

药物调控 mTOR 相关信号通路在缺血性心脏病中的研究进展

庞自豪^{1,3} 贾青青^{2,3} 韩博文^{1,3} 张莉³

(1. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000; 2. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050017; 3. 河北省人民医院心血管内科, 河北 石家庄 050051)

【摘要】 缺血性心脏病是全球范围内导致死亡的主要病因之一。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 是一种调控蛋白质合成、细胞生长、增殖和自噬的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。近年来研究证实 mTOR 在缺血性心脏病的发生及发展过程中起重要作用。现就 mTOR 及其相关信号通路在缺血性心脏病药物研究进展方面进行综述, 旨在为临床治疗及药物研发提供新的思路。

【关键词】 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 缺血性心脏病; 缺血再灌注; 缺血性心力衰竭; 心脏重构

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.009

Drug Regulated mTOR Related Signaling Pathways In Ischemic Heart Disease

PANG Zihao^{1,3}, JIA Qingqing^{2,3}, HAN Bowen^{1,3}, ZHANG Li³

(1. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China; 2. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China; 3. Department of Cardiovascular Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

【Abstract】 Ischemic heart disease is a prominent global cause of mortality. The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a serine/threonine protein kinase that regulates protein synthesis, cell growth, proliferation, and autophagy. Recent research has substantiated the significant role played by mTOR in the pathogenesis and progression of ischemic heart disease. This article provides an overview of the advancements made in understanding mTOR and its associated signaling pathways in relation to ischemic heart disease, aiming to offer novel insights for clinical treatment strategies and drug development.

【Keywords】 Mammalian target of rapamycin; Ischemic heart disease; Ischemia reperfusion; Ischemic heart failure; Cardiac remodeling

缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD) 是心血管疾病中的常见病、多发病, 据 2020 年数据统计, 在全球约 1.26 亿人受 IHD 影响, 约占世界人口的 1.72%^[1]。IHD 是心肌血液供需失衡引起的以心肌缺血为特征的临床疾病, 其主要表现为心肌梗死 (myocardial infarction, MI)、心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)、MI 后心脏重构和心力衰竭 (heart failure, HF) 等, 传统研究认为 IHD 的发生主要由于冠状动脉粥样硬化斑块阻碍了冠状动脉血流的通过, 导致心肌缺血。随着对 IHD 研究的深入, 发现 IHD 具有复杂的病理生理学机制, 是多种途径共同作用的结果^[2]。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在蛋白质合成、细胞生长、增殖、自噬、溶酶体功能和细

胞代谢等过程中发挥关键作用, 已被证实与心血管疾病、肿瘤、代谢性疾病等多种疾病关系密切^[3]。大量研究表明, mTOR 在 IHD 不同阶段表达量存在差异。现对药物调控 mTOR 及相关信号通路在 IHD 治疗方面的研究进展做一综述, 以期为 IHD 的治疗提供新的干预靶点和理论依据。

1 mTOR 简介

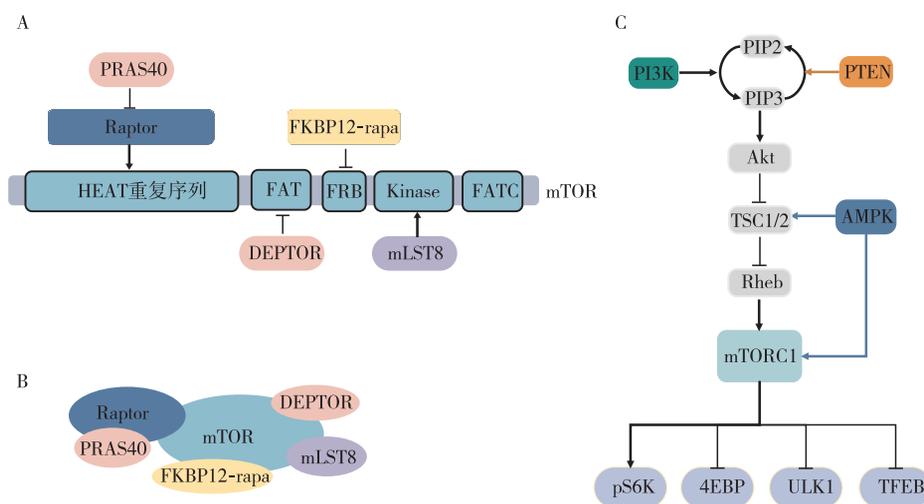
mTOR 在雷帕霉素耐药酵母突变体中被首次发现, 其靶点是磷脂酰肌醇 3 激酶样激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase-like kinase, PIKK) 家族中的一员, mTOR 与特定的衔接蛋白相互作用并形成两种不同的大分子复合物: mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 和 mTOR 复合物 2 (mTOR complex 2, mTORC2)^[4]。二者区别在于其衔接蛋白、雷帕霉素敏感性、上游信号、底物和细胞功能。mTORC1 可在不同条件下被激活, 包

