

网络出版时间: 2025-03-26 10:33:15 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250325.1731.026>

线粒体自噬调控哮喘的研究进展

何莹芝*, 王 优*, 陈雪梅, 谢谕威, 敖 当, 柯创宏 综述 李 文 审校
(广东医科大学附属医院儿科, 湛江 524001)

摘要 哮喘是一种特征明显的异质性疾病,主要表现为气道重塑和慢性气道炎症。临床上,哮喘的治疗主要依赖于激素类药物,但长期使用这些药物会带来显著的副作用。线粒体自噬是一个生物过程,它通过选择性地将被受损线粒体递送到溶酶体进行降解。随着对线粒体自噬研究的深入,发现其与哮喘的发生与发展密切相关。以线粒体自噬作为切入点,总结线粒体自噬调控哮喘的关键分子机制和调节剂,将有助于开发哮喘治疗的新干预靶点和策略。

关键词 哮喘; 气道重塑; 线粒体自噬; Parkin 依赖的线粒体自噬; 非 Parkin 依赖的线粒体自噬; 线粒体自噬抑制剂; 线粒体自噬激动剂

中图分类号 R 562.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2025)04-0766-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.04.027

细胞通过线粒体自噬途径(自噬小体识别、包裹并递送受损线粒体到溶酶体进行降解),清除受损的线粒体,从而调节细胞内线粒体的数量和质量,维持能量代谢^[1]。线粒体自噬主要分为 Parkin 依赖的线粒体自噬和非 Parkin 依赖的线粒体自噬^[2]。近年来,线粒体自噬相关机制在哮喘研究中取得了重要进展。研究^[3]表明哮喘发生后,线粒体自噬通量增加,通过调控线粒体自噬通量可以缓解哮喘症状。本综述通过总结线粒体自噬在哮喘中的调控作用,寻找新的干预靶点,以期为临床治疗哮喘提供新的策略。

1 Parkin 依赖的线粒体自噬在哮喘中的作用

PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1)/Parkin 通路是线粒体自噬经典通路,主要由磷酸酶和 PINK1 的活化与磷酸化为起点,通过募集和活化帕金 E3 泛素-蛋白连接酶 (Parkin E3 ubiquitin-protein ligase, Parkin) 来诱导线粒体自噬的发生^[4]。研究^[5-9]表明,在哮喘患者的原代气道上皮细胞 (human bronchial epithelial cells, HBECs) 和哮喘小鼠肺组织中 PINK1、Parkin 表达均升高,还

可在哮喘患者原代气管支气管上皮细胞 (primary tracheal bronchial epithelial cells, PTBE) 中观察到线粒体与溶酶体共定位。Parkin 依赖的线粒体自噬与哮喘的发生发展密切相关: 过敏原刺激 THP-1 产生 ROS, 激活了 Parkin 依赖的线粒体自噬, 从而导致 M2 型巨噬细胞的极化, 刺激细胞产生大量炎症因子, 来促进炎症细胞的浸润; microRNA-423 抑制 Parkin 依赖的线粒体自噬, 降低细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的分泌 (图 1 和表 1)。

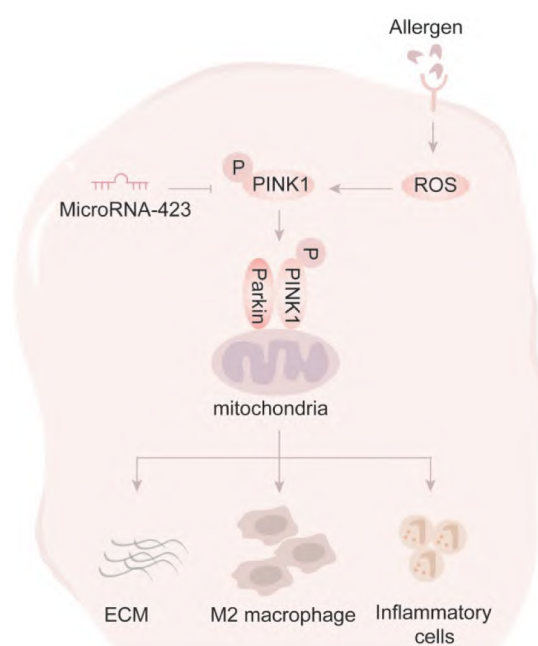


图 1 Parkin 依赖的线粒体自噬在哮喘中的作用

Fig. 1 The role of Parkin-dependent mitophagy in asthma

2024-12-25 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 32100602); 广东医科大学

