

范爱雪,柳美兰. 线粒体损伤对于心肌细胞的影响最新研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(1): 119-126.
Fan AX, Liu ML. Recent research on the effects of mitochondrial damage on cardiomyocytes [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(1): 119-126.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.01.012

线粒体损伤对于心肌细胞的影响最新研究进展

范爱雪,柳美兰*

(延边大学附属医院(延边医院)心血管内科,吉林 延吉 133000)

【摘要】 线粒体作为心肌细胞的主要能量供应站,在维持心脏正常运作中占据核心地位。线粒体自噬在维持心肌细胞稳态与应对应激方面扮演着极其重要的正面角色。随着心血管疾病的逐渐加剧,线粒体自噬的平衡状态正受到一系列尚未明确病理机制的显著挑战,导致线粒体受损,进而可能引发心肌细胞的损伤。此外,当线粒体自噬的功能无法满足机体的生理需求时,可能会触发线粒体功能障碍,进而加速心力衰竭的进程。本综述将探讨线粒体自噬及线粒体动力学在心脏中的具体作用方式,并结合主要心血管疾病探讨其机制,聚焦该领域最新的科研进展与重要发现。

【关键词】 心肌细胞;心血管疾病;线粒体自噬

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 01-0119-08

Recent research on the effects of mitochondrial damage on cardiomyocytes

FAN Aixue, LIU Meilan*

(Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Yanbian University
(Yanbian Hospital), Yanji 133000, China)

【Abstract】 Mitochondria act as the main energy supply station for cardiomyocytes and are thus crucial for maintaining normal cardiac function. Mitochondrial autophagy plays an important positive role in maintaining cardiomyocyte homeostasis and coping with stress. The progressive exacerbation of cardiovascular diseases presents a challenge to the homeostasis of mitochondrial autophagy through as-yet-unidentified pathological mechanisms, leading to mitochondrial damage, which may in turn trigger damage to cardiomyocytes. In addition, when mitochondrial autophagy fails to meet the physiological needs of the body, mitochondrial dysfunction may be triggered, which may in turn accelerate the progression of heart failure. In this review, we explore the specific roles of mitochondrial autophagy and mitochondrial dynamics in the heart, and discuss the mechanisms in the context of major cardiovascular diseases, focusing on the latest advances and important discoveries in this field.

【Keywords】 cardiomyocytes; cardiovascular disease; mitochondrial autophagy

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金(8196020325)。

【作者简介】 范爱雪(1995—),女,在读硕士研究生,研究方向:冠心病缺血再灌注损伤及保护机制。E-mail:fan9533@163.com

【通信作者】 柳美兰(1980—),女,医学博士,副主任医师,硕士生导师,研究方向:干细胞治疗心梗、心衰及再生医学相关课题。
E-mail:lan73180@163.com

线粒体作为细胞生命活动的动力源泉与调控细胞命运及功能的关键信号中心,其形态结构、大小及功能状态均至关重要。各类应激条件一旦对线粒体造成损伤,便会引发线粒体蛋白的泄露,进而威胁到细胞的生存。因此,对受损线粒体的及时修复与功能失调线粒体的有效清除,对于维持机体内环境的稳定及防止细胞死亡具有极其重要的意义。

线粒体动力学参与调节能量代谢、线粒体合成发生、细胞凋亡、细胞衰老和活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)稳态等功能。线粒体自噬是一种通过特定自噬机制实现的细胞过程,它涉及 3 种主要途径以进行线粒体的清除,具体包括:(1) PTEN 诱导的激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/E3 泛素连接酶 Parkin 途径;(2) BCL-2/E1B 腺病毒相互作用蛋白 3 (BCL-2/adenovirus E1B interacting protein 3, BNIP3)/Nip 样蛋白 X (Nip-like protein X, NIX) 途径;(3) 线粒体外膜蛋白 (FUN14 domain containing 1, FUNDC1) 途径^[1-2]。这些途径共同遵循 4 个核心步骤以达成目标:首先需精准检测并识别出功能障碍的线粒体,随后将识别出的功能障碍线粒体与健康线粒体网络进行有效分离,接着通过自噬体的形成与功能,实现对缺陷线粒体的特异性识别与隔离,最终这些被隔离的线粒体将在溶酶体内被酶解、降解。线粒体自噬目的在于清除受损或多余的线粒体,这一领域的研究正日益深化,并已成为选择性自噬科学探索中的一个重要且独特的分支^[3]。本综述将结合心血管疾病的病理机制深入分析线粒体自噬与线粒体动力学在心脏生理过程中的作用机制。

