

糖尿病心肌病发病机制的研究进展

韩雪

保山中医药高等专科学校 云南 保山 678000

【摘要】: 糖尿病心肌病是指糖尿病患者因为持续性的高糖影响导致心脏功能出现微血管损伤的心肌代谢紊乱疾病。现结合国内外文献以及临床探索就糖尿病心肌病的发病机制展开论述, 分析糖尿病高危因素对心脏功能、结构的损伤, 了解其病理机制, 为糖尿病心肌病的治疗和相关药物的开发提供相关参考方向。

【关键词】: 糖尿病心肌病, 心肌细胞; 心肌损伤; 心脏结构异常; 病理机制

Research progress on pathogenesis of diabetes cardiomyopathy

Xue Han

Baoshan College of Traditional Chinese Medicine Yunnan Baoshan 678000

Abstract: diabetes cardiomyopathy refers to the disorder of myocardial metabolism in diabetes patients due to the continuous influence of high glucose, which leads to microvascular damage of heart function. This article discusses the pathogenesis of diabetes cardiomyopathy based on domestic and foreign literature and clinical exploration, analyzes the damage of diabetes high-risk factors to heart function and structure, and understands its pathological mechanism, so as to provide relevant reference for the treatment of diabetes cardiomyopathy and the development of related drugs.

Key words: diabetes cardiomyopathy, cardiomyocytes; Myocardial injury; Abnormal cardiac structure; Pathological mechanism

糖尿病心肌病是指发生在糖尿病患者的心肌疾病, 其疾病机制和高血压冠心病、心脏瓣膜病以及其他心肌疾病有很大的区别, 无法用以上疾病的心脏病变对糖尿病心肌病的病理过程做出解释^[1]。同时糖尿病心肌病是在高糖的持续下, 机体紊乱出现微血管病变的基础上, 诱发心肌广泛性坏死, 心脏结构异常。随着疾病的发展, 往往会进展为心力衰竭、心率失常和心源性休克的情况, 病情严重者甚至有猝死的风险。在对糖尿病心肌病的探索中, 临床发现糖尿病心肌病强调的是糖尿病直接对心功能的损伤, 且损伤往往是独立产生, 不依赖于任何的血管问题^[2]。其发病机制尚无明确定论, 但普遍认为发病机制十分复杂, 和心肌代谢紊乱、糖代谢紊乱以及心脏冠状动脉微循环障碍和心肌细胞自噬等有密切相关。其临床症状主要是有三种表现。即患者出现胸闷、气促的心衰表现和存在有房室传导阻滞、室性早搏和心动过速的心率失常表现^[3]。此外, 心绞痛和阵发性的胸痛也是糖尿病心肌病的主要展现。本文通过查阅相关文献, 对糖尿病心肌病发病机制的进展加以论述, 目的是提高临床和医学对于糖尿病心肌病的认知, 为其治疗提供参考方向。

1 发病机制

1.1 心肌细胞代谢紊乱

心肌细胞是机体内高度分化的终末细胞, 其能量代谢主要分为3个环节。第1环节是底物的利用过程。心肌细胞可从血液中提取葡萄糖和脂肪酸等物质, 进行氧化和糖酵解。第2环节则是氧化磷酸化, 可从线粒体的呼吸链产生能量, 参与生成三磷酸腺苷, 供心脏耗能使用。第3环节是三磷酸腺苷的往返和转运。当以上环节的能量代谢过程出现异常, 或出现心肌功能不足时的情况, 将会严重影响心肌的收缩和舒张, 加重心衰的产生^[4]。

