

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.028

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.028>

· 综述 ·

细胞程序性死亡在心肌梗死中的研究进展

郭雨桐 综述 刘越, 刘文秀 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 心肌梗死(myocardial infarction, MI)在世界范围内被认为是导致心源性死亡的主要原因。MI会导致心脏多种结构和功能的损伤, 形成心室重塑, 导致心力衰竭、心律失常和心脏破裂, 甚至死亡。细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)包括凋亡、焦亡、自噬和铁死亡等不同死亡形式, 有别于坏死。研究发现PCD贯穿MI及其之后的心肌损伤和心室重塑等发病过程, 在MI的发生发展中发挥重要的作用。

[关键词] 心肌梗死; 程序性死亡; 焦亡; 自噬; 铁死亡

Research progress of programmed cell death in myocardial infarction

GUO Yutong, LIU Yue, LIU Wenxiu

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang, Harbin 150001, China)

Abstract Myocardial infarction (MI) is the leading cause of cardiac death worldwide. MI can provoke the damage of many heart structures and functions, and form ventricular remodeling, resulting in heart failure, arrhythmia, heart rupture, and death. Programmed cell death (PCD), also known as regulated cell death, is a form of cell death including apoptosis, pyroptosis, autophagy and ferroptosis, which is different from necrosis. Studies have found that PCD runs through the process of MI and its myocardial injury and ventricular remodeling, plays an important role in the development of MI.

Keywords myocardial infarction; programmed cell death; pyroptosis; autophagy; ferroptosis

心肌梗死(myocardial infarction, MI)为长时间冠状动脉缺血引起的心肌细胞死亡, 是心源性死亡的主要原因。溶栓和经皮急诊冠状动脉介入

治疗等治疗方式能够成功地进行再灌注和再血管化治疗, 有效地缩小MI范围和改善临床预后。然而, 在某些情况下再灌注反而可能使心肌损伤加

收稿日期(Date of reception): 2020-11-03

通信作者(Corresponding author): 刘文秀, Email: hitqn@126.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81700318); 中国博士后科学基金(2018M631957); 黑龙江省博士后科学基金(LBH-Z17145); 哈尔滨医科大学大学生创新创业训练计划(201910226157)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81700318), China Postdoctoral Science Foundation (2018M631957), Heilongjiang Postdoctoral Science Foundation (LBH-Z17145), and Innovation and Entrepreneurship Training Program for College Students of Harbin Medical University (201910226157), China.

重, 导致新一轮的心肌细胞死亡, 称为心肌缺血再灌注(ischemia reperfusion, I/R)损伤。MI发生时伴有心脏结构和功能损伤, 并导致不可逆的心肌细胞死亡, 而且细胞死亡成为MI的起始和主要事件。细胞死亡既可以被动方式发生, 也可以多个主动介导的细胞自杀程序发生, 统称为程序性死亡(programmed cell death, PCD)^[1]。近十年细胞PCD引起了人们极大的关注, 除了传统认知中的细胞凋亡及坏死性凋亡外, 还包括自噬、细胞焦亡、铁死亡等多种PCD方式。研究表明PCD在MI的发生发展过程中发挥重要作用。

1 细胞凋亡

1.1 凋亡的分子机制

凋亡是一种常见的PCD的形式, 与坏死存在形态学的差异, 主要由死亡受体途径和线粒体途径介导, 其共同的关键环节是半胱天冬蛋白酶的激活, 为凋亡的必经之路。死亡配体[如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)]与其质膜上特定的死亡受体(如肿瘤坏死因子受体1, TNF receptor 1, TNFR1)结合启动死亡受体途径, 开启由TNFR1相关死亡结构域(TNFR1-associated death domain, TRADD)和受体相互作用蛋白激酶1(receptor interacting protein kinase 1, RIPK1)构成的复合物I的组装, 随之既能经RIPK1-Fas相关死亡结构域蛋白(Fas-associated death domain protein, FADD)-procaspase-8的复合物介导RIPK1依赖性凋亡, 又能经TRADD-FADD-procaspase-8的复合物介导RIPK1非依赖性凋亡。在RIPK1依赖性凋亡中RIPK1与FADD相互作用需要RIPK1磷酸化激活, 最后这两种凋亡途径的FADD招募procaspase-8并通过强迫接近和反式切割的形式产生具有活性的caspase-8, 进一步激活下游的caspase-3和caspase-7, 最终导致死亡受体介导的细胞凋亡^[1-2]。

