



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.021

· 继续教育园地 ·

## 糖尿病心肌病与法尼醇 X 受体的研究进展

陈小丽 张翠 杨波

**[摘要]** 糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病患者独立于其他主要心血管风险因素(如高血压和冠心病)而发展的心脏功能障碍,是其发生心力衰竭的相关原因。DCM 发病机制复杂,包括改变糖脂代谢、胰岛素抵抗(IR)、氧化应激、炎症反应等。法尼醇 X 受体属于核受体超家族成员,胆汁酸是其内源性配体。研究表明法尼醇 X 受体特异性激动剂或拮抗剂在调节脂质和葡萄糖代谢、氧化应激和炎症中起着关键作用。本文对糖尿病心肌病与法尼醇 X 受体的研究进展进行综述。

**[关键词]** 糖尿病心肌病; 法尼醇 X 受体; 炎症反应; 氧化应激; 糖脂代谢

**[中图分类号]** R541

**[文献标识码]** A

糖尿病是一种以高血糖症为特征的代谢疾病,正在成为全球性的健康问题。与未患糖尿病的人群相比,糖尿病患者心血管疾病的死亡率高 2~4 倍<sup>[1]</sup>。糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病患者的主要心血管并发症之一,其特征是在没有其他危险因素(如冠状动脉疾病、高血压和瓣膜疾病)情况下的糖尿病个体中,存在心肌结构和功能异常,表现为心肌细胞纤维化、心脏舒张功能障碍,并最终发展为心力衰竭<sup>[2]</sup>。DCM 的发病机制复杂,包括改变底物代谢、氧化应激、炎症反应、胰岛素抵抗(IR)、晚期糖基化产物(AGEs)积累、钙调节受损及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的持续激活<sup>[3,4]</sup>。

法尼醇 X 受体(FXR)是核受体超家族成员,具有典型的核受体结构,包括氨基末端 DNA 结合结构域(DBD)和羧基末端配体结合结构域(LBD)。FXR 可被生理胆汁酸(BA)和合成激动剂 GW4064 激活后,与视黄醇 X 受体(RXR)形成异二聚体,核受体空间构象发生改变,进而结合到 DNA 特定的反应元件,调控经典靶基因小异二聚体伴侣(SHP)及增殖激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )、酰基辅酶 A 氧化酶(AOX)和丙酮酸脱氢酶激酶(PDK-4)的 mRNA 表达。FXR 除了在肝脏、肠道、肾脏和肾上腺等器官组织广泛表达外,在心脏、脂肪、肺脏中也有少量表达<sup>[5]</sup>。最新研究表明糖尿病小鼠心脏中的 FXR 表达水平降低以及敲除 FXR 会加重糖尿病大鼠的心肌损伤。可能是通过调节氧化应激和炎症反应,IR,糖脂代谢参与 DCM 的发生发展<sup>[6-7]</sup>。本文总结了 FXR 对 DCM 的相关作用机制,为临床转化研究提供参考。

### 一、FXR 与氧化应激

氧化应激被认为是 DCM 发生和发展的主要因素。在正常情况下,电子转移到位于线粒体内膜上的电子传输链(ETC),

在高血糖情况下 ETC 将饱和,迫使电子转移到氧分子从而形成超氧化物。还原型辅酶 II(NADPH)氧化酶的主要功能是催化活性氧(ROS)的形成。在高血糖状态下 NADPH 氧化酶活性增强,ROS 产生增加。通过特异性敲除 NADPH 氧化酶的胞质成分 rac1 可以抑制链脲霉素(STZ)诱导的糖尿病小鼠的 NADPH 氧化酶活性,抑制 ROS 的生成,从而减少心肌细胞凋亡<sup>[8]</sup>。在 Prakoso<sup>[9]</sup>的研究中也同样证实了通过限制 NADPH 氧化酶的亚基 p22phox 水平,可显著改善 DM 模型小鼠的心脏舒张功能。

有研究表明,FXR 可通过多种途径抑制氧化应激。在 Wu 等<sup>[6]</sup>的研究中证实,FXR 激动剂奥贝胆酸(OCA)可减轻糖尿病心肌病的氧化应激表现为心肌 ROS 生成减少,DNA 损伤标志物 8-羟化脱氧鸟苷(8-OHdg)和丙二醛(MDA)水平降低,以及超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的活性上调,这些作用均可被 FXR 下调所逆转。此外,Zhu 等<sup>[10]</sup>研究发现,FXR 还可通过抑制 NADPH 氧化酶的亚基 p47phox 和 gp91phox 的水平,减少 ROS 的产生来发挥抗氧化应激作用。一氧化氮合酶(NOS)和一氧化氮(NO)的生物活性与 ROS 的产生密切相关。上述多个结论均说明 FXR 在调节 DCM 氧化应激中具有一定作用。

