

线粒体功能障碍在心衰后骨骼肌萎缩中的机制研究

张珂玮¹, 宋媛², 赵莹¹, 姚黎清¹, 王寿梅¹, 王敏佳¹

【摘要】 在心衰所诱导的外周骨骼肌萎缩的有关机制中,线粒体功能障碍近年来备受关注。心衰患者骨骼肌中线粒体能量生成障碍、活性氧累积、钙稳态失衡、线粒体 DNA 突变、动力学失衡(融合/分裂异常)、线粒体自噬、细胞凋亡通路活化及线粒体生物合成减少等是导致心衰后肌纤维萎缩的关键机制,这些线粒体功能障碍在心衰后的骨骼肌萎缩中主要涉及两个方面,一是心力衰竭后导致的心脏问题进而导致骨骼肌功能障碍,二是心衰后由于失用、缺氧等因素致骨骼肌直接发生变化,这两个方面都会加剧肌肉代谢异常。但是目前尚有诸多不明确的机制需要探讨。本文综述了线粒体功能障碍与心衰后骨骼肌萎缩的联系,并针对线粒体功能障碍的不同类型对心衰后骨骼肌萎缩的影响进行探讨,以期为中心衰患者的肌肉萎缩防治提供理论依据。

【关键词】 线粒体;心力衰竭;骨骼肌萎缩

【中图分类号】 R49;R541 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2026.05.008

Mechanistic study of mitochondrial dysfunction in skeletal muscle atrophy following heart failure

Zhang Kewei¹, Song Yuan², Zhao Ying¹, Yao Liqing¹, Wang Shoumei¹, Wang Minjia¹

1. Department of Rehabilitation Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650106, China; 2. Rehabilitation Department, Bijie Hospital Affiliated to Zhejiang Provincial People's Hospital

【Abstract】 Mitochondrial dysfunction has gained considerable attention in recent years as a central contributor to peripheral skeletal muscle atrophy secondary to heart failure (HF). In skeletal muscle from patients with HF, impaired mitochondrial energy production, excessive accumulation of reactive oxygen species (ROS), disrupted calcium homeostasis, mitochondrial DNA (mtDNA) mutations, imbalanced mitochondrial dynamics (abnormal fusion and fission), dysregulated mitophagy, activation of apoptotic pathways, and reduced mitochondrial biogenesis have all been implicated as key mechanisms driving post-HF myofiber wasting. Broadly, the mitochondrial derangements that promote skeletal muscle atrophy after HF operate through two non-mutually exclusive pathways: cardiac impairment caused by HF that secondarily induces skeletal muscle dysfunction; direct alterations within skeletal muscle triggered by HF-associated factors such as disuse, hypoxia, and systemic metabolic disturbances. Both pathways exacerbate metabolic abnormalities in muscle. Nevertheless, important mechanistic uncertainties remain. This review summarizes current evidence linking mitochondrial dysfunction to skeletal muscle atrophy following HF and discusses how distinct dimensions of mitochondrial impairment influence the development and progression of muscle wasting, with the aim of providing a theoretical basis for strategies to prevent and treat muscle atrophy in patients with HF.

【Key words】 mitochondria; heart failure; skeletal muscle atrophy

心力衰竭(heart failure, HF)的发病率在全球范围内逐年上升,尤其是在老年人群中更为普遍。研究表明,心力衰竭的患病率在60岁以上的成年人中高达10%至20%^[1]。而骨骼肌萎缩是心衰的常见并发症之一,并且线粒体功能障碍在衰竭的心脏中被广泛

观察到^[2]。研究发现,在心力衰竭中会发生线粒体功能障碍和心肌细胞功能受损,而线粒体功能障碍又会导致心力衰竭的发生和发展^[3]。而骨骼肌严重依赖线粒体来补充能量,当线粒体功能障碍时,就会出现肌肉萎缩。

心衰的患者往往会出现运动不耐受,除心脏本身功能受损外,主要还与其骨骼肌的损伤密切相关。这类患者的骨骼肌往往会出现肌肉萎缩,使得肌肉质量和力量下降,从而进一步降低患者的运动能力,导致患者的日常生活质量受到严重的影响^[4]。然而,心衰后骨骼肌萎缩的相关机制尚未阐释清楚,但是其线粒体

