

2 型糖尿病左室舒张功能障碍的治疗研究

刘 薇¹, 郑 美¹, 李雪萍¹, 郭 剑², 宋 梅¹, 马建梅³, 周 韵³, 李 科³

(1.西安医学院临床医学院, 陕西 西安 710021;

2.陕西省人民医院内分泌科, 陕西 西安 710000;

3.西安医学院慢病防治研究与转化中心, 陕西 西安 710021)

摘要:糖尿病左室舒张功能障碍是糖尿病心血管并发症中出现最早的功能变化, 最终进展为心力衰竭, 在早期发现并尽早防治至关重要。当前的治疗主要包括中西医药物治疗及其他潜在的治疗方案, 但仍需进一步的临床试验研究。本文将对目前的治疗方法进行综述, 以期为该病的治疗及相关研究提供参考。

关键词:2 型糖尿病; 左室舒张功能障碍; 心血管并发症; 药物治疗

中图分类号:R541.6; R587.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.09.039

文章编号:1006-1959(2023)09-0179-05

Treatment Study of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Wei¹, ZHENG Mei¹, LI Xue-ping¹, GUO Jian², SONG Mei¹, MA Jian-mei³, ZHOU Yun³, LI Ke³

(1.The Clinical Medicine College of Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi, China;

2.Department of Endocrinology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi, China;

3.Research and Translation Center for Chronic Disease Prevention and Control, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi, China)

Abstract: Diabetic left ventricular diastolic dysfunction is the earliest functional change in diabetic cardiovascular complications, and eventually progresses to heart failure. Early detection and early prevention are crucial. The current treatment mainly includes Chinese and Western medicine treatment and other potential treatment options, but further clinical trials are still needed. This article will review the current treatment methods in order to provide reference for the treatment of the disease and related research.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Left ventricular diastolic dysfunction; Cardiovascular complications; Drug therapy

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以高血糖为主要表现的慢性代谢性疾病。据糖尿病联盟统计, 截止 2017 年, 全球约有超过 4.51 亿人患有糖尿病, 预计到 2045 年, 全球糖尿病患者总数将增至 6.93 亿^[1]。我国糖尿病患病率上升至 11.2%^[2]。与 T2DM 相关的急慢性并发症随之也受到重视, 而心血管疾病是 T2DM 患者死亡的主要原因。但是在某些没有高血压和冠状动脉疾病的 T2DM 患者中, 也会出现心肌功能障碍, 尤其是舒张功能, 是发生收缩功能改变之前最早的功能变化, 在亚洲地区无症状左室舒张功能障碍的患病率较高, 约 70.1%^[3-5]。随着疾病的进展, 最终发展至射血分数保留型 (HFpEF) 心力衰竭阶段^[6]。因此, 对于 T2DM 左室舒张功能障碍的治疗至关重要, 现将近年来 T2DM 左室舒张功能障碍治疗方法进行综述。

1 药物治疗

1.1 降糖药物 血糖控制不佳可通过多种机制影响舒张功能, 血糖水平的慢性升高与左室后负荷及左室质量的增加有关, 糖化血红蛋白每增加 0.1%, 左心室重量增加 0.3 g, E/E' 增加 0.5 个单位, 整体纵向应变 (GLS) 增加 0.3%^[7,8]。因此, 良好的血糖控制十分重要。

1.1.1 双胍类 二甲双胍主要通过抑制肝糖原输出, 增加外周组织, 尤其是肌肉组织对胰岛素敏感性而降低血糖。在多普勒组织成像下观察到, 二甲双胍可以通过多种机制缩短等容舒张时间 (IVRT) 和二尖瓣环间隔壁及侧壁舒张早期平均运动速度峰值 (e'), 对糖尿病患者的左室舒张功能有积极影响, 降低了 HFpEF 患者 20% 的死亡率^[9,10]。二甲双胍已被证实对心血管疾病的发病率和死亡率有益处, 且该益处远远超过了其潜在的乳酸酸中毒风险^[11]。目前是 T2DM 患者降糖治疗中的首选和全程用药。

