

糖尿病

糖尿病心肌病的治疗进展

赵娜娜[△](综述), 鲁翔[※](审校)

(南京医科大学第二附属医院老年医学科, 南京 210011)

中图分类号: R542.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2013)03-0502-03

doi: 10.3969/j.issn.1006-2084.2013.03.040

摘要: 糖尿病心肌病是糖尿病的重要并发症之一, 不仅严重影响糖尿病患者的生活质量, 也是引起患者死亡的重要原因, 因此早期的干预治疗对糖尿病心肌病患者有着重要意义。目前多种药物被证明有心肌保护作用, 可延缓疾病的进展; 高压氧治疗对心血管疾病亦有多方面的益处; 干细胞移植是近年来新型的治疗方法, 可修复受损的心肌细胞, 明显改善心脏功能, 显现出较大的潜力。

关键词: 糖尿病心肌病; 药物治疗; 高压氧治疗; 干细胞移植

Progress of Treatment for Diabetic Cardiomyopathy ZHAO Na-na, LU Xiang. (Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China)

Abstract: Diabetic cardiomyopathy (DCM) is one of the major complications of diabetes which seriously lower patients' quality of life and even cause death of the patients. Therefore early intervention treatment is very important for DCM patients. At present, many drugs have been proven to be beneficial for myocardium protection; hyperbaric oxygen therapy brings various cardiovascular benefits and stem cells transplantation as a new type of treatment can repair damaged myocardial cells and is considered to have great potential to improve ventricular function.

Key words: Diabetic cardiomyopathy; Pharmacotherapy; Hyperbaric oxygenation therapy; Stem cell transplantation

早期筛查。第 20 届国际糖尿病联盟会议指出 2011 年全球糖尿病患者已达 3.66 亿, 估计 20 年后将上升到 5.52 亿^[3], 其中 DCM 患者数量也是非常可观的, 对该病进行有效的干预治疗也成为亟待解决的问题。

2 治疗进展

2.1 药物治疗 迄今为止, 国内外针对 DCM 的预防和

随着生活水平的提高, 糖尿病逐渐成为危害人类健康的重要疾病之一, 继发于糖尿病的心血管病变也极其常见。1972 年, Rubler 等^[1]发现排除患有冠状动脉硬化、高血压、心脏瓣膜病等疾病的糖尿病患者发生了特异性心肌病变, 后被定义为糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM), 该疾病包括了微血管病变和心肌细胞代谢紊乱引起的心脏病变。近年来的研究证实, DCM 是部分糖尿病患者发生心力衰竭和死亡的重要原因, 严重影响患者的生活质量, 因此对 DCM 患者的早期干预治疗有着重要的意义。

1 DCM 概述

DCM 是指特发于糖尿病患者、除外冠心病、高血压等疾病、以心室舒张或收缩功能障碍及心脏结构改变为主要表现、最终可进展为心力衰竭的一种疾病, 组织病理表现为心肌细胞肥厚、变性, 微血管病变伴血管再生障碍及血管周围和(或)心肌间质纤维化^[2]。在早期阶段患者可无明显症状, 后期可出现心律失常、心功能不全的表现。由于该病缺乏特异性的表现且目前尚无明确的诊断标准, 临床工作中被诊断为 DCM 的患者仍然较少。近些年不断发展的心脏超声与磁共振成像技术, 可发现 DCM 的早期心脏舒缩功能异常及心肌结构改变, 有助于该病的

治疗已做了大量的研究工作, 多是以 DCM 的发病机制为研究基础, 通过药物治疗延缓心肌病变的进展。目前一些药物被证实可发挥心肌保护作用, 对疾病的进展和预后有一定的影响。

2.1.1 降糖药物 高血糖症被认为是 DCM 发生、发展的首要因素, 良好的血糖控制可明显减缓糖尿病患者心肌病的进展, 减低其心血管疾病的发病率和病死率, 使正处于心肌功能异常早期阶段的患者受益^[4]。由于 DCM 的早期阶段无明显的临床症状, 选择降糖有效、心血管不良反应较少的药物即可, 但对于心律失常及有心功能不全的 2 型糖尿病患者则应避免使用噻唑烷二酮类药物, 以免加重心力衰竭的风险。在口服降糖药物中, 研究证实二甲双胍是唯一不增加心力衰竭危险并能降低病死率的药物, 对于合并严重心力衰竭的糖尿病患者也同样是安全的^[5]。

