

## 线粒体功能障碍与血管平滑肌细胞表型转化的研究进展

瞿珊珊<sup>1,2</sup> 黄蓉蓉<sup>2</sup> 闫军宇<sup>1</sup> 李玉兰<sup>2,3</sup>

(1. 兰州大学第一医院生殖医学中心, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院麻醉科, 甘肃 兰州 730000)

**【摘要】** 血管平滑肌细胞(VSMCs)具有两种表型——收缩型和合成型。VSMCs 表型转化是心血管疾病早期病理改变的核心环节。近年研究发现线粒体功能是调节 VSMCs 表型的重要因素,其动力学及能量学的稳定直接影响 VSMCs 表型的转化,钙离子作为线粒体功能调节的重要因子参与其中。现综述线粒体功能改变调节 VSMCs 表型转化对心血管疾病的影响。

**【关键词】** 血管平滑肌细胞;表型转化;线粒体功能;钙稳态;心血管疾病

**【DOI】**10. 16806/j. cnki. issn. 1004-3934. 2023. 04. 016

## Study of Mitochondrial Dysfunction and Phenotypic Transformation of Vascular Smooth Muscle Cells

QU Shanshan<sup>1,2</sup>, HUANG Rongrong<sup>2</sup>, YAN Junyu<sup>1</sup>, LI Yulan<sup>2,3</sup>

(1. *The Reproductive Medicine Center, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 2. *The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 3. *Department of Anesthesiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*)

**【Abstract】** There are two phenotypes of vascular smooth muscle cells (VSMCs): contractile and synthetic. VSMCs phenotypic transformation is a central aspect of early pathological changes in cardiovascular diseases. Recent studies have identified mitochondrial function as an important factor in regulating VSMCs phenotype. VSMCs phenotypic conversion is directly influenced by its dynamics and energy stability, in which calcium ions are involved as an important factor in the regulation of mitochondrial function. This paper reviews the impact of mitochondrial functional changes on the regulation of VSMCs phenotypic transition in cardiovascular disease.

**【Key words】** vascular smooth muscle cell; Phenotype transformation; Mitochondrial function; Calcium homeostasis; Cardiovascular diseases

心血管疾病的患病率逐年上升,在人类疾病死亡率中居首位。20 世纪 90 年代,Takaichi 等<sup>[1]</sup>发现血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)具有两种表型——收缩型和合成型(或分泌型),且在一定条件下可互相转化。近年来研究<sup>[2-8]</sup>发现,VSMCs 表型转化在心血管疾病的发生和发展中起关键作用,而线粒体功能障碍、钙稳态失衡可能是 VSMCs 表型转化的重要因素<sup>[9-15]</sup>。现综述钙稳态、线粒体功能与 VSMCs 表型转化之间的关系,并探讨其促成心血管疾病的可能机制。

### 1 VSMCs 表型转化与心血管疾病

VSMCs 是血管中膜的主要成分。生理情况下,VSMCs 分化成熟为稳定的收缩型,维持血管正常的舒缩功能。当受到病理因素刺激时,VSMCs 由收缩型去

分化为合成型,获得较强分泌功能,合成分泌细胞外基质,细胞增殖和迁移能力增强,导致内膜增生和血管重构<sup>[2-3]</sup>。VSMCs 不同表型具有相关标志性蛋白,收缩型标志性蛋白有  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、平滑肌蛋白 22 $\alpha$ (smooth muscle 22  $\alpha$ , SM22 $\alpha$ )、平滑肌肌球蛋白重链和钙调蛋白等;合成型标志性蛋白有骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、骨形态发生蛋白 2 和骨钙素等。合成和分泌能力可通过检测基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9 等活性物质进行鉴定<sup>[4]</sup>。

VSMCs 表型转化引起的功能障碍是心血管疾病的病理基础,如动脉粥样硬化、动脉高压、血管钙化、血栓形成和动脉瘤形成等。在动脉粥样硬化的病理改变中 VSMCs 表现出较强的分化增殖能力,细胞形态

