

硫化氢减轻心肌缺血再灌注损伤机制及相关信号通路研究进展

彭泰峦, 向军, 刘勇
(川北医学院附属医院心脏大血管外科, 四川 南充 637000)

【摘要】缺血/再灌注(I/R)损伤指组织缺血后血流快速恢复过程中,出现细胞肿胀、坏死等结构和功能的变化,导致组织损伤加重的综合征。I/R 损伤与心、肝、脑、肾等重要脏器许多疾病相关。心血管疾病是人类最常见的死亡原因,而心肌缺血/再灌注损伤(MIRI)与心血管疾病的发生密切相关。目前,关于 MIRI 的研究备受关注,但其确切机制尚不完全清楚。硫化氢(H_2S)是一种重要的气体分子,它在体内具有调控体内自由基平衡态,对抗自由基以及缓解自由基引起的损伤,因此,在许多疾病的病理生理过程中起重要作用。研究发现, H_2S 可通过抗氧化、抗凋亡、抗炎、抗坏死等多种分子机制,对心肌梗死、心力衰竭等疾病引起的 MIRI 具有保护作用,但其具体作用机制不完全清楚,尤其是涉及的信号通路。本文就 H_2S 对 MIRI 的保护作用具体机制及所涉及的信号通路进行综述,为今后的深入研究提供理论参考。

【关键词】氢;心肌缺血/再灌注损伤;心肌保护;信号通路
【中图分类号】R714.252 **【文献标志码】**A

Mechanism of hydrogen sulfide alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury and related signaling pathways

PENG Tai-luan, XIANG Jun, LIU Yong
(Department of Cardiovascular Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Ischemia/reperfusion injury is a syndrome characterized by structural and functional changes such as cell swelling and necrosis during rapid blood flow recovery after tissue ischemia, which result in aggravated tissue damage. Ischemia/reperfusion injury is associated with many organs such as heart, liver, brain, kidney. Cardiovascular disease is the most common cause of death in humans, and myocardial ischemia/reperfusion injury is strongly associated with cardiovascular disease. Currently, the research on myocardial ischemia/reperfusion injury has attracted much attention, but the exact mechanism is not fully understood. Hydrogen sulfide is an important gas molecule, it can regulate the equilibrium state of free radicals in the body, combat and alleviate damage caused by free radicals. As a result, hydrogen sulfide plays an important role in the pathophysiological processes of many diseases. In recent years, studies had found that H_2S could protect myocardial ischemia/reperfusion injury caused by myocardial infarction, heart failure and other diseases through a variety of molecular mechanisms such as anti-oxidation, anti-apoptosis, anti-inflammation, anti-necrosis, etc., but the specific mechanism was not completely clear, especially the involved signaling pathways. In this paper, the protective mechanism of hydrogen sulfide against myocardial ischemia/reperfusion injury and the involved signaling pathways were reviewed, providing theoretical reference for further research.

【Key words】 Hydrogen; Myocardial ischemia/reperfusion injury; Myocardial protection; Signaling pathway

随着人口老龄化和人们生活水平的提高,心血管疾病的发病率逐渐上升^[1]。心肌缺血是冠心病、急性心肌梗死、心功能衰竭等心脏疾病的共同生理改变,目前主要通过提高冠脉灌注及有效的血运重建恢复心肌的供血供氧^[2]。然而,快速的血液灌注会导致心肌损伤加重,引起心肌顿抑、无复流现象、再灌注心律失常,甚至不可逆的心肌细胞死亡,即心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)^[3]。虽然对 MIRI 的研究已经非常广泛,但其确切机制尚未完全清楚。硫化氢(H_2S)

drogen sulfide, H_2S)是一种无色、臭鸡蛋味的腐蚀性的有毒气体。越来越多的研究发现, H_2S 与一氧化氮和一氧化碳一起属于气体信号分子家族,在细胞内信号转导过程中发挥重要作用^[4]。已有研究^[5-6]报道 H_2S 在人体许多系统中发挥重要的生物学作用,如呼吸系统、心血管系统、内分泌系统、神经系统、免疫系统和胃肠道系统等。近年来,关于 H_2S 在 MIRI 中保护作用研究越来越多,主要通过舒张血管、促血管生成、抗高血压、抗动脉粥样硬化、减轻氧化应激和炎症从而改善 MIRI^[7-8]。然而,其具体机制尚不完全清楚,尤其是涉及的信号通路。因此,本文就 H_2S 减轻 MIRI 的具体机制和相关信号通路的研究进展进行综述,以期治疗 MIRI 提供理论依据。

