

线粒体自噬在间充质干细胞干性维持及心血管疾病中的研究进展

王海盟, 李 龙, 朱小龙*

山东第一医科大学附属省立医院心脏大血管外科, 山东 济南

收稿日期: 2026年7月13日; 录用日期: 2026年8月6日; 发布日期: 2026年8月17日

摘 要

线粒体自噬是维持线粒体质量和细胞代谢稳态的重要机制, 可通过选择性清除受损线粒体, 减少活性氧积聚及线粒体DNA外泄。近年来的研究表明, 线粒体自噬不仅参与心血管疾病的发生发展, 也与间充质干细胞(MSCs)的自我更新、多向分化和旁分泌功能密切相关。本文在概述PINK1-Parkin通路及BNIP3/NIX、FUNDC1等受体介导通路的基础上, 重点梳理线粒体自噬在MSCs干性维持以及心力衰竭、心肌缺血再灌注损伤、心肌病、动脉粥样硬化、代谢性心血管疾病和心血管衰老中的作用。进一步结合现有研究, 讨论CSE/H₂S信号调控线粒体自噬并影响MSCs生物学特性的可能机制, 以及药物干预、细胞预处理和靶向递送等潜在应用。当前, 该领域仍面临自噬通量评价困难、作用具有细胞和病程特异性、干预窗口不明确等问题。阐明CSE/H₂S - 线粒体自噬 - MSCs干性之间的关系, 有望为优化MSCs制备及提高其心血管疾病治疗效果提供新的思路。

关键词

线粒体自噬, 心血管疾病, 心力衰竭, 动脉粥样硬化, 氧化应激, 代谢重构

Research Progress of Mitophagy in Stemness Maintenance of Mesenchymal Stem Cells and Cardiovascular Diseases

Haimeng Wang, Long Li, Xiaolong Zhu*

Department of Cardiovascular Surgery, Shandong Provincial Hospital, Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: July 13, 2026; accepted: August 6, 2026; published: August 17, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王海盟, 李龙, 朱小龙. 线粒体自噬在间充质干细胞干性维持及心血管疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1131-1141. DOI: 10.12677/acm.2026.1682888

Abstract

Mitophagy is an essential component of mitochondrial quality control. By selectively removing damaged mitochondria, it limits excessive reactive oxygen species production and mitochondrial DNA release, thereby contributing to cellular homeostasis. Accumulating evidence indicates that mitophagy is involved not only in the pathogenesis of cardiovascular diseases but also in the maintenance of mesenchymal stem cell (MSC) stemness, including self-renewal, multilineage differentiation, and paracrine activity. This review summarizes the major molecular pathways of mitophagy, with emphasis on the PINK1-Parkin pathway and receptor-mediated mechanisms involving BNIP3/NIX and FUNDC1. We further discuss the roles of mitophagy in MSC biology and in heart failure, myocardial ischemia-reperfusion injury, cardiomyopathy, atherosclerosis, metabolic cardiovascular disease, and cardiovascular aging. Particular attention is given to the potential CSE/H₂S-mitophagy-MSC axis and its possible value in cell preconditioning, pharmacological intervention, and targeted delivery. Current limitations, including difficulties in measuring mitophagy flux, disease-stage dependence, and the lack of a clearly defined therapeutic window, are also discussed.

Keywords

Mitophagy, Cardiovascular Diseases, Heart Failure, Atherosclerosis, Oxidative Stress, Metabolic Remodeling

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(CVDs)的发病机制十分复杂,关联到代谢紊乱、炎症反应、细胞死亡和衰老等多种病理过程,尽管各类病理过程的诱发因素存在差异,但近年的研究发现了一个共有的细胞器层面的改变,就是线粒体功能障碍,正越发成为联结上述多种病理机制的核心环节[1]-[5]。间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)基于其自我更新能力、多向分化潜能还有强大的旁分泌功能,在组织修复与再生医学领域被较多关注,临床研究表明, MSCs 移植在肺动脉高压、心肌梗死、骨缺损等多种疾病的医治上有良好效果。取得临床的治疗成效需要大量 MSCs,这让细胞不得经过长时间的体外扩增,在这个进程开展中,活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)过度积累会造成氧化应激,造成 MSCs 自我更新以及多向分化潜能下降,旁分泌功能有所受损,这就严重影响了其临床应用的效果,发掘有效维持 MSCs 体外扩增过程中细胞干性的策略,是促进 MSC 疗法临床应用转化的关键[6]-[8]。

为应对内、外源性带来的损伤压力,细胞进化出一套精巧的线粒体质量控制(MQC)系统,线粒体自噬作为选择性自噬的一个过程,承担识别、清除去极化或受损线粒体的功能,该过程由 PINK1-Parkin 所介导的泛素依赖通路与 BNIP3/NIX、FUNDC1 等介导的受体依赖通路协同来调控,保障受损线粒体在引发“毒性”效应之前,及时被送到溶酶体进行降解[9]-[14]。若该质量调控系统发生功能失调,有功能障碍问题的线粒体堆积,将成为胞内 ROS 以及促炎因子(如 mtDNA)的主要发源地,于是加剧氧化应激、唤起炎症小体,最终造成细胞走向凋亡或坏死[15]-[19]。

目前,有关线粒体自噬的研究主要沿两条路径展开:一是探讨其在心肌细胞、血管细胞及免疫细胞中的病理生理作用;二是分析其对干细胞命运和治疗效能的影响。实际上,两者并非彼此独立。移植后

的 MSCs 需要直接面对缺血、低氧和炎症等心血管病理微环境,其线粒体质量控制能力很可能决定细胞能否存活并发挥旁分泌作用。因此,从 MSCs 自身线粒体稳态出发,讨论线粒体自噬与心血管疾病治疗之间的联系,可能更有助于理解相关研究的转化价值。

