

叶永才,陈哲璇,李想,等. 环氧二十碳三烯酸通过线粒体途径保护缺血/再灌注损伤机制的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(11): 105-110.

Ye YC, Chen ZX, Li X, et al. Advances in understanding the mechanism by which epoxyeicosatrienoic acids protect against ischemia/reperfusion injury through the mitochondrial pathway [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(11): 105-110.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 11. 016

环氧二十碳三烯酸通过线粒体途径保护缺血/再灌注损伤机制的研究进展

叶永才^{1,2}, 陈哲璇¹, 李 想², 谭伟江², 杨丰华^{2*}, 张良清^{1*}

(1.广东医科大学附属医院麻醉科,广东 湛江 524000; 2.广东省实验动物监测所, 广东省实验动物重点实验室,广州 510633)

【摘要】 越来越多的证据表明环氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acids, EETs)能够通过多种作用机制在组织器官缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤中发挥保护性作用,其中线粒体途径在这些作用机制中有着重要的地位。然而作为 I/R 损伤防治的重要靶点,线粒体途径在 EETs 介导的 I/R 损伤保护机制中却未得到很深入的探讨。本文就线粒体 K⁺通道、线粒体通透性转换孔、线粒体促凋亡蛋白以及线粒体结构完整性在 EETs 减轻 I/R 损伤中所起的作用作一综述,为以后更深层次的研究提供理论基础,同时这对于寻找 I/R 新的防治方式和靶点、保护重要组织器官、改善患者的病情及预后都有着重要意义。

【关键词】 环氧二十碳三烯酸;缺血/再灌注损伤;线粒体

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 11-0105-06

Advances in understanding the mechanism by which epoxyeicosatrienoic acids protect against ischemia/reperfusion injury through the mitochondrial pathway

YE Yongcai^{1, 2}, CHEN Zhexuan¹, LI Xiang², TAN Weijiang², YANG Fenghua^{2*}, ZHANG Liangqing^{1*}

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China.

2. Guangdong Laboratory Animals Monitoring Institute; Guangdong Key Laboratory for Laboratory Animals, Guangzhou 510633)

【Abstract】 Increasing evidence suggests that epoxyeicosatrienoic acids (EETs) play a protective role in tissue and organ ischemia/reperfusion (I/R) injury through a variety of mechanisms, and the mitochondrial pathway plays an important role in these mechanisms. However, as an important target for I/R injury prevention and treatment, the mitochondrial pathway has not been explored in depth for EET-mediated protective mechanisms in I/R injury. This review summarizes the role of mitochondrial K⁺ channels, mitochondrial permeability transition pores, mitochondrial proapoptotic proteins, and mitochondrial structural integrity in EET-mediated reductions of I/R injury, providing a theoretical basis for further research. This is of great significance for preventing and treating I/R injury of organs, and improving the prognosis

[基金项目] 国家自然科学基金(81470405);广东省实验动物重点实验室(2017B030314171);广东省科技专项(2017B020231001, 2017A020215076);广州市计划项目(201707010376)。

[作者简介] 叶永才(1993—),男,硕士研究生,研究方向:围手术期心血管保护。E-mail: 625142023 @ qq.com

[通信作者] 杨丰华(1970—),女,副研究员,研究方向:心血管生物学与心血管疾病动物模型的构建。E-mail: fenghua.yang@ gdlami.com

张良清(1970—),男,副教授,博士生导师,研究方向:围手术期器官保护。E-mail: zhanglq1970@ 163.com * 共同通信作者

of this disease.

【Keywords】 epoxyeicosatrienoic acids(EETs); ischemia/reperfusion(I/R) injury; mitochondria

缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤是一种常见的病理过程,广泛发生于急性心肌梗死、急性肾衰竭、脑中风等缺血缺氧性疾病过程^[1]。I/R可引起组织器官的损伤和功能障碍,并带来严重的并发症,因而减轻 I/R 带来的损伤对患者病情的好转和康复至关重要。另外,随着近年来医疗水平的提高,器官移植手术日益增多,如何减少器官移植过程带来的 I/R 损伤也是亟待解决的问题。在组织器官 I/R 损伤中,线粒体因其在生成 ATP 以及在细胞凋亡中发挥关乎细胞存亡的关键作用而备受重视,许多促生存信号通路作用于线粒体这个终效应器来维持细胞膜的完整性并阻止细胞死亡^[2],因此,如何维持线粒体结构和功能成为减轻 I/R 损伤策略的关键点。