括生长因子、细胞因子、能量状态、氧气和氨基酸等,参与自噬、脂质合成和线粒体代谢等多种生物过程。mTORC2 受磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 及生长因子的调节,促进营养吸收和细胞存活。同时,二者之间存在复杂的串扰,可共同促进合成代谢、抑制分解代谢、对代谢及环境信号的状态变化做出响应^[5]。

1.1 mTORC1 的结构及相关信号通路

mTORC1 由 mTOR、哺乳动物致死的 SEC13 蛋白 8 (mammalian lethal with SEC13 protein 8, mLST8)、mTOR 相关调节蛋白 (regulatory associated protein of mTOR, Raptor)、含 DEP 结构域的 mTOR 相互作用蛋白 (DEP domain containing mTOR interacting protein, DEPTOR)、40 kDa 富脯氨酸 Akt 底物 (proline-rich Akt substrate of 40 kDa, PRAS40) 组成。mTORC1 受 PI3K、AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 等信号传导途径和生长因子、营养物质、能量、应激等多种刺激而激活。其上游:(1) PI3K 及其下游效应因子 Akt 的激活来调节 mTORC1 信号传导,从而逆转结节性硬化复合物 1/2 (tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/2) 对 mTORC1 的抑制作用^[6]。(2) 磷酸酶

与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homologue, PTEN) 是一种成熟的肿瘤抑制基因,可直接抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活^[7]。(3) AMPK 对 mTORC1 的抑制有两条途径,一是通过磷酸化 TSC2 直接抑制脑 Ras 同源蛋白 (Ras homolog enriched in brain, Rheb) 和 mTORC1 的活性;二是直接磷酸化 mTORC1 上的 Raptor,使复合物结构改变从而抑制其活性^[8]。其下游:(1) mTORC1 激活后,真核细胞启动因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1, 4EBP1) 磷酸化释放真核细胞翻译起始因子 4E (eukaryotic translation initiation factor 4E, eIF4E),增强 5' 端帽依赖的 mRNAs 翻译,促进细胞代谢、增殖^[4]; (2) 核糖体蛋白 S6 激酶 (ribosomal protein S6 kinase, S6K) 被 mTORC1 激活后可使真核细胞翻译起始因子 4B (eukaryotic translation initiation factor 4B, eIF4B) 合成蛋白质的过程增强并促进细胞生长^[4]; (3) mTORC1 通过介导 Unc-51 样自噬激活激酶 (Unc-51-like kinase, ULK) 1 和自噬相关蛋白 13 磷酸化,抑制 ULK1 复合物的活性从而抑制细胞自噬^[9]; (4) mTORC1 通过抑制转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 调节自噬^[10]。见图 1。



注: FAT, 黏着斑定位结构域; FRB, FKBP12-雷帕霉素结合结构域; Kinase, 激酶结构域; FATC, C-末端黏着靶结构域; FKBP12-rapa, FKBP12 与雷帕霉素复合物; PIP2, 磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸; PIP3, 磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸。→表示激活; ⊥表示抑制。

图 1 mTORC1 的结构及相关信号通路

1.2 mTORC2 的结构及相关信号通路

mTORC2 的结构与 mTORC1 相似,包含 mTOR、mLST8、雷帕霉素不敏感性 mTOR 伴侣蛋白 (rapamycin insensitive companion of mTOR, RICTOR)、RICTOR 结合蛋白 1/2 (protein observed with RICTOR 1/2, PROTOR1/2)、哺乳动物应激激活蛋白激酶反应蛋白 1 (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1, mSIN1)^[3]。由于 mTORC2 缺乏特异性抑

