

线粒体自噬在糖尿病心肌病中的研究进展

张腾旭 李子伟 徐颖 徐超群 王好 芮涛

(江苏大学附属人民医院, 江苏 镇江 212002)

【摘要】 心血管疾病是导致糖尿病患者死亡的重要原因。糖尿病心肌病(DCM)的特征是在不存在冠状动脉疾病、高血压及其他心脏疾病的情况下,糖尿病引发心肌肥厚、纤维化,致使心肌舒张功能受损,并逐渐发展为心肌收缩功能下降。线粒体自噬作为细胞内特异性清除受损线粒体的关键过程,对维持细胞功能的健康状态起着重要的作用。近年来的研究表明,线粒体自噬在 DCM 的发病机制中占据关键地位。在糖尿病中,氧化应激、晚期糖基化终末产物积累等因素可诱导心肌细胞内线粒体自噬的过度激活或抑制,进而引发线粒体功能障碍,最终导致心肌功能受损。PINK1/Parkin 通路是泛素依赖性途径中调控线粒体自噬的重要机制,但在糖尿病中,该通路的异常激活可能会导致不同程度的心肌损害。此外,BNIP3、FUNDC1 等分子介导的非泛素依赖性线粒体自噬通路,也在 DCM 的病理变化中发挥着重要作用。现深入剖析 DCM 的病理生理特点,详细阐述线粒体自噬在 DCM 中的作用机制,并对线粒体自噬的途径及其功能进行全面综述。最后,探讨通过调节线粒体自噬来治疗 DCM 的重要策略,为 DCM 的临床治疗提供新的思路和方向。

【关键词】 糖尿病心肌病;线粒体自噬;线粒体功能障碍;氧化应激;PINK1/Parkin 通路

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.08.011

Mitophagy in Diabetic Cardiomyopathy

ZHANG Tengxu, LI Ziwei, XU Ying, XU Chaoqun, WANG Hao, Rui Tao

(People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang 212002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease is a major cause of death in people with diabetes. Diabetic cardiomyopathy (DCM) involves myocardial hypertrophy and fibrosis due to diabetes, without other heart conditions, leading to impaired heart function. Mitophagy, the process of removing damaged mitochondria, is crucial for cell health and plays a key role in DCM. In diabetes, oxidative stress and other factors can disrupt mitophagy in heart cells, causing mitochondrial dysfunction and weakened heart function. The PINK1/Parkin pathway is key for mitophagy regulation via ubiquitin, but its abnormal activation can cause myocardial damage in diabetes. Non-ubiquitin mitophagy, involving BNIP3 and FUNDC1, also contributes to DCM. This article explores the pathophysiology of DCM, details mitophagy mechanisms, reviews related pathways, and suggests regulating mitophagy as a potential treatment strategy, providing new clinical insights.

【Keywords】 Diabetic cardiomyopathy; Mitophagy; Mitochondrial dysfunction; Oxidative stress; PINK1/Parkin pathway

糖尿病心肌病(diabetic cardiomyopathy, DCM)这一概念最早由 Rubler 等^[1]于 1972 年提出,其主要特征包括心肌肥厚及间质纤维化最终导致心功能障碍。在糖尿病中,代谢紊乱、氧化应激、炎症反应以及晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)的积累等多种病理因素导致心肌细胞代谢异常、线粒体功能障碍和细胞损伤。

线粒体自噬是细胞通过自噬机制选择性清除受损或多余线粒体的一个重要过程,是维持细胞内线粒体质量和功能的关键机制。在正常情况下,线粒体自噬能够清除损伤的线粒体,防止其产生过多的活性氧类(reactive oxygen species, ROS),从而减少细胞的氧

化应激。此外,线粒体自噬通过调节线粒体的数量和质量,维持能量代谢平衡,防止细胞功能异常。但线粒体自噬在 DCM 不同病程的动态变化尚不明确,线粒体过度自噬或自噬不足都会导致心肌功能进一步下降。本文详细介绍了 DCM 的病理生理特点及线粒体自噬在 DCM 中的作用,并对线粒体自噬的途径及其功能进行综述,最后介绍了通过调节线粒体自噬治疗 DCM 的重要策略。

