

[文章编号] 1007-3949(2021)29-08-0725-07

· 文献综述 ·

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

郭茹¹, 蔺雪峰², 李阳², 聂晓丽¹, 韩轩茂²

(内蒙古科技大学 1. 包头医学院研究生学院, 2. 包头医学院第一附属医院心内一科, 内蒙古包头市 014040)

[关键词] ATP 敏感性钾通道; NADPH 氧化酶 2; 心肌缺血再灌注损伤; 凋亡

[摘要] 血运重建是目前治疗心肌缺血的最有效方法,但治疗过程中,缺血区域的再灌注加速诱导受损心肌细胞的凋亡,加重心肌缺血、缺氧,导致心肌缺血再灌注损伤(MIRI)。NADPH 氧化酶 2(Nox2)生成活性氧(ROS)诱导氧化应激引起心肌氧化损伤。ATP 敏感性钾通道(KATP)通过调节 MIRI 期间能量消耗、减少缺血再灌注心肌细胞 ROS 的产生,发挥心脏保护的重要作用。本文综述了 Nox2 和 KATP 介导 MIRI 的近期研究进展,同时探究了缺血再灌注心肌细胞中 KATP 对 Nox2 的调控作用。

[中图分类号] R542.2

[文献标识码] A

Research progress of ATP-sensitive potassium channel mediated myocardial ischemia reperfusion injury by regulating NADPH oxidase-2

GUO Ru¹, LIN Xuefeng², LI Yang², NIE Xiaoli², HAN Xuanmao²

(1. Graduate School, Baotou Medical College, 2. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014040, China)

[KEY WORDS] ATP-sensitive potassium channel; NADPH oxidase-2; myocardial ischemia reperfusion injury; apoptosis

[ABSTRACT] Revascularization is currently the most effective method for the treatment of myocardial ischemia. However, in the process of treatment, reperfusion of ischemic area accelerates the apoptosis of damaged cardiomyocytes, aggravates myocardial ischemia and hypoxia, and leads to myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI). NADPH oxidase-2 (Nox2) generates reactive oxygen species (ROS) to induce oxidative stress and cause myocardial oxidative damage. ATP-sensitive potassium channel (KATP) plays an important role in cardiac protection by regulating energy consumption during MIRI and reducing ROS production in myocardial cells after ischemia reperfusion. This article reviews the recent research progress of Nox2 and KATP mediated MIRI, and explores the regulatory role of KATP on Nox2 in ischemia reperfusion cardiomyocytes.

冠心病尤其是急性冠状动脉综合征是威胁全人类生命健康的主要疾病之一,有较高的发病率和死亡率,缺血心肌施行血运重建包括早期溶栓、经皮冠状动脉介入术、冠状动脉旁路移植术等是目前减少心肌梗死面积和改善心功能的最有效治疗方法。但治疗过程中缺血区域的再灌注会加速诱导受损心肌细胞的凋亡,导致心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI),加重

心肌的缺血、缺氧,引发多种并发症,影响患者的预后,因此 MIRI 的病理生理机制成为近来心血管领域研究的热点。MIRI 是由多种因素介导的,尤其是在再灌注时生成增多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)。心肌细胞 ROS 的主要来源是在缺血再灌注后氧化应激和心肌损伤中起重要作用的 NADPH 氧化酶 2 (NADPH oxidase-2, Nox2) 催化产生的,抑制 Nox2 活性可有效防止 ROS 的过度生成。

[收稿日期] 2020-03-30

[修回日期] 2020-05-08

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金(2016MS08101); 包头医学院科学研究基金(BYJJ-QM-2018021)

[作者简介] 郭茹,硕士研究生,研究方向为心血管内科学, E-mail 为 389229262@qq.com。通信作者蔺雪峰,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为心血管内科学, E-mail 为 1156961689@qq.com。

随着对 ATP 敏感性钾通道 (ATP-sensitive potassium channel, KATP) 研究的深入, 已明确 KATP 可通过减少缺血再灌注心肌细胞 ROS 的大量产生发挥心脏保护的重要作用。目前已有研究证明 KATP 可调控肺内皮细胞中 Nox2 的活性, 而心肌细胞中是否存在 KATP 对 Nox2 的调控尚不明确, 因此有必要深入研究, 使之可能成为临床防治心肌再灌注损伤的一个新靶点。

