DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0142　　**文章编号** 1671-8852(2025)03-0407-06

Drp1依赖性线粒体裂变在急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征中的研究进展

张小雨　苏　李　陈国忠
武汉大学人民医院呼吸与危重症医学科　湖北　武汉　430060

摘要　急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是临床常见的急性进行性肺部炎症反应性疾病。因其病因和发病机制错综复杂,目前尚无针对性的特效药。动力相关蛋白1(Drp1)是调节线粒体裂变的关键因子,参与调控ALI/ARDS的病理生理过程,同时Drp1抑制剂mdivi-1能有效缓解ALI/ARDS的发生发展。本文就Drp1调控ALI/ARDS病理生理过程及机制展开综述,以期为Drp1靶向药物的临床应用提供依据和参考,并为后续研究Drp1调控ALI/ARDS提供方向。

关键词　急性肺损伤;急性呼吸窘迫综合征;线粒体裂变;动力相关蛋白1
中图分类号　R563.8
文献标识码　A　　**开放科学(资源服务)标识码(OSID):**

Research progress on Drp1 dependent mitochondrial fission in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome

ZHANG Xiaoyu, SU Li, CHEN Guozhong
Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a common acute progressive inflammatory disease in clinical practice. Due to its complex etiology and pathogenesis, there is currently no targeted and effective treatment. Dynamin related protein 1 (Drp1) is a key factor in regulating mitochondrial fission and is involved in the pathogenesis of ALI/ARDS. Meanwhile, the Drp1 inhibitor mdivi-1 can effectively alleviate the progression of ALI/ARDS. This article reviews the pathogenesis and mechanisms of Drp1 regulation in ALI/ARDS. It aims to provide a basis and reference for the clinical application of Drp1-targeted drugs and to guide future research on Drp1 regulation in ALI/ARDS.

Key Words　Acute Lung Injury; Acute Respiratory Distress Syndrome; Mitochondrial Fission; Dynamic Related Protein 1

急性肺损伤(acute lung injury,ALI)/急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,

课题来源:湖北省科技攻关项目(编号:2020FCA017)
作者简介:张小雨,女,1997—,医学硕士生,主要从事呼吸危重症研究,E-mail:zhangxiaoyu@whu.edu.cn;苏李,男,1997—,医学硕士生,主要从事呼吸危重症治疗研究,E-mail:1198780917@qq.com。张小雨、苏李为本文共同第一作者
通信作者:陈国忠,男,1963—,医学硕士,主任医师,主要从事呼吸危重症治疗研究,E-mail: guozhongch6389@163.com

ARDS)是一种临床常见的急危重病症,其病因与发病机制错综复杂,除病因治疗与对症支持治疗外,目前并无针对性的特效药。越来越多的证据表明线粒体动力学异常是ALI/ARDS发生和发展的重要因素。在ALI/ARDS时,革兰阴性菌细胞壁中的脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)可以激活炎症反应,促进氧化应激,导致线粒体结构和功能受损。动力相关蛋白1(dynamin related protein 1,Drp1)是线体裂变的关键调节因子,在ALI/ARDS的发病机制中发挥着至关重要的作用。ALI/ARDS后Drp1蛋白水平可能以Drp1 S616依赖性方式激活,通过驱动Drp1线粒体易位,在细胞器周围聚合成环状结构以诱导裂变。异常的线粒体融合裂变可以促进肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞的损伤,增加肺毛细血管通透性。因此,探究Drp1的作用机制及二者的关系,对治疗ALI有较大意义。现将Drp1的机制及其在ALI/ARDS中的研究进展综述如下。

