

本文引用: 周刚, 吴辉, 刘滴, 等. 细胞焦亡在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 524-528.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-06-0524-05

细胞焦亡在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展

周刚, 吴辉, 刘滴, 李云璽, 张栋

(三峡大学心血管病研究所 宜昌市中心人民医院心血管内科 湖北省缺血性心血管疾病临床医学研究中心, 湖北省宜昌市 443003)

[关键词] 细胞焦亡; 心肌缺血再灌注损伤; Nod样受体蛋白3; 半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶1

[摘要] 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)是导致心肌梗死患者经积极血运重建后仍发生较高死亡率的主要原因之一,寻找减轻MIRI的有效干预靶点并探索其保护机制具有重要的意义。细胞焦亡是细胞坏死和凋亡之外的一种炎性程序性细胞死亡方式。近年来,研究发现细胞焦亡与MIRI的发生发展具有密切联系。本文对细胞焦亡及其在MIRI中的作用机制进行综述,并讨论小分子药物、天然药物以及临床常用药物影响细胞焦亡并应用于MIRI防治的研究新进展。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Research progress of cell pyroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury

ZHOU Gang, WU Hui, LIU Di, LI Yunzhao, ZHANG Dong

(Institute of Cardiovascular Disease, Three Gorges University & Department of Cardiology, Yichang Central People's Hospital & Hubei Provincial Clinical Research Center for Ischemic Cardiovascular Disease, Yichang, Hubei 443003, China)

[KEY WORDS] cell pyroptosis; myocardial ischemia-reperfusion injury; Nod-like receptor protein 3; cysteine aspartate specific proteinase 1

[ABSTRACT] Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is one of the main causes of high mortality in patients with myocardial infarction after active revascularization. It is of great significance to find effective intervention targets to alleviate MIRI and explore its protective mechanism. Cell pyroptosis is a form of inflammatory programmed cell death in addition to cell necrosis and apoptosis. In recent years, studies have found that pyroptosis is closely related to the occurrence and development of MIRI. This article reviews the pyroptosis and its mechanism of action in MIRI, and discusses the new research progress of small-molecule drugs, natural drugs and commonly used clinical drugs which affect cell pyroptosis and applied in the prevention and treatment of MIRI.

随着生活水平及人均寿命的提高,冠心病的发病率呈逐年上升趋势^[1]。急性心肌梗死是导致冠心病患者死亡的主要原因。目前主要通过及时的血运重建以开通阻塞血管,从而恢复冠状动脉灌注及心肌血液供应,最终挽救濒死心肌。然而,快速恢复血液灌注后会加重缺血心肌的损伤,导致心肌梗死面积增大及心功能降低,即心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)^[2]。

目前,临床上仍缺乏针对MIRI的有效防治措施。寻找减轻MIRI的有效干预靶点,并探索其保护机制具有重要的临床意义。细胞焦亡是细胞坏死和凋亡之外的一种炎性程序性细胞死亡方式,可导致细胞坏死性死亡并释放炎症因子以加剧MIRI。近年来,研究表明细胞焦亡对于MIRI的发生发展具有极其重要的作用。本文就细胞焦亡在MIRI中的研究进展进行综述。

[收稿日期] 2021-02-21

[修回日期] 2021-04-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81600234);湖北省卫生健康科研基金项目(WJ2021M064)

[作者简介] 周刚,硕士研究生,研究方向为冠心病发病机制及防治研究,E-mail为1215684094@qq.com。通信作者吴辉,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为冠心病发病机制及防治研究,E-mail为cardiology_wh@126.com。

