

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.037

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210120.1443.004.html\(2021-01-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210120.1443.004.html(2021-01-20))

端粒酶逆转录酶在心肌缺血再灌注损伤中的作用及其机制*

方 智¹, 李 姣²综述, 郭应强^{1△} 审校

(1. 四川大学华西医院心脏大血管外科, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院儿科, 成都 610041)

[摘要] 探讨端粒酶逆转录酶(TERT)在心肌缺血再灌注损伤(MIRI)过程中的保护作用及机制。关于 TERT 在 MIRI 中作用机制的相关研究并进行综合分析, 表明 TERT 在 MIRI 中发挥重要作用, 其主要的保护作用包括调节细胞增殖及凋亡、调节血管再生、调节线粒体功能等。本文就 TERT 在 MIRI 中发挥保护作用方面进行综述, 并探讨其作用机制, 将有助于了解 MIRI 的修复机制, 也为其治疗提供新的思路。

[关键词] 端粒酶逆转录酶; 心肌缺血再灌注损伤; 保护机制; 研究进展

[中图法分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1785-04

Role and mechanisms of TERT in myocardial ischemia reperfusion injury*

FANG Zhi¹, LI Jiao², GUO Yingqiang^{1△}

(1. Department of Cardiovascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] To investigate the protective effect and mechanism of telomerase reverse transcriptase (TERT) in myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI). The literatures regarding to the role and mechanism of TERT in all kinds of MIRI were reviewed and analyzed comprehensively. The studies show that TERT plays an important role in MIRI. Its main protective effects include the regulation of cellular proliferation and apoptosis, revascularization and mitochondrial function. This paper reviews the protective effect of TERT in MIRI. Further its action mechanism is investigated, which is conducive to understand the repair mechanism of myocardial ischemia-reperfusion injury and also provides a new idea for its treatment.

[Key words] telomerase reverse transcriptase; myocardial ischemia-reperfusion injury; protecting mechanism; research progress

冠心病是全世界疾病死亡的主要原因之一。在急性心肌梗死后, 通过各种治疗措施早期恢复缺血心肌的再灌注是减少心肌梗死面积及改善临床预后的有效办法。然而, 研究发现, 这种缺血后的血流再灌注反而会进一步导致心肌损伤^[1], 称为心肌缺血再灌注损伤(MIRI)。除了冠心病患者, MIRI 常发生在心血管手术后^[1-2]。虽然在心脏手术时常会采用如心脏停搏液和低温等保护技术来减轻 MIRI, 但是, 缺血再灌注损伤所致的心功能不全问题仍然存在^[2]。此外, 缺血再灌注损伤还往往是心脏骤停、复苏、冠状动脉闭塞后再灌注等临床事件的一部分。这种 MIRI 大部分发生在再灌注的早期阶段^[3]。关于 MIRI 的损伤机

制, 有研究提出缺血器官的氧供需失衡促进了氧自由基、炎性细胞因子和其他促炎介质的产生, 最终导致严重的组织损伤。在 YELLON 等^[1]关于心肌再灌注损伤的综述中提出, 其损伤机制包括氧化应激、细胞内的钙超载、炎性反应、酸碱平衡及代谢紊乱, 以及线粒体功能障碍等, 其中线粒体功能障碍主要是线粒体通透性转变孔的开放, 并且灌流损伤的关键部分, 因此, 线粒体功能也是心肌保护研究新的重要目标。

端粒是由真核细胞染色体末端的一段非编码 DNA 串联重复序列(TTAGGG)及其结合蛋白质所构成的 DNA-蛋白质复合体。随着每一次细胞分裂, 端粒的长度不断缩短, 如果其长度到达临界长度以

* 基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会重点项目(17ZD028)。 作者简介: 方智(1985—), 主治医师, 硕士, 主要从事心脏外科相关研究。

