

• 论 著 •

p38 MAPK 在高糖高脂诱导的心肌细胞损伤及氧化应激中的作用研究*

杜发旺, 王纪人, 刘兴会, 潘婷婷, 刘 会, 谭洪文, 陈保林

(贵州省人民医院心内科, 贵州 贵阳 550002)

[摘要] 目的 探讨 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)在高糖高脂诱导的心肌细胞损伤及氧化应激中的作用。方法 高糖(33 mmol/L)及不同浓度高脂(棕榈酸钠 125、250、500、1 000、2 000、4 000 $\mu\text{mol/L}$)不同时间(12、24、48、72 h)干预 H9c2 心肌细胞,选择合适的棕榈酸钠浓度及干预时间。后续将 H9c2 心肌细胞分为对照组(H9c2 组)及高糖高脂组,应用乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒检测细胞培养液中 LDH 的活性,采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测心肌细胞肥大指标心房钠尿肽(ANP)、 α -心肌肌动蛋白(α -SKA)mRNA 的表达,通过 western blotting 技术检测高糖高脂干预 H9c2 心肌细胞 72 h p38 磷酸化/GAPDH 的蛋白表达量,p38 MAPK 的特异性抑制剂(SB203580)分别测定各组中活性氧(ROS)、一氧化氮(NO)的水平。结果 相比对照组,高糖高脂组 LDH 的释放率明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步用 TUNEL 法检测细胞凋亡,结果显示,相比对照组,高糖高脂组细胞凋亡指数也明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高糖高脂可增加 H9c2 细胞中 ANP 及 α -SKA mRNA 水平的表达,相比对照组,其 H9c2 细胞中 ANP 及 α -SKA mRNA 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,高糖高脂组中 p38 磷酸化水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高糖高脂组中的 NO 水平远远高于对照组,而 SB203580 组中 NO 水平明显低于高糖高脂组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。同样,高糖高脂组中的 ROS 水平明显高于对照组,而 SB203580 组中 NO 水平明显低于高糖高脂组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 p38 MAPK 通路参与高糖高脂诱导的心肌细胞损伤及氧化应激,通过抑制 p38 MAPK 表达可以抑制高糖高脂诱导的氧化应激反应。

[关键词] 丝裂原活化蛋白激酶; 高糖高脂; 糖尿病心肌病; 氧化应激; 调控作用

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.12.001

中图法分类号:R363;R34

文章编号:1009-5519(2023)12-1981-06

文献标识码:A

The role of p38 MAPK in the high glucose and fat induced cardiomyocyte injury and oxidative stress*

DU Fawang, WANG Jiren, LIU Xinghui, PAN Tingting, LIU Hui, TAN Hongwen, CHEN Baolin
(Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of p38 mitogen activated protein kinase(p38 MAPK) in cardiomyocyte injury and oxidative stress caused by high glucose and fat levels. **Methods** At different times (12, 24, 48, 72 h), high glucose(33 mmol/L) and high fat concentrations(125, 250, 500, 1 000, 2 000, 4 000 $\mu\text{mol/L}$) were used to intervene the H9c2 cardiomyocytes, so as to select appropriate sodium palmitate concentrations and intervention time. In the following experiment, H9c2 cardiomyocytes were divided into two groups: the control group (the H9c2 group), and high glucose and high fat group. Lactate dehydrogenase (LDH) kit was used to detect LDH activity in cell culture medium, the mRNA expression of hypertrophic indicators including atrial natriuretic peptide(ANP) and α -myocardial actin(α -SKA) were detected by fluorescence real-time quantitative polymerase chain reaction(RT-PCR), and the protein expression of p-p38/GAPDH in H9c2 cardiomyocytes treated with high glucose and fat was detected by western blotting technique at 72 h. The specific inhibitor of p38 MAPK(SB203580) was used to determine the levels of reactive oxygen species(ROS) and nitric oxide(NO) in each group. **Results** In the high glucose and high fat group, the release

* 基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwwkj2019-1-097);贵州省科学技术厅基础研究项目(黔科合基础[2019]1199);贵州省科学技术厅临床研究中心项目(黔科合平台人才[2017]5405);贵州省科技厅临床专项黔科合成果(LC[2021]027);贵州省人民医院青年基金项目(GZSYQN[2019]10号)。

