

金雀异黄酮对糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用*

贾强, 杨锐, 刘小粉, 马善峰[△]

蚌埠医学院 生理学教研室(蚌埠 233030)

【摘要】 目的 观察金雀异黄酮(genistein, Gen)对糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用,并探讨其机制。方法 雄性SD大鼠随机分为正常(N)组、糖尿病(D)组、Gen 5 mg/kg 治疗(L)组和 Gen 25 mg/kg 治疗(H)组,每组8只。采用链脲佐菌素 55 mg/kg 腹腔注射诱导1型糖尿病大鼠模型。造模成功4周后,L组和H组大鼠开始分别灌胃给予 Gen 溶液 5 mg/kg 和 25 mg/kg。干预4周后,测定各组大鼠血流动力学指标和空腹血糖(FBG);通过 HE 染色和透射电镜下分别观察大鼠心肌病理形态结构和超微结构改变;测定心肌组织肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽(GSH)含量和 Caspase-3 活性;RT-PCR 检测心肌组织 *Bcl-2* 和 *Bax* mRNA 表达;Western blot 检测心肌硫氧还蛋白(Trx)、Trx 相互作用蛋白(TXNIP)和凋亡信号调节激酶 1(ASK1)的蛋白表达。结果 与 N 组比较,D 组 FBG、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MDA 含量和 Caspase-3 活性增高($P < 0.01$),血流动力学指标和 GSH 含量下降($P < 0.01$);心肌病理形态结构和超微结构明显损伤,心肌 *Bcl-2* mRNA 和 Trx 蛋白表达下降($P < 0.01$),*Bax* mRNA、TXNIP 和 ASK1 蛋白表达增高($P < 0.01$)。与 D 组比较,L 和 H 组中,FBG 差异无统计学意义,TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MDA 含量和 Caspase-3 活性下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),血流动力学指标和 GSH 含量增高($P < 0.05$, $P < 0.01$);心肌病理形态结构和超微结构明显改善;心肌 *Bcl-2* mRNA 和 Trx 蛋白表达增加($P < 0.05$, $P < 0.01$),*Bax* mRNA、TXNIP 和 ASK1 蛋白表达下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 金雀异黄酮对糖尿病大鼠心肌损伤具有保护作用,其机制可能与减轻心肌炎症反应,调节 Trx 系统表达,抑制氧化应激和细胞凋亡相关。

【关键词】 金雀异黄酮 糖尿病 心肌 硫氧还蛋白 氧化应激 细胞凋亡

Protective Effects of Genistein on Myocardial Injury in Diabetic Rats JIA Qiang, YANG Rui, LIU Xiao-fen, MA Shan-feng[△]. Department of Physiology, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

[△] Corresponding author, E-mail: msfbio@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of genistein (Gen) on myocardial injury in diabetic rats and explore its mechanisms. **Methods** Male SD rats were randomly divided into normal (N) group, diabetic (D) group, Gen 5 mg/kg treatment (L) group and Gen 25 mg/kg treatment (H) group ($n=8$ for each group). Intraperitoneal injection of streptozotocin was utilized to establish type 1 diabetic rat model. After successful building models, from the fifth week, the rats in the L and H groups were daily gavaged with 5 mg/kg and 25 mg/kg Gen solution, respectively. After 4 weeks of treatment with Gen, the hemodynamic parameters and fasting blood glucose (FBG) level were measured. The morphological structure and ultrastructure of myocardium were observed using HE staining and transmission electron microscopy, respectively. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and Caspase-3 in myocardial tissue were measured. The levels of myocardial *Bcl-2* and *Bax* at mRNA expression were detected using RT-PCR. The levels of myocardial thioredoxin (Trx), Trx-interacting protein (TXNIP) and apoptosis signal regulating kinase 1 (ASK1) at protein expression were detected using Western blot. **Results** Compared with the N group, the FBG, TNF- α , IL-1 β , IL-6, MDA and Caspase-3 levels were increased ($P < 0.01$), while hemodynamic parameters and GSH content were decreased ($P < 0.01$), the myocardial morphological structure and ultrastructure were damaged in the D group. The levels of *Bcl-2* mRNA and Trx protein expression were significantly decreased ($P < 0.01$), while the levels of *Bax* mRNA, TXNIP and ASK1 protein expression were significantly increased ($P < 0.01$) in the D group. Compared with the D group, in the L and H groups, there was no significant difference in FBG, the TNF- α , IL-1 β , IL-6, MDA and Caspase-3 levels were decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the

