

冠状动脉内皮细胞线粒体损伤在心肌梗死中的研究进展

张国贤¹ 彭瑜² 张钺^{1,2}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院 甘肃省心血管疾病重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 心血管疾病严重影响人们健康。心血管疾病中的心肌梗死严重危及生命。研究表明, 冠状动脉内皮细胞的损伤会加重心肌梗死, 而内皮细胞线粒体在内皮细胞损伤中扮演了重要角色, 因此内皮细胞线粒体的研究也越来越受到人们关注。现就冠状动脉内皮细胞线粒体的结构及其损伤在氧化应激、炎症、动脉粥样硬化和心肌梗死后缺血再灌注损伤方面的研究进展和治疗进行综述, 以期为中心肌梗死的相关研究及治疗提供参考。

【关键词】 内皮细胞线粒体损伤; 心肌梗死; 氧化应激; 线粒体质量控制; 炎症反应; 缺血再灌注损伤

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.003

Mitochondrial Injury of Coronary Endothelial Cells in Myocardial Infarction

ZHANG Guoxian¹, PENG Yu², ZHANG Zheng^{1,2}

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. The First Hospital of Lanzhou University, Gansu Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease seriously affects people's health. Myocardial infarction in cardiovascular disease is seriously life-threatening. Studies have shown that damage to coronary endothelial cells can aggravate myocardial infarction, and endothelial cell mitochondria play an important role in endothelial cell damage, so the study of endothelial cell mitochondria has also attracted more and more attention. This article reviews the research progress and treatment of the mitochondrial structure of coronary endothelial cells and its quality control damage in oxidative stress, inflammation, atherosclerosis and ischemia reperfusion injury during myocardial infarction, in order to provide reference for the related research and treatment of myocardial infarction.

【Key words】 Endothelial cell mitochondrial damage; Myocardial infarction; Oxidative stress; Mitochondrial quality control; Inflammatory response; Ischemia reperfusion injury

随着饮食及生活方式的改变, 心血管疾病已成为当今世界高发病率的疾病, 其中心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 是心血管疾病的急危重症。对于 MI 患者, 梗死面积是影响预后的决定因素。经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉旁路移植术是 MI 的主要治疗方法, 旨在开通血流、减少梗死面积^[1]。尽管再通血管的手术使用率和成功率越来越高, 但 MI 的再发病率和死亡率仍然很高。其原因是再灌注后 MI 患者冠状动脉开通, 但微循环和内皮细胞 (endothelial cell, EC) 出现损伤, 出现了无复流现象, 这提示可能出现了心肌缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI)^[2]。而 EC 线粒体在 EC 损伤中扮演了重要角色。比较而言, MI 中心肌细胞线粒体的损伤机制在以往得到了广泛研究, 但冠状动脉 EC 线粒体损伤的机制还

未得到很好的研究。现就冠状动脉 EC 线粒体的结构及其损伤在氧化应激、炎症、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 和 MI 后 IRI 方面的研究进展和治疗进行综述, 以期为中心肌梗死的相关研究及治疗提供参考。

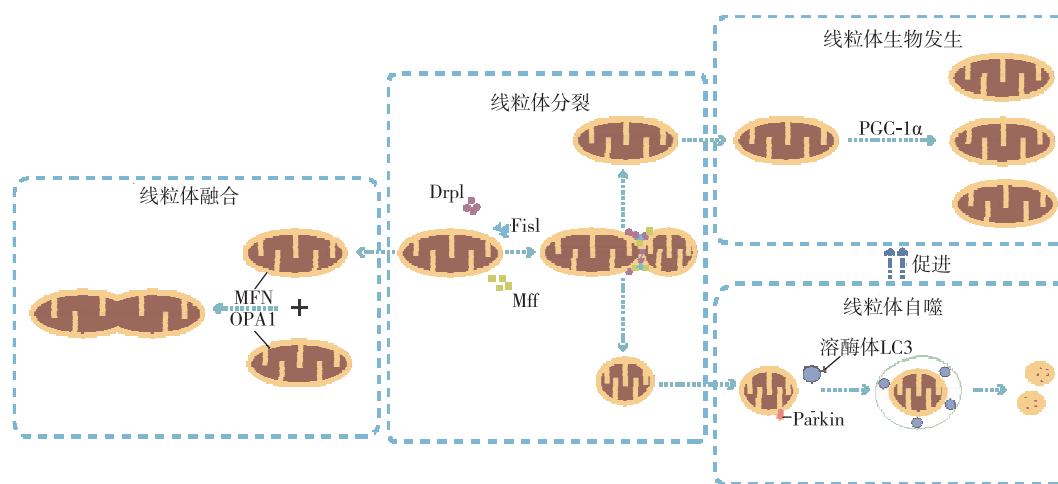
EC 衬于血管内表面, 具有维持表面物理结构、控制血管运动张力、调节血管生成、维持微循环功能的作用^[3]。线粒体是 EC 中重要的细胞器, 由线粒体外膜、线粒体内膜、膜间隙和基质组成。虽然 EC 线粒体占总细胞质相对质量的 2%~6%, 但 EC 的数量至少是心肌细胞的 3 倍, 所以 EC 中线粒体作用不可忽视。在 EC 线粒体中, 线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 是一种多拷贝、环状、双链 DNA 分子, 分为编码区和非编码区。编码区主要编码转运 RNA、核糖体 RNA 和 13 个线粒体呼吸链中的蛋白。非编码区也称