1.1.2 磺脲类 (SUs) 药物 SUs 药物主要作用于 β 细胞膜上的 ATP 敏感 K^+ 通道, 刺激含有胰岛素的颗粒外移和胰岛素释放降低血糖。KATP 与心脏功能密切相关, 而 SUs 对 KATP 具有阻断作用, 与对 KATP 低亲和力的 SUs 相比, 对 KATP 高亲和力的 SUs 使

基金项目: 陕西省科技计划项目 (编号: 2021ZDLSF02-09)

作者简介: 刘薇 (1995.4-), 女, 陕西渭南人, 硕士, 住院医师, 主要从事慢性病的研究

通讯作者: 李雪萍 (1967.10-), 女, 陕西西安人, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事慢性病的诊疗工作

心血管不良事件发生风险增加了 21%^[12]。近年来也有研究表明^[13],格列美脲与利格列汀的不良心血管事件发生风险无统计学差异。目前有关 SUs 对于糖尿病左室舒张功能的影响仍知之甚微,但正在进行的 GRADE 研究有望进一步阐明 SUs 药物对心血管的安全性。

1.1.3 噻唑烷二酮类 (TZDs) TZDs 药物是过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR- γ) 的高亲和配体,主要通过增加胰岛素敏感性促进脂肪和骨骼肌对葡萄糖的摄取。研究发现,吡格列酮对心肌也有保护作用,对无临床明显心血管疾病的 T2DM 患者进行 6 个月的吡格列酮治疗,可以将 T2DM 患者的心肌胰岛素敏感性提高 75%,增加心肌血流,改善左室舒张和左室收缩功能,并在降低心率的同时降低血压^[14],其潜在的机制可能与心脏和血管的重塑特性、代谢以及神经激素对血管内皮细胞的调节作用有关^[15]。TZDs 类药物可使糖尿病左室舒张功能得以改善,但由于此类药物容易引起水肿,因此严重心功能不全患者不宜使用。

1.1.4 二肽激酶 IV 抑制剂 (DPP-IVi) DPP-IVi 通过抑制 DPP-IV 的活性,使内源性 GLP-1 水平升高,增强肠促胰岛素作用进而降低血糖。研究发现^[16],在常规糖尿病治疗中加入西格列汀,可显著降低 E/E' 的年增长,在不影响收缩功能和其他超声心动图参数的情况下,对左室顺应性和舒张功能障碍有预防作用。阿格列汀可通过改善线粒体功能和线粒体的生物发生来预防左室舒张功能障碍并减轻心室重构^[17]。DPP-IV 抑制剂可以改善舒张功能,但确切作用机制还需进一步探索及研究。

1.1.5 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT-2i) SGLT-2i 可通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈,促进尿葡萄糖的排泄。SGLT-2i 显著改善了左室的功能,包括左室质量、左室射血分数、左室舒张末容积和左室舒张功能^[18]。在一项 db/db 小鼠模型试验中发现,恩格列净通过减少自发性舒张肌浆网中 Ca^{2+} 的释放,增加心肌钙处理改善心肌舒张功能^[19]。SGLT-2i 降低了糖尿病或射血分数降低型心衰患者的心血管事件发生的风险^[20]。

1.1.6 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂 GLP-1 主要由回肠和结肠中的 L 细胞分泌,以葡萄糖浓度依赖性的方式促进胰岛素分泌。在既往无心血管疾病的 T2DM 患者中,利拉鲁肽的治疗降低了

左室舒张早期充盈压,从而减轻左室负荷改善了 E/Ea^[21]。在一项多因素心脏代谢 HFpEF 小鼠模型中,利拉鲁肽纠正了心脏代谢失调,使左心室壁厚度变薄并改善了心脏整体纵向应变率,从而改变了心脏结构和功能^[22]。可见利拉鲁肽的应用可使糖尿病左室舒张功能患者有所受益。

