

程序性细胞死亡与心肌缺血再灌注损伤

韩敏¹ 朱兵¹ 余嘉清¹ 马依彤^{1,2}

(1. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 新疆医科大学第一附属医院临床研究院心血管重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】 再灌注治疗是急性心肌梗死最佳的治疗策略, 但再灌注本身也会引起心肌细胞损伤, 其发生机制尚未完全阐明。近年来随着研究的深入, 发现程序性细胞死亡是缺血再灌注损伤过程中心肌损失的重要原因, 包括细胞凋亡、细胞自噬和细胞焦亡等, 现对他们三者及其之间的联系在心肌缺血再灌注损伤中的作用进行综述, 并试图寻找调控程序性细胞死亡的共同靶点。

【关键词】 心肌缺血再灌注损伤; 细胞凋亡; 细胞自噬; 细胞焦亡; 核因子 κ B

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.10.017

Programmed Cell Death and Myocardial Ischemic Reperfusion Injury

HAN Min¹, ZHU Bing¹, YU Jiaqing¹, MA Yitong^{1,2}

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. Xinjiang Key Laboratory of Cardiovascular Disease Research, Clinical Medical Research Institute, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】 Reperfusion therapy is the best treatment strategy for acute myocardial infarction. However, reperfusion itself can induce myocardial damage, and its mechanism has not been fully elucidated. In recent years, programmed cell death has been reported as one important cause of cardiomyocyte loss during ischemic reperfusion injury, including apoptosis, autophagy, and pyroptosis. This article reviews the role of their connection in myocardial ischemia reperfusion injury, and attempts to search the common target for regulating programmed cell death.

【Key words】 Myocardial ischemia reperfusion injury; Apoptosis; Autophagy; Pyroptosis; Nuclear factor- κ B

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是目前严重危害人类健康的心血管疾病^[1]。再灌注治疗是 AMI 最为有效的核心治疗手段, 然而再灌注治疗是一把“双刃剑”: 在挽救存活心肌细胞的同时, 也会诱发心肌顿抑、再灌注心律失常和无复流现象等一系列心脏不良事件, 引起心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemic reperfusion injury, MIRI)^[2], 严重影响患者预后。目前针对 MIRI 尚缺乏有效的治疗策略^[3], 使 MIRI 成为心血管领域研究的热点。MIRI 的发生机制复杂, 包括氧化应激、炎症反应、钙超载和线粒体损伤等。近年来发现程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD) 可导致心肌细胞损失, 在 MIRI 发生过程中发挥着重要作用^[4]。因此, 本文就 PCD 在 MIRI 中的研究进展进行综述。PCD 的概

念最早是在 1956 年提出的, 指的是机体某些细胞的死亡按一种预定的、并受到严格程序控制的形式出现。PCD 是个体发育过程中存在的正常现象, 有助于清除废弃或受损细胞, 对维持生命体稳态至关重要。然而, PCD 不仅参与与正常细胞的生命调节, 也在许多病理条件下出现, 比如神经退化性疾病和癌症等^[5]。MIRI 过程中, 心肌细胞除了发生被动的缺血坏死, 亦存在主动的程序性死亡。根据死亡细胞的形态特点和发生机制, PCD 可分为细胞凋亡、细胞自噬和细胞焦亡等。

1 细胞凋亡

细胞凋亡是一种自然的由基因决定的细胞主动的、生理性的“自觉自杀行为”, 其形态特征主要包括细胞变形、DNA 降解和凋亡小体形成, 细胞膜保持完整, 无细

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873490); 新疆维吾尔自治区研究生科研创新计划项目 (XJ2019G183); 新疆医科大学研究生创新创业项目 (CXCY2018020)

通信作者: 马依彤, E-mail: myt-xj@163.com

胞内容物释放,无炎症,电泳图谱呈梯状,胞核凝聚在核膜下呈半月状,其生理意义在于参与形态发育,随时清除机体受损、突变和衰老的细胞^[6]。Gottlieb 等^[7]首次在兔缺血再灌注(ischemic reperfusion, IR)模型的心脏组织中发现了细胞凋亡现象,颠覆了坏死是心肌细胞死亡的唯一形式的认知,同时发现心肌细胞凋亡主要发生在再灌注的过程中,但前提是具有一定时长的缺血过程。为进一步证实这一现象,Zhao 等^[8]建立了犬 IR 模型,发现缺血 7 h 心肌组织未见凋亡,但给予缺血 1 h 和再灌注 6 h 刺激后,心肌组织发生明显凋亡,证实心肌细胞凋亡主要发生于再灌注期间。

