

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.17.008
文章编号: 1005-8982 (2023) 17-0045-07

综述

线粒体自噬相关调控通路在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用研究进展*

吴仰聪¹, 张鹏飞², 潘玲³, 叶欣鑫¹, 刘茂华¹, 刘振威¹, 李晓雯¹, 黄茹妍⁴

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200; 2. 柳州市中医医院, 广西 柳州 545001;

3. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁 530011; 4. 右江民族医学院

附属医院, 广西 百色 533600)

摘要: 线粒体自噬是一种选择性自噬, 通过清除受损线粒体来维持细胞及代谢的稳态。慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续存在的呼吸系统症状和气流受限为特征的常见慢性疾病, 其发病机制复杂, 至今仍未完全明确。许多研究表明调控线粒体自噬的多条信号通路在COPD进展中发挥重要作用。本文阐述了PINK1/Parkin、FUNDC1和Nix等相关通路通过调控线粒体自噬在COPD中作用的研究现状, 并总结了近几年取得的重要研究进展, 为进一步研究线粒体自噬在COPD相关通路中的调控作用提供合理的理论基础。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 线粒体自噬; PINK1/Parkin; FUNDC1; Nix

中图分类号: R562.21

文献标识码: A

Research progress on the role of mitochondrial autophagy related regulatory pathways in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease*

Wu Yang-cong¹, Zhang Peng-fei², Pan Ling³, Ye Xin-xin¹, Liu Mao-hua¹,

Liu Zhen-wei¹, Li Xiao-wen¹, Huang Ru-yan⁴

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530200, China; 2. Liuzhou

Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou, Guangxi 545001, China; 3. Ruikang Hospital affiliated

to Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530011, China; 4. Youjiang

Medical College for Nationalities Affiliated Hospital Baise, Baise, Guangxi 533600, China)

Abstract: Mitophagy is a kind of selective autophagy that maintains cellular and metabolic homeostasis by removing damaged mitochondria. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a kind of persistent respiratory symptoms and limited airflow of common chronic disease, characterized by its pathogenesis is complex, is still not completely clear. Many studies have shown that multiple signaling pathways regulating mitophagy play an important role in the progression of COPD. This article describes the research status of PINK1/Parkin, FUNDC1, Nix and other related pathways in the regulation of mitophagy in COPD, and summarizes the important research progress in recent years, so as to provide a reasonable theoretical basis for further research on the regulation of mitophagy in COPD related pathways.

Keywords: pulmonary disease, chronic obstructive; mitophagy; PINK1/Parkin; FUNDC1; Nix

收稿日期: 2023-01-18

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81904111); 广西自然科学基金(No: 2020GXNSFBA297022)

[通信作者] 潘玲, E-mail: 215678120@qq.com, Tel: 18507815348

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以持续存在的呼吸系统症状和气流受限为特征的常见慢性疾病, 进一步可能发展为肺源性心脏病或呼吸衰竭^[1]。长期暴露于含有毒颗粒和香烟烟雾等有害气体的环境中是 COPD 发病的常见危险因素, 可导致肺部发生炎症、气道和肺实质重塑, 以及炎症和免疫过程的激活, 最终诱发肺大泡、肺气肿、间质性改变等典型 COPD 症状^[2-3]。COPD 的致残率和病死率很高, 据统计, 全球 40 岁以上患者发病率已高达 9%~10%, 在世界十大致死疾病中居第 4 位, 严重威胁到人类身体健康^[4]。目前主要的治疗手段包括抗炎、解痉平喘、祛痰、氧疗等方式, 但难以阻止 COPD 的进展, 同时在预防早期疾病发生与控制稳定期病情等方面效果欠佳。COPD 的发病机制复杂多样, 目前认为主要涉及上皮样改变、蛋白水解-抗蛋白水解失衡、遗传因素、炎症改变、氧化应激、自噬、线粒体功能障碍等^[5]。近年来, 通过调控相关信号通路干预线粒体自噬在 COPD 防治中的作用引起了广泛关注, 成为国内外学者的研究热点, 本文就此进行综述。

