

线粒体功能障碍与ARDS发生机制的关系研究

何 茗*, 张 安[#]

重庆医科大学附属第二医院重症医学, 重庆

收稿日期: 2024年12月15日; 录用日期: 2025年1月8日; 发布日期: 2025年1月20日

摘 要

急性呼吸窘迫综合症(ARDS)已成为一种严重的全球性健康问题,其病理生理机制仍然未被完全阐明,现有的治疗手段也十分有限。在ARDS的发展过程中,炎症瀑布的形成与线粒体功能障碍密切相关。多个因素可导致线粒体功能的紊乱,包括线粒体的质量控制失衡、活性氧的过度积累、钙离子超载及线粒体DNA的损伤等。这些损伤不仅会引起细胞死亡,还会促使炎症因子的释放,进一步加剧细胞及组织的炎症反应。然而,针对线粒体在ARDS发病机制中发挥的作用,系统性和深入的研究仍然较为稀缺。因此,深入探讨ARDS的发病机制,特别是线粒体相关的病理过程,将有助于发现新的治疗途径和策略,从而为改善ARDS患者的预后提供有效的干预措施。这项研究不仅能启发新的治疗思路,也有助于推动对ARDS的整体理解和管理。

关键词

ARDS, 线粒体功能障碍, 线粒体自噬, 氧化应激

Research on the Relationship between Mitochondrial Dysfunction and the Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome

Ming He*, An Zhang[#]

Department of Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 15th, 2024; accepted: Jan. 8th, 2025; published: Jan. 20th, 2025

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 何茗, 张安. 线粒体功能障碍与 ARDS 发生机制的关系研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 837-844.
DOI: 10.12677/acm.2025.151113

Abstract

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) has emerged as a significant global health concern, with its pathophysiological mechanisms still not fully elucidated and current therapeutic options being quite limited. Within the progression of ARDS, the formation of an inflammatory cascade is closely linked to mitochondrial dysfunction. Several factors can disrupt mitochondrial function, including imbalances in mitochondrial quality control, excessive accumulation of reactive oxygen species, calcium overload, and damage to mitochondrial DNA. These impairments not only lead to cellular apoptosis but also trigger the release of pro-inflammatory cytokines, further exacerbating the inflammatory response in both cells and tissues. Despite this, systematic and in-depth research exploring the role of mitochondria in the pathogenesis of ARDS remains relatively scarce. Therefore, a thorough investigation into the mechanisms underlying ARDS, particularly the mitochondrial-related pathological processes, could unveil novel therapeutic avenues and strategies aimed at improving patient outcomes. Such research would not only inspire new treatment concepts but also enhance the overall understanding and management of ARDS.

Keywords

ARDS, Mitochondrial Dysfunction, Mitochondrial Autophagy, Oxidative Stress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是一种严重的呼吸系统疾病,主要特点是肺泡损伤、通气/灌注不匹配和低氧血症导致的重症肺功能衰竭。感染、自身免疫性疾病、创伤、吸入有害物质等因素均能引起 ARDS 的发生。尽管在诊断和支持治疗方面取得了进展,但 ARDS 的死亡率依然居高不下,通常在 30%至 50% 之间[1]。因此,深入理解 ARDS 的病理生理机制,寻找有效的治疗策略,对于提高患者的生存率和生活质量至关重要。近年来,越来越多的研究关注线粒体在 ARDS 中的作用。线粒体是细胞的能量工厂,除了参与细胞呼吸和能量代谢外,还在调节细胞凋亡、氧化应激和炎症反应中发挥重要作用。这些功能使得线粒体成为许多疾病,特别是炎症和组织损伤相关疾病的重要研究对象。在 ARDS 的病理过程中,线粒体的功能障碍表现为能量生成能力的下降、氧化应激增加、线粒体自噬等改变[2]。这些变化不仅影响肺泡上皮细胞和内皮细胞的完整性,还进一步加重了炎症反应,形成一个恶性循环。因此针对线粒体的干预策略逐渐受到关注。包括抗氧化剂等药物[3]、新型纳米平台技术、细胞治疗的研究均旨在改善线粒体功能,进而提高 ARDS 患者的预后。本文将重点探讨线粒体功能障碍与 ARDS 之间的关系,分析线粒体自噬、线粒体 DNA (mtDNA)、氧化应激及钙稳态在 ARDS 中的作用,探讨未来的研究方向及临床应用的潜力,期望为 ARDS 的治疗提供新的思路。希望通过系统性的综述与实证研究,为临床医生和科研人员提供更全面的认识,进而推动 ARDS 的预防和治疗发展。

