

线粒体动力相关蛋白 1 与动脉粥样硬化研究进展

刘小雨 庞树朝 江杨杨 王丽欣

(天津中医药大学第一附属医院 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193)

【摘要】 线粒体动力学是指线粒体通过分裂和融合维持线粒体网络的动态平衡并为细胞提供能量, 多种因素诱导下引发的线粒体动力学失衡, 尤其是线粒体分裂异常与动脉粥样硬化(AS)进展密切相关。而动力相关蛋白 1(Drp1)是介导线粒体分裂的最关键蛋白, Drp1 在 AS 中表达增加与内皮细胞衰老、血管平滑肌细胞增殖和迁移及向成骨样细胞转化、巨噬细胞参与的胆固醇外流及炎症反应等 AS 相关病理因素相互影响, 加速疾病进程。此外, Drp1 的抑制剂及部分中药提取物被证明依赖于 Drp1 途径减缓 AS 进程。现就 Drp1 的结构与活性调控、其在 AS 进展中的关键作用及靶向 Drp1 治疗 AS 的研究现状加以阐述。

【关键词】 动脉粥样硬化; 线粒体; 动力相关蛋白 1

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.01.018

Dynamin-Related Protein 1 and Atherosclerosis

LIU Xiaoyu, PANG Shuchao, JIANG Yangyang, WANG Lixin

(First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China)

【Abstract】 Mitochondrial dynamics refers to mitochondrial fission and fusion in order to maintain the dynamic balance of the mitochondrial network and provide energy to the cell. The advancement of atherosclerosis (AS) is directly linked to an imbalance in mitochondrial dynamics caused by a variety of causes, particularly abnormal mitochondrial fission. Dynamic related protein 1 (Drp1) is the most critical protein that mediates mitochondrial division. The increased expression of Drp1 in AS interacts with pathological factors related to AS, such as endothelial cell senescence, proliferation and migration of vascular smooth muscle cells, and transformation to osteoblast-like cells, macrophage-involved cholesterol efflux and inflammation, thereby accelerating the disease progression. In addition, inhibitors of Drp1 and some herbal extracts have been shown to be dependent on the Drp1 pathway to decelerate AS progression. This article elaborates on the structure and activity regulation of Drp1, its key role in the progression of AS, and the current research status of targeted Drp1 therapy for AS.

【Keywords】 Atherosclerosis; Mitochondrion; Dynamin-related protein 1

心血管疾病发病率逐年上升, 2019 年在农村和城市中心血管疾病分别占中国居民死因的 46.74% 和 44.26%, 中国正面临人口老龄化和代谢危险因素的双重压力, 心血管疾病负担仍将持续增加^[1]。冠状动脉粥样硬化性心脏病是心血管疾病患病率和死亡率最高的疾病之一, 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生和发展涉及血管内皮细胞功能障碍、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖、巨噬细胞脂质过载形成泡沫细胞等多种机制。线粒体是一种高度动态的细胞器, 其不断地进行分裂与融合的动态平衡过程被称为“线粒体动力学”。在各种因素影响下, 线粒体动力学极易失衡, 尤其是分裂异常所导致的线粒体功能障碍与 AS 的发生和发展密切相关。

调控线粒体分裂的蛋白包括动力相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1)、线粒体分裂蛋白 1 以及线粒体分裂因子等, 其中起关键作用的是 Drp1。有研究^[2]表明敲除 Drp1 可抑制凋亡蛋白胱天蛋白酶 3 活化, 减轻血管内皮功能损伤; 相反, Drp1 的过表达则可升高内皮细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平, 加速 AS 进展。由此可见 Drp1 在 AS 过程中扮演着重要角色, 而 Drp1 如何参与 AS 的病理发展却鲜有关关注, 现就 Drp1 介导 AS 进展具体机制及靶向 Drp1 治疗 AS 现状进行综述。