* 安徽省高校自然科学研究重点项目(No. KJ2017A216, KJ2018A0994)和蚌埠医学院科研重点项目(No. BYKY1621ZD, BYKF1706)资助

[△] 通信作者, E-mail: msfbio@163.com

hemodynamic parameters and GSH content were increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the myocardial morphological structural and ultrastructural damages were alleviated; the levels of *Bcl-2* mRNA and Trx protein expression were increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while the levels of *Bax* mRNA, TXNIP and ASK1 protein expression were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** Gen exhibits a protective effect on myocardial injury in diabetic rats, and the mechanisms may be associated with the reduction of inflammatory reaction, the regulation of Trx system expression, and the inhibition of oxidative stress and cell apoptosis.

【Key words】 Genistein Diabetes mellitus Myocardium Thioredoxin Oxidative stress Cell apoptosis

近年来,糖尿病已成为继癌症、心血管疾病后第三大威胁人类健康的重大疾病。糖尿病心肌病是糖尿病严重的并发症之一,是糖尿病患者特有的心肌疾病,由持续高血糖引起心肌细胞损伤,最终导致心功能障碍、心力衰竭^[1]。其发病机制复杂,能量代谢异常、炎症反应、氧化应激和细胞凋亡均是其促进因子^[2]。金雀异黄酮(genistein, Gen)又称染料木黄酮,化学名称为4',5,7-三羟异黄酮,是大豆异黄酮的主要活性成分之一,其分子结构与雌二醇相似,能竞争性结合内源性雌激素受体,具有弱雌激素活性,属于植物性雌激素^[3]。Gen具有降血脂、抗脂质氧化、抑制炎症因子表达等多方面作用,因此受到很多学者的关注^[4-5]。研究发现,Gen对糖尿病大鼠心肌损伤具有一定的保护作用^[6],但是具体机制尚不十分清楚。因此,本研究在建立1型糖尿病大鼠心肌损伤模型的基础上,通过灌胃给予Gen干预治疗,观察Gen对糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用并探讨其机制。

1 材料和方法

1.1 材料

链脲佐菌素和Gen购自美国Sigma公司;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、Caspase-3检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所;TRIzol试剂购自美国Invitrogen公司;RT-PCR试剂盒购自立陶宛Fermentas公司;羧甲基纤维素钠(carboxymethylcellulose sodium, CMC-Na)和PCR引物购自上海生工生物工程有限公司;兔抗大鼠硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)、Trx相互作用蛋白(Trx-interacting protein, TXNIP)、凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal regulating kinase 1, ASK1)和GAPDH一抗购自美国Abcam公司;山羊抗兔二抗购自中国Biosharp公司。

1.2 动物分组及模型制备

雄性SD大鼠32只(蚌埠医学院实验动物中心提供),体质量160~200 g,适应性饲养1周后随机分为正常(N)组、糖尿病(D)组、Gen 5 mg/kg治疗(L)组和Gen 25 mg/kg治疗(H)组, $n=8$ 。动物禁食12 h后,N组大鼠腹腔注射等剂量柠檬酸缓冲液,其余3组大鼠均一次性腹腔注射链脲佐菌素55 mg/kg,72 h后尾静脉采血测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),取 $FBG \geq 16.7$ mmol/L为1型糖尿病模型。造模成功4周后,L组和H组大鼠开始分别灌胃给予Gen溶液5 mg/kg和25 mg/kg(溶于0.5% CMC-Na溶液中,给药剂量参考文献^[7]),每天1次;N组和D组大鼠给予等量CMC-Na溶液灌胃,每天1次,共持续灌胃4周。

1.3 测定血流动力学指标和FBG

干预4周后,大鼠腹腔注射4%水合氯醛(1 mL/100 g)麻醉,仰卧位固定,游离颈总动脉并插管,通过压力换能器与Medlab生物信号采集处理系统相连,连续监测30 min,记录心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和心率-血压乘积(rate pressure product, RPP)的变化。实验结束后,剪尾采血测FBG值。处死大鼠,开胸取心脏。

