

本文引用: 吴瑾, 陈丽娟, 袁东超, 等. 线粒体及其蛋白质质量控制失调与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(6): 470-475.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-06-0470-06

线粒体及其蛋白质质量控制失调与动脉粥样硬化的关系

吴瑾¹, 陈丽娟¹, 袁东超², 王钰¹, 杜莹¹, 王双¹, 张哲¹, 贾连群¹, 吕斌³, 杨关林¹

(1. 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室, 辽宁省沈阳市 110847; 2. 辽宁中医药大学中医学学院, 辽宁省沈阳市 110847; 3. 南华大学衡阳医学院线粒体生物医学实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[专家简介] 杨关林, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。“973 计划”项目首席科学家, 教育部高等学校中西医结合专业教学指导委员会副主任委员, 中医药传承与创新“百千万”人才工程岐黄学者。从事心脑血管疾病中西医结合科研、临床工作 30 余年, 创新性地提出“痰瘀论治动脉粥样硬化”的学术观点, 开创痰瘀论治新流派。先后主持完成国家及省部级重大项目 20 项, 总科研经费破亿元, 发表 SCI 论文 40 篇, 获辽宁省科技进步一等奖 2 项。

[关键词] 线粒体质量控制; 动脉粥样硬化; 线粒体动力学; 线粒体自噬; 线粒体生物发生

[摘要] 线粒体是哺乳动物细胞内重要的细胞器, 作为细胞能量代谢和细胞死亡的调控中心, 其功能异常会导致多种疾病的发生与发展。线粒体功能依赖于线粒体蛋白质组的完整性和稳态, 因此线粒体蛋白质质量控制系统对于维持线粒体稳态和机体健康十分重要。当线粒体及其蛋白质质量控制系统出现异常时, 会直接损伤线粒体并出现异常线粒体蛋白堆积, 发生细胞内环境紊乱, 甚至细胞功能障碍, 进而影响动脉粥样硬化性疾病的发生与发展。文章回顾了线粒体及其蛋白质质量控制系统在动脉粥样硬化性疾病发生发展中的作用, 并对该领域未来的发展前景和挑战进行展望, 以期寻找与动脉粥样硬化性疾病密切相关的特异性线粒体蛋白提供线索。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



Mitochondria and its protein quality control disorder and atherosclerosis

WU Jin¹, CHEN Lijuan¹, YUAN Dongchao², WANG Yu¹, DU Ying¹, WANG Shuang¹, ZHANG Zhe¹, JIA Lianqun¹, LYU Bin³, YANG Guanlin¹

(1. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Visceral Image Theory and Application, Ministry of Education, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China; 2. Traditional Chinese Medicine College, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China; 3. Laboratory of Mitochondrial Biology and Medicine, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] mitochondrial quality control; atherosclerosis; mitochondrial dynamics; mitophagy; mitochondrial biogenesis

[ABSTRACT] Mitochondria are important organelles in mammalian cells. As the regulatory center of cell energy metabolism and cell death, mitochondrial dysfunction will lead to the occurrence and development of a variety of diseases.

Mitochondrial function depends on the integrity and homeostasis of mitochondrial proteome. Therefore, mitochondrial protein quality control system is very important to maintain mitochondrial homeostasis and body health. When mitochondria

[收稿日期] 2021-07-08

[修回日期] 2021-11-24

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81974548); 辽宁中医药大学中医脏象理论及应用教育部重点实验室开放基金项目(zyzx1906)

[作者简介] 吴瑾, 硕士, 实验师, 主要从事中西医结合防治心脑血管疾病与线粒体相关机制研究, E-mail 为 onlinewj@126.com. 通信作者吕斌, 博士, 研究员, 博士研究生导师, 主要从事线粒体蛋白质质量控制系统异常与疾病(肿瘤、神经退行性疾病、出生缺陷、心脏疾病等)及衰老研究, E-mail 为 lubmito@wmu.edu.cn. 通信作者杨关林, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事中西医结合心脑血管病研究, E-mail 为 yangguanlin945@163.com.

