

# 线粒体自噬与高原肺水肿相关性研究进展

于洋<sup>1</sup>, 李玉红<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院呼吸科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月8日; 录用日期: 2022年3月31日; 发布日期: 2022年4月12日

## 摘要

高原肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)是指当平原或较低海拔的人们快速进入2500 m以上的高原, 因缺氧无法供应机体需求从而导致的一种非心源性肺水肿, 其发病机制目前认为与肺泡或肺间质出现大量肺血管内的液体, 造成肺血容量增多, 肺血管收缩、肺动脉压力升高、肺毛细血管通透性增加以及肺泡II型上皮细胞液体清除能力下降等因素有关。近年研究结果提示, 患有高原肺水肿人群在缺氧条件下, 机体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量生成, 线粒体随之发生功能障碍而引起自噬。文章将以线粒体自噬与高原肺水肿的相关性分析进行研究综述, 从线粒体自噬参与高原肺水肿的发生机制提供理论依据。

## 关键词

高原肺水肿, 线粒体自噬, 发病机制, 相关性

# Research Progress on the Relationship between Mitochondrial Autophagy and High Altitude Pulmonary Edema

Yang Yu<sup>1</sup>, Yuhong Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 8<sup>th</sup>, 2022; accepted: Mar. 31<sup>st</sup>, 2022; published: Apr. 12<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

High altitude pulmonary edema (HAPE) refers to a type of non-cardiogenic pulmonary edema that

occurs when people in the plains or lower altitudes quickly enter the plateau above 2500 m due to lack of oxygen to supply the body's needs. Pathogenesis is currently believed to be related to the presence of a large amount of pulmonary fluid in the alveoli or pulmonary interstitium, resulting in increased pulmonary blood volume, pulmonary vasoconstriction, increased pulmonary artery pressure, increased pulmonary capillary permeability, and decreased liquid clearance of alveolar type II epithelial cells and other factors. Recent research results suggest that in people with high altitude pulmonary edema, reactive oxygen species (ROS) are produced in large quantities in the body under hypoxic conditions, and mitochondrial dysfunction will cause autophagy. This article will review the research on the correlation between mitochondrial autophagy and high altitude pulmonary edema, and provide a theoretical basis from the mechanism of mitochondrial autophagy participating in the occurrence of high altitude pulmonary edema.

## Keywords

High Altitude Pulmonary Edema, Mitochondrial Autophagy, Pathogenesis, Correlation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

青藏高原素有“世界屋脊”和“地球第三极”之称,是我国最大、世界海拔最高的高原。平均海拔4000 m,具有得天独厚的地理、生态和气候环境,高寒、干燥、紫外线强,大气氧分压仅为海平面的60%,环境低氧极为显著,这种特殊的环境特点导致急进高原人群易患急性高原病,对高原人群的健康造成了不同程度的损伤,严重制约高原经济的发展。急性暴露于3700 m高海拔后,急性高原肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)发病率为0.4%~2%;HAPE是高原病中常见的急、重症,大多病情危重,进展及变化迅速,若不及时诊治很快危及生命[1]。低氧环境对于线粒体来说极为敏感,而线粒体又是细胞进行有氧呼吸的主要场所,其功能紊乱是细胞损伤的关键。持续的低氧状态造成活性氧的过度产生,危险水平的ROS信号触发线粒体自噬。线粒体自噬是一把双刃剑,即适当的线粒体自噬有助于保护肺泡细胞,而线粒体自噬失调或过度可能是有害的。因此了解线粒体自噬是HAPE发病机制的关键环节。现就线粒体自噬与高原肺水肿的相关性分析予以综述。

## 2. 线粒体自噬

### 2.1. 线粒体自噬的定义

在真核生物中,线粒体是细胞进行有氧呼吸释放ATP的部位,因自身含有遗传体系,在为机体进行各项生命活动提供能量的同时还可调控细胞生长周期,来参与机体基本的生命活动[2]。线粒体自噬(mitophagy)是细胞接受到外界刺激后,选择性吞噬清除自身异常或失效线粒体的过程,是线粒体进行自我检测及自我质量控制的主要机制。这一概念是2005年由Lemasters[3]首次提出,指在饥饿、缺氧、能量匮乏、激素、外源性感染等刺激下,细胞内去极化、功能失调或产生高水平ROS的线粒体被双层膜结构识别并包裹,进而由溶酶体融合降解,将促凋亡因子释放出去,以保证线粒体功能正常发挥,防止细胞进一步损伤,维持机体内环境的稳定。

