

DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20250225.002

网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250225.1323.004>

线粒体自噬与支气管哮喘相关性的研究进展

张令雯¹, 蔡兴俊²✉

(1. 海南医科大学附属海南医院, 海南 海口 570100; 2. 海南省人民医院 呼吸与危重症医学科, 海南 海口 570100)

[摘要] 支气管哮喘是一种常见的慢性气道疾病, 其发病机制目前仍待进一步研究。维持线粒体稳态并清除衰老和受损线粒体的自噬机制称为线粒体自噬。线粒体自噬机制失调会诱导过量线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 的产生和各种炎性细胞因子、蛋白质的分泌, 加重哮喘的疾病进展。清除受损的线粒体对维持细胞平衡至关重要, 且与哮喘患者的生存发展密切相关, 是目前研究的热点。本文通过综述线粒体自噬在支气管哮喘发病机制方面的相关研究, 以期为支气管哮喘的深入研究提供新的视角。

[关键词] 线粒体自噬; 支气管哮喘; 气道免疫炎症; 气道重塑; 线粒体活性氧

[中图分类号] R562.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-5953(2025)10-0786-07

Research progress on the relationship between mitochondrial autophagy and bronchial asthma

ZHANG Lingwen¹, CAI Xingjun²✉

(1. Hainan Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China; 2. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine Hainan General Hospital, Haikou 570100, China)

[Foundation Project]: This study was supported by National Natural Science Foundation of China (82360009, 81860007)

[Author]: ZHANG Lingwen, E-mail: zlw362299@163.com.

[Correspondence to]: CAI Xingjun, Chief Physician, E-mail: caixingjun6535@hainmc.edu.cn.

Received: 2024-11-20

Revised: 2025-02-13

JHMu, 2025;31(10):786-792

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Bronchial asthma is a common chronic airway disease, and its pathogenesis remains to be further studied. The autophagy mechanism that maintains mitochondrial homeostasis and clears aging and damaged mitochondria is called mitochondrial autophagy. Dysregulation of mitochondrial autophagy induces excessive production of mitochondrial reactive oxygen species (mtROS) and secretion of various inflammatory cytokines and proteins, aggravating the progression of asthma. The removal of damaged mitochondria is essential for maintaining cell balance, and is closely related to the survival and development of asthma patients. In this paper, we reviewed the relevant studies on the pathogenesis of bronchial asthma, in order to provide a new perspective for the in-depth study of bronchial asthma.

[Key words] Mitochondrial autophagy; Bronchial asthma; Airway immunoinflammation; Airway remodeling; Mitochondrial reactive oxygen species

支气管哮喘是由多种炎症细胞及细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病。其主要病理特征为气道炎症、气道重塑和气道黏液高分泌, 导致患者出现发作性喘息、呼吸困难、咳嗽和胸闷等症状。哮喘作为一种影响超过4亿人的常见疾病, 在许多

国家的患病率仍在增加, 但其发病机制仍不明确^[1]。因此, 研究哮喘的发病机制对于寻找治疗靶点至关重要^[2]。线粒体自噬是通过自噬对线粒体进行选择性地降解。常发生在暴露于环境污染物、过敏原或压力后受损的线粒体上, 并且在促进线粒体更新和防

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82360009, 81860007)

[作者简介] 张令雯, E-mail: zlw362299@163.com。

[通讯作者] 蔡兴俊, 主任医师, E-mail: caixingjun6535@hainmc.edu.cn。

[收稿日期] 2024-11-20

[修回日期] 2025-02-13

网络出版时间: 2025-02-25 15:25:02

止功能失调的线粒体积累方面起关键作用。越来越多的证据表明,线粒体自噬会诱导过量 ROS 的产生和各种炎性细胞因子、蛋白质的分泌,导致哮喘的发展^[3]。本文着重阐明线粒体自噬的调节机制及其在支气管哮喘发病机制中的作用,旨在为哮喘的治疗提供新思路。

1 线粒体自噬

1.1 线粒体自噬的分子机制

线粒体自噬作为一种选择性和适应性过程,在监测线粒体质量及防止功能失调的线粒体累积方面发挥着关键作用。对于细胞命运而言,其具有双面性,出现这种差异的原因,很可能是细胞处于不同的异常条件下所介导的差异化信号通路调控的线粒体自噬过程^[4]。在哺乳动物中,线粒体自噬主要由两个途径诱导,分别是泛素依赖性途径和泛素非依赖性途径。

