

糖尿病心肌病发病机制的研究进展

徐娜, 白淑芝*

(哈尔滨医科大学基础医学院病理生理学, 哈尔滨 150081)

中图分类号: R542.2; R587.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)03-0520-05

摘要: 糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病的重要并发症之一,是独立于冠状动脉疾病和高血压的一个常见的心血管合并症。该病在心肌细胞代谢紊乱及微血管病变的基础上引发心肌细胞肥大,心肌成纤维细胞增殖和胶原沉积,造成心室壁僵硬、心功能损伤,最终导致心力衰竭。迄今有关 DCM 的确切发病机制尚不完全明确。研究认为 DCM 是糖脂代谢紊乱、胰岛素分泌异常等综合作用的结果。细胞自噬异常,多因素共同作用引起亚细胞组分异常、不适应性免疫应答等参与 DCM 的发生、发展。

关键词: 糖尿病;糖尿病心肌病;心肌细胞

Research Progress in Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy XU Na, BAI Shuzhi. (Department of Pathophysiology, Basic Medical School, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Diabetic cardiomyopathy(DCM) is a major complication of diabetes and is a common cardiovascular complication independent of coronary artery disease and hypertension. This disease causes hypertrophy of cardiac cells, proliferation of cardiac fibroblasts and collagen deposition on the basis of metabolic disorders of cardiac cells and microvascular diseases, resulting in stiff ventricular wall and cardiac function injury, and eventually leads to heart failure. To date, the exact pathogenesis of DCM is not completely clear. It is believed that DCM is the result of the combined action of sugar, fat metabolism disorder and insulin secretion abnormality. Abnormal cell autophagy has been discovered, and the co-action of multiple factors that cause abnormal subcellular components and inadaptable immune responses are also involved in the occurrence and development of DCM.

Key words: Diabetes; Diabetic cardiomyopathy; Myocardial cell

糖尿病是严重危害全球人类健康的代谢综合征,是由遗传和环境因素导致的胰岛素分泌绝对或相对减少而引起的以血糖升高为主要特征的全身代谢性疾病^[1]。近年来,糖尿病的发病率迅速增加且呈年轻化趋势。糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病的重要并发症之一。最早在 1972 年 Rullber 等^[2]通过观察到 4 例糖尿病肾小球硬化症患者在无明显冠状动脉及心脏瓣膜病变、高血压及酗酒、先天性心脏病的情况下,患者罹患充血性心力衰竭和心律失常,首次提出 DCM 的概念。现被人们所广为接受的定义是发生于糖尿病

患者,不能用高血压性心脏病、冠心病及其他心脏疾病来解释的心肌疾病。DCM 是在机体糖脂代谢异常及微血管管壁增厚、变硬等基础上引起心肌细胞体积增大,成纤维细胞增殖、大量分泌胶原,心肌广泛灶性坏死,间质纤维化,造成心室顺应性下降,心功能下降,最终引发心力衰竭。目前关于 DCM 的发病机制还未完全阐明,且临床缺乏特异性的药物治疗。现就 DCM 发病机制的研究进展进行综述。

1 心肌细胞代谢紊乱

1.1 高血糖对心脏的影响 持续性高血糖是引起心肌纤维化的一个重要原因。而心肌成纤维细胞是引起心肌纤维化的主要作用细胞,可以在某些因素刺激下,过度增殖并分泌大量的胶原蛋白^[3],造成间质纤维化,心室壁僵硬。对 DCM 的研究,一直集中在心肌细胞上,对心肌成纤维细胞的研究可以

作为一个新的方向。高糖环境下可通过脂质代谢、葡萄糖自身氧化及线粒体氧化磷酸化产生大量的活性氧类,氧化应激增强,加速心肌细胞的凋亡和细胞 DNA 的损伤,而氧化应激诱导的 DNA 损伤也会激活 DNA 相应的修复酶,如聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶等,这种酶可以将葡萄糖代谢从通常的糖酵解中重新调整通向另一种生化途径的通路,可导致多种介质的产生引起细胞损伤。这些损伤包括增加乙糖胺通路、多元醇通路、蛋白激酶 C 激活,晚期糖基化终末产物水平增加^[4]。晚期糖基化终末产物可以共价交联细胞内外多种蛋白质,包括弹性蛋白和胶原蛋白交联会损伤心脏舒张功能,降低心脏顺应性,促进心肌纤维化,也是产生糖尿病并发症的重要因素之一。

