

线粒体功能障碍与放射性心脏损伤的研究进展

鄢文婷¹ 黄愿¹ 王刚² 李燕玲³ 谢萍³

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省人民医院心内科, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】放射性心脏损伤(RIHD)是放射引起的一系列心血管并发症的统称,其临床主要表现为冠状动脉疾病、心肌病变、瓣膜病、心包炎、心包积液以及心律失常等。目前认为,线粒体功能障碍是 RIHD 的主要机制之一。心肌细胞含有大量线粒体,在辐射刺激下,线粒体基因、线粒体膜、氧化呼吸链、线粒体动力学等均发生不同程度的功能变化,可以影响心肌细胞的结局。现就 RIHD 过程中线粒体功能变化研究进展进行综述。

【关键词】放射性心脏损伤;线粒体功能;线粒体基因组;线粒体动力学;线粒体自噬

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.06.018

Mitochondrial Dysfunction and Radiation-Induced Heart Disease

YAN Wenting¹, HUANG Yuan¹, WANG Gang², LI Yanling³, XIE Ping³

(1. *The First Clinical Medical College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 2. *The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 3. *Department of Cardiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China*)

【Abstract】 Radiation-induced heart disease (RIHD) is a collective term for a range of radiation-induced cardiovascular complications that manifest clinically as coronary artery disease, cardiomyopathy, valvular disease, pericarditis, pericardial effusions and arrhythmias etc. At present, it is accepted that mitochondrial dysfunction is one of the main mechanisms of RIHD. Cardiomyocytes contain a large number of mitochondria, and in response to radiation stimulation, mitochondrial genes, mitochondrial membranes, oxidative respiratory chain, and mitochondrial dynamics all undergo variable degrees of functional changes that can affect cardiomyocyte outcome. In this paper, we review the research on mitochondrial dysfunction mechanisms in RIHD as follows.

【Keywords】 Radiation-induced heart disease; Mitochondria function; Mitochondrial genome; Mitochondrial dynamics; Mitophagy

心脏曾一度被认为是一个抗辐射器官,自 20 世纪 60 年代起,放射引起的心脏损伤在接受胸部放疗的幸存者中被陆续发现和报道^[1-2]。迄今大量的研究^[3]证实,胸部放疗与长期的心脏不良反应相关,被认为是心血管事件的独立危险因素,通过引起冠状动脉与微血管损伤、心肌的纤维化、心包炎和瓣膜病变等来影响患者的预后,增加肿瘤患者的死亡率。在现代精准放疗的背景下,癌症特异性死亡率的下降和幸存人口的老龄化使得潜伏期较长的心脏放射毒性日益凸显。

为了满足心脏跳动的机械应力和代谢需求,成年心肌细胞含有大量线粒体,在维持细胞功能、能量代谢水平与决定细胞命运的过程中起着重要的作用,在放射性心脏损伤(radiation-induced heart disease,

RIHD)中,其作为一个重要的靶点不可忽视。研究^[4]表明,无论是低剂量还是高剂量的辐射,都对线粒体有着明显的毒性作用,包括影响线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的数量和质量,阻断线粒体呼吸链功能,诱导氧化应激,影响线粒体相关蛋白的活性等,最终影响细胞的结局。现就 RIHD 中线粒体功能障碍及其主要分子机制进行综述,以期 RIHD 的防治策略提供新的思路。

1 线粒体基因

线粒体携带有自己的遗传物质即 mtDNA,在 1 000 多种不同的线粒体蛋白中,约 99% 由核 DNA (nuclear DNA, nDNA) 编码,在细胞质核糖体上合成,然后通过多种运输途径进入线粒体,而线粒体基因组则参与编

基金项目: 甘肃省自然科学基金(22JR5RA665); 甘肃省科技厅青年科技计划项目(23JRRA1315); 甘肃省人民医院优秀硕博/博士培育计划项目(22GSSYD-13)

