

线粒体质量控制网络失衡在肺动脉高压中的作用机制及治疗前景

单红光¹, 唐任绮¹, 平松鹤¹, 叶涵², 何梦^{3*}

¹绍兴大学医学院, 浙江 绍兴

²浙江大学医学院, 浙江 杭州

³绍兴市人民医院呼吸与危重症医学科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2026年2月18日; 录用日期: 2026年3月11日; 发布日期: 2026年3月20日

摘要

肺动脉高压(PAH)是以肺血管重构和肺动脉压进行性升高为特征的致命性疾病, 其发病机制尚未完全阐明。线粒体作为能量代谢、氧化还原稳态及程序性死亡调控的核心细胞器, 在PAH的发生发展中发挥关键调控作用。线粒体动力学失衡(分裂增强、融合受损)、代谢重编程(糖酵解优势)及线粒体自噬调控异常并非孤立事件, 而是通过“动力学-代谢-自噬”恶性循环闭环协同重塑肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)和肺动脉内皮细胞(PAECs)的增殖、凋亡与代谢表型, 驱动血管重构。本文从系统生物学视角, 整合线粒体质量控制三大核心机制在PAH中的交互网络, 梳理靶向该网络的潜在干预策略及最新临床转化进展, 以期PAH的机制研究和临床精准治疗提供新思路。

关键词

肺动脉高压, 线粒体动力学, 线粒体代谢重编程, 线粒体自噬, 靶向治疗

Mechanisms and Therapeutic Prospects of Mitochondrial Quality Control Network Imbalance in Pulmonary Arterial Hypertension

Hongguang Shan¹, Renqi Tang¹, Songhe Ping¹, Han Ye², Meng He^{3*}

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou Zhejiang

³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

*通讯作者。

文章引用: 单红光, 唐任绮, 平松鹤, 叶涵, 何梦. 线粒体质量控制网络失衡在肺动脉高压中的作用机制及治疗前景[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3479-3490. DOI: 10.12677/acm.2026.1631154

Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a fatal disease characterized by pulmonary vascular remodeling and a progressive increase in pulmonary arterial pressure, the pathogenesis of which has not yet been fully elucidated. Mitochondria, as core organelles regulating energy metabolism, redox homeostasis, and programmed cell death, play a critical regulatory role in the occurrence and development of PAH. The imbalance in mitochondrial dynamics (enhanced fission, impaired fusion), metabolic reprogramming (glycolytic shift), and dysregulated mitophagy are not isolated events. Instead, they synergistically reshape the proliferation, apoptosis, and metabolic phenotypes of pulmonary artery smooth muscle cells (PASMCs) and pulmonary artery endothelial cells (PAECs) through a closed-loop “dynamics-metabolism-mitophagy” vicious cycle, driving vascular remodeling. From a systems biology perspective, this article integrates the interactive network of the three core mechanisms of mitochondrial quality control in PAH, reviews potential intervention strategies targeting this network, and discusses the latest advances in clinical translation, aiming to provide new insights into the mechanistic study and precision clinical treatment of PAH.

Keywords

Pulmonary Arterial Hypertension, Mitochondrial Dynamics, Mitochondrial Metabolic Reprogramming, Mitophagy, Targeted Therapy

Copyright © 2026 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. 引言

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种由多种因素引起的肺血管结构和功能异常,导致肺血管阻力、肺动脉压力进行性升高、右心衰竭甚至死亡的严重综合征[1],全球约1%的人口受累,且疾病负担在低收入国家尤为突出[2]。尽管近年靶向药物(前列腺素类、内皮素受体拮抗剂等)能够在一定程度上改善患者症状与血流动力学指标,但仍无法逆转肺血管重构或显著降低死亡率,反映出其作用机制存在根本性局限[3]。

近年来,研究逐渐揭示线粒体在PAH发生发展中的核心地位。线粒体作为细胞能量代谢、氧化应激与凋亡调控的枢纽,其功能异常并非孤立事件,而是体现为动力学失衡(分裂/融合异常)、代谢重编程(如Warburg效应)及自噬清除障碍相互交织的整体网络失调。这一失控的线粒体质量控制网络协同驱动肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs)和肺动脉内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAECs)的异常增殖与凋亡抵抗,驱动肺血管重构[4]-[6]。本文系统梳理线粒体质量控制网络在PAH中的作用机制,整合最新研究进展,以期突破现有治疗瓶颈、开发新型多靶点整合策略提供理论依据。

2. 肺动脉高压的病理特征与发病机制

2.1. 疾病定义与分类

根据2022年ESC/ERS指南,PAH定义为海平面静息状态下平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP) > 20 mmHg,并伴有肺血管阻力(pulmonary vascular resistance, PVR) ≥ 2 Wood units,且肺

动脉楔压 15 mmHg [7]。低氧性肺动脉高压(hypoxia pulmonary hypertension, HPH)是慢性缺氧所致肺血管收缩和结构重塑, 导致肺动脉压力异常增高的临床综合征, 缺氧性肺血管重构是其核心病理基础[8]。

2.2. 发病机制

PAH 发病机制复杂[9] [10]: (1) 钙信号异常: PAMSCs 钙内流增加与细胞器钙摄取障碍, 导致细胞收缩、增殖及抗凋亡表型; (2) 代谢重编程: 在 PAH 中, 肺动脉细胞由高效的氧化磷酸化转向低效的有氧糖酵解(Warburg 效应), 与线粒体动力学紊乱、金属离子信号异常紧密偶联; (3) 线粒体动力学紊乱: 线粒体分裂的增加和线粒体融合的减少, 有利于 PAMSCs 的异常增殖; (4) 遗传与表观遗传因素: 骨形成蛋白II型受体(bone morphogenetic protein receptorII, BMPRII)突变占遗传性 PAH 病例的 75%、特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)病例的 15%~25% [11]; DNA 甲基化、非编码 RNA 均参与基因表达异常[12]; (5) 炎症: 重构的肺血管周围存在显著的炎症细胞浸润, 包括巨噬细胞、T/B 淋巴细胞等, 这些炎症细胞释放大量的细胞因子、趋化因子和黏附分子, 导致 PAECs 损伤和 PAMSCs 增殖[13]。

2.3. 现有治疗的局限性

现阶段临床药物主要靶向 NO、前列环素、内皮素三途径, 以改善血管舒缩为主, 对逆转血管重塑作用有限[14]。规范化靶向治疗虽将 3 年生存率提升至 76%, 但 7 年生存率仅 49.0% [15][16]。因此, 深入解析线粒体相关机制, 开发针对质量控制网络的整合性治疗策略, 是突破现有瓶颈的关键方向。

