

徐菁菁,田燕歌,梅雪,等. 线粒体质量控制在呼吸系统疾病中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(6): 161-171.
Xu JJ, Tian YG, Mei X, et al. Research progress in mitochondrial quality control in respiratory diseases [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(6): 161-171.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.06.021

线粒体质量控制在呼吸系统疾病中的研究进展

徐菁菁¹, 田燕歌^{2,3}, 梅雪^{1*}, 赵鹏^{2,3}, 连云峰¹, 孙肖¹

(1.河南中医药大学医学院, 郑州 450046; 2.河南中医药大学呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 郑州 450046; 3.河南中医药大学河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 郑州 450046)

【摘要】 呼吸系统疾病(肺部炎症、肺纤维化)严重危害人类健康。作为真核细胞特有的细胞器,线粒体不仅在产生能量、生物合成和维持细胞内稳态中具有重要功能,而且作为多样化的信号细胞器,参与炎症、增殖、分化、细胞修复等过程。线粒体质量控制系统包括线粒体生物发生、线粒体动力学和线粒体自噬。研究发现,呼吸系统疾病的某些病理机制如氧化应激、炎症等与线粒体质量控制失调密切相关。因此,本文总结线粒体质量控制失调在呼吸系统疾病(慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、急性肺损伤、哮喘和细菌性肺炎)的研究进展,以期从线粒体的角度寻求呼吸系统疾病防治的新思路。

【关键词】 线粒体生物发生;线粒体动力学;线粒体自噬;呼吸系统疾病

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 06-0161-11

Research progress in mitochondrial quality control in respiratory diseases

XU Jingjing¹, TIAN Yange^{2,3}, MEI Xue^{1*}, ZHAO Peng^{2,3}, LIAN Yunfeng¹, SUN Xiao¹

(1. School of Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China. 2. Henan Provincial Education Office and Henan University of Traditional Chinese Medicine to Establish Joint Innovation Center for Respiratory Diseases in Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046. 3. Key Experimental Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Diseases in Henan Province, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 Respiratory diseases (e.g., lung inflammation and pulmonary fibrosis) are a serious threat to human health. Mitochondria, organelles unique to eukaryotic cells, not only have important functions in energy production, biosynthesis, and the maintenance of intracellular homeostasis but also act as diverse signaling organelles involved in inflammation, proliferation, differentiation, cell repair, and other processes. The mitochondrial quality control system involves mitochondrial biogenesis, dynamics, and autophagy. Certain pathological mechanisms of respiratory diseases, such as oxidative stress and inflammation, are closely related to the dysregulation of mitochondrial quality control systems. This paper summarizes the progress of research into mitochondrial quality control dysregulation in respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, acute lung injury, asthma, and bacterial pneumonia) to explore new ideas for the prevention and treatment of respiratory diseases.

【Keywords】 mitochondrial biogenesis; mitochondrial dynamics; mitochondrial autophagy; respiratory diseases

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 河南省自然科学基金(242300421294);国家自然科学基金(82074406)。

【作者简介】 徐菁菁(1999—),女,硕士研究生,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病的基础研究。E-mail: xjideyouxiang99@163.com

【通信作者】 梅雪(1978—),女,硕士,教授,研究方向:中医药防治呼吸系统疾病的基础研究。E-mail: meixue0363@sina.com

线粒体在大多数细胞内广泛分布,通常只有 1 μm 大小,并不断移动、分裂和融合,形成一个动态的网络。线粒体通过氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 产生能量,参与生物合成以及维持细胞内稳态^[1]。同时作为多样化的信号细胞器,线粒体参与炎症、增殖、分化、细胞衰老、细胞修复等过程^[2]。

肺的主要功能是进行气体交换,使循环中的通气血流比维持在正常范围。肺线粒体在为这一功能提供能量方面起着核心作用。大多数肺部细胞依赖吸进的 O_2 进行有氧糖酵解,以支持线粒体的 OXPHOS,进而为需要能量供应的活动提供三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)^[3]。线粒体密度越高,它的呼吸能力和对 O_2 的依赖就越大^[4]。而线粒体对 O_2 的不完全还原会产生低水平的化学氧化剂如活性氧 (reactive oxygen species, ROS),过量产生的 ROS 会导致细胞供能方式从有氧糖酵解转为厌氧糖酵解和其他 ATP 生成反应^[5],影响线粒体的抗氧化能力,诱导线粒体损伤和线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的释放,从而激活炎症反应^[6]。除了能量代谢外,细胞内线粒体信号功能对于保护细胞也是不可或缺的。有多种信号转导机制将线粒体活动与细胞其他成分联系起来,从而完成细胞各种生理活动。例如线粒体与细胞质和内质网之间可以通过 Ca^{2+} 信号调节能量代谢,这对于细胞 Ca^{2+} 、脂质和 ATP 的交换很重要^[7]。此外有研究发现,线粒体在细胞凋亡中也起着重要作用。mtDNA 损伤、ROS 等可以激活线粒体膜上促凋亡的 B 淋巴细胞瘤蛋白-2 (B-cell lymphoma protein 2, Bcl-2) 家族成员,这导致线粒体膜电位 ($\Delta\Psi\text{m}$) 崩溃,促凋亡蛋白胱天蛋白酶 1 (caspase-1) 和 caspase-3 释放,进而诱导细胞凋亡^[8]。在本篇综述中,我们概述了线粒体质量控制与部分呼吸系统疾病的关系。

1 线粒体质量控制的概述

线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 是防止线粒体损伤和保护其完整性的自主调控系统^[9]。研究发现,线粒体质量控制包括 3 种机制,分别是线粒体的生物发生^[10]、线粒体动力学^[11]和线粒体自噬^[12]。这些环节相互协调作用以维持细胞线粒体稳态。

1.1 线粒体的生物发生

线粒体生物发生维持线粒体数目、构造和功能

的稳态,线粒体生物发生是一种细胞程序,通过合成新的线粒体来维护 mtDNA、调节能量的产生、维持机体内环境的稳态^[13]。线粒体包含自身遗传物质和转录系统,与其生物发生过程息息相关。在线粒体中,复制和转录紧密相连^[14]。线粒体生物发生涉及线粒体和核基因组之间的协调,这是一个复杂而多步骤的过程,主要涉及 mtDNA 的转录和翻译以及核 DNA 编码线粒体蛋白的合成、导入和组装^[10]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 家族在线粒体生物发生中发挥着重要作用^[15],并且受 PGC-1 α -核因子 E2 相关因子 1/2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 1/2, NRF1/2)-线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 通路的调控,此通路的激活导致 mtDNA 和蛋白质的合成,产生新的线粒体^[13]。除了 PGC-1 α 外,还有其他通路参与线粒体生物发生,如沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1) 和腺单磷酸腺苷活化的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK)。SIRT1 以及 AMPK 可上调 PGC-1 α ,以调节线粒体中呼吸相关基因的转录和 mtDNA 水平^[16]。未来具有挑战性的是研究出基于线粒体生物发生相关靶点的疗法来治疗相关疾病。