1 细胞焦亡概述

凋亡被认为是 MIRI 介导细胞程序性死亡的主要方式。但深入研究发现, Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3)/半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 1 (cysteine aspartate specific proteinase 1, Caspase-1) 介导的炎性细胞死亡可与 Caspase-8/9 介导的经典凋亡途径竞争性诱导细胞死亡, 这种炎性细胞死亡方式被称为细胞焦亡^[3]。细胞焦亡与先天免疫反应密切相关, 其典型特征是同时具有凋亡 (DNA 片段化和核固缩) 和坏死 (质膜完整性丧失) 的某些特征, 最终释放炎性细胞因子和损伤相关的分子。细胞焦亡的发生机制分为经典通路和非经典通路。经典通路依赖于 Caspase-1 的激活, 与凋亡诱导的非炎症性细胞死亡不同, 细胞焦亡的发生使 NLRP3 可与 pro-Caspase-1 和凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein, ASC) 形成炎性小体, 裂解 Pro-caspase-1 形成具有活性的 p20 和 p10 亚基, 从而促进下游细胞因子如白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的成熟与分泌; 另外, 还可以促进细胞质中细胞膜穿孔蛋白 (gasdermin D, GSDMD) 的表达, 激活形成 NH₂ 末端裂解产物 GSDMD-NT, GSDMD-NT 转位至细胞膜上形成孔洞造成细胞膜坏死性破裂, 最终释放细胞内成熟的炎症因子以及未充分水解的大分子蛋白或细胞器, 引起无菌性炎症发生^[4]。在细胞焦亡的非经典通路中, 小鼠 Caspase-11 和人类 Caspase-4/5 可直接与脂多糖革兰氏阴性细菌结合引起 Caspase-11/4/5 的寡聚化和激活, 从而剪切 GSDMD 以促进其转位至细胞膜发生寡聚化, 最终引起细胞焦亡的发生。发生机制为 GSDMD 介导的钾离子外流, 诱导 NLRP3 炎性小体的激活, 而不依赖于经典通路中的 NLRP3、ASC 和 Caspase-1^[5]。此外, Caspase-3 是内源性和外源性凋亡所共有的凋亡执行蛋白, 有研究显示 Caspase-3 通过剪切 GSDME 也能引起细胞膜穿孔, 从而诱导细胞焦亡的发生, 提示细胞凋亡和焦亡不仅可竞争性诱导细胞死亡, 还可能同时发生, 共同介导程序性细胞死亡^[6]。既往研究表明, 细胞焦亡与自身免疫性疾病、感染性疾病、中枢神经系统疾病、动脉粥样硬化以及肿瘤等疾病的发展密切相关^[7]。最近研究证明, 细胞焦亡参与了 MIRI 的病理生理过程, 可能是 MIRI 的潜在治疗靶点。

2 细胞焦亡与 MIRI

心肌细胞坏死性死亡及过度的炎症反应介导了 MIRI。过度的炎症反应在 MIRI 早期可进一步诱导心肌细胞死亡, 且长期的炎性细胞浸润还会引起组织纤维化从而加剧心功能的恶化^[8]。因此, 以炎症反应为靶点, 深入探讨 MIRI 中炎症机制及干预靶点, 可能为 MIRI 的防治提供新思路。

研究发现, 敲除 Caspase-1 或 NLRP3 均可减少小鼠心肌梗死后的早期死亡率、炎症反应并保护左心室功能^[9], 证明 Caspase-1 和 NLRP3 介导的细胞焦亡在 MIRI 中发挥关键作用。此外, 糖尿病可引起心肌细胞内蛋白表达失调及内环境紊乱, 从而增加心肌对 MIRI 的易感性。Qiu 等^[10]发现, 与正常大鼠相比, 糖尿病大鼠的心肌细胞中 NLRP3 和 Caspase-1 过度表达, 并且在构建 MIRI 模型后, 糖尿病大鼠中 NLRP3 和 Caspase-1 等细胞焦亡信号分子表达水平均显著高于正常大鼠组, 并伴随有更加广泛的炎性细胞浸润。而通过小分子药物抑制细胞焦亡的信号通路后, 发现糖尿病大鼠的心肌损伤程度及炎症水平均显著降低。Wang 等^[11]研究发现, 糖尿病或者高糖水平可加重大鼠心肌缺血再灌注或心肌细胞缺氧复氧后的 MIRI 程度, 表现为心肌梗死面积增加及乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平增加; 进一步研究发现其部分机制为糖尿病以依赖腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 的方式产生与还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶 2 相关的氧化应激, 导致细胞程序性死亡, 例如细胞凋亡、细胞焦亡和铁死亡, 提示细胞焦亡促进了糖尿病心肌病的病理过程, 并加重了糖尿病 MIRI 损伤。Ding 等^[12]探讨了 miRNA-29a (miR-29a) 对 MIRI 的影响及其具体机制, 通过动物及细胞实验发现, 抑制 miR-29a 可显著降低缺氧复氧和缺血再灌注导致的 MIRI 以及氧化应激水平; 进一步研究发现其部分可能机制为通过抑制 miR-29a 进而抑制氧化应激和 NLRP3/Caspase-1 介导的细胞焦亡, 靶向调节沉默信息调节因子 2 相关酶 1 从而改善 MIRI。Bian 等^[13]研究了一种新的葱醌化合物康乐欣 (kanglexin, KLX) 的心肌保护作用, 发现与对照组小鼠相比, KLX 呈剂量依赖性地减少了心肌梗死面积和 LDH 的释放, 改善了心肌梗死后 24 h 的心功能; 进一步研究发现, 心肌梗死诱导了细胞焦亡的发生, 表现为 NLRP3 炎性小体被激活, IL-1 β 和 IL-18 在心脏中转化为其活性成熟形式以及细胞焦亡相关蛋白 GSDMD-NT 和裂