1.4 HE染色观察心肌病理形态结构

取部分新鲜心肌组织,置于体积分数为10%中性甲醛溶液中固定,石蜡包埋、切成5 μ m薄片,行HE染色,光学显微镜下观察心肌病理形态结构变化。

1.5 透射电镜观察心肌超微结构

取部分新鲜心肌,切成1 mm \times 1 mm \times 1 mm的心肌块,放入4 $^{\circ}$ C、体积分数为2.5%戊二醛溶液中固定,制备超薄切片,JEM-1230型透射电镜观察心肌超微结构变化。

1.6 测心肌组织TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MDA、GSH和Caspase-3水平

取100 mg新鲜心肌组织,加入0.9 mL预冷的

生理盐水制备成 10% 的组织匀浆, 3 000 r/min 离心 20 min 后取上清, 测蛋白浓度。分别按试剂盒说明书要求, 检测 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MDA、GSH 和 Caspase-3 水平。

1.7 RT-PCR 检测 *Bcl-2* 和 *Bax* mRNA 表达

提取心肌组织总 RNA, 逆转录成 cDNA 后, 行 PCR 扩增。引物序列和扩增条件参看文献^[8]。取 PCR 产物在琼脂糖凝胶中电泳, 凝胶处理系统拍摄, 用电泳凝胶图像分析系统计算各目的基因与内参基因 β -actin 条带光密度比值, 表示 mRNA 相对表达量。

1.8 Western blot 检测 Trx、TXNIP 和 ASK1 蛋白表达

提取心肌组织蛋白, 测蛋白浓度。取 50 μ g 上样, 经 SDS-PAGE 凝胶电泳分离。蛋白转至 PVDF 膜上, 用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 室温下封闭 2 h 后, 分别加入 Trx、TXNIP、ASK1 和内参 GAPDH

一抗抗体, 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。次日用 TBST 洗膜后, 加 HRP 标记的山羊抗兔二抗抗体, 室温孵育 1 h。ECL 法显色, 曝光成像。凝胶成像系统测定条带的灰度值, 计算目的蛋白与 GAPDH 蛋白表达的相对量。

1.9 统计学方法

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间采用单因素方差分析, 两两比较采用 q 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学指标和 FBG 比较

与 N 组比较, D 组大鼠 FBG 增高 ($P < 0.01$), HR、MAP 和 RPP 均下降 ($P < 0.01$)。L 和 H 组 FBG 与 D 组比较差异均无统计学意义, HR、MAP 和 RPP 均升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见图 1。

2.2 HE 染色观察心肌病理形态结构

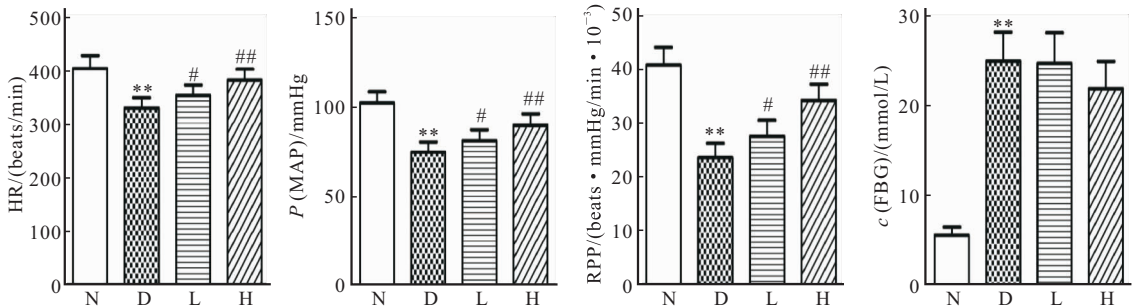


图 1 各组大鼠 HR、MAP、RPP 和 FBG 测定

Fig 1 The levels of HR, MAP, RPP and FBG in the different groups

** $P < 0.01$, vs. N group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, vs. D group. 1 mmHg = 0.133 kPa

光镜下, N 组大鼠心肌纤维排列整齐, 心肌细胞核清晰, 着色正常, 炎细胞较少; D 组心肌纤维排列紊乱, 心肌细胞肿胀明显, 心肌间隙增宽, 炎细胞浸润明显, 胞浆分布不均匀; L 组心肌损害较 D 组有