1.2 胰岛素抵抗和高胰岛素血症 胰岛素抵抗是指靶器官对胰岛素的反应性降低,即对葡萄糖的摄取、利用率下降,导致机体为维持血糖稳定代偿性的分泌更多的胰岛素,从而造成高胰岛素血症。作为 2 型糖尿病早期的代谢异常,高胰岛素血症通过各种机制引起心肌细胞肥大、心肌纤维化。研究发现,叉头转录因子的 O 亚型 (forkhead transcription factors of the O class, FoxO) 家族中的 FoxO1、FoxO3、FoxO4 对心脏应激反应和保护心脏功能发挥一定作用。原代心肌细胞中,通过钙调神经磷酸酶/蛋白磷酸酶 2 通路触发丝氨酸-苏氨酸激酶磷酸化,可以抑制 FoxO 表达,从而降低胰岛素敏感性和减少葡萄糖代谢受损^[5]。这可能为治疗胰岛素抵抗引起的 DCM 提供一个新的方向。此外,高胰岛素血症还可引起表观遗传和基因改变,激活多种转录因子导致细胞外基质蛋白的沉积和心肌细胞肥大,促进 DCM 的发生、发展^[6]。表观遗传学是当 DNA 序列不发生变化时研究基因表达发生的可能性,主要涉及组蛋白修饰、DNA 甲基化和微 RNA (microRNA, miRNA) 干扰等方面,而表观遗传是一个可逆的过程^[7]。因此,从表观遗传学角度出发可为研究 DCM 的发生、发展提供一个新的方向。

1.3 非酯化脂肪酸代谢异常 在正常生理情况下,心脏能够利用葡萄糖和脂肪酸作为能量底物。在 DCM 中,胰岛素抵抗所引起的葡萄糖摄取减少促进心肌基质中非酯化脂肪酸氧化,导致心力衰竭、肥胖和 2 型糖尿病患者血浆中非酯化脂肪酸水平增高,

心脏三酰甘油沉积和脂肪酸摄取增加^[8]。过量的脂肪酸的摄取会超过心肌细胞线粒体的氧化能力,并在心脏出现异位脂质沉积从而诱发对心脏的脂毒性。多余的脂肪酸部分将通过非氧化途径产生有毒性的脂肪酸中间产物,如神经酰胺等^[8]。这些有毒物质可干扰正常的细胞信号,引起细胞凋亡、细胞损伤、线粒体功能障碍,最终导致心脏舒缩功能降低,线粒体的脂肪酸氧化增加与活性氧类增加有关,活性氧类能将细胞质的脂质氧化成脂质过氧化物。反过来,脂质过氧化物和活性氧类又会导致线粒体和细胞损伤,线粒体氧化代谢不耦合。另有研究发现,泛素连接酶 mitsugumin 53 很可能通过靶向降解胰岛素信号通路中的蛋白和特定上调过氧化物酶体增殖物激活受体两个过程相互协同促进非酯化脂肪酸氧化,引起心脏不良事件发生^[9-10]。由此可见,心脏脂肪代谢异常是引起 DCM 的一个重要原因,但其确切的机制还需要进一步研究。

1.4 钙稳态失调 钙参与细胞代谢、肌肉收缩和细胞信号传递等多项生理活动。一般情况下,在心脏兴奋-收缩偶联时,在肌纤维膜去极化后, Ca^{2+} 通过电压敏感 L 型 Ca^{2+} 通道进入细胞质,触发肌质网 Ca^{2+} 释放, Ca^{2+} 与肌钙蛋白 C 结合,诱导肌纤维收缩。在心脏舒张时,钙大部分储存在肌质网,小部分通过细胞膜上的 Na^+/Ca^{2+} 交换体和 Ca^{2+} 泵泵出。有文献报道在 DCM 中参与钙转运的蛋白受损,使心脏舒张期时间延长^[11]。在实验中记录到,2 型糖尿病小鼠心脏中,细胞内游离 Ca^{2+} 升高,细胞内 Ca^{2+} 衰减时间延长, Ca^{2+} 瞬变减慢、肌质网钙泵减少、肌质网对 Ca^{2+} 重新摄取受损^[12]。在 1 型糖尿病动物模型中也有类似变化^[13]。以上数据表明,在 DCM 中细胞内钙稳态紊乱在心脏舒张及收缩功能障碍中起重要作用。

