

纳米材料诱导线粒体自噬研究进展

齐艺, 李艳博, 郭彩霞

首都医科大学公共卫生学院, 环境毒理学北京市重点实验室, 北京 100069

摘要:

随着纳米技术的发展, 纳米材料在生物医药、材料化工等领域的应用日益广泛, 为生物成像、纳米药物、疾病治疗等临床医学应用提供了更加有效的手段。但是, 纳米产业存在的潜在职业接触风险与健康危害问题对职业卫生工作提出了新挑战。近年来, 纳米材料与细胞自噬的关系逐渐被揭示。线粒体自噬作为一种选择性自噬, 是细胞选择性清除多余或受损线粒体的一种途径, 在调节细胞内线粒体数量、维持线粒体功能和细胞稳态等方面发挥重要作用, 决定着细胞结局。线粒体自噬的异常激活与多种疾病密切相关。本文总结了国内外有关线粒体自噬的分子调控机制, 并归纳了纳米材料生物效应中线粒体自噬的作用及其可能的机制。目前研究发现线粒体自噬的通路主要有3条, 纳米材料诱导的线粒体自噬主要涉及PINK1/Parkin通路。PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬可能是参与纳米材料诱导细胞应激调控的一种主要机制, 是细胞抵御纳米材料损伤的重要保护性机制之一。

关键词: 纳米材料; 线粒体自噬; 细胞自噬; 毒性; 机制

Research progress on mitophagy induced by nanomaterials Qi Yi, Li Yan-bo, GUO Cai-xia (School of Public Health, Beijing Key Laboratory of Environmental Toxicology, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract:

With the development of nanotechnology, nanomaterials are increasingly used in biomedicine, material, chemical, and other fields, providing more effective means for clinical medical applications such as bioimaging, nanodrug, and disease treatment. However, the potential occupational exposure risks and health hazards in the nano-industry pose new challenges to occupational health. In recent years, the association between nanomaterial and autophagy has gradually been revealed. Mitophagy, as a selective autophagy, is a way for cells to selectively remove redundant or damaged mitochondria. It plays an important role in regulating mitochondrial number and maintaining mitochondrial functions and cell homeostasis, and determines cell survival or death. Abnormal activation of mitophagy is closely related to various diseases. This review summarized the molecular regulation mechanisms of mitophagy, and illustrated the roles of mitophagy in the biological effects of nanomaterials and its possible mechanisms. Current studies have found three main pathways for mitophagy, and the mitophagy induced by nanomaterials is mainly mediated by PINK1/Parkin signaling pathway. PINK1/Parkin signaling pathway mediated mitophagy might be one of the major mechanisms involved in the regulation of cellular stress induced by nanomaterials, and is also one of the important protective mechanisms for cells to resist nanomaterials-induced damage.

Keywords: nanomaterial; mitophagy; autophagy; toxicity; mechanism

纳米材料 (nanomaterial) 是一种由纳米颗粒组成的粉状或团块状天然或人工材料, 其中纳米颗粒的三维尺寸 (至少一个维度) 在1~100nm之间, 且数量占整个材料颗粒总数的50%以上。在制造、使用、废弃等过程中, 纳米材料可直接或间接进入生态环境, 进而对人类健康产生潜在危害。纳米材料的收集、分选、称重、混合、研磨以及其合成装置的清洁、维护等岗位作业人员均存在纳米材料职业暴露风险。随着纳米材料在生物医药领域应用的不断深入, 纳米材料医源性暴露引发的生物安全问题也不容忽视。因此, 阐明纳米材料的有害生物效应及其作用机制, 对于促进和保障纳米科技健康和可持续发展具有重要意义。

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19027

基金项目

国家自然科学基金项目 (81872648, 81573176); 北京市教育委员会科技计划一般项目 (KM201810025007)

作者简介

齐艺 (1995—), 女, 硕士生;
E-mail: 13717976340@163.com

通信作者

郭彩霞, E-mail: guocx@cmmu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-01-16

录用日期 2019-04-23

文章编号 2095-9982(2019)08-0791-06

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

齐艺, 李艳博, 郭彩霞. 纳米材料诱导线粒体自噬研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (8): 791-796.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19027

Funding

This study was funded.