作者简介:杜发旺(1985—),硕士研究生,副主任医师,主要从事结构性心脏病的诊疗工作。

rate of LDH was significantly higher than in the control group ($P < 0.05$). In addition to detecting apoptosis by TUNEL, the results showed the apoptosis index of the high glucose and high fat group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). High glucose and fat could increase the expression of ANP and α -SKA mRNA levels in H9c2 cells, relative to the control group, the ANP and α -SKA mRNA levels in H9c2 cells were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the phosphorylation level of p38 in the high glucose and high fat group was significantly increased, and there was a statistically significant difference ($P < 0.05$). The level of NO in the high glucose and high fat group was significantly higher than that in the control group, while the level of NO in the SB203580 group was significantly lower than that in the high glucose and high fat group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Similarly, the ROS level in the high glucose and high fat group was significantly higher than that in the control group, while the level of NO in the SB203580 group was significantly lower than that in the high glucose and high fat group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The p38 MAPK pathway is involved in the injury and oxidative stress of cardiomyocytes induced by high glucose and fat. Inhibition of p38 MAPK expression can inhibit the oxidative stress response induced by high glucose and fat.

[Key words] Mitogen activated protein kinase; High glucose and fat; Diabetic cardiomyopathy; Oxidative stress; Regulatory effect

糖尿病心肌病(DCM)是一种发病机制复杂、存在多种病因的糖尿病并发症之一,其涉及代谢紊乱、氧化应激、微血管病变及心肌纤维化等机制。在各种原因导致机体氧化应激的情况下,细胞外基质出现增生、胶原蛋白减缓降解,心肌间质纤维化及成纤维细胞增殖可引起心肌细胞肥大、损伤和心肌重构,最终导致心功能受限^[1]。目前已有大量研究表明,高糖高脂引起氧化应激是 DCM 的关键环节^[2],丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,其由细胞外信号相关激酶(ERK)、c-jun NH₂ 末端激酶(JNK)及抗磷酸化的 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p-p38 MAPK)组成。p38 MAPK 可被细胞因子、细胞黏附、激素及神经递质细胞外刺激激活,与细胞的生长增殖、应激及凋亡过程密切相关^[3]。有动物实验提示,抑制 p38 MAPK 可改善氧化应激,并阻碍心肌梗死后的心脏重构和炎症反应,说明 p38 MAPK 与氧化应激有关^[4]。但 p38 MAPK 通路是否参与 DCM 发病机制中氧化应激的调控仍需进一步研究来阐述,故本研究旨在探讨 p38 MAPK 在高糖高脂诱导的心肌细胞损伤及氧化应激中的作用,在机制方面为 DCM 的治疗提供新思路,为提高 DCM 预后方面提供治疗新靶点。

1 材料与方法

1.1 材料 H9c2 细胞(中国科学院上海生命科学研究院细胞中心), p38 MAPK 的特异性抑制剂(SB203580,碧云天生物技术有限公司)DMEM 培养基(美国 Gibco 公司),标准胎牛血清(美国 Gibco 公司),兔多抗 GAPDH(杭州贤至生物有限公司),兔多抗 p-p38 MAPK(美国 Novus 公司),细胞凋亡检测试

剂盒(南京 Vazyme 生物科技股份有限公司),4,6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI,碧云天生物技术有限公司),蛋白裂解液、蛋白抽提试剂盒和 BCA 蛋白定量检测试剂盒(碧云天生物技术有限公司)。实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)仪(ABI)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 从液氮中取出 H9c2 细胞,按照操作说明进行解冻。离心后,将含有 10% 胎牛血清 + 1% 双抗体的完全培养基悬浮细胞接种到培养皿中,在 37 °C、5% 二氧化碳饱和湿度下培养。当细胞密度达到 80% 时传代。用 2 mL 0.25% 胰蛋白酶消化分离细胞,按 1:3 的比例传代制备单细胞悬液。

1.2.2 MTT 法检测细胞存活率 取在对数生长期且生长状态良好的 H9c2 细胞,按照 5×10^3 个/孔接种至 96 孔板中,同时设立对照组,在 37 °C 下过夜培养,细胞孔周围孔内加无菌磷酸盐缓冲液(PBS)。按照如下分组对细胞进行处理: H9c2; H9c2 + 33 mmol/L 葡萄糖 + 125 μ mol/L 棕榈酸钠; H9c2 + 33 mmol/L 葡萄糖 + 250 μ mol/L 棕榈酸钠; H9c2 + 33 mmol/L 葡萄糖 + 500 μ mol/L 棕榈酸钠; H9c2 + 33 mmol/L 葡萄糖 + 1 000 μ mol/L 棕榈酸钠; H9c2 + 33 mmol/L 葡萄糖 + 2 000 μ mol/L 棕榈酸钠; H9c2 + 33 mmol/L 葡萄糖 + 4 000 μ mol/L 棕榈酸钠。先饥饿处理后,再用葡萄糖和棕榈酸钠处理细胞,分别于 12、24、48、72 h 后进行 MTT 检测。加入 150 μ L 二甲基亚砜(DMSO)振荡 10 min 后使用酶标仪分别测定波长在 568 nm 处各孔吸光度值。

