

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.1281

文章编号 1671-8852(2026)07-0861-06

Pannexin1/P2X7 介导的铁死亡在糖尿病心肌损伤中的作用及机制

唐赫鹏 纪延炜 苏娃婷 雷少青
武汉大学人民医院麻醉科 湖北 武汉 430060

摘要 目的:探讨 Pannexin1(Panx1)/P2X7 介导的铁死亡在糖尿病心肌损伤中的作用及其潜在分子机制。方法:选取 18 只 6~8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠,采用随机数字表法分为假手术组(C 组)、糖尿病组(DM 组)及糖尿病+Panx1 抑制剂甘珀酸组(DM+CBX 组),每组 6 只。糖尿病小鼠予高脂饲料喂养 8 周后,单次腹腔注射链脲佐菌素(STZ, 100 mg·kg⁻¹)建立糖尿病模型。DM+CBX 组小鼠于取材前 24 h 腹腔注射 CBX(20 mg·kg⁻¹)。采用 HE 染色观察心肌组织病理改变,天狼星红染色评估心肌纤维化程度,普鲁士蓝染色检测心肌铁沉积情况。酶联免疫吸附试验检测血清亚铁离子(Fe²⁺)、还原型谷胱甘肽(GSH)、乳酸脱氢酶(LDH)及肌钙蛋白 I(cTn-I)水平。透射电镜观察心肌细胞线粒体超微结构变化。Western Blot 检测心肌组织 Panx1、P2X7 受体及铁死亡相关蛋白 GPX4、SLC7A11、TFR1 的表达水平。结果:与 C 组相比,DM 组小鼠血清 cTn-I 和 LDH 水平显著升高($P<0.05$),心肌纤维排列紊乱,间质胶原沉积增多,铁染色阳性信号明显增强;血清 Fe²⁺ 含量显著升高而 GSH 含量明显下降($P<0.05$);线粒体呈现体积缩小、嵴断裂及膜结构破坏等典型铁死亡超微结构特征;心肌组织 Panx1、P2X7、TFR1 蛋白表达显著上调,而 SLC7A11、GPX4 表达显著下调(均 $P<0.05$)。经 CBX 干预后,DM+CBX 组心肌损伤标志物水平下降,铁沉积减少,氧化应激水平下降,线粒体结构相对完整;Panx1、P2X7、TFR1 表达下调,SLC7A11、GPX4 表达上调(均 $P<0.05$)。结论:Panx1/P2X7 信号轴在糖尿病心肌损伤中过度激活,通过促进铁离子积聚、破坏氧化还原平衡及诱导线粒体损伤,最终导致心肌细胞铁死亡。抑制 Panx1 可有效减轻糖尿病诱导的心肌铁死亡和组织损伤,为糖尿病心肌病的防治提供了新的分子靶点。

关键词 糖尿病;心肌损伤;Panx1;P2X7;铁死亡;糖尿病心肌病

中图分类号 R587.1

文献标志码 A

Role and mechanism of Pannexin1/P2X7-mediated ferroptosis in diabetic myocardial injury

TANG Hepeng, JI Yanwei, SU Wating, LEI Shaoqing

Department of Anesthesiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the role of Pannexin1 (Panx1)/P2X7-mediated ferroptosis in diabetic myocardial injury and to elucidate its underlying molecular mechanisms. **Methods:** Eighteen male C57BL/6 mice (aged 6-8 weeks) were randomly divided to a sham group (C), a diabetes group (DM), and a diabetes mellitus plus Panx1 inhibitor group (DM+CBX) ($n=6$ per group). DM was induced by feeding a high-fat diet for 8 weeks followed by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ, 100 mg·kg⁻¹). Mice in the DM+CBX group received carbenoxolone (CBX, 20 mg·kg⁻¹, i. p.)

