

线粒体动力学异常与相关心血管疾病

宋元秀 崔鸣

(北京大学第三医院心血管内科, 北京 100191)

【摘要】 线粒体是心肌能量代谢的主要场所,其通过分裂和融合的动态平衡维持正常的形态和功能。线粒体分裂和融合的动态转换称为线粒体动力学,受线粒体融合和分裂相关蛋白等多种蛋白调控。线粒体动力失衡可引起心脏结构和功能的紊乱,参与扩张型心肌病、缺血再灌注损伤、脓毒性心肌病、糖尿病心肌病和动脉粥样硬化等心血管疾病的发生和发展。维持线粒体动力平衡可作为治疗这些疾病的新靶点。现综述线粒体分裂和融合的机制及其失衡对相关心血管疾病的影响。

【关键词】 线粒体动力学;扩张型心肌病;缺血再灌注损伤;脓毒性心肌病;糖尿病心肌病;动脉粥样硬化

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.017

Abnormal Mitochondrial Dynamics and Related Cardiovascular Diseases

SONG Yuanxiu, CUI Ming

(Department of Cardiology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Mitochondria is the main site of energy metabolism in myocardium, which maintains normal morphology and function through the dynamic balance of division and fusion. The dynamic transformation of mitochondrial division and fusion is called mitochondrial dynamics, which is regulated by mitochondrial fusion-related proteins, division-related proteins and other proteins. The imbalance of mitochondrial dynamics can cause disorders of cardiac structure and function, and participate in the occurrence and development of cardiovascular diseases such as dilated cardiomyopathy, ischemia-reperfusion injury, septic-induced cardiomyopathy, diabetic cardiomyopathy and atherosclerosis. Maintaining mitochondrial dynamic balance can be a new target for the treatment of these diseases. This article reviews the mechanism of mitochondrial division and fusion and the influence of imbalance on related cardiovascular diseases.

【Key words】 Mitochondrial dynamics; Dilated cardiomyopathy; Ischemia-reperfusion injury; Septic-induced cardiomyopathy; Diabetic cardiomyopathy; Atherosclerosis

线粒体是氧化磷酸化的主要场所,为细胞的各种生理活动提供能量。心脏是人体内最大的耗能器官,是具有高能量需求的组织。线粒体作为能量产生的主要场所,可占心肌细胞总体积的 30%^[1]。因此保持线粒体正常功能和完整性,对维持心肌的组织结构和生理功能至关重要。线粒体是一个不断进行分裂和融合的动态半自主细胞器,其形态和功能变化十分复杂,受多种蛋白和分子机制的调控。其中,由线粒体动力学控制线粒体的分裂、融合及二者之间的动态转换,决定线粒体形态、质量和丰度^[2]。现有研究表明,线粒体动力学异常与扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)、缺血再灌注损伤

(ischemia-reperfusion injury, IRI)、脓毒性心肌病(septic-induced cardiomyopathy, SIC)、糖尿病心肌病和动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)等心血管疾病密切相关,且维持线粒体动力学平衡,有望成为治疗相关心血管疾病的新靶点^[3]。因此,了解线粒体动力学异常与心血管疾病之间的关系极其必要。本文将对线粒体分裂和融合的机制及其失衡对相关心血管疾病的影响进行综述。

1 线粒体的融合和分裂

1.1 线粒体的融合

线粒体融合是将两个相邻的线粒体融合成为一个新的线粒体,以实现线粒体 DNA(mtDNA)、蛋白质

和代谢产物的共享,进行线粒体的修复,该过程对维持线粒体自身的遗传特性和生理功能至关重要。在哺乳动物细胞中介导线粒体融合蛋白主要为线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, Mfn1)、Mfn2 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1)。其中, Mfn1 和 Mfn2 位于线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)上,具有相似的结构和功能,由 N 端 GTP 酶结构域、C 端的跨膜结构域和 2 个深入细胞质中的 7 肽重复结构域构成。OPA1 位于线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)和线粒体膜间隙,由 N 端的线粒体靶序列、螺旋结构域、GTP 酶区、中间区及 C 端 GTP 酶效应区构成,其具有多种亚型,参与 IMM 融合和线粒体嵴结构的维持。