1 线粒体自噬与 COPD

1.1 线粒体自噬

自噬是通过将某些细胞内可溶性大分子或细胞器等物质运送至溶酶体进行降解, 从而维持细胞及代谢的稳态^[6]。细胞自噬既有包括线粒体自噬、内质网自噬等方式的选择性自噬, 也有例如巨自噬和微自噬等非选择性自噬。非选择性自噬是指在外界刺激下随机包裹细胞质形成的自噬体, 在细胞饥饿的时候能为其提供氨基酸等来满足营养需求^[7]。选择性自噬是通过降解受损或多余的细胞器等细胞质物质以维持细胞内稳态, 自噬受体能正确地识别和隔离待分解物质是维系选择性自噬功能的重要条件。选择性自噬运行的实质正如在正常的大环境下扮演‘大扫除’的角色^[8]。

线粒体是一种存在于大多数细胞中的由 2 层膜包裹的细胞器, 参与的细胞功能有细胞呼吸、三磷酸腺苷的产生、脂质代谢、钙信号转导和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成等^[9]。因此维持线粒体内稳定对细胞发育、代谢及生理适应和应

激条件的反应等有极其重要的作用, 其功能障碍和损伤与心、脑、肺等相关疾病的发生息息相关^[10]。通常在 ROS、细胞衰老、营养缺乏等因素的作用下, 细胞内的一部分线粒体会在去极化后出现损伤。损伤的线粒体通过特异性的包裹从而进入自噬体形成双膜自噬体吞噬线粒体 (见图 1), 并与溶酶体融合, 从而完成线粒体的回收和降解, 最终维持细胞内环境的稳态, 这个过程被称为线粒体自噬^[10-13]。

线粒体自噬是人体极其重要的清理机制, 在线粒体不断老化和功能受损后, 产生的氧化压力不断增大, 从而导致细胞衰老和疾病发生。因此, 当这些问题出现时, 线粒体自噬便必须要启动, 通过降解和回收线粒体使线粒体得以更新^[14]。研究证实, 线粒体自噬一般通过 2 种方式进行调节, 包括张力素同源物诱导的激酶蛋白 1 (phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase protein1, PINK1)/RBR 结构域的 E3 泛素连接酶 (parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, Parkin) 介导的线粒体自噬和受体介导的线粒体自噬^[15]。目前发现的线粒体自噬相关受体包括 NIP3 样蛋白 X (nip3-like protein x, NIX/BNIP3L) 和 FUN14 结构域蛋白 1 (fun14 domain-containing protein 1, FUNDC1) 等大部分是直接通过与微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 相互作用, 从而在线粒体自噬过程中发挥重要作用。

线粒体自噬作为一种选择性的自噬过程, 可以通过清除受损的线粒体来维持线粒体的稳定。如果线粒体自噬出现异常, 可能就会影响到一些慢性炎症疾病, 其中最典型的的就是 COPD。然而, 线粒体自噬与 COPD 的关系并不简单, 既有保护作用, 也有损伤作用。

1.2 线粒体自噬在 COPD 中的保护作用

正如上文所说, COPD 的特征是气道和肺部慢性炎症增强, 导致小气道重塑, 以及由气体或有毒颗粒引发的肺实质破坏。吸烟作为 COPD 的主要病因之一, 其机制正是通过吸烟引发 ROS 生成, 从而加速肺泡壁破坏和气管管壁增厚。ARAYA 等^[16]发现线粒体自噬的关键调节因子 Parkin 在小鼠中缺乏会导致线粒体功能受损, 暴露于香烟烟雾后, 气道壁增厚, 肺气肿增加, 表明线粒体自噬缺陷可能影响到 COPD 的进程。

近期研究表明,线粒体自噬减弱了气道上皮细胞中 ROS 的产生和细胞衰老,表明充分的线粒体自噬有助于减轻香烟诱导的肺部病理中的氧化应激,从而缓解 COPD 等相关慢性气道炎症的进程^[17]。另外在 BARNES 等^[18]研究的 COPD 模型中,香烟烟雾会导致线粒体相关蛋白稳态失衡,从而激活线粒体自噬,使肺上皮细胞的线粒体质量发生改变,也提示香烟烟雾致 COPD 与线粒体自噬的保护作用相关。

