

中药通过调控线粒体功能干预糖尿病心肌病作用机制的研究进展

张 策¹, 时庆斌², 樊 旭^{1*}

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110000; 2. 抚顺市中心医院普外肿瘤科, 辽宁 抚顺 113000)

摘要: 糖尿病心肌病是糖尿病常见并发症之一, 发病早期无明显临床症状, 中晚期可出现心律失常、心肌梗死, 甚至心力衰竭, 严重影响患者的生命和预后。线粒体是细胞能量的供应者, 在细胞代谢、信号转导、凋亡等过程中扮演着重要角色, 其功能障碍被认为是糖尿病心肌病的重要发病机制之一。本文综述了线粒体功能障碍对糖尿病心肌病进程的影响, 包括线粒体动力学失衡、线粒体自噬异常、线粒体生物合成受损、线粒体氧化应激损伤、线粒体钙稳态失衡、线粒体能量代谢紊乱等, 并总结中药通过调控线粒体功能防治糖尿病心肌病的作用机制, 以期为开发相关临床药物提供参考。

关键词: 中药; 糖尿病心肌病; 线粒体功能; 作用机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)10-3352-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.026

糖尿病心肌病是指由糖尿病直接引起的心肌结构和功能异常, 独立于冠状动脉疾病、高血压等其他疾病。糖尿病心肌病患者的心脏功能最初表现为舒张功能障碍, 随后为收缩功能受损, 最终可导致心力衰竭^[1]。与健康人相比, 糖尿病患者发生心力衰竭的风险增加 2~4 倍, 往往会导致不良预后^[2]。因此, 探索糖尿病心肌病的发病机制并寻找其治疗药物至关重要。

尽管目前糖尿病心肌病的确切病理机制尚未完全明确, 但线粒体功能障碍被认为是核心参与者^[3], 因此, 线粒体靶向疗法的应用可能是减缓疾病进展的有效策略。近年来, 中药在糖尿病心肌病的临床治疗中得到了广泛应用, 并且取得了显著的疗效^[4], 也有诸多学者围绕中药对线粒体功能的调控作用展开研究。本文对中药调控线粒体功能干预糖尿病心肌病的研究进行综述, 以期为后期相关考察提供更多参考。

1 线粒体在心肌细胞中的作用

线粒体是一种具有高度动态性和多功能性的双膜细胞器, 其主要功能是通过氧化磷酸化产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)。心肌细胞中含有大量的线粒体, 超过 95% 的 ATP 是其提供的, 其中 70% 来源于线粒体脂肪酸 β -氧化 (fatty acid β -oxidation, FAO), 这些 ATP 为心脏的持续收缩和舒张提供能量支持^[5]。除了能量代谢外, 线粒体还参与心肌细胞的其他重要生物过程, 包括支持细胞形态、调节细胞内钙离子 (calcium ion, Ca^{2+}) 信号传导、维持活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平的平衡, 这些功能共同调节心肌细胞的生理活动, 维持心脏功能^[6]。此外, 线粒体能够响应生理环境的变化, 通过一

系列动态过程调节其数量、形状和质量, 维持线粒体网络的健康和功能稳定, 以确保心肌细胞的活性和功能正常, 包括线粒体分裂和融合、线粒体自噬和线粒体生物合成^[7]。

2 线粒体功能障碍与糖尿病心肌病

2.1 线粒体动力学失衡 线粒体动力学包括线粒体分裂与融合, 线粒体功能通过融合-分裂平衡的动态调节, 实时响应并满足细胞的代谢需求; 线粒体分裂过程涉及线粒体动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1)、线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, MFF)、线粒体分裂蛋白 (fission 1, FIS1) 等, 线粒体融合过程涉及视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy type 1, OPA1)、线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, Mfn1/2)。线粒体动力学失衡是 1 型、2 型糖尿病心肌病的共病机制, 均表现为分裂增加和融合减少, 前者主要是 Drp1 表达升高与 OPA1 表达降低, 后者主要为 Drp1 表达升高与 Mfn1/2 表达降低^[8]。高糖条件下, 心肌细胞中线粒体过度分裂引起线粒体碎裂, 诱导 ROS 过量产生和促凋亡途径激活, 导致心肌细胞死亡^[9]。因此, 调节线粒体分裂和融合是一种有前景的心脏保护治疗策略。

2.2 线粒体自噬异常 线粒体自噬特异性清除受损或不再需要的线粒体, 以维护线粒体的质量。线粒体自噬途径分为 PTEN 诱导假定激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/PINK1 激活 E3 泛素连接酶 (PINK1 activates E3 ubiquitin ligase, Parkin) 途径和受体介导途径, 后者主要涉及 B 淋巴细胞瘤-2 相互作用蛋白 3 (Bcl-2 interacting protein 3, BNIP3)/NIP3 样蛋白 X (NIP3-like protein X, NIX) 信号通路等。在高糖处理的心肌细胞和链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的 1 型糖尿病小鼠的心脏组织

收稿日期: 2025-03-24

基金项目: 辽宁省教育厅基本科研项目 (LJKMZ20221307)