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:81772049)。

作者简介:唐赫鹏,男,2000—,医学硕士生,主要从事糖尿病心肌缺血再灌注损伤的研究,E-mail:Tanghepeng0428@163.com。

通信作者:雷少青,E-mail:leishaoqing@163.com。

24 h before tissue collection. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to evaluate myocardial histopathology. Sirius Red staining was used to assess myocardial fibrosis. Prussian blue staining was used to detect cardiac iron deposition. Serum ferrous iron (Fe^{2+}), reduced glutathione (GSH), lactate dehydrogenase (LDH), and cardiac troponin I (cTn-I) were measured by ELISA. Transmission electron microscopy (TEM) was used to examine mitochondrial ultrastructure. Western Blot was performed to assess myocardial expression of Panx1, the P2X7 receptor, and ferroptosis-related proteins including GPX4, SLC7A11, and TFR1. **Results:** Compared with the C group, the DM group showed significantly increased serum cTn-I and LDH levels ($P < 0.05$), as well as disordered myocardial fiber arrangement with increased interstitial collagen deposition and enhanced iron-positive signals on Prussian blue staining. Serum Fe^{2+} was significantly elevated, whereas GSH was reduced ($P < 0.05$). TEM revealed classic ferroptosis-associated mitochondrial features, including mitochondrial shrinkage, cristae disruption, and membrane rupture. Myocardial Panx1, P2X7, and TFR1 protein levels were up-regulated, whereas SLC7A11 and GPX4 were down-regulated (all $P < 0.05$). Following CBX treatment, the DM+CBX group exhibited lower levels of myocardial injury markers, reduced iron deposition, attenuated oxidative stress, and relatively preserved mitochondrial structure. Additionally, Panx1, P2X7, and TFR1 expression was decreased, while SLC7A11 and GPX4 expression were increased (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Pharmacological inhibition of Panx1 alleviated diabetes-induced myocardial ferroptosis and tissue injury, suggesting that Panx1 may serve as a potential molecular target for the prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy.

Key Words Diabetes; Myocardial Injury; Panx1; P2X7; Ferroptosis; Diabetic Cardiomyopathy

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一项全球性的公共健康挑战,预计到2045年,全球将约有6.93亿成年人罹患这种慢性疾病^[1]。随着其患病率的持续攀升,相关心血管并发症的负担也日益加重。其中,糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)作为糖尿病患者发生心力衰竭和死亡的主要病因之一,已引起广泛关注^[2]。DCM的发病过程复杂,涉及代谢紊乱、氧化应激以及离子稳态失衡等多种病理生理机制。研究^[3]发现,铁死亡(ferroptosis)在DCM的发生发展中发挥关键作用。在糖尿病状态下,心肌细胞内铁离子的过度积累和脂质过氧化水平升高是诱发铁死亡的主要因素,这些变化可导致心肌细胞膜结构受损和功能障碍,最终引起心肌功能减退并促进心力衰竭的发生^[4-5]。因此,抑制糖尿病心肌细胞的铁死亡过程,可能为防治DCM提供新的治疗策略。

Pannexin1(Panx1)是一种ATP释放通道,可在细胞应激或损伤时介导胞内ATP向胞外空间的释放,而P2X7受体(Purinergic P2X receptor 7)是一种ATP门控的离子通道,主要参与炎症反应和细胞死亡信号的传导^[6]。研究^[7-8]表明,Panx1和P2X7常形成多蛋白复合物,在多种糖尿病相关并发症的发生发展中发挥重要作用。近年的研究^[9-10]显示,Panx1

可能参与多种组织与器官损伤过程中铁死亡的调控。然而,糖尿病是否影响心肌组织细胞中Panx1/P2X7信号轴的表达,以及该信号轴能否通过调控铁死亡途径从而介导糖尿病心肌损伤,目前尚缺乏直接研究证据。为阐明上述科学问题,本研究构建了糖尿病小鼠模型,以探讨Panx1/P2X7介导的铁死亡在糖尿病心肌损伤中的作用和潜在机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究选用18只6~8周龄SPF级雄性C57BL/6小鼠(体质量18~22 g),生产许可证号:SCXK(鄂)2023-0033。所有的小鼠均饲养于武汉大学人民医院动物实验中心标准屏障环境(温度21~24℃,湿度50%~60%,12 h光/12 h暗循环)中。小鼠自由进食、饮水,适应性喂养1周。动物实验程序符合国家实验动物规定,并经由武汉大学人民医院实验动物伦理委员会批准[伦理编号:WDRM动(福)第20240709B号]。

