

· 中西医结合研究 ·

中药治疗糖尿病心肌病作用机制的研究进展

扫描二维码
查看更多李慧歆¹, 邓立辉², 粟裕冬¹, 董波³

【摘要】 糖尿病能够导致心脏结构和功能损伤,进而导致左心室肥厚、心肌纤维化,并最终诱发心力衰竭。糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病患者死亡的原因之一,也是威胁人类生命健康和降低生活质量的慢性病之一。近年来随着传统医学的不断发展,关于中药治疗DCM的研究越来越多,但未见研究对其机制进行系统总结。本文主要从抗氧化应激、抗炎、抗细胞凋亡、抗心肌纤维化及其他作用几个方面综述了中药对DCM的作用机制,指出中药有效成分复杂多样,中药治疗DCM具有多靶点、多机制的特点,这对于临床筛选有效治疗靶点提供了更多选择。

【关键词】 糖尿病心肌病; 中药; 药理作用分子作用机制(中药); 综述

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.175

Research Progress on the Mechanism of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Diabetic Cardiomyopathy

LI Huixin¹, DENG Lihui², SU Yudong¹, DONG Bo³

1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2.Shandong First Medical University, Jinan 250024, China

3.Department of Cardiology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China

Corresponding author: DONG Bo, E-mail: bodong@sdu.edu.cn

【Abstract】 Diabetic can cause damage to cardiac structure and function, cause left ventricular hypertrophy, myocardial fibrosis, and eventually cause heart failure. Diabetic cardiomyopathy (DCM) is one of the causes of death in diabetes patients, and also one of the chronic diseases that threaten human life and health and reduce the quality of life. With the continuous development of traditional medicine in recent years, there are more and more studies on the treatment of DCM with traditional Chinese medicine, but there is no systematic summary of its mechanism. This article mainly reviews the mechanism of action of traditional Chinese medicine on DCM from the perspectives of antioxidant stress, anti-inflammatory effects, anti apoptosis, anti myocardial fibrosis, and other aspects, and points out that the active ingredient of traditional Chinese medicine are complex and diverse, and the treatment of DCM with traditional Chinese medicine is characterized by multiple targets and mechanisms, which provides more options for clinical screening of effective therapeutic targets.

【Key words】 Diabetic cardiomyopathies; Traditional Chinese drugs; Molecular mechanisms of pharmacological action (TCD); Review

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是由于糖尿病诱导心肌结构和功能发生改变,导致左心室肥厚、心肌重塑(纤维化),并最终诱发心力衰竭^[1-2]。DCM也是糖尿病患者死亡的原因之一,研究发现,男性糖尿病患者心力衰竭发生风险较正常男性增加了2.4倍,女性糖尿病患者心力衰竭发生风险较正常女性增加了5.0倍^[3]。而严格控制心血管危险因素(如高血糖、高血压和高脂血症)已被证明可降低糖尿病患者发展为DCM的风险^[4]。目前,对于DCM仍缺少有效的治疗手段,而祖国医学在治疗糖代谢紊乱和心血管疾病方

面有着悠久的历史。2017年发表于*Cell*的1项研究明确指出,青蒿素具有抗糖尿病的作用,这使得中药治疗慢性病及其并发症得到临床专家的认可^[5]。既往研究表明,DCM的病理生理机制主要有以下几个方面:神经激素激活和微循环功能障碍、代谢改变、氧化应激、钙代谢受损和心肌细胞损伤^[6]。本文主要从抗氧化应激、抗炎、抗细胞凋亡、抗心肌纤维化及其他作用几个方面综述传统中药单体或复方缓解DCM机制的临床前研究进展,以期为祖国医学在DCM中的应用提供理论依据。

1 抗氧化应激

氧化应激指体内氧化和抗氧化失衡,即活性氧产生过多且无法被降解所带来的一系列负面作用。研究表明,氧化应激在包括DCM在内的糖尿病微血管和心血管并发症的发生、发展中起着关键作用^[7]。糖代谢异常会导致线粒体超氧化物

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81870283)

