

· 综述 ·

中药通过线粒体自噬保护缺血心肌的研究进展

赵雨薇^{1,2}, 付建华^{1*}, 李磊¹, 李玲美^{1,2}, 辛高杰¹, 郑秋生², 刘建勋^{1*}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 滨州医学院, 山东烟台 264033)

[摘要] 缺血性心脏病是全球死亡率最高的疾病之一,人们迫切需要新的治疗方法和预防手段。一般情况下,心肌细胞依赖于线粒体氧化磷酸化所产生的三磷酸腺苷(ATP)来维持其舒缩功能和离子泵功能。细胞自噬是一种广泛存在于真核细胞内的程序性降解机制,是机体组织的一种自我防御机制和自我修复过程,也是细胞凋亡的一种方式,是维持人体细胞能量平衡的一种基本现象。线粒体自噬是细胞选择性自噬的一种,是受损线粒体利用自噬机制选择性清除受损的蛋白质和细胞器来维持细胞内环境稳定。线粒体自噬对于维持心肌细胞的稳态非常重要。随着现代生物学研究的深入,越来越多的中药或其提取物被证实可以通过自噬或者调节线粒体的功能来改善缺血/再灌注后的心肌细胞损伤。这更加启发着中医药工作者以线粒体为靶向寻找有效的治疗措施。基于以上背景,本文就线粒体自噬在缺血性心脏病中的作用以及中医药在该领域的干预研究进行综述。

[关键词] 缺血性心脏病; 线粒体; 自噬; 中医药

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)06-0210-08

[doi] 10.13422/j.cnki.sjfx.20190605

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20181204.1054.014.html>

[网络出版时间] 2018-12-05 15:19

Protective Effect of Traditional Chinese Medicine on Ischemic Myocardium by Mitochondrial Autophagy

ZHAO Yu-wei^{1,2}, FU Jian-hua^{1*}, LI Lei¹, LI Ling-mei^{1,2}, XIN Gao-jie¹,

ZHENG Qiu-sheng², LIU Jian-xun^{1*}

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. Binzhou Medical University, Yantai 264033, China)

[Abstract] Ischemic heart disease is one of the most deadly diseases in the world, and new therapies and preventive measures are urgently needed. In general, cardiomyocytes rely on adenosine triphosphate (ATP) produced by mitochondrial oxidative phosphorylation to maintain their systolic and ion pump functions. Autophagy is a procedural degradation mechanism widely present in eukaryotic cells. It is a self-defense mechanism and self-repair process of the body tissues. It is also a way of apoptosis and a basic phenomenon to maintain the energy balance of human cells. Mitochondrial autophagy is a type of selective autophagy in cells. In fact, damaged mitochondria selectively remove damaged proteins and organelles with autophagy to maintain intracellular homeostasis. Mitochondrial autophagy is important for maintaining the homeostasis of cardiomyocytes. With the

[收稿日期] 20180828(007)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2015CB554406);国家自然科学基金项目(81774145,81673817);北京市自然科学基金项目(7172191)

[第一作者] 赵雨薇,在读硕士,从事心血管中药药理研究,Tel:010-62835608,E-mail: 452098696@qq.com

[通信作者] *付建华,博士,研究员,从事心血管中药药理研究,Tel:010-62879814,E-mail: jianhuaffcn@263.net;

*刘建勋,博士,研究员,从事心血管中药药理研究,Tel:010-62835601,E-mail: liujx0324@sina.com

deepening of modern biological research, more and more traditional Chinese medicines (TCM) or their extracts have been proven to alleviate myocardial cell damage after ischemia/reperfusion through autophagy or regulation of mitochondrial function. This further inspires TCM workers to find effective treatment measures by targeting mitochondria. Under the above background, this paper reviews the effects of mitochondrial autophagy on ischemic heart disease and the intervention studies of TCM in this field.

[**Key words**] ischemic heart disease; mitochondria; autophagy; traditional Chinese medicine (TCM)

缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD) 是上世纪西方发达国家患病人群的主要死因^[1]。当前,我国估计心血管患者 2.9 亿,每年我国约有 300 万人左右死于心血管疾病,占任何原因死亡人数 40% 以上,是危害我国人民健康的首要疾病^[2]。心脏是人体的发动机,其在给人体供应大量能量的同时自身亦需要消耗大量的能量,这些能量的供给完全依赖于心肌的线粒体。线粒体占心肌细胞总体积的 30%,是能量代谢和细胞内信号传导的核心,维持机体生命活动的基石^[3],及时清除受损的线粒体对维持心肌细胞的稳态起到重要的作用。中医药在防治心血管疾病方面疗效明确,人们对中药的复方、组分以及单体成分的研究逐步深入,其作用机制也越来越得到阐明。线粒体自噬关系到线粒体的数量、质量及生理功能等,直接影响着细胞的生理状态,尤其是心脏组织,线粒体的结构和功能稳定直接影响着心肌的功能。越来越多的研究显示,线粒体自噬与缺血性心脏病的发生发展息息相关,调节心肌细胞线粒体自噬有可能成为缺血性心脏病治疗的新方向。随着对线粒体自噬研究的深入,以此为方向启发着中医药工作者去探寻中医药的作用机制。本文就心肌细胞线粒体自噬及中医药在这方面的研究进行综述,并展望中药在这方面的研究前景。

1 自噬与线粒体自噬

自噬是通过溶酶体使细胞内长寿命蛋白、受损及多余细胞器被清除的生理过程,即细胞能够吞噬包裹细胞自体成分或外来病原体,用于降解、清除或能量循环^[4-5]。自噬是细胞在营养缺乏时的适应性反应,通过分解大分子蛋白或细胞器来产生氨基酸用以维持细胞在营养缺乏时的生存。自噬在不同疾病或同一疾病的各个阶段都起着复杂作用,自噬功能异常会导致很多病理性改变,典型的相关疾病如帕金森病、老年性痴呆、感染、肿瘤、缺血性疾病等^[6-10]。线粒体是细胞中最敏感的细胞器之一,并且是细胞内氧化磷酸化和合成三磷酸腺苷(ATP)的主要场所。细胞通过自噬机制选择性清除受损的线粒体来消除对细胞的进一步损伤的过程被称

为线粒体自噬^[11-12]。线粒体自噬不仅在正常生理条件下去除心脏中功能失调的线粒体,而且还对病理应激作出反应。越来越多的证据表明,线粒体自噬的失调可导致心肌细胞死亡和心肌病。线粒体自噬是一个选择性的过程,目前研究较为明确的线粒体自噬通路主要有 PTEN 诱导假定激酶 1 (PINK1)/帕金森蛋白 (Parkin) 通路和受体介导的线粒体自噬通路。

2 线粒体自噬经典通路

2.1 PINK1/Parkin 通路

对于清除功能障碍性线粒体来说, PINK1/Parkin 途径是非常重要的。PINK1 是一种存在于细胞质内的丝氨酸-苏氨酸激酶。在健康的细胞中, PINK1 通过线粒体外膜位移进入线粒体,然后通过线粒体加工肽酶/蛋白酶 (MPP) 和早老素相关菱形蛋白 (PARL) 主动降解。然而,当线粒体受损时,线粒体膜电位丧失, PINK1 不再转入,而积累在线粒体外膜上。累积的 PINK1 被自身磷酸化并被激活,并且在丝氨酸 65 (Ser65) 上磷酸化泛素,其募集 Parkin。在线粒体膜上, Parkin 被 PINK1 磷酸化并活化,并导致其底物多聚泛素化。几种线粒体外膜上的受体蛋白如己糖激酶 I, 电压依赖性阴离子通道 1 (VDAC1), 线粒体融合蛋白 1/2 (MFN1/2) 和线粒体衔接蛋白 Miro 的泛素化会被聚集 Parkin 激活^[13-18]。融合蛋白 Mfn1/2 的降解使线粒体维持在分裂状态,是进行线粒体自噬的必要条件。Miro 使线粒体锚定到细胞骨架,使损伤的线粒体从功能性线粒体网络释放和分离^[19-20]。研究报道 VDAC1 和己糖激酶 I 在 Parkin 介导的线粒体自噬过程中都发挥了关键作用^[21-22],但是他们在在线粒体自噬过程中的确切作用目前尚不清楚。

迄今为止,对于 PINK1 如何招募 Parkin 聚集于线粒体尚未达成共识。Skujat^[23]证实, PINK1 磷酸化 Parkin 后诱导其转运至线粒体外膜从而激活线粒体自噬过程。另外,有证据表明 PINK1 和 Parkin 通过共享底物进行合作。例如, PINK1 磷酸化的 Miro 可导致 Parkin 的泛素化和降解^[24]。研究报道 MFN2 的磷酸化是 Parkin 招募到线粒体的先决条

