



肺动脉高压右心重构中心肌细胞的细胞死亡途径: 探索重塑之路

王尚^{1†}, 徐唯傑^{2†}, 何雯妮³, 胡肖依¹, 屈奕阳³, 刘雨杨³, 颜艺⁴, 姜蓉^{1*}

1. 同济大学医学院, 同济大学附属上海市肺科医院肺循环科, 上海 200433;

2. 同济大学医学院, 同济大学附属上海市肺科医院检验科, 上海 200433;

3. 同济大学医学院, 上海 200092;

4. 国家儿童医学中心(上海), 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心心脏中心和上海市小儿先天性心脏病研究所, 上海 200127

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: listening39@163.com

2023-08-30 收稿, 2023-12-18 修回, 2023-12-21 接受, 2023-12-25 网络版发表

国家自然科学基金(81700045, 82200065)、上海市肺科医院(FKLY20011)、上海市宝山区科学技术委员会(2023-E-30)、上海市卫生健康青年人才计划(2022YQ070)和上海市肺科医院临床研究基金(SKPY2021004)资助

摘要 细胞死亡对于机体生长、发育和调节稳态非常关键,是心脏病理学中的一个基本过程. 证据表明,在各种心血管系统疾病中,细胞凋亡、坏死性凋亡、线粒体通透性改变驱动的坏死、焦亡、铁死亡以及自噬等死亡方式在心脏重构、心力衰竭过程中起着重要作用. 随着肺动脉高压的进展,右心室发生失代偿性肥大,最终导致心室衰竭并伴随着心肌细胞死亡. 因此,探讨此过程中心肌细胞死亡的具体机制对于改善患者预后意义重大. 本文综述了各种心肌细胞死亡方式的信号通路和各种细胞死亡方式的检测、评估方法,总结了肺动脉高压中心肌细胞死亡方式的有关研究现状,讨论了针对不同细胞死亡方式研究对于肺动脉高压靶向治疗的研究前景.

关键词 肺动脉高压, 凋亡, 坏死性凋亡, 线粒体通透性改变驱动的坏死, 焦亡, 铁死亡

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种导致肺血管重构和右心衰竭的疾病^[1]. 未经治疗的PAH患者仅有2.8年的中位生存时间,严重威胁其身心健康^[2,3]. 虽然新型靶向药物改善了PAH患者的预后,但仍有许多患者出现右心功能不全、运动耐力下降、生活质量降低甚至死亡. 在疾病初期,右心室适应性向心性肥厚并保持正常的心输出量,但随着疾病进展,右心室会失代偿性肥大,最终导致右心衰竭和心肌细胞死亡,这也是大多数PAH患者死亡的主要原因^[4].

细胞死亡在机体的生长、发育和调节稳态等方面起重要作用,可以由物理、化学或生物损伤直接引起,使细胞功能和结构严重受损,是不可逆转的过程. 根据

细胞形态学变化和DNA碎片状态,细胞死亡被分为意外性细胞死亡(accidental cell death, ACD)和调节性细胞死亡(regulatory cell death, RCD). ACD是一种不受控制的过程,由致命刺激触发,而RCD研究最广泛也是当前研究热点,其涉及特定效应分子的信号传导级联事件,可以通过药物或基因干预来改变其过程. 1972年, Kerr等人^[5]创造性地使用了“细胞凋亡”这一术语,用以描述一种不会引发免疫激活的调节性细胞死亡,开启了研究细胞死亡的新阶段. 后来,人们逐渐发现了其余多种形式的细胞死亡,包括坏死性凋亡(necroptosis)、自噬(autophagy)、焦亡(pyroptosis)以及铁死亡(ferroptosis)等^[6],这些不同形式的细胞死亡具有特定的分子

引用格式: 王尚, 徐唯傑, 何雯妮, 等. 肺动脉高压右心重构中心肌细胞的细胞死亡途径: 探索重塑之路. 科学通报, 2024, 69: 1725–1741

Wang S, Xu W J, He W N, et al. Unravelling the mechanisms underlying cardiomyocyte death in right ventricular remodelling during pulmonary arterial hypertension: Deciphering the pathway towards cardiac remodelling (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 1725–1741, doi: [10.1360/TB-2023-0909](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0909)

机制和生理功能. 2018年细胞死亡命名委员会(Nomenclature Committee on Cell Death, NCCD)对细胞死亡进行了重新定义, 将RCD分为12种方式^[7], 即内源性凋亡(intrinsic apoptosis)、外源性凋亡(extrinsic apoptosis)、线粒体通透性转变(mitochondrial permeability transition, MPT)驱动的坏死(MPT-driven necrosis)、坏死性凋亡(necroptosis)、铁死亡(ferroptosis)、焦亡(pyroptosis)、PARP1(poly ADP-ribose polymerase)依赖的死亡(parthanatos)、细胞侵入性死亡(entotic cell death)、网状细胞死亡(netotic cell death)、溶酶体依赖性细胞死亡(lysosome-dependent cell death)、自噬依赖性细胞死亡(autophagy-dependent cell death)及免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death). 目前通常认为, RCD由一组在发育和免疫反应中起重要作用且进化保守的途径介导, 其诱导和执行涉及一系列复杂的分子信号, 并主要通过形成信号放大复合物来调节.

对于心血管系统疾病, 细胞死亡在心肌梗死和心肌缺血再灌注损伤中的作用已被广泛研究^[8,9]. 在报道的多种细胞死亡形式中, 心脏中存在6种主要形式, 包括细胞凋亡(apoptosis)、坏死性凋亡、线粒体通透性转变驱动的坏死、焦亡、铁死亡和自噬. 作为预后极差的一种心血管系统疾病, 在PAH右心重构过程中, 心肌细胞的死亡方式相关研究目前相对有限, 对该过程中究竟出现哪些死亡方式或何种死亡方式占主要地位尚缺乏统一研究结论. 此外, 探讨心肌细胞死亡方式和具体机制有助于右心重构从基础到临床的转化. 因此, 本文旨在全面评述PAH右心重构过程中心肌细胞的不同死亡方式和通路, 并介绍各种死亡方式的检测方法, 同时探讨调控心肌细胞死亡的治疗潜力, 通过总结和描述这6种形式的心肌细胞死亡方式, 为进一步研究右心重构障碍并寻求新型治疗方法提供理论基础, 为临床医生和基础研究人员提供最佳实践参考.

1 凋亡与PAH右心重构中的心肌细胞死亡

1.1 凋亡的信号通路

细胞凋亡是心肌细胞死亡方式中最为广泛研究的方式之一, 是一种细胞按照自身控制的程序发生死亡的过程. 在心力衰竭过程中, 持续的心肌细胞凋亡会导致病情恶化. 凋亡途径包括外源性途径(死亡受体途径)和内源性途径(线粒体途径), 这两个途径相互联系、共同参与调节细胞凋亡^[10](图1).

外源性途径始于细胞表面的死亡受体, 如Fas、肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)、死亡受体家族(death receptor, DR)以及它们的相关配体, 其中以Fas介导的凋亡最具代表性^[11,12]. 在凋亡过程中, Caspase属于半胱氨酸蛋白酶家族, 在凋亡过程中起着关键作用. 接头蛋白(FADD/TRADD)招募Caspase家族成员(包括Caspase-8和/或Caspase-10), 从而形成死亡诱导信号复合物. 随后, Caspase-8发生寡聚化并通过自催化被激活, 进而引发下游级联反应^[13,14]. 激活的Caspase-8/10会切割其他Caspase家族成员(如Caspase-3/6/7)的前体, 使它们转变为活性形式. 这些活化的Caspase会导致细胞内各种结构(如细胞骨架和细胞核)的降解.

细胞在受到内部凋亡刺激因子的作用时, 会通过内源性凋亡途径激活细胞内部的线粒体凋亡机制, 从而引发细胞凋亡. 内源性凋亡是由细胞内部的应激或损伤信号(如内质网应激、氧化应激、DNA损伤)触发, 并在线粒体水平上汇聚并启动下游信号级联^[15]. 当接收到凋亡信号刺激时, Bcl-2家族中的促凋亡蛋白, 如BCL2相关X蛋白(BCL2 associated X, Bax)和抗凋亡蛋白, 如B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)之间相互作用, 在线粒体膜中形成离子通道, 改变膜通透性^[16]. 此外, Bcl-2家族蛋白还与其他孔蛋白相互作用, 诱导线粒体通透性转换孔的开放, 使细胞质和线粒体基质内的离子动态流动, 形成高渗状态^[17]. 这种增加的线粒体膜通透性和降低的膜电位, 导致促凋亡因子(如细胞色素C、凋亡诱导因子、半胱氨酸蛋白酶激活剂、丝氨酸蛋白酶和线粒体核酸内切酶等)从线粒体释放到胞质中. 细胞色素C与凋亡酶激活因子(apoptosis protease activating factor-1, APAF-1)形成凋亡复合物, 然后招募并激活Pro-Caspase-9, 进而激活Caspase 9^[18,19]. Caspase-9进一步激活效应Caspase-3和Caspase-7, 启动Caspase级联反应, 切割细胞内的底物, 最终导致细胞凋亡^[20].

1.2 细胞凋亡的形态学变化及常用检测方式

凋亡细胞表现出胞质皱缩、质膜出芽、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)外翻、染色质浓缩和DNA断裂等的超微形态学特征. 凋亡起始时, 细胞体积减小, 细胞质密度增加, 微绒毛消失, 与周围细胞分离, 内质网扩张成泡状并与细胞膜融合, 形成突起. 核染色质聚集于核膜周边, 核仁裂解, 胞膜皱缩内陷, 形成含有

