

## 胰岛素在糖尿病性心肌病发病中作用的研究进展

丘如<sup>1</sup> 综述 黄贵心<sup>2</sup> 审校

1. 广东医科大学研究生学院, 广东 湛江 524000;

2. 广东医科大学附属内分泌科, 广东 湛江 524000

**【摘要】** 糖尿病性心肌病(DCM)为独立于其他主要心血管危险因素的心脏功能障碍,其潜在原因未明,已成为糖尿病患者中心力衰竭的主要原因。其致病因素多样,但主要源于胰岛素抵抗或胰岛素信号传导受损所致的代谢失灵活,以致葡萄糖氧化受损及绝对依赖于脂肪酸供能,对心肌细胞功能产生有害影响。本文综述了糖尿病个体中心脏胰岛素抵抗及胰岛素信号传导受损在DCM发病中的作用进展。

**【关键词】** 胰岛素抵抗;胰岛素信号传导受损;糖尿病性心肌病;代谢灵活性

**【中图分类号】** R542.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)08—1056—04

**Role of insulin in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy.** QIU Ru<sup>1</sup>, HUANG Gui-xin<sup>2</sup>. 1. Graduate School of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA; 2. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

**【Abstract】** Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a cardiac dysfunction independent of other major cardiovascular risk factors. Its underlying cause is unknown and has become the main cause of central failure in people with diabetes. The pathogenic factors of DCM are diverse, but it is mainly due to metabolic inflexibility caused by insulin resistance or impaired insulin signaling, which lead to impaired glucose oxidation and absolute reliance on fatty acid energy, and has a deleterious effect on cardiac muscle cell function. This article reviews the role of cardiac insulin resistance and impaired insulin signaling in the pathogenesis of DCM in diabetic individuals.

**【Key words】** Insulin resistance; Impaired insulin signaling; Diabetic cardiomyopathy (DCM); Metabolic flexibility

糖尿病是由多致病因素作用于机体后涉及糖脂等能源物质代谢紊乱的慢性疾病,目前被世界卫生组织认为是世界上最致命的非传染性疾病之一<sup>[1]</sup>。据国际糖尿病联盟报道:截至2017年全球约有4.51亿成人糖尿病患者,患病率约8.4%;预计到21世纪中期患病率将近10%<sup>[2]</sup>。随着疾病进展,糖尿病最终可造成多器官系统功能障碍甚至衰竭,其中心血管并发症为其致残及致死的主因。

自1972年RUBLER等<sup>[3-4]</sup>在5例仅患有糖尿病而无其他心血管相关疾病存在的患者中发现有4例出现了心力衰竭,并且尸检观察到有心肌结构的改变,从而提出了一个独立于传统危险因素影响心肌代谢异常的独立病理状态——糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM),定义为在不患有冠状动脉疾病、高血压、严重的心脏瓣膜疾病、先天性心脏病及其他器官系统所致心脏疾病的情况下仅因患有糖尿病而出现心力衰竭综合征的一种疾病。在随后的FRAMINGHAM研究发现,糖尿病与心力衰竭之间存在严格的双向关系,糖尿病患者的中心衰风险与对照组相比,在男女性中分别增加了两倍和五倍<sup>[3-4]</sup>。且与糖化血红蛋白呈正相关<sup>[6-7]</sup>。2015—2016年英国国家糖

尿病审计的超过270万糖尿病患者数据显示,心力衰竭是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)最常见的心血管并发症,也是过早死亡的主因<sup>[8]</sup>。以上研究均支持了糖尿病的病理生理改变为心脏功能障碍发展的特立危险因素。

### 1 DCM的流行病学、病理生理学及临床表型

尽管DCM被认为是一种独特的病理实体,但由于诊断标准的不确定性、诊断技术的差异及小样本的研究,糖尿病患者中DCM患病率的估算为30%~60%<sup>[8]</sup>。其特征在于糖尿病患者心脏的功能和结构变化。在功能上,早期发展表现为左心室舒张功能障碍,特征是左心室充盈速度降低和舒张延迟模式。随着疾病进展,出现以射血分数减少的左心室收缩功能障碍<sup>[9]</sup>。而结构上,可表现出左心室肥大伴纤维化,可能是由于凋亡和/或坏死的心肌细胞被结缔组织替代所致<sup>[7]</sup>。发展的纤维化导致心脏僵硬和收缩能力受损,致使晚期DCM因增加的左室壁质量和厚度而出现收缩舒张功能障碍。进而引申出其临床表型的四个阶段<sup>[10]</sup>:第一阶段为射血分数正常的舒张功能障碍;第二阶段是合并收缩和舒张功能障碍;第三阶段为无梗阻性的微血管病变或冠状动脉粥样硬化的收缩和舒张功能障

