文章编号：1001-6325(2026)08-1109-08

研究论文

CITED2 改善低氧/复氧诱导的人脐静脉内皮细胞线粒体功能

孙理华[1]，时司晏[1]，王维浩[1]，杨 丽[1]，张培东[2*]

1. 中山市博爱医院 心血管内科，广东 中山 528400；2. 南方医科大学珠江医院（第二临床医学院），广东 广州 510260

摘要：目的 探究富含谷氨酸/天冬氨酸羧基末端结构域的 CBP/p300 相互作用反式激活因子 2(CITED2)在冠状动脉慢血流(CSF)患者中的表达及其对内皮细胞低氧/复氧(H/R)损伤的调控机制。**方法** 收集 CSF 患者及健康对照人群外周血样本，用 ELISA 检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和活性氧(ROS)水平，RT-qPCR 和 Western blot 分析外周血单个核细胞(PBMCs)中 CITED2、HIF-1α、DRP1、SIRT1 和 MFN2 的表达。体外培养人脐静脉内皮细胞(HUVECs)，构建 H/R 模型，并通过转染 siRNA 与过表达质粒调控 CITED2 表达。实验分为对照(control)组、H/R 组、H/R+OE-NC 组、H/R+OE-CITED2 组、H/R+siNC 组和 H/R+siCITED2 组。用二氢乙锭(DHE)和 JC-1 染色检测细胞内 ROS 水平及线粒体膜电位变化，RT-qPCR 和 Western blot 检测相关基因及蛋白表达。**结果** 与对照组相比，CSF 患者血清中 TNF-α、IL-6 和 ROS 水平显著升高，PBMCs 中 HIF-1α 和 DRP1 表达上调，CITED2、SIRT1 和 MFN2 表达下调($P<0.05$)。在 HUVECs 中，H/R 处理后 HIF-1α、DRP1 表达显著升高，CITED2、SIRT1 和 MFN2 表达降低；过表达 CITED2 可显著抑制 HIF-1α、DRP1 表达，上调 SIRT1 和 MFN2，减少 ROS 生成并恢复线粒体膜电位；敲降 CITED2 则加剧上述损伤效应。**结论** CITED2 可通过调控 HIF-1α、DRP1、SIRT1 和 MFN2 的表达，减少 ROS 生成、恢复线粒体膜电位，从而改善 CSF 相关的内皮细胞损伤。

关键词： 冠状动脉慢血流；CITED2；低氧/复氧损伤；线粒体功能

中图分类号：R542.2 **文献标志码：**A

DOI：10.16352/j.issn.1001-6325.2026.08.1109

CITED2 improves mitochondrial function in hypoxia/reoxygenation-induced human umbilical vein endothelial cells

SUN Lihua[1], SHI Siyan[1], WANG Weihao[1], YANG Li[1], ZHANG Peidong[2*]

1. Department of Cardiology, Bo'ai Hospital of Zhongshan, Zhongshan 528400; 2. Zhujiang Hospital of Southern Medical University (the Second Clinical Medical College), Guangzhou 510260, China

Abstract: Objective To explore the role of CBP/p300-interacting transactivator 2 with Glu/Asp rich carboxy-terminal domain 2(CITED2) in patients with coronary slow blood flow (CSF) and its regulatory mechanism on endothelial cell hypoxia-reoxygenation (H/R) injury. **Methods** Peripheral blood samples were collected from CSF patients and healthy controls. Serum TNF-α, IL-6 and ROS levels were detected by ELISA, and the expressions of CITED2, hypoxia-inducible factor-1 α(HIF-1α), Dynamin-related protein 1(DRP1), Sirtuin 1(SIRT1) and Mitofusin 2(MFN2) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were analyzed by RT-qPCR and Western blot. Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were cultured *in vitro* to construct an H/R model, and the

收稿日期：2025-06-11 **修回日期：**2025-09-24

金项目：中山市社会公益科技研究项目(2023B1059)

* **通信作者(corresponding author)：**zhangpeidong1103@126.com

expression of CITED2 was regulated by transfection of siRNA and overexpression plasmid. The experiment was divided into control group, H/R group, H/R + OE-NC group, H/R + OE-CITED2 group, H/R + siNC group and H/R + siCITED2 group. The intracellular ROS level and mitochondrial membrane potential were detected by DHE and JC-1 staining, and the expression of related genes and proteins was detected by RT-qPCR and Western blot. **Results** Compared with the control group, the levels of TNF-α, IL-6 and ROS in CSF patients were significantly increased ($P<0.05$), the expressions of HIF-1α and DRP1 in PBMCs were upregulated, and the expressions of CITED2, SIRT1 and MFN2 were down-regulated($P<0.05$). In HUVECs, the expression of HIF-1α and DRP1 increased significantly after H/R treatment, while the expression of CITED2, SIRT1 and MFN2 decreased. Overexpression of CITED2 significantly inhibited the expression of HIF-1α and DRP1, upregulate SIRT1 and MFN2, reduce ROS production and restore mitochondrial membrane potential. Knockdown of CITED2 aggravated the above damage effect. **Conclusions** CITED2 can reduce ROS production and restore mitochondrial membrane potential by regulating the expressions of HIF-1α, DRP1, SIRT1 and MFN2, thus improving the endothelial cell injury associated with CSF.