1.2 线粒体动力学

线粒体动力学是高度动态的,经历融合、裂变、运输和降解的过程^[17]。线粒体动力学主要由线粒体融合和分裂组成。线粒体并不是互不干扰的,相反,线粒体之间可以通过内外膜融合变成一个线粒体^[18]。线粒体由线粒体外膜 (outer mitochondrial membrane, OMM)、膜间隙、内膜与基质组成^[19]。两个独立的线粒体融合在概念上很直观;先是两个线粒体物理上的并列,之后是可逆的鸟苷三磷酸酶 (GTPase) 独立的分子相连,随后是不可逆的 GTPase 依赖的线粒体外膜的融合,最后线粒体内膜融合^[20]。GTPase 家族蛋白分为融合与裂变相关蛋白。融合相关蛋白包括线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, Mfn1/2) 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy protein-1, OPA1)^[21]。线粒体分裂对抗融合,可以产生一个或多个子代线粒体^[22]。最新研究发现,线粒体存在外周分裂和中区分裂两种形式。外周分裂导致受损物质脱落成更小的线粒体,用于

线粒体自噬。而中区分裂则导致了线粒体的增殖。这两种类型都是由 GTPase 家族的相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 也称为 DNMI1L 介导的。但内质网和肌动蛋白介导的预收缩和线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, Mff) 只控制中间区裂变。外周裂变之前会发生溶酶体接触,并由线粒体分裂蛋白 1 (fission mitochondrial 1, Fis1) 调节。这些不同的分子机制解释了细胞如何调节线粒体分裂,导致了线粒体不同的命运^[23]。这或许可以给我们在调控特定的线粒体分裂方式来维护线粒体稳态的机制提供思路。

1.3 线粒体自噬

线粒体自噬可以清除受损或功能障碍的线粒体,从而在细胞的代谢、稳态、发育中发挥重要作用^[24]。线粒体自噬是一个过程,由线粒体产生的囊泡吞噬选定的线粒体成分,并将其送到溶酶体或过氧化物酶体进行降解^[25]。自噬机制较为复杂,目前研究发现主要通过以下两种途径介导。

一是不依赖泛素介导的线粒体自噬,包括线粒体自噬受体 BCL2 相互作用蛋白 3 (B lymphocytoma-2 gene-homology 3, BNIP3)、BNIP3 样蛋白^[26-28]和 FUN14 结构域包含体蛋白 (FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1)^[29]。它们具有泛素化结合位点及微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 相互作用区 (LC3-interacting region, LIR), LIR 与 LC3 结合将受损的线粒体转运至自噬小体,介导选择性线粒体自噬。二是需要泛素 PRKN (parkin RBR (ring-between-ring) E3 ubiquitin-protein ligase) 介导的自噬。Parkin 被选择性地招募到细胞中具有低 $\Delta\Psi_m$ 的功能失调的线粒体。在招募后, Parkin 蛋白介导自噬体对目标线粒体吞噬,并选择性地清除受损的线粒体。这表明 Parkin 蛋白促进了受损线粒体的自噬^[30]。随后有研究表明,通过 RNA 干扰对磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 诱导假定激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 积累的抑制,发现 $\Delta\Psi_m$ 去极化依赖的 PINK1 激活与 PINK1 的积累是 Parkin 磷酸化的一个关键因素,尤其是每一个 PINK1 基因缺失和突变体都不能有效地刺激 Parkin 磷酸化,强烈表明完整的 PINK1 对 Parkin 磷酸化的重要性^[31]。生理情况下, PINK1 会被线粒体内膜蛋白酶识别、剪切,最终被降解;而在

受损线粒体中, PINK1 稳定积累在 OMM 上,并发生磷酸化激活 Parkin,导致多种 OMM 蛋白泛素化,从而吸引自噬关键蛋白 sequestosome 1 (SQSTM1)/p62、神经蛋白 (optineurin, OPTN)。这些受体蛋白可以与 OMM 蛋白结合,进而诱导其 LIR 基序与 LC3 结合,最终启动自噬程序降解被标记的线粒体^[32-33]。在细胞损伤早期,线粒体自噬增强通常可促进细胞生存,但线粒体长期或过度损伤可导致过度线粒体自噬,从而诱导细胞死亡和组织损伤^[34]。而自噬的不足则可能引起损伤线粒体堆积,耗氧量增加和 ROS 增多,对细胞造成损害^[31]。最近,更多研究线粒体自噬过程的新技术也被发明了出来,例如有研究者设计了一种名为 TOLLES (溶酶体环境耐受性) 的青色荧光蛋白,它可以抵抗酸性环境和溶酶体中的蛋白酶^[35]。然后将 TOLLES 与黄色荧光蛋白 YPet 融合。因为 YPet 对酸和蛋白酶都敏感,所以这种结构在溶酶体环境中失去了黄色荧光。因此在活细胞中可以观察到保留的青色荧光,来作为自噬的读数^[35]。

2 线粒体质量控制与慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

COPD 是一个日益严重的重大全球健康问题,目前是全球第三大死亡原因^[36]。接触香烟烟雾和生物质烟雾是该病常见的危险因素,可直接影响肺上皮细胞^[37]。COPD 的特征是进行性气流受限、小气道的慢性炎症和纤维化以及肺实质的破坏^[38]。长期暴露于香烟烟雾中导致线粒体功能障碍、线粒体形态延长。COPD 患者支气管上皮细胞线粒体嵴碎裂和破坏,导致细胞凋亡和衰老,并且其肺泡灌洗液中 ATP 水平升高^[39-40]。ATP 通常由气道中多种类型的细胞释放,过量释放时可激活炎症小体,进而破坏线粒体,导致 mtDNA 和过量的线粒体 ROS (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 释放到细胞质中,破坏细胞稳态^[41]。氧化应激似乎是 COPD 发病机制及其进展的驱动因素。过度的氧化应激能够改变线粒体的功能、形态以及 RNA 和蛋白质的含量^[42]。在香烟烟雾刺激下, mtROS 的数量大幅度增加^[43]。COPD 与 mtROS 生成增加、抗氧化能力下降、OXPHOS 水平受损和线粒体数量减少有关^[44]。也有证据表明, COPD 患者的膈肌和骨骼肌中存在线粒体生物发生和自噬的改变,可能导致患者肌力的丧失^[45]。因此,线粒体质量控制很可能在 COPD 发病机制中发挥关键作用。

2.1 线粒体生物发生在 COPD 发病中的作用

线粒体生物发生主要由 AMPK-PGC-1 α 通路调控,这一通路受到氧化应激的影响^[46]。香烟烟雾可以增加支气管上皮细胞中 AMPK 和白介素 8 (interleukin-8, IL-8) 的表达^[47]。香烟烟雾还会诱导 DNA 的损伤反应,这会增加 PGC-1 α 和线粒体的生物发生^[48]。PGC-1 α 在 COPD 模型的支气管上皮细胞中表达上调,表示在 COPD 中线粒体生物发生增加^[49]。PGC-1 α 诱导的线粒体生物发生可以恢复短暂暴露于氧化应激的细胞内的线粒体功能^[50]。