通讯作者:黄贵心,主任医师,硕士生导师, E-mail: hgx13702736397@163.com

碍;第四阶段即是能导致临床心力衰竭的显性缺血或梗死。

然而,尽管从DCM提出至今已有40余年,但是其发展的基础机制仍然知之甚少。胰岛素抵抗(Insulinresistance, IR)是T2DM的标志,尽管目前IR在代谢紊乱和细胞改变的作用是明确的,但对心脏功能的影响尚无定义。该综述总结了目前关于心脏中IR或胰岛素信号传导受损在DCM发病中的作用。

## 2 IR及胰岛素信号传导受损与DCM的发病机制

### 2.1 IR对代谢及心功能的影响

心脏需要大量的能量来维持其收缩能力。心肌细胞可以使用多种底物作为能量来源,包括葡萄糖、氨基酸、脂肪酸和酮体,其中碳水化合物和脂质是其优选底物。一般而言,健康的心脏主要从脂肪酸获得约70%的能量,从葡萄糖获得20%~30%<sup>[7,10]</sup>。然而,葡萄糖或脂质的利用随着基质的可用性而变化,并受到诸如胰岛素和升糖激素的严格调控。在摄食期间,胰岛素的分泌抑制了脂肪分解并促进肝脏脂肪生成,促进心肌细胞葡萄糖的摄取和利用,降低心脏和其他组织脂肪酸的可用性。相反,在禁食时胰岛素水平的降低和升糖激素的增加减少了葡萄糖的摄取和氧化,促进脂肪酸的利用。进而提出心脏依据机体内在环境底物不同时敏锐更换供能底物的能力——代谢灵活性<sup>[11]</sup>的概念。因此,DCM的特征恰恰在于其异常的代谢失灵活。事实上,糖尿病性心脏因为IR,即使在高糖的内环境下,也只能依赖于脂肪酸进行氧化供能<sup>[7]</sup>。IR削弱了胰岛素对甘油三酯脂解的抑制作用,协同糖尿病心肌细胞无法利用葡萄糖作为产能底物一起加剧了脂肪酸的摄取和氧化。然而由于心肌细胞线粒体无法处理如此大量的脂肪酸,导致脂质低效氧化,线粒体解偶联和氧化应激产生增加<sup>[12-13]</sup>,脂毒性发生。在DCM中脂质加剧代谢不仅仅是摄取和氧化增加的结果,而且意味着通过控制脂质代谢转录的广泛变化实现了完全重新编程整个细胞代谢的过程。糖尿病心脏的代谢重编程是通过激活激素核受体雌激素相关受体 $\gamma$ (hormone nuclear receptors estrogen-related receptor  $\gamma$ , ERR $\gamma$ )和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )在转录水平上的表达<sup>[13-14]</sup>,二者为众所周知的氧化代谢调节剂,能调节参与脂肪酸分解代谢的基因表达。研究发现心脏中特异性过表达PPAR $\alpha$ 的转基因小鼠的脂肪酸氧化速率增加,伴随心肌细胞肥大和收缩功能障碍<sup>[14-17]</sup>,支持了PPAR $\alpha$ 在DCM中的代谢重编程作用。此外,通过近期的体外研究表明,腺病毒介导的小鼠心肌细胞中ERR $\gamma$ 的异位过表达足以概括DCM中发现的大多数改变,包括丙酮酸脱氢酶激酶4(pyruvate dehydrogenase kinase 4, PDK4)的过表达,激活与脂质代谢相关的转录程序,脂肪酸氧化增加,并使心肌细胞