and their protein quality control system are abnormal, it will directly damage mitochondria and lead to abnormal mitochondrial protein accumulation, resulting in intracellular environmental disorder and even cell dysfunction, which may affect the occurrence and development of atherosclerotic diseases. This paper reviews the role of mitochondria and its protein quality control system in the occurrence and development of atherosclerotic diseases, and looks forward to the future development prospects and challenges in this field, in order to providing scientific evidence for finding specific mitochondrial protein closely related to atherosclerotic diseases.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种由脂质蓄积驱动的慢性炎症性疾病,是脑梗死、冠心病、外周血管病的主要病理基础,严重危害人类健康^[1]。据 WHO 最新统计,As 所致心脑血管疾病已成为全球死亡的头号杀手^[2]。新近研究表明,内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞线粒体能量代谢障碍均被证实出现在 As 进展过程中^[3]。

线粒体是一种动态的双层膜细胞器,在炎症、缺氧、能量限制等因素刺激下,经线粒体融合与裂解、线粒体生物发生、线粒体自噬、线粒体抗氧化系统等机制的协同调控,通过自身完成特定的分布、合成和释放、优化、胞内信号转导等生理过程,形成一个高度动态可塑性线粒体网络,以维持线粒体形态、数量和能量代谢等功能的动态平衡,从而保证细胞的正常生命活动,这一过程称为线粒体质量控制,是在细胞器水平完成对线粒体稳态的调节^[4]。

此外,线粒体在分子水平必须依赖一套严格的线粒体蛋白质质量控制系统。该系统是由线粒体未折叠蛋白反应、线粒体分子伴侣和蛋白酶等介导

的机制,确保核编码蛋白质进行正确地合成、折叠、运输、分解和组装,从而维持线粒体蛋白质组的动态平衡^[5]。若线粒体及其蛋白质稳态调节失衡,会导致受损线粒体或蛋白质堆积,从而诱导细胞内环境紊乱,促进多种疾病发生。本文将围绕线粒体质量控制在线粒体 As 发病中的作用,从线粒体质量控制、线粒体蛋白质质量控制两个方面进行综述,以期防治 As 相关心脑血管疾病提供新的靶点和防治策略。

1 线粒体质量控制及其在 As 发病中的作用

线粒体质量控制主要包括线粒体动力学、线粒体自噬和线粒体生物发生等动态协调机制过程,是保证线粒体功能完整性的重要内源性代偿调节机制(图 1)。当线粒体质量控制系统出现异常时,会直接损伤线粒体功能,导致细胞内环境紊乱或细胞功能障碍,进而影响动脉粥样硬化性疾病的发生与发展。

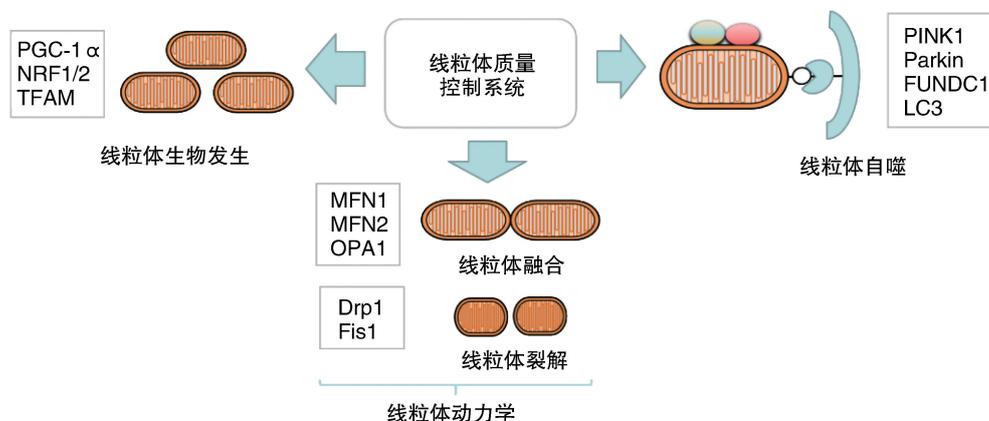


图 1. 线粒体质量控制系统示意图

Figure 1. Mitochondrial quality control mechanisms

1.1 线粒体动力学及其在 As 相关疾病中的作用

线粒体是细胞内一个高度动态的细胞器,线粒体与线粒体互相紧密连接呈网状形成线粒体网络^[6]。线粒体动力学是指线粒体通过不断重塑即融合与裂解来控制其形态、大小和数量,以适应细