件^[25]。但 PINK1 如何将 Parkin 引入线粒体需要进一步的研究。

线粒体底物中出现泛素化是开始进行自噬降解的信号。微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 衔接子, p62 含有 LC3 相互作用区域 (LIR) 基序能与自噬体膜上的 LC3 相结合, 从而被 LC3 识别, 将被标记的线粒体导向自噬体中, 促使受损线粒体与自噬体相互连接, 完成线粒体自噬^[26]。Strappazon 等^[27] 已发现 Parkin 与吞噬细胞成核的启动子 (Ambra1) 相互作用, 独立于其泛素连接酶功能。通过这种机制, 受损的线粒体可以直接通过 Parkin 启动自噬。因此, 这些研究表明, PINK1/Parkin 调控系统可在以下 3 个水平上调节受损线粒体的清除: 通过降解融合蛋白促进裂变; 或者从线粒体网络释放和分离功能失调的线粒体; 或通过泛素化来标记需要降解的线粒体, 并开始需要在需要降解的线粒体上形成自噬体。

2.2 受体介导的线粒体自噬通路 线粒体外膜中存在一些蛋白质和脂质, 可直接作为线粒体自噬受体, 因此不需要泛素化和衔接蛋白来完成线粒体自噬。例如, 线粒体心磷脂^[28] 和受体蛋白 FUN14 或包含 (FUNDC1) 可以直接与自噬体上的 LC3 结合并发挥这种作用^[29-30]。FUNDC1 是一种线粒体外膜蛋白, 可在哺乳动物细胞中介导缺氧诱导的线粒体自噬^[30]。B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)/腺病毒 E1B 19k Da 相互作用蛋白 3 (BNIP3) 和 Nix/BNIP3L 是位于细胞中线粒体外膜上的促凋亡受体蛋白^[31-32]。虽然这些指标都可以诱导线粒体功能障碍和细胞死亡, 但这些指标也可以通过直接结合自噬体上的 LC3 或 γ -氨基丁酸受体相关蛋白 (GABARAP) 将线粒体导向自噬体。尽管废除 BNIP3 和 LC3 之间的相互作用显著降低线粒体自噬, 但它并未完全消除, 证实了线粒体上存在额外的自噬受体^[32]。

研究表明, 在一般条件下, 受体介导的线粒体自噬通路对维持线粒体健康很重要。相反, 在压力条件下, 则优先通过 PINK1/Parkin 途径清除功能失调的线粒体。虽然这些功能可能看起来不同, 但这 2 种途径之间可能存在大量的相互关联。

然而, 重要的是要注意自噬必须保持度的平衡。尽管有效的细胞稳态需要最低水平的自噬, 但过度自噬和慢性自噬都可能因必需蛋白和细胞器的过度清除而导致细胞死亡。特别是在心脏中, 过度自噬与包括压力超负荷和心肌缺血/再灌注等各种情况下的心肌细胞死亡有关。

3 缺血性心脏病与线粒体自噬

3.1 PINK1/Parkin 通路对心肌细胞的保护作用

线粒体自噬的程度对保护心肌细胞起到双向作用。在某些情况下, 线粒体自噬能力的提高对心肌细胞起到保护作用。例如, Parkin 介导的线粒体自噬对高糖和高棕榈酸诱导的心肌细胞损伤具有保护作用^[33]。乙酰胆碱促进 PINK1/Parkin 至线粒体的易位来刺激细胞保护性线粒体自噬, 这可能为保持缺氧/复氧损伤的心脏稳态提供有益的靶向^[34]。有研究发现, Parkin 缺陷型小鼠在败血症后心脏收缩力的恢复受阻, 并且线粒体自噬过程受损, Parkin 缺陷型小鼠相对于野生型小鼠在心肌梗塞后存活减少和梗塞面积增大^[35]。同样, 与野生型相比, PINK1 缺陷型心脏更容易受到缺血/再灌注损伤 (I/R), 并且 HL-1 心脏细胞中 PINK1 的过度表达可保护免受模拟 I/R 介导的细胞死亡^[36]。由此得出, PINK1/Parkin 通路在清除受损线粒体过程中发挥重要作用。

而在某些情况下, 抑制线粒体的过度自噬从而来保护心肌细胞。例如, 阿霉素通过 PINK1/Parkin 途径过度激活的线粒体自噬是诱发心脏损伤的关键^[37]。Parkin 和线粒体磷酸甘油变位酶/蛋白磷酸酶 5 (PGAM5) 可以预防心脏损伤, 而在没有 BNIP3 的情况下, FUNDC1, MFN1 和 MFN2 具有相反的作用^[38]。ZHOU 等^[39] 发现, 褪黑素在微血管 I/R 的治疗中, 可以抑制线粒分裂, 恢复 VDAC1-己糖激酶 2 相互作用, 阻止线粒体通透性转换孔 (mPTP) 开放和 PINK1/Parkin 活化, 最终阻断线粒体自噬介导的细胞死亡。