在线粒体凋亡途径中, 线粒体外膜通透性(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)的改变受B细胞淋巴瘤-2(B cell lymphoma-2, BCL-2)家族蛋白的严格调控, 成为线粒体介导凋亡途径中心事件, BCL-2家族分为3个亚家族: 一个为促细胞生存蛋白, 可抑制MOMP, 包括BCL-2和BCL-2样蛋白1长形式等; 一个由多结构域的促细胞死亡蛋白组成, 包括BCL-2相关X蛋白(BCL-2-associated X protein, BAX)和BCL-2拮抗剂/杀伤因子(BCL-2 antagonist/killer, BAK); 另一个为只包含BCL-2同源结构域3(BCL-2 homology domains,

BH3)的蛋白, 又分为BH3激动剂和BH3敏感剂, BH3激动剂能直接结合并在构象上活化BAX和BAK, BH3敏感剂通过结合第一亚家族的促生存蛋白间接激活BAX和BAK, 从而使它们在线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)中齐聚, 导致MOMP并释放细胞色素c等促凋亡因子, 细胞质中细胞色素c触发凋亡小体的组装并诱导caspase-9的激活, 进一步激活下游caspase-3和caspase-7, 从而引起线粒体介导的细胞凋亡^[2]。

1.2 细胞凋亡与MI的关系

MI时, 缺血区域的心肌细胞缺氧导致ATP产生减少, 从而导致主要依赖线粒体呼吸产生ATP的心肌细胞出现凋亡。Koshinuma等^[3]研究发现与单独使用Necrostatin-1相比, 联合使用caspase抑制剂zVAD-fmk和Necrostatin-1可以进一步缩小梗死面积, 从而支持了caspase和RIPK通路都在I/R损伤过程中促进心肌死亡的观点。RIPK1同时参与死亡途径介导的凋亡和坏死, 因此Necrostatin-1抑制RIPK1能够进一步抑制心肌细胞的凋亡。Whelan等^[4]发现心肌细胞特异性敲除BAX基因和整体敲除BAK基因的小鼠较对照组I/R后梗死范围也缩小, 并伴有线粒体异常; 而在心肌细胞特异性敲除BAX基因和整体敲除BAK基因的背景下, 整体敲除PPIF基因(编码亲环素D, 亲环素D可促进Ca²⁺诱导的mPTP开放)不会进一步导致梗死面积减少, 表明BAX和BAK信号与促进mPTP开放的途径存在重叠。

1.3 细胞凋亡与MI治疗

随着细胞凋亡通路研究的深入, 越来越多的小蛋白被发现和作为MI新的治疗靶点而开发。RIPK1抑制剂-Necrostatin-1首先被Degterev的团队于2005年发现, 并证实存在caspase抑制的情况下确定RIPK1是Necrostatin-1的细胞内靶点^[5]。研究发现Necrostatin-1能在MI及I/R中通过抑制RIPK1从而减轻心肌细胞坏死和凋亡^[6]。GSK2982772是另一种RIPK1抑制剂, 通过阻断细胞因子的产生来阻断TNF- α 引起的炎症, 目前用于治疗银屑病、类风湿关节炎和溃疡性结肠炎的二期临床试验中, 对治疗心血管疾病也可能是有益的^[7]。另外, Chtourou等^[8]发现柚皮素(naringenin, NGEN)的天然黄酮类化合物能够抑制高胆固醇血症诱导的氧化应激和RIPK3介导的大鼠心肌细胞凋亡。

线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放在减轻心肌细胞坏死和改善心功能中发挥重要作用, 从而

成为抑制线粒体凋亡途径的主要治疗靶点。环孢素A(cyclosporine A, CsA)是首个被发现的mPTP开放抑制剂,它通过抑制亲环素D的活性发挥作用。CsA可有效预防心功能障碍^[9]。与之相反,一项有关CsA和AMI关系的荟萃分析发现与对照组相比,CsA治疗组的患者没有在AMI后改善心功能,降低病死率以及减少MI复发、再住院和心力衰竭等方面取得更好的临床结果^[10]。有研究^[11]发现羟基红花黄色A(hydroxysafflor yellow A, HSYA)也能够抑制mPTP的开放,从而减轻心脏I/R损伤,进一步分析发现可能与其激活一氧化氮合酶增加一氧化氮的产生有关。Zhou等^[12]报道HSYA也可能通过提高BCL-2和降低BAX的表达来减轻大鼠MI后心肌细胞凋亡,从而减轻心肌缺血性损伤。Garner等^[13]报道的BAX的高选择性小分子抑制剂在抑制坏死和凋亡方面取得一定的进展,但合理地靶向BAX并开发临床应用的抑制剂仍有很长的路要走。

