

# 糖尿病心肌病的药物治疗研究进展

席晓慧<sup>1,2</sup>, 王福文<sup>1</sup>, 牟艳玲<sup>1</sup>

(1 山东省医学科学院药物研究所, 济南 250062; 2 济南大学、山东省医学科学院医学与生命科学学院)

关键词: 糖尿病心肌病; 药物治疗; 研究进展

doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2014.05.040

中图分类号: R587.2 文献标志码: A 文章编号: 1002-266X(2014)05-0093-03

糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病性心脏病的特异性病变,是糖尿病(DM)心血管并发症的重要组成部分,也是DM患者死亡的主要原因。现已公认,DCM是一个独立的原发病,其发病不依赖于高血压、冠心病和其他已知心脏疾病。DCM早期的主要表现为心肌肥大和舒张功能不全,随后出现心室壁变厚、心肌细胞凋亡和心肌纤维化,晚期主要为收缩功能不全,容易并发心律失常、心力衰竭,甚至猝死<sup>[1]</sup>。目前认为,糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗(IR)、细胞内钙平衡异常、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活化、内皮功能紊乱等可能引起DCM,某些炎症因子和脂肪因子在DCM发病中也起重要作用<sup>[2]</sup>。DCM发病机制复杂,目前尚无特效的治疗方案,其治疗药物主要包括口服降糖药、 $\beta$ 受体拮抗剂、作用于RAAS的药物、钙拮抗剂与钙蛋白酶拮抗剂、调脂药等,传统中医药治疗DCM也有一定疗效。现结合文献对DCM的药物治疗研究进展综述如下。

## 1 口服降糖药

高血糖是DCM的关键始动因素,其可使游离脂肪酸(FFA)和活性氧中间体(ROS)水平升高,促进氧化应激;慢性高血糖可通过多种机制导致心肌损害,包括心功能障碍、心肌细胞凋亡、内皮功能障碍等。口服降糖药能促进胰岛素分泌,改善IR,促进组织对葡萄糖的利用,预防DCM发生和降低及其严重程度。常用的口服降糖药有磺酰脲类(SUs)、双胍类、胰岛素增敏药、二肽基肽酶4(DPP4)抑制剂及非磺酰脲类促胰岛素分泌剂等。

二甲双胍现已成为各国指南共同推荐治疗T2DM的首选药物,其通过激活磷酸腺苷激活蛋白

激酶(AMPK)发挥药理作用。许多研究表明,AMPK可调节糖脂的能量代谢,促进NO合成,改善IR,抑制心肌细胞凋亡,减轻心肌纤维化,起到保护心脏的作用<sup>[3]</sup>。噻唑烷酮类化合物(TZDs)能直接降低IR,改善胰岛 $\beta$ 细胞功能和胰岛素敏感性,其代表药物吡格列酮对T2DM患者的心血管并发症有明显疗效,但其可能增加心肌梗死的风险<sup>[4]</sup>,不适用于DCM的防治。二甲双胍和TZDs都是胰岛素增敏剂,与二甲双胍单药相比,联用吡格列酮和二甲双胍能更好地改善T2DM患者的胰岛素敏感性。

ATP敏感 $K^+$ 通道(KATP)在心脏功能中至关重要,SUs药物可引起KATP通道关闭,加重心肌损伤;迄今为止,对第一、二代SUs与心血管风险的研究从未停歇,但争议不断。格列美脲为第三代SUs,具有胰岛素增敏作用,能减轻IR,诱导NO形成,保护内皮细胞功能,且一些基础研究及回顾性研究尚未表明其有心血管危害,安全性较高<sup>[5]</sup>。瑞格列奈为速效促胰岛素分泌剂,主要降低餐后高血糖,在降低DM心血管并发症发病率方面具有重要作用<sup>[6]</sup>。DPP4抑制剂西他列汀能改善DM大鼠的左室顺应性,减少心肌肥大和I型胶原蛋白表达,但不改变其收缩功能<sup>[7]</sup>,可用于防治DCM,与SUs、二甲双胍联用可显著降低糖化血红蛋白水平<sup>[8]</sup>,改善心肌损伤,降低DM患者心血管并发症的发生率。

