

TRIM 蛋白家族在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展

李秋 李蔚华

(华中科技大学同济医学院附属梨园医院心血管内科, 湖北 武汉 430077)

【摘要】 及时进行血运重建以恢复冠状动脉血流, 是急性心肌梗死患者治疗的关键, 但血流的突然恢复也会给缺血心肌带来更严重的二次损伤, 至今尚未找到治疗心肌缺血再灌注损伤(MIRI)的有效方法。近年的研究发现, 三方基序(TRIM)蛋白家族能够介导氧化应激、细胞凋亡及炎症等生物过程, 同时还具有调节缺血性处理与促进膜修复的心脏保护功能, 在 MIRI 中起着不可忽视的作用。现就 TRIM 蛋白家族对 MIRI 的作用及所涉及的分子调控机制进行综述。

【关键词】 TRIM 蛋白家族; 心肌缺血再灌注损伤; 心脏疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.08.016

TRIM Family in Myocardial Ischemia Reperfusion Injury

LI Qiu, LI Weihua

(Department of Cardiology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei, China)

【Abstract】 Timely recovery of coronary blood flow is the key treatment for Patients with acute myocardial infarction, but suddenly recovery of blood flow can also cause more serious damage to the ischemic myocardium. The effective treatments of myocardial ischemia reperfusion injury have not been found. Recent research has found that tripartite motif (TRIM) family protein can not only mediate the biological processes of oxidative stress, necrocytosis and inflammation, but also participates in conditioning with cardiac ischemic and membrane repair, which plays an important role in MIRI. In this article, the function of TRIM family proteins in MIRI and the mechanism of molecular regulation are summarized, and focuses on whether TRIM can be used as a new target for anti-MIRI.

【Key words】 Tripartite motif family protein; Myocardial ischemia reperfusion injury; Cardiac disease

急性心肌梗死起病急骤、致死率高, 是冠心病患者最重要的死因, 其治疗关键在于尽早重建冠状动脉血流、恢复缺血区域的供血, 但缺血心肌在恢复血流后, 反而导致更严重的心脏功能障碍和结构损伤, 这种现象被称为心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)^[1]。MIRI 主要通过氧化应激、细胞内钙超载、炎症等机制加重心肌细胞死亡, 导致患者预后不良及存活率降低^[2]。2019 年, COST 行动提出了针对 MIRI 的多靶点心脏保护策略, 而目前多靶点心脏保护的临床研究中仅有缺血性调节组合、药物治疗组合、缺血性调节与药物治疗的组合可以减少再灌注诱导的心脏损伤, 但对患者的长期预后没有改善^[3]。

研究^[4-5]发现, 三方基序(tripartite motif, TRIM)蛋白家族通过介导组织缺血再灌注损伤的机制, 如氧化应激、细胞凋亡、炎症、焦亡等参与 MIRI 进程; 并且该家族中的 TRIM72, 也称作 MG53, 具有调节细胞膜修

复、缺血预适应(ischemic preconditioning, IPC)及缺血后适应(ischemic postconditioning, IPost)的功能, 呈现出强大的心脏保护作用。因此, 详细了解 TRIM 蛋白介导 MIRI 的发生机制及其参与心脏保护的具体过程, 将有可能为 MIRI 治疗提供一种新颖的、有效的干预策略。

