

· MIRI 专题研究 ·

双特异性磷酸酶 1 在心肌缺血再灌注损伤中的作用机制研究进展

扫描二维码
查看更多淡一航¹, 杨岭¹, 张宇¹, 符珍珍¹, 彭瑜², 张钺²

【摘要】 双特异性磷酸酶 (DUSP) 1是DUSP蛋白家族的重要成员, 具有使酪氨酸以及丝/苏氨酸残基去磷酸化的双重作用, 其还在细胞生长周期的调控、氧化应激以及炎症等多种病理生理过程中发挥重要作用。近年来多项研究指出, DUSP1参与心肌梗死、心力衰竭、心室重构和心肌纤维化等多种心血管疾病的发生发展, 并可通过介导信号转导通路、逆转细胞凋亡、抑制炎症反应等方式减轻心肌缺血再灌注损伤 (MIRI), 从而改善患者心功能。本文首先分析了MIRI的病理生理机制, 然后综述了DUSP1的结构、生物学功能及其在MIRI中的作用机制, 以期DUSP1作为MIRI的治疗靶点提供理论依据。

【关键词】 心肌再灌注损伤; 双特异性磷酸酶1; 综述

【中图分类号】 R 542.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.320

Research Progress on the Mechanism of Dual Specificity Phosphatase 1 in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

DAN Yihang¹, YANG Ling¹, ZHANG Yu¹, FU Zhenzhen¹, PENG Yu², ZHANG Zheng²

1.The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2.Heart Center, the First Hospital of Lanzhou University/Key Laboratory of Cardiovascular Diseases of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: ZHANG Zheng, E-mail: zhangccu@163.com

【Abstract】 Dual specificity phosphatase (DUSP) 1 is an important member of the DUSP protein family, which can dephosphorylate tyrosine and serine/threonine residues. It also plays an important role in various pathophysiological processes such as cell growth cycle regulation, oxidative stress and inflammation. In recent years, a number of studies have pointed out that DUSP1 is involved in the occurrence and development of a variety of cardiovascular diseases such as myocardial infarction, heart failure, ventricular remodeling and myocardial fibrosis, and can alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) by mediating signal transduction pathways, reversing apoptosis and inhibiting inflammatory response, thereby improving cardiac function of patients. In this paper, we first analyzed the pathophysiological mechanism of MIRI, and then reviewed the structure, biological function and action mechanism of DUSP1 in MIRI, in order to provide theoretical basis for DUSP1 as a therapeutic target of MIRI.

【Key words】 Myocardial ischemia-reperfusion injury; Dual specificity phosphatase 1; Review

心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI) 指缺血的心肌通过溶栓或经皮冠状动脉介入治疗而恢复血流供应后, 破坏的心肌细胞结构以及代谢功能障碍没有得以减轻或改善, 反而进一步恶化的现象^[1]。抗氧化剂 (如 α -硫酸锌)、自由基清除剂 (如辅酶Q₁₀、超氧化物歧化酶等)、细胞代谢调节剂 (如曲美他嗪) 以及一些中药制剂能够在一定程度上缓解MIRI, 但大多数药物由于靶向效率低、存在严重的不良反应, 具有一定的局限性^[2], 因此寻求新的分子靶点对减轻MIRI具有重要意义。近年来双特异性

磷酸酶 (dual specificity phosphatase, DUSP) 家族在心血管疾病中的作用受到学者的广泛关注, 其中DUSP1可能对缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 的心肌发挥保护作用, 具有较好的研究价值^[3]。本文首先分析了MIRI的病理生理机制, 然后综述了DUSP1的结构、生物学功能及其在MIRI中的作用机制, 以期DUSP1作为MIRI的治疗靶点提供理论依据。

1 MIRI的病理生理机制

MIRI的发生发展可能是多种因素共同作用的结果, 其病理生理机制可能涉及以下内容^[4]: (1) 氧化应激: 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是诱导氧化应激的关键因素, 其主要来源为花生四烯酸代谢、黄嘌呤氧化酶系统以及线粒体电子呼吸传递链等^[5]。研究显示, 在心肌缺血早期即可观察到ROS暴发, 其通过降低Na⁺/K⁺泵和Ca²⁺泵活性而直接损伤心肌, 造成心肌细胞不可逆的损伤^[6]。(2) 钙