所减轻, 心肌纤维排列较紊乱, 炎细胞浸润较明显; H 组心肌组织明显改善, 心肌细胞排列较整齐, 炎细胞浸润明显减少。见图 2。

2.3 心肌超微结构观察

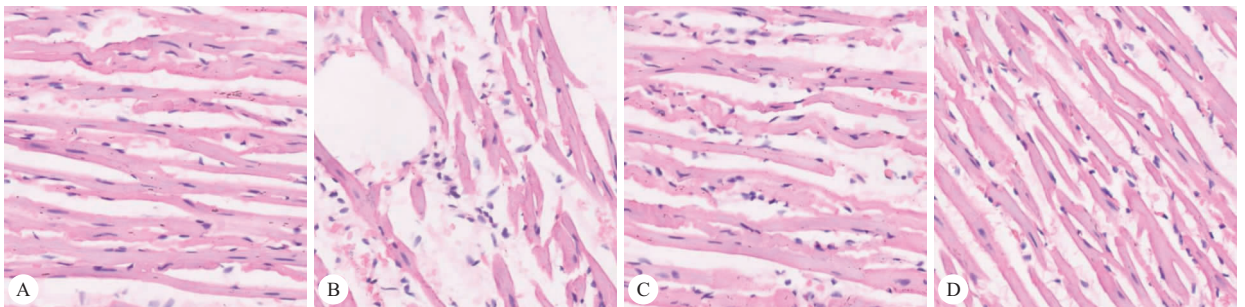


图 2 各组大鼠心肌组织病理形态结构。HE $\times 200$

Fig 2 Morphological structure of myocardial tissues in the different groups. HE $\times 200$

A: N group; B: D group; C: L group; D: H group

透射电镜下, N 组大鼠心肌肌原纤维排列整齐、规则, 肌小节和 Z 线清晰, 线粒体无肿胀; D 组大鼠心肌肌原纤维排列不规则, 肌小节断裂, 线粒体肿胀、有空泡形成; L 组心肌肌原纤维排列较整齐, 线粒体肿胀明显; H 组心肌肌原纤维排列较整齐, 肌小节和 Z 线较清晰, 线粒体肿胀减轻、形态较完整。见图 3。

2.4 心肌组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MDA、GSH 和

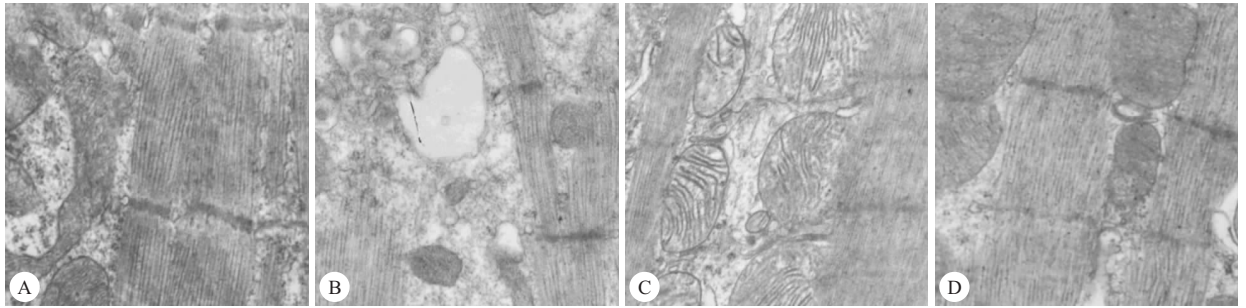


图 3 各组大鼠心肌超微结构变化。×15 000

Fig 3 Myocardial muscles under transmission electron microscopy in the different groups. ×15 000