通信作者: 谢萍, E-mail: pingxie66@163.com

码了人类呼吸链上 13 个重要的氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)多肽^[5]。母系遗传的 mtDNA 缺乏组蛋白的保护,在细胞内有数千个拷贝,具有较高的突变率,并且其更靠近 OXPHOS 的发生位点,因而也更容易受到外源性毒性物质和内源性活性氧(reactive oxygen species, ROS)的氧化损伤。近期的研究^[6]认为,mtDNA 作为被低估的炎症激活因子,其失调可以影响线粒体的能量生成和信号转导,促进炎症、自身代谢和退行性疾病的发展。根据 Siqueira 等^[7]的研究,与对照组相比,在接受不同剂量辐射的心脏组织中,都观察到了 mtDNA 含量与突变水平的增加。辐射刺激后,mtDNA 的拷贝数、异质性以及线粒体生物发生相关 nDNA 的活性明显升高,并随着辐射剂量和恢复时间的增加而增加,这被认为是线粒体生物发生激活的结果,作为一种补偿机制或适应性反应,使得细胞能够在辐射暴露后存活。

除了 mtDNA 外,许多与线粒体功能相关的 nDNA 在辐射诱导心脏毒性的过程中也存在表达差异。一项针对不同心脏辐射敏感性的大鼠的基因研究^[8]显示,线粒体功能相关基因存在明显的表达差异,包括 *SURF1*、*NDUFAF1*、*NDUFS1*、*CAT* 以及核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)等。最近的一项研究^[9]表明,辐射(5 Gy)诱导了 TFAM 和 PGC-1 α 基因转录的显著增加,促进了 mtDNA 的复制与线粒体的生物发生。事实上,mtDNA 的损伤与突变会导致 OXPHOS 复合物活性的下降,影响腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)的产生,同时 DNA 损伤反应与修复又是一个耗能的过程,因此,细胞通过 mtDNA 和线粒体生物发生的激活来满足 ATP 的代偿需求。

2 线粒体氧化应激

电离辐射可以直接作用于大分子物质如脂质、蛋白质、DNA 等,造成其结构的破坏,也可以与周围介质(主要是水)相互作用,产生水的辐解产物如一氧化氮和 ROS,间接在体内造成损伤。目前认为,间接作用在辐射的生物学效应中占主要地位。细胞受到辐射损伤后,除了来源于水分子的 ROS,其他生物来源的 ROS 尤其是线粒体 ROS 在氧化损伤过程中占主导地位。过量的 ROS 可以触发线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的持续性开放,同时,mtDNA 和呼吸链的损伤又进一步增加 ROS 的产生,这种 ROS 引起的 mPTP 的开放和 ROS 的二次产生过程被称为“ROS 诱导的 ROS 释放”,最终导致体内 ROS 的级联扩增^[10]。此外,氧化损伤还可能通过细胞间通信机制从靶向细胞扩散到邻近的

非靶向细胞,进而诱导广泛的氧化损伤,这被称之为“旁观者效应”,它可以诱导基因组的不稳定性,并在子代细胞中持续存在,造成长期的影响。

抗氧化酶是体内防止自由基损害的第一道防线,其中锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)定位于线粒体。Oberley 等^[11]的研究通过对小鼠心脏的局部 X 射线照射,发现辐射诱导了 MnSOD 的活性和蛋白表达的明显增加,这与 Akashi 等^[12]的研究结果一致。此外,基于 MnSOD 开发的辐射保护剂和基因疗法都有助于增强细胞和组织的辐射抗性^[13]。这些结果表明了线粒体定位的抗氧化酶在保护细胞免受电离辐射诱导的氧化应激中的重要地位。

3 线粒体质量控制

3.1 线粒体能量代谢

心脏是人体中能量转换效率极高的器官之一,它拥有强大的代谢能力,可以通过代谢许多能量底物来满足其高能量的需求。正常情况下,心脏中 95% 的 ATP 来源于线粒体 OXPHOS 过程,其主要贡献者是脂肪酸(40% ~ 60%)和葡萄糖(20% ~ 40%)^[14]。在 Lamartine 等^[15]的研究中,超过 20% 的辐射应答基因与能量代谢相关,包括编码线粒体 ATP 合酶的两个基因(*ATP5G3*, *ATP5C1*),编码线粒体呼吸链蛋白的基因(细胞色素 C, 细胞色素 C 氧化酶 6B/7B), OXPHOS 基因(泛醌-细胞色素 C 还原酶)等,其他诱导的基因则参与糖酵解(磷酸甘油酸变位酶、磷酸甘油酸激酶 1、磷酸丙糖异构酶)、葡萄糖代谢和转运。