近年的研究结果表明环氧二十碳三烯酸(epoxyeicosatrienoic acids, EETs)是一种适合治疗组织器官 I/R 损伤的成分。EETs 是一类生物活性很强的脂质环氧化物,已有许多研究证明 EETs 与心、脑、肾等重要器官的 I/R 过程密切相关,其中抗炎、抗凋亡等作用机制在 EETs 的 I/R 保护作用中发挥至关重要的作用,这与 EETs 介导的抗凋亡机制密切相关,同时线粒体途径也是组织器官 I/R 损伤防治的重要靶标,因此线粒体途径在 EETs 介导的 I/R 损伤保护作用中具有重要地位。然而作为 I/R 损伤防治的重要靶点,线粒体途径在 EETs 介导的 I/R 损伤保护作用中却未得到很深入的探讨,并且分子机制仍未完全阐明。本文就线粒体途径在 EETs 保护 I/R 损伤中的作用进行总结,并指出潜在的研究方向。

1 EETs 的生物学功能

花生四烯酸(arachidonic acid, AA)是一种广泛存在于人体内的多元不饱和脂肪酸,在体内的代谢途径主要有 3 种,即环氧化酶途径(cyclooxygenase pathway, COX)、脂氧合酶途径(lipoxygenase pathways, LOX)和细胞色素 P450 途径(cytochrome P450, CYP)。其中 AA 经 CYP 途径代谢后会产生 EETs,主要包括 5,6-EET、8,9-EET、11,12-EET 和 14,15-EET 四种区域异构体^[7]。体内的 EETs 可被可溶性环氧化物水解酶(soluble epoxide hydrolase, sEH)快速代谢成生物活性低的二羟基二十碳三烯

酸(dihydroxyeicosatetraenoic acids, DHETs),其许多潜在有益作用也随着被转化为 DHETs 而减弱。研究发现 EETs 具有扩血管、抗炎、促纤溶、调节血管生长等多种生物学功能。同时, EETs 作为许多组织信号通路的重要组成部分能增加细胞内促生存和抗凋亡信号通路的表达^[8-9]。另外研究还发现抑制 sEH 的表达能减少内源性 EETs 的降解,在 I/R 损伤中起到保护作用^[3-5],因此提高体内 EETs 的有效浓度成为研究 EETs 生物学作用及机制的研究方法。

2 组织器官缺血/再灌注损伤

组织器官缺血后重新得到血液再灌注在多数情况下可使组织器官功能得到恢复,但有时缺血后的再灌注反而加重组织器官的功能障碍和结构损伤,这种在缺血基础上恢复血流后组织进一步的损伤,甚至不可逆性的现象称为缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤^[10]。组织器官 I/R 引起的缺氧会影响细胞 ATP 的产生,而 ATP 作为保证细胞各项生命活动的能量供应者,它的消耗会引发诸如膜离子泵衰竭、细胞钾外流、细胞内和线粒体钙超载等缺血性级联反应^[11]。另外组织器官 I/R 还会引起活性氧的产生、炎症细胞的聚集、内质网应激和缺血后毛细血管无复流的发生。这些病理过程的发生最终会导致线粒体 K⁺通道受损、线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放以及线粒体结构异常^[12],最终导致细胞裂解和死亡。

3 EETs 防治缺血/再灌注损伤的重要靶标:线粒体

EETs 作为许多组织信号通路的重要组成部分能增加细胞内促生存和抗凋亡信号通路的表达^[8-9],能有效减轻组织器官的 I/R 损伤,其中线粒体是 EETs 防治 I/R 损伤的重要靶点。线粒体是具有双膜结构的广泛分布于细胞内的细胞器,它的主要作用是通过线粒体电子传递链经氧化磷酸化以 ATP 的形式产生细胞能量,在细胞能量稳态中发挥关键作用。除能量产生外,线粒体也是活性氧的主要来源^[13],同时还涉及细胞凋亡、自噬和坏死性细胞凋亡等细胞死亡的调节^[14],是细胞存活和死亡的

