

自发性 2 型糖尿病恒河猴双心室形变的心脏磁共振分析*

朱桐¹, 曾文², 陈榆舒¹, 张钰¹, 孙家瑜¹, 程巍¹, 王磊¹, 龚立², 邝发宝^{1△}

1. 四川大学华西医院 放射科(成都 610041); 2. 四川普莱美生物科技有限公司(成都 610041)

【摘要】 目的 利用心脏磁共振组织追踪技术(CMR-tissue tracking)探讨自发性 2 型糖尿病(T2DM)恒河猴双心室的心肌形变特征。方法 选取 12 只雄性自发性 T2DM 恒河猴以及 9 只年龄、性别及体质量匹配的健康恒河猴,排除高血压、心肌梗死;测定空腹血糖、糖化血红蛋白水平以及血脂水平;行 CMR 扫描覆盖左、右心室的电影序列,使用常规心功能分析及 CMR-tissue tracking 后处理评价双心室的心功能以及心肌形变。结果 T2DM 组空腹血糖及糖化血红蛋白水平明显增高,两组间体质量、年龄差异无统计学意义。心功能分析显示 T2DM 组双心室射血分数均无显著降低;组织追踪结果显示右室自由壁的收缩形变参数[包括径向及环向应变峰值(Err, Ecc)、收缩期应变率峰值(SSRR, SSRC)的大小]均明显降低,舒张形变参数[包括径向、环向和纵向舒张期应变率峰值(DSRR, DSRC, DSRL)的大小]均显著降低;而左室的收缩形变参数[径向及环向应变峰值(Err, Ecc)]以及舒张形变参数[径向舒张期应变率峰值(DSRR)]显著降低。结论 CMR-tissue tracking 技术能发现自发性 T2DM 恒河猴的右心室与左心室同时存在收缩及舒张形变功能的异常。

【关键词】 2 型糖尿病 恒河猴 心脏磁共振组织追踪技术

Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study of Ventricular Myocardial Deformation in Spontaneous T2DM Rhesus Monkey ZHU Tong¹, ZENG Wen², CHEN Yu-shu¹, ZHANG Yu¹, SUN Jia-yu¹, CHENG Wei¹, WANG Lei¹, GONG Li², GAO Fa-bao^{1△}. 1. Department of Radiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Sichuan Primed Shines Bio-tech Co., Ltd, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: gaofabao@yahoo.com

【Abstract】 **Objective** To assess biventricular, especially right ventricular, function and deformation in rhesus monkeys with spontaneous type 2 diabetes mellitus (T2DM) using cardiac magnetic resonance (CMR). **Methods** Twelve male spontaneous T2DM rhesus monkeys and age, sex, body mass matched 9 healthy rhesus monkeys without hypertension and myocardial infarction were included in this study. Fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and blood lipid levels were measured. Biventricular function and myocardial deformations were evaluated by CMR cine and tissue-tracking. **Results** Compared with control, the FPG and HbA1c levels were significantly increased in T2DM group, but there was no significant difference in body mass and age between the two groups. CMR result showed that there was no significant decrease in right ventricle and left ventricle ejection fraction in T2DM ($P < 0.05$). However, the absolute value of radial and circumferential global peak systolic strain, systolic strain rate and three directions global peak diastolic strain rate of the right ventricle free wall were lower in the T2DM group ($P < 0.05$). Also, only radial and circumferential peak systolic strain and radial diastolic strain rate of left ventricle were higher ($P < 0.05$). **Conclusion** Right ventricle showed systolic and diastolic dysfunction which were consistent with left ventricle in T2DM by CMR-tissue tracking.

【Key words】 T2DM Rhesus monkey CMR tissue tracking

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy)是糖尿病患者存在无明显的冠状动脉疾病、高血压的情况下存在的心功能不全^[1]。其早期阶段常可观察到左心室肥大、心肌重塑,以及左室异常充盈和舒张功能不全^[2]。目前多项研究结果支持糖尿病心肌病早期同样存在左心室亚临床收缩功能异常^[3],因此,糖尿

病心肌病左心室功能特征备受争议。然而,右心室在此病程中常被忽视。我们知道右心室功能在慢性心力衰竭、心肌梗死和慢性阻塞性肺疾病患者中同样具有重要预后作用^[4],且与临床症状、再入院和死亡风险相关^[5]。因此,2 型糖尿病(T2DM)右心室功能损伤的发病特征及机制还有待阐明。

