

综述

线粒体动力学稳态与血管重塑性疾病

邹沁霖, 冯丽娜, 樊世钰, 何超, 张丹丹, 孔鹏*

(河北医科大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 河北省血管生物学重点实验室,
神经与血管省部共建教育部重点实验室, 石家庄 050017)

摘要: 线粒体是细胞内高度动态的细胞器, 通过融合和裂变不断改变其形态, 实现由相互连接的网络结构向不连接的碎片状结构动态转换, 这种现象被称为线粒体动力学。线粒体融合是维持正常线粒体和细胞功能所必需的, 而裂变则有助于线粒体吞噬去除功能失调、去极化的线粒体。生理状态下, 线粒体通过融合与裂变的动态改变而调节细胞内分子的传递和代谢产物的交换。线粒体融合与分裂通常处于一种动态平衡的状态, 以维持其形态、功能和数量的稳定。线粒体动力学稳态对于细胞维持正常生物学活动有重要意义。近年来, 研究已证实线粒体动力学失衡是动脉粥样硬化、动脉瘤、血管成形术后再狭窄等血管重塑性疾病发生发展的重要始动因素。本文综述了线粒体动力学稳态在血管重塑性疾病发生中的调控作用和影响, 期待为更有效的心血管疾病治疗和预防提供新的方向。

关键词: 线粒体动力学; 线粒体融合; 线粒体裂变; 血管重塑性疾病

Mitochondrial dynamics homeostasis and
vascular remodeling diseases

ZOU Qinlin, FENG Li'na, FAN Shiyu, HE Chao, ZHANG Dandan, KONG Peng*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Basic Medicine, Hebei Provincial Key
Laboratory of Vascular Biology Laboratory of Neural and Vascular Biology of Ministry
of Education, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract: Mitochondria are highly dynamic organelles within cells, constantly changing their morphology through fusion and fission processes to achieve dynamic transitions between interconnected network structures and fragmented states. This phenomenon is referred to as mitochondrial dynamics. Mitochondrial fusion is necessary for the maintenance of normal mitochondrial and cellular function, whereas fission facilitates mitochondrial phagocytosis to remove dysfunctional, depolarized mitochondria. Physiologically, mitochondria regulate intracellular molecular delivery and metabolite exchange through altered dynamics of fusion and fission. Mitochondrial fusion and fission are usually in a state of dynamic equilibrium to maintain their morphological, functional and quantitative stability. Mitochondrial kinetic homeostasis is important for cells to maintain normal biological activities. In recent years, studies have confirmed that mitochondrial kinetic imbalance is an important initiating factor in the development of vascular remodeling diseases such as atherosclerosis, aneurysm, and restenosis after angioplasty. This paper reviews the regulatory role and impact

收稿日期: 2024-01-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(82370474); 河北省自然科学基金项目(H2024206079)

第一作者: E-mail: zouqinlin666@163.com

*通信作者: E-mail: pengkong@hebmh.edu.cn

of mitochondrial kinetic homeostasis in the development of vascular remodeling diseases, and is expected to provide new directions for more effective treatment of cardiovascular diseases.

Key Words: mitochondrial dynamics; mitochondrial fusion; mitochondrial fission; vascular remodeling diseases

根据《2023世界卫生组织统计报告》，2019年心血管疾病造成全球约1 790万人死亡^[1]。心血管疾病已成为中国人群死亡和过早死亡的主要原因，目前我国心血管患病人数达3.3亿，且中国心血管疾病的发生率和病死率也呈逐年上升趋势^[2]。血管细胞炎症激活、内膜增生和中膜细胞聚集等病理过程是引发并导致心血管疾病的重要危险因素，而临床上常见的动脉粥样硬化、动脉瘤、血管成型术后狭窄等血管重塑性疾病的发生往往与病理因素诱发的血管重构密切相关。

细胞中的线粒体是一种不断进行融合和分裂的半自主细胞器，其形态结构和功能变化十分复杂，受多种信号途径调控。保持线粒体功能正常和结构完整，对维持心血管组织结构和生理功能具有重要意义。在机体不同的生理、病理状态或外界条件影响下，线粒体持续进行融合和分裂的动态循环，即进行性由相互连接网络状向不连接的碎片状结构动态转换，细胞内线粒体常以相互连接的、过度形态的、碎片状的形式混合存在，这种线粒体稳态称为线粒体动力学稳态^[3]。

近年来，研究已证实，线粒体动力学失衡在多种心血管疾病的发病机制中起着至关重要的作用^[4]。线粒体动力学稳态不仅对血管内皮细胞和平滑肌细胞的生长、程序性死亡和迁移具有重要功能，还参与调节单核/巨噬细胞的基质金属蛋白酶的产生和细胞外基质降解，而这些细胞生物学行为改变又是诱发血管重构的重要始动因素^[5]。当线粒体动力学异常时，会影响血管细胞功能，加速动脉粥样硬化等血管重塑性疾病的发生与发展^[6]。基于线粒体动态调控网络的复杂性及在血管重构中的重要作用，本文综述了线粒体动力学稳态对血管重塑和相关疾病发生的驱动与调节作用机制，旨在为血管重塑性疾病的预防和治疗提供新的思路。

1 线粒体动力学

线粒体融合(mitochondrial fusion, MF)是两个

相邻的线粒体实现外膜和内膜的融合，最终形成纤维状延伸和网络状结构线粒体^[7]。该过程由动力蛋白相关鸟苷三磷酸酶(GTPases)家族调控，包括位于外膜的线粒体融合蛋白(mitochondrial fusion proteins, Mfns)、内膜及线粒体间隙的视神经萎缩因子1(optic atrophy 1, Opa1)。Mfns在结构上高度保守，包括线粒体融合蛋白1(mitofusin 1, Mfn1)和线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)，主要作用是介导线粒体的线粒体外膜融合及促进Ca²⁺的摄取^[8]。线粒体融合介导了线粒体之间的物质交换，缓冲单个线粒体错误折叠蛋白引发的线粒体应激反应，增强线粒体网络的活性和抗逆性^[9]。