线粒体融合过程主要分为 OMM 融合和 IMM 融合两个步骤。首先,相邻的 OMM 上的 Mfn1 和 Mfn2 通过形成同二聚体或异二聚体介导 OMM 的融合,外膜融合完成后,OPA1 介导 IMM 融合,最后线粒体基质融合形成新的线粒体(见图 1a)。整个线粒体融合过程是高度协调的,需外膜和内膜均正常融合,任何一个过程受阻都会导致线粒体融合发生障碍,引起形态、结构和功能的异常^[1]。

1.2 线粒体的分裂

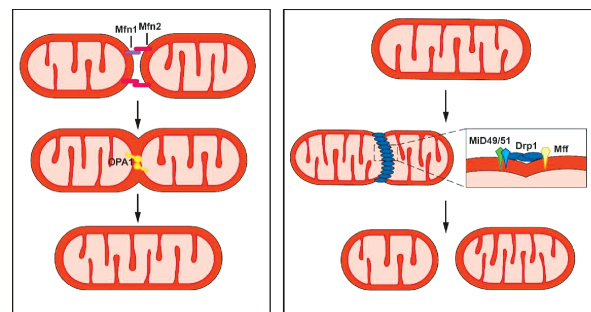
线粒体分裂是细胞产生新线粒体的另外一种方式。线粒体分裂可使线粒体基质和线粒体 DNA 重新不均匀地分配到两个线粒体中,其中一个为膜电位、遗传信息以及功能正常的线粒体,用于后续融合分裂及生物学效应;另一个为膜电位低且功能不全的线粒体,并经自噬途径降解^[4]。由此可见,线粒体分裂对清除受损线粒体和线粒体正常功能的维持至关重要。

在哺乳动物细胞中,介导线粒体分裂的蛋白主要包括线粒体动力相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1)、线粒体分裂蛋白 1(fission protein 1, Fis1)、线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor, Mff)、线粒体动态蛋白(mitochondrial dynamics proteins, MiD)49 和 MiD51。Drp1 由 N 端 GTP 酶结构域、中央结构域和 C 端 GTP 酶效应器结构域组成,主要位于细胞质中。在分裂过程中,位于 OMM 上的 Fis1、Mff、MiD49 和 MiD51 将细胞质中的 Drp1 招募至 OMM 分裂位点,形成围绕线粒体的环状多聚体,并在 GTP 水解作用下逐渐收缩,最终导致线粒体分裂^[5](见图 1b)。

2 线粒体动力学与相关心血管疾病

2.1 线粒体动力学异常与 DCM

DCM 是导致充血性心力衰竭的重要原因,然而 DCM 的发病机制尚不清楚。



a 线粒体融合的调节

b 线粒体分裂的调节

图 1 线粒体融合和分裂的调节

有研究表明 Drp1 在 DCM 患者的心脏中表达明显升高^[6],动物研究也发现在 DCM 小鼠心肌细胞中线粒体分裂过度,线粒体明显紊乱破碎^[7]。由此可看出线粒体动力学失衡是 DCM 的特征之一。最新的研究表明,线粒体分裂基因发生改变是 DCM 发病的潜在诱因之一。Ashrafian 等^[8]利用乙基亚硝基脲诱导小鼠 Drp1 杂合突变导致线粒体分裂受阻,线粒体长度增加,能量代谢障碍,最终引起 DCM,诱发心力衰竭。Song 等^[9]发现,成年小鼠敲除 Drp1 后,心肌细胞线粒体变得更大更细长,心肌出现替代性纤维化和心肌细胞死亡,并出现心室壁变薄、心室扩张以及左心室舒张末期与心室壁的比率(r/h)增加等 DCM 表现,小鼠寿命明显缩短。此外,Chen 等^[10]的研究发现,Mff 基因缺陷小鼠心肌出现严重的间质纤维化,凋亡增加,线粒体密度下降,线粒体呼吸链功能不足,最终心脏壁变薄、心腔扩大,出现明显 DCM 表现。另有研究表明在阿霉素(DOX)诱导的小鼠 DCM 模型中,利用环孢素 A 或 midivi-1 抑制线粒体分裂,可恢复线粒体膜电位,改善心脏的收缩功能^[11-12]。以上研究提示维持线粒体动力平衡可成为 DCM 治疗的新方向。