向软骨细胞样、成骨细胞样、泡沫细胞样、巨噬细胞样转化,收缩表型蛋白表达降低的同时合成表型蛋白明显升高,驱动血管钙化形成。因此认为 VSMCs 表型转化是启动动脉粥样硬化病变的重要因素<sup>[5]</sup>。肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)种类繁多,发病机制复杂,但各类 PH 具有相同的病理标志即血管重塑,表现为肺动脉血管平滑肌细胞(pulmonary arterial vascular smooth muscle cell, PASMC)增殖,血管内膜增厚,血管肌化明显。在各种病因引起的 PH 病变血管中,均发现 PASMC 存在去分化现象,细胞过度增殖、迁移,导致血管病理性重塑。在高血压病变血管中 VSMCs 增生明显,中膜增厚,血管僵硬,导致血管阻力增加,收缩标志蛋白  $\alpha$ -SMA、SM22 $\alpha$  表达下调,合成标志蛋白 OPN 表达增加,表现出明显的转化现象<sup>[6-8]</sup>。

## 2 线粒体功能与 VSMCs 表型转化

线粒体是细胞内重要的细胞器之一,具有为细胞供能、参与信号转导、维持细胞内钙稳态、产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)、调节细胞凋亡等功能。它具有高度动态性,可通过融合及分裂的动态平衡,调节能量代谢,保证细胞正常的生理功能。近期研究 VSMCs 表型转化时发现,线粒体形态及功能发生改变,其动力学及能量学的稳定在维持血管平滑肌表型及功能方面具有重要作用。

### 2.1 线粒体动力学

线粒体是一个不断进行融合分裂的动态管状网络,其融合过程具有合并重新分配蛋白质、代谢产物和线粒体 DNA 等功能;分裂过程则是将线粒体网络中功能失调或受损的部分分离出来,通过自噬进行降解,从而修复受损的线粒体<sup>[9]</sup>。

在 VSMCs 表型转化过程中,电镜观察到线粒体形态变化显著<sup>[10]</sup>,收缩表型 VSMCs 中线粒体呈现蠕虫形丝状,而合成表型中则表现为球形的碎片化状态。线粒体的重塑过程受相关蛋白调控,如促进融合的 Mitofusin1/2(Mfn1/2)、视神经萎缩蛋白等和促进分裂的动力相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1)、分裂蛋白 1 等。线粒体融合后,可恢复膜电位,增加氧消耗率和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生<sup>[11-12]</sup>。而线粒体分裂,膜去极化,电位降低,能量代谢障碍,诱导线粒体自噬。

Mfn2 介导线粒体融合,其正常表达是维持 VSMCs 收缩表型的重要因素。当 Mfn2 表达减少时, VSMCs 发生表型转化,增殖能力增强。在缺氧性 PH 的大鼠模型中 Mfn2 转录及蛋白表达显著降低, VSMCs 增生,血管壁增厚<sup>[13]</sup>。血小板源性生长因子 BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)是诱导 VSMCs 去

分化的重要生物因子<sup>[14]</sup>。Salabei 等<sup>[10]</sup>在研究 PDGF-BB 调控 VSMCs 表型转化时观察到 Mfn2 的蛋白表达减少 50%,线粒体分裂活性增强,呈现明显的碎片化,细胞中  $\alpha$ -SMA 和钙调蛋白表达减少。Torres 等<sup>[15]</sup>在 PDGF-BB 诱导大鼠主动脉 VSMCs 表型转化时,使用胰高血糖素样肽-1 激活蛋白激酶 A 活性,上调 Mfn2 的表达,促进线粒体融合,抑制细胞迁移和增殖。牛艳华<sup>[16]</sup>发现脂肪酸合酶抑制剂可增加 Mfn2 的表达,减轻线粒体相关的细胞凋亡,改善血管重塑。

