

## 模式识别受体在糖尿病心肌病中的研究进展

董泽耀 庄小密 鲁静

(哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**【摘要】** 糖尿病心肌病(DCM)是糖尿病患者死亡的主要原因,但确切调控机制仍不清楚。近年研究发现,固有免疫应答是 DCM 发展过程的中心环节。模式识别受体是执行固有免疫功能的重要分子,主要包括 Toll 样受体、NOD 样受体、视黄酸诱导基因 I 样受体、C 型凝集素受体、黑色素瘤缺乏因子 2 样受体、清道夫受体和环状 GMP-AMP 合成酶。现就上述几种模式识别受体在 DCM 中作用的研究进展进行综述,以期对 DCM 的临床治疗提供新思路和新靶点。

**【关键词】** 糖尿病心肌病;模式识别受体;固有免疫应答;炎症反应

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.06.016

## Pattern Recognition Receptors in Diabetic Cardiomyopathy

DONG Zeyao, ZHUANG Xiaomi, LU Jing

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

**【Abstract】** Diabetic cardiomyopathy (DCM) is a leading cause of death among patients with diabetes, yet the precise regulatory mechanisms remain unclear. Recent studies have discovered that the innate immune response plays a central role in the progression of DCM. Pattern recognition receptors are critical molecules that execute the functions of the innate immune system, including Toll-like receptor, NOD-like receptor, retinoic acid-inducible gene-1-like receptor, C-type lectin receptor, absent in melanoma 2-like receptor, scavenger receptor, and cyclic GMP-AMP synthase. This review summarizes the research progress on the role of these pattern recognition receptors in DCM, aiming to provide new insights and targets for the clinical treatment of DCM.

**【Keywords】** Diabetic cardiomyopathy; Pattern recognition receptor; Innate immune response; Inflammation reaction

据国际糖尿病联盟《第 10 版全球糖尿病地图》<sup>[1]</sup> 最新数据显示,中国现有糖尿病患者 1.4 亿,是糖尿病患病人数最多的国家,且患病率仍在迅速增长。糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)是一种独立于高血压、冠状动脉疾病和瓣膜性心脏病等心血管疾病的特异性心肌功能障碍,已成为糖尿病患者死亡的主要原因。当机体出现胰岛素缺乏和/或胰岛素抵抗时,持续的高血糖状态将导致心脏僵硬、肥大、纤维化和细胞信号异常等结构和功能异常,早期以舒张功能减退为特征,晚期出现收缩功能障碍,最终发展为心力衰竭<sup>[2]</sup>。

DCM 的发病机制复杂,至今尚未阐明。普遍认为 DCM 的发生与胰岛素代谢信号紊乱、炎症反应、晚期糖基化终末产物增加、脂质代谢异常、氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、钙调节失衡、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、冠状动脉内皮细胞功能障碍、外泌体失调、自噬相关通路激活、细胞凋亡、细胞坏死等多种因素有关<sup>[3]</sup>。心肌免疫炎症反应包括固有免疫

和获得性免疫两大类。近年研究发现,固有免疫炎症反应是 DCM 发展过程的中心环节。模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)是执行固有免疫功能的重要分子,通过与病原相关分子模式或损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)结合,识别感知包括病原体侵袭、环境信号变化等损伤因素,启动免疫应答。在 DCM 中,心脏组织和细胞受损产生系列 DAMP,被 PRR 检测和识别,激活巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞产生促炎细胞因子,进一步加剧 DCM 的发展<sup>[4-5]</sup>。

### 1 PRR 在 DCM 中的作用

目前 PRR 主要包括 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)、NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR)、视黄酸诱导基因 I 样受体(retinoic acid-inducible gene 1-like receptor, RLR)、C 型凝集素受体(C-type lectin receptor, CLR)、黑色素瘤缺乏因子 2 样受体(absent in melanoma 2-like receptor, ALR),以及其

