专家述评

基于线粒体动力学的慢性阻塞性肺疾病发病机制与保护策略

文富强，申永春
四川大学华西医院 呼吸与危重症医学科/生物治疗国家重点实验室呼吸病学研究室（成都 610041）

【摘　要】慢性阻塞性肺疾病是严重影响健康的慢性气道疾病，其发病机制较为复杂，为其临床诊治带来了挑战。不断有研究表明线粒体动力学在慢性阻塞性肺疾病发病机制中发挥着重要作用，本文将重点介绍慢性阻塞性肺疾病病人中的线粒体动力学异常，香烟对线粒体动力学的影响，Mfn2/Opa1/Drp1等线粒体分裂融合蛋白在慢性阻塞性肺疾病中的发病机制，并探索基于线粒体动力学的慢性阻塞性肺疾病保护策略，以期为慢性阻塞性肺疾病的防治带来新的思路。

【关键词】线粒体动力学；慢性阻塞性肺疾病；香烟
【中图分类号】R56　　文献标志码 A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.001

Pathogenesis and protective strategies of chronic obstructive pulmonary disease based on mitochondrial dynamics

WEN Fuqiang, SHEN Yongchun
Department of Respiratory and Critical Care Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Division of Pulmonary Diseases, State Key Laboratory of Biotherapy of China, Chengdu 610041, China

【**Abstract**】Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic airway disease which seriously endangers health. The pathogenesis of COPD is complicated, which brings challenges for its clinical diagnosis and treatment. A growing number of studies suggest that mitochondrial dynamics play an important role in COPD, and this article aims to introduce the abnormal mitochondrial dynamics in patients with COPD, the effects of cigarette smoke on mitochondrial dynamics, the role of Mfn2/Opa1/Drp1 in COPD, and potential therapeutic strategy based on mitochondrial dynamics, in order to bring new ideas for the prevention and treatment of COPD.

【**Key words**】Mitochondrial dynamics; Chronic obstructive pulmonary disease; Cigarette smoke



专家简介：文富强，四川大学华西医院呼吸与危重症医学科教授，生物治疗国家重点实验室呼吸病学研究室主任，博士研究生导师，博士后合作导师。呼吸病学国家杰出青年科学基金获得者，全球慢阻肺诊治策略委员会成员及中国负责人之一，澳大利亚悉尼大学医学院名誉教授，中国生理学会呼吸生理专委会副主任委员，中华医学会呼吸病分会第九届常委、慢阻肺学组副组长，中国呼吸医师协会慢阻肺工作委员会副主任委员，四川省医学会呼吸专委会前任主委，*International Immunopharmacology*、国际呼吸杂志副主编，在国际专业学术杂志发表英文SCI论著200余篇，被包括*NEJM*，*Nature*，*JAMA*等国际杂志引用5000余次，获教育部自然科学奖、中华医学科技奖，主编出版专著4部、获得国家发明专利5项。
E-mail：wenfuqiang@scu.edu.cn

慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺）是一种以持续的气流受限和呼吸道症状为主要临床特征的可防可治的慢性呼吸系统疾病[1]。慢阻肺发病率高，致残率高，死亡率高，已成为严重影响国人健康的重要疾病负担[2-3]。慢阻肺的发病机制较为复杂，导致其临床治疗仍存在较大的挑战，虽然当前以吸入性支气管扩张剂、吸入性糖皮质激素为主的治疗能缓解病人的临床症状，改善生活质量，但是在显著改善病人预后方面仍未取得明显的临床进展[4-5]。深入探索慢阻肺的发病机制，对于发现新的药物靶点和新型的干预方案，具有重要的临床意义。

线粒体是参与调节细胞能量生成、氧化应激和代谢的重要细胞器，线粒体通过分裂和融合的动态平衡维持正常的形态和功能，线粒体分裂和融合的动态转换称之为线粒体动力学[6-7]。线粒体动力学受线粒体融

基金项目：国家自然科学基金（31871157，81830001，82170046）
引用本文：文富强，申永春. 基于线粒体动力学的慢性阻塞性肺疾病发病机制与保护策略[J]. 西南医科大学学报，2022，45（5）：369-372. DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.001

