

急性心肌梗死后心脏破裂机制的研究进展

王娟琳 黄颖

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】 急性心肌梗死后心脏破裂的具体病理生理机制尚不完全清楚, 缺乏明确的预测指标和药物干预靶点。目前研究显示其机制可能与炎症反应过度、基质金属蛋白酶家族表达失衡、肾素-血管紧张素系统激活、细胞的凋亡与自噬、细胞内钙稳态与线粒体稳态、血小板活化和冠状动脉微循环障碍等因素相关。现就此做一综述。

【关键词】 急性心肌梗死; 心脏破裂; 发生机制; 缺血再灌注损伤

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.07.010

Mechanism of Cardiac Rupture After Acute Myocardial Infarction

WANG Juanlin, HUANG Ying

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 The specific pathophysiological mechanism is still unclear about cardiac rupture after acute myocardial infarction. The clinical indicator and related drug intervention target are still unknown. Current studies have shown that its mechanism may be related to excessive inflammatory response, imbalance of matrix metalloproteinase family expression, renin-angiotensin system activation, apoptosis and autophagy, intracellular calcium homeostasis and mitochondrial homeostasis, platelet activation and coronary microcirculation disorder. This is a summary about it.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Cardiac rupture; Mechanism; Ischemia-reperfusion injury

心脏破裂是急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 致命的机械并发症, 随着 AMI 血管再灌注治疗的广泛应用, 心脏破裂的发生率已有所下降, 然而其发生的确切机制尚不明朗, 准确地预测和治疗仍很困难。探索心脏破裂的发生机制, 发现可能的药物干预靶点, 有助于改善其结局。目前研究显示其机制可能与炎症反应过度、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 家族表达失衡、肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 激活、细胞的凋亡与自噬、细胞内钙稳态与线粒体稳态、血小板活化和冠状动脉微循环障碍等因素相关。现就此做一综述。

1 炎症反应与心脏破裂

心肌梗死后修复包括三个阶段: 炎症阶段、增殖阶段及成熟阶段, 不同阶段之间的生理平衡至关重要。炎症阶段延长可能会引起持续的组织损伤和愈合不佳, 以及心室壁变薄和心腔扩张, 形成有缺陷的瘢痕, 导致室壁瘤的形成及心脏破裂^[1]; 然而炎症阶段受到抑制, 也会影响愈合并使心脏破裂风险

增加^[2]。

炎症阶段中, 受损心肌细胞和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 等成分被动释放并上调内源性危险信号分子即损伤相关的分子模式, 这些信号激活机体固有免疫系统, 产生一系列炎症因子。AMI 患者的白介素 (interleukin, IL)-6 水平与短期不良预后相关, IL-6 通过跨膜糖蛋白 130 受体传递信号, 激活 JAK-STAT 信号通路并维持 STAT3 磷酸化, 从而诱导受损心肌中炎症细胞的聚集来介导心肌重构、细胞凋亡和心肌收缩力减弱^[3]。在心肌梗死的实验模型中, 糖蛋白 130/STAT3 信号通路未受抑制的情况下将导致炎症反应阶段延长及加重, 从而导致心脏破裂^[4]。此外, 丝裂原激活的蛋白激酶和核因子 κ B 信号通路驱动促炎基因的表达, 白细胞募集放大炎症反应, 以及使损伤相关的分子模式的产生增加, 进一步释放炎症因子, 促进细胞与组织的吞噬和分解^[5]。

Hammerman 等^[6]在心肌梗死犬模型冠状动脉闭塞后注射不同剂量的糖皮质激素与生理盐水, 发现 6 周后高剂量糖皮质激素组 (50 mg/kg) 犬的心肌瘢痕

明显变薄,甚至发展为室壁瘤。一项纳入 117 例非 ST 段抬高型心肌梗死患者的随机对照试验^[7]证明,在患者胸痛发作后使用托珠单抗(IL-6 受体抑制剂)可将 C 反应蛋白(IL-6 的下游标志物)水平降低 50%,还降低了血运重建后的肌钙蛋白 T 水平。Broch 等^[8]的研究发现托珠单抗能提高再灌注治疗后存活心肌的挽救率,但对梗死面积无明显影响。秋水仙碱具有强效抗炎作用,有研究^[9]报道发生 AMI 并接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后的患者在冠心病二级预防基础上使用低剂量秋水仙碱治疗与更小的梗死面积相关。另一项大型研究^[10]也报道了低剂量秋水仙碱有助于降低 C 反应蛋白水平(AMI 后 6 个月内 C 反应蛋白水平降幅 >65%)及心肌梗死后的心血管事件发生率。这些研究提示,用合适的药物去抑制炎症反应有可能减少梗死面积且降低心脏破裂风险。

