

# 维持线粒体质量对预防心肌缺血再灌注损伤的作用及机制

于云, 刘振兵\*

内蒙古医科大学鄂尔多斯临床医学院, 内蒙古 鄂尔多斯

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月2日

## 摘要

及时的再灌注治疗能够减少急性心肌梗死(AMI)患者的梗死面积, 但心肌血流恢复会引起心肌缺血再灌注损伤(MIRI), 反而会加重心脏结构破坏, 引起心肌细胞死亡, 致使心肌梗死(MI)灶范围扩大, 甚至引发心力衰竭(HF)。因此, 除了快速心肌再灌注外, 避免MIRI仍然是迫切需求。心肌细胞高度依赖线粒体的氧化代谢维持其正常功能。线粒体作为心肌细胞的能量代谢中心, 其质量维持对心肌细胞正常功能至关重要。本文总结了维持线粒体质量对预防心肌缺血再灌注损伤的作用及机制。

## 关键词

心肌缺血再灌注损伤, 线粒体生物发生, 线粒体自噬, 线粒体动力学

# The Role and Mechanism of Maintaining Mitochondrial Quality in Preventing Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury

Yun Yu, Zhenbing Liu\*

Ordos Clinical College of Medicine, Inner Mongolia Medical University, Ordos Inner Mongolia

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 2, 2026

## Abstract

Timely reperfusion therapy can reduce the infarct size of patients with acute myocardial infarction (AMI), but the recovery of myocardial blood flow will lead to myocardial ischemia-reperfusion

\*通讯作者。

文章引用: 于云, 刘振兵. 维持线粒体质量对预防心肌缺血再灌注损伤的作用及机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 879-885. DOI: 10.12677/acm.2026.1641318

**injury (MIRI), which will aggravate the destruction of heart structure, cause the death of myocardial cells, expand the scope of myocardial infarction (MI), and even lead to heart failure (HF). Therefore, in addition to rapid myocardial reperfusion, avoidance of MIRI remains an urgent need. Cardiomyocytes are highly dependent on the oxidative metabolism of mitochondria to maintain their normal function. As the energy metabolism center of cardiomyocytes, the quality maintenance of mitochondria is very important for the normal function of cardiomyocytes. This article summarizes the effect and mechanism of maintaining mitochondrial quality on preventing myocardial ischemia-reperfusion injury.**

## Keywords

**Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury, Mitochondrial Biogenesis, Mitochondrial Autophagy, Mitochondrial Dynamics**

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

心血管疾病是世界范围内最大的健康负担, 根据世界卫生组织(WHO)估计, 冠心病是人类致死、致残的主要原因[1]。心血管病(CVD)在我国城乡居民疾病死亡构成比中占首位, 且患病率仍处于持续上升阶段[2] [3]。急性心肌梗死(AMI)是造成患者残疾和死亡的主要疾病之一[4]。及时的介入治疗和溶栓治疗能够恢复冠状动脉血流, 减小患者心肌梗死面积, 广泛用于治疗急性心肌梗死。然而, 其疗效受到心肌缺血再灌注损伤(MIRI)的限制[5]。由于其发病机制复杂且缺乏合适的治疗靶点, 目前针对 MIRI 有效的干预措施很少[6]。

心肌细胞发挥正常功能需要消耗大量的能量, 维持正常的线粒体功能对此至关重要[7]。线粒体除了在 ATP 产生中发挥作用, 还参与钙稳态、活性氧(ROS)的产生、细胞信号传导等其他细胞功能, 并且是细胞凋亡和细胞死亡的关键调节因子。心肌缺血时, 由于氧和营养物质供应不足, 线粒体呼吸链功能受损, ATP 合成减少, 同时产生大量 ROS。再灌注时, 氧的突然恢复会导致 ROS 进一步爆发性生成, 超过线粒体自身的抗氧化能力, 造成线粒体膜脂质过氧化、蛋白质氧化损伤和 DNA 突变。这些损伤会破坏线粒体的正常结构和功能, 导致线粒体膜电位下降、通透性转换孔开放, 最终引发细胞凋亡或坏死[8]。由此产生的氧化应激是 MIRI 发生的关键机制, 可进一步导致细胞结构损伤及细胞死亡[9]。因此, 线粒体功能障碍和生物能量衰竭越来越被认为是许多心血管疾病(如心力衰竭或缺血再灌注损伤)的病理生理学核心[10]。线粒体质量控制系统(mitochondrial quality control, MQC)是调节线粒体内环境稳态的关键, 能够维持线粒体数量、形态、质量的相对稳定, 保证功能与结构的完整性, 是线粒体内环境稳态的根基[11]。MQS 的异常, 可能与额外的心肌细胞损伤有关[12]。因此, 探索 MQC 如何调控线粒体内环境稳态、维持线粒体质量对预防 MIRI 尤为重要。