合和分裂相关的多种蛋白质影响，研究发现，当线粒体受到外界刺激时，其分裂和融合蛋白会发生改变，导致线粒体动力学异常，进而导致线粒体形态和功能的改变，以此参与到炎症等病理生理进程中[6-7]。越来越多的研究表明，线粒体动力学参与了慢阻肺的发病机制，围绕线粒体动力学研究，有望为慢阻肺的发病机制及防治寻找到新的研究思路[8]。

1 线粒体动力学简介

线粒体动力学主要包括融合和分裂两个最重要的生理学进程[6-7]。线粒体融合是将两个相邻的线粒体融合为一个新的线粒体，其实质是一个线粒体的修复过程，对于维持线粒体自身的生理功能具备重要的意义。介导线粒体融合的主要白蛋白包括位于线粒体外膜的线粒体融合蛋白1（Mitofusion 1，Mfn1）、线粒体融合蛋白2（Mitofusion 2，Mfn2）和位于线粒内膜和线粒体膜间隙的视神经萎缩蛋白1（optic atrophy 1，Opa1），线粒体融合需要高度协调，任何环节的异常都会导致线粒体融合发生障碍，导致线粒体形态、结构和功能的异常，进而导致相应的病理生理改变。线粒体分裂是细胞产生线粒体的重要方式，也是清除受损线粒体、维持线粒体正常功能的重要手段。介导线粒体分裂的主要蛋白质包括线粒体动力相关蛋白1（dynamin-related protein 1，Drp1）、线粒体分裂蛋白1（fission protein 1，Fis1）、线粒体裂变因子（mitochondrial fission factor，Mff）、线粒体动态蛋白（mitochondrial dynamics proteins，Mid）49、MiD51等。维持线粒体融合和分裂的动态平衡对于维持正常的生理过程具有重要的意义，本文将重点评述线粒体融合和分裂蛋白在慢阻肺中的潜在作用与机制。

2 线粒体动力学相关蛋白与慢阻肺

2.1 慢阻肺病人存在线粒体动力学异常

肺气肿表型是慢阻肺最重要的临床表型之一，研究发现在肺气肿病人中存在显著的线粒体动力学异常，通过Western blot检测发现，肺气肿病人II型肺泡上皮细胞（alveolar type II cell，ATII）中的p-Drp1水平较不吸烟组、吸烟组相比显著升高，在肺组织线粒体组分发现，肺气肿病人的p-Drp1较非吸烟者显著降低，但是与不吸烟组、吸烟组相比，Drp1的mRNA表达未见明显异常；细胞免疫荧光染色发现肺气肿病人的气道上皮II型细胞中的Fis1、Opa1的表达降低；Western blot检测发现介导线粒体融合的Mfn1、Mfn2在肺气肿病人的气道上皮II型细胞中的表达下降，这些发现提示线粒体动力学在肺气肿病人中存在显著的异常，可能参与了慢阻肺的发病[9]。在另外一项研究中，在慢阻肺病人分离的原代气道上皮细胞中观察到了线粒体形态异常，比如线粒体肿胀，碎片化增加，但是并未在慢阻肺病人原代气道上皮细胞中观察到Opa1在mRNA水平的异常表达[10]。目前关于线粒体动力学在慢阻肺病人中的研究仍相对较少，还需要进一步的研究证实。

2.2 香烟暴露导致线粒体动力学异常

香烟暴露是慢阻肺最重要的危险因素之一，既往研究发现香烟暴露会导致线粒体结构的损伤，利用香烟烟雾提取物（cigarette smoke extract，CSE）刺激人支气管上皮细胞（Beas-2B）后，可导致线粒体肿胀、线粒体碎片化增加、线粒体内膜嵴数量的减少、线粒体膜去极化，同时线粒体呼吸减少，氧化应激水平上升，导致线粒体动力学相关蛋白（Fis1，Mfn1，Mfn2，Drp1，Opa1）的异常表达[10]。CSE刺激原代肺上皮细胞后，可诱导Drp1表达增加，Mfn2表达降低[11]，在CSE诱导的气道上皮损伤模型中，CSE暴露可降低Opa1和Mfn2的表达，增加Drp1和MFF的表达[12]。在CSE暴露的小鼠肺上皮细胞、原代小鼠肺泡上皮细胞中也观察到了线粒体延长，过度融合，Mfn2表达增加线粒体动力学异常[13]。在暴露于CSE的人气道平滑肌细胞中也观察到了线粒体形态和功能的异常，伴随着Drp1的上调与Mfn2的下调[14]。CSE刺激人支气管上皮（human bronchial epithelial，HBE）细胞后可降低Mfn2的表达[15]。这些研究均证实慢阻肺的重要危险因素香烟暴露可导致线粒体动力学异常，可能参与慢阻肺的发病机制。