3. 线粒体动力学失衡: 结构网络的崩溃

3.1. 线粒体动力学的基本概念

线粒体通过持续的分裂与融合维持自身动力学稳态, 这一动态过程称为线粒体动力学。线粒体分裂由胞浆动力相关蛋白 DRP1 (dynamin-related protein 1, Drp1)介导, 其在 Ser616 位点磷酸化后被激活, 转移至线粒体外膜(mitochondrial outer membrane, OMM), 与 OMM 上的线粒体分裂蛋白 1 (fission 1, FIS1)、线粒体分裂因子(mitochondrial fission factor, MFF)、线粒体动力蛋白 49/51 (mitochondrial dynamics protein of 49 kDa, MID49/51)结合, 促进线粒体缢裂[4]。分裂可增加线粒体数量, 也可隔离受损线粒体以启动自噬清除[17]。线粒体融合则依赖于 OMM 的线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin 1/2, MFN1/2)以及线粒体内膜(mitochondrial inner membrane, IMM)的视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1)。MFN1/2 通过 GTP 酶活性介导外膜融合, OPA1 则调控内膜融合, 两者协同维持线粒体网络的连续性, 促进线粒体间物质交换与功能互补[17] [18]。分裂与融合的动态平衡对维持线粒体 DNA 完整性、能量代谢稳态及细胞命运决定至关重要[19]。

3.2. PAH 中的线粒体动力学失衡表现

3.2.1. PAMSCs 的分裂亢进与“凋亡抵抗”表型

PAMSCs 中 Drp1 表达及 Ser616 磷酸化水平显著升高, 而融合蛋白 MFN2 和 OPA1 表达下调, 导致线粒体网络碎片化[20]-[22]。这种过度分裂表型通过多重机制促进细胞增殖与凋亡抵抗: ① HIF-1 α /Notch 信号激活——缺氧条件下, Drp1 介导的线粒体分裂通过稳定 HIF-1 α , 激活 Notch 通路, 上调 CyclinD1 等增殖相关基因表达[4]。② ROS/Drp1 正反馈环路——缺氧诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)促进 Drp1 线粒体转位, 而分裂又进一步增加 ROS 生成, 形成恶性循环[5] [23]。③ 凋亡信号抑制——线粒体碎片化减少细胞色素 c 释放, 抑制 caspase-3 激活[24], 同时 Mfn2 下调激活 PI3K/AKT 通路, 共同导致

凋亡抵抗[25]。

3.2.2. PAECs 的融合缺陷与内皮功能障碍

与 PSMCs 不同, PAECs 主要表现为 MFN2 下调导致的融合不足。线粒体网络断裂影响钙信号传导和内皮型一氧化氮合酶活性降低, NO 生成减少, 血管舒张能力减弱[24]。此外, 分裂异常激活 NF- κ B 通路, 促进炎症因子表达, 加剧内皮损伤和血栓形成[26]。

3.3. 分子调控网络

翻译后修饰: 在 PAH 中, 缺氧通过 HIF-1 α /CDK1 轴促进 Drp1 Ser616 磷酸化驱动分裂亢进, PI3K/AKT 通路介导 Ser637 磷酸化抑制分裂[4]。

受体蛋白协同: PAH 中 MiD49/51 表达显著升高, 与 Drp1 形成环形裂变装置, 放大线粒体分裂信号, 下调 MiD49/51 可恢复线粒体融合, 逆转 PSMCs 的“假肿瘤”表型[27]。

氧化应激与表观遗传: ROS 通过氧化 Drp1 半胱氨酸残基增强其活性[5], MiD49/51 启动子低甲基化可上调分裂相关基因表达[28], 共同维持动力学失衡。

线粒体动力学失衡是 PAH 血管重构的早期事件, 通过影响能量代谢、氧化应激和细胞命运决定, 驱动疾病进展。靶向 Drp1 磷酸化、MiD49/51 或 MFN2 等关键节点, 可能成为逆转线粒体网络稳态的新策略。

4. 线粒体代谢重编程: 能量、底物与离子稳态的全面失衡

4.1. 能量代谢途径重塑: Warburg 效应

4.1.1. TCA 循环抑制与 PDK/PDH 轴调控

线粒体动力学失衡导致的网络碎片化引发能量代谢的深刻改变——即从高效的氧化磷酸化转向低效但有氧糖酵解(Warburg 效应)。PAH 患者及动物模型中, PSMCs 和 PAECs 的三羧酸(tricarboxylic acid cycle, TCA)循环通量显著降低, 表现丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)表达上调, 磷酸化抑制丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH), 阻断丙酮酸向乙酰辅酶 A 的转化, 致使 TCA 循环底物耗竭[29] [30]。临床研究显示, PDK 抑制剂二氯乙酸酯(dichloroacetate, DCA)可恢复 PDH 活性, 降低 PAH 患者平均肺动脉压并改善运动功能, 证实 TCA 循环异常在 PAH 中的致病作用[31]。

4.1.2. 电子传递链功能障碍与 ROS 爆发

ETC 复合物 I、II、III 活性降低, ATP 生成减少[32]; 复合物 III 的醌氧化位点(Qo)异常激活, 促使电子泄漏并与氧结合生成过量线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) [33] [34]。研究证实, 线粒体 Rieske 铁硫蛋白(RISP)在缺氧条件下特异性募集至复合物 III, 是缺氧性 ROS 爆发的关键来源, 驱动肺血管收缩[35]。过量 mtROS 通过氧化损伤线粒体 DNA、激活 HIF-1 α /NF- κ B、氧化失活 K⁺通道致 Ca²⁺ 超载等多途径推动 PAH 进展[35] [36]。临床研究发现, PAH 患者血清中超氧化物歧化酶(SOD)及过氧化氢酶(CAT)活性降低, 抗氧化能力显著减弱, 进一步加剧氧化还原失衡[37]。

4.2. 代谢底物利用转换: 支持生物合成的替代途径

4.2.1. 谷氨酰胺代谢的代偿性增强

PAH 小鼠 PAECs 中谷氨酰胺酶表达上调, 驱动谷氨酰胺分解为 α -酮戊二酸进入 TCA 循环, 同时为核酸、脂质等生物大分子合成提供碳骨架[38] [39]。抑制谷氨酰胺酶可显著减弱 PAECs 增殖及血管重塑, 提示谷氨酰胺代谢可能成为纠正 TCA 循环异常的治疗靶点[39]。