胞的能量代谢需求^[7]。在哺乳动物细胞中,线粒体外膜融合主要由线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, MFN1) 和线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, MFN2) 调控,线粒体内膜融合主要由视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 来调控^[8]。介导线粒体裂解的蛋

白主要包括动力相关蛋白 1 (dynamins-related protein 1, Drp1)、线粒体分裂蛋白 1 (fission protein 1, Fis1)、线粒体动态蛋白 (mitochondrial dynamic protein, MiD)49 和 51 等。当线粒体融合与裂解功能异常时,会影响血管细胞功能,加速 As 等心血管疾病的发生与发展^[9]。

近期研究成果证实了线粒体动力学紊乱在 As 进展过程中起着重要作用。As 是一种以血管内皮损伤、泡沫细胞形成及血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 增殖、迁移、凋亡和局部炎性反应为特征的慢性疾病。在小鼠 As 病变中发现 MFN2 表达显著降低,且在血管内皮和平滑肌细胞中均出现线粒体融合减少和 MFN2 表达降低^[10]。过表达 MFN2 能抑制大鼠损伤动脉中的新内膜形成和缩小兔 As 病变面积^[11];过表达 OPA1 会促进线粒体融合,并抑制氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的内皮细胞凋亡^[10]。另外, Wang 等^[12]发现 Drp1 介导的线粒体裂解参与了巨噬细胞摄取凋亡细胞的过程。抑制 Drp1 能改善载脂蛋白 E 基因敲除糖尿病小鼠的内皮功能障碍^[13],并可减轻氧化应激诱导的平滑肌细胞钙化^[14]。在体内外抑制 Drp1 均对 VSMC 具有显著的抗增殖和迁移作用,并可防止大鼠颈动脉球囊损伤后血管新生内膜的形成^[15]。

此外,学者们发现靶向线粒体动力学的药物也可发挥保护血管的作用。Yang 等^[16]发现白藜芦醇可提高人脐静脉内皮细胞融合蛋白 MFN1、MFN2 和 OPA1 的水平,同时抑制线粒体裂解,从而减轻内皮细胞功能障碍。线粒体分裂抑制剂 (Mdivi-1) 可抑制 Drp1 介导的 VSMC 增殖和迁移,提示 Drp1 可能成为治疗再狭窄或 As 的新靶点^[15]。总之,上述证据均证实促进线粒体融合或抑制线粒体裂解可能成为治疗 As 的新策略。

1.2 线粒体自噬及其在 As 相关疾病中的作用

线粒体自噬一词最早由 Lemasters^[17]提出,是指细胞通过自噬机制高度选择性地降解和清除衰老或受损的线粒体,以维持线粒体稳态,是线粒体质量控制的重要机制^[18]。迄今为止已经发现多种受体可以介导线粒体自噬过程,包括由磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 诱导的假定激酶 1 (PTEN induced putative kinase1, PINK1) 和帕金森氏病蛋白 (Parkin) 介导的线粒体自噬、线粒体受体蛋白 FUNDC1 (FUN14 domain containing 1) 介导的线粒体自噬、B 淋巴细胞瘤 2 蛋白

家族成员 Bcl-2 介导的线粒体自噬、Nip 样蛋白 X (Nip-like protein X, NIX) 介导的线粒体自噬等^[19]。其中,研究最为广泛的是依赖 PINK1/Parkin 途径的线粒体自噬。当线粒体膜电位下降时, PINK1 和 Parkin 被募集至受损线粒体外膜, Parkin 底物与分离膜上的微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3, LC3) 蛋白作用,招募自噬体,选择性包裹受损线粒体,并最终将其转移至溶酶体内降解^[20]。线粒体自噬可清除血管细胞和斑块巨噬细胞中功能失调的线粒体,降低细胞功能损伤,从而延缓 As 等疾病进展。