基金项目: 甘肃省科技计划项目 (18JR2FA005)

作者单位: 1.730000甘肃省兰州市, 兰州大学第一临床医学院

2.730000甘肃省兰州市, 兰州大学第一医院心脏中心 甘肃省心血管病重点实验室

通信作者: 张钺, E-mail: zhangccu@163.com

超载：在MIRI发生过程中，心肌细胞缺氧可导致能量生成障碍，造成细胞内 H^+ 积聚，引起胞质酸化并激活 Na^+-H^+ 交换，从而促进 Na^+ 内流；而心肌细胞内 Na^+ 的聚集可进一步诱导 Na^+-Ca^{2+} 交换，造成细胞内钙超载，最终导致线粒体结构和功能损伤，加速心肌细胞破坏并形成恶性循环^[7]。（3）线粒体功能障碍：线粒体通透性转换孔（mitochondrial permeability transition pore, mPTP）是线粒体内膜的非选择性通道，被认为是MIRI的重要作用靶点^[8]。线粒体内钙超载会促使MIRI早期mPTP的开放，造成线粒体膨胀、ATP合成受损、细胞色素C（cytochrome C, CytC）的释放以及下游凋亡途径的激活，最终导致心肌细胞死亡。（4）炎症反应：炎症也是造成MIRI的一个重要原因，中性粒细胞在黏附、趋化过程中会释放大量炎症递质和细胞因子，促进ROS的产生，从而损伤血管内皮，导致微血管阻塞，进而导致心肌细胞坏死、凋亡^[9]。（5）自噬：正常情况下心肌细胞可以通过自噬清除细胞质中功能失调的细胞器和多余的蛋白质，但在心肌缺血缺氧状态下心肌细胞的自噬作用进一步增强，会导致线粒体功能障碍^[10]。（6）内质网应激（endoplasmic reticulum stress, ERS）：内质网主要负责蛋白质合成和翻译后修饰，强烈的缺血缺氧刺激会破坏内质网稳态，引起蛋白质折叠功能紊乱，从而诱发心肌细胞凋亡，进而导致MIRI的进展^[11]。

2 DUSP1的结构以及生物学功能

蛋白质磷酸化在基因的转录、表达和细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调控等方面发挥着重要作用，其还可通过特异的蛋白磷酸酶来调节和控制蛋白质的活性和功能^[12]。其中DUSP是蛋白酪氨酸磷酸酶（protein tyrosine phosphatases, PTP）超家族的重要成员，共包含25个亚型，其主要功能是去磷酸化底物上的苏/丝氨酸和酪氨酸残基，同时其也可通过与底物竞争性地结合丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）来调节MAPK信号通路的活性^[13]。其中DUSP1是DUSP家族中首个被发现的成员，分子量为40 kDa，其基因定位于染色体5q35.1，可编码367个氨基酸^[14]。DUSP1由N端非催化结构域和C端催化结构域组成，其中前者包括一个独特的激酶相互作用基序（kinase-interacting motif, KIM），该序列主要负责DUSP1与MAPK的直接结合并诱导DUSP1的激活^[15]；后者含有高度保守的PTP活性位点序列——（I/V）HCXAGXXR（S/T）G，其能够特异性地使MAPK去磷酸化，同时可控制DUSP1的稳定性^[16]。研究显示，DUSP1在人体组织器官中广泛存在，以心脏、肺脏和肝脏中表达水平最高，是MAPK信号通路的关键节点^[17]。正常情况下，机体组织中DUSP1表达水平较低，但机体受到氧化应激或压力刺激后，DUSP1作为一种应激诱导基因，会被迅速激活，并在细胞增殖、血管重塑、炎症反应以及线粒体自噬的调节中发挥重要作用^[18]。

3 DUSP1在MIRI中的作用机制

早期关于DUSP1的研究主要集中在肿瘤领域，随着进一步研究发现，DUSP1同样能够发挥心脏保护作用^[19]。最初KAISER等^[20]研究发现，在I/R模型小鼠中转入DUSP1基因可致p38失活，从而减轻I/R诱导的心肌损伤和细胞凋亡。