Key words: coronary slow flow; CITED2; hypoxia-reoxygenation injury; mitochondrial function

冠状动脉慢血流(coronary slow flow, CSF)作为一种以冠状动脉造影无显著狭窄但血流灌注延迟为特征的临床综合征,其病理机制与内皮细胞功能障碍、炎性反应及氧化应激相关[1]。患者常表现为反复发作的心肌缺血症状,如胸痛、胸闷等,目前传统治疗手段效果有限,其核心发病机制仍未完全阐明[2]。近年来研究表明,线粒体功能紊乱和低氧诱导因子通路异常在心血管疾病的内皮损伤中起关键作用[3],而转录共激活因子富含谷氨酸/天冬氨酸羧基末端结构域的 CBP/p300 相互作用反式激活子 2(CBP/p300-interacting transactivator with Glu/Asp-rich carboxy-terminal domain 2,CITED2)作为调控细胞应激反应的重要分子,在 CSF 中的潜在作用尚未明确。

线粒体动力学失衡可导致线粒体功能障碍,释放氧化应激产物并诱发细胞凋亡,这一过程与 HIF-1 的激活及 SIRT1/MFN2 等线粒体保护因子的表达下调密切相关[4]。CITED2 作为 CBP/p300 相互作用蛋白,已被证实参与肿瘤、神经系统疾病的应激响应,但在心血管内皮细胞中的功能研究仍处于探索阶[5]。在低氧/复氧(hypoxia-reoxygenation,H/R)损伤模型中,CITED2 是否通过调控 HIF-1α/SIRT1 通路及线粒体动力学蛋白来影响内皮细胞损伤,尚未见系统性报道。鉴于 CSF 患者的临床治疗需求及 CITED2 在应激调控中的潜在价值,本研究拟通过分析 CSF 患者血清炎性因子、外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells,PBMCs)基因表达,结合 HUVECs H/R 模型中 CITED2 的过表达与敲降实验,探讨 CITED2 在氧化应激、线粒体功能损伤中的作用及分子机制,为 CSF 的靶向治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 临床样本收集:收集 2023 年 12 月至 2025 年 1 月期间在中山市博爱医院就诊的 20 例 CSF 患者及 20 名健康对照人群的外周血样本。纳入标准:CSF 患者需经冠状动脉造影确诊、有典型心肌缺血症状、近 3 个月未接受重大心血管治疗、无急性感染及外伤史;健康对照需年龄性别匹配、无心血管等慢性疾病、无烟酒不良嗜好、无影响指标的其他疾病。排除标准:合并关节疾病、恶性肿瘤、严重全身性疾病、骨骼代谢疾病或感染炎性状态、使用免疫抑制剂或参与其他临床试验者。本研究经中山市博爱医院伦理审查通过,所有参与者均签署了知情同意书。

1.1.2 细胞与试剂:人脐静脉内皮细胞系(human umbilical vein endothelial cells,HUVECs)(武汉普诺赛生命科技有限公司);ELISA 试剂盒(南京建成生物工程研究所);TRIzol 试剂、反转录试剂盒(Invitrogen 公司);引物合成序列(上海生工生物科技有限公司);抗 CITED2、HIF-1α、SIRT1、MFN2、DRP1、β-actin 蛋白的一抗与二抗(武汉三鹰生物技术有限公司);Lipofectamine 3000(ThermoFisher Scientific 公司)。

1.2　方法

1.2.1　ELISA 检测血清中炎性因子：收集外周血血清样本，使用 ELISA 试剂盒，在 96 孔板中依次加入标准品、待测样品、检测抗体等试剂，37 ℃孵育 2 h。弃去孔内液体，用洗涤缓冲液洗涤 3 次，每次 5 min。加入生物素标记的检测抗体，37 ℃孵育 2 h，再次洗涤。再加入亲和素-辣根过氧化物酶工作液，37 ℃避光孵育 60 min，洗涤后加入显色底物 3，3′，5，5′-四甲基联苯胺（3，3′，5，5′-tetramethylbenzidine，TMB），37 ℃避光反应 30 min。加入终止液终止反应，在酶标仪上于 450 nm 波长处测定吸光度值，根据标准曲线计算血清中 TNF-α、IL-6 和活性氧（reactive oxygen species，ROS）的浓度。

1.2.2　细胞的培养与处理：HUVECs 培养于含 10% 胎牛血清、1%青霉素/链霉素的 DMEM 高糖培养基中，置于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中。细胞贴壁增殖，汇合度达 80%～90%时，用 0.25%胰蛋白酶-EDTA 消化传代。采用 Lipofectamine 3000 转染 siCITED2、siNC、OE-CITED2 和 OE-NC，转染 72 h 后，将细胞置于含 1%氧气的低氧培养箱中处理 6 h，再正常培养 6 h建立低氧/复氧（H/R）模型[6]。正常培养细胞作为对照，实验分组包括对照组（control），低氧/复氧组（H/R，1% O_2 6 h 后复氧），低氧/复氧+过表达阴性对照组（H/R＋OE NC），低氧/复氧＋过表达 CITED2 组（H/R+OE CITED2），低氧/复氧+ siRNA 阴性对照组（H/R+ siNC）和低氧/复氧+ siCITED2 组（H/R+siCITED2）。

