

## O-GlcNAc修饰在心肌缺血再灌注损伤中的作用

邓莉, 苏锦锋\*

(荆门市第二人民医院心功能室, 荆门 448000)

**摘要:** 氧连-N-乙酰葡萄糖胺(O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)修饰是一种普遍存在于多种细胞中的翻译后修饰, 这种高度动态的蛋白质修饰可调节许多关键的细胞过程, 包括翻译、转录和细胞死亡。O-GlcNAc修饰与心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MI/RI)的发生发展密切相关。本文简要介绍了O-GlcNAc修饰的发生过程, 重点介绍了O-GlcNAc修饰与MI/RI之间的关系, 并论述了O-GlcNAc修饰分别通过调控凋亡、程序性坏死以及自噬依赖性死亡等程序性细胞死亡参与了MI/RI的发生发展。

**关键词:** 氧连-N-乙酰葡萄糖胺修饰; 心肌缺血再灌注损伤; 凋亡; 程序性坏死; 自噬依赖性死亡

## Role of O-GlcNAcylation in myocardial ischemia/reperfusion injury

DENG Li, SU Jinfeng\*

(Cardiac Function Room, Jingmen Second People's Hospital, Jingmen 448000, China)

**Abstract:** O-GlcNAcylation is a ubiquitous post-translational modification in the cell, this highly dynamic protein modification method regulates key cellular processes including translation, transcription, and cell death. In recent years, more and more studies have found that O-GlcNAcylation is closely related to the occurrence and development of myocardial ischemia-reperfusion injury (MI/RI). This paper briefly describes the process of O-GlcNAcylation, focuses on the relationship between O-GlcNAcylation and MI/RI, and discusses the involvement of O-GlcNAcylation in the development of MI/RI through regulating programmed cell death such as apoptosis, necroptosis, and autophagy-dependent death, respectively.

**Key Words:** O-GlcNAcylation; myocardial ischemia-reperfusion injury; apoptosis; necroptosis; autophagy-dependent death

缺血性心脏病(ischemic heart disease, IHD)是发展中国家的主要健康问题。在过去十年中, IHD造成的死亡人数增加了22.3%, 其高发病率和高死亡率给社会带来了沉重的健康和经济负担<sup>[1]</sup>。通过及时的血运重建恢复缺血心肌的血流量已成为治疗IHD的最重要治疗手段, 极大地提高了IHD的存活率。然而, 在临床和基础研究中均证实, 随着血液灌流的重建会进一步加重缺血心肌损伤, 称

为心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI)<sup>[2]</sup>。MI/RI是由多种因素诱导的过程, 包括氧化应激、钙超载、炎症以及代谢因子的活性。目前, 尚无治疗措施在临床实践中能有效减轻MI/RI, 因此, 迫切需要探索有效的治疗方法减轻MI/RI。蛋白质的氧连-N-乙酰葡萄糖胺(O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)修饰是通过己糖胺生物合成途径(hexosamine

收稿日期: 2022-08-15

基金项目: 荆门市一般科技计划项目(2022YFYB023)

第一作者: E-mail: 9114663@qq.com

\*通信作者: E-mail: sujinfeng20@126.com

biosynthesis pathway, HBP)对细胞内的多种生物蛋白质进行的动态翻译后修饰,其在许多生物学过程中均发挥重要作用<sup>[3]</sup>。近年来,相关研究发现,O-GlcNAc修饰与MI/RI发生发展密切相关,本文就O-GlcNAc修饰在MI/RI中的研究进展进行综述。

