

线粒体质量控制 在阿霉素诱导的心脏毒性中的研究进展

王心雨¹ 王钰淇¹ 罗皓文¹ 常盼^{1,2} 赵晓红¹

(1. 西安医学院第二临床医学院麻醉系, 陕西 西安 710038; 2. 空军军医大学基础医学部, 陕西 西安 710036)

【摘要】 阿霉素是一种广谱抗肿瘤药, 其对多种恶性肿瘤具有明确疗效, 但严重的心脏毒性限制了该药物的临床应用前景。线粒体质量控制通过线粒体生物发生、线粒体动力学和线粒体自噬等途径, 维持线粒体稳态, 调控线粒体功能, 参与心肌损伤与修复。多项研究表明, 线粒体质量控制在阿霉素诱导的心脏毒性中发挥重要作用, 但潜在的分子机制仍需要进一步研究。现对近年来发现的线粒体质量控制在阿霉素心脏毒性中的作用及机制做一综述, 旨在通过阐明线粒体质量控制在阿霉素心脏毒性中的作用, 为预防阿霉素相关心脏毒性指明方向以及发现潜在的治疗靶点。

【关键词】 阿霉素; 线粒体质量控制; 心脏毒性

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.04.008

Mitochondrial Quality Control in Doxorubicin Cardiotoxicity

WANG Xinyu¹, WANG Yuqi¹, LUO Haowen¹, CHANG Pan^{1,2}, ZHAO Xiaohong¹

(1. Department of Anesthesia, Second Clinical Medical College, Xi'an Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, China; 2. Department of Basic Medical Sciences, Air Force Medical University, Xi'an 710036, Shaanxi, China)

【Abstract】 Doxorubicin is a broad-spectrum antitumor drug with clear efficacy against a variety of malignancies, but severe cardiotoxicity limits the clinical application prospect of the drug. Mitochondrial quality control maintains mitochondrial homeostasis, regulates mitochondrial function, and participates in myocardial injury and repair through mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, and mitophagy. Several studies have shown that mitochondrial quality control plays an important role in the cardiotoxic effects of doxorubicin, but the underlying molecular mechanisms still require further investigation. This article reviews the role and mechanism of mitochondrial quality control in doxorubicin cardiotoxicity discovered in recent years. It aims to elucidate the role of mitochondrial quality control in doxorubicin cardiotoxicity, to provide direction for the prevention of doxorubicin-related cardiotoxicity and to identify potential therapeutic targets for cardiotoxicity.

【Keywords】 Doxorubicin; Mitochondrial quality control; Cardiotoxicity

阿霉素 (doxorubicin, DOX) 作为一种疗效明确的环类抗肿瘤药物, 被广泛应用于各种恶性肿瘤的治疗, 如乳腺癌、白血病、霍奇金淋巴瘤等^[1], 但 1/4 的患者出现累积性和剂量依赖性心脏毒性, 使该药物的临床应用受到极大限制^[2]。心功能不全的早期发现对预防化疗 (化疗) 患者发生心脏毒性至关重要^[2], 但由于对 DOX 心脏毒性机制的了解有限, 尚无预防 DOX 相关心脏毒性的标准指南。目前研究发现, DOX 治疗的患者产生心脏毒性的机制包括氧化应激^[3]、DNA 损伤^[3]、线粒体动力学失衡^[4]、自噬失调^[3-4] 和线粒体功能障碍^[4] 等, 这些发现提示线粒体质量控制在 DOX 诱导的心脏毒性中发挥着重要作用。因此, 探究线粒体质量控制在 DOX 心脏毒性中的作用机制, 对监测和预

防化疗患者的心脏功能损伤具有重要的临床意义, 也为探索 DOX 心脏毒性的治疗提供新的方向。本文对近年来关于线粒体质量控制在 DOX 心脏毒性中的研究进展做一综述。

