

· 新进展 ·

线粒体自噬与肺动脉高压的关系及其在巨噬细胞代谢重编程中作用的研究进展

扫描二维码
查看原文

孙佳伟, 刘美洋, 崔志峰, 宫小薇, 袁雅冬

【摘要】 肺动脉高压的发病率及死亡率均较高, 巨噬细胞极化在其发生发展中发挥重要作用, 并且可能与线粒体功能及线粒体自噬有关。本文介绍了线粒体自噬相关内容, 叙述了线粒体自噬与肺动脉高压的关系及其在巨噬细胞代谢重编程中的作用, 并指出线粒体自噬可能通过促进巨噬细胞代谢向糖酵解方向转化而在肺动脉高压的发生发展中发挥作用。

【关键词】 肺动脉高压; 线粒体自噬; 巨噬细胞; 综述

【中图分类号】 R 541.5 R 329.252 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.130

孙佳伟, 刘美洋, 崔志峰, 等. 线粒体自噬与肺动脉高压的关系及其在巨噬细胞代谢重编程中作用的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (5): 129-134. [www.syxnf.net]

SUN J W, LIU M Y, CUI Z F, et al. Research progress on the relationship between mitophagy and pulmonary hypertension and the role of mitophagy in metabolic reprogramming of macrophages [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (5): 129-134.

Research Progress on the Relationship between Mitophagy and Pulmonary Hypertension and the Role of Mitophagy in Metabolic Reprogramming of Macrophages SUN Jiawei, LIU Meiyang, CUI Zhifeng, GONG Xiaowei, YUAN Yadong
Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: YUAN Yadong, E-mail: yuanyd1108@163.com

【Abstract】 The morbidity and mortality of pulmonary arterial hypertension are high, and macrophage polarization plays an important role in its occurrence and development, and may be related to mitochondrial function and mitophagy. This article introduces the content of mitophagy, describes the relationship between mitophagy and pulmonary hypertension and its role in the metabolic reprogramming of macrophages, and points out that mitophagy may play a role in the occurrence and development of pulmonary hypertension by promoting the conversion of macrophage metabolism to glycolysis.

【Key words】 Pulmonary arterial hypertension; Mitophagy; Macrophages; Review

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种高发病率和死亡率的血管疾病, 在英国, PH患病率为97/100万, 其中女性与男性比例为1.8 : 1; 美国PH患者年龄标化死亡率为4.5/10万~12.3/10万, 总体生存率为28%~72%^[1-2]。研究发现, 在PH进展过程中, 患者主要表现为肺血管重构和肺血管阻力增加, 最终导致右心衰竭乃至死亡, 其关键特征是肺动脉血管周围炎性单核细胞/巨噬细胞的募集和极化^[3]。而巨噬细胞极化在PH发生中发挥着至关重要的作用, 其包括经典激活的M1型巨噬细胞和替代激活的M2型巨噬细胞, 其中M1型巨噬细胞能够启动和维持炎性反应, 而M2型巨噬细胞可抑制炎性反应, 释放抗炎递质^[4]。外膜微环境中巨噬细胞极化的驱动机制尚不清楚, 有研究表明, 线粒体自噬会触发一个糖

代谢“开关”, 并与巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化有关^[5]。其中线粒体自噬是自噬的一种形式, 其可介导清除有缺陷或过量的线粒体, 参与线粒体的质量控制^[6]。本文旨在探讨线粒体自噬与PH的关系及其在巨噬细胞代谢重编程中的作用, 以期对PH的诊治提供新的思路。

1 线粒体自噬

线粒体被称为细胞能量中心, 对生理适应和应激反应至关重要。线粒体的功能状态依赖于线粒体生物发生、融合和分裂以及线粒体自噬对受损线粒体的降解之间的动态平衡, 其控制着线粒体的质量和数量, 在细胞内环境稳态中发挥作用^[7]。而自噬是一个高度保守的过程, 细胞可以通过降解溶酶体中的细胞器和蛋白质来循环利用其降解产物。自噬可作为一种非选择性的降解过程, 也可以选择性地降解特定的蛋白质、细胞器等, 这一过程被称为选择性自噬^[8]。LEMASTERS^[8]首次将线粒体的选择性自噬过程称为线粒体自噬, 其是一种选择性地将受损或去极化的线粒体隔离到双膜自噬体中进而被溶酶体降解的过程, 即选择性地清除受损

基金项目: 河北省重点研发计划项目 (21377701D)

050000河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 袁雅冬, E-mail: yuanyd1108@163.com