4.2.2. 脂代谢与核苷酸代谢的联动改变

PAH 中的脂代谢呈现从分解向合成的系统性转变。代谢组学分析显示, PAH 患者血浆磷脂酰胆碱、鞘磷脂下调, 肺组织鞘脂代谢物上调[40] [41]。鞘氨醇激酶 1 (SphK1)及其产物 S1P 的表达上调, 通过激活 ERK 等通路直接驱动肺动脉平滑肌细胞增殖[42]; 脂肪酸合酶(FAS)的活化促进脂肪酸从头合成[43]; β -氧化受损致长链酰基肉碱累积, 提示线粒体脂质利用障碍[44] [45]。在核苷酸代谢方面, 代谢组学研究揭示血浆 tRNA 特异性修饰核苷(N1-甲基肌苷、N2,N2-二甲基鸟苷)升高[40], 腺苷一磷酸(AMP)水平降低[46], 削弱 AMPK 抑增殖作用及 NO 生成[47]。磷酸戊糖途径(PPP)作为代谢枢纽, 提供核糖-5-磷酸及 NADPH, 同时满足核苷酸与脂肪酸合成的巨量需求[48] [49]。转录层面, HIF-1 α 、癌基因 MYC 及固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)协同上调糖酵解、PPP 及脂质/核苷酸合成酶系, 实现合成代谢程序化调控[50]-[52]。

4.3. 线粒体离子稳态失衡: 代谢反应的调控枢纽紊乱

钙信号异常: 缺氧诱导内质网应激, 破坏“内质网-线粒体单元”钙转运通道, 线粒体钙摄取减少, 胞质钙浓度升高[36] [53]。胞质钙超载激活钙调磷酸酶-NFAT 通路, 促进增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)表达, 驱动 PSMCs 增殖; 线粒体钙缺乏抑制丙酮酸脱氢酶、异柠檬酸脱氢酶活性, 进一步抑制 TCA [36]。线粒体钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)与钠钙交换(mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchanger, NCX)功能失衡: PAH 中 MCU 介导钙摄取增加可致线粒体钙超载、膜电位下降及通透性转换孔(mPTP)开放; NCX 功能异常阻碍钙排出, 形成“钙超载-膜电位崩溃”闭环[54]。

铁离子稳态与铁死亡: 铁是线粒体合成血红素和组装铁硫簇(如 ETC 复合物I、II、III中的铁硫中心)的必需元素。缺氧下复合物III RISP 异常募集是 mtROS 重要来源[35]。线粒体内游离 Fe²⁺扩大, 可通过芬顿反应催化脂质过氧化物生成高活性的脂质自由基, 引发致命的膜脂损伤——即铁死亡[55]。当粒体主要的抗氧化防御酶——谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)失活时触发铁死亡, 直接损伤内皮细胞并释放 DAMPs 加剧炎症, 参与血管重构[56] [57]。

镁离子稳态: 镁离子是天然钙拮抗剂和 ATP 酶的必需辅因子。PSMCs 中镁外流增加或通过 TRPM7、MagT1 通道摄取受阻[58], 细胞内游离镁浓度的降低产生多重影响: 胞内低镁削弱对电压门控钙通道(VGCC)的抑制, 间接加剧钙超载[59]; ATP 的合成与利用均依赖于 Mg²⁺, 低镁状态可能迫使细胞更加依赖糖酵解, 从而巩固 Warburg 样代谢重编程[60]; 低镁降低超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化酶的活性, 削弱细胞的整体抗氧化防御能力, 使得线粒体更易遭受 ROS 的持续性攻击[61]。

锌离子稳态: 锌作为多种金属酶和锌指结构蛋白的必需辅因子, 其胞内浓度精密调控。HIF-1 α 上调锌转运蛋白 ZIP12 (SLC39A12)表达, 致 PSMCs 锌异常累积[62]。过量锌置换铁硫簇中心铁原子, 抑制复合物I/III活性, 诱导线粒体 ROS 爆发[63]; 同时作为第二信使激活 PI3K/AKT 及 ERK 通路, 直接驱动 ASMCs 的增殖与迁移表型[64]。

5. 线粒体自噬调控障碍——质量控制的失效

5.1. 线粒体自噬的核心机制与生理功能

线粒体自噬是细胞选择性清除受损线粒体的关键过程, 主要通过以下两大通路实现精准调控: (1) PINK1/Parkin 依赖通路: 当线粒体膜电位降低时, 丝氨酸/苏氨酸激酶 PINK1 稳定于 OMM 并磷酸化激活 E3 泛素连接酶 Parkin, 介导线粒体膜蛋白泛素化, 进而招募自噬受体(如 p62)与 LC3 结合, 促使受损线粒体被自噬体包裹降解[65]。(2) 受体介导的非经典通路: 缺氧应激下, BNIP3、FUNDC1 等受体蛋白通

过 LIR (LC3-interacting region, LIR)结构域直接与 LC3 结合, 无需 Parkin 参与即可介导线粒体自噬。该通路在缺氧诱导的 PAH 中尤为关键, 其过度激活或抑制均可能打破线粒体稳态[66]。

5.2. PAH 中线粒体自噬的双重失调

5.2.1. 肺动脉平滑肌细胞的自噬不足与损伤积累

PAH 患者及动物模型中, PSMCs 呈现 PINK1/Parkin 通路活性抑制、自噬标志物(如 Beclin-1)表达下调, 导致受损线粒体持续堆积[67]。堆积的线粒体释放 ROS 激活 NF- κ B, 促进 PSMCs 异常增殖并抑制凋亡[68]; 氧化应激通过 mTOR 通路进一步抑制自噬, 形成“损伤 - 自噬抑制”正反馈[69]; 自噬不足迫使细胞转向糖酵解供能, 乳酸堆积促进血管平滑肌细胞表型转化[70]。雷帕霉素(mTOR 抑制剂)干预可激活自噬, 减少 PSMCs 线粒体碎片化, 缓解 PAH 进展[71]。

5.2.2. 肺动脉内皮细胞的自噬过度与功能耗竭

PAH 中 PAECs 常表现为 BNIP3/FUNDC1 介导的自噬过度激活, 线粒体过度清除致细胞能量耗竭, 紧密连接蛋白 ZO-1 表达降低, 血管通透性增加[72] [73]; 同时血管内皮生长因子(VEGF)信号受损, 导致 PAH 特征性的“血管丛”样病变[74]。敲除 BNIP3 或使用小分子抑制剂(如 FUNDC1-siRNA)可减少线粒体过度降解, 改善内皮依赖性舒张功能, 提示精准抑制过度自噬具有治疗潜力[75]。

5.3. 恶性循环的交汇点: 动力学、代谢与自噬的交互作用

线粒体自噬与动力学(融合/分裂)的协同失衡是 PAH 线粒体质量控制失效的核心机制, 也是 PAH 病理进展的核心环节, 其交互作用表现为:

1) 动力学异常驱动自噬功能紊乱: RhoA/ROCK 通路促进 Drp1 磷酸化募集, 过度分裂超出细胞自噬清除能力, 致损伤线粒体堆积; 同时, BMPR2 突变可抑制 Mfn2 表达, 线粒体融合不足使受损线粒体无法通过融合修复, 进一步加重自噬负担[76] [77]。线粒体碎片化还直接导致 ETC 复合物组装异常, 增强 ROS 生成, 而 Drp1 抑制剂 Mdivi-1 可通过减轻线粒体分裂, 改善 PAH 模型中的肺血管收缩[78]。

2) 自噬缺陷反馈加剧动力学失衡: PSMCs 中自噬相关基因(ATG5, Beclin-1)表达虽上调, 但 PINK1/Parkin 募集异常, 受损线粒体无法有效识别清除[67]。堆积的线粒体释放 ROS, 通过磷酸化修饰激活 Drp1 并抑制 Mfn2, 形成“分裂 - 损伤 - 分裂”的自我增强闭环[79]。研究显示, 抑制过度自噬(如使用自噬抑制剂 3-MA)有时可恢复部分代谢功能[80], 提示自噬通量调节的复杂性。

3) AMPK/mTOR 通路的交叉调控: 该通路同时调控自噬激活与线粒体动力学蛋白表达, PAH 中 mTORC1 过度激活可协同抑制自噬、促进线粒体过度分裂, 全面瓦解质量控制网络[81] [82]。

动物实验显示, 联合应用 Drp1 抑制剂(Mdivi-1)与 PINK1/Parkin 通路激活剂可更有效恢复线粒体形态与自噬功能, 协同减轻肺血管重构, 疗效优于单一药物[83], 这从治疗角度印证了同时纠正动力学失衡与自噬障碍的重要性。

6. 靶向线粒体的治疗策略探索

6.1. 动力学调节剂: 纠正分裂与融合的失衡

Drp1 抑制剂: 其抑制剂 Mdivi-1 阻断 Drp1 寡聚化及 GTP 酶活性, 减少线粒体分裂, 在缺氧 PAH 模型中减轻 PSMCs 增殖和右心肥厚[84], 但该分子存在明显的脱靶效应, 可非特异性抑制线粒体复合物 I、干扰细胞整体 GTP 酶活性, 且对 Drp1 的抑制缺乏亚型选择性, 易引发心肌、骨骼肌等正常组织的线粒体功能紊乱[85]。为克服上述缺陷, 更具选择性的干预方向已成为研究重点: 一是通过遗传学验证, 利用 CRISPR/Cas9 技术特异性敲除 PSMCs 中的 Drp1 或其受体蛋白(如 MiD49/51), 明确靶点病理特异性,

排除非特异性抑制的干扰[27]；二是开发线粒体靶向递送系统，鉴于 Drp1 在全身广泛表达，利用纳米载体(如脂质体、多聚物纳米粒)或细胞特异性适配体，将抑制剂靶向递送至肺血管 PSMCs，实现精准干预、减少系统性副作用；三是探索新一代高选择性抑制剂，通过精准结合 Drp1 不同功能域(如 GTP 酶结构域)，大幅减少对其他蛋白的非特异性作用[85]。

Mfn2 激动剂：Mfn2 的表达下调不仅是导致线粒体网络断裂的原因，更能直接驱动细胞代谢向糖酵解转换[86]。因此，恢复 Mfn2 功能或表达，能够同时改善线粒体形态和代谢功能，实现“一石二鸟”的治疗效果，这体现了靶向单一节点却能调控多通路的新思路。

6.2. 自噬调控药物：实施细胞特异性的精准干预

自噬激活剂：线粒体自噬在 PAH 中存在细胞类型特异性失调，要求干预策略具备精准性。在自噬不足的 PSMCs 中，旨在增强清除能力的药物是研究重点。雷帕霉素及新型线粒体靶向雷帕霉素衍生物(Mito-Rapa)增强 PINK1/Parkin 通路，清除受损线粒体，降低 PAH 动物模型的肺动脉压[87]。

自噬抑制剂：相反，在自噬可能过度的 PAECs 中，则需要防止线粒体的过度降解。研究表明，使用自噬抑制剂如羟氯喹可抑制自噬过度，保护 PAECs 免受缺氧诱导的线粒体过度清除，改善内皮功能[88]。

6.3. 线粒体代谢调节剂：逆转能量与合成代谢的异常

PDK 抑制剂：DCA 通过激活 PDH，促进葡萄糖氧化，逆转糖酵解优势，早期临床研究中显示出改善 PAH 患者血流动力学和运动能力的潜力[31]。

剂线粒体靶向抗氧化剂：MitoQ 能清除 mtROS，减轻氧化应激，在临床前大动物模型中逆转机械缺氧所致内皮功能障碍[89]。

代谢调节剂：曲美他嗪抑制线粒体脂肪酸氧化，促进葡萄糖氧化，改善能量代谢失衡，临床研究显示辅助治疗价值[37]。

6.4. 联合治疗策略

多靶点药物联用：Mdivi-1 与雷帕霉素联用，在缓解肺血管重构和右心肥厚方面具有协同效应，其效果优于单一用药[20]。这种“动力学调节 + 质量控制增强”的组合策略，旨在系统性地恢复线粒体稳态。

新型多靶点功能分子的开发：研究人员正致力于设计能同时作用于多个环节的单一化合物。例如，2025 年报道的一种新型化合物 SUL-150，在 PAH 动物模型中不仅能限制肺血管重塑，还能直接改善右心室功能，表现出对心肺的双重保护作用[90]。

靶向细胞器交互界面：线粒体 - 内质网的接触位点(MAMs)是钙交换、脂质代谢和动力学调控的关键枢纽。稳定 MAMs 结构或调节相关蛋白有望从上游系统性修复多种线粒体功能障碍，代表了整合治疗的前沿方向[91]。

临床转化中的挑战与启示：尽管临床前研究充满希望，但转化之路并非坦途。例如，钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂恩格列净在临床前研究中显示出通过改善线粒体生物合成减轻肺血管重构的潜力，但 2025 年的一项初步临床研究却未能在 PAH 患者中观察到一致获益[92]。这凸显了疾病复杂性、患者异质性以及从动物模型到人体疗效之间的差距，为未来整合策略的个性化设计提供了重要警示。

