



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目: 司美格鲁肽调节 AMPK/NLRP3 信号通路对大鼠冠状动脉微栓塞致心肌损伤的影响

作者: 刘阳春, 杨华锋, 黄万众, 黄源, 苏强

网络首发日期: 2026-07-21

引用格式: 刘阳春, 杨华锋, 黄万众, 黄源, 苏强. 司美格鲁肽调节 AMPK/NLRP3 信号通路对大鼠冠状动脉微栓塞致心肌损伤的影响[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260720.1232.004>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

司美格鲁肽调节 AMPK/NLRP3 信号通路对大鼠冠状动脉微栓塞致心肌损伤的影响

刘阳春¹, 杨华锋¹, 黄万众², 黄源², 苏强²

(¹广西医科大学第一附属医院心胸外科重症监护室, 南宁 530021; ²广西壮族自治区江滨医院心血管内科, 南宁 530021)

摘要 **目的** 基于腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 信号通路探讨司美格鲁肽 (SEM) 对大鼠冠状动脉微栓塞 (CME) 致心肌损伤的影响。**方法** 选择存活的 32 只大鼠随机分为假手术 (Sham) 组、CME 组、CME+SEM 组、CME+SEM+Compound C (CC, AMPK 抑制剂) 组, 每组 8 只; 将微栓塞球从左心室注入构建 CME 模型; 从左心室注入生理盐水为 Sham 组; CME+SEM 组在 CME 造模前 4 周, 采用 SEM 进行皮下注射, 剂量为 1 mg/kg, 每周 1 次, 连续 4 周; 在 CME+SEM+CC 组中, 大鼠在 CME 造模前接受为期 4 周的 SEM 治疗, 在 CME 造模前 30 min, 通过尾静脉注射给予 CC (0.25 mg/kg, 溶于无菌水)。各组在造模后 24 h 分别进行以下检测: 应用心脏超声评估心功能; 通过 HE 染色观察心肌组织的病理变化; 利用 Heidenhain 染色测定心肌微梗死面积; 采用 ELISA 法检测血清中心肌肌钙蛋白 T (cTnT) 水平; 通过 Western blot 分析心脏组织中 AMPK/NLRP3 通路相关蛋白的表达情况。**结果** 与 Sham 组比较, CME 组心功能显著下降, 血清 cTnT 水平显著升高, 心肌微梗死面积显著增加 ($P<0.05$); 与 CME 组比较, CME+SEM 组心功能得到显著改善, cTnT 水平降低, 心肌微梗死面积明显减少 ($P<0.05$)。Sham 组心肌组织形态结构正常, 未见明显梗死灶; CME 组心肌排列疏松, 部分细胞核发生核碎裂, 核溶解; SEM 组心肌变性、水肿及炎症细胞浸润得到缓解。与 Sham 组比较, CME 组 p-AMPK/AMPK 蛋白比值略有升高, NLRP3、消皮素 D-N 端 (GSDMD-N)、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 p20 亚基 (caspase-1 p20)、白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-18 等蛋白水平均显著上调 ($P<0.05$); 与 CME 组比较, CME+SEM 组 p-AMPK/AMPK 蛋白比值进一步增加, NLRP3、GSDMD-N、ASC、caspase-1 p20、IL-1 β 、IL-18 等蛋白水平均显著下降 ($P<0.05$)。**结论** SEM 能够显著改善 CME 引发的心肌损伤, 其作用机制可能与促进 AMPK 磷酸化、减少 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应以及细胞焦亡密切相关。

关键词 冠状动脉微栓塞; 司美格鲁肽; 心肌损伤; 细胞焦亡; AMPK/NLRP3 通路

中图分类号 R 541

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 82260072)

作者简介: 刘阳春, 女, 主治医师, 博士研究生, 通信作者, E-mail: dryangyang@sr.gxmu.edu.cn

Effect of semaglutide on myocardial injury induced by coronary microembolization in rats *via* regulation of the AMPK/NLRP3 signaling pathway

Liu Yangchun¹, Yang Huafeng¹, Huang Wanzhong², Huang Yuan², Su Qiang²

(¹*Cardiothoracic Surgery Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical*

University, Nanning 530021; ²*Department of Cardiology, Jiangbin Hospital of Guangxi*

Autonomous Zhuang Region, Nanning 530021)