作者单位:1.250014山东省济南市,山东中医药大学

2.250024山东省济南市,山东第一医科大学

3.250021山东省济南市,山东第一医科大学附属省立医院心内科

通信作者:董波, E-mail: bodong@sdu.edu.cn

过度产生,而线粒体超氧化物是糖尿病引起心肌以及其他组织损伤的主要媒介,并且其还参与了糖尿病并发症发生的5种途径〔通过多元醇途径增加葡萄糖和其他糖的含量,增加细胞内晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的形成,增加AGEs受体及其活化配体的表达,促进蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)亚型的激活和己糖胺途径的过度激活〕的激活,同时还可使两种抗动脉粥样硬化酶——内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和前列环素合成酶直接失活,而以上途径的激活会使细胞内活性氧增多,最终导致长期的表观遗传变化^[8]。

TAN等^[9]采用链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导SD糖尿病大鼠模型,并采用虎杖甙进行治疗,结果显示,虎杖甙降低了糖尿病大鼠模型心肌中NADPH氧化酶(NADPH oxidase, NOX)2、NOX4和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的表达,这与虎杖甙逆转NOX的活性有关,同时虎杖甙可改善糖尿病大鼠模型的心功能,表现为左心室射血分数、左心室短轴缩短率、心脏彩超A峰E峰流速比值升高;同时,该研究体外采用虎杖甙干预经高糖刺激的心肌细胞H9C2,结果与动物实验一致,说明虎杖甙能够通过减少NF- κ B表达、减轻氧化应激反应,从而减轻糖尿病大鼠模型心肌损伤和心肌细胞H9C2损伤。YAO等^[10]研究发现,由桃仁、红花、黄精有效成分组成的桃花精可通过沉默信息调节因子1/叉头转录因子O3途径而减轻DCM的氧化应激和炎症反应;此外,DCM小鼠经桃花精治疗后心功能明显改善,心脏组织中活性氧、丙二醛表达水平降低,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性升高。JIANG等^[11]研究发现,中成药环维黄杨星D能改善DCM大鼠的心功能,减轻线粒体损伤情况,提高SOD活性,减少丙二醛的产生,环维黄杨星D在DCM中发挥抗氧化应激作用与其可以抑制胞质接头蛋白Keap1的表达,降低核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)-胞质接头蛋白Keap1复合物的结合自由能,促进Nrf2易位进入细胞核,进而激活其下游信号有关。ZHANG等^[12]通过高糖高脂饮食构建DCM大鼠模型,结果显示,黄芪-丹参复合物高剂量组DCM大鼠SOD和GSH-Px表达高于黄芪-丹参复合物中、低剂量组,黄芪-丹参复合物中、低剂量组DCM大鼠丙二醛和SOD比较差异无统计学意义,说明黄芪-丹参复合物呈剂量依赖性地对DCM大鼠发挥保护作用。DUAN等^[13]采用高糖和葡萄糖氧化酶处理心肌细胞H9C2以诱导其发生氧化应激,结果显示,太白橐木可降低细胞死亡率、细胞内活性氧水平及减轻细胞氧化损伤,同时太白橐木还可诱导Nrf2的核易位及其下游靶点抗氧化反应元件(antioxidant response elements, ARE)的表达,提示太白橐木对高糖和葡萄糖氧化酶诱导的细胞氧化应激具有保护作用,且该保护作用可能通过Nrf2/ARE途径完成。

2 抗炎

正常情况下,当细胞受到外界刺激时,炎症反应会成为维持细胞内稳态的适应性反应^[14];但当外界刺激持续存

在时,这种适应性反应过度反应,对细胞产生损伤。研究表明,促炎细胞因子〔包括肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-1 β 和IL-6〕在心肌细胞肥大过程中起重要作用^[15]。持续性高血糖可诱导炎症因子在心肌细胞中过度表达,导致心肌损伤,进一步趋化白细胞向受损部位浸润和聚积^[16]。

WANG等^[17]研究表明,青钱柳乙醇叶提取物可降低糖尿病小鼠心肌组织中TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达水平,降低血清心肌肌钙蛋白I、肌酸激酶、乳酸脱氢酶和天冬氨酸氨基转移酶水平,提示青钱柳乙醇叶提取物可缓解糖尿病小鼠的心肌炎症反应,分析其机制可能与磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路的激活有关。ZHANG等^[18]构建糖尿病小鼠模型,并利用AGEs处理心肌细胞H9C2,结果显示,肉豆蔻苷可减轻糖尿病小鼠的心室重构,并降低糖尿病小鼠乳酸脱氢酶、肌酸激酶和天冬氨酸氨基转移酶水平,肉豆蔻苷预处理能降低经AGEs处理的心肌细胞H9C2中TNF- α 和磷酸化核因子 κ B抑制物激酶 β 的表达,提示肉豆蔻苷可能通过调控NF- κ B和PI3K/Akt信号通路而发挥抗炎作用。SONG等^[19]研究表明,复方珍珠调脂胶囊能降低糖尿病小型猪心肌组织中TNF- α 、IL-6和超敏C反应蛋白表达水平,同时可降低心肌组织中磷酸化NF- κ B的表达水平,提示复方珍珠可通过PI3K/Akt信号通路发挥心肌保护作用。

