

脂毒性与糖尿病心脏病的研究进展

王慧娟^{1*}, 左小芹²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月18日

摘要

糖尿病心脏病是糖尿病患者严重的并发症之一。最近的研究表明, 糖尿病脂质代谢紊乱引起的心肌细胞脂毒性可能是糖尿病心脏病发生的关键因素。脂毒性可以诱发心肌炎症、氧化应激、胰岛素抵抗、心肌纤维化、微血管功能障碍, 导致细胞凋亡、心肌纤维化和舒张功能障碍, 导致糖尿病心脏病。糖尿病心脏病最终可进展为心力衰竭, 导致患者死亡率增加。目前, 心肌细胞脂毒性导致糖尿病心脏病发生发展的具体机制尚不明确。因此, 本文就脂毒性在糖尿病心脏病发病机制中的作用及可能机制进行综述, 以期为基础研究和临床诊疗提供参考。

关键词

糖尿病, 脂毒性, 糖尿病性心脏病

Research Progress of Lipid Toxicity and Diabetic Heart Disease

Huijuan Wang^{1*}, Xiaoqin Zuo²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Gerontology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 18th, 2023; accepted: Aug. 8th, 2023; published: Aug. 18th, 2023

Abstract

Diabetic heart disease is one of the serious complications of diabetic patients. Recent studies have shown that cardiomyocyte lipid toxicity caused by diabetic lipid metabolism disorder may be a key factor in the occurrence of diabetic heart disease. Lipid toxicity can induce myocardial in-

*通讯作者。

flammation, oxidative stress, insulin resistance, myocardial fibrosis, microvascular dysfunction, resulting in apoptosis, myocardial fibrosis and diastolic dysfunction, leading to diabetic heart disease, can eventually progress to heart failure, leading to increased mortality in patients. At present, the specific mechanism of cardiomyocyte lipid toxicity leading to the development of diabetic heart disease is not clear. Therefore, this article reviews the role and possible mechanism of lipid toxicity in the pathogenesis of diabetic heart disease, in order to provide reference for basic research and clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Diabetes Mellitus, Lipid Toxicity, Diabetic Heart Disease

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2 型糖尿病(T2DM)是影响人类健康最常见的慢性非传染病之一, 据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)统计, 预计到 2030 年糖尿病患者将达到 5.5 亿[1] [2]。糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病, 由胰岛素分泌或胰岛素作用缺陷引起[3] [4], T2DM 病人早期无明显临床表现, 随着病程进展, 出现全身多系统病变, 可引起心、脑、肾、眼等靶器官的损害, 尤其心脏的收缩和舒张功能损伤, 致使死于糖尿病心肌病的比例增加[5]。糖尿病使受影响的个体易患一系列心血管并发症, 其中预后最不好的是心力衰竭(HF) [6] [7]。事实上, 全球糖尿病患病率的增加和人口老龄化已经引起了心力衰竭的流行[8]。糖尿病性心脏病的定义是糖尿病患者不能归因于高血压、冠状动脉疾病或其他已知心脏疾病的心肌疾病[9] [10]。近年来研究表明, 糖尿病心脏病的发病机制十分复杂, 主要包括胰岛素抵抗、脂毒性、氧化应激、炎症和线粒体功能障碍等多种途径导致的心肌细胞损伤等[11] [12]。然而, 脂代谢紊乱引起的心肌细胞脂毒性可能是发生糖尿病心脏病的基础和关键[13]。脂毒性导致糖尿病性心脏病的机制复杂, 本文主要从以下几个方面进行论述。

