

• 论 著 •

外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 对糖尿病心肌病的相关性分析*

王丹¹, 侯瑜^{2△}, 李志恒¹

1. 宝鸡第三医院检验科, 陕西宝鸡 721300; 2. 铜川市人民医院内分泌科, 陕西铜川 727031

摘要:目的 探讨外周血单个核细胞沉默信息调节因子 2 相关酶 3(Sirt3)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1(Caspase-1)对糖尿病心肌病(DCM)的评估作用及与心肌纤维化、左心功能的相关性。方法 选取 2020 年 5 月至 2024 年 8 月宝鸡第三医院收治的 116 例 DCM 患者作为 DCM 组, 116 例单纯 2 型糖尿病非心肌病患者作为对照组, 所有患者均接受超声心动图检查, 检测外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达及心肌纤维化指标、左心功能指标。采用 Logistic 回归分析外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达对 2 型糖尿病患者发生 DCM 的影响, 受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达对 2 型糖尿病患者发生 DCM 的诊断价值, DeLong Z 检验曲线下面积(AUC)的差异。采用 Pearson 相关分析 DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达水平与心肌纤维化指标、左心功能指标的相关性。结果 DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3 表达水平低于对照组($P < 0.05$), Caspase-1 表达水平高于对照组($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, Sirt3 低表达、Caspase-1 高表达是 2 型糖尿病患者发生 DCM 的危险因素($P < 0.05$)。联合 Sirt3、Caspase-1 诊断 2 型糖尿病患者发生 DCM 的 AUC 为 0.879, 高于单独指标诊断的 0.815、0.807($P < 0.05$)。DCM 组血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白水平, 左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)高于对照组($P < 0.05$), 左心室射血分数(LVEF)、舒张早期/舒张末期心室充盈速率(E/A)低于对照组($P < 0.05$)。DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3 表达与血清 sST2、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、LVEDD、LVESD 呈负相关($P < 0.05$), 与 LVEF、E/A 呈正相关($P < 0.05$), Caspase-1 则相反。结论 DCM 患者外周血单个核细胞中 Sirt3 表达水平降低, Caspase-1 的表达水平增高, Sirt3 低表达及 Caspase-1 高表达与 2 型糖尿病患者罹患 DCM, 左心功能低下及心肌纤维化有关。Sirt3 和 Caspase-1 联合检测能更有效地评估 2 型糖尿病患者发生 DCM 的风险。

关键词:糖尿病心肌病; 心肌纤维化; 左心功能; 沉默信息调节因子 2 相关酶 3; 半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.06.014

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2026)06-0717-06

文献标志码:A

Correlation analysis of Sirt3, Caspase-1 in peripheral blood mononuclear cells and myocardial fibrosis, left ventricular function in diabetic cardiomyopathy*

WANG Dan¹, HOU Yu^{2△}, LI Zhiheng¹

1. Department of Clinical Laboratory, Baoji Third Hospital, Baoji, Shaanxi 721300, China;

2. Department Endocrine, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727031, China

Abstract: Objective To explore the evaluation effect of silent information regulator 2-related enzyme 3 (Sirt3) and cysteine aspartate specific protease-1 (Caspase-1) in peripheral blood mononuclear cells on diabetic cardiomyopathy (DCM) and their correlation with myocardial fibrosis and left ventricular function. **Methods** From May 2020 to August 2024, 116 patients with DCM admitted to the Baoji Third Hospital were selected as the DCM group, and 116 patients with type 2 diabetes without cardiomyopathy were selected as the control group. All patients underwent echocardiography to detect the expression of Sirt3 and Caspase-1 in peripheral blood mononuclear cells, as well as myocardial fibrosis indicators and left ventricular function indicators. Logistic regression analysis was used to investigate the impact of the expression of Sirt3 and Caspase-1 in peripheral blood mononuclear cells on the occurrence of DCM in type 2 diabetic patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of the expression of Sirt3 and Caspase-1 in peripheral blood mononuclear cells for the occurrence of DCM in type 2 diabetic patients. The DeLong Z test was used to compare the differences in the area under the curve (AUC). Pearson correlation anal-