作者简介: 张 策 (1997—), 女, 博士生, 研究方向常见病的针灸养生理论与临床应用。E-mail: 2458245356@qq.com

* 通信作者: 樊 旭 (1972—), 男, 博士, 教授, 研究方向常见病的针灸养生理论与临床应用。E-mail: fanxulw@163.com

中, 线粒体自噬活性降低^[10]; 在高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 联合 STZ 诱导的 2 型糖尿病小鼠及 db/db 小鼠心脏中, 线粒体自噬减少^[11-12], 但其他人发现了相反的情况^[13-14]。适度的线粒体自噬通过清除异常线粒体, 抑制高糖诱导心肌氧化应激和细胞凋亡, 维持心脏正常结构和功能^[15], 但当其被抑制时, 受损线粒体积累并释放 ROS 和促凋亡因子, 损伤心脏结构和功能^[11], 而其过度激活会导致线粒体的过度清除, 损害线粒体功能, 无法满足心肌的需求, 导致心肌细胞损伤^[13]。因此, 维持线粒体自噬稳态是防治糖尿病心肌病的有效机制之一。

2.3 线粒体生物合成受损 线粒体生物合成的主要目的是生成新的、健康的线粒体, 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 是调节线粒体生物合成的关键中枢介质, 它被上游腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 和沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1) 激活后, 与多种转录因子及核受体 [如核呼吸因子 1/2 (nuclear respiratory factor 1/2, Nrf1/2)、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 等] 相互作用, 促进新的线粒体产生。据报道, 晚期糖尿病患者心脏线粒体生物合成减少^[16]。在 STZ 小鼠、ob/ob 小鼠和高糖诱导的心肌细胞中, 线粒体生物合成受损, 伴有心功能障碍^[17-18], 因此, 调节线粒体生物合成对于维持健康的线粒体库和心脏正常功能至关重要。线粒体生物合成受损会导致线粒体功能障碍和 ROS 过量产生, 引起线粒体氧化应激和 Ca^{2+} 过载, 从而触发细胞凋亡或破坏细胞稳态^[19]。综上所述, 线粒体生物合成与糖尿病心肌病的发生发展密切相关。

2.4 线粒体氧化应激 当细胞内 ROS 产生过多时, 超过抗氧化防御系统的清除能力会出现氧化应激。在糖尿病条件下, 心肌细胞中的 ROS 主要来源于线粒体^[20], 高血糖、高脂、线粒体功能障碍等多种病理变化导致其过量产生和清除能力减弱, 诱发氧化应激^[21]。高血糖诱导的 ROS 生成被认为是心肌细胞肥大、间质纤维化、细胞死亡的关键刺激因素, 进一步加剧了心脏舒张功能障碍^[22-23]。研究发现, 高血糖诱导线粒体氧化损伤, 触发线粒体细胞色素 C 释放, 同时激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteinyI aspartate specific proteinase, Caspase) -9/3, 促进心肌细胞凋亡^[24]。细胞色素 C 流入细胞质, 直接与 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 结合并导致 NLRP3 炎性小体激活, 导致心肌细胞损伤^[25]。综上所述, 线粒体 ROS 生成过多或抗氧化能力受损是糖尿病心肌病发生发展的重要诱因。

2.5 线粒体钙稳态失衡 正常的心脏功能与细胞内钙稳态的维持密切相关。线粒体通过调控 Ca^{2+} 的摄取、贮存和释放, 影响细胞内 Ca^{2+} 水平的动态平衡^[26]。研究发现, STZ 联合 HFD 诱导的小鼠心肌细胞中线粒体 Ca^{2+} 过载^[27]; 高糖诱导线粒体相关内质网膜形成, 使线粒体 Ca^{2+} 摄取和含

量增加, 损害线粒体功能, 诱发氧化应激和心肌细胞凋亡等问题, 导致心脏结构和功能受损^[28]; 在 STZ 大鼠和 ob/ob 小鼠的心肌中, 线粒体 Ca^{2+} 摄取减少^[29-30]; 在高糖刺激的心肌细胞及 1 型糖尿病小鼠的心脏组织中, 线粒体钙单向转运体表达和线粒体 Ca^{2+} 水平降低, 诱导氧化应激和细胞凋亡, 并伴有糖脂代谢紊乱^[31]。综上所述, 线粒体钙稳态的恢复被认为是糖尿病心肌病的合适治疗靶点。

2.6 线粒体能量代谢紊乱 线粒体为心肌细胞收缩-舒张循环、离子转运等生理过程提供持续稳定的能量供应, 糖尿病大鼠心脏线粒体呼吸和磷酸化的能力和效率降低^[32]。在糖尿病患者中, 由于胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗, 葡萄糖不能得到有效利用, 心脏的能量来源转向 FAO, 伴有线粒体功能障碍和 ATP 产生不足^[33], 并且脂肪酸的过度摄取和氧化导致 ROS 产生增加, 诱发氧化应激和随后的心肌损伤^[34]。随着糖尿病心肌病的进展, 心肌细胞中 FAO 不足以完全代谢所摄入的脂肪酸^[35], 过量脂肪酸和脂肪酸衍生的中间代谢物在心肌细胞中积累, 导致心脏脂毒性和功能异常, 并且脂毒性诱导心肌细胞 ROS 过量产生和细胞凋亡, 促进糖尿病心肌病的发生发展^[36]。综上所述, 线粒体能量代谢异常促进糖尿病心肌病发生发展。