1 线粒体损伤对心肌细胞的影响

当线粒体呼吸链受到损伤,并伴有 ATP 耗竭,导致线粒体产生 ROS 以及线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 或蛋白质的氧化损伤,ROS 过量引起的氧化应激损害细胞功能和活力,最终导致心肌细胞死亡^[4]。线粒体动力学和线粒体自噬是在生理和病理环境中控制心肌细胞线粒体健康的基本机制。线粒体自噬是一种线粒体特异性的自噬形式,是靶向和消除受损或不必要的线粒体的主要机制^[5]。

1.1 线粒体自噬

“自噬”始于吞噬团,来源于内质网和(或)反式高尔基体和内体提供的脂质双层,具有多种类型:微自噬、巨自噬、伴侣介导的自噬,这些都促进溶酶体中胞质成分的蛋白水解。研究发现自噬可以负责去除蛋白质聚集体和功能失调的细胞器,如线粒体。因此,自噬在有丝分裂后细胞(心肌细胞)中构成了一个非常重要的质量控制机制^[6]。

这期间在不同的背景下细胞和生物体水平均已经证实了自噬的促生存能力,包括在营养和生长因子剥夺、内质网应激、发育、微生物感染和以蛋白质聚集体积累为特征的疾病期间。这一发现代表自噬体不再是以往认为的随机吞噬细胞胞质物质,而是有选择性的过程^[7]。如今已知线粒体已开发出两种不同的机制来保持健康状态并保证积极的质量控制系统。第一种机制中,生物发生、裂变和聚变相互配合,在高能量需求条件下增加线粒体种群,或允许受损细胞器与健康线粒体融合并替换其受损或丢失的成分。第二种机制有望去除受损的细胞器,目前研究中发现的机制通常可分为两类:泛素(ubiquitin, Ub)依赖性通路:依赖于线粒体表面蛋白的广泛泛素化来促进线粒体自噬(例如:PINK1/Parkin 通路)和 Ub 非依赖性通路^[1]。

1.1.1 泛素依赖性通路途径

PINK1/Parkin 通路包含 3 个关键元素:PINK1、Parkin 和线粒体促融合蛋白线粒体融合蛋白 (Mitofusin 1、Mitofusin 2)。当线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)丧失,PINK1 进入线粒体内膜的途径受阻,导致 PINK1 在线粒体外膜的胞质面上稳定聚集,而 PINK1 反过来招募 RING-IBR-RING (RBR) E3 泛素连接酶 Parkin, Parkin 蛋白酶的空间构象发生改变,PINK1 磷酸化泛素和 Parkin,从而清除受损的线粒体^[8]。

1.1.2 泛素非依赖性通路途径

线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)上有许多自噬的受体,这些受体主要是 BNIP3、FUNDC1、抗增殖蛋白 2 (prohibitin 2, PHB2)、微管相关蛋白 1 的轻链 3 (microtubule-associated-proteinlight-chain-3, LC3) 相互作用区基序直接与自噬相关蛋白结合,从而启动线粒体自

噬。BNIP3L 最初被认为是一种促凋亡蛋白,此后在某些类型的肿瘤细胞中发现了 BNIP3L 诱导的线粒体自噬^[9]。BNIP3L 将自噬体募集到靶向线粒体,线粒体自噬需要两个 BNIP3L 结构域:一个 LIR 结构域和一个跨膜(transmembrane domain, TM)结构域。LIR 结构域由 4 个氨基酸基序组成,这些基序对与 LC3 的相互作用至关重要,而 MER 基序(而非 LIR 基序)对于 BNIP3L 诱导的线粒体自噬至关重要。TM 结构域不参与 Atg8 蛋白与 LIR 基序之间的相互作用, TM(跨膜结构域)结构域促进 BNIP3L 线粒体定位。TM 结构域上的点突变会破坏 BNIP3L 二聚体的形成,而不会影响其线粒体定位^[10]。心磷脂(一种线粒体特异性锥形磷脂)对于维持线粒体膜的结构组织和功能至关重要,在细胞应激的情况下,ΔΨM 损失可以迅速发生并被 PRKN/PARK2 感应,从而实现线粒体自噬过程^[11],最终导致受损线粒体的去除^[12]。线粒体裂变的抑制降低了线粒体自噬的水平,两种 CL 依赖性动力相关蛋白 1(dynamamin-related protein 1, DRP1)和视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy type 1)活性介导线粒体的平衡融合和裂变,线粒体自噬在心脏发育过程中起着至关重要的作用,维持心脏的基本功能^[13],细胞色素 c(cytochrome c, Cyt c)充当 CL 过氧化的催化剂,过氧化的 CL 是线粒体通透性过渡孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放的主要贡献者。细胞凋亡是细胞死亡的受控过程,维持组织中细胞群的稳态,并作为免疫反应或受损细胞的防御机制发生。细胞凋亡分为外源性途径和内源性途径,属于 BCL-2 家族的蛋白质是线粒体外膜通透化的关键调节因子^[14]。BCL-2 蛋白参与外膜的通透性调节和促凋亡因子的释放,包括 Cyt c 和 SMAC/DIABLO。BCL-2 家族蛋白在细胞凋亡的调控中起关键作用,可分为促凋亡蛋白(BAX 和 BAK)、抗凋亡蛋白(BCL-2、BCL-XL、BCL-W、MCL-1、BFL-1)、促凋亡多 BH 结构域 BAX/BAK 蛋白和促凋亡的仅 BH3 蛋白(BIM、PUMA、BID、BAD、BIK、BMF、NOXA、HRK)^[15], BCL-2 家族蛋白的平衡稳态是细胞凋亡的重要调节因子。当不同的刺激在线粒体汇聚并诱导 BCL-2 家族蛋白时,就会触发内在的细胞凋亡途径^[16]。