* 基金项目:陕西省卫生健康委员会 2022 年度卫生健康科研项目(2022B027)。

作者简介:王丹,女,主管技师,主要从事免疫学检验研究。△ 通信作者, E-mail:616617687@qq.com。

ysis was used to investigate the correlation between the expression levels of Sirt3 and Caspase-1 in peripheral blood mononuclear cells of the DCM group and myocardial fibrosis indicators and left ventricular function indicators. **Results** The expression level of Sirt3 in peripheral blood mononuclear cells of the DCM group was lower than that of the control group ($P < 0.05$), while the expression level of Caspase-1 was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The results of Logistic regression analysis showed that low expression of Sirt3 and high expression of Caspase-1 were risk factors for the occurrence of DCM in patients with type 2 diabetes ($P < 0.05$). The AUC of combined detection of Sirt3 and Caspase-1 for diagnosing DCM in patients with type 2 diabetes was 0.879, which was higher than 0.815 and 0.807 of the detection of individual indicators ($P < 0.05$). The levels of serum soluble growth stimulation expression gene 2 protein (sST2), type I collagen, type III collagen, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) in the DCM group were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the left ventricular ejection fraction (LVEF) and the ratio of early diastolic to late diastolic ventricular filling rate (E/A) were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The expression of Sirt3 in peripheral blood mononuclear cells of the DCM group was negatively correlated with serum sST2, type I collagen, type III collagen, LVEDD, and LVESD ($P < 0.05$), and positively correlated with LVEF and E/A ($P < 0.05$), while Caspase-1 was the opposite. **Conclusion** In the peripheral blood mononuclear cells of DCM patients, the expression level of Sirt3 is decreased, while the expression level of Caspase-1 is increased. The low expression of Sirt3 and the high expression of Caspase-1 are associated with the occurrence of DCM, left ventricular dysfunction and myocardial fibrosis in patients with type 2 diabetes. The combined detection of Sirt3 and Caspase-1 can more effectively assess the risk of DCM in patients with type 2 diabetes.

Key words: diabetic cardiomyopathy; myocardial fibrosis; left ventricular function; silent information regulator 2-related enzyme 3; cysteine aspartate specific protease-1

糖尿病心肌病(DCM)是一种由葡萄糖代谢功能障碍引起的心肌疾病,可在早期引起心肌结构的轻微变化,逐渐加重心肌肥大和纤维化,导致心功能不全,最终导致心力衰竭,严重影响糖尿病患者的生活质量^[1-2]。探讨 DCM 相关标志物是实现早期识别、精准干预的关键,有助于降低 DCM 患者心力衰竭风险。有研究显示,心肌纤维化能导致胶原蛋白在心脏组织中沉积,增加心脏僵硬,导致舒张功能障碍,引发心力衰竭甚至死亡,是 DCM 发病和进展的核心病理机制^[3]。细胞焦亡是 DCM 心肌纤维化的关键驱动机制之一,心肌细胞焦亡可释放高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)等损伤模式相关分子,激活成纤维细胞中转化生长因子(TGF)- β 1/Smad 通路,加速胶原沉积和心肌纤维化^[4]。沉默信息调节因子 2 相关酶 3(Sirt3)在线粒体氧化、能量代谢和细胞焦亡中起重要作用,Sirt3 已被证明能通过负向调节 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NLRP3)炎性小体,逆转缺氧/复氧诱导的心肌细胞焦亡^[5],Sirt3 还能抑制细胞焦亡相关蛋白的表达,减缓糖尿病大鼠肺组织纤维化过程^[6]。半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1(Caspase-1)是一种在细胞炎症和焦亡过程中发挥关键作用的蛋白酶,可切割并激活促炎细胞因子白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 转化为成熟形式,促进炎症信号释放,通过切割 Gasdermin D 引发细胞膜穿孔和焦亡^[7]。NLRP3/Caspase-1 信号持续激活,导致 TGF- β 等促纤维化因子释放,促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,诱发纤维化过程^[8]。既往关于 DCM 的研究

