

# 糖尿病心肌病发病机制的研究进展

赵 航 冯景辉 吴秀萍

**【摘要】** 糖尿病心肌病是一种特异性心肌病,在一定程度上增加了糖尿病患者心力衰竭的发病风险。糖尿病心肌病的发病机制十分复杂,涉及多个方面,包括心肌代谢障碍、氧化应激、钙调节异常、线粒体解偶联等。该文主要介绍糖尿病心肌病发病机制的研究进展。

**【关键词】** 糖尿病心肌病;发病机制;心肌代谢;活性氧

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.01.005

糖尿病心肌病是一种不能归因于高血压、冠状动脉疾病和其他心血管疾病的特异性心肌病。组织形态表现为心肌细胞的肥大、心肌间质胶原沉积和心肌纤维化,临床上表现为舒张功能障碍早于收缩功能障碍,最后发展为充血性心力衰竭(心衰)。早期流行病学研究表明,校正年龄、肥胖、高血脂、冠状动脉疾病后,与对照组相比,男性和女性糖尿病患者分别增加了 2 倍和 5 倍的心衰风险。研究显示,1 型和 2 型糖尿病啮齿类动物模型存在心肌舒张功能受损<sup>[1-2]</sup>,而这些动物模型并没有血管功能障碍或动脉粥样硬化。这表明心功能受损是心肌对糖尿病的特异性反应。糖尿病心肌病发生和发展的相关因素涉及以下多个方面。

## 1 心肌代谢障碍

心脏是全身需要能量最高的器官之一,它必须不断产生三磷酸腺苷(ATP)保证心脏收缩功能和离子稳态。葡萄糖和脂肪酸是心肌的两大主要能源物质。正常情况下,能量供给中脂肪酸氧化占 60%~80%,只有少部分来自循环中的葡萄糖。在糖尿病心肌病中,葡萄糖氧化利用率进一步降低,脂肪酸摄取量增多,氧化率提高。

### 1.1 葡萄糖代谢异常

葡萄糖转运体 4(GLUT4)是介导葡萄糖从血浆向心肌细胞膜转运的蛋白,在心肌细胞中广泛表达。正常情况下,心肌 GLUT4 表达水平较高。基础状态下 GLUT4 绝大多数定位于心肌细胞中的储

存囊泡内,在胰岛素诱导下可迅速转移至细胞膜,通过增加细胞膜上 GLUT4 的数量易化葡萄糖转运。研究表明,GLUT4 在糖尿病大鼠模型心肌细胞中表达下调,葡萄糖的跨膜转运减少,影响了心肌细胞的能量代谢过程,导致糖尿病心肌病。

### 1.2 脂肪酸代谢异常

糖尿病心肌病中葡萄糖氧化利用率下降,同时脂肪酸氧化速率加快。脂肪酸转运蛋白(FATP)、脂肪酸结合蛋白(FABP)和 CD36 在介导脂肪酸转运到心肌细胞中发挥重要作用<sup>[3]</sup>,其中 CD36 的作用占 50%。敲除 CD36 基因后脂肪酸吸收受到抑制,可保护心脏免受年龄和饮食导致的心肌脂肪酸积累和心功能障碍<sup>[4-5]</sup>。CD36 的小分子抑制剂可阻止脂肪酸结合 CD36,减少脂肪酸的摄取。用 CD36 抑制剂如 AP5055 或 AP5258 干预糖尿病大鼠 3 周,空腹和餐后血糖水平降低了 20%~25%<sup>[6]</sup>。一旦进入细胞,脂肪酸在长链脂酰辅酶 A 合成酶(ACSL)的作用下在胞浆中迅速转化成脂酰辅酶 A。随后脂肪酸有 3 个主要去路:直接运输到线粒体氧化、酯化成三酰甘油暂时储存在细胞质脂滴中、运输到细胞核供基因转录的活化。脂肪酸进入线粒体氧化供能需要限速酶肉碱脂酰转移酶(CPT1)的协助。核过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)- $\alpha$  是一个重要的核转录因子,能够促进 CPT1、FATP1、CD36 等脂肪酸利用相关基因表达。另外,除了促进脂肪酸的吸收和氧化,PPAR- $\alpha$  也能够通过增加丙酮酸脱氢酶激酶 4(PDK4)的表达,抑制葡萄糖氧化。

