

线粒体能量代谢在心脏衰竭中的研究进展

谭旭鑫, 但 伶*

重庆医科大学附属第二医院麻醉科, 重庆

收稿日期: 2024年2月27日; 录用日期: 2024年3月22日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

心脏衰竭, 作为一个全球性的公共健康挑战, 与心脏的能量代谢过程紧密相关。在这一过程中, 线粒体发挥着核心作用, 它不仅是心脏能量供应的主力军, 还在维持心脏细胞的生存与功能方面扮演着关键角色。本文细致探讨了线粒体能量代谢的基础知识, 涉及线粒体的结构特征、功能重要性以及其在心脏能量供应链中的角色。进一步, 我们深入分析了心脏衰竭状态下线粒体能量代谢失调的分子机理, 这包括氧化应激引起的线粒体损伤、线粒体动态性的变化, 以及线粒体自噬对心脏衰竭的影响。此外, 本综述还着重讨论了心脏衰竭治疗中的线粒体靶向策略, 包括保护线粒体的方法、促进线粒体功能恢复的药物治疗, 以及新兴治疗手段和临床实验的进展。最终, 文章指出了未来研究的方向, 强调进一步探究线粒体动态与心脏衰竭之间的联系、寻找新的治疗靶点及发展个性化治疗方案的重要性。总的来说, 本综述文章为理解心脏衰竭的病理生理机制提供了新视角, 并指明了未来治疗研究的方向。

关键词

心脏衰竭, 线粒体, 能量代谢, 氧化应激

Progress in the Study of Mitochondrial Energy Metabolism in Heart Failure

Xuxin Tan, Ling Dan*

Department of Anesthesiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 27th, 2024; accepted: Mar. 22nd, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

Heart failure represents a significant global public health issue, intricately connected to the dynamics of cardiac energy metabolism. Within this critical biological process, mitochondria emerge

*通讯作者。

as central figures, not merely as the main source of energy for the heart but also as key players in ensuring the vitality and functionality of cardiac cells. This article offers a detailed examination of mitochondrial energy metabolism, highlighting the structural attributes of mitochondria, their functional significance, and their indispensable role in the cardiac energy supply network. Additionally, we probe into the molecular intricacies underlying the disruption of mitochondrial energy metabolism in heart failure, spotlighting the adverse effects of oxidative stress-induced mitochondrial damage, alterations in mitochondrial dynamics, and the consequential role of mitochondrial autophagy in heart failure scenarios. Furthermore, this review sheds light on mitochondrial-centric therapeutic strategies for heart failure management, including protective measures for mitochondria, pharmacological interventions aimed at rejuvenating mitochondrial function, and the advancement of novel treatment modalities and clinical trials. Looking ahead, the article underscores the critical need for further investigation into the interplay between mitochondrial dynamics and heart failure, the pursuit of innovative therapeutic targets, and the cultivation of personalized treatment methodologies. In essence, this review lays out a fresh perspective on the pathophysiological underpinnings of heart failure and carves out a roadmap for future therapeutic research endeavors.

Keywords

Heart Failure, Mitochondrial, Energy Metabolism, Oxidative Stress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心脏衰竭, 作为一种严重的临床综合征, 是指心脏泵血能力不足, 不能满足身体的代谢需求或仅在高静息血压下能满足[1]。作为全球范围内的重要公共卫生问题, 心脏衰竭影响着数百万人的生活质量, 并且是导致住院和死亡的主要原因[2]。尽管医疗技术不断进步, 心脏衰竭的患病率和死亡率仍然居高不下, 这突显了对其病理生理机制更深入理解的迫切需要。

心脏作为一个高能需求的器官, 对能量的产生和管理极为依赖。在这其中, 线粒体发挥着至关重要的作用。线粒体不仅是细胞内的主要能量(ATP)生产场所, 而且在调节心脏细胞的死亡、生存和功能中也起着核心作用[3]。因此, 线粒体功能的任何异常都可能导致能量供应不足, 从而影响心脏功能, 尤其在心脏衰竭的情况下更为显著[4]。心力衰竭患者的心脏磷酸肌酸/腺苷三磷酸(PCr/ATP)比率显著降低, 反映出能量储备的减少, 这可能是导致心力衰竭患者运动时左室功能异常的生物能量学基础[5]。