2. 脂肪酸代谢失调

糖尿病心脏病的患者常合并脂质代谢紊乱, 糖尿病心脏病会使脂解作用加强, 脂肪酸在体内超过脂肪组织储存阈值, 会沉积在周围组织并产生破坏性影响。脂毒性的特征是脂质在不同脂肪组织及器官中的异位积累, 它主要与心肌、胰腺、骨骼肌、肝脏和肾脏等非脂肪组织的功能障碍信号传导和胰岛素抵抗反应有关, 脂毒性造成的胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞损伤成为糖尿病心脏病疾病进展的重要环节[14]。糖尿病中的脂肪酸摄取和氧化增加, 而葡萄糖摄取减少, 由于脂肪酸的摄取和氧化之间的不平衡[15], 导致大量脂肪酸堆积影响了心脏功能, 包括脂肪酸摄取增加, 脂肪酸代谢基因激活或失活, 脂肪酸氧化速率增加或降低[16]。同时过量脂肪酸以脂滴和甘油三酯的形式积聚在细胞中, 同时, 作为鞘脂之一的二酰基甘油和神经酰胺也会增加; 二酰基甘油通过蛋白激酶 C (PKC) 的活化引起胰岛素抵抗和氧化应激的恶化。二酰基甘油水平升高, 伴有 PKC 膜定位增加和人心肌衰竭中 Akt 活性降低。神经酰胺会导致线粒体功能障碍和氧化应激, C6-神经酰胺可降低 Akt 活性, 这些表明神经酰胺会增加心肌细胞中 *BNPmRNA* 表达有助于左心室肥厚和心功能不全的发展[17]。研究发现虽然线粒体脂肪酸氧化率的增加并不总是伴随着心脏病, 但在许多情况下, 其升高确实与观察到的心脏功能受损有关, 所以研究指出脂肪酸氧化抑制具有治

疗心脏病的潜力[18] [19]。

3. 心肌细胞能量代谢障碍

正常情况下, 心脏中 60%~90%的 ATP 由脂肪酸氧化产生, 10%~40%的 ATP 来自葡萄糖以及少量酮体和某些氨基酸氧化[20]。心肌能量代谢改变是心力衰竭的特征之一, 研究显示, 与健康心肌相比, 心力衰竭时心肌中 ATP 的生成减少了 30%~40%, 而 ATP 生成减少与心肌能量代谢底物的改变有关[21], HF 后的低氧环境将心脏的能量代谢逆转为胎儿期的能量代谢, 葡萄糖代谢将是主要的能量来源。在 HF 期间, 葡萄糖摄入量和糖酵解速率显著增加, 以补偿脂肪酸氧化以提供能量。由于 HF 期间, 心肌细胞对游离脂肪酸的利用显著降低, 血浆中游离脂肪酸浓度升高, 这样可能会进一步加重能量代谢紊乱和心肌损伤[22]。

代谢离不开线粒体功能, 适当的线粒体功能在高能量需求的组织和器官如心脏中是必要的, 细胞 ATP 主要由线粒体通过电子传递链执行的 OXPHOS 机制合成, 该机制位于线粒体的内膜, 由于大量摄入 ATP 和快速 ATP 周转, 心脏含有相对较低的 ATP 水平, 与正常心脏相比, 衰竭的心脏已损害 OXPHOS 和 ATP 水平降低, 导致心脏功能降低[23]。成人心脏通过脂肪酸的线粒体 β 氧化获得 50%~70%的能量。根据营养物质的可用性, 心肌可以动态地从优先使用脂质切换到葡萄糖作为能量来源, 以保持 ATP 的稳定生产。在心肌细胞中, 这种底物选择灵活性由胰岛素依赖性信号传导调节, 然而, 在 HF 中, 胰岛素信号被下调或破坏, 这反过来又导致代谢灵活性的丧失。结果, 心脏 ATP 逐渐耗尽, 因为脂肪酸氧化的减少不能通过葡萄糖氧化的增加作为替代能量来源来补偿。同时研究发现过量的线粒体活性氧(ROS)会导致线粒体功能障碍, 并通过损害 ATP 的产生来诱导心肌细胞的细胞功能障碍[24]。

4. 营养过剩和胰岛素代谢信号受损导致心肌细胞受损与凋亡

胰岛 β 细胞释放胰岛素, 控制正常葡萄糖水平, 维持糖脂代谢平衡。当细胞不能利用葡萄糖进行能量代谢时, 血糖水平就会上升, 胰岛 β 细胞会产生更多的胰岛素来补偿高循环血糖水平, 由于持续的超负荷, β 细胞会磨损, 导致循环中的葡萄糖增加。

