

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.10.006
文章编号: 1005-8982 (2024) 10-0032-06

实验研究·论著

SO₂对2型糖尿病大鼠心肌纤维化的影响 及与MST1/LATS1的关系*

杨奇, 刘茂军, 聂连桂, 刘盛权, 杨军

(南华大学衡阳医学院附属第一医院 心内科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 目的 探讨外源性气体信号分子二氧化硫(SO₂)在2型糖尿病(T2DM)大鼠心肌纤维化中的作用, 并观察其对促凋亡蛋白及MST1/LATS1通路蛋白表达的影响。**方法** 40只雄性SD大鼠被随机分为对照组、糖尿病组、糖尿病+SO₂组、SO₂组, 其中糖尿病组和糖尿病+SO₂组使用链脲佐菌素(STZ)腹腔内注射复制糖尿病大鼠模型, 当血糖 ≥ 16.7 mmol/L时表示糖尿病模型复制成功, 随后以高糖高脂饲料进行喂养。对照组和SO₂组注射等量柠檬酸-柠檬酸钠溶液, 之后糖尿病+SO₂组和SO₂组以外源性SO₂供体腹腔内注射持续4周。对大鼠心肌组织进行Masson染色, 观察心肌胶原纤维形成情况; 透射电镜观察心肌超微结构; TUNEL染色观察心肌组织细胞凋亡情况; Western blotting检测心肌组织Collagen I、Collagen III、MST1、LATS1、Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-9蛋白表达。**结果** 糖尿病组Masson染色阳性面积较对照组大($P < 0.05$), 糖尿病+SO₂组较糖尿病组小($P < 0.05$), 对照组与SO₂组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。糖尿病组心肌组织Collagen I、Collagen III蛋白相对表达量较对照组高($P < 0.05$), 糖尿病+SO₂组较糖尿病组低($P < 0.05$), 对照组与SO₂组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。糖尿病组心肌组织细胞凋亡率较对照组高($P < 0.05$), 糖尿病+SO₂组较糖尿病组低($P < 0.05$), 对照组与SO₂组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。糖尿病+SO₂组心肌组织Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-9、MST1和LATS1蛋白相对表达量较糖尿病组低($P < 0.05$), 对照组与SO₂组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** SO₂调节了2型糖尿病大鼠心肌组织中促凋亡蛋白及MST1/LATS1通路蛋白的表达, 并与心肌纤维化的改善呈相关性。

关键词: 2型糖尿病; 二氧化硫; MST1/LATS1通路; 凋亡; 心肌纤维化

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

The impact of SO₂ on myocardial fibrosis and its relationship with MST1/LATS1 in rat models of type 2 diabetes mellitus*

Yang Qi, Liu Mao-jun, Nie Lian-gui, Liu Sheng-quan, Yang Jun

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Hengyang Medical School,
University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: Objective To investigate the impact of exogenous gaseous signaling molecule sulfur dioxide (SO₂) on myocardial fibrosis in rat models of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to observe its effects on expressions of pro-apoptotic proteins and proteins associated with the MST1/LATS1 pathway. **Methods** Forty male SD rats were randomly divided into the control group, diabetes mellitus group, diabetes mellitus + SO₂ group, and SO₂ group. For rats in the diabetes mellitus group and the diabetes mellitus + SO₂ group, diabetes mellitus was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) and confirmed by the blood glucose concentration \geq

收稿日期: 2023-08-29

* 基金项目: 国家自然科学基金(No.: 81870230); 湖南省卫健委临床重大专项(No.: 20201913); 湖南省自然科学基金科卫联合项目(No.: 2020JJ5505, No.: 2021JJ40499)

