

糖尿病心肌病引起的心脏结构和功能改变的研究进展

赵 雨 吕家顺 刘向东 张庆勇

摘 要 近年来,糖尿病与肥胖并列成为快速增长的流行疾病,糖尿病使患者心血管疾病的发生风险提高 2~4 倍,并成为糖尿病患者的主要死亡原因。糖尿病心肌病会引起心脏结构和功能发生改变,增加心力衰竭的风险,引起伴或不伴射血分数改变的心力衰竭。现就糖尿病心肌病引起的心脏结构和功能改变及糖尿病治疗过程中对糖尿病心肌病的影响进行综述。

关键词 糖尿病 心肌病 结构 功能 药物治疗

中图分类号 R587.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.06.038

糖尿病心肌病(DC)指的是排除冠心病和高血压,单纯由高血糖引起的心肌疾病。糖尿病心肌病在糖尿病患者群中的发生率在 20%~60%,且 1 型、2 型糖尿病患者均会出现。糖尿病心肌病的发病机制主要跟糖毒性、脂毒性、高胰岛素血症等引起的心肌亚细胞成分异常、免疫改变、局部炎性反应、氧化应激及线粒体功能异常有关。

一、结构改变

1. 左心室肥大:糖尿病是左心室肥大和心脏僵硬的独立危险因素。Framingham 研究中心在对患 2 型糖尿病的女性检查后发现其左心室厚度增加,从而首次提出此观点^[1]。Pham 等^[2]在对 656 例无症状 2 型糖尿病患者的超声心动图检查后发现,在既往无高血压和冠心病病史的患者的超声心动图检查中,可见左心室肥大、左心室扩张、运动功能减退和舒张功能不全,其中以左心室肥大最常见。说明在无症状 2 型糖尿病人群中,糖尿病心肌病高发,且以左心室肥大为主要特征。一项涉及多种族人群的研究也表明,2 型糖尿病和肥胖是独立于高血压存在的与左心室肥大密切相关的危险因素,患者从糖耐量受损发展到 2 型糖尿病的过程中引起的代谢、血流动力学及交感神经系统功能改变与心脏扩大和舒张功能不全关系密切^[3]。一项针对 323 例糖尿病患者进行长期心电图随访后发现,左心室肥大是 2 型糖尿病患者罹患心血管疾病和各种原因致死的独立危险因素,且可用来

预测 2 型糖尿病患者的死亡风险。而反映左心室肥大的心电图指标与人群糖尿病的发生有关^[4]。在对 4739 例参与者进行长达 25 年的随访后也发现,最终发展为糖尿病的 444 例参与者的左心室质量指数(LVMI)是其他参与者的两倍,进而表明,由心电图测得的左心室质量指数(LVMI)与人群糖尿病的发生有明确关联^[5]。

2. 心肌胶原间质纤维化增加:大量证据表明糖尿病患者存在心肌纤维化,且糖尿病患者的纤维化是独立于冠心病和高血压而存在的。在对无冠心病史的糖尿病患者行心脏磁共振检查后,可发现明显的纤维修复后的心脏瘢痕^[6]。糖尿病患者的病理生理学研究可以发现,糖尿病心肌病的主要特征是间质纤维化、血管周纤维甚至纤维替代。考虑到糖尿病患者不伴射血分数改变的心力衰竭发生率高,心肌纤维化重构可能与糖尿病相关心力衰竭的发生有关。2 型糖尿病心脏间质纤维化往往伴随心肌肥大和微血管异常,如毛细血管基膜增厚,而对无高血压和冠心病病史的 2 型糖尿病患者行心脏组织活检,可发现糖尿病相关心肌纤维化与 I、III 型胶原纤维在心室沉积增加相关,且同时存在于左、右心室。2 型糖尿病患者心脏舒张功能不全与其体内 I 型前胶原羧基肽水平相关,这也提示了纤维化与心脏舒张功能不全的关系。

