

综述

糖尿病心肌病的表观遗传学研究进展

胡娜娜¹, 门冰欣¹, 张亚苹¹, 王一华¹, 蒋玉娇¹, 张 锦^{1,2*}⁽¹兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; ²兰州大学第一医院心内科, 兰州 730000)

摘要: 糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病的严重并发症, 已成为全球糖尿病患者的主要死因之一。由于DCM分子机制的复杂性以及关键调控机制尚未完全阐明, DCM治疗靶点和药物研发面临诸多挑战。表观遗传学作为一种新兴的研究领域, 主要研究在DNA序列不变的情况下, 基因表达发生的可遗传改变, 涉及DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA调控等多种机制。研究表明, 表观遗传修饰在DCM的发病过程中发挥重要作用。本文重点围绕DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA调控三个方面, 对DCM相关的表观遗传学机制研究现状进行综述, 旨在从表观遗传学的角度为深入阐释DCM的发病机制提供理论参考。

关键词: 糖尿病心肌病; 表观遗传修饰; 非编码RNA; DNA甲基化; 组蛋白修饰

Advances in epigenetics of diabetic cardiomyopathy

HU Nana¹, MEN Bingxin¹, ZHANG Yaping¹, WANG Yihua¹,JIANG Yujiao¹, ZHANG Jin^{1,2*}⁽¹First Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;²Department of Cardiology, First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract: Diabetic cardiomyopathy (DCM), a serious complication of diabetes, is a leading cause of death among diabetic patients worldwide. The complexity of DCM's molecular mechanisms and the incomplete understanding of its key regulatory pathways pose significant challenges to identifying therapeutic targets and developing effective drugs. Epigenetics, a field that studies heritable changes in gene expression without alterations to the DNA sequence, including DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA regulation, has emerged as a potentially important factor in DCM development. This review summarizes current research on epigenetic mechanisms related to DCM, focusing on DNA methylation, histone modification, and non-coding RNAs regulation, to provide a theoretical framework for a deeper understanding of DCM pathogenesis from an epigenetic perspective.

Key Words: diabetic cardiomyopathy; epigenetics; non-coding RNA; DNA methylation; histone modification

糖尿病是一种由遗传和环境因素共同作用的慢性代谢性疾病, 严重威胁个体健康并增加全球医疗负担。随着生活方式和饮食结构的改变, 中国

糖尿病患病率持续攀升, 从1980年的不足1%增至2018年的12.4%^[1]。糖尿病的主要特征是胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗, 导致长期高血糖。这种持

收稿日期: 2025-04-02

基金项目: 甘肃省科技计划自然科学基金项目(22JR11RA018)

第一作者: E-mail: hunana0222@163.com

*通信作者: E-mail: chzhangjin@163.com

续的高血糖状态会对多个组织、器官和系统的结构与功能造成损害, 严重威胁患者的健康。因此, 对糖尿病及其并发症进行早期诊断和干预, 对于延缓疾病进展至关重要。

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是糖尿病的严重并发症之一, 其病理生理机制复杂, 涉及氧化应激、炎症反应、钙稳态失衡、心肌纤维化、糖毒性和脂毒性等^[2,3]。DCM的具体分子机制尚未完全阐明, 仍是当前研究的重点。近年来, 表观遗传学的发展为深入理解DCM的分子机制提供了新的视角。既往研究虽已探讨DCM与表观遗传修饰之间的关联, 但多侧重于单一表观遗传修饰位点, 缺乏对DCM表观遗传修饰的多维度系统性分析。本研究旨在总结DCM在表观遗传学领域的最新研究进展, 系统探讨DNA甲基化、组蛋白修饰以及非编码RNA调控等表观遗传修饰机制在DCM发生和发展中的作用, 为深入阐释其发病机制提供理论参考。

1 DCM的概述

1972年, Rubler等^[4]首次观察到部分糖尿病患者未出现明显冠状动脉病变、高血压、瓣膜病变或其他心脏疾病的情况下, 发生了充血性心力衰竭和心律失常。随后, 1974年, Hamby等^[5]正式提出了DCM的概念, DCM是一种独立于高血压和冠心病的特异性心肌病, 其主要病理特征包括心肌结构和功能的重构、心肌纤维化以及微血管病变, 这些病理改变最终可能导致心力衰竭。近年来, 关于DCM的定义和诊断标准不断完善。2024年, 欧洲心脏病学会发布最新共识, 建议将DCM定义为在糖尿病存在的情况下出现的心肌收缩和(或)舒张功能障碍^[6]。

DCM是糖尿病患者心源性死亡的主要原因之一^[7]。作为一种典型的代谢性心肌病, DCM早期主要表现为舒张功能障碍, 常伴随心肌肥厚和纤维化^[7]。随着病情发展, DCM可逐渐演变为收缩功能障碍, 最终导致射血分数降低性心力衰竭。目前, 针对DCM尚缺乏特异性治疗手段, 临床治疗仍以控制血糖、血压、血脂、抗心力衰竭治疗以及生活方式干预为主。因此, 本研究旨在深入探究DCM的关键分子机制, 以期开发精准治疗