3.2 受体介导的通路对心肌细胞的保护作用

同样, 受体介导的线粒体自噬通路对心肌细胞的保护起到重要作用。ZHANG 等^[40] 建立 FUNDC1 敲除小鼠模型, 并使用遗传和生化方法, 阻断 FUNDC1-LC3 相互作用的合成肽。发现缺氧处理可诱导血小板中 FUNDC1 依赖性的线粒体自噬, 并减少 I/R 诱导的心脏损伤。BNIP3 是线粒体死亡和线粒体自噬标记物, 其参与诱导心肌损伤后的心脏重塑。BNIP3 表达在体外应激心肌细胞和体内压力超负荷的反应中增加^[41-42]。Nix 的缺失使功能失调性线粒体的积聚, 且随着年龄的增加, 其心功能障碍的发生率随之增大。研究发现, 缺乏 Nix 和 BNIP3 的小鼠与单个敲除小鼠相比, 加速发生心脏肥大和线粒体功能障碍, 说明这两种蛋白质的重叠功能^[43]。这表明 Nix 和 BNIP3 对于在正常条件下维持健康的线粒体库

是重要的。但是,究竟这些蛋白何时激活细胞凋亡而不是线粒体自噬尚不清楚。此外,线粒体应激如何激活受体介导的线粒体自噬仍然知之甚少。

4 中医药在心肌细胞内作用靶点—线粒体

中医学认为,心血瘀阻而引起“胸痹、心痛”,其特点与现代缺血性心脏病心绞痛基本相符。气虚血瘀是胸痹心痛的主要病机之一,益气活血,祛瘀止痛是“胸痹、心痛”的重要治则。线粒体是心肌细胞产生能量的重要细胞器。维持线粒体质量,及时清除线粒体损伤是维持心肌细胞稳态的关键问题,是缺血性心脏病防治的重要目标。中医药治疗缺血性心脏病方面具有独特优势和良好前景。中医理论认为“气”是组成人体和维持人体基本生命活动的本元,有学者对中医“气”和西医“线粒体”在来源、形态、功能、临床表现、预防治疗等方面的相关性进行了研究,认为西医“线粒体”的功能与中医“气”的作用非常相似,中医药治疗缺血性心脏病的主要作用靶点与线粒体密切相关^[44-45]。

近年来有学者开展了部分中药单体及复方对于线粒体保护作用的研究。有结果显示,复方双参宁心对缺血再灌注损伤心肌线粒体的结构形态具有保护作用,通过降低细胞色素 C 释放阻断线粒体途径的细胞凋亡,促进 Complex I 酶活力恢复和降低线粒体通透性转换程度,从而降低心肌细胞的不可逆损伤^[46]。人参皂苷 Rg1 降低链脲霉素 (STZ) 诱导大鼠心肌的凋亡蛋白半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 (Caspase-3) 水平,提高抗凋亡蛋白以及抗氧化酶的表达,缓解心肌线粒体结构的损伤^[47]。有学者发现党参提取物可以使心肌线粒体内 H_2O_2 , 脂质过氧化物及丙二醛含量显著下降,说明党参提取物可以保护抗氧化酶活性而抑制大强度力竭运动造成的心肌线粒体氧化损伤^[48]。由此可得出结论,中医药可以通过抗线粒体损伤的相关机制起到保护细胞的作用。

4.1 中药参与调节线粒体相关机制 线粒体为心肌细胞的活动提供了绝大部分的能量,同也是氧化应激诱导的活性氧 (ROS) 的主要来源。低浓度的 ROS 对线粒体功能具有保护作用,而高浓度的 ROS 对线粒体则是有害的^[49]。当线粒体受损时,受损的线粒体会释放大量的 ROS 和细胞凋亡因子,过量的 ROS 更易攻击线粒体蛋白质和 DNA,从而加重线粒体的功能障碍。当线粒体受损时,线粒体膜通透性转化孔开放,线粒体外膜膜电位丧失,则为线粒体自噬过程开始的信号。所以,中药降低细胞内 ROS 水

平,稳定线粒体膜电位来保护细胞成为重要切入点。实验证明,黄芪多糖通过降低线粒体内 ROS 水平,减轻线粒体结构损伤,从而逆转线粒体功能障碍,减少缺血再灌注后恶性心律失常发生,减少心肌缺血再灌注损伤,从而发挥一定的心肌保护效应^[50]。三七总皂苷可减少 ROS 和氧化产物丙二醛 (MDA) 的产生,增加超氧化物歧化酶 (SOD), 过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活力,稳定线粒体膜电位,减少线粒体氧化损伤^[51]。