他核酸感应受体<sup>[6]</sup>。

### 1.1 TLR

TLR 是研究最广泛的 PRR, 迄今为止, 已在人类中鉴定出 10 种 TLR (TLR1 ~ 10), 小鼠中鉴定出 12 种 TLR (TLR1 ~ 9, TLR11 ~ 13)。作为一种 I 型跨膜糖蛋白, 当 TLR 与配体结合后, 通过招募髓系分化初级反应蛋白质 88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)、 $\beta$  干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$ , TRIF) 等适配器蛋白, 促进下游信号的传递。TLR 在免疫细胞 (如巨噬细胞和树突状细胞) 及非免疫细胞 (如心肌细胞、成纤维细胞和内皮细胞) 均有表达, 可识别细菌、分枝杆菌、病毒、真菌、寄生虫等, 通常以其在细胞的定位分为两类: 位于细胞膜的 TLR1 ~ 2、TLR4 ~ 6、TLR11 和位于内溶酶体膜的 TLR3、TLR7 ~ 10<sup>[7]</sup>。

目前在心脏组织研究较为成熟的 TLR 是 TLR4。TLR4 参与介导动脉粥样硬化、主动脉瘤、心肌缺血再灌注损伤、心肌肥厚、心肌纤维化、心力衰竭等多种心血管疾病的病理进程<sup>[8]</sup>。TLR4 在糖尿病患者标本、模型小鼠和大鼠心脏组织中表达上调; 高糖上调心肌细胞、内皮细胞、单核细胞 TLR4 的表达, 通过激活下游核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 和促分裂原活化的蛋白激酶 (mitogenactivated protein kinase, MAPK) 信号诱导炎症因子过表达, 引发心肌肥厚、纤维化、收缩功能障碍等, 导致 DCM; 抑制 TLR4 显著改善高糖引发的心脏重构和功能障碍<sup>[9]</sup>, 提示 TLR4 有望成为 DCM 临床治疗的靶点。Luo 等<sup>[10]</sup>发现, MyD88 的干扰小 RNA 或小分子抑制剂 LM8 可显著抑制心肌细胞 MyD88-TLR4 复合体的形成, 下调 MAPKs/NF- $\kappa$ B 级联反应, 抑制促炎细胞因子的表达; 在 1 型和 2 型糖尿病小鼠模型中, LM8 可通过抑制 TLR4-MyD88-MAPKs/NF- $\kappa$ B 信号通路达到抗炎、抗肥大和抗纤维化的作用, 保护心脏功能。Yao 等<sup>[11]</sup>发现联合应用紫丁香苷和田蓍苷可通过 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路和 PGC1 $\alpha$ /SIRT3 通路的相互串扰机制改善 DCM, 并且减轻心脏炎症、氧化应激、细胞凋亡和线粒体功能障碍, 而选择性 SIRT3 抑制剂 3-TYP 可抑制 PGC1 $\alpha$ /SIRT3 通路, 消除紫丁香苷和田蓍苷联合治疗对 DCM 的保护作用, 但对 TLR4 和 MyD88 表达降低无显著影响。TAK-242 是靶向 TLR4 的小分子抑制剂, 在胰岛分离早期应用 TAK-242, 可有效阻断 TLR4 介导的无菌性炎症反应, 提高胰岛移植成功率<sup>[12]</sup>。Zhu 等<sup>[13]</sup>发现 TAK-242 可通过阻断 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路, 增强小檗碱对高糖诱导肾小球足细胞炎症和凋亡的抑制作用。其他 TLR, 如 TLR2 基因敲除可显著抑制氧化应激诱

导的细胞凋亡和胶原的产生, 改善 DCM 小鼠心肌纤维化和心功能不全的病理进程<sup>[14]</sup>; TLR6 基因敲除可显著抑制高果糖诱导 DCM 小鼠的氧化应激和炎症反应, 改善心肌纤维化<sup>[15]</sup>。然而迄今为止, 尚未有靶向 TLR 的 DCM 治疗药物投入临床应用。

