

中药组分抗糖尿病心肌病作用机制研究进展*

李春锋¹,姚鹏宇^{2,3},赵鑫⁴,徐彦⁵,高琛琛⁵

1. 淄博市中心医院,山东 淄博 255000; 2. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所山东工程技术研究室,山东 济南 250102; 3. 济南国科医工科技发展有限公司,山东 济南 250102; 4. 山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014; 5. 淄博市中医院,山东 淄博 255300

摘要: 中药组分在糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)的治疗中具有多途径、多功效、全过程干预的优势。黄酮类、萜类、多酚类、生物碱类等中药组分抗 DCM 的作用较为显著,其中黄酮类化合物的文献报道最多,11 种抗糖尿病心肌病的中药黄酮类组分构效关系明确,均呈现典型黄酮结构,具有抗炎、抗氧化、抗凋亡和抗纤维化等共性作用。中药组分抗 DCM 具有“多机制共存、共性机制显著”特征,NF-κB、Nrf2 是最常出现的相关信号通路。但目前 DCM 的中药组分研究多停留在体外细胞实验及动物实验阶段,可进一步从分子水平深入探讨,对研究较成熟的中药组分开展一定的临床试验。同时需进一步明确中药组分抗 DCM 的作用靶点、分子信号通路及复杂的调控网络,明确药物不良反应,并引入纳米材料学等现代科技赋能中药组分研究。

关键词: 糖尿病心肌病; 中药组分; 作用机制; 研究进展

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2023.08.273

中图分类号:R285 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2023)08-1675-11

Research Progress on Anti-diabetic Cardiomyopathy Mechanism of Traditional Chinese Medicine Components

LI Chunfeng¹, YAO Pengyu^{2,3}, ZHAO Xin⁴, XU Yan⁵, GAO Chenchen⁵

1. Zibo Central Hospital, Zibo Shandong China 255000; 2. Shandong Engineering Technology Laboratory, Suzhou Institute of Biomedical Engineering Technology, China Academy of Sciences, Jinan Shandong China 250102; 3. Jinan Guoke Medical Science and Technology Development Co., Ltd., Jinan Shandong China 250102; 4. The Affiliated Hospital to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong China 250014; 5. Zibo Traditional Chinese Medicine Hospital, Zibo Shandong China 255300

Abstract: Traditional Chinese medicine components have the advantages of multi-channel, multi-efficacy and whole-process intervention in the treatment of diabetic cardiomyopathy (DCM). Flavonoids, terpenoids, polyphenols, alkaloids and other components of traditional Chinese medicine have obvious anti-DCM effects, among which flavonoids are the most reported in the literature, and the structure-activity relationship of flavonoids in 11 traditional Chinese medicines against diabetic cardiomyopathy is clear, all of which show typical flavonoid structures, and have the common effects of anti-inflammatory, antioxidant, anti-apoptosis and anti-fibrosis. Anti-DCM of traditional Chinese medicine components has the characteristics of "multi-mechanism coexistence and obvious common mechanism", and NF-κB and Nrf2 are the most common related signal pathways. However, at present, the research on TCM components of DCM mostly stays in the stage of in vitro cell experiment and animal experiment, which can be further discussed at the molecular level and some clinical trials can be carried out for the more mature TCM components. At the same time, it is necessary to further improve the target, molecular signal pathway and complex regulatory network, clarify the adverse drug reactions, and introduce modern science and

* 基金项目:2022 年山东省中医药新产品研发推广项目(2022-3)

technology such as nano – materials science to empower the research of traditional Chinese medicine components.

Key words:diabetic cardiomyopathy;traditional Chinese medicine components;mechanism of action;research progress

糖尿病是世界范围内流行的严重代谢紊乱性疾病,糖尿病并发症是由糖尿病进一步发展而变生的其他病证。糖尿病心血管疾病是糖尿病常见的临床并发症,据报道,1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者的心功能障碍患病率分别高达 14.5% 和 35.0%^[1]。糖尿病心血管并发症由糖尿病等危险因素诱发,发展到血管病变和心肌功能障碍,最后以心血管死亡结束。糖尿病患者较健康人群罹患心力衰竭疾病的风险增加 2~4 倍^[2]。糖尿病心肌病被定义为糖尿病患者中排除高血压、冠状动脉疾病和瓣膜病变以外的心室舒张或收缩功能障碍。糖尿病心肌病病程进展缓慢,往往当心脏表现出某种程度的功能障碍时才能得到诊断,是糖尿病患者死亡的重要原因之一^[3]。中医古文献中无糖尿病心肌病的记载,根据其症状、体征,可将其归属于“消渴病”并发“胸痹”“心悸”等范畴,或称为“消渴心病”。中药对糖尿病心肌病具有独特的疗效,以其多组分、多成分特点发挥整体药效^[4]。鉴于现代医学还原论的研究模式,中药组分已经成为现代中药研究领域的一大热点。中药组分既包括有效组分,如苷类、黄酮类、生物碱类等成分,又含有大量无效组分或微效组分,如鞣质、多糖类、蛋白质类等成分^[5],内容丰富,数量庞大。中药组分学是诠释具有复杂化学成分中药的有效措施,本研究基于中药组分 – 疾病的关联性研究,通过整理分析近十年文献,旨在阐述不同类型中药组分在糖尿病心肌病方面的研究现状,明晰其在糖尿病心肌病中的药理作用机制,为后续中医药治疗糖尿病心肌病的研究提供借鉴和参考。

1 黄酮类组分

黄酮类化合物 (flavonoids) 是植物、水果等自身产生的一类次生代谢产物,由 2 个具有酚羟基的苯环通过中央三碳链相互联结而成的一系列化合物 (C6 – C3 – C6)。黄酮类化合物具有抗糖尿病特性,不仅具有明确的抗糖尿病和降血糖活性,在治疗糖尿病并发症方面也具有显著疗效^[6]。黄酮类组分也是报道最多的一类用于糖尿病心肌病治疗的中药组分。葛根素、柚皮素、芒果苷、黄芩苷、橙皮素、木樨草素、芹菜素、异甘草素、荭草素、金合欢素、柚皮苷共 11 种黄酮类中药组分均被报道用于糖尿病心肌病的防治。

1.1 葛根素 葛根素 (puerarin) 是一种异黄酮类化合物,是中药葛根的主要有效成分之一。糖尿病属中医“消渴”范畴,葛根具有生津止渴的功效,是消渴要药,早在《神农本草经》中即记载葛根“主消渴”。现代药理研究发现,葛根可以通过改善胰岛素抵抗、保护胰岛 β 细胞、促进糖代谢、改善氧化应激等多种途径治疗糖尿病。葛根素是葛根治疗糖尿病及其并发症的核心药效物质基础,大量实验和临床研究证实,葛根素具有降低胰岛素抵抗、减轻炎症反应、改善微循环、抑制血小板聚集等药理作用,对糖尿病性心脏病具有确切疗效^[7]。糖尿病心肌病理变化在细胞水平主要表现为心肌细胞肥大。研究发现,葛根素对高糖高脂诱导的 H9C2 心肌细胞肥大具有明显的抑制作用,其机制可能与上调 LC3 – II、Beclin – 1 蛋白表达、降低 p62 蛋白表达和减少乳酸脱氢酶释放有关^[8]。自噬在维持心脏组织细胞稳态中起着至关重要的作用,糖尿病患者心脏的自噬损伤与心功能障碍有关,而葛根素能抑制糖尿病心肌病大鼠心肌组织的自噬活动,改善病理状态^[9]。一项针对超过 800 万女性患者的系统评价和荟萃分析结果表明,有妊娠糖尿病病史的女性患心脑血管疾病的风险总体上显著增加^[10]。葛根素可通过下调心肌组织 PPAR γ 蛋白表达改善妊娠期糖尿病大鼠心肌损伤^[11]。