此外,除 Drp1 和 Mff 功能缺失可引起 DCM,敲除 Mfn1 和 Mfn2 也会引起心脏功能缺陷^[13]。然而,当 Mff 缺陷合并 Mfn2 缺陷却可延长小鼠寿命,合并 Mfn1 缺陷则可完全挽救 Mff 缺失引起的 DCM。除此之外,同时敲除 Mfn1、Mfn2 和 Drp1 的小鼠比单独敲除 Drp1 及 Mfn1/Mfn2 的寿命都长^[10]。这些研究表明,线粒体分裂-融合之间的不平衡比两个过程同时受损的危害性更大,这也说明线粒体动力的平衡对维持线粒体的正常形态和功能至关重要。

2.2 线粒体动力学异常与 IRI

急性心肌梗死是全球死亡和致残的主要原因之一。进行及时有效的心肌再灌注如溶栓和经皮冠脉介入术等对限制心肌梗死患者梗死面积和减轻急性心肌缺血性损伤至关重要。然而,心肌再灌注的过程本身可进一步引起心肌细胞死亡,即 IRI。在发生 IRI 时,

线粒体是主要的靶细胞器。现有研究认为, IRI 损伤中的心脏功能障碍与线粒体动力学失衡密切相关。

大量研究表明线粒体过度分裂参与心肌 IRI 的进展。Brady 等^[14]首先利用 HL-1 细胞发现缺血再灌注 (ischemia reperfusion, IR) 后线粒体发生明显断裂; 类似其他研究也证实, 动物 IRI 模型中出现线粒体片段化增多的现象^[15], 提示线粒体动力学改变可能在 IRI 过程中发挥着重要的作用。研究表明无论是体内还是体外模型, 利用 mdivi-1 抑制 Drp1 均会增加心肌细胞中线粒体延长的比例, 延迟线粒体膜通透性转换孔开放, 减少急性 IRI 诱发的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 升高和细胞死亡, 减小心肌梗死面积^[16]; Disatnik 等^[17]发现, 在 IRI 时使用 Drp1 抑制剂 P110, 可降低 ROS 水平和凋亡水平, 减小大鼠心肌梗死面积, 防止心肌梗死后不良的左心室重塑。以上研究表明通过抑制线粒体分裂可降低氧化应激水平和线粒体膜通透性转换孔的开放, 从而减轻线粒体功能障碍和减小心肌梗死面积, 达到改善心功能的作用。此外, 钙超载是 IRI 导致线粒体片段化的重要因素之一。Din 等^[18]研究发现, 在 IR 模型中, 钙调蛋白依赖性蛋白激酶家族成员 Pim1 的过表达可通过抑制 Drp1 易位至线粒体, 从而减少线粒体分裂; 在 Langendorff 模型中抑制 Drp1 第 637 位丝氨酸去磷酸化可保持线粒体形态和胞质 Ca^{2+} 水平, 减少细胞死亡, 发挥心脏保护作用^[19]。由此可见, 通过调节 Ca^{2+} 及相关蛋白抑制线粒体分裂均可在 IRI 过程中发挥心脏保护作用。