A: N group; B: D group; C: L group; D: H group

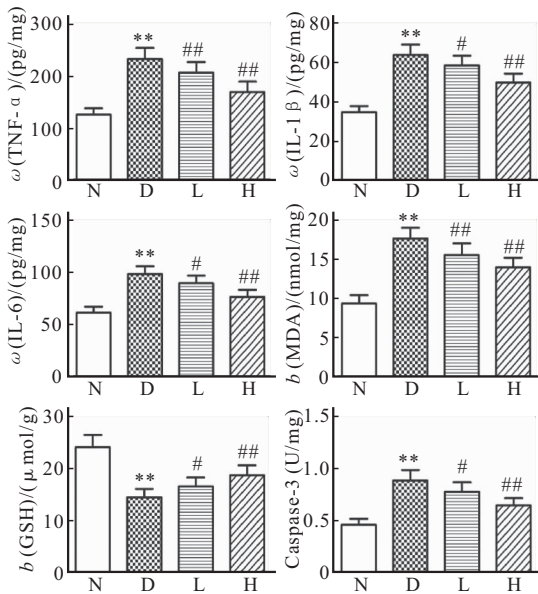


图 4 各组大鼠心肌组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MDA、GSH 和 Caspase-3 水平

Fig 4 Myocardial TNF- α , IL-1 β , IL-6, MDA, GSH and Caspase-3 levels in the different groups

* * $P < 0.01$, vs. N group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, vs. D group

与 N 组比较, D 组 *Bcl-2* mRNA 表达水平下降 ($P < 0.01$), *Bax* mRNA 表达水平升高 ($P < 0.01$); 与 D 组比较, L 和 H 组 *Bcl-2* mRNA 表达水平升高

Caspase-3 水平测定

与 N 组相比, D 组心肌组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MDA 和 Caspase-3 水平增高 ($P < 0.01$), GSH 含量降低 ($P < 0.01$); 与 D 组比较, L 和 H 组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、MDA 和 Caspase-3 水平均降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), GSH 含量增高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 4。

2.5 心肌组织 *Bcl-2* 和 *Bax* mRNA 的表达

($P < 0.05$, $P < 0.01$), *Bax* mRNA 表达水平下降 ($P < 0.01$)。见图 5。

2.6 心肌组织 Trx、TXNIP 和 ASK1 蛋白表达测定

与 N 组比较, D 组 Trx 蛋白表达降低 ($P < 0.01$), TXNIP 和 ASK1 蛋白表达增高 ($P < 0.01$); 与 D 组比较, L 和 H 组 Trx 蛋白表达均增加 ($P < 0.01$), TXNIP 和 ASK1 蛋白表达下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见图 6。

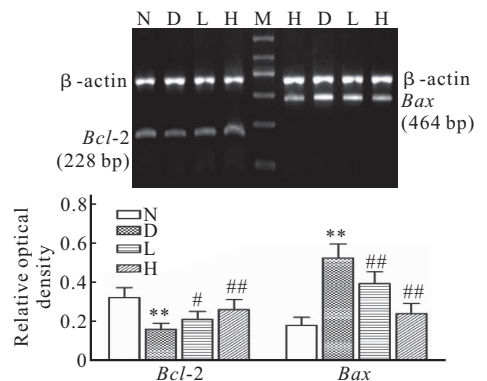


图 5 Gen 对糖尿病大鼠心肌组织 *Bcl-2* 和 *Bax* mRNA 表达的影响

Fig 5 Effect of Gen on *Bcl-2* and *Bax* mRNA expressions in myocardial tissues of diabetic rats

M: Marker; * * $P < 0.01$, vs. N group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, vs. D group

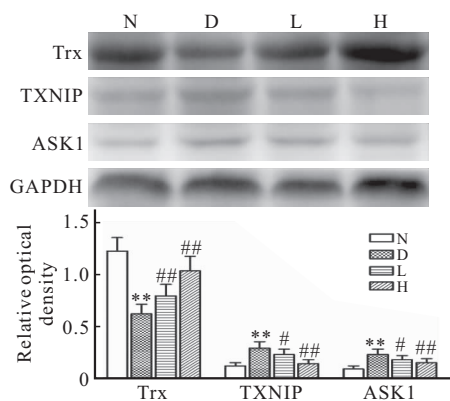


图 6 Gen 对糖尿病大鼠心肌组织 Trx、TXNIP 和 ASK1 蛋白表达的影响

Fig 6 Effect of Gen on Trx, TXNIP and ASK1 protein expressions in myocardial tissues of diabetic rats

* * $P < 0.01$, vs. N group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, vs. D group

3 讨论

糖尿病心肌病是由于持续高血糖引起的心脏微、小血管病变,心肌代谢紊乱,最终导致心肌结构损伤、心功能障碍。本实验通过观察大鼠心功能指标-RPP^[9],证实糖尿病会损害心功能。HE 染色、透射电镜和心肌促炎因子测定均显示糖尿病大鼠心肌显微和超微结构出现严重损伤、炎症反应加重。