1 线粒体质量控制在 DOX 心脏毒性中的作用机制

线粒体是心脏中最主要的供能场所, 其结构和功能的改变对心脏功能稳态的维持发挥着非常重要的作用。线粒体质量控制是通过线粒体生物发生、线粒体动力学和线粒体自噬等途径, 以维持线粒体稳态, 进一步调控线粒体功能的一种内源性保护程序^[5]。线粒体质量控制受损在多种疾病中具有重要的生物学意义, 是潜在的治疗靶点。研究发现, DOX 化疗患者的心肌细胞出现了线粒体结构异常和活性氧产生增加, 这些与心脏功能

基金项目: 国家自然科学基金 (82300407); 国家资助博士后研究人员计划 (GZC20233580); 陕西省科技厅自然基础重点项目 (2023-JC-ZD-55); 陕西省教育厅 2023 年度服务地方专项科学研究计划 (23JC059); 2023 年省级大学生创新创业训练计划项目 (S202311840059)

通信作者: 常盼, E-mail: herepanpan@163.com; 赵晓红, E-mail: 522835276@qq.com

障碍密切相关^[6],预示了线粒体质量控制受损在其发病机制中的重要性。越来越多的证据表明,线粒体质量控制受损是 DOX 心脏毒性发病机制的中心环节,其与各个途径之间存在协同作用,但具体的分子通路尚不清楚,仍需进一步探索与研究。

1.1 线粒体生物发生与 DOX 心脏毒性

线粒体生物发生是一个生成新的功能性线粒体并恢复正常线粒体功能的过程,而 DOX 会造成线粒体生物发生受损。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator, PGC) 是线粒体生物发生中主要的调节因子^[7]。研究^[8]发现,DOX 攻击的心肌细胞中沉默信息调节因子 (silent information regulator, SIRT) 1 和 PGC-1 α 的表达和结合降低,其下游因子受到显著下调,如核呼吸因子、线粒体转录因子 A 等。研究发现 SIRT6 过表达增强线粒体生物发生,减轻了 DOX 诱导的心脏毒性,提示激活 SIRT6 的表达并增强其活性是 DOX 诱导的心脏毒性新的治疗靶点,但其如何作用于线粒体电子传递链来增强线粒体生物发生仍不清楚。DOX 攻击 Ppargc1a 和 Ppargc1b 导致小鼠心脏中电子传递链的基因下调,直接或间接促进拓扑异构酶 II β (topoisomerase II β , Top2 β) 与 Ppargc1a 和 Ppargc1b 启动子结合,这可能阻断了基因的转录^[9]。在 DOX 的作用下,心肌细胞活性氧增加引起的线粒体 DNA 损伤和端粒功能障碍可以激活 p53,活化的 p53 结合并抑制 PGC-1 α 和 PGC-1 β ,导致线粒体生物发生受损^[10],该研究提示 DOX 通过 p53/PGC-1 α 通路诱导心脏毒性。DOX 攻击下的线粒体生物发生受损与电子传递链受损、活性氧的产生和线粒体 DNA 的损伤密切相关,它们相互作用加重了心脏损伤。上述发现表明,DOX 化疗患者可能在线粒体生物发生受损,从而导致线粒体功能障碍和心力衰竭。

1.2 线粒体动力学与 DOX 心脏毒性

线粒体动力学是维持线粒体裂变和融合动态平衡的过程。DOX 诱导的线粒体动力学失调主要表现在裂变增加和融合减少,包括动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 上调,线粒体融合蛋白 (mitofusins, Mfn) 1、Mfn2 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 下调,出现线粒体片段化^[11]。

DOX 暴露下的心脏增加了 Drp1 丝氨酸 616 的磷酸化,引起线粒体裂变,而 Drp1 杂合敲除可以预防 DOX 诱导的心脏毒性,这一发现证实了 Drp1 介导的线粒体片段化在 DOX 心脏毒性中的作用^[12]。实验研究^[13]发现,通过下调线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission protein 1, Mtfp1) 可以减少 DOX 诱导的线粒体