1.2 主要药物、仪器与试剂

1.2.1 实验药物 Panx1通道抑制剂甘珀酸(Carbenoxolone, CBX;批号:HY-B1588),购买于美国MCE生物科技有限公司。

1.2.2 实验仪器 小动物呼吸机购自上海奥拓生物技术有限公司;荧光显微镜(型号:IX71)购买于日本 Olympus 公司;研磨仪(型号:KZ-5F-3D)购自武汉赛维尔生物科技有限公司。

1.2.3 实验试剂 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ,批号:572201),购买于Sigma-Aldrich公司;电镜固定液(批号:R2206151),购买于武汉赛维尔生物科技有限公司;亚铁离子(Fe^{2+})比色法测试盒(批号:E-BC-K773-M),购买于武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)检测试剂盒(批号:S0053),购买于上海碧云天生物科技股份有限公司;乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)检测试剂盒(批号:A020-2-2)、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn-I)检测试剂盒(批号:H149-2-1),均购买于南京建成生物科技有限公司;Pannx1一抗(批号:HA721629),购买于杭州华安生物技术有限公司;P2X7一抗(批号:ER1901-99),购买于杭州华安生物技术有限公司;GPX4一抗(批号:A11243)、SLC7A11一抗(批号:A25302)、TFR1一抗(批号:A22161)、 β -ACTIN一抗(批号:3522081520)均购买于武汉爱博泰克生物技术有限公司。

1.3 实验分组及处理 18只小鼠按随机数字表法分为对照组(C组)、糖尿病组(DM)、糖尿病+CBX组(DM+CBX组)。糖尿病小鼠建模方法参照实验室既往成熟方案^[11],先以高脂饲料喂养8周后称重,选取体质量35~45 g的小鼠,禁食12 h后以1% STZ溶液($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)单次腹腔注射,于30 min内完成注射。注射后恢复高脂饲料喂养,并在第一晚给予10%葡萄糖水以防低血糖反应。1周后经尾静脉取血测量空腹血糖,当三次血糖测量值高于 $11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,且伴有多饮、多食、多尿、体质量减轻等表现时,判定糖尿病模型建立成功。DM+CBX组小鼠于取材前24 h腹腔注射CBX $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

1.4 观察指标及检测方法

1.4.1 心肌病理学检测 造模结束后,对小鼠实施安乐死,迅速取出心脏组织,浸泡在多聚甲醛溶液中,经脱水、包埋、切片制备成厚度5~6 μm 的石蜡包埋切片。(1)HE染色:心脏石蜡切片经脱蜡、水化、苏木素染色、伊红染色、脱水封片后,于显微镜下观察结果;(2)天狼星红染色:心脏石蜡切片经脱蜡、水化后,置于天狼星红染液中染色,随后经无水乙醇脱水、二甲苯透明并封片,于显微镜下观察胶原纤维的分布与沉积情况;(3)普鲁士蓝染色:心脏

石蜡切片经脱蜡、水化后,置于普鲁士蓝工作液中染色并检测铁离子沉积;随后经中性红复染、脱水、透明并封片,于显微镜下观察铁阳性颗粒的分布情况。

1.4.2 血清学指标测定 造模结束后,采用心尖取血法收集500 μL 血样,于4 $^{\circ}\text{C}$ 静置12 h,3 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心15 min得到上清液,使用试剂盒通过酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中亚铁离子、GSH、LDH、cTn-I的浓度。

1.4.3 线粒体及细胞超微结构观察 造模结束后,对小鼠实施安乐死,迅速取出心脏组织,立即置于戊二醛固定液中固定,经四氧化锇固定、梯度乙醇脱水、环氧树脂包埋并切取超薄切片,醋酸铀和柠檬酸铅双染色后,于透射电镜下观察心肌细胞内线粒体体积是否缩小、嵴是否减少、消失。

1.4.4 Western Blot 分析 采用RIPA裂解液处理心肌组织,经研磨、超声裂解提取蛋白并进行BCA定量。确保每孔上样量蛋白约50 μg 后进行聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜、室温封闭1 h,一抗孵育过夜,二抗孵育1 h,最后通过ECL显影液显影后,采用扫描仪显影曝光分析Pannx1、P2X7、GPX4、SLC7A11、TFR1的表达水平。

