

线粒体在心肌缺血再灌注损伤中的作用研究进展

杨一萍^{1,2}, 骆媛¹, 范礼斌², 王永安¹

(1. 军事医学科学院毒物药物研究所军事毒理与生化药理研究室, 北京 100850; 2. 安徽医科大学生命科学院生物学教研室, 安徽 合肥 230032)

摘要: 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)的关键环节之一是细胞能量供应缺乏。线粒体作为细胞的能量供应站,与缺血再灌注损伤机制的多个环节密切相关,其功能障碍造成缺血再灌注对心肌细胞的严重损害的同时又能启动保护机制减轻 MIRI。目前对线粒体在 MIRI 中所起作用的研究已深入到分子水平,以线粒体上某些分子如线粒体通透性转换孔和敏感性钾通道等为靶点,探索治疗 MIRI 的新策略成为近来研究的热点。本文就线粒体与 MIRI 相关的分子机制和以线粒体为治疗靶点的药物研究等方面做一综述。

关键词: 线粒体; 心肌缺血再灌注损伤; 治疗靶点

中图分类号: R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2012)04-0577-04

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2012.04.019

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)是心肌缺血后在一定时间内恢复血供时缺血心肌发生一系列更严重的毒性反应,主要包括心律失常、心肌收缩功能障碍和再灌注性心肌不可逆损伤等。近年来,临床上冠脉搭桥术等治疗手段的广泛应用使伴随它们而来的再灌注损伤越来越受重视。关于再灌注损伤的机制目前有多种假说,主要有氧自由基大量产生、钙离子超载、内皮细胞和中性粒细胞激活的炎症反应以及以细胞凋亡为主的心肌不可逆损伤等,而启动这些环节的关键之一是心肌细胞的氧供障碍,ATP 生成缺乏。线粒体是氧化磷酸化产生 ATP 的重要细胞器,它与 MIRI 的各个环节都有密切关系,包括心肌细胞凋亡等损伤环节和潜在的保护靶点等^[1]。

1 线粒体与心肌缺血再灌注损伤

线粒体主要由内膜、外膜和膜间基质组成,其结构的多个组分,如内、外膜间的非特异性线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP),内膜上的电子传递链(electron transport chain, ETC),线粒体钾离子通道和抗凋亡 Bcl-2 蛋白家族等均在 MIRI 中发挥了重要作用。

1.1 线粒体通透性转换孔与 MIRI

MPTP 作为线粒体内外膜之间信息交流的枢纽,其关闭和开放状态在 MIRI 时心肌细胞的死亡中扮演着至关重要的角色^[2]。目前 MPTP 的结构尚未阐明,通常认为它是一个蛋白复合体,由外膜蛋白电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)、内膜蛋白腺嘌呤核苷酸易位子(adenine nucleotide translocator, ANT)以及基质中的环亲蛋白 D(cyclophilin D, Cyp-D)组成,三者膜接触位点相互作用^[3]。VDAC 家族包括 3 个亚型 VDAC1 ~ 3^[4],它能促进 ATP/ADP 通过外膜有效地转运而被看成 MPTP 的关键

组成部分。而 Baines 等^[5]建立了缺乏 3 个 VDAC 亚型的线粒体细胞模型显示它们能经受 MPTP 开放造成的损害,说明 VDAC 的 3 个亚型之间有高度的同源性^[4]。ANT 有 C 和 M 两种构象,通过构象改变调节了 ATP/ADP 通过线粒体内膜的交换。人体内 ANT 有 3 个同源亚型 ANT1 ~ 3,其中 ANT1 和 Cyp-D 作用在线粒体内外膜之间的接触点上,这个点被认为是孔道的坐落位置。ANT1 的过表达有细胞毒作用,ANT1 过表达在大鼠心肌病模型上却发挥心肌保护作用^[5],研究还发现 ANT 更可能是起外周调节蛋白作用,它能调节 MPTP 对腺嘌呤核苷酸的敏感性^[6]。Cyp-D 只有一个已知的基因(Ppif 基因),由于它能催化肽链上脯氨酸的旋光性,因此能在目的蛋白上诱导构象变化^[7],Cyp-D 缺陷的线粒体和细胞能对抗钙离子、氧化应激诱发的 MPTP 开放和细胞死亡。

