

· 综述 ·

## 糖尿病性心肌病的发病机制及治疗方法研究进展

李婉娇, 李强\*

(哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌科, 哈尔滨 150086)

**【摘要】** 心血管疾病是2型糖尿病的主要并发症, 约占2型糖尿病患者死亡人数的2/3。血糖异常、血脂异常、胰岛素抵抗、慢性低度炎症、氧化应激、内皮功能障碍、血管钙化和高凝状态等多种病理生理过程可加快2型糖尿病患者糖尿病心脏病的进展。糖尿病性心肌病是糖尿病心脏病中较为常见的一种, 可导致心功能异常并最终进展为心力衰竭、心律失常, 甚至猝死。本文综述了糖尿病性心肌病的发病机制, 以及当前及未来潜在的治疗方法。

**【关键词】** 糖尿病性心肌病; 抗高血糖药物; 心脏重塑; 发病机制; 治疗

**【中图分类号】** R541

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.07.115

## Progress in the research on pathogenesis and treatment of diabetic cardiomyopathy

LI Wan-Jiao, LI Qiang\*

(Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

**【Abstract】** Cardiovascular diseases are major complications of type 2 diabetes, accounting for approximately two-thirds of deaths from type 2 diabetes. The research progression of diabetic heart disease in patients with type 2 diabetes is accelerated by a wide array of pathophysiological processes such as abnormal blood glucose, dyslipidemia, insulin resistance, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, vascular calcification and hypercoagulability. Diabetic cardiomyopathy is one of the most common diabetic heart diseases that can lead to cardiac dysfunction and eventually to heart failure, arrhythmia, and even sudden death. This article reviews the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy and available and potential treatment options.

**【Key words】** diabetic cardiomyopathy; antihyperglycemic drugs; cardiac remodeling; pathogenesis; treatment

*This work was supported by the National Health Commission Research Fund for Public Welfare Industries (201502007).*

*Corresponding author: LI Qiang, E-mail: qiangli26@126.com*

糖尿病(diabetes mellitus, DM)大血管病变是继发于DM动脉粥样硬化的心血管疾病。糖尿病性心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是指DM患者在没有其他心脏危险因素(如冠心病、高血压和显著的瓣膜病)的情况下存在异常的心脏结构和表现。临床上, DCM的特征在于舒张功能障碍, 而射血分数保持不变。Tate等<sup>[1]</sup>认为DCM结构改变的标志是间质和周围血管纤维化以及左心室(left ventricle, )肥大。目前认为DCM的病理生理机制包括氧化应激、炎症、代谢以及能量产生改变等<sup>[2]</sup>, 但其潜在的致病机制仍不清楚。

### 1 DCM的临床特征

DCM的特征在于对DM患者心脏舒张功能的

早期损害, 并伴随心肌细胞肥大、心肌纤维化和心肌细胞凋亡。LV肥厚是DCM的主要形态学改变, 超声心动图可示LV后壁和隔膜壁厚度增加。代谢功能障碍、高胰岛素血症、氧化应激和炎症是DM患者中LV质量增加的主要原因。高血糖激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 导致血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)水平增加。Ang II刺激心脏成纤维细胞和心肌细胞的增殖。血浆醛固酮和盐皮质激素受体过度表达, 以及Ang II的活动增加, 可以加剧胰岛素抵抗、高脂血症和高血压<sup>[3]</sup>。

心脏重塑发生在DCM进展的几个不同阶段, DCM早期通常没有症状。收缩功能障碍的发生率较低, 仅在一小部分DCM晚期患者中发生<sup>[4]</sup>。超声心动图和磁共振成像(magnetic resonance imaging,

收稿日期: 2019-01-14; 接受日期: 2019-02-18

基金项目: 国家卫健委公益性行业科研基金(201502007)

通信作者: 李强, E-mail: qiangli26@126.com

MRI)能提供详细的有关心脏形态和功能的信息<sup>[5]</sup>。透射多普勒和组织多普勒成像均用于量化功能性心肌异常。正电子发射断层扫描可用于评估心肌代谢异常,但由于成本、时间要求、专业知识水平等原因,现仍仅用于研究<sup>[4]</sup>。