附属医院高层次人才科研启动项目(编号: GCC2021009)

作者简介: 何莹芝, 女, 硕士研究生;

李 文, 女, 助理研究员, 硕士生导师, 通信作者, E-mail:

liwen410@163.com

* 对本文具有同等贡献

表1 线粒体自噬调控哮喘的分子机制

Tab. 1 The molecular mechanisms of mitophagy in regulating asthma

Pathway	Target cell	Mechanism
Parkin-dependent mitophagy	Human monocyte	Human monocyte differentiation into M2 macrophages
	Fibroblast	ECM ↑
		IL-4 ↑
		IL-5 ↑
	Inflammatory cell	IL-13 ↑
		IL-1β ↑
Parkin-independent mitophagy		NLRP3 ↑
		Number of airway smooth muscle cells ↑ , migration ability ↑
		Inflammatory cytokine ↑

1.1 Parkin 依赖的线粒体自噬参与气道炎症反应

哮喘发生后,大量炎症细胞被募集至肺部,而趋化至肺部的炎症细胞会分泌大量细胞因子,这些细胞因子在哮喘的病理生理中起着不同的作用,包括诱导哮喘效应细胞的激活^[10],促进炎症细胞浸润、气道周围黏液分泌增加和气道重塑等^[11-12]。现有研究^[9, 13-15]表明, Parkin 依赖的线粒体自噬可通过影响肺组织中炎症因子的释放来调控哮喘。在哮喘小鼠模型研究^[14-15]中,抑制或敲除 PINK1,或敲除 Parkin 都能有效缓解气道炎症。使用 microRNA-423 抑制哮喘小鼠 PINK1 的表达,可以显著降低小鼠肺组织中的白介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-13、IL-1β 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 的表达水平,从而减少肺组织中的炎症细胞数量,减轻哮喘小鼠肺组织的炎症损伤。同时,与正常小鼠相比,敲除 PINK1 的哮喘小鼠肺组织中 IL-1β、NLRP3 的表达水平降低,细胞存活率升高。此外,在 Parkin 敲除的哮喘小鼠中,还发现肺泡灌洗液的嗜酸性粒细胞数量减少,炎症得到缓解^[15]。通过抑制 Parkin 依赖的线粒体自噬,可以减少炎症因子的释放,降低细胞凋亡的发生,从而缓解哮喘小鼠肺组织中的炎症反应,进一步减轻哮喘症状。

1.2 Parkin 依赖的线粒体自噬诱导单核巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞分化

人单核细胞株(human monocytic leukemia cells, THP-1)在不同刺激下可极化为 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞。即在 γ 干扰素(interferon γ, IFN-γ)作用下,被激活并极化为 M1 型巨噬细胞, M1 型巨噬细胞能够吞噬外来物质并产生细胞杀伤作用^[16-17]。而在 IL-4、IL-13 作用下可极化为 M2 型巨噬细胞, M2 型巨噬细胞在过敏反应中起重要作用^[17]。

PINK1/Parkin 依赖的线粒体自噬促进单核细胞向 M2 型巨噬细胞分化从而在哮喘中发挥作用。不同的哮喘相关细胞因子,如胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、IL-25、IL-33 等刺激单核细胞,使 THP-1 细胞产生大量活性氧(ROS),促进 PINK1 的表达并诱导 LC3-I 向 LC3-II 转化,从而引发 Parkin 依赖的线粒体自噬。激活的线粒体自噬进一步刺激 THP-1 产生巨噬细胞源趋化因子(macrophage-derived chemokine, CCL)-1、CCL-22,促使其向 M2 型巨噬细胞分化^[18-20]。相反,使用线粒体抑制剂或敲除 PINK1 可下调 CCL-22 的表达,抑制 THP-1 向 M2 型巨噬细胞的分化。

1.3 Parkin 依赖的线粒体自噬诱导成纤维细胞分泌细胞外基质

成纤维细胞经过过敏原刺激后,在骨桥蛋白(osteopontin, OPN)^[21]、骨膜素^[22-23]等趋化因子的作用下分化为肌成纤维细胞,并分泌大量的 ECM。哮喘发生时,ECM 在气道上皮中堆积并且在成纤维细胞与肌成纤维细胞的协同作用下交织成网,促进气道狭窄和气道重塑的发生^[24]。

