

锰超氧化物歧化酶在糖尿病心肌病中的保护作用

牛明明 张贺芳 吴媛

摘要 糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是持续高糖状态下一组独立的心肌病变,有其独特的病理改变,现代医学关于其发病机制研究已取得一定成绩,锰超氧化物歧化酶(manganese-containing superoxide dismutase, MnSOD)是机体内重要的抗氧化启动因子,对糖尿病诱导的心肌病变有防御保护作用。近年来,中医在宏观辨证和微观实验对 DCM 的研究取得一定进展,证明中医药对 DCM 有一定防治保护作用。本文对 MnSOD 在糖尿病心肌病中的保护作用以及近年来中医药对糖尿病心肌病的认识和抗氧化作用进行综述,为临床防治糖尿病心肌病提供思路。

关键词 糖尿病心肌病 锰超氧化物歧化酶 抗氧化 氧化应激 消渴

中图分类号 R587.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.11.035

糖尿病心肌病是由糖尿病引起一组独立的心肌病变,其病理表现为心肌细胞肥大和凋亡、心肌肥厚、心肌纤维化及心肌微血管病变,最终导致心脏舒张和收缩功能障碍,早期常常没有临床表现,中后期常可诱发心率失常,心绞痛,甚至心力衰竭,最终导致死亡^[1]。众所周知,糖尿病是心力衰竭的独立危险因素,主要与心脏能量代谢有关^[2]。现已证实高糖诱导的氧化应激是心肌细胞肥大、凋亡的主要发病机制,这种长期的代谢不平衡最终导致 DCM^[3]。线粒体是心肌细胞的主要动力,也是活性氧的主要来源,线粒体功能障碍是 DCM 病变的关键因素,氧化应激是线粒体功能障碍的标志物,是 DCM 发病的中心机制^[4]。

氧化应激主要表现为体内氧化物质的增多和抗氧化能力的减弱,抗氧化能力的提高有助于机体清除氧化物质。在抗氧化系统中, MnSOD 是唯一存在于线粒体中的抗氧化酶, MnSOD 的表达增多或活性提高可以降低心脏细胞中的活性氧含量,还可以提高心脏过氧化氢酶活性和谷胱甘肽水平, MnSOD 具有保护糖尿病机体心脏和线粒体功能的作用,保护心脏细胞形态和收缩力^[5]。中医药从宏观辨证和微观实验对 DCM 的研究有一定进展^[6]。本文从锰超氧化物歧化酶对糖尿病心肌病的保护作用,以及中医药的抗氧化作用进行论述。

一、现代医学对氧化应激及 MnSOD 的认识

1. 氧化应激在糖尿病心肌病发病中的作用:现代

研究表明 DCM 的发病机制是多因素的,其中氧化应激是 DCM 的关键发病机制^[4]。氧化应激指机体氧化与抗氧化作用失衡,导致体内氧化产物 O_2^- 、 H_2O_2 、 OH^- 等产生过多或清除障碍,进而对机体产生损害。超氧化物的过度生成可以导致晚期糖基化终产物的形成、糖基化终末产物受体的表达、蛋白激酶活化、多元醇途径和己糖胺途径的激活,当过量的超氧化物不能被内源性抗氧化剂、抗氧化酶或外源性抗氧化剂分子平衡时,则氧化应激发生增加,这可能导致心肌细胞中的蛋白质、脂质和线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mt DNA) 发生不可逆的损伤^[7]。抗氧化酶表达降低,心肌线粒体损伤,心肌细胞供能不足,同时这些具有心肌细胞毒性的氧化产物可以刺激炎症因子等物质破坏心肌细胞,共同导致心肌细胞凋亡、坏死和心肌纤维化等病理变化,进一步诱导心肌功能障碍^[8,9]。过多的氧化物质会导致糖尿病患者血管内皮功能障碍、微血管病变、动脉粥样硬化等^[10]。这些研究表明高糖诱导的氧化应激可以导致一系列的生化级联反应,进一步对心肌造成损伤。

机体中也存在与氧化物质相抗衡的抗氧化物质,主要包括抗氧化酶(超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、还原型谷胱甘肽)和抗氧化剂(维生素 E、维生素 C、谷胱甘肽、泛醌、 β 胡萝卜素、麦角硫因、 α -硫辛酸等)。超氧化物歧化酶参与抗氧化的主要亚型是锰超氧化物歧化酶,铜/锌超氧化物歧化酶,后者主要存在于细胞质内,但两者都可以清除氧自由基,将超氧阴离子转化为过氧化氢,最后经过过氧化氢酶和还原型谷胱甘肽分解为无毒的 H_2O 和 Q_2 ,但由于两个亚型在机体内存在的位置和基因表达不同,发挥作用的