3 中药调控线粒体功能干预糖尿病心肌病作用机制

3.1 调控线粒体动力学 线粒体动力学平衡对于维持心脏的正常功能至关重要。李琳^[37]研究发现, 四妙勇安汤能改善糖尿病心肌病, 这与其有效成分绿原酸和阿魏酸抑制心肌细胞线粒体分裂、改善线粒体呼吸功能相关。Liu 等^[38]研究显示, 丹皮酚可能通过促进 OPA1 介导的线粒体融合, 改善线粒体功能, 减轻氧化应激, 改善糖尿病小鼠心肌结构及功能。季娄银^[39]发现, 人参皂苷 Rb1 通过调控棕榈酸诱导的 H9c2 细胞的线粒体动力学信号, 尤其是 Mfn2, 稳定线粒体动力学, 减轻糖尿病心肌损伤。Li 等^[40]研究发现, 麦冬皂苷 D 通过抑制 Ca^{2+} /CaN 等上游信号介导的 Drp1 激活, 改善线粒体动力学失衡, 从而改善线粒体结构、功能损伤, 缓解糖尿病心肌损伤。白藜芦醇^[41]和补阳还五汤及其配伍^[42]均能通过抑制线粒体分裂、促进线粒体融合和线粒体自噬, 恢复线粒体稳态, 减轻氧化应激, 缓解高糖状态下的心肌损伤, 此外前者还能通过激活 SIRT1 负性调控 Drp1 表达来缓解糖尿病大鼠的心肌缺血再灌注损伤^[43-44]。Yan 等^[45]研究发现, 复方贞术调脂胶囊能够抑制线粒体分裂并促进线粒体融合, 抑制心肌凋亡, 改善糖尿病小鼠的心脏功能。宫孟琦^[46]研究报道, 稳心颗粒能升高糖尿病大鼠左心房中 Mfn1/2、Drp1 表达, 恢复粒体动力学平衡, 改善线粒体功能, 减轻心房重构。具体见表 1。

3.2 调控线粒体自噬 适度的线粒体自噬能清除异常线粒体, 调节线粒体功能, 确保心肌细胞的稳态。史雪倩^[47]研究显示, 红景天苷通过抑制 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) /c-Jun 信号通路, 促进 Parkin 介导的线粒体自噬, 清除心肌细胞中受损的线粒体, 从而减轻糖尿病小鼠的心肌损伤。郑华等^[48]研究报道, 瑶山甜茶提

表 1 中药对糖尿病心肌病线粒体动力学作用机制

名称	研究对象	干预指标	文献
绿原酸、阿魏酸	棕榈酸诱导 H9c2 细胞	心肌细胞丝状线粒体增加,点状线粒体减少	[37]
丹皮酚	STZ 诱导大鼠、高糖诱导原代新生心肌细胞	OPA1 表达升高	[38]
人参皂苷 Rb1	db/db 小鼠、棕榈酸诱导 H9c2 细胞	Mfn2、p-Drp1 ^{Ser637} 表达和 L-OPA1/S-OPA1 比值升高	[39]
麦冬皂苷 D	db/db 小鼠、棕榈酸诱导 H9c2 细胞	Mfn1、Mfn2、OPA1、p-Drp1 ^{Ser637} 表达升高	[40]
白藜芦醇	棕榈酸诱导 H9c2 细胞	SIRT1、OPA1、Mfn2 表达升高,Drp1、FIS1 表达降低	[41]
白藜芦醇	HFD+STZ 诱导大鼠	SIRT1 表达升高,Drp1 表达降低	[43-44]
补阳还五汤	HFD+STZ 诱导小鼠	Mfn2 表达升高,Drp1、MFF 表达降低	[42]
复方贞术调脂胶囊	HFD+STZ 诱导小鼠、棕榈酸诱导 H9c2 细胞	Mfn2、OPA1 表达升高,Drp1、FIS1 表达降低	[45]
稳心颗粒	HFD+STZ 诱导大鼠	Mfn1、Mfn2、Drp1 表达升高	[46]

取物通过增强心肌细胞的线粒体自噬，抑制心肌细胞凋亡和损伤，进而改善糖尿病心肌病。白藜芦醇通过对线粒体自噬的双向调节来改善糖尿病心肌病，可调控 AMPK/p53 信号通路，升高 Parkin 表达，促进线粒体自噬，改善糖尿病小鼠心脏功能^[49]，而当线粒体自噬被过度激活时，它通过 AMPK/SIRT1 介导的肌醇依赖性激酶 1α（inositol-requiring enzyme 1α，IRE1α）/PINK 信号通路，降低 Beclin1、微管相关蛋白 1 轻链 3（microtubule-associated protein 1 light chain 3，LC3）I 表达，减少线粒体自噬来延

缓糖尿病心肌病相关的纤维化^[13]。杨楠楠等^[50]研究表明，灯盏花素通过调节磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）/哺乳动物西罗莫司靶蛋白（mechanistic target of rapamycin，mTOR）信号通路，降低自噬水平，改善糖尿病大鼠的心脏功能。吕旻等^[51]研究报道，活血降糖饮通过调节 PINK1/Parkin 信号通路，促进线粒体自噬，改善糖尿病大鼠心功能。具体见表 2。