多聚焦于心肌组织的焦亡机制,而本研究首次探讨外周血单个核细胞中 Sirt3、Caspase-1 表达水平与心肌纤维化、左心功能损伤程度及 DCM 发病的关系,旨在为 DCM 早期诊断标志物筛选、病情动态监测及治疗靶点开发提供创新性思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 5 月至 2024 年 8 月宝鸡市第三医院(以下简称本院)收治的 116 例 DCM 病患者作为 DCM 组。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》中 2 型糖尿病诊断标准^[9];(2)具有不典型胸痛、劳累性呼吸困难等症状,心电图正常或有房室传导阻滞、室内传导阻滞或 ST-T 段改变,超声心动图显示左心室舒张功能障碍[舒张早期/舒张末期心室充盈速率(E/A) < 0.8]或收缩功能下降[左室射血分数(LVEF) $< 50\%$],心脏 MRI 提示心肌纤维化(T1 mapping 值 > 1020 ms 或延迟钆增强阳性),需排除冠心病、高血压性心脏病、瓣膜性心脏病等其他原因引起的心脏病变^[10];(3)年龄 18~75 岁。排除标准:(1)明确诊断的冠心病、高血压性心脏病、风湿性心脏病、扩张型心肌病等;(2)严重心律失常;(3)严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、慢性感染;(4)近 3 个月内使用过抗炎药物、免疫调节剂或抗氧化剂;(5)妊娠或哺乳期女性;(6)酗酒或药物滥用史;(7)精神疾病或认知障碍无法配合研究;(8)既往使用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂或胰高血糖素样肽-1 受体激动剂。另选取同期本院收治的 116 例单纯 2 型糖尿病非心肌病患者作

为对照组,均符合 2 型糖尿病诊断标准^[9],经心电图、心脏超声及心肌酶谱等检查排除心脏疾病。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》伦理准则,通过本院伦理委员会严格审查并获得批准(伦理审批编号:伦-2020-041)。所有参与者均在充分知情的前提下签署了书面知情同意书,研究期间确保参与者隐私保护与数据安全。

表 1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$ 或 n/n)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男/女	2 型糖尿病病程(年)
对照组	116	65.09±6.27	75/41	7.98±1.53
DCM 组	116	65.12±6.03	72/44	8.02±1.81
<i>t</i> / χ^2		-0.037	0.167	-0.182
<i>P</i>		0.970	0.683	0.856

1.2 方法

1.2.1 外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达检测

所有患者于入院 24 h 内采集空腹外周静脉血 5 mL 注入肝素抗凝试管,等量磷酸盐缓冲液(PBS)稀释血液,将稀释血液和 Ficoll-Paque 分离液(德国默克 Sigma-Aldrich)置于室温平衡 30 min。密度梯度离心法提取单核细胞,加入 5 倍体积预冷 PBS,轻柔吹打混匀,200×g 离心 10 min,弃上清。根据实验需求用培养基调整细胞浓度至 1×10^8 /mL。采用 RNeasy Plus Mini Kit(德国 QIAGEN 公司,货号 53624)提取总 RNA, NanoDrop 2000 紫外分光光度计(美国赛默飞公司)检测 RNA 浓度及纯度,选取 RNA 质量浓度 ≥ 50 ng/ μ L、 A_{260}/A_{280} 1.8~2.0、 A_{260}/A_{230} > 1.5 的总 RNA,应用 RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit 逆转录试剂盒(美国赛默飞公司,货号 352622)将其逆转录为 cDNA。应用 QuantStudio™ 6 Flex 实时定量 PCR 系统(美国 Applied Biosystems 公司)进行逆转录实时荧光定量 PCR(RT-qPCR),反应体系:cDNA 模板 2 μ L(1:10 稀释),上、下游引物各 0.8 μ mol/L, Power SYBR® Green 预混液(美国 Applied Biosystems,货号:A06352) 10 μ L、ddH₂O 补至 20 μ L。反应条件:95 °C 预变性 2 min,然后是 40 个循环的 95 °C 变性 15 s,60 °C 退火 30 s,最后 72 °C 延伸 5 min。引物由上海生工生物工程有限公司合成,序列如下。Sirt3 上游引物为 5'-AGCTGCCAGCAAG-GTTCTTA-3',下游引物为 5'-CCTTTCCACAC-CCTGGACTA-3'; Caspase-1 上游引物为 5'-ATCGCTTTCTGCTCTTCCAC-3',下游引物为 5'-TCCTCCACATCACAGGAACA-3'; GAPDH 上游引物为 5'-AGACAGCCGCATCTTCTTGT-3',下游引物为 5'-CTTGCCGTGGGTAGAGTCAT-3'。以 GAPDH 为内参。选取少量样本(DCM 组 10 例、对照组 10 例),同时检测 GAPDH 与 Sirt3、Caspase-1 的表达,计算 GAPDH 的变异系数,若变异系数 $< 15\%$,则

