

· 综述 ·

心肌梗死中涉及炎症和凋亡的机制

姜 舒, 芮耀诚, 李铁军 (第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 由心肌梗死引起的炎症反应和细胞凋亡对病程的发展和预后有着极其重要的作用, 炎症可以通过肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)、白细胞介素 10(IL-10)、 $\alpha 7$ 烟酸型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR)信号途径对细胞的凋亡进行调控, 凋亡反馈可影响炎症的严重程度, 两者共同影响了心肌梗死面积的大小和心功能的恢复。抑制炎症和减少凋亡已经成为心肌梗死后预防心室重构、调节心功能紊乱的重要环节, 对其深入研究具有广阔的前景。

[关键词] 心肌梗死; 炎症; 凋亡

[中图分类号] R541 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)02-0119-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.02.007

The mechanisms of inflammation and apoptosis in myocardial infarction

JIANG Shu, RUI Yaocheng, Li Tiejun (Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] The inflammation and apoptosis were vital important in the progress and recovery in myocardial infarction. Apoptosis was regulated by inflammation though TNF- α , CHOP, IL-10 and $\alpha 7$ nAChR signal pathways and influenced the severity of the inflammation *via* feedback regulation. Inflammation and apoptosis affected myocardial infarction size and cardiac function recovery together. Inhibition of inflammation, reducing apoptosis had been proved to be the important parts in prevention of ventricular remodeling and regulating cardiac dysfunction after myocardial infarction, which had broad prospects.

[Key words] myocardial infarction; inflammation; apoptosis

心肌梗死是一种由于心脏局部供血中断导致心肌细胞损伤和死亡的缺血性心脏疾病, 由此引起的氧气缺乏和心肌缺血会导致严重的心肌损伤甚至死亡, 其高发病率和高病死率是全世界面临的重大健康问题。心肌梗死的时间长短、梗死的严重程度在极大程度上决定了心脏组织的受损害程度和预后。

心肌梗死后的缺氧会导致心肌细胞的死亡并引起一系列的炎症反应, 受损组织通过炎症细胞清除伤口碎片, 同时, 成纤维细胞和内皮细胞发生渗透和增殖, 细胞外基质重塑, 最终确定了瘢痕的形成。细胞凋亡有别于细胞坏死, 它是一种在基因高度调控下需要能量支持的主动性死亡过程, 其最大的特征就是染色质的有控降解。Kajstura 等^[1]明确提出了心肌细胞凋亡与急性心肌梗死的关系, 即细胞凋亡是由冠状动脉闭塞产生并造成心肌损伤的主要形式, 而细胞坏死发生在激活凋亡级联反应的凋亡细胞之后。Roy 等^[2]利用芯片技术分析了心肌梗死发

生 2 d 和 7 d 后的大鼠心脏组织中基因表达情况, 发现变化的基因功能主要分为 3 类, 即炎症、凋亡和细胞外基质, 并对其中的部分基因进行验证, 明确了白细胞介素 6(IL-6)、CCR2 等在心肌梗死早期的作用, 然而对三者间的关系并没有进一步探讨。本综述主要阐释炎症与凋亡在心肌梗死中的相互关系。

1 心肌梗死中的炎症反应

心肌梗死发生时, 心肌细胞由于缺氧以及三磷酸腺苷(ATP)供应下降, 导致细胞的不可逆损伤和坏死, 坏死的细胞在释放出其内容物后, 激活了自身免疫系统, 从而产生了剧烈的炎症反应。一方面, 炎症介质的释放启动了机体对受损组织的修复, 另一方面, 炎症的不断持续将导致基质的降解和心肌细胞的凋亡。一般炎症反应持续时间为心肌梗死发生后 0~4 d, 期间细胞间产生一系列的病理变化并释放出大量活性物质。心肌缺血时, 细胞发生超微结构的改变, 如肌原纤维松弛等, 可在短时间内观察到糖原耗竭和线粒体肿胀。随着氧气的耗竭, 细胞损伤变得不可逆, 氧气缺乏的细胞可能趋于凋亡、坏死或保持在一种“冬眠”状态^[3]。处于这些应激状态的