## 2.2. 线粒体自噬的过程

首先线粒体在受损后发生去极化, 诱导相关线粒体自噬蛋白活化, 继而吞噬泡包围环绕异常线粒体, 接着向前伸长形成自噬体的双膜囊泡, 最后与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 水解酶降解包裹异常的线粒体[4]。在人体成熟发展的过程中, 线粒体不断产生缺陷、废弃、衰老、对人体本身和邻近线粒体以及宿主细胞的有毒的副产物, 随着这些毒性副产物的增多, 线粒体自噬系统被激活, 从而通过自噬系统清除这些威胁机体的异常线粒体。

## 2.3. 线粒体自噬的介导途径

当前关于线粒体自噬的研究大多集中在激活的正向调控机制上, 包括 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1)/E3 泛素连接酶 Parkin 途径、类 NIP3 蛋白 X (NIP3-like protein X, Nix) 途径、Mieap 介导途径等, 线粒体自噬相关蛋白在线粒体自噬途径中作用于不同的节点, 或单独或相互作用, 在一定程度上调控自噬的发生。A. PINK1-Parkin 通路。第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物诱导的假定激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 表达于整个机体, 是存在于线粒体内膜转位酶的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 通过与线粒体外膜转运酶以及线粒体内膜转运酶的相互作用最终在线粒体内膜被早老素相关菱形蛋白分解, 以维持其表达[5] [6]。Parkin 蛋白是位于胞浆中的 E3 泛素连接酶, 连接泛素分子与底物, 使之被蛋白酶识别并降解[7]。当线粒体受损后, Parkin 被受损线粒体中的 PINK1 磷酸化, 并大量聚集至受损线粒体外膜[8]。同时催化电压依赖性阴离子选择性通道 1 (VDAC-1) 发生泛素, 被选择性自噬接头蛋白 p62/SQSTM1 所识别, 并通过与微管相关蛋白轻链 3 (LC3) 结合, 启动自噬体形成[9]。B. NIX 介导途径。位于线粒体外膜的 NIX 是线粒体自噬的调节因子之一, 其诱导凋亡能力较弱, 但当与 LC3 结合可引起线粒体通透性增强, 从而清除受损线粒体, 诱导线粒体自噬发生[10]。C. Mieap 介导途径。被抗癌基因 p53 诱导的 Mieap 蛋白受 ROS 调节, 当线粒体内产生 ROS 并将蛋白质氧化时, Mieap 诱导产生溶酶体样细胞器将其清除, 并对线粒体功能进行修复[11]。若无线粒体自噬系统的存在, 缺陷或异常的线粒体将持续存在并造成大量累积, 从而产生的 ROS 以及有毒物质, 会损伤线粒体膜和其他成分并破坏细胞, 影响线粒体转录因子和核呼吸因子的表达, 最终引起多种威胁人类健康的肺疾病。

## 3. 高原肺水肿的发病机制

初入高原, 突然置身于一个低氧环境中, 由于急性缺氧机体立刻引起的交感神经兴奋, 导致外周血管出现收缩, 血液重新分布, 肺血流量明显增加, 进而导致这种疾病出现。目前高原肺水肿的发病机制尚未完全阐明, 以下是首要考虑点。

### 3.1. 肺动脉压增高

寒冷的高原气候和低氧环境以及较大的运动量导致交感神经兴奋, 内皮素-1 生成增多, 引起肺血管强烈收缩, 导致肺动脉压力的异常升高。同时研究表明内皮素-1 拮抗剂可降低高原肺动脉压, 血浆中内皮素-1 水平的高低与肺动脉高压[12]之间存在着直接联系。