基金项目:云南省重点研发计划(202203AC100007-6);云南省康复临床医学中心(zx2019-04-02)

收稿日期:2025-03-13

作者单位:1.昆明医科大学第二附属医院康复医学部,昆明 650106;2.浙江省人民医院毕节医院康复科

作者简介:张珂玮(2001-),男,研究生在读,主要从事神经康复、心脏康复方面的研究。

通讯作者:赵莹,13888557295@139.com

功能障碍是目前认可的最主流的机制之一。而线粒体功能障碍如能量代谢异常、氧化应激、线粒体动力学失衡、自噬等都在这类病人骨骼肌萎缩的发生发展中起着不可替代的作用。本综述将从线粒体功能障碍的角度解释其心衰后骨骼肌萎缩的相关机制,以期为此类疾病的治疗与研究提供理论依据。

1 能量代谢障碍

线粒体在维持真核细胞的能量状态和氧化还原稳态中发挥着至关重要的作用,它们负责细胞的代谢,生成腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)和中间代谢产物^[5-6]。在功能失调的线粒体中,由于线粒体电子传递链(electron transport chain, ETC)解偶联,ATP合成减少和活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加,而导致氧化应激^[7-9]。心衰后由于线粒体功能障碍会发生代谢灵活性丧失和代谢重塑^[10],从而影响ATP的生成。由于心脏的供能受到影响,从而使得心脏无法泵出足够的血液供外周其它系统的组织使用^[11],其中骨骼肌萎缩是其最常见的并发症之一。ATP生成障碍与许多机制都有关系,有研究证明,线粒体钙蛋白酶-1增加可以破坏ATP合酶,从而影响ATP的生成^[12]。另一项研究证明,乙酰化会损害体外和体内的线粒体呼吸和能量代谢,同时强调了线粒体中酶催化乙酰化的重要性^[13],而心衰时钙蛋白酶-1和乙酰化会增加,造成线粒体能量代谢障碍,从而进一步导致肌萎缩。

此外,在心衰后的研究和实验中研究者们观察到了其骨骼肌的横截面积减小^[14],且线粒体能量代谢相关的琥珀酸、苹果酸的表达降低^[15]。这提示线粒体能量代谢异常在心衰后的骨骼肌萎缩中具有影响作用。在HF中,心肌和骨骼肌的线粒体都会产生能量代谢障碍,一方面,心肌线粒体能量失衡通过ROS,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RASS)等改变影响骨骼肌线粒体,另一方面,由于低灌注缺氧、久坐失用、炎症等因素,也会直接导致骨骼肌发生和心肌类似的线粒体损伤。综上,线粒体的ATP合成障碍可能会通过影响心脏本身的功能而间接使得骨骼肌发生萎缩,此外还会直接导致骨骼肌中的线粒体功能异常,进而导致骨骼肌萎缩的发生。

2 钙离子稳态

线粒体在调节钙稳态中扮演着重要的角色。有效的依赖钙离子的线粒体能量供应对于适当的的心脏和骨骼肌的收缩活动是必不可少的,在心脏负荷转换期间

Ca²⁺会积聚在线粒体基质中,并刺激三羧酸循环的活性^[16],且Ca²⁺在触发肌肉兴奋-收缩耦合中也有着极其重要的作用。HF后钙离子失衡会导致细胞内钙离子浓度的异常升高而引发线粒体的功能障碍,而受损的线粒体又会进一步恶化Ca²⁺动力学。钙过量进入线粒体会导致其膜电位的变化,从而影响ATP的合成和ROS的生成,且Ca²⁺和ROS之间可能存在双向相互作用^[17],这种相互作用可能会通过某些药物微调这两者之间的平衡,这可能是未来治疗心衰后肌萎缩的潜在研究方向。

据报道,在心脏失代偿期间发生的变化会破坏Ca²⁺稳态,并且涉及肌浆、肌浆网和线粒体之间的一系列改变^[18],导致肌肉兴奋-收缩-氧化失衡。在HF的小鼠模型中观察到,与小鼠纤维内线粒体相比,核周线粒体更容易受到Ca²⁺摄取受损的影响^[19],这表明Ca²⁺对不同线粒体亚群的影响不同。研究发现,当钙水平升高时,可能会导致钙蛋白酶活性增加,而钙蛋白酶则会导致肌肉蛋白质的降解^[20],最终导致肌肉萎缩。

