

琥珀酸在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展

热伊莱·开赛尔 谢翔

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】 心肌缺血再灌注损伤 (MIRI) 是指缺血心肌恢复正常灌注后, 细胞或组织的结构损伤和功能障碍反而呈进行性加重的病理生理现象, 可引发恶性心律失常、心力衰竭甚至猝死。因此, 降低再灌注对缺血心肌的损害已成为亟待解决的问题。琥珀酸是三羧酸循环的中间代谢产物, 最近研究发现, 心肌缺血组织中琥珀酸含量显著增加, 并在再灌注过程中可通过氧化应激、能量代谢障碍、免疫炎症等机制参与 MIRI 的发生与发展。琥珀酸作为新型循环标志物有望为 MIRI 的防治提供新思路。现对琥珀酸在 MIRI 中的作用机制及靶向治疗研究进展进行综述, 以期对预防 MIRI 有借鉴意义。

【关键词】 琥珀酸; 心肌缺血再灌注损伤; 治疗靶点

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.08.011

Succinic Acid and Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

Reyilai · Kaisaier, XIE Xiang

(Department of Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】 Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is a pathophysiological phenomenon in which the structural damage and dysfunction of cells and tissues are progressively aggravated after ischemic myocardium is restored to normal perfusion, which can lead to malignant arrhythmia, heart failure and even sudden death. Therefore, reducing the damage of reperfusion to ischemic myocardium has become an urgent problem. Succinic acid is an intermediate metabolite of the tricarboxylic acid cycle, and recent studies have found that the succinic acid concentration in myocardial ischemic tissues is significantly increased, and involves oxidative stress, impaired energy metabolism, immunoinflammation in the process of MIRI. In this paper, the mechanism of succinic acid in MIRI and the progress of targeted therapeutic research are summarized, in order to be useful for the prevention of MIRI.

【Keywords】 Succinic acid; Myocardial ischemia-reperfusion injury; Therapeutic target

尽管心血管疾病的诊治已取得重大进展, 但冠心病仍然是全球死亡的主要原因^[1], 其中心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 因起病急且病情变化快成为头号杀手。目前, 通过早期溶栓或经皮冠状动脉介入治疗使阻塞的血管再通是 MI 最有效的防治策略。然而, 心肌缺血后恢复血流也自相矛盾地加重心肌损伤, 导致 MI 面积增大及心功能降低, 这一现象被称为心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)。前期研究^[2]表明, MIRI 与氧化应激、钙超载、线粒体功能障碍、内皮细胞功能受损、炎症反应、心肌细胞自噬等病理生理有关。如何通过上述发病机制有效地减轻 MIRI 已成为研究焦点, 但迄今为止缺乏有效的治疗手段和药物。

作为三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TAC) 的

中间产物, 琥珀酸在生物体内扮演着“底物”及“信号分子”的角色, 参与免疫炎症、氧化应激、信号传导和翻译后修饰等途径, 这些途径与代谢性疾病、炎症性疾病和某些肿瘤的发生发展密切相关^[3]。近年来有学者^[4-7]陆续发现琥珀酸浓度在心肌缺血组织中显著升高, 这表明其可作为再灌注过程中导致心肌损伤的新型靶点。现总结琥珀酸致 MIRI 发生的机理, 阐述相应治疗靶点, 为后续相关研究及临床治疗提供新视角和新思路。

1 琥珀酸概述

1.1 琥珀酸来源

琥珀酸, 又名丁二酸, 是细胞 TAC 和线粒体呼吸链中的中心代谢物, 同时也是肠道菌群重要的中间代谢产物。正常情况下, 琥珀酸在线粒体中由葡萄糖、

脂肪酸、蛋白质通过 TAC 氧化形成,并在琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)的作用下转化为延胡索酸和富马酸。它作为氧化磷酸化的底物,将电子转移到辅酶 Q,连接能量代谢与电子传递链。当细胞缺血缺氧时,线粒体氧化磷酸化受损,呼吸链复合物 II 逆转将富马酸还原为琥珀酸^[5]。随着线粒体中鸟苷三磷酸和辅酶 A 的消耗,琥珀酸向琥珀酰辅酶 A 的转化受到抑制,同时谷氨酰胺依赖性回补反应和 γ -氨基丁酸分流等代谢途径被激活,导致细胞内琥珀酸异常蓄积^[8]。除上述细胞来源外,肠道菌群也能产生琥珀酸。通常情况下,琥珀酸是胃肠道内某些细菌发酵碳水化合物产生的中间产物,但在高脂饮食、肥胖、炎症性肠病等病理情况下,肠道菌群紊乱可干扰正常的发酵过程,导致琥珀酸生成增加^[9],而肠道上皮细胞通过 Na^+ 依赖性琥珀酸转运蛋白增加对琥珀酸的摄取,从而释放入血导致血液中琥珀酸浓度升高^[10]。

