

脂肪因子对糖尿病心肌病影响的研究现状

Research status of the effect of adipokines on diabetic cardiomyopathy

武振亚¹, 王一帆¹, 马红梅¹,
刘胜男¹, 王丽娟¹, 王飞茹³,
王紫琼¹, 汤惠惠¹, 杨文¹,
王金羊²

(1. 甘肃中医药大学 第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院 干部内分泌科, 甘肃兰州 730000; 3. 兰州大学 第一临床医学院, 甘肃兰州 730000)

WU Zhen - ya¹, WANG Yi - fan¹,
MA Hong - mei¹, LIU Sheng - nan¹,
WANG Li - juan¹, WANG Fei - ru³,
WANG Zi - qiong¹, TANG Hui - hui¹,
YANG Wen¹, WANG Jin - yang²

(1. First School of Clinical Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Department of Cadre Endocrinology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 3. First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81760147, 81860275, 82360163); 甘肃省自然科学基金资助项目 (21JR1RA013, 24JRRA589); 甘肃省卫生健康行业科研基金资助项目 (GSWSQN2024 - 01)

作者简介: 武振亚(1997 -), 女, 硕士研究生, 主要从事内分泌代谢方向的相关研究

通信作者: 王金羊, 主任医师, 研究生导师
MP: 13919842516
E - mail: WJY2752@163.com

摘要:肥胖是促使2型糖尿病(T2DM)进一步发展的“关键”一环。脂肪组织释放脂肪因子,以内分泌及旁分泌的方式对心血管系统发挥作用,不同的脂肪因子有不同的影响效应。促炎脂肪因子加重心肌细胞的炎症反应和氧化应激,导致心肌肥大和间质纤维化,诱发心力衰竭。抗炎脂肪因子通过抑制内质网应激、氧化应激、增加一氧化氮的产生来保护高糖诱导的血管内皮功能障碍,延缓T2DM心血管并发症的发生。平衡促炎脂肪因子和抗炎脂肪因子在糖尿病心肌病(DCM)中所发挥的作用至关重要。本文将通过肥胖相关脂肪因子对DCM中的影响研究,总结临床中既能降低体质量,又可使心脏获益的新型降糖药物,为防治肥胖合并DCM的发生发展提供理论依据。

关键词:糖尿病心肌病;肥胖;脂肪因子;治疗药物

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.024

中图分类号:R97 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)07-1032-06

Abstract: Obesity is a ‘key’ component that contributes to the further development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Adipose tissue releases adipokines that act on the cardiovascular system in an endocrine and paracrine manner, different adipokines have different effects. Pro-inflammatory adipokines exacerbate inflammatory responses and oxidative stress in cardiomyocytes, leading to myocardial hypertrophy and interstitial fibrosis, inducing heart failure. Anti-inflammatory adipokines protect against high glucose-induced vascular endothelial dysfunction and delay the development of cardiovascular complications in T2DM by inhibiting endoplasmic reticulum stress, oxidative stress and increasing nitric oxide production. Balancing the roles played by pro-inflammatory and anti-inflammatory adipokines in diabetic cardiomyopathy (DCM) is crucial. In this paper, we will study the effect of obesity-associated adipokines in DCM, summarise novel glucose-lowering drugs in the clinic that can both reduce body weight and benefit the heart, and provide a theoretical basis for preventing and treating the development of obesity-combined DCM.

Key words: diabetic cardiomyopathy; obesity; adipokines; therapeutic drug

肥胖是一种全球性的流行病^[1],其主要代谢并发症之一是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。过度的脂肪组织积累引起的肥胖是一种长期慢性炎症状态,是引起心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)关键危险因素之一^[2]。糖尿病心肌病(diabetic cardio-

myopathy, DCM) 的早期特征是轻度舒张功能障碍, 发展到后期为收缩舒张功能障碍^[3]。驱动心肌发展的糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 病理生理学因素包括全身性代谢紊乱、肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (renin - angiotensin - aldosterone system, RAAS) 的不当激活、氧化压力、炎症和免疫调节功能失调, 这些异常共同促进心脏组织间质纤维化, 舒张、收缩功能障碍, 从而诱发心力衰竭^[4]。肥胖与冠状动脉疾病的严重程度以及心力衰竭的预后息息相关^[5]。本文将从各类脂肪因子对心血管方面的影响及其治疗进行综述, 以期为临床治疗提供理论依据。

