

本文引用: 王玲伟, 雷江辉, 朱雅迪, 等. 二肽基肽酶 4 及其生理底物在心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(6): 532-538. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.06.011.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-06-0532-07

## 二肽基肽酶 4 及其生理底物在心肌缺血再灌注损伤中的作用

王玲伟<sup>1,4</sup>, 雷江辉<sup>1,4</sup>, 朱雅迪<sup>3</sup>, 杨思远<sup>2</sup>, 钱星凯<sup>1,2</sup>

1. 贵州医科大学转化医学研究中心, 贵州省贵阳市 550025; 2. 贵州医科大学附属医院心脏外科, 贵州省贵阳市 550001;
3. 贵州医科大学常见慢性疾病发病机制及药物研究重点实验室, 4. 贵州医科大学药学院, 贵州省贵阳市 550025

**[摘要]** 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)发生在体外循环心内直视手术、心血管介入和溶栓等治疗后,是导致治疗后患者心功能不全、心力衰竭甚至死亡的最主要原因。近年来研究发现,内源性活性肽的释放可以缓解 MIRI 的产生,通过调节内源性肽的功能和作用可能是治疗 MIRI 最有效的途径之一。二肽基肽酶 4(DPP4)是哺乳动物体内重要的丝氨酸蛋白酶,具有水解内源性肽的酶活性,其在体内的功能作用主要是代谢体内的短肽,包括生长因子、激素等。该综述通过阐述 DPP4 对内源性肽的水解作用在 MIRI 中的影响,旨在更好地认识并寻找有效的治疗靶点,最终为 MIRI 的治疗作用提供新的思路。

**[关键词]** 心肌缺血再灌注损伤; 二肽基肽酶 4; 内源性肽

**[中图分类号]** R5;R363

**[文献标识码]** A

### The role of dipeptidyl peptidase 4 and its physiological substrate in myocardial ischemia/reperfusion injury

WANG Lingwei<sup>1,4</sup>, LEI Jianghui<sup>1,4</sup>, ZHU Yadi<sup>3</sup>, YANG Siyuan<sup>2</sup>, QIAN Xingkai<sup>1,2</sup>

1. Translational Medicine Research Center, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550025, China; 2. Department of Cardiac Surgery, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China; 3. Guizhou Provincial Key Laboratory of Pathogenesis and Drug Research on Common Chronic Diseases, Guizhou Medical University,
4. School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550025, China

**[ABSTRACT]** Myocardial ischemia/reperfusion injury (MIRI) occurs after cardiopulmonary bypass open heart surgery, cardiovascular intervention and thrombolytic therapy, which is the most important cause of cardiac insufficiency, heart failure, and even death in patients after treatment. In recent years, studies have found that the release of endogenous active peptides can alleviate the production of MIRI, and regulating the function and action of endogenous peptides may be one of the most effective ways to treat MIRI. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) is an important serine protease in mammals, with enzymatic activity to hydrolyze endogenous peptides. Its primary physiological function is to metabolize short peptides, including growth factors, hormones, etc. This review aims to better understand and search for effective therapeutic targets by elucidating the impact of DPP4 on the hydrolysis of endogenous peptides in MIRI, and ultimately provide new ideas for the therapeutic effects of MIRI.

**[KEY WORDS]** myocardial ischemia/reperfusion injury; dipeptidyl peptidase 4; endogenous peptides

治疗因缺血导致的损伤,最有效的方式是恢复血液灌注<sup>[1]</sup>,然而,再灌注后极易引起缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)不可逆的损伤<sup>[2]</sup>。心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion in-

jury, MIRI)即是这样一种心肌细胞缺血恢复灌注后的二次损伤。导致 MIRI 产生的病理机制主要与氧化应激、细胞内钙超载、能量代谢紊乱、细胞凋亡等相关<sup>[3]</sup>(表 1)。心脏缺血患者通常可以用  $\beta$  受体阻

**[收稿日期]** 2023-12-27

**[修回日期]** 2024-02-01

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82304611);贵州省基础研究计划项目(黔科合基础-ZK[2022]一般 376);基础药理教育部重点实验室(遵义医科大学)开放课题(黔教合 KY 字[2022]393 号);贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzkwj2022-088)

**[作者简介]** 王玲伟,硕士研究生,研究方向为药物代谢, E-mail:1599359940@qq.com。通信作者钱星凯,副教授,硕士生导师,研究方向为心血管药物治疗靶点及筛选, E-mail:qxkgood@hotmail.com。

滞剂(美托洛尔、阿替洛尔等)、他汀类(洛伐他汀、阿托伐他汀等)、抗血小板类(如阿司匹林)、改善心肌的糖代谢类、抗心绞痛类药物减轻缺血性损伤。再灌注损伤用药方面,选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂(美托洛尔、艾司洛尔)、心房钠尿肽、对心肌 I/R 小鼠模