半胱氨酸天冬蛋白酶(cysteinyI-aspartate specific protease, Caspase)家族蛋白在细胞凋亡中发挥关键作用。细胞凋亡的信号转导通路(见图 1)主要包括线粒体/Caspase-9 和死亡受体/Caspase-8 两条途径,而 Caspase-3 是两条信号途径下游的共有通路,是细胞凋亡起最终执行作用的剪切酶,活化的 Caspase-3 选择性切割某些蛋白质使其活化或失活,而非完全降解这些靶蛋白,导致细胞出现生化和形态学变化,包括线粒体外膜通透性增加,细胞膜重塑和起泡,细胞收缩,核浓缩和 DNA 断裂等,最终促使心肌细胞发生凋亡^[9]。线粒体通路的关键环节是线粒体外膜通透性改变,而这种改变由 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白家族调控,其中 Bcl-2 为凋亡抑制因子,而 Bcl-2 相关 X 基因(Bcl-2-associated X, Bax)为凋亡促进因子。当细胞受到凋亡刺激后, Bax 形成低聚物复合体,插入到线粒体外膜孔隙,导致线粒体膜通透性改变,促使细胞色素 c 从线粒体释放到细胞质,并与细胞凋亡酶激活因子 1(Apaf-1)结合,活化 Caspase-9 前体,进而激活 Caspase-3,诱发细胞凋亡^[10]。死亡受体(death receptor, DR)通路由各种外界因素作为细胞凋亡的启动剂,然后通过不同的信号传递系统传递凋亡信号,引起细胞凋亡。死亡受体为一类跨膜蛋白,属肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)基因超家族,包括 TNFR-1、Fas、DR3、DR4 和 DR5,当配体(如 TNF)与死亡受体结合后,可首先诱导 DR 的死亡结构域相聚成簇,吸引胞浆中 Fas 相关死亡结构域蛋白(FADD),在细胞膜上形成凋亡诱导复合物,从而激活 Caspase-8,进而引起随后的 Caspase 级联反应,细胞发生凋亡^[11]。针对人右心房研究发现,IR 后 Caspase-3 的活性明显升高,凋亡细胞数量也显著增多^[12]。因此,抑制 Caspase-3 活性和 Bax/Bcl-2 的举措均可减少心肌细胞凋亡的发生。同样研究还发现,核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)在调控心肌细胞凋亡方面具有双向作用,当配体激活死亡受体时,可与胞

浆中受体相互作用蛋白(RIP)结合,促使 I κ B 激酶(IKK)活化,磷酸化 I κ B 蛋白,导致 NF- κ B 信号激活,活化的 NF- κ B 可通过调控凋亡相关基因的转录最终影响细胞凋亡的结局,但其具体调控机制仍需进一步研究。在心脏方面,早期的研究认为 NF- κ B 的激活减少了缺氧所致的心肌细胞凋亡^[13],但目前大部分研究认为 NF- κ B 活化在 IR 损伤中具有促凋亡作用,给予 NF- κ B 抑制剂可减少心肌细胞凋亡^[14]。

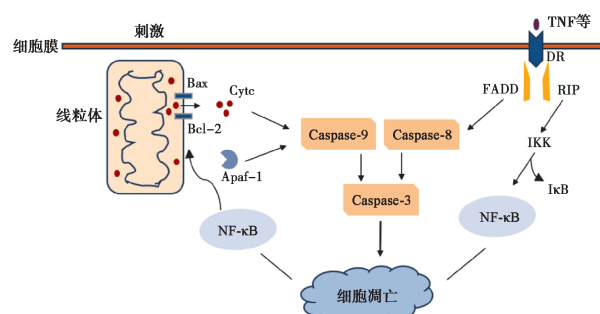


图 1 细胞凋亡信号通路示意图

2 细胞自噬

自噬是起初在线虫和酵母等低等真核细胞生物中发现的一种细胞“自我消化”的现象,废弃蛋白质和衰老受损的细胞器被来源于粗面内质网或高尔基体的磷脂双层膜包裹形成自噬体,然后被进一步降解,最终达到能量循环和维持细胞稳态的作用。理论上讲,细胞自噬是细胞自我的一种保护机制,但特别情况下,过度自噬现象则会导致细胞死亡^[15]。有别于细胞凋亡,细胞自噬属于 II 型 PCD。细胞自噬通常分为 3 种类型:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬,目前研究中的自噬多指巨自噬。自噬是一种动态演变的过程,经历吞噬泡、自噬小体以及自噬溶酶体 3 个阶段,目前常用透射电镜观察自噬的形态性变化,可看到新月状或杯状的吞噬泡,自噬小体的平均直径为 500 nm 左右,内含多种细胞器,呈液泡状,而最终形态自噬溶酶体因胞浆成分基本降解,仅可见单层膜结构^[16]。