2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活

有研究表明,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者心肌细胞内血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 水平高 3.4 倍^[14]。高血糖激活心脏内肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS), Ang II 的升高通过细胞表面血管紧张素受体 1 刺激心肌成纤维细胞的增殖和胶原合成代谢的改变,引起心肌间质和血管周围纤维化,刺激心肌细胞增生和心肌细胞肥大,引起舒张功能紊乱,

最终导致心肌肥厚、心肌纤维化。此外,盐皮质激素受体信号激活以及 Ang II 通过激活雷帕霉素 S6 在哺乳动物上的靶点相关激酶 1 信号转导通路,可能会进一步促进胰岛素抵抗^[15]。而胰岛素抵抗会反过来作用于 RAAS。临床和实验研究显示,应用 RAAS 抑制剂对糖尿病引起的相关心脏功能障碍有所改善,而对血压无显著影响^[16]。RAAS 抑制剂近年来虽已用于 DCM 心肌细胞凋亡和心肌纤维化的治疗,但效果并不令人满意。动物模型实验证明,Ang II 在加重早期糖尿病诱导的心肌肥大中起关键作用,这可能与氨基端激酶通路的激活以及随后的 miR-221 介导的自噬抑制有关^[16]。因此,在糖尿病患者中抑制 Ang II 或 miR-221 可能是一种潜在的延缓 DCM 发生或减轻其严重程度的方法。

3 线粒体损伤

DCM 患者心肌对葡萄糖的利用率明显下降,心脏供能主要来源于脂肪酸的 β 氧化,同时产生的非酯化脂肪酸等可导致线粒体耗氧量增加和功能障碍,也生成了大量的神经酰胺等中间产物,而这些物质可干扰正常的细胞信号,引起细胞凋亡、细胞损伤。而且,线粒体代谢脂肪酸的同时也增加了心脏耗氧量,引起心脏结构和功能改变,从而导致 DCM,但是其确切原理还需要进一步研究。在正常情况下,线粒体内活性氧类生成与清除处于动态平衡。糖尿病时,高血糖环境下可引起线粒体三羧酸循环中电子供体生成增多,线粒体膜电位升高超过一定范围后引发大量活性氧类生成,氧化应激增强,同时超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等抗氧化酶的基因表达下调,活性基团发生糖基化,引起机体的抗氧化能力降低、大量的活性氧类堆积,造成对细胞结构和成分的破坏。由线粒体等所生成的活性氧类主要经过多元醇通路、己糖胺通路、蛋白激酶 C 通路、心肌细胞内晚期糖基化终末产物 4 个信号通路引起 DCM。因此,DCM 线粒体氧化应激的增加是导致 DCM 发病的一个主要因素。线粒体膜的主要组分是磷脂,上面镶嵌着膜蛋白,负责传递和运输电子。大部分心磷脂位于其内膜磷脂双层的基质面^[17]。研究表明,机体心肌缺血早期造成线粒体氧化应激增加,引起线粒体膜上心磷脂结构的改变,从而阻碍线粒体内电子的传递,损伤线粒体功能、最终心肌细胞死亡及组织病变^[18]。对糖尿病小鼠心肌细胞进行病理

分析发现,病变的心肌细胞早期,四亚油酰心磷脂水平出现明显下降,而给予二甲双胍降糖药物处理后的心肌细胞四亚油酰心磷脂水平接近正常。根据这些研究和实验,线粒体膜上心磷脂结构和其水平的改变与 DCM 发病机制的潜在联系还需进一步研究证明。