与非哮喘患者相比,重症哮喘患者气道活检组织分离出来的成纤维细胞中 PINK1 和 PARKIN 的表达均升高,且 PARKIN 依赖的线粒体自噬增强^[7]。另有研究^[8]表明,给予 IL-17 处理成纤维细胞后, PINK1 和 PARKIN 的表达水平显著上调,线粒体自噬通量增加。给予巴佛洛霉素 A1(bafilomycin A1, Baf-A1)抑制线粒体自噬后,成纤维细胞 ECM 蛋白(I 型胶原蛋白、COL3A1 以及肌成纤维细胞分化的标志物 α 平滑肌肌动蛋白)的 mRNA 表达均受到抑制。

2 非 Parkin 依赖的线粒体自噬在哮喘中的作用

非 Parkin 依赖的线粒体自噬主要由线粒体膜

上的受体蛋白和脂质通过其自身特有的结构与 LC3B、GABARAP(γ-氨基丁酸受体相关蛋白) 结合诱导发生。BNIP3 和 OPTN 介导的非 Parkin 依赖的线粒体自噬在哮喘发病进程中也起着重要作用: 过敏原刺激细胞产生 ROS 激活 BNIP3 介导的线粒体自噬, 并促进气道平滑肌细胞(airway smooth muscle cell, ASMC) 的增殖和迁移; 过敏原刺激细胞产生 ROS 激活 OPTN 介导的线粒体自噬, 促进炎症因子表达和炎症细胞浸润(表 1 和图 2)。

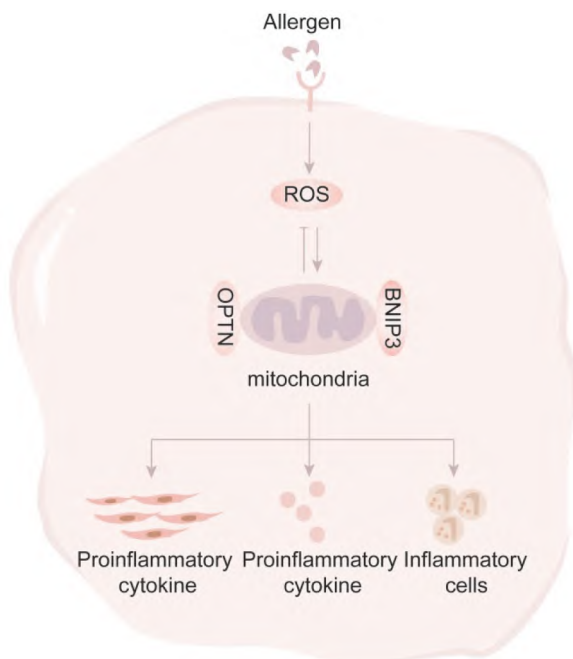


图 2 非 Parkin 依赖的线粒体自噬在哮喘中的作用

Fig. 2 The role of Parkin-independent mitophagy in asthma

2.1 BNIP3 介导的线粒体自噬在哮喘中的作用

气道上皮细胞是哮喘的效应细胞之一, 与非哮喘患者相比, 哮喘患者的 ASMC 出现肥大和增生且存在由收缩型向合成型分化的趋势^[25]。当 ASMC 的收缩或舒张功能受损时, 可以诱导气道高反应性和气道重塑的发生^[26]。此外, 哮喘诱导的 ASMC 肥大与增殖会导致气道重塑和气道狭窄, 这与由收缩型向合成型分化导致的气道高反应性产生协同作用, 进一步加重哮喘症状^[27]。

与健康人群相比, 哮喘患者 ASMC 中 BCL2 相互作用蛋白 3(BCL2 interacting protein 3, BNIP3) 的表达升高^[7]。敲低 BNIP3 后, ASMC 细胞的增殖、迁移能力和 ROS 水平均降低^[28]。使用线粒体分裂抑制剂 1(mitochondrial division inhibitor 1, mdivi-1) 抑制线粒体自噬, 可增强 ASMC 细胞活性并减少损伤

