

DOI: 10.13376/j.cblls/2014155

文章编号: 1004-0374(2014)10-1084-06

## 糖尿病心肌病相关信号通路的研究进展

尹茂山<sup>1,2</sup>, 牟艳玲<sup>1,3\*</sup>

(1 济南大学-山东省医学科学院医学与生命科学学院, 济南 250062; 2 山东省医学科学院  
药物研究所, 济南 250062; 3 山东省罕见病重点实验室, 济南 250062)

**摘要:** 糖尿病心肌病是一种独立、特异的心肌病, 与糖尿病患者发生心力衰竭和死亡率升高密切相关。高血糖引起的心血管并发症涉及心肌病变和血管病变、心肌细胞结构的改变、信号通路和炎症因子的改变等, 导致心肌纤维化、心肌肥厚、心脏肥大、心力衰竭和心律失常。综述了糖尿病心肌病发病机制中研究较多的几条信号通路, 探究各信号通路在糖尿病心肌病发生、发展过程中对心脏的保护(损伤)作用的相关研究进展。

**关键词:** 糖尿病心肌病; 信号通路; 发病机制

**中图分类号:** R587.1; R542.2      **文献标志码:** A

## Research progress of diabetic cardiomyopathy-associated signaling pathways

YIN Mao-Shan<sup>1,2</sup>, MU Yan-Ling<sup>1,3\*</sup>

(1 School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China; 2 Institute of Materia Medica, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China; 3 Key Laboratory for Rare Disease of Shandong Province, Jinan 250062, China)

**Abstract:** Diabetic cardiomyopathy is an independent, specific cardiomyopathy, closely related with heart failure and high mortality. Cardiovascular complications related to hyperglycemia induced cardiomyopathy and pathophysiology of vascular disease, changes of myocardial structure, the signaling pathways, and alteration in inflammatory cytokines, leading to myocardial fibrosis, myocardial hypertrophy, cardiac hypertrophy, heart failure and arrhythmias. The paper mainly reviewed several signaling pathways which studied more on the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy, to explore the various signaling pathways in the development of diabetic cardiomyopathy.

**Key words:** diabetic cardiomyopathy; signaling pathways; pathogenesis

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)最早在1972年由Rubler等首先提出, 该病作为糖尿病独立的并发症目前已被肯定, 并逐渐被临床医生和流行病专家所重视。Ramachandran和Snehalatha<sup>[1]</sup>研究显示, 糖尿病心肌病是糖尿病状态下一组独立的心肌病变。1989年, Bouchard等<sup>[2]</sup>应用超声心电图发现了糖尿病患者限制性心肌改变, 左心室舒张末容积及顺应性明显减低。2013年, Statsenko等<sup>[3]</sup>研究证实了糖尿病患者存在左心室肥大、舒张功能合并(不合并)收缩功能不全, 并认为这是导致其易发心衰的重要原因。Falcao和Leite-Moreira<sup>[4]</sup>认为, 左室肥厚、代谢异常、细胞外基质的变化、

小血管病变、心脏自主神经病变、胰岛素抵抗、氧化应激、细胞凋亡均是重要的促进因子, 参与了糖尿病心肌病的发生和发展。本文就近几年有关糖尿病心肌病发生、发展相关的信号通路研究进行综述, 以期增强对糖尿病心肌病的认识, 有助于其预防和治疗。

收稿日期: 2014-06-25; 修回日期: 2014-07-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(3701022); 山东省中青年科学家奖励基金(BS2013SW008)

\*通信作者: E-mail: myling501@hotmail.com; Tel (Fax): 0531-82612443

## 1 糖尿病心肌病信号系统的变化

糖尿病心肌病主要特征是能量代谢出现紊乱, 系糖毒性、脂毒性及线粒体功能改变所致。P53 和细胞色素 C 呼吸酶 2 (synthesis of cytochrome C oxidase 2, SCO<sub>2</sub>) 是线粒体呼吸链重要的调节因子, 是糖尿病心肌病发病机制之一。糖尿病调节活性氧簇生成增加, 激活心肌细胞 P53/SCO<sub>2</sub> 信号系统, 增加线粒体的耗氧量, 造成活性氧簇的过度生成和脂质沉积, 引起心脏功能不全<sup>[5]</sup>。

