

线粒体动力学在射血分数保留型心衰中的研究进展

胡梦茹¹, 王建榜^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西安医学院第二附属医院血管介入科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年6月19日; 录用日期: 2024年7月13日; 发布日期: 2024年7月19日

摘要

射血分数保留型心衰(HFpEF)作为临床上最常见的心血管疾病之一, 是导致人类死亡的主要原因。据统计, HFpEF患者的年死亡率约为10%~20%。HFpEF不仅严重影响患者的生活质量, 还给家庭和社会带来巨大的经济负担。近年来, 研究发现, HFpEF患者的心肌细胞中存在线粒体稳态失衡现象。线粒体形态和功能的改变导致能量代谢障碍, 进而加剧了心肌细胞的损伤。因此, 进一步探索心肌线粒体稳态的调节机制及其与HFpEF的关系, 可以为HFpEF的发病机理提供新的认识, 并为寻找新的治疗方法和靶点提供理论基础。

关键词

射血分数保留型心力衰竭, 线粒体动力学, 融合, 分裂, 自噬

Progress of Mitochondrial Kinetics in Ejection Fraction Preserving Heart Failure

Mengru Hu¹, Jianbang Wang^{2*}

¹Graduate Work Department, Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

²Department of Vascular Intervention, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 19th, 2024; accepted: Jul. 13th, 2024; published: Jul. 19th, 2024

Abstract

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF), as one of the most common cardiovascular diseases in clinic, is the main cause of human death. According to statistics, the annual mortal-

*通讯作者。

ity of HFpEF patients is about 10%-20%. HFpEF not only seriously affects the quality of life of patients, but also brings huge economic burden to families and society. In recent years, mitochondrial homeostasis imbalance has been found in cardiac myocytes of HFpEF patients. The changes of mitochondrial morphology and function lead to the disturbance of energy metabolism, which aggravates the damage of myocardial cells. Therefore, to further explore the regulation mechanism of myocardial mitochondria homeostasis and its relationship with HFpEF can provide new understanding of the pathogenesis of HFpEF and provide a theoretical basis for finding new therapeutic methods and targets.

Keywords

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Mitochondrial Dynamics, Fusion, Fission, Mitophagy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

射血分数保留的心力衰竭(Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFpEF)是心力衰竭的一种亚型,在心力衰竭患者中所占比例接近 50%。流行病学调查显示,我国住院 HFpEF 患者出院后 1 年全因再住院率和心衰再住院率分别为 22.2%和 13.6%,1 年全因死亡率和心血管死亡率分别为 8.5%和 3.1%,HFpEF 已经成为威胁人们身心健康的重要疾病之一[1]。近年来, HFpEF 与线粒体功能的关系越来越受到关注。线粒体是心肌细胞内的重要细胞器,是维持心脏功能的关键[2]。线粒体动力学的保持是心肌细胞能量供应的重要机制。因此,通过探索线粒体动力学的机制及其与 HFpEF 的关系对于 HFpEF 的治疗具有重要的意义。

2. 心肌线粒体动力学概述

线粒体是细胞内能量代谢的主要场所,它通过氧化磷酸化过程产生 ATP,提供必要的能量供应。线粒体经历生物发生、裂变、融合、线粒体自噬等连续过程,维持细胞内线粒体的形态、质量、数量和分布以及线粒体功能。通过调节线粒体动力学,可以实现清除受损成分,以防止细胞进一步损伤。维持线粒体动力学平衡对于线粒体最佳功能和细胞命运至关重要。研究表明,裂变通过消除受损或功能失调的线粒体来促进线粒体质量控制,并促进面临严重细胞应激的细胞凋亡,而融合则有利于线粒体之间线粒体内内容物的混合和交换[3]。此外,线粒体自噬对于线粒体的质量控制和通过选择性清除受损线粒体来抑制促凋亡蛋白的释放是必不可少的[4]。近年来,线粒体动力学在 HFpEF 领域备受关注。越来越多的研究表明,线粒体动力学障碍与 HFpEF 的发生发展密切相关[5]。深入研究线粒体动力学在 HFpEF 中的作用,有利于揭示 HFpEF 的发病机制,并为开发针对性治疗策略提供理论基础。

3. HFpEF 中线粒体形态

线粒体作为细胞的“动力工厂”,其形态结构的改变直接影响着心肌细胞的能量代谢和心功能。在 HFpEF 患者中,心肌线粒体的形态结构发生了显著的变化。Dan 等人[6]通过建立一种新型“二次打击”HFpEF 小鼠模型,发现 HFpEF 小鼠心脏组织中呈现出明显的线粒体排列紊乱、分节和线粒体嵴肿胀的特

