

MCU 及复合物与人类相关疾病的研究进展

赵杨¹, 王培², 杨颖¹ 综述, 习瑾昆³, 贺永贵³ 审校

(1.华北理工大学基础医学院,河北省慢性疾病基础医学重点实验室,唐山 063000;2.华北理工大学公共卫生学院,唐山 063000;3.华北理工大学临床医学院,河北省医工融合精准医疗重点实验室,唐山 063000)

摘要 线粒体的 Ca^{2+} 调节对生物能量学和细胞信号传递极为重要。大量研究表明,线粒体钙离子单向转运蛋白(MCU)是位于线粒体内膜上的蛋白质,参与线粒体的 Ca^{2+} 摄入过程。在某些病理条件下,MCU 功能障碍会导致细胞功能紊乱,线粒体功能受损,进而引起细胞凋亡。而 MCU 复合物是一个四聚体通道,促进 Ca^{2+} 由线粒体内膜向基质顺电化学梯度转运。MCU 摄入 Ca^{2+} 的过程也需要 MCU 复合物中其它调节蛋白协同作用。MCU 及其复合物在多种临床疾病如癌症、心脏相关疾病、神经性疾病中发挥关键作用。

关键词 Ca^{2+} ; MCU; MCU 复合物; 癌症; 心肌疾病; 神经性疾病

中图分类号 R363

文献标志码 A

线粒体是(ATP)生成的重要场所,也是细胞 Ca^{2+} 信号传递的积极参与者,它可以通过缓冲作用来维持细胞内 Ca^{2+} 水平,当胞质内 Ca^{2+} 浓度升高时,线粒体有效地吸收 Ca^{2+} ,以维持胞质内 Ca^{2+} 浓度平衡,这种线粒体 Ca^{2+} 吸收机制是由高选择性的线粒体钙离子单向转运蛋白(mitochondrial calcium uniporter, MCU)及其复合物介导的^[1]。MCU 功能受损,导致线粒体 Ca^{2+} 超载,触发细胞色素 C 释放,活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)过度产生,线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)开放,线粒体肿胀,最终导致细胞凋亡^[2]。MCU 及其复合物在疾病的发展过程中具有关键作用。因此,探究其作用与功能可能成为多种疾病治疗的重要靶点之一,文中回顾了 MCU 及 MCU 复合物的功能,以及在不同疾病中的作用,以期以后多种疾病的治疗策略提供参考。

1 MCU

MCU 是重要的 Ca^{2+} 转运蛋白,在大多数真核生物中表达,在细菌基因组中也可检测到 MCU 同源物。MCU 蛋白由两个跨膜螺旋与一个含酸性残基的短环相连,MCU 是较大的 MCU 复合物中的中心 Ca^{2+} 转运通道,MCU 有助于线粒体 Ca^{2+} 的吸收,以应对细胞内 Ca^{2+} 的小幅度生理性升高和线粒体外 Ca^{2+} 的大幅度升高^[3]。MCU 单向转运 Ca^{2+} 的作用在

不同系统中得到了证实^[4-6],研究显示,沉默 MCU 可以抑制肝细胞线粒体 Ca^{2+} 的吸收^[4],新生大鼠心肌细胞^[5]、神经元^[6]中沉默 MCU 也有类似的现象。这证实了 MCU 是 Ca^{2+} 急性涌入线粒体基质所必要的蛋白。

2 MCU 复合物

生理情况下,MCU 并非单独发挥功能,它与其他蛋白分子结合,构成线粒体 Ca^{2+} 转运体复合物,从而共同参与线粒体 Ca^{2+} 的转运。线粒体 Ca^{2+} 单向转运蛋白复合体由核心通道蛋白 MCU、线粒体钙摄入蛋白(mitochondrial calcium uptake, MICU)、线粒体负性孔隙形成亚基(MCU regulatory subunit b, MCUB)以及其他线粒体钙单向转运体调节蛋白(essential mitochondrial calcium uniporter tegulator, EMRE)共同组成^[7]。图 1 为 MCU 复合物示意图。