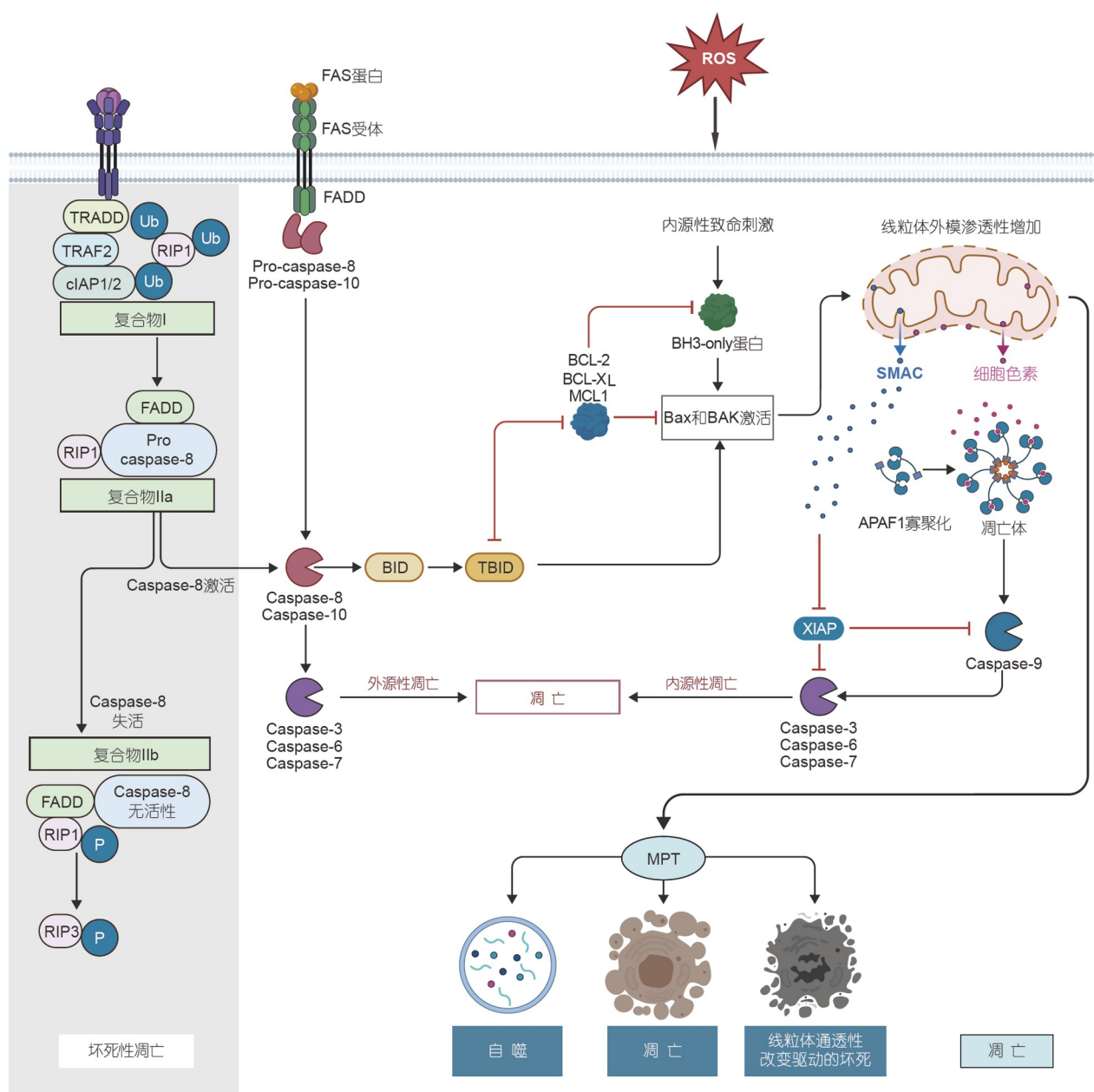


图 1 凋亡、坏死性凋亡和线粒体通透性转变驱动性坏死在心肌细胞死亡中的机制及相互关系。APAF1: 凋亡蛋白酶激活因子-1; BAK: Bcl2拮抗剂1; Bax: Bcl2相关X蛋白; BCL-2: B淋巴细胞瘤-2; BCL-XL: BCL-XL蛋白; BH3-only proteins: BH3-only蛋白; BID: BH3相互作用域死亡激动剂; cIAP1/2: 细胞凋亡抑制因子1和2; Caspase: 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶; FADD: Fas相关死亡域蛋白; MCL1: MCL1凋亡调节剂; RIP: 受体相互作用蛋白; SMAC: 第2个线粒体衍生的半胱天冬蛋白酶激活剂; TBID: BID的截短形式; TRADD: 肿瘤坏死因子受体相关死亡域蛋白; TRAF2: 肿瘤坏死因子受体相关因子2; XIAP: X连锁凋亡抑制蛋白

Figure 1 Mechanisms and interconnections of apoptosis, necroptosis, and mitochondrial permeability transition-driven necrosis in cardiomyocyte death. APAF1: Apoptosis protease activating factor-1; BAK: BCL2 antagonist/killer 1; Bax: BCL2 associated X; BCL-2: B-cell lymphoma-2; BCL-XL: BCL2-like 1; BH3-only proteins: Bcl-2 homology domain only proteins; BID: BH3 interacting domain death agonist; cIAP1/2: cellular inhibitor of apoptosis 1/2; Caspase: Cysteiny aspartate specific proteinase; FADD: Fas-associated protein with death domain; MCL1: MCL1 apoptosis regulator; RIP: Receptor-interacting protein; SMAC: Second mitochondria-derived activator of caspases; TBID: Truncated form of BID; TRADD: TNFR-associated death domain; TRAF2: TNFR-associated factors 2; XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein

DNA和细胞器的泡状小体。细胞膜保持完整, 不会引起炎症反应^[21]。

由于细胞在凋亡过程中经历一系列特征性变化, 因此细胞凋亡的检测方法基于这些细胞特殊的形态学

和生物化学改变. 根据不同的应用, 可以将其分为细胞形态学检测和生物化学检测.

(1) 细胞形态学检测. 细胞凋亡的形态学变化可以通过光学、电子和荧光显微镜观察, 包括核膜破坏、染色质浓缩、线粒体肿胀和细胞核裂解等特征. 细胞凋亡形态学检测简单、直观且准确, 但缺乏判断标准、主观性强, 不适用于定量和大样本检测, 耗时且需要精力(表1).

(2) 生物化学检测. 目前有多种生物化学方法可用于检测细胞凋亡(表1). 常用的方法之一是TUNEL染色和DNA片段检测法. 在细胞凋亡中, DNA断裂产生3'-OH末端. 通过TUNEL染色将衍生物标记在DNA的3'-OH末端, 如脱氧核糖核苷酸、荧光素等, 用于检测凋亡细胞. 凋亡时, DNA片段以200 bp倍数大小断裂, 通过凝胶电泳可判断细胞是否发生凋亡^[22].

在细胞凋亡中, PS会在细胞凋亡早期外翻到细胞表面. 磷脂结合蛋白是一种与PS结合的蛋白质, 可作为早期凋亡的敏感指标. 碘化丙啶是一种核酸染料, 只能穿过受损细胞膜并结合到细胞核. 联合使用可以区分早期凋亡细胞、晚期凋亡细胞和死细胞^[23,24]. 此外, 通过蛋白免疫印迹技术检测凋亡相关蛋白(如Caspase家族和Bcl-2家族), 计算Bcl-2/Bax比值可评估细胞凋亡程度. 免疫组化或荧光染色则用于观察细胞色素C的定位, 以判断凋亡的发生. 这些方法对深入了解关键分子在细胞凋亡过程中的动态变化、揭示凋亡机制的重要信息有重要作用^[11,15].

1.3 心肌细胞凋亡与PAH右心重构

目前, 心血管疾病中细胞凋亡的研究主要关注左心室心肌细胞凋亡, 如高血压和心肌梗死引起的凋亡^[25-27]. 对于PAH是否导致右心室心肌细胞凋亡以及其在疾病进展中的作用, 研究报道较少. PAH导致右心室衰竭涉及复杂的分子生物学过程, 包括肺血管重塑和心肌细胞凋亡增加. 当肺动脉压力升高时, 右心室首先发生代偿性肥大, 随后心肌细胞数量减少, 包括坏死和凋亡, 导致右心室功能逐渐恶化^[28].

此外, 在PAH患者中, 心肌细胞凋亡被认为是心肌肥大的重要原因, 并且可作为不良重塑程度和心力衰竭发生的预测因素^[3,29]. 最近的研究指出, 在野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导的PAH(MCT-PAH)大鼠模型中, 心肌细胞凋亡作为一个高度调控的细胞死亡过程, 在PAH的心脏重构中可能发挥重要作用^[30]. 甜菜碱可

以通过调节Rho-A/ROCK信号通路来减轻PAH大鼠右心室衰竭^[31]. 对大鼠右心室重塑和心肌细胞凋亡模型的研究果显示到, 心阳片显著降低了Bax/Bcl-2比值以及Caspase-3的表达水平, 提示心阳片可能潜在地抑制内源性凋亡引起的心肌细胞死亡, 并且在减轻慢性缺氧诱导的右心室重构方面具有一定的潜力^[32].

2 坏死性凋亡与PAH右心重构中的心肌细胞死亡

2.1 坏死性凋亡的信号通路

当经典细胞凋亡途径被抑制时会发生坏死性凋亡^[33]. 经典细胞凋亡依赖于Caspase家族的激活, 但在缺乏或抑制Caspase酶活性时, 经典细胞凋亡被抑制, 坏死性凋亡作为一种替代途径被激活, 其特征与凋亡和坏死的某些特征相似. 受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)、RIPK3及其底物混合谱系激酶结构域样假激酶(Mixed lineage kinase domain like pseudokinase, MLKL)是坏死性凋亡途径的关键分子. 通过配体依赖性的细胞表面死亡受体, 如Fas、TNFR1、干扰素受体(interferon- α/β receptor, IFNR)、Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)或细胞内RNA/DNA感受器的激活, 可以启动坏死性凋亡途径, 其中以TNFR1介导的坏死性凋亡最具代表性^[34-38].

TNF(tumor necrosis factor)刺激TNFR1能够引起3种功能结果: (1) 依赖于不同调节蛋白的组装, 最终导致NF- κ B介导的炎症; (2) Caspase-8介导的凋亡; (3) 在Caspase-8被抑制时激活坏死性凋亡替代途径. 当TNF α 与TNFR1结合时, 快速形成复合物I, 其中包含TRADD、FADD、RIPK1、TRAF2/TRAF5和CIAP1/CIAP2等调节蛋白. TRAF2的Ser11磷酸化促进RIPK1泛素化, 招募激活下游的I κ B激酶(IKK)复合体, 导致NF- κ B的激活, 并阻止RIPK1与FADD和Caspase-8的相互作用. 这种情况下, Caspase-8和凋亡抑制蛋白c-FLIP(L)形成异二聚体, 抑制细胞凋亡, 使Caspase-8无法被激活^[39]. 当Caspase-8被抑制或阻断时, 会形成复合物IIb. 失活的Caspase-8通过磷酸化RIP1来促进坏死性凋亡, 并进一步促使RIP3的磷酸化. 磷酸化的RIP3导致MLKL的磷酸化, 从而引起MLKL的寡聚化, 转位到细胞膜上, 并释放损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs), 最终触发坏死性凋亡(图1).