## 1 O-GlcNAc修饰概述

蛋白质的翻译后修饰通过对蛋白质功能的直接和动态的控制以调节蛋白质的结构、空间定位和相互作用,从而控制其功能,使细胞能够对内外的应激状态做出快速反应。目前,常见的翻译后修饰主要包括磷酸化、乙酰化、泛素化、甲基化和糖基化。O-GlcNAc修饰是一种非经典的糖基化修饰,涉及将单个N-乙酰葡萄糖胺通过O-糖苷键的方式与底物蛋白(细胞质、细胞核和线粒体蛋白)的丝氨酸或苏氨酸残基结合<sup>[4]</sup>。糖酵解途径是大部分葡萄糖进入细胞后的主要代谢方式,但约有3%~5%的葡萄糖由HBP进行代谢。O-GlcNAc修饰是通过HBP进行营养转换流动的产物,HBP包含葡萄糖、氨基酸、脂肪酸和核苷酸代谢,并分为4个关键步骤。首先,利用果糖-6-磷酸氨基转移酶将果糖-6-磷酸转化为氨基葡萄糖-6-磷酸;随后,通过连续的3步酶促反应,依次将氨基葡萄糖-6-磷酸分别转化为N-乙酰氨基葡萄糖-6-磷酸、N-乙酰氨基葡萄糖-1-磷酸和作为O-GlcNAc修饰的直接前体尿苷二磷酸-N-乙酰氨基葡萄糖(UDP-GlcNAc)<sup>[5,6]</sup>。研究发现,调节其他翻译后修饰的蛋白激酶和磷酸酶达数百种,而目前仅发现两个蛋白酶能够调节O-GlcNAc的修饰水平,即催化O-GlcNAc修饰反应的O-GlcNAc糖基转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)和水解O-糖苷键的O-GlcNAc水解酶(O-GlcNAcase, OGA)。UDP-GlcNAc是OGT的底物,OGT以剂量依赖的方式将底物UDP-GlcNAc中的GlcNAc转移至蛋白质的丝氨酸或苏氨酸残基上,从而增加蛋白质的O-GlcNAc修饰水平。相反,OGA可通过水解GlcNAc将GlcNAc从蛋白质残基上去除,降低蛋白质O-GlcNAc修饰水平(图1)<sup>[6]</sup>。研究发现,O-GlcNAc修饰在体内处于一种动态平衡的状态,可通过调节细胞周期、蛋白酶活性和转录等多种生物学过程维持正常细胞功能。此外,其动态平衡的破坏与



图1 蛋白质的氧连-N-乙酰葡萄糖胺修饰过程

心血管疾病、神经退行性病变、癌症以及代谢综合征等多种疾病中的病理生理具有密切联系<sup>[7-10]</sup>。

## 2 O-GlcNAc修饰与MI/RI

近年来,大量研究集中于O-GlcNAc修饰在MI/RI中的作用,发现O-GlcNAc修饰在MI/RI的发生发展中发挥至关重要的作用。She等<sup>[11]</sup>通过建立新生大鼠心室肌细胞缺氧复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)模型进行研究发现,分别予以预处理O-GlcNAc激动剂氨基葡萄糖、高糖以及OGA抑制剂的方式均可显著增加H/R后的O-GlcNAc修饰水平并提高细胞存活率,提示O-GlcNAc修饰水平升高可减轻心肌细胞H/R损伤。Laczy等<sup>[12]</sup>构建离体心脏缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤模型发现,与常氧对照组相比,I/R组心脏的O-GlcNAc修饰水平显著降低,进一步通过在I/R的同时分别予以两种高选择性OGA抑制剂NAG-Bt和NAG-Ac,结果显示,与未经处理的I/R组心脏相比,两种OGA抑制剂组均显著提高了I/R后心脏的O-GlcNAc修饰水平,并改善了I/R后的心功能,减轻了组织损伤。以上研究结果提示,提高O-GlcNAc修饰水平与减轻MI/RI有关。

心功能恢复与组织损伤减少的程度不仅是MI/RI是否改善的评价指标,还是减少由MI/RI引起的心衰发生率的预测指标<sup>[13]</sup>。Zhou等<sup>[14]</sup>发现,MI/RI后心脏O-GlcNAc修饰水平升高的程度与心功能恢复与组织损伤呈正比。研究表明,与生理盐水组