1 脂肪因子对 DCM 的影响

1.1 视黄醇结合蛋白 4 (retinol - binding protein 4, RBP4)

RBP4 是视黄醇的特异性载体, 可将视黄醇从肝转运到各种靶组织。RBP4 合成并储存在肝细胞和脂肪细胞中。RBP4 是脂肪组织分泌的产物之一, 在 DM 等疾病的病理生理机制中起重要作用。RBP4 是一种携带 DM 信号的蛋白质, 其在葡萄糖转运体 4 表达降低的小鼠脂肪组织中增加。BOBBERT 等^[6]研究发现, RBP4 可能与肥胖患者患 DM 有关, 将患者分为对照组 [左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) > 60%, 左心室舒张末期内径 (left ventricular end - diastolic diameter, LVEDD) < 55 mm] 与 DCM 组 (LVEF < 60%, LVEDD > 55 mm), DCM 组的血浆 RBP4 浓度和白细胞介素 - 8 (interleukin 8, IL - 8) 分别为 (35.54 ± 23.08) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (2.53 ± 1.72) $\text{pmol} \cdot \text{mL}^{-1}$, 均较对照组显著升高 [(27.3 ± 18.51) $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 (1.76 ± 0.97) $\text{pmol} \cdot \text{mL}^{-1}$], 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。另外, BOBBERT 等^[6]将 3T3 - L1 脂肪细胞与 IL - 8 一起孵育 3 h, 然后测量 RBP4 mRNA 的表达水平, 结果发现, IL - 8 组孵育后 RBP4 mRNA 表达水平较未刺激细胞显著上调, 在统计学上差异有统计学意义 [$(1.51 \times 10^{-6} \pm 7.18 \times 10^{-7})$ vs ($4.73 \times 10^{-7} \pm 4.26 \times 10^{-7}$) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.05$]。因此, IL - 8 诱导的 RBP4 血浆浓度升高可能是 DCM 患者发病率较高的原因之一。RBP4 作为代谢信号、炎症和血管功能障碍之间的分子联系, 其可能通过促炎途径参与了 DCM 发病过程, 从而增加 CVD 的风险。

1.2 趋化素

趋化素是一种脂肪因子, 在心血管系统代谢紊乱和炎症性疾病的发病机制中具有多种作用。趋化素调节能量代谢、脂肪生成和血管生成^[7]。肥胖与许多

代谢异常有关, 这些代谢异常通过刺激炎症过程破坏心血管稳态, 将免疫细胞招募到损伤部位, 降低一氧化氮水平, 导致血压升高、内皮细胞迁移、增殖和凋亡^[8]。在一项培养大鼠心肌细胞的研究中, 逆转录实时定量聚合酶链反应 (quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT - qPCR) 分析结果显示, $0.1 \sim 20.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 肿瘤坏死因子 - α (tumour necrosis factor - α , TNF - α) 处理新生大鼠心肌细胞 24 h 后, 趋化素 mRNA 水平呈剂量依赖性升高, 在 $20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时的最大刺激效应是对照组 (0.9% NaCl) 的 (2.53 ± 0.26) 倍, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)^[9]。同时, 蛋白质印迹结果显示, 趋化素处理的 HL - 1 细胞持续 5 min, 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 磷酸化 Thr308 降低至对照组的 (63 ± 5)%, 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 用趋化素处理 24 h 也显示, PKB 在 Thr308 位点磷酸化降低至对照水平的 (80 ± 2)%。这说明趋化素可以抑制 PKB 磷酸化, 从而导致细胞凋亡^[9]。炎症是促使 CVD 加重的危险因素之一, 促炎脂肪因子趋化素可能在心脏水平上具有破坏性作用, 且心脏趋化素自分泌/旁分泌系统受炎症和代谢的关键介质调控^[10]。

