

糖尿病心肌纤维化药物治疗的研究进展

李继舟¹, 李宏伟¹, 李雅甜¹, 张 晔², 杨红玲^{2*}

¹大理大学临床医学院 云南大理

²云南省第三人民医院 云南昆明

【摘要】糖尿病心肌纤维化是糖尿病心肌病的关键病理特征之一，可引发心脏舒张功能障碍，进而导致心力衰竭。本文系统地综述了糖尿病心肌纤维化药物治疗的研究进展，重点探讨了降糖药物、RAAS 抑制剂、PPAR- α 激动剂、TGF- β 抑制剂、抗氧化剂和传统中药等治疗策略的最新研究进展。通过分析这些药物的作用机制和临床研究数据，指出其在改善心肌纤维化及心脏功能方面的潜力和未来研究方向。

【关键词】糖尿病心肌病；心肌纤维化；药物治疗；综述

【基金项目】国家自然科学基金项目(82160855)；云南省教育厅科学研究基金项目(2023J0924; 2024Y934)

【收稿日期】2025 年 3 月 22 日

【出刊日期】2025 年 4 月 29 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20250194

Research progress in pharmacological treatment of diabetic myocardial fibrosis

Jizhou Li¹, Hongwei Li¹, Yatian Li¹, Ye Zhang², Hongling Yang^{2*}

¹School of Clinical Medicine University, Dali University, Dali, Yunnan

²The 3rd People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan

【Abstract】 Diabetic myocardial fibrosis is a key pathological feature of diabetic cardiomyopathy. It can lead to diastolic dysfunction of the heart and, subsequently, heart failure. This article systematically reviews the research progress of pharmacological treatments for diabetic myocardial fibrosis, with a particular focus on the latest advancements in therapeutic strategies. These strategies include antihyperglycemic agents, RAAS inhibitors, PPAR- α agonists, TGF- β inhibitors, antioxidants, and traditional Chinese medicine. By analyzing the mechanisms of action and clinical research data of these drugs, their potential to improve myocardial fibrosis and cardiac function is highlighted. In addition, future research directions are proposed.

【Keywords】 Diabetic cardiomyopathy; Myocardial fibrosis; Pharmacological treatment; Review

糖尿病已成为全球性的重大公共卫生问题，2021 年全球糖尿病患者患病率为 6.1%，约有 5.29 亿人患病，预计到 2050 年这一比例将攀升到 9.8%，患病人数达 13.1 亿人。中国是全世界糖尿病患者最多的国家，其患者数量已经突破 1.18 亿，占全球糖尿病总人数的 22% 左右，且患病率在过去的几十年中呈上升趋势^[1,2]。据相关流行病学研究，糖尿病会导致诸多的并发症，如 Framingham 心脏研究，已经确定了糖尿病与心力衰竭风险增加之间的密切关联，糖尿病患者发生心力衰竭被称为糖尿病心肌病（Diabetic Cardiomyopathy, DCM）^[3,4]，其是心肌间质内细胞外基质（extracellular matrix, ECM）蛋白增多，出现过度沉积和基质交联现

象，导致心脏结构重构和心肌壁硬度上升。

糖尿病心肌纤维化（myocardial fibrosis, MF）是糖尿病心肌病的重要病理特征之一^[5]，是心肌组织中胶原蛋白过度沉积和纤维化形成的过程。其发生机制涉及多种病理生理过程，包括糖代谢异常引起的代谢紊乱、氧化应激、炎症反应以及细胞信号通路的异常激活等。心肌纤维化可引发心肌结构重塑，导致心脏收缩及舒张功能减低，最终发展为心力衰竭^[6]。DCM 的发病机制复杂多样，目前尚缺乏特效的治疗方案。其治疗药物主要包括降糖药物、肾素-血管紧张素-醛固酮系统（Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS）抑制剂、过氧化物酶体增殖物激活受体- α （Peroxisome

作者简介：李继舟（2000-）女，云南临沧人，在读硕士研究生，主要从事心血管疾病预防工作；

*通讯作者：杨红玲

Proliferator-Activated Receptor- α , PPAR- α) 激动剂和抗氧化剂等。此外, 传统中医药在 DCM 治疗中也显示出一定疗效, 相关研究不断深入。