尽管RIPK3和RIPK1都是诱导坏死性凋亡所必需

表 1 各种心肌细胞死亡特征性改变及检测方式^{a)}

Table 1 Characteristic changes and detection methods of cardiomyocyte death

细胞死亡方式以及形态学改变	检测方法	评估指标
凋亡(胞质皱缩, 质膜出芽, PS外翻, 染色质浓缩和DNA断裂)	(1) 影像观察	
	显微镜下观察细胞形态的变化	细胞皱缩、染色质收缩
	Tunel染色	DNA内切酶被激活, 切断核小体间基因组DNA, DNA片段化
	Annexin V-FITC检测	早期凋亡PS外翻于细胞膜, Annexin V-FITC与其结合呈绿色荧光; 凋亡晚期丧失细胞膜完整性, 碘化丙啶染色呈现红色荧光
	(2) 生物化学检测	
	DNA片段检测法(核酸电泳检测)	DNA片段化
	蛋白免疫印迹/免疫组织化学	Caspase家族蛋白的前体和剪接体的表达水平
	蛋白免疫印迹/免疫组织化学	PARP蛋白的前体和剪接体的表达水平
	蛋白免疫印迹/免疫组织化学	促凋亡蛋白或抑凋亡蛋白的表达水平
坏死性凋亡(细胞和细胞器同时发生肿胀, 质膜遭到破坏, PS暴露和细胞器破裂, 导致细胞内容物泄漏)	(1) 影像观察	
	显微镜下观察细胞形态的变化	细胞肿胀, 线粒体和内质网质量损失, 质膜完整性破坏
	Annexin V/PI 染色分析	细胞完整性丧失, 质膜破裂
	(2) 生物化学检测	
	免疫荧光检测坏死小体形成	RIP3、MLKL或RIP1-RIP3的共定位
	蛋白免疫印迹/免疫细胞化学法	MLKL的膜移位变化
	乳酸脱氢酶测定	乳酸脱氢酶释放比色分析反映质膜破坏程度
	蛋白免疫印迹/免疫组织化学法	RIP3和MLKL蛋白的磷酸化水平
	蛋白免疫印迹/免疫组织化学法	MLKL四聚体、八聚体的表达水平
	免疫共沉淀法	RIP1-RIP3和RIP3-MLKL之间的相互作用
线粒体通透性转变驱动的坏死(线粒体肿胀, 线粒体外膜破裂)	蛋白免疫印迹法	胞膜和胞质中MLKL的蛋白水平
	(1) 影像观察	
	显微镜下观察细胞内线粒体形态变化	线粒体肿胀
	(2) 生物化学检测	
	电位染料或基于罗丹明的荧光分子法	$\Delta\Psi_m$ 下降
	Ca^{2+} 保留能力测定	Ca^{2+} 保留能力下降
	(1) 影像观察	
	显微镜下观察细胞形态的变化	细胞特征性的形态学改变
	免疫荧光染色法	焦亡细胞中关键蛋白(GSDMD和GSDME)的定位和表达水平
焦亡(质膜完整性丧失, 细胞肿胀和细胞膜破裂, 伴随核凝聚、炎症因子和细胞内DAMPs的释放)	(2) 生物化学检测	
	乳酸脱氢酶活性或浓度变化测定	乳酸脱氢酶的释放量分析焦亡程度
	实时荧光定量PCR技术/蛋白免疫印迹/ELISA法	焦亡基因(Caspase-1/4/5/11、GSDMD、NLRP3等)表达水平
	比色法	焦亡反应的指标——Caspase酶活性
	(1) 影像观察	
	显微镜下观察细胞形态的变化	细胞特征性的形态学改变
	(2) 生物化学检测	
	乳酸脱氢酶检测或细胞核荧光染色标记法(如碘化丙锭、SYTOX Green等)	细胞活性
	荧光探针法(C11-BODIPY581/591、Click-iT、LAA、Liperfluo等)、化学发光(TBARS assay、DNPH等)、ELISA、液相色谱-质谱联用仪技术	脂质过氧化水平
	荧光探针法(如Calcein-AM)、化学反应法(如普鲁士蓝染色法)和电感耦合等离子体质谱法(如ICP-MS)	细胞内铁含量变化
铁死亡(线粒体皱缩、线粒体嵴减少、膜密度增加、线粒体膜破裂; 细胞核正常; 细胞膜密度增加崩解, 细胞变小变圆且相互之间分离)	GSH试剂盒、胱氨酸摄取活性检测	谷胱甘肽代谢通路相关分子的检测
	荧光探针或线粒体特异性探针(如MitoSOX)法	活性氧的表达水平
	蛋白免疫印迹/免疫组织化学法	铁死亡相关蛋白(GSH、GPX4、SLC7A11、TFR1、ALOX12、iPLA2B、Keap1-NRF2、ACSL4等)表达水平

(续表1)

细胞死亡方式以及形态学改变	检测方法	评估指标
自噬(初期, 细胞上出现隔离膜, 细胞内观察到新月状双层膜; 中期, 自噬小体形成, 双层膜或多层膜包裹形成液泡状的自噬体; 晚期, 自噬溶酶体出现, 可观察到单层膜)	(1) 影像观察	透射电子显微镜可发现隔离膜、自噬小体、自噬溶酶体形成 内源性LC3的强度和分布变化
	观察细胞形态的变化	
	细胞免疫荧光法	特异性标记自噬体
	(2) 生物化学检测	
	单丹磺酰尸胺染色法	基于自噬相关蛋白的降解程度评估自噬活性
	自噬通量分析法(同位素标记自噬底物的降解能力等)	
	LC3蛋白转换实验	标记自噬体相关蛋白LC3
	荧光探针法	溶酶体功能检测
	蛋白免疫印迹/免疫组织化学法	自噬相关蛋白(LC3-I/II、Beclin、Atg5、Atg7等)表达水平

a) Atg: 自噬相关蛋白(autophagy related protein); ACSL4: 长链酰基辅酶A合成酶-4(acyl-CoA synthetase long chain family member 4); ALOX12: 花生四烯酸12-脂氧合酶, 12S型(arachidonate 12-lipoxygenase, 12S type); DAMPs: 损伤相关的分子模式(damage associated molecular patterns); ELISA: 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay); GPX4: 谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4); GSH: 谷胱甘肽(glutathione); iPLA2B: 钙非依赖性磷脂酶A2 β (phospholipase A2, calcium independent); Keap1: Kelch样环氧丙烷相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein-1); LC3: 微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein1 light chain 3); MLKL: 混合谱系激酶结构域样假激酶(mixed lineage kinase domain like pseudokinase); NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3); NRF2: 核因子-红血球2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2); PARP: 多聚ADP核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase); PS: 磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine); RIP1: 受体相互作用蛋白1(receptor-interacting protein kinase 1); RIP3: 受体相互作用蛋白3(receptor-interacting protein kinase 3); SLC7A11: 溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7 member 11); TFR1: 转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1); $\Delta\Psi_m$: 线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential)

的, 但当RIPK3在细胞中过度表达时, 它本身就能够促进坏死性凋亡。某些替代受体/配体相互作用, 如双链RNA或脂多糖刺激TLR3/TLR4, 或由DNA依赖的干扰素调节因子激活物(DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors, DAI)感知病毒DNA, 会导致TRIF-RIPK3复合体或DAI-RIPK3复合体以及RIPK1非依赖性复合体的形成。激活的RIPK3通过磷酸化MLKL, 在诱导坏死性凋亡过程中发挥关键作用。

2.2 坏死性凋亡的形态学变化和常用的检测方式

在坏死性凋亡过程中, 细胞经历了与凋亡有明显差别的一些形态变化。相较于细胞凋亡过程中的细胞收缩现象, 坏死性凋亡时细胞也会出现相应的超微形态学改变, 表现为细胞迅速肿胀, 同时细胞器也会发生肿胀。此外, 坏死性凋亡的细胞并不会形成质膜上的泡状结构, 而是经历早期质膜破坏、PS暴露以及细胞器破裂等过程, 导致细胞内部物质泄漏, 进而引发炎症反应。这些形态变化与凋亡过程中的细胞收缩和质膜泡状结构形成有明显区别, 为识别和研究坏死性凋亡提供了重要线索。

各种细胞死亡方式的形态学、生化和分子特征并非完全独立存在。随着时间的推移, 细胞很容易从凋亡转变为坏死性凋亡, 或在细胞凋亡后期发生继发性坏死性凋亡^[40,41]。因此, 在识别坏死性凋亡过程中, 应结

合特异性坏死的生物标志物与传统的细胞死亡检测方法。坏死性凋亡的特征包括RIPK3介导的MLKL蛋白磷酸化和聚集, 以及细胞肿胀和质膜完整性丧失等形态学变化。通过检测相关标志物和观察细胞形态学特征, 可以识别和研究坏死性凋亡过程^[42](表1)。

2.3 坏死性凋亡与PAH右心重构

PAH大鼠右心室中出现了磷酸化RIPK3和磷酸化MLKL的激活, 并且Caspase-8的活性受到显著抑制, 提示坏死性凋亡在PAH对右心室的损伤中扮演重要角色^[43]。然而, 这种被动激活的程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)模式是否影响PAH的进展值得深入研究。此外, 在MCT-PAH大鼠模型中, 随着疾病严重程度增加, 右心室肥厚程度明显。在右心室中观察到坏死性凋亡的迹象, 并且血浆中RIP3水平上升与右心室肥厚相关。这暗示血浆RIP3可能成为PAH心脏损伤特别是右心室损伤的诊断和预后生物标志物^[43]。

3 线粒体通透性转变驱动的坏死与PAH右心重构中的心肌细胞死亡

3.1 线粒体通透性转变驱动的坏死的信号通路

线粒体通透性转变驱动的坏死是一种由损伤引起细胞死亡, 其特点是线粒体内膜稳态被破坏^[44,45]。典型

的线粒体通透性转变驱动性坏死是通过跨线粒体膜内膜的MPTP(mitochondrial permeability transition pore)来实现的^[12]。MPTP可由电压依赖的阴离子通道、腺嘌呤核苷酸转位酶、磷酸盐载体、ATP合成酶以及亲环素D组成^[46~48]。线粒体钙离子转运体以及基质中的硫醇将 Ca^{2+} 、氧化物转运至线粒体内,达到打开MPTP所需的浓度^[46]。MPTP的打开导致线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, $\Delta\Psi\text{m}$)消失,影响线粒体的ATP合成功能;同时,水也会顺着梯度进入线粒体内部,导致线粒体肿胀破裂,最终引发细胞死亡^[47,49](图1)。

3.2 线粒体通透性转变驱动性坏死的形态学变化和常用的检测方式

线粒体通透性转变驱动性坏死时,线粒体膜渗透性增强,导致 $\Delta\Psi\text{m}$ 耗散、ATP合成停止。同时,水也会进入高渗线粒体基质,引起线粒体肿胀并最终导致线粒体外膜破裂的超微形态学改变^[50]。常用的检测方式主要包括测量 $\Delta\Psi\text{m}$ 、检测线粒体肿胀和 Ca^{2+} 保留能力、评估线粒体对 NAD^+ 摄取或丢失、验证MPTP的作用以及测量线粒体中的ATP水平和合成速率^[51~54]。这些方法有助于评估线粒体通透性转变驱动性坏死的发生和影响。

3.3 线粒体通透性转变驱动的坏死与PAH右心重构

目前,对线粒体通透性转变驱动的坏死与PAH右心重构中心肌细胞的研究集中以下几个方面:(1) Dickkopf WNT信号通路抑制剂1(Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1, Dkk-1)促进PAH发生。敲减DKK1会降低肺动脉内皮细胞的防御能力,导致线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加和线粒体DNA损伤,同时降低了线粒体膜电位。这些变化有助于减轻缺氧引起的内皮细胞过度增殖,并促进细胞死亡的发生^[55]。(2) 白藜芦醇的保护作用。白藜芦醇可增加右室中沉默调节蛋白3的表达和活性,通过诱导亲环素D去乙酰化来防止MPTP的开放,从而保护部分线粒体完整性,对心肌细胞产生保护作用^[56]。(3) Ca^{2+} 与MPTP的相互作用。 Ca^{2+} 与MPTP的相互作用可以促进再灌注诱导的心肌细胞过度收缩和坏死^[57]。(4) Bcl-2家族蛋白Bax和Bak的作用。Bax和Bak可以激活心肌梗死时心肌细胞的凋亡,并增强MPTP的开放,这也证明在心肌细胞损伤时,线粒体通透性转变驱动性坏死和凋亡存在共同调控通路^[58]。(5) MPT抑制剂的保护作用。环孢菌素A和

