

线粒体质量控制系统失调在动脉粥样硬化中作用机制的研究进展

高洋¹, 郭宇¹, 刘丹丹¹, 秦合伟^{1,2*}, 赵依婷¹, 柴畅¹

¹河南中医药大学康复医学院, 河南郑州 450046; ²河南中医药大学第二附属医院康复医学科, 河南郑州 450000

[中图分类号] R543.5 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1440.2025.0729

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 高洋, 郭宇, 刘丹丹, 等. 线粒体质量控制系统失调在动脉粥样硬化中作用机制的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(11): 1451-1460.

[收稿日期] 2024-10-08 [录用日期] 2024-11-14 [上线日期] 2025-07-29

[摘要] 动脉粥样硬化(AS)是一种炎性心血管疾病, 动脉壁内斑块积累导致相关心血管疾病的发病率及病死率增高。脂质沉积、氧化应激及慢性炎症是AS的主要病理机制, 其发病涉及内皮细胞功能障碍、巨噬细胞极化及泡沫细胞形成、平滑肌细胞增殖或凋亡等病理变化。线粒体是为细胞代谢提供能量的重要细胞器, 而线粒体质量控制系统(MQC)是维持线粒体功能质量稳态的根基。MQC失调可通过氧化应激、细胞凋亡及炎症等途径导致血管表型变化, 推进AS的发展进程。因此, 靶向MQC调控线粒体功能可能成为治疗AS的新方向。本文综述了MQC的分子机制, 包括线粒体生物发生、线粒体动力学和线粒体自噬, 以及MQC异常在AS病理环节中的作用, 旨在为寻找延缓AS发展的潜在靶点及药物研发提供科学依据。

[关键词] 动脉粥样硬化; 线粒体动力学; 自噬; 线粒体质量控制

Research progress on the mechanism of mitochondrial quality control system dysfunction in atherosclerosis

Gao Yang¹, Guo Yu¹, Liu Dan-Dan¹, Qin He-Wei^{1,2*}, Zhao Yi-Ting¹, Chai Chang¹

¹School of Rehabilitation, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046, China

²Department of Rehabilitation Medicine, the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

*Corresponding author, E-mail: qinhewei2012@126.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82374551), the Central Plains Talent Program-Support for Outstanding Young Talents in Central Plains (YuZuTong [2021] No. 44), and the Funding for the Project of Cultivating Outstanding Talents in Traditional Chinese Medicine in Henan Province (YuWei Zhongyi Han [2021] No. 15)

[Abstract] Atherosclerosis (AS) is an inflammatory cardiovascular disease characterized by plaque accumulation in the arterial wall, leading to increased morbidity and mortality of related cardiovascular disorders. The main pathological mechanisms of AS include lipid deposition, oxidative stress, and chronic inflammation, with disease progression involving endothelial cell dysfunction, macrophage polarization, foam cell formation, and smooth muscle cell proliferation or apoptosis. Mitochondria are essential organelles that provide energy for cellular metabolism, and the mitochondrial quality control (MQC) system is the fundamental mechanism maintaining mitochondrial functional homeostasis. MQC dysfunction can induce vascular phenotype changes through pathways such as oxidative stress, apoptosis, and inflammation, thereby promoting the progression of AS. Therefore, targeting MQC to regulate mitochondrial function may become a new direction for the treatment of AS. This review summarizes the molecular mechanisms of MQC, including mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and mitochondrial autophagy (mitophagy), and further elucidates the role of abnormal MQC in the pathological processes of AS, aiming to provide a scientific basis for identifying

[基金项目] 国家自然科学基金(82374551); 中原英才计划中原青年拔尖人才资助(豫组通[2021]44号); 河南省中医药拔尖人才培养项目(豫卫中医函[2021]15号)

[作者简介] 高洋, 硕士研究生, 主要从事中医药防治心脑血管疾病方面的研究

[通信作者] 秦合伟, E-mail: qinhewei2012@126.com

potential targets to delay the progression of AS and developing related drugs.

[Key words] atherosclerosis; mitochondrial dynamics; autophagy; mitochondrial quality control

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是因脂质蓄积导致动脉管壁变硬、管腔狭窄、弹性减弱的慢性炎症性疾病,是冠心病、脑梗死及外周血管疾病的主要病理基础,严重危害人类健康^[1-3]。AS所致的心血管疾病是导致全球死亡率增高的主要原因之一,据预测,2020—2050年因人口老龄化的特定趋势导致的心血管疾病患病率将高达60%^[4]。AS的病理机制复杂,涉及内皮细胞损伤、泡沫细胞形成及促炎因子大量释放等过程,泡沫细胞积累、局部坏死可导致不稳定斑块形成^[5]。目前,临床治疗策略聚焦于血脂代谢的调控,治疗以他汀类药物为主,在降低胆固醇的同时抑制促炎因子释放,但相关药物存在不良反应,且降低脂质并不能完全抑制AS的进展^[6-8]。因此,寻找新的治疗策略是目前亟待解决的问题。

线粒体是细胞发电站,是维持细胞稳态的重要细胞器。线粒体质量控制系统(mitochondrial quality control system, MQC)涉及线粒体生物发生、线粒体动力学及线粒体自噬等的调控,是维持线粒体稳态的关键监测及保护系统^[9]。线粒体功能障碍可通过线粒体氧化应激、线粒体动力学失衡及自噬功能受损等影响内皮细胞功能、平滑肌细胞增殖或凋亡,以及巨噬细胞的极化,最终促进AS病变的发生及进展^[10]。近年来,大量研究揭示了MQC在AS发病中的重要作用。AS中氧化低密度脂蛋白(oxidizing low-density lipoprotein, ox-LDL)诱导主动脉线粒体碎片化,伴随动力蛋白相关蛋白1(dynein-related protein 1, Drp1)、线粒体裂变1蛋白(fission protein 1, Fis1)表达水平升高,线粒体裂变异常一方面激活线粒体相关的凋亡途径,促进内皮细胞凋亡,另一方面导致线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)释放,激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体,诱导巨噬细胞经典活化后泡沫细胞的生成^[11],并促进平滑肌细胞钙化,增加斑块脆性的风险,从而推动AS进程^[12]。本文从MQC的机制出发,综述MQC失调在AS发病中的潜在作用机制,以及针对MQC失调治疗AS的干预策略,旨在为AS的新型治疗方法提供借鉴及思路。

1 线粒体稳态是细胞代谢的基石

线粒体是由外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)和内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)组成的高度动态双膜细胞器,两者将细胞器分为基质

