

## 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体在心力衰竭中的研究进展

刘蕊<sup>1</sup> 刘永铭<sup>2</sup>

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第一医院老年心血管科/甘肃省老年疾病临床医学研究中心, 甘肃 兰州 730030)

**【摘要】** 心力衰竭作为全球性的重要卫生难题, 因其复杂多样的发病机制, 当下临床有效的治疗方法相对匮乏。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 属于肿瘤坏死因子超家族, 因其可通过和受体结合, 选择性地介导肿瘤细胞凋亡而在肿瘤治疗领域备受关注。近些年来, 研究发现 TRAIL 不仅能发挥抗肿瘤作用, 在心力衰竭相关的心肌细胞死亡和心室重塑的过程中也发挥着重要的作用。现综述 TRAIL 介导的信号通路及其在心力衰竭发生发展中的作用机制, 探讨 TRAIL 及其受体在心力衰竭临床诊治中的潜在价值, 以期心力衰竭提供新的治疗途径。

**【关键词】** 心力衰竭; 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体; 细胞凋亡

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.04.009

## Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand in Heart Failure

LIU Rui<sup>1</sup>, LIU Yongming<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China; 2. Geriatric Cardiovascular Department, The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Provincial Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Lanzhou 730030, Gansu, China)

**【Abstract】** Heart failure, a global public health concern, has a complex and multifarious cause. At present, there are few clinical treatments available. The tumor necrosis factor superfamily's tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), has drawn extensive attention in tumor therapy for its ability to selectively induce apoptosis in tumor cells through receptor attachment. Recent studies have demonstrated that TRAIL not only exerts anti-tumor effects but also plays important biological roles in processes related to heart failure, including myocardial cell death and cardiac remodeling. This review delves into the signaling pathway mediated by TRAIL, the mechanisms of its action in the occurrence and development of heart failure, and explores the potential value of TRAIL and its receptors in the clinical diagnosis and treatment of heart failure, providing new treatments for heart failure patients.

**【Keywords】** Heart failure; Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; Apoptosis

心力衰竭 (heart failure, HF) 是一种由于心脏的泵血能力下降引起肺循环和/或体循环出现淤血、器官/组织的血液供应减少, 无法满足机体新陈代谢需要的临床综合征<sup>[1]</sup>。HF 影响着全球数百万人, 其居高不下的死亡率给全球公共卫生系统造成了巨大负担<sup>[2]</sup>。肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL), 是属于肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 超家族的细胞因子, 最初因为它能够通过和死亡受体 (death receptor, DR) 4 和 DR5 结合诱导肿瘤细胞凋亡, 对正常细胞无凋亡效应而被发现<sup>[3]</sup>。目前, TRAIL 是抗癌靶向治疗的研究热点<sup>[4]</sup>。与大多数 TNF 超家族细胞

因子相似, TRAIL 介导的信号通路具有多效性, 除了诱导肿瘤细胞凋亡外, TRAIL 还能引起坏死性凋亡<sup>[5]</sup>, 促进正常细胞分化、增殖和血管生成<sup>[6-8]</sup>。近年来的研究表明, TRAIL 不仅发挥抗肿瘤作用, 还在 HF 的病理过程中发挥着重要作用, 然而其作用机制尚未完全阐明, 需要进一步深入研究。本文综述了 TRAIL 介导的信号通路及其在 HF 中的作用机制, 探讨 TRAIL 及其受体用于 HF 临床诊治的潜在价值, 以期 HF 提供新的治疗途径。

