

糖尿病心肌病临床诊治进展

郑锡锋 吴铿

【摘要】 糖尿病威胁人类的健康日益突出。高血糖引起的心血管并发症涉及到心肌病变和血管病变, 心脏微血管损伤和心肌代谢紊乱可引起心肌广泛灶性坏死, 称为糖尿病心肌病 (DCM), 是糖尿病的主要并发症之一。临床上可表现为心力衰竭、心律失常、心源性休克甚至猝死。探讨 DCM 可能的发病机制, 熟悉其临床表现, 完善相关诊断方法, 以达到早期诊断和正确治疗的目的。

【关键词】 糖尿病心肌病; 发病机制; 心力衰竭; 心律失常; 临床诊治

The Progress of Clinical Diagnosis and Treatment in Diabetic Cardiomyopathy/ZHENG Xi-feng, WU Keng//Medical Innovation of China, 2014, 11 (14): 149-152

【Abstract】 Diabetes mellitus, which threat to human health is more and more prominent. Cardiac microvascular injured and myocardial metabolism disorders induced by diabetes can cause widely focal myocardial necrosis, known as Diabetic cardiomyopathy, one of the main complications of diabetes, is one of the main complications of diabetes. The clinical symptoms are heart failure, cardiac arrhythmia, cardiac shock and sudden death. For the purpose of early diagnosis and correct treatment, we should explore the possible pathogenesis of DCM, get familiar with the clinical manifestations, and perfect the relevant diagnostic methods.

【Key words】 Diabetic cardiomyopathy; Pathogenesis; Heart failure; Cardiac arrhythmia; Diagnosis and treatment

First-author's address: The Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524000, China
doi: 10.3969/j.issn.1674-4985.2014.14.052

据国际糖尿病联盟统计, 预计到 2025 年, 全球将有 3.80 亿人受到糖尿病的困扰。糖尿病是心血管疾病的独立危险因素, 75% 的糖尿病患者死于心血管并发症。1974 年, Hamby 等^[1] 首先提出糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 的概念。DCM 是排除了高血压性心脏病、冠状动脉粥样硬化心脏病、心脏瓣膜病及其他心脏病变所致的心肌损伤后诊断的一种特异性心肌病。该文就 DCM 的发病机制及诊治进展作一综述。

1 DCM的发病机制

1.1 糖代谢紊乱 高血糖是 DCM 的关键始动因素, 可触发心肌纤维化和胶原蛋白沉积等一系列不良反应, 在 DCM 的发病机制中起核心作用。慢性高血糖通过多机制导致心肌损害: (1) 促进活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 过度产生, 诱导细胞凋亡。(2) 晚期糖基化终末产物与其受体结合, 启动晚期糖基化终产物-p38 细胞丝裂原活化蛋白激酶-核因子 κ B 炎症因子-炎症反应介导的细胞信号级联反应, 激活多

条炎症通路, 大量促炎症因子释放, 导致血管的持续炎症损伤^[2-4]。

1.2 脂肪代谢紊乱 肝细胞脂合成作用和脂肪细胞解脂作用的加强, 共同导致了糖尿病患者循环脂肪酸合成酶和三酰甘油的升高。循环中脂质的增加和高胰岛素血症共同促进了非脂化脂肪酸向心肌细胞扩散, 而心肌细胞通过提高对脂肪酸的利用适应这种改变。脂肪在心肌内蓄积的同时, 神经酰胺、ROS、内质应激及炎症因子增加促使心肌细胞坏死凋亡^[5]。

1.3 肾素-血管紧张素系统的激活 糖尿病及终末期心力衰竭的心肌细胞内皮细胞表现的氧化应激细胞凋亡坏死均与肾素-血管紧张素系统激活有关。其机制可能为 (1) 降低心肌成纤维细胞基质金属蛋白酶活性, 使其降解胶原的能力减弱, 胶原过度沉积导致心肌纤维化; (2) 刺激转化生长因子 β 1 分泌增加, 后者促进胶原合成, 下调蛋白水解酶活性, 增加细胞外基质, 使心肌变僵硬, 影响心脏舒张功能; (3) 通过血管紧张素受体 1 型受体直接作用于心肌细胞和心肌成纤维细胞, 促进心肌肥厚和纤维化。