1.2.3　RT-qPCR 检测不同处理组中细胞的 mRNA 表达水平：采用 TRIzol 试剂提取不同处理组细胞的总 RNA，使用反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA。以 cDNA 为模板进行实时荧光定量 PCR 反应。反应体系为 20 μL，包含 10 μL SYBR Green PCR Master Mix、0.5 μL 上游引物（10 μmol/L）、0.5 μL下游引物（10 μmol/L）、1 μL cDNA 模板和 8 μL ddH_2O。反应条件为：95℃预变性 30 s；95 ℃变性 5 s，60 ℃退火 30 s，共 40 个循环。合成 PCR 引物（序列见表 1），以 β-actin 作为内参基因，采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法计算目的基因（CITED2、HIF-1α、SIRT1、MFN2、DRP1）的相对表达量。

1.2.4　Western blot 检测不同处理组中蛋白质表达水平：使用 RIPA 裂解液提取细胞和样本中的总蛋白质，通过 BCA 蛋白质定量试剂盒（Biosharp）测定蛋白浓度。每组取 20 μg 蛋白样品，加入 5×SDS 加载缓冲液，95 ℃煮沸 10 min 后进行 SDS-PAGE 电泳，并将蛋白转移至 Millipore PVDF 膜，置于 5%脱脂牛奶中室温封闭 1 h。将膜与一抗（按 CITED2、HIF-1α、SIRT1、MFN2、DRP1、β-actin，1∶1 000）4 ℃孵育过夜。用 TBST 缓冲液洗涤膜 3 次，每次 10 min，然后与二抗（1∶5 000）室温孵育 1 h。再次用 TBST 缓冲液洗涤膜后，采用化学发光试剂显影，通过 ImageJ 软件分析条带吸光度值，以 β-actin 为内参，计算目的蛋白相对表达量。

表 1　引物序列

Table 1　Primer sequences

gene	primer sequence（5′-3′）
CITED2	F：CAACAGGATGAGGAGGGCTG
	R：CATTAGGGCGTTGAAGGCGT
HIF-1α	F：AGAGGTTGAGGGACGGAGAT
	R：TCCGACATTGGGAGCTCATT
SIRT1	F：TCCTACTGGCCTGAGGTTGA
	R：TTATCTGGCTGCTGCGGAAA
MFN2	F：AGGTGAAGCGCAATGTCC
	R：GCAGTGACAAAGTGCTTAAGTGG
DRP1	F：CACCCCTGGATCACGTCAAA
	R：TCAGGTGCTTGGTCTTCAGC
β-actin	F：CATGTACGTTGCTATCCAGGC
	R：CTCCTTAATGTCACGCACGAT

1.2.5　二氢乙啶（dihydroethidium，DHE）染色检测细胞内 ROS 生成：取对数增殖期的 HUVECs，以 1×10^5/well 接种于 6 孔板中，待细胞汇合度达到 80%时，进行 H/R 处理并弃去培养基，用 PBS 洗涤细胞 3 次，将 DHE 探针（10 μmol/L）加入各细胞组，37 ℃避光孵育 30 min。用 PBS 洗涤细胞 3 次，使用荧光显微镜观察并采集红色荧光图像，红色荧光强度代表细胞内 ROS 生成水平。

1.2.6　JC-1 法检测细胞线粒体膜电位变化：分别对不同组别的细胞模型加入 JC-1 染色工作液（JC-1 储存液用 JC-1 染色缓冲液稀释 100 倍配制），37 ℃避光孵育 20 min。孵育结束后，用 JC-1 染色缓冲液洗涤细胞 3 次。使用荧光显微镜分别采集绿色荧光（JC-1 单体）和红色荧光（JC-1 聚合体）图像，通过红绿荧光比例变化反映细胞线粒体膜电位变化情况。

1.3 统计学分析

采用 GraphPad Prism8.0 和 SPSS22.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较采用 Tukey 检验。