研究^[16]表明,辐射增加了心脏组织中参与 OXPHOS 的蛋白水平,包括 ATP 合酶、NADH 脱氢酶和细胞色素 C 氧化酶。此外,代谢相关蛋白脂肪酸合酶在辐射暴露后表达上调,ATP 水平下降,乳酸在受辐射的心脏组织中积累^[17]。Pearce 等^[18]通过辐射处理分离的牛心脏线粒体后,观察到线粒体功能的抑制与呼吸链复合物 I 和 III 有关。在 Barjaktarovic 等^[19]的研究中,小鼠心脏辐射 4 周后的蛋白质组学分析显示,共有 25 个下调的蛋白,这些蛋白与 OXPHOS、丙酮酸代谢和细胞骨架结构相关。这些结果表明,线粒体呼吸链复合物对电离辐射有直接的反应,影响着电子传递和 ATP 的合成,这与心力衰竭中呼吸链复合物活性受损相似^[20]。因此,辐射诱导的能量代谢和氧化还原的紊乱可能会在后期心肌功能障碍过程中发挥重要的生物学作用。

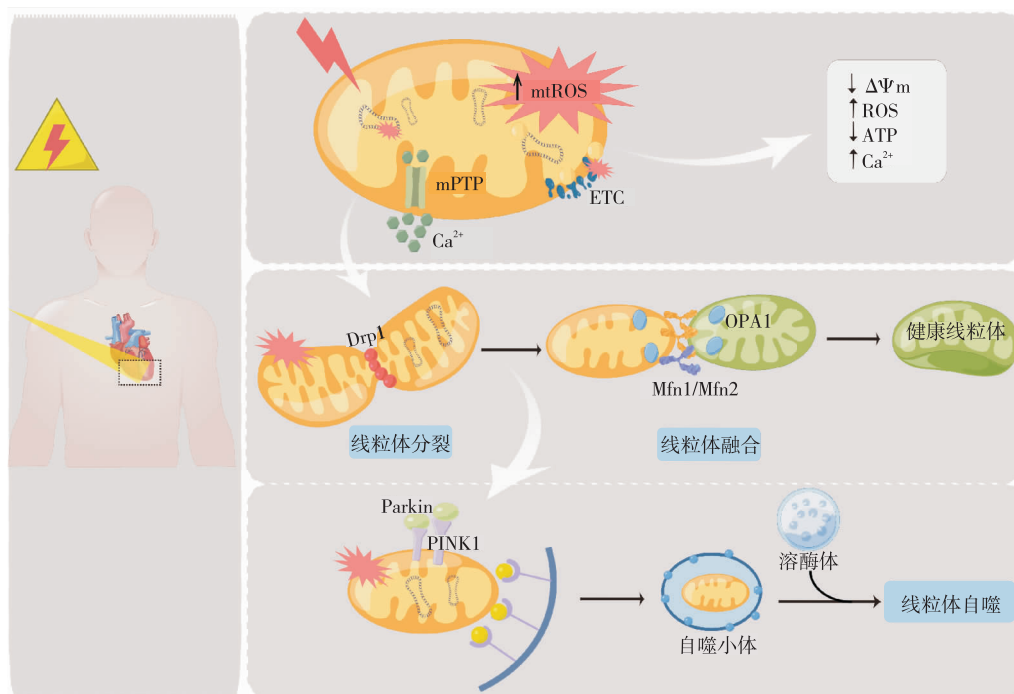
3.2 线粒体动力学

在许多细胞中,线粒体是高度动态的,它们通过各种线粒体蛋白调节裂变与融合过程,来维持形态、

结构与功能稳态(图 1)。线粒体融合受到线粒体融合蛋白(mitofusion, Mfn)1、2 和视神经萎缩蛋白 1 的调控,通过促进正常和功能失调的线粒体融合,交换线粒体物质,包括 mtDNA、蛋白质、脂类等小分子,将“不健康”的线粒体恢复成功能完整的线粒体,以应对毒性应激。线粒体分裂依赖于动力相关蛋白 1(dynammin-related protein 1, Drp1),线粒体分裂不但可以增加线粒体数量,还可以将受损的线粒体成分包装成一个子线粒体,再通过线粒体自噬清除,这有助于恢复正常的线粒体形态与功能^[21]。研究^[22]表明,辐射刺激诱导了线粒体的碎片化,增加了 Drp1 的表达,而通过使用 Drp1 抑制剂则发现线粒体分裂被明显减弱,这证实了辐射诱导的线粒体分裂与 Drp1 的相关性。此外,Drp1 表达的下调抑制了辐射诱导的高水平的线粒体分裂,减少了 ROS 的产生和 DNA 的损伤,改善了线粒