### 二、FXR 与糖脂代谢

在正常情况下葡萄糖和乳酸提供心脏所需能量的 30%,脂肪酸(FA)提供心脏 70% 的能量<sup>[11]</sup>。心肌摄取的葡萄糖取决于葡萄糖转运蛋白的水平,葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)代表了 70% 的葡萄糖转运蛋白。在糖尿病患者心肌中 GLUT4 表达水平显著降低,以及优于患者存在 IR,导致心肌细胞通过胰岛素敏感性 GLUT4 对葡萄糖摄取减少。但高血糖状态下葡萄糖仍可通过其他途径进入细胞<sup>[12]</sup>。因此高血糖状态下流入心肌的葡萄糖水平与正常血糖环境下流入心肌的葡萄糖相当。此外由于 FXR 的表达降低使其靶基因丙酮酸脱氢酶(PDH)的表达受到抑制,导致糖酵解减少,从而促使细胞内葡萄糖积聚。增加的葡萄糖会通过增加 AGEs 的形成和己糖胺生物合成途径进而导致靶蛋白糖基化从而加重糖尿病患者心脏功能紊乱<sup>[13]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82170316)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:杨波, E-mail:yybb112@whu.edu.cn

此外心肌细胞 FA 转位酶 (FAT/CD36) 表达增加以及 IR 使心肌对 FA 的摄取增加,能量偏好发生改变<sup>[14]</sup>。但是由于在慢性糖尿病中过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) 表达降低,PPAR- $\alpha$  对调节 FA 氧化具有重要作用,导致 FA 的摄取与利用不平衡。过量的 FA 以甘油三酯 (TG) 的形式储存在心肌细胞中。TG 进一步代谢产生神经酰胺,二酰基甘油和酰基肉碱脂毒性物质引起细胞凋亡<sup>[14]</sup>。

研究证实 FXR 在糖尿病心肌病和脂肪性肝病中通过调节代谢具有一定作用。既往研究表明 FXR 基因敲除会使糖尿病小鼠血浆葡萄糖和 TG 水平升高,加重心脏脂质蓄积,进一步研究发现,FXR 敲除还会导致糖尿病心肌细胞中脂肪合成和脂肪转运基因表达增加<sup>[7]</sup>。在 Mencarelli 等<sup>[15]</sup>的研究中也同样证实了 FXR 对糖脂代谢的影响。通过 FXR 激动剂 CDCA 可降低肥胖大鼠血浆葡萄糖和 TG 水平;通过激活其经典靶基因小异二聚体伴侣 (SHP) 从而抑制甘油-3-磷酸酰基转移酶 (GPAT-3) 的表达,减少心脏 TG 的合成,增加 PPAR- $\alpha$  和丙二酰辅酶 A 脱羧酶 (MCD) 表达,促进脂肪代谢。此外还可通过增加心肌细胞 Akt 磷酸化水平促进胰岛素信号转导和 GLUT-4 的表达来改善心脏的葡萄糖代谢及抑制心脏纤维化和凋亡,从而改善心功能<sup>[15]</sup>。IR 被认为是 2 型糖尿病的标志,在 Seok 等<sup>[16]</sup>研究中也同样证实肥胖小鼠模型中 FXR-SHP 缺乏与 IR 和脂肪肝相关,通过给予 FXR 激动剂 OCA 可改善 IR 和肝脂肪变性。上述多个研究表明 FXR 可通过改善底物代谢及 IR 抵抗在 DCM 中发挥作用。

### 三、FXR 与炎症反应

DCM 与炎症反应增加相关。高血糖会增加离体心肌细胞、巨噬细胞和心脏成纤维细胞中高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 的表达,从而激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 和核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 途径并诱导肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和 IL-6 分泌<sup>[17]</sup>。AGEs 被其 AGEs 受体 (RAGE) 识别可加剧糖尿病的氧化应激,随后刺激 NF- $\kappa$ B 转录,参与炎症反应。研究中证实糖尿病 db/db 小鼠中 RAGE 受体的阻滞抑制心脏炎症反应减少、胶原蛋白沉积,并因此改善了舒张功能<sup>[18]</sup>。另一方面通过直接抑制促炎因子表达可改善心肌纤维化和功能障碍<sup>[19]</sup>。

既往进展提示 db/db 小鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的表达水平均显著高于 WT 小鼠,给予 FXR 激动剂 OCA 可降低炎症细胞因子的表达,该过程可被 *LV-Sh-FXR* 阻断<sup>[6]</sup>。进一步的研究表明 FXR 调控炎症反应的机制是通过抑制 HMGB1 和 NF- $\kappa$ B 信号转导从而减轻炎症因子的表达<sup>[20]</sup>。此外 FXR 还可负性调控核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的表达,抑制脂多糖诱导的败血症小鼠模型中炎症反应<sup>[21]</sup>,NLRP3 炎症小体可以诱导半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 1 前体 (pro-caspase-1) 自我剪切为活化的 caspase-1,进而活化 IL-1 $\beta$ 、IL-18,激活下游的一系列炎症反应诱导心肌纤维化,细胞焦亡参与 DCM 的发展。