1 线粒体结构

线粒体是一种存在于大多数真核细胞中的半自主细胞器, 具有双层膜结构, 即高渗性的线粒体外膜

基金项目: 天津市教委科研项目(2022KJ167); 北京中医药大学孙思邈研究院 2021 年度中医药科研计划资助项目(SSMYJY-2-2021-04); 天津中医药大学第一附属医院“拓新工程”基金科研项目(ZD202109)

通信作者: 庞树朝, E-mail: dashu198601@163.com

和低渗性的线粒体内膜。前者是线粒体最外层单位膜,厚度为 6~7 nm,包含分选和组装机复合体、线粒体外膜转位酶复合体及孔蛋白 3 个整合蛋白家族,主要负责线粒体的信号传递;后者是线粒体外膜内侧的单位膜,其向内折叠形成嵴,从而增加内膜面积,使更多的反应能在内膜上进行^[3]。线粒体嵴通过嵴连接与线粒体内膜连接,且嵴上锚定着呼吸链电子传递链复合物蛋白和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合酶,其通过氧化磷酸化作用产生 ATP,为细胞的正常代谢活动提供能量^[4]。线粒体外膜与粒体内膜又将细胞器分为线粒体基质和膜间空间,线粒体基质包含许多生物分子,如参与三羧酸循环、脂肪酸氧化和氨基酸降解等生化反应的酶、线粒体 DNA、线粒体 RNA 和线粒体核糖体等^[4-5]。

2 线粒体动力学

线粒体不仅是真核生物的“能量工厂”,还是机体代谢枢纽和信号转导平台,在调节细胞内钙稳态、磷脂合成、ROS 生成和维持、铁硫簇合物的生物合成和固有免疫信号转导等生物过程中扮演重要角色^[6-7]。线粒体功能受线粒体动力学的操控,主要包括线粒体融合和线粒体分裂。前者不仅可对线粒体受损部分进行动态修复,而且使细胞器共享蛋白质、线粒体 DNA 等代谢物。相反,当线粒体受到不可逆损伤并对细胞产生潜在有害性时,则发生线粒体分裂,即将受损的线粒体分割成小的球形细胞器,进而在线粒体自噬下进行分离和消化以维持健康的线粒体网络^[8]。

3 Drp1 的结构与活性调控

线粒体分裂是细胞产生线粒体的重要方式,也是清除受损线粒体、维持线粒体正常功能的重要手段,该过程主要由 Drp1 介导。Drp1 是一种广泛分布于细胞质中的鸟苷三磷酸(guanosine triphosphate, GTP)酶蛋白,其以多种可变剪接变体的形式表达于哺乳动物的心脏、骨骼肌、脑、肾和睾丸中^[9]。Drp1 由 4 个结构域组成:C 端 GTP 酶效应结构域、可变结构域、螺旋中间结构域和 N 端 GTP 酶结构域^[10]。由于 Drp1 缺乏与脂质相互作用的普列克底物蛋白同源结构域,其只能通过线粒体分裂蛋白 1、线粒体分裂因子、线粒体动力蛋白 49/51 等相关衔接蛋白才能从细胞膜被运送至线粒体外膜进行寡聚化,形成一个内径约为 20 nm 的螺旋环,并转运至分裂位点,以 GTP 依赖性方式收缩细胞器,最终母体细胞器分成两个子体,完成线粒体分裂全过程^[11]。此外, Bcl-2 腺病毒/E1B 19kD 相互作用蛋白 3、髓样细胞白血病-1 以及含 FUN14 结构域蛋白 1 也被证明可招募 Drp1 到线粒体外膜,启动线粒体分裂^[12]。

