

糖尿病心肌病中血管内皮功能障碍的研究进展

贺源¹⁾, 黄蓉¹⁾, 何海艳²⁾, 吴莎¹⁾, 肖创¹⁾, 陈晨¹⁾, 刘伟军¹⁾, 白春响¹⁾,
李鲜¹⁾, 杨为民¹⁾

(1) 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650500; 2) 昭通市天麻研究院, 云南昭通 657000)

[摘要] 糖尿病心肌病已被认为是糖尿病患者死亡的主要原因之一。其发病机制与高血压性心脏病以及其他类型心脏病无关, 它的确切机制包括血管内皮功能障碍, 微血管病变, 氧化应激, 胰岛素抵抗等。心脏内皮细胞在正常的心肌功能中起着重要作用, 包括毛细血管生成, 血管通透性改变和心脏组织重塑等。因此, 有必要强调内皮功能障碍在糖尿病性心肌病发病机制中的作用, 通过确定其在糖尿病性心肌病涉及的关键因素, 来建立以内皮细胞为靶标的治疗干预体系。

[关键词] 糖尿病心肌病; 内皮功能障碍; 研究进展

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0060-06

A Review on Endothelial Dysfunction in Diabetic Cardiomyopathy

HE Yuan¹⁾, HUANG Rong¹⁾, HE Hai-yan²⁾, WU Sha¹⁾, XIAO Chuang¹⁾, CHEN Chen¹⁾, LIU Wei-jun¹⁾,
BAI Chun-yun¹⁾, LI Xian¹⁾, YANG Wei-min¹⁾

(1) School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Zhaotong Municipal Institute Of Gastrodia Elata, Zhaotong Yunnan 657000, China)

[Abstract] Diabetic cardiomyopathy has been recognized as one of the main causes of death in diabetic patients. Its pathogenesis is not related to hypertensive heart disease and other types of heart disease. Its exact mechanisms include vascular endothelial dysfunction, microangiopathy, oxidative stress, and insulin resistance. Cardiac endothelial cells play an important role in normal myocardial function, including capillary angiogenesis, changes in vascular permeability, and cardiac tissue remodeling. Therefore, it is necessary to emphasize the role endothelial dysfunction playing in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy, and establish a therapeutic intervention system targeting endothelial cells by identifying the key factors involved in diabetic cardiomyopathy.

[Key words] Diabetic cardiomyopathy; Endothelial dysfunction; Advances

糖尿病性心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 的临床表现的特征是心脏的各种功能和结构发生变化, 在疾病的早期阶段, 许多患者出现左心室舒张功能障碍^[1], 而收缩功能障碍通常发生

在疾病的晚期阶段^[2], 这种收缩或舒张功能障碍与高血糖密切相关, 与肥胖, 高血压或冠状动脉疾病无关。糖尿病性心肌病也与左心室肥大有关, 这种心肌肥厚只在糖尿病患者中观察到, 而在空

[收稿日期] 2020-12-01

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81560589); 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2018JS161)

[作者简介] 贺源 (1996~), 男, 云南昭通人, 在读硕士研究生, 主要从事科学研究: 糖尿病血管并发症药物研究工作。

[通信作者] 杨为民, E-mail: ywmbessie@yeah.net

腹血糖受损或葡萄糖耐量受损的患者中并未观察到, 表明这种病变是长期糖尿病作用的结果。糖尿病性心肌病牵涉到几种途径, 包括血管内皮功能障碍, 葡萄糖毒性, 线粒体功能障碍等^[3], 高葡萄糖水平会首先通过种种机制损伤内皮细胞, 进而导致血管和组织器官病变, 直到这些病程发展变得不可避免。在本文中, 笔者将讨论糖尿病对血管内皮的影响以及可能在糖尿病性心肌病的发展中参与的机制。