自噬受到多种信号通路的调控,其中腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)-UNC-51 样激酶 1/2(UNC-51-like kinases 1/2, ULK1/2)信号通路是研究最为广泛的通路^[17]。AMPK 是一种在进化过程中高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,是细胞的“能量感受器”。mTOR 是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸激酶,感受细胞内氨基酸和 ATP 的水平。mTOR 参与两种蛋白质复合物的形成,分别为 mTOR 复合物 1(mTOR complex 1, mTORC1)和 mTOR 复合物 2(mTOR complex 2, mTORC2),其中 mTORC1 对雷帕霉素敏感,是干预自噬的重要靶点。自噬相关基因是执

行自噬的重要蛋白。在哺乳动物体内,自噬相关基因 1 被称为 ULK1 和 ULK2。能量充足时,mTORC1 可通过磷酸化 ULK1/2 的 Ser757 位点而关闭自噬。当细胞受到饥饿刺激时,ATP 含量下降,ULK1/2 中 mTORC1 依赖性的磷酸化位点迅速发生去磷酸化,ULK1/2 通过自磷酸化或其 Ser555 位点被 AMPK 直接磷酸化激活自噬^[18]。另外,AMPK 还能通过磷酸化 mTORC1 抑制其活性直接激活自噬^[19]。

目前,自噬在 MIRI 中的作用存在争议。Sciarretta 等^[20]发现,自噬在心肌细胞缺血阶段起保护作用,而在再灌注期过度的自噬则导致心肌细胞死亡。这可能是与心肌缺血和再灌注过程中通过不同信号转导途径激活自噬有关;缺血时,心肌细胞能量 ATP 骤然下降,激活 AMPK-mTORC1-ULK1/2 信号通路开启自噬,通过清除废弃细胞器和促进能量循环利用达到心肌保护作用^[21]。在再灌注阶段,心肌恢复能量供应,因此自噬的启动不再是能量危机,而是由再灌注期间产生的大量活性氧启动,同时 Bcl-2 蛋白表达下降,减轻对 Beclin-1 蛋白的抑制,从而激活 Beclin-1 依赖的自噬途径,导致细胞器及蛋白过度消耗最终引起自噬性死亡^[22]。Ma 等^[23]通过对自噬流分析,认为再灌注时溶酶体相关膜蛋白 2 下调,使自噬体与溶酶体融合受阻,自噬体蓄积,丧失清除受损细胞器的功能。因此,再灌注期间心肌细胞不断生成自噬小体,但却不能及时清除,从而增加线粒体通透性,加重氧化应激损伤,形成恶性循环,最终导致细胞死亡和心梗面积扩大。NF- κ B 作为调控氧化应激的关键分子,通过上调 Beclin-1 表达,参与 IR 损伤诱导的自噬调控过程^[24]。细胞自噬信号通路示意图如图 2 所示。