1 DCM

1.1 DCM 的病理生理特征

DCM 的主要病理生理特征包括心肌肥厚、心肌间质纤维化及心功能障碍(图 1)。

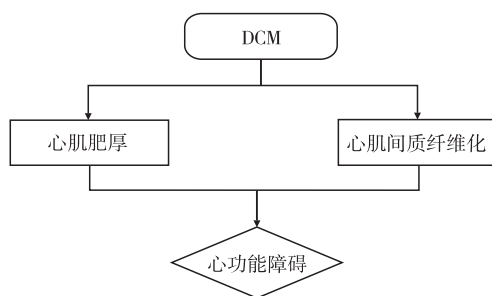


图 1 DCM 的病理生理特征

心肌肥厚是指心肌细胞体积的增大,最终导致心脏壁变厚^[2]。在 DCM 中,心肌细胞代谢异常,导致蛋白质合成增加和细胞内结构重构,推动细胞体积的扩大。同时心肌肥厚会增加心脏的僵硬程度,影响心室的舒张功能,使心脏在舒张期不能充分充盈血液,最终影响心脏的泵血能力^[3]。

心肌间质纤维化是指心肌组织内胶原纤维和其他细胞外基质成分的过度沉积,导致心肌组织结构的异常改变。在糖尿病中,炎症反应和氧化应激增加,激活成纤维细胞和肌成纤维细胞,促进胶原蛋白的合成和沉积,同时多种通路(如 TGF- β 、NF- κ B 通路)的激活进一步促进纤维化过程,纤维化会干扰心肌细胞内信号转导,影响心肌的收缩和舒张功能,进而影响

泵血功能并增加心律失常的风险^[4]。其中心肌细胞间通信在心肌纤维化中起着关键作用,研究发现 Hrc^{hi} 成纤维细胞的特异性靶向可能是 DCM 的潜在治疗靶点^[5]。

心功能障碍的早期阶段主要表现为左心室舒张功能障碍,即心脏在舒张期不能充分放松和充盈血液。随着病情进展,心肌肥厚和心肌纤维化加重,左心室收缩功能障碍逐渐显现,表现为心脏泵血能力下降、心输出量减少,导致心力衰竭症状的出现^[6]。

1.2 DCM 与线粒体功能障碍

在 DCM 中,线粒体的形态往往出现异常,包括线粒体肿胀和嵴结构紊乱,且线粒体的数量减少及分布不均^[7],这些变化都会影响细胞的能量代谢。

糖尿病会导致线粒体电子传递链的功能障碍,从而减少 ATP 的生成,无法满足心肌细胞高能量需求,进而导致心肌功能受损^[8]。糖尿病还会引起钙稳态失调,即线粒体钙处理能力下降,导致细胞内钙超载,影响心肌细胞的功能。同时,高血糖导致 AGE 的形成和氧化应激损伤线粒体^[9],伴随着的血脂异常则通过脂质过氧化和脂毒性损伤线粒体^[10]。胰岛素抵抗还影响心肌细胞对葡萄糖的利用,增加对脂肪酸的依赖,加重代谢紊乱和线粒体功能障碍(图 2)。

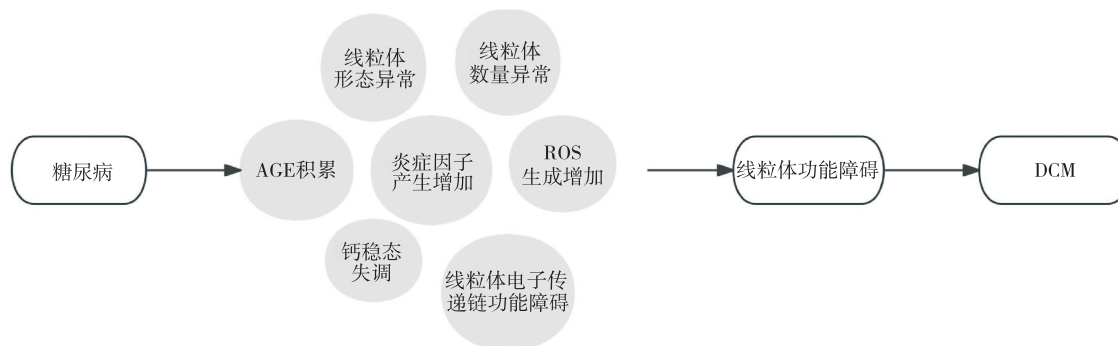


图 2 DCM 与线粒体功能障碍

2 线粒体自噬

2.1 线粒体自噬的功能

Christian 在 1963 年 Ciba 基金会会议上的报告首次提出“自噬”概念^[11],自噬是一种具有进化保守性的细胞机制,通过形成自噬体选择性包裹冗余、老化或受损的细胞组分,最终与溶酶体融合完成降解。研究发现,自噬不仅发生于细胞内用于清除老化的物质,还特异性发生于细胞器,比如线粒体自噬。

