

线粒体自噬的分子机制及其在心血管疾病中的作用与相关药物的研究进展

单铄翔¹ 王汉青¹ 郝丽英² 陈思充² (通讯作者)

1.中国医科大学中英联合学院 辽宁 沈阳 110000

2.中国医科大学药学院药物毒理学教研室 辽宁 沈阳 110000

【摘要】：本文围绕线粒体自噬的两类通路（PINK1/Parkin 介导的泛素依赖性通路及 BNIP3/NIX、FUNDC1 等受体介导通路），结合 mTOR、AMPK 及 Ca²⁺/CaMKII 等调控轴，梳理其在线粒体衰竭/心肌肥厚、动脉粥样硬化与缺血性心肌损伤中的相关机制与表现，并汇总辛伐他汀、利拉格鲁肽、二甲双胍及白藜芦醇、槲皮素、姜黄素、褪黑素等通过调控线粒体自噬产生心脏保护作用的研究进展，为靶向线粒体自噬的干预策略提供参考。

【关键词】：线粒体自噬；心血管疾病

DOI:10.12417/2705-098X.26.09.001

1 简介

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 包括心力衰竭、动脉粥样硬化等疾病，影响数亿人口，是全球性健康问题，并且其患病率在老龄化人口中不断增加。其中一些疾病可进一步导致急性心血管事件如心肌梗死和急性冠脉综合征，可进一步加重心脏损伤。由于心肌细胞具有极高的能量需求，并且其正常功能高度依赖于线粒体产生的 ATP。

而线粒体自噬 (mitochondrial autophagy, Mitophagy) 是选择性清除受损线粒体的自噬过程，防止功能失调的线粒体累积，维持线粒体稳态，因此线粒体自噬对于维持心肌细胞健康起到至关重要的作用。目前已知的两种主要机制包括泛素依赖性线粒体自噬 (ubiquitin-dependent mitophagy) 和受体介导的线粒体自噬 (receptor-mediated mitophagy)，这两种途径共同参与线粒体质量控制。随着人口老龄化以及代谢性疾病和心血管疾病发病率的增加，线粒体自噬稳态可能由于多种病理机制而遭到破坏，导致线粒体损伤，最终促进心血管疾病进展。

本文结合心血管疾病的病理生理机制，系统综述线粒体自噬的分子调控机制及其在心血管疾病中的作用，并进一步总结相关药物调控线粒体自噬的研究进展及相关药物的潜在治疗价值。

2 线粒体自噬

2.1. 线粒体自噬的机制

在线粒体受到损伤或功能失调时，根据是否依赖泛素化过程，可分为泛素依赖性和泛素非依赖性两种主要通路，后者主要由线粒体外膜受体蛋白介导。

泛素依赖性通路通过泛素化修饰启动线粒体自噬过程，泛素标记过程主要由 PINK1/Parkin 信号通路介导，用于识别并标记受损线粒体。当线粒体受到损伤或发生去极化时，其膜电位 ($\Delta\Psi_m$) 下降，使 PINK1 在线粒体外膜上稳定积累，并通过

磷酸化泛素及 Parkin 促进 Parkin 的募集和激活，最终诱导线粒体外膜蛋白发生泛素化修饰。而泛素化的线粒体蛋白可被自噬受体蛋白 (如 p62、NDP52、OPTN 等) 识别，并通过其 LC3 相互作用结构域 (LIR) 与自噬体膜上的 LC3 蛋白结合，将受损线粒体招募至自噬体中。最终，自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体，受损线粒体被降解并回收为氨基酸、脂质及其他代谢物，以维持细胞内线粒体稳态。此外，线粒体损伤过程中活性氧 (ROS) 的生成、Ca²⁺ 积累以及 AMP 水平升高均可通过激活 AMPK-ULK1 信号通路促进自噬的启动，从而进一步调控线粒体质量控制^[1]。