1 NADPH 氧化酶的基本概述

Nox 首先发现于中性粒细胞和巨噬细胞, 是一种介导电子跨生物膜运输的蛋白质, 参与激酶磷酸化, 诱导宿主的防御基因, 激活转录因子和离子转运系统的迁移^[1-2]。Nox 分子大致可分为 C 端的黄素蛋白结合区和 N 端的疏水跨膜区两大结构域。Nox 家族的相对分子质量为 564 ~ 737 kDa, 均有 6 个跨膜片段, 一些保守的区段可能与 NADPH、黄素腺嘌呤二核苷酸 (flavin adenine dinucleotide, FAD) 的结合有关^[3]。目前已经发现了 7 种 Nox 亚型: Nox1-5 和 Duox1、Duox2, 它们在不同的细胞中表达, 存在于心血管系统中的主要是 Nox2 和 Nox4 两种亚型^[4-5]。这两种亚型共享保守的跨膜结构域、两个血红素基团以及 C 末端区域中的 FAD 和 NADPH 结合结构域, 与调节蛋白 p22phox 形成功能性复合物来产生活性, 在细胞中均负责电子跨膜转运^[6]。

Nox1 主要表达在结肠, 血管平滑肌中也可见到。Nox2 是分布最广泛的, 在胸腺、脾、小肠、胰腺、胎盘、卵巢、前列腺中均有分布。Nox2 在非吞噬细胞 (心肌细胞、肝细胞、神经元、上皮细胞、骨骼肌细胞和造血系统的细胞) 内也有表达。Nox3 主要在内耳中表达。Nox4 最初主要在成人和胎儿的肾组织表达, Nox4 mRNA 亦在非吞噬型细胞中表达。Nox5 在所有胚胎组织中均有表达, 在卵巢、胰腺、胎盘中少量表达。Duox1 和 Duox2 主要在甲状腺组织表达^[3,7]。

Nox 激活的信号转导通路主要有丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和酪氨酸蛋白激酶, 前者包括 SAPK/JNK、ERK1/2、P38。胞膜亚基 p22 (p22phox)、胞质亚基 p47 (p47phox) 和小分子结合蛋白 Rac 的激活并转移到胞膜与胞膜亚基结合在激活 Nox 过程中发挥重要的作用。血管内皮生长因子、G 蛋白偶联受体激动剂 (血管紧张素 II、内皮素 1 和 α -肾上腺素受体激动剂)、代谢相关因素 (胰岛素、葡萄糖和游离脂肪酸)、细胞因子

(肿瘤坏死因子和转化生长因子) 等都能使心肌细胞中的 Nox 激活^[8]。

2 NADPH 氧化酶 2 与活性氧

ROS 的调节对于维持细胞的氧化还原环境很重要, 细胞内的 ROS 处于生理水平时, 可作为信号分子或第二信使促进细胞内的联系, 在细胞周期中发挥着关键作用。当机体受到胞外刺激因子的有害刺激时, 机体的抗氧化和氧化能力之间的动态平衡受到破坏, 导致 ROS 在体内积蓄, 破坏线粒体膜和内质网的完整性而导致细胞内钙超载, 引起脂质过氧化, 影响信号转导系统, 激发有关调控基因破坏细胞膜功能单位结构和正常功能, 导致细胞凋亡^[9-12], 进而诱导包括心血管疾病、炎症、肾脏疾病、癌症等多种疾病的发生发展。

ROS 是一种控制细胞代谢、增殖、迁移、死亡、血管张力和其他细胞功能的关键细胞内信号转导因子^[13-16], 可调节激酶、磷酸酶、转录因子和细胞骨架蛋白等活性, 介导许多生理过程, 如抵御病原微生物的入侵, 促进血管新生以及回应纤维化刺激所致的肺损伤等, 也参与如内皮功能障碍、血管高反应性、动脉重塑和血管炎症等病理生理过程。ROS 包括过氧化氢 (H_2O_2)、超氧阴离子 ($\cdot O_2^-$)、羟自由基 ($\cdot OH$) 和次氯酸 (HOCl) 等。 $\cdot O_2^-$ 具有高反应活性, 半衰期短, 不易扩散, 可通过超氧化物歧化酶的 3 种同工酶中的任何一种酶促或自发分解为 H_2O_2 。在存在 Fe^{2+} 的情况下, H_2O_2 可以转化为 $\cdot OH$, 从而破坏包括脂肪、蛋白质和 DNA 在内的各种大分子^[17]。