Abstract *Objective* To explore the effect of semaglutide (SEM) on myocardial injury induced by coronary microembolization (CME) in rats *via* the adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)/nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) signaling pathway. *Methods* Thirty-two rats were randomly assigned to four groups ($n=8$): the Sham group, the CME group, the CME + SEM group, and the CME + SEM + Compound C (CC, a specific inhibitor of AMPK) group. The CME model was established by injecting microembolic spheres into the left ventricle, while the Sham group received an equal volume of normal saline via left ventricular injection. The CME + SEM group received subcutaneous injections of SEM (1 mg/kg, once weekly) for 4 weeks before CME induction. For the CME + SEM + CC group, rats were treated with SEM for 4 weeks, followed by an intravenous injection of CC (0.25 mg/kg dissolved in sterile normal saline) 30 minutes before CME modeling. 24 hours post-modeling, all groups underwent the following assessments: echocardiography to evaluate cardiac function, HE staining for myocardial histopathological analysis, Heidenhain staining to quantify the microinfarct area, ELISA to determine serum cardiac troponin T (cTnT) levels, and Western blot analysis to detect the expression of proteins related to the AMPK/NLRP3 pathway in cardiac tissues. *Results* Compared with the Sham group, the CME group showed significantly deteriorated cardiac function, elevated serum cTnT levels, and a marked increase in myocardial microinfarct area ($P<0.05$). Compared with the CME group, the CME + SEM group exhibited significant improvements in cardiac function, decreased cTnT levels, and a remarkable reduction in myocardial microinfarct area ($P<0.05$). Histopathological analysis revealed a normal myocardial structure in the Sham group without infarction. In contrast, the CME group showed disorganized myocardial arrangement, accompanied by nuclear fragmentation and karyolysis. In the CME + SEM group, myocardial degeneration, edema and inflammatory cell infiltration were obviously alleviated. Compared with Sham group, the protein ratio-AMPK/AMPK slightly increased in the CME group, while the protein levels of NLRP3, gasdermin D-N domain (GSDMD-N), apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC), caspase-1 p20, interleukin(IL)-1 β , and IL-18 were markedly upregulated ($P<0.05$). Notably, compared to the CME group, the CME + SEM group had a further elevated p-

AMPK/AMPK ratio, while the protein levels of NLRP3, GSDMD-N, ASC, caspase-1 p20, IL-1 β and IL-18 were markedly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** SEM significantly ameliorates CME-induced myocardial injury, and its mechanism of action may be closely associated with promoting AMPK phosphorylation, inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory responses, and suppressing pyroptosis.

Key words coronary microembolization; semaglutide; myocardial injury; pyroptosis; AMPK/NLRP3 signaling pathway

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 82260072)

Corresponding author Liu Yangchun, E-mail: dryangyang@sr.gxmu.edu.cn

冠状动脉微栓塞 (coronary microembolization, CME) 多由动脉粥样硬化斑块自发破裂或冠脉血运重建术中形成的微栓子所诱发^[1], 可导致心肌损伤、心功能减退、心律失常及左室不良重构^[2]。目前, CME 的诸多防治措施仍难以有效改善患者的临床预后^[1]。因此, 进一步阐明 CME 导致心肌损伤的分子机制无疑是解决这一难题的关键。焦亡是一种由半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (caspase-1) 介导的炎症性程序性细胞死亡形式, 以炎症小体激活、细胞膜穿孔及促炎因子释放为核心机制^[3], 在多种心血管疾病的发生发展中起重要作用^[4]。既往研究^[5]表明, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 介导的心肌细胞焦亡参与了 CME 致心肌损伤。因此, 靶向心肌细胞焦亡的干预策略有望成为防治 CME 的有效手段。司美格鲁肽 (semaglutide, SEM) 兼具降糖、减重及心脏保护效应^[6-9], 可通过腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 介导的信号通路减轻心肌炎症损伤^[10]。已有研究^[11]证实 AMPK 通路激活能够减轻 CME 诱发的心肌损伤及焦亡。然而, SEM 在 CME 中的作用仍未阐明。本研究旨在观察 SEM 预处理对 CME 所致心肌损伤的防治效果, 并探究其对 AMPK/NLRP3 信号通路的影响。

