

本文引用: 郑惠娟, 曹运长, 张 瑛, 等. 心血管疾病中线粒体功能障碍研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(1): 73-79, 86. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.01.010.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-01-0073-07

· 文献综述 ·

## 心血管疾病中线粒体功能障碍研究进展

郑惠娟<sup>1</sup>, 曹运长<sup>1</sup>, 张 瑛<sup>1</sup>, 欧阳云<sup>1</sup>, 王五香<sup>2</sup>, 封少龙<sup>1,3</sup>

1. 桂林医科大学公共卫生学院 广西环境暴露组学与全生命周期健康重点实验室 预防医学研究所, 广西桂林市 541199;
2. 南华大学图书馆, 湖南省衡阳市 421001; 3. 中国科学院广州地球化学研究所 有机地球化学国家重点实验室, 广东省广州市 510640

**[摘要]** 心血管疾病已成为我国城市和农村人群最主要的死亡原因。近年研究发现, 线粒体功能障碍包括线粒体动力学失衡、自噬失调、线粒体膜去极化和线粒体通透性转换孔(mPTP)开放、细胞凋亡、活性氧产生过量、ATP合成减少、钙离子紊乱等影响心血管细胞正常的生理功能, 并促进动脉粥样硬化、高血压、缺血再灌注损伤、肥厚型心肌病、心律失常和心力衰竭等发生发展, 进而引发各种心血管疾病。本文综述了线粒体功能障碍在心血管疾病中的作用, 旨在为心血管疾病的研究和治疗提供新的思路。

**[关键词]** 线粒体; 线粒体功能障碍; 心血管疾病

**[中图分类号]** R543; R363

**[文献标识码]** A

### Research progress on mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases

ZHENG Huijuan<sup>1</sup>, CAO Yunchang<sup>1</sup>, ZHANG Ying<sup>1</sup>, OAYANG Yun<sup>1</sup>, WANG Wuxiang<sup>2</sup>, FENG Shaolong<sup>1,3</sup>

1. The Institute of Preventive Medicine & Guangxi Key Laboratory of Environmental Exposomics and Entire Lifecycle Health & School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China; 2. The Library, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. The State Key Laboratory of Organic Geochemistry & Guangzhou Institute of Geochemistry, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou, Guangdong 510640, China

**[ABSTRACT]** Cardiovascular disease has become the leading cause of death in both urban and rural populations in China. Recent studies have found mitochondrial dysfunction, such as mitochondrial dynamics imbalance, dysregulation of autophagy, mitochondrial membrane depolarization and mPTP opening, apoptosis, excessive production of reactive oxygen species, reduction of ATP synthesis and calcium ion disorder, affect the normal physiological function of cardiovascular cells, and promote the occurrence and development of atherosclerosis, hypertension, ischemia-reperfusion injury, hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmia, heart failure, etc., thus leading to various cardiovascular diseases. This paper reviews the role of mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases and aims to provide new ideas for the research and treatment of cardiovascular diseases.

**[KEY WORDS]** mitochondria; mitochondrial dysfunction; cardiovascular diseases

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)已成为全球因病死亡的第一病因, 并逐年递增<sup>[1]</sup>。相对来说, 中国 CVD 的患病率及死亡率逐年递增的趋势更强<sup>[2]</sup>。因此, CVD 的发病机制研究成了国内外生物医学研究的重要前沿领域。

线粒体是为细胞提供能量来源的细胞器, 通过代谢营养物质和产生能量源三磷酸腺苷(adenosine

triphosphate, ATP)参与细胞的基本功能, 包括 ATP 的产生、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和消除、细胞内钙离子浓度调控、信号传导、细胞凋亡和调控等, 对维持细胞或组织器官的正常生理状态至关重要(图 1)。心血管系统严重依赖线粒体代谢和信号传导, 当线粒体受损或功能失调时将导致线粒体功能障碍, 随着线粒体功能失调的累积将

[收稿日期] 2024-11-11

[修回日期] 2025-03-01

[基金项目] 国家自然科学基金项目(41877390); 有机地球化学国家重点实验室开放基金(SKLOG-202213)

[作者简介] 郑惠娟, 硕士研究生, 研究方向为心血管发病机制研究, E-mail: 956235908@qq.com。通信作者封少龙, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为毒害污染物的环境行为及其影响人体健康的细胞与分子机制, E-mail: slfeng@glmc.edu.cn。