近年来,学者们证实线粒体自噬是 As 进展中的重要组成部分。研究发现载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因敲除小鼠主动脉斑块内线粒体自噬被激活;敲除 Parkin 蛋白后显著抑制线粒体自噬,会加剧巨噬细胞的氧化损伤^[21]。由 NIX 介导的线粒体自噬可抑制 ox-LDL 诱导的 As 巨噬细胞焦亡^[22],保护斑块稳定。抑制线粒体自噬会触发血管内皮细胞凋亡^[23]。当抑制 PTEN 基因时,会增强线粒体自噬信号,减轻冠心病患者血管内皮细胞凋亡以保护血管内皮功能^[24]。VSMC 是脂纹和斑块的重要组成部分。由 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬会促进人主动脉平滑肌细胞增殖,加剧 As 进展^[25]。沉默 PINK1 和 Parkin 基因抑制线粒体自噬,加速 ox-LDL 诱导的平滑肌细胞凋亡^[26]。

此外,年老主动脉的线粒体功能障碍会伴随线粒体自噬功能增强进而加剧 As 斑块形成^[27]。外源性褪黑素或 ox-LDL 诱导可激活线粒体自噬,稳定 As 斑块防止疾病进展^[28-29]。上述研究成果证实,在 As 疾病中线粒体自噬是维持血管稳态、稳定斑块的重要保护机制。

1.3 线粒体生物发生及其在 As 相关疾病中的作用

线粒体生物发生是指在寒冷、能量限制等压力应激刺激下,细胞内新生线粒体形成的动态过程^[30]。该过程需要核基因编码蛋白的合成输入、线粒体基因复制和线粒体动力学等过程的协同调节,用以维持和恢复线粒体数量、结构及功能^[31]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 是线粒体生物发生的重要刺激因子,它与转录因子如核呼吸因子 1 等相互作用后,线粒体转录因子 A 的表达增加,从而激活线粒体 DNA 复制^[32]。PGC-1 α 不仅在线粒体生物发生、机体适应性产热、糖脂代谢中发挥重要作用,还有助于维持血管稳态,因此在心血管疾病中发挥的重要作用日渐突显。

研究发现 As 患者病变处 PGC-1 α 蛋白的表达量明显降低,有症状者斑块内 PGC-1 α 的表达明显低于无症状者^[33]。在调节内皮细胞稳态方面,过表达骨骼肌特异性 PGC-1 可降低 ApoE^{-/-} 小鼠病变面积^[34];降低线粒体活性氧水平,逆转 ox-LDL 诱导的线粒体功能障碍^[35];改善主动脉内皮细胞线粒体能量代谢紊乱,减轻炎症水平^[36]。一种抗氧化化合物绿原酸通过上调 PGC-1 活性,可减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞线粒体生物发生功能障碍、氧化应激和细胞凋亡^[37]。过表达 PGC-1 α 协同分子伴侣 BAF60a 能够显著抑制由游离脂肪酸刺激诱导的 VSMC 增殖、迁移以及黏附^[38]。

在药物研究方面,线粒体靶向药物(mitochondria-targeted esculetin, Mito-Esc)通过激活 AMP 激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)提高沉默信息调节因子 3(sirtuin-3, SIRT3)的表达来促进线粒体生物发生,恢复内皮线粒体呼吸抑制,进而降低人主动脉内皮细胞凋亡^[39]。阿魏酸可通过提升线粒体生物发生抑制 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块和氧化应激形成^[40]。研究发现激活线粒体生物发生对防治 As 起到重要作用,其中 PGC-1 α 可能是调控线粒体生物发生的重要切入点。