1.2 线粒体自噬与心肌细胞的关系

线粒体自噬在心脏中被激活,在缺血再灌注期间通过减轻受损线粒体的损伤和促进线粒体生物发生以促进恢复而发挥保护作用^[17]。现阶段发现通过刺激心肌细胞线粒体自噬直接调节因子的干预措施可以通过预处理心脏和促进线粒体质量控制机制来减轻 I/R 损伤(myocardial I/R injury, MIRI)。CAI 等^[18]的研究表明在缺氧再灌注处理的 H9c2 细胞或心肌 I/R 损伤大鼠中,通过过表达 RNA 甲基化阅读蛋白 YTHDF2 在 I/R 期间下调线粒体自噬来缓解心肌 I/R 损伤。ZHOU 等^[19]证明心肌缺血再灌注触发 RIPK3 上调,促进 FUNDC1 磷酸化失活,导致 FUNDC1 介导的线粒体自噬功能障碍和 I/R 损伤小鼠模型中显著的细胞凋亡。在缺血性损伤后的心肌再灌注期间,ROS 生成增加会导致 mPTP 开放,从而导致心肌细胞凋亡和坏死,心肌细胞中 PINK1/Parkin 线粒体自噬的诱导性轻度激活可以防止心衰发展并减轻心脏损伤^[20]。此外,通过 ZHU 等^[21]的研究发现 AMPK 可能是另一个治疗靶点,其激活可能会重新激活适应性线粒体自噬,以挽救心肌细胞免受心肌梗死损伤。

2 线粒体损伤与心血管疾病

2.1 肥厚性心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)

心脏肥厚是多种刺激因素的结果,包括血流动力学超负荷、神经激素激活和缺血。HCM 是一种遗传性心血管疾病,其特征为左心室非对称性增厚、纤维化以及舒张功能的减退^[22]。在 HCM 患者中,心肌细胞需大量能量以维持其收缩功能,心脏表现出脂肪酸氧化功能受损和葡萄糖代谢显著降低的病理特征,这些变化可导致代谢异常。由于过度收缩导致的能量需求增加,会进一步促进 ROS 的生成,限制脂肪酸氧化并促使厌氧底物进入三羧酸循环。这一系列反应伴随着磷酸肌酸-肌酸激酶系统和 ATP 合成的减少,导致心肌耗氧量增加和心脏收缩功能下降。

抗氧化水平失调导致线粒体关键位点受损,包括 mtDNA、CL 及线粒体嵴结构。线粒体动态平衡受影响,裂变和融合过程异常,PGC-1α 下调。线粒体呼吸复合物 II 及 V 活性降低,AMPK

通路激活。

线粒体功能障碍导致其呼吸功能减弱,心肌能量消耗增加。在线粒体自噬中,相关基因(*BNIP3*、*FUNDC2*、*ATG9*、*PINK1*、*MAP1LC3*)未上调,*Parkin* 及 *P62/SQSTM1* 表达无显著变化^[23]。这可能表明未上调的自噬基因与 HCM 线粒体异常有关,揭示了 HCM 病理机制的一个方面。

2.2 心肌缺血再灌注

I/R 中,心肌细胞氧气和营养(葡萄糖、脂肪酸)减少,代谢从有氧氧化磷酸化转为无氧糖酵解,心肌 ATP 酶活性受损,ETC 链功能异常^[24]。I/R 诱发的 ETC 复合物缺陷及 Cyt c 耗竭,导致再灌注期间缺血心肌线粒体膜超极化,ROS 过度产生,线粒体外膜破坏,mPTP 开放,形成 RIRR 现象。