1.3 线粒体自噬在 COPD 中的损伤作用

尽管如此,过度的线粒体自噬也可能是有害的,线粒体自噬也会加重线粒体的损伤和去极化从而加剧 COPD 进程,这可能与线粒体自噬的过度激活有关。有报道指出,香烟烟雾提取物(cigarette smoke extract, CSE)中的亲脂性部分促进了线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)的产生和线粒体膜电位的降低。过量的 mtROS 产生以及线粒体功能和结构完整性的改变与 COPD 病变过程中细胞凋亡、衰老及线粒体自噬增加相关^[19]。SANG 等^[20]研究表明,抗氧化剂米托醌可以缓解脂多糖诱导的小鼠肺损伤,其中机制可能是通过减少线粒体自噬和保护线粒体实现的,说明了线粒体自噬的过度激活可能加重 COPD。

2 相关通路在线粒体自噬及 COPD 的机制探讨

2.1 PINK1/Parkin 信号通路

最近研究表明,PINK1/Parkin 是介导线粒体自噬的最常见信号通路^[21]。PINK1 是 Park6 基因编码由 581 个氨基酸构成的丝氨酸/苏氨酸激酶,主要位于线粒体内膜上^[13-14, 22]。线粒体自噬一般需要区分受损和健康线粒体,而区分两者的依据是,受损的线粒体膜去极化后,PINK1 含量会增加。PINK1 在细胞功能正常时,会被线粒体加工蛋白酶(mitochondrial processing protease, MPP)和蛋白裂解 PINK1 蛋白(presenilin-associated rhomboid-like, PARL)快速切割和降解,在线粒体中含量极低^[23]。当线粒体发生损伤引起线粒体膜去极化时,电压依赖的 MPP 和 PARL 等相关蛋白酶会被抑制,原本含量较少的 PINK1 开始积累,并招募细胞质中的 Parkin 转位至线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)上,同时促进自噬相关蛋白 p62 聚

集,并介导线粒体底物泛素化与之结合,最后通过与 LC3 连接,从而促进泛素化蛋白质的自噬降解,进而引起线粒体自噬^[24-25]。见图 1。

PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬在 COPD 疾病进展中发挥着重要作用。一方面,该通路的过度激活会引起线粒体自噬的过度激活从而加剧 COPD 的疾病进展。KYUNG 等^[26]发现,在 CSE 诱导的线粒体功能障碍的肺支气管上皮细胞中,PINK1 的表达水平上调;而罗氟司特通过抑制 PINK1 表达水平来保护肺支气管上皮细胞免受死亡并提高细胞活力。提示通过 PINK1 的过表达来过度激活线粒体自噬可能是 COPD 患者病情恶化的潜在因素^[27]。其内在机制可能是 PINK1/Parkin 信号通路被过度激活后会促进程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD),从而导致肺泡上皮细胞凋亡和肺泡壁破坏^[16, 28]。PCD 作为一种有序的、可控的细胞自杀过程,在 COPD 中主要影响到 II 型肺泡上皮细胞(type II alveolar epithelial cell, AEC II)。而 AEC II 是一种具有合成表面活性物质、参与免疫防御和促进肺部再生等功能的细胞类型,其凋亡会导致肺泡壁变薄和肺气肿形成^[29]。正如上文所述,一旦线粒体出现受损,PINK1 会不断累积并招募细胞质中的 Parkin 到 OMM 上进行泛素化修饰。这些修饰通过标记受损线粒体,引发了线粒体自噬。一般来说,线粒体自噬可以清除异常线粒体,从而保护 AEC II 免受氧化应激和凋亡信号的刺激^[30]。但由于吸烟或其他持续性的刺激,COPD 中的线粒体遭受了持续性损伤,这可能导致 PINK1/Parkin 信号通路过度激活。过度激活的 PINK1/Parkin 信号通路会引起线粒体自噬过度激活,导致正常线粒体的丢失和能量代谢紊乱,最终导致 AEC II 凋亡^[31]。