1.1.1 泛素依赖性途径 泛素依赖性途径中最经典的是 PTEN 诱导的激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/E3 泛素连接酶 (Parkin) 通路,该通路包含 3 大核心组件:线粒体损伤传感器 (PINK1)、信号放大器 (Parkin) 及信号效应器 (泛素链)。既往研究表明, PINK1 和 Parkin 位于保护线粒体的同一通路上, PINK1 具有较小的启动器作用,其主要功能是将 Parkin 带到线粒体。此外, PINK1 还能招募核点蛋白 52 (nuclear dot protein 52, NDP52) 和视神经蛋白 (optineurin, OPTN) 至线粒体,不依赖于 Parkin 直接激活线粒体自噬^[5]。另一种机制涉及心磷脂,心磷脂作为线粒体内膜的一种富含不饱和脂肪酸的二聚体磷脂,对 ROS 高度敏感,抑制素 2 (Prohibitin 2, PHB2) 也定位于线粒体内膜,它们通过外移至线粒体外膜并与 LC3 相互作用,参与 Parkin 介导的线粒体自噬^[6,7]。

1.1.2 泛素非依赖性途径 相比之下,泛素非依赖性途径则依赖于多种线粒体外膜蛋白,如 Nip3 样蛋白 X (NIP3-like protein X, Nix) 和 BCL2 相互作用蛋白 3 (BCL2-interacting protein 3, BNIP3),它们通过线粒体募集轻链 3 (Light chain 3, LC3) 相互作用区 (LC3 interaction region, LIR) 与充当线粒体自噬受体的自噬相关蛋白 (Autophagy-related gene, Atg) 8 相互作用,在泛素非依赖性途径诱导的线粒体自噬中发挥重要作用^[8]。线粒体外膜蛋白 FUN14 结构域包含蛋白 1 (FUN14 domain-containing protein 1, FUNDC1) 作为一种新型线粒体自噬受体,通过 Ser13、Ser17 和 Tyr18 等氨基酸残基的磷酸化修饰,调节其与 LC3 的结合能力,进而影响线粒体自噬^[9]。

除了上述途径,还有其他触发因素可介导非经典途径的线粒体自噬,如脂质、AMBRA-1、Bcl2 样蛋白 13 (BCL2L13)、肽基-脯氨酰顺反异构酶 (FKBP8) 和 Rabs^[3]。

1.2 线粒体自噬与线粒体活性氧

在多数情况下,线粒体自噬促进细胞适应,通过多种机制保护细胞,包括清除受损线粒体,同时它也是 mtROS 的主要来源^[10]。过量的 ROS 不仅能激活乏氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、转录因子叉头盒 O3 (forkhead box O3, FOXO3) 和核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2),还能促进 NIX、BNIP3 和 p62 的转录,增强线粒体自噬^[11],还可以进一步加剧氧化应激,导致 DNA、蛋白质和脂质等细胞成分损伤,从而导致哮喘的发生^[12]。Zhang 等^[13]提出,钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (Calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 作为 ROS 下游的关键信号通路之一,与哮喘有很强的关联性,CaMK II 通过调节自噬受体 OPTN 参与线粒体自噬调控,过敏原-ROS-ox-CaMK II-线粒体自噬轴在过敏性气道炎症中起重要调控作用,提示干预调控 CaMK II 可能成为哮喘治疗的新靶点。

1.3 线粒体活性氧与哮喘

线粒体自噬是 ROS 产生的主要来源,已在哮喘患者中证明 ROS 的产生增加,ROS 水平升高会降低抗氧化防御,影响自噬/线粒体自噬过程,并影响肺上皮细胞存活的调节机制^[14]。Bai 等^[15]研究表明,通过抑制 IL-4 诱导的 mtROS 来抑制线粒体自噬,具有减轻哮喘气道炎症、缓解哮喘症状的作用。ROS 过表达导致 TGF- β 诱导的肺纤维化出现和持续存在,还可增强血管内皮生长因子表达,增加肺动脉壁的厚度并促进血管重塑^[11]。胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 作为上游上皮细胞因子,不仅可以诱导 Th2 相关的细胞因子表达,还可以诱导 ROS 的产生,随后通过 AMP 活化蛋白激酶 (Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 信号通路增加线粒体自噬相关蛋白 PINK1、Parkin 和 LC3 的信号,参与哮喘的肺纤维化^[16]。此外,Chen 等^[17]证明线粒体自噬产生的 mtROS 会激活 Nod 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性小体,触发促炎细胞因子 (如 IL-1 β) 的释放,导致炎症和疾病进展。见图 1。