1.5 统计学方法 采用GraphPad Prism 9.0统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用Tukey检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌损伤相关标志物比较 与C组相比,DM组小鼠血清cTn-I、LDH水平明显升高,提示糖尿病状态下心肌细胞存在广泛损伤。经CBX治疗后,上述异常指标明显改善(见图1)。

2.2 心肌组织病理变化观察 HE染色结果显示,

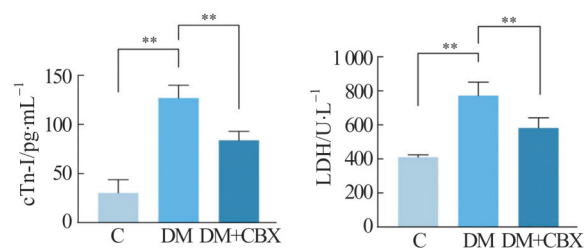


图1 各组小鼠血清cTn-I、LDH水平

注:** $P < 0.01$ 。

与C组相比,DM组心肌纤维排列明显紊乱,呈波浪样变,肌纤维间隙扩张,可见局灶性核固缩及少量炎性细胞浸润,提示心肌组织结构发生损伤;经CBX治疗后,心肌纤维排列较为规整,细胞形态基本完整,间质扩张及炎性细胞浸润程度均减轻,整体病理改变较DM组明显改善。天狼星红染色结果显示,与C组相比,DM组心肌间质及血管周围胶原纤维沉积显著增加,胶原束较粗,提示心肌纤维化程度加重;而DM+CBX组胶原沉积明显减少,纤维化范围与密度均较DM组显著降低(见图2)。

2.3 心肌组织铁沉积观察 普鲁士蓝染色结果显示,与C组相比,DM组心肌组织中可见大量阳性棕色沉积,主要分布于心肌细胞及间质区域,提示铁离子在心肌组织内异常积聚;同时,心肌纤维结构较为疏松,细胞排列不规则,局部可见轻度结构紊乱,表明糖尿病状态下心肌存在明显的铁过载及相关组织损伤。经CBX治疗后,阳性棕色沉积显著减

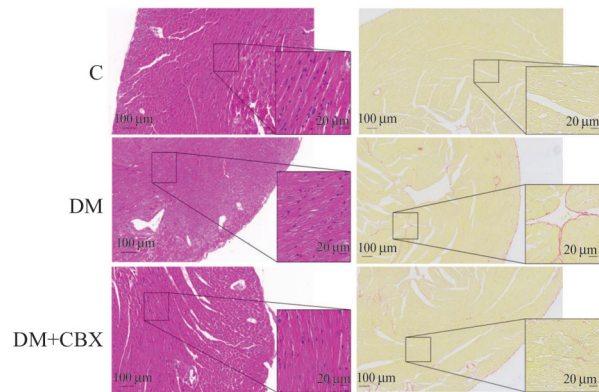


图2 各组小鼠心肌组织HE及天狼星染色

注:红色为HE染色(放大倍数分别为300×和800×)、黄色为天狼星红染色(放大倍数分别为200×和800×)。

少,分布范围及染色强度均较DM组明显下降,心肌纤维排列较为规整,细胞结构相对完整,提示抑制Panx1后,心肌组织的铁沉积及其导致的病理损伤均明显改善(见图3)。

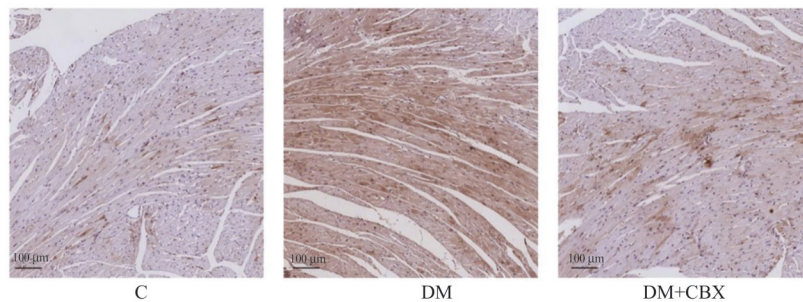


图3 各组小鼠心肌组织普鲁士蓝染色(200×)