1.1.7 伊美格列明 伊美格列明是世界卫生组织 (WHO) 批准的一种新型降糖药物,是二甲双胍的一种改进,同于降低血糖,且不存在二甲双胍引起乳酸酸中毒的风险,具有改善线粒体功能的独特机制,可以改善胰岛素分泌紊乱和胰岛素抵抗,而线粒体氧化应激可诱导胰岛素抵抗可左室舒张功能障碍^[23]。一项动物试验发现^[24],在 HFpEF 小鼠模型中,伊美格列明通过抑制一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达和恢复折叠蛋白反应 (UPR) 改善了 HEpEF 的功能和心脏脂肪变性,表明伊美格列明有望成为预防糖尿病左室舒张功能障碍的潜在药物。

1.2 β 受体阻滞剂 β 受体阻滞剂通过减慢心率使舒张期相对延长而改善舒张功能。与单纯的 β 受体阻滞剂不同,卡维地洛在阻断 β 受体减缓儿茶酚胺的释放改善心功能的同时还阻断 α_1 受体。一项大型前瞻性队列研究表明^[25],心包脂肪与心衰发生风险相关,尤其是射血分数保留型心衰。而卡维地洛可提高脂质氧化酶活性,增强脂蛋白酶对甘油三酯的水解作用,以抑制脂质过氧化,从而改善糖尿病心脏病患者心功能,抑制心室重构^[26]。Domagoj M 等^[27]研究发现,与对照组比较,长期接受卡维地洛治疗的射血分数保留型心衰患者的左室舒张功能和 NYHA 分级明显改善,总生存率显著提高。卡维地洛的多重作用对心脏舒张功能有着显著的保护作用。

1.3 调脂药物 T2DM 患者长期的高血糖、胰岛素抵抗会导致血脂异常,加速动脉粥样硬化,减弱心肌细胞的舒张功能、增加心血管疾病。他汀类药物已被证实可通过增加一氧化氮合成酶的产生减少 ROS 合成,改善血管内皮功能和舒张功能障碍。瑞舒伐他汀与阿托伐他汀可改善血脂、动脉粥样硬化指数、脂联素,对伴有血脂异常的 T2DM 患者的左室功能具有一定的改善^[28]。在动物实验中,辛伐他汀通过抗氧化应激、细胞凋亡、心肌肥大、炎症等途径缓解左室舒张功能和抑制心肌纤维化,从而预防糖尿病心脏病^[29]。可见,糖尿病左室舒张功能的改善他汀类药物不可或缺。

1.4 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)/血管紧张素受体 II 抑制剂 (ARB) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 与心衰发生有关^[30]。ACEI 和 ARB 可通过抑制血管紧张素转换酶及血管紧张素 II 受体抑制 RAAS 系统,增加胰岛素敏感性保护心肌起。沙库巴曲缬沙坦 (Entresto, Sacubitrilvalsartansodium) 是一种复合制剂,是首个血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂。在 Entresto 中,沙库巴曲可通过提高心钠肽、脑利钠肽水平来抑制 Notch1 依赖性炎症信号和 RAAS 的作用;缬沙坦通过阻断血管紧张素 I 受体、降低醛固酮水平和盐皮质激素受体的信号传导,两者药物的共同作用降低了氧化应激、炎症反应和心肌纤维化,从而改善心脏舒张功能障碍^[31]。

1.5 自由基清除剂 依达拉奉 (OED) 是一种新型自由基清除剂,具有强大的非特异性自由基清除和抑制脂质过氧化作用,可缓解氧化应激,减轻脑缺血及其并发症^[32]。近年来有研究发现,ODE 对糖尿病多靶器官损伤有较好的治疗作用。但静脉注射很难维持充足的疗程,口服依达拉奉可以克服这一缺点。ODE 通过激活 Nrf2 信号通路降低高血糖、高脂血症引起的心肌细胞肥大、凋亡和纤维化,具有改善糖尿病心肌病相关的舒张功能障碍的治疗潜力^[33]。

