

心肌缺血再灌注损伤相关细胞因子及细胞通路研究进展

高夏青 综述, 薛凌 审校

(辽宁医学院附属第三医院, 辽宁省锦州市 121000)

[关键词] 缺血再灌注损伤; 细胞因子; 细胞通路

[摘 要] 心肌缺血再灌注损伤是心肌梗死急性治疗所不可避免的一种损害,它是由多种炎症因子及多细胞信号通路参与的复杂的炎症损伤反应,其具体机制涉及氧化应激、线粒体损伤及钙超载等,目前很多研究旨在探索其发生机制,以便尽可能减小这种损伤。新的因子和靶作用位点不断被发现,对未临床治疗提供了新的方向。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Advances in Myocardial Ischemia Reperfusion Injury and Its Related Cytokines and Cellular Pathways

GAO Xia-Qing, and XUE Ling
(The Third Affiliated Hospital of Liaoning Medical College, Jinzhou, Liaoning 121000, China)

[KEY WORDS] Ischemia Reperfusion Injury; Cytokines; Cellular Pathway
[ABSTRACT] Ischemia reperfusion injury is inevitable in the treatment for acute myocardial infarction. It is a complicated inflammatory response involved by variety of inflammatory cytokines and cellular pathways, which involved in oxidative stress, mitochondrial damage and calcium overload. To make the injury minimize, many researches were carried on to explore the specific mechanisms. The discovery of new cytokines and target sites provide us new orientation for clinical treatment.

在我国,急性心肌梗死越来越多地危害着人们的生命健康。随着医疗技术水平的提高,溶栓、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)等再灌注治疗挽救了无数人的生命,心肌梗死得到了有效的治疗。然而,这些治疗措施无一例外的带来另一种损害——缺血再灌注损伤。近年来有关心肌缺血再灌注损伤的研究受到越来越多关注,下面就心肌缺血再灌注损伤相关细胞因子及细胞通路的研究进展做一综述。

1 心肌缺血再灌注损伤的机制

心肌缺血再灌注损伤,是指急性缺血的心肌再恢复血流后组织损伤反而加重,甚至发生不可逆性损伤的现象。在恢复血流后,一部分心肌会恢复活力,而另一部分心肌会因为各种机制发生损伤、死亡、凋亡和自噬,使心肌梗死面积进一步增加。心

肌缺血再灌注损伤可能与下列因素相关。

1.1 线粒体在心肌缺血再灌注中所扮演的角色

在再灌注损伤中,线粒体功能障碍是导致心肌细胞功能和活性受损的决定性因素。线粒体功能障碍的主要机制包括线粒体通透性转换孔(mPTP)的持续性开放以及活性氧类(ROS)所致的氧化应激^[1]。线粒体是缺血再灌注众多炎症因子激活的各种细胞通路的重要靶作用部位。心肌缺血再灌注的预处理和后处理主要机制就是阻断一些炎症因子激活细胞通路,从而达到保护线粒体功能进而减轻心肌细胞损伤的目的。线粒体心脏损伤作用主要通过下面三点实现^[2]:①依赖三磷酸腺苷的K⁺通道;②mPTP;③ROS与mPTP的相互作用(图1)。

1.1.1 依赖三磷酸腺苷的K⁺通道 心肌缺血直接导致了细胞氧供障碍,使线粒体氧化磷酸化受阻,进而使ATP生成减少。ATP的不足使一些ATP依赖酶类功能障碍,其中最显著的就是Na⁺-K⁺-A-

[收稿日期] 2012-12-21

[基金项目] 辽宁省科技厅项目(2011225015)

[作者简介] 高夏青,硕士研究生,研究方向为药物干预与心肌缺血再灌注损伤,E-mail 为 gaoxiaqing@ymail.com。通讯作者薛凌,教授,硕士研究生导师,研究方向为药物干预与心肌缺血再灌注损伤,E-mail 为 xueling27@sohu.com。

TP 酶,它是维持细胞内离子平衡最重要的酶。当 ATP 生成障碍时,细胞内的 Na^+ 无法被泵出,浓度不断升高,这使 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 及 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换增加,从而使细胞内 Ca^{2+} 明显增多,进一步加重钙超载,并且细胞内 H^+ 增多,进一步加重了细胞内酸中毒,钙超载和细胞内酸中毒均会加重细胞损伤^[3,4] (图 2)。