表 2 中药对糖尿病心肌病线粒体自噬作用机制

名称	研究对象	干预指标	文献
红景天苷	STZ 诱导小鼠	JNK、c-Jun 活性降低,LC3 II/LC3I 比值和 Parkin 水平升高	[47]
瑶山甜茶提取物	STZ 诱导大鼠	线粒体自噬增强	[48]
白藜芦醇	STZ 诱导小鼠	p-AMPK、Parkin 表达升高,p53 表达降低	[49]
白藜芦醇	高糖高脂饮食+STZ 诱导小鼠、高糖诱导 HL-1 细胞	p-AMPK、SIRT1 表达升高,p-IRE1α、PINK1、LC3I、Beclin1 表达降低	[13]
灯盏花素	高糖高脂饮食+STZ 诱导大鼠	mTOR 表达和 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 比值升高,LC3- II/LC3-I 比值和 Beclin1 表达降低	[50]
活血降糖饮	STZ 诱导大鼠	PINK1、Parkin、Mfn1、Mfn2、Beclin1 表达升高	[51]

3.3 调控线粒体生物合成 线粒体生物合成能维持能量供应，改善线粒体功能，减少氧化应激，促进细胞存活，在维持心脏健康中发挥重要作用。亓秉超等^[52]研究报道，人参皂苷 Rb1 通过升高 PGC-1α 表达，促进线粒体生物合成，减少 ROS 产生，从而抑制细胞凋亡，缓解糖尿病小鼠心肌损伤。曹琼丹等^[53]报道，黄芪甲苷通过 PGC-1α 信号通路来调控线粒体的代谢与合成，改善糖尿病大鼠心肌病的症状。宫孟琦^[46]研究发现，稳心颗粒能升高糖尿病大鼠左心房中线粒体生物合成相关蛋白表达，改善线粒体功能，减

轻心房重构。大黄酸^[54]、白藜芦醇^[55-56]、虎杖苷^[57] 均能通过调控 SIRT1/PGC-1α 信号通路，有效促进线粒体的合成与功能恢复，缓解高糖引起的心肌损伤。Li 等^[58]研究发现，红景天苷能激活 AMPK/PGC-1α/TFAM 信号传导，增加线粒体生物合成并减少氧化应激，从而改善糖尿病心肌病。陈洁等^[59]报道，丹参素通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor γ，PPARγ）/PGC-1α 信号通路来改善心肌线粒体功能，减轻糖尿病心肌病大鼠心肌损伤。具体见表 3。

表 3 中药对糖尿病心肌病线粒体生物合成作用机制

名称	研究对象	干预指标	文献
人参皂苷 Rb1	STZ 诱导小鼠、高糖诱导原代心肌细胞	PGC-1α 表达升高	[52]
黄芪甲苷	STZ 诱导大鼠	PGC-1α、Nrf1 表达升高	[53]
大黄酸	HFD+STZ 诱导小鼠	SIRT1、PGC-1α、TFAM 表达升高	[54]
白藜芦醇	HFD+STZ 诱导大鼠、高糖诱导 H9c2 细胞、STZ 小鼠	SIRT1、PGC-1α、Nrf 表达升高	[55-56]
虎杖苷	HFD+STZ 诱导大鼠	SIRT1、PGC-1α、Nrf1 表达升高	[57]
红景天苷	HFD+STZ 诱导小鼠	AMPK、PGC-1α、TFAM 表达升高	[58]
丹参素	高糖高脂饮食+STZ 诱导大鼠	PPARγ、PGC-1α 表达升高	[59]
稳心颗粒	HFD+STZ 诱导大鼠	TFAM、Nrf1 表达升高	[46]

3.4 调控线粒体氧化应激 维持氧化还原稳态对于心脏健康至关重要。葛根素^[60]、淫羊藿苷^[61]能降低糖尿病大鼠心

肌细胞线粒体 ROS、脂质过氧化产物丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平，增强心肌线粒体超氧化物

歧化酶（superoxide dismutase, SOD）活性，减轻氧化应激，改善糖尿病大鼠心功能。杨帆等^[62]研究发现，五味子乙素能防止高糖诱导的心肌细胞胞浆和线粒体中的 ROS 过量产生，减轻氧化应激反应，抑制线粒体途径的细胞凋亡，从而保护糖尿病状态下心肌细胞。沉默信息调节因子 3（sirtuin 3, SIRT3）/叉头盒 O 组转录因子 3A（forkhead box

O3A, FOXO3A）信号通路是调节氧化应激的重要通路^[63]。李星等^[64]报道，姜黄素通过激活 SIRT3/FOXO3A 信号通路，增强抗氧化能力，减轻氧化应激和细胞凋亡，从而改善糖尿病小鼠心脏结构及功能。但俊等^[65]报道，在高糖环境下，通心络胶囊能抑制氧化应激，激活 AMPK/mTOR 信号通路，升高自噬水平，发挥心肌细胞保护作用。具体见表 4。

表 4 中药对糖尿病心肌病线粒体氧化应激作用机制

名称	研究对象	干预指标	文献
葛根素	STZ 诱导大鼠	ROS、MDA 水平降低,SOD 水平升高	[60]
淫羊藿苷	STZ 诱导大鼠	ROS、MDA 水平降低,SOD 水平升高	[61]
五味子乙素	STZ 诱导大鼠,高糖诱导 H9c2 细胞	ROS、MDA 水平降低,抗氧化酶活性升高	[62]
姜黄素	高糖高脂饮食+STZ 诱导小鼠	SIRT3、FOXO3A、SOD 水平升高,MDA、ROS 水平降低	[64]
通心络胶囊	高糖诱导 H9c2 细胞	ROS、MDA 水平降低	[65]