关键。

组织器官 I/R 时会导致线粒体活性氧的大量产生,过量的活性氧直接导致线粒体呼吸链和代谢酶的氧化损伤^[15],同时也会破坏线粒体膜结构并增加 mPTP 开放^[16]。线粒体通透性的增加则会使促凋亡因子向细胞质的释放增多^[17],最终导致细胞凋亡并加剧各种组织器官中 I/R 诱导的损伤,因此线粒体功能障碍被认为是导致组织器官 I/R 损伤的标志之一。研究表明 EETs 能有效通过抗炎与抗凋亡等作用机制减轻组织器官的 I/R 损伤^[3-6],其中线粒体途径在这些机制中起着至关重要的作用^[2],这提示 EETs 能通过保护线粒体减少组织器官的 I/R 损伤。然而线粒体尽管在 EETs 介导的 I/R 保护作用中的占有重要地位,但相关保护作用中却未得到很深入的探讨,并且分子机制仍未完全阐明,这值得我们进行深入研究。

4 EETs 保护线粒体免受缺血/再灌注损伤的作用机制

研究表明 EETs 和 sEH 抑制剂能有效减轻组织器官 I/R 损伤引起的线粒体功能障碍。目前人们认为 EETs 主要通过以下几个途径来保护线粒体免受 I/R 损伤(详见表 1):①EETs 激活线粒体 K^+ 通道;②EETs 限制 mPTP 开放;③EETs 减少线粒体促凋亡蛋白的激活;④EETs 维持线粒体结构的完整性。

4.1 EETs 与线粒体 K^+ 通道

EETs 能够作用于包括线粒体 ATP 敏感性钾(mitochondrial ATP-sensitive K^+ , mito-KATP)通道和线粒体 Ca^{2+} 激活的 K^+ (mitochondrial calcium-activated potassium, mito-KCa)通道在内的线粒体 K^+ 通道来减轻组织器官的 I/R 损伤。mito-KATP 位于线粒体内膜上,由内向整流钾通道和 ATP 结合蛋白两部分组成,其主要功能是将 K^+ 转运至线粒体基质内调节线粒体内 K^+ 的浓度从而影响线粒体能量代谢,同时还参与线粒体的氧化磷酸化过程进而维持线粒体跨膜电位的稳定性^[18]。研究表明 mito-KATP 的激活能减少线粒体内膜的部分去极化、线粒体钙超载以及活性氧的产生,从而赋予缺血后组织器官保护作用^[19]。而 EETs 被证明能激活 mito-KATP 通道,如在 CYP 过表达即内源性增高 EETs 浓度的小鼠中,赋予的心脏保护作用涉及 mito-KATP 通道的激活^[20]。同时用外源性 EETs 处理野生型小鼠心肌细胞也能通过增加线粒体的氧化还原状态,表明 EETs 能激活 mito-KATP 通道^[20]。在

进一步的 EETs 调控 mit-KATP 机制研究中, Katragadda D 等^[21]用 mito-KATP 的抑制剂 5-HD 进行实验发现 EETs 通过减少线粒体应激而起作用,相关的研究也表明磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)信号通路参与了 EETs 激活 mito-KATP 通道的过程^[22],但此调控通路可能不是唯一通路, Sreedhar B^[23]等发现即使 PI3K 被抑制 EETs 也能刺激 mito-KATP 通道的激活,并且在 mito-KATP 通道阻滞剂作用下也会发生 PI3K-Akt 的激活,提示在 EETs 调控 mito-KATP 通道的保护作用中有更加复杂的信号调控机制,有待进一步的研究探讨。

mito-KCa 通道也是线粒体 K^+ 离子通道的一种, mito-KCa 通道可以通过细胞内 Ca^{2+} 的升高和膜去极化被激活,进而促进细胞线粒体 K^+ 的摄取,减少 Ca^{2+} 流入引起的线粒体 Ca^{2+} 超载,提示 mito-KCa 通道的激活在组织 I/R 损伤中具有保护作用^[24]。进一步的研究表明天然缺失 mito-KCa 通道使得组织更容易受到 I/R 损伤^[25]。EETs 被证明能激活 mito-KCa 通道,如 Katragadda D 等^[21]用 mito-KCa 通道抑制剂 PAX 处理心肌组织,结果发现它消除了 EETs 对缺血组织的保护作用,但 EETs 通过什么途径作用于 mito-KCa 通道并不清楚。有证据表明 PKA 或 PKC 在涉及 K^+ 通道的 I/R 损伤保护途径中起重要作用^[26],那么 PKA 或 PKC 通路很可能是 EETs 激活 mito-KCa 的一种机制,这需要进行进一步的实验来确定 EETs 介导的 I/R 损伤保护作用是否涉及 PKA 或 PKC 向线粒体的早期激活或共定位。

