

AIM2 基因沉默对糖尿病大鼠心肌损伤的影响机制^{*}

熊凌¹, 郭昆全¹, 宋文英²

(1. 湖北医药学院附属国药东风总医院 内分泌科, 湖北 十堰 442000; 2. 陕西省人民医院 内分泌科, 陕西 西安 710068)

[摘要] 目的 探究 AIM2 基因沉默通过抑制炎性小体信号通路减轻糖尿病大鼠心肌损伤的机制。方法 将 60 只 Sprague-Dawley 大鼠随机分为对照组、模型组、模型 + shAIM2 组和模型 + shNC 组, 对照组接受基础饮食、其他 3 组接受高脂肪 (16% 脂肪和 0.30% 胆固醇) 饮食 4 周, 60 只 SD 大鼠随机均分为对照组、模型组、模型 + shAIM2 组和模型 + shNC 组, 对照组接受基础饮食、其他 3 组接受高脂肪 (16% 脂肪和 0.30% 胆固醇) 饮食 4 周, 后 3 组大鼠腹腔注射链脲佐菌素 (STZ) 制作糖尿病模型, 并于造模后第 8 周, 心肌分别转染空质粒、AIM2-shRNA (序列为 5'-GGTCACCAGTTCCTCAGAG-3')、shRNA 阴性对照 NC-shRN (序列为 5'-TTCTCCGAACGTGT-CACGT-3'); 于实验第 20 周检测 4 组大鼠的空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、胰岛素含量及胰岛素敏感性指数, 于转染后 4 周采用 Vevo770 成像系统测量大鼠的左心室舒张末期尺寸 (LVEDD)、左心室射血分数 (LVEF)、峰 E 与峰 A 之比 (E/A)、早期 (e') 至晚期 (a')、舒张期速度比 (e'/a)、峰值 E 与早期 (e') 之比 (E/e') 及射血分数 (FS); 实验结束时取心肌组织切片染色观察纤维化程度、蛋白质印迹分析大鼠心肌的 AIM2、胶原蛋白 I、胶原蛋白 III、MMP2 和 MMP9 蛋白的表达。结果 糖尿病模型构建 20 周后, 糖尿病大鼠的空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯水平、胰岛素含量和胰岛素敏感性指数提高 ($P < 0.05$); AIM2 抑制对总胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、胰岛素敏感性指数和实验结束时胰岛素含量无影响 ($P > 0.05$); 与对照组相比, 模型组大鼠 LVEF、FS、E/A 比和 e'/a' 比降低 ($P < 0.05$), LVEDd 和 E/e' 比增加 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 模型组大鼠的 AIM2 蛋白水平增加 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 模型组呈现偏心室肥大和较高的心肌细胞宽度, AIM2-shRNA 治疗后缓解; 与对照组相比, 模型组心肌细胞外基质沉积增加, 但通过 shRNA 处理得以缓解 ($P < 0.05$); 与对照相比, 模型组表现出胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 的过表达, 但被 AIM2 抑制下调 ($P < 0.05$); 与对照组相比, 模型组大鼠中通过 shRNA-AIM2 转染抑制 MMP2 和 MMP9 的升高 ($P < 0.05$); 模型组中 AIM2 炎性小体、caspase-1 和 GSDMD 表达升高, 但被 AIM2 抑制下调 ($P < 0.05$); 模型组心脏组织中 TUNEL 阳性细胞增加, 但被 AIM2 抑制下调 ($P < 0.05$)。结论 沉默 AIM2 基因抑制了炎症小体 caspase-1 的表达, 降低炎症水平, 可通过抑制炎性小体信号通路来减轻糖尿病大鼠心肌的损伤。

[关键词] 糖尿病; 基因沉默; AIM2 基因; 炎性小体; 心肌损伤; 心肌损伤机制

[中图分类号] R862.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-8388 (2021) 01-0044-07

DOI: 10.19367/j.cnki.2096-8388.2021.01.008

Mechanism of AIM2 gene silencing alleviating myocardial damage in diabetic rats

XIONG Ling¹, GUO Kunquan¹, SONG Wenying²

(1. The Affiliated TCM Dong Feng General Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China;

2. Department of Endocrinology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, Shaanxi, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanism of AIM2 gene silencing alleviating myocardial damage in diabetic rats by inhibiting the inflammasome signal pathway. **Methods** 60 Sprague-Dawley rats were randomly divided into control group, model group, model + shAIM2 group and model + shNC group. The control group received basic diet and the other three groups received high fat diet (16% fat and 0.30% cholesterol) for 4 weeks. The other three groups received intraperitoneal injection of STZ for diabetic modeling. At the 8th week after modeling, the myocardium was transfected with empty

^{*} [基金项目] 陕西省自然科学基金 (2018JM7110)

plasmid, AIM2-shRNA (sequence: 5'-ggtcaccagtcctcacagg-3'), and shRNA negative control NC-shRNA (sequence: 5'-ttctccgaacgtgtgcacgt-3'). Fasting plasma glucose, total cholesterol, triglyceride, insulin content and insulin sensitivity index were measured at the 20th week. The left ventricular end diastolic dimension (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF), ratio of peak e to peak a (E/A), early (e') to late (a'), diastolic velocity ratio (e/a), peak E to early (e') ratio (E/e'), and ejection fraction (FS) were measured by Vevo770 imaging system 4 weeks after transfection. At the end of the experiment, myocardial tissue sections were taken to be stained and observe the degree of fibrosis. Western blot was used to analyze the expression of AIM2, collagen I, collagen III, MMP2, and MMP9. **Results** After 20 weeks of modeling, the levels of fasting blood glucose, total cholesterol, triglyceride, insulin content and insulin sensitivity index of diabetic rats were increased ($P < 0.05$). AIM2 inhibition had no effect on index of total cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, insulin sensitivity, and insulin content at the end of the experiment ($P < 0.05$). Compared with the control group, LVEF, FS, E/A ratio, and e'/a' ratio were decreased in the model group ($P < 0.05$), while LVEDd and E/e' ratio were increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the AIM2 protein level in the model group was increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the model group showed eccentric ventricular hypertrophy and higher myocardial cell width, which was relieved after AIM2-shRNA treatment. Compared with the control group, the deposition of extracellular matrix increased in the model group, but was relieved by shRNA treatment ($P < 0.05$). Compared with the control group, the model group showed over-expression of collagen I and collagen III, which were inhibited and down-regulated by AIM2 ($P < 0.05$). Compared with the control group, the expression of MMP2 and MMP9 was inhibited by shRNA-AIM2 transfection in the model group ($P < 0.05$). In the model group, the expression of inflammatory corpuscles, caspase-1, and GSDMD were increased, but were inhibited and down-regulated by AIM2 ($P < 0.05$). In the model group, TUNEL positive cells were increased, but down-regulated by AIM2 ($P < 0.05$). **Conclusion** Silencing AIM2 gene inhibits the expression of inflammasome caspase-1 and reduces the level of inflammation. Clinically, inhibition of inflammasome signal pathways can reduce myocardial damage in diabetic rats.

[**Key words**] diabetes mellitus; gene silencing; AIM2 gene; inflammatory corpuscle; myocardial injury; mechanism of myocardial injury

糖尿病性心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 的特征是糖尿病患者心室肌的结构和功能异常与冠心病或高血压无关。慢性高血糖症介导的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 在 DCM 的病理生理进程和组织损伤中起着至关重要的作用, ROS 激活了一系列细胞因子和炎症相关因子, 这些因子在 DCM 的发展中促进心肌细胞死亡和纤维化^[1-2]。γ-糖体参与糖尿病的致病性进展, 但尚不清楚 DCM 时, 与黑色素瘤 2 基因 (absent in melanoma 2, AIM2) 相关的 γ-糖体活性缺乏的作用和潜在机制^[3]。AIM2 基因编码的 AIM2 蛋白是一种在 DNA 或特定刺激存在下能激活炎症小体的成分蛋白, 该蛋白能够与凋亡样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 形成平台, 并激活半胱氨酸蛋白酶-1 (caspase-1), 进一步

导致白细胞介素 1β (interleukin-1β, IL-1β) 和白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18) 的成熟, 从而诱发细胞炎症和凋亡^[4-8]。本研究旨在探究 AIM2 基因沉默通过抑制炎症小体信号通路减轻糖尿病大鼠心肌损伤的机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物及主要试剂 60 只洁净级 Sprague-Dawley 大鼠 [北京大学动物试验中心, 动物许可证号为 SCXK (京) 2020 - 0017], 改良 Eagle 培养基 (上海碧云天公司)、RPMI-1640 培养基 (上海碧云天公司)、青霉素和链霉素 (美国 Hyclone 公司)、胎牛血清 (杭州四季青公司), 小鼠抗大鼠 AIM2 单

克隆抗体、小鼠抗大鼠 ASC 单克隆抗体(Sigma 公司,美国)、小鼠抗大鼠 pro-IL-1 β 单克隆抗体(Sigma 公司,美国)、小鼠抗大鼠 IL-1 β p17 单克隆抗体(Sigma 公司,美国)、小鼠抗大鼠 GSDMD-N 单克隆抗体(Sigma 公司,美国)、小鼠抗大鼠胱天蛋白酶单克隆抗体(Sigma 公司,美国)、小鼠抗大鼠胶原蛋白 III 单克隆抗体(Sigma 公司,美国)、小鼠抗大鼠胶原蛋白 I 单克隆抗体(Sigma 公司,美国)、小鼠抗大鼠 MMP2 单克隆抗体(上海碧云天公司)、小鼠抗大鼠 MMP9 单克隆抗体(上海碧云天公司)、荧光(Cy3)标记的羊抗小鼠 IgG(上海碧云天公司)以及抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶多克隆抗体(南京 Bioworld 公司)。

1.1.2 主要仪器 恒温 CO₂ 培养箱(美国 Thermo 公司)、SW-CJ-2FD 超净工作台(中国苏州净化)、台式超低温高速离心机(美国 Beckman Coulter 公司)、CKX41 倒置显微镜(日本 Olympus 公司)及恒温培养振荡器(中国智城分析公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 将所有大鼠保持在 23 ℃ 的环境中。大鼠饲养条件:室温,相对湿度控制于 50% 左右,12 h 光照与 12 h 黑夜交替,每天正常自由饮水进食,所有大鼠正常活动。动物实验获得医院动物实验研究委员会的批准,并按照《实验动物管理和使用指南》第 8 版中规定的标准进行。大鼠在适应性饲养 7 d 后,将其随机均分为对照组、模型组、模型 + shNC 组和模型 + shAIM2 组。对照组接受基础饮食,而其他 3 组接受高脂肪(16% 脂肪和 0.30% 胆固醇)饮食,喂养 4 周后进行腹膜内胰岛素耐受性试验(IPITT)和腹膜内葡萄糖耐受性试验(IPGTT),确定胰岛素抵抗率。后 3 组大鼠采用腹腔 1 次性注射 40 mg/kg 链脲佐菌素(STZ)诱导糖尿病,注射 7 d 后检测空腹血糖(FBG)水平,若 FBG > 11.1 mmol/L 则认为糖尿病模型构建成功^[9]。模型组、模型 + shNC 组和模型 + shAIM2 组大鼠于注射 STZ 第 8 周,心肌分别转染空质粒、shRNA 阴性对照 NC-shRN(序列为 5'-TTCTCCGAACGTGTCACGT-3')、AIM2-shRNA(序列为 5'-GGTCACCAGTTCTCAGAG-3')。注射 2 周后用荧光显微镜判断转录效率。

1.2.2 心脏功能检测 AIM2-shRNA 转染大鼠后 4 周进行超声心动图评估,使用带有 RMB710 换能器的 Vevo770 成像系统测量大鼠超声心动图的参数:左心室舒张末期容积(LVEDD)、左心室射血分

数(LVEF)、峰 E 与峰 A 之比(E/A)、间期(e')至晚期(a')、舒张期速度比(e/a)、峰值 E 与早期(e')之比(E/e')及缩短分数(FS)。

1.2.3 代谢指标检测 于实验第 20 周各组大鼠取血检测 FBG、总胆固醇、甘油三酯、胰岛素和胰岛素敏感性指数。

1.2.4 检测大鼠心肌纤维化程度 造模后 20 周处死大鼠后解剖心脏组织,用 4% 多聚甲醛固定、石蜡包埋并切成 4 μ m 厚的切片,使用苏木精-曙红(H&E)、Masson 染色和天狼星红染色观察心肌组织的纤维化程度:胶原蛋白 III、胶原蛋白 I、IL-1 β 和 AIM2 等抗体组织切片在 4 ℃ 下孵育过夜、磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤、37 ℃ 下于二抗中孵育 30 min^[10];染色后每张切片选取 4 个不重叠无血管视野(400 $\times$),采用 Image-Proplus5.0 图像扫描软件进行图像分析,计算心肌胶原容积分数(CVF),并以此作为心肌纤维化程度的量化指标, CVF(%) = 胶原面积/全视野面积 $\times$ 100%。

1.2.5 心肌 AIM2、胶原蛋白 I、胶原蛋白 III、MMP2 和 MMP9 蛋白表达 使用 SDS-PAGE 电泳分离大鼠心肌蛋白质,转移到聚偏二氟乙烯膜上,使用 5% 的脱脂牛奶在室温下封闭膜 1 h,加入小鼠抗大鼠 AIM2 单克隆抗体(1:100)、小鼠抗大鼠 ASC 单克隆抗体(1:100)、小鼠抗大鼠 pro-IL-1 β 单克隆抗体(1:100)、小鼠抗大鼠 IL-1 β p17 单克隆抗体(1:100)、小鼠抗大鼠 GSDMD-N 单克隆抗体(1:100)、小鼠抗大鼠胱天蛋白酶单克隆抗体(1:100)、小鼠抗大鼠胶原蛋白 III 单克隆抗体(1:100)、小鼠抗大鼠胶原蛋白 I 单克隆抗体(1:100)、小鼠抗大鼠 MMP2 单克隆抗体(1:100)、小鼠抗大鼠 MMP9 单克隆抗体(1:100),在 4 ℃ 下孵育过夜,加入荧光(Cy3)标记的羊抗小鼠 IgG(1:100)在室温下孵育 1 h;用 Gel-Pro 图像分析软件分析蛋白条带的灰度值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计分析软件处理数据,每个实验至少重复 3 次,所有计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析或者重复测量的方差分析,组间两两比较采用 LSD-t 检验; $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 代谢指标

糖尿病模型构建 20 周时,糖尿病大鼠的 FBG、

总胆固醇、甘油三酯水平、胰岛素含量和胰岛素敏感性指数提高 ($P < 0.05$)。AIM2 抑制对总胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、胰岛素敏感性指数和实验结束时胰岛素含量无影响 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、胰岛素水平及敏感性指数($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of fasting plasma glucose, total cholesterol, triglyceride, insulin content, and insulin sensitivity index in 4 groups($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组	模型组	模型 + shNC 组	模型 + shAIM2 组
空腹血糖/(mmol/L)	6.07 ± 0.35	21.08 ± 0.83	20.07 ± 0.37	22.08 ± 0.63
总胆固醇/(mmol/L)	1.60 ± 0.07	2.78 ± 0.04	2.81 ± 0.09	2.96 ± 0.05
甘油三酸酯/(mmol/L)	0.57 ± 0.04	2.73 ± 0.05	2.75 ± 0.06	2.70 ± 0.04
实验结束时胰岛素/(nmol/L)	14.18 ± 0.33	16.16 ± 0.42	16.32 ± 0.37	16.07 ± 0.28
胰岛素敏感性指数	-3.77 ± 0.03	-5.17 ± 0.04	-5.26 ± 0.02	-5.36 ± 0.07

2.2 心脏功能

与对照组相比,模型组大鼠表现出心脏功能障碍,表现为 LVEF、FS、E/A 比和 e'/a' 比降低 ($P < 0.05$),LVEDd 和 E/e' 比增加 ($P < 0.05$);与模型

组和模型 + shNC 组相比,AIM2-shRNA (模型 + shAIM2 组) 的 LVEF、FS、E/A 比和 e'/a' 比增加, E/e' 和 LVEDd 降低,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 各组大鼠的心脏功能比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of cardiac function in 4 groups($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组	模型组	模型 + shNC 组	模型 + shAIM2 组
LVEF/%	75.63 ± 3.17	48.26 ± 7.12 ⁽¹⁾	50.32 ± 7.38 ⁽¹⁾	70.65 ± 5.55 ⁽²⁾
FS/%	57.36 ± 8.24	31.03 ± 6.63 ⁽¹⁾	29.34 ± 5.97 ⁽¹⁾	42.67 ± 4.83 ⁽²⁾
E/A	1.32 ± 0.24	0.71 ± 0.13 ⁽¹⁾	0.65 ± 0.16 ⁽¹⁾	1.04 ± 0.19 ⁽²⁾
e'/a'	1.37 ± 0.15	0.58 ± 0.28 ⁽¹⁾	0.61 ± 0.17 ⁽¹⁾	1.18 ± 0.23 ⁽²⁾
E/e'	7.09 ± 1.53	14.98 ± 1.42 ⁽¹⁾	15.02 ± 1.13 ⁽¹⁾	11.07 ± 0.98 ⁽²⁾
LVEDd/mm	6.17 ± 0.08	8.54 ± 0.76 ⁽¹⁾	8.34 ± 0.62 ⁽¹⁾	7.06 ± 0.11 ⁽²⁾

注: ⁽¹⁾与对照组比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与模型组比较, $P < 0.01$ 。

2.3 心肌 AIM2 蛋白表达

与对照组比较,模型组大鼠心肌 AIM2 蛋白水平增加,AIM2-shRNA (模型 + shAIM2 组) 的抑制作用下调了糖尿病诱导的 AIM2 表达的增加 ($P < 0.05$)。见图 1A。与对照组比较,模型组表现出偏心室肥大和较高的心肌细胞宽度,但通过 AIM2-shRNA 治疗 (模型 + shAIM2 组) 得到缓解,见图 1B。提示,AIM2 抑制作用减弱了模型大鼠的心脏重塑。

2.4 AIM2 对心肌纤维化的作用

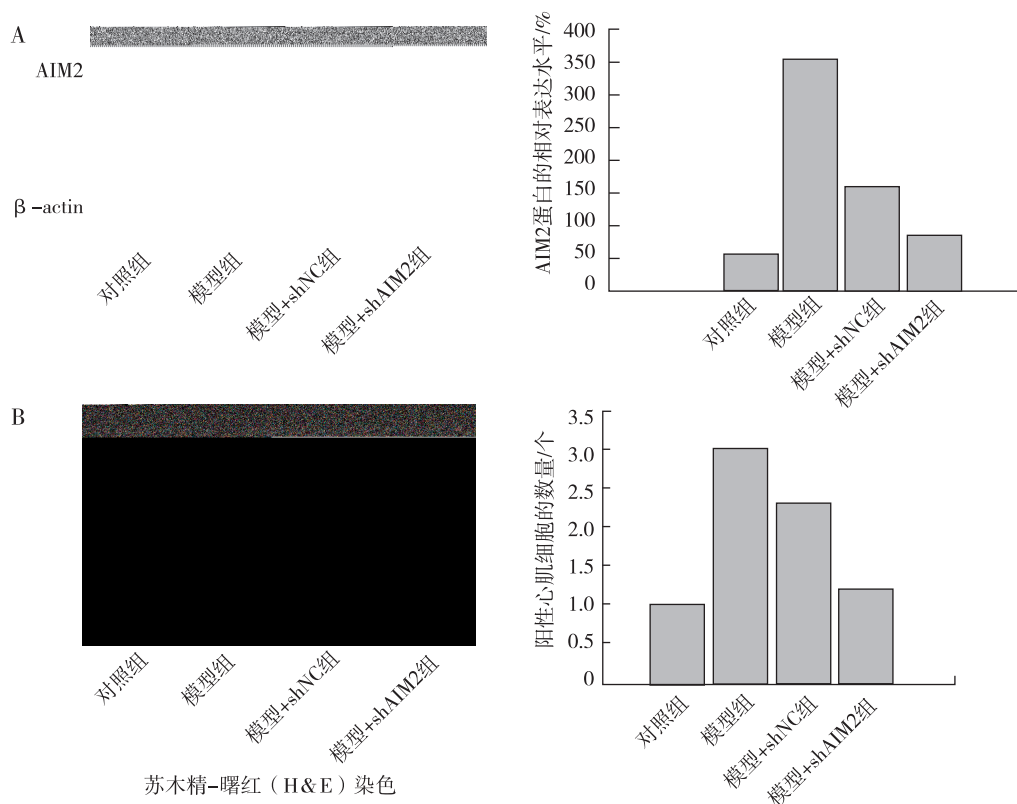
与对照组比较,模型组心肌有更高的细胞外基质沉积,但通过 shRNA 处理 (模型 + shAIM2 组) 得以缓解,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 2A)。与对照组比较,模型组表现出胶原蛋白 I 和胶原蛋白 III 的过表达,并且 AIM2 抑制降低了 2 种蛋白质的表达水平,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 2B)。与对照组比较,模型组大鼠中通过 shRNA-AIM2 转染抑制了 MMP2 和 MMP9 的表达升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 2C)。提示 AIM2 抑制可预防糖尿病引起的心肌纤维化。

2.5 AIM2 基因沉默通过抑制炎性小体信号通路在体内心肌细胞死亡中的作用

与对照比较,模型组、模型 + shNC 组中 AIM2 炎性小体、caspase-1 和 GSDMD 的蛋白水平均升高,但被 AIM2 抑制下调,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 3A)。与对照组比较,模型组、模型 + shNC 组心脏组织中 TUNEL 阳性细胞的比例增加,但是 AIM2-shRNA 处理减轻了这种现象,差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 3B)。

3 讨论

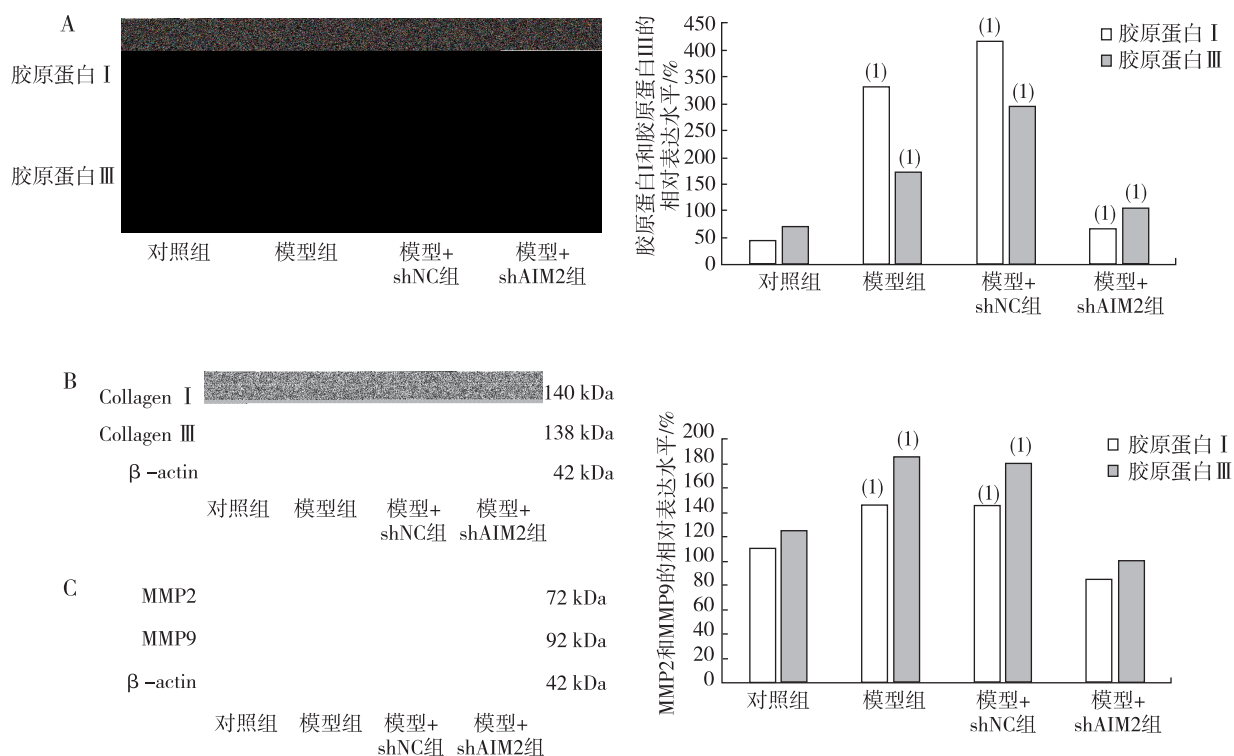
糖尿病性心肌病的特征是独立于冠心病和高血压的左心功能不全,是糖尿病患者心力衰竭的主要原因^[11-13],这项研究成功地在 Sprague-Dawley 大鼠中诱导了 2 型糖尿病模型,该模型显示出严重的代谢紊乱、心肌细胞死亡和纤维化增加以及心脏功能障碍。研究发现,糖尿病大鼠心脏组织中 AIM2 炎性小体和 IL-1 β 的水平升高^[14]。当沉默



注:A 为 AIM2 蛋白和 β -actin 蛋白的定量表达结果 (Western blot), B 为 AIM2 蛋白的免疫组化实验结果 (100 $\times$)。

图 1 AIM2-shRNA 下调糖尿病诱导的 AIM2 表达

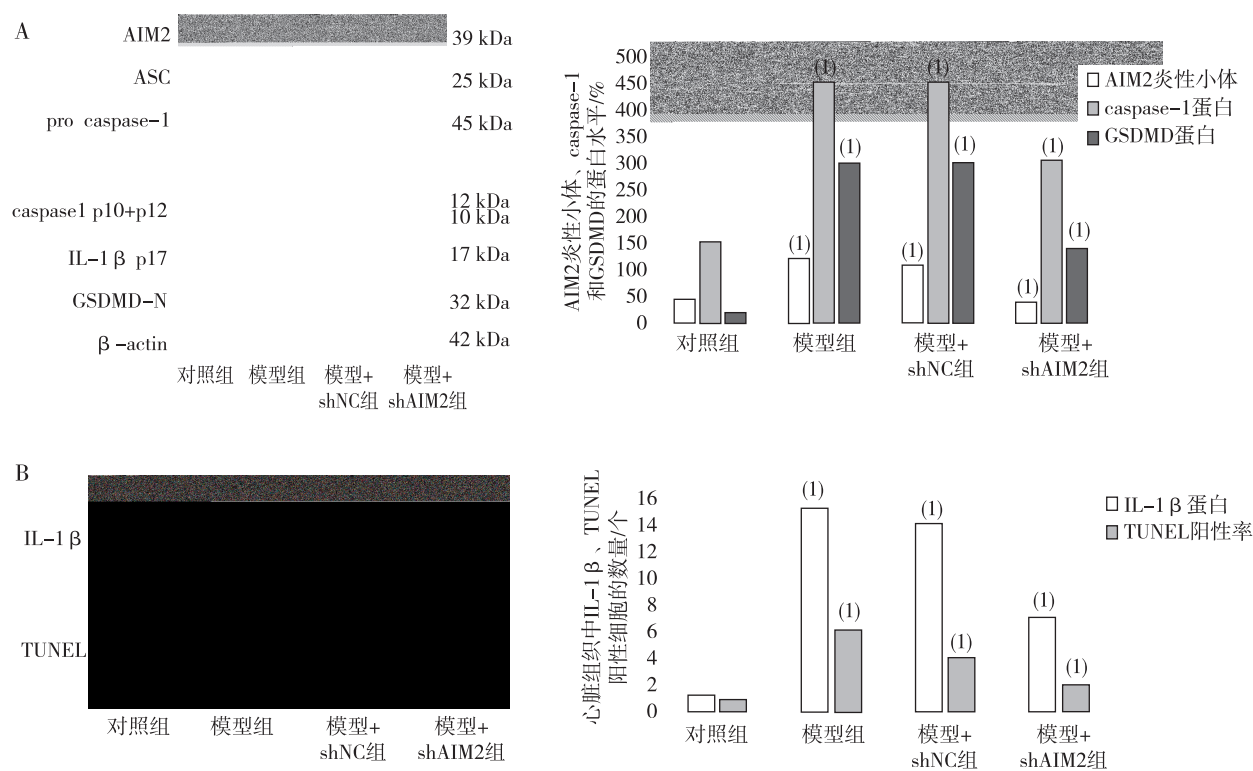
Fig. 1 Expression of diabetes induced AIM2 by down-regulating AIM2-shRNA



注:A 为免疫组化实验结果 (Masson 染色, $\times 100$), B、C 为相关蛋白表达 (Western blot); ⁽¹⁾ 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

图 2 AIM2 对心肌纤维化的影响

Fig. 2 Effects of AIM2 on cardiac fibrosis



注:图 A 为相关蛋白定量表达(Western blot);图 B 为免疫组化实验结果(天狼星红染色,×100);⁽¹⁾与对照组比较, $P<0.05$ 。

图 3 AIM2 基因沉默通过抑制炎症小体信号通路在体内心肌细胞死亡中的作用

Fig.3 Effects of AIM2 gene silencing alleviating myocardial damage in diabetic rats by inhibiting the inflammasome signal pathway

AIM2 的表达时,糖尿病大鼠的心脏功能得到改善,这表明 AIM2 在 DCM 的进程中起着重要作用。因此,AIM2 在糖尿病大鼠中被激活并促进 DCM 的发展。超声检测发现,AIM2 基因沉默在一定程度上改善了糖尿病心肌病大鼠的心功能^[15]。这些结果说明 AIM2 基因沉默可通过抑制炎症而减轻高糖诱导的心肌细胞损伤及心肌间质纤维化病变。在本研究中,糖尿病大鼠表现出严重的代谢紊乱,这与以前的研究一致。但是,通过监测大鼠 AIM2 基因沉默模型中血糖的变化,本研究发现 AIM2 对缓解系统性代谢紊乱几乎没有影响。因此,本研究得出结论,AIM2 炎症小体在 DCM 中的作用不是通过全身作用。在糖尿病条件下,高血糖症诱发的促炎细胞因子可导致心肌组织持续的炎症状态,并促进心脏的功能障碍^[16]。除了其促炎作用外,AIM2 在炎症中也起着重要作用,这是一种依赖 caspase-1 的炎发性程序性细胞死亡,膜的穿孔促进了细胞中蛋白质的分泌,这导致了由细胞质肿胀引起的细胞

破裂。同样,炎症的开始会导致细胞核中的 DNA 损伤。先前关于 DCM 中心肌细胞死亡的研究主要集中在细胞凋亡的作用上,但关于细胞凋亡作用的研究较少。研究表明,细胞凋亡在糖尿病性心肌病的进展中起着重要作用,NLRP3,microRNA-9 和 microRNA-30d 调节 DCM 中的细胞凋亡水平^[17-19]。作为一种先天免疫受体,AIM2 最初位于人类黑素瘤细胞中。最近的研究表明,巨噬细胞中对 AIM2 的抑制会激活细胞凋亡。AIM2 可直接与 dsDNA 结合并被,激活的 AIM2 可促进炎症小体的募集并进一步激活 GSDMD-N。本研究发现 GSDMD-N 的水平在炎症过程中起着重要的作用^[20],在 AIM2 基因沉默后降低了水平,并且糖尿病性心肌病的进展得以减少。