T2D 的关键危险因素之一是肥胖, 当能量摄入超过能量消耗时, 就会发生肥胖, 并且由于脂肪组织中酯化减少, 与循环游离脂肪酸(FFA)浓度升高有关, FFA 的过度供应最终导致许多组织和细胞的全身压力, 必须增加其脂质摄取。肥胖伴有血浆中 FFA 浓度的增加, 导致参与葡萄糖稳态调节的组织(骨骼肌, 肝脏和胰腺)的摄取加剧, 增加 FFA 摄取, 过量的全身性 FFA 和膳食脂质进入非脂肪器官的细胞内, 并作为异位脂肪沉积, 产生脂毒性。脂毒性可干扰胰岛素信号传导, 降低靶细胞 IS, 导致胰岛素生理效应减弱, 葡萄糖代谢功能障碍[25] [26] [27] [28]。胰岛素抵抗和心脏胰岛素代谢信号的相关减少正在成为 HF 发展的主要因素[29], 胰岛素抵抗的主要信号通路是 S6 激酶的激活, 营养过剩会导致循环脂肪酸、氨基酸和过量葡萄糖水平升高, 从而导致 mTOR/S6 激酶活化。RAAS 的激活是由于 AngII 和醛固酮激活 NADPH 氧化酶而导致氧化应激, 氧化应激诱导的激酶(包括 JNK 和 S6 激酶)的活化导致 IRS-1 的丝氨酸磷酸化和胰岛素代谢信号的抑制。细胞因子诱导的胰岛素抵抗还涉及 S6 激酶的活化。氧化应激和胰岛素抵抗还伴有受损的 AMOK 信号, 这是 mTOR/S6 激酶的负调节因子。mTOR/S6 激酶的持续过度激活也会导致内质网应激(ER 应激), 氧化应激和 JNK 的活化。脂肪酸的过度积累和氧化增强伴随着脂质中间体积累的增加导致脂毒性, 这四种营养过剩诱导的细胞事件通过它们的前馈相互作用进一步放大对心肌的损伤[30]。

5. 氧化应激

氧化应激是由糖尿病心脏慢性高血糖和脂质紊乱引起的, 主要表现为产生过量 ROS [31]。ROS 是分

子氧的反应性中间体, 在细胞内充当重要的第二信使; 然而 ROS 和抗氧化防御系统之间的不平衡是内皮功能障碍的主要原因, 导致代谢和动脉粥样硬化疾病的血管损伤[32]。

线粒体是心肌细胞中 ROS 的最重要来源[33]。心肌底物代谢紊乱诱导线粒体适应和功能障碍, 表现为线粒体脂肪酸氧化与电子传递链(ETC)活性不匹配, 促进 ETC 组分内的 ROS 产生。此外, 线粒体 ROS 的非 ETC 来源, 如脂肪酸的 β 氧化, 也可能在代谢性心肌病中产生相当数量的 ROS。心肌细胞中增加的 ROS 产生可以诱导多种作用, 包括心肌能量底物代谢的编程, 代谢炎症的调节, 离子通道和转运蛋白的氧化还原修饰以及心肌细胞凋亡, 最终导致心脏的结构和功能改变[34]。

通常情况下分子抗氧化剂和抗氧化酶可以清除 ROS, 但在糖尿病状态下, ROS 的产生明显超过其清除能力, 累积的 ROS 随后对内源性生物分子(包括 DNA、蛋白质和不饱和脂质)造成氧化损伤, 最终通过线粒体依赖性或非线粒体依赖性途径诱导细胞凋亡[35]。线粒体功能障碍是糖尿病患者 HF 发展的最主要因素之一。心肌细胞通过线粒体中的氧化磷酸化产生约 90% 的 ATP, 糖尿病患者的线粒体将 ATP 产生的来源从葡萄糖切换到脂肪酸氧化, 以维持细胞的恒定能量供应。这个过程破坏了氧化磷酸化过程, 并导致在电子传递链中产生更多的 ROS。ROS 的增加影响氧化磷酸化, 破坏线粒体 DNA, 扰乱 Ca^{2+} 稳态。线粒体 DNA 损伤和 mPTP 开放, (由于 Ca^{2+} 超负荷)促进心脏凋亡(程序性细胞死亡)途径。通过激活 cGAS-STING (环 GMP-AMP 合酶(GAS)和干扰素基因的 cGAS 刺激物)途径, 线粒体 DNA 损伤可能潜在地促炎类型的程序性细胞死亡的激活。增加的 mPTP 也会启动坏死性凋亡过程所以这些都会导致线粒体功能障碍, 最终导致 HF [36]。

