

# 心脏缺血再灌注损伤与线粒体质量控制

黄琪惠<sup>1,2</sup> 华天凤<sup>1,2</sup> 杨旻<sup>1,2Δ</sup>

**[摘要]** 心脏缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤是心脏疾病中常见并发症,其发生机制复杂且尚未完全阐明。线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)是维持心肌细胞正常功能和适应能力的关键过程。MQC系统参与调节线粒体生物合成、线粒体动力学以及自噬环节,保护心肌细胞免受I/R损伤的影响。目前,MQC成为心脏I/R损伤的新型靶向治疗策略。本文通过概述MQC与心脏I/R损伤之间的联系及近期研究机制进展,旨在提供新的思路和研究方向,为心脏疾病的治疗和预防提供理论依据。

**[关键词]** 心脏缺血再灌注损伤;线粒体质量控制;线粒体动力学;线粒体自噬

**DOI:**10.13201/j.issn.1009-5918.2023.09.001

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A

## Cardiac ischemia-reperfusion injury and mitochondrial quality control

HUANG Qihui<sup>1,2</sup> HUA Tianfeng<sup>1,2</sup> YANG Min<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>Second Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230601, China; <sup>2</sup>Cardiopulmonary Resuscitation and Critical Care Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University)

Corresponding author: YANG Min, E-mail: yangmin@ahmu.edu.cn

**Abstract** Cardiac ischemia-reperfusion(I/R) injury is a prevalent complication of cardiac diseases, mechanism of which remains intricate and incompletely understood. Mitochondrial quality control(MQC) is a key process in maintaining the normal function and adaptability of cardiomyocytes. The MQC system orchestrates mitochondrial biosynthesis, dynamics, and autophagy, affording protection against I/R injury. At present, MQC has become a new targeted treatment strategy for cardiac I/R injury. By summarizing the relationship between MQC and cardiac I/R injury and the recent research mechanism, this paper aims to provide new ideas and research directions, and provide theoretical basis for the treatment and prevention of heart diseases.

**Key words** myocardial ischemia-reperfusion injury; mitochondrial quality control; mitochondrial dynamics; mitochondrial autophagy

心脏缺血再灌注(ischemia-reperfusion, I/R)损伤是心肌梗死、心脏手术和心肺复苏等常见疾病过程的重要病理生理基础,其发生机制涉及多个复杂的细胞和分子事件,可导致再灌注心律失常、心肌舒缩功能障碍和死亡。已往明确提出活性氧(reactive oxygen species, ROS)类过量、钙超载、氧化应激和线粒体功能障碍等几种损伤后的病理改变,其中线粒体被认为是心肌I/R损伤关键的触发和挽回因素<sup>[1]</sup>。心肌缺血期间,线粒体是首要受损的细胞器,呼吸链功能受损产生大量的ROS,引发细胞膜脂质过氧化、蛋白质氧化和DNA损伤等,进而导致心肌细胞结构和功能异常<sup>[2-3]</sup>。尽管介入治疗或溶栓药物来恢复血流(再灌注)至关重要,但线粒体被暴露于高氧化应激环境下,对再灌注期间

ROS非常敏感,可加剧组织损伤。此外,再灌注还会导致胞内钙离子浓度的剧烈增加,引发线粒体内钙离子平衡紊乱,影响线粒体功能。愈多研究人员证实线粒体功能障碍与心肌I/R损伤密不可分,早期拯救线粒体质量平衡对于挽回损伤后心功能至关重要<sup>[4-5]</sup>。线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)是心肌细胞应对异常环境下的适应性调节过程,MQC包含一系列细胞机制,包括线粒体生物合成、线粒体动力学、线粒体自噬质量调控过程。本研究旨在概述MQC与心肌I/R损伤之间的联系及机制进展。

### 1 线粒体生物合成与心脏I/R损伤

线粒体自身平衡常依赖于两个相反生物过程的精细协调,其中之一是线粒体生物合成,另一个是通过自噬清除受损或老化线粒体。心脏作为高能需求的器官,在很大程度上依赖于线粒体生物合成所产生的能量。研究表明,线粒体生物合成的异常与线粒体功能受损和心肌细胞死亡有关。异常

<sup>1</sup>安徽医科大学第二附属医院重症医学二科(合肥,230601)

