

本文引用: 张冀鑫, 刘芬, 张桐, 等. 抑制 P53 上调 GLUT4 改善高糖合并缺血缺氧诱导的心肌细胞糖代谢紊乱及减轻细胞凋亡[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 212-217. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.03.005.

· 代谢重编程与动脉粥样硬化专栏 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-03-0212-06

抑制 P53 上调 GLUT4 改善高糖合并缺血缺氧诱导的心肌细胞糖代谢紊乱及减轻细胞凋亡

张冀鑫¹, 刘芬², 张桐¹, 张雪鹤¹, 房彬彬², 李晓梅¹, 杨毅宁³

(新疆医科大学第一附属医院 1. 心脏中心, 2. 心血管重点实验室, 新疆乌鲁木齐市 830054;
3. 新疆维吾尔自治区人民医院心内科, 新疆乌鲁木齐市 830001)

[摘要] **[目的]** 探讨抑制心肌细胞 P53, 增加葡萄糖转运体 4 (GLUT4) 表达, 能否改善高糖 (HG) 合并缺血缺氧 (IH) 诱导的心肌细胞糖代谢紊乱, 减轻细胞凋亡。**[方法]** 建立体外 HG+IH 心肌细胞模型, 实验分为: 对照组、HG 组、IH 组、HG+IH 组、HG+IH+P53 抑制剂组 (HG+IH+Pifithrin- α 组)、HG+IH+P53 抑制剂+GLUT4 抑制剂组 (HG+IH+Pifithrin- α +Fasentin 组)。CCK-8 法检测细胞活力, 试剂盒检测乳酸脱氢酶 (LDH)、糖酵解关键酶活性和 ATP 含量, Western blot 检测 P53、GLUT4、Bax/Bcl-2 和 Caspase-3 的蛋白表达, 流式细胞仪检测心肌细胞凋亡。**[结果]** ①体外 HG+IH 心肌细胞模型中, 与对照组比较, 心肌细胞 P53 表达增加 75%, GLUT4 表达减少 16%, 细胞 ATP 含量下降 51%, 细胞活力减低 45%, LDH 活性增加 3.6 倍, Caspase-3 和 Bax/Bcl-2 表达分别增加 54% 和 77%, 细胞凋亡率增加 (P 均 < 0.05)。②抑制心肌细胞 P53 表达后, 与 HG+IH 组比较, HG+IH+Pifithrin- α 组心肌细胞 GLUT4 表达增加 34%, 细胞 ATP 含量增加 60%, 细胞活力增加 50%, LDH 活性减低 13%, Caspase-3 和 Bax/Bcl-2 表达分别减少 31% 和 53%, 细胞凋亡率下降 (P 均 < 0.05)。③在抑制 GLUT4 后, 与 HG+IH+Pifithrin- α 组比较, HG+IH+Pifithrin- α +Fasentin 组 GLUT4 表达减少 22%, 细胞内 ATP 含量减少 39%, 细胞存活活力减低 25%, LDH 活性增加 21%, Caspase-3 和 Bax/Bcl-2 表达分别增加 43% 和 89%, 细胞凋亡率增加 (P 均 < 0.05)。**[结论]** 在高糖合并缺血缺氧心肌细胞模型中, 抑制 P53 可增加 GLUT4 表达, 改善高糖合并缺血缺氧诱导的心肌细胞糖代谢紊乱, 减轻细胞凋亡。

[关键词] P53; 葡萄糖转运体 4; 高糖合并缺血缺氧; 糖代谢紊乱; 细胞凋亡

[中图分类号] R363; R5

[文献标识码] A

Inhibition of P53 and up-regulation of GLUT4 improve glucose metabolism disorder and reduce apoptosis of cardiomyocytes induced by high glucose combined with ischemia-hypoxia

ZHANG Jixin¹, LIU Fen², ZHANG Tong¹, ZHANG Xuehe¹, FANG Binbin², LI Xiaomei¹, YANG Yining³

(1. Department of Heart Center, 2. State Key Laboratory of Pathogenesis, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 3. Department of Cardiology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China)