Correspondence to

GUO Cai-xia, E-mail: guocx@cmmu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2019-01-16

Accepted 2019-04-23

To cite

Qi Yi, Li Yan-bo, GUO Cai-xia. Research progress on mitophagy induced by nanomaterials [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(8): 791-796.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19027

近年来纳米材料引发的细胞自噬效应被广泛关注。细胞自噬对于降解细胞器和蛋白,维持细胞稳态具有重要生物学意义,分为非选择性自噬和选择性自噬。线粒体自噬(mitophagy)属于后者,是细胞通过自噬的机制选择性清除病变或损伤线粒体的过程^[1]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)、营养不足、细胞衰老、应激等因素可使线粒体发生去极化损伤,诱导一系列线粒体自噬相关蛋白活化,使损伤的线粒体被特异性包裹进自噬体中形成线粒体自噬体,并与溶酶体融合形成成熟的线粒体自噬溶酶体,最终被溶酶体降解。线粒体自噬异常与神经退行性疾病、糖尿病和癌症等多种疾病的发生发展密切相关^[2-4]。本文在回顾哺乳动物细胞线粒体自噬主要调控机制的基础上,结合国内外关于纳米材料与线粒体自噬的研究现状,阐明线粒体自噬在纳米材料细胞毒性中的作用及其可能机制,为纳米材料生物效应和安全性评价研究提供参考。

1 线粒体自噬主要调控机制

1.1 PINK1/Parkin 途径

同源型磷酸酶张力蛋白诱导的假定激酶1 [phosphatase and tensin homologue (PTEN)-induced putative kinase 1, PINK1] 是由 *PINK1* 基因编码的线粒体丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是线粒体损伤的主要探测器,也是线粒体自噬发生的主要因子。线粒体正常时,全长型 PINK1 通过线粒体外膜易位酶(translocase of the outer membrane, TOM)复合体和内膜易位酶23进入线粒体。线粒体加工肽酶(mitochondrial processing peptidase, MPP)可去除 PINK1 的线粒体定位序列,线粒体内膜蛋白剪切酶(presenilins-associated rhomboid-like protein, PARL)可切除其跨膜序列,使 PINK1 成熟并进入线粒体基质被水解^[5]。线粒体受损后,线粒体去极化,膜电位下降甚至消失。由于线粒体膜电位缺乏, PINK1 不能通过线粒体内膜,无法被 MPP 和 PARL 加工,而是与 TOM 稳定结合^[6],在受损线粒体外膜上累积。研究表明,膜电位降低后形成的 PINK1 复合物由两个 PINK1 分子组成并与其分子间磷酸化相关,是招募 Parkin 到受损线粒体上的重要步骤^[7]。Parkin 是由 *PARK2* 基因编码的 E3 泛素连接酶,它与 PINK1 协同参与启动线粒体自噬。Parkin 被募集到线粒体后发生磷酸化,使线粒体上的靶蛋白泛素化并与泛素结合蛋白 p62/死骨片1(sequestosome 1, SQSTM1)识别,

再通过与自噬微管相关蛋白轻链3(light chain 3, LC3)结合,把线粒体输送到自噬泡,促进线粒体降解。新近研究还证实 PINK1 介导的 Parkin 非依赖性线粒体自噬的存在^[8],但 Parkin 的存在会放大 PINK1 信号通路,增强线粒体自噬过程^[9]。

1.2 Nix/BNIP3 途径

Nix 是 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(B cell lymphoma-2, Bcl-2)家族中唯一有 BCL2-同源型3结构域(Bcl-2 homology domain 3, BH3)的成员,定位于线粒体外膜,主要调控红细胞发育过程中的线粒体自噬。敲除 *Nix* 基因可导致红细胞线粒体清除出现障碍^[10]。Nix 可能是线粒体自噬的直接受体,通过与两个 LC3 相互作用区域(LC3-interaction region, LIR)结合,募集 LC3 至线粒体使其与自噬体结合,从而调控线粒体损伤后和红细胞分化过程中的线粒体清除^[11]。在哺乳动物细胞内, Nix 蛋白存在同源蛋白——Bcl-2/BNIP3,二者都通过其跨膜结构域同源二聚化并定位于线粒体,在结构和功能上极为相似^[12],但在线粒体自噬方面, Nix 主要调节生理条件下线粒体自噬的基础水平,而 BNIP3 专门激活过量的线粒体自噬导致细胞死亡^[13]。

