

• 综述 •

线粒体通透性转换孔在脓毒症心肌抑制发生过程中的作用

金善子 王胜

200072 上海, 同济大学附属第十人民医院重症医学科

通讯作者: 王胜, Email: wangsheng@tongji.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.018

【摘要】 脓毒症是宿主对感染反应失调而导致危及生命的器官功能不全, 常合并脓毒症心肌抑制(SMD)。SMD 发病机制复杂, 尚无特异性治疗手段。线粒体损伤是 SMD 至关重要的病理基础, 位于线粒体膜上的线粒体通透性转换孔(MPTP)对维持线粒体正常结构和功能具有重要作用。现对脓毒症时 MPTP 的状态改变进行综述, 从而揭示 MPTP 在 SMD 发生过程中的重要意义。

【关键词】 脓毒症; 脓毒症心肌抑制; 线粒体损伤; 线粒体通透性转换孔

基金项目: 国家自然科学基金(81272069)

The role of mitochondrial permeability transition pore in the occurrence of septic myocardial depression

Jin Shanzi, Wang Sheng

Department of Critical Care Medicine, Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Wang Sheng, Email: wangsheng@tongji.edu.cn

【Abstract】 Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dys-regulated host response to infection and septic myocardial depression (SMD) is a common complication. Pathogenesis of SMD is complicated and there is lack of specific treatment. Mitochondrial damage is an important pathological basis of SMD, and mitochondrial permeability transition pore (MPTP) plays an important role in maintaining the normal structure and function of the mitochondria. The change of MPTP during sepsis is summarized in this review so as to reveal the significant mechanism of MPTP in the occurrence of SMD.

【Key words】 Sepsis; Septic myocardial depression; Mitochondrial injury; Mitochondrial permeability transition pore

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81272069)

脓毒症是宿主对感染反应失调而导致危及生命的器官功能不全^[1]。国内外流行病学研究表明, 严重脓毒症是重症加强治疗病房(ICU)患者的首位死亡原因, 其病死率居高不下^[2-5]。脓毒症患者一旦合并脓毒症心肌抑制(SMD), 其病情会急剧恶化, 病死率可从 20% 升到 70% 以上^[6-7]。SMD 是指在脓毒症发生过程中, 由多种因素及其相互作用通过某些通路抑制心肌细胞功能所导致的心功能受损, 其特征为心肌收缩功能损害, 心脏扩大、射血分数下降、对容量负荷收缩反应差, 收缩峰值压力/收缩期末容积比值下降等^[8]。SMD 的发生机制为^[9]: 循环和微血管改变、自主神经功能失调、内环境紊乱、线粒体功能障碍、细胞死亡、炎症信号转导、心肌收缩功能障碍等。随着对脓毒症和 SMD 研究的增多和深入, 人们发现线粒体损伤是极为重要的病理基础^[10]。在脓毒症动物模型中发现, 脓毒症后期存在氧耗减少, 提示线粒体呼吸功能紊乱, 同时线粒体电子传递链相关酶复合物功能降低, 这可能与活性氧簇(ROS)对氧化磷酸化和三磷酸腺苷(ATP)合成的抑制作用有关^[9]。此外, 有研究发现, 阻止线粒体通透性转换孔(MPTP)开放会提高脓毒症模型大鼠的线粒体呼吸功能, 恢复心肌细胞膜电位及改善心功能,

提示 MPTP 在 SMD 发生过程中扮演了十分重要的角色^[11]。现就脓毒症时 MPTP 在 SMD 的发生过程中的状态改变进行综述, 旨在揭示其在 SMD 发生过程中的重要意义。

