

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research

Mst1 基因敲除结合 *Nrf2* 激活通过增强自噬功能改善 2 型糖尿病心肌病研究

Mst1 gene knockout combined with *Nrf2* activation improves the progression of type 2 diabetic cardiomyopathy by enhancing autophagy function

王 珺, 李光伟, 徐文思,
王璐璐, 李 波, 任晓旭

(齐齐哈尔医学院 基础医学院, 黑龙江 齐齐哈尔 161006)

WANG Jun, LI Guang-wei,
XU Wen-si, WANG Lu-lu,
LI Bo, REN Xiao-xu

(School of Basic Medicine, Qiqihar
Medical University, Qiqihar 161006,
Heilongjiang Province, China)

基金项目: 黑龙江省教育厅面上基本业务费项目(2024-KYYWF-0351)

作者简介: 王珺(1984-), 女, 博士, 讲师, 主要从事糖尿病心肌病的病理生理学研究

通信作者: 李光伟, 博士, 副教授, 硕士生导师
Tel: (0452)2663185
E-mail: yujiewj@126.com

摘要:目的 探讨 *Mst1*/*Nrf2* 通路对 2 型糖尿病小鼠心肌自噬功能的影响, 并验证 *Mst1* 基因敲除和 *Nrf2* 激活是否能够通过调节自噬改善糖尿病心肌病(DCM)。方法 将实验动物随机分为以下 4 组, 每组 6 只: 对照组(C57BL/6N 小鼠 6 只, 标准饮食)、DCM 组(C57BL/6N 小鼠 6 只)、DCM + *Mst1*^{-/-} 组(*Mst1* 基因敲除小鼠 6 只, 高糖高脂饮食)、DCM + *Mst1*^{-/-} + *Nrf2* 组[Tert-butylhydroquinone, tBHQ] (50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹) (PHR3512, Sigma-Aldrich) 干预的 *Mst1* 基因敲除的糖尿病小鼠 6 只。心脏功能通过血压检测, 细胞自噬通过 Western blot 分析。结果 对照组、高糖对照组、高糖 *Mst1* 敲除组、和高糖 *Mst1*^{-/-} + *Nrf2* 组的 4 w 收缩压分别为 (103.6 ± 1.43)、(117.23 ± 9.80)、(111 ± 7.43) 和 (109.21 ± 3.22) mmHg, 8 w 收缩压分别为 (99.09 ± 1.46)、(135.78 ± 5.98)、(123.57 ± 8.90) 和 (119.97 ± 6.97) mmHg, 12 w 收缩压分别为 (106.67 ± 2.32)、(138.90 ± 2.00)、(126.68 ± 2.98) 和 (120.63 ± 3.12) mmHg; 4 w 舒张压分别为 (79.50 ± 1.12)、(99.24 ± 3.89)、(85.03 ± 1.89) 和 (82.90 ± 3.22) mmHg, 8 w 舒张压分别为 (76.35 ± 2.12)、(106.78 ± 5.98)、(94.80 ± 3.90) 和 (88.90 ± 2.90) mmHg, 12 w 舒张压分别为 (78.79 ± 1.70)、(101.32 ± 2.13)、(93.62 ± 3.98) 和 (89.02 ± 1.92) mmHg; 4 w 平均动脉压分别为 (87.51 ± 0.41)、(117.23 ± 9.80)、(85.56 ± 1.46) 和 (83.91 ± 2.23) mmHg, 8 w 平均动脉压分别为 (84.24 ± 2.41)、(116.46 ± 5.68)、(104.80 ± 3.91) 和 (98.90 ± 2.90) mmHg, 12 w 平均动脉压分别为 (86.09 ± 1.74)、(101.32 ± 2.13)、(103.60 ± 3.37) 和 (99.02 ± 1.55) mmHg。与对照组小鼠相比, DCM 组小鼠、DCM + *Mst1*^{-/-} 组小鼠和 DCM + *Mst1*^{-/-} + *Nrf2* 组小鼠的收缩压、舒张压以及平均动脉压均明显升高 (均 *P* < 0.000 01)。结论 激活 *Mst1*/*Nrf2* 的小鼠改善的心脏舒张功能。这种效应是通过降低 p62 蛋白的表达来实现的, 进一步强调了 *Mst1*/*Nrf2* 轴通过调节自噬相关蛋白来发挥其保护作用。