1 正常内皮细胞糖代谢

血管内皮细胞在维持心血管稳态中起关键作用。在健康的条件下, 内皮细胞处于静止状态, 葡萄糖通过葡萄糖转运蛋白-1 (Glucose transporter-1, GLUT-1) 转运蛋白进入细胞, GLUT-1 转运蛋白的活性主要受胞外葡萄糖浓度的调节。通过该受体的葡萄糖摄取与胰岛素无关。因此, 内皮细胞比其他细胞更容易受到高血糖诱导的损伤。内皮细胞主要依赖糖酵解的方式生成 ATP^[4], 在糖酵解过程中, 一部分葡萄糖-6-磷酸分流到磷酸戊糖途径中产生还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH), 一种在内皮细胞中发现的抗氧化剂, NADPH 有助于谷胱甘肽的生成, 防止氧化应激。

2 糖尿病心肌病期间内皮细胞相关的代谢变化

2.1 糖代谢

高血糖条件时, 内皮细胞通过降低 GLUT-1 的表达和质膜丰度来保护其细胞内环境, 而在异常的病理状态下, 例如一些有效的促进氧化作用的物质, 破坏这种天然保护机制并建立恶性循环, 不受控制的葡萄糖流量进入内皮细胞, 导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过量产生, 由此产生的强氧化应激进一步增加了 GLUT-1 的表达, 从而加剧了氧化应激反应, 直到内皮细胞功能障碍变得不可避免^[5]。在糖尿病性心肌病期间, 心肌组织缺氧或发生炎症反应, 内皮细胞迁移到缺氧区域在氧化代谢受损的地方增殖, 增强糖酵解^[6], 使血液恢复向受损区域输送氧气和营养物, 除了由于高血糖引起的 GLUT-1 活性增加而增强的葡萄糖转运外, 这种改变同样导致糖尿病内皮细胞中细胞内葡萄糖浓度的增加。在高血糖条件下,

6-磷酸葡萄糖进入磷酸戊糖途径受到抑制, 导致内皮细胞活力和迁移减少^[7]; 己糖胺生物合成途径在正常条件的产物下参与蛋白质糖基化, 然而, 在糖尿病内皮细胞中, 高血糖诱导的糖基化抑制内皮细胞一氧化氮合酶 (Endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 活化^[8]和血管生成^[9]。在多元醇途径中产生的 3-脱氧葡萄糖醛酮是形成晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 的前体, 在糖尿病期间, AGEs 过量产生通过与其受体结合而在内皮细胞中引起多种有害作用, 例如增加内皮细胞通透性, 抑制 eNOS 活性^[10], 影响凝血系统^[11], 并激活 NADPH 氧化酶和核转录因子 κ B (nuclear factor κ -B, NF- κ B)。总的来说, 高血糖直接或间接损伤内皮细胞, 心肌细胞和成纤维细胞, 将糖酵解等糖代谢过程转化为一连串的心肌损伤, 这些代谢变化都与糖尿病心肌病密切相关。

2.2 游离脂肪酸的积累和代谢

在糖尿病期间, 心肌组织对葡萄糖的利用不足, 导致游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 氧化增加, 这是一种代谢的补偿机制^[12], 此时心肌三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的产生主要来自 FFA 的 β 氧化。而 FFA 氧化增加导致耗氧量增加, 并形成有毒脂质中间体, 导致心肌细胞凋亡。糖尿病中 FFA 水平的升高也会通过氧化应激的增加而引起内皮损伤^[13]。其他重要因素还包括过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs), PPARs 是一种转录因子, 可调节参与脂质代谢的众多基因, 有研究表明, 过表达 PPAR α 的转基因小鼠显示心肌脂肪氧化率增加, 葡萄糖摄取和氧化减少, 左心室异常, 而敲除 PPAR α 的小鼠可以预防糖尿病引起的心脏肥大^[14]。PPAR α 改变可能是 CD36 蛋白表达上调的机制, 可增加内皮细胞的氧化应激^[15], 总之高水平的 FFA 改变心肌的收缩力, 使心脏脂肪变性, 引起炎症进而导致心脏功能障碍^[16]。