1.2 琥珀酸生物学功能

琥珀酸参与机体物质与能量代谢,保证细胞正常功能。除此之外,它又扮演着代谢以外的重要角色。比如,琥珀酸在细胞内参与蛋白质琥珀酰化修饰、缺氧诱导因子稳定、促炎程序激活、表观遗传调节及活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生等生物学过程^[11]。在细胞外,琥珀酸与其同源的琥珀酸受体 1(succinate receptor 1, SUCNR1)结合传递信号。SUCNR1 是跨膜 G 蛋白耦联受体的一员,又称 GPR91,在巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞和心肌、肺、肝、肾脏、视网膜、脂肪等组织中广泛表达^[12]。循环中高浓度的琥珀酸与特异性受体结合,启动环磷酸腺苷、胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2)、促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)等信号通路,参与了动脉粥样硬化、2 型糖尿病、高血压、心肌细胞肥大、类风湿性关节炎和炎症性肠病等疾病的发病过程^[9,13-16]。20 世纪 90 年代初,在糖尿病患者尿液中首次观察到高水平的琥珀酸^[17],在后续研究中学者们^[9]发现琥珀酸浓度与胰岛素水平、空腹血糖和胰岛素抵抗指数呈正相关。研究人员^[14]用 SUCNR1 基因缺失的小鼠模型证实琥珀酸作用于肾小球致密斑,过度激活肾素-血管紧张素系统从而引起高血压。Xu 等^[18]发现冠心病患者动脉血清中琥珀酸含量显著高于对照组,他们认为琥珀酸通过低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 轴加速动脉粥样硬化斑块的形成,导致血管壁纤维化和管腔狭窄。

综上,琥珀酸发挥类似于激素和信号分子的作用影响多种疾病的发生与发展。Kohlhauer 等^[19]对 MI 患者的血清进行了代谢组学研究发现,心肌琥珀酸的释放量与心肌细胞急性缺血性损伤程度正相关,因此琥珀酸可以被视为 MIRI 的早期指标和潜在的治疗靶点。

2 琥珀酸在 MIRI 中的作用机制

琥珀酸蓄积是心肌缺血组织普遍存在的代谢特征。高水平的琥珀酸可能有两种途径引起心肌损伤,一种是作为线粒体呼吸链的“底物”驱动 ROS 的产生参与氧化应激,另一种则是从细胞中排出,在循环中通过信号传导引起心肌损伤。有学者^[6]提出心肌细胞内 60% 琥珀酸通过单羧酸转运蛋白 1(monocarboxylate transporter 1, MCT1)以 pH 依赖性的方式转移至细胞外。由此可见,琥珀酸可蓄积在线粒体内,也可被交换到细胞质或排出细胞外,通过不同途径介导 MIRI 的病理过程。如下从氧化应激、能量代谢障碍以及免疫炎症等角度阐述琥珀酸如何参与 MIRI 发病过程(见图 1)。

