

本文引用: 姚慧, 谢玉鑫, 李朝荃, 等. 心肌缺血再灌注损伤中的线粒体相关细胞器串扰[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(6): 481-486. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.06.004.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-06-0481-06

· 线粒体与心血管疾病专栏 ·

## 心肌缺血再灌注损伤中的线粒体相关细胞器串扰

姚慧<sup>1</sup>, 谢玉鑫<sup>1,2</sup>, 李朝荃<sup>1</sup>, 刘婉婷<sup>1,2</sup>, 骆雅倩<sup>1</sup>, 易光辉<sup>1,2</sup>

1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地,

2. 南华大学药学院药理学教研室, 湖南省衡阳市 421001

[摘要] 细胞器损伤是导致心肌缺血再灌注损伤的重要因素。这种损伤会导致线粒体及相关细胞器的功能改变。线粒体与其他细胞器的串扰同样影响心脏缺血再灌注损伤的发生发展, 例如线粒体相关内质网膜使得线粒体和内质网“无缝连接”, 调节线粒体和内质网之间的细胞器和代谢物(包括离子、脂质和蛋白质)交换, 从而影响心肌缺血再灌注损伤。然而, 线粒体与相关细胞器串扰是触发心肌缺血再灌注损伤的关键因素, 目前相关报道有限。因此, 该文阐述了线粒体与内质网、溶酶体和细胞核串扰在心肌缺血再灌注损伤中的作用, 旨在为靶向线粒体与其他细胞器的串扰治疗心肌缺血再灌注损伤的研究提供一定的理论依据。

[关键词] 线粒体; 细胞器串扰; 心肌缺血再灌注损伤; 线粒体相关内质网膜; 溶酶体; 细胞核

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A

### Mitochondria-associated organelle crosstalk in myocardial ischemia/reperfusion injury

YAO Hui<sup>1</sup>, XIE Yuxin<sup>1,2</sup>, LI Chaoquan<sup>1</sup>, LIU Wanting<sup>1,2</sup>, LUO Yaqian<sup>1</sup>, YI Guanghui<sup>1,2</sup>

1. Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China

[ABSTRACT] Damage to organelles plays a significant role in myocardial ischemia/reperfusion injury, which results in the dysfunction of mitochondria and other related organelles. The communication between mitochondria and other organelles can also affect the development of myocardial ischemia/reperfusion injury. For instance, the mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane provides a “seamless connection” and regulates the exchange of organelles and metabolites (such as ions, lipids and proteins) between the mitochondria and the endoplasmic reticulum, which subsequently affects myocardial ischemia/reperfusion injury. However, there is a lack of studies regarding the interaction between mitochondria and related organelles, which is a critical component in triggering myocardial ischemia/reperfusion injury. Therefore, this article describes the role of mitochondrial crosstalk with endoplasmic reticulum, lysosomes and nuclei in myocardial ischemia/reperfusion injury, and aims to provide a theoretical basis for targeting mitochondrial crosstalk with other organelles in the treatment of myocardial ischemia/reperfusion injury.

[KEY WORDS] mitochondria; organelle crosstalk; myocardial ischemia/reperfusion injury; mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane; lysosomes; cell nucleus

心肌缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是指心肌缺血后血液供应的恢复会造成更为严重的心肌损伤和并发症, 是缺血性心脏病发生发展的重要病理生理学基础。现已明确提出线粒体、内质网、溶酶体等细胞器的损伤均可影响心肌 I/R 损

伤的发生发展<sup>[1-6]</sup>。但是, 心肌 I/R 损伤中的线粒体与其他细胞器的串扰机制仍缺少相关报道。目前临床上对心肌 I/R 损伤尚无有效防治方法。因此, 该文主要对心肌 I/R 损伤时线粒体与其他细胞器的串扰进行阐述, 并介绍了观察细胞器串扰的一