受体介导性通路通常由定位于线粒体外膜的受体蛋白介导，包括 BNIP3、BNIP3L/NIX 及 FUNDC1 等，其本身作为自噬受体蛋白，不依赖 PINK1/Parkin 介导的泛素化过程，而是通过其 LC3 相互作用结构域 (LIR) 与 LC3 结合，因而介导泛素非依赖性线粒体自噬。其中，BNIP3/NIX 和 FUNDC1 是目前研究较多的两类线粒体自噬受体。首先 BNIP3L/NIP3 样蛋白 X (NIX) 与 BNIP3 同源度为 53–56%，通过程序性线粒体吞噬在网状细胞成熟和红细胞分化过程中介导线粒体清除，当 BNIP3/NIX 受体蛋白在缺氧或缺血等应激条件下，通过 NIX 在靠近 LIR 基序的 Ser34 和 Ser35 处磷酸化而增强 LC3 结合能力，从而促进线粒体自噬^[2]。此外，BNIP3/NIX 提升线粒体自噬水平的方式，不仅可以通过破坏 Beclin-1 与 Bcl-2 (或 Bcl-XL) 形成的抑制性复合物，还可以释放 Beclin-1 并促进自噬的启动^[3]，还有一些研究还发现 BNIP3/NIX 可与 PINK1/Parkin 通路发生协同作用，例如促进 PINK1 在线粒体外膜上的稳定及 Parkin 的募集来增强泛素依赖性线粒体自噬过程^[2]。另一种受体蛋白为 FUNDC1，其同样定位于线粒体外膜，在正常条件下其 Tyr18 和 Ser13 位点处于磷酸化状态，抑制其与 LC3 的结合。而在缺氧等应激条件下，FUNDC1 可发生去磷酸化，增强其与 LC3 的相互作用并促进线粒体自噬的发生^[3]，因此这些受体介导的

线粒体自噬在维持线粒体质量控制和细胞稳态过程中发挥重要作用。

2.2 线粒体自噬的信号通路调控

2.2.1 mTOR 通路

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是细胞内用于感知营养状态和能量水平的重要信号分子,其在自噬调控过程中发挥关键作用。当在营养充足或氨基酸水平升高的情况下,mTORC1被激活,抑制自噬及线粒体自噬的发生,而在能量缺乏或代谢应激条件下,ATP生成下降、AMP/ATP比值升高,可激活AMPK信号通路并抑制mTORC1活性,促进自噬的启动。研究表明,mTORC1介导的线粒体自噬抑制与多种心血管疾病密切相关,例如,在高氨基酸或高蛋白饮食条件下,巨噬细胞中mTOR活性增强,可抑制线粒体自噬并促进线粒体功能障碍,加速动脉粥样硬化的发生。

2.2.2 AMPK 通路

AMP活化蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate AMP-activated protein kinase,AMPK)是细胞内重要的能量感受器,在能量缺乏或代谢应激条件下被激活。当ATP生成减少、AMP/ATP比值升高时,AMPK被激活并参与调控自噬过程。AMPK可通过抑制mTORC1活性,从而解除其对自噬的抑制作用,其次AMPK还可直接磷酸化ULK1激酶复合物^[4],促进自噬的启动。研究表明,在心肌缺血或葡萄糖供应不足等能量代谢受限的条件下,ATP水平显著下降并伴随AMPK的激活,因而诱导自噬水平上升,这一过程有助于维持细胞的基础能量代谢并清除受损细胞器。有进一步研究表明,AMPK还可通过调节PINK1/Parkin信号通路促进线粒体自噬,例如AMPK α 2介导的PINK1磷酸化可激活LC3依赖性自噬途径,增强PINK1-Parkin-SQSTM1信号并促进受损线粒体的清除。此外,一些研究还发现AMPK可能通过ULK1-Rab9相关途径参与一种不依赖LC3的替代性线粒体自噬机制,在心肌细胞应激适应及缺血损伤修复过程中发挥一定作用^[5]。

