

药物调节生物标志物治疗糖尿病心肌病的研究进展

王瑶¹, 胡蕴慧², 李晓强², 孙磊³

1. 天津医院 内分泌科, 天津 300299

2. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

3. 天津医院 心内科, 天津 300299

摘要: 糖尿病心肌病是一种由糖尿病导致的严重并发症, 尚无有效的靶向药物治疗策略。糖尿病心肌病早期生物标志物对糖尿病心肌病的早期诊断、降低其导致的死亡率具有重要的临床意义, 对相关药物的研发和药效评价也具有重要的指导意义。总结了传统临床诊断标志物、炎症相关标志物、心肌纤维化相关标志物、心肌重构相关标志物在糖尿病心肌病药物治疗中的应用情况, 归纳了调节生物标志物治疗糖尿病心肌病的药物研究进展, 期望为相关药物的药效评价提供参考。

关键词: 药物; 糖尿病心肌病; 生物标志物; 炎症; 心肌纤维化; 心肌重构

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)09-2431-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.039

Research progress on drugs in treatment of diabetic cardiomyopathy by regulating biomarkers

WANG Yao¹, HU Yunhui², LI Xiaoqiang², SUN Lei³

1. Department of Endocrinology and Metabolism, Tianjin Hospital, Tianjin 300299, China

2. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. Department of Cardiology, Tianjin Hospital, Tianjin 300299, China

Abstract: Diabetic cardiomyopathy is a serious complication caused by diabetes, and there is no effective targeted drug therapy strategy. The early biomarkers of diabetic cardiomyopathy have important clinical significance for the early diagnosis of diabetes cardiomyopathy and the reduction of mortality caused by it, and also have important guiding significance for the development and efficacy evaluation of related drugs. This article summarized the application of traditional clinical diagnostic markers, inflammation related markers, myocardial fibrosis related markers, and myocardial remodeling related markers in the drug treatment of diabetic cardiomyopathy, and summarized the drug research progress of regulating biomarkers in treatment of diabetic cardiomyopathy, hoping to provide reference for the efficacy evaluation of related drugs.

Key words: drug; diabetic cardiomyopathy; biomarker; inflammation; myocardial fibrosis; myocardial remodeling

糖尿病心肌病是一种由糖尿病导致的严重并发症, 即在无冠心病、高血压和心脏瓣膜病的情况下发生的心力衰竭^[1]。目前临床上主要通过服用降糖药物, 如钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1)、二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂以及心衰治疗药物 β 受体阻滞剂、肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAAS) 抑制剂等缓解糖尿病心肌病, 尚无有效的靶向药物治疗策略。糖尿病心肌病病理机制复杂, 且尚未完全

阐明, 主要病理机制包括代谢紊乱、胰岛素抵抗、晚期糖基化终末产物的形成和交联、线粒体损伤、氧化应激、炎症和细胞死亡等^[2]。由于大多数糖尿病患者发现糖尿病心肌病时心脏已出现严重损伤, 因此有必要探索糖尿病心肌病早期生物标志物, 这对糖尿病心肌病的早期诊断、降低其导致的死亡率具有重要的临床意义。此外, 糖尿病心肌病生物标志物对相关药物的研发和药效评价也具有重要的指导意义, 相关生物标志物的变化可提示药物的临

收稿日期: 2024-06-08

基金项目: 天津市卫健委中医、中西医结合科研课题 (2023212)

作者简介: 王瑶 (1982—), 女, 副主任医师, 硕士, 从事内分泌、代谢性疾病研究。E-mail: frand.amg32@163.com

床疗效。本文总结了传统临床诊断标志物、炎症相关标志物、心肌纤维化相关标志物、心肌重构相关标志物在糖尿病心肌病药物治疗中的应用情况,归纳了调节生物标志物治疗糖尿病心肌病的药物研究进展,期望为相关药物的药效评价提供参考。

1 传统临床诊断标志物

临床实践中经常会使用一些经典的心肌损伤的生物标志物来诊断心肌损伤情况。如通过测定肌钙蛋白 T、肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和 C 反应蛋白(CRP)水平来早期发现心肌损伤;通过检测心房钠尿肽(ANP)、脑钠肽或氨基末端脑钠肽前体的水平来反映心脏心功能不全;检测结缔组织生长因子(CTGF)水平升高评估心肌纤维化和预后情况。这些标志物直接提示糖尿病心肌病患者心功能下降和心肌微循环缺血情况,有助于预测心肌损伤情况。目前临床很多治疗糖尿病心肌病的药物如辛伐他汀、氯吡格雷等都可利用这些指标来评价药物的临床疗效。