1 H_2S 对 MIRI 的保护作用

H_2S 是一种内源性气体介质,对维持心血管稳态具有至关重要的作用^[9]。既往研究表明,内源性 H_2S 对心肌具有保护作用,尤其是对 MIRI。Elrod 等^[10]通过构建小鼠 MIRI 模型发现,增加内源性 H_2S 可显著减轻小鼠心肌梗死的面积,改善左室功能,且心脏特异性过表达胱硫醚 γ -裂解酶来调节内源性 H_2S 产生显著减轻了心肌损伤程度。Jeddi 等^[11]研究发现,在大鼠 MIRI 模型中,中等剂量的 NaSH 可以显著降低心肌梗死面积、降低氧化应激反应、改善血流动力学,而使用炔丙基甘氨酸抑制胱硫醚 γ -裂解酶减少内源性 H_2S 产生,导致大鼠离体心脏 MIRI 中梗死面积增加,外源性 L-半胱氨酸可通过抑制胱硫醚 γ -裂解酶而减轻 MIRI。说明内源性 H_2S 对 MIRI 具有保护作用。研究发现,外源性 H_2S 同样对 MIRI 有保护作用,在离体心脏中,20 $\mu\text{mol/L}$ 的 NaSH 预处理显著减少了心肌梗死面积,保留了心肌纤维的活性;而同时用线粒体解偶联剂 2,4 二硝基苯酚灌流大鼠心脏,NaSH 的心肌保护作用被抵消。提示外源性 NaSH 介导的心肌保护作用依赖于心肌线粒体的功能。因此,给予外源性 H_2S 和增加内源性 H_2S 的产生可能是治疗 MIRI 有效方法。

2 H_2S 减轻 MIRI 的机制

2.1 H_2S 抗氧化作用

研究^[3]表明,缺血再灌注后 ROS 的产生是心肌损伤的初始原因。MIRI 主要是由于缺血再灌注后,大量的氧自由基产生,超出了机体的清除能力,而氧化应激期间产生的大量 ROS 能够氧化膜脂质,将蛋白质氧化为无活性状态,并导致 DNA 链断裂,

所有这些都会导致正常细胞功能的损伤。 H_2S 是一种强还原剂,具有抗氧化作用,能清除体内的氧自由基^[12]。 H_2S 可以通过上调抗氧化防御来减轻氧化应激,同时, H_2S 可以通过增加谷氨酸诱导的氧化应激模型中的抗氧化剂谷胱甘肽来保护细胞免受损伤。说明, H_2S 对细胞保护作用与其抗氧化作用密切相关。

2.2 蛋白质硫疏基化

硫疏基化是一种新的翻译后修饰方式,通过在靶蛋白的特定半胱氨酸残基上生成一个过硫氢化部分或多硫化物来介导 H_2S 诱导的大部分细胞功能^[13]。Yu 等^[14]研究发现, H_2S 诱导的囊泡相关膜蛋白 3 (vesicle associated membrane protein 3, VAMP3)泛素化和降解能够延迟 db/db 小鼠心肌细胞中 CD36 的胞吐,减少心脏组织中液滴的形成, H_2S 通过其在 Cys115 上的硫疏基化上调 HMG-CoA 还原酶降解蛋白的表达,并导致心肌细胞中 VAMP3 泛素化和膜 CD36 表达升高,证明 H_2S 可能通过调节 HMG-CoA 还原酶降解蛋白硫疏基化作用控制心肌的脂肪酸摄取,从而减轻心肌损伤。随后,同一研究小组发现 H_2S 可以通过促进泛素特异性肽酶 8 和肌肉环指蛋白 1 的硫疏基化,预防糖尿病的心脏结构损伤。因此, H_2S 对心肌的保护作用可能与蛋白质硫疏基化有关。

