

心肌缺血再灌注损伤的防治新靶点寻找及其研究进展

侯凯¹, 谭昊宇², 刘静^{1*}, 李运曼^{3**}¹东南大学附属中大医院药学部, 南京 210009; ²中南大学湘雅二医院心血管外科, 长沙 410000;³中国药科大学生理教研室, 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 南京 210009

摘要 急性心肌梗死(AMI)及心力衰竭并发症的发病率和病死率在全世界居高不下。经证实心肌梗死后冠状动脉的早期再灌注是典型而有效的治疗方法,但侧支和冠脉缺血再灌注损伤(MIRI)及相关心脏保护机制尚不清楚。AMI的发生机制是多因素的,它通过多种机制导致心肌细胞死亡,并影响其他类型的细胞,包括血小板、成纤维细胞、内皮细胞和平滑肌细胞以及免疫细胞。大多数心脏保护策略通过常见的终末效应物发挥作用,但在合并症患者中的效果可能并不理想。因此,研究触发和治疗MIRI病理生理学相关的多靶点防治策略有重要意义。特别关注心脏保护策略现状,以此简单阐述参与防治心肌缺血再灌注损伤的多靶点治疗组合以及在研新靶点,以期对MIRI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;多靶点;心肌保护策略;新靶点;进展

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2022)02-0164-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20220205

引用本文 侯凯,谭昊宇,刘静,等.心肌缺血再灌注损伤的防治新靶点寻找及其研究进展[J].中国药科大学学报,2022,53(2):164-170.

Cite this article as: HOU Kai, TAN Haoyu, LIU Jing, et al. Advance of novel target strategies participating in myocardial ischemia reperfusion injury[J]. J China Pharm Univ, 2022, 53(2): 164 - 170.

Advance of novel target strategies participating in myocardial ischemia reperfusion injury

HOU Kai¹, TAN Haoyu², LIU Jing^{1*}, LI Yunman^{3**}

¹Department of Pharmacy, Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009; ²Cardiovascular Surgery, The Second XiangYa Hospital of Central South University, Changsha 410000; ³State Key Laboratory of Natural Medicines, Department of Physiology, 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. One important reason might be that AMI is multifactorial, causing cardiomyocyte death via multiple mechanisms, as well as affecting other cell types, including platelets, fibroblasts, endothelial and smooth muscle cells, and immune cells. Many cardioprotective strategies act through common end-effectors and may be suboptimal in patients with comorbidities. Therefore, unveiling the related multitarget strategies participating in triggering and resisting the pathobiology of MIRI is a promising and valuable frontier. The review specifically focuses on the recent MIRI advances that are supported by multitarget strategies and new targets under development in order to bring the rational combination of multitarget therapies 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; multiple targets; cardioprotective strategies; novel targets; advances

收稿日期 2021-10-28 通信作者 *Tel: 15205151761 Email: liujnju@126.com

**Tel: 025-83271173 Email: yunmanlicpu@163.com

基金项目 中国药科大学“双一流”建设科技创新团队项目资助(No. CPU2018GY23)

This project was supported by China Pharmaceutical University "Double First-Class" Construction Technology Innovation Team Project (No. CPU2018GY23)

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 后的缺血性心脏病是全球人口死亡的主要原因,在中国每年约有 70 万人死于该疾病^[1]。尽管及时的再灌注疗法是 AMI 的经典应对策略,但已证明冠状动脉血流的突然恢复可能引起严重的氧化应激损伤和局部炎症反应,从而导致心肌细胞凋亡。这种病理生理过程称为心肌缺血再灌注损伤 (MIRI)^[2]。

MIRI 是病理性缺血与心肌梗死治疗后再损伤的耦合性疾病,尤其难以治疗。尽管心脏保护作用在动物实验中取得了成功,但事实证明将其转化为临床实践很困难^[3]。大部分药理学防治方法结果不尽人意,尽管缺血调节策略很有希望,但在某些情况下结果并不一致^[4]。短暂性心肌缺血的临床前模型与患者临床情况之间的差异,包括年龄、合并症和联合治疗^[5],可能有助于解释某些情况下的病例差异。在其他情况下,临床前数据不足或研究设计不正确可能是造成差异的主要原因。然而,实验研究表明,造成患者不一致结果的重要原因可能是在缺血再灌注期间存在多种、部分冗余的细胞死亡机制。因此,通常在许多非控制变量共存的临床情况下,一次只针对一种机制可能不足以产生强有力的效果。