近一些年研究发现,在细胞干性特征十分显著的间充质干细胞内,线粒体呈现出未成熟的形态特征,主要呈现出氧化磷酸化水平低,依赖糖酵解来供能,这种代谢样式有利于降低活性氧产生,进而使细胞不被遗传毒性所损伤,当细胞干性逐渐减弱的时候,线粒体功能出现显著改变:细胞能量代谢的开关从“糖酵解”换到“线粒体氧化磷酸化”,伴随着线粒体内容物数量增加、形态与分布有改变、密度增大,以及活性氧急剧累积起来,最终造成细胞功能被影响。线粒体自噬作为一种选择性地开展受损线粒体清除的过程,对调节线粒体数量和质量、使线粒体功能维持完整起到关键作用,加强线粒体自噬能有力减少活性氧积累,进而保持干细胞的干性,PINK1-Parkin 信号通路是对于调控线粒体自噬的关键通路之一,激活该通路可以使线粒体分裂相关基因的表达上调,进而能够起到维持细胞干性的作用,这些研究为弄懂 CSE/H₂S 信号通路借助调控线粒体自噬维持 MSCs 干性给出了重要理论支撑。

2. 线粒体自噬: 分子机制与调控网络

线粒体自噬是一种选择性自噬过程,通过特异性识别并包裹受损或多余的线粒体,将其运送至溶酶体降解,从而实现细胞器的回收利用和稳态维持。该现象最早在网织红细胞成熟过程中被发现,其时线粒体被程序性清除以确保终末分化[9] [20] [21],后续研究证实,这是一个高度选择性的细胞保护程序。

2.1. PINK1-Parkin 通路(泛素依赖性途径)

该通路是目前研究最深入的调控机制,生理状态下,PTEN 诱导激酶 1(PINK1)在线粒体内膜被迅速降解[10]。当线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)丧失时,PINK1 稳定积聚于线粒体外膜(OMM),通过自磷酸化激活,进而磷酸化泛素分子,招募并激活胞质中的 E3 泛素连接酶 Parkin,激活的 Parkin 使线粒体外膜底物蛋白(如 MFN1/2、VDAC)泛素化,形成聚泛素链[22]-[24],这些泛素链可被自噬受体(如 p62、OPTN、NDP52)识别,后者同时与自噬体膜上的 LC3 蛋白结合,从而将受损线粒体锚定至自噬体,启动选择性清除[9] [18]。

2.2. 受体介导通路(泛素非依赖性途径)

线粒体外膜上存在一类可直接与 LC3 相互作用的受体蛋白。

BNIP3/NIX 通路: BNIP3 及其同源蛋白 NIX 属于 BCL2 家族,其胞质侧含有保守的 LC3 相互作用区(LIR),在缺氧或发育信号诱导下,BNIP3/NIX 表达上调,通过 LIR 结构域直接与 LC3 结合,介导线粒体清除[11] [12],NIX 是网织红细胞成熟过程中清除线粒体的关键受体[9] [20]。

FUNDC1 通路: FUNDC1 亦是定位于线粒体外膜的 LIR 结构域蛋白,其在缺氧条件下被激活,活性受磷酸化修饰的精细调控:ULK1 激酶可磷酸化 FUNDC1 增强其与 LC3 的亲合力[13];而酪蛋白激酶 2 (CK2)的磷酸化则发挥抑制作用[25],缺氧状态下,FUNDC1 去磷酸化,启动线粒体自噬[26]。

2.3. 其他调节机制

除上述核心通路,线粒体自噬还受多层次调控。转录水平上,缺氧诱导因子-1(HIF-1)、FOXO3 等可调控关键分子的表达[21] [24] [27],转录后水平上,多种 microRNAs 以及表观遗传修饰亦参与其精细调节,共同维持线粒体网络稳态[21]。

3. 线粒体自噬研究进展: 从机制解析到临床转化

随着基因编辑技术、新型自噬报告动物模型以及高分辨率成像技术加以应用,线粒体自噬在心血管领

域的相关研究,已从简单的“现象描述”阶段,来到“机制深挖”与“转化探索”并重的新阶段[14][18][28]。

在基础研究范畴,当下研究热点已不再局限于去证实 PINK1 - Parkin 通路的保护作用,而是更注重去揭示其时空特异性调控机制,以单颗粒追踪和超分辨显微镜的应用为手段,使研究人员得以在活细胞当中实时观测单个线粒体去极化后被识别、包裹和降解的全部进程。研究视角正自单一的线粒体本身,扩大至跟其他细胞器的相互作用网络,尤其是线粒体 - 内质网接触点(MAMs)已被证实对自噬体形成和线粒体分裂起到平台的作用,这说明领域正朝着更融合的细胞器互作研究范式进发[29]-[31]。愈发多的证据表明,线粒体自噬不只是作为“清道夫”的程序,其降解出来的东西(如氨基酸、脂肪酸)还可反馈调节核基因表达,这种的调控闭环正成为新的研究重点[4] [32] [33]。

在疾病模型跟转化研究领域里,研究重点正渐渐从弄明白“必要性”转向探究“治疗窗口”和“干预策略”。一方面,通过构建心肌细胞特异性基因敲除小鼠(如 Parkin、FUNDCl 等),研究者已在心力衰竭、心肌病及缺血再灌注损伤模型中精准绘制了不同通路在不同病程阶段的功能图谱[19][22][34][35];另一方面,针对自噬流的动态监测技术虽然仍面临瓶颈,但基于新型生物标志物(如血液循环中的线粒体 DNA 片段、特定 microRNAs)的探索,为实现无创评估心脏自噬活性提供了可能[15][16][24],在药物研发上,除了传统的小分子激活剂(如雷帕霉素、二甲双胍),靶向线粒体的纳米药物递送系统展现出巨大的潜力,其可实现药物在心脏或斑块局部的富集,有望解决系统性激活自噬带来的安全性问题,为精准调控线粒体质量控制开辟了新路径[1] [26] [36]-[38]。