Drp1 介导的线粒体分裂受多种翻译后修饰(post-translational modification, PTM)的严格调控,例如磷酸化、SUMO 化、泛素化、棕榈酰化和亚硝酰化等。这些 PTM 主要位于 Drp1 可变结构域,在 Drp1 的激活、蛋白质稳定性、蛋白质之间的相互作用、GTP 酶活性以及细胞质和线粒体外膜之间的转运中发挥重要作用^[13]。磷酸化是 Drp1 最典型的 PTM 之一,目前已鉴定了许多磷酸化位点: Ser579、Ser40、Ser585、Ser44、Ser592、Ser656、Ser616、Ser637 和 Ser693 等。其中 Ser616 的磷酸化是促进 Drp1 定位到线粒体外膜的关键,该过程由 Rho 相关蛋白激酶、蛋白激酶 C8、细胞周期蛋白依赖性激酶 1、细胞外调节蛋白激酶 1/2、钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 催化^[11]。值得一提的是,双特异性磷酸酶 6 可独立于细胞外调节蛋白激酶 1/2 对 Ser616 进行去磷酸化,不过此作用在氧化条件下会被去 SUMO 化修饰破坏^[14]。Drp1 的 SUMO 化包括两种途径:一种是线粒体锚定蛋白连接酶依赖的 SUMO1 修饰;另一种是 Sentrin/SUMO 特异性蛋白酶依赖的去 SUMO2/3 修饰,去 SUMO2/3 修饰不仅可促进线粒体分裂、钙摄取、细胞色素 C 的释放,还可激活线粒体自噬。相反, Drp1 进行 SUMO2/3 修饰和去 SUMO1 修饰则可抑制 ATP 生成,提高受损线粒体比例^[13,15]。

4 Drp1 是 AS 的重要驱动因素

Drp1 与一氧化氮(nitric oxide, NO)、ROS、钙离子水平和细胞凋亡等因素密切相关,而这些因素稳态失衡可引起内皮细胞损伤、VSMC 的增殖和迁移、巨噬细胞分泌炎症因子以及介导的胆固醇逆转障碍等 AS 的相关病理特征出现(见图 1)。

4.1 Drp1 与内皮细胞

内皮细胞可通过膜受体感知血流动力学变化并分泌血管活性因子,维持血管稳态。NO 是内皮细胞发挥依赖性舒张功能的关键刺激因子,过表达的 ROS 不仅可干扰内皮细胞的 NO 信号转导,增加血管壁张力,而且可使内皮细胞细胞间连接丢失,内皮通透性增强,促使 AS 的形成^[16-17]。由此可见,ROS 过量及 NO 不足是导致内皮细胞损伤的首要原因,而抑制 Drp1 的表达可拮抗这一过程。抑制 Drp1 的表达会降低烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 水平,并提高主动脉内皮细胞中 NO 水平,防止内皮损伤^[18];反之, Drp1 的过表达可促进线粒体 ROS 产生,过量的 ROS 又可通过激活 c-Jun 氨基端蛋白激酶信号通路增强 Drp1 磷酸化,使内皮细胞内线粒体分裂过度,从而形成恶性循环,导致内皮细胞死亡^[19]。此外,内皮细胞衰老及其诱发的炎症反应也是 AS 的诱导因素之一, Drp1 亦参与了此环节。Forrester 等^[20]在肿瘤坏死因