[作者简介] 姜 舒, 硕士研究生. E-mail: chris@126.com

[通讯作者] 李铁军, 博士, 副教授. 研究方向: 心脑血管药理学.
Tel: (021) 81871236; E-mail: ljtj204@163.com

细胞会释放出大量细胞因子,表达为损伤相关蛋白或松散蛋白和脂质,从而显现出它们的疏水部分。这些信号在心肌梗死发生后将作为损伤相关分子模式(DAMPs)被机体识别,并作为招募和活化大量免疫系统元件的重要元素。补体系统对心肌梗死后的炎症发展具有重要作用,坏死的细胞导致线粒体中亚细胞膜成分的释放,引发早期补体级联反应中补体1~4的激活,随后通过聚集中性粒细胞和巨噬细胞对死亡细胞的碎片和基质进行清除。

Toll样受体(TLR)在激活免疫反应中具有重要作用,在心肌细胞、内皮细胞、平滑肌细胞及纤维母细胞中均发现存在大量TLR,心肌梗死发生后,心肌上的TLR即被激活,这种现象在再灌注阶段尤为明显。研究发现,受损细胞释放出的DAMPs同样可以激活TLR,从而引发免疫反应^[4]。除TLR3以外,所有的TLR均可通过髓样分化因子88(Myd88)依赖途径发挥作用,而TLR3信号转导途径完全通过含Toll/IL-1结构域接头诱导的干扰素(IFN)介导的转录因子(Trif)发挥作用。有研究表明,与TLR2/4-Myd88信号途径不同,TLR3-Trif缺失对心肌梗死发生后心肌细胞因子的释放和中性粒细胞的招募没有影响,但却显著减轻了心肌细胞凋亡;敲除下游IFN-1受体对心肌梗死面积也没有作用,然而受损的巨噬细胞及心肌细胞释放的RNA将促进巨噬细胞和心肌细胞的坏死并导致细胞因子的产生,从而引起了炎症,加重了心肌梗死后心肌的损伤,提示细胞外RNA与TLR3-Trif信号途径对心肌梗死后的炎症和细胞凋亡具有调控作用^[5]。

中性粒细胞和巨噬细胞在心脏炎症反应中扮演着重要角色。心肌梗死发生后,心脏中巨噬细胞首先被激活,并释放出大量炎症因子和趋化因子,如IL-1、IL-6、NO和TNF- α 。这些因子伴随着DAMPs在心脏内部形成了一种促炎性环境,并不断吸引中性粒细胞聚集到受损部位。中性粒细胞是一种早期炎症反应中具有噬菌作用的循环粒细胞,心肌梗死发生6h后,其依赖趋化因子大量迁移到受损组织中,迅速释放蛋白水解酶、氧自由基和活性氮中间体,杀伤外周血细胞,从而逐步对心肌细胞产生损伤。许多动物心肌梗死再灌注实验发现,由于中性粒细胞的损耗,心肌梗死范围显著降低,提示减少中性粒细胞聚集有利于心肌梗死预后^[6]。Chello等^[7]在临床试验中发现,辛伐他汀可有效降低冠状动脉心肺旁路手术后患者血浆中IL-6的水平,并且增加中性粒细胞的凋亡率,从而改善了患者的预后。

