

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2017)25-11-1174-05

再灌注损伤挽救激酶和生存活化因子增强信号通路在 心肌缺血再灌注损伤中的研究进展

征宗梅, 朱明明, 申毓军, 苏宁, 卢芬萍, 李响, 施洪飞
(南京中医药大学第二临床医学院营养学教研室, 江苏省南京市 210023)

[关键词] 再灌注损伤挽救激酶; 生存活化因子增强; 缺血再灌注; 心肌保护

[摘要] 经皮冠状动脉介入治疗、溶栓治疗可以使心肌梗死患者明显获益并且改善预后,但是由此引起的心肌缺血再灌注损伤问题也凸显出来,心肌缺血再灌注损伤涉及到多个靶点通路,不同信号通路之间的关系错综复杂。近几年医学家提出的再灌注损伤挽救激酶和生存活化因子增强两个促存活激酶信号通路成为了再灌注干预治疗的新靶点,从而成为心血管疾病甚至其他血管性疾病的新的切入点。本文拟阐述这两条信号通路对缺血再灌注后心肌保护的作用机制,为心肌梗死新药研发提供新思路。

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

Research progress of reperfusion injury salvage kinase and survivor activating factor enhancement signal pathway in myocardial ischemia reperfusion injury

ZHENG Zong-Mei, ZHU Ming-Ming, SHEN Yu-Jun, SU Ning, LU Fen-Ping, LI Xiang, SHI Hong-Fei

(Department of Nutrition, Second Clinical College, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China)

[KEY WORDS] Reperfusion injury salvage kinase; Survivor activating factor enhancement; Ischemia reperfusion; Myocardial protection

[ABSTRACT] Percutaneous coronary intervention and thrombolytic therapy can significantly benefit and improve the prognosis of myocardial infarction patients, but the following problem of myocardial ischemia reperfusion injury is also prominent. Myocardial ischemia reperfusion injury involves multiple target pathways, and the relationship between different signaling pathways is complex. In recent years, reperfusion injury salvage kinase and survivor activating factor enhancement, two novel survival promoting kinase signaling pathways, have emerged as a new target for the treatment of reperfusion intervention, thus becoming a new breakthrough point in cardiovascular diseases and even other vascular diseases. This article aims to explain the mechanism of the protective effects of these two signaling pathways on myocardial ischemia reperfusion, and provide a new approach for the research and development of new drugs for myocardial infarction.

心血管疾病尤其是缺血性心血管疾病一直都是医学界努力攻克的难题,其中心肌梗死的发病率和致死率始终保持着只增不减的趋势,随着现代医学的不断进步发展,在有效时间窗内及时进行经皮冠状动脉介入治疗、溶栓治疗可以有效的改善心肌缺血患者的预后,但是有些缺血区的心肌细胞血运重新建立后损伤反而比再灌注之前更严重,人们称之为心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MI-

RI)。因此最大程度的降低 MIRI 是挽救心肌梗死患者的关键,近几年科研工作者关注的再灌注损伤挽救激酶(reperfusion injury salvage kinase, RISK)和生存活化因子增强(survivor activating factor enhancement, SAFE)两个促存活激酶级联通路成为了再灌注干预治疗的新方向,为了进一步阐明这两条通路对心肌保护的作用机制以及两者间的相互关系,本文拟对最新相关研究进行理论梳理。

[收稿日期] 2017-03-20

[修回日期] 2017-06-27

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81574044)

[作者简介] 征宗梅,硕士研究生,研究方向为中西医结合营养技术的作用与机制,E-mail 为 982796784@qq.com。通讯作者施洪飞,教授,硕士研究生导师,研究方向为中西医结合营养技术的作用与机制,E-mail 为 hfshi@njucm.edu.cn。

1 心肌缺血再灌注损伤发生机制

心肌梗死患者经过经皮冠状动脉介入术、心脏开胸手术、动静脉溶栓疗法等途径可以有效恢复梗死区域的血液再通,但是由此引起的致命性再灌注心肌损伤也成为了治疗心肌梗死的难题。目前有多数研究^[1-3]显示缺血再灌注损伤涉及多方面因素,包括:活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,心肌代谢改变,细胞内钙离子超载,氢离子积累,ATP 水平的降低,微血管和内皮细胞功能障碍,嗜中性粒细胞、血小板和补体的活化,产生反应性氮物质和钙蛋白酶活化,等。也有大量研究^[4-5]证实了一氧化氮、红细胞生成素、胰岛素、雌激素、神经调节蛋白 1、成纤维细胞生长因子以及最近提出的^[6]载脂蛋白 A、鞘氨醇-1-磷酸受体(sphingosine-1-phosphate receptor, S1P-R)等内源性物质可以对抗由缺血再灌注损伤引起的心肌功能障碍。