子- α 诱导的内皮细胞中发现,抑制 Drp1 的活性或表达可抑制核因子 κ B 激活、血管细胞黏附分子-1 表达

以及这些促炎因子诱导的白细胞黏附。

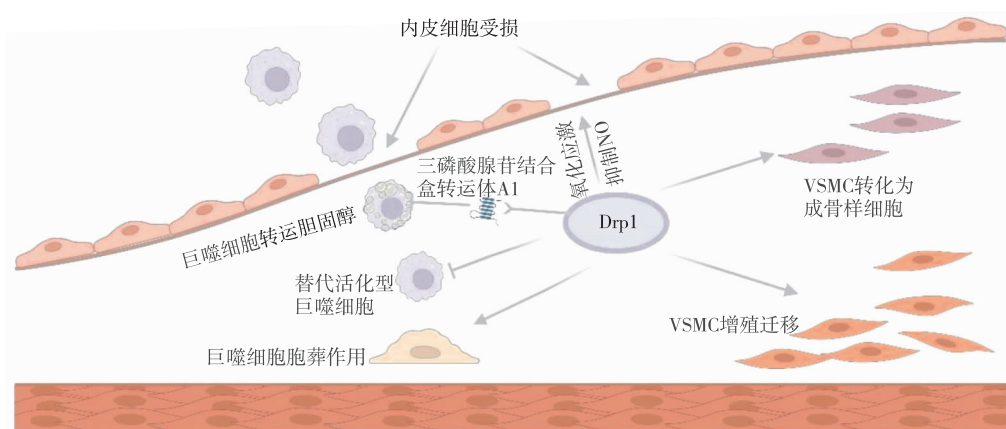


图1 Drp1 参与 AS 的机制

4.2 Drp1 与 VSMC

平滑肌细胞位于血管中膜,是构成血管壁组织结构和维持血管张力的主要细胞类型。VSMC 在各种调节因子的刺激下发生表型转换、异常增殖,进而形成纤维帽,导致内膜增生,促进 AS 的形成。VSMC 的增殖和迁移依赖于肌动蛋白细胞骨架和肌球蛋白运动功能的重组,此过程的大部分能量均由线粒体提供,且多项研究表明 Drp1 作为线粒体动力学中至关重要的一员,与 VSMC 的增殖和迁移、表型转化密切相关。一方面,过表达的 Drp1 导致其 Ser616 磷酸化增加,与线粒体外膜结合加快,进而影响 VSMC 的能量代谢和表型转变、促进 VSMC 的增殖和迁移;离体的主动脉环测定也证明了抑制 Drp1 对 VSMC 具有显著的抗增殖作用和抗迁移效应^[8,21]。另一方面,Drp1 的表达下调可抑制 VSMC 向成骨样细胞转化,缓解血管钙化^[22]。值得一提的是,Drp1 还是启动线粒体自噬的关键蛋白,尽管线粒体自噬通常在 VSMC 稳态中起积极作用,但有研究^[23]表明上调 Drp1 的表达和下调线粒体融合蛋白 1、线粒体融合蛋白 2、视神经萎缩蛋白 1 的表达可协助线粒体自噬,加速 VSMC 的增殖。

4.3 Drp1 与巨噬细胞

巨噬细胞是机体固有免疫系统中重要细胞成分,其通过清道夫受体识别并吞噬脂质,形成泡沫细胞,构成纤维斑块,并在各种趋化因子作用下向不同方向极化,调节炎症因子比例,介导 AS 全程^[24]。多项研究证明 Drp1 的表达水平可影响巨噬细胞参与的炎症反应、胆固醇逆转运及细胞凋亡过程。其一,下调 Drp1 表达可抑制 Toll 样受体 2/4、糖原合酶激 3 β 介导的核因子 κ B 途径及核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 途径,下调巨噬细胞的巨噬细胞经典活化型/替代活化型比率,降低肿瘤坏死因子- α 等促炎介质水平^[25-27]。

其二,抑制巨噬细胞中 Drp1 介导的线粒体分裂可下调 CD36 的表达、上调 ATP 结合盒转运体 A1 的表达,促进胆固醇外流^[28]。其三,抑制 Drp1 的表达可减少 CD137 信号诱导的凋亡巨噬细胞的数量,减轻斑块负担^[29]。尽管以上各种证据均指向 Drp1 水平与巨噬细胞的促 AS 性呈正相关,仍有相反观点提出,即 Drp1 可加快巨噬细胞对凋亡细胞的持续清除。Wang 等^[30]发现将凋亡细胞添加至巨噬细胞后,Drp1 的表达迅速增加,吞噬溶酶体降解凋亡细胞尸体及钙依赖性囊泡运输速度加快;相反,在 Drp1 表达缺陷的巨噬细胞中,线粒体钙大量流失,胞葬功能受损,病灶处凋亡细胞堆积。