相比, 使用O-GlcNAc激动剂氨基葡萄糖对小鼠进行缺血前预处理和缺血后处理均可显著改善小鼠射血分数和心肌收缩能力, 并明显缩小心肌梗死面积。深入探讨其机制发现, 氨基葡萄糖升高的O-GlcNAc水平可靶向信号转导和转录激活因子1的苏氨酸/丝氨酸残端进行O-GlcNAc修饰, 进而促进其入核转录趋化因子受体1, 并募集Ly6C<sup>low</sup>抑炎型单核巨噬细胞, 最终发挥抑制炎症和促进疤痕修复作用<sup>[13]</sup>。因此, 提高心脏O-GlcNAc修饰水平可抑制炎症反应和促进心肌修复, 从而缩小心肌梗死面积和改善心功能。

此外, 缺血预处理(ischaemic preconditioning, IPC)和远程缺血预处理(remote ischaemic preconditioning, RIPC)被证明可有效减轻MI/RI, 然而其在MI/RI中发挥保护作用的具体机制尚未完全阐明<sup>[15]</sup>。研究表明, 心脏O-GlcNAc修饰水平升高是IPC和RIPC发挥心肌保护作用的关键机制之一<sup>[16]</sup>。Vibjerg Jensen等<sup>[17]</sup>研究发现, 在离体的大鼠心脏I/R模型中, IPC降低了心肌梗死面积并增加了心脏O-GlcNAc修饰水平, 进一步发现其机制为IPC通过增强OGT的表达和活性从而提高MI/RI后心脏O-GlcNAc修饰水平, 进而发挥保护作用。与之一致的是, Paelestik等<sup>[18]</sup>证明了IPC可通过增加心肌细胞葡萄糖的摄取和O-GlcNAc修饰水平从而减轻MI/RI。此外, 有研究发现, RIPC可增加健康志愿者心房小梁的O-GlcNAc修饰水平, 进一步通过灌流RIPC诱导的健康志愿者的透析液至离体的灌流心脏中, 可增加I/R损伤离体灌流心脏心房小梁的O-GlcNAc修饰水平并显著改善I/R后的血流动力学, 其机制为RIPC诱导OGT活性的增加和OGA活性的降低从而提高了O-GlcNAc水平<sup>[19]</sup>。Ou等<sup>[20]</sup>通过对雄性小鼠进行每天8小时低氧环境培养并持续2周后建立的小鼠MI/RI损伤模型探讨了低氧预适应对MI/RI的影响及其机制, 发现低氧预适应减轻了MI/RI后心脏的氧化应激水平和心肌梗死面积, 并且这种心脏保护作用伴随着O-GlcNAc修饰水平的增加。进一步通过药物抑制O-GlcNAc修饰水平可完全消除低氧预适应对MI/RI的保护作用, 而提高O-GlcNAc修饰水平可进一步增强低氧预适应在MI/RI中的保护作用。以上研究表明, 在MI/RI的急性期内, 心脏O-GlcNAc修饰水平降低,

而药物、IPC或RIPC等外源性干预手段可通过增加OGT活性、降低OGA活性以及增加心肌细胞对葡萄糖摄取量等方式显著升高心脏O-GlcNAc修饰水平, 从而减轻MI/RI。因此, 靶向调控O-GlcNAc修饰水平可能对于MI/RI是一种极具前景的有效策略。

### 3 O-GlcNAc修饰与MI/RI中程序性细胞死亡方式

成人心脏是终末分化器官, 心肌细胞一旦死亡, 将永久丢失并难以再生。因此, 心肌细胞死亡是大多数心血管相关疾病和死亡的根本问题。程序性细胞死亡是一种细胞主动发生的死亡过程, 能够被细胞信号转导高度有序地调控。研究发现, 程序性细胞死亡参与了MI/RI的发生发展, 并且根据其形态特征主要分为三种不同的细胞死亡形式, 即凋亡、程序性坏死和自噬依赖性死亡<sup>[21]</sup>。蛋白质O-GlcNAc修饰通过调控程序性细胞死亡在MI/RI中发挥重要作用。因此, 深入研究蛋白质O-GlcNAc修饰与程序性细胞死亡间的调控关系, 可能会为治疗和预防MI/RI提供新的理论依据。