过量 ROS 的生成是引发再灌注损伤的关键一步,ROS 在缺血、再灌注两个阶段分别以低水平、高水平的形式产生。线粒体中的 ROS 在组织损伤中是一把双刃剑^[7]:过量的 ROS 会诱导细胞凋亡和细胞坏死,中度水平的 ROS 则引起线粒体通透性转化孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的轻度开放以及产生缺血预处理效应从而对细胞起到保护作用。ROS 介导的再灌注损伤主要分为两大类:一方面,与线粒体功能障碍相关,在再灌注损伤期间,电子传递链复合物 I、III、IV 活性降低,由电子传递链产生的过量的 ROS 对线粒体和细胞产生额外的损伤,氧化应激使得线粒体功能和结构发生广泛改变,进一步促使线粒体内的钙离子积累,最终导致 MPTP 形成和线粒体膜电位的分解,诱导 MPTP 的开放,其中线粒体膜电位的消失是形成缺血再灌注损伤的中心环节;另一方面,在再灌注损伤阶段,介导组织反应的受体与相关配体结合激活下游信号转导路径,如核转录因子、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)等,产生促炎细胞因子和趋化因子,引起心肌组织的炎症反应与功能障碍。因此,ROS 以及 MPTP 的开放与缺血再灌注发病密切相关,抑制 ROS 的过量释放和 MPTP 的开放可以有效逆转心肌损伤。

2 RISK 信号通路

RISK 信号通路这个概念最初由 Hausenloy 等^[8]

首次提出,此信号通路可以保护缺血再灌注引起的心肌损伤,它包括磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)。RISK 通路激活后可以促进其下游靶器官^[8-9]内皮型一氧化氮合酶/一氧化氮/蛋白激酶 G(eNOS/NO/PKG)、P70 核糖体蛋白 s6 激酶/糖原合酶激酶 3 β (P70s6k/GSK3 β)等的活化,促进 NO 的形成,保持线粒体功能和结构的完整,从而抑制 ROS 的形成、MPTP 的开放以及调节细胞自噬,同时激活抗凋亡信号通路。

2.1 PI3K/AKT 通路的激活以及下游效应器

当机体受到内外各种氧化刺激,比如缺血、缺氧、饥饿状态下或者细胞因子、生物因子等刺激,机体内的 PIK3 会得到激活,进一步刺激丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶(serine-threonine protein kinase, AKT)的磷酸化,磷酸化的 AKT 引起下游底物糖原合酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)、叉头蛋白转录因子大家族 O 亚家族(forkhead box-containing protein O subfamily, FoxO)、Bcl-2、Bcl-xl、半胱氨酸天冬氨酸酶家族(caspase)等的活化,进而降低 ROS 的形成,抑制线粒体膜电位的消失和 MPTP 的开放,最终抑制心肌细胞凋亡,保护心脏功能完整。

2.1.1 FoxO3a 成纤维细胞生长因子 2(fibroblast growth factor 2, FGF-2)对缺血心肌细胞有明显的保护作用,有研究^[10]显示,FGF-2 的保护作用可通过激活蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)、PKA 以及 MAPK 信号通路而实现。另有文献^[11]提出 FGF-2 作用的发挥与 PI3K/AKT/FoxO3a 信号通路也有紧密的关系,当机体面对氧化应激时,FGF-2 可以诱导体内 PI3K 激活,磷酸化的 AKT 即 P-AKT 引起其下游靶器官 FoxO3a 的核转录;而 FoxO3a 是一种强大的自噬调控因子,参与细胞的氧化清除、分化、代谢、增殖、肥大以及凋亡和存活等过程^[12]。PI3K/AKT/FoxO3a 是介导细胞凋亡的关键信号路径, FoxO3a 直接与下游靶器官 Bcl-2 和腺病毒 E1B19KD 相互作用蛋白 3((Bcl-2/adenocarcinoma E1B19KD interacting protein 3, Bnip3)的启动子域相结合^[13];研究^[14]还发现转录因子 FoxO3a 能增加 Bnip3 基因启动子活性并与之结合,促进 Bnip3 的转录。Bnip3 是 PI3K/AKT/FoxO3a 路径下游最直接的效应器,属于 Bcl-2 家族成员之一,可以促进线粒体膜电位消失、细胞色素 C 释放、MPTP 开放以及大量氧自由基形成,最终诱导细胞凋亡和线粒体自噬^[15]。FGF-2 则能够通过 PI3K/AKT/FoxO3a 路径下调 Bnip3 的表达,逆转由氧化应激介导的心肌