### 1.3 过多脂质积累

虽然糖尿病动物模型心肌中脂肪酸氧化率(FAO)增高,但是心肌内的脂质累积过多,脂肪酸

基金项目:哈尔滨市科技创新人才研究专项资金项目(2012RFXXS050)

作者单位:哈尔滨医科大学附属第一医院老年病科

通信作者:吴秀萍,Email:Jenny0135@qq.com

的摄取远远超过机体利用能力。脂肪酸摄取和利用间的不平衡导致心肌细胞中脂肪酸以三酰甘油的形式或转化成其他有害脂质中间物累积<sup>[7]</sup>。过度的心肌脂质累积被称为心肌脂肪变性,导致心肌细胞凋亡、心肌纤维化、左心室肥大、舒张充盈和收缩功能受损。这种脂毒性并不是由三酰甘油累积引起,而是由脂质中介产物,如神经酰胺、二酰甘油、长链脂酰辅酶 A、酰基肉碱等引起<sup>[7]</sup>。糖尿病心肌病啮齿类动物心肌内的神经酰胺和二酰甘油水平增加,与心功能障碍有关。抑制丝氨酸棕榈酰转移酶可降低心肌组织神经酰胺水平和棕榈酸盐氧化率,恢复葡萄糖氧化率和心功能<sup>[8]</sup>。

## 2 氧化应激

活性氧(ROS)产生过多和内皮抗氧化屏障失衡导致了氧化应激的产生。研究表明,1 型糖尿病和 2 型糖尿病中 ROS 的产生均增加,增加的 ROS 加速了糖尿病心肌病的进展<sup>[9]</sup>。心脏中 ROS 的主要来源是线粒体呼吸链、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶和解偶联的内皮型一氧化氮合酶(eNOS)。单胺氧化酶 A 和 B 也能促进 ROS 产生<sup>[10-11]</sup>。

研究表明,线粒体内膜电位升高超过正常水平时,ROS 产生过多,线粒体内膜电位下降导致细胞器 ROS 的清除能力受损,促进 ROS 积累<sup>[12]</sup>。在最佳的氧化还原环境下,ROS 产生才是最少的,在高度还原或者高度氧化的环境下,ROS 积累过多。在还原的细胞环境下,呼吸链缓慢的电子流动有利于超氧化物的产生,而在氧化的细胞环境中,ROS 清除能力受损,导致 ROS 累积<sup>[13]</sup>。NADPH 氧化酶是心肌细胞主要的 ROS 来源,在糖尿病伴有心肌肥大和心肌纤维化的心肌组织中表达增加。糖尿病动物模型中氧化还原和一氧化氮产生之间发生解偶联,会导致超氧化物产生和氧化应激<sup>[14]</sup>。

ROS 能够导致糖尿病心肌线粒体结构损伤,同时通过诱导线粒体内膜通透性孔道的开放进一步损害线粒体功能。正常情况下,线粒体通过电子转移产生跨膜的电化学梯度,在 ATP 合酶的作用下产生 ATP。为了保持膜电位和产生 ATP 的能力,线粒体内膜几乎是不通透离子的。膜通透性孔道对 ROS 十分敏感,糖尿病时体内 ROS 产生过多,膜通透性孔道开放,导致膜电位去极化,引起 ATP 合酶逆向转运,使线粒体从 ATP“生产者”转变为 ATP“消费者”<sup>[15]</sup>,迅速耗尽了细胞能量,导致心肌细胞

死亡。ROS 也能够使线粒体内膜通透性孔道对钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )敏感,导致钙超载,进一步加剧膜通透性。糖尿病患者和动物模型心肌线粒体的膜通透性孔道更加敏感<sup>[16]</sup>。抑制线粒体内膜通透性孔道的开放对心脏有保护作用<sup>[17]</sup>。