解的 Caspase-1 水平的增加,这些指标在注射 KLX 组中均显著降低。以上研究均表明 MIRI 可诱导细胞焦亡的发生,表现为炎性小体的活化以及细胞焦亡相关蛋白的上调,靶向干预炎性小体 NLRP3/Caspase-1/ASC 介导的细胞焦亡可能是减轻 MIRI 的有效策略,为缺血性心肌病的治疗提供新的思路。

3 影响细胞焦亡发挥心肌保护作用的药物

3.1 小分子药物与细胞焦亡

小分子药物是化学合成的活性小分子物质,在结构上具有良好的空间分散性,其化学性质决定了小分子药物具有良好的成药性能和药物代谢动力学性质^[14]。近年来,关于小分子药物抑制细胞焦亡的研究受到越来越多的关注。MCC950 是一种新型选择性的小分子 NLRP3 炎性小体抑制剂,具有很强的体内和体外作用。研究表明,在体内外实验中 MCC950 可显著降低体内脂多糖诱导的 IL-1 β 的产生,并在体外阻断 ASC 寡聚化^[15],提示 MCC950 在细胞焦亡的发生发展过程中具有重要的调节作用。Van Hout 等^[16]通过建立猪 MIRI 模型进行研究发现,与安慰剂治疗组相比,MCC950 预处理组可显著缩小心肌梗死面积,保留左心室射血分数,降低心肌细胞 IL-1 β 的产生以及中性粒细胞内流。进一步研究发现 MCC950 通过抑制 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡从而发挥心肌保护作用。该研究证实了 MCC950 是治疗 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡的潜在有效药物。Mastrocola 等^[17]探讨了一种新合成的 NLRP3 炎性小体小分子抑制剂 INF4E 在 MIRI 中的作用及其机制。通过建立小鼠 MIRI 模型,发现与对照组相比,INF4E 预处理组显著减少了心肌梗死面积和 LDH 的释放,并进一步发现 INF4E 呈时间依赖性地减弱了由 MIRI 诱导的 NLRP3 炎性复合体的形成。INF4E 亦可通过抑制 NLRP3 炎性小体,激活再灌注损伤补救激酶(reperfusion injury salvage kinase, RISK)通路,改善线粒体功能,从而对 MIRI 诱导的心肌损伤和功能障碍具有保护作用。上述研究提示小分子药物抑制细胞焦亡的发生发展可能与激活 RISK 通路密切相关,但具体哪些 RISK 通路参与了 MIRI 诱导的细胞焦亡以及相关分子机制,仍需要更多的研究来深入阐明。总之,随着低耐药、高疗效、不良反应少的小分子新药不断开发,以及新药物联合方案的研究,小分子药物已成为 MIRI 研究的重要方向,相信在不久的将来必将给 MIRI 的治疗带来新的突破。

3.2 天然药物与细胞焦亡

天然药物是指在现代医药理论指导下使用的天然药用物质及其制剂,其来源包括植物、动物和矿物。Ye 等^[18]通过建立动物及细胞模型研究大黄素在 MIRI 中的作用,发现在缺血再灌注或缺氧复氧过程中 GSDMD-NT 结构域表达上调,大黄素通过抑制缺血再灌注或缺氧复氧诱导的细胞焦亡,提高了体外心肌细胞的存活率,缩小了小鼠心肌梗死面积。深入研究发现大黄素通过抑制 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子 κ B/NLRP3 炎性小体通路,从而抑制 MIRI 诱导的细胞焦亡,提示大黄素通过抑制细胞焦亡发挥心肌保护作用,有望成为治疗 MIRI 的潜在药物。Li 等^[19]研究探讨了芹黄素在缺氧复氧心肌细胞中的作用及机制,发现与对照组相比,缺氧复氧组显著增加细胞焦亡相关蛋白 Caspase-1、NLRP3 以及 GSDMD-NT 的含量及 IL-1 β 和 IL-18 的浓度。与缺氧复氧组相比,以上细胞焦亡相关蛋白和炎症因子均在芹黄素预处理组中显著降低;芹黄素通过抑制 NLRP3/Caspase-1 介导的细胞焦亡发挥心肌保护作用。与之一致的是, Sun 等^[20]研究发现,与对照组相比,在缺氧复氧组的人心脏微血管内皮细胞和缺血再灌注组的小鼠模型中, NLRP3 炎性小体被激活,以及伴有 IL-1 β 显著增加;而天麻素预处理可通过抑制 NLRP3/Caspase-1 通路,抑制人心脏微血管内皮细胞中细胞焦亡的发生,减少 IL-1 β 的生成,并减少小鼠心肌梗死面积和心肌组织的炎性细胞浸润。以上研究共同表明,部分天然药物能够通过降低细胞焦亡相关蛋白的表达,阻止炎性小体的激活,从而抑制细胞焦亡的发生,最终发挥心脏保护作用。但目前关于天然药物调控细胞焦亡的研究相对有限,仍需大量研究积极探索能够减轻细胞焦亡的天然药物及相关作用靶点,以期早日实现临床转化。