### 1.2 NLR

NLR 是一类定位于细胞质的 PRR, 由负责配体识别的 C 端结构域、中心位置的核苷酸结合寡聚化结构域以及负责细胞内信号传导的 N 端结构域组成。根据 N 端结构域的不同, NLR 通常分为 NLRA、NLRB、NLRC 和 NLRP 四类亚族。NLRP 是 NLR 的最大亚族, 包括 NLRP1 ~ NLRP14, 其中 NLRP3 是近年研究的热点 NLR。有报道<sup>[16-17]</sup>显示, 高血糖、胰岛素抵抗、高血脂等可作为 DAMP 被心肌细胞、成纤维细胞和冠状动脉内皮细胞 NLRP3 识别, NLRP3 与凋亡相关斑点样蛋白和胱天蛋白酶 1 的前体 (pro-cysteine aspartic acid specific protease-1, pro-caspase-1) 组成 NLRP3 炎症小体, 自切割激活 caspase-1, 激活的 caspase-1 一方面切割 Gasdermin D 蛋白 (GSDMD) 的 N 端序列, 使其结合到细胞膜上形成孔洞, 另一方面切割白细胞介素-1 $\beta$  的前体 (pro-interleukin-1 $\beta$ , pro-IL-1 $\beta$ ) 和白细胞介素-18 的前体 (pro-interleukin-18, pro-IL-18), 促使 IL-1 $\beta$  和 IL-18 成熟和分泌, 引发心肌细胞焦亡和肥大、心肌纤维化、血管内膜屏障受损、单位心肌毛细血管减少等, 最终加重 DCM 的病理进程。

高糖显著上调 H9c2、HL-1、人和大鼠原代心肌细胞 NLRP3 的表达, DCM 小鼠、大鼠模型心肌中 NLRP3 表达上调, NLRP3 基因敲除可显著抑制小鼠、大鼠 DCM 的进展<sup>[16]</sup>; 组织蛋白酶 B 通过 NLRP3 介导的细胞焦亡导致小鼠心脏重构, 加重 DCM<sup>[18]</sup>; 葛根素通过 P2X 嘌呤能受体 7 (P2X purinoceptor 7, P2X7) 抑制 NLRP3-caspase-1-GSDMD 介导的细胞焦亡改善 DCM<sup>[19]</sup>; 达格列净和沙格列汀通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活来改善 2 型糖尿病小鼠 DCM 的发展<sup>[20]</sup>, 提示靶向抑制 NLRP3 有望为 DCM 的临床治疗带来新的突破。MCC950 是一种 NLRP3 特异性小分子抑制剂<sup>[21]</sup>。在动物和细胞模型中发现, MCC950 可通过抑制 NLRP3 降低 caspase-1 活性, 进而下调炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的表达, 缓解小鼠心肌梗死后心肌纤维化的进程, 改善心脏功能<sup>[22]</sup>; MCC950 可通过抑制 NLRP3/caspase-1/IL-1 $\beta$  通路减轻 2 型糖尿病 db/db 小鼠肾脏纤维化损伤<sup>[23]</sup>。然而在一项类风湿性关节炎 II 期临床试验<sup>[24]</sup>中发现, MCC950 可上调血清肝酶水平导致肝脏毒性, 但具体原因尚不清楚。McBride 等<sup>[25]</sup>对 MCC950 的化学结构进行修改后得到新的选

择性 NLRP3 抑制剂 GDC-2394,且在连续 14 d 给予食蟹猴 500 mg/(kg·d) 的 GDC-2394 后,未发现肝脏和肾脏产生毒性变化,遗憾的是该药物至今尚未进入临床试验,更多 NLRP3 靶向药物的研发对 DCM 的防治具有重要的临床意义和广阔的应用前景。

### 1.3 RLR

RLR 是位于细胞质的 RNA 解旋酶家族,主要包括视黄酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I)、黑色素瘤分化相关基因 5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)、遗传学和生理学实验室蛋白 2 (laboratory of genetics and physiology 2, LGP2) 三个成员。RLR 可识别细胞内异常存在的病毒,激活免疫系统,保护机体免受病毒的侵害,在抗病毒感染方面展现了良好的应用前景。深入研究发现,宿主来源的 RNA 同样可激活 RLR,在死于暴发性 1 型糖尿病患者的胰腺组织中发现, RIG-I 和 MDA5 表达显著上调<sup>[26]</sup>;在胰岛  $\beta$  细胞株小鼠胰岛素瘤细胞和 2 型糖尿病 db/db 小鼠胰岛中发现,糖脂毒性和代谢性炎症可激活 RIG-I,通过诱导 Src/STAT3/Skp2 信号传导阻滞,抑制胰岛  $\beta$  细胞增殖<sup>[27]</sup>;LGP2 通常作为 RIG-I 和 MDA5 的负反馈调节分子发挥作用,但其在 DCM 中的作用尚有待研究。

