

本文引用: 侯凯, 李运曼. 与心肌缺血再灌注损伤相关的新型心肌保护分子靶点研究进展[J]. 医学研究与教育, 2020, 37(3): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2020.03.001.

· 基础医学 ·

与心肌缺血再灌注损伤相关的新型心肌保护分子靶点研究进展

侯凯, 李运曼

(中国药科大学生理教研室, 江苏 南京 210009)

摘要: 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 及心力衰竭并发症的发病率和病死率在全世界仍然居高不下。经证实 AMI 后冠状动脉的早期再灌注是典型而有效的治疗方法, 但侧支及心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI) 及相关的心脏保护机制尚不清楚。因此, 研究触发和治疗 MIRI 病理生理学的相关新型分子靶点有重要意义。特别关注由分子药理学支持的 MIRI 的最新进展, 以此简单阐述参与预防和抗心肌缺血再灌注损伤的最新分子靶点, 以期为心肌缺血再灌注损伤的机制研究与新药研发提供思路。

关键词: 心肌缺血; 缺血再灌注损伤; 线粒体因子; 免疫分子靶点

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2020.03.001

中图分类号: R542.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-490X(2020)03-0001-09

Developments on novel molecular targets participating in myocardial ischemia reperfusion injury

HOU Kai, LI Yunman

(School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Worldwide morbidity and mortality of acute myocardial infarction (AMI) and related heart failure are still high. While effective early reperfusion of the criminal coronary artery after a confirmed AMI is the typical and effective treatment at present, collateral myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI) and pertinent cardioprotection are still challenging to address and have inadequately understood mechanisms. Therefore, unveiling the related novel molecular targets and networks participating in triggering and resisting the pathobiology of MIRI is a promising and valuable frontier. The present study specifically focuses on the recent MIRI advances that are supported by sophisticated molecular pharmacology in order to bring the poorly understood interrelationship among MIRI participant molecules up to date, as well as to identify findings that may facilitate the new drug of novel targets.

Key words: myocardial ischemia; ischemia reperfusion injury; mitochondrial factors; immune molecular targets

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是全世界人口死亡和致残的主要原因。在全世界临床研究中, ST 段抬高或非 ST 段心电图诊断的 AMI 案例尤为常见, 每年首次发作和复发性发作的

收稿日期: 2019-12-19

基金项目: 国家科学技术部十三五“重大新药创制”科技重大专项 (2018ZX09301043-001); 中国药科大学“双一流”建设科技创新团队项目 (CPU2018GY23)

第一作者: 侯凯 (1995—), 女, 新疆昌吉人, 在读硕士, 主要从事心肌缺血再灌注损伤方面研究。

E-mail: iamcin@sina.com

通信作者: 李运曼 (1957—), 女, 河北石家庄人, 教授, 博士生导师, 主要从事心脑血管疾病及肿瘤多药耐药逆转剂的药理研究。E-mail: yunmanlicpu@163.com

案例数量惊人。及时采用溶栓治疗或直接经皮冠状动脉以及外科冠状动脉搭桥术介入治疗进行冠脉血运重建是减轻 AMI 损伤并限制心肌梗死最有效的早期治疗方法^[1]。然而，虽然心肌完成再灌注，但这个过程本身通过多种病理生理机制引起心肌细胞的进一步死亡，从而触发心肌再灌注损伤（myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI）。

1 MIRI 简介

MIRI 是病理性缺血与梗死心肌治疗后再损伤的耦合性疾病，尤其难以治疗^[2]。活性氧和氮（reactive oxygen/nitrogen species, ROS/RNS）的生成增多，NO 的可用性降低，Ca²⁺ 超载，线粒体通透性过渡孔（mitochondrial permeability transition pore, mPTP）的开放造成了 MIRI。因此研究关键分子靶点动态调节机制，以及在心脏保护背景下的逆转条件是至关重要的。除了抗氧化酶，一氧化氮合成酶（nitric oxide synthase, NOS）及其他新型分子靶点如线粒体靶向 H₂S 供体 AP39 及其辅助靶点最近被确定为 H₂S 合成的关键参与者，它以一种独立于经典胞质信号传导机制的方式调节心肌细胞存活。此外，随着心肌细胞分离培养技术的不断发展，MIRI 模型被建立、心肌梗死面积被多维定量、体内外心肌细胞功能评价方法也得到改进^[3]。新的心脏保护基因和蛋白的亚细胞定位及其机制被越来越多地发现^[4]。