1 MPTP 的组成及调节机制

研究发现, 许多物质具有影响甚至改变 MPTP 结构的能力, 但其组成及其分子机制仍不确定^[12-15]。Crompton^[12]将电压依赖性阴离子通道(VDAC)、腺嘌呤核苷酸转位酶(ANT)和位于基质的亲环蛋白 D(Cyp D)在荧光素标记的蛋白脂质体上进行重组, 形成了对 Ca^{2+} 和环孢素 A(CsA)具有敏感性的通道。推测 MPTP 可能由位于线粒体内膜的 ANT、线粒体外膜的 VDAC 和基质中的 Cyp D 组成, 同时基质中的 Bcl-2 蛋白家族、己糖激酶和线粒体内膜的磷酸盐载体(PiC)、外周苯丙二噁受体、肌酸激酶等对其也有调节作用。

1.1 ANT: ANT 由细胞核 DNA 编码合成, 导入线粒体后插入内膜, 是线粒体内具有 4 个亚型的含量最高的蛋白质。作为 $\text{ADP}^3/\text{ATP}^4$ 交换器, ANT 在线粒体 ATP 合成中起重要作用, 可为细胞提供能量, 维持线粒体内膜电压差。此外, ANT 还可通过一个未知的机制调节质子外排。早期研究表明, 使用 ANT 抑制剂, 如米醇菌酸或苍术苷, 可以导致线粒

体通透性改变,从而推测 ANT 可能是内膜 MPTP 的组成成分^[16-18]。此后,多项研究支持了上述假设,并证实 ANT 对 MPTP 开放具有重要作用。然而,随着研究进一步推进,从 ANT1 和 ANT2 基因缺失大鼠肝细胞中分离出的线粒体仍然表现为 MPTP 开放和细胞色素 C (Cyt C) 释放,从而引发了对于 ANT 是否为 MPTP 必要组成成分的怀疑^[19]。在对线粒体进行 ANT 基因敲除的研究中也发现,ANT4 并不影响 MPTP 对 CsA 的通透性,与正常大鼠干细胞相比,更高浓度的 Ca^{2+} 才可能使 ANT 基因缺失细胞发生 MPTP 开放;同时,ANT1 过表达时并不引起 MPTP 开放,却可以引起依赖 ROS 的 Bax 蛋白活化上调,诱发细胞凋亡,而 MPTP 抑制剂却无法阻断这种凋亡过程^[20]。由此推断,ANT 对线粒体通透性具有调节作用,并参与不依赖 MPTP 开放的细胞凋亡过程,但不是 MPTP 的结构成分。

1.2 VDAC: VDAC 是一种位于线粒体外膜,主要负责调控胞质和线粒体内膜之间腺嘌呤核苷酸、烟酰胺腺嘌呤等分子交换和能量代谢的氨基酸通道,该通道依靠电压可调控如 Ca^{2+} 、代谢物、水、还原型辅酶 I (NADH)、二磷酸腺苷(ADP) 及 ATP 等相对分子质量为 5 000~6 000 的小分子。VDAC 磷酸化和使用抗 VDAC 抗体的实验表明,VDAC 参与 MPTP 构成^[21-24]。在哺乳动物体内,VDAC 具有 3 种蛋白亚型,但仅 VDAC1 可选择性地从内质网传递凋亡的 Ca^{2+} 信号,因此 VDAC 可能通过影响线粒体钙摄取机制来调控 MPTP^[25]。然而,与正常细胞相比,敲除所有 VDAC 基因后同样可使 MPTP 开放、Cyt C 释放、天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)活化和线粒体凋亡途径的激活^[26]。Chiara 等^[27]也发现 VDAC 基因缺失大鼠成纤维细胞可发生 MPTP 开放及凋亡激活,说明 VDAC 并不是 MPTP 组成的必要成分,也并非 MPTP 诱导细胞凋亡途径的必要成分。然而 VDAC 可以提高 MPTP 对 Ca^{2+} 的敏感性,当 VDAC 关闭时,线粒体基质中超氧阴离子水平升高,引发内源性氧化应激,使 MPTP 对 Ca^{2+} 的敏感性增加而开放。