3 基于线粒体动力学的慢阻肺发病机制与干预研究

3.1 Mfn2

Mfn2是一种高度保守的跨膜GTP酶，是线粒体外膜融合的重要效应因子，Mfn2参与调控线粒体融合，转运及线粒体自噬，调节细胞凋亡，是调控线粒体动力学的重要蛋白[16]。研究发现，Mfn2在CSE刺激的HBEs和香烟/脂多糖诱导的小鼠肺组织中的表达水平均显著升高，在HBEs中敲低*Mfn2*则导致线粒体碎片化，膜电位降低与线粒体形态的改变，增加CSE刺激诱导的炎症因子IL-6、IL-8的mRNA表达水平，提示下调Mfn2可能会增加气道上皮对炎症刺激的反应，其调控机制可能是通过调控脂肪酸氧化反应与mTOR信号通路实现的[17]。白芦藜醇可通过上调Mfn2减轻CSE诱导HBE细胞凋亡，在香烟诱导的细胞凋亡中Mfn2也发挥了重要作用[18]。在CSE暴露的人气道平滑肌细胞中，基于Mfn2的siRNA的干预可以参与调节线粒体能量代谢，细胞增殖与细胞凋亡，参与到人气道平滑肌细胞的调控中[19]，有可能在慢阻肺的气道重塑中发挥调控作用。因此，Mfn2可能是调控慢阻肺炎症反应与气道重塑的新靶点。

3.2 Opa1

Opa1是调控线粒体融合时间的主要的GTP酶，Opa1有几种异构体，发挥不同的调控机制，主要分为两种：长（L-）和短（S-）异构体。美国罗彻斯特大学医学中心的研究发现，慢阻肺病人肺组织中，短Opa1亚型被检测到并显著增加，并在香烟暴露的小鼠肺组织中观察到了类似的现象。对Beas-2B细胞、人胎肺成纤维细胞进行CSE处理会增加长Opa1同工型向短Opa1亚型的转化，同时伴随着细胞中线粒体应激相关蛋白SLP2的表达。使用BGP-15（激活Opa1）干预后能够在CSE处理的细胞中保存长Opa1亚型[20]。香烟暴露会影响Opa1蛋白亚型的转化，取决于香烟暴露的浓度和时间，继而导致体外和体内肺细胞线粒体动力学改变和线粒体功能障碍，Opa1可能是干预慢阻肺的一个潜在靶点。需要注意的是，关于Mfn2在慢阻肺患者、在CES诱导的细胞模型中的表达仍存在相对矛盾的发现，未来还需要更多的研究来证实Mfn2的作用机制。

3.3 Drp1

Drp1主要促进线粒体分裂，骨骼肌功能障碍是慢阻肺病人重要的病理生理特征，研究发现，使用不同浓度CSE刺激股四头肌细胞，Drp1的表达较对照组显著升高，伴随着ROS释放和凋亡增加，研究者提出，CSE可能通过上调Drp1影响线粒体分裂，影响细胞能量代谢，促进细胞凋亡，进而导致慢阻肺病人的骨骼肌功能障碍[21]。在此基础上，该研究团队进一步发现香烟通过上调肌肉生长抑制素，增加过氧化物的生成，降低线粒体膜电位，促进Drp1介导的线体分裂，进而促进细胞凋亡，进一步探索了Drp1调控骨骼肌功能障碍的机制[22]。MIZUMURA等[23]报道使用Drp1抑制剂Mdivi-1能够降低CSE诱导的Beas-2B细胞的线粒体分裂，通过抑制自噬维持线粒体功能，降低CSE诱导的细胞死亡；建立3周的香烟暴露小鼠模型，Mdivi-1干预可以减轻香烟诱导的黏膜纤毛清除功能障碍。在Cathepsin E过表达诱导的小鼠肺气肿模型中，Drp1的表达显著增加，使用Mdivi-1干预后能降低Cathepsin E过表达小鼠的凋亡和肺气肿严重程度，提示基于Drp1的线粒体分裂通过调控凋亡参与了肺气肿的发生与发展[24]。新近的研究也发现，Mdivi-1干预能降低CSE诱导的支气管上皮细胞的氧化应激和炎症反应，部分恢复线粒体结构[25]。这些研究均提示基于Drp1的干预有望为慢阻肺的干预提供新的方向。