3.3 临床常用药物与细胞焦亡

由于目前临床常用药物的安全性已知,结合当前新药研发的难度和成本增加,开发临床常用药物的新用途可以大大节约开发新药的时间成本和经济负担。因此,越来越多的研究致力于探索临床常见药物的新适应证。秋水仙碱是最古老的抗炎药物之一,可通过阻止 NLRP3 的组装和激活来抑制 NLRP3 的活性,目前主要用于痛风的治疗^[21]。有研究发现,秋水仙碱可通过减少 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 的移位和聚集,从而抑制急性痛风小鼠腹腔内 NLRP3 炎性小体的激活以及成熟 IL-1 β 的生

成^[22]。Akodad 等^[23]通过建立小鼠 MIRI 模型进一步研究,发现与缺血再灌注对照组相比,秋水仙碱预处理组可显著减少 MIRI 损伤后的心肌梗死面积及肌钙蛋白 T 和炎症标志物的水平,并显著减轻心肌梗死后的心脏纤维化程度。在最近一项临床试验中,接受直接经皮冠状动脉介入治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者服用低剂量秋水仙碱可减少心肌梗死面积和心肌炎症反应^[24]。以上研究提示在 MIRI 过程中,秋水仙碱可能通过抑制 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡从而发挥心肌保护作用。

二甲双胍因其具有增强胰岛素敏感性和良好安全性的特点,已被广泛用于治疗 2 型糖尿病和代谢综合征。既往研究表明,二甲双胍可以通过心脏、肾脏、脑和肠等器官中的多个信号通路来抑制缺血再灌注损伤^[25-28]。此外,二甲双胍的抗炎特性已经在几种自身免疫性炎症模型如关节炎、肝炎及葡萄膜炎中得到了证实^[29-30]。Zhang 等^[31]研究发现,在大鼠 MIRI 模型中,二甲双胍不仅能显著缩小心肌梗死面积、抑制心肌纤维化,还可以降低促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的释放。在新生大鼠心肌细胞缺氧复氧模型中,二甲双胍增加了细胞活力,降低了 LDH 的释放,其部分机制为二甲双胍激活了 AMPK,从而抑制了 NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡,最终在 MIRI 损伤中发挥心肌保护作用。上述研究提示二甲双胍通过调控 AMPK 等关键信号通路,可有效抑制 MIRI 中细胞焦亡的发生,从而发挥心肌保护作用。

4 小结与展望

MIRI 的发生涉及多因素和多环节交联的复杂信号转导过程,本文概述了细胞焦亡及其在 MIRI 中的可能作用机制,并分别讨论了小分子药物、天然药物以及临床常用药物应用于 MIRI 防治的细胞焦亡相关机制的研究进展。目前关于细胞焦亡的相关机制尚未完全阐明,尤其是现已知信号通路的下游信号调控机制尚不明确,并且对于药物抑制剂在临床试验中的有效性及安全性还有待证明。到目前为止,尚无一种细胞焦亡的抑制剂被批准用于 MIRI 的临床应用。因此,未来仍需要更多的相关研究深入地探讨细胞焦亡在 MIRI 中的具体作用机制,以及更多大型临床随机对照试验验证细胞焦亡相关靶点抑制剂的有效性及安全性。

