

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.02.002

## 视神经萎缩蛋白 1 与糖尿病心肌病相关性的研究进展

李向庚 高媛 孙淑艳

**【摘要】** 糖尿病心肌病 (DCM) 是指单纯由高血糖引起的心肌细胞或心脏微血管损伤及代谢障碍。有研究表明, DCM 与线粒体融合异常密切相关。视神经萎缩蛋白 1 (Opa1) 是线粒体融合的主要蛋白之一。在高血糖环境下, Opa1 表达减少, 造成线粒体融合障碍, 进而引起心肌细胞能量代谢障碍、氧化应激、胰岛素抵抗与脂毒性增加、细胞凋亡等, 最终导致 DCM。上调 Opa1 的表达则能使 DCM 的症状得到改善。该文就 Opa1 与 DCM 的相关性的研究进展做一综述, 为 DCM 的研究提供新思路。

**【关键词】** 视神经萎缩蛋白 1; 线粒体融合; 糖尿病心肌病; 心肌细胞; 发病机制; 能量代谢障碍; 氧化应激; 胰岛素抵抗与脂毒性; 细胞凋亡

**Research progress on the association between Opa1 and diabetic cardiomyopathy** Li Xiangeng<sup>△</sup>, Gao Yuan, Sun Shuyan.

<sup>△</sup>The Graduate School of Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014000, China

Corresponding author, Sun Shuyan, E-mail: 13634729978@163.com

**【Abstract】** Diabetic cardiomyopathy (DCM) refers to myocardial cell or cardiac microvascular injury and metabolic disorder caused by hyperglycemia alone. Studies have shown that DCM is closely associated with abnormal mitochondrial fusion. Optic atrophy 1 (Opa1) is one of the main proteins of mitochondrial fusion. Under hyperglycemia environment, the expression level of Opa1-1 is down-regulated, resulting in mitochondrial fusion disorder, which thereby leads to energy metabolism disorder, oxidative stress, increased insulin resistance, lipotoxicity and apoptosis, and finally causes DCM. Up-regulating the expression level of Opa1 can mitigate the symptoms of DCM. In this article, research progress in the correlation between Opa1 and DCM was reviewed, aiming to provide novel ideas for DCM research.

**【Key words】** Optic atrophy 1; Mitochondrial fusion; Diabetic cardiomyopathy; Cardiomyocyte; Pathogenesis; Energy metabolism disorder; Oxidative stress; Insulin resistance and lipotoxicity; Apoptosis

据国际糖尿病联盟发表的第 10 版《糖尿病地图》显示, 截至 2021 年全球有 5.37 亿糖尿病患者, 到 2030 年预计糖尿病患者人数将达到 6.43 亿, 在不发达地区糖尿病患病率更高<sup>[1]</sup>。糖尿病可损伤大血管以及微小血管, 从而出现相应的并发症, 如糖尿病心肌病 (DCM)<sup>[2]</sup>。DCM 是指在排除心肌梗死、高血压等心血管疾病后, 单纯地由糖尿病所导致的心功能障碍<sup>[3]</sup>。DCM 早期可表现为射血分数保留性心衰、心肌肥大、心室扩大, 到晚期时可表现为射血分数降低性心衰、心肌纤维化、心室重塑, 严重可导致死亡<sup>[4]</sup>。多种机制参与 DCM 的发生发展, 例如能量代谢障碍、氧化应

激、胰岛素抵抗、线粒体异常、内质网应激、细胞凋亡等<sup>[5-7]</sup>。研究表明线粒体异常是造成 DCM 的最主要原因之一<sup>[8]</sup>, 近几年已成为研究的热点。线粒体异常包括线粒体基因突变、线粒体呼吸链受损、线粒体形态学异常等, 其中线粒体形态学异常是指线粒体融合或分裂异常。通常线粒体融合与分裂处于动态平衡的状态之中, 但某些应激刺激打破二者的平衡后, 会引起许多心血管疾病<sup>[9]</sup>。视神经萎缩蛋白 1 (Opa1) 参与了线粒体融合过程, Opa1 发生变化能显著影响线粒体功能。因此, 本文以 Opa1 对线粒体融合及 DCM 的相关作用机制为中心进行综述, 以期对 DCM 的相关研究提供新