3 抗细胞凋亡

在长期高糖环境中,心肌细胞可通过多种途径凋亡,包括脂肪毒性和AGEs的产生。AGEs的产生可诱导炎症、免疫细胞浸润和凋亡因子表达^[3]。高糖刺激也可触发其他途径,进而导致心脏功能和结构变化,如高糖导致线粒体功能障碍和病理性细胞外基质重构是心肌损伤的主要原因,同时产生的线粒体超氧化物本身也可直接诱导心肌细胞凋亡^[20]。持续性高糖还会通过葡萄糖的糖酵解过程重新产生二酰甘油,二酰甘油是重要的第二信使,可通过激活丝裂原活化蛋白激酶和c-Jun氨基末端激酶信号通路而促进心肌细胞肥大,增加凋亡基因Bax/Bcl-2比值,减弱细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases, ERK1/2)的活性,进而促进心肌细胞凋亡^[21]。

ZHANG等^[22]通过构建糖尿病小鼠模型和采用AGEs处理心肌细胞H9C2而研究三七皂苷R1对心功能的保护作用,结果显示,三七皂苷R1可降低糖尿病小鼠血脂水平、胰岛素抵抗、心肌病相关酶的表达和凋亡蛋白的表达,同时提高了射血分数、减轻了心肌纤维化程度,改善了心脏功能;三七皂苷R1预处理能够减少AGEs诱导的心肌细胞线粒体损伤,抑制活性氧的产生,并减少心肌细胞凋亡。三七皂苷R1通过促进雌激素受体 α (estrogen receptor, ER α)的表达消除活性氧,随后激活Akt和Nrf2介导的抗氧化酶,并抑制转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)表达。提示三七皂苷R1通过抑制氧化应激和细胞凋亡而对DCM发挥心脏

保护作用。LI等^[23]构建DCM小鼠模型及采用棕榈酸钠处理心肌细胞H9C2,结果表明,丹参联合红花能改善DCM小鼠的心功能和心肌状态,减轻心肌细胞肥大;且丹参联合红花能逆转棕榈酸钠诱导的心肌细胞凋亡,分析丹参联合红花发挥心肌保护作用及抗凋亡作用的机制与其调节X-框结合蛋白1和非折叠蛋白应答有关。倪青等^[24]研究发现,给DCM大鼠喂食益气活血中药后,大鼠心肌细胞凋亡率下降,肌纤维溶解、坏死情况好转。LI等^[25]研究发现,四妙勇安汤能够改善糖尿病小鼠的心脏收缩和舒张功能,抑制心肌肥厚、纤维化、细胞凋亡,保护肌丝排列和线粒体完整性;此外,四妙勇安汤还可下调糖尿病小鼠心肌组织胰高血糖素受体、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR) α 、PPAR γ 共激活因子1 α (PPAR γ co-activator-1 α , PGC-1 α)表达及NF- κ B磷酸化水平,上调腺苷活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的磷酸化水平。该研究对四妙勇安汤成分进行分析发现,某些代谢调节成分如绿原酸、阿魏酸、草甘、甘草素、木犀草素、槲皮素、原儿茶酸、咖啡酸等可能有助于减弱胰岛素抵抗,从而发挥上述作用,分析其潜在机制可能与四妙勇安汤通过调节胰高血糖素(glucagon, GLC)/AMPK/NF- κ B和GLC/PPAR α /PGC-1 α 信号通路而抑制心肌炎症反应和细胞凋亡有关^[25]。

