

细胞焦亡在心肌缺血再灌注损伤中的作用

焦亚琼^{1,2} 李育林^{1,3} 胡伯昂¹ 钟明¹ 韩露^{1,2} 宋铭¹

(1. 络病理理论创新转化全国重点实验室 山东大学心血管重构与功能研究教育部 国家卫健委及中国医学科学院重点实验室 心血管转换医学省部共建国家重点实验室 山东大学齐鲁医院心血管内科, 山东 济南 250012; 2. 山东大学齐鲁医院全科医学科, 山东 济南 250012; 3. 山东第一医科大学附属省立医院心内科, 山东 济南 250001)

【摘要】 细胞焦亡是一种新型促炎性细胞程序性死亡方式, 其由 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体活化启动, gasdermin D 蛋白活性 N 端破坏细胞膜完整性, 导致细胞死亡, 随后引发炎症级联反应加重组织损伤。有研究表明, 细胞焦亡可能参与心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 的发生发展。MIRI 是限制急性心肌梗死临床疗效的重要原因之一。针对细胞焦亡的药物在 MIRI 疾病模型中能够挽救细胞焦亡所致心肌损伤。现就细胞焦亡在 MIRI 中的作用做一综述, 并在此基础上探讨可能的治疗靶点。

【关键词】 缺血再灌注损伤; 细胞焦亡; 氧化应激; 炎症反应; 药物治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.06.014

The Role of Pyroptosis in Myocardial Ischemia Reperfusion Injury

JIAO Yaqiong^{1,2}, LI Yulin^{1,3}, HU Bo'ang¹, ZHONG Ming¹, HAN Lu^{1,2}, SONG Ming¹

(1. *National Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory; The Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Function Research, Chinese Ministry of Education, Chinese National Health Commission and Chinese Academy of Medical Sciences; Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 2. Department of General Practice, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 3. Department of Cardiology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250001, Shandong, China*)

【Abstract】 Pyroptosis is a novel pro-inflammatory programmed cell death modality, which is initiated by NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 inflammasome activation, and the active N-terminus of gasdermin D destroys the integrity of the cell membrane, leading to cell death, and then triggering an inflammatory cascade to aggravate tissue damage. Studies have shown that pyroptosis may be involved in the development of myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI). MIRI is one of the important reasons limiting the clinical efficacy of acute myocardial infarction. Drug targeting pyroptosis can save myocardial injury caused by pyroptosis in a disease model of MIRI. This article reviews the role of pyroptosis in myocardial ischemia reperfusion injury, and discusses possible therapeutic targets on this basis.

【Keywords】 Ischemia reperfusion injury; Pyroptosis; Oxidative stress; Inflammatory reaction; Drug treatment

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 致死率在心血管疾病中居首位^[1], 据统计, AMI 所致心源性休克 30 d 病死率为 40%, 1 年病死率约为 50%^[2], 每年死于 AMI 的人数为全球总死亡人数的 15%^[3]。再灌注治疗是 AMI 治疗中关键一环, 药物溶栓、经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术能够有效恢复组织血供, 挽救患者生命^[4]。然而再灌注治疗后, 仍会发生心肌顿抑、心律失常甚至心力衰竭^[5], 称为心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia

reperfusion injury, MIRI)。但是, 目前对于 MIRI 仍无有效的预防和治疗手段, 因此深入探究 MIRI 的机制对提高 AMI 患者的生存率及改善预后具有重要意义。

针对 MIRI 的机制, 现有的研究包括细胞凋亡、氧化应激、自噬、细胞钙超载和炎症反应等^[6]。然而根据以上的研究成果进行临床转化时并未得到预期的结果, 即不能减轻临床患者的心肌损伤程度及改善疾病结局, 因此考虑仍有潜在的作用机制未被发现。近期细胞焦亡的研究引起笔者的关注, 细胞焦亡是一种

由 gasdermin (GSDM) 家族蛋白介导的细胞程序性死亡 (programmed cell death, PCD)^[7], 临床研究发现经皮冠状动脉介入治疗术后患者血清中 gasdermin D 蛋白 (GSDMD) 表达增加, 提示 MIRI 与细胞焦亡有关^[8]。