制剂,因此对 mTORC2 的了解较 mTORC1 少。目前已知 mTORC2 主要磷酸化 AGC 激酶家族,其包含 Akt、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、血清和糖皮质激素调节激酶 1 (serum and glucocorticoid regulated kinase 1, SGK1)。mTORC2 调节生长因子信号传导和细胞代谢等过程并在心血管疾病、代谢性疾病、癌症的病理生理学中发挥重要作用^[11-12]。见图 2。

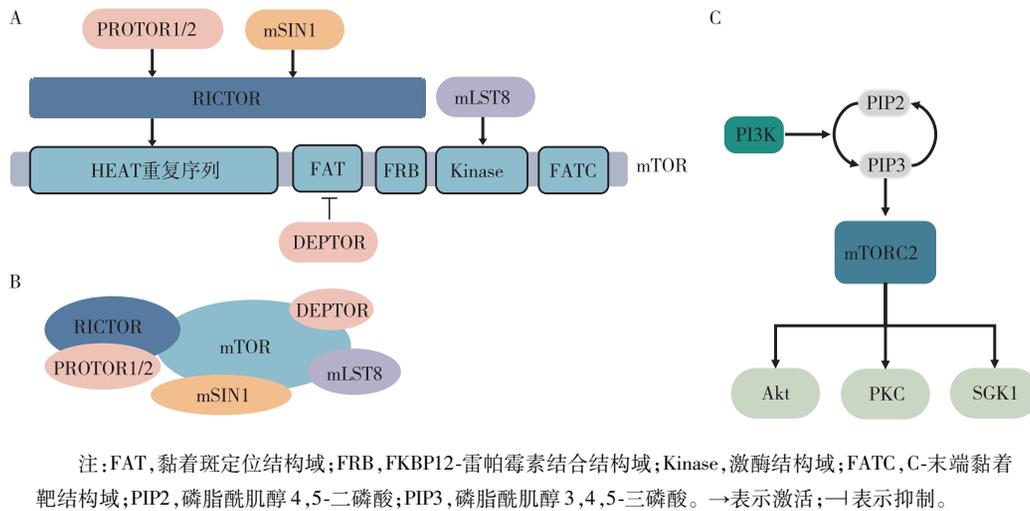


图 2 mTORC2 的结构及相关信号通路

2 mTOR 与急性心肌缺血再灌注和慢性心肌缺血

目前对于急性 MI 有效的治疗方法是经皮冠状动脉介入治疗或溶栓治疗,使心肌细胞快速恢复灌注。然而,再灌注可矛盾地导致心肌细胞死亡,称之为 MIRI^[13]。在急性心肌缺血早期,诱导自噬水平升高可保护缺氧心肌细胞免于凋亡。mTOR 在自噬过程中发挥重要的调节作用,并与线粒体的细胞内氧化和还原密切相关^[3]。既往研究^[14]显示,在 MIRI 期间,胱天蛋白酶-3 (caspase-3) 和 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 等促凋亡途径在心肌细胞中的表达水平显著增加,细胞保护途径抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达降低。Qin 等^[15]研究发现,人参皂苷 Rb1 (ginsenoside Rb1, GRb1) 处理后的急性心肌缺血再灌注小鼠,其 mTOR 表达显著上调, caspase-3 和 Bax 等蛋白表达减

少, Bcl-2 表达增加。说明 GRb1 通过激活 mTOR 增强抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达及抑制凋亡相关蛋白 Bax、caspase-3 的表达,抑制心肌细胞自噬,发挥对 MIRI 的保护作用。mTOR 不仅可调节自噬,还可通过促进细胞增殖加速新生血管形成,抑制 MIRI 的发展。大蒜素是一种活性硫化物,研究^[16]表明其可改善动脉硬化、高血压等。Liu 等^[17]研究显示,与缺血再灌注组小鼠相比,大蒜素治疗组的新生血管数量显著增加, Akt、PI3K、mTOR 的磷酸化水平及环氧合酶-2、血管内皮生长因子表达水平均增加。而环氧合酶-2 可通过调节血管内皮生长因子和成纤维细胞等的表达促进新生血管形成。研究结果表明大蒜素可通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进新生血管的形成,抑制 MIRI。此外,有多项研究证明多种药物可通过 mTOR 相关信号通路减轻 MIRI,发挥心肌保护作用。见表 1。