2 线粒体自噬与哮喘气道免疫炎症

哮喘的经典三联征为:气道炎症、气道重塑和

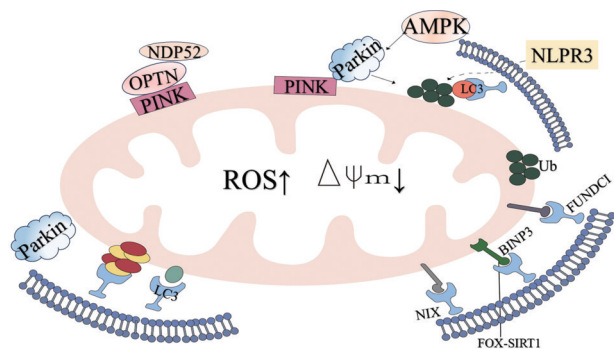


图1 线粒体自噬分子机制

Fig 1 Molecular mechanisms of mitophagy

气道高反应性, 尽管哮喘的治疗在缓解气道炎症和
气道高反应性方面取得了一定进展, 但其发病机制
仍不完全清楚。目前, 广泛接受的观点是哮喘的
发生与 Th1 和 Th2 免疫途径的失衡有关, 特别是 Th2
介导的炎症过度驱动被视为哮喘发生的关键因素^[18]。
哮喘患者气道炎症的特征性表现与多种免疫
细胞和细胞因子的相互作用有关。具体来说,
Th2 细胞和 2 型先天性淋巴细胞 (Group 2 innate
lymphoid cells, ILC2) 释放的 Th2 相关细胞因子: 白
介素 IL-4、IL-13 和 IL-5 在哮喘发病中起核心作用。
这些细胞因子不仅促进肥大细胞的活化, 还导致嗜
酸性粒细胞的浸润和活化, 以及 B 细胞产 IgE 增
加^[19]。上皮细胞释放的细胞因子 (如 IL-25、IL-33 和
胸腺基质淋巴细胞生成素) 在 Th2 介导的炎症反应
中也起着关键作用。Lin 等^[16] 证明 TSLP 通过
AMPK 激活 PINK1 和 Parkin 磷酸化来促进线粒体
自噬。反过来 Zhang 等^[13] 也证明了抑制线粒体自噬
可减少蟑螂过敏原诱导的气道上皮细胞因子释放。
最近, 有学者还发现树突状细胞在 Th2 介导的炎症
反应中发挥重要作用, 树突状细胞通过 IFN- α 依赖
性机制抑制 ILC2 存活和细胞因子的产生, 从而调
节 T1/T2 平衡, 以此减轻哮喘气道免疫炎症^[20]。此
外, Shan 等^[21] 进一步研究发现, 通过调节 AMPK/
mTOR 通路实现的自噬依赖性机制可以促进树突
状细胞凋亡, 从而减轻哮喘模型中的 II 型炎症。而
Li 等^[22] 也明确指出气道特异性雷帕霉素靶蛋白
(mammalian target of rapamycin, mTOR) 缺陷会导
致气道上皮中促过敏细胞因子的产生增加, 使哮喘
中的气道炎症长期存在。

DEK 蛋白是一种位于染色体基因座 6p22.3 的
癌基因, Bai 等^[23] 发现 DEK 蛋白在哮喘中高度表达,
通过 DEK 基因敲除、沉默和靶向抑制剂可以下调
PINK1-Parkin 介导的线粒体自噬, 从而改善哮喘中