近年来, 越来越多的研究集中于探索心脏衰竭与线粒体功能紊乱之间的联系。早期研究揭示了在心脏衰竭患者中观察到的线粒体结构和功能的变化, 这些变化包括能量产生的减少、氧化应激的增加以及线粒体动力学的失调。这些发现为理解心脏衰竭的分子机制提供了新的视角, 并为开发新的治疗策略提供了可能性。本综述旨在综合当前关于线粒体能量代谢在心脏衰竭中作用的研究进展, 评估其作为治疗靶点的潜力, 并探讨未来的研究方向。

2. 线粒体能量代谢的基础

线粒体, 被誉为细胞的能量工厂, 对于支持生命活动的各种生物化学过程至关重要[6]。这些独特的双膜细胞器, 以其内膜的嵴(cristae)结构而著称, 这种结构显著增加了膜的表面积, 从而提高了能量转换

的效率[7]。线粒体的核心功能是通过氧化磷酸化过程产生三磷酸腺苷(ATP), 这是支持细胞生存和功能的主要能量源[8]。除此之外, 线粒体在细胞内钙离子平衡、细胞凋亡以及多种代谢途径的调控中也扮演着重要角色。

在心脏这种能量密集型器官中, 线粒体的作用尤为关键。心脏为了维持其持续和高效的泵血功能, 每天需要产生相当于其自身重量近 20 倍的 ATP [9]。这种惊人的能量需求主要通过线粒体中的氧化代谢来满足, 包括脂肪酸氧化、糖酵解和糖酵解后的氧化过程。线粒体在调节心脏细胞对不同能量底物的偏好和利用方面起着至关重要的作用, 其功能的任何异常都可能对心脏的能量代谢产生重大影响[10]。

特别是在心脏中, 线粒体的密度和活性表现得格外高, 反映了心脏对高效能量转换的迫切需求[11]。通过其复杂的电子传递链和 ATP 合成酶复合体, 线粒体将氧气和营养物质高效转化为 ATP。同时, 它们还通过调节氧化还原状态和参与细胞内信号传导, 对心脏细胞的功能和存活产生了深远的影响。因此, 维持线粒体的健康状态, 对于保持心脏的正常功能至关重要。

3. 心脏衰竭与线粒体能量代谢紊乱

线粒体功能障碍在心脏衰竭的病理机制中扮演着关键角色, 这一点通过众多研究得到了充分的证据。在心脏衰竭患者中, 线粒体的能量代谢过程发生了显著的变化, 这些变化不仅影响心脏的能量供应, 还与心脏的结构和功能重塑紧密相关。

3.1. 线粒体功能障碍在心脏衰竭中的证据

线粒体功能障碍是心脏衰竭病理进程中的一个关键因素。在心脏衰竭患者中, 研究发现线粒体结构受损, 包括线粒体肿胀、嵴的断裂以及线粒体 DNA 的损伤等现象。这些结构的改变直接影响到线粒体的能量产生能力, 从而降低了 ATP 的合成效率[12]。此外, 线粒体功能障碍还导致氧化磷酸化过程中电子传递链的效率下降, 进一步减少了能量的产出, 为心脏衰竭的发展提供了直接的分子证据[3] [9]。

3.2. 心脏衰竭患者中线粒体能量代谢的改变

心脏衰竭患者中线粒体能量代谢发生显著改变, 主要表现为能量供应与需求之间的不平衡。一方面, 由于线粒体功能障碍, 心脏细胞内 ATP 的产生减少[13] [14]; 另一方面, 心脏衰竭状态下心脏的能量需求增加。具体到能量代谢途径上, 心脏衰竭导致心脏对能量底物的偏好发生改变, 从主要依赖脂肪酸氧化转变为更多依赖糖酵解[15]。虽然糖酵解能够在无氧条件下提供能量, 但其效率远低于氧化磷酸化, 导致心脏能量产出效率降低[16]。

3.3. 心脏重塑与线粒体功能的关系

心脏重塑是心脏衰竭发展过程中的一个标志性事件, 包括心室壁的增厚、心腔的扩大等结构性改变。线粒体功能障碍与心脏重塑之间存在着密切的相互作用关系。一方面, 线粒体功能障碍通过促进氧化应激、加剧细胞凋亡和影响细胞信号转导等机制, 加速心脏重塑进程[17] [18]。另一方面, 心脏重塑改变了心脏细胞微环境, 包括血流动力学改变和代谢环境的变化, 这些都会进一步影响线粒体的功能, 形成恶性循环[19] [20]。因此, 打破心脏重塑与线粒体功能障碍之间的相互促进关系, 对于阻止心脏衰竭进程具有重要意义。