4 微循环损伤

糖尿病性微血管病变的主要场所为糖尿病性视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病神经病变。研究显示,在 2 型糖尿病、胰岛素抵抗、DCM 患者中均能观察到冠状动脉微血管病变,出现内皮损伤、基膜增厚、纤维素沉积,促进冠状动脉松弛^[11]。上述病变可能与一氧化氮水平降低有关。胰岛素敏感性降低的情况下,一氧化氮降解增多,产生减少。在糖尿病患者的心脏微循环中可观察到毛细血管密度减少以及中、小动脉壁结构发生改变^[19]。微循环功能障碍导致糖尿病患者血液供应减少,从而进一步损伤糖尿病心脏的中、小动脉,引起心肌纤维化、顺应性降低、心功能障碍。血管周围纤维化和间隙的改变,小血管中微动脉瘤的形成,毛细血管基膜增厚导致糖尿病心脏微血管缺血,而缺血又会进一步导致心肌纤维化、僵硬、出现功能障碍。高胰岛素血症和胰岛素抵抗与小血管和大血管的僵硬程度有关^[20]。有研究表明,高胰岛素血症可以促进血管平滑肌细胞向成骨细胞分化,而成骨细胞在促进血管僵硬程度上发挥一定作用^[21]。

5 自噬

自噬是存在于真核生物细胞中,具有高度保守,达到维持胞内正常生理活动及稳态的一种细胞代谢过程。而自噬在近年来被发现在 DCM 中具有独特的细胞适应性机制,调节 DCM 病变进程。一般情况下,心肌持续低水平的自噬是对自身细胞的应激保护机制^[22]。而在营养缺乏、能量不足、缺氧、胰岛素抵抗、内质网应激、机体损伤、病原体感染等不良因素下可诱导自噬。在这些不良情况下,心肌细胞诱导多种途径调节自噬活性,包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白敏感型复合体途径、AMP 活化的蛋白激酶途径、三磷酸肌醇受体途径、蛋白激酶 A 途径等,减少有害物质对细胞内的损伤,同时加速分解非酯化脂肪酸和晚期糖基化终末产物等,改善 DCM 心肌代谢紊乱、缓解胰岛素抵抗、减少氧化应激发生、延缓

心肌纤维化、微血管病变,从而延缓 DCM 的发展进程^[23]。研究表明,Beclin 1 是调节心脏自噬的重要基因^[24]。当 Bcl-2 或 Bcl-2 样蛋白 1 与 Beclin 1 结合,能够负向调节自噬。通过磷酸化 Beclin 1 的 BH3 结构域的第 108 位酪氨酸,Bcl-2 和 Beclin 1 相互作用,Beclin 1 失去活性,抑制自噬,诱导凋亡,使蛋白质受损导致心脏功能异常^[25]。有文献报道,丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 亦可以通过磷酸化 Beclin 1 的第 119 位酪氨酸,使 Bcl-2 和 Beclin 1 相互分离,此时可以促进自噬^[26]。然而,目前对 DCM 自噬亢进还是减弱报道不一,有望进一步的证明阐述。

6 亚细胞组分异常

内质网应激、钙处理障碍和线粒体功能障碍与 DCM 的发生、发展密切相关。机体产生过多的活性氧类会破坏翻译后的蛋白质在粗面内质网中修饰和折叠的过程,对内质网产生有害影响。内质网应激诱导产生针对有害影响的适应性反应,促进错误折叠蛋白酶的降解。机体在脂肪和糖类的过量摄入和胰岛素抵抗的条件下,过多的营养物质进入细胞内会导致电子传递到氧气上不产生腺苷三磷酸,同时也促进了活性氧类的增加,这可能会导致线粒体内的氧化损伤^[27]。因此,线粒体产生过多的活性氧类,细胞内 DNA、蛋白质和脂质膜成分会受到破坏,而活性氧类介导的纤维化也会促进心脏舒张功能障碍,进而导致心力衰竭。内质网和氧化应激会影响心肌细胞钙稳态,进而导致舒张功能障碍和 DCM。活性氧类、长链酰基肉毒碱和线粒体膜上异常的膜脂质含量通过影响各种转运蛋白,从而影响细胞内钙的处理^[28]。钙处理异常、活性氧类和内质网应激三者之间的相互作用能促进亚细胞组分功能障碍,最终导致细胞自噬、坏死、凋亡^[29-30],具体机制还有待进一步研究。

