

线粒体结构和功能障碍在扩张型心肌病中的作用

秦一丁 侯晓晴 公晓雨 夏琳惠 鲁雪仪 夏勇 栗方芝

【摘要】 扩张型心肌病 (DCM) 是引起心力衰竭、心律失常和猝死的常见疾病,发病机制未明,其中线粒体结构和功能异常与 DCM 密切相关。该文介绍线粒体氧化磷酸化和线粒体 DNA 异常参与调控 DCM 的机制,并探讨线粒体异常相关 DCM 的治疗策略。

【关键词】 扩张型心肌病;线粒体;氧化磷酸化;线粒体 DNA

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2025.01.005

扩张型心肌病 (DCM) 是以心室扩大、心肌纤维化为主要特征的异质性心肌病,临床表现为进行性心力衰竭 (心衰)、心律失常及血栓栓塞等^[1]。DCM 病因复杂多样,有研究发现,线粒体结构和功能障碍已成为 DCM 发病的关键因素^[2]。

1 线粒体参与调控DCM的机制

1.1 氧化磷酸化功能障碍

氧化磷酸化 (OXPHOS) 发生在真核细胞线粒体内膜或原核细胞胞质中,通过使用呼吸链物质氧化产生的能量,参与二磷酸腺苷与无机磷酸合成三磷酸腺苷 (ATP) 的过程^[3]。心脏是体内代谢需求最高的器官,心肌所需的 ATP 中 90% 以上来自线粒体 OXPHOS 途径^[4-5]。Arbustini 等^[6]发现,DCM 患者的心肌细胞线粒体呼吸链出现功能障碍。有研究在 DCM 小鼠心脏模型中进一步发现,线粒体呼吸链 OXPHOS 出现功能障碍^[7]。

作为线粒体 OXPHOS 解耦联剂,吡格列酮能降低 OXPHOS 效率,激活线粒体通透性转换孔 (mPTP),促使 Ca^{2+} 持续进入细胞质,引发细胞钙超载,导致心肌纤维化,诱导 DCM 发生^[8-9]。当线粒体出现过度融合且自噬障碍时,OXPHOS 功能受到抑制,进一步诱导 DCM 发生。小鼠核心昼夜节律基因 *Bmal1* 缺失会导致 DCM, Li 等^[10]构建了 *BMAL1* 基因敲除的人胚胎干细胞体外模型,发现线粒体融合蛋白 2 (Mfn2) 表达水平显著增加,线粒体自噬相关蛋白 B 细胞淋巴瘤 -2 (Bcl-2) 腺病毒

E1B 19kDa 相关蛋白 3 (BNIP3)、线粒体自噬伴侣蛋白 SQSTM1 与其靶向的微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 表达水平降低,线粒体出现自噬功能障碍,影响心肌细胞的氧化代谢功能,导致心肌细胞凋亡增加,发生 DCM。

线粒体伴侣蛋白热休克蛋白家族 D 成员 1 (HSPD1) 在维持细胞蛋白质的完整性、控制线粒体蛋白质运输和维持,以及协助线粒体 DNA (mtDNA) 复制方面发挥关键作用。Enomoto 等^[11]研究发现,DCM 患者心肌细胞中 HSPD1 顶端结构域发生点突变,导致 HSPD1 表达上调,使线粒体复合物 IV 活性降低,活性氧 (ROS) 产生增多,心肌细胞线粒体自噬作用增强。过量的 ROS 可引起氧化还原失衡,ATP 合成障碍和氧化应激发生,最终导致心肌细胞损伤和 DCM^[12-13]。见图 1。

1.2 mtDNA 突变

mtDNA 突变可损害心肌细胞 OXPHOS 与呼吸链的正常功能,导致线粒体 ATP 生成减少、ROS 生成增多,最终造成慢性心衰^[13]。约 1/4 线粒体异常的 DCM 患者的心肌细胞存在 mtDNA 突变,原发性 DCM 患儿的外周血中也存在 mtDNA 点突变^[14]。在哺乳动物不育系 20 样激酶 1 (Mst1) 转基因小鼠心脏中,mtDNA 编码形成的 mRNA 和加工修饰编码后形成的核糖体 RNA (rRNA)、转运 RNA (tRNA) 水平显著降低,影响线粒体蛋白质转录,造成线粒体功能障碍,导致 DCM^[7]。