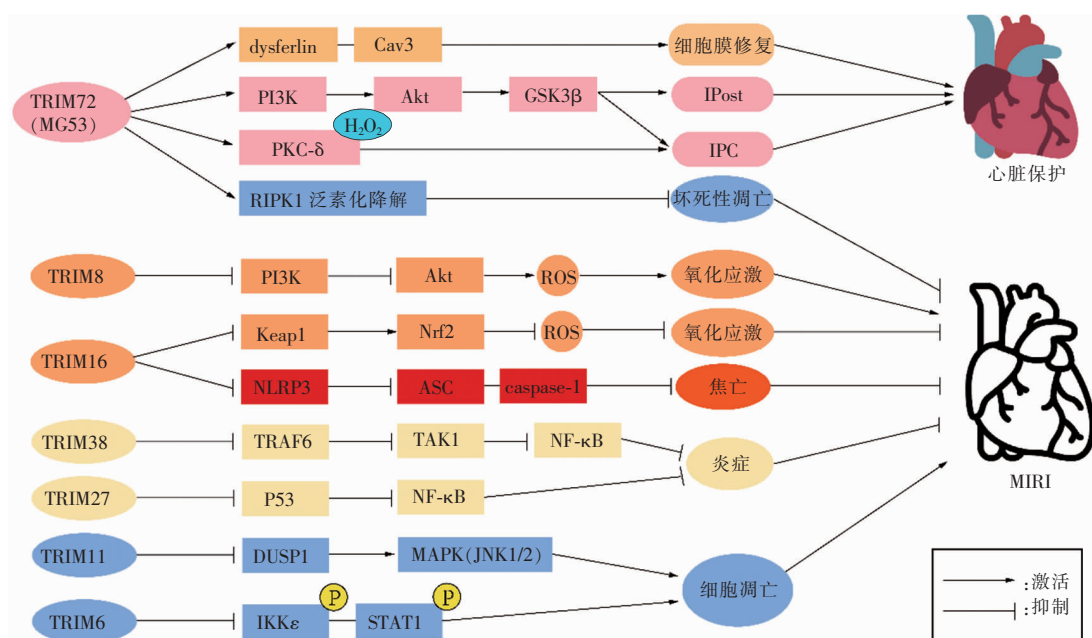
1 TRIM 蛋白的结构与生物功能

TRIM 蛋白家族是具有 80 多个成员的一大组蛋白质, 其结构的典型特征在于蛋白质的 N 末端区域中依次有高度保守的锌指结构域、1 个或 2 个 B-box 结构域、CC 结构域。锌指结构域中可结合 Zn^{2+} 的半胱氨酸与组氨酸赋予了 TRIM 蛋白 E3 泛素连接酶活性, 使其在各种生物过程中发挥重要作用^[6]; B-box 结构域有两种类型(B-box1 和 B-box2), 该结构域中也含有结合 Zn^{2+} 的半胱氨酸和组氨酸, 但是没有 E3 泛素连接酶活性, 其功能目前尚不明确^[7]; CC 结构域主要介导 TRIM 同源二聚化, 促进大分子复合物的形成以及决

定蛋白的亚细胞定位^[8]。TRIM 蛋白 C 端复杂多样的结构域不仅构成了具有特异性和靶向识别的功能单元,而且依据其类型可将 TRIM 系列分为 11 个亚组 (C-I ~ C-XI) 以及一个没有锌指结构域的 UC 亚组^[6]。

在功能上,TRIM 蛋白家族通过调节细胞的各项生物过程,参与多种疾病的发生发展。研究^[9]表明,TRIM 蛋白在肿瘤疾病中通过介导细胞增殖、细胞侵袭和迁移、DNA 修复、染色体易位等过程调控癌细胞的生长。TRIM 蛋白还具有抗病毒特征,通过调节细胞分化、先天免疫、病毒自噬,从而抑制人类免疫缺陷病毒、人乳头瘤病毒、流感病毒等感染宿主的能力^[10]。

此外,TRIM 蛋白在肌肉疾病中也有重要作用,TRIM72 通过调节肌纤维的增殖与肌细胞膜的修复缓解肌肉萎缩症的进展;而 TRIM32 通过介导骨骼肌中激动蛋白的泛素化,直接促进肌肉萎缩^[11-12]。近年来,多项研究^[13-14]表明 TRIM 蛋白在心血管疾病中也扮演重要角色,通过调控细胞自噬、信号转导、细胞凋亡、炎症等生物过程,与心室肥大、心肌缺血、心力衰竭等心脏病有密切关系;值得注意的是,TRIM 蛋白可通过介导组织缺血再灌注损伤的机制参与 MIRI 进程,其中 TRIM72 还参与质膜修复、缺血性调节,在 MIRI 中具有强大的心脏保护作用(图 1)。