1.1.1 糖代谢紊乱

经研究和探索发现, 持续性高糖是引起糖尿病心肌病的主要致病因素, 持续性高糖可引起心肌纤维化, 其作用机制可能为: ①持续性的高糖可以加快活性释放增多, 导致心肌细胞加速凋亡。在人体的正常生理结构中, 心肌细胞的主要能量来自于脂肪酸代谢, 另一部分则主要来自于糖酵解。糖尿病患者代谢障碍, 导致能量来源改变, 脂肪酸代谢和糖酵解能量转为非酯化的脂肪酸氧化, 导致心肌细胞脂质代谢产物和解偶联蛋白-3等物质沉积。②沉积将导致心肌细胞出现纤维化, 促进心肌细胞衰弱凋亡, 加速心肌供血的障碍可能, 在这样沉积和纤维化的过程中, 心脏的结构和功能最终发生异常的改变。而当机体处于持续性高糖时, 会促使糖基化产物和相关受体快速结合, 导致晚期糖基化产物形成, 增加心肌能量底物改变。而其中重链MHC的增加, 使得NF- κ B的炎症因子和活化蛋白激酶被激活, 机体释放大量的炎性因子, 将对心脏动脉造成长期且持续性的炎性伤害, 进一步增加糖尿病心肌病发病的可能。③高糖可以改变蛋白质的结构和胶原分子交联的情况, 胶原分子降解能力因此降低, 加重心肌细胞的纤维化, 心肌将随着纤维化软度减弱, 最终心脏为了适应不良的纤维化, 微血管稀疏, 脂肪毒性和一氧化氮等可用性降低, 导致心血管硬度增加致使心脏结构发生改变^[5-7]。

1.1.2 心肌细胞的脂毒性

心肌脂毒性是指心肌细胞在正常情况下利用脂肪代谢获取能量, 以供心肌细胞工作的生理功能。尽管对糖尿病患者来说, 脂肪酸的利用在增加, 但其他的脂质代谢物如神经酰胺和甘油三酯却没有得到有效利用^[8]。这些脂质毒物将在一定程度中干扰正常的生理信号传导, 持续性的积累, 加速心肌细胞的凋亡和线粒体功能障碍。所以在脂肪

代谢的摄取和利用失衡的情况下,会导致无数的脂质堆积,心脏做功负荷加大,诱发心脏结构功能异常。刘红霞^[9]曾研究探索后发现,引起糖尿病心肌病的早期病因和心肌细胞的脂毒性有很大的关系,所以关注心肌细胞的脂毒性对研究糖尿病心肌病十分重要。

1.2 信号传导改变

胰岛素是中枢神经和外周神经调质的物质,由胰腺β细胞分泌释放,其本质实际上是蛋白质。胰岛素如同钥匙一般,可以帮助葡萄糖打开细胞的门,起神经递质的释放和再摄取作用^[10]。而且胰岛素还可以调控高达150个基因的表达,其中最关键的则是降低血糖。胰岛素是机体内唯一一个可以降低血糖的内源性激素。胰岛素抵抗是指在各种原因的促使下导致的胰岛素对葡萄糖的摄取和利用率降低的现象。机体往往会在这一情况下反应性的分泌更多的胰岛素,导致体内产生高胰岛素血症。为维持血糖的基本稳定,胰岛素对抗同样也会导致代谢综合征发生^[11]。以上两种疾病机制同样也是2型糖尿病的发病机制之一。胰岛素抵抗常常发生在糖尿病的早期,此时糖尿病患者往往处于肥胖状态,但是随着胰岛素的分泌,将会存在有严重的饥饿感,导致食物摄入量增大,同时加重动脉粥样硬化发生。在李薇薇等人^[12]的研究中阐述出,糖尿病患者机体内胰岛素介导葡萄糖摄取障碍普遍存在,随着高胰岛素的作用,血糖和肥胖有一定的改善,而近端胰岛素传导信号将会进一步存在,对转录因子信号和蛋白激酶传递受损,增大心肌功能障碍,诱发心肌细胞收缩力减弱。因此,胰岛素对抗不仅是糖尿病的始发原因,还是糖尿病心肌病的独立危险因素。

1.2.1 肾上腺素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统激活

肾上腺素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统是人体内极为重要的内分泌液体调节系统,可以恒定的维持机体血压。当机体内血压下降时,经过肾小球入球动脉的压力会下降,导致钠离子含量减少,分泌出蛋白水解酶,蛋白水解酶进入血液后会和肝脏α蛋白相互作用,形成血管紧张素I,经过肺内的转化酶则会转换为血管紧张素II^[13]。血管紧张素II的作用是收缩血管,刺激肾上腺髓质释放大量的肾上腺素,促使交感神经末梢释放去甲肾上腺素,产生升压作用。同时血管紧张素I和血管紧张素II可刺激肾上腺皮质分泌醛固酮。醛固酮经促进机体对远端小管水分、钠离子的吸收,还可促进水钠滞留和血容量增加,同时也会导致小动脉血管壁增厚和心脏右心室肥大等肺血管病变的情况,促使肺部、心脏等部位的血管张力增加,致使心脏受损。张浩^[14]等人曾进行有关于糖尿病机制的动物实验,结果表明,血管紧张素II可在早期糖尿病的心室肥大中起较强的促进作用,推测可能和氨基端酶通路内激活有关,因此,针对糖尿病心肌病的治疗,抑制肾上腺素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统激活可能是一种有效的治疗方向。