和膜间空间,线粒体IMM向内折叠形成嵴,为基质提供更多的表面积及空间,同时线粒体发生氧化磷酸化产生足够的三磷酸腺苷(ATP)以维持基本的细胞功能,并通过线粒体相关蛋白嵌入线粒体IMM中,参与线粒体生物发生及动力学等过程^[13]。线粒体通过氧化磷酸化产生ATP,为细胞代谢提供动力,此外,线粒体作为信号传导的主要场所,可参与线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、维持钙稳态、细胞凋亡、炎症反应及氨基酸合成等细胞过程^[14]。在细胞应激情况下,线粒体电子传递链受损,大量电子从线粒体复合物1和3泄露而产生ROS,同时,线粒体复合物1可促进细胞酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化及超氧自由基生成,而线粒体的自身抗氧化系统可通过谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶及硫氧还原酶等维持氧化还原稳态以避免细胞损伤^[15]。当氧化还原稳态失调时,过量的ROS可导致线粒体损伤并释放一些蛋白质、脂质及代谢产物,从而诱发炎症^[16]。有研究进一步发现,过量的ROS氧化mtDNA为氧化线粒体DNA(Oxidized mitochondrial DNA, ox-mtDNA),后者在胞质溶液中被免疫细胞识别为损伤相关分子模式,触发NLRP3炎症小体组装激活并诱发炎症级联反应;而ox-mtDNA的释放与线粒体Ca²⁺过载、启动线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放及触发电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion-selective channel, VDAC)寡聚化密切相关^[17]。Ca²⁺作为第二细胞信使,其稳态受到内质网-线粒体共同调节。线粒体通过VDAC^[18]及位于线粒体IMM的线粒体钙单向转运体摄取Ca²⁺,线粒体钙的积累导致胞质内Ca²⁺浓度降低,从而激活线粒体脱氢酶刺激线粒体发生氧化磷酸化。为防止过度钙摄取,线粒体通过Na⁺/Ca²⁺交换器及H⁺/Ca²⁺反转运蛋白介导基质钙流出到胞质^[19],二者共同维持钙稳态。此外,线粒体还在细胞凋亡中发挥作用。细胞应激激活线粒体凋亡途径,该途径由B细胞淋巴瘤-2蛋白(B-cell leukemia/lymphoma-2, Bcl-2)家族调节。线粒体氧化应激及DNA损伤诱导促凋亡效应子Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)及凋亡蛋白Bak(Bcl-2 associated K protein, Bak)激活,并发生寡聚化增加线粒体OMM的通透性,从而导致细胞色素C释放到胞质中,启动胱天蛋白酶级联反应,推动细胞凋亡过程^[20]。因此,线粒体稳态是真核细胞能量产生、新陈代谢、炎症反应、钙调节及细胞死亡的中心信号枢纽。

2 线粒体质量控制的分子调控

线粒体作为细胞代谢及细胞内信号传导的中心枢纽,可参与氧化还原平衡、钙稳态、能量产生、细胞凋亡及炎症反应等生物过程。为维持其功能,真核细胞已进化出复杂的质量控制机制,以监测、识别、修复、消除功能失调的线粒体,这个过程涉及线粒体动力学、线粒体自噬及线粒体生物发生(附图 1, <https://dx.doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.0450.2024.1014FJ>)。当损伤超过线粒体质量控制能力时,线粒体可释放危险信号导致细胞死亡。因此,维持线粒体稳态对细胞存活至关重要。

2.1 线粒体动力学 线粒体动力学包括线粒体的融合、裂变、选择性降解及转运等过程。线粒体通过融合及裂变的连续过程调节线粒体的数量、形态,促进线粒体内容物混合交换,从而适应细胞的能量及代谢需求^[21]。线粒体融合由 OMM 表面的动力蛋白相关 GTP 酶、线粒体细胞融合蛋白 1/2(mitofusin1/2, MFN1/2)及线粒体 IMM 上的视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1, OPA1)驱动,而线粒体裂变则由 Drp1、Fis1 及线粒体裂变因子协调;裂变与融合之间保持高度平衡状态,从而完成线粒体的自我更新。

2.1.1 线粒体裂变 线粒体裂变导致线粒体一分为二,是一个多步骤的过程。当线粒体-内质网相互作用位点上的倒立式蛋白 2 被激活后诱导肌动蛋白聚合,从而增强收缩位点 Drp1 环的组装时,线粒体裂变开始^[22]。Drp1 是线粒体分裂的中心介质,该蛋白质被募集到线粒体 OMM,自我组装成螺旋状多聚体后缠绕、收缩线粒体小管,将线粒体 IMM 与 OMM 之间的膜间空间分开,从而促进裂变^[23]。由于缺乏与膜磷脂直接结合的结构域,Drp1 从细胞质溶胶转移到线粒体 OMM 的过程依赖线粒体受体蛋白及募集因子[如 Fis1、线粒体裂变因子、线粒体动力学蛋白 49 kD(mitochondrial dynamics protein of 49 kD, MiD49)、MiD51]的介导^[24]。

在失活状态下,Drp1 主要定位于细胞质中,其活性主要受磷酸化、泛素化等修饰调控;Drp1 的修饰水平明显影响其介导线粒体裂变的的功能。有研究显示,环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶(cAMP-dependent protein kinase, PKA)在丝氨酸 637 残基(Ser637)位点磷酸化 Drp1,可抑制 Drp1 与线粒体受体的结合^[25];钙调蛋白激酶 II α 通过促进 Drp1 同一位点的 Ser637 去磷酸化而驱动线粒体裂变^[26]。线粒体锚定蛋白连接酶的过表达可促进 Drp1 的泛素化修饰,从而正向调控线粒体裂变过程^[27]。然而, E3 泛素连接酶膜相关锌指蛋白 5 可诱导 Drp1 蛋白及其受体 MiD49 泛素化,促进这两种蛋白的降解,从而抑制线粒体裂变^[28]。

总之,通过泛素化和磷酸化修饰途径调控 Drp1 及其受体的活性,可协调线粒体分裂过程。此外,沉默信息因子 1(sirtuin1, SIRT1)-过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)信号通路可直接负调节 Drp1 的表达,从而抑制线粒体裂变,减轻氧化应激反应^[29];磷酸二酯酶 4/PKA 信号通路同样可磷酸化 Drp1-Ser637 从而阻止线粒体裂变^[30]。同时,有研究发现,Drp1 是丝裂原活化蛋白激酶 p38(p38 mitogen-activated protein kinase, p38-MAPK)的底物,可介导 Drp1-Ser616 磷酸化激活,从而促进线粒体裂变^[31];而同一家族成员的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2 也介导 Drp1 在 Ser585 及 Ser616 位点的磷酸化,并增强 Drp1 的活性^[32]。因此,多种翻译后修饰及信号通路可通过调控线粒体裂变来保持线粒体稳态,从而发挥线粒体的氧化磷酸化效能最大化及物质(多功能性蛋白质、线粒体 DNA、可溶性酶类)分配的功能。

2.1.2 线粒体融合 线粒体融合(包括线粒体 OMM 融合、IMM 融合及线粒体内成分混合)可使细胞器共享代谢物、蛋白质及 mtDNA。其中, MFN1/2 在 OMM 融合中发挥关键作用。当 MFN1/2 同时存在时,线粒体表现出最有效的融合过程, MFN1 的敲除可使线粒体碎片化,而 MFN2 缺乏则可使线粒体呈球形及椭圆形^[33]。虽然 MFN1 与 MFN2 的功能不尽相同,但两者有 80% 的序列相似性, N 端 GTP 酶结构可调节 GTP 水解及结合,从而促进线粒体之间 MFN 寡聚化及 OMM 融合,但与 MFN1 相比, MFN2 具有较低的 GTP 酶活性及较高的 GTP 亲和力^[34]。此外, MFN2 在介导内质网与线粒体接触中也发挥作用,线粒体相关内质网膜的 MFN2 与位于线粒体中的 MFNs 形成同型及异型,可促进线粒体与内质网融合^[35],并促进 Ca^{2+} 从内质网转移到线粒体以增强线粒体膜电位及氧化磷酸化^[36]。值得一提的是, MFN1/2 也通过各种信号通路以精确调控其翻译后修饰过程,如 MAPK 家族成员可促进 MFN1/2 磷酸化,其中 ERK 磷酸化 MFN1 可影响蛋白寡聚化,促进与凋亡蛋白 Bak 的结合并诱导线粒体凋亡;而 c-Jun N 末端激酶则可上调 MFN2 中 Ser27 的磷酸化水平^[37]。此外,腺苷酸活化蛋白激酶作为能量及代谢的细胞传感器,上调 MFN2 介导的线粒体融合过程,可明显影响内质网与线粒体的融合^[38]。同源性磷酸酶-张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)诱导的激酶 1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)介导 MFN2 的 S442 位点磷酸化,可引发蛋白酶体降解,从而导致细胞增殖减少^[39]。