2.1 琥珀酸与氧化应激

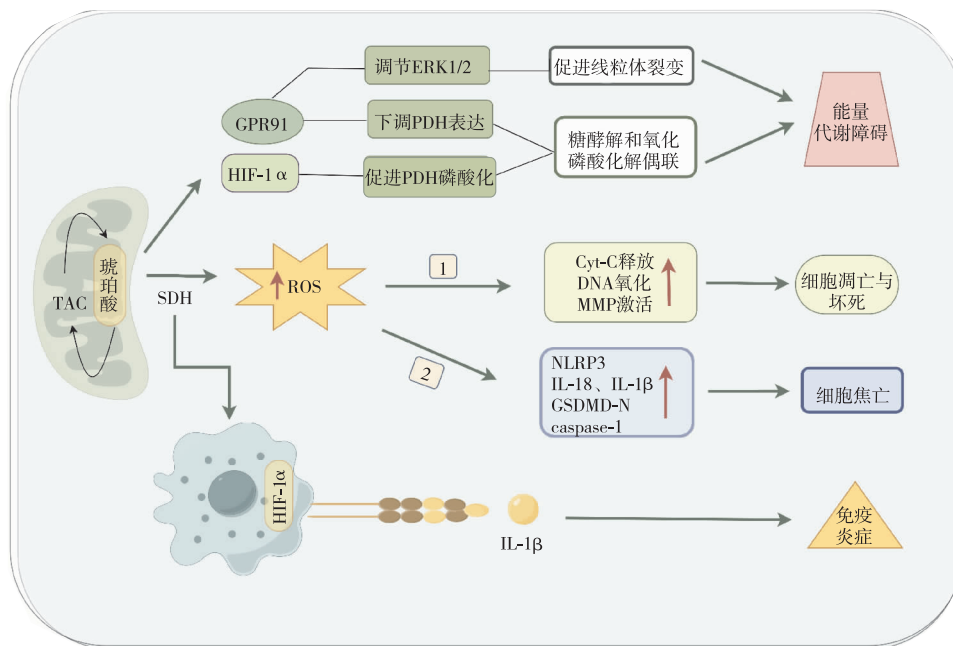
氧化应激指的是机体或细胞内氧自由基生成和清除不平衡,导致 ROS 在体内累积,从而引发氧化损伤的过程。琥珀酸代谢异常是 MIRI 过程中诱导线粒体产生 ROS 的重要环节。呼吸链复合物 I~IV 负责将电子从还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和还原型黄素二核苷酸转移到氧气。血运重建术后心肌细胞内氧含量回升,复合物 II 中储存为琥珀酸的巨大电子池快速氧化,导致线粒体膜电位的超极化和辅酶 Q 池的减少^[20],复合物 III 无法消耗琥珀酸氧化提供的所有电子,多余的电子被迫通过复合物 I 发生反向电子传递,促进 ROS 的爆发^[3]。大量的氧自由基破坏了细胞的内源性抗氧化防御,造成细胞膜完整性丧失、脂质过氧化程度加深、细胞色素 C 释放增多、DNA 氧化加快和基质金属蛋白酶异常激活,进而导致细胞凋亡和坏死^[21]。而 SDH 抑制剂可打破这一恶性循环,抑制线粒体 ROS 的产生,减轻氧化应激,可以提高心肌细胞生存能力、减轻 MIRI^[5]。

2.2 琥珀酸与能量代谢障碍

众所周知,心肌细胞维持正常的生理功能依赖于线粒体氧化磷酸化产生三磷酸腺苷,而这过程离不开丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)。在 MIRI 中,心肌细胞内异常蓄积的琥珀酸通过诱导基因启动子,以 HIF-1 α 依赖的方式促进 PDH 的磷酸化^[15]。细胞外的琥珀酸则激活 GPR91 促进蛋白激酶 C 向线粒体的转运,与胞内琥珀酸一起下调 PDH 的表

达及活性,从而阻止丙酮酸进入线粒体^[15],最终导致糖酵解和氧化磷酸化的解偶联,影响线粒体能量代谢效率使心脏处于易发生缺血再灌注损伤的状态。研究^[15]报道,这种易损状态可以被人参皂苷 Rb1 和曲美他嗪通过阻断琥珀酸相关的 HIF-1 α 激活和 GPR91 信号传导所改善。正常情况下,线粒体通过不断裂变、融合产生能量,以维持机体正常代谢^[22]。当线粒体受

到不可逆的损伤时,上述平衡就会被打破,从而诱发心脏病理性重构和功能障碍。另外, Lu 等^[23]发现细胞外琥珀酸与 GPR91 相结合,调节 ERK1/2 的活性,诱导线粒体裂变因子的磷酸化促线粒体裂变,导致线粒体功能障碍,破坏线粒体正常能量代谢,影响心脏功能的恢复。



注: Cyt-C, 细胞色素 C; MMP, 基质金属蛋白酶; NLRP3, 核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3; GSDMD-N, 消皮素 D-N 端; caspase-1, 胱天蛋白酶 1; PDH, 丙酮酸脱氢酶。本图由 Figdraw 绘制。

