

抑制 MAPK14 通过减轻线粒体自噬改善 Ang II 诱导的心房颤动

王璐¹ 桑婉玥¹ 简易¹ 韩亚凡² 王菲菲¹ 李耀东¹

(1. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心起搏电生理科 新疆心电生理与心脏重塑重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830054; 2. 山东第一医科大学附属省立医院, 山东 济南 250117)

【摘要】目的 探讨丝裂原激活蛋白激酶 14 (MAPK14) 在血管紧张素 II (Ang II) 诱导的大鼠心房颤动 (AF) 中的作用及潜在机制。**方法** 构建 Ang II 诱导的大鼠 AF 易感模型, 使用 SB203580 抑制 MAPK14 的表达, 采用彩色超声显像仪器评估左心房内径和左室射血分数等; 电生理仪检测心房有效不应期、AF 诱发率及 AF 平均持续时间等电生理指标; 透射电镜观察线粒体结构; Masson 染色检测左心房纤维化程度; 免疫组织化学染色检测微管相关蛋白 1 轻链 3 表达; Western blot 检测 MAPK14、p-MAPK14 和线粒体自噬标志 parkin 及 P62 的表达水平。**结果** 与对照组相比, Ang II 组大鼠心房组织中 MAPK14 和 p-MAPK14 表达上调 (P 均 < 0.005)。与 Ang II 组相比, 抑制 MAPK14 能够改善 AF 诱发率及 AF 持续时间 (P 均 < 0.0005), 并减轻大鼠心房组织的线粒体自噬 (P 均 < 0.05), 且显著改善心脏和线粒体结构受损 (P 均 < 0.05)。**结论** 抑制 MAPK14 可通过减轻线粒体自噬改善 Ang II 诱导的大鼠 AF。

【关键词】 心房颤动; 线粒体自噬; 丝裂原激活蛋白激酶 14; 血管紧张素 II

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.019

Inhibition of MAPK14 Improves Ang II-Induced Atrial Fibrillation by Reducing Mitophagy

WANG Lu¹, SANG Wanyue¹, JIAN Yi¹, HAN Yafan², WANG Feifei¹, LI Yaodong¹

(1. Department of Pacing and Electrophysiology, Xinjiang Key Laboratory of Cardiac Electrophysiology and Remodeling, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China; 2. Shandong First Medical University Affiliated Provincial Hospital, Jinan 250117, Shandong, China)

【Abstract】Objective To explore the role and potential mechanism of mitogen-activation protein kinase 14 (MAPK14) in angiotensin II (Ang II)-induced atrial fibrillation (AF) in rats. **Methods** To establish a rat model of AF susceptibility induced by Ang II, SB203580 was used to inhibit the expression of MAPK14. The left atrial dimension and left ventricular ejection fraction were evaluated by color Doppler ultrasound. Electrophysiological indexes such as atrial effective refractory period, AF induction rate and average duration of AF were measured by electrophysiological instrument. The structure of mitochondria was observed by transmission electron microscope. The degree of left atrial fibrosis was detected by Masson staining. The expression of LC3 was detected by immunohistochemical staining. The expression levels of MAPK14, p-MAPK14, mitophagy markers parkin and P62 were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the expression of MAPK14 and p-MAPK14 in atrial tissue of AF rats was up-regulated in Ang II group ($P < 0.005$). Compared with Ang II group, inhibition of MAPK14 could improve the induction rate of AF and the duration of AF ($P < 0.0005$), reduce mitophagy in rat atrium ($P < 0.05$), and significantly improve the structural damage of heart and mitochondrial ($P < 0.05$). **Conclusion** Inhibition of MAPK14 could improve Ang II-induced AF of rats by reducing mitophagy.

【Keywords】 Atrial fibrillation; Mitophagy; Mitogen-activation protein kinase 14; Angiotensin II

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是一种全球流行性心律失常, 其逐年上升的发病率、致残率和死亡率加重了家庭和社会的经济负担^[1-2]。众所周知, 心肌细胞线粒体功能障碍、氧化应激、自噬、线粒体自噬和自主神经功能障碍终将导致心律失常, 这对 AF 的发生发展具有重要意义^[3]。线粒体自噬是一种自噬反

应, 专门针对因受损而具有潜在细胞毒性的线粒体, 它在线粒体质量控制和线粒体功能维护中起着至关重要的作用^[4-5]。虽然线粒体自噬和 AF 间的关系已有少量研究, 但研究结果仍存在争议。有研究^[6-7]表明, AF 时线粒体自噬受损导致毒性产物积累、线粒体膜电位崩溃, 最终使心肌细胞死亡。相反, 也有研

