

· 综述 ·

## 线粒体 DNA 与心血管疾病相关性的研究进展

冯露, 尤雅丽, 杨倩, 王立立\*

(河北省人民医院心血管内科, 石家庄 050057)

**【摘要】** 线粒体作为人体的能量工厂, 具有自己独立的基因组——线粒体 DNA (mtDNA)。心肌作为一种高耗能组织, 线粒体的正常供能至关重要, 而 mtDNA 在一定程度上可以影响线粒体的供能。根据最新的全球疾病负担研究, 心血管疾病 (CVD) 是导致死亡的主要原因, 冠心病是 CVD 患者主要的死亡原因之一。mtDNA 作为一种新发现的生物标志物, 与冠心病的发生机制、潜在的治疗靶点、对预后的预测等具有很强的关联性, 本文就 mtDNA 与冠心病相关性的研究进展进行综述。

**【关键词】** 线粒体 DNA; 线粒体功能障碍; mtDNA 突变; 冠心病; 动脉粥样硬化

**【中图分类号】** R541.4

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.05.086

## Research progress on correlation between mitochondrial DNA and coronary heart disease

Feng Lu, You Yali, Yang Qian, Wang Lili\*

(Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China)

**【Abstract】** Mitochondria, as body's energy factory, have their own separate genome — mitochondrial DNA (mtDNA). Normal energy supply of mitochondria is of great importance to myocardium, a high energy consuming tissue, while mtDNA can affect the energy supply of mitochondria to a certain extent. According to the latest Global Burden of Disease study, cardiovascular disease (CVD) is the top cause of death, and coronary heart disease (CHD) is one of the leading causes of death for CVD patients. As a newly discovered biomarker, mtDNA has a strong correlation with the pathogenesis, potential therapeutic targets and prognosis of CHD. In this article, we review the research progress of the correlation between mtDNA and CHD.

**【Key words】** mtDNA; mitochondrial dysfunction; mtDNA mutations; coronary heart disease; atherosclerosis

This work was supported by the Clinical Medical Talents Fund of Hebei Provincial Government (ZF2023190).

Corresponding author: Wang Lili, E-mail: drwanglili@126.com

目前, 冠心病 (coronary artery disease, CAD) 的发病呈年轻化趋势, 患病率逐年增加。因此, 探讨 CAD 的发病机制及有效的防治方法, 寻找新的治疗靶点至关重要。动脉粥样硬化是 CAD 发生发展的核心环节, 而动脉粥样硬化的发生发展与线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 损伤及线粒体功能障碍有重要的关联。

线粒体是细胞的能量工厂, 拥有自己的基因组, 即 mtDNA。mtDNA 在基因组和复制时间的尺度上具有一定的独立性。mtDNA 包含 37 个基因, 与核糖体 RNA (ribosomal RNAs, rRNAs) 和转运 RNA (transfer RNAs, tRNAs) 共同编码呼吸复合体 I、III、IV 和腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 合酶复合体 V 的亚基<sup>[1,2]</sup>。呼吸复合体是细胞氧化磷酸化的中心, 在此过程中, 电子传递与 ATP 耦合, 产生

副产物活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 线粒体是 ROS 的主要生成部位。然而, mtDNA 易受损伤, 一是其裸露于线粒体基质, 靠近 ROS 的产生部位, 二是缺乏组蛋白的保护且损伤修复机制不完善<sup>[3]</sup>。

mtDNA 损伤可引起线粒体功能障碍, 进而直接促进炎症、细胞死亡及氧化应激过程<sup>[4]</sup>, 影响细胞代谢, 这是动脉粥样硬化过程的关键机制。此外, 有研究显示, mtDNA 损伤可直接促进动脉粥样硬化的发生发展<sup>[5]</sup>。因此, 研究二者之间的相关性及其特点, 将 mtDNA 作为 CAD 预防和治疗潜在靶点具有很高的临床价值。

### 1 mtDNA 损伤与 CAD

CAD 是工业发达国家的流行病, 尽管二级预防及干预措施成熟, 发达国家的 CAD 发病率及病死率

收稿日期: 2023-06-26; 接受日期: 2023-08-17

基金项目: 河北省政府资助临床医学优秀人才基金 (ZF2023190)