## 2. 通过调控线粒体生物发生减轻 MIRI

现有的线粒体产生新线粒体的过程, 使线粒体保持结构、功能和数量的稳定[13]。线粒体生物发生的唯一调节因子是过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) [14], 与线粒体生成增加相关。当 MIRI 时, 机体通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)等信号通路, 上调 PGC-1 $\alpha$  的表达[15]。PGC-1 $\alpha$

通过与核呼吸因子 1 (NRF1)、核呼吸因子 2 (NRF2)等结合, 促进线粒体 DNA (mtDNA)的转录和复制, 增加线粒体数量和质量, 补充因损伤而减少的线粒体, 恢复线粒体功能[16]。此外, PGC-1 $\alpha$  还能调节线粒体的代谢功能和抗氧化能力, 增强心肌细胞对缺血再灌注损伤的抵抗能力。

Theodomir Dusabimana 及其团队发现川陈皮素(NOBI)是一种具有抗氧化、抗炎和抗癌活性的黄酮类化合物, 他们发现 NOBI 增加了控制自噬、线粒体动态和生物合成的蛋白表达, 特别是激活了 SIRT-1/FOXO3a 和 PGC-1 $\alpha$  途径, 能够在肝脏缺血再灌注损伤时, 减轻肝脏氧化损伤、炎症和细胞死亡, 改善了 C57BL/6 小鼠肝脏的缺血再灌注损伤[17]。同样, NOBI 能够在 MIRI 中发挥作用, 周宇飞等人使用 C57BL/6 小鼠通过冠状动脉结扎建立 MI 模型, 随后给予 NOBI (50 mg/kg/d)或对照剂治疗 3 周。结果表明 NOBI 通过上调 PPAR $\gamma$  和 PGC1 $\alpha$  减轻 MI 后的病理性心脏重塑, 干预改善了 MI 小鼠的心脏功能, 减少了心脏纤维化、凋亡和肥大[18]。15-羟过氧二十碳四烯酸(15-HpETE)被鉴定为触发心肌细胞铁死亡的中间代谢物。15-HpETE 通过促进 PGC-1 $\alpha$  与泛素连接酶环指蛋白 34 (RNF34)的结合, 导致其泛素依赖性降解, 从而抑制线粒体生物合成和异常线粒体形成。使用 15-脂氧合酶(Alox15)特异性抑制剂 ML351 可以增加 PGC-1 $\alpha$  蛋白水平, 抑制心肌细胞铁死亡, 保护受损心肌, 并恢复心脏功能。抑制 Alox15/15-HpETE 可能代表一种治疗心肌梗死再灌注损伤的潜在策略[19]。

目前, 越来越多的证据表明靶向线粒体生物发生的治疗策略可作为减轻心肌缺血再灌注损伤的手段。Zhuang 等[20]研究发现, 双特异性酪氨酸调节激酶 1B (DYRK1B)通过与 STAT3 转录因子直接结合以增加其磷酸化和核积累, 导致 PGC-1 $\alpha$  的下调, 特异性抑制剂抑制 DYRK1B 或 STAT3 活性, 有助于恢复线粒体生物能量学来恢复心脏功能。例如, Qian 及其团队[21]证明了赖氨酸脱甲基化酶 3A (KDM3A)作为氧传感器, 与 PGC-1 $\alpha$  结合, 当其受缺氧条件抑制时, 会导致线粒体生物发生减少。Zhang 等[22]研究发现, 激活 PGC-1 $\alpha$  的表达, 可以激活线粒体生物发生和自噬功能, 减少线粒体损伤, 减少心肌细胞的凋亡。褪黑素在病理条件下增加了 PGC-1 $\alpha$  的表达, 并促进线粒体的生物发生。褪黑素治疗 16 周能够减少线粒体裂变, 通过重新激活 SIRT6 和 AMPK-PGC-1 $\alpha$ -AKT 信号传导, 增强线粒体生物发生和线粒体自噬, 能够抑制 MIRI [23]。虽然线粒体生物合成对于心脏功能至关重要, 但过度的线粒体生物合成可能会导致线粒体功能障碍的加剧, 促进心力衰竭的发生和发展[24]。因此, 对于 PGC-1 $\alpha$  等线粒体生物合成调节因子的调控需要适度, 以避免可能的不良反应。