此外,泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)与肌肉萎缩密切相关。UPS可以调节Ca²⁺的浓度,而Ca²⁺也可以调节UPS的功能,它们之间存在着相互作用^[21]。这可能是Ca²⁺通过UPS影响骨骼肌萎缩的重要机制。这揭示了Ca²⁺的平衡和线粒体正常功能之间的关系,HF时钙离子稳态失衡,导致线粒体功能障碍,而线粒体功能障碍进一步恶化Ca²⁺稳态,导致心脏和骨骼肌等极其依赖于线粒体正常作用的器官或组织发生损伤。

3 活性氧过量生成

高活性氧生成可能会导致蛋白质分解代谢和肌肉萎缩。在正常情况下,ROS的产生和ROS的降解之间存在着动态的平衡。在HF或缺血缺氧等外界环境发生变化时会破坏线粒体内ROS的平衡,导致过量的ROS产生,使得线粒体发生氧化应激而出现功能失衡^[22-23]。而氧化应激时会加重肌肉线粒体的病理改变,有研究表明,ROS和内源性或外源性抗氧化剂的不平衡会导致氧化应激,并可能通过细胞凋亡、自噬和炎症等途径导致肌肉纤维的氧化损伤^[24]。一项HF小鼠实验发现,n-3多不饱和脂肪酸(Omega-3 polyunsaturated fatty acids, n-3PUFA)可以改善慢性心力衰竭的骨骼肌线粒体ROS生成增加,ATP产量下降等问题^[25]。另一项研究发现,维生素D缺乏与骨骼肌氧化应激有关,这会影响线粒体功能,降低氧消耗率并导致线粒体功能紊乱^[26],这些物质可能是治疗心衰后

骨骼肌萎缩的有效方法。且当线粒体活性氧超载时,会通过叉头框蛋白 O3/AKT 丝苏氨酸激酶[*forkhead box protein O3 (FoxO3)/AKT serine/threonine kinase (AKT)*]信号传导通路激活肌细胞中的 UPS^[27],最终导致骨骼肌萎缩。这些都表明了 HF 后线粒体功能障碍导致的 ROS 增加在心脏和骨骼肌萎缩中的关键作用。

4 线粒体 DNA 的突变

肌肉质量的降低往往伴随着线粒体脱氧核糖核酸(mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA)复制数的降低。在 HF 中,由于心肌细胞在长期氧化/炎症应激下会积累线粒体 mtDNA 损伤,这些改变会进一步削弱电子传递链和 ATP 供应^[28],从而加重心衰并导致骨骼肌萎缩。在一项研究中发现,mtDNA 缺失会出现并积聚在核周线粒体中,从而导致局部线粒体功能障碍,然后再通过肌肉纤维扩散^[29],这可能是 mtDNA 导致肌萎缩的作用机制。据报道,骨骼肌中线粒体融合蛋白的敲除会导致更多的 mtDNA 突变和组织萎缩^[30],而 HF 时,因为线粒体动力学障碍会导致线粒体融合蛋白的下降从而造成 mtDNA 突变,最后共同导致肌萎缩。mtDNA 突变还会导致氧化磷酸化缺陷,呼吸链酶复合物的活性降低,从而导致线粒体肌病,造成肌肉萎缩^[31]。研究发现,非同义 mtDNA 变体在人左心室组织中很常见,可能是心力衰竭表型的重要修饰符^[32]。也有研究证明了 mtDNA 缺失突变水平与呼吸链缺陷程度之间存在明显的相关性^[33]。但在心肌和骨骼肌线粒体中,HF 后导致的 mtDNA 突变主要发生在心肌,它通过 ROS、交感-RASS 激活等变化进一步影响骨骼肌^[34-35],而骨骼肌 mtDNA 主要是复制逐步下降,并积累少量损伤,进一步削弱骨骼肌氧化供能,加剧运动不耐受与肌萎缩。所以,HF 导致的 mtDNA 的缺失突变的产生和积累会导致肌肉纤维的萎缩且这些研究结果都在一定程度上反映了 mtDNA 的突变对于心脏和骨骼肌的影响。

