

刘倩,姚雨峰,蔡琳,等. 糖尿病心肌病体内与体外模型研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(8): 131-136.  
Liu Q, Yao YF, Cai L, et al. Research progress of diabetic cardiomyopathy in *in vivo* and *in vitro* models [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(8): 131-136.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.08.018

## 糖尿病心肌病体内与体外模型研究进展

刘倩<sup>1</sup>,姚雨峰<sup>2</sup>,蔡琳<sup>1\*</sup>,张冬卉<sup>1\*</sup>

(1. 湖北大学生命科学学院生物催化与酶工程国家重点实验室,武汉 430062;  
2. 华中科技大学生命科学与技术学院,武汉 430062)

**【摘要】** 糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是由持续高血糖状态引起心脏结构和功能损伤的心肌病变,是糖尿病最常见的并发症,其表型独立于高血压和冠心病等心脏疾病而显著增加糖尿病患者心力衰竭的发生风险。糖尿病心肌病实验模型的开发将有助于深入研究其分子机理,进而开发糖尿病心肌病的诊疗新方案。本文总结了目前领域内常用的糖尿病心肌病动物模型和体外细胞研究模型,介绍了诱导性多能干细胞来源的人源心肌细胞糖尿病心肌病模型的优势,以为糖尿病心肌病研究中模型的选取提供新的思路。

**【关键词】** 糖尿病性心肌病;动物模型;心肌细胞;人诱导性多能干细胞衍生心肌细胞;人工程组织心脏  
**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 08-0131-06

### Research progress of diabetic cardiomyopathy in *in vivo* and *in vitro* models

LIU Qian<sup>1</sup>, YAO Yufeng<sup>2</sup>, CAI Lin<sup>1\*</sup>, ZHANG Donghui<sup>1\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Biocatalysis and Enzyme Engineering, School of Life Science, Hubei University, Wuhan 430062, China.  
2. College of Life Science and Technology, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430062)

**【Abstract】** Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a cardiomyopathy that presents as cardiac structural and functional damage caused by sustained high blood glucose. DCM is one of the most common diabetic complications. It significantly increases the risk of heart failure in diabetic individuals independent of other cardiovascular diseases such as hypertension and coronary heart disease. The development of DCM experimental models will be helpful for investigating the in-depth molecular mechanisms of DCM as well as for developing new diagnostic and therapeutic approaches for DCM. In this review, we summarize the common animal models and *in vitro* models of DCM. The advantages of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in establishing DCM models are introduced to provide an important new insight for studying DCM.

**【Keywords】** diabetic cardiomyopathy; animal model; cardiomyocyte; human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte; human engineered heart tissue

糖尿病是一种以持续高血糖为特征的常见代谢性疾病,截至2021年全球已有5.37亿糖尿病患者,相较于2019年增加了0.74亿患者<sup>[1]</sup>。糖尿病人群中约90%属于是2型糖尿病,主要由于机

[基金项目]湖北省自然科学基金(2019CFA092);国家自然科学基金(81800252)。

[作者简介]刘倩(1997—),女,在读硕士研究生,研究方向:糖尿病心肌病机制。E-mail: 824764495@qq.com

[通信作者]张冬卉(1984—),女,博士,博士生导师,研究方向:遗传性心律失常的疾病机理研究。E-mail: dongh.zhang@hubu.edu.cn

蔡琳(1990—),女,博士,讲师,研究方向:心血管代谢性疾病的病理及分子机制研究。E-mail: cailinfw12@126.com

\* 共同通信作者

体代谢水平改变引起肌肉、脂肪等外周组织产生胰岛素抵抗和进行性的  $\beta$  细胞功能衰竭所导致<sup>[2]</sup>。国际糖尿病联合会 (International Diabetes Federation, IDF) 调查显示,糖尿病患者相比于非糖尿病人群患心血管疾病的可能性要高 2~3 倍,并且心血管并发症是糖尿病病人死亡的首要原因<sup>[3]</sup>。

糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 于 1974 年由 Riff 等<sup>[4]</sup> 提出,是在排除高血压、冠心病、心脏瓣膜病等心脏疾病后,患者会出现的心肌结构和功能障碍。DCM 在疾病早期仅表现出心脏舒张功能受损,收缩功能正常;随着病情进展,心脏出现收缩功能减低,最终导致心衰<sup>[5]</sup>。但由于影响该疾病发生的因素复杂,DCM 的致病机理仍未完全阐明。目前除了临床上对糖尿病患者的研究外,通过建立糖尿病动物模型和细胞模型成为进一步阐述 DCM 关键生理过程的主要研究手段<sup>[6]</sup>。但动物与人类因种属生理活动等方面存在差异,本文除分析传统基于基因修饰和饮食诱导的 DCM 动物模型与动物来源的细胞模型外,进一步总结了基于人多能干细胞诱导的心肌细胞 (human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, hiPSC-CMs) 能够作为人类原代细胞的代替物,在平面单层细胞和基于人体工程心脏组织 (human engineered heart tissue, hEHT) 的三维组织结构来研究 DCM 的病理生理过程,有利于深化对 DCM 机制的理解和药物筛选方面的应用。

## 1 糖尿病心肌病疾病动物模型

DCM 的病理生理过程,具体涉及心肌结构和功能、心肌代谢方式以及心律失常等方面的改变<sup>[6]</sup>。为了探究 DCM 的致病机理,动物模型是目前在疾病模拟、药物筛选和临床前研究等方面不可或缺的体内模型。其中大鼠、小鼠是研究疾病机理的重要工具。

### 1.1 基于遗传性肥胖和糖尿病的 DCM 动物模型

DCM 模型采用的遗传性基因缺失小鼠主要有 ob/ob 和 db/db 小鼠两类,其中 ob/ob 小鼠是由瘦素基因缺失引起了极度肥胖和代谢异常;而 db/db 是瘦素受体缺失导致瘦素信号通路异常,出现肥胖和糖尿病。在用于 DCM 评价时,两种小鼠均会出现明显的心肌肥大和纤维化,心肌细胞出现脂质堆积和凋亡;心肌能量代谢方面也比较类似,均为葡萄糖的氧化能力降低,更多使用脂肪酸作为代谢底物,

导致线粒体氧耗增加,ATP 产生效率却降低,氧化应激水平增加,进而引起蛋白质氧化、脂肪变性以及线粒体和基因组的 DNA 出现损伤<sup>[7]</sup>。不同点在于心脏超声评价时,ob/ob 小鼠主要表现出舒张功能障碍而收缩功能仅部分受损,而 db/db 小鼠会同时出现心脏舒张和收缩功能异常<sup>[8]</sup>。此外,db/db 小鼠在与正常小鼠心率相当的情况下,给予肾上腺素刺激后会出现心率不齐的症状<sup>[9]</sup>。

用于 DCM 研究的遗传缺陷大鼠有 3 种,包括从肥胖型 Zucker 大鼠中筛选出的能发展成严重 2 型糖尿病的近交系 ZDF 大鼠 (Zucker diabetic fatty rats, ZDF rats),多基因连锁的肥胖糖尿病 OLETF 大鼠 (Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat, OLETF rats),以及从 Wistar 大鼠筛选的无肥胖但具有胰岛素抵抗的近交系 GK (Goto-Kakizaki, GK) 大鼠。它们均会出现明显的心肌舒张功能障碍,心肌结构出现纤维化、肥大和凋亡,同时出现线粒体氧化应激和功能障碍<sup>[10-12]</sup>。相较而言,ZDF 大鼠能模拟的 DCM 表型最多,包括出现心率失常、心肌钙处理异常、糖脂氧化水平改变和炎症增加等<sup>[13-14]</sup>。GK 大鼠除未出现明显的心律失常和心肌细胞脂质累积外,DCM 的其它表型都能模拟。OLETF 大鼠则更偏向糖尿病的进展过程,后期逐渐出现胰腺功能减退和糖尿病肾病,不能模拟糖脂代谢转变和心律失常等过程<sup>[15]</sup>。