线粒体的数量^[29-30]。因此, 抑制 BNIP3 介导的线粒体自噬可以抑制哮喘的发生发展。

2.2 OPTN 介导的线粒体自噬在哮喘中的作用

在蟑螂提取物(cockroach extract, CRE) 诱导建立的人支气管上皮细胞(human bronchial epithelial cells, HBECs) 哮喘细胞模型和哮喘小鼠模型研究^[6]中, 均发现细胞自噬水平的升高。而抑制线粒体自噬后, 转化生长因子 β(transforming growth factor beta, TGF-β)、IL-25 和 ROS 水平上调, 但细胞模型的基础和最大呼吸得到改善以及备用呼吸能力降低。同时在动物模型中抑制线粒体自噬后, 也可以缓解小鼠肺组织中的炎症浸润、黏液分泌和降低小鼠肺泡灌洗液中炎症因子的表达水平。此外, 通过敲低 HBECs 中视神经蛋白(optineurin, OPTN) 来抑制线粒体自噬, 发现相关炎症因子的释放减少, 哮喘的炎症浸润以及黏液分泌得到改善。由此可见, OPTN 介导的线粒体自噬促进了哮喘的发生发展。

3 线粒体自噬调节剂在哮喘中发挥双刃剑作用

线粒体自噬可通过不同的靶细胞调节哮喘的发生发展, 并且线粒体自噬在哮喘中发挥着双刃剑作用(表 2)。根据具体情况个体化调控线粒体自噬通量, 可能成为哮喘治疗的一种具有前景的新策略。

3.1 线粒体自噬抑制剂对哮喘的调节作用

线粒体自噬相关蛋白 PINK1、Parkin 以及线粒体自噬受体 BNIP、OPTN 在哮喘中的表达上调^[5-6, 28]。因此, 靶向调节线粒体自噬通量, 可以调节哮喘的病理生理过程, 缓解哮喘。敲低线粒体自噬相关蛋白的表达后, 线粒体自噬受到抑制, 哮喘相关炎症因子和 ECM 的分泌均下降^[6, 13-15, 28]。此外, 使用线粒体自噬抑制剂, 如三子养亲汤、Mdivi-1、芝麻素、microRNA-423 和 Baf-A1 等可以通过作用于不同的哮喘效应细胞, 抑制单核巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞分化, 或抑制 ASMC 细胞的增殖和迁移能力, 从而缓解哮喘症状^[6, 8, 13, 14, 28, 30, 31](表 2)。

3.2 线粒体自噬激动剂在哮喘中的应用

Apelin-13 是一种新型多功能蛋白, 在神经炎症和缺血再灌注损伤中具有抗炎和抗氧化特性^[32-33](表 2)。研究^[33]表明, Apelin-13 可在小鼠和 BEAS-2B 细胞中激活 PINK/Parkin 信号通路来启动线粒体自噬并促进线粒体稳态, 抑制 ROS 的产生, 从而改善 HDM 诱导的气道损伤, 减轻气道炎症和纤维化。胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 是哮喘过程中产生的促进炎症浸润的效应因

表 2 线粒体自噬调节剂调控哮喘的分子机制

Tab. 2 The molecular mechanism of mitophagy in regulating asthma

Regulator	Mitophagy regulator	Target cell	Mechanism
Inhibitors	Sanziyangqin	Goblet cell	Number of goblet cells ↓ ,
	Decoction		mucus secretion ↓
	Mdivi-1	Airway smooth muscle cell	Airway smooth muscle cell
			proliferation and migration ability ↓
			IL-4 ↓
	Sesamin	Inflammatory cell	IL-5 ↓
			IL-13 ↓
			IL-4 ↓
			IL-5 ↓
	microRNA-423		IL-13 ↓
Agonists			IL-1β ↓
			NLRP3 ↓
	Baf-A1	Airway smooth muscle cell	Airway smooth muscle cell
			proliferation and migration ability ↓
	CaMKII	Inflammatory cell	Inflammatory cytokine ↓
			IL-4 ↓
	Apelin-13	Inflammatory cell	IL-5 ↓
			IL-13 ↓
	TSLP	Human monocyte	Human monocytes differentiate into M2 macrophages

子^[34](表2)。TSLP可上调人单核细胞中线粒体自噬相关蛋白PINK1的表达,进而上调CCL1和CCL22的表达,从而诱导人单核细胞极化为M2型巨噬细胞^[20]。