1 材料与方法

1.1 主要材料

直径为 45 μm 的微球 (货号: 16905, 美国 Polysciences 公司); SEM (货号: 524874, 丹麦 Novo Nordisk 公司); 多索吗啡 (Compound C, CC) (货号: HY-13418, 美国 MedChemExpress 公司); HE 染色试剂盒、Heidenhain 铁矾苏木精染色试剂盒 (货号: G1120、G4480, 北京索莱宝科技有限公司); 心肌肌钙蛋白 T (cardiac troponin T, cTnT) 试剂盒 (货号: SRA20901, 武汉贝茵莱生物科技有限公司); p-AMPK、AMPK、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-18 以及内参 GAPDH (货号: ab23875、ab187408、ab155970、ab254360、ab191860、ab9485, 英国 Abcam 公司); NLRP3、caspase-1 p20 抗体 (货号: bs-10021R、bs-10743R,

北京博奥森生物技术公司)；消皮素 D-N 端 (gasdermin D-N domain, GSDMD-N) (货号: 36425, 美国 Cell Signaling Technology 公司)；二抗 (抗 HRP IgG, 货号: sc-2357, 美国 Santa Cruz Biotechnology 公司)。

1.2 实验动物

本研究选用 SPF 级 8 周龄的健康雄性 SD 大鼠 40 只, 体质量 250~300 g, 由广西医科大学实验动物中心提供 (动物生产许可证号: SCXK 桂 2020-0003)。本动物实验经广西医科大学实验动物伦理委员会审核批准 (批准号: 202409026)。经适应性饲养的 SD 大鼠, 采用随机数字表法随机分为假手术 (Sham) 组、CME 组、CME+SEM 组及 CME+SEM+CC (AMPK 抑制剂) 组。各组选取经造模干预后仍存活的 SD 大鼠 8 只。各组造模存活情况如下: 假手术组大鼠 9 只, 存活 8 只, 存活率为 88.9%; CME 组、CME+SEM 组、CME+SEM+CC 组大鼠共 31 只, 存活 24 只, 存活率为 77.4%。大鼠主要死因为麻醉过量和大出血。

1.3 主要方法

1.3.1 动物分组

选择存活的 SD 大鼠, 参考既往类似 CME 模型研究的文献^[5, 11], 确定每组样本量为 8 只。CME 组经左心室注入微栓塞球; Sham 组注射生理盐水; CME+SEM 组在 CME 造模前 4 周, 采用 SEM 进行皮下注射, 剂量为 1 mg/kg, 每周 1 次, 连续 4 周^[12]; 在 CME+SEM+CC 组中, 大鼠在 CME 造模前接受为期 4 周的 SEM 治疗, 在 CME 造模前 30 min, 通过尾静脉注射给予 CC (0.25 mg/kg, 溶于无菌水)^[11]。

1.3.2 建立 CME 模型

SD 大鼠在腹腔注射盐酸戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 麻醉后接受机械通气。随后进行开胸术暴露心脏, 小心分离心包及主动脉根部。通过心尖穿刺将 100 μ L 生理盐水 (内含约 3 000 个聚苯乙烯微球) 注入左心室, 同时夹闭升主动脉约 10 s。最后缝合胸腔, 进行麻醉复苏并拔管^[5]。同样操作过程, Sham 组为左心室注射等量生理盐水。

1.3.3 大鼠心功能的检测

采用意大利百胜医疗公司超声仪 (型号: Esaote MyLab Class C) 进行大鼠超声心动图检测, 以评估心脏收缩功能。通过 M 型超声技术, 从胸骨旁左室长轴切面测量各组大鼠的左心室直径参数, 包括左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 和左室短轴缩短率 (left ventricular fractional shortening, LVFS)。所有测量均在麻醉诱导后进行。

1.3.4 心肌组织取材

超声心动图评估完成后, 所有 SD 大鼠通过腹腔注射过量盐酸戊巴比妥钠 (100 mg/kg) 进行安乐死处理。随后, 经腹主动脉采集血样, 离心分离得到血清, 并在 -80 $^{\circ}$ C 条件下保存。待心脏停搏后, 取出心室, 使用预冷的 PBS 进行冲洗。去除心房结构后, 沿房室沟平行于左室长轴中点将心室分为心尖部和心底部。心尖部的心肌组织被保存于液氮中, 以备后续