### 3. 通过促进线粒体自噬减轻 MIRI

适度的线粒体自噬可以帮助抑制过度的炎症反应并保护心肌细胞。经典的线粒体自噬途径由 PTEN 诱导激酶 1 (PINK1)和 E3 泛素连接酶(Parkin)介导。正常情况下, PINK1 持续从线粒体膜上被降解。当线粒体受损时, 膜电位下降, PINK1 在线粒体外膜上积累并激活 Parkin。Parkin 被招募到线粒体表面, 对线粒体膜蛋白进行泛素化修饰, 进而招募自噬受体, 如 p62、NDP52 等, 将受损线粒体包裹进自噬体, 最终与溶酶体融合并降解[25]。此外, PINK1/Parkin 非依赖性的线粒体自噬途径, 如 FUNDC1 介导的线粒体自噬, 在低氧等条件下, 激活线粒体自噬清除受损线粒体, 减少 ROS 产生, 抑制细胞凋亡, 保护心肌组织[26]。当线粒体功能受到干扰, 如受损线粒体清除不足或线粒体自噬过度激活时, MIRI 反而会加剧[27]。

NLRP3 炎症体是炎症反应中的关键调节蛋白, 其激活会导致炎症介质的释放, 适度激活线粒体自噬可以通过消除 NLRP3 激活的细胞内触发因素来抑制炎症反应[27]。白藜芦醇通过抑制 NLRP3 炎症体激活来保护线粒体, 并增强自噬。Chang 及其团队[28]使用 J774A.1 巨噬细胞系和小鼠模型进行实验, 发现白藜芦醇通过激活 p38 信号通路诱导自噬, 抑制 NLRP3 炎症体激活。此外, Zheng 及其团队[29]使用新生大鼠心肌细胞(H/R 模型)来模拟 MIRI, 分析 Sirt1 和 Sirt3 的去乙酰化活性以及 FoxO1 和 FoxO3a 的蛋白表达水平, 发现白藜芦醇通过激活 Sirt1 和 Sirt3 来增强线粒体生物合成和功能, 通过 Sirt1/Sirt3-Mfn2-

Parkin-PGC-1 $\alpha$  信号通路改善 MIRI 中的线粒体质量控制和能量代谢。这些发现为白藜芦醇作为 MIRI 治疗的潜在策略提供了实验依据。

双参宁心胶囊(SSNX)其活性成分如人参皂苷 Rg1 和 Rd 与配体蛋白 AMPK 亲和力较高, 通过 AMPK/PGC-1 $\alpha$ /Nrf1 通路促进线粒体生物发生, 增加合成新的线粒体; 通过 AMPK/ULK1/FUNDC1 通路抑制线粒体自噬, 减少过度的线粒体清除, 能够减轻线粒体嵴结构破坏、减轻线粒体水肿情况[30]。此外, 贾飞凡及其团队将 30 头健康雄性巴马小型猪, 随机分为假手术组、模型组、阳性药组、SSNX 预防治疗组和 SSNX 治疗组, 通过介入球囊阻断心脏冠脉左前降支近端血流制备 MIRI 模型, SSNX 预防治疗组和治疗组分别在术前和术后给予 SSNX, 发现 SSNX 能够通过调控线粒体自噬, 抑制 PINK1/Parkin 通路, 减少心肌细胞凋亡和线粒体损伤, 改善了 MIRI 小型猪的心功能, 对心肌损伤具有明确的保护作用[31]。尽管这些药物在实验研究中显示出了积极的效果, 但它们在临床应用中的效果仍需要通过更多的临床试验来验证。此外, 药物的剂量、给药时间和个体差异等因素都可能影响治疗效果, 如临床 AMI 患者常合并糖尿病、高血压等, 可能削弱干预效果。因此, 未来的研究需要进一步探索这些药物在 MIRI 治疗中的最佳应用策略。