### 1.2 饮食诱导的 DCM 模型

目前关于饮食诱导产生 DCM 动物模型的方式有两类,一类是单纯通过高糖和/或高脂饮食的长时间喂养形成的动物模型。小鼠高脂喂养 6 个月会出现明显的心脏舒张和收缩功能减低、心肌肥大和钙离子处理异常<sup>[16]</sup>。通过高蔗糖喂养则会引起大鼠全身胰岛素抵抗,在喂养早期 (2.5 周) 即出现心脏舒张功能异常,10 周会出现收缩功能异常,肌浆网的钙离子吸收降低和心肌结构异常<sup>[17]</sup>。高糖加高脂的诱导模式会加速小鼠肥胖、心肌舒张、收缩功能障碍损伤和心室扩张等改变<sup>[18-19]</sup>。两种诱导方式通过肥胖和胰岛素抵抗方面影响心肌结构、功能和代谢表型,可以观察到疾病早期的心脏舒张功能异常,但存在诱导时间长和成本高的问题。另一类方法是通过高糖高脂短时间喂养 (4 周) 加上损伤胰岛  $\beta$  细胞的药物链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 单次低剂量腹腔注射,诱导大小鼠出现肥胖、糖尿病症状和 DCM 表型,可有效缩短造模时间并提高成功

率,但缺点在于 STZ 用量不易控制且容易引起因胰岛功能丧失导致的 1 型糖尿病和非心脏表型<sup>[20]</sup>。

DCM 病人心肌早期最明显的特诊为心脏舒张功能受损,具体表现为左心室充盈和舒张时间延长,随着病程进展,随后逐步出现心脏收缩功能下降、左心室扩张和心衰的症状<sup>[21-22]</sup>。上述几种动物模型都能较好的模拟出这些表型。

## 2 DCM 细胞模型

合适的细胞模型对于探讨 DCM 详细的分子机制以及各种单因素的影响有不可或缺的作用。由于 DCM 进展过程中心肌细胞受多种复杂因素影响,构建模型模拟心肌细胞在体内受到多种压力产生的细胞表型,是研究者们一直想解决的问题。本文归纳了目前常用的心肌细胞类型与各自的特点和适用范围。

### 2.1 原代心肌细胞

原代新生大鼠心室肌细胞(neonatal rat left ventricular cardiomyocytes, NRVMs)是最常用的研究心肌细胞生理功能的细胞模型<sup>[23]</sup>。通过使用高浓度(如 33.3 mmol/L)的葡萄糖诱导或暴露在高浓度(如 20 μmol/L)的棕榈酸酯的培养基中,心肌细胞会表现炎症反应、氧化应激、葡萄糖摄取量降低、脂肪酸摄取升高以及蛋白激酶 B(PKB/Akt)磷酸化减少等 DCM 相关表型<sup>[24-25]</sup>。但受限于 NRVMs 分离过程复杂以及细胞难以转染,在分子机制研究和药物筛选方面存在较大困难。

直接分离糖尿病心肌病患者或者 DCM 动物的心肌细胞是研究细胞表型最理想的工具,但由于成体心肌细胞高度分化,在体外不能长时间培养和刺激,也不能增殖,故难以用于机制探究<sup>[26]</sup>。而糖尿病患者的的心肌细胞不仅面临以上问题,还需要事先通过严格的伦理审查和知情同意,资源稀缺更加难以开展研究。

### 2.2 动物心肌细胞系

大鼠心室 H9c2 细胞系和小鼠心房 HL-1 细胞能部分模拟心肌细胞表型,也在心脏研究领域被使用。HL-1 细胞是心房细胞,H9c2 是未成熟的心室细胞,其成熟度均低于 NRVMs,所以这两种细胞系并不能完全出现心肌细胞所有结构和功能。H9c2 和 HL-1 在能量代谢方面存在差异,在 DCM 研究中会有选择偏向性。H9c2 细胞相比于 HL-1 细胞产生的 ATP 水平更高,线粒体结构成熟度和呼吸能力都