众多研究表明线粒体融合减少或缺失是 IRI 期间心肌损伤加重的重要事件。Chen 和 Cheng 等^[6,20]发现在缺血缺氧环境下 H9C2 细胞中 Mfn1、Mfn2 和 OPA1 的表达量下降, 线粒体融合减少, 线粒体片段化, 且用针对 OPA1 的短发夹 RNA (shRNA) 进一步阻断 OPA1 表达可加剧线粒体片段化, 导致细胞凋亡水平增加, 加重心肌损伤。另外, 研究显示内源性心肌保护分子 Notch1 (notch receptor 1) 可改善 IRI 的心肌细胞活力和线粒体片段化, 减小心肌梗死面积并抑制心室重塑, 在保护心肌中发挥作用, 然而敲除 Mfn1 可使这种保护作用消失^[21]。由此可见阻断线粒体融合可减弱甚至抵消其他药物的心肌保护作用。那么, 在 IRI 中促进线粒体融合可能是保护心肌的另一新策略。研究发现, 无论在预处理、局部缺血还是在再灌注开始时, 给予线粒体融合增强剂 M1 促进线粒体融合, 均可减小大鼠心肌梗死面积^[22]。另有学者观察到中药天麻素可通过改善 Mfn2、OPA1 和 Fis1 的水平, 且在不影响 Drp1 水平的情况下改善线粒体碎片化, 维持线粒体正常功能, 降低凋亡水平, 减轻心肌损伤^[20]。由

此可见, 在 IRI 过程中通过干预线粒体分裂和融合, 维持线粒体动力学的稳定, 减少心肌的进一步损伤, 可成为急性心肌梗死治疗的新方向。

然而也有研究表明, 虽然 Mfn1 和 Mfn2 均可促进线粒体融合, 但在小鼠心肌 IRI 过程中, Mfn2 的缺失对心脏有一定保护作用, 这与 Mfn1 在 IRI 中的作用相反, 可能与 Mfn2 具有的分裂效应有关^[23]。可见线粒体融合与 IRI 之间的相互作用机制还需进一步探讨。

2.3 线粒体动力学异常与 SIC

SIC 是由脓毒症引起的继发性心肌损伤, 当脓毒症合并心肌损伤时, 病死率明显升高^[24], 然而目前 SIC 缺乏特异性治疗。

研究表明, 由脓毒症产生的 ROS、活性氮和炎性因子过度累积导致的线粒体功能障碍在 SIC 的发展中起至关重要的作用。而持续高水平的 ROS 和活性氮可使线粒体膜结构破坏, 致使线粒体碎片化引起线粒体动力平衡打破, 大量碎片化的线粒体堆积于心肌细胞内, 线粒体膜结构被破坏, 线粒体膜电位降低, 线粒体呼吸链受损, 进一步导致 ROS 和活性氮水平增加, 形成恶性循环, 最终促进心肌细胞凋亡, 引起心肌损伤, 致使左心室功能降低, 甚至心力衰竭^[25-27]。由此可见, 线粒体分裂过度激活在 SIC 的进展中起重要作用。

现有研究发现, 线粒体动力对 SIC 的调控涉及众多信号通路。在小鼠的 SIC 模型中抑制 RhoA/ROCK 途径可降低 Drp1 磷酸化, 从而使线粒体长度正常化并改善心肌功能^[28]。同时, 有研究提示通过抑制 JNK-LATS2 途径可降低 Drp1 表达并恢复 OPA1 和 Mfn2 表达, 改善心肌细胞中 ATP 含量和线粒体碎片化, 从而改善心肌功能^[29]。此外, 在 SIC 中抑制 Drp1 与 Fis1 的相互作用可抑制线粒体分裂和片段化, 维护心肌功能, 降低 SIC 死亡率^[30]。因此, 在 SIC 中抑制线粒体分裂, 恢复线粒体分裂-融合平衡可在一定程度上维持线粒体功能, 有利于心肌细胞的存活。

