

微 RNA-细胞焦亡信号轴调控心肌缺血再灌注损伤的研究进展

于超¹ 许文胜² 贾小娥¹ 刘锦龙¹ 刘友¹ 王艳芳¹ 王巍² 徐宏蕊³ 张涛¹

(1. 内蒙古科技大学包头医学院基础医学与法医学院, 内蒙古 包头 014000; 2. 内蒙古科技大学包头医学院附属第一医院, 内蒙古 包头 014000; 3. 内蒙古科技大学包头医学院医学技术与麻醉学院, 内蒙古 包头 014000)

【摘要】 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)是由于缺血心肌血流恢复,导致再灌注区心肌细胞及周围血管显著的病理生理变化,其发病机制复杂,与氧自由基、细胞焦亡、凋亡等息息相关,其中,细胞焦亡是近年来发现并证实的一种新的程序性细胞死亡方式,特征为细胞膨胀至破裂,释放大量炎症因子,触发炎症反应。微RNA(miRNA)在细胞内具有重要的调节作用,主要通过打乱目标信使RNA(mRNA)的稳定性、抑制靶mRNA的翻译来对靶mRNA发挥调控作用;目前,大量的研究表明miRNA可以介导心肌细胞焦亡通路,减轻再灌注损伤程度。现主要以miRNA、心肌细胞焦亡、MIRI为切入点,对三者之间的相互作用关系做系统回顾,为MIRI的治疗提供新的方向。

【关键词】 微RNA;靶点;心肌细胞焦亡;心肌缺血再灌注损伤

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.02.011

MicroRNA Cell Pyroptosis Signaling Axis Regulation of Myocardial Ischemia Reperfusion Injury

YU Chao¹, XU Wensheng², JIA Xiaoe¹, LIU Jinlong¹, LIU You¹, WANG Yanfang¹, WANG Wei², XU Hongrui³, ZHANG Tao¹

(1. School of Basic Medical Sciences and Forensic Medicine, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014000, Inner Mongolia, China; 2. The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014000, Inner Mongolia, China; 3. School of Medical Technology and Anesthesiology, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014000, Inner Mongolia, China)

【Abstract】 Due to the recovery of blood flow in ischemic myocardium, myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI) resulting in significant pathophysiological changes in cardiomyocytes and peripheral blood vessels in the reperfused area. Its pathogenesis is complex, closely related to oxygen free radicals, pyroptosis, apoptosis, etc., of which, pyroptosis is a new mode of programmed cell death that has been discovered and demonstrated in recent years, characterized by the expansion of the cells to the extent that they rupture, releasing a large amount of inflammatory factors and triggering an inflammatory response. MicroRNA (miRNA) plays an important role in intracellular regulation, mainly by disrupting the stability of target messenger RNA (mRNA) and inhibiting the translation of target mRNA. At present, a large number of studies have shown that miRNA can mediate the pathway of myocardial cell pyroptosis and alleviate the degree of reperfusion injury. The present review focuses on miRNA, cardiomyocyte pyroptosis, and MIRI as the entry point to make a systematic review of the interactions among the three to provide a new direction for treating MIRI.

【Keywords】 MicroRNA; Target points; Cardiac cell pyroptosis; Myocardial ischemia reperfusion injury

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是由于冠状动脉在短时间内阻塞导致心肌发生缺血缺氧坏死。据统计,中国城乡居民每年突发AMI的患者约250万人^[1],AMI凭借高致死率和致残率等特点吸引广大学者的关注。在治疗方面,随着溶栓、经皮冠状动脉介入治疗等方法日益完善,AMI患者急性期

病死率虽有下降,但预后不良等问题也相继出现,如作为“双刃剑”存在的再灌注治疗,在促进心肌梗死边缘区血流和心肌细胞恢复的同时,也加重了周围心肌损伤,增大心肌梗死面积,即心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI),这也是AMI治疗过程中导致预后不良的主要原因。所以,找