2 炎症相关标志物

高血糖导致的炎症反应是糖尿病心肌病主要发病机制,多种炎症因子提示心肌细胞存在损伤。

2.1 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素(IL)

TNF- α 和 IL-6 是糖尿病心肌病中检测到的多功能细胞因子,通过增加氧化应激和细胞死亡信号诱导心肌细胞凋亡,与心力衰竭进展有关。TNF- α 和 IL-6 在心脏重塑、纤维化、心肌细胞凋亡和缺血性心脏病中发挥作用。Markousis-mavrogenis 等^[3]在心力衰竭患者中进行的一项大型队列研究中,大约一半的患者 IL-6 水平高于正常对照值,这表明在舒张功能障碍相关的心肌肥大的早期阶段,促炎过程可能是糖尿病心肌病一种潜在的发病机制。

韦玉娜等^[4]使用黄芪桂枝五物汤合生脉饮加减治疗糖尿病心肌病气阴两虚兼血瘀证,将 96 例患者随机分为治疗组和对照组,各 48 例,两组均给予控制血糖、血脂、血压和抗心力衰竭等综合措施,对照组口服通脉降糖胶囊,3 粒/次,3 次/d;治疗组口服黄芪桂枝五物汤合生脉饮加减,1 剂/d,两组疗程均为 3 个月。治疗后,治疗组患者血清 TNF- α 、IL-6 等免疫炎症因子水平明显低于对照组,从而起到减轻心肌组织损伤,提高心室舒张功能的效果。

2.2 脂联素

脂联素是一种具有抗炎作用的内源性脂肪细胞因子,是一种胰岛素增敏剂,可以改善胰岛素抵

抗,抑制 TNF- α 的产生和释放。有研究显示,心肌 Adipo1R 的 mRNA 和蛋白表达水平降低与胰岛素敏感性下降有关^[5],脂联素可以降低烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)-2 的活性。NOX-2 作为心肌炎症反应和活性氧(ROS)、活性氮(RNS)产生的重要酶介质,一方面可以增强心肌炎症反应,另一方面它可能导致 TNF- α 和其他炎症因子的产生增加,这也表明脂联素可能通过 NOX-2 抑制 TNF- α 的产生。以上都会导致心肌纤维化和心脏舒张功能障碍,这是糖尿病心肌病早期病理变化的特征。脂联素可能在糖尿病心肌病中发挥重要作用,并可能成为未来治疗的突破点。

苏仕月等^[6]研究发现,蛭龙活血通瘀胶囊 200 mg/kg 干预 16 周后,可以明显改善 8 周龄 db/db 小鼠心功能,提高射血分数,上调脂联素,从而抑制细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 mRNA 表达。Zhang 等^[7]研究发现人参皂苷 Rg₃ 通过与过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR- γ) 直接结合促进脂联素分泌,促进脂联素信号传导,调节糖脂代谢,对糖尿病心肌病具有保护作用,因此人参皂苷 Rg₃ 有望成为治疗糖尿病心肌病的药物。

3 心肌纤维化相关标志物

3.1 转化生长因子- β (TGF- β)

TGF- β 是心脏成纤维细胞增殖和分化的中枢调节因子,对心肌中的其他细胞具有很强的促纤维化作用,导致心肌纤维化的进展^[8]。Shen 等^[9]研究发现,参松养心胶囊(200 mg/kg,持续 4 周)可通过抑制 TGF- β 1/Smad 通路抑制 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化,改善心功能。Dayel 等^[10]研究发现,西格列汀(100 mg/kg,持续 6 周)可能通过抑制 TGF- β /Smad 信号通路在糖尿病心肌病大鼠中发挥心肌保护作用。另外,氯化锂、丹酚酸 B 等对糖尿病心肌病也具有治疗作用,且都与抑制 TGF- β 信号通路有关^[11-12]。目前 TGF- β 信号通路参与糖尿病心肌病心肌纤维化的确切机制尚不足,需要进一步研究。