进一步促进 CVD 的发生发展,最终导致心血管事件甚至死亡<sup>[3]</sup>。为此,我们综述了线粒体功能障碍在

CVD 发生发展中的作用,期望为 CVD 的防治提供新思路和新方法。

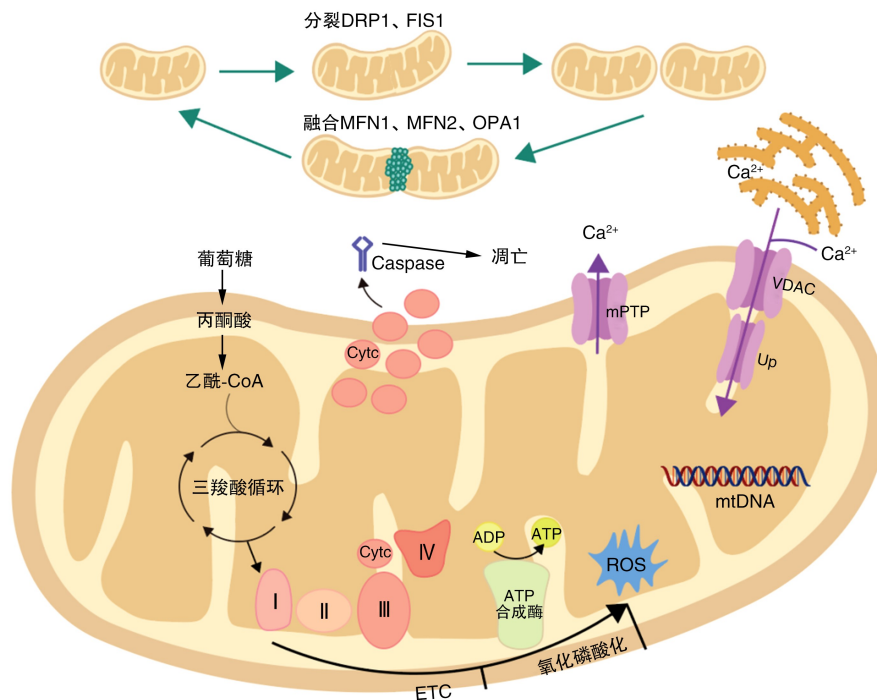


图 1. 线粒体功能示意图

DRP1: 动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1); FIS1: 重组人线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1); MFN1: 线粒体融合素 1 (mitofusin 1); MFN2: 线粒体融合素 2 (mitofusin 2); OPA1: 视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1); Cyt c: 细胞色素 C (cytochrome c); mPTP: 线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore); VDAC: 线粒体外膜通道蛋白 (voltage-dependent anion channel); ETC: 电子传递链 (electron transport chain)。

Figure 1. Schematic diagram of mitochondrial function

## 1 线粒体功能障碍

线粒体功能障碍通常是指线粒体在结构、功能或代谢上的异常,导致其无法正常执行能量生成和其他生理功能。主要包括:线粒体动力学失衡、线粒体自噬失调、ROS 产生过量、线粒体膜去极化和孔隙通透性的变化、细胞凋亡、能量代谢异常、线粒体基质  $\text{Ca}^{2+}$  紊乱以及线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的损伤等。

线粒体通过融合与分裂的动态平衡来维持其正常的形态、功能和内部稳定性;反之,当二者失去平衡时,可引起线粒体结构异常与功能紊乱。线粒体自噬功能障碍,可使受损或功能障碍的线粒体累积,亦可使正常的线粒体被过度去除,引发细胞内一系列生理生物化学进程改变,导致细胞功能异常或死亡<sup>[4]</sup>。正常情况下,线粒体呼吸链产生的 ROS 在低水平时具有信号传导功能。然而,过多的 ROS 生成则会对线粒体造成损伤。在 ROS 作用下,促凋

亡蛋白会发生构象变化并寡聚化,触发线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放,导致膜电位显著降低,细胞色素 c (cytochrome c, Cyt c) 大量释放到细胞质中,触发 Caspase 级联反应,进一步触发细胞凋亡或自噬死亡途径<sup>[5]</sup>。ROS 还可导致 mtDNA、蛋白质和脂质等细胞内大分子的氧化损伤<sup>[6]</sup>。受损的 mtDNA 不仅影响呼吸链功能还易诱发突变,破坏细胞稳态,导致线粒体功能障碍、细胞萎缩和死亡<sup>[7]</sup>。此外, $\text{Ca}^{2+}$  虽可调节线粒体代谢,刺激 ATP 的产生,但  $\text{Ca}^{2+}$  的过度积累将导致 ROS 的增加,触发细胞凋亡<sup>[8]</sup>。

## 2 参与调控线粒体活性的关键信号通路

线粒体作为细胞内的关键细胞器,通过多种途径参与信号传递。当细胞受到营养不足、能量缺乏、氧化应激等外界刺激时,线粒体能够通过激活特定的信号通路,调控自噬、凋亡或代谢调整等适

应性反应,维持细胞和生物体的稳态平衡。

### 2.1 AMPK 信号通路

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)作为细胞能量状态的传感器,可通过影响多个细胞生理生物化学过程来维持线粒体稳态;减少线粒体 ROS 的产生并增加抗氧化潜力来维持细胞氧化还原动态平衡;通过动力蛋白相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, DRP1)的自噬依赖性降解机制来调节线粒体裂变,从而抑制细胞损伤和脑缺血损伤;调节线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  流动,增强线粒体呼吸,进而调控细胞有丝分裂过程<sup>[9-10]</sup>。

### 2.2 MAPK 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的激活与 ROS 水平密切相关:一方面,细胞 ROS 的积累会激活 MAPK 信号通路,诱导细胞凋亡;另一方面,MAPK 信号通路活化可诱导内源性 ROS 的产生,促进细胞凋亡;反之,ROS 清除剂可抑制 MAPK 通路,阻断细胞过度凋亡<sup>[11-13]</sup>。

### 2.3 NF- $\kappa$ B 信号通路

核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)信号通路活性可以被 ROS 以依赖性方式直接增强或抑制。当线粒体受到损伤或功能障碍时,一方面,可通过产生过量的 ROS 与  $\text{Ca}^{2+}$  相互作用,激活促进细胞衰老进程的 NF- $\kappa$ B 信号通路;另一方面,释放 mtDNA 进入细胞质作为损伤相关分子模式,被 Toll 样受体 9 识别,激活 NF- $\kappa$ B 依赖的促炎信号通路<sup>[14-15]</sup>。在某些情况下,ROS 也可能阻止 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(inhibitor of nuclear factor kappa B, I $\kappa$ B)降解,从而抑制 NF- $\kappa$ B 的活化<sup>[16]</sup>。