心血管系统 ROS 的潜在来源包括 Nox、线粒体氧化酶、线粒体电子传递链、环氧合酶、未偶联的一氧化氮合成酶、黄嘌呤氧化酶、脂氧化酶、基于细胞色素 P450 的酶和浸润性炎症细胞等^[18-19]。其他的酶产生的 ROS 都是作为催化过程中的副产物, 而 Nox 是一个独特的酶家族, 其唯一功能是产生 ROS^[20]。吞噬细胞呼吸爆发以及非吞噬细胞氧化应激过程中 ROS 的主要来源是 Nox 催化产生的 ROS。

Matsushima 等^[21]的研究结果表明, Nox2 和 Nox4 都是心脏响应缺血再灌注损伤产生 ROS 的主要来源, Nox4 与 KATP 相关性的研究目前国内外尚未见报道, 我们重点讨论 Nox2。Nox2 是最早在中性粒细胞和吞噬细胞内发现的 Nox 亚型, 主要位于

质膜上,由两个膜结合亚基(gp91phox 和 p22phox)和 4 个胞质亚基(p67phox、p40phox、p47phox 和 Rac1)组成,能够将 NADPH 的电子传递给氧分子,生成 $\cdot O^{2-}$ [22]。

3 心肌缺血再灌注损伤

缺血心肌在恢复血运重建以后,缺血区域的再灌注会加速诱导受损心肌细胞的凋亡,加重心肌的缺血、缺氧,导致多种并发症,这种现象称为 MIRI。临床治疗中,MIRI 在急性冠状动脉综合征多种并发症中发挥重要作用,如致死性的再灌注、心肌顿抑、无复流现象、再灌注心律失常等。目前已经确定了几个关键因素,它们协同介导 MIRI 的有害影响,包括氧化应激、细胞内 Ca^{2+} 超载、生理 pH 的快速恢复以及再灌注时线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放和炎症 [23],这些因素有可能引起潜在的心律失常,甚至包括心室纤维性颤动的致死性心律失常 [24]。氧化应激是导致心肌细胞凋亡的重要因素,被认为是 MIRI 导致的有害影响中的主要病理生理事件 [25]。

MIRI 过程中有明确的细胞凋亡参与,细胞凋亡加重了 MIRI,是 MIRI 发生发展中心脏由代偿性向失代偿性转变的重要细胞学基础,细胞凋亡可能在 MIRI 后心肌梗死范围的扩大中发挥一定的作用。在心肌梗死、心肌病、心力衰竭、心律失常等众多心脏疾病中都有心肌细胞凋亡的发生 [26]。细胞凋亡又被称为细胞程序性死亡,是一种由基因控制的细胞主动性、程序性的死亡方式。在细胞凋亡中发挥调节作用的主要有促凋亡基因 p53、Bax 和抗凋亡基因 Bcl-2、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteine-containing aspartate-specific protease, Caspase)家族,Bcl-2 可以调节线粒体中细胞色素 C 的释放,细胞色素 C 释放后形成凋亡小体,通过激活下游 Caspase-3 和其他细胞因子来诱导细胞凋亡 [27]。p53 基因为心肌细胞凋亡的激活因子,MIRI 过程中 p53 的表达增加,调控 Bax 转录促进细胞凋亡,Bcl-2 可抑制 p53 活化 Bax 的转录,阻碍细胞凋亡 [28]。因此,防止 MIRI 发生发展中心脏由代偿性向失代偿性转变的重点是抑制氧化应激。