1.6 中医药疗法 中医认为糖尿病“虚”“热”“瘀”病机特点是糖尿病心脏病的病机基础。“虚”是根本,“热”是核心,“瘀”是重要影响因素,故治疗应以“益气养阴、活血通络、化瘀祛痰”为宜^[34]。冠心丹参制剂由丹参、三七、降香油 3 味药草构成,具有活血化瘀、理气止痛的作用。Zhang B 等^[35]发现,冠心丹参制剂通过激活 Nrf2 信号通路介导的抗氧化酶的表达改善了糖尿病小鼠的心肌肥厚和功能障碍,导致左室射血分数显著增加。复方贞术调脂方是由郭娇教授在其“调肝七术化浊”新理论指导下,为治疗糖脂代谢紊乱而制定的有效中药方剂,由女贞子、黄连、大蓟、丹参、杜仲皮、三七、白术和枸杞 8 种药材构成。复方贞术调脂方通过抑制 ROS 诱导的氧化应激和 NLRP3 炎症小体介导的焦亡,减轻心脏脂肪毒性改善糖尿病小鼠的心肌肥厚和心功能^[36]。总之,其治疗主要以益气养阴、活血化瘀为主,根据疾病辨证的要害,选择相应的中医药可以更好的改善心功能。

2 其他潜在的疗法

2.1 补充镁 在 T2DM 和心力衰竭患者中,大多数存在低镁血症,补镁可改善心功能和胰岛素抵抗^[37]。镁

是线粒体功能的一种必需元素,尤其是 ATP 的产生。最近的一项实验证明,在糖尿病小鼠饮用水中添加 50 mg/ml 镁,持续 6 周后血浆中镁浓度的增加使心功能得以改善;在细胞水平上,镁改善了线粒体功能,增加 ATP,降低线粒体 ROS 和 Ca^{2+} 超载,使线粒体膜电位复极化,逆转了舒张功能障碍^[38]。大量的试验研究表明,镁离子的补充对于糖尿病患者心脏舒张功能发挥至关重要的作用,未来,在临床上对于此类患者应用仍需要进一步探索和完善。

2.2 运动疗法 糖尿病患者有氧运动能力降低和相关心脏储备减少有关,前者是后续是否发生心血管事件的强预测因子。高强度间歇训练 (HIIT) 增加了有氧运动能力,使左室舒张末容积和收缩末容积增加,可在早期逆转患者左室功能^[39]。心肌甘油三酯堆积和左室重构是 T2DM 的共同特征,是舒张功能障碍的潜在危险因素,在超重或肥胖 T2DM 患者中,运动训练联合旧石器时代饮食可降低心肌甘油三酯水平,改善左心室重构^[40]。因此,运动疗法被视为改善 T2DM 患者心功能的一种潜在治疗方法。

2.3 成纤维细胞生长因子-23 (FGF23) FGF23 是成纤维细胞因子家族中的一员,主要由骨细胞分泌,少数可由成骨细胞和软骨细胞分泌,在维生素 D 代谢和肾磷酸盐稳态中发挥重要作用。FGF23 与主要不良心血管事件相关,无论肾功能如何,其浓度的升高会使心肌梗死和中风风险增加约 30%,心血管死亡率增加 40%,心衰风险增加 50%^[41]。研究发现^[42],T2DM 患者中 FGF23 水平升高与心肌灌注储备减少有关,是由血管扩张剂诱导的应激期心肌血流量降低引起,且出现了舒张功能的受损,因此也被认为是识别 T2DM 患者心血管不良事件的生物标志物。

2.4 基因疗法 已有研究表明^[43-45],多种 miRNA 表达增加与糖尿病左室舒张功能相关,包括 miR-21、miR-142-3p、miR-26b 等。近年来还发现,肝细胞核因子 1 β (HNF1 β) 中的 rs757210 也与糖尿病相关的心血管疾病相关。研究表明^[46],在 43 个 SNP 中 HNF1 β rs757210 可能是糖尿病和左室舒张功能障碍的共同遗传易感性。糖尿病和心血管疾病之间的共同遗传途径可识别心血管并发症高风险患者,提高临床警觉性,也为该病治疗提供了药物靶点。