征, 导致线粒体功能受损。另外一项研究发现, HFpEF 患者心肌组织中线粒体不仅出现数量增加, 形态变小, 还出现线粒体碎片化现象。线粒体是心脏能量代谢的核心, 其形态结构的异常直接导致能量产生不足和细胞功能的下降[7]。线粒体这种形态结构的改变还可以显著降低心肌的收缩力和耐受力, 加剧心衰的进程。因此, 心肌线粒体形态改变在 HFpEF 的进展中扮演者重要角色。除此之外, 骨骼肌线粒体病理学在 HFpEF 患者群体功能能力下降和运动期间峰值耗氧量降低中同样发挥着重要作用[8]。Sacnaliss 等[9]通过从 HFpEF 患者骨骼肌纤维束中, 发现线粒体功能障碍是 HFpEF 的骨骼肌代谢异常的基础, 并与严重运动不耐受的多种客观指标有关。骨骼肌是运动的主要执行者, 其线粒体的功能状态直接影响着患者的运动能力和生活质量。这些线粒体异常共同影响着 HFpEF 心脏功能和运动能力, 进一步探索线粒体功能障碍在 HFpEF 中的具体机制, 并寻找有效的干预手段, 有助于延缓疾病的进程并提高患者的生活质量。

4. HFpEF 中线粒体动力学

4.1. 线粒体生物发生对 HFpEF 的影响

线粒体有自己的脱氧核糖核酸(mtDNA), 其遗传密码与宿主细胞 DNA 不同。mtDNA 突变会导致多种以心肌等高能组织能量稳态改变为特征的疾病[10]。据报道, 人类衰竭心脏中线粒体生物发生受损, 这可能是 mtDNA 复制缺陷的结果[11]。骨骼肌和心肌中的线粒体周转或生物发生和呼吸均受转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体共激活剂(PGC)-1 α 和 PGC-1 β 的调节。心力衰竭犬的左心室心肌中 PGC-1 α 显著下调, 磷酸化显著降低, 这种失调提示生物发生异常[12]。一些关于压力超载模型的研究表明, PGC-1 α 的过表达可能对心脏有益[13]。然而, Pereira 等[14]表明, PGC-1 α 过表达并不能改善线粒体功能和心肌收缩功能, 这与未能发现充血性心衰患者心肌组织中 PGC-1 α 基因表达发生显著变化的研究相吻合[15]。就 HFpEF 而言, Chanine 等[16]的研究仅证明射血分数降低型心力衰竭受试者的 PGC-1 α 水平降低和复合物 IV 活性降低, 但 HFpEF 没有。总而言之, 虽然 PGC-1 α 作为线粒体生物发生的促进剂的作用被广泛接受, 但其过表达的结果及其对心力衰竭模型的影响与过表达的程度以及 PGC-1 α 与其他线粒体生物发生效应物之间的相互作用以及整体细胞内环境密切相关。因此, PGC-1 α 参与 HFpEF 仍然存在争议。综上所述, 深入研究线粒体与 HFpEF 之间的关系, 有助于深化对 HFpEF 发病机制的理解, 并为相关的治疗策略提供新的思路和方法。

4.2. 线粒体融合和裂解失衡对 HFpEF 患者的影响

近年来, 研究发现, 线粒体功能异常与 HFpEF 的发生发展密切相关。其中, 线粒体融合与分裂平衡失调是 HFpEF 发生的关键环节。首先, 线粒体融合与分裂的平衡失调, 会引起细胞内线粒体的数目与形态发生改变。已有研究显示 HFpEF 病人骨骼肌线粒体数量下降, 并伴随线粒体融合障碍[17]。这种异常线粒体异常改变影响到细胞的正常功能, 严重时会造成细胞损害或死亡。其次, 融合蛋白和分裂蛋白在 HFpEF 患者中的表达和功能可能受到改变。Sabbah 等[18]研究发现, 在慢性心衰犬的左心室心肌中发现, 线粒体融合蛋白 Mfn2 和 OPA1 显著下调, 线粒体分裂蛋白 Drp-1 和 fis1 显著上调, 表明裂变和融合动力学显著失调。而线粒体融合和分裂失衡对 HFpEF 患者心肌细胞的代谢功能有着显著影响。一项最新的研究[19]指出, 线粒体融合和分裂失衡可导致线粒体产生过多的氧自由基, 引发氧化应激和炎症反应, 进而损害心肌细胞的结构和功能。综上所述, 线粒体融合和分裂失衡对 HFpEF 患者的影响主要体现在线粒体数量和形态异常、代谢功能紊乱以及氧化应激和炎症反应的加剧等方面。因此, 针对线粒体动力学异常的治疗策略可能成为 HFpEF 患者管理的重要方向, 包括调节线粒体融合和分裂平衡、减轻氧化应激和炎症反应等措施, 有望改善 HFpEF 患者的心肌功能和临床预后。