[ABSTRACT] **Aim** To explore whether inhibiting P53 and increasing the expression of glucose transporter 4 (GLUT4) in cardiomyocytes can improve glucose metabolism disorder and reduce apoptosis induced by high glucose (HG) combined with ischemia-hypoxia (IH). **Methods** The cardiomyocyte HG+IH model was induced *in vitro*. The experimental groups were the control group, HG group, IH group, HG+IH group, HG+IH+P53 inhibitor group (HG+IH+Pifithrin- α group), HG+IH+P53 inhibitor+GLUT4 inhibitor group (HG+IH+Pifithrin- α +Fasentin group). Cell viability was detected by the CCK-8 method, lactate dehydrogenase (LDH), glycolytic key enzyme activity, and ATP content were

[收稿日期] 2022-07-21

[修回日期] 2022-12-11

[基金项目] 新疆维吾尔自治区高校科研计划项目 (XJEDU2021H015); 省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题 (SKL-HIDCA-2020-2); 新疆医科大学研究生科研创新项目 (CXCY2022006)

[作者简介] 张冀鑫, 硕士研究生, 研究方向为心血管病学基础研究, E-mail: jxz9510@126.com。通信作者杨毅宁, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管病学临床与基础研究, E-mail: yangyn5126@163.com。

detected by the kit, protein expression of P53, GLUT4, Bax/Bcl-2 and Caspase-3 were detected by Western blot, and cardiomyocyte apoptosis was detected by flow cytometry.

Results ①In the HG+IH cardiomyocyte model *in vitro*, compared with the control group, the expression of P53 increased by 75%, the expression of GLUT4 decreased by 16%, the content of ATP decreased by 51%, the cell viability decreased by 45%, the LDH activity increased by 3.6 times, the expression of Caspase-3 and Bax/Bcl-2 increased by 54% and 77% respectively, and the apoptosis rate increased (all $P < 0.05$). ②After inhibiting the expression of P53 in cardiomyocytes, compared with the HG+IH group, the expression of GLUT4 in cardiomyocytes increased by 34%, the content of ATP increased by 60%, the cell viability increased by 50%, the LDH activity decreased by 13%, the expression of Caspase-3 and Bax/Bcl-2 decreased by 31% and 53% respectively, and the apoptosis rate decreased in HG+IH+Pifithrin- α group (all $P < 0.05$). ③After inhibiting GLUT4, compared with the HG+IH+Pifithrin- α group, the expression of GLUT4 in cardiomyocytes decreased by 22%, the content of ATP decreased by 39%, the cell viability decreased by 25%, the LDH activity increased by 21%, the expression of Caspase-3 and Bax/Bcl-2 increased by 43% and 89% respectively, and the apoptosis rate increased (all $P < 0.05$).

Conclusions In the cardiomyocyte model of high glucose combined with ischemia-hypoxia, inhibiting P53 can increase the expression of GLUT4, improve the glucose metabolism disorder of cardiomyocytes induced by high glucose combined with ischemia-hypoxia, and reduce apoptosis.

[**KEY WORDS**] P53; glucose transporter 4; high glucose combined with ischemia-hypoxia; glucose metabolism disorder; apoptosis

到 2045 年全球糖尿病患者人数将达到 7.83 亿^[1]。我国目前糖尿病患者约 1.298 亿,造成了巨大的社会经济负担^[2]。糖尿病患者的首要死因是并发心血管疾病^[3]。高糖 (high glucose, HG) 状态下,心肌细胞葡萄糖转运体 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 表达下调,葡萄糖利用受损^[4]。缺血缺氧 (ischemia-hypoxia, IH) 时,心肌细胞脂肪酸有氧化无法进行^[5]。在高糖合并缺血缺氧状态下,心肌细胞葡萄糖和脂肪酸利用受限,心肌细胞能量供应障碍,导致心肌细胞死亡,这可能是糖尿病患者并发心血管疾病死亡的主要原因^[6]。因此,寻找调节心肌细胞能量代谢的干预靶点,对于挽救糖尿病急性心肌梗死患者濒死心肌具有重要的临床意义。研究表明,P53 是细胞代谢调节的核心分子,在包括糖尿病在内的代谢性疾病的发展中发挥着重要作用^[7]。GLUT4 是心脏的主要葡萄糖转运蛋白,约占 70%,是心肌细胞中葡萄糖进入胞质进行糖代谢产能的关键因子^[8]。研究表明,P53 能够抑制 GLUT4 的表达,下调肿瘤细胞对葡萄糖的摄取,以降低糖酵解速率^[9]。P53 和 GLUT4 可能是糖尿病急性心肌梗死治疗的潜在靶点。本研究通过干预心肌细胞 P53 和 GLUT4 表达,探讨能否改善高糖合并缺血缺氧所致的心肌细胞糖代谢紊乱,减轻心肌细胞凋亡,为探索糖尿病及其心血管并发症新的临床干预靶标提供新的视角。