现就细胞焦亡在 MIRI 中的作用做一综述, 并在此基础上探讨潜在的治疗靶点。

1 细胞焦亡与 MIRI

1.1 细胞焦亡的机制

细胞焦亡是由 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体启动、GSDM 家族蛋白执行的一种促炎性 PCD 新方式。许多病理因素参与细胞焦亡的发展, 包括氧化应激、炎症细胞因子释放和钙超载等^[9]。越来越多的实验数据^[10]表明, 细胞焦亡通过引起心肌细胞、心脏成纤维细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞等多种细胞的死亡和炎症反应, 促进细胞肥大、增加心肌间质纤维化进而导致心肌重构, 在 MIRI 中起着重要作用。当细胞发生焦亡时, 细胞核浓缩、染色质 DNA 断裂、细胞膜破裂产生 1.1 ~ 2.4 nm 的孔隙。目前的研究^[11]显示, 细胞焦亡有 3 种途径: 经典途径、非经典途径和新近发现的其他途径。其中, 经典途径和非经典途径参与 MIRI 的形成。

经典途径是由各种病理性因素刺激模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR) 识别损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP), 进而形成炎症小体复合物, 该复合物由 NLRP3、细胞凋亡相关斑点样蛋白质、含半胱氨酸的胱天蛋白酶-1 前体 (pro-caspase-1) 组成。复合物内的 pro-caspase-1 自切割形成活性胱天蛋白酶 (caspase)-1, caspase-1 具有切割 GSDMD, 使之形成亲脂性 GSDMD-N 的功能。GSDMD-N 结合质膜内侧的小叶脂质后使细胞膜破裂穿孔, 进而引发细胞焦亡^[12]。

非经典途径中, pro-caspase-4/-5/-11 可以在不形成复合物的情况下, 经结合细菌表面脂多糖激活, 随后经两种方式介导细胞焦亡, 一是切割 GSDMD 形成活性 N 端, 进而导致质膜破裂; 二是经泛连接蛋白-1 (pannexin-1)/ATP/非特异性阳离子通道受体 P2X7 通路激活经典途径, 共同促进细胞损伤^[13]。

1.2 细胞焦亡促进 MIRI

多项体内外研究证明经典途径介导 MIRI。Luan 等^[14]发现 MIRI 大鼠心肌组织中 NLRP3、caspase-1 的 mRNA 和蛋白水平均增加, 肉桂酸通过抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路可有效地保护心肌细胞免受 MIRI 的侵害。Wu 等^[15]通过检测 MIRI 大鼠心肌组织以及心肌细胞中蛋白表达, 发现 NLRP3、凋亡相

关斑点样蛋白质、caspase-1 和 GSDMD 的表达均升高, 七氟醚通过抑制 P2X7/NLRP3 介导的细胞焦亡缓解 MIRI。Li 等^[16]通过 MIRI 大鼠和心肌细胞实验说明 栀子苷通过 AMPK 信号通路显著抑制 NLRP3 炎症小体活化, 并减少心肌细胞的细胞焦亡情况。除了使用动物模型和体外细胞培养技术进行研究之外, 基因敲除小鼠的应用进一步证明细胞焦亡在促进组织损伤中起重要作用。敲除小鼠 NLRP3, 可减少白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 和 caspase-1 活化, 减轻心肌梗死小鼠心脏损伤, 减缓心室重塑^[17]。心肌细胞特异性 GSDMD 缺陷 MIRI 小鼠, 心肌细胞死亡情况显著降低^[8]。综上可知, 细胞焦亡经典通路在 MIRI 的发生发展中起重要作用, 其中, NLRP3 炎症小体的激活是始动步骤, 提示针对其激动剂或其本身应用抑制剂可有效阻止细胞焦亡启动, 另外, 以细胞焦亡经典通路中的下游关键分子 caspase-1 及 GSDMD 为靶点研发的 药物可能改善 MIRI 患者的预后。