4 抗心肌纤维化

FISCHER等^[26]研究表明,DCM患者的左心室会出现心肌肥大和纤维化并伴有不同程度的小血管疾病,病理检查常见心肌肥厚、间质纤维化、毛细血管内皮变化和毛细血管基底层增厚。壁内小冠状动脉的微观变化包括内皮细胞增殖导致管腔变窄、纤维化和黏多糖积聚导致小动脉壁厚度增加、弹性纤维改变、心肌细胞溶解和血管周围纤维化。I型胶原和III型胶原增加主要见于心外膜和血管周围区域,而IV型胶原则见于心内膜层^[27-28]。

LO等^[29]研究发现,经人参皂苷Rh2治疗后DCM大鼠心肌组织中胶原沉积以及I型胶原、III型胶原基因表达减少,且在给予PPAR δ 抑制剂处理后,人参皂苷Rh2的抗心肌纤维化作用被逆转;在细胞实验中,采用人参皂苷Rh2处理高糖刺激的心肌细胞H9C2后其信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化水平、结缔组织生长因子和纤维连接蛋白表达降低,且在给予PPAR δ 抑制剂处理后,人参皂苷Rh2的心肌细胞保护作用被逆转。该研究表明,人参皂苷Rh2能通过调控PPAR δ /STAT3信号通路而保护DCM大鼠心肌组织和高糖刺激的心肌细胞H9C2,减轻大鼠心肌组织纤维化程度^[29]。CHEN等^[30]研究表明,采用黄芪多糖治疗后,DCM仓鼠心肌中胶原纤维紊乱和分布减少,心肌中I型胶原和III型胶原表达明显下降,且与模型组相比,黄芪多糖组DCM仓鼠心功能指标明显改善,分析黄芪多糖发挥抗心肌纤维化的作用与其降低心脏磷酸化ERK1/2蛋白表达水平有关。SHEN等^[31]构建糖尿病大鼠模型并采用参松养心胶囊灌胃,结果显示,经参松养心胶囊治疗

后DCM大鼠心功能明显改善,I型胶原、III型胶原、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9和平滑肌肌动蛋白 α 的mRNA表达下调;透射电子显微镜显示,参松养心胶囊组心肌肌节完整性较好,间质胶原的产生减少,分析其潜在机制可能是参松养心胶囊通过调控TGF- β 1/Smad信号通路而减少DCM大鼠心肌中胶原的积累,改善心功能并抑制心肌纤维化。丹参酮IIA作为参松养心胶囊的主要成分之一,有研究显示其对心肌损伤具有保护作用^[32]。

5 其他作用

中药除了通过上述4种机制对DCM心肌组织或高糖诱导的心肌细胞发挥保护作用外,还可以通过调节细胞内钙稳态、改善心肌细胞焦亡、调节肠道菌群以及调控自噬来保护心肌组织。LIU等^[33]研究发现,钩藤碱可以通过提高钙瞬态振幅、降低血清心肌酶水平、减少心肌细胞凋亡、增强心肌细胞收缩力、减慢心率而减轻糖尿病小鼠的心肌损伤。WANG等^[34]研究发现,采用灯盏花素治疗DCM大鼠后,其心肌结构紊乱有所减轻,肌原纤维损失和损伤被逆转,心功能得到改善,肌浆网线粒体肿胀、较大结块、碎片化、膨大的现象也得到缓解,心脏中PKC、受磷蛋白表达明显降低,肌浆/内质网钙ATP酶2(sarcoplasmic reticulum calcium ATPase isoform 2, SERCA-2)活性和表达明显升高,提示灯盏花素可通过抑制PKC的表达及增强SERCA-2表达来保护心肌组织。YAN等^[35]进行的体外实验发现,复方珍珠调脂方能够抑制细胞间脂质积累以及棕榈酸诱导的氧化应激和NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor pyrin 3, NLRP3)炎症小体依赖性的心肌细胞焦亡;此外,复方珍珠调脂方还能减轻DCM小鼠的心脏肥厚,改善血脂和促炎细胞因子水平,抑制氧化应激和NLRP3炎症小体诱导的炎症反应。钟意等^[36]对养心定悸胶囊进行研究发现,方中人参皂苷Rb1、人参皂苷Rg1、甘草酸等有效成分可降低DCM金黄地鼠血清肌酸激酶同工酶、IL-1 β 、TGF- β 1水平以及心肌组织NLRP3、半胱天冬氨酸蛋白酶1(cysteiny aspartate specific proteinase-1, Caspase-1)、消皮素D(gasdermin D, GSDMD)、NF- κ B、IL-1 β 的mRNA表达水平,减轻心肌损伤程度,提示养心定悸胶囊可以通过调控NLRP3/Caspase-1/GSDMD信号通路而抑制DCM金黄地鼠的心肌细胞焦亡,减轻DCM炎症损伤,从而保护心肌组织。WANG等^[37]研究发现,人参定志汤可以调节肠道菌群的分布和丰度,维持心肌细胞线粒体稳态,改善线粒体功能、自噬及能量代谢,抑制氧化应激,进而发挥保护心肌细胞、降低心肌纤维化/肥大的作用。方中有效成分葛根素可以改善炎症状态下内皮细胞线粒体呼吸功能和能量代谢,提高细胞活性,而槲皮素可以抑制缺氧/复氧诱导的心肌细胞氧化应激损伤。ZHANG等^[38]基于网络药理学筛选运脾活血散结汤中可以治疗DCM的活性成分,其中植物雌激素异黄酮可以降低高糖诱导的心脏机械功能障碍,牛磺酸可参与调节血管紧张素II,进而发挥心脏保护作用,柚皮素可通过上调ATP敏感性钾通道和抑制NF- κ B信号通路而在体外保护心肌细胞免受高糖诱导的损伤,柚皮苷可改善糖尿病小鼠心肌肥