## 2 DCM 的发病机制

### 2.1 间质及周围血管纤维化

纤维化增加是胶原蛋白的异常沉积加上细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白结构异常所致。促纤维化因子(如转化生长因子 $\beta$ 1和结缔组织生长因子)的表达上调,可导致ECM蛋白沉积异常。同时,ECM降解酶的活性降低亦可导致ECM积累。高血糖诱导晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)形成,AGEs可增加ECM蛋白水解的抵抗力。也有研究表明,AGEs与心脏细胞膜上的AGEs受体结合,进一步加剧促纤维化、增加氧化应激介质表达<sup>[6]</sup>。

### 2.2 能量代谢异常

在正常生理条件下,成人心脏可以使用各种基质产生ATP,这种现象称为“代谢底物灵活性”。尽管如此,游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)仍是成人心脏的首选能量底物<sup>[7]</sup>。但高血糖和胰岛素抵抗可导致这种灵活性完全丧失。葡萄糖转运蛋白4向肌纤维膜募集的减少降低了心肌细胞使用葡萄糖作为能量来源的能力。代谢灵活性的丧失和脂肪酸氧化的增加导致DM患者心脏基质的使用率以及ATP的产生效率降低。因心肌细胞不具备储存脂质的能力,所以FFA的过量积累对心肌细胞有害。这说明脂毒性是通过减少肌细胞生理自噬和增加细胞凋亡来促进DCM发展的<sup>[8]</sup>。

### 2.3 氧化增加和炎症

除脂毒性外,DCM的发病机制还包括氧化应激和炎症触发的程序性细胞死亡。与非DM患者相比,DM患者的活组织中凋亡心肌细胞数量增加。DCM患者的特征可致几种促炎细胞因子上调,如肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6和8、单核细胞趋化蛋白1,这些细胞因子会影响有助于心脏病理性重塑和氧化应激的细胞群,包括心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞<sup>[9]</sup>。

### 2.4 线粒体损伤

线粒体是糖、蛋白质及脂肪的代谢中心,DCM代谢过程异常伴随着氧化磷酸化途径受损,并促进线粒体活性氧类物质(reactive oxygen species, ROS)

产生。线粒体解偶联增加导致线粒体 $O_2$ 消耗增加,但此过程并不伴随ATP合成比例增加,导致心脏能量效率进一步降低,从而使心脏易受缺氧损害,发生功能障碍<sup>[10]</sup>。在DM患者的心肌组织中,代谢和氧化应激导致线粒体膜通透性转运孔对 $Ca^{2+}$ 的敏感性增加,从而导致心肌细胞自噬和心脏坏死。

心磷脂是线粒体内膜参与细胞凋亡的特征性物质。有研究表明<sup>[10]</sup>,在心肌缺血的早期,不饱和心磷脂酰基物易受线粒体氧化应激增加的影响,导致心磷脂氧化损伤,氧化心磷脂增多可造成线粒体传递链功能障碍,从而促使线粒体内ROS增多,最终导致线粒体损伤、细胞损伤及组织病变。研究表明<sup>[11]</sup>,经降糖药物治疗的小鼠,其心肌的心磷脂含量可恢复正常,从而推测线粒体心磷脂的含量及构造改变可能与DCM的发病相关。

## 3 DCM 的治疗方法

### 3.1 降糖药物

抗高血糖药物通过有效减少微血管并发症,预防肾功能衰竭、视网膜病变和神经损伤,对DM的治疗至关重要。目前使用的几种药物除可降低血糖外,还可以改善心脏状况。但是,关于这些药物发挥作用的机制仍需深入研究。