7 不适应性免疫应答

DCM 的发生、发展与适应性免疫系统和先天免疫系统有关。经典活化的巨噬细胞(M1 型)或替代性活化的巨噬细胞(M2 型)和促炎辅助性 T 细胞往往会聚集在胰岛素抵抗或肥胖状态^[31]。巨噬细胞 M2 型极化是一种抗炎反应,而 M1 型极化是胰岛素抵抗和肥胖状态下的促炎反应^[31-32]。M1 型巨噬细胞能够分泌炎症细胞因子,降低心脏和机体的胰岛素信号,促进 DCM 的发展^[31]。相反,M2 型巨噬细胞

分泌巨噬细胞甘露糖受体 1 和白细胞介素 10,它们能够减少心肌纤维化和细胞肥大的发生^[31,33]。另一组免疫细胞(辅助性 T 细胞)在 DCM 患者中被发现^[34]。与非高脂肪喂养小鼠相比,高脂肪喂养的小鼠内脏脂肪细胞中 T 细胞 CD₈⁺/CD₄⁺ 比率更高^[35]。由饮食诱导产生的胰岛素抵抗也会引起更多的辅助性 T 细胞 1 极化,而极化的辅助性 T 细胞 2 的比例减少约 50%^[35]。辅助性 T 细胞分泌趋化因子、生长因子和促炎性细胞因子增加导致心脏舒张功能受损和心肌纤维化^[36]。然而,调节性 T 细胞通常会减弱心脏中辅助性 T 细胞的促炎作用,但具体机制还有望进一步了解。

8 结 语

糖尿病的发病率逐年升高,且呈年轻化趋势,相当一部分患者最终将发生心力衰竭、猝死。DCM 的发病机制十分复杂,目前尚不完全清楚,已经发现其与慢性高血糖相关的代谢、胰岛素抵抗、脂毒性、钙稳态失调、RAAS 和微血管病变等有关。目前研究热点主要集中在靶向线粒体、细胞自噬、亚细胞组分异常、基因疗法、免疫反应及各方面机制的内在联系等,继续深入研究有望进一步揭示 DCM 的发生、发展机制,为临床提供坚实的理论基础,最终实现基础研究向临床治疗的转化。

参考文献

- [1] Khanra R, Dewanjee S, K Dua T, et al. *Abroma augusta* L. (Malvaceae) leaf extract attenuates diabetes induced nephropathy and cardiomyopathy via inhibition of oxidative stress and inflammatory response[J]. *J Transl Med*, 2015, 13:6.
- [2] Rullber S, Dulgush J, Yuceogl YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic Glomerulosclerosis [J]. *Am J Cardiol*, 1972, 30(6):595-602.
- [3] Chacar S, Farès N, Bois P, et al. Basic signaling in cardiac fibroblasts[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(4):725-730.
- [4] DeMarco VG, Aroor A, Sowers J. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(6):364-376.
- [5] Kandula V, Kosuru R, Li H, et al. Forkhead box transcription factor 1: Role in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15:44.
- [6] Biswas S, Thomas AA, Chakrabarti S. lncRNAs: Proverbial Genomic "Junk" or Key Epigenetic Regulators During Cardiac Fibrosis in Diabetes? [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5:28.
- [7] 吴一鸣, 杨震, 秦利. 糖尿病肾病的表观遗传学机制[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2017, 37(1):48-51.
- [8] Tineke VDW, Schrauwenhinderling VB, Schrauwen P. Lipotoxicity