另一方面,PINK1/Parkin 信号通路不足或缺陷也参与了 COPD 的进展。LIN 等^[31]研究发现,在 COPD 患者的支气管上皮细胞中,PINK1 的增加和 Parkin 的减少提示线粒体不断损伤积累,导致线粒体自噬不足,进一步降低了清除氧化应激损伤的蛋白质或细胞器能力,加速 COPD 的进程。同时 PINK1 过表达未能恢复由 Parkin 减少引起的受损线粒体自噬,提示 Parkin 蛋白水平可能是 CSE 暴露期间 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬的主要速率限制因子,说明 Parkin 水平可能通过调控线粒体自噬在

COPD 发病机制中发挥关键作用。AHMAD 等^[32]通过 CSE 暴露下的小鼠肺和 COPD 患者的肺部观察到受损线粒体和 Parkin 受损易位,这表明 Parkin 受损导致线粒体自噬不足而引起细胞衰老,最终影响 COPD 的进展。因此通过线粒体自噬,PINK1/Parkin 信号通路能够清理有损或过剩的线粒体,维护线粒体质量和细胞活力^[33]。但是在 COPD 中,PINK1/Parkin 信号通路可能存在缺陷或不足,导致线粒体自噬功能降低,无法及时去除异常的线粒体。这些异常的线粒体会在 AEC II 中堆积,并产生过氧化物、ROS 等毒性物质,通过激发氧化应激、炎症反应及细胞凋亡加剧 COPD 的进展^[16]。

基于 PINK1/Parkin 信号通路在 COPD 疾病进展中的重要作用,可能是激活过度引起过量的线粒体自噬和 AECII 凋亡,也可能是由于 PINK1/Parkin 信号通路不足或缺陷导致线粒体自噬不足,从而使得异常线粒体不断在 AEC II 中堆积,最后加速 COPD 的进程。这可能成为治疗 COPD 的新靶点。

2.2 FUNDC1 信号通路

除了 PINK1/Parkin 通路外,线粒体受体相关蛋白也在线粒体自噬中发挥着重要作用,主要是通过直接与 LC3 相互作用,从而调节线粒体清除。FUNDC1 作为一种存在于哺乳动物细胞中线粒体外膜的新型受体蛋白,包含一段与 LC3 结合的区域(Lc3-interacting region, LIR): Y(18)xxL(21) 序列。有报道指出,当 LIR 缺失或其结构受到改变便会影响到 FUNDC1 与 LC3 的相互作用,从而改变其介导线粒体自噬的功能^[34]。除此之外,FUNDC1 介导的线粒体自噬活性受到去磷酸化调节,一旦出现缺氧应激和线粒体膜电位丢失,FUNDC1 的第 13 位丝氨酸(Ser13)和第 18 位酪氨酸(Tyr18)2 个位点都被去磷酸化(见图 1),与 LC3 的亲合力便会显著提高,这导致两者之间的相互作用增加,进而激活线粒体自噬^[35-37]。WANG 等^[38]研究发现,FUNDC1 基因敲除的小鼠抵消了银杏酸诱导的线粒体质量损失和线粒体膜电位损失的变化,最终影响了线粒体自噬的进程。

尽管 COPD 的发病机制复杂,对其尚不完全清楚,但是越来越多的证据表明,COPD 的发病机制与 FUNDC1 介导的线粒体自噬密切相关。WEN 等^[39]发现,FUNDC1 在 CSE 诱导的 COPD 小鼠中表达升高,