2. 线粒体动力学与自噬在 ARDS 中发挥的作用

2.1. 线粒体质量控制与线粒体

线粒体是细胞内的能量细胞器。线粒体通过分裂与融合的动态特性,在维持细胞代谢稳态、调节细胞

能量供应、应对氧化应激以及参与细胞死亡等多个方面发挥着重要作用。生理情况下, 线粒体通过融合保留较好的线粒体, 并通过裂变及线粒体自噬去除质量差的线粒体。线粒体质量控制缺陷被证明与多种人类疾病有关, 如: 帕金森病[4]、急性缺血性中风[5]、糖尿病心肌病[6]等。Li N 等研究人员在脂多糖(LPS)诱导的肺损伤疾病中发现, HDAC3 缺陷能通过降低 LC3II/LC3I、Parkin 和 PINK1 蛋白水平减少自噬, 降低 DRP1 表达, 从而减少线粒体裂变, 保持线粒体动态平衡, 维持上皮屏障完整性, 证明肺损伤时肺泡上皮细胞中存在线粒体质量控制缺陷[7]。Shi J 等研究人员通过脓毒症诱发肺损伤的疾病中发现在巨噬细胞中 PI3K/Akt 通路激活 HO-1 维持线粒体质量平衡, 表现为血红素预处理能升高 HO-1、P-Akt、Mfn2 和 OPA1 表达, 降低 DRP1 表达, 增加线粒体融合, 减少线粒体裂变, 通过平衡免疫细胞线粒体质量保护肺免受氧化损伤[8]。这些研究共同揭示了线粒体质量控制在 ALI 中的复杂作用机制及其潜在的治疗靶点。

2.2. 线粒体自噬与 ARDS

线粒体自噬是由于细胞为维持自身稳态, 消除功能失调线粒体, 维持线粒体环境平衡的重要途径, 是机体的一种保护机制。已有大量研究表明, 线粒体自噬受损难以维持线粒体的功能和活性时会导致一些疾病的发生。线粒体自噬主要通过两种机制即: 泛素依赖途径及非泛素化依赖途径。顾名思义泛素化途径即为依靠线粒体表面蛋白的广泛泛素化来促进线粒体自噬, PINK1/Parkin 通路是目前研究最广泛的自噬通路。当炎症发生时, 损伤因素作用于肺部, 肺内细胞发生线粒体损失, 随后线粒体膜电位(MMP)被破坏, PINK1 进入线粒体内膜的路径被阻断积聚在线粒体外膜。Parkin 空间构象发生改变, PINK1 与 Parkin 相互作用, 共同调节线粒体自噬过程, PINK1 也通过泛素磷酸化直接将自噬受体 OPTN 和 NDP52 募集到线粒体, 进而促进自噬的生物发生。这些途径共同维持线粒体质量, 保护细胞。在急性肺损伤(ALI)的研究中, 线粒体自噬调控是一个关键领域。Wu D 等研究人员通过腹腔注射白藜芦醇治疗肺损伤, 通过降低 NLRP3 炎性小体激活、caspase-1 的表达抑制巨噬细胞焦亡, 同时上调了 Pink1、Parkin、Beclin-1、自噬相关 5 (Atg5)和微管相关蛋白 1 A/1B 轻链 3B (LC3B-II), 从而增强线粒体自噬改善小鼠的肺损伤[9]。并发现巨噬细胞线粒体自噬中 Sesn2 介导的 Pink1/Parkin 信号维持线粒体稳态, 最终保护肺免受 LPS 诱导的急性损伤[10]。Mai J 等研究人员研究表明, HYP 通过调节自噬来减轻脓毒症引起的 ALI, 从而增加生存率、减少炎症并恢复血管生成[11]。非泛素依赖自噬途径是在线粒体外膜上有许多含有 LIR 区域的蛋白如: NIX 受体、BNIP3 受体、含 FUN14 结构域 1 (FUNDC1)受体可直接与 LC3 结合, 从而启动自噬[12]。虽然 ARDS 的研究中缺乏非泛素化途径启动线粒体自噬相关方面研究, 但在缺氧条件下发生的帕金森、心脏缺血/再灌注损伤模型等相关研究中均有证明线粒体外膜蛋白 FUNDC1 与 LC3 相互作用启动线粒体自噬。综上所述, 这些研究共同表明, 线粒体自噬在 ALI 的病理过程中扮演了重要角色, 通过调节自噬途径可以显著影响疾病的进展和治疗效果。