### 3.2. 毛细血管通透性增加

低氧环境引起毛细血管静水压增高, 血管内血容量不断增多, 毛细血管内皮损伤情况以及膜通透性增加, 血管内物质渗漏至肺泡及肺间质, 导致血管内外液体平衡被打破, 形成高蛋白渗透型肺水肿。

### 3.3. 肺泡清除液体能力下降

肺泡对液体的清除能力依赖  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶的调控[13], 在缺氧状态下, 由于  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶将胞内

的钠离子转运到细胞外的功能受到抑制, 离子堆积在细胞内, 动态平衡被打破, 肺泡内液体难以得到清除, 造成肺水肿的发生。

#### 4. 线粒体自噬参与 HAPE 诱导的发生

目前研究发现 HAPE 的发病人群的核基因编码的雌激素相关受体  $\alpha$  (estrogen-related receptor  $\alpha$ , ERR $\alpha$ ) mRNA 表达降低, 与过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )共同调控线粒体代谢时, 可引起线粒体融合蛋白降低, 动力学改变[14], 大量活性氧、活性氮的产生造成线粒体紊乱、蛋白质氧化、DNA 分裂, 最终细胞能量平衡遭到破坏, 导致线粒体自噬[15]。

#### 5. 线粒体自噬影响 HAPE 的机制

##### 5.1. 线粒体自噬与缺氧性肺血管收缩

线粒体在肺血管系统中协调缺氧性肺血管收缩中起到氧传感器的作用[16] [17], 研究表明, 缺氧诱导的线粒体自噬多是以一种保护机制存在, 线粒体自噬的激活依赖自噬蛋白[18]。ATG5 和 BECLIN-1 (酵母 ATG6 同源物)是缺氧诱导线粒体自噬所必须的关键蛋白, 用来调控细胞自噬和凋亡。Atg5 蛋白不仅可以减少机体细胞对氢气的消耗量, 增加机体细胞对葡萄糖摄取量, 还可影响线粒体形态和质量来应对缺氧反应。Beclin1 被 ULK1 磷酸化, 可与 III 型磷脂酰肌醇 3-激酶(P13K)形成复合体, 使自噬蛋白定位到自噬泡[19]。缺氧令机体中线粒体内 ROS 上升, 促进哺乳动物的微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) I 向 II 转换, 同时诱导 BNIP3 与 Beclin-1 竞争结合 Bcl-2, 增加自由 Beclin-1 水平, 诱发线粒体自噬[20] [21]。

##### 5.2. 线粒体自噬与肺动脉高压

HAPE 导致肺血管收缩增强, 引起肺动脉压大幅度升高。研究发现, 在患肺动脉高压的小鼠中, 其线粒体结构存在畸形, 功能发生障碍, 因复合体 I 和 III、XI、锰超氧化物歧化酶的相关表达降低, 代谢途径由经典的氧化磷酸化转向糖酵解, 这为肺内皮细胞(endothelial cell, EC)增殖提供了基础, 另一方面, 在患肺动脉高压的大鼠中发现, 因复合物 II 及产生的 ROS 增加, 导致了血管扩张性一氧化氮的产生, 从而加剧了肺动脉高压发展[22]。肺动脉高压中含有的不对称二甲基精氨酸(asymmetrical dimethyl arginine, ADMA)循环水平升高时, 可通过增加解偶联蛋白 2 (uncoupling protein2, UCP2)的蛋白水平来诱导线粒体功能障碍, 引发线粒体自噬。然而线粒体自噬水平升高又导致 PGC-1 $\alpha$  水平出现降低、线粒体生物合成不足、细胞凋亡程序开启, 右心室收缩压升高和右心室肥大, 再次加速了肺动脉高压的进展[23] [24], 如此循环往复。

##### 5.3. 线粒体自噬与肺泡液体清除

HAPE 的发病人群因机体氧气供应不足可致线粒体生成的 ATP 含量降低, 细胞膜表面钠钾泵功能相对受到抑制, 无法将胞内的钠离子泵至胞外, 从而导致胞内钠离子和水大量聚集, 肺水清除出现障碍, 造成细胞水肿[25]。脂肪酸  $\beta$ -氧化和氧化磷酸化相关蛋白因迪亚低氧可引起相关结构和功能的改变, 导致机体细胞能量代谢水平降低, 从而间接影响肺水清除效率[26]。