2.2 线粒体动力学在 COPD 发病中的作用

之前有研究表明,香烟烟雾暴露可诱导人气道平滑肌细胞中融合相关蛋白 Mfn2 表达下调,而裂变相关蛋白 Drp1 表达上调^[40]。并且有研究在体外观察了香烟烟雾对线粒体形态的不同影响。无毒剂量的香烟提取物在小鼠肺泡细胞中诱导线粒体伸长,伴随代谢活动增强,而不损伤线粒体和 ROS 的产生^[51]。而暴露于更大剂量的香烟烟雾会诱导人支气管上皮细胞线粒体破裂。这种形态变化是由 Drp1 募集到线粒体导致的^[51]。

2.3 线粒体自噬在 COPD 发病中的作用

关于线粒体自噬在 COPD 进展中的作用,现有的数据仍然互相矛盾。在 COPD 原发性支气管上皮细胞中,长期暴露于烟草烟雾中会诱发线粒体结构的强烈变化,导致受损线粒体在细胞质积累, PINK1 表达增加,线粒体自噬增强。表明线粒体自噬和 COPD 的发病机制有关^[51]。Ito 等^[52]证明香烟烟雾会诱导线粒体损伤,增加 mtROS 的产生,并诱发原代人支气管上皮细胞 (HBECS) 的衰老,而通过诱导 Parkin 在 HBECS 中过表达可以诱导线粒体自噬,恢复细胞内线粒体的正常状态,逆转细胞衰老现象。然而, Ahmad 等^[53]表明, HBECS 暴露于香烟烟雾 15 d 形成了细胞衰老, Parkin 过表达可以恢复细胞内线粒体的正常状态,但对细胞衰老的逆转没有显著影响。

3 线粒体质量控制与特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)

IPF 是不可逆的一种进行性肺间质性疾病,以干咳、逐渐加重的呼吸困难为主要临床症状,最终发展为呼吸功能障碍^[54]。超微结构研究发现, IPF 患者相较于正常人和 COPD 患者,其肺部存在更多 AECIIs^[55]。因此,在 IPF 中研究 AECIIs 的功能是至关重要的切入点。IPF 各年龄段均可发病,但衰

老是肺纤维化的重要发病机制之一^[56]。暴露于香烟后,肺上皮细胞和成纤维细胞中观察到线粒体形态延长,并伴有 ATP 水平的降低和细胞衰老^[53,57]。与正常受试者的肺成纤维细胞相比, IPF 肺成纤维细胞线粒体功能降低,线粒体膜破坏,提示线粒体稳态发生变化^[58]。肺泡上皮细胞暴露于应激物质例如香烟烟雾、病毒感染等,会引起上皮细胞内质网应激。内质网应激导致上皮细胞死亡和衰老,导致肺纤维化^[59]。内质网和线粒体连接紧密,存在线粒体相关内质网膜来调节内质网-线粒体之间的通信。其中 ROS 诱导钙从内质网释放到细胞质,细胞质钙增加会诱导 mtROS 的产生,形成一个循环^[60]。逐步有研究发现线粒体功能障碍在 IPF 的发病中起着至关重要的作用。

3.1 线粒体生物发生在 IPF 发病中的作用

在 IPF 中,线粒体生物发生增强可能具有抗纤维化作用。最近, Yu 等^[50]证实在特发性肺纤维化患者中线粒体生物发生减少,其机制可能在于 PGC-1 α 的减少。而通过上调 PGC-1 α 可以逆转特发性肺纤维化,提示可以增加线粒体生物发生来恢复线粒体功能。目前最新的医疗方法有使用接受活检或肺移植的患者的肺组织和/或细胞来开发 3D 肺类器官 (肺球),肺球更好地模拟了人肺中的微环境,可以作为评估抗纤维化药物在细胞线粒体生物发生相关机制靶向作用的模型,以实现个性化的医疗方法^[61]。对线粒体的研究可能为确定新的治疗肺纤维化提供新的途径。

3.2 线粒体动力学在 IPF 发病中的作用

人 AECIIs 线粒体与内质网的信号转导机制对线粒体动力学有重要影响,并影响肺纤维化的易感性。有研究表明, IPF 患者肺部的 AECIIs 中表现出更多明显畸形及功能失调的线粒体,这些线粒体异常与内质网应激标志物羟脯氨酸和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 上调有关;另外, IPF 患者 AECIIs 中线粒体形态增大且畸形,线粒体面积显著增加;并且 IPF 模型小鼠肺组织细胞中线粒体裂变相关蛋白 DRP1 的失活以及融合相关蛋白 OPA1 和 MFN1/2 表达的增强都表明线粒体融合可能在 IPF 中占主导地位^[55]。

3.3 线粒体自噬在 IPF 发病中的作用

线粒体自噬在 IPF 中具有两面性。一方面,线粒体自噬参与 IPF 中的 AECIIs 凋亡。线粒体质量受损,会导致 AECIIs 代谢途径改变从而导致凋亡。

AECIIs 发生凋亡后,会释放促纤维化因子和炎症因子,使 IPF 进展加快^[62]。研究发现,PINK1 在 IPF 患者中下调、PINK1 缺陷小鼠的肺纤维化程度比对照组小鼠更强,这都与 PINK1 缺陷导致线粒体自噬的减少,进而导致形态肿胀和功能失调的线粒体增多,AECIIs 凋亡增加,纤维化程度增强有关^[63]。另一方面,线粒体自噬参与 IPF 中的炎症反应。炎症反应与 IPF 息息相关,炎症介质可以促进肺成纤维细胞的增殖,加快 IPF 的进展^[64]。Meng 等^[65]发现,血管紧张素 II 增强线粒体自噬,而且诱导核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-leucine rich repeats containing pyrin domain 3,NLRP3)炎症小体激活,提示线粒体自噬增强可能促进了相关炎症反应,加速了 IPF 的进展。我们合理推测,调控线粒体自噬相关通路可作为靶点来治疗 IPF。

4 线粒体质量控制与急性肺损伤 (acute lung injury,ALI)

ALI 是指表现为急性呼吸衰竭的临床症状,其病理特征为肺血管通透性增高、肺泡腔渗出富含蛋白质的液体和肺水肿等^[66]。ALI 的病理和生理机制被认为与不受控制的肺部炎症有关,脓毒症是导致 ALI 最常见的病因^[67-68]。脓毒症是一种全身性炎症性疾病,最常见的感染部位是肺部^[69]。在肺脓毒症期间,过度的炎症反应产生细胞因子和各种炎症介质,如一氧化氮(nitric oxide,NO)、一氧化碳(carbon monoxide,CO)、ROS 等。虽然它们作为人体清除病原体的防御机制的一部分,但过度产生对细胞有害。它们直接损害线粒体的电子传递链,导致其功能障碍^[70]。线粒体功能障碍又可以促进脓毒症诱导的多器官衰竭^[71]。有研究人员观察到血液 mtDNA 水平以及炎症因子 IL-18 水平升高与脓毒症死亡率之间存在显著关联^[72-73]。