3.5 调控线粒体钙稳态 线粒体 Ca²⁺可激活三羧酸循环中脱氢酶和 ATP 合酶的活性，促进氧化磷酸化和 ATP 产生。吴建宇等^[66]报道，灵芝孢子可能通过抑制 Ca²⁺转运至线粒体，减少心肌细胞线粒体 Ca²⁺水平，改善线粒体氧化磷酸化过程，保障能量供应，恢复糖尿病大鼠心肌舒缩功能，类似结果亦在秦晓玉等^[67]实验中得到证实。Liu 等^[68]研究表明，钩藤碱可能通过抑制肌浆网兰尼碱受体 2（ryanodine receptor 2, RyR2）过度激活，减少细胞质钙泄漏和钙过载，降低线粒体 Ca²⁺水平，保护线粒体功能，升高 ATP 水平，进而增强肌质网钙泵（sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase, SERCA）活性，促进肌浆网中钙回收，改

善 2 型糖尿病小鼠心肌损伤。Duan 等^[69]研究发现，竹节参皂苷 IV a 通过激活 SIRT1/细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2）/同源异型基因蛋白 1a（homeobox gene 1a, Homer1a）信号通路，降低心肌细胞线粒体及胞质中 Ca²⁺水平，从而减轻氧化应激，并阻断 Ca²⁺依赖性和线粒体依赖性细胞凋亡，抑制高糖诱导的心肌细胞凋亡。曾志兰等^[70]报道，桑叶黄酮能提高四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠心肌线粒体总 Ca²⁺水平，增强抗氧化活性，改善线粒体功能，延缓心肌纤维化进展。具体见表 5。

表 5 中药对糖尿病心肌病线粒体钙稳态作用机制

名称	研究对象	干预指标	文献
灵芝孢子	STZ 诱导大鼠、高糖高脂饮食大鼠	线粒体 Ca ²⁺ 水平降低	[66-67]
钩藤碱	HFD+STZ 诱导小鼠	RyR2 水平降低,ATP、SERCA 水平和心肌细胞钙瞬变幅度升高	[68]
竹节参皂苷 IV a	STZ 诱导小鼠、高糖诱导 H9c2 细胞	SIRT1、ERK1/2、Homer1a 表达升高,线粒体和胞质 Ca ²⁺ 水平降低	[69]
桑叶黄酮	四氧嘧啶诱导小鼠	线粒体总 Ca ²⁺ 水平升高	[70]

3.6 调控线粒体能量代谢 AMPK 是调节细胞代谢的能量调节器。孙亦可^[71]研究发现，萝卜硫素能通过激活 AMPK，促进 PPARα、肉碱棕榈酰转移酶 1B（carnitine palmitoy l transferase 1B, CPT1B）、PGC-1α 表达，抑制硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1（stearoyl-CoA desaturase 1, SCD1）表达，增强 FAO 并抑制脂质合成，减少心肌中脂质蓄积，从而改善糖尿病心肌病。葡萄糖转运蛋白 4（glucose transporter type 4, GLUT4）降低是葡萄糖摄取减少的关键指标。王瑞瑶^[72]研究报道，小檗碱能够激活 AMPK/AS160/GLUT4 信号通路，促进细胞对葡萄糖的摄取和利用，升高 ATP 水平和丙酮酸

脱氢酶（pyruvate dehydrogenase, PDH）活性，从而保护 2 型糖尿病大鼠心脏功能。SIRT3 位于线粒体基质中，在心肌中高度表达，能调节线粒体功能并维持代谢平衡。吴忻晶^[73]研究发现，竹节参皂苷 IV a 能通过激活 SIRT3 表达，抑制线粒体通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore, mPTP）开放，改善线粒体能量代谢和功能，发挥改善糖尿病心肌病能量代谢和心肌损伤的作用。卫克昭等^[74]报道，肉桂干预能部分恢复糖尿病大鼠心肌线粒体的氧化磷酸化，恢复心肌能量代谢，减轻心肌损伤。具体见表 6。

表 6 中药对糖尿病心肌病线粒体能量代谢作用机制

名称	研究对象	干预指标	文献
萝卜硫素	HFD+STZ 诱导小鼠	AMPK、PPARα、CPT1B、PGC-1α 表达升高,SCD1 水平降低	[71]
小檗碱	高糖高脂饮食+STZ 诱导大鼠	AMPK、AS160、GLUT4、PDH、ATP 水平升高	[72]
竹节参皂苷 IV a	STZ 诱导小鼠、高糖诱导 H9c2 细胞	SIRT3、CPT1、PDH 活性和 ATP 水平升高,mPTP 开放减少	[73]
肉桂	STZ 诱导大鼠	ATP 水平和 Na ⁺ K ⁺ -ATP 酶、Ca ²⁺ Mg ²⁺ -ATP 酶活性升高	[74]

4 结语与展望

中药通过改善线粒体动力学、调节线粒体自噬、增强

线粒体生物合成、抑制线粒体氧化应激、调控线粒体钙稳态、调节线粒体能量代谢，从而有效改善心脏功能，减缓

糖尿病心脏病进展，今后需更加深入探索中药在糖尿病心脏病治疗中的作用机制，尤其是其如何通过调节线粒体功能来缓解病理变化。其次，需要开展更多的临床试验验证中药治疗糖尿病心脏病的疗效与安全性，进一步为其临床应用奠定基础。此外，随着分子生物学技术的不断进步，线粒体功能的相关分子靶点和信号通路的识别将有助于制定精准治疗策略。总之，通过结合中西医各自优势，有望为糖尿病心脏病患者带来更为有效的临床治疗手段。

参考文献：

[1] Jia G H, Whaley-Connell A, Sowers J R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.