### 1 TRAIL 介导的信号通路

TRAIL 在人体内以两种形式存在: 一种是在各种类型细胞中表达的跨膜蛋白, 另一种是由膜结合的

TRAIL 裂解形成可溶性配体<sup>[9]</sup>。这两种形式均需与 TRAIL 受体结合来发挥其生物学功能,其受体包括 DR4 和 DR5、诱骗受体(decoy receptor, DcR)1 和 DcR2 及可溶性受体护骨因子(osteoprotegerin, OPG)。TRAIL 与其 DR4/DR5 结合后,触发启动 Fas 相关死亡结构域蛋白(Fas-associated protein with death domain, FADD),通过募集胱天蛋白酶(caspase)8/10 前体,从而形成死亡诱导复合物。活化的 caspase-8/10 通过非线粒体依赖型(外源性)途径或线粒体依赖型(内源性)途径传递细胞凋亡的信号,前者经 caspase-8/10 活化后通过瀑布式水解反应激活 caspase-3、6 和 7 诱导细胞凋亡,后者经 caspase-8/10 活化后形成截短型 BH3 相互作用结构域死亡激动剂(truncated BH3 interacting-domain death agonist, tBID)作用于线粒体,随之释放细胞色素 c,最终形成细胞凋亡体引发细胞凋亡<sup>[10]</sup>。二者间也存在相互作用,外源性凋亡途径中活化的 caspase-8 触发 tBID 的形成,作用于线粒体,诱导内源性细胞凋亡<sup>[11]</sup>。此外,TRAIL 还能激活非经典凋亡信号传导通路,如核因子  $\kappa$ B 信号通路通过募集 FADD 和激活 caspase 8 启动细胞凋亡<sup>[12]</sup>。

与之相反,TRAIL 与 DR 结合后可激活促存活途径,通过胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、Akt 和核因子  $\kappa$ B 介导信号通路实现,产生抗凋亡效应<sup>[13]</sup>。此外, DcR1、DcR2 和可溶性受体 OPG 可竞争 TRAIL 与 DR 的结合,使正常组织细胞避免 TRAIL 的杀伤作用<sup>[12]</sup>。膜结合的 DR4 和 DR5 可被蛋白酶切割,释放缺乏细胞内死亡结构域的细胞外部分,抑制 TRAIL 相关凋亡信号的传导<sup>[14]</sup>。这些发现表明 TRAIL 及其受体通过介导不同的信号通路发挥着诱导细胞凋亡和抗凋亡的双重作用,并且受到细胞内信号蛋白(如 caspase-8)水平和受体表达水平的影响<sup>[13,15]</sup>。