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2021LHMS08008)

作者单位: 014000 包头, 内蒙古科技大学包头医学院研究生院 (李向庚); 014010 包头, 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院 (高媛, 孙淑艳)

通信作者: 孙淑艳, E-mail: 13634729978@163.com

的方向。

## 一、线粒体

### 1. 线粒体结构

线粒体是一种具有双层膜结构的细胞器。通常,心肌细胞内的线粒体呈短棒状结构,整齐而密集地分布在胞质内。在线粒体内膜上分布着由酶蛋白、辅酶等物质组成的呼吸链复合体,在内外膜间隙内也有金属离子、细胞色素 C 等物质存在,它们共同参与线粒体的氧化磷酸化过程,促使 ATP 生成,为细胞提供生命活动所需能量。

### 2. 线粒体动力学

线粒体为维持正常形态与功能稳态,会发生动力学改变,即线粒体分裂与融合。线粒体分裂是指线粒体经膜收缩与断裂,形成一个新的线粒体。动力相关蛋白 1 (Drp1)、线粒体分裂蛋白 1 (Fis1)、线粒体裂变因子 (Mff)、49KD 线粒体动态蛋白 (MiD49) 和 51KD 线粒体动力蛋白 (MiD51) 参与这一过程。位于胞质内的 Drp1 受到线粒体外膜上的 Fis1、Mff、MiD49 和 MiD51 募集后,作用于线粒体外膜上的特定分裂靶点并形成收缩环,在酶的作用下促使线粒体分裂<sup>[10]</sup>。线粒体融合是指两个线粒体融为一个线粒体。包括线粒体内、外膜融合这两个过程,位于线粒体外膜上的有丝分裂融合蛋白 1、2 (Mfn1、Mfn2) 通过形成同源或异源二聚体介导线粒体外膜融合,随后,在 Opa1 的作用下,线粒体内膜相互融合<sup>[11]</sup>。线粒体分裂与融合是一个动态变化的过程,有利于修复与清除损伤的线粒体。此外,这一过程对维持心肌细胞的正常功能也起到至关重要的作用<sup>[12]</sup>。

## 二、Opa1 与线粒体融合

Opa1 位于线粒体内膜上蛋白质,属于 Dynamin 家族蛋白,由 MIS、GTPase domain、Middle domain、GED 四部分组成,Opa1 在线粒体内膜的内外表面的聚合形式各不相同,比如“背靠背”“头碰尾”“头碰头”。在线粒体外膜融合后,两个线粒体内膜上的 Opa1 相互接触,使内膜弯曲并形成不稳定的膜接触点,随后接触点上的脂质融合并形成空洞,空洞不断扩大直到两个线粒体的内膜完全融合<sup>[13]</sup>。Ca<sup>2+</sup>/PGC-1 $\alpha$ /OPA1 轴可以调节 Opa1 的活性,如果胞质内的 Ca<sup>2+</sup> 含量增多可以促进 PGC-1 $\alpha$  的表达,进而增强 Opa1 介导的线粒体融合。在高血糖、高血脂环境下,此通路受到抑制<sup>[14]</sup>,Opa1、Mfn1、

Mfn2 的表达减少,线粒体融合减弱<sup>[15]</sup>。

## 三、Opa1 与 DCM

有研究表明,能量代谢障碍、氧化应激、胰岛素抵抗和脂毒性、细胞凋亡等机制参与 DCM 的发生发展,并且上述机制均涉及 Opa1,可见,Opa1 与 DCM 关系密切<sup>[9]</sup>。