线粒体分裂是线粒体基质和线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)重新不均匀地分配到两个线粒体中，最终形成一个功能正常和一个功能异常的线粒体，该过程主要由动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp1)、动力蛋白2(dynamin 2, Dyn2)及Drp1相关受体介导^[10]。Drp1受体主要包括线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, Mff)、线粒体分裂蛋白1(mitochondrial fission protein 1, Fis1)、线粒体动力学蛋白49 kDa和51 kDa(mitochondrial dynamics proteins of 49 kDa and 51 kDa, MiD49/51)。线粒体分裂调控子代细胞中线粒体的数量和分布，并有利于清除不可修复的损伤线粒体^[11]。

研究证实，线粒体自噬受线粒体融合和分裂调控，如细胞中过表达Drp1或Fis1会导致线粒体裂变和线粒体自噬增强。Parkin诱导的Mfn1/2泛素化降解会加剧线粒体裂变并促进线粒体自噬^[12]。此外，线粒体动力学还影响线粒体网络中mtDNA的分布和稳定性。例如，Mfn1/2或Drp1基因缺失会导致严重的mtDNA类核聚集和丢失现象，从而激活多种细胞程序性死亡模式^[13]。因此，线粒体动力学稳态不仅与其自身稳态有关，还参与多种细胞稳态和命运调控。融合与裂变的稳态平衡确保了线粒体的功能正常，这种稳态往往比两个过程绝对

值的高低更加重要。虽然以往研究已证实, 促分裂蛋白和促融合蛋白分别在分裂和融合过程中发挥作用, 但新的证据表明融合和裂变蛋白之间存在功能串扰和交叠。例如, 细胞凋亡期间, Drp1、Mfn2和Bax共定位于线粒体裂变位点^[14]。另有研究显示, Drp1可以与线粒体表面的Mfn2相互作用, 并且Drp1过表达一定程度上促进了Mfn2或Mfn1缺陷细胞中的线粒体融合, 表明Drp1除了作为促裂变蛋白外, 还参与线粒体融合^[15]。此外, Drp1受体Fis1可在体外降低Mfn1、Mfn2和Opa1的GTP酶活性, 表明Fis1作为促裂变因子, 不仅限于促进线粒体裂变, 同时可能参与抑制促融合蛋白GTP酶活性, 以实现线粒体融合至裂变的转移^[16]。

除融合、裂变因子自身酶活性和串扰互作调节外, 研究表明, 多种蛋白质翻译后修饰模式参与线粒体动力学稳态的表现遗传学调节。如Mfn1/2的泛素化非降解途径可通过增加Mfn1/2活性来促进线粒体融合^[17]。在生理和病理条件下, c-Src激酶对Mfn2酪氨酸的磷酸化修饰虽然促进线粒体融合, 但随之建立的线粒体与内质网之间的紧密连接却抑制了线粒体功能^[18]。Drp1 Ser616的磷酸化促进其线粒体转位和促分裂功能; 相反, 蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)对Drp1 Ser637的磷酸化会导致GTP酶活性降低和线粒体裂变抑制^[19]。S-亚硝基化是一氧化氮(NO)与靶蛋白的Cys残基共价偶联的过程。研究发现, S-亚硝基化的Drp1在神经元细胞中积累, 其644位Cys的S-亚硝基化修饰所引发的线粒体过度裂变在亨廷顿病发生中起着关键作用^[20]。泛素样小分子修饰蛋白(small ubiquitin-like modifier, SUMO)作为真核细胞中的多功能翻译后修饰分子参与线粒体自噬激活以及线粒体功能和动力学, Fis1、Opa1和Mfn1/2分子的SUMO化修饰可触发线粒体融合, 改善线粒体功能^[21-23]。而Drp1的SUMO化修饰通过抑制Drp1溶酶体降解, 导致线粒体裂变增强^[24]。由此, SUMO分子介导的SUMO化修饰双重作用在血管重构中的精确调节机制仍有待进一步阐释。考虑到蛋白质翻译后修饰介导的线粒体融合和裂变之间的微妙平衡及复杂调控, 其在维持线粒体功能和决定细胞命运方面起着不可或缺的作用, 未来仍是线粒体功能研究热点之一。