注: *dysferlin*, 质膜修复蛋白; *Cav3*, 小窝蛋白 3; *PI3K*, 磷脂酰肌醇 3 激酶; *Akt*, 蛋白激酶 B; *GSK3β*, 糖原合成激酶 3β; *PKC-δ*, 蛋白激酶 Cδ; *RIPK1*, 受体相互作用蛋白激酶 1; *ROS*, 活性氧; *Keap1*, Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1; *Nrf2*, 核转录因子 2 相关因子 2; *NLRP3*, NOD 样受体蛋白 3; *ASC*, 凋亡相关斑点样蛋白; *caspase-1*, 胱天蛋白酶-1; *TRAF6*, 肿瘤坏死因子受体相关因子 6; *TAK1*, 转化生长因子激酶 1; *NF-κB*, 核因子-κB; *DUSP1*, 双特异性蛋白磷酸酶 1; *MAPK*, 丝裂原激活蛋白激酶; *JNK1/2*, c-Jun 氨基末端激酶 1/2; *IKKε*, IκB 激酶; P, 磷酸化; *STAT1*, 信号转导及转录激活因子 1。

图 1 TRIM 蛋白调节 MIRI 相关信号通路

2 TRIM 与 MIRI

2.1 TRIM 介导细胞膜修复参与 MIRI

缺血再灌注期间心肌细胞死亡的最直接原因是心肌细胞膜(肌膜)的破坏,肌膜破裂使细胞内外的物质可以进行自由交换,细胞稳态无法维持,进一步加重 MIRI 诱导的细胞死亡,因此肌膜修复是维持细胞完整性的根本^[15]。

质膜修复蛋白(*dysferlin*)与小窝蛋白 3(*caveolin3*, *Cav3*)是与肌膜修复相关的肌肉特异性蛋白质,二者相互作用,促进 *dysferlin* 融合细胞内囊泡来修补受损的膜并恢复肌膜完整性^[16]。2019 年, Cai

等^[17]证明 TRIM72 在肌膜的修复中十分重要,TRIM72 的过表达会增加 *dysferlin* 和 *Cav3* 的水平,首先促进 *dysferlin* 与细胞内囊泡结合,然后通过 *Cav3* 相互作用进一步将囊泡募集到损伤部位,从而启动肌膜修复。后来,他们进一步研究^[18]发现 TRIM72 介导的肌膜修复由胆固醇依赖性机制介导,胆固醇可诱导 TRIM72 向膜损伤部位易位;同时证明了敲低 TRIM72 可阻碍肌膜损伤后的修复,并导致再灌注过程中心肌细胞死亡增加,因此推测 TRIM72 介导的膜修复可能参与心脏保护。

此外,TRIM72 与 Zn^{2+} 的相互作用也可以保护细

胞膜免受损伤。有研究^[19]发现,去除骨骼肌细胞外的锌或破坏 TRIM72 的锌结合基序会改变 TRIM72 介导的囊泡易位和膜修复功能;而且在 TRIM72 敲除的小鼠中,锌对细胞膜修复的影响消失,表明 TRIM72 可能作为锌的受体参与细胞膜修复过程。

2.2 TRIM 介导氧化应激参与 MIRI

在缺血性疾病中,活性氧(reactive oxygen, ROS)过量导致的氧化应激是组织损伤的关键因素。缺血心肌在开始接受再灌注后,细胞内氧的迅速恢复导致 ROS 生成迅速增加,过度的氧化作用诱导线粒体通透性转换孔大量开放与线粒体内膜通透性改变,进一步触发线粒体膜电位失衡、腺苷三磷酸水解、大量 Ca^{2+} 释放入细胞质,从而加重线粒体肿胀和破裂,最终导致心肌细胞死亡^[20]。