## 3 钙调节异常

心肌细胞收缩高度依赖细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  和 ATP。 $\text{Ca}^{2+}$  从细胞质基质转运到肌质网主要由 ATP 依赖的肌质网钙 ATP 酶 2a(SERCA2a)介导。在 1 型和 2 型糖尿病中,心功能障碍与肌质网介导的钙调节异常有关。SERCA2a 表达降低、其与钙的亲合力下降、其抑制蛋白受磷酸蛋白增多,均可造成 SERCA2a 泵活性降低<sup>[17]</sup>。敲除心肌细胞 SERCA2a 基因的小鼠出现左心室功能障碍<sup>[18]</sup>,在链脲佐菌素(STZ)导致的糖尿病模型中过表达 SERCA2a 可改善心脏收缩和舒张功能。

研究发现,1 型和 2 型糖尿病患者存在交感神经系统活性受损,与糖尿病心肌病的进展有关<sup>[19]</sup>。2 型糖尿病小鼠中交感神经的超活化和高血糖可能导致 ROS 水平增高和线粒体呼吸受损,进一步导致钙调节异常和兴奋收缩偶联障碍,造成心脏收缩功能障碍<sup>[20]</sup>。

线粒体具有钙调节作用,产生 ATP 的同时储存钙。 $\text{Ca}^{2+}$  由钙单向转运蛋白复合体介导,通过钠钙交换进入线粒体基质,使线粒体成为  $\text{Ca}^{2+}$  的缓冲器,阻止细胞质基质  $\text{Ca}^{2+}$  的超负荷<sup>[21]</sup>。糖尿病动物模型的心肌细胞质基质中的钠离子水平升高,提示可能在线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  的吸收障碍。

## 4 线粒体解偶联

解偶联是指氧化反应正常进行,但不能进行磷酸化而不能产生 ATP。糖尿病时心肌耗氧量增加,心肌能量产生效率降低,与线粒体解偶联和解偶联蛋白(UCP)有关。在糖尿病啮齿类动物模型的心脏中存在线粒体解偶联<sup>[22]</sup>。糖尿病时体内 ROS 升高可能活化线粒体 UCP,导致质子梯度不恰当的损耗,降低 ATP 产生,损害心功能。抑制 UCP 后,线粒体质子梯度恢复到正常水平。线粒体解偶联可能是 2 型糖尿病特有的特征,因为在 1 型糖尿病动物模型中并没有发现心脏工作效率降低或者线粒体解偶联<sup>[23]</sup>。

定位于线粒体内膜的载脂蛋白 O(ApoO)可引起线粒体解偶联,增加耗氧量和 ROS 产生<sup>[24]</sup>。在糖尿病患者和高脂喂养 9 周的啮齿类动物模型的心

脏中 ApoO 高表达,导致线粒体结构障碍和心肌收缩功能受损。

## 5 结语

糖尿病心肌病发病机制复杂,涉及心肌代谢、线粒体功能、氧化应激等。线粒体功能障碍在糖尿病心肌病的发病过程中发挥多种作用,包括 ROS 产生、钙调节异常、解偶联,找到三者作用的交叉点,对恢复线粒体功能有一定作用。