裂变,阻止 Drp1 异位至线粒体,从而减少线粒体中 Drp1 的积累来抑制 DOX 诱导的细胞凋亡。这说明 Mtfp1 可能成为 DOX 心脏毒性的潜在治疗靶点,但还需要更多基础和临床研究来证实。研究^[14]显示,DOX 暴露的大鼠心肌细胞中 miR-140 上调,并靶向负调控 Mfn1 对线粒体裂变和细胞凋亡发挥作用。非编码 RNA 通过调节 Mfn 和 Drp1 的表达来影响线粒体裂变和融合的平衡,提示非编码 RNA 可能是 DOX 诱导的心脏毒性的重要调节因子^[15]。

Mfn2 过表达可以恢复线粒体融合,并减少 DOX 诱导的氧化应激、细胞凋亡和心脏功能障碍,而 DOX 处理的小鼠心肌中抑制 Mfn2 介导的线粒体融合受到叉头框 (forkhead box, FOX) O1 的转录调控^[16]。SIRT3 使 OPA1 在线粒体赖氨酸 926 和 931 残基处去乙酰化,增加了鸟苷三磷酸酶的活性,促进线粒体融合^[17]。因此, SIRT3 在心肌细胞中过表达有助于维持线粒体稳态和保护心肌细胞免受 DOX 介导的细胞死亡。综上所述,DOX 通过上调线粒体裂变、下调线粒体融合导致线粒体动力学失衡,但目前干预线粒体裂变和融合治疗 DOX 诱导的心脏毒性的研究仍然缺乏相关的临床试验支持,因此抑制线粒体裂变和促进线粒体融合有望成为治疗 DOX 心脏毒性的重要思路。

1.3 线粒体自噬与 DOX 心脏毒性

线粒体自噬是通过溶酶体降解自噬体中衰老或受损的线粒体,维持线粒体质量控制的一种选择性自噬形式^[18]。线粒体自噬可分为 PINK1/Parkin 信号通路依赖性和受体依赖性^[19],DOX 诱导的线粒体自噬失调可导致 ATP 合成受阻、线粒体通透性转换孔打开和细胞死亡^[20]。多项研究发现,DOX 攻击的心肌细胞存在自噬失调,而线粒体自噬在 DOX 诱导的心脏毒性中发挥作用的具体机制尚不清楚。

PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬是去除受损线粒体的主要机制^[21]。研究^[22]表明, Parkin 敲除小鼠出现线粒体自噬受损,并加重了 DOX 诱导的线粒体损伤和心脏毒性,即在 DOX 诱导的小鼠心脏中,线粒体内 PINK1、Parkin 和 p62 下调,而 p53 抑制 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬导致受损线粒体积累。巨噬细胞在 DOX 的刺激下释放儿茶酚胺,诱导 p53 影响线粒体自噬从而进一步损害心肌细胞^[23]。Parkin 过表达通过促进 TANK 结合激酶 1 磷酸化来增强线粒体自噬,从而激活 TBK63 保护受损的心肌细胞^[24]。研究^[25]证明,使用 DOX 的心肌细胞中 NF- κ B 信号通路受损,线粒体通透性转换孔开放和细胞死亡显著增加,出现线粒体功能障碍和心脏毒性。应激诱导蛋白 Sestrin2 与 Parkin 和 p62 相互作用,促进 PINK1/Parkin

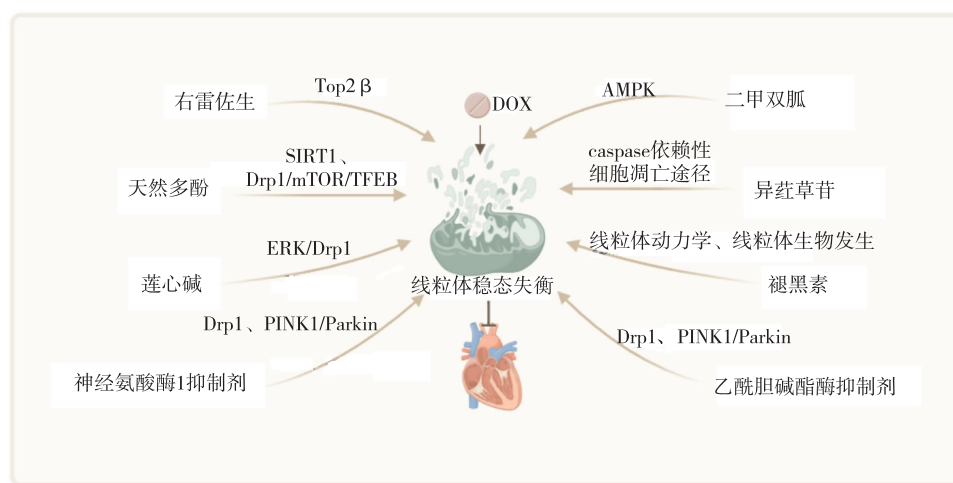
依赖性线粒体自噬,其过表达可以防止 DOX 诱导的线粒体功能障碍和心脏毒性^[26]。激活或抑制 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬通路,来减轻 DOX 诱导的心脏毒性的机制仍存在争议。