基金项目: 新疆维吾尔自治区杰出青年科学基金 (2022D01E22); 新疆维吾尔自治区研究生创新项目 (XJ2023G167, XJ2023G155)

通信作者: 李耀东, E-mail: boylyd@163.com

究^[8-10]表明,线粒体过度自噬继发的氧化应激、能量代谢失调及钙稳态失衡等效应促进了 AF 的发展。因此,本研究拟进一步探讨二者间的关系。

丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activation protein kinase, MAPK) 14, 又称 p38 α -MAPK, 是 MAPK 家族中的一员,也被称为细胞因子抑制性抗炎药物结合蛋白,是一种渗透调节蛋白激酶,其激活受多种类型的细胞应激刺激^[11-12]。既往研究^[13-15]表明,MAPK14 一旦受细胞外刺激而激活,即可磷酸化多种底物从而调节线粒体自噬、细胞凋亡等多种细胞功能,使线粒体自噬靶标帕金蛋白(parkin)和微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)表达上调的同时使自噬选择性底物 P62 降解。

本课题组前期通过生物信息学分析发现线粒体自噬在 AF 样本中被显著富集和激活,同时发现 MAPK14 在 AF 风险预测模型的构成中起重要作用,提示其可能是 AF 进展的潜在靶标^[16]。尽管已有部分研究^[17-20]证实,MAPK14 通过介导心房纤维化、氧化应激和炎症反应参与 AF 进程,但其介导的线粒体自噬在 AF 中的潜在作用目前尚无报道。血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)作为主要的纤维原性细胞膜受体,可通过直接激活成纤维细胞合成并释放促纤维化介质,也可通过诱导线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)从而激活促纤维化的信号分子,直接参与 AF、心房结构重构和电重构^[21-22]。目前,利用 Ang II 构建的大鼠 AF 易感模型已得到广泛认可^[23-24],因此,本研究拟利用此模型探索 MAPK14 在 AF 中的作用及潜在机制。

1 材料与方法

1.1 动物与分组

本研究遵从《美国国立卫生研究院实验动物研究指南》,并通过中国新疆医科大学第一附属医院动物实验医学伦理委员会审批(批号:A2310-20)。40 只(5 \pm 1)周龄的健康成年雄性 Sprague Dawley 大鼠购自中国新疆医科大学动物实验中心,体重(230 \pm 20)g,随机分为 4 组(每组 10 只):对照(CT)组、CT + MAPK14 抑制剂 SB203580(CS)组、Ang II 诱导 AF(Ang II)组和 Ang II + SB203580(AS)组。Ang II 组和 AS 组采用 Ang II(0.15 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,腹腔注射持续 3 周)诱导的大鼠 AF 易感模型^[23-24],另外两组注射同等剂量的生理盐水;造模结束后 CS 组和 AS 组注射 MAPK14 抑制剂 SB203580(0.5 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹,腹腔注射持续 2 周)进行干预治疗^[25-26],另外两组注射同等剂量的生理盐水。

1.2 材料与试剂

多道生理记录仪(LEAD7000,四川锦江电子),呼

吸机(R407,深圳瑞沃德),多集电极(Millar 1.1F,美国美敦力),自动研磨仪(Tissuelyser-24L,上海净信),电子压片成像仪(e-BLOT,上海易亨特光电)。一抗:抗 MAPK14 抗体(1:1 000,14064-1-AP,武汉三鹰),抗磷酸化的 MAPK14(p-MAPK14)抗体(1:2 000,28796-1-AP,武汉三鹰),抗 parkin 抗体(1:4 000,66674-1-Ig,武汉三鹰),抗 P62 抗体(1:1 000,sabbiotech, abcam),抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(1:10 000,AB-P-R 001,杭州贤至),抗 LC3 抗体(1:100,14600-1-AP,武汉三鹰)。山羊抗兔二抗(1:10 000,A0208,上海碧云天)及山羊抗鼠二抗(1:10 000,SA00001-1,武汉三鹰)。

1.3 超声心动图评估

使用新鲜配制的 2% 戊巴比妥钠以腹腔注射(剂量 50 mg/kg)的方式麻醉实验大鼠,使用彩色超声显像仪器(HD11XE,美国飞利浦)。探头(L15-7io, S12-4)置于胸骨旁左室长轴切面,在二维超声引导下,行 M 型超声观察其心脏结构,分别于基线期和 5 周末测量心率(heart rate, HR)、左心房内径(left atrial dimension, LAD)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVEDd)和左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVESd),左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),由 Teichholz 校正公式计算^[27]。每一结果均连续测量 3 个心动周期取平均值。