3.1.1 胰高血糖素样肽-1受体激动剂 多种试验表明,胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂不仅可以降低血糖,对于降低心血管疾病危险因素亦有很好的作用,可显著降低DM患者全因死亡率<sup>[12]</sup>。LEADER研究结果表明<sup>[13]</sup>,同使用安慰剂相比,利拉鲁肽显著降低了DM患者发生心血管事件和低血糖的风险。ELIXA研究显示<sup>[14]</sup>,利司那肽不增加2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者心血管事件的发生率。美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)指南将利拉鲁肽列为可降低T2DM患者主要心血管不良事件和(或)心血管死亡率的降糖药物。但许多临床试验亦表明,GLP-1受体激动剂治疗心室功能受损方面未见明显有益效果<sup>[15]</sup>。

3.1.2 二肽基肽酶4抑制剂 二肽基肽酶4(dipeptidyl peptidase 4, DPP-4)抑制剂不仅可以调节葡萄糖代谢,还可调节炎症、血管功能、细胞归巢和生存。人体功能障碍和心力衰竭(heart failure, HF)实验模型表明<sup>[16]</sup>,DPP系统与心血管健康之间存在直接联系。然而另有研究表明<sup>[17]</sup>,使用DPP-4抑制剂并未减少DM相关心血管疾病住院率。推测DPP-4抑制剂可能对不同人群具有不同效果,目前

尚不能确定对 DPP-4 抑制剂有效的非特异性群体。TECOS 研究<sup>[18]</sup>、EXAMINE 研究<sup>[19]</sup> 和 SAVOR 研究<sup>[20]</sup> 显示, DPP-4 抑制剂降糖疗效确切, 且具有良好的心血管安全性。

3.1.3 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 EMPAREG OUTCOME 研究<sup>[21]</sup> 和 CANVAS 研究<sup>[22]</sup> 分别显示, 恩格列净和坎格列净可降低 T2DM 患者的心血管风险。其可能机制包括: 葡萄糖降低效应、体质量减轻、血压降低、血液动力学效应、直接血管效应、渗透性利尿和尿钠排泄等<sup>[23]</sup>。此外, 有研究表明钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2) 可通过调节心肌能量来调控新陈代谢<sup>[24]</sup>。但是, SGLT-2 抑制剂对心肌代谢的影响目前尚不清楚<sup>[25]</sup>。

### 3.2 基因治疗

E3 泛素连接酶在心脏的特异性过表达可导致胰岛素受体和胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 蛋白酶降解, 从而导致胰岛素抵抗。研究表明, 神经调节蛋白-1 (neuregulin-1, NRG-1) 通过增加蛋白激酶 G (protein kinase G, PKG) 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2) 活性以及降低蛋白激酶 C $\alpha$  (protein kinase C alpha, PKC $\alpha$ ) 活性, 拯救 DM 小鼠心脏中基于肌动蛋白的心肌细胞硬化, 这逆转了与 DM 相关的肌联蛋白 (titin) 磷酸化, 减弱了 DM 患者的线粒体功能障碍<sup>[26]</sup>。99% 的线粒体蛋白质在细胞核中编码, 通过由线粒体热休克蛋白 70 (mitochondrial heat shock proteins 70, mtHsp70) 等组成的复合体进入细胞器。DM 与 mtHsp70 蛋白质的下调相关。令人惊喜的是, mtHsp70 的过度表达能够减弱线粒体功能障碍从而恢复心脏功能<sup>[27]</sup>。

### 3.3 调节氧化应激

氧化应激是 DM 患者心脏发病机制中的主要原因之一。许多研究都评估了减少 ROS 积累的方法。有研究表明, 萝卜硫素可使 DM 小鼠小动脉中 ROS 产生减少, 并减轻由高脂肪饮食引起的心脏重塑和功能障碍<sup>[28]</sup>。长期以来, 国内外学者一直在研究探索辅酶 Q10 在减少氧化应激和心脏病理性重塑方面的功效, 研究表明, 补充辅酶 Q10 可减少 T1DM 和 T2DM 小鼠心脏的炎症、纤维化和肥大<sup>[29]</sup>。