非人灵长类由于与人类具有相似度最高的组织结构、代谢等特征,因而在糖尿病心肌病的研究中具有重要价值。心脏磁共振(CMR)作为一站式分析心脏的解剖、功能及多种组织特性的无创手段,在糖

* 国家自然科学基金(No. 81520108014, No. 81771800, No. 81829003), 国家科技部重大项目(No. 2016YFA0201402)和四川省科技厅国际合作项目(No. 2017HH0045)资助

△ 通信作者, E-mail: gaofabao@yahoo.com

尿病引起的弥漫性心肌损伤的评价中具有重要价值,尤其是近年新兴的CMR组织追踪技术(CMR-tissue tracking)^[6],基于常规磁共振电影图像进行简单的后处理分析即可获得心肌形变信息,评价心功能更敏感,有望在多种心肌疾病的早期发现心功能的异常。本研究旨在使用CMR-tissue tracking技术评价自发性T2DM恒河猴双心室的心肌形变特征。

1 材料与方法

1.1 实验动物

从前期研究筛选的T2DM恒河猴种群中选取14只雄性自发性T2DM恒河猴,纳入后,习服4周,习服期内第2周以及习服期结束时两次测定均满足空腹血糖水平(FPG)≥5.5 mmol/L或糖化血红蛋白(HbA1c)≥4.5%^[7]。在同种群中选取9只年龄、性别(雄性)匹配的非糖尿病恒河猴,均满足同时点空腹血糖水平(FPG)<4.5 mmol/L, HbA1c<4.5%。纳入后习服4周,同一周内两次测定镇静状态下血压,出现收缩压≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压≥90 mmHg的恒河猴将认定为高血压而予以排除。

1.2 饲养条件

所有动物采用标准化单笼单只饲养,笼具为规格700 mm×700 mm×950 mm的不锈钢笼具,光照12 h/d;温度19~26℃;湿度50%±20%;通风10次/h。标准猴饲料(蛋白质17%、脂肪18%、碳水化合物65%)喂养,300 g/d;自由饮水。所有动物均由四川普莱美生物科技有限公司提供[许可证号:SCXK(川)2008-22],实验方案经四川大学华西医院实验动物伦理委员会批准。

1.3 糖代谢及脂代谢检测

采血前一晚禁食禁水12 h,于次日晨8:00在清醒状态下经肘前臂静脉采适量血,于8 000 r/min, 5 min, 4℃的条件分离血清,并使用Beckman Coulter Synchron CX4 PRO全自动生化仪检测空腹血糖、血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。EDTA-K2抗凝后采用Shimadzu CL-8000生化仪测定HbA1c。

1.4 CMR扫描

1.4.1 扫描准备 扫描前一晚及当日空腹,直至扫描结束。使用盐酸氯胺酮(10 mg/kg)及丙泊酚(0.5 mL/kg)肌肉注射麻醉,气管插管后连接呼吸

麻醉机(VME+MODEL3000),2%异氟烷呼吸麻醉维持,建立静脉通道连接高压注射器,胸部备皮。使用磁共振兼容监护仪(MRI Patient Monitor, Tesla^{DUO})检测血压、血氧饱和度及心率。

1.4.2 扫描协议 采用3.0T临床型磁共振(MAGNETOM Trio, Siemens)及心脏专用4通道相控阵柔性体线圈行CMR扫描,采用磁共振配备的心电门控,并通过开关呼吸机控制屏气。

采集常规心脏短轴电影序列(心底到心尖范围)、四腔心电影序列以及短轴延迟强化序列(心尖层、心肌中层以及心底层)。CMR延迟强化(LGE)扫描于注射对比剂(0.15 mmol/kg,马根维显,德国拜耳)后12~20 min进行。心脏电影(梯度回波序列):回波时间/重复时间(TE/TR)=2.63 ms/44.32 ms;反转角(flip angle)=12°;层厚(slice thickness)=5.0 mm;带宽(bandwidth)=501 Hz/Px;激励次数(NEX)=3;矩阵(matrix)=256×256;层间距(slice gap)=2 mm;每个心动周期25个时相。延迟强化(相位敏感反转恢复快速梯度回波序列):TE/TR=3.63 ms/745.00 ms;flip angle=20°;slice thickness=5.0 mm;bandwidth=287 Hz/Px。