有部分报道证明中药可以影响线粒体膜上蛋白及改善线粒体膜电位功能,调节线粒体能量代谢。有研究发现长期口服白藜芦醇可促进线粒体外膜受体蛋白 VDAC1 表达上调,从而有效保护 I/R 导致的心肌损伤^[52]。黄芪和三七的主要有效成分配伍后通过提高线粒体膜电位来抑制氧化损伤后的 PC12 细胞凋亡,维持细胞的正常生理功能^[53]。

4.2 中药参与自噬相关机制 在自噬方面,很多中药复方、组分、成分也可以通过调控自噬来保护心肌细胞。自噬体通过自噬机制包裹并吞噬细胞内受损线粒体的过程被线粒体自噬,可以说是自噬整体中的一部分。中药也可以直接作用于线粒体,通过线粒体自噬机制来保护细胞。例如,丹酚酸 B 促进自噬标志蛋白 LC3 II 和 Beclin-1 以及线粒自噬调控蛋白 Parkin 的表达,改善心肌细胞线粒体自噬,减少受损线粒体的积累,从而对缺血心肌起到保护作用^[54]。荜草苷对心肌缺血/再灌注损伤大鼠心肌细胞内线粒体具有明显保护作用,其机制可能通过 Parkin 依赖性和 Parkin 非依赖性信号通路抑制心肌细胞内线粒体自噬过度激活有关^[55]。但此方面的相关研究报道却相对较少。由此得出中医药如何直接通过线粒体自噬来保护缺血细胞与组织可能将是新的研究方向。具体见表 1。

5 展望

一般情况下,心肌细胞所需的 ATP 约 95% 来自于线粒体氧化磷酸化,以维持心肌细胞的舒缩功能和离子泵功能,线粒体结构和功能损伤和线粒体自噬在心肌缺血和心肌损伤机制中起着重要作用。但同时线粒体自噬是“一把双刃剑”,早期适度的自噬对机体有利,晚期过度自噬则有害。目前国内外针对缺血性心脏病线粒体自噬的中药干预研究尚处于探索阶段,如何最大限度利用其有利的一面以及中药对其是否存在双向调节作用还有待更多的研究团队开展更广泛、更深层次的探索。从而为中药调控线粒体自噬治疗缺血性心脏病提供更多的研究证

表 1 中药活性成分(群)对心肌细胞自噬调节

Table 1 Regulation of autophagy in cardiomyocytes by active constituents (groups) of traditional Chinese medicine

复方/活性成分(群)	自噬促进/抑制	对心肌细胞自噬相关蛋白表达的影响	对心肌线粒体的影响
人参皂苷 ^[56]	促进	Beclin1 和 Bcl-2 的相互作用 ↓	-
白藜芦醇 ^[57]	促进	丝裂原活化蛋白激酶(MAPK) ↑, mTOR 的通路 ↓, LC3-II, Beclin-1 ↑	抑制 mPTP 开放发挥心肌线粒体保护作用 ^[58]
荜苳草 ^[59]	促进	MAPK 和 Akt 活化 ↑, mTOR 的磷酸化 ↓	恢复心肌缺血/再灌注损伤(MIRI)大鼠心肌细胞的线粒体膜电位(MMP), mPTP 开放阈值 ^[55]
木犀草素 ^[60]	促进	p-ERK ↓, p-Akt 的磷酸化 ↓, p-mTOR ↓	-
丹酚酸 B ^[61]	抑制	磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/Akt 信号通路 ↑	上调 mortalin 蛋白维持线粒体结构稳定和完整性 ^[62]
黄芪甲苷 ^[63]	抑制	Beclin-1, LC3-II, Atg5 ↓	降低细胞内 ROS, 提高线粒体膜电位 ^[64]
香青兰总黄酮 ^[65]	抑制	LC3, Beclin-1 ↓	保护线粒体结构, 提高线粒体活性 ^[66]
紫荆黄酮 ^[67]	抑制	PI3K/Akt/mTOR 信号通路 ↑, Beclin-1, LC3-II ↓, PI3K 和 p-Akt ↑	-
小檗碱 ^[68]	抑制	BNIP3 和 Beclin-1 ↓, p-AMPK 和 p-mTORC2(Ser2481) ↓	-
加味丹参饮 ^[69]	抑制	Beclin-1, LC3-II, Atg5 ↓	-
通心络 ^[70]	促进	MAPK/细胞外信号调节酶(ERK)通路 ↑	提高线粒体活性及线粒体膜电位, 降低细胞内 ROS 含量 ^[71]

注: ↑. 上调; ↓. 下调。

据,为其有效防治提供新理论和药物新靶点,为缺血性心脏病的治疗提出一种全新的策略。

[参考文献]

[1] Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. Arch Med Res, 2015, 46(5):328-338.

