



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.06.015

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.06.015>

· 临床基础研究 ·

泛素特异性蛋白酶 22 去泛素化修饰沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1 影响心肌缺血再灌注损伤心肌细胞焦亡的作用研究

刘广交 林斌 苟志平 吴舜君

[摘要] **目的** 探讨泛素特异性蛋白酶 22(USP22)去泛素化修饰沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1(SIRT1)影响心肌缺血再灌注损伤(MIRI)心肌细胞焦亡的作用机制。**方法** 将通过对照条件培养、转染等方式处理 H9c2 细胞分为对照组、缺氧/复氧(HR)组、HR + USP22 组、Vector 组、Flag-USP22 组、Flag-SIRT1 组、阴性对照(NC)组、USP22 组、sh-NC 组、sh-USP22 组、sh-NC + MG132 组、sh-USP22 + MG132 组、sh-NC + CQ 组及 sh-USP22 + CQ 组。采用 qRT-PCR、Western blot 检测 USP22、SIRT1 mRNA、蛋白表达;采用 CCK-8、ELISA、生化检测细胞活力、细胞上清 IL-1 β 、IL-18、乳酸脱氢酶(LDH)水平;采用透射电镜观察线粒体结构;采用细胞流式检测检测半胱天冬酶-1(Caspase)-1⁺碘化丙啶(PI)⁺细胞比例;采用免疫共沉淀(Co-IP)、蛋白稳定性、降解途径、体内泛素化实验验证 USP22 对 SIRT1 的去泛素化修饰作用。**结果** 与对照组相比,HR 组 USP22、SIRT1 mRNA 及蛋白相对表达水平、细胞活力均下降,LDH 水平升高;HR + USP22 组 USP22 mRNA 及蛋白相对表达水平、LDH 水平均升高,SIRT1 mRNA 及蛋白相对表达水平、细胞活力均下降;与 HR 组相比,HR + USP22 组 SIRT1 蛋白相对表达水平、细胞活力均升高,LDH 水平下降($P < 0.05$)。与对照组相比,HR 组、HR + USP22 组 IL-1 β 、IL-18、Caspase-1⁺PI⁺细胞比例均升高;与 HR 组相比,HR + USP22 组 IL-1 β 、IL-18、Caspase-1⁺PI⁺细胞比例均下降($P < 0.05$)。Co-IP 结果显示 USP22 与 SIRT1 存在相互作用。CHX 实验结果提示蛋白酶体抑制剂 MG132 可逆转敲低 USP22 所致的 SIRT1 下调,而自噬抑制剂 CQ 无此效应。泛素化检测结果显示,USP22 与 SIRT1 存在相互作用,可通过去泛素化稳定 SIRT1 蛋白表达。**结论** USP22 可能通过去泛素化稳定 SIRT1 蛋白表达,减少心肌细胞的焦亡与炎症反应,从而减轻心肌损伤。

[关键词] 泛素特异性蛋白酶 22; 去泛素化; 沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1; 心肌缺血再灌注损伤; 细胞焦亡

[中图分类号] R541.4**[文献标识码]** A

Mechanism of ubiquitin-specific protease 22-mediated deubiquitination of silent mating type information regulation 2 homolog 1 in regulating cardiomyocyte pyroptosis during myocardial ischemia-reperfusion injury Liu Guangjiao*, Lin Bin, Gou Zhiping, Wu Shunjun. * Department of Cardiovascular Medicine, Longhua District People's Hospital, Shenzhen 518100, China

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanism by which ubiquitin-specific protease 22 (USP22) regulates myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) through deubiquitination of silent mating type information regulation 2 homolog 1 (SIRT1) and its effect on myocardial cell pyroptosis. **Methods** H9c2 cells were treated with control conditions, transfection, or other methods, and divided into control group, hypoxia/reoxygenation (HR) group, HR + USP22 group, Vector group, Flag-USP22 group, Flag-SIRT1 group, negative control (NC) group, USP22 group, sh-NC group, sh-USP22 group, sh-NC + MG132 group, sh-USP22 + MG132 group, sh-NC + CQ group, and sh-USP22 + CQ group; the mRNA and protein expression of USP22 and SIRT1 were detected by qRT-PCR and Western blot; cell viability, levels of IL-1 β , IL-18, and lactate dehydrogenase (LDH) in cell supernatant were measured by CCK-8, ELISA, and biochemical assays; mitochondrial structure was observed by transmission electron microscopy; the