相反,线粒体分裂增强可诱导 VSMCs 向合成型转化。在慢性血栓栓塞性 PH 的 VSMCs 中,Drp1 磷酸化显著增加,线粒体体积减小,数量增加,OPN 上调,SM22 $\alpha$  显著下调<sup>[17]</sup>。Marsboom 等<sup>[18]</sup>通过激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ,诱导线粒体 Drp1 总量增加、磷酸化增强, VSMCs 获得较强的增殖能力,导致内膜增厚。生物因子血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)也可通过增加 Drp1、降低 Mfn2 的表达,使 VSMCs 表型转化<sup>[19]</sup>。但 Deng 等<sup>[20]</sup>在 Ang II 诱导小鼠原代主动脉 VSMCs 表型转化过程中发现,Drp1 的 mRNA 及蛋白表达没有增加,而是通过 Ang II 增强 Drp1 磷酸化,激活 Drp1 发挥生物效应。无论通过何种机制,在使用线粒体分裂抑制剂 Mdivi-1 后,均可观察到线粒体面积和长宽比明显增加,同时增殖标志物减少,Ang II 诱导的表型转化被明显抑制,逆转 VSMCs 去分化现象,恢复收缩表型<sup>[18-20]</sup>。

VSMCs 表型转化伴有线粒体动力学的改变,线粒体融合减弱,分裂增强。改善线粒体功能,可逆转去分化以维持 VSMCs 收缩表型,改善血管功能,证实线粒体动力学在 VSMCs 表型转化中具有重要的调控作用。

### 2.2 线粒体能量学

线粒体是产生能量的重要细胞器,其内膜包含电子传递链和线粒体 ATP 酶,参与三羧酸循环的氧化磷酸化和  $\beta$  氧化,为机体供能<sup>[11]</sup>。线粒体损伤时,氧化磷酸化受到抑制,ATP 产生减少,线粒体功能障碍,大量生成 ROS,线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)损伤,钙稳态紊乱,导致一系列的心血管疾病<sup>[21]</sup>。

近期研究发现, VSMCs 表型转化时伴有明显的能量代谢障碍。在小鼠主动脉合成型(去分化型) VSMCs 的组织模型中,观察到参与氧化磷酸化的复合物 I、III、V 的表达明显降低,复合物 II、IV 也表现为下降趋势,有氧糖酵解与氧化磷酸化耦合减弱,能量代谢障碍<sup>[22]</sup>。Yu 等<sup>[23]</sup>也发现在动脉粥样硬化斑块的 VSMCs 中复合物 I 表达减少,线粒体呼吸功能受损,ATP 产生减少,这可能与 mtDNA 损伤有关。

mtDNA 是控制呼吸链蛋白合成的重要分子,其损伤使编码的线粒体 ATP 酶的表达降低,氧化磷酸化功能受损,ATP 合成显著减少,直接影响能量代谢<sup>[24-25]</sup>。