1.2 柚皮素 柚皮素 (naringenin) 主要存在于芸香科植物如柑橘类水果中,而枳实、枳壳、橘核、铁皮石斛等中药中均含有柚皮素。柚皮素具有调节代谢、抗炎、抗氧化等作用,能通过多种信号机制在不同环节阻断糖尿病心肌病的发生发展^[12]。高糖是诱导糖尿病心肌损伤的第一危险要素,柚皮素通过上调 KATP 通道和抑制核转录因子 – κ B (nuclear factor kappa B, NF – κ B) 途径保护心肌细胞免受高血糖诱导的损伤^[13]。糖尿病发生时,心肌细胞和炎症细胞分泌炎症因子和促纤维化因子刺激心肌纤维化,心肌炎症通过多种复杂炎症信号引起心脏异常^[14],而柚皮素可通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体激活,降低炎症水平,减少心肌细胞凋亡,抑制心肌重构^[15]。此外,柚皮素可通过调节核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 信号通路发挥抗氧化

应激和抗炎作用,遏制心肌损伤^[16]。心肌细胞肥大和心肌纤维化会引起心室顺应性降低,导致心脏收缩和舒张功能不全。柚皮素可通过激活 CYP2J3/EETs - PPARs 信号通路,显著抑制高糖诱导的心肌细胞肥大^[17]。柚皮素可通过抑制 Wnt/ β - catenin 和 RhoA/ROCK 信号通路减轻糖尿病小鼠心肌纤维化^[18-19]。

1.3 芒果苷 芒果苷(mangiferin)是一种具有多种活性的黄酮类化合物,为知母、射干等中药的有效组分。芒果苷能够减轻心肌损伤,改善心脏功能,抑制胶原纤维增生,防止心肌纤维化,其对糖尿病心肌组织的保护机制可能与抑制 AP - 1 的表达进而下调转化生长因子 - β 1 (transforming growth factor - β 1, TGF - β 1)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)的表达有关^[20]。心肌细胞凋亡的增加是糖尿病心肌病发生发展的主要原因,与非糖尿病患者比较,糖尿病患者的心肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞凋亡分别增加了 85 倍、61 倍和 26 倍^[21]。芒果苷对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡有抑制作用,其机制可能与内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)相关蛋白肌醇依赖酶 - 1 α (inositol - requiring enzyme - 1 α , IRE - 1 α)介导的 c - Jun 氨基末端蛋白激酶(c - Jun NH2 - terminalprotein kinase, JNK)信号通路表达有关^[22]。

1.4 黄芩苷 黄芩苷(baicalin)是黄芩的主要活性成分之一。“火热”病机一直是消渴病研究的主流观点,《药性论》谓黄芩:“解热渴”。黄芩苷具有显著的糖尿病心肌保护作用,主要是通过抑制 Toll 样受体(toll - like receptor, TLR)/NF - κ B 信号通路、干预炎症反应、抑制心肌细胞凋亡、抗纤维化实现的^[23]。黄芩苷可通过多种机制干预糖尿病心肌细胞凋亡,研究证实黄芩苷可以调节凋亡基因 survivin 表达,抑制心肌细胞凋亡^[24]。心肌纤维化是糖尿病心肌病发展末期的病理特征之一,是预后不良的有力证据^[25]。黄芩苷通过调控心肌成纤维细胞 miR - 146a 表达、抑制 α - 平滑肌肌动蛋白(α - smooth muscle actin, α - SMA)蛋白、抑制糖尿病大鼠心肌成纤维细胞分化从而干预心肌纤维化^[26]。此外,黄芩苷可能通过提高线粒体呼吸链复合物活性和增强复合物 I 亚基 ND1 基因和蛋白表达,发挥对糖尿病鼠心肌的保护作用^[27]。

1.5 橙皮素 橙皮素(hesperetin)是一种在柑橘类果皮中发现的黄酮苷,存在于枳壳、陈皮、橘红、佛手等中药中。有学者通过以橙皮素干预高糖诱导的

H9C2 心肌细胞和糖尿病心肌病大鼠模型的研究发现,橙皮素可通过抑制 NF - κ B 信号通路的激活改善心肌细胞炎症反应,抑制心肌纤维化^[28]。橙皮素通过抑制心肌细胞氧化应激和凋亡,从而对糖尿病兔心肌缺血再灌注损伤发挥保护作用^[29]。纳米颗粒载体是一种粒径介于 10 ~ 1 000 nm 的新型药物递送载体,研究发现,应用纳米粒包载橙皮素能增加药物溶解度及稳定性,提高疗效,提高人体生物利用度,更好地抑制糖尿病心肌病的氧化应激损伤及细胞凋亡^[30]。

1.6 木樨草素 木樨草素(luteolin)是一种黄酮类化合物,可从野菊花、金银花、紫苏等中药中分离出来。研究发现,木樨草素可能通过抑制 RhoA/ROCK2 信号通路减少糖尿病小鼠心肌细胞凋亡^[31]。另有研究发现,木樨草素可通过其抗氧化特性减弱心肌氧化应激,抑制糖尿病诱导的心脏功能障碍的进展,Nrf2 在其中发挥关键介导作用^[32-33]。此外,木樨草素还可通过 NF - κ B 介导的炎症反应保护糖尿病小鼠的心脏组织^[32]。

1.7 芹菜素 芹菜素(apigenin)是一种天然黄酮类化合物,广泛存在于多种水果、蔬菜和中草药,如芫花、百里香、无患子、甘菊等中药中均含有芹菜素^[34]。研究证实,芹菜素可改善高脂 + 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导糖尿病心肌病模型心肌重构及心脏功能,并抑制心肌细胞凋亡,改善心肌氧化应激及炎症反应,其功效发挥是通过抑制 NF - κ B/P65 相关信号通路激活实现的^[35-36]。

1.8 其他 异甘草素(isoliquiritigenin)是从甘草中分离的一种黄酮类化合物。研究证实,异甘草素可保护糖尿病心肌病大鼠,维持心肌功能、代谢、结构的正常,其机制与增加心肌葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)表达、减少心肌肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α)蛋白表达有关^[37]。荭草素(orientin)是中药葫芦巴的黄酮类成分之一,通过激活 PGC - 1 β 在小鼠糖尿病心肌病模型中发挥抗氧化应激作用,从而减轻心肌损伤^[38]。金合欢素(acacetin)是从天山雪莲中提取的一种黄酮类化合物,可通过诱导 AMPK 蛋白磷酸化激活,上调超氧化物歧化酶(superoxidedismutase, SOD)1、SOD2 的表达,进而降低氧化应激、减轻炎症因子释放和细胞凋亡,从而抑制糖尿病心肌损伤^[39]。柚皮苷(naringin)是骨碎补、枳实、枳壳、化橘红等中药的主要药效成分,可通过抑制 NF - κ B 通路的激活改善心肌糖脂代谢^[40]。