1.4 在体电生理检测

先将大鼠麻醉后进行有创呼吸通气(仰卧位),随后开胸暴露心脏,使用 LEAD-7000 电生理仪检测心房有效不应期(atrial effective refractory period, AERP)、AF 诱发率及 AF 持续时间等电生理参数^[28]。通过高于基础 HR 20% 频率起搏的 S1S1 刺激诱导, S1S2 间期从 120 ms 逐次递减(步长 5 ms),直至达到不能被夺获的最长 S1S2 间期称为 AERP。短阵快速脉冲刺激(burst 刺激)10 次(S1S1=50 ms,持续 10 s)出现 AF 的次数占总刺激次数的百分比定义为 AF 诱发率。根据每只动物 10 次突发起搏后累积的 AF 次数计算 AF 持续时间。AF 定义为具有 f 波和 RR 间期绝对不规则的快速房性心律失常持续时间 \geq 1 s。

1.5 组织学研究

开胸后迅速取心脏,用含肝素的生理盐水冲洗残余血液,部分左心房组织使用戊二醛固定后用于透射电镜观察。部分左心房组织用多聚甲醛固定,常规石蜡包埋后用于 Masson 染色和免疫组织化学染色,应用图像采集系统进行图像采集,使用 Image J 软件定量分

析胶原容积分数及 LC3 在心房组织中的表达情况。

1.6 Western blot 检测

取绿豆大小的各组心房肌组织,加入配好的放射免疫沉淀分析裂解液,研磨成匀浆置于冰上 30 min 后离心 5 min,提取上清并使用二喹啉甲酸试剂盒进行蛋白定量,提取的蛋白上清中加入上样缓冲液煮沸 10 min 备用,凝胶电泳并转至聚偏二氟乙烯膜,用 5% 脱脂奶粉的封闭液室温水平摇床封闭 2 h (磷酸化蛋白用 1% 的牛血清白蛋白封闭液),加入一抗并 4 ℃ 孵育过夜,三乙醇胺缓冲盐水溶液 + 吐温 20 溶液充分洗涤后加入二抗室温摇床孵育 2 h,使用显色工作液显影条带,使用 Image J 软件分析灰度值,最终以各组目的蛋白与 GAPDH 的灰度比值进行统计分析。

1.7 统计分析

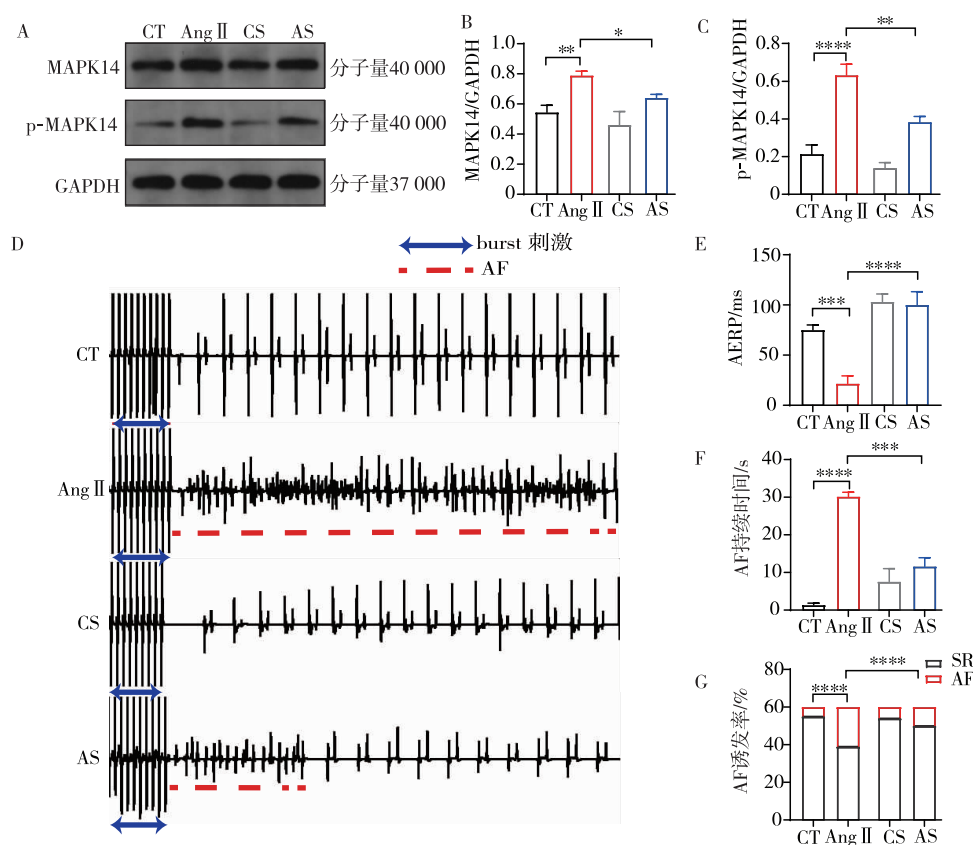
使用 SPSS 26.0 统计分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验比较两组间差异,采用单因素方差分析比较多组间差异,随后对总体有差异的采用 Bonferroni 法进行两两比较。以频数和百分比 (%) 表示计数资料,采用 Kruskal-Wallis 检验进行

