

线粒体生物合成在糖尿病心肌病中的研究进展

王钰淇¹, 王心雨¹, 王颖凡², 孟远翠², 严喜章¹, 常盼^{3*}

- 1.西安医学院第二临床医学院麻醉系, 西安 710038;
- 2.西安医学院第二附属医院新生儿科, 西安 710038
- 3.西安医学院第二附属医院心内科, 西安 710038;

摘要: 糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最严重和最常见的并发症之一,其发病机制尚未明确。越来越多的研究表明,线粒体稳态与 DCM 病程的发展密切相关。线粒体生物合成作为线粒体稳态的重要组成部分,参与 DCM 的发生发展过程。通过调节线粒体生物合成相关的分子机制以改善线粒体功能,有望做为防治 DCM 的新靶点。根据近年来国内外文献,总结了线粒体生物合成在 DCM 中的作用机制和研究进展,以期对 DCM 的预防和治疗提供参考。

关键词: 糖尿病心肌病;线粒体生物合成;降糖药;线粒体稳态

DOI:10.19586/j.2095-2341.2023.0128

中图分类号:Q731, R54 文献标志码:A

Research Progress of Mitochondrial Biosynthesis in Diabetes Cardiomyopathy

WANG Yuqi¹, WANG Xinyu¹, WANG Yingfan², MENG Yuancui², YAN Xizhang¹, CHANG Pan^{3*}

- 1.Department of Anesthesiology, Second Clinical Medical College, Xi'an Medical College, Xi'an 710038, China;
- 2.Department of Neonatology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038, China
- 3.Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038, China;

Abstract: Diabetic cardiomyopathy (DCM) is one of the most serious and common complications of diabetes mellitus (DM), and its pathogenesis is not well understood. A growing body of studies has shown that mitochondrial homeostasis is closely related to the development of DCM. Mitochondrial biosynthesis, as an important part of mitochondrial homeostasis, is involved in the occurrence and development of DCM. Improving mitochondrial function by regulating molecular mechanisms related to mitochondrial biosynthesis may be a new target for the prevention and treatment of DCM. Based on the literature at home and abroad in recent years, the mechanism and research progress of mitochondrial biosynthesis in DCM were summarized in order to provide a reference for the prevention and treatment of DCM.

Key words: diabetic cardiomyopathy; mitochondrial biosynthesis; hypoglycemics; mitochondrial homeostasis

根据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)第 10 版报告^[1]的调查结果,截至 2021 年,全球 20~79 岁人群中糖尿病(diabetes mellitus, DM)患病率估计为 10.5%(5.366 亿人),到 2045 年将上升至 12.2%(7.832 亿人)。有研究发现,DM 小鼠会出现心功能障碍、胶原沉积和心

肌纤维化等糖尿病心肌病典型特征^[2]。糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是一种由 DM 引起的心肌结构和功能改变,同时伴有冠状动脉粥样硬化和高血压的疾病^[3],被认为是 DM 患者心力衰竭高发病率和死亡率高死亡率的主要因素^[4]。目前,关于 DCM 的确切病理生理机制尚未完全明

收稿日期:2023-10-17; 接受日期:2023-12-12

基金项目:国家自然科学基金项目(82300407);陕西省科技厅自然基础重点项目(2023-JC-ZD-55);西安医学院大学生创新创业训练计划项目(S202311840063);陕西省教育厅产业化项目(23JC059)。

联系方式:王钰淇 E-mail: wyq01252021@163.com; *通信作者 常盼 E-mail: herepanpan@163.com

确,但研究显示线粒体稳态的破坏、心肌细胞凋亡或坏死、内质网应激、心肌纤维化和脂肪毒性等多种机制参与DCM的发生发展过程^[5]。其中,线粒体稳态是维持心肌结构和功能的关键因素,它可以通过一系列独立但密切相关的过程来实现,包括融合、裂变、线粒体自噬和线粒体生物合成^[6]。近年来,线粒体生物合成与糖尿病性心肌代谢疾病受到越来越广泛的关注,然而这一过程的具体作用机制尚不清楚。本文根据近年来国内外文献,总结了线粒体生物合成在DCM中的作用机制和研究进展,以期为DCM的预防和治疗提供参考。