△ 通信作者, E-mail: drguoyq@hotmail.com。

下,细胞就不能分裂,并最终死亡^[4]。端粒酶是一种由 RNA 和蛋白质组成的核糖核蛋白酶,其组成包括:端粒酶模板 RNA(TERC)、端粒酶逆转录酶(TERT)及端粒酶相关催化蛋白^[5]。其能以自身 RNA 为模板,在逆转录酶的催化下合成端粒重复 DNA 序列并添加至染色体末端,弥补端粒在有丝分裂过程中的缩短,从而维持端粒长度,防止染色体末端融合、磨损,因此,端粒酶具有防止细胞老化、凋亡的作用^[5]。而 TERT 作为端粒酶的重要组成部分,是端粒酶活性的速率限制决定因子,也是调节细胞端粒酶活性的关键因素^[5]。虽然,TERT 的主要作用是端粒的延长和维持,但越来越多的证据表明,除了端粒长度的维持外,TERT 还可能具有与端粒维持无关的其他功能,包括调节基因表达、调节细胞分化、调节凋亡和增殖^[6]。近年来,TERT 在 MIRI 中作用及机制逐渐成为研究热点。探讨 TERT 在 MIRI 中的作用,不仅有助于了解 MIRI 中存在的修复机制,更可为 MIRI 提供新的治疗思路。

1 TERT 在 MIRI 中的作用

有研究发现,TERT 在胎鼠心肌细胞中表达,而随着日龄的增加表达逐渐降低,成年鼠心肌细胞中几乎无 TERT 表达^[7]。然而,心肌在缺血性损伤后 TERT 却表达增加,提示 TERT 可能在心肌缺血性损伤中发挥保护作用^[8]。本文就 TERT 在 MIRI 中的可能机制进行探讨。

1.1 促进心肌细胞增殖和抗凋亡

有研究显示,TERT 能够促进细胞存活和增殖,保护细胞抵抗各种损伤所致的凋亡^[8]。近年来,TERT 的抗凋亡作用在各个疾病领域中逐渐成为研究热点。肿瘤细胞中过表达的 TERT 能保护其抵抗凋亡^[4]。既往的研究也发现,TERT 能够保护神经细胞抵抗缺氧缺血损伤所致的凋亡^[9]。而近年来的研究发现,TERT 也能保护心肌细胞抵抗凋亡。张凤祥等的研究显示,缺氧可使大鼠心肌细胞 TERT 表达增强,可能通过维持端粒长度而对抗缺氧所致的细胞衰老^[10]。在阿霉素性心肌病的研究中发现,提高心肌细胞 TERT 的表达,可提高端粒酶活性从而抑制心肌细胞凋亡^[11]。OH 等^[12]的研究报道,过表达 TERT 能够增加心肌细胞的端粒酶活性,并参与维持端粒长度,从而延迟不可逆细胞周期的退出,进而延长细胞寿命。TERT 能够促进心肌细胞的增殖、肥大及存活。同时体内及体外实验也发现 TERT 能够增强心肌细胞端粒酶活性减少心肌缺血损伤后所致的凋亡。此外,已有研究通过腺病毒及慢病毒转染法增加和抑制 TERT 的表达,以探讨 TERT 对缺血再灌注诱导

的心肌细胞凋亡的影响,结果提示 TERT 能够增强心肌细胞端粒酶活性,以抑制缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡^[13]。有研究显示,在心肌梗死的小鼠模型中,TERT 的表达促进了小鼠心肌梗死后心肌细胞的增殖和存活,缩小了梗死范围,提高了梗死区代谢活性,改善了心脏功能和形态学参数,也通过减少纤维形成从而减少瘢痕的形成,增加组织重塑和潜在再生能力,最终有效地降低心肌梗死后心力衰竭的死亡率^[14]。OH 等^[12]研究发现,TERT 并未增加心肌梗死后的心肌肥大变化,对心脏的结构并未产生明显影响。其作用机制可能与 TERT 维持端粒长度的作用及激活了一些心脏保护和再生相关的信号通路有关。这些研究结果为基于端粒酶激活来治疗慢性和急性心力衰竭的策略提供了证据支持^[7]。此外,有研究发现,TERT 不仅通过稳定端粒,而且能通过调节生长相关基因和凋亡相关基因的表达来促进细胞增殖^[6]。但目前关于 TERT 在 MIRI 中的促细胞增殖和抗凋亡机制仍不是十分清楚,有待进一步深入研究。