#### 3.1 O-GlcNAc修饰与凋亡

细胞发生凋亡性死亡的形态特征是细胞萎缩、核固缩和核内DNA断裂, 细胞被包裹成一个个袋状聚集团, 形成凋亡小体。细胞凋亡机制分为外源性途径和内源性途径, 两种途径均会激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny aspartate specific proteinase, Caspase)级联反应, 从而水解蛋白质底物和切割染色体DNA。外源性途径也称为死亡受体途径, 由死亡配体和受体在细胞膜上结合诱导形成死亡信号复合体, 通过激活蛋白酶Caspase-8来裂解Caspase-3启动Caspase级联反应, 进而诱导受损细胞死亡。内源性途径也称为线粒体途径, 被低氧、辐射或细胞毒素等多种因素激活, 导致线粒体膜通透性的改变, 并促使线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的开放, 从而加速包括细胞色素C和凋亡诱导因子在内的促凋亡蛋白从膜间隙释放到胞质, 一方面可募集并激活pro-Caspase-9及其下游Caspase级联反应, 另一方面将诱导细胞核



内DNA的凝集及断裂<sup>[22]</sup>。有研究认为, 心肌缺血期的能量代谢紊乱和线粒体功能受损是导致再灌注期细胞凋亡的关键因素, 而蛋白质的O-GlcNAc修饰被证明通过调控能量代谢和线粒体稳态而抑制细胞凋亡的发生<sup>[23,24]</sup>。

Ngoh等<sup>[25]</sup>建立了离体新生大鼠心肌细胞H/R模型, 发现与正常对照组相比, H/R组诱导大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成以及钙超载, 促使MPTP开放, 最终导致细胞凋亡率显著增加。进一步通过腺病毒转染OGT或OGA抑制剂升高O-GlcNAc修饰水平可降低H/R诱导的ROS和钙超载, 抑制MPTP开放, 减少了细胞凋亡。而通过腺病毒转染OGA降低O-GlcNAc修饰水平, 可加重H/R诱导的ROS生成。Luo等<sup>[26]</sup>通过过氧化氢(hydrogen peroxide,  $H_2O_2$ )处理心肌细胞模拟MI/RI的氧化应激状态, 发现 $H_2O_2$ 可诱导心肌细胞microRNA(miR)-423-5p的表达显著升高, 并导致心肌细胞凋亡增加。进一步研究发现, OGT是miR-423-5p的下游直接靶点, 心肌细胞经过 $H_2O_2$ 处理或直接通过腺病毒转染过表达miR-423-5p, 均可显著抑制OGT的表达, 从而降低O-GlcNAc修饰水平。而通过转染miR-423-5p模拟基因沉默miR-423-5p可消除 $H_2O_2$ 对OGT的抑制作用, 从而提高O-GlcNAc修饰水平, 最终降低 $H_2O_2$ 诱导的心肌细胞凋亡。以上研究提示, O-GlcNAc修饰水平与MI/RI的发生发展密切相关, 并且在MI/RI过程中急剧升高的O-GlcNAc修饰水平可通过降低ROS、钙超载以及MPTP开放的方式抑制MI/RI诱导的心肌细胞凋亡, 从而减轻MI/RI。Suh等<sup>[27]</sup>通过构建兔肾脏I/R模型, 发现通过氨基葡萄糖处理可显著提高I/R后肾脏的O-GlcNAc修饰水平, 并可抑制I/R诱导的内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)反应, 降低肾脏细胞凋亡比例。然而, 目前关于O-GlcNAc修饰能否通过调控MI/RI诱导的ERS降低心肌细胞凋亡尚未见相关研究, 未来仍需大量研究进一步阐明。

### 3.2 O-GlcNAc修饰与程序性坏死

长期以来, 坏死一直被认为是一种偶然发生、不受控制和不可逆转的过程, 在细胞形态上主要表现为细胞肿胀和细胞膜破裂。然而, 随着研究的深入, 大量证据表明, 存在一种调控严

