

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.12.011
文章编号: 1005-8982(2019)12-0053-05

血糖漂移对糖尿病患者心肌损伤的机制研究

陈莹, 郝光霞, 马羽琦, 李娜, 乔晓玲, 贾楠

(山西医科大学附属大医院 内分泌科, 山西 太原 030032)

摘要: 糖尿病心肌病变是一种以心肌结构和功能异常为特征的疾病, 其发病机制包括心肌糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、内质网应激及心肌微血管病变等。影响糖尿病心肌病变发生、发展的因素很多。研究显示, 血糖漂移亦可引起同样的病理、生理改变, 且多项研究支持血糖漂移异常与心血管不良预后密切相关。但血糖漂移如何导致心肌的损伤尚需进一步明确。该文主要从上述几个方面综述血糖漂移对糖尿病心肌损伤的可能机制, 为延缓糖尿病心肌病变提供依据。

关键词: 糖尿病; 心肌疾病; 发病机制; 预后

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Study of glycemc excursion on the mechanism of myocardial injury in diabetic patients

Ying Chen, Guang-xia Xi, Yu-qi Ma, Na Li, Xiao-ling Qiao, Nan Jia

(Department of Endocrinology, Shanxi Dayi Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030032, China)

Abstract: Diabetic cardiomyopathy is a disease characterized by abnormal changes in myocardial structure and function. Its pathogenesis includes disorder of glycolipid metabolism, oxidative stress, inflammatory reaction, endoplasmic reticulum stress, myocardial microangiopathy and so on. There are many factors affecting the occurrence and development of diabetic cardiomyopathy. Studies have shown that glycemc excursion can cause the same pathophysiological changes, and there have been several studies supporting glycemc excursion abnormalities closely related to poor cardiovascular outcomes. However, the mechanism by which glycemc excursion causes myocardial damage needs to be further clarified. This article will mainly review the possible mechanisms of glycemc excursion for diabetic myocardial injury from the above aspects, so as to provide a theoretical basis for delaying diabetic cardiomyopathy.

Keywords: diabetes mellitus; cardiomyopathies; pathogenesis; prognosis

糖尿病心肌病变是以糖尿病引起的心肌结构和功能异常为特征的心血管并发症。病理表现为心肌肥厚、心肌纤维化与心室壁僵硬增加, 从而引起心室顺应性下降、心脏舒缩功能不全, 最终导致心力衰竭^[1-2]。研究表明, 血糖漂移与糖尿病心肌病变的发生、发展密切相关^[3-4], 可导致内皮细胞损伤^[5]、心肌细胞凋亡。然而, 血糖漂移如何引起心肌损伤的机制并未

完全阐明。因此本文将重点阐述血糖漂移对糖尿病心肌损伤的可能机制。

1 血糖漂移概述

血糖漂移又称血糖波动, 是指血糖水平在谷值和峰值之间震荡的非稳定状态。其不仅包括短期血糖波动, 即日间血糖波动和日内血糖波动, 而且包括长期

收稿日期: 2018-12-28

[通信作者] 郝光霞; E-mail: bettyxgx2006@hotmail.com; Tel: 13903411452

血糖波动,即糖化血红蛋白变异性^[6]。正常生理状态下,血糖水平在餐前、餐后或非同日的同一时间并非恒定不变。由于机体存在一个复杂的神经内分泌调节系统,从而保证血糖在一个狭小的范围内波动,血糖漂移的幅度不大并且相对平缓。正常人日内血糖漂移幅度 2 ~ 3mmol/L,频率 5 次/d,日间血糖漂移幅度为 0.8 mmol/L。而糖尿病患者由于糖调节机制受损,血糖漂移幅度增大,除整体血糖水平升高外,还表现为日内及日间的血糖漂移幅度增大,主要原因包括胰岛 β 细胞功能减弱或衰退、饮食、运动及药物等^[7]。