4 NADPH 氧化酶 2 与心血管疾病

在 MIRI 过程中,ROS 可能有阈值作用,内源性 Nox2 或 Nox4 产生的低水平氧化应激通过激活缺氧

诱导因子 1α 抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α 途径,介导缺血再灌注心肌存活的适应性机制,调节心血管系统中的一系列过程,有助于维持心血管稳态 [21]。心肌急性缺血、缺氧时,ROS 的生成能力增强,清除功能下降,而恢复组织的供血和供氧时,ROS 便大量生成,心肌细胞膜遭到破坏,心肌细胞结构及功能发生改变,加重心肌缺血、缺氧损伤。Looi 等 [29] 发现 Nox2 生成的 ROS 在心脏重塑过程中是有害的,导致心肌细胞凋亡、心肌收缩功能障碍和肥大。Zhang 等 [30] 通过一种广泛应用的动脉粥样硬化模型——载脂蛋白 E 基因敲除小鼠,研究了 Nox 在动脉粥样硬化中的作用,证实了动脉粥样硬化的发展需 Nox2 参与。还有部分实验 [31-35] 证实,心肌梗死后心肌细胞内 Nox2 和 Nox4 表达增加,产生的 ROS 可能参与心肌梗死的发生,抑制 Nox2 或 Nox4 可减少心肌梗死面积,但能够减轻心室的扩张程度,同时改善心室收缩功能,提高小鼠的存活率。另有研究 [36] 表明,抑制 Nox2 或 Nox4 诱导的氧化应激可减少 MIRI 引起的心肌氧化损伤及局灶性室性心动过速或心室颤动 [37]。Matsushima 等 [21] 通过将缺血再灌注应用于心脏特异性 Nox2、Nox4 基因敲除(cNox2 KO、cNox4 KO)小鼠和野生型小鼠发现,个体下调 Nox2 或 Nox4 减弱心脏的缺血再灌注损伤,而 Nox2 和 Nox4 的双重敲除时心脏缺血再灌注损伤加剧。

由于 Nox2 和 Nox4 位于不同的亚细胞位置,它们可能具有促进缺血再灌注损伤的不同局部靶标,在心脏中有不同的作用。Nox2 生成的 ROS 在心脏重塑过程中是有害的,导致心肌细胞凋亡、心肌肥大和收缩功能障碍 [29]。而 Nox4 是线粒体氧化应激和线粒体功能障碍的关键介质,Kuroda 等 [38] 证实与野生型小鼠相比,cNox4 KO 小鼠可显著减轻心肌细胞凋亡、心脏肥大和间质纤维化,并改善心脏功能障碍,但小鼠心脏中 Nox4 的过度表达会加剧氧化应激。据此我们推测 Nox2 和 Nox4 参与了缺血再灌注诱导的心肌细胞损伤,通过干预 Nox2 或 Nox4 的激活来抑制 ROS 的大量生成可以减少 MIRI 过程中氧化应激事件,从而减轻缺血再灌注导致的心肌损伤及各种并发症,使心血管疾病的临床治疗获得更好的疗效。

5 ATP 敏感性钾通道与心肌缺血再灌注损伤

KATP 在介导心肌细胞 MIRI 起重要作用,是调节心脏生理功能和心肌缺血疾病等的重要调控通

路, KATP 是一类包括线粒体 ATP 敏感性钾通道 (mitochondrial KATP channel, mitoKATP) 和膜 ATP 敏感性钾通道 (sarcolemmal KATP channel, sarcKATP) 的电压非依赖性的配体门控通道, 该通道由 4 个内向整流 K^+ (Kir6. x) 通道亚基和 4 个调节性磺酰脲类受体 (SURx) 亚基组成。Kir6. x 和 SURx 各有两个成员, 分别为 Kir6. 1、Kir6. 2 和 SUR1、SUR2, SUR2 因剪接的不同又可分为 SUR2A 和 SUR2B 两种亚型。SURx 调节 KATP 对通道激动剂以及阻滞剂的敏感性, Kir6. x 和 SURx 的不同组合决定了 KATP 的组织特异性, 心肌纤维膜和心肌线粒体分别由 Kir6. 2/SUR2A 和 Kir6. 1/SUR1 组成^[39]。心肌缺血、缺氧或能量耗竭时 KATP 被大量激活, 在心脏保护中发挥重要作用, 包括调控氧化应激、减少线粒体钙超载^[40-42]、调节能量消耗、平衡线粒体膜电位和 mPTP 开放等机制。

心肌组织或细胞缺血、缺氧时, ROS 的生成能力增强, 清除功能下降, 而恢复组织的供血和供氧时, ROS 便大量生成, 造成细胞急性或慢性损伤。Vanden Hoek 等^[43]发现, 心肌缺血缺氧早期, mitoKATP 开放, ROS 生成增加, 产生了保护作用; 在再灌注和复氧期, mitoKATP 开放, 抑制 ROS 的大量生成, 减轻再灌注损伤。