### 2.4 Nrf2 信号通路

在氧化应激条件下,核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)转录级联反应被激活,而后调节多种抗氧化物及其相关酶的表达,降低 ROS 的生成并保护细胞免受氧化应激所致的损伤<sup>[17]</sup>。此外,Nrf2 的激活可以降低 NF- $\kappa$ B 活性,保护组织免受炎症的有害影响<sup>[18]</sup>;反之,NF- $\kappa$ B 可调节 Nrf2 转录及活性,增加或减少 Nrf2 靶基因的表达并影响氧化还原平衡<sup>[14]</sup>。

此外,线粒体与缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和沉默信息调节因子(silence information regulator, Sirtuin)等信号通路之间也存在着多重联系,这些信号通路在细胞代谢、应激响应和能量平衡中扮演重要角色,尽管它们在功

能和调控机制上存在差异,但它们均参与调控氧化应激反应。例如:在缺氧条件下,HIF 通过降低 ROS 的产生并上调抗氧化酶的表达减轻氧化应激<sup>[19]</sup>;mTOR 的过度激活会促进 ROS 的生成,而抑制 mTOR 活性则能够有效减轻氧化应激的影响<sup>[20]</sup>;Sirtuin 家族通过去乙酰化作用调控抗氧化酶/基因的活性以维持线粒体功能和氧化还原稳态<sup>[21]</sup>。

## 3 心血管疾病与线粒体功能障碍

线粒体作为细胞能量代谢以及信号传导的核心,与心血管健康密切相关,其功能障碍往往会加剧疾病的进程。探讨线粒体功能障碍与 CVD 之间的潜在关联,将有助于理解和解决与 CVD 相关的问题。

### 3.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是导致缺血性心脑血管疾病的主要病理基础。有证据表明<sup>[22]</sup>,ROS 过量产生会引起氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)氧化损伤,导致动脉粥样硬化并促进促炎细胞因子表达。ox-LDL 在动脉壁中的加速积累可以抑制线粒体呼吸酶或线粒体动力学的活性,诱导线粒体膜电位改变,导致 mPTP 延长开放,线粒体内的 Cyt c 等促凋亡物质进入胞质,诱导内皮细胞凋亡和动脉粥样硬化<sup>[23]</sup>。

内皮功能障碍被认为是动脉粥样硬化的关键早期事件,在内皮细胞中,ox-LDL 诱导 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$ (I $\kappa$ B kinase  $\beta$ , IKK $\beta$ )/NF- $\kappa$ B 信号激活,刺激单核细胞浸润到动脉内膜,从而加剧动脉粥样硬化<sup>[24]</sup>。AMPK 可通过诱导自噬途径,减少泡沫细胞的形成,来减少氧化应激从而改善内皮功能<sup>[25]</sup>。在动脉粥样硬化大鼠模型中沉默信息调节因子 3(silence information regulator 3, SIRT3)基因表达与其内皮细胞凋亡密切相关,且 SIRT3/超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)信号可被 circ\_0003423 激活,从而保护人脐静脉内皮细胞免受 ox-LDL 诱导的功能障碍<sup>[26]</sup>。研究表明<sup>[27]</sup>,动脉粥样硬化的严重性与 mtDNA 的损伤程度呈正相关,mtDNA 损伤可直接加速动脉粥样硬化。综上,线粒体功能的改变在动脉粥样硬化过程中扮演着至关重要的角色,这表明针对线粒体氧化应激、信号传导以及 mtDNA 可作为动脉粥样硬化治疗的全新靶点。

### 3.2 高血压

高血压是最常见的慢性病之一。在分子水平上,高血压与 ROS 的生物利用度相关联,其水平的

升高或积累可诱导氧化酶的激活,促进氧化应激和氧化还原过程,从而导致细胞损伤、内皮功能障碍、血管损伤和心血管炎症,促进高血压的发生发展<sup>[28]</sup>。ROS 还可诱导 mtDNA 突变,诱导氧化应激和炎症,导致能量代谢异常和  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换异常变化,细胞质钙超负荷,从而影响血管细胞的收缩和增殖<sup>[23]</sup>。氧化应激是维持高血压大鼠高血压的潜在机制之一,Meephat 等<sup>[29]</sup>研究表明激活 Nrf2/血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1)、磷酸化的 c-Jun 氨基末端激酶/磷酸化的 NF- $\kappa$ B (phosphorylated-c-Jun N-terminal kinase/phosphorylated-NF- $\kappa$ B, p-JNK/p-NF- $\kappa$ B) 信号通路可改善高血压大鼠的血管功能障碍和重塑。在慢性间歇性低氧高血压模型中,降低 HIF-1 $\alpha$  水平能够抑制血管平滑肌细胞在缺氧状态下的增殖,减轻氧化应激,进而改善高血压<sup>[30]</sup>。由此可见,受损线粒体与高血压心脏病之间存在联系,深入探索 mtDNA 及相关信号通路在高血压早期诊断与治疗中的作用,有助于减少靶器官损伤、改善疾病预后,从而提高患者的生活质量。

