

# 基于 GEO 数据库分析心脏重塑中的焦亡相关核心基因及潜在治疗药物

石春蓉<sup>1</sup>, 余良主<sup>2</sup>

(湖北科技学院图书馆<sup>1</sup>, 医学部基础医学院<sup>2</sup>, 湖北 咸宁 437100)

**摘要:**目的 从细胞焦亡角度利用生物信息学方法挖掘心脏重塑相关的核心基因, 分析其功能, 预测可能的治疗药物, 为心脏重塑的诊断与治疗提供理论依据。方法 从美国国立医学图书馆基因表达数据库 GEO 中下载心脏重塑相关基因芯片数据集, 利用 GEO2R 在线分析工具鉴定心脏重塑相关差异表达基因(DEGs)。在 GeneCards 数据库收集细胞焦亡相关基因, 将细胞焦亡相关基因与上述 DEGs 的交集基因构建蛋白互作网络, 鉴定其中的核心基因。利用 Metascape2.0 对交集基因进行 GO 及 KEGG 功能富集分析。最后利用 DGIdb 数据库预测潜在药物与上述核心基因的相互作用。结果 在 GEO 数据库筛选出 GSE24489 数据集, 利用 GEO2R 分析工具鉴定出 1767 个心脏重塑相关 DEGs, 与 GeneCards 数据库中的细胞焦亡相关基因进行交联, 得到 45 个细胞焦亡相关的心脏重塑 DEGs。这些 DEGs 的 GO 分析生物过程主要富集在防御反应的调节、蛋白裂解的调节、炎症反应等。KEGG 通路富集分析显示细胞焦亡相关 DEGs 主要富集于阿尔茨海默病、癌症通路、丙型肝炎、PI3K-Akt 信号途径等。从 45 个 DEGs 中鉴定出 7 个心脏重塑相关核心基因(TLR3、PTGS2、CASP1、CASP8、GSK3 $\beta$ 、VEGFA、MKI67)。DGIdb 数据库预测潜在药物与核心基因相互作用的结果显示, 尼美舒利(Nimesulide)、塞来昔布(Celecoxib)、GSK3 $\beta$  抑制剂 Tideglusib 等药物可能成为治疗心脏重塑的关键候选药物。结论 核心基因 PTGS2 等在心脏重塑的发生发展中具有重要作用, 靶向调节这些核心基因可抑制心脏重塑的发生。

**关键词:** 细胞焦亡; 心脏重塑; 核心基因; 尼美舒利

中图分类号: R541

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.05.002

文章编号: 1006-1959(2024)05-0012-08

## Identification of Pyroptosis-related Hub Genes and Potential Therapeutic Drugs in Cardiac Remodeling Based on GEO Database

SHI Chun-rong<sup>1</sup>, YU Liang-zhu<sup>2</sup>

(Library<sup>1</sup>, School of Basic Medical Sciences<sup>2</sup>, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei, China)

**Abstract: Objective** To explore the pyroptosis-related hub genes in cardiac remodeling by bioinformatics methods from the perspective of pyroptosis, analyze their functions, predict possible therapeutic drugs, and provide theoretical basis for the diagnosis and treatment of cardiac remodeling. **Methods** The gene chip data set related to cardiac remodeling was downloaded from the Gene Expression Omnibus (GEO) database of the National Library of Medicine in the United States, and the differentially expressed genes (DEGs) related to cardiac remodeling were identified by GEO2R online analysis tool. The pyroptosis-related genes were collected in the GeneCards database, and the protein interaction network was constructed between the pyroptosis-related genes and the intersection genes of the above DEGs to identify the core genes. Metascape2.0 was used to perform GO and KEGG functional enrichment analysis on the intersection genes. Finally, the DGIdb database was used to predict the interaction between potential drugs and the above core genes. **Results** The dataset GSE24489 was screened out from the GEO database as a cardiac remodeling-related dataset, and 1767 cardiac remodeling-related DEGs were screened out from GSE24489 and intersected with the pyroptosis-related genes from the GeneCards database to obtain 45 pyroptosis-related DEGs in cardiac remodeling. GO analysis of these DEGs showed that biological processes were mainly enriched in the regulation of defense response, regulation of protein cleavage, inflammatory response, etc. KEGG pathway enrichment analysis showed that DEGs related to pyroptosis were mainly enriched in Alzheimer's disease, cancer pathway, hepatitis C, PI3K-Akt signaling pathway and so on. Nine cardiac remodeling-related hub DEGs (TLR3, PTGS2, CASP1, CASP8, GSK3 $\beta$ , VEGFA, MKI67) were identified from these pyroptosis-related DEGs. The results of the DGIdb database predicting the interaction between potential drugs and hub genes showed that drugs such as Nimesulide, Celecoxib, and GSK3 $\beta$  inhibitor Tideglusib might become key candidates for the treatment of cardiac remodeling. **Conclusion** These identified hub genes such as PTGS2 may play an important role in the occurrence and development of cardiac remodeling and represent new therapeutic targets for the treatment of heart remodeling.