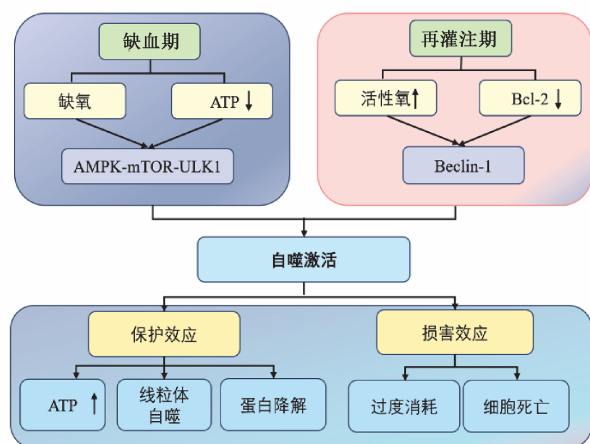


图 2 细胞自噬信号通路示意图

3 细胞焦亡

细胞焦亡,是一种新的细胞程序性死亡形式,不同

于细胞凋亡,其特征表现为细胞本身不断膨大,直至胞膜破裂,但细胞核膜保持完整,并伴有大量促炎症因子的释放^[25]。经典的细胞焦亡通路可被 Caspase-1 启动^[26]。炎性小体则是启动 Caspase-1 活化的初始因素,其中由 NOD 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 以及 Procasase-1 组成的 NLRP3 炎性小体是目前研究最为广泛的^[27]。细胞焦亡主要通过一类具有 Gasdermin 结构域的蛋白家族 (GSDMs) 执行,包括 6 个家族成员,分别是 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME (又称 DFNA5) 及 DFNB59,之间具有 45% 的序列同源性,其中,GSDMD 蛋白研究最多并且机制最为完整^[28]。Caspase-1 依赖的经典细胞焦亡途径表现为 NLRP3 炎性小体活化 Procasase-1,使其发生自体水解,形成 Caspase-1 成熟体^[29],后者一方面可剪切 GSDMD 蛋白,使其氨基端 (GSDMD-N) 寡聚在细胞膜上形成通道,另一方面促进前体白介素 (IL)-1 β 及 IL-18 的成熟,并促使 IL-1 β 及 IL-18 从上述细胞膜孔道向外分泌,募集炎症细胞,进一步增强炎症反应,最终引发细胞焦亡。

近年来发现细胞焦亡可导致 AMI 和 IR 后心肌细胞损失。Yue 等^[30]发现 NLRP3 介导了缺氧/复氧导致的心肌细胞损伤,并促使了 Caspase-1 和 IL-1 β 表达增加,PI 染色阳性细胞增多,细胞焦亡比例增加,提示 NLRP3/Caspase-1 轴在 IR 过程中诱发心肌细胞焦亡的产生。2003 年,Frantz 等^[31]利用小鼠 AMI 模型发现,Caspase-1 基因敲除可促进梗死区周围心肌存活,抑制 IL-18 的产生并减少细胞死亡,具有一定的心肌保护作用。最近研究证实在大鼠心脏 IR 期间,GSDMD 显著激活,提示 GSDMD 介导的细胞焦亡参与了心肌 IR 损伤的发生^[32]。Bian 等^[33]建立小鼠 IR 模型,发现抑制 NLRP3 活性和 GSDMD 的表达可有效缩小心肌梗死面积。这些研究均表明,NLRP3/Caspase-1/GSDMD 介导的细胞焦亡加重了 IR 损伤中心肌细胞的损失。报道显示,IR 期间产生的大量活性氧诱使 Toll 样受体 4 (TLR4) 表达上调,并招募其下游蛋白 MyD88 进而激活 NF- κ B 信号通路,从而促进炎症小体形成,最终导致细胞肿胀和细胞焦亡的发生^[34]。同时,最新的研究^[35]发现,GSDM 家族的其他蛋白 GSDME 参与了多柔比星诱导的心肌细胞损伤,敲低 GSDME 可促进心肌细胞存活。GSDME 及其他 GSDM 蛋白在心肌 IR 损伤中的作用未见报道,鉴于细胞焦亡发挥的重要作用,为 MIRI 提供新的干预靶点,仍是未来研究的热点。细胞焦亡信号通路示意图^[34]如图 3 所示。

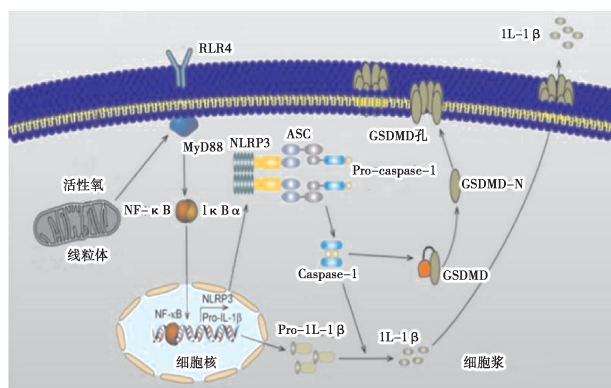


图3 细胞焦亡信号通路示意图

4 细胞凋亡、细胞自噬和细胞焦亡之间的联系

PCD 之间存在“cross-talk”。再灌注阶段 Beclin-1 是调节自噬的关键分子,其活性与 Bcl-2 的下调有关,而 Bcl-2 的下调会加剧细胞凋亡^[36]。自噬关键靶点 mTORC1 可参与调控 NLRP3 的激活^[37]。自噬激活可促进 IL-1 β 的释放,加重细胞焦亡效应^[38]。反过来,细胞分泌的 IL-1 β 通过诱导 Beclin-1 泛素化而激活自噬^[39]。因此,推测细胞凋亡、细胞自噬和细胞焦亡之间互相制约或促进,最终使细胞维持动态平衡。总之,氧化应激和炎症反应共同参与了 PCD 的发生,而 NF- κ B 作为启动炎症反应和氧化应激的关键分子,同时参与调控细胞凋亡、细胞自噬和细胞焦亡^[14,24,40],提示 NF- κ B 信号通路可能是调控 PCD 的共同靶点,为未来寻求抗 MIRI 的治疗提供新的突破。