#### 4. 通过线粒体融合和裂变减轻 MIRI

线粒体的融合和裂变是线粒体质量控制的关键过程, 影响线粒体网络的稳定性和功能。线粒体融合能够整合线粒体内容物, 修复受损的线粒体, 恢复线粒体膜电位, 促进 ATP 合成[32]。它由视神经萎缩蛋白 1 (OPA1)和线粒体融合蛋白/2 (Mfn1/2)介导, 它们分别诱导线粒体内膜(IMM)和线粒体外膜(OMM)融合。线粒体分裂主要由 GTP 结合蛋白 DRP1 (Dynamin-related protein 1)介导, DRP1 抑制剂, 显示出治疗心血管疾病的潜力[33]。心肌缺血再灌注时, Drp1 被招募到线粒体表面, 通过寡聚化形成环状结构, 缢裂线粒体[34]。适度的线粒体分裂可去除受损的线粒体片段, 过度的线粒体分裂则会导致线粒体碎片化, 破坏线粒体网络结构, 降低 ATP 合成效率, 增加 ROS 产生, 反而促进细胞凋亡。研究表明, 在心肌缺血再灌注模型中, 抑制 Drp1 的过度激活可减轻线粒体损伤和心肌细胞凋亡[35]。刘蕙文及其团队发现抑制人诱导多能干细胞来源心肌细胞(hiPSC-CMs)中 PINK1 的表达, 会造成线粒体碎裂, 损害线粒体功能, 降低 hiPSC-CMs 成熟度。PINK1 活性激活则可促进线粒体融合, 增强线粒体功能, 促进 hiPSC-CMs 成熟; 通过逆转抑制 PINK1 表达造成的线粒体结构破损和功能障碍, 是促进干细胞来源心肌细胞成熟以及治疗心脏疾病的关键[36]。此外, Chayodom Maneechote 及其团队在大鼠缺血前、缺血期间及再灌注开始时, 通过静脉注射给予线粒体融合促进剂(M1) (2 mg/kg)或 M1 (2 mg/kg)与线粒体裂变抑制剂(Mdivi-1) (1.2 mg/kg)的联合治疗, 发现 M1 单独治疗或与 Mdivi-1 联合治疗均显著减少了心肌梗死面积、左心室功能障碍、心律失常[37]。李清晖等人通过结扎小鼠心脏左前降支制作急性心肌缺血模型, 将 140 只 C57 小鼠随机分为 4 组: 假手术组、假手术 + Mdivi-1 组、缺血组、Mdivi-1 组。通过测定超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、三磷酸腺苷(ATP)、ROS、心肌损伤标志物, 观察心肌及细胞线粒体形态, 研究 Mdivi-1 的保护作用。发现 Mdivi-1 能显著减轻心肌线粒体结构及功能损伤, 缩小心肌细胞周围损伤带, 提高缺血心肌组织中 ATP 合成能力并减轻氧化应激水平, 表现为 ATP 增加 50.3%、SOD 上升 65.4%、ROS 下降 1.2 倍、MDA 下降 26.2% [38]。各种生物材料, 如脂质体、微针、心脏贴片和水凝胶, 已被研究能够通过靶向消除 ROS 来保护心脏缺血/再灌注损伤, 如治疗性分子递送可以靶向 ROS 水平异常的疾病部位[39]。Ayako Ishikita 的团队发现通过纳米粒子介导的药物递送 Mdivi1 可以保护心脏免受 IR 损伤, 他们制备了含有 Mdivi1 的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒子(Mdivi1-NP), 与单独的 Mdivi1 相比, Mdivi1-NP 预处理更能降低过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)诱导的大鼠新生心肌细胞死亡, 具有更低的半最大有效浓度(EC<sub>50</sub>)和更高最大效应[40]。这些研究为硒纳米材料在心肌缺血损伤治疗中的应用提供了重要的见解, 可能促进更