3 高血糖引起的内皮功能障碍

3.1 氧化应激和线粒体功能障碍

氧化应激定义为不平衡的氧化还原状态, 大量研究表明, 糖尿病患者的心肌代谢发生了改变, 而线粒体作为细胞新陈代谢的中心, 因此可能受到与糖尿病相关的代谢受损的影响, 当 ROS (包括氧负离子, NO, 过氧化氢) 的产生过量超过细胞抗氧化能力时, 就会发生氧化应激, 例如用葡萄糖处

理人脐静脉内皮细胞和大鼠心脏内皮细胞导致 ROS 中间体的产生增加, 糖尿病大鼠冠状动脉内皮细胞中线粒体 ROS 浓度增加^[17], 而用超氧化物歧化酶(氧负离子特异性清除剂)治疗链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠, 增强其内皮依赖性舒张^[18]。表明在糖尿病条件下, 抗氧化剂通过改善内皮舒张来增强心脏功能。此外, AMP 蛋白激酶(Adenosine 5, -monophosphate-activated protein kinase, AMPK)激活可以抑制高血糖诱导的内皮细胞中线粒体 ROS 的过量产生, 其作用机制是通过上两种线粒体特异性抗氧化剂 SOD2 (Superoxide dismutase 2)^[19]和 UCP2 (uncoupling protein 2)^[20]来起作用。抑制 CD36 的表达可以减少内皮细胞的 ROS 的生成^[21]。糖尿病内皮细胞中线粒体分裂和融合之间也存在不平衡, 这可能与氧化应激增加有关, 而这种不平衡会导致线粒体受损和功能失调^[22], 内皮细胞暴露于高血糖会导致线粒体分裂增加, 同样可以通过抗氧化剂来改善^[22]。因此, 内皮细胞中的线粒体功能障碍是内皮功能障碍发展的关键步骤之一, 这些发现表明抑制 ROS 生成可以在防治糖尿病性心脏病中提供有益的效果。

3.2 内皮细胞钙离子稳态受损

以前对心肌细胞的研究表明, 糖尿病导致肌浆网钙离子 ATP 酶 (sarcoplasmic reticulum calcium transporting ATPases, SERCA) 和钠钙交换体 (sodium calcium exchanger, NCX) 活性的改变, 从而使心脏钙稳态受损^[23]。在内皮细胞中的钙离子依赖性途径与血管生成和一氧化氮介导的心脏肥大有关, 有研究显示在糖尿病大鼠 DCM 模型中, 糖尿病会导致心肌内皮细胞钙离子整合和钙离子外排过程中 SERCA 和 NCX 活性的降低, 从而导致内皮细胞中钙离子稳态的改变, 这与在心肌细胞中的研究结果一致^[24], 糖尿病患者异常的内皮依赖性舒张功能和 NO 生成能力降低也可能是由于 NCX 和 SERCA 受损引起的钙离子瞬变而引起的, 并减少内皮细胞 eNOS 的激活和 NO 的产生^[25], 总之在 DCM 中, 内皮细胞钙离子信号传导稳态受损作为标志性异常, 与心肌肥大, 微血管病变, 心脏纤维化等 DCM 病理机制有关。

3.3 某些 miRNA 在内皮细胞中的调控异常

microRNA (miRNA) 可以微调胰岛素反应性和各种细胞中的靶基因表达和信号通路, 这些通路对于维持最佳血管稳态和预防糖尿病引起各种器官病变(肾病, 心肌病, 视网膜病变等)至关重要^[26]。此外, miRNA 可以在细胞外(例如循环血液

或尿液中)检测到, 这增加了将其用作糖尿病心血管疾病治疗的生物标志物的潜力^[27]。已在糖尿病大鼠的离体心脏微血管内皮细胞中证实了 miR-320 的上调^[28], 这可能导致血管活性和心脏活性因子产生的改变, 而 miR-26a, 控制心脏内皮细胞的增殖, 迁移, 凋亡, miR-92 调控心肌内皮细胞 eNOS 和整联蛋白 α -5 (integrin- α 5) 的表达, 高血糖使得这些 miRNA 表达异常, 影响心肌血管生成功能^[29]。