2 线粒体蛋白质质量控制系统与 As 发病相关性研究

线粒体是具有双层膜的细胞器,线粒体外膜约含 140 个蛋白质,线粒体膜间隙约含 130 个可溶性蛋白,线粒体内膜含 800 个蛋白,线粒体基质约含 500 个蛋白^[41](图 2)。线粒体功能依赖于线粒体蛋白质组的完整性和稳态,而线粒体蛋白质组学是从整体角度分析线粒体蛋白质组成、表达水平以及修饰状态等动态变化。通过线粒体蛋白质组学可系统研究正常和病变动脉组织中线粒体蛋白分布与表达的差异,从而为探索线粒体生理功能与 As 之间的关联性提供重要理论依据。新近研究发现,早期 As 与数百种蛋白质有关,而线粒体蛋白质丰度显著降低;同时鉴定出冠状动脉的线粒体动力学相关蛋白主要被抑制^[42]。

2.1 泛素-蛋白酶体系统及其在 As 相关疾病中的作用

线粒体蛋白质稳态依赖于正常运转的线粒体蛋白质质量控制系统^[43]。线粒体蛋白质质量控制是一个复杂而精密的系统,包括线粒体未折叠蛋白反应、分子伴侣、线粒体蛋白酶、泛素-蛋白酶体

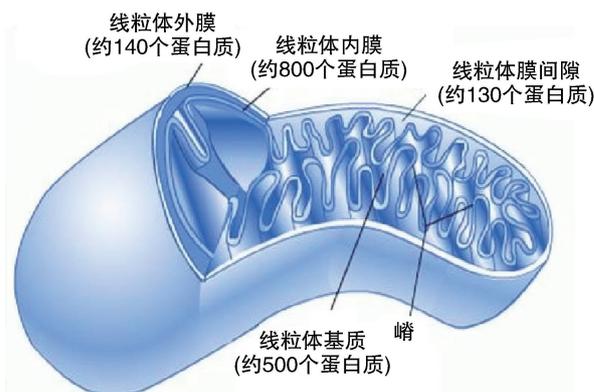


图 2. 线粒体蛋白质在线粒体中的分布
Figure 2. Distribution of mitochondrial proteins in mitochondria

系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)等。其中,UPS 是真核细胞中蛋白质代谢和蛋白质质量控制的重要系统,参与 80% 以上内源性蛋白质的降解。泛素分子主要通过形成多泛素链后,将底物蛋白泛素化并降解。UPS 在多种血管病变的病理过程中起着核心作用,如炎症、氧化应激以及 As 等^[44]。

近年来证实 UPS 还与炎症、胆固醇外流和细胞凋亡密切相关,在 As 疾病中发挥一定作用。有学者发现抑制泛素激活酶 1(ubiquitin activating enzyme 1, UBA1)可导致 ApoE 基因敲除小鼠斑块内巨噬细胞浸润减少和斑块坏死降低,阻止 As 的进展。在体外由 ox-LDL 诱导的巨噬细胞脂质损伤模型中,同样证实了该结论^[45]。另外, γ 干扰素可通过 UPS 途径抑制巨噬细胞胆固醇外流,促进 As 发生^[46]。但在 As 过程中内皮脂质积聚是由溶酶体功能障碍引起的,而不是蛋白酶体缺陷^[47]。总之,有限证据初步发现抑制 UPS 与 As 相关,尚需深入研究。

2.2 线粒体蛋白酶及其在 As 相关疾病中的作用

线粒体蛋白酶催化的蛋白质水解反应对于维持线粒体功能和完整性具有重要作用,这其中包括蛋白质合成、蛋白质质量控制、线粒体生成和动态变化等。当线粒体蛋白酶发生损伤或功能失调时,会与衰老、代谢综合征和癌症等密切相关^[48]。线粒体蛋白酶包括酪蛋白线粒体基质缩氨酸酶蛋白水解亚基(caseinolytic protease, ClpP)、Lon 蛋白酶(Lon protease, LON)、HtrA 丝氨酸蛋白酶 2(HtrA serine peptidase 2, HtrA2)等,近年来 Lon 蛋白酶等被陆续证实与 As 相关。