D 环区,调节 mtDNA 的复制和转录。由于 mtDNA 无核膜的包裹,所以 mtDNA 的突变频率是核 DNA 突变频率的 5~15 倍^[4-5]。既往研究^[6]发现,EC 更依赖糖酵解作为能量来源,并通过糖酵解产生超过 80% 的腺苷三磷酸,但还通过氧化磷酸化产生 15% 的腺苷三磷酸。氧化磷酸化过程中会产生代谢副产物活性氧(reactive oxygen species, ROS),包括过氧化氢和超氧阴离子。ROS 作为传递生理信号的第二信使,在最佳浓度时激活细胞内多种信号转导途径,影响细胞的增殖、存活或死亡。因此,维持 EC 线粒体的 mtDNA 和能量产生方式的正常极为重要。

1 冠状动脉 EC 线粒体质量控制

线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)是调节线粒体结构、功能和质量的重要机制,包括线粒体融合、分裂、生物发生和自噬(机制见图 1)。因此,线粒体是一个动态变化的细胞器。EC 线粒体的融合是指两个单独的线粒体在线粒体融合蛋白和视神经萎缩蛋白 1 两种调节因子的介导下将内容物(包括 mtDNA、代谢物和线粒体识别蛋白)混合。在此过程中,线粒体融合蛋白位于线粒体外膜促进外膜的融合,视神经萎缩蛋白 1 在线粒体内膜促进线粒体内膜

的融合。线粒体的融合可修复受损的 mtDNA、恢复受损的膜结构,并使蛋白质和代谢产物更好地分布,被认为是组织修复的重要步骤。EC 线粒体的分裂是指线粒体在受到刺激(如缺血/缺氧)时分裂为两个,缺乏膜锚定结构域的细胞质蛋白——动力相关蛋白 1 在线粒体周围寡聚后,会与其他相关蛋白结合到线粒体表面,共同促进多步骤的线粒体分裂,其他蛋白包括分裂蛋白 1 和线粒体分裂因子等。分裂后的低膜电位线粒体会通过自身上的 Parkin 结构域与溶酶体上的 LC3 区域相互作用,形成自噬体,导致线粒体分解为多个囊泡。线粒体自噬促进受损线粒体的降解,以维持线粒体内稳态。分裂后正常的线粒体会在过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α (peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α)的作用下进行生物发生,形成多个功能正常的线粒体。一般来说,动力相关蛋白 1 介导的线粒体分裂增强会促进线粒体自噬和线粒体生物发生,而线粒体自噬作用较强时也会促进线粒体的生物发生。MQC 机制在生理情况下维持 EC 线粒体正常功能,在病理情况下可能开启线粒体的凋亡途径^[7-10]。



注:MFN,线粒体融合蛋白;OPA1,视神经萎缩蛋白 1;Drp1,动力相关蛋白 1;Fis1,分裂蛋白 1;Mff,线粒体分裂因子。

图 1 EC MQC 机制示意图

2 EC 线粒体损伤在 MI 中的作用机制

2.1 EC 线粒体损伤与氧化应激

ROS 是氧化应激过程中的关键信号分子。缺血/缺氧时会刺激 EC 中的 NADPH 氧化酶(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, Nox),此酶是产生线粒体 ROS(mitochondrial-derived ROS, mROS)的主要酶。Nox 上调导致 mROS 增多,刺激具有易突变性的 mtDNA 突变,造成 EC 线粒体损