[收稿日期] 2024-01-12

[修回日期] 2024-05-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81770490); 湖南省自然科学基金项目(2020JJ4535)

[作者简介] 姚慧, 硕士研究, E-mail: 1608226015@qq.com. 通信作者易光辉, 博士后, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化病因发病学、脂质转运调节细胞机制及缺血性心肌病病理生理, E-mail: ghyi6108@163.com。

些技术方法以及针对线粒体与其他细胞器串扰的靶向治疗药物。

## 1 细胞器串扰

### 1.1 细胞器串扰概述

细胞器串扰,是指细胞器之间错综复杂的相互作用,可以调节细胞器的功能和细胞命运,这是如今深入研究的重点<sup>[7-8]</sup>。生物膜构成了细胞及细胞器之间的天然屏障,使得一些重要的生命活动能在相对独立的空间内进行,从而使细胞之间、细胞器之间的物质、能量和信息能够交换与传递。随着研究技术的发展,现已证明细胞器的串扰通过细胞器膜之间的接触位点来协调细胞的活动。细胞器串扰精细地调节着细胞内信号传导(特别是 $\text{Ca}^{2+}$ 信号传导和活性氧类信号传导)、自噬、膜动力学和细胞凋亡等各种生理机制,它们的失调与心肌 I/R 损伤紧密相关。

### 1.2 线粒体与内质网的串扰

膜接触位点将不同的细胞器在物理上联系起来调节细胞的生理功能。线粒体和内质网的串扰体现在线粒体-内质网接触位点的形成,即线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM),它是保持线粒体动态变化以及功能稳定必不可少的生物膜,是线粒体外膜和内质网膜某些区域高度重叠部位,彼此相互连接,但又不发生膜融合,保持稳定的膜间距<sup>[9]</sup>。线粒体与内质网的串扰参与调节心肌 I/R 损伤中的线粒体自噬、线粒体的动力学改变以及线粒体的功能,如 $\text{Ca}^{2+}$ 水平和线粒体通透性转换孔的开放程度。

MAM 上的多种连接蛋白通过细胞凋亡、 $\text{Ca}^{2+}$ 转移、内质网应激影响心肌 I/R 损伤的发生发展(图 1)。在 I/R 损伤的心肌中,催化活性氧产生的 NADPH 氧化酶 4(NADPH oxidase 4, NOX4)介导应激细胞 MAM 上的氧化还原信号来增强蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)依赖的肌醇 1, 4, 5-三磷酸受体(inositol-1, 4, 5-trisphosphate receptor, IP3R)磷酸化,从而抑制钙通量和线粒体通透性转化孔驱动的细胞坏死<sup>[10]</sup>。蛋白酪氨酸激酶相互作用蛋白 51(protein tyrosine phosphatase interacting protein 51, PTPIP51)在 I/R 损伤的心肌中显著上调,从而增加线粒体-肌浆网(sarcoplasmic reticulum, SR)的接触,通过线粒体 $\text{Ca}^{2+}$ 转运蛋白促进 SR 释放的线粒体 $\text{Ca}^{2+}$ 摄取<sup>[11]</sup>。

FUN14 结构域含蛋白 1(FUN14 domain containing

1, FUNDC1)是一种完整的线粒体外膜蛋白,可介导 MAM 的形成<sup>[12]</sup>。FUNDC1 在缺氧条件下调节 MAM 的线粒体动力学和线粒体自噬<sup>[13-14]</sup>。在心肌 I/R 损伤中, FUNDC1 介导的线粒体自噬激活线粒体未折叠蛋白反应以保持线粒体质量控制,从而保护心肌细胞<sup>[15]</sup>。

此外,线粒体功能障碍导致缺氧诱导的内皮细胞损伤而引起缺氧性肺动脉高压和缺血性心血管疾病。缺氧破坏 MAM,从而抑制炎症分子表达,增强 eNOS/NO 通路。这表明,破坏 MAM 可能对缺氧条件下的内皮细胞损伤有治疗价值,为预防缺氧性肺动脉高压和缺血性损伤提供了新策略<sup>[16]</sup>。