关于非经典途径的作用, Sun 等^[18]的研究表明, 过表达 Beclin1 可通过促进细胞自噬, 抑制 caspase-4 的活化及其介导的细胞焦亡, 显著减轻 MIRI 模型小鼠的心肌微血管损伤, 减小心肌梗死面积; 此外, 敲低钙结合蛋白 (S100A12) 可抑制 caspase-4 介导的细胞焦亡, 减轻缺/复氧所致的心肌细胞损伤^[19]。另一研究^[20]则检测了 MIRI 后 GSDMD 缺陷小鼠心肌细胞中 caspase-11 以及 GSDMD 的蛋白表达, 结果证明 caspase-11/GSDMD 途径是介导 MIRI 的关键。此外, miR-33a-5p 可激活细胞焦亡的经典及非经典通路, 共同促进心肌组织损伤^[21]。从以上研究可知, 细胞焦亡非经典通路在 MIRI 中的作用举足轻重, 其补充了经典通路, 提出 caspase 家族中除 caspase-1 以外其他分子介导细胞焦亡进而导致 MIRI 的情况, 为全面认识临床问题提供证据。

2 缺血再灌注过程引发细胞焦亡的机制

2.1 氧化应激

心肌缺血和再灌注过程可产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 尤其是再灌注初期, ROS 的大量积累激活 NLRP3 炎症小体, 同时可使心肌中 IL-18 活化, 进而介导细胞焦亡, 加重心肌组织损伤^[22]。五氯联苯诱导内皮细胞产生过量的 ROS, 过量的 ROS 导致 NLRP3 的高表达, 进而激活 NLRP3 炎症小体, 诱导微血管内皮细胞焦亡^[23]。有研究^[24]显示, 核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 可减少 ROS 生成, 毛冬青苯丙素类化合物通过修饰 Keap1 的 Cys77 和 Cys434 残基, 调节 Nrf2 泛素化和核转位, 改善氧化应激, 抑制

NLRP3 炎症小体激活,减少细胞焦亡发生,减轻心肌细胞 MIRI。抑制 miR-132 可以通过靶向沉默信息调节因子 1 激活 PGC-1 α /Nrf2 信号传导进而抑制氧化应激诱导的细胞焦亡,从而改善 MIRI^[25]。

2.2 自噬

自噬具有调节细胞焦亡,减轻 MIRI 的作用。自噬可降解受损细胞器,例如清除受损线粒体,从而减少 DAMP 的释放,抑制 NLRP3 的激活,对细胞焦亡所致的心肌损伤具有保护作用。有研究^[26]指出,麝香保心丸通过 mmu_circ_0005874/mmu-miR-543-3p/Map3k8 之间的相互作用促进自噬体生成,进而降解 NLRP3 炎症小体以抑制细胞焦亡和氧化应激,提高 MIRI 后心肌细胞存活率。3,4-苯并芘通过芳香烃受体激活 p53-BNIP3 途径,导致自噬体生成减少,进而使受损细胞器的清除减少,NLRP3 活化水平增加,NLRP3 介导的细胞焦亡加重^[27]。然而,当自噬体经 Beclin1 通路积累超过一定限度,其保护作用发生反转,成为促进细胞死亡的危险因素,恩格列净的心脏保护作用部分是通过减少自噬体的形成实现的^[28]。

2.3 钙超载

缺氧使细胞内 pH 值降低,促进细胞内钙水平升高,快速复氧进一步加重离子失衡,导致细胞内钙超载,促进 NLRP3 炎症小体的激活,引发细胞焦亡,这意味着减少钙超载可减少 NLRP3 介导的细胞焦亡。有证据^[29]显示,在大鼠 MIRI 模型中,内质网驻留蛋白 44 与细胞内离子通道 1,4,5-三磷酸肌醇受体结合可以抑制 Ca²⁺ 的运输,从而减少细胞内 Ca²⁺ 释放,进而减少 NLRP3/caspase-1 通路活化,减轻细胞焦亡和 MIRI。

3 细胞焦亡引发的炎症反应介导 MIRI

细胞焦亡使细胞膜破裂,细胞内容物从孔隙流出,引发炎症反应,进一步加重 MIRI。内容物按成分可分为两类:促炎因子和其他细胞成分。其中,促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 前体被 caspase-1 切割后活化,经膜孔流出细胞,在促进炎症方面起主要作用。研究^[30]发现,巨噬细胞经细胞焦亡经典通路,释放细胞内活化的 IL-1 β 引发炎症级联反应。中性粒细胞则对 caspase-4/-5/-11 诱导的非经典途径敏感,在缺血再灌注早期,抗菌肽可激活 TLR4/P2X₇/NLRP3 通路,导致中性粒细胞发生焦亡释放 IL-1 β 引发炎症反应,并最终导致 MIRI^[31]。环氧化酶抑制剂艾拉莫德抑制 COX2/NLRP3 信号通路介导的细胞焦亡,减少 IL-1 β 、IL-18、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 等炎症因子分泌,减轻炎症反应,发挥心脏保护作用^[32]。