FUN14 结构域包含蛋白 1 (FUNDCl) 属于线粒体膜蛋白,对维持线粒体的完整性具有重要调节作用。Bi 等^[15]在 DCM 患者和阿霉素诱导小鼠的心脏组织中发现,心肌细胞 FUNDCl 表达

基金项目:山东省泰山学者青年专家项目 (tsqn201909147)

作者单位:272067 济宁医学院临床医学院 (秦一丁,鲁雪仪,侯晓晴,公晓雨,夏琳惠),医药工程学院 (夏勇);261500 潍坊市人民医院呼吸与危重症医学科 (栗方芝)

通信作者:栗方芝, E-mail: lifangzhixi@126.com

下调,胞内形成大量泛凋亡相关蛋白和泛凋亡小体 (PANoptosome)。同时心肌细胞的 mtDNA 释放到细胞质中,激活双链 DNA 感应器黑色素瘤缺乏因子 2 (AIM2),形成分子支架 AIM2-PANoptos,并招募参与坏死、焦亡和细胞凋亡的关键因子进行耦联和结合,促使受体相互作用丝氨酸苏氨酸激酶 (RIPK) 3、RIPK1、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) -8、Fas 相关死亡结构域蛋白等蛋白质组

装成 PANoptosome 复合体。这一过程启动了心肌细胞程序性细胞死亡模式 PANoptosis,导致心肌细胞的坏死和凋亡^[16]。与对照组比较,携带 tRNA 突变基因的患者 mtDNA 拷贝数水平更低^[17]。mtDNA 拷贝数水平与氧化应激和线粒体膜电位变化相关。mtDNA 拷贝数水平降低可抑制线粒体转录,下调 OXPHOS 相关蛋白水平,最终导致心衰^[18-19]。见图 2。