<sup>2</sup>安徽医科大学第二附属医院心肺复苏与危重病实验室

<sup>Δ</sup>审校者

通信作者:杨旻, E-mail: yangmin@ahmu.edu.cn

的线粒体生物合成导致线粒体 DNA 损伤、蛋白质合成异常以及线粒体膜电位的丧失等,这些变化加剧了心肌 I/R 损伤的严重程度<sup>[6]</sup>。在促进生物合成过程中,线粒体核基因的调控是一个至关重要的环节。核呼吸因子(nuclear respiratory factors, NRF)、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子  $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )等因子在线粒体生物合成中起着关键作用。PGC-1 $\alpha$  能够招募核编码基因的其他转录因子,如 ATP 合酶等,协同增强转录因子与线粒体 DNA 结合能力,从而促进线粒体基因的转录和表达。同时,PGC-1 $\alpha$  也与 NRF 等其他因子结合,诱导线粒体生物发生并调节能量代谢的过程<sup>[7-8]</sup>。在小鼠心脏 I/R 损伤后,组学研究发现其代谢产物 15-HpETE 促进了 PGC-1 $\alpha$  与泛素连接酶环指蛋白 34 的结合,导致其泛素化依赖性降解,从而使线粒体生物合成减弱,并导致线粒体形态异常<sup>[9]</sup>。近期的研究集中在一些药物和化合物,如褪黑激素、二甲双胍、人参皂苷和组蛋白脱乙酰酶抑制剂上,研究证实它们通过调节 PGC-1 $\alpha$  等通路来促进线粒体生物发生,组装新线粒体的脂质/蛋白质分子,并减少细胞凋亡以保护心肌<sup>[8,10-12]</sup>。因此,激活线粒体生物合成,诱导线粒体 DNA 复制,以维持细胞能量代谢,是减轻心肌 I/R 损伤程度的有效策略。未来的研究应继续探索线粒体生物合成的正向调节作用和机制,为心脏疾病开发新的治疗策略提供重要线索。

## 2 线粒体动力学与心脏 I/R 损伤

线粒体动力学包括线粒体裂变和融合过程,是线粒体重塑和循环的基础。线粒体是高度动态细胞器,在 I/R 过程中,失能的线粒体会迅速分裂为成极化和去极化的子线粒体,其中受损的子线粒体通过线粒体自噬被消除。线粒体融合将成极化线粒体与健康的线粒体相互融合,有助于恢复可逆损伤线粒体的功能<sup>[13]</sup>。裂变和融合能及时阻止失能线粒体的损伤,最大程度发挥线粒体利用效能。

### 2.1 线粒体裂变与心脏 I/R 损伤

线粒体裂变是通过动态演变调节线粒体数量和形态,从而影响线粒体功能的过程。当分裂信号激活响应急性心肌 I/R 时,最关键的动力学蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1)通过翻译修饰后定位在线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)上,与裂变蛋白 1(fission protein 1, Fis1)、动态蛋白(mitochondrial dynamics proteins of 49 kDa/51kDa, MiD49/51)和裂变因子(mitochondrial fission factor, Mff)形成复合物,收缩和切割线粒体的特定接触位点,终止膜断裂过程<sup>[14]</sup>。在心脏 I/R 早期阶段,线粒体分裂被激活以适应细胞应激,随即线粒体分裂成小球状或短棒状的碎片,进而导致 ATP 合成丧失、乳酸和 ROS 生成增加以及氧化损伤,最终导致细胞死亡。相反地,通

过阻断线粒体分裂机制,促使线粒体融合,可以减少在不同的 I/R 模型中线粒体通透性转换孔的开放和细胞死亡敏感性,从而保护心肌细胞免受 I/R 损伤<sup>[15]</sup>。早期研究表明,在心肌缺血前,通过使用 Mdivi-1(Drp1 抑制剂)进行预防给药可以显著抑制 Drp1 易位到线粒体,降低血清心肌肌钙蛋白 I 水平和乳酸脱氢酶活性,成为保护心脏免受 I/R 损伤的策略<sup>[16]</sup>。近期研究发现,线粒体裂变影响多种心脏保护途径,并涉及不同信号通路之间的正反馈或负反馈信号,例如 PI3K、AMPK 途径等<sup>[17-18]</sup>。多种分子蛋白在体内外水平以药物或非药物的形式干预调控裂变,已被证实有益(表 1)。在大鼠心脏 I/R 离体模型中,发现艾塞那肽预处理改善心脏功能,明显减轻模型中线粒体形态改变,并保留缺血后左心室功能<sup>[19]</sup>。恩格列净可通过消除 Fis1 蛋白磷酸化效能来抑制线粒体裂变,改善氧化应激、保护心肌 I/R 损伤后的微血管功能<sup>[20]</sup>。此外,基因敲除或 siRNA 诱导 MiD51 动态蛋白可以抑制线粒体氧化应激,减轻心肌损伤<sup>[21]</sup>。因此,寻找新的药物调控线粒体裂变事件可发挥有效的心肌保护效能。