1 线粒体生物合成

1.1 线粒体稳态与线粒体生物合成

线粒体是构建高度动态和多功能网络的双膜细胞器^[7],占心肌细胞体积的30%~40%,通过产生腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)维持心肌细胞的代谢和功能,是心肌细胞最重要的细胞器之一。其中,线粒体稳态对维持心脏功能具有重要意义,同时参与DM以及DCM等疾病的发生发展。线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)是监测线粒体质量的综合网络,也是一种细胞内源性保护程序。MQC通过协调线粒体生物合成、线粒体融合、裂变以及线粒体自噬等过程共同维持线粒体稳态^[8]。有研究发现,线粒体稳态由两个相反的过程之间的协调决定,包括线粒体的合成和受损线粒体去除。值得注意的是,这些过程需通过严格控制线粒体的生物合成来维持^[9]。线粒体生物合成是一个产生新的线粒体以补充线粒体库的过程^[10],该过程中断会破坏线粒体稳态,加速线粒体衰老并促进线粒体功能障碍^[11]。例如,在心肌细胞中,线粒体合成失控会导致心脏功能的严重损害^[12],而在糖尿病性心血管疾病中,可能会导致心肌能量供应不足。因此,线粒体生物合成对于维持线粒体的稳态和生物功能至关重要。

1.2 线粒体生物合成的调控机制

与线粒体分裂融合及自噬不同,线粒体生物合成主要负责增加ATP的产量,从而满足细胞不断生长的能量需求,但其具体调控机制尚不清楚。有研究发现,过氧化物酶体增植物激活受体-

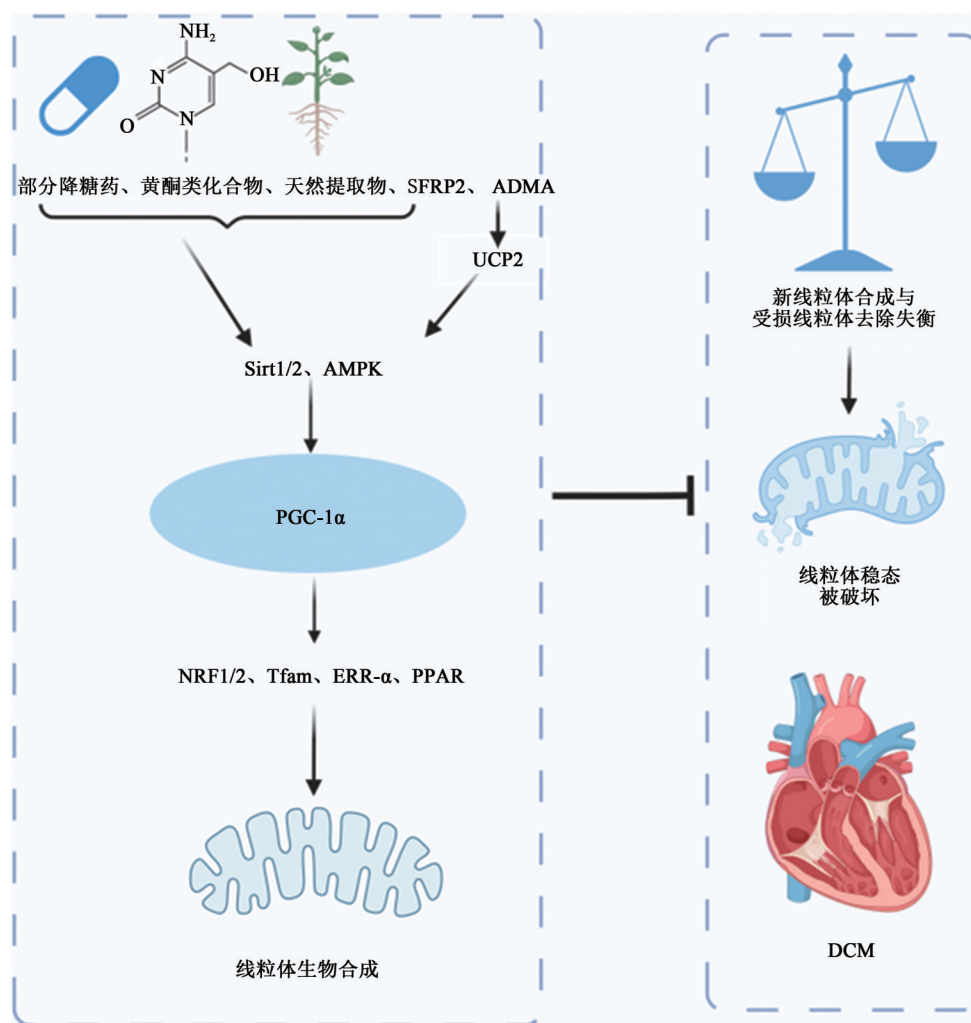
γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator activator receptor gamma coactivator 1 α , PGC-1 α)是线粒体生物合成的主要调节因子^[13]。其活性上游包括沉默信息调节因子相关酶1(sirtuin 1, Sirt1)、5'-磷酸腺苷激活的蛋白激酶(5'-amp activated protein kinase, AMPK)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 又称丝氨酸/苏氨酸激酶Akt)等,它们均是代谢稳态调节网络中的重要执行器^[14]。有研究证明,PGC-1 α 调节线粒体生物合成的过程受到AMPK和Sirt1的调节^[15]。对于下游信号通路,PGC-1 α 与一系列核转录因子结合,包括核呼吸因子1/2(nuclear respiratory factors 1/2, NRF1/2)、过氧化物酶体增植物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)等^[16-17]。其中,PPARs可作为线粒体脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)生物合成和其他细胞脂质代谢途径的关键调节因子,其与糖脂代谢和心功能障碍关系密切,可能是治疗DCM的新靶点^[18]。另外,一些降糖药物被证实具有心脏保护特性,例如钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂、胰高血糖素样肽-1受体激动剂和二肽基肽酶4抑制剂,这些心脏保护作用可以通过维持线粒体生物合成来实现^[19-20]。