损伤。

2.1.2 GSK3 β 对缺血再灌注小鼠进行缺血后处理,给予重组人结缔组织生长因子(recombinant human connective tissue growth factor, rhCTGF/rhCCN2),可以增加外源灌注鼠心对缺血再灌注的耐受性,减少心肌梗死面积。rhCCN2 通过激活 PI3K/AKT 通路并继而磷酸化下游靶器官 GSK3 β ,磷酸化的 GSK3 β 可以抑制 MPTP 开放和减少线粒体依赖性细胞凋亡和坏死^[16],同时缺血再灌注小鼠体内的 GSK3 β 磷酸化水平与 rhCCN2 呈浓度依赖性升高,在加入 PI3K 抑制剂 LY294002 后可以消除由 rhCCN2 介导的缩小缺血再灌注小鼠心肌梗死面积的作用。这证实了 rhCCN2 是通过 PI3K/AKT/GSK3 β 这条信号级联发挥心肌保护功能的^[17]。最新关于高胆固醇血症消除远端缺血预处理诱导的心脏保护研究显示,远端缺血预处理亦是通过对 PI3K/AKT/GSK3 β 信号瀑布流作用于心肌损伤细胞,保护心脏功能完整,因此 GSK3 β 的直接抑制将是治疗缺血再灌注对高胆固醇患者心脏损伤潜在的靶点^[18]。

2.1.3 己糖激酶 II 己糖激酶 II 可以由 AKT 激活并影响线粒体的功能、ROS 的产生,其参与线粒体能量代谢以及调节细胞凋亡^[19]。最近有研究显示:羟基黄可以激活 PI3K/AKT,活化的 AKT 进一步磷酸化己糖激酶 II,从而减少氧化应激和 Caspase-3 的形成,同时还能限制细胞凋亡和修复线粒体能量代谢^[20]。当加入 PI3K 抑制剂 LY294002 或者己糖激酶 II 抑制剂 3-BrPA 后,羟基黄的心肌保护功能被大大的消除。

2.2 ERK1/2 通路的激活以及下游效应器

ERK 是丝裂原活化蛋白激酶中的一个亚族,ERK 有 8 个亚型,其中 ERK1/2 是研究最多且最深入的一个靶点,其由 p42 和 p44 组成。当机体面对各种刺激时,如缺血缺氧等,细胞生长因子、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 可以与其膜表面受体结合,引起酪氨酸残基磷酸化,最终激活 ERK,活化的 ERK 进一步介导下游靶器官的活化并发挥相应的抗细胞凋亡效应,其中 Raf-Ras-MEK1/2-ERK1/2 是调节细胞增殖、分化、凋亡的主要路径^[21-22]。

有研究者在研究香芹酚治疗缺血再灌注心肌损伤的作用机制时发现,香芹酚可以明显上调受损心肌细胞中超氧化物歧化酶、过氧化氢酶含量,减少丙二醛的产生,对受损心肌有明显的保护作用

用^[23]。经香芹酚处理的缺血再灌注小鼠模型组 ERK 磷酸化水平升高,而这一保护作用在加入 ERK 抑制剂 PD98059 后却被逆转。

GSK3 β 是多种促存活信号通路的整合点,并在转移保护性信号通路中起中心作用,PI3K/AKT、MAPK、PKC 均可以引起 GSK3 β 的磷酸化。据研究,GSK3 β 在位点丝氨酸 9 的磷酸化可以使其失活,是缺血预处理的细胞内信号转导的关键一步^[16]。吗啡预处理可以保护由多柔克星诱导的衰竭大鼠心脏,且是通过激活独立于 PI3K/AKT 信号转导路径的 ERK/GSK3 β 路径,且这一保护效应在加入 ERK1/2 抑制剂 PD98059 后被消除,同时伴有 GSK3 β 磷酸化水平降低,研究证实了吗啡预处理是经过 MEK/ERK1/2/GSK3 β 路径改善心力衰竭大鼠的心功能的^[24]。