表 1 线粒体裂变的调控分子在心脏 I/R 中作用

因子	调节分子机制	裂变作用	I/R 作用
DUSP1 ↓ <sup>[22]</sup>	JNK/Mff ↑	裂变 ↑	I/R ↓
PGAM5 ↑ <sup>[23]</sup>	Drp <sup>S637</sup> 去磷酸化 ↑	裂变 ↑	I/R ↓
KLF4 ↓ <sup>[24]</sup>	ROCK1/Drp1/ROS ↑	裂变 ↑	I/R ↑
Sirt1 ↓ <sup>[25]</sup>	Akt ↓/Drp1 ↑, ROS ↑	裂变 ↑	I/R ↑
ZFP36L2 ↓ <sup>[26]</sup>	LncRNA PVT1 ↓	裂变 ↑	I/R ↓
BI1 ↑ <sup>[27]</sup>	Syk/Nox2/Drp1 ↓	裂变 ↓	I/R ↓
Hydralazine ↑ <sup>[28]</sup>	Drp1 GTPase ↓	裂变 ↓	I/R ↓

### 2.2 线粒体融合与心脏 I/R 损伤

线粒体融合机制的提出是基于线粒体融合蛋白(mitochondrial fusion proteins, Mfns)的拓扑结构,由不同的 GTP 酶膜融合蛋白介导实现。Mfns 插入 OMM 中通过 N 末端含有 GTP 酶和 HR1 结构域,以及 C 端 HR2 结构域,使 Mfns 间相互配对形成蛋白质复合物,从而连接两个线粒体膜。最新进展提出人类 Mfns 中只有一个跨膜结构域,但具体作用机制仍在研究中<sup>[29]</sup>。线粒体蛋白(optic atrophy 1, Opa1)介导 IMM 融合,参与嵴形态发生、氧化磷酸化和线粒体 DNA 稳定性的调节。研究发现,在心肌 I/R 损伤中,内膜蛋白酶 OMA1 和 S-Opa1 的活化导致 L-Opa1 过度切割,进而引发细胞凋亡<sup>[30]</sup>。靶向融合蛋白可能保护心脏免受 I/R 急性损害,盐酸青霉素预处理可上调 Mfns 表达,通过调节线粒体动力学平衡来缓解心肌细胞的凋亡率<sup>[31]</sup>。有趣的是,尽管 Mfn1、2 功能相似,但在心脏 I/R 损伤中对心肌细胞的影响却不同。Mfn1 缺

失对心脏功能的影响较小,而 Mfn2 缺陷会导致广泛的线粒体损伤。在心肌细胞缺氧/复氧(hypoxic/reoxygenation, H/R)损伤模型中,沉默 Mfn2 使心肌细胞对凋亡更敏感,但尚未观察到类似的功能在 Mfn1 中。Mfn1 在心脏功能中与 Mfn2 差异化表达,仍需要更多研究来验证。线粒体融合机制与组学研究关系有限,在小鼠和临床患者最新研究中表明,心肌缺血早期的代谢物黄嘌呤的水平显著升高<sup>[32]</sup>。组学研究及动物实验揭示尿酸 3-单加氧酶(kynurenine 3-monooxygenase, KMO)抑制后 Drp1 的表达降低,Mfn2 和 L-OPA1/S-OPA1 的表达明显增加,提示 KMO 抑制阻止了线粒体过度裂变,促进了线粒体融合,并改善了心肌损伤。人参皂苷 Rb3 被筛选为 KMO 的新型抑制剂,对心肌缺血表现良好的治疗效果。综上所述,线粒体融合与心脏保护和细胞存活在心肌 I/R 损伤中密切相关,为心脏保护策略和治疗心肌 I/R 损伤提供了新的思路和目标。然而,对线粒体融合的分子机制和临床应用潜力仍需进一步的研究。

