

线粒体生物发生与心血管疾病

王心雨 王钰淇 罗皓文 孙路轩 张佳辉 常盼

【摘要】 线粒体是调控细胞能量供应、信号转导和凋亡等生命活动的半自主细胞器,其结构受损或功能失调可以导致多种心血管疾病(CVD)。线粒体生物发生是产生新的功能性线粒体并恢复正常线粒体功能的过程,在维持线粒体的稳态中发挥重要作用。线粒体生物发生的调控在 CVD 的发生、进展中具有保护作用。该文介绍线粒体生物发生对 CVD 的影响。

【关键词】 线粒体;线粒体生物发生;心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.04.004

心血管疾病(CVD)是由氧化应激、细胞焦亡、炎症、线粒体功能障碍等引起的心脏和血管的病理状态,包括缺血性心血管疾病、高血压等^[1-2]。Yusuf 等^[3]的跨国前瞻性队列研究证实 CVD 已成为人类致残和死亡的主要原因。据世界卫生组织(WHO)报道,近年来 CVD 死亡率占全因死亡总数的 16%^[4-5]。既往研究发现,线粒体生物发生是 CVD 最主要的致病因素之一,与动脉粥样硬化(AS)、心肌缺血再灌注损伤和心力衰竭(HF)等疾病的发生密切相关,其在 CVD 中的病理机制是近年来的研究热点^[6]。

1 线粒体生物发生

作为半自主细胞器,每个线粒体都包含 1 个独立编码的双链环状 DNA,称为线粒体 DNA(mtDNA)。线粒体通过其独立的遗传和蛋白质合成系统调控细胞的能量供应、信号转导和凋亡。对于具有高氧化活性的细胞(如心肌细胞),线粒体是其能量代谢的主要部位^[7]。线粒体稳态由线粒体生物发生、线粒体动力学和线粒体自噬共同调节,以维持细胞中线粒体数量和质量的相对稳定^[8]。线粒体稳态在 CVD 早期对保护损伤的心肌细胞具有重要意义。

线粒体生物发生是产生新的功能性线粒体并恢复正常线粒体功能的过程,是线粒体质量控制的

重要机制,并可维持线粒体内稳态以改善线粒体功能障碍^[9]。线粒体生物发生所需的蛋白质由核基因和线粒体基因编码,线粒体基因组仅编码 13 种蛋白质^[10-11]。线粒体生物发生通过合成线粒体内膜和外膜、线粒体基因编码蛋白质及复制 mtDNA,密切参与 CVD 的发生和进展^[12]。线粒体生物发生参与 CVD 的病理机制有三磷酸腺苷(ATP)的产生、氧自由基的生成、Ca²⁺稳态和细胞凋亡。当线粒体电子传递链受损时,细胞活性氧(ROS)过量产生导致细胞损伤,而线粒体生物发生可以通过编码呼吸链复合物减少 ROS 产生^[13]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)是线粒体生物发生的主要调节因子,其既可受沉默信息调节因子(SIRT)、单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK)、一氧化氮合成酶(NOS)等因子的调控,也可通过激活下游核呼吸因子 1(NRF1)、解偶联蛋白 2(UCP2)、线粒体转录因子 A(TFAM)和线粒体转录因子 B(TFBM)等来改善线粒体功能,从而促进线粒体基因组复制和转录,延缓 CVD 进展^[14-15]。

2 线粒体生物发生与 CVD

2.1 线粒体生物发生与 AS

AS 是 CVD 的危险因素之一,主要病理特征是内皮细胞的功能障碍或损伤、炎症因子的释放和巨噬细胞累积形成“泡沫细胞”^[16]。线粒体在 AS 中参与脂肪酸氧化、类固醇合成等脂质代谢过程。研究表明,在 AS 进展过程中,ROS 升高可导致线粒体损伤,损伤的线粒体进一步促进 ROS 产生,造成 ROS 诱导的 ROS 释放负循环。在这一恶性循环中,氧化应激和线粒体电子传递链受损协同

基金项目:国家自然科学基金(82300407);陕西省科技厅自然基础重点项目(2023-JC-ZD-55);陕西省教育厅 2023 年度服务地方专项科学研究计划(23JC059);西安医学院大学生创新创业训练计划项目(S202311840059)