线粒体自噬在细胞内发挥着多方面的重要作用。首先,它是线粒体质量控制的关键机制,通过清除受损的线粒体,维持线粒体的整体功能和质量^[12]。其次,线粒体自噬在抗氧化应激中发挥重要作用。最

后,线粒体自噬的过程还可以影响细胞凋亡的信号传递,Zhang 等^[13]发现静脉注射血管紧张素通过抑制叉头框蛋白质 O1 诱导的过度自噬、细胞凋亡和纤维化来减轻 DCM。因此,通过调控线粒体自噬,细胞可以控制线粒体的数量和状态,从而影响细胞的生存。

2.2 线粒体自噬的途径

线粒体自噬可以分为泛素依赖性途径和非泛素依赖性途径,其中 PTEN 诱导激酶 1/E3 泛素-蛋白质连接酶(PTEN-induced putative kinase 1/E3 ubiquitin-protein ligase, PINK1/Parkin) 通路是泛素依赖性途径的典型代表。PINK1^[14] 和 Parkin 是该途径的核心调控因子,具体功能总结至表格(表 1)。

表 1 PINK1/Parkin 通路介导的线粒体自噬中不同组分的作用

名称	功能	功能总结
PINK1	线粒体损伤传感器:PINK1 是线粒体自噬的起始信号分子。正常情况下,PINK1 会被线粒体内膜的蛋白酶(如菱形蛋白酶)快速降解;但当线粒体受损(如膜电位丧失)时,PINK1 无法被降解,转而在外膜上积累 Parkin 的激活:积累的 PINK1 通过磷酸化 Parkin,激活 Parkin 活性,促使 Parkin 从细胞质转位至线粒体外膜	感知线粒体损伤,激活 Parkin
Parkin	线粒体蛋白泛素化:Parkin 被 PINK1 激活后,将泛素分子连接到线粒体外膜蛋白(如 VDAC1、Mfn1/2、TOM20 等)上,标记这些蛋白为“待降解” 招募自噬受体:泛素化的线粒体蛋白被自噬受体(如 p62/SQSTM1、NDP52、OPTN 等)识别,这些受体通过 LIR 与自噬小体膜上的 LC3 结合,促进自噬小体的形成	泛素化线粒体蛋白,标记受损线粒体
LC3	自噬小体膜组分:LC3 是自噬小体膜的关键蛋白,参与自噬小体的形成和扩展 与自噬受体结合:LC3 通过 LIR 结构域与自噬受体(如 p62)结合,将受损线粒体包裹进自噬小体中	连接泛素化线粒体与自噬小体
p62/SQSTM1	桥梁作用:p62 通过 UBD 识别 Parkin 泛素化的线粒体蛋白,同时通过 LIR 结构域与 LC3 结合,将受损线粒体锚定到自噬小体膜上	参与自噬小体形成,包裹受损线粒体
TOM20	线粒体蛋白导入:TOM20 是线粒体外膜转位酶复合物的组分,负责将细胞质中的线粒体前体蛋白导入线粒体 自噬靶点:在线粒体自噬过程中,TOM20 被 Parkin 泛素化,成为自噬受体的识别靶点,促进受损线粒体的清除	线粒体蛋白导入组分,被 Parkin 泛素化后成为自噬靶点

注:VDAC1,电压依赖性阴离子通道 1;Mfn1/2,线粒体融合蛋白 1/2;TOM20,线粒体外膜转位酶 20;p62/SQSTM1,泛素结合蛋白 p62;NDP52,核点蛋白 52;OPTN,视神经蛋白;LIR,LC3 相互作用域;LC3,微管相关蛋白轻链 3;UBD,泛素结合结构域。

在非泛素依赖性途径中,NIX 和 BNIP3 作为 Bcl-2 家族的蛋白质,在线粒体自噬中发挥重要作用。Wilhelm 等^[15]发现多种选择性自噬途径在铁整合时被激活,并表明线粒体自噬以 BNIP3L/NIX 依赖性方式发生。NIX 和 BNIP3 具有 LC3 相互作用域(LIR),可以直接与自噬小体膜上的 LC3 蛋白结合,不依赖于泛素化过程,从而直接促进自噬小体包裹受损线粒体,但这并不意味着二者可以跨越自噬受体的限制,Nguyen-Dien 等^[16]在 2023 年的研究给出了解释。