1 Drp1的生物学特性

Drp1是一种由DNM1L基因编码的GTP酶,其水解受到严格的调节,以确保根据细胞需要严格控制线粒体大小[1]。Drp1位于12号染色体,包含21个外显子,由736个残基组成,这些残基折叠并排列成具有4个结构域的四元结构:1)一个大的N-末端GTP酶结构域(包含插入物A),对GTP酶的结合和水解至关重要;2)螺旋状中间结构域,是蛋白质组装所必需的;3)含有Drp1的B插入特征的可变结构域,其与螺旋状中间结构域相邻;4)C-末端的GTP酶效应结构域,其与N-末端GTP酶结构域相互作用,刺激GTP酶水解活性[2-3]。Drp1存在于大多数真核生物的细胞质中,对小鼠的胚胎发育和突触形成至关重要,当施用Drp1的选择性线粒体裂变抑制剂mdivi-1时,观察到胚胎和细胞的发育能力和线粒体功能受损[4]。在受到病理刺激时,Drp1被募集到线粒体中,启动线粒体分裂并诱导线粒体功能障碍[5]。Drp1活性取决于其通过不同翻译后修饰的活化,包括磷酸化、SUMO酰化、棕榈酰化、泛素化、S-亚硝化和O-GlcNA糖基化[6]。Drp1在丝氨酸616(Ser 616)的磷酸化在控制线粒体分裂中起关键作用。Ser 616可快速激活Drp1并促进外膜周围的Drp1以环状结构寡聚到线粒体外膜(outer mitochondrial membrane,OMM)上的线粒体分裂位点,并与OMM上的受体线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor,MFF)、裂变蛋白1(fission protein 1,FIS1)以及线粒体动态蛋白49和51(mitochondrial dynamic protein,MiD49 and MiD51)结合导致其GTP酶激活,从而诱导线粒体分裂。此外,在有丝分裂和氧化应激期间,Drp1在S616处的磷酸化可由不同的蛋白激酶催化[7],例如细胞周期蛋白依赖性激酶1(CDK 1)/细胞周期蛋白B、蛋白激酶Cδ(PKC δ)、细胞周期蛋白依赖性激酶5(CDK 5)、Ca^{2+}/钙调蛋白依赖性蛋白激酶Ⅱ(CaMKⅡ)和细胞外信号调节蛋白激酶2(Erk2)[8]。相反,Drp1在Ser-637处的磷酸化具有抑制DRP1募集和线粒体分裂的作用[9]。

Drp1在人类细胞中普遍表达,是线粒体裂变的主要调节因子,在细胞分化、代谢、增殖和死亡等各种信号级联中发挥核心作用。尽管许多研究[10]强调了Drp1介导的线粒体裂变的有害方面,但是某些情况下,Drp1对于维持线粒体稳态至关重要。例如,Drp1在生理状态下可维持成年心肌细胞中的线粒体呼吸、生物能和ROS信号传导。运动期间,线粒体裂变增强通过维持线粒体膜电位的平衡来调节细胞能量水平、ROS代谢、细胞内钙浓度等[11]。然而,通过基因全敲或重复应用mdivi-1对Drp1的持续抑制会加剧组织损伤[12]。虽然Drp1因应激反应而激活对机体有害,但持续抑制Drp1也是有害的。因此,Drp1不仅对调节细胞的功能至关重要,例如,线粒体分裂产生的片段化线粒体可促进线粒体向高能量需求区域的运动或允许有丝分裂后子细胞中的线粒体分布;还依赖线粒体分裂改变细胞能量水平、ROS代谢、细胞内钙浓度等调节各种细胞动力学,包括炎症、增殖、自噬、凋亡、先天免疫、急性损伤以及器官和系统的发育和维持。

2 Drp1与ALI/ARDS的关系

Drp1过度活化介导病理性线粒体断裂及脓毒血症和其他炎性疾病中的终末器官衰竭。在呼吸机诱发肺损伤(ventilator induced lung injury,VILI)的大鼠模型中,肺线粒体中Drp1较对照组显著增加,表明线粒体聚集的Drp1可以作为ALI和VILI临床前模型中肺线粒体功能障碍的潜在重要标志物和媒介[13]。Drp1从细胞质转位至线粒体,并与线粒体膜上的受体FISl、MFF和MID49/51结合,触发线粒体分裂,导致线粒体功能异常和各种急性损伤[14]。在LPS暴露后,小鼠中的Drp1被激活为丝

氨酸 635，介导巨噬细胞中的线粒体分裂[15]。Drp1 通过介导线粒体分裂表现出碎片化的形态，降低线粒体膜电位（Δψm），破坏能量代谢，促使其功能从 ATP 合成转变为 ROS 产生，并进一步启动 B 细胞的核因子 κ-轻链增强子（NF-κB）途径在炎症反应中发挥重要作用[16]。Drp1 介导的线粒体分裂增加还可导致细胞色素 C（cytochrome c，Cyt-c）从线粒体易位至细胞质，细胞质中的 Cyt-c 诱导半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶-3（caspase-3）活化，促进细胞凋亡[17]。肺泡上皮细胞（alveolar epithelial cell，AEC）之间的紧密连接分子，包括紧密连接蛋白（occluding）和闭合小带（zonula occludens，ZO），在维持肺泡上皮屏障中起关键作用。线粒体 Drp1 转运和 Caspase-3 活化均可降低 ZO-1 和 Occludin 表达[18]。因此，调节 LPS 暴露后 Drp1 介导的线粒体分裂是 ALI 的潜在有希望的治疗靶点。