2 线粒体生物合成在DCM的调控机制

部分降糖药、黄酮类化合物、一些天然提取物以及分泌型卷曲相关蛋白2(secreted frizzled-related protein 2, SFRP2)、不对称二甲精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)等物质以PGC-1 α 为主调节因子参与几种不同途径的调控,例如AMPK/PGC-1 α /核呼吸因子(nuclear respiratory factor-1, NRF-1)/线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, Tfam)等信号通路,从而参与线粒体生物合成。抑制线粒体合成和受损线粒体去除这两个过程的失衡,即保障线粒体生物合成过程,维持线粒体稳态,改善线粒体功能,可能为DCM的防治提供了新思路(图1)。

2.1 PGC-1 α 、PPARs在DCM中的调控机制

PGC-1 α 最早在小鼠的棕色脂肪组织中被发现^[21],是线粒体生物合成的关键调节因子^[22]。其属于PGC转录调节因子家族,该家族主要有3个成员——PGC-1 α 、PGC-1 β 和PGC-1相关的共激活因子,其中PGC-1 α 对线粒体生物合成的调控



注:SFRP2—分泌型卷曲相关蛋白2,ADMA—不对称二甲基精氨酸,UCP2—解偶联蛋白2,Sirt1/2—沉默信息调节因子相关酶1/2,AMPK—腺苷酸活化的蛋白激酶,PGC-1 α —过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子1 α ,NRF1/2—核呼吸因子1/2,Tfam—线粒体转录因子A,ERR- α —雌激素相关受体 α ,PPAR—过氧化物酶体增殖物激活受体,DCM—糖尿病心肌病。

图1 线粒体生物合成在糖尿病心肌病的调控机制

Fig. 1 Regulatory mechanisms of mitochondrial biosynthesis in diabetic cardiomyopathy

作用最为显著^[23]。有研究发现,在DM大鼠模型中,实时荧光定量PCR数据显示,其肥大的心脏中PGC-1 α 和PPAR α 的信使核糖核酸(messenger RNA,mRNA)表达显著下调^[24]。进一步研究发现,在含有PR结构域蛋白16(PR domain-containing 16,PRDM16)的心脏PR结构域伴有2型糖尿病(diabetes mellitus type 2,T2DM)的小鼠模型中,PGC-1 α 和PPAR α 的过度表达逆转了T2DM模型中PRDM16缺陷诱导的细胞功能障碍^[25]。这表明心脏PRDM16能够通过调节PGC-1 α 和PPAR α 发挥对T2DM线粒体功能和心肌脂质代谢的保护作用,其可能是以组蛋白赖氨酸甲基转移酶活性依赖的方式发挥作用。