作者单位:710038 西安医学院第二临床医学院麻醉系(王心雨,王钰淇,罗皓文,孙路轩,张佳辉);710038 西安医学院第二附属医院心内科(常盼)

通信作者:常盼, E-mail: herepanpan@163.com

促使动脉粥样斑块形成。PGC-1 α 可激活 TFAM 和 TFBM, 调节 mtDNA 编码基因的表达 (包括线粒体电子传递链复合物亚基的基因), 过量的 ROS 可能抑制 PGC-1 α 进而导致线粒体电子传递链受损^[17]。Vyas 等^[18] 研究表明, 抑制水溶性一氧化碳释放分子 A1 (CORM-A1) 介导的 miR-34a-5p 可促进烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性脱乙酰酶的表达, 使 PGC-1 α 脱乙酰化, 从而调节线粒体生物发生, 进而增强细胞线粒体质量、改善线粒体抗氧化能力和降低 ROS 水平, 但 CORM-A1 和 miR-34a-5p 能否成为可行的治疗靶点尚需相应的临床研究支持。研究表明, 在 AS 斑块形成中 mtDNA 损伤不断累积, mtDNA 的高突变性降低了氧化磷酸化 (OXPHOS) 和 ATP 产生效率, 加速了 AS 斑块进展^[19]。褪黑素作为潜在治疗药物, 可通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶 / 线粒体分裂因子 (JNK/Mff) 信号通路降低炎症反应和 ROS 水平来维持线粒体稳态, 从而保护内皮细胞^[20]。此外, Sestrin2 可通过调节 AMPK/ 雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mTORC1) 介导的单核细胞活化抑制泡沫细胞形成, 进而预防 AS 和提高斑块稳定性^[21]。斑块受损破裂造成的并发症是患者死亡的主要原因, 因此调节线粒体生物发生和稳定斑块可为 AS 的临床治疗提供新思路。

2.2 线粒体生物发生与心肌缺血再灌注损伤

心肌缺血再灌注损伤是缺血性心脏病的主要临床表现, 可通过多种机制引起线粒体功能障碍和 ROS 水平升高, 最终导致心肌损伤甚至心肌细胞死亡。心肌缺血缺氧造成电子传递链活性降低、ATP 产生减少和线粒体膜通透性转换孔 (mPTP) 关闭, 而缺血再灌注后恢复氧气供应可刺激 mPTP 开放和 Ca²⁺ 在线粒体累积, 从而导致线粒体膜电位消失, ATP 产生停滞, 线粒体肿胀并最终激活细胞死亡过程^[22]。研究表明, 心脏中 *Slc25a3* 基因缺乏小鼠不仅可以减轻心脏缺血再灌注损伤, 还可作为线粒体心肌病的新模型^[23]。心肌 *Slc25a3* 基因缺陷可抑制钙过载诱导的线粒体磷酸载体 (PiC) 合成, 使 PiC 减少或丢失进而导致 mPTP 开放受阻, 因此减轻了心脏缺血再灌注损伤, 但长期将导致严重的心肌病^[23]。调节线粒体生物发生可能成为治疗 *Slc25a3* 基因缺陷导致的线粒体心肌病的研究方向。在心脏缺血再灌注损伤中, 缺氧可能诱导 PGC-1 α 表达下调或上调, PGC-1 α 表达下调造成线粒体生物发生减少, 进一步导致线粒体功能障碍, 而 PGC-

1 α 表达上调可能与心脏再生的适应性机制有关^[22]。此外, 褪黑素激活 AMPK/PGC-1 α 通路的同时可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR), 刺激线粒体生物发生和线粒体自噬, 最终在心脏缺血再灌注损伤中发挥抗氧化作用保护心脏^[24]。Sun 等^[25] 研究发现, 乙酰胆碱通过激活毒蕈碱受体介导的 AMPK/PGC-1 α 相关通路, 改善了损伤导致的线粒体生物发生和功能不足, 进而保护了心脏。在心肌缺血再灌注损伤期间, 功能失调的线粒体通过线粒体自噬被清除, 同时线粒体生物发生被激活以维持线粒体稳态, 但线粒体生物发生对缺血再灌注造成的心肌损伤的直接作用仍需进一步研究。