关键词: 糖尿病心肌病; *Mst1*; *Nrf2*; 自噬; 心脏功能

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.10.005

中图分类号: R587.2 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)10-1378-06

Abstract: Objective To explore the effect of the *Mst1*/*Nrf2* pathway on myocardial autophagy function in type 2 diabetic mice, and to verify whether *Mst1* gene knockout and *Nrf2* activation can improve diabetic cardiomyopathy (DCM) by regulating autophagy. **Methods** The experimental animals were randomly divided into the following 4 groups, with 8 animals in each group: Control group (6 C57BL/6N mice, standard diet), DCM group (6 C57BL/6N mice), DCM + *Mst1*^{-/-} group (6 *Mst1* gene knockout mice), high-sugar and high-fat diet,

DCM + *Mst1*^{-/-} + Nrf2 group (6 diabetic mice with *Mst1* gene knockout intervened by Tert - butylhydroquinone (tBHQ) (50 mg/kg/day) (PHR3512, Sigma - Aldrich). Cardiac function was detected by blood pressure, and autophagy was analyzed by Western blot. **Results** The 4w systolic blood pressures of the control group, the high glucose control group, the high glucose *Mst1* knockout group, and the high glucose *Mst1*^{-/-} + Nrf2 group were (103.6 ± 1.43), (117.23 ± 9.80), (111 ± 7.43) and (109.21 ± 3.22) mmHg, respectively, and the 8w systolic blood pressures were (99.09 ± 1.46), (135.78 ± 5.98), (123.57 ± 8.90) and (119.97 ± 6.97) mmHg, respectively. the 12w systolic blood pressures were (106.67 ± 2.32), (138.90 ± 2.00), (126.68 ± 2.98) and (120.63 ± 3.12) mmHg, respectively. The diastolic blood pressures at 4w were (79.50 ± 1.12), (99.24 ± 3.89), (85.03 ± 1.89) and (82.90 ± 3.22) mmHg, respectively. The diastolic blood pressures at 8w were (76.35 ± 2.12), (106.78 ± 5.98), (94.80 ± 3.90) and (88.90 ± 2.90) mmHg, respectively. The diastolic blood pressure at 12w were (78.79 ± 1.70), (101.32 ± 2.13), (93.62 ± 3.98) and (89.02 ± 1.92) mmHg, respectively. The 4 - week mean arterial pressures were (87.51 ± 0.41), (117.23 ± 9.80), (85.56 ± 1.46) and (83.91 ± 2.23) mmHg, respectively. The 8 - week mean arterial pressures were (84.24 ± 2.41), (116.46 ± 5.68), (104.80 ± 3.91) and (98.90 ± 2.90) mmHg, respectively. the 12 - week mean arterial pressures were (86.09 ± 1.74), (101.32 ± 2.13), (103.60 ± 3.37) and (99.02 ± 1.55) mmHg, respectively. Compared with the mice in the Control group, the systolic blood pressure, diastolic blood pressure and mean arterial pressure of the mice in the DCM group, DCM + *Mst1*^{-/-} group and DCM + *Mst1*^{-/-} + Nrf2 group were significantly increased ($P < 0.000 01$). **Conclusion** Improved cardiac diastolic function in mice with *Mst1*/Nrf2 activation. This effect is achieved by reducing the expression of p62 protein, further emphasizing that the *Mst1*/Nrf2 axis exerts its protective function by regulating autophagy - related proteins.

