

白藜芦醇防治糖尿病心肌病作用机制的研究进展

施逸 武立达 张俊霞

(南京市第一医院心血管内科 南京医科大学附属南京医院, 江苏 南京 210006)

【摘要】 糖尿病心肌病 (DCM) 是严重的糖尿病心血管并发症, 其发病机制主要是糖尿病导致的心脏结构改变与功能异常。DCM 早期仅表现为心脏部分结构改变, 但功能仍可代偿, 晚期则可发展为心力衰竭。白藜芦醇是一种天然多酚类化合物, 具有调控糖代谢、氧化应激、炎症、自噬等作用, 对于防治 DCM 具有潜在的应用前景。为深入了解白藜芦醇防治 DCM 的作用及机制, 现对相关研究进行综述, 以期临床防治 DCM 提供理论依据。

【关键词】 糖尿病心肌病; 白藜芦醇; 作用机制

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.11.008

Effect and Mechanism of Resveratrol in Prevention and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy

SHI Yi, WU Lida, ZHANG Junxia

(Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu, China)

【Abstract】 Diabetic cardiomyopathy (DCM) represents a severe cardiovascular complication of diabetes, primarily driven by structural alterations and functional abnormalities in the heart induced by diabetes. In the initial stages of DCM, partial structural alterations in the heart are manifested, but the cardiac function remains compensatory, while in the later stages, it can progress to heart failure. Resveratrol is a natural polyphenolic compound that can regulate glucose metabolism, oxidative stress, inflammation, and autophagy, offering potential application prospect for the prevention and treatment of DCM. In order to further understand the effect and mechanism of resveratrol in the prevention and treatment of DCM, this article reviews relevant studies, aiming to establish a theoretical foundation for clinical management of DCM.

【Keywords】 Diabetic cardiomyopathy; Resveratrol; Effect and mechanism

糖尿病是一种发病率极高的慢性代谢性疾病, 中国糖尿病发病率逐年升高, 为中国带来巨大的经济负担^[1]。糖尿病可引起多系统并发症, 其中心血管并发症是糖尿病患者死亡的首要原因^[2]。糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是一种严重的糖尿病心血管并发症, 早期可表现为左心室肥大以及舒张功能障碍, 晚期则合并心肌纤维化和收缩功能不全, 最终发展为心力衰竭 (heart failure, HF), 具有极高的死亡率^[3]。目前研究^[4]表明, DCM 的主要发病机制包括高血糖环境下的心肌细胞氧化应激、炎症作用和线粒体失活等。尽管部分降糖药物 (如钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂) 在糖尿病治疗中取得显著进展, 但针对 DCM 的特异性治疗仍然匮乏。近年来, 中药成分在心血管疾病和代谢性疾病治疗方面表现出显著潜力, 其中, 白藜芦醇 (resveratrol, RES) 是一种天然多酚类化

合物, 主要来源于虎杖、花生等植物, 有顺式和反式两种化学结构, 其中反式结构具有生物学活性且在心血管保护方面具有多靶点作用机制^[5]。已有研究^[6]证明, RES 可通过抗氧化、抗炎等信号通路来改善 DCM 的心血管结局, 具有极大的临床应用前景。

1 DCM 概述

DCM 是一种与高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病和其他心源性因素无关, 仅与全身糖、脂代谢水平密切相关的心肌病^[7]。在 DCM 的早期阶段, 患者可能仅表现为左心室向心性重塑或肥厚, 或伴随左心室轻微的舒张功能障碍和整体纵向应变轻度降低, 并无明显的临床症状^[8]。以往认为, 随着 DCM 的进展, 早期的心脏结构和功能变化可导致心脏舒张功能不全, 从而引发患者出现射血分数保留的心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), 在疾病

基金项目: 国家自然科学基金 (81970309)