- in type 2 diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(1):10-18.
- [9] Wang ZV, Hill JA. Diabetic cardiomyopathy: Catabolism driving metabolism[J]. *Circulation*, 2015, 131(9):771.
- [10] Liu F, Song R, Feng Y, *et al.* Upregulation of MG53 induces diabetic cardiomyopathy through transcriptional activation of peroxisome proliferation-activated receptor alpha[J]. *Circulation*, 2015, 131(9):795-804.
- [11] Hayden MR, Habibi J, Joginpally T, *et al.* Ultrastructure study of transgenic Ren2 rat aorta. Part 1: Endothelium and intima[J]. *Cardiorenal Med*, 2012, 2(1):66-82.
- [12] Van den Bergh A, Vanderper A, Vangheluwe P, *et al.* Dyslipidaemia in type II diabetic mice does not aggravate contractile impairment but increases ventricular stiffness [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77(2):371-379.
- [13] Ye G, Metreveli NS, Donthi RV, *et al.* Catalase protects cardiomyocyte function in models of type 1 and type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2004, 53(5):1336-1343.
- [14] Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, *et al.* Myocardial Cell Death in Human Diabetes[J]. *Circ Res*, 2000, 87(12):1123-1132.
- [15] DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(6):364-376.
- [16] Qian LB, Jiang SZ, Tang XQ, *et al.* Exacerbation of diabetic cardiac hypertrophy in OVE26 mice by angiotensin II is associated with JNK/c-Jun/miR-221-mediated autophagy inhibition[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(63):106661-106671.
- [17] Kagan VE, Jiang J, Huang Z, *et al.* NDPK-D(NM23-H4)-mediated externalization of cardiolipin enables elimination of depolarized mitochondria by mitophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(7):1140-1151.
- [18] Mejia EM, Hatch GM. Mitochondrial phospholipids; Role in mitochondrial function [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2015, 48(2):279-280.
- [19] Sypalo A, Kravchun P, Kadykova O. The influence of mono- and multivascular lesions of coronary arteries on the course of coronary heart disease in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *Georgian Med News*, 2017, 3(264):61-65.
- [20] Rhee EJ, Cho JH, Kwon H, *et al.* Association Between Coronary Artery Calcification and the Hemoglobin Glycation Index: The Kangbuk Samsung Health Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(12):4634-4641.
- [21] Wang Z, Wang Z, Zhu J, *et al.* Vitamin K₂ can suppress the expression of Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4, and inhibit calcification of aortic intima in ApoE^{-/-} mice as well as smooth muscle cells [J]. *Vascular*, 2018, 26(1):18-26.
- [22] Nishida K, Otsu K. Autophagy during cardiac remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 95:11-18.
- [23] Kobayashi S, Liang Q. Autophagy and mitophagy in diabetic cardiomyopathy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2):252.
- [24] Maejima Y, Isobe M, Sadoshima J. Regulation of autophagy by Beclin 1 in the heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 95:19-25.
- [25] Maejima Y, Kyo S, Zhai P, *et al.* Mst1 inhibits autophagy by promoting the interaction between Beclin1 and Bcl-2 [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11):1478-1488.
- [26] Gurkar AU, Chu K, Raj L, *et al.* Identification of ROCK1 kinase as a critical regulator of Beclin1-mediated autophagy during metabolic stress [J]. *Nat Commun*, 2013, 4:2189.
- [27] Liu J, Shen W, Zhao B, *et al.* Targeting mitochondrial biogenesis for preventing and treating insulin resistance in diabetes and obesity: Hope from natural mitochondrial nutrients [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2009, 61(14):1343-1352.
- [28] Falcão Pires I, Leitmoreira AF. Diabetic cardiomyopathy: Understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment [J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(3):325-344.
- [29] Adameova A, Dhalla NS. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(1):25-33.
- [30] Adeghate E, Singh J. Structural changes in the myocardium during diabetes-induced cardiomyopathy [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(1):15-23.
- [31] Jia G, Habibi J, Bostick BP, *et al.* Uric acid promotes left ventricular diastolic dysfunction in mice fed a Western diet [J]. *Hypertension*, 2015, 65(3):531-539.
- [32] Mori J, Alrob OA, Wagg CS, *et al.* ANG II causes insulin resistance and induces cardiac metabolic switch and inefficiency: A critical role of PDK4 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(8):H1103-1113.
- [33] Mohamed A, François M, Alessio N, *et al.* Role of mitogen-activated protein kinase pathways in multifactorial adverse cardiac remodeling associated with metabolic syndrome [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013:367245.
- [34] Weirather J, Hofmann UD, Beyersdorf N, *et al.* Foxp3⁺ CD4⁺ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation [J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):55-67.
- [35] Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(12):709-716.
- [36] Yu Q, Vazquez R, Zabadi S, *et al.* T-lymphocytes mediate left ventricular fibrillar collagen cross-linking and diastolic dysfunction in mice [J]. *Matrix Biology*, 2010, 29(6):511-518.

收稿日期:2018-10-24 修回日期:2018-11-14 编辑:伊姆