伤^[5]。在 mtDNA 突变后,氧化呼吸链蛋白合成受阻,又继续增加 mROS 生成。EC 线粒体损伤会加速 EC 衰老,增加细胞质内的 ROS 生成,造成胞内高 ROS 环境^[11]。既往研究发现 EC 中的一氧化氮(nitric oxide, NO)不但可直接清除超氧化物降低 ROS 水平^[12],还可通过 NO-sGC-cGMP 通路增加环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)浓度扩张血管,但 mROS 将 NO 氧化为过氧亚硝酸盐^[10],这将明显降低

NO 的生物利用度,导致血管收缩。其他研究^[11]发现,高低密度脂蛋白水平会上调 Nox 活性,产生更多的 mROS 以加速 EC 的衰老。而 EC 中 Nox 下调可恢复 EC 线粒体的活性,减少 mROS 的产生^[13]。Amruta 等^[14]的研究发现,减少小鼠 EC 线粒体超氧化物自由基可抑制线粒体去极化,减少线粒体损伤。有研究^[15]发现在 MQC 机制中,抑制 EC 线粒体的融合会破坏线粒体内稳态,导致氧化应激损伤。线粒体自噬受到抑制时会导致线粒体功能障碍,使得 EC 内超氧化物阴离子聚集^[16]。García-Quintans 等^[17]的研究发现,敲除小鼠 EC 中引起线粒体生物发生的主要调节因子 PGC-1 α 基因后,EC 表现出更高的 ROS 水平,提示线粒体生物发生降低与氧化应激有关。这些研究可证明 EC 线粒体损伤和氧化应激密切相关。

2.2 冠状动脉 EC 线粒体损伤与炎症及 AS

既往研究^[1]已表明,炎症是 AS 的重要发生机制。缺血等外界刺激使得 EC 线粒体产生大量的 mROS,接着 EC 中的线粒体钠钙交换蛋白活力下降,向外排出 Ca²⁺ 能力下降,导致膜内的 Ca²⁺ 超载,继而促进了线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放,导致线粒体通透性增加^[18]。Ca²⁺ 超载会导致 Ca²⁺/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 的上调,Rusciano 等^[19]的研究发现 Ca²⁺/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 上调能触发炎症小体,激活炎症反应。大量 ROS、Ca²⁺ 超载、mPTP 开放三者相互影响,形成恶性循环,最终引起内皮炎症。受损的 EC 还上调黏附分子以刺激促炎细胞分泌促炎细胞因子^[20],如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 和单核细胞趋化蛋白 1,并诱导 EC 中环氧化酶的表达以放大炎症反应^[10]。上述机制不断进行,最终形成炎症的恶性循环。除此之外,损伤的 EC 线粒体引起应激反应,会激活衔接蛋白 p66Shc,该蛋白为线粒体功能障碍过程中的关键调节因子,可使 mPTP 进一步开放,最终导致线粒体肿胀,膜电位降低^[21]。Zhao 等^[22]的研究发现,p66Shc 的高表达可明显促进线粒体 ROS 的产生和 NLRP3 炎症小体的激活,而 p66Shc 的低表达则产生相反的效果。Puhm 等^[23]的研究发现,用线粒体应激抑制剂或 mROS 生成抑制剂处理后的细胞线粒体促炎性降低,继而减轻 EC 炎症反应。在一项 AS 的研究^[24]中也发现,抗炎细胞因子可逆转 mROS 介导的急性炎症反应。在人主动脉内膜的研究^[25]中,mtDNA 发生突变使 EC 线粒体损伤,会导致血管内皮炎症,且 mtDNA 突变的数量和 EC 损伤严重程度之间具有相关性。Mao 等^[26]在一项肥胖和内皮炎症的研究中发现,使用干扰素基因刺激剂使线粒体损伤和 mtDNA 泄漏到细胞质中,会