总体而言,现阶段大多数证据仍来自细胞和动物实验。已有药物虽然能够改善自噬或线粒体功能,但通常同时影响多条代谢通路,尚难将疗效完全归因于线粒体自噬。后续研究需要在明确疾病阶段和靶细胞的基础上,结合动态自噬通量检测、患者分层及局部递送策略,避免对自噬进行缺乏选择性的长期激活。

4. 线粒体自噬连接 MSCs 干性维持与心血管疾病治疗

4.1. 线粒体自噬维持 MSCs 干性的生物学基础

未分化或低传代的 MSCs 多以糖酵解供能,线粒体相对稀少且结构较为简单,细胞内 ROS 维持在较低水平。连续传代、炎症刺激或衰老可使线粒体氧化磷酸化增强,并伴随膜电位异常、ROS 积聚和 DNA 损伤,最终表现为增殖减慢、细胞周期停滞以及分化和免疫调节能力下降。线粒体自噬通过清除异常线粒体,有助于维持较低的氧化应激水平和代谢可塑性。然而, MSCs 的质量并不能仅依据 LC3-II、PINK1 或 Parkin 等单个蛋白的表达判断,还应结合自噬通量、线粒体膜电位、ROS 水平、克隆形成、多向分化及旁分泌功能进行综合评价。

在心血管疾病的缺血和炎症环境中,移植 MSCs 常因氧化应激和能量代谢障碍而迅速丢失。移植前通过低氧培养、药物或其他方式适度改善线粒体质量,可能有助于提高细胞存活和旁分泌效应。但线粒体自噬并非越强越好,过度清除也可能造成线粒体数量不足和 ATP 生成下降。因此,干预重点应放在恢复正常自噬通量,而不是单纯提高某一自噬相关蛋白的表达。

4.2. 心力衰竭

心脏作为高耗能器官,其收缩功能高度依赖线粒体 OXPHOS 产生的 ATP,在心力衰竭进程中,线粒体出现显著的结构与功能重塑:形态肿胀、嵴结构消失、ATP 合成效率下降而 ROS 产生增加,动力学平衡被打乱[6]-[8] [28]。此时,作为核心质控机制的线粒体自噬若功能失常,受损线粒体的堆积将引发能量供应危机、氧化应激及炎症反应,加速心衰进展[28]。大量研究表明,适度的线粒体自噬对心脏具有保护作用。其通过精准清除功能失调的线粒体,掐断 ROS 来源,抑制细胞色素 c 等促凋亡因子释放,从而遏制心肌细胞死亡和不良心脏重构,AMPK 在此过程中扮演枢纽角色,在压力超负荷时,AMPK α 2 亚基一

方面可直接与 PINK1 互动,促进其磷酸化,增强 Parkin 的招募,启动经典自噬通路;另一方面, AMPK α 2 可磷酸化线粒体膜蛋白 Bcl2-L-13,后者将自噬启动复合物 ULK1 招募至线粒体,耦联线粒体分裂与清除[10][39][40]。若上述通路受阻,如 AMPK α 2 缺失或 Bcl2-L-13 突变,小鼠心衰则会加重。反之,自噬功能缺陷将导致严重后果,受损线粒体堆积不仅降低 ATP 合成效率,其泄漏的线粒体 DNA(mtDNA)还可激活 cGAS-STING 炎症通路,诱发炎症反应和纤维化,恶化心脏结构[15][16][18]。这提示,维持线粒体自噬的流畅是抑制有害炎症、保障心脏代偿的关键前提。因此,未来的治疗策略可考虑开发靶向激活 AMPK α 2 及其下游分子(如 Bcl2-L-13)的药物,或应用 PDE4D 抑制剂以提升自噬水平。对于伴有严重炎症反应的心衰患者,联合使用 STING 抑制剂或可带来额外获益[1][15][22][41]。

对于 MSCs 治疗而言,心力衰竭所伴随的慢性炎症、氧化应激和代谢异常均不利于移植细胞存活。移植前采用短时低氧、AMPK 相关药物或适量 H₂S 供体进行预处理,可能改善 MSCs 的线粒体质量和应激耐受性。心肌靶向载体也有望提高局部干预效率。需要注意的是,心力衰竭病因和阶段差异较大,现有药物又常伴随广泛代谢效应,因此仍需明确合适的剂量、作用时间及疗效评价指标。

4.3. 心肌梗死与缺血再灌注损伤

梗死后的再灌注治疗虽能恢复血流,却也常诱发“缺血再灌注损伤”(IRI),在此过程中,钙超载与 ROS 爆发可导致线粒体膜电位崩解及通透性转换孔(mPTP)开放。此时,适度的线粒体自噬是心肌细胞维持稳态的重要生存机制,通过清除功能障碍的线粒体减轻细胞损伤;而自噬流的过度激活或受阻,则可能加剧病理进程[18][25][42]。除经典的 PINK1/Parkin 通路(受 RhoA 信号轴及昼夜节律基因调控)外,受体介导的途径亦至关重要。FUNDC1 是缺氧条件下诱导自噬的核心受体,其活性受 CK2 α 激酶的负调控。抑制 CK2 α 可恢复 FUNDC1 介导的自噬,减轻心肌损伤[43][44]。与此相反, SGLT2 抑制剂恩格列净则可通过激活 AMPK-ULK1 轴,磷酸化 FUNDC1 的激活位点,增强自噬活性[13][26]。此外,线粒体内膜受体 PHB2 与 Annexin A2 的相互作用会抑制自噬,而 TBC1D15 介导线粒体-溶酶体直接接触的缺陷亦会导致自噬流受阻[30][45]。这些发现为 IRI 的治疗提供了丰富的干预靶点,如应用 CK2 抑制剂[25]、Annexin A2 抑制剂[45]或 RhoA 激动剂[43]。

心肌梗死后的缺血区具有低氧、炎症和高 ROS 等特点, MSCs 进入该环境后存活率较低。低氧或 H₂S 预处理、局部水凝胶包载以及纳米递送均可能改善细胞早期滞留和旁分泌作用。然而,缺血期与再灌注期的自噬状态并不相同。如果再灌注后溶酶体功能受损,继续促进自噬体形成可能导致自噬体堆积。因此,评价干预效果时应同时关注自噬启动和溶酶体降解,而不能仅依据自噬相关蛋白升高作出判断。