MPTP 存在完全关闭状态、可逆性低水平/低通透性开放和不可逆性高水平/高通透性开放 3 种状态,它们与线粒体跨膜电位($\Delta\psi_m$)密切相关。再灌注后,pH 值迅速恢复,酸中毒得以纠正,线粒体 ATP 生成增多,线粒体膜的电子转运能力逐渐恢复,在 ANT 的调节下,VDAC 促使 ATP/ADP 有效地转运使 $\Delta\psi_m$ 不可逆降低;同时氧自由基和 Ca^{2+} 超载作用于 Cyp-D 使目的蛋白的构象发生变化,这些构成了 MPTP 高水平开放的内环境,MPTP 不可逆的高水平通透,使相对分子质量 $< 1500 \times 10^3$ 的物质都可以通过线粒体内膜, Ca^{2+} 也更加快速地涌入线粒体内,进一步加重线粒体内的钙超载^[8]。

1.2 电子传递链与 MIRI

ETC 由 4 个酶复合物 I, II, III 和 IV 以及电子载体(辅酶 Q 和细胞色素 c)组成,复合物 I 和 III 是产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要部位^[9]。MIRI 对线粒体传递链的破坏主要是引起 H^+ 从复合物 I 和 III 漏出,复合物 I, III 和 IV 共同作用将 H^+ 从线粒体基质转移到膜间隙使线粒体 $\Delta\psi_m$ 改变,并传递一个电子给超氧自由基,使 ROS 生成增加^[10]。大量 ROS 攻击线粒体的膜系统,使脂质过氧化破坏心磷脂,细胞色素 c 从线粒体外膜释放,导致膜结构破坏^[11]。最近有研究结果表明, $\Delta\psi_m$ 在 MIRI 时异常去极化与 ROS 的破坏作用同时发生^[12],而 ROS 的增加和再灌注后 $\Delta\psi_m$ 快速复极化诱发线粒体内膜通透性的非特异性升高,

作者简介: 杨一萍(1983-),女,硕士研究生,主要从事药理毒理学研究;王永安(1973-),男,博士,副研究员,主要从事药理毒理学研究。

通讯作者: 王永安, E-mail: yonganw@sina.com, Tel: (010) 66874607

即 MPTP 开放,细胞质中的 Ca^{2+} 大量流入线粒体内,由于细胞质内钙超载,线粒体膜上转运蛋白在缺血期受损,能量供应障碍等都造成线粒体释放 Ca^{2+} 障碍, Ca^{2+} 摄取和释放失衡导致线粒体内 Ca^{2+} 超载。线粒体内 Ca^{2+} 浓度增高,激活钙依赖性磷脂酶,水解膜磷脂;游离的 Ca^{2+} 与磷酸结合生成磷酸钙沉着于线粒体内,使线粒体膜结构受损,加重线粒体功能障碍。而线粒体内 Ca^{2+} 超载,又激活 Ca^{2+} 依赖性蛋白酶,使黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)大量生成,ATP 消耗的分解产物次黄嘌呤和黄嘌呤大量堆积。再灌后,在 XO 作用下次黄嘌呤转变为尿酸过程中所释放的电子使氧分子形成 O_2^- 。这样,线粒体内 Ca^{2+} 超载和 ROS 损伤相互作用,形成恶性循环。