2.1　Drp1 扰乱 ALI/ARDS 的线粒体动力学　线粒体是细胞内有氧呼吸的主要场所，其结构和功能的变化对细胞功能起着重要作用。线粒体功能障碍在危重病后的多器官功能障碍中起着至关重要的作用，线粒体功能障碍的程度决定了患者的预后[16]。Drp1 及其抑制剂 mdivi-1 是参与线粒体裂变的关键分子。当线粒体受损时，Drp1 被募集到 OMM，与 OMM 上的衔接蛋白 FIS1 和 MFF 形成复合物。通过 GTP 的水解和 Drp1 螺旋结构的收缩，破坏 OMM 的完整性，从而启动线粒体的裂变过程[19]。在一项小鼠体内研究[20]中发现，内毒素血症后用 mdivi-1 阻断线粒体过度裂变可发挥保护作用。此外，mdivi-1 还可以降低体内氧化应激相关指标超氧化物歧化酶（SOD）和丙二醛（MDA）的表达。体外研究还表明，mdivi-1 通过抑制 Drp1 Ser616 位点的磷酸化、Drp1 从细胞质易位到线粒体以及促进 Ser637 位点的磷酸化来减少线粒体裂变。

2.2　Drp1 促进 ALI/ARDS 的炎症反应　NOD 样受体蛋白 3（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors 3，NLRP3）炎性小体是一种细胞质多蛋白复合物，由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白（ASC）和 Caspase-1 组成，在包括脓毒症在内的炎性疾病的发病机制中起关键作用[21]。许多研究结果表明 NLRP3 炎性小体参与了 ALI 的炎症反应，并表明其抑制可能导致 ALI 的缓解。YING 等[22]研究发现 LPS 诱导的 ALI 中 NLRP3 炎性小体被激活，而 miR-495 基因启动子甲基化可抑制 NLRP3 炎性小体活化并减轻 LPS 诱导的 ALI 中的肺泡巨噬细胞炎症。此外，ZHANG 等[23]也报道了 LPS 诱导的 ALI 中 NLRP3 炎性小体的激活伴随着 IL-1β 和 Caspase-1 的表达水平升高。NLRP3 炎症小体的激活涉及启动和激活步骤。在启动步骤中，TLR4 激动剂 LPS 等炎症触发因素诱导 NF-κB 介导的 NLRP3、前 IL-1β 和 Caspase-1 的表达。在激活步骤中，损伤相关分子模式（DAMPs）导致线粒体功能障碍和 ROS 形成等事件，触发 NLRP3 炎症小体组装[24]。一旦 NLRP3 炎症小体被激活，可诱导 Caspase-1 原自我切割和激活，导致促炎细胞因子 IL-1β 和 IL-18 的成熟和释放，从而有利于形成炎症的放大效应[25]。