基金项目:河北省科技计划项目(17277725D)

作者单位:050000 石家庄,河北中医学院研究生院(牛明明、吴媛);050000 石家庄,河北中医学院第一附属医院(张贺芳)

通讯作者:张贺芳,主任医师,硕士生导师,电子信箱:hefang_zhang2@163.com

具体机制和效应不同,目前关于铜/锌超氧化物歧化酶在糖尿病心肌病中的作用有待于进一步研究^[11]。过氧化氢酶,还原型谷胱甘肽以及其他抗氧化剂也是机体内重要的抗氧化物质,其通过不同机制发挥不同程度的抗氧化应激作用,但在糖尿病心肌病中,线粒体活性氧产生过多是导致线粒体功能障碍和心肌细胞凋亡的主要原因之一,MnSOD存在于线粒体中,可以清除心肌细胞线粒体中的活性氧物质,从而减轻氧化应激,发挥保护心肌的重要作用。

2. MnSOD在糖尿病心肌病中的保护作用:MnSOD是主要的线粒体抗氧化酶,是维持正常细胞发育和细胞功能的关键酶,MnSOD的过表达可以改善糖尿病线粒体的呼吸,提高MnSOD对糖尿病心肌线粒体广泛的保护作用,对糖尿病心脏具有全面的保护作用,在转基因小鼠模型中过表达的MnSOD甚至可以逆转糖尿病损害的细胞形态和收缩力^[5]。MnSOD在清除自由基方面起着关键性的作用,Preetha等^[12]研究发现,MnSOD的过度表达最终阻止了内皮细胞中多元醇途径的增加、细胞内年龄的增加、蛋白激酶C活性的增加和己糖胺途径活性的增加,减轻氧化应激。同样在其他体外研究表明,埃塞那肽可以通过调节糖尿病小鼠体内MnSOD等抗氧化酶减轻氧化应激对心肌的损伤^[13]。通过运动介导的糖尿病小鼠心脏氧化应激减轻,降低氧化产物指标,抗氧化物歧化酶活性提高及释放增加,尤其是存在于线粒体中的MnSOD^[14]。以上实验研究均表明,提高MnSOD有助于清除活性氧物质,减轻氧化应激,保护心肌细胞,减轻糖尿病心肌病变。

3. 影响MnSOD的相关因子:核相关因子2(nuclear factor - E2 - related factor2, Nrf2)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(triphosphopyridine nucleotide, NADPH)和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators - activated receptors, PPAR),在抑制氧化应激方面已被广泛研究。Nrf2可以和抗氧化基因的上游启动子结合,刺激抗氧化基因的转录,它可促进解毒酶和抗氧化蛋白的表达和产生,有助于活性氧清除和抗氧化酶的恢复^[10]。MnSOD作为抗氧化酶的一员,是抗氧化系统的上游启动因子,自身可以作为信号通路调节抗氧化,同时它可以受其他因子的调节。沉默信息调节器3具有很强的去乙酰化作用,它是一种抗衰老基因,包括调节氧化应激、代谢活性、线粒体生物合成、心肌肥大和细胞凋亡。Sultana等^[15]研究表明,通过调节沉默信息调节器3对MnSOD去乙酰化作用改

善氧化应激。沉默信息调节器1与活性氧存在联系,沉默信息调节器1的激活可显著降低活性氧水平,促进细胞存活。沉默信息调节器1作为组蛋白去乙酰化酶的一种类型,在多种细胞信号转导通路中起着关键性的作用,广泛调控细胞的存活、凋亡、氧化应激反应和衰老等多种生物学过程。Wu等^[16]研究显示,沉默信息调节器1通过调节抗氧化基因MnSOD介导氧化应激起到保护作用。MnSOD受多种因子的调节,作用于相关因子的确切机制有待更多证据证明,或对DCM的防治有重要作用。

二、中医对糖尿病心肌病的认识及中药的抗氧化作用

1. 中医宏观辨证对糖尿病心肌病的认识:中医将糖尿病归于“消渴”的范畴,将糖尿病心肌病归属于“消渴”、“胸痹”、“心悸”等范畴,DCM主要是由长期高糖诱导的心肌微血管病变,与中医久病入络,血脉不通,痹阻心脉病机一致^[17]。内经早已认识到消渴与心肌病变之间的关联。消渴发病,正如《素问·奇病论》记载:“此肥美之所发也,此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”,提示饮食不节,过食肥甘,内生之热,耗气伤津,形成消渴之症。《灵枢·本脏》曰:“心脆则善病消瘵热中”,《灵枢·邪气脏腑病形》记载:“心脉微小为消瘵”均指出消渴可以导致心脉之病^[18]。消渴病本质属燥热阴伤,多因饮食肥甘,易生内热,热可伤阴伤津,日久导致气阴两虚;另一方面,消渴日久,必伤其气,阴虚“舟”行不畅,气虚运血无力,津血运行不畅导致瘀血,瘀血阻络,痹阻心脉,心脉失养则发病。