**Key words:** Cell pyroptosis; Cardiac remodeling; Hub genes; Nimesulide

作者简介: 石春蓉 (1979.3-), 女, 湖北赤壁人, 本科, 助理馆员, 主要从事疾病的医学信息学研究

通讯作者: 余良主 (1972.10-), 男, 湖北通山县人, 博士, 教授, 主要从事心脏重病病理机制及治疗研究

心脏重塑(cardiac remodeling)是一种以心肌细胞肥大、凋亡及间质纤维化为特征的病理过程,常见于高血压、心肌梗死、糖尿病等多种心血管疾病中,是这些心血管病易于并发心力衰竭的独立危险因素<sup>[1]</sup>。血管紧张素 II(Ang II)等多种神经体液因子参与了心脏重塑过程<sup>[2]</sup>。尽管血管紧张素转换酶抑制剂(ACEIs)和血管紧张素 II 受体阻断剂(ARB)等药物已被证明可以改善心脏功能,延缓心脏重塑的进程<sup>[3]</sup>,但这些药物并不能逆转心脏重塑。据《中国心血管健康与疾病报告 2021 概要》所述<sup>[4]</sup>,中国心血管病患病率处于持续上升阶段。据推算,心血管疾病现有患病人数 3.30 亿,包括高血压 2.45 亿,冠心病 1100 万,心力衰竭 890 万,风湿性心脏病 250 万等。2017 年心血管病死亡率仍居首位,心血管疾病必将给当前社会带来日益加重的经济负担。因此,迫切需要深入研究心脏重塑的发病新机制,以帮助开发针对心脏重塑的更有效的治疗策略。

越来越多的证据表明,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)介导的细胞焦亡(pyroptosis)在心脏重塑中起着关键作用。细胞焦亡是一种与炎症相关的程序性细胞死亡,NLRP3 炎症小体激活是焦亡发生的关键步骤。激活的 NLRP3 炎症小体可激活 caspase-1,将前体 pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18 切割成 IL-1 $\beta$  和 IL-18,从而释放这些炎症因子,诱导细胞损伤<sup>[5]</sup>。在 Ang II 诱导小鼠心脏重塑中,NLRP3 炎症小体被激活<sup>[6,7]</sup>。NLRP3 炎症小体特定成分的基因剔除或药理抑制则减轻 Ang II 诱导的心脏炎症和纤维化<sup>[7]</sup>。选择性 NLRP3 抑制剂 MCC950 可减弱压力负荷过重小鼠的心肌肥厚、纤维化和炎症反应。因此,NLRP3 炎症小体激活介导的细胞焦亡被认为是治疗心脏重塑的潜在靶点。近年来,转录组测序技术的快速发展为探索肿瘤和非肿瘤性疾病分子机制提供了新的方向<sup>[8]</sup>。目前,已有越来越多的心脏疾病相关 RNA 测序和微阵列数据集被上传到美国国立医学图书馆的基因表达数据库(GEO)中,为心脏重塑标记基因的生物信息学研究提供了机会。然而,与癌症研究相比,心脏疾病研究获取组织样本的机率和数量相对较小,这极大地限制了心脏重塑的生物信息学研究<sup>[9]</sup>。目前心脏重塑的生物信息学研究相对较少,仅限于动物疾病模型研究。心脏重塑中焦亡相关基因的生物信息学研究尚未见报道。

为此,本研究利用美国国立医学图书馆的基因表达数据库(GEO)作生物信息学分析,鉴定压力负荷过重型心脏重塑中的细胞焦亡相关核心基因,并预测针对核心基因的潜在药物,为探索心脏重塑的发病机制和潜在治疗靶点提供理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 GEO 差异性表达基因获取 使用关键词“heart AND (remodeling OR hypertrophy OR fibrosis) AND pressure overload”搜索 NCBI 中的 GEO 数据库,从 GEO 数据库下载基因表达数据集 GSE24489 和 GSE99459。GSE24489 基于 GPL1261 平台进行处理,包含 3 只对照组小鼠和 4 只主动脉缩窄性心脏重塑组小鼠的心脏样本。使用 R 的 limma 软件包对数据进行归一化。

1.2 差异表达基因分析 使用在线网络工具 GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r/>)鉴定 GSE24489 中对照组小鼠和心脏重塑组小鼠之间的差异表达基因(DEGs)。在 GEO2R 中使用 Benjamini 和 Hochberg 法来调整  $P$  值,以减少假阳性。然后,根据以下纳入标准获得两组间的 DEGs,即  $P < 0.05$  和  $|\text{Log}_2\text{FC}|$  (以 2 为底的倍数变化对数值的绝对值)  $> 1$ 。利用 TBtools 软件制作 DEGs 的火山图和热图。

1.3 细胞焦亡相关 DEGs 的鉴定 细胞焦亡相关基因从 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)下载。然后,将细胞焦亡相关基因与 GSE24489 中的 DEGs 进行交联,以获得焦亡相关 DEGs。利用 TBtools 软件制作焦亡相关 DEGs 的火山图和热图。

1.4 细胞焦亡相关 DEGs 的功能富集分析 在线生物工具 Metascape (<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)用于对 GSE24489 中的焦亡相关 DEGs 进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)途径富集分析。GO 分析包括生物过程(BP)、细胞成分(CC)和分子功能(MF)3 种类别。 $P < 0.05$  被认为差异有统计学意义。使用在线生物信息学分析平台 SangerBox 绘制焦亡相关 DEGs 的 GO 和 KEGG 途径富集分析气泡图。