2.5 细胞疗法 间充质干细胞 (MSCs) 是一种几乎存在于所有人体中的多能细胞,具有自我更新和分化、免疫调节、抗纤维化、保护内皮功能、促血管生成和

异体使用的能力,主要由于其旁分泌作用,而骨髓MSCs是使用来源最多的^[47]。近年来,从新生儿组织中提取的MSCs在细胞治疗中也得到了广泛的研究,胎盘来源的MSC被称为PLX,是从足月人胎盘中分离出来的稳定粘附性基质细胞,在载体上培养并在生物反应器中扩增。研究表明^[48],在糖尿病患者没有发生心肌纤维化的早期,静脉注射PLX可通过降低心肌细胞硬度来改善糖尿病相关的舒张功能障碍。间充质干细胞治疗可减轻糖尿病引起的心脏重构,减少心肌纤维化,改善心脏收缩和舒张功能,因此是一种很有前途的糖尿病心脏病治疗策略。

3 总结

糖尿病左室舒张功能障碍是糖尿病心脏并发症最早期的功能变化,其发病机制复杂且病因尚未阐明。相关研究提示糖尿病左室舒张功能障碍是处于一个可逆转的阶段,通过控制高血糖、高血压、高血脂等危险因素,抑制神经内分泌,适量运动,以及近年来基因治疗和细胞治疗等的发展,出现了一些潜在的治疗策略,能够改善心脏功能、防止心衰,但仍然缺乏特异性治疗方案。后续将进一步明确其发病机制,探索更加系统化、规范化的治疗方案进行科学的干预,从而提升糖尿病心血管并发症患者的生存率。

参考文献:

- [1]Cho NH,Shaw JE,Karuranga S,et al.IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J].Diabetes Res Clin Pract,2018,138:271-281.
- [2]中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [3]Zhou S,Zhang Z,Zhang Z,et al.Evaluation of left ventricular systolic and diastolic function in subjects with prediabetes and diabetes using cardiovascular magnetic resonance-feature tracking[J].Acta Diabetol,2022,59(4):491-499.
- [4]Liu Y,Ma J,Guo J,et al.Characteristics of Myocardial Perfusion in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with Left Ventricular Diastolic Dysfunction: A Study of Myocardial Contrast Echocardiography[J].Int J Gen Med,2021,14:7533-7543.
- [5]Chee KH,Tan KL,Luqman I,et al.Prevalence and Predictors of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Malaysian Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Without Prior Known Cardiovascular Disease[J].Front Cardiovasc Med,2021,8:676862.
- [6]Boonman-de Winter LJ,Rutten FH,Cramer MJ,et al.High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes[J].Diabetologia,2012,55(8):2154-2162.
- [7]Kozakova M,Morizzo C,Fraser AG,et al.Impact of glycemic control on aortic stiffness, left ventricular mass and diastolic longitudinal function in type 2 diabetes mellitus [J].Cardiovasc Diabetol,2017,16(1):78.
- [8]Skali H,Shah A,Gupta DK,et al.Cardiac structure and function across the glycemic spectrum in elderly men and women free of prevalent heart disease: the Atherosclerosis Risk In the Community study[J].Circ Heart Fail,2015,8(3):448-454.
- [9]Halabi A,Sen J,Huynh Q,et al.Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis[J].Cardiovasc Diabetol,2020,19(1):124.
- [10]Andersson C,Sogaard P,Hoffmann S,et al.Metformin is associated with improved left ventricular diastolic function measured by tissue Doppler imaging in patients with diabetes[J].Eur J Endocrinol,2010,163(4):593-599.
- [11]Salvatore T,Galiero R,Caturano A,et al.Effects of Metformin in Heart Failure: From Pathophysiological Rationale to Clinical Evidence[J].Biomolecules,2021,11(12):11121834.
- [12]Wang MT,Huang YL,Lai JH,et al.Association Between Specificity of Sulfonylureas to Cardiac Mitochondrial KATP Channels and the Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes[J].Diabetes Care,2022:1779.
- [13]Rosenstock J,Kahn SE,Johansen OE,et al.Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial[J].JAMA,2019,322(12):1155-1166.
- [14]Clarke GD,Solis-Herrera C,Molina-Wilkins M,et al.Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Diabetes[J].Diabetes Care,2017,40(11):1530-1536.
- [15]Nesti L,Tricò D,Mengozzi A,et al.Rethinking pioglitazone as a cardioprotective agent: a new perspective on an overlooked drug[J].Cardiovasc Diabetol,2021,20(1):109.
- [16]Yamada H,Tanaka A,Kusunose K,et al.Effect of sitagliptin on the echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PROLOGUE study[J].Cardiovasc Diabetol,2017,16(1):63.
- [17]Zhang X,Zhang Z,Yang Y,et al.Alogliptin prevents diastolic dysfunction and preserves left ventricular mitochondrial function in diabetic rabbits[J].Cardiovasc Diabetol,2018,17(1):160.
- [18]Shi FH,Li H,Shen L,et al.Beneficial Effect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Left Ventricular Function [J].J Clin Endocrinol Metab,2022,107(4):1191-1203.
- [19]Moellmann J,Klinkhammer BM,Droste P,et al.Empagliflozin improves left ventricular diastolic function of db/db mice [J].Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2020,1866(8):165807.
- [20]Dyck JRB,Sossalla S,Hamdani N,et al.Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects [J].J Mol Cell Cardiol,2022,167:17-31.