3.2 Sirtuins

Sirtuins 是一组去乙酰化酶,在代谢失调、炎症、氧化应激、纤维化和凋亡过程都发挥重要作用^[13]。Sirtuin 6 (SIRT6) 在不同组织中特异性表达,作为重要的调节因子参与心脏、骨骼肌、肝脏、大脑和胰腺的代谢过程。在心肌细胞中, SIRT6 抑制胰岛素样生长因子-蛋白激酶 B 信号传导,促进相关转录因子自噬,减缓心肌肥大和心力衰竭进展^[14-15]。

血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 被认为是肾素 - 血管紧张素转换酶抑制剂治疗高血压和心力衰竭的靶点, 其可将血管生成素 (Ang) II 转化为 Ang1-7, 进而对抗 Ang II 的分子和细胞效应。磷酸腺苷 (AMP) 依赖的蛋白激酶能够上调 ACE2 表达, 而 SIRT6 能通过 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) /ACE2 通路抑制 Ang II 生成而减轻心肌纤维化。总之 SIRT6 在维持心脏线粒体功能和脂质稳态中起着重要作用。

刘鑫等^[16]研究发现芪参益气滴丸 (227.5、455.0 mg/kg, 干预 14 d) 可通过上调糖尿病心肌缺血小鼠心脏中 SIRT1 和内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 水平, 增加 SIRT1 与 eNOS 共定位, 提高 NO 生物利用度, 保护内皮功能, 改善血管新生, 抑制心肌纤维化和心肌凋亡, 改善心脏功能, 从而促进糖尿病心肌缺血损伤修复。Ni 等^[17]研究发现, 淫羊藿苷 (30 mg/kg, 持续 16 周) 可上调 Apelin/SIRT3 通路, 减轻糖尿病心肌病导致的线粒体功能障碍和心功能障碍, 对糖尿病心肌病小鼠心肌发挥保护作用。Wu 等^[18]发现丹参酮 II_A (10、50 mg/kg, 持续 2 月) 可通过抑制糖脂代谢异常引起的内质网应激和上调 SIRT1 表达改善糖尿病心肌病小鼠心脏的病理改变和心肌细胞的病理形态, 降低心肌细胞死亡率; Zhang 等^[19]发现虎杖苷 (7.5 mg/kg, 持续 28 d) 通过上调 SIRT3 改善糖尿病小鼠心功能障碍, 增加自噬, 改善线粒体功能。Yu 等^[20]研究发现褪黑素 (10 mg/kg, 持续 16 周) 通过激活 SIRT6 和磷酸腺苷活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α /蛋白激酶 B (AMPK/PGC-1 α /Akt) 信号通路减少线粒体分裂, 增强线粒体生物发生和线粒体自噬, 从而抑制糖尿病心肌病大鼠的疾病进展和心肌缺血再灌注损伤。

4 心肌重构相关标志物

4.1 Ang II

肾素 - 血管紧张素系统 (RAS) 的激活是糖尿病心肌病的病理机制之一。越来越多证据显示 RAS 的有害影响, 其中 Ang II 与心脏重塑和胰岛素抵抗有关。糖尿病中经典 RAS 轴过度激活导致 Ang II 产生增加、血管紧张素 1 型受体 (AT1 receptor) 激活和醛固酮释放增加, 从而导致氧化应激、纤维化和心脏重塑增加。Ang II 是由有害刺激 (如高血压、糖尿病) 引发的。Ang II 和 AT1 受体之间的相互作用通过上调 TGF- β 表达促进细胞增殖^[18]。

Ang II 作用于骨骼肌, 主要通过两种独立的途径导致局部胰岛素抵抗: 胰岛素介导的葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT-4) 葡萄糖摄取和血流改变^[21]。Arow 等^[22]发现达格列净 (1.5 mg/kg, 持续 1 个月) 对 Ang II 诱导的糖尿病心肌病小鼠心肌具有减少纤维化、减轻炎症和改善收缩功能的作用, 这与降低氧自由基和与钙转运相关的膜通道活性有关。Zhao 等^[23]研究发现雷公藤红素 (1 mg/kg, 1 次/2 d, 持续 16 周) 可减轻糖尿病心肌病小鼠的心脏损伤和重构, 还能抑制糖尿病引起的炎症因子和活性氧的产生以及心肌细胞凋亡, 其机制可能与雷公藤红素抑制 ACE/Ang II/AGTR1 信号通路有关。阿齐沙坦 (1、3 mg/kg, 持续 8 周) 可减轻瘦素受体突变小鼠 (db/db) 心肌重构、氧化应激和炎症反应, 改善左室舒张功能障碍, 并部分改善糖代谢, 其机制可能与调控 ACE2/Ang1-7/Mas 轴有关^[24]。