2.3. 线粒体生物发生与 ARDS

线粒体生物发生(mitochondrial biogenesis)是指线粒体的生成和增殖过程, 在细胞代谢、能量产生、应对氧化应激和调节细胞存活等方面起着重要作用, 并且受细胞类型、环境条件、激素水平、营养状态以及细胞的生理或病理状态等。PGC-1 α 、PGC-1 β 和相关共激活因子(PRC)都是线粒体生物发生和氧化代谢的强启动子, 其中 PGC-1 α 是调节线粒体生物发生的中心, 在能量代谢和氧化应激反应中起到重要作用[13]。PGC-1 α 可以激活与线粒体生物发生和功能相关的其他转录因子, 如 NRF-1 和 NRF-2, 转录因子负责上调多个与线粒体功能和 ATP 合成相关的基因, 包括呼吸链复合体和线粒体脂肪酸氧化酶的基因[14]。ARDS 常伴随严重的代谢紊乱, 导致肺及其他组织的细胞能量不足。通过增强线粒体生物发生, 可以提高 ATP 的合成, 改善细胞的能量状态, 从而维持细胞功能。Liu L 等人发现线粒体生物发生关键因子 PGC-

1 α 和 NRF1 能直接调控线粒体自噬受体 FUNDC1 的表达该研究发现了线粒体生物发生和线粒体自噬协同调控线粒体稳态的分子机制, 一方面线粒体生物发生过程中伴随着线粒体自噬, 另一方面, 线粒体自噬异常能反馈抑制线粒体生物发生[15]。

3. 线粒体 ROS 在 ARDS 中发挥的作用

活性氧(ROS)是线粒体在进行氧化磷酸化过程中产生的副产物, 正常情况下, 少量的 ROS 在细胞信号转导、免疫应答和细胞功能维持中发挥重要作用[16]。然而, 在 ARDS 的病理环境中, 由于多种因素的影响, 线粒体产生的 ROS 显著增加, 导致氧化应激的加重。ARDS 常见的诱因如感染、创伤和全身性炎症反应, 均会引发大量炎症细胞的浸润, 这些炎症因子(如 IL-1、IL-6、TNF- α 等)刺激白细胞增多, 使得超氧离子、过氧化氢、羟基自由基等 ROS 的生成不断增加。过量的 ROS 会损伤细胞膜、蛋白质和 DNA, 导致细胞功能异常和死亡, 进而加剧肺损伤。在 ARDS 的发展过程中, ROS 能够刺激内皮细胞(EC)通过 NF- κ B 上调粘附分子的表面表达, 例如 ICAM1 (细胞间粘附分子 1)与中性粒的 β^2 整合素结合, 通过 Src 依赖性机制诱导内皮 NOX (NOX1, 2, 4, 5)的激活, 从而激活内皮中氧化还原敏感的 Ca^{2+} 通透性通道 TRPM2, 导致 Ca^{2+} 进入 EC 并促进 PKC α 激活。PKC α 能通过破坏贴壁连接(AJ)及肌动蛋白细胞骨架的整体重组等方式破坏内皮细胞屏障[17], 从而增加炎性细胞的迁移, 促进炎症风暴的发生。同时还能通过激活炎症细胞的信号通路, 促进炎症介质的释放, 加重肺部损伤与炎症状态。Zheng L 发现在 ARDS 疾病中肺泡巨噬细胞内 ROS 水平升高能减少褪黑素对 HIF-1 α /GLUT1 通路的调节作用[18]。mitoQ, 一种线粒体靶向抗氧化剂能改善 LPS 诱导人肺微血管内皮细胞(HPMEC)产生的 ROS、线粒体功能障碍和细胞凋亡[3]。因此, 有效调控 ROS 的生成与清除, 对于改善 ARDS 患者的临床预后显得尤为重要。