为了理解动物实验阳性结果与临床数据不一致之间的冲突，有必要关注导致 MIRI 的细胞机制，以确定更精准的新型心脏保护靶点。AMI 后 MIRI 的典型表征为线粒体变形和破裂^[5]、氧化还原呼吸链的功能丧失^[6]、微血管炎症^[7]和免疫应答反应^[8]。心肌线粒体的损伤会导致早期再灌注期间线粒体代谢紊乱，因此许多 AMI 患者尽管成功地进行了再灌注治疗，但是仍伴随严重的心肌损伤甚至心力衰竭。因此，除了传统的治疗方案外，还需要例如基因组学、表观遗传学和蛋白质组学提供更有效策略，针对新型分子靶点进行有效的心脏保护，以限制 MIRI 并保护 AMI 后的心功能，防止心力衰竭的发生，从而提高患者的存活率。

综上，主要从分子药理水平和 MIRI 的潜在治疗意义出发，对几种新型心肌梗死驱动和拮抗靶点药物进行简要概括。

2 MIRI 的线粒体因子

2.1 抑制氧化应激对心脏的保护作用

MIRI 过程中心肌细胞线粒体的破坏是由于维持氧化和还原应激之间稳态的控制器功能异常引起的，这是细胞适应内源性或外源性有害刺激所经历的典型双动态阶段^[5, 9]。相反，氧化应激期间的不适应在 MIRI 的病理生理中起关键作用。用 H₂S 处理 MIRI 大鼠表明，原纤维间线粒体（intermyocardial fiber mitochondria, IFM）在减轻 MIRI 的心脏保护中起着重要作用^[10]。探索线粒体特异性 H₂S 供体 AP39 对 MIRI 的保护作用，使用复合物 I（谷氨酸和苹果酸）和复合物 II（琥珀酸，在鱼藤酮存在情况下能抑制复合物 I）的底物在两种 IFM 中表明，AP39 可以通过亲环蛋白 D 依赖性机制抑制线粒体 ROS 的产生和 mPTP 的开放，而不会影响线粒体的呼吸。ROS 引起 MIRI 损伤的一个主要来源可能是琥珀酸盐驱动下通过复合物 I 的反向电子传输。

MIRI 时 H₂O₂ 的产生可能与苹果酸脱氢酶产生的 Mg²⁺ 依赖的 NADH 有关，实验显示它可被标桩菌

素阻断，这表明其起源于复合物 III；而能够被匹利定抑制，证明了 NADH 相关的泛醌在 ROS 降低中的重要性^[11]。在心肌缺血期间，厌氧代谢主要是由于能量衰竭，从而降低了细胞内的 pH 值。 Na^+/H^+ 交换泵随后排出过量的 H^+ ，以缓冲 H^+ 的累积，这会导致大量的 Na^+ 和 Ca^{2+} 流入。心肌细胞中 Ca^{2+} 超载伴随着细胞内蛋白酶的活化，从而破坏了肌原纤维，并诱导了过度收缩和挛缩带坏死。从啮齿动物模型到人类患者的最新研究报告显示，受损心肌在 MIRI 期间琥珀酸的释放与缺血程度有关^[12]。柠檬酸循环琥珀酸酯在再灌注过程中的选择性累积是缺血时普遍的代谢特征，并作为 MIRI 早期的关键驱动力助力于线粒体 ROS 的产生。再灌注后，累积的琥珀酸很快被琥珀酸脱氢酶（succinate dehydrogenase, SDH）再氧化，通过线粒体复合体 I 上的反向电子传输产生大量的 ROS。基于这种 ROS 产生的新途径，可以将缺血时琥珀酸盐积累的减少或 SDH 的抑制作为 MIRI 的潜在治疗靶标。