型具有一定的心脏保护作用的胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 类似物艾塞那肽<sup>[4]</sup>。此外,再灌注期间加入铁抑素 1 可能缓解再灌注损伤<sup>[5]</sup>,结合铁的去铁胺也表现出对 MIRI 的缓解作用。

表 1. MIRI 主要的损伤机制

Table 1. The main injury mechanism of MIRI

损伤机制	对象	功能障碍	结果	与内源肽的联系
氧化应激	活性氧	活性氧的过量产生超过了清除它们的能力	导致氧化和抗氧化系统失衡以及细胞和组织损伤 <sup>[6]</sup>	BNP 通过激活 NOS/NO/sGC 通路发挥心脏保护作用
钙超载作用	钙离子	缺血缺氧引起钠和钙离子交换增加,引起钙超载	加重心肌细胞缺血性损伤 <sup>[7]</sup>	VIP 通过血管舒张作用和清除自由基减少心肌细胞钙超载
能量代谢紊乱	线粒体	线粒体的功能障碍导致钙离子信号传导受损、mPTP 开放、mtROS 的积累和促凋亡因子的释放	在 I/R 期间,失控的平衡被打破,导致细胞死亡和心肌损伤 <sup>[8]</sup>	BNP 通过开放 $K_{ATP}$ 通道,抑制细胞凋亡和心肌损伤
内质网应激	内质网	缺血导致蛋白质在内质网中积累或错误折叠	未折叠的蛋白质诱导心肌损伤,进一步诱导内质网应激,从而影响心肌细胞的代谢状态并造成更大的损伤 <sup>[3]</sup>	BNP 通过蛋白激酶 G 激活的下游信号通路发挥心肌保护作用
细胞凋亡	心肌细胞	致死信号复合物最终激活 Caspase-3, 诱导细胞凋亡级联反应,从而导致细胞凋亡的执行阶段	心脏特异性 Caspase-3 的上调增加了缺血性梗死后的死亡和 MIRI 后的死亡风险 <sup>[3]</sup>	GLP-1 通过促生存激酶激活,抑制细胞凋亡,防止心肌损伤;SDF-1 $\alpha$ 通过激活生存因子 Akt 抑制细胞凋亡

注:BNP 为脑钠肽(brain natriuretic peptide),VIP 为血管活性肠肽( vasoactive intestinal peptide),SDF-1 $\alpha$  为基质细胞衍生因子 1 $\alpha$ (stromal cell derived factor-1 $\alpha$ ),NOS 为一氧化氮合酶(nitric oxide synthase),NO 为一氧化氮(nitric oxide),sGC 为可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase)。

I/R 过程中一些内源性肽发挥着重要的功能和作用,同时也会对心肌细胞起到一定的保护作用<sup>[9]</sup>。二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase 4,DPP4),也称为 CD26,是一种体内重要的二肽酶,其能够水解体内很多内源性肽,如短肽类的趋化因子、激素等,从而使内源性肽被激活或失活。DPP4 作为糖尿病治疗靶点,其抑制剂通过抑制肠分泌的肠促胰岛素[包括 GLP-1 和肠抑胃肽(gastric inhibitory polypeptide,GIP)]的水解治疗 2 型糖尿病。临床研究发现,长期使用 DPP4 抑制剂对心血管疾病没有显示出较好的改善作用,对心血管疾病的结局也没有任何影响。但是,在急性期,特别是围手术期使用 DPP4 抑制剂,MIRI 得到了明显缓解,表明其对围手术期的 MIRI 具有一定的治疗作用<sup>[10]</sup>。但是,临床中还没有明确提及治疗 MIRI 的用药指南。因此,进一步阐述 DPP4 活性及其生理底物在 MIRI 中的潜在作用,可作为新的靶点或治疗策略提供治疗 MIRI 的新思路、新方法。

## 1 DPP4 的组织分布及功能作用

DPP4 广泛存在于身体的许多细胞类型和组织表面中,如排泄器官的管腔表面、上皮刷状缘、血管内皮、成纤维细胞、T 细胞和其他髓样细胞等免疫细胞表面<sup>[7]</sup>,也可以以游离的形式在体液中存在。其中分布于心脏中的 DPP4 主要来源于微血管内皮<sup>[10]</sup>。其催化作用机制是水解 N 端的倒数第二个氨基酸为脯氨酸或为丙氨酸的二肽<sup>[11-12]</sup>。DPP4 的底物参与神经内分泌系统、代谢/营养、心血管功能、免疫调节(如趋化性)和感染。结构-活性关系表明,DPP4 的水解或导致具有不同生理反应的受体选择性的调节,如神经肽 Y(neuropeptide Y,NPY),或导致具有额外但较低生理输出的受体选择性消融,如 P 物质,或导致对受体反应的失活,如 GLP-1,垂体腺苷酸环化酶激活多肽(pituitary adenylate cyclase activating polypeptide,PACAP)、基质细胞衍生因子 1(stromal cell derived factor-1,SDF-1)。