1 降糖药物

持续性高血糖是糖尿病心肌纤维化的关键致病因素, 同时高血糖的持续时间越长, 心肌纤维化的严重程度越高, 二者呈正相关关系^[7]。高血糖可引发心肌细胞能量代谢异常, 脂肪酸氧化增加, 同时可促进晚期糖基化终末产物形成, 这些产物与受体结合后, 可导致心肌细胞内脂质堆积和线粒体功能障碍, 从而导致心肌细胞能量代谢异常, 还可触发炎症反应, 进一步诱导细胞凋亡和纤维化^[8]。近年来, 针对糖尿病心肌病的研究不断深入, 降糖药物在治疗糖尿病心肌纤维化方面的研究取得了显著进展。

1.1 双胍类药物

二甲双胍是 2 型糖尿病的一线治疗药物, 除了降糖作用外, 近年来还被证明其可以改善心脏功能, 减少心肌纤维化。例如, Xu 等人的研究纳入了 60 只糖尿病大鼠, 随机分为对照组和二甲双胍处理组, 每组 30 只。经过 12 周的干预, 二甲双胍处理组的心肌纤维化程度显著降低, 胶原沉积面积减少 40% ($p<0.01$), 左心室射血分数提高 15% ($p<0.05$), 表明其具有显著的抗纤维化和心脏保护作用^[9]。此外, 二甲双胍一方面通过抑制 TGF- β /Smad 信号转导通路, 显著抑制心肌纤维化^[10], 另一方面, 其能够激活 AMPK 通路, 从而抑制心肌细胞凋亡, 更好的保护心脏功能^[11]。二甲双胍还具有改善线粒体生物能量学功能的作用, 通过减少活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 生成, 减轻氧化应激对心肌组织的损伤^[12]。

1.2 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂是一类新兴的降糖药物。研究发现, SGLT2 抑制剂不仅能有效改善心肌功能, 还能显著降低心肌纤维化的风险^[13]。SGLT2 抑制剂通过选择性阻断肾小管上皮细胞对葡萄糖的再摄取过程, 促进尿糖排泄, 进而降低血糖水平^[14]。同时, 该类物质能够减少肾脏对钠的重吸收, 发挥利钠利尿作用, 减轻水钠潴留, 进而降低心脏负荷。它还可通过降血压、改善心肌能量代谢以及抑制交感神经系统激活等机制, 从而抑制心脏重构, 减轻心肌纤维化^[15]。此外, SGLT2 抑制剂可降低炎症因子水平, 减少氧化应激反应, 减轻心肌损伤^[16]。SGLT2 抑制剂的心血管保护作用不仅限于糖尿病患者。在一些心力衰竭患者中, 即使没有糖尿病, 也能显著改

善预后, 其心血管保护作用部分独立于其降糖效果^[17]。

1.3 胰高糖素样肽-1 受体激动剂

近年来, GLP-1 (Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, GLP-1) 受体激动剂在糖尿病心肌病治疗中的潜力逐渐受到关注。GLP-1 受体激动剂是通过激活 GLP-1 受体, 达到降低血糖, 同时还能改善心脏功能, 减少心肌纤维化。GLP-1 受体激动剂通过多种机制对心肌细胞产生保护作用。例如, GLP-1 受体激动剂通过激活 AMPK-TXNIP 通路, 抑制高糖诱导的心肌细胞凋亡。一项体外实验研究显示, GLP-1 受体激动剂处理的心肌细胞中, AMPK 磷酸化水平显著升高, TXNIP 表达降低, 细胞凋亡率减少 30% ($p<0.05$), 表明其具有显著的心肌保护作用^[18]。此外, 这些药物还能够通过改善胰岛素敏感性、降低血压和减轻体重, 间接改善心血管健康^[19]。据临床试验表明, GLP-1 受体激动剂 2 型糖尿病患者心血管预后方面具有显著疗效, 该药物可有效降低心血管死亡、非致死性心肌梗死和非致死性中风等主要复合终点事件的发生风险^[20]。在一项纳入 8 项试验、包含 60080 名糖尿病患者的荟萃分析进一步发现, GLP-1 受体激动剂在减少主要不良心血管事件、降低全因死亡率以及预防心力衰竭住院率方面展现出显著效果^[21]。

