

## 线粒体功能障碍及线粒体 DNA 释放在脓毒症相关性急性肺损伤中作用的研究进展

张久之

大连医科大学附属第一医院重症医学科, 辽宁大连 116021

通信作者: 张久之, Email: zhjzh9@tom.com

**【摘要】** 脓毒症相关性急性肺损伤 (ALI) 发生率较高, 线粒体功能障碍及线粒体 DNA (mtDNA) 释放在脓毒症相关性 ALI 发生发展过程中具有至关重要的作用。脓毒症时线粒体功能障碍引起细胞能量耗竭和组织细胞修复机制障碍, 导致 ALI; 此外, 脓毒症时 mtDNA 释放可引起更强烈的炎症反应, 加重脓毒症相关性 ALI。本文通过对脓毒症时线粒体功能障碍和 mtDNA 释放的病理生理机制及相关研究现状进行综述, 以期对脓毒症相关性 ALI 的病情评价、治疗和预防提供方向。

**【关键词】** 脓毒症; 脓毒症相关性急性肺损伤; 线粒体功能; 线粒体 DNA

**基金项目:** 辽宁省教育厅科学研究项目 (LZ2019023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230828-00702

### Research advance on the role of mitochondrial dysfunction and releasing mitochondrial DNA in sepsis-induced acute lung injury

Zhang Jiuzhi

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116021, Liaoning, China

Corresponding author: Zhang Jiuzhi, Email: zhjzh9@tom.com

**【Abstract】** Sepsis-induced acute lung injury (ALI) is a serious condition with a high incidence. Mitochondrial dysfunction and the release of mitochondrial DNA (mtDNA) play a crucial role in the occurrence and development of sepsis-induced ALI. In sepsis, mitochondrial dysfunction causes energy depletion of cells and dysfunction of tissue cell repair mechanisms, leading to ALI. In addition, the release of mtDNA leads to a more intense inflammatory response, exacerbating sepsis-induced ALI. This article reviews the pathophysiological mechanism of mitochondrial dysfunction and mtDNA release in sepsis and the current research status, in order to provide direction for the evaluation, treatment and prevention of sepsis-induced ALI.

**【Key words】** Sepsis; Sepsis-induced acute lung injury; Mitochondrial function; Mitochondrial DNA

**Fund program:** Scientific Research Fund of Liaoning Provincial Education Department (LZ2019023)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230828-00702

人类肺泡占整个肺总容量的 90%, 由简单的鳞状上皮和被毛细血管包围的细胞外基质组成, 是进行氧和二氧化碳交换的基础。肺脏由于本身的结构特点及持续与外界气体交换, 容易受到各种内外损伤性因素的影响。脓毒症时, 患者处于严重的全身炎症反应状态, 肺脏是最容易受到炎症影响的器官, 肺脏局部或循环中的各种炎症介质、细胞成分等皆可引起急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)<sup>[1]</sup>。有研究显示, 25%~50% 的脓毒症患者可能发展为 ALI, 甚至是急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)<sup>[2]</sup>; 脓毒症诱发 ARDS 的病死率高于其他危险因素引起 ARDS 的病死率<sup>[3]</sup>。虽然近几年在 ARDS 支持治疗方面取得重大进展, 使 ARDS 病死率呈下降趋势, 但仍达 34.9%~46.1%<sup>[1,4]</sup>。

脓毒症相关性 ALI 的基本病理生理过程是脓毒症炎症反应诱发肺泡上皮细胞和血管内皮细胞损伤, 大量富含蛋白质的炎性液体在肺泡内及肺泡间隙中积聚, 导致肺通气和 (或) 换气功能受损、肺顺应性降低和 (或) 肺动脉压升高等, 临床上表现为呼吸窘迫和严重低氧血症。在这个过程中, 最