策略提供理论依据。

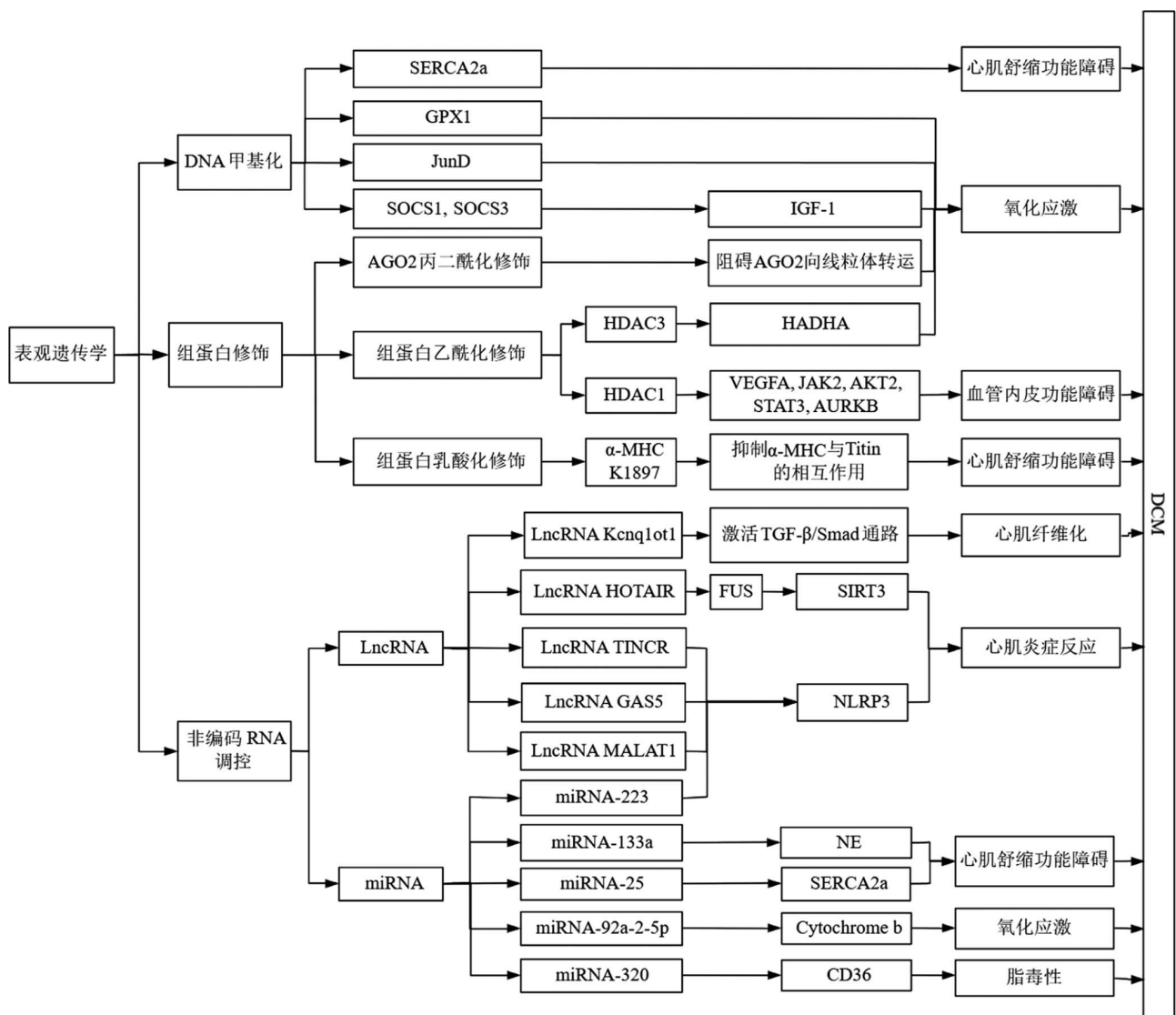
2 表观遗传修饰在DCM中的作用

表观遗传概念最早由Conrad Waddington于1942年提出, 用于描述在DNA序列未发生改变的情况下, 基因表达和表型所发生的可遗传性变异^[8]。作为连接环境因素与遗传信息的重要桥梁, 表观遗传修饰在多种复杂疾病的发生和发展过程中发挥着关键调控作用。DCM是一种典型的受遗传因素和环境因素共同影响的疾病。近年来, 有研究表明, 包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA调控在内的多种表观遗传修饰, 在DCM的病理进程中扮演着重要角色^[7](图1)。

2.1 DNA甲基化在DCM中的作用

DNA甲基化是指在DNA甲基化转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的作用下, 将甲基基团共价结合到DNA分子中胞嘧啶的5-碳位上, 从而形成5-甲基胞嘧啶的过程。DNA甲基化通常抑制基因表达, 去甲基化则诱导了基因的重新活化和表达^[9]。目前, 在DCM的病理过程中, 长期高血糖状态及其相关代谢产物可能通过调控DCM相关基因启动子区域的甲基化水平, 影响相关基因的表达, 从而参与DCM的病理进程。

DNA甲基化通过调控氧化应激相关基因的表达参与DCM的发生发展。有研究表明, 长期持续的高血糖状态可通过激活多种氧化应激途径, 促进活性氧的过度产生, 进而引发心肌细胞凋亡、心肌纤维化以及心肌收缩功能障碍等一系列病理生理改变, 最终导致DCM的发生与发展^[10]。谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)是机体抗氧化防御系统的关键酶, 通过催化过氧化物的分解, 在减轻氧化应激损伤中发挥重要作用^[11]。在哺乳动物中, GSH-Px有8种亚型, 谷胱甘肽过氧化物酶1(glutathione peroxidase 1, GPX1)是其关键亚型之一^[11]。晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)是在非酶促条件下, 体内葡萄糖等还原糖的醛基或酮基与蛋白质、核酸、脂质等一些大分子物质的自由氨基经过系列反应生成的不可逆终末产物^[12]。AGE在体内可随着糖尿病的发展过程不断生成和蓄积^[12]。研究表明, 蓄积的AGE可促进GPX1基因启动子区