1.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建及核心基因的筛选 利用在线 STRING 数据库 (<http://stringdb.org/>)构建了 PPI 网络,然后使用 Cytoscape v3.8.2 软件进行可视化。Cytoscape 软件的 Cytohubba 插件用于筛选该 PPI 网络中顶级排序的前 10~15 个

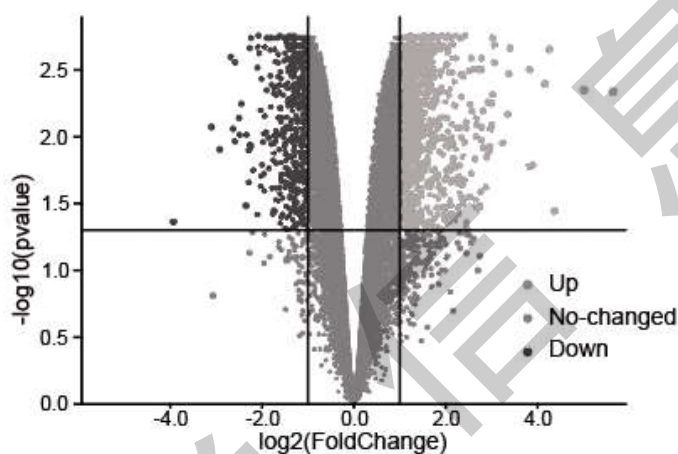
关键基因,作为心脏重塑核心基因。

1.6 药物-靶基因相互作用分析 将上述鉴定的细胞焦亡相关核心基因导入药物-基因互作数据库 (DGIdb),查找可能靶向这些核心基因的潜在药物。那些被预测到可与心脏重塑核心基因产生已知的相互作用类型的药物被视为可用于治疗心脏重塑的潜在药物。随后,潜在药物和相应靶基因之间的相互作用通过 Cytoscape 软件进行可视化。

## 2 结果

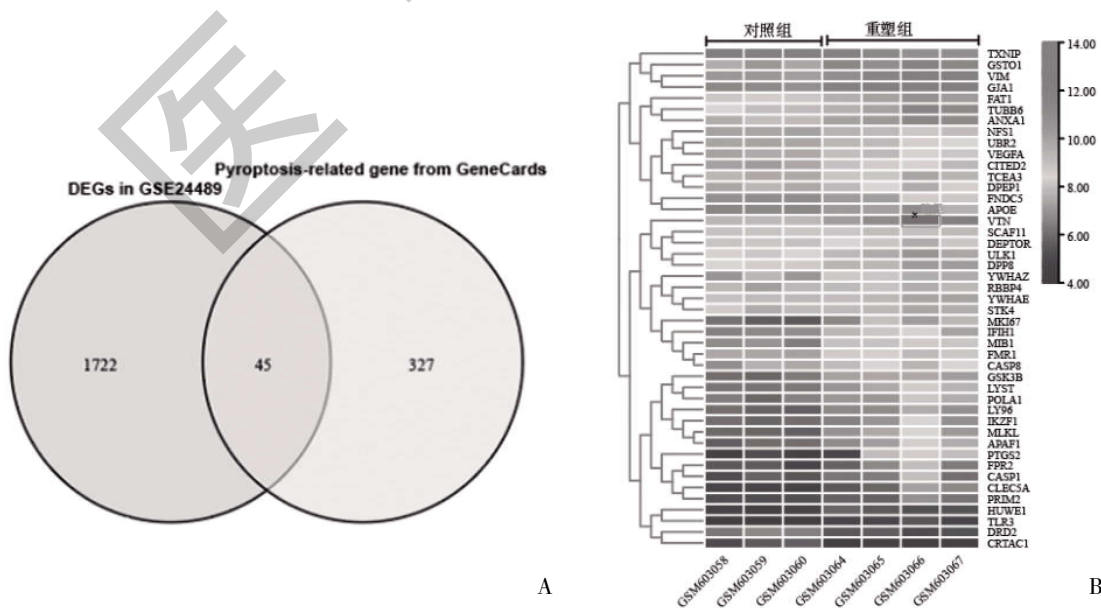
### 2.1 GSE24489 中细胞焦亡相关 DEGs 的表达特征

数据集 GSE24489 包含对照组小鼠和心脏重塑组小鼠的差异表达基因数据。使用在线 GEO2R 工具鉴定两组的 DEGs,共鉴定出 1767 个 DEGs(1185 个上调,582 个下调)。使用生物信息学分析工具 TBtools 绘制火山图 (图 1) 以可视化 DEGs。随后,从 GeneCards 数据库下载 372 个细胞焦亡相关基因,与 GSE24489 中的 DEGs 作交联分析,以获得焦亡相关 DEGs。最终,共鉴定出 45 个焦亡相关 DEGs(29 个上调,16 个下调)(图 2A)。使用 TBtools 生成热图,揭示 45 个焦亡相关 DEGs 的聚类关系(图 2B)。