4. 线粒体能量代谢紊乱的分子机制

在心脏衰竭的复杂病理机制中, 线粒体能量代谢紊乱扮演着核心角色。这种紊乱涉及多个分子层面的改变, 包括氧化应激的增加、线粒体动力学的失调, 以及线粒体自噬功能的变化。

4.1. 氧化应激与线粒体损伤

心脏衰竭中的氧化应激是线粒体功能障碍的主要促进因素。在这种情况下, 过量的自由基和反应性氧种类(ROS)的产生导致细胞内环境的氧化压力增大[21]。这种氧化应激不仅损伤线粒体的 DNA、蛋白质和脂质, 还干扰线粒体的电子传递链, 从而减少了 ATP 的产生和增加了细胞死亡途径的活化[22]。

4.2. 线粒体动力学的改变

在心脏衰竭中, 线粒体的动力学也遭受破坏。线粒体通过不断的分裂和融合来维持其形态和功能的正常[23][24]。在心脏衰竭的病理条件下, 这种平衡被打破, 常表现为线粒体过度分裂和融合的减少[25]。这导致线粒体结构的破碎和功能的衰减, 影响线粒体的能量产生效率, 并干扰细胞内信号传递[25][26]。

4.3. 线粒体自噬及其在心脏衰竭中的作用

线粒体自噬是维持心脏细胞内线粒体健康的关键机制。在心脏衰竭中, 这种机制可能发生紊乱。一方面, 过度的线粒体自噬可能导致线粒体数量过度减少, 影响心脏细胞的能量供应[27]。另一方面, 线粒体自噬功能不足无法有效清除受损的线粒体, 导致累积的功能障碍[28]。因此, 线粒体自噬的平衡对于心脏衰竭的预防和治疗具有重要意义。

5. 心脏衰竭治疗中的线粒体靶点

在心脏衰竭的治疗策略中, 针对线粒体功能的改善已成为一个重要的研究领域。这些治疗方法旨在修复线粒体的能量代谢功能, 减少氧化应激, 以及改善线粒体动力学, 从而提高心脏的泵血效能和整体健康状况。

5.1. 线粒体保护性策略

线粒体保护性策略主要集中在减少氧化应激和保护线粒体结构完整性上[29]。这包括使用抗氧化剂减少自由基的生成, 以及开发药物干预线粒体分裂和融合过程, 以维持线粒体的正常动力学[30][31]。在这方面, 特定的药物如 Mdivi-1、Drpitor 和 P110 被研究用于增强线粒体融合。Mdivi-1 和 Drpitor 作为药理学抑制剂, 针对 Drp1 进行抑制, 有助于减少心肌缺血/再灌注损伤引起的急性线粒体分裂, 提供心脏保护[32][33]。同时, P110 作为一种肽抑制剂, 通过阻断 Drp1 和 hFis1 之间的相互作用, 进一步支持线粒体融合, 防止线粒体结构的破碎化[34]。这些药物的使用对于保持心脏细胞的能量代谢和功能至关重要, 展示了通过药物干预保护线粒体结构完整性和调节线粒体动力学的潜力。

5.2. 线粒体功能改善的药物治疗

为了直接改善线粒体功能, 研究者们正在研究多种药物, 这些药物通过不同的机制发挥作用。例如, Trimetazidine 作为一种脂肪酸代谢调节剂, 通过抑制长链 3-酮酰辅酶 A 脱氢酶, 减少脂肪酸的氧化, 促使心脏细胞更多地利用葡萄糖作为能源, 从而降低心脏细胞的氧需求并提高能量效率[35]。Dichloroacetate (DCA), 一种葡萄糖代谢调节剂, 通过激活丙酮酸脱氢酶复合体, 增加葡萄糖氧化, 进一步提升心脏细胞内 ATP 的产生[36]。此外, Coenzyme Q10 作为线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)调节剂, 在线粒体内膜中介导电子从复合体 I/II 传递到复合体 III, 参与氧化磷酸化过程, 是 ATP 合成的关键组成部分[36][37]。通过支持心脏的能量代谢, CoQ10 帮助维持心脏收缩功能和整体心血管健康, 同时减少氧化应激。这些药物的发展, 尤其是能够改善心脏细胞内能量代谢的药物, 为治疗心脏衰竭提供了新的可能性, 展现了针对线粒体功能改善的治疗策略在心脏保护中的重要价值。