体功能^[23]。这些结果表明,线粒体分裂与融合的动态平衡作为适应性应激反应,有助于线粒体灵活重构线粒体网络,以满足区域特异性的细胞需求。

值得注意的是,心脏中线粒体的形态动力学与大多数其他组织不同,成人心脏中线粒体位置固定,围绕肌丝呈高度有序的晶体状排列,有小振幅的快速振动,为肌肉收缩和与内质网等其他细胞器和细胞骨架的相互作用提供能量^[24]。最近的研究^[25]表明,分裂和融合蛋白可能通过与形态变化不直接相关的独特机制来调节线粒体的呼吸作用与能量产生。此外,Mfn1/2 将线粒体与内质网连接在一起,二者的相互作用对于 Ca^{2+} 和 ROS 信号转导有着重要的调控作用^[26]。线粒体动力学是一个新兴的研究领域,心脏区域特异性的线粒体动力学研究将会是一个有趣的探索方向。



注:mtROS,线粒体活性氧;ETC,电子传递链; $\Delta\Psi_m$,线粒体膜电位;OPA1,视神经萎缩蛋白 1;Parkin,E3 泛素蛋白连接酶 Parkin;PINK1,PTEN 诱导激酶 1。本图由 Figdraw 绘制。

图 1 RIHD 中的线粒体动力学与线粒体自噬

3.3 线粒体自噬

线粒体自噬是指通过自噬体选择性地清除多余或损伤的线粒体,随后通过溶酶体对其进行分解代谢的过程,是重要的线粒体质量控制机制(图 1)。线粒体受损后发生去极化,PTEN 诱导激酶 1(pTEN induced kinase 1, PINK1)作为线粒体损伤的标签,在线粒体外膜积聚,同时募集并激活细胞质中的 E3 泛素蛋白连接酶 Parkin(E3 ubiquitin-protein ligase parkin, Parkin),激活的 Parkin 参与泛素化线粒体表面的多种膜蛋白

如 Mfn1、Mfn2,并诱导受损线粒体的自噬性清除。

在 RIHD 中,大量 ROS 的产生与 DNA 损伤是主要的诱导线粒体自噬的因素,被认为是线粒体自噬的上游激动剂。在一项辐射(20 Gy)诱导大鼠的心脏肥大的研究^[27]中,电离辐射上调了 PINK1 和 Parkin 蛋白的表达,激活了线粒体自噬。Yu 等^[28]研究表明,电离辐射诱导的自噬通过消除 ROS、炎症和代谢产物等损伤信号,减轻线粒体损伤,发挥细胞保护的作用。而对线粒体自噬的抑制则会增加基因的损伤与 ROS 的产

生,并导致细胞死亡^[29]。此外,Dan 等^[30]研究发现,SPATA18 蛋白区别于传统的线粒体自噬通路,通过对线粒体自噬的调控改变了辐射后 DNA 的损伤水平。总之,线粒体自噬在维持心肌细胞线粒体质量和氧化还原稳态方面起到了重要的维护作用,提示其可作为心血管损伤管理中的潜在治疗靶点。