### 四、总结与展望

综上所述,DCM 的发病机制复杂,是多因素共同作用的结

果。FXR 通过参与氧化应激、糖脂代谢和炎症反应影响 DCM 发展,为 DCM 的防治提供新的干预靶点。最新的临床试验表明,FXR 合成激动剂 OCA 在代谢相关性脂肪性肝病中具有潜在的治疗作用<sup>[22]</sup>,进一步为 FXR 在 DCM 中的临床应用提供了可能。

### 参 考 文 献

- [1] Raghavan S, Vassy JL, Ho YL, et al. Diabetes Mellitus-Related All-Cause and Cardiovascular Mortality in a National Cohort of Adults [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(4): e011295.
- [2] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity [J]. Circulation research, 2018, 122(4): 624-638.
- [3] 冯翠, 郝光霞. 腺苷酸活化蛋白激酶通路对糖尿病心肌线粒体质量控制影响机制的研究进展 [J]. 中国医药, 2022, 17(10): 1567-1569.
- [4] 邓亮, 段一璇, 孙婧婧, 等. 糖尿病心肌病关键基因及潜在靶向药物筛选 [J]. 临床军医杂志, 2023, 51(11): 1148-1153, 1157.
- [5] 邓蓓莹, 田山, 董卫国. 胆汁酸在结直肠癌发生发展过程中的研究进展 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(2): 140-142.
- [6] Wu H, Liu G, He Y, et al. Obeticholic acid protects against diabetic cardiomyopathy by activation of FXR/Nrf2 signaling in db/db mice [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 858: 172393.
- [7] Qiang S, Tao L, Zhou J, et al. Knockout of farnesoid X receptor aggravates process of diabetic cardiomyopathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 161: 108033.
- [8] Shen E, Li Y, Li Y, et al. Rac1 is required for cardiomyocyte apoptosis during hyperglycemia [J]. Diabetes, 2009, 58(10): 2386-2395.
- [9] Prakoso D, De Blasio MJ, Qin C, et al. Phosphoinositide 3-kinase (p110 $\alpha$ ) gene delivery limits diabetes-induced cardiac NADPH oxidase and cardiomyopathy in a mouse model with established diastolic dysfunction [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(12): 1345-1360.
- [10] Zhu JB, Xu S, Li J, et al. Farnesoid X receptor agonist obeticholic acid inhibits renal inflammation and oxidative stress during lipopolysaccharide-induced acute kidney injury [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 838: 60-68.
- [11] Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease [J]. Physiol Rev, 2010, 90(1): 207-258.
- [12] Banerjee SK, McGaffin KR, Pastor-Soler NM, et al. SGLT1 is a novel cardiac glucose transporter that is perturbed in disease states [J]. Cardiovasc Res, 2009, 84(1): 111-118.
- [13] Ducheix S, Magré J, Cariou B, et al. Chronic O-GlcNAcylation and Diabetic Cardiomyopathy: The Bitterness of Glucose [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 642.
- [14] Kim MS, Wang Y, Rodrigues B. Lipoprotein lipase mediated fatty acid delivery and its impact in diabetic cardiomyopathy [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1821(5): 800-888.
- [15] Mencarelli A, Cipriani S, Renga B, et al. FXR activation improves myocardial fatty acid metabolism in a rodent model of obesity-driven cardiotoxicity [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013, 23(2): 94-101.
- [16] Seok S, Sun H, Kim YC, et al. Defective FXR-SHP Regulation in Obesity Aberrantly Increases Expression, Promoting Insulin Resistance and Fatty Liver [J]. Diabetes, 2021, 70(3): 733-744.
- [17] Volz HC, Seidel C, Laohachewin D, et al. HMGB1: the missing link between diabetes mellitus and heart failure [J]. Basic research in cardiology, 2010, 105(6): 805-820.
- [18] Nielsen J, Kristiansen S, Nørregaard R, et al. Blockage of receptor for advanced glycation end products prevents development of cardiac dysfunction in db/db type 2 diabetic mice [J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(7): 638-647.
- [19] Wang WK, Wang B, Lu QH, et al. Inhibition of high-mobility group box 1 improves myocardial fibrosis and dysfunction in diabetic cardiomyopathy [J]. Int J Cardiol, 2014, 172(1): 202-212.
- [20] Dong L, Han X, Tao X, et al. Protection by the Total Flavonoids from Michx Fruit against Lipopolysaccharide-Induced Liver Injury in Mice via Modulation of FXR Signaling [J]. Foods, 2018, 7(6): 88.
- [21] Hao H, Cao L, Jiang C, et al. Farnesoid X Receptor Regulation of the NLRP3 Inflammasome Underlies Cholestasis-Associated Sepsis [J]. Cell Metab, 2017, 25(4): 856-867.
- [22] Ratzliff V, Harrison SA, Loustaud-Ratti V, et al. Hepatic and renal improvements with FXR agonist vonafexor in individuals with suspected fibrotic NASH [J]. J Hepatol, 2023, 78(3): 479-492.

(收稿日期: 2021-01-06)

(本文编辑: 李丹青)