4 基于线粒体动力学的慢阻肺保护策略

围绕着线粒体动力学，如何对慢阻肺进行干预呢？目前有两个大的方向。第一，在整体层面维持线粒体动力学与功能稳定，本研究团队的前期研究表明，通过靶向线粒体的抗氧化药物Mitoquinone和SS-31干预，可以抑制线粒体分裂蛋白，上调线粒体融合蛋白，从而维持线粒体动力学与功能稳定，降低香烟诱导的气道炎症损伤与粘液高分泌，具备潜在的慢阻肺保护作用[26-27]。研究发现，MitoTEMPO是一种线粒体靶向超氧化物歧化酶模拟物，具有超氧化物和烷基自由基清除特性，可以降低CSE诱导气道上皮细胞Beas-2B细胞的线粒体ROS的产生、线粒体分裂与凋亡，在慢阻肺的治疗中也具备潜在的价值[28]。第二，基于单个线粒体动力蛋白的干预，比如上述研究中提到，Drp1抑制剂Mdivi-1能改善CS诱导的线粒体功能障碍，改善减轻香烟诱导的黏膜纤毛清除功能障碍，基于单个靶点去寻找有效的激动剂或者抑制剂，有望从基于线粒体动力学的角度找到新的干预靶点与保护策略。

5 小结与展望

越来越多的研究证据表明，线粒体动力学在慢阻肺的发病机制中发挥着重要作用，围绕着线粒体动力学进行慢阻肺相关的干预和药物研发系目前的研究热点。但是目前关于线粒体分裂和融合蛋白的调控机制仍然不够清楚，首先，香烟或者其他危险因素暴露对线粒体动力学相关蛋白的影响与表达尚未深入研究，不同的暴露时长，在不同的疾病阶段，线粒体动力学蛋白与机制的转化还需要进一步研究；第二，目前关于Mfn1、Mfn2、Drp1、Fis1、Opa1等线粒体分裂和融合蛋白在慢阻肺中的发病机制研究仍然相对缺乏，比如关于Mfn1、Fis1、MFF在慢阻肺中的机制的研究报道还相对较少，同时不同的线粒体动力蛋白在病理生理过程中的作用非常复杂，比如敲低*Opa1*和*Mfns*可以诱导人气道上皮细胞衰老，但是敲低线粒体分裂蛋白基因*Fis1*、*Drp1*并未增加细胞的衰老程度[29]，针对单个线粒体动力蛋白靶点的干预还需要进一步研究。第三，在明确单个线粒体融合和分裂蛋白作用机制的基础上，还需要从整体的层面考虑，探索线粒体融合和分裂蛋白之间的相互作用关系。因此，明确这些调控的过程在慢阻肺中的关系非常重要，可能会有助于改进目前的治疗策略。因此未来的研究还需要深入探索线粒体动力学的具体调控机制，围绕着这些机制和靶点，开发出新的慢阻肺干预药物并进行转化，最终造福于慢阻肺病人。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组，中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2021年修订版）[J]. 中华结核和呼吸杂志，2021，44（3）：170-205.

[2] WANG C，XU JY，YANG L，*et al*. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China（the China Pul-