2.4 血清Fe²⁺、GSH水平比较 与C组相比,DM组小鼠血清Fe²⁺含量显著升高,而GSH含量明显下降,提示糖尿病状态下小鼠体内铁负荷增加、抗氧化能力下降,整体呈现氧化应激增强的特征。经CBX治疗后,血清Fe²⁺水平较DM组明显降低,GSH含量则显著回升,表明抑制Panx1可有效改善糖尿病引起的铁代谢紊乱并缓解氧化还原失衡(见图4)。

2.5 线粒体超微结构变化 透射电镜结果显示,C

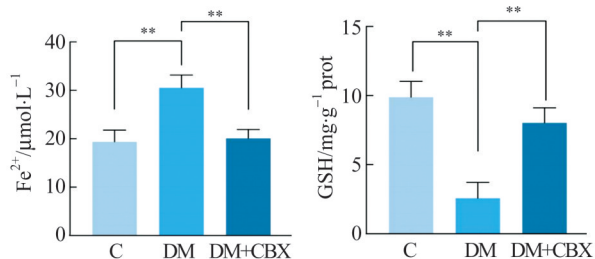


图4 各组小鼠血清Fe²⁺、GSH水平

注:** $P<0.01$ 。

组可见多个大小均一、界限清晰的椭圆形或圆形线粒体,外膜结构完整,内膜嵴排列致密且走向清晰;与C组相比,DM组线粒体体积明显缩小,形态不规则,膜结构受损,嵴数量显著减少,部分区域出现嵴塌陷与断裂,基质电子密度升高,呈致密暗染,表现出典型的铁死亡超微结构特征;经CBX干预后,线粒体形态相对完整,外膜连续性良好,嵴数量较DM组明显增加,排列较为规整,基质致密度下降,提示抑制Panx1可有效减轻糖尿病心肌细胞的铁死亡(见图5)。

2.6 Panx1、P2X7表达水平和铁死亡相关蛋白水平比较 Western Blot结果表明,与C组相比,DM组Panx1、P2X7、TFR1表达水平显著升高,SLC7A11、GPX4表达水平显著下降(均 $P<0.05$),提示Panx1和P2X7复合物被激活,同时铁死亡水平升高;经CBX干预后,Panx1、P2X7、TFR1表达水平下降,SLC7A11、GPX4表达水平上升(均 $P<0.05$),提示抑制Panx1可有效减轻铁死亡水平进程(见图6)。

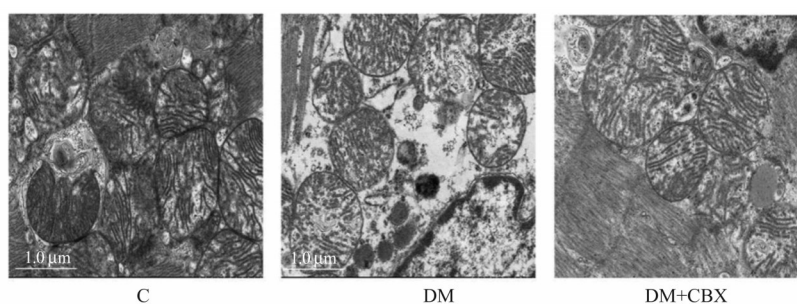


图 5 各组小鼠心肌组织细胞内线粒体超微结构表现(15 000×)