1.4 细胞内钙离子动态平衡的异常改变 心肌细胞内

广东医学院附属医院 广东 湛江 524000
通信作者: 郑锡锋

的钙离子是调节心肌收缩的重要离子。糖尿病大鼠中可以观察到心肌肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶功能或表达的改变导致肌浆网摄取钙减少,肌膜上 Na^+ - K^+ -ATP 酶和 Na^+ - Ca^{2+} 交换体减少导致心肌细胞钙内流增加,这些改变使心肌收缩力下降,舒张期延长^[6-7]。

1.5 线粒体功能损伤及氧化应激 线粒体产生 ATP 的主要细胞器,也是 ROS 产生的重要场所。ROS 可影响多种线粒体蛋白的活性,使 ATP 生成减少,影响心肌收缩及降低细胞中还原性谷胱甘肽水平及还原性谷胱甘肽水平氧化型谷胱甘肽比例,从而损害细胞膜的完整性,增加细胞膜的通透性,使血管基膜增厚导致微血管病变^[8]。

2 DCM 的临床表现

刘冬戈等^[9]在 40 例病程 3 年以上的 2 型糖尿病患者尸体解剖中发现,糖尿病心肌病变的主要病理组织形态学特征:(1)微小心肌细胞坏死;(2)微小心肌间纤维瘢痕灶;(3)心肌间细、小动脉壁明显增厚,有纤维化及玻璃样变性,管腔明显狭窄。心肌组织结构的病理学改变是 DCM 出现心力衰竭、心律失常等临床症状的必要条件。

2.1 DCM 对心功能的影响 DCM 早期可没有临床症状及体征。随着疾病的发生、发展,逐渐出现扩张性心肌病时的心功能改变,甚至心源性休克。目前将 DCM 心功能改变分为两个阶段:(1)出现心室顺应性降低,舒张功能异常,静息状态下收缩功能可正常,但运动后出现射血分数下降,提示收缩功能储备下降。(2)临床上表现为充血性心力衰竭,出现明显的收缩功能异常。

2.2 DCM 对心律失常的影响 越来越多的研究提示,糖尿病与心律失常之间有着密切的关系。其主要机制归纳为心肌纤维化(组织重构)、离子通道改变(电重构)及自主神经的功能紊乱(神经重构)。临床上既可以表现为快速型心律失常(窦性心动过速、心房颤动、室性心动过速、心室颤动),各种房性、室性早搏,也可以表现缓慢性心律失常(窦房传导阻滞、房室传导阻滞)。

2.2.1 对心肌细胞离子通道的影响 糖尿病患者心电图常出现与心律失常相关的 Q-T 间期延长,且心电图的异常可不伴随其他危险因素而独立存在^[10-11]。心电图 QT 间期延长对应心室肌动作电位时程(action potential duration, APD)延长,APD 长短取决于复极时间,故负责心室肌复极的离子通道重构决定了糖尿病心室肌 APD 的改变。药物或转基因诱导的糖尿病

动物模型在大鼠、兔和犬的实验研究一致显示糖尿病动物组心室肌细胞 Ito 电流密度较正常对照组显著减小,使 APD 延长进一步失控则可能成为心律失常的基础^[12-14]。

2.2.2 心肌纤维化与房颤 糖尿病是房颤最强的独立危险因素之一,与房颤有紧密的病理生理联系。一项荟萃分析显示,糖尿病患者比正常人群房颤发生风险升高 40%^[15]。Kato 等^[16]指出糖尿病可以导致心房间质纤维化,即心房结构性重构,纤维化心肌和平行排列的心肌间电的不相匹配可影响心肌机械活动的一致性,进而会引起房间传导延迟和房颤诱发率增加,在房颤的初始阶段起重要作用。

2.2.3 对自主神经的影响 糖尿病自主神经病变是一组由自主神经功能和/或结构受损引发的征候群,是糖尿病常见的并发症之一。病程早期以迷走神经损害为主,表现为心脏交感神经张力相对占优势,心率常常偏快。延至晚期,则迷走及交感神经均可累及,而心率不快且心率变异性减低。患者室性心律失常发生率及 Lown's 分级严重程度明显增加^[17-18]。Fries 等^[19]研究了 21 例埋藏式心脏复律除颤器患者伴或不伴室性心律失常患者,发现没有室性心律失常患者的心率变异性呈生理性周期变化,伴室性心律失常患者心率变异性呈反常变化,提示心率变异性减低可作为一种糖尿病自主神经病变早期检测及筛查糖尿病个体心脏猝死危险性的方法。