然而,趋化因子在免疫反应和受体选择性方面的调节是极其多样的。大多数缺乏 N 末端二肽 X-Pro 的 DPP4 水解产物被其他肽酶更快地降解<sup>[13]</sup>,如 P 物质被氨基肽酶 N 进一步降解,或 GLP-1 被脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 降解。

## 2 DPP4 及其生理底物对 MIRI 的作用机制

目前,研究热点主要围绕 DPP4 介导的内源性肽的功能和作用。如图1所示,DPP4 的生理底物 GLP-1、SDF-1 $\alpha$  都具有缓解 I/R 损伤的作用,因此,DPP4 的催化活性在 I/R 损伤修复过程中显得十分重要。这些内源性肽与 DPP4 之间的关系及功能作用见表 2。

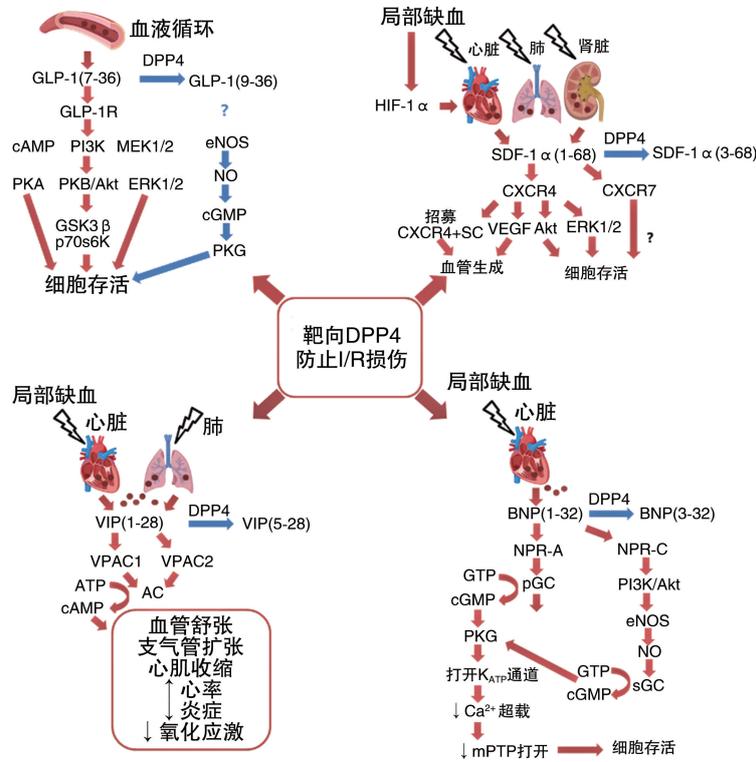


图 1. DPP4 生理底物在 I/R 中的作用

Figure 1. The role of DPP4 physiological substrate in I/R

表 2. DPP4 及其内源性活性肽对 I/R 的作用

Table 2. Effects of DPP4 and its endogenous active peptides on I/R

内源性肽	DPP4 水解前 (活性形态)	DPP4 水解后	DPP4 水解前活性作用
GLP-1	GLP-1(1-36)	GLP-1(3-36)无活性	促生存激酶激活,减少梗死面积和增强收缩功能恢复;减少巨噬细胞的炎症反应
BNP	BNP(1-32)	BNP(3-32)活性降低 70%	蛋白激酶 G 激活、K <sub>ATP</sub> 通道开放、心肌细胞凋亡减少; NOS/NO/sGC 通路激活
VIP	VIP(1-28)	VIP(5-28)无活性	Ca <sup>2+</sup> 和羟自由基减少
SDF-1 $\alpha$	SDF-1 $\alpha$ (1-68)	SDF-1 $\alpha$ (3-68)无活性	招募促进血管生成的循环祖细胞;刺激血管生成因子;抑制心肌细胞凋亡

### 2.1 GLP-1 对 MIRI 的作用

GLP-1 来源于前胰高血糖素的翻译后蛋白水解,其肽序列在小鼠、大鼠和人体内是相同的。肠

道内的肠内分泌 L 细胞通过对营养物质作出反应是产生 GLP-1 的重要途径。L 细胞遍布大肠和小肠,大部分位于远端回肠和结肠。进食后循环 GLP-1

的水平最初增加,随后这些肽从循环中迅速失活和肾脏清除。具有生物活性的 GLP-1 由 GLP-1(7-36)和甘氨酸扩展的 GLP-1(7-37)两种等能分子形式组成,而 DPP4 的裂解产生非活性分子 GLP-1(9-36)和 GLP-1(9-37)。这里 GLP-1 的活性作用分子通常指未水解前的活性肽<sup>[14]</sup>。