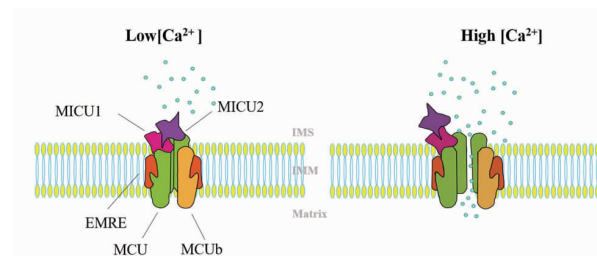


图 1 MCU 复合物示意图

2.1 MICU 家族 包括 MICU1 和 MICU2 两个同源蛋白,其分子量为 45~55 KD。MICU1 蛋白位于线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM),而与 Ca^{2+} 结合的两个 EF 臂结构面向线粒体膜间隙(intermembrane space, IMS)。研究显示,与 Ca^{2+} 结合的 EF 臂为 MCU 通道活性调节器,当细胞内 Ca^{2+} 浓度下降, MICU1 使 MCU 处于关闭状态,防止 Ca^{2+} 流入线粒体基质;当 Ca^{2+} 浓度增加, MICU1 的 EF 臂结构

基金项目 河北省自然科学基金(H2020209172, H2021209061);河北省教育厅项目(ZD2020110);河北省留学回国项目(C20200508);河北省医学科学研究重点课题计划(20180770);唐山市高层次人才项目(A202006016)

作者简介 赵杨(1993-),女,硕士在读,研究方向:心肌保护机制与防治研究;通信作者:习瑾昆, E-mail: jinkunxi@126.com。

诱导 MCU 开放,使 Ca^{2+} 流入线粒体基质。因此, MICU1 发挥“守门员”的作用^[8]。MICU2 蛋白位于 IMS,广泛分布于内脏器官^[9]。研究表明, MICU1、MICU2 与 MCU 三者之间相互作用^[8],在 HeLa 细胞中, MICU2 表达降低多由 MICU1 的减少所致,而过表达 MCU 会促进 MICU1 和 MICU2 的表达^[10]。

2.2 MCUb MCUb 是一个 33 KD 的调节蛋白,其与 MCU 序列相似性为 50%。就蛋白拓扑结构而言, MCUb 与 MCU 相似度极高,由于它具有 N 端和 C 端均指向 IMS 的两个跨双层膜的结构域,因此 MCUb 的表达水平较低。正常细胞中 MCUb 的过表达会抑制线粒体 Ca^{2+} 摄取^[11]。

2.3 EMRE EMRE 是 10 KD 的单通道跨膜蛋白,是构成单向转运复合物的亚基,位于 IMM 上且具有高度保守性,其 C 末端区域富含有天冬氨酸。研究证明, EMRE 具有桥接作用,将处于 IMS 的钙离子感受蛋白 MICU1、MICU2 和处于 IMM 上的 MCU 结合在一起^[12]。EMRE 下调可使线粒体 Ca^{2+} 水平显著降低,提示线粒体 Ca^{2+} 摄取需要 EMRE 的参与^[12]。

3 MCU 及复合物与人类疾病

3.1 MCU 及复合物与肿瘤 线粒体 Ca^{2+} 水平在肿瘤发生与发展中起着重要作用。MCU 在不同类型癌症中表现出不同的表达水平。MCU 在乳腺癌和结直肠癌中的作用得到了广泛的研究,乳腺癌中, MCU 高表达促进了癌细胞上皮间质转化和转移^[13]。最近研究显示, MCU 在癌细胞迁移和侵袭中发挥重要作用, MCU 表达与三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)的肿瘤大小和淋巴结浸润有关^[14]。敲除 MCU 可以减弱癌细胞的侵袭能力,抑制肿瘤生长,沉默 MCU 可以抑制线粒体 ROS 产生并降低低氧诱导因子(HIF)1- α 的表达^[14]。在乳腺癌中, MCU 水平与 HIF1- α 信号转导呈正相关^[15]。总之, MCU-ROS 的相互作用是 TNBC 的一个重要调节因素,可以作为 TNBC 治疗的一个重要靶点。