[通信作者] 杨军, E-mail: yangjunktizu@163.com

16.7 mmol/L. After successful model establishment, rats were fed with a high-sugar and high-fat diet. The rats in the control group and the SO₂ group were injected with an equal volume of citric acid-sodium citrate solution. Subsequently, the rats in the diabetes mellitus + SO₂ group and the SO₂ group were intraperitoneally injected with exogenous SO₂ for 4 weeks. Myocardial tissues from the rats were subjected to various analyses, including Masson staining to assess collagen fiber formation, transmission electron microscopy to observe myocardial ultrastructure, TUNEL staining to evaluate apoptosis, and Western blotting to measure protein expression levels of collagen I, collagen III, MST1, LATS1, cleaved Caspase-3, and cleaved Caspase-9. **Results** In comparison to the control group, the diabetes mellitus group exhibited larger positive areas on Masson staining ($P < 0.05$). The positive areas on Masson staining in the diabetes mellitus + SO₂ group were smaller than those in the diabetes mellitus group ($P < 0.05$). There was no difference in the positive areas on Masson staining between the control group and the SO₂ group ($P > 0.05$). The relative protein expression levels of collagen I and collagen III in the diabetes mellitus group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while they were lower in the diabetes mellitus + SO₂ group than those in the diabetes mellitus group ($P < 0.05$). There was no difference in relative protein expression levels of collagen I and collagen III between the control group and the SO₂ group ($P > 0.05$). The apoptosis rate of cardiomyocytes in the diabetes mellitus group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), while that in the diabetes mellitus + SO₂ group was lower compared with the diabetes mellitus group ($P < 0.05$). There was no difference in the apoptosis rate of cardiomyocytes between the control group and the SO₂ group ($P > 0.05$). The relative protein expression levels of cleaved Caspase-3, cleaved Caspase-9, MST1 and LATS1 in the myocardial tissues of the diabetes mellitus + SO₂ group were lower than those of the diabetes mellitus group ($P < 0.05$). There was no difference in the relative protein expression levels of cleaved Caspase-3, cleaved Caspase-9, MST1 and LATS1 between the control group and the SO₂ group ($P > 0.05$). **Conclusions** SO₂ regulates the expressions of proapoptotic proteins and proteins associated with the MST1/LATS1 pathway in myocardial tissues of rat models of T2DM, and exhibits a correlation with the amelioration of myocardial fibrosis.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; sulfur dioxide; MST1/LATS1 pathway; apoptosis; myocardial fibrosis

糖尿病是常见的糖脂代谢异常所致的内分泌系统疾病,全球范围内患者数量不断增加。2013 年我国≥18 岁人群的糖尿病患病率已达 10.4%^[1],而糖尿病心血管并发症通常是糖尿病患者致死、致残的主要原因。糖尿病心肌病是糖尿病心血管的主要并发症之一。心肌纤维化是糖尿病心肌病主要的病理改变,导致心脏组织的不正常增生和重构。拮抗心肌纤维化对改善糖尿病心肌病及糖尿病患者的远期预后具有重要意义。近年来研究表明,心肌细胞凋亡及心肌成纤维细胞表型转变参与心肌纤维化发生、发展的内在机制^[2]。具体而言,心肌细胞凋亡可以诱导心肌成纤维细胞表型转变,生成大量胶原纤维,而抑制心肌细胞凋亡可改善心肌纤维化,并拮抗心肌重构^[3]。哺乳动物不育系 20 样激酶 1 (mammalian sterile 20-like kinase 1, MST1) 和大肿瘤抑制基因 1 (large tumor suppressor 1, LATS1) 是 Hippo 通路中关键的信号调控因子,也是介导细胞凋亡的重要调控通路, MST1/LATS1 同时也是心肌损伤过程中的重要调节因子^[4]。然而其在糖尿病心肌病的具体作用机制尚未明确。目前已发现二氧化硫(SO₂)作为内源性气体信号分子,参与心肌纤维化和肺纤维化的调控

机制,但其对糖尿病心肌病的影响及其内在作用机制目前仍然不清楚。本研究旨在探讨 SO₂ 作为内源性气体信号分子对 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化的潜在影响以及其内在作用机制。为了实现这一目标,本实验拟通过腹腔注射链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 及高糖高脂饲料喂养复制 2 型糖尿病大鼠模型,然后给予外源性 SO₂ 供体腹腔注射。笔者将观察 SO₂ 对心肌纤维化、MST1/LATS1 通路和心肌细胞凋亡的影响,以期更深入地了解糖尿病心肌病的发病机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

40 只 SPF 级雄性 SD 大鼠购买于长沙斯莱克景达实验动物有限公司[实验动物生产许可证号: SCXK(湘)2019-0004,实验动物使用许可证编号: SYXK(湘)2015-0001],体重(240±20)g,大鼠可自由获取食物和饮水,饲养于南华大学实验动物中心,培养于温度 20~26℃,湿度 40%~70% 的环境中,光照与黑暗每 12 h 交替 1 次。本研究符合医院实验动物伦理委员会所制定的标准。