寻有效修复心肌细胞、抑制心肌损伤的治疗措施尤为重要。MIRI 可引发一系列不良生物学效应,包括细胞焦亡相关信号通路的激活,其特征为细胞膨胀至破裂,释放大炎症因子后触发炎症反应,从而加重组织细胞损伤并扩大梗死面积。微 RNA (microRNA, miRNA) 在细胞内具有重要的调节作用,主要通过打乱目标信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 的稳定性、抑制靶 mRNA 的翻译来对靶 mRNA 发挥调控作用。挖掘 miRNA 背后的分子机制也有助于寻找疾病分子治疗策略。目前大量研究表明,miRNA 可以通过特定方式介导心肌细胞焦亡通路,减轻 MIRI 程度,改善心功能。

1 miRNA 与 MIRI

1.1 MIRI

心血管稳态的维持取决于细胞的死亡和更新,细胞的过度损失参与了许多心血管疾病的发病机制^[2],如 AMI,它是由于冠状动脉严重而持续性狭窄或闭塞,导致冠状动脉分布区域心肌严重缺血和坏死,对心脏造成不可逆转的损害^[3]。再灌注治疗是 AMI 首选的治疗策略,旨在及时恢复心肌血流供应,积极挽救濒临坏死的心肌细胞,缩小心肌梗死区域,降低疾病死亡率,也可以说,再灌注治疗很大程度上改善了患者的临床症状和预后程度^[4]。然而,再灌注过程中给周围心肌带来的二次伤害是限制其疗效的主要原因之一^[5]。目前认为 MIRI 的机制不仅包括氧自由基产生和高能磷酸化合物(腺苷三磷酸)缺乏等,还涉及多种病理生理变化,如细胞程序性死亡,包括细胞焦亡、凋亡、自噬、铁死亡和铜死亡等^[6]。

1.2 miRNA 在 MIRI 中的作用

miRNA^[7] 是一类内源性、长度为 22~24 个核苷酸的非编码 RNA 分子,通过与靶 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' untranslated region, 3' UTR) 结合,抑制靶 mRNA 翻译或诱导其降解,从而在转录后水平调控基因表达。miRNA 在多种生物过程中发挥关键作用,包括细胞分化、增殖、凋亡和代谢等^[8]。初始状态的微 RNA (primary microRNA, pri-miRNA) 是一种由成熟 RNA 序列、5' 型帽子结构和 3' 多聚腺苷酸组成的发卡结构,主要是由细胞核内的 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II, RNA-Pol II) 转录而成,通过非编码区与其他转录因子进行特异性结合并对相应的细胞发挥作用,从而产生生物学效应。pri-miRNA 在微处理器复合体内的核酸内切酶 Drosha、DiGeorge 综合征关键区域 8 (DiGeorge syndrome critical region 8, DGCR8) 蛋白和其他因子的作用下,被剪切成前体微 RNA (precursor microRNA, pre-miRNA),随后,核输出蛋白 5 将其运送到细胞质中,核酸酶 Dicer 对其切割加工形成 21~22 个长度的双链成熟 miRNA。成熟的双链随后解链为两条单链,一条为引导链,一条为随从链。两条链在稳定的状态下,各自发挥作用,其中的引导链被认为是成熟的 miRNA 链,与 Argonaute2 (Ago2) 蛋白及其他蛋白质结合构成 RNA 诱导的沉默复合物 (RNA-induced silencing complex, RISC),可识别靶 mRNA 中 3' UTR 的 miRNA 反应元件,使其与特定的 mRNA 结合,促使目标基因沉默或降解,从而调节相关基因的表达;而随从链则加速降解最终被消除(图 1)。