1.3 FUNDC1 介导的线粒体自噬

FUNDC1 (FUN14 domain containing 1) 是由 *FUNDC1* 基因编码的线粒体外膜蛋白,主要参与缺氧介导的线粒体自噬^[14]。在低氧刺激下, FUNDC1 去磷酸化导致其与 LC3-II 之间的共定位和相互作用增加,促进线粒体自噬的发生。有研究发现, Bcl-2 样蛋白1 (Bcl-2 like protein 1, BCL2L1)-磷酸甘油酸变位酶5 (phosphoglycerate mutase 5, PGAM5)-FUNDC1 轴对于缺氧诱导的线粒体自噬有重要意义^[15]。BCL2L1 可抑制损伤线粒体与 LC3 共定位。低氧条件下, BCL2L1 的降解导致 PGAM5 活化,催化 FUNDC1 在 Ser13 去磷酸化,使其与 LC3 相互作用以激活线粒体自噬。

2 纳米材料与线粒体自噬

2.1 纳米材料诱导的线粒体损伤作用

ROS 生成和氧化应激是纳米材料发挥生物毒性效应的重要机制之一。线粒体既是细胞生成 ROS 的主要场所,也是 ROS 攻击的首要靶标。线粒体是纳米材料发挥细胞毒性的重要靶细胞器之一^[16-17]。目前有关纳米材料靶向选择线粒体并导致线粒体损伤的研究报道较多,包括线粒体数量改变、结构损伤、能量代谢降低、生物合成障碍、线粒体动力学异常等。线粒体

的形态损伤和功能障碍是许多纳米材料的毒性机理之一,最终导致线粒体途径介导的细胞凋亡等不良细胞结局的发生。例如:研究发现纳米二氧化硅(SiO_2)可导致心肌细胞线粒体结构损伤,表现为线粒体肿胀、嵴排列紊乱甚至消失以及线粒体融合^[18]。这一线粒体形态改变同样发生在纳米氧化铝(Al_2O_3)^[19]、氧化铁^[20]等作用的细胞中。还有研究发现,纳米 SiO_2 可通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α /核呼吸因子/线粒体转录因子A信号通路抑制血管内皮细胞的线粒体合成,降低线粒体基因组拷贝数,并促进线粒体ROS生成,诱导线粒体分裂,破坏线粒体呼吸链,抑制三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成、细胞呼吸以及ATP酶活性,导致线粒体结构和功能障碍^[17];并诱导线粒体去极化、细胞色素C释放,最终通过Bcl-2介导的内质网-线粒体途径引发细胞凋亡^[21]。类似的研究还发现,纳米银可导致线粒体功能障碍、内质网应激,并增加内质网-线粒体接触长度诱导细胞内钙稳态失衡,促进 Ca^{2+} 从内质网转移至线粒体,从而使线粒体钙超载触发其介导的细胞凋亡途径^[22]。此外,靶向选择线粒体并诱导线粒体损伤策略在疾病治疗方面有着广阔的应用前景。比如:线粒体靶向的聚多巴胺包被的无机纳米颗粒可增强乳头状甲状腺癌的治疗效果,其作用主要表现在诱导癌细胞线粒体功能失衡,抑制嘧啶生物合成限速酶二氢乳清酸脱氢酶的表达,导致抑癌基因p53表达上调、细胞周期S期阻滞和细胞增殖抑制^[23]。