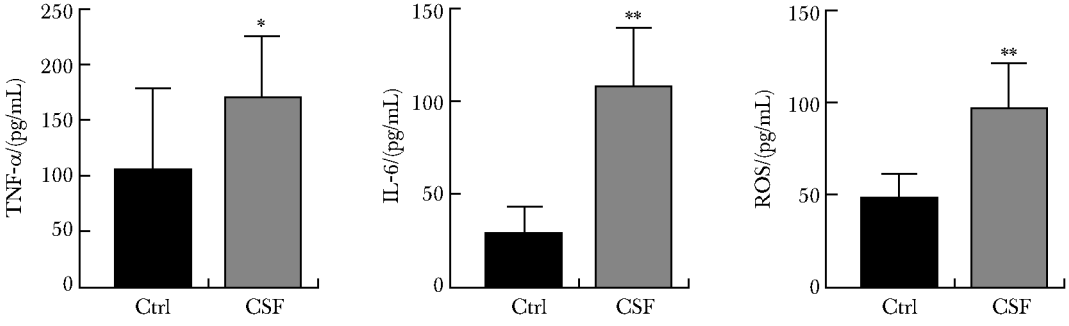
2 结果

2.1 对照与 CSF 组血清炎性因子水平对比

与对照组相比,CSF 组中 TNF-α、IL-6、ROS 水平显著升高(图 1)($P<0.05$)。

2.2 CSF 患者中 SIRT1/HIF-1α 通路及线粒体功能相关蛋白的表达

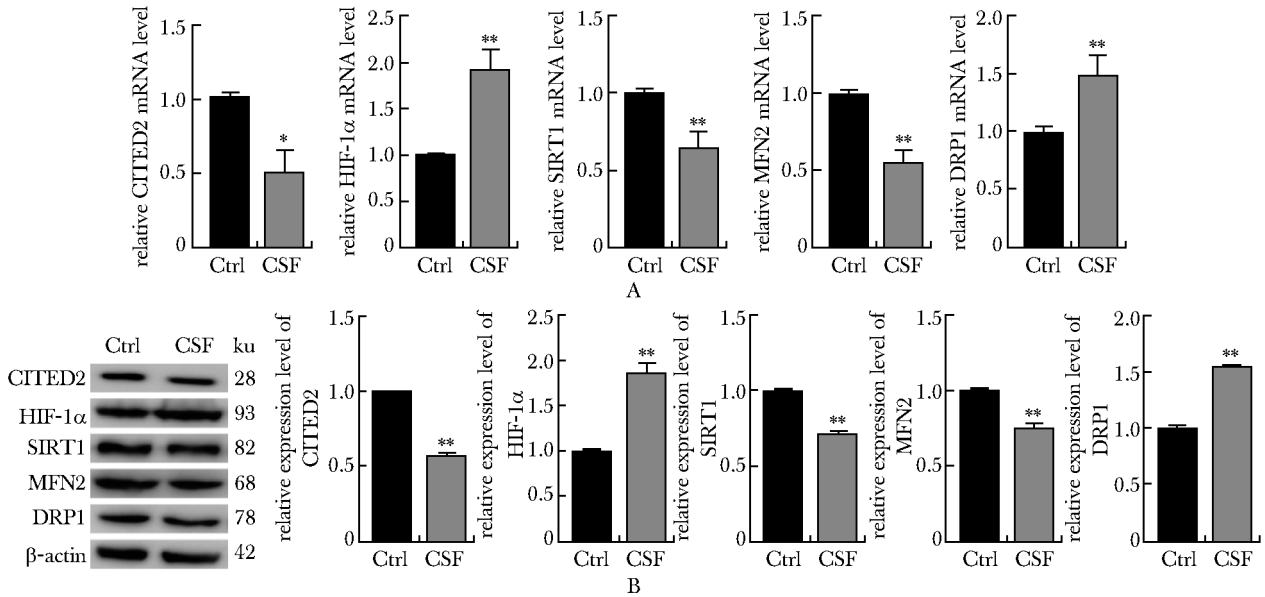
RT-qPCR 检测结果显示,与对照组相比,CSF 组中 HIF-1α 与 DRP1 的表达显著升高,CITED2、SIRT1 与 MFN2 的表达显著降低($P<0.05$)(图 2A)。Western blot 检测结果与 RT-qPCR 类似,也表现为 CSF 组中 HIF-1α 与 DRP1 的蛋白表达较 Control 组显著升高,CITED2、SIRT1 与 MFN2 的蛋白表达较对照组显著降低($P<0.01$)(图 2B)。



*$P<0.05$, **$P<0.01$ compared with control.

图 1 ELISA 检测 Ctrl 组与 CSF 组血清中 TNF-α、IL-6 与 ROS 的水平

Fig 1 Serum levels of TNF-α, IL-6 and ROS in Ctrl group and CSF group detected by ELISA($\bar{x}\pm s$, $n=20$)



A. RT-qPCR detection of the expression levels of CITED2, HIF-1α, SIRT1, MFN2 and DRP1; B. Western blot detection of protein expression of CITED2, HIF-1α, SIRT1, MFN2 and DRP1; *$P<0.05$, **$P<0.01$ compared with control.

图 2 不同组中 CITED2、HIF-1α、SIRT1、MFN2、DRP1 的 mRNA 及蛋白表达

Fig 2 mRNA and protein expression levels of CITED2, HIF-1α, SIRT1, MFN2 and DRP1 in different groups($\bar{x}\pm s$, $n=20$)