2.3 抑制内质网应激

内质网应激参与 MIRI 的发生发展已被认识,鉴于内质网应激在 MIRI 中的重要作用,抑制内质网应激将成为 MIRI 的治疗策略^[15]。越来越多的证据表明, H_2S 对 MIRI 的保护作用与抑制内质网应激有关^[16]。Guo 等^[17]用棕榈酸诱导 AC16 心肌细胞构建体外心脏脂毒性模型结果发现,外源性 H_2S 预处理 AC16 心肌细胞可以延缓棕榈酸诱导的心脏损伤和凋亡,这与内质网应激抑制剂 4-苯基丁酸的作用相似,而内源性 H_2S 缺乏参与了脂毒性心肌损伤。此外,内质网应激相关蛋白在糖尿病大鼠心脏组织中表达增加,而腹腔注射 NaHS 通过抑制内质网应激标志物的 mRNA 表达改善心功能障碍和心肌超微结构损伤。说明外源性 H_2S 可通过抑制内质网应激对心肌损伤起保护作用。

2.4 抗炎作用

既往研究表明,炎症反应在 MIRI 的发生过程中起重要作用,一方面,炎症反应可以有效地减少细胞损伤和促进组织修复,但另一方面,由于细胞碎片和促炎细胞因子的释放,可能导致损伤进一步加重。因此,减轻炎症反应有利于 MIRI 的心肌保护^[18]。 H_2S 作为心血管系统重要的信号因子,可以诱导中

性粒细胞凋亡,并抑制白细胞和内皮细胞粘附分子的表达,从而减少白细胞浸润^[12]。有研究^[19]显示,白细胞介素 1(Interleukin-1, IL-1)、IL-10、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 在 MIRI 中显著升高,而在心肌再灌注前和再灌注期间给予 H_2S 能够阻止 NK- κ B 转位,导致促炎介质的数量减少。而外源性 H_2S 可能通过 CIRR-MAPK 信号通路保护 H9C2 心肌细胞免受高糖诱导的心肌损伤,主要与 H_2S 抑制中性粒细胞和白细胞外渗、抑制炎症细胞因子分泌,从而减少自由基产生的起到抗炎作用。

2.5 抑制细胞焦亡

焦亡是指细胞程序性死亡,其中经典途径依赖于 Caspase-1,而 NLRP3 炎症小体激活 Caspase-1,导致细胞肿胀溶解,并连续释放 IL-1 β 和 IL-18 是凋亡的基本特征^[20]。在 MIRI 中,内质网应激在损伤后显著增加,并介导心肌细胞焦亡。研究^[21]发现,在大鼠 MIRI 损伤模型中,NLRP3, pro-Caspase-1, Caspase-1 和 ASC 的蛋白和 mRNA 水平明显增高,而抑制 NLRP3 可以减轻内质网应激从而减轻心肌细胞焦亡。在大鼠心肌缺血和炎症损伤模型中, H_2S 可以通过凋亡相关斑点样蛋白 ASC 抑制 Caspase-1 活性和 Caspase-1 募集,从而减轻心肌细胞焦亡^[22]。 H_2S 还可以通过缺血再灌注诱导的 miR-1 表达和上调 Bcl-2 mRNA 和蛋白表达减轻心肌细胞焦亡^[23]。因此, H_2S 可以通过抑制细胞焦亡对 MIRI 发挥保护作用。

2.6 调节自噬

自噬对正常和疾病状态细胞生理的作用极其复杂,在心血管系统中起着有利有害的双重作用,它可以防御环境变化引起的细胞损伤,也可以在一定条件下诱导细胞主动死亡^[24]。近年来,越来越多的证据表明, H_2S 在许多病理过程中可上调或下调自噬,从而由有害作用转为有益作用有研究发现。Qiu 等^[25]使用 α -硫辛酸增加 H_2S 水平,发现 H_2S 可以激活 AMPK/mTOR 通路,降低血管平滑肌自噬相关标志物 LC₃BII/LC₃BI 和 Beclin-1 的表达,从而保护血管功能,证明了自噬在心血管系统中的作用。而在大鼠 MIRI 损伤模型中, H_2S 处理后,自噬相关蛋白 Beclin1 和 LC3-II 蛋白表达下调, p-mTOR 蛋白表达上调,细胞活力增加,LDH 降低;自噬抑制剂 3-MA 预处理心肌细胞,可减轻心肌细胞的 MIRI;而 mTOR 抑制剂雷帕霉素可减弱 H_2S 的心肌保护作用。证明了 H_2S 调节自噬对 MIRI 的保护作用。