2.2 纳米材料诱导线粒体自噬

纳米材料暴露引发的线粒体损伤,为细胞发生线粒体自噬奠定了基础。线粒体自噬是线粒体质量与数量调控的关键环节之一。损伤的线粒体通过自噬自我清除,维持细胞的存活。纳米材料诱导细胞自噬的研究非常广泛,非金属纳米材料包括碳60富勒烯及其衍生物、石墨烯等,金属纳米材料如纳米金、纳米银,纳米氧化物如氧化锌(ZnO)、氧化铜(CuO)、二氧化钛(TiO_2)等多种纳米材料均可诱导细胞自噬的发生^[24]。但目前线粒体自噬的研究主要集中在少数纳米材料上,包括纳米 SiO_2 、碲化镉量子点(CdTe quantum dots, CdTe QDs)等。表面修饰线粒体靶向信号肽的聚丙烯酸包裹钨钼杂多酸盐纳米颗粒可定位到线粒体。随着这种纳米颗粒在线粒体的积累,线粒体出现一定程度的损伤,激活Parkin通路,启动线粒体自噬过程^[25]。作为细胞对受损细胞器的再循环反应,

介孔纳米 SiO_2 通过调控与线粒体酶活性变化相关的分子介导线粒体自噬的发生^[26]。透射电镜观察到无定型纳米 SiO_2 诱导人血管内皮细胞线粒体自噬发生^[27],同样CdTe QDs也造成血管内皮细胞线粒体损伤、激活线粒体自噬^[28]。

PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬可能是纳米材料诱导细胞应激调控的一种主要机制,是抵御纳米材料毒作用的重要防护机制之一^[29-31]。例如,纳米ZnO可诱导小鼠小胶质瘤细胞BV-2线粒体出现肿胀,发生自噬,诱导Parkin从细胞质向线粒体转运^[29]。更重要的是,PINK1基因沉默可加重其诱导的细胞毒性作用。PINK1基因沉默型的线粒体Parkin表达量明显低于野生型,且其caspase-9的表达量明显升高。同样,纳米ZnO诱导的线粒体自噬也发生在人舌鳞状细胞癌CAL27细胞中^[30]。与对照组相比,染毒组自噬相关蛋白LC3-II、PINK1表达增加,p62表达下调;Parkin在胞浆表达下降,在线粒体表达上调;存在较多的PINK1与LC3共定位,说明纳米ZnO通过损伤细胞将PINK1锚定在线粒体外膜上,招募Parkin使其激活并转移至线粒体,使线粒体上的靶蛋白泛素化进而通过p62与LC3结合,将受损线粒体运送至溶酶体进行降解。除此之外,PINK1/Parkin通路在调节超顺磁性氧化铁纳米颗粒引起的线粒体自噬过程中也起到关键作用^[31],使用Parkin siRNA阻断线粒体自噬后,该纳米颗粒的细胞毒性明显加剧。不过,其他线粒体自噬通路是否也参与细胞对纳米材料毒性作用的应激调控或抵御需待进一步研究。

线粒体是一种高度动态的细胞器,通过不断分裂融合保持稳态。线粒体发生自噬前会通过一系列质量控制来维持自身的生存,往往会出现线粒体分裂/融合紊乱。Natarajan等^[32]的研究显示,纳米 TiO_2 作用于原代肝细胞,导致细胞发生氧化应激,线粒体膜电位降低,线粒体动力学失衡(融合减少、分裂增多)。纳米 SiO_2 处理的人血管内皮细胞也存在线粒体动力学紊乱,与线粒体分裂关键分子——动力蛋白相关蛋白1(dynamins-related protein1, Drp1)和分裂蛋白1(fission 1, Fis1)的表达升高有关^[17]。线粒体分裂,是线粒体自噬的一种分选机制,当分裂的线粒体膜电位缺失后便会发生线粒体自噬。例如:纳米金通过诱导Drp1介导的线粒体动力学失衡、功能障碍和线粒体自噬的发生,增强肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体对非小细胞肺癌细胞的促凋亡作用^[33]。此外,Parkin将线粒体融