2.1.2 调脂药物 血脂异常往往在糖尿病早期就可出现, 直接损害血管内皮功能、促进动脉粥样硬化斑块的形成和发展, 并能增强体内氧化应激反应, 引起血管和心肌损伤^[2], 他汀类和贝特类药物可以从降脂、稳定斑块、抗炎等多方面发挥心血管的保护作用。2008 年一项荟萃分析^[6]表明, 糖尿病患者应用他汀类药物可明显减低心血管事件的病死率, 不论患者血糖控制情况及是否合并冠心病, 可使患者明

基金项目: 江苏省社会发展基金(BE2011804)

显受益。ACCORD Study Group 研究^[7]发现,贝特类药物可能使三酰甘油升高(>2.3 mmol/L)合并高密度脂蛋白胆固醇降低(<0.88 mmol/L)的糖尿病患者受益,降低严重心血管事件的发生率。对于合并血脂异常的 DCM 患者均应选择合理的调脂药物,延缓心肌病变发展,降低该病的病死率。

2.1.3 血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素 II 拮抗剂 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活是 DCM 的重要发病机制之一,血浆或局部心肌组织中升高的血管紧张素 II 水平,不仅促进醛固酮分泌增多引起水钠潴留,还可增强氧化损伤,引起心肌细胞和内皮细胞的凋亡坏死,出现心肌细胞肥大、心肌细胞及间质纤维化,最终影响心脏舒缩功能,导致心力衰竭的发生^[2,4]。动物实验^[8]证实,卡托普利或缬沙坦可阻断血管紧张素 II 的作用,延缓 DCM 的发生、发展,并能抑制心室重构。临床研究^[9]表明,坎地沙坦可阻止心肌胶原蛋白沉积,抑制心肌纤维化,有效地改善心肌舒缩功能。

2.1.4 β 受体阻滞剂 随着心力衰竭研究的不断进展, β 受体阻滞剂已成为治疗无禁忌证心力衰竭患者不可或缺的药物之一,可使糖尿病和非糖尿病患者明显受益^[10]。Sharma 等^[11]通过 DCM 大鼠模型证实,美托洛尔通过降低脂肪酸氧化、阻止心房利钠肽的重新表达等来提高心排量、改善心室功能。但是心脏彩超测量治疗后的左心室收缩末期的直径是增大的,美托洛尔是否会减弱 DCM 患者的心功能目前还不清楚。对于出现心力衰竭症状的 DCM 患者,只要患者可以耐受,应给予 β 受体阻滞剂治疗。

2.1.5 其他药物 氧化应激在 DCM 的发生、发展中发挥重要作用,大量氧自由基及活性氧在直接损伤心肌细胞及血管内皮细胞,引起细胞凋亡,最终表现为心肌细胞功能障碍。大量的动物研究^[12]显示,一些抗氧化剂或抗氧化药物,如维生素 E、双羟基黄酮、血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类药物等均可以发挥心肌保护作用,其中血管紧张素转换酶抑制剂和他汀类药物的疗效比较肯定。此外,有研究者发现,维拉帕米可减少硫氧还蛋白结合蛋白 TXNIP (thioredoxin-interacting protein) 介导的心肌凋亡性损害,有可能成为治疗 DCM 的新方向^[13]。生脉散丹参合剂等中药制剂也被证实可经多途径抑制 DCM 的心肌纤维化、减轻心肌组织的损害,发挥心肌保护作用^[14]。由于上述较多的药物尚处于动物实验阶段,其临床实际应用还需进一步验证。

2.2 高压氧治疗 高压氧治疗是指使患者处于高压环境中呼吸纯氧,是近年来发展迅速、临床应用广泛的无创治疗方法,在冠心病、糖尿病并发症、神

经系统疾病、外科创伤等多领域取得了很好的治疗效果。在高压氧环境下,机体溶解氧增加,缺血心肌组织的氧含量增加,进而可改善冠状动脉血流状态和心肌传导系统功能,减轻缺血/再灌注带来的损伤^[15]。在糖尿病治疗方面,有研究^[16]显示高压氧治疗能使 2 型糖尿病患者空腹血糖至少降低 20%,降低糖化血红蛋白水平并能减轻胰岛素抵抗。Wilkinson 等^[17]最新小样本临床研究表明,高压氧治疗能提高肥胖糖尿病患者胰岛素敏感性。近些年我国学者周亚刚等^[18]和吴丽萍等^[19]均证实高压氧治疗可明显改善 DCM 大鼠的病理和超微结构,减轻心肌细胞损伤。目前高压氧治疗对 DCM 的治疗作用研究仍处于动物实验阶段,但鉴于高压氧治疗对心血管疾病和糖尿病的治疗益处,理论上从病因和病理学角度考虑是有利于 DCM 患者损伤心肌及血管组织恢复的。