2 MMP 和 MMP 抑制剂的平衡与心脏破裂

ECM 成分在心肌梗死后各阶段都起着重要作用,而 MMP 是其主要调节者^[11]。MMP 是一个由 25 种蛋白水解酶组成的家族,它们共同降解 ECM 成分,在修复阶段中发挥重要作用^[1]。许多研究^[1]都证实 MMP 与冠状动脉病变的严重程度、左室内径的进展以及 AMI 后的存活率存在相关性。先前的研究证实梗死区域 MMP-9 水平及活性的升高^[12-13]与炎症细胞浸润的增强显著相关^[11-12]。

MMP 通过趋化炎症细胞渗入梗死灶致胶原网破坏,产生基质降解片段而影响炎症细胞的生长及迁移,甚至可能通过影响细胞因子反应和氧化应激等生理生化过程影响心肌重构,加大心脏破裂风险^[14]。MMP 与 MMP 抑制剂的平衡至关重要。有研究^[13]表明大鼠心肌梗死 14 d 后心肌中 MMP-2 与 MMP-9 的表达显著升高,二者的表达在使用氯贝特(一种外源性金属蛋白酶组织抑制物类似物)治疗 7 d 后明显降低,且处理组大鼠更少出现心室扩张和梗死面积扩大。有学者^[12]通过对比心肌梗死患者并发心脏破裂组与对照组的心脏尸检结果发现,心脏破裂组梗死灶 MMP-9 及金属蛋白酶组织抑制物-1 的总量及活性较对照组明显升高,但心脏破裂组金属蛋白酶组织抑制物-1 含量及活性的上调不能有效抵消 MMP 总量及活性升高产生的作用。这些研究提示 MMP 抑制剂可能成为预防心脏破裂的潜在治疗靶点。

在心肌梗死后修复增殖阶段,MMP-9 通过诱导成纤维细胞迁移及抑制胶原合成等途径影响新瘢痕的结构;而在成熟阶段,MMP-9 通过增加胶原降解和影响胶原交联促使左心室扩张和重塑^[11]。MMP 与 MMP

抑制剂的含量及活性的不平衡会引起梗死区域 ECM 的过度降解,加大心脏破裂风险。

3 RAS 与心脏破裂

针对 RAS 的抑制在心肌梗死急性期的保护作用已获得肯定。Gao 等^[15]报道,氯沙坦及培哚普利以剂量依赖性的方式降低了 129Sv 小鼠(一种心肌梗死后心脏破裂风险较高的小鼠品系)心脏破裂的发生率,且上述作用与其降血压作用无关。血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)/血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)能抑制心肌梗死后的早期脾脏中单核细胞及中性粒细胞的释放,下调炎症及纤维化基因的表达;不仅如此,ACEI/ARB 还使 MMP-2 和 MMP-9 的活性下调,这可能是 RAS 抑制剂通过减少 ECM 降解,最终降低心脏破裂风险的潜在机制^[15]。

心肌缺血时,逐渐增加的室壁应力及激活的神经体液系统引起非缺血区心肌细胞的凋亡,心室质量增加但相对室壁厚度减少^[2]。心肌胶原含量与心肌拉伸强度直接相关, β_2 受体过表达转基因小鼠的心肌中交联胶原含量升高,有利于维持心肌拉伸强度,使心室破裂发生率显著降低^[16]。

Ichihara 等^[17]发现缺乏血管紧张素 II 受体的小鼠心肌梗死区胶原沉积受到抑制,1 周内死于心脏破裂的小鼠为 63.6%,且室壁脆性可能与前列腺素 E_2 的升高和胶原基质形成不足相关。前列腺素 E_2 可能通过减少对脯氨酸的摄入,抑制胶原基因表达,降低 I 型与 III 型胶原的 mRNA 水平等方式来抑制胶原的产生。梗死区心肌胶原的丢失与交联胶原的表达降低都将导致小鼠心脏破裂发生率显著升高^[18]。ACEI/ARB 和 β 受体阻滞剂等药物已被证实能改善心室重塑,在预防心脏破裂方面也有一定正向作用。