图 1 琥珀酸在 MIRI 中的作用机制

2.3 琥珀酸与免疫炎症

MIRI 中产生的细胞因子、发生的氧化应激可引起心肌细胞和血管内皮细胞的损伤,进一步激活 MAPK、NF- κ B、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3 (nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3) 等信号通路,募集大量白细胞到 MI 区域,加重心脏的负担^[24]。琥珀酸以多靶点、多通路参与 MIRI 患者的炎症反应。首先,在炎性巨噬细胞激活过程中,SDH 促琥珀酸氧化使线粒体膜电位升高,上调 HIF-1 α 转录因子介导的促炎信号^[25],引发炎症反应并诱导微循环障碍导致心肌损伤。其次,琥珀酸通过 ROS 途径上调 NLRP3、胱天蛋白酶 1、消皮素 D-N 端等细胞焦亡相关蛋白和 IL-1 β 、IL-18 的表达,参与血管内皮细胞的损伤以及炎性活化过程^[26],加重 MIRI 中的细胞溶解和非细菌性炎症。炎症反应与氧化应激途径之间存在密切联系, MIRI 中降低琥珀酸浓度可能抑制炎症反应和氧化应激,改善心脏功能,减小 MI 面

积,从而起到保护心肌的作用。

3 琥珀酸与治疗靶点

近年来,人们对琥珀酸为靶点治疗 MIRI 的关注与日俱增,但大多数以细胞和动物模型为主,在转化为临床试验的过程中还缺乏相关的循证依据。如下以 SDH 抑制剂和 MCT1 抑制剂为例,阐明相关药物的机制。

3.1 SDH 抑制剂

丙二酸是 SDH 竞争性抑制剂,在生理 pH 值下带 2 个负电荷,膜通透性差^[27],因此研究人员开发了丙二酸的前提药物,即丙二酸二甲酯 (dimethyl malonate, DMM) 和丙二酸二乙酰氧基甲酯 (diacetoxymethyl malonate diester, MAM),这两种药因有不同的药代动力学特征,起到的心肌保护作用取决于何时何种途径给药。Chouchani 等^[5]、Li 等^[15]、Prag 等^[28]学者在心肌缺血前或心肌缺血期间静脉注射 DMM,观察到该药物通过抑制琥珀酸选择性积累,明显减少再灌注后 ROS 的生成,展现出显著的心肌保护作用。但让人烦

恼的是, DMM 释放丙二酸的速度缓慢, 再灌注时给药起不到心肌保护作用^[28]。由于临床上治疗 MI 患者的特殊性, 要求药物在几分钟内被吸收和水解, 故为了达到最大的疗效试用 MAM 发现, 静脉输注 MAM 的第一分钟内, 丙二酸快速释放到心脏组织, 明显减小再灌注后的 MI 面积, 从而提高心肌细胞的生存能力^[28], 为治疗 MIRI 带来福音。然而, 有学者认为 MAM 作为线粒体有氧呼吸的抑制剂, 毒性会妨碍其在完整动物中的全身给药^[29]。因此 Vaus-Lacalle 等^[30]建立再灌注时选择性冠状动脉内注射丙二酸钠模型, 结果和预期一样降低了再灌注时 ROS 的产生, 限制了梗死面积, 该团队还发现丙二酸细胞膜通透性差, 但以丙二酸钠形式给药就能克服这一缺点。这种给药方式可能降低药物全身不良反应, 但是冠状动脉注射药物具有局限性, 能否成功转化到临床上需要进一步探索。

3.2 MCT1 抑制剂

除细胞内的琥珀酸以外, 再灌注时琥珀酸通过 MCT1 从组织中释放^[4,6], 引起前文所提到的与 GRP91 相关的心肌损伤; 因此学者提出 MCT1 抑制剂是否能缓解再灌注损伤。Milliken 等^[31]建立 MIRI 模型小鼠研究了琥珀酸释放机制, 结果显示 MCT1 抑制剂 (AR-C141990) 能够减少琥珀酸 30% 的释放量, 但同时增加线粒体 ROS 生成, 反而扩大 MI 范围^[31], 进一步加重心肌损伤。值得注意的是, 联合使用强效 SDH 抑制剂能够完全消除 MCT1 抑制剂引起的额外 ROS, 起到心脏保护作用, 而且这种保护作用水平高于基线对照^[31]。因此从治疗角度来看 MCT1 抑制剂和强效 SDH 抑制剂结合可能是最佳的, 这种联合给药的方式不仅维持琥珀酸在细胞内以防止其信号传导效应, 还防止其氧化生成 ROS。MCT1 抑制剂和强效 SDH 抑制剂联合用药可以减轻氧化应激和炎症反应, 从而发挥心肌保护作用, 有望成为未来治疗 MIRI 的候选药。