更强,并且对缺氧-复氧损伤更敏感,因此 H9c2 在研究线粒体氧化应激相关表型时更常用<sup>[27]</sup>。有研究表明高尿酸引起 H9c2 细胞出现胰岛素抵抗和 ROS 水平升高<sup>[28]</sup>。而 HL-1 细胞 PGC-1α 表达水平更高,常用于研究高脂肪酸诱导的糖脂代谢方式转变<sup>[24]</sup>。

### 2.3 多能干细胞分化的心肌细胞

尽管啮齿动物尤其是小鼠被广泛用于包括心脏疾病研究的众多医学领域,小鼠心脏和人心脏在心率、心肌细胞大小、多核频率以及肌球蛋白重链表达水平都存在明显差异<sup>[29-30]</sup>。为了进一步的研究 DCM 的潜在机制,更加清楚的阐明疾病机理,建立基于人诱导性多能干细胞分化心肌细胞(hiPSC-CMs)的疾病模型,成为一个理想选择<sup>[31]</sup>。利用体细胞重编程技术可以将人类的白细胞、皮肤细胞、成纤维细胞或尿道上皮细胞等通过仙台病毒、质粒转染或者化学修饰 RNA 等方式获得 iPS 细胞<sup>[32-34]</sup>。iPS 可以通过特定诱导方法可以定向分化为心肌细胞、肝细胞、肾足细胞等人源功能性细胞<sup>[35-37]</sup>。由于 iPSCs 可编辑并且可以大量扩增,通过 iPSCs 可大批量获得心肌细胞,一方面可以常规平面培养,为心脏疾病的机制探索和药物筛选提供优良平台;另一方面可以通过与水凝胶等基质胶混合制作成心肌微组织,直接进行心肌收缩功能测定、钙成像等组织层面功能评价。hiPSC-CM 在 DCM 的研究策略见图 1。

#### 2.3.1 平面培养的 hiPSC-CM 构建 DCM 模型

目前研究一般针对平面培养的 iPSC-CMs 采用改变培养体系来进行 DCM 模型构建,与 NRVMs 的诱导方法有类似之处,经典方法沿用 Drawnel 等<sup>[26]</sup>提出的策略,首先将 iPSC-CMs 培养在富含游离脂肪酸的培养基中促进心肌细胞成熟,然后采用含 10 mmol/L 葡萄糖、10 nmol/L 内皮素-1 和 1 mmol/L 皮质醇的培养基进行培养;经刺激的心肌细胞会出现心肌细胞收缩功能下降、心肌肥大标记物 BNP 的增加、氧化应激升高、钙瞬变下降,以及不规则跳动频率增加等表型。该条件虽然能满足 DCM 模型所需具备的大部分要求,但缺乏心肌细胞胰岛素敏感性和能量代谢方式改变的数据支撑。

针对 DCM 病人心肌细胞胰岛素敏感性降低以及糖脂代谢方式转变,可采用过量棕榈酸酯刺激的方法实现。干细胞诱导分化的心肌细胞暴露于高浓度棕榈酸酯培养条件,会出现葡萄糖摄取量降

低,脂肪酸摄取升高以及胰岛素信号下调;同时心肌细胞会出现收缩障碍和肌节长度减少<sup>[24-38]</sup>。但高浓度脂肪酸会对细胞产生脂毒性,在进行诱导时要控制其用量。

hiPSC-CMs 采用平面培养的方式容易实现,对于从单因素、多因素以及多角度探究 DCM 表型和机制,大规模药物筛选都有明显优势。但它也存在局限性,例如 hiPSC-CMs 成熟率与成人心肌细胞成熟率存在一定差距,并且 DCM 出现的心脏的舒张功能异常和心律失常无法模拟和研究<sup>[39]</sup>。利用 hiPSC-CMs 构建成人体工程心脏组织 (human engineered heart tissue, hEHT) 可以进一步提高心肌细胞成熟度,并从组织水平表征心肌收缩力,可能会进一步拓展 DCM 研究的宽度和深度<sup>[40]</sup>。