1.3 Cyp D: 人类 Cyp D 是由细胞核 PPIF 基因编码的细胞质转运球状蛋白,被运输到线粒体基质后,其线粒体靶向序列将被裂解产生含有独特的 N 末端,用于从 Cyp 亚型中识别 Cyp D。作为非通道组分,Cyp D 通过直接与通道结合或调节 ANT、VDAC、PiC 等组分的功能来影响 ATP 合成代谢,影响 MPTP 开放^[13,28]。运用基因敲除方法发现,Cyp D 缺失大鼠成纤维细胞和肝细胞在经典的凋亡刺激后仍能发生 MPTP 开放,但在对抗细胞氧化应激和 Ca^{2+} 超载引发的程序化细胞死亡时具有更高的抵抗能力;在急性心肌缺血/再灌注(I/R)损伤模型中,Cyp D 缺失小鼠心肌损伤面积较正常小鼠明显减小,证明 Cyp D 调控 MPTP 的作用在细胞程序化死亡过程中比凋亡更重要^[29]。Cyp D 对线粒体内 Ca^{2+} 浓度也有调节作用,Cyp D 敲除后,心肌细胞静息状态下经 MPTP 排出的 Ca^{2+} 减少,并使线粒体基质内 Ca^{2+} 浓度维持在较高水平,从而影响诱导 MPTP 开放的 Ca^{2+} 浓度临界值^[30]。

1.4 PiC: PiC 主要功能是摄取无机磷(Pi)进入线粒体,这

对 ADP 到 ATP 的氧化磷酸化过程至关重要,而无机磷长期被认为是 MPTP 的潜在效应物。此外,辅酶 Q 和 N-乙基马来酰亚胺(NEM)可抑制 MPTP 开放,同时抑制线粒体磷酸盐的运输,表明 PiC 本身既是 MPTP 的效应物又是其结构成分^[13,28,31]。研究表明,MPTP 可调控星形孢菌素诱导的凋亡,而将 HeLa 细胞中 PiC 敲除后,则降低了其对星形孢菌素引发凋亡的敏感性^[32]。Leung 等^[28]研究发现,PiC 与 Cyp D 存在相互作用,推测 PiC 可能与 ANT 形成二聚体有关,而 PiC 是否为 MPTP 的结构成分尚需进一步研究证实。

目前能够确认参与组成 MPTP 的只有位于线粒体基质内的 Cyp D 和线粒体外膜的外周型苯二氮草受体转运蛋白(TSPO),亦被称为外周苯二氮草受体^[33]。TSPO 是线粒体外膜中相对分子质量为 18 000 的蛋白,可与苯二氮草类药物结合,在不同组织中发挥不同作用,如在人结肠癌细胞中主要参与细胞凋亡,在淋巴组织中可通过下调线粒体膜电位而激活胸腺细胞凋亡。

2 MPTP 与 SMD

在脓毒症发展过程中,组织缺氧、缺血将导致体内乳酸积累,引起 pH 值下降和 Na^+/H^+ 交换通道的激活,从而维持胞质 pH 值。之后, Na^+ 积累并通过 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换增加细胞内 Ca^{2+} 浓度^[34]。在内毒素血症情况下,内质网发生应激^[35],内质网内 Ca^{2+} 大量消耗,线粒体膜电位发生变化^[36]。凋亡前体蛋白如 Bax、Bak 及其他蛋白质激活,导致线粒体凋亡诱导信号通道(MAC)形成和激活,线粒体将 Cyt C 释放到胞质内。Cyt C 作用于线粒体相关内质网膜(MAMS)上的 1,4,5-三磷酸肌醇受体(IP3R),使内质网中的 Ca^{2+} 流失。胞质内 Ca^{2+} 通过激活 Bid、Bax 和 Bad 等凋亡蛋白,引起 Cyt C 通过 MAC 释放。由此形成的正反馈环路可降低对胞质内钙的调控作用^[37],导致胞质内 Ca^{2+} 上升,细胞内 Ca^{2+} 被线粒体外膜上的 VDAC 和线粒体内膜上的线粒体钙单项转运体(mCU)摄入线粒体^[38]。