基金项目:广东省中医药局科研项目(20241321)

作者单位:518100 广东省深圳市龙华区人民医院心血管内科(刘广交、苟志平、吴舜君),梅州市中医医院心血管内科(林斌)

proportion of Caspase-1⁺PI⁺ cells was detected by flow cytometry; and the deubiquitination modification of SIRT1 by USP22 was verified by co-immunoprecipitation (Co-IP), protein stability, degradation pathway, and in vivo ubiquitination assays. **Results** Compared with the control group, the HR group showed decreased relative expression levels of USP22 and SIRT1 mRNA and protein, and decreased cell viability, while the LDH level increased; in the HR + USP22 group, the USP22 mRNA and protein levels and LDH level increased, whereas SIRT1 protein expression and cell viability decreased; compared with the HR group, the HR + USP22 group exhibited elevated SIRT1 protein expression and cell viability, and decreased LDH level ($P < 0.05$). Compared with the control group, both the HR and HR + USP22 groups showed increased levels of IL-1 β , IL-18, and the proportion of Caspase-1⁺PI⁺ cells; compared with the HR group, the HR + USP22 group had lower levels of these parameters ($P < 0.05$). Co-IP results showed an interaction between USP22 and SIRT1. CHX experiments indicated that the proteasome inhibitor MG132 reversed the downregulation of SIRT1 induced by USP22 knockdown, whereas the autophagy inhibitor CQ did not produce this effect. Ubiquitination assays showed that USP22 interacts with SIRT1 and stabilizes SIRT1 protein expression through deubiquitination. **Conclusion** USP22 may stabilize SIRT1 protein expression through deubiquitination, thereby reducing cardiomyocyte pyroptosis and inflammatory response and ultimately alleviating myocardial injury.

[Key words] Ubiquitin-specific protease 22; Deubiquitination; Silent mating type information regulation 2 homolog 1; Myocardial ischemia-reperfusion injury; Pyroptosis

急性心肌梗死主要由冠状动脉急性阻塞引发,导致心肌持续性缺血,最终造成心肌坏死^[1]。它是全球死亡率最高的疾病之一,也是导致心力衰竭和长期残疾的重要原因^[2-3]。及时恢复组织血液供应是针对该疾病最有效的治疗手段,然而血液的再灌注过程可能会导致心肌进一步损伤并影响治疗效果,加剧梗死后的不良心脏重构,这种现象被称为心肌缺血再灌注损伤(MIRI)^[4-5]。细胞焦亡是由炎症小体诱导的一种裂解性程序性细胞死亡方式,参与多种心血管疾病进展^[6-7]。泛素特异性蛋白酶(USP)与 MIRI 密切相关,下调 USP5 可特异性逆转受体相互作用蛋白激酶 1 的去泛素化,抑制其介导的心脏微血管内皮细胞焦亡^[8],USP11 通过去泛素化稳定肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF)3 蛋白进一步加重 MIRI^[9]。USP22 在表观遗传调控、应激反应中发挥重要作用^[10-11],其下游功能介质沉默信息调节因子(SIRT)1 可通过提高凋亡相关斑点样蛋白乙酰化水平抑制缺氧/复氧(HR)刺激的 H9c2 细胞焦亡^[12]。目前 USP22 在 MIRI 中的具体作用及分子机制尚不明确,本次研究旨在探讨 USP22 去泛素化修饰 SIRT1 影响 MIRI 心肌细胞焦亡的作用机制。

材料与方法

1. 材料:H9c2 大鼠心肌细胞购自无锡欣润生物科技有限公司。高糖、无糖杜氏改良 Eagle 培养基(DMEM)、蛋白 A/G 琼脂糖珠均购自美国 Thermo Fisher 公司;CCK-8 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司;IL-1 β 、IL-18 试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司;乳酸脱氢酶(LDH)检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所;FAM-FLICA 半胱天冬酶(Caspase-1)检测试剂盒购自北京云肽生物科技有限

公司;碘化丙啶(PI)购自武汉恩玘生命科技有限公司;环己酰亚胺(CHX)购自广州市左克生物科技发展有限公司;蛋白酶体抑制剂 Z-LLL-CHO(MG132)购自英国 Hello Bio Limited 公司;氯喹(CQ)购自广州威佳科技有限公司;USP22、SIRT1、Flag、Ub 抗体均购自英国 Abcam 公司。