密、形态类似于坏死的非凋亡性调节性死亡模式, 称为程序性坏死。程序性坏死是一种不依赖Caspase的程序性细胞死亡, 由丝氨酸/苏氨酸激酶受体相互作用蛋白(receptor-interacting protein, RIP)家族调节。受体相互作用蛋白激酶1(receptor-interacting protein kinase 1, RIPK1)和RIPK3被磷酸化, 通过RIP同型相互作用基序形成坏死小体。随后, 介导混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)的磷酸化, 导致MLKL寡聚并转位至细胞膜, 最终引起细胞肿胀和膜破裂<sup>[28]</sup>。有趣的是, Giogha等<sup>[29]</sup>认为, OGT介导的O-GlcNAc修饰可与磷酸化竞争性修饰RIPK3的丝氨酸和苏氨酸残端, 进而有效抑制程序性坏死及其介导的反应, 提示提高O-GlcNAc水平可通过抑制RIPK3介导的程序性坏死从而减轻MI/RI。

Li等<sup>[30]</sup>探索了葡萄糖代谢途径在免疫细胞激活和炎症过程中的作用, 通过建立细胞和动物模型进行研究, 发现通过基因敲除技术敲除OGT会导致天然免疫活性的增强, 并加剧脂多糖诱导的炎症。而过表达OGT会介导RIPK3在其苏氨酸467位点上发生的O-GlcNAc修饰, 进而阻止RIPK1-RIPK3的同源相互作用, 抑制坏死小体的生成, 最终抑制下游先天免疫和程序性坏死的信号转导。这提示靶向RIPK3的O-GlcNAc修饰为预防和治疗多种炎症性疾病提供了潜在的治疗策略。Zhang等<sup>[31]</sup>通过建立离体心肌I/R模型进行研究, 发现七氟醚后处理可显著缩小心肌梗死面积、改善心功能、恢复血流动力学, 并降低了由RIPK1/RIPK3/MLKL信号通路介导的程序性坏死。进一步研究发现, 其机制为七氟醚后处理上调了I/R心脏中OGT的活性, 增加了RIPK3的O-GlcNAc修饰水平, 进而抑制了RIPK3与MLKL的结合, 最终抑制了MI/RI诱导的程序性坏死发生。此外, 使用OGT抑制剂可阻断七氟醚后处理介导的心肌保护作用。他们的结果提示, 在MI/RI过程中, 通过对程序性坏死发生的关键蛋白进行O-GlcNAc修饰可阻断MI/RI诱导的心肌细胞程序性坏死, 进而发挥心肌保护作用。然而, 目前研究针对程序性坏死信号通路的O-GlcNAc修饰仅限于RIPK3。RIPK家族属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 均具有多个O-GlcNAc修饰