[2] Parim B, Sathibabu Uddand Rao V V, Saravanan G. Diabetic cardiomyopathy: molecular mechanisms, detrimental effects of conventional treatment, and beneficial effects of natural therapy[J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(2): 279-299.

[3] Dabravolski S A, Sadykhov N K, Kartuesov A G, et al. The role of mitochondrial abnormalities in diabetic cardiomyopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7863.

[4] 孙 榕, 李瑞丰, 赵泉霖. 中医药治疗糖尿病心脏病相关研究进展[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(8): 915-919.

[5] De Jong K A, Lopaschuk G D. Complex energy metabolic changes in heart failure with preserved ejection fraction and heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(7): 860-871.

[6] Liao H Y, Qi Y, Ye Y D, et al. Mechanotransduction pathways in the regulation of mitochondrial homeostasis in cardiomyocytes[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 625089.

[7] Nicolás-Ávila J A, Lechuga-Vieco A V, Esteban-Martínez L, et al. A network of macrophages supports mitochondrial homeostasis in the heart[J]. *Cell*, 2020, 183(1): 94-109. e23.

[8] 岳 欢, 德德玛, 丁铭格, 等. 线粒体动力学在糖尿病心脏病中的作用及调节机制[J]. 生理学报, 2024, 76(1): 128-136.

[9] Yu T Z, Sheu S S, Robotham J L, et al. Mitochondrial fission mediates high glucose-induced cell death through elevated production of reactive oxygen species[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(2): 341-351.

[10] Kobayashi S, Patel J, Zhao F Y, et al. Novel dual-fluorescent mitophagy reporter reveals a reduced mitophagy flux in type 1 diabetic mouse heart[J]. *J Am Osteopath Assoc*, 2020, 120(7): 446-455.

[11] Zheng H X, Li W W, Huang G L, et al. Secreted frizzled-related protein 2 ameliorates diabetic cardiomyopathy by activating mitophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(2): 166989.

[12] Sun Y, Lu F H, Yu X J, et al. Exogenous H₂S promoted USP8 sulfhydration to regulate mitophagy in the hearts of db/db mice[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(2): 269-285.

[13] Yang L Q, Gao Z, Zhao H, et al. Resveratrol delays diabetic

cardiomyopathy fibrosis by regulating mitochondrial autophagy[J]. *Altern Ther Health Med*, 2025, 31(1): 143-149.

[14] Tong M M, Saito T, Zhai P Y, et al. Mitophagy is essential for maintaining cardiac function during high fat diet-induced diabetic cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2019, 124(9): 1360-1371.

[15] Bai J, Liu C B, Zhu P J, et al. Novel insights into molecular mechanism of mitochondria in diabetic cardiomyopathy[J]. *Front Physiol*, 2021, 11: 609157.

[16] Ren J, Pulakat L, Whaley-Connell A, et al. Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(10): 993-1001.

[17] Tao L C, Huang X L, Xu M, et al. MiR-144 protects the heart from hyperglycemia-induced injury by regulating mitochondrial biogenesis and cardiomyocyte apoptosis[J]. *FASEB J*, 2020, 34(2): 2173-2197.

[18] Yan W J, Zhang H F, Liu P L, et al. Impaired mitochondrial biogenesis due to dysfunctional adiponectin-AMPK-PGC-1 α signaling contributing to increased vulnerability in diabetic heart[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(3): 329.

[19] Bruggisser J, Käser S, Mani J, et al. Biogenesis of a mitochondrial outer membrane protein in *Trypanosoma brucei*: targeting signal and dependence on a unique biogenesis factor[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(8): 3400-3410.

[20] Ghosh S, Pulinilkunnil T, Yuen G, et al. Cardiomyocyte apoptosis induced by short-term diabetes requires mitochondrial GSH depletion[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(2): H768-H776.

[21] Lorenzo O, Ramírez E, Picatoste B, et al. Alteration of energy substrates and ROS production in diabetic cardiomyopathy[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 461967.

[22] González-Vélchez F, Ayuela J, Ares M, et al. Oxidative stress and fibrosis in incipient myocardial dysfunction in type 2 diabetic patients[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 101(1): 53-58.

[23] Xie L L, Yu Z Q, Zhang R, et al. Phloridzin prevents diabetic cardiomyopathy by reducing inflammation and oxidative stress[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 984: 177032.

[24] Li C J, Zhang Q M, Li M Z, et al. Attenuation of myocardial apoptosis by alpha-lipoic acid through suppression of mitochondrial oxidative stress to reduce diabetic cardiomyopathy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(21): 2580-2586.

[25] Zhang H L, Chen X, Zong B B, et al. Gypenosides improve diabetic cardiomyopathy by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4437-4448.

[26] Zong Y, Li H, Liao P, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 124.

[27] Zhang N N, Yu H, Liu T Z, et al. Bmal1 downregulation leads to diabetic cardiomyopathy by promoting Bcl2/IP3R-mediated

mitochondrial Ca^{2+} overload[J]. *Redox Biol*, 2023, 64: 102788.