IMM 融合由 OPA1 调节,其通过独特的 N 端跨

膜结构域锚定在IMM上；在执行IMM融合功能时，OPA1的GTP酶活性激活并与GTP结合，促进OPA1构象发生改变，从而实现其寡聚化，促进IMM的融合^[40]。OPA1的功能受在S1、S2切割位点的线粒体内膜蛋白1(OMA1)及YME1样ATP酶(YME1 like 1 ATPase, YME1L1)蛋白酶水解加工的调节^[41]。沉默调节蛋白3(SIRT3)过表达可促进YME1L1去乙酰化，促进线粒体融合并维持嵴形态^[42]。相反，在细胞应激条件下，OMA1活性增加，启动长链OPA1裂解为短链OPA1，从而诱导线粒体裂变破坏嵴形态^[43]。此外，与免疫调节相关的转录因子核因子- κ B及转录激活因子3可响应细胞环境或炎症刺激，从而参与OPA1的调节^[44]。有研究证实，腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)及SIRT3信号通路同样可增强线粒体融合，缓解炎症刺激^[45-46]。OMA1的过表达可能导致短链OPA1的过度积累，促进线粒体碎片化，因此，保持长链OPA1及短链OPA1之间的平衡对调节线粒体动力学至关重要^[47]。

2.2 线粒体自噬 线粒体自噬是一种选择性过程，可有效去除功能失调及老化的线粒体。受损的线粒体被识别后选择性地被双膜自噬体包围，自噬体与溶酶体融合，通过溶酶体酶活性降解其内容物，从而确保线粒体的数量及能量平衡^[48]。PINK1及E3泛素连接酶Parkin蛋白组成的通路是泛素依赖性线粒体自噬的关键参与者。在基础条件下，PINK1被不断转运至线粒体基质中，并被线粒体加工肽酶及早老素相关菱形样蛋白裂解以消除靶信号及疏水跨膜螺旋，随后被释放入细胞质中降解^[49]。当线粒体受损时，IMM去极化可阻止PINK1降解，导致PINK1在OMM中积累，且PINK1自身磷酸化活性增高，并招募Parkin与OMM结合，从而诱导线粒体自噬^[49]。PINK1激活Parkin后，使泛素样结构域中的Ser65位点磷酸化并改变其构象^[50]，激活后的Parkin可使MFN2、电压依赖性阴离子通道蛋白1(VDAC1)等蛋白泛素化，同时将视神经病变诱导反应蛋白、核点蛋白52等自噬接头蛋白募集到线粒体^[51]。其中，最重要的接头蛋白Sequestosome-1包含1个泛素结合结构域(用于识别线粒体上的泛素链)及1个微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated protein 1 light 3, LC3)相互作用区(LC3 interacting region, LIR)，可与线粒体自噬体表面的LC3结合，介导泛素化的线粒体被自噬体识别包裹，从而启动线粒体自噬。

除PINK1/Parkin信号通路外，线粒体自噬还受不同线粒体自噬受体的调节，其机制为通过自身的LC3结合区域直接与LC3结合，促进线粒体自噬。Bcl-2/腺病毒E1B 19 kD结合蛋白3(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kD-interacting protein 3, BNIP3)及BNIP3样蛋

白是Bcl-2家族成员，属于仅含有Bcl-2同源结构域3(Bcl-2 homology 3, BH3)的蛋白质亚族，位于OMM及内质网中。BNIP3的N端具有BH3结构域和1个LIR，后者包含的Ser17位点的氨基酸残基被磷酸化，可正向促进LIR结构域与LC3的结合，诱导自噬的发生^[52]。另一种线粒体自噬受体为FUN14结构域蛋白1(FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1)，其促线粒体自噬功能受LIR结构域附近残基Ser13和第18位酪氨酸(Tyr18位点)的磷酸化及去磷酸化调节。有研究显示，在缺氧条件下，非受体酪氨酸激酶肉瘤病毒蛋白的失活可减弱FUNDC1在Tyr18位点的去磷酸化，提高自噬体与线粒体的锚定效率，有效清除受损线粒体^[53]。

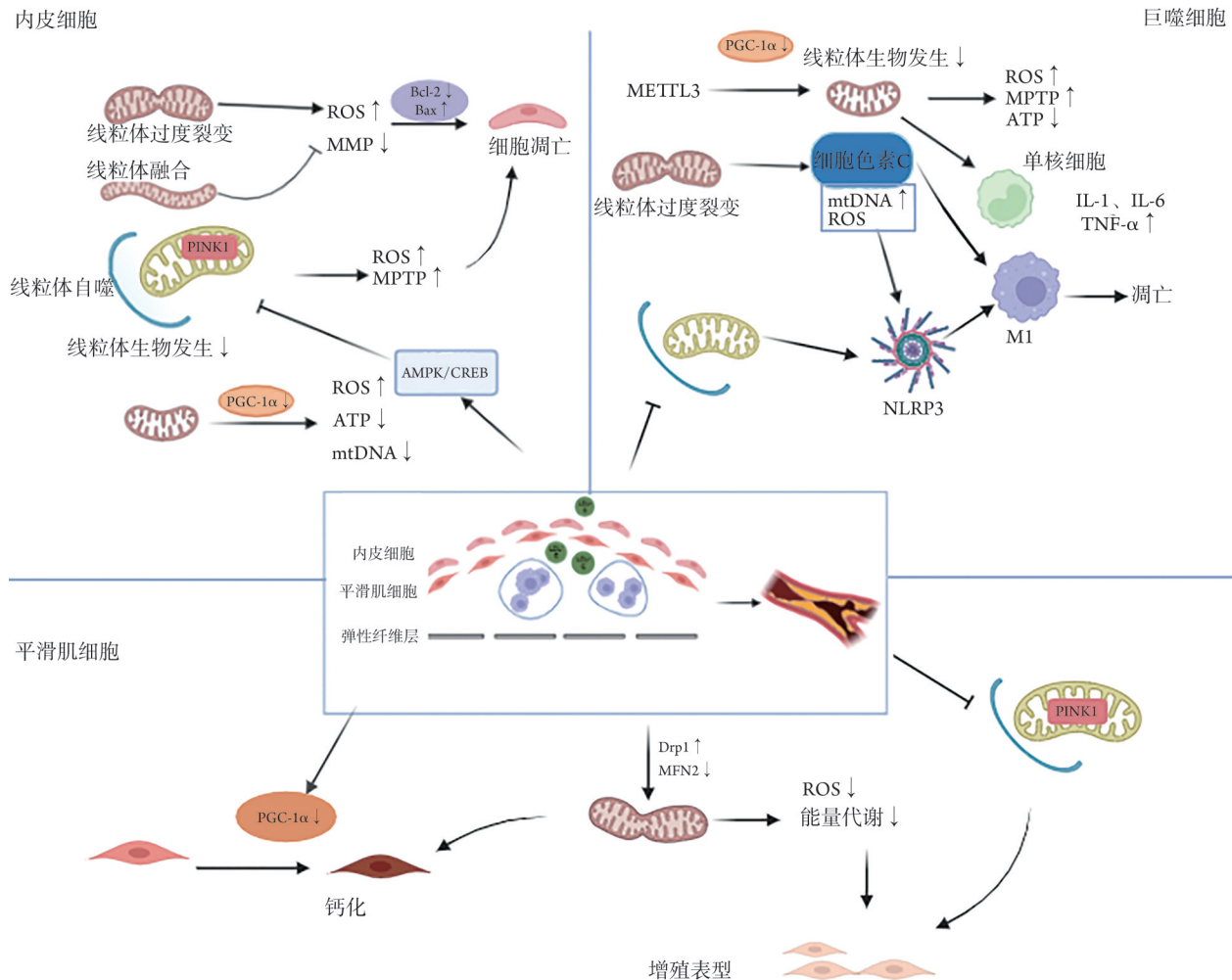
2.3 线粒体生物发生 线粒体生物发生是线粒体的自我复制过程，通过对原有线粒体的扩增及分裂，促进新线粒体合成，具有改善线粒体质量及功能、调控机体信号通路转导的作用^[54]。核基因组及线粒体基因组的转录及复制对线粒体的生物发生至关重要。PGC-1 α 是关键转录共激活因子，可与多种转录因子相互作用，促进线粒体蛋白转录及mtDNA复制^[55]。AMPK及SIRT1作为线粒体生物发生的代谢传感器，当能量缺乏导致一磷酸腺苷水平升高时，AMPK被激活并发挥其磷酸化功能从而激活PGC-1 α 。当烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原态的氧化还原状态失衡时，SIRT1可促进PGC-1 α 的去乙酰化，并增加其转录活性^[56]，而PGC-1 α 的激活可使自身转位到细胞核中并触发核呼吸因子1/2，使线粒体转录因子A的表达水平升高，从而介导mtDNA的复制及转录^[57]。核呼吸因子1在调控线粒体基因复制及蛋白质合成中可发挥重要作用^[58]，核呼吸因子1/2与相应基因启动子的结合也可直接促进线粒体电子传递链蛋白的转录，促进线粒体能量代谢^[59]。总之，PGC-1 α 作为有效的转录共激活因子，与核呼吸因子1/2、线粒体转录因子A等因子相互作用构成调控线粒体网络，是线粒体生物发生及细胞代谢调控不可或缺的转录调控因子。