N-甲基-4-缬氨酸-环孢菌素A预处理可以延长MPT发生所需时间,对心肌缺血再灌注大鼠产生保护作用,减缓心肌梗死后的左心室重构^[59,60]。(6) 褪黑激素的抵消作用。褪黑激素可以抵消 Ca^{2+} 诱导的MPT开放,从而减缓心肌细胞的坏死^[61]。

4 焦亡与PAH右心重构中的心肌细胞死亡

4.1 焦亡的信号通路

焦亡是一种依赖于Caspase的细胞程序性死亡,通常被认为是炎症性疾病的重要原因^[62]。焦亡通路包括经典通路和非经典通路。经典通路发生在病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)、DAMPs或其他免疫反应中^[63]。当细胞感受到这些信号后,各种炎症小体被激活,裂解并活化Caspase-1形成活性Caspase-1^[64]。活化的Caspase-1切割Gasdermin D(GSDMD),生成NH2末端结构域(GSDMD-NT)。GSDMD-NT结合细胞膜上的磷脂蛋白,形成孔洞后释放细胞内容物,诱导焦亡。此外,Caspase-1还可以切割IL-1 β 和IL-18前体,形成活性IL-1 β 和IL-18,引起炎症^[65]。非经典通路中,细菌脂多糖刺激Caspase-4/5/11的活化,同时切割GSDMD和激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体,导致焦亡和炎症^[66]。此外,Caspase-11还可以切割跨膜通道Pannexin-1,引起细胞内ATP和钾离子的外流,激活NLRP3,促进焦亡^[67,68]。除了以上两种通路,还有其他机制与焦亡相关。例如,NLRP3能够活化缺乏Caspase-1/11的巨噬细胞中的Caspase-3/8,切割GSDME并分泌IL-1 α ,导致一种不完全的焦亡^[69]。另外,细胞毒性淋巴细胞释放的颗粒酶A通过切割GSDMB来诱导焦亡^[70]。总之,焦亡过程中,GSDM蛋白的N端结构在细胞表面形成孔洞、破坏细胞膜完整性是一个重要的共同步骤(图2)。

4.2 焦亡的形态学变化和常用的检测方式

在细胞焦亡中,质膜完整性丧失是一个重要的超微形态学特点,会导致细胞肿胀和细胞膜破裂,释放细胞内容物。此外,焦亡还伴随着核凝聚、炎症因子和细胞内DAMPs的释放^[12]。综合观察细胞形态变化、标记焦亡相关蛋白、测量LDH释放、进行基因和蛋白检测等方法,能够更全面、准确地评估细胞焦亡的发生和程度(表1)。

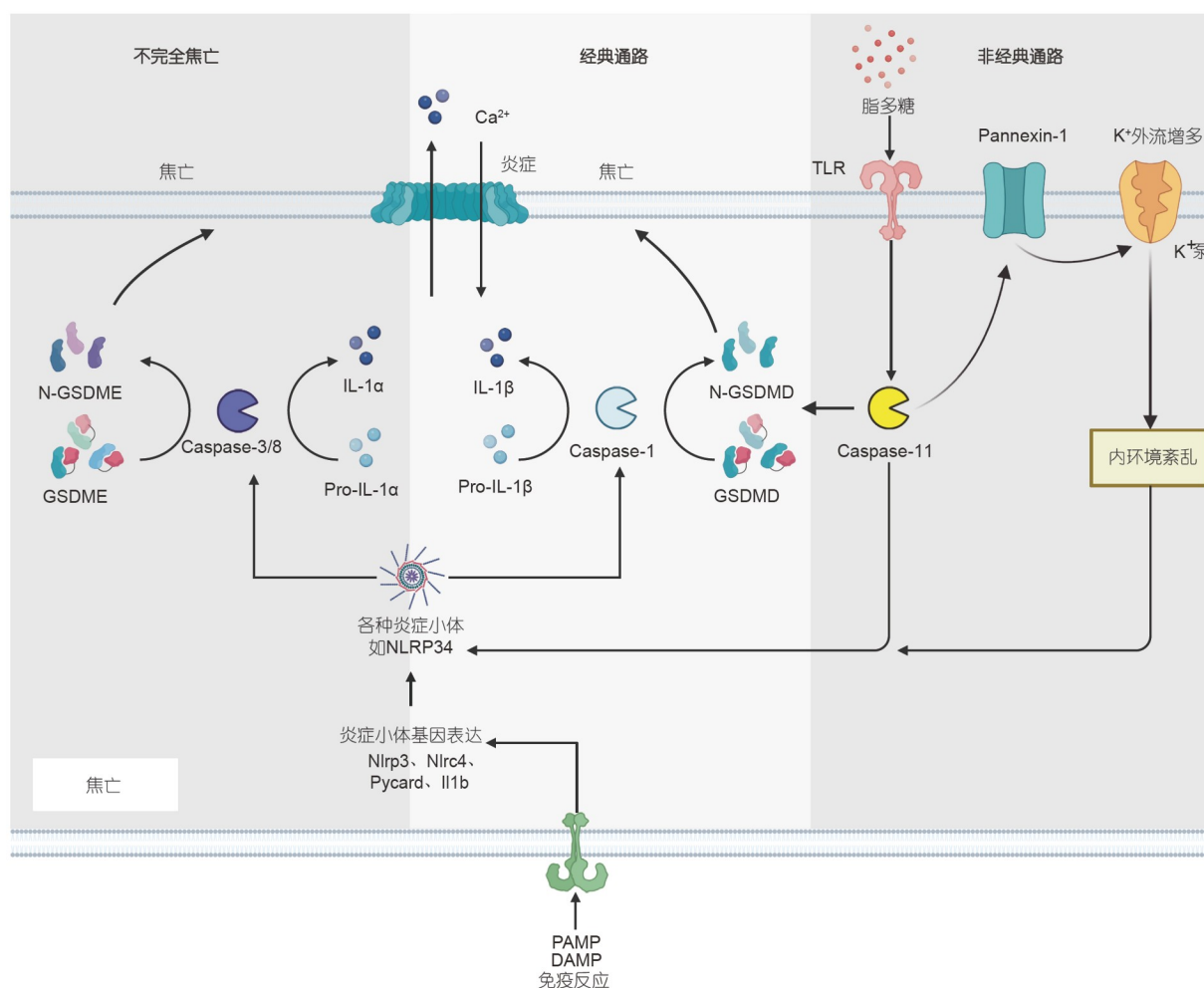


图 2 焦亡引起心肌细胞死亡的机制。Nlr4: NLR 家族 CARD 域蛋白; Pycard: 细胞凋亡相关斑点样蛋白

Figure 2 Mechanism of pyroptosis inducing cardiomyocyte death. Nlr4: NLR family CARD domain containing 4; Pycard: PYD and CARD domain containing

4.3 心肌细胞焦亡与PAH右心重构

肺血管释放促炎细胞因子, 如IL-1 β 、IL-18和TNF- α , 可导致肺血管内皮细胞发生焦亡。这一过程进一步促进了肺血管重塑和肺动脉压力升高。此外, 这种炎症级联反应还可能引发心肌细胞的焦亡, 进而导致右心衰竭并有可能具有致命性^[71,72]。心肌细胞焦亡诱导压力超负荷的心脏重塑^[73]。研究表明, Caspase-4/11参与焦亡的非经典途径, 并激活NLRP3, 从而诱导肺动脉内皮细胞的焦亡, 进而引起PAH^[68,74]。此外, 单核细胞分泌IL-1 β , 通过IL-1R/NF- κ B/NLRP3途径诱导肺动脉内皮细胞焦亡^[75]。因此, 炎症小体NLRP3在肺血管疾病中扮演着重要角色。在针对血管紧张素II诱导的大鼠心肌细胞焦亡和肥大实验中, 研究人员观察到, NLRP3炎症小

体、GSDMD-N和Caspase-1蛋白的显著上调, 同时心肌细胞活力下降^[76]。这一结果强调了NLRP3炎症小体激活与心肌细胞焦亡之间的密切关联。以上研究揭示, 焦亡在PAH发展和右心衰竭中的关键作用, 为寻找新型治疗策略、深入理解PAH的发病机制以及临床应用提供了基础, 并带来了更多的希望。

5 铁死亡与PAH右心重构中的心肌细胞死亡

5.1 铁死亡的信号通路

铁死亡是一种依赖于铁和活性氧物种ROS的新型程序性细胞死亡方式。与凋亡、坏死凋亡和焦亡等传统形式不同, 它主要由谷胱甘肽的耗竭引起, 谷胱甘肽

过氧化物酶(glutathione Peroxidase 4, GPX4)活性下降,导致脂质氧化物无法经由GPX4催化的谷胱甘肽还原酶反应代谢。随后, Fe^{2+} 氧化脂质产生活性氧,从而促使铁死亡的发生^[77]。铁死亡相关的信号通路仍在研究中,其主要特征包括:(1) 铁依赖性;(2) 氧化还原失衡;(3) 脂质过氧化。目前调控铁死亡的主要信号通路包括以下方面。

(1) 铁超载诱导铁死亡。铁蓄积导致铁死亡的重要机制包括两个方面:(1) Fe^{3+} 和 Fe^{2+} 之间发生芬顿反应,产生羟基自由基,从而增加细胞的氧化损伤^[78];(2) 细胞外的铁主要以 Fe^{3+} 形式通过转铁蛋白受体结合转运至细胞内部,在内质网中被金属还原酶还原为 Fe^{2+} 。在溶质载体家族7成员11(solute carrier family 7, member 11, SLC7A11)的协助下, Fe^{2+} 从内质网释放到胞质中的不稳定铁池,过量的铁以铁蛋白的形式进行储存。这些机制共同促进了铁蓄积引起的细胞损伤和铁死亡的发生。

(2) 抑制GPX4诱导铁死亡。GPX4在铁死亡调节中扮演关键角色。它具有将GSH转化为氧化型谷胱甘肽的能力,并且能够还原细胞内有毒的脂质过氧化物为相应的醇。GPX4是一个经典的核心调控蛋白,受胱氨酸/谷氨酸逆转运体(cystine/glutamate antiporter system, System Xc⁻)-GSH-GPX4轴的调控,以维持体内氧化还原反应的平衡^[79]。其中,硒代半胱氨酸作为GPX4的活性中心之一,对其功能维持至关重要。硒元素缺乏会降低GPX4的活性^[80],同时采用其他抑制GPX4活性的方法也可以诱导铁死亡^[81]。另外,脂质过氧化主要依赖于长链脂酰辅酶A合成酶4的协助,使多不饱和脂肪酸转变为携带磷脂的多不饱和脂肪。因此,长链脂酰辅酶A合成酶4的活性能诱导铁死亡的发生^[82]。这些研究结果进一步强调了GPX4和脂质过氧化在铁死亡调节中的重要性。