而在动物模型方面,利用链脲霉素诱导的 1 型糖尿病模型鼠出现心脏间质纤维化,同时伴有心肌细胞肥大、诱导促纤维化和肥大相关基因表达以及微血管减少^[7]。同样在 2 型糖尿病试验模型鼠中也能观察到心脏纤维化,在对 4~6 个月龄的 db/db 小鼠心脏进行组化染色和生化分析后,可以观察到心脏纤维化,同时伴有心肌细胞肥大和舒张功能不全^[8]。通

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81771496)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院心血管内科(赵雨、吕家顺、刘向东);200011 上海交通大学附属第九人民医院心血管内科(张庆勇)

通讯作者:张庆勇,电子信箱:zhang_qingyong71@hotmail.com

过饮食诱导的2型糖尿病小鼠模型,其心脏间质的代谢综合征也同样明显,以高脂/高碳水化合物饲料喂养的雄性 C57/BL6J 在第6~8个月的时候,即出现糖尿病,并伴有心室肥大、间质纤维化和舒张功能不全^[9]。

3. 脂肪浸润:糖尿病患者的的心脏组织以心肌细胞内脂肪浸润增加为特征,脂肪浸润会导致心肌细胞凋亡,进而引起心肌细胞功能异常。此外,通过组织活检发现,心肌细胞的甘油三酯和胆固醇水平也明显升高^[7]。在一项针对心力衰竭患者的衰竭心脏进行的研究表明,有近30%的衰竭心脏呈现出程度颇高的心肌间质脂肪沉积,而在糖尿病患者的衰竭心脏中则观察到更明显的甘油三酯沉积^[10]。Nakanishi 等^[11]通过对73个尸体解剖心脏标本进行免疫组化染色和半定量组织学分析后发现,所有脂肪过多的心脏标本都来自于糖尿病患者,且糖尿病患者的的心脏脂肪浸润要比非糖尿病患者的严重。磁共振光谱成像技术(MRS)可以通过产生有别于水和其他代谢物的独特光谱峰来定量检测体内心脏甘油三酯的含量,McGavock 等^[12]利用该技术发现人体内会发生心脏脂质沉积,尤其是糖尿病患者和胰岛素抵抗的患者。Rijzewijk 等^[13]在对38例2型糖尿病患者和28例健康志愿者进行磁共振光谱成像(MRS)和磁共振成像(MRI)检查后发现,2型糖尿病患者的的心脏甘油三酯含量明显高于对照组,虽然心脏收缩功能与健康志愿者间比较,差异无统计学意义,但是反映舒张功能的E/A比值和E峰减速均降低,经多变量分析后认为,心脏脂肪变性是2型糖尿病患者心舒张功能不全的独立预测因素。

二、功能改变

1. 舒张功能不全:糖尿病心肌病的一个特点是舒张功能不全,且早于收缩功能不全出现。Schannwell 等^[14]在无冠心病病史的1型糖尿病患者身上发现了舒张性心力衰竭的证据,心脏超声显示,患者舒张早期充盈减少,动脉充盈增加,等容舒张期延长。有报道称既往无冠心病病史的1、2型糖尿病患者,发生舒张性心功能不全的概率甚至高达40%~75%,糖尿病患者会出现舒张功能的假正常化和表现为心脏张力下降的心肌纤维收缩力下降^[15],而此前曾有研究报道1型糖尿病患者普遍有亚临床舒张功能损伤,并进一步指出左心室舒张功能损伤是糖尿病心肌病的主要特征之一。糖化血红蛋白(HbA1c)被认为与舒张功能受损有关,而糖化终产物(AGEs),糖在体内经