1.2 保护血管内皮细胞及促进血管再生

MIRI 中另一个重要的参与者是血管内皮细胞。在 MIRI 早期,心肌微血管内皮细胞对再灌注损伤的耐受性较心肌细胞更差,凋亡要明显早于心肌细胞^[14],有研究发现,MIRI 早期血管内皮细胞的凋亡会促进周围心肌细胞的凋亡^[15]。而在离体心脏模型中证明,MIRI 后血管内皮细胞在再灌注时激活多种活性因子,可调节心肌细胞的功能和损伤^[14]。此外,血管内皮细胞不仅参与调节 MIRI 相关炎症反应,在调节新生血管中也具有重要作用^[16]。甚至有研究提出,血管内皮细胞功能与急性心肌梗死患者临床预后的改变有关^[17]。由此可见,血管内皮细胞损伤在 MIRI 过程中扮演重要的角色。有研究提示,MIRI 时,血管内皮细胞的一个重要损伤机制是线粒体功能的损伤,线粒体膜电位的改变,活性氧簇(ROS)的产生等^[18],提示血管内皮细胞线粒体功能损伤在 MIRI 后的损伤机制中同样占据重要地位。因此,如何减少心肌细胞及血管内皮细胞的损伤在 MIRI 治疗中显得尤为重要。有研究提示,TERT 能够减少微循环线粒体中的氧化应激,TERT 的缺失促进了 ROS 的形成,导致微血管内皮功能障碍;而 TERT 过度表达则能够保护血管抵抗氧化应激损伤,减少 ROS 的生成,防止微血管内皮功能障碍^[19]。研究还发现,肾素-血管紧张素系统与心血管系统中 TERT 存在密切关系。该研究提出,TERT 的缺失可能是心血管疾病病理生理学中的一个重要组成部分,其机制可能是过量微血管 ROS 产生,从而促进了炎症改变,或导致血管整体扩

张能力受损,从而导致下游的缺血。TERT 是调节微循环内皮依赖性扩张的关键因素,对体内微血管功能发挥保护作用。了解 TERT 如何保护血管应激的机制对心血管疾病的治疗有潜在的意义^[20]。

MIRI 后的一个重要修复机制是缺血区域的血管再通和改善血供。如何安全有效地使阻塞血管再通及建立侧支循环一直是临床治疗 MIRI 面临的难题^[21]。已有研究探讨了 TERT 在缺血性损伤后的血管形成过程中发挥的重要作用。内皮祖细胞(EPCs)是心肌梗死及心肌缺血损伤研究中应用比较广泛的细胞。缺血性损伤后,EPCs 将迁移至缺血部位,然后增殖、分化,形成新生血管^[21]。TERT 可能通过增加 EPCs 的增殖,延长其寿命,从而促进血管新生、损伤动脉再内皮化,进而改善缺血区域的灌注^[21]。除此之外,在大鼠后肢缺血模型的研究中发现,TERT 能诱导血管生成,其机制可能与血管内皮生长因子(VEGF)有关^[22]。研究发现 TERT 能促进如 VEGF 的表达,进而诱导血管再生^[6,22]。以上研究提示,TERT 可能减少缺血再灌注损伤中内皮细胞的损伤,同时能促进血管的再生。

1.3 调节线粒体功能

有研究提出,在缺血再灌注损伤时,MIRI 损伤可能主要归因于过量的 ROS 产生、钙超载及诱导细胞凋亡^[23],线粒体功能可能参与了缺血再灌注后的功能恢复。恢复的血流将氧气引入缺血心脏,从而导致进一步的 ROS 产生,增加的 ROS 会损害心肌细胞钙通道,从而影响细胞内的钙稳态^[24]。而缺血所导致的 ATP 合成受损,也可导致心肌细胞内钙的积累和 ROS 的产生,从而导致细胞死亡^[25]。在体外模型研究中发现,缺血再灌注会导致细胞质、线粒体钙超载和 ROS 释放增加^[26]。这些改变可能导致再灌注过程中功能减弱及梗死的加重^[3]。