1.2 试剂

兔抗 Collagen I、Collagen III、Cleaved-Caspase3、Cleaved-Caspase9、MST1 和相应种属的兔二抗均购自武汉 Proteintech 公司,兔抗 LATS1 购自武汉 Abclonal 公司。STZ 购自大连美仑生物有限公司,亚硫酸钠 (Na_2SO_3)、亚硫酸氢钠 (NaHSO_3) 购自美国 Sigma-Aldrich 公司,实验所需 RIPA Buffer、蛋白酶抑制剂、BCA 定量试剂盒及 Loading Buffer 购自上海碧云天生物科技有限公司,Masson 染色试剂盒与 TUNEL 染色试剂盒购自南京凯基生物科技有限公司。

1.3 动物模型复制

SD 大鼠被随机分为对照组、糖尿病组、糖尿病+ SO_2 组、 SO_2 组,各 10 只。当大鼠适应性喂养 1 周后,参照文献[5]给予糖尿病组和糖尿病+ SO_2 组腹腔注射 STZ (35 mg/kg),对照组和 SO_2 组腹腔注射同等剂量柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液,当随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L 时,大鼠继续以高糖高脂饮食喂养。糖尿病+ SO_2 组和 SO_2 组使用 SO_2 供体 [$\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{NaHSO}_3$ 85 mg/(kg·d)] 连续给药 4 周,而对照组和糖尿病组使用等量生理盐水注射^[6]。

1.4 大鼠心肌 Masson 染色检测大鼠心肌纤维化

处死大鼠,取心肌组织多聚甲醛固定,石蜡包埋,脱水后用切片机制成厚约 4 μm 切片,根据 Masson 染色试剂盒进行后续染色操作,光学显微镜下观察切片染色情况。采用 Image J 软件分析并计算各组大鼠心肌胶原容积分数,心肌胶原容积分数=心肌胶原阳性蓝染部分面积/图像总面积 $\times 100\%$ 。

1.5 透射电子显微镜检查大鼠心肌组织超微结构

处死大鼠后,心肌组织用 2.5% 戊二醛固定后切成 50~100 nm 薄片,用 PBS 缓冲液冲洗后使用 1% 锇酸固定,梯度乙醇脱水,脱水干燥后,随后用 3% 醋酸铀和硝酸铅染色 10~20 min,用蒸馏水冲洗,在透射电镜下观察其超微结构。

1.6 TUNEL 染色检测大鼠心肌细胞凋亡

处死大鼠后,取出各组大鼠心脏组织,用 4% 多聚甲醛进行固定、包埋,石蜡切片脱蜡,用含 0.2% TritonX-100 的 PBS 缓冲液破膜 10 min,生理盐水清洗 3 次,加入 50 μL TUNEL 检测液,室温避光孵育 1 h, PBS 清洗 3 次,1% DAPI 染核 60 s, PBS 清洗 3 次。基因组 DNA 断裂时,在脱氧核苷酸转移酶催化下,将荧光素标记的脱氧三磷酸尿苷标记到 3'-OH 末端,

再在荧光显微镜下进行观察。

1.7 Western blotting 检测大鼠心肌组织蛋白表达

观察大鼠心肌相关蛋白表达情况,称取各组大鼠心肌组织,低温下在含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液中充分匀浆,提取组织蛋白上清,BCA 蛋白定量试剂盒配平组织蛋白浓度,加热变性后低温保存。于 10% SDS-PAGE 中进行蛋白质凝胶电泳,湿转后 5% 脱脂牛奶封闭液室温封闭 1 h,1:1 000 稀释的 Collagen I、Collagen III、Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-9、MST1、LATS1 和 1:8 000 稀释的 GAPDH 一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, TBST 清洗 5 min/次, 3 次,1:7 000 稀释二抗室温孵育 1 h, TBST 清洗 5 min/次, 3 次,避光环境滴加 ECL 发光液后采用 BIO-RAD XRS + 凝胶成像系统采集图像,采用 Image J 软件分析各泳道灰度值。目的蛋白表达水平=目的蛋白条带灰度值/GAPDH 蛋白条带灰度值。

1.8 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0、Prism 9.0 及 Image J 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用方差分析,两两比较用 LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠 Masson 染色阳性面积和心肌组织 Collagen I、Collagen III 蛋白相对表达量比较