2 糖尿病心肌损伤的发病机制

研究显示,心肌糖脂代谢紊乱、心肌微血管病变、氧化应激、炎症反应及内质网应激等都参与糖尿病心肌损伤的发生、发展过程^[8]。高血糖可使葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 1 mRNA 及其蛋白表达上调,心肌细胞 GLUT 及其受体异常,阻碍心肌供能^[9]。因葡萄糖利用障碍,心肌能量的产生几乎完全依赖于游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 的氧化,FFA 水平升高,加重心肌缺氧,产生的脂质及脂质中间代谢产物神经酰胺、二酰甘油及解偶联蛋白 3 等,可引起线粒体和过氧化物酶体中的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 自由基产生增加,这些物质的蓄积又可激活炎症反应,导致心肌纤维化、心肌细胞坏死和心肌功能障碍^[10-11]。同时高血糖可介导蛋白激酶 C 的激活,导致下游基因表达的改变,刺激心肌细胞内转化生长因子- β 、结缔组织生长因子和纤溶酶原抑制剂-1,使心肌纤维化。通过活化丝裂原活化蛋白激酶信号通路使心肌肥厚,活化核转录因子- κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B) 途径产生肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),诱导心肌炎症反应,激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶引起氧化应激^[12],导致心肌细胞凋亡^[13]。糖尿病心肌病变常伴随着心肌的肥厚、心肌间质纤维化及内皮细胞功能紊乱,心肌细胞功能紊乱将导致内质网应激反应。多项研究证实,内质网应激反应在糖尿病心肌病变的发展中起着重要的作用^[14-15]。而高糖血症、脂代谢异常、氧化应激、炎症反应及内质网应激等又可造成血管内皮细胞损伤,导致微血管舒缩异常、血管壁通透性增加及基底膜增厚,最终发展为糖尿病心

肌病变^[16]。

3 血糖漂移致糖尿病心肌损伤的机制

3.1 血糖漂移致心肌糖脂代谢紊乱

慢性高血糖时,细胞内胰岛素信号通路受损致 GLUTs 转运障碍。研究显示,晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 可引起胰岛素抵抗,导致心肌细胞 GLUTs 表达降低^[17]。且血糖漂移可加重糖尿病大鼠体内 AGEs 蓄积^[18],引起心肌细胞对葡萄糖摄取或利用障碍,心肌细胞能量供应不足。且心肌在胰岛素相对或绝对缺乏的条件下对葡萄糖的摄取、利用受损,心肌能量的来源几乎依赖于脂肪酸氧化,且过量的游离脂肪酸通过激活过氧化物酶体增殖物活化受体- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR- α) 来抑制葡萄糖氧化,激活的 PPAR- α 增加丙酮酸脱氢酶激酶-4 的表达,介导线粒体脂肪酸摄取增加、葡萄糖氧化减少,引起心肌中游离脂肪酸增加、甘油三酯积聚、PPAR- α 调节亚基、肌球蛋白重链 β 蛋白转录水平增加及葡萄糖转运蛋白 4 转录下调,导致心肌耗氧量增加,心室收缩功能障碍^[19]。田冯伟^[20]观察到,随着血糖漂移幅度的增加,2 型糖尿病患者血脂谱发生变化,脂蛋白脂酶活性降低,游离脂肪酸增加,低密度脂蛋白增加。表明血糖漂移可加重糖尿病心肌细胞脂代谢紊乱,导致心肌中脂质异位沉积增加。

3.2 血糖漂移致氧化应激

MONNIER 等^[21]研究证实,波动性高糖时血、尿中 8-异前列腺素 F₂ α 、8-羟基脱氧鸟苷水平增加,血糖漂移与氧化应激的触发有很强的相关性。NADPH 氧化酶是心肌细胞中 ROS 的主要来源,研究显示,在波动性高血糖情况下,NADPH 氧化酶 2 和 NADPH 氧化酶 4 亚基表达及活性上调更明显,且伴有心肌肥大和纤维化,应用 NADPH 氧化酶抑制剂可降低心肌细胞中 NADPH 氧化酶活性改善心肌纤维化^[22-23]。血糖波动可通过不同代谢途径产生过量 ROS,使对氧化应激敏感的蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、NF- κ B 和 P38 丝裂原活化蛋白激酶等多种细胞因子激活,通过启动和调节一些炎症因子,如化学趋化因子、金属蛋白酶及黏附分子等的基因转录,导致血管收缩、白细胞黏附、血小板激活、血栓形成及血管炎症,从而引起心肌细胞凋亡。ZHANG 等^[24]报告间歇或连续地