GLP-1 可通过激活磷酸肌醇 3 激酶 (phosphoinositide-3-kinase, PI3K) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 防止心肌损伤,还可直接作用于心肌细胞使环磷酸鸟苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 升高,从而抑制细胞凋亡,防止心肌损伤<sup>[15]</sup>。此外, GLP-1 还可参与激活 PKG/PKC $\epsilon$ /ERK1/2 通路来抑制 I/R 损伤诱导的心肌细胞凋亡<sup>[16]</sup>。因此, PKG/PKC $\epsilon$ /ERK1/2 通路的激活可能是保护细胞免受 MIRI 的有效方法。GLP-1 通过介导 GLP-1 受体 (GLP-1 receptor, GLP-1R) 非依赖性途径也能产生部分心脏保护作用<sup>[17]</sup>。GLP-1(9-36)能够限制 I/R 损伤后梗死大小,其原因表现为直接的扩血管作用<sup>[18]</sup>。在缺乏功能性 GLP-1R 的动物中,观察到在小鼠心肌缺血损伤中的 GLP-1 的心脏保护作用仍然明显,而在 GLP-1R 缺乏的心脏中艾塞那肽 (exenatide) 的作用降低,用 DPP4 截短肽 GLP-1(9-36) 进行处理后,也可增强 GLP-1R 缺乏的小鼠在一段时间内全缺血后的泵功能<sup>[18-19]</sup>。心脏遭受全缺血后,艾塞那肽和 GLP-1(9-36) 改善了离体灌注大鼠的心脏功能恢复<sup>[20]</sup>。考虑到 GLP-1(9-36) 对 GLP-1R 的依赖性,针对 GLP-1R 激活 (GLP-1R 激动剂) 和 GLP-1 降解 (DPP4 抑制剂) 治疗糖尿病的药物可能具有不同的心血管效应。

## 2.2 SDF-1 $\alpha$ 对 MIRI 的作用

SDF-1 是一种 7.97 kDa 的 C-X-C 趋化因子,经过水解后表达为两个不同的活性剪接变体,即 SDF-1 $\alpha$ (1-68) 和 SDF-1 $\beta$ (1-72),后者在羧基端有 4 个额外的氨基酸残基<sup>[21]</sup>。SDF-1 在哺乳动物中高度保守,在骨髓和大多数器官中由基质细胞表达,在损伤后发生上调<sup>[22]</sup>。SDF-1 $\alpha$  被认为是最经典的 DPP4 底物。SDF-1 $\alpha$  的氨基末端二肽可以被 DPP4 切割掉,会直接导致 C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4) 失活。因此, DPP4 通过使 SDF-1 $\alpha$  失活干扰 SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 轴阻止细胞聚集。

在 I/R 损伤的情况下,给予骨髓衍生细胞或内皮祖细胞后,可以观察到血流的显著恢复和组织再生的增强。这些细胞能够特异性地定位于缺血区域,并参与新血管生长和组织再生,这部分至少是

由 SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 相互作用引起的<sup>[23]</sup>。SDF-1 $\alpha$  在大多数继发损伤的组织中表达增加,有利于干细胞从骨髓迁移到受损组织部位,在心肌缺血小鼠模型中, SDF-1 $\alpha$  的表达足以诱导干细胞从骨髓中归巢到缺血心肌中,减少 I/R 诱发的心肌损伤<sup>[24]</sup>。通过间充质干细胞预处理的外源性 SDF-1 $\alpha$  也能够改善缺血心肌的功能恢复和血管生成<sup>[25]</sup>。此外, SDF-1 $\alpha$  还可通过心肌信号转导及转录活化因子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 信号传导保护心脏功能<sup>[26]</sup>, SDF-1/CXCR4 介导的 STAT3 信号通路也参与了 DPP4 抑制剂诱导的急性心肌梗死后的保护<sup>[27]</sup>。SDF-1 $\alpha$  刺激血管生成因子 (如血管内皮生长因子) 有助于促进心肌细胞存活,也有可能促进血管生成的循环祖细胞募集<sup>[28]</sup>。然而仅凭毛细血管密度的增加难以解释观察到的心功能改善<sup>[29]</sup>。SDF-1 $\alpha$  抑制心肌细胞凋亡是心肌梗死后恢复心功能的另一种机制。抗凋亡激酶 Akt 和细胞外信号调节激酶 ERK1/2 的激活,伴随着抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平的升高<sup>[30]</sup>,也可能是导致这种效应的原因,从而强调了 SDF-1 $\alpha$  在预防凋亡中的作用。因此, SDF-1 $\alpha$  对心脏功能的改善作用涉及组织保护和存活、血管因子生成、抑制细胞凋亡、生物因子激活以及祖细胞募集。