2. 单味中药抗氧化作用在糖尿病心肌病中的研究:益气养阴、清热生津,活血化瘀之法及其相应的中药或复方制剂对DCM的防治有诸多研究,清热类中黄芩多糖、黄连多糖、蒲公英多糖;养阴生津类中葛根多糖、麦冬多糖、黄精多糖、石斛多糖、枸杞多糖、白芍多糖、玉竹多糖、地黄多糖、太子参多糖,益气类中黄芪多糖、茯苓多糖、山药多糖、红芪多糖、党参多糖,活血化瘀类丹参多糖、银杏多糖、红景天多糖、当归多糖、艾叶多糖、三七多糖、莪术多糖,在不同作用机制方面,均可以减轻氧化应激,其中枸杞、葛根、白芍、玉竹、当归还可以提高超氧化物歧化酶活性^[19]。黄连可以通过多种途径对抗氧化应激,黄连的有效成分黄连素可以直接清除活性氧分子,还可以提高超氧化物歧化酶,还原型谷胱甘肽等抗氧化酶的表达。黄连还

可以通过清除氧自由基,减轻脂质过氧化反应等途径对抗高糖诱导的氧化应激损伤^[20]。黄芪有效成分黄芪黄酮可以减轻糖尿病引起的脂质过氧化反应,提高机体抗氧化酶活性^[21]。丹参的有效成分丹参酮 II A 可以提高链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的心肌超氧化物歧化酶活性,减轻氧化应激,改善心肌损伤^[22]。现代医学、科学的进步,越来越多的中药抗氧化作用被发现,对进一步研究中中药药理作用有重要影响。

3. 中药复方关于抗氧化作用在糖尿病心肌病中的研究:不同中药复方可以调节氧化应激水平,养阴类麦味地黄丸可以降低人体内氧化指标,提高抗氧化酶活性,减轻脂质及蛋白质的过氧化损伤,调节糖脂代谢紊乱^[23]。以“降阴火”为方的清化颗粒通过调节抗氧化酶活力、脂质过氧化、蛋白质过氧化和细胞核过氧化多角度多方面改善糖尿病患者的氧化应激程度。益气化痰类的补虚化痰祛痰方可以提高 MnSOD 的基因表达,提高超氧化物歧化酶的活性,减少氧化物质,从而减轻氧化应激,维持心肌细胞氧化和抗氧化之间的平衡,表明 MnSOD 对减轻氧化应激有重要作用。黄芪葛根汤通过对糖尿病心肌病大鼠实验研究表明,黄芪葛根汤可以降低大鼠心肌丙二醛等氧化物质的产生,防止超氧化物歧化酶和谷胱甘肽下降,减轻氧化应激。在一项临床随机对照研究中,与对照组比较,黄芪保心汤显著提高了观察组的超氧化物歧化酶以及谷胱甘肽的水平,减轻氧化应激,改善糖尿病心肌病患者临床症状^[24]。活血类活血降糖饮经过动物实验和临床试验都证实了其对氧化应激的调节,既减少了丙二醛等氧化物质,又提高了超氧化物歧化酶等抗氧化物质,同时也改善了脂代谢。多类中药复方都能在一定程度上提高抗氧化酶活性,减少氧化物质产生,减轻氧化应激反应,改善糖尿病心肌病变。

三、展 望

糖尿病心肌病是糖尿病的重要并发症之一,早期常无明显症状或特异性症状,不易识别,晚期发展为心力衰竭,目前 DCM 的确切发病机制及其特异性治疗药物仍有待于研究。目前研究表明氧化应激是糖尿病并发症的关键发病机制,锰超氧化物歧化酶是体内重要的抗氧化酶之一,也是重要的抗氧化启动因子,它可以清除体内的氧化物质,提高机体抗氧化能力,减轻氧化应激,对保护心脏有重要作用。近年来中医药从宏观到微观对 DCM 研究取得一定进展,中医药在预防疾病方面有着独特优势,越来越多的研究

表明中药可以清除氧化物质,提高抗氧化物的表达,调节氧化和抗氧化系统平衡,但中药发挥抗氧化作用的确切机制仍需要开展进一步研究。中西医结合防治糖尿病心肌病,必将对临床产生重要意义,有利于提高患者的生存质量。

