

DOI: 10.13376/j.cblls/2021052

文章编号: 1004-0374(2021)04-0490-12

运动介导氧化应激改善糖尿病性心肌病的研究进展

马 坤¹, 谢金凤², 刘金美¹, 付翠元¹, 贾绍辉^{3*}

(1 武汉体育学院研究生院, 武汉 430079; 2 湖北民族大学医学院, 恩施 445000;

3 武汉体育学院健康科学学院, 运动训练监控湖北省重点实验室, 武汉 430079)

摘 要: 随着糖尿病患病率日趋增加, 糖尿病性心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 也越来越受到关注。糖尿病性心肌病的致病因素很多, 氧化应激是 DCM 的重要风险因素, 慢性高血糖通过产生大量活性氧 (ROS) 损伤抗氧化防御系统和增加氧化应激导致心肌病理异常。已有研究证实运动可以降低糖尿病活性氧簇生成、增强抗氧化应激能力, 有利于心肌保护。该文就运动调节 DCM 模型鼠和患者氧化应激水平以及不同运动方式改善 DCM 的相关机制进行综述, 为运动缓解糖尿病性心肌病的发病进程提供理论依据。

关键词: 运动; 糖尿病性心肌病; 氧化应激

中图分类号: R455; R587.1 **文献标志码:** A

The role of exercise-mediated oxidative stress in diabetic cardiomyopathy

MA Kun¹, XIE Jin-Feng², LIU Jin-Mei¹, FU Cui-Yuan¹, JIA Shao-Hui^{3*}

(1 Graduate School of Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China; 2 Medical School of Hubei Minzu University, Enshi 445000, China; 3 Hubei Key Laboratory of Sport Training and Monitoring, College of Health Science, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China)

Abstract: With the increasing prevalence of diabetes, diabetic cardiomyopathy (DCM) has also received more and more attention. There are many risk factors for DCM including oxidative stress. Chronic hyperglycemia can damage the antioxidant defense system by producing a large amount of reactive oxygen species (ROS) and increase oxidative stress, which leads to pathological abnormalities of the myocardium. It has been confirmed that exercise can reduce the formation of ROS in diabetes and enhance the ability of antioxidant stress, which is conducive to myocardial protection. In the review, we discussed the role of exercise in regulating oxidative stress in diabetic cardiomyopathy, and summarized the current situation of intervention of different exercise modes on oxidative stress in DCM, so as to provide scientific basis for alleviating the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy through exercise.

Key words: exercise; diabetic cardiomyopathy; oxidative stress

依据国际糖尿病联合会 (IDF) 报告, 2019 年全球约 4.63 亿糖尿病患者; 中国更是全球糖尿病发病率最高的国家, 患者数量高达 1.164 亿, 因糖尿病死亡人数约为 83.4 万^[1]。心血管并发症是糖尿病患者死亡的主要原因, 其中, 糖尿病性心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 是糖尿病主要的心血管并发症之一, 其特点是在没有冠心病、高血压和瓣膜心脏病的情况下, 发生心力衰竭及猝死^[2]。DCM 是一种多因素诱导的疾病, 高血糖引发活性氧簇

(reactive oxygen species, ROS) 产生增多^[3], 激活氧化应激系统, 氧化应激升高进一步加重线粒体等细胞器损伤, 引发细胞能量和物质代谢异常, 同时脂质过氧化会改变心肌正常的结构和功能, 最终导致心肌损伤^[4]。

收稿日期: 2020-09-07; 修回日期: 2020-11-05

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2018CFB729);

湖北省教育厅科学研究计划项目(B2019193)

*通信作者: E-mail: lucy100910@163.com

多项研究表明, 运动是预防 2 型糖尿病及其并发症的有效干预措施^[5]。相关机制研究提示, 运动可以改善机体心肌代谢、维持细胞内线粒体功能、增加胰岛素敏感性、改善心肌纤维化。另外, 研究证实运动可以降低糖尿病患者体内活性氧簇产物生成, 增强其抗氧化应激能力^[6]。本文就运动调节氧化应激水平改善 DCM 的研究现状进行综述, 总结不同运动方式促进 DCM 患者心肌保护的研究现状, 为运动缓解糖尿病性心肌病的发病进程提供科学依据。

1 氧化应激在糖尿病性心肌病中的作用

DCM 的发病机制非常复杂, 涉及心肌胰岛素抵抗、氧化应激、糖脂代谢紊乱、炎症反应、内质网应激、心肌细胞凋亡及线粒体结构功能改变等多种机制的相互作用^[7]。一些证据表明, 氧化应激在糖尿病引起的心血管疾病的发展中起着关键作用, 是导致上述发病机制的中心环节^[8-9]。当血糖水平升高时, 葡萄糖会大量进入细胞, ROS 以及活性氮簇 (reactive nitrogen species, RNS) 等过度生成, 超过了其抗氧化系统的清除能力, 导致氧自由基产生和清除之间的平衡被打破, 体内大量 ROS 蓄积, 即氧化应激 (oxidative stress, OS)^[10]。适度的氧化应激可以增加蛋白质的活性, 但过多的活性氧簇产物, 如超氧阴离子 (O_2^-)、过氧化氢 (H_2O_2)、羟自由基 (OH^\cdot) 和过氧亚硝酸盐 ($ONOO^-$) 等可通过与脂质、蛋白质和 DNA 之间的相互作用引起病理改变^[11]。现已证实, DCM 患者心肌细胞内活性氧增多, 内源性和外源性抗氧化系统被破坏, 体内氧化应激增加^[12-13]。

慢性高血糖是 ROS 大量生成的重要诱因, 可通过激活多元醇途径 (通过醛糖还原酶的激活)、蛋白激酶 C 途径 (PKC)、晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 途径和己糖胺途径等多种途径, 加剧糖尿病心肌中 ROS 蓄积并导致心血管功能障碍。细胞内葡萄糖浓度升高, 激活多元醇通路, 增加了醛糖还原酶的活性, 该酶利用 NADPH 作为辅助因子将葡萄糖转化为山梨醇, 引起细胞内 NADPH 的消耗增加, 从而损害心肌的抗氧化能力^[14]。Ferraro 等^[15] 研究显示, 长期适度运动训练联合醛糖还原酶抑制剂可增强糖尿病大鼠心脏功能, 提高心肌组织肌浆网钙 ATP 酶 2 (SERCA2) 和锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) 的表达, 减轻纤维化程度。另一方面, 高血糖促进甘油三磷酸 (G3P)