3 SAFE 信号通路

3.1 SAFE 信号通路概况

Lecour^[9]提出在 MIRI 期间,除了 RISK 激活发挥心肌保护作用外,还存在另外一种替代路径,他将此路径称作 SAFE,这个路径的激活不涉及介导 PI3K/AKT、ERK1/2 的活化,而是通过激活肿瘤坏死因子 α /肿瘤坏死因子受体 2/肿瘤坏死因子受体相关因子 2(TNF- α /TNFR2/TRAF2) 和 JAK 激酶 2/信号转导与转录激活因子 3(Janus kinase 2/transcription factor signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3)。JAK 是与膜受体结合相关的酪氨酸激酶家族的一员,TNF- α 、白细胞介素 6、生长因子等使膜受体激活,引起相邻并置的 JAK 转磷酸化和激活,活化的 JAK 随之引起蛋白 STAT3 的磷酸化,最终形成可以转移到细胞核的同二聚体或异二聚体,诱导基因转录。JAK 介导的 STAT3 磷酸化主要发生在两个位点^[25]:一是通过磷酸化酪氨酸残基 705 介导 STAT3 向细胞核的转运,从而上调抗凋亡因子 Bcl-2 和抗氧化基因锰超氧化物歧化酶和金属硫蛋白的表达,同时降低促凋亡因子 Bax/Bad 的比例^[26];二是通过丝氨酸残基 727 的磷酸化将 STAT3 导向线粒体,调节基因表达和直接调节线粒体呼吸^[26-27]。多种心脏保护药物如 S1P、胰岛素、缓激肽或阿片样物质、促红细胞生成素、乙醇胺等均是通过对途径发挥相应的功能^[17,28-29]。

3.2 SAFE 信号通路相关研究

Lacerda 等^[30]在研究缺血后处理(ischemic post-

conditioning, IPostC)降低心肌梗死小鼠再灌注损伤的实验中发现:对于肿瘤坏死因子受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)基因敲除鼠 IPostC 仍可以显著降低再灌注损伤面积,然而对于 TNFR2 基因敲除鼠和 TNF- α 基因敲除鼠 IPostC 却无法起到心肌保护作用,这一结果证实了 IPostC 是通过 TNF- α /TNFR2 发挥心肌保护作用。进一步的研究显示:IPostC 并不能激活经典的 RISK 促存活信号路径,而是通过激活 STAT3 信号路径,且这个路径需要 TNF- α /TNFR2 的存在。早前有研究^[9]提出:TNF- α 既是 IPostC 发挥心肌保护的必要条件,其自身也可以模拟 IPostC 效应。IPostC 能够在 TNF- α 和 TNFR1 基因敲除鼠引起 STAT3 的磷酸化,在 TNF- α 和 TNFR2 基因敲除鼠则没有显著升高 STAT3 磷酸化水平,在 STAT3 基因敲除小鼠进行 IPostC 亦无法发挥相应的保护作用。因此, TNF- α 和 STAT3 是 IPostC 通过 SAFE 信号路径降低心肌梗死面积的关键效应器。

红酒的主要成分为褪黑素和白藜芦醇,其对 MIRI 有较好的保护作用,经白藜芦醇和褪黑素预处理的心肌梗死小鼠均可以激活 TNFR2 和 STAT3,引起细胞核 STAT3 磷酸化水平升高,缩小心肌梗死面积。经同样的处理方式,在 TNFR2 和 STAT3 基因敲除鼠或者加入 STAT3 抑制剂 AG490 的小鼠心肌损伤并没有得到明显改善,说明褪黑素和白藜芦醇是借助 SAFE 信号路径发挥心肌保护作用的^[31]。