Key words: diabetic cardiomyopathy; *Mst1*; *Nrf2*; autophagy; cardiac function

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)作为糖尿病引发的心血管并发症之一,已成为国际研究的热点。越来越多的实验研究揭示,自噬和细胞凋亡在糖尿病相关心血管病变中发挥了关键作用,特别是凋亡的增强被认为是 DCM 发病的始动因素之一^[1]。糖尿病心肌病中的细胞凋亡水平升高与心肌纤维化和心功能障碍密切相关,而自噬功能的缺失则可能进一步加重这些病理变化。因此,探索凋亡与自噬在糖尿病心肌病中的相互作用,能够为心肌病的早期干预提供新的靶点和思路^[2]。本研究旨在通过 *Mst1* 基因敲除小鼠模型,探讨 *Mst1* 和 *Nrf2* 在糖尿病心肌病中的作用机制,特别是它们对自噬和凋亡的调控作用。

材料与方法

1 材料

动物 C57BL/6N 背景的雄性小鼠 15 只,鼠龄 4 ~ 12 周,体质量为 18 ~ 20 g,购自吉姆法玛科技有限公司(Gempharmatech Co., Ltd., Jiangsu); *Mst1* 基因敲除雄性小鼠(cat. no.: KOCMP - 22633 - Stk4) 15 只,鼠龄 4 ~ 12 周,体质量为 18 ~ 20 g,购自广州赛业公司。动物生产许可证号:SCXK(苏)2018 - 0003,动物使用许可证号:SYXK(黑)2016 - 001。本研究方

案经齐齐哈尔医学院动物研究委员会批准,伦理批号:QMU - AECC - 2025 - 179。

药品与试剂 特丁基对苯二酚(tert - butylhydroquinone, tBHQ),规格:分析纯,纯度:≥ 98%,批号:PHR3512,购自 Sigma 公司。兔抗小鼠 *Mst1* 抗体、兔抗小鼠 *Nrf2* 抗体、兔抗小鼠 Caspase3 抗体、兔抗小鼠 p62 抗体、兔抗小鼠二抗,均购自英国 Abcam 公司;BCA 蛋白定量试剂盒、蛋白提取试剂盒,均购自碧云天生物技术有限公司。

仪器 全自动生化分析仪(Chemray 240, Shenzhen, China),深圳雷杜生命科学有限公司产品;Tanon - 5200Multi 凝胶成像分析系统,上海天能公司产品。

2 实验方法

2.1 溶液配制

用二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)溶解 tBHQ,使其质量浓度为 50 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。

2.2 动物造模

所有小鼠饲养在齐齐哈尔医科大学动物中心,在恒温恒湿条件下可饮水,食物供应不受限制。所有小鼠均在严格的 12/12 h 光照/暗循环(LD 12:12)的控制条件下饲养,光照时间为上午 6:00 至下午 6:00。本研究实验方法遵循美国国立卫生研究院《实验动物护理与使用指南》(第 8 版,2011 年修订)中概述的

规程。

小鼠高糖高脂饮食(总卡路里含量的60%为脂肪)4周后,给与小鼠腹腔注射STZ $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。1周后,检测其血糖值,没有造模成功的继续注射第2次,血糖平均值 $>11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为模型构建成功。造模成功后,继续高糖高脂饲养12周用于下一步实验。

实验动物随机分为以下4组,每组6只,共24只。

Control组: C57BL/6N小鼠6只,标准饮食;

DCM组: C57BL/6N小鼠6只,高糖高脂饮食;

DCM + Mst1^{-/-}组: Mst1基因敲除小鼠6只,高糖高脂饮食;

DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2组: Keap1 - Nrf2通路激活剂干预的Mst1基因敲除的糖尿病小鼠6只,在造模成功后腹腔注射tBHQ ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。

2.3 用血液生化方法检测各组小鼠的一般状况^[3-4]

用Accu - Chek血糖仪及配套血糖试纸(Roche, Germany)测量尾静脉空腹血糖,每4周监测1次体重和空腹血糖,用全自动生化分析仪(Chemray 240, Shenzhen, China)测定血清脂质水平,包括TC、TG、HDL。

2.4 用动脉血压及超声心电图检测各组小鼠的心脏重塑和心脏功能的变化^[5-7]

动脉血压检测:采用尾压法,将血压传感器套在小鼠尾部,通过充气、放气对尾动脉加压和释压的同时监测血流信号,得出血压值。心重和体重的测定:各组动物确定体重(body weight, BW),小鼠经2%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)后,迅速开胸取出心脏,剪去心脏周围组织和血管,称全心重(heart weight, HW)。沿冠状沟将左心房剪下,沿室间沟将右心室游离壁去除称左室重(left ventricular weight, LVW),计算HW/BW、LVW/BW并以此判断心肌肥厚的程度。