Western blot 检测之用。心底部组织则垂直于心脏长轴方向，经 4%多聚甲醛固定后，进行石蜡包埋，并连续切成 4 μm 厚的切片。

1.3.5 HE 与 Heidenhain 染色

经过脱蜡水化处理后，心肌切片采用 HE 染色剂进行染色。在评估微梗死区域时，使用 Heidenhain 染色试剂盒对切片进行染色。心肌组织的 HE 染色与 Heidenhain 染色图像均通过显微成像系统（Axio Imager 2，德国 Zeiss 公司）进行采集。

1.3.6 心肌损伤生物标志物检测

使用 Multiskan FC 酶联免疫检测分析仪（美国 Thermo Scientific 公司），按照相应 ELISA 试剂盒说明书进行操作，检测血清中的 cTnT 水平。

1.3.7 Western blot 检测 AMPK、p-AMPK、NLRP3、GSDMD-N、ASC、caspase-1 p20、IL-1 β 、IL-18 蛋白表达水平

提取各组心肌组织总蛋白，经蛋白浓度测定后进行均一化定量和变性处理。将蛋白样品加载至 SDS-PAGE 垂直胶上进行电泳分离，随后进行蛋白转印。使用无蛋白快速封闭液在室温下封闭 5 min，再将转印膜转移至各稀释后的一抗中，于 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜。洗涤后，使用二抗（抗兔 HRP-IgG）在室温下孵育 1 h。采用化学发光法对印迹进行检测，并利用自动图像分析系统（FluorChem M，美国 Protein Simple 公司）进行图像处理。随后，通过 ImageJ 软件测定蛋白质的相对表达水平。

1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行实验数据的统计分析。组间两两比较采用 LSD- t 检验，多组间差异则通过单因素方差分析进行处理， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SEM 对 CME 所致心肌损伤的影响

如图 1 所示，与 Sham 组相比，CME 组的心脏收缩功能显著受损，表现为 LVEF 和 LVFS 明显降低（ $P < 0.05$ ）。同时，心肌损伤标志物 cTnT 显著升高（ $P < 0.05$ ）。与 CME 组相比，SEM 预处理能有效缓解 CME 引起的心脏收缩功能障碍并减轻心肌损伤，具体表现为 LVEF 和 LVFS 显著增加（ $P < 0.05$ ），血清 cTnT 水平明显下降（ $P < 0.05$ ）。然而，当联合使用 AMPK 抑制剂 CC 时，SEM 预处理对心肌的保护作用被显著逆转（ $P < 0.05$ ）。

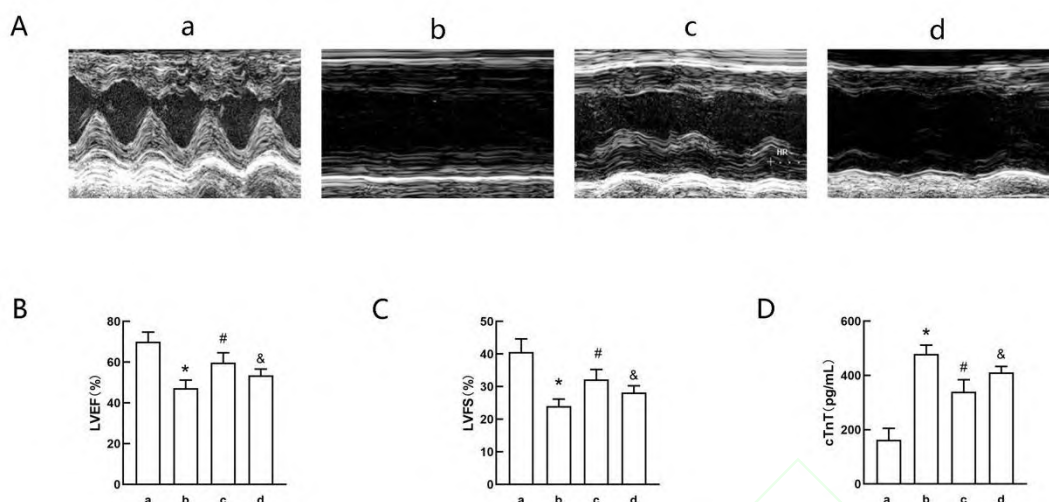


图1 SEM对CME所致心肌损伤的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Fig. 1 The effects of SEM on myocardial injury induced by CME ($\bar{x} \pm s, n=8$)

A: Echocardiographic images in each group; B: LVEF measurement in each group; C: LVFS measurement in each group; D: Serum cTnT level in each group; a: Sham group; b: CME group; c: CME+SEM group; d: CME+SEM+CC group; * $P < 0.05$ vs Sham group; # $P < 0.05$ vs CME group; & $P < 0.05$ vs CME + SEM group.