体积增大等<sup>[14-17]</sup>。有趣的是,ERR $\gamma$ 还可以直接结合PPAR $\alpha$ 的启动子来调控PPAR $\alpha$ 的表达<sup>[13,18]</sup>,突出了ERR $\gamma$ -PPAR $\alpha$ 轴在DCM代谢重编程中的作用。事实上,通过糖尿病小鼠心脏基因表达谱分析显示,与脂质代谢和合成方面相关的基因表达总体上有所增加,与参与脂肪酸转运的基因表达增加一起为DCM特征的心脏脂肪变性提供了合理解释<sup>[13]</sup>。然而,部分研究报道,在相同的T2DM患者的心脏中未发现IR,而其他胰岛素靶组织,如骨骼肌或脂肪组织,对激素的作用则表现出明显的抗性<sup>[7]</sup>。推测,即使缺乏心脏IR,但随着T2DM疾病进展中某一时间点的高胰岛素血症也可能导致心肌细胞肥大,因为已知胰岛素能作为合成代谢激素的作用参与细胞生长。尽管各个研究不尽相同,但动物模型中的大量研究已明确支持T2DM或全身肥胖症中确实存在心脏IR。

### 2.2 胰岛素信号传导受损对DCM的影响

目前已经提出许多细胞、分子和因子对DCM患者的心脏功能障碍起致病作用,包括晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)的过量沉积,己糖胺生物合成途径的激活,脂毒性,线粒体功能障碍<sup>[19]</sup>,氧化应激增加,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angioten sin-sldosterone system, RAAS)活化<sup>[20]</sup>或钙稳态受损<sup>[21]</sup>,通常在糖尿病个体中同时或相继发生并相互作用以加剧糖尿病心脏的结构和功能改变。尽管为不同的性质和作用机理,但似乎都源于共同的病理基础:胰岛素信号传导受损。因此,心脏胰岛素作用的减弱被认为是DCM的主要原因。

机体胰岛素信号传导有两条关键途径:一是胰岛素受体底物1通路,是磷脂酰肌醇3-激酶的上游信号,负责主要的代谢反应;二是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,与心脏血管重构、心肌纤维化肥厚及细胞凋亡相关<sup>[22-23]</sup>。体内胰岛素能通过对PDK4基因的负表达作用来影响糖酵解的能力。因此,在糖尿病心脏中基于该基因的过表达,致使糖酵解减弱,有利于细胞内的糖积聚<sup>[24]</sup>。已知聚积的葡萄糖可通过增强AGEs的形成,促使炎症基因表达,从而使血管和心脏组织中MAPK和Janus激酶通路介导的基质蛋白增加<sup>[25]</sup>,激活促炎反应,导致炎症细胞的募集和活化,诱导促纤维化因子产生。同时,参与活性氧的产生,促进炎症和纤维化<sup>[16,25]</sup>,引起毒性作用,损害心脏舒张功能。此外,细胞内高糖环境有利于葡萄糖改道至己糖胺生物合成途径,导致靶蛋白的O-连接 $\beta$ -N-乙酰葡萄糖胺酰化以增加底物通量,引起线粒体功能障碍和左心室功能损害<sup>[16,26]</sup>,有助于DCM的功能性紊乱。然而,无论糖尿病的分型如何,因糖尿病个体中的胰岛素信号传导改变所致的代谢变化,究其表现不外乎是胰岛素依赖的葡萄糖摄取和

利用减少,脂质作为代谢底物的利用增加,变化的底物能源代谢及其产物直接影响心肌细胞的功能,最终对已发现的 DCM 的大多数功能和结构改变负主要责任。虽然其作用似乎显而易见,但改变的胰岛素信号传导对人类心脏的确切贡献尚存争议。目前在心脏组织胰岛素信号传导途径特定缺陷的小鼠模型的研究中突出了适当的胰岛素对于心肌细胞生长和存活以及心脏结构发育和功能的相关性。然而,心脏中完全缺乏胰岛素信号传导也不能够完整的模拟 DCM 中发现的所有细胞和分子紊乱。这表明 DCM 是胰岛素信号传导受损的心脏细胞与由 IR 或其他组织中缺乏胰岛素信号传导引起的糖尿病环境之间复杂的相互作用结果。链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病动物模型经常用于 DCM 的研究,尽管外周组织中仍维持有胰岛素敏感性,但链脲佐菌素对胰腺 $\beta$ 细胞的毒性作用导致细胞坏死,从而引起胰岛素分泌的绝对不足,表现出明显的心脏功能障碍,其严重程度与糖尿病进展的时间成正比,部分研究已报道了收缩期和舒张期左室功能障碍,与射血分数减少和/或舒张率降低相关<sup>[7]</sup>。同时能够部分描述心肌细胞的代谢特征,包括心肌细胞肥大和坏死、氧化应激、纤维化、心脏功能减退、钙稳态紊乱、脂肪酸摄取和氧化相关的基因表达增加等<sup>[7]</sup>。而由瘦素信号传导途径缺陷导致的与肥胖相关的严重 IR 和 T2DM 的啮齿动物模型也相继报道了左心室质量减少和心室腔直径减小(收缩期或舒张期)的表现<sup>[13]</sup>,并准确再现了定义 DCM 的所有细胞和代谢的特征:心肌细胞肥大,心脏脂肪变性和细胞死亡。上述两种模型均表现出明显的左室收缩压及心输出量的减少(以主动脉血流测量)和左室压力的增加。在代谢水平上,则显示出明显的代谢不灵活,表现为葡萄糖氧化减少、脂肪酸氧化和氧化应激的增加<sup>[7]</sup>。

