

糖尿病心肌病的发病机制及预防药师资格考试 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/539/2021_2022__E7_B3_96_E5_B0_BF_E7_97_85_E5_c23_539816.htm

糖尿病心肌病 (DCM) 是由糖尿病引起的、与血管疾病同时伴行或单独发生的特殊性心肌病。DCM是心肌对糖尿病的急性反应而导致的慢性病理改变。这些急性反应包括基因表达异常、信号传导改变及细胞凋亡。高血糖是DCM的主要病因，但高血脂、高血压和炎症反应等其他因素，也同样在其发病中起着重要的作用。

心肌氧化损伤 高血糖可诱导自由基的产生，并促进细胞凋亡因子的释放，导致心肌细胞死亡 糖尿病可引起心肌细胞氧化损伤，进而导致细胞死亡。心肌细胞死亡是心脏对糖尿病的一个早期综合性反应，所以心肌细胞的氧化损伤在DCM的发病中起关键性作用。早在2000年就有学者报告，糖尿病患者心肌中有较高数量的心肌细胞死亡现象。糖尿病患者如合并高血压，心肌细胞死亡的现象更为明显。但在当时，这一现象对DCM发生的重要性尚未被人们所认识。笔者利用转基因糖尿病小鼠模型系统地证明了在糖尿病早期，高血糖可诱导心脏产生过多的氧或氮自由基，并降低心肌抗氧化损伤的能力，使心肌中氧化与抗氧化平衡失调，从而导致心肌细胞线粒体功能障碍，使其释放细胞凋亡因子、导致心肌细胞死亡。因心肌细胞无分裂或再生能力，所以当心肌细胞死亡达到一定数量时，心脏组织结构和心肌功能就会发生改变（见图1）。

心肌炎症反应 Ang 、 IL和TNF等炎症因子在促进心肌细胞凋亡及DCM的发展中起重要作用 高血糖、高血脂和高血压都是导致心肌细胞死亡的直接病因，而三者引起的心肌

炎症反应可加速心肌细胞死亡及DCM进展。已知肾素血管紧张素系统（RAS）在高血压、心力衰竭和动脉粥样硬化等疾病中起关键作用，目前越来越多的证据表明，血管紧张素（Ang）是RAS系统中的关键效应分子，能诱导血管壁和心脏的炎症反应。Ang 激活受体 AT1和AT2，进而通过还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶途径产生过多的活性氧，产生大量的超氧阴离子或氮自由基，导致氧化应激、心肌细胞死亡和炎症反应（见图1）。菲奥尔达利索（Fiordaliso）等发现，在糖尿病大鼠模型中，利用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）赖诺普利或抗氧化剂（NAC）或二者联用治疗糖尿病大鼠7周后，可明显降低其心肌细胞中超氧化物（8-OHdG）及羟基的浓度，减少糖尿病导致的心肌细胞死亡或肥大以及心脏形态学的改变。韦斯特曼（Westermann）等也发现，应用AT1受体拮抗剂厄贝沙坦处理糖尿病小鼠，能阻断心肌炎症反应及细胞死亡，预防糖尿病导致的左室功能障碍及纤维化。所以，抑制Ang 的效应可通过减轻心脏炎症、心肌纤维化而减少DCM的发生。

除Ang 以外，其他炎性因子如多种白介素（IL）、肿瘤坏死因子（TNF）在心脏病理过程中也具有重要作用。因此，以拮抗这类细胞因子为靶标的治疗策略都能降低糖尿病患者发生心肌病的危险。防治DCM的潜在途径 他汀可通过抑制心脏炎症反应改善心功能及心衰症状 金属硫蛋白可抵抗TNF-诱导的心脏毒性，对DCM具保护效应 他汀：他汀除有降低胆固醇的作用以外，还具有多种生物学效应，如抗炎效应。格尔根（Gurgun）等对氟伐他汀的抗炎及抗心力衰竭效应进行了前瞻性研究。在40例患者中，20例为特发性扩张型心肌病

，另外20例为缺血性心肌病，用药（80 mg/d）12周后，氟伐他汀组心肌炎症反应显著降低，TNF- α 和IL-6表达水平明显下降，超声检测的心功能指标也有明显改善。他们由此认为，氟伐他汀可增强心脏功能、改善特发性扩张型心肌病和缺血性心肌病的心衰症状，其机制可能是通过抑制心脏炎症反应来实现的。

金属硫蛋白（MT）：MT是一类含有21个半胱氨酸的胞内金属结合蛋白质（61个氨基酸残基），是体内金属微量元素平衡的重要调节因子，同时也是一种强抗氧化剂，可保护细胞或组织免受氧化损伤。MT具有广泛的抗超氧阴离子、羟基及过氧亚硝基等活性。近期研究发现，MT心脏特异性高表达的转基因（MT-TG）小鼠能有效抵抗乙醇、缺血再灌注和糖尿病诱导的心肌病。TNF- α 是一种多能细胞因子，在人类多种心脏病（包括糖尿病心脏病）中都已经检测到这种因子。而心肌细胞既是该因子的分泌细胞，也是其作用的靶细胞。在慢性心力衰竭中，TNF- α 的重要性表现在它能够通过诱导氧化应激和配体/受体介导的细胞死亡信号通路引起心肌细胞死亡。克莱因（Klein）等发现TNF- α 通过激活p38丝裂原活化蛋白（MAP）激酶信号通路诱导心肌细胞死亡，但在MT-TG小鼠的心肌细胞中，TNF- α 诱导的细胞死亡效应受到抑制。笔者应用LPS（脂多糖）/TNF- α 处理MT-TG和野生型小鼠的心肌细胞，通过检测细胞形态和培养液中乳酸脱氢酶的活性，发现MT-TG心肌细胞具有抵抗LPS/TNF- α 诱导的心脏毒性的能力，MT的这种保护效应与其抑制LPS/TNF- α 诱导的细胞内氧化亚硝基形成密切相关。

。"#F8F8F8" 100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。

详细请访问 www.100test.com