### 3.3 心肌缺血再灌注损伤

大多数研究都描述了线粒体自噬在心肌梗死和缺血再灌注损伤 (ischemia/reperfusion injury, I/R) 中的心脏保护作用,然而过度的线粒体自噬会急剧减少线粒体的数量和细胞能量的产生,促使氧化应激、ROS 产生和心脏损伤,特别是在再灌注阶段<sup>[31]</sup>。再灌注开始时用雷帕霉素治疗可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 来减少糖尿病兔缺血后的心肌梗死面积,同时恢复 mTORC2 活性<sup>[32]</sup>。由此可见,在心脏应激期间维持 mTORC1 与 mTORC2 活性的平衡至关重要。体外和体内模型均表明, I/R 后心肌细胞中的 SIRT4 下调,并且 SIRT4 过表达会减小心肌梗死面积<sup>[33]</sup>。此外,ROS 虽可触发 HIF-1 $\alpha$  稳定,并破坏线粒体稳态,但同时 HIF-1 $\alpha$  可降低 ROS 的产生,因此 HIF-1 $\alpha$  可能会减轻 I/R 的发生。当心肌缺血缺氧时,ATP 合成减少使得线粒体内  $\text{Ca}^{2+}$  超载,诱导 mPTP 开放,进而激活线粒体凋亡途径,诱发心肌细胞死亡<sup>[34]</sup>。尽管学者们在探索线粒体靶向治疗方面开展了诸多研究,但线粒体离子通道以及信号通路的复杂性对 CVD 的影响仍未完全阐明。合理调节线粒体自噬、mTORC1 与 mTORC2 活性的平衡、SIRT4 的表达、HIF 信号以及  $\text{Ca}^{2+}$  超载,或许可作为治疗心肌缺血再灌注的有效靶点之一。

### 3.4 肥厚型心肌病

线粒体功能障碍可能是肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 患者疾病的主要驱动因素,其疾病严重程度与线粒体功能障碍之间存在密切联系,在肥厚的心肌中,可观察到线粒体肿胀、扭曲,膜和嵴的结构模糊甚至破裂<sup>[35]</sup>。研究表明 HCM 会加剧氧化应激并增加 ROS 的释放,而线粒体 ROS 产生过量反过来又作用于心肌细胞,导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  紊乱,致使心肌细胞肥大<sup>[36]</sup>。Shi 等<sup>[37]</sup> 研究发现,通过 Keap-1/Nrf-2 通路可促进 Nrf-2 介导的抗氧化反应来抑制氧化应激,从而改善心肌细胞肥大。氧化应激的早期检测对于控制 HCM 进展、实现有效干预和确定潜在治疗靶点至关重要,Keap-1/Nrf-2 通路可能作为治疗心脏肥大的治疗靶点。

### 3.5 心律失常

心律失常是一种常见的心脏问题,恶性心律失常可直接引发猝死,也可导致心功能下降,逐步发展为心力衰竭。在病理条件下,由于心脏稳态供需关系受损,导致 ATP 合成障碍,影响细胞电活动以及多个离子通道 (包括  $\text{Ca}^{2+}$  通道) 的活性,导致心律失常<sup>[38]</sup>。ROS 引发的心律失常能够通过氧化作用以及间接调节氧化还原敏感信号转导,致使离子通道转运蛋白异常开放,进而进一步抑制 ATP 生成并增加 ROS 的产生<sup>[39]</sup>。 $\text{Ca}^{2+}$  紊乱是引发心律失常的关键触发因素,Ai 等<sup>[40]</sup> 研究表明,JNK2 可通过增强舒张期肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  泄漏触发房性心律失常。研究发现<sup>[41-42]</sup>, 细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 和 NF- $\kappa$ B 信号通路能够引起各种离子通道电流的变化,当激活 ERK 和 NF- $\kappa$ B 信号转导通路后均可增强大电导  $\text{Ca}^{2+}$  激活的钾通道蛋白的表达。综上,线粒体功能障碍可恶化心脏电功能,损伤细胞内离子稳态和膜兴奋性,进一步引发炎症信号传导,从而导致心律失常的发生。

### 3.6 心力衰竭

当心力衰竭发生时,心肌线粒体融合分裂平衡被打破,引发线粒体自噬,ROS 的生成速度超过清除速度,诱导线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  超载,导致 mPTP 开放,线粒体膜电位塌陷,加剧能量代谢障碍,最终导致心脏功能出现不可逆转的恶化<sup>[43]</sup>。有证据表明,p38 参与心肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  的调节来影响心肌细胞收缩功能,其激活可诱导肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的表达,促进心脏间质纤维化,而抑制 p38 可减少心

肌纤维化和促炎细胞因子的产生<sup>[44]</sup>。Tian 等<sup>[45]</sup>研究表明,巴多索隆甲基一方面激活 Nrf2 信号传导,上调抗氧化酶的表达以降低心肌氧化应激状态;另一方面 Nrf2 与 NF-κB 的 Creb 结合蛋白竞争性结合,或直接抑制 IKKβ 活性,导致 IκB 磷酸化降低和随后的 NF-κB 胞质分离,从而减轻心肌炎症。由此可见,线粒体 ROS 以及能量代谢障碍在一定程度上影响着心力衰竭的发生与发展,特异性调节 Ca<sup>2+</sup> 通道的活性具有明显的心脏保护作用,p38 阻断以及 Nrf2 信号通路的激活可能是心力衰竭的新治疗方法。