3.4 内皮细胞间质化转变

内皮细胞在遭受持续性高糖损伤后会经历内皮间质化改变 (endothelial-to-mesenchymal transition, EMT)。在这种转化过程中, 内皮细胞失去了体现其特征的标记物, 如血管内皮-钙黏着蛋白和 CD31 蛋白, 获得了间质性状, 其极性, 形态, 功能均会改变, 并表达波形蛋白 (Vimentin, Vim) 和 α -平滑肌肌动蛋白^[30]。EMT 是一种重要的 1 型和 2 型糖尿病诱发心肌心脏纤维化的病理机制^[31-32]。转化生长因子 β (Transforming growth factor beta, TGF β) 介导心脏成纤维细胞活化, 细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 产生, 并维持心脏成纤维细胞的分泌表型^[33]。TGF β 还通过抑制内皮标志物的表达来增强 EMT 过程^[34], 有研究表明, 激活内皮细胞 AMPK, 可以抑制 TGF β 的表达, 起到抗 EMT 的作用^[35-36], 此外, ET-1 的过表达也促进 EMT 的发生^[37]。

4 内皮功能障碍对心血管功能的影响

4.1 血管收缩和舒张功能

正常内皮细胞产生使血管扩张的物质, 例如一氧化氮 (nitric oxide, NO), 前列环素 (prostaglandin I₂, PGI₂), 缓激肽和内皮衍生的超极化因子等, 这些物质都抑制血小板聚集和纤维蛋白溶解, 并维持血管张力和渗透性; 同样的, 也产生使血管收缩的物质, 例如前列腺素, 内皮素 -1 (endothelin -1, ET-1), 血管紧张素 -II (Angiotensin II, Ang-II), 尿苷腺苷四磷酸, ROS 和环氧合酶衍生的前列腺素类。这些具有收缩或扩张功能的物质维持动态平衡, 共同起到维持冠状血管结构的重要作用。高血糖通过降低 NO 和 PGI₂ 的生物利用度抑制血管扩张, 同时引起各种血管收缩因子上调, 有研究表明, 在糖尿病心脏中观察到内皮素产生增加, 并且与心肌细胞相比, ET-1 主要在心脏内皮细胞中表达, 这可能导致心肌肥大和心

肌纤维化增加, 这两者都是糖尿病性心脏病的特征^[38]。总之, 在糖尿病的条件下, 高血糖会破坏内皮的生理特性并改变其生理过程, 从而导致渗透性的增加, 白细胞粘附和纤维蛋白溶解的减少, 并影响血管收缩或舒张因子的释放, 破坏冠状血管的结构。

4.2 血管生成

在糖尿病期间, 高血糖对内皮细胞的持续损伤最终导致细胞凋亡, 血流量减少, 缺氧和组织缺血, 为了应对这些变化, 内皮细胞活化并伴随着生长因子如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和转化生长因子- β 的形成, 影响血管生成反应和内皮细胞增殖, 因此, 都能在糖尿病并发症靶器官中发现代偿性 VEGF 的增加 (例如视网膜)。但在糖尿病心脏病中未能发现这种变化, 心脏微血管内皮细胞不能上调 VEGF 或增加 VEGF 受体, 有研究显示在糖尿病动物和患有糖尿病的人类受试者的心脏组织中 VEGF 及其受体的表达被下调, 这些变化表明血管生成反应受到损害, 心脏不能产生增殖和修复反应, 加剧了缺氧状态并导致心脏组织严重受损^[39]。