2.3 线粒体生物发生与 HF

HF 是由心肌细胞长期代偿性肥大导致的心肌细胞死亡和心脏不可逆损伤进展而来, 可分为射血分数保留的心力衰竭 (HFpEF)、射血分数中间值的心力衰竭 (HFmrEF) 和射血分数降低的心力衰竭 (HFrEF), 是 CVD 的终末期^[26]。随着年龄增长, 线粒体生物发生减少, 无法及时生成新的线粒体和修复损伤的线粒体, 导致呼吸链复合体活性降低、ATP 产生减少、ROS 形成增加。Yue 等^[27] 的动物实验发现, 机械应力过载可通过抑制 *Dnm1* 基因 (编码线粒体裂变因子) 和线粒体融合蛋白 1 (Mfn1) 共表达诱导 Yes 相关蛋白 (YAP) 活化, 导致线粒体生物发生受损, 抑制 YAP 为治疗 HF 的药物研究提供了新方向。有研究发现, 氧化应激可激活共济失调毛细血管扩张突变 (ATM) 蛋白介导的 DNA 损伤反应 (DDR) 途径, 引起 La 核糖核蛋白结构域家族成员 7 (LARP7) 降解, LARP7 表达下调或突变可抑制 SIRT1 表达, 引起 PGC-1 α 乙酰化并损伤线粒体生物发生和能量代谢, 最终导致心脏功能受损和 HF^[28]。抑制 ROS-ATM-LARP7-SIRT1 分子途径的异常激活, 可以维持心脏能量代谢和功能稳态。研究表明, 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂可以促进营养剥夺相关信号转导来诱导线粒体生物发生, 以保护发生 HF 的心脏^[29]。人参皂苷可调节 TANK 结合激酶 1 (TBK1) -AMPK 信号通路促进脂肪细胞释放网膜素, 而网膜素可以通过抑制无翅型 MMTV 整合位点家族成员 5A (WNT5A) /Ca²⁺ 改善线粒体生物发生功能, 进而改善心肌缺血损伤信号通路^[30]。聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制剂通过调控 AMPK/ 环磷腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) /PGC-1 α 途径增强线粒体生物

发生,抑制心肌纤维化,最终保护 HF 心脏^[31]。

2.4 线粒体生物发生与其他CVD

除上述疾病外,线粒体生物发生还与高血压、心肌病、心肌梗死等进展相关。AMPK/SIRT1 异常的信号转导引起线粒体生物发生损伤是参与高血压发生的潜在机制,这为线粒体生物发生成为 CVD 治疗的潜在靶点提供有力依据^[32]。线粒体生物发生受损可能造成 TFAM 表达减少和 mtDNA 水平降低,增加马凡综合征患者发生主动脉瘤风险^[33]。心脏纤维化与 CVD 的进展和慢性损伤有关,酮体 β -羟基丁酸 (β -OHB) 可通过促进 SIRT7 过表达来抑制线粒体生物发生,诱导心脏纤维化^[34]。研究发现,天然 SIRT1 激活剂白藜芦醇激活 SIRT1 后可促进心脏 AMPK 活化和 PGC-1 α 脱乙酰化,改善线粒体功能并促进线粒体生物发生,从而抑制心肌纤维化和心脏重构,这提示天然产物中的活性成分可能成为调节线粒体生物发生的潜在治疗药物^[35]。

3 小结

线粒体生物发生有助于受损线粒体的替换和修复,促进线粒体生物发生可能是治疗 CVD 的新途径。因此,进一步探索有关线粒体生物发生影响线粒体稳态、治疗 CVD 的机制研究至关重要。如何通过调控线粒体生物发生进而减轻 CVD 早期线粒体功能障碍仍是难点。