3 H_2S 减轻 MIRI 的相关通路

3.1 Keap1/Nrf2 信号通路

Keap1/Nrf2 信号通路是细胞防御氧化应激损伤的最重要机制之一,该通路多种氧化应激相关的多种疾病有关^[26]。研究发现, H_2S 可上调心肌细胞 Nrf2 表达及其相关信号通路,还抑制内质网应激相关蛋白的表达和活性。Yao 等^[27]通过体外采用 H_2O_2 刺激心肌细胞模拟 MIRI 发现,人参三醇皂苷(Panaxatriol saponin, PTS)改善了 H_2O_2 诱导的心肌细胞损伤,提高了细胞活力,减少氧自由基的产生,促进超氧化物歧化酶-1,超氧化物歧化酶-2 和血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达;同时,PTS 可以通过直接阻断 Keap1 蛋白中 Nrf2 的结合位点而破坏 Keap1/Nrf2 的相互作用。在体内实验中,PTS 可通过 Keap1/Nrf2 信号通路减少 MIRI 大鼠心肌梗死面积,降低心肌标志物,减轻病理损伤。Zhang 等^[28]研究表明,在大鼠糖尿病心肌 MIRI 模型中, H_2S 可以通过增强和促进 SIRT1/Nrf2 信号通路介导的线粒体功能障碍和氧化应激对糖尿病大鼠 MIRI 起心肌保护作用。 H_2S 可激活糖尿病大鼠受损心肌 SIRT1,显著上调 Nrf2 及其下游介质 HO-1 的表达,同时, H_2S 可减少活性氧的产生,增加 ATP 的含量,维持线粒体酶活性,从而减小心肌梗死面积和减轻心肌损伤,改善心功能。但目前关于 H_2S 同时激活 Nrf2 和 ERK 的研究较少。因此,有必要进一步研究 H_2S 激活 Nrf2/ERK 的机制。

3.2 JAK2/STAT3 信号通路

JAK 和 STAT 是许多调节细胞生长、分化、存活和病原体抵抗信号通路中的关键部分,JAK 可通过细胞因子与细胞膜上的特异性受体结合而激活,从而诱导 STAT 磷酸化^[29]。JAK2/STAT3 信号通路作为细胞内传递信号的主链,在细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移及免疫应答等活动中起重要作用,该通路已在肿瘤中广泛研究^[30],但在心血管病中的研究并不多见。Yin 等^[31]通过构建大鼠 MIRI 模型和心肌缺氧复氧模型发现,JLX001 可显著改善大鼠左室功能,降低心肌梗死面积,增加大鼠心脏组织和 H9C2 细胞的超氧化物歧化酶活性、Bcl-2、p-JAK2、p-STAT3 蛋白的表达;而这些作用可被 JAK/STAT 通路的特异性抑制剂 AG490 逆转,证明了 JAK2/STAT3 通路在 MIRI 中的作用。而 H_2S 处理可通过激活 JAK2/STAT3 信号通路有效保护大鼠离体心脏 MIRI,显著改善缺血再灌注大鼠的心脏功能恢复,降低梗死面积和凋亡指数,而 H_2S 对

MIRI 心肌的保护作用同样可被 JAK/STAT 通路抑制剂 AG490 可阻断。

3.3 PI3K/SGK1/GSK3β 信号通路

PI3K 蛋白家族参与细胞存活、生长、代谢和血糖稳态等多种细胞功能的调控,PI3K 激酶活性升高与癌症、缺血性疾病等密切相关^[32]。SGK1 是 PI3K 下游广泛表达的丝氨酸/苏氨酸激酶,GSK3β 是 SGK1 的重要下游靶点,研究^[33]报道,GSK3β 可以通过调节自噬来减轻 MIRI。在心肌缺氧/复氧损伤模型中,心肌细胞自噬显著增加,但给予 H₂S 可显著下调其自噬的表达,通过 LY294002(PI3K 抑制剂)可增强自噬并减弱 H₂S 的抗自噬作用,然而,TWS119(GSK3β 抑制剂)阻断 GSK3β 产生了相反的作用;此外,缺氧/复氧处理乳鼠心肌细胞时,心肌细胞活力降低,细胞损伤加重,而 H₂S 显著逆转这种情况,阻断 PI3K 或敲低 SGK1 加重了 HR 损伤,减弱了 H₂S 的保护作用,而阻断 GSK3β 同样产生了相反的作用。证明 H₂S 可通过 PI3K/SGK1/GSK3β 信号通路抑制缺氧/复氧乳鼠心肌细胞自噬,发挥心肌保护作用。