2. 方法

(1)细胞培养与分组:使用含 10% 胎牛血清、1% 双抗的高糖 DMEM 培养基,于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养细胞。H9c2 细胞分为对照组、HR 组、HR + USP22 组。对照组正常培养,HR 组更换为无血清的无糖培养基,37℃、5% CO₂、95% N₂ 缺氧培养 3 h 后恢复正常培养,HR + USP22 组经慢病毒转染过表达 USP22 再进行 HR 处理。

(2)qRT-PCR:使用 TRIzol 试剂提取各组细胞总 RNA,经反转录获得 cDNA,配制反应体系,应用 2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算目的基因的相对表达水平。

(3)Western blot:收集各组细胞,加入裂解液充分混匀,冰上孵育 30 min。4℃、10 000 r/min 离心 10 min,取上清液制成电泳上样。经电泳、转膜,剪取目的条带,加入封闭液封闭 1 h。加入 1:500 稀释的一抗,4℃ 过夜。加入 1:5 000 稀释的二抗,室温孵育 2 h,洗膜,加入化学发光试剂,避光反应 5 min,收集荧光图像。

(4)CCK-8:各组细胞接种于 96 孔板上,每孔加入 20 μ l CCK-8,培养 4 h 后检测 450 nm 处吸光度。

(5)ELISA 及生化检测:收集各组细胞培养上清液,采用 ELISA 法及生化试剂盒检测 IL-1 β 、IL-18、LDH 水平。

(6)透射电镜:各组细胞接种于 6 孔板中,经 2.5% 戊二醛 4℃ 固定过夜后,加入 1% 四氧化锇固定 2 h。经梯度乙醇脱水,使用环氧树脂浸透并包埋样

本,制成 60 nm 的超薄切片,贴附于铜网上,使用 4% 乙酸铀和 0.5% 柠檬酸铅染色,于 Tecnai F30 透射电子显微镜下采集图像。

(7)细胞流式检测:各组水平为 1×10^6 个/ml 的细胞悬液按 1:60 的体积比加入 $30 \times$ 检测探针 FAM-YVAD-FMK,37 ℃ 避光孵育 1 h。加入 5 μ l PI,避光反应 15 min,检测具有 Caspase-1⁺PI⁺ 信号的细胞比例。

(8)免疫共沉淀(Co-IP):将 H9c2 细胞分为 Vector 组(转染空载体)、Flag-USP22 组(转染编码 Flag 标签的 USP22)、Flag-SIRT1 组(转染编码 Flag 标签的 SIRT1)。裂解各组细胞,分别加入 USP22、SIRT1、Flag 抗体,4 ℃ 孵育 1 h 后加入蛋白 A/G 琼脂糖珠 4℃ 过夜。离心收集免疫沉淀物并进行 Western blot 检测,抗体分别为 USP22、SIRT1、Flag,稀释度 1:500。

(9)蛋白稳定性检测:将 H9c2 细胞分为阴性对照(NC)组(转染 NC)、USP22 组(转染 USP22)。各组加入 100 μ g/ml CHX 分别作用 0、4、8、12、16、20 h 后进行 Western blot 检测,抗体为 SIRT1,稀释度 1:500,分析各时间点 SIRT1 蛋白相对表达水平。

(10)蛋白降解途径验证:将 H9c2 细胞分为 sh-NC 组(转染 sh-NC)、sh-USP22 组(转染 sh-USP22)、sh-NC + MG132 组(转染 sh-NC,加入 10 μ mol MG132 作用 6 h)、sh-USP22 + MG132 组(转染 sh-USP22,加入 10 μ mol MG132 作用 6 h)、sh-NC + CQ 组(转染 sh-NC,加入 20 μ mol CQ 作用 6 h)、sh-USP22 + CQ 组(转染 sh-USP22,加入 20 μ mol CQ 作用 6 h)。收集细胞进行 Western blot 检测,抗体为 USP22、SIRT1,稀释度 1:500。

(11)体外泛素化实验:将 H9c2 细胞分为 NC 组

(转染 NC)、USP22 组(转染 USP22)、sh-NC 组(转染 sh-NC)、sh-USP22 组(转染 sh-USP22)。各组培养基加入 10 μ mol MG132 处理 6 h,收集蛋白裂解液,加入 SIRT1 抗体,4 ℃ 孵育 1 h 后加入蛋白 A/G 琼脂糖珠 4℃ 过夜。离心取上清,加入 $2 \times$ 十二烷基硫酸钠,105 ℃ 金属浴 10 min 后进行 Western blot 检测,抗体为 Ub,稀释度 1:500。