### 1.4 CLR

CLR 是钙依赖的聚糖结合蛋白,可识别病毒、细菌、真菌、蠕虫以及 DAMP 的特定碳水化合物结构,激活免疫系统,其配体显示出作为疫苗佐剂的潜在发展策略<sup>[28]</sup>。有报道<sup>[29]</sup>称,在肥胖条件下,脂肪组织中的巨噬细胞可通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 途径诱导 Mincle (巨噬细胞诱导的 CLR) 表达,在肥胖诱导的炎症中发挥作用。甘露糖结合凝集素 (mannose binding lectin, MBL) 是肝脏产生的一种血清型 CLR, Pavlov 等<sup>[30]</sup>发现 MBL 参与介导急性高血糖诱导的心肌病和血管功能障碍,MBL 基因敲除可显著改善糖尿病小鼠心脏射血分数、心肌肥厚、胶原沉积以及炎症细胞浸润情况。

### 1.5 ALR

ALR 是一类细胞质 DNA 感受器,可识别各种细菌和病毒的 DNA。当机体受到细菌和病毒的 DNA 感染时,ALR 与其配体凋亡相关斑点样蛋白和 caspase-1 相互偶联,促进炎症小体的形成以及 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的成熟和分泌,启动固有免疫应答。ALR 可通过细胞凋亡和焦亡途径参与肿瘤的调控<sup>[31]</sup>。黑色素瘤缺乏因子 2 炎症小体 (absent in melanoma 2 inflammasome, AIM2) 是最具代表性的 ALR。研究发现,糖尿病患者唾液中的 AIM2 含量升高<sup>[32]</sup>,AIM2 参与促进糖尿病加速动脉粥样硬化的病理进程<sup>[33]</sup>。Wang 等<sup>[34]</sup>证实,高糖可通过

活性氧途径上调 AIM2 的表达,导致 H9c2 心肌细胞发生焦亡;AIM2 在 2 型糖尿病大鼠模型心脏组织中表达升高,AIM2 基因敲除可显著改善 2 型糖尿病大鼠代谢异常、心肌纤维化、心肌细胞死亡以及心室重塑<sup>[34]</sup>。

### 1.6 其他 PRR

清道夫受体 (scavenger receptor, SR) 是一类位于细胞表面的多功能 PRR,参与介导动脉粥样硬化斑块的形成,并在 2 型糖尿病并发缺血性心脏病患者心外膜脂肪组织中高表达<sup>[35]</sup>。SR 包括 SR-A、SR-B、SR-E 等多个亚族,其中 SR-B 的亚型 SR-B2 也被称为 CD36,可与氧化型低密度脂蛋白结合介导泡沫细胞的形成,在动脉粥样硬化病变中起到关键作用<sup>[36]</sup>。早前研究<sup>[37]</sup>发现大鼠心脏收缩功能障碍与 CD36 在肌膜上的增多相关,抑制 CD36 可改善大鼠心肌细胞脂质蓄积和心脏收缩功能障碍。最新报道<sup>[38]</sup>显示,黄芪甲苷抑制 CD36 表达,其改善 DCM 大鼠心肌损伤和收缩功能障碍的作用是通过抑制心肌细胞铁死亡和脂质沉积介导的。

环状 GMP-AMP 合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 是近年发现的新型细胞质 DNA 感受器。当发生病毒和细菌感染时,cGAS 识别宿主细胞中异常的外源性双链 DNA,形成二级信使环 GMP-AMP (cGAMP),cGAMP 与干扰素刺激因子 (STING) 结合,激活下游信号通路,诱导干扰素和炎症因子表达<sup>[39]</sup>。Ma 等<sup>[40]</sup>发现,在棕榈酸诱导的脂毒性 H9c2 细胞模型和肥胖相关的 DCM 小鼠模型中,cGAS-STING 及其下游炎症信号通路激活,DCM 小鼠模型腹腔注射 STING 抑制剂 C-176 和干扰小 RNA 干扰脂毒性 H9c2 细胞模型中的 STING 基因表达可显著改善心肌细胞炎症和凋亡,cGAS-STING 在肥胖相关 DCM 的病理进程中发挥着关键作用。

