

· 肺动脉高压专题研究 ·

线粒体功能障碍在肺动脉高压形成中的作用机制



崔志峰, 孙佳伟, 刘美洋, 宫小微, 袁雅冬

【摘要】 肺动脉高压在病理上表现为一种增殖性疾病。研究显示, 线粒体功能障碍参与肺血管及右心室的重塑。线粒体功能障碍涉及三羧酸循环、电子呼吸链、线粒体膜电位、线粒体钙储存、线粒体动力学、线粒体自噬以及线粒体生物发生等。线粒体以上各方面的异常均参与了肺动脉高压的形成。因此, 恢复线粒体功能可能成为治疗肺动脉高压的新策略。本文主要综述了线粒体功能障碍在肺动脉高压形成中的作用机制。

【关键词】 肺动脉高压; 线粒体; 线粒体功能障碍

【中图分类号】 R 541.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.165

崔志峰, 孙佳伟, 刘美洋, 等. 线粒体功能障碍在肺动脉高压形成中的作用机制 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (7): 24-28. [www.syxnf.net]

CUI Z F, SUN J W, LIU M Y, et al. Mechanisms of mitochondrial dysfunction in the formation of pulmonary hypertension [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (7): 24-28.

Mechanisms of Mitochondrial Dysfunction in the Formation of Pulmonary Hypertension CUI Zhifeng, SUN Jiawei, LIU Meiyang, 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】 Pulmonary hypertension is a proliferative disease pathologically. Studies have shown that mitochondrial dysfunction is involved in remodeling of pulmonary vessels and right ventricle. Mitochondrial dysfunction involves the tricarboxylic acid cycle, electronic respiratory chain, mitochondrial membrane potential, mitochondrial calcium storage, mitochondrial dynamics, mitochondrial autophagy, mitochondrial biogenesis and so on. The abnormalities of the above aspects of mitochondria are involved in the formation of pulmonary hypertension. Therefore, restoring mitochondrial function may be a new strategy to treat pulmonary hypertension. This paper reviewed the mechanisms of mitochondrial dysfunction in the formation of pulmonary hypertension.

【Key words】 Pulmonary arterial hypertension; Mitochondrion; Mitochondrial dysfunction

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 以肺血流动力学和血管生长调节受损为特点, 伴有肺动脉管壁增厚、炎症细胞浸润及右心室室壁增厚。临床上始终在探寻改善或逆转肺血管重构的策略。研究显示, PH动物模型肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cells, PAECs)、肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs) 及右心室心肌细胞内的线粒体存在功能障碍, 而应用野百合碱诱导的PH大鼠静脉注射同种异体健康的线粒体, 其肺动脉主干直径、右心室直径、右心室室壁厚度明显减小, 且血清脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 水平明显降低^[1]。表明存在功能障碍的线粒体参与肺血管及右心室的重塑, 恢复线粒体功能有望成为PH治疗的新策略。本文总结既往研究成果,

探讨了线粒体功能障碍在肺动脉高压中的作用机制。

1 线粒体功能

线粒体的主要生理功能是通过三羧酸循环和氧化磷酸化产生ATP, 其他功能包括产生生理剂量的线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)、调节细胞质和线粒体基质钙离子、调控细胞凋亡、参与代谢物的合成和分解以及运输细胞器到细胞内的正确位置。以上过程中任何异常均被称为线粒体功能障碍^[2]。为了维持功能的稳定, 线粒体通过质量控制不断自我更新, 即通过线粒体动力学调整形态、线粒体自噬清除受损成分以及线粒体生物发生补充新的线粒体。

2 线粒体功能障碍

2.1 三羧酸循环减弱 在缺氧条件下, 大多数高代谢细胞中的脂肪酸氧化会减弱, 从而允许代谢底物从脂肪酸转化为糖酵解^[3-4], 在短时间内补偿受损的能量, 并发挥对部分器官的保护作用。然而这种转化会影响电子传递链 (electron transport chain, ETC) 相关蛋白的活性, 导致氧化磷酸化受损

基金项目: 河北省重点研发计划项目 (2137701D)