多组间比较,并使用 Bonferroni 法进行校正。所有统计分析基于双侧假设检验, $P < 0.05$ 认为具有统计学差异。

2 结果

2.1 抑制 MAPK14 改善 AF 诱发率及 AF 持续时间

课题组前期通过实验验证 MAPK14 在 AF 犬和小鼠心房肌细胞 AF 模型中表达显著上调^[16]。随后检测了 MAPK14 和 p-MAPK14 在 4 组大鼠心房组织中的表达情况,结果发现其在 Ang II 组中的表达 (0.79 ± 0.03 和 0.63 ± 0.08) 均明显高于 CT 组 (0.54 ± 0.05 和 0.21 ± 0.05) ($t = 7.74$ 和 7.95 , P 均 < 0.005), AS 组中的表达 (0.64 ± 0.02 和 0.38 ± 0.03) 均明显低于 Ang II 组 (0.79 ± 0.03 和 0.63 ± 0.08) ($t = 7.09$ 和 5.22 , P 均 < 0.05) (图 1A ~ C)。在体电生理检测结果表明,与 CT 组相比,Ang II 组 AERP 缩短,而 AF 持续时间延长,AF 诱发率增高;与 Ang II 组相比,AS 组 AERP 延长,相应地,AF 持续时间缩短,AF 诱发率降低 (P 均 < 0.0005) (图 1D ~ G)。因此,抑制 MAPK14 可能对 Ang II 诱导的 AF 具有保护作用。



注: A ~ C 为 4 组 MAPK14 与 p-MAPK14 的 Western blot 代表图及定量分析 ($n = 3$), D 为 4 组 burst 刺激诱导 AF 的代表图 ($n = 6$), E 为 4 组 AERP 变化 ($n = 6$), F 为 burst 刺激期间 AF 发作累积持续时间 ($n = 6$), G 为 4 组每只大鼠重复 10 次发生 AF 的诱发率 ($n = 6$)。* 表示 $P < 0.05$, ** 表示 $P < 0.005$, *** 表示 $P < 0.0005$, **** 表示 $P < 0.0001$; SR, 窦性心律。

图 1 抑制 MAPK14 对 AF 诱发率及 AF 持续时间的影响

2.2 抑制 MAPK14 显著改善心脏和线粒体结构受损

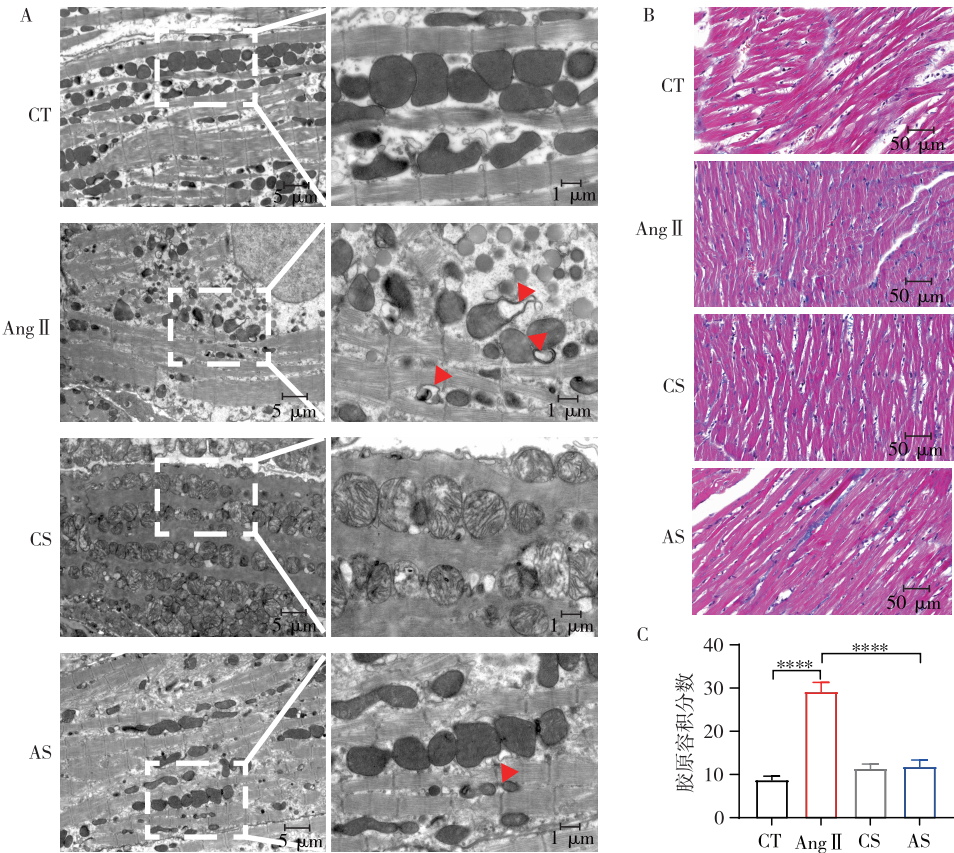
心脏超声结果显示,各组基线数据均无统计学差异($F=3.592, P=0.0658$)。5周末时,相较于CT组,Ang II组HR加快,LAD扩大,LVEF值下降,LVEDd和LVESd值升高($t=4.30、4.21、5.66、3.18、5.23, P$ 均 <0.05);相较于Ang II组,AS组HR减慢,LAD减小,LVEF值升高,LVEDd和LVESd值下降($t=8.78、3.09、5.55、12.36、7.46, P$ 均 <0.05);同时,Ang II组各指标与同组基线相比均有统计学差异($t=4.34、5.04、6.13、6.69、5.99, P$ 均 <0.05),见表1。组

