

烟酰胺单核苷酸通过增强线粒体自噬抑制急性心肌梗死中的铁死亡

李雅佳 刘弟世闻 赵欣 韩雪钰 王学文 曹真 付韞韬 赵庆彦

(武汉大学人民医院心血管内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室,湖北 武汉 430060)

【摘要】目的 探究烟酰胺单核苷酸(NMN)是否可通过调节线粒体自噬抑制铁死亡,改善急性心肌梗死(AMI)后的炎症反应和心脏功能。**方法** 研究为前瞻性对照研究,30只成年雄性SD大鼠随机分为3组:对照组(Sham组)、AMI组和AMI+NMN组,每组10只。超声心动图检测各组SD大鼠左室舒张末容积、左室收缩末容积、左心室短轴缩短率和左室射血分数(LVEF)等指标;HE染色评估左心室的炎症反应水平;Masson染色检测左心室纤维化程度;普鲁士蓝染色检测组织的铁离子沉积;透射电镜检测组织的线粒体结构;蛋白质印迹法检测铁死亡相关指标线粒体铁蛋白(FTMT)、谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)和溶质载体家族7成员11(SLC7A11),线粒体自噬相关指标PTEN诱导激酶1(PINK1)、微管相关蛋白1轻链3(LC3)-I、LC3-II和沉默信息调节因子1(SIRT1)的表达水平。**结果** 与Sham组相比,AMI组大鼠左室舒张末容积和左室收缩末容积显著增加($P<0.05$),左心室短轴缩短率和LVEF显著下降($P<0.05$);左心室组织的炎症水平、纤维化程度和铁离子沉积增加,线粒体损伤程度加重;FTMT、GPX4、SLC7A11和SIRT1蛋白的表达水平明显下降($P<0.05$),PINK1蛋白表达水平和LC3-II与LC3-I蛋白表达水平的比值上升($P<0.05$)。与AMI组相比,AMI+NMN组的LVEF增加($P<0.05$);左心室组织的炎症水平、纤维化程度和铁离子沉积降低,线粒体损伤程度减轻;FTMT、GPX4、SLC7A11和SIRT1蛋白的表达水平升高($P<0.05$),PINK1蛋白表达水平和LC3-II与LC3-I蛋白表达水平的比值上升($P<0.05$)。**结论** 大鼠AMI后,心肌组织内线粒体自噬水平升高,但不能适应缺氧极端环境的变化,心肌细胞铁死亡增加,补充NMN可上调SIRT1的表达,增强线粒体自噬功能,及时清除损伤的线粒体,减轻心肌细胞铁死亡,从而改善大鼠AMI后的炎症反应和心脏功能。

【关键词】 急性心肌梗死;烟酰胺单核苷酸;烟酰胺腺嘌呤二核苷酸;线粒体自噬;铁死亡

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.04.019

Nicotinamide Mononucleotide Inhibits Ferroptosis in Acute Myocardial Infarction by Enhancing Mitophagy

LI Yajia, LIU Dishuwen, ZHAO Xin, HAN Xueyu, WANG Xuewen, CAO Zhen, FU Yuntao, ZHAO Qingyan

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Objective To investigate whether nicotinamide mononucleotide (NMN) can inhibit ferroptosis in cardiomyocytes and improve inflammatory response and cardiac function after acute myocardial infarction (AMI) by modulating mitophagy. **Methods** In this prospective controlled study, 30 adult male SD rats were randomized into 3 groups: the Sham group, the AMI group, and the AMI+NMN group, with 10 rats in each group. Echocardiography was used to detect left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular fraction shortening (LVFS), and left ventricular ejection fraction (LVEF) in the left ventricle of SD rats in each group; HE staining was used to assess the level of the inflammatory response of the left ventricle; Masson staining was used to detect the degree of fibrosis of the left ventricle; Prussian blue staining was used to detect tissue iron ion deposition; transmission electron microscopy to detect the mitochondrial structure of tissues; Western blotting to detect the expression levels of ferroptosis-related indexes mitochondrial ferritin (FTMT), glutathione peroxidase 4 (GPX4), and solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) as well as mitochondrial autophagy-related indexes PTEN-induced kinase 1 (PINK1), microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3)-I and LC3-II, and silence information regulator 1 (SIRT1). **Results** Compared with the Sham group, the LVEDV and LVESV in the AMI group were significantly higher ($P<0.05$), and the LVFS and LVEF were significantly lower ($P<0.05$); the level of inflammation, the degree of fibrosis, and the iron deposition in the left ventricular tissue were increased, and the degree of mitochondrial damage was aggravated; the expression levels of FTMT, GPX4, SLC7A11, and SIRT1 were significantly lower ($P<0.05$), and the PINK1 protein expression level and the ratio of the LC3-II to LC3-I

基金项目:国家自然科学基金(82170312)