### 3.4 基因表达调节

DCM 患者的 miRNA 表达会发生变化。miRNA 可以调节高血糖、高胰岛素血症、氧化应激和炎症等病理损伤的反应。有实验表明当血糖水平正常时, 与 DCM 相关的 miRNA 仍可发生改变<sup>[30]</sup>。MicroRNA-1

(miR-1) 是心脏中表达最多的 miRNA, 并且从 DCM 的早期到晚期不断增加。miR-1 负性调节了 *Pim-1* 原癌基因和 B 淋巴细胞瘤-2 基因, 这两种基因具有抗细胞凋亡和保护心脏的作用。研究表明, miR-30c 和 miR-181a 在暴露于高葡萄糖的心肌细胞中过表达, 减弱了 p53 诱导的细胞凋亡和肥大<sup>[31]</sup>。高血糖可降低心脏内皮细胞中 miR-146a 的表达。miR-146a 的内皮特异性过表达减弱了 DCM 的病理性重塑及炎症反应<sup>[32]</sup>。长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 是一类新的 RNA, 其不编码蛋白质, 是基因表达的重要调节因子。在 DCM 模型中, lncRNA-心肌梗死相关转录物 (myocardial infarction associated transcript, MIAT) 的表达上调, 当其被击倒时, 心脏功能会有所改善<sup>[33]</sup>。

## 4 总结

DM 是全球医疗保健系统最大的负担之一, 同时也是心血管疾病的主要风险之一。尽管高血糖和胰岛素抵抗是 DCM 的关键因素, 但其发病机制尚不完全清楚。目前对 DCM 尚缺乏特异性治疗, 仅在晚期疾病阶段使用标准的姑息性心力衰竭干预, 所以对于其病理生理机制的精确理解至关重要。已发现的几种降糖药物对心肌组织有直接影响。新的治疗方法, 包括基因疗法和非编码 RNA 疗法, 在试验模型中的研究结果令人鼓舞, 但仍需进一步研究和临床实践加以证实。

### 【参考文献】

- [1] Tate M, Grieve DJ, Ritchie RH. Are targeted therapies for diabetic cardiomyopathy on the horizon? [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(10): 897-915. DOI: 10.1042/CS20160491.
- [2] De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E, et al. Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease: genetic and epigenetic links [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 2. DOI: 10.3389/fendo.2018.00002.
- [3] Baudrand R, Gupta N, Garza AE, et al. Caveolin 1 modulates aldosterone-mediated pathways of glucose and lipid homeostasis [J]. Am Heart Assoc, 2016, 5(10). pii: e003845. DOI: 10.1161/JAHA.116.003845.
- [4] Palomer X, Pizarro-Delgado J, Vázquez-Carrera M. Emerging actors in diabetic cardiomyopathy: heartbreaker biomarkers or therapeutic targets? [J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(5): 452-467. DOI: 10.1016/j.tips.2018.02.010.
- [5] Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going [J]. Korean J Intern Med, 2017, 32(3): 404-421. DOI: 10.3904/kjim.2016.208.
- [6] Yamagishi SI, Maeda S, Matsui T, et al. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820(5): 663-671. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.03.014.