1 材料和方法

1.1 材料

AC16 人心肌细胞株购于浙江美森细胞科技有

限公司;澳洲胎牛血清、DMEM/F12 培养基购于美国 Gibco 公司;CCK-8 试剂盒购于北京博奥森生物科技有限公司;乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、己糖激酶 (hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase, PFK) 及丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司;ATP 含量测定试剂盒购于北京索莱宝生物科技有限公司;PE 偶联 Annexin-V 凋亡检测试剂盒购于美国 BD 公司;BCA 蛋白定量试剂盒购于美国 Thermo Fisher 公司;P53、GLUT4 一抗购于武汉三鹰生物技术有限公司;Bax、Bcl-2、Caspase-3 及 GAPDH 一抗购于美国 Cell Signaling Technology 公司;羊抗兔/羊抗鼠 IgG-HRP 二抗购于北京博奥森生物科技有限公司。

1.2 细胞培养、细胞模型制作及分组

DMEM/F12 完全培养基培养细胞,每隔 2 天或 3 天换液 1 次,在细胞密度达 85% 左右时,按照 1:3 的比例进行细胞传代处理。细胞模型的制作:细胞饥饿处理 24 h,在处于对数生长期的细胞中加入终浓度为 33 mmol/L 葡萄糖,培养 24 h,制备高糖处理细胞模型;更换无血清培养基和高糖无血清培养基后,将细胞置于含 94% N₂、5% CO₂、1% O₂ 的缺氧仪中培养 18 h,制备缺血缺氧和高糖+缺血缺氧 (HG+IH) 细胞模型;提前高糖处理 6 h 后,更换高糖无血清培养基,提前 1 h 加入 30 μ mol/L P53 抑制剂 Pifithrin- α 、10 μ mol/L GLUT4 抑制剂 Fasentin,置于缺氧仪中培养 18 h,制备 Pifithrin- α 干预细胞模型和 Pifithrin- α /Fasentin 干预细胞模型。细胞分组:将

心肌细胞分为对照组、HG 组、IH 组、HG+IH 组、HG+IH+Pifithrin- α 组、HG+IH+Pifithrin- α +Fasentin 组。

1.3 糖酵解关键酶、LDH 活性和 ATP 含量测定

HK、PFK、PK 和 LDH 活性及 ATP 含量均采用相应试剂盒进行测定。收集各组细胞于离心管中,加入提取液,超声破碎细胞,4℃、12 000 r/min 离心 10 min,取上清置于冰上待测,后续测定步骤严格按照相应试剂盒说明书进行。

1.4 细胞存活率测定

将心肌细胞按照 10^4 个/孔接种至 96 孔板中,按照上述方法分别处理各组细胞,每组做 3 个复孔。细胞处理结束后,每孔分别加入 10 μ L CCK-8 试剂,37℃培养箱中继续培养 2 h 后,用酶标仪测定 450 nm 处的光密度(optical density, OD)值,计算细胞存活率,对照组细胞相对存活率设定为 100%,其余各组细胞相对存活率=实验组 OD 值/对照组 OD 值 $\times$ 100%。

1.5 Western blot 检测 P53、GLUT4 及细胞凋亡相关蛋白表达

各组细胞干预结束后,收集细胞,加入细胞裂解液,充分裂解 20 min,13 000 r/min 离心 10 min,收集上清。使用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。配制蛋白上样体系,100℃煮沸 10 min。配制 10% SDS-PAGE 凝胶,蛋白上样 20 μ g,电泳结束后将蛋白转至 PVDF 膜上,TBST 洗膜 3 遍,5%牛奶封闭 2 h,再次洗膜 3 遍,裁剪 PVDF 膜,分别放置在稀释的相应的一抗中,4℃孵育过夜,洗膜 3 遍,二抗孵育 1 h,再次漂洗 3 遍,进行 ECL 化学发光法显影。利用 Image J 软件进行灰度分析,以 GAPDH 为内参照计算各组蛋白的相对表达量。