心肌细胞中线粒体的紧密排列使得 I/R 后的膜电位下降和 ROS 生成迅速扩散至邻近线粒体。RIRR 可能是由活性氧触发反向电子传递(reversed electron transfer, RET)过程中 ROS 过度生成的结果,而非与 RET 同步发生。然而在特定条件下,如线粒体功能障碍的空间异质性,这两种机制可能在同一心脏组织中同时激活,分别导致 RET 相关的 ROS 生成或 RIRR 的发生^[25]。ATP 耗竭干扰离子交换,导致钠钙交换器反向作用,细胞质 Ca^{2+} 增加,同时 MCU 介导的线粒体 Ca^{2+} 也上升。在再灌注期间,线粒体 Ca^{2+} 可能持续累积,造成 mPTP 开放并增加内膜通透性。FOF1-ATP 酶是 mPTP 的关键部分,受蛋白亲环素 D 调控。mPTP 过度开放导致线粒体膜电位去极化、ATP 分解、 NAD^+ 和 Ca^{2+} 释放,线粒体肿胀和外膜破裂,加速细胞死亡。ROS 诱导的 ROS 释放也加剧了细胞损伤^[26]。ROS 与 ETC 之间形成恶性循环,能量耗竭促进坏死性细胞死亡,而 ROS 可能刺激线粒体分裂,进一步增加 ROS 产生。线粒体 ROS 与 mPTP 开放之间的相互作用是 I/R 损伤的关键有害机制^[27]。线粒体作为 ROS 主要来源,在 I/R 事件中是组织损伤的核心,其强调线粒体动力学在再灌注损伤中的关键作用。

2.3 病毒性心肌炎

在促炎通路中,先天免疫系统作为抗病毒的首要防御机制,其过度激活状态会直接导致慢性炎症的发生以及心脏损伤。病原体相关分

子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)在识别病毒 RNA 后,会触发 I 型干扰素(interferon I, IFN-I)和促炎细胞因子的产生。其中,IFN- β 在病毒感染的急性期阶段具有显著降低病毒载量并改善心肌炎症状的效果,然而,在疾病晚期阶段,其抑制作用则有助于减缓疾病的进一步恶化。另一方面,NLRP3 炎症小体在感染初期扮演了重要的防御角色,但其持续激活状态则会对机体产生有害影响。值得注意的是,mtDNA 因其结构与细菌 DNA 的相似性,能够直接激活 Toll 样受体 9,进而引发心肌炎和扩张型心肌病的发生。cGAS-STING 通路作为 mtDNA 的关键传感器,在炎症基因表达中起着重要作用,其异常激活可能导致心脏炎症和功能障碍^[28]。心肌炎病理过程中,程序性细胞死亡机制显著增强,尤其是由嗜心肌病毒(coxsackievirus B3, CVB3)感染引发。CVB3 感染促进 ROS 生成,导致 Cyt c 释放,进而诱导心肌细胞凋亡。同时 CVB3 通过诱导炎症细胞焦亡过程,释放促炎性细胞因子如 IL-1 β 和 IL-18,加剧炎症反应,通过其病毒蛋白酶介导的 NLR(如 NLRP1、NLRP3 和 CARD8)裂解过程,直接激活细胞焦亡机制^[29-30]。

在线粒体质量控制方面,UNC-51 样激酶 1(UNC-51-like kinase 1, ULK1)在心肌细胞受损后,通过 AMPK 的磷酸化和激活,从而在自噬的上游阶段发挥关键作用。ULK1 在特定残基(如 Q524)的裂解会导致其结构域分离,损害自噬功能,当 PINK1/Parkin 通路激活后,线粒体衍生囊泡与溶酶体融合,但可能引起线粒体错位、聚集和心肌细胞功能障碍。CVB3 诱导的心肌病小鼠模型中,观察到线粒体相关能量代谢基因表达变化和减少,以及线粒体中 Cyt c 活性降低。此外, CVB3 感染心肌细胞会导致细胞内 Ca^{2+} 过载,可能引起心肌细胞凋亡和致命心律失常,硫氧化还原蛋白 2 作为通过清除 ROS 和抑制其生成来维持心脏的正常功能的关键酶,在扩张型心肌病患者中变现出减少趋势^[31]。

3 线粒体在心血管疾病中治疗方向

3.1 运动训练

线粒体的生命周期是由生物发生与融合之间精细平衡的微调来调控的,而非依赖于裂变或

线粒体自噬。这些过程始终处于动态之中,根据细胞的具体状态被诱导或抑制。运动,作为一种积极的干预手段,能够有效优化细胞器的数量与质量,增强线粒体氧化磷酸化过程及呼吸能力,并刺激线粒体生物合成。长期训练不仅减少 ROS 的生成,还强化了 ETC 酶的活性。