### 3 结语

从显示糖尿病患病率稳步上升的众多流行病学研究来看,DCM 作为主要并发症的患病率也将相应上升。然而基于 DCM 发展的隐秘性,难以在临床上早期发现及诊断,相关研究目前也只局限于细胞与动物模型研究,因此对其致病机制的理解仍然有限。然而基于当前的研究结论,已经可以得到 IR 或胰岛素信号传导受损是介导糖尿病性心肌细胞紊乱的直接证据。因此,改善心脏中 IR 及胰岛素信号传导似乎是 DCM 整体治疗的更有效策略。

#### 参考文献

- [1] 张健,李蕾,邓一洁,等.我国糖尿病的流行现状和危险因素分析[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(16):94-96.
- [2] CHO NH, SHAW JE, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.
- [3] RUBLER S, DLUGASH J, YUCEOGLU YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis [J]. *Am J Cardiol*, 1972, 30(6): 595-602.
- [4] STEFANIA P, FABIO M, MARIA P, et al. Diabetic cardiomyopathy: definition, diagnosis, and therapeutic implications [J]. *Heart Fail Clin*, 2019, 15(3): 341-347.
- [5] KANNEL WB, MCGEE DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study [J]. *JAMA*, 1979, 241(19): 2035-2038.
- [6] GUANGHONG J, ADAM W, JAMES RS. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.
- [7] MONICA Z, JOSEP AV. Contribution of impaired insulin signaling to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): doi: 10.3990/ijms20112833.
- [8] GAURAV SG, LAVANYA A, GERRY PM. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2019, 10: 2042018819834869.
- [9] GHULAM M, HAFEEZ UI HASSAN V, et al. Diabetic cardiomyopathy—A comprehensive updated review [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(4): 315-326.
- [10] MARIA M, STAVROULA AP, JULIA G, et al. Diabetic cardiomyopathy: a clinical entity or a cluster of molecular heart changes? [J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(11): 947-953.
- [11] BORGHETTI G, LEWINSKI D VON, EATON DM, et al. Diabetic cardiomyopathy: current and future therapies. Beyond glycemic control [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1514.
- [12] 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.
- [13] LASHERAS J, VILA M, ZAMORA M, et al. Gene expression profiling in hearts of diabetic mice uncovers a potential role of estrogen-related receptor gamma in diabetic cardiomyopathy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 430: 77-88.
- [14] FINCK BN, LEHMAN JJ, LEONE TC, et al. The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109(1): 121-130.
- [15] BURKART EM, SAMBANDAM N, HAN X, et al. Nuclear receptors PPARbeta/delta and PPARalpha direct distinct metabolic regulatory programs in the mouse heart [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 3930-3939.
- [16] PARIM B, UDDANDRAO VVS, SARAVANAN G. Diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms, detrimental effects of conventional treatment, and beneficial effects of natural therapy [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2): 279-299.
- [17] WANG ZV, HILL JA. Diabetic cardiomyopathy: catabolism driving metabolism [J]. *Circulation*, 2015, 131(9): 771-773.
- [18] HUSS JM, TORRA IP, STAELS B, et al. Estrogen-related receptor alpha directs peroxisome proliferator-activated receptor alpha signaling in the transcriptional control of energy metabolism in cardiac and skeletal muscle [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(20): 9079-9091.
- [19] WESTERMEIER F, NAVARRO-MARQUEZ M, LOPEZ-CRISOSTO C, et al. Defective insulin signaling and mitochondrial dynamics in diabetic cardiomyopathy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853