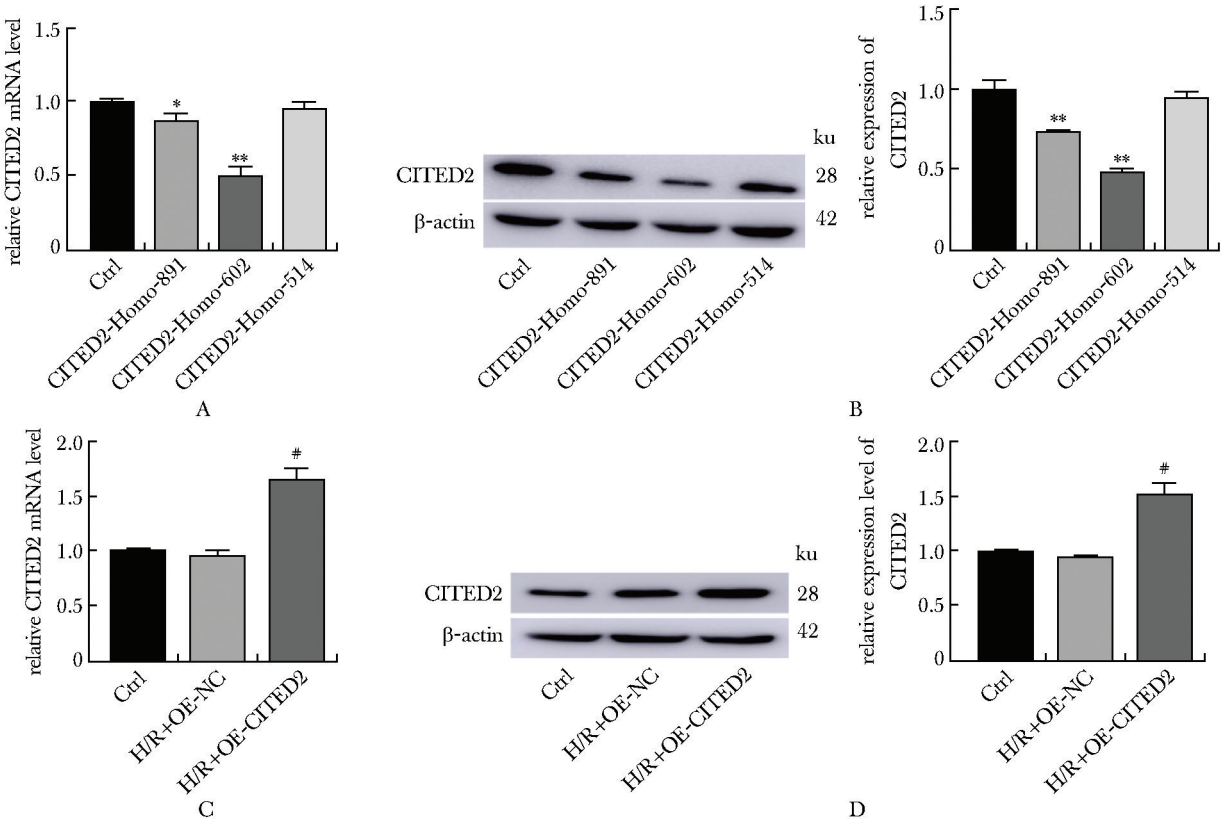
2.3　HUVECs 中 CITED2 的敲降与过表达

敲降处理后，与对照组相比，CITED2-Homo-891 和 CITED2-Homo-602 组的 CITED2 mRNA 相对表达量显著降低(图 3A)。进一步进行蛋白表达水平检测显示，CITED2-Homo-891 和 CITED2-Homo-602 组的 CITED2 蛋白相对表达量显著低于对照组(图 3B)。其中，CITED2-Homo-602 的敲降效果最明显。过表达处理后，与 H/R+OE NC 组相比，H/R+OE CITED2 组的 CITED2 mRNA 相对表达量显著升高(图 3C)。进一步进行蛋白表达水平检测显示，H/R+OE CITED2 组的 CITED2 蛋白相对表达量显著高于 H/R+OE NC 组(图 3D)。

2.4　CITED2 在 HUVECs 低氧/复氧模型中对 SIRT1/HIF-1α 通路的影响

RT-qPCR 检测结果显示，与对照组相比，H/R 与 H/R+OE NC 组中 CITED2、SIRT1 和 MFN2 的表达水平显著降低，HIF-1α 与 DRP1 表达水平升高。与 H/R+OE NC 组相比，H/R+OE CITED2 组中 CITED2、SIRT1 和 MFN2 的表达水平显著升高，HIF-1α 与 DRP1 表达水平降低。与 H/R+siNC 组相比，H/R+siCITED2 组中 CITED2、SIRT1 和 MFN2 表达水平显著降低，HIF-1α 与 DRP1 表达水平升高(图 4A)。