2.2 线粒体心脏保护蛋白对心脏的保护作用

基于线粒体通透性转变的发生可能是 MIRI 主要机制的假设，最近 Paradis 等^[13]对线粒体转位蛋白（translocator proteins, TSPO）在心脏保护中的作用进行了研究。TSPO 是一种高亲和力的胆固醇结合蛋白，参与 mPTP 的形成，并与凋亡、增殖、分化和线粒体功能的调节等细胞的关键功能相关。值得注意的是，TSPO 配体蛋白 4'-氯地西洋通过抑制再灌注过程中胆固醇和氧甾酮的蓄积来保护线粒体功能以此预防 MIRI，这表明抑制胆固醇蓄积可能是一种有效的治疗策略^[14]。除了破坏蛋白质和脂质外，MIRI 期间产生的 ROS 还引起 DNA 氧化损伤，诱导 DNA 链断裂，核碱基单加合物和 DNA-蛋白质交联键形成，从而引发 DNA 断裂和心肌细胞死亡。例如，新型的线粒体 DNA 修复融合蛋白 Exscien1-III 可以减弱 MIRI 期间的适应不良重塑^[14]。

超过 60% 的线粒体蛋白质包含参与能量调节的乙酰化位点，例如抑制线粒体代谢和 ATP 合成，这在 MIRI 过程中至关重要。这种类型线粒体蛋白的翻译后修饰（post-translational modification, PTM）主要由位于线粒体中的 3 个 SIRT 家族成员调控。SIRT3 和 SIRT5 在针对 MIRI 的心脏保护中的上游作用表明线粒体靶标具有 MIRI 的潜在治疗作用。具体来说，通过研究 MIRI 的遗传啮齿动物模型，发现缺失 SIRT3 的心脏缺血后恢复率降低，且线粒体 ROS 的产生和线粒体蛋白的氧化增加^[15]。

进一步的遗传学研究已将 SIRT3 鉴定为通过 AMPK-Drp1 途径能够稳定线粒体裂变的抗 MIRI 心脏保护新介质。同样，SIRT5 被认为是通过激活相关的细胞因子底物阻止级联损伤的关键因子。细胞色素 C（cytochrome c, Cyt-c）是一种极其重要的小型血红蛋白，可将电子从 Cyt-c 还原酶转移到线粒体内膜和外膜之间的半胱氨酸氧化酶上^[16]。除乙酰化外，线粒体电子传输链（electron transport chain, ETC）与 MIRI 相关的几种关键蛋白翻译后修饰，包括磷酸化、甲基化、硝化、亚硝基化和亚砷化，也被认为是潜在的心脏保护靶标^[17]。

2.3 激活线粒体自噬和抑制线粒体裂变对心脏的保护作用

MIRI 通常作为对原发性缺血损伤的适应性反应而启动，并预期组织可以满足对氧气的增加需求。由于心脏是高度氧化的器官，线粒体裂变在 MIRI 的发展中起着积极的作用，而线粒体动态变化的另一个关键功能是通过线粒体自噬，选择性清除受损和功能异常的线粒体，从而对心脏成纤维细胞和血管平滑肌细胞产生影响^[18]。

在生理条件下，局部缺血激活哺乳动物线粒体受体蛋白 FUNDC1 结构域，该结构域包含微管相关蛋白 1 轻链 3 α （protein 1 light chain 3 Alpha, LC3）片段，该受体通过与 LC3 相互作用来介导缺氧和线粒体应激引起的线粒体自噬，选择性去除受损的线粒体并限制 Cyt-c 积液，从而抑制心肌细胞凋亡。因此，

FUNDC1 在常氧条件下被 SRC 激酶和 CSNK2/CK2 磷酸化，而在缺氧条件下被 PGAM5 或其他磷酸酶去磷酸化，从而增强 FUNDC1-LC3 的相互作用^[19]。在 MIRI 期间，与受体相互作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3（receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3，RIPK3）和蛋白激酶 CK2 α 的增加会使 FUNDC1 的抗凋亡作用失活，并随后降低心肌细胞的线粒体吞噬能力，从而导致更严重的心肌梗死和微血管功能障碍。更多与线粒体裂变或线粒体自噬直接相关的抗 MIRI 靶点通过功能丧失实验和功能获得性研究被发现，其中包括线粒体分裂蛋白 1（dynamin-related protein 1，Drp1）、双特异性蛋白磷酸酶 1（dual-specificity protein phosphatase 1，DUSP1）、Bax 抑制剂 1（baxinhibitor 1，BI1）和褪黑素等(表 1)。