6. 总结与展望

综上所述, 糖尿病心肌脂肪酸代谢失调、心肌细胞能量代谢障碍、营养过剩和胰岛素代谢信号受损、氧化应激等是糖尿病心脏病发生的主要机制, 糖尿病心脏病在糖尿病人群中具有较高的患病率, 也是糖尿病严重并发症死亡原因之一, 脂毒性诱发糖尿病心脏病发生的诸多机制可能成为预防和治疗 DCM 的潜在靶点, 未来仍需更多研究。

参考文献

- [1] 余孙兴, 黄慧雯, 谢艳艳, 等. 糖化血红蛋白联合空腹血糖在糖尿病和糖尿病前期筛查中的应用[J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(19): 51-54+62. <https://doi.org/10.16658/j.cnki.1672-4062.2022.19.051>
- [2] 赵芳, 张明霞, 武全莹. 从护理角度解读《2022 年版中国老年 2 型糖尿病防治临床指南》[J]. 护理实践与研究, 2023, 20(9): 1263-1268.
- [3] 陈奕任, 陈铭, 徐小惠, 陶人川, 梁韬. miR-124a 对 2 型糖尿病小鼠胰腺组织氧化应激损伤的影响[J]. 中国药理学通报, 2023(8): 1493-1499.
- [4] 付超, 张静, 董松武. 2 型糖尿病病人脂代谢对心脏结构和功能的影响[J]. 安徽医药, 2021, 25(9): 1735-1738.
- [5] 李慧歆, 邓立辉, 粟裕冬, 董波. 中药治疗糖尿病心脏病作用机制的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(7): 108-112.
- [6] 戴婧, 郑丽, 王亚兰, 杨小师, 唐凤, 黎艳. 米诺环素调节 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路对糖尿病心肌病大鼠心肌损伤的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2023: 1-15.
- [7] Ritchie, R.H. and Abel, E.D. (2020) Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circulation Research*, **126**, 1501-1525. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.315913>
- [8] 刘玲, 李乃光, 管文娟. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗糖尿病心肌病的疗效评价[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(6): 71-76.
- [9] 李春锋, 姚鹏宇, 赵鑫, 徐彦, 高琛琛. 中药组分抗糖尿病心脏病作用机制研究进展[J]. 中医学报, 2023, 38(8): 1675-1685.
- [10] 藺洁, 雷焱, 李晓苗, 周洁. 小泛素化修饰调控糖尿病心脏病发生与发展[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(7):

929-933.