5 以内皮为靶标的治疗策略

抗坏血酸可逆转 1 型和 2 型糖尿病患者内皮依赖性血管舒张功能受损^[40], 但是, 对 ROS 的清除剂, 例如维生素 E, 维生素 C 和 β -胡萝卜素的未能显示糖尿病心血管疾病进展的显著延缓^[41]。这可能是由于在产生 ROS 时已经发生了不可逆性的内皮损伤, 而防止线粒体水平上的 ROS 形成的化合物, 例如苯甲丙胺, 可能会发挥抗氧化应激的作用^[42]。曲美他嗪[1-(2, 3, 4-三甲氧苄基)-哌嗪]是一种 FFA 氧化抑制剂^[43], 已显示出对糖尿病心脏病引起的左心室功能障碍有改善作用。PPAR γ 激动剂罗格列酮 (噻唑烷二酮类) 被证明可以增强胰岛素刺激的心肌葡萄糖摄取^[44]。VEGF 基因疗法可改善某些心肌梗塞患者的心肌灌注, 同时动物研究表明, VEGF 基因疗法也可在糖尿病性心脏病中产生有益作用。富含与糖尿病微血管内皮细胞表面特征的工程细胞特异性外泌体可能有望成为一系列糖尿病病理的理想 miRNA 载体, 例如直接靶向 eNOS 的 miR-155^[45], 促进内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 增殖和迁移并抑制凋亡的 miR-126, 抑制了氧化低密度脂蛋白诱导的内皮细胞凋亡^[46], NO 缺乏和 eNOS 下

调的 let-7a 和 let-7b^[47], 以及影响心肌血管生成功能并控制心脏内皮细胞的增殖, 迁移, 凋亡的 miR-26a, miR-96 等。骨髓来源的内皮祖细胞通过静脉输入链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠已被证明可以预防糖尿病引起的心肌功能障碍, 心肌细胞凋亡和心脏纤维化, 该研究不仅强调了内皮细胞作为关键靶标的重要性, 而且还证明了 EPCs 在预防糖尿病性心脏病中的治疗用途^[48]。抗菌肽类与 AMP-K α 激动剂联合使用可以抑制高糖诱导的内皮间质转化^[49]。

6 小结

糖尿病性心脏病是一种复杂的疾病, 已被认为是糖尿病患者死亡的主要原因。心肌细胞中的代谢紊乱是以前的研究重点。然而, 越来越多的证据表明, 内皮功能障碍可能是主要的发病机制之一。糖尿病心脏中的高血糖水平导致心血管内皮细胞中的糖代谢紊乱, ROS 的累积和氧化应激, 进而增加内皮细胞的通透性, 内皮舒张功能受损和 NO 利用的降低。因此, 内皮细胞代表了治疗疾病的潜在治疗靶标, 在该疾病的未来诊断和治疗中具有重要作用。然而, 在糖尿病性心脏病和其他慢性糖尿病并发症中, 靶向的单一途径可能不是最佳临床解决方案, 一些重要的生化途径已经被单独尝试, 但并没有太大的临床成功。在预防和延缓疾病发展进程中, 内皮细胞作为高血糖首先损害的靶标, 对其产生保护作用的药物依然有重要的研究价值。

[参考文献]

- [1] Leung M, Phan V, Whatmough M. Left ventricular diastolic reserve in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Open Heart*, 2015, 2(1):e000214.
- [2] Walker A M, Patel P A, Rajwani A, et al. Diabetes mellitus is associated with adverse structural and functional cardiac remodelling in chronic heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2016, 13(5):331-340.
- [3] Bugger H, Abel E D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(4):660-712.
- [4] Hansen S S, Aasum E, Hafstad A D. The role of NADPH oxidases in diabetic cardiomyopathy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1864(5):1908-1913.
- [5] Cohen G, Riahi Y, Alpert E. The roles of hyperglycaemia and oxidative stress in the rise and collapse of the natural protective mechanism against vascular endothelial cell dysfunction in diabetes [J]. *Archives of Physiology and Bio-*

