

• 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.09.009

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250813.0929.002\(2025-08-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250813.0929.002(2025-08-13))

PPAR δ 激动剂通过 PGC-1/NFRs 通路减轻小鼠 心肌缺血/再灌注损伤的研究^{*}

刘建龙,张明晓,田庆鑫
(温州医科大学附属第一医院麻醉科,浙江温州 325000)

[摘要] **目的** 探索过氧化物酶体增长因子活化受体 δ (PPAR δ)激动剂预处理对小鼠心肌缺血/再灌注损伤(MI/RI)的影响。**方法** 将小鼠分为对照组(假手术组)、模型组(缺血 30 min,再灌注 24 h)、实验 1 组(GW501516,3 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹)、实验 2 组(GW501516,10 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹)。检测各组小鼠左心室射血分数(LVEF)、左心室短轴缩短率(LVFS),血清肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌钙蛋白 I(cTnI)水平;检测心肌组织湿/干重比值,光镜观察心肌组织形态,原位末端标记法(TUNEL)检测心肌细胞凋亡率;Western blot 检测 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)及相关 X 蛋白(Bax)表达,PCR 检测过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 共活化剂-1(PGC-1)、核呼吸因子(NFR)-1、NFR-2 mRNA 表达。**结果** 与对照组比较,模型组湿/干重比值、心肌细胞凋亡率,CK-MB、LDH、cTnI 水平,Bax 蛋白表达升高;Bcl-2 蛋白表达、LVEF、LVFS,PGC-1、NFR-1、NFR-2 mRNA 表达降低($P<0.05$)。与模型组比较,实验 1、2 组湿/干重比值、心肌细胞凋亡率,CK-MB、LDH、cTnI 水平,Bax 蛋白表达降低;Bcl-2 蛋白表达、LVEF、LVFS,PGC-1、NFR-1、NFR-2 mRNA 表达明显升高($P<0.05$)。实验 1、2 组上述指标组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** PPAR δ 激动剂可能通过 PGC-1/NFRs 通路降低线粒体损伤,从而降低小鼠心肌细胞凋亡,改善 MI/RI。

[关键词] 过氧化物酶体增长因子活化受体 δ ;小鼠;过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 共活化剂-1;心肌缺血/再灌注损伤;凋亡

[中图法分类号] R339.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)09-2048-06

Study on PPAR δ agonists in reducing myocardial ischemia/reperfusion injury through PGC-1/NFRs pathway^{*}

LIU Jianlong,ZHANG Mingxiao,TIAN Qingxin

(Department of Anesthesiology,First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University,
Wenzhou,Zhejiang 325000,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of PPAR δ agonist pretreatment on mice myocardial ischemia-reperfusion injury (MI/RI). **Methods** The mice were divided into the control group (sham operation group),model group (ischemia for 30 min,reperfusion for 24 h),experiment group 1 (GW501516,3 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹) and experiment group 2 (GW501516,10 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹). LVEF,LVFS,serum CK-MB,LDH and cTnI levels in the mice of each group were measured;the wet-dry myocardial tissue weight ratio was detected,the myocardial histomorphology was observed by microscope,the myocardial cellular apoptosis rate was detected by in situ end labeling (TUNEL);Bax and Bcl-2 were detected by Western blot;the mRNA expressions of PGC-1,NFR-1 and NFR-2 were detected by PCR. **Results** Compared with the control group,the wet-dry weight ratio,myocardial cellular apoptosis rate,CK-MB,LDH,cTnI and Bax protein expressions in the model group were increased,and the Bcl-2 protein expression,LVEF,LVFS,PGC-1 mRNA,NFR-1 mRNA and NFR-2 mRNA were decreased ($P<0.05$). Compared with the model group,the wet-dry weight ratio,myocardial cellular apoptosis rate,CK-MB,LDH,cTnI levels and Bax protein expression in the experimental group 1 and 2 were decreased,while the levels of Bcl-2 protein expression,LVEF,LVFS,PGC-1 mRNA,NFR-1 mRNA and NFR-2 mRNA were significantly increased ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the above indicators between the experimental group 1 and 2 ($P>0.05$). **Conclusion** PPAR δ agonist reduces the mitochondrial damage possibly through PGC-1/NFRs signaling pathway,thereby reduces the

^{*} 基金项目:温州市科技计划项目(Y2023081)。

myocardial cellular apoptosis in mice and ameliorates MI/RI.