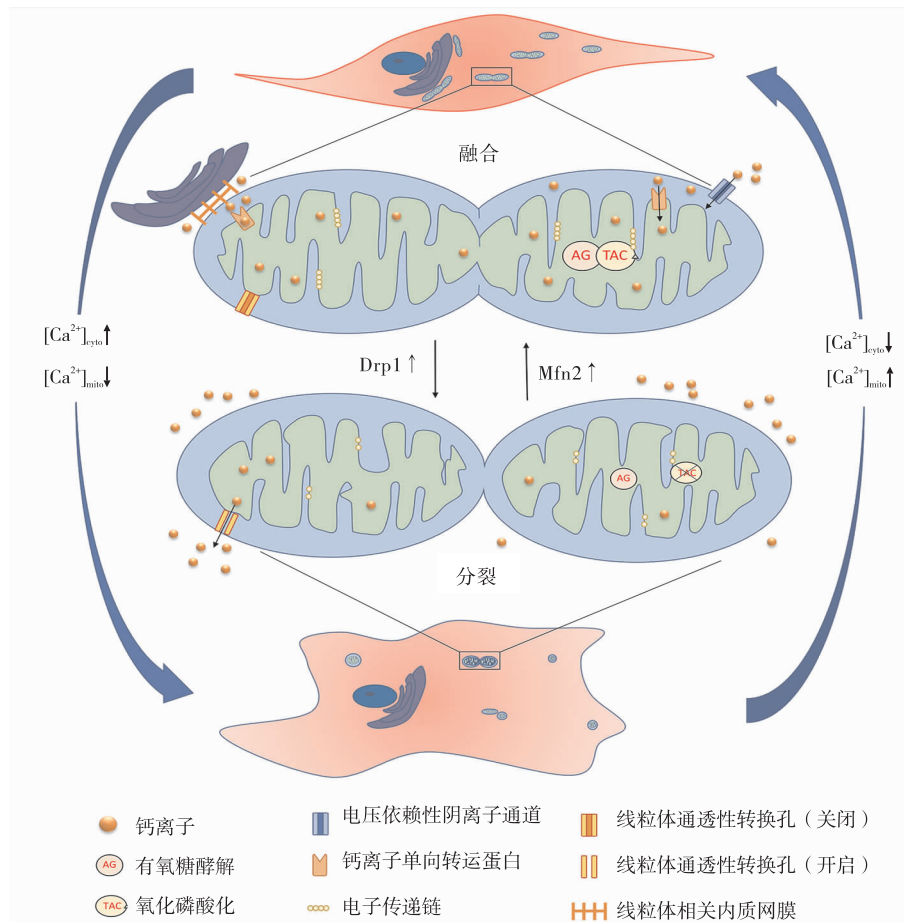
线粒体能量代谢障碍也可诱导 VSMCs 表型转化。软骨寡聚基质蛋白与抑制素蛋白 2 相互作用维持 VSMCs 的收缩表型。当线粒体内的软骨寡聚基质蛋白缺乏时,线粒体膜电位降低,mtDNA 损伤,出现明显的氧化磷酸化障碍,VSMCs 向合成型转化<sup>[26]</sup>;抑制素蛋白 2 缺乏时,抑制复合物 I、II、IV 的活性,损害呼吸超复合物形成,导致相同的结果<sup>[27]</sup>。寡霉素抑制 ATP 合酶(又称复合体 V)时,也观察到 VSMCs 去分化的现象。在 PDGF-BB 导致的合成表型 VSMCs 中,Jia 等<sup>[26]</sup>观察到去分化程度与线粒体呼吸减少呈正相关;相应的在转化生长因子- $\beta$  诱导的收缩表型中,线粒体呼吸明显增加。

正常收缩型细胞线粒体主要利用葡萄糖代谢供能,VSMCs 去分化时,线粒体氧化磷酸化减弱,能量代谢障碍。为保证细胞能量代谢,脂肪酸逐渐成为主要供能物质。Salabei 等<sup>[10]</sup>研究认为脂肪酸氧化是细胞分裂、迁移及合成和分泌细胞外基质的必需环节,

VSMCs 去分化获得增殖能力是由转录和生物能量过程耦合驱动的。因此,改善线粒体呼吸功能、恢复供能,可成为恢复细胞表型的治疗手段。线粒体能量代谢与其形态相关,高能量需求的组织(如骨骼肌、心肌细胞等)通常具有融合的相互连接的线粒体,而能量需求较低的组织有更小、碎片化的线粒体<sup>[28]</sup>。胰高血糖素样肽-1 通过上调 Mfn2 的表达快速诱导线粒体融合,线粒体膜电位、氧消耗率和 ATP 增加,线粒体活性增强,抑制细胞的增殖和转移。因此认为线粒体的融合是对能量代谢失调的一种保护性反应<sup>[17]</sup>。

### 3 钙离子与线粒体功能

线粒体是细胞内重要的钙离子缓冲和储存器,细胞内钙平衡是维持 VSMCs 正常生理功能的保障。在 PH 患者的 VSMCs 中观察到线粒体断裂、线粒体内钙离子浓度病理性降低,能量代谢受抑制;细胞质中钙离子浓度升高,驱动细胞增殖、血管收缩<sup>[29]</sup>。人们通过电镜观察发现,在内质网膜上的钙离子通道附近通常有线粒体聚集,参与介导钙离子重新分布,维持细胞质内的钙离子稳态,保证正常的细胞功能<sup>[30]</sup>,如图 1。