## 2 TRAIL 在 HF 中的作用机制

### 2.1 心肌细胞死亡

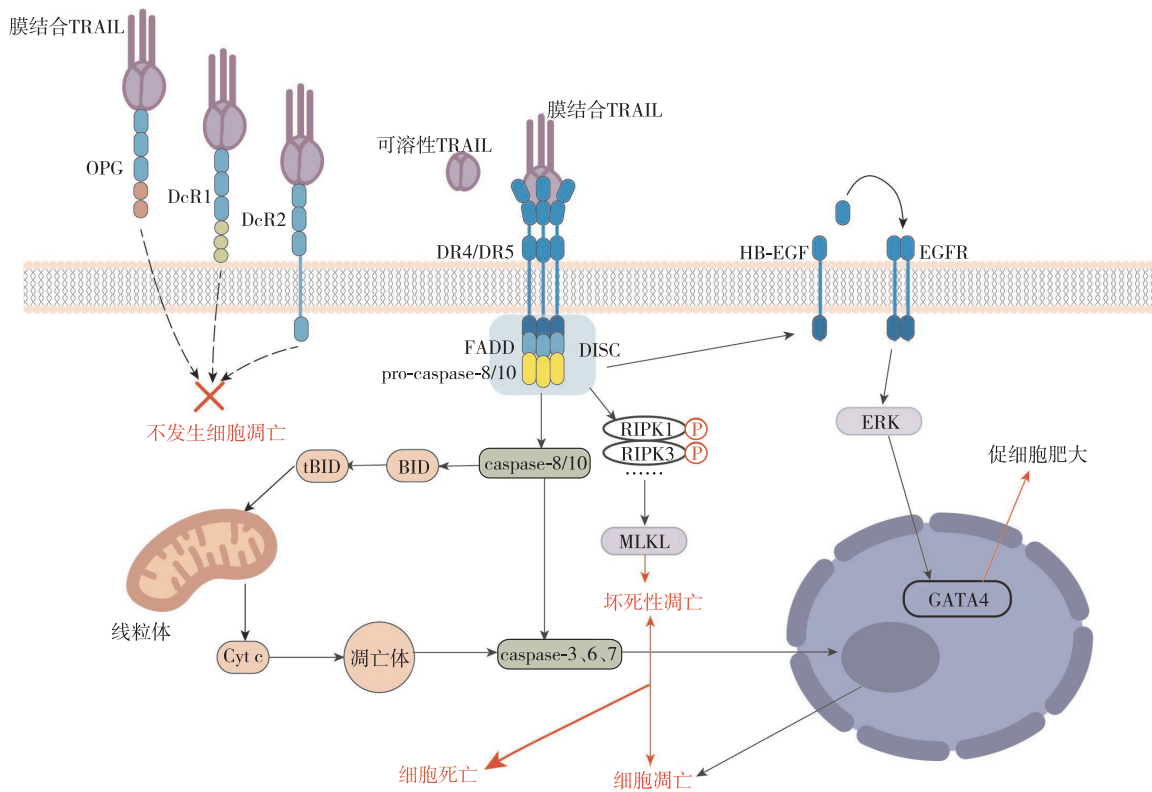
心脏由许多类型的细胞组成,其中心肌细胞占心脏细胞的大部分(30%~40%)<sup>[16]</sup>。心肌细胞无再生能力,其死亡是 HF 进展的关键环节之一,大多数心肌细胞死亡通过调节性细胞死亡途径实现,除细胞凋亡和坏死性凋亡外,还包括自噬、细胞焦亡和铁死亡等形式,细胞凋亡是最主要的死亡形式<sup>[17]</sup>。TRAIL 及其受体(DR4、DR5、DcR1、DcR2)在人心肌细胞中高度表达,并对心肌细胞发挥双重作用,既可促进细胞凋亡,也能发挥保护作用<sup>[18]</sup>。

TRAIL 对心肌细胞的促凋亡作用通过上述内源性或外源性传导途径实现(机制见图 1),尤其是当心肌细胞受到遗传突变、药物诱导(如阿霉素)或其他病理刺激时诱发<sup>[18]</sup>。研究<sup>[19]</sup>发现,阿霉素及其他相关的蒽环类药物可显著提高 DR4/DR5 的表达,从而增强 TRAIL 诱导的细胞凋亡,加剧心脏毒性。2 型糖尿病合并 HF 患者的细胞凋亡增加,其机制为 DR 和线粒体依赖型信号通路的传导蛋白被过度激活,同时,由于高血糖和胰岛素抵抗状态,导致晚期糖基化终末产物的形成增加,活性氧的生成和氧化应激的产生增加,触发细胞色素 c 从线粒体释放到细胞质中,从而促进心肌细胞凋亡<sup>[20]</sup>。心肌炎是由病毒、细菌、自身免疫等多种原因引起的心肌炎症,在炎症加剧导致 HF 的过程中,外源性途径诱导细胞凋亡起重要作用<sup>[21]</sup>。TRAIL 在炎症反应和免疫系统中扮演重要角色,大多数免疫细胞群表达 DR4/DR5<sup>[13]</sup>,但目前,关于 TRAIL 在心脏中调节炎症反应的研究仍然缺乏。

除细胞凋亡外,TRAIL 还能调控其他调节性细胞死亡形式导致心肌细胞死亡,例如,TRAIL 可通过激活受体相互作用蛋白激酶诱导坏死性凋亡<sup>[22]</sup>(机制见图 1)。在 HF 的各个阶段,不同形式的调节性细胞死亡之间存在共同通路和相互作用,独立或协同导致心肌细胞死亡,推动 HF 发生发展<sup>[17]</sup>。