4.2 EETs 与线粒体通透性转换孔

mPTP 是线粒体内膜上的蛋白质复合物,由 ATP 合酶的二聚体构成,是细胞死亡的关键效应器,在正常生理条件下 mPTP 保持闭合,它的开放受基质亲环蛋白 D(cyclophilin D, CyPD)的调节^[27]。组织器官 I/R 时,由于细胞缺乏氧供,线粒体代谢功能会受到抑制进而引起线粒体 Ca^{2+} 超载、氧化应激、腺嘌呤核苷酸消耗和线粒体去极化等不良反应,在这些不良反应作用下 mPTP 持续开放。mPTP 的开放会允许 $> 1.5 \times 10^3$ 的分子自由通过,这引发细胞渗透压的变化和氧化磷酸化的解偶联,最终导致细胞死亡^[28]。EETs 被证明能抑制 mPTP 的开放从而减轻组织器官 I/R 损伤,如 Katragadda D 等^[21]发现 EETs 能减少由氧化应激引起的 H9C2 心脏细胞线粒体内膜电位(mitochondrial membrane potential,

$\Delta\Psi_m$) 的损失和 mPTP 的开放,同时也指出 EETs 介导的保护作用可能通过限制 $\Delta\Psi_m$ 的损失减缓 mPTP 的开放,并有研究指出 EETs 可能通过 PI3K-AKT 信号通路来影响 $\Delta\Psi_m$ 以达到限制 mPTP 的开放^[29]。进一步的 mPTP 开放的机制研究表明,AMP 依赖的蛋白激酶 (Adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase,AMPK) 的内在激活对于防止在再灌注期间过量的线粒体活性氧产生和随后的 JNK 信号传导至关重要,能够限制 mPTP 的开放进而减轻不可逆的线粒体损伤^[30]。由于 EETs 能通过激活 AMPK 和增强 Akt 的核转位来减轻心脏肥大^[31],提示我们 EETs 很可能通过激活 AMPK 信号通路进而限制 mPTP 的开放,从而减轻组织器官的 I/R 损伤。

随着近年来高通量细胞实时成像技术的发展,研究者可以更好的对一些细胞亚结构进行观察。最近一项研究通过同时对 500 至 1000 个单独的线粒体进行实时成像,发现 mPTP 的激活机制涉及瞬时低电导开口,被称为 MitoWinks^[32]。这种 MitoWinks 能通过重置单个线粒体以限制线粒体基质钙超载,进而以较小的能量成本来促进线粒体和细胞存活^[32],但 EETs 是否会引起 MitoWinks 还有待研究,这可能是未来研究 EETs 通过线粒体途径保护组织器官 I/R 机制的一个新焦点。

4.3 EETs 与线粒体促凋亡蛋白

细胞凋亡的内在途径即线粒体相关途径在组织器官 I/R 损伤过程中发挥重要的作用,其中线粒体外膜上的促凋亡蛋白扮演着重要的角色。研究发现用 EETs 预处理缺氧/复氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 细胞以及利用具有 EETs 模拟特性和 sEH 抑制特性的新型双功能化合物 UA-8 处理小鼠离体心脏都能够减弱细胞的凋亡^[33-34]。有趣

的是有报道指出 EETs 可以激活 PI3K/Akt 信号通路并防止肺动脉内皮细胞凋亡^[35],提示 EETs 在组织器官 I/R 中可能是通过 PI3K/Akt 信号通路调节线粒体相关途径发挥抗凋亡作用,这在 Wenshu C 等^[36]的研究中得到证实。他们通过肺组织 I/R 模型,发现肺组织缺血会导致线粒体功能障碍和 NADPH 氧化酶的激活,导致活性氧过量产生进而调节 Bcl-2 家族蛋白的表达和激活 Caspase-3 来触发细胞凋亡过程。同时 I/R 诱导的这些有害作用会通过 CYP 过表达或外源性增加 EETs 处理而减弱,并且 CYP 和 EETs 的保护作用会被被 PI3K-Akt 抑制剂 LY294002 阻断,表明 EETs 的保护作用至少部分通过 PI3K-Akt 途径调节位于线粒体外膜的 Bcl-2 家族蛋白的表达进而在组织 I/R 损伤中发挥抗凋亡作用^[36]。但是细胞凋亡涉及非常复杂的信号传导通路,提示我们可以关注其它相关信号通路,例如最近有研究发现 EETs 可以通过靶向 JNK/c-Jun 信号通路抑制氧葡萄糖剥夺对脑微血管平滑肌细胞凋亡的作用^[37],那么 EETs 是否也通过 JNK/c-Jun 信号通路调节线粒体途径发挥组织 I/R 损伤的保护作用,这可能也是未来研究的一个方向。