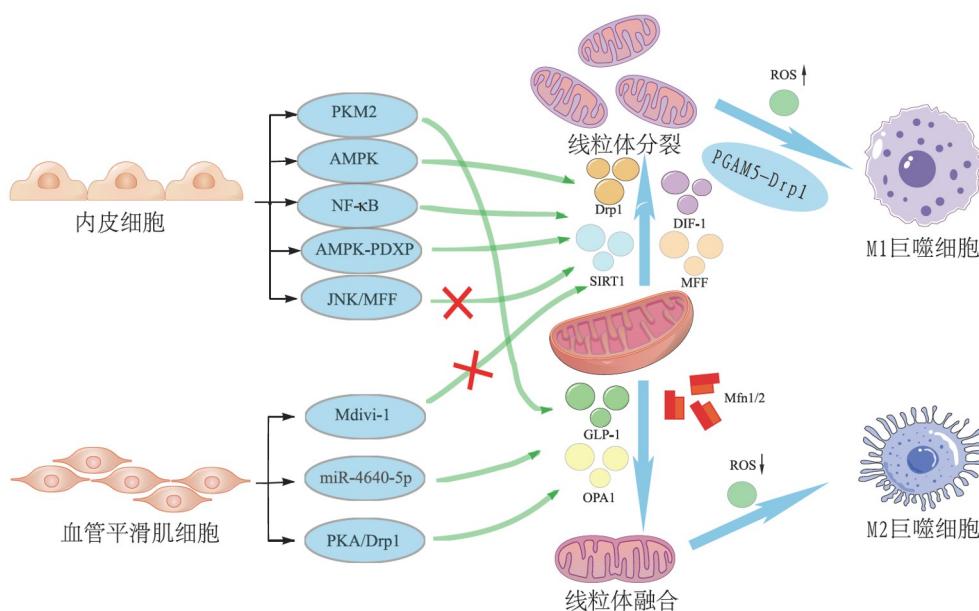
2 线粒体动力学与血管细胞

2.1 线粒体动力学与血管内皮细胞

血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)构成血管壁的内层, 与血流直接接触。内皮细胞功能改变被认为是血管重塑的起始点。线粒体功能障碍促进内皮细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生, 破坏eNOS合成, 扰乱细胞质Ca²⁺再循环, 诱导炎症反应, 加速细胞衰老。研究表明, 内皮细胞丙酮酸激酶肌酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)的活化可促进线粒体融合过程, 从而增强血管内皮细胞促血管生成作用。相反, PKM2活性的抑制引发糖酵解减少和线粒体分裂加剧, 进而导致血管生成相关基因的表达降低^[25]。在内皮细胞功能研究方面, 发现人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) Drp1的磷酸化可增强线粒体分裂的活性, 并通过腺苷酸活化蛋白激酶(5'-AMP-activated protein kinase, AMPK)信号途径诱导内皮细胞增殖和迁移^[26]。含FUN14域蛋白1(FUN14 domain containing 1, FUNDC1)参与内皮细胞功能维持的保护作用, FUNDC1缺乏可通过激活USP15/Drp1途径促进线粒体分裂、葡萄糖摄取和ROS产生(图1)^[27]。

在线粒体损伤介导的内皮细胞凋亡方面, Mfn2表达减少导致内质网-线粒体接触解偶联, 线粒体分裂增强、线粒体碎片化, 内皮细胞程序性死亡增加^[28]。SIRT1作为一种血管保护因子, 可通过去乙酰化抑制JNK/Mff途径, 抑制线粒体裂变、促进线粒体融合, 减轻动脉内皮功能障碍和内皮细胞凋亡^[29]。相反, MST1激活触发线粒体功能障碍和内皮细胞损伤引发的内皮细胞死亡^[30]。DIF-1通过AMPK-PDXP激活肌动蛋白解聚因子cofilin, 促进细胞骨架解聚和线粒体分裂过程^[31], 提示细胞骨架调控蛋白可通过线粒体动力学改变介导细胞程序性死亡过程。

此外, 与线粒体裂变相关的炎症反应也是造成血管内皮细胞损伤的因素, 但线粒体裂变介导的NF- κ B激活和炎症反应的机制仍不完全清楚。例如, Drp1及其受体Mff参与介导内皮细胞中NF- κ B活化和VCAM-1表达, 抑制Drp1活性或表达, 在降低线粒体裂变的同时还抑制内皮细胞NF- κ B活化所



NF-κB: 核因子κB(nuclear factor-κB); JNK: c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase); Mdivi-1: 线粒体分裂抑制1(mitochondrial division inhibitor 1); DIF-1: 分化诱导因子-1(differentiation-inducing factor 1); SIRT1: 沉默信息调节因子1(silent information regulator 1); GLP-1: 胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide-1); PGAM5: 磷酸甘油酸变位酶5(phosphoglycerate mutase 5)。在内皮细胞和巨噬细胞中, 线粒体分裂促进内皮细胞活化、炎症反应、诱导细胞凋亡, 激活的内皮细胞促进单核巨噬细胞的募集和M1型极化比例增加。在血管平滑肌细胞中, 线粒体分裂导致去分化表型增加和ROS的产生, 促进其增殖、迁移和衰老

图1 线粒体动力学与血管细胞

引发的巨噬细胞黏附。值得注意的是, 血管内皮细胞中NF-κB信号通路的抑制反过来也降低了线粒体裂变过程^[32], 提示炎症与线粒体裂变之间可能互为因果, 但具体的分子作用途径还有待进一步探究。

2.2 线粒体动力学与血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)是动脉中膜的主要组成部分, 是保持血管壁的完整性以及维持血管张力的重要因素, 可调节血压、血流量。然而, 血管损伤后, 如血管成形术或旁路手术后VSMCs从收缩型去分化为高度合成型, 其特征为增殖、迁移、细胞外基质成分产生速率加快, VSMCs特异性标志物减少。研究表明, VSMCs的代谢与表型转化与线粒体动力学功能障碍有关^[33], 并和几种心血管疾病如肺动脉高压和动脉粥样硬化的进展相关^[34]。线粒体形态和能量学的变化是VSMCs合成表型过度增殖的基础, 并在VSMCs迁移中起关键作用。有研究表明, 血小板衍生生长因子BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)以线粒体动力学依赖的方式参与VSMCs表型转变, 通过改变线粒体动力学稳态和ROS水平可减少PDGF-BB诱导的VSMCs的增