monary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.
[3] GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(6): 585-596.
[4] CHRISTENSON SA, SMITH BM, BAFADHEL M, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2022, 399(10342): 2227-2242.
[5] TIAN PW, WEN FQ. Clinical significance of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Transl Int Med, 2015, 3(3): 89-92.
[6] YAPA NMB, LISNYAK V, RELJIC B, *et al*. Mitochondrial dynamics in health and disease[J]. FEBS Lett, 2021, 595(8): 1184-1204.
[7] 黄健,姜小凡,叶莉斯,等. 线粒体动力学研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2018,39(5):371-373.
[8] SHARMA A, AHMAD S, AHMAD T, *et al*. Mitochondrial dynamics and mitophagy in lung disorders[J]. Life Sci, 2021, 284: 119876.
[9] KOSMIDER B, LIN CR, KARIM L, *et al*. Mitochondrial dysfunction in human primary alveolar type II cells in emphysema[J]. EBioMedicine, 2019, 46: 305-316.
[10] HOFFMANN RF, ZARRINTAN S, BRANDENBURG SM, *et al*. Prolonged cigarette smoke exposure alters mitochondrial structure and function in airway epithelial cells[J]. Respir Res, 2013, 14(1): 97.
[11] SUNDAR IK, MAREMANDA KP, RAHMAN I. Mitochondrial dysfunction is associated with Miro1 reduction in lung epithelial cells by cigarette smoke[J]. Toxicol Lett, 2019, 317: 92-101.
[12] WANG MY, ZHANG YB, XU MM, *et al*. Roles of TRPA1 and TRPV1 in cigarette smoke -induced airway epithelial cell injury model[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 134: 229-238.
[13] 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.
[14] 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.
[15] 龚丽,罗百灵,宋超. 香烟烟雾提取物刺激下人支气管上皮细胞内质网应激对线粒体融合功能的影响[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(9):688-692.
[16] 林晓莹,黄浩峰,陈浩,等. MFN2调控线粒体动态变化的研究进展[J]. 中国医药导报,2019,16(13):42-45.
[17] LI LY, LIU YF, LIU XQ, *et al*. Regulatory roles of external cholesterol in human airway epithelial mitochondrial function through STARD3 signalling[J]. Clin Transl Med, 2022, 12(6): e902.
[18] SONG C, LUO BL, GONG L. Resveratrol reduces the apoptosis induced by cigarette smoke extract by upregulating MFN2[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175009.
[19] ARAVAMUDAN B, THOMPSON M, SIECK GC, *et al*. Functional effects of cigarette smoke-induced changes in airway smooth muscle mitochondrial morphology[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(5): 1053-1068.
[20] MAREMANDA KP, SUNDAR IK, RAHMAN I. Role of inner mitochondrial protein OPA1 in mitochondrial dysfunction by tobacco smoking and in the pathogenesis of COPD[J]. Redox Biol, 2021, 45: 102055.
[21] TAN ZD, LI SQ, ZHU S, *et al*. Effect of cigarette smoke extract on mitochondrial division in mouse quadriceps femoris cells[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(22): 1699.
[22] TAN ZD, ZHAO MZ, LI J, *et al*. Myostatin is involved in skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease via Drp-1 mediated abnormal mitochondrial division[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(4): 162.
[23] MIZUMURA K, CLOONAN SM, NAKAHIRA K, *et al*. Mitophagy-dependent necroptosis contributes to the pathogenesis of COPD[J]. J Clin Invest, 2014, 124(9): 3987-4003.
[24] ZHANG XC, SHAN PY, HOMER R, *et al*. Cathepsin E promotes pulmonary emphysema via mitochondrial fission[J]. Am J Pathol, 2014, 184(10): 2730-2741.
[25] 王素文,宋小敏,李忱菲,等. 线粒体分裂、线粒体自噬在烟草提取物诱导的支气管上皮细胞损伤模型中的作用[J]. 安徽医科大学学报,2021,56(9):1343-1349.
[26] YANG DQ, XU D, WANG T, *et al*. Mitoquinone ameliorates cigarette smoke-induced airway inflammation and mucus hypersecretion in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90: 107149.
[27] YANG DQ, ZUO QN, WANG T, *et al*. Mitochondrial-targeting antioxidant SS-31 suppresses airway inflammation and oxidative stress induced by cigarette smoke[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6644238.
[28] BANDELA M, SURYADEVARA V, FU PF, *et al*. Role of lysocardiolipin acyltransferase in cigarette smoke-induced lung epithelial cell mitochondrial ROS, mitochondrial dynamics, and apoptosis[J]. Cell Biochem Biophys, 2022, 80(1): 203-216.
[29] HARA H, ARAYA J, ITO S, *et al*. Mitochondrial fragmentation in cigarette smoke-induced bronchial epithelial cell senescence[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2013, 305(10): L737-L746.

（2022-06-26 收稿，2022-07-30 修回）