通过沉默 CSE 引起的 COPD 小鼠中的 FUNDC1 基因抑制了 CSE 诱导的线粒体自噬和凋亡,最终缓解了 COPD 的进展。FUNDC1 的去磷酸化是激活线粒体自噬的重要方式,为了验证抑制 FUNDC1 的去磷酸化能否阻止线粒体自噬,从而改善 COPD 进程,WANG 等^[40]研究发现,葛根素可通过激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制 FUNDC1 介导的线粒体自噬,从而抑制了支气管上皮细胞凋亡,达到细胞保护作用,为 COPD 的治疗提供新的思路。上述研究表明 COPD 模型中 FUNDC1 的表达升高,导致线粒体自噬过度激活,进而引起支气管上皮细胞凋亡和肺组织损伤。同时 WEN 等^[39]还揭示了 FUNDC1 的沉默对 COPD 的保护作用,通过这种机制,FUNDC1 的沉默可以与线粒体动力相关蛋白(dynamins-related protein, DRP1)相互作用来抑制线粒体过度自噬,从而保护肺组织免受氧化应激和炎症损伤,最后减少细胞凋亡,虽然 FUNDC1 介导的线粒体自噬在 COPD 中的具体作用机制仍需要进一步研究,但是该研究为缓解 COPD 的进展提供了一个新的思路。

2.3 Nix 信号通路

Nix 是一种位于外膜上的线粒体蛋白,又被称为 BCL2 相互作用蛋白 3 样蛋白(bcl2 Interacting Protein 3 Like, BNIP3L),最开始被认为是一种促凋亡蛋白。后来随着研究的深入,Nix 磷酸化和泛素化可以很好地调控 Nix 介导的线粒体自噬,揭示了通过和 LC3 的相互作用与线粒体自噬存在着不可分割的关系。线粒体自噬过程:自噬体作为吞噬体初始产生,并经过伸长,最终与溶酶体融合降解。与此同时,线粒体在各种线粒体吞噬相关蛋白的帮助下被识别。通过 PINK1/Parkin 线粒体膜电位下降介导的线粒体自噬和 FUNDC1、NIX 等受体介导的线粒体自噬等方式确保多余和/或受损的线粒体可以被溶酶体清除(见图 1)^[41]。通过对 Nix 同源蛋白 BNIP3 的研究,ZHU 等^[42]发现 BNIP3 的第 17 位丝氨酸(Ser17)磷酸化在 BNIP3 和 Atg8 家族蛋白结合中发挥着重要作用,而第 24 位丝氨酸(Ser24)磷酸化可以增强 BNIP3 与 LC3 的相互作用,提示磷酸化在调控 BNIP3 对 LC3 亲合力中的重要作用。因此,损伤线粒体上 Nix 的磷酸化可能在加快线粒体自噬进而清除损伤线粒体中扮演关键角色。

基于线粒体自噬与 COPD 的密切关系,人们发

现暴露在 CSE 会增加气道上皮细胞中 Nix 蛋白的表达, 通过沉默 Nix 基因可以抑制了 CSE 诱导的线粒体自噬, 而过表达 Nix 则促进了线粒体自噬^[43]。其中 Nix 的敲除显著增加了 MMP 和细胞内 ATP 的水平, 通过抑制线粒体自噬来减少了线粒体和细胞内 ROS 的产生, 并减轻香烟烟雾诱导的气道上皮细胞损伤和气道纤维化。这表明了过表达 Nix 会引起线粒体自噬的过度激活从而加重 COPD。现在针对 Nix 与 COPD 的相关文献较少, 但通过抑制 Nix 减少线粒体过度激活对于治疗 COPD 可能是下一个研究方向。

2.4 其他信号通路

除了上述提及的相关通路外, 还有许多非典

型的线粒体自噬途径, 例如 DRP1、核纤层蛋白 B1 (Lamin B1)、抗增殖蛋白 2 (Prohibitin2, PHB2) 等。正如上文所说 DRP1 作为一种重要的线粒体分裂蛋白, 可通过与 FUNDC1 相互作用抑制线粒体自噬和凋亡, 从而实现减缓 COPD 的进程。而 Lamin B1 可以通过激活雷帕霉素 (MTOR) 信号通路加速了气道上皮细胞的衰老, 特别在 COPD 进展过程中尤为明显, 其中可能是通过线粒体自噬的过度激活实现的^[44]。与其他 LC3 受体蛋白不同, PHB2 是一种位于线粒体内膜蛋白。当 PINK1/Parkin 介导的线粒体外膜受到损伤时, 会导致线粒体内膜蛋白 PHB2 的暴露, 从而与 LC3 结合, 诱导线粒体自噬^[45]。