2.2 SEM 对 CME 所致心肌病理损伤的影响

如图 2A 所示，在 HE 染色的形态学图像中，Sham 组心肌纤维结构清晰、完整且排列有序，未观察到组织水肿及炎性细胞浸润。CME 组则可见栓塞微球，心肌水肿，纤维排列疏松，周围伴有炎性细胞浸润。通过 Heidenhain 染色进一步观察显示，CME 组心肌组织存在多发性微梗死灶（图 2B）。CME+SEM 组在 HE 染色中显示，心肌水肿及排列疏松程度减轻，炎性细胞浸润程度降低；Heidenhain 染色表明其微梗死灶数量较 CME 组显著减少。然而，在 CME+SEM+CC 组中，SEM 预处理对心肌损伤的保护作用出现部分逆转（图 2B、2C）（ $P < 0.05$ ）。

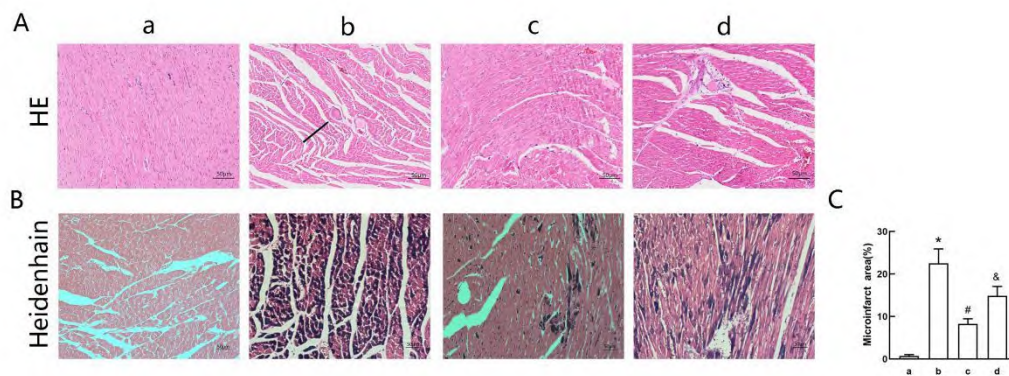


图 2 SEM 对 CME 所致心肌病理损伤的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Fig. 2 The effects of SEM on myocardial pathological injury induced by CME ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

A: Representative HE staining images in each group, $\times 200$, The arrows indicate the embolic microspheres; B: Representative Heidenhain staining images in each group $\times 200$; C: Quantitative analysis of microinfarct areas in each group; a: Sham group; b: CME group; c: CME+SEM group; d: CME+SEM+CC group; * $P < 0.05$ vs Sham group; # $P < 0.05$ vs CME group; & $P < 0.05$ vs CME + SEM group.

2.3 SEM 对 CME 所致心肌细胞焦亡的影响

如图 3 所示,与 Sham 组相比,CME 组大鼠心肌组织中 p-AMPK 水平略有升高,NLRP3、GSDMD-N、ASC、caspase-1 p20、IL-1 β 和 IL-18 的蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$); 与 CME 组相比, CME+SEM 组 p-AMPK 水平进一步升高, NLRP3、GSDMD-N、ASC、caspase-1 p20、IL-1 β 和 IL-18 表达水平显著下降 ($P < 0.05$); 然而, 当联合使用 AMPK 抑制剂 CC 后, SEM 对上述蛋白表达的影响被部分逆转, 即 p-AMPK 水平明显下降, NLRP3、GSDMD-N、ASC、caspase-1 p20、IL-1 β 和 IL-18 表达水平再次升高 ($P < 0.05$)。