### 2.3.2 iPSCs-CMs 构建的 hEHT 应用于 DCM 研究

hEHT 是将 hiPSC-CMs 与水凝胶 (如细胞外基质,胶原蛋白) 等细胞外基质胶混合制成条状、片状或其它适合检测的心肌微组织进行培养,所建立的心肌组织能够在一定程度上代替人心脏组织。与二维培养的心肌细胞相比,这种与基质结合的心肌细胞会表现出更成熟的特性<sup>[41]</sup>。hEHT 可通过干细胞阶段基因编辑和微组织培养时改变培养基环境来实现模拟疾病表征和体外模型构建,如肌联蛋白

突变导致的扩心病、儿茶酚胺多形性室性心动过速<sup>[42-43]</sup>等。虽然 hEHT 在 DCM 研究中鲜有报道,但基于它能直接表征心肌细胞整体的收缩力,hEHT 可以在 iPSC-CMs 探索 DCM 模型的基础上,分析 DCM 发展过程中心肌收缩力的变化,捕捉早期舒张异常的发生时间和条件;另一方面可以对 DCM 研究发现的关键分子进行基因编辑制作突变型 iPSC,分化成心肌细胞并制作 hEHT 进行表型验证。

EHT 的细胞来源可以是原代大鼠心肌细胞也可以是由人多能干细胞分化而来的心肌细胞,随着组织工程和生物医学技术不断发展和深度融合,以此构建的 hEHT 在未来应用于疾病模型或药物筛选平台具有一定潜力<sup>[44]</sup>。目前的临床前测试评估副作用还存在一定的局限性,对于药物的开发仍然受到阻碍,尤其药物应用于临床时发现的心律失常和心脏毒性,hiPSC 分化的心肌细胞能够对心脏毒性化合物做出反应,可以作为疾病模型,但目前所分化的心肌细胞不够成熟,在基因表达,结构组织,对药物的反应都与成熟心肌存在差异,将 hiPSC-CM 作为三维的 EHT 培养,能够提高其成熟度,在进一步研究 DCM 机制与筛选相关药物上具有巨大的潜力<sup>[39]</sup>。

利用 hiPSC-CM 构建的 hEHT 用于药物筛选与建立三维 DCM 模型流程图如图 2 所示。

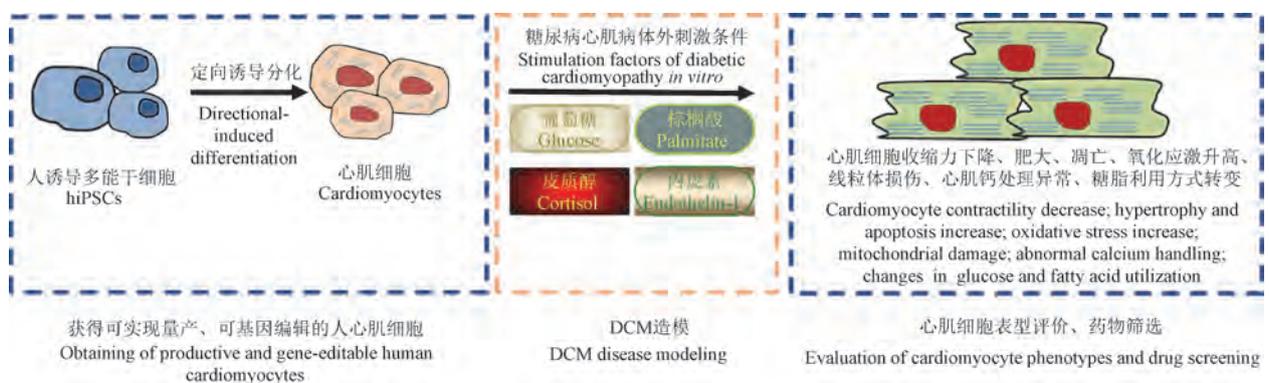


图 1 人诱导多能干细胞来源的心肌细胞在 DCM 研究中的应用

Figure 1 Applications of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes in Diabetic cardiomyopathy studies