4.4. 心肌病

心肌病病因多样,但线粒体功能障碍常是其共同的病理基础。无论源于代谢紊乱、机械应力还是毒性损伤,受损线粒体的积累均会诱发 ROS 爆发和能量代谢衰竭[1][8],此背景下,线粒体自噬在多数心肌病模型中均展现出心脏保护作用:

糖尿病心肌病:线粒体自噬流受阻是导致心功能下降的关键。通过二甲双胍等药物激活 AMPK、恢复自噬流,有助于改善心功能[28][38][46]。

压力超负荷心肌病:线粒体自噬是早期应激下的适应性反应。动力相关蛋白 1(Drp1)介导的线粒体分裂是自噬启动的前提;若此过程受阻,受损线粒体堆积将加速心衰进程[19][31]。

酒精性心肌病:酒精代谢产物乙醛上调磷酸甘油酸变位酶 5 (PGAM5)表达,后者通过去磷酸化抑制 FUNDC1 活性,阻断自噬流,敲除 PGAM5 可恢复自噬,减轻心肌损伤[35][47]。

阿霉素心肌病:禁带蛋白 2 (PHB2)发挥双重保护作用,其不仅作为自噬受体介导线粒体清除,还可

稳定呼吸链复合物 I 的结构与功能,阿霉素所致 PHB2 下降,可通过恢复其表达来同时促进自噬和修复呼吸链[45][48]。

综上,尽管病因各异,受损线粒体的及时清除均是维持心功能的必要条件。治疗策略应兼顾激活与修复,并根据病因精准调控。例如,对于酒精性心肌病需抑制 PGAM5,而对于阿霉素毒性则需关注 PHB2 的功能修复[48]。

不同类型心肌病的线粒体损伤机制存在差异。糖尿病心肌病以营养感知异常和自噬通量受损较为突出,酒精性心肌病涉及 PGAM5-FUNDC1 调控失衡,阿霉素心肌病则同时伴有呼吸链损伤。因此,治疗上不宜笼统地采用“增强自噬”策略,而应结合病因选择相应靶点。对于 MSCs 移植,可根据患者的代谢状态、饮酒史或化疗暴露情况调整细胞预处理方案。若采用基因改造 MSCs,还需进一步评价遗传稳定性、长期安全性及不同批次细胞的一致性。

4.5. 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化本质上是慢性炎症性疾病。线粒体功能障碍不仅导致 ROS 过量生成,更会通过 mtDNA 泄漏激活 cGAS-STING 通路,驱动持续性无菌性炎症。因此,线粒体自噬在此抑制炎症核心机制在于:当自噬受阻,受损线粒体膜完整性破坏,泄漏至胞质的 mtDNA 被 cGAS 识别,催化生成 cGAMP,进而激活 STING 通路,诱导 I 型干扰素等促炎因子表达[5][15]-[17]。这不仅促进巨噬细胞泡沫化,还加剧斑块进展和不稳定。随着年龄增长,自噬能力自然下降导致的 mtDNA-STING 通路慢性激活,也解释了为何衰老是动脉粥样硬化的主要危险因素。此外,线粒体功能障碍还会降低脂肪酸氧化效率,导致脂质堆积,形成恶性循环。基于此,近年研究聚焦于开发具有固有自噬诱导活性的纳米材料,实现线粒体靶向递送与抗炎药物的协同治疗,为稳定斑块提供了新方向[36][37]。

动脉粥样硬化涉及巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞等多种细胞,不同细胞中的线粒体自噬作用可能并不一致。线粒体靶向纳米材料可在提高斑块局部药物浓度的同时兼顾抗氧化和自噬调节,MSCs 及其细胞外囊泡也被尝试作为免疫调节或递送载体。此类策略在进入临床前仍需解决斑块靶向效率、材料蓄积和免疫反应等问题,并建立能够较真实反映斑块内线粒体自噬状态的评价方法。

4.6. 代谢性心血管疾病

心脏具有较强的代谢适应能力,可根据营养和疾病状态调整脂肪酸、葡萄糖及酮体的利用。在代谢性心血管疾病中,脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)受损,底物利用发生重构[4][49]。此时,线粒体自噬不仅负责清除受损线粒体,也会影响脂质代谢和辅酶 A (CoA)稳态。FAO 缺陷可导致脂质中间产物积聚和脂毒性,适当增强 Parkin 介导的线粒体清除可减轻相关损伤[23][50]。此外,异常线粒体可使长链酰基-CoA 滞留,降低游离 CoA 水平并影响多种代谢反应;清除这些线粒体可能有助于恢复代谢通量[51]。然而,晚期心力衰竭中的酮体利用增加及氨基酸代谢变化较为复杂,是否适合通过统一方式增强线粒体自噬,仍需结合具体代谢表型判断[32][49][52]。

肥胖、胰岛素抵抗和脂毒性不仅影响心肌细胞,也可能使来源于患者自身的 MSCs 出现代谢记忆和功能下降。通过调整体外培养的葡萄糖、脂肪酸和氧浓度,并适度改善线粒体质量,尽可能提高细胞制剂的一致性。已有代谢药物具有再利用的可能,但应通过通路特异性实验区分其直接代谢效应与线粒体自噬相关作用。

4.7. 心血管衰老

衰老的核心特征在于线粒体稳态的失衡,而这在很大程度上可归因于线粒体自噬能力的下降。在衰老心脏中,自噬流受阻导致受损线粒体积累,形成从 ROS 产生增加导致线粒体损伤,进而由于清除不力