的气道炎症。DEK 还可通过促进 PINK1-Parkin 介
导的线粒体自噬激活 NLRP3 炎性小体。已有大量
研究证实了 NLRP3 介导的炎性复合体在哮喘中的
核心作用。如 Ma 等^[24] 的最新研究发现, 抑制 NL-
RP3 炎性小体将直接抑制哮喘相关的炎症反应, 具
有显著缓解哮喘症状的作用。此外, NLRP3 炎性小
体激活的控制与线粒体自噬也密切相关, 如上调
miR-423 可以抑制 PINK1 并减轻小鼠线粒体自噬介
导的 IL-1 β /NLRP3/Caspase-1 信号通路的激活, 从
而抑制气道炎症和促炎细胞因子的生成^[25]。核因
子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 的激活是许多免疫
和炎症反应的关键事件, 而 NLRP3 炎性小体激活
所必需的转录因子即为 NF- κ B, 通过 NF- κ B 的激活
可进一步诱导 NLRP3 的活化。Zhong 等^[26] 发现, 活
化 NF- κ B 信号转导会增加转运受体 p62, 并且增加
的 p62 会转位到受损的线粒体, 一旦 p62 与受损的
线粒体结合, 就会触发由 Parkin 介导的泛素化, 从而
开始一系列的线粒体自噬过程。

沉默信息调节因子 1 (the silent information reg-
ulator sirtuin1, SIRT1) 是一种 NAD⁺ 依赖性脱乙
酰酶, 其在调节 NF- κ B 表达中起关键作用, Chen
等^[27] 通过增加 SIRT1 的脱乙酰酶活性, 从而抑制
TNF- α 诱导的 NF- κ B 激活并减少炎症反应。此外,
Chen 等^[28] 还证明卑尔根素可以通过增强 SIRT1 活
性而不增强 SIRT1 表达来抑制 TNF- α 诱导的促炎
反应, 从而阻断 NF- κ B 信号通路, 最终导致 IL-6 和
IL-8 的表达降低, 以此减轻气道炎症。近期, 关于
SIRT1-FOXO3-BNIP3 轴与气道炎症方面的研究
取得一定的进展, SIRT1 作为一种重要的 NAD 依
赖性脱乙酰酶, 能够直接与 FOXO3 相互作用并介
导其脱乙酰化, FOXO3 通过与 BNIP3 上游启动子
区域结合, 增加 BNIP3 表达以此来调节线粒体自
噬^[29]。Tang 的研究表明抑制 SIRT1 活性则会使人
肺上皮细胞中的 Akt 通路激活, 增加 IL-6 的表达来
加重气道炎症^[30]。

哮喘的发病机制涉及多种免疫细胞、细胞因子
和信号通路的复杂相互作用。Th2 介导的炎症反
应、NLRP3 炎性小体以及 NF- κ B 和 SIRT1 等信号
通路的调控在哮喘的发生、发展中起着关键作用。
未来研究需进一步探索这些机制之间的相互作用,
以为哮喘的治疗提供新的靶点和策略。

3 线粒体自噬与哮喘气道重塑

气道重塑是一系列结构改变的复杂过程, 涉及
气道在慢性炎症基础上发生的结构性改变。主要
包括气道平滑肌细胞 (airway smooth muscle cells,

ASMCs)的增生肥大、气道纤维化、杯状细胞增生、黏液腺增生肥大等,这一系列结构性改变可导致哮喘的可逆性气流受限恶化为不可逆性气流受限^[31]。越来越多的证据表明,气道重塑可以在哮喘早期发生,甚至在检测到任何炎症之前,这表明气道重塑不仅仅是炎症的结果,而可能是一个更为复杂的、多因素参与的病理过程^[32]。