## 2.3 VIP 对 MIRI 的作用

VIP 是一种含有 28 个氨基酸的神经肽,于 20 世纪 70 年代初首次从猪十二指肠中分离并鉴定。该肽来源于 prepro-VIP 的蛋白水解裂解,由 170 个氨基酸组成<sup>[31]</sup>。VIP 属于 PACAP 胰高血糖素超家族成员,在体外由 DPP4 连续两步裂解。VIP 对心肌有正性肌力和变时作用,是冠状动脉血管的一种有效的血管扩张剂。

心脏中的 VIP 具有血管舒张作用和清除自由基的能力,这些能力使得 VIP 可以作为保护心肌的作用靶点。在离体大鼠心脏中进行 30 min 的热缺血,随后进行 60 min 的再灌注, VIP 从 I/R 的心脏中大量释放且 VIP 的量随再灌注的持续时间逐渐增加,与心肌肌酸激酶的释放平行<sup>[32]</sup>。这种从缺血心肌释放的 VIP 也在急性冠状动脉闭塞患者中检测到<sup>[33]</sup>。也可在急性心肌梗死症状出现后 1 h 内检测到 VIP 水平显著升高,而在心肌梗死发作后的 26 h 及以后无明显增加,直至发作 3 天后 VIP 水平恢复正常<sup>[33]</sup>。急性心肌梗死幸存者的 VIP 水平显著高于死亡患者,进一步表明 VIP 可以作为急性心肌梗死预后的标志物<sup>[34]</sup>。Kalfin 等<sup>[32]</sup> 通过用 VIP 灌注离体心脏 15 min 后,终止冠状动脉血流诱导心

肌缺血 30 min, 随后进行再灌注 60 min 后, 观察到肌酸激酶释放减少, 从而表现为 VIP 改善左心室功能和血流增强以及心肌组织的损伤减少; 不仅如此, 相比于缺血期和再灌注期, 在 VIP 治疗的离体心脏中检测到钙离子浓度水平和羟自由基的减少。表明在急性心肌缺血期间, VIP 通过冠状动脉扩张促进心脏局部血流, 并可能具有清除自由基的作用, 从而减少可能的心肌细胞钙超载。因此, VIP 可能在调节 MIRI 中发挥重要作用。

#### 2.4 BNP 对 MIRI 的作用

BNP 与心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 一样, 具有利尿、排钠、舒张血管和醛固酮抑制作用。BNP 主要由心室心肌细胞在壁张力增加时分泌, BNP 可脱去 N 端前体生成 BNP 前体 (proBNP), 进入血液后分解为具有生物活性的 BNP 以及 N 端片段<sup>[35]</sup>。大量的研究集中在缺血和 BNP 释放之间的关系上, BNP 释放是急性心肌缺血的潜在诊断和预后标志物, 超出了其作为左心室功能障碍临床标志物的现有用途, 临床上 NT-proBNP 即为 BNP 前体水解后的 N 端片段。在离体灌注心脏模型中, 外源性 BNP 通过增加心肌细胞的存活率, 对心脏起保护作用。BNP(1-32) 在体内被 DPP4 裂解成生物活性降低的 BNP(3-32), 大大降低了 BNP 对心脏的保护作用。

BNP 的心脏保护作用可能与 cGMP 的积累和开放对 ATP 敏感性 K<sup>+</sup> 通道有关。其作用机制表现为 BNP 可选择性地与利尿钠肽受体结合, 导致颗粒鸟苷酸环化酶的活化和随后的 cGMP 积累<sup>[35]</sup>。而 K<sub>ATP</sub> 通道通过调节 MIRI 期间能量消耗、减少 I/R 心肌细胞 ROS 的产生, 发挥对心脏的保护作用<sup>[36]</sup>。外源性 BNP 给药通过增加心肌细胞的存活率, 在离体灌注心脏模型和体内心脏 I/R 损伤模型中都具有心脏保护作用。在局部心肌 I/R 的微创猪模型以及在 I/R 的 HL-1 细胞模型中使用 BNP 治疗的体外研究都表明了 BNP 可减少心肌细胞损伤<sup>[37]</sup>, 由此可见 BNP 可作为 MIRI 的一种治疗方式。此外, D'Souza 等<sup>[38]</sup> 检测到心肌 cGMP 浓度增加, 可能是 BNP 保护信号中的关键提示。同样, 从 NOS 抑制剂和 sGC 抑制剂消除了 BNP 的梗死保护作用中, 也可得出内源性 NOS/NO/sGC 通路对于 BNP 诱导的缺血心肌保护至关重要<sup>[39]</sup>。BNP 不仅能激活 PI3K/Akt 信号通路<sup>[40]</sup>, 还可通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路抑制 CD3 T 细胞增殖来减轻 MIRI<sup>[41]</sup>。