尽管 TRAIL 对心肌细胞存在促凋亡和坏死性凋亡作用,但在 HF 等病理条件下,TRAIL 也发挥保护作用。在体外实验中,给予心肌细胞 TRAIL 或小分子 DR5 激动剂后,通过激活 EGFR-ERK1/2-GATA4 信号通路,诱导适应性、可逆性的心肌细胞肥大,抑制心肌损伤后纤维化,有利于改善心脏功能<sup>[12,23]</sup>(机制见图 1)。此外,OPG 增多也可能导致心肌细胞肥大,但关于 OPG 的研究目前多集中在 RANK-RANKL-OPG 信号通路上<sup>[24]</sup>,OPG 促心肌肥大作用是否依赖于 TRAIL 信号通路尚不明确。

在心肌细胞中,TRAIL 与 DR 结合后主要介导以下信号通路:(1)TRAIL 通过非线粒体依赖型(外源性)途径或线粒体依赖型(内源性)途径实现对心肌细胞的促凋亡作用<sup>[10]</sup>,外源性凋亡途径还可通过 caspase-8 诱导内源性细胞凋亡<sup>[11]</sup>;(2)TRAIL 通过激活 RIPK1/RIPK3-MLKL 信号通路诱导坏死性凋亡<sup>[22]</sup>,并和细胞凋亡独立或协同导致心肌细胞死亡<sup>[17]</sup>;(3)TRAIL 通过 EGFR-ERK-GATA4 信号通路诱导心肌细胞肥大<sup>[12]</sup>。



注: DISC, 死亡诱导信号复合物; pro-caspase-8/10, 胱天蛋白酶 8/10 前体; Cyt c, 细胞色素 c; RIPK1/RIPK3, 受体相互作用蛋白激酶 1/3; P, 磷酸化; MLKL, 混合谱系激酶结构域样蛋白质; HB-EGF, 肝素结合表皮生长因子; EGFR, 表皮生长因子受体; GATA4, GATA4 基因。

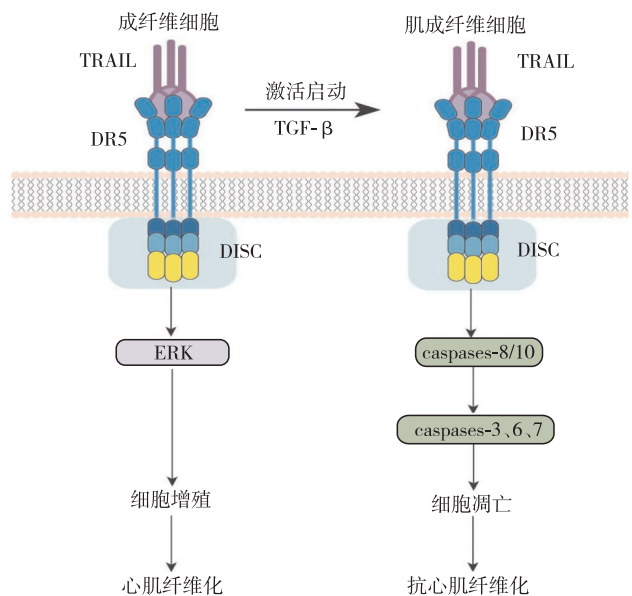
图 1 TRAIL 及其受体在心肌细胞中的信号通路

## 2.2 心室重塑

心肌细胞的死亡引起心室重塑, 包括心室壁增厚、心室腔扩大和心肌纤维化等不可逆性改变, 进一步加重 HF<sup>[25]</sup>。心脏成纤维细胞的激活与心肌纤维化密切相关, 成纤维细胞表达 DR5, 表明 TRAIL 信号传导通路存在调节心脏成纤维细胞, 影响心室重塑的潜在作用。激活 TRAIL 介导的信号通路不会诱导幼稚成纤维细胞凋亡, 而是经由 ERK1/2 信号通路的激活推动成纤维细胞增殖, 从而增强早期纤维化反应, 促进早期心肌纤维化的发生<sup>[15]</sup>(机制见图 2)。