研究发现在 ApoE 基因敲除鼠等小鼠模型中抑制整合应激反应可以减少脂质诱导的炎症从而阻止 As 进展。其中,脂质通过可激活线粒体蛋白酶

LONP1 来控制线粒体蛋白质的清除,从而导致巨噬细胞氧化应激,激活 As 炎症反应^[49]。敲减线粒体蛋白酶 ClpP 可通过影响线粒体未折叠蛋白反应,保护小鼠免受饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗,降低 As 的发生风险^[50]。总之,线粒体蛋白酶与 As 之间的分子机制尚缺乏有力的、系统深入的实验研究。

3 小结与展望

目前已经有大量研究从线粒体质量控制角度出发,主要从线粒体自噬、线粒体动力学方面阐述其与 As 的密切关系。线粒体靶向治疗似乎是一个很有前景的治疗领域,现有研究表明促进线粒体融合、抑制线粒体裂解或激活线粒体自噬,有望成为动脉粥样硬化性疾病的防治新策略。线粒体质量控制对动脉粥样硬化性疾病中的作用和机制探索大多停留在基础研究阶段,临床研究证据尚不充分,仍需进一步探索将基础研究成果转化为临床实践的有效路径。此外,当前的技术局限无法实现在人体内实时观察线粒体融合与裂解现象,这些都有望成为未来血管保护研究的新方向。

巨噬细胞中泛素-蛋白酶系统与 As 的关系十分明确,且该领域极具研究前景。总体来看,线粒体蛋白质质量控制系统与动脉粥样硬化性疾病的相关研究数量有限,尚缺乏有关线粒体未折叠蛋白反应的相关研究,该领域处于探索阶段。有限证据证实了线粒体 Lon 蛋白酶、ClpP 蛋白酶等部分参与 As 进程,但仍缺乏强有力的直接证据。今后仍需继续探索线粒体蛋白质质量控制与 As 之间的具体调控机制,以期推动其治疗进展。

另外,线粒体及其蛋白质质量控制系统的各部分机制并不是相互独立的,这些机制之间存在串扰。新近发现,UPS、线粒体动力学和线粒体自噬作为线粒体质量控制系统的主要组成部分,三者相互作用、相互配合,形成一个三角形的相互作用^[51]。但是,在动脉粥样硬化性疾病中尚缺乏上述两种质量控制系统之间交互作用的研究,探索线粒体质量控制系统内各个机制之间的关系仍有很长的路要走。未来研究应主要探索更多技术手段实现体内实时监测线粒体质量控制过程和追踪线粒体信号网络的变化、寻找线粒体蛋白质质量控制的新机制、鉴定出特异性线粒体及其蛋白质质量控制的蛋白靶标、开发更有效的线粒体靶向药物来防治 As。

[参考文献]