或有缺陷的线粒体,在恢复正常生理和压力条件下的细胞稳态方面发挥关键作用,是线粒体质量控制的关键步骤^[6]。

在哺乳动物中,线粒体自噬的机制包括典型线粒体自噬和非典型线粒体自噬,其中典型线粒体自噬包括PTEN诱导激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin依赖的线粒体自噬、受体介导的线粒体自噬以及脂质介导的线粒体自噬;非典型线粒体自噬不需要LC3修饰的自噬体,而是线粒体和溶酶体之间直接通过细胞器间的相互作用进行自噬^[9-11]。

1.1 典型线粒体自噬

1.1.1 PINK1/Parkin依赖的线粒体自噬 PINK1/Parkin依赖的线粒体自噬指由线粒体外膜PINK1与Parkin介导的线粒体自噬。线粒体外膜转位酶(translocase of outer mitochondrial membrane, TOM)和线粒体内膜转位酶(translocase of inner mitochondrial membrane, TIM)可将PINK1导入线粒体内膜,之后PINK1被线粒体内膜蛋白酶PARL切割,所以在正常线粒体中PINK1表达水平极低,很难被检测到;而在去极化条件下,线粒体膜电位的丧失阻止了PINK1向内膜的导入,并促进其稳定在线粒体外膜上,以致线粒体外膜上PINK1表达水平增加^[12]。PINK1的积累可促进Parkin从细胞质转移到受损线粒体^[13],其机制为PINK1在丝氨酸65位点磷酸化后,泛素会将来自细胞基质的高亲和力Parkin募集到线粒体上^[14]。也有研究表明,线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)可介导Parkin向受损线粒体转移,即Parkin以PINK1依赖的方式与Mfn2结合^[15]。随后, Parkin会介导两条不同多泛素链的形成,上述泛素链通过赖氨酸63和赖氨酸27相互连接^[16]。Parkin泛素化线粒体膜蛋白后,与自噬适配器分子p62、NBR1、AMBRA1、OPTN和NDP52相互作用,从而间接与自噬体上的LC3相互作用,导致受损线粒体被自噬体吞噬并清除。

1.1.2 受体介导的线粒体自噬 受体介导的线粒体自噬不需要自噬适配器分子,而是涉及一组含有LC3相互作用区(LC3 interacting region, LIR)的受体,其通过与LC3结合来介导线粒体自噬。目前哺乳动物细胞中已鉴定出几种类型的线粒体自噬受体或受体相关因子,包括Bnip3/Nix、FUNDC1和BCL2L13等^[17-18]。其中Bnip3/Nix是具有BH3结构域的促凋亡蛋白,通过其C-末端跨膜结构域定位于线粒体外膜,并通过细胞质定向的典型N-末端LIR基序发挥线粒体自噬受体的作用,该基序有助于Bnip3/Nix与自噬体的结合。Bnip3的活性取决于多肽LIR区域两侧的丝氨酸17和24残基的磷酸化情况,并刺激Bnip3与Atg8的成员LC3B和GATE-16的结合^[19]。与Bnip3一样, Nix的SWxxL LIR基序的丝氨酸34/35磷酸化可促进线粒体自噬^[20]。定位在线粒体外膜的蛋白FUNDC1具有3个跨膜结构域和1个暴露于细胞质的典型N-末端LIR Y(18)xxL23基序,用于与LC3和GABARAP蛋白结合。正常情况下, FUNDC1的活性是受酪氨酸18和丝氨酸13的磷酸化状态来调控的;在缺氧应激条件下, FUNDC1的丝氨酸13和酪氨酸18发生去磷酸化,进而诱导线粒体自噬^[21-22]。BCL2L13中的WxxL LIR基序通过与LC3结合来介导线粒体自噬。BCL2L13可通过其C末端跨膜结构域锚定到线粒体外膜^[23]。BCL2L13的BH结构域在没有动力相关蛋白1(dynamic-related protein 1,

Drp1)的情况下可诱导线粒体分裂,并将片段化的线粒体转移到自噬体和溶酶体中^[20]。

1.1.3 脂质介导的线粒体自噬 脂质介导的线粒体自噬指某些脂质分子,如神经酰胺和心磷脂,在定位于线粒体外膜时也起到线粒体自噬受体的作用,这些脂质可直接与LC3相互作用以诱导线粒体自噬^[24-25]。

1.2 非典型线粒体自噬 非典型线粒体自噬参与线粒体质量控制的调节,其中线粒体衍生囊泡(mitochondria derived vesicles, MDV)可介导受损线粒体向溶酶体转移并降解。尽管该过程存在于整个线粒体,但其诱导的MDV以溶酶体为靶点,不需要牺牲整个线粒体,而是小规模损伤^[9-11]。