- [21]Bizino MB,Jazet IM,Westenberg JJM,et al.Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: randomized placebo -controlled trial [J].*Cardiovasc Diabetol*, 2019,18(1):55.
- [22]Withaar C,Meems LMG,Markousis -Mavrogenis G,et al.The effects of liraglutide and dapagliflozin on cardiac function and structure in a multi-hit mouse model of heart failure with preserved ejection fraction[J].*Cardiovasc Res*,2021,117(9):2108-2124.
- [23]Konkwo C,Perry RJ.Imeglimin: Current Development and Future Potential in Type 2 Diabetes[J].*Drugs*,2021,81(2):185-190.
- [24]Kitakata H,Endo J,Hashimoto S,et al.Imeglimin prevents heart failure with preserved ejection fraction by recovering the impaired unfolded protein response in mice subjected to cardiometabolic stress[J].*Biochem Biophys Res Commun*,2021,572: 185-190.
- [25]Kenchiah S,Ding J,Carr JJ,et al.Pericardial Fat and the Risk of Heart Failure[J].*J Am Coll Cardiol*,2021,77(21):2638-2652.
- [26]于秀清,尹春风.卡维地洛治疗糖尿病性心脏病效果及对脂质代谢的影响[J].*中华保健医学杂志*,2021(6):654-655.
- [27]Domagoj M,Branka JZ,Jelena M,et al.Effects of carvedilol therapy in patients with heart failure with preserved ejection fraction - Results from the Croatian heart failure (CRO-HF) registry[J].*Med Clin (Barc)*,2019,152(2):43-49.
- [28]Werida R,Khairat I,Khedr NF.Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on inflammatory biomarkers and LV function in type 2 diabetic patients with dyslipidemia [J].*Biomed Pharmacother*,2021,135:111179.
- [29]Al-Rasheed NM,Al-Rasheed NM,Hasan IH,et al.Simvastatin Ameliorates Diabetic Cardiomyopathy by Attenuating Oxidative Stress and Inflammation in Rats [J].*Oxid Med Cell Longev*,2017,2017:1092015.
- [30]Sukumaran V,Gurusamy N,Yalcin HC,et al.Understanding diabetes-induced cardiomyopathy from the perspective of renin-angiotensin aldosterone system[J].*Pflugers Arch*,2022,474(1):63-81.
- [31]Aroor AR,Mummidi S,Lopez-Alvarenga JC,et al.Sacubitril/valsartan inhibits obesity-associated diastolic dysfunction through suppression of ventricular-vascular stiffness [J].*Cardiovasc Diabetol*,2021,20(1):80.
- [32]杨政,吴玉林.治疗急性脑梗死的新型脑保护药依达拉奉[J].*中国新药杂志*,2002(12):911-913.
- [33]Wang L,Zeng YQ,Gu JH,et al.Novel oral edaravone attenuates diastolic dysfunction of diabetic cardiomyopathy by activating the Nrf2 signaling pathway[J].*Eur J Pharmacol*,2022,920:174846.
- [34]尤良震,潘海斌,代倩倩,等.糖尿病心脏病中医病机述要[J].*中医杂志*,2021(12):1013-1019.
- [35]Zhang B,Zhang CY,Zhang XL,et al.Guan Xin Dan Shen formulation protects db/db mice against diabetic cardiomyopathy via activation of Nrf2 signaling[J].*Mol Med Rep*,2021,24(1):12170.