主要的问题是如何控制炎症反应, 减少进一步 ALI 的发生; 此外, 提供足够的能量进行组织修复, 使受损的肺组织回归到可以支持生理肺功能的状态也是关键。研究表明, 线粒体功能改变及线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 释放在脓毒症相关性 ALI 的整个病理生理过程中起到至关重要的作用<sup>[5-6]</sup>。现从脓毒症线粒体功能障碍、mtDNA 释放等脓毒症相关性 ALI 的发病机制进行阐述, 以期进一步寻找降低脓毒症相关性 ALI 发生率的新途径。

### 1 脓毒症时线粒体功能障碍可诱导和加重 ALI

线粒体是一种细胞内细胞器, 除红细胞外, 其他细胞内均含有线粒体, 这些细胞的生存皆主要依赖于有氧代谢。线粒体的主要功能包括氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)、合成活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 以及细胞间信号转导。ATP 的产生与氧供紧密相连, 线粒体功能完整性的微小变化都会影响细胞稳态。线粒体代谢受损是导致器官功能障碍的重要机制<sup>[7]</sup>。有研究表明, 脓毒症时存在明显的线粒

体功能障碍<sup>[8]</sup>;线粒体功能障碍进一步加重了组织的能量耗竭,从而加重组织损伤<sup>[9]</sup>。

在脓毒症的早期阶段,患者存在液体摄入减少、心肌抑制、血流微循环再分布和血管张力失调等因素导致的组织有效灌注减少,从而进一步加重了组织缺氧。缺氧使线粒体 OXPHOS 的能力明显下降,ATP 的产生明显减少<sup>[10]</sup>。尽管在缺氧情况下 OXPHOS 中复合物Ⅳ的活性呈代偿性增强,但仅可以轻微地代偿,ATP 的产生仍明显减少,细胞能量供应不足,从而使细胞稳态下降<sup>[9]</sup>,进而激活细胞凋亡途径。在脓毒症和多器官功能衰竭人群中可以检测到线粒体活性明显下降。研究显示,脓毒症患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)耗氧量更高,但对二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)刺激的反应性减弱,不利于正反馈 OXPHOS 过程,从而加重细胞能量耗竭和组织损伤<sup>[11]</sup>。Kraft 等<sup>[12]</sup>研究发现,脓毒症可诱导血中单核细胞线粒体质量控制能力明显受损,使线粒体质量下降,线粒体功能受损。Jang 等<sup>[13]</sup>还发现,脓毒症患者 OXPHOS 电子链中非耦联复合物Ⅰ最大呼吸量降低,ATP 的产生减少。Japiassú 等<sup>[14]</sup>也发现, PBMC 的 OXPHOS 活性下降,ATP 的产生减少。这些结果都提示脓毒症时 ATP 生成减少,引起或加重了组织细胞能量耗竭,导致 ALI 和器官功能衰竭。此外, Garrabou 等<sup>[15]</sup>研究发现,脓毒症患者 PBMC 的 OXPHOS 电子链中复合物Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ明显受到抑制。暴露于感染性损伤时,线粒体 OXPHOS 水平明显降低,伴随糖酵解增加,乳酸产生增加。在 ATP 产生减少的过程中,线粒体 OXPHOS 重定向,产生线粒体 ROS 增多,适量的线粒体 ROS 可作为引发机体正常免疫反应所必需的信号分子,从而增强免疫反应<sup>[16]</sup>,但同时也是增加炎症反应强度的重要因素。在脓毒症时较强的促炎反应环境下,过量的线粒体 ROS 进一步加重了促炎反应,导致肺组织损伤。另外,脓毒症时机体激素水平改变也会影响线粒体的功能和效率。脓毒症患者常表现为甲状腺激素水平明显下降(脓毒症相关性低代谢综合征),进而使线粒体活性下降<sup>[17-18]</sup>。有研究表明,脓毒症患者转录线粒体蛋白基因在炎症刺激下呈下调趋势,且线粒体密度也明显下降<sup>[19]</sup>。这些机制皆可诱导和加重脓毒症相关性 ALI。