MPTP 在正常情况下间歇性开放,从而维持线粒体膜电位和 Ca^{2+} 平衡,但凋亡刺激因子可使 MPTP 发生持续的、不可逆的开放。目前认为, Ca^{2+} 是激活 MPTP 开放的最有效的分子之一,且其开放程度与 Ca^{2+} 浓度呈正相关, Ca^{2+} 螯合剂也可以使 MPTP 关闭^[39]。在生理状态下,线粒体内 Ca^{2+} 浓度极低,当浓度升高时可以激活线粒体膜 MPTP 蛋白构象的变化,促进 ANT 与 Cyp D 结合,造成线粒体损伤,当 Ca^{2+} 浓度超过 200 $\mu\text{mol/L}$ 时,线粒体损伤将不可逆转^[40]。

在脓毒症动物模型上发现,脓毒症过程中内源性和外源性凋亡途径均可被激活,激活 caspase 的“瀑布样”效应,导致凋亡发生^[41]。Chopra 和 Sharma^[42]也发现,脓毒症后期(3 d、7 d)心室舒张期末压、钙肌蛋白 I(cTnI)、C-反应蛋白(CRP)增高与心肌肿瘤坏死因子受体(TNFR)相关的死亡结构域有关,并伴有 caspase-3 活化,Bax/Bcl-2 比值、线粒体释放的 Cyt C 显著增加,同时心肌细胞凋亡数量也进行性增加。其中,TNFR 相关的死亡结构域主要介导外源性凋亡途径,Bcl-2 家族主要介导内源性凋亡途径,而 caspase-3 是内

源性和外源性凋亡途径的最后共同途径。脓毒症时这些凋亡相关信号在 MPTP 的调控中也发挥着重要作用。

Bcl-2 家族蛋白对 MPTP 也具有重要的调控作用^[43-44]。当细胞接收到凋亡信号时, Bcl-2 家族蛋白经过磷酸化、裂解、蛋白质相互作用等一系列调节作用,由促凋亡亚族成员发生细胞内定位改变,与线粒体膜结合时转变为二聚体或多聚体的活性分子,或与 MPTP 相互作用,在线粒体外膜形成大的孔道,引起 Cyt C 释放,导致细胞程序化死亡。作为 Bcl-2 家族蛋白的关键成员, Bax 已被证实与 MPTP 组分有直接的相互作用, Bax 高表达能够引起 MPTP 开放;相反, Bcl-2 等抗凋亡蛋白能够抑制 MPTP 开放^[45]。Bax、Bcl-2 表达及其比值也在一定程度上影响了 MPTP 开放。

实验证明 caspase 对 MPTP 开放也具有一定的作用^[46]。Caspase-3 是 caspase 级联反应中重要的下游效应蛋白酶,通常以酶原形式存在,激活后通过酶解其特异性底物触发 caspase 级联反应,且不可逆转。外源性凋亡途径由肿瘤坏死因子(TNF)和 CD95L 介导激活 caspase-8,进而激活 caspase-3;内源性途径由多种刺激信号激活,凋亡基因 Bcl-2 家族介导 caspase-9 激活,继而激活 caspase-3。在即将凋亡的细胞中, caspase-3 还可与线粒体形成线粒体—caspase—线粒体的正反馈放大回路,放大凋亡信号,导致 MPTP 持续不可逆开放。