4 靶向线粒体的防治

辐射诱导的过量 ROS 的产生与持续性的氧化应激被认为是造成 RIHD 晚期并发症的主要原因,而线粒体作为体内 ROS 的主要来源,靶向线粒体的抗氧化治疗也成了辐射防护的主要策略。体内和体外研究^[31]表明,增加酪氨酸磷酸酶线粒体 1 的表达可以降低辐射后心肌细胞 ROS 水平,维持线粒体膜电位水平,进而保护心肌细胞免受辐射诱导的坏死。MitoQ 作为抗 ROS 的“明星分子”,能够在辐射作用下抵抗线粒体氧化应激,减轻正常组织与细胞的衰老或损伤。最近的研究^[32]发现,基于 MitoQ 构建的伪线粒体膜电位通过诱导细胞自噬,调节细胞能量供应,在辐射保护过程中发挥了重要作用。此外,通过将 MnSOD 注入线粒体已被证明可以减少辐射诱导的细胞损伤^[33]。Nrf2 是氧化应激相关的重要转录因子,在维持体内氧化还原和线粒体功能稳态的过程中起着重要作用。研究^[34-35]表明,中草药汤剂“当归补血汤”和左旋肉碱治疗都可以通过 Nrf2 相关通路抑制辐射诱导的 ROS 的产生,减少细胞凋亡,减轻心脏功能的损伤。Cui 等^[36]的研究表明,苦瓜来源的细胞外囊泡对 RIHD 有着潜在的保护作用,它有助于清除辐照后细胞线粒体 ROS 的产生,平衡线粒体膜电位水平,起到了缓解心肌损伤与纤维化的作用。近年来,对线粒体结构和功能的矫正研究发展迅速,例如,通过基因组编辑技术修复 mtDNA 突变^[37],通过线粒体替代疗法补充健康的线粒体来缓解各种应激源造成的损伤^[38]等,这些技术的应用还处于起步阶段,仍有待探索与优化。

5 总结与展望

心脏的靶向防护一直是一个重要的临床问题。RIHD 目前没有有效的预防与治疗药物,能减少心脏晚期并发症的唯一方法是尽量减少心脏的放射线暴露。线粒体功能障碍是心肌细胞损伤的一个重要标志,电离辐射作为外在刺激因素,会引起心脏线粒体的形态学损伤和非短暂的线粒体功能改变,对于需要大量做功的心脏和终末分化的心肌细胞而言,维持线粒体正常功能对心脏疾病的防治具有重要意义。

目前,针对抗氧化剂治疗和基因治疗作为辐射防护策略,的确可以缓解辐射诱导的线粒体氧化应激、减少 DNA 损伤和细胞死亡^[39]。然而,抗氧化剂在保

护正常组织器官的同时,也同样对肿瘤细胞有着保护效应,因此,对于放疗患者在治疗过程中是否需要补充抗氧化剂这一问题依旧没有定论^[40]。目前有关于 RIHD 中线粒体功能障碍的研究有限,深入了解心脏线粒体在放疗中的结构与功能变化,将有助于线粒体靶向药物或生物小分子药物的研究和开发,进而为 RIHD 的防治研究提供新的思路与靶点。

参考文献

- [1] Abravan A, Price G, Banfill K, et al. Role of real-world data in assessing cardiac toxicity after lung cancer radiotherapy [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 934369.
- [2] 李廷翠, 崔鸣, 朱丹. 放射性心脏损伤的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(9): 769-772.
- [3] Vallerio P, Maloberti A, Palazzini M, et al. Thoracic radiotherapy as a risk factor for heart ischemia in subjects treated with chest irradiation and chemotherapy and without classic cardiovascular RISK factors [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 152: 146-150.
- [4] Shimura T, Kobayashi J, Komatsu K, et al. Severe mitochondrial damage associated with low-dose radiation sensitivity in ATM- and NBS1-deficient cells [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(8): 1099-1107.
- [5] Akbari M, Nilsen HL, Montaldo NP. Dynamic features of human mitochondrial DNA maintenance and transcription [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 984245.
- [6] Koller A, Lamina C, Brandl C, et al. Systemic evidence for mitochondrial dysfunction in age-related macular degeneration as revealed by mtDNA copy number measurements in peripheral blood [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16406.
- [7] Siqueira RG, Silva DA, Melo LD, et al. Common deletion (CD) in mitochondrial DNA of irradiated rat heart [J]. *An Acad Bras Cienc*, 2014, 86(2): 685-694.
- [8] Schlaak RA, Frei A, Schottstaedt AM, et al. Mapping genetic modifiers of radiation-induced cardiotoxicity to rat chromosome 3 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316(6): H1267-H1280.
- [9] Abdullaev S, Gubina N, Bulanova T, et al. Assessment of nuclear and mitochondrial DNA, expression of mitochondria-related genes in different brain regions in rats after whole-body X-ray irradiation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1196.
- [10] Pohjoismäki JLO, Goffart S. Adaptive and pathological outcomes of radiation stress-induced redox signaling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 37(4-6): 336-348.
- [11] Oberley LW, St Clair DK, Autor AP, et al. Increase in manganese superoxide dismutase activity in the mouse heart after X-irradiation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1987, 254(1): 69-80.
- [12] Akashi M, Hachiya M, Paquette RL, et al. Irradiation increases manganese superoxide dismutase mRNA levels in human fibroblasts. Possible mechanisms for its accumulation [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(26): 15864-15869.
- [13] Greenberger JS, Mukherjee A, Epperly MW. Gene therapy for systemic or organ specific delivery of manganese superoxide dismutase [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(7): 1057.
- [14] Karwi QG, Jörg AR, Lopaschuk GD. Allosteric, transcriptional and post-translational control of mitochondrial energy metabolism [J]. *Biochem J*, 2019, 476(12): 1695-1712.
- [15] Lamartine J, Franco N, le Minter P, et al. Activation of an energy providing response in human keratinocytes after gamma irradiation [J]. *J Cell Biochem*, 2005, 95(3): 620-631.
- [16] Azimzadeh O, Scherthan H, Sarioglu H, et al. Rapid proteomic remodeling of cardiac tissue caused by total body ionizing radiation [J]. *Proteomics*, 2011, 11(16): 3299-3311.
- [17] Xu P, Yi Y, Luo Y, et al. Radiation-induced dysfunction of energy metabolism in the heart results in the fibrosis of cardiac tissues [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6): 842.