24 h后行超声心动图检查最后的处理。简单地说,给大鼠注射腹腔注射3%戊巴比酮钠($80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),剃光胸部毛发。M模式记录对刮平的胸壁进行短轴透视。左心室收缩末(left ventricular end systolic dimension, LVESd),左心室舒张末(left ventricular end diastolic dimension, LVEDd),LV分数缩短(fractional shortening, FS)和超声心动图采用aV6成像系统配有高频超声换能器。

2.5 亚组观察指标 - 用蛋白质印迹法检测Mst1、Nrf2、p62、ULK1和Caspase3的表达水平^[8-10]

组织样品在含蛋白酶及磷酸酶抑制剂的RIPA裂

解液中裂解,BCA法定量后取等量蛋白($20 \sim 40 \mu\text{g}$)经10%~12% SDS - PAGE分离并转移至PVDF膜。膜以5%封闭液室温封闭1 h后,于4℃下孵育一抗,包括Mst1、p - Mst1、p62、ULK1及cleaved caspase - 3等,随后与HRP标记二抗孵育并使用ECL化学发光试剂显影。所得条带采用ImageJ软件进行灰度分析,并以 β - actin作为加载对照进行归一化处理。

3 统计学处理

用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较用方差分析,两组比较用 q 检验。

结 果

1 Mst1/Nrf2对各组小鼠空腹血糖和体重的影响

为了确定Mst1/Nrf2对各组小鼠糖尿病心肌病的影响,注射STZ建立糖尿病小鼠模型后进行观察(图1A)。各组小鼠1~8周随着时间的变化,体重和血糖有着明显的差异。注射STZ后的1~8周,对照组、DCM组、DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2组、DCM + Mst1^{-/-}组的体重分别1 w: (20.36 ± 1.32), (20.94 ± 0.63), (21.34 ± 0.87), (20.33 ± 0.64) g; 2 w: (20.41 ± 1.33), (22.18 ± 1.49), (21.79 ± 0.91), (21.18 ± 0.35) g; 3 w: (20.48 ± 0.82), (24.01 ± 2.16), (22.19 ± 0.93), (21.94 ± 0.14) g; 4 w: (20.61 ± 0.79), (25.17 ± 1.07), (22.53 ± 0.99), (22.51 ± 1.27) g; 5 w: (20.65 ± 0.82), (26.97 ± 1.08), (22.84 ± 0.81), (23.44 ± 0.32) g; 6 w: (20.77 ± 0.50), (25.82 ± 0.65), (23.13 ± 0.95), (24.12 ± 0.61) g; 7 w: (20.84 ± 0.84), (24.93 ± 0.79), (23.54 ± 0.68), (24.77 ± 0.64) g; 8 w: (20.89 ± 0.57), (23.28 ± 0.98), (23.86 ± 0.77), (25.50 ± 0.74) g; Control组小鼠体重随着时间变化稳定增长,DCM组小鼠体重前期增长较快(与Control组相比, $P < 0.01$),随着病情的进展体重有所降低。与DCM组相比,DCM + Mst1^{-/-}组的体重在敲除后体重有所上升,差异无统计学意义; DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2组小鼠体重有所上升,差异具有统计学意义(与DCM组相比, $P < 0.01$)。对照组、DCM组、DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2组、DCM + Mst1^{-/-}组的血糖分别: 4.93 ± 1.02 , 16.90 ± 1.89 , 1.038 ± 1.32 , 7.30 ± 0.12 。Control组小鼠空腹血糖维持稳定且均在正常血糖范围($3.9 \sim 6.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), DCM组小鼠与Control组相比,空腹血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,且空腹血糖维持在较高的水平,

有统计学意义($P < 0.01$)。与 DCM 组相比,DCM + Mst1^{-/-} 组的体重在敲除后血糖有所下降($P < 0.01$),而与 DCM + Mst1^{-/-} 相比,DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2 组的小鼠血糖在敲除以及 Nrf2 干扰后有所下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2 Mst1/Nrf2 对各组小鼠甘油三酯,高密度脂蛋白,总胆固醇的含量的影响