PPARs是调节全身能量代谢的脂质传感器^[26],也是PGC-1 α 共激活剂。这两者间的相互作用可以通过PGC-1 α 活性本身的调节来刺激线粒体生物合成^[25]。目前,已发现的PPARs家族成员主要有 α 、 δ 、 γ 3种亚型,它们在分布、功能和配体特异性方面各有不同。PPAR α 是调节葡萄糖和脂质稳态的核受体,它和PPAR δ 在心脏中的表达水平较高,在心血管疾病中起关键作用^[27];而PPAR γ 在成人心脏中的表达远低于脂肪组织^[18]。DCM在出现心力衰竭前心肌结构、代谢和能量已经发生改变,这些变化与线粒体功能障碍有关,而PPARs在脂肪酸转运和三酰甘油合成的调控中起重要作用,这可能是DCM发病的关键环节^[28]。综

上所述,通过调节 PGC-1 α 改变线粒体生物合成和心肌细胞功能有望为 DCM 的诊断和治疗提供一个新思路。

2.2 降糖药在 DCM 中的调控机制

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose co-transporter2 inhibitors, SGLT2is)是治疗 DM 的药物,最近被证明可能通过调节 DM 模型中的线粒体功能来发挥心脏保护功能^[29-30]。在一项随机对照试验中,达格列净可使患有心血管疾病的 T2DM 患者的心力衰竭减少 27%,恩格列净的有效性为 35%,卡格列净的有效性为 33%^[31]。SGLT2is 通过激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路,上调 NRF-1、Tfam 表达,进一步促进线粒体生物合成^[32]。SGLT2is 恩格列净是一类通过增加尿液中葡萄糖排泄来治疗 T2DM 的新型药物^[33]。在链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的高脂饮食 DM 大鼠中,恩格列净被证明可通过增加线粒体生物合成来改善心房结构和电重塑,这主要是通过 PGC-1 α /NRF-1/Tfam 信号通路在 DM 大鼠线粒体生物合成的调节作用实现的。PGC-1 α 受 AMPK 调节,并由 NRF-1 和 Tfam 传导,通过上调 PGC-1 α 、NRF-1 和 Tfam,恩格列净治疗显著阻止了 DM 大鼠心脏病的诱发。但在 DM 患者中,这些线粒体生物合成的调节因子会受到不同程度的抑制,而恩格列净能够逆转 STZ 诱导的 T2DM 大鼠模型中 PGC-1 α 、NRF-1 和 Tfam 的下调,以此发挥保护心脏的功能^[34]。

通常情况下,胰高血糖素样肽被视为二肽基肽酶-4 的主要底物,是治疗 T2DM 和肥胖症的有效药物,具有调节心血管的功能。有研究发现,胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA)治疗可使 T2DM 患者的主要心脏不良事件减少 12%,心力衰竭住院率减少 9%^[35]。进一步研究发现,GLP-1RA 可减少 T2DM 中已确定的心血管危险因素,例如高血糖、肥胖、血脂异常和高血压^[36]。Dario 等^[37]通过电子搜索,收集了 60 080 例 T2DM 患者的数据,并对他们的心血管试验结果进行了分析,发现 GLP-1RA 减少了心衰住院治疗和所有原因的死亡率,被证实具有良好的降糖效果和心血管益处。然而,GLP-1RA 潜在的心脏保护作用是否源自线粒体生物合成目前尚不清楚。

二肽基肽酶 4 抑制剂(dipeptidyl peptidase 4

inhibitor, DPP-4is)是一类治疗 T2DM 的药物,该类药物能够抑制 GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(glucose-dependent insulintropic peptide, GIP)的灭活,提高内源性 GLP-1 和 GIP 水平,促进胰岛 β 细胞释放胰岛素,同时抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,从而提高胰岛素水平,降低血糖。有研究发现,在四氧嘧啶诱导的 DM 兔和 DM 小鼠中,DPP-4is 阿格列汀和依格列汀均可通过激活 PGC-1 α /NRF-1/Tfam 信号通路的活性促进线粒体生物合成,使线粒体功能损伤减少,从而改善心脏功能,为 DCM 提供了潜在的治疗选择^[38-39]。