注:  $[Ca^{2+}]_{cyto}$ , 细胞质钙离子浓度;  $[Ca^{2+}]_{mito}$ , 线粒体钙离子浓度。

图 1 钙离子与线粒体功能

线粒体对钙离子的摄取有赖于内质网与线粒体的偶联区域,即线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs)<sup>[31]</sup>。MAMs 主要功能包括产生高度定位和集中的钙离子微区,促进钙离子通过电压依赖性阴离子通道穿过线粒体外膜到达线粒体膜间腔隙,激活线粒体钙离子单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)进入线粒体基质内<sup>[32]</sup>。线粒体能量代谢对细胞内钙离子浓度具有依赖性。钙离子浓度适度升高激活 MCU,钙离子进入线粒体,促进能量合成。线粒体内的钙离子浓度决定 ATP 的合成速率<sup>[33]</sup>。Bravo 等<sup>[31]</sup>实验观察到在内质网应激早期, MAMs 数量增加,确保内质网与线粒体间的钙联系。内质网释放钙离子激活 MCU,提高线粒体钙离子摄取率,降低细胞质内钙离子浓度,同时确保 ATP 的产生。在 VSMCs 中这种作用有利于维持 VSMCs 的收缩表型<sup>[34]</sup>。

研究<sup>[32]</sup>发现, Mfn2 在 MAMs 中高度表达,是重要的调节蛋白,其表达参与调节线粒体的钙摄取。Mfn2 表达增加,线粒体融合,提高对钙离子摄取能力及速率<sup>[35]</sup>。Mfn2 表达减少,内质网与线粒体之间的距离增加,线粒体钙离子摄取率降低<sup>[36]</sup>, ATP 生成障碍,细胞质内钙离子浓度升高,诱导 VSMCs 表型转化。Hong 等<sup>[29]</sup>在正常的 PASMC 中,通过基因调控抑制 MCU 活性,细胞质内钙离子浓度升高, Mfn2 表达降低,线粒体碎片化,细胞增殖、迁移能力增强。同时,线粒体内钙离子浓度降低,抑制丙酮酸脱氢酶活性,氧化代谢减弱,细胞功能依赖有氧糖酵解,出现类似于癌细胞的 Warburg 现象,能量代谢障碍,表现出合成型 VSMCs 的特征。抑制 Drp1 及其磷酸化,分裂过程减弱,也可使线粒体获得更高的钙摄取和保留能力<sup>[35]</sup>。

除此之外, ROS 和炎症因子等致病因子导致线粒体钙超载,每毫克线粒体中钙离子含量 > 500 nmol 时,线粒体氧化磷酸化受到不可逆抑制, ATP 产生明显减少,可能与线粒体内膜嵴功能障碍<sup>[37]</sup>和复合物 I 功能抑制有关<sup>[38]</sup>。同时,钙超载导致线粒体通透性转换口打开,膜电位降低,线粒体肿胀,内膜断裂嵴重塑, mtDNA 损伤,线粒体碎片化,自噬增强,能量代谢障碍<sup>[39]</sup>。线粒体通透性转换口的持续开放导致线粒体钙离子和 ROS 流入细胞质内,细胞质内钙离子和 ROS 浓度升高诱导 VSMCs 表型发生转化。线粒体膜电位降低和呼吸链功能缺陷有关的钙摄取能力下降,也是诱导 VSMCs 表型转化的机制之一<sup>[32]</sup>。

钙离子是维持线粒体动力学及能量学的重要桥梁, VSMCs 表型转化过程中线粒体功能障碍表现为:

动力学失衡,形态呈碎片化,钙离子摄取能力降低,细胞内钙离子浓度升高,线粒体内钙离子浓度降低,能量代谢障碍。病理因素刺激下,线粒体钙超载抑制氧化磷酸化,并导致线粒体肿胀、膜断裂等,诱导 VSMCs 向合成型转化。因此,保证钙稳态是维持线粒体功能的重要环节。