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

和ATP产生受限^[5]。

2.2 mtROS产生增加 mtROS包括超氧阴离子、H₂O₂等。进入ETC中的电子从复合物I和复合物III漏出,与O₂结合形成超氧阴离子,然后经超氧化物歧化酶转化为H₂O₂,线粒体抗氧化系统进一步将H₂O₂还原为H₂O^[6]。生理条件下,线粒体抗氧化防御系统在细胞器中维持低水平的mtROS;而在应激条件下,当mtROS产生量超过线粒体抗氧化防御能力或抗氧化防御系统受损时,mtROS就会积累并与NO迅速反应形成强氧化剂和硝化剂,进而加剧线粒体内外的氧化损伤^[5,7]。

2.3 线粒体钙调控异常 细胞的许多重要生理代谢活动均与钙离子有关。钙以与蛋白结合形式存在于细胞质中,此外还有一部分钙被分隔贮存于线粒体、内质网等胞内钙库中。线粒体和内质网是细胞内钙的重要储存细胞器,二者间钙转运失调可导致细胞损伤^[8]。线粒体内钙浓度下降具有促进PAMSCs增殖的作用。

2.4 线粒体质量控制异常 线粒体质量控制包括线粒体动力学、线粒体自噬及线粒体生物发生,其异常会导致线粒体功能障碍。线粒体不是静态的细胞器,而是在不断地进行融合和分裂,这两个过程即线粒体动力学。通过分裂和融合,线粒体的大小、形状、位置和质量会根据细胞代谢状态进行调整。这种动态平衡的破坏会损害线粒体功能。线粒体质量控制中的线粒体自噬也会引起线粒体功能障碍,尽管有研究认为线粒体自噬是线粒体功能的“守护者”^[9],但过度的线粒体自噬会损伤线粒体功能^[10]。过度的线粒体自噬通过消耗细胞ATP储备来诱导细胞死亡^[11]。线粒体生物发生异常同样会引起线粒体功能障碍,线粒体生物发生是产生新的线粒体和线粒体DNA复制的过程,可以满足各种环境压力下不断变化的能量需求。线粒体生物发生障碍会导致线粒体呼吸功能下降,研究发现线粒体呼吸障碍可引起严重的氧化应激^[12]。

3 线粒体功能障碍与PH

在PH大鼠模型中存在ATP生成减少、氧化应激、钙调节异常等线粒体功能障碍以及线粒体质量控制异常,这些与PH的发生发展相关。

3.1 三羧酸循环与PH 能源物质代谢转化为乙酰辅酶A,然后进入三羧酸循环彻底分解是各种组织和细胞的基本能量供应方式,故三羧酸循环的减弱可能反映组织和细胞的功能异常。研究发现,进入PH大鼠三羧酸循环的乙酰辅酶A减少^[13-15]。有研究显示在葡萄糖代谢中,PH患者及动物模型的PAECs、PAMSCs中葡萄糖有氧化减弱、糖酵解增强、葡萄糖摄取量明显增加^[13-17]。上述细胞中丙酮酸脱氢酶激酶升高可抑制丙酮酸脱氢酶的活性,进而限制丙酮酸在线粒体内转化为乙酰辅酶A。丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂二氯乙酸酯可降低PH患者平均肺动脉压并改善其6分钟步行试验结果^[18]。

研究显示,在脂肪酸代谢中,PH大鼠右心室心肌细胞中线粒体内脂肪酸 β 氧化减少、糖酵解增强、脂肪酸摄取与合成增加^[3-4]。PAECs、PAMSCs中细胞膜脂肪酸转运体CD36、线粒体脂肪酸转运体Cpt1a和Cpt1b以及参与 β 氧化的脂酰辅酶A脱氢酶转录明显下调,限制脂肪酸代谢为乙酰辅酶A。为了证实上述结果,SPYROPOULOS等^[3]研究应用碳酸酐酶抑制

剂乙酰唑胺治疗PH大鼠,结果显示,其可明显恢复细胞膜脂酰辅酶A转运体CD36及脂酰辅酶A脱氢酶的表达,从而逆转PH大鼠的血管重塑和右心衰竭。

谷氨酰胺代谢的增强对于肿瘤细胞的快速增殖起着至关重要的作用。研究发现,PH小鼠PAECs中谷氨酰胺酶表达上调以及谷氨酰胺代谢增强^[19-20]。在小鼠PAECs中,谷氨酰胺转化为 α -酮戊二酸进入三羧酸循环,并作为蛋白质、脂肪和嘌呤嘧啶合成的原材料促进其合成代谢。而抑制谷氨酰胺酶表达可减弱PAECs增殖及抑制血管重塑^[20]。

