

• 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.10.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250613.1736.017\(2025-06-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250613.1736.017(2025-06-13))

利拉鲁肽调节细胞焦亡改善心肌缺血再灌注损伤的机制研究^{*}

晁 爽¹, 张正言¹, 孙淑艳^{2△}

(1. 包头医学院, 内蒙古包头 014060; 2. 包头医学院第一附属医院, 内蒙古包头 014010)

[摘要] **目的** 研究利拉鲁肽对大鼠心肌缺血再灌注损伤(MIRI)的保护作用及其与细胞焦亡的关系。**方法** 选取 40 只 SPF 级雄性 SD 大鼠, 采用随机数字表法分为假手术组(Sham 组)、MIRI 模型组(I/R 组)、细胞焦亡抑制剂组(Dis+I/R 组)、利拉鲁肽组(Lir+I/R 组)、利拉鲁肽与细胞焦亡抑制剂组(Lir+Dis+I/R 组), 每组 8 只。除 Sham 组外, 其余各组均建立 MIRI 模型并进行对应处理。采用 2,3,5-三苯基氯化四氮唑(TTC)染色测定心肌梗死面积, 试剂盒检测超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)水平, ELISA 法检测血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)及 IL-1 β 蛋白表达水平, Western blot 检测凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、半胱氨酸天冬氨酸酶-1(caspase-1)、焦孔素 D-N 端(GSDMD-N)蛋白表达水平。**结果** Lir+I/R 组及 Dis+I/R 组的心肌梗死面积较 I/R 组减小($P<0.05$); Lir+Dis+I/R 组的心肌梗死面积较 Lir+I/R 组进一步减小($P<0.05$)。Lir+I/R 组和 Dis+I/R 组的 SOD 活性较 I/R 组升高, MDA 水平较 I/R 组降低($P<0.05$); Lir+Dis+I/R 组的 SOD 活性较 Dis+I/R 组和 Lir+I/R 组进一步升高($P<0.05$)。Lir+I/R 组和 Dis+I/R 组的 NLRP3、IL-1 β 蛋白表达水平较 I/R 组降低($P<0.05$); Lir+Dis+I/R 组的 IL-1 β 蛋白表达水平较 Dis+I/R 组和 Lir+I/R 组进一步降低($P<0.05$)。Lir+I/R 组的 ASC、GSDMD-N 蛋白表达水平较 I/R 组降低($P<0.05$); Dis+I/R 组的 ASC、caspase-1 及 GSDMD-N 蛋白表达水平较 I/R 组降低($P<0.05$)。Lir+Dis+I/R 组的 ASC 蛋白表达水平较 Dis+I/R 组和 Lir+I/R 组进一步降低($P<0.05$)。**结论** 利拉鲁肽在 MIRI 中发挥保护作用, 可以通过抑制细胞焦亡改善 MIRI。

[关键词] 心肌缺血再灌注损伤; 利拉鲁肽; 细胞焦亡; NLRP3 炎症小体; 氧化应激

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2025)10-2263-06

Mechanism of liraglutide in alleviating myocardial ischemia reperfusion injury by modulating pyroptosis^{*}

CHAO Shuang¹, ZHANG Zhengyan¹, SUN Shuyan^{2△}

(1. Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014060, China; 2. The First

Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the protective effect of liraglutide against myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) in rats and its relationship with pyroptosis. **Methods** Forty SPF-grade male SD rats were randomly divided into five groups: the sham operation group (Sham group), the MIRI model group (I/R group), the pyroptosis inhibitor group (Dis+I/R group), the liraglutide group (Lir+I/R group), and liraglutide + pyroptosis inhibitor group (Lir+Dis+I/R group), with 8 rats in each group. Except for the Sham group, MIRI models were established in all other groups, followed by corresponding treatments. Myocardial infarct size was measured by 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining. Superoxide dismutase (SOD) activity and malondialdehyde (MDA) level were detected using assay kits. Serum levels of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) and IL-1 β were measured by ELISA. Protein expression of apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC), caspase-1, and cleaved N-terminal gasdermin D (GSDMD-N) was detected by Western blot. **Results** Compared with the I/R group, myocardial infarct size was reduced in the Lir+I/R and Dis+I/R groups ($P<0.05$), with a further reduction in