(3) 抑制System Xc⁻诱导铁死亡。System Xc⁻是由跨膜转运蛋白SLC7A11和跨膜调节蛋白SLC3A2(solute carrier family 3 member 2)组成的一种跨膜氨基酸转运体。它在摄取一分子胱氨酸的同时排出一分子谷氨酸,通过这一过程维持了细胞内GSH的稳态^[83]。GSH具有清除自由基、抗氧化和抗衰老的功能。当System Xc⁻被抑制时,会阻断GSH的合成,导致脂质过氧化物的积累,从而引发铁死亡^[83]。*p53*基因和转录因子Nrf2等通过调节System Xc⁻参与铁死亡的调控^[84,85]。在氧化应激早期,高水平的ROS刺激下, *p53*可以通过激活非钙依

赖性磷脂酶A2 β (calcium-independent phospholipase A2 beta, iPLA2 β)来抑制ROS诱导的铁死亡;而在晚期, *p53*主要通过直接抑制SLC7A11基因的表达,影响12-脂氧合酶或15-脂氧合酶的活性,从而增加铁死亡的发生^[86,87]。生理状态下, Nrf2与Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)结合,维持着动态平衡。当细胞受到氧化损伤时, Keap1蛋白构象改变,释放出活化的Nrf2。激活的Nrf2能够调控System Xc⁻的功能,并诱导铁死亡^[88](图3)。

5.2 铁死亡的形态学变化和常用的检测方式

当细胞经历铁死亡时,会出现一系列超微观结构学的变化,如线粒体皱缩、嵴减少和膜破裂等,而细胞核通常保持正常。此外,细胞膜密度增加并开始崩解,导致细胞发生大小和形状改变,变得更小、更圆,并相互分离^[89]。有关铁死亡的检测方法可以参考表1。

5.3 心肌细胞铁死亡与PAH右心重构

研究发现,铁死亡加剧了PAH的发展,但具体机制尚不清楚,这可能与铁死亡产生的ROS和脂质过氧化物有关^[90]。生物信息学分析发现,在PAH患者的肺组织中,存在与铁死亡相关的8个差异表达基因,这些基因主要参与氧化应激反应,进一步证实了铁死亡在PAH中的激活作用^[91]。更具体地说,研究发现,肺动脉内皮细胞中存在铁死亡现象。体内和体外实验已证实,使用铁死亡抑制剂Ferrostatin-1可以有效地抑制铁死亡过程^[92],这间接说明了铁死亡在右心重构中可能发挥一定的作用。另外,在MCT-PAH大鼠模型中的研究发现,过表达过氧化物酶6能够显著抑制体内外肺动脉内皮细胞的铁死亡现象^[93]。此外,研究还发现,在MCT-PAH大鼠模型中使用Ferrostatin-1药物进行干预后,可以显著降低右心室收缩压,并改善右心室与肺动脉之间的耦合效应。这一发现进一步证实了Ferrostatin-1在调节铁死亡过程中的潜力^[94]。铁死亡可能与PAH发展过程中右心重构存在联系。然而,目前对于铁死亡在PAH右心重构以及心肌细胞死亡中的具体机制了解还不充分,并且相关研究相对较少。因此,需要进一步深入探索这一领域,以更好地理解铁死亡对于PAH右心重构的影响。

6 自噬与PAH右心重构中的心肌细胞死亡

自噬是一种细胞通过将物质运输至溶酶体进行降

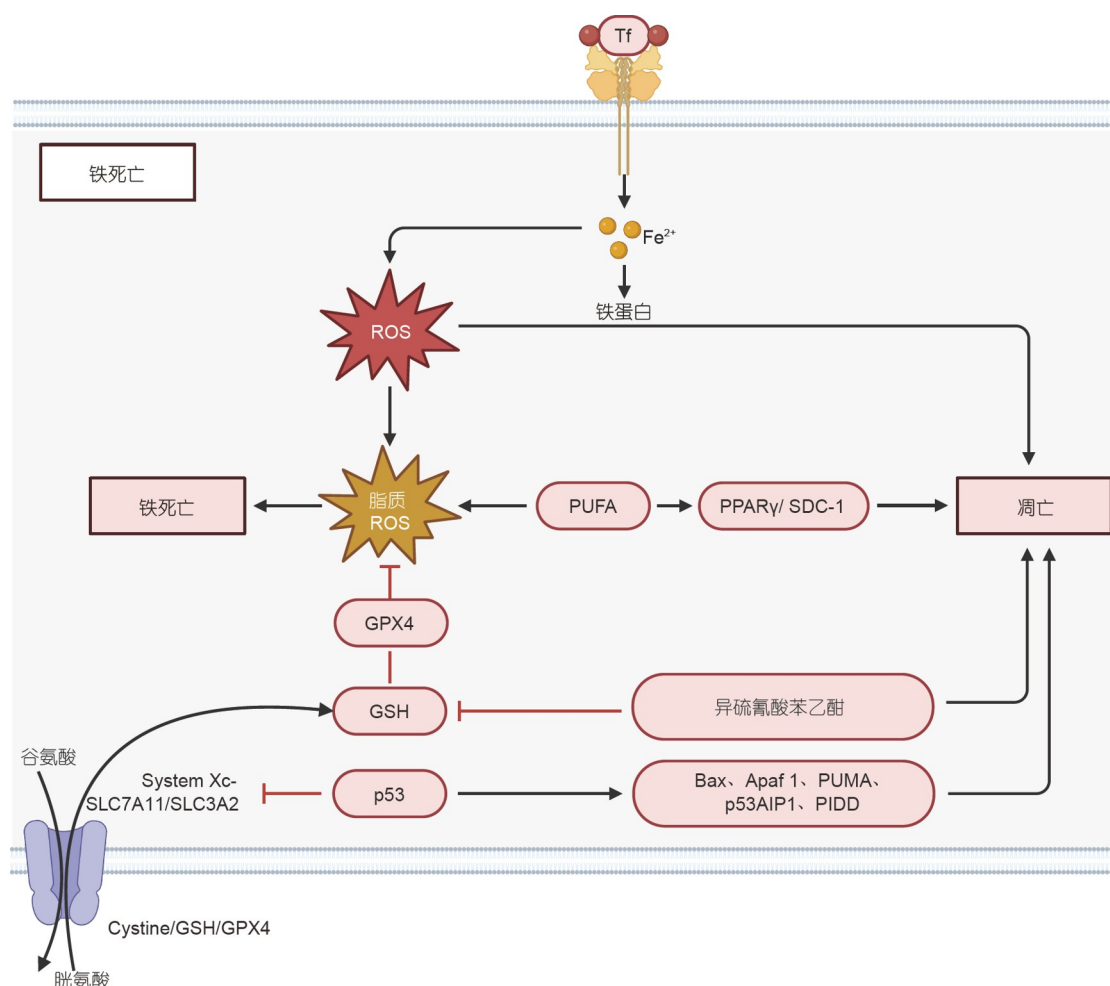


图3 铁死亡引起心肌细胞死亡的机制。Apaf1: 凋亡酶激活因子; p53AIP1: p53调节凋亡诱导蛋白1; PIDD: p53 诱导的死亡域蛋白1; PPAR γ : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; PUFA: 多不饱和脂肪酸; SDC-1: 多配体蛋白聚糖1

Figure 3 Mechanism of cardiomyocyte death induced by ferroptosis. Apaf1: Apoptotic protease activating factor-1; p53AIP1: p53-regulated apoptosis-inducing protein 1; PIDD: p53-induced death domain protein 1; PPAR γ : Peroxisome proliferator-activated receptor γ ; PUFA: Polyunsaturated fatty acid; SDC-1: Syndecan-1

解和回收的重要过程^[95]。20世纪90年代, Ohsumi等人^[97]发现了参与自噬调节的基因, 并阐述了自噬的核心机制^[96]。根据不同形式, 自噬可分为巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。巨自噬通过将细胞内的物质包裹在自噬体的双层膜结构中, 并与溶酶体融合以进行降解和回收。而微自噬则是通过溶酶体膜内陷包裹细胞质进行降解, 没有独立的自噬体结构^[98]。分子伴侣介导的自噬主要通过分子伴侣识别蛋白质序列上特殊的区段, 将蛋白转运到溶酶体内进行降解^[98]。自噬是一个多阶段的过程, 涉及自噬体的形成、转运和降解等关键步骤。该过程由多个进化保守的自噬相关基因参与, 包括自噬体的起始、成核、自噬体膜的扩张和延伸、自噬体膜的封闭以及与溶酶体的融合等阶段^[98,99]。

6.1 自噬的信号通路

在自噬过程中, mTOR(mechanistic target of rapamycin kinase;)激酶起着关键的调控作用。Akt(protein kinase B)和MAPK(mitogen-activated protein kinase)信号通路能够激活mTOR通路, 从而抑制自噬的发生; 而负调控mTOR的通路, 如AMPK(AMP-activated protein kinase)和p53信号通路, 则能促进自噬的进行。Unc-51样自噬激酶(Unc-51 like autophagy activating kinase, ULK)是自噬信号通路唯一具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的核心蛋白。在自噬体形成之前, 自噬调节复合物介导了自噬信号的传递, 该复合物由ULK1或ULK2、自噬相关蛋白(autophagy related protein, Atg)13、200 kD

的FAK家族激酶相互作用蛋白(FAK family kinase-interacting protein of 200 kD, FIP200)和Atg101等组成,在细胞内连接上游的能量感受器mTOR、AMPK与下游的自噬体形成,AMPK和mTOR两个激酶可催化ULK1的磷酸化,对自噬的发生至关重要。在饥饿条件下,AMPK被活化,mTOR失活,活化的AMPK能够磷酸化ULK1的多个丝氨酸位点,从而促进自噬的进行;而在营养充足的情况下,mTOR被活化,AMPK失活,mTOR可与ULK1结合,抑制了ULK1-AMPK的相互作用,导致ULK1的失活,最终关闭自噬信号。此外,III类磷脂酰肌醇3-激酶复合物也是诱导自噬所需要的关键分子。而且,通过Atg基因编码的蛋白质,如Atg12-Atg5和微管相关蛋白1轻链3-II(microtubule associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)复合物,在自噬体形成中起着重要作用。该过程包括两个阶段:首先通过Atg7和Atg10参与的类泛素样反应,Atg12与Atg5结合,Atg12-