趋化因子和细胞因子对炎症的发生、发展过程

同样不可或缺。CC趋化因子,如单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)除了在动脉粥样硬化病程发展和斑块的破裂中发挥作用,还参与小动脉的重构等修复反应。Buyukkaya等^[8]在对经皮冠状动脉介入治疗并伴有ST段升高的192名患者的血清中进行MCP-1检测时发现,MCP-1的含量与患者的3年存活率及多数的心血管事件相关,认为急性心肌梗死后趋化因子是参与分子相互作用的重要因素,在未来的抗炎治疗策略中,趋化因子具有可观的前景。有研究表明,心肌细胞表面趋化因子受体4(CM-CXCR4)在骨髓间充质干细胞(MSC)移植治疗心肌梗死过程中具有决定性作用,其作用是通过促进MSC对心脏祖细胞的招募、介导MSC释放基质细胞衍生因子1(SDF-1/CXCL12)抑制心肌凋亡,阻止终末器官死亡^[9]。心肌梗死发生后,细胞因子包括TNF- α 、IL-1 β 、IL-6在内的促炎因子已成为经典生物标记和抗炎治疗的重要靶点。此外,巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)在大量炎症刺激过程中被认为是炎症反应的调整点。MIF调节炎症细胞的激活并释放出其他促炎因子。在调节代谢过程中,MIF也具有一定作用,它可以诱导糖酵解和细胞的糖摄取。有研究表明,MIF通过激活丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)促进葡萄糖的摄取,从而保护心肌梗死后的心肌细胞^[10]。Gao等^[11]通过MIF敲除小鼠心肌梗死实验发现,敲除MIF后,各类炎症因子和介质、中性粒细胞和巨噬细胞的浸润程度显著降低,这种保护作用可能是通过降低TLR4、p-JNK以及NF- κ B的表达来实现的。

2 心肌梗死中共同参与炎症和凋亡的调控基因

介导细胞凋亡的信号通路主要包括:死亡受体引起的外在信号转导途径和主要由细胞色素C介导的内在信号转导途径。炎症对心肌细胞凋亡的影响可能通过以下几种途径进行调控。

2.1 TNF- α 信号途径 TNF- α 的受体有2个亚型,分别为TNFR1和TNFR2,两者对凋亡均具有调控作用。TNFR1与TNF配体结合后迅速招募TNFR1相关死亡域(TRADD),并结合TNFR相关因子(TRAF)及受体相互作用蛋白激酶(RIP1)从而形成TRADD-TRAF-RIP1复合物,该复合物从TNFR1上解离后与FADD结合,通过对下游半胱氨酸蛋白酶8(caspase-8)的募集,一方面直接导致caspase-3的激活^[12],另一方面通过裂解BH3结构域凋亡诱导蛋白(BID)形成t-BID,以及激活线粒体释放促凋亡因子,从而放大下游的内在凋亡信号转

号途径^[13]。此外,该复合物还可激活其他蛋白,如 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、P38 丝裂原激活蛋白激酶(P38MAPK)从而促进细胞的凋亡。而 TNFR2 的活化启动了一个包含 TNFR2、内皮/上皮酪氨酸激酶(ETK)和血管内皮细胞生长因子受体 2(VEGFR2)复合物的形成,通过 ETK 和 VEGFR2 的磷酸化激活胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3K)^[14],从而发挥抗坏死、抗凋亡的作用。

2.2 CHOP 信号途径 CHOP 介导的信号途径响应与内质网应激反应,并且在内质网应激激活凋亡信号通路中具有重要作用。已有实验证实,CHOP 缺失抑制了小鼠心肌梗死后心肌细胞的凋亡和炎症,从而发挥其心肌保护作用。CHOP 介导的凋亡可能是通过线粒体依赖途径实现的;CHOP 下调了 Bcl-2、上调了 Bcl2 相关 X 蛋白(BAX)、BIM 蛋白的表达,并造成 BAX 向线粒体转移,促进了细胞色素 C 的释放和 caspase 的激活^[15],此外,CHOP 还通过活化 ASK1 激活 JNK 介导的凋亡途径以及激活 P38 信号途径和自身磷酸化,从而进一步扩大凋亡^[16]。同时,CHOP 介导的信号途径可能通过增加细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)磷酸化作用,促进了 IL-6 的表达,从而控制炎症的发生程度^[17]。