提示稳定性可接受。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因相对表达水平。

1.2.2 心肌纤维化指标检测

所有患者于入院 24 h 内采集空腹外周静脉血 3 mL,注入无抗凝剂干燥真空采血管(美国 BD 公司,货号:367820),室温直立静置 60 min 待血液完全凝固。取上层淡黄色液体,转移至离心管(美国 Corning 公司,货号:430791),采用 Thermo Fisher Sorvall ST 16R 离心机(美国赛默飞世尔科技有限公司)以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)室温离心 5 min,分离上层血清并分装至冻存管(美国 Axygen 公司,货号:T-310-1),置于 -80 °C Forma 900 超低温冰箱(美国 Thermo Fisher 公司)保存备检,避免反复冻融。瑞士 Hamilton FAME 全自动酶联免疫分析仪,双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)和 I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白水平,sST2 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司(货号:ml063097,批内变异系数 $< 8\%$),I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白试剂盒购自英国 Abcam 公司(货号:E08094h、E08106h)。

1.2.3 超声心动图检查

所有患者于入院 24 h 内接受超声心动图检查,Vivid E95 超声诊断仪(美国 GE 公司)配备 M5Sc-D 相控阵探头(频率范围 1.5~4.0 MHz,根据体型调整,对于体型较瘦的患者,适当提高探头频率,以获取更为清晰的组织结构细节,而针对肥胖患者,降低探头频率,确保超声波能够有效穿透较厚的皮下脂肪及肌肉组织,从而获得理想的成像质量)。患者取左侧卧位,平静呼吸。取胸骨旁左心室长轴切面,清晰显示室间隔与左心室后壁,于舒张末期测量左心室舒张末期内径(LVEDD),于收缩末期测量左心室收缩末期内径(LVESD)。获取心尖四腔心切面和心尖二腔心切面,手动勾画舒张末期与收缩末期心内膜轮廓,仪器自动计算 LVEF。获取心尖四腔心切面,启动脉冲多普勒扫描,取样框置于二尖瓣瓣尖水平,调整扫描速度至 50~100 mm/s,获取舒张期血流频谱,分别测量 E、A,计算 E/A。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,连续变量表经 Kolmogorov-Smirnov 检验服从正态分布,表示为 $\bar{x} \pm s$,使用 Student-*t* 检验;分类变量以例数或百分率表示,使用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达对 2 型糖尿病患者发生 DCM 的影响,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达对 2 型糖尿病患者发生 DCM 的诊断价值,DeLong Z 检验曲线下面积(AUC)的差异。采用 Pearson 分析 DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达水平与心肌纤维化指标、心功能指标的相关性。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组和 DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3、

Caspase-1 表达水平比较 DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3 低于对照组 ($P < 0.05$), Caspase-1 表达均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 对照组和 DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Sirt3	Caspase-1
对照组	116	1.83 ± 0.31	1.53 ± 0.29
DCM 组	116	1.34 ± 0.26	2.03 ± 0.42
t/χ ²		-13.044	10.551
P		<0.001	<0.001