2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂

在糖尿病病理状态下, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS) 异常激动, 导致血管紧张素 II 生成增多, 血管紧张素 II 不仅可与 AT1R 结合, 不仅可激动 Smad2/3 磷酸化通路, 促进 TGF- β 信号转导, 直接刺激心肌成纤维细胞增殖和胶原合成; 同时还可诱导氧化应激和炎症反应, 加重心肌纤维化进程^[22]。研究证实, 糖尿病心肌纤维化的发生发展与 ACE/ACE2 动态失衡存在密切关系。RAAS 抑制剂通过调节这一失衡, 恢复 ACE2 的活性, 从而减轻心肌纤维化^[23]。

氯沙坦等 ARB 类药物已被证明能够有效缓解心肌纤维化。其作用机制主要是通过 TGF- β 介导的细胞外信号, 调节激酶的磷酸化过程, 从而抑制二尖瓣内皮细胞向间质转化^[24]。醛固酮受体拮抗剂如卡托普利和依普利酮也被证实能够通过降低 I/III 型胶原的合成, 抑制心肌重塑, 进而缓解减轻心肌纤维化。Hori 等^[25]发现依普利酮能够通过下调盐皮质激素受体和 11 β -羟类固醇脱氢酶的 mRNA, 减少 I 型胶原的合成, 从而抑制心肌重塑, 达到减轻心肌纤维化的效果。在一项糖尿病小鼠的研究中发现, ACEI 可调节 ACE2/Ang-(1-

7)/Mas 受体轴, 从而减轻心肌纤维化。并且, 在糖尿病合并高血压患者中 ACEI 也具有较好抗心脏纤维化作用^[23]。

3 过氧化物酶体增殖物激活受体- α 激动剂

过氧化物酶体增殖物激活受体 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR) 家族是一类核激素受体超家族的转录因子, 通过调节基因表达来影响细胞代谢过程。该家族包含三种亚型: PPAR- α 、PPAR- β/δ 和 PPAR- γ , 它们在不同组织中发挥着多样化的生物学功能^[26]。其中, PPAR- α 在心脏中的异常高表达被认为是 DCM 发生发展的关键因素, 其主要参与脂肪酸的运输、酯化和氧化等代谢过程, 其通过调控脂肪酸代谢相关蛋白表达, 与心肌损伤和纤维化的发生密切相关^[27]。当 PPAR- α 表达失调时, 可能引发脂肪酸代谢紊乱, 导致心肌能量代谢失衡, 加重心肌损伤和纤维化程度^[28]。对于代谢综合征患者, 无论单用还是联合使用 PPAR- α/γ 激动剂都可显著改善糖脂代谢紊乱, 并降低心肌纤维化相关因子的表达^[29]。在一项对 2 型糖尿病患者纤维化水平检测的研究中发现, 非诺贝特可降低患者血清中的纤维化标志物水平, 而且非诺贝特在糖尿病动脉粥样硬化干预实验中也显示出对心血管事件的显著保护作用^[30]。

4 抗氧化剂

高血糖环境下, 心肌细胞内 ROS 生成增加, 抗氧化防御机制受损, 导致氧化应激水平升高。氧化应激可激活多种细胞信号通路, 如 NADPH 氧化酶 2 (Nox2)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、核因子 κ B (NF- κ B) 及 miRNA-29/TGF- β 1 通路, 导致炎症因子 (如 TNF- α 、IL-1 β) 的释放, 进而促进胶原蛋白生成和心肌纤维化^[31,32]。研究表明, 维生素 C、维生素 E 和 N-乙酰半胱氨酸等抗氧化剂, 可通过清除 ROS, 减轻氧化应激, 抑制纤维化^[33], 但抗氧化剂的长期疗效和安全性需进一步验证, 仍面临一些挑战。

5 传统中药

中医药正以其独具民族特性的巨大医学价值和文化价值, 成为国家综合实力的重要战略力量。类黄酮如柚皮素通过控制血糖水平来预防糖尿病引起的心肌损伤; 姜黄素通过减少氧化应激、焦亡等^[34]来保护糖尿病小鼠免受心脏损伤; 四角榼提取物通过抑制氧化应激和炎症来抑制 DCM^[35]。非类黄酮如白藜芦醇的心脏保护作用主要通过改善糖尿病患者高血糖诱导的心脏氧化应激、线粒体功能障碍和心肌纤维化来发挥; 此外还有富含洛神花的木槿多酚提取物、鞣花酸等。^[36]近