3.4 JNK 信号通路

JNK 是 MAPK 通路的重要分支之一,它在细胞周期、生殖、凋亡和细胞应激等多种生理和病理过程中起重要作用^[34]。研究^[35-36]发现,JNK 信号通路在神经系统疾病、肿瘤、糖尿病、缺血再灌注损伤等多种病理生理改变中发挥重要作用。Li 等^[37]通过构建大鼠心肌损伤模型发现,H₂S 可以显著改善大鼠心肌损伤,且心肌组织中磷酸化 JNK2 蛋白含量下降,超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶水平显著增高,而丙二醛含量显著降低,证明 H₂S 抑制 JNK 通路活性,降低其磷酸化水平,下调 JNK2 蛋白表达水平,从而保护心肌缺血再灌注损伤。

4 展望

综上,H₂S 对 MIRI 具有保护作用,H₂S 的作用机制可能与减少氧自由基产生、减轻自噬、内质网应激、炎症等有关,其可能通路包括 Keap1/Nrf2 信号通路、JAK2/STAT3 信号通路、PI3K/SGK1/GSK3β 信号通路、JNK 信号通路等。H₂S 有望应用于临床,为 MIRI 提供一种更方便、副作用更小的治疗方法。

参考文献

[1] Gao Y, Shi H, Dong Z, *et al.* Current knowledge of pyroptosis in heart diseases [J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2022, 171: 81—89.
[2] Zhang D, Wu H, Liu D, *et al.* Research progress on the mecha-

nism and treatment of inflammatory response in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *The Heart Surgery Forum*, 2022, 25(3): E462-E468.
[3] Pedriali G, Ramaccini D, Bouhamida E, *et al.* Perspectives on mitochondrial relevance in cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2022, 10: 1082095.
[4] Zhang Z, Lin Y, Li Z, *et al.* Bright chemiluminescent dioxetane probes for the detection of gaseous transmitter H₂S [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2021, 46: 128148.
[5] Ansari M, Prem PN, Kurian GA. Hydrogen sulfide postconditioning rendered cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury is compromised in rats with diabetic cardiomyopathy [J]. *Microvascular Research*, 2022, 141: 104322.
[6] Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, *et al.* An updated insight into molecular mechanism of hydrogen sulfide in cardiomyopathy and myocardial ischemia/reperfusion injury under diabetes [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 651884.
[7] Zhang Q, Wang L, Yin Y, *et al.* Hydrogen sulfide releasing hydrogel for alleviating cardiac inflammation and protecting against myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2022, 10(28): 5344—5351.
[8] Wu D, Gu Y, Zhu D. Cardioprotective effects of hydrogen sulfide in attenuating myocardial ischemia-reperfusion injury (Review) [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2021, 24(6): 875.
[9] Ertugrul IA, van Suylen V, Damman K, *et al.* Donor heart preservation with hydrogen sulfide: a systematic review and meta-analysis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(11): 5737.
[10] Elrod JW, Calvert JW, Morrison J, *et al.* Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(39): 15560—15565.
[11] Jeddi S, Gheibi S, Kashfi K, *et al.* Dose-dependent effects of long-term administration of hydrogen sulfide on myocardial ischemia-reperfusion injury in male wistar rats; modulation of RKIP, NF-κB, and oxidative stress [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(4): 1415.
[12] Zhang ML, Peng W, Ni JQ, *et al.* Recent advances in the protective role of hydrogen sulfide in myocardial ischemia/reperfusion injury: a narrative review [J]. *Medical Gas Research*, 2021, 11(2): 83—87.
[13] Kimura H. Signalling by hydrogen sulfide and polysulfides *via* protein S-sulfuration [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2020, 177(4): 720—733.
[14] Yu M, Du H, Wang B, *et al.* Exogenous H₂S induces Hrd1 S-sulfhydration and prevents CD36 translocation *via* VAMP3 ubiquitylation in diabetic hearts [J]. *Aging and Disease*, 2020, 11(2): 286.
[15] Zhou G, Peng Y, Guo M, *et al.* Esomeprazole inhibits endoplasmic reticulum stress and ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2022, 627: 84—90.
[16] Nie C, Ding X, Rong A, *et al.* Hydrogen gas inhalation allevi-