1 不同类型的心脏保护策略

迄今,人们提出了许多针对心肌缺血再灌注损伤的心脏保护策略^[6]。根据保护方式、应用时间、细胞靶点和细胞内靶点的不同,这些策略可以大致分为以下几类(图 1)。研究最多的心脏保护方式是基于控制短暂缺血和再灌注、药理学或物理措施的应用,例如低温治疗或电神经刺激。

基于局部缺血调节的策略包括局部缺血预适

应 (IPC)、后适应 (IPost) 和远端缺血调节 (RIC)。缺血性调节的机制是多方面的,IPC 阻止一氧化氮合酶 (NOS) 的解耦联和随后活性氧与活性氮的生成,并增加蛋白激酶 G (PKG)、再灌注损伤挽救激酶 (RISK) 和生存活化因子增强途径 (SAFE) 信号通路在心肌细胞中的信号传导^[7]。RIC 与 IPC 都对硝基酪氨酸化和 PKG 的留存产生影响,同时也作用于线粒体功能,并激活 RISK 和 SAFE 通路^[8]。

心脏保护策略也可以根据应用时间进行分类,即缺血前、缺血期间或缺血后。研究表明,对于 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者,一些心脏保护药物或干预措施 (如低温、美托洛尔、葡萄糖/胰岛素/钾 (GIK)、RIC) 可能会减少急性缺血期心肌梗死面积。事实上,RIC 和美托洛尔可以保护心脏免受持续的缺血性损伤^[9],为急性心肌梗死患者在送往心导管手术室的救护车上提供心脏保护药物或干预措施的机会。

对于 STEMI 患者在冠状动脉闭塞后给予防止缺血性损伤的药物,它们可能无法到达侧支血流很少或没有侧支血流的严重缺血心肌,这是 STEMI 患者治疗的一个重要考虑因素^[10]。然而,由于这些患者在首次就医时广泛地使用强效抗血小板药物,这种情况可能会有所不同^[11],从而导致越来越多的梗死在 PPCI 前被部分再灌注。

心脏保护策略可以根据其最终目标进一步分类。第一类包括主要参与细胞死亡的分子靶点,如离子交换剂和通道、蛋白酶、活性氧或线粒体通透性过渡孔 (MPTP) 的成分。这些策略通常是基于使用现有的药理学工具,很少进展到临床试验。急性心肌缺血再灌注期间也可能发生其他形式的细胞死亡,包括凋亡、自噬、坏死和焦亡,这些都在不同程度上影响急性缺血再灌注后最终心肌梗死的面积,并为心脏保护提供新的靶点。第二类包括激活内源性心脏保护信号通路,包括 NO/cGMP/PKG 级联、RISK 和 SAFE 通路、线粒体形态和心肌细胞代谢。将这些单独的靶点转化到患者身上会取得不同的成功率^[4, 6],它们可能构成多靶点策略的一部分。