##### 5.4. 线粒体自噬与肺组织中的活性因子

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), 也被称之为称血管通透因子(vascular permeability factor, VPF)是促血管内皮细胞生长的关键因子, 诱导血管内皮细胞生成、增值、分裂, 促进血管通透性增加、刺激血管生长和存活[27]。缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )常稳定

表达于缺氧环境中,是介导细胞低氧反应的核转录因子。在缺氧情况下,线粒体 ROS 生成增多引起线粒体自噬时,活化 HIF-1 $\alpha$  从而 VEGF 等渗透性因子被显著上调,使肺毛细血管通透性增加,诱导内皮功能发生障碍,最终导致 HAPE [28]。

## 6. 小结

高原缺氧环境使线粒体呼吸链产生过量 ROS,线粒体自噬通过对受损线粒体的降解而减少 ROS,为线粒体的更新提供能量和合成底物。线粒体自噬与高原肺水肿之间的可能关系值得深入探讨,进一步研究应着重于二者之间的具体机制,需要更充足的实验性研究及丰富的医学证据探讨调节线粒体自噬水平,是否可以成为预防或治疗 HAPE 的潜在靶点。

## 参考文献

- [1] Maggiorini, M. (2010) Prevention and Treatment of High Altitude Pulmonary Edema. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **52**, 500-506. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.03.001>
- [2] Bhatia-Kissová, I. and Camougrand, N. (2013) Mitophagy Is Not Induced by Mitochondrial Damage but Plays a Role in the Regulation of Cellular Autophagic Activity. *Autophagy*, **9**, 1897-1899. <https://doi.org/10.4161/auto.23979>
- [3] Li, W., He, P., Huang, Y., et al. (2021) Selective Autophagy of Intracellular Organelles: Recent Research Advances. *Theranostics*, **11**, 222-256. <https://doi.org/10.7150/thno.49860>
- [4] Valentine, R.C. and Valentine, D.L. (2014) Human Longevity: Omega-3 Fatty Acids, Bioenergetics, Molecular Biology, and Evolution. CRC Press, Boca Raton.
- [5] Meissner, C., Lorenx, H., Weihofen, A., et al. (2011) The Mitochondrial Intramembrane Protease PARL Cleaves Human Pink1 to Regulate Pink1 Trafficking. *Journal of Neurochemistry*, **117**, 856-867. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07253.x>
- [6] Deas, E., Plun-Favreau, H., Gandhi, S., et al. (2011) PINK1 Cleavage at Position A103 by the Mitochondrial Protease PARL. *Human Molecular Genetics*, **20**, 867-879. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq526>
- [7] Mukhopadhyay, D. and Riezman, H. (2007) Proteasome-Independent Functions of Ubiquitin in Endocytosis and Signaling. *Science*, **315**, 201-205. <https://doi.org/10.1126/science.1127085>
- [8] Ashrafi, G. and Schwarz, T.L. (2013) The Pathways of Mitophagy for Quality Control and Clearance of Mitochondria. *Cell Death & Differentiation*, **20**, 31-42. <https://doi.org/10.1038/cdd.2012.81>
- [9] Geisler, S., Holmstrom, K.M., Skujat, D., et al. (2010) PINK1/Parkin-mediated Mitophagy Is Dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nature Cell Biology*, **12**, 119-131. <https://doi.org/10.1038/ncb2012>
- [10] Zhang, J. and Ney, P.A. (2009) Role of BNIP3 and NIX in Cell Death, Autophagy, and Mitophagy. *Cell Death & Differentiation*, **16**, 939-946. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.16>
- [11] Kitamura, N., Nakamura, Y., Miyamoto, Y., et al. (2011) Mica1, a p53-inducible Protein, Controls Mitochondrial Quality by Repairing or Eliminating Unhealthy Mitochondria. *PLoS ONE*, **6**, e16060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016060>
- [12] Sartori, C., Vollenweider, L., Löffler, B.M., et al. (1999) Exaggerated Endothelin Release in High-Altitude Pulmonary Edema. *Circulation*, **99**, 2665-2668. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.99.20.2665>
- [13] Dada, L.A. and Sznajder, J.L. (2007) Hypoxic Inhibition of Alveolar Fluid Reabsorption. In: Roach, R.C., Wagner, P.D. and Hackett, P.H., Eds., *Hypoxia and the Circulation*, Springer, Boston, 159-168. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-75434-5\\_12](https://doi.org/10.1007/978-0-387-75434-5_12)
- [14] Yeo, D., Kang, C., Gomez-Cabrera, M.C., et al. (2019) Intensified Mitophagy in Skeletal Muscle with Aging Is Downregulated by PGC-1 $\alpha$  Overexpression in Vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, **130**, 361-368. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.10.456>
- [15] Yun, C.W., Lee, J.H. and Lee, S.H. (2019) Hypoxia-Induced PGC-1 $\alpha$  Regulates Mitochondrial Function and Tumorigenesis of Colorectal Cancer Cells. *Anticancer Research*, **39**, 4865-4876. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13672>
- [16] Dunham-Snary, K.J., Wu, D., Sykes, E.A., et al. (2017) Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: From Molecular Mechanisms to Medicine. *Chest*, **151**, 181-192. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.001>
- [17] Freund-Michel, V., Khojrattee, N., Savineau, J.P., et al. (2014) Mitochondria: Roles in Pulmonary Hypertension. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **55**, 93-97. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.08.012>