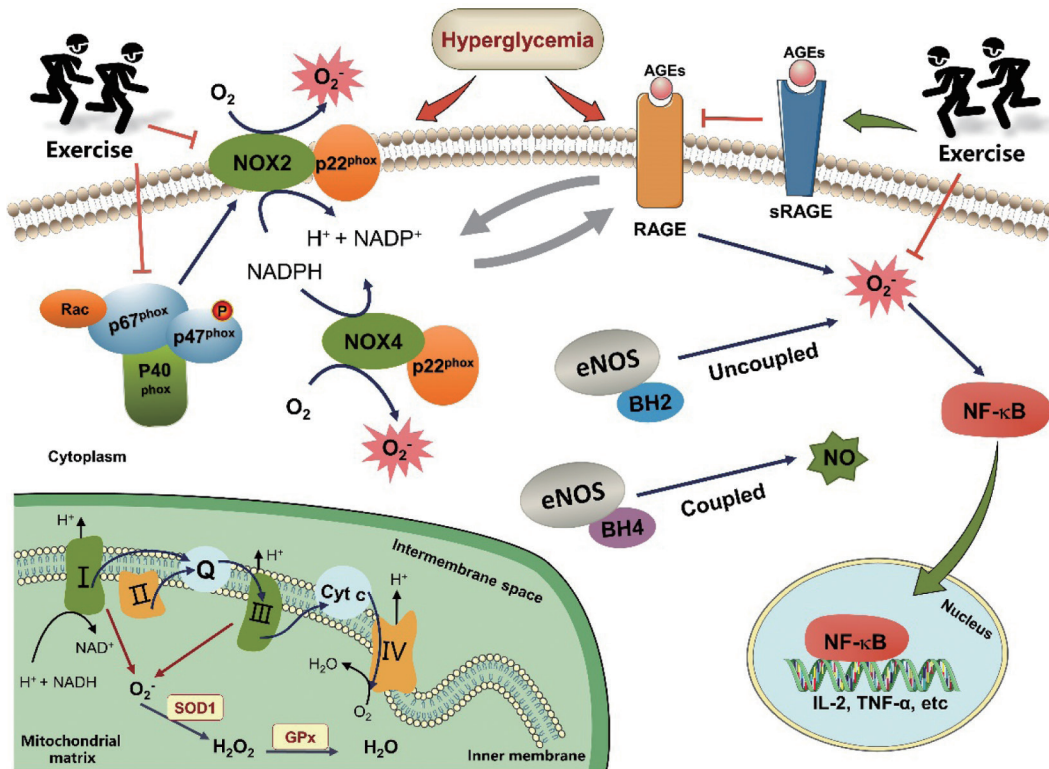
合成 DAG, 进而激活糖尿病心肌 PKC 通路, 活化的 PKC- β 和 - δ 亚型会抑制内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 和 NO 的生物利用度^[16], 同时 PKC 通路可通过激活 NADPH 氧化酶而增加 ROS 的产生^[17], 抑制 PKC 的表达可改善心脏功能, 减少糖尿病心肌纤维化^[18]。此外, 在己糖胺途径中, 高血糖诱导 O- 连接的 N- 乙酰氨基葡萄糖 (O-GlcNAc) 增加, 上调钙调蛋白激酶 - II (CaMK- II), 介导心肌胰岛素代谢信号受损, 影响心肌钙稳态和线粒体功能^[19]。定期有氧运动训练后可减轻糖尿病小鼠心肌蛋白 O-GlcNAc 酰化异常^[20]。

高血糖诱导的氧化应激、脂毒性和炎症反应等因素也可引起心肌内内质网肿胀和持续的功能紊乱, 即内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS), 并激活未折叠蛋白反应 (UPR)^[21]。心肌细胞内的 Ca^{2+} 水平主要依赖于细胞膜及内质网上的钙离子通道维持, 内质网钙泵蛋白 (SERCA2a) 在 DCM 心肌中表达降低, 可能通过高血糖诱导 AGEs 产生增多、氧化应激和促炎因子等使细胞内钙稳态失衡^[22]。内质网应激严重或持续得不到缓解就会触发细胞自噬和凋亡信号, 诱导 CHOP、caspase-12 等促凋亡因子的表达和活化, 引起细胞凋亡, 而抑制内质网应激反应可以减轻 DCM 心肌损伤^[23-24]。心肌细胞凋亡增加是 DCM 发展的主要危险因素, 在糖尿病患者和动物模型的心脏中均可观察到心肌细胞的凋亡增加^[25-26]。成人心肌细胞基本没有增殖能力, 高血糖引起心肌氧化应激增加, 诱导细胞凋亡增加, 心肌细胞的丢失直接导致心脏功能受损^[27]。有研究证实, 激活自噬可改善 DCM 心肌细胞的能量供应, 促使抗凋亡蛋白 Bcl-2 与自噬蛋白 Beclin1 解离, 减少细胞凋亡, 改善心肌功能^[28]。

2 运动介导氧化应激在糖尿病性心肌病中的作用

2.1 运动减少 DCM 心肌 ROS 的生成

糖尿病心脏中 ROS 的过度生成有多种途径, 包括线粒体电子传递链的泄漏、eNOS 的解耦联、NADPH 氧化酶以及 AGEs 与 RAGE 的相互作用等^[29] (图 1)。线粒体在氧化磷酸化过程中, 部分电子会从电子传递链 (ETC) 上泄露, 与胞质中的 O_2 、 H_2O 和 NO 等结合, 后于复合物 I 和复合物 III 等位点产生 ROS; 电子向线粒体内膜上的转移与细胞内葡萄糖的浓度直接相关, 高血糖状态下, 电子传递链饱和, 电子被迫转移到氧中, 产生 $O_2^{\cdot-}$ ^[30]。超氧化物



“→”表示促进；“⊥”表示抑制。

图1 运动干预DCM心肌ROS的生成

歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 将生成的 O_2^- 催化还原成 H_2O_2 ，再由谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 分解。高血糖促进线粒体 ROS 生成，导致线粒体功能障碍，损害 ETC 活性，进而反馈性地增加 ROS，引起心肌氧化应激^[31]。研究表明，运动可增强人类骨骼肌线粒体呼吸链超复合体的形成，增强呼吸链功能，并且长时间中等强度运动可减少健康大鼠心肌 ROS 的生成，提高线粒体氧化磷酸化效率，通过恢复心肌细胞连接蛋白 Cx43 表达水平以及减轻 db/db 小鼠的线粒体跨膜电位和细胞色素 C 渗漏来改善线粒体功能^[32-34]。另一方面，高血糖促进心肌细胞内诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 催化产生具有较强自由基效应的 NO，并与 O_2^- 反应生成强氧化剂 $ONOO^-$ ，辅因子四氢生物蝶呤 (BH4) 极易被 $ONOO^-$ 氧化成 BH2，进而促进 eNOS 的解耦联^[35-36]。当糖尿病心肌细胞 eNOS 解耦联时，超氧化物生成增加，NO 生成减少，进一步加剧氧化应激，抑制 eNOS 解耦联则会改善 DCM 心脏功能^[37]。低强度耐力训练可诱导 2 型糖尿病患者的心肌 eNOS 二聚化增加，提高 NOS 的耦联程度，从而促进 NO 的产生^[38-39]。类

似的实验结果也表明，糖尿病大鼠中 eNOS 和 NO 的变化与运动强度高低密切相关，中低等强度运动更有利于糖尿病大鼠血清 NO 水平的提高和 eNOS 的表达增强^[40]。

在高血糖症中，细胞内外的蛋白质和脂质暴露于高浓度的葡萄糖和糖酵解中间产物，引起非酶性糖基化反应，形成 AGEs^[41]，AGEs 通过与细胞外基质基底膜中的分子形成交联，结合晚期糖基化终产物受体 (receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)，上调转录因子 NF- κ B 及其靶基因，血管通透性增加，促进 ROS 和促炎性细胞因子的产生，降低 NO 生物利用度^[42]。研究发现，中强度有氧运动能够抑制糖尿病大鼠骨骼肌和心肌中 AGE-RAGE 轴以及 NF- κ B 通路，降低 T2DM 的氧化应激和炎症反应，减轻组织损伤^[43]。值得注意的是，可溶性 RAGE (sRAGE) 可以与 RAGE 竞争结合 AGEs，抑制 RAGE 信号转导，被公认为是 AGEs 的清除剂，在糖尿病心血管疾病发展过程中起保护作用^[44-45]。Choi 等^[46]的研究结果提示，中等强度有氧运动可提高 2 型糖尿病患者血清 sRAGE 水平，降低心脏代谢危险因素。此外，活化后的 AGEs-RAGE 复合