【参考文献】

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [2] 刘丹勇,夏正远,韩荣辉,等. 心肌缺血再灌注损伤机制研究的回顾与展望[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(12): 1013-1019.
- [3] TOLDO S, MAURO A G, CUTTER Z, et al. Inflammation, pyroptosis, and cytokines in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315(6): H1553-H1568.
- [4] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.
- [5] 曹朝晖,吴颢,胡小波. 细胞焦亡参与动脉粥样硬化形成的分子机制新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(7): 560-565.
- [6] KESAVARDHANA S, MALIREDDI R K S, KANNEGANTI T D. Caspases in cell death, inflammation, and pyroptosis[J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 567-595.
- [7] TOTTH P P, JONES S R, MONSALVO M L, et al. Effect of evolocumab on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and lipoprotein(a): a pooled analysis of phase 2 and phase 3 studies[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(5): e014129.
- [8] 吴学平,李志宏,王新艳,等. 心肌梗死后心脏修复与心肌细胞再生的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(10): 899-904.
- [9] SANDANGER O, RANHEIM T, VINGE L E, et al. The NLRP3 inflammasome is up-regulated in cardiac fibroblasts and mediates myocardial ischaemia-reperfusion injury[J]. Cardiovasc Res, 2013, 99(1): 164-174.
- [10] 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.
- [11] WANG C, ZHU L, YUAN W, et al. Diabetes aggravates myocardial ischaemia reperfusion injury via activating Nox2-related programmed cell death in an AMPK-dependent manner[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(12): 6670-6679.
- [12] DING S, LIU D, WANG L, et al. Inhibiting microRNA-29a protects myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting SIRT1 and suppressing oxidative stress and NLRP3-mediated pyroptosis pathway[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2020, 372(1): 128-135.
- [13] BIAN Y, LI X, PANG P, et al. Kanglexin, a novel anthraquinone compound, protects against myocardial ischemic injury in mice by suppressing NLRP3 and pyroptosis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(3): 319-326.
- [14] LYASHCHENKO A K, CREMERS S. On precision dosing of

- oral small molecule drugs in oncology[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(2): 263-270.
- [15] COLL R C, ROBERTSON A A, CHAE J J, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases[J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 248-255.
- [16] VAN HOUT G P, BOSCH L, ELLENBROEK G H, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces infarct size and preserves cardiac function in a pig model of myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11): 828-836.
- [17] MASTROCOLA R, PENNA C, TULLIO F, et al. Pharmacological inhibition of NLRP3 inflammasome attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by activation of RISK and mitochondrial pathways[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 5271251.
- [18] YE B Z, CHEN X D, DAI S S, et al. Emodin alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting gasdermin D-mediated pyroptosis in cardiomyocytes [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 975-990.
- [19] LI W, CHEN L, XIAO Y. Apigenin protects against ischemia-/hypoxia-induced myocardial injury by mediating pyroptosis and apoptosis[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2020, 56(4): 307-312.
- [20] SUN W, LU H, LYU L, et al. Gastrodin ameliorates microvascular reperfusion injury-induced pyroptosis by regulating the NLRP3/caspase-1 pathway[J]. *J Physiol Biochem*, 2019, 75(4): 531-547.
- [21] DASGEB B, KORNREICH D, MCGUINN K, et al. Colchicine: an ancient drug with novel applications[J]. *Br J Dermatol*, 2018, 178(2): 350-356.
- [22] MISAWA T, TAKAHAMA M, KOZAKI T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 454-460.
- [23] AKODAD M, FAUCONNIER J, SICARD P, et al. Interest of colchicine in the treatment of acute myocardial infarct responsible for heart failure in a mouse model[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 240: 347-353.
- [24] TARDIF J C, KOUZ S, WATERS D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2497-2505.
- [25] JIA Y, CUI R, WANG C, et al. Metformin protects against intestinal ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via TXNIP-NLRP3-GSDMD pathway[J]. *Redox Biol*, 2020, 32: 101534.
- [26] WANG Z S, LIU X H, WANG M, et al. Metformin attenuated the inflammation after renal ischemia/reperfusion and suppressed apoptosis of renal tubular epithelial cell in rats[J]. *Acta Cir Bras*, 2015, 30(9): 617-623.
- [27] LEECH T, CHATTIPAKORN N, CHATTIPAKORN S C. The beneficial roles of metformin on the brain with cerebral ischaemia/reperfusion injury[J]. *Pharmacol Res*, 2019, 146: 104261.
- [28] JO W, KANG K K, CHAE S, et al. Metformin alleviates left ventricular diastolic dysfunction in a rat myocardial ischemia reperfusion injury model [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1489.
- [29] KIM E K, LEE S H, LEE S Y, et al. Metformin ameliorates experimental-obesity-associated autoimmune arthritis by inducing FGF21 expression and brown adipocyte differentiation[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(1): e432.
- [30] GONG X, DUAN R, AO J E, et al. Metformin suppresses intrahepatic coagulation activation in mice with lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced fulminant hepatitis [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 6384-6390.
- [31] ZHANG J, HUANG L, SHI X, et al. Metformin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury and cell pyroptosis via AMPK/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(23): 24270-24287.
- (此文编辑 曾学清)