通信作者:赵庆彦, E-mail: ruyan71@163.com

protein expression level increased ($P < 0.05$). Compared with the AMI group, the LVEF of the AMI+NMN group was increased ($P < 0.05$); the inflammation level, degree of fibrosis, and iron deposition of the left ventricular tissues were reduced, and the degree of mitochondrial damage was reduced; the expression levels of the FTMT, GPX4, SLC7A11, and SIRT1 proteins were increased ($P < 0.05$), and the levels of the PINK1 protein expression and the ratio of the LC3- II to LC3- I protein expression levels were increased ($P < 0.05$). **Conclusion** After acute myocardial infarction in rats, the level of mitophagy in myocardial tissues was elevated. Still, it could not adapt to the changes in the extreme environment of hypoxia, and the ferroptosis of cardiomyocytes was increased. Supplementation of NMN could upregulate SIRT1 expression and enhance the function of mitophagy, remove damaged mitochondria in time, and alleviate the ferroptosis of cardiomyocytes, thus improving the inflammatory response and cardiac function after acute myocardial infarction in rats.

[Keywords] Acute myocardial infarction; Nicotinamide mononucleotide; Nicotinamide adenine dinucleotide; Mitophagy; Ferroptosis

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 发生于冠状动脉急性阻塞的情况下, 导致心肌组织缺乏充足的血液供应, 由此引发心肌细胞缺血或梗死^[1]。尽管心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 后可采用再灌注治疗来修复病变血管, 但由于全球各地医疗条件的不同和技术水平的差异, 并非所有 AMI 患者都能够获得及时有效的治疗。鉴于心肌细胞的不可再生特性, 对幸存的心肌细胞进行及时有效的挽救显得尤为关键, 有助于减小梗死面积, 并最大程度地保护心脏的泵血功能。

目前的研究表明, MI 后心肌细胞主要通过坏死、凋亡、坏死性凋亡和细胞焦亡等方式发生死亡, 这些死亡方式并非独立存在, 往往混杂在一起, 它们是造成 MI 后心肌损伤的主要因素。随着对铁死亡的深入研究, 发现铁死亡是 MI 后心肌细胞发生的重要细胞死亡方式之一^[2]。研究^[3]发现, 铁死亡相关基因的差异性表达对 MI 患者具有显著的诊断意义。通过对 MI 小鼠模型进行定量蛋白质组学分析发现, 谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的下调促进了 MI 时心肌细胞的铁死亡^[4]。Song 等^[5]发现来源于人脐带血间充质干细胞的外泌体可通过抑制铁死亡减轻 AMI 小鼠的心肌损伤。铁死亡是一种铁离子依赖性的脂质过氧化程序性细胞死亡方式^[6]。铁死亡细胞的形态特征主要体现在线粒体的变化上, 包括线粒体膜密度的增加、线粒体收缩、嵴的损伤以及外膜的破裂等^[7]。线粒体是细胞能量代谢的中心, 当线粒体膜的破坏达到一定程度时, 细胞将不可逆地死亡^[8]。线粒体自噬能够清除功能失调或多余的线粒体, 减少细胞内活性氧释放, 从而发挥保护作用, 因此及时清除受损的线粒体对于维持细胞稳态和活力至关重要^[9]。线粒体自噬过强或过弱都会对细胞造成不利影响^[10]。

烟酰胺单核苷酸 (nicotinamide mononucleotide, NMN) 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 的前体物质。NAD 影响许多细胞过程, 包括能量代谢、DNA 修复和免疫调节等^[11]。此外, NMN 可改善线粒体自噬^[12], 恢复和改

善线粒体功能^[13]。生物体内 NAD 水平升高会激活沉默信息调节因子 1 (silence information regulator 1, SIRT1), 改善线粒体氧化代谢水平, 调节线粒体功能和自噬^[14]。APP/PS1 小鼠是一种常用于阿尔茨海默病研究的转基因小鼠模型, 研究发现运动或口服 NMN 可改善 APP/PS1 小鼠的线粒体自噬功能, 减轻阿尔茨海默病的病理变化并改善认知功能^[15]。NMN 的长期治疗已被证明可通过增强颗粒细胞的线粒体自噬水平改善年龄相关的卵巢储备减少^[16]。Yagi 等^[17]发现 NMN 给药减少了 p32cKO 小鼠的溶酶体损伤, 改善了线粒体的自噬功能和铁死亡, 缓解了 p32cKO 小鼠的心脏功能障碍。在 AMI 中, NMN 是否可通过调节线粒体自噬抑制心肌细胞的铁死亡仍不清楚。因此, 本研究建立 AMI 大鼠模型, 用 NMN 进行干预, 探究 NMN 是否可通过调节线粒体自噬抑制心肌细胞的铁死亡, 改善 AMI 后的炎症反应和心脏功能。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