为了维持心肌的有效做功, 糖尿病患者心肌细胞  $\beta$ -肾上腺素受体被激活, 在其被激活后, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和活性氧簇合成增加, 该途径介导心肌重构和心力衰竭的进展, 涉及到的重要因子有 p38 促分裂原活化蛋白激酶和热激蛋白 -27, 它们均被磷酸化<sup>[6]</sup>。

糖尿病状态下一系列信号通路被激活, 参与心肌细胞及其间质纤维化, 如在急性血糖增高时, 甘露糖结合凝集素和凝集素补体途径是导致血管功能失调和心肌病的重要的机制之一, 血清转化生长因子  $-\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ) 的水平也明显降低<sup>[7]</sup>, 凝血酶敏感素 -1 激活糖尿病心肌细胞内潜在的 TGF- $\beta_1$  复合体, 并通过其信号系统刺激成心肌 (纤维) 细胞分泌胶原纤维 III<sup>[8]</sup>; 糖尿病动物模型中发现核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 途径也促进糖尿病心肌病发生和发展, 与氧化应激、炎症、内皮细胞功能失调、心肌肥厚和纤维化等密切相关<sup>[9]</sup>; 生物合成途径也被激活, 诱发蛋白质 O-糖基化, 刺激心脏肌成纤维细胞, 促其胶原合成增加<sup>[10]</sup>。心肌细胞含有众多的信使系统, 以调节心肌细胞正常的生理功能, 这些信使系统产生协同或拮抗的作用。糖尿病几乎同时引起这些信使系统产生病变, 使病情更加复杂, 需要进一步进行探索和研究。

## 2 糖尿病心肌病相关信号通路

### 2.1 Nrf2-ARE 信号通路

抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 是位于超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 S-转移酶 (GST) 等保护性基因 5' 端的启动序列, 是一特异的 DNA-启动子结合序列, 可被多种氧化性和亲电性化合物激活, 从而激活 II 相解毒酶和抗氧化酶基因表达, 保护细胞组织正常的功能<sup>[11]</sup>。NF-E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2,

Nrf2) 作为一种转录因子, 是通过结合自身基因 5' 端 ARE 序列, 进而对其基因转录活性起调节作用<sup>[12]</sup>。目前认为 Nrf2 因子在调控细胞氧化损伤、抗外来异物方面发挥关键作用。Nrf2 因子在细胞对应激源敏感性方面起调节作用。Nrf2 具有上调抗氧化物基因表达的能力, Nrf2 的激活对细胞抗氧化损伤是有益的<sup>[13]</sup>。目前, 有关糖尿病与 Nrf2-ARE 通路研究较少。Yoh 等<sup>[14]</sup> 研究发现, 高血糖及氧化应激加速肾损伤, Nrf2 是防止发生糖尿病并发症的重要因子。He 等<sup>[15]</sup> 研究发现, 高糖通过活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 系统损害心肌细胞, 诱发糖尿病心肌病, Nrf2 基因敲除大鼠即使血糖仅轻度升高也可在很短时间导致糖尿病心肌病发生发展, 因此, Nrf2 通过 ARE 抗氧化应激关键性调节作用, 有可能阻止糖尿病心肌病进程。

血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 即热休克蛋白 32 (heat shock protein 32, HSP32), 是一种受多种因素诱导的应激蛋白, 各种氧化应激损伤均可诱导 HO-1 的表达, HO-1 的诱导已成为氧化应激的一种普遍标志<sup>[16]</sup>。Shao 等<sup>[17]</sup> 研究表明, Nrf2 蛋白的激活和核表达调控的抗氧化蛋白 HO-1 表达明显增强, 可减轻 1 型糖尿病小鼠肾脏氧化应激损伤, HO-1 的表达增强是通过激活 Nrf2 信号通路介导的。Yet 等<sup>[18]</sup> 发现, HO-1 的过度表达可对心肌组织缺血/再灌注损伤起保护作用, HO-1 产生的胆红素可改善缺血后心脏功能。因此, HO-1 是 Nrf2-ARE 通路重要的抗氧化蛋白酶。核转录因子 Nrf2-抗氧化反应元件 ARE 通路是机体抵抗氧化应激损伤的关键途径<sup>[19]</sup>。