- [18] Pearce LL, Epperly MW, Greenberger JS, et al. Identification of respiratory complexes I and III as mitochondrial sites of damage following exposure to ionizing radiation and nitric oxide[J]. *Nitric Oxide*, 2001, 5(2):128-136.
- [19] Barjaktarovic Z, Schmaltz D, Shyla A, et al. Radiation-induced signaling results in mitochondrial impairment in mouse heart at 4 weeks after exposure to X-rays[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12):e27811.
- [20] Bhullar SK, Dhalla NS. Status of mitochondrial oxidative phosphorylation during the development of heart failure[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(11):1941.
- [21] Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):333.
- [22] Bo T, Yamamori T, Yamamoto K, et al. Mitochondrial fission promotes radiation-induced increase in intracellular Ca^{2+} level leading to mitotic catastrophe in mouse breast cancer EMT6 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(1):144-150.
- [23] Kobashigawa S, Kashino G, Suzuki K, et al. Ionizing radiation-induced cell death is partly caused by increase of mitochondrial reactive oxygen species in normal human fibroblast cells[J]. *Radiat Res*, 2015, 183(4):455-464.
- [24] Kuznetsov AV, Hermann M, Saks V, et al. The cell-type specificity of mitochondrial dynamics[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(10):1928-1939.
- [25] von der Malsburg A, Sapp GM, Zuccaro KE, et al. Structural mechanism of mitochondrial membrane remodelling by human OPA1[J]. *Nature*, 2023, 620(7976):1101-1108.
- [26] Nichtová Z, Fernandez-Sanz C, de la Fuente S, et al. Enhanced mitochondria-SR tethering triggers adaptive cardiac muscle remodeling[J]. *Circ Res*, 2023, 132(11):e171-e187.
- [27] Gao A, Zou J, Mao Z, et al. SUMO2-mediated SUMOylation of SH3GLB1 promotes ionizing radiation-induced hypertrophic cardiomyopathy through mitophagy activation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 924:174980.
- [28] Yu L, Yang X, Li X, et al. Pink1/PARK2/mROS-dependent mitophagy initiates the sensitization of cancer cells to radiation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5595652.
- [29] Yang P, Luo X, Li J, et al. Ionizing radiation upregulates glutamine metabolism and induces cell death via accumulation of reactive oxygen species[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5826932.
- [30] Dan X, Babbar M, Moore A, et al. DNA damage invokes mitophagy through a pathway involving Spata18[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(12):6611-6623.
- [31] Yi J, Yue L, Zhang Y, et al. PTPMT1 protects cardiomyocytes from necroptosis induced by γ -ray irradiation through alleviating mitochondria injury[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 324(6):C1320-C1331.
- [32] Bao X, Liu X, Wu Q, et al. Mitochondrial-targeted antioxidant MitoQ-mediated autophagy: a novel strategy for precise radiation protection[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(2):453.
- [33] Epperly MW, Sacher JR, Krainz T, et al. Effectiveness of analogs of the GS-nitroxide, JP4-039, as total body irradiation mitigators[J]. *In Vivo*, 2017, 31(1):39-43.
- [34] Huang Y, Cheng M, Wang X, et al. Dang Gui Bu Xue Tang, a conventional Chinese herb decoction, ameliorates radiation-induced heart disease via Nrf2/HMGB1 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1086206.
- [35] Fan Z, Han Y, Ye Y, et al. L-carnitine preserves cardiac function by activating p38 MAPK/Nrf2 signalling in hearts exposed to irradiation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 804:7-12.
- [36] Cui WW, Ye C, Wang KX, et al. *Momordica charantia*—Derived extracellular vesicles-like nanovesicles protect cardiomyocytes against radiation injury via attenuating DNA damage and mitochondria dysfunction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:864188.
- [37] Yang X, Jiang J, Li Z, et al. Strategies for mitochondrial gene editing[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19:3319-3329.
- [38] Kim JS, Lee S, Kim WK, et al. Mitochondrial transplantation: an overview of a promising therapeutic approach[J]. *BMB Rep*, 2023, 56(9):488-495.
- [39] Xhuti D, Rebalka IA, Minhas M, et al. The acute effect of multi-ingredient antioxidant supplementation following ionizing radiation[J]. *Nutrients*, 2023, 15(1):207.
- [40] Jung AY, Cai X, Thoene K, et al. Antioxidant supplementation and breast cancer prognosis in postmenopausal women undergoing chemotherapy and radiation therapy[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(1):69-78.