线粒体功能恢复是机体修复的基础。研究者发现,在受损机体器官功能障碍恢复之前,线粒体合成相关性蛋白已明显增加<sup>[18]</sup>。目前研究结果显示,在脓毒症致多器官功能衰竭患者中,存活者疾病早期阶段具有更高水平的过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  (proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ) 和更强大的抗氧化反应,具有更好的清除受损线粒体的能力,能更好地恢复正常线粒体功能<sup>[19]</sup>。在这个过程中,线粒体自噬是细胞处理受损线粒体和控制线粒体质量的关键程序,并且与脓毒症严重程度呈负相关<sup>[20]</sup>。脓毒症时氧化应激增强和凋亡蛋白酶水平升高会阻碍线粒体自噬功能,进一步加重线粒体功能障碍和影响组织修复能力,从而加重炎症反应和 ALI<sup>[21]</sup>。诱导和增强线粒体自噬可抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor

protein 3, NLRP3) 炎症小体的激活及细胞焦亡,从而减轻脓毒症所致的 ALI<sup>[22]</sup>。

## 2 mtDNA 释放可进一步加重脓毒症相关性 ALI

### 2.1 mtDNA 的特征:

人 mtDNA 位于线粒体基质,由 16.5 kb 环状 DNA 组成,缺乏内含子,并编码 OXPHOS 所必需的蛋白亚基的 22 个转运 RNA (transfer RNA, tRNA)、2 个核糖体 RNA (ribosomal RNA, rRNA) 和 13 个信使 RNA (messenger RNA, mRNA)。根据线粒体内共生理论,线粒体是由真核祖细胞吞入噬氧细菌共生进化而成,即细菌被真核生物吞噬后,在长期的共生过程中相互适应、逐渐演变,形成了线粒体。人类 mtDNA 与细菌 DNA 相似,都具有大量未甲基化的 CpG DNA 序列,可以被机体识别为“外来分子”,引起与细菌感染相似的炎症反应。因此,mtDNA 逐渐被认为是一种损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP),在细菌或病毒感染等刺激下,释放到细胞质和细胞外环境中,诱导和加重炎症反应,引起 ALI<sup>[23-25]</sup>。

### 2.2 脓毒症时 mtDNA 的释放机制:

脓毒症时,mtDNA 首先释放到细胞质中,然后通过多种途径从细胞质释放到细胞外空间,进而诱发和促进炎症反应,加重 ALI。

#### 2.2.1 mtDNA 释放到细胞质中的机制

##### 2.2.1.1 线粒体外膜透化介导 mtDNA 释放:

由线粒体外膜透化介导的 mtDNA 释放是一个高度调节的过程,DNA 损伤或内质网受到应激后启动,并通过 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 家族促凋亡与抗凋亡成员之间的相互作用控制<sup>[26]</sup>,由 BCL-2 相关 X 蛋白(BCL-2 associated X protein, BAX)和 BCL-2 拮抗/杀伤因子(BCL-2 antagonist/killer, BAK)介导,线粒体内膜向外膨出,随后线粒体内膜透化,将 mtDNA 释放到细胞质当中<sup>[27-28]</sup>,进而启动细胞凋亡过程。Moriyama 等<sup>[29]</sup>研究发现,甲型流感病毒感染可以诱导细胞质 mtDNA 释放,诱发 ALI。

##### 2.2.1.2 电压依赖性阴离子通道(voltage dependent anion channel, VDAC)低聚物介导 mtDNA 释放:

mtDNA 的释放可以由 VDAC 低聚物介导。VDAC 是在线粒体外膜中发现的一系列造孔蛋白,具有形成大线粒体外膜孔(mitochondrial outer membrane permeabilisation, MOMP)的能力。脓毒症患者由于炎症刺激等因素,通过 BAX/BAK 依赖性 MOMP 途径释放线粒体 DNA 进入细胞质,激活细胞凋亡,并且诱导和加重炎症反应。近年来研究表明,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 ALI 模型小鼠肺组织 BAK 和 BAX 的表达增加,表明由 BAK/BAX 介导的线粒体 DNA 释放参与了 ALI/ARDS 的病理生理过程<sup>[30]</sup>。Huang 等<sup>[31]</sup>研究发现,革兰阴性杆菌的 LPS 可以激活造孔蛋白 Gasdermin D (一种存在于免疫细胞中的结构蛋白),诱导线粒体释放到内皮细胞的细胞质中,抑制内皮细胞增殖,促进炎症损伤。