用 50% 葡萄糖溶液灌注 Wistar 大鼠 48 h, 急性血糖波动组丙二醛、B 淋巴细胞瘤基因 -2 关联 X 蛋白 (Bcl-2-Associated X protein, Bax) 水平升高, 谷胱甘肽过氧化物酶、B 淋巴细胞瘤基因 -2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白减少, 激活了 NF- κ B 通路, 导致心肌细胞凋亡增加, 抗氧化能力下降。因此血糖漂移加重心肌氧化应激, 最终将导致心肌细胞凋亡。

3.3 血糖漂移致炎症反应

促炎症细胞因子和趋化因子诱导的慢性炎症过程是糖尿病心肌损伤的重要机制之一。血糖漂移可增加心肌细胞内白介素 -6 (Interleukin-6, IL-6)、TNF- α 、细胞黏附分子 -1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的表达, 从而损伤心肌。LIU 等^[25] 研究表明, 波动性高血糖组人冠状动脉内皮细胞表达的 IL-6、TNF- α 、ICAM-1 较恒定性高血糖组高。而 ICAM-1、IL-6、单核细胞趋化因子 -1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 及 TNF- α 等可通过各自的受体激活 NF- κ B, 活化的 NF- κ B 可诱导更多的细胞因子转录, 进一步促进炎症反应, 同时促进凋亡蛋白 Bax 的表达、抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 最终导致心肌细胞凋亡增加, 心脏舒缩功能失调^[26]。国内学者收集 60 例非糖尿病危重患者, 分析平均血糖波动幅度 (mean amplitude of glycemic excursions, MAGE) 与血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、TNF- α 、IL-6 的水平变化, 观察到 MAGE 与上述炎症因子水平及病重程度密切相关^[27]。HOFFMAN 等^[28] 观察到青少年 1 型糖尿病患者血清 CRP 随着血糖标准差的增加而升高。因此, 反复异常的血糖漂移产生更高水平的循环炎症因子, 介导心肌细胞凋亡。

3.4 血糖漂移致内质网应激

波动性高血糖可加重内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS), 且 ERS 贯穿于糖尿病心肌病变发生、发展的整个过程, 可诱导心肌细胞凋亡、心肌纤维化和心脏重塑^[29-30]。国内学者郭立新等^[31] 观察到, 体外培养 48 h 的人脐静脉内皮细胞在波动性高糖组 (5.5 和 30.0 mmol/L 葡萄糖培养, 每 12 h 交替 1 次) 的细胞凋亡率高于恒定性高糖组 (30 mmol/L 葡萄糖培养), 且葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 是一种分子伴侣, 被看作是发生 ERS 的标志蛋白) 的表达低于恒定高糖组, 证实

波动性高糖加重内质网应激, 导致内皮细胞凋亡^[32]。BACHAR 等^[33] 研究显示, 当 ERS 持续存在时, GRP78 会导致胰岛细胞凋亡增加, 同时上调 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的表达。何泉等^[34] 收集 78 例 2 型糖尿病合并急性冠状动脉综合征的患者, 采用持续葡萄糖监测系统评估患者的血糖波动幅度, 结果显示急性期血糖变异性可使血管紧张素 -2 和内质网应激相关蛋白表达增加, 加重内质网应激, 导致心脏收缩功能受损。

3.5 血糖漂移致心肌微血管病变

糖尿病心肌微血管病变表现为毛细血管密度降低、毛细血管基底膜增厚及微血管周围纤维化明显。内皮细胞肿胀和内膜纤维增生, 血管腔变窄, 冠脉血流储备下降, 内皮细胞依赖的血管舒张作用减弱, 使心肌发生广泛而持久的慢性缺血、缺氧, 造成心肌退行性变和广泛的小灶性坏死。研究显示, 血糖漂移减少血管生成反应与血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的产生, 导致血管内皮受损, 与缺氧诱导因子 -1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达的减少相关^[35]。HIF-1 α 是低氧条件下产生的, 可调控下游各种促血管生成因子如 VEGF、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1), 过表达 HIF-1 α 可改善糖尿病心肌微循环, 减轻心肌细胞损伤^[36]。也有研究表明, 血糖漂移可通过激活 PKC 和 NF- κ B 途径损伤内皮细胞, 改变内皮细胞上黏附糖蛋白的表达, 促进单核细胞和白细胞的附着, 导致心肌和心室肥大, 损伤侧支循环形成^[37]。