1.2.3 乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)含量的检测 根据试剂盒说明书进行,操作结束后用酶标仪测

定各孔波长在 490 nm 处的吸光度值计算其活力。细胞毒性(%)=(处理样品吸光度值-样品对照孔吸光度值)/(细胞最大酶活性的吸光度值-样品对照孔吸光度值)×100%。选择 540 nm 测定各孔吸光度值为横坐标绘制标准曲线计算样品中一氧化氮(NO)水平。依据 532 nm 处吸光度值计算 MDA 含量,MDA 含量(nmol/mg)=(测定吸光度值-对照吸光度值)/(标准吸光度值-空白吸光度值)×标准品摩尔浓度(10 nmol/mL)/样本蛋白摩尔浓度(mg/mL)。

1.2.4 活性氧(ROS)、NO 水平的检测 将 H9c2 心肌细胞分为 3 组:对照组(H9c2 组)及高糖高脂组(H9c2+33 mmol/L 葡萄糖+125 μmol/L 棕榈酸钠组)及 SB203580 组(H9c2+33 mmol/L 葡萄糖+125 μmol/L 棕榈酸钠组+SB203580),分别测定各组中 ROS、NO 水平。

1.2.5 TUNEL 法检测细胞凋亡 用 4%、pH7.4 的多聚甲醛溶液在室温下固定 25 min,爬好细胞的玻片,随后使用 PBS 洗涤,用去离子水稀释至浓度为 20 μg/mL,制备好的载玻片在湿盒内 37 °C 下孵育 60 min,随后用铝箔纸包裹避光。然后用 PBS 洗涤,每次 5 min,共洗涤 3 次。滴加 DAPI,避光下孵育 5 min 后进行染核,用封片液封片,荧光显微镜采集图像(电镜放大倍数 200 倍)。

1.2.6 Western blotting 法检测 p-p38 MAPK 水平 细胞分为 2 组:对照组及高糖高脂组(33 mmol/L 葡萄糖+125 μmol/L 棕榈酸钠)。提取组织总蛋白、计算样品蛋白浓度,随后行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,将聚偏二氟乙烯膜(PVDF 膜)用含 5%脱脂奶粉的 TBST 在室温下浸泡 2 h。随后使用 1%的 BSA 封闭磷酸化蛋白,稀释一抗(1:1 000),并于二抗孵育液中 4 °C 下过夜。用 TBST 稀释 HRP 标记二抗(1:50 000),浸泡于二抗孵育液中,室温下孵育 2 h。用电化学发光(ECL)法

显影后用 BandScan 软件分析各蛋白表达情况。

1.2.7 RT-PCR 检测心房钠尿肽(ANP)、α-心肌肌动蛋白(α-SKA)mRNA 的表达 将 H9c2 细胞分为 2 组:对照组、高糖高脂组(33 mmol/L 葡萄糖+125 μmol/L 棕榈酸钠)。采用 Trizol 法提取 RNA,按 RT-PCR 说明书进行逆转录。两步法进行 PCR 扩增反应,RT-PCR 的引物序列见表 1。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 高糖及不同浓度高脂在不同时间的刺激对 H9c2 心肌细胞增殖的影响 33 mmol/L 葡萄糖及不同浓度的棕榈酸钠(125~4 000 μmol/L)在不同时间(12、24、48、72 h)刺激下,各组细胞增殖率均较对照组逐步降低,在 72 h 时 H9c2 心肌细胞增殖率最低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。细胞增殖率与棕榈酸钠浓度存在剂量相关性,在处理 72 h 时,浓度分别为 125、250、500、1 000、2 000、4 000 μmol/L 的棕榈酸钠细胞增殖率分别为 68%、57%、37%、32%、27% 及 16%。故下一步 H9c2 心肌细胞实验高糖高脂组选择浓度为 33 mmol/L 葡萄糖及 125 μmol/L 棕榈酸钠浓度进行处理 72 h。见图 1。

表 1 RT-PCR 的引物序列

基因	引物	序列(5'→3')	PCR Products 长度
Rat GAPDH	正向	ACAGCAACAGGGTGGTGGAC	253 bp
	反向	TTTGAGGGTGCAGCGAACTT	
Rat ANP	正向	GCCGGTAGAAGATGAGGTCA	174 bp
	反向	GCAGATCTATCGGAGGGGTC	
Rat α-SKA	正向	GGTGTCTCTCTCTATGCCT	152 bp
	反向	GGTAGTCAGTAAGGTTCGCGA	