3 MQC异常在AS病变中的作用机制

MQC失调导致线粒体功能障碍，而受损线粒体刺激相邻线粒体产生大量ROS，线粒体功能受损介导的氧化应激可诱导内皮一氧化氮合酶(NOS)降解，减少斑块中一氧化氮(NO)的产生，导致内皮细胞功能障碍^[60]；此外，低密度脂蛋白(LDL)在ROS浸润下氧化成ox-LDL后，可诱导AS斑块中的mtDNA损伤，导致斑块纤维帽及核心区域的有氧呼吸减少，从而促进AS斑块中坏死核心的形成^[61]。进一步探究MQC失调与AS的关系发现，线粒体融合减少可增

加氧化应激引起的剪切应力介导的扩张反应，从而导致内皮细胞损伤^[62]。而血管细胞黏附分子1触发巨噬细胞线粒体生物发生，诱导mtDNA合成异常，

激活干扰素基因刺激蛋白介导的炎症反应，从而加剧AS^[63]。因此，MQC异常与AS的病理变化密切相关，具体机制见图1。



MQC. 线粒体质量控制系统; ROS. 活性氧; mtDNA. 线粒体 DNA; MMP. 线粒体膜电位; Bcl-2. B 淋巴细胞瘤-2 基因; Bax. Bcl-2 相关 X 蛋白; PINK1. PTEN 诱导的激酶 1; MPTP. 线粒体通透性转换孔; PGC-1 α . 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ -共激活因子-1 α ; ATP. 三磷酸腺苷; AMPK. 腺苷酸活化蛋白激酶; CREB. 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; METTL3. 甲基转移酶 3; IL-1 β . 白细胞介素 1 β ; TNF- α . 肿瘤坏死因子 α ; NLRP3. NOD-样受体热蛋白结构域相关蛋白 3; M1. 经典激活型巨噬细胞; Drp1. 动力蛋白相关蛋白 1; MFN1/2. 线粒体融合蛋白 1/2

图1 MQC异常在动脉粥样硬化(AS)病变中的作用机制

Fig.1 Mechanism of MQC abnormality in atherosclerotic lesions (AS)

3.1 内皮细胞损伤 血管内皮细胞是阻止脂质及白细胞进入血管壁的第一道防线，ROS 导致内皮功能障碍是 AS 发生的关键事件。内皮损伤后释放 E-选择素、细胞间黏附分子及血管细胞黏附分子，介导炎症反应并增加内皮通透性，促进脂蛋白颗粒在内皮下间隙的沉积^[64]。大量研究表明，MQC 异常与 AS 的内皮细胞损伤密切相关。PGC-1 α 作为线粒体生物发生的主要调控因子，在 ox-LDL 处理后的人主动脉内皮细胞中的表达降低，降低 mtDNA 拷贝数，电子传递链复合物 I 及 III 活性被抑制，从而导致 ROS 水平上调及内皮细胞损伤^[65]。线粒体裂变异常可使 ROS

积累，后者可诱发内皮氧化损伤及凋亡，从而促进 AS 病变的发展。有研究发现，AS 小鼠内皮细胞内线粒体碎片化，并伴随 Drp1、Fis1 的表达水平升高^[66]；Liu 等^[67]构建 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤模型发现，Drp1 高表达可介导线粒体异常，从而诱导过量的 ROS 产生，同时还可激活线粒体相关的凋亡途径，促进内皮细胞凋亡；而当 Drp1 敲低时则可有效逆转内皮的氧化损伤。线粒体自噬在血管内皮细胞功能障碍中起重要作用。高水平的葡萄糖及脂质可使内皮细胞中 PINK1、Parkin、膜结合型的微管相关蛋白 1A/1B-LC3 等线粒体自噬相关蛋白的表达降低，P62

表达上调,从而导致未降解的自噬体积累。Wu等^[68]发现,敲除 PINK1 或 Parkin 可能抑制线粒体自噬,导致线粒体碎片积累并引起 ROS 过度生成,从而促进内皮细胞凋亡。然而,ox-LDL 抑制线粒体自噬活性、诱导内皮细胞损伤可能与 PTEN 上调有关,其机制为 PTEN 通过 AMPK/环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)/MFN2 信号通路抑制线粒体自噬通量,最终导致内皮功能障碍^[69]。相反,内皮细胞中 ox-LDL 诱发高水平核受体亚家族 4A 成员 1(nuclear receptor subfamily 4 group A member 1, NR4A1)活化,从而触发过度 Parkin 依赖性线粒体自噬,而 NR4A1 的缺乏则可保护内皮细胞免受能量代谢紊乱及凋亡的影响^[70]。因此,MQC 异常可通过诱导氧化应激、激活线粒体内在凋亡等途径导致内皮细胞功能障碍,提示靶向 MQC 可能成为治疗 AS 的新策略。