物激活 NADPH 氧化酶, 诱导 ROS 的生成, 而 NADPH 氧化酶衍生的 ROS 逆向增加 AGEs 受体 RAGE 的表达, 形成正反馈回路, 导致恶性循环, 进一步加重氧化应激^[47]。NADPH 氧化酶 (NOXs) 将电子从 NADPH 还原为分子氧产生 ROS, NOX2 和 NOX4 是心肌细胞中 NADPH 氧化酶家族的主要异构体: 其中 NOX2 分布在质膜上^[48], 产生 O_2^- ; 而 NOX4 定位于内质网和线粒体等核周区域^[49], 产生 H_2O_2 。相关研究证明糖尿病引起的代谢紊乱可能使 NOXs 活性增加, 且发现糖尿病大鼠心肌细胞中 ROS 的产生也异常增加, 提示糖尿病心肌氧化应激系统被激活^[50-51]。同时有研究表明, 链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病大鼠在游泳训练后心肌细胞内 NOX4 表达减少, SOD 活性增加, 有效地抑制了心肌氧化应激损伤^[52]。进一步的实验揭示, 有氧耐力训练可降低糖尿病大鼠心脏中 NADPH 氧化酶关键调节亚基 p47 (Phox) 和 p67 (Phox) 的表达, 从而改善心功能^[53]。然而, Novoa 等^[54]的研究显示, 高强度运动后糖尿病大鼠心肌 NADPH 氧化酶 NOX2 和 NOX4 的 mRNA 和蛋白表达水平不但没有降低, 反而有增加的趋势, 并且 eNOS 水平也无明显变化, 提示高强度运动并不能恢复糖尿病心肌的氧化还原稳态。综上所述 (表 1), 长期中等运动可以减少 ROS 的生成, 改善心肌线粒体功能, 减轻氧化应激损伤, 而高强度运动是否有利于干扰 ROS 生产尚需进一步验证。

2.2 运动增强心肌内源性抗氧化酶活性

心肌组织中包含内源性、非酶性和酶性等多种抗氧化系统, 足以清除正常代谢活动过程中产生的活性氧。DCM 患者由于长期处于高糖环境, 心肌组织中抗氧化系统受到破坏, 如 SOD、CAT、GPx 等几种内源性抗氧化酶的表达量和活性降低^[55-56]。SOD 是一种金属蛋白, 负责催化 O_2^- 歧化为更稳定的 H_2O_2 和 O_2 , 从而降低细胞内 O_2^- 水平。SOD 家族包含 3 种主要同工酶: 铜/锌超氧化物歧化酶 (CuZnSOD)、线粒体锰超氧化物歧化酶 (MnSOD) 和细胞外超氧化物歧化酶 (EcSOD)。根据 Shen 等^[57]报道, 有针对性地过表达糖尿病心肌线粒体 MnSOD 能够显著降低 ROS 水平, 使线粒体功能正常化, 从而减轻糖尿病性心肌病变。 H_2O_2 及其分解产物 OH^- 对机体具有破坏性, 需要通过抗氧化剂 GPx 和 CAT 进一步分解为 H_2O 和 O_2 ; 与 SOD 类似, 糖尿病患者心肌中 CAT 和 GPx 活性下降^[58]。此外, 糖尿病性心肌损伤还与还原型谷胱甘肽和氧化型谷胱甘肽

(GSH/GSSG) 比值降低密切相关^[59]。

多项研究证明, 运动能够增加心肌内源性抗氧化酶表达量和活性, 降低氧化应激, 改善糖尿病心肌功能 (图 2)。Bo 等^[32]研究发现, 长时间耐力运动后大鼠心肌 MnSOD 的表达和活性增加, 心肌线粒体氧化磷酸化效率升高。Ghiasi 等^[60]对健康大鼠进行不同持续时间的抗阻运动 (4 周和 16 周), 发现短期以及长期运动训练均能降低大鼠心脏中脂质过氧化产物丙二醛 (MDA) 水平, 并且提高心脏中 GPx 活性, 但 4 周训练后大鼠血清中 CK 和 LDH 浓度同时升高, 而 16 周运动训练则未见此现象, 说明长期运动训练增加了心肌的适应性。Kanter 等^[61]报道, 糖尿病大鼠进行低强度有氧运动 4 周后, 心肌中 SOD、CAT 和 GPx 活性显著升高, 心肌 MDA 水平降低, 减少了糖尿病引起的氧化应激和细胞凋亡。与之类似, 糖尿病大鼠进行 9 周低强度有氧运动后, 心肌中抗氧化酶 (SOD、CAT 和 GPx) 表达量增加, 心肌氧化损伤程度减轻^[62]。综上所述 (表 1), 长期低强度运动增强了糖尿病性心肌的抗氧化酶活性, 提高了糖尿病心肌的抗氧化能力。

2.3 运动激活 Nrf2/Keap1/ARE 抗氧化信号通路

核转录因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 的稳定性和活性是通过 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1) 的氧化还原修饰来调节的。正常情况下, 细胞质中的 Nrf2 通过 Neh2 结构域与 Keap1 结合成二聚体形式, 诱导 Nrf2 泛素化降解而抑制其活性, 阻碍 Nrf2 从胞浆进入胞核内, 进而保持 Nrf2 下游基因处于基础表达水平, 细胞内环境趋于稳态。当受到氧化应激刺激时, Nrf2 与 Keap1 解耦联, 游离的 Nrf2 由胞浆入核, 通过与抗氧化反应元件 (ARE) 相互作用调节其下游 HO-1、SOD 和 GPx 等抗氧化酶的表达, 中和过多 ROS, 维持细胞氧化还原平衡, 发挥重要的细胞保护功能^[63]。在高糖状态下, Nrf2 基因敲除小鼠心肌细胞中 ROS 生成量显著高于野生型 (WT) 小鼠, 一项研究表明, Nrf2 基因敲除小鼠注射给予 STZ 诱导产生糖尿病后, 其死亡率增加, 解剖后观察到严重的心肌损伤, 且心肌氧化应激增加, 这表明 Nrf2 在抵抗高糖诱导的心肌细胞氧化损伤中起关键作用^[64]。在糖尿病早期, ROS 水平应激性升高, Nrf2 通路被激活, 增加心肌细胞抗氧化能力, 但长期高血糖状态以及持续的 ROS 产生则会降低 Nrf2 活性, 使 Nrf2 代偿性保护作用不足以抵消糖尿病引起的损伤^[65]。因此, 激活 Nrf2/Keap1/ARE 抗氧化途径对于改善糖尿病功能障碍起着关键作用^[66]。