4. 线粒体 DNA 在急性肺损伤中的角色

4.1. 线粒体 DNA 加重炎症

mtDNA 是真核细胞中核外 DNA 的唯一形式, mtDNA 中的未甲基化 CpG 和甲酰化肽在离开线粒体后被细胞识别为外源物质。因此, mtDNA 逐渐被认为是一种损伤相关分子模式(DAMP), 线粒体释放 mtDNA 通过上调小鼠 cGAS、激活 STING 和激活 NLRP3, 结合 TLR9 后激活 p38 MAPK, 加重 ALI [19]。Zhan X 等研究人员通过使用小鼠巨噬细胞和敲除小鼠 RAD50 模型, 研究了 RAD50 在 DNA 识别和炎症中的作用, 发现胞质中 LPS 诱导的 dsDNA 几乎来源于线粒体 mtDNA 的合成与释放, 还发现 RAD50 的增加能进一步激活 STING、增加 NF- κ B p65 磷酸化、及 Cxcl1/Cxcl2 表达, 表明 mtDNA 促进了 RAD50 依赖的急性肺损伤[20]。Xiao Z 的研究探讨了环孢素 A(CsA)对 LPS 诱导的急性肺损伤的保护作用, 发现 CsA 通过抑制 mtDNA 释放和 Toll 样受体来减轻 LPS 引起的炎症反应[21]。表明了 mtDNA 的动态变化在 ALI/ARDS 的发生和发展中具有重要意义。

4.2. 氧化线粒体 DNA 加重炎症

线粒体是细胞内氧化磷酸化的中心场所, 在应激时线粒体发生紊乱, 产生大量 ROS, 能将 mtDNA 氧化为 ox-mtDNA, 并通过 mPTP 和 VDAC 依赖性通道离开线粒体, 启动胞质 NLRP3 炎性小体激活[22]。正常情况下, NLRP3 与非氧化 mt-DNA 亲和力更高, 但在 NLRP3 新生儿多系统炎症性疾病(NOMID)中 NLRP3 对 ox-mtDNA 的亲和力更高, 但两者都能激活炎症小体 NLRP3 [23]。其次 ox-mtDNA 片段还激活 cGAS-STING 信号传导并产生促炎细胞外 DNA。各种研究表明氧化线粒体 DNA 通过激活 NLRP3 炎症小体及 cGAS-STING 信号对内皮细胞及免疫细胞产生损伤, 并且在骨髓增生异常综合征(MDS) [24]、干眼症[25]、脓毒症等疾病中得到证实, 但在 ALI 研究中, 缺乏对于 ox-mtDNA 是否能通过 NLRP3 的激活

加重炎症这一机制的验证。

5. 线粒体中钙稳态在急性肺损伤中发挥作用

细胞外钙浓度比细胞内钙浓度高 10,000~20,000 倍, 生理情况下, 为了维持浓度差, 需要细胞膜上质膜钙 ATP 酶(PMCA)的作用来维持, 当细胞发生刺激时, 细胞膜受损, 导致钙内流, 细胞质钙离子增加, 则会激活细胞内级联信号产生, 同时刺激线粒体通过线粒体外膜蛋白 VDAC 摄取钙离子, 到达钙离子缓冲池, 并通过 Ca^{2+} 单向转运蛋白(MCU)和 Ca^{2+} 摄取快速模式(RaM)从膜间隙转运穿过线粒体内膜进入线粒体基质[26]。钙离子在线粒体的浓度, 影响 ATP 的生成速率, 低水平的钙对于维持 ATP 的最佳生成速率至关重要, 钙超载情况下线粒体 ATP 合成速率降低[27]。Islam MN 等人在 LPS 诱导的急性肺损伤模型中观察到肺泡 2 型细胞(AT2)线粒体 MCU 的缺失通过损害了线粒体 Ca^{2+} 缓冲和表面活性剂分泌, 增加了死亡率, 也表明 MCU 是 ALI 的潜在治疗靶点[28]。虽然线粒体钙稳态在其他疾病中发挥着重要的作用, 但在急性肺损伤中的作用还缺乏进一步研究。