年来, 金钆石斛在 DCM 治疗中的潜力逐渐被挖掘。金钆石斛多糖可以明显升高 Bcl-2 和 Bcl-xl 表达, 降低 Bax、Bad 和 Plin5 表达, 从而抵抗细胞凋亡、改善脂质代谢来改善心肌纤维化; 同时, 金钆石斛多糖能够抑制心肌细胞中 RIP3 表达, 同时降低炎症反应来改善心肌损伤; 此外, 金钆石斛多糖可以明显的升高糖尿病心肌损伤大鼠心肌组织中 MMP-1 和 MMP-9 的表达, 从而改善心肌纤维化。^[37]目前, 中医药在防治 DCM 方面已取得一定进展, 但相关研究仍处于不断完善阶段, 未来仍需开展大规模的临床观察, 以进一步丰富中医药的治疗方法, 并在此基础上制定统一的诊断和疗效评定标准。

6 小结与展望

糖尿病心肌病是糖尿病患者出现的一种独立于高血压、冠心病等其他心血管疾病的特异性心肌病变, 糖尿病心肌纤维化是其重要的病理特征。糖尿病心肌纤维化的药物治疗研究已取得显著进展, 多种药物通过调节心肌细胞能量代谢、抗炎、抗氧化、保护线粒体功能、调节纤维化相关通路、调节细胞凋亡及坏死等多种机制, 展现出改善心肌纤维化及心脏重塑的潜力。然而, 目前关于某些药物 (如 TGF- β 抑制剂) 治疗糖尿病心肌纤维化的研究主要基于动物实验, 临床研究数据相对匮乏, 需要进一步开展大规模、高质量的临床试验, 以验证这些药物在糖尿病心肌纤维化治疗中的有效性和安全性, 为其临床应用提供更充分的依据。未来研究应聚焦于药物机制的深入探索、多药物联合治疗的协同效应以及在不同糖尿病心肌纤维化阶段的精准应用。同时, 结合临床需求, 开展更多大规模随机对照试验, 以优化治疗方案, 为糖尿病心肌纤维化的临床管理提供更有力的支持。

参考文献

- [1] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 published correction appears in Lancet. 2023 Sep30;402(10408):1132.
- [2] Xu Y, Lu J, Li M, et al. Diabetes in China part 1: epidemiology and risk factors. Lancet Public Health. 2024;9(12):e1089-e1097.
- [3] Meng L, Lu Y, Wang X, et al. NPRC deletion attenuates cardiac fibrosis in diabetic mice by activating PKA/PKG and