5.3. 新兴治疗策略与临床试验

除了已经在研究的药物外, 新兴治疗策略, 如基因疗法或干细胞治疗, 也在被探索作为改善心脏衰竭患者线粒体功能的方法。这些策略可能包括修复受损的线粒体 DNA, 调节与线粒体相关的基因表达, 或者通过干细胞治疗来恢复心脏组织的功能[38] [39]。尽管这些方法还处于早期研究阶段, 但它们提供了一种全新的视角, 可能为心脏衰竭治疗带来革命性的突破。

6. 未来研究方向

在心脏衰竭和线粒体能量代谢领域, 未来的研究方向呈现出广阔的前景。这些研究将不仅深化我们对心脏衰竭病理机制的理解, 也可能为开发更有效的方法铺平道路。

6.1. 线粒体动力学与心脏衰竭之间的深入研究

尽管线粒体动力学在心脏衰竭中的重要性已被认识, 但其详细的分子机制仍需进一步探索。未来的研究需要聚焦于线粒体分裂和融合在心脏衰竭发展中的具体作用, 以及如何通过调控这些过程来改善心脏功能³¹。这可能包括研究特定蛋白质和信号通路在调节线粒体动力学中的作用。

6.2. 新型治疗靶点的探索

当前治疗心脏衰竭的方法主要集中在改善心脏的泵血功能和减轻症状上, 但针对线粒体功能障碍的治疗尚处于初级阶段。未来的研究需要探索新的分子靶点, 这些靶点可能涉及调节线粒体能量代谢、减轻氧化应激或优化线粒体动力学。这要求结合分子生物学、药理学和心脏生物学等多学科知识, 以发现和验证新的治疗靶点。

6.3. 个体化治疗策略的开发

心脏衰竭患者之间存在显著的个体差异, 这可能影响他们对治疗的反应。因此, 未来的研究方向之一是开发个体化的治疗策略。这涉及利用基因组学和蛋白质组学等技术来理解不同患者的疾病特征, 从而提供更加定制化的治疗方案。此外, 个体化治疗也包括对患者进行更精准的风险评估和预后预测, 从而优化治疗决策。

7. 结论

在综述心脏衰竭与线粒体能量代谢之间复杂关联的过程中, 我们明显看到, 线粒体在维持心脏健康和功能中扮演着至关重要的角色。通过深入探讨线粒体能量代谢紊乱的分子机制、心脏衰竭中的线粒体靶点, 以及未来可能的研究方向, 本文强调了线粒体在心脏衰竭发病机制中的核心位置, 并展望了治疗心脏衰竭的新策略。心脏衰竭是一种复杂且多因素的疾病, 其发病机制涉及多种细胞和分子层面的改变。线粒体作为心脏能量代谢的中心, 其功能障碍与心脏衰竭的发展密切相关。理解这一点对于开发新的治疗策略至关重要。当前, 虽然已有一些治疗手段针对线粒体功能障碍, 但仍需进一步的研究以提高这些策略的效果和精确性。未来研究的重点应包括深入探讨线粒体动力学、氧化应激和线粒体自噬等机制在心脏衰竭中的具体角色, 以及开发新的治疗方法, 特别是那些能够针对线粒体能量代谢过程的策略。此外, 个体化治疗方法的发展, 基于患者特定的遗传和分子特征, 也是未来研究的一个重要方向。

综上所述, 对线粒体在心脏衰竭中的作用的深入理解, 不仅对揭示心脏衰竭的病理机制至关重要, 也为开发更有效的治疗手段提供了重要的科学基础。随着我们对这一领域知识的不断深入, 未来有望在心脏衰竭的治疗上取得更大的突破。

