

褪黑素调节沉默信息调节因子 1 介导的线粒体融合与分裂动态平衡在脓毒性心肌病中的心肌保护作用

王明星¹ 李泽世² 宋青² 赵建辉²

¹解放军 96602 部队医院疾病预防与控制科, 云南昆明 650233; ²解放军总医院海南医院重症医学科, 海南三亚 572013

通信作者: 赵建辉, Email: zhaojianhui1985@163.com

【摘要】 脓毒性心肌病(SCM)是一种伴随严重炎症反应和线粒体功能障碍的心脏并发症,严重影响了患者的预后。近年来,褪黑素因其显著的抗氧化和抗炎特性而受到广泛关注。现有研究表明,褪黑素可能通过调节沉默信息调节因子 1(SIRT1)信号通路来影响线粒体融合与分裂的动态平衡,从而发挥心肌保护作用。SIRT1 作为一种关键的去乙酰化酶,参与调控多种细胞生理过程,在 SCM 中的心肌保护作用机制仍需深入探讨。本文旨在综述褪黑素在 SCM 中的研究进展,特别是通过 SIRT1 调节线粒体动力学的潜在机制,为 SCM 的治疗提供新的思路和靶点,以期改善患者心脏功能和临床结局。

【关键词】 褪黑素; 沉默信息调节因子 1; 心肌保护; 线粒体融合; 线粒体分裂; 脓毒性心肌病; 线粒体动力学紊乱

基金项目: 海南省自然科学基金面上项目(824MS173); 海南省临床医学中心建设项目(2021-276)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.01.022

The myocardial protective effect of melatonin in septic cardiomyopathy by regulating the dynamic balance of mitochondrial fusion and fission mediated by silent information regulator 1

Wang Mingxing¹, Li Zeshi², Song Qing², Zhao Jianhui²

¹Department of Disease Control and Prevention, 96602 Hospital of Chinese People's Liberation Army, Kunming 650233, Yunnan, China; ²Department of Critical Care Medicine, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, Hainan, China

Corresponding author: Zhao Jianhui, Email: zhaojianhui1985@163.com

【Abstract】 Septic cardiomyopathy (SCM) is a cardiac complication accompanied by severe inflammatory response and mitochondrial dysfunction, posing significant challenges to patient prognosis. In recent years, melatonin has attracted widespread attention due to its remarkable antioxidant and anti-inflammatory properties. Existing research has indicated that melatonin may exert myocardial protective effects by regulating the fusion and fission dynamic balance of mitochondria via the silent information regulator 1 (SIRT1) signaling pathway. As a key deacetylase, SIRT1 is involved in the regulation of various cellular physiological processes, and its mechanism of action in SCM remains to be further explored. This article aims to review the research progress of melatonin in SCM, especially its potential mechanism of regulating mitochondrial dynamics through SIRT1, to provide new ideas and targets for the treatment of SCM, and to improve patients' cardiac function and clinical outcomes.

【Key words】 Melatonin; Silent information regulator 1; Myocardial protection; Mitochondrial fusion; Mitochondrial fission; Septic cardiomyopathy; Mitochondrial dynamics disorder

Fund program: Hainan Provincial Natural Science Foundation of China (824MS173); Hainan Province Clinical Medical Center Project (2021-276)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2026.01.022

脓毒性心肌病(septic cardiomyopathy, SCM)以心肌细胞的功能障碍和结构改变为特征,不仅影响心脏的泵血功能,还导致心肌细胞的代谢紊乱,从而影响患者预后。近年来,越来越多的研究表明,线粒体在心肌细胞的能量代谢和凋亡中扮演着关键角色,线粒体融合与分裂的动态平衡对维持心肌细胞的生存至关重要^[1]。线粒体融合与分裂动态平衡失调参与了 SCM 心肌损伤,增加患者的病死率。褪黑素作为一种内源性激素,除了调节睡眠周期外,还显

示出对心脏的保护作用^[2-3]。研究表明,褪黑素通过调节多种信号通路,尤其是沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)通路,又称为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖性去乙酰化酶-1通路,可能在 SCM 的治疗中发挥重要作用。SIRT1 参与调控细胞的代谢和应激反应,其活性与细胞的存活和功能密切相关,因此, SIRT1 的调节可能为 SCM 的治疗提供新的视角^[4-5]。褪黑素能促进线粒体生物