此外,细胞内容物从膜孔流出是导致炎症反应的

另一机制。在细胞内,高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 是一种高度保守的染色体蛋白,充当 DNA 伴侣。细胞焦亡导致细胞膜破裂后, HMGB1 从细胞内流出,随后与 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 等受体或晚期糖基化终末产物受体结合,触发炎症等一系列活动,加重组织损伤。S100 家族是一类钙结合蛋白, S100A12 是 S100 家族成员之一,其在心肌缺血性疾病中表达升高。有学者^[19]证明,敲低人心肌细胞 (AC16) 中 S100A12 的表达可减轻 caspase-4 介导的细胞焦亡,减少炎症细胞因子的产生,从而减轻缺/复氧所致心肌细胞损伤。从破裂细胞中溢出的组蛋白和 DNA 可被 TLR4 识别,激活下游信号通路,促进 NLRP3 炎症小体复合物的形成,诱导二次焦亡。研究^[33]显示,利用脱氧核糖核酸酶处理 MIRI 模型小鼠,可有效降低组蛋白和 DNA 在心肌中的聚集,减轻炎症反应,改善左心室功能。细胞破裂后其内容物均可以作为 DAMP 被 PRR 识别,被刺激的 PRR 募集“专业”免疫细胞或非免疫细胞,引起炎症反应,促进组织纤维化,加重 MIRI^[34]。

4 针对细胞焦亡的治疗靶点

线粒体功能障碍时,由线粒体产生的 ROS 激活下游 NLRP3 炎症小体,进而激活细胞焦亡。给予抗氧化剂或 ROS 清除剂可以显著减小心肌梗死面积,减轻 MIRI。N-乙酰半胱氨酸是一种抗氧化剂,通过减少 ROS 生成,抑制 NLRP3 炎症小体激活,使 GSDMD-N 表达水平降低,减轻细胞焦亡,改善 MIRI。与 N-乙酰半胱氨酸作用机制相似的具有抗 ROS 生成,抑制细胞焦亡,改善心肌损伤的药物还有褪黑激素、利拉鲁肽、瑞舒伐他汀和沙库巴曲缬沙坦等^[35]。

细胞焦亡经典通路成员抑制剂能够减轻心肌损伤。NLRP3 炎症小体的形成是细胞焦亡的启动步骤,抑制其激活对减轻细胞焦亡有重要作用。2-[(2-氯苯基)甲基]丙烯酸乙酯作为 NLRP3 炎症小体抑制剂,可抑制 NLRP3 炎症小体激活,减小心肌梗死面积,减轻细胞焦亡所致心肌损害^[36]。人参醇通过 HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路减少 NLRP3 炎症小体的活化,提高细胞活力,减少细胞焦亡,减轻 MIRI^[33]。曲美他嗪和大黄素均通过 TLR4/MyD88/NF- κ B/NLRP3 通路降低炎症小体相关蛋白表达水平,从而抑制细胞焦亡,缓解 MIRI^[37]。caspase-1 是细胞焦亡经典途径中的关键蛋白。caspase-1 选择性抑制剂 Belnacasan (VX-765) 可通过修饰 caspase-1 活性位点从而阻断其活化,降低循环中 IL-1 β ,减小 MIRI 大鼠心肌梗死面积^[38]。针对细胞焦亡执行者 GSDMD 的抑制剂——GSDMD 选择性抑制剂 Y1 具有心脏保护作用, GSDMD 选择性抑制

剂 Y1 与 GSDMD 结合,并通过靶向 Arg7 残基抑制 GSDMD-N 与质膜内侧的小叶脂质结合,减少膜孔形成,缓解心肌组织损伤^[39]。

此外,外泌体作为多功能囊泡,可通过携带转运功能性 mRNA 或非编码 RNA,调节靶细胞的生理功能。在缺/复氧条件下,心脏成纤维细胞分泌外泌体,外泌体将表达水平升高的 miR-133a 递送至心肌细胞,并与 ELAV 样 RNA 结合蛋白 1 相互作用,下调细胞焦亡标志物的表达水平,减轻 MIRI^[40]。间充质干细胞来源的外泌体携带 miR-320b,通过靶向 NLRP3,抑制缺/复氧时心肌细胞中 NLRP3 的表达,从而减轻细胞焦亡,缓解心肌损伤^[41]。