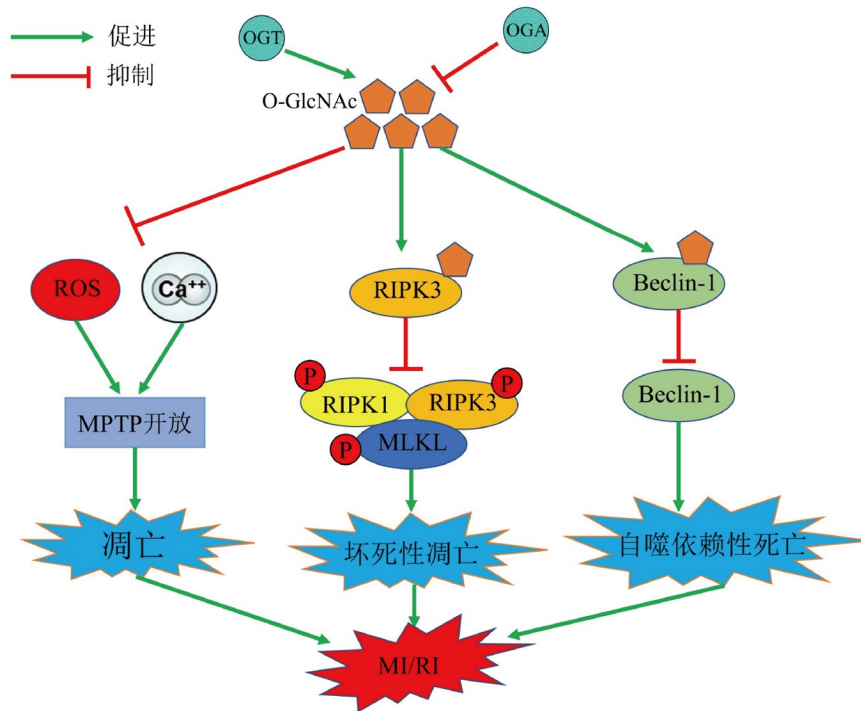


图2 O-GlcNAc修饰在MI/RI中的作用机制图

位点。因此,仍需要更多研究探索程序性坏死的其他关键蛋白在MI/RI过程中是否会发生O-GlcNAc修饰。

### 3.3 蛋白质O-GlcNAc修饰与自噬依赖性死亡

自噬可被多种因素激活,包括饥饿、葡萄糖缺乏、氧化应激以及缺血和再灌注。研究发现,MI/RI过程中自噬通量增加,但自噬在缺血和再灌注过程中发挥不同的作用。三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)在缺血阶段的降低激活了腺苷一磷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)。AMPK作为一种能量反应蛋白被激活,导致心肌细胞通过基础水平的自噬对蛋白质和细胞器进行质量控制,产生ATP维持能量稳态。再灌注阶段,AMPK不再被激活,ROS爆发通过激活Beclin-1的上调导致了过度自噬的发生。自噬的过度激活清除了细胞中必要的蛋白质或细胞器,导致心肌细胞功能障碍和自噬依赖性死亡,进而加重MI/RI<sup>[32,33]</sup>。

越来越多的研究发现,O-GlcNAc修饰在自噬的发生过程中具有重要作用,其中一系列自噬关键蛋白均被确定为O-GlcNAc修饰的关键靶蛋

白<sup>[34]</sup>。Marsh等<sup>[35]</sup>研究发现,与对照组心肌细胞相比,从2型糖尿病小鼠中分离的成年心肌细胞自噬通量降低,而通过抑制HBP途径降低O-GlcNAc修饰水平可以部分逆转这一现象。此外,通过外源性干预升高对照组心肌细胞的O-GlcNAc修饰水平可降低对照组心肌细胞的自噬通量。其机制为自噬信号通路的关键蛋白Beclin-1发生了O-GlcNAc修饰,进而抑制了自噬的发生。Wang等<sup>[36]</sup>进一步建立糖尿病小鼠MI/RI模型进行研究发现,与对照组相比,糖尿病小鼠心脏中高血糖和高胰岛素诱导了miR-24降低和O-GlcNAc修饰水平的增加,导致MI/RI后糖尿病小鼠的心肌梗死面积增大和存活率降低。而通过遗传方法过表达miR-24可降低糖尿病小鼠心脏中OGT的活性,进而降低自噬相关基因4(autophagy-related gene 4, ATG4)的O-GlcNAc修饰水平,最终在MI/RI过程中发挥心肌保护作用。值得注意的是,O-GlcNAc修饰在MI/RI中发挥的作用在糖尿病小鼠模型与其他模型中相互矛盾。其原因是缺血前后心脏蛋白O-GlcNAc修饰水平的急剧升高在MI/RI后会产生有益影响。相反,糖尿病的高血糖状态诱导O-GlcNAc修饰水平的长

期持续增加会引起心脏结构和功能的改变,最终导致心功能障碍<sup>[37]</sup>。以上研究提示,对自噬信号通路的关键蛋白在MI/RI的不同阶段进行选择性的O-GlcNAc修饰,可能成为防治MI/RI的新靶点。