发生,维持线粒体动态平衡,从而保护心肌细胞^[6]。褪黑素通过调节 SIRT1 介导的线粒体融合与分裂的动态平衡,在 SCM 中展现出显著的心肌保护作用。这不仅为 SCM 的治疗提供了新的思路,也为临床应用褪黑素作为心脏保护剂提供了理论基础。

1 褪黑素与 SCM 心肌损伤

1.1 SCM 病理机制: SCM 是脓毒症最常见的器官功能障碍之一^[7-9],常伴随心脏结构和功能异常^[10],以血压下降、心室收缩能力降低、左心室扩张和心功能不全为主要表现^[11]。脓毒症患者 10%~70% 会发生 SCM^[12], SCM 是脓毒症患者严重的并发症和主要死亡原因。一旦发生 SCM,脓毒症患者病死率高达 70%,而无心功能障碍的脓毒症患者病死率仅为 20%。研究有效的心肌保护策略,对提高 SCM 患者生存率,改善预后具有重要意义。

SCM 的病理机制复杂,主要包括炎症反应、线粒体功能障碍等。炎症反应在 SCM 中起着重要作用,体内感染引发的细菌产物和炎症介质(如细胞因子)会导致心肌细胞损伤和功能障碍^[13]。研究表明,脓毒症患者体内的炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、白细胞介素(interleukins, IL-6、IL-1 β)等显著升高,这些因子通过激活多条信号通路,导致心肌细胞凋亡和坏死,从而加重心肌损伤。炎症反应还会引发氧化应激,进一步损害心肌细胞的功能,导致心脏收缩和舒张功能障碍。因此,抑制炎症反应可能成为治疗 SCM 的一种有效策略。

1.2 褪黑素减轻 SCM 心肌损伤: 褪黑素是一种产于松果体影响生理节律的胺类激素,其分泌有明显的昼夜节律,临床上可用于缓解时差综合征和其他睡眠延迟造成的疾病。其合成过程始于色氨酸,经过羟基化和乙酰化等步骤,最终转化为褪黑素。褪黑素不仅在松果体合成,还在其他组织如肝脏和肾脏中合成,在应激状态下,合成量可能增加。褪黑素的代谢主要通过肝脏进行,经过羟基化和硫酸化等过程,最终以水溶性形式排出体外。研究表明,褪黑素的代谢产物也有生物活性,可能参与调节多种生理过程^[14]。在心脏病患者中,褪黑素的补充被认为能改善心脏功能,降低心脏病发作的风险,显示出作为一种潜在的心脏保护剂的应用前景^[15]。褪黑素有抗炎、抗氧化的作用,联合褪黑素治疗新生儿脓毒症能明显降低炎症指标水平,改善患儿脓毒症

症状^[16]。

褪黑素的心脏保护作用机制复杂多样,主要通过抗氧化、抗炎、调节线粒体融合与分裂的动态平衡等途径。褪黑素能降低心脏病理状态下的炎症细胞因子水平,保护心脏免受损伤。这种内源性褪黑素的合成与细胞内的氧化还原状态密切相关,能通过调节细胞的抗氧化能力来应对氧化应激^[17]。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的心肌细胞损伤是 SCM 经典的研究模型, Ouyang 等^[18] 研究显示,褪黑素联合鸢尾素可通过抑制哺乳动物 Ste20 样激酶 1/c-Jun 氨基末端激酶(mammalian STE20-like kinase 1/c-Jun N-terminal kinase, Mst1/JNK) 信号通路,减轻氧化应激,从而改善心肌损伤。褪黑素可改善心脏缺血/再灌注损伤,减少心肌细胞凋亡和心肌纤维化,而且褪黑素能借助激活 SIRT1 等信号通路来维持线粒体的动态平衡。褪黑素能激活褪黑素 2 型受体(melatonin receptor type 2, MT2),在提升心脏线粒体功能与维持动态平衡的同时,还可降低氧化应激水平,进而对心脏的收缩与舒张功能起到改善作用^[19]。Di 等^[20] 报告褪黑素能凭借激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 信号通路介导的细胞自噬,对 LPS 模拟脓毒症诱导的心肌细胞损伤起到保护作用。有研究探讨褪黑素对异丙肾上腺素诱导的心肌损伤中一氧化氮(nitric oxide, NO)生物可用性和炎症的影响时发现,接受异丙肾上腺素给药的动物左心室收缩和舒张直径减小,表明存在向心性肥厚,褪黑素不仅能减轻这种改变,还提高了 NO 生物可用性,并降低了 NF- κ B、TNF- α 和 IL-1 β 的表达,褪黑素表现出的心脏保护作用与提高 NO 生物可用性和降低炎症因子水平有关^[21-22]。Rahim 等^[23] 研究表明,褪黑素通过激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 抗氧化信号通路抑制 NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体,从而减轻小鼠脓毒症心肌损伤。Zhen 等^[24] 研究表明,褪黑素可通过调节 Janus 激酶 2/信号转导与转录激活因子 3(Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 信号通路减轻 SCM 的心肌损伤。褪黑素能降低肌钙蛋白^[20]、肌酸激酶同工酶(MB isoenzyme of creatine kinase, CK-MB) 水平^[25],减轻心肌缺血/再灌注损伤,改善心脏功能^[26]。除此之外,褪黑素也能减轻与缺血无关的