Atg5连接物与Atg16形成复合物;其次,通过Atg4蛋白酶对LC3(Atg8在哺乳动物中的同源物)的C端进行切割,生成细胞质LC3-I,通过Atg7和Atg3介导的类泛素样反应,LC3-I与磷脂酰乙醇胺结合,形成脂质化的LC3,即LC3-II。LC3-II是自噬体的标志物,随自噬体膜的增多而增加。此外,在自噬过程中,另一关键分子p62与泛素化的蛋白质结合,然后与位于自噬体内膜上的LC3-II形成复合物,在自噬溶酶体内降解。在选择性自噬过程中,LC3作为适配蛋白与多种转运受体的相互作用,将目标物质选择性地招募到自噬体中,并进入下一步的后续溶酶体降解过程^[100](图4)。

6.2 自噬的形态学变化和常用的检测方式

在自噬的不同阶段,细胞会出现不同的形态学特征。在自噬早期,细胞会形成隔离膜结构,此时可观察到新月状的双层膜包裹着胞浆内容物。在自噬中期,自

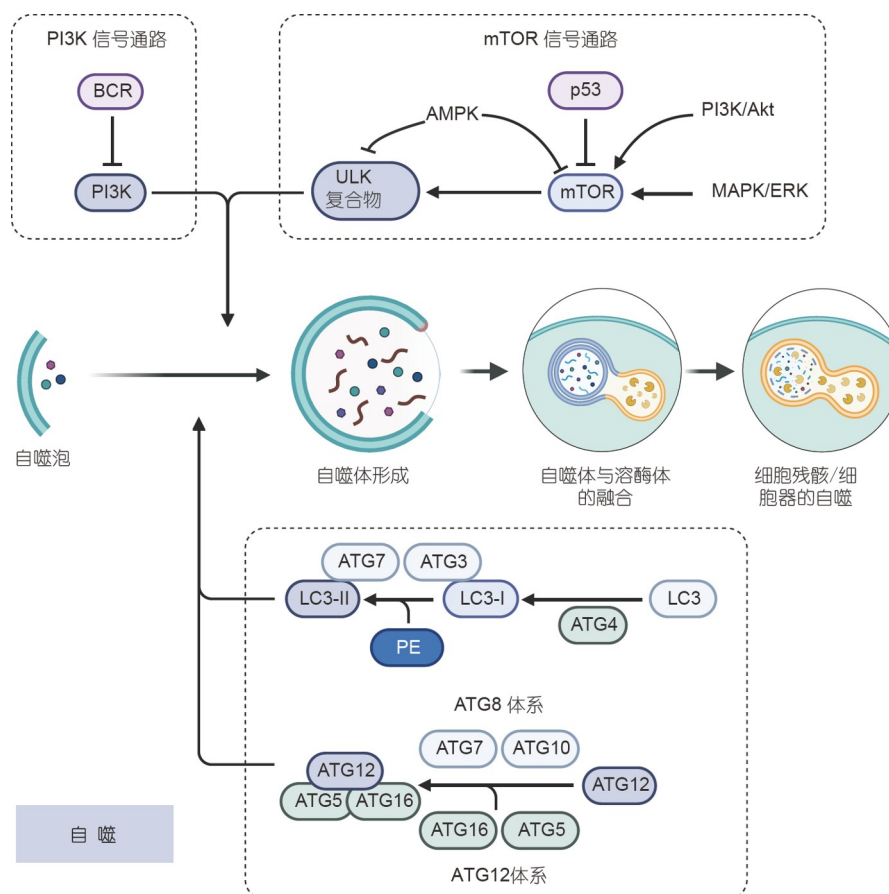


图4 自噬引起心肌细胞死亡的机制。BCR: B细胞受体; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; PE: 磷脂酰乙醇胺; PI3K: 磷脂酰肌醇3-激酶

Figure 4 Mechanism of cardiomyocyte death induced by autophagy. BCR: B cell receptor; ERK: Extracellular regulated protein kinases; PE: Phosphatidylethanolamine; PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinase

噬小体的形成导致双层膜或多层膜包裹的液泡状自噬体随之出现,其中包含不同程度降解的胞浆成分和细胞器。在自噬晚期,随着自噬溶酶体的出现,可以观察到单层膜结构,此时胞浆内容物已经发生降解。常用的自噬检测方法包括超微形态学检测、单丹磺酰尸胺染色法、细胞免疫荧光和LC3蛋白转换实验、自噬通量分析、自噬相关蛋白的检测及溶酶体功能检测^[101~104](表1)。

6.3 心肌细胞自噬与PAH右心重构

自噬在多种疾病的发生和发展中都扮演着重要角色。然而,需要注意的是,自噬是一个双刃剑,在某些情况下可能抑制疾病的进展,但在其他情况下可能促进其发展^[105]。通过MCT-PAH大鼠模型的实验发现,在PAH的右心室重塑过程中,心肌细胞内LC3 II/I比值较高,LC3的mRNA和蛋白水平上调,且自噬体在右心室中积累。这些结果表明,在PAH的病程中,自噬得到了激活^[106]。此外,研究使用肺动脉缩窄的小鼠模型发现,实验组小鼠的心肌细胞中ROS、LC3II/I和P62水平表达升高,而利用叶酸治疗可以降低自噬,从而减轻自噬导致的PAH小鼠模型中右心室重构^[107]。利用Sugen5416/缺氧诱导的PAH大鼠模型的研究发现,ROS水平增加、代谢适应能力下降以及心肌细胞自噬活性增加会导致右心室的结构改变和肥大。然而,抑制6-磷酸葡萄糖脱氢酶可以减少心肌细胞的氧化应激反应,并降低PAH大鼠心肌细胞的自噬水平,进而有助于改善PAH疾病进展中出现的右心室重塑的病理过程^[108]。抑制自噬在改善缺氧心肌细胞的能量代谢方面扮演着重要的角色。通过干预自噬的过程可以积极影响缺氧心肌细胞的能量代谢,包括提升葡萄糖氧化、维持线粒体膜电位和增加ATP水平。这一发现进一步凸显了自噬在调节缺氧心肌细胞能量代谢方面的重要性^[109]。在PAH发展过程中,自噬在心肌细胞参与的右心室重构中扮演着重要的角色。然而,目前关于自噬在这一过程中的分子机制仍未完全阐述清楚。尽管有许多研究表明自噬在PAH引起的右心室重构中具有调节作用,其详细的分子机理和信号通路仍需进一步深入探索。

7 不同细胞死亡方式之间的交叉网络

心肌细胞死亡在心血管疾病中起关键作用,但在PAH发展过程中心肌细胞死亡方式尚不明确。了解右

心重构中特异性细胞死亡机制对于全面认识心肌细胞死亡及制定治疗策略至关重要。评估不同形式的细胞死亡是关键步骤。研究发现,在右心重构中存在多种形式的细胞死亡,它们可能相互关联,如坏死性凋亡通过DAMP诱导焦亡。ATP的存在也是特异性细胞死亡信号的关键因素,缺乏ATP可引发MPT驱动的坏死,而存在ATP时可能引发凋亡。同样,某些前体可引发多种细胞死亡形式,如复合物I可同时发出凋亡和坏死信号,氧化应激则可触发多种形式的细胞死亡,如凋亡、MPT驱动性坏死、焦亡和铁死亡。因此,通过确定细胞死亡的具体形式并深入了解其与其他死亡机制的共同特征是必要的。

8 靶向干预调节细胞死亡的治疗潜力

在研究PAH右心衰竭过程中心肌细胞死亡的认识不断提升。研究发现,心阳片可以有效抑制心肌细胞的内源性凋亡,减轻慢性缺氧引起的右心室重塑;加入铁死亡抑制剂Ferrostatin-1可通过阻断HMOX1/GSH信号来抑制PAH时的右心室肥厚和功能障碍。此外,抑制自噬过程还能改善缺氧心肌细胞的能量代谢。焦亡不但与凋亡、自噬密切相关,并且是预防不良心脏重塑的药物靶点^[110]。在PAH发展过程中,我们对心肌细胞死亡方式的认识仍有限,且目前尚缺乏针对特定类型肺动脉高压右心重构过程中,心肌细胞死亡方式的研究,且同一种动物模型,可能对应不同的细胞死亡方式。此外,一种由铜离子载体诱导的特殊形式的调节性细胞死亡,即铜死亡(cuproptosis)近年来逐步被认识,但是其与PAH,尤其是与PAH右心重构的过程是否有关联值得后续进一步研究。未来需要进一步研究验证不同类型PAH中主导的细胞死亡方式,以便为改善患者预后提供更精确的治疗策略。

9 结论与展望

在PAH右心重构的过程中,心肌细胞可能以多种形式进行死亡,包括坏死性凋亡、坏死性凋亡、线粒体通透性改变驱动的坏死、焦亡、铁死亡和自噬等多种形式。全面理解细胞死亡的机制,为制定针对特定细胞死亡方式、PAH右心重构的病情管理的治疗策略提供支持。需要注意的是本文概述的心肌细胞死亡检测技术在常规临床检验中应用有限。方便实施意味着检验科需要相关仪器并不需要过度的人员培训。由于临床实验室之间水平差异不一,目前仍难以确定这些

方法是否能够广泛应用于临床检验,主要集中在实验室层面,这也说明了从基础到临床转换的迫切性和必要性。

本文系统介绍了细胞凋亡、坏死性凋亡、线粒体通透性改变驱动的坏死、焦亡、铁死亡以及自噬等死亡方式在心脏重构、心力衰竭过程中的作用。那么,是

否在这些细胞死亡方式中存在一个共同的预防不良心脏重塑的药物靶点,是值得深究的。仅仅抑制上述的某一种细胞死亡方式,只能缓解但不能根本解决PAH导致的右心重构,目前,关于多种细胞死亡方式共同通路、共同靶点的研究并不多,可以作为进一步的研究方向。