- [1] BENJAMIN E J, BLAHA M J, CHIUVE S E, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): E146-E603.
- [2] GAO S, ZHAO D, WANG M, et al. Association between circulating oxidized LDL and atherosclerotic cardiovascular disease: a Meta-analysis of observational studies[J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(12): 1624-1632.
- [3] 彭文夕, 蔡国鼎, 陈金娜, 等. 能量代谢异常与动脉粥样硬化[J]. *生命的化学*, 2019, 39(2): 273-278.
- [4] WALLACE D C. Mitochondria and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(10): 685-698.
- [5] RUGARLI E I, LANGER T. Mitochondrial quality control: a matter of life and death for neurons[J]. *EMBO J*, 2012, 31(6): 1336-1349.
- [6] 高磊, 张欣, 刘越. 血管内皮细胞线粒体动力学相关功能与心血管疾病关系的研究进展[J]. *心脏杂志*, 2017, 29(1): 105-108.
- [7] 吴繁, 刘莉, 金娟, 等. 线粒体质量控制与心血管疾病[J]. *国际心血管病杂志*, 2021, 48(3): 160-162.
- [8] 张泽. 线粒体动力学与肿瘤的研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2019, 46(1): 128-134.
- [9] 黄健, 姜小凡, 叶莉斯. 线粒体动力学研究进展[J]. *吉林医药学院学报*, 2018, 39(5): 371-373.
- [10] ZHENG J, LU C. Oxidized LDL causes endothelial apoptosis by inhibiting mitochondrial fusion and mitochondria autophagy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 600950.
- [11] FORTE M, SCHIRONE L, AMERI P, et al. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(10): 2060-2076.
- [12] WANG Y, SUBRAMANIAN M, YURDAGUL A J, et al. Mitochondrial fission promotes the continued clearance of apoptotic cells by macrophages[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 331-345. e22.
- [13] WANG Q L, ZHANG M, TORRES G, et al. Metformin suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via the inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission[J]. *Diabetes*, 2017, 66(1): 193-205.
- [14] ROGERS M A, MALDONADO N, HUTCHESON J D, et al. Dynamin-related protein 1 inhibition attenuates cardiovascular calcification in the presence of oxidative stress[J]. *Circ Res*, 2017, 121(3): 220-233.
- [15] LIM S, LEE S Y, SEO H H, et al. Regulation of mitochondrial morphology by positive feedback interaction between PKC δ and Drp1 in vascular smooth muscle cell[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(4): 648-660.
- [16] YANG J, ZHOU X, ZENG X, et al. Resveratrol attenuates oxidative injury in human umbilical vein endothelial cells through regulating mitochondrial fusion via TyrRS-PARP1 pathway[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2019, 16: 9.
- [17] LEMASTERS J J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3-5.
- [18] VIVES-BAUZA C, ZHOU C, HUANG Y, et al. PINK1-dependent recruitment of Parkin to mitochondria in mitophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(1): 378-383.
- [19] 程婧, 魏林, 李苗. 线粒体动力学及线粒体自噬调控机制的