2 萜类组分作用

萜类化合物(terpenoids)是异戊二烯的聚合体及其衍生物,是植物中非常重要的次级代谢产物,在自然界中分布广泛,种类繁多,骨架庞杂且具有多种生物活性^[41]。大量萜类化合物被用于糖尿病及其并发症,其药理特性的潜在机制逐渐明晰。黄芪甲苷、雷公藤甲素、青蒿素、雷公藤红素、栀子苷、熊果酸、齐墩果酸7种萜类中药组分均被报道用于糖尿病心肌病的防治。

2.1 黄芪甲苷 黄芪甲苷(astragaloside IV)是一种从黄芪中分离的三萜类皂苷,大量研究资料表明黄芪甲苷多系统、多靶点的药理作用与糖尿病及其并发症多系统的复杂发病机制相契合,有望成为糖尿病及其并发症的临床治疗药物,开发前景较好^[42]。心肌梗大是一种适应性病理反应,但在长期应激状态下,会发展成为一种伴随心肌细胞丢失、间质成纤维细胞增殖以及胶原的沉积等现象的不可逆过程^[43]。黄芪甲苷对高糖诱导的乳大鼠心肌细胞肥大具有保护作用^[44]。而STZ诱导糖尿病大鼠实验证实,黄芪甲苷改善心肌肥厚的机制与AMPK/mTOR通路的介导有关^[45]。黄芪甲苷干预糖尿病心肌病心肌损伤的进展是多方面的,黄芪甲苷可通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol3-kinase,PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(serine/threoninekinase,AKT)信号通路,抑制心肌氧化应激和炎症反应,从而减轻心肌细胞凋亡和心肌组织纤维化^[46]。糖尿病心肌病以舒张功能异常为特征,后期伴有收缩功能下降,黄芪甲苷通过提高SERCA2amRNA和蛋白的表达,增加ICa-L电流,改善糖尿病心肌病大鼠心肌的收缩舒张功能^[47]。高糖环境下,线粒体功能障碍,氧化应激增强,造成心肌细胞损伤。黄芪甲苷通过提高PGC-1 α 和Nrf-1的表达促进I型糖尿病大鼠心肌细胞内线粒体的生物合成,提高能量代谢^[48]。黄芪甲苷对高糖刺激H9C2细胞的内质网应激状态及其诱发的凋亡相关因子具有抑制作用,可抑制糖尿病心肌细胞凋亡^[49]。

2.2 雷公藤甲素 雷公藤甲素(triptolide)是从雷公藤中分离出的一种二萜类化合物,是中成药雷公藤片、雷公藤多苷片的主要有效成分之一,也是迄今为止发现的活性最强的抗炎、免疫调节天然产物^[50]。雷公藤甲素对于糖尿病心肌病的干预是多方面、多靶点的,基于网络药理学及分子对接分析雷

公藤甲素治疗糖尿病心肌病的药理机制,发现其干预糖尿病心肌病有6个核心潜在靶点(STAT3、VEGFA、FOS、TNF、TP53和TGF- β 1),可通过抑制血管生成、改善代谢紊乱等多重机制改善糖尿病心肌病^[51]。心脏是一个高耗能器官,心脏的能量利用程度是心脏功能的重要判断依据。雷公藤甲素可通过上调MAPK信号传导增加心脏能量代谢,改善糖尿病心肌病大鼠心脏功能^[52]。研究揭示,雷公藤甲素对糖尿病心肌病的保护作用部分归因于TLR4诱导的NF- κ B/白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)免疫途径的抑制,NF- κ B/TNF- α /血管细胞黏附因子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)炎症途径的抑制以及TGF- β 1/ α -SMA/Vimentin纤维化途径的下调^[53]。炎症在糖尿病性心肌病的发生发展中具有重要作用,另一项雷公藤甲素在STZ诱导的糖尿病大鼠模型和暴露于高糖H9C2大鼠心脏细胞中作用的研究发现,雷公藤甲素可以改善糖尿病条件下的左心室功能,其抗炎作用涉及NF- κ B信号通路^[54]。

2.3 其他 青蒿素(artemisinin)是一种来源于黄花蒿的倍半萜。青蒿素可以降低TNF- α 和NF- κ B的表达,改善糖尿病心肌病大鼠心脏炎症,降低TGF- β 1、Collagen I、Collagen III的表达水平,减轻心肌纤维化^[55-56]。雷公藤红素(celastrol)是从卫矛科植物雷公藤中提取的一种五环三萜类化合物,对糖尿病心肌病早期能量重构具有一定的保护作用,可延缓心脏功能的恶化和心肌间质纤维化,P38MAPK信号通路为其作用的有效干预靶点^[57]。栀子苷(geniposide)为来源于栀子的一种环烯醚萜苷,可通过抑制血管过氧化物酶1(vascular peroxidase 1,VPO1)/细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal regulated kinase 1/2,ERK1/2)信号通路从而抑制心肌细胞凋亡,改善糖尿病心肌损伤^[58]。熊果酸(ursolic acid)是一种三萜类化合物,存在于马鞭草、山茱萸、女贞子、夏枯草等中药中,可通过减弱氧化应激、炎症和纤维化改善STZ诱导的糖尿病心肌病大鼠的心脏结构和功能改变^[59]。齐墩果酸(oleanolic acid)是一种五环三萜,通过血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)/Nrf2和胰岛素调节GS/GP信号通路干预糖尿病心肌病^[60]。

3 多酚类组分

多酚(polyphenol)是一类具有多个酚羟基的次生代谢产物,广泛存在于我国传统中草药和一些天

然食物中。近年来多酚中药组分成为热门研究对象,姜黄素、丹皮酚、白藜芦醇等多酚均被证实对糖尿病心肌病有治疗作用。

3.1 姜黄素 姜黄素(curcumin)是从姜黄中分离出来的一种多酚类化合物,是一种针对糖尿病心肌病的多效性化合物,具有多样化的代谢作用、细胞活性和分子活性^[61]。大量研究证实,姜黄素对糖尿病心肌病具有显著的治疗效果,可以通过降低糖尿病心肌病大鼠血糖、减轻心肌纤维化、抗心肌细胞凋亡等发挥抑制糖尿病心肌病大鼠心室重构的作用^[62]。姜黄素是一种功效突出的抗氧化剂,可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路,减少活性氧的形成,发挥心肌保护作用,并可借助这一信号通路减少过量的 Gpx4 损失,抑制葡萄糖诱导的心肌细胞铁质增多^[63-64]。此外,Sirt1-Foxo1 和 PI3K-Akt 通路也被证实是姜黄素抗氧化作用的关键机制^[65]。姜黄素在糖尿病心肌病中具有促进自噬、缓解细胞凋亡的作用,这与其调节 AMPK/Bcl2/Beclin1、JNK1/Bim/Beclin1 和 AMPK/mTORC1 等信号通路有关^[66-67]。姜黄素可通过激活 NRG-1/ErbB 信号转导通路,发挥抑制心肌组织纤维化作用^[68]。NF- κ B 作为炎症信号通路的关键因子,参与了多种炎症因子转录的调控,对糖尿病心肌病的发生发展具有重要影响。姜黄素通过抑制糖尿病大鼠心肌 NF- κ B 的表达而发挥抗炎作用,miRNA-146a 参与了这一调节机制^[69]。姜黄素的水中溶解度差、光降解、化学不稳定以及生物利用度低等问题,限制了其在临床的应用,而纳米载体的研发为其应用开辟了新的广阔道路。姜黄素纳米脂质体稳定性强、生物利用度高,能够显著降低糖尿病大鼠心肌细胞纤维化及凋亡指数,改善糖尿病大鼠心功能^[70]。姜黄素共轭金纳米复合物可通过调节 PPAR α 治疗高脂对心肌细胞的毒性作用,为糖尿病心肌病的治疗提供了新的思路和方法^[71]。