1.5 图像后处理

1.5.1 双心室形态及功能分析 使用cvi42[®]5.6(Circle Cardiovascular Imaging, Canada)Short 3D模块分析,勾画覆盖左心室或右心室所有短轴层面收缩末及舒张末两个时相的心、外膜线。获得双心室的舒张末期容积、收缩末期容积、搏出量、射血分数、心输出量、舒张末以及收缩末心肌质量。

1.5.2 双心室形变分析 采用cvi42[®]5.6的CMR-tissue tracking分析心肌形变(图1)。勾画覆盖左心室或右心室的心内、外膜轮廓,使用短轴电影图像分析获得环向及径向应变及应变率峰值,使用四腔心电影图像获得纵向应变及应变率峰值,最终可获得的参数包括右心室及左心室3个方向(径向、环向、纵向)的应变峰值(peak strain, Err, Ecc, Ell)、达峰时间(time to peak strain, tErr, tEcc, tEll)、收缩期应变率峰值(peak systolic strain rate, SSRR, SSRC, SSRL)及舒张期应变率峰值(peak diastolic strain rate, DSRR, DSRC, DSRL)。所有参数均采用相隔一周的两次勾画的平均值作为最终结果。

1.6 统计学方法

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组计量资料的比较

采用独立样本 *t* 检验,左右心室间计量资料的比较采用配对样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

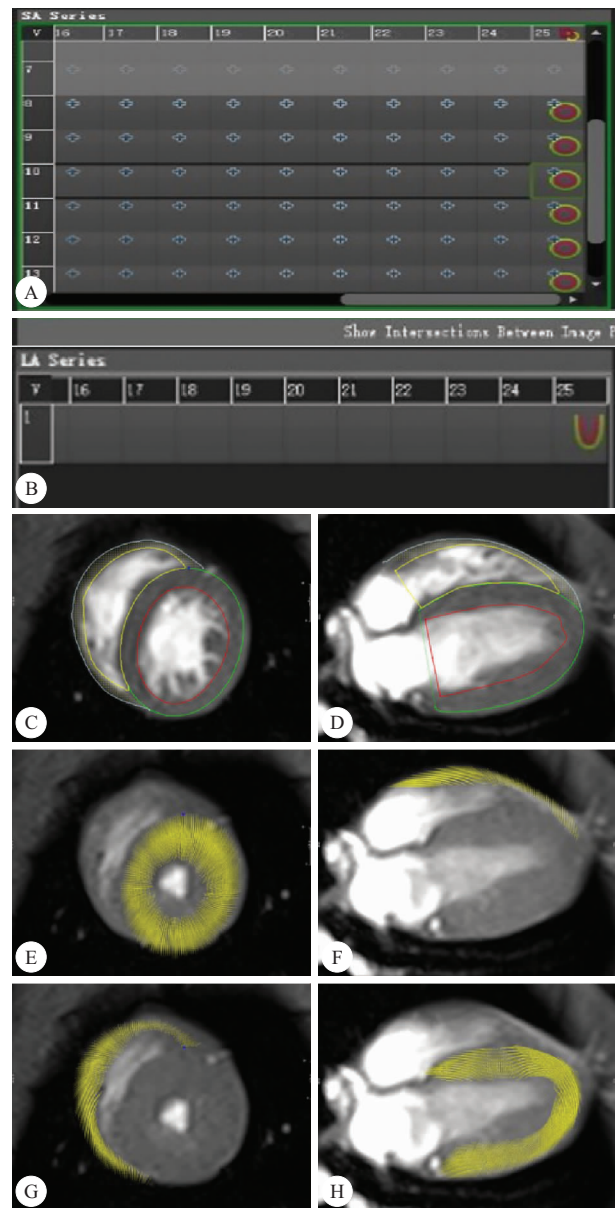


图 1 CMR-tissue tracking 后处理分析示意图

Fig 1 Schematic diagram of post-processing of CMR-tissue tracking

Short axis cine CMR images and the corresponding left ventricle four-chamber long axis images with cross-referencing locations were uploaded into the software. Then we chose end-diastolic frame of short axis (A) and four-chamber long axis cine images (B). The endocardial and epicardial borders on the end-diastolic frame of each slice were manually delineated and corrected and automatically propagated (C: Short axis; D: Long axis). CMR-tissue tracking result of biventricle short (E, G) and long axis images (F, H) were tracked by software automatically