1.3 线粒体损伤

线粒体是一种存在于大量细胞中的两层膜包被的细胞器,可参加细胞能量制造,为细胞提供有氧呼吸场所。有研究表明,糖尿病心肌病患者中,线粒体生物合成关键调节因子、单磷酸腺苷活化蛋白激酶水平均低于正常人,同时还可能伴随有线粒体数量低下和复合酶活性降低的情况

^[15]。推测原因可能为持续性的高糖可降低线粒体生物合成关键调节因子的通路表达,抑制其生物合成过程,导致心肌细胞凋亡增多。而线粒体作为细胞氧化的重要场所,当机体存在糖尿病时,还可能导致蛋白糖基化和自由基产生的导致心肌脂质的过氧化损伤。王毅等人^[16]曾用实验性2型糖尿病小鼠模型进行研究,探索后发现,糖尿病大鼠模型心肌线粒体的一氧化氮、一氧化氮合酶和丙二醛均升高,提示糖尿病时脂质过氧化作用增强,线粒体自由基损伤。而一氧化氮的增多可能通过多种途径来诱发线粒体损伤,造成酶蛋白功能损伤,致使线粒体的内膜过度被氧化,对和线粒体相关的蛋白质,如CYT-C等进行改变,从而启动和激活包含有心肌细胞在内的多种细胞凋亡程序,引起细胞的凋亡和局部功能的进一步减弱。而经过研究和探索后推测,线粒体受损在糖尿病心肌病的原因还可能存在着线粒体膜上结构的概念,即线粒体内电子传递受阻,损伤线粒体的功能作用,最终引起心肌的病变和异常。而周喆^[17]曾基于线粒体损伤可引发糖尿病心肌病,对糖尿病小鼠心肌细胞进行仪器检查和相关病理分析,得出结论,在糖尿病心肌病早期,线粒体特异磷脂四亚油酰心磷脂(TLCL)含量存在有明显下降,当给予其常用的降糖药物,四亚油酰心磷脂(TLCL)的含量会有所恢复,提示出线粒体的损伤可能和糖尿病心肌病的发病机制存在有一定关联,早期进行干预,可减缓机体组织糖尿病发生风险。

1.4 微循环损伤

机体各个器官的微循环损伤而造成的组织细胞异常和病变,将对机体带来全身性和整体性的伤害。以临床疾病为例,表现十分明显的则是糖尿病的相关并发症。主要是机体组织细胞因为微循环损伤导致组织细胞无法获取充足的葡萄糖供应,因此出现炎症并发症^[18]。此外,糖尿病还会导致患者的冠状动脉出现微血管的病变。微血管病变症状可见内皮损伤、纤维素沉积以及基膜增厚等情况,这些现象均会导致冠状动脉松弛和痉挛,出现血管不完全性和完全性的闭塞,从而导致心肌细胞缺血,诱发心绞痛、心率失常等常见性心脏疾病。而针对糖尿病心肌病来说,微循环损伤将导致供血量降低,损伤患者心脏的中、小动脉,引起心脏顺应性降低和心脏微血管的缺血,将进一步导致心肌出现纤维化、僵硬和局部功能障碍^[19]。

1.5 自噬

自噬是存在于真核细胞内的一种保护机制,在正常的情况下,各个部位的细胞都存在一定低水平的自噬^[20]。但营养不足和刺激以及代谢性异常的情况下,可能导致细胞自噬水平升高。在持续性高糖、心肌细胞能量不足、高胰岛素、胰岛素不足等情况下,心肌细胞将会激发自噬,导致心脏功能障碍和发生心力衰竭。在徐挺^[21]的研究中,经过对34例糖尿病心肌病患者进行研究后发现,自噬标记物的升高和心肌胰岛素的抵抗有很大的关系,提示出胰岛素不足会引发心肌细胞出现自噬,促使机体减少蛋白激酶信号的传导。