参考文献

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper M M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*, 2022, 43: 3618–3731
- Ryan J J, Huston J, Kutty S, et al. Right ventricular adaptation and failure in pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol*, 2015, 31: 391–406
- Sun F, Lu Z, Zhang Y, et al. Stage-dependent changes of β_2 -adrenergic receptor signaling in right ventricular remodeling in monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Med*, 2018, 41: 2493–2504
- Hsia H H, Haddad F. Pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59: 2203–2205
- Kerr J F R, Wyllie A H, Currie A R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with Wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 1972, 26: 239–257
- Tummers B, Green D R. The evolution of regulated cell death pathways in animals and their evasion by pathogens. *Physiol Rev*, 2022, 102: 411–454
- Galluzzi L, Vitale I, Aaronson S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ*, 2018, 25: 486–541
- Liu Y, Ding W, Wang J, et al. Non-coding RNA-mediated modulation of ferroptosis in cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114993
- Yang Y, Ma M, Su J, et al. Acetylation, ferroptosis, and their potential relationships: Implications in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Am J Med Sci*, 2023, 366: 176–184
- Wong R S. Apoptosis in cancer: From pathogenesis to treatment. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 87
- Ashkenazi A, Dixit V M. Death receptors: Signaling and modulation. *Science*, 1998, 281: 1305–1308
- Mishra P K, Adameova A, Hill J A, et al. Guidelines for evaluating myocardial cell death. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317: H891–H922
- Dong Y, Chen H, Gao J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136: 27–41
- Nössing C, Ryan K M. 50 years on and still very much alive: ‘Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics’. *Br J Cancer*, 2023, 128: 426–431
- Kang P M, Izumo S. Apoptosis in heart: Basic mechanisms and implications in cardiovascular diseases. *Trends Mol Med*, 2003, 9: 177–182
- Shimizu S, Shinohara Y, Tsujimoto Y. Bax and Bcl-xL independently regulate apoptotic changes of yeast mitochondria that require VDAC but not adenine nucleotide translocator. *Oncogene*, 2000, 19: 4309–4318
- Patel P, Mendoza A, Robichaux D J, et al. Inhibition of the anti-apoptotic Bcl-2 family by BH3 mimetics sensitize the mitochondrial permeability transition pore through Bax and Bak. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 765973
- Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/Caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell*, 1997, 91: 479–489
- Hao Z, Duncan G S, Chang C C, et al. Specific ablation of the apoptotic functions of cytochrome c reveals a differential requirement for cytochrome c and Apaf-1 in apoptosis. *Cell*, 2005, 121: 579–591
- Ruiz-Vela A, Korsmeyer S J. Proapoptotic histone H1.2 induces CASP-3 and -7 activation by forming a protein complex with CYTc, APAF-1 and CASP-9. *FEBS Lett*, 2007, 581: 3422–3428
- Hengartner M O. Apoptosis. *Cell*, 2001, 104: 325–328
- Kang P M, Izumo S. Apoptosis in heart failure: Is there light at the end of the tunnel (TUNEL)? *J Cardiac Fail*, 2000, 6: 43–46
- Fink S L, Cookson B T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun*, 2005, 73: 1907–1916
- Ohno M, Takemura G, Ohno A, et al. “Apoptotic” myocytes in infarct area in rabbit hearts may be oncotic myocytes with DNA fragmentation.

- [Circulation](#), 1998, 98: 1422–1430
- 25 Bai J, Wang X, Du S, et al. Study on the protective effects of danshen-honghua herb pair (DHHP) on myocardial ischaemia/reperfusion injury (MIRI) and potential mechanisms based on apoptosis and mitochondria. [Pharm Biol](#), 2021, 59: 333–344
- 26 Liao Z Q, Jiang Y N, Su Z L, et al. Rutaecarpine inhibits doxorubicin-induced oxidative stress and apoptosis by activating AKT signaling pathway. [Front Cardiovasc Med](#), 2021, 8: 809689
- 27 Ma R, Zhao L, Zhao Y, et al. Puerarin action on stem cell proliferation, differentiation and apoptosis: Therapeutic implications for geriatric diseases. [Phytomedicine](#), 2022, 96: 153915
- 28 Wang G Y, McCloskey D T, Turcato S, et al. Contrasting inotropic responses to $\alpha 1$ -adrenergic receptor stimulation in left versus right ventricular myocardium. [Am J Physiol Heart Circ Physiol](#), 2006, 291: H2013–H2017
- 29 Bogaard H J, Abe K, Vonk Noordegraaf A, et al. The right ventricle under pressure. [Chest](#), 2009, 135: 794–804
- 30 Abbate A, Narula J. Role of apoptosis in adverse ventricular remodeling. [Heart Fail Clin](#), 2012, 8: 79–86
- 31 Lv Y, Ma P, Wang J, et al. Betaine alleviates right ventricular failure via regulation of Rho A/ROCK signaling pathway in rats with pulmonary arterial hypertension. [Eur J Pharmacol](#), 2021, 910: 174311
- 32 Gao A R, Li S, Tan X C, et al. Xinyang Tablet attenuates chronic hypoxia-induced right ventricular remodeling via inhibiting cardiomyocytes apoptosis. [Chin Med](#), 2022, 17: 134
- 33 Shubina M, Tummers B, Boyd D F, et al. Necroptosis restricts influenza A virus as a stand-alone cell death mechanism. [J Exp Med](#), 2020, 217: e20191259
- 34 Vercammen D, Brouckaert G, Denecker G, et al. Dual signaling of the Fas receptor: Initiation of both apoptotic and necrotic cell death pathways. [J Exp Med](#), 1998, 188: 919–930
- 35 Degterev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. [Nat Chem Biol](#), 2005, 1: 112–119
- 36 Degterev A, Hitomi J, Gemscheid M, et al. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. [Nat Chem Biol](#), 2008, 4: 313–321
- 37 Moquin D, Chan F K M. The molecular regulation of programmed necrotic cell injury. [Trends Biochem Sci](#), 2010, 35: 434–441
- 38 Galluzzi L, Kepp O, Krautwald S, et al. Molecular mechanisms of regulated necrosis. [Semin Cell Dev Biol](#), 2014, 35: 24–32
- 39 Vandenabeele P, Declercq W, Van Herreweghe F, et al. The role of the kinases RIP1 and RIP3 in TNF-induced necrosis. [Sci Signal](#), 2010, 3: re4
- 40 Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. [Cell](#), 2012, 149: 1060–1072
- 41 Conrad M, Angeli J P F, Vandenabeele P, et al. Regulated necrosis: Disease relevance and therapeutic opportunities. [Nat Rev Drug Discov](#), 2016, 15: 348–366
- 42 Belizário J, Vieira-Cordeiro L, Enns S. Necroptotic cell death signaling and execution pathway: Lessons from knockout mice. [Mediators Inflamm](#), 2015, 2015: 1–15
- 43 Jarabíková I, Horváth C, Vefasová E, et al. Analysis of necroptosis and its association with pyroptosis in organ damage in experimental pulmonary arterial hypertension. [J Cell Mol Med](#), 2022, 26: 2633–2645
- 44 Izzo V, Bravo-San Pedro J M, Sica V, et al. Mitochondrial permeability transition: New findings and persisting uncertainties. [Trends Cell Biol](#), 2016, 26: 655–667
- 45 Liu J, Zhang M, Sun Q, et al. Construction of a novel MPT-driven necrosis-related lncRNAs signature for prognosis prediction in laryngeal squamous cell carcinoma. [Environ Sci Pollut Res](#), 2023, 30: 77210–77225
- 46 Halestrap A P, Richardson A P. The mitochondrial permeability transition: A current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury. [J Mol Cell Cardiol](#), 2015, 78: 129–141
- 47 Porter Jr. G A, Beutner G. Cyclophilin D, somehow a master regulator of mitochondrial function. [Biomolecules](#), 2018, 8: 176
- 48 Leung A W C, Varanyuwatana P, Halestrap A P. The mitochondrial phosphate carrier interacts with cyclophilin D and may play a key role in the permeability transition. [J Biol Chem](#), 2008, 283: 26312–26323
- 49 Kwong J Q, Molkentin J D. Physiological and pathological roles of the mitochondrial permeability transition pore in the heart. [Cell Metab](#), 2015, 21: 206–214
- 50 Del Re D P, Amgalan D, Linkermann A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease. [Physiol Rev](#), 2019, 99: 1765–1817
- 51 Matsumoto-Ida M, Akao M, Takeda T, et al. Real-time 2-photon imaging of mitochondrial function in perfused rat hearts subjected to ischemia/reperfusion. [Circulation](#), 2006, 114: 1497–1503
- 52 Nakagawa T, Shimizu S, Watanabe T, et al. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death. [Nature](#), 2005, 434: 652–658
- 53 Baines C P, Kaiser R A, Purcell N H, et al. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death.

- [Nature](#), 2005, 434: 658–662
- 54 Di Lisa F, Menabò R, Canton M, et al. Opening of the mitochondrial permeability transition pore causes depletion of mitochondrial and cytosolic NAD^+ and is a causative event in the death of myocytes in postischemic reperfusion of the heart. [J Biol Chem](#), 2001, 276: 2571–2575
 - 55 Wang Q, Tian J, Li X, et al. Upregulation of endothelial DKK1 (Dickkopf 1) promotes the development of pulmonary hypertension through the Sp1 (Specificity Protein 1)/SHMT2 (Serine Hydroxymethyltransferase 2) pathway. [Hypertension](#), 2022, 79: 960–973
 - 56 Bernal-Ramirez J, Silva-Platas C, Jerjes-Sanchez C, et al. Resveratrol prevents right ventricle dysfunction, calcium mishandling, and energetic failure via SIRT3 stimulation in pulmonary arterial hypertension. [Oxid Med Cell Longev](#), 2021, 2021: 9912434
 - 57 Abdallah Y, Kasseckert S A, Iraqi W, et al. Interplay between Ca^{2+} cycling and mitochondrial permeability transition pores promotes reperfusion-induced injury of cardiac myocytes. [J Cell Mol Med](#), 2011, 15: 2478–2485
 - 58 Whelan R S, Konstantinidis K, Wei A C, et al. Bax regulates primary necrosis through mitochondrial dynamics. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2012, 109: 6566–6571
 - 59 Hausenloy D J, Yellon D M, Mani-Babu S, et al. Preconditioning protects by inhibiting the mitochondrial permeability transition. [Am J Physiol Heart Circ Physiol](#), 2004, 287: H841–H849
 - 60 Kholmukhamedov A, Logdon C, Hu J, et al. Cyclosporin A in left ventricular remodeling after myocardial infarction. [Am J Physiol Heart Circ Physiol](#), 2014, 306: H53–H59
 - 61 Petrosillo G, Moro N, Paradies V, et al. Increased susceptibility to Ca^{2+} -induced permeability transition and to cytochrome c release in rat heart mitochondria with aging: Effect of melatonin. [J Pineal Res](#), 2010, 48: 340–346
 - 62 Liu L, Sun B. Neutrophil pyroptosis: New perspectives on sepsis. [Cell Mol Life Sci](#), 2019, 76: 2031–2042
 - 63 Xu W, Huang X, Li W, et al. Carbon monoxide ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibition of alveolar macrophage pyroptosis. [Exp Anim](#), 2023, 72: 77–87
 - 64 Chai R, Li Y, Shui L, et al. The role of pyroptosis in inflammatory diseases. [Front Cell Dev Biol](#), 2023, 11: 1173235
 - 65 Sun J, Li Y. Pyroptosis and respiratory diseases: A review of current knowledge. [Front Immunol](#), 2022, 13: 920464
 - 66 Downs K P, Nguyen H, Dorfleutner A, et al. An overview of the non-canonical inflammasome. [Mol Aspects Med](#), 2020, 76: 100924
 - 67 Yang D, He Y, Muñoz-Planillo R, et al. Caspase-11 requires the pannexin-1 channel and the purinergic P2X7 pore to mediate pyroptosis and endotoxin shock. [Immunity](#), 2015, 43: 923–932
 - 68 Song L, Pei L, Yao S, et al. NLRP3 inflammasome in neurological diseases, from functions to therapies. [Front Cell Neurosci](#), 2017, 11: 63
 - 69 Aizawa E, Karasawa T, Watanabe S, et al. GSDME-dependent incomplete pyroptosis permits selective IL-1 α release under caspase-1 inhibition. [iScience](#), 2020, 23: 101070
 - 70 Zhou Z, He H, Wang K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells. [Science](#), 2020, 368: eaaz7548
 - 71 Mercurio V, Cuomo A, Naranjo M, Hassoun et al. Inflammatory mechanisms in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: Recent advances. [Compr Physiol](#), 2021, 11: 1805–1829
 - 72 Hu Y, Chi L, Kuebler W M, et al. Perivascular inflammation in pulmonary arterial hypertension. [Cells](#), 2020, 9: 2338
 - 73 You J, Li X, Dai F, et al. GSDMD-mediated pyroptosis promotes cardiac remodeling in pressure overload. [Clin Exp Hypertens](#), 2023, 45: 2189138
 - 74 Wu Y, Pan B, Zhang Z, et al. Caspase-4/11-mediated pulmonary artery endothelial cell pyroptosis contributes to pulmonary arterial hypertension. [Hypertension](#), 2022, 79: 536–548
 - 75 Zhou P, Guo H, Li Y, et al. Monocytes promote pyroptosis of endothelial cells during lung ischemia-reperfusion via IL-1R/NF- κ B/NLRP3 signaling. [Life Sci](#), 2021, 276: 119402
 - 76 Yue R, Zheng Z, Luo Y, et al. NLRP3-mediated pyroptosis aggravates pressure overload-induced cardiac hypertrophy, fibrosis, and dysfunction in mice: Cardioprotective role of irisin. [Cell Death Discov](#), 2021, 7: 50
 - 77 Xie Y, Hou W, Song X, et al. Ferroptosis: Process and function. [Cell Death Differ](#), 2016, 23: 369–379
 - 78 Torti S V, Torti F M. Iron and cancer: More ore to be mined. [Nat Rev Cancer](#), 2013, 13: 342–355
 - 79 Liu Y, Wan Y, Jiang Y, et al. GPX4: The hub of lipid oxidation, ferroptosis, disease and treatment. [Biochim Biophys Acta Rev Cancer](#), 2023, 1878: 188890
 - 80 Ingold I, Berndt C, Schmitt S, et al. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis. [Cell](#), 2018, 172: 409–422.e21
 - 81 Park T J, Park J H, Lee G S, et al. Quantitative proteomic analyses reveal that GPX4 downregulation during myocardial infarction contributes to ferroptosis in cardiomyocytes. [Cell Death Dis](#), 2019, 10: 835
 - 82 Kagan V E, Mao G, Qu F, et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. [Nat Chem Biol](#), 2017, 13: 81–90
 - 83 Dixon S J, Patel D N, Welsch M, et al. Pharmacological inhibition of cystine–glutamate exchange induces endoplasmic reticulum stress and