1.3 线粒体钾通道与 MIRI

线粒体钾通道包括线粒体 ATP 敏感性钾通道(mitochondrial ATP-sensitive potassium channels, $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$)和钙敏感性钾通道(mitochondrial calcium-sensitive potassium channels, $\text{mitoK}_{\text{Ca}}\text{C}$)。 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 是线粒体内在重要的保护组分,由 4 个内向整流钾通道(K_{ir})亚单位和 4 个磺酰脲受体(sulfonylurea receptor, SUR)亚单位组成的异源性八聚体^[13]。其保护机制主要体现在:① 改变线粒体的能量代谢状态。当线粒体基质中 ATP 含量不足时 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 开放, K^+ 大量进入线粒体,线粒体基质容积增加,激活电子传递链,促进线粒体呼吸链合成 ATP 增加。② 减轻 Ca^{2+} 超载。 K^+ 内流进入线粒体降低了内膜电位差,减小 Ca^{2+} 内流的动力;同时 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 开放,部分 Ca^{2+} 从线粒体进入胞质,减轻线粒体钙超载。③ 抑制 ROS 生成。Costa 等^[14]发现, $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 开放在缺血期通过激活蛋白激酶 C 少量增加 ROS 的生成而发挥心肌保护作用;再灌注时 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 开放又能抑制 ROS 的爆发,减少 ROS 对细胞的不可逆损伤。而 $\text{mitoK}_{\text{Ca}}\text{C}$ 则是位于 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 旁,对 Ca^{2+} 有依赖性的钾通道^[15],它对心肌的保护作用一方面通过阻碍 MPTP 开放,减轻 Ca^{2+} 内流,另一方面通过显著降低线粒体呼吸链的氧化产物,减小梗死面积实现^[16]。而开放 MPTP 使 $\text{mitoK}_{\text{Ca}}\text{C}$ 所诱导的心肌保护作用减弱的现象反过来又说明 $\text{mitoK}_{\text{Ca}}\text{C}$ 可能位于 MPTP 的上游^[17]。

1.4 Bcl-2 蛋白家族与 MIRI

线粒体是 Bcl-2 相关蛋白家族的主要寄存位点,这一家族有多个成员,既有抗凋亡蛋白 Bcl-2 又有促凋亡蛋白 Bax。Bcl-2 蛋白能诱发内质网释放抗凋亡蛋白^[12];而 Bax 的促凋亡作用与细胞色素 c, Smac/DIABLO, htrA2/Omi 蛋白酶,核酸内切酶 G 等密切相关。在 MIRI 中,ATP 供应缺乏,ROS 和 Ca^{2+} 相互协同等共同作用致使 MPTP 开放,线粒体结构和功能重塑从而刺激线粒体启动凋亡系统,凋亡蛋白 Bax 向线粒体附近迁移,并且 VDAC-2 对其抑制作用解除,Bax 在线粒体外膜内发生寡聚化,使细胞色素 c 和其他凋亡蛋白释放至细胞质。细胞色素 c 与凋亡蛋白活化因子(apoptotic protein activating factor, Apaf-1)形成多聚体复合物,进而募集胱天蛋白酶 9,且一个活化的 Apaf-1 可募集多个胱天蛋白酶 9,并使其自我剪切和活化,从而启动胱天蛋白酶的级联反应,激活下游的胱天蛋白酶 3 和胱天蛋白酶 7。胱天蛋白酶 3 是调节和执行细胞凋亡的最重要蛋白酶之一,可引起 DNA 损伤修复酶降解,同时激活核酸内切酶,使细胞凋亡。此外 Ca^{2+} 超载,能活化 Ca^{2+} 依赖的核酸内切酶、蛋白酶、蛋白激酶,并调节磷脂酶、谷氨酰胺转移酶的活性,使整个细胞结构破坏,功能丧失,产生细胞凋亡。

2 线粒体作为靶点在 MIRI 治疗中的作用

2.1 以 MPTP 为靶点的治疗策略

鉴于 MPTP 在 MIRI 中的关键作用,近年来,以 MPTP 为治疗靶点的研究已成为 MIRI 治疗策略中的热点。MPTP 3 个组成部分(VDAC, ANT, Cyp-D)均可分别成为药物作用靶点,通过抑制 MPTP 的开放而发挥治疗作用:① VDAC 主要释放细胞色素 c,而细胞色素 c 是细胞凋亡的启动信号,研究发现,己糖激酶与 VDAC 结合,可影响 MPTP 的开放,从而起到诱导或阻止细胞凋亡的作用,Bcl-2 可以使 VDAC 关闭而抑制 MPTP 开放^[18]。② ANT 介导 ADP 和 ATP 的交换,将 ATP 转运到细胞质中。苍术昔是 ANT 的一种特异性配体,能降低基质 ADP 与 ANT 结合的能力,使 ANT 构象发生变化而抑制 MPTP 开放。抗氧化剂也是通过抑制 MPTP 开放而发挥治疗作用的^[19],如局部抗缺血药物美弗拉率(mefenave)可能是通过作用于 ANT,使自由基不能与 ANT 上的硫醇基团结合,从而使 MPTP 关闭产生心肌保护作用。③ Cyp-D 在钙超载的情况下与 ANT 结合,使其构象发生变化而丧失核苷酸载体的能力。环孢素 A 是经典的 MPTP 抑制药^[20],它与 Cyp-D 结合,形成 Cyp-A 复合物从而阻碍 Cyp-D 与 ANT 结合,最终抑制 MPTP 的开放。