4.4 EETs 与线粒体结构完整性

线粒体的结构由外至内可划分为线粒体外膜、线粒体膜间隙、线粒体内膜和线粒体基质四个功能区。其中线粒体内膜向内皱褶形成线粒体嵴,是许多生化反应的重要场所。线粒体的结构完整性一旦受到破坏就会引起线粒体功能的障碍。研究发现 EETs 能够保护线粒体结构的完整性维持线粒体的正常功能。El-Sikhry 等^[38]在 HL-1 心肌细胞饥饿模型中,通过评估 ADP/ATP 比率和氧化呼吸能力发现,EETs 在心肌细胞饥饿胁迫期间能增加 OPA-1 寡聚体水平和线粒体嵴密度,保留线粒体功能,延

表 1 EETs 保护线粒体免受 I/R 损伤的途径及作用机制
Table 1 Pathways and mechanisms of action of EETs to protect mitochondria from I/R injury

EETs 介导的线粒体途径类型 Types of EET-mediated mitochondrial pathways	EETs 的作用 Role of EETs	作用机制 Mechanisms	参考文献 References
线粒体 K ⁺ 通道 Mitochondrial K ⁺ channel	激活 mito-KATP 和 mito-KCa Activate mito-KATP and mito-KCa	PI3k-Akt	[22]
		ROS	[20]
		PKA/PKC	[26]
线粒体通透性转换孔 Mitochondrial permeability transition pore	限制 $\Delta\Psi_m$ 的损失进而减少 mPTP 的开放 Limiting the loss of $\Delta\Psi_m$ and thus reducing the opening of mPTP	PI3k-Akt	[29]
		AMPK	[30]
		ROS	[21]
线粒体促凋亡蛋白 Mitochondrial pro-apoptotic protein	减少 Caspase-3 促凋亡蛋白的激活 Reduces the activation of Caspase-3 pro-apoptotic protein	PI3k-Akt	[36]
线粒体结构完整性 Mitochondrial structural integrity	增加 OPA-1 寡聚体水平和线粒体嵴密度 Increase OPA-1 oligomer level and mitochondrial density	JNK/c-Jun	[37]
		Cav-1	[38, 40]

长细胞对饥饿应激的应答的存活期,揭示了 EETs 在调节线粒体中的新作用。Akhnoh 等^[39]利用 sEH 敲除鼠和对应的野生型小鼠进行心梗造模,并用 sEH 抑制剂 tAUCB 治疗,结果发现 tAUCB 治疗或 sEH 缺乏可以通过减少 EETs 的降解显著减轻线粒体结构损伤从而改善心肌梗死后的收缩和舒张功能,同时还发现抑制 sEH 会使线粒体酶活性显著改善,进而说明 EETs 可以保留缺血性损伤后的线粒体功能。然而 EETs 如何将保护信号传达到线粒体并保持其结构的完整性并未探索明白。有研究认为小窝蛋白 1 (Caveolin-1, Cav-1) 可能起到一个信号传达的作用,Chaudhary 等^[40]从 I/R 的野生型小鼠心脏中分离出心肌细胞的质膜和线粒体,结果显示其中 Cav-1 缺失以及细胞膜穴样内陷的缺乏,而从 EETs 处理后的心脏中分离的质膜和线粒体则存在 Cav-1 和细胞膜穴样内陷,提示 Cav-1 信号传导可能是 EETs 介导保护信号到线粒体从而引起保护效应的一个新机制,但还需更多的研究加以证明。