研究^[21]发现 TRIM8 在缺氧/复氧诱导的大鼠 H9C2 心肌细胞中表达量升高,敲低 TRIM8 可激活 PI3K/Akt 信号通路,抑制 ROS 产生并升高抗氧化剂的水平,进而缓解缺氧/复氧过程中氧化应激对 H9C2 细胞的损伤。Lu 等^[22]进一步在人心肌细胞系中证明,TRIM8 可促进抗氧化剂谷胱甘肽过氧化物酶 1 的泛素化,使谷胱甘肽过氧化物酶 1 的水平降低,导致 ROS 的清除减弱,从而加重氧化应激对心肌细胞的损伤。与 TRIM8 加重心肌细胞氧化应激损伤的现象相反,TRIM16、TRIM72 在 MIRI 中可减少氧化应激介导的心肌细胞死亡,对 MIRI 具有潜在的心脏保护作用。TRIM16 是一种氧化应激反应因子,通过与核转录因子红系 2 相关因子 2 相互作用维持抗氧化系统的稳定^[23];对 MIRI 的大鼠,过表达 TRIM16 明显减小大鼠心肌梗死面积,通过激活 Keap1/Nrf2 信号通路来减少 ROS 产生,明显缓解缺氧/复氧诱导的氧化应激损伤和心肌细胞死亡^[24]。最近一项研究^[25]发现,在小鼠原代心肌细胞与新生儿心肌细胞中,TRIM72(MG53)可以通过与线粒体特异性脂质心磷脂结合来保持缺血事件后的线粒体完整性,减少再灌注后线粒体 ROS 的产生;后续将重组人 MG53(recombinant human MG53, rhMG53)静脉注入接受心脏缺血再灌注手术的猪和小鼠体内,发现 rhMG53 可易位到线粒体,通过保留心肌细胞中的线粒体来保留心脏功能。

2.3 TRIM 介导细胞凋亡参与 MIRI

细胞凋亡是细胞死亡的一种调节形式,其在心肌缺血不久后被触发,并且在再灌注期间明显增加。丝裂原激活蛋白激酶与信号转导及转录激活因子 1 在促进 MIRI 诱导的细胞凋亡中起重要作用;而双特异性蛋白磷酸酶 1 作为抗凋亡磷酸酶,通过去磷酸化的方式灭活丝裂原激活蛋白激酶及其分支氨基末端激酶,

对细胞凋亡起到抑制作用^[26]。研究发现,TRIM11 与 TRIM6 可通过激活不同的信号通路来促进再灌注诱导的心肌细胞凋亡。首选,敲低 TRIM11 能够实现双特异性蛋白磷酸酶 1 的过表达,进一步导致其下游通路氨基末端激酶 1/2 失活,从而抑制缺氧/复氧诱导的心肌细胞凋亡,因此推测 TRIM11 促进 MIRI 中细胞凋亡的机制可能与其泛素化降解双特异性蛋白磷酸酶 1 的程度相关^[27]。此外,TRIM6 可参与信号转导及转录激活因子 1 的激活来促进 MIRI 诱导的心肌细胞凋亡,在 MIRI 小鼠中,过表达 TRIM6 可磷酸化心肌组织中的信号转导及转录激活因子 1 使其活化,从而促进心肌细胞凋亡并加重 MIRI^[28]。

坏死样凋亡是一种新的细胞死亡途径,其调节需要受体相互作用蛋白激酶(receptor-interacting protein kinase, RIPK)1、RIPK3 及其底物来介导,在参与组织缺血再灌注损伤的发生发展中发挥重要作用^[29]。Wang 等^[30]证实了 TRIM72 通过抑制坏死性凋亡来防止 MIRI 引起的心脏损伤。他们首先发现, rhMG53 与 N-乙酰半胱氨酸在小鼠 MIRI 中均有心脏保护作用,但是与单独的 rhMG53 治疗相比, rhMG53 和 N-乙酰半胱氨酸联合应用加剧了小鼠心脏损伤,进一步研究表明,是由于 N-乙酰半胱氨酸破坏 MG53 与 RIPK1 之间的相互作用,降低了 MG53 对 RIPK1 的泛素化降解,从而加剧 MIRI 心肌细胞的坏死性凋亡。