2.2 外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达对 2 型糖尿病患者发生 DCM 的影响

以 2 型糖尿病患者是

否发生 DCM 为因变量(赋值:0=否,1=是),以外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达为自变量,构建 Logistic 回归方程。结果显示,Sirt3 低表达、Caspase-1 高表达是 2 型糖尿病患者发生 DCM 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达对 2 型糖尿病患者发生 DCM 的诊断价值

外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达诊断 2 型糖尿病患者发生 DCM 的 AUC 分别为 0.815、0.807,根据回归结果中的回归系数拟合联合诊断概率值 $\text{Logit}(P) = 3.264 + 0.793 \times \text{Sirt3} + 0.602 \times \text{Caspase-1}$,联合诊断的 AUC 为 0.879,高于单独指标诊断 ($Z = 2.215$ 、 2.504 ,均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 3 外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达对 2 型糖尿病患者发生 DCM 的影响

变量	β	SE	Waldχ ²	OR(95%CI)	P
常数项	3.264	1.492	4.785	26.153(1.405~487.027)	<0.001
Sirt3 低表达	0.793	0.324	5.990	2.210(1.171~4.171)	<0.001
Caspase-1 高表达	0.602	0.296	4.136	1.825(1.022~3.261)	0.001

表 4 外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达对 2 型糖尿病患者发生 DCM 的诊断价值

指标	AUC(95%CI)	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
Sirt3	0.815(0.759~0.863)	1.58	78.45	82.76	0.6120
Caspase-1	0.807(0.750~0.855)	1.76	71.55	87.93	0.5950
联合	0.879(0.830~0.918)	0.53	94.83	83.62	0.7850

2.4 对照组和 DCM 组心肌纤维化指标比较

DCM 组血清 sST2、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 对照组和 DCM 组心肌纤维化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	sST2	I 型胶原蛋白	III 型胶原蛋白
对照组	116	16.25 ± 3.10	96.35 ± 16.27	4.03 ± 1.21
DCM 组	116	40.39 ± 3.26	172.41 ± 34.57	10.53 ± 1.82
t		57.795	21.441	32.032
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 对照组和 DCM 组心功能指标比较

DCM 组 LVEDD、LVESD 高于对照组 ($P < 0.05$), LVEF、E/A 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 对照组和 DCM 组心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	LVEF (%)	E/A
对照组	116	53.26 ± 3.16	34.05 ± 3.06	59.35 ± 4.73	1.20 ± 0.23
DCM 组	116	61.35 ± 4.25	38.42 ± 4.21	45.32 ± 3.06	0.83 ± 0.19
t		16.452	9.043	-26.823	-13.358
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.6 DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达水平与心肌纤维化指标、心功能指标的相关性

DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3 表达与血清 sST2、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、LVEDD、LVESD 呈负相关 ($P < 0.05$),与 LVEF、E/A 呈正相关 ($P < 0.05$);Caspase-1 表达与血清 sST2、I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、LVEDD、LVESD 呈正相关 ($P < 0.05$),与 LVEF、E/A 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 7。

表 7 DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达水平与心肌纤维化指标、心功能指标的相关性

指标	Sirt3		Caspase-1	
	r	P	r	P
sST2	-0.352	0.003	0.346	0.004
I 型胶原蛋白	-0.416	<0.001	0.385	<0.001
III 型胶原蛋白	-0.409	<0.001	0.401	<0.001
LVEDD	-0.382	<0.001	0.357	0.001
LVESD	-0.319	0.006	0.403	<0.001
LVEF	0.421	<0.001	-0.425	<0.001
E/A	0.395	<0.001	-0.419	<0.001

3 讨论

DCM 是一种由胰岛素抵抗、代偿性高胰岛素血

症引起的特殊类型的心脏病,可导致独立于冠状动脉疾病、高血压等传统心血管并发症的心脏结构重塑与功能异常,是糖尿病患者死亡的主要原因^[11]。心肌纤维化是 DCM 的核心病理特征之一,高血糖通过氧化应激激活 RAAS,促进心肌成纤维细胞增殖及胶原合成,启动纤维化过程,随着纤维化进程的推进,可出现收缩功能障碍、心力衰竭、心律失常甚至心源性猝死^[12]。细胞焦亡是一种炎性程序性细胞死亡,通过激活 NLRP3 炎症小体、引发线粒体损伤等刺激成纤维细胞增殖及细胞外基质沉积,促使心肌纤维化和 DCM 发生进展^[13]。