4.2 非编码 RNA (ncRNA)

ncRNA 是一类转录但不翻译为蛋白质的 RNA 分子, 根据长度不同可分为 miRNA、siRNA、piRNA、rRNA、tRNA、snRNA、snoRNA 等, 这些 ncRNA 可以对靶基因和相关信号通路产生显著影响, 从而参与多种细胞过程, 包括分化、增殖、凋亡、迁移、血管生成等^[25]。部分细胞外 ncRNA 在糖尿病心肌病的发病过程中, 在心脏与器官间沟通中发挥重要作用, 参与调控炎症反应、氧化应激、心肌凋亡、心肌肥大和纤维化等病理生理过程, 是有前景的糖尿病心肌病诊断生物标志物和潜在的治疗靶点^[26-27]。

Yu 等^[28]研究发现, 紫苏醛 (60、120 mg/kg, 持续 8 周) 可以改善糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化, 减少心肌细胞凋亡, 其机制可能与上调 miR-133a-3p 并抑制 p-GSK-3 β 表达有关。Yang 等^[29]研究发现, 小檗碱 (200 mg/kg, 持续 4 周) 可通过上调 miR-181a-3p 表达进而抑制 GSDMD 介导的细胞焦亡, 继而有效预防糖尿病心肌病大鼠心肌纤维化。王天宇等^[30]给予糖尿病心肌病大鼠炙甘草汤 (2 mL/100 g, 持续 4 周) 处理, 发现其可明显改善糖尿病心肌病大鼠的心肌纤维化, 这种作用可能是通过 miR-181a-5p 靶向鞘氨醇激酶 2 来调控的。

目前研究提示, 以上药物调节的生物标志物可能有助于糖尿病心肌病的早期诊断和治疗, 并有助于制定临床干预计划, 以减缓或预防心力衰竭的发生、发展。但目前仍需要进一步的研究来评估这些

生物标志物的有效性,以便在无症状的 2 型糖尿病患者中实现糖尿病心肌病的早期诊断,防止不可逆的纤维化、心脏收缩力受损。

5 调节生物标志物治疗糖尿病心肌病的药物

糖尿病心肌病发病机制复杂,目前尚无靶向药物用于治疗糖尿病心肌病,因此临床上往往根据糖尿病心肌病患者实际情况采用多种药物联合治疗。根据欧洲糖尿病心肌病指南和糖尿病心肌病病证结合诊疗指南推荐,这些药物包括降糖、调脂、抗血小板、抗心力衰竭和抗心律失常药物^[31-32]。

作为一款 SGLT2 抑制剂,达格列净(1 mg/kg,持续 8 周)可减轻糖尿病心肌病小鼠炎症小体活化、纤维化和左心室射血分数恶化,降低炎症相关标志物 *TNF- α* 、*IL-1 β* 、*IL-6*、*NLRP3* mRNA 表达水平,而这种抗炎和抗纤维化作用却不依赖于其降糖作用,表明其可能存在其他潜在作用靶点^[33]。

作为降脂药的辛伐他汀可用于治疗高胆固醇血症和降低心脏病风险。研究表明,辛伐他汀(10 mg/kg,持续 90 d)可通过抑制高血糖/高脂血症诱导的氧化应激、炎症和细胞凋亡来减轻糖尿病心肌病大鼠症状,对于炎症因子 *TNF- α* 和心肌损伤标志物 CRP、CK-MB、cTnI 具有明显的抑制作用^[34]。

研究表明,作为抗血小板药物的氯吡格雷(5、10、20 mg/kg,持续 5 个月)对糖尿病并发症具有缓解作用,可通过阻断 TGF- β 1/Smad3/P2RY12 通路和抑制巨噬细胞浸润从而减轻糖尿病诱导的小鼠心肌肥厚和功能障碍来治疗糖尿病心肌病,对炎症因子 *TNF- α* 、*IL-1 β* 、*IL-6* 和心肌损伤标志物 ANP、CK、CK-MB 以及心肌纤维化相关标志物 TGF- β 1、CTGF 皆具有明显的抑制作用^[35]。