心脏保护策略旨在保护心肌细胞或非心肌细

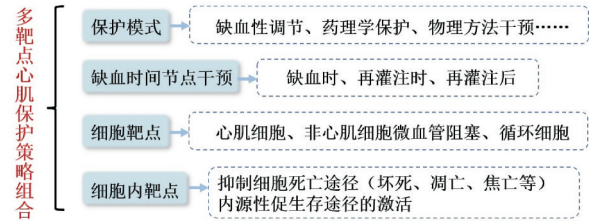


图 1 多靶点心肌保护策略图示

胞,如血小板或白细胞^[6]。尽管心肌细胞是心脏的工作细胞并且最容易受到缺血再灌注的影响,心肌还包含大量其他类型细胞,这些细胞是心肌缺血再灌注的重要参与者,包括内皮细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞和神经元细胞。内皮细胞和成纤维细胞释放的因子,如微小RNA(miRNA)和外泌体,可能有助于心脏保护信号传导^[12]。缺血再灌注可通过包括细胞凋亡在内的多种途径导致非心肌细胞死亡。此外,还可能会破坏与心肌水肿相关的内皮屏障^[13],并激活内皮细胞,导致它们与循环血细胞相互作用,从而堵塞微血管,释放影响心肌细胞功能和对再灌注耐受的分子,并浸润心肌。血小板是最早对再灌注做出反应的造血细胞之一,尽管活化的血小板释放因子可能在缺血时发挥心脏保护作用,但有证据表明它们可能通过不依赖于血管阻塞的机制加剧再灌注损伤^[14]。它们还与中性粒细胞形成共聚集体,这些共聚体在再灌注时堵塞远端,导致微血管阻塞(MVO)。MVO也可由再灌注后冠状动脉粥样硬化斑块的栓塞和灌注时继发于水肿形成的外在压迫引起。此外,由于严重的心肌破坏,可能会出现无复流和心肌内出血的区域^[15],MVO和无复流有可能进一步导致与AMI患者不良预后明显相关的心肌细胞坏死。

2 心脏保护的多靶点联合策略

多靶点的心脏保护治疗被定义为针对不同靶

点的多种药物或干预措施对心脏保护作用的叠加或协同。此外,应用同一药物对多个不同的靶点产生影响,也可以被认为是一个多靶点策略。

2.1 细胞内与能量代谢相关的靶点联合

多靶点心肌保护最常见的方法是结合两种或两种以上的药物或干预措施,每种药物或干预措施在心肌细胞内都有不同的靶点。在这种方法中,每种心脏保护药物或干预措施都处于最大剂量,并且联合用药或干预措施在缩小梗死面积方面具有加和效应。细胞内靶点包括促存活信号通路(如RISK、SAFE和NO-cGMP-PKG级联)、细胞死亡通路,如坏死、凋亡、自噬、坏死和焦亡。因此,最大程度的心脏保护可能需要激活互补的促存活途径和/或抑制有害的细胞死亡途径。

表1是针对心肌细胞内能量代谢相关靶点联合的心脏保护策略。实验研究表明,在缺血期间或再灌注后不久,两种或两种以上的药物或干预措施的联合使用可能影响细胞内能量代谢从而产生加和的心脏保护作用,提示细胞内多靶点联合具有增强心肌保护的潜力。例如,在猪AMI模型中,再灌注时,肢体远端缺血预处理与GIK或艾塞那肽联合使用比单独干预更能减少梗死面积。此外,干预措施显示出不同的细胞内靶点,RIC降低心肌硝基酪氨酸水平和内皮一氧化氮合酶(eNOS)解偶联,以减少氧化应激损伤,而GIK和艾塞那肽使心脏代谢体系的糖酵解增加^[17]。

表1 能量代谢相关靶点的联合增强心肌保护潜力

AMI模型	联合药物或干预措施	心肌保护作用	信号通路	参考文献
大鼠	再灌注时予以20%氙气 再灌注时降低体温至34℃	减小梗死面积的加和效应	尚未研究	[16]
猪	远端缺血预处理 再灌注时予以GIK/艾塞那肽	远端缺血预处理与胰岛素 或艾塞那肽的加和效应	远端缺血处理减少氧化应激,减少eNOS解偶联,GIK和艾塞那肽向糖酵解转移	[17]
小鼠	再灌注予以NaHS(H ₂ S供体) 再灌注予以SNAP(NO供体)	减小梗死面积的加和效应	NaHS-S硫化作用 SNAP-S-亚硝基化作用	[18]
家兔	再灌注时给予艾塞那肽联合环孢素A 再灌注时给予艾塞那肽联合凝血酶蛋白激活受体Parstatin 1-26	艾塞那肽联合环孢素A或 parstatin 1-26具有减小心 肌梗死面积的加和效应	艾塞那肽作用于心肌细胞GLP-1信号通路, 环孢素A作用于心肌细胞线粒体过渡孔,心 肌细胞Parstatin1-26介导炎症反应	[19]

2.2 细胞死亡通路相关的靶点联合

心肌细胞死亡通路相关的靶点联合非心肌细胞成分的干预,如与改善组织灌注相结合可能提供一种更有效的心肌保护策略(表2)。

替格瑞洛和坎格瑞洛是血小板P2Y₁₂受体抑制剂,能减少缺血后梗死面积。VX-765是介导细胞焦亡的Caspase-1抑制剂。在大鼠体内实验中VX-765在替格瑞洛和坎格瑞洛的治疗背景下产生