2 结果

2.1 动物基本特征

满足 T2DM 纳入标准的恒河猴中有 2 只被判定为高血压予以排除。最终纳入符合要求的实验组恒河猴 12 只 [T2DM 组, 年龄 (14.60 ± 2.12) 岁, 体质量 (10.91 ± 1.52) kg], 以及对照组恒河猴 9 只 [年龄 (12.80 ± 4.07) 岁, 体质量 (9.94 ± 2.15) kg]。结果显示 T2DM 组的空腹血糖增高 ($P < 0.01$), 糖化血红蛋白降低 ($P < 0.05$)。T2DM 组恒河猴血清脂代谢指标未见异常。见表 1。

表 1 恒河猴一般特征及血液生化指标

Table 1 Comparison of basic characteristics between groups of rhesus monkeys

Parameter	Control group (n=9)	T2DM group (n=12)
Diabetic status		
FPG/(mmol/L) [#]	3.98±0.28	6.31±0.48* *
HbA1c/% [#]	4.20±0.10	4.58±0.08*
Lipid status/(mmol/L)		
TC	2.87±0.51	3.23±0.89
LDL-C	1.35±0.47	1.28±0.40
HDL-C	1.73±0.49	2.24±0.85
TG	0.41±0.18	0.41±0.08

* $P < 0.05$, * * $P < 0.01$, vs. control group. # average of two fasting blood glucose levels. FPG: Fasting plasma glucose; HbA1c: Glycated hemoglobin; TC: Total cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol; TG: Triglyceride

2.2 双心室容积及结构特征

延迟强化扫描均未见明显延迟强化病灶, 即恒河猴均未发现心肌梗死。见表 2。常规右心功能分

表 2 心脏磁共振双心室一般特征

Table 2 CMR function characteristics of biventricular

Parameter	Control group (n=9)	T2DM group (n=12)
Right ventricle		
EDV/mL	12.60±3.21	17.87±8.56
ESV/mL	6.70±1.90	13.77±6.52* *
SV/mL	5.90±1.99	5.71±3.07
EF/%	46.62±10.18	35.37±12.23
CO/(L/min)	0.64±0.21	0.49±0.24
DIAST MASS/g	6.21±2.17	8.97±2.44
SYST MASS/g	6.38±2.64	7.73±2.55
Left ventricle		
EDV/mL	13.87±3.75	22.57±8.52* *
ESV/mL	4.67±2.11	11.37±5.36* *
SV/mL	9.21±2.56	12.51±6.46
EF/%	66.38±9.78	54.97±14.95
CO/(L/min)	1.01±0.31	1.08±0.50
DIAST MASS/g	19.25±6.39	21.28±5.91
SYST MASS/g	23.10±7.00	26.52±8.79

* * $P < 0.01$, vs. control group. EDV: End-diastolic volume; ESV: End-systolic volume; SV: Stroke volume; EF: Ejection fraction; CO: Cardiac output; DIAST MASS: End-diastolic myocardium mass; SYST MASS: End-systolic myocardium mass

析显示, T2DM 组右心室收缩末期容积增加($P < 0.01$); 右心室射血分数有减小趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。左心功能分析显示, T2DM 组左心室舒张末容积及收缩末期容积明显增加($P < 0.05$), 舒张末及收缩末期左心室质量较对照组有增高的趋势, 但差异无统计学意义。对照组恒河猴左心室的收缩功能及心肌质量均大于右心室, 糖尿病

恒河猴左心室及右心室间同样具有此表现($P < 0.05$)。

2.3 双心室形变特征

见表3、图2。各应变及应变率的正负符号代表心肌应变及应变率的方向, 数值的大小代表应变及应变率的大小。分析结果显示, 右心室收缩形变参数中径向及环向应变峰值(Err, Ecc)、收缩期径向及