注:Up:上调表达基因;Down:下调表达基因;No-changed:无显著表达差异基因

图 1 GSE24489 中 DEGs 火山图



注:A:韦恩图显示 GSE24489 中 DEGs 与 GeneCards 数据库中细胞焦亡相关基因的交联;B:45 个焦亡相关 DEGs 的热图

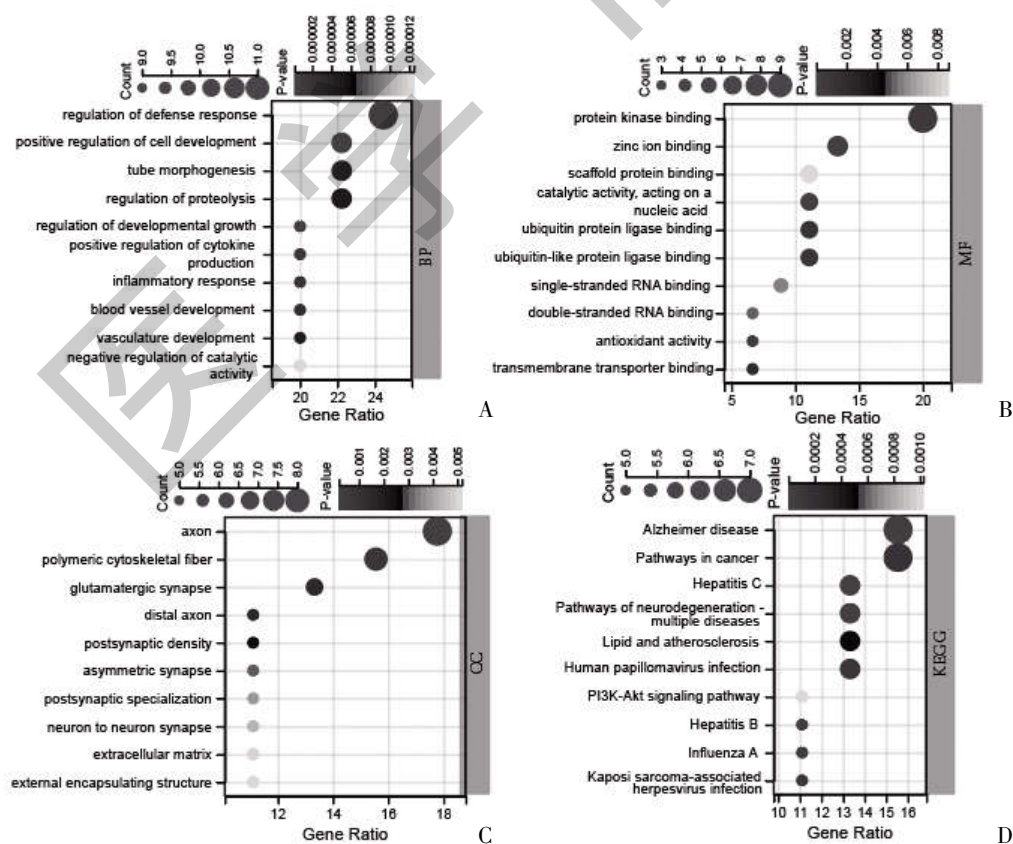
图 2 GSE24489 中细胞焦亡相关 DEGs 的鉴定

2.2 焦亡相关 DEGs 的功能富集分析 使用 GO 和 KEGG 通路富集分析推断 45 个焦亡相关 DEGs 的功能。结果见图 3。GO 分析共获得 416 个条目。其中,BP 有 383 条,CC 有 21 条,MF 共有 12 条。各类 GO 分析均选取差异最显著的 10 个功能进行排序分析,BP 类主要富集在防御反应的调节、蛋白裂解的调节、发育性生长的调节、细胞因子产生的正向调节、炎症反应等;MF 类主要富集在蛋白激酶结合、锌离子结合、支架蛋白结合、泛素蛋白连接酶结合等;CC 类主要富集在轴突、聚合物细胞骨架纤维、谷氨酸能突触、远端轴突等。KEGG 通路富集分析显示,焦亡相关 DEGs 主要富集于阿尔茨海默病、癌症通路、丙型肝炎、神经退行性病、PI3K-Akt 信号途径等 29 个信号通路。

2.3 PPI 网络及核心基因的鉴定 将上述 45 个焦亡相关的 DEGs 引入 String 数据库,以构建置信度得分 $\geq 0.4$ 的 PPI 网络。除去 14 个单独的 DEGs 外,其余 31 个焦亡相关 DEGs 最终组成一个具有 31 个节点和 68 条边的 PPI 网络(图 4A)。随后,使用 Cytoscape

软件对 PPI 网络进行可视化。基于最大集团中心性(maximal clique centrality, MCC)等算法,使用 Cytoscape 软件的 cytoHubba 插件筛选出排名前 7 位的基因(TLR3、PTGS2、CASP1、CASP8、GSK3 $\beta$ 、VEGFA、MKI67)作为心脏重塑核心基因(图 4B)。