^{*} 基金项目: 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金项目(2024GLLH0502); 内蒙古自然科学基金项目(2021LHMS08008); 包头医学院创新团队发展计划(byjj-yfytd-003)。 △ 通信作者, E-mail: 13634729978@163.com。

the Lir+Dis+I/R group compared to the Lir+I/R group ($P<0.05$). SOD activity increased and MDA levels decreased in the Lir+I/R and Dis+I/R groups compared to the I/R group ($P<0.05$), while SOD activity was further elevated in the Lir+Dis+I/R group compared to the Dis+I/R group and Lir+I/R group ($P<0.05$). NLRP3 and IL-1 β protein expression levels were reduced in the Lir+I/R and Dis+I/R groups compared to the I/R group ($P<0.05$), and IL-1 β expression level was further reduced in the Lir+Dis+I/R group compared to the Dis+I/R group and Lir+I/R group ($P<0.05$). The protein expression levels of ASC and GSDMD-N in the Lir+I/R group were lower than those in the I/R group ($P<0.05$); the protein expression levels of ASC, caspase-1 and GSDMD-N in the Dis+I/R group were lower than those in the I/R group ($P<0.05$). ASC expression level further reduced in the Lir+Dis+I/R group compared to both the Dis+I/R and Lir+I/R groups ($P<0.05$). **Conclusion** Liraglutide exerts a protective effect in MIRI, potentially by inhibiting pyroptosis.

[Key words] myocardial ischemia-reperfusion injury; liraglutide; pyroptosis; NLRP3 inflammasome; oxidative stress

随着医疗技术的发展,心肌再灌注治疗已成为急性心肌梗死的重要治疗方式。据统计,2022 年我国接受经皮冠状动脉介入治疗的患者达 142 万例^[1]。然而,血管开通伴随的心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)是影响患者预后的关键因素之一。MIRI 是指血管再通后心肌细胞损伤和功能障碍进一步加重的现象,其机制复杂,涉及氧化应激、钙离子超载、炎症反应及细胞凋亡等多种病理生理过程^[2]。再灌注治疗在恢复血液供应的同时会引发大量氧自由基生成,损伤细胞膜、蛋白和 DNA,破坏细胞结构与功能^[3];再灌注治疗会激活中性粒细胞和单核细胞,释放 TNF- α 、IL-1 β 等炎症细胞因子,加重心肌损伤^[4]。除上述机制外,细胞焦亡在 MIRI 的发生、发展中也发挥了重要作用。细胞焦亡是一种依赖半胱氨酸天冬氨酸酶-1(cysteiny aspartate specific proteinase-1, caspase-1)的程序性细胞死亡方式^[5]。经典细胞焦亡途径涉及炎症小体激活、caspase-1 的剪切及细胞膜破裂等过程^[6]。细胞内模式识别受体接受信号刺激后,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing 3, NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)、NOD 样受体家族 CARD 结构域包含蛋白 4(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family CARD-containing protein 4, NLRC4)、黑色素瘤缺乏因子 2(absent in melanoma 2, AIM2)等炎症小体聚集,在细胞内形成大分子蛋白复合体,进而活化并裂解 caspase-1 前体^[7]。活化的 caspase-1 具有双重作用。一方面,其能裂解焦孔素 D(gasdermin D, GSDMD),产生 N 端(GSDMD-N)和 C 端片段。GSDMD-N 具有脂质选择性,可与细胞膜结合并

穿孔,最终导致细胞裂解性死亡。另一方面,活化的 caspase-1 能切割 IL-1 β 前体,使其转化为活性形式并释放至胞外,募集炎症细胞聚集,放大炎症反应^[8]。这种细胞焦亡过程会加剧细胞氧化应激状态,抑制超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,削弱细胞的抗氧化能力,导致有害物质清除不足,进而引起丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平升高和组织损伤加重^[9-11]。因此,有效干预细胞焦亡过程对于改善 MIRI 具有重要意义。