3.1 线粒体自噬与气道平滑肌细胞增生肥大

ASMCs在哮喘的发病机制中起着核心作用,气道结构的改变主要是由于ASM数量的增加和形态肥大所引起^[33]。已经有研究证明,ASMCs分泌转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF β)-1、胶原蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)以促进哮喘中的气道重塑^[34]。在哮喘患者的组织中,Atg、Beclin-1、LC3B和p62过表达,表明自噬作为一种细胞内的降解过程在哮喘的发病机制中发挥着重要作用^[35]。在过敏性哮喘中,IL-13是诱导致病性Th2反应的关键细胞因子,而Xu等^[34]证明Atg5会增加IL-13诱导的TGF- β 1和 α -SMA蛋白的表达,抑制Atg5则可以减弱气道重塑。在卵清蛋白致敏的小鼠中,支链转氨酶1(Ranched-chain amino acid transaminase 1, BCAT1)水平上调,其通过促进自噬和Beclin-1及Atg5表达增加参与肺动脉平滑肌细胞的异常功能变化^[36]。然而,抑制BCAT1可能会激活mTOR通路以抑制自噬,表现为Beclin-1、LC3I/II和Atg5的表达减少,p62的表达增加,从而减轻气道重塑^[37]。巨噬细胞迁移抑制因子(Macrophage migration inhibitory factor, MIF)作为气道重塑的生物标志物,MIF可通过激活Beclin-1增加自噬活性,进而导致ASMCs增殖^[38]。此外,Liu等^[39]通过激活ERK1/2信号通路增加动力相关蛋白-1(dynamin-related protein-1, DRP-1)磷酸化,随后刺激自噬激活并下调E-钙黏蛋白,最终促进哮喘中ASMCs的增殖和气道重塑。尽管线粒体自噬调节ASMCs增殖及其在气道重构中的作用还没有被广泛研究,但已有证据表明BNIP3通过影响黏附蛋白的表达以及细胞骨架和黏着斑复合物的形成来调节ASMCs黏附、扩散、迁移和增殖,敲低BNIP3可显著降低血小板源性生长因子诱导的ASMCs增殖,这些发现进一步确立了线粒体自噬在ASMCs生长中的作用^[40]。然而,也有研究提出,慢性哮喘模型小鼠肺组织的自噬不足,会使ASMCs过度增殖和迁移,加重哮喘的症状和气道重塑^[41]。

综上所述,自噬在哮喘气道重塑中具有双重作

用,既可能通过调控ASMCs增殖和迁移促进气道重塑,也可能因自噬不足导致ASMCs功能异常,进一步加重哮喘症状。

3.2 线粒体自噬与气道纤维化

气道纤维化是哮喘气道重塑的另一个重要特征,与疾病的严重程度密切相关。在严重哮喘患者中,成纤维细胞的积累、细胞外基质蛋白的合成增加以及对细胞凋亡的先天抵抗是上皮下纤维化的主要表现^[42]。与健康人相比,PINK1/Parkin介导的线粒体自噬通路在哮喘患者的成纤维细胞中显著上调,增强的线粒体自噬可能通过促进成纤维细胞的持续积累和促纤维化表型,进一步加剧严重哮喘的气道纤维化^[43]。IL-25作为一种关键的上游上皮细胞因子,不仅能驱动产生有效的Th2细胞因子,还会诱导ILC2释放IL-13,促进哮喘小鼠肺部的胶原蛋白沉积,在IL-25剂量依赖性方式处理的小鼠模型中,IL-25通过AMPK激活PINK1-Parkin通路诱导线粒体自噬,参与哮喘的气道纤维化过程^[44]。TGF- β 1作为众所周知的炎症和纤维化重塑调节因子,在哮喘患者体内明显上调,其诱导的自噬是胶原蛋白和纤连蛋白产生所必需的,而Atg5和Atg7的沉默则会导致促纤维化信号和细胞外基质释放减少,从而减慢气道纤维化^[45]。此外,Patel等^[46]的研究进一步证明TGF- β 1可诱导线粒体去极化、mtROS和PINK1表达,并稳定线粒体自噬起始蛋白PINK1,从而减少上皮细胞死亡,以此来抑制纤维化。如果PINK1缺失导致线粒体自噬受到抑制,则细胞死亡和纤维化将不受控制地进行。

有观点认为上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)增强上皮下纤维化,从而加重气道重塑。EMT的主要特征是上皮细胞标志物(例如E-钙黏蛋白)的丢失,以及间充质细胞标志物(如N-钙黏蛋白、波形蛋白和 α -SMA)的获得。在过敏性哮喘小鼠模型中,通过Beclin-1诱导EMT证实了线粒体自噬的参与^[47]。Wei等^[48]证明香烟烟雾通过激活信号传导和转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)从而增强PINK1-Parkin介导的线粒体自噬和TGF- β 信号传导,而抑制线粒体自噬则会降低STAT3诱导的EMT。此外,Li等^[49]提出香烟烟雾诱导气道上皮细胞中M2型丙酮酸激酶(Pyruvate kinase M2, PKM2)上调,与PINK/Parkin介导的线粒体自噬协同作用,可能会引发和增强气道炎症和EMT过程。TGF- β 诱导的因子同源盒2(TGIF2)是TGF- β 1/smad通路和EMT的阻遏物,而线粒体自噬诱导剂