受体依赖性线粒体自噬中,来自线粒体外膜的 Bcl2/腺病毒 E1B-19 kDa 相互作用蛋白 3(Bcl-2/E1B-19 kDa interacting protein 3,BNIP3)与微管相关蛋白 1 轻链 3 氮末端的 LIR 序列结合促进磷酸化,从而启动线粒体自噬,此外 Fundc1 也在线粒体自噬中发挥重要作用^[27]。周期蛋白依赖性激酶 9(cyclin-dependent kinase 9,CDK9)通过激活 SIRT1 和增强 SIRT1 介导的 FOXO3 去乙酰化来促进 PINK1 蛋白的稳定,继而增加 FOXO3 蛋白的稳定性和 FOXO3 调节的 BNIP3 转录^[28]。CDK9 抑制剂使 SIRT1-FOXO1-BNIP3 轴失活并直接抑制 BNIP3 转录,诱导 PINK1 蛋白降解并减少线粒体的募集来阻断 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬启动。这些研究表明,BNIP3 的激活和线粒体自噬的失调在 DOX 心脏毒性的发病机制中具有重要作用。

2 治疗

研究发现,一些化合物和中药的活性成分对 DOX 诱导的心脏毒性具有治疗作用,莲心碱、天然多酚、异荛草苷等通过调控线粒体质量控制拮抗 DOX 心脏毒性,但这些药物的治疗效果需进一步临床试验确定。因此,迫切需要一种新的心脏保护剂用于治疗 DOX 诱导的心脏毒性。右雷佐生是唯一获得 FDA 批准的治疗 DOX 诱导的心脏毒性的药物^[29],与 Top2 β 结合减轻 DOX 对心脏的损伤,但其在临床应用中还存在一定的局限性。Yang 等^[30]通过实验发现,抗增殖蛋白 2(prohibitin 2,

PHB2)直接与线粒体呼吸复合物 I 核心亚基 NADH-泛醌氧化还原酶核心亚基 V2 相互作用以维持其表达,从而促进线粒体氧化磷酸化和能量产生,并且 PHB2 的过表达有效减轻了 DOX 的心脏毒性,改善了线粒体功能。PHB2 缺乏在体内和体外都会加剧 DOX 造成的心脏收缩功能障碍和线粒体损伤,而其过表达有效地减轻了 DOX 的心脏毒性并改善了线粒体功能,证明提高 PHB2 水平可能是对抗 DOX 心脏毒性的一种新治疗途径,但其临床价值仍需进一步研究。天然多酚上调 SIRT1,同时促进 SIRT1 介导的 PGC-1 α 脱乙酰化,增强线粒体生物发生,发挥心脏保护作用^[8]。莲心碱是植物来源的异喹啉生物碱,作为一种线粒体自噬抑制剂,它可以抑制 Drp1 介导的过量线粒体裂变以保护心脏^[31]。异荛草苷抑制胱天蛋白酶依赖性细胞凋亡途径,和 DOX 联合化疗能减少 DOX 对心肌细胞的损害,协同增强 DOX 的抗肿瘤作用^[32]。这一研究表明其可能成为有前景的心脏保护剂。研究^[33]表明,二甲双胍和褪黑素通过改善线粒体动力学平衡和线粒体生物发生来对 DOX 诱导的心脏毒性发挥心脏保护作用。乙酰胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐促进线粒体融合、抑制线粒体裂变并增加线粒体自噬,从而改善 DOX 暴露下大鼠的左心室功能^[34]。神经氨酸酶 1 抑制剂如奥司他韦,被证实可以抑制 Drp1 介导的线粒体裂变和 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬,减轻 DOX 诱导的心脏毒性^[35]。Drp1 特异性抑制剂通过抑制 Drp1 在丝氨酸 616 位点的磷酸化减少线粒体裂变,从而减轻 DOX 心脏毒性(图 1),然而其特异性存在质疑^[36]。