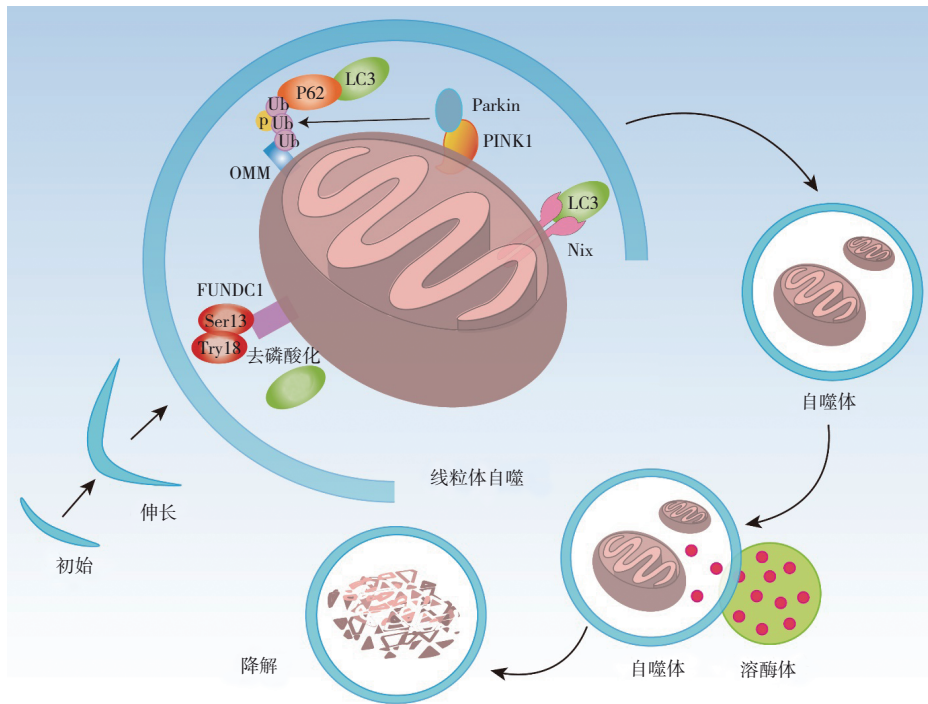


图1 线粒体自噬过程

3 小结

近年来线粒体自噬在 COPD 中发挥的作用越来越受到关注。当线粒体不断老化和功能受损导致细胞衰伤的时候, 线粒体自噬可以通过降解和回收线粒体, 为细胞的正常运作提供重要保证。在 COPD 中线粒体自噬的调控主要有 2 种途径: 一方面是 PINK1/Parkin 介导的线粒体膜电位降低引发的线粒体自噬, 包括 PINK1/Parkin 激活过度引起过量

的线粒体自噬和 AECII 凋亡, 也可能是由于 PINK1/Parkin 不足或缺陷导致线粒体自噬不足; 另一方面是 FUNDC1、Nix 等受体参与的线粒体自噬, 可能是通过抑制 FUNDC1 或 Nix 来减少线粒体过度激活从而治疗 COPD。本文阐述了相关通路通过调控线粒体自噬在 COPD 进程中发挥的作用, 以及近几年取得的重要研究进展。但鉴于线粒体自噬在 COPD 进展中具有双重作用, 同时部分相关通路参与其调控过程的具体机制仍未清楚, 例如过度激活的

PINK1/Parkin 对线粒体自噬过度激活的具体机制、沉默 FUNDC1 如何调节线粒体自噬的状态, 未来需要进一步深入研究, 以更好地了解 COPD 的病理过程, 从而为治疗 COPD 提供新的理念和思路。

参 考 文 献 :