利拉鲁肽是一种长效胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)类似物^[12],也是临床常用减重降糖药物。近年研究发现,利拉鲁肽除具有降糖及胰腺保护作用外^[13-14],还可能通过抑制细胞焦亡等途径发挥抗 MIRI 等生物学效应^[15-18]。本研究旨在探讨利拉鲁肽能否通过靶向细胞焦亡减轻 MIRI 所致的不良影响,为防治 MIRI 提供新思路,以期改善患者预后。

1 材料与方法

1.1 仪器和材料

-80℃超低温冰箱购于海尔集团公司,涡旋混匀器购于江苏新康医疗器械有限公司,化学发光成像仪购于北京博瑞恒久科技有限公司,低速台式离心机、高速冷冻离心机购于上海贝晶生物技术有限公司,多功能酶标仪购于北京安麦格贸易有限公司, BL-242L 信息化集成化信号采集与处理系统购于成都泰盟软件有限公司, PowerPac™ 基础电泳仪购于美国 Bio-Rad Laboratories 公司。

利拉鲁肽注射液(3 mL: 18 mg; 国药准字 S20230066)购于通化东宝药业股份有限公司,双硫仑(货号: HY-B0240)购于美国 MedChemExpress 公司, ASC 抗体(货号: # 40618)、caspase-1 抗体(货号: # 32096)、GSDMD-N 抗体(货号: # 55651)、 β -actin 抗

体(货号: # 48485)、二抗(货号: # L3012)均购于美国 Signalway Antibody 公司,大鼠 NLRP3 ELISA 试剂盒(货号: MM-1028R2)、大鼠 IL-1 β ELISA 试剂盒(货号: MM-0047R2)购于江苏酶免实业有限公司, SOD 活性检测试剂盒(货号: BC0175)、MDA 水平检测试剂盒(货号: BC0020)、2% 2,3,5-三苯基氯化四氮唑(2,3,5-triphenyltetrazolium chloride, TTC)染色液(货号: G3005)均购于北京索莱宝科技有限公司。本研究已通过包头医学院第一附属医院伦理委员会批准[审批号: 2024 伦理审查第(D081)号]。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组

选取 40 只 SPF 级雄性 SD 大鼠, 4~6 月龄, 体重 180~200 g, 购于斯贝福(北京)生物技术有限公司。大鼠于内蒙古科技大学包头医学院动物饲养中心适应性饲养 1 周后开始实验。

采用随机数字表法将 40 只大鼠分为 5 组, 每组 8 只。假手术组(Sham 组): 仅开胸穿线, 不结扎冠状动脉。MIRI 模型组(I/R 组): 建立 MIRI 模型。Sham 组与 I/R 组不进行药物干预, 按体重皮下注射等量 0.9% 氯化钠注射液, 1 次/d。细胞焦亡抑制剂组(Dis+I/R 组): 建立 MIRI 模型, 并于缺血前 12 h 皮下注射双硫仑 50 mg/kg。利拉鲁肽组(Lir+I/R 组): 建立 MIRI 模型, 并于术前 2 周开始皮下注射利拉鲁肽 100 μ g/kg, 1 次/d。利拉鲁肽与细胞焦亡抑制剂组(Lir+Dis+I/R 组): 建立 MIRI 模型, 联合给予利拉鲁肽(术前 2 周开始皮下注射, 100 μ g/kg, 1 次/d)和双硫仑(缺血前 12 h 皮下注射, 50 mg/kg)。MIRI 模型建立具体操作如下: 大鼠麻醉后行气管插管, 连接呼吸机辅助呼吸及心电图波器监测。于胸骨左缘第 2~3 肋间开胸暴露心脏。结扎冠状动脉左前降支 30 min, 随后松解结扎线再灌注 2 h。冠状动脉结扎后心电图出现 ST 段抬高且心尖部缺血发白, 提示心肌梗死造模成功; 松解结扎线后抬高的 ST 段回落并出现再灌注性心律失常, 则提示 MIRI 造模成功。双硫仑作为特异性乙醛脱氢酶 1 型抑制剂, 可有效抑制人体和大鼠细胞中 GSDMD 孔形成、炎症小体介导的细胞焦亡及 IL-1 β 分泌^[19], 本研究用于抑制细胞焦亡过程。