总之,在PH中葡萄糖、脂肪酸对三羧酸循环的贡献减少而谷氨酰胺则相对增加,其中缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)发挥重要调节作用,其促进葡萄糖及脂肪酸的摄取,抑制葡萄糖及脂肪酸氧化,增加糖酵解水平^[21-23],还可以促进谷氨酰胺向生物合成途径代谢^[19]。HIF-1 α 诱导的这些代谢变化可促进肺血管增生。正如研究中所观察到的,PH大鼠肺组织中HIF-1 α 表达增加,而降低HIF-1 α 的表达可以减轻肺血管重塑^[24]。PH患者线粒体呼吸功能下降,细胞基质中能源物质摄取增加、生物合成增强。线粒体“燃烧”能力减退导致这些“燃料”逐渐“堆积”可能是肺动脉重塑及右心室肥厚的原因之一。

3.2 mtROS的产生与PH ETC是由两个电子载体(泛醌和细胞色素C)和位于线粒体内膜上的一系列复合物(复合物I、II、III、IV)组成。在正常组织细胞的线粒体内,复合物I、复合物III、复合物IV在转运电子的同时将质子泵入线粒体膜间隙,形成跨线粒体内膜质子势能。线粒体内膜上的ATP合酶利用质子势能合成ATP。

在正常情况下,一小部分电子从ETC逃逸并与氧相互作用产生mtROS。研究发现,PH动物PAMSCs内复合物I、复合物II、复合物III存在活性缺陷,线粒体膜电位升高^[25]。这些变化使线粒体由产生ATP转向大量产生mtROS,成为产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要部位。KORDE等^[26]研究显示,低氧条件下小鼠PAMSCs的线粒体区域比非线粒体区域更早产生ROS,并且产生更多的ROS。研究显示,复合物I、复合物II、复合物III的醌氧化位点Qo以及Rieske铁硫蛋白(Rieske iron-sulfur proteins, RISP)与PAMSCs中mtROS的产生相关^[26-27]。在PAMSCs中,通过抑制复合物I、复合物II、复合物III的醌氧化位点Qo,mtROS产生明显减少,且肺动脉压下降^[27]。使用针对性的小干扰RNA抑制RISP可明显减少mtROS的产生,利用表达载体使RISP过表达则增加mtROS的产生;且RISP基因的丧失和过表达可分别阻断和增强低氧性小鼠肺血管收缩^[26]。然而,复合物III的醌还原位点Qi及复合物IV与前者不同,抑制其可促进PH形成。推测抑制这两个位点可能促进mtROS的产生。抗毒素A是复合物III的醌还原位点Qi抑制剂,经抗毒素A处理的大鼠PAMSCs中糖酵解代谢增强,使得大鼠肺动脉、右心室收缩压明显升高^[28]。有研究显示,2例患者因线粒体复合物IV亚基COX5A的突变而出现肺动脉高压、乳酸血症和生长迟缓^[29]。

除此之外,mtROS的产生还与线粒体膜电位的改变有关,解偶联蛋白2(uncoupling protein 2, UCP2)可调控线粒

体膜电位和mtROS的产生。UCP2是一种分布于线粒体内膜的质子转运蛋白,其表达可造成质子的泄漏,降低线粒体内膜两侧的质子浓度梯度,即降低线粒体膜电位。研究发现,缺氧时小鼠PASCs内UCP2基因过表达,从而降低线粒体膜电位,减少mtROS产生,抑制细胞增殖;而敲除UCP2基因可导致线粒体膜电位升高,mtROS产生增加、细胞明显增殖,并且UCP2基因敲除的小鼠出现自发性肺血管重构^[30]。线粒体膜电位超极化的促增殖作用可能在于其可促进mtROS的产生,因为自由基清除剂抑制mtROS后可改善UCP2基因敲除小鼠的PASCs增殖^[30]。