- 研究进展[J]. 生理学报, 2020, 72(4): 475-487.
- [20] 张妍, 刘昉. 线粒体动力学和线粒体自噬与心血管疾病的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(2): 169-174.
- [21] 刘晓鹏. 新型经导管置入主动脉瓣膜临床前研究及线粒体自噬对动脉粥样硬化保护机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [22] PENG X, CHEN H, LI Y, et al. Effects of NIX-mediated mitophagy on ox-LDL-induced macrophage pyroptosis in atherosclerosis[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(7): 1481-1490.
- [23] ZHENG J, LU C. Oxidized LDL causes endothelial apoptosis by inhibiting mitochondrial fusion and mitochondria autophagy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 600950.
- [24] LI P, WANG J, ZHAO X, et al. PTEN inhibition attenuates endothelial cell apoptosis in coronary heart disease via modulating the AMPK-CREB-Mfn2-mitophagy signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4878-4889.
- [25] HE L, ZHOU Q, HUANG Z, et al. PINK1/parkin-mediated mitophagy promotes apelin-13-induced vascular smooth muscle cell proliferation by AMPK α and exacerbates atherosclerotic lesions[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8668-8682.
- [26] DOCHERTY C K, CARSWELL A, FRIEL E, et al. Impaired mitochondrial respiration in human carotid plaque atherosclerosis: a potential role for PINK1 in vascular smooth muscle cell energetics[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 268: 1-11.
- [27] TYRRELL D J, BLIN M G, SONG J, et al. Age-associated mitochondrial dysfunction accelerates atherogenesis[J]. *Circ Res*, 2020, 126(3): 298-314.
- [28] KATTOOR A J, POTHINENI N V, PALAGIRI D, et al. Oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(11): 42.
- [29] MA S, CHEN J, FENG J, et al. Melatonin ameliorates the progression of atherosclerosis via mitophagy activation and NLRP3 inflammasome inhibition[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018: 9286458.
- [30] BOLAND M L, CHOURASIA A H, MACLEOD K F. Mitochondrial dysfunction in cancer[J]. *Front Oncol*, 2013, 3: 292.
- [31] ZHU J, WANG K Z, CHU C T. After the banquet: mitochondrial biogenesis, mitophagy, and cell survival[J]. *Autophagy*, 2013, 9(11): 1663-1676.
- [32] 袁清, 刘江华, 曾召林. 线粒体功能障碍在代谢性炎症中的作用[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(5): 448-454.
- [33] XUE Y, WEI Z, DING H, et al. MicroRNA-19b/221/222 induces endothelial cell dysfunction via suppression of PGC-1 α in the progression of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 671-681.
- [34] SHIMBA Y, TOGAWA H, SENOO N, et al. Skeletal muscle-specific PGC-1 α overexpression suppresses atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4077.
- [35] WANG G, YANG Y, MA H, et al. LncRNA FENRR inhibits ox-LDL induced mitochondrial energy metabolism disorder in aortic endothelial cells via miR-18a-5p/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 622665.
- [36] PENG W, CAI G, XIA Y, et al. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(7): 597-606.
- [37] TSAI K L, HUNG C H, CHAN S H, et al. Chlorogenic acid protects against oxLDL-induced oxidative damage and mitochondrial dysfunction by modulating SIRT1 in endothelial cells[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(11): e1700928.
- [38] CHEN S, DING Y, ZHANG Z, et al. Hyperlipidaemia impairs the circadian clock and physiological homeostasis of vascular smooth muscle cells via the suppression of Smadc1[J]. *J Pathol*, 2014, 233(2): 159-169.
- [39] KARNEWAR S, VASAMSETTI S B, GOPOJU R, et al. Mitochondria-targeted esculetin alleviates mitochondrial dysfunction by AMPK-mediated nitric oxide and SIRT3 regulation in endothelial cells: potential implications in atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24108.
- [40] PEREZ-TERNERO C, WERNER C M, NICKEL A G, et al. Ferulic acid, a bioactive component of rice bran, improves oxidative stress and mitochondrial biogenesis and dynamics in mice and in human mononuclear cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 48: 51-61.
- [41] 庄天鹏, 魏曼丽, 贾振伟. 线粒体蛋白质组及蛋白质质量控制[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(1): 161-169.
- [42] HERRINGTON D M, MAO C, PARKER S J, et al. Proteomic architecture of human coronary and aortic atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2018, 137(25): 2741-2756.
- [43] LEBEAU J, RAINBOLT T K, WISEMAN R L. Coordinating mitochondrial biology through the stress-responsive regulation of mitochondrial proteases[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 340: 79-128.
- [44] 程思源, 张苑, 陈磊磊. 泛素-蛋白酶体系在心血管疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(15): 2954-2960.
- [45] LIAO J, YANG X, LIN Q, et al. Inhibition of the ubiquitin-activating enzyme UBA1 suppresses diet-induced atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice[J]. *J Immunol Res*, 2020. DOI:10.1155/2020/7812709.
- [46] DONG M, ZHANG Y, XU C, et al. Interferon- γ decreases ATP-binding cassette subfamily G member 1-mediated cholesterol efflux through small ubiquitin-like modifier/ubiquitin-dependent liver X receptor- α degradation in macrophages[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2021, 68(6): 1412-1420.
- [47] KIM S, LEE W, CHO K. P62 links the autophagy pathway and the ubiquitin-proteasome system in endothelial cells during atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7791.
- [48] QUIRÓS P M, LANGER T, LÓPEZ-OTÍN C. New roles for mitochondrial proteases in health, ageing and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(6): 345-359.
- [49] ONAT U, YILDIRIM A D, TUFANLI Ö, et al. Intercepting the lipid-induced integrated stress response reduces atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(10): 1149-1169.
- [50] BHASKARAN S, PHARAOH G, RANJIT R, et al. Loss of mitochondrial protease ClpP protects mice from diet-induced obesity and insulin resistance[J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(3): e45009.
- [51] SONG Y, XU Y, LIU Y, et al. Mitochondrial quality control in the maintenance of cardiovascular homeostasis: the roles and interregulation of UPS, mitochondrial dynamics and mitophagy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021. DOI: 10.1155/2021/3960773.