此外,耐力训练通过激活过氧化物酶体增殖物激活 PGC-1 α ,进一步促进线粒体的合成,从而减少线粒体 ROS 的积累,并缓解肌肉细胞的凋亡现象。所以运动无疑是一种值得信赖的非药理学方法,它在生命后期对于维持代谢健康具有显著作用^[32]。

3.2 基因治疗与线粒体 PINK1/Parkin 途径

PINK1/Parkin 介导的吞噬被证明是许多心血管疾病中心肌细胞修复的关键。在医学领域,针对心血管疾病的现行治疗策略主要依赖于药物治疗,具体药物种类涵盖了芪苈强心、达格列净、通心络、利拉鲁肽、氢盐水制剂、褪黑素及二甲双胍等^[33]。这些药物的核心机制在于通过增强 PINK1/Parkin 通路的吞噬活动,进而促进线粒体功能的恢复,以此作为治疗心血管疾病的有效手段。然而,随着医学技术的日新月异,我们正逐步将研究重心转向探讨基因治疗在心血管疾病领域的潜在应用前景。

线粒体自噬功能的障碍,尤其是 PINK1/Parkin 途径的异常,与心肌病的发病机制具有密切关联,重新激活线粒体自噬可能在心肌病的管理或缓解中具有潜在价值^[34]。因此,开发基因治疗方法或药物以调节基因的表达或活性,有望显著提升心肌细胞中适应性线粒体自噬的水平。PRKAA2/AMPK α 2 已被确认为治疗心肌细胞线粒体功能障碍的潜在靶点^[35]。在分子层面,PRKAA2/AMPK α 2 与 PINK1 蛋白相互作用,激活 PINK1/Parkin-SQSTM1 线粒体自噬途径,有助于清除 ROS 并抑制心肌细胞凋亡^[36]。RIPK3 能触发坏死和凋亡这两种细胞死亡途径。通过抑制 RIPK3-FUNDC1 信号轴,可能促进 FUNDC1 介导的线粒体自噬,减轻心肌缺血再灌注损伤。当前研究表明,过表达 PLK1 可上调 FUNDC1,激活自噬,进而抑制心肌细胞凋亡。在糖尿病心肌病的实验鼠模型中, MST1 通过抑制去乙酰化酶 3 (sirtuin-3, SIRT3) 干扰了 PINK1/Parkin 介导的线

粒体自噬,而 MST1 基因的缺失有助于减少糖尿病小鼠的线粒体分裂和心脏重塑,同时改善心脏收缩功能^[37]。SIRT3 的重新激活促进了 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,并在小鼠模型中展现出心脏保护作用。Sestrin2 (SESN2) 的上调有助于促进 PRKN 在线粒体上的积累,重新激活 PINK1/Parkin 减轻心肌病。据报道,在老年小鼠中,通过 PRKN 过表达诱导线粒体自噬可以有效地逆转心脏衰老,诱导 PINK1/Parkin 线粒体自噬可能是对抗心血管衰老的潜在抗衰老策略。此外, DNMI1 通过抑制老年心肌细胞中的 PINK1/Parkin 线粒体自噬,从而防止心脏衰老中的心肌细胞凋亡^[38]。脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶 1 的过表达上调了 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,并减弱了心肌缺血再灌注损伤。利用慢病毒或腺相关病毒 (adeno-associated viruses, AAV) 介导的 PINK1/Parkin 基因疗法来增强治疗效果,以改善线粒体功能障碍。在小鼠模型中,注射 AAV-PINK1 或 AAV-Parkin 能够提升 PINK1/Parkin 的表达水平,并有助于保持线粒体的完整性和功能^[39]。

经过对 PINK1/Parkin 途径的深入研究与探讨,我们认识到将其视为一种保护机制并不准确,而更应将其定义为一种适应性损伤反应机制。适度的线粒体自噬似乎具有积极的保护作用,然而,过度或持续的激活可能对血管和心肌细胞造成损害。因此,调节其活性水平将是未来研究的关键所在。

3.3 线粒体移植治疗

线粒体移植被视为治疗冠状动脉性心脏病的潜在有效方法,可融合受损线粒体,恢复其功能。移植的线粒体能够被整合至宿主细胞内,其效果在于促进细胞能量代谢、线粒体功能恢复,并预防细胞凋亡^[40]。近期科研探索揭示,线粒体不仅限于单一细胞内,还能够在生理及病理情境下实现细胞间的迁移。当细胞遭遇损伤或线粒体功能出现障碍时,邻近的健康细胞能够主动将功能健全的线粒体输送至受损细胞,以提供必要的能量支持^[41]。