3.2 丹皮酚 丹皮酚(paeonol)是从牡丹皮中提取的一种多酚化合物,具有减轻糖尿病心肌病的作用,可保护心肌细胞线粒体的形态结构和氧化应激,减少细胞凋亡,改善其心肌结构和功能,其机制可能是通过 Opa1 促进线粒体融合,改善线粒体功能^[72]。此外,丹皮酚可通过激活 Nrf2/ARE 信号通路、抑制 AGEs/RAGE/NOX 信号通路抑制糖尿病心肌病的发生发展^[73]。

3.3 白藜芦醇 白藜芦醇(resveratrol)是一种多酚有机化合物,藜芦、淫羊藿、虎杖等中药中均含这一

成分。细胞程序性死亡是生理病理的关键条件,包括铁死亡、焦亡、坏死性凋亡、自噬、溶酶体依赖性细胞死亡等形式。白藜芦醇可通过上调 HSF1 的表达进而抑制细胞铁死亡,改善高糖诱导的心肌细胞损伤^[74]。同时,白藜芦醇可通过激活 Mst1/Sirt3 信号通路促进心肌细胞自噬、抑制心肌细胞凋亡^[75]。此外,白藜芦醇可通过升高 Sirt1,减轻大鼠糖尿病心肌缺血再灌注后急性肺损伤^[76]。

4 生物碱类组分

生物碱(alkaloids)作为天然药物成分,是含有氮的杂环有机分子,不良反应较少,作用机制多样,具有显著的抗糖尿病活性^[77]。中药生物碱组分在糖尿病心肌病治疗中具有显著的优势,小檗碱、苦参碱、甲基莲心碱等生物碱均被报道有治疗糖尿病心肌病的作用。

4.1 小檗碱 小檗碱(berberine)是一种天然的以季异喹啉为基础的生物碱,存在于多种中药中,如黄连、黄柏、三颗针等。小檗碱能改善糖尿病心肌病心脏舒张收缩功能,抑制心肌肥厚和心室重构,改善高糖、高脂状态,与增加 FATPs 和 FA- β -oxidase 含量,改善心肌内脂肪酸代谢紊乱有关^[78-79]。研究发现,小檗碱可降低糖尿病大鼠 TGF- β 1/CTGF 的含量,减少 Col1、Col3 在心肌间质沉积,对糖尿病大鼠的心肌纤维化有一定的抑制作用^[80]。此外,小檗碱在心脏成纤维细胞中可下调 IGF-1 受体表达和基质金属蛋白酶-2/基质金属蛋白酶-9 水平,从而抑制糖尿病心脏中的成纤维细胞分化和胶原蛋白过量生产,发挥抗心脏纤维化的保护作用^[81]。

4.2 苦参碱 苦参碱(matrine)是来源于苦参的一种生物碱,可通过抑制活性氧/TLR-4 信号通路改善糖尿病心肌病大鼠心脏功能^[82]。抗心肌纤维化是苦参碱治疗糖尿病心肌病的主要功效,苦参碱通过影响 ATF6、TGF- β 1/Smad 信号通路,对心肌纤维化发挥治疗作用^[83-84]。

4.3 甲基莲心碱 甲基莲心碱(neferine)是从莲子芯中提取出的一种双苄基异喹啉类生物碱,通过抑制 TGF- β 1/Smad2/3、ERK-1/2 和 p38 磷酸化水平,能够改善糖尿病小鼠心肌重构、心功能障碍及心肌纤维化程度^[85]。

5 其他组分

除上述几类中药组分外,还有其他中药组分也被证实对糖尿病心肌病具有治疗作用,比如中药多

糖类组分黄芪多糖和中药苯丙素类组分红景天苷。

5.1 黄芪多糖 多糖(polysaccharide)是由10个以上单糖通过苷键连接而成的糖。黄芪多糖(*astragalus polysaccharides*)是来源于黄芪的一种多糖成分。抑制心肌细胞凋亡是阻止和延缓糖尿病心肌病发展的关键,而黄芪多糖具有显著的抗心肌细胞凋亡作用^[86]。黄芪多糖可通过下调内质网应激途径的ATF6和PERK表达来抑制凋亡^[87]。此外,黄芪多糖可抑制促凋亡蛋白的表达并调节线粒体中Bcl-2与Bax的比例,降低高糖诱导细胞凋亡^[88]。除抗凋亡外,黄芪多糖可通过激活NGR1/ErbB信号通路发挥抗氧化作用^[89]。

5.2 红景天苷 红景天苷(salidroside)是一种从红景天中分离出的苯丙素苷,可明显降低糖尿病心肌病大鼠白细胞介素-6和血管紧张素-II水平,减轻心肌损伤^[90]。此外,红景天苷通过抑制MAPK信号通路而减轻心肌纤维化损伤^[91]。

6 结语和展望

糖尿病心肌病是糖尿病的主要并发症之一,其发病机制复杂、影响因素繁多、特效药物缺乏。中药组分在治疗糖尿病心肌病中显示出多途径、多功效、全过程干预的优势,有望为该疾病的新药研发及临床治疗提供借鉴。在不同类型的化合物中,黄酮类化合物报道最多,11种抗糖尿病心肌病的中药黄酮类组分均呈现典型黄酮结构,抗炎、抗氧化、抗凋亡和抗纤维化等是其共性作用。这可能与黄酮类化合物独特的构效关系有关,如黄酮类化合物结构中C环4位羰基对其抗氧化等作用有重要贡献,11种中药黄酮类组分中均含有其中这一功效基团,且大多具有抗氧化应激效应,而这一基团也是发挥抗炎作用的关键之一。羟基的位置和数量决定了黄酮类化合物抗炎、抗氧化应激等活性的强弱,11种中药黄酮类组分中均含有2个及以上的羟基,多分布在A环和B环上。中药活性组分在糖尿病心肌病治疗中体现出多机制共存的特征,部分中药存在相同作用机制,NF- κ B和Nrf2信号通路是最常出现的中药组分干预糖尿病心肌病的信号通路。经典信号通路NF- κ B广泛参与和干预糖尿病心肌病细胞的炎症反应、氧化应激、凋亡、自噬、糖脂代谢和免疫应答等过程,而中药组分可通过调控NF- κ B信号通路调节这些病理反应从而治疗疾病。Nrf2是机体抗氧化应激机制中重要的通路之一,鉴于氧化应激在糖尿病心肌病发病中的影响,抗氧化应激成为治疗的

• 1680 •

关键,因此许多中药组分可通过 Nrf2 信号通路发挥作用。但是中药组分数量大、不明成分较多、化学结构复杂、作用靶点较多,存在许多未知性信息,目前糖尿病心肌病的中药组分研究多停留在体外细胞实验和动物实验阶段,有必要从分子水平进行更深入地探讨,对于研究较成熟的中药组分开展一定的临床试验。同时,针对中药组分糖尿病心肌病的研究,进一步明确作用靶点和信号通路及复杂的调控网络,并明确药物不良反应机制及其不良反应,同时引入纳米材料学等现代科技赋能中药组分研究。

参考文献:

[1] TAN Y,ZHANG Z G,ZHENG C,et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020,17(9):585-607.

