

糖尿病心肌病心室重塑与细胞凋亡的关系及中医药干预前景

倪 青

〔作者简介〕 倪青,主任医师、博士生导师、博士后合作导师,中国中医科学院广安门医院内分泌科主任,北京中医药大学教授,中国中医科学院“中医内分泌学”学科带头人。长期从事内分泌代谢病的临床和基础研究。已获国家科技进步奖二等奖2项、省部级16项。已发表学术论文457篇(SCI收录16篇),主编医学著作70余本。曾获北京市“学习之星”和“第十批科技新星”、中华中医药学会“全国首届郭春园式好医生”和“科技之星”、“第二届首都优秀中青年中医师”、中国中医科学院“中青年名中医”等称号。主要社会兼职有世界中医药学会联合会内分泌专业委员会副会长兼秘书长、中国医师协会中西医结合分会内分泌代谢专家委员会执行主任委员等。

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.001

糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DC)是心肌广泛局灶性坏死为主要病理特征的糖尿病所致的心脏微血管病变,是一种独立的糖尿病并发症。众多研究表明,心肌间质纤维化是DC诱发心力衰竭、心律失常、心源性休克和猝死的主要原因。

一、糖尿病心肌病心室重塑及细胞凋亡的机制

DC的主要病理特征为心肌间质纤维增生,心肌细胞增生、肥大和凋亡。引起DC心肌间质纤维化的原因主要为以下4个方面:(1)纤维连接蛋白(FN)、层粘连蛋白(LN)含量增加:LN是分布在心肌细胞外基膜的呈线性包绕心肌细胞周围的细胞因子,FN则存在于心肌的疏松结缔组织中。(2)Chymase异常增生:Chymase为丝氨酸蛋白水解酶,具有生成血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)的生物学效应。在心肌细胞缺血、损伤情况下,Chymase经脱颗粒形式分泌到细胞外基质中,导致心肌细胞的增生、肥大和基质纤维化,参与DC的发生与发展。(3)TRB(Tribbles)基因参与:TRB基因主要调控丝裂素活化蛋白激酶家系(mitogen-activated protein kinase, MAPK),而MAPK系统的激活则诱发心肌间质网络激活,导致心肌间质纤维化。TRB基因还参与糖尿病心肌间质重构,AngⅡ受体拮抗剂对TRB基因表达有一定影响。(4)心肌细胞外基质(extracellularmatrix, ECM)的作用:ECM

的生成过多、降解过少,是心肌纤维化的主要原因。许多因素影响和调控ECM的生成和降解。其中,转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)最关键,致组织纤维化作用最强。TGF- β 在转录、转录后及翻译过程中,增加胶原类间质蛋白质合成,抑制细胞外基质降解,从而导致心肌细胞基质纤维化。

1. 心肌细胞凋亡是心力衰竭、心脏神经-内分泌功能失衡的基本病理机制:细胞凋亡(apoptosis)是基因控制的细胞自主的有序的死亡过程,涉及一系列基因的激活、表达以及调控作用。细胞凋亡具有独特的形态结构、生化和细胞分子生物学特征,维持和稳定了组织器官的形态发生、细胞功能的稳定及其他生理过程。研究发现,在心肌的破坏形式中存在凋亡。很多实验证实糖尿病心肌病中存在心肌细胞凋亡,发现了参与凋亡的因素和指标。如STZ诱导的糖尿病心肌病小鼠心肌细胞凋亡过程,检测到半胱天冬肽酶3(caspase 3)较正常组增多、caspase 3活性增高伴心脏收缩舒张功能不全。因此,DC出现的心肌收缩功能障碍、心力衰竭等症状,与心肌细胞凋亡密切相关。

DC的临床研究发现,代谢紊乱和神经体液失调均可导致心肌细胞肥大、增生,心肌间质纤维化,导致心肌细胞凋亡、心脏收缩功能障碍和心力衰竭。DC发病过程中,心肌细胞凋亡和心功能不全相互作用。随着心肌细胞的异常凋亡,则心室肌的细胞数目则异常减少。减少的细胞数目,被胶原纤维等细胞外基质