[Key words] PPAR δ ; mice; PGC-1; myocardial ischemia-reperfusion injury; apoptosis

在心脏外科手术中,心肌缺血/再灌注是必备环节^[1]。延迟再灌注可加重心肌结构与功能损伤,引发一系列不良后果,诸如心脏收缩功能障碍、心律失常和细胞死亡等,最终造成心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI)^[2-3]。随着心脏外科手术的迅速发展,体外循环中对于心肌保护的要求越来越高,体外循环下的心内直视手术引起心脏损伤的原因除了手术本身以外,MI/RI 也是重要原因。已有研究表明,MI/RI 是临床心肌梗死患者介入术后冠状动脉再通环节常会出现的一类生理、病理现象,容易导致心脏功能发生剧烈改变^[4]。因此,如何预防和治疗 MI/RI 显得尤为重要。有研究发现,过氧化物酶体增长因子活化受体 δ (peroxisome proliferator-activated receptor δ , PPAR δ) 通路调节多种炎症和代谢过程,涉及多种神经精神疾病,包括阿尔茨海默病、帕金森病、重度抑郁症、创伤后应激障碍,该通路通过抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 蛋白的活化,进而抑制促炎细胞因子的产生,从而减少神经炎症过程,达到神经保护作用^[5]。然而 PPAR δ 激动剂在保护心肌细胞中的功能还尚待挖掘与证实。有实验证实^[6-7],激活过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 共活化剂-1(peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1, PGC-1)/核呼吸因子(nuclear respiratory factor, NRFs) 通路有利于线粒体的生物合成,进一步导致心肌细胞凋亡受抑,进而改善心肌功能,为临床减轻心脏外科手术中 MI/RI 提供了治疗方向。本文对 PPAR δ 激动剂和 PGC-1/NFRs 通路之间的联系进行了研究,探讨其在减轻 MI/RI 方面的作用机制,为后期药物研究提供新的方向。

1 材料与方法

1.1 实验动物

28 只 C57BL/6N 健康小鼠,SPF 级,雄性,购自温州医科大学实验动物中心[许可证号为“SYXK(浙)2021-0017”]。本研究经医院实验动物伦理委员会批准(审批号:WYYY-AEC-2024-229)。

1.2 主要仪器及试剂

酶标仪(美国 Thermo Fisher 公司);ELISA 试剂盒(上海西塘生物科技有限公司);PCR 仪(日本 Bioer 公司);垂直电泳系统(美国 BIO-RAD 公司);蛋白核酸分析仪(美国 Thermo Fisher 公司);兔抗小鼠 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2 gene, Bcl-2)及相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)单抗(美国 CST 公司);PCR 引物(上海捷瑞生物工程有限公司);羊抗兔 IgG 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)抗体(美国 CST 公司);原位末端标记

法(TdT-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)试剂盒(杭州铂赛生物科技有限公司);GW501516(美国 MCE 公司)。

1.3 方法

1.3.1 建模与分组

将实验小鼠分为对照组(假手术组)、模型组(缺血 30 min,再灌注 24 h)、实验 1 组(GW501516, 3 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹)、实验 2 组(GW501516, 10 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹),每组 7 只。实验组 1、2 组小鼠于建模前 1 周开始给予 PPAR δ 激动剂(GW501516)灌胃,另外两组以相同途径进行生理盐水灌胃处理。先对动物称重,再麻醉(腹腔注射戊巴比妥钠,剂量 45 mg/kg),接着气管插管,采用呼吸机进行人工通气;定位左侧第 4、5 肋间,切一纵向术口,心脏处在术野内,再定位左心耳下缘 2 mm 区域,于此处穿针结扎(对照组只穿线,无须结扎),显示左心室前壁光泽度下降,呈苍白色;建立心肌缺血模型,0.5 h 后将结扎线去除,恢复血流,关闭胸腔,24 h 后采集血清与心肌组织备用。