SPF 级雄性 SD 大鼠购于三峡大学 [许可证号: SYXK(鄂)2022-0061], 体重 210~250 g, 适应性饲养 1 周后开始做实验。本研究遵从《美国国立卫生研究院实验动物研究指南》, 并通过武汉大学人民医院实验动物福利伦理审查委员会审批 [WDRM 动(福)第 20191211 号]。将 30 只成年雄性 SD 大鼠随机分为 3 组: 对照组 (Sham 组)、AMI 组和 AMI+NMN 组, 每组 10 只。使用新鲜配制的 2% 戊巴比妥钠 (剂量 50 mg/kg) 腹腔注射麻醉 SD 大鼠, 通过结扎 SD 大鼠冠状动脉前降支构建 AMI 模型^[18]。Sham 组只穿线不结扎, AMI 组和 AMI+NMN 组通过结扎 SD 大鼠冠状动脉前降支构建 AMI 模型。AMI+NMN 组在 AMI 模型建立成功, 麻醉苏醒后立即注射 NMN ($400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[19], 持续腹腔注射两周) 干预治疗, 另外两组每天腹腔注射等量生理盐水, 连续注射两周后进行下一步检测。

1.2 超声心动图检查

SD 大鼠饲养两周后进行经胸超声心动图检查。

将大鼠放入连接异氟醚气体的透明箱中进行麻醉,然后使用超声成像系统(VINNO 6 VET)进行超声心动图检查。将探头置于胸骨旁左心室长轴切面,通过 M 型超声心动图检查左心室长轴横截面的心脏功能,测量 SD 大鼠的左室舒张末容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)、左室收缩末容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)和左心室短轴缩短率(left ventricular fraction shortening, LVFS)等参数,其测量结果取 3 个心动周期的平均测量值。

1.3 心肌组织病理学检测

将大鼠麻醉完成后固定于手术台开胸,迅速剪取分离心脏,将整个心脏置于 4% 多聚甲醛固定,经二甲苯及乙醇梯度脱水后石蜡包埋,取 5 μm 厚组织切片。对于 HE 染色,切片用苏木精染色 10 min,然后用苯胺蓝染色 5 min,最后用 1% 乙酸溶液染色 2 min。对于 Masson 染色,切片在苏木精染液中浸泡过夜后,把切片浸于苏木精染液中 65 $^{\circ}\text{C}$ 加热 30 min,自来水洗 30 s 后,在丽春红酸性复红液中浸染 1 min,流水稍洗,于 1% 盐酸乙醇中分化 1 min。稍洗后于冰醋酸水溶液中浸染 6 min。稍洗后于 1% 磷钼酸水溶液中浸染约 1 min 后,稍微沥干后浸于苯胺蓝液中浸染 8~15 s。最后分别用 1% 冰醋酸漂洗分化、无水乙醇脱水和二甲苯透明后封片。对于普鲁士蓝染色,将等体积的亚铁氰化钾溶液和盐酸混合,制成有效的铁染色溶液。然后将切片置于工作溶液孵育 3 min。

1.4 透射电镜

取约 1 mm^3 大鼠左心室心肌组织,置于预冷的电镜固定液(赛维尔,中国武汉)中 2 h,磷酸盐缓冲盐水漂洗后将组织块置于 1% 锇酸中,室温避光条件下固定 2 h。固定完成后依次使用乙醇、丙酮脱水,将组织块包埋于环氧树脂中,放于烤箱聚合 48 h。树脂块于

超薄切片机进行切片,枸橼酸铅溶液染色。干燥后在透射电镜(HITACHI, HT7800)下观察线粒体形态和心肌细胞间闰盘的结构。

1.5 蛋白质印迹法

取大鼠左心室组织,加入 RIPA 裂解液后研磨成组织匀浆,4 $^{\circ}\text{C}$ 离心后,取上清液,使用 BCA 蛋白检测试剂盒(碧云天,中国)定量。十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离并转至聚偏二氟乙烯膜,封闭后分别加入 β -actin(三鹰,中国,1:1 000)、线粒体铁蛋白(mitochondrial ferritin, FTMT)(Genetex, 美国,1:1 000)、GPX4(Abcam, 英国,1:1 000)、溶质载体家族 7 成员 11(solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)(三鹰,中国,1:1 000)、PTEN 诱导激酶 1(PTEN induced kinase 1, PINK1)(GeneTex, 美国,1:1 000)、微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)(MBL, 日本,1:1 000)和 SIRT1(ABclonal, 中国,1:1 000),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。二抗孵育后显色,使用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值^[20]。

1.6 统计分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用 Bonferroni 校正后的单因素方差分析进行统计分析,对非正态分布的数据,使用 Kruskal-Wallis 非参数检验比较多组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠超声心动图检查结果比较

干预两周后,超声心动图检查结果显示(图 1),与 Sham 组相比,AMI 组 LVEDV 显著增加($P < 0.05$),LVESV 显著增加($P < 0.05$),LVEF 显著降低($P < 0.05$),LVFS 显著降低($P < 0.05$);和 AMI 组比较,AMI+NMN 组 LVEF 增加($P < 0.05$),LVFS、LVEDV 和 LVESV 则无明显差异($P > 0.05$)(表 1)。