3. 统计学处理:应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. USP22 对 HR 诱导心肌细胞损伤的影响:电镜下可观察到对照组细胞形态完整,HR 组可见大量气泡样囊泡,细胞膜完整性丧失,HR + USP22 组细胞形态较 HR 组有所恢复。见图 1。与对照组相比,HR 组 USP22、SIRT1 mRNA 及蛋白相对表达水平、细胞活力均下降,LDH 水平升高;HR + USP22 组 USP22 mRNA 及蛋白相对表达水平、LDH 水平均升高,SIRT1 mRNA 及蛋白相对表达水平、细胞活力均下降;与 HR 组相比,HR + USP22 组 SIRT1 蛋白相对表达水平、细胞活力均升高,LDH 水平下降($P < 0.05$)。见表 1。

2. USP22 对 HR 诱导心肌细胞焦亡的影响:电镜下可观察到对照组线粒体结构完整,HR 组线粒体收缩、变形,可见膜破裂及基质泄漏,部分完整线粒体膜间隙扩大,HR + USP22 组线粒体损伤较 HR 组明显减轻。见图 2。与对照组相比,HR 组、HR + USP22 组 IL-1 β 、IL-18、Caspase-1⁺PI⁺ 细胞比例均升高;与 HR

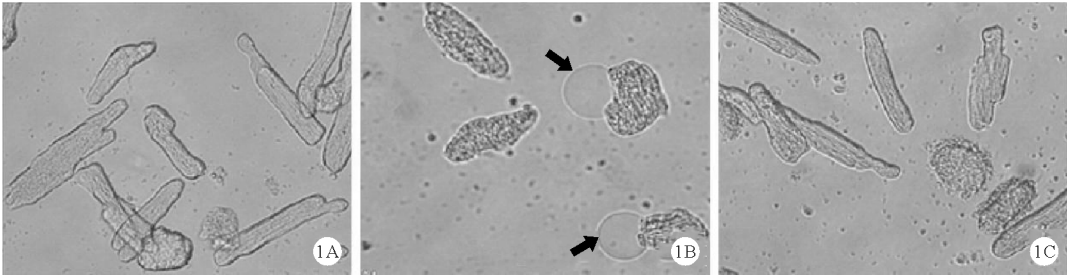


图 1 3 组 H9c2 细胞形态观察结果(A:对照组;B:HR 组;C:HR + USP22 组;箭头所示为焦亡 H9c2 细胞气泡样结构;×400)

表 1 3 组 H9c2 细胞 USP22、SIRT1 mRNA 及蛋白相对表达水平、细胞活力、LDH 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	USP22 mRNA	SIRT1 mRNA	USP22 蛋白	SIRT1 蛋白	细胞活力(%)	LDH(U/L)
对照组	1.00 $\pm$ 0.05	1.00 $\pm$ 0.05	0.87 $\pm$ 0.09	0.94 $\pm$ 0.12	100.00 $\pm$ 5.00	0.26 $\pm$ 0.03
HR 组	0.28 $\pm$ 0.04 ^a	0.43 $\pm$ 0.06 ^a	0.42 $\pm$ 0.03 ^a	0.31 $\pm$ 0.06 ^a	43.63 $\pm$ 10.57 ^a	0.90 $\pm$ 0.12 ^a
HR + USP22 组	2.99 $\pm$ 0.38 ^a	0.41 $\pm$ 0.08 ^a	1.46 $\pm$ 0.19 ^a	0.71 $\pm$ 0.07 ^{ab}	75.32 $\pm$ 9.03 ^{ab}	0.53 $\pm$ 0.06 ^{ab}
<i>F</i> 值	119.420	80.808	54.286	39.943	32.925	49.159
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 HR 组比较,^b $P < 0.05$