Gen 是大豆异黄酮的主要活性成分,具有重要的抗炎作用^[6]。本实验中,通过灌胃给予糖尿病大鼠 5 mg/kg 和 25 mg/kg 的 Gen 溶液干预治疗 4 周后,实验结果显示:与 D 组比较,L 和 H 组 FBG 值差异无统计学意义,提示 Gen 对血糖的影响较小,不能通过降低血糖发挥减轻糖尿病心肌损伤的作用;但 RPP、心肌结构和炎症反应等指标均显示糖尿病大鼠心肌显微和超微结构及心脏功能均明显改善,提示 Gen 可以通过抑制促炎因子表达,减轻糖尿病大鼠的心肌结构损伤,改善心功能。

在糖尿病心肌病的发展过程中,氧化应激是其重要的促进因子之一^[10]。在高血糖条件下,活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)过量生成会攻击多不饱和脂肪酸产生脂质过氧化物,引起机体氧化应激损伤,因此 MDA 含量反映组织氧化损伤水平。GSH 是组织中重要的非蛋白质的巯基化合物,可作为一种小分子自由基清除剂,直接清除 O_2^- 和 H_2O_2 ,因此是还原力水平的检测指标。Gen 是一种天然优良的抗氧化剂,能有效清除 ROS、抑制脂质过氧化^[11]。本实验结果显示:与 N 组比较,D 组大

鼠心肌组织存在还原力水平下降,脂质过氧化物生成增多。应用 Gen 处理后,与 D 组比较,L 和 H 组大鼠心肌组织中,MDA 含量明显降低,GSH 含量明显增高,提示 Gen 可以增强糖尿病大鼠心肌的抗氧化能力,减少脂质过氧化,减轻心肌损伤。

近年来研究发现,Trx 系统是在体内广泛分布的抗氧化系统,包括 Trx、Trx 还原酶、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸和 TXNIP^[12]。Trx 能够通过还原体内靶蛋白中的二硫键(-S-S-),行使不同的生理功能,发挥抗氧化作用。Trx 能直接清除 O^- 和 H_2O_2 ,降低体内 ROS 含量,减轻氧化应激损伤。此外,Trx 可以与鼠蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶 38、ASK1 等多种细胞内蛋白结合,调控细胞凋亡的信号通路^[13-14]。TXNIP 是 Trx 系统中的一种生理性的负性调节蛋白^[15],可直接与 Trx 结合,形成稳定的二硫键,抑制 Trx 的还原活性^[16];这种竞争性结合作用还会引起 Trx 与其他蛋白解离,激活细胞凋亡程序^[17]。ZHAO 等^[18] 研究发现,在 2 型糖尿病大鼠心肌损伤病程中,Trx 活性明显抑制,TXNIP 表达明显上调,Caspase-3 活性增强,心肌细胞凋亡增多。

细胞凋亡也是引起糖尿病心肌损伤的重要原因。Bcl-2 家族在细胞凋亡过程中发挥重要作用,其家族成员中,Bcl-2 代表抗凋亡蛋白,Bax 代表促凋亡蛋白,二者形成异源二聚体后,抑制下游 Caspase-3 蛋白的激活,继而有效抑制细胞凋亡。REN 等^[19] 在体外培养的 Neuro2a 细胞中使用 Trx 抑制剂,发现抑制 Trx 会刺激 ASK1 的上调,增加 ROS 水平和 Caspase-3 活性,加速神经元细胞凋亡。本实验结果显示,与 N 组相比,D 组大鼠心肌组织 Bcl-2 和 Trx 表达明显下降,Caspase-3 活性、ASK1、Bax 和 TXNIP 表达均明显增高,提示糖尿病大鼠心肌组织中 Trx 系统表达失衡,促发心肌细胞凋亡程序。应用 Gen 处理后,心肌细胞凋亡受到抑制。因此,我们认为 Gen 可能通过 3 种途径发挥心肌保护作用:①抑制心肌炎症因子的表达,减轻心肌炎症反应;②上调 Trx、下调 TXNIP 表达,增强机体抗氧化应激能力;③调节 Trx 系统的表达,增强 Bcl-2 表达,抑制 ASK1、Bax 和 Caspase-3 的表达,发挥抗细胞凋亡的作用。