LKB1/AMP 活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)通路^[17]是另一个重要的非泛素依赖性途径。Han 等^[18]研究表明,AMPK 激动剂通过激活高脂肪和链脲菌素诱导的糖尿病小鼠的线粒体自噬来缓解肾小管间质纤维化。当细胞能量水平低下时,AMPK 被激活,并通过多种机制促进线粒体自噬。首先,AMPK 可以通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1,间接激活 Unc-51 样激酶 1 复合物,启动自噬过程;其次,AMPK 还可以直接磷酸化并激活 Unc-51 样激酶 1 复合物,促进自噬小体的形成^[19]。此外,AMPK 通过调节动力蛋白相关蛋白 1 等线粒体分裂蛋白,促进受损线粒体的分裂和隔离,使其更容易被识别和清除。

叉头框转录因子 3 在应激条件下被激活,促进线粒体自噬相关基因的表达^[20-21]。因此在 DCM 中,心

肌细胞内环境的改变会导致叉头框转录因子 3 的激活,进而介导线粒体自噬的发生。

线粒体自噬通过泛素依赖性和非依赖性途径共同作用(图 3),确保细胞能够在不同的生理和病理条件下有效地清除受损线粒体,其具体机制不仅在基础研究中具有重要意义,也为开发针对多种疾病的新治疗策略提供了潜在靶点。

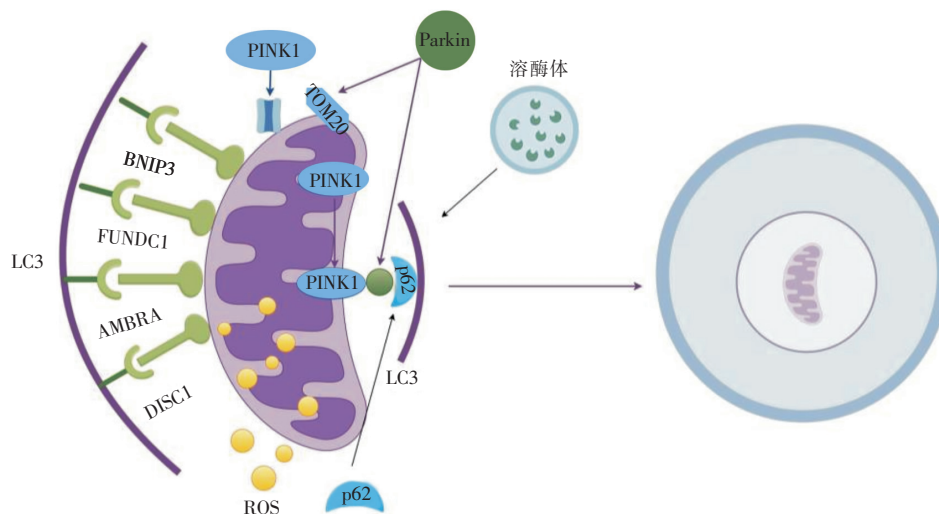
3 线粒体自噬的分子机制与靶点研究

3.1 新兴通路的调控作用

近年来研究发现,线粒体自噬的调控网络呈现高度复杂性。除经典的 PINK1/Parkin 通路外,FUN14 结构域蛋白 1(FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1)介导的线粒体自噬被证实与线粒体质量控制密切相关,从而影响疾病的发生发展。据报道,FUNDC1 不但与 DCM 的发生有关^[22],同时与铁死亡存在密切联系。Bi 等^[23]发现 FUNDC1 与谷胱甘肽过氧化物酶 4 相互作用,通过线粒体自噬依赖性方式控制肝脏铁死亡和纤维化损伤。另有研究^[24]表明,中性粒细胞胞外陷阱通过损害 FUNDC1 依赖性线粒体自噬来驱动肠道微血管内皮细胞铁死亡。Peng 等^[25]发现 FUNDC1 依赖性线粒体自噬使心肌对百草枯诱导的铁死亡和收缩功能障碍产生抵抗力。同样有研究^[26]表明 FUNDC1 缺失通过长链脂酰辅酶 A 合成酶 4 依赖性调节铁死亡和线粒体完整