线粒体转移主要通过隧道纳米管 (2, 4, 6-trinitrotoluene, TNT) 和细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EV) 产生。TNT 在细胞间是通过交换各

种成分,如蛋白质、脂质等,来实现细胞间的信息传递与交互。另一方面, EV 提供各种细胞成分,包括蛋白质、RNA、miRNA、脂质,甚至线粒体等细胞器。EV 在细胞间传递主要分为 3 种类型:外泌体(30~150 nm)、微泡(0.1~1 μm)和凋亡小体(>1 μm)。微泡是相对较大的 EV,可以携带线粒体等细胞器。当线粒体受损时通过移植健康线粒体,来改善线粒体呼吸功能及细胞死亡^[42]。值得注意的是,人为诱导的线粒体功能障碍往往伴随着线粒体氧化的加剧与膜电位的显著降低。然而,通过线粒体预处理这一策略可以有效抵御这种功能障碍带来的负面效应从而保护心肌细胞。例如,利用与线粒体紧密结合的磷酸烯醇丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)与三苯基膦亲脂性阳离子(triphenyl phosphonium, TPP)组成的复合物进行线粒体移植,这种复合物中的 PEP 不仅具备缺血感应特性,还能在特定条件下与 PEP-TPP-线粒体复合物解离,从而实现线粒体的有效内化与移植^[43]。这一技术的应用,使得移植的线粒体能够精准地到达需要修复的区域,显著改善了心肌细胞的能量代谢状况,降低了促炎反应,并有效减少了细胞凋亡的发生。在临床实践中,EMANI 等^[44]通过从患者的腹直肌中分离线粒体,并直接注射到因 I/R 损伤的心肌组织中,从而使心室功能均在短期内得到了显著改善。更为重要的是,在注射前后均未观察到全身炎症反应升高,这进一步证实了自体线粒体移植在安全性与有效性方面的卓越表现。WU 等^[45]开发了口服纳米马达化线粒体(NM/Mito)技术,该线粒体释放 NO 并趋化至心脏损伤部位。NM/Mito 经心肌细胞膜片段修饰后形成 CM/NM/Mito,装载于肠溶胶囊中口服给药。该技术保持线粒体活性,靶向受损心脏组织,显著提高心脏功能恢复率。

总体而言,虽然线粒体移植前景广阔,但仍需要持续的研究和开发来克服现有挑战、优化技术并确定这种治疗方法治疗线粒体疾病的安全性和有效性。

4 结论

线粒体自噬功能的障碍与受损线粒体的累积,不仅直接关系到细胞与组织的健康状态,还与多种病理过程紧密相连。特别在心血管系统

中,线粒体自噬和线粒体动力学的作用尤为显著,对于维护心血管稳态、保护心肌细胞免受损伤具有重要意义。线粒体自噬功能障碍与受损线粒体累积影响细胞组织健康,并与多种病理过程相关。在心血管系统中,线粒体自噬和动力学对维护稳态和保护心肌细胞至关重要。PINK1/Parkin 通路作为线粒体吞噬的关键,在心血管疾病治疗中作用显著。但调控心脏自噬的机制尚不完全清楚,主要问题有过度增强自噬会导致线粒体不足,影响心脏功能以及 PINK1/Parkin 与其他自噬信号通路的相互作用不清。因此,需深入研究线粒体自噬机制及其对心脏的影响,发现 PINK1/Parkin 信号通路的特异性调控因子,发掘其治疗潜力。

参考文献:

- [1] LU Y, LI Z, ZHANG S, et al. Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation [J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736-766.
- [2] WANG L, LU G, SHEN H M. The long and the short of PTEN in the regulation of mitophagy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 299.
- [3] DU F, YU Q, YAN S, et al. PINK1 signalling rescues amyloid pathology and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2017, 140(12): 3233-3251.
- [4] MENENDEZ-MONTES I, ABDISALAAM S, XIAO F, et al. Mitochondrial fatty acid utilization increases chromatin oxidative stress in cardiomyocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(34): e2101674118.
- [5] AJOOLABADY A, CHIONG M, LAVANDERO S, et al. Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment [J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(10): 836-849.
- [6] VÁSQUEZ-TRINCADO C, GARCÍA-CARVAJAL I, PENNANEN C, et al. Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease [J]. *J Physiol*, 2016, 594(3): 509-525.
- [7] TITUS A S, SUNG E A, ZABLOCKI D, et al. Mitophagy for cardioprotection [J]. *Basic Res Cardiol*, 2023, 118(1): 42.
- [8] MCWILLIAMS T G, MUQIT M M. PINK1 and Parkin: emerging themes in mitochondrial homeostasis [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 83-91.
- [9] LI Y, ZHENG W, LU Y, et al. BNIP3L/NIX-mediated