3.3 线粒体钙调节与PH 线粒体具有储存钙的能力,有助于调节线粒体内以及胞质钙离子平衡。位于线粒体内膜的线粒体钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)负责将钙吸收到线粒体基质中,而线粒体钠钙交换体(mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, NCX)可以将钙释放回胞质。此外,内质网与线粒体之间存在“内质网-线粒体单元”,该通道可使钙离子从内质网转移到线粒体^[31]。

缺氧可引起小鼠PASCs中内质网应激,导致内质网和线粒体之间的正常通道中断,进而使内质网中钙离子向线粒体的转移减少,释放到胞质的钙离子增加。线粒体内钙离子的减少使得具有钙离子依赖性的丙酮酸脱氢酶、异柠檬酸脱氢酶、 α -酮戊二酸脱氢酶活性下降,线粒体膜电位升高,从而抑制细胞凋亡,促进PASCs增殖^[31]。胞质中钙离子的增加可促进PASCs收缩,并激活增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT),进而促进细胞增殖。

4-苯基丁酸可减弱内质网应激,研究显示该药物可抑制缺氧诱导的线粒体钙和线粒体功能的降低,抑制PASCs的增殖,进而改善PH症状^[31]。总之,线粒体异常钙信号传导可促进PASCs增殖,进而导致PH。

3.4 线粒体质量控制与PH 线粒体质量控制通过调节线粒体形态、数量和质量以维持其结构和功能的完整性^[32]。越来越多的研究表明,线粒体质量控制在维持细胞增殖/凋亡平衡中发挥核心作用^[10, 33-34]。电压依赖性阴离子选择性通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)和柠檬酸合酶都是线粒体质量的标志物,PH动物PASCs中二者的表达水平较低^[35]。

线粒体是一个动态的细胞器,在细胞内可以分裂成碎片状或融合成网络状,该过程称为线粒体动力学。线粒体分裂成碎片状可导致线粒体嵴缺乏,继而抑制氧化磷酸化并同时增加mtROS的产生^[36-37],导致线粒体损伤加重,而损伤的线粒体易通过线粒体自噬被降解。而网络形态的线粒体发育出更多的嵴,有利于氧化磷酸化^[36]。线粒体分裂主要由线粒体动力相关蛋白1(dynamins-related protein 1, Drp1)介导,线粒体融合则由线粒体融合蛋白1(mitofusins 1, Mfn1)、线粒体融合蛋白2(mitofusins 2, Mfn2)以及视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)介导^[36]。缺氧可导致PASCs表达高水平的Drp1以及促进线粒体分裂;而线粒体分裂抑制剂可减弱线粒体分裂,并下调糖酵解相关酶的转录,进而抑

制细胞增殖^[33]。线粒体动力学蛋白(mitochondrial dynamics protein, MiD)是Drp1的接头蛋白,Drp1必须与其复合才能引起线粒体分裂;而沉默MiD可促进线粒体融合并减少细胞增殖,在正常PASCs中MiD过表达会导致线粒体分裂并促进细胞增殖^[38]。有研究显示,敲除HIF-1 α 基因的大鼠PASCs中Drp1 mRNA及其蛋白表达水平明显降低,Mfn2转录及表达增加,提示HIF-1 α 可促进线粒体分裂^[39]。

线粒体自噬是一种选择性地清除受损或有缺陷线粒体的过程。线粒体自噬与线粒体分裂密切相关,受损的线粒体从线粒体网络中分离出来后被自噬体自噬。研究发现,在缺氧条件下小鼠PASCs中线粒体自噬增加^[40]。然而线粒体自噬在PH发展中的作用,存在相互矛盾的证据^[41]。间歇性缺氧可导致肺组织中线粒体自噬标志物PINK、Parkin增加,而沉默PINK1可使右心室收缩压进一步升高,这表明了PINK1介导的线粒体自噬在PH中具有保护作用;间歇性缺氧并敲除UCP2可导致肺组织中线粒体自噬标志物PINK、Parkin明显增加,而沉默PINK1可降低右心室收缩压和减轻右心室肥厚,表明过度的线粒体自噬可能会导致PH加重^[10]。此外有研究显示,线粒体自噬抑制剂环孢菌素使低氧条件下PASCs的增殖减少,这表明线粒体自噬的增加与PASCs增殖有关^[42]。