4 细胞自噬和凋亡与心脏破裂

自噬常发生在心肌细胞缺氧早期及缺血再灌注阶段,好发于梗死边界处,抑制自噬活动将导致不良心脏重构,但不受控制的自噬可导致心肌细胞进行性死亡^[19]。在心肌细胞缺氧早期,自噬为心肌细胞提供对营养缺乏的代偿性保护,并减轻受损线粒体的心脏毒性作用。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是细胞自噬的关键负调节因子,激活的 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通过抑制其活性诱导自噬,并起到保护心肌的作用^[19]。

有研究^[20]报道,使用 mTOR 抑制剂雷帕霉素治疗后的左前降支结扎大鼠的心脏/身体重量比值下降,并且小鼠心肌纤维排列整齐,心肌细胞丢失较少,同

时心肌梗死面积更小。与假手术组相比,心肌梗死组自噬标志物 LC3-II 与自噬底物 p62 表达水平均升高,而雷帕霉素处理组 LC3-II 表达水平升高且 p62 表达水平降低,提示了 AMI 对细胞自噬的抑制作用及自噬对心肌的保护作用。然而在缺血再灌注阶段,缺氧诱导的过度自噬过程会导致心肌细胞活力下降,这可能涉及 PI3K-Akt-mTOR 通路^[21]。国内研究^[22]报道,丹参酮 II A 可能通过下调 LC3-II/LC3-I 的比值,促进线粒体 p63 的表达,抑制线粒体自噬,并且减轻心肌梗死大鼠组织病理损伤,减少心肌梗死面积。此外,白藜芦醇、姜黄素、小檗碱、金丝桃苷和人参提取物等天然产物也在相关研究中被报道可能通过调节自噬活动减轻心肌梗死损伤^[19,23-24]。Hua 等^[25]给心肌梗死小鼠注射二甲双胍治疗 3 d 后,处理组小鼠心肌中自噬与凋亡活动明显增多,心肌纤维化受到抑制,心脏破裂发生率为 25.0%~45.2%。二甲双胍可能通过 AMPK-mTOR/PGC-1 α 信号通路及细胞自噬相关信号通路调节心肌细胞能量代谢状态与细胞程序,增加心肌梗死后心脏破裂风险。

细胞凋亡是心肌梗死晚期发生进行性心肌细胞丢失和室腔扩张的重要机制。细胞凋亡过程会激活胱天蛋白酶(caspase),Wang 等^[26]发现 caspase-3 表达量在小鼠冠状动脉结扎后第 1 周开始持续性增加,并在第 2 周达到最高水平。Baldi 等^[27]在 AMI 后 60 d 的人体尸检中发现大量梗死灶细胞凋亡,且梗死部位近端与远端细胞凋亡率为 25.4%:0.7%。Abbate 等^[28]的研究也表明,超过 50% 的 AMI 患者存在梗死周围存活心肌细胞的缺血,这可能与细胞凋亡增加有关。需注意的是,除了心肌细胞的凋亡,梗死区非心肌细胞如单核细胞、间质细胞和成纤维细胞等也发生大量凋亡,心肌梗死后第 1 天和第 7 天,梗死边缘区非心肌细胞的凋亡百分比高于心肌细胞^[29]。

内质网应激可引发心肌细胞凋亡和纤维化,最终导致心脏破裂及重构^[30]。公威等^[31]报道,小鼠心肌梗死早期缺氧将激活内质网应激反应,通过 IRE1 α 和 JUK 等通路激活炎症反应,启动由 CHOP 诱导的细胞凋亡通路,参与心脏破裂的发生。Luo 等^[30]报道内质网应激的经典抑制剂——4-苯基丁酸可显著抑制心肌细胞凋亡,改善心肌梗死后的心功能。这些研究提示细胞自噬及凋亡与炎症反应、细胞能量代谢之间存在一定联系,其过程的调节或许也是潜在的治疗靶点。

5 细胞内钙稳态和线粒体稳态与心脏破裂

心肌梗死后,延迟的再灌注治疗或再灌注损伤则可能与破裂风险增加相关。有文献^[32-33]报道心肌细胞内钙稳态和线粒体稳态失调诸如细胞内钙超载、钙

酶系统激活、氧化应激以及线粒体膜通道孔的异常开放等因素可能通过对心肌造成缺血再灌注损伤的方式在心脏破裂的过程中发挥重要作用。

利拉鲁肽是一种新型胰高血糖素样肽-1 受体激动剂,可能通过抑制钙超载和氧化应激以及调节 Homer1 蛋白表达维持钙稳态等机制保护心肌细胞免受缺血再灌注损伤^[34-35]。Cui 等^[34]的细胞实验表明一定剂量的利拉鲁肽能维持细胞内钙稳态,减少缺氧/复氧的条件下 H9c2 心肌细胞的死亡。一项纳入 96 例 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction,STEMI)患者的随机临床试验^[35]报道利拉鲁肽能减少 STEMI 患者的心肌梗死面积。其他胰高血糖素样肽-1 受体激动剂及二肽基肽酶 4 抑制剂(西格列汀和维格列汀等)也在相关研究^[36]中显示可限制心肌梗死的面积。