## 肺功能检查与儿童哮喘的研究进展

陈松<sup>1</sup> 综述 杨俊<sup>2</sup> 审校

1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004;

2. 贵州医科大学附属医院儿科, 贵州 贵阳 550004

**【摘要】** 哮喘是以气道慢性炎症为病理生理特点的疾病, 若其控制不佳或未能及时诊治, 将会影响儿童的身心健康及学习; 因此, 早期诊断儿童哮喘、及时调整哮喘治疗方法具有重要意义; 肺功能检查作为哮喘管理中的重要检查手段, 通过特殊的技术方法确定肺功能异常的类型、量化肺功能损害程度, 对于哮喘的诊断和调整治疗均有重要意义。本文就近年来肺功能检查项目、检查方式与儿童哮喘的研究情况进行综述。

**【关键词】** 肺功能检查; 哮喘; 儿童; 小气道功能; 脉冲振荡肺功能

**【中图分类号】** R725.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)08—1059—04

**Progress in pulmonary function tests and childhood asthma.** CHEN Song<sup>1</sup>, YANG Jun<sup>2</sup>. 1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, CHINA; 2. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, CHINA

**【Abstract】** Asthma is characterized by chronic inflammation of the airways as a pathophysiological feature, if this disease is poorly controlled or not diagnosed in time, it will affect the child's physical and mental health and learning. Therefore, early diagnosis of asthma in children and timely adjustment of asthma treatment are of great significance. Lung function examination is an important examination method in asthma management to determine the type of abnormal lung function and quantify the degree of lung function damage through special methods, which is of great significance for early diagnosis and timely adjustment of treatment of asthma. This article reviews the recent studies on pulmonary function examination items, examination methods, and asthma.

**【Key words】** Pulmonary function test; Asthma; Children; Small airway function; Impulse oscillometry

哮喘是慢性气道炎症性疾病, 反复发作的喘息是其典型的临床表现, 此外还有部分哮喘以咳嗽、胸闷等为表现; 哮喘的发作、病情的发展及控制状态, 均受到气道炎症变化的影响, 运用当前检查技术对气道炎症情况进行评价, 可以协助临床医师对病情进行更准确的评估和调整治疗<sup>[1]</sup>。此外, 肺功能检查通过特殊的技术手段, 对受试者的呼吸功能进行量化, 并提供相应的数据来判断肺功能不全的类型和肺功能损害的程度。对哮喘的诊断、鉴别诊断、病情严重程度及治疗效果评价具有重要意义。作为哮喘系统规范化

管理中的一项重要检查, 研究肺功能具有重要意义。过去的研究主要集中在肺通气功能指标与儿童哮喘的关系, 对于其他肺功能指标的研究较少, 近年来人们对小气道功能及其他肺功能检测方式也越来越重视, 关于其研究也逐年增多; 现就儿童肺功能检测与哮喘的研究现状及进展做一综述。

### 1 肺功能检查项目与儿童哮喘

1.1 肺通气功能检查与儿童哮喘 哮喘患儿主要表现为阻塞性通气功能障碍, 主要为FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC等通气功能指标下降, 因此在儿童哮喘指南<sup>[2]</sup>中

通讯作者: 杨俊, 副主任医师, 硕士, 研究生导师, E-mail: 86372833@qq.com

\*\*\*\*\*

(5): 1113-1118.

[20] 徐娜, 白淑芝. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(3): 520-524.

[21] WH DILLMANN. Diabetic cardiomyopathy [J]. Circulation research, 2019, 124(8): 1160-1162.

[22] 潘利亚, 张晓卉, 尹新华. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(2): 143-146.

[23] 周雨森, 汪春晖. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(20): 4092-4096.

[24] HUANG B, WU P, BOWKER-KINLEY MM, et al. Regulation of py-

ruvate dehydrogenase kinase expression by peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligands, glucocorticoids, and insulin [J]. Diabetes, 2002, 51(2): 276-283.

[25] JIA G, DEMARCO VG, SOWERS JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [J]. Nat Rev Endocrinol, 2016, 12(3): 144-153.

[26] MAKINO A, DAI A, HAN Y, et al. O-GlcNAcase overexpression reverses coronary endothelial cell dysfunction in type 1 diabetic mice [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2015, 309(9): C593-C599.

(收稿日期: 2019-11-20)