2 线粒体自噬与PH的关系

有证据表明, PH患者以及PH小鼠模型中线粒体自噬增加,线粒体生物合成减少^[26-27]。在肺动脉内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAECs)中,线粒体自噬和解偶联蛋白2(uncoupling protein 2, UCP2)通路在肺血管重塑中发挥重要作用。研究表明, UCP2缺失的PAECs可增加PINK1和Parkin水平,从而增加线粒体自噬,并导致PH的发展^[26]。除了PAECs中的线粒体自噬在PH中发挥作用,研究表明, PH的发生与肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PSMCs)中的线粒体自噬有关^[28-29]。研究显示,凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)作为一种关键的线粒体靶蛋白,可参与线粒体自噬信号通路,并诱导自噬,引起PSMCs过度增殖,进而诱发PH,提示线粒体自噬在PH发生发展中发挥重要作用^[28]。同样的, LI等^[29]发现,缺氧可以激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬通路,诱导PSMCs过度增殖,导致低氧性肺动脉高压(hypoxic pulmonary hypertension, HPH)。在PH进展过程中,除了PAECs和PSMCs中的线粒体自噬在PH中发挥作用外,肺动脉血管周围巨噬细胞极化也发挥着至关重要的作用,包括启动和维持炎症反应的M1型巨噬细胞和释放抗炎递质的M2型巨噬细胞。

3 线粒体自噬在巨噬细胞代谢重编程中的作用

代谢重编程指肿瘤细胞为了在极端微环境下存活而对其合成和分解代谢进行调节以获得所需能量和物质的过程,该过程主要涉及糖类、脂质、氨基酸等代谢途径的调节。然而,研究表明,类似Warburg效应的代谢重编程也存在于快速增殖的细胞中,包括各种类型的免疫细胞,并决定了免疫细胞亚群在炎症组织或癌症等疾病条件下的功能^[30-32]。并且,在神经元分化和巨噬细胞激活期间,线粒体自噬促进了代谢向糖酵解的转变,表明线粒体自噬和代谢重编程之间存在联系,线粒体自噬是细胞代谢的关键调节器^[33]。

巨噬细胞是一种具有异质性的免疫细胞群,在体内平衡和免疫应答中发挥多种功能。巨噬细胞的功能依赖于其异质性和可塑性,其在感知微环境方面具有高度专一性,并相应地改变自身的特性。巨噬细胞表型和功能的改变常伴随着细胞代谢的改变^[4]。然而,巨噬细胞是肿瘤微环境的主要组成部分。研究表明, M1型巨噬细胞可分泌抑制肿瘤生长和发展的促炎因子,而肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated

macrophage, TAM) 主要表现为M2表型^[34-35]。巨噬细胞可诱导代谢重编程,其特征是有氧糖酵解增加,戊糖磷酸途径增加^[36]。

3.1 糖代谢 糖代谢可分为分解代谢和合成代谢两个方面,是细胞维持生命活动的主要能量来源。糖代谢途径主要有葡萄糖的无氧酵解、有氧氧化、磷酸戊糖途径等。多项研究表明,线粒体自噬促进了代谢向糖酵解的转变,并促进了巨噬细胞向M1表型极化,而M1型巨噬细胞极化期间存在Nix依赖的代谢改变^[5, 33, 37]。在巨噬细胞代谢重编程过程中,除了Nix介导的线粒体自噬外,PINK1介导的线粒体自噬也发挥作用,MENG等^[38]发现,牛磺酸可以抑制S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)依赖的PP2A催化亚基C亚基(protein phosphatase 2A catalytic subunit C, PP2Ac)甲基化,从而阻断PINK1介导的线粒体自噬,进而阻碍能量代谢转化为M1型巨噬细胞所需的糖酵解。总之,上述研究说明了线粒体自噬可促进巨噬细胞代谢向糖酵解方向转化,进而促进巨噬细胞向依赖糖酵解供能的M1型巨噬细胞方向极化。然而,有研究表明,线粒体自噬会促进巨噬细胞代谢向氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)方向转变^[39-40]。研究发现,IL-10可促进线粒体自噬,其机制可能为IL-10通过信号转导和转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)改善线粒体功能,进而抑制mTORC1,导致糖酵解下降,即IL-10通过线粒体自噬重编程巨噬细胞的代谢,进而促进OXPHOS^[39-40]。然而,有研究表明,胃癌患者的PINK1缺乏抑制线粒体自噬功能,可促进Warburg效应,从而促进巨噬细胞向M2型巨噬细胞方向极化,进而促进肿瘤生长^[41]。但其具体机制目前尚不明确,有研究表明,IL-33/生长刺激表达基因2蛋白(growth stimulation expressed gene 2, ST2)轴可能在其中发挥作用,其可增强细胞OXPHOS,从而促进M2极化基因表达,最终促进肿瘤生长^[42]。而在PH中形成的外膜微环境则是由代谢重编程调节巨噬细胞极化完成的,多项研究表明,PH患者的巨噬细胞代谢会向糖酵解方向转变,并减少OXPHOS^[43-44],其机制可能是依赖糖酵解的M1型巨噬细胞在三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)中出现两次代谢异常,导致衣康酸和琥珀酸不断增多^[4]。而过量的琥珀酸可稳定缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α),进而激活糖酵解基因的转录,从而维持M1型巨噬细胞的糖酵解代谢。相反,M2型巨噬细胞更依赖OXPHOS,其TCA是完整的,并为电子传递链(electron transport chain, ETC)的复合物提供底物^[4]。