心肌缺血时, ROS 生成增多, 钙超载, ATP 匮乏与磷酸盐积累过多可能导致 mPTP 的开放, 抑制 mPTP 的通透性是保护 MIRI 的重要策略。Hausenloy 等^[44]证明 mitoKATP 位于线粒体内膜上, 是 mPTP 重要的内源性调节器, 参与了 MIRI 诱导心肌细胞凋亡的病理生理过程。Hao 等^[45]通过引入两种不同的缺血再灌注模型: 体外缺血再灌注、初级新生大鼠心肌细胞中的氧葡萄糖剥夺/恢复, 证实维生素 C 后处理可能通过激活 mitoKATP 通道, 减轻 Ca^{2+} 超载和 ROS 爆发, 抑制 mPTP 的开放, 进而保护心肌免受缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡。Yang 等^[46]使用心脏特异性敲除 Kir6. 2 亚基, 证明了 sarcKATP 可限制小鼠心肌缺血预处理的梗死范围。上述研究均提示 KATP 可作为临床防治再灌注损伤的一个新靶点。

6 ATP 敏感性钾通道与 NADPH 氧化酶 2 的关联

磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-ki-

nase, PI3K) 及蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 是重要的细胞内信号转导分子, Akt 是 PI3K 主要的下游靶点; 通过激活 PI3K 系统, 使质膜上 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 (PIP2) 水解成磷脂酰肌醇-3,4,5-磷酸膜磷脂 (PIP3), 进而激活 3-磷酸肌醇依赖激酶 1 (PDK-1) 和 Akt, 发挥对心血管疾病中心肌损伤的调控作用。缺血再灌注诱导 PI3K 及 Akt mRNA 的表达显著增加, 激活 PI3K/Akt 信号通路, 活化的 Akt 可通过磷酸化激活其下游的靶蛋白, 调控细胞增殖、分化和葡萄糖代谢等。通过干预 PI3K/Akt 信号通路, 可减轻心肌细胞凋亡程度, 表现出对心肌细胞的保护作用, 故此通路是治疗和预防心脏疾病相关损伤的重要靶点^[47]。

其他细胞的研究也发现, 缺血触发 KATP 介导 Nox2 的激活, 并产生 ROS。Chatterjee 等^[48-50]用离体的鼠肺或肺微血管内皮细胞体外研究, 证实肺缺血触发肺内皮细胞膜穴样内陷 (Caveolae) 上的 KATP 关闭或失活, 内皮细胞质膜快速去极化, 通过 PI3K/Akt 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 活化以及内皮细胞增殖激活 Nox2 并产生 ROS (图 1)。

膜去极化与 KATP 功能失活相关, 激活 PI3K/Akt, 导致 ROS 生成。与缺血相似的体液剪切应力, 通过 KATP 通道关闭导致内皮细胞膜去极化, 启动信号级联导致 Nox2 激活和 ROS 生成。PI3K 抑制剂 Wortmannin 处理可显著降低缺血时 ROS 的生成, 灌注后的肺微血管内皮细胞在突然停止血流时表现为膜除极化和 ROS 生成。体外培养的血流预适应小鼠肺微血管内皮细胞中, 血流停止导致 PI3K 和 Akt 的激活以及 ROS 的生成。Wortmannin 和 PKC 抑制剂 H7 几乎完全抑制原位肺中 ROS 的生成; 而 Wortmannin 和 H7 的组合未获得更大的抑制效果。Wortmannin、敲除 Akt1 或 PI3K 阴性表达可显著降低 Nox2 的激活; KATP 通道缺陷的细胞未观察到缺血诱导的 Akt 磷酸化。Akt 的激活与 Nox2 缺失细胞中的野生型细胞相似, 后者在缺血时不会产生 ROS。而 KATP 通道激动剂, 可防止缺血时细胞膜去极化和 Akt 磷酸化。因此, Akt1 磷酸化紧随细胞膜去极化之后, 先于 Nox2 的激活。提示 PI3K/Akt 和 PKC 是内皮细胞膜去极化和 Nox2 组装之间的中介物质。这些研究初步明确, KATP 影响缺血诱导肺内皮细胞损伤过程中 Nox2 的表达。缺血再灌注心肌细胞中, KATP 对 Nox2 的调控, 引起我们关注。