#### 4 小结与展望

线粒体作为细胞中的重要组成部分,其功能和机制的研究对于我们理解生命现象、治疗疾病等方面都具有重要意义。然而,当线粒体无法正常工作时就会导致机体滋生多种系统的严重疾病。对目前研究进展系统梳理后发现,越来越多的证据表明线粒体在 CVD 的进展中充当着重要的角色(图 2)。为此,深入探索线粒体功能障碍在 CVD 中的作用机制,将有助于找寻 CVD 的治疗新方法。

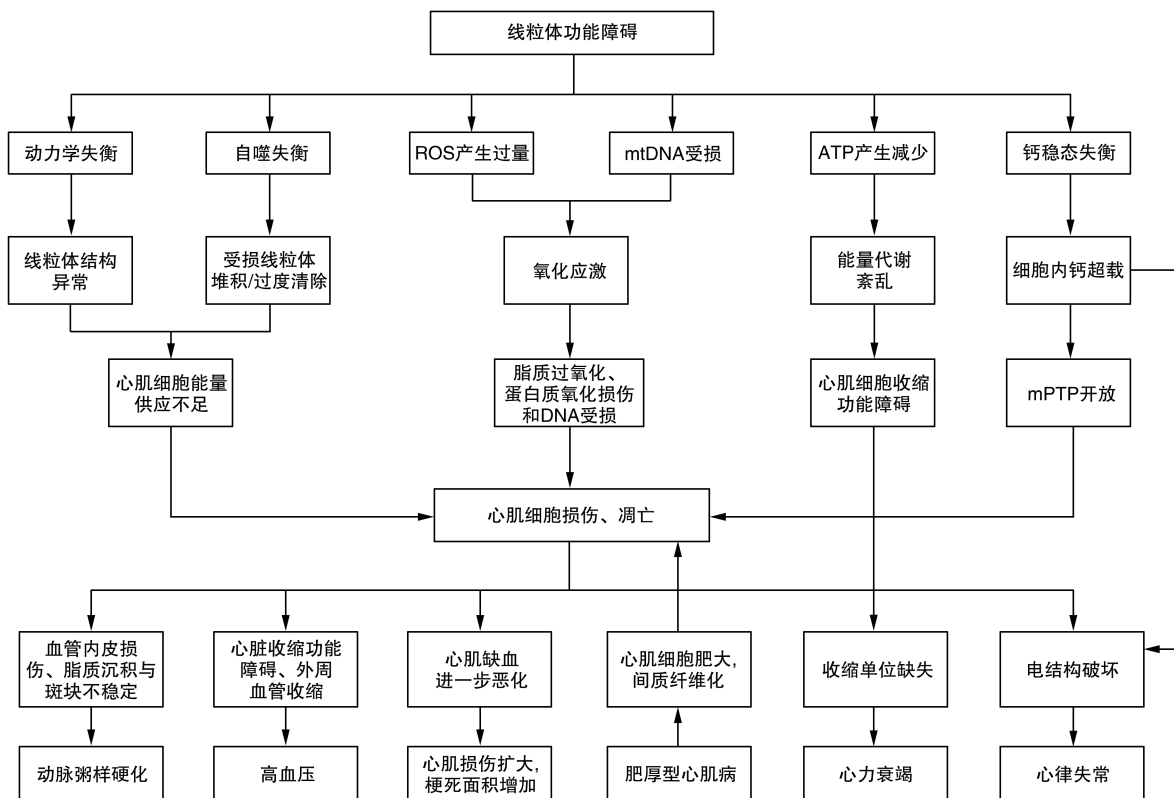


图 2. 线粒体功能障碍影响心血管疾病的机制示意图

Figure 2. Schematic diagram of the mechanism of mitochondrial dysfunction affecting cardiovascular diseases

近年,愈来愈多的学者提出了以线粒体为靶标的 CVD 治疗干预新策略,例如:膳食补充剂<sup>[46-47]</sup>、靶向线粒体药物<sup>[48]</sup>、健康的生活方式和运动<sup>[49]</sup>以及线粒体移植<sup>[50]</sup>等。然而,针对线粒体干预的过程充满了挑战,例如长期使用膳食补充剂以及靶向药物对人体的潜在不良反应,抗氧化剂对细胞内 ROS 信号传导的干扰以及运动方案和结果各不相同,线粒体技术的争议依然存在等。尽管在研究线粒体功能障碍方面已取得一些进展,但仍面临诸多挑战。例如,线粒体与其他细胞器之间(如内质网、溶酶体等)如何相互作用影响心肌细胞? 线粒体动态平衡

是否具有选择性? mtDNA 能否成为 CVD 诊断或治疗的生物标志物? 文章整理了参与调控线粒体活性的几种关键信号通路,这些信号通路强调了线粒体在协调心肌细胞中的关键作用,从而影响 CVD 的发生发展并突出其作为治疗靶点的潜力(表 1)。但目前,我们对线粒体中关键信号传导的机制和线粒体自噬的分子生物学机制的认识仍然有限,还需深入研究来揭示其复杂的调控机制,线粒体相关药物的研发和临床试验也需要更多的研究支持。寻找以上问题的答案将有助于我们更全面地理解线粒体对心血管系统的生理和病理意义,为未来的研究