4.3. 线粒体自噬对 HFpEF 患者的影响

线粒体自噬是细胞应对内外环境变化的一种保护机制。当线粒体受到损伤, 未被移出的损伤线粒体可能会产生大量反应性氧化物, 导致细胞应激和死亡[20]。研究表明, PINK1 和 Parkin 是调节线粒体自噬过程中的关键蛋白[21]。Shou 等[22]发现 HFpEF 患者心肌组织中 PINK1 和 Parkin 的表达水平显著下调。这一发现表明, 在 HFpEF 患者中, 线粒体自噬可能受到抑制, 导致受损线粒体的积累和功能障碍。而 Yuan 等[23]使用 Western blotting 技术检测 HFpEF 患者心肌组织中微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 的表达水平。LC3 是线粒体自噬过程中的标志性蛋白, 其转化成 LC3-II 代表自噬体的形成。研究发现, 在 HFpEF 患者中, LC3-II/LC3-I 比值明显降低, 说明线粒体自噬的活性受到抑制。这一结果与 PINK1 和 Parkin 的下调相呼应, 进一步支持了线粒体自噬异常在 HFpEF 中的重要性。此外, 一项针对 HFpEF 患者心肌线粒体膜蛋白功能的研究发现, 与正常对照组相比, HFpEF 患者线粒体膜蛋白的功能明显受损, 包括膜通透性和内部电位的维持能力下降[24]。这些变化可能影响线粒体自噬的进行, 进而影响心肌细胞的功能和临床表现。上述实验表明, 线粒体自噬在心衰的发展过程中扮演重要角色, 如果适当提高线粒体自噬程度, 可能延缓心力衰竭的进展。因此, 进一步研究有助于为 HFpEF 的防治提供新思路。

5. 靶向线粒体动力学治疗 HFpEF 策略

近年来, 靶向线粒体动力学治疗 HFpEF 策略是一个备受关注的研究领域。线粒体动力学在 HFpEF 中扮演重要角色。目前, 已有一些研究通过调节线粒体动力学的过程来改善 HFpEF 进展。

首先, DRP1-FIS1 轴是线粒体分裂过程中的一个重要调节机制, 在多种心血管病理情况下, DRP1-FIS1 轴被激活, 导致线粒体过度碎片化。研究表明, 对脂多糖诱导的心功能障碍小鼠模型进行 P110 治疗可恢复线粒体连接并挽救线粒体碎片, 并改善心脏功能降低死亡率[25]。因此, 针对线粒体功能和形态异常的治疗可能成为治疗心血管病理的一种新策略。其次, 线粒体在心肌细胞中的位置和迁移状态对于心肌功能至关重要。小 RNA 干预作为一种调节基因表达和细胞功能的方法, 可能通过调节与线粒体相关的基因表达或信号通路, 影响线粒体的迁移和功能, 进而改善心肌功能并减轻心脏纤维化[26]。因此, 靶向线粒体迁移可能为 HFpEF 等心血管疾病的治疗带来新的希望。另外, 线粒体自噬在心血管疾病中可能发挥着重要的保护作用。Tong 等[27]发现通过药物使用增加线粒体自噬可以明显降低代谢异常状态下的左室收缩功能障碍。因此, 靶向增加线粒体自噬, 有利于改善心脏功能。最后, 研究表明, 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 通过直接磷酸化 PGC1- α 的产生可以诱导线粒体生物合成[28]。目前许多疗法间接靶向 AMPK 并具有心脏保护作用, 尤其是二甲双胍, 似乎可以在动物模型中减少心力衰竭的进展[29]。除上述外, 近年来研究发现, 抗氧化剂 N-acetylcysteine 能够减轻 HFpEF 患者心肌线粒体氧化应激, 改善线粒体功能, 并且在小鼠模型中显示出降低心肌肥大和纤维化的效果[30]。心磷脂过氧化酶抑制剂 (MPT131) 能靶向线粒体内膜与心磷脂结合, 显著增加线粒体复合物的酶活性, 从而改善线粒体功能[31]。这些研究为靶向线粒体动力学治疗 HFpEF 提供了一些新的思路和证据, 但仍需进一步的临床研究验证其安全性和有效性。