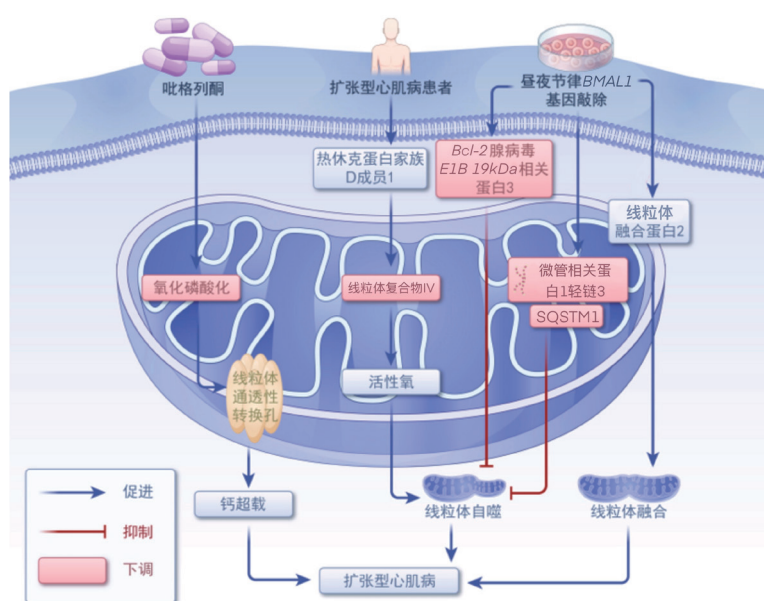


图1 线粒体OXPHOS功能障碍参与调控DCM的机制

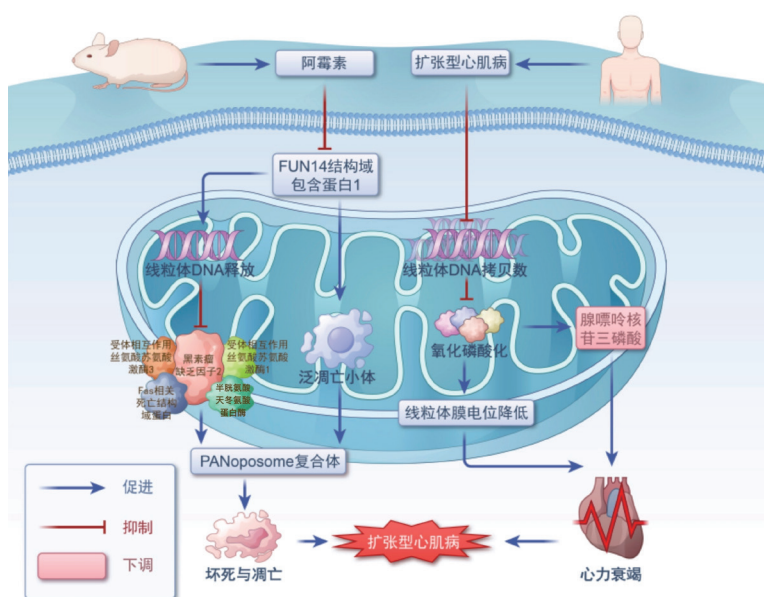


图2 mtDNA突变参与调控DCM的机制

2 DCM的治疗

DCM 发病机制复杂,目前缺乏特异性治疗方

法。沙库巴曲缬沙坦、SS-31 肽、二烯丙基硫醚 (DAS) 和褪黑素等可改善 DCM 症状。

2.1 沙库巴曲缬沙坦

沙库巴曲缬沙坦是用于治疗心衰的新型药物,能抑制心肌氧化应激,保护心脏。体外研究结果表明,沙库巴曲缬沙坦通过沉默 *Mfn2* 基因表达,抑制线粒体 ROS 生成和氧化应激,调控线粒体融合,保护心肾功能^[20],由此推测沙库巴曲缬沙坦同样可以用于治疗 DCM。

2.2 SS-31 肽

SS-31 肽是芳香阳离子肽抗氧化剂,可靶向调节线粒体内膜呼吸链,抑制 ROS 生成和 caspase-3 激活,保护线粒体结构和功能,进而改善心肌肥厚、舒张功能障碍和纤维化^[21-22]。Lee 等^[23]研究发现,SS-31 肽通过促进年龄相关蛋白沉默信息调节因子 (SIRT) 1 和 SIRT3 表达、抑制氧化应激以维持线粒体完整性,有效保护心肌。Yeh 等^[24]在阿霉素诱导的 DCM 大鼠中发现,早期联合应用 SS-31 和沙库巴曲缬沙坦能显著降低左室心肌自噬与凋亡相关的生物标志物水平,改善心肌纤维化程度,其疗效优于任一药物单独使用。

2.3 DAS

细胞色素 P450 家族 2 亚家族 E 成员 1 (CYP2E1) 在高血压、心肌缺血和 DCM 等心脏疾病中表达上调^[25-26]。CYP2E1 是线粒体生成 ROS 及活性氮的主要酶,敲低 DCM 小鼠内源性 *CYP2E1* 可有效改善 DCM 的病理表现,提示敲除 *CYP2E1* 或使用 CYP2E1 抑制剂是治疗 DCM 的重要方向^[27-28]。

DAS 是 CYP2E1 的选择性抑制剂, Pang 等^[13]使用 DAS 治疗携带 cTnT R141W 突变的稀有型 DCM 小鼠模型,发现 DAS 能有效改善 DCM 的多种表型,包括心腔扩张、心室壁变薄、心肌纤维化、肌原纤维构造异常及心室射血功能下降等。此外, DAS 还能抑制 ROS 生成及 caspase-3 激活,减少细胞色素 C 释放,抑制心肌细胞凋亡。

2.4 褪黑素

褪黑素是调控昼夜节律的神经激素,可抑制心肌细胞内 ROS 生成^[29]。研究表明,DCM 患者血清褪黑素水平显著下降,与心肌损伤发生相关^[30]。Odinokova 等^[31]研究发现,褪黑素能增强急性心衰大鼠心肌细胞线粒体呼吸链相关蛋白活性,抑制 mPTP 开放,促进 ATP 生成并抑制 ROS 蓄积,减轻心肌细胞损伤。对阿霉素诱导的 DCM 大鼠模型应用褪黑素治疗,可逆转心肌细胞线粒体结构破坏,提高细胞色素 C 表达水平,降低烟酰胺腺嘌呤二核

苷酸磷酸氧化酶 (NOX) 1、NOX2 与 caspase-3 蛋白表达水平,抑制氧化应激,减少心肌细胞凋亡,改善心室重构^[32]。此外,褪黑素还可通过调控腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)、SIR1/核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 等信号通路抑制氧化应激,改善线粒体损伤,保护心肌细胞^[33-34]。