[2] Weiwei C, Runlin G, Lisheng L, et al. Outline of the report on cardiovascular diseases in China, 2014 [J]. Biomed Environ Sci, 2016, 18(Suppl F):F2-F11.

[3] Adrain C, Martin S J. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas [J]. Trends Biochem Sci, 2001, 26(6):390-397.

[4] Galluzzi L, Baehrecke E H, Ballabio A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes [J]. Embo J, 2017, 36(13):1811-1836.

[5] YIN Z, Pascual C, Klionsky D J. Autophagy: machinery and regulation [J]. Microb Cell Fact, 2016, 3(12):588-596.

[6] Hmama Z, Peña-Díaz S, Joseph S, et al. Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophage by mycobacterium tuberculosis [J]. Immunol Rev, 2015, 264(1):220-232.

[7] 辛红,徐巍.甘草查尔酮 A 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导肾癌细胞自噬的研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(17):3545-3552.

[8] Tramutola A, Lanzillotta C, Di Domenico F. Targeting mTOR to reduce Alzheimer-related cognitive decline: from current hits to future therapies [J]. Expert Rev Neurother, 2016, 17(1):33-45.

[9] 郑晴,包怡敏.中药对心肌缺血再灌注损伤过程中自噬的调控 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15):2925-2929.

[10] XIE N, YUAN K, ZHOU L, et al. PRKAA/AMPK restricts HBV replication through promotion of autophagic degradation [J]. Autophagy, 2016, 12(9):1507-1520.

[11] Bueno M, LAI Y C, Romero Y, et al. PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis [J]. J Clin Invest, 2015, 125(2):521-538.

[12] Murrow L, Debnath J. Autophagy as a stress response and quality control mechanism: implications for cell injury and human disease [J]. Annu Rev Patholmech, 2013, 8:105-137.

[13] ZHANG F, WANG W, Siedlak S L, et al. Miro1 deficiency in amyotrophic lateral sclerosis [J]. Front Aging Neurosci, 2015, doi:10.3389/finagi.2015.00100.

- [14] SUN N, WANG H, WANG L. Protective effects of ghrelin against oxidative stress, inducible nitric oxide synthase and inflammation in a mouse model of myocardial ischemia/reperfusion injury via the HMGB1 and TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3):2764-2770.
- [15] Shoshan-Barmatz V, Krelin Y, Shteinfein-Kuzmine A, et al. Voltage-dependent anion channel 1 as an emerging drug target for novel anti-cancer therapeutics[J]. *Front Oncol*, 2017, 7(154):1-24.
- [16] Pasquale P, Silvia V, Fabio L, et al. Biological and biophysics aspects of metformin-induced effects; cortex mitochondrial dysfunction and promotion of toxic amyloid pre-fibrillar aggregates [J]. *Aging*, 2016, 8(8):1718-1734.
- [17] Camara A, ZHOU Y, WEN P C, et al. Mitochondrial VDAC1: a key gatekeeper as potential therapeutic target [J]. *Front Physiol*, 2017, 8(460):1-18
- [18] Schindler A, Foley E. Hexokinase 1 blocks apoptotic signals at the mitochondria[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(12):2685-2692.
- [19] WANG X, Winter D, Ashrafi G, et al. PINK1 and Parkin target miro for phosphorylation and degradation to arrest mitochondrial motility[J]. *Cell*, 2011, 147(4):893-906.
- [20] Hsieh C H, Shaltouki A, Gonzalez A E, et al. Functional impairment in miro degradation and mitophagy is a shared feature in familial and sporadic parkinson's disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(6):709-724.
- [21] Mccoy M K, Kaganovich A, Rudenko I N, et al. Hexokinase activity is required for recruitment of parkin to depolarized mitochondria [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(1):145-56.
- [22] Shoshanbarmatz V, Nahoncrystal E, Shteinfein-kuzmine A, et al. VDAC1, mitochondrial dysfunction, and alzheimer's disease[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131:87-101.
- [23] Skujat D. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2):119-131.
- [24] Shlevkov E, Kramer T, Schapansky J, et al. Miro phosphorylation sites regulate Parkin recruitment and mitochondrial motility[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(41):6097-6106.
- [25] CHEN Y, II G W D. PINK1- phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria [J]. *Science*, 2013, 340(6131):471-475.
- [26] Lazarou M, Sliter D A, Kane L A, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy[J]. *Nature*, 2015, 524(7565):309-314.
- [27] Strappazzon F, Nazio F, Corrado M, et al. AMBRA1 is able to induce mitophagy via LC3 binding, regardless of PARKIN and p62/SQSTM1 [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(3):517.
- [28] CHU C T, JI J, Dagda R K, et al. Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(10):1197-1168.
- [29] CHEN M, CHEN Z, WANG Y, et al. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy[J]. *Autophagy*, 2016, 12(4):689-702.
- [30] WU W, LIN C, WU K, et al. FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics at the ER-mitochondrial contact site under hypoxic conditions[J]. *Embo J*, 2016, 35(13):1368-1384.
- [31] TAN T, Zimmermann M, Reichert A S. Controlling quality and amount of mitochondria by mitophagy: insights into the role of ubiquitination and deubiquitination [J]. *Biol Chem*, 2016, 397(7):637-647.
- [32] Hanna R A, Quinsay M N, Orogo A M, et al. Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23):19094-19104.
- [33] GAO B L, ZHANG G Y, WEN Y U, et al. Protective role of Parkin-mediated mitophagy in cardiomyocyte injury induced by high glucose and high fat [J]. *Chin Heart J*, 2017, 4:56-60.
- [34] SUN L, ZHAO M, YANG Y, et al. Acetylcholine attenuates hypoxia/reoxygenation injury by inducing mitophagy through PINK1/Parkin signal pathway in H9c2 cells [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(5):1171-1181.
- [35] Piquereau J, Godin R, Deschênes S, et al. Protective role of PARK2/Parkin in sepsis-induced cardiac contractile and mitochondrial dysfunction [J]. *Autophagy*, 2013, 9(11):1837-1851.
- [36] Siddall H K, Yellon D M, Ong S B, et al. Loss of PINK1 increases the heart's vulnerability to ischemia-reperfusion injury[J]. *J Sci Food Agr*, 2013, 6(5):240-250.
- [37] YIN J, GUO J, ZHANG Q, et al. Doxorubicin-induced