注:AMPK,AMP 活化的蛋白质激酶;caspase,胱天蛋白酶。

图 1 DOX 心脏毒性的治疗药物

综上所述,目前已经发现许多药物具有治疗 DOX 心脏毒性的潜力,但如何确保这些药物在 DOX 化疗中

的安全性以及如何让这些药物发挥合理的临床疗效仍然需要进一步研究。

3 总结与展望

线粒体质量控制是维持线粒体形态和功能的重要机制,其在 DOX 导致的心脏毒性中的重要作用日益突显。研究线粒体质量控制中各种途径的具体分子机制,有助于为寻找 DOX 心脏毒性的潜在治疗靶点提供新的思路。这些研究也为推进创新性使用线粒体靶向治疗方法治疗 DOX 心脏毒性提供了临床应用基础。目前,关于线粒体质量控制在 DOX 心脏毒性中的作用机制的研究虽然取得了一定的进展,但具体的分子机制及临床转化尚未完全阐明。

参考文献

- [1] Yarmohammadi F, Rezaee R, Haye AW, et al. Endoplasmic reticulum stress in doxorubicin-induced cardiotoxicity may be therapeutically targeted by natural and chemical compounds: a review[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105383.
- [2] Sawicki KT, Sala V, Prever L, et al. Preventing and treating anthracycline cardiotoxicity: new insights[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021, 61: 309-332.
- [3] Chen Y, Shi S, Dai Y. Research progress of therapeutic drugs for doxorubicin-induced cardiomyopathy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113903.
- [4] Rocca C, Soda T, de Francesco EM, et al. Mitochondrial dysfunction at the crossroad of cardiovascular diseases and cancer[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 635.
- [5] Zhou H, Ren J, Toan S, et al. Role of mitochondrial quality surveillance in myocardial infarction: from bench to bedside[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 66: 101250.
- [6] Huang J, Wu R, Chen L, et al. Understanding anthracycline cardiotoxicity from mitochondrial aspect[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 811406.
- [7] Chen L, Qin Y, Liu B, et al. PGC-1 α -mediated mitochondrial quality control: molecular mechanisms and implications for heart failure[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 871357.
- [8] Li W, Cao J, Wang X, et al. Ferruginol restores SIRT1-PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis and fatty acid oxidation for the treatment of DOX-induced cardiotoxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 773834.
- [9] Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. *Nat Med*, 2012, 18(11): 1639-1642.
- [10] Schank M, Zhao J, Wang L, et al. Telomeric injury by KML001 in human T cells induces mitochondrial dysfunction through the p53-PGC-1 α pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(12): 1030.
- [11] Tang H, Tao A, Song J, et al. Doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis: role of mitofusin 2[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 88: 55-59.
- [12] Catanzaro MP, Weiner A, Kaminaris A, et al. Doxorubicin-induced cardiomyocyte death is mediated by unchecked mitochondrial fission and mitophagy[J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11096-11108.
- [13] Aung LHH, Li R, Prabhakar BS, et al. Knockdown of Mtfp1 can minimize doxorubicin cardiotoxicity by inhibiting Dnm1l-mediated mitochondrial fission[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3394-3404.
- [14] Li J, Li Y, Jiao J, et al. Mitofusin 1 is negatively regulated by microRNA 140 in cardiomyocyte apoptosis[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(10): 1788-1799.
- [15] Ao X, Ding W, Li X, et al. Non-coding RNAs regulating mitochondrial function in cardiovascular diseases[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2023, 101(5): 501-526.
- [16] Ding M, Shi R, Cheng S, et al. Mfn2-mediated mitochondrial fusion alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity with enhancing its anticancer activity through metabolic switch[J]. *Redox Biol*, 2022, 14: 102315.
- [17] Samant SA, Zhang HJ, Hong Z, et al. SIRT3 deacetylates and activates OPA1 to regulate mitochondrial dynamics during stress[J]. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(5): 807-819.
- [18] Ajoolabady A, Askhodapasandho k mabad H, Aghanejad A, et al. Mitophagy receptors and mediators: therapeutic targets in the management of cardiovascular ageing[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 62: 101129.