部分甘氨酸合成酶激酶 3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )蛋白定位于心肌的肌浆网、内质网和 MAM 上,再灌注损伤时抑制 GSK3 $\beta$  会减少心肌 MAM 处 IP3R 的 $\text{Ca}^{2+}$ 泄漏,从而抑制线粒体 $\text{Ca}^{2+}$ 超载和随后的细胞死亡<sup>[17]</sup>。存在于心肌细胞 MAM 中的细胞内氯离子通道蛋白 4(chloride intracellular channel 4, CLIC4)在生理和病理条件下调节内质网和线粒体 $\text{Ca}^{2+}$ 平衡,CLIC4 缺失使心肌细胞在缺氧复氧损伤时出现更严重的细胞凋亡和线粒体功能障碍<sup>[18]</sup>。

### 1.3 线粒体与溶酶体的串扰

线粒体与溶酶体之间的串扰通过线粒体与溶酶体的直接接触形成线粒体-溶酶体接触位点来实现,并且通过调节线粒体和溶酶体网络动力学维持细胞稳态,从而影响心脏 I/R 损伤(图 1)。Wong 等<sup>[19]</sup>借助电子显微镜观察到线粒体和溶酶体之间形成接触位点,两个细胞器膜之间的平均距离为(9.57±0.76) nm,大约 15%的溶酶体在任何时间点都与线粒体接触,线粒体-溶酶体接触位点平均保持稳定束缚 60 s。线粒体-溶酶体接触的形成由活化的 GTP 结合的溶酶体 RAB7 蛋白促进,而接触的解除是通过线粒体分裂蛋白 1(fission 1, Fis1)将 RAB7 GTP 酶激活蛋白 TBC1D15 募集到线粒体来驱动 RAB7 GTP 水解得以实现。线粒体-溶酶体接触位点中包含线粒体分裂位点,因而可以调节线粒体网络,此外, TBC1D15 通过与线粒体的相互作用调节溶酶体的 RAB7 蛋白水解<sup>[19]</sup>。这说明,线粒体和溶酶体的串扰能同时调节线粒体和溶酶体动力学。此外, TBC1D15 通过保持线粒体-溶酶体接触(通过 TBC1D15/Fis1/RAB7 级联)调节不对称线粒体分裂(TBC1D15/Drp1 相互作用)而维持线粒体稳态来减轻心肌 I/R 损伤<sup>[20]</sup>。线粒体和溶酶体的串扰会限

制溶酶体运动性<sup>[21]</sup>,且线粒体-溶酶体接触位点参与调节线粒体分裂和线粒体间接触解耦联事件<sup>[19,22-23]</sup>。

1.4 线粒体与细胞核的串扰

线粒体-核之间的串扰维持着细胞健康。在心肌 I/R 损伤中,线粒体-核通讯的作用至关重要,影响着线粒体自噬、线粒体分裂以及相关基因的表达(图 1)。例如,哺乳动物不育系 20 样激酶 1(mammalian STE20-like kinase 1, Mst1)在受到再灌注损伤的心肌中表达显著增加,通过 MAPK/ERK/CREB 通路抑制 FUNDC1 的表达,从而抑制线粒体自噬,破坏线粒体稳态,并促进线粒体凋亡<sup>[24]</sup>。

多项研究证明 miRNA 参与调控心脏 I/R 损伤中的线粒体和细胞核的串扰(表 1)。一方面,线粒体和细胞核的串扰体现在细胞核中的 miRNA 会影响线粒体的功能。miR-130a 通过靶向缝隙连接蛋白 43(gap junction protein connexin 43, GJA1)调控 FUNDC1 介导的线粒体自噬以减轻心脏 I/R 损伤<sup>[25]</sup>。miR-143-3p 受到抑制时可能通过靶向 Bcl-2 来抑制线粒体介导的细胞凋亡,从而减轻心脏 I/R 损伤<sup>[26]</sup>。此外,miR-34a 的上调通过线粒体凋亡途径增强心脏 I/R 损伤<sup>[27]</sup>。氧化应激是心肌发生