织透射电镜结果显示,相较于CT组,Ang II组线粒体数量明显减少,排列紊乱,空泡增多;AS组线粒体轻微肿胀,自噬较Ang II组有所缓解(图2A)。Masson染色结果显示Ang II组胶原蛋白沉积(29.11 ± 2.22)较CT组(8.72 ± 0.90)增多($t=14.73, P=0.0001$),而AS组胶原蛋白沉积(11.79 ± 1.57)较Ang II组(29.11 ± 2.22)减少($t=11.03, P=0.0004$)。这些结果表明MAPK14可能在Ang II诱导的AF发生发展中发挥重要作用。

表1 心脏超声指标

组别		HR/(次·min ⁻¹)	LAD/mm	LVEDd/mm	LVESd/mm	LVEF/%
CT	基线	385.41 ± 1.30	2.51 ± 0.20	6.10 ± 0.55	2.59 ± 0.08	86.97 ± 3.88
	5周	386.68 ± 7.86	2.53 ± 0.19	6.05 ± 0.84	2.33 ± 0.59	89.81 ± 3.62
Ang II	基线	386.97 ± 12.98	2.62 ± 0.05	6.57 ± 0.13	2.50 ± 0.49	89.95 ± 4.70
	5周	435.15 ± 17.83 ^{ac}	3.38 ± 0.30 ^{ac}	7.62 ± 0.15 ^{ac}	4.31 ± 0.30 ^{ac}	72.91 ± 3.74 ^{ac}
CS	基线	384.58 ± 2.15	2.56 ± 0.11	6.46 ± 0.22	2.91 ± 0.24	84.72 ± 3.97
	5周	346.33 ± 17.21	2.72 ± 0.14	6.16 ± 0.06	2.93 ± 0.37	82.72 ± 5.19
AS	基线	369.62 ± 6.57	2.64 ± 0.20	6.53 ± 0.73	2.59 ± 0.64	88.83 ± 9.51
	5周	325.07 ± 12.32 ^b	2.77 ± 0.17 ^b	6.45 ± 0.08 ^b	2.58 ± 0.27 ^b	88.58 ± 3.11 ^b

注:每组 $n=6$ 。^a表示与CT组相比, $P<0.05$;^b表示与Ang II组相比, $P<0.05$;^c表示与同组基线相比, $P<0.05$ 。