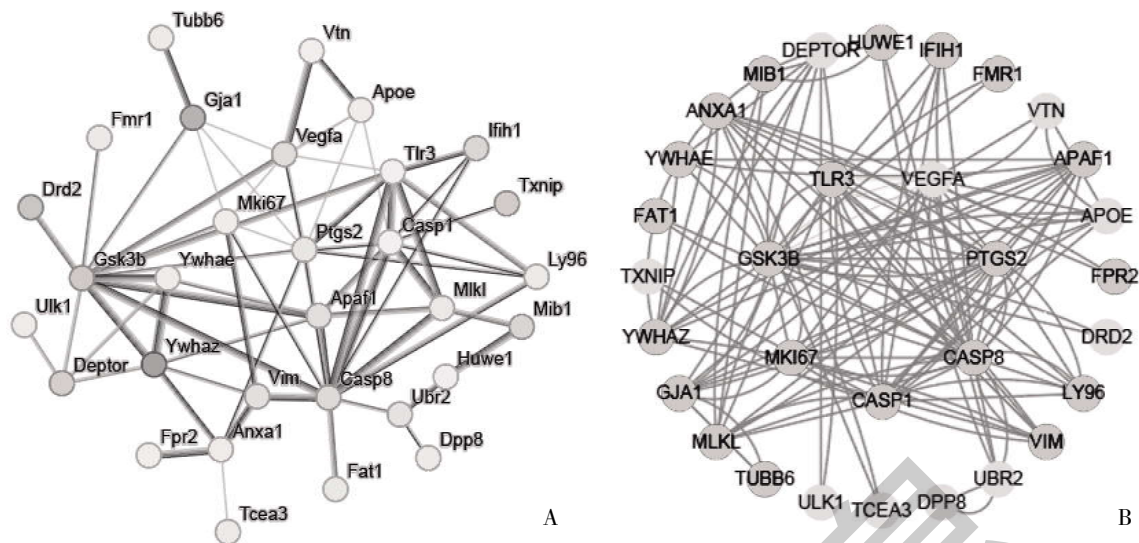
2.4 药物-基因相互作用分析 为了探讨可能的治疗方法,使用 DGIdb 数据库预测了靶向上述核心基因的潜在药物(图 5)。鉴定了 199 种靶向 6 个核心基因(TLR3、PTGS2、CASP1、CASP8、GSK3 $\beta$ 、VEGFA)的药物或化合物。未预测到可能调控 MKI67 基因的药物。85 种药物属于 PTGS2、CASP1、CASP8、GSK3 $\beta$ 、VEGFA 的抑制剂。剩余 114 种药物与核心基因间相互作用类型未知。阿司匹林和羟氯喹可作用于 PTGS2 和 TLR3。塞来昔布(Celecoxib)、卡培他滨(Capecitabine)、奥沙利铂(Oxaliplatin)可调节 PTGS2 和 VEGFA。熊果酸(Ursolic acid)调节 PTGS2 和 GSK3 $\beta$ 。美沙拉嗪(Mesalamine)调节 PTGS2 和 CASP1。恩利卡生(Emricasan)和尼氟卡生(Nivocasan)调节 CASP1 和 CASP8。