4.1 线粒体生物发生在 ALI 发病中的作用

线粒体生物发生的增强在缓解 ALI 中起到积极作用。Athale 等^[74]发现,Nrf2 在小鼠金黄色葡萄球菌诱导的 ALI 中通过促进肺泡细胞线粒体生物发生,缓解了 ALI 症状。在盲肠结扎穿孔术(cecal ligation puncture,CLP)诱导的脓毒症小鼠模型中,小鼠出现了 ALI。通过在小鼠体内过表达线粒体生物发生相关基因 SIRT1,改善了小鼠肺损伤,提高了小鼠存活率^[75]。

4.2 线粒体动力学在 ALI 发病中的作用

线粒体动力学稳态对于缓解 ALI 具有重要意

义。Mdivi-1 是线粒体分裂相关蛋白 DNMI1 抑制剂,可抑制线粒体分裂^[76]。有研究发现,在脂多糖(LPS)诱导的小鼠 ALI 模型和小鼠单核细胞/巨噬细胞系 RAW264.7 中,线粒体出现了断裂增多,线粒体裂变蛋白 Drp1 从细胞质转移到线粒体增多进而诱导线粒体裂变,Mdivi-1 处理后,小鼠 ALI 症状减轻,血浆中促炎细胞因子水平降低,RAW264.7 中碎片化线粒体显著减少,融合线粒体增加,并且 Mdivi-1 逆转了 Drp1 的迁移^[77]。Shi 等^[78]发现,在 LPS 诱导的大鼠 ALI 模型和 RAW264.7 中,线粒体表现为碎片化增多,Mfn1/2 和 OPA1 的表达水平下调,Drp1 表达增加。血红素氧合 1(heme oxygenase-1,HO-1)有强大的抗氧化和抗炎作用^[79],可以减轻 ALI 的反应,并且通过磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路上调 Mfn2 和 OPA1 的表达,下调 Drp1 的表达来维持线粒体动力学稳态进而防御脓毒症诱导的 ALI。因此从线粒体动力学与 ALI 相关的机制入手,可能会发现针对 ALI 的新的诊疗方法。

4.3 线粒体自噬在 ALI 发病中的作用

线粒体自噬对脓毒症引起的 ALI 是具有两面性的。一方面,适当的诱导自噬的增强可减轻 ALI。在 CLP 诱导的脓毒症小鼠模型中,小鼠出现了 ALI。在采用自噬激活剂雷帕霉素(rapamycin,RAPA)后,自噬程度上调并减轻了 ALI。而采用了自噬抑制剂巴佛洛霉素 A1(bafilomycin A1)后,自噬程度下调并加重了 ALI^[80]。有研究表明,腹腔注射金黄色葡萄球菌诱导脓毒症小鼠模型中,在诱导 ALI 成功 24 h,LC3-II 蛋白显著增加,p62 蛋白显著减少,表明肺部线粒体自噬增强并减轻了 ALI^[81]。另一方面,线粒体自噬的过度激活会损伤线粒体稳态,进而诱导细胞凋亡^[82]。在 CLP 诱导脓毒症致小鼠 ALI 模型中,LC3 与线粒体共定位增强,提示肺组织中线粒体自噬水平增强,但此线粒体自噬增强反而促进了 ALI 的发展。卡络磺钠是一种毛细血管维稳剂^[83]。其干预后,脓毒症致 ALI 大鼠肺组织中 parkin 的表达减少,线粒体自噬水平明显下降,ALI 损伤程度降低^[84]。提示我们需要注意线粒体自噬在脓毒症引起的 ALI 中的两面性,针对性地治疗 ALI。

5 线粒体质量控制与哮喘(asthma)

哮喘是一种常见的慢性气道炎症性疾病,全球有超过 3 亿人患有哮喘。其特征为可逆性气流阻

塞、支气管高反应性和气道炎症^[85]。哮喘患者肺部细胞存在线粒体质量的改变。与正常人相比,哮喘患者气道上皮细胞和气管平滑肌细胞内观察到了线粒体体积增大和密度增高,形态表现更为破碎和肿胀^[86-87]。在过敏性哮喘小鼠模型的肺上皮细胞和气管平滑肌细胞中同样观察到了畸形线粒体^[88]。此外,有一些证据表明 mtDNA 缺陷可能与哮喘发病机制有关^[89]。

5.1 线粒体生物发生在哮喘发病中的作用

研究发现,哮喘中线粒体生物发生增强^[88]。与非哮喘患者相比,哮喘患者的气道上皮细胞线粒体体积和密度更大,这可能是由于线粒体生物发生的增加导致^[90]。最新研究表明,哮喘患者吸入刺激物和气道炎症引发的伤害导致线粒体功能障碍,继而诱导线粒体数量增加,以保持其正常呼吸,从而恢复细胞的正常功能^[91]。这表明哮喘的发生与线粒体的生物发生可能有着密切的关系。

5.2 线粒体动力学在哮喘发病中的作用

在哮喘发病中,线粒体的裂变程度增加。Aravamudan 等^[92]使用二维显微成像观察到,在中度哮喘患者气道平滑肌中线粒体裂变(即碎片)增加。辅助型 T 细胞 2(helper lymphocyte 2, Th2)与哮喘的发病密切相关,Th2 细胞释放的促炎因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),在哮喘气道黏液分泌过程中起关键作用^[93]。在 TNF- α 导致的哮喘中,TNF- α 可以诱导气道平滑肌细胞线粒体分裂和生物发生,表现为线粒体裂变相关蛋白 Drp1 表达增加,线粒体融合相关蛋白 Mfn2 表达减少,提示了线粒体裂变增加。表明暴露于 TNF- α 导致哮喘中,线粒体裂变增加以满足哮喘中 ATP 生成增加的需求^[86]。

5.3 线粒体自噬在哮喘发病中的作用

线粒体自噬的增强在减轻哮喘氧化应激的损伤方面起着重要作用。研究表明,自噬参与哮喘的发生发展^[94]。Ca²⁺/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII) 是广泛表达于各种组织的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其过表达可以诱导线粒体自噬的发生^[95-96]。CaMKII 与哮喘有很强的相关性^[97]。最近研究发现,在过敏原诱导哮喘动物模型中,CaMKII 通过调控线粒体自噬相关蛋白 OPTN 来调节线粒体自噬,OPTN 可以结合泛素和 LC3,将泛素化底物靶向到新形成的自噬体上,以自噬清除受损的

线粒体,恢复线粒体稳态^[98]。表明通过调控 CaMKII 来诱导线粒体自噬可能是哮喘的一个有吸引力的治疗靶点。

6 线粒体质量控制与细菌性肺炎 (bacteria pneumonia, BP)