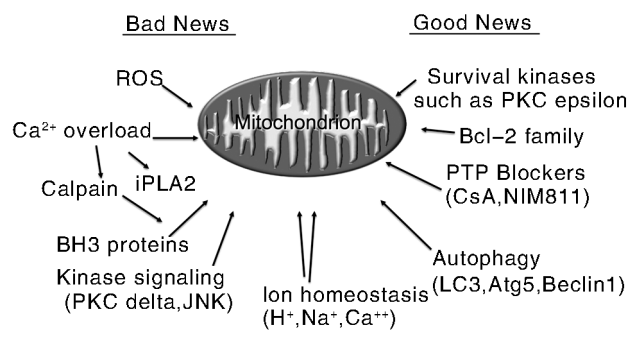


图 1. 心肌缺血再灌注损伤和心脏保护作用机制在线粒体的整合 线粒体对各式各样的刺激包括 ROS、磷脂酶、蛋白激酶、磷酸酶、Bcl-2 家族成员、 Ca^{2+} 以及细胞质及线粒体基质的 pH 都会起反应^[2]。
Figure 1. Mitochondria integrates the signals of I/R injury and cardioprotection

1.1.2 mPTP mPTP^[5] 是线粒体膜上连接细胞质与线粒体内部的孔道,虽然 mPTP 的组成蛋白成分仍在深入研究中,但它介导了线粒体和细胞基质的物质及信号交流。在缺血再灌注损伤中,氧化应激状态会使 mPTP 持续性开放,许多研究表明,mPTP 的持续性开放状态使 Bax^[6] 后细胞色素 C 释放、ROS 水平提高,与细胞死亡紧密相关^[5,7,9] (图 2)。

1.1.3 ROS 与 mPTP 的相互作用 如前所述,线粒体的功能障碍会使再灌注后 ROS 生成增加,而 ROS 增多又会进一步加重线粒体及其他细胞器的损伤^[10]。mPTP 的持续性开放在所谓的 ROS-触发-ROS 释放 (RIRR) 的过程中起到了重要作用^[6],过量的 ROS 促进了 mPTP 的开放,而 mPTP 诱导的细胞色素 C 及吡啶核苷酸的流失会加重呼吸链的抑制反过来有利于 ROS 的形成。这种网状交织的负性循环在再灌注的一开始就会存在,所以阻断这些通路的缺血再灌注预处理或后处理极有可能起到心肌保护作用。

1.2 活性氧类

缺血时一些酶的活性遭到破坏使再灌注时迅速增加的氧无法经正常途径被处理,ROS 的种类大大增加。ROS 可以通过脂质过氧化破坏膜的正常结构,如细胞膜通透性增加进而导致细胞水肿,线粒体膜的破坏使线粒体功能受损,能量产生受阻,进一步加重损伤^[1]。ROS 可以间接抑制蛋白的功

能,当抑制膜蛋白功能时,使一些离子交换过程受阻,而这也是细胞内钙离子超载的主要原因之一;抑制肌浆网钙转运蛋白,是细胞内钙超载的另一主要原因;损伤肌纤维蛋白时,使心肌收缩力降低。ROS 不但可以使白细胞趋化,释放炎症因子,其本身亦可激活各种酶类,促进前列腺素、血栓烷素、白三烯等一些炎性物质的释放,加重组织损伤^[11]。ROS 还可直接或间接造成核酸及染色体破坏,进而激活细胞路径使细胞死亡或凋亡。