1.6 流式细胞术检测细胞凋亡

收集处理后的各组细胞,使用预冷 PBS 缓冲液洗细胞 2 次,1 $\times$ Binding Buffer 缓冲液调整细胞密度至 10^6 个/mL,离心后去上清。在正常培养的细胞中加入 100 μ L 1 $\times$ Binding Buffer 缓冲液后,分别加入 5 μ L Annexin V-PE 和 5 μ L 7AAD 为单染管。其余样本中共同加入 100 μ L 1 $\times$ Binding Buffer 缓冲液、5 μ L Annexin V-PE 和 5 μ L 7AAD,充分混匀后,室温避光放置 15 min。各管加入 400 μ L 1 $\times$ Binding Buffer 缓冲液,300 目尼龙网过滤细胞至流式管,上流式细胞仪检测细胞凋亡。

1.7 统计学方法

使用 GraphPad Prism 9 软件处理数据和绘制图

片,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高糖合并缺血缺氧激活 P53,抑制 GLUT4,诱导心肌细胞糖代谢紊乱和细胞凋亡

与对照组比较,HG 组、IH 组细胞 P53 表达均增加($P<0.05$),HG+IH 组细胞 P53 表达增加 75%($P<0.05$),HG 组、HG+IH 组细胞 GLUT4 表达均减少 16%($P<0.05$),HG+IH 组细胞 ATP 含量减少 51%,细胞活力减低 45%,培养液中 LDH 活性增加 3.6 倍(P 均 <0.05),HG 组、HG+IH 组细胞无氧糖酵解关键酶 HK、PFK 和 PK 活性减弱(P 均 <0.05),HG 组、IH 组细胞 Caspase-3、Bax/Bcl-2 表达均增加(P 均 <0.05),HG+IH 组细胞 Caspase-3 和 Bax/Bcl-2 表达分别增加 54% 和 77%(P 均 <0.05),细胞凋亡率增加($P<0.05$;图 1)。

2.2 抑制 P53, GLUT4 表达增加,改善高糖合并缺血缺氧诱导的心肌细胞糖代谢紊乱,减少细胞凋亡

抑制心肌细胞 P53 表达后,与 HG+IH 组比较,HG+IH+Pifithrin- α 组心肌细胞 GLUT4 表达增加 34%($P<0.05$),细胞无氧糖酵解关键酶 HK、PFK 和 PK 活性增加(P 均 <0.05),心肌细胞 ATP 含量增加 60%,细胞活力增加 50%,培养液中 LDH 活性降低 13%(P 均 <0.05)。Western blot 和流式细胞检测结果显示,与 HG+IH 组比较,HG+IH+Pifithrin- α 组心肌细胞 Caspase-3、Bax/Bcl-2 表达分别减少 31% 和 53%(P 均 <0.05),细胞凋亡率下降($P<0.05$;图 2)。

2.3 抑制 P53 和 GLUT4,加重高糖合并缺血缺氧诱导的心肌细胞糖代谢紊乱,增加细胞凋亡

同时使用 P53 和 GLUT4 抑制剂后,与 HG+IH+Pifithrin- α 组比较,HG+IH+Pifithrin- α +Fasentin 组心肌细胞 GLUT4 表达减少 22%($P<0.05$),细胞无氧糖酵解关键酶 HK、PFK 和 PK 活性减弱(P 均 <0.05),心肌细胞 ATP 含量减少 39%,细胞活力下降 25%,培养液中 LDH 活性增加 21%(P 均 <0.05)。Western blot 和流式细胞检测结果显示,与 HG+IH+Pifithrin- α 组比较,HG+IH+Pifithrin- α +Fasentin 组心肌细胞 Caspase-3、Bax/Bcl-2 表达分别增加 43% 和 89%(P 均 <0.05),细胞凋亡率增加($P<0.05$;图 3)。

