠心肌纤维化明显减轻,提示 miR-133a 在 DCM 的诊断和治疗中有一定潜力。

#### 5.3 miR-19b 和 miR-188b

Copier 等<sup>[37]</sup>利用高脂饮食建立糖尿病小鼠模型,分别在 4、12、16 月龄测量循环和心肌中 15 种 miRNA 含量,发现在 DCM 的发展过程中,循环中 miR-19b 和 miR-188b 水平与对应心肌中水平一致,与 DCM 程度呈负相关,提示其作为 DCM 的标志物有一定价值。

### 6 总结

目前有许多血清生物标志物被认为对 DCM 的诊断有一定预测价值,然而因 DCM 缺乏明确的诊断标准,涉及的临床试验对 DCM 患者的纳入标准也不尽相同。同时,相关血清生物标志物往往涉及多种病理生理机制,也常同时出现在其他疾病和糖尿病其他并发症中,如糖尿病肾病或冠心病。近年来对于 miRNA 的研究提供了新的诊断可能,然而无论是细胞因子、基质成分或 miRNA,单个血清生物标志物的水平变化都缺少特异性,最佳的策略可能是寻找复合标志物组合,这个方法可能耗时更长,花费更多,但更有利于临床上 DCM 的诊断和风险评估。此外,进一步探索疾病机制和寻找更具特异性的生物标志物的需求依旧迫切,DCM 的早期诊断仍需更多切实的证据。

### 参考文献

- [1] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(4): 624-638.
- [2] Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, et al. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota[J]. *J Card Fail*, 2014, 20(5): 304-309.
- [3] Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited[J]. *Circulation*, 2007, 115(25): 3213-3223.
- [4] Li J, Su S, Zong X. Analysis of the association between adiponectin, adiponectin receptor 1 and diabetic cardiomyopathy[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(4): 1023-1027.
- [5] Shaver A, Nichols A, Thompson E, et al. Role of serum biomarkers in early detection of diabetic cardiomyopathy in the West Virginian population[J]. *Int J Med Sci*, 2016, 13(3): 161-168.
- [6] 苏仕月, 李结华, 宗晓娜. 脂联素及脂联素受体 1 的表达与糖尿病心肌病的关系[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(5): 562-564.
- [7] Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart[J]. *Nat Med*, 2004, 10(12): 1384-1389.
- [8] Gandhi PU, Gaggin HK, Sheftel AD, et al. Prognostic usefulness of insulin-like growth factor-binding protein 7 in heart failure with reduced ejection fraction: a novel biomarker of myocardial diastolic function?[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(10): 1543-1549.
- [9] Chen WJ, Greulich S, van der Meer RW, et al. Activin A is associated with