线粒体生物发生是细胞中形成新线粒体的过程,该过程由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)控制,PGC-1 α 是一种共转录调节剂,可通过增强核呼吸因子(nuclear respiratory factors, NRF)1、NRF2及激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)来促进线粒体生物发生。NRF1、NRF2和PPAR γ 活化可促进线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)表达和线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)的复制和转录。研究显示,缺氧降低了人和大鼠PAECs中PGC-1 α mRNA及其蛋白质表达水平^[34]。二甲双胍通过激活AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号而上调内皮细胞中的PGC-1 α ,进而减轻缺氧诱导的氧化应激及线粒体功能障碍,并使低氧性PH大鼠平均肺动脉压、右心室肥厚指数接近正常^[34]。人PASCs暴露于缺氧可导致PGC-1 α 、PPAR γ 、TFAM、VDAC的表达下降,以及线粒体生物发生失调。PGC-1 α 的过表达可逆转缺氧诱导的上述改变以及人PASCs的增殖^[43]。

4 小结及展望

综上所述,线粒体功能障碍可促进PH的发生。线粒体功能障碍涉及三羧酸循环、电子呼吸链、膜电位、钙储存、线粒体动力学、线粒体自噬以及线粒体生物发生等多方面内容。以上诸多方面的改变并不是孤立存在,而是相互联系相互影响。未来的工作将继续揭示线粒体在增殖性疾病中的作用,并探索通过干预线粒体来治疗相关疾病的可行性。

作者贡献:崔志峰、孙佳伟、袁雅冬进行文章的构思与设计;崔志峰进行文章的可行性分析;崔志峰、孙佳伟进行文献/资料收集;崔志峰、刘美洋进行文献/资料整理;崔志

峰、宫小薇、袁雅冬撰写、修订论文;袁雅冬负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HSU C H, ROAN J N, FANG S Y, et al. Transplantation of viable mitochondria improves right ventricular performance and pulmonary artery remodeling in rats with pulmonary arterial hypertension [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 163 (5): e361-373. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.08.014.
- [2] BRAND M D, NICHOLLS D G. Assessing mitochondrial dysfunction in cells [J]. *Biochem J*, 2011, 435 (2): 297-312. DOI: 10.1042/BJ20110162.
- [3] SPYROPOULOS F, MICHAEL Z, FINANDER B, et al. Acetazolamide improves right ventricular function and metabolic gene dysregulation in experimental pulmonary arterial hypertension [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 662870. DOI: 10.3389/fcvm.2021.662870.
- [4] LEGCHENKO E, CHOUVARINE P, BORCHERT P, et al. PPAR γ agonist pioglitazone reverses pulmonary hypertension and prevents right heart failure via fatty acid oxidation [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10 (438): eaao0303. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao0303.
- [5] SHI S Q, ZHANG B X, LI Y M, et al. Mitochondrial dysfunction: an emerging link in the pathophysiology of cardiorenal syndrome [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 837270. DOI: 10.3389/fcvm.2022.837270.
- [6] DAN DUNN J, ALVAREZ L A, ZHANG X Z, et al. Reactive oxygen species and mitochondria: a Nexus of cellular homeostasis [J]. *Redox Biol*, 2015, 6: 472-485. DOI: 10.1016/j.redox.2015.09.005.
- [7] SCHOFIELD J H, SCHAFFER Z T. Mitochondrial reactive oxygen species and mitophagy: a complex and nuanced relationship [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34 (7): 517-530. DOI: 10.1089/ars.2020.8058.
- [8] MCCARRON J G, SAUNTER C, WILSON C, et al. Mitochondria structure and position in the local control of calcium signals in smooth muscle cells [M] // *Signal Transduction and Smooth Muscle*. Oxon (UK): CRC Press, 2018: 173-190.
- [9] MEI R H, LOU P, YOU G C, et al. 17 β -estradiol induces mitophagy upregulation to protect chondrocytes via the SIRT1-mediated AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 615250. DOI: 10.3389/fendo.2020.615250.