合蛋白 (mitofusin) 1/2 泛素化降解, 导致线粒体分裂以及后续的线粒体自噬。

线粒体自噬是一把“双刃剑”, 适度自噬对维持细胞正常功能具有保护作用, 但当线粒体损伤程度超过一定阈值, 线粒体功能障碍会导致自噬功能受损。研究发现, 纳米 Al_2O_3 能引起神经元线粒体膜电位降低, 导致线粒体自噬发生^[34]。随着染毒时间的延长, 线粒体受损加重, 线粒体自噬体增多, 线粒体和溶酶体融合增强。抑制线粒体自噬可加重 CuO 纳米颗粒对血管内皮细胞的毒作用, 但纳米 CuO 激活的线粒体自噬不足以完全清除受损线粒体, 导致细胞内损伤线粒体积累以及大量的超氧阴离子产生, 引发细胞死亡^[35]。而且, 过度的线粒体自噬可加速浦肯野细胞死亡^[36]。因此, 清除不足或过度激活线粒体自噬均可导致或加重细胞损伤。线粒体自噬已被证实在许多疾病起着关键性作用。帕金森病可能是由于 PINK1/Parkin 通路蛋白发生突变, 无法介导线粒体自噬的发生而导致受损线粒体过度积累而引发的^[37]。其他疾病如心功能障碍^[38]、肝脏疾病^[39] 等也被证实与线粒体自噬异常相关。此外, 无论是正常细胞, 还是肿瘤细胞, 纳米材料细胞效应中均可见线粒体自噬的参与。如: 纳米 TiO_2 诱导人滋养层细胞发生内质网应激, 激活细胞自噬 (包括线粒体自噬), 影响胎盘功能^[40]; 纳米 ZnO 通过激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬对肿瘤细胞产生杀伤作用^[41]。由此可见, 纳米材料的应用可能会对细胞产生毒性损害, 引发对人体的生物安全问题, 但对纳米材料的负面生物效应的反向应用研究, 如进行纳米医学治疗促进靶细胞 (如癌细胞) 死亡, 可为疾病治疗提供新方向。

3 展望

随着纳米技术的发展和纳米毒理学研究的不断进步, 越来越多的研究关注于纳米材料和细胞自噬等相关问题上。相比自噬, 目前对纳米材料导致线粒体自噬的研究相对较少, 其相关机制研究主要集中在 PINK1/Parkin 介导的通路, 但仍不够充分, 具体的分子调控机制尚未完全阐明, 且其余的通路尚未见报道。因此, 纳米材料导致线粒体损伤、线粒体自噬的研究以及具体的机制仍需要更多的实验加以支持。虽然线粒体自噬可能是能引发线粒体毒性的纳米材料的普遍现象, 但并不是所有的线粒体损伤均会诱导线粒体自噬的发生。比如: 高分子树枝状聚合物聚乙二醇就

被证实能够损伤线粒体, 但不导致其自噬的发生^[42]。线粒体自噬对细胞起到保护作用还是损伤作用尚需区别对待。不同的纳米材料在不同的处理方式下可能对细胞产生不同的影响, 可能有益, 也可能有害。这些问题的存在可能与纳米材料类型、理化性质、细胞类型、作用方式、实验模式等有关, 仍需进一步研究。只有充分地了解相关机制, 才能够应用纳米材料诱导线粒体自噬的积极作用去解决问题, 使相关研究成果成功转化到医学实践中, 给疾病治疗提供更多选择和更有效的方案。已有研究发现, Parkin 的拮抗剂——去泛素化酶 USP30 能够移除泛素化线粒体外膜蛋白, 以此来抑制线粒体自噬的发生^[43]。抑制 USP30 则可促进线粒体自噬, 增强对线粒体的质量调控, 并用于相关疾病的治疗 (如帕金森病)。此外, 掌握纳米材料对线粒体自噬的诱导和调控, 可以为纳米材料接触限值的制定提供参考, 同时有利于指导合成无毒或低毒的纳米粒子, 这将为纳米材料提供更为广阔的应用前景。