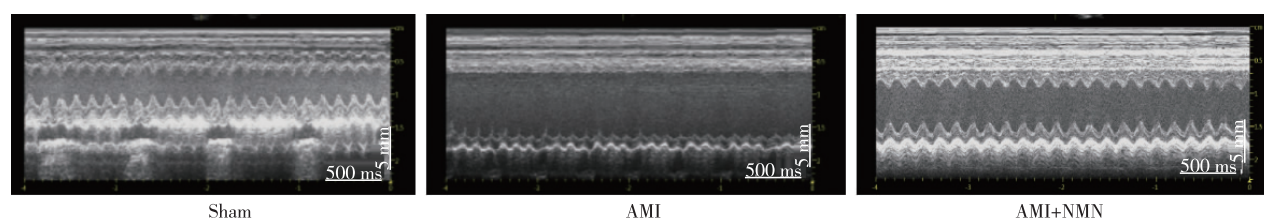


图 1 大鼠左心室超声心动图图像

2.2 各组大鼠心肌组织形态变化

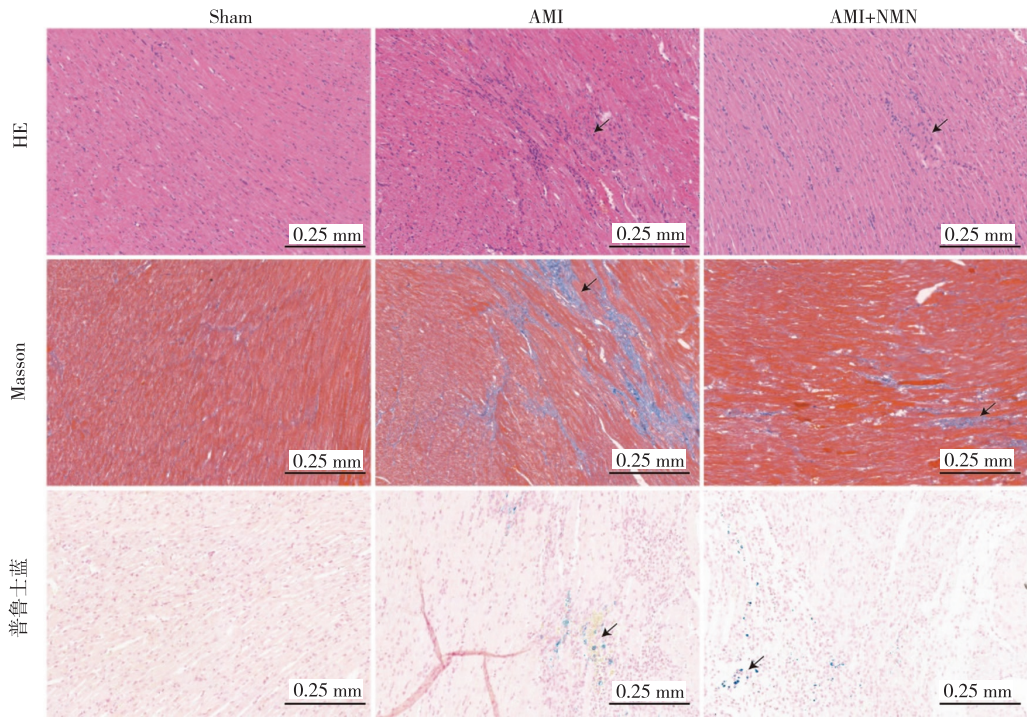
HE 染色结果显示,Sham 组大鼠心肌组织结构完整,心肌细胞形态规则,细胞排列紧密整齐,未见形态结构改变;AMI 组大鼠心肌细胞排列紊乱,可见炎症细胞浸润(图 2 黑色箭头所示);AMI+NMN 组大鼠心肌组织结构较 AMI 组完整,细胞损伤及炎症细胞浸润

明显减轻。Masson 染色结果显示,AMI 组大鼠心肌组织出现较多蓝色胶原纤维沉积(图 2 黑色箭头所示),AMI+NMN 组蓝色胶原纤维较 AMI 组减少。普鲁士蓝染色结果显示,Sham 组大鼠心肌组织几乎无铁离子沉积,而 AMI 组较 AMI+NMN 组普鲁士蓝阳性细胞明显增多(图 2 黑色箭头所示)。

表 1 各实验组超声心动图指标比较($n=6, \bar{x} \pm s$)

指标	Sham 组	AMI 组	AMI+NMN 组
LVEF/%	81.68 \pm 1.81	64.19 \pm 3.46 ^a	69.36 \pm 3.66 ^b
LVFS/%	44.92 \pm 1.90	30.96 \pm 2.53 ^a	34.64 \pm 2.58 ^c
LVEDV/mL	0.53 \pm 0.19	1.00 \pm 0.18 ^a	0.97 \pm 0.24 ^c
LVESV/mL	0.10 \pm 0.04	0.36 \pm 0.08 ^a	0.30 \pm 0.11 ^c