殖和迁移^[35]。例如, 芒果苷可以通过AMPK/Drp1通路抑制PDGF-BB诱导的大鼠血管平滑肌细胞增殖和迁移, 并减轻小鼠血管新生内膜的形成^[30]。越来越多的研究发现, Drp1介导的线粒体分裂在VSMCs过度增殖中具有关键作用。Mdivi-1作为Drp1抑制剂, 可以阻断线粒体分裂, 导致细胞周期停滞在G₂/M期, 并减少VSMCs的增殖^[33,36]。研究表明, miR-4640-5p通过直接靶向抑制NOS1促进VSMCs增殖、迁移和线粒体动力学失衡^[37]。GLP-1通过靶向PKA/Drp1信号通路诱发线粒体融合, 增加线粒体活性并抑制VSMCs去分化和血管重塑^[38]。血清Kruppel样因子5(Kruppel factor 5, KLF5)是血管重构的重要转录调节因子。近年来, 研究证实KLF5通过与真核翻译起始因子5A(eukaryotic translation initiation factor 5A, eIF5A)的启动子结合来激活其转录和蛋白质翻译, eIF5A进而与Mfn1相互作用来保持VSMCs线粒体完整性^[39]。另有研究证实, 血管紧张素Ⅱ(angiotensin-Ⅱ, AngⅡ)刺激下, 核受体NR4A1一方面直接与Fis1和Drp1启动子区域结合抑制其转录; 另一方面以转录非依赖性方式促进线粒体自噬维持VSMCs线粒体稳态^[40]。

这些研究表明, 线粒体动力学在VSMCs稳态调节中的关键作用(图1)。维持线粒体动力学的稳态对于抑制病理损伤导致的VSMCs表型转化有重要意义。

2.3 线粒体动力学与单核/巨噬细胞

巨噬细胞在稳态条件下发挥血管保护作用, 通过内吞作用清除脂蛋白, 通过吞噬作用或胞葬作用清除凋亡细胞。病理刺激或血管损伤情况下, 单核/巨噬细胞介导的血管炎症反应会加剧血管重塑。单细胞转录组测序和细胞谱系示踪技术已证实, 巨噬细胞存在众多异质性亚群, 除以往确定的促炎M1型巨噬细胞和与修复相关的M2型巨噬细胞外, 还存在Mhem、Mox和M4等表型。并且Mhem型巨噬细胞由于高表达胆固醇转运蛋白ABCA1、ABCG1以及核受体LXR- α 和LXR- β , 参与血红蛋白清除和胆固醇外排; Mox型巨噬细胞是一种由氧化磷脂诱导的促动脉粥样硬化亚群, 可抵抗ROS对机体造成的损伤; M4型巨噬细胞吞噬能力降低, 促进炎症因子诱导的中性粒细胞募集^[41]。

线粒体动力学与巨噬细胞极化密切相关。一项研究表明, M1型巨噬细胞具有较小的线粒体网络、较短的分支长度、较低的线粒体膜电位和较高的线粒体分裂率。这是由于Drp1激活导致细胞线粒体片段化, 糖酵解增强以支持促炎功能。相比之下, M2型巨噬细胞的线粒体形成更大的网络, 具有更长的分支长度, 并显示出更高的融合率^[42]。在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激下, PGAM5与Drp1相互作用形成复合物, 导致mtROS的产生, PGAM5-Drp1信号活化促进巨噬细胞向促炎表型的极化^[43]。当Drp1持续活跃时, 即使在不存在LPS的情况下, 巨噬细胞也表现出升高的促炎活性, 而Drp1的丧失或抑制逆转了巨噬细胞M1型极化(图1)^[44,45]。线粒体分裂和融合的稳态还可以通过影响细胞氧化还原平衡决定巨噬细胞促炎和抗炎分化走向。线粒体分裂增强时生成的ROS启动促炎信号, 而线粒体融合增强时能够降低ROS生成并启动抗炎信号^[46]。巨噬细胞线粒体裂变对于血管病理性重构、早期凋亡细胞的去除至关重要, 可能在血管重构过程中起保护作用^[47]。此外, 巨噬细胞和VSMCs的共培养实验表明, 在巨噬细胞中敲除Drp1减少了巨噬细胞衍生的多种可溶性因子,

这些因子反过来又抑制VSMCs的生长和迁移。这表明线粒体分裂抑制可能通过破坏VSMCs和巨噬细胞之间的相互作用来减缓动脉粥样硬化和血管重塑的过程^[48]。

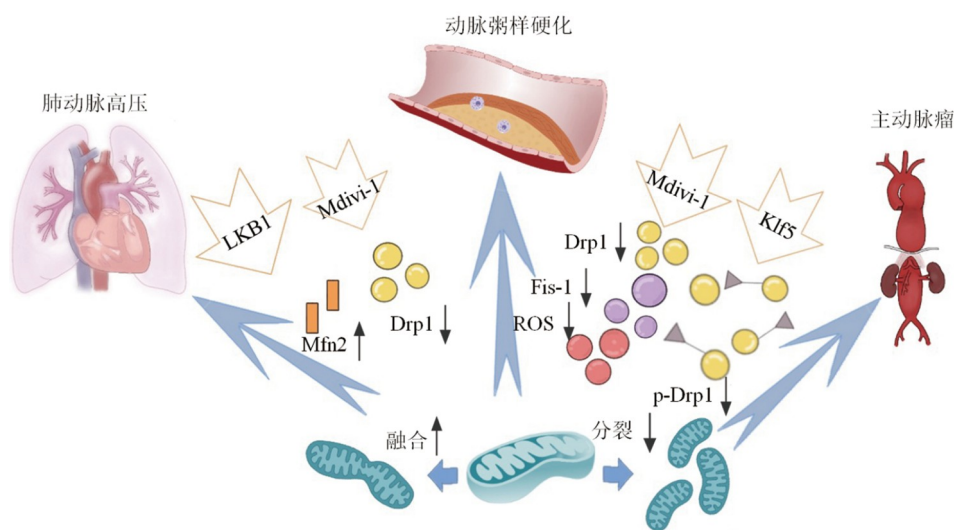
3 线粒体动力学与血管重塑性疾病

3.1 线粒体动力学与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种由脂质蓄积驱动的慢性炎症性疾病, 是脑梗死、冠心病、外周血管病的主要病理基础。血管细胞线粒体动力学功能异常时, 会影响其正常功能发挥, 加速AS的发生与发展^[49]。