1.3 流星蛋白样激素

流星蛋白样激素在骨骼肌、心脏和脂肪中普遍表达, 在肥胖、胰岛素抵抗和炎症中起有益作用。有研究发现, 在瘦素受体缺乏 *db/db* 的 T2DM 小鼠中, 血浆流星蛋白样激素 mRNA 表达水平较正常组下降 64%, 心肌流星蛋白样激素 mRNA 表达水平较正常组下降 85%; 在 T2DM 小鼠中, 心脏特异性过表达流星蛋白样激素能够显著改善心脏损伤和功能障碍, 而流星蛋白样激素下调则会加重高糖诱导的原发性新生鼠的心肌肥大、细胞凋亡和氧化损伤^[11]。张敏等^[12]研究发现, 将雄性 C57BJ/6L 小鼠随机分为实验组 (DCM + 流星蛋白样激素)、模型组 (DCM 模型) 和对照组 (未处理), 结果显示, 实验组、模型组和对照组的葡萄糖转运蛋白 - 4 (glucose transporter - 4, GLUT - 4) 蛋白相对表达水平分别为 0.35 ± 0.13 、 0.09 ± 0.06 和 0.69 ± 0.10 , 两两比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。炎症不仅是一种重要的生理防御机制, 而且是器官损伤的潜在介质, 因此流星蛋白样激素缺乏或过多均可加重疾病状态。

1.4 脂联素 (adiponectin, ADPN)

ADPN 是一种抗炎脂肪因子, 也是一种经典的抗炎药, 通过抑制巨噬细胞分化、使巨噬细胞表型转变

为抗炎状态、降低 Toll 样受体 4 的表达来减轻炎症。ADPN 的抗炎能力可以保护血管系统、心脏、肺和结肠。有学者研究 ADPN 在炎症性心肌病中的作用,结果发现,DCM 组的血浆 ADPN 浓度为 $(5.4 \pm 3.6) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,较对照组(LVEF $>60\%$, LVEDD $<55 \text{ mm}$)的 $(4.8 \pm 2.5) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 显著升高,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)^[13]。BOBBERT 等^[13]研究显示,高 ADPN 水平($\geq 15 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)患者与低 ADPN 水平($\leq 5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)患者相比,心肌炎症因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) - α 浸润减少 76%,氨基末端脑利钠肽前体水平降低 50%,这提示 ADPN 在 DCM 中具有调节作用。体外实验表明,联合组(ADPN + TNF - α)心肌成纤维细胞的核转录因子 - κB (nuclear factor - κB , NF - κB)表达水平较 ADPN 组下降 77%,ADPN 可能通过直接抑制心肌成纤维细胞中 NF - κB 的激活来减少炎症反应和左心室重塑,有直接的抗炎作用。

1.5 鸢尾素

鸢尾素在心肌中高度表达,其在心肌梗死的线粒体稳态中起关键作用。研究显示,鸢尾素丰度与心肌梗死后不同阶段及心脏修复有显著的相关性^[14]。在缺血损伤后,鸢尾素与线粒体解偶联蛋白相互作用,防止线粒体功能障碍并减少氧化应激。PENG 等^[15]将雄性 SD 大鼠随机分为实验组(主动脉缩窄术 + 鸢尾素)和对照组(假手术 + 0.9% NaCl),结果发现,实验组的 LVEF 较对照组升高 $[(55.53 \pm 2.24)\% \text{ vs } (50.23 \pm 1.34)\%]$,实验组的氨基末端脑利钠肽前体水平较对照组下降 75%,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2 水平较对照组下降 65%,这说明鸢尾素可以通过抑制氧化应激来改善心脏重构。LIU 等^[16]探索不同剂量鸢尾素在链脲佐菌素诱导的 DM 小鼠心肌重构中的相反作用,结果发现,低剂量($0.5 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)鸢尾素组的 LVEF 较单纯 DM 组升高 1.5 倍,从而改善 DCM;而高剂量($1.5 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)鸢尾素组的 LVEF 较低剂量鸢尾素组降低 87%,I 胶原蛋白较低剂量鸢尾素组升高 1.3 倍,这说明高剂量鸢尾素不仅不能预防心室功能障碍,而且会增加心脏中的胶原沉积。这表明鸢尾素在 DCM 的治疗中起着至关重要的作用,但鸢尾素过度表达、线粒体生物发生受损导致的氧化应激和线粒体呼吸增加会导致心力衰竭进展和心脏纤维化。