注:^a表示与 Sham 组相比, $P<0.05$;^b表示与 AMI 组相比, $P<0.05$;^c表示与 AMI 组相比, $P>0.05$ 。



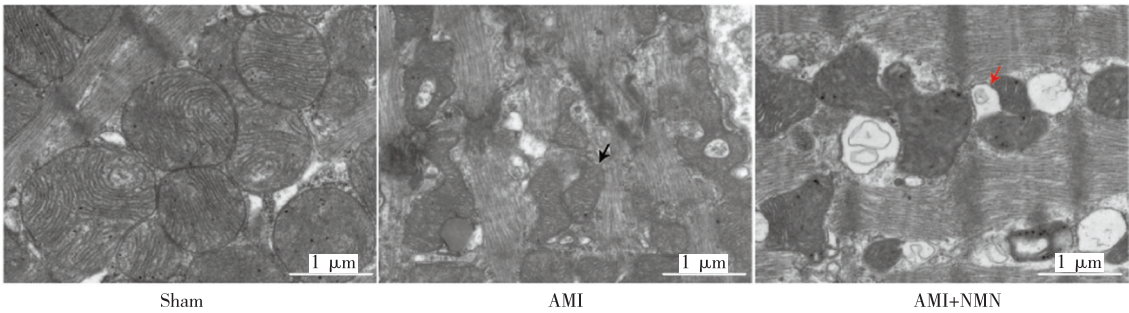
注:HE 染色的黑色箭头表示炎症细胞浸润;Masson 染色的黑色箭头表示胶原纤维沉积;普鲁士蓝染色的黑色箭头表示铁离子沉积。

图 2 各实验组大鼠左心室心肌组织 HE、Masson 和普鲁士蓝染色结果($n=3, \times 200$)

2.3 心肌组织线粒体结构和心肌细胞间闰盘结构的比较

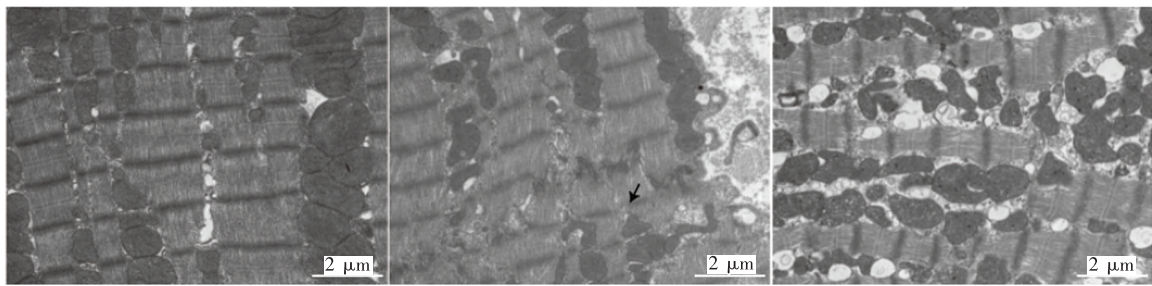
透射电镜扫描结果表明,Sham 组心肌组织线粒体排列清楚,结构完整,线粒体嵴清晰可见;而 AMI 组心肌组织中的线粒体变圆缩小,线粒体嵴断裂、减少甚至消失,可观察到线粒体自噬体的存在;AMI+NMN 组线粒体损伤较 AMI 组减轻,但仍有线粒体嵴断裂,与

AMI 组相比,线粒体自噬体增多(图 3)。透射电镜扫描结果显示,Sham 组心肌细胞间闰盘与心肌纤维长轴垂直,结构完整,排列整齐;AMI 组部分心肌细胞间的闰盘结构遭到破坏,排列杂乱;与 AMI 组相比,AMI+NMN 组心肌细胞间闰盘结构完整性较好,并且在透射电镜扫描的低倍镜视野中可看到较多的线粒体自噬体(图 4)。



注:黑色箭头代表线粒体结构被破坏,红色箭头代表线粒体自噬体的形成。

图 3 透射电镜扫描各实验组大鼠心肌组织线粒体结构($n=3, \times 12\ 000$)