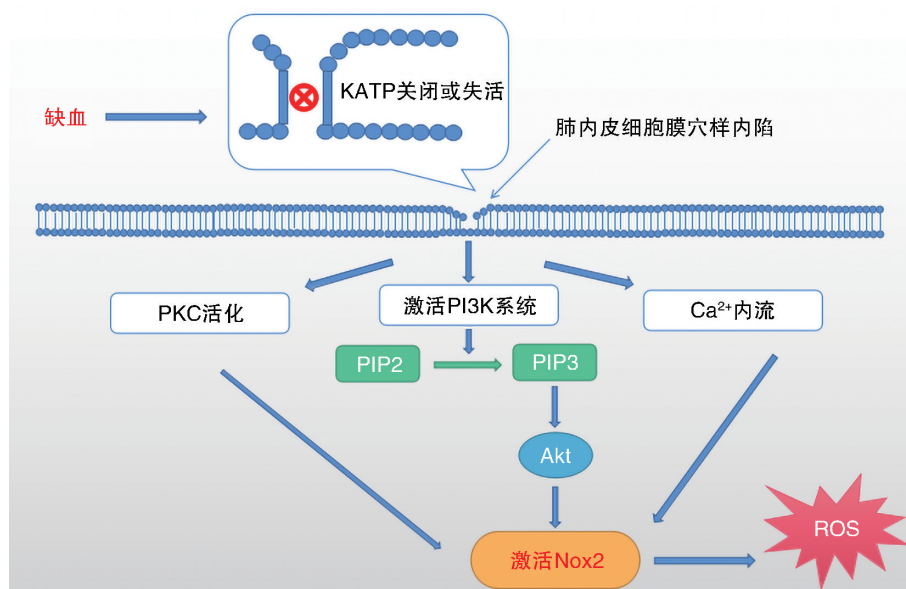


图 1. 肺缺血激活 Nox2 并产生 ROS 示意图

肺缺血触发肺内皮细胞膜 Caveolae 上的 KATP 关闭或失活,内皮细胞质膜快速去极化,通过 PI3K/Akt 信号通路、PKC 活化以及 Ca^{2+} 内流激活 Nox2 并产生 ROS。

Figure 1. Schematic diagram of lung ischemia activating Nox2 and generating ROS

综上所述,血运重建是目前治疗心肌缺血的最有效方法,但治疗过程中,缺血区域的再灌注加速诱导受损心肌细胞的凋亡,加重心肌缺血、缺氧导致 MIRI。其中, Nox2 生成 ROS 并诱导氧化应激引起心肌氧化损伤; KATP 通过调节 MIRI 期间能量消耗、减少缺血再灌注心肌细胞 ROS 的产生,发挥心脏保护的重要作用。研究显示,肺缺血触发 KATP 的失活或关闭,引起内皮细胞质膜快速去极化,活化 Nox2 并产生 ROS; PI3K/Akt 可能是 KATP 和 Nox2 之间的中介信号通路。

7 结 语

目前 KATP 在心血管疾病领域是一个极具吸引力的研究靶点,同时对 Nox 家族及其所产生的 ROS 的相关研究也越来越受到重视。已有研究证实肺缺血触发肺内皮细胞膜 Caveolae 上的 KATP 关闭或失活,内皮细胞质膜快速去极化,通过 PI3K/Akt 和 PKC 活化以及内皮细胞增殖激活 Nox2 并产生 ROS。而 KATP 对于 MIRI 时 Nox2 的调控机制尚不明确,因此需要明确心肌细胞中是否也存在 KATP 通过 PI3K/Akt 这一机制实现对 Nox2 的调控。许多研究表明, KATP 有望通过调控心肌细胞中 Nox2 的活性为治疗 MIRI 带来新的曙光。

[参考文献]

- [1] Maejima Y, Kuroda J, Matsushima S, et al. Regulation of myocardial growth and death by NADPH oxidase[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 50(3): 408-416.
- [2] Storey BT. Mammalian sperm metabolism: oxygen and sugar, friend and foe[J]. Int J Dev Biol, 2008, 52(5-6): 427-437.
- [3] 冷丽丽, 唐圣松. NADPH 氧化酶 NOX 家族的组织分布及生理功能[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2008, 28(1): 19-23.
- [4] Ago T, Kuroda J, Pain J, et al. Upregulation of Nox4 by hypertrophic stimuli promotes apoptosis and mitochondrial dysfunction in cardiac myocytes[J]. Circ Res, 2010, 106(7): 1253-1264.
- [5] Cai H, Griending KK, Harrison DG, et al. The vascular NAD(P)H oxidases as therapeutic targets in cardiovascular diseases[J]. Trends Pharmacol Sci, 2003, 24(9): 471-478.
- [6] Sciarretta S, Zhai P, Shao D, et al. Activation of NADPH oxidase 4 in the endoplasmic reticulum promotes cardiomyocyte autophagy and survival during energy stress through the protein kinase RNA-activated-like endoplasmic reticulum kinase/eukaryotic initiation factor 2 α /activating transcription factor 4 pathway[J]. Circ Res, 2013, 113(11): 1253-1264.
- [7] Piccoli C, Ria R, Scrima R, et al. Characterization of mitochondrial and extra-mitochondrial oxygen consuming reactions in human hematopoietic stem cells: novel evidence of the occurrence of NAD(P)H oxidase activity[J]. J Biol