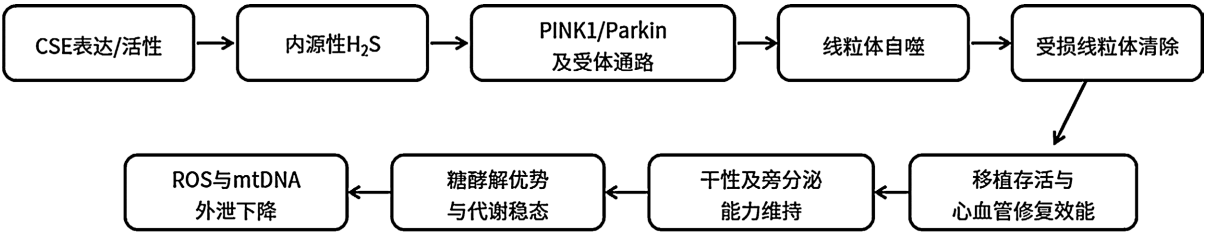
造成更多 ROS 产生的恶性循环，驱动细胞衰老和组织功能衰退[53] [54]。具体而言，线粒体动力学失衡(如 hFis1 过表达致过度碎片化、OPA1 功能缺失致融合受阻)以及 mtDNA 突变率的增加，都是驱动衰老的关键因素[17] [55] [56]。在分子层面，PINK1/Parkin 通路的功能减退和 FUNDC1 与 LC3 结合能力的下降，共同导致了泛素依赖与非依赖途径的衰退[9] [12] [57]。恢复线粒体自噬因此成为延缓心血管衰老的有效策略。例如，线粒体靶向过氧化氢酶(mCAT)可减轻氧化应激，药物(如雷帕霉素)或生活方式(如热量限制)可增强自噬流，而恢复线粒体分裂-融合平衡可为自噬创造合适的底物[14] [38] [58]。维持线粒体生物发生与自噬的动态协调，是保持心脏年轻态的关键。

老年个体来源的骨髓或脂肪 MSCs 常伴有复制性衰老、线粒体碎片化和自噬能力下降，这可能限制自体细胞治疗效果。年轻供者来源的异体 MSCs、诱导多能干细胞来源 MSCs 以及经过线粒体质量筛选的自体 MSCs 均具有一定研究价值。今后还需建立较统一的细胞衰老和线粒体质量放行标准，并关注异体细胞免疫原性及长期安全性。

5. CSE/H₂S - 线粒体自噬 - MSCs 干性：核心假说与证据链

CSE 是心血管系统和多种干细胞中内源性 H₂S 的重要生成酶。H₂S 具有抗氧化、抗凋亡和调节线粒体功能等作用，并可通过蛋白质巯基化、AMPK 信号及线粒体动力学影响细胞应激反应。结合现有研究，可以推测 CSE/H₂S 可能通过促进 PINK1 在线粒体外膜积聚和 Parkin 募集，或调节 BNIP3/NIX、FUNDC1 等受体介导的途径，提高受损线粒体的清除效率。由此减少 ROS 和 mtDNA 外泄，维持 MSCs 的代谢稳态，并有助于保存其克隆形成、分化和旁分泌功能。需要强调的是，目前直接证明这一完整调控链的研究仍较少，上述机制更多是一种基于现有证据提出的工作假说。

验证该假说需要建立较完整的因果证据。可分别通过 CSE 敲低或过表达、H₂S 供体和清除剂处理，观察 MSCs 线粒体自噬及功能变化；进一步结合 PINK1、Parkin、FUNDC1 或 BNIP3 干预，判断 H₂S 的作用是否依赖特定通路。在线粒体自噬检测方面，可采用 mt-Keima 等通量报告系统，并结合溶酶体抑制实验，区分自噬启动增强与降解受阻。若 CSE/H₂S 对 MSCs 干性的保护作用在关键通路被阻断后消失，并能通过恢复自噬通量得到挽救，才能较有力地支持其因果关系。此外，还应考察 H₂S 的剂量和处理时间，避免高浓度 H₂S 抑制线粒体呼吸所带来的非特异性影响(图 1)。



潜在干预方向：调控CSE表达、外源性H₂S供体干预、线粒体靶向递送或MSCs预处理；临床需关注剂量、时序及细胞特异性以平衡疗效与安全性

Figure 1. Working model for CSE/H₂S-mitophagy-MSCs stemness and cardiovascular repair

图 1. CSE/H₂S - 线粒体自噬 - MSCs 干性与心血管修复的工作模型

6. 挑战与未来方向

尽管线粒体自噬在心血管保护和 MSCs 功能维持中显示出一定潜力，其临床转化仍有多方面问题需要解决。首先，线粒体自噬的作用具有明显的细胞类型和病程阶段差异。适度清除受损线粒体有利于细胞稳态，但过度清除可能造成能量不足，因此不能简单地将提高自噬水平视为治疗目标。其次，目前多数研究依据 LC3-II、p62 或 PINK1/Parkin 等静态指标判断线粒体自噬，缺乏能够反映完整自噬通量并适

用于临床样本的方法。再次, 现有候选药物通常同时作用于多条代谢和应激通路, 线粒体自噬特异性有限, 系统给药还可能影响肝脏、骨骼肌和免疫细胞。增加心脏、斑块或移植细胞靶向的递送方式, 有助于提高局部作用并减少不良反应。对于工程化 MSCs 和 H₂S 相关干预, 还需进一步明确制备标准、剂量范围、遗传稳定性及长期安全性。未来研究应在机制验证的基础上, 将动态通量评价、疾病分型、给药时机和细胞制剂质量控制结合起来。

综上所述, 线粒体自噬既参与心血管疾病的病理过程, 也影响 MSCs 在体外扩增和移植后的功能状态。通过维持线粒体质量、限制 ROS 积聚和炎症信号释放, 适度的线粒体自噬可能有助于保存 MSCs 干性并提高其对缺血、低氧环境的耐受性。CSE/H₂S 可能是连接线粒体自噬与 MSCs 功能的重要调节因素, 但目前尚缺乏对完整信号轴的直接验证。今后应通过遗传学干预、动态自噬通量检测和多种疾病模型, 进一步明确其作用环节、适宜剂量和治疗窗口。在此基础上, 结合标准化细胞制备和靶向递送策略, 才有可能推动相关研究由实验阶段走向临床应用。