I/R 损伤的关键因素。在过氧化氢诱导的心肌细胞损伤中,miR-124 表达上调,当其转运到细胞核中与线粒体钙单向转运蛋白调节因子 1(mitochondrial calcium uniporter regulator 1, MCUR1)的增强子结合,转录激活 MCUR1,影响线粒体 Ca<sup>2+</sup>稳态从而抗凋亡<sup>[28]</sup>。另一方面,线粒体也会影响细胞核中的基因表达进而影响心肌 I/R 损伤。例如,c-Fos 是 miR-27a 的上游调节因子,调控 miR-27a 靶向 ATAD3a 调节凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)从线粒体向细胞核转位,从而增强心肌 I/R 损伤<sup>[29]</sup>。miR-181c 通过特异性蛋白 1(specificity protein 1, Sp1)介导的线粒体-细胞核逆行途径调控线粒体细胞色素 c 氧化酶(mitochondrial cytochrome c oxidase, mt-COX)进而调控线粒体钙离子摄入蛋白 1(mitochondrial calcium uptake 1, MICU1)的表达,miR-81c 缺失可通过上调 MICU1 调节 Ca<sup>2+</sup>以保护心肌免受 I/R 损伤<sup>[30]</sup>。此外,核-线粒体通讯还参与了急性缺血性损伤后心肌能量代谢的调控。例如,在 I/R 损伤后,细胞周期蛋白 C 作为一种核-线粒体信号因子,与细胞周期蛋白依赖性激酶 1(cyclin dependent kinase 1, CDK1)在体内相互作用,调节心肌肥大基因表达和线粒体分裂<sup>[31]</sup>。