2.4 线粒体动力学异常与其他心血管病

糖尿病心肌病是糖尿病患者并发的心脏损害, 是造成死亡的主要并发症之一。研究表明线粒体动力学与糖尿病心肌病中心肌细胞代谢障碍存在紧密联系, 在糖尿病心肌病中线粒体片段化明显, 线粒体分裂增加和线粒体融合缺乏现象较为常见。Makino 等^[31]发现, 在糖尿病小鼠心脏的冠状动脉内皮细胞中的线粒体断裂明显, 且与 OPA1 水平降低和 Drp1 水平升高有关。研究发现胰岛素治疗可通过提高 OPA1 的表达, 促进线粒体融合, 增强氧化磷酸化的能力。而在缺乏 OPA1 和 Mfn2 的细胞中, 胰岛素治疗对线粒体代谢的

影响减弱^[1]。与之相反, Drp1 的表达增加可引起胰岛素抵抗。然而线粒体裂变增加或融合减少如何在糖尿病心肌病中引起心脏功能障碍尚不明确。研究发现褪黑素可通过降低 Drp1 的表达预防糖尿病小鼠的线粒体裂变, 并减轻心脏功能障碍, 但 Drp1 抑制剂 mdivi-1 的治疗并未影响糖尿病动物的血糖和体重, 仅减弱线粒体裂变^[32]。由此可见, 虽然在糖尿病心肌病中, 线粒体动力学的改变可影响线粒体功能, 但抑制线粒体裂变或促进线粒体融合能否有效预防糖尿病引起的心脏功能障碍仍需进一步研究。

有证据证明线粒体动力学在 AS 进展过程中起重要作用。内皮功能障碍是 AS 的标志之一, 研究发现 Mfn2 的过表达能减小兔的 AS 病变面积并抑制大鼠损伤动脉中的新内膜形成^[33]。血管功能减退的糖尿病患者的内皮细胞显示, Fis1 表达增加和线粒体片段化, 而这些表型可通过抑制 Fis1 或 Drp1 的表达而得以恢复^[34]。另外, 抑制 Drp1 可减轻载脂蛋白 E 基因敲除糖尿病小鼠的内皮功能障碍并减弱氧化应激介导的平滑肌细胞钙化^[35-36]。除此之外, 血管平滑肌细胞向内膜迁移, 在 AS 斑块形成过程中起重要作用。抑制 Drp1 和 Mfn2 的过表达可显著降低颈动脉球囊损伤模型中血管平滑肌细胞的增殖、迁移和血管新生内膜的形成^[37], 从而减少斑块的形成。总之, 这些数据表明抑制裂变或刺激融合可为减缓 AS 进展提供新策略。

此外, 线粒体动力学异常还可导致一些遗传性疾病, 主要为神经系统疾病。例如 OPA1 突变会导致神经萎缩, Mfn2 突变会导致 2A 型腓骨肌萎缩症等。但目前对人遗传性心肌病与线粒体动力学的关联还知之甚少。

3 总结与展望

线粒体在能量代谢中处于核心地位, 尤其在高能量需求的心肌细胞中至关重要。线粒体动力学控制的线粒体分裂-融合的动态平衡, 是维持线粒体形态、数量、分布正常以及保持线粒体功能完整的基础。在哺乳动物细胞中, 主要由 Mfn1/2 和 OPA1 控制线粒体融合; 由 Drp1、Fis1、Mff 和 MiD49/51 等控制线粒体分裂。线粒体分裂或融合的单独缺失都可导致心脏功能异常, 而分裂和融合的同时缺失反而会减轻单独缺失时的心肌损伤, 说明分裂与融合之间的微妙平衡比单独的分裂或融合过程更为重要。在 DCM、IRI、SIC、糖尿病心肌病和 AS 中, 都发现了线粒体分裂过度、线粒体融合减少的现象, 且通过 siRNA 干扰、使用分裂抑制剂和融合促进剂等方式恢复线粒体动力平衡可起到一定的心脏保护作用。抑制线粒体分裂, 促进线粒体融合, 维持和保证线粒体动力学平衡, 有望成为心血管