### 3 DPP4 抑制剂或 GLP-1 类似物对 MIRI 的作用

#### 3.1 DPP4 抑制剂对 MIRI 的治疗作用

上述内源性肽在多方面具有减轻 MIRI 的作用, 然而, 上述内源性肽由于 DPP4 代谢活性肽的时间太快, 在体内的半衰期大多都在 10 min 以内, 甚至更短。而 DPP4 是水解内源性肽使活性肽功能失活的最主要蛋白酶。因此, DPP4 抑制剂在心血管系统中发挥重要的保护作用。目前为止, 西格列汀、维格列汀、阿格列汀、利格列汀和替格列汀等多种 DPP4 抑制剂已在全球上市。DPP4 抑制剂通过抑制或消除 DPP4 活性可防止 MIRI 并保留心脏功能<sup>[42]</sup>。西格列汀作为一种 DPP4 抑制剂, 其心血管的保护作用通过增强 GLP-1 的循环水平来实现抑制炎症、氧化应激和动脉粥样硬化, 同时不会增加心血管并发症的发生率<sup>[43]</sup>。由此可见, 西格列汀在治疗 MIRI 方面发挥着重要的保护作用。在 DPP4 缺乏症的大鼠中, DPP4 基因缺失可以预防 MIRI 的相关保护作用<sup>[44]</sup>, 进一步阐明西格列汀是通过抑制 DPP4 活性以及在 I/R 中通过增强 GLP-1 的循环水平与 GLP-1 的相互作用来获得心脏保护作用。不仅如此, DPP4 抑制剂可通过激活 TRP/CGRP 信号通路来减少离体模型中的心肌损伤, 并上调 GLP-1 水平、增加 NOS 活性和 eNOS 的表达以进一步减少心肌梗死<sup>[45]</sup>。此外, 腺苷受体和环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cyclic AMP responsive element-binding protein, CREB) 依赖性信号通路是阿格列汀抑制 MIRI 的重要途径<sup>[46-47]</sup>。在另一项研究中, DPP4 抑制剂具有介导 NO 通路和改善缺血期的收缩功能恢复来稳定心肌缺血的电生理状态, 从而减少 MIRI<sup>[48]</sup>。

#### 3.2 GLP-1 类似物对 MIRI 的作用

利拉鲁肽作为 GLP-1 的类似物, 具有促进胰岛素分泌从而降低血糖和治疗糖尿病的作用, 且可以激活 PI3K 和受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3), 这些激酶的激活减少了心肌 I/R 后的损伤<sup>[15]</sup>。此外, 艾塞那肽同样作为 GLP-1 类似物, 可以激活 AMP 活化激酶、上调沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 和沉默信息调节因子 3 (silent information regulator 3, SIRT3) 来防止 MIRI<sup>[49]</sup>。艾塞那肽还可改善线粒体功能、调节心肌细胞代谢, 艾塞那肽经预处理后能抑制 I/R 损伤诱导的心肌凋亡并减少氧化应激, 因此在心脏保护作用中起重要作用<sup>[4]</sup>。此外, 在一项接受结扎冠状动脉左前降支, 然后再灌

注诱导缺血的大鼠研究中,艾塞那肽预处理可显著减少 I/R 诱导的大鼠梗死面积,通过抗氧化作用和抑制 JNK/p66 Shc/NADPH 表现出对 I/R 心脏的保护作用<sup>[50]</sup>。

## 4 小 结

该综述总结了几种能够通过 DPP4 裂解的肽类物质对 MIRI 的作用,以及 DPP4 抑制剂及其内源性肽在 MIRI 中的保护作用。DPP4 抑制剂除了具有降血糖作用以外,还没有明确针对其他适应证的治疗作用。其中关键的原因是,DPP4 抑制剂对不同内源性底物代谢的抑制作用可能不同,且目前尚缺乏 DPP4 与肽类底物作用机制的深入研究。因此,DPP4 的表达及活性在 MIRI 中的潜在规律,以及不同肽类物质在 MIRI 中的作用机制还有待于进一步验证并证实。DPP4 及其内源性肽的相互作用为临床 MIRI 新型治疗靶点的发现具有潜在的意义,也为围手术期患者 MIRI 治疗的临床方案及相关药物研发提供了科学依据。