3.2 脂代谢 巨噬细胞极化方向与脂代谢有关,其中M1型巨噬细胞会将多余的脂肪酸以三酰甘油和胆固醇酯的形式储存在脂滴中,而M2型巨噬细胞使脂肪酸进行再酯化和 β 氧化^[45],故脂肪酸氧化对M2型巨噬细胞的抗炎功能很重要。在M1型巨噬细胞中,TCA被打破,导致柠檬酸转化为游离脂肪酸。而饱和和游离脂肪酸可激活巨噬细胞中的kappa B抑制因子激酶(inhibitor of kappa B kinase, IKK)和JNK1信号分子,从而诱导巨噬细胞向M1型方向极化。而有研究表明,IL-4诱导了巨噬细胞脂肪酸氧化和线粒体生物发生的细胞途径,从

而促进巨噬细胞极化为M2型巨噬细胞,其机制可能与调节脂肪酸 β 氧化的重要基因相关^[45]。总之,调控巨噬细胞中脂肪酸氧化过程可能会对其极化方向产生影响。正常的线粒体功能在调节脂代谢和细胞能量供应方面起关键作用,线粒体自噬可以促进线粒体脂肪酸氧化,从而抑制肝脏脂肪酸积累,改善肝脏胰岛素抵抗^[46]。除此之外,线粒体自噬也调控着高脂饮食期间心脏线粒体的质量,而抑制线粒体自噬会导致线粒体功能障碍和脂质积累,此作用与Parkin介导的线粒体自噬相关^[47]。有研究通过抑制细胞内抗微生物蛋白——鸟苷酸结合蛋白1(guanylate-binding protein 1, Gbp1)表达发现,巨噬细胞的线粒体呼吸功能受损,线粒体自噬被抑制,下调编码ETC成分的基因以及参与脂肪酸氧化和线粒体功能的基因可导致巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化,提示Gbp1可能通过促进线粒体自噬来维持线粒体功能,从而对炎症诱导的巨噬细胞表型变化和代谢失调起到保护作用。

3.3 氨基酸代谢 氨基酸代谢,尤其是精氨酸、谷氨酰胺、丝氨酸、甘氨酸和色氨酸,对巨噬细胞极化至关重要。其中M1型巨噬细胞极化需要氨基酸代谢。例如,精氨酸琥珀酰合酶在M1型巨噬细胞中表达明显上调^[48]。抑制谷氨酰胺转氨酶可降低NO、IL-6水平,这是M1型巨噬细胞的特征。还有研究表明,谷氨酰胺代谢也与巨噬细胞极化有关,而 α -酮戊二酸是TCA的中间产物,也是由谷氨酰胺代谢产生的; α -酮戊二酸对于脂肪酸氧化的M2型巨噬细胞的激活很重要;低 α -酮戊二酸/琥珀酸盐比率可增加M1型巨噬细胞的活化水平,高 α -酮戊二酸/琥珀酸盐比率可促进巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化^[49]。此外,抑制谷氨酰胺合成酶可使巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化,其特征是细胞内谷氨酰胺减少、琥珀酸增加和糖酵解增加,这与HIF-1 α 活化有关^[50]。在癌细胞中,sirtuins可通过影响基本氨基酸的代谢来控制线粒体自噬,其能够控制谷氨酰胺代谢,影响氨的积累,并直接或间接地控制线粒体自噬以及肿瘤微环境^[51]。PH血管重塑机制相关研究发现,血管周围成纤维细胞具有独特的促炎表型,活化的成纤维细胞可通过旁分泌IL-6来促进巨噬细胞表达精氨酸酶1^[52-53],因此精氨酸酶1表达增加可能与PH相关血管重塑中巨噬细胞与成纤维细胞相互作用有关,其中成纤维细胞来源的乳酸和IL-6促进巨噬细胞表达HIF-1 α 和精氨酸酶1^[53],而精氨酸酶1下游的巨噬细胞来源的多胺和IL-1b可以反过来激活成纤维细胞并促进其增殖。