SCM 心肌损伤。

2 线粒体融合与分裂的动态平衡与 SCM 心肌保护

2.1 线粒体融合与分裂的动态平衡: 研究显示,线粒体不仅能负责营养代谢和产生能量,还是一种高度动态变化的细胞器。线粒体通过融合与分裂的动态平衡保持结构和功能稳定^[27]。线粒体融合与分裂动态平衡紊乱与糖尿病、缺血/再灌注损伤、炎症、肿瘤低氧耐药、帕金森和脓毒症等疾病有关^[28]。

线粒体融合是指 2 个或多个线粒体合并为 1 个线粒体。外膜融合蛋白〔线粒体融合蛋白 (mitofusins, MFN1、MFN2)〕和内膜融合蛋白〔视神经萎缩蛋白 1 (optical atrophy 1, Opa1)〕是线粒体融合的动力蛋白。这些蛋白通过介导线粒体内膜与外膜的融合,促进线粒体的形态变化与功能整合^[29-30]。融合后线粒体 DNA 交换,能提高线粒体的生物能量效率,修复线粒体 DNA 损伤,进而增强细胞的抗氧化能力和生存能力^[28]。

线粒体分裂是指线粒体通过膜结构收缩与断裂,分裂成 2 个或多个小线粒体的生物学过程。线粒体分裂的主要调控蛋白为动力相关蛋白 1 (dynamitin-related protein 1, Drp1) 及其受体,如线粒体分裂蛋白 1 (mitochondrial fission 1 protein, Fis1)、线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, MFF) 等。Drp1 在细胞质中以单体形式存在,当需要进行线粒体分裂时,Drp1 会被招募到线粒体外膜上,活化后可被线粒体外膜上的接头蛋白如 Fis1 等募集,在线粒体局部聚合成环状结构,介导线粒体的分裂^[27, 31]。这种分裂不仅有助于线粒体的复制和分配,还在应对细胞应激和损伤中发挥着重要作用。过度的线粒体分裂会导致线粒体功能障碍,进而引发细胞凋亡和多种疾病,如心脏病和糖尿病^[32]。

线粒体融合与分裂动态平衡紊乱可能导致细胞功能障碍。营养限制可抑制线粒体分裂,促进线粒体融合,融合状态的线粒体不易被自噬降解,线粒体嵴更加密集,氧化磷酸化水平增高,三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成酶活性增强;而阻断线粒体融合可导致 ATP 生成减少,促进营养限制引起的细胞凋亡^[33]。线粒体分裂在线粒体质量控制中发挥重要作用^[34]。当线粒体损伤程度较重时,线粒体分裂可将受损部分隔离出来,产生一个健康线粒体,从而维持了线粒体群体的健康^[35]。

2.2 线粒体融合与分裂动态平衡紊乱引起 SCM 心

肌损伤:线粒体融合与分裂的动态平衡在 SCM 中也受到影响^[36]。研究表明,线粒体分裂相关蛋白(如 Drp1)的上调和融合相关蛋白(如 MFN2)的下调会导致线粒体的功能进一步恶化,从而加重心肌损伤,恢复线粒体的功能和动态平衡可能是改善 SCM 的重要治疗方向^[37]。研究显示,线粒体融合与分裂动态平衡紊乱参与了多种心肌损伤(冠心病、心肌病等),分裂过度引起线粒体氧化磷酸化功能降低,引起线粒体凋亡;而促进融合能增强氧化磷酸化,改善心肌功能,表明病理状态下抑制线粒体分裂或促进线粒体融合可以达到心肌保护作用^[38-41]。