6.5. 线粒体质量控制网络枢纽节点的筛选

上述治疗策略的探索表明，线粒体质量控制网络的复杂性决定了单一靶点干预的局限性。如何从众多异常分子中筛选出最核心的“枢纽节点”，即能同时调控线粒体动力学、代谢重编程、自噬三大模块，且具备高证据等级、高可药性的核心靶点，是优化现有策略、设计新一代联合治疗方案的关键前提。其

筛选依据为四级排序标准：① 证据等级：优先选择有人群/组织水平验证(PAH 患者样本中靶点表达/活性异常)、动物模型重复验证、细胞水平机制明确的靶点；② 重复验证次数：筛选被≥3 个独立研究团队在不同 PAH 模型(低氧、野百合碱、BMP2 突变)中验证过的靶点；③ 干预可药性：优先选择具备小分子调节剂、基因编辑工具、靶向递送系统等多种干预手段的靶点；④ 多模块调控能力：筛选能同时影响“动力学 - 代谢 - 自噬”中≥2 个模块的靶点。

7. 挑战与展望

7.1. 基础研究的瓶颈

线粒体动力学与自噬在不同细胞类型(如平滑肌 vs 内皮细胞)中的差异调控机制尚不完全明确。遗传背景(如 BMP2 突变)如何影响线粒体功能的分子机制需深入研究。

7.2. 临床转化的挑战

现有小分子工具药(如 Mdivi-1)存在脱靶效应，亟需开发高亚型选择性、器官靶向性调节剂；如何通过循环标志物或分子影像无创评估患者线粒体功能状态、实现个体化治疗仍是未解难题。

7.3. 未来研究方向

整合单细胞测序与空间转录组学，解析 PAH 肺血管中不同细胞亚群的线粒体异质性及细胞间通讯；探索线粒体 DNA 甲基化、RNA 修饰等表观遗传层面对动力学与自噬的调控；开展基于网络药理学及功能性标志物的多靶点联合治疗临床试验，系统评估长期疗效与安全性。

8. 结论

线粒体动力学失衡、代谢重编程及自噬调控异常并非独立事件，而是通过紧密交互、互为因果的恶性循环闭环，构成 PAH 线粒体质量控制的三大核心缺陷。该网络通过协同重塑 PASMCs 与 PAECs 的增殖、凋亡及代谢表型，最终驱动不可逆的肺血管重构。靶向线粒体网络的多节点联合干预策略在临床前研究中展现出显著优势，但向临床转化仍面临靶点特异性、患者分层及疗效预测等诸多挑战。未来应融合系统生物学、化学生物学与精准医学理念，推动从机制解析到临床治疗的全链条创新，为 PAH 患者带来突破性的治疗希望。

参考文献

- [1] Knoepp, F., Abid, S., Houssaini, A., Lipskaia, L., Gökyildirim, M.Y., Born, E., *et al.* (2025) Piezo1 in PASMCs: Critical for Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension Development. *Circulation Research*, **136**, 1031-1048. <https://doi.org/10.1161/circresaha.124.325475>
- [2] Mocumbi, A., Humbert, M., Saxena, A., Jing, Z., Sliwa, K., Thienemann, F., *et al.* (2024) Pulmonary Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*, **10**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00486-7>
- [3] Anand, V., Roy, S.S., Archer, S.L., Weir, E.K., Garg, S.K., Duval, S., *et al.* (2016) Trends and Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension-Related Hospitalizations in the United States: Analysis of the Nationwide Inpatient Sample Database from 2001 through 2012. *JAMA Cardiology*, **1**, 1021-1029. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3591>
- [4] Marsboom, G., Toth, P.T., Ryan, J.J., Hong, Z., Wu, X., Fang, Y., *et al.* (2012) Dynamin-Related Protein 1-Mediated Mitochondrial Mitotic Fission Permits Hyperproliferation of Vascular Smooth Muscle Cells and Offers a Novel Therapeutic Target in Pulmonary Hypertension. *Circulation Research*, **110**, 1484-1497. <https://doi.org/10.1161/circresaha.111.263848>
- [5] Zhang, L., Ma, C., Zhang, C., Ma, M., Zhang, F., Zhang, L., *et al.* (2016) Reactive Oxygen Species Effect Pasmcs Apoptosis via Regulation of Dynamin-Related Protein 1 in Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Histochemistry and Cell Biology*, **146**, 71-84. <https://doi.org/10.1007/s00418-016-1424-9>
- [6] Parra, V., Bravo-Sagua, R., Norambuena-Soto, I., Hernández-Fuentes, C.P., Gómez-Contreras, A.G., Verdejo, H.E., *et*