4 总结与展望

线粒体自噬在哮喘中发挥着独特作用。在病理条件下,线粒体自噬促进单核细胞向M2型巨噬细胞的分化,从而加重肺部的炎症浸润。此外,线粒体自噬还刺激成纤维细胞分泌细胞外基质,并导致平滑肌细胞增生,促进气道重塑的发生。同时,有研究^[33]表明自噬激动剂Apelin-13能够促进线粒体自噬通量,改善HDM诱导的细胞损伤。可见,线粒体自噬在哮喘的发生发展中具有双向调节效应。

自噬相关受体介导的线粒体自噬在进化过程中高度保守。近年来,线粒体自噬作为研究热点之一,发现并鉴定了一系列线粒体自噬受体。然而,线粒体自噬在调控哮喘中的分子机制仍存在一些重要的科学问题需要探索。首先,仅有部分线粒体自噬受体介导的线粒体自噬被报道参与调控哮喘的发生发展,而其余线粒体自噬受体在哮喘中的作用尚不清楚。其次,线粒体介导的细胞自噬与细胞死亡之间存在复杂的相互作用。BNIP3不仅是线粒体自噬受体,还是调节细胞凋亡的关键因子^[35]。生理病理条

件下,BNIP3介导的线粒体自噬与促凋亡效应之间的协调机制也需要进一步阐明。此外,线粒体自噬还能调控炎症小体的活化^[36]。线粒体自噬是否通过炎症小体通路参与哮喘的发病也值得深入研究。由此可见,探索线粒体自噬在免疫调节及炎症反应中的作用机制,有助于加深对免疫以及炎症反应的理论认知。鉴于肺部炎症浸润以及气道重塑的发生是哮喘重要的病理特征,因此,聚焦线粒体自噬在其中的作用,有望为改善哮喘症状提供新的治疗策略。

ncRNA不仅可以作为疾病的生物标志物,还可作为疾病的治疗靶点。一些靶向ncRNA的研究已经进入临床试验阶段,例如通过TargomiR抑制mi-croRNA-23来抑制复发性恶性胸膜间皮瘤的发展^[37]。ncRNAs(lncRNA、miRNA等)能调控哮喘的进展,虽然其分子机制还需后续深入的研究,但是这提示ncRNA可能是治疗哮喘的潜在靶点之一^[38-39]。ncRNA通过控制线粒体自噬通量来调控哮喘的研究刚刚起步,一些ncRNA能够调节线粒体自噬,这些ncRNA是否参与哮喘的发生发展也是未来研究值得关注的方向。

参考文献

[1] Pickles S , Vigié P , Youle R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. Curr Biol , 2018 , 28(4) : R170-85. doi: 10.1016/j.cub.2018.01.004.