甘油三酯(triglycerides, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)的含量随着糖尿病的发展而增加。实验随后通过试剂盒检测与 control 组相比,DCM 组小鼠甘油三酯和总胆固醇的含量明显增高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。对照组、DCM 组、DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2 组、DCM + Mst1^{-/-} 组的甘油三酯分别:1.23 ± 0.23, 3.41 ± 1.01, 2.80 ± 0.45, 1.35 ± 0.2; 总胆固醇分别:6.20 ± 0.53, 18.84 ± 2.45, 9.57 ± 1.63, 7.77 ± 0.21。与 DCM 组相比,DCM + Mst1 组甘油三酯和总胆固醇的含量有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与 DCM 组相比,DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2 组甘油三酯和总胆固醇的含量明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

各组小鼠高密度脂蛋白(High-density lipoprotein cholesterol, HDL)的含量随着糖尿病的发展而减少。对照组、DCM 组、DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2 组、DCM + Mst1^{-/-} 组的高密度脂蛋白分别:28.31 ± 1.21, 9.07 ± 1.32, 15.09 ± 2.30, 21.12 ± 2.45;与 control 组相比,DCM 组小鼠高密度脂蛋白的含量明显减少,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与 DCM 组相比,DCM + Mst1^{-/-} 组高密度脂蛋白的含量有所增加,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与 DCM 组相比,DCM +

Mst1^{-/-} + Nrf2 组高密度脂蛋白的含量明显增加,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 Mst1/Nrf2 对各组小鼠心脏重塑和功能的影响

实验通过超声检测各组小鼠的心脏重塑和心脏功能的变化。

对照组、DCM 组、DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2 组、DCM + Mst1 组的 HW/BW 分别:4.23 ± 1.23, 5.79 ± 2.21, 4.61 ± 1.02, 4.21 ± 1.74; HW/TL 分别:10.01 ± 0.54, 12.43 ± 4.42, 10.72 ± 2.31, 9.82 ± 0.46; EF% 分别:82.01 ± 5.31, 87.05 ± 2.01, 85.75 ± 2.79, 80.79 ± 2.23; FS% 分别:44.88 ± 4.21, 47.75 ± 1.12, 50.06 ± 1.11, 46.86 ± 2.25; E/A 比值分别:1.46 ± 0.16, 0.59 ± 0.12, 1.00 ± 0.04, 1.26 ± 0.13;实验结果显示 DCM 模型 8 周后 HW/BW 和 HW/TL 都明显升高,EF 和 FS 则明显下降,心脏舒张功能发生了明显的下降,表现为 E/A 比值显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与 DCM 组相比,DCM + Mst1^{-/-} 组和 DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2 组 HW/BW 和 HW/TL 都明显下降,说明糖尿病心肌病的有效改善,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。另外,DCM + Mst1^{-/-} 组和 DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2 组可以有效改善 DCM 引起的 EF、FS 和 E/A 比值的下降($P < 0.01$)。

与 control 组小鼠相比,DCM 组小鼠、DCM + Mst1^{-/-} 组小鼠和 DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2 组小鼠的收缩压、舒张压以及平均动脉压均明显升高($P < 0.000 01$),见表 1。

4 Mst1/Nrf2 对各组小鼠心肌组织自噬和凋亡相关蛋白的影响

实验通过 WB 检测和免疫组化染色检测不同组小鼠心肌组织的自噬和凋亡蛋白的影响。对照组、

表 1 Mst1/Nrf2 对各组小鼠收缩压、舒张压和平均动脉压的影响 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 The effect of Mst1/Nrf2 on systolic blood pressure in each group of mice (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