线粒体动力学稳态对于参与动脉粥样硬化发生中的巨噬细胞至关重要。巨噬细胞线粒体功能障碍, 促进mitoROS产生、mtDNA释放, 心磷脂和NAD/NADH的变化可以激活NOD样受体热蛋白结构域蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)^[50]。mtDNA损伤可进一步导致异常线粒体被清除, 加剧巨噬细胞的M1型极化过程^[51]。而线粒体融合可能对mtDNA突变具有一定的补偿作用。Mfn2的过表达可以激活MAPKs/NF- κ B信号通路, 增加巨噬细胞基质金属蛋白酶分泌, 增强线粒体融合, 减少mitoROS积累和mtDNA损伤^[52]。Mdivi-1通过抑制Drp1/ROS/NLRP3轴介导的巨噬细胞M1型极化以减少泡沫细胞形成, 缓解动脉粥样硬化(图2)^[53]。因此, 改善线粒体功能障碍可能通过抑制巨噬细胞向M1表型极化, 甚至将炎症型M1巨噬细胞重编程为抗炎型M2型巨噬细胞, 从而维持动脉粥样硬化斑块稳定性。

内皮细胞功能障碍是AS的标志之一。线粒体动力学障碍是AS模型中血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)的一个显著特征。AS模型中Drp1的敲除显著缓解了线粒体动力学障碍和VEC损伤。VEC损伤后, VSMCs的增殖、迁移引发的血管重构对于动脉粥样硬化斑块的破裂具有重要作用, 其中线粒体分裂和功能失调发挥了重要作用^[54]。阿托伐他汀显著抑制了AS模型中Drp1的表达, 缓解了体外和体内线粒体动力学障碍和VEC损伤^[55]。氧化应激诱导的内皮细胞损伤是AS的重要诱因, 而AS与过量ROS和线粒体动力学密切相关。ECs中蛋白二硫化物异构酶活性的丧失加剧了



LKB1: 肝激酶B1(liver kinase B1); p-Drp1: 磷酸化动力相关蛋白1(phospho-DRP1)。Drp1的高表达会导致ROS数量的增加,可能引发动脉粥样硬化、主动脉瘤和肺动脉高压等疾病。Mdivi-1可以抑制巨噬细胞ROS产生以及NLRP3介导的M1极化,从而减少泡沫细胞的形成并缓解动脉粥样硬化。此外,使用Drp1抑制剂可以逆转Ang II引起的线粒体裂变、mtROS水平升高和VSMC衰老相关的炎症表型,通过降低p-Drp1和Fis1的水平,改善主动脉瘤的状况。此外,LKB1可以控制肺动脉内皮细胞中线粒体释放的囊泡和线粒体动力学,减少肺动脉高压的发生

图2 线粒体动力学与血管重塑性疾病

线粒体应激诱导的Drp1 Cys644磷酸化修饰、激活引发线粒体断裂和mitoROS升高,导致内皮细胞衰老相关AS形成^[56]。基于此,未来线粒体动力学相关蛋白的翻译后修饰调节有望成为线粒体稳态的新型调控策略。

VSMCs作为血管壁结构与功能维持的重要细胞类型,人颈动脉斑块钙化区Drp1表达升高,线粒体分裂增加,VSMCs呈现成骨样表型^[57]。且ApoE基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块中Mfn2的表达显著降低,VSMCs表现出典型合成表型特征^[58]。相反,抑制Drp1的表达可减少VSMCs中的线粒体分裂,减少VSMCs钙化,并减少动脉粥样硬化斑块的面积^[59]。提示通过线粒体动力学的平衡来维持VSMCs的收缩表型是抑制动脉粥样硬化斑块形成的思路之一。

3.2 线粒体动力学与动脉瘤

主动脉瘤(aortic aneurysm, AA)主要包括胸主动脉瘤(thoracic aortic aneurysm, TAA)和腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)。主动脉瘤属于血管退行性疾病,主要由mtROS诱导,其病理基础表现为VSMCs进行性丢失。

近年来,越来越多的研究阐述了线粒体功能障碍与AAA发病机制之间的联系。VSMCs线粒体动

力学在AAA的发生发展中起重要作用。已知,VSMCs中的KLF5下调与AAA破裂有关。VSMCs中缺乏KLF5的小鼠通过促进ROS的形成,加剧血管衰老和Ang II诱导的AAA的进展^[39]。在AAA患者的动脉瘤中,破碎的线粒体数量和线粒体动态蛋白Drp1的表达显著增加^[60]。Drp1和线粒体裂变在AAA发育中起着显著作用,这涉及线粒体功能障碍和VSMCs的炎症激活^[61]。此外,Drp1抑制剂可以逆转Ang II对VSMCs刺激导致的线粒体裂变、mtROS水平升高以及VSMCs向衰老相关的炎症表型转变^[61]。p-Drp1(Ser 616)和Fis1在AAA患者主动脉中膜中的表达水平显著增加。近年来研究发现,内质网和线粒体膜接触形成已成为血管重塑性疾病发生的重要细胞生物学事件^[62]。铁缺乏可促进ApoE基因敲除小鼠VSMCs中线粒体相关内质网膜的形成,从而引发线粒体过度分裂,诱导VSMCs表型转化,最终加速主动脉中膜损伤。Drp1的抑制剂Mdivi-1可以部分逆转这一过程(图2),保持人体铁平衡可能会阻止AAD的发展^[63]。与之类似,2-甲氧基雌二醇和地高辛这两种药物也可以改善呼吸链功能,维持VSMCs收缩表型,具有TAA临床治疗的适用性^[64]。提示抑制线粒体与内质网之间紧密连接的形成有可能成为主动脉瘤治疗的新策略。