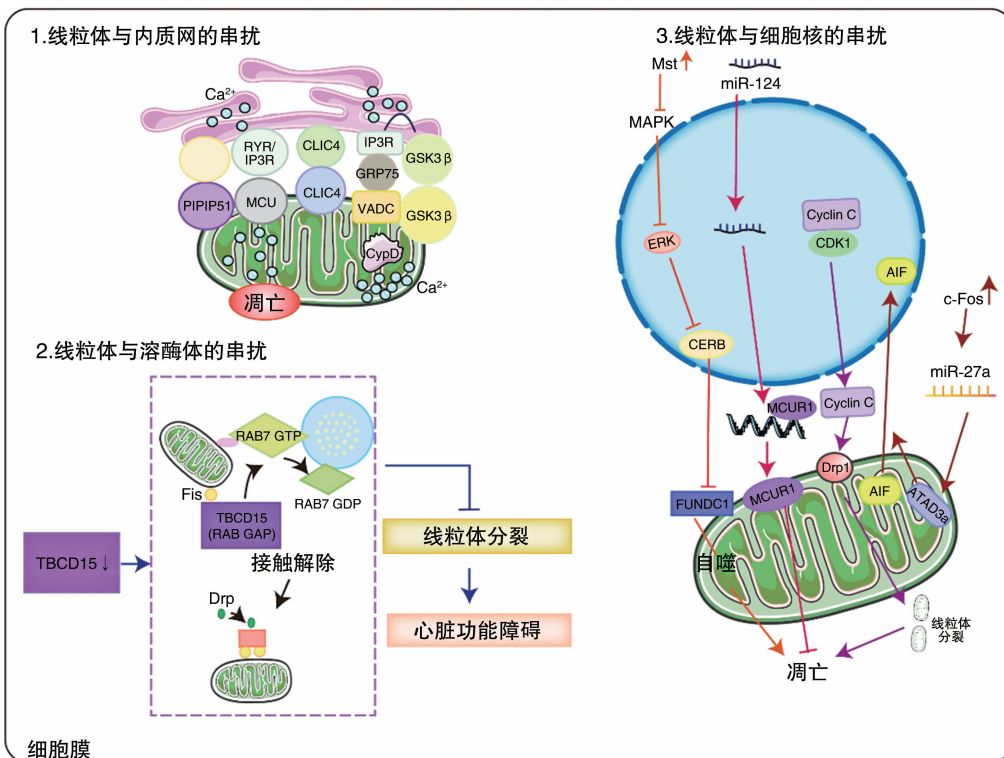


图 1. 心脏 I/R 损伤时线粒体与内质网、溶酶体、细胞核的串扰机制  
 Figure 1. Mechanisms of mitochondrial crosstalk with the endoplasmic reticulum, lysosomes, and nucleus during cardiac I/R injury



表 1. 心脏 I/R 损伤中参与线粒体和细胞核串扰的相关微小 RNA

Table 1. Relevant microRNAs involved in mitochondrial and nuclear crosstalk in cardiac I/R injury

微小 RNA	表达量	靶基因	作用机制	作用结果	参考文献
miR-130a	下调	GJA1	miR-130a/GJA1/FUNDC1 (核-线粒体)	减轻心肌 I/R 损伤	[25]
miR-143-3p	下调	Bcl-2	miR-143-3p/Bcl-2(核-线粒体)	减轻心肌 I/R 损伤	[26]
miR-34a	上调	Bcl-2	miR-34a/Bcl-2(核-线粒体)	增强心肌 I/R 损伤	[27]
miR-124	上调	MCUR1	miR-124/MCUR1(核-线粒体)	减轻心肌 I/R 损伤	[28]
miR-27a	上调	ATAD3a	调节 AIF 从线粒体向细胞核的转位	促进心肌 I/R 损伤	[29]
miR-181c	下调	mt-COX1	通过 Sp1 介导的 mt-COX1 向细胞核的逆行通路调控 mt-COX1 的表达,进而调控 MICU 1 的表达	减轻心肌 I/R 损伤	[30]

## 2 细胞器串扰的检测方法

对细胞器串扰的认识是借助成像以及生物化学技术等方法来实现的。例如,有机小分子探针 Coupa 可以对活细胞进行功能性线粒体-溶酶体相互作用的定位和动态跟踪<sup>[32]</sup>。利用基于香豆素-半花青结构的探针可以观察到活性硫(reactive sulfur species, RSS)在线粒体-溶酶体接触位点中的传递,这提供了 RSS 参与细胞器间接触和交流的第一个证据<sup>[33]</sup>。掠入射照明结构光超分辨显微镜(grazing incidence structured illumination microscopy, GI-SIM)可以观察到 MAM 促进线粒体分裂和融合<sup>[34]</sup>。此外,一组单细胞或双细胞器标记信使 RNA(single or dual organelle labeling messenger RNA, SOLAR/DOLAR)作为新型成像探针,能够可视化蛋白质在不同细胞器中的定位,并可以研究它们从核糖体到特定细胞器的运输<sup>[35]</sup>。

## 3 针对细胞器串扰的潜在治疗疾病的方法

### 3.1 靶向线粒体-溶酶体串扰的药物

阿魏酸降低线粒体与溶酶体的结合,下调 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1)/Parkin 通路来保护心肌细胞免受 I/R 损伤<sup>[36]</sup>。氧化应激是再灌注损伤的主要危险因素,阿司匹林丁香酚酯通过线粒体-溶酶体轴减轻过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激<sup>[37]</sup>。值得关注的是,可脱壳聚合物胶束可以克服血脑屏障的阻碍,一旦进入缺血脑组织被小胶质细胞吞噬,聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)外壳就可以从酸性溶酶体中的胶束中分离出来,从而使三苯基磷(triphenylphosphine, TPP)暴露于目标线粒体。因此,该胶束可以通过增强白藜芦醇向小胶质细胞的线粒体的递送有效减轻氧化应激和炎症,为治疗 I/R 损伤提供了