1.2.2 TTC 染色测定心肌梗死面积

鉴于心肌梗死面积与心脏死亡风险相关^[20], 在处死模型大鼠后, 对各组心肌梗死面积进行测量。将大鼠麻醉后, 摘取心脏组织, 用生理盐水充分漂洗。沿心脏冠状面将其切成厚度均匀的 2~3 mm 横切片。随后将心肌组织切片完全浸没于 2% TTC 染色液中, 置于 37 $^{\circ}$ C 恒温水浴锅内避光孵育 30 min。孵育结束

后, 用预冷 PBS 缓冲液漂洗切片。将染色后的心肌组织切片浸入 10% 中性甲醛缓冲液中, 确保组织完全浸没, 于 4 $^{\circ}$ C 条件下固定过夜。固定完成后, 使用数码相机拍摄染色切片。采用 Image Plus6.0 软件分析图像, 分别计算梗死区与正常心肌组织面积, 梗死面积百分比=梗死区域面积/总心肌面积 $\times$ 100%。

1.2.3 试剂盒检测 SOD 与 MDA 水平

取约 0.1 g 心肌组织, 加入 1 mL 提取液, 冰浴条件下匀浆。匀浆液于 4 $^{\circ}$ C、8 000 $\times$ g 离心 10 min, 收集上清液置于冰上备用。SOD 和 MDA 分别按照相应试剂盒说明书进行检测。

1.2.4 ELISA 法检测血清 NLRP3 及 IL-1 β 蛋白表达水平

大鼠完成麻醉及手术操作后, 经腹主动脉采集血样。血液标本室温静置 30 min, 随后于 4 500 r/min 离心 15 min。分离血清后, 立即分装并冻存于-80 $^{\circ}$ C 超低温冰箱。NLRP3 及 IL-1 β 蛋白表达水平严格按 ELISA 试剂盒说明书进行检测。

1.2.5 Western blot 检测 ASC、caspase-1、GSDMD-N 蛋白表达水平

将心脏组织于冰上裂解研磨后, 于 4 $^{\circ}$ C、10 000 $\times$ g 离心 15 min, 收集上清液。采用 BCA 法测定蛋白浓度。蛋白标本经变性后, 进行十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)-聚丙烯酰胺凝胶电泳(polyacrylamide gel electrophoresis, PAGE), 随后转膜。转印膜经封闭液封闭 1 h, 分别加入稀释的 ASC 抗体(1:1 000)、caspase-1 抗体(1:1 000)、GSDMD-N 抗体(1:1 000)、 β -actin 抗体(1:5 000), 于 4 $^{\circ}$ C 摇床孵育过夜(约 24 h)。孵育结束后, 用 TBST 缓冲液洗膜 3 次, 每次 5 min。加入稀释的二抗(1:10 000), 室温摇床孵育 2 h。回收二抗后, 用 TBST 缓冲液摇动洗涤 3 次, 每次 10 min。使用 ECL 化学发光显影液处理, 在化学发光成像仪中采集信号图像, 并应用 ImageJ 软件分析目标蛋白条带的灰度值。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism9.5 软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 利拉鲁肽和细胞焦亡抑制剂减小心肌梗死面积
与 Sham 组比较, I/R 组大鼠心肌梗死面积增加($P<0.05$); Lir+I/R 组及 Dis+I/R 组的心肌梗死面积较 I/R 组减小($P<0.05$); 而 Lir+Dis+I/R 组的心肌梗死面积较 Lir+I/R 组进一步减小($P<0.05$), 见图 1。