表3 T2DM 恒河猴双心室心肌形变特征

Table 3 Biventricular myocardial deformation of T2DM rhesus monkeys

Parameter	Left ventricle		Right ventricle	
	Control group (n=9)	T2DM group (n=12)	Control group (n=9)	T2DM group (n=12)
Peak strain/%				
Radial	32.29±8.73	20.98±8.72**	26.50±13.29	10.46±6.37**
Circumferential	-18.07±3.03	-13.19±3.97**	-11.75±3.55	-7.38±3.35**
Longitudinal	-10.94±3.55	-10.18±3.60	-14.91±6.36	-10.57±4.53
Time to peak strain/ms				
Radial	228.74±18.00	232.85±32.56	240.77±24.75	240.74±36.00
Circumferential	231.20±18.39	234.48±25.62	253.14±22.67	245.78±38.09
Longitudinal	286.24±34.62	271.93±56.24	286.00±42.46	291.34±55.47
Peak systolic strain rate/s ⁻¹				
Radial	2.13±0.52	1.59±0.82	1.94±0.97	0.79±0.55**
Circumferential	-1.22±0.24	-1.00±0.48	-1.17±0.56	-0.54±0.24**
Longitudinal	-1.15±0.29	-0.99±0.28	-1.10±1.98	-1.00±0.36
Peak diastolic strain rate/s ⁻¹				
Radial	-3.18±0.92	-2.20±0.92*	-2.03±1.40	-0.82±0.44**
Circumferential	1.78±0.37	1.42±0.49	0.88±0.35	0.58±0.20*
Longitudinal	1.42±0.37	1.24±0.73	1.95±0.65	1.14±0.53**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, vs. control group in the same ventricle

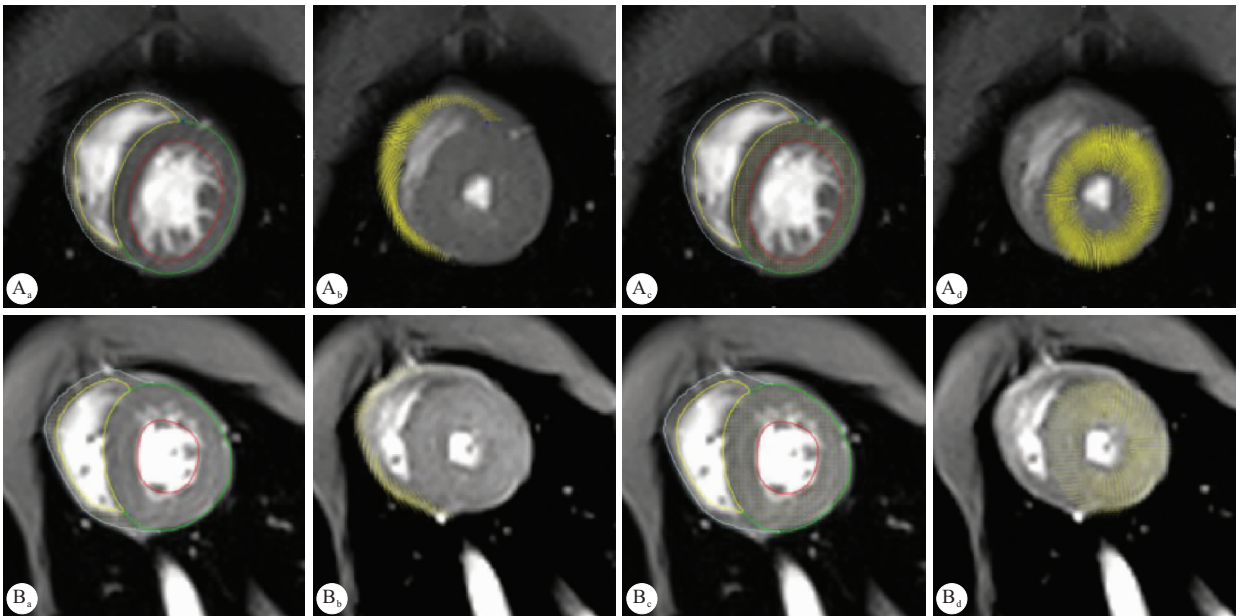


图2 糖尿病恒河猴与正常对照恒河猴双心室收缩末及舒张末组织追踪轨迹比较

Fig 2 Comparison of tissue tracking trajectories between T2DM monkeys and controls