[28] Wu S N, Lu Q L, Ding Y, *et al.* Hyperglycemia-driven inhibition of AMP-activated protein kinase $\alpha 2$ induces diabetic cardiomyopathy by promoting mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes *in vivo*[J]. *Circulation*, 2019, 139(16): 1913-1936.

[29] Oliveira P J, Sea R, Coxito P M, *et al.* Enhanced permeability transition explains the reduced calcium uptake in cardiac mitochondria from streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *FEBS Lett*, 2003, 554(3): 511-514.

[30] Fauconnier J, Lanner J T, Zhang S J, *et al.* Insulin and inositol 1, 4, 5-trisphosphate trigger abnormal cytosolic Ca^{2+} transients and reveal mitochondrial Ca^{2+} handling defects in cardiomyocytes of ob/ob mice[J]. *Diabetes*, 2005, 54(8): 2375-2381.

[31] Diaz-Juarez J, Suarez J, Cividini F, *et al.* Expression of the mitochondrial calcium uniporter in cardiac myocytes improves impaired mitochondrial calcium handling and metabolism in simulated hyperglycemia[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(6): C1005-C1013.

[32] Pham T, Loiselle D, Power A, *et al.* Mitochondrial inefficiencies and anoxic ATP hydrolysis capacities in diabetic rat heart[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 307(6): C499-C507.

[33] Ye W L, Han K, Xie M D, *et al.* Mitochondrial energy metabolism in diabetic cardiomyopathy: physiological adaption, pathogenesis, and therapeutic targets[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(8): 936-948.

[34] How O J, Aasum E, Severson D L, *et al.* Increased myocardial oxygen consumption reduces cardiac efficiency in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2006, 55(2): 466-473.

[35] Karwi Q G, Sun Q Y, Lopaschuk G D. The contribution of cardiac fatty acid oxidation to diabetic cardiomyopathy severity[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3259.

[36] Yuan J T, Li F, Cui B Q, *et al.* Inhibition of GCN2 alleviates cardiomyopathy in type 2 diabetic mice *via* attenuating lipotoxicity and oxidative stress[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(7): 1379.

[37] 李琳. 四妙勇安汤抗糖尿病心肌病的效应成分及分子机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

[38] Liu C Y, Han Y H, Gu X M, *et al.* Paeonol promotes Opa1-mediated mitochondrial fusion *via* activating the CK2 α -Stat3 pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102098.

[39] 季娄银. 人参皂苷 Rb1 调控 Mfn2 稳定线粒体动力学改善糖尿病心肌损伤的作用研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.

[40] Li W W, Ji L Y, Tian J, *et al.* Ophiopogonin D alleviates diabetic myocardial injuries by regulating mitochondrial dynamics[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113853.

[41] 叶红伟, 张钰明, 云琦, 等. 白藜芦醇可减轻高糖诱导的心肌细胞肥大: 基于促进 SSIHRTT1 表达维持线粒体稳态[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(1): 45-51.

[42] 瞿雪, 周凯旋, 鲍慧玮, 等. 补阳还五汤改善糖尿病心肌损伤的配伍作用研究[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(4): 831-835.

[43] 金晶. SIRT1-Nrf2-Drp1 信号通路在白藜芦醇预处理对糖尿病大鼠心肌保护效应中的作用[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2022.

[44] 杨振宇. 白藜芦醇预处理糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤中 sirt1 对 Drp1 的作用[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.

[45] Yan M L, Liu S P, Zeng W R, *et al.* The Chinese herbal medicine Fufang Zhenzhu Tiaozi ameliorates diabetic cardiomyopathy by regulating cardiac abnormal lipid metabolism and mitochondrial dynamics in diabetic mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114919.

[46] 宫孟琦. 稳心颗粒通过调控线粒体功能干预糖尿病大鼠心房重构及机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2020.

[47] 史雪倩. 线粒体自噬在糖尿病心脏病中的作用及红景天苷的干预机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.

[48] 郑华, 魏秋梅, 孟春梅, 等. 瑶山甜茶通过调节线粒体自噬改善糖尿病大鼠并发症的实验研究[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(10): 22-26.

[49] 吴冰, 刘睿, 黄慧, 等. 白藜芦醇通过 AMPK-P53 途径调节糖尿病心肌线粒体自噬的研究[J]. 兰州大学学报(医学版), 2020, 46(1): 67-71; 76.

[50] 杨楠楠, 崔智慧, 张冰, 等. 灯盏花素通过激活线粒体自噬途径减轻糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(2): 219-225.

[51] 吕旻, 常晓, 林惠卿, 等. 活血降糖饮调控糖尿病心脏病线粒体自噬的作用研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(24): 3777-3781.

[52] 亓秉超, 胡朗, 邱继欢, 等. 人参皂苷 Rb1 通过上调 PGC-1 α 缓解糖尿病心脏病[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(1): 19-23; 29.

[53] 曹琼丹, 杨育红, 于胜男, 等. 黄芪甲苷对 I 型糖尿病大鼠心肌细胞 PGC-1 α 和 NRF-1 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(8): 1096-1101.

[54] 王甜甜, 王魏, 杨翠华, 等. 大黄酸通过调控 Sirt1/PGC-1 α 通路对糖尿病心肌病的改善作用及机制研究[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(19): 1448-1455.

[55] Fang W J, Wang C J, He Y, *et al.* Resveratrol alleviates diabetic cardiomyopathy in rats by improving mitochondrial function through PGC-1 α deacetylation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(1): 59-73.