参考文献

- [1] Liu, Y., Huang, Y., Xu, C., An, P., Luo, Y., Jiao, L., *et al.* (2022) Mitochondrial Dysfunction and Therapeutic Perspectives in Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 16053. <https://doi.org/10.3390/ijms232416053>
- [2] Zong, Y., Li, H., Liao, P., Chen, L., Pan, Y., Zheng, Y., *et al.* (2024) Mitochondrial Dysfunction: Mechanisms and Advances in Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8>
- [3] Chen, M.S., Lee, R.T. and Garbern, J.C. (2022) Senescence Mechanisms and Targets in the Heart. *Cardiovascular Research*, **118**, 1173-1187. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab161>
- [4] Bertero, E. and Maack, C. (2018) Metabolic Remodelling in Heart Failure. *Nature Reviews Cardiology*, **15**, 457-470. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0044-6>
- [5] Kong, P., Cui, Z.Y., Huang, X.F., *et al.* (2022) Inflammation and Atherosclerosis: Signaling Pathways and Therapeutic Intervention. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 131. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>
- [6] Hinton, A., Claypool, S.M., Neikirk, K., Senoo, N., Wanjalla, C.N., Kirabo, A., *et al.* (2024) Mitochondrial Structure and Function in Human Heart Failure. *Circulation Research*, **135**, 372-396. <https://doi.org/10.1161/circresaha.124.323800>
- [7] Lesnfsky, E.J., Chen, Q. and Hoppel, C.L. (2016) Mitochondrial Metabolism in Aging Heart. *Circulation Research*, **118**, 1593-1611. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.307505>
- [8] Ramaccini, D., Montoya-Urbe, V., Aan, F.J., Modesti, L., Potes, Y., Wieckowski, M.R., *et al.* (2021) Mitochondrial Function and Dysfunction in Dilated Cardiomyopathy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 624216. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.624216>
- [9] Wang, S., Long, H., Hou, L., Feng, B., Ma, Z., Wu, Y., *et al.* (2023) The Mitophagy Pathway and Its Implications in Human Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 304. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01503-7>
- [10] Wang, B., Nie, J., Wu, L., Hu, Y., Wen, Z., Dong, L., *et al.* (2018) AMPK α 2 Protects against the Development of Heart Failure by Enhancing Mitophagy via PINK1 Phosphorylation. *Circulation Research*, **122**, 712-729. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.312317>
- [11] Li, Y., Zheng, W., Lu, Y., Zheng, Y., Pan, L., Wu, X., *et al.* (2021) BNIP3L/NIX-Mediated Mitophagy: Molecular Mechanisms and Implications for Human Disease. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 14. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04469-y>
- [12] Rogov, V.V., Suzuki, H., Marinković, M., Lang, V., Kato, R., Kawasaki, M., *et al.* (2017) Phosphorylation of the Mitochondrial Autophagy Receptor Nix Enhances Its Interaction with LC3 Proteins. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 1131. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-01258-6>
- [13] Wu, W., Tian, W., Hu, Z., Chen, G., Huang, L., Li, W., *et al.* (2014) ULK1 Translocates to Mitochondria and Phosphorylates FUNDC1 to Regulate Mitophagy. *The EMBO Reports*, **15**, 566-575. <https://doi.org/10.1002/embr.201438501>
- [14] Shirihai, O.S., Song, M. and Dorn, G.W. (2015) How Mitochondrial Dynamism Orchestrates Mitophagy. *Circulation*