2.3 ADMA 在 DCM 中的调控机制

ADMA 作为一氧化氮合酶的内源性抑制剂,与 DM 心血管并发症相关,并与赖氨酸乙酰化有交叉作用。有研究发现,在 STZ 诱导的高脂饮食 DM 大鼠中,内源性 ADMA 积累及其信号紊乱与心脏和线粒体功能障碍相关,并伴有 T2DM 大鼠心肌中 PGC-1 α 乙酰化增加和 PGC-1 α 表达减少。类似地,外源性 ADMA 不仅导致线粒体功能障碍和心脏肥大,而且会降低 PGC-1 α 表达并增强 PGC-1 α 乙酰化,同时下调 Sirt1 和上调乙酰转移酶表达^[40]。在 DCM 大鼠模型中,心肌细胞中 ADMA 水平升高,干扰线粒体生物合成,进而影响心肌功能,其潜在机制可能是 ADMA 上调解偶联蛋白 2(uncoupling protein 2, UCP2)的表达并抑制 PGC-1 α 启动子的活性,导致 PGC-1 α 的下调表达,从而影响 ATP 合成^[41-42]。通过控制 ADMA 水平进而影响 PGC-1 α 表达可能是治疗 DCM 的有效策略。

2.4 其他分子在 DCM 中的调控机制

SFRP2 是一种分泌蛋白,存在于细胞质和细胞基质中,具有多种心血管保护作用。研究发现,在 T2DM 大鼠模型中,SFRP2 在 H9C2 心肌细胞和心脏组织中的表达显著下调,并伴有线粒体功能障碍降低。在体外和体内的 T2DM 条件下,SFRP2 的过度表达可挽救线粒体功能并逆转细胞凋亡,这可能是通过 AMPK/PGC-1 α 依赖性方式调节线粒体生物合成发挥心脏保护作用^[43]。

黄酮类化合物可通过 Sirt1/PGC-1 α 途径促进线粒体生物合成,从而减少 DM 引起的心肌细胞损伤。例如,淫羊藿苷处理的 T2DM 小鼠中,PGC-1 α 表达上调,表明淫羊藿可能具有保护心脏作用^[44]。类似地,槲皮素可通过增加 Tfam 和 PGC-

1 α 的水平,促进线粒体生物合成,缓解高糖刺激下主动脉横缩术组小鼠的心脏功能^[45]。

一些其他天然提取物也被认为可调节线粒体生物合成。研究发现,在高脂肪和STZ注射诱导的小鼠模型中,红景天苷可以通过Sirt3、AMPK/Akt和PGC-1 α /Tfam信号通路挽救受损的线粒体生物合成并预防DM心脏收缩功能受损^[46]。此外,蓝莓中的一种抗氧化剂紫檀芪也可通过AMPK/NRF-2/血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)/PGC-1 α 信号通路缓解DM大鼠模型的心肌炎症、氧化应激和受损的线粒体生物合成^[47]。

3 以线粒体生物合成为靶点的治疗策略

有研究发现,白藜芦醇^[48]、褪黑素^[45]、SFRP2^[43]均可通过AMPK/Sirt1/PGC-1 α 信号通路调节线粒体生物合成,以减轻心肌损伤。因此,以Sirt1/PGC-1 α 通路为靶点的药物或生物标志物有可能成为治疗DCM的方法之一。研究发现褪黑素^[45]可通过促进AMPK磷酸化及Sirt1、PGC-1 α 和Tfam的表达,激活AMPK/PGC-1 α /Akt信号通路增强线粒体生物合成,改善线粒体功能,降低心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI),延缓DCM进展。此外,运动还可以通过诱导PGC-1 α 和Akt信号通路的激活改善线粒体生物合成,抑制心肌细胞凋亡,保护DCM晚期心脏功能,这可能是晚期DCM较有希望的治疗靶点^[49]。综上所述,以控制线粒体生物合成为靶点治疗DCM,有望成为改善DM心血管的重要思路。

4 展望

DCM是DM常见且严重的心血管并发症之一,严重威胁患者的生命安全,也是DM相关发病率和死亡率居高不下的主要原因。已有研究发现,线粒体生物合成在DCM的发生发展过程中发挥着至关重要的作用。在DCM患者中,高糖刺激下线粒体应激导致线粒体生物合成受损,心肌能量消耗从游离脂肪酸氧化转向酮体利用,这是心脏衰竭的信号。通过激活Sirt1/PGC-1 α /NRF-1/Tfam等信号通路,增强线粒体生物合成,恢复线粒体功能,能够起到阻止DCM进一步发展的作用。因此,以调控线粒体生物合成为靶点可能是

DCM治疗的探索方向。然而,相关研究目前仍处于探索阶段,缺乏多维度、深层次的进一步研究。此外,相关研究多以动物实验为主,大多数临床试验对象为成人T2DM患者,并不是DCM患者,规范化的临床研究较少且笼统。因此,还需进一步探索DCM具体机制以及其在医学中的研究和应用。