3.2 巨噬细胞极化及泡沫细胞形成 巨噬细胞穿透内皮屏障识别氧化应激修饰的 LDL,并吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞,且在动脉壁积累;同时,ox-LDL 与单核细胞来源的 M1 型巨噬细胞的模式识别受体结合后释放促炎因子,加剧 AS 斑块的发展^[71]。线粒体生物发生对单核细胞的炎症状态至关重要,YTH 结构域家族成员 2 诱导甲基转移酶样 3 表达水平升高,可导致 PGC-1 α 降解,从而使 ATP 产生减少、ROS 积累增加及单核细胞促炎因子水平升高^[72]。同时,ox-LDL 在动脉壁的积累可诱导线粒体裂变与融合失衡,导致 MPTP 打开,使线粒体通透性增加,并促进 ROS 产生,MiD49 及 MiD51 通过 Drp1 介导的线粒体裂变加速 AS 斑块的形成^[73]。进一步研究显示,Drp1 介导的线粒体裂变导致 mtDNA 释放,激活 NLRP3 炎症小体,从而诱导巨噬细胞 M1 极化并介导泡沫细胞生成^[11]。此外,巨噬细胞的凋亡可促进晚期斑块中坏死核心的形成。CD137 与配体结合后可升高自身的表达水平,并通过激活 p38-MAPK 通路介导线粒体碎片化,增加细胞色素 C 的释放,诱导巨噬细胞凋亡,加快 AS 的进展^[74]。然而,一项研究证实,降低 Drp1、Fis1 的表达可抑制线粒体裂变,有效抑制 AS 病变发展^[75]。线粒体自噬被认为有利于维持巨噬细胞功能的稳定性。脂质激活的真核起始因子 2 α 阻断 Parkin 介导的巨噬细胞线粒体自噬,可加剧线粒体氧化应激、NLRP3 炎症小体激活及白细胞介素(IL)-1 β 分泌^[76]。然而,抑制胱天蛋白酶-1(caspase-1)可减少 NLRP3 炎症小体的活化,阻止巨噬细胞 M1 促炎表型极化及泡沫细胞形成,从而缓解血管炎症及 AS^[77]。值得注意的是,巨噬细胞的极化类型也是诱导 AS 斑块发生发展的关键因素。例如,在 AS 巨噬细胞中,载脂蛋白 A-I 结合蛋白是巨噬细胞线粒体

自噬的新型调节因子,若其缺乏则可促进 PINK1 的切割,使线粒体自噬减少,导致 ROS 生成及介导巨噬细胞 M1 促炎表型极化^[78]; Duan 等^[79]发现,载脂蛋白 A-I 结合蛋白可通过调节 PINK1 依赖性线粒体自噬及 M2 极化,从而发挥抗 AS 的作用。

3.3 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)的表型转化及凋亡 VSMC 是血管壁的重要组成部分,可通过血管收缩舒张调节血压及血流。VSMC 收缩力减弱转变为增殖表型后可迁移到血管壁的内膜层^[80]。随着 AS 斑块的发展,VSMC 凋亡及基质降解可导致不稳定斑块形成^[81]。ox-LDL 可导致 VSMC 中脂质沉积及泡沫细胞形成,其机制可能为线粒体的裂异常及碎片化使线粒体功能发生紊乱,以 Drp1 和发动蛋白 1 的抑制剂 Mdivi-1 处理后可逆转 VSMC 的泡沫化^[82]。血小板衍生因子可下调 VSMC 中的 MFN2 表达,促进线粒体裂变,并减少线粒体能量代谢,使 VSMC 形成高增殖表型^[83];而 Mdivi-1 可减少 ROS 生成,抑制 Drp1 对 ROS 的敏感性,从而抑制线粒体过度裂变^[84]。此外,He 等^[85]发现,在 AS 小鼠模型中,AMPK α 活化可促进 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,诱导 VSMC 的增殖表型形成,从而加剧 AS 病变的进展。

VSMC 从收缩表型到成骨表型的转化是血管钙化的关键因素,一些药物在调节 VSMC 表型转化方面取得进展。二甲双胍可通过上调 PGC-1 α 表达、增加 mtDNA 拷贝数、维持线粒体膜电位,并调节线粒体生物发生稳态,从而抑制氧化应激损伤介导的细胞凋亡,减弱 β -甘油磷酸盐诱导的 VSMC 向成骨表型转化^[86]。褪黑素被证实可通过 AMPK/Drp1 通路抑制线粒体裂变,保护 VSMC 免受钙化,降低斑块脆性的风险,并调节成骨表型及转录因子的矮小相关转录因子 2 及裂解的胱天蛋白酶 3 的表达下调^[12]。以上研究提示,促进线粒体生物发生及增加融合在调节 VSMC 成骨表型转化中是可行的。VSMC 表型转化及钙化最终可导致细胞凋亡,并增加斑块的不稳定性,如 Swiader 等^[87]发现,敲低 PINK1 或 Parkin 可阻断线粒体自噬通量,并增加 ox-LDL 诱导的 VSMC 细胞凋亡;而 PINK1 及 Parkin 的过表达可激活细胞自噬并保护 VSMC。进一步研究显示,自噬基因 Atg7 的缺陷是促进细胞凋亡、加剧斑块脆弱性的关键,与碎片化线粒体积累、氧化应激增加密切相关^[88]。综上,VSMC 表型转化及凋亡的调节是稳定 AS 斑块的关键,维持线粒体裂变与融合的平衡及适度线粒体自噬可有效改善 VSMC 功能。

4 针对 AS 中线粒体的治疗策略

4.1 靶向 MQC 的抑制剂及化合物药物治疗 靶向

线粒体质量控制在治疗AS中可发挥重要作用。一方面,增加线粒体的数量可减少线粒体损伤引起的细胞功能损伤,由于PGC-1 α 是线粒体生物发生的主要调节因子,可被磷酸化AMPK激活。研究显示,线粒体靶向七叶素可激活AMPK,升高SIRT3的表达,促进线粒体生物发生及NO的生成,并避免内皮细胞氧化应激损伤,从而发挥抗AS的作用^[89]。另一方面,线粒体裂变与融合的平衡可调节线粒体更新。因此,恢复线粒体动力学平衡的药物具有治疗潜力,可逆转AS的进程。褪黑素可通过AMPK通路抑制线粒体裂变,下调成骨表型的Runt相关转录因子2的表达,从而抑制VSMC的钙化^[12]。辅酶Q₁₀是线粒体电子传递链中的电子递质,可通过上调融合蛋白OPA1的表达,促进线粒体融合并抑制裂变,减轻氧化应激反应,改善线粒体能量代谢,从而增强内皮功能,降低脂质及脂蛋白水平^[90]。线粒体自噬是一种选择性自噬,在维持线粒体及细胞稳态中起重要作用。亚精胺是一种自噬的天然诱导剂,研究发现,口服亚精胺可明显增强老年高脂血症小鼠的线粒体自噬,并防止主动脉中IL-6及Parkin水平升高,使线粒体功能障碍减轻,最终减少AS的生成^[91]。此外,二氢杨梅素是一种天然类黄酮,通过增强线粒体自噬可抑制NLRP3炎症小体的激活,从而减轻AS的形成^[92]。由此可见,调控线粒体质量控制系统的稳态是抗AS的有效策略。

4.2 中药治疗 近年来,中药已被证实可针对MQC防治AS。心脉康可通过增强PINK1/Parkin介导的线粒体自噬水平抑制泡沫细胞形成及ROS释放,减少AS斑块的形成^[93];益脉颗粒^[94]、淫羊藿苷^[95]、黄芩素^[96]等已被证实可通过增强PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬,进而调节炎症因子、抑制铁死亡、减少内皮细胞凋亡,从而延缓AS的进展。此外,补阳还五汤可通过降低Drp1及Fis1的蛋白表达来降低ROS水平,促进NO生成,并抑制线粒体裂变,从而改善内皮细胞功能障碍^[75]。