然而还有研究显示，DUSP1在缺血后处理的动物模型中未能使心脏获益，原因可能是DUSP1诱导的心脏保护作用随年龄的增长而逐渐减弱，意味着DUSP1在MIRI中的作用仍具有争议^[16, 21]。目前DUSP1在MIRI中的作用机制仍未明确，但多数研究均提示其对I/R造成的心肌损伤具有保护作用，且可能与抑制细胞凋亡^[22]、抑制c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）1/2信号通路的激活^[23-25]、改善线粒体功能^[26]、减轻炎症反应^[27-28]及ERS^[29]等机制有关。

3.1 抑制细胞凋亡 细胞凋亡指为维持机体内环境稳态，由基因控制的细胞自主有序的死亡。细胞凋亡的发生受多种蛋白和细胞因子的严格调控^[22]，其中Bcl-2基因家族是最重要的凋亡蛋白，主要分为抗凋亡蛋白（如Bcl-2、Bad等）和促凋亡蛋白（如Bak、Bax和Bok等）两类^[30]。细胞接收到凋亡信号后，Bcl-2家族蛋白会与其他凋亡分子协同作用并激活Caspase家族，从而诱发细胞凋亡。研究显示，抑制心肌细胞凋亡可以很大程度上缩小心肌梗死（myocardial infarction, MI）面积，延缓心室重塑及改善MIRI患者预后^[31]。动物研究表明，DUSP1能够明显增强硫化氢（sodium hydrosulphide, NaHS）对I/R模型大鼠的抗心肌细胞凋亡作用，提示DUSP1可抑制MIRI^[32]。WANG等^[33]研究显示，小核仁RNA宿主基因4（small nucleolar RNA host gene 4, SNHG4）可能通过调控miR-148b-3p/DUSP1轴来提升心肌细胞活力，而下调DUSP1水平可能会削弱SNHG4对心肌细胞活力的提升作用，提示DUSP1能够拮抗心肌缺血缺氧并减轻MIRI。

3.2 抑制JNK1/2信号通路 MAPK信号通路主要由p38 MAPK、JNK、细胞外信号调节激酶（extracellular regulated protein kinases, ERK）1/2以及ERK5组成，其不仅在调节细胞的基本生理功能中发挥重要作用，而且与自身免疫性疾病、肿瘤等多种疾病的发生发展密切相关。研究显示，JNK1/2信号通路的激活可以促进MIRI进展，进一步诱导心肌细胞凋亡^[34]。ZHANG等^[23]首次在MIRI模型人心肌细胞AC16中研究了泛素特异性蛋白酶49（ubiquitin specific protease 49, USP49）调节心肌细胞活力的机制，结果显示，USP49可抑制JNK1/2信号通路并上调DUSP1水平，从而发挥抗心肌细胞凋亡的作用，说明USP49可能通过介导DUSP1-JNK1/2信号通路来减少MIRI的发生。TAN等^[24]将三重基序蛋白（tripartite motif, TRIM）55和/或DUSP1表达载体转导于MIRI模型大鼠H9C2细胞中，结果显示，TRIM55会泛素化修饰DUSP1并降低其表达水平，促进JNK1/2信号通路激活，从而加重MIRI病情及促进心肌细胞凋亡。HE等^[25]研究也发现，上调DUSP1水平可以明显抑制TRIM11水平并使下游JNK1/2信号通路失活，从而减轻MIRI并预防MI。综上，DUSP1可通过抑制JNK1/2信号通路来减轻MIRI，但其具体作用机制尚需要进一步研究。

3.3 改善线粒体功能 线粒体是真核生物的能量和代谢中心。正常情况下，线粒体通过不断裂变、融合产生ATP以维持机体代谢^[35]。如果线粒体受到不可逆的损伤，那么裂变、融合的平衡就会被破坏，从而诱发心脏病理性重构和功能障碍的恶性循环。既往研究已证实，DUSP1的下游效应因子

(如JNK和ERK)是线粒体裂变和自噬的调节因子^[36]。JIN等^[26]研究发现,在MIRI模型小鼠中,降低DUSP1水平会导致严重的心功能障碍,同时DUSP1水平降低会造成JNK进一步磷酸化,明显增加线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor, MFF)的表达水平,并引起线粒体的过度裂变及自噬,从而导致大量的心肌细胞死亡,而增加DUSP1水平可能会逆转这一现象。说明DUSP1也许会通过改善线粒体功能来减轻MIRI,但目前相关研究较少,未来需要进一步研究。