综上所述,金雀异黄酮对糖尿病大鼠心肌损伤具有保护作用,其可能的机制是减轻炎症反应,调节 Trx 系统表达,抑制心肌氧化应激和细胞凋亡。

参 考 文 献

- [1] ZHANG X, CHEN C. A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy. *Endocrine*, 2012, 41(3):398-409.
- [2] FALCAO PI, LEITE-MOREIRA AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(3):325-344.
- [3] DIXON RA, FERREIRA D. Genistein. *Phytochemistry*, 2002, 60(3):205-211.
- [4] ELMARAKBY AA, IBRAHIM AS, FAULKNER J, *et al.* Tyrosine kinase inhibitor, genistein, reduces renal inflammation and injury in streptozotocin-induced diabetic mice. *Vascul Pharmacol*, 2011, 55(5/6):149-156.
- [5] KIM MJ, LIM Y. Protective effect of short-term genistein supplementation on the early stage in diabetes-induced renal damage. *Mediators Inflamm*, 2013; 510212 [2018-03-02]. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/510212>.
- [6] GUPTA SK, DONGARE S, MATHUR R, *et al.* Genistein ameliorates cardiac inflammation and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy in rats. *Mol Cell Biochem*, 2015, 408(1/2):63-72.
- [7] SUNG MJ, KIM DH, JUNG YJ, *et al.* Genistein protects the kidney from cisplatin-induced injury. *Kidney Int*, 2008, 74(12):1538-1547.
- [8] 杨锐, 贾强, 郭晓磊, 等. 硫化氢对1型糖尿病大鼠膈肌损伤的保护作用及其抗凋亡机制. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(11):1173-1178.
- [9] 王娅, 刘明珠, 李红俊, 等. 内啡肽-1后处理的心肌保护作用及其对Erk1/2信号通路的影响. *南方医科大学学报*, 2017, 37(8):1028-1034.
- [10] BUGGER H, ABEL ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia*, 2014, 57(4):660-671.
- [11] EXNER M, HERMANN M, HOFBAUER R, *et al.* Genistein prevents the glucose autoxidation mediated atherogenic modification of low density lipoprotein. *Free Radic Res*, 2001, 34(1):101-112.
- [12] MAHMOOD DF, ABDERRAZAK A, EL HADRI K, *et al.* The thioredoxin system as a therapeutic target in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(11):1266-1303.
- [13] MANOHARAN R, SEONG HA, HA H. Thioredoxin inhibits MPK38-induced ASK1, TGF- β , and p53 function in a phosphorylation-dependent manner. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63(5):313-324.
- [14] JUNG H, SEONG HA, HA H. Murine protein serine/threonine kinase 38 activates apoptosis signal-regulating kinase 1 via Thr 838 phosphorylation. *J Biol Chem*, 2008, 283(50):34541-34553.
- [15] HWANG J, SUH HW, JEON YH, *et al.* The structural basis for the negative regulation of thioredoxin by thioredoxin-interacting protein. *Nat Commun*, 2014, 5:2958 [2018-03-02]. <https://www.nature.com/articles/ncomms3958>. doi:10.1038/ncomms3958.
- [16] YOSHIHARA E, MASAKI S, MATSUO Y, *et al.* Thioredoxin/Txnip; redoxosome, as a redox switch for the pathogenesis of diseases. *Front Immunol*, 2014, 4:514 [2018-03-02]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00514>.
- [17] CHONG CR, CHAN WP, NGUYEN TH, *et al.* Thioredoxin-interacting protein: pathophysiology and emerging pharmacotherapeutics in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(4):347-360.
- [18] ZHAO X, ZHANG Y, LI X, *et al.* Variations of thioredoxin system contributes to increased susceptibility to apoptosis in cardiomyocytes of type 2 diabetic rats. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2014, 46(4):318-329.
- [19] REN X, MA H, QIU Y, *et al.* The downregulation of thioredoxin accelerated Neuro2a cell apoptosis induced by advanced glycation end product via activating several pathways. *Neurochem Int*, 2015, 87:128-135.

(2018-04-02 收稿, 2018-07-29 修回)

编辑 汤洁