各组大鼠 Masson 染色阳性面积和心肌组织 Collagen I、Collagen III 蛋白相对表达量比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。糖尿病组 Masson 染色阳性面积较对照组大 ($P < 0.05$),糖尿病+ SO_2 组较糖尿病组小 ($P < 0.05$),对照组与 SO_2 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);糖尿病组心肌组织 Collagen I、Collagen III 蛋白相对表达量较对照组高 ($P < 0.05$),糖尿病+ SO_2 组较糖尿病组低 ($P < 0.05$),对照组与 SO_2 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1 和图 1。

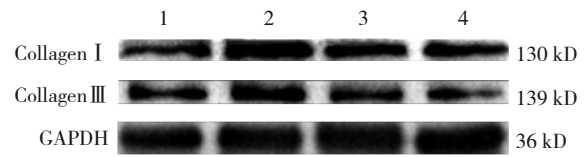
Masson 染色结果发现,与对照组相比,糖尿病组大鼠心肌纤维排列紊乱,心肌间质胶原纤维形成明显增多,蓝染胶原纤维染色阳性面积增加。糖尿病+ SO_2 组大鼠心肌纤维排列紊乱较糖尿病组有所改善,心肌纤维排列相对整齐,心肌间质胶原纤维沉积较糖尿病组减少,蓝染胶原纤维面积较糖尿病组减少。见图 2。

表 1 各组大鼠 Masson 染色阳性面积和心肌组织 Collagen I、Collagen III 蛋白相对表达量比较 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	Masson染色阳性面积/%	Collagen I	Collagen III
对照组	10.54 ± 0.27	0.43 ± 0.01	0.36 ± 0.02
糖尿病组	20.73 ± 1.65	0.73 ± 0.01	0.60 ± 0.01
糖尿病+SO ₂ 组	15.06 ± 0.87	0.06 ± 0.02	0.42 ± 0.01
SO ₂ 组	10.53 ± 0.77	0.46 ± 0.01	0.35 ± 0.01
F 值	67.900	313.100	258.900
P 值	0.000	0.000	0.000

2.2 SO₂对大鼠心肌组织超微结构的影响

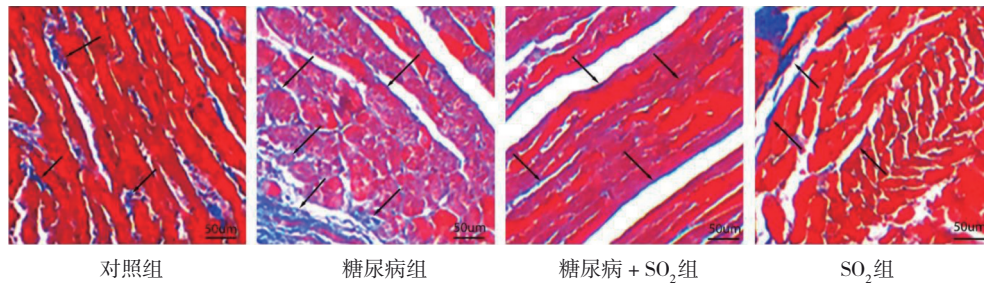
透射电镜结果显示,与对照组相比,糖尿病组大鼠心肌纤维排列紊乱,出现较多的凋亡小体。线粒体



1:对照组; 2:糖尿病组; 3:糖尿病+SO₂组; 4:SO₂组。

图 1 各组大鼠心肌组织 Collagen I 和 Collagen III 蛋白条带

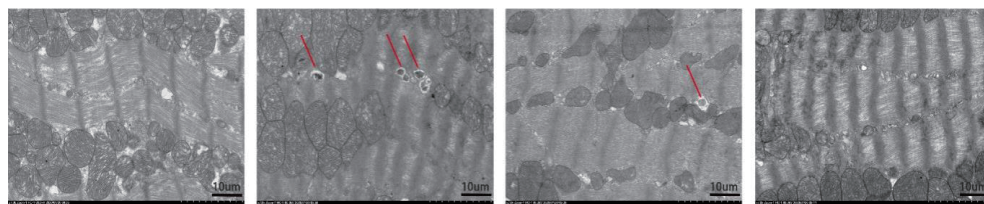
结构出现明显异常,线粒体排列紊乱,形态不规则,线粒体嵴结构模糊,合并有线粒体嵴减少及断裂。糖尿病+SO₂组大鼠心肌纤维排列较糖尿病组相对整齐,凋亡小体减少,线粒体损伤减轻,线粒体排列较整齐,形态结构较规整,线粒体嵴断裂减少。SO₂组与对照组结构相似,心肌纤维排列整齐,未见凋亡小体,线粒体排列整齐,形态规则,线粒体嵴结构清晰。见图3。