### [参考文献]

- [1] HAUSENLOY D J, YELLON D M. Targeting myocardial reperfusion injury-the search continues[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(11): 1073-1075.
- [2] LI X Y, MA N, XU J P, et al. Targeting ferroptosis: pathological mechanism and treatment of ischemia-reperfusion injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1587922.
- [3] HE J F, LIU D Y, ZHAO L X, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: mechanisms of injury and implications for management (review)[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6): 430.
- [4] HE W B, TONG G, FAN H L, et al. Exendin-4 alleviates myocardial ischemia reperfusion injury by enhancing autophagy through promoting nuclear translocation of TFEB[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 423(2): 113469.
- [5] STAMENKOVIC A, PIERCE G N, RAVANDI A. Phospholipid oxidation products in ferroptotic myocardial cell death[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(1): H156-H163.
- [6] JIN J Q, XU F, ZHANG Y X, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury is probably due to the excessive production of mitochondrial ROS caused by the activation of 5-HT degradation system mediated by PAF receptor[J]. *Mol Immunol*, 2023, 155: 27-43.
- [7] 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.
- [8] PEDRIALI G, RAMACCINI D, BOUHAMIDA E, et al. Perspectives on mitochondrial relevance in cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 1082095.
- [9] MATHEEUSSEN V, JUNGRAITHMAYR W, DE MEESTER I. Dipeptidyl peptidase 4 as a therapeutic target in ischemia/reperfusion injury [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136(3): 267-282.
- [10] IWANAGA T, NIO-KOBAYASHI J. Cellular expression of CD26/dipeptidyl peptidase IV[J]. *Biomed Res*, 2021, 42(6): 229-237.
- [11] ELMANSI A M, AWAD M E, EISA N H, et al. What doesn't kill you makes you stranger: dipeptidyl peptidase-4 (CD26) proteolysis differentially modulates the activity of many peptide hormones and cytokines generating novel cryptic bioactive ligands[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 198: 90-108.
- [12] DUNAEVSKY Y E, TERESHCHENKOVA V F, OPPERT B, et al. Human proline specific peptidases: a comprehensive analysis [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2020, 1864(9): 129636.
- [13] MORTIER A, GOUWY M, VAN DAMME J, et al. CD26/dipeptidylpeptidase IV-chemokine interactions: double-edged regulation of inflammation and tumor biology[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(6): 955-969.
- [14] MÜLLER T D, FINAN B, BLOOM S R, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)[J]. *Mol Metab*, 2019, 30: 72-130.
- [15] ZHOU G, WU H, YANG J, et al. Liraglutide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through the inhibition of necroptosis by activating GLP-1R/PI3K/Akt pathway [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2023, 23(3/4): 161-175.
- [16] ZHU Q X, LUO Y, WEN Y T, et al. Semaglutide inhibits ischemia/reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis through activating PKG/PKC $\epsilon$ /ERK1/2 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 647: 1-8.
- [17] HELMSTÄDTER J, KEPPELER K, KÜSTER L, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and their cardiovascular benefits-the role of the GLP-1 receptor [J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(4): 659-676.
- [18] ISMAEIL A, BABIKER F, AL-SABAH S. Discrepancy between the actions of glucagon-like peptide-1 receptor ligands in the protection of the heart against ischemia reperfusion injury[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(6): 720.
- [19] BAN K, NOYAN-ASHRAF M H, HOEFER J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and-independent pathways [J]. *Circulation*, 2008, 117(18): 2340-2350.
- [20] LINDSAY R T, AMBERY P, JERMUTUS L, et al. Glucagon and exenatide improve contractile recovery following ischaemia/reperfusion in the isolated perfused rat heart[J]. *Physiol Rep*, 2023, 11(6): e15597.
- [21] ELMANSI A M, EISA N H, PERIYASAMY-THANDAVAN S, et al. DPP4-truncated CXCL12 alters CXCR4/ACKR3 signaling, osteogenic cell differentiation, migration, and senescence[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2023, 6(1): 22-39.
- [22] GAO Z, GAO Q, LV X D. MicroRNA-668-3p protects against oxygen-glucose deprivation in a rat H9c2 cardiomyocyte model of ischemia-reperfusion injury by targeting the stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXCR4 signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919601.
- [23] ZHAO T T, LIU J J, ZHU J, et al. SDF-1/CXCR4-mediated stem