3.4 减轻炎症反应 炎症反应是MIRI发生发展过程中的重要特征。MIRI早期,受损的心肌细胞可以分泌多种炎症趋化因子,激活补体系统^[37],诱导中性粒细胞向梗死区聚集并导致微循环障碍,从而刺激蛋白水解酶和ROS的产生,增强炎症反应,进而加重MIRI。KIM等^[38]研究发现,DUSP1缺乏会导致单核细胞黏附、迁移增加,促进单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)的产生,诱导炎症反应。咯利普兰是一种选择性磷酸二酯酶4(phosphodiesterase 4, PDE4)抑制剂,具有较好的抗炎作用,JI等^[27]研究显示,咯利普兰可明显增加DUSP1活性,从而抑制脂多糖诱导的炎症因子(如TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等)的分泌,减少中性粒细胞浸润,改善内毒素导致的心肌功能障碍。XIN等^[28]研究显示,miR-101-3p是DUSP1的重要靶点,故降低miR-101-3p水平能够促进心肌细胞中DUSP1的表达,从而抑制p38 MAPK/NF- κ B信号通路的激活,减轻组织损伤,进而抑制脓毒症诱导的心肌炎症反应。上述研究结果说明,DUSP1可能通过减轻炎症反应来减轻MIRI。但ZHOU等^[39]研究显示,在DUSP6缺陷模型大鼠中下调DUSP1水平可通过抑制MI急性期中性粒细胞活性(主要是抑制ROS的释放和脱颗粒作用)来减轻炎症反应并改善心功能。造成这一现象的原因是否与不同动物模型组织炎症水平存在差异有关?如何调节DUSP1水平才能充分发挥其在MIRI中的保护作用?这些问题尚待进一步研究探讨。

3.5 减轻ERS 内质网是调节真核细胞钙稳态及负责蛋白质合成、加工、转运的重要细胞器。MIRI会破坏内质网稳态,从而触发未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),造成内质网腔中未折叠或者错误折叠蛋白质的过度积累,进而诱导心肌细胞死亡,这称为ERS^[40]。HOU等^[29]将DUSP1腺病毒转染至缺氧处理后的心肌细胞,结果显示,DUSP1水平升高能够抑制缺氧诱导的ERS标志物如蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like kinase, PERK)、C/EBP同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)、葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)等的上调,减轻心肌细胞ERS及缺血导致的心肌损伤,提示DUSP1可能通过减轻ERS而减轻MIRI。

4 小结与展望

综上所述,MIRI的病理生理机制可能涉及氧化应激、钙超载、线粒体功能障碍、炎症反应、自噬、ERS,而DUSP1能够通过抑制细胞凋亡、抑制JNK1/2信号通路、改善线粒体功能、减轻炎症反应、减轻ERS等途径而减轻MIRI,其或许是MIRI潜在的治疗靶点。目前已经有部分临床前研究证实

了DUSP1相关靶点药物治疗MIRI的潜力,如ZHANG等^[41]研究显示,DUSP1/DUSP6抑制剂E-2-亚苄基-3-(环己基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-酮可通过抑制MI模型大鼠炎症因子(如IL-1 β 、IL-6、IL-12)的表达、减少巨噬细胞及中性粒细胞的浸润、介导p38MAPK/NF- κ B信号通路而抑制巨噬细胞分化,从而逆转不良的心室重塑、延缓心肌纤维化,进而改善心功能;还有研究显示,咯利普兰发挥抗炎作用的机制之一就是增加DUSP1的表达水平与活性,并进一步抑制心脏成纤维细胞中TNF- α 、IL-6等炎症因子的释放,其或许对MIRI也有一定治疗作用,这为MIRI的诊治提供了新思路和新策略^[27]。但目前这些药物还处于基础实验研究阶段,尚未应用于临床,期待未来能够进一步开发DUSP1相关靶向药物以治疗MIRI,从而为患者带来希望和福祉。此外,精准把控DUSP1的最佳表达水平以达到最好的治疗效果是后续关注的问题。今后本研究组会更深层次地探索DUSP1在MIRI中的生物学作用,并寻找更多调控DUSP1的靶向治疗手段,以期在未来防治MIRI开辟新的道路。