- [10] 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.
- [11] LENHAUSEN A M, WILKINSON A S, LEWIS E M, et al. Apoptosis inducing factor binding protein PGAM5 triggers mitophagic cell death that is inhibited by the ubiquitin ligase activity of X-linked inhibitor of apoptosis [J]. *Biochemistry*, 2016, 55 (23): 3285-3302. DOI: 10.1021/acs.biochem.6b00306.
- [12] HENKEL J, ALFINE E, SAÍN J, et al. Soybean oil-derived polyunsaturated fatty acids enhance liver damage in NAFLD induced by dietary cholesterol [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (9): E1326. DOI: 10.3390/nu10091326.
- [13] XU W L, COMHAIR S A A, CHEN R Y, et al. Integrative proteomics and phosphoproteomics in pulmonary arterial hypertension [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 18623. DOI: 10.1038/s41598-019-55053-6.
- [14] HERNANDEZ-SAAVEDRA D, SANDERS L, FREEMAN S, et al. Stable isotope metabolomics of pulmonary artery smooth muscle and endothelial cells in pulmonary hypertension and with TGF- β treatment [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 413. DOI: 10.1038/s41598-019-57200-5.
- [15] BARNES J W, TIAN L P, KRICK S, et al. O-GlcNAc transferase regulates angiogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (24): E6299. DOI: 10.3390/ijms20246299.
- [16] CAO Y P, ZHANG X Y, WANG L N, et al. PFKFB3-mediated endothelial glycolysis promotes pulmonary hypertension [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116 (27): 13394-13403. DOI: 10.1073/pnas.1821401116.
- [17] LI B B, ZHU Y L, SUN Q, et al. Reversal of the Warburg effect with DCA in PDGF-treated human PASMC is potentiated by pyruvate dehydrogenase kinase-1 inhibition mediated through blocking Akt/GSK-3 β signalling [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42 (3): 1391-1400. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3745.
- [18] MICHELAKIS E D, GURTU V, WEBSTER L, et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves pulmonary arterial hypertension in genetically susceptible patients [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9 (413): eaao4583. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao4583.
- [19] EGNATCHIK R A, BRITTAİN E L, SHAH A T, et al. Dysfunctional BMPR2 signaling drives an abnormal endothelial requirement for glutamine in pulmonary arterial hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2017, 7 (1): 186-199. DOI: 10.1086/690236.
- [20] KIM B, LI J, JANG C, et al. Glutamine fuels proliferation but not migration of endothelial cells [J]. *EMBO J*, 2017, 36 (16): 2321-2333. DOI: 10.15252/embj.201796436.
- [21] PÉREZ-ESCUREDO J, DADHICH R K, DHUP S, et al. Lactate promotes glutamine uptake and metabolism in oxidative cancer cells [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15 (1): 72-83. DOI: 10.1080/15384101.2015.1120930.
- [22] VALLÉE A, LECARPENTIER Y, GUILLEVIN R, et al. Aerobic glycolysis hypothesis through WNT/ β -catenin pathway in exudative age-related macular degeneration [J]. *J Mol Neurosci*,