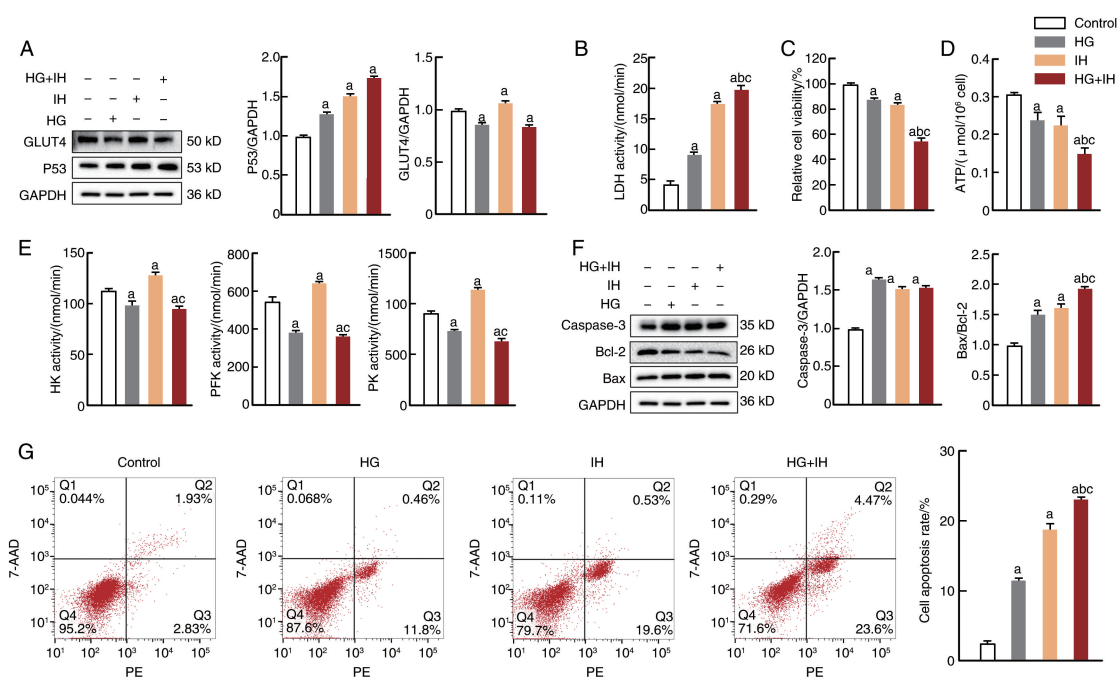


图 1. 高糖合并缺血缺氧激活 P53 抑制 GLUT4 诱导心肌细胞糖代谢紊乱和细胞凋亡

A 为 Western blot 检测 P53、GLUT4 表达, B 为 LDH 活性, C 为 CCK-8 法检测细胞活力, D 为细胞内 ATP 含量, E 为 HK、PFK 和 PK 活性, F 为 Western blot 检测凋亡相关蛋白表达, G 为流式细胞仪检测细胞凋亡及凋亡率统计。
a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 HG 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 IH 组比较。

Figure 1. High glucose combined with ischemia-hypoxia activates P53 and inhibits GLUT4 to induce glucose metabolism disorder and apoptosis in cardiomyocytes