对照组 糖尿病组 糖尿病+SO₂组 SO₂组

箭头示蓝染部分为胶原纤维。

图 2 各组大鼠心肌组织 Masson 染色



对照组 糖尿病组 糖尿病+SO₂组 SO₂组

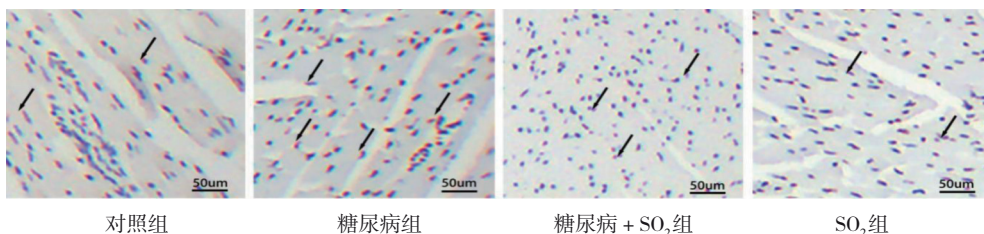
红色箭头示凋亡小体。

图 3 各组大鼠心肌组织透射电镜图 (×1000)

2.3 SO₂对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡的影响

TUNEL 染色结果发现,对照组、糖尿病组、糖尿病+SO₂组和 SO₂组大鼠心肌组织细胞凋亡率分别为 (15.07 ± 3.17)%、(35.10 ± 1.94)%、(22.34 ± 0.46)% 和

(17.61 ± 1.20)% ,经方差分析,差异有统计学意义 (F=61.590, P=0.000)。糖尿病组较对照组高 (P<0.05),糖尿病+SO₂组较糖尿病组低 (P<0.05),对照组与 SO₂组比较,差异无统计学意义 (P>0.05)。见图4。



对照组 糖尿病组 糖尿病+SO₂组 SO₂组

箭头示灰褐色为凋亡阳性细胞。

图 4 各组大鼠心肌组织 TUNEL 染色 (×400)

2.4 各组大鼠心肌组织 Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-9、MST1 和 LATS1 蛋白相对表达量比较

各组大鼠心肌组织 Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-9、MST1 和 LATS1 蛋白相对表达量比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),糖尿病 + SO₂组较糖尿病组低($P < 0.05$),对照组与 SO₂组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2 和图 5。

表 2 各组大鼠心肌组织 Cleaved-caspase-3、Cleaved-caspase-9、MST1 和 LATS1 蛋白相对表达量比较
($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	Cleaved-Caspase-3	Cleaved-Caspase-9	MST1	LATS1
对照组	0.39 ± 0.01	0.53 ± 0.01	0.78 ± 0.01	0.78 ± 0.02
糖尿病组	0.53 ± 0.01	0.65 ± 0.01	1.40 ± 0.01	1.33 ± 0.03
糖尿病+SO ₂ 组	0.39 ± 0.02	0.57 ± 0.02	1.03 ± 0.00	1.01 ± 0.04
SO ₂ 组	0.37 ± 0.01	0.56 ± 0.01	0.80 ± 0.02	0.78 ± 0.01
F 值	113.600	37.700	1825.000	239.100
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

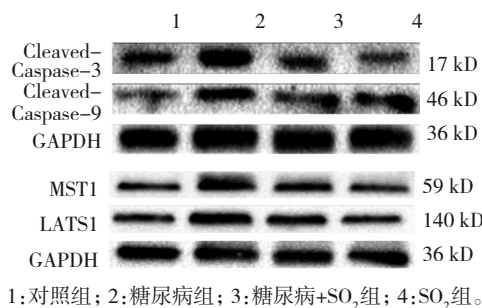


图 5 各组大鼠心肌组织 Cleaved-Caspase-3、Cleaved-Caspase-9、MST1 和 LATS1 蛋白条带图

3 讨论

糖尿病是我国常见的内分泌系统疾病之一,以胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱为特征,心血管系统并发症是糖尿病患者主要的死亡原因^[7]。而糖尿病心肌病是糖尿病常见心血管并发症,而心肌纤维化是糖尿病心肌病的主要病理改变之一^[8]。心肌纤维化可降低心功能和室壁运动能力,并可导致心力衰竭^[9]。心肌成纤维细胞向胶原纤维表型转变并导致胶原纤维大量沉积是心肌纤维化发生、发展的重要机制。SUEMATSU 等^[10]发现糖尿病大鼠心肌组织中胶原纤维形成显著增多,大鼠心功能降低,而抑制心肌纤维化的发生可改善糖尿病大鼠心功能。本