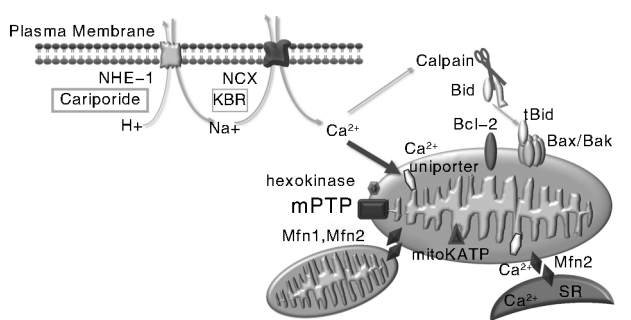


图 2. 离子平衡可以保护线粒体 再灌注时,细胞内 H^+ 增加,钠-氢交换增加,氢离子到细胞外,细胞内钠离子继而增加,引起钠-钙交换加强,以减轻细胞内钠离子浓度。细胞内钙离子浓度的增加激活钙依赖的蛋白激酶发挥其蛋白水解作用触发细胞凋亡,钙超载也可以触发 mPTP 的开放。线粒体 ATP 敏感钾离子通道在保护性信号刺激下反应性开放增加,引起温和的去极化进而限制了钙离子浓度增加、减少 mPTP 开放,去极化还可能触发线粒体自噬。线粒体的稳定性通过线粒体融合蛋白 1 (Mfn1)、分裂基因 (Drp1)、裂殖 1 同源物 (Fis1)、及蛋白石 (Opal) 来调节。肌浆网 SR 是线粒体中钙传递的重要机制,通过 Mfn2 介导 SR 与线粒体外膜的结合。蛋白激酶和磷酸化酶可调节线粒体外膜上的许多靶位^[2]。
Figure 2. Ion homeostasis protects mitochondria

1.3 钙超载

各种原因导致的钙超载也会通过促进氧自由基生成、加重酸中毒、破坏细胞器膜、干扰线粒体氧化磷酸化进而加重线粒体功能障碍、激活蛋白酶促进细胞膜及结构蛋白的分解、激活核酶损伤染色体,这些都会加重心肌损伤^[4]。

这些路径并不是独立作用的,而是通过各种细胞因子及细胞路径形成网状交互作用,共同加重细胞损伤。

2 相关因子的最新研究进展

2.1 高迁移率家族蛋白 B1^[12]

研究表明内源性炎症介质高迁移率家族蛋白 B1 (HMGB1) 通过增强 $\text{TNF-}\alpha/\text{JNK}$ ^[12] 的作用促进缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡。HMGB1 是与心肌缺血

再灌注诱导炎症反应和损伤有关的核蛋白^[12]。在体内,心肌缺血再灌注诱导心肌细胞 HMGB1 表达增加,细胞凋亡随之也增加。在体外,单个心肌细胞在经过缺氧供氧处理后, HMGB1 表达及细胞凋亡也会增加。抑制 HMGB1 可以减弱心肌缺氧复氧诱导的心肌细胞凋亡。虽然 HMGB1 自身并不会诱导心肌细胞产生 TNF- α 但是会使 TNF- α 的作用放大,抑制 HMGB1 可以减少缺氧复氧后心肌细胞 TNF- α 的产生。TNF- α 通过 TNF- α 受体 1 调节 c-Jun 氨基末端激酶的活性^[13,14] 及 NF- κ B 信号通路的平衡^[15,16] 诱导细胞凋亡。近期研究表明, TNF- α 可以增加 NF- κ B 的亚基 JNK 和 p65 磷酸化,而 HMGB1 极大地促进了这一作用。此外,抑制 JNK 会阻断 TNF- α /HMGB1 混合物诱导的心肌细胞凋亡^[12]。实验发现在野生型及 Toll 样受体 4 缺乏的心肌细胞,缺氧复氧后 HMGB1 的表达都会增加,但是 Toll 样受体 4 缺乏的心肌细胞中,缺氧复氧诱导的心肌细胞凋亡会减弱,并且 TNF- α 及 JNK 的活化也会减少。说明 HMGB1 和 TNF- α 协同作用通过 Toll 样受体及 JNK 的活化等诱导缺血再灌注中心肌细胞的凋亡。

2.2 脂多糖与热休克蛋白 70^[17]