3 小结

线粒体 OXPHOS 功能障碍通过细胞钙超载、线粒体自噬异常与线粒体融合增强等机制,参与 DCM 的发生和进展。此外,mtDNA 突变导致的拷贝数降低可影响线粒体 OXPHOS 和蛋白质转录,参与调控 DCM。应用沙库巴曲缬沙坦和 SS31 进行早期干预,或利用 DAS 减少 CYP2E1 与 ROS 产生,可以有效改善 DCM。近年来线粒体移植技术、干细胞疗法及基因编辑技术等均能改善线粒体结构和功能,有望为治疗 DCM 提供新思路^[35-37]。目前基于线粒体的治疗多集中于单一作用靶点,药物临床试验相关研究尚不完善,以线粒体为靶点治疗 DCM 的分子机制有待更深入地研究。

参 考 文 献

- [1] Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5 517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure[J]. Am Heart J, 2002, 143(3):398-405.
- [2] Wang XQ, Zhang X, Cao K, et al. Cardiac disruption of SDHAF4-mediated mitochondrial complex II assembly promotes dilated cardiomyopathy[J]. Nat Commun, 2022, 13(1):3947.
- [3] Stoldt S, Wenzel D, Kehrein K, et al. Spatial orchestration of mitochondrial translation and OXPHOS complex assembly[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(5):528-534.
- [4] Mason FE, Pronto JRD, Alhussini K, et al. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation[J]. Basic Res Cardiol, 2020, 115(6):72.
- [5] Rabinovich-Nikitin I, Rasouli M, Reitz CJ, et al. Mitochondrial autophagy and cell survival is regulated by the circadian *Clock* gene in cardiac myocytes during ischemic stress[J]. Autophagy, 2021, 17(11):3794-3812.
- [6] Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, et al. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy[J]. Am J Pathol, 1998, 153(5):1501-1510.
- [7] Wu W, Ziemann M, Huynh K, et al. Activation of Hippo signaling pathway mediates mitochondria dysfunction and dilated cardiomyopathy in mice[J]. Theranostics, 2021, 11(18):8993-9008.
- [8] Kharechkina ES, Nikiforova AB, Belosludtsev KN, et al. Pioglitazone is a mild carrier-dependent uncoupler of oxidative phosphorylation and a modulator of mitochondrial permeability transition[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(10):1045.