##### 2.2.1.3 线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)介导 mtDNA 释放:

mPTP 由 VDAC、腺嘌呤核苷酸转位酶和亲环蛋白 D 组成。亲环蛋白 D 是 mPTP 固有成分和调节因子<sup>[32]</sup>。线粒体膜电位异常变化、Ca<sup>2+</sup> 水平

升高、氧化应激等均可调节 mPTP 开放。2004 年, Patrushev 等<sup>[33]</sup>证明了 mPTP 开放可触发 mtDNA 片段释放;随后进一步证实氧化应激、LPS 等皆可启动 mPTP 开放,释放 mtDNA 进入细胞质。Nerlich 等<sup>[34]</sup>研究发现,肺炎链球菌产生的肺溶血素可诱导 mPTP 开放,使 mtDNA 释放到细胞间质,再通过微囊泡 (microvesicle, MV) 转移到细胞外空间,诱发 ALI。

## 2.2.2 mtDNA 释放到细胞外的机制

### 2.2.2.1 通过细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 将 mtDNA 释放到细胞外:

研究表明,可通过 EV 释放 mtDNA 到细胞外,激活和加强炎症反应,导致内皮激活,促进炎症反应,损伤内皮细胞,加重 ALI<sup>[35]</sup>。EV 是一组异质的细胞膜衍生结构,包括外泌体、MV 和凋亡 EV,是细胞间通讯的一种模式,充当信使运输不同物质到靶细胞,包括核酸 (线粒体及其 DNA、非编码 RNA) 和蛋白质<sup>[36]</sup>。MV 也称微粒,直径 0.1 ~ 1.0  $\mu\text{m}$ ,生理和病理条件下皆有释放。在脓毒症等炎症病理条件下, MV 数量显著增加,通过将核酸、受体、细胞器、蛋白质和脂质转移到靶细胞而发挥作用,其中携带线粒体成分的微囊泡 (mitochondrial content microvesicle, mitoMV) 在脓毒症时明显增加<sup>[37]</sup>。这些细胞外线粒体和线粒体 DAMP 是内皮激活的重要诱导剂。此外,线粒体是免疫应答必不可少的细胞内调节因子。研究表明,脓症患者血浆中分离出 MV 及 mitoMV 的数量明显高于健康对照者 [MV ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ): 73.27 (64.08, 84.49) 比 23.72 (20.10, 30.21), mitoMV ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ): 22.53 (17.78, 32.29) 比 3.12 (2.16, 3.82), 均  $P < 0.01$ ];虽然二者都呈升高趋势,但 mitoMV 增加更明显,通过内皮激活介导免疫应答,促进肿瘤坏死因子- $\alpha$  和可溶性血管细胞黏附分子-1 产生,激活和损伤内皮细胞,参与和加重组织损伤<sup>[38]</sup>。这种内皮激活和损伤机制并不是通过微泡内容物释放入循环中启动下游通路,而是转运至效应细胞而发挥作用<sup>[39]</sup>,如巨噬细胞。

越来越多的证据表明, EV 不仅参与机体许多生理过程,而且涉及某些疾病的发病机制<sup>[40]</sup>。研究表明,肺上皮 EV 或巨噬细胞 EV 对小鼠肺炎链球菌感染性肺炎炎症具有促进作用<sup>[41]</sup>。这种机制可能在 ARDS 发生发展过程中起重要作用。