通信作者: 张俊霞, E-mail: zhangjunshia@njmu.edu.cn

的后期,还可合并心肌收缩功能障碍,导致射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF),严重者可发展为猝死,具有极高的致死率^[9]。Li 等^[10]最新研究提示 DCM 有独立的 HFpEF 和 HFrEF 表型,但机制仍然不明。

2 DCM 发病机制

胰岛素信号受损和慢性高血糖是 DCM 发展的关键因素^[9]。糖原是人体葡萄糖的贮存形式,糖原代谢在血糖调节中起着重要作用,然而糖尿病患者体内过多的糖原蓄积会导致胰岛 β 细胞的细胞核、内质网、线粒体等细胞器结构异常,这些结构异常影响胰岛素的合成和释放过程,削弱胰岛素信号的传递效果,从而导致心肌细胞胰岛素信号受损,使得心肌细胞对于胰岛素的反应性下降,从而影响心肌细胞的正常代谢和功能^[11]。同时,在高糖环境下,心肌细胞对脂肪酸的氧化利用增加,进而促使活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过量积聚,导致氧化应激的发生,继而引起心肌细胞功能受损^[12]。此外,高糖环境可诱导晚期糖基化终产物(advanced glycation end-product, AGE)的形成,大量 AGE 的形成可通过干扰细胞信号传递、影响细胞正常代谢、破坏线粒体呼吸链的正常功能,加重细胞氧化应激,导致心肌细胞凋亡^[13]。雷诺丁受体 2 是心肌细胞中负责释放细胞内储存的钙离子的重要通道蛋白,AGE 的累积还可使得雷诺丁受体 2 通道功能失衡,进而影响心肌细胞的正常收缩功能和电生理特性,增加了 DCM 患者心律失常的易感性^[14]。胰岛信号受损还可使血液中的甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平升高,这些异常的脂质代谢产物积聚在心肌细胞中,引发脂肪酸 β 氧化的增加和脂质在心肌细胞内的积聚,同时通过释放细胞因子诱导心肌细胞炎症反应^[15]。此外,微血管功能障碍、以 B 细胞为主的免疫浸润作用、自噬等也是 DCM 发展的重要因素^[16]。

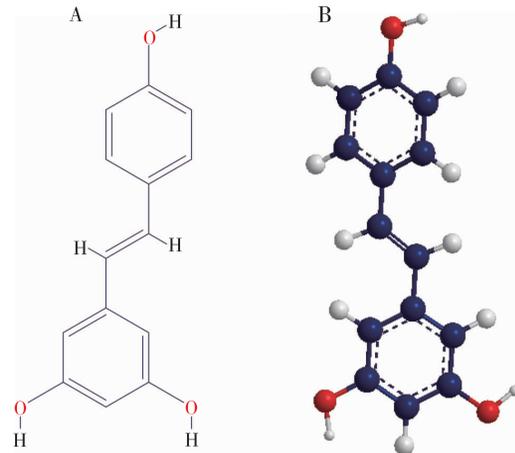
3 RES 结构及功能

RES 的化学结构是反式-3,5,4'-三羟基二苯乙烯,属于二苯乙烯家族^[5]。RES 具体结构式见图 1。RES 最初仅被认为是一种植物抗毒素,主要在植物感染或应激后释放,起到宿主防御作用。然而,随着对 RES 的研究愈发广泛,许多体外和动物研究^[17]表明,RES 具有延缓或预防多种疾病进展的潜力,主要效应包括治疗代谢综合征、抗动脉粥样硬化、抗内皮炎症、抗癌症、防治神经退行性疾病等。