参 考 文 献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, *et al.* IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J/OL]. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2022, 183: 109119[2021-12-06]. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- [2] 廖敏,杨洛,王珍,等. 松果菊苷对db/db糖尿病小鼠心肌的保护作用[J]. *生物技术进展*, 2022, 12(1): 129-134. LIAO M, YANG L, WANG Z, *et al.* Protective effect of echinacoside on myocardium in db/db diabetic mice[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2022, 12(1): 129-134.
- [3] ZHENG H, ZHU H, LIU X, *et al.* Mitophagy in diabetic cardiomyopathy: roles and mechanisms[J/OL]. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, 9: 750382[2021-09-27]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.750382>.
- [4] 廖敏,杨洛,王珍,等. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. *生物技术进展*, 2021, 11(6): 700-704. LIAO M, YANG L, WANG Z, *et al.* Research progress on the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2021, 11(6): 700-704.
- [5] PETERSON L R, GROPLER R J. Metabolic and molecular imaging of the diabetic cardiomyopathy[J]. *Circ. Res.*, 2020, 126(11): 1628-1645.
- [6] WU N N, ZHANG Y, REN J. Mitophagy, dynamics mitochondrial, and homeostasis in cardiovascular aging[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2019, 2019: 9825061[2019-11-04]. <https://doi.org/10.1155/2019/9825061>.
- [7] BALABAN R S. Regulation of oxidative phosphorylation in the mammalian cell[J]. *Am. J. Physiol.*, 1990, 258(Pt 1): 377-389.
- [8] ZHOU H, DAI Z, LI J, *et al.* TMIM6 prevents VDAC1 multimerization and improves mitochondrial quality control to reduce sepsis-related myocardial injury[J/OL]. *Metabolism*, 2023, 140: 155383[2023-01-02]. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155383>.
- [9] PLOUMI C, DASKALAKI I, TAVERNARAKIS N. Mitochondrial biogenesis and clearance: a balancing act[J]. *FEBS J.*, 2017, 284(2): 183-195.
- [10] LI L, ZHANG Y, CHEN Z, *et al.* SIRT1-dependent mitochondrial biogenesis supports therapeutic effects of vidarabine against rotenone-induced neural cell injury[J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21695[2023-10-26]. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21695>.
- [11] CHANG X, LI Y, CAI C, *et al.* Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in diabetic heart[J/OL]. *Metabolism*, 2022, 137: 155313[2022-09-17]. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155313>.
- [12] KIYUNA L A, CANDIDO D S, BECHARA L R G, *et al.* 4-hy-