5 靶向 Drp1 可作为潜在的治疗 AS 途径

大量研究表明靶向 Drp1 日益成为治疗 AS 的新兴方向。线粒体分裂抑制剂 1 (mitochondrial division inhibitor-1, Mdivi-1) 是 Drp1 的小分子活性抑制剂,其通过抑制 PTM 以及线粒体膜转位抑制 Drp1 与线粒体膜相互作用。研究^[31]表明牙龈卟啉单胞菌具有促 AS 作用,而 Mdivi-1 可成功阻断该厌氧菌导致的 Drp1 (Ser616) 磷酸化、线粒体 ROS 积累、线粒体膜电位及 ATP 水平降低。此外,Mdivi-1 还具有降脂、抑制血管钙化之功效。在 AS 小鼠模型中,Mdivi-1 不仅可减缓血管钙化,还有抑制内质网重塑、维持肝脏蛋白稳态的作用,故 Rogers 等^[32]将 Mdivi-1 定义为新型小分子前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂。Fang 等^[33]发现 Mdivi-1 可降低线粒体分裂频率,显著拮抗氧化低密度脂蛋白对 VSMC 线粒体形态和功能造成的损伤,抑制 VSMC 泡沫化。然而,Bordt 等^[34]对 Mdivi-1 的特异性提出了质疑,他们发现 Mdivi-1 可通过不依赖于 Drp1 途径抑制线粒体呼吸链复合体 1。不过此观点尚存在争议,因为 Aishwarya 等^[35]在暴露于 Mdivi-1 及敲除

Drp1 的大鼠心肌细胞中发现呼吸链复合体 1 的水平也同样下降。因此需更多的大型动物模型研究来验证 Mdivi-1 的潜在目标效应。

除了 Mdivi-1, 还有一些激素、中药及其提取物被证明可通过 Drp1 依赖性途径减缓 AS 进程。最新研究^[36]发现, 补阳还五汤可通过调节 AMP 活化蛋白激酶/Drp1 途径减少线粒体分裂来抑制 AS。补骨脂异黄酮是补骨脂的主要活性成分, 其可通过调节 mTOR/Drp1 信号级联反应抑制血小板衍生生长因子诱导的 VSMC 增殖和迁移, 减轻 ApoE 基因缺陷小鼠的 AS 病变^[37]; 冬青素 A 是毛冬青的主要活性成分, 其可通过核转录因子红系 2 相关因子 2 途径促进蛋白酶体亚基 $\beta 5$ 型的表达, 降低 Drp1 水平, 改善内皮细胞功能障碍^[38]。褪黑素及鸢尾素这两种激素被证明均可通过 AMP 活化蛋白激酶/Drp1 信号转导抑制 VSMC 向成骨样细胞转化, 减弱动脉血管钙化^[22,39]。CDGSH 铁硫结构域 1 是一种铁硫线粒体外膜蛋白, 其依赖 Drp1 途径才能发挥降低血清低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯水平和降低 AS 面积的作用^[40]。