2 降糖药物对 DCM 合并肥胖的治疗

随着时代的发展和进步,T2DM 发病率呈增高趋势。T2DM 发病是一种因遗传、环境等因素共同作用

下,致使患者胰岛素分泌不足,发生胰岛素拮抗,导致血糖升高,内分泌紊乱的疾病,常伴随肥胖发生,且易诱发心脏病变等并发症,严重危害患者生命健康。临床上针对 DCM 的治疗手段主要以使用降低血糖兼顾改善心功能的药物为主^[17]。

2.1 二甲双胍

二甲双胍在降低血糖的同时可以抑制内质网应激和氧化应激,恢复内皮功能,降低 DM 心血管并发症,改善糖脂代谢。梁晓等^[18]将 DCM 患者随机分为试验组(常规治疗 + 坎地沙坦酯联合二甲双胍治疗)和对照组(常规治疗),治疗 3 个月后,试验组和对照组的 LVEDD 分别为 (50.48 ± 6.03) 和 $(56.28 \pm 5.61) \text{ mm}$,三酰甘油水平分别为 (0.75 ± 0.32) 和 $(1.65 \pm 0.52) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,总胆固醇水平分别为 (2.36 ± 0.19) 和 $(4.26 \pm 0.36) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,低密度脂蛋白胆固醇(low - density lipoprotein cholesterol, LDL - C)水平分别为 (1.72 ± 0.14) 和 $(2.93 \pm 0.22) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,LVEF 分别为 $(61.23 \pm 6.72)\%$ 和 $(53.49 \pm 5.56)\%$,高密度脂蛋白胆固醇(high - density lipoprotein cholesterol, HDL - C)分别为 (1.88 ± 0.13) 和 $(1.51 \pm 0.42) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),这说明 DCM 患者口服二甲双胍在改善脂代谢的同时改善心脏的结构和功能。兰天等^[19]将肥胖型 T2DM 患者随机分为对照组(吡咯列酮 + 瑞格列奈治疗)与试验组(在对照组基础上加用二甲双胍),持续治疗 6 个月后发现,试验组的空腹血糖 $[(6.47 \pm 0.82) \text{ vs } (7.28 \pm 0.87) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}]$ 、糖化血红蛋白 $[(6.76 \pm 0.89)\% \text{ vs } (7.81 \pm 0.98)\%]$ 、体质量指数(body mass index, BMI) $[(23.32 \pm 0.78) \text{ vs } (26.01 \pm 0.81) \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}]$ 均较对照组显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),这说明肥胖型 T2DM 患者口服二甲双胍,在有效控制血糖水平的同时可以降低体质量,从而改善胰岛素抵抗。

方晓玲^[20]将 2 d 龄 Wistar 大鼠乳鼠分成模型组(结扎前降支冠状动脉构建心肌缺血再灌)和实验组(二甲双胍),结果发现,实验组和模型组的心肌酶谱分别为 (116.22 ± 24.80) 和 $(160.53 \pm 27.41) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,肌钙蛋白水平分别为 (22.13 ± 3.84) 和 $(37.82 \pm 5.13) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,TNF - α 水平分别为 (1.02 ± 0.12) 和 $(1.60 \pm 0.14) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,IL - 6 水平分别为 (128.47 ± 9.68) 和 $(180.80 \pm 10.29) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,乳酸脱氢酶水平分别为 (4778.03 ± 803.38) 和 $(5908.38 \pm 784.47) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,在统计学上差异均有统

计学意义(均 $P < 0.05$),这说明二甲双胍能够降低心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞炎症因子水平,改善大鼠的心脏功能。

上述研究表明,二甲双胍可以通过内皮细胞、心肌细胞和心脏成纤维细胞中的内质网应激、氧化应激、细胞凋亡和蛋白质合成的减少使心脏处于保护状态,从而潜在地限制 DCM 和心力衰竭的发生。

2.2 钠-葡萄糖共转运蛋白抑制药(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT-2i)