氧化应激通路是 DCM 发病机制研究的新方向, 如何抗氧化应激, 清除氧自由基, 成为治疗 DCM 新目标。HO-1 是体内一种有效的抗氧化应激的酶系统, 是防治 DCM 发生、发展的重要心脏保护因子, 而 Nrf2 激活是细胞抗氧化应激的关键步骤。阐明 HO-1 是否通过激活 Nrf2-ARE 途径而发挥抗 DCM 的心脏保护作用, 对防治 DCM 具有重要意义。

### 2.2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

$\beta$ -catenin 是经典 Wnt 通路中关键的胞内效应分子, 它进入细胞核后通过与 T 细胞因子/淋巴增强因子 (TCF/LEF) 家族的转录因子结合, 调控特定基因的表达<sup>[20]</sup>。Wnt 信号通路参与正常的生理过程, 还参与肿瘤的形成、创伤修复、糖尿病的发生、心肌梗死等病理变化<sup>[21]</sup>。

Wnt 诱导分泌蛋白 -1 (Wnt-induced secreted protein-1, WISP-1) 是 Wnt 信号通路活化后的下游靶基因之一。2007 年, Colston 等<sup>[22]</sup> 研究表明, WISP-1 参与器官损伤修复, 肺、心、肝等脏器纤维化的发生。汪华学等<sup>[23]</sup> 研究发现, 与正常对照组相比, 糖尿病大鼠空腹血糖明显增高, 心脏指数增加, 心肌羟脯氨酸含量增加, 心肌超微结构显示肌纤维断裂, 线粒体损伤, 心肌  $\beta$ -catenin 和 WISP-1 表达增加, 提示 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在糖尿病诱导的心肌损伤中被激活, 可能与糖尿病诱导的心肌肥大、心肌纤维化的发生有关。

$\beta$ -catenin 是 Wnt 信号转导通路的下游元件。Wnt 信号途径是否激活, 取决于细胞内游离  $\beta$ -catenin 的水平<sup>[24]</sup>。正常情况下, 胞质内  $\beta$ -catenin 受多种蛋白质的共同调控, 胞质内游离  $\beta$ -catenin 水平极低。当 Wnt 因子与受体结合, Wnt 信号转导使糖原合成酶激酶 -3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ ) 被抑制,  $\beta$ -catenin 不能被正常水解而积累, 过量的  $\beta$ -catenin 进入细胞核与目的基因结合, 促进细胞增殖。因此,  $\beta$ -catenin 水平的增高提示 Wnt 信号通路的激活。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在心肌损伤中的作用受到越来越多的关注。Hahn 等<sup>[25]</sup> 研究表明,  $\beta$ -catenin 过表达可刺激新生大鼠心肌成纤维细胞的增殖、分化, 诱导心肌细胞肥大。Bratis 等<sup>[26]</sup> 研究发现, 糖尿病诱导心肌肥大、心肌纤维化的发生, 随着糖尿病大鼠心肌肥大和纤维化的发生(心体比的增高和心肌羟脯氨酸含量的增加), 心肌  $\beta$ -catenin 表达增高, 提示 Wnt 信号通路亦参与糖尿病诱导的心肌损伤。

WISP-1 作为  $\beta$ -catenin 的下游靶基因之一, 可促进细胞增殖, 介导细胞黏附, 促进细胞外基质合成, 刺激细胞转移等, 被认为是促进纤维化发生的主要细胞因子<sup>[27]</sup>。Colston 等<sup>[28]</sup> 报道 WISP-1 可促进原代培养的心肌细胞增殖, 同时促进心肌成纤维细胞增殖和胶原合成。心肌梗死后, 过度表达 WISP-1 及其受体黏合素, WISP-1 可能通过黏合素分子信号通路, 触发下游反应, 引起 WISP-1 信号增强, 导致心肌细胞肥大, 成纤维细胞增生和心肌纤维化的发生, 其具体机制尚待进一步研究。如何抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路及下游靶基因 WISP-1 的表达, 将是糖尿病心肌病防治策略的一个重要突破点。