ASERCA2a: 肌浆网Ca²⁺-ATP酶2a(sarcoplasmicb reticulum Ca²⁺-ATPase 2a); GPX1: 谷胱甘肽过氧化物酶1(glutathione peroxidase 1); SOCS1: 细胞因子信号传导抑制蛋白1(suppressor of cytokine signaling 1); SOCS3: 细胞因子信号传导抑制蛋白3(suppressor of cytokine signaling 3); IGF-1: 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1); HADHA: 羟酰辅酶A脱氢酶三功能多酶复合物亚基α(hydroxyacyl-CoA dehydrogenase trifunctional multienzyme complex subunit alpha); VEGFA: 血管内皮生长因子A(vascularendothelial growth factor A); AKT2: 蛋白激酶B2(protein kinase B2); JAK2: Janus激酶2(Janus kinase 2); STAT3: 信号转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3); AURKB: 极光激酶B(aurora kinase B); α-MHC K1897: α-肌球蛋白重链第1897位赖氨酸(the lysine at position 1897 of the α-myosin heavy chain); FUS: 肉瘤融合蛋白(fused in sarcoma); SIRT3: 沉默信息调节因子3(sirtuin 3); NLRP3: NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3); Cytochrome b: 细胞色素b

图1 表观遗传修饰在DCM中的作用机制图

域的甲基化, 导致GPX1表达水平显著下调, 进而加剧心肌细胞的氧化应激, 促进DCM的发生和发展^[13]。此外, JunD作为重要的转录调控因子, 其在心脏中的特异性过表达能够通过减轻DCM中的氧化应激来改善心功能障碍^[14]。Hussain等^[15]发现, 在DCM发生和发展过程中, 高血糖诱导的JunD基因启动子区高甲基化使染色质结构紧缩,

抑制了JunD基因的转录, 使JunD表达水平显著下调, 加剧心肌细胞氧化应激水平, 最终导致DCM小鼠的心功能障碍。

DNA甲基化通过调控胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)表达的下调, 从而加剧心肌细胞的氧化应激。IGF-1在DCM的病理进程中发挥关键保护作用。研究表明, IGF-1可

通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B和细胞外信号调节激酶信号通路,抑制氧化应激诱导的心肌细胞凋亡,从而改善DCM的心功能损伤^[16]。细胞因子信号传导抑制蛋白(suppressor of cytokine signaling, SOCS)家族是一类由细胞产生并反馈性阻断细胞因子信号传导过程的负性调节因子^[17]。研究表明,SOCS1和SOCS3作为该家族的重要成员,可通过与Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)结合,阻断生长激素受体介导的JAK-STAT信号传导,导致IGF-1表达水平下调,从而加剧心肌细胞的凋亡^[18]。DNA甲基化修饰在此调控网络中具有重要作用。一项动物实验表明,DCM小鼠模型心肌组织中Dnmt1、Dnmt3a和Dnmt3b的表达显著下调,致使SOCS1和SOCS3基因启动子区域的DNA甲基化水平降低,促进了SOCS1和SOCS3的表达,下调了IGF-1的表达,加剧了其心功能不全的病理进程^[18]。具体作用机制见图2。

DNA甲基化通过维持心肌细胞的钙稳态来保障心肌的正常收缩和舒张功能。心肌细胞钙稳态的精细调节是保证心脏收缩和舒张功能的核心环节。钙稳态失衡已被认为是DCM发展过程中的关键因素之一^[19]。肌浆网Ca²⁺-ATP酶2a(sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase 2a, SERCA2a)是心肌细胞内肌浆网回收钙离子的主要钙泵,通过消耗ATP将钙离子由胞质转运到肌浆网的内腔^[20]。SERCA2a对维持心肌细胞钙稳态至关重要,其活性及表达水平的改变与DCM的发展密切相关^[21]。研究发现,LncRNA CRRR可通过上调FTO蛋白的表达[真核细胞的RNA N6-甲基腺苷(m6A)去甲基化酶之一]的表达,进而介导SERCA2a mRNA上m⁶A的去甲基化,促进SERCA2a的表达,进而保障心肌的正常收缩和舒张功能^[22]。

综上所述,靶向DCM相关致病基因启动子的DNA甲基化,或可为阻止DCM氧化应激、心肌细胞凋亡、心肌收缩功能障碍等病理进程提供一种潜在的治疗策略。然而,目前尚未开展利用DNA甲基化调控药物预防或治疗DCM的人体临床试验。因此,仍需深入研究,以期设计出延缓DCM病理进程的有效治疗方案。

2.2 组蛋白修饰在DCM中的作用

核小体作为染色质的基本结构单元,由组蛋白

八聚体(包含H2A、H2B、H3和H4各两个单体)和缠绕其中的DNA组成。组蛋白修饰是指在组蛋白游离末端特定氨基酸残基上添加不同的化学基团的过程,其往往通过调控染色质的结构和紧密度,影响基因的转录和表达^[23]。常见的组蛋白修饰类型主要包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化及乳酸化等,其中组蛋白乙酰化修饰作为目前研究最为广泛的组蛋白修饰形式,在DCM的病理进程中发挥着重要作用。

组蛋白乙酰化修饰由组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)催化,而组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)则负责去除乙酰基团,改变电荷,使染色体结构更加紧密,从而抑制基因的转录表达^[24]。HDAC家族根据序列同源性和结构特征可分为四类:Ⅰ类HDAC(HDAC1、HDAC2、HDAC3和HDAC8);Ⅱ类HDAC(HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC9和HDAC10);Ⅲ类HDAC(SIRT1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7);以及Ⅳ类HDAC(HDAC11)^[25]。研究表明,HDAC3可转位至线粒体,通过使脂肪酸 β -氧化的关键限速酶——羟酰辅酶A脱氢酶三功能多酶复合物亚基 α (hydroxyacyl-CoA dehydrogenase trifunctional multienzyme complex subunit alpha, HADHA)的303位赖氨酸去乙酰化,导致其失活,从而抑制脂肪酸的 β -氧化,导致线粒体内游离脂肪酸的蓄积。蓄积的游离脂肪酸可分流至过氧化物酶体和内质网进行代谢,进而产生大量的活性氧,加剧DCM心肌细胞的氧化应激^[26]。