### 2.2.2.2 通过细胞外捕获释放 mtDNA 到细胞外:

细胞外捕获是 mtDNA 释放到细胞外的另一个途径,目前研究最多的是中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap, NET)。中性粒细胞接收到激活信号后,释放颗粒蛋白和染色质,形成结合革兰阳性菌或革兰阴性菌的细胞外纤维,形成 NET,其内含有 mtDNA,但没有核 DNA 成分。在 LPS 诱导的 ALI 小鼠模型中,活化中性粒细胞产生的 NET 可促进 ALI 和炎症,抑制 NET 可减轻这种效应<sup>[42]</sup>。流感性肺炎诱导 ALI/ARDS 模型中,肺部活化的中性粒细胞产生 NET 并增加内皮损伤<sup>[43]</sup>。严重肺炎或新型冠状病毒感染 ARDS 患者血浆 NET 水平明显增加,并与 ARDS 严重程度和病死率呈正相关<sup>[44-45]</sup>。

### 2.2.2.3 细胞死亡导致 mtDNA 被动释放到细胞外:

细胞死亡的主要形式可以归结为细胞凋亡、坏死和焦亡<sup>[46]</sup>,脓毒症时三者可同时存在。由于毒素、缺氧、病毒感染和自由基等刺激引起线粒体内膜变化并开放 mPTP,导致线粒体成分 (包括

mtDNA、细胞色素 C) 释放到细胞质,诱导细胞凋亡、焦亡<sup>[47]</sup>,甚至坏死。细胞坏死可能会引起更剧烈的炎症反应。细胞坏死时,细胞膜破裂,导致细胞内容物 (包括 mtDNA) 溢出到细胞周围区域,引起炎症和组织损伤的级联反应。研究表明,在胃内容物误吸诱导的小鼠 ALI 模型中,早期支气管肺泡灌洗液中 mtDNA 水平明显升高,而血清中 mtDNA 水平升高延迟,说明气管及肺泡上皮细胞受酸诱导损伤导致细胞坏死释放 mtDNA,进一步造成 ALI;盐酸诱导 ALI 模型小鼠支气管肺泡灌洗液中 mtDNA 水平较生理盐水对照组增加了 120 倍,表明酸诱导的细胞坏死释放了更多的 mtDNA,并促进了 ALI 的发生<sup>[48]</sup>。通过药物抑制肺泡上皮细胞焦亡、抑制炎症反应等可明显改善脓毒症相关性 ALI<sup>[49]</sup>,降低病死率<sup>[50]</sup>。