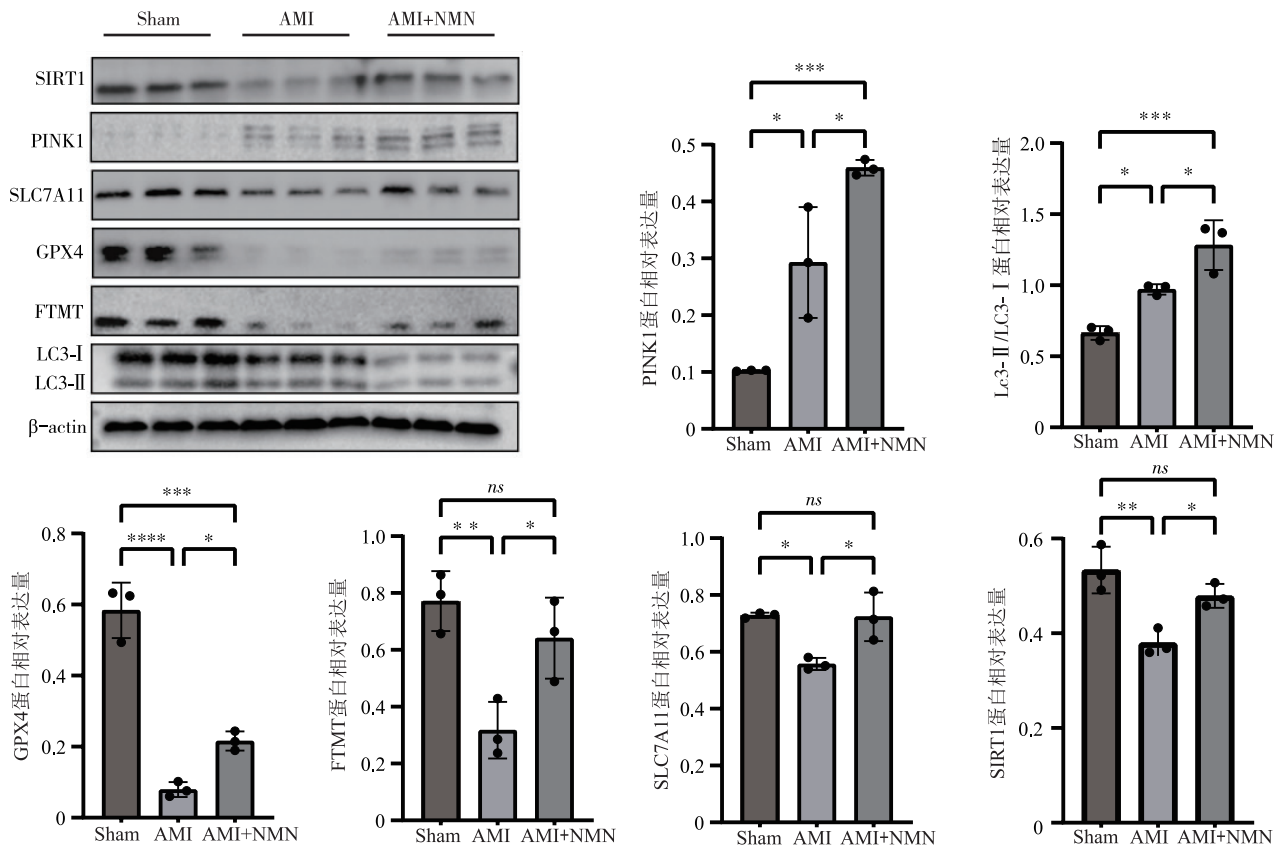
注:黑色箭头代表闰盘结构被破坏。

图 4 透射电镜扫描各实验组大鼠心肌组织间闰盘结构($n=3, \times 5\ 000$)

2.4 各组大鼠心肌组织铁死亡和线粒体自噬相关蛋白的表达水平

与 Sham 组相比,AMI 组的 FTMT、GPX4、SLC7A11 和 SIRT1 蛋白表达水平显著下降($P<0.05$);与 AMI 组相比,AMI+NMN 组 FTMT、GPX4、SLC7A11 和 SIRT1

表达水平上升($P<0.05$)。与 Sham 组相比,AMI 组大鼠的 PINK1 表达和 LC3-II 与 LC3-I 表达的比值显著上升($P<0.05$)。与 AMI 组相比,AMI+NMN 组大鼠的 PINK1 表达和 LC3-II 与 LC3-I 表达的比值上升($P<0.05$)(图 5)。



注: *、**、*** 和 **** 分别表示 $P<0.05$ 、 $P<0.01$ 、 $P<0.001$ 和 $P<0.0001$; ns 为无统计学意义。

图 5 各实验组铁死亡相关蛋白和线粒体自噬相关蛋白的表达水平($n=3$)

3 讨论

已有很多研究证明 NAD 可减轻 MI 后心肌组织损伤,减轻 MI 后的炎症和纤维化。Tannous 等^[21]研究发现,补充 NAD 可改善线粒体复合物 II 和 IV 以及柠檬酸合酶的活性,通过降低心肌组织中聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (poly ADP-ribose polymerase, PARP1) 的水平来减轻 MI 后的炎症和纤维化。静脉注射 NAD 可减轻

缺血再灌注大鼠心肌细胞的凋亡损伤^[22]。本团队的实验结果也显示,与对照组大鼠相比,AMI 大鼠心肌组织的炎症细胞浸润增加,纤维化程度加重。NMN 干预则可减轻心肌组织的炎症反应和纤维化程度,改善 AMI 后心脏的结构重构。