4.3 其他疗法 除中药及部分化合物药物靶向MQC抑制AS进程外,二甲双胍也可上调PGC-1 α 的表达,促进线粒体生物发生,从而增加mtDNA拷贝数,进而抑制氧化应激损伤介导的细胞凋亡,减少 β -甘油磷酸盐诱导的VSMC向成骨表型转化^[85]。此外,在载脂蛋白E基因敲除小鼠的高脂饮食中添加鱼油,可明显升高MFN2及OPA1的表达水平,降低Fis1的表达水平,从而抑制氧化应激及内皮细胞凋亡,改善内皮细胞功能^[97]。功能失调的线粒体会产生大量ROS,促进AS的发展,因此,保护线粒体功能,抑制线粒体氧化应激也是治疗AS的一个潜在方案。SS肽是一种线粒体抗氧化活性肽。在载脂蛋白

E基因敲除小鼠的体内实验结果显示,线粒体靶向肽SS-31肽可提高内源性抗氧化超氧化物歧化酶的活性,并下调凝集素样ox-LDL受体1及血小板反应蛋白受体的表达,减少胆固醇的沉积,从而抑制AS的发展进程^[98]。此外,SS-31肽的疗效已在临床试验中得到证实,心肌梗死患者在经皮冠状动脉介入治疗后,静脉注射SS-31肽可明显缩小心肌梗死面积,阻止血液回流^[99]。综上所述,线粒体在AS中发挥着关键作用,靶向MQC的化合物及中药等已成为防治AS的有效治疗策略。

5 总结与展望

AS是与衰老、炎症及氧化应激相关的心血管疾病,高血脂及高血糖等多种危险因素可诱发血管内膜损伤,刺激AS病变形成。线粒体动力学失衡及自噬缺陷可通过诱导ROS大量释放、能量代谢紊乱、激活线粒体内在凋亡等途径导致内皮细胞损伤、巨噬细胞M1极化及泡沫细胞的形成、VSMC增殖钙化及凋亡,从而加速AS斑块的形成,增加其不稳定性。MQC作为调节线粒体稳态的关键点,上述研究证实通过启动PGC-1 α 介导的线粒体生物发生产生新的线粒体,调节MFN1/2、Drp1蛋白的表达,监测线粒体动力学平衡,增强PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬途径消除受损线粒体,三者协调可共同响应细胞的能量代谢需求,防止细胞氧化应激损伤,延缓AS的进展,提示调控MQC恢复线粒体稳态有望成为治疗AS的潜在方案。然而,目前的研究仍存在许多局限性,线粒体自噬作为一把双刃剑,在不同的应激方法、程度及持续时间的刺激下,其作用是保护或损伤仍然未知。同时,在药物治疗方面,尽管已有不少药物(如褪黑素、亚精胺)可靶向MQC延缓AS的进程,但如何将靶向线粒体药物递送到特定细胞或组织并充分发挥作用仍在探索中。有研究显示,纳米颗粒介导的药物可减轻心肌缺血再灌注损伤,避免药物脱靶效应,提高其生物利用度^[100];然而,目前大多数研究处于动物及分子水平,缺乏临床试验证据,或已有线粒体疗法,但尚未获得临床应用批准。因此,未来应进一步探究线粒体损伤与AS病理变化之间的关系,优化线粒体靶向剂递送方法,开发新的靶向药物,并开展大量的临床试验,以推动其早日应用于临床。

【参考文献】

- [1] Wu J, He S, Song Z, et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185587.
- [2] 刘润民,吴克寒,杨高伟,等.血管细胞自噬功能失调在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2024,

- 49(10): 1201-1206.
- [3] 王晓雨, 李冰, 刘国晖. 炎症标志物在冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断和治疗中应用的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(4): 1173-1181.
- [4] Moran AE, Goldman L. Predicting the future prevalence of cardiovascular disease: the good, the bad, the known, and the unknown[J]. *Circulation*, 2024, 150(4): 253-254.
- [5] Dasagrandhi D, Muthuswamy A, Swaminathan JK. Atherosclerosis: nexus of vascular dynamics and cellular cross talks[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(2): 571-584.
- [6] Wu G, Yu G, Zheng M, *et al.* Recent advances for dynamic-based therapy of atherosclerosis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 3851-3878.
- [7] 曹珊, 张艺嘉, 白杨, 等. 基于消斑通脉方抗动脉粥样硬化作用机制的网络药理学分析和体外实验验证[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(4): 925-938.
- [8] 梁岩, 周彬, 程艳玲. 血脂康联合阿托伐他汀对老年糖尿病动脉粥样硬化合并高血压患者血脂水平影响[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(3): 291-293.
- [9] Bai Y, Wu J, Yang Z, *et al.* Mitochondrial quality control in cardiac ischemia/reperfusion injury: new insights into mechanisms and implications[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(1): 33-51.
- [10] Peng W, Cai G, Xia Y, *et al.* Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(7): 597-606.
- [11] Su ZD, Li CQ, Wang HW, *et al.* Inhibition of DRP1-dependent mitochondrial fission by Mdivi-1 alleviates atherosclerosis through the modulation of M1 polarization[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 427.
- [12] Chen WR, Zhou YJ, Sha Y, *et al.* Melatonin attenuates vascular calcification by inhibiting mitochondria fission *via* an AMPK/Drp1 signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11): 6043-6054.
- [13] Kühnbrandt W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes[J]. *BMC Biol*, 2015, 13: 89.
- [14] Protasoni M, Zeviani M. Mitochondrial structure and bioenergetics in normal and disease conditions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 586.
- [15] Bottje WG. Oxidative metabolism and efficiency: the delicate balancing act of mitochondria[J]. *Poult Sci*, 2019, 98(10): 4223-4230.
- [16] Al Amir Dache Z, Thierry AR. Mitochondria-derived cell-to-cell communication[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(7): 112728.
- [17] Xian H, Watari K, Sanchez-Lopez E, *et al.* Oxidized DNA fragments exit mitochondria *via* mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling[J]. *Immunity*, 2022, 55(8): 1370-1385. e8.
- [18] Hajnóczky G, Csordás G, Yi M. Old players in a new role: mitochondria-associated membranes, VDAC, and ryanodine receptors as contributors to calcium signal propagation from endoplasmic reticulum to the mitochondria[J]. *Cell Calcium*, 2002, 32(5-6): 363-377.
- [19] de Stefani D, Rizzuto R, Pozzan T. Enjoy the trip: calcium in mitochondria back and forth[J]. *Annu Rev Biochem*, 2016, 85: 161-192.
- [20] Li W, Xu X. Advances in mitophagy and mitochondrial apoptosis pathway-related drugs in glioblastoma treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1211719.
- [21] Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 235-259.
- [22] Korobova F, Ramabhadran V, Higgs HN. An actin-dependent step in mitochondrial fission mediated by the ER-associated formin INF2[J]. *Science*, 2013, 339(6118): 464-467.
- [23] Adebayo M, Singh S, Singh AP, *et al.* Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis[J]. *FASEB J*, 2021, 35(6): e21620.
- [24] Kalia R, Wang RY, Yusuf A, *et al.* Structural basis of mitochondrial receptor binding and constriction by DRP1[J]. *Nature*, 2018, 558(7710): 401-405.
- [25] Ko HJ, Tsai CY, Chiou SJ, *et al.* The phosphorylation status of Drp1-Ser637 by PKA in mitochondrial fission modulates mitophagy *via* PINK1/Parkin to exert multipolar spindles assembly during mitosis[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3): 424.
- [26] Zhan L, Lu Z, Zhu X, *et al.* Hypoxic preconditioning attenuates necroptotic neuronal death induced by global cerebral ischemia *via* Drp1-dependent signaling pathway mediated by CaMKII α inactivation in adult rats[J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 1313-1329.
- [27] Prudent J, Zunino R, Sugiura A, *et al.* MAPL SUMOylation of Drp1 stabilizes an ER/Mitochondrial platform required for cell death[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(6): 941-955.
- [28] Xu S, Cherek E, Das S, *et al.* Mitochondrial E3 ubiquitin ligase MARCH5 controls mitochondrial fission and cell sensitivity to stress-induced apoptosis through regulation of MiD49 protein[J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(2): 349-359.
- [29] Ding M, Feng N, Tang D, *et al.* Melatonin prevents Drp1-mediated mitochondrial fission in diabetic hearts through SIRT1-PGC1 α pathway[J]. *J Pineal Res*, 2018, 65(2): e12491.
- [30] Zhu X, Deng Z, Cao Y, *et al.* Resveratrol prevents Drp1-mediated mitochondrial fission in the diabetic kidney through the PDE4D/PKA pathway[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(12): 5916-5931.
- [31] Gui C, Ren Y, Chen J, *et al.* p38 MAPK-DRP1 signaling is involved in mitochondrial dysfunction and cell death in mutant A53T α -synuclein model of Parkinson's disease[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 388: 114874.
- [32] Feng W, Wang J, Yan X, *et al.* ERK/Drp1-dependent mitochondrial fission contributes to HMGB1-induced autophagy in pulmonary arterial hypertension[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(6): e13048.
- [33] Chen H, Detmer SA, Ewald AJ, *et al.* Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development[J]. *J Cell Biol*, 2003, 160(2): 189-200.
- [34] Zorzano A, Liesa M, Sebastián D, *et al.* Mitochondrial fusion proteins: dual regulators of morphology and metabolism[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21(6): 566-574.
- [35] Basso V, Marchesan E, Peggion C, *et al.* Regulation of ER-mitochondria contacts by Parkin *via* Mfn2[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 138: 43-56.
- [36] Gottschalk B, Koshenov Z, Bachkoenig OA, *et al.* MFN2 mediates ER-mitochondrial coupling during ER stress through specialized stable contact sites[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 918691.
- [37] Pyakurel A, Savoia C, Hess D, *et al.* Extracellular regulated kinase phosphorylates mitofusin 1 to control mitochondrial morphology and apoptosis[J]. *Mol Cell*, 2015, 58(2): 244-254.
- [38] Hu Y, Chen H, Zhang L, *et al.* The AMPK-MFN2 axis regulates MAM dynamics and autophagy induced by energy stresses[J]. *Autophagy*, 2021, 17(5): 1142-1156.
- [39] Dasgupta A, Chen KH, Lima PDA, *et al.* PINK1-induced phosphorylation of mitofusin 2 at serine 442 causes its proteasomal