5 线粒体动力学失衡

线粒体动力学主要包括线粒体裂变/融合、运动和周转,对于线粒体网络质量控制至关重要。在高能量需求的心肌和骨骼肌中,融合和裂变之间的严格控制平衡至关重要^[36]。心衰时,心肌和骨骼肌线粒体动力学失衡,其严重度与肌肉萎缩、最大摄氧量和日常体力呈高度相关^[37-38]。而线粒体动力学缺陷则会导致和加剧心力衰竭的发生和发展,心脏里二者可互为因果,而在骨骼肌中,目前还没有证据证明骨骼肌线粒体的

动力学失衡能诱导 HF,只有在 HF 时骨骼肌线粒体会出现动力学障碍。线粒体动力学由线粒体裂变和融合蛋白决定,如视神经萎缩蛋白 1、线粒体融合因子和动力相关蛋白 1^[39]。研究发现,mtDNA 可能会引起线粒体动力学受损而导致和加重心衰^[40],并最终可能导致和加重肌萎缩。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PGC-1 α)是一种重要的转录共激活因子,在心脏中含量丰富,可调节线粒体生物发生和线粒体动力学^[41]。据报道,低水平的 PGC1 α 可导致慢性心衰期间的肌肉萎缩^[42],研究还发现 PGC1 α 水平在心衰诱导大鼠的腓肠肌中低表达。且线粒体动力学和线粒体自噬的损害会导致肌肉减少症和肌肉萎缩^[43-44]。所以,当心衰发生时骨骼肌和心肌线粒体动力学都会改变,从而导致代谢紊乱和骨骼肌功能丧失,造成肌肉萎缩。因此,线粒体的裂变和融合无论在心肌还是骨骼肌中都具有重要作用,但具体机制还需要进一步探究。

6 线粒体自噬

线粒体受损后会激活其自噬功能来清除线粒体内错误折叠的蛋白或受损的 DNA 来维持线粒体的正常作用,这种机制对于避免可诱发心力衰竭的炎症反应非常重要。HF 导致线粒体中代谢底物和相关酶的复杂变化从而导致线粒体自噬功能受损^[45]。血管紧张素 II 诱导的自噬可以去除产生 ROS 的线粒体,并且在 HF 的进展中起关键作用^[46]。多柔比星可以影响线粒体质量控制系统,导致分裂主导形态和线粒体呼吸调节受损,从而增加氧化应激并抑制自噬进程^[47]。此外,BCL2/腺病毒 E1B 19kDa 相互作用蛋白 3 样蛋白(BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3-like, BNIP3L)和 FUN14 结构域包含蛋白 1(FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1)能够介导线粒体自噬,作为分化过程中线粒体网络形成的关键调节因子^[48]。且 PTEN 诱导的假定激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/帕金森病相关蛋白 Parkin 途径会导致细胞自噬,并最终加剧细胞凋亡^[49],这些物质和通路可能是未来线粒体自噬异常在 HF 后骨骼肌萎缩的研究方向。

UPS 在很大程度上被认为是骨骼肌萎缩产生的主要参与者,且 UPS 对于启动线粒体自噬至关重要。且骨骼肌萎缩的特征是蛋白质降解增加,此过程由 UPS 控制^[50]。自噬与 UPS 相互作用,共同调节细胞功能和能量稳态^[51]。越来越多的证据表明,在各种病理条件下,自噬和 UPS 在骨骼肌萎缩进展中有相互依

赖性^[52]。线粒体自噬是心脏和骨骼肌的一种保护机制,同时也是各种病理的潜在原因,但在多大程度上可能是有益的以及哪些情况下是有害的还尚不清楚^[53-54]。而且,其它 HF 后线粒体功能异常一样,线粒体自噬异常也同时发生在心脏和骨骼肌中,只是机制不同,这还需要进一步的研究和探讨。