大, 槲皮素可通过减轻DCM的炎症反应和甘油磷脂代谢失调而减轻心功能障碍和心肌纤维化。该研究通过体内、体外实验证实, 运脾活血散结汤能够抑制心肌细胞凋亡, 增强心肌细胞自噬, 减轻心脏损伤, 保护心功能^[38]。

6 小结

综上所述, 体内和体外实验表明, 中药治疗DCM取得了良好的效果, 分析其机制主要为抗氧化应激、抗炎、抗细胞凋亡及抗心肌纤维化等, 这为后续实现中药治疗DCM的临床转化奠定了良好的基础。由于中药有效成分复杂多样, 使得中药治疗DCM具有多靶点、多机制的特点, 这对于临床筛选有效治疗靶点提供了更多的选择; 但同时也为中药的基础研究带来了一定的挑战。目前, 对于中药不良反应的研究较少, 机制尚不明确, 因此其与现代高新研究领域的结合及临床转化的难度较大。目前, 针对DCM的中药尚在研发中, 其中津力达颗粒、御糖丸、健心平律丸、芪参益气滴丸、心力衰竭宁合剂、蛭龙活血通瘀胶囊等中成药或院内制剂已被临床研究证明对DCM有一定的治疗作用。因此, 中药治疗DCM仍有很大的前景, 随着中药治疗DCM的机制不断明确, 临床对中药的利用度和重视度也将不断提升。