MPTP 持续不可逆开放会使线粒体膜内外物质浓度趋近相同,膜两侧电位差消失,影响呼吸链的电子传递,进而影响氧化磷酸化导致 ATP 合成减少,这将与细胞内外 Ca^{2+} 稳态的破坏一起严重影响心肌兴奋收缩耦联,导致心肌收缩功能异常。SMD 的典型表现就是心肌收缩功能异常。氧化磷酸化受影响还会生成大量 ROS,直接损伤线粒体甚至导致心肌细胞死亡^[47-48]。此外, MPTP 持续不可逆开放还会引起线粒体肿胀、破裂,释放 Cyt C、凋亡诱导因子(AIF)以及 caspase 酶原等凋亡调控蛋白。研究表明, Cyt C 从线粒体释放是细胞凋亡的关键步骤。在胞质中, Cyt C 在 dATP 存在的条件下与凋亡蛋白酶活化因子(Apaf-1)结合,形成多聚体并与 caspase-9 结合形成凋亡小体,导致 caspase-9 被激活,进而激活 caspase-3, caspase-3 作为一种主要的凋亡效应蛋白将诱导心肌细胞凋亡^[49]。如前所述, caspase-3 还可与线粒体形成线粒体—caspase—线粒体的正反馈放大回路,从而放大凋亡信号。AIF 是另外一种凋亡效应蛋白,在体外可以诱导染色质凝聚以及 DNA 片段化,进入胞质的 AIF 将移至细胞核,发挥作用^[50]。脓毒症时, ATP 过度消耗以及产生减少所导致的 ATP 锐减也会促进 AIF 向细胞核转位,并诱导心肌细胞凋亡,影响心肌正常功能^[51]。综上所述,脓毒症时 MPTP 不可逆开放会通过影响线粒体的正常结构和功能使心肌能量供应不足、收缩功能障碍、ROS 大量生成以及促进心肌细胞凋亡等,导致心肌抑制的发生。

3 展望

在多项动物实验中发现,抑制 MPTP 的开放可以减轻脓毒症心功能损伤^[11],各种可以抑制 MPTP 孔道蛋白对促孔

道开放因子敏感性的物质,如 CsA、新型免疫抑制剂萨菲菌素 A 等均可减轻心功能损伤^[52],说明 MPTP 在 SMD 发展过程中发挥着重要作用。所以通过抑制 MPTP 开放、减轻对线粒体的损害,可阻止 SMD 的发生,为避免 SMD 的发生提供一种新的可能。

参考文献

- [1] 黄伟, 孟玉兰. 2015 重症医学回顾与展望[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (1): 3-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.002.
- [2] Huang W, Meng YL. Critical Care Medicine breakthrough in 2015[J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (1): 3-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.002.
- [3] Dobson GP. Addressing the global burden of sepsis: importance of a systems-based approach[J]. Crit Care Med, 2014, 42 (12): e797-798. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000595.
- [4] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis[J]. Intensive Care Med, 2010, 36 (2): 222-231. DOI: 10.1007/s00134-009-1738-3.
- [5] Cheng B, Xie G, Yao S, et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China[J]. Crit Care Med, 2007, 35 (11): 2538-2546. DOI: 10.1097/01.CCM.0000284492.30800.00.
- [6] Phua J, Koh Y, Du B, et al. Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study[J]. BMJ, 2011, 342: d3245. DOI: 10.1136/bmj.d3245.
- [7] Zanotti-Cavazzoni SL, Hollenberg SM. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock[J]. Curr Opin Crit Care, 2009, 15 (5): 392-397. DOI: 10.1097/MCC.0b013e3283307a4e.
- [8] Werdan K, Oelke A, Hettwer S, et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications[J]. Clin Res Cardiol, 2011, 100 (8): 661-668. DOI: 10.1007/s00392-011-0292-5.
- [9] 杨乐, 邹晓静, 李树生, 等. 脓毒症心肌抑制研究进展[J]. 内科急危重症杂志, 2010, 16 (1): 46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1024.2010.01.017.
- [10] Yang L, Zou XJ, Li SS, et al. Research progress of septic myocardial depression[J]. J Intern Intensive Med, 2010, 16 (1): 46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1024.2010.01.017.
- [11] Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction[J]. Crit Care Med, 2007, 35 (6): 1599-1608. DOI: 10.1097/01.CCM.0000266683.64081.02.
- [12] 龚平, 李春盛. 脓毒症和线粒体功能障碍[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 254-256. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.022.
- [13] Gong P, Li CS. Sepsis and mitochondrial dysfunction[J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (4): 254-256. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.022.
- [14] Larche J, Lancel S, Hassoun SM, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48 (2): 377-385. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.069.
- [15] Crompton M. The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death[J]. Biochem J, 1999, 341 (Pt 2): 233-249. DOI: 10.1042/0264-6021:3410233.
- [16] 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. DOI: 10.1016/j.bbabi.2008.03.009.
- [17] Di LF, Bernardi P. Mitochondria and ischemia-reperfusion injury of the heart: fixing a hole[J]. Cardiovasc Res, 2006, 70 (2): 191-199. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.01.016.
- [18] Halestrap AP. Calcium, mitochondria and reperfusion injury: a pore way to die[J]. Biochem Soc Trans, 2006, 34 (Pt 2): 232-237. DOI: 10.1042/BST20060232.
- [19] Hunter DR, Haworth RA. The Ca^{2+} -induced membrane transition