4 小结及展望

线粒体自噬可维持线粒体数量及质量,在PH发生发展中发挥重要作用,其机制可能与激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬通路有关。巨噬细胞会受免疫微环境影响而分化为不同功能的亚群,这些免疫微环境受基础代谢的改变而改变。线粒体作为细胞代谢控制中心,在巨噬细胞极化过程中发挥重要作用,线粒体自噬可能促进巨噬细胞向M1型巨噬细胞极化,并促进PH的发生发展。在未来,通过进一步研究线粒体自噬在巨噬细胞代谢重编程中作用的具体机制,可能为PH等巨噬细胞相关疾病提供新的治疗靶点。

作者贡献: 孙佳伟进行文献资料的收集和分析,撰写论

文；刘美洋、崔志峰、宫小薇进行文献资料的分析、整理；袁雅冬负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] GALIÈ N, HUMBERT M, VACHIERY J L, et al.2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) : endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) , International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J] .Eur Heart J, 2016, 37 (1) : 67–119.DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- [2] SULIMAN H B, NOZIK–GRAYCK E.Mitochondrial dysfunction: metabolic drivers of pulmonary hypertension [J] .Antioxid Redox Signal, 2019, 31 (12) : 843–857.DOI: 10.1089/ars.2018.7705.
- [3] WILLIS G R, FERNANDEZ–GONZALEZ A, REIS M, et al.Macrophage immunomodulation: the gatekeeper for mesenchymal stem cell derived–exosomes in pulmonary arterial hypertension? [J] .Int J Mol Sci, 2018, 19 (9) : 2534.DOI: 10.3390/ijms19092534.
- [4] VIOLA A, MUNARI F, SÁNCHEZ–RODRÍGUEZ R, et al.The metabolic signature of macrophage responses [J] .Front Immunol, 2019, 10: 1462.DOI: 10.3389/fimmu.2019.01462.
- [5] ESTEBAN–MARTÍNEZ L, BOYA P.BNIP3L/NIX–dependent mitophagy regulates cell differentiation via metabolic reprogramming [J] .Autophagy, 2018, 14 (5) : 915–917.DOI: 10.1080/15548627.2017.1332567.
- [6] MA K L, CHEN G, LI W H, et al.Mitophagy, mitochondrial homeostasis, and cell fate [J] .Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 467.DOI: 10.3389/fcell.2020.00467.
- [7] LERNER C A, SUNDAR I K, RAHMAN I.Mitochondrial redox system, dynamics, and dysfunction in lung inflammaging and COPD [J] .Int J Biochem Cell Biol, 2016, 81 (Pt B) : 294–306. DOI: 10.1016/j.biocel.2016.07.026.
- [8] LEMASTERS J J.Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging [J] .Rejuvenation Res, 2005, 8 (1) : 3–5.DOI: 10.1089/rej.2005.8.3.
- [9] HAMACHER–BRADY A, CHOE S C, KRIJNSE–LOCKER J, et al.Intramitochondrial recruitment of endolysosomes mediates smac degradation and constitutes a novel intrinsic apoptosis antagonizing function of XIAP E3 ligase [J] .Cell Death Differ, 2014, 21 (12) : 1862–1876.DOI: 10.1038/cdd.2014.101.
- [10] MIYAMOTO Y, KITAMURA N, NAKAMURA Y, et al.Possible existence of lysosome–like organella within mitochondria and its role in mitochondrial quality control [J] .PLoS One, 2011, 6 (1) : e16054.DOI: 10.1371/journal.pone.0016054.
- [11] MCLELLAND G L, SOUBANNIER V, CHEN C X, et al.Parkin and PINK1 function in a vesicular trafficking pathway regulating mitochondrial quality control [J] .EMBO J, 2014, 33 (4) : 282–295.DOI: 10.1002/embj.201385902.
- [12] MEISSNER C, LORENZ H, WEIHOFEN A, et al.The mitochondrial intramembrane protease PARL cleaves human Pink1 to regulate Pink1 trafficking [J] .J Neurochem, 2011, 117 (5) : 856–867.DOI: 10.1111/j.1471–4159.2011.07253.x.
- [13] NARENDRA D P, JIN S M, TANAKA A, et al.PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin [J] .PLoS Biol, 2010, 8 (1) : e1000298.DOI: 10.1371/journal.pbio.1000298.
- [14] KANE L A, LAZAROU M, FOGEL A I, et al.PINK1 phosphorylates ubiquitin to activate Parkin E3 ubiquitin ligase activity [J] .J Cell Biol, 2014, 205 (2) : 143–153.DOI: 10.1083/jcb.201402104.
- [15] CHEN Y, DORN G W 2nd.PINK1–phosphorylated mitofusin 2 is a Parkin receptor for culling damaged mitochondria [J] .Science, 2013, 340 (6131) : 471–475.DOI: 10.1126/science.1231031.
- [16] CHAN N C, SALAZAR A M, PHAM A H, et al.Broad activation of the ubiquitin–proteasome system by Parkin is critical for mitophagy [J] .Hum Mol Genet, 2011, 20 (9) : 1726–1737. DOI: 10.1093/hmg/ddr048.
- [17] SANDOVAL H, THIAGARAJAN P, DASGUPTA S K, et al.Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells [J] .Nature, 2008, 454 (7201) : 232–235.DOI: 10.1038/nature07006.
- [18] YAMAGUCHI O, MURAKAWA T, NISHIDA K, et al.Receptor–mediated mitophagy [J] .J Mol Cell Cardiol, 2016, 95: 50–56. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2016.03.010.
- [19] 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.DOI: 10.1074/jbc.M112.399345.
- [20] HAMACHER–BRADY A, BRADY N R.Mitophagy programs: mechanisms and physiological implications of mitochondrial targeting by autophagy [J] .Cell Mol Life Sci, 2016, 73 (4) : 775–795.DOI: 10.1007/s00018–015–2087–8.
- [21] 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. DOI: 10.1038/ncb2422.
- [22] CHEN G, HAN Z, FENG D, et al.A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor–mediated mitophagy [J] .Mol Cell, 2014, 54 (3) : 362–377. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.02.034.
- [23] MURAKAWA T, YAMAGUCHI O, HASHIMOTO A, et al.Bcl–2–like protein 13 is a mammalian Atg32 homologue that mediates mitophagy and mitochondrial fragmentation [J] .Nat Commun,