- Chem, 2005, 280(28): 26467-26476.
- [8] Bansal A, Bhatia N, Singh A, et al. Doxycycline sclerodesis as a treatment option for persistent Morel-Lavallée lesions[J]. *Injury*, 2013, 44(1): 66-69.
 - [9] Kitano D, Takayama T, Nagashima K, et al. A comparative study of time-specific oxidative stress after acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus[J]. *Bmc Cardiovasc Disor*, 2016, 16(1): 102.
 - [10] Marschall R, Tudzynski P. Reactive oxygen species in development and infection processes[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 57: 138-146.
 - [11] Poljsak B, Šuput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 956792.
 - [12] Knock GA. NADPH oxidase in the vasculature: expression, regulation and signalling pathways; role in normal cardiovascular physiology and its dysregulation in hypertension[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 145: 385-427.
 - [13] Görlach A, Bertram K, Hudecova S, et al. Calcium and ROS: a mutual interplay [J]. *Redox Biol*, 2015, 6: 260-271.
 - [14] Trebak M, Ginnan R, Singer HA, et al. Interplay between calcium and reactive oxygen/nitrogen species: an essential paradigm for vascular smooth muscle signaling [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2010, 12(5): 657-674.
 - [15] Sena LA, Chandel NS. Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species [J]. *Mol Cell*, 2012, 48(2): 158-167.
 - [16] Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(6): 411-421.
 - [17] García-Redondo AB, Aguado A, Briones AM, et al. NADPH oxidases and vascular remodeling in cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 114: 110-120.
 - [18] Santilli F, D'Ardes D, Davi G. Oxidative stress in chronic vascular disease: from prediction to prevention [J]. *Vascul Pharmacol*, 2015, 74: 23-37.
 - [19] Cave AC, Brewer AC, Narayanapanicker A, et al. NADPH oxidases in cardiovascular health and disease [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2006, 8(5-6): 691-728.
 - [20] Ghosh A, Shcherbik N. Effects of oxidative stress on protein translation: implications for cardiovascular diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2661.
 - [21] Matsushima S, Kuroda J, Ago T, et al. Broad suppression of NADPH oxidase activity exacerbates ischemia/reperfusion injury through inadvertent downregulation of hypoxia-inducible factor-1 α and upregulation of peroxisome proliferator-activated receptor- α [J]. *Circ Res*, 2013, 112(8): 1135-1149.
 - [22] Zhang M, Perino A, Ghigo A, et al. NADPH oxidases in heart failure: poachers or gamekeepers? [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2013, 18(9): 1024-1041.
 - [23] Intachai K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N, et al. Revisiting the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2466-2485.
 - [24] Istvan L, David DH, Gyorgy B, et al. Autophagy: an adaptive physiological countermeasure to cellular senescence and ischaemia/reperfusion-associated cardiac arrhythmias [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(6): 1058-1072.
 - [25] Peleli M, Flacker P, Zhuge Z, et al. Renal denervation attenuates hypertension and renal dysfunction in a model of cardiovascular and renal disease, which is associated with reduced NADPH and xanthine oxidase activity [J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 522-527.
 - [26] Teringova E, Tousek P. Apoptosis in ischemic heart disease [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 87.
 - [27] Zhang H, Wang Z, Feng SJ, et al. PEDF improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction via inhibiting vascular permeability and cardiomyocyte apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 5618-5634.
 - [28] Meng C, Guo Z, Li D, et al. Preventive effect of hesperidin modulates inflammatory responses and antioxidant status following acute myocardial infarction through the expression of PPAR- γ and Bcl-2 in model mice [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1261-1268.
 - [29] Looi YH, Grieve DJ, Siva A, et al. Involvement of Nox2 NADPH oxidase in adverse cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Hypertension*, 2008, 51(2): 319-325.
 - [30] Zhang Y, Murugesan P, Huang K, et al. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(3): 170-194.
 - [31] Krijnen PA, Meischl C, Hack CE, et al. Increased Nox2 expression in human cardiomyocytes after acute myocardial infarction [J]. *J Clin Pathol*, 2003, 56(3): 194-199.
 - [32] Infanger DW, Cao X, Butler SD, et al. Silencing Nox4 in the paraventricular nucleus improves myocardial infarction-induced cardiac dysfunction by attenuating sympathoexcitation and periinfarct apoptosis [J]. *Circ Res*, 2010, 106(11): 1763-1774.
 - [33] Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, et al. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure after myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2001, 104(9): 982-985.
 - [34] Qin F, Simeone M, Patel R. Inhibition of NADPH oxidase