7 其它功能异常

心衰导致骨骼肌萎缩的线粒体功能异常还包括凋亡调控异常和代谢产物的积累。线粒体是通过其外膜的透化作用在细胞凋亡反应中发挥重要作用^[55]。且线粒体膜透化作用和线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)之间相互联系且都与线粒体凋亡调控作用有关。mPTP 介导的细胞凋亡是一种重要的机制,持续的 mPTP 开放会导致线粒体肿胀,线粒体外膜破裂,导致随后的凋亡和坏死细胞死亡,并与一系列病理有关^[56]。在心血管病理状态下形成并打开了 mPTP,这可能导致线粒体功能障碍,然后导致细胞死亡^[58],所以当 HF 时,由于骨骼肌的缺血缺氧,会造成骨骼肌线粒体 mPTP 的异常开放,从而导致骨骼肌细胞的异常死亡。据报道,脑型肌酸激酶(creatine kinase brain type, CKB)会抑制 mPTP^[59],而 HF 时 CKB 会增加,但高线粒体 Ca^{2+} 负荷、氧化应激和线粒体去极化是导致 mPTP 开放/激活的关键因素^[60],且激活 mPTP 的效应大于抑制 mPTP 的效应,导致虽然 HF 时 CKB 升高但 mPTP 仍以开放为主,但其中的具体机制较为复杂,仍需要进一步深入探讨。

心衰所致的线粒体功能障碍还会导致糖、脂质等物质的代谢异常,而糖原代谢异常会破坏各种级联反应,从而又通过各种机制导致骨骼肌线粒体和细胞代谢功能障碍^[61]。线粒体功能受损还会扰乱脂质代谢并增加这些组织中活性氧的产生^[62]。总之, HF 后线粒体功能障碍是多方面的,厘清不同线粒体功能障碍与 HF 后骨骼肌萎缩的关系,对于心衰后骨骼肌萎缩的具体机制研究和治疗具有重要意义。

8 总结与展望

线粒体功能障碍对全身代谢的影响是复杂而深远的。尽管线粒体障碍与心衰和骨骼肌萎缩密切相关,但还需要进行更多的研究来探寻其中的具体机制。HF 后的线粒体功能障碍不仅导致了心脏自身的能量生产与转移障碍,还引发了全身组织的代谢重塑和骨骼肌功能障碍。这可以通过影响心脏进一步影响骨骼肌,也能通过其它因素直接影响骨骼肌。此外,线粒体

功能障碍与心力衰竭和骨骼肌萎缩之间的相互影响机制也是多方面的,涉及能量代谢障碍、钙离子稳态失衡、活性氧过量生成、线粒体动力学失衡、线粒体自噬等多个层面。但是这些功能障碍的类型在心衰后骨骼肌萎缩中并不是单一发挥作用,而是相互串联共同影响心衰后骨骼肌萎缩的疾病进程。而这些机制十分复杂且未被阐释清楚,未来研究需要更多地关注线粒体功能障碍在心力衰竭患者的肌肉萎缩中的具体发生机制,理解好这一关系对于开发骨骼肌萎缩的治疗策略具有重要意义,特别是在有其它共病背景下(如心衰、脑卒中等)。

【参考文献】

- [1] Kapelios CJ, Shahim B, Lund LH, et al. Epidemiology, Clinical Characteristics and Cause-specific Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction[J]. *Card Fail Rev*, 2023,9:e14.
- [2] Qi X, Chen X, Guo J, et al. Precision modeling of mitochondrial disease in rats via DdCBE-mediated mtDNA editing[J]. *Cell Discov*, 2021,7(1):95.
- [3] Hinton A Jr, Claypool SM, Neikirk K, et al. Mitochondrial Structure and Function in Human Heart Failure[J]. *Circ Res*, 2024,135(2):372-396.
- [4] Philippou A, Xanthis D, Chryssanthopoulos C, et al. Heart Failure-Induced Skeletal Muscle Wasting[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2020,17(5):299-308.
- [5] Stańczyk M, Szubart N, Maslanka R, et al. Mitochondrial Dysfunctions: Genetic and Cellular Implications Revealed by Various Model Organisms[J]. *Genes (Basel)*, 2024,15(9):1153.
- [6] Peng B, Wang Y, Zhang H. Mitonuclear Communication in Stem Cell Function[J]. *Cell proliferation*, 2025,58(5):e13796.
- [7] Liu J, Gao Z, Liu X. Mitochondrial dysfunction and therapeutic perspectives in osteoporosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024,15:1325317.
- [8] McClave SA, Wischmeyer PE, Miller KR, et al. Mitochondrial Dysfunction in Critical Illness: Implications for Nutritional Therapy[J]. *Curr Nutr Rep*, 2019,8(4):363-373.
- [9] Bayliak MM, Gospodaryov DV, Lushchak VI. Homeostasis of carbohydrates and reactive oxygen species is critically changed in the brain of middle-aged mice: Molecular mechanisms and functional reasons[J]. *BBA Adv*, 2023,3:100077.
- [10] Wang X, Huang Y, Zhang K, et al. Changes of energy metabolism in failing heart and its regulation by SIRT3[J]. *Heart Fail Rev*, 2023,28(4):977-992.
- [11] Saleh N, Khatatb A, Rizk M, et al. Value of Galectin-3 assay in children with heart failure secondary to congenital heart diseases: a prospective study[J]. *BMC Pediatr*, 2020,20(1):537.
- [12] Cao T, Fan S, Zheng D, et al. Increased calpain-1 in mitochondria induces dilated heart failure in mice: role of mitochondrial superoxide anion[J]. *Basic Res Cardiol*, 2019,114(3):17.
- [13] Hu Y, Zheng Y, Liu C, et al. Mitochondrial MOF regulates energy metabolism in heart failure via ATP5B hyperacetylation[J].