Item	Time(week)	Control	DCM	DCM + Mst1 ^{-/-}	DCM + Mst1 ^{-/-} + Nrf2
Systolic blood pressure	4	103.6 ± 1.43	117.23 ± 9.80	111 ± 7.43 **	109.21 ± 3.22
	8	99.09 ± 1.46	135.78 ± 5.98 **	123.57 ± 8.90 **	119.97 ± 6.97 **
	12	106.67 ± 2.32	138.90 ± 2.00 **	126.68 ± 2.98 **	120.63 ± 3.12 **
Diastolic blood pressure	4	79.50 ± 1.12	89.32 ± 9.20 **	85.03 ± 1.89 **	82.90 ± 3.22 **
	8	76.35 ± 2.12	106.78 ± 5.98 **	94.80 ± 3.90 **	88.90 ± 2.90 **
	12	78.79 ± 1.70	101.32 ± 2.13 **	93.62 ± 3.98 **	89.02 ± 1.92 **
Mean arterial pressure	4	87.51 ± 0.41	99.24 ± 3.89 **	85.56 ± 1.46	83.91 ± 2.23
	8	84.24 ± 2.41	116.46 ± 5.68 **	104.80 ± 3.91 **	98.90 ± 2.90 **
	12	86.09 ± 1.74	111.82 ± 2.33 **	103.60 ± 3.37 **	99.02 ± 1.55 **

Compared with the control group, ** $P < 0.01$.

DCM 组、DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2 组、DCM + Mst1^{-/-} 组的 Mst1 蛋白相对表达水平分别为 0.94 ± 0.29 , 2.26 ± 0.23 , 0 和 0, Nrf2 蛋白相对表达水平分别为 0.91 ± 0.45 , 0.68 ± 0.62 , 1.32 ± 0.36 和 1.55 ± 0.12 , p62 蛋白相对表达量分别为 0.93 ± 0.45 , 1.65 ± 0.31 , 0.80 ± 0.18 和 0.33 ± 0.47 , Ulk-1 蛋白相对表达量分别为 1.08 ± 0.79 , 1.59 ± 0.26 , 0.70 ± 0.11 和 2.13 ± 0.61 , Caspase3 蛋白相对表达量分别为 1.07 ± 0.56 , 1.32 ± 0.54 , 0.79 ± 0.21 和 0.36 ± 0.42 , LC3BII/LC3BI 蛋白相对表达量分别为 1.06 ± 0.36 ,

0.71 ± 0.23 , 0.89 ± 0.34 和 1.45 ± 0.26 。结果表明,相比于 Control 组,DCM 组中 Mst1 蛋白表达上升,Nrf2 表达下降,自噬相关蛋白 p62 表达上升,Ulk1 表达下降,凋亡相关蛋白 Caspase3 表达上升 ($P < 0.01$)。相比于 DCM 组,DCM + Mst1^{-/-} 组小鼠和 DCM + Mst1^{-/-} + Nrf2 组小鼠中 Mst1 蛋白无表达,Nrf2 表达上升,自噬相关蛋白 p62 表达下降,Ulk1 表达上升,LC3B II/LC3B I 增加,凋亡相关蛋白 Caspase3 表达下降 ($P < 0.01$),见图 1A - 1G。