- Research*, **116**, 1835-1849. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.306374>
- [15] Zhou, G., Wang, X., Guo, M., Qu, C., Gao, L., Yu, J., *et al.* (2024) Mitophagy Deficiency Activates Stimulator of Interferon Genes Activation and Aggravates Pathogenetic Cardiac Remodeling. *Genes & Diseases*, **11**, Article 101074. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2023.08.003>
 - [16] Jiménez-Loygorri, J.I., Villarejo-Zori, B., Viedma-Poyatos, Á., Zapata-Muñoz, J., Benítez-Fernández, R., Frutos-Lisón, M.D., *et al.* (2024) Author Correction: Mitophagy Curtails Cytosolic mtDNA-Dependent Activation of cGAS/STING Inflammation during Aging. *Nature Communications*, **15**, Article No. 830. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46010-7>
 - [17] Hahn, A. and Zuryin, S. (2019) Mitochondrial Genome (mtDNA) Mutations That Generate Reactive Oxygen Species. *Antioxidants*, **8**, Article 392. <https://doi.org/10.3390/antiox8090392>
 - [18] Zhou, H., Ren, J., Toan, S. and Mui, D. (2021) Role of Mitochondrial Quality Surveillance in Myocardial Infarction: From Bench to Bedside. *Ageing Research Reviews*, **66**, Article 101250. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101250>
 - [19] Shirakabe, A., Zhai, P., Ikeda, Y., Saito, T., Maejima, Y., Hsu, C., *et al.* (2016) Drp1-Dependent Mitochondrial Autophagy Plays a Protective Role against Pressure Overload-Induced Mitochondrial Dysfunction and Heart Failure. *Circulation*, **133**, 1249-1263. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.020502>
 - [20] Lin, Q., Chen, J., Gu, L., Dan, X., Zhang, C. and Yang, Y. (2021) New Insights into Mitophagy and Stem Cells. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 452. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02520-5>
 - [21] Ajoalabady, A., Chiong, M., Lavandero, S., Klionsky, D.J. and Ren, J. (2022) Mitophagy in Cardiovascular Diseases: Molecular Mechanisms, Pathogenesis, and Treatment. *Trends in Molecular Medicine*, **28**, 836-849. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.06.007>
 - [22] Abudureyimu, M., Yu, W., Cao, R.Y., Zhang, Y., Liu, H. and Zheng, H. (2020) Berberine Promotes Cardiac Function by Upregulating PINK1/Parkin-Mediated Mitophagy in Heart Failure. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 565751. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.565751>
 - [23] Shao, D., Kolwicz, S.C., Wang, P., Roe, N.D., Villet, O., Nishi, K., *et al.* (2020) Increasing Fatty Acid Oxidation Prevents High-Fat Diet-Induced Cardiomyopathy through Regulating Parkin-Mediated Mitophagy. *Circulation*, **142**, 983-997. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.043319>
 - [24] Lu, Y., Li, Z., Zhang, S., Zhang, T., Liu, Y. and Zhang, L. (2023) Cellular Mitophagy: Mechanism, Roles in Diseases and Small Molecule Pharmacological Regulation. *Theranostics*, **13**, 736-766. <https://doi.org/10.7150/thno.79876>
 - [25] Zhou, H., Zhu, P., Wang, J., Zhu, H., Ren, J. and Chen, Y. (2018) Pathogenesis of Cardiac Ischemia Reperfusion Injury Is Associated with CK2 α -Disturbed Mitochondrial Homeostasis via Suppression of FUNDC1-Related Mitophagy. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 1080-1093. <https://doi.org/10.1038/s41418-018-0086-7>
 - [26] Cai, C., Guo, Z., Chang, X., Li, Z., Wu, F., He, J., *et al.* (2022) Empagliflozin Attenuates Cardiac Microvascular Ischemia/Reperfusion through Activating the AMPK α 1/ULK1/FUNDC1/Mitophagy Pathway. *Redox Biology*, **52**, Article 102288. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102288>
 - [27] Lee, H.J., Jung, Y.H., Choi, G.E., Ko, S.H., Lee, S., Lee, S.H., *et al.* (2017) BNIP3 Induction by Hypoxia Stimulates FASN-Dependent Free Fatty Acid Production Enhancing Therapeutic Potential of Umbilical Cord Blood-Derived Human Mesenchymal Stem Cells. *Redox Biology*, **13**, 426-443. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.07.004>
 - [28] Tong, M., Saito, T., Zhai, P., Oka, S., Mizushima, W., Nakamura, M., *et al.* (2019) Mitophagy Is Essential for Maintaining Cardiac Function during High Fat Diet-Induced Diabetic Cardiomyopathy. *Circulation Research*, **124**, 1360-1371. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314607>
 - [29] Biczó, G., Vegh, E.T., Shalbueva, N., Mareninova, O.A., Elperin, J., Lotshaw, E., *et al.* (2018) Mitochondrial Dysfunction, through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*, **154**, 689-703. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.012>
 - [30] Yu, W., Sun, S., Xu, H., Li, C., Ren, J. and Zhang, Y. (2020) TBC1D15/RAB7-REgulated Mitochondria-Lysosome Interaction Confers Cardioprotection against Acute Myocardial Infarction-Induced Cardiac Injury. *Theranostics*, **10**, 11244-11263. <https://doi.org/10.7150/thno.46883>
 - [31] Tokuyama, T. and Yanagi, S. (2023) Role of Mitochondrial Dynamics in Heart Diseases. *Genes*, **14**, Article 1876. <https://doi.org/10.3390/genes14101876>
 - [32] Drake, K.J., Sidorov, V.Y., McGuinness, O.P., Wasserman, D.H. and Wikswo, J.P. (2012) Amino Acids as Metabolic Substrates during Cardiac Ischemia. *Experimental Biology and Medicine*, **237**, 1369-1378. <https://doi.org/10.1258/ebm.2012.012025>
 - [33] Wanet, A., Arnould, T., Najimi, M. and Renard, P. (2015) Connecting Mitochondria, Metabolism, and Stem Cell Fate. *Stem Cells and Development*, **24**, 1957-1971. <https://doi.org/10.1089/scd.2015.0117>
 - [34] Sciarretta, S., Zhai, P., Shao, D., Maejima, Y., Robbins, J., Volpe, M., *et al.* (2012) Rheb Is a Critical Regulator of Autophagy during Myocardial Ischemia: Patho-Physiological Implications in Obesity and Metabolic Syndrome. *Circulation*,