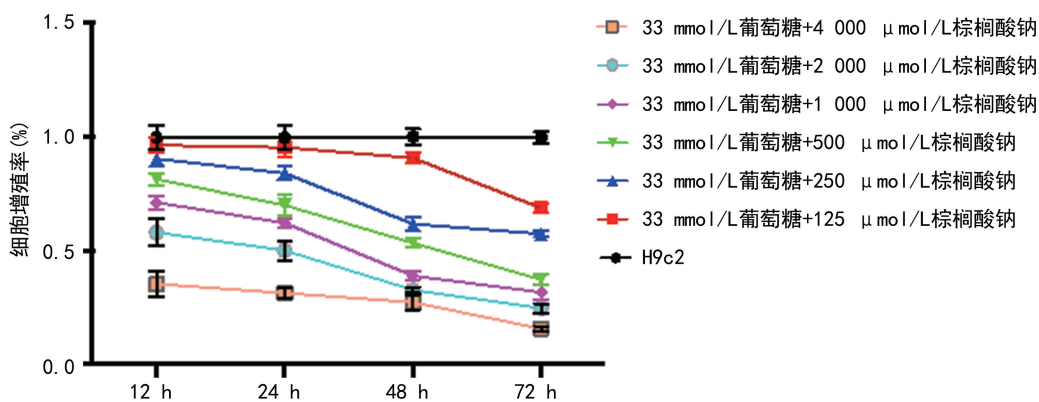


图 1 不同浓度高糖高脂在不同时间刺激对 H9c2 心肌细胞增殖的影响

2.2 高糖高脂对 H9c2 心肌细胞的损伤程度 高糖 高脂组 LDH 的释放率较对照组明显增加,差异有统

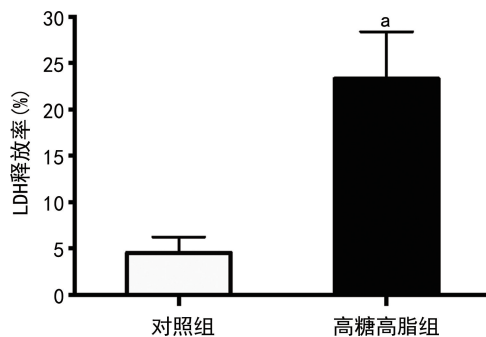
计学意义($P < 0.05$), 见图 2。进一步用 TUNEL 法检测心肌细胞凋亡, 结果显示, 相比对照组, 高糖高脂组心肌细胞凋亡指数明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图 3。综上实验结果提示, 高糖高脂可诱导心肌细胞凋亡、加重心肌细胞损伤, 用高糖高脂(33 mmol/L 葡萄糖 + 125 μ mol/L 棕榈酸钠)干预 H9c2 心肌细胞 72 h 可建造心肌细胞水平 DCM 模型。

2.3 高糖高脂对 H9c2 心肌细胞肥大指标的影响

高糖高脂组 H9c2 心肌细胞中 ANP 及 α -SKA mRNA 的表达明显升高, 与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图 4。

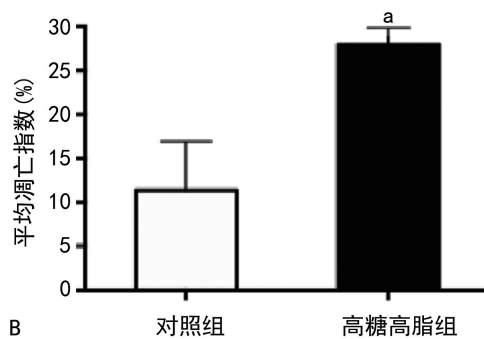
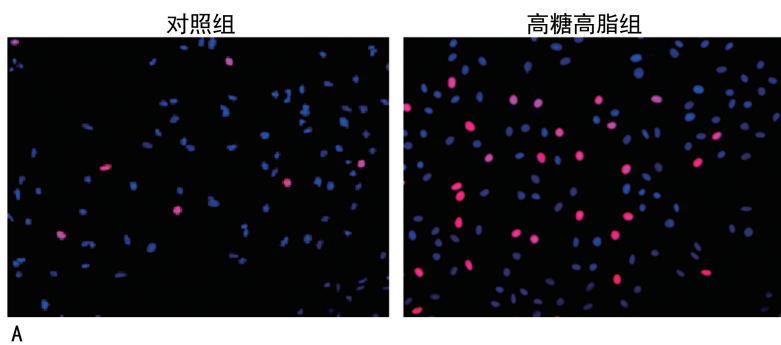
2.4 高糖高脂可诱导 p-p38 MAPK 蛋白表达 与对