通信作者: 王立立, E-mail: drwanglili@126.com

呈下降趋势,但我国 CAD 患病率和死亡率仍处于持续上升阶段。该病以动脉脂质斑块形成为特征,是冠状动脉粥样硬化导致动脉管腔狭窄或阻塞,使心肌缺血、缺氧而引起的心脏病。CAD 急需确定潜在的疾病机制并找到新的治疗靶点。

近年来研究证明,mtDNA 损伤和功能障碍在动脉粥样硬化形成中具有重要作用。在冠状动脉疾病患者的血细胞和心脏组织中,损伤的 mtDNA 水平有明显升高。在动脉粥样硬化发生的早期,mtDNA 损伤水平就已经存在<sup>[6]</sup>,但 mtDNA 损伤的作用并不能独立于核 DNA 损伤存在<sup>[6]</sup>。值得注意的是,炎症是 mtDNA 损伤和动脉粥样硬化的连接桥梁。当 mtDNA 发生损伤时,呼吸复合体亚基的合成减少,线粒体呼吸功能下降,细胞 ATP 产量降低,这是线粒体功能障碍的表现。另外,由于 mtDNA 损伤,线粒体功能障碍,细胞出现促炎性特征的改变,动脉粥样斑块的稳定性下降,更容易发生急性心血管事件<sup>[7]</sup>。在有骨髓载脂蛋白 E 缺陷受体的突变小鼠中,易损性增加,镜下可见粥样斑块纤维帽变薄和坏死中心的扩大。分离突变小鼠的单核细胞显示,mtDNA 损伤水平增加,肿瘤坏死因子 $\alpha$  和白介素-1 $\beta$  释放水平显著升高<sup>[8]</sup>,进一步印证了上述观点。

除炎症外,氧化应激是 mtDNA 损伤影响动脉粥样硬化的又一机制。线粒体/自由基理论主张 ROS 的产生引起 mtDNA 损伤和呼吸链功能受损,二者进一步促进 ROS 的产生,形成恶性循环<sup>[6]</sup>,加重动脉粥样硬化。在动脉粥样硬化发生发展的过程中,ROS 处于核心地位<sup>[9]</sup>。ROS 通过氧化 DNA、蛋白质和脂质来促进动脉粥样硬化,粥样斑块的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMCs)中氧化损伤的 DNA 水平明显升高, DNA 损伤修复蛋白水平升高。Vendro 等<sup>[10]</sup>和 Torzewski 等<sup>[11]</sup>通过动物实验发现抗氧化因素受损则动脉粥样硬化加重;而超氧化物生成减少时,动脉粥样硬化程度有所减轻。

以上研究均印证了 mtDNA 损伤与炎症和氧化应激二者的相关性,为 CAD 的治疗提供了新的方向。

## 2 mtDNA 点突变与 CAD

mtDNA 突变是 CAD 的潜在遗传学诱因之一。在动脉粥样硬化患者中,已知至少 3 种 mtDNA 异质性突变参与人类血单核细胞炎症激活<sup>[12]</sup>。mtDNA 异质性突变和人类血单核细胞炎症激活的关联在一些同质 mtDNA 突变中也成立,特别是 A1811G 突变,该突变位于编码 16S 核糖体 RNA 的 *MT-RNR2* 基因

上, G14459A 突变发生在编码还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)脱氢酶亚基 6 的 *MT-ND6* 基因上, A1555G 突变发生在编码 12S 核糖体 RNA 的 *MTRNR1* 基因上, G12315A 突变发生在编码亮氨酸的 tRNA 的 *MT-TL2* 基因上。其中 A1811G 为同质性突变, G14459A、A1555G、G12315A 为异质性突变。这些突变通过影响氧化磷酸化所需的单个酶和酶复合物的功能以及在细胞内进行氧化磷酸化的蛋白质的组装过程,导致线粒体中产生的 ATP 量减少,引起线粒体功能障碍,促进动脉粥样硬化的发展。

脂质成分的改变在 CAD 的发生发展中发挥着重要作用。在白人运动员中, mtDNA 单倍型类群 HV 与低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的升高有关,而单倍型类群 JT 则与 LDL-C 的降低具有一定的相关性<sup>[13]</sup>。高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)是目前唯一具有抗动脉粥样硬化作用的心脏保护性因子,其水平与 CAD 的病情严重程度直接相关。研究发现,线粒体基于 *RNR2* 上的 5178C→A 多态性与 HDL-C 浓度具有显著相关性<sup>[14]</sup>。mtDNA 突变可通过影响患者的血脂水平来影响 CAD 的发展及严重程度。