### 1. Opa1 与能量代谢障碍

正常情况下,脂肪酸  $\beta$ -氧化是心肌细胞主要的能量来源,能为心脏收缩提供 60%~90% 的能量。在糖尿病状态下,心肌细胞内的 Opa1 表达减少,线粒体融合减弱,线粒体氧化葡萄糖的能力下降,ATP 产生不足。但由于高血糖能激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ),使与脂肪酸摄入、转运、氧化相关的基因表达增多,如 Cd36、Slc27a1 等,导致进入心肌细胞内的脂肪酸也随之增多,脂肪酸  $\beta$  氧化加强,可生成足够的能量以维持心脏活动<sup>[16]</sup>。但随着糖尿病的进展,Opa1 会处于持续减少的状态,极大地影响了线粒体融合,使得线粒体呼吸链上的 4 个复合体活性减弱,氧化呼吸功能得不到充分修复,限制了脂肪酸的  $\beta$  氧化,但脂肪酸的摄入并未受到影响,导致脂肪酸在心肌细胞内过分蓄积。心肌细胞内脂肪酸过多能激活心脏的成纤维细胞,进而促进纤维细胞合成胶原蛋白,从而引起心肌纤维化,这会严重影响心脏的收缩与舒张功能,加重 DCM<sup>[17]</sup>。

### 2. Opa1 与氧化应激

正常情况下,电子通过 NADH 呼吸链和 FADH<sub>2</sub> 呼吸链时释放能量,通过质子泵功能将 H<sup>+</sup> 从线粒体基质转移到线粒体内膜的胞质侧,形成跨线粒体内膜的 H<sup>+</sup> 梯度,H<sup>+</sup> 顺浓度梯度回流到线粒体基质时驱动 ATP 合酶生成 ATP。线粒体内膜向线粒体基质内弯曲折叠形成线粒体嵴,Opa1 分布在线粒体内膜上,在线粒体嵴的动态变化中起到调节作用。高血糖状态下调心肌细胞内 Opa1 的表达,使线粒体嵴的面积减低,抑制线粒体氧化磷酸化,能量生成减少,ROS 生成增多,并且,高血糖可加强胰岛素抵抗,使线粒体对能源物质的代谢发生变化,也可增加 ROS 的生成,过量的 ROS 能够干扰线粒体氧化磷酸化,形成恶性循环<sup>[18-19]</sup>。ROS 是一把双刃剑,适当浓度的 ROS 能起到免疫防御,促进细胞增殖分化的作用,但是过量的 ROS 会造成氧化应激,损伤细胞生理功能,引起或加重 DCM。糖尿病等应激状态下,Opa1 表达减少,线粒体融

合减弱, 分裂增加, 使得线粒体修复功能受损, ROS生成明显增多<sup>[20]</sup>。ROS能够激活蛋白激酶B (AKT), 对AMP依赖的蛋白激酶 (AMPK)  $\alpha$ 亚基上的丝氨酸485、491磷酸化, 以及促进AMPK $\alpha$ 亚基上的苏氨酸172发生磷酸化, 从而抑制或降解AMPK<sup>[21]</sup>。在心肌细胞中AMPK能够通过调节能量代谢、影响线粒体动力学等方式改善细胞活性, 如果AMPK活性减低将不能起到保护心肌细胞的作用<sup>[22]</sup>。过多的ROS也可引起内质网应激<sup>[23]</sup>, 内质网应激能够激活PERK/ATF4/CHOP通路, 发生未折叠蛋白反应, 诱导心肌细胞凋亡, 造成心肌损伤, 也能调节自噬通路从而影响心功能<sup>[24]</sup>。此外, 高糖环境下, Opa1减少导致ROS增多, 干扰线粒体膜电势, 促进线粒体膜上通透性转换孔 (mPTP) 打开, 使线粒体内外物质经孔洞流动, 引起线粒体肿胀或胀破, 严重时致心肌细胞死亡, 最终引起或加重DCM<sup>[25]</sup>。