- [2] Li W , He P , Huang Y , et al. Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances [J]. *Theranostics* , 2021 , 11 (1) : 222–56. doi: 10.7150/thno.49860.
- [3] Sharma A , Ahmad S , Ahmad T , et al. Mitochondrial dynamics and mitophagy in lung disorders [J]. *Life Sci* , 2021 , 284: 119876. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119876.
- [4] Narender D , Tanaka A , Suen D F , et al. Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy [J]. *J Cell Biol* , 2008 , 183 (5) : 795–803. doi: 10.1083/jcb.200809125.
- [5] Lujan H , Muleños M R , Carrasco D , et al. Engineered aluminum nanoparticle induces mitochondrial deformation and is predicated on cell phenotype [J]. *Nanotoxicology* , 2021 , 15 (9) : 1215–32. doi: 10.1080/17435390.2021.2011974.
- [6] Zhang Y , Do D C , Hu X , et al. CaMKII oxidation regulates cockroach allergen-induced mitophagy in asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol* , 2021 , 147 (4) : 1464–77.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.033.
- [7] Ramakrishnan R K , Bajbouj K , Hachim M Y , et al. Enhanced mitophagy in bronchial fibroblasts from severe asthmatic patients [J]. *PLoS One* , 2020 , 15 (11) : e0242695. doi: 10.1371/journal.pone.0242695.
- [8] Ramakrishnan R K , 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. doi: 10.3389/fimmu.2020.01002.
- [9] Eltokhy A K , Toema O , El-Deeb O S. The correlation between PINK1/parkin mediated mitophagy , endoplasmic reticulum stress and total polyamines in pediatric bronchial asthma: an integrated network of pathways [J]. *Mol Biol Rep* , 2022 , 49 (1) : 227–35. doi: 10.1007/s11033-021-06861-5.
- [10] Banno A , Reddy A T , Lakshmi S P , et al. Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma [J]. *Clin Sci (Lond)* , 2020 , 134 (9) : 1063–79. doi: 10.1042/CS20191309.
- [11] Sockrider M , Fussner L. What is asthma? [J]. *Am J Respir Crit Care Med* , 2020 , 202 (9) : P25–6. doi: 10.1164/rccm.2029P25.
- [12] Papi A , Brightling C , Pedersen S E , et al. Asthma [J]. *Lancet* , 2018 , 391 (10122) : 783–800. doi: 10.1016/s0140-6736 (17) 33311-1.
- [13] 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) : 4921–33. doi: 10.1021/acs.jafc.1c07877.
- [14] 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. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105956.
- [15] Dimasuy K G , Schaunaman N , Martin R J , et al. Parkin , an E3 ubiquitin ligase , enhances airway mitochondrial DNA release and inflammation [J]. *Thorax* , 2020 , 75 (9) : 717–24. doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214158.
- [16] Gunassekaran G R , Poongkavithai Vadevoo S M , Baek M C , et al. M1 macrophage exosomes engineered to foster M1 polarization and target the IL-4 receptor inhibit tumor growth by reprogramming tumor-associated macrophages into M1-like macrophages [J]. *Biomaterials* , 2021 , 278: 121137. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121137.
- [17] Wang Y , Smith W , Hao D , et al. M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds [J]. *Int Immunopharmacol* , 2019 , 70: 459–66. doi: 10.1016/j.intimp.2019.02.050.
- [18] Tsai M L , Tsai Y G , Lin Y C , et al. IL-25 induced ROS-mediated M2 macrophage polarization *via* AMPK-associated mitophagy [J]. *Int J Mol Sci* , 2021 , 23 (1) : 3. doi: 10.3390/ijms23010003.
- [19] Lin Y C , Lin Y C , Tsai M L , et al. IL-33 regulates M1/M2 chemokine expression *via* mitochondrial redox-related mitophagy in human monocytes [J]. *Chem Biol Interact* , 2022 , 359: 109915. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109915.
- [20] Lin Y C , Lin Y C , Tsai M L , et al. TSLP regulates mitochondrial ROS-induced mitophagy *via* histone modification in human monocytes [J]. *Cell Biosci* , 2022 , 12 (1) : 32. doi: 10.1186/s13578-022-00767-w.
- [21] Kohan M , Breuer R , Berkman N. Osteopontin induces airway remodeling and lung fibroblast activation in a murine model of asthma [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol* , 2009 , 41 (3) : 290–6. doi: 10.1165/rcmb.2008-0307OC.
- [22] Izuhara K , Nunomura S , Nanri Y , et al. Periostin in inflammation and allergy [J]. *Cell Mol Life Sci* , 2017 , 74 (23) : 4293–303. doi: 10.1007/s00018-017-2648-0.
- [23] Izuhara K , Ohta S , Ono J. Using periostin as a biomarker in the treatment of asthma [J]. *Allergy Asthma Immunol Res* , 2016 , 8 (6) : 491–8. doi: 10.4168/aair.2016.8.6.491.
- [24] Hough K P , Curtiss M L , Blain T J , et al. Airway remodeling in asthma [J]. *Front Med (Lausanne)* , 2020 , 7: 191. doi: 10.3389/fmed.2020.00191.
- [25] Yu Q , Yu X , Zhao W , et al. Inhibition of H3K27me3 demethylases attenuates asthma by reversing the shift in airway smooth muscle phenotype [J]. *Clin Exp Allergy* , 2018 , 48 (11) : 1439–52. doi: 10.1111/cea.13244.
- [26] Camoretti-Mercado B , Lockey R F. Airway smooth muscle pathophysiology in asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol* , 2021 , 147 (6) : 1983–95. doi: 10.1016/j.jaci.2021.03.035.
- [27] Kaminska M , Foley S , Maghni K , et al. Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction [J]. *J Allergy Clin Immunol* , 2009 , 124 (1) : 45–51.e1–4. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.049.
- [28] Pan S , Shah S D , Panettieri R A Jr , et al. Bnip3 regulates airway smooth muscle cell focal adhesion and proliferation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* , 2019 , 317 (6) : L758–67. doi: 10.1152/ajplung.00224.2019.
- [29] Pan S , Sharma P , Shah S D , et al. Bitter taste receptor agonists alter mitochondrial function and induce autophagy in airway smooth muscle cells [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* , 2017 , 313