激活细胞质 DNA 传感器环鸟苷酸-腺苷酸合成酶,后者介导内皮炎症发生。而在缺乏干扰素基因刺激因子的小鼠中,肥胖对内皮炎症的影响得到了缓解。此外,EC 线粒体生物损伤后,MQC 机制中的线粒体自噬作用减弱,这将导致冠状动脉 EC 中的白细胞介素-8、基质金属蛋白酶-9、单核细胞趋化蛋白 1 等促炎因子表达增加,脂类物质聚集,血管壁的局部炎症逐渐加重,平滑肌及巨噬细胞发生迁移并不断吞噬脂质,最终形成 AS^[10]。线粒体生物发生关键调节因子 PGC-1 α 还可降低炎症因子的活性,并阻止氧化低密度脂蛋白进入 EC,保护 EC 并抑制 AS 的形成^[27]。上述研究表明,EC 线粒体损伤会促进 EC 的炎症,加速 AS 的形成。

2.3 EC 线粒体损伤与 IRI

EC 作为冠状动脉微循环的主要结构,其损伤和死亡都会导致 IRI^[28]。EC 主要为厌氧代谢,因此可耐受缺氧的时间较长,但对缺氧后的再灌注特别敏感^[29]。再灌注后由于炎症反应和其他炎性物质增加,导致 EC 线粒体中的 mROS 增多,高 mROS 直接诱导线粒体内膜中心磷脂的氧化,降低了线粒体膜电位和完整性,同时损害内膜与细胞色素 c 结合,导致细胞色素 c 泄漏到细胞质中,激活胱天蛋白酶-9 诱导的线粒体凋亡,引起 EC 损伤,最终导致微循环 IRI^[30]。而 Wu 等^[31]的研究则观察到 IRI 显著下调了 EC 中的抗氧化分子,如谷胱甘肽、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶。同时 mROS 增多将导致 mPTP 通道开放和 Ca²⁺ 超载,EC 线粒体膜电位降低,发生肿胀并丧失功能,激发线粒体自噬,使得剩余有正常生理功能的 EC 线粒体减少,EC 进一步损伤,最终形成恶性循环,加重 IRI^[11]。有研究^[14]证明,清除过量的 mROS 则可减轻炎症和 IRI。除此之外,Lai 等^[15]在研究脑 IRI 时发现,mtDNA 含量和线粒体生物发生因子表达的增加会显著改善脑 IRI,提示增加线粒体生物发生因子的表达可能是防止 IRI 的重要途径。在线粒体 MQC 机制中,轻度受损的线粒体可通过线粒体的融合恢复受损的 DNA、膜或蛋白质,保护 EC 免受 IRI^[32]。长时间缺血后,EC 线粒体严重受损,Parkin 转移到 EC 中的线粒体,线粒体自噬激活。然而,长时间缺氧后的复氧会抑制线粒体自噬,受损线粒体不断积累,最终导致 EC 线粒体的凋亡^[31],Zhou 等^[33]的研究也证明线粒体自噬的抑制会导致 IRI。

3 基于 EC 线粒体损伤的 MI 治疗策略

在体外细胞研究中,Jankauskas 等^[34]发现线粒体靶向抗氧化剂可能是保护 EC 线粒体并减轻 EC 氧化应激损伤的药物。Zhai 等^[35]发现 EC 线粒体损伤时

胰高血糖素样肽-1 激动剂减轻内皮 IRI 的机制是调节受到抑制的 NO-cGMP 通路。银杏叶提取物 761 以剂量依赖的方式抑制影响 mtDNA 修复系统的氨基甲基转移酶通路, 稳定 mtDNA 并降低 mROS 水平以保护 EC 功能^[10]。在动物研究中, Tyrrell 等^[36]发现, 口服一种天然的自噬激活剂亚精胺可降低 Parkin 诱导的线粒体自噬, 减轻白细胞介素-6 介导的炎症, 最终减轻线粒体损伤并抑制 AS 生成。Zou 等^[37]发现临床上广泛用于调节血糖和心功能的钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂恩格列净可抑制分裂蛋白 1 磷酸化和线粒体裂变, 维持 EC 线粒体稳态, 保护心脏微循环, 避免 IRI。Fu 等^[38]的研究发现, 表儿茶素没食子酸酯能减少 mROS 生成并抑制线粒体自噬, 于此同时, 它也能促进微循环 EC 的迁移和新生血管的生成。褪黑素作为抗氧化剂可抑制线粒体功能障碍, 防止 IRI^[39]。最近的研究^[10]发现, 抑制过氧化氢酶的过表达也能减轻氧化应激, 减少 mtDNA 损伤, 干细胞通过隧道纳米管状结构介导的线粒体转移和运动都可能是 EC 线粒体损伤的治疗方式。但上述方法通常不具有细胞类型特异性, 除了作用于 EC 线粒体外, 更多时候会作用于心肌细胞线粒体。且针对 EC 线粒体损伤的治疗多处于体外试验或动物实验中, 还需在人体临床试验中进一步验证。