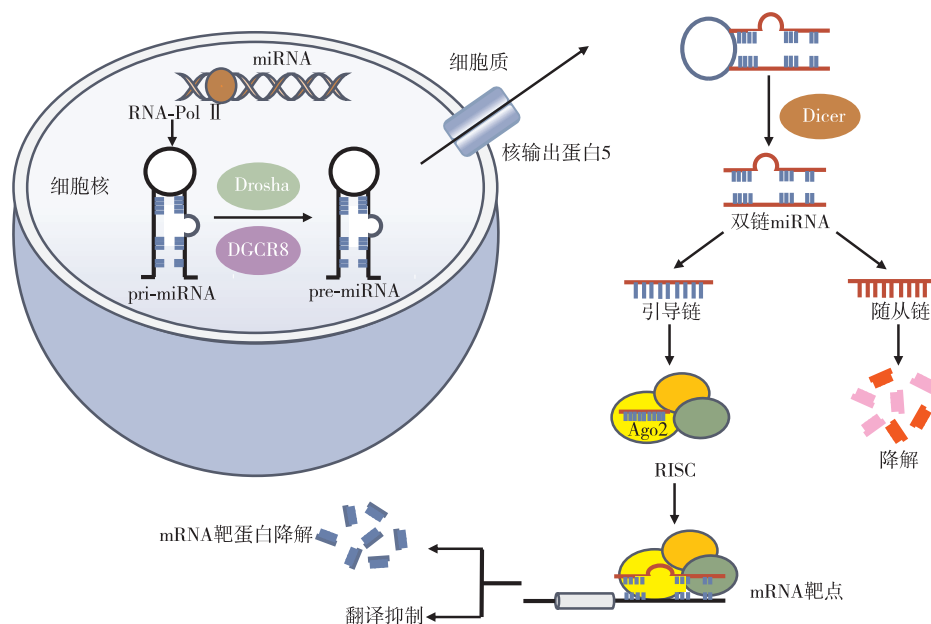


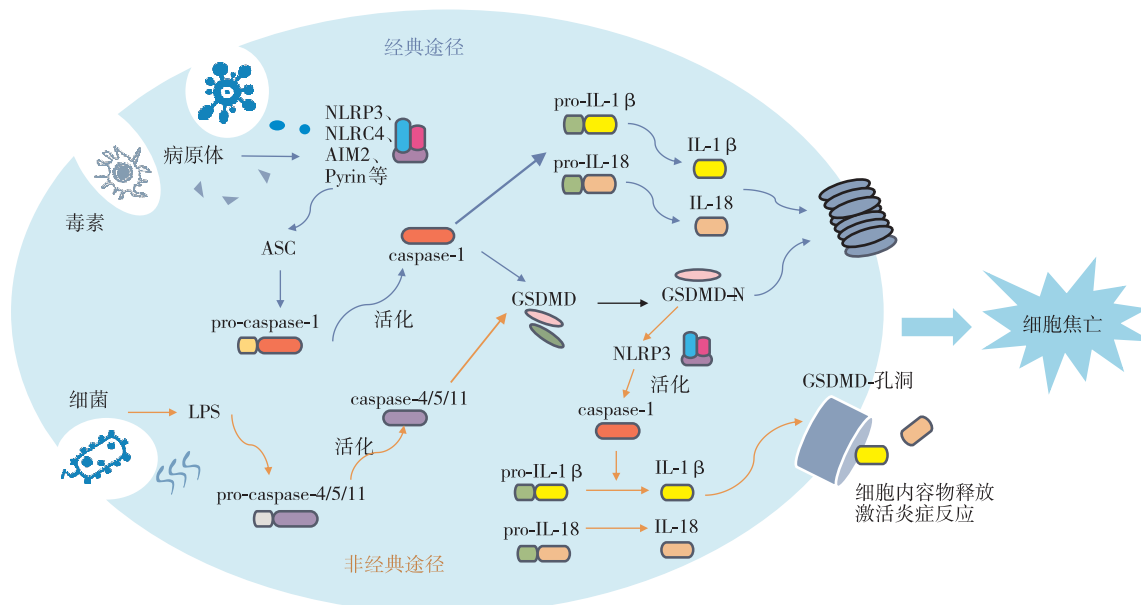
图 1 miRNA 的生命周期

心肌缺血再灌注过程中,miRNA 表达谱发生变化,一些 miRNA 已被证实参与 MIRI 的发生发展。例如,Zhang 等^[9]发现上调的 miR-193b 通过靶向策划者样转录共激活因子 1 减轻 MIRI;通过构建小鼠 MIRI 模型后,在为期 28 d 的实验室检测和心功能监测过程中,发现 miR-125a-5p 可以有效增加 M2 型巨噬细胞极化,促进血管生成,减弱成纤维细胞增殖和活化,有效改善心肌细胞凋亡和炎症,并且在大型动物猪的模型中也证实了 miR-125a-5p 治疗的安全性,表明未增加心律失常及肝、肾和心毒性^[10]。