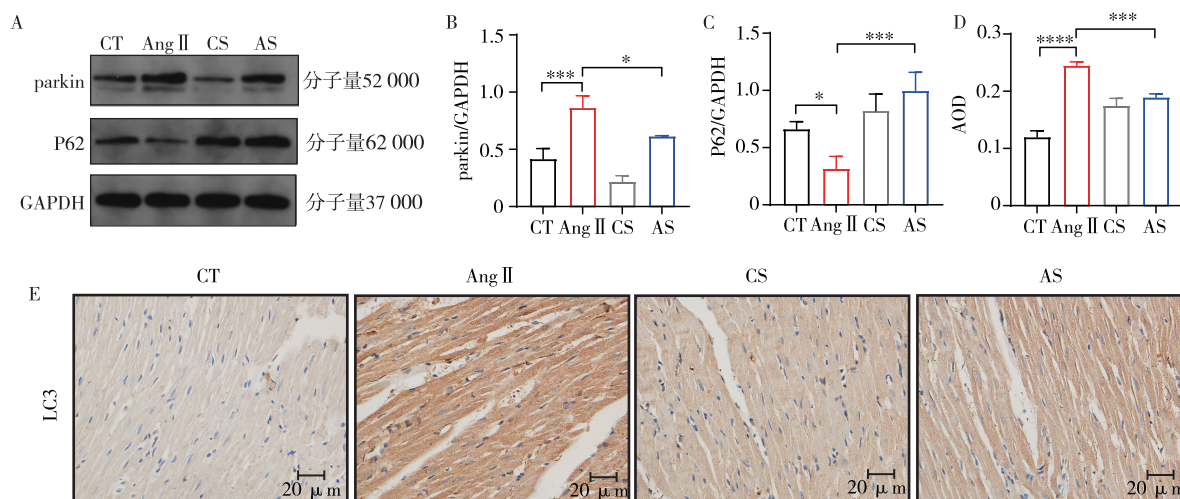
注:A为4组左心房组织透射电镜代表图($n=3$;左:3倍放大;右:8倍放大);B、C为Masson染色及定量分析,蓝色区域代表胶原蛋白沉积($n=3$;200倍放大)。****表示 $P<0.0001$ 。

图2 大鼠心房组织透射电镜及纤维化情况

2.3 抑制 MAPK14 减轻线粒体自噬

为评估 MAPK14 参与 AF 进程的情况,检测了线粒体自噬靶标 parkin 和 P62 在 4 组心房组织中的表达情况,结果发现 parkin 在 Ang II 组中的表达(0.86 ± 0.11)明显高于 CT 组(0.42 ± 0.09)($t = 5.51, P = 0.0053$),P62 在 Ang II 组中的表达(0.31 ± 0.11)明显低于 CT 组(0.66 ± 0.07)($t = 4.76, P = 0.0089$);与 Ang II 组相比,AS 组的 parkin 表达水平($0.61 \pm$

0.01)下调且 P62 表达水平(0.10 ± 0.16)上调($t = 4.02, 6.03, P$ 均 < 0.05)(图 3A ~ C)。免疫组织化学染色结果也表明 LC3 在 Ang II 组中的表达(0.25 ± 0.01)明显高于 CT 组(0.12 ± 0.01)($t = 16.95, P < 0.0001$);相较于 Ang II 组,AS 组的 LC3 表达水平(0.19 ± 0.01)下调($t = 10.86, P = 0.0004$)(图 3D ~ E)。这些结果表明 MAPK14 可能通过影响大鼠心房的线粒体自噬参与 Ang II 诱导的 AF 发生发展。



注:A ~ C 为 4 组线粒体自噬相关标志的 Western blot 代表图及定量分析($n = 3$),D、E 为线粒体自噬标志 LC3 免疫组织化学染色及定量分析($n = 3$;400 倍放大)。* 表示 $P < 0.05$,*** 表示 $P < 0.0005$,**** 表示 $P < 0.0001$;AOD,平均光密度值。

图 3 抑制 MAPK14 对大鼠心房组织线粒体自噬的影响

3 讨论

本研究创新性地将 MAPK14 介导的线粒体自噬与 Ang II 诱导的 AF 联系起来。基于课题组前期的生物信息学分析和实验验证,本研究成功构建 Ang II 诱导的大鼠 AF 易感模型,并证明 MAPK14 表达的上调。通过在体电生理检测,证实了抑制 MAPK14 可改善 AF 诱发率及 AF 持续时间;通过心脏超声、组织透射电镜、Masson 染色、免疫组织化学染色和 Western blot,证明抑制 MAPK14 可能通过抑制线粒体过度自噬来减轻线粒体结构受损,进而改善心脏结构和功能。

MAPK14 在心肌细胞中广泛表达,大多数研究^[29-32]表明,MAPK14 的激活参与心律失常的发生发展,所涉及的机制包括心肌纤维化、钙处理紊乱以及心肌细胞中缝隙连接的调节,但其在 AF 中的作用机制研究较少。本研究同样发现在 Ang II 诱导的大鼠 AF 易感模型中,MAPK14 表达上调,抑制 MAPK14 后 AF 诱发率及 AF 持续时间得到改善,同时,Ang II 组左心房纤维化加重,抑制 MAPK14 后左心房纤维化程度有所减轻。MAPK 家族既可直接与线粒体外膜相互作用,也可通过影响 ROS 和钙信号进而影响线粒体介导的细胞存活和细胞死亡^[33-34]。本研究结果发现,

Ang II 组线粒体自噬相关蛋白 parkin 显著增加的同时自噬选择性底物 P62 降解,且电镜下结构显著受损,而抑制 MAPK14 后,上述蛋白表达逆转,心脏结构和功能也显著好转,这与上述 MAPK 家族的蛋白功能相吻合,说明了 MAPK14 在 Ang II 诱导的 AF 进展中的重要作用。