5 总结和展望

MIRI 限制了 AMI 患者再灌注治疗获益,探究 MIRI 形成机制是目前急需解决的问题。细胞焦亡可能通过 caspase-1 介导的经典途径和 caspase-4/-5/-11 介导的非经典通路促进 MIRI,氧化应激、自噬和钙超载等因素触发细胞焦亡,而细胞焦亡引起的炎症级联反应扩大组织损伤,阻断或抑制细胞焦亡的发生可能是提高再灌注疗效的关键突破口。然而,对细胞焦亡在 MIRI 中所起的作用仍存在争议,Sandanger 等^[42]发现在小鼠 MIRI 模型中,NLRP3 缺失可导致心肌梗死面积增加,MIRI 加重。综上,细胞焦亡在 MIRI 中的作用和机制仍需进一步研究,以求为细胞焦亡相关蛋白抑制剂的临床转化提供充分的理论依据。此外,以细胞焦亡为靶点的治疗策略仍需临床试验相关数据予以支持。

参考文献

- [1] Tsao CW, Aday AW, Almarazgo ZI, et al. Heart disease and stroke statistics—2023 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2023, 147(8): e93-e621.
- [2] Samsky MD, Morrow DA, Proudfoot AG, et al. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction: a review [J]. *JAMA*, 2021, 326(18): 1840-1850.
- [3] Zhang H, Hu H, Zhai C, et al. Cardioprotective strategies after ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2024, 24(1): 5-18.
- [4] Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(6): 357-366.
- [5] Sun B, Wang L, Guo W, et al. New treatment methods for myocardial infarction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1251669.
- [6] Chen M, Li X, Yang H, et al. Hype or hope: vagus nerve stimulation against acute myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(8): 481-488.
- [7] Al Mamun A, Wu Y, Monalisa I, et al. Role of pyroptosis in spinal cord injury and its therapeutic implications [J]. *J Adv Res*, 2020, 28: 97-109.
- [8] Shi H, Gao Y, Dong Z, et al. GSDMD-mediated cardiomyocyte pyroptosis promotes myocardial I/R injury [J]. *Circ Res*, 2021, 129(3): 383-396.
- [9] Paik S, Kim JK, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1141-1160.
- [10] Lu LQ, Tian J, Luo XJ, et al. Targeting the pathways of regulated necrosis: a potential strategy for alleviation of cardio-cerebrovascular injury [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(1): 63-78.
- [11] Ji N, Qi Z, Wang Y, et al. Pyroptosis: a new regulating mechanism in cardiovascular disease [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2647-2666.
- [12] Elias EE, Lyons B, Muruve DA. Gasdermins and pyroptosis in the kidney [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(5): 337-350.
- [13] Barnett KC, Li S, Liang K, et al. A 360° view of the inflammasome: mechanisms of activation, cell death, and diseases [J]. *Cell*, 2023, 186(11): 2288-2312.
- [14] Luan F, Rao Z, Peng L, et al. Cinnamic acid preserves against myocardial ischemia/reperfusion injury via suppression of NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154047.
- [15] Wu J, Cai W, Du R, et al. Sevoflurane alleviates myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting P2X7-NLRP3 mediated pyroptosis [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 768594.
- [16] Li H, Yang DH, Zhang Y, et al. Geniposide suppresses NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via the AMPK signaling pathway to mitigate myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 73.
- [17] Louwe MC, Olsen MB, Kaasbøll OJ, et al. Absence of NLRP3 inflammasome in hematopoietic cells reduces adverse remodeling after experimental myocardial infarction [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(12): 1210-1224.
- [18] Sun W, Lu H, Dong S, et al. Beclin1 controls caspase-4 inflammasome activation and pyroptosis in mouse myocardial reperfusion-induced microvascular injury [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1): 107.
- [19] Li Q, Deng G, Gao Y. S100 calcium-binding protein A12 knockdown ameliorates hypoxia-reoxygenation-induced inflammation and apoptosis in human cardiomyocytes by regulating caspase-4-mediated non-classical pyroptosis [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2022, 41(4): 287-297.
- [20] Qu Y, Gao R, Wei X, et al. Gasdermin D mediates endoplasmic reticulum stress via FAM134B to regulate cardiomyocyte autophagy and apoptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(10): 901.
- [21] Ye X, Hang Y, Lu Y, et al. CircRNA circ-NNT mediates myocardial ischemia/reperfusion injury through activating pyroptosis by sponging miR-33a-5p and regulating USP46 expression [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 370.
- [22] Han Y, Sun W, Ren D, et al. SIRT1 agonism modulates cardiac NLRP3 inflammasome through pyruvate dehydrogenase during ischemia and reperfusion [J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101538.
- [23] Jiang C, Wang Y, Guo M, et al. PCB118 induces inflammation of islet beta cells via activating ROS-NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5522578.
- [24] Cheng Y, Cheng L, Gao X, et al. Covalent modification of Keap1 at Cys77 and Cys434 by pubescenolide suppresses oxidative stress-induced NLRP3 inflammasome activation in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Theranostics*, 2021, 11(2): 861-877.
- [25] Zhou Y, Li KS, Liu L, et al. MicroRNA-132 promotes oxidative stress-induced pyroptosis by targeting sirtuin 1 in myocardial ischaemia-reperfusion injury [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(6): 1942-1950.
- [26] Yu YW, Liu S, Zhou YY, et al. Shexiang Baoxin Pill attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activating autophagy via modulating the ceRNA-Map3k8 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154336.
- [27] Huang KY, Liu S, Yu YW, et al. 3, 4-benzopyrene aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury-induced pyroptosis through inhibition of autophagy-dependent NLRP3 degradation [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 254: 114701.
- [28] Jiang K, Xu Y, Wang D, et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis [J]. *Protein Cell*, 2022, 13(5): 336-359.