表 1 mTOR 与 MIRI 的相关研究

研究	名称/成分	作用机制	对 MIRI 的影响
Li 等 ^[18]	速效救心丸	通过 GSK-3β/mTOR 信号通路	抑制细胞过度自噬,减小 MI 面积和抑制心肌细胞凋亡
Liu 等 ^[19]	通冠胶囊	通过 GSK-3β/mTOR 信号通路	调节自噬,抑制细胞凋亡,减小 MI 面积
Zhao 等 ^[20]	红景天	通过 AMPK/mTOR 信号通路	抑制细胞过度自噬,改善线粒体功能
Fang 等 ^[21]	利拉鲁肽	通过 AMPK/mTOR 信号通路	减小 MI 面积,减少细胞损伤,调节自噬
Han 等 ^[22]	虫草素	通过 AMPK/mTOR 信号通路	减小 MI 面积,抑制细胞凋亡,调节自噬
Cui 等 ^[23]	谷氨酰胺	激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	减小 MI 面积,减少细胞损伤,调节自噬
Zheng 等 ^[24]	尿石素 B	激活 Akt/mTOR/ULK1 信号通路	防止氧化应激,减少细胞凋亡

注:GSK-3β,糖原合成酶激酶-3β。

对于慢性冠状动脉疾病患者尽管外科手术和基于导管的血运重建可提供明显获益,但仍有 1/3 的患者不适合或接受了不良的血运重建方案,目前对于此类患者可选择的治疗方案仍有限^[25]。慢性缺血缺氧心肌细胞的凋亡水平显著升高,目前研究^[26]认为抑制缺氧诱导的心肌细胞凋亡是改善慢性心肌缺血预后

的重要方法。烟酰胺是烟酸的酰胺化合物,参与细胞呼吸和能量合成^[27]。Li 等^[28]通过离体建立心肌缺血缺氧细胞模型发现,应用烟酰胺后心肌细胞凋亡水平显著下降,自噬水平升高。对其调控机制研究发现,烟酰胺抑制缺氧心肌细胞 mTOR 信号通路的活性,逆转缺氧所致的 Bcl-2 低表达及 Bax 高表达,诱导自噬

水平升高,从而保护缺氧心肌细胞。近年来研究^[29]表明慢性 IHD 患者主要不良心脏事件与整体动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)负荷有关,而与限制血流的冠状动脉腔内病变关系不大。因此,可通过减轻 AS 负荷来改善慢性心肌缺血。Zhou 等^[30]研究发现青蒿素和原花青素共载纳米复合物可通过 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路,下调炎症因子、抑制脂质内流、增强胆固醇外排、减轻 AS 病变,进而可改善慢性心肌缺血。

3 mTOR 与 MI 后心脏重构

随着再灌注治疗技术的发展,目前急性 MI 患者的死亡率明显下降,但 MI 后 HF 发生率逐年上升,心脏重构被认为是 HF 发生的重要因素,是目前治疗的重要靶点^[31]。MI 后在炎症因子刺激、氧化应激、能量代谢改变、参与钙转运的蛋白质的改变、神经激素系统持续激活等的作用下引起细胞死亡和进行性心肌细胞丢失,成纤维细胞增殖和细胞外基质重组最终导致心脏重构发生^[32]。

MI 发生后,梗死壁变薄进而瘢痕形成,而非梗死心肌因压力增加以及神经内分泌和生长因子等因素增生肥大^[33]。蛋白质合成在心脏重构和心肌细胞凋亡中发挥重要作用。如前所述,mTOR 激活后可促进 S6K 及 eIF4B 表达,从而增加蛋白质合成并促进细胞增殖。而心肌细胞中 mTOR 激活失调通常会导致病理性肥大及心肌纤维化的发生^[34]。Wang 等^[35]的研究表明,从意大利牛舌草中提取的总黄酮(total flavonoids from *Anchusa Italica* Retz., TFAI)可明显减小 MI 面积、改善心脏功能,并抑制心肌细胞肥大和心脏纤维化。该研究显示,与 MI 组小鼠相比,TFAI 治疗组小鼠 PI3K/Akt 和 mTOR 的磷酸化水平明显降低,TFAI 抑制了 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活,同时 TFAI 也降低了 MI 小鼠血清中肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 等炎症因子水平,发挥了抑制心肌重构的作用。Sun 等^[36]研究了黄腐酚(xanthohumol, Xn)在体内对异丙肾上腺素(isoprenaline, ISO)诱导的心肌肥厚和纤维化的影响。ISO 诱导后出现 PTEN 下调和 Akt/mTOR 磷酸化,导致心肌肥厚和纤维化。而 Xn 上调了 PTEN 表达,导致 Akt/mTOR 失活。PTEN 抑制剂消除了 Xn 对 ISO 诱导的心脏功能障碍、心脏肥大和心肌纤维化的保护作用。说明 Xn 通过 PTEN/Akt/mTOR 途径减轻 ISO 诱导的心肌肥厚和纤维化。综上,在 MI 后期可通过 mTOR,抑制蛋白合成,减少 MI 后心脏重构的发生。