照组相比, 高糖高脂组中 p-p38 水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见图 5。



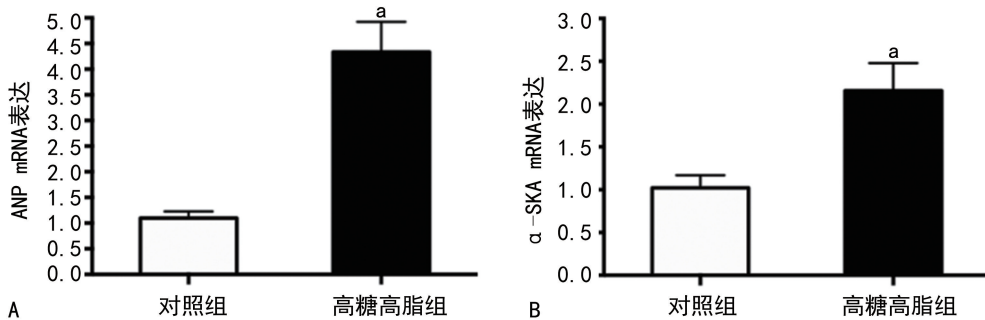
注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

图 2 高糖高脂对 H9c2 心肌细胞 LDH 释放率的影响



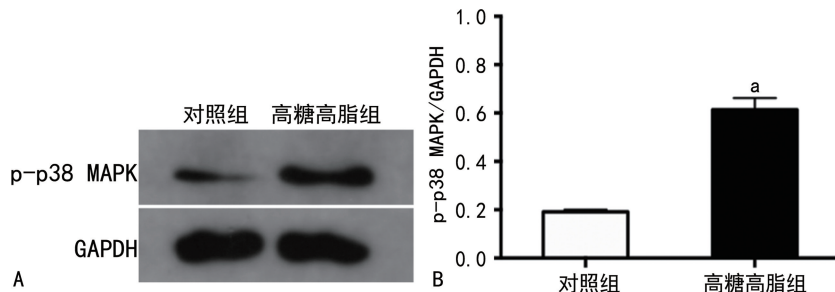
注: A. 电镜放大倍数 200 倍, 红色荧光为凋亡细胞, 蓝色荧光为细胞核; B. 2 组细胞凋亡指数比较; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

图 3 高糖高脂对 H9c2 心肌细胞凋亡的影响



注: A. ANP mRNA 的表达; B. α -SKA mRNA 的表达; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

图 4 2 组 ANP、 α -SKA mRNA 表达水平比较



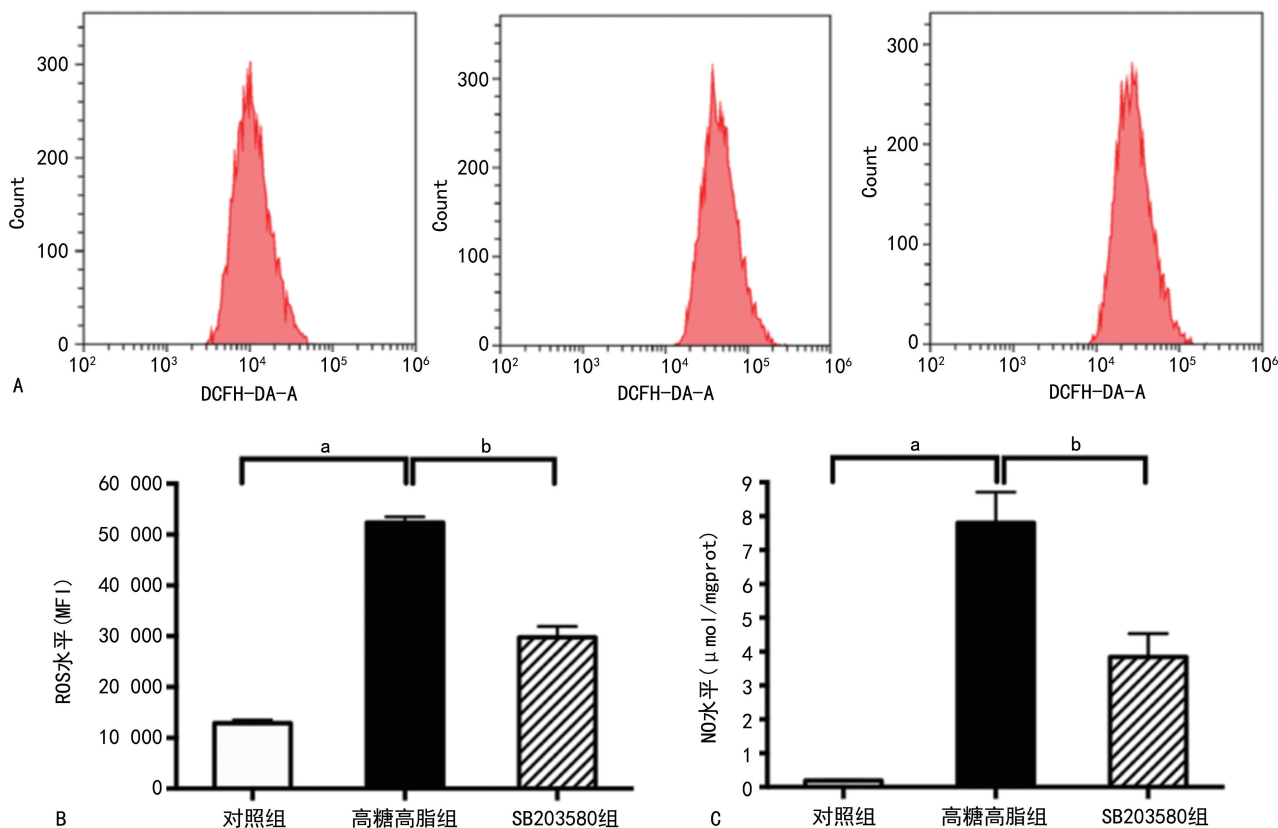
注: A. 电泳图; B. 条形图; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