#### 4 结论与展望

综上所述, VSMCs 表型转化是多数心血管疾病发病的基础改变,线粒体功能状态是决定 VSMCs 表型的重要因素,线粒体融合强于分裂,利于氧化磷酸化及 ATP 的产生, VSMCs 表达为收缩型。钙离子是影响线粒体功能的核心因素之一,钙离子浓度与线粒体的融合分裂过程及能量代谢相互作用,共同影响 VSMCs 的表型。因此如何维持细胞内钙稳态,改善线粒体功能,使 VSMCs 从病理状态下的合成型恢复为收缩型,可能成为阻断心血管病变发展的治疗策略。

#### 参考文献

- [1] Takaichi S, Yutani C, Fujita H, et al. Ultrastructural studies on the phenotypic modulation of human intimal smooth muscle cells[J]. *Atherosclerosis*, 1993, 100(2):197-211.
- [2] Jin L, Lin X, Yang L, et al. AK098656, a novel vascular smooth muscle cell-dominant long noncoding RNA, promotes hypertension[J]. *Hypertension*, 2018, 71(2):262-272.
- [3] Zhu Q, Ni XQ, Lu WW, et al. Intermedin reduces neointima formation by regulating vascular smooth muscle cell phenotype via cAMP/PKA pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 266:212-222.
- [4] Allahverdian S, Chaabane C, Boukais K, et al. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4):540-550.
- [5] Quiles-Jiménez A, Gregersen I, Segers FM, et al. DNA glycosylase Neil3 regulates vascular smooth muscle cell biology during atherosclerosis development[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 324:123-132.
- [6] Touyz RM, Alves-Lopes R, Rios FJ, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4):529-539.
- [7] 廖静雯, 张琳, 张严焱, 等. 高血压和增龄对大鼠小动脉平滑肌表型转换和 miR-143/145 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(3):230-237.
- [8] Mulvany MJ. Small artery remodelling in hypertension[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2012, 110(1):49-55.
- [9] Yapa NMB, Lisnyak V, Reljic B, et al. Mitochondrial dynamics in health and disease[J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(8):1184-1204.
- [10] 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.
- [11] Emery JM, Ortiz RM. Mitofusin 2: a link between mitochondrial function and substrate metabolism? [J]. *Mitochondrion*, 2021, 61:125-137.
- [12] 文禹梁, 刘秀, 王继卿, 等. 哺乳动物线粒体动力学和氧化磷酸化研究进展[J]. *畜牧兽医学报*, 2021, 52(2):273-285.
- [13] Fang X, Chen X, Zhong GW, et al. Mitofusin 2 downregulation triggers pulmonary artery smooth muscle cell proliferation and apoptosis imbalance in rats with hypoxic pulmonary hypertension via the PI3K/Akt and mitochondrial apoptosis pathways[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(2):164-174.
- [14] Gu Y, Yu X, Li X, et al. Inhibitory effect of mabuterol on proliferation of rat ASMCs induced by PDGF-BB via regulating  $[Ca^{2+}]_i$  and mitochondrial fission/