一个有希望的策略<sup>[38]</sup>。

### 3.2 靶向核-线粒体串扰的药物

最近研究表明,联合使用脂联素和心肌缺血后处理通过信号转导及转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)并增强其在细胞核和线粒体中的表达,从而通过提高抗氧化能力和降低活性氧形成减轻心肌 I/R 损伤<sup>[39]</sup>。小檗胺可以促进 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)激活, Nrf2 核转位,改善缺血后的心肌功能和线粒体状态<sup>[40]</sup>。天麻素可能通过增加 Nrf2 的核转位,调节线粒体动力学,维持线粒体的结构和功能,保护心肌细胞免受氧化损伤<sup>[41]</sup>。丹红注射液(丹参根和红花的水提物按 3:1 的比例制备)通过降解 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)并使 Nrf2 易位到细胞核中抑制 JNK 磷酸化,以维持线粒体的完整性和功能,从而抑制受到 I/R 损伤后的心肌细胞凋亡<sup>[42]</sup>。

## 4 小结与展望

综上所述,线粒体与相关细胞器的串扰在心肌 I/R 损伤中起着重要作用。各种细胞的生理机制与细胞器的串扰通路的调控密切相关,它们的失调导致心肌 I/R 损伤。尽管细胞器串扰的作用逐渐被理解,但对串扰的详细作用机制知之甚少。高尔基体也是细胞内的重要细胞器,参与了几乎所有关键的细胞过程,如离子稳态、细胞凋亡、脂质代谢、信号转导和抗氧化,这些都与氧化应激密切相关,已有研究表明,线粒体和高尔基体抗氧化能力的恢复有助于缓解脑 I/R 损伤后的细胞死亡,但是目前关于高尔基体、线粒体-高尔基体串扰以及针对线粒体与相关细胞器的串扰治疗心肌 I/R 损伤的相关研究有限。因此这可以成为心肌 I/R 损伤机制探究的新领