4 RES 在 DCM 防治中的作用机制

RES 主要通过改善胰岛素抵抗和糖代谢紊乱、调控脂代谢、抗氧化应激、调控炎症反应和调控细胞自

噬防治 DCM,具体作用机制见图 2。

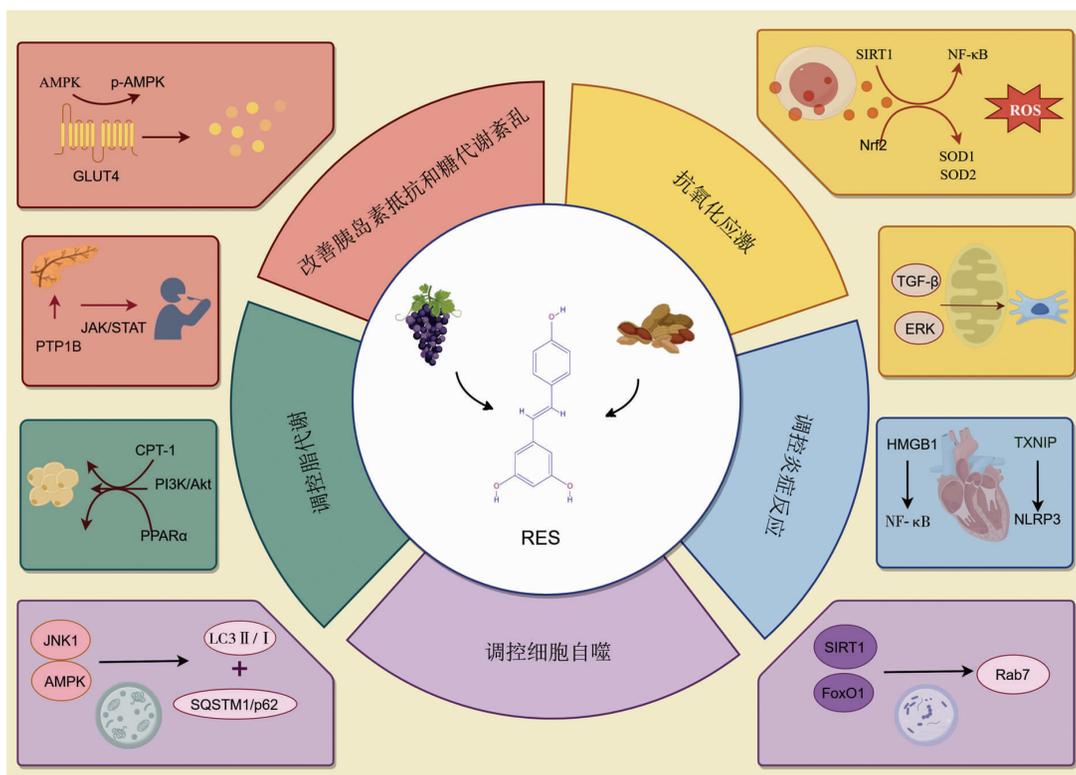


注:A 为 RES 化学式;B 为 RES 3D 结构。

图 1 RES 化合物结构

4.1 改善胰岛素抵抗和糖代谢紊乱

研究表明,RES 可通过多种机制调控糖代谢。Lu 等^[18]在 DCM 小鼠中发现其呈现糖代谢异常和胰岛素抵抗,而应用 RES 后,观察到 RES 通过下调蛋白磷酸酶 2A 和激活 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白质激酶的表达,增加 AMP 活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的磷酸化水平,继而有效调节多个糖代谢酶,包括促进葡萄糖吸收和糖原合成,最终导致血糖水平的有效降低。同时,葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)是一种胰岛素依赖性跨膜载体蛋白,高糖环境会诱发 GLUT4 的异常转位。Vlavcheski 等^[19]构建了高胰岛素诱导的骨骼肌细胞胰岛素抵抗模型,从细胞水平发现使用 RES 增加了 AMPK 的激活并恢复了胰岛素介导的质膜 GLUT4,从而改善胰岛素抵抗。此外,瘦素是由脂肪组织释放的激素,通过与瘦素受体相互作用,激活 JAK/STAT 信号转导级联反应,抑制机体的食物摄入并增加能量消耗。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)主要在细胞内发挥调控蛋白磷酸化的作用,特别是在胰岛素和瘦素信号转导途径中扮演关键的负调节角色。为验证 RES 对 PTP1B 的作用,González-Rodríguez 等^[20]发现 RES 可通过降低肝脏 PTP1B 水平,逆转胰岛素受体和胰岛素受体底物去磷酸化和失活,恢复外周胰岛素敏感性。另有荟萃研究^[21]比较了在降糖药物/饮食干预为基础降糖治疗的前提下,RES 作为干预制剂的作用,使用剂量为 8.1~36 000.0 mg/d,相较于安慰剂组,经过 4~48 周随访后,对糖尿病患者的血压、血脂谱、血糖控制和胰岛素抵抗产生有益影响,且在短期内(<12 周)能有效控制糖化血红蛋白水平,但因荟萃分析的样本量小、随访时间有限等原因,仍需更多的临床证据来证实。