2.2 以线粒体钾通道为靶点的治疗策略

通过药物干预,提高 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 的活性,促进其开放是近来治疗缺血再灌注损伤的新方向。二氮嗪是 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 特异性开放剂的代表药物,且对线粒体上 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 的作用比其他膜结构强大,它对心肌的保护作用与 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 开放有关,通过使线粒体 K^+ 内流,基质容量增加,激活氧化呼吸链使能量生成增加,减轻钙超载,同时通过 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 介导减少丙二醛的生成,使 ROS 合成减少从而起到细胞保护作用。除了二氮嗪,麻醉剂异丙酚和挥发性麻醉剂异氟烷也是通过促进 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}\text{C}$ 开放发挥治疗 MIRI 作用的。虽然异丙酚是否能抑制 Ca^{2+} 超载尚存在争议,但有研究证实它可通过 $\text{K}_{\text{ATP}}\text{C}$ 介导抑制氧化应激,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,下调促凋亡蛋白 Bax 表达而保护线粒体,干扰线粒体途径的细胞凋亡最终改善 MIRI 时心肌的功能状态^[22]。而抑制 $\text{K}_{\text{ATP}}\text{C}$ 能改变 MIRI 中异氟烷介导的改善心肌收缩功能的作用,所以他们认为是选择性激活 $\text{K}_{\text{ATP}}\text{C}$ 的保护机制、预防心肌蛋白水解而起作用的^[22]。

与 $\text{mitoK}_{\text{Ca}}\text{C}$ 相关的药物治疗报道较少,NS1619 是该通道的激动剂,Stowe 等^[23]证实它使 $\text{mitoK}_{\text{Ca}}\text{C}$ 开放,降低线粒体内钙超载和氧自由基的产生,保护心肌细胞,减小梗死面积。Chen 等^[24]证实吗啡预处理治疗 MIRI 的作用机制是通过 PI3K 通路使 $\text{mitoK}_{\text{Ca}}\text{C}$ 开放,减少钙超载,进而缩减心肌梗死面积的。

2.3 其他治疗策略

除上述 3 种主要作用靶点外,线粒体上还存在着其他多个药物作用靶点,如抗凋亡蛋白家族 Bcl-2,很多药物通过上调其表达起到抗细胞凋亡的作用。此外,对一些多靶点治疗药物和手段的研究也是目前的热点,如胺碘酮,既可以抑制线粒体内钙超载,又能够通过抑制 MPTP 开放而抑制缺血/再灌注心肌细胞凋亡。

缺血预处理是治疗 MIRI 重要手段,其机制目前尚未明确,有报道认为可能与 G 蛋白耦联受体,级联蛋白激酶及

mitoK_{ATP}C 等多种因素和信号通路有关,并且它们之间可以相互影响共同参与缺血预处理对 MIRI 的治疗^[25]。蛋白激酶 C 通过调节线粒体 K⁺/Ca²⁺ 通道使线粒体膜电位去极化,抑制 MPTP 开放,促 mitoK_{ATP}C 开放,减轻线粒体钙超载^[26]。进一步的研究证实,蛋白激酶 C 的保护作用与热激蛋白 90 有关^[27]。近来,更多研究证实高含氧量预适应能减小心肌梗死面积和提高心肌功能,这种保护作用是通过开放 mitoK_{ATP}C,降低氧自由基的产生实现的^[28]。同时高含氧量预适应过程中 mitoK_{ATP}C 开放能阻碍 MPTP 开放和细胞色素 c 释放,从而减少 Ca²⁺ 内流,降低线粒体内钙超载,并能减少 ROS 的生成^[29]。虽然预处理是临床报道防治 MIRI 的有效手段,但由于此过程会使心肌某些方面的损伤加重,临床应用也受到很大限制。