HDAC1可通过调控多个血管生成相关基因的组蛋白H3第9位赖氨酸(histone H3 lysine 9, H3K9)的去乙酰化,加剧心脏血管内皮功能障碍。细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是细胞释放到细胞外环境中的膜结构小囊泡,可携带蛋白质、核酸及代谢产物等功能分子,参与细胞间的信号传递^[27]。研究发现,在DCM的病理进程中,内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)来源的EVs中富集了HDAC1^[28]。这些EVs可通过增加HDAC1的去乙酰化酶活性,降低血管内皮生长因子A(vascularendothelial growth factor A, VEGFA)、蛋白激酶B2(protein kinase B2, AKT2)、JAK2、信号

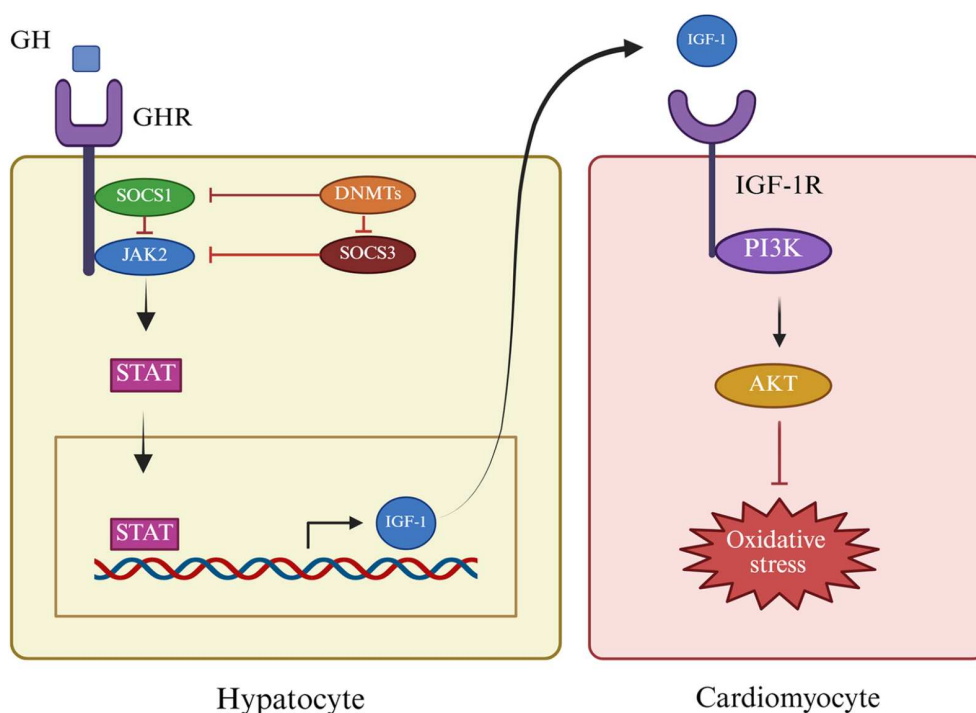


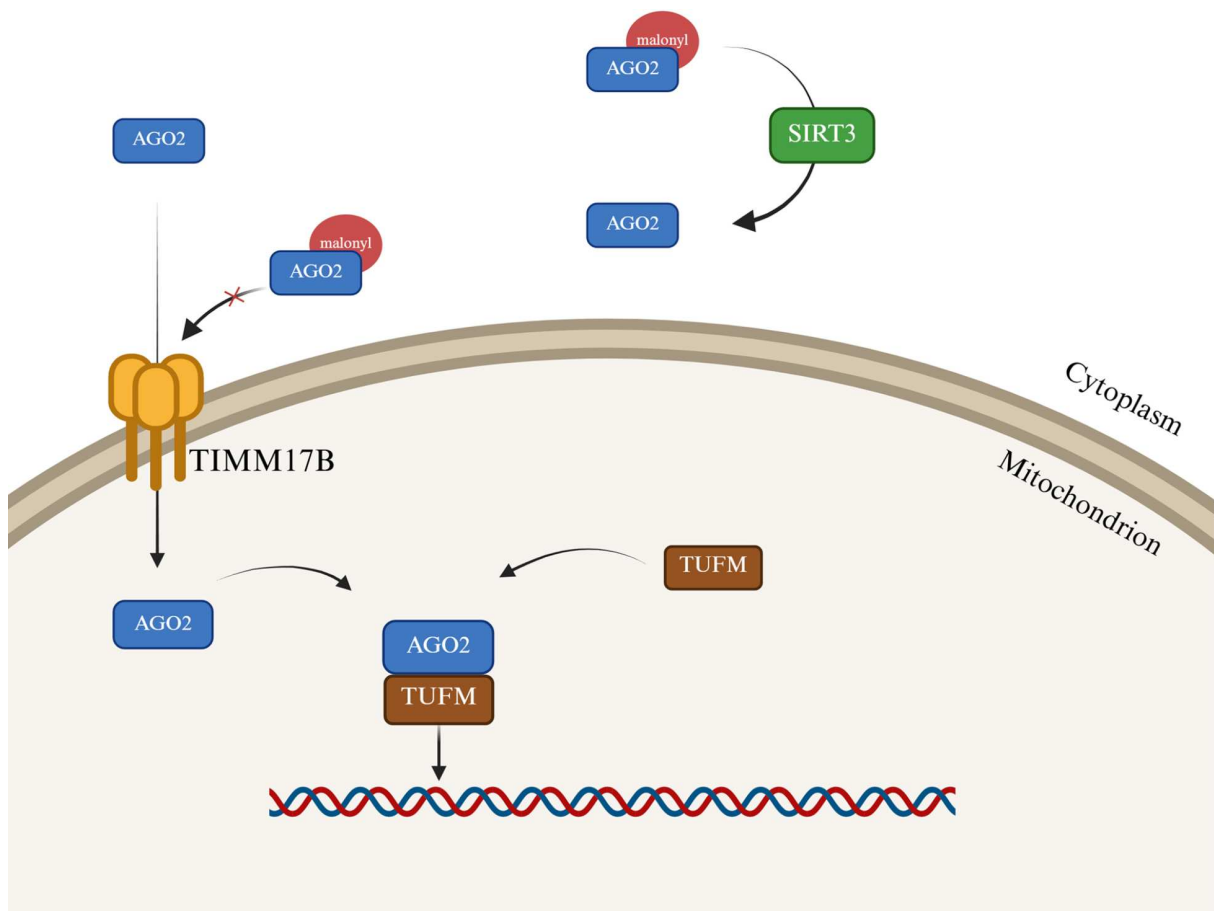
图2 DNA甲基化通过下调IGF-1表达加剧DCM的氧化应激

转导和转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, *STAT3*)和极光激酶B(Aurora kinase B, *AURKB*)等血管生成基因的H3K9乙酰化水平,抑制其表达,加剧心脏血管内皮功能障碍^[28]。而采用HDAC抑制剂丙戊酸预处理糖尿病EPCs后,可逆转EVs介导的H3K9乙酰化水平下降,恢复其对心脏内皮功能的保护作用^[28]。

沉默信息调节因子3(sirtuin3, *SIRT3*)是一种线粒体去乙酰化酶。*SIRT3*基因位于人类第11号染色体上,其编码的蛋白质有长链型和短链型两种形式^[29]。短链*SIRT3*不仅具有去乙酰化酶活性,还具有去丙二酰化酶功能。*Argonaute2*蛋白(*AGO2*)是RNA诱导沉默复合体的核心催化酶^[30]。有研究表明,*AGO2*可与线粒体翻译延伸因子*TUFM*结合,促进*TUFM*与线粒体电子传递链(electron transfer chain, ETC)亚基mRNA的结合,从而增强线粒体基因的翻译效率^[31]。在DCM小鼠模型中,短链*SIRT3*的表达下调,减弱了其对*AGO2*第440位赖氨