- fusion[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 307:63-72.
- [15] Torres G, Morales PE, García-Miguel M, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits vascular smooth muscle cell dedifferentiation through mitochondrial dynamics regulation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 104:52-61.
- [16] 牛艳华. 脂肪酸合酶抑制剂改善肺动脉高压线粒体损伤的作用机制研究[D]. 上海:上海交通大学, 2019.
- [17] Wang F, Zhen Y, Si C, et al. WNT5B promotes vascular smooth muscle cell dedifferentiation via mitochondrial dynamics regulation in chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1):789-803.
- [18] Marsboom G, Toth PT, Ryan JJ, et al. Dynamin-related protein 1-mediated mitochondrial mitotic fission permits hyperproliferation of vascular smooth muscle cells and offers a novel therapeutic target in pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 110(11):1484-1497.
- [19] Zhang X, Chen W, Li J, et al. Involvement of mitochondrial fission in calcium sensing receptor-mediated vascular smooth muscle cells proliferation during hypertension[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1):454-460.
- [20] Deng Y, Li S, Chen Z, et al. Mdivi-1, a mitochondrial fission inhibitor, reduces angiotensin-II- induced hypertension by mediating VSMC phenotypic switch[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140:111689.
- [21] Li H, Horke S, Förstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1):208-219.
- [22] Scheede-Bergdahl C, Bergdahl A. Adaptation of mitochondrial expression and ATP production in dedifferentiating vascular smooth muscle cells[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(12):1473-1479.
- [23] 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.
- [24] Chu J, Tong M, de la Monte SM. Chronic ethanol exposure causes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in immature central nervous system neurons[J]. *Acta Neuropathologica*, 2007, 113(6):659-673.
- [25] 刘井波, 彭双清, 阳海鹰, 等. 丁烯酸内酯对心肌线粒体呼吸链酶复合物活力的影响[J]. *卫生毒理学杂志*, 2005, 19(1):18-20.
- [26] Jia Y, Wang M, Mao C, et al. COMP-prohibitin 2 interaction maintains mitochondrial homeostasis and controls smooth muscle cell identity[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6):676.
- [27] Strub GM, Paillard M, Liang J, et al. Sphingosine-1-phosphate produced by sphingosine kinase 2 in mitochondria interacts with prohibitin 2 to regulate complex IV assembly and respiration[J]. *FASEB J*, 2011, 25(2):600-612.
- [28] Yao CH, Wang R, Wang Y, et al. Mitochondrial fusion supports increased oxidative phosphorylation during cell proliferation[J]. *Elife*, 2019, 8:e41351.
- [29] Hong Z, Chen KH, DasGupta A, et al. microRNA-138 and microRNA-25 down-regulate mitochondrial calcium uniporter, causing the pulmonary arterial hypertension cancer phenotype[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195(4):515-529.
- [30] 徐欢成, 郑明学, 古少鹏, 等. 钙信号转导对细胞凋亡的影响[J]. *动物医学进展*, 2013, 34(1):112-115.
- [31] Bravo R, Vicencio JM, Parra V, et al. Increased ER-mitochondrial coupling promotes mitochondrial respiration and bioenergetics during early phases of ER stress[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 13):2143-2152.
- [32] Paupe V, Prudent J. New insights into the role of mitochondrial calcium homeostasis in cell migration[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(1):75-86.
- [33] Giorgi C, Marchi S, Pinton P. Publisher correction: the machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(11):746.
- [34] Rossi A, Pizzo P, Filadi R. Calcium, mitochondria and cell metabolism: a functional triangle in bioenergetics[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(7):1068-1078.
- [35] Kowaltowski AJ, Menezes-Filho SL, Assali EA, et al. Mitochondrial morphology regulates organellar  $\text{Ca}^{2+}$  uptake and changes cellular  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12):13176-13188.
- [36] Chen Y, Csordás G, Jowdy C, et al. Mitofusin 2-containing mitochondrial-reticular microdomains direct rapid cardiomyocyte bioenergetic responses via interorganelle  $\text{Ca}^{2+}$  crosstalk[J]. *Circ Res*, 2012, 111(7):863-875.
- [37] Strubbe-Rivera JO, Schrad JR, Pavlov EV, et al. The mitochondrial permeability transition phenomenon elucidated by cryo-EM reveals the genuine impact of calcium overload on mitochondrial structure and function[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):1037.
- [38] Phadwal K, Vrahnas C, Ganley IG, et al. Mitochondrial dysfunction: cause or consequence of vascular calcification? [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:611922.
- [39] Marchi S, Patergnani S, Missiroli S, et al. Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death[J]. *Cell Calcium*, 2018, 69:62-72.

收稿日期:2022-10-26

## 投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿问题,请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题不够简洁。
- (2) 中文摘要累赘,不能说明目的;英文摘要写得不好或极差;关键词少于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) 未按本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 未按本刊参考文献固定格式书写。

本刊编辑部