性加剧脓毒性心肌病。在代谢相关疾病中,研究^[27]发现 FUNDC1 功能不全通过长链脂酰辅酶 A 合成酶

4 介导的铁死亡使高脂肪饮食摄入诱导的心脏重构和收缩异常敏感。



注:LC3,微管相关蛋白轻链 3;BNIP3,Bcl-2 相互作用蛋白 3;FUNDC1,FUN14 结构域蛋白 1;AMBRA,自噬和 Beclin 1 调节蛋白 1;DISC1,精神分裂症破坏蛋白 1;TOM20,线粒体外膜转位酶 20。

图 3 线粒体自噬过程(本图由 Figdraw 绘制,图片识别码 CTMFDOF-G7G1TYBX7FGD)

3.2 关键分子靶点的筛选与验证

基于 CRISPR-Cas9 高通量筛选技术的研究揭示了多个新型分子靶点在线粒体自噬调控中的关键作用,其中应激诱导蛋白 2 (Sestrin2, SESN2) 作为氧化应激传感器引起广泛的关注。SESN2 在心血管疾病的预防作用不容忽视,Zahid 等^[28] 已经对其进行了综述。研究发现其在糖尿病肾病中同样具有重要作用,Song 等^[29] 发现 SESN2 通过协调 TSP-1/TGF- β 1/Smad3 信号轴治疗糖尿病肾病中的足细胞损伤,同年 Watany 等^[30] 认为 SESN2 介导的抑制自噬可以作为糖尿病肾病生物标志物,同时研究^[31] 发现在糖尿病肾病中,淫羊藿苷能够保护足细胞免受 SESN2 诱导的线粒体自噬。随着研究的深入,Xiao 等^[32] 发现紫菀酮 (Shionone) 通过 SESN2-Nrf2/HO-1 通路抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体,从而抑制肾小球纤维化。

3.3 线粒体自噬与代谢重编程的交互作用

近年研究表明,DCM 中的代谢重编程与线粒体自噬存在密切交互作用。高糖环境通过抑制丙酮酸脱氢酶活性,使心肌细胞依赖脂肪酸氧化供能,导致脂毒性中间产物积累,进而诱导线粒体损伤。研究^[33] 发现左旋肉碱通过 CPT1a/PHB2/PARL 通路增强 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬,从而减轻 DCM 患者的心脏微血管功能障碍。

代谢重编程与线粒体自噬的交互作用在肿瘤领域也引起了广泛的关注。Li 等^[34] 发现 PINK1 介导的线粒体自噬促进氧化磷酸化和氧化还原稳态,以诱导耐药持久性癌细胞。同样聚焦蛋白质 PINK1,研究^[35]

发现 PINK1 通过 p53 激活和减少乙酰辅酶 A 的产生进行代谢重编程,从而抑制结肠肿瘤生长。

在靶向策略方面,基于代谢-自噬轴的双重调控成为研究热点。Boshchenko 等^[36] 综述了胰高血糖素样肽-1 受体激动剂心脏保护作用的受体和信号转导机制,并提出肽类物质可通过线粒体自噬成为保护心脏的药物。最近 Wang 等^[37] 发现 H3 松弛素通过激活 AMPK 通路改善 2 型糖尿病大鼠心肌细胞的线粒体质量控制和细胞凋亡,由此可见线粒体自噬或将成为代谢-自噬轴的双重调控的最新治疗靶点。