- in mitochondria. I. The protective mechanisms [J]. Arch Biochem Biophys, 1979, 195 (2): 453–459. DOI: 10.1016/0003-9861(79)90371-0.
- [17] Lê QK, Lê QD. Involvement of the ADP/ATP carrier in calcium-induced perturbations of the mitochondrial inner membrane permeability: importance of the orientation of the nucleotide binding site [J]. Arch Biochem Biophys, 1988, 265 (2): 249–257. DOI: 10.1016/0003-9861(88)90125-7.
- [18] Haworth RA, Hunter DR. Control of the mitochondrial permeability transition pore by high-affinity ADP binding at the ADP/ATP translocase in permeabilized mitochondria [J]. J Bioenerg Biomembr, 2000, 32 (1): 91–96. DOI: 10.1023/A:1005568630151.
- [19] Kokoszka JE, Waymire KG, Levy SE, et al. The ADP/ATP translocator is not essential for the mitochondrial permeability transition pore [J]. Nature, 2004, 427 (6973): 461–465. DOI: 10.1038/nature02229.
- [20] Baines CP, Molkenkin JD. Adenine nucleotide translocase-1 induces cardiomyocyte death through upregulation of the pro-apoptotic protein Bax [J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46 (6): 969–977. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.01.016.
- [21] Shimizu S, Matsuoka Y, Shinohara Y, et al. Essential role of voltage-dependent anion channel in various forms of apoptosis in mammalian cells [J]. J Cell Biol, 2001, 152 (2): 237–250. DOI: 10.1083/jcb.152.2.237.
- [22] Javadov S, Rajapurohitam V, Kilić, et al. Anti-hypertrophic effect of NHE-1 inhibition involves GSK-3 β -dependent attenuation of mitochondrial dysfunction [J]. J Mol Cell Cardiol, 2009, 46 (6): 998–1007. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2008.12.023.
- [23] Baines CP, Song CX, Zheng YT, et al. Protein kinase C ϵ interacts with and inhibits the permeability transition pore in cardiac mitochondria [J]. Circ Res, 2003, 92 (8): 873–880. DOI: 10.1161/01.RES.0000069215.36389.8D.
- [24] Bera AK, Ghosh S, Das S. Mitochondrial VDAC can be phosphorylated by cyclic AMP-dependent protein kinase [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 209 (1): 213–217. DOI: 10.1006/bbrc.1995.1491.
- [25] Distler AM, Kerner J, Hoppel CL. Post-translational modifications of rat liver mitochondrial outer membrane proteins identified by mass spectrometry [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1774 (5): 628–636. DOI: 10.1016/j.bbapap.2007.03.012.
- [26] Baines CP, Kaiser RA, Sheiko T, et al. Voltage-dependent anion channels are dispensable for mitochondrial-dependent cell death [J]. Nat Cell Biol, 2007, 9 (5): 550–555. DOI: 10.1038/ncb1575.
- [27] Chiara F, Castellaro D, Marin O, et al. Hexokinase II detachment from mitochondria triggers apoptosis through the permeability transition pore independent of voltage-dependent anion channels [J]. PLoS One, 2008, 3 (3): e1852. DOI: 10.1371/journal.pone.0001852.
- [28] Leung AW, Varanyuwatana P, Halestrap AP. The mitochondrial phosphate carrier interacts with cyclophilin D and may play a key role in the permeability transition [J]. J Biol Chem, 2008, 283 (39): 26312–26323. DOI: 10.1074/jbc.M805235200.