- [1] LAI H C, LIN T L, CHEN T W, et al. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: role of anti-inflammatory *Parabacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide[J]. Gut, 2022, 71(2): 309-321.
- [2] UWAGBOE I, ADCOCK I M, LO BELLO F, et al. New drugs under development for COPD[J]. Minerva Med, 2022, 113(3): 471-496.
- [3] GUO P, LI R, PIAO T H, et al. Pathological mechanism and targeted drugs of COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2022, 17: 1565-1575.
- [4] LU Z Y, COLL P, MAITRE B, et al. Air pollution as an early determinant of COPD[J]. Eur Respir Rev, 2022, 31(165): 220059.
- [5] KAUR M, CHANDEL J, MALIK J, et al. Particulate matter in COPD pathogenesis: an overview[J]. Inflamm Res, 2022, 71(7/8): 797-815.
- [6] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases[J]. EMBO J, 2021, 40(19): e108863.
- [7] GATICA D, LAHIRI V, KLIONSKY D J. Cargo recognition and degradation by selective autophagy[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(3): 233-242.
- [8] LAMARK T, JOHANSEN T. Mechanisms of selective autophagy[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2021, 37: 143-169.
- [9] TEREŠAK P, LAPAO A, SUBIC N, et al. Regulation of PRKN-independent mitophagy[J]. Autophagy, 2022, 18(1): 24-39.
- [10] MONTAVA-GARRIGA L, GANLEY I G. Outstanding questions in mitophagy: what we do and do not know[J]. J Mol Biol, 2020, 432(1): 206-230.
- [11] ZHAO Y G, ZHANG H. Autophagosome maturation: an epic journey from the ER to lysosomes[J]. J Cell Biol, 2019, 218(3): 757-770.
- [12] ZACHARI M, GANLEY I G. The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation[J]. Essays Biochem, 2017, 61(6): 585-596.
- [13] 王萌萌, 韩锋锋. Parkin 依赖的线粒体自噬在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(6): 628-631.
- [14] 卢亚凤, 殷梅. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对大鼠海马神经细胞线粒体自噬相关蛋白表达的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(11): 57-61.
- [15] KILLACKEY S A, PHILPOTT D J, GIRARDIN S E. Mitophagy pathways in health and disease[J]. J Cell Biol, 2020, 219(11): e202004029.
- [16] ARAYA J, TSUBOUCHI K, SATO N, et al. PRKN-regulated mitophagy and cellular senescence during COPD pathogenesis[J]. Autophagy, 2019, 15(3): 510-526.
- [17] LI D D, SHEN C, LIU L, et al. PKM2 regulates cigarette smoke-induced airway inflammation and epithelial-to-mesenchymal transition via modulating PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. Toxicology, 2022, 477: 153251.
- [18] BARNES P J. Pulmonary diseases and ageing[J]. Subcell Biochem, 2019, 91: 45-74.
- [19] ZHOU W C, QU J, XIE S Y, et al. Mitochondrial dysfunction in chronic respiratory diseases: implications for the pathogenesis and potential therapeutics[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5188306.
- [20] SANG W H, CHEN S, LIN L D, et al. Antioxidant mitoquinone ameliorates EtOH-LPS induced lung injury by inhibiting mitophagy and NLRP3 inflammasome activation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 973108.
- [21] WU Y Z, JIANG T, HUA J H, et al. PINK1/parkin-mediated mitophagy in cardiovascular disease: from pathogenesis to novel therapy[J]. Int J Cardiol, 2022, 361: 61-69.
- [22] OKATSU K, KOYANO F, KIMURA M, et al. Phosphorylated ubiquitin chain is the genuine Parkin receptor[J]. J Cell Biol, 2015, 209(1): 111-128.
- [23] 郭红, 王少玮, 谢文静, 等. 槲皮素通过 Pink1/Parkin 信号通路减轻阿霉素心肌损伤的作用机制研究[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 1-9.
- [24] WANG L M, LU G, SHEN H M. The long and the short of PTEN in the regulation of mitophagy[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 299.
- [25] ZHANG Z H, CHEN Z G, LIU R M, et al. Bcl-2 proteins regulate mitophagy in lipopolysaccharide-induced acute lung injury via PINK1/parkin signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 6579696.
- [26] KYUNG S Y, KIM Y J, SON E S, et al. The phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast protects against cigarette smoke extract-induced mitophagy-dependent cell death in epithelial cells[J]. Tuberc Respir Dis (Seoul), 2018, 81(2): 138-147.
- [27] TSUBOUCHI K, ARAYA J, KUWANO K. PINK1-PARK2-mediated mitophagy in COPD and IPF pathogenesises[J]. Inflamm Regen, 2018, 38: 18.
- [28] 潘晓杰, 范嘉铨, 夏光琴. 葛根素通过调节 PINK1-parkin 信号通路介导的线粒体自噬抑制慢性阻塞性肺疾病大鼠肺泡上皮细胞凋亡[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(10): 1833-1839.
- [29] LUO L L, HE Y J, ZHAO Y N, et al. Regulation of mitochondrial NAD pool via NAD⁺ transporter 2 is essential for matrix NADH homeostasis and ROS production in *Arabidopsis*[J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(8): 991-1002.
- [30] 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.
- [31] LIN Q, ZHANG C F, GUO J L, et al. Involvement of NEAT1/PINK1-mediated mitophagy in chronic obstructive pulmonary disease induced by cigarette smoke or PM_{2.5}[J]. Ann Transl Med, 2022, 14(12): 120000.