#### 4 小结与展望

尽管对于MI/RI的研究越来越多,但由于其复杂的病理机制,目前临床上仍无有效治疗手段能显著减轻MI/RI。O-GlcNAc修饰作为一种新发现的翻译后修饰,可通过对多种关键蛋白进行O-GlcNAc修饰,从而参与调控MI/RI的发生发展过程。本文讨论了O-GlcNAc修饰与MI/RI之间的关系,并综述了O-GlcNAc修饰对MI/RI诱导的心肌细胞程序性细胞死亡的调控(图2)。未来仍需更多的研究去完善O-GlcNAc修饰对其他MI/RI信号通路的影响并阐明其分子机制,以期O-GlcNAc修饰减轻MI/RI提供更多理论依据,最终将其应用至减轻MI/RI的临床实践中。

#### 参考文献

- [1] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1736-1788
- [2] Heusch G. Myocardial ischaemia–reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(12): 773-789
- [3] Saha A, Bello D, Fernández-Tejada A. Advances in chemical probing of protein O-GlcNAc glycosylation: structural role and molecular mechanisms. *Chem Soc Rev*, 2021, 50(18): 10451-10485
- [4] Nie H, Yi W. O-GlcNAcylation, a sweet link to the pathology of diseases. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20(5): 437-448
- [5] Lockridge A, Hanover JA. A nexus of lipid and O-GlcNAc metabolism in physiology and disease. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 943576
- [6] Sharma NS, Saluja AK, Banerjee S. “Nutrient-sensing” and self-renewal: O-GlcNAc in a new role. *J Bioenerg Biomembr*, 2018, 50(3): 205-211
- [7] Lin CH, Liao CC, Chen MY, et al. Feedback regulation of O-GlcNAc transferase through translation control to maintain intracellular O-GlcNAc homeostasis. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3463
- [8] Pinho TS, Verde DM, Correia SC, et al. O-GlcNAcylation and neuronal energy status: implications for Alzheimer’s disease. *Ageing Res Rev*, 2018, 46: 32-41
- [9] Wu J, Tan Z, Li H, et al. Melatonin reduces proliferation and promotes apoptosis of bladder cancer cells by suppressing O-GlcNAcylation of cyclin-dependent-like kinase 5. *J Pineal Res*, 2021, 71(3): e12765
- [10] da Costa RM, da Silva JF, Alves JV, et al. Increased O-GlcNAcylation of endothelial nitric oxide synthase compromises the anti-contractile properties of perivascular adipose tissue in metabolic syndrome. *Front Physiol*, 2018, 9: 341
- [11] She C, Zhu J, Liu A, et al. Dexmedetomidine inhibits NF- $\kappa$ B-transcriptional activity in neurons undergoing ischemia-reperfusion by regulating O-GlcNAcylation of SNW1. *J NeuroPathol Exp Neurol*, 2022, 81(10): 836-849
- [12] Laczky B, Marsh SA, Brocks CA, et al. Inhibition of O-GlcNAcase in perfused rat hearts by NAG-thiazolines at the time of reperfusion is cardioprotective in an O-GlcNAc-dependent manner. *Am J Physiol Heart Circulatory Physiol*, 2010, 299(5): H1715-H1727
- [13] Del Buono MG, Moroni F, Montone RA, et al. Ischemic cardiomyopathy and heart failure after acute myocardial infarction. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(10): 1505-1515
- [14] Zhou W, Jiang X, Tang Q, et al. Glucosamine facilitates cardiac ischemic recovery via recruiting Ly6C low monocytes in a STAT1 and O-GlcNAcylation-dependent fashion. *Clin Transl Med*, 2022, 12(3): e762
- [15] Lang JA, Kim J. Remote ischaemic preconditioning-translating cardiovascular benefits to humans. *J Physiol*, 2022, 600(13): 3053-3067
- [16] Kristiansen SB, Pælestik KB, Johnsen J, et al. Impact of hyperglycemia on myocardial ischemia-reperfusion susceptibility and ischemic preconditioning in hearts from rats with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 66
- [17] Vibjerg Jensen R, Johnsen J, Buus Kristiansen S, et al. Ischemic preconditioning increases myocardial O-GlcNAc glycosylation. *Scandinavian Cardiovasc J*, 2013, 47(3): 168-174
- [18] Pælestik KB, Jespersen NR, Jensen RV, et al. Effects of hypoglycemia on myocardial susceptibility to ischemia-reperfusion injury and preconditioning in hearts from rats with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 148
- [19] Jensen RV, Zachara NE, Nielsen PH, et al. Impact of O-GlcNAc on cardioprotection by remote ischaemic preconditioning in non-diabetic and diabetic patients. *Cardiovasc Res*, 2013, 97(2): 369-378
- [20] Ou W, Liang Y, Qing Y, et al. Hypoxic acclimation