在结肠癌中, MCU 的过度激活促进了癌细胞的增殖,而 MCU 的敲除和抑制可大大减少癌症的发展,过表达 MCU 及复合物可能有助于癌细胞的化疗效果^[16]。在胰腺癌和结肠癌中, MICU1 和 MICU2 的过度表达会降低线粒体 Ca^{2+} 水平,并防止线粒体 Ca^{2+} 超载诱导的细胞凋亡^[17]。在胰腺癌中,组氨酸三联体核苷酸结合蛋白(histidine triad nucleotide-binding protein, HINT2)能促进细胞死亡,这与 MCU 调节和 Ca^{2+} 流入有关^[18]。HINT2 的表达可抑制细胞凋亡,此作用被 MCU 抑制剂钆红所阻断,而腺病毒载体过度表达 HINT2 会增加线粒体的 Ca^{2+} ,使 MICU1 和

MICU2 下调、EMRE 上调^[18]。MCU 及其复合物在多种肿瘤中发挥作用,抑制其功能,可以缓解肿瘤的发展。

MCU 不仅参与肿瘤的发生与发展,也与类癌症疾病如肺动脉平滑肌细胞过度增殖、迁移和抵抗凋亡等密切相关,肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)时血管病变导致 MCU 复合体受损, MCU 下调和 MICU1 蛋白上调^[19]。MCU 功能失调不仅使细胞内 Ca^{2+} 超载引起细胞增殖和迁移,而且还减少了线粒体 Ca^{2+} ,从而抑制了丙酮酸脱氢酶和葡萄糖的氧化,而 microRNA 介导的 MCU 及复合物可以作为调控目标,在疾病的早期阶段,具有关键的指导作用^[20]。MCU 及复合物与临床多种肿瘤及相关疾病关系密切,其不同肿瘤中的作用还需进一步深入探究。

3.2 MCU 及复合物与神经性疾病 神经元作为可兴奋的细胞,不断发射动作电位,并产生大量的 Ca^{2+} 信号,以增加代谢需求来维持 Ca^{2+} 的平衡。帕金森病(Parkinson's disease, PD)是由 α -synuclein 在大脑中聚集而引起线粒体 Ca^{2+} 超载、ROS 生成过多的神经元损伤性疾病^[21]。最近报道显示,在 PD 发病早期,抑制 MCU 或 MCU 复合物的功能, MICU1 可以被蛋白连接酶所降解,导致线粒体 Ca^{2+} 吸收增多和细胞凋亡^[22]。因此, MCU 或 MCU 复合物在 PD 发病过程中发挥关键作用。除了神经退行性疾病外, MCU 及其复合物已被确认在神经肌肉疾病中发挥重要作用, MICU1 的缺失或突变诱发学习困难和进行性运动紊乱,这些症状与线粒体 Ca^{2+} 超载以及线粒体断裂密切相关^[23]。以上研究显示, MCU 及其复合物在神经系统疾病中具有重要作用,适当调节线粒体 Ca^{2+} 摄取,维持钙稳态,可能是神经性疾病的重大治疗策略。

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)为临床上出现频率最高的一种神经退行性疾病, β -淀粉样蛋白在 AD 患者的脑组织中特异性积累,线粒体功能紊乱是 AD 发生的重要特征^[24]。 β -淀粉样蛋白在脑组织中的积累导致线粒体 Ca^{2+} 摄取增加,导致细胞因兴奋性中毒死亡^[25]。研究显示,用 MCU 抑制剂钆红抑制 MCU 的作用,可以减缓 AD 的发生^[26]。 MCU 及其复合物在 AD 中的协同作用机制还需要进一步探究。

3.3 MCU 及复合物与心脏相关疾病 作为 MCU 复合物的核心通道, MCU 可以介导线粒体 Ca^{2+} 转运,参与调控 ATP 的生成^[27]。ATP 生成可以由线粒体 Ca^{2+} 转运来实现,为心肌提供能量^[28]。

通过 MCU 通道进入的大量 Ca^{2+} 可以使线粒体 Ca^{2+} 超载,在缺血再灌注损伤条件下,导致持续的线粒体 Ca^{2+} 摄取。这种线粒体 Ca^{2+} 的持续性升高破坏了生理性的 Ca^{2+} 出入循环而导致 mPTP 激活^[29]。mPTP 是一个电压依赖性、高电导率的孔,横跨线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)、IMS、IMM 和基质。触发该孔的两个已知因素是基质 Ca^{2+} 和 ROS 的含量。mPTP 开放导致质子梯度的耗散,抑制 ATP 的水解,水和溶质迅速涌入,导致线粒体肿胀,最终导致细胞坏死^[29]。mPTP 开放是决定心肌损伤的一个关键因素,也是心肌保护的重要方向。课题组前期研究显示,白藜芦醇、锌离子等均可以通过抑制 mPTP 开放发挥心肌保护作用^[30-31]。 Ca^{2+} 超载是诱发 mPTP 开放的重要因素之一, Ca^{2+} 内流不断增多导致胞质 Ca^{2+} 大量积累,随着电化学梯度进入到线粒体中,使得线粒体 Ca^{2+} 超载进而 mPTP 开放,抑制 MCU 的表达有助于减轻 Ca^{2+} 超载所导致的 mPTP 开放^[32]。