6. 靶向干预

靶向线粒体的策略被认为是一种有前景的干预手段, 被广泛应用在基础研究中, 探索改善线粒体功能障碍能否减轻疾病的发生发展。研究者们探索了多种靶向线粒体的策略以减轻 ARDS 的病理状态。能直接有效改善线粒体功能障碍的药物有抗氧化剂线粒体醌(MitoQ) [29]、黄芩素[30]、右美托咪定[31]、Mdivi-1 [32], 首先 MitoQ 是一种线粒体靶向抗氧化剂, 通过直接靶向线粒体并清除 ROS, 减轻线粒体功能障碍, 有效降低肺部炎症和细胞损伤, 提高肺功能。黄芩素通过减弱 Drp1 的表达来减轻线粒体缺陷。右美托咪定可激活 PKC- α /HO-1 通路, 增加 Mfn1、Mfn2 和 OPA1 的表达, 同时降低 Drp1 和 Fis1 的表达, 从而减少内毒素诱导的急性肺损伤。Mdivi-1 是可以穿越细胞膜的喹啉酮类化合物, 能够抑制 Drp1 的线粒体分裂的药物, 能抑制 Drp1 在 Ser616 位点显著磷酸化[33]。在 Ser637 位点去磷酸化以及 Drp1 从细胞质转位到线粒体。此外, 纳米技术近些年发展迅速, 通过纳米治疗 ARDS, 已经取得了阶段性的成功。纳米技术通过增加药物生物相容性以及减少药物毒性, 提高局部药物浓度等方式提高药物利用率。有机纳米颗粒及无机纳米颗粒已展现出治疗 ARDS 的潜力。膜仿生纳米技术是利用机体内的细胞, 如血小板[34]、免疫细胞[35]、红细胞、癌细胞、干细胞等细胞获得细胞膜, 包裹治疗 ARDS 的药物并进行表面修饰靶向目标细胞, 将药物输送至肺部随后到达线粒体。药物递送系统的改进也为靶向线粒体的治疗提供了新的机会。利用纳米技术, 将药物与线粒体靶向的载体结合, 可以提高药物的局部浓度和治疗效果。例如, 研究表明将抗炎药物装载至线粒体靶向载体中, 能够有效降低肺部炎症, 同时减少全身副作用, 展示了新型治疗策略的潜力。尽管靶向线粒体的策略在基础研究中表现出令人鼓舞的结果, 但在临床应用中仍存在诸多挑战。因个体差异导致的治疗反应的不同, 以及长时间靶向药物对正常细胞代谢的潜在影响, 都是未来研究需要解决的问题。还需值得关注的是细胞疗法, 在各种基于细胞的治疗方案中, 来自骨髓、脂肪组织和脐带的间充质干细胞/基质细胞(MSC)受到广泛关注。MSC 通过释放旁分泌因子、微囊泡和线粒体转移发挥其有益作用, 能使受伤的肺内皮和肺泡上皮具有抗炎和促消退作用, 包括通过上调钠依赖性肺泡液清除来增强肺水肿的消退。MSC 还具有通过释放抗菌因子和上调单核细胞/巨噬细胞吞噬作用介导的抗菌作用[36]。此外, 目前围绕靶向线粒体 OTC (若干药物的总循环时间)药物在不同病因导致的 ARDS 中的特异性及有效性方面的系统性临床研究尚显不足。因此, 未来的探索方向包括开发新型线粒体靶向药物与现有治疗方案的联合应用, 评估其在 ARDS 患者中的疗效与安全性。