- reduces myocardial oxidative stress and apoptosis and improves cardiac function in heart failure after myocardial infarction [J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 43 (2): 271-281.
- [35] Doerries C, Grote K, Hilfiker-Kleiner D, et al. Critical role of the NAD(P)H oxidase subunit p47phox for left ventricular remodeling/dysfunction and survival after myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2007, 100(6): 894-903.
- [36] Uysal A, Sahna E, Ozguler I, et al. Effects of apocynin, an NADPH oxidase inhibitor, on levels of ADMA, MPO, iNOS and TLR4 induced by myocardial ischemia reperfusion[J]. *Perfusion*, 2015, 30(6): 472-477.
- [37] Martins J, Chaudhary A, Jiang S, et al. Role of NADPH oxidase and xanthine oxidase in mediating inducible VT/VF and triggered activity in a canine model of myocardial ischemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(11): 20079-20100.
- [38] Kuroda J, Ago T, Matsushima S, et al. NADPH oxidase 4 (Nox4) is a major source of oxidative stress in the failing heart [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (35): 15565-15570.
- [39] Yang HQ, Martinez-Ortiz W, Hwang J, et al. Palmitoylation of the KATP channel Kir6.2 subunit promotes channel opening by regulating PIP2 sensitivity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(19): 10593-10602.
- [40] Yang MY, Camara AKS, Aldakkak M, et al. Identity and function of a cardiac mitochondrial small conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channel splice variant [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2017, 1858(6): 442-458.
- [41] Zhang L, Cao S, Deng S, et al. Ischemic postconditioning and pinacidil suppress calcium overload in anoxia-reoxygenation cardiomyocytes via down-regulation of the calcium-sensing receptor[J]. *PeerJ*, 2016, 4(11): e2612.
- [42] Tinker A, Aziz Q, Thomas A. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(1): 12-23.
- [43] Vanden Hoek TL, Becker LB, Shao Z, et al. Reactive oxygen species released from mitochondria during brief hypoxia induce preconditioning in cardiomyocytes [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(29): 18092-18098.
- [44] Hausenloy DJ, Maddock HL, Baxter GF, et al. Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm in myocardial preconditioning? [J]. *Cardiovasc Res*, 2002, 55(3): 534-543.
- [45] Hao J, Li WW, Du H, et al. Role of vitamin C in cardioprotection of ischemia/reperfusion injury by activation of mitochondrial KATP channel [J]. *Chem Pharm Bull*, 2016, 64(6): 548-557.
- [46] Yang HQ, Foster MN, Jana K, et al. Plasticity of sarcolemmal KATP channel surface expression: relevance during ischemia and ischemic preconditioning [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 310(11): 1558-1566.
- [47] Perrelli MG, Tullio F, Angotti C, et al. Catestatin reduces myocardial ischaemia/reperfusion injury; involvement of PI3K/Akt, PKCs, mitochondrial KATP channels and ROS signalling[J]. *Pflugers Arch*, 2013, 465(7): 1031-1040.
- [48] Chatterjee S, Chapman KE, Fisher AB. Lung Ischemia: a model for endothelial mechanotransduction [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2008, 52(3): 125-138.
- [49] Chatterjee S, Browning EA, Hong NK, et al. Membrane depolarization is the trigger for PI3K/Akt activation and leads to the generation of ROS [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302(1): H105-H114.
- [50] Chatterjee S, Nieman GF, Christie JD, et al. Shear stress-related mechanosignaling with lung ischemia: lessons from basic research can inform lung transplantation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(9): L668-L680.

(此文编辑 曾学清)