3.3 线粒体动力学与肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是由细胞过度增殖和细胞凋亡受损引起的,并伴有血管收缩、炎症和血栓形成,导致致命的右心室(right ventricle, RV)衰竭。其血流动力学诊断是海平面静息状态下,右心导管测定的肺动脉压 ≥ 25 mmHg。

以往对有关肺动脉内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAEC)的线粒体功能障碍与PAH的发病关注不足。近年来报道显示,炎症引起的FUNDCl缺乏可以通过USP15/Drp1途径和Drp1的去泛素化增加线粒体ROS水平和调节细胞能量代谢来促进PAEC的增殖^[27]。LKB1通过加强Rab9 GTPase的线粒体招募来调节肺部PAEC中的线粒体衍生囊泡脱落和线粒体动力学, LKB1介导的缺陷会激发PAEC和PAH(图2)^[65]。

VSMCs氧感应紊乱和线粒体动力学失调可引起PAH。体内外实验证实,在PAH期间肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMC)的线粒体受损,受损线粒体产生的mtROS和释放的mtDNA激活cGAS-STING-NF κ B途径以促进PAH进程,而降钙素基因相关肽作为一种血管舒张剂,可以通过PKA保护线粒体并抑制cGAS-STING-NF- κ B途径发挥抗PAH作用^[66]。PAH病理过程伴有Mfn2减少和Drp1高表达,而缺氧诱导因子-1 α 是缺氧条件下激活Drp1的主要转录因子^[67]。Mfn2通过PI3K/Akt途径介导缺氧性肺动脉高压中PASMC的增殖^[68]。同源性磷酸酶张力蛋白诱导激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)通过激活PINK1/Parkin信号途径促进PASMC增殖^[69]。同时, PINK1激活还可加速Mfn2磷酸化和降解,从而抑制线粒体融合和细胞过度增殖^[70]。

4 总结与展望

线粒体动力学稳态在维持线粒体和细胞功能方面扮演着至关重要的角色。尽管现有研究表明,线粒体动力学稳态参与了血管内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞的生理和病理功能调控,同时在动脉粥样硬化、动脉瘤和肺动脉高压等血管重塑疾病发生中起到了关键作用。但有关线粒体动力学稳态和在血管重构中的关键调控靶点的发现以

及精细化调控机制仍有待进一步阐释。当前,临床前和阶段性临床研究虽已证实抑制线粒体分裂是治疗血管重塑及其相关心血管疾病最有希望的新靶点。然而,如何精准调控线粒体动力学相关蛋白的活性,同时减少可能的毒副作用仍是目前面临的主要挑战之一。总体而言,线粒体动力学调节剂对人类疾病的治疗具有良好的研究前景,可能为未来血管疾病的治疗提供新的途径。但是,其相关毒理学和药代动力学特征仍需进一步研究以确保其临床应用的安全性和有效性。

参考文献

- [1] World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals[R]. Geneva: WHO, 2023: 119
- [2] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告2022: 心血管病[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2023: 8-16
- [3] Mishra P, Chan DC. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics. *J Cell Biol*, 2016, 212(4): 379-387
- [4] Wu S, Zou MH. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 4987
- [5] Lopez-Crisosto C, Pennanen C, Vasquez-Trincado C, et al. Sarcoplasmic reticulum-mitochondria communication in cardiovascular pathophysiology. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(6): 342-360
- [6] Murphy MP, Hartley RC. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(12): 865-886
- [7] Forte M, Schirone L, Ameri P, et al. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(10): 2060-2076
- [8] Qi Y, Yan L, Yu C, et al. Structures of human mitofusin 1 provide insight into mitochondrial tethering. *J Cell Biol*, 2016, 215(5): 621-629
- [9] Trotta AP, Chipuk JE. Mitochondrial dynamics as regulators of cancer biology. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(11): 1999-2017
- [10] Khacho M, Harris R, Slack RS. Mitochondria as central regulators of neural stem cell fate and cognitive function. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(1): 34-48
- [11] Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4): 204-224
- [12] Lechado-Terradas A, Schepers S, Zittlau KI, et al. Parkin-dependent mitophagy occurs via proteasome-dependent steps sequentially targeting separate mitochondrial sub-