- ferroptosis. *eLife*, 2014, 3: e02523
- 84 Jiang L, Kon N, Li T, et al. Ferroptosis as a p53-mediated activity during tumour suppression. *Nature*, 2015, 520: 57–62
- 85 Dong H, Qiang Z, Chai D, et al. Nrf2 inhibits ferroptosis and protects against acute lung injury due to intestinal ischemia reperfusion via regulating SLC7A11 and HO-1. *Aging*, 2020, 12: 12943–12959
- 86 Chen D, Chu B, Yang X, et al. iPLA2 β -mediated lipid detoxification controls p53-driven ferroptosis independent of GPX4. *Nat Commun*, 2021, 12: 3644
- 87 Li J, Cao F, Yin H, et al. Ferroptosis: Past, present and future. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 88
- 88 Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain. *Genes Dev*, 1999, 13: 76–86
- 89 Cao J Y, Dixon S J. Mechanisms of ferroptosis. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73: 2195–2209
- 90 Wang E, Zhou S, Zeng D, et al. Molecular regulation and therapeutic implications of cell death in pulmonary hypertension. *Cell Death Discov*, 2023, 9: 239
- 91 Zhang> F, Liu H T. Identification of ferroptosis-associated genes exhibiting altered expression in pulmonary arterial hypertension. *MBE*, 2021, 18: 7619–7630
- 92 Xie S S, Deng Y, Guo S, et al. Endothelial cell ferroptosis mediates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats by modulating NLRP3 inflammasome activation. *Sci Rep*, 2022, 12: 3056
- 93 Liao J, Xie S S, Deng Y, et al. PRDX6-mediated pulmonary artery endothelial cell ferroptosis contributes to monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Microvascular Res*, 2023, 146: 104471
- 94 Vogel N T, Annis J, Prisco S Z, et al. Ferroptosis promotes pulmonary hypertension. *bioRxiv*, 2023, <https://doi.org/10.1101/2023.01.19.524721>
- 95 de Duve C. Lysosomes revisited. *Eur J Biochem*, 1983, 137: 391–397
- 96 Mizushima N, Noda T, Yoshimori T, et al. A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature*, 1998, 395: 395–398
- 97 Ravikumar B, Sarkar S, Davies J E, et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 2010, 90: 1383–1435
- 98 Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell*, 2011, 147: 728–741
- 99 Lavandro S, Troncoso R, Rothermel B A, et al. Cardiovascular autophagy. *Autophagy*, 2013, 9: 1455–1466
- 100 Wani W Y, Boyer-Guittaut M, Dodson M, et al. Regulation of autophagy by protein post-translational modification. *Lab Invest*, 2015, 95: 14–25
- 101 Ashford T P, Porter K R. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes. *J Cell Biol*, 1962, 12: 198–202
- 102 Biederbick A, Kern H F, Elsässer H P. Monodansylcadaverine (MDC) is a specific *in vivo* marker for autophagic vacuoles. *Eur J Cell Biol*, 1995, 66: 3–14
- 103 Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 and autophagy. *Methods Mol Biol*, 2008, 445: 77–88
- 104 Mizushima N. Methods for monitoring autophagy. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36: 2491–2502
- 105 Klionsky D J, Petroni G, Amaravadi R K, et al. Autophagy in major human diseases. *EMBO J*, 2021, 40: e108863
- 106 Deng Y, Wu W, Guo S, et al. Altered mTOR and Beclin-1 mediated autophagic activation during right ventricular remodeling in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Respir Res*, 2017, 18: 53
- 107 Qipshidze N, Tyagi N, Metreveli N, et al. Autophagy mechanism of right ventricular remodeling in murine model of pulmonary artery constriction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302: H688–H696
- 108 Rawat D K, Alzoubi A, Gupte R, et al. Increased reactive oxygen species, metabolic maladaptation, and autophagy contribute to pulmonary arterial hypertension-induced ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Hypertension*, 2014, 64: 1266–1274
- 109 Singh N, Shafiq M, Jagavelu K, et al. Involvement of fatty acid synthase in right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension. *Exp Cell Res*, 2019, 383: 111569
- 110 Naryzhnaya N V, Maslov L N, Popov S V, et al. Pyroptosis is a drug target for prevention of adverse cardiac remodeling: The crosstalk between pyroptosis, apoptosis, and autophagy. *J Biomed Res*, 2022, 36: 375–389

Summary for “肺动脉高压右心重构中心肌细胞的细胞死亡途径：探索重塑之路”

Unravelling the mechanisms underlying cardiomyocyte death in right ventricular remodelling during pulmonary arterial hypertension: Deciphering the pathway towards cardiac remodelling

Shang Wang^{1†}, Weijie Xu^{2†}, Wenni He³, Xiaoyi Hu¹, Yiyang Qu³, Yuyang Liu³, Yi Yan⁴ & Rong Jiang^{4*}

¹ Department of Cardio-Pulmonary Circulation, Shanghai Pulmonary Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200433, China;

² Department of Clinical Laboratory, Shanghai Pulmonary Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200433, China;

³ School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200092, China;

⁴ Heart Center and Shanghai Institute of Pediatric Congenital Heart Disease, Shanghai Children's Medical Center, National Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

† Equally contributed to this work

* Corresponding author, E-mail: listening39@163.com

Cell death is a vital process that plays a crucial role in the human body, particularly in cardiac pathology. Various forms of cell death, including apoptosis, necroptosis, mitochondrial permeability transition-induced necrosis, pyroptosis, ferroptosis, and autophagy, are intricately involved in cardiac remodeling and heart failure associated with different cardiovascular diseases.

Pulmonary arterial hypertension exerts substantial pressure on the right ventricle, leading to compensatory hypertrophy as an initial response. However, this compensatory mechanism becomes unsustainable in the long run, resulting in ventricular failure accompanied by myocardial cell death. Therefore, understanding the specific mechanisms of myocardial cell death during disease progression is essential for improving patient prognosis and developing effective treatment strategies.

To gain insight into myocardial cell death, it is crucial to explore the signaling pathways involved in different forms. Apoptosis, known as programmed cell death, eliminates unwanted or damaged cells and maintains tissue homeostasis. Necroptosis, a regulated form of necrosis, occurs in response to specific triggers and contributes to pathological conditions like ischemic injury. Mitochondrial permeability transition-induced necrosis disrupts mitochondrial membrane integrity, leading to cell death. Pyroptosis, characterized by the release of proinflammatory cytokines, has been implicated in cardiovascular diseases such as atherosclerosis. Ferroptosis, a recently discovered regulated cell death pathway, involves iron-dependent lipid peroxidation and has been linked to cardiac dysfunction. Autophagy, a process that maintains cellular homeostasis through cytoplasmic component degradation, can also contribute to myocardial cell death under certain conditions.

Detecting and evaluating different forms of myocardial cell death are critical for disease diagnosis, prognosis, and treatment. Histological techniques, flow cytometry, immunohistochemistry, and molecular assays are among the methods used to assess cell death processes. These techniques enable researchers and clinicians to identify specific markers and evaluate the extent of cell death within cardiac tissues, leading to a comprehensive understanding of myocardial cell death for better disease management and therapeutic interventions.

Extensive research has revealed the intricate interplay between cell death and disease progression in pulmonary arterial hypertension. Dysregulation of signaling pathways involved in myocardial cell death contributes to the pathogenesis of this condition and the associated right ventricular dysfunction. Understanding the molecular mechanisms underlying myocardial cell death provides valuable insights into potential therapeutic targets and strategies. By targeting specific forms of cell death or their regulatory pathways, novel treatments that mitigate disease progression, improve cardiac function, and enhance patient outcomes can be developed.

Future research prospects in this field include exploring the therapeutic potential of modulating cell death pathways in pulmonary arterial hypertension. Investigating targeted therapies aimed at specific forms of cell death holds promise for developing innovative treatment options. Additionally, identifying biomarkers associated with cell death processes may enable early disease detection, monitoring disease progression, and facilitating timely intervention and personalized medicine approaches.

In conclusion, this article provides an in-depth overview of the signaling pathways involved in different forms of myocardial cell death. It highlights the importance of detecting and evaluating cell death processes in cardiac pathology and summarizes current research findings in the context of pulmonary arterial hypertension. Expanding our knowledge of cell death mechanisms and their implications in cardiovascular diseases paves the way for novel therapeutic strategies and improved patient care.

pulmonary hypertension, apoptosis, necroptosis, mitochondrial permeability transition-driven necrosis, pyroptosis, ferroptosis

doi: [10.1360/TB-2023-0909](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0909)