先进治疗方法的发展。

## 5. 通过线粒体蛋白质组的质量控制减轻 MIRI

在 MIRI 中, 特定的线粒体蛋白质表达会发生变化。线粒体未折叠蛋白反应(UPRmt)是一种蛋白质应激反应, 在线粒体内大量未折叠或错误折叠蛋白积累时被激活, 增加一系列分子伴侣和蛋白酶的表达, 维持线粒体蛋白的稳态和功能[41]。适度激活 UPRmt 有助于去除或修复受损的线粒体蛋白, 以维持能量供应、减少 ROS 释放并阻止线粒体促凋亡因子的释放或激活。CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)、 $\alpha$  雌激素受体(ER $\alpha$ )作为转录因子介导的 UPRmt 通路的药物可能有助于改善线粒体功能; 线粒体去乙酰化酶(SIRT3)是一种线粒体定位的 NAD 依赖性脱乙酰化酶, 通过脱乙酰化超氧化物歧化酶 2 (SOD2)和其他抗氧化酶, 增强线粒体的抗氧化能力, 减少活性氧(ROS)的产生, 还能通过影响线粒体蛋白的乙酰化状态, 参与线粒体蛋白的稳定性和功能, 从而维持线粒体蛋白质的稳态, 有助于改善心功能。这一整合策略通过同时调控 UPRmt、抗氧化防御和能量代谢, 为 MIRI 治疗提供了多维度干预思路。未来需在大型动物模型中验证其安全性和协同效应。

研究发现, 四氢大麻酚能够激活 UPRmt, 并通过 PGC-1 $\alpha$ /ATF5 途径改善线粒体功能, 减少 ROS 产生, 从而通过抗氧化作用预防病理性心脏肥大和减少氧化应激。胆碱通过 SIRT3-AMPK 通路调节代谢重塑和 UPRmt, 改善小鼠线粒体相关的心肌肥厚[42]。线粒体通透性过渡孔(mPTP)的开放通常被认为是一种病理事件[10]。mPTP 的瞬时(可逆)开放可以保护细胞免受氧化损伤, 并使 Ca<sup>2+</sup>离子从线粒体基质和细胞信号传导中流出。然而, 长期(不可逆)开放会诱导导致细胞死亡的过程[43]。环孢素 A (CsA)是一种已知的 mPTP 抑制剂, 对 mPTP 的开放具有明显的抑制作用, 因此在心肌缺血再灌注损伤治疗中显示出潜力[44]。活性氧(ROS)可以增加 mPTP 的开放, 增强细胞的抗氧化防御系统可以减少 ROS 的产生, 从而保护线粒体免受氧化损伤, 维持 mPTP 的稳定状态[45]。此外, 线粒体的分裂和融合过程也影响 mPTP 的状态。

线粒体质量控制并非各组分独立运作的简单叠加, 而是一个高度整合的动态网络系统。在 MIRI 的不同阶段, 生物发生、自噬、动力学及蛋白质质量控制等过程通过复杂的信号串扰实现协同调控, 形成层级化的应激响应机制[46]。缺血应激诱导的线粒体过度分裂不仅是损伤表现, 更是启动选择性清除的必要步骤。PGC-1 $\alpha$  驱动的生物发生补充新线粒体, 自噬清除受损组分, 二者通过“合成-降解”平衡维持质量稳态[47]。目前, 针对维持线粒体质量预防 MIRI 的研究取得了一定进展, 但仍面临诸多挑战。在临床应用方面, 如何精准调控线粒体动力学、线粒体自噬和线粒体生物发生, 使其在治疗心肌缺血再灌注损伤中发挥最佳效果, 同时避免副作用, 是有待解决的问题。若是能通过多种机制、多靶点来提高治疗的精准性和有效性, 可能成为未来治疗策略的新方向。