4 小结

综上所述, 糖尿病心肌病变发病机制复杂, 是多种因素和机制共同作用的结果。随着对糖尿病心肌病变机制的深入研究, 近年来血糖漂移备受关注。研究发现, 异常的血糖漂移与糖尿病心肌病变的发生、发展密切相关。血糖漂移可引起心肌糖脂代谢紊乱、激活氧化应激、炎症反应、内质网应激, 加重心肌微血管病变, 导致心肌内线粒体肿胀、心肌纤维化, 引起心脏收缩、舒张功能不全, 最终导致心力衰竭。因此, 减少血糖波动, 精细降糖, 对延缓或阻止糖尿病心肌损伤有重要的意义。

参 考 文 献:

- [1] BUGGER H, ABEL E D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(4): 660-671.
- [2] GOYAL B R, MEHTA A A. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction[J]. *Human Experimental Toxicology*, 2013, 32(6):571-590.
- [3] TERAGUCHI I, IMANISHI T, OZAKI Y, et al. Acute-phase glucose fluctuation is negatively correlated with myocardial salvage after acute myocardial infarction[J]. *Circulation Journal Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 2014, 78(1):170-179
- [4] ZHANG J W, HE L J, CAO S J, et al. Effect of glycemic variability on short term prognosis in acute myocardial infarction subjects undergoing primary percutaneous coronary interventions[J]. *Diabetology Metabolic Syndrome*, 2014, 6(1): 76-87.
- [5] MAIORINO M I, CASCIANO O, DELLA V E, et al. Reducing glucose variability with continuous subcutaneous insulin infusion increases endothelial progenitor cells in type 1 diabetes: an observational study[J]. *Endocrine*, 2016, 52(2): 244-252.
- [6] PENNO G, SOLINI A, ZOPPINI G, et al. Hemoglobin A1c variability as an independent correlate of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the Renal Insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2013, 12(1): 1-13.
- [7] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者血糖波动管理专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(8): 633-636.
- [8] LEE W S, KIM J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going[J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(3): 404-421.
- [9] DUEHLMEIER R, HACKER A, WIDDEL-BIGDELY A, et al. Insulin stimulates GLUT4 translocation in the semitendinosus muscle of Shetland ponies[J]. *Veterinary Journal*, 2010, 184(2): 176-181.
- [10] BUGGER H, ABEL E D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(4): 660-671.
- [11] JIA G, DEMARCO V G, SOWERS J R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3): 144-153.
- [12] YAN B, REN J, ZHANG Q, et al. Antioxidative effects of natural products on diabetic cardiomyopathy[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 2070178
- [13] BRAHMA M K, PEPIN M E, WENDE A R. My sweetheart is broken: role of glucose in diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes Metab J*, 2017, 41(1): 1-9.
- [14] MINAMINO T, KOMURO I, KITAKAZE M. Endoplasmic reticulum stress as a therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1071-1082.
- [15] DICKHOUT J G, CARLISLE R E, AUSTIN R C. Interrelationship between cardiac hypertrophy, heart failure, and chronic kidney disease: endoplasmic reticulum stress as a mediator of pathogenesis[J]. *Circ Res*, 2011, 108(5): 629-642.
- [16] ADAMEOVA A, DHALLA N S. Role of microangiopathy in diabetic cardiomyopathy[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(1): 25-33.
- [17] 李瑾, 白瑞, 秦卫伟, 等. 晚期糖基化终产物对心肌细胞葡萄糖转运蛋白 1 表达的影响及机制研究 [J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(4): 512-514.
- [18] 王景尚, 孙明月, 黄焯, 等. α - 硫辛酸对血糖波动状态下 2 型糖尿病大鼠血管内皮细胞功能及 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路的影响 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(24): 2965-2971.
- [19] KÖNIG A, BODE C, BUGGER H. Diabetes mellitus and myocardial mitochondrial dysfunction: bench to bedside[J]. *Heart Failure Clinics*, 2012, 8(4): 551-561.
- [20] 田冯伟. 血糖波动对 2 型糖尿病患者游离脂肪酸谱和脂蛋白脂酶的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010: 1-50.
- [21] MONNIER L, COLETTE C, MAS E, et al. Regulation of oxidative stress by glycaemic control: evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(3): 562-571.
- [22] ZHANG L, LI F, ZHI G, et al. NADPH oxidase contributes to the left ventricular dysfunction induced by sinoaortic denervation in rats[J]. *Free Radical Research*, 2015, 49(1): 57-66.
- [23] 李素娟, 李剑敏, 汪洋, 等. 氧化应激和 P53 参与波动高糖诱导的肾小管上皮细胞凋亡 [J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(12): 2302-2306.
- [24] ZHANG W, ZHAO S, LI Y, et al. Acute blood glucose fluctuation induces myocardial apoptosis through oxidative stress and nuclear factor- κ B activation[J]. *Cardiology*, 2013, 124(1): 11-17.
- [25] LIU T, GONG J, CHEN Y, et al. Periodic vs constant high glucose in inducing pro-inflammatory cytokine expression in human coronary artery endothelial cells[J]. *Inflammation Research*, 2013, 62(7): 697-701.
- [26] YU X Y, CHEN H M, LIANG J L, et al. Hyperglycemic myocardial damage is mediated by proinflammatory cytokine: macrophage migration inhibitory factor[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): DOI: 10.1371/journal.pone.0016239.
- [27] 李静思, 吕肖峰, 张星光, 等. 危重患者血糖波动与血清炎症因子水平及病情预后的相关性 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(2): 111-114.
- [28] HOFFMAN R P, DYE A S, HUANG H, et al. Glycemic variability predicts inflammation in adolescents with type 1 diabetes[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(10): 1129-1133.
- [29] XU J, ZHOU Q, XU W, et al. Endoplasmic reticulum stress and diabetic cardiomyopathy[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 827971.
- [30] YANG Q, GAO H, DONG R, et al. Sequential changes of endoplasmic reticulum stress and apoptosis in myocardial fibrosis of diabetes mellitus-induced rats[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 5037-5044.
- [31] GROENENDYK J J. Biology of endoplasmic reticulum stress in