参考文献

- [1] LEMASTERS JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging [J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8 (1): 3-5.
- [2] DIKIC I, JOHANSEN T, KIRKIN V. Selective autophagy in cancer development and therapy [J]. *Cancer Res*, 2010, 70 (9): 3431-3434.
- [3] MEIJER AJ, CODOGNO P. Autophagy: a sweet process in diabetes [J]. *Cell Metab*, 2008, 8 (4): 275-276.
- [4] TATSUTA T, LANGER T. Quality control of mitochondria: protection against neurodegeneration and ageing [J]. *EMBO J*, 2008, 27 (2): 306-314.
- [5] MEISSNER C, LORENZ H, WEIHOFEN A, et al. The mitochondrial intramembrane protease PARL cleaves human Pink1 to regulate Pink1 trafficking [J]. *J Neurochem*, 2011, 117 (5): 856-867.
- [6] SCHULZ C, SCHENDZIELORZ A, REHLING P. Unlocking the presequence import pathway [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25 (5): 265-275.
- [7] OKATSU K, UNO M, KOYANO F, et al. A dimeric PINK1-containing complex on depolarized mitochondria stimulates Parkin recruitment [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288 (51):

- 36372-36384.
- [8] VILLA E, PROICS E, RUBIO-PATINO C, et al. Parkin-independent mitophagy controls chemotherapeutic response in cancer cells [J]. *Cell Rep*, 2017, 20 (12) : 2846-2859.
- [9] LAZAROU M, SLITER DA, KANE LA, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy [J]. *Nature*, 2015, 524 (7565) : 309-314.
- [10] SANDOVAL H, THIAGARAJAN P, DASGUPTA S K, et al. Essential role for Nix in autophagic maturation of erythroid cells [J]. *Nature*, 2008, 454 (7201) : 232-235.
- [11] NOVAK I, KIRKIN V, MCEWAN DG, et al. Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance [J]. *EMBO Rep*, 2010, 11 (1) : 45-51.
- [12] BELLOT G, GARCIA-MEDINA R, GOUNON P, et al. Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29 (10) : 2570-2581.
- [13] SHI RY, ZHU SH, LI V, et al. BNIP3 interacting with LC3 triggers excessive mitophagy in delayed neuronal death in stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20 (12) : 1045-1055.
- [14] LIU L, FENG D, CHEN G, et al. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14 (2) : 177-185.
- [15] WU H, XUE D, CHEN G, et al. The BCL2L1 and PGAM5 axis defines hypoxia-induced receptor-mediated mitophagy [J]. *Autophagy*, 2014, 10 (10) : 1712-1725.
- [16] SUN L, LI Y, LIU X, et al. Cytotoxicity and mitochondrial damage caused by silica nanoparticles [J]. *Toxicol in Vitro*, 2011, 25 (8) : 1619-1629.
- [17] GUO C, WANG J, JING L, et al. Mitochondrial dysfunction, perturbations of mitochondrial dynamics and biogenesis involved in endothelial injury induced by silica nanoparticles [J]. *Environ Pollut*, 2018, 236 : 926-936.
- [18] 梁宝璐, 杨曼, 吴鹏, 等. 纳米二氧化硅致心肌线粒体损伤作用的研究 [J]. *天津医药*, 2016, 44 (11) : 1338-1342.
- [19] 郭卫伟, 常丽俊, 丁勇, 等. 纳米氧化铝亚慢性染毒致小鼠神经细胞线粒体损伤机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28 (2) : 194-198.
- [20] LAFFON B, FERNÁNDEZ-BERTÓLEZ N, COSTA C, et al. Cellular and molecular toxicity of iron oxide nanoparticles [M] //SAQUIB Q, FAISAL M, AL-KHEDHAIRY A A, et al. *Cellular and Molecular Toxicology of Nanoparticles*. Cham : Springer, 2018 : 199-213.
- [21] GUO C, MA R, LIU X, et al. Silica nanoparticles induced endothelial apoptosis via endoplasmic reticulum stress-mitochondrial apoptotic signaling pathway [J]. *Chemosphere*, 2018, 210 : 183-192.
- [22] LI L, CUI J, LIU Z, et al. Silver nanoparticles induce SH-SY5Y cell apoptosis via endoplasmic reticulum- and mitochondrial pathways that lengthen endoplasmic reticulum-mitochondria contact sites and alter inositol-3-phosphate receptor function [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 285 : 156-167.
- [23] WANG W, LIU J, FENG W, et al. Targeting mitochondria with Au-Ag@Polydopamine nanoparticles for papillary thyroid cancer therapy [J]. *Biomater Sci*, 2019, 7 (3) : 1052-1063.
- [24] STERN ST, ADISESHAIAH P P, CRIST R M. Autophagy and lysosomal dysfunction as emerging mechanisms of nanomaterial toxicity [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2012, 9 : 20.
- [25] ZHANG Z, ZHOU L, ZHOU Y, et al. Mitophagy induced by nanoparticle-peptide conjugates enabling an alternative intracellular trafficking route [J]. *Biomaterials*, 2015, 65 : 56-65.
- [26] ORLANDO A, CAZZANIGA E, TRINGALI M, et al. Mesoporous silica nanoparticles trigger mitophagy in endothelial cells and perturb neuronal network activity in a size- and time-dependent manner [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12 : 3547-3559.
- [27] GUO C, YANG M, JING L, et al. Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11 : 5257-5276.
- [28] 严明, 张云, 刘珂舟, 等. 碲化镉量子点抑制人脐静脉内皮细胞存活并损伤线粒体 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31 (6) : 574-580.
- [29] WEI L, WANG J, CHEN A, et al. Involvement of PINK1/parkin-mediated mitophagy in ZnO nanoparticle-induced toxicity in BV-2 cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12 : 1891-1903.
- [30] 王剑锋. 线粒体自噬功能异常在纳米氧化锌致人舌癌细胞 CAL 27 毒性中的作用 [D]. 广州 : 南方医科大学, 2018.
- [31] HE C, JIANG S, YAO H, et al. High-content analysis for