- 2017, 62 (3/4) : 368–379.DOI: 10.1007/s12031-017-0947-4.
- [23] MYLONIS I, SIMOS G, PARASKEVA E.Hypoxia-inducible factors and the regulation of lipid metabolism [J].Cells, 2019, 8 (3) : E214.DOI: 10.3390/cells8030214.
- [24] 郑泉, 袁雅冬, 赵靖.雌激素及其代谢产物对去势低氧肺动脉高压大鼠烷烃单加氧酶和低氧诱导因子-1 α 表达的影响 [J].中国循环杂志, 2015, 30 (9) : 884–888.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.09.015.
- [25] RAFIKOV R, SUN X T, RAFIKOVA O, et al.Complex I dysfunction underlies the glycolytic switch in pulmonary hypertensive smooth muscle cells [J].Redox Biol, 2015, 6: 278–286.DOI: 10.1016/j.redox.2015.07.016.
- [26] KORDE A S, YADAV V R, ZHENG Y M, et al.Primary role of mitochondrial Rieske iron-sulfur protein in hypoxic ROS production in pulmonary artery myocytes [J].Free Radic Biol Med, 2011, 50 (8) : 945–952.DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.010.
- [27] YANG Z, ZHUAN B, YAN Y, et al.Roles of different mitochondrial electron transport chain complexes in hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction [J].Cell Biol Int, 2016, 40 (2) : 188–195.DOI: 10.1002/cbin.10550.
- [28] RAFIKOVA O, SRIVASTAVA A, DESAI A A, et al.Recurrent inhibition of mitochondrial complex III induces chronic pulmonary vasoconstriction and glycolytic switch in the rat lung [J].Respir Res, 2018, 19 (1) : 69.DOI: 10.1186/s12931-018-0776-1.
- [29] BAERTLING F, AL-MURSHEDI F, SÁNCHEZ-CABALLERO L, et al.Mutation in mitochondrial complex IV subunit COX5A causes pulmonary arterial hypertension, lactic acidemia, and failure to thrive [J].Hum Mutat, 2017, 38 (6) : 692–703. DOI: 10.1002/humu.23210.
- [30] PAK O, SOMMER N, HOERES T, et al.Mitochondrial hyperpolarization in pulmonary vascular remodeling.Mitochondrial uncoupling protein deficiency as disease model [J].Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49 (3) : 358–367.DOI: 10.1165/rmb.2012-03610C.
- [31] DROMPARIS P, PAULIN R, STENSON T H, et al.Attenuating endoplasmic reticulum stress as a novel therapeutic strategy in pulmonary hypertension [J].Circulation, 2013, 127 (1) : 115–125.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.133413.
- [32] PICCA A, MANKOWSKI R T, BURMAN J L, et al.Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ageing [J].Nat Rev Cardiol, 2018, 15 (9) : 543–554.DOI: 10.1038/s41569-018-0059-z.
- [33] PARRA V, BRAVO-SAGUA R, NORAMBUENA-SOTO I, et al.Inhibition of mitochondrial fission prevents hypoxia-induced metabolic shift and cellular proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells [J].Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863 (11) : 2891–2903.DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.07.018.
- [34] YE J X, WANG S S, GE M, et al.Suppression of endothelial PGC-1 α is associated with hypoxia-induced endothelial dysfunction and provides a new therapeutic target in pulmonary arterial hypertension [J].Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 310 (11) : L1233–L1242.DOI: 10.1152/ajplung.00356.2015.
- [35] CORSSAC G B, BONETTO J P, CAMPOS-CARRARO C, et al.Pulmonary arterial hypertension induces the release of circulating extracellular vesicles with oxidative content and alters redox and mitochondrial homeostasis in the brains of rats [J].Hypertens Res, 2021, 44 (8) : 918–931.DOI: 10.1038/s41440-021-00660-y.
- [36] XIE L L, SHI F, TAN Z Q, et al.Mitochondrial network structure homeostasis and cell death [J].Cancer Sci, 2018, 109 (12) : 3686–3694.DOI: 10.1111/cas.13830.
- [37] TIAN L, NEUBER-HESS M, MEWBURN J, et al.Ischemia-induced Drp1 and Fis1-mediated mitochondrial fission and right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension [J].J Mol Med (Berl), 2017, 95 (4) : 381–393.DOI: 10.1007/s00109-017-1522-8.
- [38] CHEN K H, DASGUPTA A, LIN J H, et al.Epigenetic dysregulation of the dynamin-related protein 1 binding partners MiD49 and MiD51 increases mitotic mitochondrial fission and promotes pulmonary arterial hypertension: mechanistic and therapeutic implications [J].Circulation, 2018, 138 (3) : 287–304.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031258.
- [39] CHEN X, YAO J M, FANG X, et al.Hypoxia promotes pulmonary vascular remodeling via HIF-1 α to regulate mitochondrial dynamics [J].J Geriatr Cardiol, 2019, 16 (12) : 855–871. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.12.003.
- [40] 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.
- [41] AGGARWAL S, MANNAM P, ZHANG J H.Differential regulation of autophagy and mitophagy in pulmonary diseases [J].Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 311 (2) : L433–L452. DOI: 10.1152/ajplung.00128.2016.
- [42] GUO S J, ZUO Q N, ZHOU Y T, et al.Mitophagy plays an important role in hypoxia-induced pulmonary artery smooth muscle cell proliferation [C]//Pulmonary hypertension.European Respiratory Journal, 2020, 56: 1485.DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1485.
- [43] YELIGAR S M, KANG B Y, BIJLI K M, et al.PPAR γ regulates mitochondrial structure and function and human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation [J].Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 58 (5) : 648–657.DOI: 10.1165/rmb.2016-02930C.

(收稿日期: 2022-03-15; 修回日期: 2022-05-24)

(本文编辑: 张浩)