表1 运动介导氧化应激对糖尿病性心肌病干预作用汇总

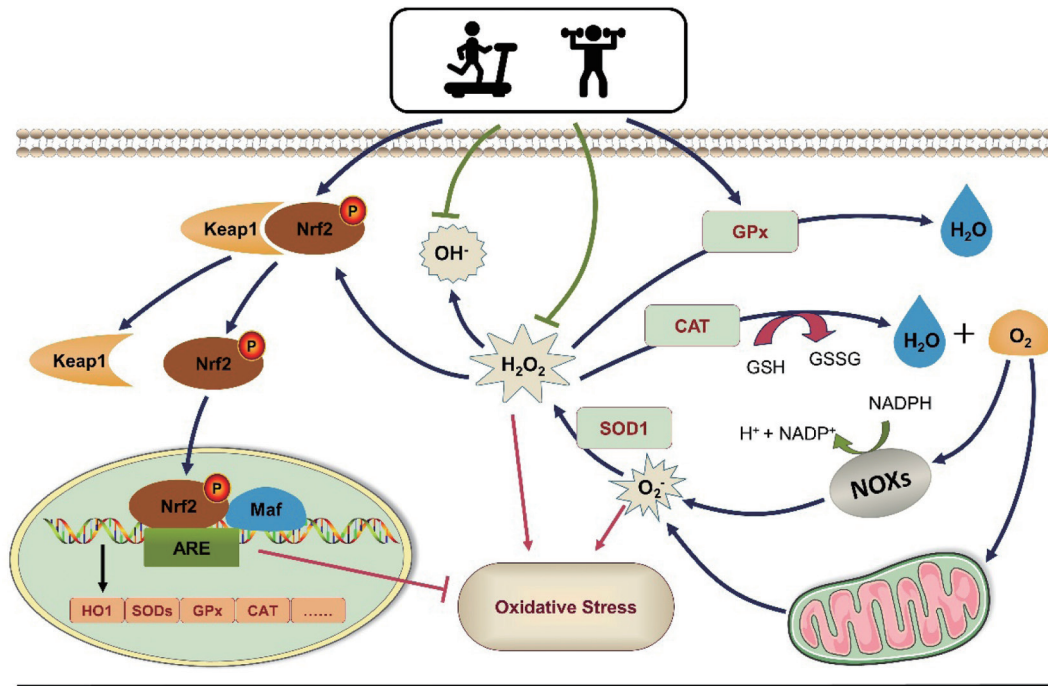
运动类型	运动方案	干预作用	参考文献
跑台运动	中等强度: 10~11 m/min, 5次/周, 5周	减轻db/db小鼠心肌的线粒体跨膜电位和细胞色素C渗漏, 改善线粒体功能	[34]
跑台运动	中等强度: 50% VO _{2max} , 60 min/d, 5 d/周, 9周	降低GK大鼠心肌NADPH依赖的O ₂ ⁻ 活性, 诱导eNOS二聚化增加, 促进NO的产生	[38]
自由转轮运动	低强度: 平均跑步距离(3.91 ± 1.27) km/d, 6周	提高GK大鼠心肌cNOS/HO酶的活性, 改善代谢参数	[39]
跑台运动	低强度: 10 m/min (30% VO _{2max}); 中等强度: 15 m/min (50% VO _{2max}); 高强度: 20 m/min (70% VO _{2max}), 60 min/d, 5 d/周, 6周	提高STZ诱导糖尿病大鼠血清NO水平, 增强心肌细胞eNOS的表达; 中低等强度运动效果更明显	[40]
跑台运动	低强度: 12 m/min; 中等强度: 20 m/min, 60 min/d, 6 d/周, 8周	降低STZ诱导糖尿病大鼠心肌AGEs、RAGE和NF-κB表达水平, 减轻氧化应激	[43]
步行	中等强度: 3.6~6.0个能量代谢当量强度, 60 min/d, 5 d/周, 12周	提高2型糖尿病患者血清sRAGE水平, 改善心脏代谢危险因素	[46]
跑台运动	中等强度: 10 m/min, 5~15 min/d, 5 d; 增加到25 m/min, 60 min/d, 共3周	降低STZ诱导糖尿病大鼠心脏中NADPH氧化酶关键调节亚基p47 (Phox)和p67 (Phox)的表达, 改善心功能	[53]
跑台运动	高强度: 跑步测试中最大运动能力(速度和时间)的80%, 5 d/周, 4周	加重糖尿病大鼠心肌NOX2和NOX4的mRNA和蛋白表达水平的升高	[54]
跑台运动	低强度: 10 m/min, 30 min/d, 6 d/周, 4周	增加STZ诱导糖尿病大鼠心肌抗氧化酶(SOD、CAT和GPx)活性, 降低丙二醛(MDA)水平	[61]
跑台运动	低强度: 11 m/min, 18 min/d, 5 d/周, 9周	增加STZ诱导糖尿病大鼠心肌抗氧化酶(SOD、CAT和GPx)表达	[62]
跑台运动	中等强度: 15.2 m/min, 60 min/d, 5 d/周, 8周	促进STZ诱导糖尿病大鼠心肌Nrf2的核转位, 激活Keap1/Nrf2/ARE通路, 增加下游HO-1、SOD和GSH-PX等抗氧化酶基因和蛋白表达	[68]
跑台运动	中等强度: 10 m/min, 60 min/d, 16周	激活STZ诱导糖尿病小鼠心肌AMPK/PGC-1α通路, 促进心脏能量代谢从脂肪酸氧化转变为葡萄糖氧化	[75]
间歇跑台运动	中等强度: 10 min热身期(50%~60% VO _{2max}), 4个间歇训练期(7 min 85%~95% VO _{2max} 与3 min 50%~60% VO _{2max} 间歇运动)和10 min冷却期, 5d/周, 8周	激活STZ诱导糖尿病大鼠AMPK-FOXO1通路, 减轻心肌脂毒性, 缓解DCM进程	[76]
跑台运动	中等强度: 15 m/min, 30 min/d, 5 d/周, 8周	显著降低糖尿病db/db小鼠心肌TNF-α的蛋白表达和IL-6、IL-1β的mRNA表达, 增加eNOS水平, 改善心肌炎症、胰岛素抵抗和内皮功能障碍	[83]
间歇跑台运动	中等强度连续耐力运动CET: 5 min热身期(30%~40% VO _{2max}), 30 min跑步期(60%~65% VO _{2max})和3 min冷却期(30%~40% VO _{2max})	抑制糖尿病大鼠心肌miR-1及其下游凋亡途径, 诱导IGF-1和IGF-1R mRNA的表达, 且HIIT更有效地增加了LVEF和FS	[92]
间歇跑台运动	高强度间歇运动HIIT: 5 min热身期(30%~40% VO _{2max}), 30 min跑步期(28 min 85%~90% VO _{2max} 和2 min 30%~40% VO _{2max} 间歇运动)和3 min冷却期(30%~40% VO _{2max})	HIIT比CET显著地减少miR-195的表达, 增强糖尿病大鼠心肌中Sirt1和Bcl-2的活性	[93]
游泳运动	中等强度: 60 min/d, 5 d/周, 5周	诱导糖尿病小鼠心肌组织miR-222的表达, 激活PI3K/Akt信号通路	[94]

运动激活 Nrf2/Keap1/ARE 抗氧化通路被认为是运动干预 DCM 的重要机制 (图 2)。实验结果显示, 急性运动激活野生型小鼠 Nrf2/ARE 信号途径, 增强下游的抗氧化防御途径, 而 Nrf2 基因敲除小鼠急性运动后氧化应激增强, 这说明 Nrf2 的破坏增加了心肌对氧化应激的易感性, 急性运动通过激活 Nrf2 信号通路提高心肌抗氧化能力^[67]。研究也发现, 8 周中等强度有氧运动通过激活 STZ 诱导糖尿病大鼠心肌 Keap1/Nrf2 信号通路, 促进下游抗氧化酶表达, 增强心肌抗氧化能力, 抵抗糖尿病诱导的心肌氧化损伤^[68]。遗憾的是, 目前研究主要探讨了中等强度有氧运动对糖尿病个体心肌组织中 Nrf2 的表达的影响且数量较少 (表 1), 尚需进一步证实不同运动强度和方式对糖尿病性心肌 Nrf2 信号通路的有益作用。

2.4 运动减轻胰岛素抵抗和炎症缓解氧化应激改善 DCM

高血糖引起心肌细胞内葡萄糖转运蛋白 GLUT4 活性降低, 导致细胞内葡萄糖的跨膜转运降低, 葡萄糖浓度升高, 造成晚期糖基化终产物 (AGEs) 产生增加和堆积, 激活 AGE 受体 (RAGEs), 诱导 ROS 产生并促成氧化应激^[69-70]。糖尿病损害了胰岛

素受体底物 -1/ 磷脂酰肌醇 -3- 激酶 / 蛋白激酶 B (IRS-1/PI3K/Akt) 级联信号通路, 抑制 GLUT4 向质膜募集, 葡萄糖摄取能力受损迫使心肌细胞严重依赖游离脂肪酸 (FFA) 氧化作为其能量来源, 从而超过心肌细胞对 FFA 的利用能力, 引起脂质沉积及其有害代谢产物积聚, 导致心肌细胞脂毒性, 损害胰岛素转导信号, 促进胰岛素抵抗^[19,71-72]。在 FFA 氧化过程中, 线粒体电子传递链上的电子供体比例增加, 从而使 eNOS 失活, 引起氧化应激和内皮功能障碍^[73-74]。与此一致的是, 抑制脂肪细胞释放 FFA 和抑制 FFA 氧化限速酶逆转了胰岛素抵抗动物模型中 ROS 的产生^[74]。Wang 等^[75]的研究结果证实, 与正常小鼠相比, T2DM 模型小鼠线粒体中 ROS 水平明显升高, 线粒体受损严重; 经过 16 周中等强度有氧运动训练, 糖尿病心肌线粒体膜电位增加, 心肌的线粒体氧化能力增强, 通过激活 AMPK/PGC-1 α 通路促进心脏能量代谢从脂肪酸氧化转变为葡萄糖氧化, 维持心脏代谢稳态, 减轻氧化应激。8 周有氧间歇运动可增加磷酸化 AMPK 和 FOXO1 的表达, 减少 DCM 心肌细胞中脂质液滴的积累, 缓解了心肌胰岛素引起的脂肪毒性^[76], 通过纠正心肌 FFA 摄取和氧化代谢紊乱来改善 DCM 心肌脂