和治疗提供理论依据和实践指导。

表 1. 参与调控线粒体活性的信号通路在心血管疾病中的作用

Table 1. The role of signaling pathways involved in regulating mitochondrial activity in cardiovascular diseases

信号通路	疾病模型	与线粒体相关的机制	作用机制	调控靶点
AMPK 信号通路	动脉粥样硬化	线粒体自噬的诱导,减少氧化应激	通过诱导自噬途径,减少泡沫细胞的形成,减少氧化应激,改善内皮功能	AMPK $\alpha$ 1
MAPK 信号通路	心力衰竭	减少细胞凋亡	抑制其激活可减轻心肌细胞凋亡和炎症反应	p38
	心律失常	钙超载	通过增强舒张期肌浆网 Ca <sup>2+</sup> 泄漏触发房性心律失常	JNK2
NF- $\kappa$ B 信号通路	动脉粥样硬化	ROS 生成	激活炎症反应,刺激单核细胞浸润到动脉内膜,促进血管壁内炎症反应,参与斑块形成和发展	IKK $\beta$ 、NF- $\kappa$ B
Nrf2 信号通路	肥厚型心肌病	减少氧化应激	促进抗氧化反应,抑制氧化应激,从而改善心肌细胞肥大	Keap-1、Nrf2、HO-1
	心力衰竭	减少氧化应激	上调抗氧化酶的表达来降低心肌氧化应激状态;抑制 IKK $\beta$ 活性,减轻心肌炎症	Nrf2、IKK $\beta$ 、NF- $\kappa$ B
HIF 信号通路	高血压	减少氧化应激	在缺氧条件下被激活,减轻氧化应激,改善高血压	HIF-1 $\alpha$
mTOR 信号通路	心肌缺血再灌注损伤	减少氧化应激、细胞凋亡,改善代谢功能	通过抑制 mTORC1 来减少缺血后的心肌梗死面积,同时恢复 mTORC2 活性,调节心肌细胞代谢	mTORC1、mTORC2
Sirtuin 信号通路	动脉粥样硬化	减少氧化应激	减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤	SIRT3
	心肌缺血再灌注损伤	电子传递链功能正常,减少细胞凋亡	保留线粒体功能,减少心肌细胞凋亡	SIRT4

#### [参考文献]

- [1] World Heart Federation. World heart report 2023: confronting the world's number one killer [R]. Geneva, Switzerland: World Heart Federation, 2023.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》概要 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2023, 31(7): 485-508.  
The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022; an updated summary [J]. Chin J Interv Cardiol, 2023, 31(7): 485-508.
- [3] KIRKMAN D L, ROBINSON A T, ROSSMAN M J, et al. Mitochondrial contributions to vascular endothelial dysfunction, arterial stiffness, and cardiovascular diseases [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2021, 320(5): H2080-H2100.
- [4] WANG B, WANG Y, ZHANG J, et al. ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis [J]. Arch Toxicol, 2023, 97(6): 1439-1451.
- [5] ROTTENBERG H, HOEK J B. The mitochondrial permeability transition: nexus of aging, disease and longevity [J]. Cells, 2021, 10(1): 79.
- [6] ABBASZADEH F, FAKHRI S, KHAN H. Targeting apoptosis and autophagy following spinal cord injury: therapeutic approaches to polyphenols and candidate phytochemicals [J]. Pharmacol Res, 2020, 160: 105069.
- [7] LIU H, LIU X, ZHOU J, et al. Mitochondrial DNA is a vital driving force in ischemia-reperfusion injury in cardiovascular diseases [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 6235747.
- [8] 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, BAN N-K K, 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.
- [9] WU Q, LIU J, MAO Z, et al. Ligustilide attenuates ischemic stroke injury by promoting Drp1-mediated mitochondrial fission via activation of AMPK [J]. Phytomedicine, 2022, 95: 153884.
- [10] ZHAO H, LI T, WANG K, et al. AMPK-mediated activation of MCU stimulates mitochondrial Ca<sup>2+</sup> entry to promote mitotic progression [J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(4): 476-486.
- [11] ZHANG G, HE J, YE X, et al.  $\beta$ -Thujaplicin induces autophagic cell death, apoptosis, and cell cycle arrest through ROS-mediated Akt and p38/ERK MAPK signaling in human hepatocellular carcinoma [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(4): 255.
- [12] LU H, ZHANG Z, WANG Z, et al. Human mesenchymal stem