[56] Ma S, Feng J, Zhang R, *et al.* SIRT1 activation by resveratrol alleviates cardiac dysfunction *via* mitochondrial regulation in diabetic cardiomyopathy mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4602715.

[57] 方玲. 虎杖苷通过 SIRT1/PGC-1 α 通路改善糖尿病大鼠心肌损伤和胰岛素抵抗的机制研究[D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2019.

[58] Li Y, Wei X, Liu S L, *et al.* Salidroside protects cardiac function in mice with diabetic cardiomyopathy *via* activation of

mitochondrial biogenesis and SIRT3[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(8): 4579-4591.

[59] 陈洁,袁桥玉,刘斌.基于PPAR γ /PGC-1 α 通路探讨丹参素对糖尿病心脏病大鼠心肌线粒体功能的影响[J].*中药新药与临床药理*, 2024, 35(9): 1329-1336.

[60] 顾掌生,王大力.葛根素抗糖尿病大鼠心肌线粒体氧化应激损伤作用研究[J].*中华中医药学刊*, 2010, 28(10): 2197-2200.

[61] 包慧兰,陈黎.淫羊藿苷抗糖尿病大鼠心肌线粒体氧化应激损伤作用研究[J].*中国中药杂志*, 2011, 36(11): 1503-1507.

[62] 杨帆,吴建军.五味子乙素通过半胱天冬酶凋亡途径对抗高糖诱导的心肌细胞氧化应激损伤[J].*心血管病学进展*, 2022, 43(2): 188-192.

[63] Qiu J C, Liu D Q, Li P S, *et al.* NADPH oxidase mediates oxidative stress and ventricular remodeling through SIRT3/FOXO3a pathway in diabetic mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(9): 1745.

[64] 李星,钟毅,陈雪.姜黄素通过调节SIRT3/FOXO3a通路改善糖尿病心肌病的机制研究[J].*海南医学院学报*, 2024, 30(6): 401-406.

[65] 但俊,王小梅.基于AMPK-mTOR信号通路探讨通心络胶囊通过调节自噬改善高糖环境下H9c2心肌细胞损伤的机制[J].*中药新药与临床药理*, 2023, 34(3): 322-327.

[66] 吴建宇,唐风华,林志明,等.灵芝孢子对糖尿病大鼠心肌线粒体钙的影响[J].*卫生职业教育*, 2007, 25(12): 122-123.

[67] 秦晓玉,高山,曲红玉,等.灵芝孢子对糖尿病大鼠心肌细胞色素C、线粒体钙影响的研究[J].*黑龙江医药科学*, 2011, 34(1): 105.

[68] Liu J, Zhao Y T, Zhu Y F, *et al.* Rhynchophylline regulates calcium homeostasis by antagonizing ryanodine receptor 2 phosphorylation to improve diabetic cardiomyopathy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 882198.

[69] Duan J L, Yin Y, Wei G, *et al.* Chikusetsu saponin IVa confers cardioprotection via SIRT1/ERK1/2 and Homer1a pathway[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18123.

[70] 曾志兰,周建寅,刘康华,等.桑叶黄酮调控糖尿病模型小鼠心肌线粒体功能和纤维化进展的机制[J].*现代生物医学进展*, 2022, 22(7): 1234-1238; 1247.

[71] 孙亦可.萝卜硫素通过调节AMPK介导的脂肪代谢以及NRF2功能保护2型糖尿病心肌病的机制[D].长春:吉林大学, 2020.

[72] 王瑞瑶.小檗碱通过调节AMPK-AS160-GLUT4信号通路改善糖尿病心脏病大鼠心功能的相关机制研究[D].合肥:安徽中医药大学, 2020.

[73] 吴忻晶.竹节参皂苷IVa抗糖尿病心肌病的药效研究及其纳米制剂的制备与评价[D].西安:中国人民解放军空军军医大学, 2020.

[74] 卫克昭,姚平安,刘晓宁,等.肉桂对糖尿病性心脏病大鼠的心脏保护作用[J].*上海中医药杂志*, 2018, 52(7): 69-74.

中药干预变应性鼻炎免疫学机制的研究进展

张静,董馨,程自岐,王浩,师甜甜,薛培凤*
(内蒙古医科大学,内蒙古呼和浩特010107)

摘要:变应性鼻炎亦称过敏性鼻炎,是特异性个体在接触过过敏原后,主要由免疫球蛋白E引发的鼻黏膜非感染性慢性炎症疾病,表现为反复出现的鼻塞、鼻痒和流涕,严重影响患者日常生活。临床大多采用西药治疗变应性鼻炎,但不能彻底治愈,而且不良反应较多,而中药治疗变应性鼻炎具有明确显著的疗效,不良反应更少。本文从变应性鼻炎病因及免疫学机制出发,综述中药干预本病的研究进展,以期对相关临床治疗及作用机制考察提供参考。

关键词:中药;变应性鼻炎;免疫失衡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)10-3358-08

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.027

收稿日期: 2025-02-05
基金项目: 2024 年内蒙古自治区草原英才工程滚动计划项目(内人才发[2023]3号)
作者简介: 张静(2000—),女,硕士生,从事中蒙药药效物质基础及其作用机制研究。E-mail: 2452000988@qq.com
***通信作者:** 薛培凤(1969—),女,博士,教授,博士生导师,从事中蒙药药效物质基础及其作用机制研究。E-mail: xpfdc@sina.com