细菌性肺炎 (bacteria pneumonia, BP) 目前最常见的感染性疾病之一。引起细菌性肺炎的主要细菌包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯杆菌等。目前针对细菌性肺炎的主要治疗方法是抗生素治疗,但抗生素滥用使耐药菌大量出现,导致细菌性肺炎死亡人数增加^[99]。因此我们需要探索新的靶点来治疗细菌性肺炎。线粒体是细胞能量的中心,同时也是炎症反应的中心,在对抗感染性疾病中起重要的作用^[100]。在细菌感染中,宿主细胞线粒体通过产生 ROS 作为一种防御机制,可以破坏细菌的代谢和生长^[101]。肺泡巨噬细胞可以通过线粒体调节 mtROS 的产生来以应对细菌^[102]。并且肺泡巨噬细胞对细菌的吞噬涉及线粒体参与的相关机制,例如从功能损伤或死亡的线粒体中释放危险分子(如 ATP)来激活肺部的 NLRP3^[103]。表明线粒体损伤使肺细胞中炎症小体激活不受控制,这可能导致慢性肺损伤。由于线粒体与炎症反应密切相关,为我们治疗和控制炎症提供新的靶点。

6.1 线粒体生物发生在 BP 发病中的作用

在细菌性肺炎中,线粒体生物发生增强以促进细胞存活,支持肺泡功能。Suliman 等^[104]发现,与正常组小鼠对比,在使用给小鼠鼻腔接种金黄色葡萄球菌构建的肺炎模型中,线粒体生物合成相关蛋白 NRF1 和 PGC-1 在造模后第 1 天增加了约 4 倍,并且此通路下游蛋白 TFAM 在随后也有升高。而在造模后第 4 天,炎症反应消退,这些蛋白的表达也下降。表明线粒体生物合成能增强细菌感染后存活肺部细胞的功能,以抵抗炎症反应的伤害。

6.2 线粒体动力学在 BP 发病中的作用

线粒体动力学在细菌感染中起着重要的作用。细菌可以通过影响线粒体动力学来操控宿主细胞的存亡,其可以通过分泌效应蛋白操纵线粒体形态和功能,进而提高宿主细胞的存活率来保持其在细胞内的生存,成功地建立感染^[105]。研究发现,在肺炎克雷伯杆菌感染的人肺癌细胞 A549 和人原代肺泡 NuLi-1 细胞中都观察到了线粒体形态被拉长、表面积增加和碎片化增多,表明了线粒体裂变增加,随后研究证明此裂变依赖于 Drp1^[106]。Escoll

等^[107]发现,军团菌肺炎的病原体嗜肺军团菌能够在感染肺泡巨噬细胞 6 h 后分泌线粒体断裂因子 (mitochondrial fragmentation factor, MitF), MitF 可以激活 GTPase 中的核内小分子 GTP 结合蛋白 (a small nuclear GTP-binding protein, Ran), 并触发线粒体裂变相关蛋白 Drp1 募集,从而诱导线粒体分裂,最终保持宿主细胞存活从而实现嗜肺军团菌复制。因此可以通过干预线粒体分裂相关通路的靶点来阻止细菌复制,进而治疗相应细菌性肺炎。

6.3 线粒体自噬在 BP 发病中的作用

线粒体自噬的双面性对于细菌性肺炎治疗具有重要意义。一方面,线粒体自噬的增强促进肺细胞消除和替换受损线粒体,从而支持细胞的存活^[4]。在小鼠金黄色葡萄球菌肺炎模型中,线粒体自噬相关蛋白 p62、PINK1 和 Parkin 紧随线粒体生物发生的诱导后表达增加,随后炎症因子 IL-1 β 、IL-8 和炎症小体 NLRP3 蛋白水平降低,细胞恢复正常^[104]。另一方面,肺炎链球菌溶血素 (pneumolysin, Ply) 是肺炎链球菌的重要毒力因子^[108],可以通过诱导 RAW264.7 细胞的线粒体自噬和细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2 表达降低,导致线粒体自噬功能下降和细胞凋亡,加重对宿主的伤害^[109]。提示调控线粒体自噬相关通路可能是改善细菌性肺炎的炎症反应或降低细菌对宿主细胞伤害的一个新的思路。

7 总结

本篇综述讨论了几种常见的呼吸系统疾病与线粒体质量控制的关系。线粒体功能障碍会导致线粒体特征发生改变,包括生物发生、自噬、代谢以及 mtDNA 突变频率等。细胞防止线粒体损伤的机制如果被破坏,也可能导致或促进疾病的发生发展。对线粒体的生物发生、动力学和自噬的分析也需要一个严格和有效的方法,以更好地理解线粒体质量控制在呼吸系统相关疾病中正常的生理适应以及病理过程。因此,线粒体质量控制机制在寻找呼吸系统疾病的新型诊断和治疗方法中提供了广泛的有前途的新思路。

参考文献:

[1] MURPHY E, ARDEHALI H, BALABAN R S, et al. Mitochondrial function, biology, and role in disease: a scientific statement from the American heart association [J]. Circ Res, 2016, 118(12): 1960–1991.

[2] SHADEL G S, HORVATH T L. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis [J]. Cell, 2015, 163(3): 560–569.

[3] NUNNARI J, SUOMALAINEN A. Mitochondria: in sickness and in health [J]. Cell, 2012, 148(6): 1145–1159.

[4] PIANTADOSI C A, SULIMAN H B. Mitochondrial dysfunction in lung pathogenesis [J]. Annu Rev Physiol, 2017, 79: 495–515.

[5] SCHUMACKER P T, GILLESPIE M N, NAKAHIRA K, et al. Mitochondria in lung biology and pathology: more than just a powerhouse [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306(11): L962–L974.

[6] GONG Z, PAN J, SHEN Q, et al. Mitochondrial dysfunction induces NLRP3 inflammasome activation during cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 242.

[7] DROMPARIS P, MICHELAKIS E D. Mitochondria in vascular health and disease [J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75: 95–126.

[8] SANTOS J H, HUNAKOVA L, CHEN Y, et al. Cell sorting experiments link persistent mitochondrial DNA damage with loss of mitochondrial membrane potential and apoptotic cell death [J]. J Biol Chem, 2003, 278(3): 1728–1734.

[9] 陈双, 吴矣汐, 王楠, 等. 靶向线粒体质量控制防治椎间盘退变的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(23): 6256–6263.

CHEN S, WU H X, WANG N, et al. Research advances in prevention and treatment of intervertebral disc degeneration by targeting mitochondrial quality control [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(23): 6256–6263.

[10] POPOV L D. Mitochondrial biogenesis: an update [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 4892–4899.

[11] DORN G W 2nd. Evolving concepts of mitochondrial dynamics [J]. Annu Rev Physiol, 2019, 81: 1–17.

[12] HUO Y, CHEN W, ZHENG X, et al. The protective effect of EGF-activated ROS in human corneal epithelial cells by inducing mitochondrial autophagy via activation TRPM2 [J]. J Cell Physiol, 2020, 235(10): 7018–7029.

[13] CHODARI L, DILSIZ AYTEMIR M, VAHEDI P, et al. Targeting mitochondrial biogenesis with polyphenol compounds [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 4946711.