7. 总结与展望

线粒体在 ARDS 中的作用机制复杂多样, 涉及氧化应激、炎症反应、线粒体自噬与质量控制、钙稳

态等多个方面。随着对线粒体生物学理解的深入,越来越多的证据表明线粒体功能障碍与 ARDS 的发生发展密切相关。线粒体是细胞的能量工厂,也参与细胞内的代谢调节和信号传递。当线粒体功能受到损害时,细胞将面临能量不足和氧化应激的挑战,这不仅会直接导致肺组织的损伤,还可能通过多种信号通路影响全身炎症反应和其他器官功能。因此,深入理解线粒体在 ARDS 中的具体作用机制对于开发新的治疗策略具有重要意义。未来的研究应进一步探索线粒体与其他细胞器之间的相互作用。例如,线粒体与内质网之间的相互作用被认为在细胞的应激反应中发挥关键作用,而这种相互作用的改变可能是 ARDS 发生的一个重要方面。同时,研究线粒体动态变化及其在急性肺损伤中的作用,将为我们提供重要的生物学基础。随着技术的进步,利用先进的基因编辑技术(如 CRISPR/Cas9)和高通量筛选方法,有望揭示更多潜在的治疗靶点和机制。比如,可以通过基因编辑技术构建线粒体功能障碍相关的动物模型,以便于筛选新的药物组合,或者评估某些靶向药物的有效性和机制。此外,纳米平台技术的发展,为靶向改善线粒体功能障碍提供可能性,这些工具和方法的应用,将大大加快我们对线粒体生物学及其在 ARDS 中作用机制的深入研究,也为我们开发新的治疗手段和策略提供了可能的方向。有助于我们更好地理解 and 应对 ARDS 这一严重的临床问题。

参考文献

- [1] Meyer, N.J., Gattinoni, L. and Calfee, C.S. (2021) Acute Respiratory Distress Syndrome. *The Lancet*, **398**, 622-637. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00439-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00439-6)
- [2] Ten, V.S. and Ratner, V. (2020) Mitochondrial Bioenergetics and Pulmonary Dysfunction: Current Progress and Future Directions. *Paediatric Respiratory Reviews*, **34**, 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.prpv.2019.04.001>
- [3] Cen, M., Ouyang, W., Zhang, W., Yang, L., Lin, X., Dai, M., *et al.* (2021) MitoQ Protects against Hyperpermeability of Endothelium Barrier in Acute Lung Injury via a Nrf2-Dependent Mechanism. *Redox Biology*, **41**, Article ID: 101936. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101936>
- [4] Eldeeb, M.A., Thomas, R.A., Ragheb, M.A., Fallahi, A. and Fon, E.A. (2022) Mitochondrial Quality Control in Health and in Parkinson's Disease. *Physiological Reviews*, **102**, 1721-1755. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2021>
- [5] An, H., Zhou, B. and Ji, X. (2021) Mitochondrial Quality Control in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **41**, 3157-3170. <https://doi.org/10.1177/0271678x211046992>
- [6] Chang, X., Li, Y., Cai, C., Wu, F., He, J., Zhang, Y., *et al.* (2022) Mitochondrial Quality Control Mechanisms as Molecular Targets in Diabetic Heart. *Metabolism*, **137**, Article ID: 155313. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155313>
- [7] Li, N., Liu, B., Xiong, R., Li, G., Wang, B. and Geng, Q. (2023) HDAC3 Deficiency Protects against Acute Lung Injury by Maintaining Epithelial Barrier Integrity through Preserving Mitochondrial Quality Control. *Redox Biology*, **63**, Article ID: 102746. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102746>
- [8] Shi, J., Yu, J., Zhang, Y., Wu, L., Dong, S., Wu, L., *et al.* (2019) PI3K/Akt Pathway-Mediated HO-1 Induction Regulates Mitochondrial Quality Control and Attenuates Endotoxin-Induced Acute Lung Injury. *Laboratory Investigation*, **99**, 1795-1809. <https://doi.org/10.1038/s41374-019-0286-x>
- [9] Wu, D., Zhang, H., Li, F., Liu, S., Wang, Y., Zhang, Z., *et al.* (2024) Resveratrol Alleviates Acute Lung Injury in Mice by Promoting Pink1/Parkin-Related Mitophagy and Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects*, **1868**, Article ID: 130612. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2024.130612>
- [10] Wu, D., Zhang, H., Wu, Q., Li, F., Wang, Y., Liu, S., *et al.* (2021) Sestrin 2 Protects against LPS-Induced Acute Lung Injury by Inducing Mitophagy in Alveolar Macrophages. *Life Sciences*, **267**, Article ID: 118941. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118941>
- [11] Mai, J., He, Q., Liu, Y. and Hou, Y. (2023) Hyperoside Attenuates Sepsis-Induced Acute Lung Injury (ALI) through Autophagy Regulation and Inflammation Suppression. *Mediators of Inflammation*, **2023**, Article ID: 1257615. <https://doi.org/10.1155/2023/1257615>
- [12] Lu, Y., Li, Z., Zhang, S., Zhang, T., Liu, Y. and Zhang, L. (2023) Cellular Mitophagy: Mechanism, Roles in Diseases and Small Molecule Pharmacological Regulation. *Theranostics*, **13**, 736-766. <https://doi.org/10.7150/thno.79876>
- [13] Handschin, C. (2009) The Biology of Pgc-1 α and Its Therapeutic Potential. *Trends in Pharmacological Sciences*, **30**, 322-329. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.03.006>
- [14] Scarpulla, R.C. (2008) Transcriptional Paradigms in Mammalian Mitochondrial Biogenesis and Function. *Physiological Reviews*, **88**, 611-638. <https://doi.org/10.1152/physrev.00025.2007>