注: AMPK, AMP 活化的蛋白激酶; p-AMPK, 磷酸化 AMP 活化的蛋白激酶; GLUT4, 葡萄糖转运蛋白 4; PTP1B, 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B; JAK, Janus 激酶; STAT, 信号转导及转录激活蛋白; CPT-1, 肉碱棕榈酰转移酶 1; PI3K, 磷脂酰肌醇 3-激酶; Akt, 丝氨酸/苏氨酸激酶; PPAR α , 过氧化物酶体增殖物激活受体 α ; JNK1, c-Jun 氨基端激酶 1; LC3, 微管相关蛋白 1 轻链 3; SQSTM1/p62, 一种选择性自噬接头蛋白; SIRT1, 沉默信息调节因子 1; NF- κ B, 核因子 κ B; Nrf2, 核转录因子红系 2 相关因子 2; SOD, 超氧化物歧化酶; TGF- β , 转化生长因子 β ; ERK, 胞外信号调节激酶; HMGB1, 高迁移率族蛋白 B1; TXNIP, 硫氧还蛋白结合蛋白; NLRP3, 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3; FoxO1, 叉头框蛋白 O1; Rab7, Ras 相关 GTP 结合蛋白 7。

图 2 RES 在 DCM 防治中的作用机制

4.2 调控脂代谢

RES 可通过抑制脂肪酸的合成来调控脂代谢。RES 通过减少与脂肪酸合成相关的基因表达, 如脂肪酸合成酶和固醇调节元件结合蛋白-1c, 降低心肌细胞内脂质合成的速度, 减少内源性脂质的产生。此外, RES 还促进了脂肪酸的氧化代谢, RES 通过增加脂肪酸氧化相关基因的表达, 如脂肪酸氧化酶、肉碱棕榈酰转移酶 1 和过氧化物酶体增殖物激活受体 α , 提高脂肪酸的氧化速率, 同时调节脂肪酸转运蛋白的表达和功能, 促进脂肪酸的有效转运和利用, 降低心肌细胞内脂质的积累^[22]。Sun 等^[23]使用 RES 天然二甲基化类似物治疗 8 周后发现, 体外检测 DM 大鼠脂肪组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 显著激活, 同时磷脂酰肌醇 3-激酶、蛋白激酶 B、葡萄糖转运蛋白 4 等关键蛋白的水平也显著升高, 由此可见, RES 通过激活 PI3K/Akt 途径发挥对脂质代谢的调节作用。此外, Ardid-Ruiz 等^[24]研究阐述了 RES 通过 Leptin/STAT3 通路提高外周组织对瘦素的敏感性来减少脂质堆积, 改善外周组织脂质代谢。