- degradation and promotes cell proliferation in lung cancer and pulmonary arterial hypertension[J]. *FASEB J*, 2021, 35(8): e21771.
- [40] Noone J, O'Gorman DJ, Kenny HC. OPA1 regulation of mitochondrial dynamics in skeletal and cardiac muscle[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(10): 710-721.
- [41] Anand R, Wai T, Baker MJ, *et al.* The i-AAA protease YME1L and OMA1 cleave OPA1 to balance mitochondrial fusion and fission[J]. *J Cell Biol*, 2014, 204(6): 919-929.
- [42] Jian Y, Yang Y, Cheng L, *et al.* Sirt3 mitigates LPS-induced mitochondrial damage in renal tubular epithelial cells by deacetylating YME1L1[J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(2): e13362.
- [43] Baker MJ, Lampe PA, Stojanovski D, *et al.* Stress-induced OMA1 activation and autocatalytic turnover regulate OPA1-dependent mitochondrial dynamics[J]. *EMBO J*, 2014, 33(6): 578-593.
- [44] Nan J, Hu H, Sun Y, *et al.* TNFR2 stimulation promotes mitochondrial fusion via Stat3- and NF- κ B-dependent activation of OPA1 expression[J]. *Circ Res*, 2017, 121(4): 392-410.
- [45] Yang W, Li X, He L, *et al.* Empagliflozin improves renal ischemia-reperfusion injury by reducing inflammation and enhancing mitochondrial fusion through AMPK-OPA1 pathway promotion[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 42.
- [46] Yuan L, Yang J, Li Y, *et al.* Matrine alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting mitochondrial dysfunction and inflammation via SIRT3/OPA1 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(13): 3702-3715.
- [47] Wai T, Garcia-Prieto J, Baker MJ, *et al.* Imbalanced OPA1 processing and mitochondrial fragmentation cause heart failure in mice[J]. *Science*, 2015, 350(6265): aad0116.
- [48] Onishi M, Yamano K, Sato M, *et al.* Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. *EMBO J*, 2021, 40(3): e104705.
- [49] Okatsu K, Oka T, Iguchi M, *et al.* PINK1 autophosphorylation upon membrane potential dissipation is essential for Parkin recruitment to damaged mitochondria[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1016.
- [50] Gladkova C, Maslen SL, Skehel JM, *et al.* Mechanism of Parkin activation by PINK1[J]. *Nature*, 2018, 559(7714): 410-414.
- [51] Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, *et al.* The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy[J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309-314.
- [52] Zhu Y, Massen S, Terenzio M, *et al.* Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of Bnip3 determines pro-survival mitophagy versus apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2): 1099-1113.
- [53] Zheng T, Wang HY, Chen Y, *et al.* Src activation aggravates podocyte injury in diabetic nephropathy via suppression of FUNDC1-Mediated mitophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 897046.
- [54] Popov LD. Mitochondrial biogenesis: an update[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4892-4899.
- [55] Jannig PR, Dumesic PA, Spiegelman BM, *et al.* SnapShot: regulation and biology of PGC-1 α [J]. *Cell*, 2022, 185(8): 1444. e1.
- [56] Cantó C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(2): 98-105.
- [57] Wang W, Chen S, Xu S, *et al.* Jianpi Shengqing Huazhuo Formula improves abnormal glucose and lipid metabolism in obesity by regulating mitochondrial biogenesis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117102.
- [58] Hu S, Feng J, Wang M, *et al.* Nrf1 is an indispensable redox-determining factor for mitochondrial homeostasis by integrating multi-hierarchical regulatory networks[J]. *Redox Biol*, 2022, 57: 102470.
- [59] Lin F, Tan YQ, He XH, *et al.* Huoxue Huatan Decoction ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in hyperlipidemic rats via PGC-1 α -PPAR α and PGC-1 α -NRF1-mtTFA pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 546825.
- [60] Frey RS, Gao X, Javaid K, *et al.* Phosphatidylinositol 3-kinase gamma signaling through protein kinase Czeta induces NADPH oxidase-mediated oxidant generation and NF- κ B activation in endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(23): 16128-16138.
- [61] Yu EPK, Reinhold J, Yu H, *et al.* Mitochondrial respiration is reduced in atherosclerosis, promoting necrotic core formation and reducing relative fibrous cap thickness[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(12): 2322-2332.
- [62] Chehaitly A, Guihot AL, Proux C, *et al.* Altered mitochondrial Opa1-related fusion in mouse promotes endothelial cell dysfunction and atherosclerosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(6): 1078.
- [63] Natarajan N, Florentin J, Johnny E, *et al.* Aberrant mitochondrial DNA synthesis in macrophages exacerbates inflammation and atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7337.
- [64] Batty M, Bennett MR, Yu E. The role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3843.
- [65] Wang G, Yang Y, Ma H, *et al.* LncRNA FENRRR inhibits ox-LDL induced mitochondrial energy metabolism disorder in aortic endothelial cells via miR-18a-5p/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 622665.
- [66] Wang Q, Zhang M, Torres G, *et al.* Metformin suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via the inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission[J]. *Diabetes*, 2017, 66(1): 193-205.
- [67] Liu S, Zhao Y, Yao H, *et al.* DRP1 knockdown and atorvastatin alleviate ox-LDL-induced vascular endothelial cells injury: DRP1 is a potential target for preventing atherosclerosis[J]. *Exp Cell Res*, 2023, 429(2): 113688.
- [68] Wu W, Xu H, Wang Z, *et al.* PINK1-Parkin-mediated mitophagy protects mitochondrial integrity and prevents metabolic stress-induced endothelial injury[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132499.
- [69] Li P, Wang J, Zhao X, *et al.* PTEN inhibition attenuates endothelial cell apoptosis in coronary heart disease via modulating the AMPK-CREB-Mfn2-mitophagy signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4878-4889.
- [70] Li P, Bai Y, Zhao X, *et al.* NR4A1 contributes to high-fat associated endothelial dysfunction by promoting CaMKII-Parkin-mitophagy pathways[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2018, 23(4): 749-761.
- [71] Liu X, Wu J, Tian R, *et al.* Targeting foam cell formation and macrophage polarization in atherosclerosis: the therapeutic potential of rhubarb[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110433.
- [72] Zhang X, Li X, Jia H, *et al.* The m⁶A methyltransferase METTL3 modifies PGC-1 α mRNA promoting mitochondrial dysfunction and oxLDL-induced inflammation in monocytes[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(3): 101058.
- [73] Khwaja B, Thankam FG, Agrawal DK. Mitochondrial DAMPs and altered mitochondrial dynamics in OxLDL burden in atherosclerosis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(4): 1915-1928.
- [74] Xu Y, Zhang Y, Xu Y, *et al.* Activation of CD137 signaling promotes