表 1 与 MIRI 有关的线粒体靶点

模型	效应器	靶点	MIRI 效应过程
小鼠	鱼藤酮 MitoSNO8 ^[20]	复合物 I 的 RET 蛋白	抑制复合物 I RET 消除琥珀酸酯和琥珀酸二甲酯驱动的 DHE 氧化
	丙二酸酯 ^[21]	SDH	抑制 SDH 阻止线粒体通透性转变
	Exscien1-III ^[22]	线粒体 DNA 序列	增加线粒体抗氧化剂和凋亡标志物
	SIRT3	AMPK-Drp1	抑制线粒体过度分裂，使 AMPK-Drp1 通路正常化
	SIRT5	IDH-2、SDH、FUM、G6PD	抑制钙超载、AIF、mPTP 开放、ROS 和 Cyt-c 释放
	FUNDC1 ^[19]	LC3、RIPK3、CK2 α	稳定线粒体自噬，抑制心肌细胞凋亡
	DUSP1	Mff、BNIP3	抑制 JNK 通路，减轻受损线粒体分裂/线粒体吞噬
	BI1	F-actin	通过 XO/ROS/抑制线粒体分裂 f-肌动蛋白通路
	褪黑素	PGAM5、RIPK3	通过 Ripk3-PGAM5-CypD-mPTP 途径抑制线粒体分裂和坏死
大鼠	H ₂ S ^[10]	AP39	抑制 mito-ROS 生成和 mPTP 开放
	4'-氯地西洋 ^[14]	TSPO	抑制再灌注过程胆固醇和甾醇的积累
	Drp1K38A	Drp1	降低氧依赖代谢
人	环孢霉素 A	mPTP 组件	抑制环蛋白 D 和 mPTP 开放

3 MIRI 过程中的免疫应答反应

3.1 MIRI 中涉及的炎症应答靶点

除了梗死的冠状动脉机械性阻塞外，心肌梗死在很大程度上与动脉粥样硬化有关，因此缺血再灌注通常会触发局部无菌性炎症反应以及心肌细胞凋亡。然而，针对这一病理生理过程缺乏临床有效干预措施。某些促炎介质和细胞即使在同一心脏细胞群中也可能同时发挥有害作用和保护作用，因此相关途径的发现可能开发出更有用的治疗策略。此外，基于 Toll 样受体（toll-like receptors，TLR）在巨噬细胞激活时快速表达促炎因子（如 TNF α 和 IL-6）的关键作用，功能缺失实验表明 TLR5 可能在 MIRI 时发挥重要的心脏保护作用。

在巨噬细胞介导的炎症反应中，Chemerin 家族的内源性抗炎成分 Chemerin15 被认为是一种新型效应物，可通过减少心肌细胞凋亡，减少中性粒细胞浸润并诱导选择性 M2 型巨噬细胞极化来改善 MIRI^[23]。

此外，使用脂多糖诱导的骨髓 M2 型巨噬细胞移植模型治疗 MIRI 小鼠的研究显示了相似的结果，表明 A20（TNF α 诱导蛋白 3：TNFAIP3）可能通过限制代谢途径参与 NF- κ B 信号传导的炎症反应，从而发挥心肌保护作用，但心肌细胞中 A20 激活的潜在机制尚需进一步研究^[24]。

MIRI 过程中急性炎症反应的另一个新成员是核苷酸结合寡聚域样受体（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor，NLR）家族^[25]，它在小鼠模型中通过 JNK/p38MAPK/NF- κ B 信号通路上调 NOD2 以加重 MIRI^[26]。相反，过表达负调节剂 TIPE2 产生的 NOD2 缺乏症可降低局部缺血/再灌注后促炎介质和心肌炎性细胞浸润^[27]。这些研究表明，下调 NOD2 是一种潜在的治疗方法，而多水平靶向 NOD2 介导的 TIPE2 信号通路可能为 MIRI 和其他心血管疾病提供新的治疗策略。此外，这些研究（如表 2 所示）也帮助理解心血管系统中炎症网络相关的蛋白质的调节机制，以炎症反应特定成分为靶点的治疗方法具有一定前景。