2.3　Drp1 诱导 ALI/ARDS 的细胞死亡　细胞死亡是一种不可逆的生物过程，其中细胞停止执行其功能并对身体造成损害。急性肺损伤中已经报道了几种类型的程序性细胞死亡，包括细胞凋亡、坏死性凋亡、铁死亡和焦亡。在细颗粒物（$PM_{2.5}$）诱导的急性肺损伤中，将人肺上皮细胞暴露于 $PM_{2.5}$（0～100 μg/mL），可以清楚地观察到线粒体裂变的干扰动力学，并且与 Drp1 线粒体易位和磷酸化有关。进一步研究发现，$PM_{2.5}$ 通过 ROS-Drp 1-线粒体分裂轴介导的线粒体凋亡途径诱导肺上皮细胞凋亡。使用 Drp1 抑制剂 mdivi-1 通过逆转激活的线粒体凋亡途径显著减轻 $PM_{2.5}$ 的促凋亡作用[26]。同样，使用小鼠肺泡Ⅱ型上皮细胞（alveolar type Ⅱ epithelial cells，ATⅡ）在百草枯诱导的细胞凋亡中，线粒体裂变由 Drp1 和 Fis1 激活。重要的是，抑制 Drp1 可以消除线粒体损伤、Cyt-c 释放、氧化应激和细胞凋亡[27]。在 LPS 诱导的小鼠体内发现，Drp1 可从细胞质转移到线粒体外膜并导致线粒体裂变。阻断 Drp1 可防止线粒体去极化、Cyt-c 的释放和细胞凋亡[28]。在细胞凋亡期间，Drp1 还可以与细胞凋亡调节因子 BAX 共定位在线粒体外膜中，并且 Drp1 可以通过与其 N-末端区域的物理接触作为 BAX 的非经典直接激活剂诱导线粒体重塑和线粒体外膜透化（mitochondrial outer membrane permeabilization，MOMP）以引起细胞凋亡[29]。BAX 在细胞凋亡激活后易位到线粒体诱导 MOMP，导致 Cyt-c 释放和下游 Caspas 活化。Caspase-1 被包括 NLRP3 在内的炎症小体激活，通过裂解消皮素 D（GSDMD，焦亡的核心蛋白）在质膜中形成孔来启动焦亡。细胞暴露于 LPS 时出现部分肿胀，膜的完整性破坏。在此过程中，GSDMD 被 Caspase-1 切割成 N 端和 C 端片段，其中前者在膜上穿孔，该过程

使白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)和IL-18成熟并将其释放到细胞外,从而也增强了促炎性细胞死亡过程[25]。

2.4 Drp1破坏ALI/ARDS的屏障功能 Occludin和ZO-1是肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cells,AEC)表面中紧密连接的主要组分,可防止组织液渗漏到肺泡腔中,在维持肺泡上皮屏障中起关键作用[30]。Drp1过表达介导线粒体分裂可能通过下调ZO-1和Occludin的表达而直接破坏了AEC屏障[31]。大多数研究[32]证实Drp1在AEC中的过表达可通过激活核因子E2相关因子2(Nrf 2)通路,上调不同受损组织或器官中的紧密连接蛋白表达。HOU等[33]的研究表明线粒体靶向抗氧化剂MitoQ可以通过调节体内Nrf 2通路来减弱Drp1介导的线粒体分裂、细胞凋亡和屏障破坏。然而在LPS处理的Nrf 2$^{(-/-)}$AEC中MitoQ未能发挥增加ZO-1和Occludin表达的保护作用。同样也发现Mdivi-1可能通过抑制LPS处理的AEC中Nrf2和Drp1的活化来增强ZO-1和Occludin的表达,从而在肺损伤中发挥保护作用。

3 靶向Drp1治疗ALI/ARDS

3.1 小分子化合物 mdivi-1是Drp1的细胞渗透性喹唑啉酮衍生抑制剂,其可以结合GTP酶结构域的表面并干扰寡聚体组装,然后抑制Drp1 GTP酶的活化[34]。mdivi-1在大鼠脑缺血模型中可消除Ser-637处的Drp1去磷酸化[35],并在脓毒症小鼠模型中抑制LPS诱导的Ser-616处的Drp1磷酸化、Ser-637处的去磷酸化以及从细胞质向线粒体的移位[20]。Mdivi-1通过阻断Bid激活的Bax/Bak依赖性Cyt-c从线粒体释放来抑制MOMP,从而延缓细胞凋亡[36]。一项体外研究显示mdivi-1通过防止MAPK、氧化应激和巨噬细胞凋亡减弱LPS诱导的ALI。研究还表明,mdivi-1通过抑制Drp1在Ser 616的磷酸化、Drp1从细胞质向线粒体的易位以及促进Ser 637的磷酸化来减少线粒体分裂。基于以上数据,mdivi-1重塑裂变以重建线粒体动态平衡可能为开发针对ALI的治疗策略提供新的机会。