5 小结与展望

综上所述,EETs 能通过调节线粒体 K^+ 通道、mPTP、线粒体促凋亡蛋白以及线粒体结构的完整性在组织器官 I/R 损伤中发挥重要的保护作用。作为组织器官 I/R 损伤防治的重要靶点,线粒体结构和功能稳定性的维持一直是研究的重点。而 EETs 作为一种能保护组织器官 I/R 损伤的脂质环氧化物,其对线粒体的作用机制尽管部分已经得到阐述,但仍然还有很多未知的机制存在,这就需要我们接下来深入去探索。全面深入了解 EETs 作用于线粒体的机制对于寻找新的防治方式,发现新的治疗靶点来保护组织器官 I/R 损伤有着重要的意义。

参考文献:

- [1] Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion from mechanism to translation [J]. Nat Med, 2011, 17(11): 1391-1401.
- [2] Yang JL, Mukda S, Chen SD. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke [J]. Redox Biol, 2018, 16: 263-275.
- [3] Tu R, Armstrong J, Lee K, et al. Soluble epoxide hydrolase inhibition decreases reperfusion injury after focal cerebral ischemia [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5279.
- [4] Islam O, Patil P, Goswami SK, et al. Inhibitors of soluble epoxide hydrolase minimize ischemia-reperfusion induced cardiac damage in normal, hypertensive, and diabetic rats [J]. Cardiovascular Ther, 2017, 35(3): .
- [5] Liu LP, Li B, Shuai TK, et al. Deletion of soluble epoxide hydrolase attenuates mice Hyperoxic acute lung injury [J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 48.
- [6] Zhu Y, Blum M, Hoff U, et al. Renal ischemia/reperfusion injury in soluble epoxide hydrolase-deficient mice [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0145645.
- [7] Aliwarga T, Evangelista EA, Sotoodehnia N, et al. Regulation of CYP2J2 and EET levels in cardiac disease and diabetes [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7): E1916.
- [8] Campbell WB, Imig JD, Schmitz JM, et al. Orally active epoxyeicosatrienoic acid analogs [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 70(4): 211.
- [9] Inceoglu B, Bettaieb A, Haj FG, et al. Modulation of mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress are key mechanisms for the wide-ranging actions of epoxy fatty acids and soluble epoxide hydrolase inhibitors [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2017, 133: 68-78.
- [10] Chouchani ET, Pell VR, James AM, et al. A Unifying mechanism for mitochondrial superoxide production during ischemia-reperfusion injury [J]. Cell Metab, 2016, 23(2): 254-263.
- [11] Dharmasaroja PA. Fluid intake related to brain edema in acute middle cerebral artery infarction [J]. Translstroke Res, 2016, 7(1): 49-53.
- [12] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Ischemia/Reperfusion [J]. ComprPhysiol, 2016, 7(1): 113-170.
- [13] Boengler K, Kosiol M, Mayr M, et al. Mitochondria and ageing: role in heart, skeletal muscle and adipose tissue [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017, 8(3): 349-369.
- [14] Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death [J]. Physiol Rev, 2007, 87(1): 99-163.
- [15] Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release [J]. Physiol Rev, 2014, 94(3): 909-950.
- [16] Shanmughapriya S, Rajan S, Hoffman N, et al. SPG7 is an essential and conserved component of the mitochondrial permeability transition pore [J]. Front Physiol, 2015, 60(1): 47-62.
- [17] Zhou H, Hu S, Jin Q, et al. Mit-dependent mitochondrial fission contributes to the pathogenesis of cardiac microvasculature ischemia/reperfusion injury via induction of mROS-mediated cardiolipin oxidation and HK2/VDAC1 disassociation-involved mPTP opening [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(3): e005328.
- [18] Mironova GD, Negoda AE, Marinov BS, et al. Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent K^+ channel (mitoKATP) and its inward rectifier subunit (mitoKIR) [J]. J Biol Chem, 2004, 279(31): 32562-32568.
- [19] Brian OR. Evidence for mitochondrial K^+ channels and their role in cardioprotection [J]. Circ Res, 2004, 94(4): 420-432.
- [20] John S, Baichun Y, J Alyce B, et al. Enhanced postischemic functional recovery in CYP2J2 transgenic hearts involves