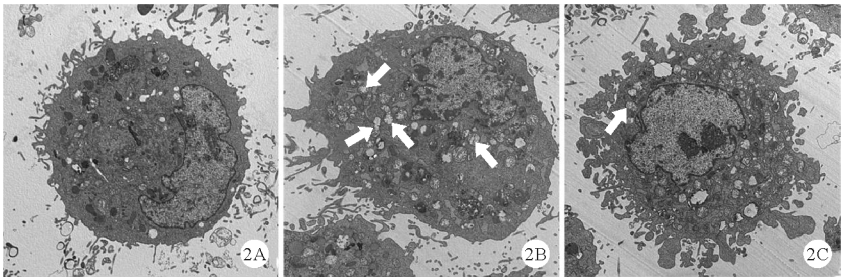


图2 3组H9c2细胞线粒体结构观察结果(A;对照组;B;HR组;C;HR+USP22组;箭头所示为损伤线粒体;×8 000)

表3 不同CHX作用时间下NC组、USP22组SIRT1蛋白相对表达水平比较(̄x±s,n=3)

组别	0 h	4 h	8 h	12 h	16 h	20 h
NC 组	1.57 ± 0.07	1.49 ± 0.04	1.42 ± 0.06	1.33 ± 0.04	0.57 ± 0.02	0.46 ± 0.02
USP22 组	2.45 ± 0.03	2.27 ± 0.08	2.05 ± 0.10	1.95 ± 0.03	1.55 ± 0.03	1.14 ± 0.05
<i>t</i> 值	20.014	15.105	9.357	21.477	47.078	21.871
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组相比,HR+USP22组IL-1β、IL-18、Caspase-1+PI+细胞比例均降低(*P*<0.05)。见表2。

表2 3组H9c2细胞IL-1β、IL-18水平与Caspase-1+PI+细胞比例比较(̄x±s,n=3)

组别	IL-1β (pg/ml)	IL-18 (pg/ml)	Caspase-1+PI+ (%)
对照组	207.75 ± 20.32	53.88 ± 4.71	1.99 ± 0.26
HR 组	767.58 ± 93.67 ^a	108.85 ± 19.42 ^a	15.86 ± 2.32 ^a
HR+USP22 组	449.54 ± 62.82 ^{ab}	70.76 ± 8.38 ^{ab}	9.99 ± 1.04 ^{ab}
<i>F</i> 值	54.025	15.198	66.791
<i>P</i> 值	<0.001	0.004	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与HR组比较,^b*P*<0.05

3. USP22 去泛素化稳定 SIRT1 蛋白表达: Vector 组与 Flag-USP22 组 SIRT1 蛋白相对表达水平比较 [(1.73 ± 0.15) 比 (1.91 ± 0.18)], Vector 组与 Flag-SIRT1 组 USP22 相对表达水平比较 [(1.83 ± 0.14) 比 (2.01 ± 0.14)], 差异均无统计学意义 (*P*>0.05), 提示各组细胞中内源性 SIRT1、USP22 基础表达水平基本一致。转染编码 Flag 标签的 USP22、SIRT1 均可通过 Co-IP 捕获对方蛋白, 表明 USP22 与 SIRT1 存在相互作用。经 CHX 处理后, USP22 组不同作用时间 SIRT1 蛋白相对表达水平均高于同期 NC 组 (*P*<0.05)。见表 3。蛋白降解途径验证结果显示, sh-USP22 组 SIRT1 相对表达水平均低于 sh-NC 组与 sh-USP22 + MG132 组; sh-USP22 + CQ 组 SIRT1 相对表达水平低于 sh-NC + CQ 组; sh-USP22、sh-USP22 + MG132、sh-USP22 + CQ 组的 USP22 相对表达水平均低于 sh-NC 组 (*P*<0.05)。见表 4。NC 组 SIRT1 相对表达水平高于 USP22 组 [(22.03 ± 3.60) 比 (10.97 ± 2.16)], sh-NC 组 SIRT1 相对表达水平低于 sh-USP22 组 [(16.23 ± 1.05) 比 (47.19 ± 3.55)], 比较差异均有统计学意义 (*P*<0.05), 提示抑制 USP22 表达提高了

SIRT1 蛋白的泛素化水平, 过表达 USP22 则减弱 SIRT1 蛋白的泛素化。

表4 6组H9c2细胞SIRT1及USP22蛋白相对表达水平比较(̄x±s,n=3)

组别	SIRT1	USP22
sh-NC 组	0.97 ± 0.13	1.99 ± 0.03
sh-USP22 组	0.61 ± 0.11 ^a	0.19 ± 0.06 ^a
sh-NC + MG132 组	0.91 ± 0.12	2.01 ± 0.02
sh-USP22 + MG132 组	1.07 ± 0.14 ^b	0.24 ± 0.02 ^a
sh-NC + CQ 组	0.94 ± 0.13	1.96 ± 0.03
sh-USP22 + CQ 组	0.70 ± 0.08 ^c	0.17 ± 0.04 ^a