S1P 作为高密度脂蛋白的首要组成成分,对 MIRI 有显著的治疗作用。无论是内源性还是外源性的 S1P,其心血管保护效应均需要 TNF- α 的参与,而在 TNF- α 基因敲除小鼠 S1P 不能产生任何心肌保护作用。在新生小鼠心肌细胞中,S1P 和高密度脂蛋白通过与 SIP-R2 结合进一步激活 ERK1/2 和 STAT3,从而抑制细胞凋亡。在 MIRI 之前或者再灌注开始时外界给予小剂量的 TNF- α ,当其与 TNFR2 结合后活化 TRAF2,后者可以通过鞘氨醇激酶 1 激活 S1P 的形成,挽救损伤心肌细胞^[32]。

4 RISK 和 SAFE 信号通路相互协同共同保护心肌组织

多数研究显示,RISK 和 SAFE 信号通路在缺血前处理和缺血后处理过程中都可以独立的通过不同介质的激活对心肌缺血再灌注引起的心肌细胞功能障碍产生保护作用,但是二者是否存在交叉作用,或仅一条路径发挥的效应就已经达到保护的阈

值还是两条路径产生的效应大于单独路径的保护作用,学者们对此进行了研究。Penna 等^[33]在研究生长激素释放激素 (growth hormone releasing hormone, GHRH)对缺血再灌注引起的雄性小鼠离体心脏心肌损伤的保护机制时发现,GHRH 同时激活了 RISK 和 SAFE 促存活信号瀑布流,进一步促使 AKT 和腺苷酸活化蛋白激酶下游效应器 eNOS 的磷酸化,最终抑制 MPTP 的开放和减少梗死面积;GHRH 同时激活了 SAFE 通路中 STAT3 路径,STAT3 主要是通过磷酸化促进凋亡因子 Bad 和 Bax 失活而产生抗凋亡效应,在这个作用过程中无论加入 RISK 抑制剂还是 SAFE 抑制剂都可以消除 GHRH 对心肌损伤的保护作用,且发现 AKT 可能既是 PI3K 的下游反应物也是 STAT3 的下游靶器官,但是这一结论仍需进一步的深入研究加以证实。

Yu 等^[34]在研究褪黑素预处理对保护心肌免受缺血再灌注损伤过程中由蛋白激酶样内质网激酶-磷酸化的真核细胞起始因子 2 α -转录激活因子 4 信号通路介导的内质网应激的损害时,发现在模拟缺血再灌注处理的 H9c2 细胞中无论加入 PIK3/AKT 抑制剂 LY294002 还是 ERK1/2 抑制剂 U0126 都能完全消除褪黑素对受损心肌的保护作用,同时还使 SAFE 通路中的 STAT3 磷酸化水平显著下降;加入 STAT3 抑制剂 AG490 亦能发挥同样的效应,且使 AKT、ERK1/2 及其下游靶效应器 GSK3 β 磷酸化水平显著下降;因此他们提出 RISK 和 SAFE 这两个内在促生存信号级联在缺血预处理期间可以相互交叉发挥最大的心脏保护功能。

Santos-Gallego 等^[17]研究发现 S1P-R 激动剂芬戈莫德可以同时激活 RISK 和 SAFE 这两个促存活激酶级联,通过抗凋亡、抗氧化和减少心肌梗死面积保护由缺血再灌注引起的猪心肌细胞损伤,而这一保护作用可以被 RISK 或 SAFE 通路相应的抑制剂消除。上述研究均证实 RISK 和 SAFE 这两条促存活激酶级联之间有相互作用,共同维护着心肌细胞功能的完整。

5 结 语

心肌缺血再灌注引起的心肌细胞的二次损伤严重威胁着人们的生命健康,同时也严重制约着血运重建在心血管疾病中的应用与发展,目前大量研究已显示很多生长因子、外科手术以及药物可以以缺血预处理和缺血后处理的方式激活 RISK 和 SAFE 信号通路保护心脏,减少心肌梗死面积。本

文对目前 RISK 和 SAFE 信号通路的研究热点进行了整理归纳。以后应进一步研究及阐述这两条通路保护心肌细胞的机制,为心肌细胞功能恢复提供更精准的干预靶点。

[参考文献]