- [18] Yang, Z. and Klionsky, D.J. (2010) Eaten Alive: A History of Macroautophagy. *Nature Cell Biology*, **12**, 814-822. <https://doi.org/10.1038/ncb0910-814>
- [19] Mizushima, N. and Komatsu, M. (2011) Autophagy: Renovation of Cells and Tissues. *Cell*, **147**, 728-741. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.026>
- [20] Huang, J., Lam, G.Y. and Brumell, J.H. (2011) Autophagy Signaling through Reactive Oxygen Species. *Antioxidants & Redox Signaling*, **14**, 2215-2231. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3554>
- [21] Zhang, H., Bosch-Marce, M., Shimoda, L.A., *et al.* (2008) Mitochondrial Autophagy Is an HIF-1-Dependent Adaptive Metabolic Response to Hypoxia. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 10892-10903. <https://doi.org/10.1074/jbc.M800102200>
- [22] Yu, Q. and Chan, S.Y. (2017) Mitochondrial and Metabolic Drivers of Pulmonary Vascular Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension. In: Wang, Y.X., Ed., *Pulmonary Vasculature Redox Signaling in Health and Disease*, Springer, Cham, 373-383. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-63245-2\\_24](https://doi.org/10.1007/978-3-319-63245-2_24)
- [23] Tahir, F.G., Langford, D., Amini, S., *et al.* (2019) Mitochondrial Quality Control in Cardiac Cells Mechanisms and Role in Cardiac Cell Injury and Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 8122-8123. <https://doi.org/10.1002/jcp.27597>
- [24] Marshall, J.D., Bazan, I., Zhang, Y., *et al.* (2018) Mitochondrial Dysfunction and Pulmonary Hypertension: Cause, Effect, or Both. *The American Journal of Physiology—Lung Cellular and Molecular Physiology*, **314**, L782-L796. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00331.2017>
- [25] Ingbar, D.H. (2019) Cardiogenic Pulmonary Edema: Mechanisms and Treatment—An Intensivist’s View. *Current Opinion in Critical Care*, **25**, 371-378. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000626>
- [26] 努尔买买提·亚生. 疏血通注射液对急性脑梗死缺血再灌注氧化应激水平的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(10): 1193-1196.
- [27] 李艳, 牛小娟, 罗晓红, 王海龙. 过氧化物酶体增值物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  与线粒体生物发生调控在高原肺水肿中研究进展[J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(3): 211-213.
- [28] 郭文静, 罗晓红. 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  和血管内皮生长因子对高原脑水肿的研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2016, 37(3): 179-182.