疾病治疗的新靶点。然而现阶段始终无法在人体内直接观察线粒体的分裂和融合, 研究其分子机制成为研究线粒体动力学的难点。此外, 在基础实验中使用的线粒体动力学调节剂是否可用于相关心血管疾病的治疗, 发挥心脏保护作用, 仍需大量临床研究进行验证, 这将成为未来心肌保护研究的新方向。

参考文献

- [1] Vasquez-Trincado C, Garcia-Carvajal I, Pennanen C, et al. Mitochondrial dynamics, mitophagy and cardiovascular disease[J]. *J Physiol*, 2016, 594(3): 509-525.
- [2] Mishra P, Chan DC. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics[J]. *J Cell Biol*, 2016, 212(4): 379-387.
- [3] Murphy MP, Hartley RC. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 865-886.
- [4] Dorn GW 2nd, Vega RB, Kelly DP. Mitochondrial biogenesis and dynamics in the developing and diseased heart[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(19): 1981-1991.
- [5] Huang P, Galloway CA, Yoon Y. Control of mitochondrial morphology through differential interactions of mitochondrial fusion and fission proteins[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20655.
- [6] Chen L, Gong Q, Stice JP, et al. Mitochondrial OPA1, apoptosis, and heart failure[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(1): 91-99.
- [7] Wu B, Li J, Ni H, et al. TLR4 activation promotes the progression of experimental autoimmune myocarditis to dilated cardiomyopathy by inducing mitochondrial dynamic imbalance[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3181278.
- [8] Ashrafian H, Docherty L, Leo V, et al. A mutation in the mitochondrial fission gene Dnm1l leads to cardiomyopathy[J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(6): e1001000.
- [9] Song M, Mihara K, Chen Y, et al. Mitochondrial fission and fusion factors reciprocally orchestrate mitophagic culling in mouse hearts and cultured fibroblasts[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2): 273-286.
- [10] Chen H, Ren S, Clish C, et al. Titration of mitochondrial fusion rescues Mff-deficient cardiomyopathy[J]. *J Cell Biol*, 2015, 211(4): 795-805.
- [11] Marechal X, Montaigne D, Marciniak C, et al. Doxorubicin-induced cardiac dysfunction is attenuated by cyclosporin treatment in mice through improvements in mitochondrial bioenergetics[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 121(9): 405-413.
- [12] Xia Y, Chen Z, Chen A, et al. LCZ696 improves cardiac function via alleviating Drp1-mediated mitochondrial dysfunction in mice with doxorubicin-induced dilated cardiomyopathy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 108: 138-148.
- [13] Kasahara A, Cipolat S, Chen Y, et al. Mitochondrial fusion directs cardiomyocyte differentiation via calcineurin and Notch signaling[J]. *Science*, 2013, 342(6159): 734-737.
- [14] Brady NR, Hamacher-Brady A, Gottlieb RA. Proapoptotic BCL-2 family members and mitochondrial dysfunction during ischemia/reperfusion injury, a study employing cardiac HL-1 cells and GFP biosensors[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1757(5-6): 667-678.
- [15] Anzell AR, Maizy R, Przyklenk K, et al. Mitochondrial quality control and disease: insights into ischemia-reperfusion injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 2547-2564.
- [16] Ong SB, Subrayan S, Lim SY, et al. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2010, 121(18): 2012-2022.
- [17] Disatnik MH, Ferreira JC, Campos JC, et al. Acute inhibition of excessive mitochondrial fission after myocardial infarction prevents long-term cardiac dysfunction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(5): e000461.
- [18] Din S, Mason M, Volkens M, et al. Pim-1 preserves mitochondrial morphology by