### 3 线粒体自噬与心脏 I/R 损伤

自噬是一种自然的细胞过程,细胞应对代谢和环境应激作出一种适应性策略,维持线粒体质量和细胞代谢平衡。生理情况下,基础线粒体自噬一直存在。病理情况下,线粒体功能障碍被认为是组织损伤和细胞死亡的前兆,线粒体自噬作为细胞对抗各种压力的关键机制之一,对维持健康的线粒体网络尤为重要。目前,线粒体自噬主要通过以下 4 种途径进行调节,线粒体自噬相关途径交互作用复杂,在维持 MQC 中具有重要意义。

#### 3.1 PINK1-Parkin 途径与心脏 I/R 损伤

线粒体自噬质量控制的首要事件是区分受损线粒体与健康线粒体。其区别在于受损线粒体的线粒体膜去极化后,PTEN 诱导的假定激酶 1(PINK1)蓄积。在健康线粒体中,线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)中的菱形样蛋白 PARL 借助其特定的跨膜结构域裂解加工 PINK1,释放到细胞质后随即被蛋白酶体依赖型通路去除。心肌 I/R 损伤中,ROS 攻击脂膜结构,导致线粒体膜电位去极化,PARL 抑制 IMM 插入和 PINK1 的后续加工,导致 PINK1 蓄积并促使 Parkin 募集到线粒体表面。Parkin 募集后,介导线粒体底物如 Mfns 和 VDAC1 通道蛋白等进行泛素化,从而诱导线粒体自噬。以上泛素化底物可募集特定自噬相关受体(如 P62、FUNDC1)聚合,结合线粒体自噬轻链蛋白(light chain 3, LC3)到自噬-溶酶体内降解<sup>[33]</sup>。急性 I/R 损伤中,细胞触发清除程序首先会促进线粒体自噬,为构建更多溶酶体以确保降解自噬体的能力。适度增强线粒体自噬能力已成为 I/R 损伤有希望的治疗靶点,但这种有益结果并非均来源于上调自噬。近年来,关于上调或下调自噬水平更利于保护心肌功能仍存在悖论。

例如, Ma 等发现心肌缺血期间 ALDH2 活化 AMPK 促进自噬,而再灌注期间伴随 Akt/mTOR 活化抑制自噬过度发生<sup>[5,34]</sup>,以免加剧心肌损伤。动物模型、不同刺激方式等可能是导致线粒体自噬差异化的原因。I/R 期间伴随线粒体自噬发生是一个不断变化的过程,因而在某一静态时间点去评估自噬状态是难以定性的。

#### 3.2 BNIP3/NIX 途径与心脏 I/R 损伤

BNIP3 和 NIX 是 Bcl-2 家族成员蛋白质,最初认为 BNIP3 是促凋亡蛋白,而后发现 BNIP3 通过 LIR 基序直接与 LC3 相互作用,引起线粒体去极化和自噬,被定义为线粒体自噬调节蛋白。NIX 与 BNIP3 有 56% 的序列同源性,这有助于解释它们在调节线粒体自噬方面具有相似的功能<sup>[35-36]</sup>。在线粒体外膜上,BNIP3 和 NIX 蛋白几乎检测不到。但心肌缺血时,它们可通过缺氧诱导因子 HIF-1 $\alpha$  介导的转录上调,促进自噬发生,降低心肌酶活性,抑制凋亡以减轻 I/R 损伤<sup>[37]</sup>。BNIP3 被认为是在自噬和细胞凋亡中串联的中心蛋白,这也决定了 BNIP3 和 NIX 在调节线粒体自噬过程中的表现差异。除了 BNIP3 其 N 端的 LIR 序列可直接识别 LC3 诱导自噬外,BNIP3 还通过 BH3 结构域调控自噬的核心蛋白 Beclin-1 竞争性地与抗凋亡蛋白 Bcl-2 结合,进而诱导 Beclin-1 的大量释放,激活线粒体自噬的发生。而 NIX 则侧重于通过其 BH3 结构域与 Beclin-1 结合来介导线粒体自噬<sup>[38]</sup>。此外,心肌细胞中 Drp1 介导的线粒体裂变也是 BNIP3 触发自噬的直接调节因子,Drp1 与 BNIP3 的相互作用诱导 Parkin 易位至线粒体,促进自噬增加。Kubli 等<sup>[39]</sup>发现再灌注阶段,BNIP3 可作为线粒体氧化还原传感器,ROS 诱导 BNIP3/NIX 激活自噬启动,改善心肌损伤。较少有研究单向突出 NIX 在线粒体自噬中的作用,但最新研究成果发现,在对线粒体 DNA 缺失综合征相关的泛素连接酶 FBXL4 突变体的分析中揭示了 NIX,而不是 BNIP3,作为基础线粒体自噬主要调节因子的新机制。在 FBXL4 敲除细胞中,依赖于 NIX 的增高促进线粒体自噬,NIX 与 FBXL4 之间的相互作用对于线粒体自噬控制至关重要<sup>[40]</sup>。这也为心脏疾病的治疗提供了不同思路和策略,但仍需深入研究。