- droxynonenal impairs miRNA maturation in heart failure via Dicer post-translational modification[J]. *Eur. Heart J.*, 2023, 44(44): 4696-4712.
- [13] FONTANA F, MACCHI C, ANSELMINI M, *et al.* PGC1- α -driven mitochondrial biogenesis contributes to a cancer stem cell phenotype in melanoma[J/OL]. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 2024, 1870(1): 166897[2023-09-25]. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2023.166897>.
 - [14] MAISSAN P, MOOIJ E J, BARBERIS M. Sirtuins-mediated system-level regulation of mammalian tissues at the interface between metabolism and cell cycle: a systematic review[J/OL]. *Biology*, 2021, 10(3): 194[2021-03-04]. <https://doi.org/10.3390/biology10030194>.
 - [15] ZHANG J, LI J, LIU Y, *et al.* Effect of resveratrol on skeletal slow-twitch muscle fiber expression via AMPK/PGC-1 α signaling pathway in bovine myotubes[J/OL]. *Meat Sci.*, 2023, 204: 109287[2023-07-20]. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2023.109287>.
 - [16] WANG W, CHEN S, XU S, *et al.* Jianpi Shengqing Huazhuo Formula improves abnormal glucose and lipid metabolism in obesity by regulating mitochondrial biogenesis[J/OL]. *J. Ethnopharmacol.*, 2024, 319(Pt 1): 117102[2023-09-03]. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117102>.
 - [17] ŻULIŃSKA S, STROSZNAJDER A K, STROSZNAJDER J B. The role of synthetic ligand of PPAR α in regulation of transcription of genes related to mitochondria biogenesis and dynamic in an animal model of Alzheimer's disease[J]. *Folia Neuropathol.*, 2023, 61(2): 138-143.
 - [18] WANG L, BI X, HAN J. Silencing of peroxisome proliferator-activated receptor- α alleviates myocardial injury in diabetic cardiomyopathy by downregulating 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A synthase 2 expression[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(9): 1997-2009.
 - [19] PACKER M. Autophagy-dependent and-independent modulation of oxidative and organellar stress in the diabetic heart by glucose-lowering drugs[J/OL]. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2020, 19(1): 62[2020-05-13]. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01041-4>.
 - [20] ZHANG Z, ZHANG X, MENG L, *et al.* Pioglitazone inhibits diabetes-induced atrial mitochondrial oxidative stress and improves mitochondrial biogenesis, dynamics, and function through the PPAR- γ /PGC-1 α signaling pathway[J/OL]. *Front. Pharmacol.*, 2021, 12: 658362[2021-06-14]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.658362>.
 - [21] PUIGSERVER P, WU Z, PARK C W, *et al.* A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis[J]. *Cell*, 1998, 92(6): 829-839.
 - [22] TAO L C, WANG T T, ZHENG L, *et al.* The role of mitochondrial biogenesis dysfunction in diabetic cardiomyopathy[J]. *Biomol. Ther.*, 2022, 30(5): 399-408.
 - [23] SHELBAIEH O A, ARROUM T, MORRIS S, *et al.* PGC-1 α is a master regulator of mitochondrial lifecycle and ROS stress response[J/OL]. *Antioxidants*, 2023, 12(5): 1075[2023-05-10]. <https://doi.org/10.3390/antiox12051075>.
 - [24] MUSHTAQ I, BASHIR Z, SARWAR M, *et al.* N-acetyl cysteine, selenium, and ascorbic acid rescue diabetic cardiac hypertrophy via mitochondrial-associated redox regulators[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7285[2021-11-30]. <https://doi.org/10.3390/molecules26237285>.
 - [25] HU T, WU Q, YAO Q, *et al.* PRDM16 exerts critical role in myocardial metabolism and energetics in type 2 diabetes induced cardiomyopathy[J/OL]. *Metabolism*, 2023, 146: 155658[2023-07-09]. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2023.155658>.
 - [26] 梁传财, 易鹏, 邱波. AMPK/SIRT1/PPAR γ /PGC1 α 轴及其相关因子在骨关节炎脂质代谢中的作用[J]. *生物技术进展*, 2021, 11(6): 718-723.
LIANG C C, YI P, QIU B. Effects of AMPK/SIRT1/PPAR γ /PGC1 α axis and related factors on lipid metabolism in osteoarthritis[J]. *Curr. Biotechnol.*, 2021, 11(6): 718-723.
 - [27] LEE T W, BAI K J, LEE T I, *et al.* PPARs modulate cardiac metabolism and mitochondrial function in diabetes[J/OL]. *J. Biomed. Sci.*, 2017, 24(1): 5[2017-01-10]. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0309-5>.
 - [28] KHAN D, ARA T, RAVI V, *et al.* SIRT6 transcriptionally regulates fatty acid transport by suppressing PPAR γ [J/OL]. *Cell Rep.*, 2021, 35(9): 109190[2021-06-01]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109190>.
 - [29] CEFALO C M A, CINTI F, MOFFA S, *et al.* Sotagliflozin, the first dual SGLT inhibitor: current outlook and perspectives[J/OL]. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2019, 18(1): 20[2019-02-28]. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0828-y>.
 - [30] WEI D, LIAO L, WANG H, *et al.* Canagliflozin ameliorates obesity by improving mitochondrial function and fatty acid oxidation via PPAR α *in vivo* and *in vitro*[J/OL]. *Life Sci.*, 2020, 247: 117414[2020-02-06]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117414>.
 - [31] REIFSNIDER O S, KANSAL A R, GANDHI P K, *et al.* Cost-effectiveness of empagliflozin versus canagliflozin, dapagliflozin, or standard of care in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease[J/OL]. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, 2021, 9(1): e001313[2021-05-09]. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001313>.
 - [32] KIM J H, LEE M, KIM S H, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors regulate ketone body metabolism via inter-organ crosstalk[J]. *Diabetes Obes. Metab.*, 2019, 21(4): 801-811.
 - [33] WANG J, HUANG X, LIU H, *et al.* Empagliflozin ameliorates diabetic cardiomyopathy via attenuating oxidative stress and improving mitochondrial function[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2022, 2022: 1122494[2022-05-09]. <https://doi.org/10.1155/2022/1122494>.
 - [34] SHAO Q, MENG L, LEE S, *et al.* Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats[J/OL]. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2019, 18(1): 165[2019-11-28]. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0964-4>.
 - [35] KRISTENSEN S L, RØRTH R, JHUND P S, *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2019, 7(10): 776-785.
 - [36] VERMA S, MCGUIRE D K, BAIN S C, *et al.* Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists liraglutide and semaglutide on cardiovascular and renal outcomes across body mass in-