一些抗心力衰竭药物对糖尿病心肌病具有很好的治疗或预防作用。雷米普利(10 mg/kg)联用 α -硫辛酸(60 mg/kg)、格列齐特(15 mg/kg),持续 6 周,可通过抑制 TGF- β 1/Smad 通路抑制糖尿病心肌病的发展^[36]。替米沙坦(10 mg/kg)联用脑啡肽酶抑制剂噻啡(0.1 mg/kg),持续 4 周,可减轻心肌纤维化和细胞凋亡,预防糖尿病心肌病发展^[37]。螺内酯(20 mg/kg,持续 12 周)通过改善线粒体功能障碍减轻心肌纤维化、氧化应激和炎症,对糖尿病心肌病大鼠具有心肌保护作用^[38]。卡维地洛(10 mg/kg,持续 16 周)可能通过抑制心肌细胞凋亡和心肌纤维化改善糖尿病心肌病大鼠心功能^[39]。这些药物对炎症因子、心肌损伤标志物和心肌纤维化相

关标志物都具有明显的抑制作用,体现了这些药物的多种药理作用。

作为抗心律失常药物的伊伐布雷定(20 mg/kg,持续 12 周)不但降低心率功能,还可通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)介导的炎症和凋亡可改善链脲佐菌素诱导的糖尿病心肌病小鼠的心功能,对炎症因子 *TNF- α* 、*IL-1 β* 、*IL-6* 具有明显的抑制作用^[40]。

此外,中医治疗糖尿病心肌病主张根据病情轻重实施辨证论治,主要以益气养阴、活血化瘀、行气利水等为治法^[32]。中成药、单味中药因具有多成分、多靶点、多途径的作用特点,能够综合调节人体生理功能,改善糖尿病心肌病的症状和预后。

芪苈强心胶囊已被证实对心力衰竭患者有益。芪苈强心胶囊(0.5 g/kg,持续 8 周)对链脲佐菌素诱导的糖尿病心肌病小鼠心功能障碍和病理性重构具有保护作用,这种保护作用与其通过激活 PPAR γ 减轻高糖诱导的心肌细胞凋亡有关,并且对炎症因子 *TNF- α* 、*IL-1 β* 具有明显的抑制作用^[41]。

作为黄芪中主要活性成分之一的黄芪甲苷具有抗氧化、抗炎、免疫调节、抗缺血性脑损伤等多种药理作用。研究表明,黄芪甲苷(80 mg/kg,持续 8 周)对糖尿病心肌病大鼠心肌损伤具有保护作用,其机制可能与改善心肌脂质代谢、最终改善糖尿病大鼠心功能有关,对炎症因子 *TNF- α* 、*IL-1 β* 、*IL-6* 的水平具有显著抑制作用^[42]。

可以看到,使用这些药物治疗糖尿病心肌病评价药效时,选用的标志物以免疫炎症因子、心肌损伤和心肌纤维化标志物为主,这些标志物也经常用来当作其他心脏疾病的标志物,但对于诊断糖尿病心肌病缺乏特异性,因此在临床诊断中需要进一步挖掘糖尿病心肌病的特异诊断标志物。

6 结语

糖尿病心肌病是一种常见的糖尿病并发症,具有较高的发病率和死亡率,目前缺乏有效的治疗手段。早期发病隐匿,未能引起患者足够重视,也常常导致漏诊,耽误最佳治疗时机,因此对糖尿病心肌病的早期诊断显得尤为重要。生物标志物作为一种无创、易获得的检测手段,在糖尿病心肌病的诊断和治疗评价中具有重要的意义。目前临床对糖尿病心肌病治疗主要以抗炎、抗纤维化为主,诊断时也往往选择炎症因子、心肌损伤或心肌纤维化标志物为主,这些传统标志物对于糖尿病心肌病诊断缺

乏特异性和明确的诊断标准,无法跟其他心血管疾病如糖尿病肾病、冠心病等区分,亟需制定更精准的诊断标准。近年来,对 Sirtuins、外泌体等的研究为糖尿病心肌病诊断提供了新的方向,但由于其相关研究主要集中于动物/细胞模型,具体生物功能和分子机制尚不完全明确,缺乏循证依据,加之取材困难等原因尚无法在临床上普及。