环孢菌素可抑制细胞程序性死亡中线粒体通透性转换孔的开放,有学者^[37]在一项 58 例 STEMI 患者接受 PCI 前静脉注射环孢菌素或生理盐水的临床随机对照试验中发现,环孢菌素组术后肌酸激酶水平明显降低,5 d 后磁共振成像结果显示梗死心肌面积更小。然而,随后一项纳入 970 例患者的随机临床试验^[38]显示,AMI 患者进行 PCI 前予以环孢菌素不能降低患者术后肌酸激酶峰值水平以及 1 年内死亡率。此外,有研究^[39]报道胍苯哒嗪(胍屈嗪)通过抑制线粒体动力相关蛋白 1 介导的线粒体裂变来保护心脏免受缺血再灌注损伤,从而减少心肌梗死面积,进而降低心脏破裂的风险。

6 血小板活化和冠状动脉微循环障碍与心脏破裂

心肌梗死后血小板活性增强,可观察到体循环中血小板体积增大和活化血小板(P 选择素阳性)比例升高以及血小板-白细胞聚集体形成。活化的血小板募集中性粒细胞并放大炎症反应,释放多种核苷酸、神经递质和蛋白质参与血小板聚集与凝血过程,参与心脏破裂^[40-41]。左心室血栓的形成与血小板活化相关。心肌壁间血栓以及邻近梗死区心肌纤维断端的形成,是心脏破裂小鼠中的一个显著的病理学特征,具体发生过程尚不清楚^[40]。Du 等^[42]的研究显示,在发生破裂的 129Sv 小鼠心脏切片中,心肌壁间血栓检出率为 82%,同时存在心肌壁间血栓及左心室血栓的 129Sv 小鼠比例为 79%(包括未破裂心脏)。抗血小板治疗如使用氯吡格雷和替格瑞洛等 P₂Y₁₂ 受体抑制剂可能减小心脏破裂风险^[40]。

心肌缺血缺氧时,由细胞活性氧过度产生和积累引起的氧化应激、血小板聚集与黏附以及炎症反应等诱导内皮细胞及心肌细胞肿胀,毛细血管血流减少,

内皮下胶原暴露并与组织因子共同激活凝血系统,形成冠状动脉微血栓,再灌注时微血栓脱落加重内皮损伤及破坏钙黏蛋白的活性,导致心肌内出血,并进一步诱发微血管痉挛,红细胞溢出并溶解产生细胞毒性及促炎作用,导致梗死面积进一步扩大,这种现象被称为“梗死浪潮”,可能是心脏破裂发生的重要机制^[41,43]。

Becker 等^[44]报道,局部心肌出血增加可能是 AMI 患者使用药物溶栓治疗后的心脏破裂风险增高的原因。一项纳入 70 例患者的前瞻性试验^[43]中,急诊行 PCI 后的 STEMI 患者由心脏磁共振检查结果分为心肌出血组(70%)与无心肌出血组,前一组患者梗死面积更大以及透壁性更高($P < 0.001$),肌钙蛋白水平也更高($P < 0.01$)。再灌注治疗后的心肌内出血使梗死面积增加 80%,几乎抵消了最初的心肌挽救效果,通过靶向血管内皮生长因子、血管生成素、MMP 等维持血管内膜稳定相关蛋白的治疗可减少心肌内出血。STEMI 患者在接受 PCI 后使用替格瑞洛或普拉格雷的抗血小板治疗与更低的心肌内出血率相关^[45]。

发展旨在保护微血管系统、调整再灌注建立方式的治疗方案如低温治疗、远程缺血调节(在远离缺血器官处诱导无坏死的间歇性缺血)、以腺苷或腺苷激酶为靶点的药理学调节等治疗策略^[46-48]有望通过限制梗死区面积和减少心肌再灌注损伤,从而降低心脏破裂的风险。