2.3 IL-10 信号途径 IL-10 作为一种有效的抗炎因子,通过抑制 T 淋巴细胞产生细胞因子、抑制单核细胞活化为巨噬细胞减少免疫应答、促进 B 淋巴细胞分化增殖、抑制多种促炎因子的产生,从而发挥其保护心肌的作用。类胚胎致死性异常视觉基因(HUR)是一种 mRNA 结合蛋白,其主要生物功能是抑制短寿命 mRNA 的衰变降解,维持 mRNA 稳定。有研究表明,减少 HUR 的表达可以有效抑制 IL-10 缺失所致的心肌梗死小鼠心室重构和功能紊乱,并以此证明 HUR 是 IL-10 信号途径的下游分子,并且可能是 IL-10 的直接作用基因^[18]。IL-10 可能通过 P38MAPK 和 STAT3 等途径抑制 mRNA 稳定蛋白 HUR 蛋白的表达,从而抑制炎症的发生;并通过减少 HUR 抑制 TGF- β 、P53 蛋白表达,从而减轻心室重构、抑制细胞凋亡^[18,19]。

2.4 乙酰胆碱信号途径 有实验证明,短期的迷走神经刺激(VNS)对心肌梗死/再灌注大鼠心功能紊乱具有保护作用,VNS 在心肌缺血中的抗炎作用主要是通过 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7nAChR$)调节 JAK2/STAT3、NF- κ B 等信号途径实现的。通过激活 STAT3、抑制 NF- κ B 活性,降低血清和血管中 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的水平,从而减轻炎症反应^[20]。迷走神经还可以激活 PI3K/AKT/HIF-1 α 信

号途径,通过 AKT 的磷酸化维持线粒体膜电位,抑制心肌细胞凋亡^[21]。此外,Ottani 等^[22]发现中枢黑色素皮质激素可能是通过迷走神经介导的机制降低 TNF- α 水平,抑制 JNK 和 caspase-3 的活性以及促进 ERK1/2 的表达,从而抑制心肌细胞炎症和凋亡。

3 抑制炎症减少心肌细胞凋亡

尽管大量的心肌梗死/再灌注实验和干预措施已经阐明了心肌梗死时坏死部位、缺血性边界区及再灌注心肌的损伤与保护机制,然而,对于心肌梗死和再灌注损伤引起不同炎症反应的机制尚不明确,有效抑制炎症、同时减少细胞凋亡的措施及靶点目前还在研究。

3.1 保护性药物的使用

3.1.1 糜酶抑制剂 糜酶主要分布于心肌细胞的间质区和肥大细胞的颗粒部分,由肥大细胞产生的糜酶,不仅可以产生血管紧张素 II,直接作用于心肌细胞,增加其收缩力和收缩速度以及引起心肌细胞肥大等,也可与交感神经末梢富含的 A II 受体结合,间接对心肌细胞产生影响,而且可以将 TGF- β 和 MMP-9 的前体转化为活化形式,同样可以强烈促进炎症细胞累积。糜酶作为一种化学诱导物,可以诱导单核细胞和中性粒细胞产生化学性迁移。巨噬细胞和中性粒细胞高表达 ProMMP-9,糜酶抑制剂不仅能够抑制 MMP-9 的活性,还可能降低 ProMMP-9 的水平。与 ACE 抑制剂和 ARBs 不同的是,糜酶抑制剂对血压没有太大影响^[23]。Oyamada 等^[24]在小型猪的心肌梗死/再灌注模型中发现,注射糜酶抑制剂可减少动物心肌梗死面积,其心肌保护作用可能是通过抑制包括 MMP-9 在内的炎症标志物的活性,从而减少了氧化应激,并更多地保存了细胞间的黏附,从而维持细胞间的信号传导,并部分通过内皮型一氧化氮合酶(eNOS)信号途径减少细胞凋亡和坏死。

3.1.2 组织激肽释放酶 组织激肽释放酶(KLK)是一组可裂解激肽原从而释放出具有血管活性激肽的丝氨酸蛋白酶。完整的激肽通过与激肽 B2 受体结合,激活第二信使,包括 NO、cGMP、cAMP,降低 NAD(P)H 氧化酶活性、影响过氧化物的形成和促炎因子的水平,从而发挥抗氧化和抗炎的生物学功能^[25]。Chao 等^[26]首次发现在心肌缺血中,KLK 在无激肽原的存在下可直接激活激肽 B2 受体,降低缺氧/复氧诱导的凋亡和 caspase-3 的活化,减少心肌缺血后单核细胞/巨噬细胞的产生。但是非活化的 KLK 在心肌缺血后对心功能、心肌梗死、凋亡以