- mitophagy: molecular mechanisms and implications for human disease [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 13(1): 14.
- [10] MARINKOVIĆ M, ŠPRUNG M, NOVAK I. Dimerization of mitophagy receptor BNIP3L/NIX is essential for recruitment of autophagic machinery [J]. *Autophagy*, 2021, 17(5): 1232–1243.
- [11] GASANOFF E S, YAGUZHINSKY L S, GARAB G. Cardiolipin, non-bilayer structures and mitochondrial bioenergetics: relevance to cardiovascular disease [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1721.
- [12] IRIONDO M N, ETXANIZ A, VARELA Y R, et al. LC3 subfamily in cardiolipin-mediated mitophagy: a comparison of the LC3A, LC3B and LC3C homologs [J]. *Autophagy*, 2022, 18(12): 2985–3003.
- [13] GONG G, SONG M, CSORDAS G, et al. Parkin-mediated mitophagy directs perinatal cardiac metabolic maturation in mice [J]. *Science*, 2015, 350(6265): aad2459.
- [14] VILLANOVA L, CARECCIA S, DE MARIA R, et al. Micro-economics of apoptosis in cancer: ncRNAs modulation of BCL-2 family members [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 958.
- [15] HAO Q, CHEN J, LU H, et al. The ARTS of p53-dependent mitochondrial apoptosis [J]. *J Mol Cell Biol*, 2023, 14(10): mjac074.
- [16] DUDEK J. Role of cardiolipin in mitochondrial signaling pathways [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2017, 5: 90.
- [17] KUBLI D A, ZHANG X, LEE Y, et al. Parkin protein deficiency exacerbates cardiac injury and reduces survival following myocardial infarction [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2): 915–926.
- [18] CAI X, ZOU P, HONG L, et al. RNA methylation reading protein YTHDF2 relieves myocardial ischemia-reperfusion injury by downregulating BNIP3 via m6A modification [J]. *Hum Cell*, 2023, 36(6): 1948–1964.
- [19] ZHOU H, ZHU P, GUO J, et al. Ripk3 induces mitochondrial apoptosis via inhibition of FUNDC1 mitophagy in cardiac IR injury [J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 498–507.
- [20] HOSHINO A, MITA Y, OKAWA Y, et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2308.
- [21] ZHU P, WAN K, YIN M, et al. RIPK3 induces cardiomyocyte necroptosis via inhibition of AMPK-parkin-mitophagy in cardiac remodelling after myocardial infarction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6635955.
- [22] DORSCH L M, SCHULD T M, DOS REMEDIOS C G, et al. Protein quality control activation and microtubule remodeling in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Cells*, 2019, 8(7): 741.
- [23] RANJBARVAZIRI S, KOOIKER K B, ELLENBERGER M, et al. Altered cardiac energetics and mitochondrial dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2021, 144(21): 1714–1731.
- [24] CAI W, LIU L, SHI X, et al. Alox15/15-HpETE aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury by promoting cardiomyocyte ferroptosis [J]. *Circulation*, 2023, 147(19): 1444–1460.
- [25] YANG L, KORGE P, WEISS J N, et al. Mitochondrial oscillations and waves in cardiac myocytes: insights from computational models [J]. *Biophys J*, 2010, 98(8): 1428–1438.
- [26] XIANG Q, YI X, ZHU X H, et al. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(3): 219–234.
- [27] PENG Y, TAO Y, LIU L, et al. Crosstalk among reactive oxygen species, autophagy and metabolism in myocardial ischemia and reperfusion stages [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(3): 1075–1107.
- [28] FAN Y M, ZHANG Y L, LUO H, et al. Crosstalk between RNA viruses and DNA sensors: role of the cGAS-STING signalling pathway [J]. *Rev Med Virol*, 2022, 32(5): e2343.
- [29] OLEJNICZAK M, SCHWARTZ M, WEBBER E, et al. Viral myocarditis-incidence, diagnosis and management [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34(6): 1591–1601.
- [30] NADKARNI R, CHU W C, LEE C Q E, et al. Viral proteases activate the CARD8 inflammasome in the human cardiovascular system [J]. *J Exp Med*, 2022, 219(10): e20212117.
- [31] HUANG Q, ZHOU H J, ZHANG H, et al. Thioredoxin-2 inhibits mitochondrial reactive oxygen species generation and apoptosis stress kinase-1 activity to maintain cardiac function [J]. *Circulation*, 2015, 131(12): 1082–1097.
- [32] MEMME J M, ERLICH A T, PHUKAN G, et al. Exercise and mitochondrial health [J]. *J Physiol*, 2021, 599(3): 803–817.
- [33] WU Y, JIANG T, HUA J, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in cardiovascular disease: from pathogenesis to novel therapy [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 361: 61–69.
- [34] HAN R, LIU Y, LI S, et al. PINK1-PRKN mediated mitophagy: differences between *in vitro* and *in vivo* models [J]. *Autophagy*, 2023, 19(5): 1396–1405.
- [35] WU S, ZOU M H. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4987.
- [36] WANG B, NIE J, WU L, et al. AMPK α 2 protects against the development of heart failure by enhancing mitophagy via