1.3.2 超声心动图检测

血流恢复灌注 1 d 后,先对小鼠胸部行脱毛备皮处理,再实施心脏超声检测。对小鼠采取氧气与七氟醚混合吸入麻醉处理,移至恒温检测台,温度 40 $^{\circ}$ C,胶布固定四肢。将电溶胶涂抹于胸前与超声探头上,实施超声测定,观察指标为左心室短轴缩短率(left ventricular fractional shortening, LVFS)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

1.3.3 心肌组织湿/干重比值测定

提取部分心肌组织,并即刻对其湿重进行称定,再移至 55 $^{\circ}$ C 恒温干燥箱内行干燥处理,称定干重,通过湿/干重比值了解心肌水肿程度。

1.3.4 HE 染色观察心肌形态

通过 10%多聚甲醛(polyoxymethylene, POM)对心肌组织行 24 h 固定处理;常规脱水,透明,制石蜡切片,再切片,经 HE 染色,光镜观察心肌组织形态变化。

1.3.5 血清肌酸激酶同工酶 MB(creatine kinase isoenzymes MB, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)检测

对小鼠血清行 37 $^{\circ}$ C 5 min 水浴处理,4 $^{\circ}$ C 3 000 r/min 离心处理,提取上清液,参考试剂盒说明书方法检测 CK-MB、LDH、cTnI 水平。

1.3.6 缺血区心肌组织细胞凋亡检测

采用 PBS 溶液冲洗心肌组织,石蜡包埋后切成 4 μ m 的切片。采用 TUNEL 试剂盒检测心肌切片组织

的凋亡细胞数,对于每张切片皆随机定位 5 个视野,统计凋亡细胞占比,再获取均值。在荧光显微镜下进行染色,细胞核呈蓝色荧光,阳性细胞呈绿色荧光。

1.3.7 Western blot 检测相关凋亡蛋白表达

采集左心室心肌组织并行匀浆操作,再进行总蛋白的提取,BCA 法对其浓度展开检测。各组取 10 μ L 蛋白上样后,进行十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,电泳结束后将蛋白转移至聚偏二氟乙烯膜上,在 TBST(内含 50 g/L 脱脂奶粉)中过夜封闭,温度 4 $^{\circ}$ C,滴加稀释比为 1:200 的 Bcl-2 及 Bax(一抗),洗涤,再滴加羊抗兔 IgG HRP 抗体(二抗),待孵育结束,通过 ECL 试剂盒显色,采集图像并加以分析。

1.3.8 PCR 检测相关 mRNA 表达

采集部分左心室心肌组织,随即行匀浆处理,提取总 RNA(Trizol 法),再对其纯度与浓度展开检测(紫外分光光度法),将 RNA 逆转录成 cDNA,加入引物,启动扩增程序,94 $^{\circ}$ C 3 min 预变性,94 $^{\circ}$ C 15 s、60 $^{\circ}$ C 15 s、72 $^{\circ}$ C 20 s,循环 45 次;72 $^{\circ}$ C 10 min,经 PCR IQ5TM 完成信号的采集,并对循环阈值求解,最后采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法进行分析。 β -actin 上游引物 5'-CCCATCTATGAGGGTTACGC-3',下游引物 5'-TTTAATGTCTACGCACGATTTC-3';PGC-1 上游引物 5'-AGGCGGTGCTCGCTTGTG-3',下游引物 5'-GGGATAGATAAAACAGGATGGGA-3';NFR-1 上游引物 5'-AATGTCCGCAGTGATGTCC-3',下游引物 5'-GCCTGAGTTTGTGTTTGCTC-3';NFR-2 上