## 2 结语

糖尿病患者持续性高血糖可导致全身组织器官受损,释放 DAMP,被机体 PRR 识别,触发下游信号通路产生促炎细胞因子,激活无菌性炎症反应,引发心肌纤维化、心肌肥大、心室重塑、心脏收缩功能障碍等,最终导致心力衰竭。因此,PRR 在 DCM 病理进程中发挥关键作用,且有望成为 DCM 早期筛查、诊断和评估严重程度的生物标志物,在 DCM 的预防、诊断和治疗中具有广阔的应用前景。

长期以来对 PRR 的研究主要集中于 TLR 和 NLR,尤其是 TLR4 和 NLRP3。大量动物和细胞实验证实 TLR4 和 NLRP3 参与调控 DCM,且靶向抑制 TLR4 和 NLRP3 显著延缓 DCM 的发生发展,但尚缺乏临床证据支持,相信未来会有更多的靶向药物问世并投入临床试验。近年来,越来越多的证据显示 RLR、CLR、ALR、SR、cGAS 在 DCM 的病理进程中同样发挥

关键作用,深入研究其作用机制,挖掘核心靶点,有望为 DCM 的临床治疗提供新的思路。

### 参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, 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] Murtaza G, Virk HUH, Khalid M, et al. Diabetic cardiomyopathy—A comprehensive updated review [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2019, 62(4): 315-326.
- [3] Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.
- [4] Wang X, Antony V, Wang Y, et al. Pattern recognition receptor-mediated inflammation in diabetic vascular complications [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(6): 2466-2484.
- [5] Zhou ZF, Jiang L, Zhao Q, et al. Roles of pattern recognition receptors in diabetic nephropathy [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(3): 192-203.
- [6] Xu M, Liu PP, Li H. Innate immune signaling and its role in metabolic and cardiovascular diseases [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 893-948.
- [7] Wicherska-Pawlowska K, Wróbel T, Rybka J. Toll-like receptors (TLRs), NOD-like receptors (NLRs), and RIG-I-like receptors (RLRs) in innate immunity. TLRs, NLRs, and RLRs ligands as immunotherapeutic agents for hematopoietic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13397.
- [8] Balistreri CR, Ruvo G, Lio D, et al. Toll-like receptor-4 signaling pathway in aorta aging and diseases: “its double nature” [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 110: 38-53.
- [9] Wang Y, Luo W, Han J, et al. MD2 activation by direct AGE interaction drives inflammatory diabetic cardiomyopathy [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2148.
- [10] Luo W, Wu G, Chen X, et al. Blockage of MyD88 in cardiomyocytes alleviates cardiac inflammation and cardiomyopathy in experimental diabetic mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 206: 115292.
- [11] Yao J, Li Y, Jin Y, et al. Synergistic cardioprotection by tilianin and syringin in diabetic cardiomyopathy involves interaction of TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 and PGC1 $\alpha$ /SIRT3 pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107728.
- [12] Chang CA, Murphy K, Kane RR, et al. Early TLR4 blockade attenuates sterile inflammation-mediated stress in islets during isolation and promotes successful transplant outcomes [J]. *Transplantation*, 2018, 102(9): 1505-1513.
- [13] Zhu L, Han J, Yuan R, et al. Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Biol Res*, 2018, 51(1): 9.
- [14] Lei L, Hu H, Lei Y, et al. Leukocytic toll-like receptor 2 knockout protects against diabetes-induced cardiac dysfunction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(3): 668-673.
- [15] Zhang Y, Zhang Y. Toll-like receptor-6 (TLR6) deficient mice are protected from myocardial fibrosis induced by high fructose feeding through anti-oxidant and inflammatory signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(2): 388-395.
- [16] Ding K, Song C, Hu H, et al. The role of NLRP3 inflammasome in diabetic cardiomyopathy and its therapeutic implications [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3790721.
- [17] Zeng C, Wang R, Tan H. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases and its therapeutic implications [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(7): 1345-1357.
- [18] Liu C, Yao Q, Hu T, et al. Cathepsin B deteriorates diabetic cardiomyopathy induced by streptozotocin via promoting NLRP3-mediated pyroptosis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 30: 198-207.
- [19] 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.