### 2.3 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路

TGF- $\beta_1$  及其下游的 Smad 蛋白参与了心肌间质

纤维化和心肌肥厚的病理过程。

TGF- $\beta_1$  是诸多因素致心肌纤维化的共同中介物之一。正常心脏中, TGF- $\beta_1$ 、I 型和 III 型胶原含量很低, 糖尿病患者在高血糖、局部肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS)、氧化应激炎症等众多因素的刺激下, 体内 TGF- $\beta_1$  表达上调, 诱导心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 刺激胶原、纤维连接蛋白、蛋白多糖等的合成<sup>[29]</sup>。心肌纤维化的过程伴随着 TGF- $\beta_1$  及其下游 Smad2、Smad3 蛋白表达上调。在血管平滑肌细胞中, TGF- $\beta_1$  促进 Smad2 和 Smad3 磷酸化, 形成 Smad4 三聚体, 该复合物转移至细胞核内, 与 Smad 相关 DNA 序列结合, 增加促纤维化因子如纤维连接蛋白、I 型胶原和 CTGF 的基因转录。李龙英<sup>[30]</sup> 发现, 糖尿病心肌病大鼠心脏 Smad3 表达明显增加, 而 Smad7 表达减少, 提示 TGF- $\beta_1$  介导的心肌纤维化可被 Smad3 激活, 被 Smad7 阻断, 说明 TGF- $\beta_1$  参与了心肌纤维化的形成, 并且与 Smad3 和 Smad7 表达失衡有关。人体成纤维细胞中 TGF- $\beta_1$  介导的基因表达必须依赖 Smad3 的存在, 在 Smad3 基因缺陷小鼠中, 小鼠心肌纤维化程度可减轻 60%, 说明 Smad3 是心肌纤维化发展中必不可少的因素<sup>[31]</sup>。

糖尿病状态下心脏 TGF- $\beta_1$ /Smads 通路激活与心肌纤维化的发生、发展密切相关。目前心肌纤维化尚缺乏有效的治疗手段。深入研究 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号转导通路失调在糖尿病心肌纤维化中的作用, 有望为糖尿病心肌病的治疗提供新的有效靶点, 如能在关键环节阻断 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路, 将对减轻糖尿病心肌纤维化、改善心功能起到关键作用。

### 2.4 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 存在于多种细胞中, 调控基因表达, 介导炎症反应。已经证明, NF- $\kappa$ B 可以激活 IL-1、TNF、IFN 等炎症因子的表达, 而这些因子反过来可以促进 NF- $\kappa$ B 旁路的激活<sup>[32]</sup>。

NF- $\kappa$ B 信号通路的激活与糖尿病心血管病变的发生有密切关系, 是糖尿病血管并发症发病机制中众多信号通路的重要中间环节<sup>[33]</sup>。糖尿病患者体内过量的糖和蛋白质产生非酶糖化反应, 生成晚期糖基化产物 (advanced glycation endproducts, AGEs), 它们与细胞膜上的特异性受体 (receptor for advanced glycation endproducts, RAGE) 结合, 释放大量活性氧 (ROS), 激活 NF- $\kappa$ B 向核内转位, 继而启动 TNF- $\alpha$  等致炎因子的转录, 最终导致心血管内皮细

胞的损伤和平滑肌细胞的增殖, 促进了糖尿病心血管病变的产生。

目前认为, DCM 发病机制与炎症有关。Feng 等<sup>[34]</sup>应用敲除 MyD88 基因的大鼠进行心肌缺血-再灌注损伤研究发现, 敲除 MyD88 基因的大鼠与野生鼠比较, 其心肌梗死面积缩小、心功能得到改善、心肌中有较少的炎症细胞浸润及较低的单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 与细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 表达, 提示通过敲除 MyD88 可以减少心肌缺血-再灌注时心肌 NF- $\kappa$ B 活化, 达到减少心肌缺血再灌注损伤的目的。因此, NF- $\kappa$ B 的激活在糖尿病心血管病变中起着重要作用, 研发针对 NF- $\kappa$ B 激活的某一特定环节的抑制剂, 将对糖尿病心肌病的防治起到重要作用。