2.2.3 Ca²⁺/CaMKII 信号通路

Ca²⁺在心肌细胞的收缩、代谢及信号转导过程中发挥着重要调控作用。Ca²⁺/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(Calmodulin Dependent Protein Kinase II, CaMKII)是Ca²⁺信号通路中的关键调控分子,在Ca²⁺水平升高时被激活。CaMKII的持续激活可诱导氧化应激反应并促进线粒体功能障碍,导致ROS过量生成并进一步损伤心肌细胞。线粒体损伤及ROS积累可作为线粒体自噬的重要诱导信号,触发细胞通过线粒体自噬清除受损线粒体以维持细胞稳态。此外,CaMKII还可通过ROS-CaMKII-Parkin信号轴参与线粒体自噬调控^[4],在心肌细胞应激反应及心脏重构过程中发挥重要作用。此外,Ca²⁺水平升高后,CaMK酶可通过刺激AMPK信号通路参与线粒体自噬调控,

而AMPK还能够通过磷酸化ULK1/2启动自噬体形成,从而进一步促进受损线粒体的清除^[4],线粒体自噬的信号通路调控图见图1

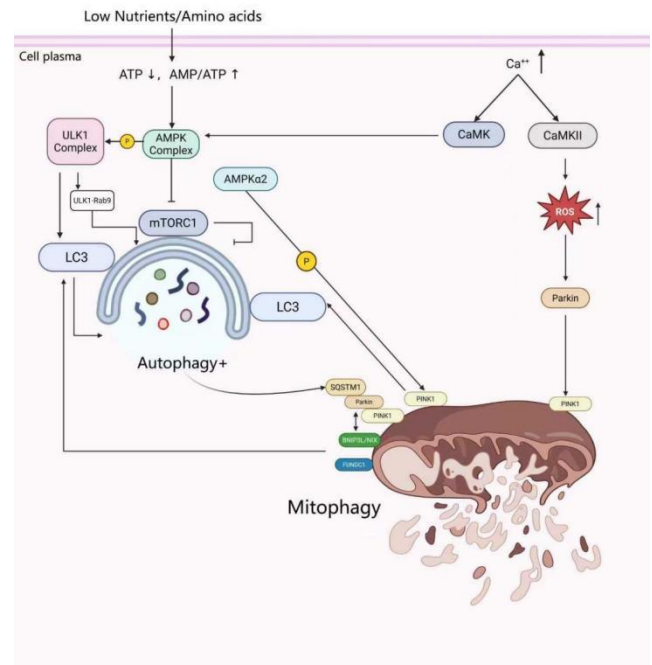


图1 调控线粒体自噬的信号通路

3 线粒体自噬在心血管疾病中的作用

3.1 线粒体自噬与心力衰竭和心肌肥厚

心力衰竭是多种心血管疾病发展的终末阶段,其发生与心肌能量代谢紊乱和线粒体功能障碍密切相关。当线粒体受到损伤时,不仅会导致能量供应减少,还会通过多种信号途径诱导细胞死亡,而加速心力衰竭。在应激条件下,线粒体介导的细胞凋亡途径被显著激活。例如,促凋亡蛋白Bax的表达增加,而抗凋亡蛋白Bcl-2的表达下降,随后Bax/Bak发生寡聚化并在线粒体外膜形成孔道,促使细胞色素c等促凋亡因子释放至细胞质,最终通过激活caspase级联反应诱导细胞凋亡^[4]。此外,线粒体自噬还与心肌肥厚密切相关,因为当线粒体损伤无法及时清除时,过量的活性氧和代谢紊乱会激活多种心肌重构相关信号通路,促进心肌细胞肥大和纤维化。相反,通过增强线粒体自噬能够改善线粒体功能并抑制病理性心肌重塑。进一步研究还发现,AMPK α 2能够通过磷酸化PINK1促进Parkin向线粒体募集,从而增强线粒体自噬并在心力衰竭过程中发挥保护作用。为了维持线粒体质量控制,心肌细胞通过线粒体自噬选择性清除受损线粒体。适度的线粒体自噬能够及时去除功能异常的线粒体,从而发挥心脏保护作用。例如,BNIP3介导的线粒体自噬在缺氧和慢性心力衰竭模型中被证实具有保护作用,同时Drp1介导的线粒体裂变可促进Parkin向受损线粒体募集,增强线粒体自噬水平^[4]。