研究结果提示,2 型糖尿病大鼠心肌组织中胶原沉积较对照组显著增加,同时 Masson 染色结果显示在糖尿病大鼠心肌组织中胶原纤维生成较对照组显著增多。故提示心肌纤维化可能是 2 型糖尿病心肌病发生发展的关键环节。

细胞凋亡是细胞自发的程序性死亡方式^[11],由于心肌细胞几乎没有增殖再生能力,故心肌细胞凋亡通常是许多心血管疾病共同病理基础^[12]。心肌细胞凋亡后纤维性修复是导致心肌纤维化和不良预后的主要原因之一。本研究结果发现,糖尿病大鼠在发生明显心肌纤维化的同时,心肌组织中凋亡细胞及凋亡小体显著增多,提示心肌细胞凋亡可能是糖尿病心肌纤维化发生、发展的重要机制,与已发表的研究是相符的^[13-14]。已有研究发现糖尿病大鼠心肌细胞凋亡可导致成纤维细胞表型发生改变,促使胶原纤维沉积及心肌纤维化^[15]。故心肌细胞凋亡可能是 2 型糖尿病心肌纤维化的重要机制,而拮抗心肌细胞凋亡可能成为改善 2 型糖尿病心肌纤维化的重要干预策略。

MST1 和 LATS1 是 Hippo 通路的关键蛋白。近年来研究发现 MST1/LATS1 与细胞凋亡的发生密切相关,是重要的细胞凋亡调控因子^[16-17]。本研究结果发现,2 型糖尿病大鼠心肌组织中 MST1 和 LATS1 表达显著上调。SU 等^[18]报道称高糖环境可导致 H9c2 心肌细胞 MST1 表达上调并增加 LATS1 表达,诱导心肌细胞凋亡。MST1 和 LATS1 也可诱导胰腺细胞死亡,并参与糖尿病的发生,而下调 MST1/LATS1 表达则可以抑制细胞凋亡的发生^[19]。本研究结果提示, MST1/LATS 通路蛋白的调控可能是 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化发生、发展的重要机制之一,而下调 MST1/LATS1 则可能改善 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化。

SO₂ 是内源性气体信号分子的新成员^[20]。近年来研究发现,SO₂ 具有多种重要生理学作用,如抗炎、抗氧化、调节自噬和内质网应激等^[21-22],同时发现 SO₂ 在心血管系统中也发挥重要的信号调控作用^[23]。WANG 等^[22]研究发现 SO₂ 可拮抗心肌纤维化,其机制可能与抑制心肌间质胶原纤维形成有关。本课题组前期研究发现,SO₂ 可改善 1 型糖尿病大鼠心肌纤维化^[24],但其心肌保护的内在机制目前仍未完全阐明^[25]。