Myocardial protection
 “→”表示促进; “⊥”表示抑制。
 图2 运动提高DCM心肌抗氧化应激能力

质堆积和基质的利用^[77]。

在胰岛素抵抗和高血糖状态下, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活化介导NADPH氧化酶活性增加, 激活促纤维化转化生长因子TGF- β 1/Smad2/Smad3信号通路直接促进心脏纤维化, 影响心肌氧化应激^[78]; 而长期中等强度运动可抑制T2DM大鼠心肌TGF- β 1/Smad2/3通路, 减轻氧化应激, 改善心肌纤维化^[79]。另一方面, 高糖环境刺激脂肪细胞持续产生炎症细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等^[80], 游离脂肪酸和电子解偶联诱导的ROS也可通过激活核因子- κ B(NF- κ B)直接刺激促炎细胞因子的产生及炎症反应加剧, 诱导氧化应激增加^[81-82]。8周中等强度跑台运动可显著降低糖尿病db/db小鼠心肌TNF- α 的蛋白表达和IL-6、IL-1 β 的mRNA表达, 增加eNOS水平, 改善心肌炎症、胰岛素抵抗和内皮功能障碍^[83]。除脂肪细胞外, AGEs的沉积和RAAS激活也可以通过作用于Toll样受体介导糖尿病心脏中炎症因子的产生, 抑制Toll样受体4(TLR4)表达可有效减少心肌组织中ROS的释放和炎症反应的发生^[84]。临床数据研究表明, 短期高强度间歇训练(HIIT)和中等强度持续训练(MICT)降低了患T2DM风险较高肥胖人群的TLR4表达, 改善了心肺功能和血糖控制, 且MICT在降低空腹血糖方面更有效^[85]。总体而言, 中等强度运动可以通过AMPK/PGC-1 α 、p-AMPK和FOXO1通路改善DCM心肌代谢和胰岛素抵抗以及通过降低炎症因子TNF- α 、IL-6等减少DCM炎症反应, 进而缓解DCM氧化应激(表1)。

2.5 运动调控miRNA表达缓解氧化应激改善DCM

miRNA通过靶向降解mRNA对心血管疾病产生了巨大的影响, 是糖尿病性心肌病的重要调控者。证据表明, 心肌细胞内ROS可以通过NRF2、SIRT1和NF- κ B途径抑制或诱导miRNA的表达^[86]。在DCM心肌中, 抑制高血糖诱导上调的miR-21、miR-155和miR-451等或过表达miR-146a可以防止心肌纤维化, 改善心肌功能; 下调过度表达的miR-208a、miR-34a、miR-195、miR-206和miR-133等可以抑制caspase-3信号通路、增强存活信号Bcl-2, 减少DCM心肌细胞凋亡^[87-90]。运动可以影响机体介导不同miRNA的表达, STZ诱导的糖尿病大鼠经抗氧化剂治疗4周后^[91], 心肌中miR-1、miR-133和miR-499等恢复表达, 心功能和超微结构得到改善。2020年, Delfan等^[92]研究发现, 高强度间歇运动

(HIIT)与连续耐力运动(CET)抑制了糖尿病大鼠心肌miR-1及其下游凋亡途径, 诱导IGF-1和IGF-1R mRNA的表达, 且与CET相比, HIIT更有效地增加了左心室射血分数(LVEF)和左心室短轴缩短率(FS); 2020年, 该研究团队发现HIIT比CET显著地减少miR-195的表达, 增强糖尿病大鼠心肌中Sirt1和Bcl-2的活性, 改善糖尿病大鼠心肌功能^[93]。另外, 中国学者的实验证明, 5周的游泳训练可能通过诱导心肌组织miR-222的表达, 激活PI3K/Akt信号通路, 保护高糖状态下的心肌细胞^[94]; 8周中等强度有氧运动可能通过上调miR-126/SPRED1/VEGF信号通路, 改善糖尿病性心肌病^[95]。近年来, 运动介导miRNA在DCM中的作用日益受到研究者的关注, 但目前只对少数miRNA进行了临床试验, 一些miRNA具有多效性, 抑制或过度表达一个特定的miRNA可能会对非特异性器官产生其他非靶点效应。如上所述, 已知运动介导miR-1、-195、-126和-222等保护糖尿病性心肌(表1), 然而, 仍需要探讨运动介导miRNA在DCM中作用的具体机制, 寻找最佳运动处方。

3 不同运动改善DCM心肌氧化应激的机制

3.1 有氧运动对DCM心肌的保护作用机制

有氧运动有助于改善心肺健康, 增强肌肉耐力, 对改善糖尿病性心肌病的发生发展进程有着积极作用。连续4周低强度有氧耐力训练(10 m/min, 30 min/d)可增强STZ诱导的糖尿病大鼠心肌抗氧化酶(SOD、GPx和CAT)的活性, 降低心肌MDA水平^[61]; 9周低强度有氧运动(11 m/min, 18 min/d)显著增加了糖尿病大鼠心肌SOD、GPx和CAT含量, 减轻了心肌氧化应激, 减轻了左心房扩张和心肌功能障碍^[62]。相似地, 研究者发现, 4周中等强度游泳训练(15 min/d)上调糖尿病大鼠抗氧化酶(SOD、GPx和CAT)的活性, 降低心肌MDA水平和caspase3的表达, 增强抗氧化转录因子Nrf2的活性, 促进DCM心肌保护^[96]。另一方面, 连续6周运动干预可增加STZ诱导的糖尿病大鼠心肌胰岛素敏感指数和胰岛素水平, 其中中低强度运动(10、15 m/min, 60 min/d)显著抑制纤溶酶原激活物抑制物1(PAI-1)的表达, 增强NO和eNOS水平, 提示运动通过影响PAI-1和eNOS水平减轻氧化应激, 改善糖尿病性心肌病变^[40]。综上, 短期和长期中低强度有氧运动均可增加DCM抗氧化能力。另外, 据报道, 16周中等强度有氧运动(10 m/min, 60 min/d)显著增

加糖尿病小鼠心肌中丙酮酸脱氢酶 E1- α (PDHE1 α) 和葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 蛋白的表达, 促使糖尿病心肌的能量代谢从脂肪酸代谢转变为葡萄糖氧化, 并且运动后心肌线粒体氧化磷酸化水平升高, 膜电位增加, 活性氧水平和氧耗降低; 另一方面, pGC-1 α 的缺失减弱了运动对线粒体功能增强的影响, 提示运动可能通过激活 PGC-1 α 调节心肌能量代谢的转换, 改善线粒体功能障碍, 增强心脏功能^[75]。Li 等^[97] 研究发现, 连续 8 周中等强度有氧运动 (21 m/min, 60 min/d) 增加了糖尿病大鼠左心室舒张末期内径、左心室舒张末期容积、心肌热休克蛋白 27 (HSP27) 表达、HSP27-S82 磷酸化水平、pHSP27-titin 结合, 改善了心肌纤维排列, 恢复了心脏的舒张功能。此外, 12 周高强度跑台运动 (34 m/min, 60 min/d) 可以降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠心肌内质网应激标志性蛋白 GRP78、CHOP 和 cleaved caspase-12 的表达, 明显降低心肌细胞凋亡和改善心功能指标, 提示运动可能通过抑制内质网

应激诱导的细胞凋亡来改善糖尿病大鼠的心肌病变^[98]。值得注意的是, 4 周高强度跑台运动 (最大训练强度的 80%) 导致四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠心肌 NOX2 和 NOX4 含量进一步升高, eNOS 解偶联增加, 心肌细胞凋亡增加, 氧化应激水平加重^[54]。综上所述, 不同强度有氧运动增强 DCM 抗氧化应激的能力不同, 中低强度有氧运动更有效地促进糖尿病性心肌抗氧化, 减轻氧化应激损伤, 改善线粒体功能障碍, 增强心脏功能, 而高强度运动可能加重 DCM 氧化应激 (表 2), 但具体机制需要进一步验证。