- al. (2017) Inhibition of Mitochondrial Fission Prevents Hypoxia-Induced Metabolic Shift and Cellular Proliferation of Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1863**, 2891-2903. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.018>
- [7] Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M.M., et al. (2023) 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*, **43**, 3618-3731.
- [8] Young, J.M., Williams, D.R. and Thompson, A.A.R. (2019) Thin Air, Thick Vessels: Historical and Current Perspectives on Hypoxic Pulmonary Hypertension. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **6**, Article No. 93. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00093>
- [9] Thenappan, T., Ormiston, M.L., Ryan, J.J. and Archer, S.L. (2018) Pulmonary Arterial Hypertension: Pathogenesis and Clinical Management. *BMJ*, **360**, j5492. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5492>
- [10] 李涵飞, 祝田田, 赵繁荣, 等. 肺动脉高压发病机制及治疗研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2025, 42(5): 426-431.
- [11] Cuthbertson, I., Morrell, N.W. and Caruso, P. (2023) *bmpr2* Mutation and Metabolic Reprogramming in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation Research*, **132**, 109-126. <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.321554>
- [12] Mitra, A., Yi, D., Dai, Z. and de Jesus Perez, V. (2024) Unraveling the Role of HIF and Epigenetic Regulation in Pulmonary Arterial Hypertension: Implications for Clinical Research and Its Therapeutic Approach. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article ID: 1460376. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1460376>
- [13] Hu, Y., Chi, L., Kuebler, W.M. and Goldenberg, N.M. (2020) Perivascular Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Cells*, **9**, Article No. 2338. <https://doi.org/10.3390/cells9112338>
- [14] Vazquez, Z.G.S. and Klinger, J.R. (2020) Guidelines for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Lung*, **198**, 581-596. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00375-w>
- [15] Spiekerkoetter, E., Kawut, S.M. and de Jesus Perez, V.A. (2019) New and Emerging Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension. *Annual Review of Medicine*, **70**, 45-59. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041717-085955>
- [16] Santos-Gallego, C.G. and Badimón, J.J. (2015) Catheter-Based Renal Denervation as a Treatment for Pulmonary Hypertension: Hope or Hype? *Revista Española de Cardiología*, **68**, 551-553. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2015.03.011>
- [17] Meyer, J.N., Leuthner, T.C. and Luz, A.L. (2017) Mitochondrial Fusion, Fission, and Mitochondrial Toxicity. *Toxicology*, **391**, 42-53. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.07.019>
- [18] Hall, A.R., Burke, N., Dongworth, R.K. and Hausenloy, D.J. (2014) Mitochondrial Fusion and Fission Proteins: Novel Therapeutic Targets for Combating Cardiovascular Disease. *British Journal of Pharmacology*, **171**, 1890-1906. <https://doi.org/10.1111/bph.12516>
- [19] Chan, D.C. (2020) Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **15**, 235-259. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711>
- [20] Feng, W., Wang, J., Yan, X., Zhang, Q., Chai, L., Wang, Q., et al. (2021) ERK/Drp1-Dependent Mitochondrial Fission Contributes to HMGB1-Induced Autophagy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Cell Proliferation*, **54**, e13048. <https://doi.org/10.1111/cpr.13048>
- [21] Wang, F., Zhen, Y., Si, C., Wang, C., Pan, L., Chen, Y., et al. (2021) WNT5B Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Dedifferentiation via Mitochondrial Dynamics Regulation in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Journal of Cellular Physiology*, **237**, 789-803. <https://doi.org/10.1002/jcp.30543>
- [22] Xu, W. and Erzurum, S.C. (2011) Endothelial Cell Energy Metabolism, Proliferation, and Apoptosis in Pulmonary Hypertension. *Comprehensive Physiology*, **1**, 357-372. <https://doi.org/10.1002/j.2040-4603.2011.tb00309.x>
- [23] Suresh, K., Servinsky, L., Jiang, H., Bigham, Z., Zaldumbide, J., Huetsch, J.C., et al. (2019) Regulation of Mitochondrial Fragmentation in Microvascular Endothelial Cells Isolated from the Su5416/Hypoxia Model of Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **317**, L639-L652. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00396.2018>
- [24] Liang, S., Yegambaram, M., Wang, T., Wang, J., Black, S.M. and Tang, H. (2022) Mitochondrial Metabolism, Redox, and Calcium Homeostasis in Pulmonary Arterial Hypertension. *Biomedicines*, **10**, Article No. 341. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020341>
- [25] Fang, X., Chen, X., Zhong, G., Chen, Q. and Hu, C. (2016) Mitofusin 2 Downregulation Triggers Pulmonary Artery Smooth Muscle Cell Proliferation and Apoptosis Imbalance in Rats with Hypoxic Pulmonary Hypertension via the PI3K/Akt and Mitochondrial Apoptosis Pathways. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **67**, 164-174. <https://doi.org/10.1097/fjc.0000000000000333>
- [26] 温敬利, 李甜甜, 石莉程, 等. 线粒体动力学在肺动脉高压发病机制中的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(8): 1233-1237.
- [27] Chen, K., Dasgupta, A., Lin, J., Potus, F., Bonnet, S., Iremonger, J., et al. (2018) Epigenetic Dysregulation of the Dynamin-Related Protein 1 Binding Partners MiD49 and MiD51 Increases Mitotic Mitochondrial Fission and Promotes Pulmonary

- Arterial Hypertension. *Circulation*, **138**, 287-304. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.031258>
- [28] Wang, J., Chen, X., Zhang, H., *et al.* (2024) DNA Hypomethylation of MiD49/51 Promoters Drives Sustained Mitochondrial Fission in Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinical Epigenetics*, **16**, Article No. 45.
- [29] Li, B., Zhu, Y., Sun, Q., Yu, C., Chen, L., Tian, Y., *et al.* (2018) Reversal of the Warburg Effect with DCA in PDGF-Treated Human PASMC Is Potentiated by Pyruvate Dehydrogenase Kinase-1 Inhibition Mediated through Blocking Akt/GSK-3 β Signalling. *International Journal of Molecular Medicine*, **42**, 1391-1400. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3745>
- [30] Rafikov, R., Sun, X., Rafikova, O., Louise Meadows, M., Desai, A.A., Khalpey, Z., *et al.* (2015) Complex I Dysfunction Underlies the Glycolytic Switch in Pulmonary Hypertensive Smooth Muscle Cells. *Redox Biology*, **6**, 278-286. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.07.016>
- [31] Michelakis, E.D., Gurtu, V., Webster, L., Barnes, G., Watson, G., Howard, L., *et al.* (2017) Inhibition of Pyruvate Dehydrogenase Kinase Improves Pulmonary Arterial Hypertension in Genetically Susceptible Patients. *Science Translational Medicine*, **9**, eaao4583. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao4583>
- [32] Korde, A.S., Yadav, V.R., Zheng, Y. and Wang, Y. (2011) Primary Role of Mitochondrial Rieske Iron-Sulfur Protein in Hypoxic ROS Production in Pulmonary Artery Myocytes. *Free Radical Biology and Medicine*, **50**, 945-952. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.010>
- [33] Rafikova, O., Srivastava, A., Desai, A.A., Rafikov, R. and Tofovic, S.P. (2018) Recurrent Inhibition of Mitochondrial Complex III Induces Chronic Pulmonary Vasoconstriction and Glycolytic Switch in the Rat Lung. *Respiratory Research*, **19**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0776-1>
- [34] Baertling, F., Al-Murshedi, F., Sánchez-Caballero, L., Al-Senaidi, K., Joshi, N.P., Venselaar, H., *et al.* (2017) Mutation in Mitochondrial Complex IV Subunit COX5A Causes Pulmonary Arterial Hypertension, Lactic Acidemia, and Failure to Thrive. *Human Mutation*, **38**, 692-703. <https://doi.org/10.1002/humu.23210>
- [35] 徐燕, 杨朝, 嵩冰. 细胞程序性死亡在肺动脉高压中的研究进展: 自噬、焦亡、铁死亡[J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(8): 1247-1250.
- [36] Dromparis, P., Paulin, R., Stenson, T.H., Haromy, A., Sutendra, G. and Michelakis, E.D. (2013) Attenuating Endoplasmic Reticulum Stress as a Novel Therapeutic Strategy in Pulmonary Hypertension. *Circulation*, **127**, 115-125. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.133413>
- [37] 崔志峰, 孙佳伟, 刘美洋, 等. 线粒体功能障碍在肺动脉高压形成中的作用机制[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(7): 24-28.
- [38] Egnatchik, R.A., Brittain, E.L., Shah, A.T., Fares, W.H., Ford, H.J., Monahan, K., *et al.* (2017) Dysfunctional BMPR2 Signaling Drives an Abnormal Endothelial Requirement for Glutamine in Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*, **7**, 186-199. <https://doi.org/10.1086/690236>
- [39] Kim, B., Li, J., Jang, C. and Arany, Z. (2017) Glutamine Fuels Proliferation but Not Migration of Endothelial Cells. *The EMBO Journal*, **36**, 2321-2333. <https://doi.org/10.15252/emboj.201796436>
- [40] Rhodes, C.J., Ghataorhe, P., Wharton, J., Rue-Albrecht, K.C., Hadinnapola, C., Watson, G., *et al.* (2017) Plasma Metabolomics Implicates Modified Transfer RNAs and Altered Bioenergetics in the Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, **135**, 460-475. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024602>
- [41] Zhao, Y.D., Chu, L., Lin, K., Granton, E., Yin, L., Peng, J., *et al.* (2015) A Biochemical Approach to Understand the Pathogenesis of Advanced Pulmonary Arterial Hypertension: Metabolomic Profiles of Arginine, Sphingosine-1-Phosphate, and Heme of Human Lung. *PLOS ONE*, **10**, e0134958. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134958>
- [42] Chen, J., Tang, H., Sysol, J.R., Moreno-Vinasco, L., Shioura, K.M., Chen, T., *et al.* (2014) The Sphingosine Kinase 1/Sphingosine-1-Phosphate Pathway in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **190**, 1032-1043. <https://doi.org/10.1164/rccm.201401-0121oc>
- [43] Singh, N., Manhas, A., Kaur, G., Jagavelu, K. and Hanif, K. (2016) Inhibition of Fatty Acid Synthase Is Protective in Pulmonary Hypertension. *British Journal of Pharmacology*, **173**, 2030-2045. <https://doi.org/10.1111/bph.13495>
- [44] Brittain, E.L., Talati, M., Fessel, J.P., Zhu, H., Penner, N., Calcutt, M.W., *et al.* (2016) Fatty Acid Metabolic Defects and Right Ventricular Lipotoxicity in Human Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*, **133**, 1936-1944. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.115.019351>
- [45] Chen, C., Luo, F., Wu, P., Huang, Y., Das, A., Chen, S., *et al.* (2020) Metabolomics Reveals Metabolite Changes of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension in China. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 2484-2496. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14937>
- [46] Zheng, H., Zhao, J., Yan, Y., Lian, T., Ye, J., Wang, X., *et al.* (2018) Metabolic Reprogramming of the Urea Cycle Pathway in Experimental Pulmonary Arterial Hypertension Rats Induced by Monocrotaline. *Respiratory Research*, **19**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0800-5>
- [47] Ba, H., Guo, Y., Jiang, Y., Li, Y., Dai, X., Liu, Y., *et al.* (2024) Unveiling the Metabolic Landscape of Pulmonary