参考文献

- 1 Yang H, Feng AY, Lin SD, *et al.* Fibroblast growth factor - 21 prevents diabetic cardiomyopathy via AMPK - mediated antioxidant and lipid - lowering effects in the heart [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 227
- 2 Lugat A, Joubert A, Cariou B, *et al.* At the heart of diabetic cardiomyopathy: Bcl2 knockout miceto investigate glucotoxicity [J]. *Med Sci*, 2018, 34(6-7): 563-570
- 3 Wei X, Yang Y, Jiang YJ, *et al.* Relaxin ameliorates high glucose induced cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis via the Notch1 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 691-698
- 4 Song JJ, Yang RL, Yang J, *et al.* Mitochondrial dysfunction - associated arrhythmogenic substrates in diabetes mellitus [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1670
- 5 Shen X, Zheng SR, Metreveli NS, *et al.* Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetes*, 2006, 55(3): 798-805
- 6 刘玥, 齐新, 魏丽萍. 中药及复方对糖尿病心肌病病理变化及发病机制影响的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(3): 823-826
- 7 Yan BD, Ren J, Zhang QH, *et al.* Antioxidative Effects of natural products on diabetic cardiomyopathy [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 2070178
- 8 Gulsin GS, Athithan L, McCann GP. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2019, 10: 2042018819834869
- 9 Sun QL, Wu XY, Wang H, *et al.* Protective effects of astragalus polysaccharides on oxidative stress in high glucose induced or SOD2 - silenced H9C2 cells based on PCR array analysis [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 2209-2220
- 10 Ge ZD, Lian QQ, Mao XW, *et al.* Current status and challenges of NRF2 as a potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy [J]. *Int Heart J*, 2019, 60(3): 512-520
- 11 Vats P, Sagar N, Singh TP, *et al.* Association of superoxide dismutases (SOD1 and SOD2) and glutathione peroxidase 1 (GPx1) gene polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus [J]. *Free Rad Res*, 2015, 49(1): 17-24
- 12 Preetha Rani MR, Anupama N, Sreelekshmi M, *et al.* Chlorogenic acid attenuates glucotoxicity in H9c2 cells via inhibition of glycation and PKC α upregulation and safeguarding innate antioxidant status [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 467-477
- 13 Ding W, Chang WG, Guo XC, *et al.* Exenatide protects against cardiac dysfunction by attenuating oxidative stress in the diabetic mouse heart [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 202

(转第 107 页)

资料。VX2 肿瘤细胞虽然是基础研究较为成熟的造模瘤株,但恶性骨肿瘤多为间叶组织来源,而 VX2 肿瘤细胞是鳞状细胞癌,其生物学特性与恶性骨肿瘤比较,仍存在许多差异,因此本研究仅对制作骨肿瘤肺转移模型的方法具有一定的参考价值,而对于恶性骨肿瘤的肺转移参考价值有限。

参考文献

- 1 Global BC, Fitzmaurice C, Abate D, *et al.* Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability – adjusted life – years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1749 – 1768
- 2 Lin J, Wu Y, Shi Y, *et al.* Survival and prognosis in malignant giant cell tumor of bone: a population – based analysis from 1984 to 2013 [J]. *J Bone Oncol*, 2019, 19: 100260
- 3 Rosario M, Kim HS, Yun JY, *et al.* Surveillance for lung metastasis from giant cell tumor of bone [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 116(7): 907 – 913
- 4 李浩江, 陈茂强, 王振勇, 等. 利用生物信息学分析鉴定原位骨肉瘤以及肺转移的信号通路和核心基因 [J]. *中国医药生物技术*, 2019, 14(1): 4 – 13
- 5 Singla A, Geller DS. Musculoskeletal tumors[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2020, 67(1): 227 – 245
- 6 Wang T, Li L, Qin W, *et al.* Early urine proteome changes in an implanted bone cancer rat model[J]. *Bone Rep*, 2020, 12: 100238
- 7 Sun Y, Xiong X, Pandya D, *et al.* Enhancing tissue permeability with MRI guided preclinical focused ultrasound system in rabbit muscle: from normal tissue to VX2 tumor [J]. *J Controlled Release*, 2017, 256: 1 – 8
- 8 赵景新, 张猛. 建立兔胫骨 VX2 骨肿瘤模型的方法 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(23): 3702 – 3707
- 9 Georges E, Breitburd F, Jibard N, *et al.* Two Shope papillomavirus – associated VX2 carcinoma cell lines with different levels of keratinocyte differentiation and transplantability [J]. *J Virol*, 1985, 55(1):