近年来,关于 TERT 对线粒体功能调节作用的研究越来越多。TERT 主要位于细胞核和细胞质内,在细胞核中具有活性形式。而有研究发现,TERT 在细胞损伤后可以转位至线粒体,提示 TERT 可能对线粒体损伤发挥作用^[6]。有研究表明,位于线粒体的 TERT 可以减少 ROS 的产生,保护线粒体 DNA(mtDNA)免受损伤^[27]。此外,TERT 基因敲除小鼠心脏线粒体的呼吸效率低于野生型小鼠^[3,27]。TERT 保护 mtDNA 的可能机制包括:增强耦合或更有效的呼吸,减少线粒体 ROS(mtROS)生成;直接结合和保护 mtDNA;改善 mtDNA 修复或加速降解^[6,28]。有研究提出,TERT 能够通过增加 mtDNA 突变来防止 ROS 的增加和 ATP 生成的减少^[3]。在冠心病患者的

心房血管中,TERT 的表达增加可以通过上调线粒体抗氧化酶来调节细胞的氧化还原状态^[29],减少 mtROS 的产生^[19]。有研究发现,在外部应激后,TERT 可逆地从细胞核转移到线粒体,通过与 mtDNA 结合,抑制 mtROS 的产生和增加呼吸链活性^[27],从而发挥保护作用^[28]。相反,TERT 表达降低会增强线粒体和细胞的氧化应激,促进细胞分裂受损,心肌细胞肥大和死亡,这与心室扩张、室壁变薄和心功能不全有关^[3]。有研究发现,TERT 基因敲除大鼠心肌细胞端粒酶活性降低,端粒长度缩短。端粒酶活性的丧失促进了应激情况下心肌细胞 mtDNA 损伤和线粒体功能障碍,阻碍缺血再灌注损伤的恢复,影响了应激情况下的心脏功能。提示 TERT 在调节线粒体功能方面起着至关重要的作用^[20]。此外,研究发现内皮细胞的细胞核、细胞质及线粒体中均可检测到 TERT 表达,提示 TERT 可能在内皮细胞中发挥线粒体保护作用,从而减轻心血管疾病时血管内皮细胞的损伤^[30]。

1.4 其他

TERT 的其他非端粒作用还包括调节基因表达、调节干细胞的增殖和分化等。已有研究提出,TERT 调控干细胞增殖及分化这一机制可能在线粒体缺血性损伤后的再生过程中发挥作用^[6]。TERT 可能参与调节心肌干细胞及 EPCs 的增殖分化,从而影响缺血性心肌损伤后的心肌再生和血管再生^[6]。以上研究提到的 TERT 在 MIRI 中的作用机制并非相互独立,各个调控作用之间可能相互影响,比如 TERT 对线粒体功能的调控也促进了其抗凋亡作用,也与其调节血管功能有关。

2 结 语

基于 TERT 的这些作用机制,已有研究探讨了 TERT 在心血管疾病中的治疗前景。如在体内间充质干细胞中转染 TERT,一方面增加 TERT 的表达水平发挥了相应的保护作用,同时也提供了有效的心肌细胞或心肌源性干细胞的来源,有利于损伤后的修复,最终发挥保护作用。另外,也可通过一些药物如一些抗氧化剂的使用来提高 TERT 活性,发挥心脏保护作用^[6]。但其具体的保护机制尚缺乏相关研究。

综上所述,关于 TERT 对 MIRI 后损伤修复的调控作用及机制的研究尚属全新领域。对 TERT 心肌损伤修复功能及相关分子机制的深入探讨,可有望发现 TERT 对心肌保护作用的新途径,同时为今后减轻 MIRI 损伤、促进损伤后修复提供一个新的理论基础和治疗靶点。