## 2 $\beta$ 受体拮抗剂

心脏自主神经病变患者的心脏及 $\beta$ 肾上腺素兴奋性增强,可导致心室肥厚、心肌细胞凋亡、心肌纤维化等, $\beta$ 受体拮抗剂选择性地与 $\beta$ 肾上腺素受体结合,可拮抗神经递质和儿茶酚胺对 $\beta$ 肾上腺素受体的激动作用,减慢心率,减弱心肌收缩力,减少心肌耗氧量,改善左室重构及心功能。近年来,因为第一代 $\beta$ 受体拮抗剂可影响血糖控制,用于高血压治

基金项目: 山东省优秀中青年科学家科研奖励基金计划(BS2013SW008)。

通信作者: 牟艳玲

疗时增加新发 DM 的风险,故  $\beta$  受体拮抗剂在 DM 患者中的应用受到质疑;此外,该类药物可增加 IR,掩盖低血糖反应导致的猝死发生<sup>[9]</sup>。近期研究表明, $\beta$  受体拮抗剂美托洛尔能改善 DCM 大鼠的心肌肥大和心功能不全,抑制脂肪酸氧化,降低血清葡萄糖水平,提高胰岛素水平<sup>[10,11]</sup>。卡维地洛、比索洛尔不但能降低 DM 患者心力衰竭的病死率及猝死率,而且不会影响血糖、血脂的控制<sup>[12]</sup>。

### 3 作用于 RAAS 的药物

作用于 RAAS 的药物主要有血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)和直接肾素抑制剂。研究显示,血管紧张素 II(Ang II)可通过多种机制影响心脏舒张功能,导致心肌重塑<sup>[2]</sup>。直接肾素抑制剂可通过直接抑制肾素,从源头上抑制 Ang II 生成。ACEI 作用于 ACE,可抑制 Ang I 向 Ang II 转化。ARB 可直接抑制 Ang II 与 AT1 结合,从而减轻心肌重塑<sup>[13]</sup>。此外,抑制 Ang II 生成可减少缓激肽降解,促进 NO 生成,改善内皮功能及 IR,降低心脏负荷。

依那普利属于 ACEI,动物实验表明,低剂量的依那普利可改善 DM 大鼠的心脏收缩和舒张功能<sup>[14]</sup>。阿利吉仑属于第 2 代肾素抑制剂,其能减少 DCM 大鼠心脏组织中的前肾素受体表达,改善舒张功能障碍、心肌肥大及心肌纤维化等心肌损伤<sup>[15]</sup>。缬沙坦属于 ACEI,其能降低 DCM 大鼠的心肌细胞凋亡和心肌纤维化水平<sup>[16]</sup>。在临床用药方面应首选足量 ACEI 治疗,当患者不能耐受 ACEI 时,ARB 是其合理的替代药物,但不推荐同时联用两药,必须联用时应密切注意患者的血钾水平和肾功能<sup>[17]</sup>。此外,作用于 RAAS 的药物有显著降低血压的作用,应用时需注意其低血压的不良反应。

### 4 钙拮抗剂及钙蛋白酶拮抗剂

DM 患者心肌细胞内钙潴留,导致心脏结构和功能异常。钙离子拮抗剂作用于 L 型钙通道,可逆转细胞内的钙超载,预防 DM 诱导的心肌改变。维拉帕米为钙拮抗剂,其可调节细胞内钙平衡,长期用药可显著改善心肌损害<sup>[18]</sup>,但其负性肌力作用可使以收缩功能障碍为主的心力衰竭患者心功能恶化。氨氯地平属于钙通道阻滞剂,其能改善血管内皮功能,减少心脏和血管的氧化应激<sup>[19]</sup>。高血糖可诱导钙蛋白酶激活,通过下调  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性,引起心肌细胞凋亡<sup>[20]</sup>;抑制钙蛋白酶活性可减轻 T1DM 小鼠的心肌肥厚和心肌纤维化水平<sup>[21]</sup>。