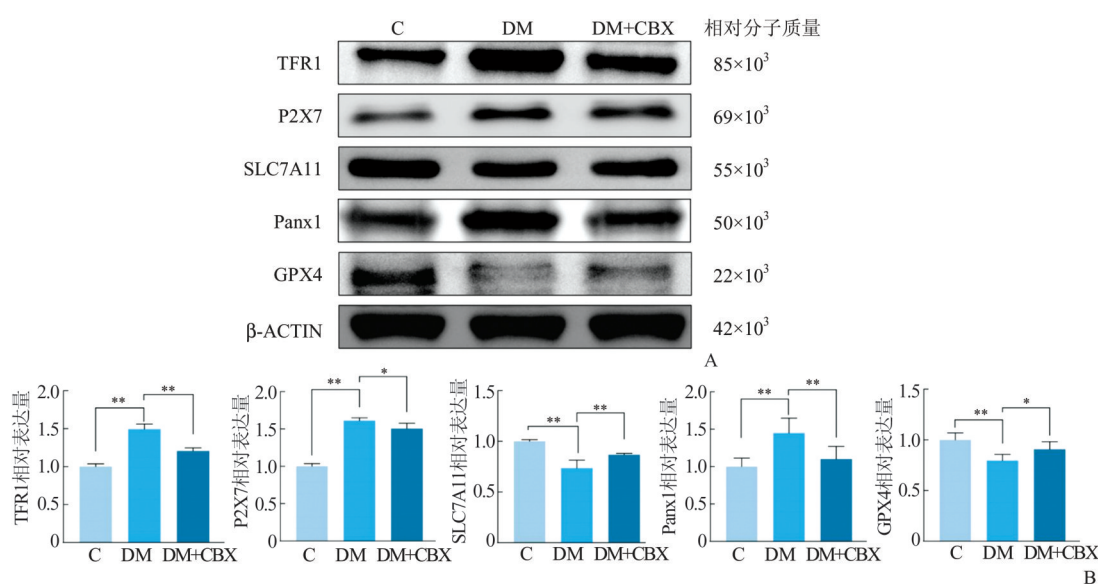
A. Western Blot 结果图;B. 各组 TFR1、P2X7、SLC7A11、Panx1、GPX4 蛋白水平及比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

图 6 各组小鼠心肌组织 Panx1、P2X7 及铁死亡表达水平与比较

3 讨论

DCM是糖尿病患者发生心力衰竭的重要独立危险因素,其特征包括心肌结构重塑、纤维化及功能障碍,但其发病机制尚未完全阐明^[12-13]。近年来,越来越多的证据^[14-15]表明,铁死亡作为一种依赖铁离子和脂质过氧化的新型细胞程序性死亡方式,在糖尿病相关心肌损伤中发挥关键作用。因此,寻找调控铁死亡的新靶点,对于防治DCM具有重要意义。本研究从Panx1/P2X7信号轴角度出发,系统探讨了其在糖尿病心肌铁死亡中的作用,并评估了Panx1特异性抑制剂CBX干预的保护效应。本研究表明,抑制Panx1可显著减轻糖尿病状态下的心肌铁过载,改善线粒体损伤,降低铁死亡水平,从而发挥心肌保护作用。

既往研究^[16-17]表明,糖尿病可导致心肌纤维排列紊乱,间质扩张,并伴有大量胶原纤维沉积,心肌组织出现显著的结构损伤和纤维化。本研究发现,

经Panx1抑制剂CBX干预后,小鼠心肌结构损伤减轻,纤维化程度下降,这些结果表明,抑制Panx1表达能够有效缓解糖尿病所致的心肌组织结构损伤和纤维化重塑,在一定程度上发挥心脏保护作用。

其次,糖尿病状态下心肌组织铁离子沉积显著增加,伴随血清 Fe^{2+} 升高和GSH下降,表明机体氧化还原平衡受损,心肌细胞处于铁负荷增加与氧化应激增强状态。铁离子的异常积聚可促进Fenton反应生成大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),诱导脂质过氧化和铁死亡^[18]。本研究中,CBX干预显著减少心肌中铁染阳性信号,降低血清 Fe^{2+} 水平并恢复GSH含量,表明抑制Panx1可有效改善糖尿病相关的铁代谢紊乱和氧化应激,这与既往报道^[19-21]的Panx1通道介导细胞外ATP释放、促进炎症反应及氧化应激激活的作用机制相一致,提示Panx1的过度激活可能是DCM中铁死亡增强的重要上游环节。

线粒体作为铁死亡的重要靶器官,其形态与功

能状态直接反映细胞氧化应激与能量代谢水平^[22]。研究^[23]表明,Panx1可通过介导P2X7受体活化促进线粒体ROS生成,从而诱导细胞损伤。本研究表明,DM组小鼠心肌线粒体体积缩小、嵴断裂、膜结构破坏及基质电子密度升高,呈现典型铁死亡超微结构特征,而CBX处理后上述异常明显改善。这一结果进一步支持了抑制Panx1的过度激活能够保护线粒体结构完整性,减轻糖尿病诱导的线粒体功能障碍,从而阻止铁死亡的持续进展。