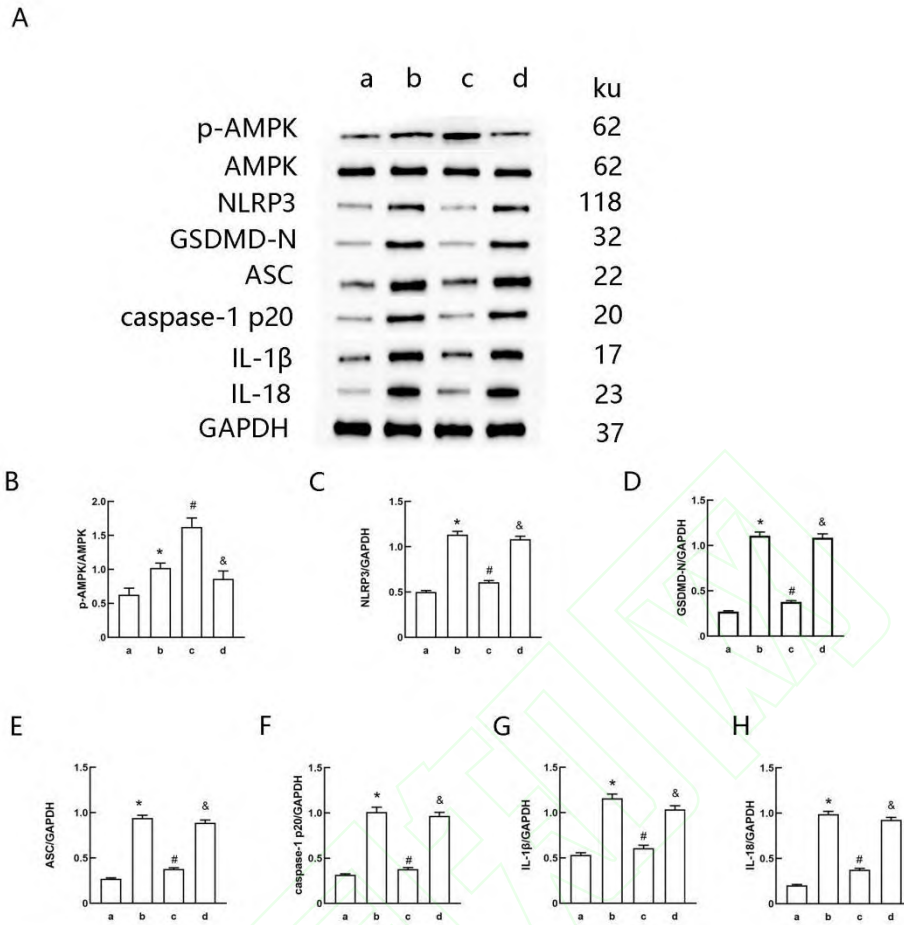


图 3 SEM 对 CME 所致心肌细胞焦亡的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Fig. 3 The effects of SEM on cardiomyocyte pyroptosis induced by CME ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

A: Representative blots of AMPK/NLRP3 signaling related proteins; B: The ratio of p-AMPK to AMPK; C: The ratio of NLRP3 to GAPDH; D: The ratio of GSDMD-N to GAPDH; E: The ratio of ASC to GAPDH; F: The ratio of caspase-1 p20 to GAPDH; G: The ratio of IL-1 β to GAPDH; H: The ratio of IL-18 to GAPDH; a: Sham group; b: CME group; c: CME+SEM group; d: CME+SEM+CC group; * $P<0.05$ vs Sham group; # $P<0.05$ vs CME group; & $P<0.05$ vs CME + SEM group.

3 讨论

本研究成功构建了大鼠 CME 模型,结果显示,CME 能够诱导 NLRP3 炎症小体的激活,进而引发心肌焦亡。通过 SEM 预处理,可以抑制 NLRP3 炎症小体的活化,从而减轻心肌焦亡,减少心肌损伤并改善大鼠的心脏收缩功能。机制研究表明,SEM 的保护作用是通过调

节 AMPK/NLRP3 信号通路实现的。

CME 发病机制复杂，病理过程始于动脉粥样硬化及斑块破裂，炎症反应参与全程。微循环阻塞会激活并放大炎症，引发收缩功能障碍，加重微梗死周边心肌损伤^[13]。既往研究^[14]表明，大鼠 CME 模型中 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路可激活 NLRP3 炎症小体，启动炎症级联反应并加剧心肌损伤，靶向干预该通路可发挥保护作用。本研究表明，CME 组心肌炎症细胞浸润明显，NLRP3 等焦亡相关蛋白及 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子表达显著上调，这与既往结论相符，再次证实心肌细胞焦亡在 CME 致心肌损伤中扮演关键角色。