- chemistry, 2007, 113(4-5):259-267.
- [6] De Bock K, Georgiadou M, Schoors S, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting [J]. *Cell*, 2013, 154(3):651-663.
- [7] Zhang Z, Apse K, Pang J. High glucose inhibits glucose-6-phosphate dehydrogenase via cAMP in aortic endothelial cells [J]. *Biol Chem*, 2000, 275 (51): 40042-40047.
- [8] Du X L, Edelstein D, Dimmeler S. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site [J]. *Clin Invest*, 2001, 10(5): 1341-1388.
- [9] Luo B, Soesanto Y, McClain D A. Protein modification by O-linked GlcNAc reduces angiogenesis by inhibiting Akt activity in endothelial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(4):651-657.
- [10] Soro Paavonen A, Zhang W Z, Venardos K, et al. Advanced glycation end-products induce vascular dysfunction via resistance to nitric oxide and suppression of endothelial nitric oxide synthase [J]. *Hypertens*, 2010, 28 (4): 780-788.
- [11] Katakami N. Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus [J]. *Atheroscler Thromb*, 2017, 25(1):27-39.
- [12] Koziel A, Woyda-Ploszczyca A, Kicinska A. The influence of high glucose on the aerobic metabolism of endothelial EA.hy926 cells [J]. *Pflug Arch*, 2012, 464(4):657-693.
- [13] Mortuza R, Chakrabarti S. Glucose-induced cell signaling in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy [J]. *Heart Failure Reviews*, 2013, 19(1):75-86.
- [14] Finck B N, Han X, Courtois M, et al. A critical role for PPARalpha-mediated lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: Modulation by dietary fat content [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(15):1226-1231.
- [15] Liu Y, Zhu Y, Rannou F, et al. Laminar flow activates peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in vascular endothelial cells [J]. *Circulation*, 2004, 110 (6):1128 - 1133.
- [16] Boudina S, Abel E D. Mitochondrial uncoupling: A key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2006, 21(4):250-258.
- [17] Cho Y E, Basu A, Dai A. Coronary endothelial dysfunction and mitochondrial reactive oxygen species in type 2 diabetic mice [J]. *Am Physiol Cell Physiol*, 2013, 305 (10): C1033-C1040.
- [18] Voinea M, Georgescu A, Manea A, et al. Superoxide dismutase entrapped-liposomes restore the impaired endothelium Vascular dependent relaxation of resistance arteries in experimental diabetes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 484 (22):111-128.
- [19] Wang X R, Zhang M W, Chen D D, AMP-activated protein kinase rescues the angiogenic functions of endothelial progenitor cells via manganese superoxide dismutase induction in type 1 diabetes [J]. *Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(6): E1135-E1145.
- [20] Xie Z, Zhang J, Wu J, et al. Upregulation of mitochondrial uncoupling protein-2 by the AMP-activated protein kinase in endothelial cells attenuates oxidative stress in diabetes [J]. *Diabetes*, 2008, 57(12):3222-3230.
- [21] Farhangkhoe Y, Khan Z A, Chakrabarti S. Glucose-induced upregulation of CD36 mediates oxidative stress and microvascular endothelial cell dysfunction [J]. *Diabetologia*, 2005, 48(15):1401-1410.
- [22] Shenouda S M, Widlansky M E, Chen K, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2011, 124(4): 444-453.
- [23] Makino A, Scott B T, Dillmann W H. Mitochondrial fragmentation and superoxide anion production in coronary endothelial cells from a mouse model of type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2010, 53(8):1783-1794.
- [24] Endoh M, Signal transduction and Ca²⁺ signaling in intact myocardium [J]. *Pharmacol Sci*, 2006, 100(5): 525-537.
- [25] Sheikh A Q, Hurley J R, Huang W, et al. Diabetes alters intracellular calcium transients in cardiac endothelial cells [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(5): e36840.
- [26] Bossu J L, Elhamdani A, Feltz A. Voltage-dependent calcium entry in confluent bovine capillary endothelial cells [J]. *FEBS Letters*, 1992, 299(1):239-252.
- [27] Tewari N, Awad S, Macdonald I A. Obesity-related insulin resistance: Implications for the surgical patient [J]. *Int J Obes*, 2015, 39(11):1575-1588.
- [28] Yu Zhang, Xing hui, Sun Basak Icli, et al. Emerging roles for microRNAs in diabetic microvascular disease: Novel targets for therapy [J]. *Endocrine Reviews*, 2017, 38(2): 145-168.
- [29] Wang X H, Qian R Z, Zhang W et al. MicroRNA-320 expression in myocardial microvascular endothelial cells and its relationship with insulin-like growth factor-1 in type 2 diabetic rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36 (2):181-188.
- [30] Zeisberg E M, Tarnavski O, Zeisberg M, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis [J]. *Nature Medicine*, 2007, 13(8):952-961.
- [31] Liu X, Mujahid H, Rong B, et al. Irisin inhibits high glucose-induced endothelial-to-mesenchymal transition and exerts a dose-dependent bidirectional effect on diabetic cardiomyopathy [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(3):808-822.
- [32] Feng B, Cao Y, Chen S, et al. miR-200b mediates m-