从糖尿病心肌病相关药物的基础研究可以看到,传统经典的炎症因子、心肌损伤和纤维化标志物是评价改善心肌损伤的首选药效指标,这些标志物虽缺乏特异性,但已经得到广泛认可,筛选更加特异性的糖尿病心肌病生物标志物、制定其诊断标准势必会大大提升相关药物有效性的评价效率。

目前,糖尿病心肌病的传统西药治疗方法主要是控糖、调脂、抗心力衰竭治疗等。其他药物治疗,如丝氨酸蛋白酶抑制剂、褪黑素、辅酶 Q₁₀、ncRNA 等,仍需进一步临床试验研究。中药具有多个靶点、多种疗效,可以从多方面抑制糖尿病心肌病的发病机制,但目前临床应用样本数量少,缺少对作用机制的研究。干细胞疗法如能解决人类伦理和实验技术问题也会有广阔的研究前景。目前,针对糖尿病心肌病发病率持续升高的趋势,对糖尿病心肌病药物治疗应进行更加深入的研究,通过敏感的生物标志物来评估其临床疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dillmann W H. Diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Res*, 2019, 124(8): 1160-1162.
- [2] Tan Y, Zhang Z, 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.
- [3] Markousis-mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, *et al*. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: Results from the BIOSTAT-CHF study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(8): 965-973.
- [4] 韦玉娜, 莫雪梅, 王强, 等. 黄芪桂枝五物汤合生脉饮治疗糖尿病心肌病心脏功能的临床疗效 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(19): 104-109.
- [5] Li J, Su S, Zong X. Analysis of the association between adiponectin, adiponectin receptor 1 and diabetic cardiomyopathy [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(4): 1023-1027.
- [6] 苏仕月, 李结华, 宗晓娜. 脂联素及脂联素受体 1 的表达与糖尿病心肌病的关系 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 6(5): 562-567.
- [7] Zhang C, Yu H, Ye J, *et al*. Ginsenoside Rg₃ protects against diabetic cardiomyopathy and promotes adiponectin signaling via activation of PPAR- γ [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23):16736.
- [8] Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(3): e20190103.
- [9] Shen N, Li X, 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.
- [10] Dayel A F B, Alonazi A S, Alrasheed N M, *et al*. Role of the integrin-linked kinase/TGF- β /SMAD pathway in sitagliptin-mediated cardioprotective effects in a rat model of diabetic cardiomyopathy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2024, 76(1): 64-73.
- [11] Assi L A, Alkhansa S, Njeim R, *et al*. Uncovering the therapeutic potential of lithium chloride in type 2 diabetic cardiomyopathy: Targeting Tau hyperphosphorylation and TGF- β signaling via GSK-3 β inhibition [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(7): 955.
- [12] Luo H, Fu L, Wang X, *et al*. Salvianolic acid B ameliorates myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy by deubiquitinating Smad7 [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 161.
- [13] Palomer X, Aguilar-Recarte D, Garc á R, *et al*. Sirtuins: To be or not to be in diabetic cardiomyopathy [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(6): 554-571.
- [14] Sundaresan N R, Vasudevan P, Zhong L, *et al*. The sirtuin SIRT6 blocks IGF-Akt signaling and development of cardiac hypertrophy by targeting c-Jun [J]. *Nat Med*, 2012, 18(11): 1643-1650.
- [15] Lu J, Sun D, Liu Z, *et al*. SIRT6 suppresses isoproterenol-induced cardiac hypertrophy through activation of autophagy [J]. *Transl Res*, 2016, 172: 96-112.e6.
- [16] 刘鑫, 刘甜甜, 姚魁武, 等. 芪参益气滴丸调控 Sirt1 与 eNOS 互作促进糖尿病心肌缺血损伤修复再生 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4564-4572.
- [17] Ni T, Lin N, Huang X, *et al*. Icaritin ameliorates diabetic cardiomyopathy through Apelin/Sirt3 signalling to improve mitochondrial dysfunction [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 256.
- [18] Wu S, Lu D, Gajendran B, *et al*. Tanshinone II_A ameliorates experimental diabetic cardiomyopathy by inhibiting endoplasmic reticulum stress in cardiomyocytes via SIRT1 [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(8): 3543-3558.
- [19] Zhang M, Wang S, Cheng Z, *et al*. Polydatin ameliorates diabetic cardiomyopathy via Sirt3 activation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(3): 1280-1287.
- [20] 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]. *J Pineal Res*, 2021, 70(1): e12698.