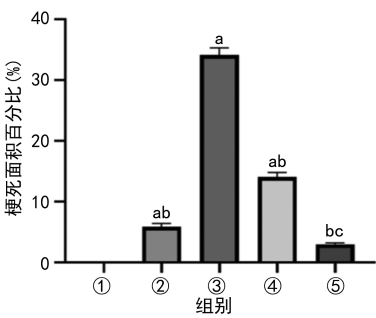
2.2 利拉鲁肽和细胞焦亡抑制剂降低心肌组织 SOD 活性和 MDA 水平

与 Sham 组比较,I/R 组大鼠 SOD 活性降低,MDA 水平升高($P<0.05$);Lir+I/R 组和 Dis+I/R 组较 I/R 组 SOD 水平升高,MDA 水平降低($P<0.05$);而 Lir+Dis+I/R 组的 SOD 活性较 Dis+I/R 组和 Lir+I/R 组进一步升高($P<0.05$),见图 2。

2.3 利拉鲁肽和细胞焦亡抑制剂降低心肌组织 NLRP3 和 IL-1 β 蛋白表达水平

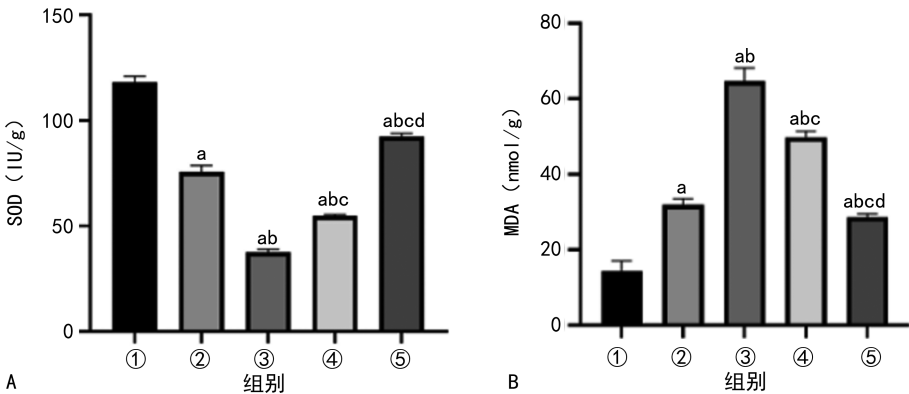
与 Sham 组比较,I/R 组大鼠心肌组织 NLRP3 及 IL-1 β 蛋白表达水平升高($P<0.05$);Lir+I/R 组和 Dis+I/R 组的 NLRP3、IL-1 β 蛋白表达水平较 I/R 组降低($P<0.05$);Lir+Dis+I/R 组的 IL-1 β 蛋白表

达水平较 Dis+I/R 组和 Lir+I/R 组进一步降低($P<0.05$),见图 3。



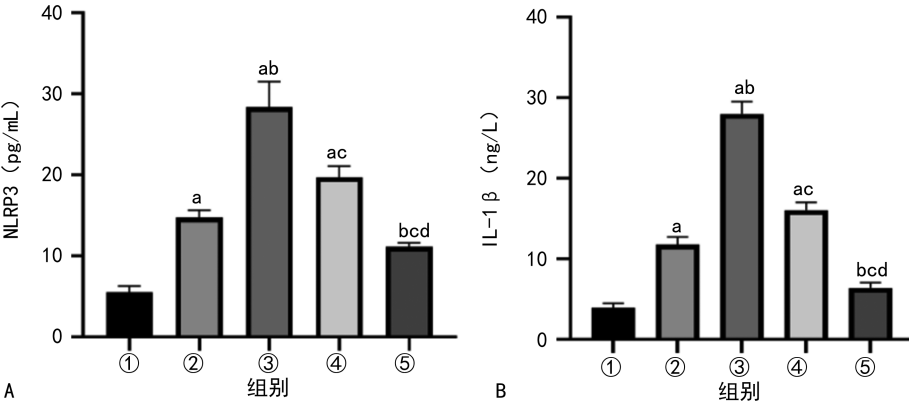
①: Sham 组; ②: Dis+I/R 组; ③: I/R 组; ④: Lir+I/R 组; ⑤: Lir+Dis+I/R 组; ^a: $P<0.05$,与 Sham 组比较; ^b: $P<0.05$,与 I/R 组比较; ^c: $P<0.05$,与 Lir+I/R 组比较。