酸的去丙二酰化作用,进而抑制了*AGO2*与线粒体转运蛋白TIMM17B的结合,阻碍了*AGO2*向线粒体的转运,导致*TUFM*与线粒体ETC亚基mRNA的结合减少,进而下调了ETC亚基的表达,最终导致活性氧的产生增加^[31]。具体机制见图3。

组蛋白乳酸化修饰是近年发现的一种新型表观遗传修饰,通过将乳酸基团共价结合于组蛋白赖氨酸残基,进而调控基因表达^[32]。研究表明,组蛋白乳酸化修饰可通过促进心肌梗死后早期单核细胞修复性转录反应的远程激活,在机体免疫稳态建立及心肌修复过程启动中发挥关键调控作用^[33]。在心肌舒缩功能调控方面, α -肌球蛋白重链(α -myosin heavy chain, α -MHC)与肌联蛋白(Titin)在肌节中的相互作用至关重要。研究表明, α -MHC第1897位赖氨酸的乳酸化修饰可促进其与Titin的相互作用^[34]。一项动物实验表明,在血管紧张素II诱导的心力衰竭模型小鼠中, α -MHC第1897位赖氨酸的乳酸化水平显著下降^[34]。进一步



malonyl: 丙二酰基; AGO2: Argonaute2蛋白; TIMM17B: 线粒体转运蛋白TIMM17B(translocase of inner mitochondrial membrane 17B); TUFM: 线粒体翻译延伸因子TUFM(mitochondrial Tu translation elongation factor); SIRT3: 沉默信息调节因子3; Cytoplasm: 细胞质; Mitochondrion: 线粒体

图3 SIRT3对DCM的保护作用及其机制

的研究表明,在 α -MHC第1897位赖氨酸的乳酸化修饰敲除小鼠中,第1897位赖氨酸的乳酸化修饰缺失减弱了 α -MHC与Titin的相互作用,最终引发心肌舒缩功能障碍^[34]。虽然关于组蛋白乳酸化在DCM进展中的作用研究尚有限,但作为一种新兴的表观遗传调控形式,其可能为阐明DCM的分子机制提供新的研究思路,具有重要的研究价值。

2.3 非编码RNA调控在DCM中的作用

非编码RNA是指由基因组转录而成的不编码蛋白质的RNA分子。根据序列长度,非编码RNA分为长链非编码RNA(long non-coding RNA, LncRNA)和短链非编码RNA。LncRNA是长度超过200个核苷酸的RNA分子。短链非编码RNA则可进一步细分为微小RNA(microRNA, miRNA)、小干扰RNA、核仁小RNA、环状RNA、tRNA衍生的小