- [29] Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH, et al. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death [J]. Nature, 2005, 434 (7033): 658–662. DOI: 10.1038/nature03434.
- [30] Schinzel AC, Takeuchi O, Huang Z, et al. Cyclophilin D is a component of mitochondrial permeability transition and mediates neuronal cell death after focal cerebral ischemia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102 (34): 12005–12010. DOI: 10.1073/pnas.0505294102.
- [31] Elrod JW, Molkenkin JD. Physiologic functions of cyclophilin D and the mitochondrial permeability transition pore [J]. Circ J, 2013, 77 (5): 1111–1122. DOI: 10.1253/circj.CJ-13-0321.
- [32] Alcalá S, Klee M, Fernández J, et al. A high-throughput screening for mammalian cell death effectors identifies the mitochondrial phosphate carrier as a regulator of cytochrome c release [J]. Oncogene, 2008, 27 (1): 44–54. DOI: 10.1038/sj.onc.1210600.
- [33] Sileikyte J, Petronilli V, Zoliani A, et al. Regulation of the inner membrane mitochondrial permeability transition by the outer membrane translocator protein (peripheral benzodiazepine receptor) [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (2): 1046–1053. DOI: 10.1074/jbc.M110.172486.
- [34] Bonora M, Pinton P. The mitochondrial permeability transition pore and cancer: molecular mechanisms involved in cell death [J]. Front Oncol, 2014, 4: 302. DOI: 10.3389/fonc.2014.00302.
- [35] Hiramatsu N, Kasai A, Hayakawa K, et al. Real-time detection and continuous monitoring of ER stress in vitro and in vivo by ES-TRAP: evidence for systemic, transient ER stress during endotoxemia [J]. Nucleic Acids Res, 2006, 34 (13): e93. DOI: 10.1093/nar/gkl515.
- [36] Luciani DS, Gwiazda KS, Yang TL, et al. Roles of IP3R and RyR Ca²⁺ channels in endoplasmic reticulum stress and beta-cell death [J]. Diabetes, 2009, 58 (2): 422–432. DOI: 10.2337/db07-1762.
- [37] Kinnally KW, Peixoto PM, Ryu SY, et al. Is mPTP the gatekeeper for necrosis, apoptosis, or both? [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1813 (4): 616–622. DOI: 10.1016/j.bbamer.2010.09.013.
- [38] Santo-Domingo J, Demareux N. Calcium uptake mechanisms of mitochondria [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1797 (6–7): 907–912. DOI: 10.1016/j.bbabi.2010.01.005.
- [39] Crompton M, Costi A, Hayat L. Evidence for the presence of a reversible Ca²⁺-dependent pore activated by oxidative stress in heart mitochondria [J]. Biochem J, 1987, 245 (3): 915–918. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.05.021.
- [40] Griffiths EJ. Mitochondria—potential role in cell life and death [J]. Cardiovasc Res, 2000, 46 (1): 24–27. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00020-1.
- [41] Lancel S, Petillot P, Favory R, et al. Expression of apoptosis regulatory factors during myocardial dysfunction in endotoxemic rats [J]. Crit Care Med, 2005, 33 (3): 492–496. DOI: 10.1097/01.CCM.0000156240.31913.4A.
- [42] Chopra M, Sharma AC. Distinct cardiodynamic and molecular characteristics during early and late stages of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. Life Sci, 2007, 81 (4): 306–316. DOI: 10.1016/j.lfs.2007.05.021.