图 5 高糖高脂干预 H9c2 心肌细胞 72 h p-p38/GAPDH 的蛋白表达量

2.5 p38 MAPK 在 DCM 炎症反应及氧化应激中的调控作用 高糖高脂组 NO 水平明显高于对照组,

SB203580 组 NO 水平较高糖高脂组明显降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。同样, 高糖高脂组 ROS

水平明显高于对照组,经 SB203580 处理后,ROS 水平明显低于高糖高脂组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 6。



注:A、B. 各组 ROS 水平;C. 各组 NO 水平。与对照组比较,^a $P < 0.01$;与高糖高脂组比较,^b $P < 0.05$ 。

图 6 各组 ROS、NO 水平比较

3 讨论

DCM 是指糖尿病患者无法用冠状动脉疾病、高血压和瓣膜疾病解释的心肌损伤。DCM 的病理生理机制是包括心肌细胞代谢改变、钙调节受损、线粒体功能障碍、氧化应激增加、心肌纤维化、凋亡诱导升高和微血管疾病相关的多因素的过程^[5]。评价心肌细胞病理性肥大的常用标志物有 ANP、脑钠肽(BNP)及 α -SKA,当心肌细胞病理性肥大时,这些标志物会不同程度地增加^[6]。随着糖尿病并发症及发生率的逐年升高,明确 DCM 的发生、发展机制并进行精准化治疗成为目前的研究热点。本研究使用高糖高脂诱导 DCM 细胞模型,通过 RT-PCR 检测各组心肌细胞中 ANP、 α -SKA 的表达水平,结果表明高糖高脂(33 mmol/L 葡萄糖 + 125 $\mu\text{mol/L}$ 棕榈酸钠)干预细胞 72 h 时 ANP、 α -SKA 表达增多,测量了各组细胞在各时间段干预后的 LDH 含量,结果表明高糖高脂组 LDH 释放率明显升高,TUNEL 结果提示高糖高脂组细胞凋亡指数明显升高,说明在 DCM 的发生、发展过程中常伴随着细胞损伤。相关研究表明,高糖高脂可引起心肌间质细胞增生,刺激成纤维细胞合成胶原增加、减少其分解,引起心肌细胞凋亡增加,从而导致心

肌纤维化及凋亡,抗炎及降糖药物可改善高糖及高脂引起的上述心肌损害^[7-8]。

本研究通过 western blotting 检测对照组和高糖高脂组中 p38 MAPK 蛋白表达量,结果表明高糖高脂可以诱导 H9c2 细胞中 p38 发生磷酸化。提示 p38 MAPK 是高糖高脂诱导 DCM 发生、发展过程中的重要物质。p38 MAPK 涉及广泛的信号通路进而产生多方向的生物功能,p38 MAPK 能够调节细胞肥大,受多种上游通路的细胞外应激源激活的刺激,如氧化应激、炎症细胞因子^[9-10]。在糖尿病过程中,可能会发生一些由高糖的累积和 ROS 产生而导致微生物感染的易感性增加,清除感染的能力降低,高糖直接触发信号通路调控产生 ROS、氧化应激和细胞死亡^[11]。p38 MAPK 可被 ROS 激活,相反 p38 MAPK 也可调节 ROS 水平,从而形成一个循环调节^[12]。