- [15] Liu, L., Li, Y., Wang, J., Zhang, D., Wu, H., Li, W., *et al.* (2021) Mitophagy Receptor FUNDC1 Is Regulated by PGC-1 α /NRF1 to Fine Tune Mitochondrial Homeostasis. *EMBO Reports*, **22**, e50629. <https://doi.org/10.15252/embr.202050629>
- [16] Dröge, W. (2002) Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews*, **82**, 47-95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
- [17] Di, A., Mehta, D. and Malik, A.B. (2016) Ros-Activated Calcium Signaling Mechanisms Regulating Endothelial Barrier Function. *Cell Calcium*, **60**, 163-171. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.02.002>
- [18] Zheng, L., Zhou, W., Wu, Y., Xu, W., Hu, S., Zhang, Y., *et al.* (2023) Melatonin Alleviates Acute Respiratory Distress Syndrome by Inhibiting Alveolar Macrophage NLRP3 Inflammasomes through the ROS/HIF-1 α /GLUT1 Pathway. *Laboratory Investigation*, **103**, Article ID: 100266. <https://doi.org/10.1016/j.labinv.2023.100266>
- [19] Long, G., Gong, R., Wang, Q., Zhang, D. and Huang, C. (2022) Role of Released Mitochondrial DNA in Acute Lung Injury. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 973089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.973089>
- [20] Zhan, X., Cui, R., Geng, X., Li, J., Zhou, Y., He, L., *et al.* (2021) LPS-Induced Mitochondrial DNA Synthesis and Release Facilitate RAD50-Dependent Acute Lung Injury. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, Article No. 103. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00494-7>
- [21] Xiao, Z., Jia, B., Zhao, X., Bi, S. and Meng, W. (2018) Attenuation of Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury by Cyclosporine-A via Suppression of Mitochondrial DNA. *Medical Science Monitor*, **24**, 7682-7688. <https://doi.org/10.12659/msm.909909>
- [22] Xian, H., Watari, K., Sanchez-Lopez, E., Offenberger, J., Onyuru, J., Sampath, H., *et al.* (2022) Oxidized DNA Fragments Exit Mitochondria via mPTP- and VDAC-Dependent Channels to Activate NLRP3 Inflammasome and Interferon Signaling. *Immunity*, **55**, 1370-1385.e8. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.06.007>
- [23] Cabral, A., Cabral, J.E., Wang, A., Zhang, Y., Liang, H., Nikbakht, D., *et al.* (2023) Differential Binding of NLRP3 to Non-Oxidized and Ox-mtDNA Mediates NLRP3 Inflammasome Activation. *Communications Biology*, **6**, Article No. 578. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-04817-y>
- [24] Ward, G.A., McGraw, K., McLemore, A.F., Lam, N.B., Hou, H., Meyer, B.S., *et al.* (2019) Oxidized Mitochondrial DNA Engages TLR9 to Activate the NLRP3 Inflammasome in Myelodysplastic Syndromes. *Blood*, **134**, 774. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-122358>
- [25] Huang, B., Zhang, N., Qiu, X., Zeng, R., Wang, S., Hua, M., *et al.* (2024) Mitochondria-Targeted SkQ1 Nanoparticles for Dry Eye Disease: Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation by Preventing Mitochondrial DNA Oxidation. *Journal of Controlled Release*, **365**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.11.021>