5 总结

PCD 参与 MIRI 的发生,是一种复杂、多因素和多环节交联的信号转导过程,涉及了细胞凋亡、细胞自噬和细胞焦亡等多种分子机制。探讨不同因子介导的信号转导途径对再灌注损伤的作用,寻求一个干预 PCD 的共同靶点,仍是未来研究 IR 损伤的方向。

参考文献

- [1] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9):e139-e596.
- [2] Heusch G. Cardioprotection: chances and challenges of its translation to the clinic [J]. *Lancet*, 2013, 381(9861):166-175.
- [3] 王赞赞,刘迎午,刘博江.缺血后处理技术在急性 ST 段抬高型心肌梗死中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(6):721-724.
- [4] Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4):1765-1817.
- [5] Bello C, Bai J, Zamboni BK, et al. Induction of cell killing and autophagy by amphiphilic pyrrolidine derivatives on human pancreatic cancer cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 150:457-478.
- [6] Cotter TG. Apoptosis and cancer: the genesis of a research field [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(7):501-507.

- [7] Gottlieb RA, Burleson KO, Kloner RA, et al. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes [J]. *J Clin Invest*, 1994, 94(4):1621-1628.
- [8] Zhao ZQ, Nakamura M, Wang NP, et al. Reperfusion induces myocardial apoptotic cell death [J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45(3):651-660.
- [9] Ruixing Y, Wenwu L, Al-Ghazali R. Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion [J]. *Transl Res*, 2007, 149(3):152-160.
- [10] Guo R, Li G. Tanshinone modulates the expression of Bcl-2 and Bax in cardiomyocytes and has a protective effect in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2018, 59(6):323-328.
- [11] Mandal R, Barrón JC, Kostova I, et al. Caspase-8: the double-edged sword [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(2):188357.
- [12] Vohra HA, Galinanes M. Effect of the degree of ischaemic injury and reoxygenation time on the type of myocardial cell death in man; role of caspases [J]. *BMC Physiol*, 2005, 5:14.
- [13] Regula KM, Baetz D, Kirshenbaum LA. Nuclear factor-kappaB represses hypoxia-induced mitochondrial defects and cell death of ventricular myocytes [J]. *Circulation*, 2004, 110(25):3795-3802.
- [14] Jiang T, You H, You D, et al. A miR-1275 mimic protects cardiomyocyte apoptosis by regulating the Wnt/NF- κ B pathway in a rat model of myocardial ischemia-reperfusion-induced myocardial injury [J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 466(1-2):129-137.
- [15] Liu X, Tang Y, Cui Y, et al. Autophagy is associated with cell fate in the process of macrophage-derived foam cells formation and progress [J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23(1):57.
- [16] Kovacs AL, Palfia Z, Rez G, et al. Sequestration revisited: integrating traditional electron microscopy, de novo assembly and new results [J]. *Autophagy*, 2007, 3(6):655-662.
- [17] Sciarretta S, Volpe M, Sadoshima J. Mammalian target of rapamycin signaling in cardiac physiology and disease [J]. *Circ Res*, 2014, 114(3):549-564.
- [18] Stork B, Dengjel J. Study of ULK1 catalytic activity and its regulation [J]. *Methods Enzymol*, 2017, 587:391-404.
- [19] Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(2):214-226.
- [20] Sciarretta S, Hariharan N, Monden Y, et al. Is autophagy in response to ischemia and reperfusion protective or detrimental for the heart? [J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(3):275-281.
- [21] Huang L, Dai K, Chen M, et al. The AMPK agonist PT1 and mTOR inhibitor 3HOI-BA-01 protect cardiomyocytes after ischemia through induction of autophagy [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016, 21(1):70-81.
- [22] Ma S, Wang Y, Chen Y, et al. The role of the autophagy in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2):271-276.
- [23] Ma X, Liu H, Foyil SR, et al. Impaired autophagosome clearance contributes to cardiomyocyte death in ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2012, 125(25):3170-3181.
- [24] Zeng M, Wei X, Wu Z, et al. Simulated ischemia/reperfusion-induced p65-Beclin 1-dependent autophagic cell death in human umbilical vein endothelial cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:37448.
- [25] Shi J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575):660-665.
- [26] Danthi P. Viruses and the diversity of cell death [J]. *Annu Rev Virol*, 2016, 3(1):533-553.
- [27] Schnappauf O, Chae JJ, Kastner DL, et al. The pyrin inflammasome in health and disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1745.
- [28] Feng S, Fox D, Man SM. Mechanisms of gasdermin family members in inflammasome signaling and cell death [J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(18 Pt B):3068-3080.
- [29] Toldo S, Mauro AG, Cutter Z, et al. Inflammasome, pyroptosis, and cytokines in

- myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(6): H1553-H1568.
- [30] Yue RC, Lu SZ, Luo Y, et al. Effect of NLRP3 mediated pyroptosis in myocardial cells undergoing hypoxia/deoxygenation injury [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2019, 47(6): 471-478.
- [31] Frantz S, Ducharme A, Sawyer D, et al. Targeted deletion of caspase-1 reduces early mortality and left ventricular dilatation following myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35(6): 685-694.
- [32] 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.
- [33] Bian Y, Li X, Pang P, et al. Kanglexin, a novel anthraquinone compound, protects against myocardial ischemic injury in mice by suppressing NLRP3 and pyroptosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(3): 319-326.
- [34] Ye B, Chen X, Dai S, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 975-990.
- [35] Zheng X, Zhong T, Ma Y, et al. Nlrp3 mediates doxorubicin-induced cardiomyocyte pyroptosis via caspase-3/GSDME [J]. *Life Sci*, 2020, 242: 117186.
- [36] Hariharan N, Zhai P, Sadoshima J. Oxidative stress stimulates autophagic flux during ischemia/reperfusion [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(11): 2179-2190.
- [37] Nazir S, Gadi I, Al-Dabet MM, et al. Cytoprotective activated protein C averts Nlrp3 inflammasome-induced ischemia-reperfusion injury via mTORC1 inhibition [J]. *Blood*, 2017, 130(24): 2664-2677.
- [38] Dupont N, Jiang S, Pilli M, et al. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1 β [J]. *EMBO J*, 2011, 30(23): 4701-4711.
- [39] Pilli M, Arko-Mensah J, Ponpuak M, et al. TBK-1 promotes autophagy-mediated antimicrobial defense by controlling autophagosome maturation [J]. *Immunity*, 2012, 37(2): 223-234.
- [40] Afonina IS, Zhong Z, Karin M, et al. Limiting inflammation-the negative regulation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 861-869.

收稿时间: 2020-03-13

(上接第 1068 页)

- [27] Agouridis AP, Nair DR, Mikhailidis DP. Strategies to overcome statin intolerance [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(6): 851-855.
- [28] Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(20): 2061-2071.
- [29] Sica DA. Fibrate therapy and renal function [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2009, 11(5): 338-342.
- [30] Kostapanos MS, Florentin M, Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: an overview [J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43(5): 522-531.
- [31] Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety considerations with fibrate therapy [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(6A): 3C-18C.
- [32] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3): 203-212.
- [33] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267.
- [34] Streja E, Kovesdy CP, Streja DA, et al. Niacin and progression of CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(5): 785-798.
- [35] Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2016, 316(12): 1289-1297.
- [36] Zheng-Lin B, Ortiz A. Lipid management in chronic kidney disease: systematic review of PCSK9 targeting [J]. *Drugs*, 2018, 78(2): 215-229.
- [37] Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy [J]. *World J Cardiol*, 2017, 9(2): 76-91.
- [38] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [39] Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107.
- [40] Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(6): 1397-1408.
- [41] Xu T, Sun Y, Sun W, et al. Effect of omega-3 fatty acid supplementation on serum lipids and vascular inflammation in patients with end-stage renal disease: a meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39346.
- [42] Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22.
- [43] Perez-Martinez P, Katsiki N, Mikhailidis DP. The role of n-3 fatty acids in cardiovascular disease: back to the future [J]. *Angiology*, 2020, 71(1): 10-16.
- [44] Saglimbene VM, Wong G, van Zwieten A, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid intake in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(2): 358-368.
- [45] Han E, Yun Y, Kim G, et al. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on diabetic nephropathy progression in patients with diabetes and hypertriglyceridemia [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e154683.

收稿日期: 2020-03-15