游引物 5'-AGTGCACAGAAGAAAGCA-3',下游引物 5'-AACCACCCAATGCAGGAC-3'。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),两两比较方差齐性时采用 LSD-*t* 法,方差不齐性时采用 Dunnet'*t* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠心功能指标比较

与对照组比较,模型组 LVEF、LVFS 降低($P<0.05$);与模型组比较,实验 1、2 组 LVEF、LVFS 升高($P<0.05$),实验 1、2 组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 各组小鼠心肌组织湿/干重比值比较

与对照组比较,模型组湿/干重比值明显升高($P<0.05$);与模型组比较,实验 1、2 组湿/干重比值明显降低($P<0.05$),实验 1、2 组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

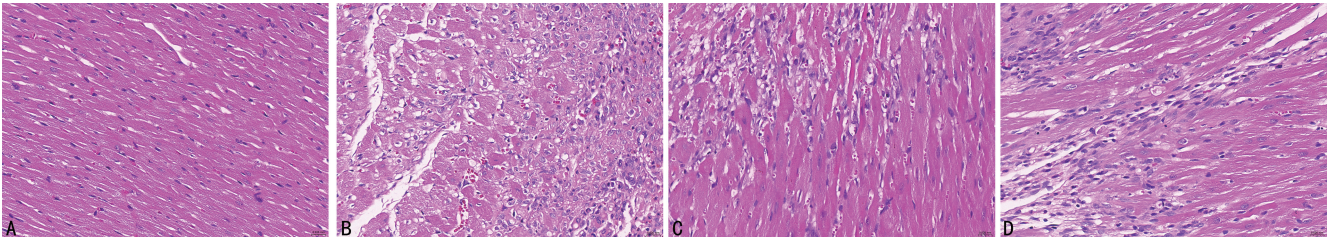
2.3 各组小鼠心肌形态变化

对照组心肌有序分布,间质结构正常,在血管附近无明显炎症细胞;模型组心肌无序分布,界限模糊,有红细胞于间质处弥散分布,且有一定数量炎症细胞;实验 1、2 组心肌无序分布,界限稍显模糊,极小部分红细胞处在间质处,同时有少量炎症细胞,但两组对比基本接近,见图 1。

表 1 各组小鼠湿/干重比值、LVEF、LVFS、凋亡率比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	湿/干重比值	LVEF(%)	LVFS(%)	凋亡率(%)
对照组	7	3.88 $\pm$ 0.21	71.73 $\pm$ 5.22	60.82 $\pm$ 1.74	6.84 $\pm$ 0.40
模型组	7	5.04 $\pm$ 0.30 ^a	48.90 $\pm$ 2.43 ^a	40.68 $\pm$ 1.28 ^a	30.45 $\pm$ 2.68 ^a
实验 1 组	7	4.44 $\pm$ 0.38 ^b	60.74 $\pm$ 3.08 ^b	46.96 $\pm$ 1.82 ^b	18.07 $\pm$ 2.48 ^b
实验 2 组	7	4.35 $\pm$ 0.28 ^b	60.58 $\pm$ 2.56 ^b	45.44 $\pm$ 1.38 ^b	17.29 $\pm$ 1.87 ^b

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。



A:对照组;B:模型组;C:实验 1 组;D:实验 2 组。

图 1 各组小鼠心肌形态变化(HE 染色,400 $\times$)

2.4 各组血清 CK-MB、LDH、cTnI 水平比较

与对照组比较,模型组 CK-MB、LDH、cTnI 水平明显升高($P<0.05$);与模型组比较,实验 1、2 组 CK-MB、LDH、cTnI 水平明显降低($P<0.05$),实验 1、2 组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.5 各组小鼠心肌细胞凋亡率比较

与对照组比较,模型组 TUNEL 阳性细胞增多,细胞凋亡率明显升高($P<0.05$);与模型组比较,实验 1、2 组 TUNEL 阳性细胞减少,细胞凋亡率降低($P<0.05$),实验 1、2 组组间比较差异无统计学意义($P>$