- Hypertension: Insights from Metabolomics. *Respiratory Research*, **25**, Article No. 221. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02775-5>
- [48] Vander Heiden, M.G. and DeBerardinis, R.J. (2017) Understanding the Intersections between Metabolism and Cancer Biology. *Cell*, **168**, 657-669. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.039>
- [49] Patra, K.C. and Hay, N. (2014) The Pentose Phosphate Pathway and Cancer. *Trends in Biochemical Sciences*, **39**, 347-354. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.06.005>
- [50] Kassa, B., Kumar, R., Mickael, C., Sanders, L., Vohwinkel, C., Lee, M.H., *et al.* (2021) Endothelial Cell PHD2-HIF1 α -PFKFB3 Contributes to Right Ventricle Vascular Adaptation in Pulmonary Hypertension. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **321**, L675-L685. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00351.2020>
- [51] Stine, Z.E., Schug, Z.T., Salvino, J.M. and Dang, C.V. (2021) Targeting Cancer Metabolism in the Era of Precision Oncology. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 141-162. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00339-6>
- [52] Huang, W., Zheng, R., Gong, L., Zhang, Y., Tan, J., Cao, X., *et al.* (2025) Roles of Lipid Metabolism in Pulmonary Hypertension: Friend or Foe? *Biomolecules*, **15**, Article No. 1679. <https://doi.org/10.3390/biom15121679>
- [53] Drozdov, I. and Molkenin, J.D. (2020) Mitochondrial Calcium in Health and Disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **21**, 22-40.
- [54] 张晓静, 李晓燕, 成其发, 等. 线粒体钠钙交换蛋白在心血管疾病发生发展中的作用研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(23): 104-107.
- [55] Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., *et al.* (2012) Ferroptosis: An Iron-Dependent Form of Nonapoptotic Cell Death. *Cell*, **149**, 1060-1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- [56] Yang, W.S., SriRamaratnam, R., Welsch, M.E., Shimada, K., Skouta, R., Viswanathan, V.S., *et al.* (2014) Regulation of Ferroptotic Cancer Cell Death by GPX4. *Cell*, **156**, 317-331. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.010>
- [57] Nie, X., *et al.* (2022) Ferroptosis: A New Regulatory Mechanism in Cardiovascular Disease. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **26**, 1353-1362.
- [58] Wang, D., Zhu, Z., Lin, D., Zheng, S., Chuang, K., Gui, L., *et al.* (2021) Magnesium Supplementation Attenuates Pulmonary Hypertension via Regulation of Magnesium Transporters. *Hypertension*, **77**, 617-631. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.14909>
- [59] Wolf, F.I. and Trapani, V. (2007) Cell (Patho)physiology of Magnesium. *Clinical Science*, **114**, 27-35. <https://doi.org/10.1042/cs20070129>
- [60] Tangvoraphonkchai, K. and Davenport, A. (2018) Magnesium and Cardiovascular Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **25**, 251-260. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.02.010>
- [61] Pelczyńska, M., Moszak, M. and Bogdański, P. (2022) The Role of Magnesium in the Pathogenesis of Metabolic Disorders. *Nutrients*, **14**, Article No. 1714. <https://doi.org/10.3390/nu14091714>
- [62] Zhao, L., Oliver, E., Maratou, K., Atanur, S.S., Dubois, O.D., Cotroneo, E., *et al.* (2015) The Zinc Transporter ZIP12 Regulates the Pulmonary Vascular Response to Chronic Hypoxia. *Nature*, **524**, 356-360. <https://doi.org/10.1038/nature14620>
- [63] Kambe, T., Tsuji, T., Hashimoto, A. and Itsumura, N. (2015) The Physiological, Biochemical, and Molecular Roles of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis and Metabolism. *Physiological Reviews*, **95**, 749-784. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2014>
- [64] Ye, C., Lian, G., Wang, T., Chen, A., Chen, W., Gong, J., *et al.* (2022) The Zinc Transporter ZIP12 Regulates Monocrotaline-Induced Proliferation and Migration of Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells via the AKT/ERK Signaling Pathways. *BMC Pulmonary Medicine*, **22**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-01905-3>
- [65] Durcan, T.M. and Fon, E.A. (2015) The Three P's of Mitophagy: PARKIN, PINK1, and Post-Translational Modifications. *Genes & Development*, **29**, 989-999. <https://doi.org/10.1101/gad.262758.115>
- [66] 陈辛玲, 王生兰. 细胞自噬过程、通路、调控及其与肺动脉高压的多重相关性[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(21): 3414-3420.
- [67] 曹琼雯, 赵明旺, 王凤儒. 基于 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬探讨中西医防治 MIRI 的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025: 1-16.
- [68] 杨姿. 靶向自噬途径对肺动脉高压的治疗作用与机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2023.
- [69] Liu, X., *et al.* (2020) Mitochondrial Dynamics in Pulmonary Arterial Hypertension: Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Pharmacology & Therapeutics*, **213**, Article ID: 107576.
- [70] Li, C., *et al.* (2022) BNIP3-Mediated Mitophagy Protects against Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation via Maintaining Mitochondrial Homeostasis. *Cell Death Discovery*, **8**, 462.
- [71] 朱宇帆, 白茜文, 易舒婷, 等. 巨噬细胞在肺动脉高压发病中的机制及研究进展[J]. 广州医科大学学报, 2021,