非酶促反应产生并聚集在组织蛋白的产物,与糖尿病血管并发症的发展有关,同时也是糖尿病患者出现舒张性心力衰竭的一种病理生理机制。一项针对20例无冠心病的1型糖尿病患者进行的研究发现,1型糖尿病患者反映左心室充盈压的E/E'和反映左心室舒张僵硬度的E/E'/EDV(舒张末期容量)的改变与血清中的糖化终产物MG-H1及皮肤中的G-H1关系密切,且进一步指出,1型糖尿病患者的E/E'比之所以增加,主要是因为二尖瓣口充盈峰E明显增加^[16]。射血分数正常的心力衰竭(HFpEF)或者舒张性心力衰竭除了有心脏同轴性肥大和血管僵硬外,舒张功能不全也是其特征之一,而由于患者在糖尿病早期并未接受心脏舒张功能的评估,单独的舒张功能不全能否作为糖尿病心肌病的标志目前仍有争议,而且糖尿病的心脏并发症只有在患者出现明显症状时才通过检查确诊。

2. 收缩功能不全:诸多研究表明,在糖尿病患者中,心脏收缩功能不全的出现往往与舒张功能不全有关。如前所述,大多数证据表明,糖尿病心肌病更多的是左心室舒张功能不全单独存在或者早于收缩功能不全出现,糖尿病患者左心室收缩功能不全的发生率要低于舒张功能不全,而也有少量临床研究发现糖尿病患者的收缩功能异常。

应变率成像技术(SRI)可以不受心脏旋转律动的影响直接对左心室局部功能进行测量,利用二维散点示踪技术,可以测量纵向、圆周向和径向的应变率,这项技术已被用于评估糖尿病患者的左心室舒张和收缩功能^[17,18]。Ng 等^[17]研究显示无症状的单纯糖尿病患者的纵向应变率下降,圆周向和径向无变化,而Ernande 等^[18]的研究结果表明,在校正血压、年龄、体重指数后发现,无症状糖尿病患者的纵向和径向应变率降低。利用应变率成像技术(SRI)和组织多普勒成像技术(TDI)对糖尿病患者的左心室功能进行监测后发现,反映左心室收缩功能的更敏感的指标均出现改变,证实了糖尿病患者左心室收缩功能发生亚临床降低的事实。有研究结果表明,虽然无高血压病史的2型糖尿病患者的LVEF与对照组比较,差异无统计学意义,但TDI显示其收缩峰速(S')降低了11%~20%^[19]。

3. 收缩力储备受损:在糖尿病心肌病早期,心功能不全的症状并不明显。而在机体氧需求量增加如运动的时候,心功能不全的症状才会表现出来。在机体氧需求量增加时,有多达40%的2型糖尿病患者

的左心室射血分数并不发生改变,但在运动测试时收缩力储备也是降低的。Ha 等^[20]的研究指出,2 型糖尿病患者的左心室射血分数在静息状态下处于正常范围内,运动测试时,则明显降低 10% ~ 15%。Palmieri 等^[21]研究指出,虽然 TDI 示单纯 1 型糖尿病患者的左心室直径与对照组相当,但其峰值锻炼量指数和心指数明显降低,运动后心脏收缩压与收缩末期左心室容积的比值(SP/ESV)明显增加与预后不良有关,因此糖尿病引起的潜在左心室功能不全问题不容小觑。

三、糖尿病治疗药物对糖尿病心肌病的影响

目前临床常用的降糖药主要包括口服药物双胍类、磺脲类、噻唑烷二酮类, GLP - 1 受体激动剂、DPP - 4 抑制剂以及 α 葡萄糖苷酶抑制剂和注射药物胰岛素。每种降糖药对糖尿病心肌病的心脏结构和功能的影响不尽相同。

1. 对心脏结构的影响: Terui 等^[22]在对 15 例 2 型糖尿病患者进行为期 6 个月的吡格列酮治疗后发现,与 22 例中止吡格列酮治疗的对照组糖尿病患者相比,其心超二尖瓣舒张早期血流速度(E')增加,心脏纤维化标志物——血浆Ⅲ型前胶原氨基末端前肽(PIIIP)降低,表明吡格列酮可以抑制Ⅲ型胶原纤维生成,这也与其能够改善 2 型糖尿病患者的左心室舒张功能有关。在对糖尿病肾病大鼠模型应用吡格列酮后也发现其具有减轻心脏纤维化和心脏肥大的抑制心脏重构的作用。