- compartments for autophagy. *Autophagy Rep*, 2022, 1(1): 576-602
- [13] Qin J, Guo Y, Xue B, et al. ER-mitochondria contacts promote mtDNA nucleoids active transportation via mitochondrial dynamic tubulation. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4471
- [14] Karbowski M, Lee YJ, Gaume B, et al. Spatial and temporal association of Bax with mitochondrial fission sites, Drp1, and Mfn2 during apoptosis. *J Cell Biol*, 2002, 159(6): 931-938
- [15] Colpmann P, Dasgupta A, Archer SL. The role of mitochondrial dynamics and mitotic fission in regulating the cell cycle in cancer and pulmonary arterial hypertension: implications for dynamin-related protein 1 and mitofusin2 in hyperproliferative diseases. *Cells*, 2023, 12(14): 1897
- [16] Rios L, Pokhrel S, Li SJ, et al. Targeting an allosteric site in dynamin-related protein 1 to inhibit Fis1-mediated mitochondrial dysfunction. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4356
- [17] Zacharioudakis E, Gavathiotis E. Mitochondrial dynamics proteins as emerging drug targets. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(2): 112-127
- [18] Chaput I, Kelly M, Landherr M, et al. Role of tyrosine phosphorylation of Mfn2 in endoplasmic reticulum-mitochondria coupling. *Physiology*, 2023, 38(S1): 5733327
- [19] Soundararajan R, Hernández-Cuervo H, Stearns TM, et al. A-kinase anchor protein 1 deficiency causes mitochondrial dysfunction in mouse model of hyperoxia induced acute lung injury. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 980723
- [20] Qi Z, Huang Z, Xie F, et al. Dynamin-related protein 1: a critical protein in the pathogenesis of neural system dysfunctions and neurodegenerative diseases. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10032-10046
- [21] Waters E, Wilkinson KA, Harding AL, et al. The SUMO protease SENP3 regulates mitochondrial autophagy mediated by Fis1. *EMBO Rep*, 2022, 23(2): e48754
- [22] Wang J, Ding S, Liu X, et al. Hypoxia affects mitochondrial stress and facilitates tumor metastasis of colorectal cancer through slug SUMOylation. *Curr Med Med*, 2023. doi: 10.2174/0115665240271525231112121008
- [23] Juncker M, Kim C, Reed R, et al. ISG15 attenuates post-translational modifications of mitofusins and congression of damaged mitochondria in Ataxia Telangiectasia cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(6): 166102
- [24] Wang M, Wei R, Li G, et al. SUMOylation of SYNJB2BP-COX16 promotes breast cancer progression through DRP1-mediated mitochondrial fission. *Cancer Lett*, 2022, 547: 215871
- [25] Ren R, Guo J, Shi J, et al. PKM2 regulates angiogenesis of VR-EPCs through modulating glycolysis, mitochondrial fission, and fusion. *J Cell Physiol*, 2020, 235(9): 6204-6217
- [26] Wang L, He P, Li A, et al. Caffeine promotes angiogenesis through modulating endothelial mitochondrial dynamics. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(12): 2033-2045
- [27] Xu C, Wang B, Li M, et al. FUNDC1/USP15/Drp1 ameliorated TNF- α -induced pulmonary artery endothelial cell proliferation by regulating mitochondrial dynamics. *Cell Signal*, 2024, 113: 110939
- [28] Rao G, Murphy B, Dey A, et al. Cystathionine beta synthase regulates mitochondrial dynamics and function in endothelial cells. *FASEB J*, 2020, 34(7): 9372-9392
- [29] Qin R, Zhang L, Lin D, et al. Sirt1 inhibits HG-induced endothelial injury: role of Mff-based mitochondrial fission and F-actin homeostasis-mediated cellular migration. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 89-102
- [30] Qin R, Lin D, Zhang L, et al. Mst1 deletion reduces hyperglycemia-mediated vascular dysfunction via attenuating mitochondrial fission and modulating the JNK signaling pathway. *J Cell Physiol*, 2020, 235(1): 294-303
- [31] Inoue T, Miura K, Han R, et al. Differentiation-inducing factor 1 activates cofilin through pyridoxal phosphatase and AMP-activated protein kinase, resulting in mitochondrial fission. *J Pharmacol Sci*, 2023, 152(1): 39-49
- [32] Forrester SJ, Preston KJ, Cooper HA, et al. Mitochondrial fission mediates endothelial inflammation. *Hypertension*, 2020, 76(1): 267-276
- [33] Wall VZ, Barnhart S, Kanter JE, et al. Smooth muscle glucose metabolism promotes monocyte recruitment and atherosclerosis in a mouse model of metabolic syndrome. *JCI Insight*, 2018, 3(11): e96544
- [34] Wang F, Fan X, Kong J, et al. Inhibition of mitochondrial fission alters neo-intimal hyperplasia via PI3K/Akt signaling in arteriovenous fistulas. *Vascular*, 2023, 31(3): 533-543
- [35] Marsboom G, Toth PT, Ryan JJ, et al. Dynamin-related protein 1-mediated mitochondrial mitotic fission permits hyperproliferation of vascular smooth muscle cells and offers a novel therapeutic target in pulmonary hypertension. *Circ Res*, 2012, 110(11): 1484-1497
- [36] Breault NM, Wu D, Dasgupta A, et al. Acquired disorders of mitochondrial metabolism and dynamics in pulmonary arterial hypertension. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1105565
- [37] Yang Z, Li P, Yuan Q, et al. Inhibition of miR-4640-5p alleviates pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease patients by regulating nitric oxide