及炎症细胞的浸润没有保护作用^[27]。在一项大鼠心肌缺血实验中, KLK 通过增加 AKT 的表达促进 GSK-3 β 的磷酸化, 从而抑制了细胞色素 C 的释放和 caspase-3 的活化, 减少了心肌细胞的凋亡; 同时, KLK 促进了 NO 的形成, 抑制了 NF- κ B 和 MAPK 的活性, 减轻了氧化应激反应, 通过激肽 B2 受体抑制了 I κ B- α 的磷酸化和降解, 从而降低 MCP-1 和 VCAM-1 的表达, 减少了心肌梗死区域的炎症^[28]。

3.1.3 维生素 C 和 E 已有实验证明, 运用抗氧化剂可以改善缺血性心脏病后患者的心肌功能恢复和心室重构。通过减少氧自由基和氮自由基的形成, 可使 Nrf2 激活产生抗氧化反应, 抑制炎症、坏死和凋亡。Rodrigo 等^[29] 在进行临床数据比较时认为, 在心肌梗死再灌注发生时, 给予维生素 C 和 E 并将血药浓度维持在 10 mmol/L, 通过产生大量的多元不饱和脂肪酸增强体内抗氧化酶的活性, 抵消氧自由基, 抑制氧化应激反应, 从而防止发生有害心肌的病理级联反应。

3.2 基因治疗 通过转基因、基因敲除等方法, 可以从多个环节在动物心肌梗死实验中发挥良好的心脏功能保护作用。Oropeza 等^[30] 通过在猪体内表达 A20 基因 (*hA20*, 一种 TNF- α 可诱导的基因, 通过阻断 caspase 和 NF- κ B, 保护由 TNF- α 介导的内皮细胞凋亡和炎症), 减少了白细胞向心肌梗死危险区的流入, 抑制了内皮细胞与白细胞的相互作用, 减少了心肌的炎症, 并且抑制 TNF- α 介导的细胞凋亡和 FASL 介导的细胞死亡途径。Hunt 等^[31] 发现在心肌梗死发生后, 与正常小鼠相比, MRL 小鼠 (一种 *Fas* 转录表达异常使淋巴细胞增殖失控的基因突变小鼠) 存在明显的生存优势, 利用基因芯片技术对两者心肌梗死后基因表达变化进行分析, 发现在心肌梗死发生后 1~5 d, MRL 小鼠的心肌开始表达损伤修复相关转录, 而正常小鼠心肌开始表达细胞死亡相关转录。通过 TUNEL 染色, 还发现 MRL 小鼠中 CD45⁺ 细胞的浸润显著降低。笔者认为 MRL 小鼠表现出的心肌梗死后生存优势, 部分是由于细胞凋亡和炎症的减少影响了心室在后期的缓慢重构。

3.3 其他手段 采用低温后处理的方法, Meybohm 等^[32] 发现, 造成心室颤动后再灌注时, 低温处理的心肌 IL1- β 、IL-6、caspase-3 的表达降低, MMP-9 活性显著降低, 表明这一方法对改善心功能、调节炎症和凋亡有促进作用。Diepenhorst 等^[33] 在新发急性心肌梗死患者和正常人血液的实验证明, 抗磷酸胆碱 IgM 含量通过改变心肌梗死面积的大小, 控制炎症的发展, 减少心肌细胞凋亡, 提示保持体内抗磷酸胆碱 IgM 水平对预防心肌梗死具有保护作用。