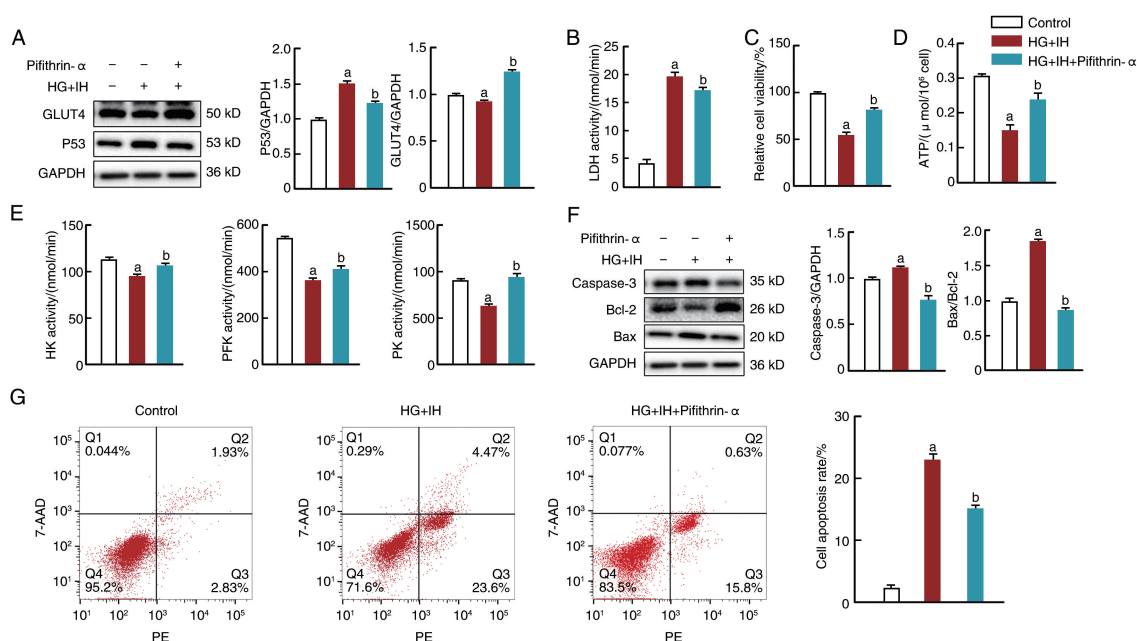


图 2. 抑制 P53 调控 GLUT4 改善高糖合并缺血缺氧诱导的心肌细胞糖代谢紊乱, 减少细胞凋亡

A 为 Western blot 检测 P53、GLUT4 表达, B 为 LDH 活性, C 为 CCK-8 法检测细胞活力, D 为细胞内 ATP 含量, E 为 HK、PFK 和 PK 活性, F 为 Western blot 检测凋亡相关蛋白表达, G 为流式细胞仪检测细胞凋亡及凋亡率统计。
a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 HG+IH 组比较。

Figure 2. Inhibiting P53 and regulating GLUT4 improve glucose metabolism disorder induced by high glucose combined with ischemia-hypoxia and reduce apoptosis in cardiomyocytes

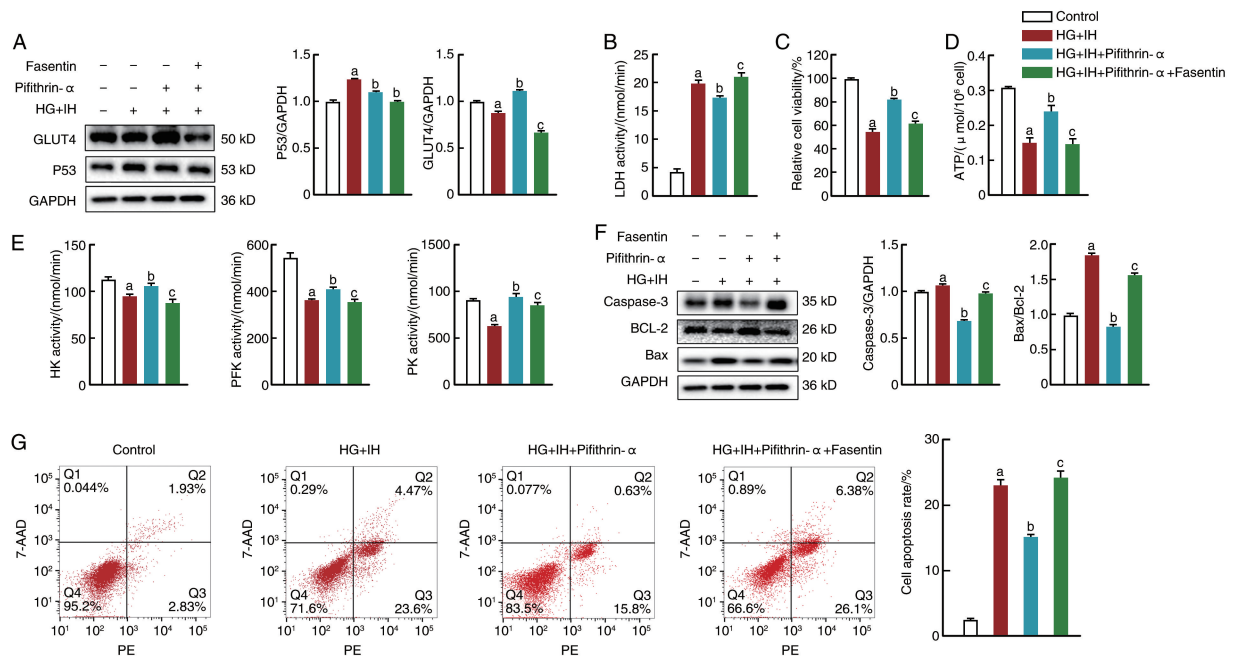


图 3. 抑制 P53 和 GLUT4 加重高糖合并缺血缺氧诱导的心肌细胞糖代谢紊乱, 增加细胞凋亡

A 为 Western blot 检测 P53、GLUT4 表达, B 为 LDH 活性, C 为 CCK-8 法检测细胞活力, D 为细胞内 ATP 含量, E 为 HK、PFK 和 PK 活性,