作者贡献:淡一航进行文章的构思,查阅文献,撰写论文;淡一航、杨岭、张宇、符珍珍进行文章修改;杨岭、张宇、符珍珍、彭瑜、张钰进行文章审校;张钰对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] WU Q H, XU R, ZHANG K, et al.Characterization of early myocardial inflammation in ischemia-reperfusion injury [J].Front Immunol, 2022, 13: 1081719.DOI: 10.3389/fimmu.2022.1081719.
- [2] WANG J J, LIU Y, LIU Y, et al.Recent advances in nanomedicines for imaging and therapy of myocardial ischemia-reperfusion injury [J].J Control Release, 2023, 353: 563-590.DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.11.057.
- [3] MUTLAK M, KEHAT I.Dual specific phosphatases (DUSPs) in cardiac hypertrophy and failure [J].Cell Signal, 2021, 84: 110033.DOI: 10.1016/j.cellsig.2021.110033.
- [4] LIU N B, WU M, CHEN C, et al.Novel molecular targets participating in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection [J].Cardiol Res Pract, 2019, 2019: 6935147. DOI: 10.1155/2019/6935147.
- [5] XIANG M, LU Y D, XIN L Y, et al.Role of oxidative stress in reperfusion following myocardial ischemia and its treatments [J].Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6614009.DOI: 10.1155/2021/6614009.
- [6] GUNATA M, PARLAKPINAR H.A review of myocardial ischaemia/reperfusion injury: pathophysiology, experimental models, biomarkers, genetics and pharmacological treatment [J].Cell Biochem Funct, 2021, 39 (2): 190-217.DOI: 10.1002/cbf.3587.
- [7] YANG C F.Clinical manifestations and basic mechanisms of myocardial ischemia/reperfusion injury [J].Ci Ji Yi Xue Za Zhi, 2018, 30 (4): 209-215.DOI: 10.4103/tcmj.tcmj_33_18.
- [8] NGUYEN B Y, RUIZ-VELASCO A, BUI T, et al.Mitochondrial