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81173258)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院

替代,导致心肌收缩单元不断减少,加速了心力衰竭的形成;心功能不全导致的心肌供血不足,加重了心肌的缺血缺氧,进而加重了心脏神经-内分泌功能失衡,促进心肌细胞凋亡。

2. 心室重塑是 DC 发生和进展的关键:DC 主要表现为心室重塑。心室重塑是指心室重量、大小和形状的改变,微观上涉及心肌细胞、细胞外基质以及两者间比例的改变,神经内分泌激活、血流动力学负荷等诸多因素都能影响这一过程。DC 心室重塑的具体机制十分复杂,除如前所述的心肌细胞凋亡外,主要机制还有 4 个方面:(1)心肌细胞能量物质代谢障碍致“代谢性重构 (metabolic remodelling)”:DC 心室重塑是一种以心肌糖脂代谢紊乱为主要病理期高血糖促使糖基化终末产物(AGEs)生成,加剧胶原的沉积。AGEs 可促进心肌细胞 NO 合成酶(NOS)表达,使心肌组织中 NO 过度增加,导致心肌细胞的结构及功能损伤。(2)心脏肾素-血管紧张素系统(rennin-angiotensin system, RAS)被激活:心脏局部 RAS 被激活后,可以自分泌或旁分泌的方式发挥多种生物效应。如促进血管内皮细胞产生内皮素、使血管收缩和血管平滑肌增生等,从而导致心肌细胞增生、心肌肥厚和纤维化。(3)心肌微血管病变:心肌微血管病变中的微循环障碍、微血管瘤和微血管基膜增厚等,是 DC 的典型病理改变。高血糖毒性、氧化应激及血流动力学改变等,也可引起血管结构和功能异常,导致心肌缺血缺氧,形成微小坏死灶和心肌间纤维瘢痕灶,导致心室重塑。(4)心脏自主神经病变:其主要为交感神经功能亢进,表现为心肌微血管痉挛,血管狭窄、闭塞、扩张,心肌基质增多及心肌间质糖蛋白沉积,最终心肌弥漫性坏死和纤维化。

二、中医药对糖尿病心肌病的认识及中药抗心室重塑及细胞凋亡机制

1. 中医对 DC 的认识:糖尿病心肌病属于中医学“胸痹”、“心悸”、“怔忡”等范畴。中医认为消渴病日久气血亏虚,可导致营卫不和,气血不畅而发生心悸、胸痹、怔忡。明代《普济方·消渴门》记载了许多治疗消渴病合并心痛、消渴病合并心闷、消渴病合并心神烦乱的方剂,如“麦门冬丸治消渴心烦闷、健忘怔忡”、“枸杞根饮治消渴心中热闷烦躁”、“天麦冬煎治消渴惊悸不安”、“赤茯苓煎治消渴心神烦乱”、“治热渴心闷,橘皮、甘草等分煮饮。”