参 考 文 献

- [1] Peoples JN, Saraf A, Ghazal N, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(12):1-13.
- [2] Wilcox NS, Amit U, Reibel JB, et al. Cardiovascular disease and cancer: shared risk factors and mechanisms[J/OL]. *Nat Rev Cardiol*, 2024[2024-04-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38600368/>.
- [3] Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10226):795-808.
- [4] Piñeiro DJ, Codato E, Mwangi J, et al. Accelerated reduction in global cardiovascular disease is essential to achieve the Sustainable Development Goals[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(9):577-578.
- [5] Redfern J, Tu Q, Hyun K, et al. Mobile phone text messaging for medication adherence in secondary prevention of cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2024, 3(3):CD011851.
- [6] Liu Y, Huang YJ, Xu C, et al. Mitochondrial dysfunction and therapeutic perspectives in cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):16053.
- [7] XiaD, Liu Y, Wu P, et al. Current advances of mitochondrial dysfunction and cardiovascular disease and promising therapeutic strategies[J]. *Am J Pathol*, 2023, 193(10):1485-1500.
- [8] Tahrir FG, Langford D, Amini S, et al. Mitochondrial quality control in cardiac cells: mechanisms and role in cardiac cell injury and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):8122-8133.
- [9] Zhao T, Zhang JJ, Lei H, et al. NRF1-mediated mitochondrial biogenesis antagonizes innate antiviral immunity[J]. *EMBO J*, 2023, 42(16):e113258.
- [10] Dorn GW2nd, Vega RB, Kelly DP. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(19):1981-1991.
- [11] Vega RB, Horton JL, Kelly DP. Maintaining ancient organelles: mitochondrial biogenesis and maturation[J]. *Circ Res*, 2015, 116(11):1820-1834.
- [12] Popov LD. Mitochondrial biogenesis: an update[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9):4892-4899.
- [13] Bouchez C, Devin A. Mitochondrial biogenesis and mitochondrial reactive oxygen species (ROS): a complex relationship regulated by the cAMP/PKA signaling pathway[J]. *Cells*, 2019, 8(4):287.
- [14] Wu Z, Puigserver P, Andersson U, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1[J]. *Cell*, 1999, 98(1):115-124.
- [15] Malik N, Ferreira BI, Hollstein PE, et al. Induction of lysosomal and mitochondrial biogenesis by AMPK phosphorylation of FNIP1[J]. *Science*, 2023, 380(6642):eabj5559.
- [16] Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10):1630-1645.
- [17] Li AQ, Gao M, Liu BL, et al. Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5):444.
- [18] Vyas HS, Jadeja RN, Vohra A, et al. CORM-A1 alleviates pro-atherogenic manifestations via miR-34a-5p downregulation and an improved mitochondrial function[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(5):997.
- [19] Sazonova MA, Sinyov VV, Ryzhkova AI, et al. Role of mitochondrial genome mutations in pathogenesis of carotid atherosclerosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:6934394.
- [20] Li P, Xie CL, Zhong JK, et al. Melatonin attenuates ox-LDL-induced endothelial dysfunction by reducing ER stress and inhibiting JNK/Mff signaling[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:5589612.
- [21] Ala M, Eftekhari SP. Target sestrin2 to rescue the damaged organ: mechanistic insight into its function[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8790369.
- [22] Pedriali G, Ramaccini D, Bouhamida E, et al. Perspectives on mitochondrial relevance in cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:1082095.
- [23] Kwong JQ, Davis J, Baines CP, et al. Genetic deletion of the mitochondrial phosphate carrier desensitizes the mitochondrial permeability transition pore and causes cardiomyopathy[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(8):1209-1217.