3.2 中成药 黄酮类化合物黄芩素(Baicalein)又名5,6,7-三羟基黄酮,是从黄芩根部提取的关键活性类黄酮成分,在多种疾病模型中具有强大的抗炎和抗氧化活性。大量数据[37]表明黄芩素能够通过减弱NF-κB的活性以及几种炎性细胞因子和趋化因子的表达来抑制线粒体ROS的产生并抑制炎症状态。JIANG等[16]在LPS诱导的骨髓来源巨噬细胞(BMDM)和肺巨噬细胞RAW 264.7的模型中发现,LPS显著增加了裂变相关基因Drp1的表达,而使用黄芩素呈剂量依赖性逆转这些效应。使用免疫荧光和蛋白质印迹分析显示LPS促进BMDM中Drp1分布发生明显的变化。而黄芩素预处理抑制了Drp1的线粒体易位,并部分恢复了正常的Drp1分布。接着使用Drp1的化学抑制剂mdivi-1验证黄芩素对线粒体的影响是否由对Drp1的干预引起的。实验结果表明在mdivi-1存在下,RAW 264.7细胞组和RAW 264.7+黄芩素细胞组之间的IL-1和TNF-α水平没有明显差异。相反,Drp1过表达逆转了黄芩素在巨噬细胞中的治疗效果,促炎标志物TNF-α、IL-6水平和LPS组相似。体内研究[16]同样表明,黄芩素降低了ALI肺泡巨噬细胞中Drp1的表达,防止了线粒体过度裂变,减少了炎症反应缓解症状,提高了存活率。由此说明LPS诱导的Drp1 Ser 616磷酸化可被黄芩素改善。

4 总结与展望

ALI/ARDS是临床上常见的严重肺部急重症之一,各种诱因导致的肺泡上皮和血管内皮损伤是其常见的发病机制。ALI/ARDS重要的病理改变是Drp1依赖性线粒体分裂导致的肺泡上皮细胞凋亡、屏障功能破坏以及多种细胞因子参与形成的炎性"风暴",成为肺损伤的始动因素之一。因此,Drp1信号通路对于急性肺损伤的治疗是个重要的治疗靶点,阐明对其的调控作用及靶向药物有利于对ALI/ARDS的临床干预措施提供依据和参考,并为后续研究提供指导方向。

参考文献

[1] SIMULA L, CAMPANELLA M, CAMPELLO S. Targeting Drp1 and mitochondrial fission for therapeutic immune modulation[J]. Pharmacol Res, 2019, 146: 104317.

[2] ROSDAH A A, SMILES W J, OAKHILL J S, et al. New perspectives on the role of Drp1 isoforms in regulating mitochondrial pathophysiology[J]. Pharmacol Ther, 2020, 213: 107594.

[3] STROWIG T, HENAO-MEJIA J, ELINAV E, et al. Inflammasomes in health and disease[J]. Nature, 2012, 481: 278-286.

[4] YEON J Y, MIN S H, PARK H J, et al. Mdivi-1, mi-

tochondrial fission inhibitor, impairs developmental competence and mitochondrial function of embryos and cells in pigs[J]. J Reprod Dev, 2015, 61(2): 81-89.

[5] MICHALSKA B M, KWAPISZEWSKA K, SZCZEPANOWSKA J, et al. Insight into the fission mechanism by quantitative characterization of Drp1 protein distribution in the living cell[J]. Sci Rep, 2018, 8: 8122.

[6] LIMA A R, SANTOS L, SANTOS L, et al. Dynamin-related protein 1 at the crossroads of cancer [J]. Genes (Basel), 2018, 9(2): E115.

[7] KASHATUS J A, NASCIMENTO A, MYERS L J, et al. Erk2 phosphorylation of Drp1 promotes mitochondrial fission and MAPK-driven tumor growth[J]. Mol Cell, 2015, 57(3): 537-551.

[8] HAN H, TAN J, WANG R, et al. PINK1 phosphorylates Drp1^{S616} to regulate mitophagy-independent mitochondrial dynamics[J]. EMBO Rep, 2020, 21(8): e48686.

[9] WANG J, ZHOU H. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(10): 1866-1879.

[10] CORONADO M, FAJARDO G, NGUYEN K, et al. Physiological mitochondrial fragmentation is a normal cardiac adaptation to increased energy demand[J]. Circ Res, 2018, 122(2): 282-295.

[11] ZHANG H, WANG P, BISETTO S, et al. A novel fission-independent role of dynamin-related protein 1 in cardiac mitochondrial respiration[J]. Cardiovasc Res, 2017, 113(2): 160-170.