热休克蛋白 70(HSP70)是 HSP 家族中的一员,应激状态下,HSP 的表达会迅速升高,绑定到错误折叠或变性的蛋白质,以防止其不可逆变性。在心肌缺血再灌注损伤中,HSP70 表达也会相应增多。研究表明,脂多糖(LPS)通过增加 HSP70 对 NF- κ B 信号通路的抑制保护缺血再灌注损伤的心脏。在缺血再灌注之前,给予实验动物小剂量脂多糖,可以显著增加心肌中 HSP70 的水平,而 HSP70 可以显著抑制 NF- κ B 易位、减少抑制性 κ B 的退化。NF- κ B 的抑制,反过来可以减少炎症因子(TNF- α 、IL-1 等)的释放,减少心肌缺血再灌注损伤中炎症诱导的细胞凋亡进而减少心肌梗死的面积。此外,HSP70 可以改善缺血再灌注后心肌的氧化应激损伤。若缺血再灌注之前,给予脂多糖的同时,给予实验动物槲皮素(HSP70 抑制剂),则发现脂多糖诱导的心脏保护作用被减弱。

2.3 兰尼碱受体和含半胱氨酸的天冬氨酸水解酶 8^[18]

研究表明,含半胱氨酸的天冬氨酸水解酶 8(caspase-8)活化后调节兰尼碱受体(RyR)的表达导致钙离子紊乱,介导了心脏缺血再灌注后左心室的损伤。观察大鼠心肌缺血再灌注模型,发现再灌注 6 h 后,血液循环中的 TNF- α 及活化的 Caspase-8 水平明显升高。再灌注后的第 1 天和第 15 天,活化的 Caspase-8 使 RyR2 受体 S-亚硝基化并使 RyR2 复合物中的 Calsta-

bin-2^[18]解聚,由此导致舒张期肌浆网 Ca^{2+} 的泄漏。再灌注前应用 Caspase-8 抑制剂 OLETD-OPh 或者用钙离子稳定剂 S107(rycal)阻止 calstabin2 从 RyR2 大分子复合物中解聚可以抑制舒张期肌浆网中 Ca^{2+} 释放,减少室性心律失常、梗死面积以及后期的心室重塑。Caspase-8 是心肌缺血再灌注后 TNF- α /TNFR1 信号通路中早期被激活的因子,TNF- α 诱导的 Caspase-8 活化导致了 RyR2 通道的泄漏,进而导致一系列的再灌注损伤及对心肌的负性影响^[18]。

2.4 血管生成素 1^[19]

研究表明血管生成素 1(angiotensin-1)通过血管内皮钙黏蛋白(VE-钙黏蛋白)去磷酸化以及心肌整合蛋白 β 1(integrin- β 1)/丝裂原活化蛋白激酶(ERK)/Caspase-9 磷酸化级联通路保护缺血再灌注的心脏^[19]。血管生成素 1 是血管内皮中特定的血管生成因子。研究发现,血管生成素 1 通过调节 VE-钙黏蛋白的磷酸化阻止血管渗漏。缺氧复氧后钙黏蛋白在血管内皮细胞膜上的表达明显减少,但是经过血管生成素 1 的治疗后其表达增加。这种效应是通过促进 SH2 结构域酪氨酸磷酸酶(SHP2)或受体蛋白酪氨酸磷酸酶 μ (PTP μ)与 VE-钙黏蛋白结合使 VE-钙黏蛋白去磷酸化来调节的。siRNA 抗 SHP2 和 PTP μ 作用可以抵消血管生成素 1 所致的 VE-钙黏蛋白去磷酸化进而减少了 VE-钙黏蛋白在内皮细胞膜上的表达^[19]。研究还发现,尽管心肌细胞上没有血管生成素 1 的受体 Tie2^[20,21],血管生成素 1 仍可阻止缺血再灌注后心肌细胞的死亡。血管生成素 1 通过整合蛋白 β 1 调节的胞外信号调节激酶 ERK 磷酸化,使第 125 位的 Thr 磷酸化,通过抑制 Caspase-9 减少 Caspase-3 的活化^[19],使细胞死亡通路被抑制,从而增加心肌细胞的存活率。整合素 β 1 的中和抗体阻止了这一保护作用。在大鼠心肌缺血再灌注模型中,血管生成素 1 提高了再灌注后心脏功能,表现在左室收缩期末内径/左室舒张期末内径(LVESD/LVEDD)的降低和射血分数的升高。由此可见,血管生成素 1 可能通过降低血管通透性、减少心肌细胞死亡介导缺血再灌注后心肌的保护作用。

2.5 过氧化体增殖物激活型受体 γ ^[22]