4 总结与展望

心血管疾病中的 MI 一直是医学科研工作者和临床医师关注的重点。冠状动脉 EC 在 MI 中的作用极其重要。EC 线粒体的结构以及 MQC 机制异常都可影响氧化应激、炎症反应和 MI 后的 IRI。然而体外试验或动物实验中对 EC 线粒体损伤的治疗策略却未能转化为临床治疗。虽然既往对 MI 中 EC 线粒体的结构异常进行了许多研究, 但对 EC 线粒体的功能异常却研究较少, 将来还需进一步探索。期待未来有更多学者去研究 EC 线粒体功能异常相关分子调控机制和探索 EC 线粒体损伤的靶向治疗方法, 并将其应用于临床。

参考文献

- [1] Schirone L, Forte M, D'Ambrosio L, et al. An overview of the molecular mechanisms associated with myocardial ischemic injury: state of the art and translational perspectives[J]. *Cells*, 2022, 11(7):1165.
- [2] Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2022, 145(3):e4-e17.
- [3] Talman V, Kivelä R. Cardiomyocyte-endothelial cell interactions in cardiac remodeling and regeneration[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5:101.
- [4] Rath S, Sharma R, Gupta R, et al. MitoCarta3.0: an updated mitochondrial proteome now with sub-organelle localization and pathway annotations[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1):D1541-D1547.
- [5] Chapman J, Ng YS, Nicholls TJ. The maintenance of mitochondrial DNA integrity and dynamics by mitochondrial membranes[J]. *Life (Basel)*, 2020, 10(9):164.
- [6] Caja S, Enríquez JA. Mitochondria in endothelial cells: sensors and integrators of environmental cues[J]. *Redox Biol*, 2017, 12:821-827.
- [7] Wang HH, Wu YJ, Tseng YM, et al. Mitochondrial fission protein 1 up-regulation ameliorates senescence-related endothelial dysfunction of human endothelial progenitor cells[J]. *Angiogenesis*, 2019, 22(4):569-582.
- [8] Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4):204-224.
- [9] Seo BJ, Yoon SH, Do JT. Mitochondrial dynamics in stem cells and differentiation[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12):3893.
- [10] Chang X, Lochner A, Wang HH, et al. Coronary microvascular injury in myocardial infarction: perception and knowledge for mitochondrial quality control[J]. *Theranostics*, 2021, 11(14):6766-6785.
- [11] Wang J, Toan S, Zhou H. New insights into the role of mitochondria in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury[J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(3):299-314.
- [12] Kadlec AO, Chabowski DS, Ait-Aissa K, et al. Role of PGC-1 α in vascular regulation: implications for atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(8):1467-1474.
- [13] Kahveci AS, Barnatan TT, Kahveci A, et al. Oxidative stress and mitochondrial abnormalities contribute to decreased endothelial nitric oxide synthase expression and renal disease progression in early experimental polycystic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6):1994.
- [14] Amruta N, Bix G. ATN-161 ameliorates ischemia/reperfusion-induced oxidative stress, fibro-inflammation, mitochondrial damage, and apoptosis-mediated tight junction disruption in bEnd.3 cells[J]. *Inflammation*, 2021, 44(6):2377-2394.
- [15] Lai Y, Lin P, Chen M, et al. Restoration of L-OPA1 alleviates acute ischemic stroke injury in rats via inhibiting neuronal apoptosis and preserving mitochondrial function[J]. *Redox Biol*, 2020, 34:101503.
- [16] Zhang J, Wang B, Wang H, et al. Disruption of the superoxide anions-mitophagy regulation axis mediates copper oxide nanoparticles-induced vascular endothelial cell death[J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 129:268-278.
- [17] García-Quintans N, Sánchez-Ramos C, Prieto I, et al. Oxidative stress induces loss of pericyte coverage and vascular instability in PGC-1 α -deficient mice[J]. *Angiogenesis*, 2016, 19(2):217-228.
- [18] Adameova A, Horvath C, Abdul-Ghani S, et al. Interplay of oxidative stress and necrosis-like cell death in cardiac ischemia/reperfusion injury: a focus on necroptosis[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1):127.
- [19] Rusciano MR, Sommariva E, Douin-Echinard V, et al. CaMK II activity in the inflammatory response of cardiac diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18):4374.
- [20] Wihastuti TA, Aini FN, Lutfiana NC, et al. Exploration of adhesion molecule expression in cardiac muscle of early atherosclerosis dyslipidemic Sprague Dawley Rats[J]. *Open Med Chem J*, 2018, 12:124-129.
- [21] Boengler K, Bornbaum J, Schlüter KD, et al. P66shc and its role in ischemic cardiovascular diseases[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(4):29.
- [22] Zhao Y, Wang Z, Feng D, et al. p66Shc contributes to liver fibrosis through the regulation of mitochondrial reactive oxygen species[J]. *Theranostics*, 2019, 9(5):1510-1522.
- [23] Puhm F, Afonyushkin T, Resch U, et al. Mitochondria are a subset of extracellular vesicles released by activated monocytes and induce type I IFN and TNF responses in endothelial cells[J]. *Circ Res*, 2019, 125(1):43-52.
- [24] Li X, Fang P, Sun Y, et al. Anti-inflammatory cytokines IL-35 and IL-10 block