3 展望

鉴于线粒体在 MIRI 中的重要地位,其相关研究已成为 MIRI 研究热点。然而,线粒体的分子结构,特别是与 MIRI 有关的分子结构、生理功能及以其为治疗靶点的药理作用机制尚未完全阐明;目前关于线粒体的药理研究多集中在单一药物和单一作用靶点,这使以线粒体为靶点的治疗受到了限制。因此,进一步明确线粒体在 MIRI 中的重要作用,探索与之相关的多靶点药物治疗,研究药物的多靶点作用及不同作用靶点药物联合应用的作用机制是 MIRI 治疗策略的发展方向,同时也为临床治疗提供理论依据。

参考文献:

- [1] Lee Y, Gustafsson AB. Role of apoptosis in cardiovascular disease[J]. *Apoptosis*, 2009, **14**(4):536-548.
- [2] Leung AW, Halestrap AP. Recent progress in elucidating the molecular mechanism of the mitochondrial permeability transition pore[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, **1777**(7-8):946-952.
- [3] Di Lisa F, Canton M, Menabò R, Kaludercic N, Bernardi P. Mitochondria and cardioprotection[J]. *Heart Fail Rev*, 2007, **12**(3-4):249-260.
- [4] Rostovtseva TK, Tan W, Colombini M. On the role of VDAC in apoptosis: fact and fiction[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2005, **37**(3):129-142.
- [5] Baines CP. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, **104**(2):181-188.
- [6] Nakagawa T, Shimizu S, Watanabe T, Yamaguchi O, Otsu K, Yamagata H, et al. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates some necrotic but not apoptotic cell death[J]. *Nature*, 2005, **434**(7033):652-658.
- [7] Wang P, Heitman J. The cyclophilins[J]. *Genome Biol*, 2005, **6**(7):226.
- [8] Cohen MV, Yang XM, Downey JM. Acidosis, oxygen, and interference with mitochondrial permeability transition pore formation in the early minutes of reperfusion are critical to postconditioning's success[J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, **103**(5):464-471.
- [9] Murphy E, Steenbergen C. Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. *Physiol Rev*, 2008, **88**(2):581-609.
- [10] Chen Q, Moghaddas S, Hoppel CL, Lesnefsky EJ. Ischemic defects in the electron transport chain increase the production of reactive oxygen species from isolated rat heart mitochondria[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, **294**(2):C460-C466.
- [11] Kagan VE, Bayir HA, Belikova NA, Kapralov O, Tyurina YY, Tyurin VA, et al. Cytochrome c/cardioplipin relations in mitochondria: a kiss of death[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, **46**(11):1439-1453.
- [12] Lyon AR, Joudrey PJ, Jin D, Nass RD, Aon MA, O'Rourke B, et al. Optical imaging of mitochondrial function uncovers actively propagating waves of mitochondrial membrane potential collapse across intact heart[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, **49**(4):565-575.
- [13] Lefer DJ, Nichols CG, Coetzee WA. Sulfonylurea receptor 1 subunits of ATP-sensitive potassium channels and myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2009, **19**(2):61-67.
- [14] Costa AD, Garlid KD. Intramitochondrial signaling: interactions among mitoKATP, PKCepsilon, ROS, and MPT[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, **295**(2):H874-H882.
- [15] Shintani Y, Node K, Asanuma H, Sanada S, Takashima S, Asano Y, et al. Opening of Ca²⁺-activated K⁺ channels is involved in ischemic preconditioning in canine hearts[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, **37**(6):1213-1218.
- [16] Heinen A, Huhn R, Smeele KM, Zuurbier CJ, Schlack W, Preckel B, et al. Helium-induced preconditioning in young and old rat heart: impact of mitochondrial Ca²⁺-sensitive potassium channel activation[J]. *Anesthesiology*, 2008, **109**(5):830-836.
- [17] Huhn R, Heinen A, Weber NC, Schlack W, Preckel B, Hollmann MW. Ischaemic and morphine-induced post-conditioning: impact of mK(Ca) channels[J]. *Br J Anaesth*, 2010, **105**(5):589-595.
- [18] Zuurbier CJ, Smeele KM, Eerbeek O. Mitochondrial hexokinase and cardioprotection of the intact heart[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2009, **41**(2):181-185.
- [19] Clarke SJ, Khaliulin I, Das M, Parker JE, Heesom KJ, Halestrap AP. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening by ischemic preconditioning is probably mediated by reduction of oxidative stress rather than mitochondrial protein phosphorylation[J]. *Circ Res*, 2008, **102**(9):1082-1090.
- [20] Xie JR, Yu LN. Cardioprotective effects of cyclosporine A in an *in vivo* model of myocardial ischemia and reperfusion[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2007, **51**(7):909-913.
- [21] Xie LJ, Zhang JX, Li LF. Effects of propofol on cardiomyocytes apoptosis and its mechanism after ischemia/reperfusion injury in isolated rat hearts[J]. *Chin Appl Physiol* (中国应用生理学杂志), 2008, **24**(1):56-61.
- [22] An J, Bosnjak ZJ, Jiang MT. Myocardial protection by isoflurane preconditioning preserves Ca²⁺ cycling proteins independent of sarcolemmal and mitochondrial K_{ATP} channels[J]. *Anesth Analg*, 2007, **105**(5):1207-1213.
- [23] Stowe DF, Aldakkak M, Camara AK, Riess ML, Heinen A, Varadarajan SG, et al. Cardiac mitochondrial preconditioning by Big Ca²⁺-sensitive K⁺ channel opening requires superoxide radical generation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, **290**(1):H434-H440.
- [24] Chen Z, Li T, Zhang B. Morphine postconditioning protects