6. 结论

目前, 随着人口老龄化加剧和对心力衰竭复杂性认识的不断深化, HFpEF 逐渐成为人们关注的研究热点。由于 HFpEF 的发病机制复杂多样, 一些药物被认为对 HFpEF 具有一定的疗效, 但是它们的安全性和有效性仍然存在一些限制和挑战。近年来, 线粒体作为细胞内能量生产的主要场所, 在心血管疾病中的作用受到广泛关注, 通过进一步研究线粒体动力学与 HFpEF 的关系有利于深化对 HFpEF 病理生理机制的认识, 进而为 HFpEF 治疗策略的开发提供更精准的靶点。

参考文献

- [1] 周京敏, 王华, 黎励文. 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(4): 375-393.
- [2] Gollmer, J., Zirlik, A. and Bugger, H. (2020) Mitochondrial Mechanisms in Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes & Metabolism Journal*, **44**, 33-53. <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0185>
- [3] Tilokani, L., Nagashima, S., Paupe, V. and Prudent, J. (2018) Mitochondrial Dynamics: Overview of Molecular Mechanisms. *Essays in Biochemistry*, **62**, 341-360. <https://doi.org/10.1042/ebc20170104>
- [4] Youle, R.J. and van der Bliek, A.M. (2012) Mitochondrial Fission, Fusion, and Stress. *Science*, **337**, 1062-1065. <https://doi.org/10.1126/science.1219855>
- [5] del Campo, A., Perez, G., Castro, P.F., Parra, V. and Verdejo, H.E. (2021) Mitochondrial Function, Dynamics and Quality Control in the Pathophysiology of HFpEF. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1867**, Article ID: 166208. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166208>
- [6] Tong, D., Schiattarella, G.G., Jiang, N., Altamirano, F., Szweda, P.A., Elnwasany, A., *et al.* (2021) NAD⁺ Repletion Reverses Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation Research*, **128**, 1629-1641. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317046>
- [7] Kumar, A.A., Kelly, D.P. and Chirinos, J.A. (2019) Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation*, **139**, 1435-1450. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.036259>
- [8] Bowen, T.S., Rolim, N.P.L., Fischer, T., Bækkerud, F.H., Medeiros, A., Werner, S., *et al.* (2015) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Induces Molecular, Mitochondrial, Histological, and Functional Alterations in Rat Respiratory and Limb Skeletal Muscle. *European Journal of Heart Failure*, **17**, 263-272. <https://doi.org/10.1002/ejhf.239>
- [9] Scandalis, L., Kitzman, D.W., Nicklas, B.J., Lyles, M., Brubaker, P., Nelson, M.B., *et al.* (2023) Skeletal Muscle Mitochondrial Respiration and Exercise Intolerance in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiology*, **8**, 575-584. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.0957>
- [10] Sabbah, H.N. (2020) Targeting the Mitochondria in Heart Failure: A Translational Perspective. *JACC: Basic to Translational Science*, **5**, 88-106. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2019.07.009>
- [11] Karamanlidis, G., Nascimben, L., Couper, G.S., Shekar, P.S., del Monte, F. and Tian, R. (2010) Defective DNA Replication Impairs Mitochondrial Biogenesis in Human Failing Hearts. *Circulation Research*, **106**, 1541-1548. <https://doi.org/10.1161/circresaha.109.212753>
- [12] Gupta, R.C., Szekely, K., Wang, M., Zhang, K., Rastogi, S., Albrecht-Küpper, B., *et al.* (2013) Long-Term Therapy with the Partial Adenosine A₁-Receptor Agonist Capadenoson, Improves Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Coactivator-1 α Phosphorylation and Protein Expression in Left Ventricular Myocardium of Dogs with Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **61**, e702. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(13\)60702-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(13)60702-0)
- [13] Qiu, Z., Wei, Y., Song, Q., Du, B., Wang, H., Chu, Y., *et al.* (2019) The Role of Myocardial Mitochondrial Quality Control in Heart Failure. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article No. 1404. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01404>
- [14] Pereira, R.O., Wende, A.R., Crum, A., Hunter, D., Olsen, C.D., Rawlings, T., *et al.* (2014) Maintaining PGC-1 α Expression Following Pressure Overload-Induced Cardiac Hypertrophy Preserves Angiogenesis but Not Contractile or Mitochondrial Function. *The FASEB Journal*, **28**, 3691-3702. <https://doi.org/10.1096/fj.14-253823>
- [15] Hu, X., Xu, X., Lu, Z., Zhang, P., Fassett, J., Zhang, Y., *et al.* (2011) AMP Activated Protein Kinase- α 2 Regulates Expression of Estrogen-Related Receptor- α , a Metabolic Transcription Factor Related to Heart Failure Development. *Hypertension*, **58**, 696-703. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.174128>
- [16] Chaanine, A.H., Joyce, L. D., Stulak, J.M., Maltais, S., Joyce, D.L., Dearani, J.A., *et al.* (2019) Mitochondrial Morphology, Dynamics, and Function in Human Pressure Overload or Ischemic Heart Disease with Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation: Heart Failure*, **12**, e005131. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.118.005131>
- [17] Molina, A.J.A., Bharadwaj, M.S., Van Horn, C., Nicklas, B.J., Lyles, M.F., Eggebeen, J., *et al.* (2016) Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction and Are Related to Exercise Intolerance. *JACC: Heart Failure*, **4**, 636-645. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.03.011>
- [18] Sabbah, H.N., Gupta, R.C., Singh-Gupta, V., Zhang, K. and Lanfear, D.E. (2018) Abnormalities of Mitochondrial Dynamics in the Failing Heart: Normalization Following Long-Term Therapy with Elamipretide. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **32**, 319-328. <https://doi.org/10.1007/s10557-018-6805-y>
- [19] Archer, S.-L. (2014) Mitochondrial Fission and Fusion in Human Diseases. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 1073-1074.
- [20] Yao, R., Ren, C., Xia, Z. and Yao, Y. (2020) Organelle-Specific Autophagy in Inflammatory Diseases: A Potential