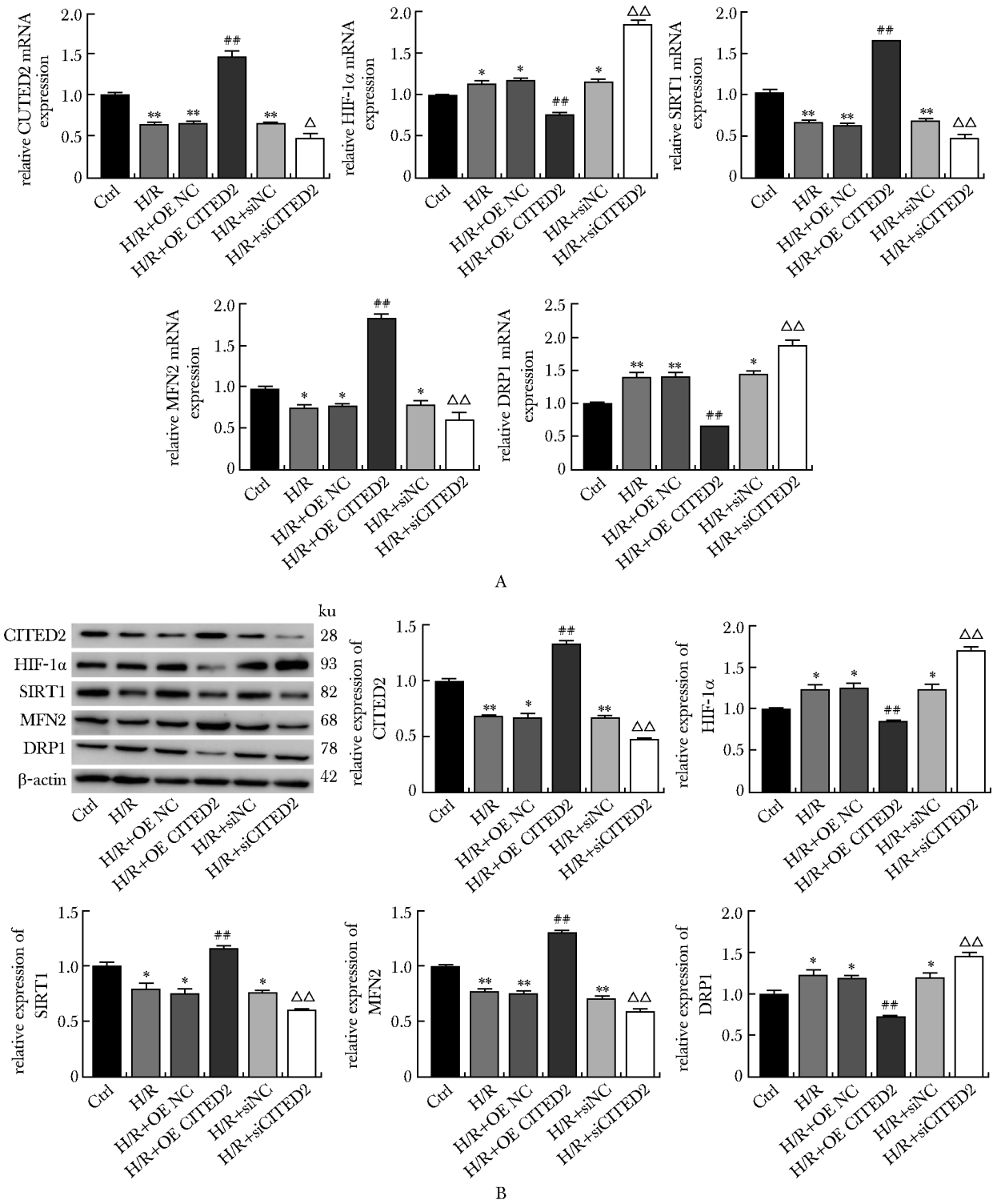
Western blot 检测结果显示，与对照组相比，H/R 与 H/R+OE NC 组中 CITED2、SIRT1 和 MFN2 的蛋白水平显著降低，HIF-1α 与 DRP1 蛋白水平升高。与 H/R+OE NC 组相比，H/R+OE CITED2 组中 CITED2、SIRT1 和 MFN2 的蛋白水平显著升高，HIF-1α 与 DRP1 蛋白水平降低。与 H/R+siNC 组相比，H/R+siCITED2 组中 CITED2、SIRT1 和 MFN2 蛋白水平显著降低，HIF-1α 与 DRP1 蛋白水平升高(图 4B)。



A. relative expression of CITED2 mRNA in HUVECs after knock-down treatment; B. relative expression of CITED2 protein in HUVECs after knock-down treatment; C. relative expression of CITED2 mRNA in HUVECs after over-expression treatment; D. relative expression of CITED2 protein in HUVECs after over-expression treatment; $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$ compared with control; $^{\#}P<0.01$ compared with H/R+OE-NC group.

图 3　敲降和过表达 CITED2 对 HUVECs 中 CITED2 mRNA 及蛋白表达水平

Fig 3　Effects of knock-down and over-expression of CITED2 on mRNA and protein expression of CITED2 in HUVECs($\bar{x}\pm s$, $n=3$)



A. RT-qPCR detection of the expression of CITED2, HIF-1α, SIRT1, MFN2 and DRP1 after over-expression or knock-down of CITED2; B. Western blot detection of the protein expressions of CITED2, HIF-1α, SIRT1, MFN2 and DRP1 after over-expression or knock-down of CITED2; $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$ compared with control group; $^{\#}P<0.01$ compared with H/R+OE NC group; $^{\triangle}P<0.01$, $^{\triangle\triangle}P<0.001$ compared with H/R+siNC group.