7 总结与展望

心脏破裂涉及的机制众多,除上述因素外,其他如蛋白酶激活受体 4 缺失^[49]、去整合素金属蛋白酶 15 缺失^[18]以及心肌能量代谢紊乱^[50]等因素也被提及。再灌注治疗时代,心脏破裂发生率下降,但未能完全阻止其发生,且病死率仍很高。深入研究其机制,探索可能的药物作用靶点以及前瞻性的应用,具有积极的临床价值。

参考文献

- [1] Lindsey ML. Assigning matrix metalloproteinase roles in ischaemic cardiac remodelling[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(8): 471-479.
- [2] Seropian IM, Toldo S, van Tassell BW, et al. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(16): 1593-1603.
- [3] Su JH, Luo MY, Liang N, et al. Interleukin-6: a novel target for cardio-cerebrovascular diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 745061.
- [4] Hilfiker-Kleiner D, Shukla P, Klein G, et al. Continuous glycoprotein-130-mediated signal transducer and activator of transcription-3 activation promotes inflammation, left ventricular rupture, and adverse outcome in subacute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2010, 122(2): 145-155.
- [5] Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(12): 826-837.
- [6] Hammerman H, Kloner RA, Hale S, et al. Dose-dependent effects of short-term methylprednisolone on myocardial infarct extent, scar formation, and ventricular function[J]. *Circulation*, 1983, 68(2): 446-452.
- [7] Kleaveland O, Kunszt G, Bralier M, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(30): 2406-2413.
- [8] Broch K, Anstensrud AK, Woxholt S, et al. Randomized trial of interleukin-6 receptor inhibition in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(15): 1845-1855.
- [9] Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study[J]. *Circulation*, 2015, 132(15): 1395-1403.
- [10] Tardif JC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2497-2505.
- [11] Becirovic-Agic M, Chalise U, Daseke MJ 2nd, et al. Infarct in the heart: what's MMP-9 got to do with it? [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 491.
- [12] van den Borne SW, Cleutjens JP, Hanemaaijer R, et al. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2009, 18(1): 37-43.
- [13] Ibarra-Lara L, Sánchez-Aguilar M, Soria-Castro E, et al. Clofibrate treatment decreases inflammation and reverses myocardial infarction-induced remodeling in a rodent experimental model[J]. *Molecules*, 2019, 24(2): 270.
- [14] Nielsen SH, Mouton AJ, Deleon-Pennell KY, et al. Understanding cardiac extracellular matrix remodeling to develop biomarkers of myocardial infarction outcomes[J]. *Matrix Biol*, 2019, 75-76: 43-57.
- [15] Gao XM, Tsai A, Al-Sharea A, et al. Inhibition of the renin-angiotensin system post myocardial infarction prevents inflammation-associated acute cardiac rupture[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(2): 145-156.
- [16] Gao XM, Dilley RJ, Samuel CS, et al. Lower risk of postinfarct rupture in mouse heart overexpressing beta 2-adrenergic receptors: importance of collagen content[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 40(4): 632-640.
- [17] Ichihara S, Senbonmatsu T, Price E Jr, et al. Targeted deletion of angiotensin II type 2 receptor caused cardiac rupture after acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2002, 106(17): 2244-2249.
- [18] Chute M, Aujla PK, Li Y, et al. ADAM15 is required for optimal collagen cross-linking and scar formation following myocardial infarction[J]. *Matrix Biol*, 2022, 105: 127-143.
- [19] Wu X, Liu Z, Yu XY, et al. Autophagy and cardiac diseases: therapeutic potential of natural products[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(1): 314-341.
- [20] Aisa Z, Liao GC, Shen XL, et al. Effect of autophagy on myocardial infarction and its mechanism[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(16): 3705-3713.
- [21] Wu D, Zhang K, Hu P. The role of autophagy in acute myocardial infarction[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 551.
- [22] 王佳南, 林建安, 杜苗苗. 丹参酮 II A 对急性心肌梗死大鼠心脏功能和心肌线粒体自噬的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(4): 418-423.
- [23] 郭红, 徐臣年, 张勇, 等. 姜黄素激活哺乳动物西罗莫司靶蛋白信号抑制自噬减轻小鼠心肌梗死损伤的作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(22): 3097-3101.
- [24] 杨永康, 李静, 饶廷彩, 等. 金丝桃苷通过调节自噬水平减轻心肌梗死小鼠心脏及胸主动脉的损伤[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(6): 601-608.
- [25] Hua J, Liu Z, Liu Z, et al. Metformin increases cardiac rupture after myocardial infarction via the AMPK-MTOR/PGC-1 α signaling pathway in rats with acute myocardial infarction[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6989-7000.
- [26] Wang X, Guo Z, Ding Z, et al. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(9): e008024.