0.05),见表1、图2。

2.6 各组小鼠心肌组织 Bax、Bcl-2 蛋白表达比较

与对照组比较,模型组 Bax、Bcl-2 蛋白表达分别呈上调、下调表现($P<0.05$);与模型组比较,实验1、2组 Bax、Bcl-2 蛋白表达分别呈下调、上调表现($P<0.05$),实验1、2组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见图3。

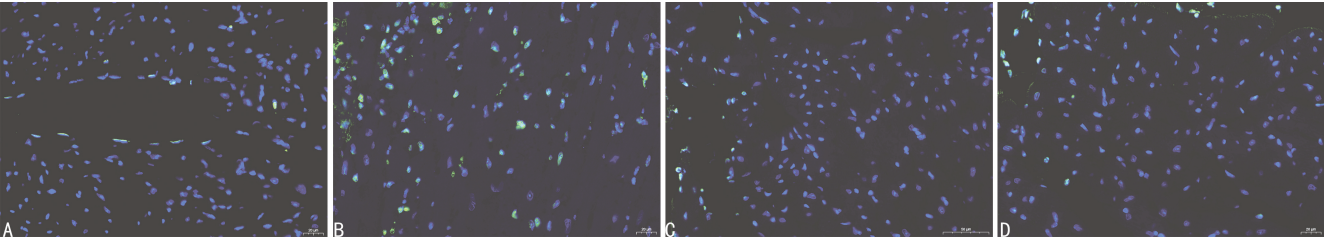
2.7 各组小鼠心肌组织 PGC-1、NFR-1、NFR-2 mRNA 表达比较

与对照组比较,模型组 PGC-1、NFR-1、NFR-2 mRNA 表达降低($P<0.05$);与模型组比较,实验1、

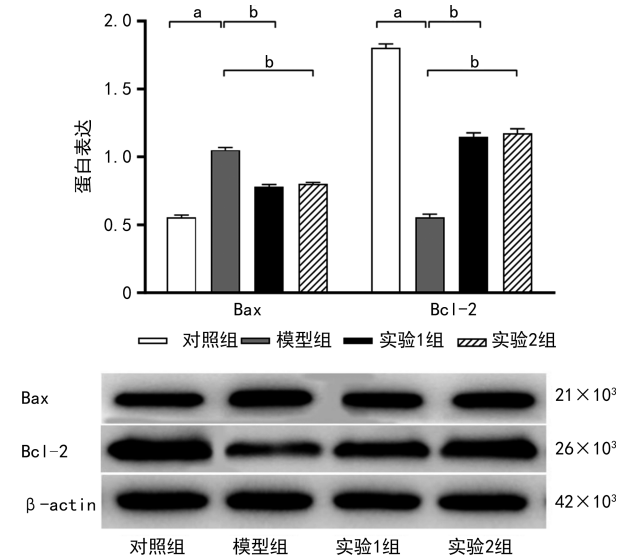
2组 PGC-1、NFR-1 与 NFR-2 mRNA 表达升高($P<0.05$),实验1、2组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见图4。

表 2 各组血清 CK-MB、LDH、cTnI 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	cTnI (pg/mL)	LDH(U/L)	CK-MB(U/L)
对照组	7	125.23±6.45	3 485.86±267.92	19.54±2.77
模型组	7	240.06±8.46 ^a	5 345.82±218.03 ^a	46.21±4.29 ^a
实验1组	7	135.11±4.45 ^b	4 382.50±219.11 ^b	35.33±4.83 ^b
实验2组	7	132.39±6.09 ^b	4 405.36±195.78 ^b	32.84±3.23 ^b