Sirt3 是一种位于线粒体的 NAD⁺ 依赖性脱乙酰酶,可促进超氧化物歧化酶 2 的表达,减少活性氧的产生和积累,缓解细胞焦亡^[14-15]。Sirt3 还通过抑制 TGF- β /Smad,核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路的激活,抑制成纤维细胞的增殖和胶原蛋白的合成,阻止纤维化过程^[16]。本研究表明,DCM 组外周血单个核细胞 Sirt3 表达下调,Sirt3 低表达是 2 型糖尿病患者发生 DCM 的危险因素,并与 DCM 患者心肌纤维化以及心功能受损有关。Sirt3 通过去乙酰化作用激活 AMP-活化蛋白激酶 α (AMPK α),AMPK α 能抑制 NF- κ B、NLRP3 炎症小体激活,阻止心肌细胞焦亡^[17],Sirt3 缺失则促使 NLRP3 炎症小体组装,上调 Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 表达,诱导心肌细胞炎症反应和焦亡^[18],焦亡导致心肌细胞大量丢失,触发替代性纤维化修复过程,诱导心肌纤维化,心脏重塑和心功能下降,进而诱发 DCM。Sirt3 还能通过去乙酰化作用激活叉头框蛋白 O3a (FOXO3a),激活的 FOXO3a 上调抗氧化基因表达,减少氧化应激损伤,降低心肌细胞损伤,进而抑制心肌细胞焦亡的发生^[19],Sirt3 缺失则抑制 FOXO3a 表达,促使心肌焦亡和纤维化,导致心功能损伤和 DCM。

Caspase-1 主要通过炎症小体 NLRP3 激活参与固有免疫反应,NLRP3 炎症小体激活并招募 Caspase-1,活化的 Caspase-1 特异性地切割细胞焦亡的关键执行蛋白 Gasdermin D, Gasdermin D 介导细胞膜形成孔道,导致细胞渗透性肿胀、破裂,引发细胞焦亡^[20]。Caspase-1 还能促使具有生物活性的 IL-1 β 和 IL-18 生成,刺激胶原和细胞外基质过度沉积,增强成纤维细胞增殖,促使纤维化^[21]。本研究结果显示,DCM 组患者外周血单个核细胞中 Caspase-1 的表达水平显著上调,进一步分析发现,Caspase-1 高表达是 2 型糖尿病患者罹患 DCM 的危险因素之一,同时,Caspase-1 表达水平与 DCM 患者的心肌纤维化程度以及心功能受损状况密切相关,提示 Caspase-1 参与 DCM 的病理进程,驱动心肌间质纤维化与心功能恶化。推测可能的原因为:高血糖、氧化应激等刺激下心肌细胞受损,细胞内的模式识别受体识别刺激信号,促使 NLRP3 炎症小体组装,Caspase-1 被招募激活后切割 Gasdermin D,启动细胞焦亡过程^[22]。细胞

焦亡过程中释放的 IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子驱使大量巨噬细胞、中性粒细胞聚集到心肌组织损伤部位,形成炎症级联反应。炎症环境下,TGF- β /Smad 通路激活,促使心肌成纤维细胞增殖和分化,大量合成和分泌 I 型胶原蛋白、III 型胶原蛋白、纤连蛋白等细胞外基质成分,最终形成心肌纤维化^[23]。

本研究 ROC 曲线分析显示,外周血单个核细胞 Sirt3、Caspase-1 表达诊断 2 型糖尿病患者发生 DCM 的 AUC 分别为 0.815、0.807,联合 Sirt3、Caspase-1 诊断效能更高,表明联合检测 Sirt3、Caspase-1 表达能更有效地识别 2 型糖尿病患者发生 DCM 的风险,为临床 DCM 无创筛查和风险分层提供了一种更具潜力的联合生物标志物方案,有助于提高对 DCM 的早期发现率,进而为及时干预、改善患者预后创造有利条件。