2 小结

糖尿病患者罹患心脏类疾病的可能性高达20%,且随着时间和年龄的增长,发病率会持续上涨。糖尿病心肌病作为糖尿病并发症中最复杂的一种,存在有多种病因,均

会造成心肌细胞凋亡、心功能障碍和心肌重塑的情况。在加重患者机体伤害的同时,也在增大者患者的死亡风险。因此,如果控制和治疗糖尿病心肌病的进展和变化,是糖尿病疾病研究的必要组成部分。而经过以上分析和研究,可推测出糖尿病心肌病的病因机制和心肌细胞代谢紊乱、糖代谢紊乱、肾上腺素-血管紧张素-醛固酮系统激活、微循环损伤、线粒体受损、细胞自噬等密切相关。对以上病因进行探索和实验,可为糖尿病心肌病的治疗提供一定的参考方向,最终实现临床治疗有效的医学目的,为保障患者的心功能和生命安全做出必要的医学贡献。

参考文献:

- [1] 陈艳艳,周洁,卢作维等.糖尿病心肌病发病机制及治疗研究进展[J].解放军医学杂志,2023,48(08):957-964.
- [2] 崔阳阳,杨丽霞,马仙康等.糖尿病心肌病的发病机制及中医药干预研究进展[J].中医研究,2022,35(05):87-91.
- [3] 卢琳,郭亚楠,刘丽宏.糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J].中国冶金工业医学杂志,2022,39(02):140-141.
- [4] Ke Xiangyu,Lin Zhirui.Histone Deacetylases in the Pathogenesis of Diabetic Cardiomyopathy[J].Frontiers in Endocrinology,2021,12(12).
- [5] 廖敏,杨洛等.糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J].生物技术进展,2021,11(06):700-704.
- [6] 朱金秀,吴盛粼,胡佐祺等.自噬在糖尿病心肌病发病机制中的作用研究进展[J].实用心电学杂志,2021,30(01):64-67.
- [7] 黄梦洁,刘永铭,苟春丽.糖尿病心肌病右心损伤发病机制的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(18):3133-3136.
- [8] 宋小刚,陈子仪,马霞,张妍妍等.脂毒性在糖尿病心肌病发病中作用的研究进展[J].中国病理生理杂志,2022,38(11):2106-2112.
- [9] 刘红霞,戚本玲,刘丽华.脂毒性在糖尿病心肌病发病机制中的作用研究进展[J].临床心血管病杂志,2020,36(05):406-409.
- [10] Ahmed Uzair,Ashfaq Usman Ali.Dysregulation of circulating miRNAs promotes the pathogenesis of diabetes-induced cardiomyopathy.[J].PloS one,2021,16(4).
- [11] 王海燕,黄源,桂春.2型糖尿病对扩张型心肌病患者预后的影响研究[J].中国全科医学,2023,26(15):1840-1846.
- [12] 李薇薇,吕嵘,郭炜.线粒体 miRNAs 在糖尿病心肌病多个发病环节作用的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(03):437-442.
- [13] 徐勇,马秀梅.糖尿病心肌病的早期诊断与治疗策略[J].西南医科大学学报,2023,46(05):387-392+399.
- [14] 张浩,贾志毅,李文静,等.糖尿病心肌病的发病机制、治疗及沉默信息调节因子6的调控机制[J].实用心脑血管病杂志,2023,31(02):28-32.
- [15] 张洁婷,郭航远,池菊芳.糖尿病心肌病心肌纤维化的机制及治疗研究进展[J].浙江医学,2023,45(16):1777-1780.
- [16] 王毅,尤红俊,韩稳琦,刁佳宇.糖尿病性心肌病小鼠心肌线粒体 circRNA 表达谱与功能富集分析[J].西安交通大学学报(医学版),2023,44(05):701-708.
- [17] 周喆,王德琼,张黎等.线粒体自噬对高糖诱导小鼠胚胎成纤维细胞活化作用的影响[J].中国病理生理杂志,2023,39(05):893-901.
- [18] 刘骞,富路.钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂改善糖尿病心肌病心脏重构的研究进展[J].国际心血管病杂志,2023,50(04):216-220.
- [19] 吕丽丽,翟满满,丁小艳,陈永清.线粒体转录因子A介导的线粒体功能障碍在糖尿病心肌病中的作用[J].临床荟萃,2023,38(05):465-468.
- [20] 张帅,陈娟红,姚惠萍.糖尿病酮症酸中毒合并应激性心肌病急性循环衰竭患者的护理[J].中华急危重症护理杂志,2023,4(04):353-355.
- [21] 徐挺,池菊芳,郭航远.线粒体自噬在糖尿病心肌病中的作用研究进展[J].浙江医学,2023,45(07):769-773.