3 褪黑素上调 SIRT1 调节线粒体融合与分裂的动态平衡参与了 SCM 心肌保护

3.1 褪黑素调节线粒体融合与分裂的动态平衡: 褪黑素作为一种重要的生物激素,已被证明对线粒体的动态平衡有调节作用。褪黑素能抑制线粒体分裂,促进线粒体融合,改善线粒体融合与分裂动态平衡。在 SCM 等病理状态下,褪黑素的保护作用可能通过恢复线粒体的动态平衡来实现,具体机制包括激活 AMPK/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 α , PGC-1 α) 信号通路,促进线粒体生物合成和减轻氧化应激反应^[42-44]。此外,褪黑素还通过调节与线粒体自噬相关的信号通路,清除受损线粒体,进一步维护细胞的能量代谢和功能^[45]。因此,褪黑素在维持线粒体的动态平衡和细胞的生理功能方面展现出了潜在的治疗价值。

3.2 SIRT1 调节线粒体融合与分裂的动态平衡参与 SCM 心肌保护: 在 SCM 中, SIRT1 信号通路被认为在调控线粒体稳态方面发挥着重要作用。SIRT1 通过上调 Nrf2 信号通路来抑制铁死亡,从而减轻脓毒症诱导的心肌损伤^[5]。此外, SIRT1 还可改善线粒体功能,通过增强线粒体生物合成和自噬来维持线粒体稳态,这对于保护心肌细胞免受脓毒症的影响至关重要^[25]。研究表明,通过激活 SIRT1 可显著改善 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型心脏功能,并减少炎症因子的释放。这一机制可能与其对线粒体动态平衡及自噬过程的调控密切相关^[46]。同时, SIRT1 也被认为是调节内源性抗氧化系统的重要因子,其活性降低会导致氧化应激增加,从而加剧心肌损伤。SIRT1 通过去乙酰化作用影响 Drp1 的功能,进而调控线粒体的分裂过程。在 SCM 中, SIRT1 的活性受到抑制,导致 Drp1 的乙酰化水平升高,这种乙酰化

会增强 Drp1 活性,促进线粒体的过度分裂,从而导致线粒体功能障碍和能量代谢紊乱^[4]。SIRT1 的激活可通过去乙酰化 Drp1 抑制其转运至线粒体,减少线粒体分裂,恢复心肌细胞的能量代谢和功能。此外, SIRT1 还通过与 MFN2 的相互作用控制线粒体融合过程。研究显示,在心肌损伤模型中, SIRT1 的缺失导致 MFN2 的乙酰化水平升高,进而影响线粒体的融合能力,造成线粒体功能障碍和心肌细胞能量不足,表明 SIRT1 能促进 MFN2 去乙酰化,增强其在细胞膜上的稳定性,从而促进线粒体融合和形态恢复^[47]。因此, SIRT1 与 Drp1、MFN2 之间的相互调控在 SCM 的发病机制中扮演着重要角色。

3.3 褪黑素上调 SIRT1 表达调节线粒体融合-分裂的动态平衡参与 SCM 心肌保护:研究表明,在 SCM 的背景下, SIRT1 的表达对减轻心肌损伤有重要作用^[5]。褪黑素通过增强 SIRT1 的表达,促进线粒体的生物合成和功能恢复,从而帮助心肌细胞抵抗脓毒症引起的损伤。具体而言,褪黑素可显著提高心脏的 SIRT1 水平,增强线粒体能量代谢和抗氧化能力,进而缓解心肌细胞损伤^[48-49]。此外,褪黑素还可通过激活 SIRT1/Nrf2 信号通路,抑制 NLRP3 炎性小体的产生,减轻炎症相关反应,如在 LPS 诱导的抑郁行为模型中,该通路能缓解小胶质细胞的炎症激活^[18]。在 SCM 模型中,研究进一步表明, NLRP3 野生型小鼠的线粒体融合蛋白 MFN2 与分裂蛋白 Drp1 比例降低,表明线粒体损伤更为显著,表现为分裂增加、融合减少,动态平衡被破坏,从而加剧线粒体凋亡和自噬^[23]。褪黑素则通过激活 SIRT1/Nrf2 通路,抑制 NLRP3 炎性小体,恢复线粒体融合与分裂的动态平衡,减少心肌炎症损伤,最终在 SCM 中发挥心肌保护作用。