作者贡献: 李慧歆进行文章的构思与设计; 李慧歆、邓立辉进行资料收集, 论文撰写及修订; 李慧歆、邓立辉、粟裕冬进行资料整理; 董波负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ARAGNO M, MASTROCOLA R, MEDANA C, et al. Oxidative stress-dependent impairment of cardiac-specific transcription factors in experimental diabetes [J]. *Endocrinology*, 2006, 147 (12): 5967-5974. DOI: 10.1210/en.2006-0728.
- [2] DILLMANN W H. Diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (8): 1160-1162. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314665.
- [3] FALCÃO-PIRES I, LEITE-MOREIRA A F. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment [J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17 (3): 325-344. DOI: 10.1007/s10741-011-9257-z.
- [4] JOSEPH J J, DEEDWANIA P, ACHARYA T, et al. Comprehensive management of cardiovascular risk factors for adults with type 2 diabetes: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2022, 145 (9): e722-759. DOI: 10.1161/cir.0000000000001040.
- [5] LI J, CASTEELS T, FROGNET, et al. Artemisinins target GABAA receptor signaling and impair α cell identity [J]. *Cell*, 2017, 168 (1/2): 86-100.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.010.
- [6] TIAN J F, ZHAO Y K, LIU Y F, et al. Roles and mechanisms of herbal medicine for diabetic cardiomyopathy: current status and perspective [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 8214541. DOI: 10.1155/2017/8214541.
- [7] DHALLA N S, SHAH A K, TAPPIA P S. Role of oxidative stress in metabolic and subcellular abnormalities in diabetic cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (7): 2413. DOI: 10.3390/ijms21072413.
- [8] GIACCO F, BROWNLEE M. Oxidative stress and diabetic complications [J]. *Circ Res*, 2010, 107 (9): 1058-1070. DOI: 10.1161/circresaha.110.223545.
- [9] TAN Y Y, CHEN L X, FANG L, et al. Cardioprotective effects of polydatin against myocardial injury in diabetic rats via inhibition of NADPH oxidase and NF- κ B activities [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20 (1): 378. DOI: 10.1186/s12906-020-03177-y.
- [10] YAO R, CAO Y, WANG C M, et al. Taohuajing reduces oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy through the sirtuin 1/nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21 (1): 78. DOI: 10.1186/s12906-021-03218-0.
- [11] JIANG Z H, FU L Y, XU Y N, et al. Cyclovirobuxine D protects against diabetic cardiomyopathy by activating Nrf2-mediated antioxidant responses [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 6427. DOI: 10.1038/s41598-020-63498-3.
- [12] ZHANG S Y, YUAN Z Y, WU H Y, et al. Network pharmacology-based strategy reveals the effects of Hedysarum multijugum maxim.-Radix salviae compound on oxidative capacity and cardiomyocyte apoptosis in rats with diabetic cardiomyopathy [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8260703. DOI: 10.1155/2020/8260703.
- [13] DUAN J L, WEI G, GUO C, et al. Aralia taibaiensis protects cardiac myocytes against high glucose-induced oxidative stress and apoptosis [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43 (6): 1159-1175. DOI: 10.1142/S0192415X15500664.
- [14] AL-RASHEED N M, AL-RASHEED N M, HASAN I H, et al. Simvastatin ameliorates diabetic cardiomyopathy by attenuating oxidative stress and inflammation in rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1092015. DOI: 10.1155/2017/1092015.
- [15] PRABHU S D, FRANGOGIANNIS N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction [J]. *Circ Res*, 2016, 119 (1): 91-112. DOI: 10.1161/circresaha.116.303577.
- [16] TOURKI B, HALADE G. Leukocyte diversity in resolving and nonresolving mechanisms of cardiac remodeling [J]. *FASEB J*, 2017, 31 (10): 4226-4239. DOI: 10.1096/fj.201700109R.
- [17] WANG Y, ZHENG X J, LI L Y, et al. Cyclocarya paliurus ethanol leaf extracts protect against diabetic cardiomyopathy in db/db mice via regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling [J]. *Food Nutr Res*, 2020. DOI: 10.29219/fnr.v64.4267.
- [18] ZHANG B, SHEN Q, CHEN Y P, et al. Myricitrin alleviates oxidative stress-induced inflammation and apoptosis and protects mice against diabetic cardiomyopathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44239. DOI: 10.1038/srep44239.
- [19] SONG L X, ZHANG D X, GUO C J, et al. The traditional Chinese medicine formula Fufang-Zhenzhu-Tiaozhi protects myocardia from injury in diabetic minipigs with coronary heart disease [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 137: 111343. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111343.
- [20] GLIOZZI M, SCARANO F, MUSOLINO V, et al. Role of TSPO/VDAC1 upregulation and matrix metalloproteinase-2 localization in the dysfunctional myocardium of hyperglycaemic rats [J]. *Int J Mol*