RNA和PIWI相互作用RNA。其中,miRNA因其广泛的调控功能,已成为DCM分子机制研究中最深入的调控分子。

2.3.1 LncRNA在DCM中的作用

多种LncRNA可通过调控炎症反应参与DCM的病理进程。在DCM发生发展中,持续高血糖状态可激活核因子- κ B等关键炎症信号通路,促进肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 等促炎细胞因子的过度表达。这些炎症因子通过促进心肌纤维化、心室重构及心肌细胞凋亡等病理改变,最终导致心肌功能障碍^[35]。研究表明,NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体作为炎症反应和细胞死亡的关键调节因子,其激活与DCM大鼠模型心肌炎症反应、心肌细胞死亡和心肌纤维化密切相关^[36]。研究发现,LncRNA TINCR

通过增强 *NLRP3* mRNA 的稳定性, 正向调控 *NLRP3* 炎症小体的活化, 加剧 DCM 的病理进程^[37]。此外, 位于人类1号染色体长臂25区位点 *LncRNA GAS5* 也参与调控这一过程。有研究证实, *LncRNA GAS5* 表达下调可通过促进 *NLRP3* 炎症小体活化, 加速 DCM 的病理进程^[38]。另有研究表明, 石榴皮提取物可通过下调 *LncRNA MALAT1* 的表达, 抑制 *NLRP3* 炎症小体的活化, 进而发挥心肌保护作用^[39]。而 *LncRNA HOTAIR* 则可通过募集肉瘤融合蛋白上调 *SIRT3* 表达, 改善高糖诱导的心肌细胞焦亡和心肌炎症反应^[40]。

LncRNA 可通过调控转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 信号通路参与 DCM 的病理进程。心肌纤维化是 DCM 病理进展的核心特征。TGF- β /Smad 信号通路的异常激活已被证实是介导 DCM 心肌纤维化的重要分子机制。该通路通过促进心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化, 刺激细胞外基质过度沉积, 同时抑制基质金属蛋白酶活性, 导致心肌组织纤维化-抗纤维化平衡失调^[41]。一项动物实验显示, 在 DCM 小鼠模型中, *LncRNA Kcnq1ot1* 表达上调。作为竞争性内源 RNA, *LncRNA Kcnq1ot1* 可通过“海绵”样吸附 *miR-214-3p*, 解除其对半胱天冬酶-1 (caspase-1) 的转录后抑制, 导致 caspase-1 激活。活化的 caspase-1 进一步促进 Gasdermin D 蛋白的剪切及 IL-1 β 的释放, 并激活 TGF- β /Smad 通路, 最终促进心肌纤维化, 加剧 DCM 的进展^[42]。综上所述, *LncRNA* 通过调控炎症反应、心肌纤维化、心肌细胞焦亡等多种机制, 参与 DCM 的病理进程。详细总结见表1。

2.3.2 miRNA 在 DCM 中的作用

miRNA 主要通过与其靶基因 mRNA 的3'非翻译区结合, 抑制靶基因的翻译或诱导 mRNA 的特异性降解, 进而对基因表达进行负调控。近年来, 随着高通量测序技术的快速发展, miRNA 在 DCM 病理进程中的广泛调控作用已逐渐被深入阐释。

多种 miRNA 在调节 DCM 的心肌收缩功能方面起到至关重要的作用。酪氨酸作为去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 合成的前体, 可在酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 催化下生成多巴, 随后经多巴脱羧酶作用转化为多巴胺, 最终由多

巴胺 β -羟化酶催化形成 NE^[43]。NE 与 β -肾上腺素能受体的结合, 能够促进心肌收缩。然而, 酪氨酸还可经酪氨酸转氨酶 (tyrosine aminotransferase, TAT) 催化发生氧化分解^[43]。*miR-133a* 是心肌组织中表达最为丰富的 miRNA 之一。有研究表明, 在 DCM 中, *miR-133a* 表达下调使 TAT 表达水平升高, 进而促进酪氨酸分解代谢, 抑制 NE 的合成, 最终导致了 DCM 患者心肌收缩功能障碍^[44]。另有研究表明, *miR-25* 的表达下调则能够通过上调 *SERCA2a* 的表达水平, 最终改善心力衰竭患者的心肌收缩功能^[45]。

miRNA 可抑制 DCM 病理进程中氧化应激的发生。研究发现, 在 DCM 病理进程中, 由线粒体基因组编码的细胞色素 b 水平的下调促进了线粒体中活性氧水平的升高, 进而导致了心功能不全的发生^[46]。而 *miR-92a-2-5p* 能够易位到线粒体中, 增强细胞色素 b 的翻译, 从而减少活性氧生成, 同时其还可通过减少心肌中的脂质沉积来预防心肌舒张功能障碍^[46]。

此外, 多项研究表明, 多种 miRNA 的表达上调可通过调控下游靶基因加速 DCM 的疾病进展。在高糖诱导的心肌细胞损伤模型中, *miR-223* 表达显著升高。抑制 *miR-223* 可抑制 *NLRP3* 炎症小体的活化, 从而减轻 DCM 大鼠的心肌纤维化和心肌细胞的凋亡^[47]。另有研究表明, *miR-320* 的过表达会增强靶基因 *CD36* 的表达, 导致游离脂肪酸摄取的增加, 进而加剧心肌脂毒性, 致使心室重构, 导致 DCM 的发生^[48]。目前已有参与 DCM 病理进程的关键 miRNA 及其调控机制的总结详见表2。

3 总结与展望

综上所述, DCM 是糖尿病的严重并发症之一, 其分子机制复杂, 目前仍缺乏特异性治疗手段。DNA 甲基化、组蛋白修饰以及非编码 RNA 调控等表观遗传修饰机制在 DCM 的病理生理过程中发挥着重要作用。尽管表观遗传修饰在一些恶性肿瘤治疗的临床转化方面已取得显著进展, 但 DCM 中表观遗传修饰机制的研究及其临床转化仍相对滞后。现有研究表明, 表观遗传修饰对 DCM 的治疗具有一定可行性和潜在的应用前景, 但仍需深入研究相关机制, 并开发更有效的创新性治疗策略。