- [43] Miura T, Tanno M. The mPTP and its regulatory proteins: final common targets of signalling pathways for protection against necrosis [J]. Cardiovasc Res, 2012, 94 (2): 181–189. DOI: 10.1093/cvr/cvr302.
- [44] Nie C, Tian C, Zhao L, et al. Cysteine 62 of Bax is critical for its conformational activation and its proapoptotic activity in response to H₂O₂-induced apoptosis [J]. J Biol Chem, 2008, 283 (22): 15359–15369. DOI: 10.1074/jbc.M800847200.
- [45] 陶珮, 尹海燕, 马永辉. 姜黄素对脓毒症大鼠肝细胞线粒体膜通透性转换的作用机制研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (9): 666–670. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.012.
- Tao P, Yin HY, Ma YH. Study of the mechanisms of curcumin on mitochondrial permeability transition of hepatocytes in rats with sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (9): 666–670. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.09.012.
- [46] Marzo I, Susin SA, Petit PX, et al. Caspases disrupt mitochondrial membrane barrier function [J]. FEBS Lett, 1998, 427 (2): 198–202. DOI: 10.1016/S0014-5793(98)00424-4.
- [47] 张卫星, 万汇涓, 曾宪惠. 氧自由基致大鼠心肌线粒体损伤及维生素 C 对其保护作用的实验研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2001, 35 (2): 82–84. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1905.2001.02.002.
- Zhang WX, Wan HJ, Zeng XH. Protective effect of vitamin C on rat heart mitochondria injury induced by oxygen radicals [J]. J Harbin Med Univ, 2001, 35 (2): 82–84. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1905.2001.02.002.
- [48] 庄海舟, 张淑文, 李昂, 等. 中药 912 液对脓毒症大鼠心肌损伤保护的实验研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15 (1): 16–19. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2008.01.005.
- Zhuang HZ, Zhang SW, Li A, et al. An experimental investigation on preventive effect of traditional Chinese medicine 912 solution on rats with septic myocardial injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2008, 15 (1): 16–19. DOI: 10.3321/j.issn.1008-9691.2008.01.005.
- [49] 刘丽君, 彭建新, 洪华珠, 等. 线粒体在细胞凋亡中的变化与

- 作用[J]. 细胞生物学杂志, 2005, 27 (2): 117-120. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7666.2005.02.005.
- Liu LJ, Peng JX, Hong HZ, et al. Mitochondrial Changes and Role in Apoptosis [J]. Chin J Cell Biol, 2005, 27 (2): 117-120. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7666.2005.02.005.
- [50] 吴兰芳, 杨爱珍, 刘和, 等. 线粒体调控细胞凋亡的研究进展[J]. 中国农学通报, 2010, 26 (8): 63-68.
- Wu LF, Yang AZ, Liu H, et al. The study progress of apoptosis of regulation of mitochondrial [J]. Chin Agric Sci Bull, 2010, 26 (8): 63-68.
- [51] 杨春娟. 中药对缺血 / 再灌注损伤心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (3): 188-189. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.03.028.
- Yang CL. The effect of traditional Chinese herb on myocardial cell apoptosis in ischemia reperfusion injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2011, 18(3): 188-189. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691. 2011.03.028.
- [52] Goldenthal MJ. Mitochondrial involvement in myocyte death and heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2016, 21 (2): 137-155. DOI: 10.1007/s10741-016-9531-1.

(收稿日期: 2016-05-30)
(本文编辑: 保健媛, 李银平)