- mitophagy and mitochondrial damage is associated with dysregulation of the PINK1/parkin pathway[J]. *Toxicol Vitro*, 2018, 51:1-10.
- [38] BravoSan Pedro J M, Kroemer G, Galluzzi L. Autophagy and mitophagy in cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(11):1812-1824.
- [39] ZHOU H, ZHANG Y, HU S, et al. Melatonin protects cardiac microvasculature against ischemia/reperfusion injury via suppression of mitochondrial fission-VDAC1-HK2-mPTP-mitophagy axis[J]. *J Pineal Res*, 2017, 63(1):e12413.
- [40] ZHANG W, Siraj S, ZHANG R, et al. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial homeostasis and protects the heart from I/R injury[J]. *Autophagy*, 2017, 13(6):1080-1081.
- [41] Chaanine A H, Jeong D, LIANG L, et al. JNK modulates FOXO3a for the expression of the mitochondrial death and mitophagy marker BNIP3 in pathological hypertrophy and in heart failure[J]. *Cell Death Dis*, 2012, 3(2):265.
- [42] WAN D F, PAN S S, YUAN Y. Changes of myocardial mitophagy related protein BNIP3 during late cardioprotection of exercise preconditioning[J]. *China Sport Sci*, 2017, 3:170-175.
- [43] Gerald W. Mitochondrial pruning by Nix and BNip3: an essential function for cardiac-expressed death factors[J]. *J Cardiovasc Transl*, 2010, 3(4):374-383.
- [44] Wallace D C. Mitochondria as chi[J]. *Genetics*, 2008, 179(2):727-735.
- [45] 林飞, 王阶, 郭丽丽, 等. 中药细胞内作用靶点——线粒体[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(3):422-426
- [46] 李雪丽. 中药复方双参宁心抗心肌缺血/再灌注损伤作用及线粒体保护机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [47] YU H T, ZHEN J, PANG B, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates oxidative stress and myocardial apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Zhejiang University Science B*, 2015, 16(5):344-354.
- [48] 王振富. 党参对大强度耐力训练大鼠心肌线粒体抗氧化能力的影响[J]. *江苏医药*, 2011, 37(13):1515-1516.
- [49] Filippo S, Ashwin S, Daniel F A, et al. Mitochondrial ROS produced via reverse electron transport extend animal lifespan [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4):725-734.
- [50] 范宗静, 吴旸, 刘洋, 等. 心肌缺血再灌注损伤引发的线粒体功能障碍与黄芪多糖的干预作用[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(4):867-896
- [51] 汪梦霞, 赵静宇, 孙冬梅, 等. 三七总皂苷对6-羟基多巴胺诱导SH-SY5Y细胞损伤的保护作用及可能机制[J]. *药科学报*, 2016, 51(6):898-906.
- [52] LIAO Z, LIU D, TANG L, et al. Long-term oral resveratrol intake provides nutritional preconditioning against myocardial ischemia/reperfusion injury: involvement of VDAC1 downregulation [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(3):454-464.
- [53] HUANG X P, LIU X D, DENG C Q. Effects of the combination of active component extracts from astragalus membranaceus and panax notoginseng on apoptosis, reactive oxygen species and mitochondrial membrane potential of PC12 cells with oxidative injury[J]. *J Chin Integ Med*, 2012, 10(10):1127-1134.
- [54] 王新宇. 线粒体自噬-NLRP3炎症小体轴介导丹酚酸B对心肌缺血损伤的保护作用[D]. 南京:南京中医药大学, 2017
- [55] 刘立亚, 王慧晔, 黄秀兰. 基于细胞自噬的荜苈苦抗心肌缺血/再灌注损伤的机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(4):542-547.
- [56] DAN L, WANG J, HOU J, et al. Ginsenoside Rg1 protects starving H9c2 cells by dissociation of Bcl-2-Becn1 complex[J]. *Bmc Complem Altern M*, 2016, 16(1):1-12.
- [57] LING Y, CHEN G, DENG Y, et al. Polydatin post-treatment alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury by promoting autophagic flux [J]. *Clin Sci*, 2016, 130(18):1641-1653.
- [58] 贺永贵, 张义东, 张国彬, 等. 锌离子参与白藜芦醇的心肌线粒体保护作用及其机制研究[J]. *中国新药杂志*, 2016, 25(8):928-932.
- [59] LIU L, WU Y, HUANG X. Orientin protects myocardial cells against hypoxia-reoxygenation injury through induction of autophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 776:90-98.
- [60] YAO H, ZHOU L, TANG L, et al. Protective effects of luteolin-7-O-glucoside against starvation-induced injury through upregulation of autophagy in H9c2 Cells [J]. *Biosci Trends*, 2017, 11(5):557-564.
- [61] DAN L, WANG J, HOU J, et al. Salvianolic acid B induced upregulation of miR-30a protects cardiac myocytes from ischemia/reperfusion injury [J]. *Bmc Complem Altern M*, 2016, 16(1):336-345.
- [62] LIU Y, HU Y, Qiukai E, et al. Salvianolic acid B inhibits mitochondrial dysfunction by up-regulating