注:A:前 10 个 BP;B:前 10 个 MF;C:前 10 个 CC;D:前 10 个 KEGG 信号途径

图 3 45 个焦亡相关 DEGs 的 GO 和 KEGG 通路富集分析





注:A:String 数据库构建的 PPI 网络;B:Cytoscape 软件对 PPI 网络的可视化

图 4 31 个焦亡相关 DEGs 组成 PPI 网络及核心基因鉴定

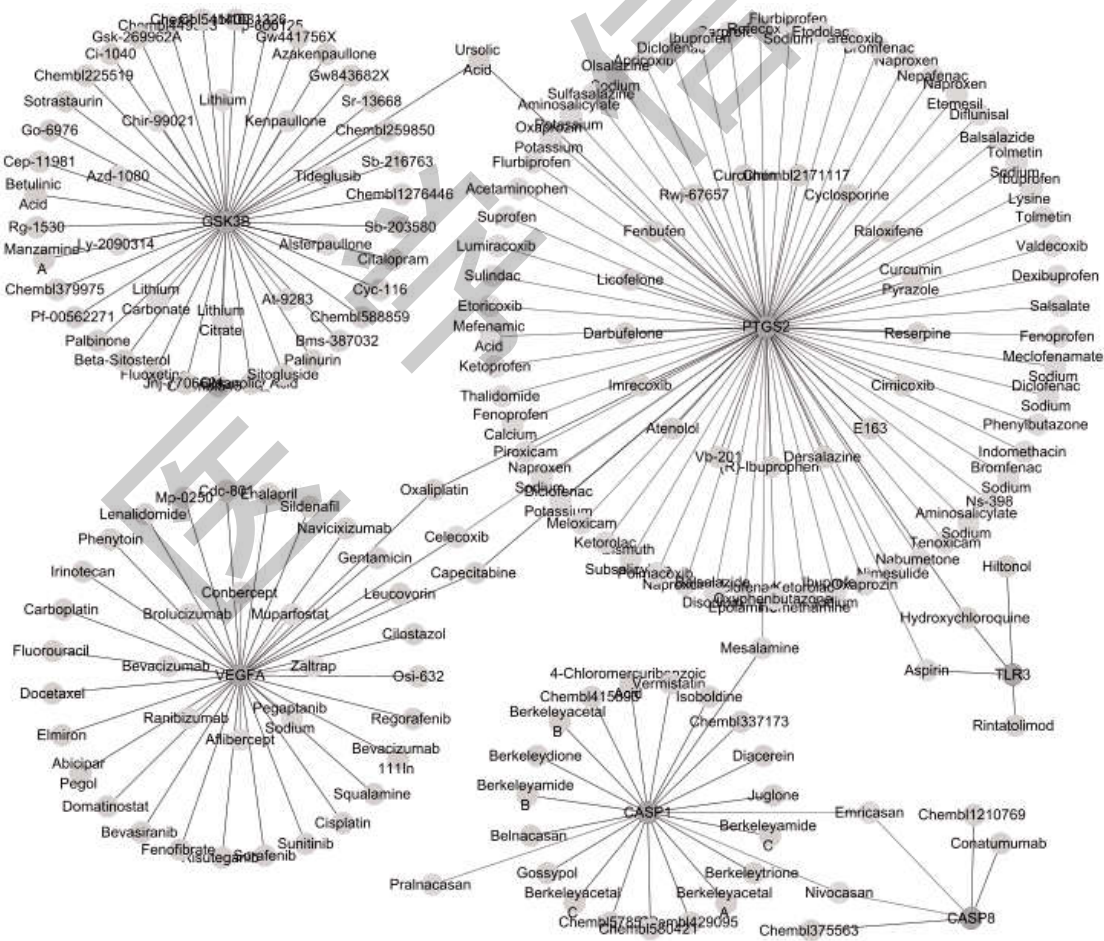


图 5 预测的潜在药物与核心基因的相互作用类型

### 3 讨论

心脏重塑是心脏组织在生理和病理刺激下的结构变化。生理性心脏重塑主要指运动、妊娠等生理性刺激下的心脏适应性反应。病理性心脏重构则是由压力超负荷、神经体液机制过度激活等引起的心脏结构性改变。本研究主要关注压力超负荷诱导的病理性心脏重塑。病理性心脏重塑被认为在各种心血管病引发心力衰竭中起着关键作用<sup>[10]</sup>。尽管目前在治疗心力衰竭方面取得了很大进展,但心力衰竭的发病率和患病率仍将在全球范围内迅速扩大<sup>[11]</sup>,给社会带来极大负担。因此,目前迫切需要深入了解病理性心脏重塑的发生机制,以确定新的治疗靶点和方法。

越来越多证据证实,NLRP3 介导的细胞焦亡在心脏重塑中起着重要作用<sup>[6,12]</sup>。心肌组织中存在的细胞类型主要有心肌细胞、心脏成纤维细胞、血管内皮细胞等。心脏内这些不同细胞的细胞焦亡可能参与了心脏重塑过程。NLRP3 介导的心肌细胞焦亡被证实在压力超负荷诱导的心肌纤维化中起着重要作用<sup>[13]</sup>。心脏成纤维细胞焦亡则在心肌缺血再关注性损伤<sup>[14]</sup>和败血症心肌损伤<sup>[15]</sup>中发挥重要作用。在 Ang II 等促肥厚因子作用下,单核细胞衍生的巨噬细胞也可产生 NLRP3 炎症小体的激活,进而促进心脏成纤维细胞向分泌型肌成纤维细胞转化,介导心肌纤维化<sup>[16]</sup>。应用细胞焦亡的抑制剂则明显抑制了各种病因导致的心脏重塑<sup>[6,7,17]</sup>。通过明确细胞焦亡与心脏重塑共同的调节性靶点并预测潜在治疗药物,可为心脏重塑的治疗带来新希望。

为此,本研究利用生物信息学分析从心脏重塑数据集 GSE24489 中筛选到 45 个焦亡相关的 DEGs。GO 富集分析结果显示,这些焦亡相关 DEGs 的 BP 主要富集在防御反应的调节、蛋白裂解的调节、细胞因子产生的调节及炎症反应等,其 MF 富集在蛋白激酶结合、泛素蛋白连接酶结合等。当机体遭受伤害性刺激(例如感染和癌症)时,体内的模式识别受体首先被激活,引发传统的先天免疫反应和炎症反应,形成宿主防御机制。越来越多证据显示,先天免疫机制信号分子可表达于心肌细胞、心脏成纤维细胞,通过调节免疫细胞的先天免疫反应影响到心脏重塑的过程<sup>[18]</sup>。蛋白泛素化作为一种基因转录后的蛋白修饰过程被认为与多种心血管疾病发生相关<sup>[19]</sup>,如高血压、心梗、心衰、心脏重塑等。KEGG

通路富集分析结果显示,这些焦亡相关 DEGs 主要富集在各种炎症相关疾病,如阿尔茨海默病、癌症、丙型肝炎、神经退行性病、PI3K-Akt 信号途径等。PI3K-Akt 信号途径被认为在心脏缺血性损伤和左心室重塑中起着重要作用<sup>[20]</sup>。显然,本研究所鉴定的焦亡相关 DEGs 功能与心脏重塑发生发展密切相关,针对这些基因开展靶向治疗可能具有较好的可行性。