[2] PARK J J. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment of heart failure in diabetes [J]. *Diabetes Metab J*, 2021,45(5):796.

[3] 马韵之,李剑,周鹏. 糖尿病心肌病血清生物标志物研究进展[J]. *心血管病学进展*,2021,42(5):392-395.
MA Y Z,LI J,ZHOU P. Serum biomarkers of diabetic cardiomyopathy[J]. *Adv Cardiovasc Dis*,2021,42(5):392-395.

[4] 刘丹,封亮,宋婕,等. 中药组分整体生物药剂学分类系统研究思路与策略[J]. *中草药*,2017,48(23):4831-4835.
LIU D,FENG L,SONG J,et al. Research thinking and strategy on overall biopharmaceutics classification system of Chinese materia medica composition [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*,2017,48(23):4831-4835.

[5] 刘丽梅,陈曦,岳广欣,等. 关于界定“中药组分”概念的若干思考[J]. *中草药*,2018,49(11):2489-2495.
LIU L M,CHEN X,YUE G X,et al. Some thoughts on definition of “Chinese materia medica components” [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*,2018,49(11):2489-2495.

[6] BAI L,LI X F,HE L,et al. Antidiabetic potential of flavonoids from traditional Chinese medicine:a review[J]. *Am J Chin Med*,2019,47(5):933-957.

[7] 王磊,柴士伟. 葛根素治疗糖尿病及其并发症研究进展[J]. *天津药学*,2021,33(4):60-65.
WANG L,CHAI S W. Advancement of puerarin on the treatment of diabetes mellitus and its complications [J]. *Tianjin Pharm*,2021,33(4):60-65.

[8] 张义. 葛根素对高糖高脂诱导的 H9C2 心肌细胞损伤的保护作用及其机制[D]. 恩施:湖北民族大学,2020.
ZHANG Y. Protective effect of puerarin on HGHL induced injury of H9C2 cardiomyocytes and its mechanism [D]. En-

shi;Hubei University for Nationalities,2020.

[9]喻保军. 葛根素对2型糖尿病心肌病大鼠的保护作用[D]. 恩施:湖北民族大学,2020.

YU B J. The protective effect of puerarin on type 2 diabetic cardiomyopathy rats [D]. Enshi: Hubei University for Nationalities,2020.

[10]XIE W H,WANG Y,XIAO S Y,et al. Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta - analysis[J]. BMJ,2022,378:e070244.

[11]王湘,郭玉芳,王爽,等. 葛根素对妊娠期糖尿病大鼠心肌损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(17):2643 - 2645.

WANG X,GUO Y F,WANG S,et al. Effect of puerarin on the myocardial injury in gestational diabetes rat[J]. Chin J Clin Pharmacol,2020,36(17):2643 - 2645.

[12]李燕,左玉梅,冯健. 柚皮素改善糖尿病性心肌病的机制研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2018,45(10):743 - 747.

LI Y,ZUO Y M,FENG J. Mechanisms of the ameliorative effect of naringenin on the diabetic cardiomyopathy: research progress[J]. J Int Pharm Res,2018,45(10):743 - 747.

[13]YOU Q,WU Z J,WU B,et al. Naringin protects cardiomyocytes against hyperglycemia - induced injuries in vitro and in vivo[J]. J Endocrinol,2016,230(2):197 - 214.

[14]高嘉梦,胡兵,申镆. 心肌成纤维细胞转分化与糖尿病心肌病的研究进展[J]. 中华心血管病杂志,2020,48(10):885 - 889.

GAO J M,HU B,SHEN E. Research progress of myocardial fibroblast transdifferentiation and diabetic cardiomyopathy [J]. Chinese journal of cardiology,2020,48(10):885 - 889.

[15]何夕松,李家富,程圣杰,等. 柚皮素通过抑制 NLRP3 炎症小体激活改善糖尿病小鼠心肌重构[J]. 重庆医科大学学报,2020,45(12):1689 - 1695.

HE X S,LI J F,CHENG S J,et al. Naringenin ameliorates myocardial remodeling by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in diabetic mice[J]. J Chongqing Med Univ,2020,45(12):1689 - 1695.

[16]HE Y P,WANG S Q,SUN H,et al. Naringenin ameliorates myocardial injury in STZ - induced diabetic mice by reducing oxidative stress,inflammation and apoptosis via regulating the Nrf2 and NF - κ B signaling pathways[J]. Front Cardiovasc Med,2022,9:946766.

[17]ZHANG J,QIU H M,HUANG J J,et al. EETs/PPARs activation together mediates the preventive effect of naringenin in high glucose - induced cardiomyocyte hypertrophy[J]. Biomed Pharmacother,2019,109:1498 - 1505.

[18]雷杰森. 柚皮素对糖尿病小鼠心肌纤维化及 Wnt/ β - catenin 信号通路的影响[D]. 泸州:西南医科大学,2020.

LEI J S. Effects of naringin on myocardial fibrosis and Wnt/ β - catenin signaling pathway in diabetic mice[D]. Luzhou:Southwest Medical University,2020.

[19]谢发江,邓莉,李燕,等. 柚皮素下调 RhoA/ROCK 信号通路改善糖尿病小鼠心肌纤维化机制探讨[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(6):671 - 677.

XIE F J,DENG L,LI Y,et al. Naringenin ameliorates myocardial fibrosis by down - regulating RhoA/ROCK signaling pathway in diabetic mice[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol,2019,30(6):671 - 677.

[20]胡国梅. 芒果苷对糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用[D]. 锦州:辽宁医学院,2014.

HU G M. The protection of mangiferin on myocardial injure in diabetic rats [D]. Jinzhou: Liaoning Medical College,2014.

[21]OUYANG C H,YOU J Y,XIE Z L. The interplay between autophagy and apoptosis in the diabetic heart[J]. J Mol Cell Cardiol,2014,71:71 - 80.

[22]陈英男. 芒果苷对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡的保护作用及其机制研究[D]. 锦州:辽宁医学院,2015.

CHEN Y N. Protective effects and mechanism of mangiferin on myocardial apoptosis in diabetic rats[D]. Jinzhou: Liaoning Medical College,2015.

[23]徐秋玲,郑学芝,郭冉,等. 黄芩苷抑制核因子 κ B 信号通路对糖尿病鼠心肌保护机制研究[J]. 现代医药卫生,2021,37(13):2192 - 2195,2200.

XU Q L,ZHENG X Z,GUO R,et al. Research on myocardial protective mechanism of baicalin in diabetic rats through suppressing NF - κ B signal path[J]. J Mod Med Heath,2021,37(13):2192 - 2195,2200.