羰基氰化物间氯苯胍(CCCP)的预处理则会进一步激活线粒体自噬,上调 PKM2 并抑制 TGIF2 的核表达。

3.3 线粒体自噬与气道黏液高分泌

杯状细胞化生引起的气道黏液分泌过多是哮喘的一个重要特征,黏液分泌过多和堵塞引起的气道阻塞是导致哮喘的高发病率和死亡率的重要因素。虽然涉及线粒体自噬对黏液高分泌的研究有

限,但已有研究证明黏蛋白 5AC(Mucin-5 subtype AC,MUC5AC) 是气道上皮细胞中形成黏蛋白的主要凝胶,此外,IL-13通过增加人气道上皮细胞中 LC3-II/Atg5 自噬通量来刺激杯状细胞形成和 MUC5AC 分泌^[50]。Zhang 等^[51]发现 TGF- β 可以通过激活自噬而促进支气管上皮细胞 MUC5AC 的分泌,Atg 的下调和自噬的抑制可以改善 TGF- β 诱导的气道黏液分泌。见表 1。

表 1 气道重塑相关影响因素效应总结
Tab 1 Summary of the effects of factors influencing airway remodeling

气道重塑表现	影响因素	效应	文献
气道平滑肌细胞增生肥大	TGF- β 1 和 α -SMA 蛋白的表达增加	↑	[34]
	BCAT1 促进自噬	↑	[36]
	BCAT1 激活 mTOR 通路以抑制自噬	↓	[37]
	MIF 通过激活 Beclin-1 增加自噬活性	↑	[38]
	DRP-1 磷酸化导致 E-钙黏蛋白下调	↑	[39]
	BNIP3 降低血小板源性生长因子诱导的 ASMCs 增殖	↓	[40]
气道纤维化	Th2 相关细胞因子的产生	↑	[44]
	TGF- β 1 促进胶原蛋白和纤连蛋白产生	↑	[45]
	TGF- β 1 稳定 PINK1,从而减少上皮细胞死亡	↓	[46]
	STAT3、PKM2、TGF- β 参与的 EMT	↑ / ↓	[48, 49]
气道黏液高分泌	IL-13 增加 LC3-II/Atg5	↑	[50]
	Atg 的下调和自噬的抑制	↓	[51]

4 总结与展望

自噬代表了一种参与体内平衡的进化机制,而线粒体是细胞最复杂和动态响应的传感系统。线粒体自噬除了在哮喘的发生进展中起到重要调控作用,还与心血管系统、神经系统等多种疾病密切相关。多种内外触发因素,如过敏原、病毒感染、环境污染等,可通过激活特定的信号通路,如 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬途径,诱导线粒体自噬的发生。从治疗角度来看,糖皮质激素可以显著减轻症状,改善肺功能,抑制气道的高反应性,控制气道炎症,减少哮喘发作频率,降低哮喘病死率。糖皮质激素配合单抗类药物(抗 IgE 单抗、抗 IL-5 单抗等)使用能较好的控制重度哮喘。然而,这些药物对于部分患者可能效果不佳,甚至产生耐药性。因此,探索新的治疗策略对于改善哮喘患者的预后具有重要意义。线粒体自噬作为一个潜在的干预靶点,为哮喘的治疗提供了新的思路。通过调节线粒体自噬过程,可能有助于减轻气道炎症、抑制气道重塑和降低气道高反应性,从而改善哮喘患者的症状和生活质量。

作者贡献度说明:

张令雯:文献查找、整理及写作;蔡兴俊:研究指导、论文修改、经费支持。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

- 1 Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: A national cross-sectional study[J]. Lancet, 2019, 394(10196): 407-418.
- 2 Kraft M, Brusselle G, FitzGerald JM, et al. Patient characteristics, biomarkers and exacerbation risk in severe, uncontrolled asthma[J]. Eur Respir J, 2021, 58(6): 2100413.
- 3 Sachdeva K, Do DC, Zhang Y, et al. Environmental exposures and asthma development: Autophagy, mitophagy, and cellular senescence[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2787.
- 4 Tong M, Zablocki D, Sadoshima J. The role of Drp1 in mitophagy and cell death in the heart[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 142: 138-145.
- 5 Li J, Yang D, Li Z, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy in neurodegenerative diseases[J]. Ageing Res