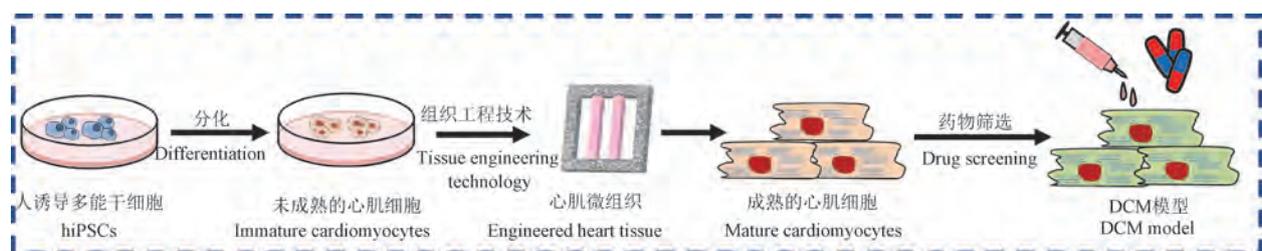


图 2 使用组织工程技术用于建立三维 DCM 模型流程图

Figure 2 Flow chart of generating a three-dimensional DCM model with tissue engineering technology

### 3 讨论

本篇综述主要总结归纳了目前研究糖尿病心肌病的体内和体外模型,并比较了各类模拟模型的优缺点和使用范围。2018 年叶婷等<sup>[45]</sup>对 DCM 动物模型的定义及其心脏功能表征进行了总结。而我们在归纳 DCM 动物模型的基础上,对于细胞模型尤其是以 iPSC 来源人心肌细胞模型进行了归纳,比较了各种模型的优势与不足。动物模型能从整体宏观以及疾病发展进程的角度理解 DCM,能够模拟出较多的疾病表型。但其与人类基因存在差异,体内致病因素复杂,在研究具体致病机理上具有一定的局限性。而体外模型有助于从细胞和分子角度解析 DCM 的影响因素和机理。hiPSC-CMs 具有在体外可长期培养以及能够大量供应的优势,是细胞模型较为理想的细胞来源。而 iPSC-CMs 的成熟度不足等问题,是未来以人的 iPSCs 分化的心肌细胞作为 DCM 疾病模型所需要面临的挑战,并且基于其平面单一细胞类型的培养条件,在研究心脏组织功能,心脏与其他器官之间的相互作用上具有局限性<sup>[39]</sup>。基于此,以心肌细胞建立的 3D 组织模型,通过将心肌细胞取向排列等方式,克服了部分在 2D 培养心肌细胞的限制因素,能够在组织层面上去研究细胞间的互作与心肌组织功能,因而更加接近人体内心脏功能与生理环境。通过组织工程技术构建的微器官芯片,将不同微器官之间的连接,以达到体外模拟人体内生理环境,以此构建 DCM 疾病和药物筛选体系具有良好的前景。