表 1 LncRNA在DCM病理进程中的调控作用

LncRNA	表达水平	作用	参考文献
LncRNA TINCR	上调	促进NLRP3炎症小体的活化, 加剧心肌炎症反应	[37]
LncRNA GAS5	下调	促进NLRP3炎症小体活化, 加剧心肌炎症反应	[38]
LncRNA MALAT1	下调	抑制NLRP3炎症小体活化, 减轻心肌炎症反应	[39]
LncRNA HOTAIR	上调	募集肉瘤融合蛋白, 上调SIRT3表达, 改善高糖诱导的心肌细胞焦亡和心肌炎症反应	[40]
LncRNA Kcnq1ot1	上调	激活TGF-β1/Smad通路, 促进心肌纤维化	[42]

表 2 miRNA在DCM病理进程中的调控作用

miRNA	表达水平	作用	参考文献
miR-133a	下调	上调TAT的表达, 促进酪氨酸的分解, 抑制NE的合成, 加剧心肌收缩功能障碍	[44]
miR-25	下调	上调SERCA2a的表达, 改善心肌收缩功能	[45]
miR-92a-2-5p	上调	增强细胞色素b的翻译, 减少活性氧生成; 减少心肌中的脂质沉积, 改善心肌舒张功能	[46]
miR-223	下调	抑制NLRP3炎症小体的活化, 减轻心肌纤维化和心肌细胞凋亡	[47]
miR-320	上调	增强靶基因CD36的表达, 增加游离脂肪酸的摄取, 加剧心肌脂毒性, 加剧心室重构	[48]

作者贡献声明:

胡娜娜: 设计论文框架, 撰写并修改论文;
门冰欣、张亚苹、王一华、蒋玉娇: 收集相关文献, 核对论文格式;
张 锦: 拟定写作思路, 指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

[1] Jia W, Chan JCN, Wong TY, et al. Diabetes in China: epidemiology, pathophysiology and multi-omics. *Nat Metab*, 2025: 1-19

[2] Avagimyan A, Popov S, Shalnova S. The pathophysiological basis of diabetic cardiomyopathy development. *Curr Problems Cardiol*, 2022, 47(9): 101156

[3] Wang J, Qian C, Chen Y, et al. β-elemene alleviates hyperglycemia-induced cardiac inflammation and remodeling by inhibiting the JAK/STAT3-NF-κB pathway. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154987

[4] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*, 1972, 30(6): 595-602

[5] Hamby RI, Zonerach S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA*, 1974, 229(13): 1749-1754

[6] Goette A, Corradi D, Dobrev D, et al. Atrial cardiomyopathy revisited—evolution of a concept: a clinical consensus statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace*, 2024, 26(9): 204

[7] Ma X, Mei S, Wuyun Q, et al. Epigenetics in diabetic cardiomyopathy. *Clin Epigenet*, 2024, 16(1): 52

[8] Allis CD, Jenuwein T. The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(8): 487-500

[9] Seem K, Kaur S, Kumar S, et al. Epigenome editing for targeted DNA (de)methylation: a new perspective in modulating gene expression. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2024, 59(1-2): 69-98

[10] Li J, Xie Y, Zheng S, et al. Targeting autophagy in diabetic cardiomyopathy: from molecular mechanisms to pharmacotherapy. *Biomed Pharmacother*, 2024, 175: 116790

[11] Anwar S, Alrumaihi F, Sarwar T, et al. Exploring therapeutic potential of catalase: strategies in disease prevention and management. *Biomolecules*, 2024, 14(6): 697

[12] Vianello E, Beltrami AP, Aleksova A, et al. The advanced glycation end-products (AGE)—receptor for AGE system (RAGE): an inflammatory pathway linking obesity and cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(8): 3707

[13] Zhu H, Wang X, Meng X, et al. Selenium supplementation improved cardiac functions by suppressing DNMT2-mediated GPX1 promoter DNA methylation in AGE-induced heart failure. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5402997

[14] Marfella R, D'Onofrio N, Trotta MC, et al. Sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors improve cardiac function by reducing JunD expression in human diabetic hearts. *Metabolism*, 2022, 127: 154936

[15] Hussain S, Khan AW, Akhmedov A, et al. Hyperglycemia induces myocardial dysfunction via epigenetic regulation