A: Control group; B: T2DM group; a: End-diastolic of right ventricle; b: End-systolic of right ventricle; c: End-diastolic of left ventricle; d: End-systolic of left ventricle

环向应变率峰值(SSRR、SSRC)的数值均较对照组降低($P < 0.05$)。右心室舒张形变参数中舒张期径向、环向及纵向应变率峰值(DSRR、DSRC、DSRL)的数值较对照组亦降低($P < 0.05$)。此外,T2DM 组左心室径向及环向应变峰值(Err、Ecc)的大小均较对照组降低($P < 0.05$),表明左心室收缩功能受损,此外,左心室舒张形变参数舒张期径向应变率峰值(DSRR)的大小也降低($P < 0.05$)。组织追踪轨迹显示,T2DM 恒河猴相应形变参数的轨迹较正常对照恒河猴明显缩短,运动弧度较小。

3 讨论

近年来心肌形变分析技术有望代替常规心功能分析方法,实现糖尿病心室功能损伤早期的评价^[8]。较早的研究主要集中在使用超声斑点追踪技术对糖尿病对象的心肌形变进行评价。LI 等^[9]使用超声斑点追踪技术评价瘦素基因敲除的 db/db 糖尿病小鼠在 8、12、16 周时左心室中部层面的环向及径向应变峰值,结果发现在模型动物 16 周龄时环向和径向应变峰值均较对照组明显降低,证明了超声斑点追踪技术在糖尿病心肌病小鼠模型心功能评价中的有效性。由于磁共振组织分辨率高的优势,新的基于磁共振的心肌形变分析技术随即出现,相关研究对 CMR 组织追踪技术与超声斑点追踪技术的相关性进行了比较,结果认为两者获得的形变参数具有良好的一致性,且与心脏磁共振评价获得的左心室射血分数显著相关^[10]。本研究之前,LIU 等^[11]使用 CMR 组织追踪技术评价了糖尿病患者的心肌形变特征以及心肌组织灌注信息,结果发现糖尿病患者的纵向应变峰值以及径向、环向及纵向舒张期应变率峰值均有显著降低,同时与多个灌注功能参数相关,但此研究中并未对右心室进行评价。本研究使用 CMR 组织追踪技术更进一步评价自发性 T2DM 恒河猴双心室的功能特征,左心室功能障碍的结果与 LIU 等^[11]的研究结论一致,即发现在双心室射血分数均无显著降低时,自发性 2 型糖尿病恒河猴左心室的收缩及舒张形变参数均有明显受损,同时发现右心室的心肌功能损伤情况和左心室基本一致。糖尿病导致的心肌病发病机制复杂,主要包括过度的脂肪酸氧化、高血糖等直接或间接损伤心肌细胞,影响心肌的供能以及诱发炎症,进而出现心肌细胞功能障碍、心肌肥厚、间质纤维化以及微血管损伤等改变^[12]。相关研究表明,间质纤维化常导致心肌僵硬增加、顺应性下降,从而出现舒张功

能障碍^[13]。这常常被认为是糖尿病心肌病发病早期阶段的主要表现,随病程的延续进而出现收缩功能障碍^[14]。相关研究结论认为糖尿病早期出现的收缩功能障碍可能与糖尿病脂代谢紊乱所导致的钙离子调节失衡有关^[15],钙离子调节失衡损伤其电偶联机制,最终影响心肌的收缩功能。除此之外,高血糖导致的线粒体功能障碍同样可能是心肌收缩功能障碍的原因^[16]。

此外,本研究中发现糖尿病对恒河猴的右心室及左心室的功能产生相似的影响。即在左心室及右心室射血分数尚未出现显著降低时,左心室及右心室的收缩及舒张形变参数均已明显受损。NG 等^[17]早前的一项通过使用超声斑点追踪技术比较不同心肌 TG 含量的糖尿病患者组别之间的双心室心肌形变特征的研究中,同样发现高、低组别之间的双心室射血分数无显著差异,但左心室及右心室的收缩及舒张形变参数有显著的差异。该研究结果一定程度上也支持本研究关于糖尿病心肌病中右心室和左心室损伤表现为一致的结论。同样,在 WIDYA 等^[18]的研究中通过使用常规 CMR 功能成像评价糖尿病患者右心室功能,结果同样发现右心室收缩及舒张功能受损,且与左心室功能损伤程度密切关联。这表明自发性 T2DM 恒河猴左心室损伤发生的同时,右室同样存在心肌功能损害,可通过 CMR 组织追踪技术发现其收缩及舒张功能的异常。双心室损伤的一致性可能是由于 T2DM 心肌损伤的发病机制为系统性,会同时累及到左心室及右心室的心肌结构及功能。其次,左心室重构的心肌亚临床损伤还可通过血流动力学异常引起肺动脉压增高进而影响右心室的功能和结构,从而导致左心室和右心室的共同损伤。