参考文献

- [1] Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., *et al.* (2016) 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Journal of Heart Failure*, **18**, 891-975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>
- [2] Jessup, M., Abraham, W.T., Casey, D.E., *et al.* (2009) 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*, **119**, 1977-2016. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192064>
- [3] Zhou, B. and Tian, R. (2018) Mitochondrial Dysfunction in Pathophysiology of Heart Failure. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 3716-3726. <https://doi.org/10.1172/JCI120849>
- [4] Snipelisky, D., Chaudhry, S.P. and Stewart, G.C. (2019) The Many Faces of Heart Failure. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, **11**, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2018.11.001>
- [5] Phan, T.T., Abozguia, K., Shivu, G.N., *et al.* (2009) Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Is Characterized by Dynamic Impairment of Active Relaxation and Contraction of the Left Ventricle on Exercise and Associated with Myocardial Energy Deficiency. *Journal of the American College of Cardiology*, **54**, 402-409. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.05.012>
- [6] Nunnari, J. and Suomalainen, A. (2012) Mitochondria: In Sickness and in Health. *Cell*, **148**, 1145-1159. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.035>
- [7] Frey, T.G. and Mannella, C.A. (2000) The Internal Structure of Mitochondria. *Trends in Biochemical Sciences*, **25**, 319-324. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(00\)01609-1](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(00)01609-1)
- [8] Bensinger, R. (1967) Mitochondrial ATP Synthesis. *The New England Journal of Medicine*, **277**, 315. <https://doi.org/10.1056/NEJM196708102770619>
- [9] Kolwicz, S.C., Purohit, S. and Tian, R. (2013) Cardiac Metabolism and Its Interactions with Contraction, Growth, and Survival of Cardiomyocytes. *Circulation Research*, **113**, 603-616. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.302095>
- [10] Reis, F.H.Z. (2024) Mitochondria and the Heart. *European Heart Journal*, **1**, ehae031. https://doi.org/10.1007/978-3-030-85536-9_7
- [11] Kartha, C.C. (2011) Energy Metabolism in Cardiomyocyte. In: Kartha C.C., Eds., *Cardiomyocytes in Health and Disease*, Springer Nature, Beijing, 73-92.
- [12] Gallo, G., Rubattu, S. and Volpe, M. (2024) Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, 2667. <https://doi.org/10.3390/Ijms25052667>
- [13] Doenst, T., Nguyen, T.D. and Abel, E.D. (2013) Cardiac Metabolism in Heart Failure. *Circulation Research*, **113**, 709-724. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.300376>
- [14] Nguyen, B.Y., Ruiz-Velasco, A., Bui, T., *et al.* (2019) Mitochondrial Function in the Heart: The Insight into Mechanisms and Therapeutic Potentials. *British Journal of Pharmacology*, **176**, 4302-4318. <https://doi.org/10.1111/bph.14431>
- [15] Lopaschuk, G.D., Karwi, Q.G., Tian, R., *et al.* (2021) Cardiac Energy Metabolism in Heart Failure. *Circulation Research*, **128**, 1487-1513. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318241>
- [16] Stanley, W.C., Recchia, F.A. and Lopaschuk, G.D. (2005) Myocardial Substrate Metabolism in the Normal and Failing Heart. *Physiological Reviews*, **85**, 1093-1129. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2004>
- [17] Peoples, J.N., Saraf, A., Ghazal, N., *et al.* (2019) Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Heart Disease. *Experimental & Molecular Medicine*, **51**, 1-13. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0355-7>
- [18] Sanz, R.L., Insera, F., Menéndez, S.G., *et al.* (2023) Metabolic Syndrome and Cardiac Remodeling Due to Mitochondrial Oxidative Stress Involving Gliflozins and Sirtuins. *Current Hypertension Reports*, **25**, 91-106. <https://doi.org/10.1007/s11906-023-01240-w>
- [19] Lazaropoulos, M.P. and Elrod, J.W. (2022) Mitochondria in Pathological Cardiac Remodeling. *Current Opinion in Physiology*, **25**, Article ID: 100489. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2022.100489>
- [20] Ritterhoff, J. and Tian, R. (2023) Metabolic Mechanisms in Physiological and Pathological Cardiac Hypertrophy: New Paradigms and Challenges. *Nature Reviews Cardiology*, **20**, 812-829. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00887-x>
- [21] Tsutsui, H., Kinugawa, S. and Matsushima, S. (2011) Oxidative Stress and Heart Failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **301**, H2181-2190. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2011>
- [22] Bhatti, J.S., Bhatti, G.K. and Reddy, P.H. (2017) Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Metabolic Dis-