3.2 抗阻运动对 DCM 心肌的保护作用机制

抗阻运动能够改善体质, 增强肌肉力量, 对改善心肌结构和功能具有良好作用。有研究表明, 12 周抗阻运动 (以每 2 周增加体重 10% 的阻力爬梯, 20 次/d) 可减少 T2DM 大鼠心肌质子泄漏, 稳定线粒体膜电位, 增强抗氧化酶 SOD2 活性, 降低 ROS 水平, 同时降低 UCP2 和 UCP3 水平, 提高线粒体

表2 不同运动改善 DCM 心肌氧化应激作用汇总

运动类型	运动方案	干预作用	参考文献
游泳运动	中等强度: 15 min/d, 5 d/周, 4周	上调糖尿病大鼠抗氧化酶(SOD、GPx和CAT)活性, 降低心肌MDA水平和caspase3的表达, 增强抗氧化转录因子Nrf2活性, 促进 DCM 心肌保护	[96]
跑台运动	中等强度: 21 m/min, 60 min/d, 5 d/周, 8周	增加糖尿病大鼠心肌HSP27表达、HSP27-S82磷酸化水平、pHSP27-titin结合, 改善心肌纤维排列, 恢复心脏舒张功能	[97]
跑台运动	低强度: 20 m/min; 高强度: 34 m/min, 60 min/d, 5 d/周, 12周	降低STZ诱导糖尿病大鼠心肌GRP78、CHOP和cleaved caspase-12的表达, 明显降低心肌细胞凋亡率, 改善心功能指标	[98]
抗阻爬梯	以每2周增加体重10%的阻力爬梯, 20次/d, 12周	减少T2DM大鼠心肌质子泄漏, 稳定线粒体膜电位, 增强SOD2活性, 降低ROS水平, 同时降低UCP2和UCP3水平, 提高线粒体效率改善心肌功能	[99]
抗阻爬梯	非连续的4 d独立爬梯运动, 第1天重复10次无负重, 第2天重复10次增加体重20%~50%的阻力, 第3天重复4~6次逐渐增加阻力至最大负荷, 第4天重复10次最大负荷70%~75%的阻力	降低STZ诱导糖尿病大鼠心肌中MDA表达水平, 谷胱甘肽含量略有增加	[100]
跑台运动、 抗阻爬梯	中等强度跑台运动: 跑步测试中最大速度的40%~60%, 60 min/d; 抗阻爬梯: 以最大负荷40%~60%的阻力爬梯, 15次/d; 5 d/周, 8周	增加糖尿病合并卵巢切除大鼠心肌GPx的表达, 并且有氧运动诱导了GPx水平升高的同时, 会导致SOD的额外增加	[101]
有氧联合 抗阻运动	以60 min/d最大速度的40%~60%的跑台运动和重复15次最大负荷的40%~60%的爬梯交替运动	促进糖尿病大鼠心肌TNF- α /IL-10的比值降低, 增加GSH/GSSG和IL-10水平, 改善了心肌收缩和舒张功能	[102]

效率,改善心肌功能^[99]。另外一项研究发现,急性抗阻运动(非连续的4 d重复10次爬梯训练)降低了STZ诱导的糖尿病大鼠心肌组织中脂质过氧化标志物MDA的表达水平,心肌组织中谷胱甘肽含量略有增加,提示急性抗阻运动可能降低心肌氧化应激,但需要进一步完善运动方案来确定该效果^[100]。也有研究发现,连续8周中等强度的有氧运动和抗阻运动均增加糖尿病合并卵巢切除大鼠心肌GPx的表达,并且有氧运动诱导GPx水平升高的同时,会导致SOD的额外增加^[101];两种运动相比,有氧运动减轻心肌氧化应激表现出更有益的效果,8周有氧联合抗阻运动促进了糖尿病大鼠心肌TNF- α /IL-10的比值降低,增加了GSH/GSSG和IL-10水平,改善了心肌收缩和舒张功能,可能通过减轻炎症和氧化应激来减轻心脏功能障碍^[102]。总而言之,抗阻运动可减轻DCM心肌氧化应激反应(表2),但是需要根据更多的实验数据制定适当的抗阻运动处方。

4 小结与展望

综上所述,运动干预是减轻糖尿病性心肌氧化应激的有效工具,通过抑制ROS的产生、增强抗氧化防御系统、减轻胰岛素抵抗和炎症、调控心肌miRNA表达等减轻心肌氧化损伤。目前的研究资料证实,中低等强度有氧运动和抗阻运动能够显著增强DCM抗氧化能力,改善心肌功能;而高等强度有氧运动可能加重DCM心肌氧化应激水平。然而,对运动介导改善糖尿病人群的研究需要进一步完善,探讨中等强度运动及不同运动方式在临床中的应用以及个体化运动处方。另外,运动调控氧化应激改善DCM的多种细胞途径,如AGE/RAGE和Nrf2/Keap1/ARE通路等已被证实,未来研究可多关注miRNA及细胞运动因子等在不同运动类型和运动方式介导的干预中的作用。因此,未来的研究需要多角度揭示不同运动改善DCM的作用与机制,以便科学地指导运动干预糖尿病性心肌病临床实践,总结适宜的运动处方。

[参 考 文 献]

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843
- [2] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*, 1972, 30: 595-602
- [3] Busik JV, Mohr S, Grant MB. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species toxicity to endothelial cells is dependent on paracrine mediators. *Diabetes*, 2008, 57: 1952-65
- [4] Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia*, 2018, 61: 21-8
- [5] Epp RA, Susser SE, Morissette MP, et al. Exercise training prevents the development of cardiac dysfunction in the low-dose streptozotocin diabetic rats fed a high-fat diet. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91: 80-9
- [6] Miche E, Herrmann G, Nowak M, et al. Effect of an exercise training program on endothelial dysfunction in diabetic and non-diabetic patients with severe chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*, 2006, 95 Suppl 1: i117-24
- [7] Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, et al. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther*, 2014, 142: 375-415
- [8] Kayama Y, Raaz U, Jagger A, et al. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 25234-63
- [9] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*, 2018, 122: 624-38
- [10] Yaribeygi H, Atkin SL, Sahebkar A. A review of the molecular mechanisms of hyperglycemia-induced free radical generation leading to oxidative stress. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 1300-12
- [11] Cheng SM, Ho TJ, Yang AL, et al. Exercise training enhances cardiac IGF1-R/PI3K/Akt and Bcl-2 family associated pro-survival pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 478-85
- [12] Shah AK, Dhalla NS, Tappia PS. Role of oxidative stress in metabolic and subcellular abnormalities in diabetic cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 2413
- [13] De Blasio MJ, Huynh N, Deo M, et al. Defining the progression of diabetic cardiomyopathy in a mouse model of type 1 Diabetes. *Front Physiol*, 2020, 11: 124
- [14] Yan LJ. Redox imbalance stress in diabetes mellitus: Role of the polyol pathway. *Animal Model Exp Med*, 2018, 1: 7-13
- [15] Ferraro B, Donniacuo M, Sodano L, et al. Addition of the aldose reductase inhibitor benzofuroxane derivative BF-5m to prolonged and moderate exercise training enhanced protection of the rat heart from type-1 diabetes. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 392
- [16] Inoue T, Inoguchi T, Sonoda N, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against cardiac steatosis, oxidative stress and apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Atherosclerosis*, 2015, 240: 250-9
- [17] Chen F, Yu Y, Haigh S, et al. Regulation of NADPH oxidase 5 by protein kinase C isoforms. *PLoS One*, 2014, 9: e88405
- [18] Li Z, Abdullah CS, Jin ZQ. Inhibition of PKC- θ preserves cardiac function and reduces fibrosis in streptozotocin-