4.3 抗氧化应激

氧化应激是 DCM 发展的关键, 心肌细胞中 ROS 产生过多或抗氧化防御系统功能减弱常导致线粒体 DNA 损伤、脂质过氧化以及炎症、心脏肥大和心肌纤维化, 这些在心肌细胞死亡和心功能不全中起到重要作用^[25]。有许多动物实验研究结果表明 RES 可通过改善氧化应激来发挥心肌保护作用。沉默信息调节因子 1 (silence information regulator 1, SIRT1) 是一种属于组蛋白脱乙酰基酶组的表观遗传酶, 它依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸在糖尿病引起氧化应激的代谢调节中发挥作用。Guo 等^[26]发现, RES 可通过激活 AMPK 在 Thr172 的磷酸化, 减少高糖诱导的心肌氧化应激损伤, 显著减轻了心肌细胞的损伤和凋亡。此外, Bagul 等^[27]在糖尿病大鼠动物模型中发现, RES 激活 SIRT1, 通过核因子 κ B p65 的 K310 位点和 H3K9 去乙酰化发挥抗氧化应激作用, 从而减轻心脏肥大。同时, 在 H9c2 心肌细胞中 RES 激活 SIRT1, 使得 NADPH 氧化酶 1 和 4 等氧化应激相关氧化酶被显著抑制。Wang 等^[28]发现, RES 可增加核因子 E2 相关因子 2 的

表达和转录活性,激活下游超氧化物歧化酶 1 和 2 等抗氧化靶点,改善 DCM 小鼠的心功能障碍和心脏肥大。Wu 等^[29]在小鼠原代心肌成纤维细胞中发现,RES 通过抑制 ROS/ERK 途径发挥对小鼠原代心肌成纤维细胞的抗增殖作用,并通过抑制 ROS/ERK/TFG- β /periostin 途径改善心肌成纤维细胞的分化,阐述了 RES 抗氧化应激改善心肌纤维化的新机制。

4.4 调控炎症反应

在糖尿病患者中,内脏脂肪细胞加速分泌细胞因子和趋化因子,这些分泌物会导致机体处于炎症状态并加剧胰岛素抵抗,从而加速 DCM 的进展。研究^[30]表明,高糖可诱导体外心肌细胞中核因子 κ B 结合活性的上调,进而增加炎症标志物肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素(interleukin, IL)-6 的表达水平。细胞外高迁移率蛋白 B1 是介导 DCM 中炎症发生的关键协调因子之一,RES 可通过阻断 HMGB1/RAGE/TLR4/NF- κ B 通路降低心肌的炎症反应,从而减轻心肌的纤维化^[31]。此外,Gao 等^[32]在 DCM 大鼠模型中发现,80 mg/kg 的 RES 可阻断 AT₁R-ERK/p38 MAPK 通路,进而抑制炎症因子肿瘤坏死因子- α 、IL-6 和 IL-1 β 的表达,显著改善 DCM 大鼠的心脏功能。核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 是一种炎症小体相关的蛋白,它在调节炎症反应和免疫应答中起着重要作用。Luo 等^[33]通过建立 DCM 大鼠模型,检测发现 DCM 大鼠呈现心肌炎症改变、超微结构紊乱和 NLRP3 的过度激活,而 NLRP3 基因沉默则显著改善了心肌炎症和心脏功能。另有研究^[34]发现,50 mg/kg 的 RES 通过抑制硫氧还蛋白结合蛋白/NLRP3 炎症小体激活,可部分延缓高糖带来的组织损伤。此外,在一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验^[35]中,200 mg/d 的 RES 作为补充剂相较于单用降糖药物可显著减少糖尿病患者血浆中高敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 和 IL-6 的表达,充分证实 RES 可改善全身炎症,减缓并发症的发生。

4.5 调控细胞自噬

细胞自噬是通过溶酶体降解细胞内废物的重要过程,包括蛋白质、细胞器和其他细胞成分,它涉及启动、自噬体形成、自噬体融合以及成分降解和回收等关键步骤,对维持细胞稳态至关重要^[36]。在 DCM 中,代谢紊乱和细胞内钙离子失衡是导致自噬通量受损的重要原因,而自噬通量受损在 DCM 的发生发展中起着重要的作用,使得心肌细胞内废物的清除和细胞内代谢的调节受到严重影响,此外其还是介导 HF 的