- dex categories in type 2 diabetes: results of the LEADER and SUSTAIN 6 trials[J]. *Diabetes Obes. Metab.*, 2020, 22(12): 2487-2492.
- [37] GIUGLIANO D, SCAPPATICCIO L, LONGO M, *et al.* GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs[J/OL]. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2021, 20(1): 189[2021-09-15]. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01366-8>.
- [38] ZHANG X, ZHANG Z, YANG Y, *et al.* Alogliptin prevents diastolic dysfunction and preserves left ventricular mitochondrial function in diabetic rabbits[J/OL]. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2018, 17(1): 160[2018-12-27]. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0803-z>.
- [39] PHAM T K, NGUYEN T H T, YI J M, *et al.* Evogliptin, a DPP-4 inhibitor, prevents diabetic cardiomyopathy by alleviating cardiac lipotoxicity in db/db mice[J]. *Exp. Mol. Med.*, 2023, 55(4): 767-778.
- [40] FANG W J, LI X M, ZHOU X K, *et al.* Resveratrol improves diabetic cardiomyopathy by preventing asymmetric dimethylarginine-caused peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator-1 α acetylation[J/OL]. *Eur. J. Pharmacol.*, 2022, 936: 175342[2022-12-29]. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175342>.
- [41] XIONG Y, HAI C X, FANG W J, *et al.* Endogenous asymmetric dimethylarginine accumulation contributes to the suppression of myocardial mitochondrial biogenesis in type 2 diabetic rats[J/OL]. *Nutr. Metab.*, 2020, 17: 72[2020-08-24]. <https://doi.org/10.1186/s12986-020-00486-4>.
- [42] XIONG Y, HE Y L, LI X M, *et al.* Endogenous asymmetric dimethylarginine accumulation precipitates the cardiac and mitochondrial dysfunctions in type 1 diabetic rats[J/OL]. *Eur. J. Pharmacol.*, 2021, 902: 174081[2021-04-24]. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174081>.
- [43] MA T, HUANG X, ZHENG H, *et al.* SFRP2 improves mitochondrial dynamics and mitochondrial biogenesis, oxidative stress, and apoptosis in diabetic cardiomyopathy[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2021, 2021: 9265016[2021-11-08]. <https://doi.org/10.1155/2021/9265016>.
- [44] YU L M, DONG X, XUE X D, *et al.* Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy and reduces myocardial vulnerability to ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial quality control: role of SIRT6[J/OL]. *J. Pineal Res.*, 2021, 70(1): e12698[2020-10-24]. <https://doi.org/10.1111/jpi.12698>.
- [45] CHANG X, ZHANG T, WANG J, *et al.* SIRT5-related desuccinylation modification contributes to quercetin-induced protection against heart failure and high-glucose-prompted cardiomyocytes injured through regulation of mitochondrial quality surveillance[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2021, 2021: 5876841[2021-09-23]. <https://doi.org/10.1155/2021/5876841>.
- [46] LI Y, WEI X, LIU S L, *et al.* Salidroside protects cardiac function in mice with diabetic cardiomyopathy via activation of mitochondrial biogenesis and SIRT3[J]. *Phytother. Res.*, 2021, 35(8): 4579-4591.
- [47] KO T H, MARQUEZ J C, KIM H K, *et al.* Resistance exercise improves cardiac function and mitochondrial efficiency in diabetic rat hearts[J]. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*, 2018, 470(2): 263-275.
- [48] LI J, FENG Z, LU B, *et al.* Resveratrol alleviates high glucose-induced oxidative stress and apoptosis in rat cardiac microvascular endothelial cell through AMPK/Sirt1 activation[J/OL]. *Biochem. Biophys. Rep.*, 2023, 34: 101444[2023-03-01]. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101444>.
- [49] WANG H, BEI Y, LU Y, *et al.* Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with PGC-1 α and Akt activation[J]. *Cell. Physiol. Biochem.*, 2015, 35(6): 2159-2168.