收稿日期:2023-12-10

(上接第 542 页)

- [29] Mo G, Liu X, Zhong Y, et al. IP3R1 regulates Ca^{2+} transport and pyroptosis through the NLRP3/caspase-1 pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):31.
- [30] Sun W, Lu H, Cui S, et al. NEDD4 ameliorates myocardial reperfusion injury by preventing macrophages pyroptosis[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):29.
- [31] Wu Y, Zhang Y, Zhang J, et al. Cathelicidin aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury via activating TLR4 signaling and P2X₇/NLRP3 inflammasome[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 139:75-86.
- [32] Zhang M, Lei YS, Meng XW, et al. Igaratimod alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting inflammatory response induced by cardiac fibroblast pyroptosis via COX2/NLRP3 signaling pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:746317.
- [33] Ding HS, Huang Y, Qu JF, et al. Panaxynol ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury by suppressing NLRP3-induced pyroptosis and apoptosis via HMGB1/TLR4/NF- κ B axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121:110222.
- [34] Ye X, Zhang P, Zhang Y, et al. GSDMD contributes to myocardial reperfusion injury by regulating pyroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:893914.
- [35] Yanpiset P, Maneechote C, Sriwichaiin S, et al. Gasdermin D-mediated pyroptosis in myocardial ischemia and reperfusion injury: cumulative evidence for future cardioprotective strategies[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(1):29-53.
- [36] 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.
- [37] Chen X, Lin S, Dai S, et al. Trimetazidine affects pyroptosis by targeting GSDMD in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(2):227-241.
- [38] Audia JP, Yang XM, Crockett ES, et al. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y₁₂ receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function[J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(5):32.
- [39] Zhong L, Han J, Fan X, et al. Novel GSDMD inhibitor GI-Y1 protects heart against pyroptosis and ischemia/reperfusion injury by blocking pyroptotic pore formation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2023, 118(1):40.
- [40] Liu N, Xie L, Xiao P, et al. Cardiac fibroblasts secrete exosome microRNA to suppress cardiomyocyte pyroptosis in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(4):1249-1260.
- [41] Tang J, Jin L, Liu Y, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury through inhibiting pyroptosis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14:3765-3775.
- [42] Sandanger Ø, Gao E, Ranheim T, et al. NLRP3 inflammasome activation during myocardial ischemia reperfusion is cardioprotective[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(4):1012-1020.

收稿日期:2023-10-18