参考文献

- [1] YELLON D M, HAUSENLOY D J. Myocardial reperfusion injury[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(11):1121-1135.
- [2] CHANG J E, KIM H J, JHEON S, et al. Protective effects of GV1001 on myocardial ischemiareperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):7315-7320.
- [3] AIT-AISSA K, HEISNER J S, NORWOOD TORO L E, et al. Telomerase Deficiency Predisposes to Heart Failure and Ischemia-Reperfusion Injury[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6:31.
- [4] GUNES C, AVILA A I, RUDOLPH K L. Telomeres in cancer[J]. *Differentiation*, 2018, 99:41-50.
- [5] 李姣, 屈艺, 母得志. 端粒酶逆转录酶在神经系统疾病修复中的研究进展[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2010, 24(9):1138-1142.
- [6] MADONNA R, DE CATERINA R, WILLERSON J T, et al. Biologic function and clinical potential of telomerase and associated proteins in cardiovascular tissue repair and regeneration[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(10):1190-1196.
- [7] BAR C, BERNARDES DE JESUS B, SERRANO R, et al. Telomerase expression confers cardioprotection in the adult mouse heart after acute myocardial infarction[J]. *Nat Commun*, 2014, 5:5863.
- [8] RICHARDSON G D, BREAUULT D, HORROCKS G, et al. Telomerase expression in the mammalian heart[J]. *FASEB J*, 2012, 26(12):4832-4840.
- [9] LI J, QU Y, CHEN D, et al. The neuroprotective role and mechanisms of TERT in neurons with oxygen-glucose deprivation [J]. *Neuroscience*, 2013, 252:346-358.
- [10] 张凤祥, 曹克将, 陈明龙, 等. 缺氧/复氧对培养 SD 乳大鼠心肌细胞端粒酶逆转录酶的影响[J]. *中国微循环*, 2007(1):13-15, 75.
- [11] 李炜莉. 端粒酶在阿霉素性心肌病发病机制的作用及黄芪甲甙干预的研究[D]. 衡阳:南华大学, 2008.
- [12] OH H, TAFFET G E, YOUKER K A, et al. Telomerase reverse transcriptase promotes cardiac muscle cell proliferation, hypertrophy, and survival[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(18):10308-10313.
- [13] 刘阳. 端粒酶逆转录酶对缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡的影响[D]. 桂林:桂林医学院, 2017.
- [14] SINGHAL A K, SYMONS J D, BOUDINA S, et al. Role of endothelial cells in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Vasc Dis Prev*, 2010, 7:1-14.
- [15] HOLLANDER M R, DE WAARD G A, KONIJNENBERG L S F, et al. Dissecting the effects of ischemia and reperfusion on the coronary microcirculation in a rat model of acute myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0157233.
- [16] PRABHU S D, FRANGOGIANNIS N G. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction; from inflammation to fibrosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(1):91-112.
- [17] RODRIGUEZ J A, ORBE J, SAENZ-PIPAON G, et al. Selective increase of cardiomyocyte derived extracellular vesicles after experimental myocardial infarction and functional effects on the endothelium[J]. *Thromb Res*, 2018, 170:1-9.
- [18] KLUGE M A, FETTERMAN J L, VITA J A. Mitochondria and endothelial function[J]. *Circ Res*, 2013, 112(8):1171-1188.
- [19] AIT-AISSA K, EBBEN J D, KADLEC A O, et al. Friend or foe? Telomerase as a pharmacological target in cancer and cardiovascular disease[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111:422-433.
- [20] AIT-AISSA K, KADLEC A O, HOCKENBERY J, et al. Telomerase reverse transcriptase protects against angiotensin II-induced microvascular endothelial dysfunction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 314(5):H1053-1060.
- [21] 李娟, 张树林. 端粒酶逆转录酶转染内皮祖细胞在缺血性心血管病中的应用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(11):1378-1379.
- [22] ZACCAGNINI G, GAETANO C, DELLA PIETRA L, et al. Telomerase mediates vascular endothelial growth factor-dependent responsiveness in a rat model of hind limb ischemia[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(15):14790-14798.
- [23] DEL RE D P, AMGALAN D, LINKERMANN A, et al. Fundamental mechanisms of regulated cell death and implications for heart disease[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4):1765-1817.
- [24] WU M Y, YIANG G T, LIAO W T, et al. Current mechanistic concepts in (下转第 1793 页)