既往 Buss 等^[37]已证实,依维莫司通过抑制 mTORC1 信号通路发挥抑制心肌细胞肥大和心脏重构

的作用。但近期一项随机对照研究^[38]证明,接受经皮冠状动脉介入治疗的急性 ST 段抬高型 MI 早期患者,口服 mTOR 抑制剂依维莫司后与安慰剂组相比,并未如动物实验一般发挥良好的改善 MI 面积、心脏重构的作用,这可能与研究的样本量不足、随访时间短或其他新的信号通路在心脏重构过程中发挥作用等因素相关。因此,抑制 mTOR 信号通路虽然在动物实验中表现出明显抑制心脏重构的作用,但仍需临床试验进一步证实。

4 mTOR 与缺血性 HF

HF 是各种心脏疾病导致心功能不全并逐渐进展的综合征。缺血性 HF 由 MI 发展而来,遵循慢性病程,缓慢且持续的心肌细胞凋亡是进行性心功能不全的主要病理生理机制^[39]。因此,通过调节心肌细胞死亡,对 MI 后 HF 的治疗有重要意义。最近的研究^[40]表明,抑制心肌细胞凋亡和促进自噬是 HF 的两种潜在治疗策略。

养心氏片是一种中药制剂,在临床上常用于治疗胸闷、冠心病、心绞痛,并对 MIRI 有保护作用^[41]。Wu 等^[42]通过构建慢性缺血性心力衰竭(chronic ischemic heart failure, CIHF)大鼠模型发现,养心氏片能降低 CIHF 心肌耗氧量,减小 MI 面积,改善心脏功能。实验表明,养心氏片通过增加 PI3K/Akt/mTOR 的磷酸化来促进下游低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 的表达。说明养心氏片可激活 CIHF 大鼠相关的 PI3K/Akt/mTOR/rpS6/HIF-1 α 信号通路,而 HIF-1 α 可促进红细胞及血管生成,抑制氧气消耗、促进氧气输送,使细胞适应新的缺氧环境^[43],最终表现出改善 CIHF 大鼠的心脏功能,减少心肌耗氧量及 MI 面积,达到治疗 CIHF 目的。

达格列净(dapagliflozin, DAPA)是一种新型降血糖药,其抑制肾小管中钠-葡萄糖共转运蛋白 2,增加尿糖排出。除具有降血糖作用外,还可发挥心脏保护作用。一项大型随机对照研究^[44]显示,DAPA 能降低射血分数轻度降低或保留的 HF 患者中 HF 和心血管事件的发生率。Wang 等^[45]实验发现,DAPA 通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,显著增加 MI 小鼠的射血分数和短轴缩短率等指标,减少炎症因子释放及细胞凋亡,改善心脏重构,发挥治疗 HF 的作用。既往研究^[46]发现慢性 HF 患者心脏组织中 Beclin-1 和微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule associated protein 1 light chain 3, LC3)-II 等介导自噬的蛋白水平升高。Ma 等^[47]通过结扎大鼠的冠状动脉前降支来构建 HF 模型发现,与对照组相比,模型组大鼠心肌组织 LC3-II 和 Beclin-1 蛋白表达水平下降,在 DAPA 治疗后出现

升高。由此可知, DAPA 可激活自噬途径。该实验还发现, 模型大鼠心肌组织中 AMPK 蛋白磷酸化水平下降、mTOR 蛋白磷酸化水平相对于对照组升高, 上述情况在应用 DAPA 后被逆转。由此可知, DAPA 通过 AMPK/mTOR 途径对 HF 大鼠的心肌细胞自噬产生促进作用, 而自噬激活可特异性去除活性氧和炎症因子, 减少心肌细胞凋亡, 防止心脏功能进一步恶化。