SGLT-2i 在降低血糖的同时,具有抗炎、降低体重、抗氧化和抑制 RAAS 系统活性的作用,SGLT-2i 可能通过改善内皮功能障碍,抑制心脏负性重构,改善心肌收缩和耗氧量^[21]。CHEN 等^[22]将雄性 BTBR ob/ob 小鼠的 DM 模型分为实验组(达格列净治疗)和对照组(0.9% NaCl),治疗 12 周后发现,实验组的 LVEF 较对照组增加 1.15 倍,心肌 TNF- α 水平较对照组下降约 59%,IL-6 水平较对照组下降约 40%,这说明达格列净可能通过抗炎作用改善 DM 小鼠心脏功能。郭宁茹等^[23]将 DCM 模型大鼠随机分为模型组 and 低、高剂量实验组(0.75、1.50 mg·kg⁻¹ 恩格列净),结果发现,低、高剂量实验组的 LVEF 分别为(51.86 $\pm$ 6.70)%和(61.12 $\pm$ 8.25)%,均较模型组的(37.90 $\pm$ 3.27)%显著升高,LVEDD 分别为(7.35 $\pm$ 1.01)和(5.14 $\pm$ 0.68)mm,均较模型组的(9.73 $\pm$ 1.10)mm 显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),这说明恩格列净能减轻 DCM 大鼠心肌组织损伤,改善心功能。另有学者将 4 周龄的 SD 雄性大鼠随机分为对照组(饲料喂养)、DM 组(高糖高脂饲料)和联合组(DM+达格列净),结果发现,联合组的 LVEF 较 DM 组升高约 1.51 倍,心肌组织Ⅲ型胶原蛋白、心脏质量与体质量之比、LVEDD 分别较 DM 组减少 61%、80%和 88%^[24],这说明 DM 大鼠发生心室重塑及心功能障碍,达格列净治疗后可以显著改善 DM 引起的心室重塑及心功能异常。

上述研究表明,SGLT-2i 作为临床上新兴的口服降糖药物,除了降低血糖水平,还在 DM 心血管并发症保护作用方面上具有显著的优势,包括改善心肌纤维化、抗炎、减轻体质量等多种获益。

2.3 胰高血糖素样肽-1 受体激动药(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)

GLP-1RA 的基础研究及心血管结局研究提示,GLP-1RA 在降糖的同时,还可以减轻体质量、心脏氧化应激、降低细胞凋亡并改善患者的心脏舒张功能^[25]。心肌代谢异常,包括脂肪酸、葡萄糖代谢受损

和心肌胰岛素抵抗,会导致心力衰竭伴射血分数降低^[26]。在一项为期 12 周的随机双盲临床试验中评估长效 GLP-1RA,该试验包括稳定的美国纽约心脏病协会心功能分级(Ⅱ或Ⅲ级)心力衰竭且 LVEF $\leq$ 40%的门诊患者,中重度心力衰竭患者给予阿必鲁肽 30 mg,每周 1 次,持续 12 周,结果发现,阿必鲁肽组的峰值摄氧量为 1.51(0.21~2.82)mL·kg⁻¹·min⁻¹,较安慰剂组显著改善 0.9(0.42~1.1)mL·kg⁻¹·min⁻¹,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)^[27],这说明 GLP-1RA 通过增加心肌葡萄糖摄取、血管舒张来增加摄氧量,从而在心血管生理中发挥直接作用。另有学者将 T2DM 合并非酒精性脂肪肝患者分为对照组(接受常规标准治疗方案)和试验组(在对照组基础上+利拉鲁肽注射液),2 组患者均规律治疗超过 12 个月,结果发现,试验组治疗后的腰围[88.00(80.00, 95.00) vs 91.00(82.00, 98.00)cm]、体质量[69.30(62.00, 76.50) vs 79.30(72.05, 86.45)kg]、BMI[25.62(23.54, 27.69) vs 26.84(23.77, 30.75)kg·m⁻²]均较对照组显著降低,且试验组治疗后的 LVEF[67.00%(64.00%, 70.00%) vs 64.07%(61.00%, 67.00%)]、二尖瓣环舒张早期与晚期血流峰值速度比值[0.79(0.73, 0.89) vs 0.75(0.67, 0.84)]均较对照组显著升高,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)^[28],这说明利拉鲁肽可以有效控制 T2DM 患者的血糖,降低其腰围和体质量,并且对患者的心脏结构和功能具有保护作用。