自噬在处理受损或衰老的细胞器(如线粒体)中起着关键作用。线粒体是细胞活性氧的主要来源,线

粒体自噬能力过弱可能使受损的线粒体残留,造成细胞氧化应激损伤甚至铁死亡。研究^[23]发现, Park2^{-/-}小鼠和 Pgam5^{-/-}小鼠在 MI 损伤后,线粒体自噬受到抑制,MI 面积增大,心脏损伤加重。AMI 期间,心肌细胞处于缺血缺氧状态,经历能量损失,自噬途径可通过维持基础代谢需求起到保护作用。在缺血性心脏中,AMP 活化的蛋白质激酶激活,心肌细胞自噬增强,以清除功能障碍的线粒体^[10]。已经有研究证明,NMN 可改善线粒体自噬,恢复和改善线粒体功能。NAD 水平升高会激活 SIRT1,研究表明 SIRT1 可改善线粒体氧化代谢水平,调节线粒体功能和自噬。补充 NAD 可激活 SIRT1,刺激自噬体形成并增强基础自噬水平,而 SIRT1 的缺乏则会抑制自噬水平^[9]。本团队的研究表明,与对照组相比,AMI 大鼠心肌组织的线粒体自噬水平增强,并且 NMN 干预可上调 AMI 大鼠 SIRT1 蛋白的表达,增强 AMI 大鼠的线粒体自噬水平。

铁死亡是 AMI 患者心肌细胞发生死亡的重要形式之一,与 AMI 后心脏功能的恶化密切相关^[24]。线粒体自噬是一种特殊的自噬形式,铁死亡与线粒体自噬密切相关,但线粒体自噬的强度与铁死亡的关系仍存在争议。Yang 等^[25]研究发现,新型线粒体靶向性硫化氢供体 AP39 通过靶向 PINK1/Parkin 信号通路抑制线粒体自噬和心肌细胞铁死亡,从而改善 MI 大鼠的心肌纤维化。Li 等^[26]发现,线粒体定位蛋白含 CDGSH 铁硫结构域蛋白 3 (CDGSH iron-sulfur domain-containing protein 3, Cisd3) 敲低可显著加速脂质过氧化,引起细胞内铁积累,促进细胞铁死亡。激活线粒体自噬可通过清除受损的线粒体减轻 Cisd3 敲低诱导的铁死亡。Yagi 等^[17]研究发现,补充 NAD 前体 NMN 可改善小鼠的心脏功能并延长寿命,恢复线粒体的自噬功能,改善线粒体功能障碍导致的铁死亡。有研究^[17]表明,补充 NMN 可提高 p32cKO 小鼠体内 NAD 水平,增强溶酶体的酸化和功能,改善自噬,清除受损的细胞器和代谢废物,减少铁和脂质过氧化物的积累,抑制小鼠心肌组织内铁死亡的发生。本团队当前的研究结果显示,NMN 能减轻 AMI 后心肌组织的铁死亡,推测可能是通过升高体内 NAD 的水平,上调 SIRT1 的表达,修复溶酶体功能,从而提高 AMI 大鼠的线粒体自噬水平实现的。

本研究通过构建 AMI 大鼠模型,探讨了 NMN 对 AMI 后心肌损伤的保护机制。本研究提供以下证据:(1)NMN 可减轻 AMI 大鼠心肌组织的铁死亡和炎症反应,同时改善心脏功能;(2)NMN 可提高 AMI 大鼠心肌组织 SIRT1 表达水平和线粒体自噬水平,减少心肌细胞铁死亡的发生。本研究初步探索了 NMN 对

AMI 后心脏保护作用的效果,但仍存在一些局限性,需要在未来的研究中加以改进。首先,本研究的样本量相对较小,每组仅包含了 10 只大鼠。未来的研究中,增加样本量将有助于增强研究结论的可信度和外推性。其次,本研究仅采用了 SD 大鼠作为实验模型,无法全面代表所有可能受到影响的生物群体。此外,本研究中 NMN 的干预时间仅为两周,这一短期干预可能不足以观察到长期的生物学效应和潜在的慢性适应性变化。因此,未来的研究应考虑延长干预时间,以更好地理解 NMN 对心脏功能的长期影响及其可能的持续保护作用。最后,本研究主要在动物整体和组织器官水平探讨了 NMN 对 AMI 后心肌细胞铁死亡的抑制作用,但缺乏细胞和分子水平的深入验证。未来研究需要通过细胞实验和分子机制探讨,进一步确认 NMN 抑制 AMI 大鼠铁死亡的具体机制,揭示其潜在的治疗价值。

综上所述,大鼠 AMI 后,心肌细胞内线粒体自噬水平升高,但不能适应缺氧极端环境的变化,心肌细胞铁死亡增加,补充 NMN 可上调 SIRT1 蛋白的表达,增强线粒体自噬功能,减轻心肌细胞铁死亡,从而改善大鼠 AMI 后的心脏功能。本研究的结果将有助于更好地探索 AMI 治疗的新靶点,同时也突显了 NMN 在该领域潜在的临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] Stanley WC. Cardiac energetics during ischaemia and the rationale for metabolic interventions[J]. *Coron Artery Dis*, 2001, 12 suppl 1: S3-S7.
- [2] Komai K, Kawasaki NK, Higa JK, et al. The role of ferroptosis in adverse left ventricular remodeling following acute myocardial infarction[J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1399.
- [3] Huang L, Wang X, Hu B, et al. Expression levels and clinical significance of ferroptosis-related genes in patients with myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 1870.
- [4] Park TJ, Park JH, Lee GS, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 835.
- [5] Song Y, Wang B, Zhu X, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs exosome attenuate myocardial injury by inhibiting ferroptosis in acute myocardial infarction mice[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2021, 37(1): 51-64.
- [6] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [7] Fu C, Cao N, Zeng S, et al. Role of mitochondria in the regulation of ferroptosis and disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1301822.
- [8] Kramer P, Bressan P. Our (mother's) mitochondria and our mind[J]. *Perspect Psychol Sci*, 2018, 13(1): 88-100.
- [9] Granata S, Votrico V, Spadaccino F, et al. Oxidative stress and ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: focus on ferroptosis, mitophagy and new antioxidant[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4): 769.
- [10] Li A, Gao M, Liu B, et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 444.
- [11] Rahman SU, Qadeer A, Wu Z. Role and potential mechanisms of nicotinamide