2 细胞焦亡

2.1 细胞焦亡的分子机制

细胞焦亡是一种伴随炎症反应的PCD,在单核/巨噬细胞、心肌细胞和成纤维细胞等均可观察到细胞焦亡。细胞焦亡的特征是膜孔形成,细胞肿胀和膜破裂,释放促炎因子和细胞内容物。焦亡与凋亡相比能够维持线粒体完整不破裂并且不释放细胞色素C^[14]。细胞在不同病理刺激下,通过模式识别受体感知病原体相关分子模式和危险相关分子模式启动细胞焦亡过程,包括caspase-1依赖的经典途径和caspase-4/5、11依赖的非经典途径^[14]。

2.1.1 Caspase-1 依赖的经典途径

炎性体是一种能够触发炎症级联反应的多蛋白复合体,其中对NLRP3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性体研究的较为深入。NLRP3炎性体是由核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白、含C-末端caspase募集域的凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-related speck-like protein containing a C-terminal caspase recruitment domain, ASC)及caspase-1前体(pro-caspase-1)构成。NLRP3炎性体被激活时触发pro-caspase-1裂解为活性caspase-1,进而促进IL-1 β 和IL-18的成熟和分泌。GSDMD是介导细胞膜破裂的重要物质,通过其羧基末端和氨基末端结构域之间的分子内相互作用而保持功能不活跃。活化的caspase-1可将GSDMD水解为功能性GSDMD-NT,GSDMD-NT单体聚合

形成膜孔,导致细胞肿胀和细胞内物质释放,形成细胞焦亡^[15]。

2.1.2 Caspase-4/5、11 依赖的非经典途径

人的caspase-4/5和小鼠的caspase-11直接与细胞质中的脂多糖结合,可诱导炎性caspase的寡聚和活化。活化的caspase-4/5或11随后裂解GSDMD生成GSDMD-NT,进而诱导细胞焦亡。此外,由caspase-11裂解形成的GSDMD-NT片段,也可以促进caspase-1依赖的焦亡和NLRP3炎性体的激活^[16]。GSDME可将TNF- α 或化疗药物诱导的caspase-3介导的凋亡转化为细胞焦亡。GSDME可被非炎性caspase-3特异性切割,形成GSDME氨基端切割产物,穿透细胞膜,从而诱导细胞焦亡^[17]。

2.2 细胞焦亡与 MI 的关系

Kawaguchi等^[18]发现:与对照组小鼠相比,ASC敲除小鼠和caspase-1敲除小鼠心肌I/R损伤的范围减少,心功能障碍和纤维化程度均显著减轻。尽管Kawaguchi等研究确认了焦亡的参与,但无法确定是否可以通过NLRP3炎性体在MI中发挥作用。Qiu等^[19]发现依赖ROS的NLRP3炎性体激活可诱导糖尿病大鼠心肌细胞发生焦亡,而抑制NLRP3炎性体激活可减轻糖尿病大鼠MI后心肌I/R损伤,提示NLRP3炎性体介导的焦亡参与糖尿病大鼠MI后炎症反应过程。Guo等^[20]报道干扰素调节因子1(interferon regulatory factor 1, IRF-1)能有效激活ox-LDL诱导的巨噬细胞焦亡,提示其在动脉粥样硬化和急性冠脉综合征中发挥作用。最近,Lei等^[21]发现在大鼠MI模型中NLRP3炎性体可以介导心肌细胞焦亡,并且进一步研究发现在缺氧缺葡萄糖状态下抑制氧化应激可以减少H9C2细胞焦亡,抑制NF- κ B的活化也可降低GSDMD的转录和表达及NLRP3炎性体介导的焦亡。该研究表明NF- κ B-GSDMD轴在氧化应激和NLRP3炎性体介导的心肌细胞焦亡之间起桥梁作用。这些结果提示心肌细胞在MI过程中发生焦亡,但其他功能细胞如白细胞是否也发生焦亡,以及这些细胞的焦亡是否也参与MI过程尚不清楚。