综上, 缺血性 HF 患者可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 或激活 AMPK/mTOR 信号通路的方式来调节心肌细胞凋亡和自噬, 改善心脏功能, 从而获益。

5 总结与展望

本文主要讨论了 mTOR 相关信号通路在 IHD 治疗药物中的研究进展。根据目前的研究进展, mTOR 相关信号通路的机制及作用复杂, 在心肌缺血再灌注期应促进 mTOR 信号通路激活, 抑制细胞过度自噬, 减少细胞损伤及凋亡; 而在心脏重构及缺血性 HF 阶段应适当通路抑制, 可减轻心脏重构, 改善心脏功能。目前虽已有基于 mTOR 相关信号通路的调节剂应用于临床, 但还存在对于特殊靶点的选择特异性不足, 且副作用较为明显的问题, 因此, 新型药物的问世迫在眉睫。未来应着眼于优化原有药物, 加快新型药物研制, 为进一步深入研究 mTOR 相关信号通路在 IHD 发生发展中的作用机制提供更有力的研究证据。

参考文献

- [1] Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, et al. Global epidemiology of ischemic heart disease: results from the Global Burden of Disease Study [J]. *Cureus*, 2020, 12(7): e9349.
- [2] Severino P, D'Amato A, Pucci M, et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: from plaque activation to microvascular dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8118.
- [3] Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 183-203.
- [4] Yang M, Lu Y, Piao W, et al. The translational regulation in mTOR pathway [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(6): 802.
- [5] Vakkakou AG, Alexaki A, Brinia ME, et al. The mTOR signaling pathway in multiple sclerosis; from animal models to human data [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8077.
- [6] Mao B, Zhang Q, Ma L, et al. Overview of research into mTOR inhibitors [J]. *Molecules*, 2022, 27(16): 5295.
- [7] Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [8] Xia C, Wang G, Chen L, et al. Trans-gnetin H isolated from the seeds of *Paeonia* species induces autophagy via inhibiting mTORC1 signalling through AMPK activation [J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(3): e13360.
- [9] Park SH, Choi WH, Lee MJ. Effects of mTORC1 inhibition on proteasome activity and levels [J]. *BMB Rep*, 2022, 55(4): 161-165.
- [10] Paquette M, El-Houjeiri L, C Zirden L, et al. AMPK-dependent phosphorylation is required for transcriptional activation of TFEB and TFE3 [J]. *Autophagy*, 2021, 17(12): 3957-3975.
- [11] Scaiola A, Mangia F, Imseng S, et al. The 3.2-Å resolution structure of human mTORC2 [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(45): eabc1251.
- [12] Fu W, Hall MN. Regulation of mTORC2 Signaling [J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(9): 1045.
- [13] Yu S, Zhang J. Effects of levosimendan preconditioning on left ventricular remodeling after myocardial reperfusion in acute myocardial infarction patients receiving percutaneous coronary intervention [J]. *Heart Surg Forum*, 2022, 25(1): E001-E007.
- [14] He J, Liu D, Zhao L, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: mechanisms of injury and implications for management (review) [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6): 430.
- [15] Qin GW, Lu P, Peng L, et al. Ginsenoside Rb1 inhibits cardiomyocyte autophagy via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and reduces myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(8): 1913-1927.
- [16] Panyod S, Wu WK, Chen PC, et al. Atherosclerosis amelioration by allicin in raw garlic through gut microbiota and trimethylamine-N-oxide modulation [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2022, 8(1): 4.
- [17] Liu M, Yang P, Fu D, et al. Allicin protects against myocardial I/R by accelerating angiogenesis via the miR-19a-3p/PI3K/AKT axis [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(19): 22843-22855.
- [18] Li Y, Lu R, Niu Z, et al. Suxiao jiu xin pill alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through the ALKBH5/GSK3 β /mTOR pathway [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 31.
- [19] Liu J, Liu C, Chen H, et al. Tongguan capsule for treating myocardial ischemia-reperfusion injury: integrating network pharmacology and mechanism study [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 437-448.
- [20] Zhao J, Zhang J, Liu Q, et al. Hongjingtian injection protects against myocardial ischemia reperfusion-induced apoptosis by blocking ROS induced autophagic-flux [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111205.
- [21] Fang B, Liu F, Yu X, et al. Liraglutide alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic mice [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2023, 572: 111954.
- [22] Han X, Cheng J, He F. Cordycepin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by enhancing autophagy via AMPK-mTOR pathway [J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(2): 401-413.
- [23] Cui ZH, Zhang XJ, Shang HQ, et al. Glutamine protects myocardial ischemiareperfusion injury in rats through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(1): 444-451.
- [24] Zheng D, Liu Z, Zhou Y, et al. Urolithin B, a gut microbiota metabolite, protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via p62/Keap1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 153: 104655.
- [25] Sabe SA, Harris DD, Broadwin M, et al. Sitagliptin therapy improves myocardial perfusion and arteriolar collateralization in chronically ischemic myocardium: a pilot study [J]. *Physiol Rep*, 2023, 11(11): e15744.
- [26] Naryzhnaya NV, Maslov LN, Derkachev IA, et al. The effect of an adaptation to hypoxia on cardiac tolerance to ischemia/reperfusion [J]. *J Biomed Res*, 2023, 37(4): 230-254.
- [27] Guo C, Huang Q, Wang Y, et al. Therapeutic application of natural products: NAD⁺ metabolism as potential target [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154768.
- [28] Li W, Zhu L, Ruan ZB, et al. Nicotinamide protects chronic hypoxic myocardial cells through regulating mTOR pathway and inducing autophagy [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12): 5503-5511.
- [29] Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental pathobiology of coronary atherosclerosis and clinical implications for chronic ischemic heart disease management—The plaque hypothesis [J]. *JAMA Cardiol*, 2023, 8(2): 192-201.
- [30] Zhou H, You P, Liu H, et al. Artemisinin and procyanidins loaded multifunctional nanocomplexes alleviate atherosclerosis via simultaneously modulating lipid influx and cholesterol efflux [J]. *J Control Release*, 2022, 341: 828-843.