注:与sh-NC组比较,^a*P*<0.05;与sh-USP22组比较,^b*P*<0.05;与sh-NC+CQ组比较,^c*P*<0.05

讨 论

MIRI 是心肌短期缺血后恢复血流时,原缺血区组织损伤程度较单纯缺血阶段进一步加重的病理过程,可改变心肌收缩力、心室功能和代谢状态,导致心肌收缩功能障碍和组织损伤^[13-14]。其机制涉及钙超载、氧自由基爆发、炎症级联反应及程序性死亡网络等,极易引发心律失常、心力衰竭等不良心血管结局^[15-17]。程序性细胞死亡是调节机体存活与发育的关键过程,可分为多种类型,其中细胞焦亡是 MIRI 发生和转归的关键因素,抑制其发生可有效保护心肌细胞,可能为该疾病的防治提供新的策略^[18-19]。USP 家族成员参与肝脏^[20]、肾脏^[21]、大脑^[22]等多种重要器官的 IRI 过程,它们的作用存在两面性,且高度依赖于具体的细胞微环境、病理阶段和相互作用的分子网络。在本次研究中,HR 诱导的 H9c2 细胞呈现出典型的焦亡特征,细胞膜破裂并形成多个气泡状突起,细胞活力下降,线粒体超微结构明显受损,LDH、IL-1β、IL-18 可见异常

释放,焦亡上游关键分子 Caspase-1 与膜完整性丧失,标志 PI 双阳性的细胞比例也显著增加,USP22 mRNA、蛋白表达均显著降低,SIRT1 则表现为蛋白水平下调,mRNA 水平未发生显著改变。SIRT1 在心肌功能障碍期间参与调控氧化应激、炎症和心肌细胞存活等过程,可通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 的去乙酰化保护线粒体功能、激活核因子 E2 相关因子 2 信号通路抑制氧化应激和细胞焦亡,从而改善 MIRI^[23-24]。过表达 USP22 则恢复了 HR 损伤后 SIRT1 的蛋白表达,减少细胞焦亡与炎症细胞因子释放,减轻线粒体结构损伤,推测 USP22 可能通过调节 SIRT1 蛋白稳定性影响 HR 诱导的 H9c2 细胞焦亡。Co-IP 实验结果表明 USP22 与 SIRT1 存在直接相互作用,且过表达 USP22 明显减缓了 CHX 诱导的 SIRT1 降解。抑制 USP22 表达时 SIRT1 蛋白水平下降,这一现象可被蛋白酶体抑制剂 MG132 部分逆转,但自噬抑制剂 CQ 对此无显著影响,说明 USP22 对 SIRT1 的稳定作用依赖于蛋白酶体途径,提示 USP22 可能通过去泛素化修饰减少 SIRT1 泛素化降解。推测在 HR 模型中,内源性 USP22 水平的下降导致 SIRT1 降解速率上升,进而削弱了 SIRT1 介导的线粒体功能维持、抗氧化应激、抑制炎症小体激活等多重保护效应,USP22 对 SIRT1 的去泛素化稳定作用可能是调节心肌细胞焦亡与炎症信号网络的一个重要分子环节。

综上所述,USP22 在 MIRI 中表达下降,可能通过去泛素化修饰稳定 SIRT1 蛋白表达,抑制心肌细胞焦亡与炎症反应。然而上述机制仅在 H9c2 细胞模型中得到验证,未来需通过动物实验进一步探讨 USP22 与 SIRT1 在体内 MIRI 中的调控作用。此外,USP22 作为去泛素化酶还存在其他潜在底物,其是否完全依赖 SIRT1 发挥 MIRI 保护作用,仍需后续功能回补实验加以证实。