过氧化体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ)主要表达于脂肪组织及免疫系统,与脂肪细胞分化、机体免疫及胰岛素抵抗密切相关。激活的 PPAR γ 可以抑制脂多糖诱导的经由活性蛋白 1(AP-1)、NF- κ B、信号转导和转录激活因子 1(STAT1)介导的转录效应,通过与核蛋白结合阻止 NF- κ B 与炎症因子基因

启动子区的同源顺势元件结合^[23]。PPAR γ 从基因转录表达水平抑制炎症因子生成,发挥抗炎作用。一些大规模的临床试验表明,PPAR γ 激活剂噻唑烷二酮(TZD)的应用并未明显减轻心肌缺血再灌注损伤。另一些研究则表明 PPAR γ 激活可以减轻心肌缺血再灌注损伤,但长期应用 TZD 可以使血液中 HDLC、LDLC 水平升高,且该类药物有钠水储溜作用,会使体重增加,甚至导致心衰^[22]。

2.6 尿皮素^[24]

尿皮素(urocortins)是存在于人体中类似于尾加压素 1(鱼类尾垂体释放促肾上腺皮质激素样肽类物质)的一类物质^[10,25]。在哺乳动物中存在尿皮素 1、尿皮素 2、尿皮素 3 三种类型。最近的研究表明,尿皮素在人心血管系统中有各种生物活性,如扩张血管、正性肌力作用以及心肌缺血再灌注损伤中心脏保护作用。人的心肌细胞可以内源性合成尿皮素 1、尿皮素 3,作用于心脏表达的促肾上腺皮质激素释放因子受体(CRFR),促进肾上腺皮质激素的释放。当处于心血管急性事件应激状态时,患者心肌细胞尿皮素 1 的表达及血浆尿皮素 1 的水平会有一定程度的升高,以激活 CRFR,调节心血管系统的应答。

实验表明,CRFR2 广泛表达于心血管系统中^[26],尿皮素 1 与其结合可以减少缺血再灌注损伤中的细胞死亡,提高缺血再灌注后心脏功能^[27]。具体机制可能为:三种尿皮素可以通过抑制 MARK 依赖旁路减少缺血再灌注损伤诱导的细胞死亡与凋亡^[28,29]。尿皮素 2、尿皮素 3 还可以通过活化 CRFR2、ERK1/2-p42 和 p44 减少心肌细胞死亡,降低梗死面积^[30]。此外,尿皮素 1 可以刺激培养皿中心肌细胞的增殖^[31,32]、诱导心肌细胞线粒体中具有心肌保护作用的 ATP 敏感性钾离子通道高表达^[33]以及通过调节蛋白激酶 C(PKC)减少氧化应激来抑制 mPTP 的开放^[34]。尿皮素介导了广泛的生物反应,具有潜在临床应用价值。

2.7 腺苷^[35]

腺苷(adenosine)是心肌缺血再灌注过程中产生具有抗炎作用的保护性的信号分子,通过四种不同的腺苷受体发挥其生理保护作用。腺苷有 A1R、A2AR、A2BR 和 A3R 四种受体^[36]。在心肌缺血再灌注损伤中活化的 A1R 与其他 G 蛋白受体一起介导心肌保护作用,阿片类受体和缓激肽可以通过抑制 mPTP 的开放激活信号传导通路从而抑制钙超载等原因诱导的线粒体裂解,减少心肌细胞的死亡,进而减少心肌梗死面积^[35]。再灌注时,活化的 A2AR 可以减少缺血区的中性粒细胞浸润,保护心内膜下血管内皮细胞的

结构。然而再灌注 3 h 后 A2AR 就会失去这种保护作用^[37]。在缺血再灌注远程干预试验中,缺血预处理时 A1R 活化可以使心肌细胞免于缺血损伤,缺血后处理时 A2AR 激动剂通过抑制炎症细胞浸润减轻再灌注损伤^[38]。A2BR 与 A2AR 的作用机制类似。与 A1R 只在缺血时起到心脏保护作用不同,活化的 A3R 在心肌缺血及再灌注时都会起到心脏保护作用^[35]。在恢复氧供的时候,A3R 有抗细胞凋亡和坏死的能力,它减少心肌梗死面积的另一机制就是减轻中性粒细胞的活化和浸润^[39]。