## 基金项目

国家自然科学基金资助项目(81860053); 鄂尔多斯市重点研发计划项目(YF20232301)。

## 参考文献

- [1] Hausenloy, D.J. and Yellon, D.M. (2013) Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: A Neglected Therapeutic Target. *Journal of Clinical Investigation*, **123**, 92-100. <https://doi.org/10.1172/jci62874>
- [2] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2023》要点解读[J]. 中国全科医学, 2025, 28(1): 20-38.
- [3] 胡盛寿, 王增武. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》概述[J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(7): 577-600.
- [4] 王旭, 于鲁, 李珠, 等. 通脉养心方及其化学成分治疗心肌缺血/再灌注损伤的作用机制研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(9): 3012-3021.
- [5] Luo, Q., Sun, W., Li, Z., Sun, J., Xiao, Y., Zhang, J., et al. (2023) Biomaterials-Mediated Targeted Therapeutics of

- Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. *Biomaterials*, **303**, Article 122368. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2023.122368>
- [6] Chen, D., Guo, Y., Li, X., Zhang, G. and Li, P. (2022) Small Molecules as Modulators of Regulated Cell Death against Ischemia/Reperfusion Injury. *Medicinal Research Reviews*, **42**, 2067-2101. <https://doi.org/10.1002/med.21917>
- [7] Kalkhoran, S.B., Kriston-Vizi, J., Hernandez-Resendiz, S., Crespo-Avilan, G.E., Rosdah, A.A., Lees, J.G., *et al.* (2022) Hydralazine Protects the Heart against Acute Ischaemia/Reperfusion Injury by Inhibiting Drp1-Mediated Mitochondrial Fission. *Cardiovascular Research*, **118**, 282-294. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa343>
- [8] Zhang, Z., Zhang, R.L., Jiang, Q., Raman, S.B.K., Cantwell, L. and Chopp, M. (1997) A New Rat Model of Thrombotic Focal Cerebral Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **17**, 123-135. <https://doi.org/10.1097/00004647-199702000-00001>
- [9] Wu, M.Y., Yiang, G.T., Liao, W.T., *et al.* (2018) Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **46**, 1650-1667. <https://doi.org/10.1159/000489241>
- [10] Stanzani, G., Duchen, M.R. and Singer, M. (2019) The Role of Mitochondria in Sepsis-Induced Cardiomyopathy. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Basis of Disease*, **1865**, 759-773. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.10.011>
- [11] 葛腾, 齐鸿飞, 姚彬, 等. 中医药靶向调控线粒体质量控制系统治疗心肌缺血再灌注损伤研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(15): 5331-5341.
- [12] Chang, X., Toan, S., Li, R. and Zhou, H. (2022) Therapeutic Strategies in Ischemic Cardiomyopathy: Focus on Mitochondrial Quality Surveillance. *eBioMedicine*, **84**, Article 104260. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104260>
- [13] 解有成, 肖曙芳, 林雪梅, 等. 线粒体质量控制系统在脓毒性心肌病发病中的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(6): 106-112.
- [14] Gureev, A.P., Shaforostova, E.A. and Popov, V.N. (2019) Regulation of Mitochondrial Biogenesis as a Way for Active Longevity: Interaction between the Nrf2 and PGC-1 $\alpha$  Signaling Pathways. *Frontiers in Genetics*, **10**, Article 435. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00435>