2.3 焦亡与 MI 治疗

心肌肌钙蛋白I相互作用激酶(cardiac troponin I interacting kinase, TNNI3K)通过氧化应激加剧I/R损伤,从而促进心肌死亡。Pang等^[22]报道TNNI3K抑制剂可通过干扰p38 MAPK的激活抑制心肌细胞焦亡和凋亡,并显著减小大鼠MI的面积和组织病理损害。Xiao等^[23]发现 β -Asarone可明显抑制大鼠

MI后I/R损伤的炎症反应,抑制NLRP3炎性体信号通路介导的心肌细胞焦亡,从而有效地保留左室功能。已有研究^[24]表明MI后基于间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)的疗法可以改善心脏功能。Liu等^[24]发现壳聚糖水凝胶通过减轻血管内皮细胞的焦亡可增强骨髓源性MSC对MI的治疗效果,减轻炎症反应并促进心脏功能恢复。尽管如此,细胞焦亡在MI各过程中的作用及开发新的抑制剂仍需要进一步研究。

3 自噬

3.1 自噬的分子机制

自噬在饥饿或应激时被激活,维持组织功能和稳态。自噬的产生依赖溶酶体分解代谢,可将衰老或受损的蛋白质和细胞器降解为氨基酸和脂肪酸,用于能量的生产和循环。自噬相关基因(autophagy-related genes, Atg)蛋白是哺乳动物细胞中正确执行自噬程序所必需的蛋白,负责自噬的启动。Atg1复合物是由Unc-51样激酶1(Unc-51-like kinase 1, ULK1)、200 kD的黏附激酶家族相互作用蛋白(focal adhesion kinase family interacting protein of 200 kD, FIP200)、Atg13和Atg101结合而成;随后触发III类磷脂酰肌醇3-激酶复合物(Class III phosphatidylinositol 3-kinase, PI3KIII)的组装。PI3KIII由Beclin-1、Atg14、分拣蛋白(vacuolar protein sorting, VSP)15和VSP34组成并使膜聚集形成吞噬泡。同时Atg5-Atg12-Atg16样蛋白1(Atg16-like 1, Atg16L1)复合物可进一步促进膜融合和扩张,在轻链3(light-chain 3, LC3)的作用下,形成自噬小体,自噬小体是包裹蛋白质和细胞器的球形双层膜结构。随后自噬小体与溶酶体融合,形成只有单层膜结构的功能性自噬单位,即自溶酶体^[25]。

目前主要发现两条经典的信号通路参与自噬的调节。经典的I类PI3K-哺乳动物雷帕霉素靶点(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路在营养富集的情况下被激活,通过蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)途径激活mTOR和mTOR复合物1(mTOR complex, mTORC1),从而抑制Atg1复合物的形成^[26]。另一条经典的自噬信号通路是由应激和营养输入的感受器——磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)诱导,AMPK通过灭活mTORC1或磷酸化ULK1的多个丝氨酸残

基,激活ULK1激酶复合物,从而促进自噬过程的发生^[27]。

3.2 自噬与MI的关系

3.2.1 适度自噬对心脏的保护作用

已有研究证实自噬可在MI中产生保护和缓解作用, Demircan等^[28]发现与对照组相比,冠心病或MI患者的自噬功能上调。此外, Tahrir等^[29]发现线粒体自噬作为一种维持线粒体稳态的特殊自噬形式,在缺血损伤下具有心肌保护作用。Aisa等^[30]报道自噬能够减少MI模型大鼠的MI范围。Foglio等^[31]研究表明通过AMPK-mTOR信号通路上调心肌细胞中的自噬过程,从而导致MI模型中MI程度的减轻。Sciarretta等^[32]也证明海藻糖诱导的自噬激活可改善MI后心脏重构。同时Zou等^[33]报道血管内皮生长因子A可通过增加ROS产生并增强内质网应激介导的自噬,从而促进MI后血管生成。