- [31] Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling—Concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(3):569-582.
- [32] Schirone L, Forte M, Palmerio S, et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:3920195.
- [33] Goldman S, Raya TE. Rat infarct model of myocardial infarction and heart failure[J]. *J Card Fail*, 1995, 1(2):169-177.
- [34] Sciarretta S, Forte M, Frati G, et al. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2018, 122(3):489-505.
- [35] Wang S, Zhao Y, Song J, et al. Total flavonoids from *Anchusa Italica* Retz. Improve cardiac function and attenuate cardiac remodeling post myocardial infarction in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257:112887.
- [36] Sun TL, Li WQ, Tong XL, et al. Xanthohumol attenuates isoprenaline-induced cardiac hypertrophy and fibrosis through regulating PTEN/AKT/mTOR pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 891:173690.
- [37] Buss SJ, Muenz S, Riffel JH, et al. Beneficial effects of mammalian target of rapamycin inhibition on left ventricular remodeling after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(25):2435-2446.
- [38] Stahli BE, Klingenberg R, Heg D, et al. Mammalian target of rapamycin inhibition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(19):1802-1814.
- [39] Cahill TJ, Choudhury RP, Riley PR. Heart regeneration and repair after myocardial infarction: translational opportunities for novel therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(10):699-717.
- [40] Gao G, Chen W, Yan M, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 45(1):195-209.
- [41] Zhang H, Zhao Y, Xia Z, et al. Metabolic profiles revealed anti-ischemia-reperfusion injury of Yangxinshi tablet in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 214:124-133.
- [42] Wu RM, Jiang B, Li H, et al. A network pharmacology approach to discover action mechanisms of Yangxinshi Tablet for improving energy metabolism in chronic ischemic heart failure[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 246:112227.
- [43] Zheng J, Chen P, Zhong J, et al. HIF-1 α in myocardial ischemia-reperfusion injury (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5):352.
- [44] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12):1089-1098.
- [45] Wang K, Li Z, Sun Y, et al. Dapagliflozin improves cardiac function, remodeling, myocardial apoptosis, and inflammatory cytokines in mice with myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(4):786-796.
- [46] Kassiotis C, Ballal K, Wellnitz K, et al. Markers of autophagy are downregulated in failing human heart after mechanical unloading[J]. *Circulation*, 2009, 120(11 suppl):S191-S197.
- [47] Ma H, Ma Y. Dapagliflozin inhibits ventricular remodeling in heart failure rats by activating autophagy through AMPK/mTOR pathway[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:6260202.

收稿日期:2023-08-04

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 2024 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。稿件刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后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)》和“中国期刊网”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