F 为 Western blot 检测凋亡相关蛋白表达, G 为流式细胞仪检测细胞凋亡及凋亡率统计。

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 HG+IH 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 HG+IH+Pifithrin- α 组比较。

Figure 3. Inhibition of P53 and GLUT4 aggravates glucose metabolism disorder induced by high glucose combined with ischemia-hypoxia and increases apoptosis in cardiomyocytes

3 讨论

糖尿病状态下, 心肌细胞葡萄糖的转运与利用受限, 引发糖代谢紊乱, 导致心肌细胞受损^[10]。糖尿病患者并发急性心肌梗死时, 脂肪酸利用发生障碍, 引起心肌细胞能量代谢失衡, 这可能是糖尿病患者心肌细胞对缺血缺氧更加敏感的重要原因^[11]。既往研究表明, 心肌细胞能量供应障碍, 导致细胞结构和功能异常^[12]。当糖尿病患者发生急性心肌梗死和高糖与缺血缺氧叠加时, 如何有效调节心肌细胞能量代谢, 对挽救濒死心肌至关重要。本研究通过建立体外高糖合并缺血缺氧的心肌细胞模型, 探讨了抑制 P53, 上调 GLUT4, 对改善心肌细胞糖代谢紊乱, 增加心肌细胞能量供应, 减少细胞凋亡的作用。研究结果显示, 在高糖合并缺血缺氧环境下, 心肌细胞 P53 表达上调。既往研究表明, P53 基因在调控细胞代谢中发挥着重要作用^[7]。高血糖通过激活细胞氧化应激和反应性激酶, 导致内皮细胞 P53 表达上调, 进而促进糖尿病患者发生动脉粥样硬化等并发症^[13]。另有研究表明, 心肌细胞发生缺血缺氧时, P53 表达上调, 激活下游的信号通路, 引起细胞凋亡, 加重心肌细胞缺血缺氧损伤^[14]。

有报道, 利用腹腔注射链脲佐菌素建立糖尿病小鼠模型, 发现糖尿病小鼠心肌出现葡萄糖利用障碍^[15]。GLUT4 是心肌细胞中主要的葡萄糖转运蛋白, 其募集到质膜, 转运葡萄糖至胞质, 进行糖代谢产能, 对维持心肌细胞正常能量供应至关重要^[8]。糖尿病状态下, 心肌细胞中 GLUT4 表达减少, 葡萄糖的转运与利用受到限制, 心肌细胞能量供应不足^[16]。本研究结果显示, 在高糖合并缺血缺氧环境中, 心肌细胞 GLUT4 表达下调, 细胞糖代谢发生紊乱, ATP 产生减少, 细胞凋亡增加。

有研究发现, P53 可以抑制 GLUT4 的转录, 减少葡萄糖的摄取, 抑制细胞糖酵解^[17]。在心肌代谢功能障碍的小鼠中, 过表达 GLUT4 基因, 可恢复心肌代谢参数和心脏功能^[18]。本研究结果显示, 抑制心肌细胞 P53, 可以上调 GLUT4 的表达, 增加葡萄糖的摄取和利用, 增加心肌细胞 ATP 的产生, 减少细胞凋亡; 同时抑制 P53 和 GLUT4 的表达, 心肌细胞能量供应障碍, 细胞存活率下降, 细胞凋亡增加, 表明 GLUT4 在参与心肌细胞能量代谢中发挥着至关重要的作用。P53 还可调节细胞葡萄糖代谢关键酶 (如 HK、PFK 等) 的表达, 参与调节细胞葡萄糖代谢^[19-20]。本研究发现, 抑制 P53 表达后, 糖酵解关