- 418(6894):191-195.
- [25] KOKKOLA R, ANDERSSON A, MULLINS G, et al. RAGE is the major receptor for the proinflammatory activity of HMGB1 in rodent macrophages [J]. *Scand J Immunol*, 2005, 61(1):1-9.
- [26] MORBINI P, VILLA C, CAMPO I, et al. The receptor for advanced glycation end products and its ligands: a new inflammatory pathway in lung disease? [J]. *Mod Pathol*, 2006, 19(11):437-1445.
- [27] HIRAKU Y, GUO F, MA N, et al. Multi-walled carbon nanotube induces nitrate DNA damage in human lung epithelial cells via HMGB1-RAGE interaction and Toll-like receptor 9 activation [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2016, 13:16.
- [28] XIE J, MENDEZ J D, MENDEZ-VALENZUELA V, et al. Cellular signalling of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(11):2185-2197.
- [29] WABG G, LIU L, ZHANG Y, et al. Activation of PPARgamma attenuates LPS-induced acute lung injury by inhibition of HMGB1-RAGE levels [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 726:27-32.
- [30] ZHANG Y, ZHANG M, WANG C Y, et al. Ketamine alleviates LPS induced lung injury by inhibiting HMGB1-RAGE level [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6):1830-1836.
- [31] SHA Y, ZMIJEWSKI J, XU Z, et al. HMGB1 develops enhanced proinflammatory activity by binding to cytokines [J]. *J Immunol*, 2008, 180(4):2531-2537.
- [32] HE Q, YOU H, LI X M, et al. HMGB1 promotes the synthesis of pro-IL-1beta and pro-IL-18 by activation of p38 MAPK and NF-kappaB through receptors for advanced glycation end-products in macrophages [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4):1365-1370.
- [33] XU H, YAO Y, SU Z, et al. Endogenous HMGB1 contributes to ischemia-reperfusion-induced myocardial apoptosis by potentiating the effect of TNF-alpha; /JNK [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(3):H913-921.
- [34] XU J, JIANG Y, WANG J, et al. Macrophage endocytosis of high-mobility group box 1 triggers pyroptosis [J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(8):1229-1239.
- [35] JESSOP F, HOLIAN A. Extracellular HMGB1 regulates multi-walled carbon nanotube-induced inflammation in vivo [J]. *Nanotoxicology*, 2015, 9(3):365-372.
- [36] ANDERSSON U, YANG H, HARRIS H. Extracellular HMGB1 as a therapeutic target in inflammatory diseases [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(3):263-277.
- [37] YANG H, WANG H, JU Z, et al. MD-2 is required for disulfide HMGB1-dependent TLR4 signaling [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(1):5-14.
- [38] DENG M, TANG Y, LI W, et al. The endotoxin delivery protein HMGB1 mediates caspase-11-dependent lethality in sepsis [J]. *Immunity*, 2018, 49(4):740-753.

(收稿日期:2020-06-05 修回日期:2021-01-12)

(上接第 1788 页)

- ischemia and reperfusion injury [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4):1650-1667.
- [25] WEBSTER K A. Mitochondrial membrane permeabilization and cell death during myocardial infarction: roles of calcium and reactive oxygen species [J]. *Future Cardiol*, 2012, 8(6):863-884.
- [26] CADENAS S. ROS and redox signaling in myocardial ischemia-reperfusion injury and cardioprotection [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 117:76-89.
- [27] HAENDELER J, DROSE S, BUCHNER N, et al. Mitochondrial telomerase reverse transcriptase binds to and protects mitochondrial DNA and function from damage [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(6):929-935.
- [28] SEGAL-BENDIRDIJIAN E, GELI V. Non-canonical roles of telomerase: unraveling the imbroglia [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7:332.
- [29] SAHIN E, COLLA S, LIESA M, et al. Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise [J]. *Nature*, 2011, 470(7334):359-365.
- [30] JAKOB S, HAENDELER J. Molecular mechanisms involved in endothelial cell aging: role of telomerase reverse transcriptase [J]. *Z Gerontol Geriatr*, 2007, 40(5):334-338.

(收稿日期:2020-06-10 修回日期:2021-01-18)