2.4 TRIM 介导炎症与焦亡参与 MIRI

MIRI 不可避免地伴随有炎症反应,在心脏缺血与再灌注阶段受损的多种细胞、细胞外基质及其释放的物质与模式识别受体结合,进一步激活丝裂原激活蛋白激酶、核因子- κB 、NOD 样受体蛋白 3 等信号通路,触发趋化因子与细胞因子大量释放,从而募集大量白细胞到心肌梗死区域,加重 MIRI 的细胞死亡^[31]。研究表明 TRIM27 与 TRIM38 具有抑制 MIRI 中炎症反应的作用。与野生型小鼠相比, TRIM27 基因敲除小鼠接受心脏缺血再灌注手术后,心脏中核因子- κB 与 p53 蛋白的水平显著升高,并触发促炎细胞因子大量分泌,从而加剧小鼠 MIRI 的炎症反应与心肌细胞凋亡^[5]。Lu 等^[32]也证明 TRIM38 可通过促进肿瘤坏死因子受体相关因子 6 的降解来诱导 TAK1/NF- κB 信号通路失活,从而缓解缺氧/复氧诱导的 H9C2 心肌细胞炎症反应。

细胞焦亡是一种伴有炎症的程序性细胞死亡,由 NLRP3/ASC/caspase-1 途径的激活导致,其特征是 Gasdermin D 蛋白介导细胞膜破裂及细胞溶解之后释放大量促炎介质,与 MIRI 的发展有密切关系^[33]。最新的研究^[34]发现, TRIM16 通过与 NOD 样受体蛋白 3

炎症小体相互作用,来抑制 NLRP3/ASC/caspase-1 通路的激活,从而减轻 MIRI 诱导的细胞焦亡以减少心肌损伤,具有潜在的心脏保护效应。

2.5 TRIM 介导缺血性调节参与 MIRI

Murry 等^[35]研究发现,在心肌缺血之前或较短时间缺血后,如果立即给予心脏 4 个循环的 5 min 冠状动脉闭塞/5 min 再灌注,可以显著减小心肌梗死面积,这种对 MIRI 具有心脏保护作用的现象是 IPC。IPC 可通过激活蛋白激酶 C、再灌注损伤挽救激酶、生存活化因子增强等信号通路在 MIRI 中发挥心脏保护作用^[36]。Cao 等^[37]研究发现,在 TRIM72 基因敲除的小鼠心脏中,IPC 的心脏保护作用完全消失,而过表达 TRIM72 可以保护心肌细胞免受缺氧和氧化应激导致的损伤,他们进一步证明了 IPC 过程中 RISK 信号通路的激活需要 TRIM72 的参与,因此 TRIM72 是 IPC 中发挥作用的关键。Shan 等^[38]进一步确定了 TRIM72 是介导心脏 IPC 的主要成分,并证明心脏 IPC 激活的蛋白激酶 C δ 信号转导可触发 TRIM72 分泌来参与心脏保护;另外,他们发现向 TRIM72 基因敲除大鼠全身注射 rhMG53 蛋白,可以恢复大鼠 IPC 心脏保护作用,因此推测临床心肌梗死患者外源性输入 TRIM72 蛋白可以减少 MIRI。

同 IPC 一样,IPost 也可以产生心脏保护效应来预防 MIRI,即在缺血心肌再灌注之前给予几次短暂的冠状动脉闭塞/再灌注循环可减小心肌梗死面积,其心脏保护机制与 IPC 类似^[36]。目前 IPost 已用于临床上心肌梗死患者的治疗,并且多项临床研究^[39]表明,IPost 具有减小再灌注后心肌梗死面积、预防冠状动脉微血管阻塞及改善心脏收缩功能等有益作用。TRIM72 也是心脏 IPost 的重要参与成分,在野生型和 TRIM72 敲除的小鼠中,IPost 可以保护野生型小鼠免受缺血再灌注诱导的心肌损伤,但在 TRIM72 缺陷的小鼠中未观察到 IPost 的心脏保护效应;进一步研究^[40]表明,TRIM72 是通过与 Cav3 和磷脂酰肌醇 3 激酶相互作用,进一步激活 RISK 信号通路来参与 IPost 介导的心脏保护作用,从而缓解 MIRI。