- against reperfusion injury in the isolated rat hearts [J]. *J Surg Res*, 2008, **145**(2):287-294.
- [25] Costa AD, Garlid KD. Intramitochondrial signaling: interactions among mitoKATP, PKCepsilon, ROS, and MPT [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, **295**(2):H874-H882.
- [26] Garlid KD, Costa AD, Quinlan CL, Pierre SV, Dos Santos P. Cardioprotective signaling to mitochondria [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, **46**(6):858-866.
- [27] Budas GR, Churchill EN, Disatnik MH, Sun L, Mochly-Rosen D. Mitochondrial import of PKCepsilon is mediated by HSP90; a role in cardioprotection from ischaemia and reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, **88**(1):83-92.
- [28] Colantuono G, Tiravanti EA, Di Venosa N, Cazzato A, Rastaldo R, Cagiano R, et al. Hyperoxia confers myocardial protection in mechanically ventilated rats through the generation of free radicals and opening of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, **35**(1):64-71.
- [29] Petrosillo G, Di Venosa N, Moro N, Colantuono G, Paradies V, Tiravanti E, et al. *In vivo* hyperoxic preconditioning protects against rat-heart ischemia/reperfusion injury by inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening and cytochrome c release [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, **50**(3):477-483.

Progress of role of mitochondria in myocardial ischemic-reperfusion injury

YANG Yi-ping, LUO Yuan, FAN Li-bing, WANG Yong-an

(1. Department of Military Toxicology and Biochemical Pharmacology, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China; 2. Department of Biological Sciences, Anhui Medical University, Anhui 230032, China)

Abstract: Short supply of cellular energy is one of the critical factors for myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI). As an energy supply center of cells, mitochondria are closely related to ischemia-reperfusion injury. Its dysfunction may cause serious damage to the cardiac cells during ischemia and reperfusion while it can also initiate a protection mechanism to reduce MIRI. So far, the role of mitochondria in MIRI has been developed to a molecular level. Therefore, as a target of therapeutic strategies, some molecules of mitochondria, such as mitochondrial permeability transition pore, mitochondrial ATP-sensitive potassium channels, have become a research focus related to MIRI. In this paper, the relationship between mitochondria and MIRI, as well as the drug research of mitochondria, is reviewed.

Key words: mitochondria; myocardial ischemia-reperfusion injury; treatment targets

Corresponding author: WANG Yong-an, E-mail: yonganw@sina.com, Tel: (010)66874607

(收稿日期: 2011-03-15 接受日期: 2011-07-11)
(本文编辑: 乔虹)