4 小结与展望

琥珀酸在 MIRI 病理生理过程中发挥着重要的作用, 这使其成为开发新疗法的诱人靶点, 特别是丙二酸在心肌损伤中具有重要的心脏保护作用, 因此在本文中综述了琥珀酸的发病机制以及丙二酸和其他相关治疗靶点的作用效果。随着研究人员逐渐解开琥珀酸介导的 MIRI 机制和丙二酸的作用效果, 将前沿的基础研究与更高效的药物开发实践相结合, 在更全面的临床试验基础上可能会实现开发丙二酸相关化合物, 为临床上治疗 MIRI 带来希望。不过对于琥珀酸在 MIRI 中的研究有两个需要突破的点: 第一, 目前现有的研究治疗靶点均针对灌注后的急性损伤, 然而灌注引发心肌坏死后, 巨噬细胞、中性粒细胞等炎症

细胞被招募到心脏, 导致心脏重构、纤维化, 最终导致心肌肥厚和心力衰竭^[32-34]。很少有研究探讨琥珀酸介导的慢性损伤以及相应的治疗措施。有研究^[35]报道琥珀酸与 GRP91 相结合引起心肌细胞肥大, 这可能也是琥珀酸介导的慢性损伤的一部分。同时结合前文所讲的 GRP91 相关的损伤机制, GRP91 也可能成为潜在的治疗靶点。第二, MIRI 与冠状动脉支架植入术后患者预后密切相关, 目前的研究大多数是在细胞和动物模型上进行的基础研究, 琥珀酸在人体组织中的研究很少见, 尚缺乏琥珀酸与进行血运重建术后患者预后相关事件的临床研究。若在以后的研究中检测缺血末期琥珀酸盐的累积量以及确定与不良心血管事件的相关性, 琥珀酸可能成为预测再灌注损伤的严重程度以及预后的新型预测因子。

参考文献

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10258): 1204-1222.
- [2] Liu NB, Wu M, Chen C, et al. Novel molecular targets participating in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection [J]. *Cardiol Res Pract*, 2019, 2019: 6935147.
- [3] Zhang W, Lang R. Succinate metabolism: a promising therapeutic target for inflammation, ischemia/reperfusion injury and cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1266973.
- [4] Zhang J, Wang YT, Miller JH, et al. Accumulation of succinate in cardiac ischemia primarily occurs via canonical Krebs cycle activity [J]. *Cell Rep*, 2018, 23 (9): 2617-2628.
- [5] Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS [J]. *Nature*, 2014, 515 (7527): 431-435.
- [6] Prag HA, Gruszczyk AV, Huang MM, et al. Mechanism of succinate efflux upon reperfusion of the ischaemic heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117 (4): 1188-1201.
- [7] Choi I, Son H, Baek JH. Tricarboxylic acid (TCA) cycle intermediates: regulators of immune responses [J]. *Life (Basel)*, 2021, 11 (1): 69.
- [8] Murphy MP, O'Neill LAJ. Krebs cycle reimagined: the emerging roles of succinate and itaconate as signal transducers [J]. *Cell*, 2018, 174 (4): 780-784.
- [9] Serena C, Ceperuelo-Mallafre V, Keiran N, et al. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota [J]. *ISME J*, 2018, 12 (7): 1642-1657.
- [10] Fremder M, Kim SW, Khamaysi A, et al. A transepithelial pathway delivers succinate to macrophages, thus perpetuating their pro-inflammatory metabolic state [J]. *Cell Rep*, 2021, 36 (6): 109521.
- [11] Krzak G, Willis CM, Smith JA, et al. Succinate receptor 1: an emerging regulator of myeloid cell function in inflammation [J]. *Trends Immunol*, 2021, 42 (1): 45-58.
- [12] Gilissen J, Jouret F, Pirotte B, et al. Insight into SUCNR1 (GPR91) structure and function [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 159: 56-65.
- [13] Zhang S, Liang Y, Li L, et al. Succinate: a novel mediator to promote atherosclerotic lesion progression [J]. *DNA Cell Biol*, 2022, 41 (3): 285-291.
- [14] Vargas SL, Toma I, Kang JJ, et al. Activation of the succinate receptor GPR91 in macula densa cells causes renin release [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20 (5):