消渴病日久所形成的瘀血、痰湿等病理产物,最易交阻心脉而发为胸痹、心悸、怔忡。《诸病源候

论·消渴》有“小便利则津液竭,津液竭则经络涩”。消渴病最常见的病理产物瘀血、痰浊形成途径常见的有 4 种:①燥热煎熬阴血成瘀,炼津成痰;②阴虚,虚火炼血为瘀,灼液为痰;③气随津脱,气不行血而停滞为瘀,气不行而津停为痰湿;④阴损及阳,失于温煦而血遇寒而凝为瘀、水得寒而凝为痰。可见,消渴病引起的心脏病多为本虚标实之证,病位在心,与肺、肝、脾、肾脏有关,本虚为气阴亏虚,标实为血瘀、痰浊交互为患。(1)气阴两虚是 DC 的基本病机之一:劳倦内伤、六淫所伤、饮食不节、情志不遂常为 DC 发病诱因。初期因高血糖以阴虚燥热为主,燥热伤阴,渐使阴亏;后期阴损及阳,阳损及阴而肾阴亏损,气阴两虚。气阴两虚是 DC 的基本病机之一。其主要病位在心,与肾、(脾)胃、肺、肝诸脏腑也有密切关系。病机关键在于心脉不通,如《灵枢·经脉》说:“手少阴(心)气绝则脉不通,脉不通则血不流”。心脉不通固然由于瘀血、痰浊、气滞,而瘀、痰、气滞的产生,又是长期脏腑功能失调的结果。瘀血、痰浊、滞气为标,而脏腑虚损为本,因虚致实,本虚标实。当瘀血、痰浊、气滞交互为患,闭阻心脉,气血不能正常流通时,则疼痛猝然发作,即“不通则痛”;而当疼痛缓解,或其发作的疼痛虽不剧烈,但悠缓不止,或发作频繁,而虚象毕呈虚实夹杂。(2)益气活血法是 DC 主要治则,生脉散和丹参饮是常用方剂:笔者应用结构化糖尿病住院病历信息采集系统采集了中国中医科学院广安门医院为主的北京地区 7 家医院的住院病历,符合 DC 标准的有 1274 例,辨证为气阴两虚证的占 56.28%,是最常见的本证。血脉瘀阻证、气虚血瘀证、痰瘀互结证也是临床较多出现的证候,可见虚证是 DC 的基本证、常见证,其次为瘀证、湿证、痰证。常见方剂统计表明,常用的有生脉散、丹参饮、六君子汤、补阳还五汤、瓜蒌薤白半夏汤等。对方剂组成整理发现,生脉散、丹参饮,或生脉散合丹参饮联用为主。表明益气活血是常用治则,生脉散和丹参饮是被广泛认可的有效方剂。(3)中医药对 DC 的疗效体现在多层次、多靶点、多环节综合干预:①多靶点干预:多靶点干预主要是根据机体损伤的层次(诸如细胞、分子、基因),结合药物作用的不同靶点,选择适宜的、高效的干预手段进行干预。笔者的研究探讨了生脉散丹参饮合剂对 DCM 大鼠的保护作用,发现糖尿病心肌病过程中大鼠出现明显的心肌纤维化,而生脉散丹参饮合剂能通过多条途径延缓糖尿病心肌病的发病进程。实验结果发现,与模型组相比,治疗组大鼠心肌

细胞 TSP - 1、TGF - β1、chymase、TRB - 3 有不同程度的降低,提示生脉散丹参饮合剂可以有效地缓解糖尿病心肌病的心肌纤维化进程,减轻糖尿病心肌病的纤维化程度。Western blot 法半定量结果显示,生脉散丹参饮合剂可以通过降低纤维化过程中的细胞因子 TSP - 1、A - TGF - β1、L - TGF - β1,从而延缓心肌纤维的发生;②多种方法联合干预:治疗性生活方式改变(therapeutic lifestyle changes, TLC),如戒烟、禁酒等应该得到不断的普及与推广,并贯穿于本病治疗的全过程;③多层面干预:主要体现在三级预防。一级预防,予糖耐量异常及初诊糖尿病患者心脏保护策略;二级预防,对糖尿病患者的 DC 危险因素进行干预;三级预防,对已确诊的 DC 进行积极的综合治疗;④多重危险因素的干预:强调早期对体重、血压、血脂、血糖等的强化控制,使之尽量控制在目标值范围;⑤多病因干预:针对糖毒性、脂毒性、炎性指标等分别进行干预。辨证论治是 DC 中医的特色和优势,其中药复方是多层次、多靶点、多环节、多方法的联合干预的具体形式。