2.3 对永久人工心脏起搏器参数的影响 随着医学技术的发展及起搏器植入指征的拓宽,越来越多的患者植入了永久人工心脏起搏器。同时,有相当部分的患者合并糖代谢异常。Clark 等^[20]发现,3 例心肌纤维化的患者起搏阈值升高,提示心肌纤维化对起搏器电脉冲的传导及心肌对电脉冲的反应有影响。目前糖代谢异常对起搏器功能及程控参数的研究相对较少。及早发现心肌纤维化对起搏参数的影响对优化起搏程控有着一定的临床意义。

3 DCM 的诊断

DCM 目前没有明确的诊断标准。可从临床症状、实验室检查、影像学检查、心肌活检等方法,在排除冠心病、高血压、心瓣膜病及其他心肌病的基础上做出综合判断。

影像学检查在 DCM 的诊断中有重要的价值。超声心动图表现为,在无临床心力衰竭表现的糖尿病患者,以左室舒张功能的异常为特征。等容舒张时间延长,峰充盈率下降及快速充盈期延长, E/A (心室舒张早期

和晚期的血流比值) 比值下降。当糖尿病患者并发充血性心力衰竭时, 有心脏扩大、左心室收缩运动障碍、左心室收缩功能受损等扩张型心肌病的超声心动图表现。心肌背向散射积分及利用超声微泡造影剂进行心肌声学造影是近年新发明的无创诊断技术。前者能较敏感地反映早期糖尿病心肌超微结构的改变和收缩功能受损。后者评价心肌微循环状态^[21-22]。正电子发射计算机断层可以检查出心肌脂肪酸利用增加和糖氧化减少这些糖尿病心肌病早期的代谢改变。心脏磁共振检查可以了解心肌热力学变化(磷酸肌酸/ATP 减低)及通过去甲肾上腺素类似物间碘苯甲胍进行心脏核素显像了解早期自主神经功能改变。

实验室检查方面, 通过超敏肌钙蛋白等心肌损伤标志物可了解微小心肌细胞坏死。B 型脑钠肽及超敏 C 反应蛋白组合可作为亚临床糖尿病心肌病的筛选组合^[23]。通过检测心肌纤维化相关指标, 如 I 型胶原羧基端肽、基质金属蛋白酶、转化生长因子, 可以了解心肌纤维化程度。必要时可行心肌活检, 发现微血管病变及 PAS 反应(高碘酸-席夫反应,) 阳性有诊断意义。

4 DCM 的治疗进展

DCM 发病机制复杂, 目前没有特异性的治疗方法。可归纳为对糖尿病的基础治疗, 心肌细胞的保护及相关临床症状的治疗。

4.1 基础治疗 包括控制血糖、血脂及血压, 改善胰岛素抵抗。控制血糖及改善胰岛素抵抗是治疗糖尿病心肌病最基本的措施。有研究提示, DCM 患者经过 1 年严格的血糖控制, 心力衰竭的发生率可下降 29%^[24]。胰岛素治疗是糖尿病治疗方案的基石。糖尿病对心血管的影响主要以餐后血糖升高及血糖的波动性大为主。噻唑烷二酮衍生物(吡格列酮)及 α-糖苷酶抑制剂(阿卡波糖)能较好地控制餐后血糖, 并有改善内皮细胞, 减少平滑肌增生的作用。糖尿病常合并脂代谢紊乱, 他汀类药物不仅具有调脂作用, 其抗炎、稳定斑块及免疫调节等作用在心血管保护中的地位越来越受到重视。

4.2 心肌细胞保护

4.2.1 拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统系统的激活并改善心肌纤维化 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活在糖尿病心肌病心肌重构及心肌纤维化方面有重要的意义。ACEI(雷米普利) ARB(替米沙坦)及螺内酯在不同的位点阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 不但起到了抑制心肌重构的作用, 而且还能