[24]张涛,田林红,王春玲,等. 黄芩苷对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 实用医学杂志,2010,26(13):2289 - 2292.

ZHANG T,TIAN L H,WANG C L,et al. Effect of baicalin on apoptosis of cardiomyocyte in rats with diabetes mellitus [J]. J Pract Med,2010,26(13):2289 - 2292.

[25]高嘉梦,胡兵,申镆. 心肌成纤维细胞转分化与糖尿病心肌病的研究进展[J]. 中华心血管病杂志,2020,48(10):885 - 889.

GAO J M,HU B,SHEN E. Research progress on the association between myocardial fibroblast transdifferentiation and diabetic cardiomyopathy[J]. Chin J Cardiol,2020,48(10):885 - 889.

[26]徐秋玲,郭冉,王以宁,等. 黄芩苷抑制糖尿病大鼠心肌成纤维细胞分化机制研究[J]. 中国当代医药,2022,29(16):11 - 14.

XU Q L, GUO R, WANG Y N, et al. Research on mechanism of baicalin inhibiting cardiac fibroblast differentiation in diabetes rats[J]. *China Mod Med*, 2022, 29(16): 11-14.

[27] 徐秋玲, 郑学芝, 王文婷, 等. 黄芩苷对糖尿病大鼠心肌保护机制研究[J]. *中国当代医药*, 2022, 29(15): 9-13.

XU Q L, ZHENG X Z, WANG W T, et al. Protective mechanism of Baicalin on the myocardium of diabetic rats[J]. *China Mod Med*, 2022, 29(15): 9-13.

[28] 殷元万. 橙皮素对糖尿病大鼠心肌炎症和心肌纤维化的干预作用及机制研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2017.

YIN Y W. Role and mechanism of hesperetin on cardiac inflammation and cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats[D]. Wuhan: Wuhan University, 2017.

[29] 杨丽, 张俊峰. 橙皮素对糖尿病兔心肌缺血再灌注损伤氧化应激及凋亡作用的研究[J]. *重庆医学*, 2022, 51(22): 3781-3785.

YANG L, ZHANG J F. Effects of hesperidin on oxidative stress and apoptosis of ischemic-reperfusion injury in diabetic rabbit myocardium[J]. *Chongqing Med*, 2022, 51(22): 3781-3785.

[30] 叶若雷, 蔡征远, 骆松梅. 橙皮素纳米粒对大鼠糖尿病心肌病的预防作用[J]. *解剖学杂志*, 2022, 45(2): 111-115, 141.

YE R L, CAI Z Y, LUO S M. The preventive effect of hesperidin nanoparticles on diabetic cardiomyopathy in rats[J]. *Chin J Anat*, 2022, 45(2): 111-115, 141.

[31] 王雷, 孙书红, 付爱萍, 等. 木犀草素减轻糖尿病小鼠心肌损伤及其机制[J]. *心脏杂志*, 2018, 30(1): 30-34, 39.

WANG L, SUN S H, FU A P, et al. Effects of luteolin on myocardial injury and underlying mechanisms in diabetic mice[J]. *Chin Heart J*, 2018, 30(1): 30-34, 39.

[32] LI L, LUO W, QIAN Y Y, et al. Luteolin protects against diabetic cardiomyopathy by inhibiting NF- κ B-mediated inflammation and activating the Nrf2-mediated antioxidant responses[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152774.

[33] WANG G G, LI W, LU X H, et al. Luteolin ameliorates cardiac failure in type I diabetic cardiomyopathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26(4): 259-265.

[34] 季宇彬. 中药有效成分药理与应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 621.

JI Y B. Pharmacology and Application of Active ingredient of Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2011: 621.

[35] 刘皇军. 芹菜素对糖尿病心肌病的保护作用及其机制[D]. 武汉: 武汉大学, 2017.

LIU H J. The protective effects and mechanism of apigenin on diabetic cardiomyopathy[D]. Wuhan: Wuhan University, 2017.

[36] LIU H J, FAN Y L, LIAO H H, et al. Apigenin alleviates STZ-induced diabetic cardiomyopathy[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 428(1/2): 9-21.

[37] 黎心四. 异甘草素对糖尿病心肌病大鼠的保护效应及机制[D]. 福州: 福建医科大学, 2014.

LI X S. Protective effect and mechanism of isoliquiritigenin on diabetic cardiomyopathy rats[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2014.

[38] 王倩, 林文娟, 王娜, 等. 荜草素通过激活 PGC-1 β 发挥抗糖尿病心肌病作用[J]. *中国体外循环杂志*, 2021, 19(1): 50-55.

WANG Q, LIN W J, WANG N, et al. Orientin protect against diabetic cardiomyopathy via activating PGC-1 β [J]. *Chin J Extracorpor Circ*, 2021, 19(1): 50-55.

[39] SONG F, MAO Y J, HU Y, et al. Acacetin attenuates diabetes-induced cardiomyopathy by inhibiting oxidative stress and energy metabolism via PPAR- α /AMPK pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 922: 174916.

[40] 游琼, 吴铿, 涂焰明, 等. 柚皮苷调控心肌核因子 NF- κ B 炎症信号通路对糖尿病心肌病大鼠防治作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(2): 121-124.

YOU Q, WU K, TU Y M, et al. Preventive effect of naringin on cardiac NF- κ B inflammatory signal pathway in diabetic cardiomyopathy rats[J]. *Chin J Immunol*, 2013, 29(2): 121-124.

[41] 孔令义. 天然药物化学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 315.

KONG L Y. Natural Medicinal chemistry [M] Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2015: 315.

[42] 尤良震, 林逸轩, 方朝晖, 等. 黄芪甲苷治疗糖尿病及其并发症药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(24): 4700-4706.

YOU L Z, LIN Y X, FANG Z H, et al. Research advances on astragaloside-IV in treatment of diabetes mellitus and its complications pharmacological effects[J]. *China J Chin Mater Med*, 2017, 42(24): 4700-4706.

[43] 郑婧婧, 卜宁, 赵钊, 等. 心肌肥大表观遗传调控的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(3): 520-524.

ZHENG J J, BU N, ZHAO Z, et al. Progress in the study of the epigenetic regulation of cardiac hypertrophy[J]. *Basic Clin Med*, 2022, 42(3): 520-524.

[44] 李香华, 王洪新, 王秋宁. 黄芪甲苷对高糖诱导的乳大鼠心肌肥大的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(11): 845-848.

LI X H, WANG H X, WANG Q N. Protective effects of astragaloside IV on high glucose induced cardiac myocytes hypertrophy in neonatal rats[J]. *Chin J Arterioscler*, 2010,

18(11):845–848.

[45]陈晨,王洪新,张英杰,等. 黄芪甲苷通过 AMPK/mTOR 信号通路改善 STZ 诱导的糖尿病大鼠的心肌损伤[J]. 中药药理与临床,2018,34(3):80–85.

CHEN C,WANG H X,ZHANG Y J,et al. Astragaloside IV improves myocardial damage in diabetic rats induced by STZ via AMPK/mTOR signaling pathway[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med,2018,34(3):80–85.