4 小结

褪黑素作为一种重要的生物钟调节物质,在 SCM 中的心肌保护作用日益受到关注。褪黑素通过上调 SIRT1 去乙酰化调节线粒体融合与分裂动态平衡,在 SCM 的心肌保护中发挥重要作用。褪黑素在 SCM 的治疗中展现出良好的前景。尽管目前尚需更多临床试验来验证褪黑素在 SCM 中的具体疗效,但其良好的安全性和低毒性为其临床应用提供了有利基础。未来的研究可能会进一步揭示褪黑素在 SCM 中的潜在机制和应用策略,为 SCM 的治疗提供新的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wu JQ, Xiao DR, Yu KW, et al. The protective effect of the mitochondrial-derived peptide MOTS-c on LPS-induced septic cardiomyopathy [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55 (2): 285-294. DOI: 10.3724/abbs.2023006.
- [2] Taha AM, Mahmoud AM, Ghonaim MM, et al. Melatonin as a potential treatment for septic cardiomyopathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166: 115305. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115305.
- [3] Zhong JK, Tan Y, Lu JH, et al. Therapeutic contribution of melatonin to the treatment of septic cardiomyopathy: a novel mechanism linking Ripk3-modified mitochondrial performance and endoplasmic reticulum function [J]. *Redox Biol*. 2019, 26: 101287. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101287.
- [4] Hou DY, Liao HT, Hao S, et al. Curcumin simultaneously improves mitochondrial dynamics and myocardial cell bioenergy after sepsis via the SIRT1-DRP1/PGC-1 α pathway [J]. *Heliyon*, 2024, 10 (7): e28501. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28501.
- [5] Zeng YC, Cao GD, Lin L, et al. Resveratrol attenuates sepsis-induced cardiomyopathy in rats through anti-ferroptosis via the Sirt1/Nrf2 pathway [J]. *J Invest Surg*, 2023, 36 (1): 2157521. DOI: 10.1080/08941939.2022.2157521.
- [6] Zhang W, Wang X, Tang YH, et al. Melatonin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity via inhibiting oxidative stress, pyroptosis and apoptosis by activating Sirt1/Nrf2 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114591. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114591.
- [7] Lv XX, Wang HD. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction [J]. *Mil Med Res*, 2016, 3: 30. DOI: 10.1186/s40779-016-0099-9.
- [8] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [9] Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, et al. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management [J]. *J Intensive Care*, 2016, 4: 22. DOI: 10.1186/s40560-016-0148-1.
- [10] Carbone F, Liberale L, Preda A, et al. Septic cardiomyopathy: from pathophysiology to the clinical setting [J]. *Cells*, 2022, 11 (18): 2833. DOI: 10.3390/cells11182833.
- [11] Beesley SJ, Weber G, Sarge T, et al. Septic cardiomyopathy [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (4): 625-634. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002851.
- [12] Salami OM, Habimana O, Peng JF, et al. Therapeutic strategies targeting mitochondrial dysfunction in sepsis-induced cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38 (1): 163-180. DOI: 10.1007/s10557-022-07354-8.
- [13] Fan DH, Wu RX. Mechanisms of the septic heart: from inflammatory response to myocardial edema [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2024, 195: 73-82. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2024.08.003.
- [14] Reiter RJ, Sharma R, Tan DX, et al. Dual sources of melatonin and evidence for different primary functions [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1414463. DOI: 10.3389/fendo.2024.1414463.
- [15] Gu P, Wu Y, Lu W. New Perspectives on the role and therapeutic potential of melatonin in cardiovascular diseases [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2024, 24 (2): 171-195. DOI: 10.1007/s40256-024-00631-x.
- [16] Henderson R, Kim S, Lee E. Use of melatonin as adjunctive therapy in neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Complement Ther Med*, 2018, 39: 131-136. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.06.002.
- [17] Arioz BI, Tastan B, Tarakcioglu E, et al. Melatonin attenuates LPS-induced acute depressive-like behaviors and microglial NLRP3 inflammasome activation through the SIRT1/Nrf2 pathway [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1511. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01511.
- [18] Ouyang HC, Li Q, Zhong JK, et al. Combination of melatonin and irisin ameliorates lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction through suppressing the Mst1-JNK pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (10): 6647-6659. DOI: 10.1002/jcp.29561.
- [19] Domínguez-Rodríguez A, Abreu-González P, Báez-Ferrer N, et al. Melatonin and cardioprotection in humans: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 635083. DOI: 10.3389/fcvm.2021.635083.
- [20] Di SY, Wang Z, Hu W, et al. The protective effects of melatonin against LPS-induced septic myocardial injury: a potential role of