[14] FALKENBERG M. Mitochondrial DNA replication in mammalian cells: overview of the pathway [J]. Essays Biochem, 2018, 62(3): 287–296.

[15] SURMA M, ANBARASU K, DUTTA S, et al. Enhanced mitochondrial biogenesis promotes neuroprotection in human pluripotent stem cell derived retinal ganglion cells [J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 218.

[16] ZHANG Y J, WU Q. Sulforaphane protects intestinal epithelial cells against lipopolysaccharide-induced injury by activating the AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 4349–4360.

[17] MISHRA P, CHAN D C. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics [J]. J Cell Biol, 2016, 212(4): 379–387.

- [18] CHAN D C. Fusion and fission; interlinked processes critical for mitochondrial health [J]. *Annu Rev Genet*, 2012, 46: 265–287.
- [19] YIN X, WANG J, YANG S, et al. Sam50 exerts neuroprotection by maintaining the mitochondrial structure during experimental cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(12): 2230–2244.
- [20] ZHU T, HU Q, YUAN Y, et al. Mitochondrial dynamics in vascular remodeling and target-organ damage [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1067732.
- [21] WAN M C, TANG X Y, LI J, et al. Upregulation of mitochondrial dynamics is responsible for osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells cultured on self-mineralized collagen membranes [J]. *Acta Biomater*, 2021, 136: 137–146.
- [22] LIU A R, LV Z, YAN Z W, et al. Association of mitochondrial homeostasis and dynamic balance with malignant biological behaviors of gastrointestinal cancer [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 27.
- [23] KLEELE T, REY T, WINTER J, et al. Distinct fission signatures predict mitochondrial degradation or biogenesis [J]. *Nature*, 2021, 593(7859): 435–439.
- [24] ALAO J P, LEGON L, DABROWSKA A, et al. Interplays of AMPK and TOR in autophagy regulation in yeast [J]. *Cells*, 2023, 12(4): 519.
- [25] YANG Y J, WANG Y, DENG Y, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides regulating miR-181/bcl-2 decreased autophagy of retinal pigment epithelium with oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 9554457.
- [26] ZHAO Q, LIU K, ZHANG L, et al. BNIP3-dependent mitophagy safeguards ESC genomic integrity via preventing oxidative stress-induced DNA damage and protecting homologous recombination [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 976.
- [27] GÓMORA-GARCÍA J C, MONTIEL T, HÜTTENRAUCH M, et al. Effect of the ketone body, D- β -hydroxybutyrate, on Sirtuin2-mediated regulation of mitochondrial quality control and the autophagy-lysosomal pathway [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 486.
- [28] GOK M O, CONNOR O M, WANG X, et al. The outer mitochondrial membrane protein TMEM11 demarcates spatially restricted BNIP3/BNIP3L-mediated mitophagy [J]. *J Cell Biol*, 2023, 222(4): e202204021.
- [29] LIU L, FENG D, CHEN G, et al. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(2): 177–185.
- [30] NIELSEN P Y Ø, OKARMUS J, MEYER M. Role of deubiquitinases in Parkinson's disease-therapeutic perspectives [J]. *Cells*, 2023, 12(4): 651.
- [31] FIGUEIREDO-PEREIRA C, VILLAREJO-ZORI B, CIPRIANO P C, et al. Carbon monoxide stimulates both mitophagy and mitochondrial biogenesis to mediate protection against oxidative stress in astrocytes [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(2): 851–863.
- [32] ONISHI M, YAMANO K, SATO M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy [J]. *EMBO J*, 2021, 40(3): e104705.
- [33] 吴梦瑶, 张卉, 王陆, 等. 线粒体自噬受体蛋白 BNIP3 的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(3): 534–542.
- WU M Y, ZHANG H, WANG L, et al. Advances in study of mitophagy receptor protein BNIP3 [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2023, 39(3): 534–542.
- [34] AGGARWAL S, MANNAM P, ZHANG J. Differential regulation of autophagy and mitophagy in pulmonary diseases [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(2): L433–L452.
- [35] STRACK R. A clearer view of mitophagy [J]. *Nat Methods*, 2020, 17(7): 656.
- [36] GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(9): 691–706.
- [37] SALVI S S, BARNES P J. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers [J]. *Lancet*, 2009, 374(9691): 733–743.
- [38] LIU S, XIE G, CHEN M, et al. Oral microbial dysbiosis in patients with periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1121399.
- [39] LOMMATZSCH M, CICKO S, MÜLLER T, et al. Extracellular adenosine triphosphate and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(9): 928–934.
- [40] HOFFMANN R F, ZARRINTAN S, BRANDENBURG S M, et al. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells [J]. *Respir Res*, 2013, 14(1): 97.
- [41] NAKAHIRA K, HISATA S, CHOI A M K. The roles of mitochondrial damage-associated molecular patterns in diseases [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 23(17): 1329–1350.
- [42] ANTUNES M A, LOPES-PACHECO M, ROCCO P R M. Oxidative stress-derived mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease; a concise review [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6644002.
- [43] DAILAH H G. Therapeutic potential of small molecules targeting oxidative stress in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a comprehensive review [J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5542.
- [44] KUME H, YAMADA R, SATO Y, et al. Airway smooth muscle regulated by oxidative stress in COPD [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(1): 142.
- [45] WANG Y, LI P, CAO Y, et al. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: underlying mechanisms and physical therapy perspectives [J]. *Aging Dis*, 2023, 14(1): 33–45.
- [46] ZHANG Z, CHENG X, YUE L, et al. Molecular pathogenesis in