线粒体功能障碍与多种心血管疾病有关^[35-36],线粒体功能障碍的病理生理作用是通过部分阻断或下调线粒体钙离子单向转运蛋白和 SS31(一种改善线粒体生物能量学的化合物)来防止线粒体钙内流增加,从而减弱 AF 结构重构和电重构^[8]。Yuan 等^[37-38]和 Wiersma 等^[39]的研究表明自噬的激活通过影响钙稳态来诱导心房电重构,然而 Zhu 等^[7]的研究得出不同的结论,他们的研究表明促进线粒体自噬有助于防止线粒体功能障碍并抑制心房纤维化,因此线粒体自噬在 AF 中的作用仍存在争议。即便如此,本研究结果显示抑制 MAPK14 可减轻 Ang II 诱导的 AF 心脏组织的线粒体自噬,故笔者推测抑制 MAPK14 改善 Ang II 诱导的大鼠 AF 可能通过减轻线粒体过度自噬而发挥作用,线粒体不论是过度自噬还是自噬抑制均为线粒体功能障碍的表现,这有助于加深对 MAPK14 在 AF

中的作用机制的理解。

不足之处,首先,MAPK14 家族亚型之间具有高度的相似性,本研究使用的是非特异性 MAPK14 抑制剂。这种非亚型特异性抑制剂可能促进毒性次级效应的发展,并可能触发调节反馈回路,因此需要转基因动物模型的进一步研究来明确 MAPK14 的复杂作用。其次,本研究检测的线粒体自噬靶标偏少,后续研究将增加相关检测以提供更多依据。