### 3. Opa1与胰岛素抵抗和脂毒性

糖尿病环境下, Opa1、Mfn1等线粒体融合蛋白因糖基化而表达减少<sup>[26]</sup>, 线粒体融合减弱, 线粒体修复作用减弱, 小而破碎的线粒体增多, 线粒体形态学出现异常。线粒体融合作用减弱会影响Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路, 导致胰岛素抵抗, 此外, 线粒体ROS生成增多会干扰葡萄糖转运体 (GLUT) 从胞质转移到胞膜, 减少运输葡萄糖, 使胰岛素抵抗更加严重。胰岛素缺乏或抵抗导致线粒体生产ATP不足, 影响核相关受体因子1 (Nurr1) 线粒体上的转位, 造成线粒体裂解以及氧化应激加重, 最终引起心脏收缩与舒张功能障碍, 引起DCM<sup>[27]</sup>。胰岛素抵抗使得心肌细胞葡萄糖氧化磷酸化减弱, 转而增加对脂肪酸的摄取和利用以弥补能量生成。但脂肪酸的摄取大于利用, 造成脂肪酸蓄积, 通过非氧化途径产生有毒中间产物, 如神经酰胺, 引起心肌细胞凋亡, 损害心功能, 并且, 脂肪酸的蓄积也会减少PPAR $\alpha$ 和Forkhead转录因子1 (FOXO1), 导致心肌病<sup>[28-29]</sup>。胰岛素抵抗和脂毒性一起干扰心肌细胞能量代谢, 最终引发DCM。

### 4. Opa1与细胞凋亡

DCM的病因之一包括细胞凋亡<sup>[30]</sup>, 并且, 细胞凋亡的发生涉及线粒体动力学异常<sup>[31]</sup>。高血糖使Opa1上的氨基酸残基发生糖基化, 使不同线粒体内膜上的Opa1不能识别, 影响线粒体融合, 干扰氧化磷酸化, 引起心肌细胞氧化应激, 进而导致

内质网应激, 长期存在的内质网应激能通过促进诱导DNA损伤的转录因子3 (DDIT3) 转录、激活c-Jun氨基末端蛋白激酶 (JNK) 等机制发动细胞凋亡, 此外, 糖尿病通过影响Opa1减低线粒体膜电势, 使线粒体内膜去极化, 促进mPTP孔洞开放, 基质内外两侧物质可以进出线粒体, 细胞色素C等促凋亡物质从线粒体释放, 从而促进心肌细胞凋亡<sup>[24, 32-34]</sup>。由于细胞凋亡会导致心肌细胞减少, 影响心脏的收缩与舒张功能, 剩余心肌细胞从代偿性肥大转变为失代偿性功能障碍, 最终引起或加重DCM<sup>[35]</sup>。

### 5. Opa1表达上调与DCM

Opa1位于线粒体内膜上, 对线粒体融合起到了至关重要的作用, U50488H激活心肌细胞膜上的 $\kappa$ 阿片受体后, 使信号传导及转录激活蛋白3 (STAT3) 磷酸化, 进而上调Opa1的表达, 促进线粒体融合, 降低氧化应激水平, 此外, Opa1在U50488H的作用下表达增多, 也能减弱心肌细胞凋亡, 可见, Opa1上调能通过抑制氧化应激与细胞凋亡来改善DCM<sup>[36]</sup>。辣椒素是瞬时受体电位香草酸亚型1 (TRPV1) 的激活剂, TRPV1能增强细胞内钙离子浓度进而上调Opa1的表达, 研究表明辣椒素通过TRPV1/Ca<sup>2+</sup>通路使Opa1增多, 能提高线粒体膜电势, 改善线粒体功能, 进而抑制ROS、硝基酪氨酸的生成, 减弱氧化、硝化应激, 同时, 也能抑制细胞凋亡, 使DCM的心功能得到改善<sup>[14]</sup>。