- impaired myocardial glucose metabolism and left ventricular remodeling in patients with uncomplicated type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 150.
- [10] Blumensatt M, Greulich S, Herzfeld de Wiza D, et al. Activin A impairs insulin action in cardiomyocytes via up-regulation of miR-143 [J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 100(2): 201-210.
- [11] Liu Z, Zhao N, Zhu H, et al. Circulating interleukin-1 $\beta$  promotes endoplasmic reticulum stress-induced myocytes apoptosis in diabetic cardiomyopathy via interleukin-1 receptor-associated kinase-2 [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 125.
- [12] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P. Usefulness of growth differentiation factor-15 levels to predict diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 114(6): 890-894.
- [13] 刘欢, 李艳. 生长分化因子-15 在常见心血管疾病中的研究进展[J]. *微循环学杂志*, 2017, 27(4): 68-71.
- [14] 孙立娟, 齐东旭. 糖尿病心肌病的早期临床诊断[J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(10): 1647-1649.
- [15] Korkmaz-Iciöz S, Lehner A, Li S, et al. Left ventricular pressure-volume measurements and myocardial gene expression profile in type-2 diabetic Goto-Kakizaki rats[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(4): H958-H971.
- [16] Russell N, Higgins M, Amaruso M, et al. Troponin T and pro-B-type natriuretic Peptide in fetuses of type 1 diabetic mothers[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(11): 2050-2055.
- [17] Hoffmann U, Espeter F, Weiβ C, et al. Ischemic biomarker heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in acute heart failure—Diagnostic and prognostic insights compared to NT-proBNP and troponin I[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 50.
- [18] Akbal E, Özbek M, Güneş F, et al. Serum heart type fatty acid binding protein levels in metabolic syndrome[J]. *Endocrine*, 2009, 36(3): 433-437.
- [19] Shearer J, Fueger PT, Wang Z, et al. Metabolic implications of reduced heart-type fatty acid binding protein in insulin resistant cardiac muscle[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1782(10): 586-592.
- [20] Stejskal D, Ruzicka V. Cardiotrophin-1. Review[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2008, 152(1): 9-19.
- [21] Gamella-Pozuelo L, Fuentes-Calvo I, Gómez-Marcos MA, et al. Plasma cardiotrophin-1 as a marker of hypertension and diabetes-induced target organ damage and cardiovascular risk [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(30): e1218.
- [22] Martínez-Martínez E, Brugnolaro C, Ibarrola J, et al. CT-1 (cardiotrophin-1) -Gal-3 (galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation[J]. *Hypertension*, 2019, 73(3): 602-611.
- [23] Sarrazy V, Koehler A, Chow ML, et al. Integrins  $\alpha\beta 5$  and  $\alpha\beta 3$  promote latent TGF- $\beta 1$  activation by human cardiac fibroblast contraction[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(3): 407-417.
- [24] Tan SM, Zhang Y, Wang B, et al. FT23, an orally active antifibrotic compound, attenuates structural and functional abnormalities in an experimental model of diabetic cardiomyopathy[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(8): 650-656.
- [25] Iaccarino G, Barbato E, Cipolletta E, et al. Elevated myocardial and lymphocyte GRK2 expression and activity in human heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(17): 1752-1758.
- [26] Lai S, Fu X, Yang S, et al. G protein-coupled receptor kinase-2: a potential biomarker for early diabetic cardiomyopathy[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(3): 247-258.
- [27] Chen Y, Xu F, Zhang L, et al. GRK2/ $\beta$ -arrestin mediates arginine vasopressin-induced cardiac fibroblast proliferation[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(2): 285-293.
- [28] Ihm SH, Youn HJ, Shin DI, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of type I procollagen (PIP) is a marker of diastolic dysfunction in patients with early type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 122(3): e36-e38.
- [29] Quilliot D, Alla F, Böhme P, et al. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2005, 29(11): 1321-1328.
- [30] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry [J]. *Circ Res*, 2003, 92(8): 827-839.
- [31] van Linthout S, Seeland U, Riad A, et al. Reduced MMP-2 activity contributes to cardiac fibrosis in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103(4): 319-327.
- [32] Ban CR, Twigg SM, Franjic B, et al. Serum MMP-7 is increased in diabetic renal disease and diabetic diastolic dysfunction[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(3): 335-341.
- [33] Yao S. MicroRNA biogenesis and their functions in regulating stem cell potency and differentiation[J]. *Biol Proced Online*, 2016, 18: 8.
- [34] Tao L, Huang X, Xu M, et al. Value of circulating miRNA-21 in the diagnosis of subclinical diabetic cardiomyopathy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518: 110944.
- [35] Wen P, Song D, Ye H, et al. Circulating MiR-133a as a biomarker predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e103079.
- [36] Chen S, Puthanveetil P, Feng B, et al. Cardiac miR-133a overexpression prevents early cardiac fibrosis in diabetes[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(3): 415-421.
- [37] Copier CU, León L, Fernández M, et al. Circulating miR-19b and miR-181b are potential biomarkers for diabetic cardiomyopathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13514.

收稿日期: 2020-10-13