- Cell Rep, 2024,43(10):114839.
- [14] Kumar A, Ansari BA, Kim J, et al. Axial Muscle Size as a Strong Predictor of Death in Subjects With and Without Heart Failure[J]. J Am Heart Assoc, 2019,8(4):e010554.
- [15] Bulló M, Papandreou C, García-Gavilán J, et al. Tricarboxylic acid cycle related-metabolites and risk of atrial fibrillation and heart failure[J]. Metabolism, 2021,125:154915.
- [16] Popoiu TA, Maack C, Bertero E. Mitochondrial calcium signaling and redox homeostasis in cardiac health and disease [J]. Front Mol Med, 2023,3:1235188.
- [17] Yu T, Huang D, Wu H, et al. Navigating Calcium and Reactive Oxygen Species by Natural Flavones for the Treatment of Heart Failure[J]. Front Pharmacol, 2021,12:718496.
- [18] ORourke B, Ashok D, Liu T. Mitochondrial Ca²⁺ in heart failure: Not enough or too much? [J]. J Mol Cell Cardiol, 2021, 151:126-134.
- [19] Voglhuber J, Holzer M, Radulović S, et al. Functional remodeling of perinuclear mitochondria alters nucleoplasmic Ca²⁺ signaling in heart failure[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2022,377(1864):20210320.
- [20] Whitmore C, Pratt EPS, Anderson L, et al. The ERG1a potassium channel increases basal intracellular calcium concentration and calpain activity in skeletal muscle cells[J]. Skelet Muscle, 2020, 10(1):1.
- [21] Lee D, Hong JH. Physiological Overview of the Potential Link between the UPS and Ca²⁺ Signaling[J]. Antioxidants (Basel), 2022,11(5):997.
- [22] Hernansanz-Agustín P, Enríquez JA. Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondria[J]. Antioxidants (Basel), 2021,10 (3):415.
- [23] 宋媛,唐岑,赵莹,等. 运动训练通过线粒体未折叠蛋白反应影响射血分数保留型心衰的研究进展[J]. 中国康复,2025,40(4): 249-252.
- [24] Chen MM, Li Y, Deng SL, et al. Mitochondrial Function and Reactive Oxygen/Nitrogen Species in Skeletal Muscle[J]. Front Cell Dev Biol, 2022,10:826981.
- [25] Gortan Cappellari G, Aleksova A, Dal Ferro M, et al. n-3 PUFA-Enriched Diet Preserves Skeletal Muscle Mitochondrial Function and Redox State and Prevents Muscle Mass Loss in Mice with Chronic Heart Failure[J]. Nutrients, 2023, 15(14): 3108.
- [26] Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state [J]. Eur J Appl Physiol, 2019, 119(4): 825-839.
- [27] Shan XQ, Zhou N, Pei CX, et al. Tetrandrine induces muscle atrophy involving ROS-mediated inhibition of Akt and FoxO3[J]. Mol Med, 2024,30(1):218.
- [28] D'Amato A, Cestiè C, Ferranti F, et al. Implications of Oxidative Stress in the Pathophysiological Pathways of Heart Failure[J]. Int J Mol Sci, 2025,26(11):5165.
- [29] Vincent AE, Chen C, Gomes TB, et al. A stagewise response to mitochondrial dysfunction in mitochondrial DNA maintenance disorders[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024,1870(5): 167131.
- [30] Chen TH, Koh KY, Lin KM, Chou CK. Mitochondrial Dysfunction as an Underlying Cause of Skeletal Muscle Disorders[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(21):12926.
- [31] Wen H, Deng H, Li B, et al. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to therapeutic advances[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025,10(1):9.
- [32] Ananya P, Binder M, Wanjun Y, et al. Abstract 17097: Non-Synonymous Mitochondrial DNA Variants Are Common in Myocardial Tissue of Heart Failure Patients[J]. CIRCULATION, 2020, 142(Suppl-3):17097.
- [33] Lehmann D, Tuppen HAL, Campbell GE, et al. Understanding mitochondrial DNA maintenance disorders at the single muscle fibre level[J]. Nucleic Acids Res, 2019,47(14):7430-7443.
- [34] Marín-García J, Goldenthal MJ, Moe GW. Abnormal cardiac and skeletal muscle mitochondrial function in pacing-induced cardiac failure[J]. Cardiovasc Res, 2001,52(1):103-110.
- [35] Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure[J]. J Clin Invest, 2018,128(9):3716-3726.
- [36] Tokuyama T, Yanagi S. Role of Mitochondrial Dynamics in Heart Diseases[J]. Genes (Basel), 2023,14(10):1876.
- [37] Molina AJ, Bharadwaj MS, Van Horn C, et al. 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[J]. JACC Heart Fail, 2016,4(8):636-645.
- [38] Lv J, Li Y, Shi S, et al. Skeletal muscle mitochondrial remodeling in heart failure: An update on mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Biomed Pharmacother, 2022,155:113833.
- [39] Nan J, Zhu W, Rahman MS, et al. Molecular regulation of mitochondrial dynamics in cardiac disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017,1864(7):1260-1273.
- [40] Lauritzen KH, Kleppa L, Aronsen JM, et al. Impaired dynamics and function of mitochondria caused by mtDNA toxicity leads to heart failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015,309(3): H434-H449.
- [41] Chen L, Qin Y, Liu B, et al. PGC-1 α -Mediated Mitochondrial Quality Control: Molecular Mechanisms and Implications for Heart Failure[J]. Front Cell Dev Biol, 2022,10:871357.
- [42] Geng T, Li P, Yin X, et al. PGC-1 α promotes nitric oxide antioxidant defenses and inhibits FOXO signaling against cardiac cachexia in mice[J]. Am J Pathol, 2011,178(4):1738-1748.
- [43] Leduc-Gaudet JP, Hussain SNA, Barreiro E, et al. Mitochondrial Dynamics and Mitophagy in Skeletal Muscle Health and Aging [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(15):8179.
- [44] Lei Y, Gan M, Qiu Y, et al. The role of mitochondrial dynamics and mitophagy in skeletal muscle atrophy: from molecular mechanisms to therapeutic insights[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29 (1):59.
- [45] Yan F, Bao L. The Role of Mitophagy in Cardiac Metabolic Remodeling of Heart Failure: Insights of Molecular Mechanisms and Therapeutic Prospects[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2025,18(3): 611-623.
- [46] Kobara M, Toba H, Nakata T. Roles of autophagy in angioten-