- [36]Yan M,Li L,Wang Q,et al.The Chinese herbal medicine Fufang Zhenzhu Tiaozihi protects against diabetic cardiomyopathy by alleviating cardiac lipotoxicity-induced oxidative stress and NLRP3-dependent inflammasome activation [J].*Biomed Pharmacother*,2022,148:112709.
- [37]Ebrahimi Mousavi S,Ghoreishy SM,Hemmati A,et al.Association between magnesium concentrations and prediabetes: a systematic review and meta-analysis[J].*Sci Rep*,2021,11(1):24388.
- [38]Liu M,Jeong EM,Liu H,et al.Magnesium supplementation improves diabetic mitochondrial and cardiac diastolic function[J].*JCI Insight*,2019,4(1):123182.
- [39]Wilson GA,Wilkins GT,Cotter JD,et al.HIIT Improves Left Ventricular Exercise Response in Adults with Type 2 Diabetes [J].*Med Sci Sports Exerc*,2019,51(6):1099-1105.
- [40]Otten J,Andersson J,Stahl J,et al.Exercise Training Adds Cardiometabolic Benefits of a Paleolithic Diet in Type 2 Diabetes Mellitus[J].*J Am Heart Assoc*,2019,8(2):e010634.
- [41]Marthi A,Donovan K,Haynes R,et al.Fibroblast Growth Factor-23 and Risks of Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases: A Meta-Analysis [J].*J Am Soc Nephrol*,2018,29(7): 2015-2027.
- [42]Sorensen MH,Bojer AS,Jørgensen NR,et al.Fibroblast growth factor-23 is associated with imaging markers of diabetic cardiomyopathy and anti-diabetic therapeutics[J].*Cardiovasc Diabetol*,2020,19(1):158.
- [43]Liu BL,Cheng M,Hu S,et al.Overexpression of miR-142-3p improves mitochondrial function in cardiac hypertrophy [J].*Biomed Pharmacother*,2018,108:1347-1356.
- [44]Yang P,Dong X,Zhang Y.MicroRNA profiles in plasma samples from young metabolically healthy obese patients and miRNA-21 are associated with diastolic dysfunction via TGF- β 1/Smad pathway[J].*J Clin Lab Anal*,2020,34(6):e23246.
- [45]Fu J,Lin F,Pan Z,et al.Correlations of circulating miR-26b level with left ventricular hypertrophy and cardiac function in elderly patients with hypertension [J].*Pak J Med Sci*,2021,37(4): 966-971.
- [46]Molvin J,Jujic A,Nilsson PM,et al.A diabetes-associated genetic variant is associated with diastolic dysfunction and cardiovascular disease[J].*ESC Heart Fail*,2020,7(1):348-356.
- [47]da Silva JS,Gonçalves RGJ,Vasques JF,et al.Mesenchymal Stem Cell Therapy in Diabetic Cardiomyopathy[J].*Cells*,2022,11(2):11020240.
- [48]Van Linthout S,Hamdani N,Miteva K,et al.Placenta-Derived Adherent Stromal Cells Improve Diabetes Mellitus-Associated Left Ventricular Diastolic Performance [J].*Stem Cells Transl Med*,2017,6(12):2135-2145.

收稿日期:2022-05-29;修回日期:2022-07-21

编辑/肖婷婷