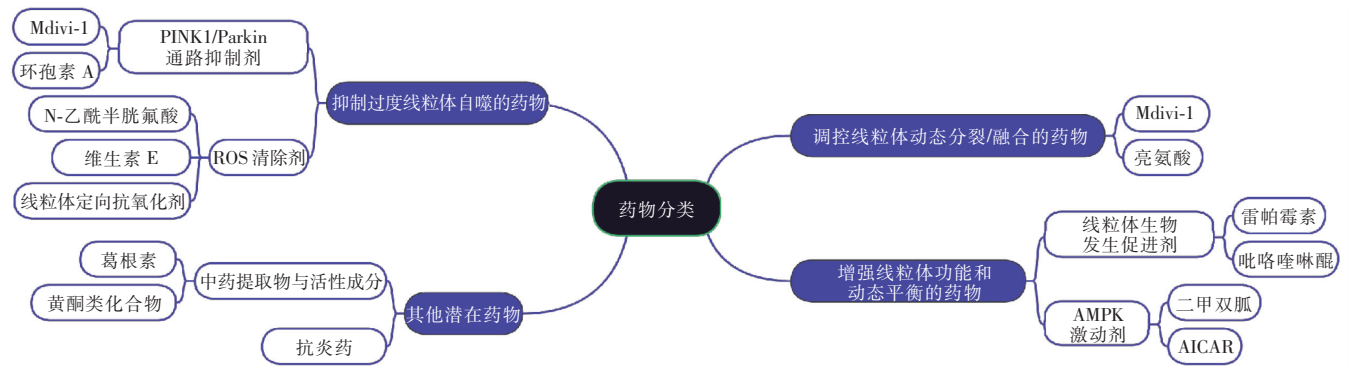
4 临床研究与治疗前景

调节线粒体自噬已成为改善或逆转 DCM 的重要治疗策略。药物干预是其中一个主要方向,研究发现多种药物可以通过激活线粒体自噬改善心功能(图 4)。雷帕霉素作为经典的自噬激活剂,通过抑制 mTOR 通路促进线粒体自噬,研究显示其能够通过减少 DCM 中的线粒体损伤,减轻心肌纤维化^[38]。褪黑素则通过改善线粒体质量控制来减轻 DCM 并降低心肌对缺血-再灌注损伤的易感性,具有心脏保护作用^[39]。此外,常用的降血糖药二甲双胍被发现可以通过 AMPK 通路激活线粒体自噬,改善 DCM 模型中的线粒体功能。Arab 等^[40] 研究表明恩格列净能够靶向 AMPK/mTOR、HMGB1/RAGE 和 Nrf2/HO-1 通路,从而影响线粒体自噬的发生。

基因治疗是另一种潜在的治疗方式,通过靶向调节与线粒体自噬相关的基因,可能提供长期的疗效。例如,PINK1/Parkin 通路在选择性清除受损线粒体中

起关键作用,有报道提示 Parkin 同样参与 DCM 中的铁死亡进程,从而影响心肌功能^[41],因此有效干预这

两个分子可以有效减少 DCM 中的线粒体损伤和心肌细胞凋亡。



注:Mdivi-1,线粒体分裂抑制剂 1;AICAR,5-氨基咪唑-4-羧酰胺-1-β-D-呋喃核糖苷。

图 4 调节线粒体自噬改善 DCM 的药物分类

5 总结与展望

综上所述,线粒体自噬在 DCM 的进程中具有关键作用。线粒体自噬的抑制或异常激活直接导致心肌细胞功能障碍。氧化应激增加和能量代谢紊乱加剧了糖尿病患者的心脏损伤,以 PINK1/Parkin 通路为代表的泛素依赖性途径在其中扮演着重要角色,但非泛素依赖性途径也不容忽视。因此通过调节不同通路介导的线粒体自噬可以有效治疗 DCM,这为临床提供了新的思路。

未来需要更深入地理解线粒体自噬的具体调控机制,进一步探索线粒体自噬与其他细胞应激反应(如氧化应激、内质网应激)的相互作用,同时需要重视线粒体过度自噬或自噬不足所带来的损害。

参考文献

[1] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis[J]. *Am J Cardiol*, 1972, 30(6):595-602.

[2] Nakamura K, Miyoshi T, Yoshida M, et al. Pathophysiology and treatment of diabetic cardiomyopathy and heart failure in patients with diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3587.

[3] Yan M, Li Y, Luo Q, et al. Mitochondrial damage and activation of the cytosolic DNA sensor cGAS-STING pathway lead to cardiac pyroptosis and hypertrophy in diabetic cardiomyopathy mice[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):258.

[4] Frangogiannis NG. Cardiac fibrosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(6):1450-1488.

[5] Atici AE, Crother TR, Noval Rivas M. Mitochondrial quality control in health and cardiovascular diseases[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1290046.

[6] Prandi FR, Evangelista I, Sergi D, et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy: molecular abnormalities and phenotypical variants[J]. *Heart Fail Rev*, 2023, 28(3):597-606.

[7] Lin J, Duan J, Wang Q, et al. Mitochondrial dynamics and mitophagy in cardiometabolic disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:917135.

[8] Jin L, Geng L, Ying L, et al. FGF21-sirtuin 3 axis confers the protective effects of exercise against diabetic cardiomyopathy by governing mitochondrial integrity [J]. *Circulation*, 2022, 146(20):1537-1557.

[9] Huo S, Wang Q, Shi W, et al. ATF3/SPI1/SLC31A1 signaling promotes cuproptosis induced by advanced glycosylation end products in diabetic myocardial injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2):1667.

[10] Ke J, Pan J, Lin H, et al. Diabetic cardiomyopathy: a brief summary on lipid toxicity[J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(2):776-790.