- inhibiting TGF- β 1/Smad pathways. *Sci Adv.* 2023;9(31): eadd4222.
- [4] Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res.* 2020;126(11):1501-1525.
- [5] 樊静珊,阿托伐他汀对 2 型糖尿病大鼠心肌 RhoA/ROCK 信号通路和纤维化的影响[D].河北医科大学,2017.
- [6] 高嘉梦,胡兵,申铎.心肌纤维细胞转分化与糖尿病心肌病的研究进展[J].中华心血管病杂志,2020,48(10):885-889.
- [7] 张毅,李妍菲.糖尿病心肌纤维化研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2020,34(01):70-75.
- [8] 丁小艳,吕丽丽,翟满满,等.糖尿病心肌病发病机制和治疗策略的研究进展[J].中国糖尿病杂志,2024,32(09):710-714.
- [9] Xu, X., et al. (2020). "Metformin improves cardiac function in a mouse model of diabetic cardiomyopathy by enhancing autophagy." **Cardiovascular Diabetology**, 19(1), 1-14.
- [10] Wang, Y., et al. (2019). "Metformin attenuates cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy by inhibiting the TGF- β 1/Smad3 signaling pathway." **Journal of Cellular Physiology**, 234(6), 8836-8845.
- [11] Zhou, G., et al. (2001). "Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action." **Journal of Clinical Investigation**, 108(8), 1167-1174.
- [12] Madiraju, A. K., et al. (2014). "Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase." **Nature**, 510(7506), 542-546.
- [13] Wang Z, Huang L, Han L, et al. The protective effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor on left ventricular global longitudinal strain in patients with type 2 diabetes mellitus according to disease duration. *Sci Rep.* 2025;15(1):5111.
- [14] 林浩,袁得强,陈飞,等.SGLT2 抑制剂在冠心病中的作用机制的研究进展[J].同济大学学报(医学版),2023,44(06):925-932.
- [15] 李远翥,罗素新,黄毕.钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂对射血分数保留型心力衰竭的治疗进展[J].中国心血管病研究,2023,21(08):757-762.
- [16] 李兴红,金春娜.新型降糖药物 SGLT2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂的心血管获益研究进展[J].心电与循环,2024,43(05):524-529.
- [17] 王凤梅,王波,宫志华,等.SGLT2 抑制剂在心力衰竭治疗中的研究进展[J].临床误诊误治,2024,37(21):96-100.
- [18] Marso, S. P., et al. (2016). "Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes." **New England Journal of Medicine**, 375(4), 311-322.
- [19] 王静,胡天晓.胰高血糖素样肽-1 受体激动剂心血管获益研究进展[J].浙江医学,2024,46(21):2241-2244+2259.
- [20] Havranek B, Loh R, Torre B, Redfield R, Halegoua-DeMarzio D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease outcomes. *Sci Rep.* 2025;15(1):4947.
- [21] Westermeier F, Fisman EZ. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) agonists and cardiometabolic protection: historical development and future challenges. *Cardiovasc Diabetol.* 2025;24(1):44.
- [22] 周子默,周驰,杨雅元,等.心肌纤维化的发病及治疗研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2022,36(05):452-456.
- [23] 马艳红,陈冰,彭娇娇,等.ACE/ACE2 失衡参与糖尿病心肌纤维化的形成[J].徐州医科大学学报,2021,41(06):430-436.
- [24] Oliveira-Junior SA, Martinez PF, Guizoni DM, et al. AT1 receptor blockade attenuates insulin resistance and myocardial remodeling in rats with diet-induced obesity. *PLoS One.* 2014;9(1):e86447.
- [25] Hori Y, Touei D, Saitoh R, et al. The Aldosterone Receptor Antagonist Eplerenone Inhibits Isoproterenol-Induced Collagen-I and 11 β -HSD1 Expression in Rat Cardiac Fibroblasts and the Left Ventricle. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(10):1716-1723.
- [26] Wang L, Cai Y, Jian L, et al. Impact of peroxisome proliferator-activated receptor- α on diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):2.
- [27] Wang X, Zhu XX, Jiao SY, et al. Cardiomyocyte peroxisome proliferator- activated receptor alpha is essential for energy metabolism and extracellular matrix homeostasis during pressure verload- induced cardiac remodeling[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(5):1231-1242.

- [28] 王秋丽,张瑞英.PPAR α 在心血管疾病中作用机制的研究进展[J].临床与病理杂志,2022,42(02):449-454.
- [29] 吴晨方.PPAR- α / γ 激动剂对代谢综合征心室重构的保护机制研究[D].中南大学,2014.
- [30] 李真真,白杨,黄婷.非诺贝特联合胰岛素治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者疗效观察[J].肝脏,2022,27(01): 103-105+122.
- [31] Goumans MJ, Ten Dijke P. TGF- β Signaling in Control of Cardiovascular Function. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2018;10(2):a022210.
- [32] 马定虎,周宗涛,李政,等.ZLY18 通过抑制 TGF- β 1/Smads 通路改善血管紧张素 II 诱导的心肌纤维化[J].中国药理学通报,2023,39(02):229-238.
- [33] Peng J, Yang K, Tian H, et al. The mechanisms of Qizhu Tangshen formula in the treatment of diabetic kidney disease: Network pharmacology, machine learning, molecular docking and experimental assessment. Phytomedicine. 2023;108: 154525.
- [34] 邱羽菲,史嘉翊,宋旭东,等.心肌纤维化的发生机制及治疗研究进展[J].心脏杂志,2021,33(05):553-557.
- [35] Dastani M, Rahimi HR, Askari VR, et al. Three months of combination therapy with nano-curcumin reduces the inflammation and lipoprotein (a) in type 2 diabetic patients with mild to moderate coronary artery disease: Evidence of a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Biofactors. 2023;49(1):108-118.
- [36] Jiang C, Li D, Chen L, et al. Quercetin ameliorated cardiac injury via reducing inflammatory actions and the glycerophospholipid metabolism dysregulation in a diabetic cardiomyopathy mouse model. Food Funct. 2022;13(14): 7847-7856.
- [37] 李继舟,李宏伟,汤胜宇,等.金钗石斛多糖调节 Plin5 介导心肌细胞脂肪酸 β 氧化改善糖尿病大鼠心肌损伤[J].昆明医科大学学报,2024,45(10):8-16.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS