

脂肪酸结合蛋白4在同型半胱氨酸致大鼠心肌细胞焦亡中的作用

董小艳^{1,2,3}, 刘达越^{1,2,3}, 徐灵博^{1,2,3}, 顾铃毓^{2,3,4}, 马胜超^{1,2,3}, 杨安宁^{1,2,3}, 杨勇^{2,4,5}, 刘云^{2,4,6}, 姜怡邓^{1,2,3*}

¹宁夏医科大学基础医学院, 银川 750004; ²国家卫生健康委员会代谢性心血管疾病研究重点实验室, 银川 750004; ³宁夏血管损伤与修复研究重点实验室, 银川 750004; ⁴宁夏医科大学临床医学院, 银川 750004; ⁵宁夏回族自治区人民医院核医学科, 银川 750004; ⁶宁夏医科大学总医院放射科, 银川 750004

[中图分类号] R364.5

[文献标志码] A

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.01.0033

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

董小艳, 刘达越, 徐灵博, 等. 脂肪酸结合蛋白4在同型半胱氨酸致大鼠心肌细胞焦亡中的作用[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(1): 33-38.

[收稿日期] 2021-07-26

[录用日期] 2021-09-06

[上线日期] 2021-11-08

[摘要] **目的** 探讨脂肪酸结合蛋白4(FABP4)在同型半胱氨酸(Hcy)诱导的大鼠心肌细胞焦亡中的作用。**方法** 培养大鼠心肌细胞, 分为对照组(0 mmol/L Hcy)与Hcy组(3 mmol/L Hcy), 采用Western blotting检测各组FABP4、焦亡相关蛋白NOD样受体蛋白3(NLRP3)、半胱天冬酶-1(caspase-1)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)的表达情况; 采用qRT-PCR检测FABP4 mRNA表达变化; 采用免疫荧光染色法检测焦亡相关蛋白的表达变化; 用FABP4抑制剂(BMS-309403)处理心肌细胞, 然后将细胞分为对照组(0 mmol/L Hcy)、Hcy组(3 mmol/L Hcy)及Hcy+BMS-309403组(3 mmol/L Hcy和50 μ mol/L BMS-309403), 再次检测焦亡相关蛋白的表达水平。**结果** Western blotting检测结果显示, 与对照组比较, Hcy组FABP4、NLRP3、caspase-1、IL-1 β 表达水平明显升高($P < 0.05$); qRT-PCR结果显示, 与对照组比较, Hcy组FABP4表达水平明显升高($P < 0.05$); 免疫荧光染色结果显示, 与对照组比较, Hcy组NLRP3、caspase-1、IL-1 β 荧光强度明显增强。加入FABP4抑制剂(BMS-309403)同时给予Hcy干预后, 与Hcy组比较, Hcy+BMS-309403组FABP4、NLRP3、caspase-1、IL-1 β 表达水平明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** FABP4可能对Hcy诱导的大鼠心肌细胞焦亡有促进作用。

[关键词] 心肌细胞; 焦亡; 同型半胱氨酸; 脂肪酸结合蛋白4

Effect of fatty acid binding protein 4 in cardiomyocyte pyroptosis induced by homocysteine

Dong Xiao-Yan^{1,2,3}, Liu Da-Yue^{1,2,3}, Xu Ling-Bo^{1,2,3}, Gu Ling-Yu^{2,3,4}, Ma Sheng-Chao^{1,2,3}, Yang An-Ning^{1,2,3}, Yang Yong^{2,4,5}, Liu Yun^{2,4,6}, Jiang Yi-Deng^{1,2,3*}

¹School of Basic Medical Sciences, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

²NHC Key Laboratory of Metabolic Cardiovascular Diseases Research, Yinchuan 750004, China

³Ningxia Key Lab of Vascular Injury and Repair Research, Yinchuan 750004, China

⁴Clinical Medical College, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

⁵Department of Nuclear Medicine, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750004, China

⁶Department of Radiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

*Corresponding author, E-mail: jydeng@nxmu.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81860044), the Youth Project of National Natural Science Foundation of China (81900273), the Ningxia Key Research and Development Projects (2020BFH02003), and the Ningxia Natural Science Foundation (NZ14151)

[基金项目] 国家自然科学基金地区科学基金(81860044); 国家自然科学基金青年科学基金(81900273); 宁夏回族自治区重点研发计划重点项目(2020BFH02003); 宁夏自然科学基金(NZ14151)

[作者简介] 董小艳, 硕士研究生, 主要从事心血管病理生理学方面的研究

[通信作者] 姜怡邓, E-mail: jydeng@nxmu.edu.cn

[Abstract] Objective To investigate the effect of fatty acid binding protein 4 (FABP4) in cardiomyocyte pyroptosis induced by homocysteine (Hcy). **Methods** The cultured rat cardiomyocytes were divided into two groups: control group (0 mmol/L Hcy) and Hcy group (3 mmol/L Hcy). The expression of FABP4 and pyroptosis related proteins [NOD-like receptor protein 3 (NLRP3), caspase-1, interleukin-1 β (IL-1 β)] were detected by Western blotting. The expression level of FABP4 mRNA was detected by qRT-PCR. The changes of expression of pyroptosis associated proteins were detected by immunofluorescence staining. The cultured cardiomyocytes were treated with FABP4 inhibitor (BMS-309403), and then divided into control group (0 mmol/L Hcy), Hcy group (3 mmol/L Hcy) and Hcy+BMS-309403 group (3 mmol/L Hcy and 50 μ mol/L BMS-309403), and the expression levels of pyroptosis related proteins were then re-detected. **Results** Compared with control group, Western blotting showed that the expression levels of FABP4, NLRP3, caspase-1 and IL-1 β in Hcy group increased significantly ($P<0.05$); Compared with control group, qRT-PCR results showed that the expression of FABP4 in Hcy group increased significantly ($P<0.05$); Compared with control group, immunofluorescence staining results showed that the fluorescence intensity of NLRP3, caspase-1 and IL-1 β in Hcy group increased significantly. After adding FABP4 inhibitor (BMS-309403) and Hcy treatment, the expression levels of FABP4, NLRP3, caspase-1 and IL-1 β in Hcy+BMS-309403 group decreased significantly compared with Hcy group ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** FABP4 may promote cardiomyocytes pyroptosis induced by homocysteine.

[Key words] cardiomyocytes; pyroptosis; homocysteine; fatty acid binding protein 4

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,在多种病理生理过程中发挥重要作用^[1]。脂肪酸结合蛋白4(fatty acid binding protein 4, FABP4)为脂肪酸结合蛋白家族的成员,是一种将脂质代谢与炎症紧密联系起来中间递质^[2],其作用体现在各种脂质代谢^[3]和心血管疾病如动脉粥样硬化^[4]中。研究发现,在毛细血管内皮细胞和心外膜脂肪组织中FABP4的表达升高可抑制心肌细胞收缩,使心脏收缩和舒张功能下降,影响心室重构,与心力衰竭和肥厚性心肌病等心脏疾病的产生和进展密切相关,是评估心脏疾病的一项潜在的独立危险因素^[5]。有研究发现, FABP4过表达可引起心肌细胞损伤、肥大,而沉默FABP4后可激活PI3K/AKT信号通路,改善心肌细胞损伤情况^[6]。焦亡是由炎性小体触发的炎症颗粒NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)释放到细胞外的细胞死亡。细胞焦亡为细胞炎性坏死,是一种程序性死亡,表现为细胞不断胀大直至细胞膜破裂,其过程主要依靠炎性小体激活caspase家族的部分蛋白。有研究显示, FABP4可激活炎性小体NLRP3,而NLRP3与心血管疾病的发生密切相关^[7]。目前关于细胞焦亡对心血管疾病影响的研究主要集中于动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤方面,而对其他疾病如心律失常、心力衰竭、心肌炎等的研究较少,其发病机制尚不完全明确。此外,抑制FABP4可预防心血管疾病的发展^[8],但FABP4调节心血管疾病的病理生理机制仍不明确。因此,本研究观察了FABP4在Hcy诱导的大鼠心肌细胞焦亡中的作用,旨在为探讨Hcy引起心肌细胞损伤的机制提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 实验材料 恒温CO₂培养箱购自德国Heraeus

公司, Hcy(优级纯, 货号: STBJ0903)购自德国Sigma公司, 微量台式离心机(S415D型)购自德国Eppendorf公司, 细胞全蛋白提取试剂盒(货号: P0013F)购自上海贝博生物技术有限公司, FABP4引物购自广州锐博生物科技有限公司, 反转录试剂盒(货号: AJ90851A)、荧光定量PCR试剂盒(货号: AJE1566A)购自宝日医生生物技术(北京)有限公司, FABP4(12802-1-AP)购自美国Proteintech公司, DMEM培养基购自美国Gibco公司, NLRP3(#10151)购自美国Cell Signaling Technology公司, caspase-1(AF5418)、IL-1 β (AF5103)购自美国Affinity公司, BMS-309403(HY-101903)抑制剂购自美国MCE公司, 内参抗体 β -actin(AC028)购自武汉ABclonal公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 复苏心肌细胞(H9C2), 在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂培养箱中培养, 次日用含10%胎牛血清的DMEM培养基换液, 当细胞密度增长到70%~80%时按实验目的将细胞进行分组, 继续置于37 $^{\circ}$ C、5% CO₂环境中培养。

1.2.2 Western blotting检测FABP4和焦亡相关蛋白的表达 将细胞分为对照组(0 mmol/L Hcy)和Hcy组(3 mmol/L Hcy)^[9], 分别处理24 h。采用总蛋白提取试剂盒提取心肌细胞总蛋白, 使用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定总蛋白浓度, 上样30 μ g, 行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳, 100V 1.5 h后将蛋白转移至PVDF膜, 5%脱脂奶粉室温封闭2 h, 4 $^{\circ}$ C孵育兔抗鼠FABP4(1:1000)、兔抗鼠NLRP3抗体(1:500)、兔抗鼠caspase-1抗体(1:500)、兔抗鼠IL-1 β 抗体(1:500)过夜, 第2天洗膜, 加入HRP标记的山羊抗兔IgG(1:5000), 室温孵育2 h, 洗膜3次, 加ECL混合溶液, 曝光、显影, 以 β -actin

作为内参,保存FABP4、NLRP3、caspase-1与IL-1 β 实验结果用于后续统计。

1.2.3 qRT-PCR检测心肌细胞中FABP4 mRNA的表达 细胞分组同1.2.2,根据RNA提取试剂盒提取心肌细胞总RNA,反转录为cDNA,条件为:37 $^{\circ}$ C 15 min、37 $^{\circ}$ C 5 s,4 $^{\circ}$ C保存。通过荧光定量PCR仪进行扩增,扩增反应条件为:95 $^{\circ}$ C 30 s、95 $^{\circ}$ C 5 s、60 $^{\circ}$ C 34 s,40个循环。正向引物序列:3'-TGTGCAGAAGTGGGATGGAAAGTC-5';反向引物序列:3'-GCAGCATAACTCACCACCACCAG-5'。反应结束后根据扩增曲线按照公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算FABP4的含量 $[\Delta\Delta Ct=(Ct_{待测样品}-Ct_{GAPDH待测样品})-(Ct_{校正样品}-Ct_{GAPDH校正样品})]$ 。

1.2.4 激光共聚焦观察焦亡相关蛋白的表达 为进一步证实Hcy使心肌细胞中焦亡相关蛋白表达升高,对心肌细胞中NLRP3、caspase-1进行双染,对IL-1 β 进行单染,观察心肌细胞中NLRP3、caspase-1的蛋白表达和共定位及IL-1 β 的表达情况,其中双染时绿色代表NLRP3,红色代表caspase-1,蓝色代表细胞核,单染时红色代表IL-1 β ,蓝色代表细胞核。将心肌细胞接种于激光共聚焦小皿,待细胞密度达80%后,用3 mmol/L Hcy处理心肌细胞,将细胞分为对照组(0 mmol/L Hcy)和Hcy组(3 mmol/L Hcy),24 h后弃去培养基,冷PBS清洗心肌细胞5 min;4%多聚甲醛固定30 min,10% H₂O₂作用10 min,PBS洗3次,每次5 min;山羊血清封闭1 h,

4 $^{\circ}$ C摇床过夜孵育一抗,第2天回收一抗,PBS洗3次,每次5 min;室温孵育二抗2 h,DAPI染色5 min,PBS洗3次;抗荧光淬灭剂封片,采集图像并保存。

1.2.5 加入FABP4抑制剂(BMS-309403)后焦亡相关蛋白的表达情况 将细胞分为三组:对照组(0 mmol/L Hcy)、Hcy组(3 mmol/L Hcy)及Hcy+BMS-309403组(3 mmol/L Hcy和50 μ mol/L BMS-309403)。培养心肌细胞至对数生长期,待细胞融合达60%~80%时,用2.1 ml DMSO溶解BMS-309403制备成5 mmol/L储备液,分装保存。在50 ml离心管中将0.25 ml储备液加入25 ml配好的Hcy培养基,混匀,加入4 ml含抑制剂的培养液培养细胞,24 h后取出用于实验。Western blotting检测FABP4和焦亡相关蛋白的表达,步骤同1.2.2。

1.3 统计学处理 采用Prism 7.0软件进行统计分析。测量结果均为计量资料,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用SNK- q 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌细胞中NLRP3、caspase-1和IL-1 β 蛋白的表达情况 Western blotting检测结果显示,与对照组比较,Hcy组NLRP3、caspase-1和IL-1 β 蛋白表达水平明显升高($P<0.05$,图1)。

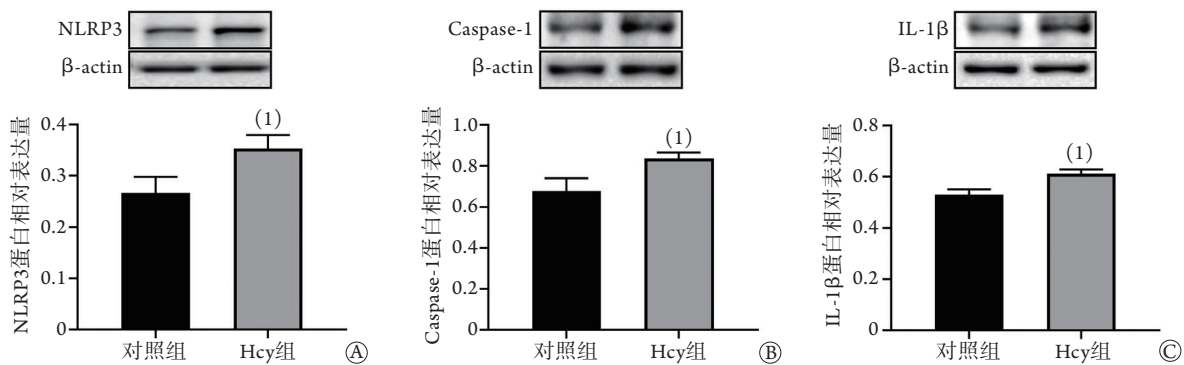


图1 Western blotting法检测大鼠心肌细胞中NLRP3、caspase-1和IL-1 β 蛋白的表达($n=3$)

Fig.1 Protein expression of NLRP3 (A), caspase-1 (B) and IL-1 β (C) in cardiomyocytes of rats (Western blotting, $n=3$)

与对照组比较, (1) $P<0.05$

2.2 心肌细胞中FABP4 mRNA和蛋白的表达情况

分别采用qRT-PCR及Western blotting检测心肌细胞中FABP4 mRNA和蛋白的表达,结果显示,与对照组相比,Hcy组FABP4 mRNA和蛋白的表达水平均明显升高($P<0.05$,图2)。

2.3 大鼠心肌细胞中焦亡相关蛋白的表达 免疫荧光染色结果显示,与对照组比较,Hcy组心肌细胞中NLRP3、caspase-1、IL-1 β 蛋白表达水平均明显

升高(图3)。

2.4 抑制FABP4后心肌细胞焦亡相关蛋白的表达情况 Western blotting检测结果显示,与对照组相比,Hcy组及Hcy+BMS-309403组FABP4、NLRP3、caspase-1和IL-1 β 蛋白表达明显增加($P<0.01$ 或 $P<0.05$);与Hcy组比较,Hcy+BMS-309403组FABP4、NLRP3、caspase-1和IL-1 β 蛋白表达明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)(图4)。

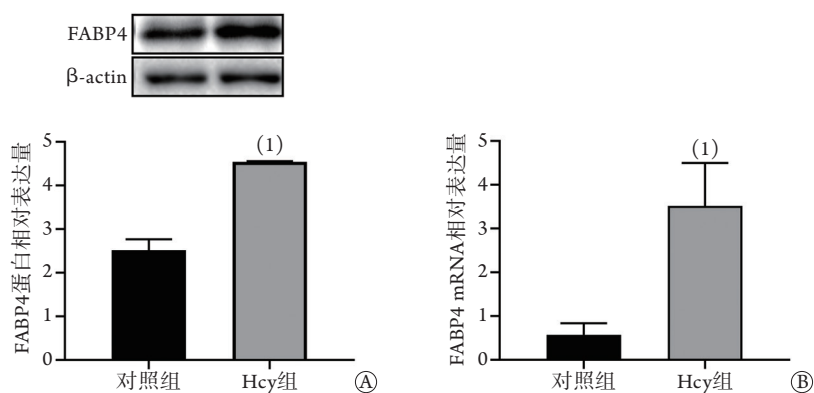


图2 两组大鼠心肌细胞中FABP4蛋白(A)及mRNA(B)的表达情况($n=3$)

Fig.2 Expression of FABP4 protein (A) and mRNA (B) in cardiomyocytes of rats detected with Western blotting and qRT-PCR respectively ($n=3$)

与对照组比较, (1) $P<0.05$

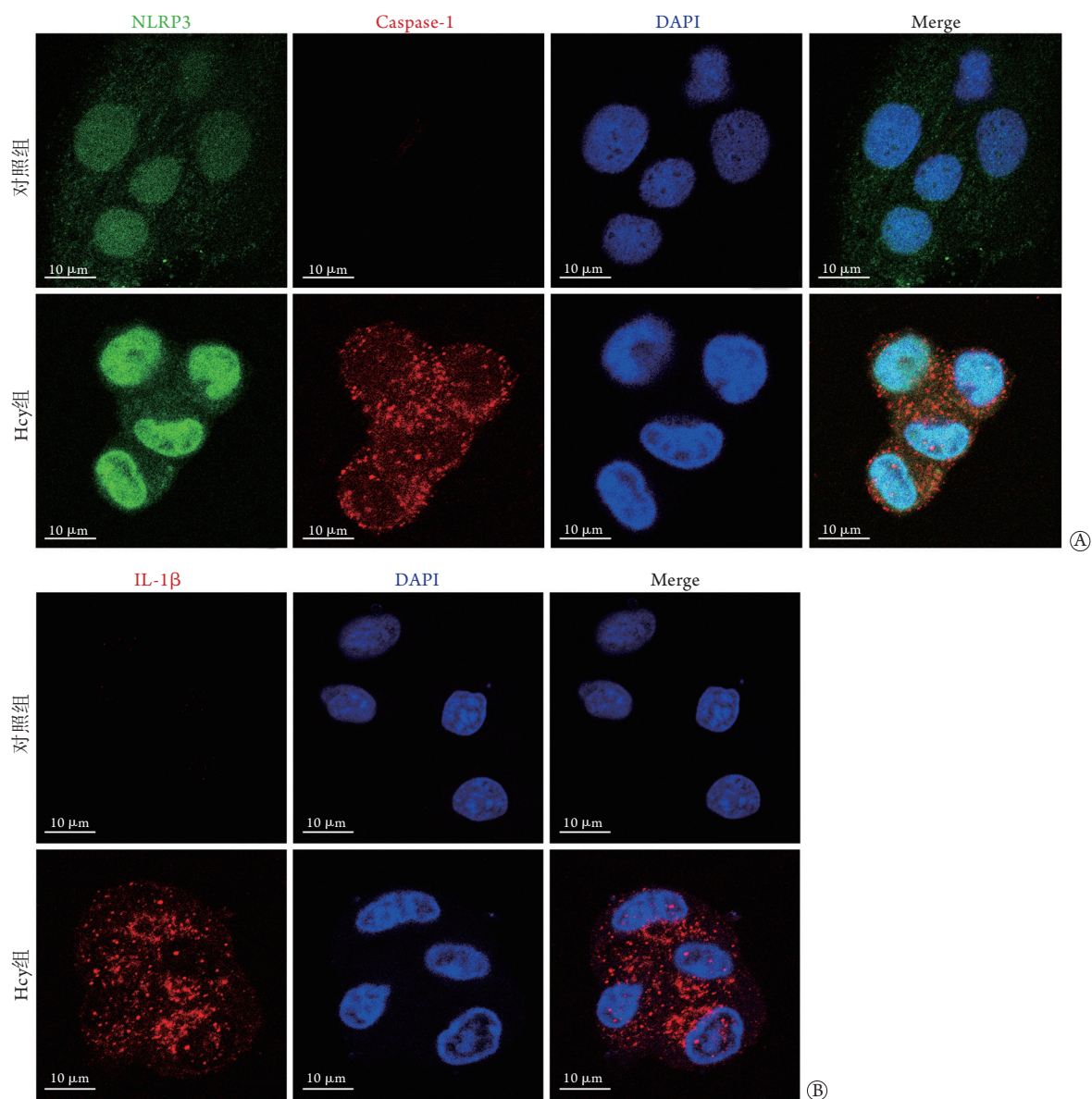


图3 免疫荧光检测大鼠心肌细胞中NLRP3、caspase-1及IL-1 β 的表达情况(激光共聚焦显微镜, $n=3$)

Fig.3 Immunofluorescence detection of the expression of NLRP3, caspase-1 and IL-1 β in myocardial cells of rats (Laser scanning confocal microscope, $n=3$)

A. NLRP3与caspase-1蛋白表达情况; B. IL-1 β 蛋白表达情况

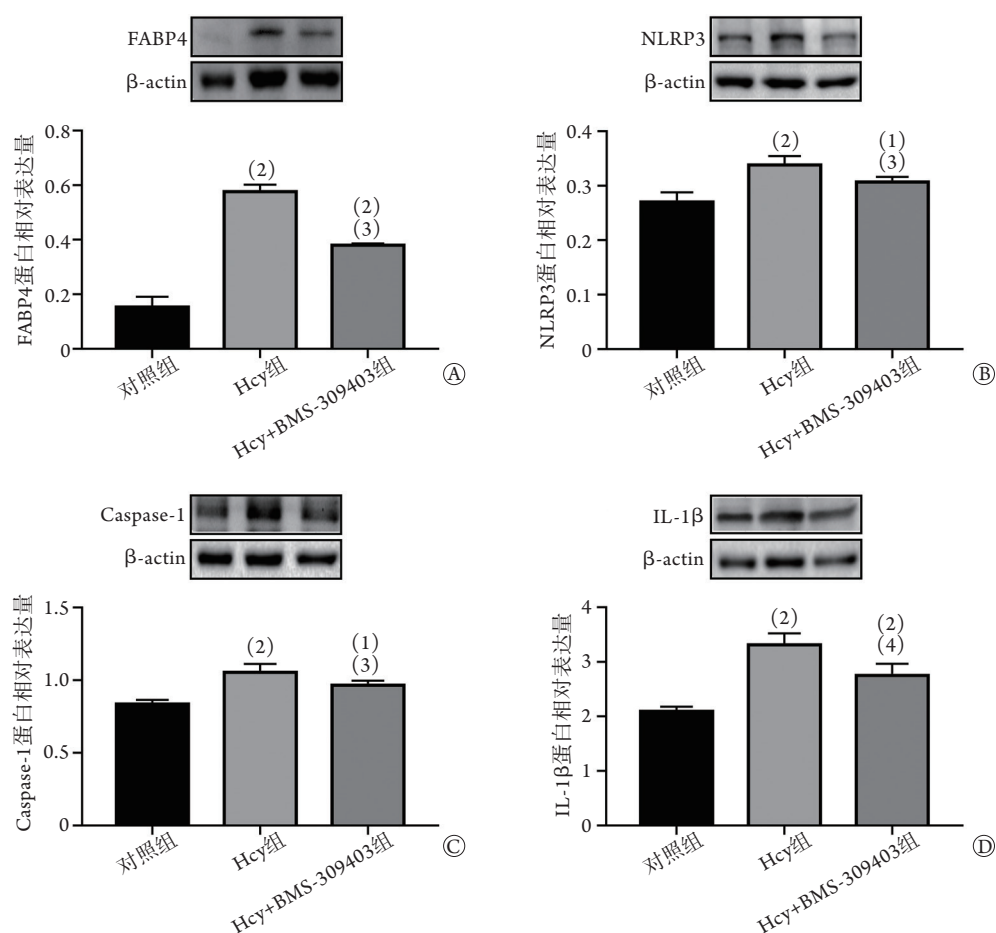


图4 BMS-309403对大鼠心肌细胞FABP4(A)、NLRP3(B)、caspase-1(C)和IL-1β(D)蛋白表达的影响(Western blotting, $n=3$)
Fig.4 Effect of inhibitor (BMS-309403) on the protein expression of FABP4 (A), NLRP 3(B), caspase-1 (C) and IL-1β (D) in cardiomyocytes of rats (Western blotting, $n=3$)

与对照组比较, (1) $P<0.05$, (2) $P<0.01$; 与Hcy组比较, (3) $P<0.05$, (4) $P<0.01$

3 讨 论

Hcy是维持生命活动所必需的生物硫醇,在细胞内具有氧化应激和维持细胞稳态的作用^[10]。Hcy为半胱氨酸的同系物,是一种非蛋白质氨基酸,可作为多种疾病如心血管疾病、骨质疏松症、血栓形成和精神疾病等的标志物^[1]。既往研究表明,Hcy可通过内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)途径对内皮细胞造成不可逆的损伤。也有研究表明,与无心力衰竭患者相比,慢性心力衰竭患者血中Hcy水平明显升高,且随患者病情加重而剧烈增加,可作为慢性心力衰竭诊断及心功能评价的依据^[11]。Hcy水平升高不仅可诱导血管内皮细胞及平滑肌细胞损伤,也可直接损伤心肌细胞,但其具体机制仍不明确,因此,本研究探讨了Hcy对心肌细胞焦亡的影响。

焦亡是一种通过caspase-1介导、以细胞质膜破坏及细胞成分和促炎性介质释放至胞外为特征的细胞程序性死亡^[12]。细胞焦亡由细胞损伤反应诱导,是依赖caspase-1活性的炎性程序性死亡。当caspase-1

蛋白酶活化时,切割并激活特定的细胞靶点,包括消皮素D、促炎细胞因子白细胞介素(IL)-1β和IL-18。消皮素D的N端片段形成质膜小孔,引起细胞质的渗漏和细胞的破裂,释放IL-1β和IL-18,使炎症加剧。焦亡引起的过度炎症反应可加重细胞损伤,除细胞凋亡、坏死和自噬之外,其在心肌缺血再灌注损伤中也起着至关重要的作用^[13-14]。有研究发现,在心肌梗死模型中心脏组织中caspase-1酶活性增加、梗死区域心肌细胞内炎性小体组成成分含量升高,提示利用体外模型的炎性小体经典激活方法可使心肌细胞caspase-1活化,从而诱导细胞焦亡的发生^[15]。本研究发现Hcy处理后心肌细胞焦亡相关蛋白(NLRP3、caspase-1、IL-1β)表达明显升高,提示Hcy可明显促进心肌细胞焦亡的发生。

目前已在不同组织中发现了12种FABP,分别为脂肪细胞型(adipocyte-FABP, A-FABP)、心肌型(heart-FABP, H-FABP)、肝型(liver-FABP, L-FABP)等^[16]。FABP4是冠心病稳定患者冠状动脉介入治疗后复合心血管事件的独立预测因子之一^[17]。FABP4

是脂质代谢的中枢调节剂,它作为一种将脂质代谢与炎症联系起来递质而发挥作用。据报道,心包脂肪组织、脂肪细胞中的FABPs水平明显升高,且与肥胖人群的心脏功能障碍相关^[16]。有研究发现,FABP4可通过调节环氧合酶2(COX2)和白三烯A4(LTA4)的活性来调节二十烷类化合物的平衡,最终影响巨噬细胞的功能^[18]。也有研究发现,抑制FABP4可减少脂多糖诱导的NLRP3炎性小体激活及IL-17A产生^[19]。沉默FABP4可使脂多糖诱导的caspase-3和caspase-9活性明显降低,并减少促炎细胞因子的释放^[20]。本研究结果显示,Hcy干预后,心肌细胞焦亡相关蛋白NLRP3、caspase-1及IL-1 β 表达水平明显升高,FABP4表达水平也明显升高。NLRP3是一种新的蛋白复合体,能适应大量的内源性和外源性危险信号,诱导瞬时产生IL-18和IL-1 β 。NLRP3作为代谢紊乱的传感器,可被FABP4激活,从而促进caspase-1、IL-1 β 的分泌^[7]。本研究还发现,使用FABP4抑制剂BMS-309403后,心肌细胞中NLRP3、caspase-1和IL-1 β 蛋白表达水平明显降低,提示FABP4表达降低可能会减少心肌细胞的焦亡,从而发挥心肌保护作用。

综上所述,本研究结果显示,抑制FABP4对心肌细胞具有保护作用。心肌细胞焦亡参与了多种心血管疾病的进程,为干预心血管疾病寻找可能的靶点提供了新思路。未来应进一步探讨抑制FABP4减轻心肌细胞焦亡的具体机制。