- ates myocardial ischemia-reperfusion injury by the inhibition of oxidative stress and NLRP3-mediated pyroptosis in rats[J]. Life Sciences, 2021, 272: 119248.
- [17] Guo R, Wu Z, Jiang J, *et al.* New mechanism of lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy: Deficiency of Endogenous H₂S Production and ER stress[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2017, 162: 46—52.
- [18] Zhang P, Yu Y, Wang P, *et al.* Role of hydrogen sulfide in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2021, 77(2): 130—141.
- [19] Li J, Ma X, Yang J, *et al.* Lupeol alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by regulating NF- κ B and Nrf2 pathways[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2022, 50(5): 1269—1280.
- [20] Ju J, Liu Y, Liang H, *et al.* The role of pyroptosis in endothelial dysfunction induced by diseases[J]. Frontiers in Immunology, 2023, 13: 1093985.
- [21] Luan F, Lei Z, Peng X, *et al.* Cardioprotective effect of cinnamaldehyde pretreatment on ischemia/reperfusion injury *via* inhibiting NLRP3 inflammasome activation and gasdermin D mediated cardiomyocyte pyroptosis [J]. Chemico-Biological Interactions, 2022, 368: 110245.
- [22] Luo B, Huang F, Liu Y, *et al.* NLRP3 inflammasome as a molecular marker in diabetic cardiomyopathy [J]. Frontiers in Physiology, 2017, 8: 519.
- [23] Wu MZ, Fu T, Chen JX, *et al.* LncRNA GOLGA2P10 is induced by PERK/ATF4/CHOP signaling and protects tumor cells from ER stress-induced apoptosis by regulating Bcl-2 family members[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(4): 276.
- [24] Luo W, Gui DD, Yan BJ, *et al.* Hydrogen sulfide switch phenomenon regulating autophagy in cardiovascular diseases[J]. Cardiovascular Drugs and Therapy, 2020, 34(1): 113—121.
- [25] Qiu X, Liu K, Xiao L, *et al.* Alpha-lipoic acid regulates the autophagy of vascular smooth muscle cells in diabetes by elevating hydrogen sulfide level[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 2018, 1864(11): 3723—3738.
- [26] Yarmohammadi F, Hayes AW, Karimi G. The cardioprotective effects of hydrogen sulfide by targeting endoplasmic reticulum stress and the Nrf2 signaling pathway: a review[J]. BioFactors, 2021, 47(5): 701—712.
- [27] Yao H, Xie Q, He Q, *et al.* Pretreatment with panaxatriol saponin attenuates mitochondrial apoptosis and oxidative stress to facilitate treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury *via* the regulation of Keap1/Nrf2 activity[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2022, 2022: 9626703.
- [28] Zhang J, Cai X, Zhang Q, *et al.* Hydrogen sulfide restores sevoflurane postconditioning mediated cardioprotection in diabetic rats; Role of SIRT1/Nrf2 signaling-modulated mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. Journal of Cellular Physiology, 2021, 236(7): 5052—5068.
- [29] Agashe RP, Lippman SM, Kurzrock R. JAK; not just another kinase[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2022, 21(12): 1757—1764.
- [30] Huang B, Lang X, Li X. The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 1023177.
- [31] Yin Q, Zhao B, Zhu J, *et al.* JLX 001 improves myocardial ischemia-reperfusion injury by activating Jak2-Stat3 pathway [J]. Life Sciences, 2020, 257: 118083.
- [32] Hao C, Wei Y, Meng W, *et al.* PI3K/AKT/mTOR inhibitors for hormone receptor-positive advanced breast cancer [J]. Cancer Treatment Reviews, 2025, 132: 102861.
- [33] Ghafouri - Fard S, Khanbabapour Sasi A, Hussen BM, *et al.* Interplay between PI3K/AKT pathway and heart disorders [J]. Molecular Biology Reports, 2022, 49(10): 9767—9781.
- [34] Wu Q, Wu W, Fu B, *et al.* JNK signaling in cancer cell survival [J]. Medicinal Research Reviews, 2019, 39(6): 2082—2104.
- [35] Latham SL, O'Donnell YEI, Croucher DR. Non-kinase targeting of oncogenic c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling; the future of clinically viable cancer treatments[J]. Biochemical Society Transactions, 2022, 50(6): 1823—1836.
- [36] de los Reyes Corrales T, Losada-Pérez M, Casas-Tintó S. JNK pathway in CNS pathologies [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(8): 3883.
- [37] Li HW, Xiao FY. Effect of hydrogen sulfide on cardiomyocyte apoptosis in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury *via* the JNK signaling pathway[J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2020, 24(4): 2054—2061.
- (收稿日期: 2025—11—27 修回日期: 2025—12—19)