- of JunD. *Circ Res*, 2020, 127(10): 1261-1273
- [16] Zhu Q, Lu X, Zhang T, et al. Resistant starch confers protection of dietary against diabetic cardiomyopathy. *J Nutral Biochem*, 2024, 134: 109766
- [17] Bidgood GM, Keating N, Doggett K, et al. SOCS1 is a critical checkpoint in immune homeostasis, inflammation and tumor immunity. *Front Immunol*, 2024, 15: 1419951
- [18] Kakoki M, Ramanathan PV, Hagaman JR, et al. Cyanocobalamin prevents cardiomyopathy in type 1 diabetes by modulating oxidative stress and DNMT-SOCS1/3-IGF-1 signaling. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 775
- [19] Sanganalmath SK, Dubey S, Veeranki S, et al. The interplay of inflammation, exosomes and Ca^{2+} dynamics in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 37
- [20] Gorski PA, Ceholski DK, Hajjar RJ. Altered myocardial calcium cycling and energetics in heart failure—a rational approach for disease treatment. *Cell Metab*, 2015, 21(2): 183-194
- [21] Peng S, Wang M, Zhang S, et al. Hydrogen sulfide regulates SERCA2a SUMOylation by S-sulphydration of SENP1 to ameliorate cardiac systole-diastole function in diabetic cardiomyopathy. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114200
- [22] Yang H, Xuan L, Wang S, et al. LncRNA CCRR maintains Ca^{2+} homeostasis against myocardial infarction through the FTO-SERCA2a pathway. *Sci China Life Sci*, 2024, 67(8): 1601-1619
- [23] Duan X, Xing Z, Qiao L, et al. The role of histone post-translational modifications in cancer and cancer immunity: Functions, mechanisms and therapeutic implications. *Front Immunol*, 2024, 15: 1495221
- [24] Hori Y, Kikuchi K. Chemical tools with fluorescence switches for verifying epigenetic modifications. *Acc Chem Res*, 2019, 52(10): 2849-2857
- [25] Wang L, Bai Y, Cao Z, et al. Histone deacetylases and inhibitors in diabetes mellitus and its complications. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117010
- [26] He R, Liu B, Geng B, et al. The role of HDAC3 and its inhibitors in regulation of oxidative stress and chronic diseases. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 131
- [27] Fang F, Yang H, Wang X, et al. Extracellular vesicles in atherosclerosis: from pathogenesis to theranostic applications. *Small*, 2025, 2025: 2504761
- [28] Huang G, Cheng Z, Hildebrand A, et al. Diabetes impairs cardioprotective function of endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles via H3K9Ac inhibition. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4415-4430
- [29] 许雅萍, 王语涵, 李南, 等. SIRT3在纤维化疾病中的研究进展. *生命科学*, 2023, 35(8): 1080-1088
- [30] Li Z, Xu Q, Zhang Y, et al. Mechanistic insights into RNA cleavage by human Argonaute2–siRNA complex. *Cell Res*, 2025: 1-12
- [31] Zhan J, Jin K, Xie R, et al. AGO2 protects against diabetic cardiomyopathy by activating mitochondrial gene translation. *Circulation*, 2024, 149(14): 1102-1120
- [32] Fan M, Yang K, Wang X, et al. Lactate promotes endothelial-to-mesenchymal transition via Snail1 lactylation after myocardial infarction. *Sci Adv*, 2023, 9(5): ead9465
- [33] Wang N, Wang W, Wang X, et al. Histone lactylation boosts reparative gene activation post-myocardial Infarction. *Circ Res*, 2022, 131(11): 893-908
- [34] Zhang N, Zhang Y, Xu J, et al. α -myosin heavy chain lactylation maintains sarcomeric structure and function and alleviates the development of heart failure. *Circ Res*, 2023, 33(9): 679-698
- [35] Zeng Y, Li Y, Jiang W, et al. Molecular mechanisms of metabolic dysregulation in diabetic cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1375400
- [36] Sokolova M, Sjaastad I, Louwe MC, et al. NLRP3 inflammasome promotes myocardial remodeling during diet-induced obesity. *Front Immunol*, 2019, 10: 1621
- [37] Meng L, Lin H, Huang X, et al. METTL14 suppresses pyroptosis and diabetic cardiomyopathy by downregulating TINCR lncRNA. *Cell Death Dis*, 2022, 13(1): 38
- [38] Xu Y, Fang H, Xu Q, et al. LncRNA GAS5 inhibits NLRP3 inflammasome activation-mediated pyroptosis in diabetic cardiomyopathy by targeting miR-34b-3p/AHR. *Cell Cycle*, 2020, 19(22): 3054-3065
- [39] Abo-Saif MA, Ragab AE, Ibrahim AO, et al. Pomegranate peel extract protects against the development of diabetic cardiomyopathy in rats by inhibiting pyroptosis and downregulating LncRNA-MALAT1. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1166653
- [40] Xiong J, Zhou Q. The lncRNA HOTAIR attenuates pyroptosis of diabetic cardiomyocytes by recruiting FUS to regulate SIRT3 expression. *Kaohsiung J Med Scie*, 2023, 39(5): 458-467
- [41] Chen T, Liu M, Lu C, et al. The mechanisms and therapies aiming to TGF- β signaling pathway on cardiac fibrosis after myocardial infarction. *Int J Curr Res Med Sci*, 2024, 10(2): 39-51
- [42] Yang F, Qin Y, Lv J, et al. Silencing long non-coding RNA Kcnqlot1 alleviates pyroptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *Cell Death Dis*, 2018, 9(10): 1000
- [43] Yang Y, Sun L, Liu X, et al. Neurotransmitters: impressive regulators of tumor progression. *Biomed Pharmacother*, 2024, 176: 116844

- [44] Kambis TN, Shahshahan HR, Kar S, et al. Transgenic expression of miR-133a in the diabetic akita heart prevents cardiac remodeling and cardiomyopathy. [Front Cardiovasc Med](#), 2019, 6: 45
- [45] Wahlquist C, Jeong D, Rojas-Muñoz A, et al. Inhibition of miR-25 improves cardiac contractility in the failing heart. [Nature](#), 2014, 508(7497): 531-535
- [46] Li H, Dai B, Fan J, et al. The different roles of miRNA-92a-2-5p and let-7b-5p in mitochondrial translation in db/db mice. [Mol Ther Nucleic Acids](#), 2019, 17: 424-435
- [47] Xu D, Zhang X, Chen X, et al. Inhibition of miR-223 attenuates the NLRP3 inflammasome activation, fibrosis, and apoptosis in diabetic cardiomyopathy. [Life Sci](#), 2020, 256: 117980
- [48] Li H, Fan J, Zhao Y, et al. Nuclear miR-320 mediates diabetes-induced cardiac dysfunction by activating transcription of fatty acid metabolic genes to cause lipotoxicity in the heart. [Circ Res](#), 2019, 125(12): 1106-1120