- improves cardiac redox homeostasis and protects heart against ischemia-reperfusion injury through upregulation of O-GlcNAcylation. *Redox Biol*, 2021, 43: 101994
- [21] Davidson SM, Adameová A, Barile L, et al. Mitochondrial and mitochondrial-independent pathways of myocardial cell death during ischaemia and reperfusion injury. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(7): 3795-3806
- [22] 刘娟, 贾迪, 杨丹. AIF在细胞程序性死亡中的研究进展. *生命的化学*, 2020, 40(11): 2043-2047
- [23] Issad T, Al-Mukh H, Bouaboud A, et al. Protein O-GlcNAcylation and the regulation of energy homeostasis: lessons from knock-out mouse models. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 64
- [24] Xue Q, Yan R, Ji S, et al. Regulation of mitochondrial network homeostasis by O-GlcNAcylation. *Mitochondrion*, 2022, 65: 45-55
- [25] Ngoh GA, Watson LJ, Facundo HT, et al. Augmented O-GlcNAc signaling attenuates oxidative stress and calcium overload in cardiomyocytes. *Amino Acids*, 2011, 40(3): 895-911
- [26] Luo P, Zhang W. MicroRNA-423-5p mediates H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis in cardiomyocytes through O-GlcNAc transferase. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 857-864
- [27] Suh HN, Lee YJ, Kim MO, et al. Glucosamine-induced Sp1 O-GlcNAcylation ameliorates hypoxia-induced SGLT dysfunction in primary cultured renal proximal tubule cells. *J Cell Physiol*, 2014, 229(10): 1557-1568
- [28] Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121
- [29] Giogha C, Lawlor KE. Sugar fix keeps RIPK3 at bay. *Immunity*, 2019, 50(3): 539-541
- [30] Li X, Gong W, Wang H, et al. O-GlcNAc transferase suppresses inflammation and necroptosis by targeting receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3. *Immunity*, 2019, 50(3): 576-590
- [31] Zhang J, Yu P, Hua F, et al. Sevoflurane postconditioning reduces myocardial ischemia reperfusion injury-induced necroptosis by up-regulation of OGT-mediated O-GlcNAcylated RIPK3. *Aging*, 2020, 12(24): 25452-25468
- [32] Jia G, Sowers JR. Autophagy: a housekeeper in cardiorenal metabolic health and disease. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(2): 219-224
- [33] Li X, Hu X, Wang J, et al. Inhibition of autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR pathway contributes to the protection of hesperidin against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Int J Mol Med*, 2018, 42(4): 1917
- [34] Ruan HB, Ma Y, Torres S, et al. Calcium-dependent O-GlcNAc signaling drives liver autophagy in adaptation to starvation. *Genes Dev*, 2017, 31(16): 1655-1665
- [35] Marsh SA, Powell PC, Dell'italia LJ, et al. Cardiac O-GlcNAcylation blunts autophagic signaling in the diabetic heart. *Life Sci*, 2013, 92(11): 648-656
- [36] Wang D, Hu X, Lee SH, et al. Diabetes exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by down-regulation of microRNA and up-regulation of O-GlcNAcylation. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(3): 350-362
- [37] Jensen RV, Andreadou I, Hausenloy DJ, et al. The role of O-GlcNAcylation for protection against ischemia-reperfusion injury. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 404