## 参 考 文 献

- [1] Huynh K, Kiriazis H, Du XJ, et al. Coenzyme Q10 attenuates diastolic dysfunction, cardiomyocyte hypertrophy and cardiac fibrosis in the db/db mouse model of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(5): 1544-1553.
- [2] Ritchie RH, Love JE, Huynh K, et al. Enhanced phosphoinositide 3-kinase (p110 $\alpha$ ) activity prevents diabetes-induced cardiomyopathy and superoxide generation in a mouse model of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (12): 3369-3381.
- [3] Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A. Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90 (1): 367-417.
- [4] Koonen DP, Febbraio M, Bonnet S, et al. CD36 expression contributes to age-induced cardiomyopathy in mice [J]. *Circulation*, 2007, 116(19): 2139-2147.
- [5] Sung MM, Koonen DP, Soltys CL, et al. Increased CD36 expression in middle-aged mice contributes to obesity-related cardiac hypertrophy in the absence of cardiac dysfunction[J]. *J Mol Med*, 2011, 89(5): 459-469.
- [6] Geloën A, Helin L, Geeraert B, et al. CD36 inhibitors reduce postprandial hypertriglyceridemia and protect against diabetic dyslipidemia and atherosclerosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37633-e37633.
- [7] Brindley DN, Kok BP, Kienesberger PC, et al. Shedding light on the enigma of myocardial lipotoxicity: the involvement of known and putative regulators of fatty acid storage and mobilization [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(5): E897-E908.
- [8] Ussher JR, Folmes CD, Keung W, et al. Inhibition of serine palmitoyl transferase I reduces cardiac ceramide levels and increases glycolysis rates following diet-induced insulin resistance[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37703- e37703.
- [9] 王庸晋, 刘畅, 曹文君, 等. 糖毒性对心肌细胞损伤的研究初探[J]. *国际心血管杂志*, 2015, 42(3): 183-185.
- [10] Kaludercic N, Carpi A, Nagayama T, et al. Monoamine oxidase B prompts mitochondrial and cardiac dysfunction in pressure overloaded hearts[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(2): 267-280.
- [11] Kaludercic N, Takimoto E, Nagayama T, et al. Monoamine oxidase A - mediated enhanced catabolism of norepinephrine contributes to adverse remodeling and pump failure in hearts with pressure overload [J]. *Circ Res*, 2010, 106 (1):

193-202.

- [12] Aon MA, Cortassa S, O'Rourke B. Redox-optimized ROS balance: a unifying hypothesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797(6-7): 865-877.
- [13] Cortassa S, O'Rourke B, Aon MA. Redox-optimized ROS balance and the relationship between mitochondrial respiration and ROS[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1837 (2): 287-295.
- [14] Faria AM, Papadimitriou A, Silva KC, et al. Uncoupling endothelial nitric oxide synthase is ameliorated by green tea in experimental diabetes by re-establishing tetrahydrobiopterin levels[J]. *Diabetes*, 2012, 61(7): 1838-1847.
- [15] Sivitz WI, Yorek MA. Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(4): 537-577.
- [16] Williamson CL, Dabkowski ER, Baseler WA, et al. Enhanced apoptotic propensity in diabetic cardiac mitochondria: influence of subcellular spatial location [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298 (2): H633-H642.
- [17] Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5): 473-481.
- [18] Dong F, Zhang X, Yang X, et al. Impaired cardiac contractile function in ventricular myocytes from leptin-deficient ob/ob obese mice[J]. *J Endocrinol*, 2006, 188(1): 25-36.
- [19] Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(1): 17-39.
- [20] Tocchetti CG, Caceres V, Stanley BA, et al. GSH or palmitate preserves mitochondrial energetic/redox balance, preventing mechanical dysfunction in metabolically challenged myocytes/hearts from type 2 diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2012, 61(12): 3094-3105.
- [21] Duncan JG. Mitochondrial dysfunction in diabetic cardiomyopathy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(7): 1351-1359.
- [22] Boudina S, Sena S, Theobald H, et al. Mitochondrial energetics in the heart in obesity-related diabetes direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins [J]. *Diabetes*, 2007, 56 (10): 2457-2466.
- [23] Bugger H, Boudina S, Hu XX, et al. Type 1 diabetic akita mouse hearts are insulin sensitive but manifest structurally abnormal mitochondria that remain coupled despite increased uncoupling protein 3 [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (11): 2924-2932.
- [24] Turkieh A, Caubère C, Barutaut M, et al. Apolipoprotein O is mitochondrial and promotes lipotoxicity in heart[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(5): 2277-2286.

(收稿:2015-09-29 修回:2015-12-08)

(本文编辑:梁英超)