- 125, 1134-1146. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.078212>
- [35] Tao, J., Qiu, J., Zheng, J., Li, R., Chang, X. and He, Q. (2024) Phosphoglycerate Mutase 5 Exacerbates Alcoholic Cardiomyopathy in Male Mice by Inducing Prohibitin-2 Dephosphorylation and Impairing Mitochondrial Quality Control. *Clinical and Translational Medicine*, **14**, e1806. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1806>
- [36] Liang, M., Ruan, S., Wang, Q., Cheng, Y., Li, J., Wang, C., *et al.* (2025) A Mitochondria-Targeted Fluoropolymer Nanoparticle with Inherent Mitophagy-Inducing and Red Fluorescence Properties for Treatment of Atherosclerosis. *Nature Communications*, **16**, Article No. 9845. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64813-0>
- [37] Liang, M., Wang, Q., Zhang, S., Lan, Q., Wang, R., Tan, E., *et al.* (2024) Polypyridiniums with Inherent Autophagy-Inducing Activity for Atherosclerosis Treatment by Intracellularly Co-Delivering Two Antioxidant Enzymes. *Advanced Materials*, **36**, e2409015. <https://doi.org/10.1002/adma.202409015>
- [38] Xie, Z., Lau, K., Eby, B., Lozano, P., He, C., Pennington, B., *et al.* (2011) Improvement of Cardiac Functions by Chronic Metformin Treatment Is Associated with Enhanced Cardiac Autophagy in Diabetic OVE26 Mice. *Diabetes*, **60**, 1770-1778. <https://doi.org/10.2337/db10-0351>
- [39] Murakawa, T., Ito, J., Rusu, M., Taneike, M., Omiya, S., Moncayo-Arlandi, J., *et al.* (2024) AMPK Regulates Bcl2-L13-Mediated Mitophagy Induction for Cardioprotection. *Cell Reports*, **43**, Article 115001. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.115001>
- [40] Zhang, P., Hu, X., Xu, X., Fassett, J., Zhu, G., Viollet, B., *et al.* (2008) AMP Activated Protein Kinase-A2 Deficiency Exacerbates Pressure-Overload-Induced Left Ventricular Hypertrophy and Dysfunction in Mice. *Hypertension*, **52**, 918-924. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.108.114702>
- [41] Fu, J., Su, C., Ge, Y., Ao, Z., Xia, L., Chen, Y., *et al.* (2025) PDE4D Inhibition Ameliorates Cardiac Hypertrophy and Heart Failure by Activating Mitophagy. *Redox Biology*, **81**, Article 103563. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2025.103563>
- [42] Chatham, J.C. and Patel, R.P. (2024) Protein Glycosylation in Cardiovascular Health and Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **21**, 525-544. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-00998-z>
- [43] Tu, M., Tan, V.P., Yu, J.D., Tripathi, R., Bigham, Z., Barlow, M., *et al.* (2022) Rhoa Signaling Increases Mitophagy and Protects Cardiomyocytes against Ischemia by Stabilizing PINK1 Protein and Recruiting Parkin to Mitochondria. *Cell Death & Differentiation*, **29**, 2472-2486. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-01032-w>
- [44] Rabinovich-Nikitin, I., Rasouli, M., Reitz, C.J., Posen, I., Margulets, V., Dhingra, R., *et al.* (2021) Mitochondrial Autophagy and Cell Survival Is Regulated by the Circadian Clock Gene in Cardiac Myocytes during Ischemic Stress. *Autophagy*, **17**, 3794-3812. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1938913>
- [45] Deng, K.Q., Xu, Z., Wang, Q.X., *et al.* (2026) Inhibition of Annexin A2 Facilitates PHB2-Mediated Mitophagy in Cardiomyocytes to Alleviate Cardiac Injury and Remodeling after Infarction. *Circulation*, **153**, 826-844. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.125.077780>
- [46] Xu, X., Kobayashi, S., Chen, K., Timm, D., Volden, P., Huang, Y., *et al.* (2013) Diminished Autophagy Limits Cardiac Injury in Mouse Models of Type 1 Diabetes. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 18077-18092. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.474650>
- [47] Chen, G., Han, Z., Feng, D., Chen, Y., Chen, L., Wu, H., *et al.* (2014) A Regulatory Signaling Loop Comprising the PGAM5 Phosphatase and CK2 Controls Receptor-Mediated Mitophagy. *Molecular Cell*, **54**, 362-377. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.02.034>
- [48] Yang, M., Abudureyimu, M., Wang, X., Zhou, Y., Zhang, Y. and Ren, J. (2023) PHB2 Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy through Interaction with NDUFB2 and Restoration of Mitochondrial Complex I Function. *Redox Biology*, **65**, Article 102812. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102812>
- [49] Aubert, G., Martin, O.J., Horton, J.L., Lai, L., Vega, R.B., Leone, T.C., *et al.* (2016) The Failing Heart Relies on Ketone Bodies as a Fuel. *Circulation*, **133**, 698-705. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.017355>
- [50] Sun, N., Barta, H., Chaudhuri, S., Chen, K., Jin, J., Luo, H., *et al.* (2025) Mitophagy Mitigates Mitochondrial Fatty Acid β -Oxidation Deficient Cardiomyopathy. *Nature Communications*, **16**, Article No. 5465. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-60670-z>
- [51] Goldenberg, J.R., Carley, A.N., Ji, R., Zhang, X., Fasano, M., Schulze, P.C., *et al.* (2019) Preservation of Acyl Coenzyme A Attenuates Pathological and Metabolic Cardiac Remodeling through Selective Lipid Trafficking. *Circulation*, **139**, 2765-2777. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.119.039610>
- [52] Li, T., Zhang, Z., Kolwicz, S.C., Abell, L., Roe, N.D., Kim, M., *et al.* (2017) Defective Branched-Chain Amino Acid Catabolism Disrupts Glucose Metabolism and Sensitizes the Heart to Ischemia-Reperfusion Injury. *Cell Metabolism*, **25**, 374-385. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.11.005>
- [53] Vasileiou, P.V.S., Evangelou, K., Vlasits, K., *et al.* (2019) Mitochondrial Homeostasis and Cellular Senescence. *Cells*, **8**, Article 686. <https://doi.org/10.3390/cells8070686>
- [54] Dai, D.F., Santana, L.F., Vermulst, M., *et al.* (2009) Overexpression of Catalase Targeted to Mitochondria Attenuates

-
- Murine Cardiac Aging. *Circulation*, **119**, 2789-2797. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.822403>
- [55] Lee, S., Jeong, S.Y., Lim, W.C., *et al.* (2007) Mitochondrial Fission and Fusion Mediators, hFis1 and OPA1, Modulate Cellular Senescence. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 22977-22983. <https://doi.org/10.1074/jbc.m700679200>
- [56] Song, M., Franco, A., Fleischer, J.A., Zhang, L. and Dorn, G.W. (2017) Abrogating Mitochondrial Dynamics in Mouse Hearts Accelerates Mitochondrial Senescence. *Cell Metabolism*, **26**, 872-883.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.023>
- [57] Palikaras, K., Lionaki, E. and Tavernarakis, N. (2015) Coordination of Mitophagy and Mitochondrial Biogenesis during Ageing in *C. Elegans*. *Nature*, **521**, 525-528. <https://doi.org/10.1038/nature14300>
- [58] Godar, R.J., Ma, X., Liu, H., Murphy, J.T., Weinheimer, C.J., Kovacs, A., *et al.* (2015) Repetitive Stimulation of Autophagy-Lysosome Machinery by Intermittent Fasting Preconditions the Myocardium to Ischemia-Reperfusion Injury. *Autophagy*, **11**, 1537-1560. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1063768>