- PINK1 phosphorylation [J]. *Circ Res*, 2018, 122(5): 712-729.
- [37] FENG X, WANG S, YANG X, et al. Mst1 knockout alleviates mitochondrial fission and mitigates left ventricular remodeling in the development of diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 628842.
- [38] GAO B, YU W, LV P, et al. Parkin overexpression alleviates cardiac aging through facilitating K63-polyubiquitination of TBK1 to facilitate mitophagy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(1): 165997.
- [39] PATERNA J C, LENG A, WEBER E, et al. DJ-1 and Parkin modulate dopamine-dependent behavior and inhibit MPTP-induced nigral dopamine neuron loss in mice [J]. *Mol Ther*, 2007, 15(4): 698-704.
- [40] LI C J, CHEN P K, SUN L Y, et al. Enhancement of mitochondrial transfer by antioxidants in human mesenchymal stem cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 8510805.
- [41] SINCLAIR K A, YERKOVICH S T, HOPKINS P M, et al. Characterization of intercellular communication and mitochondrial donation by mesenchymal stromal cells derived from the human lung [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 91.
- [42] ULGER O, KUBAT G B. Therapeutic applications of mitochondrial transplantation [J]. *Biochimie*, 2022, 195: 1-15.
- [43] SUN X, CHEN H, GAO R, et al. Intravenous transplantation of an ischemic-specific peptide-TPP-mitochondrial compound alleviates myocardial ischemic reperfusion injury [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(2): 896-909.
- [44] EMANI S M, PIEKARSKI B L, HARRILD D, et al. Autologous mitochondrial transplantation for dysfunction after ischemia-reperfusion injury [J]. 2017, 154(1): 286-289.
- [45] WU Z, CHEN L, GUO W, et al. Oral mitochondrial transplantation using nanomotors to treat ischaemic heart disease [J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(9): 1375-1385.

[收稿日期]2024-06-17

(上接第 66 页)

- [16] HABERECHE-MÜLLER S, KRÜGER E, FIELITZ J. Out of control: the role of the ubiquitin proteasome system in skeletal muscle during inflammation [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1327.
- [17] CLAUDE-TAUPIN A, CODOGNO P, DUPONT N. Links between autophagy and tissue mechanics [J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(17): jcs258589.
- [18] CHEN X, JI Y, LIU R, et al. Mitochondrial dysfunction: roles in skeletal muscle atrophy [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 503.
- [19] JAISWAL N, GAVIN M, LORO E, et al. AKT controls protein synthesis and oxidative metabolism via combined mTORC1 and FOXO1 signalling to govern muscle physiology [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(1): 495-514.
- [20] ARIAS-CALDERÓN M, CASAS M, BALANTA-MELO J, et al. Fibroblast growth factor 21 is expressed and secreted from skeletal muscle following electrical stimulation via extracellular ATP activation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1059020.
- [21] LIU X, SUN K, XU P, et al. Effect of low-intensity pulsed ultrasound on the graft-bone healing of artificial ligaments: an in vitro and in vivo study [J]. *Am J Sports Med*, 2022, 50(3): 801-813.
- [22] JI W, HAN F, FENG X, et al. Cocktail-like gradient gelatin/hyaluronic acid bioimplant for enhancing tendon-bone healing in fatty-infiltrated rotator cuff injury models [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 244: 125421.
- [23] WADA S, LEBASCHI A H, NAKAGAWA Y, et al. Postoperative tendon loading with treadmill running delays tendon-to-bone healing: immunohistochemical evaluation in a murine rotator cuff repair model [J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(7): 1628-1637.
- [24] ABRAHAM A C, FANG F, GOLMAN M, et al. The role of loading in murine models of rotator cuff disease [J]. *J Orthop Res*, 2022, 40(4): 977-986.
- [25] CHEN H, LI S, XIAO H, et al. Effect of exercise intensity on the healing of the bone-tendon interface: a mouse rotator cuff injury model study [J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(8): 2064-2073.

[收稿日期]2024-05-08