### 5 调脂药

高脂血症为 DCM 的促动因素,高血糖可致 FFA

蓄积,损害心肌细胞的舒缩功能,加重 IR。临床研究表明,对代谢综合征患者应将降低低密度脂蛋白胆固醇作为首要治疗目标,以降低心血管事件风险,他汀类是首选的调脂药物,并可改善 IR<sup>[22]</sup>;通过增加一氧化氮合成酶合成而减少 ROS 合成,改善血管内皮功能和舒张功能障碍,在防治 DCM 中起重要作用。动物实验表明,氟伐他汀能改善 DM 大鼠的左室收缩功能障碍,减轻心肌氧化应激,从而改善 DCM。但他汀类药物在降低心血管事件发生的同时可引起血糖升高,故临床应用时需注意监测血糖。

### 6 传统中医药

近年来,中医药治疗 DCM 的研究进展较快。祖国医学认为,DCM 的基本病机为“气阴两虚,痰瘀互结,心脉痹阻”,治宜益气养阴、化痰祛瘀、活血通络。山药、黄芪、银杏叶、雷公藤等活血化痰、补气健脾类单味中药能改善 DCM 心肌的糖脂代谢,增加缺血组织血流量,改善微循环,减轻自由基损伤,从而保护心脏;中药复方制剂六味地黄水煎液、糖心乐、糖心康等可对抗 DM 心肌组织的过氧化损伤,改善心肌微循环,减轻高血糖对心肌的损伤<sup>[23]</sup>。游琼等<sup>[24,25]</sup>对柚皮苷在 DCM 大鼠模型心肌损伤中的作用及机制进行了研究,结果表明柚皮苷可通过多种机制改善 IR,调节糖脂代谢,抗氧化应激,对 DCM 大鼠的心肌起保护作用。目前,中医药防治 DCM 的研究虽取得一定成果,但仍需大规模的临床观察,以丰富其治疗方法并制定统一的诊断和疗效评定标准。

### 7 其他药物

中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)明确指出,阿司匹林可全程防护 DM 心血管并发症,合并心血管疾病的 DM 患者服用阿司匹林进行二级预防,可将心血管事件的风险降低 25%。既往认为,曲美他嗪有改善心绞痛、抗心律失常作用;现研究表明其具有降低脂毒性的潜在作用,早期应用曲美他嗪可防止 DCM 发生,或减轻其病情<sup>[26]</sup>。 $\alpha$ -硫辛酸是一种独特的氧化还原双向的氧化应激抑制剂,可显著改善 DCM 大鼠的心肌纤维化和心功能障碍<sup>[27]</sup>。

### 8 小结与展望

积极防治 DCM 可降低 DM 的病死率,提高患者的生活质量。目前,治疗 DCM 的药物有向基因药物及受体类药物发展的趋势,且在治疗策略方面逐渐细化,主要包括 3 个方面:一是严格控制危险因素,对高血糖、血脂紊乱、高血压进行强化达标治疗;二是改善生活方式,低脂肪、高纤维饮食,戒烟酒,逐渐减肥,适当进行有氧运动;三是重点改善心脏重构,

防止心力衰竭恶化。随着人们对 DCM 发病机制的深入研究,我们相信,更多新型治疗 DCM 的药物将被发现,未来该领域药物的研发将取得更大的突破。

参考文献:

- [1] Chavali V, Tyagi SC, Mishra PK. Predictors and prevention of diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013 6: 151-160.
- [2] 简春燕, 吴铿. 糖尿病性心肌病发病机制和治疗的研究现状 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)* 2012 6(1): 164-167.
- [3] El Messaoudi S, Rongen GA, Riksen NP. Metformin therapy in diabetes: the role of cardioprotection [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013 15(4): 314.
- [4] DeFronzo RA, Mehta RJ, Schnure JJ. Pleiotropic effects of thiazolidinediones: implications for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Hosp Pract*, 2013 41(2): 132-147.
- [5] 耿小晶, 麦梨芳, 张少玲. 格列美脲在心血管安全性方面的研究进展 [J]. *实用糖尿病杂志* 2012 8(4): 16-20.
- [6] Scott LJ. Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2012 72(2): 249-272.
- [7] Connelly KA, Zhang Y, Advani A, et al. DPP-4 inhibition attenuates cardiac dysfunction and adverse remodeling following myocardial infarction in rats with experimental diabetes [J]. *Cardiovasc Ther*, 2013 31(5): 259-267.
- [8] Hirao K, Maeda H, Shirabe S, et al. Combination therapy with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sulfonylurea, and metformin markedly improves HbA1c levels in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Jpn Clin Med*, 2012 3: 1-7.
- [9] Sharma V, McNeill JH. Parallel effects of beta-adrenoceptor blockade on cardiac function and fatty acid oxidation in the diabetic heart: Confronting the maze [J]. *World Journal Cardiol*, 2011 3(9): 281-302.
- [10] Sharma V, Dhillon P, Wambolt R, et al. Metoprolol improves cardiac function and modulates cardiac metabolism in the streptozotocin-diabetic rat [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008 294(4): H1609-1620.
- [11] Bhadada SV, Goyal RK. Comparative evaluation of atenolol and metoprolol on cardiovascular complications associated with streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2007, 85(8): 831-836.
- [12] Wai B, Kearney LG, Hare DL, et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012 11: 14.
- [13] Thomas CM, Yong QC, Seqqat R, et al. Direct renin inhibition prevents cardiac dysfunction in a diabetic mouse model: comparison with an angiotensin receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitor [J]. *Clin Sci*, 2013 124(8): 529-541.
- [14] Malfitano C, De Angelis K, Fernandes T, et al. Low-dose enalapril reduces angiotensin II and attenuates diabetic-induced cardiac and autonomic dysfunctions [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012 59(1): 58-65.
- [15] Connelly KA, Advani A, Kim S, et al. The cardiac (pro) renin receptor is primarily expressed in myocyte transverse tubules and is increased in experimental diabetic cardiomyopathy [J]. *J Hypertens*, 2011 29(6): 1175-1184.
- [16] Yang ZH, Peng XD. Effects of valsartan on diabetic cardiomyopathy in rats with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin Med J*, 2010, 123(24): 3640-3643.
- [17] Vidt DG. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2008 10(5): 343-344.
- [18] Yu W, Wang JJ, Wen ZY, et al. Influences and mechanism of verapamil on ischemia/reperfusion injury in cardiomyocytes of streptozotocin-induced diabetes mellitus rats [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010 90(42): 3003-3007.
- [19] Mollnau H, Oelze M, Zinssius E, et al. Effects of telmisartan or amlodipine monotherapy versus telmisartan/amlodipine combination therapy on vascular dysfunction and oxidative stress in diabetic rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2013 386(5): 405-419.
- [20] Li Y, Li Y, Feng Q, et al. Calpain activation contributes to hyperglycaemia-induced apoptosis in cardiomyocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2009 84(1): 100-110.
- [21] Li Y, Ma J, Zhu H, et al. Targeted inhibition of calpain reduces myocardial hypertrophy and fibrosis in mouse models of type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2011 60(11): 2985-2994.
- [22] 刘轶群. 瑞舒伐他汀对代谢综合征 C 反应蛋白及胰岛素抵抗的影响 [J]. *现代中西医结合杂志* 2013 22(5): 505-506.
- [23] 李洁, 马会霞, 姚荣妹, 等. 糖尿病心肌病中医药研究进展 [J]. *中国煤炭工业医学杂志* 2010 13(4): 659-662.
- [24] 游琼, 吴铿, 涂焰明, 等. 柚皮苷调控心肌核因子 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路对糖尿病心肌病大鼠防治作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2013 29(2): 121-124.
- [25] 梁建光, 吴铿. 柚皮苷对糖尿病心肌病大鼠心肌超微结构和缺氧诱导因子 1 $\alpha$  的影响 [J]. *国际心血管病杂志* 2012 39(2): 113-117.
- [26] Wenmeng W, Qizhu T. Early administration of trimetazidine may prevent or ameliorate diabetic cardiomyopathy [J]. *Med hypotheses*, 2011 76(2): 181-183.
- [27] Li CJ, Lv L, Li H, et al. Cardiac fibrosis and dysfunction in experimental diabetic cardiomyopathy are ameliorated by alpha-lipoic acid [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012 11: 73.

(收稿日期: 2013-11-06)