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。

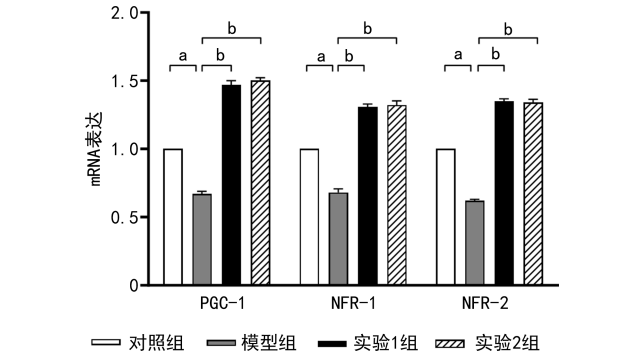


A:对照组;B:模型组;C:实验1组;D:实验2组。
图 2 各组小鼠心肌细胞凋亡率(400×)



^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。

图 3 各组小鼠心肌组织 Bax、Bcl-2 蛋白表达比较



^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与模型组比较。

图 4 各组小鼠心肌组织 PGC-1、NFR-1、NFR-2 mRNA 表达比较

3 讨 论

本研究显示,PPAR δ 激动剂对 MI/RI 具有保护效能。此外,PPAR δ 激动剂可以上调 MI/RI 后的 PGC-1、NFRs mRNA 表达,降低心肌细胞凋亡,从而减轻 MI/RI,同时较低剂量的 GW501516 即可发挥作用。

MI/RI 过程复杂,涉及多种机制,包括炎症反应、氧化应激反应、细胞凋亡等,这些均会导致心肌损伤,其中细胞凋亡起重要作用^[8-11]。出现 MI/RI 时,线粒体功能变差,反映为线粒体减少、代谢障碍、线粒体信号异常、线粒体 DNA 突变与拷贝数减少、线粒体形态异常、氧化应激、线粒体蛋白表达下调等^[12]。MI/RI 造成的线粒体 Ca²⁺ 超载、释放过多活性氧(reactive oxygen species, ROS)及线粒体膜通透性转孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP),并导致线粒体严重的结构和功能破坏,是 MI/RI 发生的主要原因^[13-14]。本研究结果显示,模型组心肌湿/干重比值升高,光镜显示心肌排列紊乱、有炎性细胞分布于间质,同时心肌细胞中 CK-MB、LDH、cTnI 水平较高。

在 MI/RI 的病理机制中,心肌细胞凋亡扮演重要角色,其主要由线粒体介导,若抑制线粒体生物合成,会对细胞凋亡进行诱导^[15-16]。受 MI/RI 影响,线粒体无法正常代谢,造成心肌能量障碍,导致细胞凋亡与坏死,当线粒体处于缺血缺氧环境时,因心肌 ATP 生成量下降,涌入大量 Ca²⁺,引发功能障碍、功能损伤及数量减少,进一步导致氧自由基受损、Ca²⁺ 超载与再灌注心律失常^[17]。PGC-1 因在协调线粒体方面起着核心作用,故在极大程度上增强线粒体功能,PGC-1 的表达变化与线粒体生物合成功能直接相关,对于心

脏能量代谢起着核心调节作用,能够对生物刺激调控线粒体的合成与表达给予直接反应^[18-19]。NRFs 是 PGC-1 下游转录因子靶标,在连接核编码基因与线粒体生物合成中作为转录调节因子发挥重要作用^[20-21]。线粒体生物合成同凋亡有着紧密联系,前者增强会使后者受抑,反之,前者受抑会诱导后者,在细胞凋亡机制中线粒体介导途径具有关键作用^[22]。有研究结果显示^[23-24],PGC-1/NFRs 通路可增强线粒体生物合成而抑制心肌细胞凋亡,使得心功能得以改善,上调 PGC-1/NFRs 通路可改善 MI/RI 小鼠心肌细胞凋亡。天然 PPAR δ 广泛分布在全身组织器官中,在巨噬细胞介导的炎症反应、脂质代谢、改善血管内皮细胞功能中发挥生理作用^[25-27]。既往研究证实^[28-29],对于骨骼肌线粒体生物合成及骨骼肌肌纤维的代谢型变化,PPAR δ 起着关键性的调节作用。有报道指出^[30],在 PPAR δ 转基因鼠体内,骨骼肌从 II 型转变为 I 型,相关线粒体标志性蛋白(COX II、COX IV 等)水平大幅升高,表明 PPAR δ 参与骨骼肌线粒体生物合成过程。研究发现,伴随 PPAR δ 受体的激活,PGC-1 蛋白表达明显升高,同时诱导了小鼠骨骼肌的线粒体生物合成,推测 PPAR δ 激动剂可促进线粒体生物合成,在细胞凋亡过程中可能发挥保护作用^[31]。本研究也发现,当发生 MI/RI 时,心肌组织中 PGC-1、NFRs mRNA 表达降低,并且发现使用 PPAR δ 激动剂后可以大幅度上调 PGC-1/NFRs mRNA 表达,从而降低心肌细胞凋亡,减轻小鼠心肌损伤。但 PPAR δ 激动剂对于该通路的具体作用还没有明确,同时缺少药物拮抗剂组,以后需加以完善。