- [21] Underwood P C, Adler G K. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2013, 15(1): 59-70.
- [22] Arow M, Waldman M, Yadin D, *et al*. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 7.
- [23] Zhao X, Huang B, Zhang J, *et al*. Celastrol attenuates streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in mice by inhibiting the ACE/Ang II/AGTR1 signaling pathway [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 186.
- [24] Sukumaran V, Tsuchimochi H, Tatsumi E, *et al*. Azilsartan ameliorates diabetic cardiomyopathy in young db/db mice through the modulation of ACE-2/ANG 1-7/Mas receptor cascade [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 144: 90-99.
- [25] Beermann J, Piccoli M T, Viereck J, *et al*. Non-coding RNAs in development and disease: Background, mechanisms, and therapeutic approaches [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1297-1325.
- [26] Yin Z, Chen C. Biological functions and clinical prospects of extracellular non-coding RNAs in diabetic cardiomyopathy: An updated review [J]. *J Cardiovasc Translat Res*, 2022, 15(3): 469-476.
- [27] Jakubik D, Fitas A, Eyileten C, *et al*. MicroRNAs and long non-coding RNAs in the pathophysiological processes of diabetic cardiomyopathy: Emerging biomarkers and potential therapeutics [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 55.
- [28] Yu Y N, Ren Y Y, Shao Z L, *et al*. Perillaldehyde improves diabetic cardiomyopathy by upregulating miR-133a-3p to regulate GSK-3 β [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175836.
- [29] Yang L, Cheng C F, Li Z F, *et al*. Berberine blocks inflammasome activation and alleviates diabetic cardiomyopathy via the miR-18a-3p/Gsdmd pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(6): 49.
- [30] 王天宇, 丁君灿, 程心怡, 等. 炙甘草汤通过 miR-181a-5p 靶向 SPHK2 调控心肌纤维化改善糖尿病心脏病 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2024, 34(1): 14-20.
- [31] Seferović P M, Paulus W J. Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(27): 1718-1727c.
- [32] 钱秋海, 倪青, 杨文军. 糖尿病心脏病病证结合诊疗指南(2021-12-31) [J]. 世界中医药, 2022, 17(12): 1641-1653.
- [33] Ye Y, Bajaj M, Yang H C, *et al*. SGLT-2 Inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(2): 119-132.
- [34] 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.
- [35] Li B, Zhang Y, Zheng Y, *et al*. The mechanisms and therapeutic potential of clopidogrel in mitigating diabetic cardiomyopathy in db/db mice [J]. *iScience*, 2024, 27(3): 109134.
- [36] Dugbartey G J, Wonje Q L, Alornyo K K, *et al*. Combination therapy of alpha-lipoic acid, gliclazide and ramipril protects against development of diabetic cardiomyopathy via inhibition of TGF- β /Smad pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 850542.
- [37] Malek V, Gaikwad A B. Telmisartan and thiorphan combination treatment attenuates fibrosis and apoptosis in preventing diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(2): 373-384.
- [38] Liu W, Gong W, He M, *et al*. Spironolactone protects against diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 9232065.
- [39] Zheng W, Shang X, Zhang C, *et al*. The effects of carvedilol on cardiac function and the AKT/XIAP signaling pathway in diabetic cardiomyopathy rats [J]. *Cardiology*, 2017, 136(3): 204-211.
- [40] Zuo G, Ren X, Qian X, *et al*. Inhibition of JNK and p38 MAPK-mediated inflammation and apoptosis by ivabradine improves cardiac function in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(2): 1925-1936.
- [41] Wu X, Zhang T, Lyu P, *et al*. Traditional Chinese medication Qiliqiangxin attenuates diabetic cardiomyopathy via activating PPAR γ [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 698056.
- [42] Wang Z, Zhu Y, Zhang Y, *et al*. Protective effects of AS-IV on diabetic cardiomyopathy by improving myocardial lipid metabolism in rat models of T2DM [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110081.