- the heart.[J]. *Circulation Research*, 2010, 107(10): 1185-1197.
- [32] 唐甜甜, 郭立新, 潘琦, 等. 胰高血糖素样肽 1 通过调控葡萄糖调节蛋白 78 表达改善高糖及波动性高糖诱导的内皮细胞内质网应激及凋亡 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 7(11): 684-688.
- [33] BACHAR E, ARIAV Y, CERASI E, et al. Neuronal nitric oxide synthase protects the pancreatic beta cell from glucolipotoxicity-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(10): 2177-2187.
- [34] 何泉, 徐盈, 唐新华, 等. 2 型糖尿病合并急性冠状动脉综合征急性期血糖变异性对血管生成素 2 和内质网应激变化影响的研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(12): 1080-1085.
- [35] BISCETTI F, PITOCOCO D, STRAFACE G, et al. Glycaemic variability affects ischaemia-induced angiogenesis in diabetic mice.[J]. *Clinical Science*, 2011, 121(12): 555-564.
- [36] XUE W, CAI L, TAN Y, et al. Cardiac-specific overexpression of HIF-1 {alpha} prevents deterioration of glycolytic pathway and cardiac remodeling in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(1): 97-105.
- [37] WU N, SHEN H, LIU H, et al. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 109-123.
- [38] ANDERSSON C, GISLASON G H, WEEKE P, et al. Diabetes is associated with impaired myocardial performance in patients without significant coronary artery disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9(1): 3.

(唐勇 编辑)