## 3 展望

在脓毒症相关性 ALI 的发展过程中,越来越多的证据表明脓毒症相关性线粒体功能障碍及线粒体代谢受损与 ALI 病理变化具有明显的关联性,这种线粒体变化导致不同水平的肺泡炎症和肺水肿<sup>[51-52]</sup>,改善和调节线粒体功能可能是治疗脓毒症相关性 ALI 的重要研究方向。在受损线粒体释放的 DAMP 中, mtDNA 与 ALI/ARDS 的严重程度具有显著相关性,临床研究和基础研究皆提示其具有促进肺脏局部炎症的作用。因此,抑制 mtDNA 的释放、清除释放的 mtDNA 或干扰 mtDNA 介导的促炎反应皆可减轻 mtDNA 引起的炎症损害,具有治疗靶向性,目前已经有学者进行这方面的探索<sup>[53]</sup>。同时也可以检测患者机体内 mtDNA 的含量或线粒体功能,作为脓毒症相关性 ALI 严重程度的标志物或评价标准之一,对于进一步评价患者病情具有明显的临床意义。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] LUNG SAFE Investigators, ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries [J]. JAMA, 2016, 315 (8): 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
- [2] Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis [J]. Nature, 2002, 420 (6917): 885-891. DOI: 10.1038/nature01326.
- [3] Sevransky JE, Martin GS, Shanholtz C, et al. Mortality in sepsis versus non-sepsis induced acute lung injury [J]. Crit Care, 2009, 13 (5): R150. DOI: 10.1186/cc8048.
- [4] CHARDSnet group. Incidence and outcomes of acute respiratory distress syndrome in intensive care units of mainland China: a multicentre prospective longitudinal study [J]. Crit Care, 2020, 24 (1): 515. DOI: 10.1186/s13054-020-03112-0.
- [5] Hough RF, Islam MN, Gusarova GA, et al. Endothelial mitochondria determine rapid barrier failure in chemical lung injury [J]. JCI Insight, 2019, 4 (3): e124329. DOI: 10.1172/jci.insight.124329.
- [6] Zhang JR, Lin Q, Liang FQ, et al. Dexmedetomidine attenuates lung injury by promoting mitochondrial fission and oxygen consumption [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 1848-1856. DOI: 10.12659/MSM.913239.
- [7] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock [J]. Lancet, 2018, 392 (10141): 75-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30696-2.
- [8] Brand MD, Nicholls DG. Assessing mitochondrial dysfunction in cells [J]. Biochem J, 2011, 435 (2): 297-312. DOI: 10.1042/BJ20110162.
- [9] Kozlov AV, Bahrami S, Calzia E, et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis: do ICU patients die from mitochondrial failure? [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1 (1): 41. DOI: 10.1186/2110-5820-1-41.
- [10] Nedel W, Deutschendorf C, Portela LVC. Sepsis-induced mitochondrial dysfunction: a narrative review [J]. World J Crit Care Med, 2023, 12 (3): 139-152. DOI: 10.5492/wjccm.v12.i3.139.
- [11] Belikova I, Lukaszewicz AC, Faivre V, et al. Oxygen consumption of human peripheral blood mononuclear cells in severe human sepsis [J].