域。借助相关技术阐明细胞器之间的联系以及这些相互作用的详细机制,有望促进治疗心肌 I/R 损伤的新药的开发。

#### [参考文献]

- [1] LI Y, CHEN B, YANG X, et al. S100a8/a9 signaling causes mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte death in response to ischemic/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2019, 140(9): 751-764.
- [2] YU Y, XING N, XU X, et al. Tournefortic acid B, derived from *Clinopodium chinense* (Benth.) Kuntze, protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress-regulated apoptosis via PI3K/AKT pathways[J]. *Phytomedicine*, 2019, 52: 178-186.
- [3] GU S, TAN J, LI Q, et al. Downregulation of LAPT M4B contributes to the impairment of the autophagic flux via unopposed activation of mTORC1 signaling during myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circ Res*, 2020, 127(7): e148-e165.
- [4] 古钊林, 吴冰璇, 黄振华, 等. 阿利吉仑通过调控线粒体介导的凋亡通路改善心肌缺血再灌注损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(7): 559-565.
- GU Q L, WU B X, HUANG Z H, et al. Aliskiren protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via regulating mitochondrial-mediated apoptosis pathway[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(7): 559-565.
- [5] 钟小兰, 班努·库肯, 景江新. 过表达 Bax 抑制剂 1 通过抑制线粒体通透性转换孔开放及细胞凋亡减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(3): 222-231.
- ZHONG X L, KUKEN B, JING J X. Overexpression of Bax inhibitor-1 reduces myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening and apoptosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(3): 222-231.
- [6] MA L, CHANG X, GAO J, et al. METTL3 boosts mitochondrial fission and induces cardiac fibrosis after ischemia/reperfusion injury[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(2): 433-445.
- [7] HUMER C, SCHINDL R, SALLINGER M. Crosstalk between TPC2 and IP3R regulates  $Ca^{2+}$  signals[J]. *Trends Cell Biol*, 2024, 34(5): 352-354.
- [8] DU J, ZHANG X, LI B, et al. The hepatotoxicity of hexafluoropropylene oxide trimer acid caused by apoptosis via endoplasmic reticulum-mitochondrial crosstalk[J]. *Sci Total Environ*, 2024, 922: 171234.
- [9] ROWLAND A A, VOELTZ G K. Endoplasmic reticulum-mitochondria contacts: function of the junction [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(10): 607-625.
- [10] BERETTA M, SANTOS C X, MOLENAAR C, et al. Nox4 regulates InsP3 receptor-dependent  $Ca^{2+}$  release into mitochondria to promote cell survival [J]. *EMBO J*, 2020, 39(19): e103530.
- [11] QIAO X, JIA S, YE J, et al. PTPIP51 regulates mouse cardiac ischemia/reperfusion through mediating the mitochondria-SR junction[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45379.
- [12] WU S, LU Q, WANG Q, et al. Binding of FUN14 domain containing 1 with inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes maintains mitochondrial dynamics and function in hearts in vivo[J]. *Circulation*, 2017, 136(23): 2248-2266.
- [13] CHAI P, CHENG Y, HOU C, et al. USP19 promotes hypoxia-induced mitochondrial division via FUNDC1 at ER-mitochondria contact sites [J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(7): e202010006.
- [14] PONNERI BABUHARISANKAR A, KUO C L, CHOU H Y, et al. Mitochondrial Lon-induced mitophagy benefits hypoxic resistance via  $Ca^{2+}$ -dependent FUNDC1 phosphorylation at the ER-mitochondria interface [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 199.
- [15] JI H, WANG J, MUID D, et al. FUNDC1 activates the mitochondrial unfolded protein response to preserve mitochondrial quality control in cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Signal*, 2022, 92: 110249.
- [16] YANG Y D, LI M M, XU G, et al. Targeting mitochondria-associated membranes as a potential therapy against endothelial injury induced by hypoxia[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(11): 18967-18978.
- [17] GOMEZ L, THIEBAUT P A, PAILLARD M, et al. The SR/ER-mitochondria calcium crosstalk is regulated by GSK3 $\beta$  during reperfusion injury[J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(2): 313-322.
- [18] PONNALAGU D, HAMILTON S, SANGHVI S, et al. CLIC4 localizes to mitochondrial-associated membranes and mediates cardioprotection[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(42): ea-bol244.
- [19] WONG Y C, YSSELSTEIN D, KRAINC D. Mitochondria-lysosome contacts regulate mitochondrial fission via RAB7 GTP hydrolysis[J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 382-386.
- [20] SUN S, YU W, XU H, et al. TBC1D15-Drp1 interaction-mediated mitochondrial homeostasis confers cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Metabolism*, 2022, 134: 155239.
- [21] LOGINOV S V, FERMI E, FOKKEMA J, et al. Correlative organelle microscopy: fluorescence guided volume electron microscopy of intracellular processes [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 829545.
- [22] ITOH K, ADACHI Y, YAMADA T, et al. A brain-enriched Drp1 isoform associates with lysosomes, late endo-