糖尿病、肥胖等代谢紊乱是冠心病的高危因素，并显著影响患者预后。近年来，SEM 因其超越降糖作用的多器官保护潜力而备受关注^[15]。临床试验证实，SEM 可改善心衰症状并显著减轻全身炎症^[16]。研究^[10, 17]表明，SEM 能有效抑制心肌细胞的炎症反应和氧化应激，进而减轻心肌炎症损伤。然而，SEM 对 CME 后心肌损伤的作用及其潜在机制尚不明确。AMPK 在调节能量和物质代谢中发挥关键作用，是多种人类疾病的重要靶点^[18]。研究^[19]表明，AMPK 可通过多种机制调控 NLRP3 炎症小体的激活，如维持线粒体内稳态、应对内质网应激及调控自噬等。抑制 AMPK 会促进 NLRP3 炎症小体的活化，导致炎症反应和细胞焦亡；而上调 AMPK 的磷酸化水平则可有效抑制 NLRP3 炎症小体的激活，减轻炎症反应并缓解细胞焦亡^[20]。因此，通过激活 AMPK 来抑制 NLRP3 介导的炎症反应和细胞焦亡，成为防治 CME 的重要策略。

本研究结果显示，SEM 预处理能够有效减轻心肌病理损伤、缩小微梗死面积、缓解心肌损伤，并显著改善心功能。此外，本研究还观察到，CME 组大鼠心肌组织中 p-AMPK 的表达呈现轻度升高，这一现象与急性心肌梗死模型的研究结论是一致的^[21]。急性应激可激活作为细胞能量感受元件的 AMPK 及其相关通路，其磷酸化底物调节代谢过程可能为一种内源性代偿保护机制^[5, 22]。使用 SEM 预处理后，AMPK 的磷酸化水平显著提升，进而有效抑制 NLRP3 炎症小体的活化，减少焦亡的发生，最终显著改善 CME 引发的心肌损伤。当加入 AMPK 抑制剂 CC 后，p-AMPK 的表达水平显著降低，SEM 的保护效应被有效阻断。该结果进一步证实，AMPK/NLRP3 信号通路在 SEM 减轻 CME 所致心肌损伤中扮演了重要的角色。

本研究的局限性：首先，本研究为小样本动物研究，主要探讨 SEM 对 CME 急性期的影响，所得保护作用相关信息较为有限。未来可扩大样本量，探索慢性期心脏的病理变化及潜在机制。其次，本研究仅在动物层面探讨了 SEM 对 CME 所致心肌损伤的影响及可能机制，尚未在细胞层面展开深入研究，相关机制有待进一步探索。

综上所述, SEM 通过调控 AMPK/NLRP3 信号通路, 减少 NLRP3 炎症小体的活化, 抑制心肌细胞焦亡, 显著减轻 CME 所致心肌损伤并改善心功能。本研究不仅为 SEM 在预防 CME 相关心肌损伤方面提供了坚实的理论依据, 同时也为后续的治疗研究奠定了重要基础。

参考文献

- [1] Kleinbongard P, Heusch G. A fresh look at coronary microembolization[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(4): 265-80. doi:10.1038/s41569-021-00632-2.
- [2] Heusch G, Skyschally A, Kleinbongard P. Coronary microembolization and microvascular dysfunction[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 258: 17-23. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.010.
- [3] Niu Y, Wang L, Zhang Y, et al. Pyroptosis in cardiovascular diseases: roles, mechanisms, and clinical implications[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2025, 12: 1629016. doi:10.3389/fcvm.2025.1629016.
- [4] Gao Y, Shi H, Dong Z, et al. Current knowledge of pyroptosis in heart diseases[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 171: 81-9. doi:10.1016/j.yjmcc.2022.07.005.
- [5] Liu Y, Shu J, Liu T, et al. Nicorandil protects against coronary microembolization-induced myocardial injury by suppressing cardiomyocyte pyroptosis via the AMPK/TXNIP/NLRP3 signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 936: 175365. doi:10.1016/j.ejphar.2022.175365.
- [6] Sorli C, Harashima S I, Tsoukas G M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(4): 251-60. doi:10.1016/S2213-8587(17)30013-X.
- [7] Lee M M Y, Sattar N, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular and kidney outcomes and mortality with long-acting injectable and oral glucagon-like peptide 1 receptor agonists in individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(5): 846-59. doi:10.2337/dc25-0241.
- [8] García-Vega D, Sánchez-López D, Rodríguez-Carnero G, et al. Semaglutide modulates prothrombotic and atherosclerotic mechanisms, associated with epicardial fat, neutrophils and endothelial cells network[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 1. doi:10.1186/s12933-023-02096-9.