- dothelial-to-mesenchymal transition in diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes*, 2016, 65(3):768-779.
- [33] Lighthouse J K, Small E M. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity [J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2016, 91:52-60.
- [34] Xiao L, Dudley A C. Fine-tuning vascular fate during endothelial-mesenchymal transition [J]. *The Journal of Pathology*, 2017, 241: 25-35.
- [35] Xiao Y, Ye J, Zhou Y, et al. Baicalin inhibits pressure overload-induced cardiac fibrosis through regulating AMPK/TGF-beta/Smads signaling pathway[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2018, 640:37-46.
- [36] Hinson J T, Chopra A, Lowe A, et al. Integrative analysis of PRKAG2 cardiomyopathy iPSC and microtissue models identifies AMPK as a regulator of metabolism, survival, and fibrosis[J]. *Cell reports*, 2016, 19(11): 2410.
- [37] Widyantoro B, Emoto N, Nakayama K, et al. Endothelial cell-derived endothelin-1 promotes cardiac fibrosis in diabetic hearts through stimulation of endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Circulation*, 2010, 121: 2407-2418.
- [38] Liefeldt L, Rylski B, Walcher F, et al. Effects of transgenic endothelin-2 overexpression on diabetic cardiomyopathy in rats[J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40(3):203-210.
- [39] Yoon Y S, Uchida S, Masuo O, et al. Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy: Restoration of microvascular homeostasis and recovery of cardiac function in diabetic cardiomyopathy after replenishment of local vascular endothelial growth factor [J]. *Circulation*, 2005, 111(16):2073-2085.
- [40] Timimi F K, Ting H H, Haley E A, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Am Coll Cardiol*, 1998, 31(3):552-557.
- [41] Maxwell S R J, Antioxidant vitamin supplements[J]. *Drug Saf*, 1999, 21(2):253-266.
- [42] Hammes H P, Du X, Edelstein D, et al. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy [J]. *Nat Med*, 2003, 9(3):294-299.
- [43] Stanley W C, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: The pharmacology of trimetazidine[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003, 17(2):133-145.
- [44] Hallsten K, Virtanen K A, Lonnqvist F, et al. Enhancement of insulin-stimulated myocardial glucose uptake in patients with Type 2 diabetes treated with rosiglitazone[J]. *Diabet Med*, 2004, 21(12):1280-1287.
- [45] Kwon D N, Chang B, Kim J H. MicroRNA dysregulation in liver and pancreas of CMP-Neu5Ac hydroxylase null mice disrupts insulin/PI3K-AKT signaling[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 64(2):88-94.
- [46] Meng S, Cao J T, Zhang B, et al. Down regulation of microRNA-126 in endothelial progenitor cells from diabetes patients, impairs their functional properties, via target gene Spred-1[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(1):64-72.
- [47] Bao M H, Zhang Y W, Lou X Y, et al. Protective effects of let-7a and let-7b on oxidized low-density lipoprotein induced endothelial cell injuries[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106540.
- [48] Cheng Y, Guo S, Liu G, et al. Transplantation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells attenuates myocardial interstitial fibrosis and cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(4):870-876.
- [49] Xiaolin Zheng, Meng Peng, Yan Li, et al. Cathelicidin-related antimicrobial peptide protects against cardiac fibrosis in diabetic mice heart by regulating endothelial-mesenchymal transition [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2019, 15(11): 2393-2407.