3 问题与展望

根据现有研究,在细胞、动物模型中,TRIM 蛋白在 MIRI 的发生机制和心脏保护中起着关键作用,可能是改善急性心肌梗死患者的心肌存活及长期预后的潜在靶点。但是,有几个问题需要进一步探索:(1) 由于 TRIM 蛋白对 MIRI 具有双重影响,推测 TRIM 蛋白中的单一成员可能不足以直接控制疾病的发展,而是通过抵消家族其他成员的生物功能以维持机体平衡状态,因此应该进一步研究 TRIM 蛋白分子之间的

相互作用;(2) 探索 TRIM 蛋白的上游调控通路;(3) 探索临床应用 TRIM 蛋白作为 MIRI 靶向治疗的可能性与合理性。

此外,虽然在大型动物模型上,TRIM72 对心脏有很强的保护作用,并且外源性 TRIM72 (rhMG53) 的应用也明显缓解了缺血再灌注导致的心脏损伤,但 rhMG53 尚未用于临床,其具体在人体上的效果依然未知。因此,在未来的工作中,仍需要有更多的研究来证明在临床研究中使用 rhMG53 的合理性。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Ischemia/Reperfusion [J]. *Compr Physiol*, 2016, 7(1): 113-170.
- [3] Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, et al. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(1): 89-99.
- [4] Zhong W, Benissan-Messan DZ, Ma J, et al. Cardiac effects and clinical applications of MG53 [J]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 115.
- [5] Li Y, Meng Q, Wang L, et al. TRIM27 protects against cardiac ischemia-reperfusion injury by suppression of apoptosis and inflammation via negatively regulating p53 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 557: 127-134.
- [6] Esposito D, Koliopoulos MG, Rittinger K. Structural determinants of TRIM protein function [J]. *Biochem Soc Trans*, 2017, 45(1): 183-191.
- [7] Bell JL, Malyukova A, Holien JK, et al. TRIM16 acts as an E3 ubiquitin ligase and can heterodimerize with other TRIM family members [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37470.
- [8] Sanchez JG, Okreglicka K, Chandrasekaran V, et al. The tripartite motif coiled-coil is an elongated antiparallel hairpin dimer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(7): 2494-2499.
- [9] Hatakeyama S. TRIM proteins and cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(11): 792-804.
- [10] Sparrer K, Gack MU. TRIM proteins: new players in virus-induced autophagy [J]. *PLoS Pathog*, 2018, 14(2): e1006787.
- [11] Alloush J, Weisleder N. TRIM proteins in therapeutic membrane repair of muscular dystrophy [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(7): 928-931.
- [12] Kudryashova E, Kudryashov D, Kramerova I, et al. Trim32 is a ubiquitin ligase mutated in limb girdle muscular dystrophy type 2H that binds to skeletal muscle myosin and ubiquitinates actin [J]. *J Mol Biol*, 2005, 354(2): 413-424.
- [13] Borlepawar A, Rangrez AY, Bernt A, et al. TRIM24 protein promotes and TRIM32 protein inhibits cardiomyocyte hypertrophy via regulation of dysbindin protein levels [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(24): 10180-10196.
- [14] Lorenzana-Carrillo MA, Gopal K, Byrne NJ, et al. TRIM35-mediated degradation of nuclear PKM2 destabilizes GATA4/6 and induces P53 in cardiomyocytes to promote heart failure [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(669): m3565.
- [15] Jennings RB. Historical perspective on the pathology of myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circ Res*, 2013, 113(4): 428-438.
- [16] Hernández-Deviez DJ, Howes MT, Laval SH, et al. Caveolin regulates endocytosis of the muscle repair protein, dysferlin [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(10): 6476-6488.
- [17] Cai C, Masumiya H, Weisleder N, et al. MG53 nucleates assembly of cell membrane repair machinery [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(1): 56-64.
- [18] Wang X, Xie W, Zhang Y, et al. Cardioprotection of ischemia/reperfusion injury