#### 参考文献:

- [ 1 ] International Diabetes Federation. Diabetes is “a pandemic of unprecedented magnitude” now affecting one in 10 adults worldwide [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 181: 109133.
- [ 2 ] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6275.
- [ 3 ] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377–390.
- [ 4 ] Riff ER, Riff KM. Abnormalities of myocardial depolarization in overt, subclinical and prediabetes. A vectorcardiographic study [J]. *Diabetes*, 1974, 23(7): 572–578.
- [ 5 ] Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circ Res*, 2019, 124(1): 121–141.
- [ 6 ] Riehle C, Bauersachs J. Of mice and men; models and mechanisms of diabetic cardiomyopathy [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 114(1): 2.
- [ 7 ] Bugger H, Abel ED. Mitochondria in the diabetic heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(2): 229–240.
- [ 8 ] Christoffersen C, Bollano E, Lindegaard ML, et al. Cardiac lipid accumulation associated with diastolic dysfunction in obese mice [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(8): 3483–3490.
- [ 9 ] Soltysinska E, Speersneider T, Winther SV, et al. Sinoatrial node dysfunction induces cardiac arrhythmias in diabetic mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 122.
- [ 10 ] Ramírez E, Klett-Mingo M, Ares-Carrasco S, et al. Eplerenone attenuated cardiac steatosis, apoptosis and diastolic dysfunction in experimental type-II diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 172.
- [ 11 ] Picatoste B, Ramirez E, Caro-Vadillo A, et al. Sitagliptin reduces cardiac apoptosis, hypertrophy and fibrosis primarily by insulin-dependent mechanisms in experimental type-II diabetes. Potential roles of GLP-1 isoforms [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78330.
- [ 12 ] Ihm SH, Chang K, Kim HY, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation attenuates cardiac fibrosis in type 2 diabetic rats: the effect of rosiglitazone on myocardial expression of receptor for advanced glycation end products and of connective tissue growth factor [J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(3): 399–407.
- [ 13 ] Vanhooose L, Sawers Y, Loganathan R, et al. Electrocardiographic changes with the onset of diabetes and the impact of aerobic exercise training in the Zucker Diabetic Fatty (ZDF) rat [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9: 56.
- [ 14 ] Fuentes-Antrás J, Picatoste B, Gómez-Hernández A, et al. Updating experimental models of diabetic cardiomyopathy [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015: 656795.
- [ 15 ] Bugger H, Abel ED. Rodent models of diabetic cardiomyopathy [J]. *Dis Model Mech*, 2009, 2(9–10): 454–466.
- [ 16 ] Fang CX, Dong F, Thomas DP, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in high-fat diet-induced obesity: role of suppression of forkhead transcription factor and atrophy gene transcription [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(3): H1206–H1215.
- [ 17 ] Vasanji Z, Cantor EJ, Juric D, et al. Alterations in cardiac contractile performance and sarcoplasmic reticulum function in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 291(4): C772–C780.
- [ 18 ] Pulimilkunnil T, Kienesberger PC, Nagendran J, et al. Cardiac-specific adipose triglyceride lipase overexpression protects from cardiac steatosis and dilated cardiomyopathy following diet-induced obesity [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(2): 205–215.
- [ 19 ] Sverdlow AL, Elezaby A, Behring JB, et al. High fat, high sucrose diet causes cardiac mitochondrial dysfunction due in part to oxidative post-translational modification of mitochondrial complex II [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78: 165–173.
- [ 20 ] Khan HB, Vinayagam KS, Moorthy BT, et al. Anti-inflammatory and anti-hyperlipidemic effect of *Semecarpus anacardium* in a