图 4 HUVECs 缺氧/复氧模型中过表达和敲降 CITED2 对相关基因与蛋白表达

Fig 4 Effects of over-expression and knock-down of CITED2 on the expression of related genes and proteins in HUVECs hypoxia-reoxygenation model ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

2.5　CITED2 对细胞氧化应激与线粒体功能的影响

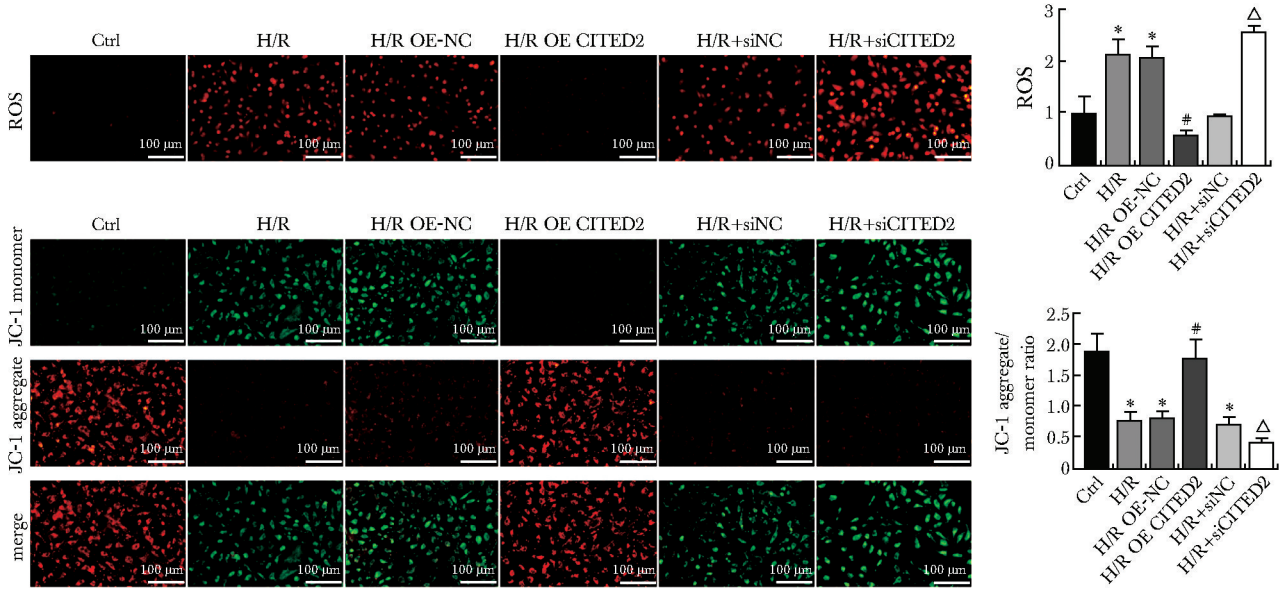
DHE 检测结果显示，与对照组相比，H/R 组、H/R+OE NC 组显示较强的红色荧光信号，提示 ROS 水平升高。与 H/R+OE NC 组相比，H/R+OE CITED2 组 ROS 荧光信号明显减弱。与 H/R+siNC 组相比，H/R+siCITED2 组红色荧光信号显著增强（$P<0.01$）（图 5A）。

JC-1 检测结果显示，对照组 JC-1 复合体呈现较强红色荧光，JC-1 单体绿色荧光较弱，提示线粒体膜电位正常。H/R 组、H/R+OE NC 组中 JC-1 单体绿色荧光增强，JC-1 复合体红色荧光减弱，提示 H/R 导致线粒体膜电位降低。与 H/R+OE NC 组相比，H/R+OE CITED2 组中 JC-1 单体绿色荧光减弱，JC-1 复合体红色荧光进一步增强。与 H/R+siNC 组相比，H/R+siCITED2 组中 JC-1 单体绿色荧光增强，JC-1 复合体红色荧光减弱（$P<0.01$）（图 5B）。

3　讨论

已有研究表明，缺血再灌注损伤小鼠模型中，TNF-α、IL-17 等促炎因子的升高可加剧内皮细胞功能损伤，而线粒体功能障碍和代谢紊乱可调节缺血再灌注后心脏损伤[7]。本研究通过收集 CSF 患者的外周血样本进行分析，发现 CSF 患者血清中 IL-6 和 ROS 水平显著高于 Ctrl 组，TNF-α 呈升高趋势，提示 CSF 患者体内可能存在炎性反应-氧化应激失衡状态。

进一步对 CSF 患者的基因和蛋白表达水平进行检测发现，HIF-1α 和 DRP1 表达升高，而 CITED2、SIRT1 与 MFN2 表达下调。CITED2 作为一种转录共激活因子，低表达可抑制血管内皮生长因子转录，减少血管异常生成，并与转录因子 HIF-1α 相互作用，降低 IL-6、TNF-α 等炎性因子表达。CITED2 的敲降或对慢性缺氧的适应性响应，将打破血管稳态并加剧内皮功能障碍[8]。而 HIF-1α 转录及氧化应激导致的蛋白修饰异常，可能共同驱动 SIRT1 下调，使细胞抗氧化能力和线粒体维持稳态能力下降。此外，MFN2 的缺失不仅会引发线粒体网络萎缩，还会破坏内质网-线粒体 Ca^{2+} 信号通讯，进一步诱发线粒体钙超载和功能障碍[9]。



A. DHE method was used to detect intracellular ROS level; B. JC-1 staining was used to detect the changes of mitochondrial membrane potential; $^{*}P<0.01$ compared with control group; over-expression group: $^{\#}P<0.01$ compared with H/R+OE NC group; In knock-down group: $^{\triangle}P<0.01$ compared with H/R+siNC group.