华炳红等^[29]将雄性 SD 大鼠随机分为对照组(枸橼酸缓冲液)、DCM 组和实验组(DCM+司美格鲁肽),结果发现,DCM 组的心肌胶原体积分数显著高于对照组[(16.3 $\pm$ 1.4)% vs (2.6 $\pm$ 0.4)%],实验组的心肌胶原体积分数为(6.8 $\pm$ 1.7)%,显著低于 DCM 组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),这说明司美格鲁肽可在结构和分子水平上防止心肌细胞纤维化,从而延缓 DCM 发展。

上述研究表明,胰高血糖素样肽-1 激素会刺激胰岛素分泌,增加胰岛素敏感性,增强葡萄糖摄取,因此,GLP-1RA 可能是一种潜在的调节剂,可以增强心肌葡萄糖代谢^[30]。

2.4 人参皂苷

人参皂苷通过改善脂肪代谢紊乱、肥胖、DM、炎症等方面起作用,降低了 CVD 发生和发展的风险。尉海涛^[31]将 4 周龄的 Wistar 大鼠分为对照组(0.9% NaCl)、DM 组和实验组(DM+15 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 人参皂苷 Rg1),结果显示,实验组的 LVEF 较 DM 组显著

升高 $[(87.36 \pm 4.25)\% \text{ vs } (75.57 \pm 5.21)\%]$, LVEDD $[(4.57 \pm 0.68) \text{ vs } (7.23 \pm 0.23) \text{ mm}]$ 和细胞凋亡率 $[(44.25 \pm 6.58)\% \text{ vs } (62.50 \pm 7.59)\%]$ 均较DM组显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这说明人参皂苷 Rg1 对高糖所致的心肌损伤有明显保护作用,且其保护作用可能与减轻心肌组织凋亡水平有关。

ZHANG 等^[32]将24周龄DM db/db小鼠分为DM组和实验组(DM + 50 mg · kg⁻¹人参皂苷 Rg3)组,结果发现,实验组的体质量、高血糖、LDL - C、TNF - α 和IL - 6分别较DM组降低71%、83%、68%、60%和62%,LVEF较DM组升高77%,这说明人参皂苷 Rg3能够明显减轻DM小鼠心脏组织的脂质积累,降低炎症反应,减轻体质量,改善心功能。

上述研究表明,人参皂苷可能通过抗氧化应激、抗炎和减轻内质网应激所致的细胞凋亡等途径保护心脏的结构和功能。因此,人参皂苷可能是一种有前景的治疗DCM的药物。

3 讨论

DCM是一种独立于冠状动脉疾病、高血压心脏病及瓣膜病的以代谢障碍及心功能障碍为特征的DM心血管并发症,是直接影响心肌结构并出现功能重构的特异性心肌病,其特点是心脏收缩或舒张功能障碍,最终发展为心力衰竭。心脏重构的主要表现是心肌纤维化。心肌纤维化以成纤维细胞的增殖和细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的沉积为主要特征。成纤维细胞是心肌间质纤维化过程中产生基质的主要细胞。ECM的沉积引起心脏硬度增加,顺应性降低,影响心脏的正常舒张和收缩功能。肥胖是加剧T2DM并发症的发生主要原因之一。

肥胖不仅仅是一种其他疾病的危险因素,更是一种具有多方面病因的复杂疾病,特别是内脏脂肪分布过度,伴随着激素、炎症和血管内皮水平的改变,这些改变诱发了糖脂代谢紊乱、炎症和免疫调节功能失调,增加心血管发病率。脂肪因子是脂肪组织的主要组成部分之一,是体内控制全身代谢平衡的基石。脂肪因子的主要功能是通过对其他组织的代谢、食欲调节、胰岛素敏感性、免疫反应和对心脏结构与功能的调节,介导了许多生理和病理过程,使脂肪因子可作为心血管功能障碍的早期预测标志物,成为肥胖相关CVD新的潜在治疗靶点。