2 细胞焦亡在 MIRI 中的作用

细胞焦亡是一种遵循既定程序的细胞消亡方式,其特点在于细胞体积不断增大直至细胞膜最终破裂,导致细胞内物质外泄并触发强烈炎症反应。细胞焦亡作为促炎性细胞死亡方式,不仅是机体的一种天然免疫应答机制^[11],还与许多疾病的发生密切相关,如自身免疫性疾病、神经退行性代谢性疾病等。既往心血管疾病的研究表明,细胞焦亡参与了动脉粥样硬化^[12]、糖尿病心脏病^[13]等疾病的发病机制,在 MIRI^[14]发生发展中也发挥着举足轻重的调节作用。

细胞焦亡^[11]发生的核心机制主要依靠核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)、NLR 家族凋亡抑制蛋白 (NLR family apoptosis inhibitory protein, NAIP)-NLR 家族胱天蛋白酶激活募集结构域蛋白 4 (NLR family CARD domain containing 4, NLRC4) 等炎症小体激活胱天蛋白酶 (caspase) 家族的部分蛋白,使其切割、激活并活化气孔蛋白 D (Gasdermin D, GSDMD) 转位到细胞膜上,形成孔洞,致细胞肿胀,细胞质外流,直至细胞膜破裂激发炎症反应 (见图 2)。通过实验,Luan 等^[15]发现上调 NLRP3、前体胱天蛋白酶-1、caspase-1、凋亡相关斑点样蛋白质 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 和 mRNA 的水平后,可以引起 MIRI 过程中细胞焦亡,增加疾病严重程度;GSDMD 缺乏可调节细胞焦亡减轻炎症反应,减小心肌梗死面积并改善心功能^[16],如果疾病的预防和治疗可以通过调控细胞焦亡精准实现,那么抑制细胞焦亡有很大希望成为多种疾病治疗的新方法。



注:经典途径,依赖 caspase-1;非经典途径,依赖 caspase-4/5/11。AIM2,黑色素瘤缺乏因子 2 炎症小体;Pyrin,Pyrin 炎症小体;pro-caspase,前体胱天蛋白酶;pro-IL,白细胞介素前体;IL,白细胞介素;GSDMD-N,气孔蛋白 D-N 端片段;LPS,脂多糖。

图 2 细胞焦亡的作用机制

3 miRNA 通过调控心肌细胞焦亡改善 MIRI

3.1 以 miRNA 为直接作用靶点的相关研究

miRNA 通常直接与靶基因特异性结合参与 MIRI 的发展进程。多项研究揭示了 miRNA 调控 MIRI 的相关机制。在功能分析方面,过表达 miRNA 和抑制 miRNA 可分别用于鉴定功能获得表型及功能缺失表

型,且 miRNA 的相对表达水平及作用机制在不同细胞环境中会发生相应变化,所以找到可用于治疗 MIRI 的 miRNA 表型就尤为重要。

3.1.1 正向调控 miRNA 水平抑制心肌细胞焦亡靶向治疗 MIRI

Meng 等^[17]在为期 5 年的病例随访中发现,冠心

病患者血浆 miR-30c-5p 的表达明显低于健康对照组,而且 miR-30c-5p 还与冠心病患者的年龄、心功能分级、吸烟史、高血压等临床特征明显相关,除此之外,在预后分析中,预后较差患者的 miR-30c-5p 表达明显低于预后好的患者。随后, Nie 等^[18]通过生物信息学分析发现, miR-30c 和 SOX9 之间存在结合位点,并通过实验予以证实,通过后续验证 NLRP3、GSDMD、ASC 等细胞焦亡相关蛋白表达水平,发现无论在体内还是体外实验中,过表达 miR-30c 能够有效抑制细胞焦亡,减轻由再灌注导致的心肌细胞损伤;此外,在缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)的心肌细胞中 miR-703 表达水平明显受到抑制, NLRP3 炎症小体表达水平随之上调;而上调 miR-703 的组别中,可以看到 NLRP3 和 caspase-1 得到有效抑制^[19]。Chen 等^[20]通过体外实验证实,上调 miR-144-5p 的表达后可抑制炎症介质趋化因子 C-C 基序配体 12 (C-C motif chemokine ligand 12, CCL12) 表达水平,增加细胞活力、减轻心肌纤维化和细胞焦亡的程度。除此之外,上调 M2 型巨噬细胞来源的外泌体 miR-148a^[21]和间充质干细胞来源的外泌体 miR-182-5p^[22]后,均可靶向 GSDMD/NLRP3/ASC 抑制细胞焦亡途径,减少炎症反应,并减轻心肌酶失调。通过以上研究表明,部分正向调节的 miRNA 可以有效抑制细胞焦亡,减少再灌注带给心肌细胞的二次损伤。