- [24] Qi X, Wang J. Melatonin improves mitochondrial biogenesis through the AMPK/PGC1 α pathway to attenuate ischemia/reperfusion-induced myocardial damage[J]. Aging(Albany NY), 2020, 12(8):7299-7312.
- [25] Sun L, Zhao M, Yu XJ, et al. Cardioprotection by acetylcholine: a novel mechanism via mitochondrial biogenesis and function involving the PGC-1 α pathway[J]. J Cell Physiol, 2013, 228(6):1238-1248.
- [26] Vásquez-Trincado C, García-Carvajal I, Pennanen C, et al. Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease[J]. J Physiol, 2016, 594(3):509-525.
- [27] Yue P, Zhang Y, Liu L, et al. Yap1 modulates cardiomyocyte hypertrophy via impaired mitochondrial biogenesis in response to chronic mechanical stress overload[J]. Theranostics, 2022, 12(16):7009-7031.
- [28] Yu HJ, Zhang F, Yan PY, et al. LARP7 protects against heart failure by enhancing mitochondrial biogenesis[J]. Circulation, 2021, 143(20):2007-2022.
- [29] Packer M. SGLT2 inhibitors: role in protective reprogramming of cardiac nutrient transport and metabolism[J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(7):443-462.
- [30] Sanches-Silva A, Testai L, Nabavi SF, et al. Therapeutic potential of polyphenols in cardiovascular diseases: regulation of mTOR signaling pathway[J]. Pharmacol Res, 2020, 152:104626.
- [31] Horvath O, Ordog K, Bruszt K, et al. BGP-15 protects against heart failure by enhanced mitochondrial biogenesis and decreased fibrotic remodelling in spontaneously hypertensive rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021:1250858.
- [32] Chao YM, Wu KLH, Tsai PC, et al. Anomalous AMPK-regulated angiotensin AT1R expression and SIRT1-mediated mitochondrial biogenesis at RVLM in hypertension programming of offspring to maternal high fructose exposure[J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1):68.
- [33] Oller J, Gabandé-Rodríguez E, Ruiz-Rodríguez MJ, et al. Extracellular tuning of mitochondrial respiration leads to aortic aneurysm[J]. Circulation, 2021, 143(21):2091-2109.
- [34] Xu S, Tao H, Cao W, et al. Ketogenic diets inhibit mitochondrial biogenesis and induce cardiac fibrosis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):54.
- [35] Fan SW, Hu YH, You YP, et al. Role of resveratrol in inhibiting pathological cardiac remodeling[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:924473.

(收稿:2023-10-10 修回:2024-05-05)

(本文编辑:王群)

(上接第 199 页)

- [14] Stempien-Otero A, Kim DH, Davis J. Molecular networks underlying myofibroblast fate and fibrosis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 97:153-161.
- [15] Zhu Y, Pan W, Yang T, et al. Upregulation of circular RNA CircNFIB attenuates cardiac fibrosis by sponging miR-433[J]. Front Genet, 2019, 10:564.
- [16] Deng Y, Wang J, Xie G, et al. Circ-HIPK3 strengthens the effects of adrenaline in heart failure by MiR-17-3p - ADCY6 axis[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(11):2484-2496.
- [17] Pang P, Si W, Wu H, et al. The circular RNA circHelz enhances cardiac fibrosis by facilitating the nuclear translocation of YAP1[J]. Transl Res, 2023, 257:30-42.
- [18] Garikipati VNS, Verma SK, Cheng Z, et al. Circular RNA CircFndc3b modulates cardiac repair after myocardial infarction via FUS/VEGF-A axis[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):4317.
- [19] Si X, Zheng H, Wei G, et al. CircRNA Hipk3 induces cardiac regeneration after myocardial infarction in mice by binding to notch1 and miR-133a[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 21:636-655.
- [20] Huang S, Li X, Zheng H, et al. Loss of super-enhancer-regulated circRNA Nfix induces cardiac regeneration after myocardial infarction in adult mice[J]. Circulation, 2019, 139(25):2857-2876.
- [21] Yu L, Liang YB, Zhang MZ, et al. Extracellular vesicle-derived circCEBPZOS attenuates postmyocardial infarction remodeling by promoting angiogenesis via the miR-1178-3p/PDPK1 axis[J]. Commun Biol, 2023, 6(1):133.
- [22] Tian MH, Xue JJ, Dai CY, et al. CircSLC8A1 and circNFIX can be used as auxiliary diagnostic markers for sudden cardiac death caused by acute ischemic heart disease[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):4695.
- [23] Zhao ZZ, Li XJ, Gao CY, et al. Peripheral blood circular RNA hsa_circ_0124644 can be used as a diagnostic biomarker of coronary artery disease[J]. Sci Rep, 2017, 7:39918.
- [24] Yang W, Sun L, Cao X, et al. Detection of circRNA biomarker for acute myocardial infarction based on system biological analysis of RNA expression[J]. Front Genet, 2021, 12:686116.
- [25] Salgado-Somoza A, Zhang L, Vausort M, et al. The circular RNA MICRA for risk stratification after myocardial infarction[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2017, 17:33-36.
- [26] Zhou QL, Boeckel JN, Yao JH, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction using a combination of circulating circular RNA cZNF292 and clinical information based on machine learning[J]. MedComm (2020), 2023, 4(3):e299.

(收稿:2023-07-15 修回:2024-03-28)

(本文编辑:王群)