[11] Klionsky DJ, Abeliovich H, Agostinis P, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes [J]. *Autophagy*, 2008, 4(2):151-175.

[12] Lu Y, Li Z, Zhang S, et al. Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation [J]. *Theranostics*, 2023, 13(2):736-766.

[13] Zhang M, Sui W, Xing Y, et al. Angiotensin IV attenuates diabetic cardiomyopathy via suppressing FoxO1-induced excessive autophagy, apoptosis and fibrosis[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18):8624-8639.

[14] Wang N, Zhu P, Huang R, et al. PINK1: the guard of mitochondria[J]. *Life Sci*, 2020, 259:118247.

[15] Wilhelm LP, Zapata-Muñoz J, Villarejo-Zori B, et al. BNIP3L/NIX regulates both mitophagy and pexophagy[J]. *EMBO J*, 2022, 41(24):e111115.

[16] Nguyen-Dien GT, Kozul KL, Cui Y, et al. FBXL4 suppresses mitophagy by restricting the accumulation of NIX and BNIP3 mitophagy receptors[J]. *EMBO J*, 2023, 42(13):e112767.

[17] Sun Y, Zhou S, Guo H, et al. Protective effects of sulforaphane on type 2 diabetes-induced cardiomyopathy via AMPK-mediated activation of lipid metabolic pathways and NRF2 function[J]. *Metabolism*, 2020, 102:154002.

[18] Han YC, Tang SQ, Liu YT, et al. AMPK agonist alleviate renal tubulointerstitial fibrosis via activating mitophagy in high fat and streptozotocin induced diabetic mice[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(10):925.

[19] Drake JC, Wilson RJ, Laker RC, et al. Mitochondria-localized AMPK responds to local energetics and contributes to exercise and energetic stress-induced mitophagy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(37):e2025932118.

[20] Parmar UM, Jalgaonkar MP, Kansara AJ, et al. Emerging links between FOXOs and diabetic complications[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 960:176089.

[21] 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.

[22] Salin Raj P, Nair A, Preetha Rani MR, et al. Ferulic acid attenuates high glucose-induced MAM alterations via PACS2/IP3R2/FUNDC1/VDAC1 pathway activating proapoptotic proteins and ameliorates cardiomyopathy in diabetic rats

- [J]. *Int J Cardiol*, 2023, 372: 101-109.
- [23] Bi Y, Liu S, Qin X, et al. FUNDC1 interacts with GPx4 to govern hepatic ferroptosis and fibrotic injury through a mitophagy-dependent manner[J]. *J Adv Res*, 2024, 55: 45-60.
- [24] Chu C, Wang X, Yang C, et al. Neutrophil extracellular traps drive intestinal microvascular endothelial ferroptosis by impairing Fundc1-dependent mitophagy[J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102906.
- [25] Peng H, Fu S, Wang S, et al. Ablation of FUNDC1-dependent mitophagy renders myocardium resistant to paraquat-induced ferroptosis and contractile dysfunction[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(9): 166448.
- [26] Li FJ, Hu H, Wu L, et al. Ablation of mitophagy receptor FUNDC1 accentuates septic cardiomyopathy through ACSL4-dependent regulation of ferroptosis and mitochondrial integrity[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 225: 75-86.
- [27] Pei Z, Liu Y, Liu S, et al. FUNDC1 insufficiency sensitizes high fat diet intake-induced cardiac remodeling and contractile anomaly through ACSL4-mediated ferroptosis[J]. *Metabolism*, 2021, 122: 154840.
- [28] Zahid MA, Abdelsalam SS, Raiq H, et al. Sestrin2 as a protective shield against cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4880.
- [29] Song S, Shi C, Bian Y, et al. Sestrin2 remedies podocyte injury via orchestrating TSP-1/TGF- β 1/Smad3 axis in diabetic kidney disease[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 663.
- [30] Watany MM, El-Horany HE, Elhosary MM, et al. Clinical application of RUBCN/SESN2 mediated inhibition of autophagy as biomarkers of diabetic kidney disease[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 147.
- [31] Ding X, Zhao H, Qiao C. Icarin protects podocytes from NLRP3 activation by Sesn2-induced mitophagy through the Keap1-Nrf2/HO-1 axis in diabetic nephropathy[J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 154005.
- [32] Xiao T, Zhao H, Wang Y, et al. Shionone inhibits glomerular fibrosis by suppressing NLRP3 related inflammasome through SESN2-NRF2/HO-1 pathway[J]. *Diabetes Metab J*, 2025, 49(1): 34-48.
- [33] Li S, Liu M, Chen J, et al. L-carnitine alleviates cardiac microvascular dysfunction in diabetic cardiomyopathy by enhancing PINK1-Parkin-dependent mitophagy through the CPT1a-PHB2-PARL pathways[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2023, 238(3): e13975.
- [34] Li Y, Chen H, Xie X, et al. PINK1-mediated mitophagy promotes oxidative phosphorylation and redox homeostasis to induce drug-tolerant persister cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(3): 398-413.
- [35] Yin K, Lee J, Liu Z, et al. Mitophagy protein PINK1 suppresses colon tumor growth by metabolic reprogramming via p53 activation and reducing acetyl-CoA production[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(8): 2421-2435.
- [36] Boshchenko AA, Maslov LN, Mukhomedzyanov AV, et al. Peptides are cardioprotective drugs of the future: the receptor and signaling mechanisms of the cardioprotective effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4900.
- [37] Wang J, Yang K, Liu C, et al. H3 relaxin ameliorates mitochondrial quality control and apoptosis in cardiomyocytes of type 2 diabetic rats via activation of the AMPK pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 144: 113664.
- [38] Tan X, Chen YF, Zou SY, et al. ALDH2 attenuates ischemia and reperfusion injury through regulation of mitochondrial fusion and fission by PI3K/AKT/mTOR pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 195: 219-230.
- [39] Yu LM, Dong X, Xue XD, et al. Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy and reduces myocardial vulnerability to ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial quality control; role of SIRT6[J]. *J Pineal Res*, 2021, 70(1): e12698.
- [40] Arab HH, Al-Shorbagy MY, Saad MA. Activation of autophagy and suppression of apoptosis by dapagliflozin attenuates experimental inflammatory bowel disease in rats; targeting AMPK/mTOR, HMGB1/RAGE and Nrf2/HO-1 pathways[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 335: 109368.
- [41] Chen Z, Li S, Liu M, et al. Nicorandil alleviates cardiac microvascular ferroptosis in diabetic cardiomyopathy; role of the mitochondria-localized AMPK-Parkin-ACSL4 signaling pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 200: 107057.