研究证实,在 MCU 基因敲除小鼠中,对小鼠左冠状动脉结扎 40 min 再灌注 24 h 诱发心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI),心肌肌钙蛋白升高和心肌梗死面积增加,差速离心法分离线粒体并用分光光度计检测 mPTP 的开放程度,在 Ca^{2+} 增加后线粒体未肿胀且吸光度显著降低^[33]。上述结果提示,MCU 缺乏可抑制 Ca^{2+} 进入线粒体基质,阻止 mPTP 开放,减弱 MI/RI 诱发的心肌细胞的凋亡,发挥有效的心肌保护作用。而改善 MI/RI, MCU 的缓慢调节并非可靠的方法,只有迅速抑制 MCU 才有可能成为预防 MI/RI 诱导细胞凋亡的治疗方案^[34]。也有研究认为,心肌再灌注使 MICU1 表达降低,心肌梗死面积明显增大,心肌细胞凋亡明显增多。其机制可能是通过 MICU1 抑制线粒体 Ca^{2+} 超载来实现的^[35]。

在心肌梗死中,心肌细胞缺血可以导致线粒体内 Ca^{2+} 超载并减少线粒体中 MICU1 的表达^[36],因此, MICU1 可能通过抑制 Ca^{2+} 超载缓解心肌缺血性损伤。研究还显示, MCU 复合物相关蛋白 EMRE 的过表达,加剧了心肌缺血性损伤,增加了心肌梗死面积,加快了心肌细胞的凋亡,其可能的发生机制与线粒体 ROS 产生密切相关^[37]。然而, MICU1 在心肌梗死中的具体机制, MICU1、EMRE 是如何通过 MCU 调节心肌缺血性损伤还需要进一步详细研究。

线粒体 Ca^{2+} 可以影响 ATP 的生成和线粒体 ROS 的产生,进而引起线粒体功能障碍或心肌相关疾病。因此,维护线粒体能量代谢,控制其 Ca^{2+} 超载、ROS 产生是预防心肌疾病的重要策略^[38]。研究证实,

MICU1 表达增加可以显著减轻糖尿病小鼠的心室肥大,抑制线粒体 ROS 的生成,说明 MICU1 具有改善糖尿病心肌病的心脏功能的作用^[39]。MICU1 上调后应用 siRNA 干扰 MCU 的表达,线粒体 Ca^{2+} 摄取能力显著降低,同时凋亡蛋白表达明显上升^[39]。上述研究表明, MICU1 可以通过 MCU 抑制心肌细胞线粒体 ROS 的生成,有效减少心肌细胞凋亡。而 MCU 的调节蛋白 EMRE 的表达升高会引起线粒体 Ca^{2+} 超载加剧 ROS 的生成, ROS 线粒体释放至胞浆,激活了下游的某些信号通路,使心肌细胞凋亡,最终导致糖尿病心肌病发生^[40]。因此, MCU 及其复合物在心肌疾病中发挥重要作用。

综上所述, MCU 及其复合物通过不同的机制对疾病产生多种影响, 本文重点探讨了 MCU 和 MCU 复合物的特点和功能及其在协同介导 Ca^{2+} 转运、线粒体 Ca^{2+} 摄入中的重要作用。 MCU 及复合物在肿瘤、神经退行性疾病、心肌疾病中具有重要作用,表明调控 MCU 及其复合物可能是疾病治疗的新靶点。有鉴于此,需进一步探讨 MCU 及其复合物与疾病的发生机制,为新药研发提供新思路。

参考文献:

- [1] SINGH S, MABALIRAJAN U. Mitochondrial calcium in command of juggling myriads of cellular functions[J]. *Mitochondrion*, 2021, 57: 108-118.
- [2] ZI C, ZHANG C, YANG Y, et al. Penicillamine hydrochloride protects against anoxia/reoxygenation injury in cardiomyocytes through atp-sensitive potassium channels, and the akt/gsk-3 β and akt/mTOR signaling pathways [J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44 (6): 1353-1362.
- [3] BICK A G, CALVO S E, MOOTHA V K. Evolutionary diversity of the mitochondrial calcium uniporter [J]. *Science (New York, NY)*, 2012, 336 (6083): 886-890.
- [4] BAUGHMAN J M, PEROCCHI F, GIRGIS H S, et al. Integrative genomics identifies mcu as an essential component of the mitochondrial calcium uniporter [J]. *Nature*, 2011, 476 (7360): 341-345.
- [5] GUAN L, CHE Z, MENG X, et al. Mcu up-regulation contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury through calpain/opa-1-mediated mitochondrial fusion/mitophagy inhibition [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (11): 7830-7843.
- [6] ZHANG L, WANG H, ZHOU X, et al. Role of mitochondrial calcium uniporter-mediated Ca^{2+} and iron accumulation in traumatic brain injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (4): 2995-3009.
- [7] FENO S, RIZZUTO R, RAFFAELLO A, et al. The molecular complexity of the mitochondrial calcium uniporter [J]. *Cell Calcium*, 2021, 93: 102322-102331.
- [8] PARK J, LEE Y, PARK T, et al. Structure of the micu1-micu2 heterodimer provides insights into the gatekeeping threshold shift [J]. *I-Ucrj*, 2020, 7 (Pt 2): 355-365.
- [9] WU W, ZHENG J, JIA Z. Expression and characterization of micu2, a Ca^{2+} sensor protein [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1929: 261-273.