- AMPK-mediated autophagy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 162. DOI: 10.3389/fendo.2020.00162.
- [21] Santos R, Turck P, de Mello Palma V, et al. Melatonin improves nitric oxide bioavailability in isoproterenol induced myocardial injury [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2024, 591: 112279. DOI: 10.1016/j.mce.2024.112279.
- [22] Zwakenberg SR, Rimmelzwaal S, Beulens JWJ, et al. Circulating phyloquinone concentrations and risk of type 2 diabetes: a Mendelian randomization study [J]. *Diabetes*, 2019, 68 (1): 220–225. DOI: 10.2337/db18-0543.
- [23] Rahim I, Sayed RK, Fernández-Ortiz M, et al. Melatonin alleviates sepsis-induced heart injury through activating the Nrf2 pathway and inhibiting the NLRP3 inflammasome [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2021, 394 (2): 261–277. DOI: 10.1007/s00210-020-01972-5.
- [24] Zhen GS, Liang W, Jia HM, et al. Melatonin relieves sepsis-induced myocardial injury via regulating JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Minerva Med*, 2022, 113 (6): 983–989. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.06626-4.
- [25] Mokhtari B, Hosseini L, Høilund-Carlsen PF, et al. The additive effects of nicotinamide mononucleotide and melatonin on mitochondrial biogenesis and fission/fusion, autophagy, and microRNA-499 in the aged rat heart with reperfusion injury [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396 (8): 1701–1711. DOI: 10.1007/s00210-023-02383-y.
- [26] Lochner A, Marais E, Huisamen B. Melatonin and cardioprotection against ischaemia/reperfusion injury: what's new? A review [J]. *J Pineal Res*, 2018, 65 (1): e12490. DOI: 10.1111/jpi.12490.
- [27] Doğanlar ZB, Doğanlar O, Kurtdere K, et al. Melatonin prevents blood-retinal barrier breakdown and mitochondrial dysfunction in high glucose and hypoxia-induced *in vitro* diabetic macular edema model [J]. *Toxicol In Vitro*, 2021, 75: 105191. DOI: 10.1016/j.tiv.2021.105191.
- [28] Zhang XL, Huang WM, Fan YY, et al. Role of GTPases in the regulation of mitochondrial dynamics in Parkinson's disease [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 382 (1): 111460. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.06.005.
- [29] Gu HH, Yang K, Wu Q, et al. A link between protein acetylation and mitochondrial dynamics under energy metabolism: a comprehensive overview [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236 (12): 7926–7937. DOI: 10.1002/jcp.30461.
- [30] van der Blik AM, Shen Q, Kawajiri S. Mechanisms of mitochondrial fission and fusion [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5 (6): a011072. DOI: 10.1101/cshperspect.a011072.
- [31] Jin JY, Wei XX, Zhi XL, et al. Drp1-dependent mitochondrial fission in cardiovascular disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42 (5): 655–664. DOI: 10.1038/s41401-020-00518-y.
- [32] 岳哈, 德迪玛, 丁铭格, 等. 线粒体动力学在糖尿病心肌病中的作用及其调控机制 [J]. *生理学报*, 2024, 76 (1): 128–136. DOI: 10.13294/j.aps.2024.0012.
- [33] Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, et al. Mitochondrial (Dys) function and insulin resistance: from pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 532. DOI: 10.3389/fphys.2019.00532.
- [34] Yang MX, He Y, Deng SX, et al. Mitochondrial quality control: a pathophysiological mechanism and therapeutic target for stroke [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 14: 786099. DOI: 10.3389/fnmol.2021.786099.
- [35] Wang J, Zhou H. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10 (10): 1866–1879. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.03.004.
- [36] Ye H, Hu HT, Zhou XL, et al. Targeting ferroptosis in the maintenance of mitochondrial homeostasis in the realm of septic cardiomyopathy [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2024, 74: 102430. DOI: 10.1016/j.coph.2023.102430.