- cells-derived exosome mimetic vesicles regulation of the MAPK pathway and ROS levels inhibits glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts[J]. *Stem Cells Int*, 2023, 2023: 5537610.
- [13] FAN J, REN D, WANG J, et al. Bruceine D induces lung cancer cell apoptosis and autophagy via the ROS/MAPK signaling pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 126.
- [14] SIVANZADE F, PRASAD S, BHALERAO A, et al. NRF2 and NF- $\kappa$ B interplay in cerebrovascular and neurodegenerative disorders: molecular mechanisms and possible therapeutic approaches[J]. *Redox Biol*, 2019, 21: 101059.
- [15] ENZAN N, MATSUSHIMA S, IKEDA S, et al. ZBP1 protects against mtDNA-induced myocardial inflammation in failing hearts[J]. *Circ Res*, 2023, 132(9): 1110-1126.
- [16] ZHANG Y, YANG G, HUANG S, et al. Regulation of Cr(VI)-induced premature senescence in L02 hepatocytes by ROS-Ca<sup>2+</sup>-NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7295224.
- [17] CHEN Q M. Nrf2 for protection against oxidant generation and mitochondrial damage in cardiac injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 179: 133-143.
- [18] WANG L, ZHANG X, XIONG X, et al. Nrf2 regulates oxidative stress and its role in cerebral ischemic stroke[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(12): 2377.
- [19] LI W, XIANG Z, XING Y, et al. Mitochondria bridge HIF signaling and ferroptosis blockage in acute kidney injury[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 308.
- [20] GONZÁLEZ A, HALL M N, LIN S C, et al. AMPK and TOR: the yin and yang of cellular nutrient sensing and growth control[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3): 472-492.
- [21] SHEN H, MA W, HU Y, et al. Mitochondrial sirtuins in cancer: a revisited review from molecular mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Theranostics*, 2024, 14(7): 2993-3013.
- [22] SHAITO A, ARAMOUNI K, ASSAF R, et al. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(3): 105.
- [23] XU M, WANG W, CHENG J, et al. Effects of mitochondrial dysfunction on cellular function: role in atherosclerosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 174: 116587.
- [24] HUANG Z, SHEN S, HAN X, et al. Macrophage DCLK1 promotes atherosclerosis via binding to IKK $\beta$  and inducing inflammatory responses[J]. *EMBO Mol Med*, 2023, 15(5): e17198.
- [25] OLIVER H, RUTA D, THOMPSON D, et al. Myeloid PTP1B deficiency protects against atherosclerosis by improving cholesterol homeostasis through an AMPK-dependent mechanism[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 715.
- [26] WANG P, ZHANG H, WANG Y. Circ\_0003423 alleviates oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury by sponging miR-142-3p and activating sirtuin 3/superoxide dismutase 2 pathway[J]. *J Surg Res*, 2022, 277: 384-397.
- [27] NATARAJAN N, FLORENTIN J, JOHNY E, et al. Aberrant mitochondrial DNA synthesis in macrophages exacerbates inflammation and atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7337.
- [28] CAMARGO L L, RIOS F J, MONTEZANO A C, et al. Reactive oxygen species in hypertension[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2025, 22(1): 20-37.
- [29] MEEPHAT S, PRASATTHONG P, POTUE P, et al. Diosmetin ameliorates vascular dysfunction and remodeling by modulation of Nrf2/HO-1 and p-JNK/p-NF- $\kappa$ B expression in hypertensive rats[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9): 1487.
- [30] 肖沐紫, 王思齐, 贾壮壮, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨补肾定眩汤治疗高血压的作用机制[J]. *中国疗养医学*, 2024, 33(2): 25-31.
- XIAO M Z, WANG S Q, JIA Z Z, et al. Mechanism of bushen dingxuan decoction in the treatment of hypertension based on network pharmacology and experimental verification[J]. *Chin J Convalescent Med*, 2024, 33(2): 25-31.
- [31] YANG M, LINN B S, ZHANG Y, et al. Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(9): 2293-2302.
- [32] SAMIDURAI A, OCKAILI R, CAIN C, et al. Differential regulation of mTOR complexes with miR-302a attenuates myocardial reperfusion injury in diabetes[J]. *iScience*, 2020, 23(12): 101863.
- [33] ZENG G, LIU H, WANG H. Amelioration of myocardial ischemia-reperfusion injury by SIRT4 involves mitochondrial protection and reduced apoptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(1): 15-21.
- [34] 张恒, 刘春晓, 李媛媛, 等. 加減枳实薤白桂枝汤通过激活线粒体 ATP 敏感性钾通道抑制缺血再灌注心肌线粒体凋亡途径[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(10): 840-846.
- ZHANG H, LIU C X, LI Y Y, et al. Modified Zhishi Xiebai Guizhi decoction inhibit myocardial mitochondrial apoptosis in ischemia-reperfusion by activating MitoKATP channel[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(10): 840-846.
- [35] 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.
- [36] 于开锋, 宋囡, 张哲, 等. 当归补血汤通过调控 Ca<sup>2+</sup>-SERCA2a 抑制肥厚型心肌病大鼠内质网应激反应改善心肌损伤[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(9): 47-51, 262-263.
- YU K F, SONG N, ZHANG Z, et al. Danggui Buxue Decoction inhibits endoplasmic reticulum stress in HCM rat by regulating Ca<sup>2+</sup>-SERCA2a and improves myocardial injury[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 39(9): 47-51, 262-263.
- [37] SHI X, ZHANG B, CHU Z, et al. Wogonin inhibits cardiac hypertrophy by activating Nrf-2-mediated antioxidant responses[J]. *Cardiovasc Ther*, 2021, 2021: 9995342.
- [38] WANG X, YU Q, LIAO X, et al. Mitochondrial dysfunction in arrhythmia and cardiac hypertrophy[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2023, 24(12): 364.
- [39] HAMILTON S, TEREITYEVA R, MARTIN B, et al. Increased RyR2 activity is exacerbated by calcium leak-induced mitochondrial ROS[J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(4): 38.
- [40] AI X, YAN J, BARE D. Stress kinase signaling in cardiac myocytes[M]//PARINANDI N L, HUND T J. Cardiovascular signaling in health and disease. Cham: Springer, 2022: NBK597452.

- smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 23-34.
- [36] CARRILLO-LÓPEZ N, PANIZO S, ARCIDIACONO M V, et al. Vitamin D treatment prevents uremia-induced reductions in aortic microRNA-145 attenuating osteogenic differentiation despite hyperphosphatemia[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2589.
- [37] FERNÁNDEZ-VILLABRILLE S, MARTÍN-CARRO B, MARTÍN-VÍRGALA J, et al. MicroRNA-145 and microRNA-486 are potential serum biomarkers for vascular calcification[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2023, 38(7): 1729.
- [38] TANG Y, SHAH T A, YURKOW E J, et al. MicroRNA profiles in calcified and healthy aorta differ; therapeutic impact of miR-145 and miR-378[J]. *Physiological Genomics*, 2020.
- [39] ZHENG M H, SHAN S K, LIN X, et al. Vascular wall microenvironment: exosomes secreted by adventitial fibroblasts induced vascular calcification[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 315.
- [40] CUI R R, LI S J, LIU L J, et al. MicroRNA-204 regulates vascular smooth muscle cell calcification *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 96(2): 320-329.
- [41] XU F, ZHONG J Y, LIN X, et al. Melatonin alleviates vascular calcification and ageing through exosomal miR-204/miR-211 cluster in a paracrine manner[J]. *J Pineal Res*, 2020, 68(3): e12631.
- [42] TIAN Z, NING H, WANG X, et al. Endothelial autophagy promotes atheroprotective communication between endothelial and smooth muscle cells via exosome-mediated delivery of miR-204-5p[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(8): 1813-1832.
- [43] SUN W L, WANG N, XU Y. Impact of miR-302b on calcium-phosphorus metabolism and vascular calcification of rats with chronic renal failure by regulating BMP-2/Runx2/Osterix signaling pathway[J]. *Arch Med Res*, 2018, 49(3): 164-171.
- [44] BABA I, MATOBA T, KATSUKI S, et al. EVs-miR-17-5p attenuates the osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells potentially via inhibition of TGF- $\beta$  signaling under high glucose conditions[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 16323.
- [45] CHOE N, KWON D H, RYU J, et al. miR-27a-3p targets ATF3 to reduce calcium deposition in vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 627-639.
- [46] ZHAO Z, LI A, ZENG R, et al. A CEBPB/miR-32-5p/GATA6 axis promotes vascular calcification in type 2 diabetes[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2024, 173: 106613.
- [47] HE L, XU J, BAI Y, et al. MicroRNA-103a regulates the calcification of vascular smooth muscle cells by targeting Runt-related transcription factor 2 in high phosphorus conditions[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 1036.
- [48] PANIZO S, NAVES-DÍAZ M, CARRILLO-LÓPEZ N, et al. MicroRNAs 29b, 133b, and 211 regulate vascular smooth muscle calcification mediated by high phosphorus[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(3): 824-834.
- [49] PENG J, QIN C, TIAN S Y, et al. MiR-93 inhibits the vascular calcification of chronic renal failure by suppression of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(1): 225-235.
- [50] LIU Q, QI H, YAO L. A long non-coding RNA H19/microRNA-138/TLR3 network is involved in high phosphorus-mediated vascular calcification and chronic kidney disease[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(16): 1667-1683.
- [51] HAN Y, ZHANG J, HUANG S, et al. MicroRNA-223-3p inhibits vascular calcification and the osteogenic switch of vascular smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100483.
- [52] SEYHAN A A. Trials and tribulations of microRNA therapeutics[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1469.
- (此文编辑 许雪梅)

~~~~~

(上接第 79 页)

- [41] SUGIMOTO A, IWATA K, KUROGOSHU R, et al. C-terminus of PIEZO1 governs Ca<sup>2+</sup> influx and intracellular ERK1/2 signaling pathway in mechanotransduction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 682: 39-45.
- [42] ZHANG Z Y, QIAN L L, WANG N, et al. Glucose fluctuations promote vascular BK channels dysfunction via PKC $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/MuRF1 signaling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 145: 14-24.
- [43] XU H X, CUI S M, ZHANG Y M, et al. Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> regulation in the etiology of heart failure: physiological and pathophysiological implications[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(10): 1301-1309.
- [44] ROMERO-BECERRA R, SANTAMANS A M, FOLGUEIRA C, et al. p38 MAPK pathway in the heart: new insights in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7412.
- [45] TIAN C, GAO L, ZHANG A, et al. Therapeutic effects of Nrf2 activation by bardoxolone methyl in chronic heart failure[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371(3): 642-651.
- [46] LI K, JIANG J, SHI Z, et al. Neuroprotective effects of rhodiola sacra on transient global cerebral ischemia through activating AMPK/Nrf2 pathway in rats[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(7/9): 567-591.
- [47] WOO K S, YIP T W C, CHOOK P, et al. Vitamins B-12 and C supplementation improves arterial reactivity and structure in passive smokers: implication in prevention of smoking-related atherosclerosis[J]. *J Nutr Health Aging*, 2021, 25(2): 248-254.
- [48] XIAN H, LIU Y, RUNDBERG NILSSON A, et al. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation[J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1463-1477. e11.
- [49] MI C, QIN X, HOU Z, et al. Moderate-intensity exercise allows enhanced protection against oxidative stress-induced cardiac dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(6): e8009.
- [50] LEE S E, KANG Y C, KIM Y, et al. Preferred migration of mitochondria toward cells and tissues with mitochondrial damage[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15734.
- (此文编辑 许雪梅)