- [1] Bagheri F, Khor V, Alizadeh AM, et al. Reactive oxygen species-mediated cardiac-reperfusion injury: Mechanisms and therapies[J]. *Life Sci*, 2016, 165: 43-55.
- [2] Tawfik MK, Abo-Elmatty DM, Ahmed AA. The role of ATP-sensitive potassium channel blockers in ischemia-reperfusion-induced renal injury versus their effects on cardiac ischemia reperfusion in rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2009, 13(2): 81-93.
- [3] White C, Ambrose E, Muller A, et al. Impact of reperfusion calcium and pH on the resuscitation of hearts donated after circulatory death[J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(1): 122-130.
- [4] 方珊娟, 聂绍平. 神经调节蛋白-1 对心血管系统疾病的保护作用及其机制的研究进展[J]. *现代医学*, 2016, 44(2): 265-268.
- [5] 马雯英, 韩丹, 方伟蓉, 等. 一氧化氮在心肌缺血再灌注损伤中的调节作用及相关治疗药物研究进展[J]. *药理学进展*, 2016, 40(2): 96-103.
- [6] White CR, Giordano S, Anantharamaiah GM. High-density lipoprotein, mitochondrial dysfunction and cell survival mechanisms[J]. *Chem Phys Lipids*, 2016, 199: 161-169.
- [7] Bernardi P, Di-Lisa F. The mitochondrial permeability transition pore: molecular nature and role as a target in cardioprotection[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 78: 100-106.
- [8] Hausenloy DJ, Lecour S, Yellon DM. Reperfusion injury salvage kinase and survivor activating factor enhancement prosurvival signaling pathways in ischemic postconditioning: two sides of the same coin[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(5): 893-907.
- [9] Lecour S. Activation of the protective survivor activating factor enhancement (SAFE) pathway against reperfusion injury: Does it go beyond the RISK pathway? [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(1): 32-40.
- [10] Liao S, Porter D, Scott A, et al. The cardioprotective effect of the low molecular weight isoform of fibroblast growth factor-2: the role of JNK signaling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 42(1): 106-120.
- [11] Sedding DG. FoxO transcription factors in oxidative stress response and ageing--a new fork on the way to longevity? [J]. *Biol Chem*, 2008, 389(3): 279-283.
- [12] Nho RS, Hergert P. FoxO3a and disease progression[J]. *World J Biol Chem*, 2014, 5(3): 346-354.
- [13] Wu ZJ, Yu J, Fang QJ, et al. Sodium ferulate prevents daunorubicin--induced apoptosis in H9c2 cells via inhibition of the ERKs pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(6): 2121-136.
- [14] Chen Q, Chen X, Han C, et al. FGF-2 transcriptionally down-regulates the expression of BNIP3L via PI3K/Akt/FoxO3a signaling and inhibits necrosis and mitochondrial dysfunction induced by high concentrations of hydrogen peroxide in H9c2 cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(6): 1678-691.
- [15] Lin KH, Kuo WW, Jiang AZ, et al. Tetramethylpyrazine ameliorated hypoxia-induced myocardial cell apoptosis via HIF-1 alpha/JNK/p38 and IGFBP3/BNIP3 inhibition to upregulate PI3K/Akt survival signaling[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1): 334-344.
- [16] Juhaszova M, Zorov DB, Yaniv Y, et al. Role of glycogen synthase kinase-3 beta in cardioprotection[J]. *Circ Res*, 2009, 104(11): 1240-252.
- [17] Santos-Gallego CG, Vahl TP, Goliasch G, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor agonist fingolimod increases myocardial salvage and decreases adverse postinfarction left ventricular remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion[J]. *Circulation*, 2016, 133(10): 954-966.
- [18] Ma LL, Kong FJ, Guo JJ, et al. Hypercholesterolemia abrogates remote ischemic preconditioning-induced cardioprotection: Role of reperfusion injury salvage kinase signals[J]. *Shock*, 2017, 47(3): 363-369.
- [19] Roberts DJ, Tan-Sah VP, Smith JM, et al. Akt phosphorylates HK-II at Thr-473 and increases mitochondrial HK-II association to protect cardiomyocytes[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(33): 23798-806.
- [20] Min J, Wei C. Hydroxysafflor yellow A cardioprotection in ischemia-reperfusion (I/R) injury mainly via Akt/hexokinase II independent of ERK/GSK-3 beta pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87: 419-426.
- [21] Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions[J]. *Growth Factors*, 2006, 24(1): 21-44.
- [22] 黄仙, 庞玺倬, 喻卓, 等. PKG 及 RISK 信号通路对心肌缺血再灌注损伤的保护作用及内在关系[J]. *临床医学*, 2016, 36(7): 126-128.
- [23] Chen Y, Ba L, Huang W, et al. Role of carvedilol in cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats through activation of MAPK/ERK and Akt/eNOS signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 796: 90-100.
- [24] He SF, Jin SY, Wu H, et al. Morphine preconditioning confers cardioprotection in doxorubicin-induced failing rat hearts via ERK/GSK-3β pathway independent of PI3K/Akt[J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2015, 288(3): 349-358.