## 2.5 PKC信号通路

蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 是体内广泛存在的一类丝/苏氨酸激酶家族。神经递质、激素和生长因子大多可通过激活磷脂酶 C, 产生脂源性第二信使 (如二酰甘油), 从而激活 PKC, 后者通过磷酸化靶蛋白的丝/苏氨酸残基, 调节其基因表达来影响细胞的多种功能<sup>[35]</sup>。2011年, Yin 等<sup>[36]</sup>研究发现, 过度激活的 PKC 可导致心肌肥厚和纤维化的发生, 提示 PKC 抑制剂可预防和延缓心肌肥厚和心肌纤维化的发生。

高血糖使心肌细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞内的二酰甘油从头合成增加, 进而激活 PKC。另外,  $Ca^{2+}$  及血管紧张素、内皮素、血管内皮生长因子和渗透因子等可通过激活 PKC 起作用, 其可能机制是上述因子作用于细胞膜受体, 通过膜磷脂水解生成二酰甘油激活 PKC。在糖尿病状态下, 心肌 PKC 的变化有不同的报道。1998年, Koya 和 King<sup>[37]</sup>研究认为, 糖尿病时心肌 PKC 从胞质转位至胞膜, 而总活性无变化。Sil 等<sup>[38]</sup>研究表明, 糖尿病大鼠心肌 PKC 活性在颗粒部分 (细胞膜、细胞核、细胞骨架) 和胞质均增加, 从而认为高血糖时 PKC 表达增多。Liu 等<sup>[39]</sup>研究发现, 糖尿病大鼠心肌 cPKC、nPKC 总活性及胞质中活性增加, 而颗粒部分无变化, 认为胞质 PKC 含量增加与糖尿病时亚细胞改变和心功能降低有关。PKC 含量增加的原因还不清楚, 可能是基因表达增多或由其他分子机制所致。关于 PKC 亚型的变化, Guo 等<sup>[40]</sup>研究发现, 链脲佐菌素诱导的糖尿病猪, 在 4~8 周时, 心肌 PKC- $\alpha$ 、 $-\beta_1$ 、 $-\beta_2$  mRNA 明显增多, 并且认为 PKC- $\beta_2$  为

糖尿病时心血管损伤的主要因素。Giles 等<sup>[41]</sup>研究认为, 高血糖使心肌 PKC- $\alpha$ 、PKC- $\delta$ 、PKC- $\epsilon$  表达增多。大多数研究认为, 高血糖使心肌 PKC- $\beta_2$  优先表达增多。这些结果的不同可能与实验大鼠糖尿病的严重程度、持续时间、分离提取组织 PKC 的方法、分析酶活性的方法不同有关, 但可以肯定的是, 糖尿病高血糖状态可使心肌 PKC 表达增加或发生转位, 从而引起糖尿病心肌病的病理生理变化。

同样, 针对 PKC 的治疗应该成为 DCM 治疗中必不可少的环节。PKC 抑制剂已初步应用于临床, 治疗糖尿病血管并发症, 但对其远期疗效及毒副作用仍需观察和研究。

## 2.6 PI3K/AKT信号通路

磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide-3-kinase, PI3K) 家族是一类特异性的催化磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 3 位羟基磷酸化, 产生具有第二信使作用的肌醇脂物质的激酶。丝/苏氨酸激酶 (serine threonine kinase, AKT) 通路主要负责由 PI3K 始动的生物信息的传导, AKT 处于这一通路的中心环节, 其功能除了涉及细胞周期调控、凋亡启动等细胞生存调节外, 还参与血管生成、端粒酶活性和细胞侵袭性等诸多重要的生理及病理过程。