6 总结与展望

Drp1 的表达在 AS 进展中起重要作用, 相关机制目前主要集中于其与内皮细胞受损、VSMC 增殖和迁移及巨噬细胞的关系。其一, 表达增加的 Drp1 通过促进氧化应激、抑制 NO 信号转导促进内皮细胞损伤, 并以多种方式促进内皮细胞衰老。其二, 过表达的 Drp1 既可通过调控能量代谢、表型转化及线粒体自噬促进 VSMC 的增殖和迁移, 又可促进 VSMC 向成骨样细胞转化、缓解血管钙化。其三, 表达缺陷的 Drp1 可通过促进巨噬细胞向替代活化型方向极化、抑制炎症因子表达以抑制局部炎症反应, 还可促进胆固醇外流及减少凋亡的巨噬细胞数量。然而, 有学者提出表达缺陷的 Drp1 会削弱巨噬细胞在胞葬过程中降解内化的凋亡细胞的能力, 因此如何把握好且利用巨噬细胞有效的胞葬作用是通过 Drp1 减缓 AS 的未来研究方向。此外, Mdivi-1 及部分中药提取物被证明依赖于 Drp1 途径减缓 AS 进程, 不过 Mdivi-1 的下游靶点尚存在争议, 仍需不断探索。相信随着研究的不断深入, Drp1 可作为 AS 治疗靶点, 开辟新的领域。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Protasoni M, Zeviani M. Mitochondrial structure and bioenergetics in normal and disease conditions[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 586.
- [5] Lin J, Duan J, Wang Q, et al. Mitochondrial dynamics and mitophagy in cardiometabolic disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 917135.
- [6] Roca-Portoles A, Tait SWG. Mitochondrial quality control: from molecule to organelle[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8): 3853-3866.
- [7] Ng MYW, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 881-905.
- [8] Forte M, Schirone L, Ameri P, et al. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases[J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(10): 2060-2076.
- [9] Fang X, Gustafsson AB. DRP1-mediated mitophagy: safeguarding obese hearts from cardiomyopathy[J]. *Circ Res*, 2023, 133(1): 22-24.
- [10] Banerjee R, Mukherjee A, Nagotu S. Mitochondrial dynamics and its impact on human health and diseases: inside the DRP1 blackbox[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(1): 1-21.
- [11] Zerihun M, Sukumaran S, Qvit N. The Drp1-mediated mitochondrial fission protein interactome as an emerging core player in mitochondrial dynamics and cardiovascular disease therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5785.
- [12] Quiles JM, Gustafsson AB. The role of mitochondrial fission in cardiovascular health and disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(11): 723-736.
- [13] Jin JY, Wei XX, Zhi XL, et al. Drp1-dependent mitochondrial fission in cardiovascular disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(5): 655-664.
- [14] Ma R, Ma L, Weng W, et al. DUSP6 SUMOylation protects cells from oxidative damage via direct regulation of Drp1 dephosphorylation[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(13): eaaz0361.
- [15] Xiao H, Zhou H, Zeng G, et al. SUMOylation targeting mitophagy in cardiovascular diseases[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(11): 1511-1538.
- [16] Salnikova D, Orekhova V, Grechko A, et al. Mitochondrial dysfunction in vascular wall cells and its role in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8990.
- [17] 王玲, 蒲里津. 内皮细胞氧化应激对动脉粥样硬化发病过程的作用机制[J]. 微循环杂志, 2022, 32(3): 66-70, 78.
- [18] Li D, Yang S, Xing Y, et al. Novel insights and current evidence for mechanisms of atherosclerosis: mitochondrial dynamics as a potential therapeutic target[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 673839.
- [19] Chen Y, Liu C, Zhou P, et al. Coronary endothelium no-reflow injury is associated with ROS-modified mitochondrial fission through the JNK-Drp1 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6699516.
- [20] Forrester SJ, Preston KJ, Cooper HA, et al. Mitochondrial fission mediates endothelial inflammation[J]. *Hypertension*, 2020, 76(1): 267-276.
- [21] Li J, Li X, Song S, et al. Mitochondria spatially and temporally modulate VSMC phenotypes via interacting with cytoskeleton in cardiovascular diseases[J]. *Redox Biol*, 2023, 64: 102778.
- [22] Wang PW, Pang Q, Zhou T, et al. Irisin alleviates vascular calcification by inhibiting VSMC osteoblastic transformation and mitochondria dysfunction via AMPK/Drp1 signaling pathway in chronic kidney disease[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 346: 36-45.
- [23] Xia Y, Zhang X, An P, et al. Mitochondrial homeostasis in VSMCs as a central hub in vascular remodeling[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3483.
- [24] Zhang J, Ma CR, Hua YQ, et al. Contradictory regulation of macrophages on atherosclerosis based on polarization, death and autophagy[J]. *Life Sci*, 2021, 276: 118957.
- [25] Liu X, Zhang X, Niu X, et al. Mdivi-1 modulates macrophage/microglial polarization in mice with EAE via the inhibition of the TLR2/4-GSK3 β -NF- κ B inflammatory signaling axis[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(1): 1-16.
- [26] Shang LC, Wang M, Liu Y, et al. MSCs ameliorate hepatic IR injury by modulating phenotypic transformation of kupffer cells through Drp-1 dependent mitochondrial dynamics[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(6): 1965-1980.