- Rev, 2023, 84:101817.
- 6 Iriondo MN, Etxaniz A, Varela YR, et al. LC3 subfamily in cardiolipin-mediated mitophagy: A comparison of the LC3A, LC3B and LC3C homologs[J]. *Autophagy*, 2022, 18(12):2985-3003.
- 7 Sun S, Hou H, Ma G, et al. The interaction between E3 ubiquitin ligase Parkin and mitophagy receptor PHB2 links inner mitochondrial membrane ubiquitination to efficient mitophagy [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298 (12) : 102704.
- 8 Lu Y, Li Z, Zhang S, et al. Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2):736-766.
- 9 Wang J, Zhu P, Li R, et al. Fundc1-dependent mitophagy is obligatory to ischemic preconditioning-conferred renoprotection in ischemic AKI *via* suppression of Drp1-mediated mitochondrial fission[J]. *Redox Biol*, 2020, 30:101415.
- 10 Schofield JH, Schafer ZT. Mitochondrial reactive oxygen species and mitophagy: A complex and nuanced relationship[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(7):517-530.
- 11 Fan P, Xie XH, Chen CH, et al. Molecular regulation mechanisms and interactions between reactive oxygen species and mitophagy[J]. *DNA Cell Biol*, 2019, 38(1):10-22.
- 12 Liu K, Hua S, Song L. PM2.5 exposure and asthma development: The key role of oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:3618806.
- 13 Zhang Y, Do DC, Hu X, et al. CaMK II oxidation regulates cockroach allergen-induced mitophagy in asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(4):1464-1477. e11.
- 14 Albano GD, Gagliardo RP, Montalbano AM, et al. Overview of the mechanisms of oxidative stress: Impact in inflammation of the airway diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11):2237.
- 15 Bai Q, Wang Z, Piao Y, et al. Sesamin alleviates asthma airway inflammation by regulating mitophagy and mitochondrial apoptosis[J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(16):4921-4933.
- 16 Lin YC, Lin YC, Tsai ML, et al. TSLP regulates mitochondrial ROS-induced mitophagy *via* histone modification in human monocytes [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):32.
- 17 Chen X, Zhong R, Hu B. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of acute pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2025, 24(1):76-83.
- 18 Hirose K, Iwata A, Tamachi T, et al. Allergic airway inflammation: Key players beyond the Th2 cell pathway [J]. *Immunol Rev*, 2017, 278(1):145-161.
- 19 Boonpiyathad T, Sözen ZC, Satitsuksanoa P, et al. Immunologic mechanisms in asthma [J]. *Semin Immunol*, 2019, 46:101333.
- 20 Maazi H, Banie H, Aleman Muench GR, et al. Activated plasmacytoid dendritic cells regulate type 2 innate lymphoid cell-mediated airway hyperreactivity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(3):893-905. e6.
- 21 Shan Y, Wu J, Dai X, et al. Jiangqi Pingxiao formula regulates dendritic cell apoptosis in an autophagy-dependent manner through the AMPK/mTOR pathway in a murine model of OVA-induced asthma [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321:117405.
- 22 Li W, Wu Y, Zhao Y, et al. MTOR suppresses autophagy-mediated production of IL25 in allergic airway inflammation [J]. *Thorax*, 2020, 75(12):1047-1057.
- 23 Bai Q, Liu R, Quan C, et al. DEK deficiency suppresses mitophagy to protect against house dust mite-induced asthma [J]. *Front Immunol*, 2024, 14:1289774.
- 24 Ma M, Li G, Qi M, et al. Inhibition of the inflammatory activity of NLRP3 attenuates HDM-induced allergic asthma [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:718779.
- 25 Kong X, Chen R, Zhang L, et al. ESR2 regulates PINK1-mediated mitophagy *via* transcriptional repression of microRNA-423 expression to promote asthma development [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174:105956.
- 26 Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF- κ B restricts inflammasome activation *via* elimination of damaged mitochondria [J]. *Cell*, 2016, 164(5):896-910.
- 27 Chen M, Chen Z, Huang D, et al. Myricetin inhibits TNF- α -induced inflammation in A549 cells via the SIRT1/NF- κ B pathway [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 65:102000.
- 28 Chen M, Chen C, Gao Y, et al. Bergenin-activated SIRT1 inhibits TNF- α -induced proinflammatory response by blocking the NF- κ B signaling pathway [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2020, 62:101921.
- 29 Yao J, Wang J, Xu Y, et al. CDK9 inhibition blocks the initiation of PINK1-PRKN-mediated mitophagy by regulating the SIRT1-FOXO3-BNIP3 axis and enhances the therapeutic effects involving mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma [J]. *Autophagy*, 2022, 18(8):1879-1897.
- 30 Tang L, Chen Q, Meng Z, et al. Suppression of sir-tuin-1 increases IL-6 expression by activation of the akt pathway during allergic asthma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 43(5):1950-1960.
- 31 Varricchi G, Ferri S, Pepys J, et al. Biologics and airway remodeling in severe asthma Allergy [J]. 2022, 77(12):3538-3552.
- 32 Fang L, Sun Q, Roth M. Immunologic and non-immu-

- nologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):757.
- 33 Hernandez-Lara MA, Yadav SK, Shah SD, et al. Regulation of airway smooth muscle cell proliferation by diacylglycerol kinase: Relevance to airway remodeling in asthma [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 11868.
 - 34 Xu J, Yu Z, Liu X. Angiotensin-(1-7) suppresses airway inflammation and airway remodeling *via* inhibiting ATG5 in allergic asthma[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1):422.
 - 35 McAlinden KD, Deshpande DA, Ghavami S, et al. Autophagy activation in asthma airways remodeling[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2019, 60(5):541-553.
 - 36 Xin W, Zhang M, Yu Y, et al. BCAT1 binds the RNA-binding protein ZNF423 to activate autophagy *via* the IRE1-XBP-1-RIDD axis in hypoxic PSMCs [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9):764.
 - 37 Li J, Chen M, Lu L, et al. Branched-chain amino acid transaminase 1 inhibition attenuates childhood asthma in mice by effecting airway remodeling and autophagy [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2022, 306:103961.
 - 38 Li R, Wang F, Wei J, et al. The role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in asthmatic airway remodeling [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2021, 13(1):88-105.
 - 39 Liu J, Chen Y, Chen H, et al. Macrophage migration inhibitory factor exacerbates asthmatic airway remodeling *via* dynamin-related protein 1-mediated autophagy activation[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1):216.
 - 40 Pan S, Shah SD, Panettieri RA, et al. Bnip3 regulates airway smooth muscle cell focal adhesion and proliferation[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317(6):L758-L767.
 - 41 Yu H, Cheng Y, Zhang G, et al. p62-dependent autophagy in airway smooth muscle cells regulates metabolic reprogramming and promotes airway remodeling[J]. *Life Sci*, 2021, 266:118884.
 - 42 Ramakrishnan RK, Bajbouj K, Al Heialy S, et al. IL-17 induced autophagy regulates mitochondrial dysfunction and fibrosis in severe asthmatic bronchial fibroblasts [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1002.
 - 43 Ramakrishnan RK, Bajbouj K, Hachim MY, et al. Enhanced mitophagy in bronchial fibroblasts from severe asthmatic patients [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (11) : e0242695.
 - 44 Tsai ML, Tsai YG, Lin YC, et al. IL-25 induced ROS-mediated M2 macrophage polarization *via* AMPK-associated mitophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):3.
 - 45 Kota A, Deshpande DA, Haghi M, et al. Autophagy and airway fibrosis: Is there a link[J]. *F1000Res*, 2017, 6:409.
 - 46 Patel AS, Song JW, Chu SG, et al. Epithelial cell mitochondrial dysfunction and PINK1 are induced by transforming growth factor-beta1 in pulmonary fibrosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0121246.
 - 47 Jiao B, Chen Y, Yang Y, et al. Toluene diisocyanate -induced inflammation and airway remodeling involves autophagy in human bronchial epithelial cells [J]. *Toxicol Vitro*, 2021, 70:105040.
 - 48 Wei Y, Li Q, He K, et al. Mechanism of cigarette smoke in promoting small airway remodeling in mice *via* STAT3/PINK1-Parkin /EMT [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 224:447-456.
 - 49 Li 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.
 - 50 Weng CM, Wang CH, Lee MJ, et al. Aryl hydrocarbon receptor activation by diesel exhaust particles mediates epithelium-derived cytokines expression in severe allergic asthma[J]. *Allergy*, 2018, 73(11):2192-2204.
 - 51 Zhang Y, Tang H, Yuan X, et al. TGF- β 3 promotes MUC5AC hyper-expression by modulating autophagy pathway in airway epithelium [J]. *EBio Med*, 2018, 33: 242-252.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 朱 昊