目前,有研究发现,二甲双胍、SGLT - 2i、GLP - 1RA、人参皂苷等对DCM合并肥胖患者血糖控制、心血管保护、体质量管理有明确的作用(“三效合

一”),另外,在有效控制血糖的基础上,他汀类药物可以起到降脂、抗炎的双重作用,并改善心脏纤维化^[33]。DCM患者普遍存在RAAS系统的激活,而此系统的激活可以促进氧化应激、细胞凋亡、炎症及纤维化,加重心室重塑。因此,RAAS拮抗药也能给DM患者带来益处^[34]。

非奈利酮是一种新的盐皮质激素受体拮抗药,在大规模临床试验中,非奈利酮已显示出强大的心脏保护作用,具有较好抑制醛固酮和改善心肌重构的特点,更有利于提高慢性心力衰竭患者的依从性,有助于改善患者远期预后,包括降低心血管死亡率和减少心脏纤维化^[35-36]。

本研究基于肥胖加速DM心血管并发症的发生,从而认识脂肪因子在DCM中所发挥的致炎与抗炎作用,总结其新的治疗策略,为临床研究开拓新的思路,在肥胖合并DCM的治疗和预防中提供理论依据。

参考文献:

- [1] NG M, FLEMING T, ROBINSON M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980—2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9945): 766—781.
- [2] KOLIAKI C, LIATIS S, KOKKINOS A. Obesity and cardiovascular disease: Revisiting an old relationship [J/OL]. *Metabolism*, 2019, 92: 98—107. 2018 - 11 - 03 [2024 - 03 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30399375/>.
- [3] MURTAZA G, VIRK H U H, KHALID M, et al. Diabetic cardiomyopathy - A comprehensive updated review [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(4): 315—326.
- [4] JIA G, WHALEY - CONNELL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia - and insulin - resistance - induced heart disease [J]. *Diabetologia*, 2017, 61(1): 21—28.
- [5] NARYZHNA N V, KOSHELSKAYA O A, KOLOGRIVOVA I V, et al. Hypertrophy and insulin resistance of epicardial adipose tissue adipocytes: association with the coronary artery disease severity [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(1): 64.
- [6] BOBBERT P, WEITHAUSER A, ANDRES J, et al. Increased plasma retinol binding protein 4 levels in patients with inflammatory cardiomyopathy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11 (12): 1163—1168.
- [7] GORALSKI K B, MCCARTHY T C, HANNIMAN E A, et al. Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (38): 28175—28188.
- [8] RIZVI A A, STOIAN A P, RIZZO M. Metabolic syndrome: From molecular mechanisms to novel therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10038.
- [9] RODRIGUEZ - PENAS D, FEIJOO - BANDIN S, GARCIA - RUA V, et al. The adipokine chemerin induces apoptosis in