- [7] Jia G, Demarco VG, Sowers JR. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3): 144-153. DOI: 10.1038/nrendo.2015.216.
- [8] Levelt E, Gulsin G, Neubauer S, *et al.* Mechanisms in endocrinology. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and potential metabolic interventions state of the art review [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(4): R127-R139. DOI: 10.1530/EJE-17-0724.
- [9] Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity [J]. *Circ Res*, 2018, 122(4): 624-638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
- [10] Mejia EM, Hatch GM. Mitochondrial phospholipids: role in mitochondrial function [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2016, 48(2): 99-112. DOI: 10.1007/s10863-015-9601-4.
- [11] 刘涛, 李晶, 鲍翠玉. 线粒体损伤与糖尿病心脏病发病关系的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(4): 456-458. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.04.004.
- Liu T, Li J, Bao CY, *et al.* Research progress of mitochondria in diabetic cardiomyopathy [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2018, 34(4): 456-458. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.04.004.
- [12] Roder ME. Major adverse cardiovascular event reduction with GLP-1 and SGLT2 agents; evidence and clinical potential [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2018, 9(1): 33-50. DOI: 10.1177/2040622317735283.
- [13] Zinman B, Marso SP, Christiansen E, *et al.* Hypoglycemia, cardiovascular outcomes, and death: the LEADER experience [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(8): 1783-1791. DOI: 10.2337/dc17-2677.
- [14] Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, *et al.* Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIXisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide *versus* placebo [J]. *Am Heart J*, 2015, 169(5): 631-638. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.02.002.
- [15] Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, *et al.* Effects of the novel long-acting GLP-1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(7): 559-566. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.01.008.
- [16] dos Santos L, Salles TA, Arruda-Junior DF, *et al.* Circulating dipeptidyl peptidase IV activity correlates with cardiac dysfunction in human and experimental heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(5): 1029-1038. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000057.
- [17] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, *et al.* Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
- [18] Paneni F. DPP-4 inhibitors, heart failure and type 2 diabetes: all eyes on safety [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2015, 5(6): 471-478. DOI: 10.3978/j.issn.2223-3652.2015.09.06.
- [19] Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, *et al.* Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin *versus* placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9982): 2067-2076. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62225-X.
- [20] Udell JA, Scirica B, Cavender MA, *et al.* Baseline renal function and cardiovascular risk in patients treated with saxagliptin: observations from the savor-TIMI 53 trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12): A1523. DOI: 10.1016/S0735-1097(14)61526-6.
- [21] Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, *et al.* SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 717-725. DOI: 10.2337/dc16-0041.
- [22] Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, *et al.* Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2018, 138(5): 458-468. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.03422.
- [23] Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, *et al.* Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure [J]. *Circulation*, 2017, 136(17): 1643-1658. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030012.
- [24] Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a "thrifty substrate" hypothesis [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(7): 1108-1114. DOI: 10.2337/dc16-0330.
- [25] 李章芳, 沈洁. 从指南共识看老年糖尿病降糖药物的应用 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(1): 60-63. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.01.015.
- Li ZF, Shen J. Applications of anti-diabetic drugs in elderly diabetic patients: a review based on guidelines and consensus [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2016, 15(1): 60-63. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.01.015.
- [26] Hopf AE, Andresen C, Kötter S, *et al.* Diabetes-induced cardiomyocyte passive stiffening is caused by impaired insulin-dependent titin modification and can be modulated by neuregulin-1 [J]. *Circ Res*, 2018, 123(3): 342-355. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312166.
- [27] Shepherd DL, Hathaway QA, Nichols CE, *et al.* Mitochondrial proteome disruption in the diabetic heart through targeted epigenetic regulation at the mitochondrial heat shock protein 70 (mtHsp70) nuclear locus [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 119: 104-115. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.04.016.
- [28] Zhang Z, Wang S, Zhou S, *et al.* Sulforaphane prevents the development of cardiomyopathy in type 2 diabetic mice probably by reversing oxidative stress-induced inhibition of LKB1/AMPK pathway [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 77: 42-52. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.09.022.
- [29] Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, *et al.* Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways [J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 142(3): 375-415. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.003.
- [30] Costantino S, Paneni F, TF Lüscher, *et al.* MicroRNA profiling unveils hyperglycaemic memory in the diabetic heart [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(6): 572-576. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv599.
- [31] Raut SK, Singh GB, Rastogi B, *et al.* miR-30c and miR-181a synergistically modulate p53-p21 pathway in diabetes induced cardiac hypertrophy [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 417(1-2): 191-203. DOI: 10.1007/s11010-016-2729-7.
- [32] Feng B, Chen S, Gordon AD, *et al.* miR-146a mediates inflammatory changes and fibrosis in the heart in diabetes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 105: 70-76. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2017.03.002.
- [33] Zhou X, Zhang W, Jin M, *et al.* lncRNA MIAT functions as a competing endogenous RNA to upregulate DAPK2 by sponging miR-22-3p in diabetic cardiomyopathy [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2929. DOI: 10.1038/cddis.2017.321.