- sin II-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2022,49(12):1342-1351.
- [47] Toda N, Sato T, Muraoka M, et al. Doxorubicin induces cardiomyocyte death owing to the accumulation of dysfunctional mitochondria by inhibiting the autophagy fusion process[J]. Free Radic Biol Med, 2023,195:47-57.
- [48] Lampert MA, Orogo AM, Najor RH, et al. BNIP3L/NIX and FUNDC1-mediated mitophagy is required for mitochondrial network remodeling during cardiac progenitor cell differentiation[J]. Autophagy, 2019,15(7):1182-1198.
- [49] Yang X, Zhou Y, Liang H, et al. VDAC1 promotes cardiomyocyte autophagy in anoxia/reoxygenation injury via the PINK1/Parkin pathway[J]. Cell Biol Int, 2021,45(7):1448-1458.
- [50] Kubat GB, Bouhamida E, Ulger O, et al. Mitochondrial dysfunction and skeletal muscle atrophy: Causes, mechanisms, and treatment strategies[J]. Mitochondrion, 2023,72:33-58.
- [51] Lou J, Yang X, Shan W, et al. Effects of calcium-permeable ion channels on various digestive diseases in the regulation of autophagy (Review)[J]. Mol Med Rep, 2021,24(3):680.
- [52] Singh A, Yadav A, Phogat J, et al. Dynamics and Interplay between Autophagy and Ubiquitin-proteasome system Coordination in Skeletal Muscle Atrophy[J]. Curr Mol Pharmacol, 2022,15(3):475-486.
- [53] Morciano G, Patergnani S, Bonora M, et al. Mitophagy in Cardiovascular Diseases[J]. J Clin Med, 2020,9(3):892.
- [54] Onishi M, Yamano K, Sato M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J]. EMBO J, 2021,40(3):e104705.
- [55] Vega-Naredo I, Oliveira G, Cunha-Oliveira T, et al. Analysis of Proapoptotic Protein Trafficking to and from Mitochondria[J]. Methods Mol Biol, 2021,2310:161-178.
- [56] Bernardi P, Gerle C, Halestrap AP, et al. Identity, structure, and function of the mitochondrial permeability transition pore: controversies, consensus, recent advances, and future directions[J]. Cell Death Differ, 2023,30(8):1869-1885.
- [57] Krestinina O, Baburina Y, Krestinin R. Mitochondrion as a Target of Astaxanthin Therapy in Heart Failure[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(15):7964.
- [58] Quader M, Akande O, Toldo S, et al. The Commonalities and Differences in Mitochondrial Dysfunction Between ex vivo and in vivo Myocardial Global Ischemia Rat Heart Models; Implications for Donation After Circulatory Death Research[J]. Front Physiol, 2020,11:681.
- [59] He L, Lin J, Lu S, et al. CKB Promotes Mitochondrial ATP Production by Suppressing Permeability Transition Pore[J]. Adv Sci (Weinh), 2024,11(31):e2403093.
- [60] Waseem M, Wang BD. Promising Strategy of mPTP Modulation in Cancer Therapy: An Emerging Progress and Future Insight[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(6):5564.
- [61] Mishra K, Kakhlon O. Mitochondrial Dysfunction in Glycogen Storage Disorders (GSDs)[J]. Biomolecules, 2024,14(9):1096.
- [62] Kim MB, Lee J, Lee JY. Targeting Mitochondrial Dysfunction for the Prevention and Treatment of Metabolic Disease by Bioactive Food Components[J]. J Lipid Atheroscler, 2024,13(3):306-327.