### 四、小结与展望

线粒体融合对心肌细胞的生理功能起着重要作用, 高血糖造成的轻度线粒体融合减弱不会影响心脏的生理功能, 但过度的线粒体融合减弱能引发DCM。在心肌细胞中, 高血糖状态使Opa1表达减少、活性降低, 引起线粒体融合减弱, 线粒体功能异常, 造成心脏能量利用障碍、氧化应激明显增强、胰岛素抵抗与脂毒性增加、细胞凋亡, 推动了DCM的发生发展。通过上调Opa1的表达以恢复线粒体功能, 可以在某种程度上改善DCM, 因此, 针对增强线粒体融合以改善DCM仍需要更多深入研究, 从而为DCM的治疗提供新的研究方向。

### 参 考 文 献

[1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas:



- global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183 : 109119.
- [2] Lorenzo-Almorós A, Cepeda-Rodrigo J M, Lorenzo Ó. Diabetic cardiomyopathy [J]. *Rev Clin Esp (Barc)*, 2022, 222 (2) : 100-111.
- [3] Wamil M, Goncalves M, Rutherford A, et al. Multi-modality cardiac imaging in the management of diabetic heart disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9 : 1043711.
- [4] Meng L, Lin H, Huang X, et al. METTL14 suppresses pyroptosis and diabetic cardiomyopathy by downregulating TINCR lncRNA [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (1) : 38.
- [5] Bhagani H, Nasser S A, Dakroub A, et al. The mitochondria: a target of polyphenols in the treatment of diabetic cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (14) : 4962.
- [6] Zamora M, Villena J A. Contribution of impaired insulin signaling to the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (11) : 2833.
- [7] 王嘉睿, 李苏华, 罗艳婷, 等. SIRT1/NF- $\kappa$ B 通路在人参皂苷 Rb1 对高糖处理的 H9C2 细胞凋亡与炎症反应作用的研究 [J]. *新医学*, 2019, 50 (4) : 283-289.  
Wang J R, Li S H, Luo Y T, et al. Role of SIRT1/NF- $\kappa$ B pathway in the effect of ginsenoside Rb1 on apoptosis and inflammation of H9C2 cells treated with high glucose [J]. *J N Med*, 2019, 50 (4) : 283-289.
- [8] 白春响, 翁稚颖, 肖创, 等. 线粒体功能障碍与糖尿病血管并发症关系研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45 (3) : 323-329.  
Bai C Y, Weng Z Y, Xiao C, et al. Research progress on the relationship of mitochondrial dysfunction to diabetic vascular complications [J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45 (3) : 323-329.
- [9] Lin J, Duan J, Wang Q, et al. Mitochondrial dynamics and mitophagy in cardiometabolic disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9 : 917135.
- [10] Tokuyama T, Yanagi S. Role of mitochondrial dynamics in heart diseases [J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14 (10) : 1876.
- [11] Yao B F, Luo X J, Peng J. A review for the correlation between optic atrophy 1-dependent mitochondrial fusion and cardiovascular disorders. *Int J Biol Macromol* [J]. 2023, 254 (Pt 2) : 127910.
- [12] Kane L A, Youle R J. Mitochondrial fission and fusion and their roles in the heart [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88 (10) : 971-979.
- [13] Gao S, Hu J. Mitochondrial fusion: the machineries in and out [J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31 (1) : 62-74.
- [14] Li X, Hou J, Du J, et al. Potential protective mechanism in the cardiac microvascular injury [J]. *Hypertension*, 2018, 72 (1) : 116-127.
- [15] Audzeyenka I, Rachubik P, Typiak M, et al. Hyperglycemia alters mitochondrial respiration efficiency and mitophagy in human podocytes [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 407 (1) : 112758.
- [16] Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes [J]. *J Physiol*, 2020, 598 (14) : 2977-2993.
- [17] Tuleta I, Frangogiannis N G. Diabetic fibrosis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867 (4) : 166044.
- [18] Noone J, O'Gorman D J, Kenny H C. OPA1 regulation of mitochondrial dynamics in skeletal and cardiac muscle [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33 (10) : 710-721.
- [19] Nguyen B Y, Ruiz-Velasco A, Bui T, et al. Mitochondrial function in the heart: the insight into mechanisms and therapeutic potentials [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176 (22) : 4302-4318.