- function in the heart: the insight into mechanisms and therapeutic potentials [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176 (22) : 4302–4318. DOI: 10.1111/bph.14431.
- [9] ALGOET M, JANSSENS S, HIMMELREICH U, et al. Myocardial ischemia–reperfusion injury and the influence of inflammation [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33 (6) : 357–366. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.02.005.
- [10] RUAN Z H, XU Z X, ZHOU X Y, et al. Implications of necroptosis for cardiovascular diseases [J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39 (4) : 513–522. DOI: 10.1007/s11596–019–2067–6.
- [11] RUAN Y X, ZENG J J, JIN Q K, et al. Endoplasmic reticulum stress serves an important role in cardiac ischemia/reperfusion injury (review) [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20 (6) : 268. DOI: 10.3892/etm.2020.9398.
- [12] JEONG D G, WEI C H, KU B, et al. The family–wide structure and function of human dual–specificity protein phosphatases [J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2014, 70 (Pt 2) : 421–435. DOI: 10.1107/S1399004713029866.
- [13] CHEN H F, CHUANG H C, TAN T H. Regulation of dual–specificity phosphatase (DUSP) ubiquitination and protein stability [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (11) : 2668. DOI: 10.3390/ijms20112668.
- [14] ALESSI D R, SMYTHE C, KEYSE S M. The human CL100 gene encodes a Tyr/Thr–protein phosphatase which potently and specifically inactivates MAP kinase and suppresses its activation by oncogenic ras in *Xenopus* oocyte extracts [J]. *Oncogene*, 1993, 8 (7) : 2015–2020.
- [15] ROTH FLACH R J, BENNETT A M. Mitogen–activated protein kinase phosphatase–1—a potential therapeutic target in metabolic disease [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14 (12) : 1323–1332. DOI: 10.1517/14728222.2010.528395.
- [16] LI C Y, YANG L C, GUO K, et al. Mitogen–activated protein kinase phosphatase–1: a critical phosphatase manipulating mitogen–activated protein kinase signaling in cardiovascular disease (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35 (4) : 1095–1102. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2104.
- [17] FENG H, GERILECHAOGETU F, GOLDEN H B, et al. p38 α MAPK inhibits stretch–induced JNK activation in cardiac myocytes through MKP–1 [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 145–155. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.10.109.
- [18] LU C, WU B, LIAO Z J, et al. DUSP1 overexpression attenuates renal tubular mitochondrial dysfunction by restoring Parkin–mediated mitophagy in diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 559: 141–147. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.04.032.
- [19] DODDAREDDY M R, RAWLING T, AMMIT A J. Targeting mitogen–activated protein kinase phosphatase–1 (MKP–1) : structure–based design of MKP–1 inhibitors and upregulators [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19 (2) : 163–173. DOI: 10.2174/092986712803414196.
- [20] KAISER R A, BUENO O F, LIPS D J, et al. Targeted inhibition of p38 mitogen–activated protein kinase antagonizes cardiac injury and cell death following ischemia–reperfusion in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (15) : 15524–15530. DOI: 10.1074/jbc.M313717200.
- [21] JUGDUTT B I, JELANI A. Aging and defective healing, adverse remodeling, and blunted post–conditioning in the reperfused wounded heart [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51 (14) : 1399–1403. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.12.027.
- [22] DEL RE D P, AMGALAN D, LINKERMANN A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99 (4) : 1765–1817. DOI: 10.1152/physrev.00022.2018.
- [23] ZHANG W, ZHANG Y Y, ZHANG H B, et al. USP49 inhibits ischemia–reperfusion–induced cell viability suppression and apoptosis in human AC16 cardiomyocytes through DUSP1–JNK1/2 signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (5) : 6529–6538. DOI: 10.1002/jcp.27390.
- [24] TAN J Y, SHEN J, ZHU H G, et al. miR–378a–3p inhibits ischemia/reperfusion–induced apoptosis in H9C2 cardiomyocytes by targeting TRIM55 via the DUSP1–JNK1/2 signaling pathway [J]. *Aging*, 2020, 12 (10) : 8939–8952. DOI: 10.18632/aging.103106.
- [25] HE F, WU Z Q, WANG Y, et al. Downregulation of tripartite motif protein 11 attenuates cardiomyocyte apoptosis after ischemia/reperfusion injury via DUSP1–JNK1/2 [J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46 (1) : 148–157. DOI: 10.1002/cbin.11716.
- [26] JIN Q H, LI R B, HU N, et al. DUSP1 alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by suppressing the Mff–required mitochondrial fission and Bnip3–related mitophagy via the JNK pathways [J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 576–587. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.004.
- [27] JI J J, LIU Z F, HONG X X, et al. Protective effects of rolipram on endotoxic cardiac dysfunction via inhibition of the inflammatory response in cardiac fibroblasts [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20 (1) : 242. DOI: 10.1186/s12872–020–01529–7.
- [28] XIN Y, TANG L, CHEN J, et al. Inhibition of miR–101–3p protects against sepsis–induced myocardial injury by inhibiting MAPK and NF– κ B pathway activation via the upregulation of DUSP1 [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (3) : 20. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4853.
- [29] HOU X L, LI L J, CHEN S, et al. MKP–1 overexpression reduces postischemic myocardial damage through attenuation of ER stress and mitochondrial damage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8905578. DOI: 10.1155/2021/8905578.
- [30] LIU Y, ZHANG J, ZHANG D J, et al. Research progress on the role of pyroptosis in myocardial ischemia–reperfusion injury [J]. *Cells*, 2022, 11 (20) : 3271. DOI: 10.3390/cells11203271.
- [31] CHEN Z H, WU J P, LI S J, et al. Inhibition of myocardial cell apoptosis is important mechanism for ginsenoside in the limitation of myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 806216. DOI: 10.3389/fphar.2022.806216.
- [32] REN L, WANG Q, MA L X, et al. microRNA–760–mediated low expression of DUSP1 impedes the protective effect of NaHS on myocardial ischemia–reperfusion injury [J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98 (3) : 378–385. DOI: 10.1139/bcb–2019–0310.