图 5　HUVECs 低氧/复氧模型中过表达和敲降 CITED2 后 ROS 水平及线粒体膜电位的检测

Fig 5　Detection of ROS level and mitochondrial membrane potential after over-expressing and knocking down CITED2 in HUVECs hypoxia/reoxygenation model ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

敲降和过表达 CITED2 后不同基因的变化情况进一步证实了 CITED2 的作用,提示 CITED2 作为上游调控因子,可能抑制了 HIF-1α 的转录激活及 DRP1 介导的线粒体分裂,同时促进 SIRT1/MFN2 依赖的抗氧化与线粒体融合功能[10]。SIRT1 与 HIF-1α 的相互调控构成细胞应对低氧应激的关键节点[11]。本研究中,CITED2 过表达显著上调 SIRT1 并抑制 HIF-1α,形成“抗氧化-抗凋亡”信号级联。在分子层面,SIRT1 可通过两种途径抑制 HIF-1α 活性:一是直接去乙酰化 HIF-1α 的位点,降低其与共激活因子 p300 的结合能力[12];二是激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α(PGC-1α),促进线粒体生物发生并增强抗氧化防御[13]。其中,HIF-1α 的稳定还依赖于脯氨酰羟化酶(PHD)的氧依赖性降解,而氧化应激产生的 ROS 可通过抑制 PHD 活性延长 HIF-1α 半衰期[14]。

综上所述,CITED2 在 CSF 及 H/R 诱导的内皮细胞损伤中起关键的调控作用,CITED2 可能参与炎性-氧化应激-线粒体功能障碍的病理过程。但本研究仅在细胞和临床样本层面初步探讨了 CITED2 的作用,尚缺乏 CITED2 与关键蛋白直接互相作用的证据。后续将进一步研究 CITED2 的分子调控网络,通过动物实验验证其治疗潜力,为 CSF 的防治提供新的理论依据与干预靶点。

参考文献:

[1] Martin M, Flores R, Ortiz DEZJF, *et al*. New perspectives in slow coronary flow: a review and update [J]. Panminerva Med, 2025,367:72-86. doi: 10.23736/S0031-0808.25.05311-X.

[2] Zhu Q, Wang S, Huang X, *et al*. Understanding the pathogenesis of coronary slow flow: recent advances[J]. Trends Cardiovasc Med, 2024, 34: 137-144.

[3] Shaito A, Aramouni K, Assaf R, *et al*. Oxidative stress-induced endothelial dysfunction in cardiovascular diseases [J]. Front Biosci-Landmrk, 2022, 27: 105. doi: 10.31083/j.fbl2703105.

[4] Mialet-Perez J, Belaidi E. Interplay between hypoxia inducible factor-1 and mitochondria in cardiac diseases[J]. Free Radic Biol Med, 2024, 221: 13-22.

[5] Chen Z, Chen HX, Hou HT, *et al*. Identification and functional verification of cited2 gene promoter region in patients with patent ductus arteriosus[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24:16204. doi: 10.3390/ijms242216204.

[6] Deng Q, Gao Y, Wang Y, *et al*. LSD1 inhibition by tranylcypromine hydrochloride reduces alkali burn-induced corneal neovascularization and ferroptosis by suppressing HIF-1alpha pathway[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1411513. doi: 10.3389/fphar.2024.1411513.

[7] Ahmad F, Marzook H, Gupta A, *et al*. GSK-3alpha aggravates inflammation, metabolic derangement, and cardiac injury post-ischemia/reperfusion[J]. J Mol Med (Berl), 2023, 101: 1379-1396.

[8] Lu M, Liu Y, Xian Z, *et al*. VEGF to CITED2 ratio predicts the collateral circulation of acute ischemic stroke [J]. Front Neurol, 2022, 13: 1000992. doi: 10.3389/fneur.2022.1000992.

[9] Mao H, Chen W, Chen L, *et al*. Potential role of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane proteins in diseases[J]. Biochem Pharmacol, 2022, 199: 115011. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115011.

[10] Qian L, Zhao J, Fan MT, *et al*. CITED2 attenuates ischemia reperfusion-induced pyroptosis and injury in cardiomyocyte[J]. Int Heart J, 2024, 65: 1087-1094.

[11] Joo HY, Jung JK, Kim MY, *et al*. NADH elevation during chronic hypoxia leads to VHL-mediated HIF-1alpha degradation via SIRT1 inhibition[J]. Cell Biosci, 2023, 13: 182. doi: 10.1186/s13578-023-01130-3.

[12] Wang Y, He X, Zhang H, *et al*. Germacrone ameliorates acute lung injury induced by intestinal ischemia-reperfusion by regulating macrophage M1 polarization and mitochondrial defects [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2024, 57: 261-273.

[13] Golinska MA, Stubbs M, Harris A L, *et al*. Survival pathways of hif-deficient tumour cells: tca inhibition, peroxisomal fatty acid oxidation activation and an ampk-pgc-1alpha hypoxia sensor[J]. Cells, 2022, 11:3595. doi: 10.3390/CELLS11223595.

[14] Negri AL. Role of prolyl hydroxylase/HIF-1 signaling in vascular calcification[J]. Clin Kidney J, 2023, 16: 205-209.