2.“病证结合,组分配伍”具有较好苗头:笔者认为 DC 病位在心脏,与肺、肝脏、脾、肾脏有关;病机发展初期气阴两虚,痰浊瘀血,进一步可发展为阴阳两虚,阳虚水泛,病性为本虚标实之证。气阴两虚为本,痰浊、瘀血痹阻心脉为标。主要证候为心气阴两虚,痰瘀阻络。根据“方证对应”的原则,确定主要治则为益心气、养心阴、活血化瘀,简称“益气活血法”。以病证结合为基础,辨证论治为指导,遵循综合干预、个体化辨证治疗原则,中医综合干预是发挥中医药疗效优势的必然趋势。“病”是疾病基因或环境刺激引发人体机能发生的有害改变,是以病理学内容为核心的诊断模式。“证”是对疾病某阶段,或某阶段某病因、病性、病位等的概括,是以病机为核心的诊断模式。“病证结合”是将疾病概念与证概念相结合的疾病诊断模式,是通过审视疾病发生、发展变化规律,从而诊疗疾病的过程。病证结合可以寻求某些疾病的键的共性病机,研究开发对病或证有特别疗效的方药。病证结合也是中医临床个体化诊疗的具体体现。

3. 抗 DC 心室重塑和心肌细胞凋亡有效方药或有效成分筛选前景:心室重塑和心肌细胞凋亡是 DC 的病机关键,是心肌间质病变和心肌纤维化的始动病因,对其进行中医药干预可以控制或逆转 DC 的发生和发展。气虚血瘀是 DC 心室重塑和心肌细胞凋亡

的主要病因,临床高频率使用的益气活血方(生脉散丹参饮合用)能对抗心肌细胞凋亡及心室重塑的发生和发展,并能减少心肌细胞的丢失。此疗效与抗氧化剂氨基胍、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂坎地沙坦相当。心肌组织胶原含量和比值动态变化、心肌细胞凋亡数目和凋亡指数、等表达量的变化、心肌细胞内层粘连蛋白(LN)、纤维连接蛋白(FN)、抑凋亡蛋白(Bcl - 2)、心肌细胞 AT2 和 Bcl - 2 蛋白的表达或活性,是探讨 DC 大鼠模型心室重塑和心肌细胞凋亡与中医方证对应关系的可靠指标。基于以上研究,应用已知益气活血方的有效组分或成分,采用均匀设计、回归分析方法,可以获得基于组分配伍的“最佳配方”,以说明益气活血方药防治糖尿病心肌病的机制和有效靶点。

通过 DC 心室重塑和心肌细胞凋亡的病理生理学指标、基因组学指标和中医主要证候的相关性分析,探讨影响疾病证候病机的病理因素,使中医理论指导下的证候分类具有科学基础,是探索病证基础理论的有效途径之一,是中医与现代生命科学沟通的重要理论探索。为临床延缓或逆转 DC 提供理论依据;为筛选抗 DC 心室重塑和心肌细胞凋亡有效方药或有效成分奠定基础。

参考文献

- 1 Seferovic' PM, Milinkovic' I, Ristic' AD, et al. Diabetic Cardiomyopathy: ongoing controversies in 2012. Herz, 2012, 37:880 - 886
- 2 夏国莲,马伟斌,江荣林,等.内质网应激蛋白在糖尿病心肌损伤大鼠表达的变化[J].中国糖尿病杂志,2013,21(11):1032 - 1036
- 3 倪青.糖尿病中医循证治疗学[M].北京:科学技术文献出版社,2015:325 - 339
- 4 李敏,林兰,倪青,等.糖心平对糖尿病大鼠心肌组织糖化终产物受体 mRNA 表达的调节,[J]中国中医基础医学杂志,2007,13(3):206 - 207
- 5 陈世波,倪青.林兰辨治糖尿病心肌病的遣药组方思路[J].辽宁中医杂志,2006,33(8):919 - 920
- 6 倪青,于丽红,陈世波.1274 例 2 型糖尿病合并冠心病证治规律数据挖掘[J].中国中医药信息杂志,2010,17(9):99 - 102
- 7 倪青,王阶,赵安斌,等.生脉散对 2 型糖尿病性心肌病大鼠心肌的保护作用[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(7):572 - 576
- 8 倪青,王阶,赵安斌,等.丹参饮对 2 型糖尿病性心肌病大鼠心肌的保护作用,[J]中国中医基础医学杂志,2010,16(8):680 - 684
- 9 Ni Qing, Wang Jie, Li Enqing, 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] China J Integr Med, 2011, 17(2):116 - 125

(收稿日期:2016-08-25)

(修回日期:2016-09-02)