- [10] WANG C, JACEWICZ A, DELGADO B D, et al. Structures reveal gatekeeping of the mitochondrial Ca(2+) uniporter by micu1-micu2 [J]. *ELife*, 2020, 9: e59991-e60022.
- [11] LAMBERT J P, MURRAY E K, ELROD J W. Mcu and mitochondrial calcium uptake—modeling, function, and therapeutic potential [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24 (3): 163–169.
- [12] PAYNE R, LI C, FOSKETT J K. Variable assembly of EMRE and MCU creates functional channels with distinct gatekeeping profiles [J]. *IScience*, 2020, 23 (4): 101037–101053.
- [13] ZHENG X, LU S, HE Z, et al. Mcu-dependent negative sorting of mir-4488 to extracellular vesicles enhances angiogenesis and promotes breast cancer metastatic colonization [J]. *Oncogene*, 2020, 39 (46): 6975–6989.
- [14] TOSATTO A, SOMMAGGIO R, KUMMEROW C, et al. The mitochondrial calcium uniporter regulates breast cancer progression via HIF-1 α [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8 (5): 569–585.
- [15] VULTUR A, GIBHARDT C S, STANISZ H, et al. The role of the mitochondrial calcium uniporter (mcu) complex in cancer [J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470 (8): 1149–1163.
- [16] MIAO Y, WANG X, LAI Y, et al. Mitochondrial calcium uniporter promotes cell proliferation and migration in esophageal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22 (3): 686–697.
- [17] MARCHI S, CORRICELLI M, BRANCHINI A, et al. Akt-mediated phosphorylation of micu1 regulates mitochondrial Ca(2+) levels and tumor growth [J]. *Embo J*, 2019, 38 (2): e99435–e99455.
- [18] LI S, CHEN J, LIU M, et al. Protective effect of hint2 on mitochondrial function via repressing mcu complex activation attenuates cardiac microvascular ischemia-reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116 (1): 65–83.
- [19] HONG Z, CHEN KH, DASGUPTA A, et al. Microrna-138 and microrna-25 down-regulate mitochondrial calcium uniporter, causing the pulmonary arterial hypertension cancer phenotype [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195 (4): 515–529.
- [20] QIU Y, CHENG R, LIANG C, et al. Microrna-20b promotes cardiac hypertrophy by the inhibition of mitofusin 2-mediated inter-organellar Ca(2+) cross-talk [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19: 1343–1356.
- [21] BOYMAN L, KARBOWSKI M, LEDERER WJ. Regulation of mitochondrial atp production: Ca(2+) signaling and quality control [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26 (1): 21–39.
- [22] MATTEUCCI A, PATRON M, VECCELLIO REANE D, et al. Parkin-dependent regulation of the mcu complex component micu1 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 14199–14212.
- [23] TUFI R, GLEESON TP, VON STOCKUM S, et al. Comprehensive genetic characterization of mitochondrial Ca(2+) uniporter components reveals their different physiological requirements *in vivo* [J]. *Cell Rep*, 2019, 27 (5): 1541–1550.
- [24] WANG S, MUSTAFA M, YUEDE CM, et al. Anti-human trem2 induces microglia proliferation and reduces pathology in an Alzheimer's disease model [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(9): e20200785–e20200804.
- [25] CALVO-RODRIGUEZ M, HERNANDO-PEREZ, LÓPEZ-VÁZQUEZ S, et al. Remodeling of intracellular Ca(2+) homeostasis in rat hippocampal neurons aged *in vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (4): 1549–1561.
- [26] VENUGOPAL A, IYER M, BALASUBRAMANIAN V, et al. Mitochondrial calcium uniporter as a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2020, 32 (2): 65–71.
- [27] MURPHY E, STEENBERGEN C. Regulation of mitochondrial Ca(2+) uptake [J]. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83: 107–126.
- [28] ROSSINI M, FILADI R. Sarcoplasmic reticulum-mitochondria kissing in cardiomyocytes: Ca(2+), atp, and undisclosed secrets [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 532–540.
- [29] TANWAR J, SINGH J B, MOTIANI R K. Molecular machinery regulating mitochondrial calcium levels: the nuts and bolts of mitochondrial calcium dynamics [J]. *Mitochondrion*, 2021, 57: 9–22.
- [30] HE Y, FU Y, XI M, et al. Zn(2+) and mptp mediate resveratrol-induced myocardial protection from endoplasmic reticulum stress [J]. *Metallomics*, 2020, 12 (2): 290–300.
- [31] 蔡志亮, 蔡建航, 习瑾昆, 等. 线粒体-锌离子-内质网与心肌缺血再灌注损伤 [J]. *天津医科大学学报*, 2018, 24 (4): 366–369.
- [32] LI C, MA Q, TOAN S, et al. Serca overexpression reduces reperfusion-mediated cardiac microvascular damage through inhibition of the calcium/mcu/mptp/necroptosis signaling pathways [J]. *Redox biology*, 2020, 36: 101659–101669.
- [33] LUONGO T S, LAMBERT J P, YUAN A, et al. The mitochondrial calcium uniporter matches energetic supply with cardiac workload during stress and modulates permeability transition [J]. *Cell Rep*, 2015, 12 (1): 23–34.
- [34] LIU J C. Is mcu dispensable for normal heart function? [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 143: 175–183.
- [35] CHAPOY-VILLANUEVA H, SILVA-PLATAS C, GUTIÉRREZ-RODRÍGUEZ AK, et al. Changes in the stoichiometry of uniplex decrease mitochondrial calcium overload and contribute to tolerance of cardiac ischemia/reperfusion injury in hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2019, 29 (12): 1755–1764.
- [36] ZHANG K, YAN J, WANG L, et al. The pyk2/mcu pathway in the rat middle cerebral artery occlusion model of ischemic stroke [J]. *Neurosci Res*, 2018, 131: 52–62.
- [37] 刘峰舟, 荆哲, 刘明莉, 等. Emre 在小鼠心肌缺血损伤中的作用及其相关机制的研究 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32 (7): 701–706.
- [38] WU L, HUANG W Q, YU C C, et al. Moderate hydrogen peroxide postconditioning ameliorates ischemia/reperfusion injury in cardiomyocytes via stat3-induced calcium, ros, and atp homeostasis [J]. *Pharmacology*, 2021, 106 (5–6): 275–285.
- [39] JI L, LIU F, JING Z, et al. Micu1 alleviates diabetic cardiomyopathy through mitochondrial Ca(2+)-dependent antioxidant response [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (6): 1586–1600.
- [40] 荆哲, 刘峰舟, 王炜中, 等. Emre 对高糖高脂诱导心肌细胞凋亡的影响 [J]. *心脏杂志*, 2016, 28 (3): 285–288.

(2022-01-20 收稿)