既往研究表明,中国 CAD 患者线粒体基因组遗传变异与 LDL-C、HDL-C 和胆固醇(cholesterol, CHOL)存在显著相关。(1) mtDNA 与 51 个线粒体单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点中的 G513A、G3010A、C1048T 相关,其中 G513A 与 LDL-C 的相关性最强。G513A 和 C1048T 突变基因携带者体内 LDL-C 水平高于野生型, G3010A 突变基因携带者 LDL-C 水平明显低于野生型。(2)全部线粒体 SNP 位点与血浆 HDL-C 水平关联性分析结果显示, G1438A、C11536T、G7853A、T14502C 4 个 SNP 位点与 HDL-C 水平存在显著相关性。其中, C11536T 和 G7853A 均与 HDL-C 水平升高相关, G1438A 和 T14502A 与血浆 HDL-C 水平降低相关。(3) mtDNA 变异与 CHOL 的关联性分析结果显示: G513A、G3010A、C8964T、G1438A 四个 SNP 位点与血浆胆固醇浓度具有显著相关性。其中 G513A 突变基因携带者 CHOL 水平高于无突变者,携带 G3010A、C8964T、G1438A 中任意突变的携带者血浆 CHOL 水平与无突变者比较均有显著降低。mtDNA 突变与血浆胆固醇浓度的相关性中, D 环区的 G513A 变异位点与 CAD 患者 LDL-C 和 CHOL 水平相关性最为显著。该位点的变异可能导致循环胆固醇水平的升高,从而加重动脉粥样硬化的进展<sup>[15]</sup>。

### 3 mtDNA 缺失与 CAD

在人类集体进化的过程中,核 DNA 和 mtDNA 突变在组织中不断积累,在慢性退行性疾病的发病机制中发挥重要作用。mtDNA4977 缺失是第一个被确认会导致人类疾病的大规模缺失,一般被称为“常见缺失”<sup>[16]</sup>。mtDNA4977 缺失随着年龄的增长在组织(如心肌等)中不断积累,被视作线粒体氧化损伤和功能障碍的生物标志物<sup>[17]</sup>。

近年来在 CAD 的研究领域,“线粒体-端粒相互作用”假说被广泛认可。与非 CAD 组相比,CAD 组 mtDNA4977 缺失水平与白细胞端粒长度(leukocyte telomere length, LTL)呈负相关<sup>[18]</sup>。暴露于传统危险因素 CAD 患者 mtDNA4977 缺失和 LTL 缩短的发生率明显升高。CAD 患者中 mtDNA4977 缺失的发生率明显高于健康人群。高水平的 mtDNA4977 缺失和 LTL 缩短对主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)具有联合和独立预测价值,发生 MACE 的患者 mtDNA4977 的缺失水平明显高于对照组,全因死亡与 mtDNA4977 缺失显著相关,LTL 缩短与 MACE 和全因死亡显著相关,高水平的 mtDNA4977 缺失与 LTL 缩短同时存在时,MACE 和全因死亡的发生率最高,这种相关性在年轻人群中更为显著<sup>[16]</sup>。

动物实验研究表明,主动脉根部 mtDNA 缺失的载脂蛋白 E 敲除(apolipoprotein E<sup>-/-</sup>, ApoE<sup>-/-</sup>)的小鼠发生动脉粥样硬化风险远高于对照组,且 mtDNA 缺失的发生早于动脉粥样硬化的形成,这表明 mtDNA 缺失可能是动脉粥样硬化的早期事件,这种缺失以 4977 缺失为主<sup>[19]</sup>。

糖尿病是 CAD 发生的高危因素,糖尿病患者的心血管系统严重依赖线粒体氧化来维持内皮依赖性血管舒张和血管平滑肌细胞功能。mtDNA4977 缺失水平的升高为二型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者发生阻塞性 CAD 的独立危险因素,且 mtDNA4977 缺失水平与叶酸缺乏水平相关<sup>[17]</sup>。在 T2DM 人群中,mtDNA4977 缺失在血清叶酸缺乏、阻塞性 CAD 以及经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后相关的不良心血管事件的发生中发挥很强的介导作用。