参 考 文 献

- [1] 常丹阳,张芙成,杨喆,等.经皮冠状动脉介入治疗术中不同球囊撤压方式对 ST 段抬高型心肌梗死患者的疗效及对其心功能和预后的影响评估[J].临床内科杂志,2024,41(7):477-479.
- [2] Salari N, Morddarvanjoghi F, Abdolmaleki A, et al. The global prevalence of myocardial infarction; a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23(1):206-217.
- [3] Orellana-Urzuá S, Briones-Valdivieso C, Chichiarelli S, et al. Potential role of natural antioxidants in countering reperfusion injury in acute myocardial infarction and ischemic stroke[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(9):1760-1793.
- [4] 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.
- [5] Dong L, Shen Z, Chi H, et al. Research progress of Chinese medicine in the treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Am J Chin Med, 2023, 51(1):1-17.
- [6] Patil P, Doshi G. Deciphering the role of pyroptosis impact on cardiovascular diseases[J]. Curr Drug Targets, 2023, 24(15):1166-1183.
- [7] 焦亚琼,李育林,胡伯昂,等.细胞焦亡在心肌缺血再灌注损伤中的作用[J].心血管病学进展,2024,45(6):539-542,561.
- [8] Sun W, Lu H, Ma L, et al. Deubiquitinase USP5 regulates RIPK1 driven pyroptosis in response to myocardial ischemic reperfusion injury[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1):466-479.
- [9] Zhang Y, Hailati J, Ma X, et al. Ubiquitin-specific protease 11 aggravates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte pyroptosis and injury by promoting TRAF3 deubiquitination[J]. Balkan Med J, 2023, 40(3):205-214.
- [10] Roy S, Ghosh MK. Ubiquitin proteasome system(UPS): a crucial determinant of the epigenetic landscape in cancer[J]. Epigenomics, 2025, 17(9):625-644.
- [11] Li J, Gao R, Zhang J. USP22 contributes to chemoresistance, stemness, and EMT phenotype of triple-negative breast cancer cells by regulating the Warburg effect via c-Myc deubiquitination[J]. Clin Breast Cancer, 2023, 23(2):162-175.
- [12] Li Y, Zhang W, Cai Y, et al. Ginsenoside Rb2 inhibits the pyroptosis in myocardial ischemia progression through regulating the SIRT1 mediated deacetylation of ASC[J]. Biochem Genet, 2025, 63(3):2623-2637.
- [13] Xu GE, Yu P, Hu Y, et al. Exercise training decreases lactylation and prevents myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting YTHDF2[J]. Basic Res Cardiol, 2024, 119(4):651-671.
- [14] Chen W, Ma M, Song Y, et al. Exercise attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by regulating endoplasmic reticulum stress and mitophagy through M2 acetylcholine receptor[J]. Antioxid Redox Signal, 2024, 40(4-6):209-221.
- [15] Luo Y, Zhou S, Xu T, et al. SENP2-mediated SERCA2a deSUMOylation increases calcium overload in cardiomyocytes to aggravate myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(20):2496-2507.
- [16] Du B, Fu Q, Yang Q, et al. Different types of cell death and their interactions in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Cell Death Discov, 2025, 11(1):87-105.
- [17] Pota P, Suwannasom P, Chattipakorn SC, et al. From smog to scarred hearts: unmasking the detrimental impact of air pollution on myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Cell Mol Life Sci, 2025, 82(1):65-82.
- [18] Chen Y, Li X, Yang M, et al. Research progress on morphology and mechanism of programmed cell death[J]. Cell Death Dis, 2024, 15(5):327-339.
- [19] Wang S, Chen Y, Wu C, et al. Trehalose alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2024, 196(3):1194-1210.
- [20] Tong G, Chen Y, Chen X, et al. FGF18 alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury via the USP16-mediated KEAP1/Nrf2 signaling pathway in male mice[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):6107-6123.
- [21] Pan J, Zhao J, Feng L, et al. Inhibition of USP14 suppresses ROS-dependent ferroptosis and alleviates renal ischemia/reperfusion injury[J]. Cell Biochem Biophys, 2023, 81(1):87-96.
- [22] Zhang Z, Zheng Z, Chen Y, et al. Mechanism of USP18-mediated NCOA4 m6A modification via maintaining FTO stability in regulating ferritinophagy-mediated ferroptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(3):3848-3862.
- [23] Guo Z, Wang M, Ying X, et al. Caloric restriction increases the resistance of aged heart to myocardial ischemia/reperfusion injury via modulating AMPK-SIRT1-PGC1 α energy metabolism pathway[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):2045-2054.
- [24] Pei Z, Yao W, Wang S, et al. Regulation of sirtuins in sepsis-induced myocardial damage: the underlying mechanisms for cardioprotection[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(2):54-64.

(收稿日期:2025-08-21)

(本文编辑:李昊阳)