综上所述,DCM 患者的外周血单个水平核细胞 Sirt3 表达水平显著降低,而 Caspase-1 表达水平则明显增高。Sirt3 低表达及 Caspase-1 高表达与 2 型糖尿病患者发生 DCM 密切相关,还与患者的心功能低下及心肌纤维化程度有关。外周血单个核细胞 Sirt3 和 Caspase-1 表达水平联合检测能更有效地评估 2 型糖尿病患者发生 DCM 的风险。本研究为 DCM 的早期诊断及病情评估提供了新的潜在生物标志物组合及理论依据。然而,本研究仅聚焦于外周血单个核细胞中 Sirt3 和 Caspase-1 的表达,未对其在心肌组织中的表达及作用机制进行深入探究,后续研究可考虑增加心肌组织样本分析,以明确二者在 DCM 发病过程中的核心作用机制。

参考文献

- [1] SMATI H,QADEER Y K,RODRIGUEZ M,et al. Diabetic cardiomyopathy: what clinicians should know[J]. Am J Med,2025,138(3):387-395.
- [2] 于平,展美屏,祝欣欣,等. 梓醇通过 NLRP3/Caspase-1 通路对糖尿病心肌病大鼠心脏的保护作用及机制[J]. 锦州医科大学学报,2024,45(3):13-18.
- [3] 周喆. 线粒体自噬在糖尿病心肌病心脏纤维化中的作用研究[D]. 成都:西南交通大学,2023.
- [4] FARRAG E A E,HAMMAD M O,SAFWAT S M,et al. Artemisinin attenuates type 2 diabetic cardiomyopathy in rats through modulation of AGE-RAGE/HMGB-1 signaling pathway[J]. Sci Rep,2023,13:11043.
- [5] XU J,CHEN X,NIE W. miR-15b-5p regulates the nlrp3 inflammasome signal through targeting sirt3 to regulate hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte pyroptosis process[J]. Shock,2022,58(2):147-157.
- [6] TANG L,ZHANG D,ZHANG Y,et al. Vitamin D3 alleviates lung fibrosis of type 2 diabetic rats via SIRT3 mediated suppression of pyroptosis[J]. Apoptosis,2023,28(11/12):1618-1627.
- [7] CHU X,ZHANG T,BUKHARI I,et al. Ubiquitination of gasdermin D N-terminal domain directs its membrane