实验表明,腺苷治疗可以使大鼠心脏中毒蕈碱受体表达上调,最大结合力提高,起到与血管紧张素转化酶抑制剂及 β 受体阻滞剂类似的效果^[40],但具体机制未明。

3 展 望

随着科技的进步,缺血再灌注损伤的研究还在不断发展,新的因子被不断发掘,为我们治疗心肌缺血再灌注损伤提供了新的研究方向,也提供了新的希望。目前存在的问题是,尽管很多实验表明,对心肌缺血再灌注的远程干预可以降低再灌注损伤,但由于伴随的各种不良反应,真正可以应用到临床当中的却是非常少,未来的研究,应当专注于相关因子作用靶位的精确化以及采用何种方式,将其应用到临床实践。

[参考文献]

- [1] Perrelli MG, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: role of mitochondria and reactive oxygen species[J]. World J Cardiol, 2011, 3(6): 186-200.
- [2] Gottlieb RA. Cell death pathways in acute ischemia/reperfusion injury[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2011, 16(3-4): 233-238.
- [3] Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. Physiol Rev, 2008, 88: 581-609.
- [4] Halestrap AP, Clarke SJ, Javadov SA. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion--a target for cardioprotection[J]. Cardiovasc Res, 2004, 61(3): 372-385.
- [5] Radi R, Cassina A, Hodara R, et al. Peroxynitrite reactions and formation in mitochondria[J]. Free Radic Biol Med, 2002, 33: 1451-464.
- [6] Di Lisa F, Canton M, Carpi A, et al. Mitochondrial injury and protection in ischemic pre- and postconditioning[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14: 881-891.
- [7] Di Lisa F, Bernardi P. Mitochondria and ischemia-reperfusion injury of the heart: fixing a hole [J]. Cardiovasc Res, 2006, 70: 191-199.
- [8] Di Lisa F, Canton M, Menabò R, et al. Mitochondria and cardio-