2.3 干细胞移植 心肌细胞受损后自我修复增殖能力较差,常以瘢痕组织修复为主,常规药物治疗主要以改善心肌代谢、延缓心肌损伤的进程为主,难以修复受损心肌,随着动物试验和临床试验的不断进展,干细胞被证实治疗缺血性心肌病和非缺血性心肌病方面有独特的疗效,成为近年来心血管疾病治疗领域的热点之一。

干细胞是一类具有较强的增殖能力和良好的分化潜能的细胞,在心血管疾病领域研究较多的干细胞包括骨髓干细胞(主要包括造血干细胞和骨髓间充质干细胞)、骨骼肌干细胞、胚胎干细胞、血管内皮祖细胞、成体心肌干细胞等,移植入体内的途径有冠状动脉注射法、心内膜注射法、外周静脉注射法及组织工程膜植入法等^[20]。目前临床上对干细胞治疗心肌梗死及扩张性心肌病的研究证据已相对丰富,早期 Schachinger 等^[21]是大型双盲随机对照试验,证实了心肌梗死后患者经冠状动脉内注射自体骨髓单核祖细胞治疗后能有效地改善梗死区域的心功能,提示梗死区域的心肌细胞功能再生。Yousef 等^[22]发现对急性心肌梗死患者植入骨髓干细胞后,可以长久有效地改善患者的左心室射血分数、提高患者的生活质量并降低病死率。在干细胞治疗扩张性心肌病方面,临床研究表明,经冠状动脉注射骨髓干细胞后可明显改善扩张性心肌病患者的左心室功能,提高患者的运动耐力^[23]。

近些年来,干细胞在糖尿病的心血管并发症的治疗方面作用逐渐受到关注,干细胞移植可使糖尿病患者明显受益。DCM 发生时原位干细胞明显减少,心肌细胞可表现为金属蛋白酶 2 活性的降低及金属蛋白酶 9(凋亡因子)活性增强,可致内皮细胞凋

亡及胶原蛋白的沉积。多个研究利用链脲霉素诱导的 DCM 大鼠模型证实,静脉注入骨髓间充质干细胞后可促进大鼠心肌细胞和血管生长,抑制细胞凋亡,明显改善心脏舒缩功能,可能的原因有骨髓间质干细胞可直接分化为心肌细胞和血管内皮细胞,并能增加金属蛋白酶 2 活性,降低金属蛋白酶 9 活性,抑制心肌纤维化的进展,同时产生多种血管因子促进受损区域心肌和血管的生长^[24]。Shabbir 等^[25]通过仓鼠的心力衰竭模型也证实了骨髓间充质干细胞在修复损伤心肌、改善心功能方面的作用。此外,Neel 等^[26]也证实了多能诱导干细胞同样能抑制大鼠心肌细胞的凋亡及纤维化,改善 DCM 大鼠的心功能。由于干细胞种类繁多,分离纯化方法也不尽相同,以致各个研究实验在取材及治疗时机等方面也存在相当的差异。虽然干细胞治疗 DCM 尚未正式用于临床试验,但是在治疗心肌梗死、扩张性心肌病方面取得成就已大大证实了干细胞的治疗潜力,随着研究的不断深入、临床证据的不断完善以及治疗方法的不断规范化,干细胞有望成为 DCM 最有希望的治疗方法。

3 结 语

DCM 是糖尿病的一种重要并发症,现阶段有效血糖控制仍是该病治疗的基础,调节血脂药物、血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素 II 拮抗剂、β 受体阻滞剂等已被证明可在多方面发挥心肌保护作用,延缓 DCM 的进展,在患者可以耐受的情况下,早期使用这些药物应能带来较好的远期疗效。鉴于高压氧治疗的心血管益处,此方法或许能成为 DCM 的重要辅助治疗措施。干细胞移植治疗在一些心脏疾病的治疗方面已取得一定的疗效,对于 DCM 治疗尚处于动物试验阶段。虽然前期的研究结果显示出于干细胞的治疗潜力,但尚需更多循证医学的证据支持。随着研究的不断深入,干细胞移植治疗 DCM 的技术也将会变得更加成熟。