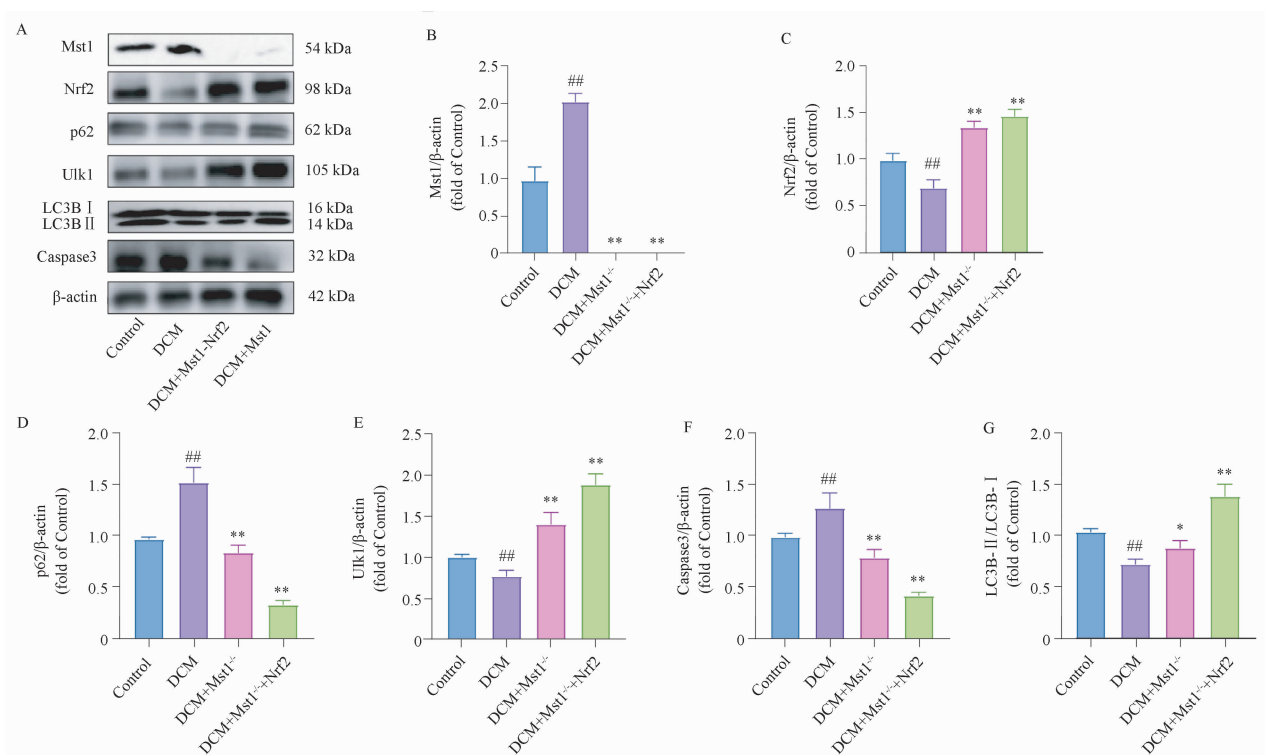


图 1 WB 检测各组小鼠心肌细胞中 Mst1/Nrf2 通路蛋白表达

Figure 1 WB analysis of Mst1/Nrf2 pathway protein expression in cardiomyocytes of different groups of mice.

Note: (A - G) WB detection and quantification of Mst1, Nrf2, p62, Ulk1, Caspase3 and LC3B protein expression in cardiomyocytes from each group. $n = 6$. vs. Control group, # $P < 0.05$; vs. Control group, ## $P < 0.01$; vs. DCM group, * $P < 0.05$; vs. DCM group, ** $P < 0.01$.

讨 论

糖尿病心肌病作为糖尿病的常见心血管并发症,其病理机制复杂多样^[11-12]。我们研究的主要发现是,Mst1 基因敲除和 Nrf2 激活能够显著改善 DCM 中的心肌纤维化和心功能障碍。特别是,Mst1/Nrf2 信号通路通过增强自噬功能和抑制细胞凋亡,在减轻糖尿病心肌病进展中的作用得到了进一步验证。现有国内外研究均证实 Mst1 促 DCM 心肌损伤、Nrf2 具心

肌保护作用,且可通过调控 Keap1 - Nrf2 通路、平衡自噬与凋亡缓解心肌纤维化;相较于既往多单独探究 Mst1 或 Nrf2 单一通路的报道^[13-15],本研究以 Mst1 基因敲除联合 Nrf2 激活模型,阐明了 Mst1/Nrf2 信号轴通过增强自噬、抑制凋亡改善 DCM 心功能与心肌纤维化的分子机制,弥补了 2 者交互调控机制研究的不足。

Nrf2 激活能够促进自噬相关蛋白的上调,并减少细胞凋亡相关蛋白的表达。在 Mst1 - Nrf2 处理的小鼠模型中,Nrf2 的稳定性增加,显著提高了心肌细胞

的自噬功能,减轻了心肌纤维化^[7]。本研究通过详细的实验探索了 Mst1/Nrf2 轴在 2 型糖尿病心肌病小鼠模型中的作用及其对细胞自噬过程的调控,发现激活 Mst1/Nrf2 可以有效抑制心肌病的进展。

参考文献:

- [1] ZHANG M, ZHANG L, HU J, *et al.* Mst1 coordinately regulates autophagy and apoptosis in diabetic cardiomyopathy in mice [J]. *Diabetologia*, 2016(59):2435—2447.
- [2] MAEJIMA Y, KYOI S, ZHAI P, *et al.* Mst1 inhibits autophagy by promoting the interaction between Beclin1 and Bcl-2 [J]. *Nat Med*, 2013(19):1478—1488.
- [3] WANG S, ZHAO Z, FENG X, *et al.* Melatonin activates Parkin translocation and rescues the impaired mitophagy activity of diabetic cardiomyopathy through Mst1 inhibition [J]. *J Cell Mol Med*, 2018(10):5132—5144.
- [4] 王珺, 李光伟, 汪娜, 等. Kelch 样 ECH 相关蛋白 1/核因子 E2 相关因子 2 对 2 型糖尿病心肌细胞凋亡的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(05):635—638.
- [5] ZHANG M, LIN J, WANG S, *et al.* Melatonin protects against diabetic cardiomyopathy through Mst1/Sirt3 signaling [J]. *J Pineal Res*, 2017(2):12418—12419.
- [6] GUO Y, YU W, SUN D, *et al.* A novel protective mechanism for mitochondrial aldehyde dehydrogenase (ALDH2) in type 1 diabetes - induced cardiac dysfunction: Role of AMPK - regulated autophagy[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015(1852):319—331.
- [7] T DOHL, A MAEHARA, S J BRENER, *et al.* Utility of peak creatine kinase - MB measurements in predicting myocardial infarct size, left ventricular dysfunction, and outcome after first anterior wall acute myocardial infarction (from the INFUSE - AMI trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2015(115):563—570.
- [8] 王珺, 谢建萍, 唐润博, 等. Keap1 - Nrf2 通路抑制剂调控慢病毒 GFP - stk4 过表达转染高糖水平下大鼠 H9C2 心肌细胞损伤的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(19):2296—2300.
- [9] 王文娟, 齐鸣瑞, 田利民. Nrf2 在糖尿病心肌病中的作用及中药干预研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(10):1163—1170.
- [10] 余华, 谷翔, 张军, 等. CK1 α 表达与糖尿病心肌病细胞自噬、脂质堆积、细胞凋亡的关系研究 [J]. *江西医药*, 2021, 56(12):2118—2123.
- [11] 吴盛艿, 朱金秀, 谭学瑞. 糖尿病心肌病中自噬与凋亡的相互作用 [J]. *实用心电学杂志*, 2021, 30(4):288—292.
- [12] KOBAYASHI H, SHIGETOMI H, MATSUBARA S, *et al.* Role of the mitophagy - apoptosis axis in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2024, 50(5):775—792.
- [13] KIM H, MUN D, KANG JY, *et al.* Improved cardiac - specific delivery of RAGE siRNA within small extracellular vesicles engineered to express intense cardiac targeting peptide attenuates myocarditis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 24:1024—1032.
- [14] 杨晓净, 肖婷, 曹晨, 等. miR - 200a 通过上调 Nrf2 对老年糖尿病心肌病大鼠心肌的保护作用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(10):1777—1782.
- [15] ZHAO X, WU X, SHANG R, *et al.* Extracellular vesicles - derived hybrid biomimetic nanoplateforms camouflaged Golgi apparatus - targeted aggregation induced emission photosensitizer to elicit pyroptosis and immunogenic cell death for efficient antitumor phototherapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2026, 16(3):1696—1716. (本文编辑:冀希炜 收稿时间 2026 - 05 - 06)

· 信息动态 ·

国家药监局药审中心关于发布《人乳头瘤病毒疫苗 临床试验技术指导原则(修订版)》的通告 (2026 年第 23 号)

按照国家药品监督管理局的部署,药审中心组织修订了《人乳头瘤病毒疫苗临床试验技术指导原则(试行)》,形成《人乳头瘤病毒疫苗临床试验技术指导原则(修订版)》。根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》(药监综药管〔2020〕9 号)要求,经国家药品监督管理局审查同意,现予发布,自发布之日起施行。

国家药品监督管理局药品审评中心
2026 - 03 - 09