PI3K 可促进葡萄糖摄取、糖原合成与糖原合成激酶失活。PI3K 通路是传递许多重要细胞功能信号的中心枢纽, 多种因子通过上调 PI3K 通路, 发挥其生物学功能<sup>[42]</sup>。刘奎等<sup>[43]</sup>发现 PI3K 调节亚基 P85 $\alpha$  在糖尿病大鼠心肌中表达下降, 间接导致心脏收缩与舒张功能下降, 可能与糖尿病心肌病有关。

内脏脂肪素 (Visfatin) 具有胰岛素样作用, 与糖尿病关系密切, 但在糖尿病心血管方面的作用鲜有报道。PI3K 转导途径是胰岛素发挥作用的主要途径之一, 也是 Visfatin 发挥类胰岛素作用的主要途径之一。Hausenloy 等<sup>[44]</sup>发现, 心肌再灌注损伤时, 适时给予 Visfatin 可有效地减少心肌梗死面积, 增加心肌再灌注后的成活率。Choi 等<sup>[45]</sup>研究发现, Visfatin 可保护心肌细胞免受急性缺血-再灌注的损伤, 其对心血管的保护作用可能依赖于相作用的细胞类型及持续时间。Adya 等<sup>[46]</sup>研究表明, 抑制 PI3K 通路可减少 Visfatin 诱导的血管内皮生长。范春雷等<sup>[47]</sup>研究显示, PI3K 的减少使糖尿病大鼠心肌代谢发生障碍, 促进了糖尿病心肌病的发生发展; 同样, 糖尿病大鼠心肌组织 Visfatin 表达下降, 证

实 Visfatin 参与了糖尿病心肌病的发生发展, 但具体机制有待进一步研究。

糖尿病心肌病的发生发展存在多种信号通路的变化, 各信号通路既相互独立, 又交织成网, 彼此联系。心肌细胞代谢障碍与 NF- $\kappa$ B 信号通路中晚期糖基化终末产物 (AGEs) 增加, 从而影响心肌功能及心肌结构改变, PKC 信号通路相关的蛋白激酶 C(PKC) 发生变化, 血管紧张素 II 也是通过激活 PKC 信号系统诱导结缔组织生长因子表达, 促进心肌纤维化。高血糖诱导 TGF- $\beta_1$ /Smads 信号通路中 TGF- $\beta_1$  等相关因子异常表达, 可以增加纤维组织形成和胶原的表达。另外, 高血糖诱导内皮素系统上调, 可见 PI3K/AKT 信号通路在糖尿病心肌纤维化过程中也发挥重要作用。

### 3 结语

综上所述, 糖尿病时, 机体通过多种机制和信号途径, 促使心肌细胞及其间质纤维化, 促进心肌重构、肥大或扩张, 导致心律失常和心力衰竭发生, 严重降低患者的生活质量和寿命。糖尿病心肌病发生、发展的病理生理机制仍有许多未知因素有待探究, 如何预防和治疗糖尿病心肌病, 防治糖尿病心肌病导致的心功能衰竭, 将是值得关注的研究领域。