主要原因。有研究^[37]发现,RES 降低 DCM 小鼠心脏中自噬关键调节蛋白 p62 蛋白表达,改善小鼠的心脏功能并减少心肌细胞凋亡,小鼠生存分析表明 RES 可显著降低 DCM 小鼠的死亡率,而使用自噬抑制剂巴佛洛霉素 A1 则减弱了 RES 对自噬的调控作用,此外,在细胞实验中证实了 RES 通过激活 SIRT1/FoxO1/Rab7 轴增加自噬通量,减轻心肌肥厚和纤维化,从而抑制小鼠的心脏重构。Xu 等^[38]使用高糖和棕榈酸处理 H9c2 心肌细胞发现,微管相关蛋白 1 轻链 3 II/I 的比值升高,p62 升高,提示高脂高糖状态下细胞自噬流被抑制,而 RES 可通过增强 AMPK 和 c-Jun 氨基端激酶 1 的相互作用逆转高糖和棕榈酸盐处理下的 H9c2 心肌细胞自噬抑制,并减弱细胞凋亡。

5 小结

综上,在 DCM 的发生发展进程中,RES 治疗在改善胰岛素抵抗和糖代谢紊乱、调控脂代谢、抗氧化应激、调控炎症反应和细胞自噬等方面发挥着重要作用,通过改善心肌纤维化,减轻心肌细胞肥大,从而实现心肌保护的效果。因此,RES 对延缓 DCM 进展具有重要意义,未来可能成为预防和治疗 DCM 的新药物手段。

参考文献

- [1] Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018 [J]. *JAMA*, 2021, 326(24):2498-2506.
- [2] Wei J, Zhao Y, Liang H, et al. Preliminary evidence for the presence of multiple forms of cell death in diabetes cardiomyopathy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(1):1-17.
- [3] 王一硕, 罗皓文, 王晨旭, 等. 线粒体动力学在糖尿病心肌病中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(12):1111-1115.
- [4] EL Hayek MS, Ernande L, Benitah JP, et al. The role of hyperglycaemia in the development of diabetic cardiomyopathy [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2021, 114(11):748-760.
- [5] Hou CY, Tain YL, Yu HR, et al. The effects of resveratrol in the treatment of metabolic syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):535.
- [6] Song YJ, Zhong CB, Wu W, et al. Resveratrol and diabetic cardiomyopathy: focusing on the protective signaling mechanisms [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:7051845.
- [7] Jin L, Geng L, Ying L, et al. FGF21-sirtuin 3 axis confers the protective effects of exercise against diabetic cardiomyopathy by governing mitochondrial integrity [J]. *Circulation*, 2022, 146(20):1537-1557.
- [8] Westermeier F, Riquelme JA, Pavez M, et al. New molecular insights of insulin in diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Physiol*, 2016, 7:125.
- [9] Jia G, DeMarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3):144-153.
- [10] Li Z, Shi Y, Xia Y, et al. Disparate clinical characteristics and prognosis of HFpEF versus HFrEF phenotype of diabetic cardiomyopathy [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(4):1565.
- [11] Brereton MF, Rohm M, Shimomura K, et al. Hyperglycaemia induces metabolic dysfunction and glycogen accumulation in pancreatic β -cells [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:13496.