#### 3.3 FUNDC1 途径与心脏 I/R 损伤

FUNDC1 是一种跨膜蛋白,它含有 LIR 结合区域和内在酰化域,分别与自噬体膜表面 LC3 蛋白和线粒体膜相互作用。在线粒体应激早期,FUNDC1 依赖性线粒体自噬被激活,但在应激信号严重且持续时,自噬可被抗凋亡信号所拮抗。FUNDC1 也可与 Drp1 和 Opa1 相互作用以协调线粒体自噬。在 I/R 刺激下 FUNDC1 去磷酸化促进与 Opa1 解离,诱导 Drp1 募集结合,调节线粒体裂变和自噬而保护心肌<sup>[41]</sup>。线粒体展开蛋白反应(UPRmt)是心肌细胞的保护因子,可通过上调线

粒体定位抗氧化酶和动态控制线粒体蛋白的出入而影响线粒体能量代谢。FUNDC1 介导的线粒体自噬可触发 UPRmt 的激活促进 I/R 损伤中心肌细胞的存活<sup>[42]</sup>。

### 3.4 心磷脂途径与心脏 I/R 损伤

心磷脂(cardiolipin,CL)是能量传递膜的标志性磷脂,CL可直接结合 LC3 介导线粒体自噬,线粒体应激及去极化信号使 CL 从 IMM 迁移到 OMM,CL 与 LC3 的特定位点结合有助于识别受损的线粒体,启动自噬体形成。事实上,Drp1 参与线粒体裂变在很大程度上取决于其与 CL 相互作用的能力,Drp1 和 CL 协同作用在促进膜重塑和裂变起关键作用。此外,CL 酰基链的长度和饱和度也会影响线粒体融合<sup>[43]</sup>。在肽 SS-31 处理的心肺复苏模型中,通过特异性保护心磷脂,改善线粒体功能,即使大鼠在长时间心跳停止后,复苏存活率仍明显提高<sup>[44]</sup>。因此,靶向心磷脂途径可成为有希望的治疗策略之一。

### 4 展望与挑战

MQC 与心脏 I/R 损伤之间的联系是当前心血管研究领域的一个重要课题。我们需要进一步探索与 MQC 相关的新蛋白质分子、修饰和相互作用网络,以及它们在心脏 I/R 损伤中的功能和调控机制。此外,还需深入研究线粒体动力学、心脏能量代谢、氧化应激和血管功能等对此过程的影响。寻求线粒体相关新型药物在心脏 I/R 损伤病理过程中的靶向干预是未来的发展趋势之一。然而,我们还面临着各种挑战,需要发展更精确、高效的技术手段,如单细胞分析,蛋白质组学和代谢组学等组学领域的发展应用,以便更好研究 MQC 的分子机制和功能。在临床转化方面,仍需解决药物的安全性和有效性评估、治疗策略的优化和个体化等问题,以期将研究成果更好地应用于临床治疗中。