为了进一步探索细胞焦亡在心脏重塑中的作用,本研究从这 45 个焦亡相关 DEGs 中筛选到 7 个核心基因,分别为 TLR3、PTGS2、CASP1、CASP8、GSK3 $\beta$ 、VEGFA、MKI67。这些核心基因被证实心脏重塑中起着重要作用。Toll 样受体 3(TLR3)基因剔除可减弱小鼠心梗或缺血再灌注性损伤<sup>[21]</sup>,抑制动物压力超负荷下的心肌肥厚和改善心功能不全<sup>[22]</sup>,证实了 TLR3 在心脏重塑中的作用。前列腺素内过氧化物合成酶 2(PTGS2)也称环氧酶 2(COX2),被证实介导内皮素-1(ET-1)和 Ang II 诱导的心肌肥厚<sup>[23,24]</sup>。胱天蛋白酶 1(CASP1)通过上调炎症因子 IL-1 $\beta$  而介导 Ang II 诱导的心肌细胞肥大<sup>[6]</sup>。胱天蛋白酶 8(CASP8)介导心肌细胞凋亡<sup>[25]</sup>。GSK3 $\beta$  被证实参与心肌纤维化过程<sup>[26]</sup>。血管内皮生长因子 A(VEGFA)是上述 7 个核心基因中唯一的表达下调基因。过表达 VEGFA 基因可抑制主动脉缩窄性大鼠的心肌纤维化和毛细血管稀疏,改善其心功能<sup>[27]</sup>。MKI67 在心脏重塑中的作用尚不清楚。

这些核心基因也被证实调节心脏中的 NLRP3 炎症小体。例如,TLR3 被证实可激活小鼠肥厚心肌中的 NLRP3/IL-1 $\beta$  信号途径<sup>[22]</sup>。GSK3 $\beta$  被证实通过激活 NLRP3 炎症小体而促进心肌细胞、成纤维细胞焦亡和凋亡<sup>[28]</sup>。其他核心基因与心脏 NLRP3 炎症小体的关系尚未见报道。

另外,本研究采用 DGIdb 数据库预测了靶向上述核心基因的潜在药物,但是未预测到可能调控 MKI67 基因的药物。在预测到的 PTGS2 抑制剂中,尼美舒利(Nimesulide)可抑制肾性高血压和心肌肥厚<sup>[29]</sup>;塞来昔布(Celecoxib)抑制小鼠病理性心脏肥厚及纤维化<sup>[30]</sup>。GSK3 $\beta$  抑制剂 Tideglusib 又称 NP-12,可减弱心梗后的心脏重塑<sup>[31]</sup>。靶向上述核心基因的其它药物在心脏重塑中作用尚未见报道。

综上所述,核心基因 PTGS2 等在心脏重塑的发生发展中具有重要作用,靶向调节这些核心基因可

抑制心脏重塑的发生。本研究从细胞焦亡角度利用生物信息学分析鉴定了治疗心脏重塑的核心靶点及潜在药物,为研究心脏重塑发病机制和寻找潜在治疗靶点提供了一定的理论基础,为后续开发心脏重塑治疗药物奠定前期基础。