[12] IKEDA Y, SHIRAKABE A, MAEJIMA Y, et al. Endogenous Drp1 mediates mitochondrial autophagy and protects the heart against energy stress[J]. Circ Res, 2015, 116(2): 264-278.

[13] 余天兴，林新，李小华，等 . 肺上皮细胞线粒体功能障碍在机械通气肺损伤中的作用机制[J]. 中国急救医学，2023，43(1): 49-57.
YU T X, LIN X, LI X H, et al. The mechanism of mitochondrial dysfunction of lung epithelial cells in lung injury induced by mechanical ventilation[J]. Chin J Crit Care Med, 2023, 43(1): 49-57.

[14] DEO P, CHOW S H, HAN M L, et al. Mitochondrial dysfunction caused by outer membrane vesicles from Gram-negative bacteria activates intrinsic apoptosis and inflammation[J]. Nat Microbiol, 2020, 5: 1418-1427.

[15] KAPETANOVIC R, AFROZ S F, RAMNATH D, et al. Lipopolysaccharide promotes Drp1-dependent mitochondrial fission and associated inflammatory responses in macrophages[J]. Immunol Cell Biol, 2020, 98(7): 528-539.

[16] JIANG C, ZHANG J C, XIE H W, et al. Baicalein suppresses lipopolysaccharide-induced acute lung injury by regulating Drp1-dependent mitochondrial fission of macrophages[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 145: 112408.

[17] CHANG X, LOCHNER A, WANG H H, et al. Coronary microvascular injury in myocardial infarction: Perception and knowledge for mitochondrial quality control [J]. Theranostics, 2021, 11(14): 6766-6785.

[18] FAN L F, HE P Y, PENG Y C, et al. Mdivi-1 ameliorates early brain injury after subarachnoid hemorrhage *via* the suppression of inflammation-related blood - brain barrier disruption and endoplasmic reticulum stress-based apoptosis[J]. Free Radic Biol Med, 2017, 112: 336-349.

[19] LIU J, WANG J, XIONG A, et al. Mitochondrial quality control in lung diseases: Current research and future directions[J]. Front Physiol, 2023, 14: 1236651.

[20] DENG S Y, ZHANG L N, MO Y N, et al. Mdivi-1 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting MAPKs, oxidative stress and apoptosis [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2020, 62: 101918.

[21] CASTRO-ALVES V C, SHIGA T M, DO NASCIMENTO J R O. Polysaccharides from chayote enhance lipid efflux and regulate NLRP3 inflammasome priming in macrophage-like THP-1 cells exposed to cholesterol crystals[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 127: 502-510.

[22] YING Y G, MAO Y, YAO M. NLRP3 inflammasome activation by microRNA-495 promoter methylation may contribute to the progression of acute lung injury[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2019, 18: 801-814.

[23] ZHANG Y, LI X, GRAILER J J, et al. Melatonin alleviates acute lung injury through inhibiting the NLRP3 inflammasome[J]. J Pineal Res, 2016, 60(4): 405-414.

[24] ZHENG D P, LIWINSKI T, ELINAV E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms[J]. Cell Discov, 2020, 6: 36.

[25] PU Q, GAN C, LI R, et al. Atg7 deficiency intensifies inflammasome activation and pyroptosis in *Pseudomonas* sepsis[J]. J Immunol, 2017, 198(8): 3205-3213.

[26] LIU X, ZHAO X, LI X, et al. $PM_{2.5}$ triggered apoptosis in lung epithelial cells through the mitochondrial apoptotic way mediated by a ROS-DRP1-mitochondrial fission axis[J]. J Hazard Mater, 2020, 397: 122608.

[27] ZHAO G, CAO K, XU C, et al. Crosstalk between mitochondrial fission and oxidative stress in paraquat-induced apoptosis in mouse alveolar type Ⅱ cells[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(7): 888-900.

[28] FRANK S, GAUME B, BERGMANN-LEITNER E S, et al. The role of dynamin-related protein 1, a mediator of mitochondrial fission, in apoptosis[J]. Dev Cell, 2001, 1(4): 515-525.