- 1002-1011.
- [15] Li J, Yang YL, Li LZ, et al. Succinate accumulation impairs cardiac pyruvate dehydrogenase activity through GRP91-dependent and independent signaling pathways; therapeutic effects of ginsenoside Rb1 [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(11):2835-2847.
- [16] Wu KK. Extracellular succinate: a physiological messenger and a pathological trigger [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13):11165.
- [17] Fernández-Veledo S, Cepenuelo-Mallafre V, Vendrell J. Rethinking succinate: an unexpected hormone-like metabolite in energy homeostasis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(9):680-692.
- [18] Xu J, Zheng Y, Zhao Y, et al. Succinate/IL-1 β signaling axis promotes the inflammatory progression of endothelial and exacerbates atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:817572.
- [19] Kohlhauser M, Dawkins S, Costa ASH, et al. Metabolomic profiling in acute ST-segment-elevation myocardial infarction identifies succinate as an early marker of human ischemia-reperfusion injury [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(8):e007546.
- [20] Chouchani ET, Pell VR, James AM, et al. A unifying mechanism for mitochondrial superoxide production during ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2):254-263.
- [21] Adameova A, Horvath C, Abdul-Ghani S, et al. Interplay of oxidative stress and necrosis-like cell death in cardiac ischemia/reperfusion injury: a focus on necroptosis [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1):127.
- [22] Forte M, Schirone L, Ameri P, et al. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(10):2060-2076.
- [23] Lu YT, Li LZ, Yang YL, et al. Succinate induces aberrant mitochondrial fission in cardiomyocytes through GPR91 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6):672.
- [24] Algoet M, Janssens S, Himmelreich U, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(6):357-366.
- [25] Mills EL, Kelly B, Logan A, et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages [J]. *Cell*, 2016, 167(2):457-470. e13.
- [26] 章舒蕾, 梁亚敏, 罗潋方, 等. 琥珀酸通过活性氧途径诱导人脐静脉内皮细胞焦亡 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1):42-47.
- [27] Prag HA, Aksentijevic D, Damnhorn A, et al. Ischemia-selective cardioprotection by malonate for ischemia/reperfusion injury [J]. *Circ Res*, 2022, 131(6):528-541.
- [28] Prag HA, Pala L, Kula-Alwar D, et al. Ester prodrugs of malonate with enhanced intracellular delivery protect against cardiac ischemia-reperfusion injury in vivo [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36(1):1-13.
- [29] Fernandez-Gomez FJ, Galindo MF, Gómez-Lázaro M, et al. Malonate induces cell death via mitochondrial potential collapse and delayed swelling through an ROS-dependent pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 144(4):528-537.
- [30] Valls-Lacalle L, Barba I, Miró-Casas E, et al. Selective inhibition of succinate dehydrogenase in reperfused myocardium with intracoronary malonate reduces infarct size [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2442.
- [31] Milliken AS, Nadtochiy SM, Brookes PS. Inhibiting succinate release worsens cardiac reperfusion injury by enhancing mitochondrial reactive oxygen species generation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(13):e026135.
- [32] Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F. Cellular recruitment in myocardial ischaemia/reperfusion injury [J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(6):590-601.
- [33] Zuidema MY, Zhang C. Ischemia/reperfusion injury: the role of immune cells [J]. *World J Cardiol*, 2010, 2(10):325-332.
- [34] Smiley D, Smith MA, Carreira V, et al. Increased fibrosis and progression to heart failure in MRL mice following ischemia/reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2014, 23(6):327-334.
- [35] Aguiar CJ, Rocha-Franco JA, Sousa PA, et al. Succinate causes pathological cardiomyocyte hypertrophy through GPR91 activation [J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12:78.

收稿日期:2024-03-03

更 正

《心血管病学进展》2024 年第 45 卷第 4 期 379 ~ 384 页已发表的文章《Calhex231 通过细胞焦亡改善大鼠心肌梗死面积及心肌纤维化》中, 379 页脚注基金项目中第二项: “黑龙江省自然科学基金(JJ2023LH1159)” 更正为“黑龙江省自然科学基金(LH2023H022)”, 特此证明。

本刊编辑部