表 2 小鼠模型心脏和 MIRI 有关的炎症反应靶点

效应器	靶点	MIRI 效应过程
PI3K ^[28]	Erk、Akt、GSK3 β	在 IPC 触发阶段通过磷酸化介导保护作用
BAY60-6583	A2BR	通过心脏 M2 型巨噬细胞的 PI3K/Akt 通路调节促炎激酶
TIPE2 ^[29]	NOD2	降低促炎介质和心脏炎性细胞浸润水平
OPHN1	RhoA、Rac1、Cdc42	缺乏 OPHN1 会增加炎症细胞迁移和心肌细胞凋亡
A20	不详	减少心肌细胞坏死和凋亡
IKK α	不详	导致巨噬细胞向 M1 表型的极化负调控
TLR5 ^[30]	不详	缺失 TLR5 会加重炎症

3.2 诱导 MIRI 的其他免疫反应底物

在早期炎症阶段过后，MIRI 的病理生理变化会继而引起内源性信号，这些信号可能触发并进入以先天性免疫反应为主的抗炎阶段，其过渡阶段可能涉及心肌细胞与肝细胞成分之间免疫应答复杂的相互作用。细胞免疫反应和炎性微环境可在很大程度上引发 MIRI 患者的不良心脏重塑。研究人员和临床医生一直在尝试从先天性和适应性免疫系统的角度为 AMI 确定潜在的治疗性分子和细胞靶点。例如，通过体内外实验发现，几种免疫细胞对 MIRI 有积极的反应，包括周细胞、Ly6Chigh 单核细胞、M2 型巨噬细胞和 CD8⁺/ AGTR2⁺ T 细胞^[31]。

越来越多的证据支持调节性 T 淋巴细胞（regulatory T lymphocytes，Tregs）在对抗 MIRI 中的作用和潜在的治疗价值。Tregs 通过激活 Akt 和 ERK1/2 途径来减弱心肌细胞凋亡，并通过下调中性粒细胞趋化因子和脂多糖诱导的 CXC 趋化因子生成 LIX 来减少中性粒细胞浸润和趋化因子的产生，从而维持 MIRI 心脏心肌细胞的活力，而其触发机制可能依赖 CD39^[32]。

由于免疫系统在 MIRI 期间可能同时发挥对心脏的保护和有害作用，因此对免疫系统的新靶点 and 治疗方法进行归纳（表 3），以保证 MIRI 时炎症与免疫应答的平衡。

表 3 与 MIRI 相关的潜在免疫靶点

模型	效应器	靶点	MIRI 效应过程
小鼠	Tregs ^[33]	心外膜 YAP/TAZ	心外膜 Hippo 信号传导效应因子 YAP/TAZ 驱动 Tregs 趋化因子靶向 IFN- γ 受损心肌, 在 AMI 后发挥心脏保护作用
	CD39 亚群	不详	减少心肌细胞凋亡和中性粒细胞浸润
	IL-2/抗 IL-2 mAb 复合物 (IL-2C)	不详	脾脏和心脏的 IL-2C 可选择性增殖
	TregN, N-二甲基鞘氨醇 (DMS) ^[34]	IL-10、TGF- β	AMI 早期的 DMS 通过 PI3K/Akt 途径募集 Tregs
	S1P/FTY720 ^[35]	CCL7、MMP-2 和 IL-6	FTY720 可减少免疫 B 细胞及趋化因子 CCL7 并抑制 MMP-2 和 IL-6, 防止心肌炎症
	IL-21	Akt、NF- κ B、p38MAPK	介导心肌细胞 Akt/NF- κ B 和心脏成纤维细胞 p38MAPK/NF- κ B 信号传导
	Crk 适应性蛋白 ^[36]	C3G、RAP1	Crk 衔接子蛋白通过 nSH3 结构域与 C3G 的结合介导 T 细胞黏附的初始步骤
大鼠	S1P/FTY720	(GSK) 3 β 、mPTP 组分	S1P 受体激动剂 FTY720 抑制 GSK-3 β 并调节 mPTP 的开放
人	维格列汀 ^[37]	TGF- β 1	维格列汀可通过过表达 TGF- β 1 募集 Tregs