了心脏保护的加和效应^[21]。在缺血和再灌注期间,用细胞凋亡抑制剂 Z-VAD 和靶向坏死抑制剂 Necrostatin-1 能使离体灌注豚鼠心肌梗死面积显著减小^[20]。

表 2 细胞死亡通路相关靶点的联合提高心肌保护潜能

AMI 模型	联合药物或干预措施	心肌保护作用	相关靶点	参考文献
离体豚鼠心脏	缺血时和再灌注前 30 min 给予凋亡抑制剂 Z-VAD	减小梗死面积的加和效应	Z-VAD 抑制细胞凋亡	[20]
	缺血时和再灌注前 30 min 给予细胞程序性坏死特异性抑制剂 Necrostatin-1		Necrostatin-1 抑制细胞坏死	
大鼠体内模型	再灌注时给予 Caspase-1 抑制剂 VX-765 和替格瑞洛或坎格瑞洛	再灌注 2 h 和 3 d 后心肌梗死面积减少的加和效应	坎格瑞洛抑制血小板 P2Y ₁₂ 受体, VX-765 抑制心肌细胞焦亡	[21]

将一种靶向 MVO 的药物与另一种靶向心肌细胞的药物相结合看似有坚实的理论基础。然而,在缓解 MVO 和改善心肌梗死后微循环方面,即使是在动物实验研究中,也只取得了些许的成果。一些更有前途的候选药物包括血管活性化合物腺苷和 NO^[13]、重组人血管生成素样蛋白 4 (ANG-PTL4),能够减少小鼠心肌细胞凋亡、降低心肌梗死面积并防止心内出血^[22]。

2.3 心肌细胞内信号通路靶点联合

在某些情况下,两种药物或措施可能作用于相同的细胞内信号通路,彼此相互增强心脏保护作用(表 3)。例如,在再灌注前同时使用一氧化氮合酶底物 L-精氨酸和辅因子四氢生物蝶呤(BH₄)可显著降低大鼠和猪的心肌梗死面积,尽管它们本身都没有保护作用^[23]。

表 3 心肌细胞内信号通路多靶点联合增加心肌保护作用

AMI 模型	联合药物或干预措施	心肌保护作用	信号通路	参考文献
大鼠	再灌注时给予坎格瑞洛	坎格瑞洛和核酸内切酶Ⅲ具有	坎格瑞洛抑制血小板 P2Y ₁₂ 受体,内切	[24]
	再灌注时给予核酸内切酶Ⅲ	减小梗死面积的加和效应	酶Ⅲ,靶向心肌细胞线粒体 DNA	
大鼠	肢体远端缺血预处理(4×5 min)	降低心肌梗死面积,减少氧化	对 Akt 和 Erk1/2 磷酸化的加和作用	[25]
	缺血后适应(6×10 s)	应激损伤,抑制细胞凋亡		
大鼠	再灌注时输注艾司洛尔	减少心肌梗死面积	对 PKA 活性和 Akt 磷酸化的加和作用	[26]
	再灌注时输注米力农			
糖尿病大鼠	再灌注时给予阿托伐他汀	糖尿病鼠心脏对缺血后适应有抵抗并部分受阿托伐他汀的保护。缺血后适应和阿托伐他汀的组合可减少心肌梗死面积	对 Akt 和 eNOS 的加和作用	[27]
	缺血后适应(6×10 s)			
大鼠和猪	再灌注时给予 L-精氨酸	在再灌注时减少心梗面积和减少氧化应激损伤的加和效应	一氧化氮合酶(NOS)介导的加和作用	[28]
	再灌注时给予四氢生物蝶呤(BH ₄)			
大鼠	肢体远端缺血预处理(10 min 缺血和 5 min 复灌)	减少心肌梗死面积和炎症的加和作用	尚未研究	[29]
	刺激迷走神经			

2.4 多靶点治疗的临床研究

心脏保护的主要目标人群是那些接受 PPCI 进行血管重建的 STEMI 患者。目前多靶点治疗的临床研究仅限于不同缺血调节策略的组合、药物治疗的组合或药物与调节策略的组合。然而,如低体温或神经刺激等物理措施尚未与其他心脏保护策略相结合进行临床研究。