- translocation and pore formation during pyroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1):181.
- [8] SUN S, GONG D, LIU R, et al. Puerarin inhibits NLRP3-caspase-1-GSDMD-mediated pyroptosis via P2X7 receptor in cardiomyocytes and macrophages[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17):13169.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.
- [10] 钱秋海, 倪青, 杨文军. 糖尿病心肌病病证结合诊疗指南 (2021-12-31)[J]. *世界中医药*, 2022, 17(12):1641-1653.
- [11] 陈艳艳, 周洁, 卢作维, 等. 糖尿病心肌病发病机制及治疗研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(8):957-964.
- [12] PAULUS W J. Early appearance of myocardial fibrosis in restrictive diabetic cardiomyopathy [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2023, 16(7):554-556.
- [13] 王敢, 钟江华, 陈小盼. 细胞焦亡在糖尿病心肌病中作用与机制的研究进展[J]. *中国心血管杂志*, 2023, 28(5):495-500.
- [14] 张文强, 李慧, 朱芳红, 等. 丹参多酚酸盐通过 SIRT3/ β -catenin-PPAR γ 信号通路对心肌梗死大鼠的作用及机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(7):1225-1230.
- [15] YAN C, LIN X, GUAN J, et al. SIRT3 deficiency promotes lung endothelial pyroptosis through impairing mitophagy to activate NLRP3 inflammasome during sepsis-induced acute lung injury[J]. *Mol Cell Biol*, 2025, 45(1):1-16.
- [16] 许雅萍, 王语涵, 李南, 等. SIRT3 在纤维化疾病中的研究进展[J]. *生命科学*, 2023, 35(8):1080-1088.
- [17] LUO M, PENG Y, LV D, et al. LncRNA GAS5 downreg-
- ulates NLRP3 inflammasome activation-mediated pyroptosis in sepsis-induced myocardial injury by targeting SIRT3/AMPK α [J]. *Heliyon*, 2023, 9(12):e22939.
- [18] XIONG J, ZHOU Q. The lncRNA HOTAIR attenuates pyroptosis of diabetic cardiomyocytes by recruiting FUS to regulate SIRT3 expression[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(5):458-467.
- [19] WANG L F, LI Q, WEN K, et al. CD38 deficiency alleviates diabetic cardiomyopathy by coordinately inhibiting pyroptosis and apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21):16008.
- [20] XIE W, PENG M, LIU Y, et al. Simvastatin induces pyroptosis via ROS/caspase-1/GSDMD pathway in colon cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):329.
- [21] SU P, MAO X, MA J, et al. Correction: ERR α promotes glycolytic metabolism and targets the NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway to regulate pyroptosis in endometrial cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44(1):23.
- [22] 朱柏树. Irisin 调控 NLRP3/Caspase1/GSDMD 信号通路在运动改善 II 型糖尿病小鼠心肌损伤中的作用机制[D]. 扬州:扬州大学, 2024.
- [23] LU J, HOU Y, LIU S X, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 induces pyroptosis and inflammation of renal epithelial tubular cells in sepsis-induced acute kidney injury by up-regulating the KLF5/NF- κ B pathway[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):187.

(收稿日期:2025-07-13 修回日期:2025-11-16)

(上接第 716 页)

- [17] BRUNO N, TER MAATEN J M, OVCHINNIKOVA E S, et al. MicroRNAs relate to early worsening of renal function in patients with acute heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203:564-569.
- [18] YANG R, XU X, LI H, et al. p53 induces miR199a-3p to suppress SOCS7 for STAT3 activation and renal fibrosis in UUO[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43409.
- [19] ZHANG R, QIN L, SHI J. MicroRNA-199a-3p suppresses high glucose-induced apoptosis and inflammation by regulating the IKK β /NF- κ B signaling pathway in renal tubular epithelial cells[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(6):2161-2171.
- [20] ZHU G, PEI L, LIN F, et al. Exosomes from human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells protect against renal ischemia/reperfusion injury via transferring miR-199a-3p[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):23736-23749.
- [21] ZHAO H H, CHEN C L, CHEN F F, et al. Molecular mechanism of ALKBH5-mediated m⁶A demethylation regulating lipopolysaccharide-induced epithelial-mesenchymal transition in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2024, 40(11):985-995.
- [22] ZHOU F, LIU D, YE J, et al. Circ_0006944 aggravates LPS-induced HK2 cell injury via modulating miR-205-5p/UBL4A pathway [J]. *Autoimmunity*, 2023, 56(1):2276066.
- [23] DAI R, ZHANG L, JIN H, et al. Differential expression profile of urinary exosomal microRNAs in patients with mesangial proliferative glomerulonephritis [J]. *Aging*, 2023, 15(3):866-880.
- [24] XIA J, SUN W, DUN J. LncRNA 1500026H17Rik knock-down ameliorates high glucose-induced mouse podocyte injuries through the miR-205-5p/EGR1 pathway[J]. *Int Urol Nephrol*, 2023, 55(4):1045-1057.
- [25] FANG Z, WANG D, SUN F, et al. Circ-Luc7l absence attenuates diabetic nephropathy progression by reducing mesangial cell excessive proliferation, inflammation, and extracellular matrix accumulation via mediating the miR-205-5p/TGFBR1 pathway [J]. *Biochem Genet*, 2024, 62(6):4896-4913.

(收稿日期:2025-10-07 修回日期:2025-12-12)