综上所述,SO₂ 可抑制心肌细胞凋亡,下调促凋亡蛋白 Cleaved-Caspase3、Cleaved-Caspase9 的表达。

且 SO₂ 干预后可拮抗 2 型糖尿病大鼠心肌组织中 MST1/LATS1 通路过度激活。提示 SO₂ 抑制了 2 型糖尿病大鼠心肌组织促凋亡蛋白及 MST1/LATS1 通路蛋白的表达, 改善了心肌纤维化。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [2] ADAPALA R K, KANUGULA A K, PARUCHURI S, et al. TRPV4 deletion protects heart from myocardial infarction-induced adverse remodeling via modulation of cardiac fibroblast differentiation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(2): 14.
- [3] LI J, SALVADOR A M, LI G P, et al. Mir-30d regulates cardiac remodeling by intracellular and paracrine signaling[J]. *Circ Res*, 2021, 128(1): e1-e23.
- [4] TAO R H, KOBAYASHI M, YANG Y Z, et al. Exercise inhibits doxorubicin-induced damage to cardiac vessels and activation of hippo/YAP-mediated apoptosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2740.
- [5] SUN Y X, SHI H, YIN S Q, et al. Human mesenchymal stem cell derived exosomes alleviate type 2 diabetes mellitus by reversing peripheral insulin resistance and relieving β -cell destruction[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(8): 7613-7628.
- [6] YANG L, ZHANG H, CHEN P L. Sulfur dioxide attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction via inhibition of NLRP3 inflammasome activation in rats[J]. *Nitric Oxide*, 2018, 81: 11-20.
- [7] 李燕, 冯健, 谢发江, 等. 柚皮素通过调控 AMPK/Nrf2/HO-1 信号通路减轻糖尿病小鼠心肌损伤[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(1): 38-46.
- [8] NAKAMURA K, MIYOSHI T, YOSHIDA M, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3587.
- [9] DU J K, YU Q, LIU Y J, et al. A novel role of kallikrein-related peptidase 8 in the pathogenesis of diabetic cardiac fibrosis[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4207-4231.
- [10] SUEMATSU Y, MIURA S I, GOTO M, et al. LCZ696, an angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, improves cardiac function with the attenuation of fibrosis in heart failure with reduced ejection fraction in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(4): 386-393.
- [11] BERTHELOOT D, LATZ E, FRANKLIN B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [12] DONG Y, CHEN H W, GAO J L, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136: 27-41.
- [13] LJUBKOVIC M, GRESSETTE M, BULAT C, et al. Disturbed fatty acid oxidation, endoplasmic reticulum stress, and apoptosis in left ventricle of patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2019, 68(10): 1924-1933.
- [14] FENG C C, PANDEY S, LIN C Y, et al. Cardiac apoptosis induced under high glucose condition involves activation of IGF2R signaling in H9c2 cardiomyoblasts and streptozotocin-induced diabetic rat hearts[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 880-885.
- [15] REN Z Q, YANG K L R, ZHAO M, et al. Calcium-Sensing receptor on neutrophil promotes myocardial apoptosis and fibrosis after acute myocardial infarction via NLRP3 inflammasome activation[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(6): 893-905.
- [16] ZHANG P, ZHANG H L, WANG Y. FGFR4 promotes nuclear localization of GABP to inhibit cell apoptosis in uterine leiomyosarcoma[J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 383(2): 865-879.
- [17] MENG F S, XIE B, MARTIN J F. Targeting the hippo pathway in heart repair[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(11): 2402-2414.
- [18] SU D M, LI Y H, GUAN L N, et al. Elevated MST1 leads to apoptosis via depletion of YAP1 in cardiomyocytes exposed to high glucose[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 13.
- [19] YUAN T, ANNAMALAI K, NAIK S, et al. The hippo kinase LATS2 impairs pancreatic β -cell survival in diabetes through the mTORC1-autophagy axis[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4928.
- [20] LI Y Y, FENG Y J, YE X Y, et al. Endogenous SO₂ controls cell apoptosis: the state-of-the-art[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 729728.
- [21] WANG L, XIE X, KE B W, et al. Recent advances on endogenous gasotransmitters in inflammatory dermatological disorders[J]. *J Adv Res*, 2022, 38: 261-274.
- [22] WANG X B, CUI H, DU J B. Sulfur dioxide ameliorates rat myocardial fibrosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *Histol Histopathol*, 2018, 33(10): 1089-1097.
- [23] HUANG Y Q, ZHANG H, LV B Y, et al. Sulfur dioxide: endogenous generation, biological effects, detection, and therapeutic potential[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(4/6): 256-274.
- [24] LIU M J, LIU S Q, TAN W T, et al. Gaseous signalling molecule SO₂ via hippo-MST pathway to improve myocardial fibrosis of diabetic rats[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 8953-8963.
- [25] 赵彦瑞, 刘洋, 王东, 等. PI3K/Akt 和 JAK2/STAT3 信号转导通路在 SO₂ 抗大鼠肢体缺血再灌注致急性肺损伤中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(11): 2076-2082.

(李科 编辑)

本文引用格式: 杨奇, 刘茂军, 聂连桂, 等. SO₂对 2 型糖尿病大鼠心肌纤维化的影响及与 MST1/LATS1 的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(10): 32-37.

Cite this article as: YANG Q, LIU M J, NIE L G, et al. The impact of SO₂ on myocardial fibrosis and its relationship with MST1/LATS1 in rat models of type 2 diabetes mellitus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(10): 32-37.