2016 年刊登在《欧洲心脏病学杂志》的 Eitel 等^[30]对 696 例 STEMI 患者在不同时间点给予的两种治疗方法进行评估,研究了再灌注前 RIC 和重新打开冠状动脉后,冠脉内 IPost 的联合应用。单纯 IPost 不能改善心脏磁共振评估的心肌抢救指数,而 RIC 和 IPost 联合使用可提高抢救指数。但由于没有设置单独使用 RIC 治疗的组,该研究不能证实

加和效应。

在另一项测试两种不同心脏保护药物增强作用的研究中,研究者检测了75例接受PPCI治疗的STEMI患者中*N*-乙酰半胱氨酸(NAC)对梗死面积的影响^[31]。NAC作为抗氧化剂,能增强硝化甘油的作用。在所有患者都输注硝酸甘油的背景下,与安慰剂相比,接受NAC的患者心肌梗死面积的磁共振成像绝对值降低了5.5%。

3 总结和展望

根据前文总结,一些有前景的多靶点心脏保

护方法包括:激活内源性心脏保护通路(RISK, SAFE, cGMP/PKG)的药物与抑制细胞死亡通路的药物的组合;靶向血管损伤或炎症的药物与靶向心肌细胞死亡的药物相结合等。

MIRI已经被研究了超过二十年。尽管在药物和经皮干预方面取得了重大进展,但心肌梗死仍与显著的病死率和发病率相关,部分归因于心肌缺血再灌注损伤。目前的研究主要集中在抗血小板和抗炎治疗、ANGPTL4以及靶向RISK和SAFE通路。表4是对目前实验室和临床研究中重要的新药物/靶点归纳总结。

表4 心肌缺血再灌注损伤的在研新药物/靶点

药物/靶点	作用机制	临床前或早期临床实验	临床实验计划	参考文献
Revacept	可溶性GPIIb-Fc与血小板GPVI受体竞争	动物模型中,与左室功能改善相关的梗死体积减小,I期试验显示胶原诱导的血小板聚集减少	II期试验:将评估接受PCI的冠心病患者的死亡或梗死面积	[32]
Tand-scFvSca-1+GPIIb/IIIa	抗GPIIb/IIIa和干细胞抗原-1受体的串联单链抗体	动物模型中,心肌梗死面积减小,心肌纤维化改善	仍处于临床前发展阶段	[33]
VX-765	Caspase-1抑制剂	动物模型中,再灌注期间给予可减少梗死面积并改善左室功能	仍处于临床前发展阶段	[34]
RISK和SAFE通路	促生存和抗凋亡激酶的激活	早期模型表明激活这些途径的能改善心脏功能,减少梗死面积及炎症标志物	仍处于临床前发展阶段	[35-36]
ANGPTL4	抑制脂蛋白脂肪酶,影响脂质代谢;调节血管通透性并靶向内皮缝隙连接	ANGPTL4与降低心脏炎症和改善心肌功能有关;ANGPTL4的一些变体与较低水平的TG和较低的CAD风险相关	仍处于临床前发展阶段	[37]
线粒体动力学	靶向线粒体裂变和融合	动物模型中,抑制线粒体裂变和促进线粒体融合的药物显示出心脏保护作用	仍处于临床前发展阶段	[38]

在小鼠MIRI模型中,使用可阻断血小板膜糖蛋白VI(GPVI)配体结合位点的可溶性GPIIb-Fc(Revacept)治疗与再灌注4周后恢复左心室功能和降低梗死面积相关。I期试验显示,在不影响血小板计数、出血时间、活化部分凝血酶原激酶时间的情况下,胶原诱导的血小板聚集减少。II期试验将评估其临床疗效^[32]。研究表明,与对照组相比,抗GPVI而非抗GPIIb或抗GPIIb/IIIa抗体片段显著减少小鼠梗死面积和白细胞浸润,这种作用与改善微灌注有关。

将干预措施与关于作用机制、有效性和安全性的可靠临床前信息相结合,并且方便应用,才能进入临床试验阶段。在设计此类试验时,可以使用析因设计来证明组合的附加益处,但这种方法增加了所需的患者数量。更好的方法可能是先在