改善糖尿病对肾功能的影响。FT011(一种新型抗纤维化药物)在糖尿病心肌病大鼠模型中能减弱心脏重塑及功能障碍, 为糖尿病心肌病的治疗提供了一种新颖的药物^[25]。

4.2.2 抗炎、抗氧化、优化心肌能量代谢 曲美他嗪是一种优化心肌能量代谢的抗心肌缺血药物。研究表明, 曲美他嗪可以保护 DCM 大鼠的心肌细胞, 改善运动耐量, 降低死亡率^[26]。柚皮苷是一种应用现代技术从中药中提取的药物, 吴铿等在柚皮苷对心血管的药理作用中提到, 柚皮苷具有明显调节糖脂代谢, 改善胰岛素抵抗, 抗炎抗氧化应激和心肌保护等作用, 并通过实验证实了柚皮苷通过下调过氧化物酶体增生激活型受体, 从而减轻糖尿病心肌生物学损伤。柚皮苷有望成为 DCM 的有效治疗药物^[27-28]。

4.3 心功能不全的治疗 DCM 的早期阶段, 主要表现为舒张功能不全而收缩功能正常。此时注意以改善心肌顺应性及营养心肌治疗为主。晚期发展到收缩功能不全, 除了常规的利尿、强心、扩血管等治疗外, 近年来出现了各种新的药物及治疗手段。药物方面有钙增敏剂左西孟坦及重组人脑钠肽奈西利肽, 前者是新型强心药物, 有不增加细胞内钙离子浓度, 不引起心肌钙超载和氧耗增加, 不易导致恶性心律失常及不影响心室舒张功能等优点; 后者属于内源性激素物质, 通过扩张动静脉, 促进钠排泄, 减轻心脏前后负荷的作用。非药物治疗以心脏再同步化治疗为代表。心脏再同步化治疗是通过置入左心室及右心室电极同时起搏左、右心室, 恢复心室同步收缩的一种治疗方法。循证医学已经证实心脏再同步化治疗治疗顽固性心衰可提高生活质量、降低心衰再住院率以及降低病死率^[29]。另外, 干细胞治疗心衰也进入临床试验阶段。

4.4 心律失常的治疗 致死性心律失常如室性心动过速(包括长 Q-T 间期引起的尖端扭转型心动过速)心室纤维颤等可致猝死, 应考虑植入 ICD(埋藏式心脏复律除颤仪)治疗。心房颤动是一种常见的心律失常, 治疗手段主要有节律控制(行射频消融术或药物复律) 心率控制及抗凝治疗。对于频发的室性早搏且临床症状明显者, 可行射频消融术治疗或 α-受体阻滞剂联合调剂植物神经及营养心肌等综合药物治疗方案。缓慢型心律失常合并晕厥或明显活动能力下降时, 可考虑植入永久人工心脏起搏器治疗。

5 小结

糖尿病心肌病是糖尿病的并发症之一, 心肌细胞的代谢紊乱、心脏微血管病变和自主神经病变及其他

神经内分泌改变等因素在 DCM 的发生发展中均起到了重要的作用。由于作用机制复杂,临床表现多样,目前没有特效的治疗。对发病机制进行更加深入细致的研究对 DCM 预防和诊治有十分重要的意义。