- by cholesterol-dependent MG53-mediated membrane repair[J]. *Circ Res*, 2010, 107(1):76-83.
- [19] Cai C, Lin P, Zhu H, et al. Zinc binding to MG53 protein facilitates repair of injury to cell membranes[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(22):13830-13839.
- [20] Garcia N, Zazueta C, Aguilera-Aguirre L. Oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:5853238.
- [21] Dang X, Qin Y, Gu C, et al. Knockdown of tripartite motif 8 protects H9C2 cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury through the activation of PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Cell Transplant*, 2020, 29:2138941951.
- [22] Lu B, Li J, Gui M, et al. Salvianolic acid B inhibits myocardial I/R-induced ROS generation and cell apoptosis by regulating the TRIM8/GPX1 pathway[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):1458-1468.
- [23] Jena KK, Kolapalli SP, Mehto S, et al. TRIM16 controls turnover of protein aggregates by modulating NRF2, ubiquitin system, and autophagy: implication for tumorigenesis[J]. *Mol Cell Oncol*, 2018, 5(6):e1532251.
- [24] Cui Q, Yan L. Tripartite motif-containing protein 16 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by affecting the Keap1/Nrf2 axis[J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 386(2):349-363.
- [25] Gumpfer-Fedus K, Park KH, Ma H, et al. MG53 preserves mitochondrial integrity of cardiomyocytes during ischemia reperfusion-induced oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2022, 54:102357.
- [26] Zhang W, Zhang Y, Zhang H, et al. USP49 inhibits ischemia-reperfusion-induced cell viability suppression and apoptosis in human AC16 cardiomyocytes through DUSP1-JNK1/2 signaling[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):6529-6538.
- [27] He F, Wu Z, Wang Y, et al. Downregulation of tripartite motif protein 11 attenuates cardiomyocyte apoptosis after ischemia/reperfusion injury via DUSP1-JNK1/2[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(1):148-157.
- [28] Zeng G, Lian C, Yang P, et al. E3-ubiquitin ligase TRIM6 aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury via promoting STAT1-dependent cardiomyocyte apoptosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(11):3536-3550.
- [29] Dhuriya YK, Sharma D. Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):199.
- [30] Wang Q, Park KH, Geng B, et al. MG53 inhibits necroptosis through ubiquitination-dependent RIPK1 degradation for cardiac protection following ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:868632.
- [31] Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2022, S1050-1738(22):00029-9.
- [32] Lu Z, Deng M, Ma G, et al. TRIM38 protects H9c2 cells from hypoxia/reoxygenation injury via the TRAF6/TAK1/NF- κ B signalling pathway[J]. *Peer J*, 2022, 10:e13815.
- [33] Ball DP, Taabazuing CY, Griswold AR, et al. Caspase-1 interdomain linker cleavage is required for pyroptosis[J]. *Life Sci Alliance*, 2020, 3(3):e202000664.
- [34] Shi M, Su F, Dong Z, et al. TRIM16 exerts protective function on myocardial ischemia/reperfusion injury through reducing pyroptosis and inflammation via NLRP3 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 632:122-128.
- [35] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. *Circulation*, 1986, 74(5):1124-1136.
- [36] Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning[J]. *Circ Res*, 2015, 116(4):674-699.
- [37] Cao CM, Zhang Y, Weisleder N, et al. MG53 constitutes a primary determinant of cardiac ischemic preconditioning[J]. *Circulation*, 2010, 121(23):2565-2574.
- [38] Shan D, Guo S, Wu HK, et al. Cardiac ischemic preconditioning promotes MG53 secretion through H₂O₂-activated protein kinase C- δ signaling[J]. *Circulation*, 2020, 142(11):1077-1091.
- [39] Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(12):773-789.
- [40] Zhang Y, Lv F, Jin L, et al. MG53 participates in ischaemic postconditioning through the RISK signalling pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(1):108-115.

收稿日期:2022-12-02

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2022 投稿格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如需另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版等。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部