- protection[J]. *Heart Fail Rev*, 2007, 12: 249-260.
- [9] Di Lisa F, Kaludercic N, Carpi A, et al. Mitochondrial pathways for ROS formation and myocardial injury: the relevance of p66(Shc) and monoamine oxidase[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104: 131-139.
- [10] Bern HA, Pearson D, Larson BA, et al. Neurohormones from fish tails: the caudal neurosecretory system. I. "Urophysiology" and the caudal neurosecretory system of fishes[J]. *Recent Prog Horm Res*, 1985, 41: 533-552.
- [11] 金惠铭, 王建枝. 病理生理学(第8版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008; 142-145.
- [12] Xu H, Yao Y, Su Z, et al. Endogenous HMGB1 contributes to ischemia reperfusion induced myocardial apoptosis by potentiating the effect of TNF- α /JNK[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(3): H913-H921.
- [13] Chen CC, Young JL, Monzon RI, et al. Cytotoxicity of TNF alpha is regulated by integrin-mediated matrix signaling[J]. *EMBO J*, 2007, 26: 1 257-267.
- [14] Shen HM, Pervaiz S. TNF receptor superfamily-induced cell death: redox-dependent execution[J]. *FASEB J*, 2006, 20: 1 589-598.
- [15] Varfolomeev EE, Ashkenazi A. Tumor necrosis factor: an apoptosis JuNKie[J]. *Cell*, 2004, 116: 491-497.
- [16] Liu J, Lin A. Role of JNK activation in apoptosis: a double-edged sword[J]. *Cell Res*, 2005, 15: 36-42.
- [17] Yao YW, Zhang GH. Lipopolysaccharide pretreatment protects against ischemia/reperfusion injury via increase of HSP70 and inhibition of NF- κ B [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2011, 16 (3): 287-296.
- [18] J  r  my Fauconnier, Albano C. Meli, ryanodine receptor leak mediated by caspase-8 activation leads to left ventricular injury after myocardial ischemia-reperfusion[J]. *PNAS*, 2011, 108(32): 13 258-263.
- [19] Lee SW, Won JY, Lee HY. Angiopoietin-1 protects heart against ischemia/reperfusion injury through VE-cadherin dephosphorylation and myocardial integrin- β 1/ERK/Caspase-9 phosphorylation cascade[J]. *Mol Med*, 2011, 17(9-10): 1 095-106.
- [20] Lee SW, Kim WJ, Jun HO, et al. Angiopoietin-1 reduces vascular endothelial growth factor-induced brain endothelial permeability via upregulation of ZO-2 [J]. *Int J Mol Med*, 2009, 23: 279-284.
- [21] Suri C, Jones PF, Patan S, et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis[J]. *Cell*, 1996, 87(7): 1 171-180.
- [22] Huang JV, Greyson CR, Schwartz GG. PPAR- γ as a therapeutic target in cardiovascular disease: evidence and uncertainty [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(9): 1 738-754.
- [23] Nencioni A, Wesselborg S, Brossart P, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its ligands in the control of immune responses[J]. *Crit Rev Immunol*, 2003, 23(122): 1 213-219.
- [24] Takahashi K. Distribution of urocortins and corticotropin-releasing factor receptors in the cardiovascular system[J]. *Inter J Endocrinol*, 2012, 2012: 395 284.
- [25] Lederis K, Fryer J, Rivier J, et al. Neurohormones from fish tails. II: actions of urotensin I in mammals and fishes [J]. *Recent Prog Horm Res*, 1985, 41: 553-576.
- [26] Perrin M, Donaldson C, Chen R, et al. Identification of a second corticotropin-releasing factor receptor gene and characterization of a cDNA expressed in heart[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92 (7): 2 969-973.
- [27] Okosi A, Brar BK, Chan M, et al. Expression and protective effects of urocortin in cardiac myocytes[J]. *Neuropeptides*, 1998, 32(2): 167-171.
- [28] Chanasalis A, Lawrence KM, Stephanou A, et al. Protective effects of the urocortin homologues stresscopin (SCP) and stresscopin-related peptide (SRP) against hypoxia/reoxygenation injury in rat neonatal cardiomyocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35 (10): 1 295-305.
- [29] Brar BK, Jonassen AK, Stephanou A, et al. Urocortin protects against ischemic and reperfusion injury via a MAPK dependent pathway[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(12): 8 508-514.
- [30] Brar BK, Jonassen AK, Egorina EM, et al. Urocortin-II and urocortin-III are cardioprotective against ischemia reperfusion injury: an essential endogenous cardioprotective role for corticotropin releasing factor receptor type 2 in the murine heart[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(1): 24-35.
- [31] Ikeda K, Tojo K, Oki Y, et al. Urocortin has cell proliferative effects on cardiac non-myocytes[J]. *Life Sci*, 2002, 71(16): 1 929-938.
- [32] Ikeda K, Tojo K, Otsubo C, et al. Effects of urocortin II on neonatal rat cardiac myocytes and non-myocytes[J]. *Peptides*, 2005, 26(12): 2 473-481.
- [33] Lawrence KM, Chanasalis A, Scarabelli T, et al. KATP channel gene expression is induced by urocortin and mediates its cardioprotective effect[J]. *Circulation*, 2002, 106(12): 1 556-562.
- [34] Townsend PA, Davidson SM, Clarke SJ, et al. Urocortin prevents mitochondrial permeability transition in response to reperfusion injury indirectly by reducing oxidative stress [J]. *Am J Physiol*, 2007, 293(2): H928-H938.
- [35] Laubach VE, French BA, Okusa MD. Targeting of adenosine receptors in ischemia-reperfusion injury[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(1): 103-118.
- [36] Fredholm BB, Jzerman AP, Jacobson KA, et al. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors[J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53: 527-552.
- [37] Babbitt DG, Virmani R, Vildibill HD Jr, et al. Intracoronary adenosine administration during reperfusion following 3 hours of ischemia: effects on infarct size, ventricular function, and regional myocardial blood flow[J]. *Am Heart J*, 1990, 120: 808-818.
- [38] Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285: H579-588.
- [39] Hausenloy DJ, Yellon DM. Time to take myocardial reperfusion injury seriously[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 518-520.
- [40] Sun Lei, Li DL, Zhao M. The role of muscarinic receptors in the beneficial effects of adenosine against myocardial reperfusion injury in rats[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e25618.