- 2015, 6: 7527.DOI: 10.1038/ncomms8527.
- [24] CHU C T, JI J, DAGDA R K, et al. Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15 (10): 1197–1205. DOI: 10.1038/ncb2837.
- [25] SENTELLE R D, SENKAL C E, JIANG W H, et al. Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy [J]. *Nat Chem Biol*, 2012, 8 (10): 831–838. DOI: 10.1038/nchembio.1059.
- [26] HASLIP M, DOSTANIC I, HUANG Y, et al. Endothelial uncoupling protein 2 regulates mitophagy and pulmonary hypertension during intermittent hypoxia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (5): 1166–1178. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304865.
- [27] RYAN J, DASGUPTA A, HUSTON J, et al. Mitochondrial dynamics in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93 (3): 229–242. DOI: 10.1007/s00109-015-1263-5.
- [28] MA C, WANG X Y, HE S Y, et al. Ubiquitinated AIF is a major mediator of hypoxia-induced mitochondrial dysfunction and pulmonary artery smooth muscle cell proliferation [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12 (1): 9. DOI: 10.1186/s13578-022-00744-3.
- [29] LI L Q, QIN Y H, LUO E F, et al. Hypoxia-induced PINK1/Parkin-mediated mitophagy promotes pulmonary vascular remodeling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 568–575. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.11.040.
- [30] CHANG C H, CURTIS J D, MAGGI L B Jr, et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis [J]. *Cell*, 2013, 153 (6): 1239–1251. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.016.
- [31] BISWAS S K. Metabolic reprogramming of immune cells in cancer progression [J]. *Immunity*, 2015, 43 (3): 435–449. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.09.001.
- [32] CORRADO M, SCORRANO L, CAMPELLO S. Changing perspective on oncometabolites: from metabolic signature of cancer to tumorigenic and immunosuppressive agents [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (29): 46692–46706. DOI: 10.18632/oncotarget.8727.
- [33] ESTEBAN-MARTÍNEZ L, SIERRA-FILARDI E, MCGREAL R S, et al. Programmed mitophagy is essential for the glycolytic switch during cell differentiation [J]. *EMBO J*, 2017, 36 (12): 1688–1706. DOI: 10.15252/embj.201695916.
- [34] SICA A, LARGHI P, MANCINO A, et al. Macrophage polarization in tumour progression [J]. *Semin Cancer Biol*, 2008, 18 (5): 349–355. DOI: 10.1016/j.semcancer.2008.03.004.
- [35] MOVAHEDI K, LAOUI D, GYSEMANS C, et al. Different tumor microenvironments contain functionally distinct subsets of macrophages derived from Ly6C (high) monocytes [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (14): 5728–5739. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4672.
- [36] LI M, RIDDLE S, KUMAR S, et al. Microenvironmental regulation of macrophage transcriptomic and metabolomic profiles in pulmonary hypertension [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 640718. DOI: 10.3389/fimmu.2021.640718.
- [37] NAIK P P, BIRBRAIR A, BHUTIA S K. Mitophagy-driven metabolic switch reprograms stem cell fate [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (1): 27–43. DOI: 10.1007/s00018-018-2922-9.
- [38] MENG L, LU C L, WU B, et al. Taurine antagonizes macrophages M1 polarization by mitophagy-glycolysis switch blockage via dragging SAM-PP2Ac transmethylation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 648913. DOI: 10.3389/fimmu.2021.648913.
- [39] IP W K E, HOSHI N, SHOUVAL D S, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages [J]. *Science*, 2017, 356 (6337): 513–519. DOI: 10.1126/science.aal3535.
- [40] PATEL J. IL-10 reprogramming of metabolism in macrophages through mitophagy [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113 (11): e40–41. DOI: 10.1093/cvr/cvx144.
- [41] XU Y, LU J W, TANG Y B, et al. PINK1 deficiency in gastric cancer compromises mitophagy, promotes the Warburg effect, and facilitates M2 polarization of macrophages [J]. *Cancer Lett*, 2022, 529: 19–36. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.12.032.
- [42] XU H D, LI D, MA J Y, et al. The IL-33/ST2 axis affects tumor growth by regulating mitophagy in macrophages and reprogramming their polarization [J]. *Cancer Biol Med*, 2021, 18 (1): 172–183. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0211.
- [43] EL KASMI K C, STENMARK K R. Contribution of metabolic reprogramming to macrophage plasticity and function [J]. *Semin Immunol*, 2015, 27 (4): 267–275. DOI: 10.1016/j.smim.2015.09.001.
- [44] LI M, RIDDLE S, ZHANG H, et al. Metabolic reprogramming regulates the proliferative and inflammatory phenotype of adventitial fibroblasts in pulmonary hypertension through the transcriptional corepressor C-terminal binding protein-1 [J]. *Circulation*, 2016, 134 (15): 1105–1121. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023171.
- [45] VATS D, MUKUNDAN L, ODEGAARD J I, et al. Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation [J]. *Cell Metab*, 2006, 4 (1): 13–24. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.05.011.
- [46] SU Z Q, NIE Y T, HUANG X F, et al. Mitophagy in hepatic insulin resistance: therapeutic potential and concerns [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1193. DOI: 10.3389/fphar.2019.01193.
- [47] SHAO D, KOLWICZ S C Jr, WANG P, et al. Increasing fatty acid oxidation prevents high-fat diet-induced cardiomyopathy through regulating parkin-mediated mitophagy [J]. *Circulation*, 2020, 142 (10): 983–997. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043319.
- [48] JHA A K, HUANG S C C, SERGUSHICHEV A, et al. Network

- integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization [J]. *Immunity*, 2015, 42 (3): 419-430. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.02.005.
- [49] LIU P S, WANG H P, LI X Y, et al. A -ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18 (9): 985-994. DOI: 10.1038/ni.3796.
- [50] PALMIERI E M, MENGA A, MARTÍN-PÉREZ R, et al. Pharmacologic or genetic targeting of glutamine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis [J]. *Cell Rep*, 2017, 20 (7): 1654-1666. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.054.
- [51] AVENTAGGIATO M, VERNUCCI E, BARRECA F, et al. Sirtuins' control of autophagy and mitophagy in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107748. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107748.
- [52] LI M, RIDDLE S R, FRID M G, et al. Emergence of fibroblasts with a proinflammatory epigenetically altered phenotype in severe hypoxic pulmonary hypertension [J]. *J Immunol*, 2011, 187 (5): 2711-2722. DOI: 10.4049/jimmunol.1100479.
- [53] EL KASMI K C, PUGLIESE S C, RIDDLE S R, et al. Adventitial fibroblasts induce a distinct proinflammatory/profibrotic macrophage phenotype in pulmonary hypertension [J]. *J Immunol*, 2014, 193 (2): 597-609. DOI: 10.4049/jimmunol.1303048.
- (收稿日期: 2022-02-16; 修回日期: 2022-03-30)
(本文编辑: 崔丽红)

· 标准 · 方案 · 指南 ·

《老年睡眠呼吸暂停综合征诊断评估专家共识》部分内容选登(二)

4 老年SAS诊断标准及病情分度

4.1 老年OSA诊断标准 满足下述(1)+(2)或(3)可诊断为OSA。(1)出现以下至少1项:①患者主诉为困倦、非恢复性睡眠、乏力或失眠;②因憋气或喘息从睡眠中醒来;③同寝室或其他目击者报告患者在睡眠期间存在习惯性打鼾、呼吸中断或二者皆有;④已确诊高血压、心境障碍、认知功能障碍、冠心病、脑血管疾病、充血性心力衰竭、心房颤动或2型糖尿病。(2) PSG或者HSAT证实: PSG显示每小时睡眠期间,或HSAT每小时监测期间,发生阻塞型为主的呼吸事件(包括阻塞型呼吸暂停、混合型呼吸暂停、阻塞型低通气和呼吸努力相关性觉醒)≥5次/h。(3) PSG或者HSAT证实: PSG显示每小时睡眠期间,或HSAT每小时监测期间,发生阻塞型为主的呼吸事件(包括阻塞型呼吸暂停、混合型呼吸暂停、阻塞型低通气和呼吸努力相关性觉醒)≥15次/h。