- Crit Care Med, 2007, 35 (12): 2702–2708. DOI: 10.1097/01.ccm.0000295593.25106.e4.
- [12] Kraft BD, Chen LY, Suliman HB, et al. Peripheral blood mononuclear cells demonstrate mitochondrial damage clearance during sepsis [J]. Crit Care Med, 2019, 47 (5): 651–658. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003681.
  - [13] Jang DH, Orloski CJ, Owiredo S, et al. Alterations in mitochondrial function in blood cells obtained from patients with sepsis presenting to an emergency department [J]. Shock, 2019, 51 (5): 580–584. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001208.
  - [14] Japiassú AM, Santiago AP, d'Ávila JC, et al. Bioenergetic failure of human peripheral blood monocytes in patients with septic shock is mediated by reduced F1Fo adenosine-5'-triphosphate synthase activity [J]. Crit Care Med, 2011, 39 (5): 1056–1063. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31820eda5c.
  - [15] Garrahou G, Morén C, López S, et al. The effects of sepsis on mitochondria [J]. J Infect Dis, 2012, 205 (3): 392–400. DOI: 10.1093/infdis/jir764.
  - [16] Mills EL, Kelly B, O'Neill LAJ. Mitochondria are the powerhouses of immunity [J]. Nat Immunol, 2017, 18 (5): 488–498. DOI: 10.1038/ni.3704.
  - [17] Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure [J]. Virulence, 2014, 5 (1): 66–72. DOI: 10.4161/viru.26907.
  - [18] Singer M. Critical illness and flat batteries [J]. Crit Care, 2017, 21 (Suppl 3): 309. DOI: 10.1186/s13054-017-1913-9.
  - [19] Carré JE, Orban JC, Re L, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182 (6): 745–751. DOI: 10.1164/rccm.201003-0326OC.
  - [20] Chen SP, Ma JQ, Yin P, et al. The landscape of mitophagy in sepsis reveals PHB1 as an NLRP3 inflammasome inhibitor [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1188482. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1188482.
  - [21] Zhou RB, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. Nature, 2011, 469 (7329): 221–225. DOI: 10.1038/nature09663.
  - [22] Liu F, Yang Y, Peng W, et al. Mitophagy-promoting miR-138-5p promoter demethylation inhibits pyroptosis in sepsis-associated acute lung injury [J]. Inflamm Res, 2023, 72 (2): 329–346. DOI: 10.1007/s00011-022-01675-y.
  - [23] Faust HE, Reilly JP, Anderson BJ, et al. Plasma mitochondrial DNA levels are associated with ARDS in trauma and sepsis patients [J]. Chest, 2020, 157 (1): 67–76. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.028.
  - [24] Liu RQ, Xu F, Bi SW, et al. Mitochondrial DNA-induced inflammatory responses and lung injury in thermal injury murine model: protective effect of cyclosporine-A [J]. J Burn Care Res, 2019, 40 (3): 355–360. DOI: 10.1093/jbcr/irz029.
  - [25] Mao JY, Li DK, Zhang HM, et al. Plasma mitochondrial DNA levels are associated with acute lung injury and mortality in septic patients [J]. BMC Pulm Med, 2021, 21 (1): 66. DOI: 10.1186/s12890-021-01437-2.
  - [26] Tait SW, Green DR. Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2010, 11 (9): 621–632. DOI: 10.1038/nrm2952.
  - [27] McArthur K, Whitehead LW, Heddleston JM, et al. BAK/BAX macropores facilitate mitochondrial herniation and mtDNA efflux during apoptosis [J]. Science, 2018, 359 (6378): eaao6047. DOI: 10.1126/science.aao6047.
  - [28] Riley JS, Quarato G, Cloix C, et al. Mitochondrial inner membrane permeabilisation enables mtDNA release during apoptosis [J]. EMBO J, 2018, 37 (17): e99238. DOI: 10.15252/embj.201899238.
  - [29] Moriyama M, Koshiba T, Ichinohe T. Influenza A virus M2 protein triggers mitochondrial DNA-mediated antiviral immune responses [J]. Nat Commun, 2019, 10 (1): 4624. DOI: 10.1038/s41467-019-12632-5.
  - [30] Lv XJ, Lu XM, Zhu JP, et al. Lipopolysaccharide-induced acute lung injury is associated with increased ran-binding protein in microtubule-organizing center (RanBPM) molecule expression and mitochondria-mediated apoptosis signaling pathway in a mouse model [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923172. DOI: 10.12659/MSM.923172.
  - [31] Huang LS, Hong ZG, Wu W, et al. mtDNA activates cGAS signaling and suppresses the YAP-mediated endothelial cell proliferation program to promote inflammatory injury [J]. Immunity, 2020, 52 (3): 475–486. e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.02.002.
  - [32] Sinha K, Das J, Pal PB, et al. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis [J]. Arch Toxicol, 2013, 87 (7): 1157–1180. DOI: 10.1007/s00204-013-1034-4.