3.1.2 负向调控 miRNA 水平抑制心肌细胞焦亡靶向治疗 MIRI

经检测,在 MIRI 小鼠模型中 miR-122 表达显著,当给予模型小鼠 miR-122 抑制剂后观察到,它可以靶向双特异性磷酸酶 4 (dual specificity phosphatase 4, DUSP4) 抑制心肌组织中的 caspase-1、caspase-11 以及促炎性细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 、IL-18 等蛋白表达,有效改善心功能^[23];来自低氧条件下心脏微血管内皮细胞的外泌体 miR-27b-3p 可通过 FOXO1/GSDMD 信号通路介导心脏修复功能,缓解 MIRI 过程中的细胞焦亡^[24]。Ding 等^[25]在对 MIRI 研究后综合分析得出结论,下调 miR-29a 通过抑制 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 介导的细胞焦亡通路靶向 SIRT1,对损伤心肌起到保护作用;其他研究也对此细胞焦亡通路再次证实,抑制 miR-132 后可以激活 PGC-1 α /Nrf2 信号通路,抑制细胞焦亡相关蛋白 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的表达,从而改善 MIRI 损伤后的心功能^[26]。综上所述,下调 miRNA 在组织中的表达水平,可以通过抑制细胞焦亡途径上的关键蛋白,影响 MIRI 的进程和发展。见表 1。

无论是 miRNA 的正向调控还是负向调控,都必须进行针对性的研究,准确掌握 miRNA 的作用机制,精准地将 miRNA 运送到靶向作用区,起到心脏保护作用。

表 1 miRNA 通过调控心肌细胞焦亡治疗 MIRI

miRNA	实验种属	miRNA 表达	靶基因	机制	第一作者/年份
miR-30c-5p	MIRI 大鼠、H/R 细胞模型	上调	BCL2L11	抑制心肌细胞焦亡,减轻 MIRI	Meng 等 ^[17] /2021
miR-30c	MIRI 大鼠、H/R 细胞模型		SOX9		Nie 等 ^[18] /2023
miR-703	H/R 细胞模型		NLRP3/caspase-1		Wei 等 ^[19] /2020
miR-144-5p	H/R 细胞模型		CCL12		Chen 等 ^[20] /2023
miR-148a	H/R 细胞模型		TXNIP/TLR4/NF- κ B/NLRP3		Dai 等 ^[21] /2020
miR-182-5p	MIRI 小鼠模型		GSDMD		Yue 等 ^[22] /2022
miR-122	MIRI 小鼠模型		DUSP4		Wu 等 ^[23] /2023
miR-27b-3p	MIRI 大鼠、H/R 细胞模型	下调	FOXO1/GSDMD		张等 ^[24] /2022
miR-29a	MIRI 小鼠模型		SIRT1/NLRP3		Ding 等 ^[25] /2020
miR-132	MIRI 小鼠、H/R 细胞模型		SIRT1		Zhou 等 ^[26] /2020

3.2 miRNA 通路调控细胞焦亡及 MIRI 的相关研究

3.2.1 长链非编码 RNA 通过 miRNA 通路调节细胞焦亡及 MIRI

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 和 miRNA 的关系非常密切,它们之间可以通过竞争内源 RNA,形成 RNA-RNA 双链结构,或者通过影响 miRNA 的转录和翻译过程等多种机制相互调控,共同影响细胞的生命活动^[27]。如 lncRNA Rian 过表达减轻了细胞焦亡程度,并对 miR-17-5p/CCND1 轴进行调控,