心肌梗死发生后, 炎症反应作为机体早期做出的防御机制具有重要作用, 目前在治疗心肌梗死时, 临床普遍加入抗炎药物作为辅助治疗, 而对用药剂量、时机等尚无统一标准。尽管近年来大量针对炎症的急性心肌梗死实验在临床获益并不理想, 然而, 有力的生物学原理和众多临床前实验数据支撑表明, 可能是由于动物模型设计存在缺陷和非目标效应造成的。选择大动物模型、准确评估损伤和炎症反应的严重程度以及不断提高对潜在的炎症信号通路的分子机制的认识, 针对炎症的治疗才可能更有选择性^[34], 对炎症各个环节的研究才更有实际意义。减少心肌细胞的凋亡和维持心功能也是减缓心肌梗死病程的一个重要环节。越来越多的实验表明, 心肌细胞的大量凋亡发生在再灌注后, 这可能与氧自由基的产生引起更多、更严重的反应有关。炎症可以作为引起细胞凋亡的始动因素, 如细胞因子的释放、中性粒细胞浸润等, 凋亡的发生也为炎症的加剧提供了条件, 如细胞内环境的改变、巨噬细胞的募集等。虽然炎症与凋亡间确切的作用机制尚未阐明, 但大量实验证明, 通过改善心功能、抑制心室重构可有效减少心脏部位炎症和凋亡的发生。抑制炎症持续时间, 减少心肌细胞的凋亡, 提前启动心肌修复过程, 在心肌梗死疾病的研究工作中具有广阔前景。

【参考文献】

- [1] Kajstura J, Cheng W, Reiss K, *et al.* Apoptotic and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats[J]. *Lab Invest*, 1996, 74(1): 86-107.
- [2] Roy S, Khanna S, Kuhn DE, *et al.* Transcriptome analysis of the ischemia-reperfused remodeling myocardium: temporal changes in inflammation and extracellular matrix[J]. *Physiol Genom*, 2006, 25 (3): 364-374.
- [3] van den Akker F, Deddens JC, Doevendans PA, *et al.* Cardiac stem cell therapy to modulate inflammation upon myocardial infarction[J]. *Biochem Biophys Acta*, 2013, 1830 (2): 2449-2458.
- [4] Arslan F, de Kleijn DP, Pasterkamp G. Innate immune signaling in cardiac ischemia[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8 (5): 292-300.
- [5] Chen C, Feng Y, Zou L, *et al.* Role of extracellular RNA and TLR3-Trif signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3 (1): e000683.
- [6] Liehn EA, Merx MW, Postea O, *et al.* Cer1 deficiency reduces inflammatory remodelling and preserves left ventricular function after myocardial infarction [J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12 (2): 496-506.
- [7] Chello M, Anselmi A, Spadaccio C, *et al.* Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83 (4): 1374-1380.