3.2.2 过度自噬对心脏的损伤作用

在心肌严重缺血的情况下,过度的自噬诱导可能会促进心肌细胞死亡,使心功能恶化。同时,在MI发生时,缺氧性损伤通过诱导细胞凋亡和过度自噬而成为心脏损伤的主要因素之一。Xu等^[34]发现激活线粒体c-Jun N末端激酶可触发自噬和细胞凋亡,进而加重I/R后的心肌损伤。Liu等^[35]已经证明外泌体转运的miRNA-93-5p通过靶向Atg7抑制缺氧诱导的自噬和炎症细胞因子的表达,在MI的动物模型以及缺氧的H9C2细胞的体外模型中均发挥心肌保护作用。而且microRNA-223通过Akt/mTOR途径保护新生大鼠心肌细胞和H9C2细胞免受缺氧诱导的凋亡和过度自噬^[36]。

3.3 自噬与MI的治疗

3.3.1 针对自噬对心脏保护作用的治疗靶点

越来越多研究开始关注开发利用自噬治疗MI的策略。目前开发出的诱导自噬的药物及其药理机制有:普拉克索(pramipexole, PPX)由于其抗氧化性可以抑制mPTP的开放。Aghaei等^[37]报道在I/R损伤小鼠模型中,与假手术组相比PPX预处理组通过增加自噬可显著减少梗死面积。此外,PPX能够减轻H9C2细胞缺氧/复氧损伤和ROS生成,并可能通过AMPK途径上调自噬对MI后心脏产生保护作用。辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)是一种脂溶性物质,是ATP产生过程中线粒体电子传输链的重要组成部分。CoQ10通过

防止氧化应激损伤在维持线粒体膜完整性中发挥核心作用。Liang等^[38]报道CoQ10可显著增加自噬蛋白Beclin-1、Atg5的表达及LC3-II与LC3-I的比值,并可有效改善I/R损伤大鼠的心功能、降低抗氧化水平及减少心肌死亡。此外, Li等^[39]研究证实阿托伐他汀通过AMPK-mTOR信号通路参与细胞凋亡和自噬过程的调节,从而在MI时发挥心脏保护作用。从阿密茴香中提取的阿密茴素(Visnagin)具有心脏保护和抗高血压作用。Fu等^[40]报道使用纳米颗粒包裹Visnagin可通过促进自噬及抑制凋亡改善I/R损伤后左室收缩和舒张功能及心脏纤维化。同时人类E1A刺激基因的细胞抑制因子(cellular repressor of E1A-stimulated genes, CREG)是一种调节组织和细胞稳态的分泌型糖蛋白,据Song等^[41]报道:CREG通过调节溶酶体蛋白转移抑制细胞凋亡和促进自噬,从而减轻I/R损伤后的心肌纤维化,表明CREG在MI中具有潜在的保护作用。

3.3.2 针对自噬对心脏有害作用的治疗靶点

丹参素(Danshensu, DSS)是中国植物丹参的水溶性成分,具有抗氧化活性,抑制细胞凋亡和减少ROS的产生,对MI后心脏具有保护作用,因此DSS可作为治疗心血管疾病的选择。Fan等^[42]发现DSS通过激活mTOR信号抑制过度的自噬和凋亡,可减轻大鼠MI后心功能障碍及I/R损伤。胆碱是乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)的前体,对缺血性心律失常、MI和I/R损伤等心脏疾病有保护作用。Hang等^[43]发现胆碱可通过激活Akt/mTOR依赖抑制过度的自噬来减轻心肌I/R损伤。已有研究证实低温是限制心脏损伤的有效干预措施。Cheng等^[44]发现与常温相比,低温培养的缺血缺氧细胞通过减轻自噬存活时间明显延长。此外,低温还可通过减少细胞代谢、降低酶反应速率、维持ATP、减少基因表达和蛋白质合成和增强离子管理等方式保护心肌细胞免受I/R损伤。除了以上提到的药物及方式外, miRNA是一种内源性、单链的非编码RNA,可参与包括MI在内的多种疾病的病理生理过程。已有许多研究探讨了多种miRNA在MI中的作用,如,Shao等^[45]发现miRNA-34a可通过靶向TNF- α 抑制I/R损伤后的自噬水平,从而减少心肌损伤。Huang等^[46]发现miRNA-21可通过Akt/mTOR途径抑制H9C2细胞的过度自噬,从而改善心肌I/R损伤。此外,Zheng等^[47]报道miRNA-30e可通过自噬和神经源性位点切迹同源蛋白1(the neurogenic locus notch homolog protein, Notch1)/