mononucleotide in aging[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(2):565-583.

[12] Sun L, Zhang W. Preconditioning of mesenchymal stem cells with ghrelin exerts superior cardioprotection in aged heart through boosting mitochondrial function and autophagy flux[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 903:174142.

[13] Kiss T, Nyúl-Tóth Á, Balasubramanian P, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) supplementation promotes neurovascular rejuvenation in aged mice: transcriptional footprint of SIRT1 activation, mitochondrial protection, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects [J]. *Geroscience*, 2020, 42 (2): 527-546.

[14] Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, et al. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (9):3374-3379.

[15] Wu W, Yuan S, Tang Y, et al. Effect of exercise and oral niacinamide mononucleotide on improving mitochondrial autophagy in Alzheimer's disease [J]. *Nutrients*, 2023, 15(13):2851.

[16] Huang P, Zhou Y, Tang W, et al. Long-term treatment of Nicotinamide mononucleotide improved age-related diminished ovary reserve through enhancing the mitophagy level of granulosa cells in mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 101:108911.

[17] Yagi M, Do Y, Hirai H, et al. Improving lysosomal ferroptosis with NMN administration protects against heart failure[J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(12):e202302116.

[18] Yu BT, Yu N, Wang Y, et al. Role of miR-133a in regulating TGF-β1 signaling pathway in myocardial fibrosis after acute myocardial infarction in rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(19):8588-8597.

[19] Wang X, Hu X, Yang Y, et al. Nicotinamide mononucleotide protects against β-amyloid oligomer-induced cognitive impairment and neuronal death [J]. *Brain Res*, 2016, 1643:1-9.

[20] Liu D, Wu H, Cui S, et al. Comprehensive optimization of Western blotting[J]. *Gels*, 2023, 9(8):652.

[21] Tannous C, Ghali R, Karoui A, et al. Nicotinamide riboside supplementation restores myocardial nicotinamide adenine dinucleotide levels, improves survival, and promotes protective environment post myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(6):1385-1396.

[22] Zhang Y, Wang B, Fu X, et al. Exogenous NAD(+) administration significantly protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in rat model[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(8):3342-3350.

[23] Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, Galluzzi L. Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(11):1812-1824.

[24] Laukaitiene J, Gujyte G, Kadusevicius E. Cardiomyocyte damage: ferroptosis relation to ischemia-reperfusion injury and future treatment options[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16):12846.

[25] Yang T, Yang Q, Lai Q, et al. AP39 inhibits ferroptosis by inhibiting mitochondrial autophagy through the PINK1/parkin pathway to improve myocardial fibrosis with myocardial infarction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165:115195.

[26] Li Y, Wang X, Huang Z, et al. Cisd3 inhibition drives cystine-deprivation induced ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(9):839.

收稿日期:2024-07-05

读者 · 作者 · 编者

《心血管病学进展》医学论文中可直接使用的英文缩略语

在医学论文中正确、合理地使用专业名词缩略语可达到精简文字、节省篇幅,使文章读起来更精确易懂的目的。现将心血管专业医学领域中大家熟知的专业名词及专业机构缩略语公布如下(表1),在本刊论文中以下英文缩略语可不再注释其中文。

表 1 《心血管病学进展》医学论文中可直接使用的英文缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
WHO	世界卫生组织	RNA	核糖核酸
FDA	美国食品药品监督管理局	CT	计算机断层成像
NYHA	纽约心脏协会	MRI	磁共振成像
OR	优势比	PCR	聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	逆转录聚合酶链反应
RR	相对危险度	PM _{2.5}	细颗粒物
CI	可信区间	PaO ₂	动脉血氧分压
ROC 曲线	受试者操作特征曲线	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AUC	曲线下面积	TIMI	心肌梗死溶栓治疗临床试验
DNA	脱氧核糖核酸	NO	一氧化氮
ATP	腺苷三磷酸	CO ₂	二氧化碳
ACC	美国心脏病学会	HE 染色	苏木精-伊红染色
ESC	欧洲心脏病学会	ICU	重症监护病房
AHA	美国心脏协会	CCU	冠心病监护病房

本刊编辑部