### 5 总结

心脏 I/R 损伤后伴随着线粒体内环境一系列的稳态失衡,线粒体不仅是疾病过程中掌控细胞命运的关键调控因子,也是 I/R 损伤中潜在治疗靶点。本文仅探讨了 MQC 在心脏 I/R 中的作用及相关机制,尤其是线粒体自噬调控通路。进一步挖掘线粒体动力学、线粒体自噬在心脏 I/R 中不同时期的表达阈值和交互作用是未来亟待解决的问题。深入理解 MQC 与心肌 I/R 损伤之间的关系,将为发展心脏保护和修复的新治疗策略提供重要的理论和实践基础。通过进一步研究来开发新的干预手段,为心脏疾病的治疗提供新的突破。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] Panconesi R, Widmer J, Carvalho MF, et al. Mitochondria and ischemia reperfusion injury [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2022, 27(5): 434-445.  
 [2] 黄兰松, 刘燕, 黄照河. 细胞焦亡及其在心肌缺血再灌

注损伤中作用机制[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(2): 182-186.  
 [3] 田野. 活性氧在急性心肌梗死心肌再灌注损伤中的作用和机制[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(7): 611-614.  
 [4] Wang J, Zhou H. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(10): 1866-1879.  
 [5] 叶璐, 吕菁君, 魏捷, 等. C57BL/6 小鼠心肺复苏后心肌细胞线粒体自噬及细胞凋亡的相互作用与调节机制的研究[J]. *临床急诊杂志*, 2016, 17(1): 16-21.  
 [6] Murphy MP, Hartley RC. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 865-886.  
 [7] Popov LD. Mitochondrial biogenesis: An update [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4892-4899.  
 [8] Qi X, Wang J. Melatonin improves mitochondrial biogenesis through the AMPK/PGC1 $\alpha$  pathway to attenuate ischemia/reperfusion-induced myocardial damage [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(8): 7299-7312.  
 [9] Cai W, Liu L, Shi X, et al. Alox15/15-HpETE Aggravates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Cardiomyocyte Ferroptosis [J]. *Circulation*, 2023, 147(19): 1444-1460.  
 [10] Wan S, Cui Z, Wu L, et al. Ginsenoside Rd promotes omentin secretion in adipose through TBK1-AMPK to improve mitochondrial biogenesis via WNT5A/Ca<sup>2+</sup> pathways in heart failure [J]. *Redox Biol*, 2023, 60: 102610.  
 [11] Yang J, He J, Ismail M, et al. HDAC inhibition induces autophagy and mitochondrial biogenesis to maintain mitochondrial homeostasis during cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 130: 36-48.  
 [12] 聂俊刚, 塔娜, 刘莉娟, 等. PGC1 $\alpha$  对心肌缺血再灌注损伤的作用及其机制[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(10): 1155-1163.  
 [13] Zhang J, Ney P A. Reticulocyte mitophagy: monitoring mitochondrial clearance in a mammalian model [J]. *Autophagy*, 2010, 6(3): 405-408.  
 [14] Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, et al. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms [J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(3): 341-360.  
 [15] Wu J, Chen H, Qin J, et al. Baicalin Improves Cardiac Outcome and Survival by Suppressing Drp1-Mediated Mitochondrial Fission after Cardiac Arrest-Induced Myocardial Damage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8865762.  
 [16] Ong S-B, Subrayan S, Lim S Y, et al. Inhibiting mitochondrial fission protects the heart against ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2010, 121(18): 2012-2022.  
 [17] Du J, Li H, Song J, et al. AMPK Activation Alleviates Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Regulating Drp1-Mediated Mitochondrial Dynamics [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 862204.