图 1 各组心肌梗死面积比较



A:各组心肌组织 SOD 活性比较;B:各组心肌组织 MDA 水平比较;①: Sham 组; ②: Dis+I/R 组; ③: I/R 组; ④: Lir+I/R 组; ⑤: Lir+Dis+I/R 组; ^a: $P<0.05$,与 Sham 组比较; ^b: $P<0.05$,与 Dis+I/R 组比较; ^c: $P<0.05$,与 I/R 组比较; ^d: $P<0.05$,与 Lir+I/R 组比较。

图 2 各组心肌组织 SOD 活性和 MDA 水平比较



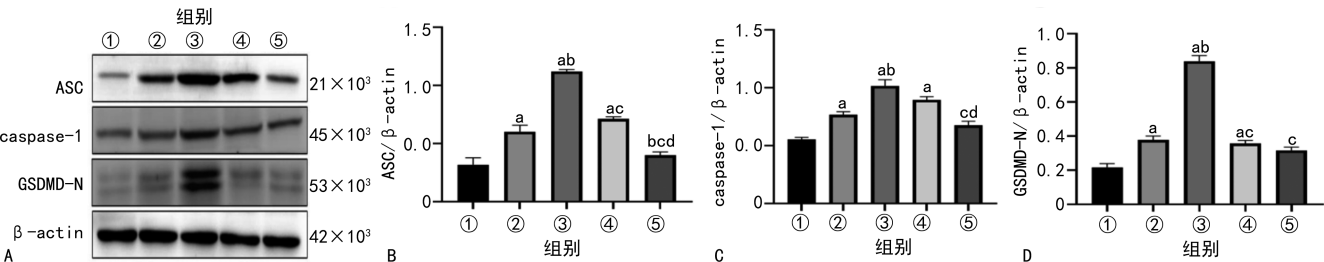
A:各组心肌组织 NLRP3 蛋白表达水平比较;B:各组心肌组织 IL-1 β 蛋白表达水平比较;①: Sham 组; ②: Dis+I/R 组; ③: I/R 组; ④: Lir+I/R 组; ⑤: Lir+Dis+I/R 组; ^a: $P<0.05$,与 Sham 组比较; ^b: $P<0.05$,与 Dis+I/R 组比较; ^c: $P<0.05$,与 I/R 组比较; ^d: $P<0.05$,与 Lir+I/R 组比较。

图 3 各组心肌组织 NLRP3、IL-1 β 蛋白表达水平比较

2.4 利拉鲁肽和细胞焦亡抑制剂降低心肌组织 ASC、caspase-1、GSDMD-N 蛋白表达水平

与 Sham 组比较,I/R 组大鼠心肌组织 ASC、caspase-1 及 GSDMD-N 蛋白表达水平升高($P<0.05$);Lir+I/R 组的 ASC、GSDMD-N 蛋白表达水平

较 I/R 组降低($P<0.05$);Dis+I/R 组的 ASC、caspase-1 及 GSDMD-N 蛋白表达水平较 I/R 组降低($P<0.05$);Lir+Dis+I/R 组的 ASC 蛋白表达水平较 Dis+I/R 组和 Lir+I/R 组进一步降低($P<0.05$),见图 4。



A:各组心肌组织 ASC、caspase-1、GSDMD-N 的 Western blot 图;B:各组心肌组织 ASC 蛋白表达水平比较;C:各组心肌组织 caspase-1 蛋白表达水平比较;D:各组心肌组织 GSDMD-N 蛋白表达水平比较;①:Sham 组;②:Dis+I/R 组;③:I/R 组;④:Lir+I/R 组;⑤:Lir+Dis+I/R 组;^a: $P<0.05$,与 Sham 组比较;^b: $P<0.05$,与 Dis+I/R 组比较;^c: $P<0.05$,与 I/R 组比较;^d: $P<0.05$,与 Lir+I/R 组比较。