[46]杨媛萍,张磊,李炜,等. 黄芪甲苷对糖尿病心肌病小鼠的治疗作用及其机制[J]. 山东医药,2022,62(23):19–24.

YANG A P,ZHANG L,LI W,et al. Therapeutic effect of Astragaloside IV on diabetic cardiomyopathy mice and its mechanism[J]. Shandong Med J,2022,62(23):19–24.

[47]刘宇,毕颖斐,闫海峰. 黄芪甲苷对糖尿病心肌病大鼠 SERCA2a 及 ICa-L 的影响[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(7):206–209,225.

LIU Y,BI Y F,YAN H F. Effects of astragaloside IV on SERCA2a and ICa-L in rats with diabetic cardiomyopathy[J]. Liaoning J Tradit Chin Med,2022,49(7):206–209,225.

[48]曹琼丹,杨育红,于胜男,等. 黄芪甲苷对 I 型糖尿病大鼠心肌细胞 PGC-1 α 和 NRF-1 表达的影响[J]. 中国药理学通报,2015,31(8):1096–1101.

CAO Q D,YANG Y H,YU S N,et al. Effect of astragaloside IV on expression of PGC-1 α and NRF-1 in myocardial cells of type I diabetic rat[J]. Chin Pharmacol Bull,2015,31(8):1096–1101.

[49]张晓凤,李姝玉,刘雨梦,等. 黄芪甲苷联合葛根素对高糖诱导的 H9c2 细胞内质网应激及相关凋亡因子的影响[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(5):802–808.

ZHANG X F,LI S Y,LIU Y M,et al. Effect of astragaloside IV combined with puerarin on high glucose-induced endoplasmic reticulum stress in H9c2 cells[J]. Chin J Pathophysiol,2022,38(5):802–808.

[50]姜淼,张海波,张霞,等. 雷公藤甲素在炎症性疾病中的作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊,2022,40(5):31–35,263.

JIANG M,ZHANG H B,ZHANG X,et al. Research progress on effects and mechanisms of triptolide in inflammatory diseases[J]. Chin Arch Tradit Chin Med,2022,40(5):31–35,263.

[51]ZHU N,HUANG B W,ZHU L Y,et al. Potential mechanisms of triptolide against diabetic cardiomyopathy based on network pharmacology analysis and molecular docking[J]. J Diabetes Res,2021,2021:9944589.

[52]LIANG Z S,LEO S,WEN H L,et al. Triptolide improves systolic function and myocardial energy metabolism of diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. BMC Cardiovasc Disord,2015,15:42.

[53]GUO X,XUE M,LI C J,et al. Protective effects of triptolide on TLR4 mediated autoimmune and inflammatory response induced myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy[J]. J Ethnopharmacol,2016,193:333–344.

[54]WEN H L,LIANG Z S,ZHANG R,et al. Anti-inflammatory effects of triptolide improve left ventricular function in a rat model of diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Diabetol,2013,12:50.

[55]李俊龙. 青蒿素对糖尿病心肌病大鼠炎症纤维化作用的影响[D]. 济南:山东中医药大学,2016.

LI J L. Effect of artemisinin on cardiac inflammatory response and fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats[D]. Jinan:Shandong University of Traditional Chinese Medicine,2016.

[56]李俊龙,曹新冉,王莹,等. 青蒿素对糖尿病心肌病大鼠心功能及纤维化的影响[J]. 上海中医药杂志,2016,50(3):70–73.

LI J L,CAO X R,WANG Y,et al. Effects of artemisinin on cardiac function and fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats[J]. Shanghai J Tradit Chin Med,2016,50(3):70–73.

[57]郗锐. 雷公藤红素对糖尿病心肌病早期能量重构的疗效和机制研究[D]. 太原:山西医科大学,2022.

XI R. The efficacy and mechanism of celastrol for myocardial energy remodeling in diabetic cardiomyopathy[D]. Taiyuan:Shanxi Medical University,2022.

[58]张伟萍,江建军,陈晓锋,等. 栀子苷通过抑制 VPO1/ERK1/2 信号通路减轻糖尿病心肌病大鼠的心肌细胞凋亡[J]. 中国临床药理学与治疗学,2021,26(2):129–136.

ZHANG W P,JIANG J J,CHEN X F,et al. Gardenoside alleviates diabetic cardiomyopathy via inhibiting VPO1/ERK1/2 signaling pathway to improve myocardial apoptosis in rats[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther,2021,26(2):129–136.

[59]WANG X T,GONG Y,ZHOU B,et al. Ursolic acid ameliorates oxidative stress,inflammation and fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats[J]. Biomed Pharmacother,2018,97:1461–1467.

[60]LI W F,WANG P,LI H,et al. Oleanolic acid protects against diabetic cardiomyopathy via modulation of the nuclear factor erythroid 2 and insulin signaling pathways[J]. Exp Ther Med,2017,14(1):848–854.

[61]ZHENG J,CHENG J,ZHENG S,et al. Curcumin, A polyphenolic curcuminoid with its protective effects and molecular mechanisms in diabetes and diabetic cardiomyopathy[J]. Front Pharmacol,2018,9:472.

[62]熊雪松,戚忠林. 姜黄素改善糖尿病心肌病大鼠心室重

构及机制的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017,15(12):1445-1450.

XIONG X S,QI Z L. Effects of curcumin on ventricular remodeling in diabetic cardiomyopathy rats and its mechanism[J]. Chin J Integr Med Cardio /cerebrovascular Dis, 2017,15(12):1445-1450.

[63] WU X,ZHOU X,LAI S,et al. Curcumin activates Nrf2/HO-1 signaling to relieve diabetic cardiomyopathy injury by reducing ROS in vitro and in vivo[J]. FASEB J, 2022,36(9):e22505.

[64] ZHANG W,QIAN S H,KANG P F,et al. Curcumin attenuates ferroptosis-induced myocardial injury in diabetic cardiomyopathy through the Nrf2 pathway[J]. Cardiovasc Ther,2022,2022:3159717.

[65] REN B C,ZHANG Y F,LIU S S,et al. Curcumin alleviates oxidative stress and inhibits apoptosis in diabetic cardiomyopathy via Sirt1-Foxo1 and PI3K-Akt signalling pathways[J]. J Cell Mol Med,2020,24(21):12355-12367.

[66] YAO Q,KE Z Q,GUO S,et al. Curcumin protects against diabetic cardiomyopathy by promoting autophagy and alleviating apoptosis[J]. J Mol Cell Cardiol,2018,124:26-34.

[67] 周开珩,张明. 姜黄素对糖尿病心肌病大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 医药导报,2017,36(11):1264-1267.

ZHOU K H,ZHANG M. Effect of curcumin on the apoptosis of myocardial cell in rats of diabetic cardiomyopathy[J]. Her Med,2017,36(11):1264-1267.

[68] 王玲,常晓,徐慕娟,等. 姜黄素通过调节 NRG-1/ErbB2 信号通路影响糖尿病心肌病大鼠的作用机制[J]. 岭南心血管病杂志,2017,23(4):468-475.

WANG L,CHANG X,XU M J,et al. Effect of curcumin on the regulation of NRG-1/Erb B2 signaling pathway in rats with diabetic cardiomyopathy[J]. South China J Cardiovasc Dis,2017,23(4):468-475.