- synthase 1. *Respir Res*, 2023, 24(1): 92
- [38] Torres G, Morales PE, García-Miguel M, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits vascular smooth muscle cell dedifferentiation through mitochondrial dynamics regulation. *Biochem Pharmacol*, 2016, 104: 52-61
- [39] Ma D, Zheng B, Liu H, et al. Klf5 down-regulation induces vascular senescence through eIF5a depletion and mitochondrial fission. *PLoS Biol*, 2020, 18(8): e3000808
- [40] Geng N, Chen T, Chen L, et al. Nuclear receptor Nur77 protects against oxidative stress by maintaining mitochondrial homeostasis via regulating mitochondrial fission and mitophagy in smooth muscle cell. *J Mol Cell Cardiol*, 2022, 170: 22-33
- [41] Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131
- [42] Li Y, He Y, Miao K, et al. Imaging of macrophage mitochondria dynamics *in vivo* reveals cellular activation phenotype for diagnosis. *Theranostics*, 2020, 10(7): 2897-2917
- [43] Bang BR, Miki H, Kang YJ. Mitochondrial PGAM5-Drp1 signaling regulates the metabolic reprogramming of macrophages and regulates the induction of inflammatory responses. *Front Immunol*, 2023, 14: 1243548
- [44] Umezu R, Koga J, Matoba T, et al. Macrophage (Drp1) dynamin-related protein 1 accelerates intimal thickening after vascular injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(7): e214-e226
- [45] Yu W, Wang X, Zhao J, et al. Stat2-Drp1 mediated mitochondrial mass increase is necessary for pro-inflammatory differentiation of macrophages. *Redox Biol*, 2020, 37: 101761
- [46] Yuan Y, Chen Y, Peng T, et al. Mitochondrial ROS-induced lysosomal dysfunction impairs autophagic flux and contributes to M1 macrophage polarization in a diabetic condition. *Clin Sci*, 2019, 133(15): 1759-1777
- [47] Yarbrow JR, Emmons RS, Pence BD. Macrophage immunometabolism and inflammaging: roles of mitochondrial dysfunction, cellular senescence, CD38, and NAD. *Immunometabolism*, 2020, 2(3): e200026
- [48] Beck-Joseph J, Lehoux S. Molecular interactions between vascular smooth muscle cells and macrophages in atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 737934
- [49] Kondadi AK, Anand R, Reichert AS. Functional interplay between cristae biogenesis, mitochondrial dynamics and mitochondrial DNA integrity. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4311
- [50] Qiu Y, Huang Y, Chen M, et al. Mitochondrial DNA in NLRP3 inflammasome activation. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108719
- [51] Guo Y, Tsai H, Zhang L, et al. Mitochondrial DNA on tumor-associated macrophages polarization and immunity. *Cancers*, 2022, 14(6): 1452
- [52] Zhang X, Qin Y, Ruan W, et al. Targeting inflammation-associated AMPK/Mfn-2/MAPKs signaling pathways by baicalein exerts anti-atherosclerotic action. *Phytother Res*, 2021, 35(8): 4442-4455
- [53] Su Z, Li C, Wang H, et al. Inhibition of DRP1-dependent mitochondrial fission by Mdivi-1 alleviates atherosclerosis through the modulation of M1 polarization. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 427
- [54] Li D, Yang S, Xing Y, et al. Novel insights and current evidence for mechanisms of atherosclerosis: mitochondrial dynamics as a potential therapeutic target. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 673839
- [55] Sun Q, Jia H, Cheng S, et al. Metformin alleviates epirubicin-induced endothelial impairment by restoring mitochondrial homeostasis. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 343
- [56] Kim YM, Youn SW, Sudhakar V, et al. Redox regulation of mitochondrial fission protein Drp1 by protein disulfide isomerase limits endothelial senescence. *Cell Rep*, 2018, 23(12): 3565-3578
- [57] Rogers MA, Maldonado N, Hutcheson JD, et al. Dynamin-related protein 1 inhibition attenuates cardiovascular calcification in the presence of oxidative stress. *Circ Res*, 2017, 121(3): 220-233
- [58] Chen KH, Guo X, Ma D, et al. Dysregulation of HSG triggers vascular proliferative disorders. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(9): 872-883
- [59] Wang Q, Zhang M, Torres G, et al. Metformin suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via the inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission. *Diabetes*, 2017, 66(1): 193-205
- [60] Gutierrez PS, Piubelli ML, Naal KG, et al. Mitochondria in aneurysms and dissections of the human ascending aorta. *Cardiovasc Pathol*, 2020, 47: 107207
- [61] Cooper HA, Cicalese S, Preston KJ, et al. Targeting mitochondrial fission as a potential therapeutic for abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3): 971-982
- [62] Wang Y, Zhang X, Wen Y, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria contacts: a potential therapy target for cardiovascular remodeling-associated diseases. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 774989
- [63] Zhong X, Wu Q, Wang Z, et al. Iron deficiency exacerbates aortic medial degeneration by inducing excessive mitochondrial fission. *Food Funct*, 2022, 13(14): 7666-7683
- [64] Zhu S, Abudupataer M, Yan S, et al. Construction of a

- high-throughput aorta smooth muscle-on-a-chip for thoracic aortic aneurysm drug screening. *Biosens Bioelectron*, 2022, 218: 114747
- [65] Zhao Q, Liu Z, Song P, et al. Mitochondria-derived vesicle packaging as a novel therapeutic mechanism in pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2024, 70(1): 39-49
- [66] Yan X, Huang J, Zeng Y, et al. CGRP attenuates pulmonary vascular remodeling by inhibiting the cGAS-STING-NF κ B pathway in pulmonary arterial hypertension. *Biochem Pharmacol*, 2024, 222: 116093
- [67] Wasiak S, Zunino R, McBride HM. Bax/Bak promote sumoylation of DRP1 and its stable association with mitochondria during apoptotic cell death. *J Cell Biol*, 2007, 177(3): 439-450
- [68] Li D, Li X, Guan Y, et al. Mitofusin-2-mediated tethering of mitochondria and endoplasmic reticulum promotes cell cycle arrest of vascular smooth muscle cells in G₀/G₁ phase. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2015, 47(6): 441-450
- [69] Linqing L, Yuhua Q, Erfei L, et al. Hypoxia-induced PINK1/Parkin-mediated mitophagy promotes pulmonary vascular remodeling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 568-575
- [70] Dasgupta A, Chen KH, Lima PDA, et al. PINK1-induced phosphorylation of mitofusin 2 at serine 442 causes its proteasomal degradation and promotes cell proliferation in lung cancer and pulmonary arterial hypertension. *FASEB J*, 2021, 35(8): e21771