- [9] Shankar TS, Ramadurai DKA, Steinhurst K, et al. Cardiac-specific deletion of voltage dependent anion channel 2 leads to dilated cardiomyopathy by altering calcium homeostasis[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):4583.
- [10] Li EM, Li XY, Huang J, et al. BMAL1 regulates mitochondrial fission and mitophagy through mitochondrial protein BNIP3 and is critical in the development of dilated cardiomyopathy[J]. Protein Cell, 2020, 11(9):661-679.
- [11] Enomoto H, Mittal N, Inomata T, et al. Dilated cardiomyopathy-linked heat shock protein family D member 1 mutations cause up-regulation of reactive oxygen species and autophagy through mitochondrial dysfunction[J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(4):1118-1131.
- [12] Shadel GS, Horvath TL. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis[J]. Cell, 2015, 163(3):560-569.
- [13] Pang S, Dong W, Liu N, et al. Diallyl sulfide protects against dilated cardiomyopathy via inhibition of oxidative stress and apoptosis in mice[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(6):852.
- [14] 李文, 马沛然, 汪翼, 等. 扩张型心肌病患儿线粒体DNA点突变研究[J]. 实用儿科临床杂志, 2001, 16(1):1-2.
- [15] Bi YG, Xu HX, Wang X, et al. FUNDC1 protects against doxorubicin-induced cardiomyocyte PANoptosis through stabilizing mtDNA via interaction with TUFM[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(12):1020.
- [16] Samir P, Malireddi RKS, Kanneganti TD. The PANoptosome: a deadly protein complex driving pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis)[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10:238.
- [17] Qi YJ, Wu ZH, Bai YB, et al. Screening for mitochondrial tRNA mutations in 318 patients with dilated cardiomyopathy[J]. Hum Hered, 2022, 87(1):1-11.
- [18] Tseng WW, Wei AC. Kinetic mathematical modeling of oxidative phosphorylation in cardiomyocyte mitochondria[J]. Cells, 2022, 11(24):4020.
- [19] Berry EA, Guergova-Kuras M, Huang LS, et al. Structure and function of cytochrome bc complexes[J]. Annu Rev Biochem, 2000, 69(1):1005-1075.
- [20] Yeh JN, Yue Y, Chu YC, et al. Entresto protected the cardiomyocytes and preserved heart function in cardiorenal syndrome rat fed with high-protein diet through regulating the oxidative stress and Mfn2-mediated mitochondrial functional integrity[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144:112244.
- [21] Zhao KS, Zhao GM, Wu DL, et al. Cell-permeable peptide antioxidants targeted to inner mitochondrial membrane inhibit mitochondrial swelling, oxidative cell death, and reperfusion injury[J]. J Biol Chem, 2004, 279(33):34682-34690.
- [22] Dai DF, Chen T, Szeto H, et al. Mitochondrial targeted antioxidant peptide ameliorates hypertensive cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(1):73-82.
- [23] Lee FY, Shao PL, Wallace CG, et al. Combined therapy with SS31 and mitochondria mitigates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9):2782.
- [24] Yeh JN, Sung PH, Chiang JY, et al. Early treatment with combination of SS31 and entresto effectively preserved the heart function in doxorubicin-induced dilated cardiomyopathic rat[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141:111886.
- [25] Lu D, Ma YW, Zhang W, et al. Knockdown of cytochrome P450 2E1 inhibits oxidative stress and apoptosis in the cTnT(R141W) dilated cardiomyopathy transgenic mice[J]. Hypertension, 2012, 60(1):81-89.
- [26] Guan FF, Yang XL, Li J, et al. New molecular mechanism underlying Myc-mediated cytochrome P450 2E1 upregulation in apoptosis and energy metabolism in the myocardium[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(1):e009871.
- [27] Kuzgun G, Başaran R, Arıoğlu İnan E, et al. Effects of insulin treatment on hepatic CYP1A1 and CYP2E1 activities and lipid peroxidation levels in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Diabetes Metab Disord, 2020, 19(2):1157-1164.
- [28] Santra S, Bishnu D, Dhali GK, et al. Expression of type I collagen in response to Isoniazid exposure is indirect and is facilitated by collateral induction of cytochrome P450 2E1: an in-vitro study[J]. PLoS One, 2020, 15(7):e0236992.
- [29] Tobeiha M, Jafari A, Fadaei S, et al. Evidence for the benefits of melatonin in cardiovascular disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:888319.
- [30] Misaka T, Yoshihisa A, Yokokawa T, et al. Plasma levels of melatonin in dilated cardiomyopathy[J]. J Pineal Res, 2019, 66(4):e12564.
- [31] Odinkova I, Baburina Y, Kruglov A, et al. Effect of melatonin on rat heart mitochondria in acute heart failure in aged rats[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6):1555.
- [32] Chua S, Lee FY, Chiang HJ, et al. The cardioprotective effect of melatonin and exendin-4 treatment in a rat model of cardiorenal syndrome[J]. J Pineal Res, 2016, 61(4):438-456.
- [33] Zhang W, Wang X, Tang YH, et al. Melatonin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via inhibiting oxidative stress, pyroptosis and apoptosis by activating Sirt1/Nrf2 pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 162:114591.
- [34] Zhang Y, Wang Y, Xu JN, et al. Melatonin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via improving mitochondrial fusion/mitophagy and activating the AMPK-OPA1 signaling pathways[J]. J Pineal Res, 2019, 66(2):e12542.
- [35] Zhang AL, Liu YY, Pan J, et al. Delivery of mitochondria confers cardioprotection through mitochondria replenishment and metabolic compliance[J]. Mol Ther, 2023, 31(5):1468-1479.
- [36] Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, et al. Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure: a phase 1/2 randomized controlled trial (RIMECARD trial [Randomized clinical trial of intravenous infusion umbilical cord mesenchymal stem cells on cardiopathy])[J]. Circ Res, 2017, 121(10):1192-1204.
- [37] Li JC, Xuan H, Kuang X, et al. Cas13b-mediated RNA targeted therapy alleviates genetic dilated cardiomyopathy in mice[J]. Cell Biosci, 2024, 14(1):4.

(收稿:2024-06-08 修回:2024-12-04)

(本文编辑:王群)