4 MIRI 的遗传学和表观遗传学

4.1 与 MIRI 相关显著的遗传位点

为了探索 MIRI 潜在关键分子靶点的潜在机制并进行相应治疗, 必须确定它们在心肌组织中全基因组水平上的表达。由于 MIRI 病理生理学的复杂性, 特别是潜在序列变异的多样性以及可检测的表观遗传学修饰, 这些修饰可能会改变不同的参与细胞群之间的基因表达谱^[36], 因此可以认为基因组生物学, 诸如高通量和高分辨率基因测序等技术能更精准地检测未知的治疗靶点, 从而更好地了解与 MIRI 和心脏保护相关的信号网络。通过生物信息学进行的转录调控研究表明, 肾脏酶 (在 MIRI 期间升高的可代谢儿茶酚胺的酶) 启动子上 4 个潜在的低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α) 结合基序是参与抗 MIRI 心脏保护的新型基因位点。S100A1 和 S100A6^[38], 含有 EF-hand 和 Ca²⁺ 结合基序的 S100 家族蛋白成员, 以及 Annexin-5 (含有 Ca²⁺ 依赖性磷脂结合基序的 Annexin 家族成员^[39]) 可能参与调节 MIRI 的几种内在凋亡途径, 产生减小梗死面积并改善左心室收缩的功能。

4.2 MIRI 的关键表观遗传调控因子

表观遗传学是指在不改变其 DNA 序列的情况下, 对涉及组蛋白或非组蛋白的翻译后修饰 (如甲基化/去甲基化和乙酰化/去乙酰化)、DNA 甲基化和染色质结构进行细胞遗传修饰的研究, 这被认为是响应快速和剧烈事件如心血管损伤或疾病的基因表达重要的机制。

由于 MIRI 是一种进行性发作损伤, 其累积的病理生理表观遗传学改变可能会损害心脏功能, 因此为了发掘新型治疗靶点, 还应研究主导持续性心功能障碍的主要分子底物。在最近的一项关于 MIRI 表观遗传学的报道中, 研究者对烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖和严格保守的蛋白质脱乙酰酶家族 SIRT1-7 的作用进行深入研究^[40]。研究表明, 通过调控关键的表观遗传酶来改变基因表达谱可能对心肌梗死的研究和治疗以及心脏保护具有实际意义。然而, 进一步探索组蛋白修饰和 MIRI 之间的因果关系以开发更多新的治疗靶点仍然是必要的。

5 总结与展望

尽管使用直接经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention, PCI）或其他先进的治疗方法可将冠状动脉早期再灌注，但 MIRI 的临床发病率和病死率仍然很高，这是由于其病理生理因素的多维性和时空复杂性决定的。随着近十年生物医学研究的飞速发展，基因编辑技术和动物造模技术的进步，动态共聚焦显微镜成像、ChIPseq 和大数据的生物信息学分析的优化，MIRI 的潜在机制已经开始被揭示。从炎症免疫反应的调节和线粒体的能量和代谢到染色质的表观遗传修饰，越来越多的心脏保护分子靶点被发现。随着时间的推移，更多关于 MIRI 和心脏保护前沿研究有望成熟并应用于临床，使更多的 AMI 患者受益。但是在此之前必须提出更严格和创新的体内外实验方案，以解决与 MIRI 机制有关的科学问题。如前所述，来自基础实验研究的一系列新型分子靶点参与了 MIRI 各种生物过程的创新发现，并有望在全球范围内加大对这一领域研究，这种创新的发现令人鼓舞，但目前还没有有效的靶点或药物来治疗 MIRI。关键的原因可能是 MIRI 通常是多因素的，并且在整个病理转化过程中会通过多种协同机制和多种细胞类型触发心肌细胞死亡。对于从基础到临床的研究，需要遵守最近为 MIRI 多靶点策略提出的临床前建议和指南，以便有效解决针对 MIRI 的心脏保护临床转化的问题。尽管如此，综述中总结的新发现可能有助于进一步发掘参与 MIRI 和心脏保护的新靶点。