- [19] Tang C, Cai J, Yin XM, et al. Mitochondrial quality control in kidney injury and repair[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(5): 299-318.
- [20] Ling G, Wang X, Tan N, et al. Mechanisms and drug intervention for doxorubicin-induced cardiotoxicity based on mitochondrial bioenergetics[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7176282.
- [21] Roca-Portoles A, Tait SWG. Mitochondrial quality control: from molecule to organelle[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8): 3853-3866.
- [22] Hoshino A, Mita Y, Okawa Y, et al. Cytosolic p53 inhibits Parkin-mediated mitophagy and promotes mitochondrial dysfunction in the mouse heart[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2308.
- [23] Gambardella J, Santulli G, Fiordelisi A, et al. Infiltrating macrophages amplify doxorubicin-induced cardiac damage: role of catecholamines[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(11): 323.
- [24] Gao B, Yu W, Lv P, et al. Parkin overexpression alleviates cardiac aging through facilitating K63-polyubiquitination of TBK1 to facilitate mitophagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(1): 165997.
- [25] Dhinra R, Guberman M, Rabinovich-Nikitin I, et al. Impaired NF- κ B signalling underlies cyclophilin D-mediated mitochondrial permeability transition pore opening in doxorubicin cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6): 1161-1174.
- [26] Wang P, Wang L, Lu J, et al. SESN2 protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy via rescuing mitophagy and improving mitochondrial function[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133: 125-137.
- [27] Zhang Y, Weng J, Huan L, et al. Mitophagy in atherosclerosis: from mechanism to therapy[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1165507.
- [28] Yao J, Wang J, Xu Y, et al. CDK9 inhibition blocks the initiation of PINK1-PRKN-mediated mitophagy by regulating the SIRT1-FOXO3-BNIP3 axis and enhances the therapeutic effects involving mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma[J]. *Autophagy*, 2022, 18(8): 1879-1897.
- [29] Vuong JT, Stein-Merlob AF, Cheng RK, et al. Novel therapeutics for anthracycline induced cardiotoxicity[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 863314.
- [30] Yang M, Abudureyimu M, Wang X, et al. PHB2 ameliorates Doxorubicin-induced cardiomyopathy through interaction with NDUFB2 and restoration of mitochondrial complex I function[J]. *Redox Biol*, 2023, 65: 102812.
- [31] Liang X, Wang S, Wang L, et al. Mitophagy inhibitor liensinine suppresses doxorubicin-induced cardiotoxicity through inhibition of Drp1-mediated maladaptive mitochondrial fission[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104846.
- [32] Li S, Liu H, Lin Z, et al. Isoorientin attenuates doxorubicin-induced cardiac injury via the activation of MAPK, Akt, and Caspase-dependent signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154105.
- [33] Arinno A, Manechote C, Khuanjing T, et al. Cardioprotective effects of melatonin and metformin against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats are through preserving mitochondrial function and dynamics[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 208: 115414.
- [34] Khuanjing T, Ongnok B, Manechote C, et al. Acetylcholinesterase inhibitor ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity through reducing RIP1-mediated necroptosis[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 173: 105882.
- [35] Qin Y, Lv C, Zhang X, et al. Neuraminidase1 inhibitor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppressing Drp1-dependent mitophagy[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 802502.
- [36] Zhuang X, Sun X, Zhou H, et al. Klotho attenuated doxorubicin-induced cardiomyopathy by alleviating dynamin-related protein 1-mediated mitochondrial dysfunction[J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 195: 111442.

收稿日期: 2024-08-06