- [11] 卢琳, 郭亚楠, 刘丽宏. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2022, 39(2): 140-141.
- [12] 宋小刚, 陈子仪, 马霞, 等. 脂毒性在糖尿病心肌病发病中作用的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(11): 2106-2112.
- [13] Azo-Ríos, L., Mas, S., Marín-Royo, G., Mezzano, S., Gómez-Guerrero, C., Moreno, J.A. and Egido, J. (2020) Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 2632. <https://doi.org/10.3390/ijms21072632>
- [14] Nakamura, M. and Sadoshima, J. (2020) Cardiomyopathy in Obesity, Insulin Resistance and Diabetes. *The Journal of Physiology*, **598**, 2977-2993. <https://doi.org/10.1113/JP276747>
- [15] 刘红霞, 戚本玲, 刘丽华. 脂毒性在糖尿病心肌病发病机制中的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(5): 406-409. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2020.05.003>
- [16] Nakamura, K., Miyoshi, T., Yoshida, M., Akagi, S., Saito, Y., Ejiri, K., et al. (2022) Pathophysiology and Treatment of Diabetic Cardiomyopathy and Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 3587. <https://doi.org/10.3390/ijms23073587>
- [17] Fillmore, N., Mori, J. and Lopaschuk, G.D. (2014) Mitochondrial Fatty Acid Oxidation Alterations in Heart Failure, Ischaemic Heart Disease and Diabetic Cardiomyopathy. *British Journal of Pharmacology*, **171**, 2080-2090. <https://doi.org/10.1111/bph.12475>
- [18] Shao, D., Kolwicz, S.C., Wang, P., Roe, N.D., Villet, O., Nishi, K., et al. (2020) Increasing Fatty Acid Oxidation Prevents High-Fat Diet-Induced Cardiomyopathy through Regulating Parkin-Mediated Mitophagy. *Circulation*, **142**, 983-997. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043319>
- [19] 苏莎, 王蕾, 陆梓雯, 等. 从“心脾相关”理论探讨心力衰竭心脏能量代谢障碍[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(3): 562-566.
- [20] 赵惠奇, 张青海, 郑昭芬. 从心肌能量代谢角度探讨射血分数保留的心力衰竭的治疗进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2023, 31(2): 1-7.
- [21] 史小飞, 陈弋, 陈枫, 等. 改善心力衰竭能量代谢的潜在药物研究进展[J]. 药学实践与服务, 2023, 41(5): 284-290.
- [22] Chistiakov, D.A., Shkurat, T.P., Melnichenko, A.A., Grechko, A.V. and Orekhov, A.N. (2018) The Role of Mitochondrial Dysfunction in Cardiovascular Disease: A Brief Review. *Annals of Medicine*, **50**, 121-127. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1417631>
- [23] Ma, X.M., Geng, K., Law, B.Y., Wang, P., Pu, Y.L., Chen, Q., Xu, H.W., Tan, X.Z., Jiang, Z.Z. and Xu, Y. (2023) Lipotoxicity-Induced mtDNA Release Promotes Diabetic Cardiomyopathy by Activating the cGAS-STING Pathway in Obesity-Related Diabetes. *Cell Biology and Toxicology*, **39**, 277-299. <https://doi.org/10.1007/s10565-021-09692-z>
- [24] 安冬, 梁永林, 赵思晨, 等. 脂毒性在 2 型糖尿病发生发展中作用的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(1): 70-74.
- [25] 郝一聪, 李强, 于萍. 脂毒性对胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的影响研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(8): 1258-1260.
- [26] Enito-Vicente, A., Jebari-Benslaiman, S., Galicia-Garcia, U., Larrea-Sebal, A., Uribe, K.B. and Martin, C. (2021) Molecular Mechanisms of Lipotoxicity-Induced Pancreatic β -Cell Dysfunction. *International Review of Cell and Molecular Biology*, **359**, 357-402. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2021.02.013>
- [27] Ahmed, B., Sultana, R. and Greene, M.W. (2021) Adipose Tissue and Insulin Resistance in Obese. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **137**, Article ID: 111315. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111315>
- [28] 张娅, 张洁. 心肌胰岛素抵抗致心力衰竭研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(4): 495-497.
- [29] Aroor, A.R., Mandavia, C.H. and Sowers, J.R. (2012) Insulin Resistance and Heart Failure: Molecular Mechanisms. *Heart Failure Clinics*, **8**, 609-617. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.06.005>
- [30] 李莺莺. 生脉散通过氧化应激途径对糖尿病心肌病的改善作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [31] Incalza, M.A., D'Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L. and Giorgino, F. (2018) Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species in Endothelial Dysfunction Associated with Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Vascular Pharmacology*, **100**, 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.05.005>
- [32] 郭俊凡, 张岳甫, 刘宇彤, 黄凤南, 周璐, 苏娃婷, 雷少青. 线粒体动力学失衡在糖尿病心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(3): 317-320.

-
- [33] Chen, Z., Jin, Z.X., Cai, J., Li, R., Deng, K.Q., Ji, Y.X., Lei, F., Li, H.P., Lu, Z. and Li, H. (2022) Energy Substrate Metabolism and Oxidative Stress in Metabolic Cardiomyopathy. *Journal of Molecular Medicine (Berlin)*, **100**, 1721-1739. <https://doi.org/10.1007/s00109-022-02269-1>
- [34] Zhang, B., Li, X., Liu, G., Zhang, C., Zhang, X., Shen, Q., Sun, G. and Sun, X. (2021) Peroxiredoxin-4 Ameliorates Lipotoxicity-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in Diabetic Cardiomyopathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **141**, Article ID: 111780. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111780>
- [35] Hauck, A.K. and Bernlohr, D.A. (2016) Oxidative Stress and Lipotoxicity. *Journal of Lipid Research*, **57**, 1976-1986. <https://doi.org/10.1194/jlr.R066597>
- [36] Mengstie, M.A., Abebe, E.C., Teklemariam, A.B., Mulu, A.T., Teshome, A.A., Zewde, E.A., Muche, Z.T. and Azezew, M.T. (2022) Molecular and Cellular Mechanisms in Diabetic Heart Failure: Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 947294. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.947294>