- [37] Quiles JM, Gustafsson ÅB. The role of mitochondrial fission in cardiovascular health and disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19 (11): 723–736. DOI: 10.1038/s41569-022-00703-y.
- [38] Ding MG, Dong QQ, Liu ZH, et al. Inhibition of dynamin-related protein 1 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16 (1): 19. DOI: 10.1186/s12933-017-0501-2.
- [39] Ding MG, Feng N, Tang DS, et al. Melatonin prevents Drp1-mediated mitochondrial fission in diabetic hearts through SIRT1-PGC1 α pathway [J]. *J Pineal Res*, 2018, 65 (2): e12491. DOI: 10.1111/jpi.12491.
- [40] Hu L, Ding MG, Tang DS, et al. Targeting mitochondrial dynamics by regulating Mfn2 for therapeutic intervention in diabetic cardiomyopathy [J]. *Theranostics*, 2019, 9 (13): 3687–3706. DOI: 10.7150/thno.33684.
- [41] Ding MG, Liu CY, Shi R, et al. Mitochondrial fusion promoter restores mitochondrial dynamics balance and ameliorates diabetic cardiomyopathy in an optic atrophy 1-dependent way [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 229 (1): e13428. DOI: 10.1111/apha.13428.
- [42] Kobroob A, Kongkaew A, Wongmekiat O. Melatonin reduces aggravation of renal ischemia-reperfusion injury in obese rats by maintaining mitochondrial homeostasis and integrity through AMPK/PGC-1 α /SIRT3/SOD2 activation [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45 (10): 8239–8254. DOI: 10.3390/cimb45100520.
- [43] Yu LM, Gong B, Duan WX, et al. Melatonin ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in type 1 diabetic rats by preserving mitochondrial function: role of AMPK-PGC-1 α -SIRT3 signaling [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41337. DOI: 10.1038/srep41337.
- [44] Yu LM, Dong X, Xue XD, et al. Melatonin attenuates diabetic cardiomyopathy and reduces myocardial vulnerability to ischemia-reperfusion injury by improving mitochondrial quality control: Role of SIRT6 [J]. *J Pineal Res*, 2021, 70 (1): e12698. DOI: 10.1111/jpi.12698.
- [45] Bai Y, Yang YL, Gao YF, et al. Melatonin postconditioning ameliorates anoxia/reoxygenation injury by regulating mitophagy and mitochondrial dynamics in a SIRT3-dependent manner [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 904: 174157. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174157.
- [46] Zhu XX, Wang X, Jiao SY, et al. Cardiomyocyte peroxisome proliferator-activated receptor α prevents septic cardiomyopathy via improving mitochondrial function [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44 (11): 2184–2200. DOI: 10.1038/s41401-023-01107-5.
- [47] Zhang QL, Zhang YP, Xie BX, et al. Resveratrol activation of SIRT1/MFN2 can improve mitochondria function, alleviating doxorubicin-induced myocardial injury [J]. *Cancer Innov*, 2023, 2 (4): 253–264. DOI: 10.1002/cai.2.64.
- [48] Pi QZ, Wang XW, Jian ZL, et al. Melatonin alleviates cardiac dysfunction via increasing Sirt1-mediated Beclin-1 deacetylation and autophagy during sepsis [J]. *Inflammation*, 2021, 44 (3): 1184–1193. DOI: 10.1007/s10753-021-01413-2.
- [49] Zhang WX, He BM, Wu Y, et al. Melatonin protects against sepsis-induced cardiac dysfunction by regulating apoptosis and autophagy via activation of SIRT1 in mice [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 8–15. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.11.055.

(收稿日期: 2025-01-13)
(责任编辑: 邸美仙)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》关于关键词标注的写作要求

所投稿件均需标引 3 ~ 8 个关键词,并尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版 Index Medicus 中医学主题词表 (MeSH) 内所列的词。如果尚无相应的词,处理办法为:① 选用直接相关的几个主题词进行组配;② 根据树状结构表选用最直接的上位主题词;③ 必要时,可采用习用的自由词并排列于最后。关键词中不能用缩写,如“HBsAg”应标引为“乙型肝炎表面抗原”。