键酶 HK、PFK 和 PK 活性增加,心肌细胞糖酵解增加,ATP 产生增加,细胞存活率增加。

葡萄糖的运输和代谢在细胞程序性死亡中起着关键作用,可以在早期的凋亡级联反应中作为重要的调节点^[21]。本研究结果显示,高糖诱导心肌细胞 GLUT4 表达下调,进而引起葡萄糖摄取减少,导致 ATP 产生不足,心肌细胞能量代谢动态平衡破坏,触发细胞凋亡级联反应,发生细胞凋亡。维持心肌细胞能量代谢平衡可能是避免发生心肌细胞凋亡所必需的,而维持葡萄糖转运的调节是防止细胞凋亡的一个重要环节。

综上所述,通过抑制心肌细胞 P53,增加 GLUT4 表达,能够改善高糖合并缺血缺氧状态下心肌细胞糖代谢紊乱,减少心肌细胞凋亡,其进一步的机制尚待深入研究。

[参考文献]

- [1] SUN H, SAEEDI P Y, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] LI Y Z, TENG D, SHI X G, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.
- [3] GBD 2019 DIABETES MORTALITY COLLABORATORS. Diabetes mortality and trends before 25 years of age: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(3): 177-192.
- [4] BOWMAN P R T, SMITH G L, GOULD G W. GLUT4 expression and glucose transport in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes[J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0217885.
- [5] SOUSA FIALHO M D L, ABD JAMIL A H, STANNARD G A, et al. Hypoxia-inducible factor 1 signalling, metabolism and its therapeutic potential in cardiovascular disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(4): 831-843.
- [6] TUOMAINEN T, TAVI P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 360(1): 12-18.
- [7] MOULDER D E, HATOUM D, TAY E, et al. The roles of p53 in mitochondrial dynamics and cancer metabolism: the pendulum between survival and death in breast cancer? [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(6): 189.
- [8] HOU N, MAI Y P, QIU A A, et al. Carvacrol attenuates diabetic cardiomyopathy by modulating the PI3K/Akt/GLUT4 pathway in diabetic mice[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 998.
- [9] KRUISWIJK F, LABUSCHAGNE C F, VOUSDEN K H. p53 in survival, death and metabolic health: a lifeguard with a licence to kill[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(7): 393-405.
- [10] KLIP A, MCGRAW T E, JAMES D E. Thirty sweet years of GLUT4[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(30): 11369-11381.
- [11] ANHOLM C, KUMARATHURAI P, SAMKANI A, et al. Effect of liraglutide on estimates of lipolysis and lipid oxidation in obese patients with stable coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(8): 2012-2016.
- [12] RUIZ M, CODERRE L, ALLEN B G, et al. Protecting the heart through MK2 modulation, toward a role in diabetic cardiomyopathy and lipid metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(5 Pt B): 1914-1922.
- [13] MINAMINO T, KOMURO I. Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2007, 100(1): 15-26.
- [14] LIN C L, TSENG H C, CHEN R F, et al. Intracellular Zinc release-activated ERK-dependent GSK-3 β -p53 and Noxa-Mcl-1 signaling are both involved in cardiac ischemic-reperfusion injury[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(10): 1651-1663.
- [15] XU W, WANG Y S, GUO Y B, et al. Fibroblast growth factor 19 improves cardiac function and mitochondrial energy homeostasis in the diabetic heart[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(1): 242-248.
- [16] DAVARGAON R S, SAMBE A D, MUTHANGI V V S. Trolox prevents high glucose-induced apoptosis in rat myocardial H9c2 cells by regulating GLUT-4 and antioxidant defense mechanism[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(12): 1876-1895.
- [17] SCHWARTZENBERG-BAR-YOSEPH F, ARMONI M, KARNIELI E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(7): 2627-2633.
- [18] ISFORT M, STEVENS S C W, SCHAFFER S, et al. Metabolic dysfunction in diabetic cardiomyopathy [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(1): 35-48.
- [19] ZHANG C, LIU J, WU R, et al. Tumor suppressor p53 negatively regulates glycolysis stimulated by hypoxia through its target RRAD[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(14): 5535-5546.
- [20] JANKU F, YAP T A, MERIC-BERNSTAM F. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(5): 273-291.
- [21] LU J J, LI Y. Circ_0079593 facilitates proliferation, metastasis, glucose metabolism and inhibits apoptosis in melanoma by regulating the miR-516b/GRM3 axis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 475(1/2): 227-237.

(此文编辑 文玉珊)