- [20] Robert P, Nguyen P M C, Richard A, et al. Protective role of the mitochondrial fusion protein OPA1 in hypertension [J]. *FASEB J*, 2021, 35 (7) : e21678.
- [21] Jiang P, Ren L, Zhi L, et al. Negative regulation of AMPK signaling by high glucose via E3 ubiquitin ligase MG53 [J]. *Mol Cell*, 2021, 81 (3) : 629-637.e5.
- [22] Wu Y. Metformin inhibits mitochondrial dysfunction and apoptosis in cardiomyocytes induced by high glucose via upregulating AMPK activity. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2023, 248 (18) : 15353702231191178.
- [23] Li Y, She W, Guo T, et al. The organic arsenical-derived thioredoxin and glutathione system inhibitor ACZ2 induces apoptosis and autophagy in gastric cancer via ROS-dependent ER stress [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 208 : 115404.
- [24] Preetha Rani M R, Salin Raj P, Nair A, et al. In vitro and in vivo studies reveal the beneficial effects of chlorogenic acid against ER stress mediated ER-phagy and associated apoptosis in the heart of diabetic rat [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 351 : 109755.
- [25] Alves-Figueiredo H, Silva-Platas C, Lozano O, et al. A systematic review of post-translational modifications in the mitochondrial permeability transition pore complex associated with cardiac diseases [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867 (1) : 165992.
- [26] Akinbiyi E O, Abramowitz L K, Bauer B L, et al. Blocked O-GlcNAc cycling alters mitochondrial morphology, function, and mass [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 22106.
- [27] Wang D, Yin Y, Wang S, et al. FGF1<sup>ΔHBS</sup> prevents diabetic cardiomyopathy by maintaining mitochondrial homeostasis and reducing oxidative stress via AMPK/Nur77 suppression [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1) : 133.
- [28] Tan Y, Zhang Z, Zheng C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17 (9) : 585-607.
- [29] Zhang B, Li X, Liu G, et al. Peroxiredoxin-4 ameliorates lipotoxicity-induced oxidative stress and apoptosis in diabetic cardiomyopathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141 : 111780.
- [30] Wang L F, Li Q, Wen K, et al. CD38 deficiency alleviates diabetic cardiomyopathy by coordinately inhibiting pyroptosis and apoptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (21) : 16008.
- [31] Zhou J, Liu H, Zhang T, et al. MORN4 protects cardiomyocytes

- against ischemic injury via MFN2-mediated mitochondrial dynamics and mitophagy [J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 196 : 156-170.
- [32] Gao G, Chen W, Yan M, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45 ( 1 ): 195-209.
- [33] Wang C C, Li Y, Qian X Q, et al. Empagliflozin alleviates myocardial I/R injury and cardiomyocyte apoptosis via inhibiting ER stress-induced autophagy and the PERK/ATF4/Beclin1 pathway [J]. *J Drug Target*, 2022, 30 ( 8 ): 858-872.
- [34] Luis-García E R, Becerril C, Salgado-Aguayo A, et al. Mitochondrial dysfunction and alterations in mitochondrial permeability transition pore ( mPTP ) contribute to apoptosis Resistance in idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 ( 15 ): 7870.
- [35] Abukhalil M H, Althunibat O Y, Aladaileh S H, et al. Galangin attenuates diabetic cardiomyopathy through modulating oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138 : 111410.
- [36] Wang K, Liu Z, Zhao M, et al.  $\kappa$ -opioid receptor activation promotes mitochondrial fusion and enhances myocardial resistance to ischemia and reperfusion injury via STAT3-OPA1 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 874 : 172987.
- (收稿日期: 2023-11-04)  
(本文编辑: 郑巧兰)