- cardiomyocytes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37 (1): 176—192.
- [10] SARDU C, PIERETTI G, D' ONOFRIO N, *et al.* Inflammatory cytokines and SIRT1 levels in subcutaneous abdominal fat: Relationship with cardiac performance in overweight pre - diabetics patients [J/OL]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1030. 2018 - 08 - 21 [2024 - 03 - 12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30246793/>.
- [11] LU Q B, DING Y, LIU Y, *et al.* Metrn1 ameliorates diabetic cardiomyopathy via inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1 - mediated autophagy [J/OL]. *J Adv Res*, 2023, 51: 161—179. 2022 - 11 - 09 [2024 - 03 - 15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36334887/>.
- [12] 张敏, 丁瑞麟, 江凤, 等. 循环 Metrn1 与糖尿病心肌病的关系及相关分子机制 [J]. 海南医学院学报, 2022, 28(9): 663—668.
- [13] BOBBERT P, SCHEIBENBOGEN C, JENKE A, *et al.* Adiponectin expression in patients with inflammatory cardiomyopathy indicates favourable outcome and inflammation control [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(9): 1134—1147.
- [14] BASHAR S M, SAMIR EL - SHERBEINY S M, BORAIE M Z. Correlation between the blood level of irisin and the severity of acute myocardial infarction in exercise - trained rats [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2018, 30(1): 59—71.
- [15] PENG Q, DING R, WANG X, *et al.* Effect of irisin on pressure overload - induced cardiac remodeling [J]. *Arch Med Res*, 2021, 52(2): 182—190.
- [16] LIU X, MUJAHID H, RONG B, *et al.* Irisin inhibits high glucose - induced endothelial - to - mesenchymal transition and exerts a dose - dependent bidirectional effect on diabetic cardiomyopathy [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2): 808—822.
- [17] RØDER M E. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP - 1 and SGLT2 agents: Evidence and clinical potential [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2017, 9(1): 33—50.
- [18] 梁晓, 熊小奇, 肖丽红. 坎地沙坦酯联合二甲双胍对糖尿病性心脏病患者心脏重构及预后的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(16): 1712—1716.
- [19] 兰天, 邱平, 刘巍梦, 等. 二甲双胍对肥胖型 2 型糖尿病患者脂代谢、氧化应激因子及胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(7): 788—795.
- [20] 方晓玲. 二甲双胍保护心肌缺血再灌注损伤的作用机制研究 [D]. 江苏 苏州: 苏州大学, 2019.
- [21] TAGER T, ATAR D, AGEWALL S, *et al.* Comparative efficacy of sodium - glucose cotransporter - 2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and network meta - analysis of randomised controlled trials [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(6): 1421—1435.
- [22] CHEN H, TRAN D, YANG H C, *et al.* Dapagliflozin and ticagrelor have additive effects on the attenuation of the activation of the NLRP3 inflammasome and the progression of diabetic cardiomyopathy: An AMPK - mTOR interplay [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(4): 443—461.
- [23] 郭宁茹, 赵杰荣, 张晓君, 等. 基于 AMPK/SIRT1/PGC - 1 α 信号通路探究恩格列净对糖尿病心脏病大鼠的治疗作用 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(12): 2929—2933.
- [24] 张铭珺. PHLPP1 及达格列净在糖尿病心脏病中的作用及其机制研究 [D]. 山东 济南: 山东大学, 2021.
- [25] ABDELRAZIK SOLIMAN N G, ABDEL - HAMID A A M, EL - HAWWARY A A, *et al.* Impact of liraglutide on microcirculation in experimental diabetic cardiomyopathy [J]. *Acta Histochem*, 2020, 122(3): 151533.
- [26] SACK M N, RADER T A, PARK S, *et al.* Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart [J]. *Circulation*, 1996, 94(11): 2837—2842.
- [27] LEPORE J J, OLSON E, DEMOPOULOS L, *et al.* Effects of the novel long - acting GLP - 1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(7): 559—566.
- [28] 宋白利, 付留俊, 常毅娜, 等. 利拉鲁肽对 NAFLD 合并 T2DM 患者心血管代谢和左心室结构及功能的影响 [J]. 中国药房, 2024, 35(14): 1737—1742.
- [29] 华炳红, 张菊云, 郑地明, 等. 司美格鲁肽对链脲佐菌素诱导的糖尿病心脏病大鼠的保护作用及其机制研究 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(7): 742—747.
- [30] MARGULIES K B, ANSTROM K J, HERNANDEZ A F, *et al.* GLP - 1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: Design and rationale for the functional impact of GLP - 1 for heart failure treatment study [J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(4): 673—679.
- [31] 尉海涛. 人参皂苷 Rg1 对糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用及机制研究 [D]. 吉林 长春: 吉林大学, 2016.
- [32] ZHANG C, YU H, YE J, *et al.* Ginsenoside rg3 protects against diabetic cardiomyopathy and promotes adiponectin signaling via activation of PPAR - gamma [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16736.
- [33] ZHANG Q, DONG J, YU Z. Pleiotropic use of statins as non - lipid - lowering drugs [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14): 2704—2711.
- [34] YEHA Y M, HUSSEIN A M, EZAM K, *et al.* Blockade of renin angiotensin system ameliorates the cardiac arrhythmias and sympathetic neural remodeling in hearts of type 2 dm rat model [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(3): 464—478.
- [35] 王丽华, 曹嘉, 宋洁妮, 等. 非奈利酮对 2 型糖尿病心肌细胞凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(22): 3266—3270.
- [36] AGARWAL R, FILIPPATOS G, PITT B, *et al.* Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: The FIDELITY pooled analysis [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(6): 474—484.

(收稿日期 2024 - 10 - 29)