图 4 各组心肌组织 ASC、caspase-1、GSDMD-N 蛋白表达水平比较

3 讨 论

MIRI 通常发生于缺血心肌组织恢复血流灌注时,可导致恶性心律失常、可逆性心肌收缩功能障碍及心肌梗死面积扩大,进而引发心功能下降,降低患者生活质量与远期预后^[21]。因此,寻找有效的治疗靶点与药物对 MIRI 的防治具有重要临床意义。

目前 MIRI 的管理策略涵盖多个方面的干预^[22-23]:首要措施是在心脏事件后立即恢复血流灌注;应用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂等具有心肌保护作用的药物;进行综合支持,包括优化心肌代谢,维持电解质平衡,采用机械辅助循环(如起搏器、Impella 经皮机械循环辅助系统),实施缺血预适应等;实施生活方式干预,包括戒烟限酒、健康饮食及规律运动。上述措施已被证实可减轻 MIRI 影响并预防心血管不良事件^[24-27]。

GLP-1 作为小肠 L 细胞分泌的激素,通过刺激胰腺 β 细胞释放胰岛素来发挥降糖作用^[28]。研究表明, GLP-1 受体激动剂还具有心血管保护效应^[29-30]。其中,利拉鲁肽作为临床常用制剂,是首个经循证证实具有心血管保护作用的 GLP-1 受体激动剂^[31]。其心血管获益独立于血糖调控效果,且不受二甲双胍联合应用或常规心血管治疗方案影响,这为利拉鲁肽在非糖尿病心血管疾病患者中的应用奠定了基础。

本研究中,TTC 染色结果显示,利拉鲁肽和细胞焦亡抑制剂均能减少心肌细胞死亡,且两者联合干预可让心肌梗死面积进一步减小,提示利拉鲁肽可能通过调节细胞焦亡来减少心肌细胞死亡。氧化应激方面,MIRI 加剧了氧化应激水平,利拉鲁肽可能通过激活相关信号通路增强内源性抗氧化能力,抑制脂质过氧化反应,减少自由基的生成与积累。此外,利拉鲁肽与细胞焦亡抑制剂联合应用能逆转 MIRI 导致的 SOD 活性抑制,提示利拉鲁肽可能通过调节细胞焦亡减轻氧化应激损伤,进而改善 MIRI 的病理进程。炎症反应方面,MIRI 可激活 NLRP3 炎症小体并促进炎症细胞因子 IL-1 β 的释放;利拉鲁肽和细胞焦亡抑制剂均可通过抑制 NLRP3 炎症小体活化及 IL-1 β 释

放,两者联合能协同调控 NLRP3 炎症小体通路,进一步抑制 IL-1 β 生成。细胞焦亡方面,MIRI 激活了细胞焦亡相关信号通路,导致 ASC、caspase-1、GSDMD-N 蛋白表达水平上升,而利拉鲁肽可降低这些蛋白的表达水平。利拉鲁肽与细胞焦亡抑制剂联合应用时,ASC 蛋白表达水平进一步降低,提示利拉鲁肽可能通过调节细胞焦亡通路减轻心肌细胞损伤,改善 MIRI 的病理进程。Lir+I/R 组与 Dis+I/R 组在部分检测结果中存在差异,表明 GLP-1 受体在 MIRI 中不仅影响细胞焦亡过程,还可能通过其他机制发挥心脏保护作用。

综上所述,利拉鲁肽通过抑制细胞焦亡,进而改善氧化应激及炎症反应,最终减轻 MIRI,这为利拉鲁肽治疗心血管疾病提供了思路和依据。尽管利拉鲁肽在 MIRI 中的保护作用已得到初步验证,但仍需深入研究其具体作用机制,特别是在不同细胞类型和组织中的差异。未来可结合临床研究,进一步评估利拉鲁肽在不同患者群体中的长期应用效果和安全性;也可挖掘其在心力衰竭、动脉粥样硬化等其他心血管疾病中的潜在应用价值,为更多患者带来临床获益。

参考文献

[1] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告 2023》概要(心血管疾病流行及介入诊疗状况)[J]. 中国介入心脏病学杂志,2024,32(10):541-550.