参考文献

- [1] Hamby R, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy[J]. JAMA, 1974, 229 (13): 1749-1754.
- [2] Poornima I G, Parikh P, Shannon R P. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis[J]. Circ Res, 2006, 98 (5): 596-605.
- [3] Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications[J]. Nature, 2001, 414 (6865): 813-820.
- [4] Yeh C H, Sturgis L, Haidacher J, et al. Requirement for p38 and p44/p42 mitogen-activated protein kinases in RAGE-mediated nuclear factor-kappaB transcriptional activation and cytokine secretion[J]. Diabetes, 2001, 50 (6): 1495-1504.
- [5] Van de Weijer T, Schrauwen-Hinderling V B, Schrauwen P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Res, 2011, 92 (1): 10-18.
- [6] Hattori Y, Matsuda N, Kimura J, et al. Diminished function and expression of the cardiac Na⁺-Ca²⁺ exchanger in diabetic rats: implication in Ca²⁺ overload[J]. J Physiol, 2000, 15 (527): 85-94.
- [7] Pereira L, Matthes J, Schuster I, et al. Mechanisms of Ca²⁺ i transient decrease in cardiomyopathy of db/db type 2 diabetic mice [J]. Diabetes, 2006, 55 (3): 608-615.
- [8] Boudina S, Abel E D. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2010, 11 (1): 31-39.
- [9] 刘冬戈, 乔旭柏, 杜俊. 糖尿病心肌病的组织病理学观察 [J]. 中华病理学杂志, 2007, 36 (12): 45.
- [10] Whitsel E A, Boyko E J, Rautaharju P M, et al. Electrocardiographic QT interval prolongation and risk of primary cardiac arrest in diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2005, 28 (8): 2045-2047.
- [11] Lu J, Hu C, Hu W, et al. A common variant of NOS1AP is associated with QT interval duration in a Chinese population with Type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2010, 27 (9): 1074-1079.
- [12] Lengyel C, Virág L, Bóró T, et al. Diabetes mellitus attenuates the repolarization reserve in mammalian heart [J]. Cardiovasc Res, 2007, 73 (3): 512-520.
- [13] Zhang Y, Xiao J, Lin H, et al. Ionic mechanisms underlying abnormal QT prolongation and the associated arrhythmias in diabetic rabbits: a role of rapid delayed rectifier K⁺ current[J]. Cell Physiol Biochem, 2007, 19 (5-6): 225-238.
- [14] Shimoni Y, Hunt D, Chuang M, et al. Modulation of potassium currents by angiotensin and oxidative stress in cardiac cells from the diabetic rat[J]. J Physiol, 2005, 567 (Pt 1): 177-190.
- [15] Huxley R R, Filion K B, Konety S, et al. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation[J]. Am J Cardiol, 2011, 108 (1): 56-62.
- [16] Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2006, 17 (8): 890-894.
- [17] 杨春丽, 郭玲. 115例糖尿病患者自主神经功能与心律失常的关系 [J]. 遵义医学院学报, 2004, 6 (3): 139-142.
- [18] 严孙杰, 郑勇, 潘时中, 等. 自主神经功能与糖尿病患者左心室功能、心律失常的关系 [J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10 (2): 77-80.
- [19] Fries R, Hein S, Knig J. Reversed circadian rhythms of heart rate variability and morning peak occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with implanted cardioverter defibrillator[J]. Med Sci Monit, 2002, 8 (11): CR751-756.
- [20] Clark J G, Bucheleres H G, Carleton R A. Endocardial fibrosis. Detection by cardiac pacing[J]. Circulation, 1968, 38 (6): 1136-1139.
- [21] 刘岚, 郭瑞强, 孙有刚, 等. 超声背向散射技术评价影响糖尿病患者心肌病相关因素的临床研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2003, 12 (4): 25-28.
- [22] 茹翱, 田新桥. 超声微泡造影剂在糖尿病心肌病中的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41 (3): 78-79.
- [23] Kiencke S, Handschin R, von Dahlen R, et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome[J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12 (9): 951-957.
- [24] Bell D S. Treatment of heart failure in patients with diabetes: clinical update[J]. Ethn Dis, 2002, 12 (1): S1-12-8.
- [25] Zhang Y, Edgley A J, Cox A J, et al. FT011, a new anti-fibrotic drug, attenuates fibrosis and chronic heart failure in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2012, 14 (5): 549-562.
- [26] 朱晓宇, 李霞, 那顺朝克图, 等. 曲美他嗪对糖尿病心肌病干预的实验研究 [J]. 山西医科大学学报, 2011, 42 (4): 280-284.
- [27] 游琼, 吴铿. 柚皮苷的心血管药理作用 [J]. 广东医学, 2010, 31 (22): 65.
- [28] 吴铿, 游琼, 黄瑞娜. 柚皮苷调控心肌 PPAR_γ 表达对实验性 2 型糖尿病心肌病大鼠模型心肌损伤的防治作用 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28 (4): 526-530.
- [29] Rossi A, Rossi G, Piacenti M, et al. The current role of cardiac resynchronization therapy in reducing mortality and hospitalization in heart failure patients: a meta-analysis from clinical trials[J]. Heart Vessels, 2008, 23 (4): 217-231.

(收稿日期: 2014-03-09) (本文编辑: 陈丹云)