- orders—A Step towards Mitochondria Based Therapeutic Strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, **1863**, 1066-1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>
- [23] Tilokani, L., Nagashima, S., Paupe, V., *et al.* (2018) Mitochondrial Dynamics: Overview of Molecular Mechanisms. *Essays in Biochemistry*, **62**, 341-360. <https://doi.org/10.1042/EBC20170104>
- [24] Ren, L., Chen, X., Chen, X., *et al.* (2020) Mitochondrial Dynamics: Fission and Fusion in Fate Determination of Mesenchymal Stem Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article ID: 580070. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.580070>
- [25] Menezes, T.N., Ramalho, L.S., Bechara, L.R.G., *et al.* (2020) Targeting Mitochondrial Fission-Fusion Imbalance in Heart Failure. *Current Tissue Microenvironment Reports*, **1**, 239-247. <https://doi.org/10.1007/s43152-020-00023-8>
- [26] Liu, X., Guo, C. and Zhang, Q. (2023) Novel Insights into the Involvement of Mitochondrial Fission/Fusion in Heart Failure: From Molecular Mechanisms to Targeted Therapies. *Cell Stress and Chaperones*, **28**, 133-144. <https://doi.org/10.1007/s12192-023-01321-4>
- [27] Liu, Y., Wang, Y., Bi, Y., *et al.* (2023) Emerging Role of Mitophagy in Heart Failure: From Molecular Mechanism to Targeted Therapy. *Cell Cycle*, **22**, 906-918. <https://doi.org/10.1080/15384101.2023.2167949>
- [28] Yang, Y., Li, T., Li, Z., *et al.* (2020) Role of Mitophagy in Cardiovascular Disease. *Ageing and Disease*, **11**, 419-437. <https://doi.org/10.14336/AD.2019.0518>
- [29] Liu, M., Lv, J., Pan, Z., *et al.* (2022) Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure and Its Therapeutic Implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 945142. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.945142>
- [30] Jiang, Q., Yin, J., Chen, J., *et al.* (2020) Mitochondria-Targeted Antioxidants: A Step towards Disease Treatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 8837893. <https://doi.org/10.1155/2020/8837893>
- [31] Marín-García, J., Akhmedov, A.T. and Moe, G.W. (2013) Mitochondria in Heart Failure: The Emerging Role of Mitochondrial Dynamics. *Heart Failure Reviews*, **18**, 439-456. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9330-2>
- [32] Wu, D., Dasgupta, A., Chen, K.H., *et al.* (2020) Identification of Novel Dynamin-Related Protein 1 (Drp1) GTPase Inhibitors: Therapeutic Potential of Drpitor1 and Drpitor1a in Cancer and Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *The FASEB Journal*, **34**, 147-1464. <https://doi.org/10.1096/fj.201901467R>
- [33] Ishikita, A., Matoba, T., Ikeda, G., *et al.* (2016) Nanoparticle-Mediated Delivery of Mitochondrial Division Inhibitor 1 to the Myocardium Protects the Heart from Ischemia-Reperfusion Injury through Inhibition of Mitochondria Outer Membrane Permeabilization: A New Therapeutic Modality for Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association*, **5**, e003872. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003872>
- [34] Disatnik, M.H., Ferreira, J.C.B., Campos, J.C., *et al.* (2013) Acute Inhibition of Excessive Mitochondrial Fission after Myocardial Infarction Prevents Long-Term Cardiac Dysfunction. *Journal of the American Heart Association*, **2**, e000461. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000461>
- [35] Shu, H., Peng, Y., Hang, W., *et al.* (2021) Trimetazidine in Heart Failure. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 569132. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569132>
- [36] Lewis, J.F., Dacosta, M., Wargowich, T., *et al.* (1998) Effects of Dichloroacetate in Patients with Congestive Heart Failure. *Clinical Cardiology*, **21**, 888-892. <https://doi.org/10.1002/clc.4960211206>
- [37] Rabanal-Ruiz, Y., Llanos-González, E. and Alcain, F.J. (2021) The Use of Coenzyme Q10 in Cardiovascular Diseases. *Antioxidants*, **10**, Article No. 755. <https://doi.org/10.3390/antiox10050755>
- [38] Hoang, D.M., Pham, P.T., Bach, T.Q., *et al.* (2022) Stem Cell-Based Therapy for Human Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, 272. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01134-4>
- [39] Kieserman, J.M., Myers, V.D., Dubey, P., *et al.* (2019) Current Landscape of Heart Failure Gene Therapy. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e012239. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012239>