[2] TSURUSAKI S,KIZANA E. Mechanisms and therapeutic potential of multiple forms of cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Int J Mol Sci,2024,25(24):13492.

[3] 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.

[4] XU M,LI X Y,SONG L C. Baicalin regulates

- macrophages polarization and alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury via inhibiting JAK/STAT pathway [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1):655-663.
- [5] 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.
- [6] CHEN M T, WANG R Q, LIAO L S, et al. DanShen Decoction targets miR-93-5p to provide protection against MI/RI by regulating the TXNIP/NLRP3/caspase-1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135:156225.
- [7] HU B, ZHANG J P, HUANG J, et al. NLRP3/1-mediated pyroptosis: beneficial clues for the development of novel therapies for Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(11):2400-2410.
- [8] WRIGHT S S, KUMARI P, FRAILE-ÁGREDA V, et al. Transplantation of gasdermin pores by extracellular vesicles propagates pyroptosis to bystander cells [J]. *Cell*, 2025, 188(2):280-291.
- [9] 谢艾伶, 张敏, 唐月月, 等. miR-485 缓解脑缺血再灌注损伤和 OGD/R 诱导的 BV2 细胞凋亡 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2023, 20(3):196-201.
- [10] 夏凯雨, 李奇玮, 李泽光, 等. 基于 ROS/NLRP3 介导的泪腺上皮细胞焦亡探讨梅花生津饮治疗干燥综合征的机制研究 [J]. *海南医科大学学报*, 2025, 31(1):33-40.
- [11] 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.
- [12] STEENSGAARD D B, THOMSEN J K, OLSEN H B, et al. The molecular basis for the delayed absorption of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide [J]. *Diabetes*, 2008, 57: A164.
- [13] SHI S M, CHEN X H, YU W, et al. Protective effect of GLP-1 analog liraglutide on podocytes in mice with diabetic nephropathy [J]. *Endocr Connect*, 2023, 12(10):e230284.
- [14] BASALAY M V, DAVIDSON S M, YELLON D M. Neuroprotection in rats following ischemia-reperfusion injury by GLP-1 analogues-liraglutide and semaglutide [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(6):661-667.
- [15] CAI X H, CAO J L, WANG L, et al. Liraglutide protects pancreatic islet from ischemic injury by reducing oxidative stress and activating Akt signaling during cold preservation to improve islet transplantation outcomes [J]. *Transplantation*, 2024, 108(8):e156-169.
- [16] YANG L, CHENG J M, SHI G, et al. Liraglutide ameliorates cerebral ischemia in mice via antiapoptotic pathways [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(7):1904-1916.
- [17] LU C Q, XU C, LI S L, et al. Liraglutide and GLP-1 (9-37) alleviated hepatic ischemia-reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via GSK3 β /Nrf2 pathway and SMAD159/Hepcidin/FTH pathway [J]. *Redox Biol*, 2025, 79:103468.
- [18] 高媛, 王宇亮, 王少兰. 利拉鲁肽通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路对糖尿病大鼠心肌损伤的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(3):538-544.
- [19] GUO W Y, CHEN S H, LI C Q, et al. Application of disulfiram and its metabolites in treatment of inflammatory disorders [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12:795078.
- [20] ZHANG S R, LI R X, JIAO Y D, et al. The prognostic value of myocardial infarct size measured by cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Chin J Intern Med*, 2021, 60(8):751-756.
- [21] WARDHANI L, DEWI I P, PUTRA K, et al. The physiological insight of coenzyme-Q10 administration in preventing the incidence of reperfusion arrhythmia among patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2022, 33(6):695-701.
- [22] 魏巧玲, 董晓光. 经皮冠状动脉介入治疗后心肌缺血再灌注损伤的预防 [J]. *临床医药实践*, 2025, 34(2):137-142.
- [23] ZHANG S, YAN F, LUAN F, et al. The pathological mechanisms and potential therapeutic drugs for myocardial ischemia reperfusion injury [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129:155649. (下转第 2274 页)