- [9] Pan X, Yang L, Wang S, et al. Semaglutide ameliorates obesity-induced cardiac inflammation and oxidative stress mediated *via* reduction of neutrophil Cxcl2, S100a8, and S100a9 expression[J]. Mol Cell Biochem, 2024, 479(5): 1133-47. doi:10.1007/s11010-023-04784-2.
- [10] 靳丽丽, 郅涛, 李立琴. 司美格鲁肽通过调控 AMPK/mTOR/ULK1 通路介导的自噬减轻缺氧/复氧 AC16 人心肌细胞炎症损伤[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(8): 1058-66. doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.08.006.
- Jin L L, Qie T, Li L Q. Semaglutide alleviates hypoxia/reoxygenation-induced inflammatory injury of AC16 human cardiomyocytes by regulating autophagy through AMPK/mTOR/ULK1 pathway[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2025, 30(8): 1058-66. doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.08.006.
- [11] Li H, Yang H, Qin Z, et al. Colchicine ameliorates myocardial injury induced by coronary microembolization through suppressing pyroptosis *via* the AMPK/SIRT1/NLRP3 signaling pathway[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1): 23. doi:10.1186/s12872-023-03697-8.
- [12] Yang H F, Li H Q, Wang Q, et al. Semaglutide ameliorates coronary microembolization-induced injury by suppressing apoptosis and inflammation *via* the HMGB1/RAGE/NF- κ B p65 pathway[J]. J Geriatr Cardiol, 2026, 23(2): 83-99. doi:10.26599/1671-5411.2026.02.001.
- [13] Hu C K, He L, Huang W Z, et al. Divergent splicing factor SRSF1 signaling promotes inflammation post-CME: the SRSF1/ENPP3 axis acts *via* inhibition of BRD4 O-GlcNAcylation to enhance NF- κ B activation and accelerate heart failure[J]. Theranostics, 2025, 15(14): 6839-56. doi:10.7150/thno.115402.
- [14] Luo C J, Li T, Li H L, et al. Resveratrol pretreatment alleviates NLRP3 inflammasome-mediated cardiomyocyte pyroptosis by targeting TLR4/MyD88/NF- κ B signaling cascade in coronary microembolization-induced myocardial damage[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2023, 27(2): 143-55. doi:10.4196/kjpp.2023.27.2.143.
- [15] Drucker D J. GLP-1-based therapies for diabetes, obesity and beyond[J]. Nat Rev Drug Discov, 2025, 24(8): 631-50. doi:10.1038/s41573-025-01183-8.
- [16] Verma S, Petrie M C, Borlaug B A, et al. Inflammation in obesity-related HFpEF the STEP-HFpEF program[J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 84(17): 1646-62. doi:10.1016/j.jacc.2024.08.028.
- [17] Lin K, Wang A, Zhai C, et al. Semaglutide protects against diabetes-associated cardiac

inflammation *via* Sirt3-dependent RKIP pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2025, 182(7): 1561-81. doi:10.1111/bph.17327.

- [18] 何 浩, 李 成, 胡 赛, 等. 重组鼠 MANF 通过激活 SIRT1/AMPK 信号通路参与脓毒症诱导心肌损伤的保护作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(11): 1981-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.11.013.

He H, Li C, Hu S, et al. Recombinant mouse MANF participates in the protection of myocardial injury induced by sepsis by activating SIRT1/AMPK signaling pathway[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(11): 1981-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.11.013.

- [19] Haye A, Ansari M A, Rahman S O, et al. Role of AMP-activated protein kinase on cardio-metabolic abnormalities in the development of diabetic cardiomyopathy: a molecular landscape[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 888: 173376. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173376.

- [20] Rong D, You S, Shen H M. AMPK as a regulatory node in cell death[J]. *Trends Biochem Sci*, 2026, 51(6): 601-19. doi:10.1016/j.tibs.2026.02.006.

- [21] Ren P H, Zhang Z M, Wang P, et al. Yangxinkang tablet protects against cardiac dysfunction and remodelling after myocardial infarction in rats through inhibition of AMPK/mTOR-mediated autophagy[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 321-7. doi:10.1080/13880209.2020.1748662.

- [22] Hardie D G, Ross F A, Hawley S A. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 251-62. doi:10.1038/nrm3311.