- 49(4): 101-105.
- [72] Sun, Y., *et al.* (2022) BNIP3-Mediated Mitophagy Exacerbates Endothelial Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension via Excessive Mitochondrial Clearance. *Cell Death & Disease*, **13**, 78.
- [73] Wang, X., *et al.* (2023) FUNDC1 Silencing Protects against Endothelial Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension by Balancing Mitophagy. *Free Radical Biology and Medicine*, **195**, Article ID: 113248.
- [74] Chen, S., *et al.* (2023) Ginsenoside Rg3 Ameliorates Hypoxic Pulmonary Arterial Hypertension by Promoting FUNDC1-Mediated Mitophagy. *Phytomedicine*, **114**, Article ID: 155388.
- [75] Li, X., *et al.* (2021) Drp1 Inhibition Restores Mitophagy and Attenuates Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. *Antioxidants & Redox Signaling*, **35**, 1133-1149.
- [76] Wang, Y., *et al.* (2018) Mfn2 Regulates Mitophagy through Interacting with Parkin in Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cells. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, **315**, L1120-L1132.
- [77] 刘思宇, 王岚, 李为民. BMPR2 基因突变与线粒体功能异常在肺动脉高压中的交互作用[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2023, 22(2): 155-160.
- [78] 钟睿, 赵丹麦, 王晓天, 等. 中医药调控线粒体动力学治疗糖尿病肾病[J/OL]. 中医学报, 2025: 1-12. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20250225.1900.058>, 2025-02-26.
- [79] Zhou, X., *et al.* (2024) The Double-Edged Sword of Mitophagy in Cardiovascular Diseases: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **190**, Article ID: 105272.
- [80] 黄国阳, 徐晨宇, 刘璋璐, 等. 线粒体自噬在低氧性肺动脉高压中的作用及研究进展[J]. 心脏杂志, 2025, 37(2): 198-203.
- [81] Zhang, H., *et al.* (2024) Mito-Rapa: A Mitochondria-Targeted Rapamycin Derivative for Selective Activation of Mitophagy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **14**, 1623-1636.
- [82] 张超, 易健, 丁蓉珍, 等. 肺心汤通过调控 AMPK/mTOR 信号通路抑制自噬对低氧性肺动脉高压大鼠的保护作用[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(5): 744-753.
- [83] Wang, J., *et al.* (2023) Combination Therapy of Mdivi-1 and PINK1 Activator Improves Mitophagy Efficiency in Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **82**, 241-252.
- [84] Zhang, L.M., Ji, L., Tang, X.H., *et al.* (2015) Inhibition to DRP1 Translocation Can Mitigate p38 MAPK-Signaling Pathway Activation in GMC Induced by Hyperglycemia. *Renal Failure*, **37**, 743-750.
- [85] Smith, A.M. and Murphy, M.P. (2020) Mitochondrial Targeting of Small Molecules for Reducing Off-Target Effects in Metabolic Disease. *Antioxidants & Redox Signaling*, **32**, 1089-1102.
- [86] Yan, L., Luo, X., Hang, C., Wang, Y., Zhang, Z., Xu, S., *et al.* (2024) Unraveling the Mfn2-Warburg Effect Nexus: A Therapeutic Strategy to Combat Pulmonary Arterial Hypertension Arising from Catch-Up Growth after IUGR. *Respiratory Research*, **25**, Article No. 328. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02957-1>
- [87] Li, L., Wang, X., Wang, L., Qu, L., Zhu, X., Li, M., *et al.* (2015) Mammalian Target of Rapamycin Overexpression Antagonizes Chronic Hypoxia-Triggered Pulmonary Arterial Hypertension via the Autophagic Pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, **36**, 316-322. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2224>
- [88] Zhu, Y., Bai, X., Yi, S., *et al.* (2021) Mechanisms and Research Progress of Macrophages in the Pathogenesis of Pulmonary Hypertension. *Journal of Guangzhou Medical University*, **49**, 120-126.
- [89] Sharma, S., Aldhahri, A., Ratajczak, P., *et al.* (2021) Mitochondrial-Targeted Antioxidant MitoQ Reverses Mechano-Hypoxia Induced Endothelial Dysfunction in a Large Animal Model of Increased Pulmonary Blood Flow. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **321**, L176-L186.
- [90] Jorna, L.M., Nakládal, D., van Heuveln, J.N., van der Feen, D.E., Hagdorn, Q.A.J., Bossers, G.P.L., *et al.* (2025) SUL-150 Limits Vascular Remodeling and Ventricular Failure in Pulmonary Arterial Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, 7181. <https://doi.org/10.3390/ijms26157181>
- [91] Liao, Z. and He, Y. (2025) Exploring the Interplay between Mitochondria and Endoplasmic Reticulum in Pulmonary Arterial Hypertension. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **12**, Article ID: 1623775. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1623775>
- [92] Xia, N., Li, Y., Zhang, L., *et al.* (2025) Empagliflozin Improves Mitochondrial Biogenesis and Ameliorates Experimental Pulmonary Vascular Remodeling, but May Not Benefit Patients with Pulmonary Arterial Hypertension.