参考文献

[1] 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.
 [2] Murarka S, Movahed MR. Diabetic cardiomyopathy [J]. *J Card Fail* 2010, 16(12): 971-979.
 [3] Whiting DR, Guariguata L, Weil C *et al.* IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 [J]. *Diabetes Res Clin Pract* 2011, 94(3): 311-321.
 [4] Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment [J]. *Heart Fail Rev* 2012, 17(3): 325-344.
 [5] Teupe C, Rosak C. Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure—Difficulties with relaxation [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97(2): 185-194.
 [6] Kearney PM, Blackwell L, Collins R *et al.* Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2008, 371(9607):

117-125.
 [7] ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med* 2010, 362(17): 1563-1574.
 [8] Zhang CH, Lu J, Yu XJ *et al.* Ameliorative effect of Captopril and Valsartan on an animal model of diabetic cardiomyopathy [J]. *Biol Pharm Bull* 2008, 31(11): 2045-2049.
 [9] Kawasaki D, Kosugi K, Waki H *et al.* Role of activated renin-angiotensin system in myocardial fibrosis and left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients—reversal by chronic angiotensin II type 1A receptor blockade [J]. *Circ J* 2007, 71(4): 524-529.
 [10] Aneja A, Tang WH, Bansilal S *et al.* Diabetic cardiomyopathy: insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options [J]. *Am J Med* 2008, 121(9): 748-757.
 [11] 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-H1620.
 [12] Khullar M, Al-Shudiefat AA, Ludke A *et al.* Oxidative stress: a key contributor to diabetic cardiomyopathy [J]. *Can J Physiol Pharmacol* 2010, 88(3): 233-240.
 [13] Chen J, Cha-Molstad H, Szabo A *et al.* Diabetes induces and calcium channel blockers prevent cardiac expression of proapoptotic thioredoxin-interacting protein [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(5): E1133-E1139.
 [14] Ni Q, Wang J, Li EQ *et al.* Study on the protective effect of the Mixture of Shengmai Powder and Danshen Decoction on the myocardium of diabetic cardiomyopathy in the rat model [J]. *Chin J Integr Med* 2011, 17(2): 116-125.
 [15] Ellestad MH. Hyperbaric oxygen: its application in cardiology: a historical perspective and personal journey [J]. *Cardiol Rev* 2009, 17(6): 280-282.
 [16] Karadurmus N, Sahin M, Tasci C *et al.* Potential benefits of hyperbaric oxygen therapy on atherosclerosis and glycaemic control in patients with diabetic foot [J]. *Endokrynol Pol*, 2010, 61(3): 275-279.
 [17] Wilkinson D, Chapman IM, Heilbronn LK. Hyperbaric oxygen therapy improves peripheral insulin sensitivity in humans [J]. *Diabet Med* 2012, 29(8): 986-989.
 [18] 周亚刚, 刘芳, 邵贵强, 等. 高压氧对链脲佐菌素大鼠糖尿病性心肌病变的治疗作用 [J]. *复旦学报: 医学版*, 2005, 32(1): 43-46.
 [19] 吴丽萍, 阎纯英. 高压氧治疗糖尿病大鼠心肌病变的研究 [J]. *中国综合临床*, 2007, 23(8): 685-686.
 [20] Joggerst SJ, Hatzopoulos AK. Stem cell therapy for cardiac repair: benefits and barriers [J]. *Expert Rev Mol Med* 2009, 11: e20.
 [21] Schachinger V, Erbs S, Elsasser A *et al.* Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med* 2006, 355(12): 1210-1221.
 [22] Yousef M, Schannwell CM, Kosterling M *et al.* The BALANCE Study: clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(24): 2262-2269.
 [23] Vrtovec B, Poglajen G, Sever M *et al.* Effects of intracoronary stem cell transplantation in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *J Card Fail* 2011, 17(4): 272-281.
 [24] Volarevic V, Arsenijevic N, Lukic ML *et al.* Concise review: Mesenchymal stem cell treatment of the complications of diabetes mellitus [J]. *Stem Cells* 2011, 29(1): 5-10.
 [25] Shabbir A, Zisa D, Suzuki G *et al.* Heart failure therapy mediated by the trophic activities of bone marrow mesenchymal stem cells: a noninvasive therapeutic regimen [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009, 296(6): H1888-H1897.
 [26] Neel S, Singla DK. Induced pluripotent stem (iPS) cells inhibit apoptosis and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Mol Pharm* 2011, 8(6): 2350-2357.

收稿日期: 2012-05-07 修回日期: 2012-09-04 编辑: 张誉腾