- 2022, 10(6): 277.
- [32] 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.
- [33] AGARWAL S, MUQIT M M K. PTEN-induced kinase 1 (PINK1) and Parkin: unlocking a mitochondrial quality control pathway linked to Parkinson's disease[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2022, 72: 111-119.
- [34] LIU H, ZANG C X, YUAN F Y, et al. The role of FUNDC1 in mitophagy, mitochondrial dynamics and human diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 197: 114891.
- [35] WANG L, WANG P, DONG H, et al. Ulk1/FUNDC1 prevents nerve cells from hypoxia-induced apoptosis by promoting cell autophagy[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(8): 1539-1548.
- [36] WU W X, LI W, CHEN H, et al. FUNDC1 is a novel mitochondrial-associated-membrane (MAM) protein required for hypoxia-induced mitochondrial fission and mitophagy[J]. *Autophagy*, 2016, 12(9): 1675-1676.
- [37] CHEN M, CHEN Z H, WANG Y Y, et al. Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy[J]. *Autophagy*, 2016, 12(4): 689-702.
- [38] WANG W J, WANG M M, RUAN Y, et al. Ginkgolic acids impair mitochondrial function by decreasing mitochondrial biogenesis and promoting FUNDC1-dependent mitophagy[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(36): 10097-10106.
- [39] WEN W, YU G Q, LIU W, et al. Silencing FUNDC1 alleviates chronic obstructive pulmonary disease by inhibiting mitochondrial autophagy and bronchial epithelium cell apoptosis under hypoxic environment[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(10): 17602-17615.
- [40] WANG L, JIANG W Z, WANG J, et al. Puerarin inhibits FUNDC1-mediated mitochondrial autophagy and CSE-induced apoptosis of human bronchial epithelial cells by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(3): 1253-1264.
- [41] WU X L, ZHENG Y R, LIU M R, et al. BNIP3L/NIX degradation leads to mitophagy deficiency in ischemic brains[J]. *Autophagy*, 2021, 17(8): 1934-1946.
- [42] ZHU Y Y, MASSEN S, TERENCE M, et al. Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of Bnip3 determines pro-survival mitophagy versus apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(2): 1099-1113.
- [43] ZHANG M, SHI R, ZHANG Y L, et al. Nix/BNIP3L-dependent mitophagy accounts for airway epithelial cell injury induced by cigarette smoke[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14210-14220.
- [44] SAITO N, ARAYA J, ITO S, et al. Involvement of lamin B1 reduction in accelerated cellular senescence during chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis[J]. *J Immunol*, 2019, 202(5): 1428-1440.
- [45] 程婧, 魏林, 李苗. 线粒体动力学及线粒体自噬调控机制的研究进展[J]. *生理学报*, 2020, 72(4): 475-487.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 吴仰聪, 张鹏飞, 潘玲, 等. 线粒体自噬相关调控通路在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(17): 45-51.

Cite this article as: WU Y C, ZHANG P F, PAN L, et al. Research progress on the role of mitochondrial autophagy related regulatory pathways in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(17): 45-51.