- macrophage apoptosis dependent on p38 MAPK pathway-mediated mitochondrial fission[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 136: 106003.
- [75] Tong W, Leng L, Wang Y, *et al.* Buyang huanwu decoction inhibits diabetes-accelerated atherosclerosis *via* reduction of AMPK-Drp1-mitochondrial fission axis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116432.
- [76] Onat UI, Yildirim AD, Tufanli Ö, *et al.* Intercepting the lipid-induced integrated stress response reduces atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(10): 1149-1169.
- [77] Huang R, Sun Y, Liu R, *et al.* ZeXieYin formula alleviates atherosclerosis by inhibiting the MAPK/NF- κ B signaling pathway in APOE^{-/-} mice to attenuate vascular inflammation and increase plaque stability[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 117969.
- [78] Choi SH, Agatista-Boyle C, Gonen A, *et al.* Intracellular AIBP (apolipoprotein A-I binding protein) regulates oxidized LDL (low-density lipoprotein) -induced mitophagy in macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): e82-e96.
- [79] Duan M, Chen H, Yin L, *et al.* Mitochondrial apolipoprotein A-I binding protein alleviates atherosclerosis by regulating mitophagy and macrophage polarization[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 60.
- [80] Aherrahrou R, Guo L, Nagraj VP, *et al.* Genetic regulation of atherosclerosis-relevant phenotypes in human vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 2020, 127(12): 1552-1565.
- [81] Clarke MC, Figg N, Maguire JJ, *et al.* Apoptosis of vascular smooth muscle cells induces features of plaque vulnerability in atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2006, 12(9): 1075-1080.
- [82] Fang Y, Zhu Y, Wu Y, *et al.* Protective effects of mitochondrial fission inhibition on ox-LDL induced VSMC foaming *via* metabolic reprogramming[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 970151.
- [83] Salabei JK, Hill BG. Mitochondrial fission induced by platelet-derived growth factor regulates vascular smooth muscle cell bioenergetics and cell proliferation[J]. *Redox Biol*, 2013, 1(1): 542-551.
- [84] Maimaitijiang A, Zhuang X, Jiang X, *et al.* Dynamin-related protein inhibitor downregulates reactive oxygen species levels to indirectly suppress high glucose-induced hyperproliferation of vascular smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(4): 474-478.
- [85] He L, Zhou Q, Huang Z, *et al.* PINK1/Parkin-mediated mitophagy promotes apelin-13-induced vascular smooth muscle cell proliferation by AMPK α and exacerbates atherosclerotic lesions[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8668-8682.
- [86] Ma WQ, Sun XJ, Wang Y, *et al.* Restoring mitochondrial biogenesis with metformin attenuates β -GP-induced phenotypic transformation of VSMCs into an osteogenic phenotype *via* inhibition of PDK4/oxidative stress-mediated apoptosis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 479: 39-53.
- [87] Swiader A, Nahapetyan H, Faccini J, *et al.* Mitophagy acts as a safeguard mechanism against human vascular smooth muscle cell apoptosis induced by atherogenic lipids[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(20): 28821-28835.
- [88] Nahapetyan H, Moulis M, Grousset E, *et al.* Altered mitochondrial quality control in Atg7-deficient VSMCs promotes enhanced apoptosis and is linked to unstable atherosclerotic plaque phenotype[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 119.
- [89] Karnewar S, Vasamsetti SB, Gopoju R, *et al.* Mitochondria-targeted esculetin alleviates mitochondrial dysfunction by AMPK-mediated nitric oxide and SIRT3 regulation in endothelial cells: potential implications in atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 24108.
- [90] Xie T, Wang C, Jin Y, *et al.* Coenzyme Q10-induced activation of AMPK-YAP-OPA1 pathway alleviates atherosclerosis by improving mitochondrial function, inhibiting oxidative stress and promoting energy metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1034.
- [91] Tyrrell DJ, Blin MG, Song J, *et al.* Age-associated mitochondrial dysfunction accelerates atherogenesis[J]. *Circ Res*, 2020, 126(3): 298-314.
- [92] Hu Q, Li C, Zhang T, *et al.* Dihydropyridin suppresses endothelial NLRP3 inflammasome activation and attenuates atherosclerosis by promoting mitophagy[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 279.
- [93] Cao Y, Chen X, Pan F, *et al.* Xinmaikang-mediated mitophagy attenuates atherosclerosis *via* the PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154955.
- [94] Kong Z, Sun P, Lu Y, *et al.* Yi Mai granule improve energy supply of endothelial cells in atherosclerosis *via* miRNA-125a-5p regulating mitochondrial autophagy through Pink1-Mfn2-Parkin pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117114.
- [95] Wang X, Zhang M, Mao C, *et al.* Icaria alleviates ferroptosis-related atherosclerosis by promoting autophagy in ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerotic mice[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(9): 3951-3963.
- [96] Xi J, Rong Y, Zhao Z, *et al.* Scutellarin ameliorates high glucose-induced vascular endothelial cells injury by activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 271: 113855.
- [97] Sun R, Wang X, Liu Y, *et al.* Dietary supplementation with fish oil alters the expression levels of proteins governing mitochondrial dynamics and prevents high-fat diet-induced endothelial dysfunction[J]. *Br J Nutr*, 2014, 112(2): 145-153.
- [98] Zhang M, Zhao H, Cai J, *et al.* Chronic administration of mitochondrion-targeted peptide SS-31 prevents atherosclerotic development in ApoE knockout mice fed Western diet[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185688.
- [99] Chakrabarti AK, Feeney K, Abueg C, *et al.* Rationale and design of the EMBRACE STEMI study: a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, tolerability and efficacy of intravenous Bendavia on reperfusion injury in patients treated with standard therapy including primary percutaneous coronary intervention and stenting for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(4): 509-514. e7.
- [100] Ikeda G, Matoba T, Ishikita A, *et al.* Nanoparticle-mediated simultaneous targeting of mitochondrial injury and inflammation attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(12): e019521.

(责任编辑: 张小利)