- [15] 裴艺淞, 叶巧玲, 蒋鹏, 等. 二甲双胍基于 AMPK 保护缺血再灌注心肌损伤的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1303-1308. <https://doi.org/10.12677/acm.2024.143842>
- [16] Liu, K., Li, W., Xiao, Y., Lei, M., Zhang, M. and Min, J. (2023) Molecular Mechanism of Specific DNA Sequence Recognition by Nrf1. *Nucleic Acids Research*, **52**, 953-966. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1162>
- [17] Dusabimana, T., Kim, S.R., Kim, H.J., Park, S.W. and Kim, H. (2019) Nobiletin Ameliorates Hepatic Ischemia and Reperfusion Injury through the Activation of SIRT-1/FOXO3a-Mediated Autophagy and Mitochondrial Biogenesis. *Experimental & Molecular Medicine*, **51**, 1-16. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0245-z>
- [18] Zhou, Y., Yin, T., Shi, M., Chen, M., Wu, X., Wang, K., *et al.* (2021) Nobiletin Attenuates Pathological Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction via Activating PPAR $\gamma$  and PGC1 $\alpha$ . *PPAR Research*, **2021**, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2021/9947656>
- [19] Cai, W., Liu, L., Shi, X., Liu, Y., Wang, J., Fang, X., *et al.* (2023) Alox15/15-HpETE Aggravates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Cardiomyocyte Ferroptosis. *Circulation*, **147**, 1444-1460. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.060257>
- [20] Zhuang, L., Jia, K., Chen, C., Li, Z., Zhao, J., Hu, J., *et al.* (2022) DYRK1B-STAT3 Drives Cardiac Hypertrophy and Heart Failure by Impairing Mitochondrial Bioenergetics. *Circulation*, **145**, 829-846. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.055727>
- [21] Qian, X., Li, X., Shi, Z., Bai, X., Xia, Y., Zheng, Y., *et al.* (2019) KDM3A Senses Oxygen Availability to Regulate Pgc-1 $\alpha$ -Mediated Mitochondrial Biogenesis. *Molecular Cell*, **76**, 885-895.e7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.09.019>
- [22] Zhang, T., Liu, C., Zhang, T., Wen, R. and Song, W. (2020) Overexpression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Coactivator 1- $\alpha$  Protects Cardiomyocytes from Lipopolysaccharide-Induced Mitochondrial Damage and Apoptosis. *Inflammation*, **43**, 1806-1820. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01255-4>
- [23] Yu, L.M., Dong, X., Xue, X.D., *et al.* (2021) Melatonin Attenuates Diabetic Cardiomyopathy and Reduces Myocardial Vulnerability to Ischemia-Reperfusion Injury by Improving Mitochondrial Quality Control: Role of SIRT6. *Journal of Pineal Research*, **70**, e12698. <https://doi.org/10.1111/jpi.12698>
- [24] 朱晓彤, 李广平. 线粒体功能障碍与心力衰竭的关系[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(1): 65-68.
- [25] Lang, X.J. and Wang, Y. (2018) Progress on PINK1/Parkin Pathway-Mediated Mitophagy. *Journal of Microbes and Infections*, **13**, 102-106.
- [26] 史雷雨, 于亮, 王祯, 等. FUNDC1 与运动诱导线粒体自噬[J]. 生理科学进展, 2017, 48(5): 388-392.
- [27] Chen, L., Mao, L., Xue, J., Jian, Y., Deng, Z., Mazhar, M., *et al.* (2024) Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: The Balance Mechanism between Mitophagy and NLRP3 Inflammasome. *Life Sciences*, **355**, Article 122998.