- [27] Baldi A, Abbate A, Bussani R, et al. Apoptosis and post-infarction left ventricular remodeling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34(2):165-174.
- [28] Abbate A, Bussani R, Biondi-Zoccai GG, et al. Infarct-related artery occlusion, tissue markers of ischaemia, and increased apoptosis in the peri-infarct viable myocardium[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(19):2039-2045.
- [29] Duran JM, Makarewich CA, Trappanese D, et al. Sorafenib cardiotoxicity increases mortality after myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2014, 114(11):1700-1712.
- [30] Luo T, Kim JK, Chen B, et al. Attenuation of ER stress prevents post-infarction-induced cardiac rupture and remodeling by modulating both cardiac apoptosis and fibrosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 225:90-98.
- [31] 公威, 李奥博, 马友才, 等. 内质网应激介导的凋亡参与急性心肌梗死后心脏破裂的作用及机制[J]. *中国医药*, 2020, 15(6):830-834.
- [32] Zhou H, Toan S. Pathological roles of mitochondrial oxidative stress and mitochondrial dynamics in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(1):85.
- [33] Cadenas S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117:76-89.
- [34] Cui X, Liang H, Hao C, et al. Liraglutide preconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury via homer1 activation[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(5):6625-6633.
- [35] Chen WR, Chen YD, Tian F, et al. Effects of liraglutide on reperfusion injury in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(12):e005146.
- [36] Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. *Circulation*, 2017, 136(9):849-870.
- [37] Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(5):473-481.
- [38] Cung TT, Morel O, Cayla G, et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(11):1021-1031.
- [39] Kalkhoran SB, Kriston-Vizi J, Hernandez-Resendiz S, et al. Hydralazine protects the heart against acute ischaemia/reperfusion injury by inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(1):282-294.
- [40] Ma S, Lu Q, Hu H, et al. Post-infarct left ventricular thrombosis is mechanistically related to ventricular wall rupture[J]. *Med Hypotheses*, 2020, 144:109938.
- [41] Hausenloy DJ, Chilian W, Crea F, et al. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7):1143-1155.
- [42] Du XJ, Shan L, Gao XM, et al. Role of intramural platelet thrombus in the pathogenesis of wall rupture and intra-ventricular thrombosis following acute myocardial infarction[J]. *Thromb Haemost*, 2011, 105(2):356-364.
- [43] Liu T, Howarth AG, Chen Y, et al. Intramyocardial hemorrhage and the “wave front” of reperfusion injury compromising myocardial salvage[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(1):35-48.
- [44] Becker RC, Charlesworth A, Wilcox RG, et al. Cardiac rupture associated with thrombolytic therapy: impact of time to treatment in the Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25(5):1063-1068.
- [45] van Leeuwen MAH, van der Hoeven NW, Janssens GN, et al. Evaluation of microvascular injury in revascularized patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with ticagrelor versus prasugrel[J]. *Circulation*, 2019, 139(5):636-646.
- [46] El Farissi M, Keulards DCJ, Zelis JM, et al. Hypothermia for reduction of myocardial reperfusion injury in acute myocardial infarction: closing the translational gap[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2021, 14(8):e010326.
- [47] Wang W, Wang B, Sun S, et al. Inhibition of adenosine kinase attenuates myocardial ischaemia/reperfusion injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(6):2931-2943.
- [48] Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(12):773-789.
- [49] Kolpakov MA, Guo X, Rafiq K, et al. Loss of protease-activated receptor 4 prevents inflammation resolution and predisposes the heart to cardiac rupture after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2020, 142(8):758-775.
- [50] Zuurbier CJ, Bertrand L, Beauloye CR, et al. Cardiac metabolism as a driver and therapeutic target of myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11):5937-5954.

收稿日期:2022-02-11

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿问题,请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题不够简洁。
- (2) 中文摘要累赘,不能说明目的;英文摘要写得不好或极差;关键词少于3个。
- (3) 缺少前言,或前言不能提纲挈领。
- (4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。
- (5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准;论著中缺少详细研究过程;论著讨论未能结合研究结果展开。
- (6) 未按本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 未按本刊参考文献固定格式书写。

本刊编辑部