- (1): L154–65. doi: 10.1152/ajplung.00106.2017.
- [30] 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): 1343–9. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2021.09.001.
- [30] Wang S W, Song X M, Li C F, et al. The role of mitochondrial fission and mitophagy in cigarette smoke extract-induced lung epithelial cell injury models [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2021, 56(9): 1343–9. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000–1492.2021.09.001.
- [31] 张博达, 谢芳, 全亚林, 等. 三子养亲汤调节哮喘大鼠气道线粒体自噬相关基因 BECN1 UVRAG 的实验研究[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(11): 149–53. doi: 10.11969/j.issn.1673–548X.2022.11.031.
- [31] Zhang B D, Xie F, Quan Y L, et al. Experimental study on the regulation of airway mitophagy-related gene BECN1 by sanzhiyan-ggqin decoction in asthmatic rats [J]. *J Med Res*, 2022, 51(11): 149–53. doi: 10.11969/j.issn.1673–548X.2022.11.031.
- [32] Duan J, Cui J, Yang Z, et al. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3 β /Nrf2 signaling [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 24. doi: 10.1186/s12974-019-1406-7.
- [33] Xu W, Li T, Gao L, et al. Apelin-13/APJ system attenuates early brain injury *via* suppression of endoplasmic reticulum stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammasome activation and oxidative stress in a AMPK-dependent manner after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 247. doi: 10.1186/s12974-019-1620-3.
- [34] Matera M G, Rogliani P, Calzetta L, et al. TSLP inhibitors for asthma: current status and future prospects [J]. *Drugs*, 2020, 80(5): 449–58. doi: 10.1007/s40265-020-01273-4.
- [35] Wu Q Q, Yao Q, Hu T T, et al. Tax1 binding protein 1 exacerbates heart failure in mice by activating ITCH-P73-BNIP3-mediated cardiomyocyte apoptosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2562–72. doi: 10.1038/s41401-022-00950-2.
- [36] Li J, Lin Q, Shao X, et al. HIF1 α -BNIP3-mediated mitophagy protects against renal fibrosis by decreasing ROS and inhibiting activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 200. doi: 10.1038/s41419-023-05587-5.
- [37] van Zandwijk N, Pavlakakis N, Kao S C, et al. Safety and activity of microRNA-loaded minicells in patients with recurrent malignant pleural mesothelioma: a first-in-man, phase 1, open-label, dose-escalation study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1386–96. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30621-6.
- [38] Weidner J, Bartel S, Kılıç A, et al. Spotlight on microRNAs in allergy and asthma [J]. *Allergy*, 2021, 76(6): 1661–78. doi: 10.1111/all.14646.
- [39] Liang J, Liu X H, Chen X M, et al. Emerging roles of non-coding RNAs in childhood asthma [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 856104. doi: 10.3389/fphar.2022.856104.

Research progress of mitophagy in asthma

He Yingzhi, Wang You, Chen Xuemei, Xie Yuwei, Ao Dang, Ke Chuanghong, Li Wen

(Dept of Pediatrics, The Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001)

Abstract Asthma is a well-characterized heterogeneous disease marked by airway remodeling and chronic airway inflammation. Clinically, the treatment of asthma primarily relies on hormonal drugs. However, the long-term use of these medications can lead to significant side effects. Mitophagy is a biological process that selectively transports damaged mitochondria to lysosomes for degradation. Recent research has revealed the crosstalk between mitophagy and asthma. Accordingly, taking mitophagy as an entry point, summarizing the key molecular mechanisms and regulators of mitophagy in asthma will facilitate the development of novel intervention targets and strategies for asthmatic treatment.

Key words asthma; airway remodeling; mitophagy; Parkin-dependent mitophagy; Parkin-independent mitophagy; mitophagy inhibitor; mitophagy agonist

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 32100602); The High-level Talents Scientific Research Start-up Funds of Affiliated Hospital of Guangdong Medical University (No. GCC2021009)

Corresponding author Li Wen, E-mail: liwen410@163.com