- [33] WANG S, CHENG Z Y, CHEN X J, et al. Long noncoding RNA SNHG4 attenuates the injury of myocardial infarction via regulating miR-148b-3p/DUSP1 axis [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 1652315. DOI: 10.1155/2022/1652315.
- [34] WANG Z Q, HUANG H, HE W W, et al. Regulator of G-protein signaling 5 protects cardiomyocytes against apoptosis during in vitro cardiac ischemia-reperfusion in mice by inhibiting both JNK1/2 and P38 signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473 (2): 551-557. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.114.
- [35] FORTE M, SCHIRONE L, AMERI P, et al. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178 (10): 2060-2076. DOI: 10.1111/bph.15068.
- [36] WAINSTEIN E, SEGER R. The dynamic subcellular localization of ERK: mechanisms of translocation and role in various organelles [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 39: 15-20. DOI: 10.1016/j.ccb.2016.01.007.
- [37] ZHANG D, WU H, LIU D, et al. Research progress on the mechanism and treatment of inflammatory response in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Heart Surg Forum*, 2022, 25 (3): E462-468. DOI: 10.1532/hsf.4725.
- [38] KIM H S, ASMIS R. Mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 (MKP-1) in macrophage biology and cardiovascular disease. A redox-regulated master controller of monocyte function and macrophage phenotype [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 109: 75-83. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.03.020.
- [39] ZHOU X H, ZHANG C Y, WU X Y, et al. Dusp6 deficiency attenuates neutrophil-mediated cardiac damage in the acute inflammatory phase of myocardial infarction [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 6672. DOI: 10.1038/s41467-022-33631-z.
- [40] ZHU H, ZHOU H. Novel insight into the role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 5529810. DOI: 10.1155/2021/5529810.
- [41] ZHANG Z W, CHEN Y, ZHENG L X, et al. A DUSP6 inhibitor suppresses inflammatory cardiac remodeling and improves heart function after myocardial infarction [J]. *Dis Model Mech*, 2023, 16 (5): dmm049662. DOI: 10.1242/dmm.049662.
- (收稿日期: 2023-07-12; 修回日期: 2023-11-01)
(本文编辑: 崔丽红)

(上接第30页)

- [35] ELSEWEIDY M M, ALI S I, SHAHEEN M A, et al. Vanillin and pentoxifylline ameliorate isoproterenol-induced myocardial injury in rats via the Akt/HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2023, 14 (7): 3067-3082. DOI: 10.1039/d2fo03570g.
- [36] GENG B C, WANG X L, PARK K H, et al. UCHL1 protects against ischemic heart injury via activating HIF-1 α signal pathway [J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102295. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102295.
- [37] LI B, YU J J, LIU P P, et al. Astragaloside IV protects cardiomyocytes against hypoxia injury via HIF-1 α and the JAK2/STAT3 pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 (18): 1435. DOI: 10.21037/atm-21-4080.
- [38] SU R Y, TAI W Y, YIN H S, et al. miR-432 exerts a protective effect against myocardial ischemia/reperfusion injury by activating the β -catenin/HIF-1 α pathway and augmenting NRF2-mediated anti-oxidative stress [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15 (1): 392-406.
- [39] YU Z P, YU H Q, LI J, et al. Troxerutin attenuates oxygen-glucose deprivation and reoxygenation-induced oxidative stress and inflammation by enhancing the PI3K/AKT/HIF-1 α signaling pathway in H9C2 cardiomyocytes [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22 (2): 1351-1361. DOI: 10.3892/mmr.2020.11207.
- [40] 曹蛟, 刘建和, 张杼惠, 等. 柴胡三参胶囊调控HIF-1 α /BNIP3/NIX介导的线粒体自噬通路减轻心肌缺血再灌注损伤作用的研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25 (3): 993-1001. DOI: 10.11842/wst.20220119003.
- [41] 赵焕新, 杨蓉, 翟晓艳, 等. 酸枣叶总黄酮通过调控HIF-1 α 表达减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38 (8): 1384-1389. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2022.08.006.
- [42] 陈兴华, 韩露, 贡鸣, 等. 落新妇苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响及机制 [J]. *中国药房*, 2023, 34 (10): 1193-1198, 1203. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.08.
- [43] QIAN M, LIU Y. Cardioprotective action of aprepitant in a rat model of ischemia-reperfusion-induced myocardial injury: role of PI3K-AKT-GSK-3 β -HIF-1 α signaling pathway [J]. *Acta Cir Bras*, 2022, 37 (10): e371004. DOI: 10.1590/acb371004.
- (收稿日期: 2023-05-17; 修回日期: 2023-09-08)
(本文编辑: 崔丽红)