动物模型中证明附加益处,然后在患者中进行对比试验。临床试验设计的一个重要的考虑因素是STEMI患者接受诸如P2Y₁₂抑制剂之类的药物治疗,还有对心律失常和长期心脏重塑的影响。

如前所述,来自基础实验研究证实多靶点心脏保护疗法可有效减少心肌缺血再灌注动物模型中的梗死面积^[4-6]。然而,常规使用的动物模型并不能充分概括临床患者缺血再灌注的复杂现象。对于从基础到临床的研究,需要遵守为缺血再灌注多靶点策略提出的临床前建议和指南,以便有效解决针对缺血再灌注心脏保护方法临床转化的问题。尽管如此,综述中总结的多靶点心肌保护策略可能有助于进一步发掘心肌缺血再灌注损伤的新机制并为新干预措施的开发提供思路。

References

- [1] Wang PN, Zhang B, Jin LJ, *et al.* Association of various risk factors with prognosis and hospitalization cost in Chinese patients with acute myocardial infarction: a clinical analysis of 627 cases [J]. *Exp Ther Med*, 2015, **9**(2): 603-611.
- [2] Hou K, Li YM. Developments on novel molecular targets participating in myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Med Res Educ* (医学研究与教育), 2020, **37**(3): 1-9.
- [3] Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, **17**(12): 773-789.
- [4] Hausenloy DJ, Botker HE, Engstrom T, *et al.* Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations [J]. *Eur Heart J*, 2017, **38**(13): 935-941.
- [5] Heusch G, Gersh BJ. The pathophysiology of acute myocardial infarction and strategies of protection beyond reperfusion: a continual challenge [J]. *Eur Heart J*, 2017, **38**(11): 774-784.
- [6] Hausenloy DJ, Garcia-Dorado D, Botker HE, *et al.* Novel targets and future strategies for acute cardioprotection: position paper of the european society of cardiology working group on cellular biology of the heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, **113**(6): 564-585.
- [7] Inserte J, Hernando V, Vilarrosa U, *et al.* Activation of cGMP/protein kinase G pathway in postconditioned myocardium depends on reduced oxidative stress and preserved endothelial nitric oxide synthase coupling [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, **2**(1): e005975.
- [8] Szabó MR, Pipicz M, Csont T, *et al.* Modulatory effect of myokines on reactive oxygen species in ischemia/reperfusion [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(24): 9382.
- [9] Kleinbongard P, Amanakis G, Skyschally A, *et al.* Reflection of cardioprotection by remote ischemic preconditioning in attenuated ST-segment elevation during ongoing coronary occlusion in pigs: evidence for cardioprotection from ischemic injury [J]. *Circ Res*, 2018, **122**(8): 1102-1108.
- [10] Figueras J, Otaegui I, Martí G, *et al.* Area at risk and collateral circulation in a first acute myocardial infarction with occluded culprit artery. STEMI vs non-STEMI patients [J]. *Int J Cardiol*, 2018, **259**: 14-19.
- [11] Ibanez B, James S, Agewall S, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation; the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, **39**(2): 119-177.
- [12] Abrial M, da Silva CC, Pillot B, *et al.* Cardiac fibroblasts protect cardiomyocytes against lethal ischemia-reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, **68**: 56-65.
- [13] Hausenloy DJ, Chilian W, Crea F, *et al.* The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, **115**(7): 1143-1155.
- [14] Schanze N, Bode C, Duerschmied D. Platelet contributions to myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2019, **10**: 1260.
- [15] Fernández-Jiménez R, Barreiro-Pérez M, Martín-García A, *et al.* Dynamic edematous response of the human heart to myocardial infarction: implications for assessing myocardial area at risk and salvage [J]. *Circulation*, 2017, **136**(14): 1288-1300.
- [16] Schwiebert C, Huhn R, Heinen A, *et al.* Postconditioning by xenon and hypothermia in the rat heart *in vivo* [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2010, **27**(8): 734-739.
- [17] Albuquerque-Béjar JJ, Barba I, Inserte J, *et al.* Combination therapy with remote ischaemic conditioning and insulin or exenatide enhances infarct size limitation in pigs [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, **107**(2): 246-254.
- [18] Sun JH, Aponte AM, Menazza S, *et al.* Additive cardioprotection by pharmacological postconditioning with hydrogen sulfide and nitric oxide donors in mouse heart: S-sulfhydration vs. S-nitrosylation [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, **110**(1): 96-106.
- [19] Alexopoulos P, Panoutsopoulou K, Vogiatis G, *et al.* Combined treatment with exenatide and cyclosporine A or parstatin 1-26 results in enhanced reduction of infarct size in a rabbit model [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, **70**(1): 34-41.
- [20] 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.
- [21] Audia JP, Yang XM, Crockett ES, *et al.* Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y₁₂ receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, **113**(5): 32.
- [22] Aryal B, Price NL, Suarez Y, *et al.* ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease [J]. *Trends Mol Med*, 2019, **25**(8): 723-734.
- [23] Lux A, Pokreisz P, Swinnen M, *et al.* Concomitant phosphodiesterase 5 inhibition enhances myocardial protection by inhaled nitric oxide in ischemia-reperfusion injury [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, **356**(2): 284-292.
- [24] Yang XM, Cui L, White J, *et al.* Mitochondrially targeted Endonuclease III has a powerful anti-infarct effect in an *in vivo* rat model of myocardial ischemia/reperfusion [J]. *Basic Res Cardiol*, 2015, **110**(2): 3.
- [25] Xin P, Zhu W, Li J, *et al.* Combined local ischemic postconditioning and remote preconditioning recapitulate cardioprotective effects of local ischemic preconditioning [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, **298**(6): H1819-H1831.
- [26] Huang MH, Wu YW, Nguyen V, *et al.* Heart protection by com-