[69] 徐秋玲,金秀东,张绪东,等. 姜黄素对糖尿病心肌病大鼠心肌 NF-κB 的影响和机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2013,40(12):2603-2605.

XU Q L,JIN X D,ZHANG X D,et al. Effect and mechanism research of curcumin on NF-KB in myocardium of diabetic cardiomyopathy rats[J]. Liaoning J Tradit Chin Med,2013,40(12):2603-2605.

[70] 毛倩,田伟强,丁蔚. 姜黄素纳米脂质体对糖尿病心肌病的预防作用[J]. 医药导报,2018,37(11):1316-1320.

MAO Q,TIAN W Q,DING W. Prevention effect of curcumin loaded nano-liposomes on diabetic cardiomyopathy[J]. Her Med,2018,37(11):1316-1320.

[71] WEI D Z,LI D,ZHENG D M,et al. Curcumin conjugated gold nanoclusters as perspective therapeutics for diabetic cardiomyopathy[J]. Front Chem,2021,9:763892.

[72] 刘超阳. 丹皮酚对糖尿病心肌病的作用及机制[D]. 西安:西北大学,2021.

LIU C Y. Effect of paeonol on diabetic cardiomyopathy and its underlying mechanism[D]. Xi'an:Northwest University,2021.

[73] 赵亚男. 丹皮酚对大鼠糖尿病心肌病的保护作用及其氧化应激信号转导机制研究[D]. 承德:承德医学院, 2019.

ZHAO Y N. Protective effect of paeonol on diabetic cardiomyopathy in rats and the mechanism of oxidative stress signal transduction[D]. Chengde:Chengde Medical College, 2019.

[74] 马振旺,姜德友,胡丙成,等. 白藜芦醇通过 HSF1 介导的铁死亡改善糖尿病心肌细胞损伤的机制研究[J]. 海南医学院学报,2022,28(6):406-411,419.

MA Z W,JIANG D Y,HU B C,et al. Resveratrol ameliorates diabetic myocardial injury through HSF1-mediated ferroptosis[J]. J Hainan Med Univ,2022,28(6):406-411,419.

[75] 马振旺,姜德友,袁星星,等. 白藜芦醇通过 Mst1/Sirt3 信号通路介导的细胞自噬改善糖尿病心肌损伤的机制研究[J]. 海南医学院学报,2022,28(4):251-257.

MA Z W,JIANG D Y,YUAN X X,et al. Mechanism of Resveratrol on autophagy mediated by Mst1/Sirt3 signaling pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. J Hainan Med Univ,2022,28(4):251-257.

[76] 陈婷婷,吐尔逊阿依·买买提,陈思宇,等. 白藜芦醇调控 Sirt1 减轻糖尿病心肌缺血再灌注后急性肺损伤相关内质网应激[J]. 陕西中医,2022,43(4):437-441.

CHEN T T,TUERXUNAYI M M T,CHEN S Y,et al. Resveratrol regulates Sirt1 to reduce endoplasmic reticulum stress in acute lung injury induced by myocardial ischemia reperfusion in diabetic rats[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2022,43(4):437-441.

[77] BEHL T,GUPTA A,ALBRATTY M,et al. Alkaloidal phytoconstituents for diabetes management:exploring the unrevealed potential[J]. Molecules,2022,27(18):5851.

[78] 董世芬,洪纓,汪瑞祺,等. 小檗碱对实验性 2 型糖尿病心肌病大鼠模型心脏保护作用研究[J]. 中国药理学通报,2013,29(9):1216-1221.

DONG S F,HONG Y,WANG R Q,et al. Berberine attenuates cardiac dysfunction in experimental type 2 diabetic cardiomyopathy rat model[J]. Chin Pharmacol Bull,2013, 29(9):1216-1221.

[79] DONG S F,ZHANG S F,CHEN Z R,et al. Berberine could ameliorate cardiac dysfunction via interfering myocardial lipidomic profiles in the rat model of diabetic cardiomyopathy[J]. Front Physiol,2018,9:1042.

[80] 芦琨,沈永杰,赫金凤,等. 小檗碱抑制糖尿病大鼠心肌

纤维化[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(10): 1352–1355, 1361.

LU K, SHEN Y J, HE J F, et al. Berberine inhibits cardiac fibrosis of diabetic rats[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2016, 32(10): 1352–1355, 1361.

[81] LI G H, XING W J, ZHANG M, et al. Antifibrotic cardio-protection of berberine via downregulating myocardial IGF-1 receptor-regulated MMP-2/MMP-9 expression in diabetic rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315(4): H802–H813.

[82] LIU Z W, WANG J K, QIU C, et al. Matrine pretreatment improves cardiac function in rats with diabetic cardiomyopathy via suppressing ROS/TLR-4 signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(3): 323–333.

[83] LIU Z W, ZHANG Y, TANG Z G, et al. Matrine attenuates cardiac fibrosis by affecting ATF6 signaling pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 804: 21–30.

[84] ZHANG Y, CUI L, GUAN G C, et al. Matrine suppresses cardiac fibrosis by inhibiting the TGF- β /Smad pathway in experimental diabetic cardiomyopathy[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 1775–1781.

[85] LIU X, SONG X H, LU J J, et al. Correction: Neferine inhibits proliferation and collagen synthesis induced by high glucose in cardiac fibroblasts and reduces cardiac fibrosis in diabetic mice[J]. Oncotarget, 2022, 13: 810–811.

[86] CHEN W, JU J, YANG Y H, et al. Astragalus polysaccharides protect cardiac stem and progenitor cells by the inhibition of oxidative stress-mediated apoptosis in diabetic hearts[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 943–954.

[87] SUN S Q, YANG S, AN N N, et al. Astragalus polysaccharides inhibits cardiomyocyte apoptosis during diabetic cardiomyopathy via the endoplasmic reticulum stress pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238: 111857.

[88] SUN S Q, YANG S, DAI M, et al. The effect of Astragalus polysaccharides on attenuation of diabetic cardiomyopathy through inhibiting the extrinsic and intrinsic apoptotic pathways in high glucose-stimulated H9C2 cells[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 310.

[89] CHANG X, LU K, WANG L, et al. Astragalus polysaccharide protects diabetic cardiomyopathy by activating NRG1/ErbB pathway[J]. Biosci Trends, 2018, 12(2): 149–156.

[90] 高静媛, 杨雨暘, 邢磊, 等. 红景天苷对糖尿病心肌病大鼠的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(7): 810–812.

GAO J Y, YANG Y Y, XING L, et al. Influence of salidroside on rats with diabetic cardiomyopathy[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2017, 9(7): 810–812.

[91] 杨雨暘, 高静媛, 于小龙, 等. 红景天苷对大鼠糖尿病心肌病的作用[J]. 解剖学杂志, 2017, 40(6): 685–688.

YANG Y Y, GAO J Y, YU X L, et al. Effect of salidroside on diabetic cardiomyopathy in rats[J]. Chin J Anat, 2017, 40(6): 685–688.

收稿日期: 2023-02-17

作者简介: 李春锋 (1974-), 男, 大学本科, 主治医师, 主要从事心电图学科研与临床研究。

通信作者: 姚鹏宇, 男, 医学硕士, 主要从事中医经典科研与临床研究。E-mail: 1164511034@qq.com

编辑: 吴楠