- inhibiting dynamin-related protein 1 translocation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(15):5969-5974.
- [19] Sharp WW, Fang YH, Han M, et al. Dynamin-related protein 1(Drp1)-mediated diastolic dysfunction in myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutic benefits of Drp1 inhibition to reduce mitochondrial fission[J]. *FASEB J*, 2014, 28(1):316-326.
- [20] Cheng QQ, Wan YW, Yang WM, et al. Gastrodin protects H9c2 cardiomyocytes against oxidative injury by ameliorating imbalanced mitochondrial dynamics and mitochondrial dysfunction[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(10):1314-1327.
- [21] Dai SH, Wu QC, Zhu RR, et al. Notch1 protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury via regulating mitochondrial fusion and function[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5):3183-3191.
- [22] Manechote C, Palee S, Kerdphoo S, et al. Balancing mitochondrial dynamics via increasing mitochondrial fusion attenuates infarct size and left ventricular dysfunction in rats with cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(3):497-513.
- [23] Hall AR, Burke N, Dongworth RK, et al. Hearts deficient in both Mfn1 and Mfn2 are protected against acute myocardial infarction[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(5):e2238.
- [24] Jeong HS, Lee TH, Bang CH, et al. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: a comparative retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13):e0263.
- [25] Shang X, Li J, Yu R, et al. Sepsis-related myocardial injury is associated with Mst1 upregulation, mitochondrial dysfunction and the Drp1/F-actin signaling pathway[J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(2):91-103.
- [26] Riba A, Deres L, Eros K, et al. Doxycycline protects against ROS-induced mitochondrial fragmentation and ISO-induced heart failure[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175195.
- [27] Lautz AJ, Zingarelli B. Age-dependent myocardial dysfunction in critically ill patients: role of mitochondrial dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14):3523.
- [28] Preau S, Delguste F, Yu Y, et al. Endotoxemia engages the RhoA kinase pathway to impair cardiac function by altering cytoskeleton, mitochondrial fission, and autophagy[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(10):529-542.
- [29] Tan Y, Ouyang H, Xiao X, et al. Irisin ameliorates septic cardiomyopathy via inhibiting DRP1-related mitochondrial fission and normalizing the JNK-LATS2 signaling pathway[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2019, 24(3):595-608.
- [30] Haileselassie B, Mukherjee R, Joshi AU, et al. Drp1/Fis1 interaction mediates mitochondrial dysfunction in septic cardiomyopathy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 130:160-169.
- [31] Makino A, Suarez J, Gawlowski T, et al. Regulation of mitochondrial morphology and function by O-GlcNAcylation in neonatal cardiac myocytes[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2011, 300(6):R1296-R1302.
- [32] Ding M, Feng N, Tang D, et al. Melatonin prevents Drp1-mediated mitochondrial fission in diabetic hearts through SIRT1-PCG1alpha pathway[J]. *J Pineal Res*, 2018, 65(2):e12491.
- [33] Forte M, Schirone L, Ameri P, et al. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases[J]. *Br J Pharmacol*, 2020 Apr 15. DOI:10.1111/bph.15068. Epub ahead of print.
- [34] Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2011, 124(4):444-453.
- [35] 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.
- [36] Rogers MA, Maldonado N, Hutcheson JD, et al. Dynamin-related protein 1 inhibition attenuates cardiovascular calcification in the presence of oxidative stress[J]. *Circ Res*, 2017, 121(3):220-233.
- [37] Lim S, Lee SY, Seo HH, et al. Regulation of mitochondrial morphology by positive feedback interaction between PKCδ and Drp1 in vascular smooth muscle cell[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(4):648-660.

收稿日期:2020-07-28

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误,请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题需简洁。
- (2) 中文摘要累赘,不能说明目的;英文摘要写得不好或极差;关键词最少 3 个。
- (3) 缺少前言,或前言不能提纲挈领。
- (4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。
- (5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准;论著中缺少详细研究过程;论著讨论未能结合研究结果展开。
- (6) 本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 本刊参考文献有固定格式,请按本刊固定格式书写。
- (8) 部分作者稿件中存在标点符号在中英文状态下错误的情况,需要修正。

本刊编辑部