综上所述,自发性 T2DM 恒河猴的右心室及左心室在射血分数正常时均存在收缩及舒张应变功能的异常,且 CMR 组织追踪技术可以对糖尿病心肌病早期的心肌功能损伤进行评价。

参 考 文 献

- [1] MARWICK T H. Diabetic heart disease. *Heart*, 2006, 92 (3):296.
- [2] MIKI T, YUDA S, KOUZU H, *et al.* Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2):149-166
- [3] 拓胜军,高雨洁,井一淑,等.二维斑点追踪技术评估糖尿病前期患者左心室亚临床收缩功能价值. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(10):1025-1027.

- [4] MURNINKAS D, ALBA A C, DELGADO D, *et al.* Right ventricular function and prognosis in stable heart failure patients. *J Card Fail*, 2014, 20(5):343-349.
- [5] HADDAD F, HUNT S A, ROSENTHAL D N, *et al.* Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*, 2008, 117(11):1436-1448.
- [6] SCHMIDT B, DICK A, TREUTLEIN M, *et al.* Intra- and inter-observer reproducibility of global and regional magnetic resonance feature tracking derived strain parameters of the left and right ventricle. *Eur J Radiol*, 2017, 89:97-105[2019-05-17]. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.01.025>.
- [7] QIAN C, GONG L, YANG Z, *et al.* Diastolic dysfunction in spontaneous type 2 diabetes rhesus monkeys: a study using echocardiography and magnetic resonance imaging. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15: 59 [2019-05-17]. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0046-9>.
- [8] TONG X, POON J, LI A, *et al.* Validation of cardiac magnetic resonance tissue tracking in the rapid assessment of RV function: a comparative study to echocardiography. *Clin Radiol*, 2018, 73: 324. e329-324. e318[2019-05-17]. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.10.019>.
- [9] LI R J, YANG J, YANG Y, *et al.* Speckle tracking echocardiography in the diagnosis of early left ventricular systolic dysfunction in type II diabetic mice. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14: 141 [2019-05-17]. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-14-141>.
- [10] ONISHI T, SAHA S K, DELGADO-MONTERO A, *et al.* Global longitudinal strain and global circumferential strain by speckle-tracking echocardiography and feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging: comparison with left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(5):587-596.
- [11] LIU X, YANG Z G, GAO Y, *et al.* Left ventricular subclinical myocardial dysfunction in uncomplicated type 2 diabetes mellitus is associated with impaired myocardial perfusion: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):139[2019-05-17]. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0782-0>.
- [12] 周雨森, 汪春晖. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展. *医学综述*, 2018, 24(20):4092-4096.
- [13] JIA G, DEMARCO V G, SOWERS J R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3):144-153.
- [14] 杨跃进, 王红, 宋光远. 糖尿病心肌病. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(10):794-796.
- [15] ZHAO S M, WANG Y L, GUO C Y, *et al.* Progressive decay of Ca²⁺ homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:75[2019-05-17]. <https://doi.org/10.1186/1475-2804-13-75>.
- [16] BRAHMA M K, PEPIN M E, WENDE A R. My Sweetheart is broken: role of glucose in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Metab J*, 2017, 41(1):1-9.
- [17] NG A C, DELGADO V, BERTINI M, *et al.* Myocardial steatosis and biventricular strain and strain rate imaging in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2010, 122(24):2538-2544.
- [18] WIDYA R L, VAN DER MEER R W, SMIT J W, *et al.* Right ventricular involvement in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*, 2013, 36(2):457-462.

(2019-01-29 收稿, 2019-05-16 修回)

编辑 吕熙