- Sci, 2020, 21 (20) : 7432.DOI: 10.3390/ijms21207432.
- [21] WANG S D, DING L J, JI H L, et al.The role of p38 MAPK in the development of diabetic cardiomyopathy [J].Int J Mol Sci, 2016, 17 (7) : 1037.DOI: 10.3390/ijms17071037.
- [22] ZHANG B, ZHANG J Y, ZHANG C Y, et al.Notoginsenoside R1 protects against diabetic cardiomyopathy through activating estrogen receptor α and its downstream signaling [J].Front Pharmacol, 2018, 9: 1227.DOI: 10.3389/fphar.2018.01227.
- [23] LI J P, XU M L, XING B T, et al.Combination of salviae miltiorrhizae radix et rhizoma and carthami flos improves cardiac function of diabetic cardiomyopathy mice by regulating the unfolded protein response signaling pathway [J].Phytother Res, 2022, 36 (9) : 3571–3583.DOI: 10.1002/ptr.7524.
- [24] 倪青, 汪升意, 黄静.益气活血中药对糖尿病心肌病大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J].北京中医药, 2016, 35 (6) : 560–563, F0003.DOI: 10.16025/j.1674–1307.2016.06.015.
- [25] LI L, CHEN X Y, SU C P, et al.Si-Miao-Yong-An decoction preserves cardiac function and regulates GLC/AMPK/NF- κ B and GLC/PPAR α /PGC-1 α pathways in diabetic mice [J].Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110817.DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110817.
- [26] FISCHER V W, BARNER H B, LAROSE L S.Pathomorphologic aspects of muscular tissue in diabetes mellitus [J].Hum Pathol, 1984, 15 (12) : 1127–1136.DOI: 10.1016/s0046–8177(84)80307–x.
- [27] NUNODA S, GENDA A, SUGIHARA N, et al.Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus [J].Heart Vessels, 1985, 1 (1) : 43–47.DOI: 10.1007/BF02066486.
- [28] SHIMIZU M, UMEDA K, SUGIHARA N, et al.Collagen remodelling in myocardia of patients with diabetes [J].J Clin Pathol, 1993, 46 (1) : 32–36.DOI: 10.1136/jcp.46.1.32.
- [29] LO S H, HSU C T, NIU H S, et al.Ginsenoside Rh2 improves cardiac fibrosis via PPAR δ –STAT3 signaling in type 1-like diabetic rats [J].Int J Mol Sci, 2017, 18 (7) : 1364.DOI: 10.3390/ijms18071364.
- [30] CHEN W, YU M H, LI Y M, et al.Beneficial effects of astragalus polysaccharides treatment on cardiac chymase activities and cardiomyopathy in diabetic hamsters [J].Acta Diabetol, 2010, 47 (Suppl 1) : 35–46.DOI: 10.1007/s00592–009–0116–5.
- [31] SHEN N N, LI X G, ZHOU T, et al.Shensong Yangxin capsule prevents diabetic myocardial fibrosis by inhibiting TGF- β 1/Smad signaling [J].J Ethnopharmacol, 2014, 157: 161–170.DOI: 10.1016/j.jep.2014.09.035.
- [32] 陶涛, 王南丁, 李成龙, 等.丹参酮 II A 磺酸钠对行经皮冠状动脉介入术的急性冠脉综合征患者的影响研究 [J].实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (9) : 77–81.DOI: 10.3969/j.issn.1008–5971.2019.09.017.
- [33] LIU J, ZHAO Y T, ZHU Y F, et al.Rhynchophylline regulates calcium homeostasis by antagonizing ryanodine receptor 2 phosphorylation to improve diabetic cardiomyopathy [J].Front Pharmacol, 2022, 13: 882198.DOI: 10.3389/fphar.2022.882198.
- [34] WANG M, ZHANG W B, ZHU J H, et al.Breviscapine ameliorates cardiac dysfunction and regulates the myocardial Ca^{2+} -cycling proteins in streptozotocin-induced diabetic rats [J].Acta Diabetol, 2010, 47 (1) : 209–218.DOI: 10.1007/s00592–009–0164–x.
- [35] YAN M L, LI L, WANG Q, et al.The Chinese herbal medicine Fufang Zhenzhu Tiaozhi protects against diabetic cardiomyopathy by alleviating cardiac lipotoxicity-induced oxidative stress and NLRP3-dependent inflammasome activation [J].Biomedicine Pharmacother, 2022, 148: 112709.DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112709.
- [36] 钟意, 刘刚, 马国平, 等.养心定悸胶囊对糖尿病心肌病模型金黄地鼠的心肌保护作用 [J].中国药房, 2022, 33 (13) : 1573–1580.DOI: 10.6039/j.issn.1001–0408.2022.13.07.
- [37] WANG J Y, CHEN P W, CAO Q Y, et al.Traditional Chinese medicine ginseng Dingzhi decoction ameliorates myocardial fibrosis and high glucose-induced cardiomyocyte injury by regulating intestinal flora and mitochondrial dysfunction [J].Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 9205908.DOI: 10.1155/2022/9205908.
- [38] ZHANG X, YOU L Y, ZHANG Z Y, et al.Integrating pharmacological evaluation and computational identification for deciphering the action mechanism of Yunpi-Huoxue-Sanjie formula alleviates diabetic cardiomyopathy [J].Front Pharmacol, 2022, 13: 957829.DOI: 10.3389/fphar.2022.957829.

(收稿日期: 2023–03–20; 修回日期: 2023–05–30)

(本文编辑: 陈素芳)