- [18] Pearce LL, Epperly MW, Greenberger JS, et al. Identification of respiratory complexes I and III as mitochondrial sites of damage following exposure to ionizing radiation and nitric oxide[J]. *Nitric Oxide*, 2001, 5(2):128-136.
- [19] Barjaktarovic Z, Schmaltz D, Shyla A, et al. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e27811.
- [20] Bhullar SK, Dhalla NS. Status of mitochondrial oxidative phosphorylation during the development of heart failure[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(11):1941.
- [21] Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):333.
- [22] Bo T, Yamamori T, Yamamoto K, et al. Mitochondrial fission promotes radiation-induced increase in intracellular Ca²⁺ level leading to mitotic catastrophe in mouse breast cancer EMT6 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(1):144-150.
- [23] Kobashigawa S, Kashino G, Suzuki K, et al. Ionizing radiation-induced cell death is partly caused by increase of mitochondrial reactive oxygen species in normal human fibroblast cells[J]. *Radiat Res*, 2015, 183(4):455-464.
- [24] Kuznetsov AV, Hermann M, Saks V, et al. The cell-type specificity of mitochondrial dynamics[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(10):1928-1939.
- [25] von der Malsburg A, Sapp GM, Zuccaro KE, et al. Structural mechanism of mitochondrial membrane remodelling by human OPA1[J]. *Nature*, 2023, 620(7976):1101-1108.
- [26] Nichtová Z, Fernandez-Sanz C, de la Fuente S, et al. Enhanced mitochondria-SR tethering triggers adaptive cardiac muscle remodeling[J]. *Circ Res*, 2023, 132(11):e171-e187.
- [27] Gao A, Zou J, Mao Z, et al. SUMO2-mediated SUMOylation of SH3GLB1 promotes ionizing radiation-induced hypertrophic cardiomyopathy through mitophagy activation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 924:174980.
- [28] Yu L, Yang X, Li X, et al. Pink1/PARK2/mROS-dependent mitophagy initiates the sensitization of cancer cells to radiation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5595652.
- [29] Yang P, Luo X, Li J, et al. Ionizing radiation upregulates glutamine metabolism and induces cell death via accumulation of reactive oxygen species[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5826932.
- [30] Dan X, Babbar M, Moore A, et al. DNA damage invokes mitophagy through a pathway involving Spata18[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(12):6611-6623.
- [31] Yi J, Yue L, Zhang Y, et al. PTPMT1 protects cardiomyocytes from necroptosis induced by γ -ray irradiation through alleviating mitochondria injury[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(6):C1320-C1331.
- [32] Bao X, Liu X, Wu Q, et al. Mitochondrial-targeted antioxidant MitoQ-mediated autophagy: a novel strategy for precise radiation protection[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(2):453.
- [33] Epperly MW, Sacher JR, Krainz T, et al. Effectiveness of analogs of the GS-nitroxide, JP4-039, as total body irradiation mitigators[J]. *In Vivo*, 2017, 31(1):39-43.
- [34] Huang Y, Cheng M, Wang X, et al. Dang Gui Bu Xue Tang, a conventional Chinese herb decoction, ameliorates radiation-induced heart disease via Nrf2/HMGB1 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1086206.
- [35] Fan Z, Han Y, Ye Y, et al. l-carnitine preserves cardiac function by activating p38 MAPK/Nrf2 signalling in hearts exposed to irradiation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 804:7-12.
- [36] Cui WW, Ye C, Wang KX, et al. *Momordica charantia*—Derived extracellular vesicles-like nanovesicles protect cardiomyocytes against radiation injury via attenuating DNA damage and mitochondria dysfunction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:864188.
- [37] Yang X, Jiang J, Li Z, et al. Strategies for mitochondrial gene editing[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19:3319-3329.
- [38] Kim JS, Lee S, Kim WK, et al. Mitochondrial transplantation: an overview of a promising therapeutic approach[J]. *BMB Rep*, 2023, 56(9):488-495.
- [39] Xhuti D, Rebalka IA, Minhas M, et al. The acute effect of multi-ingredient antioxidant supplementation following ionizing radiation[J]. *Nutrients*, 2023, 15(1):207.
- [40] Jung AY, Cai X, Thoene K, et al. Antioxidant supplementation and breast cancer prognosis in postmenopausal women undergoing chemotherapy and radiation therapy[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(1):69-78.