- somes, and the plasma membrane [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(30): 11809-11822.
- [23] WONG Y C, PENG W, KRAINC D. Lysosomal regulation of inter-mitochondrial contact fate and motility in Charcot-Marie-Tooth type 2 [J]. *Dev Cell*, 2019, 50(3): 339-354. e4.
- [24] YU W, XU M, ZHANG T, et al. Mst1 promotes cardiac ischemia-reperfusion injury by inhibiting the ERK-CREB pathway and repressing FUNDC1-mediated mitophagy [J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(1): 113-127.
- [25] YAN Y, TIAN L Y, JIA Q, et al. MiR-130a-3p regulates FUNDC1-mediated mitophagy by targeting GJA1 in myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 77.
- [26] LU C H, CHEN D X, DONG K, et al. Inhibition of miR-143-3p alleviates myocardial ischemia reperfusion injury via limiting mitochondria-mediated apoptosis [J]. *Biol Chem*, 2023, 404(6): 619-631.
- [27] LI Q H, GE Z W, XIANG Y, et al. Upregulation of microRNA-34a enhances myocardial ischemia-reperfusion injury via the mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Free Radic Res*, 2022, 56(3/4): 229-244.
- [28] GUO L, LIU C, JIANG C, et al. miR-124 inhibits cardiomyocyte apoptosis in myocardial ischaemia-reperfusion injury by activating mitochondrial calcium uniporter regulator 1 [J]. *Mol Med Rep*, 2023, 28(2): 144.
- [29] BAO Y, QIAO Y, YU H, et al. miRNA-27a transcription activated by c-Fos regulates myocardial ischemia-reperfusion injury by targeting ATAD3a [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 2514947.
- [30] BANAVATH H N, ROMAN B, MACKOWSKI N, et al. miR-181c activates mitochondrial calcium uptake by regulating MICU1 in the heart [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(24): e012919.
- [31] PONCE J M, COEN G, SPITLER K M, et al. Stress-induced cyclin C translocation regulates cardiac mitochondrial dynamics [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7): e014366.
- [32] CHEN Q, FANG H, SHAO X, et al. A dual-labeling probe to track functional mitochondria-lysosome interactions in live cells [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6290.
- [33] FANG G, CHEN H, SHAO X, et al. Single image capture of bioactive ion crosstalk within inter-organelle membrane contacts at nanometer resolution [J]. *Small Methods*, 2022, 6(8): e2200321.
- [34] GUO Y, LI D, ZHANG S, et al. Visualizing intracellular organelle and cytoskeletal interactions at nanoscale resolution on millisecond timescales [J]. *Cell*, 2018, 175(5): 1430-1442.
- [35] ZHAO W, ZENG C, YAN J, et al. Construction of messenger RNA (mRNA) probes delivered by lipid nanoparticles to visualize intracellular protein expression and localization at organelles [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(45): e2103131.
- [36] LUO C, ZHANG Y, GUO H, et al. Ferulic acid attenuates hypoxia/reoxygenation injury by suppressing mitophagy through the PINK1/parkin signaling pathway in H9c2 cells [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 103.
- [37] HUANG M Z, YANG Y J, LIU X W, et al. Aspirin eugenol ester reduces H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress of HU-VECs via mitochondria-lysosome axis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8098135.
- [38] WANG Z, PAN J, YUAN R, et al. Shell-sheddable polymeric micelles alleviate oxidative stress and inflammation for enhanced ischemic stroke therapy [J]. *Nano Lett*, 2023, 23(14): 6544-6552.
- [39] ZHU Q, LI H, XIE X, et al. Adiponectin facilitates post-conditioning cardioprotection through both AMPK-dependent nuclear and AMPK-independent mitochondrial STAT3 activation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4253457.
- [40] XU C, LIU Y, YANG J, et al. Effects of berbamine against myocardial ischemia/reperfusion injury: activation of the 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase/nuclear factor erythroid 2-related factor pathway and changes in the mitochondrial state [J]. *Biofactors*, 2022, 48(3): 651-664.
- [41] CHENG Q Q, WAN Y W, YANG W M, et al. Gastrodin protects H9c2 cardiomyocytes against oxidative injury by ameliorating imbalanced mitochondrial dynamics and mitochondrial dysfunction [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(10): 1314-1327.
- [42] ZHANG L, WANG Y, LI C, et al. Dan Hong injection protects against cardiomyocytes apoptosis by maintaining mitochondrial integrity through keap1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2/JNK pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 591197.

(此文编辑 文玉珊)