- bination therapy with esmolol and milrinone at late-ischemia and early reperfusion[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, **25**(3): 223-232.
- [27] Fan Y, Yang SS, Zhang XK, *et al.* Comparison of cardioprotective efficacy resulting from a combination of atorvastatin and ischaemic post-conditioning in diabetic and non-diabetic rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, **39**(11):938-943.
- [28] Tratsiakovich Y, Gonon AT, Kiss A, *et al.* Myocardial protection by co-administration of L-arginine and tetrahydrobiopterin during ischemia and reperfusion [J]. *Int J Cardiol*, 2013, **169**(1):83-88.
- [29] Wang Q, Liu GP, Xue FS, *et al.* Combined vagal stimulation and limb remote ischemic preconditioning enhances cardioprotection via an anti-inflammatory pathway [J]. *Inflammation*, 2015, **38**(5):1748-1760.
- [30] Eitel I, Stiermaier T, Rommel KP, *et al.* Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial [J]. *Eur Heart J*, 2015, **36**(44):3049-3057.
- [31] Pasupathy S, Tavella R, Grover S, *et al.* Early use of N-acetylcysteine with nitrate therapy in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation myocardial infarction reduces myocardial infarct size (the NACIAM trial [N-acetylcysteine in acute myocardial infarction])[J]. *Circulation*, 2017, **136**(10):894-903.
- [32] Rout A, Sukhi A, Chaudhary R, *et al.* Investigational drugs in phase II clinical trials for acute coronary syndromes[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, **29**(1):33-47.
- [33] Ziegler M, Haigh K, Nguyen T, *et al.* The pulmonary microvasculature entraps induced vascular progenitor cells (iVPCs) systemically delivered after cardiac ischemia-reperfusion injury: indication for preservation of heart function via paracrine effects beyond engraftment [J]. *Microcirculation*, 2019, **26**(2): e12493.
- [34] Audia JP, Yang XM, Crockett ES, *et al.* Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y₁₂ receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, **113**(5):32.
- [35] Rossello X, Yellon DM. The RISK pathway and beyond [J]. *Basic Res Cardiol*, 2017, **113**(1):1-5.
- [36] Yang XL, Yue RC, Zhang J, *et al.* Gastrin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of RISK (reperfusion injury salvage kinase) and SAFE (survivor activating factor enhancement) pathways [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, **7**(14):e005171.
- [37] Olshan DS, Rader DJ. Angiopoietin-like protein 4: a therapeutic target for triglycerides and coronary disease [J]? *J Clin Lipidol*, 2018, **12**(3):583-587.
- [38] Gibson CM, Giugliano RP, Kloner RA, *et al.* EMBRACE STEMI study: a Phase 2a trial to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of intravenous MTP-131 on reperfusion injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Heart J*, 2016, **37**(16):1296-1303.