然而, 当成纤维细胞被转化生长因子  $\beta$  诱导分化为肌成纤维细胞时, DR5 的表达水平显著升高, DR5 诱导 caspase-3 活化引发肌成纤维细胞凋亡。TRAIL 导致新生成纤维细胞增殖, 并在其分化为肌成纤维细胞时激活启动促凋亡通路, 从而抑制心肌纤维化(机制见图 2)。这种抑制心室重塑的机制在慢性异丙肾上腺素输注的小鼠模型中得到了验证<sup>[15]</sup>, 该研究发现, DR5 基因敲除小鼠在接受异丙肾上腺素处理后, 其心肌纤维化程度明显增强, DR5 表达缺失小鼠的心肌纤维化加重程度与心脏收缩功能的进一步下降密切相关。因此, DR5 增强早期心肌纤维化, 但抑制晚期心肌纤维化。成纤维细胞上 DR5 的表达在防止心

脏过度纤维化及减缓心脏重塑中起着重要作用, 可能是治疗 HF 的新治疗靶点。



注: DISC, 死亡诱导信号复合物; TGF- $\beta$ , 转化生长因子  $\beta$ 。

图 2 TRAIL 及其受体在心肌纤维化中的作用机制

TRAIL 及其受体在 HF 的病理生理过程中既与心肌细胞死亡密切相关, 又参与调节成纤维细胞增殖和肌成纤维细胞凋亡, 参与心室重塑中心肌纤维化的过



程。目前,TRAIL 及其受体在心血管疾病中对免疫细胞及内皮细胞作用的研究主要集中在动脉粥样硬化性疾病中<sup>[24,26]</sup>,在 HF 中的作用机制需进一步研究。此外,TRAIL 及其受体在 HF 中的研究主要集中在单一类型的 HF(如心肌梗死后 HF),需要更进一步的研究阐明 TRAIL 及其受体在不同病因和不同类型 HF 中表达水平和作用机制的差异。

TRAIL 在心肌纤维化中的作用通过两条信号通路实现<sup>[15]</sup>:(1)TRAIL 激活 ERK 介导的信号通路导致成纤维细胞增殖,促进心肌纤维化;(2)TRAIL 在成纤维细胞分化为肌成纤维细胞时激活启动促凋亡通路,从而抑制心肌纤维化。

### 3 TRAIL 及其受体在 HF 的临床诊治价值

TRAIL 及其受体已被多项研究证实与吸烟、冠状动脉疾病和糖尿病等心血管危险因素有关<sup>[18,27]</sup>,可以作为预测 HF 发生风险及严重程度和死亡率的生物标志物<sup>[28-30]</sup>。临床研究<sup>[18]</sup>发现,可溶性 DR5 和 OPG 是与 HF 发生率相关的蛋白质,且循环 DR5 高水平与心脏收缩功能恶化相关。低水平的血清 TRAIL 与 HF 患者的再住院率和全因死亡率显著相关。射血分数保留的 HF 患者血清 TRAIL 水平与不良预后呈负相关,而与血清 DR5 水平呈正相关,射血分数降低的 HF 患者较低的 TRAIL 水平也与死亡风险增加相关<sup>[31]</sup>。另一项研究<sup>[32]</sup>表明,在 HF 伴肺动脉高压患者中,较高水平的 TRAIL 及其受体与不良预后相关。此外,OPG 水平升高和 TRAIL 水平降低与心肌梗死后 HF 发生密切相关<sup>[18,26]</sup>,因此,OPG/TRAIL 比率可能是 HF 发生风险的重要指标。这些研究表明,TRAIL、DR5 或 OPG 可能是预测 HF 进展并有助于进行早期干预的标志物,研究结果的不一致性表明需要更大规模的研究来证实 TRAIL 及其受体作为 HF 严重程度及预后生物标志物的价值。