- induced diabetic cardiomyopathy. *Br J Pharmacol*, 2014, 171: 2913-24
- [19] Ducheix S, Magré J, Cariou B, et al. Chronic O-GlcNAcylation and diabetic cardiomyopathy: the bitterness of glucose. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 642
- [20] Bennett CE, Johnsen VL, Shearer J, et al. Exercise training mitigates aberrant cardiac protein O-GlcNAcylation in streptozotocin-induced diabetic mice. *Life Sci*, 2013, 92: 657-63
- [21] Ji DR, Qi YF. New research advances in relationship of endoplasmic reticulum stress and cardiovascular diseases. *Sheng Li Xue Bao*, 2020, 72: 190-204
- [22] Cheng YS, Dai DZ, Dai Y, et al. Exogenous hydrogen sulphide ameliorates diabetic cardiomyopathy in rats by reversing disordered calcium-handling system in sarcoplasmic reticulum. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68: 379-88
- [23] Tian JH, Wu Q, He YX, et al. Zonisamide, an antiepileptic drug, alleviates diabetic cardiomyopathy by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42: 393-403
- [24] Zhou Y, Wu W. The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, empagliflozin, protects against diabetic cardiomyopathy by inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41: 2503-12
- [25] Bastin M, Andreelli F. The gut microbiota and diabetic cardiomyopathy in humans. *Diabetes Metab*, 2020, 46: 197-202
- [26] Qi B, He L, Zhao Y, et al. *Akap1* deficiency exacerbates diabetic cardiomyopathy in mice by NDUFS1-mediated mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Diabetologia*, 2020, 63: 1072-87
- [27] Luo J, Yan D, Li S, et al. Allopurinol reduces oxidative stress and activates Nrf2/p62 to attenuate diabetic cardiomyopathy in rats. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 1760-73
- [28] Yao Q, Ke ZQ, Guo S, et al. Curcumin protects against diabetic cardiomyopathy by promoting autophagy and alleviating apoptosis. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 124: 26-34
- [29] Mahmoud AM. Exercise ameliorates metabolic disturbances and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy: possible underlying mechanisms. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 999: 207-30
- [30] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 2005, 54: 1615-25
- [31] Waldman M, Arad M, Abraham NG, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 α -heme oxygenase 1 axis, a powerful antioxidative pathway with potential to attenuate diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32: 1273-90
- [32] Bo H, Jiang N, Ma G, et al. Regulation of mitochondrial uncoupling respiration during exercise in rat heart: role of reactive oxygen species (ROS) and uncoupling protein 2. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44: 1373-81
- [33] Greggio C, Jha P, Kulkarni SS, et al. Enhanced respiratory chain supercomplex formation in response to exercise in human skeletal muscle. *Cell Metab*, 2017, 25: 301-11
- [34] Veeranki S, Givvimani S, Kundu S, et al. Moderate intensity exercise prevents diabetic cardiomyopathy associated contractile dysfunction through restoration of mitochondrial function and connexin 43 levels in db/db mice. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 92: 163-73
- [35] Luczak A, Madej M, Kasprzyk A, et al. Role of the eNOS uncoupling and the nitric oxide metabolic pathway in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1417981
- [36] Wang C, Qiao S, Hong L, et al. NOS cofactor tetrahydrobiopterin contributes to anesthetic preconditioning induced myocardial protection in the isolated *ex vivo* rat heart. *Int J Mol Med*, 2020, 45: 615-22
- [37] Jo H, Otani H, Jo F, et al. Inhibition of nitric oxide synthase uncoupling by sepiapterin improves left ventricular function in streptozotocin-induced diabetic mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38: 485-93
- [38] Grijalva J, Hicks S, Zhao X, et al. Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. *Cardiovasc Diabetol*, 2008, 7: 34
- [39] Kupai K, Szabó R, Veszelka M, et al. Consequences of exercising on ischemia-reperfusion injury in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rat hearts: role of the HO/NOS system. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7: 85
- [40] Wang C, Fan X. Treadmill exercise alleviates diabetic cardiomyopathy by suppressing plasminogen activator inhibitor expression and enhancing eNOS in streptozotocin-induced male diabetic rats. *Endocr Connect*, 2018, 7: 553-9
- [41] Yang P, Feng J, Peng Q, et al. Advanced glycation end products: potential mechanism and therapeutic target in cardiovascular complications under diabetes. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9570616
- [42] Hou J, Zheng D, Fung G, et al. Mangiferin suppressed advanced glycation end products (AGEs) through NF- κ B deactivation and displayed anti-inflammatory effects in streptozotocin and high fat diet-diabetic cardiomyopathy rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94: 332-40
- [43] 沈志祥, 朱立勋, 徐伟红. 有氧运动对2型糖尿病大鼠 AGE-RAGE轴及NF- κ B通路的影响. *昆明医科大学学报*, 2018, 39: 16-9
- [44] Heier M, Margeirsdottir HD, Gaarder M, et al. Soluble RAGE and atherosclerosis in youth with type 1 diabetes: a 5-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 126
- [45] Fukami K, Yamagishi S, Okuda S. Role of AGEs-RAGE system in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*, 2014, 20: 2395-402
- [46] Choi KM, Han KA, Ahn HJ, et al. Effects of exercise on sRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: 3751-8
- [47] Nagareddy PR, Murphy AJ, Stirzaker RA, et al. Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis. *Cell Metab*, 2013, 17: 695-708
- [48] Hafstad AD, Hansen SS, Lund J, et al. NADPH oxidase 2