参考文献：

- [1] ANDERSON J L, MORROW D A. Acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2017, 376(21): 2053-2064. DOI: 10.1056/NEJMr1606915.
- [2] HAUSENLOY D J, YELLON D M. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target[J]. J Clin Invest, 2013, 123(1): 92-100. DOI: 10.1172/JCI62874.
- [3] BØTKER H E, HAUSENLOY D, ANDREADOU I, et al. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection[J]. Basic Res Cardiol, 2018, 113(5): 39. DOI: 10.1007/s00395-018-0696-8.
- [4] DE JONG R C M, PLUIJMERT N J, DE VRIES M R, et al. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 6753. DOI: 10.1038/s41598-018-25143-y.
- [5] LESNEFSKY E J, CHEN Q, TANDLER B, et al. Mitochondrial dysfunction and myocardial ischemia-reperfusion: implications for novel therapies[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2017, 57: 535-565. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010715-103335.
- [6] GRANGER D N, KVIETYS P R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept[J]. Redox Biol, 2015, 6: 524-551. DOI: 10.1016/j.redox.2015.08.020.
- [7] ONG S B, HERNÁNDEZ-RESÉNDIZ S, CRESPO-AVILAN G E, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities[J]. Pharmacol Ther, 2018, 186: 73-87. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
- [8] SWIRSKI F K, NAHRENDORF M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease[J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(12): 733-744. DOI: 10.1038/s41577-018-0065-8.
- [9] KURIAN G A, RAJAGOPAL R, VEDANTHAM S, et al. the role of oxidative stress in myocardial ischemia and reperfusion injury and remodeling: revisited[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 1656450. DOI: 10.1155/2016/1656450.
- [10] BANU S A, RAVINDRAN S, KURIAN G A. Hydrogen sulfide post-conditioning preserves interfibrillar mitochondria of rat

- heart during ischemia reperfusion injury[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2016, 21(4): 571-582. DOI: 10.1007/s12192-016-0682-8.
- [11] KORGE P, JOHN S A, CALMETTES G, et al. Reactive oxygen species production induced by pore opening in cardiac mitochondria: the role of complex II[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(24): 9896-9905. DOI: 10.1074/jbc.M116.768325.
- [12] KOHLHAUER M, DAWKINS S, COSTA A S H, 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. DOI: 10.1161/JAHA.117.007546.
- [13] PARADIS S, LEONI V, CACCIA C, et al. Cardioprotection by the TSPO ligand 4'-chlorodiazepam is associated with inhibition of mitochondrial accumulation of cholesterol at reperfusion[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98(3): 420-427. DOI: 10.1093/cvr/cvt079.
- [14] THACKERAY J T, HUPE H C, WANG Y, et al. Myocardial inflammation predicts remodeling and neuroinflammation after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(3): 263-275. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.024.
- [15] PARODI-RULLÁN R M, CHAPA-DUBOCQ X, RULLÁN P J, et al. Corrigendum: high sensitivity of SIRT3 deficient hearts to ischemia-reperfusion is associated with mitochondrial abnormalities[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 439. DOI: 10.3389/fphar.2017.00439.
- [16] BOYLSTON J A, SUN J H, CHEN Y, et al. Characterization of the cardiac succinylome and its role in ischemia-reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 88: 73-81. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2015.09.005.
- [17] SLUIJTER J P, CONDORELLI G, DAVIDSON S M, et al. Novel therapeutic strategies for cardioprotection[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 144(1): 60-70. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.05.005.
- [18] ZHANG W L, CHEN C Y, WANG J, et al. Mitophagy in cardiomyocytes and in platelets: a major mechanism of cardioprotection against ischemia/reperfusion injury[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2018, 33(2): 86-98. DOI: 10.1152/physiol.00030.2017.
- [19] ZHANG W L, SIRAJ S, ZHANG R, et al. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial homeostasis and protects the heart from I/R injury[J]. *Autophagy*, 2017, 13(6): 1080-1081. DOI: 10.1080/15548627.2017.1300224.
- [20] CHOUGHANI E T, PELL V R, GAUDE E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS[J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 431-435. DOI: 10.1038/nature13909.
- [21] VALLS-LACALLE L, BARBA I, MIRÓ-CASAS E, et al. Succinate dehydrogenase inhibition with malonate during reperfusion reduces infarct size by preventing mitochondrial permeability transition[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(3): 374-384. DOI: 10.1093/cvr/cvv279.
- [22] BRADLEY J M, LI Z, ORGAN C L, et al. A novel mtDNA repair fusion protein attenuates maladaptive remodeling and preserves cardiac function in heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(2): H311-H321. DOI: 10.1152/ajpheart.00515.2017.
- [23] CHANG C, JI Q W, WU B W, et al. Chemerin15-ameliorated cardiac ischemia-reperfusion injury is associated with the induction of alternatively activated macrophages[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 563951. DOI: 10.1155/2015/563951.
- [24] YUE Y, YANG X, FENG K N, et al. M2b macrophages reduce early reperfusion injury after myocardial ischemia in mice: a predominant role of inhibiting apoptosis via A20[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 245: 228-235. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.07.085.
- [25] CANNA S W, GOLDBACH-MANSKY R. Introduction: autoinflammatory syndromes special issue-hidden mysteries in the corners of autoinflammation[J]. *Int Immunol*, 2018, 30(5): 181-182. DOI: 10.1093/intimm/dxy022.
- [26] SZYMANSKI A M, OMBRELLO M J. Using genes to triangulate the pathophysiology of granulomatous autoinflammatory disease: NOD2, PLCG2 and LACC1[J]. *Int Immunol*, 2018, 30(5): 205-213. DOI: 10.1093/intimm/dxy021.
- [27] GOLDSMITH J R, CHEN Y H. Regulation of inflammation and tumorigenesis by the TIPE family of phospholipid transfer proteins[J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(12): 1026. DOI: 10.1038/cmi.2017.127.