- high fat diet; STZ-induced type 2 diabetic rat model [J]. *Inflammopharmacology*, 2013, 21(1): 37-46.
- [21] Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy; pathophysiology and clinical features [J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2): 149-166.
- [22] Loncarevic B, Trifunovic D, Soldatovic I, et al. Silent diabetic cardiomyopathy in everyday practice; a clinical and echocardiographic study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16(1): 242.
- [23] Wells SP, Waddell HM, Sim CB, et al. Cardiomyocyte functional screening; interrogating comparative electrophysiology of high-throughput model cell systems [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(6): C1256-C1267.
- [24] Liu Y, Steinbusch LKM, Nabben M, et al. Palmitate-induced vacuolar-type H<sup>+</sup>-ATPase inhibition feeds forward into insulin resistance and contractile dysfunction [J]. *Diabetes*, 2017, 66(6): 1521-1534.
- [25] Zhao MX, Zhou B, Ling L, et al. Salusin- $\beta$  contributes to oxidative stress and inflammation in diabetic cardiomyopathy [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2690.
- [26] Drawnel FM, Boccardo S, Prummer M, et al. Disease modeling and phenotypic drug screening for diabetic cardiomyopathy using human induced pluripotent stem cells [J]. *Cell Rep*, 2014, 9(3): 810-821.
- [27] Kuznetsov AV, Javadov S, Sickinger S, et al. H9c2 and HL-1 cells demonstrate distinct features of energy metabolism, mitochondrial function and sensitivity to hypoxia-reoxygenation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(2): 276-284.
- [28] Zhi L, Yuzhang Z, Tianliang H, et al. High uric acid induces insulin resistance in cardiomyocytes *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0147737.
- [29] Lin S, Lin Y, Nery JR, et al. Comparison of the transcriptional landscapes between human and mouse tissues [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(48): 17224-17229.
- [30] Mayosi BM, Kardos A, Davies CH, et al. Heterozygous disruption of SERCA2a is not associated with impairment of cardiac performance in humans; implications for SERCA2a as a therapeutic target in heart failure [J]. *Heart*, 2006, 92(1): 105-109.
- [31] 李欣悦, 李倩, 石桂英, 等. 干细胞治疗 2 型糖尿病及其并发症的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(9): 96-102.
- [32] Rao M. Public private partnerships; a marriage of necessity [J]. *Cell Stem Cell*, 2013, 12(2): 149-151.
- [33] Zhou T, Benda C, Dunzinger S, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from urine samples [J]. *Nat Protoc*, 2012, 7(12): 2080-2089.
- [34] Tsifaki M, Kelaini S, Caines R, et al. Regenerating the cardiovascular system through cell reprogramming; current approaches and a look into the future [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 109.
- [35] Yoshida Y, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells 10 years later; for cardiac applications [J]. *Circ Res*, 2017, 120(12): 1958-1968.
- [36] Matoba N, Yamashita T, Takayama K, et al. Optimal human iPS cell culture method for efficient hepatic differentiation [J]. *Differentiation*, 2018, 104: 13-21.
- [37] Musah S, Dimitrakakis N, Camacho DM, et al. Directed differentiation of human induced pluripotent stem cells into mature kidney podocytes and establishment of a glomerulus chip [J]. *Nat Protoc*, 2018, 13(7): 1662-1685.
- [38] Geraets IME, Chanda D, Van Tienen FHJ, et al. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes as an *in vitro* model to study cardiac insulin resistance [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5): 1960-1967.
- [39] Andrysiak K, Stepniewski J, Dulak J. Human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes, 3D cardiac structures, and heart-on-a-chip as tools for drug research [J]. *Pflugers Arch*, 2021, 473(7): 1061-1085.
- [40] Mannhardt I, Breckwoldt K, Letuffe-Breniere D, et al. Human engineered heart tissue; analysis of contractile force [J]. *Stem Cell Reports*, 2016, 7(1): 29-42.
- [41] Goldfracht I, Efraim Y, Shinnawi R, et al. Engineered heart tissue models from hiPSC-derived cardiomyocytes and cardiac ECM for disease modeling and drug testing applications [J]. *Acta Biomater*, 2019, 92: 145-159.
- [42] Park SJ, Zhang D, Qi Y, et al. Insights into the pathogenesis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia from engineered human heart tissue [J]. *Circulation*, 2019, 140(5): 390-404.
- [43] Hinson JT, Chopra A, Nafissi N, et al. HEART DISEASE. Titin mutations in iPS cells define sarcomere insufficiency as a cause of dilated cardiomyopathy [J]. *Sci*, 2015, 349(6251): 982-986.
- [44] Nakane T, Masumoto H, Tinney JP, et al. Impact of cell composition and geometry on human induced pluripotent stem cells-derived engineered cardiac tissue [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45641.
- [45] 叶婷, 马国庆, 牛世煜. 糖尿病心脏病动物模型的研究进展 [J]. *西部医学*, 2018, 30(10): 1558-1561.

[收稿日期]2021-10-04