### [参 考 文 献]

- [1] Ramachandran A, Snehalatha C. Epidemiology of heart disease in type 2 diabetes. *Medicographia*, 2007, 29(1): 207-12
- [2] Bouchard A, Reeves RC, Cranney G, et al. Assessment of myocardial infarct size by means of T<sub>2</sub>-weighted <sup>1</sup>H nuclear magnetic resonance imaging. *Am Heart J*, 1989, 117(2): 281-9
- [3] Statsenko ME, Turkina SV, Shalaeva SS, et al. Impaired cardiac structural and functional parameters in patients with chronic heart failure and diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Ter Arkh*, 2013, 85(10): 23-31
- [4] Falcao PI, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(3): 325-44
- [5] Nakamura H, Matoba S, Iwai-Kanai E, et al. P53 promotes cardiac dysfunction in diabetic mellitus caused by excessive mitochondrial respiration-mediated reactive oxygen species generation and lipid accumulation. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(1): 106-15
- [6] Xu Q, Dalic A, Fang L, et al. Myocardial oxidative stress contributes to transgenic  $\beta_2$ -adrenoceptor activation-induced cardiomyopathy and heart failure. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(5): 1012-28
- [7] Pavlov VI, La Bonte LR, Baldwin WM, et al. Absence of mannose-binding lectin prevents hyperglycemic cardiovascular complications. *Am J Pathol*, 2012, 180(1): 104-12
- [8] Tang MX, Zhou FH, Zhang W, et al. The role of thrombospondin-1-mediated TGF- $\beta_1$  on collagen type III synthesis induced by high glucose. *Mol Cell Biochem*, 2011, 346(1/2): 49-56
- [9] Lorenzo O, Picatoste B, Ares-Carrasco S, et al. Potential role of nuclear factor  $\kappa$ B in diabetic cardiomyopathy. *Mediators Inflamm*, 2011, 2011: 652097
- [10] Kohda Y, Kanematsu M, Kono T, et al. Protein O-glycosylation induces collagen expression and contributes to diabetic cardiomyopathy in rat cardiac fibroblasts. *J Pharmacol Sci*, 2011, 111(4): 446-50
- [11] Lee JM, Calkins MJ, Chan K, et al. Identification of the NF-E2-related factor-2-dependent genes conferring protection against oxidative stress in primary cortical astrocytes using oligonucleotide microarray analysis. *J Biol Chem*, 2003, 278(1): 12029-38
- [12] Kwak MK, Itoh K, Yamamoto M, et al. Enhanced expression of the transcription factor Nrf2 by cancer chemo preventive agents: role of antioxidant response element-like sequences in the nrf2 promoter. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(1): 2883-92
- [13] Mercado N, Thimmulappa R, Tomas CM, et al. Decreased histone deacetylase 2 impairs Nrf2 activation by oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(2): 292-8
- [14] Yoh K, Hirayama A, Ishizaki K, et al. Hyperglycemia induces oxidative and nitrosative stress and increases renal functional impairment in Nrf2-deficient mice. *Genes Cells*, 2008, 13(11): 1159-70
- [15] He X, Kan H, Cai L, et al. Nrf2 is critical in defense against high glucose induced oxidative damage in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(1): 47-58
- [16] Cosso L, Maineri EP, Traverso N, et al. Induction of hemeoxygenase 1 in liver of spontaneously diabetic rats. *Free Radic Res*, 2001, 34(2): 189-91
- [17] Shao JL, Zhou YY, Chen HM, et al. Sevoflurane induces neuron HO-1 mRNA expression via P70S6K/Nrf2 kinase signal pathways. *Chin Pharmacol Bull*, 2009, 25(2): 209-212
- [18] Yet SF, Tian R, Layne MD, et al. Cardiac-specific expression of hemeoxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice. *Circ Res*, 2001, 89(2): 168-73
- [19] Wasserman WW, Fahl WE. Functional antioxidant responsive element. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(10): 5361-6
- [20] 闫胜男, 韩芳, 石玉秀. 大鼠 PTSD 后蓝斑核  $\beta$ -catenin 的表达下降伴随细胞凋亡. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2012, 21(1): 1-4
- [21] Hermans KC, Daskalopoulos EP, Blankesteijn WM. Interventions in Wnt signaling as a novel therapeutic approach to improve myocardial infarct healing.