(下转第 78 页)

- beyond targeting anemia[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2011, 8(1):14-21.
- [17] Bailie GR. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose in correcting iron-deficiency anemia: a review of randomized controlled trials across different indications[J]. *Arzneimittelforschung*, 2010, 60(6a):386-398.
- [18] Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10369):2199-2209.
- [19] Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10266):1895-1904.
- [20] Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(4):528-537.
- [21] Salah HM, Savarese G, Rosano GMC, et al. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis[J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(2):1473-1480.
- [22] Vukadinovic D, Abidin A, Emrich I, et al. Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2023, 112(7):954-966.
- [23] Anker SD, Khan MS, Butler J, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: a Bayesian meta-analysis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2023, 25(7):1080-1090.
- [24] Macdougall IC, White C, Anker SD, et al. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(5):447-458.
- [25] Jhund PS, Petrie MC, Robertson M, et al. Heart failure hospitalization in adults receiving hemodialysis and the effect of intravenous iron therapy[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(7):518-527.

收稿日期:2023-12-15

(上接第 73 页)

- [27] 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.
- [28] Mushenkova NV, Bezsonov EE, Orekhova VA, et al. Recognition of oxidized lipids by macrophages and its role in atherosclerosis development [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8):915.
- [29] 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.
- [30] Wang Y, Subramanian M, Yurdagul A, et al. Mitochondrial fission promotes the continued clearance of apoptotic cells by macrophages[J]. *Cell*, 2017, 171(2):331-345. e22.
- [31] Xu T, Dong Q, Luo Y, et al. Porphyromonas gingivalis infection promotes mitochondrial dysfunction through Drp1-dependent mitochondrial fission in endothelial cells[J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1):28.
- [32] Rogers MA, Hutcheson JD, Okui T, et al. Dynamin-related protein 1 inhibition reduces hepatic PCSK9 secretion [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(11):2340-2353.
- [33] 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.
- [34] Bordt EA, Clerc P, Roelofs BA, et al. The putative Drp1 inhibitor mdivi-1 is a reversible mitochondrial complex I inhibitor that modulates reactive oxygen species[J]. *Dev Cell*, 2017, 40(6):583-594. e6.
- [35] Aishwarya R, Alam S, Abdullah CS, et al. Pleiotropic effects of mdivi-1 in altering mitochondrial dynamics, respiration, and autophagy in cardiomyocytes [J]. *Redox Biol*, 2020, 36:101660.
- [36] 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.
- [37] Chen CC, Li HY, Leu YL, et al. Corylin inhibits vascular cell inflammation, proliferation and migration and reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(4):275.
- [38] Zhu Y, Li M, Lu Y, et al. Ilexgenin A inhibits mitochondrial fission and promote Drp1 degradation by Nrf2-induced PSMB5 in endothelial cells[J]. *Drug Dev Res*, 2019, 80(4):481-489.
- [39] 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.
- [40] Hua J, Gao Z, Zhong S, et al. CISD1 protects against atherosclerosis by suppressing lipid accumulation and inflammation via mediating Drp1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 577:80-88.

收稿日期:2023-07-14