- mitochondrial ATP-sensitive K^+ channels and p42/p44 MAPK pathway [J]. *Circ Res*, 2004, 95(5): 506–514.
- [21] Katragadda D, Batchu SN, Cho WJ, et al. Epoxyeicosatrienoic acids limit damage to mitochondrial function following stress in cardiac cells [J]. *J Mol CellCardiol*, 2009, 46(6): 867–875.
- [22] You-Yang Q, Mei-Yan Y, Yu L, et al. The protective effect of epoxyeicosatrienoic acids on cerebral ischemia/reperfusion injury is associated with PI3K/Akt pathway and ATP-sensitive potassium channels [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(1): 1–14.
- [23] Sreedhar B, Rong Z, Dexter E J, et al. Protective actions of epoxyeicosatrienoic acid; dual targeting of cardiovascular PI3K and KATP channels [J]. *J Mol CellCardiol*, 2009, 46(6): 978–988.
- [24] Balderas E, Zhang J, Stefani E, et al. Mitochondrial BKCa channel [J]. *Front Physiol*, 2015, 6: 104.
- [25] Frankenreiter S, Bednarczyk P, Kniess A, et al. cGMP-elevating compounds and ischemic conditioning provide cardioprotection against ischemia and reperfusion injury via cardiomyocyte-specific BK channels [J]. *Circulation*, 2017, 136(24): 2337–2355.
- [26] Sato T, Saito T, Saegusa N, et al. Mitochondrial Ca^{2+} -activated K^+ channels in cardiac myocytes a mechanism of the cardioprotective effect and modulation by protein kinase A [J]. *Circulation*, 2005, 111(2): 198–203.
- [27] Valentina G, Sophia VS, Manuela A, et al. Dimers of mitochondrial ATP synthase form the permeability transition pore [J]. *Proc Nati Acad Sci U S A*, 2013, 110(15): 5887–5892.
- [28] S-B O, Dongworth RK, Cabrera-Fuentes HA, et al. Role of the MPTP in conditioning the heart translatability and mechanism [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(8): 2074–2084.
- [29] Sreedhar B, Rong Z, Dexter EJ, et al. Protective actions of epoxyeicosatrienoic acid; Dual targeting of cardiovascular PI3K and K channels [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(6): 978–988.
- [30] Zaha VG, Qi D, Su KN, et al. AMPK is critical for mitochondrial function during reperfusion after myocardial ischemia [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 91: 104–113.
- [31] Wang B, Zeng HS, Wen Z, et al. CYP2J2 and its metabolites (EETs) attenuate cardiac hypertrophy by activating AMPK α 2 and enhancing nuclear translocation of Akt1 [J]. *Aging Cell*, 2016, 15(5): 940–952.
- [32] Lu X, Kwong J, Molkenin JD, et al. Individual cardiac mitochondria undergo rare transient permeability transition pore openings [J]. *Circ Res*, 2015, 118(5): 834–841.
- [33] Dhanasekaran A, Gruenloh SK, Buonaccorsi JN, et al. Multiple antiapoptotic targets of the PI3K/Akt survival pathway are activated by epoxyeicosatrienoic acids to protect cardiomyocytes from hypoxia/anoxia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294(2): H724–H735.
- [34] Batchu SN, Lee SB, Qadhi RS, et al. Cardioprotective effect of a dual acting epoxyeicosatrienoic acid analogue towards ischaemia reperfusion injury [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(4): 897–907.
- [35] Feng W, Xu X, Zhao G, et al. EETs and CYP2J2 inhibit TNF- α -induced apoptosis in pulmonary artery endothelial cells and TGF- β 1-induced migration in pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(3): 685–693.
- [36] Chen W, Zheng G, Yang S, et al. CYP2J2 and EETs protect against oxidative stress and apoptosis *in vivo* and *in vitro* following lung ischemia/reperfusion [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33(6): 1663–1680.
- [37] Qu Y, Liu Y, Zhu Y, et al. Epoxyeicosatrienoic acid inhibits the apoptosis of cerebral microvascular smooth muscle cells by oxygen glucose deprivation via targeting the JNK/c-jun and mTOR signaling pathways [J]. *Molecules*, 2017, 40(11): 837–846.
- [38] El-Sikhry HE, Alsaleh N, Dakarapu R, et al. Novel roles of epoxyeicosanoids in regulating cardiac mitochondria [J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0160380.
- [39] Akhnokh MK, Yang FH, Samokhvalov V, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase limits mitochondrial damage and preserves function following ischemic injury [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7(242): 133.
- [40] Chaudhary KR, Cho WJ, Yang F, et al. Effect of ischemia reperfusion injury and epoxyeicosatrienoic acids on caveolin expression in mouse myocardium [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61(3): 258–263.

[收稿日期]2019-01-30