TRAIL 及其受体在 HF 治疗中的研究十分有限,TRAIL 介导的信号通路对心脏的作用尚未完全阐明。如前所述,可溶性 TRAIL 或小分子 DR5 激动剂以 ERK1/2 依赖性方式促进心肌细胞肥大改善心功能<sup>[23]</sup>,OPG 促进心肌细胞肥大及调节心脏纤维化蛋白的作用是否依赖 TRAIL 信号通路仍需进一步研究<sup>[26]</sup>。此外,重组可溶性 TRAIL 或腺相关病毒-TRAIL 表达病毒载体应用可以减少糖尿病心肌病的心脏纤维化和心肌细胞凋亡<sup>[29]</sup>。这些发现表明,TRAIL 信号通路可能会调节心脏的结构以适应生理或病理变化。与之相反,一些研究<sup>[33-34]</sup>中发现 TRAIL 也存在对心脏的有害作用,在临床前啮齿动物研究中发现,沉默 DR5 或使用可溶性 DR5 阻断 TRAIL 介导的信号

通路,可减少心肌细胞损伤和死亡并减轻炎症反应,起到保护心脏作用。因此,阻断 TRAIL 信号通路可能是一种潜在的 HF 治疗方法。尽管 TRAIL 及其受体与 HF 发病率及不良预后显示出相关性,但仍需进一步研究其确切的作用机制,明确激活或抑制 TRAIL 及其受体介导的信号通路在治疗 HF 中是否有益,评估靶向治疗策略的安全性和有效性。

### 4 总结与展望

TRAIL 在 HF 相关的病理生理过程中发挥着重要作用,既能诱导心肌细胞凋亡或坏死性凋亡,又存在抗凋亡的保护性作用并减缓心室重塑的过程。HF 患者的 TRAIL 及其受体水平发生改变,TRAIL、DR5 和 OPG 是 HF 的重要标志物,但研究结果往往存在矛盾,一部分显示其表达水平与 HF 预后呈正相关,另一部分呈负相关或不相关。目前针对 TRAIL 在治疗 HF 中的研究仍处于初步阶段,TRAIL 对于 HF 患者是否有保护作用尚不完全清楚,大多数 TRAIL 研究的样本量有限,且多集中在单个受体,因此需要进一步明确 TRAIL 及其不同受体介导的信号通路在 HF 中的作用机制,深入探讨其在不同类型 HF 中作用的差异,进一步确定 TRAIL 的确切作用及其潜在的治疗靶点。同时,靶向 TRAIL 及其受体的治疗与其他 HF 治疗策略的联合应用,有望改善 HF 患者的预后。综上所述,TRAIL 在 HF 的临床诊治中前景广阔,需要更多、更大规模的临床研究深入探讨 TRAIL 及其受体在 HF 中的作用机制和临床诊治价值,以期 HF 提供新的治疗途径。

### 参考文献

- [1] Heidenreich PA,Bozkurt B,Aguilar D,et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(18):e895-e1032.
- [2] Greene SJ,Bauersachs J,Brugts JJ,et al. Worsening heart failure: nomenclature, epidemiology, and future directions: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2023, 81(4):413-424.
- [3] Wiley SR,Schooley K,Smolak PJ,et al. Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis[J]. *Immunity*, 1995, 3(6):673-682.
- [4] Galeone A,Grano M,Brunetti G. Tumor necrosis factor family members and myocardial ischemia-reperfusion injury: state of the art and therapeutic implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4606.
- [5] Maji A,Paul A,Sarkar A,et al. Significance of TRAIL/Apo-2 ligand and its death receptors in apoptosis and necroptosis signalling: implications for cancer-targeted therapeutics[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 221:116041.
- [6] Kahraman S,Yilmaz O,Altunbas HA,et al. TRAIL induces proliferation in rodent pancreatic beta cells via AKT activation[J]. *J Mol Endocrinol*, 2021, 66(4):325-338.
- [7] Li J,Li X,Zhou S,et al. Tetrandrine inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis by promoting the degradation of TRAIL[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1):141.