- [20] Ye Y, Bajaj M, Yang HC, et al. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the NLRP3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(2): 119-132.
- [21] Li H, Guan Y, Liang B, et al. Therapeutic potential of MCC950, a specific inhibitor of NLRP3 inflammasome [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 928: 175091.
- [22] 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.
- [23] Zhang C, Zhu X, Li L, et al. A small molecule inhibitor MCC950 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1297-1309.
- [24] Mangan MSJ, Olhava EJ, Roush WR, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in inflammatory diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(8): 588-606.
- [25] McBride C, Trzoss L, Povero D, et al. Overcoming preclinical safety obstacles to discover (S)-N-((1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl) carbamoyl)-6-(methylamino)-6,7-dihydro-5H-pyrazolo[5,1-b][1,3]oxazine-3-sulfonamide (GDC-2394): a potent and selective NLRP3 inhibitor [J]. *J Med Chem*, 2022, 65(21): 14721-14739.
- [26] Aida K, Nishida Y, Tanaka S, et al. RIG-I- and MDA5-initiated innate immunity linked with adaptive immunity accelerates beta-cell death in fulminant type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 884-889.
- [27] Pan Y, Li G, Zhong H, et al. RIG-I inhibits pancreatic  $\beta$  cell proliferation through competitive binding of activated Src [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28914.
- [28] Li M, Zhang R, Li J, et al. The role of C-type lectin receptor signaling in the intestinal microbiota-inflammation-cancer axis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 894445.
- [29] Ichioka M, Suganami T, Tsuda N, et al. Increased expression of macrophage-inducible C-type lectin in adipose tissue of obese mice and humans [J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 819-826.
- [30] Pavlov VI, La Bonte LR, Baldwin WM, et al. Absence of mannose-binding lectin prevents hyperglycemic cardiovascular complications [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(1): 104-112.
- [31] Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 291.
- [32] Arunachalam LT, Suresh S, Lavu V, et al. Association of salivary levels of DNA sensing inflammasomes AIM2, IFI16 and cytokine IL 18 with periodontitis and diabetes [J]. *J Periodontol*, 2024, 95(2): 114-124.
- [33] Hsu CC, Fidler TP, Kanter JE, et al. Hematopoietic NLRP3 and AIM2 inflammasomes promote diabetes-accelerated atherosclerosis, but increased necrosis is independent of pyroptosis [J]. *Diabetes*, 2023, 72(7): 999-1011.
- [34] Wang X, Pan J, Liu H, et al. AIM2 gene silencing attenuates diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rat model [J]. *Life Sci*, 2019, 221: 249-258.
- [35] Santiago-Fernández C, Pérez-Belmonte LM, Millán-Gómez M, et al. Overexpression of scavenger receptor and infiltration of macrophage in epicardial adipose tissue of patients with ischemic heart disease and diabetes [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 95.
- [36] Alquraini A, El Khoury J. Scavenger receptors [J]. *Curr Biol*, 2020, 30(14): R790-R795.
- [37] Angin Y, Steinbusch LKM, Simons PJ, et al. CD36 inhibition prevents lipid accumulation and contractile dysfunction in rat cardiomyocytes [J]. *Biochem J*, 2012, 448(1): 43-53.
- [38] Li X, Li Z, Dong X, et al. Astragaloside IV attenuates myocardial dysfunction in diabetic cardiomyopathy rats through downregulation of CD36-mediated ferroptosis [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(7): 3042-3056.
- [39] Unterholzner L. Innate immune sensing by cGAS-STING in animals reveals unexpected messengers [J]. *Cell*, 2023, 186(15): 3145-3147.
- [40] Ma XM, Geng K, Law BY, et al. Lipotoxicity-induced mtDNA release promotes diabetic cardiomyopathy by activating the cGAS-STING pathway in obesity-related diabetes [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(1): 277-299.

收稿日期: 2023-09-15