综上所述,PPAR δ 激动剂可有效保护 MI/RI,且此保护效能的实现途径与 PGC-1/NFRs 通路有关。本研究指出了 PPAR δ 激动剂治疗 MI/RI 的新思路,也为药物研发提供新的方向。

参考文献

- [1] ZHOU M, YU Y, LUO X, et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury: therapeutics from a mitochondria-centric perspective[J]. *Cardiology*, 2021, 146(6): 781-792.
- [2] YU W, KONG Q, JIANG S, et al. HSPA12A maintains aerobic glycolytic homeostasis and Histone3 lactylation in cardiomyocytes to attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(7): e169125.
- [3] WANG J, DU H, XIE W, et al. CAR-macrophage therapy alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *Circ Res*, 2024, 135(12): 1161-1174.
- [4] PAN H, KONG Y, XU L, et al. Colchicine prevents perioperative myocardial injury in cardiac surgery by inhibiting the formation of neutrophil extracellular traps: evidence from rat models[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2024, 66(4): ezae364.
- [5] MATRISCIANO F, PINNA G. The strategy of targeting peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in the treatment of neuropsychiatric disorders[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1411: 513-535.
- [6] 倪雅娟, 白鸿远, 朱文静, 等. 松果菊苷通过上调 PGC-1/NFR 信号通路促进线粒体生物合成抑制心肌细胞凋亡[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2022, 43(4): 607-611.
- [7] PAPTAEODOROU I, KUKA M, KUKA J, et al. Pharmacological activation of PPAR β/δ preserves mitochondrial respiratory function in ischemia/reperfusion via stimulation of fatty acid oxidation-linked respiration and PGC-1 α /NRF-1 signaling[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 941822.
- [8] URBANOWICZ T, MICHALAK M, WISNIEWSKA A, et al. Neutrophil counts, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and systemic inflammatory response index (SIRI) predict mortality after off-pump coronary artery bypass surgery[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1124.
- [9] HUANG H, OO T, APAIJAI N, et al. An updated review of mitochondrial transplantation as a potential therapeutic strategy against cerebral ischemia and cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(4): 1865-1883.
- [10] ZHAO B, ZHAI W, REN M, et al. Systemic immune inflammatory index (SII) and systemic inflammatory response index (SIRI) as predictors of postoperative delirium in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting (OPCABG) with cerebral infarction[J]. *BMC Surg*, 2024, 24(1): 338.
- [11] ZHANG Y, REN M, ZHAI W, et al. Construction and validation of a risk prediction model for postoperative delirium in patients with off-pump coronary artery bypass grafting[J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(6): 3944-3955.
- [12] WANG Z, YANG N, HOU Y, et al. L-arginine-loaded gold nanocages ameliorate myocardial ischemia/reperfusion injury by promoting nitric oxide production and maintaining mitochondrial function[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(26):