- [28] ROSSELLO X, RIQUELME J A, DAVIDSON S M, et al. Role of PI3K in myocardial ischaemic preconditioning: mapping pro-survival cascades at the trigger phase and at reperfusion[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2): 926-935. DOI: 10.1111/jcmm.13394.
- [29] LIU Y, YANG H, LIU L X, et al. NOD2 contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating cardiomyocyte apoptosis and inflammation[J]. *Life Sci*, 2016, 149: 10-17. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.02.039.
- [30] PARAPANOV R, LUGRIN J, ROSENBLATT-VELIN N, et al. Toll-like receptor 5 deficiency exacerbates cardiac injury and inflammation induced by myocardial ischaemia-reperfusion in the mouse[J]. *Clin Sci*, 2015, 129(2): 187-198. DOI: 10.1042/CS20140444.
- [31] HAMID T, PRABHU S D. Immunomodulation is the key to cardiac repair[J]. *Circ Res*, 2017, 120(10): 1530-1532. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310954.
- [32] XIA N, JIAO J, TANG T T, et al. Activated regulatory T-cells attenuate myocardial ischaemia/reperfusion injury through a CD39-dependent mechanism[J]. *Clin Sci*, 2015, 128(10): 679-693. DOI: 10.1042/CS20140672.
- [33] RAMJEE V, LI D Q, MANDERFIELD L J, et al. Epicardial YAP/TAZ orchestrate an immunosuppressive response following myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(3): 899-911. DOI: 10.1172/JCI88759.
- [34] FANG J, HU F D, KE D, et al. N, N-dimethylsphingosine attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by recruiting regulatory T cells through PI3K/Akt pathway in mice[J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(3): 32. DOI: 10.1007/s00395-016-0548-3.
- [35] GOLTZ D, HUSS S, RAMADORI E, et al. Immunomodulation by splenectomy or by FTY720 protects the heart against ischemia reperfusion injury[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(11): 1168-1177. DOI: 10.1111/1440-1681.12465.
- [36] HEUSCH G, GERSH B J. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11): 774-784. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw224.
- [37] RIZK F H, ABDEL GHAFAR M T, SOLIMAN N A, et al. Vildagliptin recruits regulatory T cells in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Immunol Invest*, 2018, 47(6): 583-592. DOI: 10.1080/08820139.2018.1467927.
- [38] MOFID A, NEWMAN N S, LEE P J, et al. Cardiac overexpression of S100A6 attenuates cardiomyocyte apoptosis and reduces infarct size after myocardial ischemia-reperfusion[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(2): e004738. DOI: 10.1161/JAHA.116.004738.
- [39] DE JONG R C M, PLUIJMERT N J, DE VRIES M R, et al. Annexin A5 reduces infarct size and improves cardiac function after myocardial ischemia-reperfusion injury by suppression of the cardiac inflammatory response[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6753. DOI: 10.1038/s41598-018-25143-y.
- [40] ZOU R J, SHI W T, TAO J, et al. SIRT5 and post-translational protein modifications: a potential therapeutic target for myocardial ischemia-reperfusion injury with regard to mitochondrial dynamics and oxidative metabolism[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 818: 410-418. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.11.005.

(责任编辑：刘俊华)