### 4 mtDNA 拷贝数与 CAD

mtDNA 拷贝数(mtDNA-copy number, mtDNA-CN)是单个细胞基因组中的 mtDNA 个数,可作为线粒体功能的间接生物标志物,较低的拷贝数代表着较差

的线粒体功能,同时预示着较高的冠状动脉疾病风险<sup>[20]</sup>。

当选择性地使 mtDNA-CN 表达水平增高时,闪烁基因+(Twinkle<sup>+</sup>, TW<sup>+</sup>)/ApoE<sup>-/-</sup>小鼠粥样硬化斑块的线粒体呼吸强度升高,纤维帽面积增加,坏死中心显著减小,提示动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)患者 mtDNA 损伤与 mtDNA-CN 下降有关<sup>[21]</sup>。另外,通过解旋酶闪烁过表达来改善 mtDNA 完整性能够改善线粒体呼吸功能,提高动脉粥样硬化斑块的稳定性<sup>[21]</sup>。因此,提高 mtDNA-CN 可以成为预防 CAD 患者发生 MACE 事件的新思路。敲除大鼠线粒体聚合酶  $\gamma$  (mitochondrial DNA polymerase gamma, POLG $\gamma$ ) 诱导 mtDNA-CN 降低,能够加速血管衰老<sup>[22]</sup>,促进动脉粥样硬化的发生发展。线粒体 DNA 拷贝数的变化可作为细胞衰老的标志,二者相互作用,衰老影响 mtDNA 的转录和复制,mtDNA 突变所引起的氧化应激反过来又促进细胞的衰老。

近年来,一系列研究证实了 mtDNA-CN 的变化与 CAD 具有显著相关性,具体表现为 mtDNA-CN 与 CAD 发生及严重程度、mtDNA-CN 与稳定型 CAD 预后的潜在预后价值、mtDNA-CN 与急性冠脉综合征的相关性等。CAD 患者的 mtDNA 拷贝数水平相较于对照组显著降低,且 mtDNA 拷贝数与 CAD 严重程度呈负相关。低水平 mtDNA-CN 组发生 MACE 的风险相比于高水平组显著增加<sup>[16]</sup>。mtDNA-CN 较低与 CAD 病史显著相关,且与严重程度呈正相关<sup>[23]</sup>。以上研究表明,mtDNA 拷贝数的变化与 CAD 发生发展及预后等方面存在很强的关联性,但其具体作用机制及二者之间是否存在因果逻辑关系仍需进一步研究。

### 5 小结

我国 CAD 发病率和病死率仍处于上升阶段,CAD 已经成为慢性心力衰竭的最主要病因,因此,其发病机制、治疗及预后预测因子的研究均有很高的价值。

线粒体作为人体的能量工厂,在慢性退行性疾病尤其是 CAD 新治疗方法领域似乎是一个非常具有前途的靶点。目前,一些具有抗氧化功能的药物通过调节线粒体动力来治疗一些退行性疾病已经上市,但新治疗策略的开发和完善是一个漫长且艰难的过程,通过 mtDNA 去诊断和治疗疾病具有重要的价值。mtDNA 通过线粒体功能损伤、炎症反应等途径参与 CAD 的发生发展,因此,该领域的研究将为 CAD 的预防、诊断和治疗提供新的思路。