Hes1/Akt信号通路保护心脏免受I/R损伤。

4 铁死亡

铁死亡是一种铁依赖的由细胞膜脂质过氧化介导的PCD,由脂质修复酶谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, Gpx4)丧失活性和随后脂质ROS的积累引起。

4.1 铁死亡的分子机制

铁死亡可由Erastin、RAS选择性致死小分子3(Ras-selective lethal small molecule, RSL3)和RSL5、丁硫氨酸磺胺、柳氮磺吡啶等物质诱导,越来越多的观点认为铁代谢和脂质过氧化信号是铁中毒的中心介质。一方面循环中过量的Fe³⁺通过与细胞膜上的转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TFR1)结合进入细胞内并定位于胞内体,在胞内体中铁还原酶将Fe³⁺还原为Fe²⁺,然后由胞内体膜上的二价金属转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)介导Fe²⁺从胞内体释放到细胞质中,细胞质中的Fe²⁺通过Fenton反应生成Fe³⁺和ROS;另一方面Erastin等铁死亡诱导剂可抑制谷氨酸/胱氨酸逆向转运蛋白Xc⁻系统,导致细胞内半胱氨酸库耗尽,进一步导致细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭使Gpx4失活,以上两方面均可导致脂质过氧化,进而诱发细胞铁死亡。铁螯合剂(如去铁胺和甲磺酸去铁胺)和脂质过氧化抑制剂(如CoQ10和铁抑素-1)均可抑制铁死亡^[48]。

4.2 铁死亡与MI的关系

已知MI后I/R损伤产生大量ROS,可导致脂质过氧化,由此导致铁死亡。2018年,Baba等^[49]首次证实在体内I/R损伤过程中,心肌细胞和非心肌细胞均存在铁超载,并且在成年小鼠原代心肌细胞中可以诱导铁死亡,使用雷帕霉素可通过调节ROS的产生抑制心肌细胞铁超载及铁死亡。Park等^[50]研究发现MI期间GPX4下调可导致心肌细胞发生铁死亡。Song等^[51]发现利用人脐带血中骨髓间充质干细胞的外泌体可能通过miR-23a-3p抑制心肌细胞的DMT1表达,从而抑制心肌细胞铁死亡并减轻心肌损伤。同时,Tang等^[52]证实MI后miR-30d抑制心肌细胞自噬,并可能促进心肌细胞发生铁死亡。有关铁死亡与MI的报道较少,以上研究表明铁死亡可以在成年心肌细胞中发生,并与MI及I/R损伤的发病机制有关。

4.3 铁死亡与 MI 治疗

除上述提及的雷帕霉素外, 铁螯合剂去铁胺可减少小鼠心脏在I/R损伤后的梗死面积, 也可减少大鼠心肌细胞中ROS的生成^[53]; 另一种铁螯合剂右旋氮杂环己烷(Dexrazoxane, DZX)作为线粒体通透性金属螯合剂, 可减少自由基生成, 改善离体大鼠心脏I/R后血流动力学^[54]。Li等^[55]证实铁抑素-1在心脏移植和传统冠状动脉结扎I/R模型中均可阻断体内心肌细胞铁死亡。2019年, Feng等^[56]证实Liproxstatin-1可通过减轻心肌细胞内线粒体ROS的产生并且可以恢复GPX4的水平保护小鼠心肌免受MI后I/R损伤。

5 结语

MI发病过程涉及多种PCD, 包括凋亡、细胞焦亡、自噬和铁死亡等, 它们可能以一种形式或多种形式存在, 而且存在相互联系, 参与MI的发生发展。深入研究PCD, 有助于阐明MI后心肌细胞死亡的分子机制, 揭示其在MI发病中的角色, 为MI的防治寻找新的方向和靶点。同时, 考虑到MI后心肌损伤或氧化应激激活了多种PCD的相关信号, 并且不同PCD方式之间存在相互干扰, 仅阻断其一个信号通路可能不足以在临床中产生预期的治疗效果, 因而有必要进一步研究这些PCD途径的共同结点, 探索针对MI等心脏疾病的多种PCD的新策略。