- mortalin[J]. *SCI Rep*, 2017, 7:43097.
- [63] 黄莉,王大伟,严夏,等. 黄芪甲苷对缺血再灌注诱导的大鼠心肌损伤及细胞自噬的调节作用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(6):752-754.
- [64] 沈丽娟,陆曙,蔺莉霞,等. 黄芪甲苷对阿霉素诱导大鼠心肌细胞凋亡的抑制作用[J]. *江苏医药*, 2017, 43(15):1057-1061.
- [65] 洪叶,袁勇,曹文疆,等. 香青兰总黄酮对大鼠心肌缺血再灌注损伤诱导的自噬作用的研究[J]. *中国药理学杂志*, 2016, 51(11):890-895.
- [66] 姚佳茗,曹文疆,袁勇,等. 香青兰总黄酮对心肌缺血-再灌注损伤线粒体保护作用的研究[J]. *石河子大学学报:自科版*, 2015, 33(5):599-603.
- [67] JIAN J, XUAN F, QIN F, et al. Bauhinia championii flavone inhibits apoptosis and autophagy via the PI3K/Akt pathway in myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2015, 9:5933-5945.
- [68] HUANG Z, HAN Z, YE B, et al. Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in cardiomyocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762:1-10.
- [69] 彭霞,黄政德,成细华,等. 加味丹参饮预处理调控自噬相关基因 Beclin-1 和 Atg5 表达抗大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(7):20-24.
- [70] CUI H, LI X, LI N, et al. Induction of autophagy by Tongxinluo through the MEK/ERK pathway protects human cardiac microvascular endothelial cells from hypoxia/reoxygenation injury [J]. *J Cardiovasc Pharm* 2014, 64(2):180-190.
- [71] 孙永辉,位庚,贾振华,等. 同型半胱氨酸对大鼠心肌微血管内皮细胞线粒体功能的影响及通心络的保护作用[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(18):4435-4437.

[责任编辑 周冰冰]