## 【参考文献】

- [1] Anderson S. Sequence and organization of the human mitochondrial genome[J]. *Nature*, 1981, 290(5806): 457-465. DOI: 10.1038/290457a0.
- [2] Douglas C. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer; a dawn for evolutionary medicine[J]. *Annu Rev Genet*, 2005, 39: 359-407. DOI: 10.1146/annurev.genet.39.110304.095751.
- [3] Liu H, Liu X, Zhou J, *et al.* Mitochondrial DNA is a vital driving force in ischemia reperfusion injury in cardiovascular diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6235747. DOI: 10.1155/2022/6235747.
- [4] Yu E, Calvert PA, Mercer JR, *et al.* Mitochondrial DNA damage can promote atherosclerosis independently of reactive oxygen species through effects on smooth muscle cells and monocytes and correlates with higher-risk plaques in humans[J]. *Circulation*, 2013, 128(7): 702-712. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002271.
- [5] Wen J, Pan T, Li H, *et al.* Role of mitophagy in the hallmarks of aging[J]. *J Biomed Res*, 2022, 37(1): 1-14. DOI: 10.7555/JBR.36.20220045.
- [6] Mercer JR, Cheng KK, Figg N, *et al.* DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome[J]. *Circ Res*, 2010, 107(8): 1021-31. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.218966.
- [7] Foote K, Reinhold J, Yu EPK, *et al.* Restoring mitochondrial DNA copy number preserves mitochondrial function and delays vascular aging in mice[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(4): e12773. DOI: 10.1111/accel.1277.
- [8] Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, *et al.* Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration[J]. *Circ Res*, 2008, 102(12): 1529-1538. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.175976.
- [9] Liu B, Fang L, Mo P, *et al.* Apoe-knockout induces strong vascular oxidative stress and significant changes in the gene expression profile related to the pathways implicated in redox, inflammation, and endothelial function[J]. *Cell Signal*, 2023, 108: 110696. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110696.
- [10] Vendrov AE, Hakim ZS, Madamanchi NR, *et al.* Atherosclerosis is attenuated by limiting superoxide generation in both macrophages and vessel wall cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12): 2714-2721. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.152629.
- [11] Torzewski M, Ochsenhirt V, Kleschyov AL, *et al.* Deficiency of glutathione peroxidase-1 accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(4): 850-857. DOI: 10.1161/01.ATV.0000258809.47285.07.
- [12] Orekhov AN, Zhelankin AV, Kolmychkova KI, *et al.* Susceptibility of monocytes to activation correlates with atherogenic mitochondrial DNA mutations[J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99(3): 672-676. DOI: 10.1016/j.yexmp.2015.11.006.
- [13] Dahmani Y, Marcuello A, Díez-Sánchez C, *et al.* Association of human mitochondrial DNA variants with plasma LDL levels[J]. *Mitochondrion*, 2008, 8(3): 247-253. DOI: 10.1016/j.mito.2008.04.002.
- [14] Flaquer A, Rospleszcz S, Reischl E, *et al.* Mitochondrial GWA analysis of lipid profile identifies genetic variants to be associated with HDL cholesterol and triglyceride levels[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126294. DOI: 10.1371/journal.pone.0126294.
- [15] 秦敏, 赖伟华, 李汉平, 等. mtDNA 变异对中国 CAD 患者血脂水平的影响[J]. *实用药物与临床*, 2020, 23(5): 396-403. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202005003.
- [16] Vecoli C, Borghini A, Pulignani S, *et al.* Prognostic value of mitochondrial DNA4977 deletion and mitochondrial DNA copy number in patients with stable coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276: 91-97. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.015.
- [17] Wang XB, Cui NH, Liu X, *et al.* Joint effects of mitochondrial DNA4977 deletion and serum folate deficiency on coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(12): 3771-3778. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.04.006.
- [18] Sabatino L, Botto N, Borghini A, *et al.* Development of a new multiplex quantitative realtime PCR assay for the detection of the mtDNA4977 deletion in coronary artery disease patients: a link with telomere shortening[J]. *Mol Mutagen*, 2013, 54(5): 299-307. DOI: 10.1002/em.21783.
- [19] Tian F, Li J, Liu XW, *et al.* Age-dependent accumulation of mitochondrial DNA deletions in the aortic root of atherosclerosis-prone apolipoprotein E-knockout mice[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2016, 63: 72-77. DOI: 10.1016/j.archger.2015.11.004.
- [20] Sundquist K, Sundquist J, Palmer K, *et al.* Role of mitochondrial DNA copy number in incident cardiovascular diseases and the association between cardiovascular disease and type 2 diabetes; a follow-up study on middle-aged women[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 341: 58-62. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.11.020.
- [21] Yu EPK, Reinhold J, Yu H, *et al.* Mitochondrial respiration is reduced in atherosclerosis, promoting necrotic core formation and reducing relative fibrous cap thickness[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(12): 2322-2332. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310042.
- [22] Yu EPK, Reinhold J, Yu H, *et al.* Mitochondrial respiration is reduced in atherosclerosis, promoting necrotic core formation and reducing relative fibrous cap thickness[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(12): 2322-2332. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.310042.
- [23] Wei R, Ni Y, Bazeley P, *et al.* Mitochondrial DNA content is linked to cardiovascular disease patient phenotypes[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(4): e018776. DOI: 10.1161/JAHA.120.018776.