3.2 线粒体自噬与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种慢性进行性的血管疾病，也是多种严重心脑血管事件（如心肌梗死、中风）的重要病理基础。血管内皮细胞、血管平滑肌细胞以及巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块形成过程中发挥关键作用。正常情况下，内皮细胞通过调节血管张力、维持抗炎状态以及抑制平滑肌细胞过度增殖来维持血管稳态，而在多种危险因素作用下，内皮功能障碍则是动脉粥样硬化早期发生的关键事件。氧化低密度脂蛋白可损伤内皮细胞并诱导其表达多种黏附分子和趋化因子，其促进单核细胞向血管内膜迁移并分化为巨噬细胞并摄取脂质形成泡沫细胞，平滑肌细胞从中膜向内膜迁移并增殖，伴随着细胞外基质沉积逐渐形成纤维帽，而当脂质积累并且细胞死亡时，斑块内部形成坏死核心，最终增加斑块不稳定性和血栓形成风险^[5]。

另外，研究表明，自噬在维持动脉粥样硬化斑块细胞稳态过程中发挥重要作用。针对人类斑块组织及小鼠动脉粥样硬化模型的研究，发现斑块中自噬相关标志物 LC3-II 表达下降，而 p62 水平升高，提示自噬过程受到抑制或功能减弱。这种自噬功能障碍可导致动脉壁内死亡细胞的积累，会使得斑块变得极不稳定。与此同时，平滑肌细胞或巨噬细胞中自噬相关蛋白（如 ATG5 或 ATG7）缺失也被发现与动脉粥样硬化进展密切相关。例如，在巨噬细胞自噬缺陷模型中，胆固醇结晶难以被有效清除，最终诱导炎症小体的过度激活并促进 IL-1 β 的释放，加剧炎症反应并促进斑块发展^[5]。

3.3 线粒体自噬与心肌缺血和心肌梗死

心肌缺血和心肌梗死是最常见的缺血性心脏病，其发生发展与线粒体功能障碍和氧化应激密切相关。在心肌损伤的早期阶段，应激反应会导致 ROS 过度产生，破坏线粒体氧化磷酸化并进一步损害心肌细胞能量代谢。研究表明，在缺血再灌注损伤、急性心肌梗死以及心力衰竭等多种心脏疾病模型中均可观察到心肌组织 ROS 水平显著升高，而 ROS 不仅是线粒体损伤的重要标志，还可作为信号分子激活多种炎症和应激相关通路，如 Nrf2 和 HIF-1 加重心肌细胞损伤^[4]。因此，维持线粒体稳态并调控氧化应激对于减轻缺血性心肌损伤具有重要作用。

在心肌缺血及再灌注损伤过程中，线粒体自噬发挥了关键作用，因为适度的线粒体自噬能够选择性清除受损线粒体，减少 ROS 积累并维持线粒体功能，从而保护心肌细胞。例如，PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬被认为是心肌细胞应对缺血应激的重要适应性机制，但当该通路受到抑制时，受损线粒体在细胞内积累并导致 ROS 过量产生，促进心肌细胞损伤和心功能恶化，相反，激活 PINK1/Parkin 信号通路能够增强线粒体自噬并减轻缺血再灌注诱导的心肌损伤。除 PINK1/Parkin 的泛素依赖性自噬途径外，受体介导的线粒体自噬在缺血条件下同样发挥重要作用。例如，缺氧可通过 HIF-1/BNIP3 信号通路诱导线粒体自噬^[4]，因而促进受损线粒体的清除并减轻氧化应激。