本研究发现,高糖高脂诱导的心肌细胞中 ROS、NO 水平可被 SB203580 不同程度地抑制。这说明 p38 MAPK 在调控 DCM 炎症反应中起着至关重要的作用,p38 MAPK 的上调及 ROS 的升高可上调肥胖和胰岛素抵抗个体中不平衡的能量代谢和心肌脂质积累,从而导致葡萄糖摄取的增加,引起心脏功能障

碍,同时 ROS 上调可进一步刺激 p38 MAPK 活化,并在心肌细胞中引发线粒体功能障碍^[13]。p38 MAPK 活性是缺氧诱导心肌细胞促血管生成活性所必需的,而 p38 MAPK 在心肌细胞中的激活足以促进旁分泌信号介导的促血管生成活性^[14]。在缺血再灌注损伤的大鼠心肌细胞模型中发现抑制 p53 可显著减少细胞凋亡。缺氧再灌注后,p53 磷酸化程度与 p38 α 丝氨酸活化蛋白活化和 ROS 有关,阻断 p53 导致 p38 β 活性增强,ROS 减弱,提示缺血相关的应激过程中,p38 α MAPK 磷酸化 p53 后,心肌细胞发生 p53 依赖性的细胞凋亡,导致 p38 β 的抑制,ROS 增强^[11]。也有研究提示,p38 β MAPK 通过对线粒体主要 ROS 清除酶——锰 SOD 的调节来发挥对缺血性心肌病的心肌保护作用^[15]。p38 MAPK 的失活或抑制能够恢复糖尿病的心脏功能^[16]。以上证据表明,p38 MAPK 在心血管系统中异常表达,使用 p38 抑制剂抑制 p38 MAPK 的激活可显著减缓 DCM 的发展,这表明 p38 MAPK 在 DCM 的诊断和治疗方面可作为通路目标进一步研究。

综上所述,p38 MAPK 通路参与 DCM 发病机制中心肌细胞损伤及氧化应激的调控,通过抑制 p38 MAPK 表达可以抑制 DCM 进展过程中的氧化反应。在机制方面为 DCM 的治疗提供了新思路,在预后方面提供了治疗新靶点。但同时也提示,在 DCM 下游及上游调控通路方面及是否有其他通路在 DCM 的发展过程中发挥作用还需进一步研究。

参考文献

- [1] GOYAL B R, MEHTA A A. Diabetic cardiomyopathy: Pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2013, 32(6): 571-590.
- [2] PENG M L, FU Y, WU C W, et al. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 907757.
- [3] FENINI G, GROSSI S, GEHRKE S, et al. The p38 mitogen-activated protein kinase critically regulates human keratinocyte inflammasome activation [J]. *J Invest Dermatol*, 2018, 138(6): 1380-1390.
- [4] ZHOU Y, PENG D D, CHONG H, et al. Effect of isoflurane on myocardial ischemia-reperfusion injury through the p38 MAPK signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(3): 1342-1349.
- [5] ZHENG H, ZHU H, LIU X, et al. Mitophagy in diabetic cardiomyopathy: Roles and mechanisms [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 750382.
- [6] NAKAMURA M, SADOSHIMA J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(7): 387-407.
- [7] JIA W, BAI T, ZENG J, et al. Combined administration of metformin and atorvastatin attenuates diabetic cardiomyopathy by inhibiting inflammation, apoptosis, and oxidative stress in type 2 diabetic mice [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 634900.
- [8] HE M, LI M, GUO Z K. STAT 4 regulates cardiomyocyte apoptosis in rat models of diabetic cardiomyopathy [J]. *Acta Histochem*, 2022, 124(4): 151872.
- [9] XU F, YU H, LIU J, et al. α B-crystallin regulates oxidative stress-induced apoptosis in cardiac H9c2 cells via the PI3K/AKT pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(3): 2517-2526.
- [10] YU W, ZHA W, GUO S, et al. Flos puerariae extract prevents myocardial apoptosis via attenuation oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98044.
- [11] VOLPE C M O, VILLAR-DELFINO P H, DOS ANJOS P M F, et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 119.
- [12] XIONG W, CHEN H, LU J, et al. IL-39 increases ROS production and promotes the phosphorylation of p38 MAPK in the apoptotic cardiomyocytes [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2021, 59(3): 195-202.
- [13] PARTINGTON C, HODGKISS-GEERE H, WOODS G R T, et al. The effect of obesity and subsequent weight reduction on cardiac structure and function in dogs [J]. *BMC Vet Res*, 2022, 18(1): 351.
- [14] ROSE B A, YOKOTA T, CHINTALGATTU V, et al. Cardiac myocyte p38 α kinase regulates angiogenesis via myocyte-endothelial cell crosstalk during stress-induced remodeling in the heart [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(31): 12787-12800.