- [8] Cartland SP, Patil MS, Kelland E, et al. The generation of stable microvessels in ischemia is mediated by endothelial cell derived TRAIL[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(40): eadn8760.
- [9] di Cristofano F, George A, Tajiknia V, et al. Therapeutic targeting of TRAIL death receptors[J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(1): 57-70.
- [10] Tian X, Srinivasan PR, Tajiknia V, et al. Targeting apoptotic pathways for cancer therapy[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(14): e179570.
- [11] Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [12] Guerrache A, Micheau O. TNF-related apoptosis-inducing ligand: non-apoptotic signalling[J]. *Cells*, 2024, 13(6): 521.
- [13] Pimentel JM, Zhou JY, Wu GS. The role of TRAIL in apoptosis and immunosurveillance in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(10): 2752.
- [14] Vunnam N, Lo CH, Grant BD, et al. Soluble extracellular domain of death receptor 5 inhibits TRAIL-induced apoptosis by disrupting receptor-receptor interactions[J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(19): 2943-2953.
- [15] Tanner MA, Grisanti LA. A dual role for death receptor 5 in regulating cardiac fibroblast function[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 699102.
- [16] Hall C, Gehmlich K, Denning C, et al. Complex relationship between cardiac fibroblasts and cardiomyocytes in health and disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(5): e019338.
- [17] Sheng SY, Li JM, Hu XY, et al. Regulated cell death pathways in cardiomyopathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(8): 1521-1535.
- [18] Grisanti LA. TRAIL and its receptors in cardiac diseases[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1256852.
- [19] Koukorava C, Ahmed K, Almaghrabi S, et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: the role of cardiomyocyte and non-cardiomyocyte cells[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1372817.
- [20] Ushakov A, Ivanchenko V, Gagarina A. Heart failure and type 2 diabetes mellitus: neurohumoral, histological and molecular interconnections[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2023, 19(2): e170622206132.
- [21] He W, Zhou L, Xu K, et al. Immunopathogenesis and immunomodulatory therapy for myocarditis[J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(9): 2112-2137.
- [22] Guo X, Chen Y, Liu Q. Necroptosis in heart disease: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 169: 74-83.
- [23] Ceelen D, Voors AA, Tromp J, et al. Pathophysiological pathways related to high plasma growth differentiation factor 15 concentrations in patients with heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2022, 24(2): 308-320.
- [24] Dutka M, Bobiński R, Wojakowski W, et al. Osteoprotegerin and RANKL-RANK-OPG-TRAIL signalling axis in heart failure and other cardiovascular diseases[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4): 1395-1411.
- [25] 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.
- [26] Akhtar SMM, Ali A, Fareed A, et al. Osteoprotegerin (OPG): a potential biomarker for adverse cardiovascular events in stable coronary artery disease[J]. *Health Sci Rep*, 2024, 7(7): e2253.
- [27] Karhunen V, Gill D, Huang J, et al. The interplay between inflammatory cytokines and cardiometabolic disease: bi-directional mendelian randomisation study[J]. *BMJ Med*, 2023, 2(1): e000157.
- [28] Kakareko K, Rydzewska-Rosolowska A, Zbroch E, et al. TRAIL and cardiovascular disease—A risk factor or risk marker: a systematic review[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1252.
- [29] Kelland E, Patil MS, Patel S, et al. The prognostic, diagnostic, and therapeutic potential of TRAIL signalling in cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6725.
- [30] Kuang N, Shu B, Yang F, et al. TRAIL or TRAIL-R2 as a predictive biomarker for mortality or cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2023, 81(5): 348-354.
- [31] Jankowski J, Kozub KO, Kleibert M, et al. The role of programmed types of cell death in pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 9921.
- [32] Engel Sällberg A, Helleberg S, Ahmed S, et al. Plasma tumour necrosis factor- $\alpha$ -related proteins in prognosis of heart failure with pulmonary hypertension[J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(6): 3582-3591.
- [33] Wang Y, Zhang H, Wang Z, et al. Blocking the death checkpoint protein TRAIL improves cardiac function after myocardial infarction in monkeys, pigs, and rats[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(540): eaaw3172.
- [34] Wang M, Wei Y, Wang X, et al. TRAIL inhibition by soluble death receptor 5 protects against acute myocardial infarction in rats[J]. *Heart Vessels*, 2023, 38(3): 448-458.

收稿日期: 2024-08-27