收稿日期: 2025-03-06

(上接第 715 页)

- [29] Dhakal B, Shiwakoti S, Park EY, et al. SGLT2 inhibition ameliorates nano plastics-induced premature endothelial senescence and dysfunction[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 6256.
- [30] Zhou Y, Wu Q, Li Y, et al. Low-dose of polystyrene microplastics induce cardiotoxicity in mice and human-originated cardiac organoids[J]. *Environ Int*, 2023, 179: 108171.
- [31] Wei J, Wang X, Liu Q, et al. The impact of polystyrene microplastics on cardiomyocytes pyroptosis through NLRP3/Caspase-1 signaling pathway and oxidative stress in Wistar rats[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(5): 935-944.
- [32] Bojic S, Falco MM, Stojkovic P, et al. Platform to study intracellular polystyrene nanoplastic pollution and clinical outcomes[J]. *Stem Cells*, 2020, 38(10): 1321-1325.
- [33] Zhang M, Shi J, Zhu Y, et al. Polystyrene nanoplastics induce vascular stenosis via regulation of the PIWI-interacting RNA expression profile[J]. *Environ Pollut*, 2024, 345: 123441.
- [34] Agathokleous E. The hormetic response of heart rate of fish embryos to contaminants—Implications for research and policy[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 815: 152911.
- [35] Zhang Q, Ma W, Zhu J. Combined toxicities of di-butyl phthalate and polyethylene terephthalate to zebrafish embryos[J]. *Toxics*, 2023, 11(5): 469.
- [36] Roshanzadeh A, Oyunbaatar NE, Ganjbakhsh SE, et al. Exposure to nanoplastics impairs collective contractility of neonatal cardiomyocytes under electrical synchronization[J]. *Biomaterials*, 2021, 278: 121175.
- [37] Han SW, Choi J, Ryu KY. Recent progress and future directions of the research on nanoplastic-induced neurotoxicity[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(2): 331-335.
- [38] Persiani E, Cecchetti A, Ceccherini E, et al. Microplastics: a matter of the heart (and vascular system)[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 264.
- [39] Huang H, Wei F, Qiu S, et al. Polystyrene microplastics trigger adiposity in mice by remodeling gut microbiota and boosting fatty acid synthesis[J]. *Sci Total Environ*, 2023, 890: 164297.

收稿日期: 2024-11-14