- 246 – 250
- 10 Melancon MP, Appleton FT, Fuentes DT, *et al.* Development of an electroporation and nanoparticle – based therapeutic platform for bone metastases [J]. *Radiology*, 2018, 286(1): 149 – 157
- 11 Zhang W, Tao H, Zeng J, *et al.* Laparotomy cryoablation in rabbit VX2 pancreatic carcinoma [J]. *Pancreas*, 2017, 46(3): 288 – 295
- 12 Hamaji M, Chen F, Miyamoto E, *et al.* Surgical and non – surgical management of repeat pulmonary metastasis from sarcoma following first pulmonary metastasectomy [J]. *Surg Today*, 2016, 46(11): 1296 – 1300
- 13 Falk AT, Moureau – Zabotto L, Ouali M, *et al.* Effect on survival of local ablative treatment of metastases from sarcomas: a study of the French sarcoma group [J]. *Clin Oncol Royal College Radiol: Great Britain*, 2015, 27(1): 48 – 55
- 14 Yasuda N, Takenaka S, Nakai S, *et al.* TAS – 115 inhibits PDGFRalpha/AXL/FLT – 3 signaling and suppresses lung metastasis of osteosarcoma [J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(5): 767 – 779
- 15 Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, *et al.* Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(27): 3029 – 3035
- 16 杨孝清, 鲍其远, 朱良纲, 等. 骨与软组织肉瘤肺转移手术治疗的疗效及其影响因素分析 [J]. *中国骨与关节杂志*, 2019, 8(9): 676 – 680
- 17 Wedekind MF, Wagner LM, Cripe TP. Immunotherapy for osteosarcoma: where do we go from here? [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65(9): e27227
- 18 Gregor A, Fujino K, Bernards N, *et al.* Rabbit VX2 lung tumor models can form early nodal metastases [J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 231
- 19 吴勇超, 李智岗, 史博, 等. 经脾种植 VX2 瘤株悬液建立兔肝转移瘤模型 [J]. *介入放射学杂志*, 2019, 28(9): 861 – 864
- 20 吴振刚. 肺部转移瘤的发生情况及多层螺旋 CT 诊断价值 [J]. *系统医学*, 2020, 5(2): 95 – 97

(收稿日期: 2020 – 05 – 26)

(修回日期: 2020 – 05 – 29)

(接第 160 页)

- 14 Lew JK, Pearson JT, Schwenke DO, *et al.* Exercise mediated protection of diabetic heart through modulation of microRNA mediated molecular pathways [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 10
- 15 Sultana MR, Bagul PK, Katare PB, *et al.* Garlic activates SIRT – 3 to prevent cardiac oxidativestress and mitochondrial dysfunction in diabetes [J]. *Life Sci*, 2016, 164(1): 42 – 51
- 16 Wu Y, Xia ZY, Zhao B, *et al.* (–) – Epigallocatechin – gallate attenuates myocardial injury induced by ischemia/reperfusion in diabetic rats and in H9c2 cells under hyperglycemic conditions [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(2): 389 – 399
- 17 苏丽清, 喻嵘, 吴勇军, 等. 糖尿病心脏病从“久病入络”论治探讨 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(8): 838 – 841
- 18 朱宇溪, 周慢, 赵兴旺, 等. 糖尿病心脏病的中医治疗进展 [J]. *四川中医*, 2017, 35(5): 218 – 220
- 19 吴伟, 张玲莉, 邹军. 中药多糖及运动抗氧化作用对糖尿病防

- 治的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(14): 2591 – 2599
- 20 张倩, 梁晓春. 黄连抗氧化作用与糖尿病的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(12): 2285 – 2288
- 21 范颖, 李新. 黄芪部分有效部位对糖尿病模型大鼠氧化应激的影响及其交互关系 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(11): 3432 – 3436
- 22 Tao SL, Chen LY, Song JM, *et al.* Tanshinone IIA – ameliorates diabetic cardiomyopathy by inhibiting Grp78 and CHOP expression in STZ – induced diabetes rats [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 729 – 734
- 23 侯莉, 毛冠群, 瞿韦. 麦味地黄丸治疗老年糖尿病的临床疗效及分子机制研究 [J]. *中药材*, 2019, 42(2): 435 – 438
- 24 杜安业, 张培影, 左文标. 黄芪保心汤治疗糖尿病心脏病的临床观察及相关机制研究 [J]. *中药材*, 2018, 41(8): 2007 – 2010

(收稿日期: 2020 – 04 – 11)
(修回日期: 2020 – 05 – 17)