• 外刊拾粹 •

退役美式橄榄球联盟球员的心血管健康

许多研究探讨了在美国国家橄榄球联盟打橄榄球对健康的影响。由于关于这项运动对心血管影响的数据很少,本综述旨在更好地了解前 NFL 球员的心血管健康状况。研究者检索了 PubMed、Embase 和 Scopus 数据库中涉及退役 NFL 球员并关注心血管疾病结局的研究。这些研究被分为四类:体重增加与肥胖、死亡率、阻塞性睡眠呼吸暂停和心血管疾病。通过本次综述,共确定了 16 项研究,样本量从 122 名到 3506 名受试者不等。数据显示,心血管/代谢性疾病是 NFL 退役球员死亡的主要原因。然而,与普通人群相比,NFL 退役球员的死亡率较低。与社区匹配对照组相比,前 NFL 球员的吸烟率和糖尿病患病率显著更低($P < 0.01$),久坐生活方式($P < 0.05$)和代谢综合征($P < 0.05$)的患病率也显著更低。与社区对照组相比,具有睡眠呼吸暂停高风险的 NFL 球员比例更高(分别为 27% 对比 11.5%; $P = 0.002$)。结论:本文献综述表明,与在体重指数、种族和年龄方面相匹配的社区对照组相比,前美式橄榄球联盟球员拥有更良好的心血管和代谢状况。

(汪航译,陈灿审)

Sisk M, et al. Cardiovascular Disease in Retired NFL Players: A Systematic Review. Physician Sports Med, 2024, 52(5): 444-451.

中文翻译 由 WHO 康复培训与研究合作中心(武汉)组织
本期由华中科技大学同济医学院附属同济医院 黄晓琳教授主译编