【参考文献】

- [1] Wu ZF, Chen S, Liu YH, *et al.* Relationship between CRP/albumin, HCY/HDL-C and the severity of coronary artery disease[J]. *Med J Chin PLA*, 2021, 46(7): 678-686. [吴祖飞, 陈诗, 刘叶红, 等. 血清CRP/白蛋白、HCY/HDL-C与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(7): 678-686.]
- [2] Tsakogiannis D, Kalogera E, Zagouri F, *et al.* Determination of FABP4, RBP4 and the MMP-9/NGAL complex in the serum of women with breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(2): 85.
- [3] Yao JX, Xiao Y, Wang Q, *et al.* Analysis of the correlation between hepatokine FABP1 and dyslipidemia[J]. *Med J Chin PLA*, 2021, 46(6): 580-586. [姚俊秀, 肖毅, 王强, 等. 肝脏因子FABP1与血脂异常的相关性分析[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(6): 580-586.]
- [4] Dou HX, Wang T, Su HX, *et al.* Exogenous FABP4 interferes with differentiation, promotes lipolysis and inflammation in adipocytes[J]. *Endocrine*, 2020, 67(3): 587-596.
- [5] Lamounier-Zepter V, Look C, Schunck WH, *et al.* Interaction of epoxyeicosatrienoic acids and adipocyte fatty acid-binding protein in the modulation of cardiomyocyte contractility[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39(5): 755-761.
- [6] Deng T, Wang Y, Wang C, *et al.* FABP4 silencing ameliorates hypoxia reoxygenation injury through the attenuation of endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis by activating PI3K/Akt pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 224: 149-156.
- [7] Haneklaus M, O'Neill LA. NLRP3 at the interface of metabolism and inflammation[J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 53-62.
- [8] Jiang DD. FABP4 Inhibitor ameliorates the apoptosis of pancreatic islet cell of *Lepr^{-/-}* rats by reducing ERS[D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2019. [蒋丹丹. FABP4抑制剂通过抑制内质网应激改善*Lepr^{-/-}*大鼠胰岛细胞凋亡[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.]
- [8] Chen K, Chen L, Ouyang Y, *et al.* Pirfenidone attenuates homocysteine-induced apoptosis by regulating the connexin 43 pathway in H9C2 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(4): 1081-1090.
- [10] Yan H, Huo F, Yue Y, *et al.* Rapid reaction, slow dissociation aggregation, and synergetic multicolor emission for imaging the restriction and regulation of biosynthesis of cys and GSH[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(1): 318-325.
- [11] Lv HZ, Lv Y, Zhou R, *et al.* The diagnosis of chronic heart failure and the evaluation of ventricular function by HCY, sST2 and NT-proBNP in serum[J]. *Chin J Lab Diag*, 2019, 23(6): 1002-1006. [吕海珍, 吕云, 周荣, 等. 血清HCY、sST2和NT-proBNP联合检测对慢性心力衰竭诊断及心功能评价的价值[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(6): 1002-1006.]
- [12] Jiang YJ, Sun ZX, Hu PP, *et al.* Research progress of caspase-1 and its role in cardiovascular diseases[J]. *Chongqing Med*, 2021, 50(16): 2844-2847. [姜艳娇, 孙增先, 胡盼盼, 等. Caspase-1及其在心血管疾病中的作用研究进展[J]. *重庆医学*, 2021, 50(16): 2844-2847.]
- [13] Wang X, Li H, Li W, *et al.* The role of Caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis in Taxol-induced cell death and a Taxol-resistant phenotype in nasopharyngeal carcinoma regulated by autophagy[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2020, 36(5): 437-457.
- [14] Mo G, Liu X, Zhong Y, *et al.* IP3R1 regulates Ca²⁺ transport and pyroptosis through the NLRP3/Caspase-1 pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 31.
- [15] Wang X, Li X, Liu S, *et al.* PCSK9 regulates pyroptosis via mtDNA damage in chronic myocardial ischemia[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(6): 66.
- [16] Zhang Y, Zhang J, Ren Y, *et al.* Tracing the evolution of fatty acid-binding proteins (FABPs) in organisms with a heterogeneous fat distribution[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(5): 861-872.
- [17] Tsai HY, Wu YW, Tseng WK, *et al.* Circulating fatty-acid binding-protein 4 levels predict CV events in patients after coronary interventions[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(1 Pt 3): 728-736.
- [18] Qiao Y, Liu L, Yin L, *et al.* FABP4 contributes to renal interstitial fibrosis via mediating inflammation and lipid metabolism[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 382.
- [19] Chang GP, Yang XL, Liu W, *et al.* FABP4 facilitates inflammasome activation to induce the Treg/Th17 imbalance in preeclampsia via forming a positive feedback with IL-17A[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 24: 743-754.
- [20] Sun F, Chen G, Yang Y, *et al.* Fatty acid-binding protein 4 silencing protects against lipopolysaccharide-induced cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis by inhibiting the Toll-like receptor 4-nuclear factor- κ B pathway[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(3): 300060521998233.

(责任编辑: 张小利)