- <https://doi.org/10.1016/j.ifs.2024.122998>
- [28] Chang, Y.P., Ka, S.M., Hsu, W.H., *et al.* (2015) Resveratrol Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation by Preserving Mitochondrial Integrity and Augmenting Autophagy. *Journal of Cellular Physiology*, **230**, 1567-1579. <https://doi.org/10.1002/jcp.24903>
- [29] Zheng, M., Bai, Y., Sun, X., Fu, R., Liu, L., Liu, M., *et al.* (2022) Resveratrol Reestablishes Mitochondrial Quality Control in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Sirt1/Sirt3-Mfn2-Parkin-PGC-1 $\alpha$  Pathway. *Molecules*, **27**, Article 5545. <https://doi.org/10.3390/molecules27175545>
- [30] 辛高杰. 双参宁心胶囊调控线粒体质量控制减轻心肌缺血再灌注损伤机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [31] 贾飞凡. 双参宁心胶囊调控线粒体自噬抗小型猪心肌缺血再灌注损伤机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [32] Bai, Y., Wu, J., Yang, Z., Wang, X., Zhang, D. and Ma, J. (2023) Mitochondrial Quality Control in Cardiac Ischemia/reperfusion Injury: New Insights into Mechanisms and Implications. *Cell Biology and Toxicology*, **39**, 33-51. <https://doi.org/10.1007/s10565-022-09716-2>
- [33] Quiles, J.M. and Gustafsson, Å.B. (2022) The Role of Mitochondrial Fission in Cardiovascular Health and Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **19**, 723-736. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00703-y>
- [34] Chang, Y.W., Song, Z.H. and Chen, C.C. (2022) FAK Regulates Cardiomyocyte Mitochondrial Fission and Function through Drp1. *The FEBS Journal*, **289**, 1897-1910. <https://doi.org/10.1111/febs.16263>
- [35] Xu, S., Li, S., Bjorklund, M. and Xu, S. (2022) Mitochondrial Fragmentation and ROS Signaling in Wound Response and Repair. *Cell Regeneration*, **11**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s13619-022-00141-8>
- [36] 刘蕙文. PINK1 介导线粒体质量调控在 hiPSC-CMs 成熟过程中的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2024.
- [37] Maneechote, C., Palee, S., Kerdphoo, S., Jaiwongkam, T., Chattipakorn, S.C. and Chattipakorn, N. (2022) Modulating Mitochondrial Dynamics Attenuates Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury in Prediabetic Rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, **43**, 26-38. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00626-3>
- [38] 李清晖, 吴跃, 匡磊, 等. mdivi-1 对急性心肌缺血小鼠心脏的保护作用[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(14): 1326-1331.
- [39] Li, X., Ou, W., Xie, M., Yang, J., Li, Q. and Li, T. (2023) Nanomedicine-Based Therapeutics for Myocardial Ischemic/Reperfusion Injury. *Advanced Healthcare Materials*, **12**, e2300161. <https://doi.org/10.1002/adhm.202300161>
- [40] Ishikita, A., Matoba, T., Ikeda, G., Koga, J., Mao, Y., Nakano, K., *et al.* (2016) Nanoparticle-Mediated Delivery of Mitochondrial Division Inhibitor 1 to the Myocardium Protects the Heart from Ischemia-Reperfusion Injury through Inhibition of Mitochondria Outer Membrane Permeabilization: A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, **5**, e003872. <https://doi.org/10.1161/jaha.116.003872>
- [41] Tang, X., Fu, X., Fu, B., *et al.* (2021) Research Progress of Mitochondrial Unfolded Protein Response in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. *Chinese Critical Care Medicine*, **33**, 1007-1010.
- [42] Lu, H., Wang, X., Li, M., Ji, D., Liang, D., Liang, C., *et al.* (2022) Mitochondrial Unfolded Protein Response and Integrated Stress Response as Promising Therapeutic Targets for Mitochondrial Diseases. *Cells*, **12**, Article 20. <https://doi.org/10.3390/cells12010020>
- [43] Endlicher, R., Drahota, Z., Štefková, K., Červinková, Z. and Kučera, O. (2023) The Mitochondrial Permeability Transition Pore—Current Knowledge of Its Structure, Function, and Regulation, and Optimized Methods for Evaluating Its Functional State. *Cells*, **12**, Article 1273. <https://doi.org/10.3390/cells12091273>
- [44] Zhang, C.X., Cheng, Y., Liu, D., Liu, M., Cui, H., Zhang, B., *et al.* (2019) Mitochondria-Targeted Cyclosporin a Delivery System to Treat Myocardial Ischemia Reperfusion Injury of Rats. *Journal of Nanobiotechnology*, **17**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12951-019-0451-9>
- [45] Zhou, S., Yu, Q., Zhang, L. and Jiang, Z. (2023) Cyclophilin D-Mediated Mitochondrial Permeability Transition Regulates Mitochondrial Function. *Current Pharmaceutical Design*, **29**, 620-629. <https://doi.org/10.2174/1381612829666230313111314>
- [46] Jiao, H., Jiang, D., Hu, X., Du, W., Ji, L., Yang, Y., *et al.* (2021) Mitocytosis, a Migrasome-Mediated Mitochondrial Quality-Control Process. *Cell*, **184**, 2896-2910.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.027>
- [47] You, W., Knoops, K., Berendschot, T.T.J.M., Benedikter, B.J., Webers, C.A.B., Reutelingsperger, C.P.M., *et al.* (2024) PGC-1 $\alpha$  Mediated Mitochondrial Biogenesis Promotes Recovery and Survival of Neuronal Cells from Cellular Degeneration. *Cell Death Discovery*, **10**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01953-0>