- e2302123.
- [13] MA S, SONG Y, XU Y, et al. Mild therapeutic hypothermia alleviated myocardial ischemia/reperfusion injury via targeting SLC25A10 to suppress mitochondrial apoptosis[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2024, 17(4): 946-958.
- [14] CHEN B, FAN P, SONG X, et al. The role and possible mechanism of the ferroptosis-related SLC7A11/GSH/GPX4 pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 531.
- [15] ZHAO Y, GUO R, LI L, et al. Tongmai formula improves cardiac function via regulating mitochondrial quality control in the myocardium with ischemia/reperfusion injury[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110897.
- [16] CAI W, LIU L, SHI X, et al. Alox15/15-HpETE aggravates myocardial ischemia-reperfusion injury by promoting cardiomyocyte ferroptosis[J]. *Circulation*, 2023, 147(19): 1444-1460.
- [17] JIANG L, ZHOU X, ZHAO X, et al. Tetrandrine downregulates TRPV2 expression to ameliorate myocardial ischemia/reperfusion injury in rats via regulation of cardiomyocyte apoptosis, calcium homeostasis and mitochondrial function[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 964: 176246.
- [18] WOJTOWICZ S, STROSZNAJDER A, JEZYNA M, et al. The novel role of PPAR alpha in the brain: promising target in therapy of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(5): 972-988.
- [19] LU Y, ZENG Z, BAO X, et al. Pristimerin protects against pathological cardiac hypertrophy through improvement of PPAR α pathway[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2023, 473: 116572.
- [20] DASGUPTA D, BHAT S, PRICE A, et al. Molecular mechanisms underlying TNF α -induced mitochondrial biogenesis in human airway smooth muscle[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5788.
- [21] LOU H, YAO J, ZHANG Y, et al. Potential effect of acupuncture on mitochondrial biogenesis, energy metabolism and oxidation stress in MCAO rat via PGC-1 α /NRF1/TFAM pathway[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2024, 33(11): 107636.
- [22] DMYTRIV T, TSIUMPALA S, SEMCHYS-HYN H, et al. Mitochondrial dysfunction as a possible trigger of neuroinflammation at post-traumatic stress disorder (PTSD) [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1222826.
- [23] HAN R, DUAN B. 3-N-Butylphthalide confers antiarrhythmic features in ischemia/reperfusion injury of diabetic heart by targeting mitochondria-endoplasmic reticulum network and inhibiting oxidative stress and inflammation [J]. *Physiol Res*, 2024, 73(4): 529-541.
- [24] ZHI F, PU X, WEI W, et al. Modulating mitochondrial dynamics ameliorates left ventricular dysfunction by suppressing diverse cell death pathways after diabetic cardiomyopathy[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(12): 2324-2333.
- [25] MONTAIGNE D, BUTRUILLE L, STAELS B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(12): 809-823.
- [26] WEI X, LIANG J, LIU J, et al. Anchang Yuyang Decoction inhibits experimental colitis-related carcinogenesis by regulating PPAR signaling pathway and affecting metabolic homeostasis of host and microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 326: 117995.
- [27] ZOU J, SONG Q, SHAW P, et al. Dendrobium officinale regulate lipid metabolism in diabetic mouse liver via PPAR-RXR signaling pathway: evidence from an integrated multi-omics analysis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173: 116395.
- [28] 苏燕娜, 林倍思, 陈亚兰, 等. PPAR δ 调控自噬在 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽改善胰岛 β 细胞功能中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(10): 1737-1746.
- [29] GALLUCCI G, HAYES C, BOYER J, et al. PPAR-mediated bile acid glucuronidation: therapeutic targets for the treatment of cholestatic liver diseases[J]. *Cells*, 2024, 13(15): 1296.
- [30] TAKADA I, MAKISHIMA M. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists and antagonists: a patent review (2014-present) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(1): 1-13.
- [31] AHN J, SON H, SEO H, et al. γ -oryzanol improves exercise endurance and muscle strength by upregulating PPAR δ and ERR γ activity in aged mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(14): e2000652.