[29] PICCA A, CALVANI R, COELHO-JUNIOR H J,

et al Cell death and inflammation: The role of mitochondria in health and disease[J]. Cells, 2021, 10(3): 537.
[30] SHORT K R, KASPER J, VAN DER AA S, et al. Influenza virus damages the alveolar barrier by disrupting epithelial cell tight junctions[J]. Eur Respir J, 2016, 47(3): 954-966.
[31] ZHANG S, XU W, WANG H, et al. Inhibition of CREB-mediated ZO-1 and activation of NF-κB-induced IL-6 by colonic epithelial MCT4 destroys intestinal barrier function[J]. Cell Prolif, 2019, 52(6): e12673.
[32] YAO B Y, HE J N, YIN X, et al. The protective effect of lithocholic acid on the intestinal epithelial barrier is mediated by the vitamin D receptor *via* a SIRT1/Nrf2 and NF-κB dependent mechanism in Caco-2 cells [J]. Toxicol Lett, 2019, 316: 109-118.
[33] HOU L, ZHANG J Y, LIU Y J, et al. MitoQ alleviates LPS-mediated acute lung injury through regulating Nrf2/Drp1 pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 165: 219-228.
[34] YANG S, GORSHKOV K, LEE E M, et al. Zika virus-induced neuronal apoptosis *via* increased mitochondrial fragmentation[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 598203.
[35] ZHAN L, LU Z, ZHU X, et al. Hypoxic preconditioning attenuates necroptotic neuronal death induced by global cerebral ischemia *via* Drp1-dependent signaling pathway mediated by CaMKIIα inactivation in adult rats [J]. FASEB J, 2019, 33(1): 1313-1329.
[36] CASSIDY-STONE A, CHIPUK J E, INGERMAN E, et al. Chemical inhibition of the mitochondrial division dynamin reveals its role in bax/bak-dependent mitochondrial outer membrane permeabilization[J]. Dev Cell, 2008, 14(2): 193-204.
[37] DE OLIVEIRA M R, NABAVI S F, HABTEMARIAM S, et al. The effects of baicalein and baicalin on mitochondrial function and dynamics: A review[J]. Pharmacol Res, 2015, 100: 296-308.

(2024-03-01收稿)
编辑 沈建国

(上接第406页)

[18] PIOTTI G, PALMISANO A, MAGGIORE U, et al. Vascular endothelium as a target of immune response in renal transplant rejection[J]. Front Immunol, 2014, 5: 505.
[19] PEELEN D M, HOOGDUIJN M J, HESSELINK D A, et al. Advanced *in vitro* research models to study the role of endothelial cells in solid organ transplantation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 607953.
[20] NEIDEMIRE-COLLEY L, ROBERT J, ACKAOUI A, et al. Role of endothelial cells in graft-versus-host disease[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1033490.
[21] NAIR N. Vascular rejection in cardiac allograft vasculopathy: Impact on graft survival[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 919036.
[22] TIAN Q, ZHANG Z, TAN L, et al. Skin and heart allograft rejection solely by long-lived alloreactive T_{RM} cells in skin of severe combined immunodeficient mice[J]. Sci Adv, 2022, 8(4): eabk0270.
[23] ARNAUD M, DEMONCHY J, ARRII E, et al. Endothelial cells activated by extracellular histones promote $Foxp3^+$ suppressive Treg cells *in vitro*[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4527.
[24] ANDRADE M S, YOUNG J S, POLLARD J M, et al. Linked sensitization by memory $CD4^+$ T cells prevents costimulation blockade-induced transplantation tolerance[J]. JCI Insight, 2022, 7(11): e159205.
[25] NEWTON R, PRIYADHARSHINI B, TURKA L A. Immunometabolism of regulatory T cells[J]. Nat Immunol, 2016, 17: 618-625.
[26] ALVAREZ-SALAZAR E K, CORTÉS-HERNÁNDEZ A, ARTEAGA-CRUZ S, et al. Large-scale generation of human allospecific induced tregs with functional stability for use in immunotherapy in transplantation[J]. Front Immunol, 2020, 11: 375.
[27] FURIASSE N, KOBASHIGAWA J A. Immunosuppression and adult heart transplantation: emerging therapies and opportunities[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2017, 15(1): 59-69.
[28] UNGER L W, MUCKENHUBER M, MAHR B, et al. Chronic CD40L blockade is required for long-term cardiac allograft survival with a clinically relevant CTLA4-Ig dosing regimen[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1060576.

(2024-01-06收稿)
编辑 沈建国