减轻 MIRI 损伤程度^[28];Sun 等^[29]发现 lncRNA ROR 和 miR-185-5p 之间呈负相关,将 lncRNA ROR 敲除后,升高的 miR-185-5p 通过抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 6 (cyclin dependent kinase 6, CDK6) 的表达来减轻 H/R 诱导的心肌损伤,调节细胞焦亡和炎症反应。

3.2.2 药物通过 miRNA 通路影响细胞焦亡及 MIRI

药物也可以 miRNA 为通路,抑制细胞焦亡及改善 MIRI。如右美托咪定 (dexmedetomidine, DEX) 多用于围手术期的镇静,是一种高选择性肾上腺素能受体激

剂。DEX 可以降低再灌注后心肌损伤程度,且这一作用不受中枢神经系统的调节^[30-31]。Zhong 等^[32]建立大鼠 MIRI 模型,分组给予大鼠注射 miR-29b 的模拟物或抑制剂或 DEX,结果显示 DEX 预处理组的大鼠心肌细胞焦亡程度减轻,炎症反应得到改善,而且证实 DEX 可通过下调 miR-29b 激活 FOXO3a/ARC 轴,改善大鼠 MIRI 损伤。随后,Wang 等^[33]使用体内体外实验相结合的方式再次验证了 DEX 在 MIRI 和心肌细胞焦亡中的作用,首先作者使用生物信息学方法发现并证实了 miR-665 和 MEF2D 之间相互作用靶点,经 DEX 及 miR-665 预处理相应疾病模型后发现,miR-665 过表达可以有效降低 MEF2D 的表达,并减弱 DEX 在心肌细胞中的保护作用,此外,实验进一步验证了 DEX 通过 miR-665 调节 MEF2D/Nrf2 通路,抑制细胞焦亡来减轻 MIRI。七氟醚是最常用的吸入麻醉剂之一,主

要可降低体循环血管阻力,不影响心输出量,并可以抑制患者循环系统和呼吸系统疾病的一些不良反应^[34]。几项研究表明,七氟醚通过抑制炎症反应对 MIRI 具有保护作用,An 等^[35]的研究证实,七氟醚预处理后通过 circPAN3/miR-29b-3p/SDF4 信号轴抑制了 MIRI 大鼠的心肌/体重比值、肌酸激酶同工酶及细胞焦亡等,同时缓解心功能,此外,七氟醚预处理增强了 H/R 心肌细胞的生存能力,同时减少细胞焦亡。除了以上药物以外,具有抗惊厥等多种药理作用的胡椒碱可通过调节 miR-383/RP-105/Akt 途径来减轻心肌细胞焦亡,可能为治疗 MIRI 提供一种新策略^[36]。

总之,lncRNA 和 DEX 等药物通过 miRNA 抑制细胞焦亡保护心肌,由于这些药物可以参与多个疾病的病理生理过程,也为其应用提供了新的可能性,为 MIRI 的防治提供新的思路。见表 2。

表 2 lncRNA/药物通过调控 miRNA 相关通路抑制心肌细胞焦亡治疗 MIRI

lncRNA/药物	实验种属	通路	机制	第一作者/年份
lncRNA Rian	MIRI 小鼠模型	miR-17-5p/CCND1	抑制心肌 细胞焦亡， 缓解 MIRI	Kang 等 ^[28] /2022
lncRNA ROR	MIRI 大鼠、H/R 细胞模型	miR-185-5p/CDK6		Sun 等 ^[29] /2022
DEX		miR-29b/FOXO3a/ARC		Zhong 等 ^[32] /2020
		miR-665/MEF2D/Nrf2		Wang 等 ^[33] /2023
		circPAN3/miR-29b-3p/SDF4		An 等 ^[35] /2023
七氟醚	MIRI 大鼠模型	miR-383/RP-105/Akt		Guo 等 ^[36] /2021
胡椒碱				