- atherogenic lysophosphatidylcholine-induced, mitochondrial ROS-mediated innate immune activation, but spare innate immune memory signature in endothelial cells[J]. *Redox Biol*, 2020, 28:101373.
- [25] Orekhov AN, Gerasimova EV, Sukhorukov VN, et al. Do mitochondrial DNA mutations play a key role in the chronification of sterile inflammation? Special focus on atherosclerosis[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(2):276-292.
- [26] Mao Y, Luo W, Zhang L, et al. STING-IRF3 triggers endothelial inflammation in response to free fatty acid-induced mitochondrial damage in diet-induced obesity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5):920-929.
- [27] Kibel A, Lukinac AM, Dambic V, et al. Oxidative stress in ischemic heart disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:6627144.
- [28] Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, et al. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2019, 125(2):245-258.
- [29] Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, et al. Endothelial cell metabolism[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1):3-58.
- [30] Zhou H, Hu S, Jin Q, et al. Mff-dependent mitochondrial fission contributes to the pathogenesis of cardiac microvasculature ischemia/reperfusion injury via induction of mROS-mediated cardiolipin oxidation and HK2/VDAC1 disassociation-involved mPTP opening[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3):e005328.
- [31] Wu D, Ji H, Du W, et al. Mitophagy alleviates ischemia/reperfusion-induced microvascular damage through improving mitochondrial quality control[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2):3596-3607.
- [32] Zhou H, Toan S. Pathological roles of mitochondrial oxidative stress and mitochondrial dynamics in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(1):85.
- [33] Zhou H, Wang J, Zhu P, et al. NR4A1 aggravates the cardiac microvascular ischemia reperfusion injury through suppressing FUNDC1-mediated mitophagy and promoting Mff-required mitochondrial fission by CK2 α [J]. *Basic Res Cardiol*, 2018, 113(4):23.
- [34] Jankauskas SS, Andrianova NV, Alieva IB, et al. Dysfunction of kidney endothelium after ischemia/reperfusion and its prevention by mitochondria-targeted antioxidant[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2016, 81(12):1538-1548.
- [35] Zhai R, Xu H, Hu F, et al. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist regulates retinal capillary tone and restores microvascular patency after ischaemia-reperfusion injury[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(15):3389-3402.
- [36] Tyrrell DJ, Blin MG, Song J, et al. Age-associated mitochondrial dysfunction accelerates atherogenesis[J]. *Circ Res*, 2020, 126(3):298-314.
- [37] Zou R, Shi W, Qiu J, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury through improving mitochondrial homeostasis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1):106.
- [38] Fu B, Zeng Q, Zhang Z, et al. Epicatechin gallate protects HBMVECs from ischemia/reperfusion injury through ameliorating apoptosis and autophagy and promoting neovascularization[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:7824684.
- [39] Bermudez-Gonzalez JL, Sanchez-Quintero D, Proaño-Bernal L, et al. Role of the antioxidant activity of melatonin in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4):627.

收稿日期:2022-11-07

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