收稿日期:2023-12-10

(上接第 542 页)

- [29] Mo G, Liu X, Zhong Y, et al. IP3R1 regulates Ca²⁺ transport and pyroptosis through the NLRP3/caspase-1 pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):31.
- [30] Sun W, Lu H, Cui S, et al. NEDD4 ameliorates myocardial reperfusion injury by preventing macrophages pyroptosis[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):29.
- [31] Wu Y, Zhang Y, Zhang J, et al. Cathelicidin aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury via activating TLR4 signaling and P2X₇/NLRP3 inflammasome[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 139:75-86.
- [32] Zhang M, Lei YS, Meng XW, et al. Igaratimod alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting inflammatory response induced by cardiac fibroblast pyroptosis via COX2/NLRP3 signaling pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:746317.
- [33] Ding HS, Huang Y, Qu JF, et al. Panaxynol ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury by suppressing NLRP3-induced pyroptosis and apoptosis via HMGB1/TLR4/NF- κ B axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121:110222.
- [34] Ye X, Zhang P, Zhang Y, et al. GSDMD contributes to myocardial reperfusion injury by regulating pyroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:893914.
- [35] Yanpiset P, Manechote C, Sriwichaiin S, et al. Gasdermin D-mediated pyroptosis in myocardial ischemia and reperfusion injury: cumulative evidence for future cardioprotective strategies[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(1):29-53.
- [36] Mastrocola R, Penna C, Tullio F, et al. Pharmacological inhibition of NLRP3 inflammasome attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activation of RISK and mitochondrial pathways[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:5271251.
- [37] Chen X, Lin S, Dai S, et al. Trimetazidine affects pyroptosis by targeting GSDMD in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(2):227-241.
- [38] Audia JP, Yang XM, Crockett ES, et al. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y₁₂ receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(5):32.
- [39] Zhong L, Han J, Fan X, et al. Novel GSDMD inhibitor GI-Y1 protects heart against pyroptosis and ischemia/reperfusion injury by blocking pyroptotic pore formation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2023, 118(1):40.
- [40] Liu N, Xie L, Xiao P, et al. Cardiac fibroblasts secrete exosome microRNA to suppress cardiomyocyte pyroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(4):1249-1260.
- [41] Tang J, Jin L, Liu Y, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury through inhibiting pyroptosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:3765-3775.
- [42] Sandanger Ø, Gao E, Ranheim T, et al. NLRP3 inflammasome activation during myocardial ischemia reperfusion is cardioprotective[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(4):1012-1020.

收稿日期:2023-10-18