- [26] Garbincius, J.F. and Elrod, J.W. (2022) Mitochondrial Calcium Exchange in Physiology and Disease. *Physiological Reviews*, **102**, 893-992. <https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2020>
- [27] Walkon, L.L., Strubbe-Rivera, J.O. and Bazil, J.N. (2022) Calcium Overload and Mitochondrial Metabolism. *Biomolecules*, **12**, Article 1891. <https://doi.org/10.3390/biom12121891>
- [28] Islam, M.N., Gusarova, G.A., Das, S.R., Li, L., Monma, E., Anjaneyulu, M., *et al.* (2022) The Mitochondrial Calcium Uniporter of Pulmonary Type 2 Cells Determines Severity of Acute Lung Injury. *Nature Communications*, **13**, Article No. 5837. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33543-y>
- [29] Hou, L., Zhang, J., Liu, Y., Fang, H., Liao, L., Wang, Z., *et al.* (2021) MitoQ Alleviates LPS-Mediated Acute Lung Injury through Regulating Nrf2/Drp1 Pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, **165**, 219-228. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.045>
- [30] Jiang, C., Zhang, J., Xie, H., Guan, H., Li, R., Chen, C., *et al.* (2022) Baicalein Suppresses Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury by Regulating Drp1-Dependent Mitochondrial Fission of Macrophages. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **145**, Article ID: 112408. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112408>
- [31] Song, K., Shi, J., Zhan, L., Gao, Q., Yang, J., Dong, S., *et al.* (2022) Dexmedetomidine Modulates Mitochondrial Dynamics to Protect against Endotoxin-Induced Lung Injury via the Protein Kinase C- α /Haem Oxygenase-1 Signalling Pathway. *Biomarkers*, **27**, 159-168. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2021.2023219>
- [32] Deng, S., Zhang, L., Mo, Y., Huang, Y., Li, W., Peng, Q., *et al.* (2020) Mdivi-1 Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting MAPKs, Oxidative Stress and Apoptosis. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, **62**, Article ID: 101918. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101918>
- [33] Li, L., Mu, Z., Liu, P., Wang, Y., Yang, F. and Han, X. (2021) Mdivi-1 Alleviates Atopic Dermatitis through the Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Experimental Dermatology*, **30**, 1734-1744. <https://doi.org/10.1111/exd.14412>
- [34] Jin, H., Zhao, Y., Yao, Y., Zhao, J., Luo, R., Fan, S., *et al.* (2023) Therapeutic Effects of Tea Polyphenol-Loaded Nanoparticles Coated with Platelet Membranes on LPS-Induced Lung Injury. *Biomaterials Science*, **11**, 6223-6235. <https://doi.org/10.1039/d3bm00802a>

- [35] Li, Y., Guo, C., Chen, Q., Su, Y., Guo, H., Liu, R., *et al.* (2022) Improvement of Pneumonia by Curcumin-Loaded Bionanosystems Based on *Platycodon grandiflorum* Polysaccharides via Calming Cytokine Storm. *International Journal of Biological Macromolecules*, **202**, 691-706. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.01.194>
- [36] Laffey, J.G. and Matthay, M.A. (2017) Fifty Years of Research in ARDS. Cell-Based Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. Biology and Potential Therapeutic Value. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **196**, 266-273. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0107cp>