- [8] Buyukkaya E, Poyraz F, Karakas MF, *et al.* Usefulness of monocyte chemoattractant protein-1 to predict no-reflow and three-year mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112 (2): 187-193.
- [9] Dong F, Harvey J, Finan A, *et al.* Myocardial CXCR4 expression is required for mesenchymal stem cell mediated repair following acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2012, 126 (3): 314-324.
- [10] Miller EJ, Li J, Leng L, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor stimulates AMP-activated protein kinase in the ischaemic heart[J]. *Nature*, 2008, 451 (7178): 578-582.
- [11] Gao XM, Liu Y, White D, *et al.* Deletion of macrophage migration inhibitory factor protects the heart from severe ischemia-reperfusion injury: a predominant role of anti-inflammation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50 (6): 991-999.
- [12] Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease [J]. *J Pathol*, 2008, 214 (2): 149-160.
- [13] Peter ME, Krammer PH. The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond[J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10 (1): 26-35.
- [14] Zhang R, Xu Y, Ekman N, *et al.* Etk/Bmx transactivates vascular endothelial growth factor 2 and recruits phosphatidylinositol 3-kinase to mediate the tumor necrosis factor-induced angiogenic pathway[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (51): 51267-51276.
- [15] Miyazaki Y, Kaikita K, Endo M, *et al.* C/EBP homologous protein deficiency attenuates myocardial reperfusion injury by inhibiting myocardial apoptosis and inflammation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (5):1124-1132.
- [16] Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress [J]. *Cell Death Differ*, 2004, 11 (4):381-389.
- [17] Li Y, Schwabe RF, DeVries-Seimon T, *et al.* Free cholesterol-loaded macrophages are an abundant source of tumor necrosis factor- α and interleukin-6; model of NF- κ B- and map kinase-dependent inflammation in advanced atherosclerosis[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (23): 21763-21772.
- [18] Krishnamurthy P, Lambers E, Verma S, *et al.* Myocardial knockdown of mRNA-stabilizing protein HuR attenuates post-MI inflammatory response and left ventricular dysfunction in IL-10-null mice[J]. *FASEB J*, 2010, 24 (7): 2484-2494.
- [19] Krishnamurthy P, Rajasingh J, Lambers E, *et al.* IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR[J]. *Circ Res*, 2009, 104 (2): e9-18.
- [20] Zhao M, He X, Bi XY, *et al.* Vagal stimulation triggers peripheral vascular protection through the cholinergic anti-inflammatory pathway in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion[J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108 (3): 345.
- [21] Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, *et al.* Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive non-hypoxic induction of HIF-1 α [J]. *FEBS Lett*, 2005, 579 (10): 2111-2118.
- [22] Ottani A, Giuliani D, Galantucci M, *et al.* Melanocortins counteract inflammatory and apoptotic responses to prolonged myocardial ischemia/reperfusion through a vagus nerve-mediated mechanism [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 637 (1-3):124-130.
- [23] Takai S, Jin D, Miyazaki M. Multiple mechanisms for the action of chymase inhibitors [J]. *J Pharmacol Sci*, 2012, 118 (3): 311-316.
- [24] Oyamada S, Bianchi C, Takai S, *et al.* Chymase inhibition reduces infarction and matrix metalloproteinase-9 activation and attenuates inflammation and fibrosis after acute myocardial ischemia/reperfusion[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 339(1):143-151.
- [25] Chao J, Chao L. Kallikrein-kinin in stroke, cardiovascular and renal disease[J]. *Exp Physiol*, 2005, 90 (3): 291-298.
- [26] Chao J, Yin H, Gao L, *et al.* Tissue kallikrein elicits cardioprotection by direct kinin b2 receptor activation independent of kinin formation [J]. *Hypertension*, 2008, 52 (4):715-720.
- [27] Stadnicki A. Intestinal tissue kallikrein-kinin system in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17 (2):645-654.
- [28] Yao YY, Yin H, Shen B, *et al.* Tissue kallikrein infusion prevents cardiomyocyte apoptosis, inflammation and ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. *Regul Pept*, 2007, 140 (1-2):12-20.
- [29] Rodrigo R, Prieto JC, Castillo R. Cardioprotection against ischaemia/reperfusion by vitamins C and E plus n-3 fatty acids: molecular mechanisms and potential clinical applications[J]. *Clin Sci*, 2013, 124 (1):1-15.
- [30] Oropeza M, Petersen B, Carnwath JW, *et al.* Transgenic expression of the human A20 gene in cloned pigs provides protection against apoptotic and inflammatory stimuli [J]. *Xenotransplantation*, 2009, 16 (6):522-534.
- [31] Hunt DL, Campbell PH, Zamboni AC, *et al.* Early postmyocardial infarction survival in Murphy Roths Large mice is mediated by attenuated apoptosis and inflammation but depends on genetic background [J]. *Exp Physiol*, 2012, 97(1): 102-114.
- [32] Meybohm P, Gruenewald M, Albrecht M, *et al.* Hypothermia and postconditioning after cardiopulmonary resuscitation reduce cardiac dysfunction by modulating inflammation, apoptosis and remodeling [J]. *PLoS ONE*, 2009, 4 (10): e7588.
- [33] Diepenhorst GM, Ciurana CL, Diaz Padilla N, *et al.* IgM antibodies against apoptotic cells and phosphorylcholine in patients with acute myocardial infarction in relation to infarct size and inflammatory response [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2012, 21 (4): 455-467.
- [34] Vincent A, Lattuca B, Merlet N, *et al.* New insights in research about acute ischemic myocardial injury and inflammation [J]. *Antiinflamm Agents Med Chem*, 2013, 12 (1): 47-54.