近年来的研究^[8,24]表明,Panx1/P2X7轴的过度激活可通过增强炎症反应和氧化应激参与多种糖尿病相关并发症。本研究Western Blot结果显示,DM组心肌组织中Panx1、P2X7及铁转运相关蛋白TFR1表达显著升高,而SLC7A11与GPX4显著下调,提示糖尿病引起的Panx1/P2X7轴过度激活可能通过增加铁摄取、抑制谷胱甘肽系统并降低抗脂质过氧化能力,进而促进铁死亡的发生。CBX干预后,降低了Panx1、P2X7、TFR1的表达,并上调SLC7A11与GPX4的水平,进一步证实抑制Panx1能够改善糖尿病心肌细胞的铁代谢失衡与氧化损伤。这些结果表明,Panx1可能通过激活P2X7通道调控细胞铁稳态与谷胱甘肽代谢,从而参与铁死亡过程。

综上所述,本研究从Panx1/P2X7信号通路角度系统阐明了糖尿病心肌铁死亡的分子机制:糖尿病状态下,该通路过度激活促进铁蓄积、抗氧化系统衰竭及线粒体损伤,最终驱动心肌细胞铁死亡;而Panx1抑制剂CBX可有效阻断上述病理级联反应,改善铁代谢紊乱与氧化应激,减轻心肌损伤。上述发现揭示了Panx1在DCM铁死亡调控中的关键作用,为靶向干预DCM提供了实验依据与潜在治疗靶点。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] COLE J B, FLOREZ J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390.
- [2] MATSUSHITA K, HARADA K, KOHNO T, et al. Prevalence and clinical characteristics of diabetic cardiomyopathy in patients with acute heart failure[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2024, 34(5): 1325-1333.
- [3] ZHANG H, LI X D. Ferroptosis targeting: A novel therapeutic regimen in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cell Signal*, 2025, 135: 112053.
- [4] XUAN X Y, ZHANG S L. Targeting the programmed cell death (PCD) signaling mechanism with natural substances for the treatment of diabetic cardiomyopathy (DCM)[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(12): 5495-5508.
- [5] ZHAO Y T, PAN B J, LV X Y, et al. Ferroptosis: Roles and molecular mechanisms in diabetic cardiomyopathy[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1140644.
- [6] SCHENK U, WESTENDORF A M, RADAELLI E, et al. Purinergic control of T cell activation by ATP released through pannexin-1 hemichannels[J]. *Sci Signal*, 2008, 1(39): ra6.
- [7] JELIČIĆ I, VUKOJEVIĆ K, RACETIN A, et al. Expression of pannexin 1 in the human kidney during embryonal, early fetal and postnatal development and its prognostic significance in diabetic nephropathy[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 944.
- [8] JOUKAR S, RAJIZADEH M A, BEJESHK M A, et al. ATP releasing channels and the ameliorative effects of high intensity interval training on diabetic heart: A multifaceted analysis[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7113.
- [9] ELTOKHY A K, EL-SHAER R A A, EL-DEEB O S, et al. Synergistic effects of AgNPs and zileuton on PCOS *via* ferroptosis and inflammation mitigation[J]. *Redox Rep*, 2025, 30(1): 2445398.
- [10] ISHII T, WARABI E, MANN G E. Circadian control of BDNF-mediated Nrf2 activation in astrocytes protects dopaminergic neurons from ferroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133: 169-178.
- [11] ZHOU L, SU W T, WANG Y F, et al. FOXO1 reduces STAT3 activation and causes impaired mitochondrial quality control in diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2024, 26(2): 732-744.
- [12] CHENG Y N, WANG Y, YIN R L, et al. Central role of cardiac fibroblasts in myocardial fibrosis of diabetic cardiomyopathy[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1162754.
- [13] WANG M R, LI Y S, LI S, et al. Endothelial dysfunction and diabetic cardiomyopathy[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 851941.
- [14] XIANG H, LYU Q, CHEN S H, et al. PACS₂/CPT1A/DHODH signaling promotes cardiomyocyte ferroptosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 432.
- [15] ZHANG W, QIAN S H, KANG P F, et al. Curcumin attenuates ferroptosis-induced myocardial injury in diabetic cardiomyopathy through the Nrf2 pathway[J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022(1): 3159717.

(下转第 884 页)