- chronic obstructive pulmonary disease and therapeutic potential by targeting AMP-activated protein kinase [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 1999–2006.
- [47] NOURIAN Y H, SALIMIAN J, AHMADI A, et al. cAMP-PDE signaling in COPD: review of cellular, molecular and clinical features [J]. *Biochem Biophys Rep*, 2023, 34: 101438.
- [48] HIROSE E, NOGUCHI M, IHARA T, et al. Mitochondrial metabolism in X-irradiated cells undergoing irreversible cell-cycle arrest [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1833.
- [49] TULEN C B M, DUISTERMAAT E, CREMERS J W J M, et al. Smoking-associated exposure of human primary bronchial epithelial cells to aldehydes: impact on molecular mechanisms controlling mitochondrial content and function [J]. *Cells*, 2022, 11(21): 3481.
- [50] YU G, TZOUVELEKIS A, WANG R, et al. Thyroid hormone inhibits lung fibrosis in mice by improving epithelial mitochondrial function [J]. *Nat Med*, 2018, 24(1): 39–49.
- [51] TULEN C B M, OPPERHUIZEN A, VAN SCHOOTEN F J, et al. Disruption of the molecular regulation of mitochondrial metabolism in airway and lung epithelial cells by cigarette smoke: are aldehydes the culprit? [J]. *Cells*, 2023, 12(2): 299.
- [52] ITO S, ARAYA J, KURITA Y, et al. PARK2-mediated mitophagy is involved in regulation of HBEC senescence in COPD pathogenesis [J]. *Autophagy*, 2015, 11(3): 547–559.
- [53] AHMAD T, SUNDAR I K, LERNER C A, et al. Impaired mitophagy leads to cigarette smoke stress-induced cellular senescence: implications for chronic obstructive pulmonary disease [J]. *FASEB J*, 2015, 29(7): 2912–2929.
- [54] MCGUIGAN A, KELLY P, TURKINGTON R C, et al. Pancreatic cancer: a review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(43): 4846–4861.
- [55] BUENO M, LAI Y C, ROMERO Y, et al. PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 521–538.
- [56] LEE J H, JANG J H, JANG H J, et al. New prognostic scoring system for mortality in idiopathic pulmonary fibrosis by modifying the gender, age, and physiology model with desaturation during the six-minute walk test [J]. *Front Med*, 2023, 10: 1052129.
- [57] BALLWEG K, MUTZE K, KÖNIGSHOFF M, et al. Cigarette smoke extract affects mitochondrial function in alveolar epithelial cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 307(11): L895–L907.
- [58] COOLEY J C, JAVKHLAN N, WILSON J A, et al. Inhibition of antiapoptotic BCL-2 proteins with ABT-263 induces fibroblast apoptosis, reversing persistent pulmonary fibrosis [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(3): e163762.
- [59] YAN S, LI M, LIU B, et al. Neutrophil extracellular traps and pulmonary fibrosis: an update [J]. *J Inflamm*, 2023, 20(1): 2.
- [60] GUAN R, YUAN L, LI J, et al. Bone morphogenetic protein 4 inhibits pulmonary fibrosis by modulating cellular senescence and mitophagy in lung fibroblasts [J]. *Eur Respir J*, 2022, 60(6): 2102307.
- [61] SUROLIA R, LI F J, WANG Z, et al. 3D pulmospheres serve as a personalized and predictive multicellular model for assessment of antifibrotic drugs [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(8): e94088.
- [62] KATZEN J, BEERS M F. Contributions of alveolar epithelial cell quality control to pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10): 5088–5099.
- [63] ZHANG Y, WANG J. Cellular and molecular mechanisms in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Adv Respir Med*, 2023, 91(1): 26–48.
- [64] XU X, ZHANG J, DAI H. IL-25/IL-33/TSLP contributes to idiopathic pulmonary fibrosis: do alveolar epithelial cells and (myo)fibroblasts matter? [J]. *Exp Biol Med*, 2020, 245(10): 897–901.
- [65] MENG Y, PAN M, ZHENG B, et al. Autophagy attenuates angiotensin II-induced pulmonary fibrosis by inhibiting redox imbalance-mediated NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome activation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(4): 520–541.
- [66] MOKRÁ D. Acute lung injury-from pathophysiology to treatment [J]. *Physiol Res*, 2020, 69(Suppl 3): S353–S366.
- [67] PRETEROTI M, WILSON E T, EIDELMAN D H, et al. Modulation of pulmonary immune function by inhaled cannabis products and consequences for lung disease [J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 95.
- [68] THOMPSON B T, CHAMBERS R C, LIU K D. Acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(6): 562–572.
- [69] GOTTS J E, MATTHAY M A. Sepsis: pathophysiology and clinical management [J]. *BMJ*, 2016, 353: i1585.
- [70] MOHSIN M, TABASSUM G, AHMAD S, et al. The role of mitophagy in pulmonary sepsis [J]. *Mitochondrion*, 2021, 59: 63–75.
- [71] ARNHOLD J. Host-derived cytotoxic agents in chronic inflammation and disease progression [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 3016.
- [72] HEPOKOSKI M L, ODISH M, LAM M T, et al. Absolute quantification of plasma mitochondrial DNA by droplet digital PCR marks COVID-19 severity over time during intensive care unit admissions [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 323(1): L84–L92.
- [73] HU S, ZHOU W, WANG S, et al. Global research trends and hotspots on mitochondria in acute lung injury from 2012~2021: a bibliometric analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 20(1): 585.
- [74] ATHALE J, ULRICH A, MACGARVEY N C, et al. Nrf2 promotes alveolar mitochondrial biogenesis and resolution of lung injury in *Staphylococcus aureus* pneumonia in mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(8): 1584–1594.
- [75] 臧宾宾, 李华, 杨颖, 等. 过表达 SIRT1 通过增强自噬水平调控巨噬细胞 M2 型极化减轻脓毒症诱导的急性肺损伤