2. 对心脏功能的影响: 一项大型 Meta 分析将来自 8 项随机试验的 37229 例 2 型糖尿病患者纳入研究,在随访 2.3 ~ 10.1 年后发现,强化血糖控制并未降低 2 型糖尿病患者心力衰竭事件的发生,而且,利用噻唑烷二酮类强化降糖反而增加患者心力衰竭风险。由于二甲双胍具有 AMPK 激活作用,因此在治疗包括心力衰竭在内的心血管疾病具有潜在价值。对糖尿病患者进行心脏多普勒超声检查后发现,二甲双胍可以提高其长轴延长速率(e')和等容舒张期时间。DPP - 4 抑制剂会增加心力衰竭患者的住院率,尤其会引起心力衰竭复发和尿钠肽升高。应用诸如利拉鲁肽之类的 GLP - 1 类似物同样存在这些安全问题。而一项针对依帕列净 - 肾重吸收尿糖阻断剂 - 治疗 2 型糖尿病发生心血管事件的试验结果表明,依帕列净可以降低糖尿病患者 35% 的心力衰竭风险^[23]。

四、展 望

虽然关于糖尿病心肌病是否存在仍有争议,但越

来越多的临床和试验证据证明了糖尿病对心脏结构和功能的影响,糖尿病引起的心功能不全将直接影响患者的生活质量、预后乃至寿命,应引起足够的重视。而随着对糖尿病心肌病的认识不断加深,如何在强调对糖尿病患者进行降糖治疗的同时,权衡药物的选择对患者心功能的影响,在优化降糖治疗方案的基础上,加强对糖尿病患者心功能的保护,将会在临床上引起越来越多的重视。此外,对糖尿病心肌病发生的病理生理机制、影响因素、参与环节及发生、发展过程进行不断深入的研究,将会为糖尿病心肌病的治疗提供新的思路和靶点,也为预防糖尿病患者出现心功能改变、减少糖尿病心脏并发症及改善糖尿病心肌病患者的预后提供了可能。

参考文献

- Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, *et al.* Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 1991, 68(1): 85 - 89
- Pham I, Cosson E, Nguyen MT, *et al.* Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients [J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 743503
- Straznicki NE, Grima MT, Sari CI, *et al.* The relation of glucose metabolism to left ventricular mass and function and sympathetic nervous system activity in obese subjects with metabolic syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): E227 - 237
- Bianco HT, Izar MC, Povoia RM, *et al.* Left ventricular hypertrophy and QTc dispersion are predictors of long - term mortality in subjects with type 2 diabetes [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3): 1170 - 1172
- Carnethon MR, Ning H, Soliman EZ, *et al.* Association of electrocardiographically determined left ventricular mass with incident diabetes, 1985 - 1986 to 2010 - 2011: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(3): 645 - 647
- Kwong RY, Sattar H, Wu H, *et al.* Incidence and prognostic implication of unrecognized myocardial scar characterized by cardiac magnetic resonance in diabetic patients without clinical evidence of myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2008, 118(10): 1011 - 1120
- Hao PP, Yang JM, Zhang MX, *et al.* Angiotensin - (1 - 7) treatment mitigates right ventricular fibrosis as a distinctive feature of diabetic cardiomyopathy [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(9): H1007 - 1019
- Biernacka A, Cavallera M, Wang J, *et al.* Smad3 signaling promotes fibrosis while preserving cardiac and aortic Geometry in obese diabetic mice [J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(4): 788 - 798
- Qin F, Siwik DA, Luptak I, *et al.* The polyphenols resveratrol and S17834 prevent the structural and functional sequelae of diet - induced metabolic heart disease in mice [J]. *Circulation*, 2012, 125(14): 1757 - 1764, s1 - 6

(转第 6 页)