- [12] Byrne NJ, Rajasekaran NS, Abel ED, et al. Therapeutic potential of targeting oxidative stress in diabetic cardiomyopathy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 169:317-342.
- [13] Wang J, Tang Z, Zhang Y, et al. Matrine alleviates AGEs- induced cardiac dysfunctions by attenuating calcium overload via reducing ryanodine receptor 2 activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 842:118-124.
- [14] Tian CJ, Zhang JH, Liu J, et al. Ryanodine receptor and immune-related molecules in diabetic cardiomyopathy [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8 (4): 2637-2646.
- [15] James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(11):751-771.
- [16] Peng C, Zhang Y, Lang X, et al. Role of mitochondrial metabolic disorder and immune infiltration in diabetic cardiomyopathy; new insights from bioinformatics analysis [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):66.
- [17] Galiniak S, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D. Health benefits of resveratrol administration [J]. *Acta Biochim Pol*, 2019, 66(1):13-21.
- [18] Lu C, Xing H, Yang L, et al. Resveratrol ameliorates high-fat-diet-induced abnormalities in hepatic glucose metabolism in mice via the AMP-activated protein kinase pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:6616906.
- [19] Vlavcheski F, Den Hartogh DJ, Giacca A, et al. Amelioration of high-insulin-induced skeletal muscle cell insulin resistance by resveratrol is linked to activation of AMPK and restoration of GLUT4 translocation [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4):914.
- [20] González-Rodríguez Á, Santamaría B, Mas-Gutiérrez JA, et al. Resveratrol treatment restores peripheral insulin sensitivity in diabetic mice in a sirt1-independent manner [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(8):1431-1442.
- [21] Zeraattalab-Motlagh S, Jayedi A, Shab-Bidar S. The effects of resveratrol supplementation in patients with type 2 diabetes, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease: an umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 114(5):1675-1685.
- [22] Springer M, Moco S. Resveratrol and its human metabolites—Effects on metabolic health and obesity [J]. *Nutrients*, 2019, 11(1):143.
- [23] Sun H, Liu X, Long SR, et al. Antidiabetic effects of pterostilbene through PI3K/Akt signal pathway in high fat diet and STZ—induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 859:172526.
- [24] Ardid-Ruiz A, Ibars M, Mena P, et al. Potential involvement of peripheral leptin/STAT3 signaling in the effects of resveratrol and its metabolites on reducing body fat accumulation [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1757.
- [25] Peng ML, Fu Y, Wu CW, et al. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:907757.
- [26] Guo S, Yao Q, Ke Z, et al. Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 412:85-94.
- [27] Bagul PK, Deepthi N, Sultana R, et al. Resveratrol ameliorates cardiac oxidative stress in diabetes through deacetylation of NFkB-p65 and histone 3 [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(11):1298-1307.
- [28] Wang G, Song X, Zhao L, et al. Resveratrol prevents diabetic cardiomyopathy by increasing Nrf2 expression and transcriptional activity [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018:2150218.
- [29] Wu H, Li GN, Xie J, et al. Resveratrol ameliorates myocardial fibrosis by inhibiting ROS/ERK/TGF- β /periostin pathway in STZ-induced diabetic mice [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16:5.
- [30] Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha TE, et al. Diabetes mellitus and inflammation [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3):435-444.
- [31] Wu H, Chen Z, Xie J, et al. High mobility group box-1: a missing link between diabetes and its complications [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:3896147.
- [32] Gao Y, Kang L, Li C, et al. Resveratrol ameliorates diabetes-induced cardiac dysfunction through AT1R-ERK/p38 MAPK signaling pathway [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2016, 16(2):130-137.
- [33] 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.
- [34] Li A, Zhang S, Li J, et al. Metformin and resveratrol inhibit Drp1-mediated mitochondrial fission and prevent ER stress-associated NLRP3 inflammasome activation in the adipose tissue of diabetic mice [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 434:36-47.
- [35] Mahjabeen W, Khan DA, Mirza SA. Role of resveratrol supplementation in regulation of glucose hemostasis, inflammation and oxidative stress in patients with diabetes mellitus type 2: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Complement Ther Med*, 2022, 66:102819.
- [36] Mialet-Perez J, Vindis C. Autophagy in health and disease: focus on the cardiovascular system [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6):721-732.
- [37] Wang B, Yang Q, Sun YY, et al. Resveratrol-enhanced autophagic flux ameliorates myocardial oxidative stress injury in diabetic mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(8):1599-1611.
- [38] Xu K, Liu XF, Ke ZQ, et al. Resveratrol modulates apoptosis and autophagy induced by high glucose and palmitate in cardiac cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(5):2031-2040.

收稿日期:2024-04-06