综上所述,沉默 AIM2 基因抑制了炎症小体 caspase-1 的表达,降低了炎症水平,临床上可通过抑制炎症小体信号通路来减轻糖尿病大鼠心肌的损伤。

4 参考文献

- [1] LEI S, SU W, XIA Z Y, et al. Hyperglycemia-induced oxidative stress abrogates remifentanyl preconditioning-mediated cardioprotection in diabetic Rats by Impairing Caveolin-3-Modulated PI3K/Akt and JAK2/STAT3 Signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:9836302.
- [2] HASEGAWA S, TANAKA T, SAITO T, et al. The oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor enarodustat counteracts alterations in renal energy metabolism in the early stages of diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(5):934–950.
- [3] TELLEGEN A R, RUDNIK-JANSEN I, POURAN B, et al. Controlled release of celecoxib inhibits inflammation, bone cysts and osteophyte formation in a preclinical model of osteoarthritis [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1):1438–1447.
- [4] PARK G B, JEONG J Y, KIM D. Gliotoxin enhances autophagic cell death via the dapk1-tap63 signaling pathway in paclitaxel-resistant ovarian cancer cells [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(7):412.
- [5] ZHOU Z, HE H, WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells [J]. *Science*, 2020, 368(6494):eaaz7548.
- [6] BAKER M, SHANMUGAM N, PHAM C, et al. RHIM-based protein:protein interactions in microbial defence against programmed cell death by necroptosis[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 99:86–95.
- [7] KARMAKAR M, MINNS M, GREENBERG E N, et al. N-GSDMD trafficking to neutrophil organelles facilitates IL-1 β release independently of plasma membrane pores and pyroptosis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2212.
- [8] PECORELLI A, CORDONE V, MESSANO N, et al. Altered inflammasome machinery as a key player in the perpetuation of Rett syndrome oxinflammation[J]. *Redox Biol*, 2020, 28:101334.
- [9] TANAKA T, ECKARDT K U. HIF Activation against cvd in ckd: novel treatment opportunities[J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(3):267–276.
- [10] RUZ M, CARRASCO F, ROJAS P, et al. Nutritional effects of zinc on metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes: mechanisms and main findings in human studies [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 188(1):177–188.
- [11] SUN H J, XIONG S P, WU Z Y, et al. Induction of caveolin-3/eNOS complex by nitroxyl (HNO) ameliorates diabetic cardiomyopathy [J]. *Redox Biol*, 2020, 32:101493.
- [12] KISS K, REGŐS E, RADA K, et al. Chronic hyperglycaemia induced alterations of hepatic stellate cells differ from the effect of TGF β 1, and point toward Metabolic Stress[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1):291–299.
- [13] POLOVINA M, LUND LH, IKIĆ D, et al. Type 2 diabetes increases the long-term risk of heart failure and mortality in patients with atrial fibrillation [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(1):113–125.
- [14] HYE K M, KOLB L, SKIBBA M, et al. A novel dual PPAR- γ agonist/sEH inhibitor treats diabetic complications in a rat model of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(10):2235–2246.
- [15] J DIABETES. Identification of stress-related microRNA biomarkers in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(9):633–644.
- [16] VASCONCELOS N M, VAN O N, VAN G H, et al. Single-cell analysis of pyroptosis dynamics reveals conserved GSDMD-mediated subcellular events that precede plasma membrane rupture [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(1):146–161.
- [17] ZHOU W, CHEN C, CHEN Z, et al. NLRP3: A novel mediator in cardiovascular disease[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:5702103.
- [18] BALAGUER N, MORENO I, HERRERO M, et al. MicroRNA-30d deficiency during preconception affects endometrial receptivity by decreasing implantation rates and impairing fetal growth[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(1):1–16.
- [19] SHARMA A, TATE M, MATHEW G, et al. Oxidative stress and nlrp3-inflammasome activity as significant drivers of diabetic cardiovascular complications: therapeutic implications[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:114.
- [20] FENG S, FOX D, MAN S M. Mechanisms of gasdermin family members in inflammasome signaling and cell death [J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(18):3068–3080.

(2020-11-08 收稿, 2020-12-31 修回)

中文编辑: 刘平; 英文编辑: 赵毅