- Therapeutic Target Underlying the Quality Control of Multiple Organelles. *Autophagy*, **17**, 385-401. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1725377>
- [21] Kawajiri, S., Saiki, S., Sato, S., Sato, F., Hatano, T., Eguchi, H., *et al.* (2010) PINK1 Is Recruited to Mitochondria with Parkin and Associates with LC3 in Mitophagy. *FEBS Letters*, **584**, 1073-1079. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.02.016>
- [22] Shou, J. and Huo, Y. (2022) PINK1 Phosphorylates Drp1(S616) to Improve Mitochondrial Fission and Inhibit the Progression of Hypertension-Induced HFpEF. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 11934. <https://doi.org/10.3390/ijms231911934>
- [23] Yuan, X., Xiao, Y.-C., Zhang, G.-P., *et al.* (2016) Chloroquine Improves Left Ventricle Diastolic Function in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Drug Design, Development and Therapy*, **10**, 2729-2737.
- [24] Sharov, V.G., Todor, A., Khanal, S., Imai, M. and Sabbah, H.N. (2007) Cyclosporine a Attenuates Mitochondrial Permeability Transition and Improves Mitochondrial Respiratory Function in Cardiomyocytes Isolated from Dogs with Heart Failure. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **42**, 150-158. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.09.013>
- [25] Haileselassie, B., Mukherjee, R., Joshi, A.U., Napier, B.A., Massis, L.M., Ostberg, N.P., *et al.* (2019) Drp1/Fis1 Interaction Mediates Mitochondrial Dysfunction in Septic Cardiomyopathy. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **130**, 160-169. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.04.006>
- [26] Loffredo, F.S., Nikolova, A.P., Pancoast, J.R. and Lee, R.T. (2014) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Molecular Pathways of the Aging Myocardium. *Circulation Research*, **115**, 97-107. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.302929>
- [27] Tong, M., Saito, T., Zhai, P., Oka, S., Mizushima, W., Nakamura, M., *et al.* (2019) Mitophagy Is Essential for Maintaining Cardiac Function during High Fat Diet-Induced Diabetic Cardiomyopathy. *Circulation Research*, **124**, 1360-1371. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.314607>
- [28] Jäger, S., Handschin, C., St.-Pierre, J. and Spiegelman, B.M. (2007) Amp-Activated Protein Kinase (AMPK) Action in Skeletal Muscle via Direct Phosphorylation of PGC-1 α . *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**, 12017-12022. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705070104>
- [29] Marin, T.L., Gongol, B., Zhang, F., Martin, M., Johnson, D.A., Xiao, H., *et al.* (2017) AMPK Promotes Mitochondrial Biogenesis and Function by Phosphorylating the Epigenetic Factors DNMT1, RBBP7, and HAT1. *Science Signaling*, **10**, eaaf7478. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaf7478>
- [30] Yang, H., Kong, B., Shuai, W., Zhang, J. and Huang, H. (2020) MD1 Deletion Exaggerates Cardiomyocyte Autophagy Induced by Heart Failure with Preserved Ejection Fraction through ROS/MAPK Signalling Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 9300-9312. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15579>
- [31] 唐艳. Gasdermin d 介导内毒素血症致心肌功能障碍的机制研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2023.