### 参考文献:

- [1]Anilkumar N,Sirker A,Shah AM.Redox sensitive signaling pathways in cardiac remodeling, hypertrophy and failure[J].Front Biosci (Landmark Ed),2009,14:3168-3187.
- [2]Flores-Vergara R,Olmedo I,Aranguiz P,et al.Communication Between Cardiomyocytes and Fibroblasts During Cardiac Ischemia/Reperfusion and Remodeling: Roles of TGF- $\beta$ , CTGF, the Renin Angiotensin Axis, and Non-coding RNA Molecules[J].Front Physiol,2021,12:716721.
- [3]Fang L,Murphy AJ,Dart AM.A Clinical Perspective of Anti-Fibrotic Therapies for Cardiovascular Disease [J].Front Pharmacol,2017,8:186.
- [4]中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J].中国循环杂志,2022,36:553-578.
- [5]Ohto U.Activation and regulation mechanisms of NOD-like receptors based on structural biology[J].Front Immunol,2022,13:953530.
- [6]Bai Y,Sun X,Chu Q,et al.Caspase-1 regulate AngII-induced cardiomyocyte hypertrophy via upregulation of IL-1 $\beta$  [J].Biosci Rep,2018,38:BSR20171438.
- [7]Gan W,Ren J,Li T,et al.The SGK1 inhibitor EMD638683, prevents Angiotensin II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking NLRP3 inflammasome activation[J].Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2018,1864:1-10.
- [8]Saedian AH,Youssefian L,Vahidnezhad H,et al.Research Techniques Made Simple: Whole-Transcriptome Sequencing by RNA-Seq for Diagnosis of Monogenic Disorders [J].J Invest Dermatol,2020,140:1117-1126.e1.
- [9]Costa Ade F,Franco OL.Insights into RNA transcriptome profiling of cardiac tissue in obesity and hypertension conditions [J].J Cell Physiol,2015,230:959-968.
- [10]Martins D,Garcia LR,Queiroz DaR,et al.Oxidative Stress as a Therapeutic Target of Cardiac Remodeling [J].Antioxidants (Basel),2022,11:2371.
- [11]Burchfield JS,Xie M,Hill JA.Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2 [J].Circulation,2013,128:388-400.
- [12]Chen Y,Zeng M,Zhang Y,et al.Nlrp3 Deficiency Alleviates Angiotensin II-Induced Cardiomyopathy by Inhibiting Mitochondrial Dysfunction [J].Oxid Med Cell Longev,2021,2021:6679100.
- [13]Wang J,Deng B,Liu Q,et al.Pyroptosis and ferroptosis induced by mixed lineage kinase 3 (MLK3) signaling in cardiomyocytes are essential for myocardial fibrosis in response to pressure overload[J].Cell Death Dis,2020,11:574.
- [14]Zhang M,Lei YS,Meng XW,et al.Iguratimod Alleviates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Through Inhibiting Inflammatory Response Induced by Cardiac Fibroblast Pyroptosis via COX2/NLRP3 Signaling Pathway [J].Front Cell Dev Biol,2021,9:746317.
- [15]Zhang W,Xu X,Kao R,et al.Cardiac fibroblasts contribute to myocardial dysfunction in mice with sepsis: the role of NLRP3 inflammasome activation[J].PLoS One,2014,9:e107639.
- [16]Lv SL,Zeng ZF,Gan WQ,et al.Lp-PLA2 inhibition prevents Ang II-induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking macrophage NLRP3 inflammasome activation[J].Acta Pharmacol Sin,2021,42:2016-2032.
- [17]Gao R,Shi H,Chang S,et al.The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces myocardial fibrosis and improves cardiac remodeling in a mouse model of myocardial infarction [J].Int Immunopharmacol,2019,74:105575.
- [18]Zhang Y,Huang Z,Li H.Insights into innate immune signalling in controlling cardiac remodelling [J].Cardiovasc Res,2017,113:1538-1550.
- [19]Zhang Y,Qian H,Wu B,et al.E3 Ubiquitin ligase NEDD4 family-regulatory network in cardiovascular disease [J].Int J Biol Sci,2020,16:2727-2740.
- [20]Walkowski B,Kleibert M,Majka M,et al.Insight into the Role of the PI3K/Akt Pathway in Ischemic Injury and Post-Infarct Left Ventricular Remodeling in Normal and Diabetic Heart[J].Cells,2022,11(9):1553.
- [21]Lu C,Ren D,Wang X,et al.Toll-like receptor 3 plays a role in myocardial infarction and ischemia/reperfusion injury [J].Biochim Biophys Acta,2014,1842:22-31.
- [22]Tang X,Pan L,Zhao S,et al.SNO-MLP (S-Nitrosylation of Muscle LIM Protein) Facilitates Myocardial Hypertrophy Through TLR3 (Toll-Like Receptor 3)-Mediated RIP3 (Receptor-Interacting Protein Kinase 3) and NLRP3 (NOD-Like Receptor Pyrin Domain Containing 3) Inflammasome Activation [J].Circulation,2020,141:984-1000.
- [23]Li H,Gao S,Ye J,et al.COX-2 is involved in ET-1-induced hypertrophy of neonatal rat cardiomyocytes: role of NFATc3[J].Mol Cell Endocrinol,2014,382:998-1006.
- [24]Zhang L,Deng M,Lu A,et al.Sodium butyrate attenuates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy by inhibiting COX2/PGE2 pathway via a HDAC5/HDAC6-dependent mechanism [J].J Cell Mol Med,2019,23:8139-8150.
- [25]Menon B,Krishnamurthy P,Kaverina E,et al.Expression of the cytoplasmic domain of beta1 integrin induces apoptosis in

adult rat ventricular myocytes (ARVM) via the involvement of caspase-8 and mitochondrial death pathway[J].Basic Res Cardiol,2006,101:485-493.

[26]Guo Y,Gupte M,Umbarkar P,et al.Entanglement of GSK-3 $\beta$ , beta-catenin and TGF- $\beta$ 1 signaling network to regulate myocardial fibrosis[J].J Mol Cell Cardiol,2017,110:109-120.

[27]Bajgelman MC,Dos Santos L,Silva GJ,et al.Preservation of cardiac function in left ventricle cardiac hypertrophy using an AAV vector which provides VEGF-A expression in response to p53[J].Virology,2015,476:106-114.

[28]Wang SH,Cui LG,Su XL,et al.GSK-3 $\beta$ -mediated activation of NLRP3 inflammasome leads to pyroptosis and apoptosis of rat cardiomyocytes and fibroblasts [J].Eur J Pharmacol,

2022,920:174830.

[29]Park BM,Gao S,Cha SA,et al.Attenuation of renovascular hypertension by cyclooxygenase -2 inhibitor partly through ANP release[J].Peptides,2015,69:1-8.

[30]Zhao Y,Zheng Q,Gao H,et al.Celecoxib alleviates pathological cardiac hypertrophy and fibrosis via M1-like macrophage infiltration in neonatal mice[J].iScience,2021,24:102233.

[31]Baruah J,Hitzman R,Zhang J,et al.The allosteric glycogen synthase kinase-3 inhibitor NP12 limits myocardial remodeling and promotes angiogenesis in an acute myocardial infarction model[J].J Biol Chem,2017,292:20785-20798.

收稿日期:2023-04-11;修回日期:2023-04-23

编辑/成森