4 靶向线粒体自噬的药物研究进展

4.1 代谢调节类药物

近年来的研究表明，一些代谢调节类药物能够通过调控线粒体自噬改善线粒体功能，从而在心血管疾病中发挥潜在的心脏保护作用。其中他汀类药物辛伐他汀被发现能够通过调控 mTOR 相关信号通路，促进 Parkin 和 p62/SQSTM1 向线粒体的转位，增强线粒体自噬和自噬活性，所以辛伐他汀有助于清除受损线粒体并改善恢复心肌细胞在缺血再灌注过程中的功能。而且一些代谢调节相关分子也被证明能够影响线粒体自噬信号通路，如 GLP-1 受体激动剂利拉格鲁肽可通过激活 SIRT1 信号通路促进 Parkin 介导的线粒体自噬，并在心肌缺血模型中促进心脏功能恢复，如包括抗糖尿病药物二甲双胍能够通过调控自噬相关蛋白复合物激活自噬和线粒体自噬^[5]，最终抑制糖尿病相关心肌细胞凋亡并改善心肌代谢功能。

4.2 天然产物与植物活性成分

除合成药物外，更多的天然产物被发现同样能够通过调控线粒体自噬发挥心脏保护作用。多酚类化合物是植物来源的天然活性成分，其在调节线粒体稳态和抗氧化方面表现出显著作用，例如，白藜芦醇和槲皮素能够通过 FOXO3a 信号通路促进 PINK1 和 Parkin 的表达，增强线粒体自噬并改善线粒体功能。而姜黄素则通过抑制 mTORC1 并调控转录因子 EB 的活性^[5]，促进自噬和线粒体自噬的发生，从而减轻氧化应激诱导的心肌细胞损伤。在天然抗氧化剂中，褪黑素同样被认为是一种重要的线粒体保护分子，有研究表明，褪黑素不仅能够减少氧化应激和炎症反应，还可通过调节 PINK1/Parkin 信号通路参与线粒体自噬的调控，被认为是在心肌缺血和再灌注损伤治疗中的重要靶点。

5 结论

目前研究表明，线粒体自噬的异常与心力衰竭、心肌肥厚、动脉粥样硬化以及心肌缺血和心肌梗死等多种心血管疾病密切相关，其失衡不仅可导致线粒体功能障碍和氧化应激加重，还会进一步促进心脏重构和疾病进展。在线粒体自噬的分子调控中，PINK1/Parkin 介导的泛素依赖性通路以及 BNIP3、NIX、FUNDC1 等受体介导的泛素非依赖性通路，共同构成了线粒体质量控制的核心网络。同时，mTOR、AMPK 以及 Ca²⁺/CaMKII 等信号通路也参与了线粒体自噬的动态调节，并在不同病理条件下影响心血管系统的稳态。此外，近年来针对线粒体自噬进行干预的药物研究不断增多。代谢调节类药物如辛伐他汀、利拉格鲁肽和二甲双胍，以及天然产物和植物活性成分如白藜芦醇、槲皮素、姜黄素和褪黑素等，均显示出通过调控线粒体自噬改善线粒体功能并减轻心血管损伤的潜力，这提示靶向线粒体自噬可能成为未来心血管疾病治疗的重要方向。综上所述，线粒体自噬不仅是连接线粒体功能障碍与心血管疾病发生发

展的重要桥梁，也是潜在的治疗靶点。随着其分子机制和药物调控研究的不断深入，靶向线粒体自噬有望为心血管疾病的预防和

防和治疗提供新的理论基础和应用前景。

参考文献:

- [1] AJOLABADY A, CHIONG M, LAVANDERO S, et al. Mitophagy in cardiovascular diseases: molecular mechanisms, pathogenesis, and treatment[J]. Trends in Molecular Medicine, 2022, 28(10): 836-49.
- [2] TITUS A S, SUNG E-A, ZABLOCKI D, et al. Mitophagy for cardioprotection[J]. Basic research in cardiology, 2023, 118(1): 42.
- [3] LI S, LI X. Mitophagy in Hypertensive Cardiac Hypertrophy: Mechanisms and Therapeutic Implications[J]. The Journal of Clinical Hypertension, 2025, 27(8): e70127.
- [4] XU S, WANG Z, GUO F, et al. Mitophagy in ischemic heart disease: molecular mechanisms and clinical management[J]. Cell Death & Disease, 2024, 15(12): 934.
- [5] MORCIANO G, PATERGNANI S, BONORA M, et al. Mitophagy in cardiovascular diseases[J]. Journal of clinical medicine, 2020, 9(3): 892.