- [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(4): 698–703, 708.
- ZANG B B, LI H, YANG Y, et al. Overexpression of SIRT1 attenuates sepsis induced acute lung injury by increasing autophagy level and regulating M2 macrophage polarization [J]. Chin J Immunol, 2023, 39(4): 698–703, 708.
- [76] 刘冬, 王琨. 线粒体分裂抑制剂 Mdivi-1 通过抑制线粒体自噬促进炎症微环境下髓核细胞衰老退变的研究 [J]. 现代医学, 2022, 50(6): 735–741.
- LIU D, WANG K. Mitochondrial division inhibitor Mdivi-1 promotes the aging and degeneration of nucleus pulposus cells in inflammatory microenvironment by inhibiting mitochondrial autophagy [J]. Mod Med J, 2022, 50(6): 735–741.
- [77] DENG S, ZHANG L, MO Y, et al. Mdivi-1 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting MAPKs, oxidative stress and apoptosis [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2020, 62: 101918.
- [78] SHI J, YU J, ZHANG Y, et al. PI3K/Akt pathway-mediated HO-1 induction regulates mitochondrial quality control and attenuates endotoxin-induced acute lung injury [J]. Lab Invest, 2019, 99(12): 1795–1809.
- [79] YU J, WANG Y, LI Z, et al. Effect of Heme Oxygenase-1 on Mitofusin-1 protein in LPS-induced ALI/ARDS in rats [J]. Sci Rep, 2016, 6: 36530.
- [80] YEN Y T, YANG H R, LO H C, et al. Enhancing autophagy with activated protein C and rapamycin protects against sepsis-induced acute lung injury [J]. Surgery, 2013, 153(5): 689–698.
- [81] CHANG A L, ULRICH A, SULIMAN H B, et al. Redox regulation of mitophagy in the lung during murine *Staphylococcus aureus* sepsis [J]. Free Radic Biol Med, 2015, 78: 179–189.
- [82] 张红, 赵自刚, 牛春雨. 细胞自噬在急性肺损伤发展进程中的双刃剑作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(4): 725–734.
- ZHANG H, ZHAO Z G, NIU C Y. Autophagy functions as a double-edged sword during acute lung injury [J]. Chin J Pathophysiol, 2020, 36(4): 725–734.
- [83] 王娇, 张秀琰, 王佳兴, 等. 卡络磺钠对脓毒症大鼠急性肺损伤的作用及机制 [J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(6): 550–556.
- WANG J, ZHANG X L, WANG J X, et al. Effect and mechanism of carbazochrome sodium sulfonate in reducing acute lung injury in rats with sepsis [J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2021, 46(6): 550–556.
- [84] 王佳兴, 付鹤鹏, 王蓓蓓, 等. 卡络磺钠通过抑制 parkin 介导的线粒体自噬减轻脓毒症大鼠的肺损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(8): 1447–1454.
- WANG J X, FU H P, WANG B L, et al. Carbazochrome sodium sulfonate attenuates acute lung injury in septic rats by inhibiting parkin-induced mitophagy [J]. Chin J Pathophysiol, 2021, 37(8): 1447–1454.
- [85] REDDEL H K, BACHARIER L B, BATEMAN E D, et al. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(1): 17–35.
- [86] DELMOTTE P, MARIN MATHIEU N, SIECK G C. TNF α induces mitochondrial fragmentation and biogenesis in human airway smooth muscle [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 320(1): L137–L151.
- [87] QIAN L, MEHRABI NASAB E, ATHARI S M, et al. Mitochondria signaling pathways in allergic asthma [J]. J Investig Med, 2022, 70(4): 863–882.
- [88] XIE Q M, CHEN N, SONG S M, et al. Itaconate suppresses the activation of mitochondrial NLRP3 inflammasome and oxidative stress in allergic airway inflammation [J]. Antioxidants, 2023, 12(2): 489.
- [89] REDDY P H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in asthma: implications for mitochondria-targeted antioxidant therapeutics [J]. Pharmaceuticals, 2011, 4(3): 429–456.
- [90] GIRODET P O, OZIER A, BARA I, et al. Airway remodeling in asthma: new mechanisms and potential for pharmacological intervention [J]. Pharmacol Ther, 2011, 130(3): 325–337.
- [91] CHANDRASEKARAN R, BRUNO S R, MARK Z F, et al. Mitoquinone mesylate attenuates pathological features of lean and obese allergic asthma in mice [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2023, 324(2): L141–L153.
- [92] ARAVAMUDAN B, KIEL A, FREEMAN M, et al. Cigarette smoke-induced mitochondrial fragmentation and dysfunction in human airway smooth muscle [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306(9): L840–L854.
- [93] 黄柯婷, 王志旺, 梁可克, 等. 肿瘤坏死因子- α 介导的信号网络调控哮喘气道黏液高分泌的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(9): 1344–1348.
- HUANG K T, WANG Z W, LIANG K K, et al. New research progress of tumor necrosis factor- α signaling pathway regulating airway mucus hypersecretion in asthma [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2023, 39(9): 1344–1348.
- [94] XIA F, DENG C, JIANG Y, et al. IL4 (interleukin 4) induces autophagy in B cells leading to exacerbated asthma [J]. Autophagy, 2018, 14(3): 450–464.
- [95] LUO H M, WU X, LIU W X, et al. Calcitonin gene-related peptide attenuates angiotensin II-induced ROS-dependent apoptosis in vascular smooth muscle cells by inhibiting the CaMKII/CREB signalling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(2): 285–289.
- [96] HU C, ZHOU G, LIU K, et al. CaMKII as a key regulator of contrast-induced nephropathy through mPTP opening in HK-2 cells [J]. Cell Signal, 2020, 75: 109734.
- [97] QU J, DO D C, ZHOU Y, et al. Oxidized CaMKII promotes asthma through the activation of mast cells [J]. JCI Insight, 2017, 2(1): e90139.
- [98] ZHANG Y, DO D C, HU X, et al. CaMKII oxidation regulates cockroach allergen-induced mitophagy in asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2021, 147(4): 1464–1477, e11.
- [99] BENEŠOVÁ M, BERNATOVÁ S, MIKA F, et al. SERS-tags:

selective immobilization and detection of bacteria by strain-specific antibodies and surface-enhanced Raman scattering [J]. Biosensors, 2023, 13(2): 182.

[100] ANDRIEUX P, CHEVILLARD C, CUNHA-NETO E, et al. Mitochondria as a cellular hub in infection and inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11338.

[101] SMITH A N, SHAUGHNESS M, COLLIER S, et al. Therapeutic targeting of microglia mediated oxidative stress after neurotrauma [J]. Front Med, 2022, 9: 1034692.

[102] EYENGA P, REY B, EYENGA L, et al. Regulation of oxidative phosphorylation of liver mitochondria in sepsis [J]. Cells, 2022, 11(10): 1598.

[103] DE NARDO D, DE NARDO C M, Latz E. New insights into mechanisms controlling the NLRP3 inflammasome and its role in lung disease [J]. Am J Pathol, 2014, 184(1): 42-54.

[104] SULIMAN H B, KRAFT B, BARTZ R, et al. Mitochondrial quality control in alveolar epithelial cells damaged by *S. aureus* pneumonia in mice [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 313(4): L699-L709.

[105] SPIER A, STAVRU F, COSSART P. Interaction between intracellular bacterial pathogens and host cell mitochondria [J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(2): BAI-0016-2019.

[106] SÁ-PESSOA J, LÓPEZ-MONTESINO S, PRZYBYSZEWSKA K, et al. A trans-Kingdom T6SS effector induces the fragmentation of the mitochondrial network and activates innate immune receptor NLRX1 to promote infection [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 871.

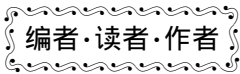
[107] ESCOLL P, SONG O R, VIANA F, et al. *Legionella pneumophila* modulates mitochondrial dynamics to trigger metabolic repurposing of infected macrophages [J]. Cell Host Microbe, 2017, 22(3): 302-316, e7.

[108] KADIOGLU A, WEISER J N, PATON J C, et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease [J]. Nat Rev Microbiol, 2008, 6(4): 288-301.

[109] 董姗姗, 王虹, 贺潇, 等. 肺炎链球菌溶血素经死亡受体/Fas 途径和线粒体途径诱导 RAW_{264.7} 细胞凋亡 [J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(3): 196-199, 204.

DONG S S, WANG H, HE X, et al. Pneumolysin induced apoptosis in murine RAW_{264.7} cells through death receptor/Fas and mitochondrial pathway [J]. Chin J Immunol, 2012, 28(3): 196-199, 204.

[收稿日期] 2023-06-06



《中国比较医学杂志》不接收使用水合氯醛进行动物麻醉文章的说明

本刊严格遵守我国实验动物相关法规和标准,为保障实验动物的福利权益,不断提升动物实验研究的水平并获得国际学术界同行的认可,根据国际和国内实验动物有关法规和标准,规定实验动物麻醉镇痛用药必须优先使用药用级麻醉剂,特别是当涉及存活手术的动物实验时。

鉴于水合氯醛属于镇静、催眠以及抗惊厥药物,其作为麻醉剂效果较差,只作用于中枢神经系统,无法阻断痛觉感受器达到镇痛效果,且刺激性强、毒副作用较大,存在干扰实验结果且有悖于实验动物伦理审查原则等问题,国际期刊普遍建议不再使用水合氯醛作为实验动物的麻醉剂。

本刊亦不接收使用水合氯醛作为实验动物麻醉剂的文章,特此告知广大作者及读者。

《中国比较医学杂志》编辑部