4 总结与展望

细胞焦亡作为细胞程序性死亡的一种炎症形式,也是影响 MIRI 发生和发展进程的关键步骤之一,了解 miRNA、细胞焦亡与 MIRI 三者的相互作用关系,通过阐明 miRNA 作为重要的靶点基因或通路,在其上调或下调之后对 MIRI 损伤心肌不同程度的保护作用,一方面可以深入理解 MIRI 的发病机制,另一方面可以揭示 miRNA 作为生物标志物的潜在价值,为 MIRI 的治疗提供新思路和新策略。

由于 MIRI 疾病本身发病机制的复杂性和多样性^[37],所以在治疗过程中,单靶点治疗损伤心肌的效果可能比较差,多靶点联合可能才是治疗疾病损伤的有效途径;使用药物时,要注意药物有效单体成分的作用靶点可能不是单一,而是多个的,所以除了探索新的靶向药物外,挖掘已有相关研究药物的其他作用机制也是必要的。虽然已发现很多关于抑制细胞焦亡用于治疗 MIRI 的 miRNA,在实验中也取得了良好疗效,但目前的研究仍局限于动物实验模型,这些研究结果在临床试验中是否可以达到一样的效果还未可知。MIRI 的发生发展与程序性死亡机制密切相关,除了文章中提及的细胞焦亡之外,凋亡、铁死亡及自

噬等在疾病中也并不是完全独立,而是多种机制相互依赖相互影响,因此,在之后的研究中更需要进一步了解不同因子介导的信号通路在不同细胞死亡形式中所扮演的角色,为 MIRI 的防治提供新的方向。

参考文献

[1] 逢锦,李秋香,贾昕,等.急性心肌梗死患者患病体验的 Meta 整合[J].实用检验医师杂志,2022,14(3):253-259.

[2] Zhang R, Krigman J, Luo H, et al. Mitophagy in cardiovascular homeostasis[J]. Mech Ageing Dev, 2020, 188: 111245.

[3] Dauerman HL, Ibanez B. The edge of time in acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(15): 1871-1874.

[4] 何传辉,李姚娜,杨慧宇.冠状动脉非阻塞性心肌梗死的诊断及治疗进展[J].中国动脉硬化杂志,2024,32(3):271-276.

[5] Medzikovic L, Azem T, Sun W, et al. Sex differences in therapies against myocardial ischemia-reperfusion injury: from basic science to clinical perspectives[J]. Cells, 2023, 12(16): 2077.

[6] 刘畅,李晓梅.铁死亡与心血管疾病关系研究进展[J].实用心脑血管病杂志,2024,32(3):112-117.

[7] Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic[J]. Trends Genet, 2022, 38(6): 613-626.

[8] Ferragut Cardoso AP, Banerjee M, Nail AN, et al. miRNA dysregulation is an emerging modulator of genomic instability[J]. Semin Cancer Biol, 2021, 76: 120-131.

[9] Zhang J, Niu J, Tian B, et al. MicroRNA-193b protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in mouse by targeting mastermind-like 1[J]. J Cell