综上所述,抑制 MAPK14 改善 Ang II 诱导的大鼠 AF 的机制可能与减轻线粒体自噬有关,其抗心律失常效应可能是开发潜在 AF 治疗策略的关键靶点。

参考文献

- [1] Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, et al. Epidemiology of atrial fibrillation in the 21st century: novel methods and new insights[J]. *Circ Res*, 2020, 127(1): 4-20.
- [2] Healey JS, Oldgren J, Ezekowitz M, et al. Occurrence of death and stroke in patients in 47 countries 1 year after presenting with atrial fibrillation: a cohort study[J]. *Lancet*, 2016, 388(10050): 1161-1169.
- [3] Montaigne D, Marechal X, Lefebvre P, et al. Mitochondrial dysfunction as an arrhythmogenic substrate: a translational proof-of-concept study in patients with metabolic syndrome in whom post-operative atrial fibrillation develops[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(16): 1466-1473.
- [4] Bravo-San Pedro JM, Kroemer G, Galluzzi L. Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(11): 1812-1824.
- [5] Onishi M, Yamano K, Sato M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. *EMBO J*, 2021, 40(3): e104705.
- [6] Zhou S, Dai W, Zhong G, et al. Impaired mitophagy: a new potential mechanism of human chronic atrial fibrillation[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 6757350.
- [7] Zhu Y, Gu Z, Shi J, et al. Vaspin attenuates atrial abnormalities by promoting ULK1/FUNCTC1-mediated mitophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 3187463.
- [8] Wiersma M, van Marion DMS, Wüst RCI, et al. Mitochondrial dysfunction underlies cardiomyocyte remodeling in experimental and clinical atrial fibrillation [J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1202.
- [9] Ozcan C, Li Z, Kim G, et al. Molecular mechanism of the association between atrial fibrillation and heart failure includes energy metabolic dysregulation due to mitochondrial dysfunction[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(11): 911-920.
- [10] Pabon MA, Manocha K, Cheung JW, et al. Linking arrhythmias and adipocytes: insights, mechanisms, and future directions[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1752.
- [11] Coulthard LR, White DE, Jones DL, et al. p38 (MAPK): stress responses from molecular mechanisms to therapeutics [J]. *Trends Mol Med*, 2009, 15(8): 369-379.
- [12] Marber MS, Rose B, Wang Y. The p38 mitogen-activated protein kinase pathway—A potential target for intervention in infarction, hypertrophy, and heart failure[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(4): 485-490.
- [13] Trempeale N, Dave-Coll N, Nebreda AR. SnapShot: p38 MAPK substrates[J]. *Cell*, 2013, 152(4): 924-924. e1.
- [14] Cuadrado A, Nebreda AR. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling [J]. *Biochem J*, 2010, 429(3): 403-417.
- [15] Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(8): 537-549.
- [16] Sang W, Wang L, Yan X, et al. Establishment of risk model and analysis of immunoinfiltration based on mitophagy-related associated genes in atrial fibrillation[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 2561-2583.
- [17] Li SN, Zhang JR, Zhou L, et al. Sacubitril/valsartan decreases atrial fibrillation susceptibility by inhibiting angiotensin II-induced atrial fibrosis through p-Smad2/3, p-JNK, and p-p38 signaling pathways [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(1): 131-142.
- [18] Liang X, Zhang Q, Wang X, et al. Reactive oxygen species mediated oxidative stress links diabetes and atrial fibrillation [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 4933-4940.
- [19] Liao J, Wu Q, Qian C, et al. TRPV4 blockade suppresses atrial fibrillation in sterile pericarditis rats[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(23): e137528.
- [20] Wu Q, Liu H, Liao J, et al. Colchicine prevents atrial fibrillation promotion by inhibiting IL-1 β -induced IL-6 release and atrial fibrosis in the rat sterile pericarditis model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110384.
- [21] Youn JY, Zhang J, Zhang Y, et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NADPH oxidase[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 62: 72-79.
- [22] Chen Y, Surinkaew S, Naud P, et al. JAK-STAT signalling and the atrial fibrillation promoting fibrotic substrate [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(3): 310-320.
- [23] Hasin T, Elhanani O, Abassi Z, et al. Angiotensin II signaling up-regulates the immediate early transcription factor ATF3 in the left but not the right atrium [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(2): 175-187.
- [24] Xiao Z, Reddy DPK, Xue C, et al. Profiling of miR-205/P4HA3 following angiotensin II-induced atrial fibrosis: implications for atrial fibrillation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 609300.
- [25] Wang C, Li Y, Yi Y, et al. Hippocampal microRNA-26a-3p deficit contributes to neuroinflammation and behavioral disorders via p38 MAPK signaling pathway in rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 283.
- [26] Ye Q, Zeng C, Luo C, et al. Ferrostatin-1 mitigates cognitive impairment of epileptic rats by inhibiting P38 MAPK activation[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 103(Pt A): 106670.
- [27] 程育博, 邢继岩. 超声心动图 Teichholtz 校正公式与左心室造影测量左室射血分数的对比分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2010, 8(9): 1147-1148.
- [28] 韩亚凡, 汤宝鹏, 王菲菲, 等. 低强度耳屏迷走神经刺激通过减轻心房内质网应激缓解长程起搏诱导的心房颤动 [J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(5): 470-475.
- [29] Molkenin JD, Bugg D, Ghearing N, et al. Fibroblast-specific genetic manipulation of p38 mitogen-activated protein kinase in vivo reveals its central regulatory role in fibrosis [J]. *Circulation*, 2017, 136(6): 549-561.
- [30] Szokodi I, Kerkelä R, Kubin AM, et al. Functionally opposing roles of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase in the regulation of cardiac contractility [J]. *Circulation*, 2008, 118(16): 1651-1658.
- [31] Liu Q, Hofmann PA. Modulation of protein phosphatase 2a by adenosine A1 receptors in cardiomyocytes: role for p38 MAPK [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285(1): H97-H103.
- [32] Yao J, Ke J, Zhou Z, et al. Combination of HGF and IGF-1 promotes connexin 43 expression and improves ventricular arrhythmia after myocardial infarction through activating the MAPK/ERK and MAPK/p38 signaling pathways in a rat model [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(4): 346-354.
- [33] Ballard-Croft C, Kristo G, Yoshimura Y, et al. Acute adenosine preconditioning is mediated by p38 MAPK activation in discrete subcellular compartments [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(3): H1359-H1366.
- [34] Wall JA, Wei J, Ly M, et al. Alterations in oxidative phosphorylation complex proteins in the hearts of transgenic mice that overexpress the p38 MAP kinase activator, MAP kinase kinase 6 [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(5): H2462-H2472.
- [35] Yokota T, Wang Y. p38 MAP kinases in the heart [J]. *Gene*, 2016, 575(2 Pt 2): 369-376.
- [36] Madkour MM, Anbar HS, El-Gamal MI. Current status and future prospects of p38 α /MAPK14 kinase and its inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 213: 113216.
- [37] Yuan Y, Zhao J, Yan S, et al. Autophagy: a potential novel mechanistic contributor to atrial fibrillation [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2): 492-494.
- [38] Yuan Y, Zhao J, Gong Y, et al. Autophagy exacerbates electrical remodeling in atrial fibrillation by ubiquitin-dependent degradation of L-type calcium channel [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(9): 873.
- [39] Wiersma M, Meijering RAM, Qi XY, et al. Endoplasmic reticulum stress is associated with autophagy and cardiomyocyte remodeling in experimental and human atrial fibrillation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e006458.

收稿日期: 2023-10-18