- Fibrogenesis Tissue Repair, 2012, 5(1): 16
- [22] Colston JT, Rosa SD, Koehler M, et al. Wnt-induced secreted protein-1 is a prohypertrophic and profibrotic growth factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(3): H1839-46
- [23] 汪华学, 陶静, 叶红伟.  $\beta$ -catenin和WISP-1在糖尿病大鼠心肌中的表达. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2013, 22(3): 189-92
- [24] Clevers H, Nusse R. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease. *Cell*, 2012, 149(6): 1192-205
- [25] Hahn JY, Cho HJ, Bae JW, et al.  $\beta$ -catenin over expression reduces myocardial infarct size through differential effects on cardiomyocytes and cardiac fibroblasts. *J Biol Chem*, 2006, 281(41): 30979-89
- [26] Bratis K, Kattamis A, Athanasiou K, et al. Abnormal myocardial perfusion-fibrosis pattern in sickle cell disease assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*, 2013, 166(3): e75-81
- [27] Venkatachalam K, Venkatesan B, Valente AJ, et al. WISP1, a pro-mitogenic, pro-survival factor, mediates tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )-stimulated cardiac fibroblast proliferation but inhibits TNF- $\alpha$ -induced cardiomyocyte death. *J Biol Chem*, 2009, 284 (21): 14414-27
- [28] Colston JT, de la Rosa SD, Koehler M, et al. Wnt-induced secreted protein-1 is a prohypertrophic and profibrotic growth factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(3): 1839-46
- [29] Ruiz-Ortega M, Rodriguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, et al. TGF- $\beta$  signaling in vascular fibrosis. *Cardiovasc Res*, 2007, 74(2): 196-206
- [30] 李龙英. TGF- $\beta$ 1/Smads与糖尿病大鼠心肌病关系及干预研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2007
- [31] Divakaran V, Adroque J, Ishiyama M, et al. Adaptive and maladaptive effects of smad 3 signaling in the adult heart after hemodynamic pressure overloading. *Circ Heart Fail*, 2009, 2(6): 633-42
- [32] Vander Heiden K, Cuhlmann S, Luongle A, et al. Role of nuclear factor  $\kappa$ B in cardiovascular health and disease. *Clin Sci: Lond*, 2010, 118(10): 593-605
- [33] Hink U, Tsilimingas N, Wendt M, et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus: therapeutic implications. *Treat Endocrinol*, 2007, 2(5): 293-304
- [34] Feng Y, Zhao HL, Xu XH, et al. Innate immune adaptor MyD88 mediates neutrophil recruitment and myocardial injury after ischemia-reperfusion in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(5): H1311-8
- [35] Weber NC, Toma O, Wolter JI, et al. The noble gas xenon induces pharmacological preconditioning in the heart *in vivo* via induction of PKC-epsilon and p38 MAPK. *Br J Pharmacol*, 2005, 144(1): 123-32
- [36] Yin M, Sillje HH, Meissner M, et al. Early and late effects of the DPP-4 inhibitor vildagliptin in a rat model of post-myocardial infarction heart failure. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10(1): 85
- [37] Koya D, King GL. Protein kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes*, 1998, 47: 859-66
- [38] Sil P, Kandaswamy V, Sen S. Increased protein kinase C activity in myotroph in induced myocyte growth. *Circ Res*, 2006, 82(11): 1173-88
- [39] Liu XL, Wang JW, Takeda N, et al. Changes in cardiac protein kinase C activities and isozymes in streptozotocin induced diabetes. *Am J Physiol*, 1999, 277(5): E798-804
- [40] Guo M, Wu MH, Korompai F, et al. Upregulation of PKC genes and isozymes in cardiovascular tissues during early stages of experimental diabetes. *Physiol Genomics*, 2003, 12(3): 139-46
- [41] Giles TD, Given MB, Greenberg SS, et al. Myocardial effects of ethanol consumption in the rat with streptozotocin induced diabetes. *Alcohol Clin Exp Res*, 2002, 26(2): 1128-33
- [42] Mehta VB, Besner GE. HB-EGF promotes angiogenesis in endothelial cells via PI3-kinase and MAPK signaling pathways. *Growth Factors*, 2007, 25: 253-63
- [43] 刘奎, 周丽诺, 王东, 等. 磷脂酰肌醇3激酶调节亚基P85 $\alpha$ 在自发性糖尿病大鼠心肌中表达下降. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17: 753-5
- [44] Hausenloy D, Shiang-Yong L, Paramanathan A, et al. The adipocytokine, visfatin, reduces myocardial infarct size, when given at time of reperfusion, by inhibiting the mitochondrial permeability transition pore. *Heart*, 2007, 93: 95-105
- [45] Choi KM, Kim JH, Cho GJ, et al. Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *Eur J Endocrinol*, 2007, 157(4): 437-42
- [46] Adya R, Tan BK, Punn A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signaling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2): 356-65
- [47] 苑春雷, 田浩明, 廖鑫, 等. 糖尿病大鼠心肌组织内脏脂肪素的表达及二甲双胍干预作用的观察. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21: 643-6