意义。有研究发现, VC 的进展和存在与不良结果独立相关^[2]。本研究结果表明, 围透析期患者中超过半数合并低蛋白血症和(或)炎症, 而低蛋白血症和(或)炎症与 CAC 和 CAC 进展显著相关, 因此临床应进一步关注抗炎或营养干预对 CKD 患者 VC 进展的影响, 以期改善围透析期患者的 VC 现状, 从而提高围透析期 CKD 患者的远期预后。

参考文献

[1] 《中国围透析期慢性肾脏病管理规范》专家组. 中国围透析期慢性肾脏病管理规范[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(8): 690-704.

[2] HENAUT L, CHILLON J M, KAMEL S, et al. Updates on the mechanisms and the care of cardiovascular calcification in chronic kidney disease[J]. Semin Nephrol, 2018, 38(3): 233-250.

[3] 仰欣, 张晓良. 慢性肾脏病血管钙化治疗的进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2021, 30(4): 374-378.

[4] DAI L, GOLEMBIEWSKA E, LINDHOLM B, et al. End-stage renal disease, inflammation and cardiovascular outcomes[J]. Contrib Nephrol, 2017, 191: 32-43.

[5] 杨星梦, 马晓迎, 生玉平. 慢性肾脏病血管钙化研究进展[J]. 中国当代医药, 2021, 28(31): 33-37.

[6] HASHIBA T, TANAKA M, HONDA T, et al. Aortic arch calcification affects causes of death in patients on hemodialysis: A retrospective cohort study[J]. Renal Replac Ther, 2022, 8: 5.

[7] XIONG J Q, CHEN X M, LIANG C T, et al. Prognosis and risk factors for cardiac valve calcification in Chinese end-stage kidney disease patients on combination therapy with hemodialysis and hemodiafiltration[J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 224-232.

[8] 冯敬芳, 王雯瑾, 饶龙华. 维持性血液透析患者血清 HIF-1 α 、VEGF 水平与冠状动脉钙化的相关

性[J]. 河北医学, 2019, 25(5): 759-763.

[9] CHEN B, ZHAO Y, HAN D, et al. Wnt1 inhibits vascular smooth muscle cell calcification by promoting ANKH expression[J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 135: 10-21.

[10] SUETA D, HOKIMOTO S, SAKAMOTO K, et al. Validation of the high mortality rate of malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome: Community based observational study[J]. Int J Cardiol, 2017, 230: 97-102.

[11] KANDARINI Y, MAHADITA G W, HERAWATI S, et al. High C-terminal fibroblast growth factor-23, intact parathyroid hormone, and interleukin-6 as determinants of valvular calcification in regular hemodialysis patients[J]. Int J Gen Med, 2022, 15: 4227-4236.

[12] ALLAWI A A D. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) in patients with end stage renal disease on maintenance hemodialysis(a single centre experience)[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(2): 91-97.

[13] OKAMOTO T, TSUTAYA C, HATAKEYAMA S, et al. Low serum butyrylcholinesterase is independently related to low fetuin-A in patients on hemodialysis: A cross-sectional study[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(9): 1713-1720.

[14] Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney Int Suppl (2011), 2017, 7(1): 1-59.

[15] 余毅, 刘书凤, 王琰, 等. 维持性血液透析患者人体成分分析评估营养状况[J]. 中国血液净化, 2016, 6(15): 353-356.

(收稿日期: 2022-10-29 修回日期: 2023-02-18)

(上接第 1986 页)

[15] LIU H, YANAMANDALA M, LEE T C, et al. Mitochondrial p38 β and manganese superoxide dismutase interaction mediated by estrogen in cardiomyocytes[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85272.

[16] WANG S, GU J, XU Z, et al. Zinc rescues obesity-

induced cardiac hypertrophy via stimulating metallothionein to suppress oxidative stress-activated BCL10/CARD9/p38 MAPK pathway[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(6): 1182-1192.

(收稿日期: 2022-11-08 修回日期: 2023-03-08)