- [18] Li L, Li J, Wang Q, et al. Shenmai Injection Protects Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity via Maintaining Mitochondrial Homeostasis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 815.
- [19] Lee KH, Ha SJ, Woo JS, et al. Exenatide Prevents Morphological and Structural Changes of Mitochondria Following Ischaemia-Reperfusion Injury [J]. *Heart Lung Circ*, 2017, 26(5): 519-523.
- [20] Cai C, Guo Z, Chang X, et al. Empagliflozin attenuates cardiac microvascular ischemia/reperfusion through activating the AMPK $\alpha$ 1/ULK1/FUNDC1/mitophagy pathway [J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102288.
- [21] Gao T, Shi R, Liu Z, et al. Ischemia/reperfusion-induced MiD51 upregulation recruits Drp1 to mitochondria and contributes to myocardial injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 665: 78-87.
- [22] Jin Q, Li R, Hu N, et al. DUSP1 alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by suppressing the Mff-required mitochondrial fission and Bnip3-related mitophagy via the JNK pathways [J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 576-587.
- [23] Zhu H, Tan Y, Du W, et al. Phosphoglycerate mutase 5 exacerbates cardiac ischemia-reperfusion injury through disrupting mitochondrial quality control [J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101777.
- [24] Li Y, Xiong Z, Jiang Y, et al. Klf4 deficiency exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury in mice via enhancing ROCK1/DRP1 pathway-dependent mitochondrial fission [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2023, 174: 115-132.
- [25] Tao A, Xu X, Kvietyts P, et al. Experimental diabetes mellitus exacerbates ischemia/reperfusion-induced myocardial injury by promoting mitochondrial fission: Role of down-regulation of myocardial Sirt1 and subsequent Akt/Drp1 interaction [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 105: 94-103.
- [26] Wu F, Huang W, Tan Q, et al. ZFP36 L2 regulates myocardial ischemia/reperfusion injury and attenuates mitochondrial fusion and fission by LncRNA PVT1 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 614.
- [27] Zhou H, Shi C, Hu S, et al. BII is associated with microvascular protection in cardiac ischemia reperfusion injury via repressing Syk-Nox2-Drp1-mitochondrial fission pathways [J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(3): 599-615.
- [28] Kalkhoran SB, Kriston-Vizi J, Hernandez-Resendiz S, et al. Hydralazine protects the heart against acute ischemia/reperfusion injury by inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(1): 282-294.
- [29] 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.
- [30] Rodríguez-Graciani KM, Chapa-Dubocq XR, MacMillan-Crow LA, et al. Association Between L-OPA1 Cleavage and Cardiac Dysfunction During Ischemia-Reperfusion Injury in Rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2020, 54(6): 1101-1114.
- [31] Yang Y, Zhao L, Ma J. Penethylidine hydrochloride preconditioning provides cardiac protection in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion injury via the mechanism of mitochondrial dynamics mechanism [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 813: 130-139.
- [32] Lai Q, Wu L, Dong S, et al. Inhibition of KMO Ameliorates Myocardial Ischemia Injury via Maintaining Mitochondrial Fusion and Fission Balance [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(10): 3077-3098.
- [33] Geisler S, Holmström KM, Skujat D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2): 119-131.
- [34] Ji W, Wei S, Hao P, et al. Aldehyde Dehydrogenase 2 Has Cardioprotective Effects on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury via Suppressing Mitophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 101.
- [35] Daido S, Kanzawa T, Yamamoto A, et al. Pivotal role of the cell death factor BNIP3 in ceramide-induced autophagic cell death in malignant glioma cells [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(12): 4286-4293.
- [36] Liu K, Zhao Q, Sun H, et al. BNIP3 (BCL2 interacting protein 3) regulates pluripotency by modulating mitochondrial homeostasis via mitophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 334.
- [37] Zhang Y, Liu D, Hu H, et al. HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 signaling pathway-induced-autophagy plays protective role during myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109464.
- [38] Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(9): 1013-1022.
- [39] Kubli DA, Quinsay MN, Huang C, et al. Bnip3 functions as a mitochondrial sensor of oxidative stress during myocardial ischemia and reperfusion [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 295(5): 2025-2031.
- [40] Elcocks H, Brazel AJ, McCarron KR, et al. FBXL4 ubiquitin ligase deficiency promotes mitophagy by elevating NIX levels [J]. *EMBO J*, 2023, 42(13): e112799.
- [41] Yang M, Linn BS, Zhang Y, et al. Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(9): 2293-2302.
- [42] Ji H, Wang J, Muid D, et al. FUNDC1 activates the mitochondrial unfolded protein response to preserve mitochondrial quality control in cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Cell Signal*, 2022, 92: 110249.
- [43] Ban T, Ishihara T, Kohno H, et al. Molecular basis of selective mitochondrial fusion by heterotypic action between OPA1 and cardiolipin [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(7): 856-863.
- [44] Zhang W, Tam J, Shinozaki K, et al. Increased Survival Time With SS-31 After Prolonged Cardiac Arrest in Rats [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(3): 505-508.