(下转第 1183 页)

- chemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(1): 408-417.
- [32] Naito C, Hashimoto M, Watanabe K, et al. Facilitatory effects of fetuin-A on atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 246(13): 344-351.
- [33] Hiramatsu-Ito M, Shibata R, Ohashi K, et al. Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(1): 107-117.
- [34] Kazama K, Usui T, Okada M, et al. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 686(1-3): 116-123.
- [35] Chen X, An X, Chen D, et al. Chronic exercise training improved aortic endothelial and mitochondrial function via an AMPK α 2-dependent manner [J]. *Front Physiol*, 2016, 7(3): 631-640.
- [36] Jenkinson SE, Brown LJ, Ombor J, et al. Identification of novel peptide motifs in the serpin maspin that affect vascular smooth muscle cell function [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1864(2): 336-344.
- [37] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(2): 339-343.
- [38] Zhong X, Li X, Liu F, et al. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway [J]. *Biochem Biophys Commun*, 2012, 425(2): 401-406.
- [39] Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 811-814.
- [40] Menzel J, di Giuseppe R, Biemann R, et al. Omentin-1 and risk of myocardial infarction and stroke; results from the EPIC-Potsdam cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 415-421.
- [41] Saelly CH, Leihner A, Muendlein A, et al. Coronary patients with high plasma omentin are at a higher cardiovascular risk [J]. *Data Brief*, 2016, 6: 158-161.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 1178 页)

- [25] Tammineni P, Anugula C, Mohammed F, et al. The import of the transcription factor STAT3 into mitochondria depends on GRIM-19, a component of the electron transport chain [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(7): 4 723-732.
- [26] Wegrzyn J, Potla R, Chwae YJ, et al. Function of mitochondrial Stat3 in cellular respiration [J]. *Science*, 2009, 323(5915): 793-797.
- [27] Szczepanek K, Chen Q, Derecka M, et al. Mitochondrial-targeted signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) protects against ischemia-induced changes in the electron transport chain and the generation of reactive oxygen species [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(34): 29 610-620.
- [28] Fuglestad BN, Suleman N, Tiron C, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is involved in the cardioprotective signalling pathway activated by insulin therapy at reperfusion [J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103(5): 444-453.
- [29] Kelly RF, Lamont KT, Somers S, et al. Ethanolamine is a novel STAT-3 dependent cardioprotective agent [J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(6): 763-770.
- [30] Lacerda L, Somers S, Opie LH, et al. Ischaemic postconditioning protects against reperfusion injury via the SAFE pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(2): 201-208.
- [31] Lamont KT, Somers S, Lacerda L, et al. Is red wine a SAFE sip away from cardioprotection? -- Mechanisms involved in resveratrol- and melatonin-induced cardioprotection [J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(4): 374-380.
- [32] Frias MA, Lecour S, James RW, et al. High density lipoprotein/sphingosine-1-phosphate-induced cardioprotection: Role of STAT3 as part of the SAFE pathway [J]. *Jakstat*, 2012, 1(2): 92-100.
- [33] Penna C, Settanni F, Tullio F, et al. GH-releasing hormone induces cardioprotection in isolated male rat heart via activation of RISK and SAFE pathways [J]. *Endocrinology*, 2013, 154(4): 1 624-635.
- [34] Yu L, Li B, Zhang M, et al. Melatonin reduces PERK-eIF2 α -ATF4-mediated endoplasmic reticulum stress during myocardial ischemia-reperfusion injury: role of RISK and SAFE pathways interaction [J]. *Apoptosis*, 2016, 21(7): 809-824.
- (此文编辑 曾学清)