参考文献

- Shan B, Pan H, Najafov A, et al. Necroptosis in development and diseases[J]. *Genes Dev*, 2018, 32(5/6): 327-340.
- Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1765-1817.
- Koshinuma S, Miyamae M, Kaneda K, et al. Combination of necroptosis and apoptosis inhibition enhances cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Anesth*, 2014, 28(2): 235-241.
- Whelan RS, Konstantinidis K, Wei AC, et al. Bax regulates primary necrosis through mitochondrial dynamics[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(17): 6566-6571.
- Degtarev A, Hitomi J, Germscheid M, et al. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins[J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(5): 313-321.
- Koudstaal S, Oerlemans MI, Van der Spoel TI, et al. Necrostatin-1 alleviates reperfusion injury following acute myocardial infarction in pigs[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45(2): 150-159.
- Harris PA, Berger SB, Jeong JU, et al. Discovery of a first-in-class receptor interacting protein 1 (RIP1) kinase specific clinical candidate (GSK2982772) for the treatment of inflammatory diseases[J]. *J Med Chem*, 2017, 60(4): 1247-1261.
- Chtourou Y, Slima AB, Makni M, et al. Naringenin protects cardiac hypercholesterolemia-induced oxidative stress and subsequent necroptosis in rats[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(6): 1090-1097.
- Marton J, Albert D, Wiltshire SA, et al. Cyclosporine A treatment inhibits abcc6-dependent cardiac necrosis and calcification following coxsackievirus B3 infection in mice[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138222.
- Rahman FA, Abdullah SS, Manan WZWA, et al. Efficacy and safety of cyclosporine in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 238.
- Liu YN, Zhou ZM, Chen P. Evidence that hydroxysafflower yellow A protects the heart against ischaemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35(2): 211-216.
- Zhou MX, Fu JH, Zhang Q, et al. Effect of hydroxy safflower yellow A on myocardial apoptosis after acute myocardial infarction in rats[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 3133-3141.
- Garner TP, Amgalan D, Reyna DE, et al. Small-molecule allosteric inhibitors of BAX[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(4): 322-330.
- Zeng Z, Li G, Wu S, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular disease[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(2): e12563.
- Liu X, Zhang Z, Ruan J, et al. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores[J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 153-158.
- Yi YS. Caspase-11 non-canonical inflammasome: a critical sensor of intracellular lipopolysaccharide in macrophage-mediated inflammatory responses[J]. *Immunology*, 2017, 152(2): 207-217.
- Wang Y, Gao W, Shi X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103.
- Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2011, 123(6): 594-604.
- Qiu Z, Lei S, Zhao B, et al. NLRP3 inflammasome activation-mediated pyroptosis aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 9743280.
- Guo M, Yan R, Yao H, et al. IFN regulatory factor 1 mediates macrophage pyroptosis induced by oxidized low-density lipoprotein in patients with acute coronary syndrome[J]. *Mediators Inflamm*, 2019,