  - [33] Patrushev M, Kasymov V, Patrusheva V, et al. Mitochondrial permeability transition triggers the release of mtDNA fragments [J]. Cell Mol Life Sci, 2004, 61 (24): 3100–3103. DOI: 10.1007/s00018-004-4424-1.
  - [34] Nerlich A, Mieth M, Letsiou E, et al. Pneumolysin induced mitochondrial dysfunction leads to release of mitochondrial DNA [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 182. DOI: 10.1038/s41598-017-18468-7.
  - [35] 林锦源, 荆忍, 潘灵辉. 线粒体 DNA 介导 TLR9-MyD88 信号通路活化在大鼠 VILI 中的作用机制 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (1): 13–17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.003.
  - [36] Esquivel-Ruiz S, González-Rodríguez P, Lorente JA, et al. Extracellular vesicles and alveolar epithelial-capillary barrier disruption in acute respiratory distress syndrome: pathophysiological role and therapeutic potential [J]. Front Physiol, 2021, 12: 752287. DOI: 10.3389/fphys.2021.752287.
  - [37] Bernimoulin M, Waters EK, Foy M, et al. Differential stimulation of monocytic cells results in distinct populations of microparticles [J]. J Thromb Haemost, 2009, 7 (6): 1019–1028. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03434.x.
  - [38] Zhang HJ, Li JY, Wang C, et al. Microvesicles with mitochondrial content are increased in patients with sepsis and associated with inflammatory responses [J]. World J Clin Cases, 2023, 11 (2): 342–356. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i2.342.
  - [39] Morrison TJ, Jackson MV, Cunningham EK, et al. Mesenchymal stromal cells modulate macrophages in clinically relevant lung injury models by extracellular vesicle mitochondrial transfer [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196 (10): 1275–1286. DOI: 10.1164/rccm.201701-01700C.
  - [40] Marostica G, Gelibter S, Gironi M, et al. Extracellular vesicles in neuroinflammation [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 8: 623039. DOI: 10.3389/fcell.2020.623039.
  - [41] Lee H, Zhang D, Laskin DL, et al. Functional evidence of pulmonary extracellular vesicles in infectious and noninfectious lung inflammation [J]. J Immunol, 2018, 201 (5): 1500–1509. DOI: 10.4049/jimmunol.1800264.
  - [42] Song C, Li HT, Li Y, et al. NETs promote ALI/ARDS inflammation by regulating alveolar macrophage polarization [J]. Exp Cell Res, 2019, 382 (2): 11486. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.06.031.
  - [43] Narasaraju T, Yang E, Samy RP, et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonia [J]. Am J Pathol, 2011, 179 (1): 199–210. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.013.
  - [44] Lefrançois E, Mallavia B, Zhuo HJ, et al. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury [J]. JCI Insight, 2018, 3 (3): e98178. DOI: 10.1172/jci.insight.98178.
  - [45] Telugakula N. Neutrophils set extracellular traps to injure lungs in coronavirus disease 2019 [J]. J Infect Dis, 2021, 223 (9): 1503–1505. DOI: 10.1093/infdis/jiab053.
  - [46] D'Arcy MS. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy [J]. Cell Biol Int, 2019, 43 (6): 582–592. DOI: 10.1002/cbin.11137.
  - [47] 赵宁, 李勇, 刘芬, 等. 线粒体 DNA 介导细胞焦亡放大肺泡巨噬细胞炎症反应 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (2): 97–100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.001.
  - [48] Davidson BA, Vethanayagam RR, Grimm MJ, et al. NADPH oxidase and Nrf2 regulate gastric aspiration-induced inflammation and acute lung injury [J]. J Immunol, 2013, 190 (4): 1714–1724. DOI: 10.4049/jimmunol.1202410.
  - [49] 陆莎莎, 王璐瑶, 张新宇, 等. 线粒体 DNA 介导细胞焦亡放大肺泡巨噬细胞炎症反应 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (2): 97–100. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.02.001.
  - [50] 陆元兰, 王怡宁, 张炉英, 等. 清胰 II 号对脓毒症大鼠诱导急性肺损伤的保护作用及机制 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29 (1): 31–35. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.01.007.
  - [51] Hepokoski M, Wang J, Li KF, et al. Altered lung metabolism and mitochondrial DAMPs in lung injury due to acute kidney injury [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 320 (5): L821–L831. DOI: 10.1152/ajplung.00578.2020.
  - [52] Robinson MJ, Krasnodembskaya AD. Therapeutic targeting of metabolic alterations in acute respiratory distress syndrome [J]. Eur Respir Rev, 2020, 29 (156): 200114. DOI: 10.1183/16000617.0114-2020.
  - [53] Huang WC, Wen LH, Tian H, et al. Self-propelled proteomoters with active cell-free mtDNA clearance for enhanced therapy of sepsis-associated acute lung injury [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10 (27): e2301635. DOI: 10.1002/adv.202301635.

(收稿日期: 2023-08-28)

(责任编辑: 孙茜)