- mediates myocardial oxygen wasting in obesity. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9: 171
- [49] Beretta M, Santos CX, Molenaar C, et al. Nox4 regulates InsP(3) receptor-dependent Ca^{2+} release into mitochondria to promote cell survival. *EMBO J*, 2020, 39: e103530
- [50] Meza CA, La Favor JD, Kim DH, et al. Endothelial dysfunction: is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3775
- [51] Wang C, Zhu L, Yuan W, et al. Diabetes aggravates myocardial ischaemia reperfusion injury via activating Nox2-related programmed cell death in an AMPK-dependent manner. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 6670-79
- [52] da Silva MF, Natali AJ, da Silva E, et al. Attenuation of Ca^{2+} homeostasis, oxidative stress, and mitochondrial dysfunctions in diabetic rat heart: insulin therapy or aerobic exercise? *J Appl Physiol (1985)*, 2015, 119: 148-56
- [53] Sharma NM, Rabeler B, Zheng H, et al. Exercise training attenuates upregulation of p47(phox) and p67(phox) in hearts of diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5868913
- [54] Novoa U, Arauna D, Moran M, et al. High-intensity exercise reduces cardiac fibrosis and hypertrophy but does not restore the nitroso-redox imbalance in diabetic cardiomyopathy. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7921363
- [55] Ghattas MH, Abo-Elmatty DM. Association of polymorphic markers of the catalase and superoxide dismutase genes with type 2 diabetes mellitus. *DNA Cell Biol*, 2012, 31: 1598-603
- [56] 齐晓丹, 常凌峰, 于海涛, 等. 糖尿病心脏病患者内源性抗氧化体系及氧化应激水平. *实用医学杂志*, 2018, 34: 1231-4
- [57] Shen X, Zheng S, Metreveli NS, et al. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, 2006, 55: 798-805
- [58] Mahalakshmi A, Kurian GA. Evaluating the impact of diabetes and diabetic cardiomyopathy rat heart on the outcome of ischemia-reperfusion associated oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 2018, 118: 35-43
- [59] Tocchetti CG, Caceres V, Stanley BA, et al. GSH or palmitate preserves mitochondrial energetic/redox balance, preventing mechanical dysfunction in metabolically challenged myocytes/hearts from type 2 diabetic mice. *Diabetes*, 2012, 61: 3094-105
- [60] Ghiasi R, Mohammadi M, Ashrafi-Helan J, et al. Influence of two various durations of resistance exercise on oxidative stress in the male rat's hearts. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2015, 7: 149-53
- [61] Kanter M, Aksu F, Takir M, et al. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125: 583-91
- [62] Gimenes C, Gimenes R, Rosa CM, et al. Low intensity physical exercise attenuates cardiac remodeling and myocardial oxidative stress and dysfunction in diabetic rats. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 457848
- [63] Liang N, Kitts DD. Amelioration of oxidative stress in Caco-2 cells treated with pro-inflammatory proteins by chlorogenic acid isomers via activation of the Nrf2-Keap1-ARE-signaling pathway. *J Agric Food Chem*, 2018, 66: 11008-17
- [64] He X, Ma Q. Disruption of Nrf2 synergizes with high glucose to cause heightened myocardial oxidative stress and severe cardiomyopathy in diabetic mice. *J Diabetes Metab*, 2012, Suppl 7: 002
- [65] Chen J, Zhang Z, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its prevention by nrf2: current status. *Diabetes Metab J*, 2014, 38: 337-45
- [66] David JA, Rifkin WJ, Rabbani PS, et al. The Nrf2/Keap1/ARE pathway and oxidative stress as a therapeutic target in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 4826724
- [67] Muthusamy VR, Kannan S, Sadhaasivam K, et al. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52: 366-76
- [68] 李丹, 王世强. 运动对Keap1/Nrf2信号通路增强糖尿病大鼠心肌抗氧化能力的研究. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27: 386-92
- [69] Zhang SY, Yang KL, Long ZY, et al. Use of a systematic pharmacological methodology to explore the mechanism of shengmai powder in treating diabetic cardiomyopathy. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919029
- [70] Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res*, 2016, 118: 1808-29
- [71] Xu X, Luo Z, He Y, et al. Application of untargeted lipidomics based on UHPLC-high resolution tandem MS analysis to profile the lipid metabolic disturbances in the heart of diabetic cardiomyopathy mice. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 190: 113525
- [72] Makrecka-Kuka M, Liepinsh E, Murray AJ, et al. Altered mitochondrial metabolism in the insulin-resistant heart. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 228: e13430
- [73] Abdelmageed ME, Shehatou GS, Abdelsalam RA, et al. Cinnamaldehyde ameliorates STZ-induced rat diabetes through modulation of IRS1/PI3K/AKT2 pathway and AGEs/RAGE interaction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2019, 392: 243-58
- [74] Duncan ER, Walker SJ, Ezzat VA, et al. Accelerated endothelial dysfunction in mild prediabetic insulin resistance: the early role of reactive oxygen species. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293: E1311-9
- [75] Wang SY, Zhu S, Wu J, et al. Exercise enhances cardiac function by improving mitochondrial dysfunction and maintaining energy homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy. *J Mol Med (Berl)*, 2020, 98: 245-61
- [76] Cai H, Chen S, Liu J, et al. An attempt to reverse cardiac lipotoxicity by aerobic interval training in a high-fat diet- and streptozotocin-induced type 2 diabetes rat model. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11: 43

- [77] Hafstad AD, Boardman N, Aasum E. How exercise may amend metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22: 1587-605
- [78] Murdoch CE, Chaubey S, Zeng L, et al. Endothelial NADPH oxidase-2 promotes interstitial cardiac fibrosis and diastolic dysfunction through proinflammatory effects and endothelial-mesenchymal transition. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2734-41
- [79] Wang SQ, Li D, Yuan Y. Long-term moderate intensity exercise alleviates myocardial fibrosis in type 2 diabetic rats via inhibitions of oxidative stress and TGF- β 1/Smad pathway. *J Physiol Sci*, 2019, 69: 861-73
- [80] Lu CH, Ou HC, Day CH, et al. Deep sea minerals ameliorate diabetic-induced inflammation via inhibition of TNF α signaling pathways. *Environ Toxicol*, 2020, 35: 468-77
- [81] Li H, Shi Y, Wang X, et al. Piceatannol alleviates inflammation and oxidative stress via modulation of the Nrf2/HO-1 and NF- κ B pathways in diabetic cardiomyopathy. *Chem Biol Interact*, 2019, 310: 108754
- [82] Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Hasan IH, et al. Simvastatin ameliorates diabetic cardiomyopathy by attenuating oxidative stress and inflammation in rats. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1092015
- [83] Broderick TL, Sennott JM, Gutkowska J, et al. Anti-inflammatory and angiogenic effects of exercise training in cardiac muscle of diabetic mice. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 565-73
- [84] Zhang Y, Peng W, Ao X, et al. TAK-242, a Toll-like receptor 4 antagonist, protects against aldosterone-induced cardiac and renal injury. *PLoS One*, 2015, 10: e0142456
- [85] Robinson E, Durrer C, Simtchouk S, et al. Short-term high-intensity interval and moderate-intensity continuous training reduce leukocyte TLR4 in inactive adults at elevated risk of type 2 diabetes. *J Appl Physiol*, 2015, 119: 508-16
- [86] Kura B, Szeiffova Bacova B, Kalocayova B, et al. Oxidative stress-responsive microRNAs in heart injury. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 358
- [87] Xia L, Song M. Role of non-coding RNA in diabetic cardiomyopathy. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1229: 181-95
- [88] Salem ESB, Fan GC. Pathological effects of exosomes in mediating diabetic cardiomyopathy. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 998: 113-38
- [89] 刘洁婷, 肖阳, 初彦辉, 等. miRNA与糖尿病心肌病. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28: 233-6
- [90] 谭林琳, 吴箴言, 马光朋, 等. MiRNA在糖尿病心肌病中的研究进展. *中国实验诊断学*, 2020, 24: 533-7
- [91] Yildirim SS, Akman D, Catalucci D, et al. Relationship between downregulation of miRNAs and increase of oxidative stress in the development of diabetic cardiac dysfunction: junctin as a target protein of miR-1. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67: 1397-408
- [92] Delfan M, Delphan M, Kordi MR, et al. High intensity interval training improves diabetic cardiomyopathy via miR-1 dependent suppression of cardiomyocyte apoptosis in diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19: 145-52
- [93] Khakdan S, Delfan M, Heydarpour Meymeh M, et al. High-intensity interval training (HIIT) effectively enhances heart function via miR-195 dependent cardiomyopathy reduction in high-fat high-fructose diet-induced diabetic rats. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 126: 250-7
- [94] 林延艳, 赵林双. 运动诱导 miR-222在糖尿病小鼠心肌损害中的保护作用及机制. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33: 56-61
- [95] 于晓涵. 有氧运动诱导的miR-126-5p对糖尿病小鼠主动脉的保护作用及其机制研究[D]. 武汉: 武汉体育学院, 2020
- [96] Hussein AM, Eid EA, Bin-Jalialh I, et al. Exercise and stevia rebaudiana (R) extracts attenuate diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rats: possible underlying mechanisms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20: 1117-32
- [97] Li S, Liang M, Pan Y, et al. Exercise modulates heat shock protein 27 activity in diabetic cardiomyopathy. *Life Sci*, 2020, 243: 117251
- [98] Wang C, Fan X. Exercise protects against diabetic cardiomyopathy by the inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway in rats. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 1682-88
- [99] Ko TH, Marquez JC, Kim HK, et al. Resistance exercise improves cardiac function and mitochondrial efficiency in diabetic rat hearts. *Pflugers Arch*, 2018, 470: 263-75
- [100] Samadi A, Gaeini A, Ravasi A, et al. The effect of resistance exercise on oxidative stress in cardiac and skeletal muscle tissues of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Basic Clin Pathophysiol*, 2013, 2: 28-33
- [101] Quinteiro H, Buzin M, Conti FF, et al. Aerobic exercise training promotes additional cardiac benefits better than resistance exercise training in postmenopausal rats with diabetes. *Menopause*, 2015, 22: 534-41
- [102] Sanches IC, Buzin M, Conti FF, et al. Combined aerobic and resistance exercise training attenuates cardiac dysfunctions in a model of diabetes and menopause. *PLoS One*, 2018, 13: e0202731