4.2 老年CSA诊断标准

4.2.1 伴陈施呼吸CSA 满足(1)或(2)+(3)+(4)。(1)临床症状(1个或多个):困倦;睡眠起始或维持困难,频繁从睡眠中醒来或非恢复性睡眠;因气促而憋醒;打鼾;他人目击的呼吸暂停。(2)充血性心力衰竭、心房颤动/心房扑动或神经性疾病。(3) PSG: 中枢型呼吸暂停/低通气事件≥5次/h;中枢型呼吸暂停和低通气事件占总呼吸暂停低通气事件的50%以上;通气模式符合陈施呼吸诊断标准。(4)疾病不能用其他现有睡眠疾病、药物或药物性疾病解释。

4.2.2 疾病所致不伴陈施呼吸CSA 满足(1)+(2)+(3)。(1)临床症状(1个或多个):困倦;睡眠起始或维持困难,频繁从睡眠中醒来或非恢复性睡眠;因气促而憋醒;打鼾;他人目击的呼吸暂停。(2) PSG: 中枢型呼吸暂停/低通气事件≥5次/h;中枢型呼吸暂停和低通气事件占总呼吸暂停低通气事件的50%以上;无陈施呼吸。(3)疾病属于全身或神经系统疾病的合并症,与药物或药物性疾病无关。

4.2.3 高原性周期性呼吸致CSA 满足(1)+(2)+(3)+(4)。(1)近期进入高海拔地区。(2)临床症状(1个或多个):困倦;睡眠起始或维持困难,频繁从睡眠中醒来或非恢复性睡眠;因气促而憋醒;打鼾;他人目击的呼吸暂停。(3)症状上属于高原性周期性呼吸,或PSG显示非快速眼球运动睡眠期反复发生中枢型呼吸暂停/低通气事件≥5次/h。(4)疾病不能以现有的睡眠疾病、全身疾病、神经系统疾病、药物或药物性疾病解释。

4.2.4 药物或物质致CSA 满足(1)+(2)+(3)+(4)+(5)。(1)患者正在服用阿片类药物或其他呼吸抑制剂。(2)临床症状(1个或多个):困倦;睡眠起始或维持困难,频繁从睡眠中醒来或非恢复性睡眠;因气促而憋醒;打鼾;他人目击的呼吸暂停。(3) PSG: 中枢型呼吸暂停/低通气事件≥5次/h;中枢型呼吸暂停和低通气事件占总呼吸暂停低通气事件的50%以上;无陈施呼吸。(4)疾病的发生属于服用阿片类药物或呼吸抑制剂的结果,药物与呼吸暂停之间为因果关系。(5)疾病不能以现有的睡眠疾病、神经系统疾病或服用其他药物解释。

4.2.5 原发性CSA 满足(1)+(2)+(3)+(4)。(1)临床症状(1个或多个):困倦;睡眠起始或维持困难,频繁从睡眠中醒来或非恢复性睡眠;因气促而憋醒;打鼾;他人目击的呼吸暂停。(2) PSG: 中枢型呼吸暂停/低通气事件≥5次/h;中枢型呼吸暂停和低通气事件占总呼吸暂停低通气事件的50%以上;无陈施呼吸。(3)没有日间或夜间肺泡低通气的证据。(4)疾病不能以另一现患睡眠障碍、内科或神经系统疾病、药物或物质使用来解释。

4.2.6 治疗相关性CSA 满足(1)+(2)+(3)。(1)诊断性PSG显示:睡眠中以阻塞型为主的异常呼吸事件≥5次/h。(2)使用无备用呼吸频率的气道正压设备治疗期间,PSG显示阻塞型呼吸暂停事件显著消除后,持续存在或新出现中枢型呼吸暂停或低通气,伴以下所有情况:①PSG显示中枢型呼吸暂停/低通气事件≥5次/h;②中枢型呼吸暂停和低通气事件占总呼吸暂停低通气事件的50%以上。(3)中枢型呼吸暂停不能用其他中枢性睡眠呼吸暂停疾病解释。

4.3 老年SAS病情分度 目前主要根据AHI将OSA分为轻度(5次/h≤AHI<15次/h)、中度(15次/h≤AHI<30次/h)、重度(AHI≥30次/h)。

(来源: <https://www.chinagp.net/article/2022/1007-9572/1007-9572-25-11-001.shtml>)