- Biochem, 2019, 120(8):14088-14094.
- [10] Gao L, Qiu F, Cao H, et al. Therapeutic delivery of microRNA-125a-5p oligonucleotides improves recovery from myocardial ischemia/reperfusion injury in mice and swine[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2):685-703.
 - [11] Zhaolin Z, Guohua L, Shiyuan W, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2):e12563.
 - [12] Wei Y, Lan B, Zheng T, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes the progression and associated inflammation of atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):929.
 - [13] Li X, Du N, Zhang Q, et al. MicroRNA-30d regulates cardiomyocyte pyroptosis by directly targeting foxo3a in diabetic cardiomyopathy[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(10):e1479.
 - [14] 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.
 - [15] Luan F, Lei Z, Peng X, et al. Cardioprotective effect of cinnamaldehyde pretreatment on ischemia/reperfusion injury via inhibiting NLRP3 inflammasome activation and gasdermin D mediated cardiomyocyte pyroptosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 368:110245.
 - [16] Ye X, Zhang P, Zhang Y, et al. GSDMD contributes to myocardial reperfusion injury by regulating pyroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:893914.
 - [17] Meng S, Hu Y, Zhu J, et al. miR-30c-5p acts as a therapeutic target for ameliorating myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):2198-2212.
 - [18] Nie J, Zhou W, Yu S, et al. miR-30c reduces myocardial ischemia/reperfusion injury by targeting SOX9 and suppressing pyroptosis[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(4):180.
 - [19] Wei X, Peng H, Deng M, et al. MiR-703 protects against hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte injury via inhibiting the NLRP3/caspase-1-mediated pyroptosis[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2020, 52(3):155-164.
 - [20] Chen JY, Ruan HJ, Chen SY, et al. MiR-144-5p/CCL12 signaling axis modulates ischemic preconditioning-mediated cardio-protection by reducing cell viability, enhancing cell apoptosis, fibrosis, and pyroptosis[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2023, 195(3):1999-2014.
 - [21] Dai Y, Wang S, Chang S, et al. M2 macrophage-derived exosomes carry microRNA-148a to alleviate myocardial ischemia/reperfusion injury via inhibiting TXNIP and the TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 142:65-79.
 - [22] Yue R, Lu S, Luo Y, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-182-5p alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by targeting GSDMD in mice[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):202.
 - [23] Wu H, Fu Q, Li Z, et al. Inhibition of microRNA-122 alleviates pyroptosis by targeting dual-specificity phosphatase 4 in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7):e18238.
 - [24] 张保俭. 低氧诱导心脏微血管内皮细胞分泌体递送 miR-276-3p 减轻 I/R 损伤[D]. 湖南:中南大学, 2022.
 - [25] Ding S, Liu D, Wang L, et al. Inhibiting microRNA-29a protects myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting SIRT1 and suppressing oxidative stress and NLRP3-mediated pyroptosis pathway[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 372(1):128-135.
 - [26] 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.
 - [27] Paraskevopoulou MD, Hatzigeorgiou AG. Analyzing miRNA-lncRNA interactions[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1402:271-286.
 - [28] Kang H, Yu H, Zeng L, et al. LncRNA Rian reduces cardiomyocyte pyroptosis and alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating by the miR-17-5p/CCND1 axis[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(6):976-989.
 - [29] Sun J, Zhu YM, Liu Q, et al. LncRNA ROR modulates myocardial ischemia-reperfusion injury mediated by the miR-185-5p/CDK6 axis[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(5):505-514.
 - [30] Yoshitomi O, Cho S, Hara T, et al. Direct protective effects of dexmedetomidine against myocardial ischemia-reperfusion injury in anesthetized pigs[J]. *Shock*, 2012, 38(1):92-97.
 - [31] Yoshikawa Y, Hirata N, Kawaguchi R, et al. Dexmedetomidine maintains its direct cardioprotective effect against ischemia/reperfusion injury in hypertensive hypertrophied myocardium[J]. *Anesth Analg*, 2018, 126(2):443-452.
 - [32] Zhong Y, Li YP, Yin YQ, et al. Dexmedetomidine inhibits pyroptosis by down-regulating miR-29b in myocardial ischemia reperfusion injury in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86:106768.
 - [33] Wang L, Liu J, Wang Z, et al. Dexmedetomidine abates myocardial ischemia reperfusion injury through inhibition of pyroptosis via regulation of miR-665/MEF2D/Nrf2 axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165:115255.
 - [34] Liang TY, Peng SY, Ma M, et al. Protective effects of sevoflurane in cerebral ischemia reperfusion injury: a narrative review[J]. *Med Gas Res*, 2021, 11(4):152-154.
 - [35] An L, Zhong Y, Tan J, et al. Sevoflurane exerts protection against myocardial ischemia-reperfusion injury and pyroptosis through the circular RNA PAN3/microRNA-29b-3p/stromal cell-derived factor 4 axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120:110219.
 - [36] Guo X, Hu S, Liu JJ, et al. Piperine protects against pyroptosis in myocardial ischaemia/reperfusion injury by regulating the miR-383/RP105/AKT signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1):244-258.
 - [37] 王玲伟, 雷江辉, 朱雅迪, 等. 二肽基态酶 4 及其生理底物在心肌缺血再灌注中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(6):532-538.

收稿日期:2024-07-14