- cell mobilization involved in cardioprotective effects of electroacupuncture on mouse with myocardial infarction[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2002: 4455183.
- [24] WANG R H, WEI W, RONG S L, et al. Intravenous injection of SDF-1 $\alpha$ -overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells has a potential protective effect on myocardial ischemia in mice [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2022, 17(4): 348-360.
- [25] ESMAEILI R, DARBANDI-AZAR A, SADEGHPOUR A, et al. Mesenchymal stem cells pretreatment with stromal-derived factor-1 alpha augments cardiac function and angiogenesis in infarcted myocardium[J]. *Am J Med Sci*, 2021, 361(6): 765-775.
- [26] 杨丹, 樊迪, 杨政, 等. STAT3 与心血管疾病的研究进展 [J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(7): 616-620.  
YANG D, FAN D, YANG Z, et al. Research progress on the role of STAT3 in cardiovascular diseases[J]. *Chin J Cardiol*, 2020, 48(7): 616-620.
- [27] KUBOTA A, TAKANO H, WANG H X, et al. DPP-4 inhibition has beneficial effects on the heart after myocardial infarction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91: 72-80.
- [28] BAJDAK-RUSINEK K, FUS-KUJAWA A, BUSZMAN P, et al. SDF-1 $\alpha$ -releasing microspheres effectively extend stem cell homing after myocardial infarction[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 343.
- [29] SEGERS V F M, TOKUNOU T, HIGGINS L J, et al. Local delivery of protease-resistant stromal cell derived factor-1 for stem cell recruitment after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2007, 116(15): 1683-1692.
- [30] KORSHUNOVA A Y, BLAGONRAVOV M L, NEBORAK E V, et al. BCL2-regulated apoptotic process in myocardial ischemia-reperfusion injury (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1): 23-36.
- [31] LANGER I, JEANDRIENS J, COUVINEAU A, et al. Signal transduction by VIP and PACAP receptors [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(2): 406.
- [32] KALFIN R, MAULIK N, ENGELMAN R M, et al. Protective role of intracoronary vasoactive intestinal peptide in ischemic and reperfused myocardium[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 268(2): 952-958.
- [33] GYÖNGYÖSI M, NÉMETH J, VÁRKONYI T. Elevated levels of plasma vasoactive intestinal peptide in human acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 1996, 56(2): 159-161.
- [34] LUCIA P, CAIOLA S, COPPOLA A, et al. Effect of age and relation to mortality on serial changes of vasoactive intestinal peptide in acute myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 1996, 77(8): 644-646.
- [35] NISHIKIMI T, NAKAGAWA Y. B-Type natriuretic peptide (BNP) revisited-is BNP still a biomarker for heart failure in the angiotensin receptor/neprilysin inhibitor era? [J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(7): 1034.
- [36] 郭茹, 蔺雪峰, 李阳, 等. ATP 敏感性钾通道调控 NADPH 氧化酶 2 介导心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. *中国动脉硬化化杂志*, 2021, 29(8): 725-731.  
GUO R, LIN X F, LI Y, et al. Research progress of ATP-sensitive potassium channel mediated myocardial ischemia reperfusion injury by regulating NADPH oxidase-2 [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(8): 725-731.
- [37] KOUHOLT B S. Natriuretic peptides as therapy in cardiac ischaemia/reperfusion[J]. *Dan Med J*, 2012, 59(6): B4469.
- [38] D'SOUZA S P, YELLON D M, MARTIN C, et al. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 284(5): H1592-H1600.
- [39] REN B H, SHEN Y, SHAO H T, et al. Brain natriuretic peptide limits myocardial infarct size dependent of nitric oxide synthase in rats[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 377(1/2): 83-87.
- [40] KRYLATOV A V, TSIBULNIKOV S Y, MUKHOMEDZ'YANOV A V, et al. The role of natriuretic peptides in the regulation of cardiac tolerance to ischemia/reperfusion and postinfarction heart remodeling[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2021, 26(2): 131-148.
- [41] LI K P, ZHANG H Y, XU X D, et al. Recombinant human brain natriuretic peptide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting CD4<sup>+</sup> T cell proliferation via PI3K/AKT/mTOR pathway activation[J]. *Cardiovasc Ther*, 2020, 2020: 1389312.
- [42] BRADIC J, MILOSAVLJEVIC I, BOLEVICH S, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors attenuate cardiac ischaemia-reperfusion injury in rats with diabetes mellitus type 2 [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(4): 575-584.
- [43] GREEN J B, BETHEL M A, ARMSTRONG P W, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242.
- [44] CHUA S, LEE F Y, TSAI T H, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV enzyme activity protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 357.
- [45] AL-AWAR A, ALMÁSI N, SZABÓ R, et al. Novel potentials of the DPP-4 inhibitor sitagliptin against ischemia-reperfusion (I/R) injury in rat *ex-vivo* heart model [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3226.
- [46] IHARA M, ASANUMA H, YAMAZAKI S, et al. An interaction between glucagon-like peptide-1 and adenosine contributes to cardioprotection of a dipeptidyl peptidase 4 inhibitor from myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(10): H1287-H1297.
- [47] WHITE W B, CANNON C P, HELLER S R, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1327-1335.
- [48] BATCHU S N, YERRA V G, LIU Y A, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin directly enhances the contractile recovery of mouse hearts at a concentration equivalent to that achieved with standard dosing in humans [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5756.
- [49] EID R A, BIN-MEFERIJ M M, EL-KOTT A F, et al. Exendin-4 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by upregulation of SIRT1 and SIRT3 and activation of AMPK [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(4): 619-635.
- [50] EID R A, ZAKI M S A, ALAA ELDEEN M, et al. Exendin-4 protects the hearts of rats from ischaemia/reperfusion injury by boosting antioxidant levels and inhibition of JNK/p66 Shc/NADPH axis [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(7): 1240-1253.