- 2019: 2917128.
21. Lei Q, Yi T, Chen C. NF- κ B-gasdermin D (GSDMD) axis couples oxidative stress and NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome-mediated cardiomyocyte pyroptosis following myocardial infarction[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6044-6052.
 22. Pang H, Wang N, Chai J, et al. Discovery of novel TNN13K inhibitor suppresses pyroptosis and apoptosis in murine myocardial infarction injury[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 197: 112314.
 23. Xiao B, Huang X, Wang Q, et al. Beta-asarone alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammatory response and NLRP3 inflammasome mediated pyroptosis[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(7): 1046-1051.
 24. Liu Y, Li P, Qiao C, et al. Chitosan hydrogel enhances the therapeutic efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for myocardial infarction by alleviating vascular endothelial cell pyroptosis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(1): 75-83.
 25. Zachari M, Ganley IG. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation[J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 585-596.
 26. Perez-Alvarez MJ, Villa Gonzalez M, Benito-Cuesta I, et al. Role of mTORC1 controlling proteostasis after brain ischemia[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 60.
 27. Zhao X, Luo G, Cheng Y, et al. Compound C induces protective autophagy in human cholangiocarcinoma cells via Akt/mTOR-independent pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5538-5550.
 28. Demircan G, Kaplan O, Ozdas SB. Role of autophagy in the progress of coronary total occlusion[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(2): 103.
 29. Tahir FG, Langford D, Amini S, et al. Mitochondrial quality control in cardiac cells: Mechanisms and role in cardiac cell injury and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8122-8133.
 30. Aisa Z, Liao GC, Shen XL, et al. Effect of autophagy on myocardial infarction and its mechanism[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(16): 3705-3713.
 31. Foglio E, Puddighinu G, Germani A, et al. HMGB1 inhibits apoptosis following MI and induces autophagy via mTORC1 inhibition[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(5): 1135-1143.
 32. Sciarretta S, Yee D, Nagarajan N, et al. Trehalose-induced activation of autophagy improves cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(18): 1999-2010.
 33. Zou J, Fei Q, Xiao H, et al. VEGF-A promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17690-17703.
 34. Xu J, Qin X, Cai X, et al. Mitochondrial JNK activation triggers autophagy and apoptosis and aggravates myocardial injury following ischemia/reperfusion[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2): 262-270.
 35. Liu J, Jiang M, Deng S, et al. MiR-93-5p-containing exosomes treatment attenuates acute myocardial infarction-induced myocardial damage[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 11: 103-115.
 36. Liu X, Deng Y, Xu Y, et al. MicroRNA-223 protects neonatal rat cardiomyocytes and H9c2 cells from hypoxia-induced apoptosis and excessive autophagy via the Akt/mTOR pathway by targeting PARP-1[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 118: 133-146.
 37. Aghaei M, Motallebnezhad M, Ghorghanlu S, et al. Targeting autophagy in cardiac ischemia/reperfusion injury: A novel therapeutic strategy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 16768-16778.
 38. Liang S, Ping Z, Ge J. Coenzyme Q10 regulates antioxidative stress and autophagy in acute myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 9863181.
 39. Li Q, Dong QT, Yang YJ, et al. AMPK-mediated cardioprotection of atorvastatin relates to the reduction of apoptosis and activation of autophagy in infarcted rat hearts[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4160-4171.
 40. Fu H, Li X, Tan J. NIPAAm-MMA nanoparticle-encapsulated visnagin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through the promotion of autophagy and the inhibition of apoptosis[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4827-4836.
 41. Song H, Yan C, Tian X, et al. CREG protects from myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating myocardial autophagy and apoptosis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1893-1903.
 42. Fan G, Yu J, Asare PF, et al. Danshensu alleviates cardiac ischaemia/reperfusion injury by inhibiting autophagy and apoptosis via activation of mTOR signaling[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(10): 1908-1919.
 43. Hang P, Zhao J, Su Z, et al. Choline inhibits ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte autophagy in rat myocardium by activating Akt/mTOR signaling[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(5): 2136-2144.
 44. Cheng BC, Huang HS, Chao CM, et al. Hypothermia may attenuate ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte death by reducing autophagy[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3): 2064-9.
 45. Shao H, Yan L, Wang L, et al. MicroRNA-34a protects myocardial cells against ischemia-reperfusion injury through inhibiting autophagy via regulating TNF α expression[J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96(3): 349-354.
 46. Huang Z, Wu S, Kong F, et al. MicroRNA-21 protects against cardiac hypoxia/reoxygenation injury by inhibiting excessive autophagy in H9c2 cells via the Akt/mTOR pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(3): 467-474.
 47. Zheng J, Li J, Kou B, et al. MicroRNA-30e protects the heart against ischemia and reperfusion injury through autophagy and the Notch1/

- Hes1/Akt signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(6): 3221-3230.
48. Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: process and function[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(3): 369-379.
49. Baba Y, Higa JK, Shimada BK, et al. Protective effects of the mechanistic target of rapamycin against excess iron and ferroptosis in cardiomyocytes[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(3): H659-H668.
50. 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.
51. 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.
52. Tang S, Wang Y, Ma T, et al. MiR-30d inhibits cardiomyocytes autophagy promoting ferroptosis after myocardial infarction[J]. *Panminerva Med*, 2020 [Epub ahead of print].
53. Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2): 298-308.
54. Ramu E, Korach A, Houminer E, et al. Dexrazoxane prevents myocardial ischemia/reperfusion-induced oxidative stress in the rat heart[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2006, 20(5): 343-348.
55. Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6): 2293-2304.
56. Feng Y, Madungwe NB, Imam Aliagan AD, et al. Liproxstatin-1 protects the mouse myocardium against ischemia/reperfusion injury by decreasing VDAC1 levels and restoring GPX4 levels[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(3): 606-611.

本文引用: 郭雨桐, 刘越, 刘文秀. 细胞程序性死亡在心肌梗死中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(2): 441-448. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.028

Cite this article as: GUO Yutong, LIU Yue, LIU Wenxiu. Research progress of programmed cell death in myocardial infarction[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(2): 441-448. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.028