- mitophagy response to nanoparticles : a potential sensitive biomarker for nanosafety assessment [J] . *Nanomed : Nanotechnol, Biol Med*, 2019, 15 (1) : 59-69.
- [32] NATARAJAN V, WILSON C L, HAYWARD S L, et al. Titanium dioxide nanoparticles trigger loss of function and perturbation of mitochondrial dynamics in primary hepatocytes [J] . *PLoS One*, 2015, 10 (8) : e0134541.
- [33] KE S, ZHOU T, YANG P, et al. Gold nanoparticles enhance TRAIL sensitivity through Drp1-mediated apoptotic and autophagic mitochondrial fission in NSCLC cells [J] . *Int J Nanomedicine*, 2017, 12 : 2531-2551.
- [34] 常丽俊, 郭卫伟, 葛翠翠, 等. 纳米氧化铝对新生 Wistar 乳大鼠皮质神经元线粒体自噬的影响 [J] . *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28 (5) : 737-742.
- [35] ZHANG J, WANG B, WANG H, et al. Disruption of the superoxide anions-mitophagy regulation axis mediates copper oxide nanoparticles-induced vascular endothelial cell death [J] . *Free Radic Biol Med*, 2018, 129 : 268-278.
- [36] CHAKRABARTI L, ENG J, IVANOV N, et al. Autophagy activation and enhanced mitophagy characterize the Purkinje cells of pcd mice prior to neuronal death [J] . *Mol Brain*, 2009, 2 : 24.
- [37] HARDY J. Genetic analysis of pathways to Parkinson disease [J] . *Neuron*, 2010, 68 (2) : 201-206.
- [38] ZHAO W, LI Y, JIA L, et al. Atg5 deficiency-mediated mitophagy aggravates cardiac inflammation and injury in response to angiotensin II [J] . *Free Radic Biol Med*, 2014, 69 : 108-115.
- [39] WANG L, LIU X, NIE J, et al. ALCAT1 controls mitochondrial etiology of fatty liver diseases, linking defective mitophagy to steatosis [J] . *Hepatology*, 2015, 61 (2) : 486-496.
- [40] ZHANG Y, XU B, YAO M, et al. Titanium dioxide nanoparticles induce proteostasis disruption and autophagy in human trophoblast cells [J] . *Chem Biol Interact*, 2018, 296 : 124-133.
- [41] WANG J, GAO S, WANG S, et al. Zinc oxide nanoparticles induce toxicity in CAL 27 oral cancer cell lines by activating PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J] . *Int J Nanomedicine*, 2018, 13 : 3441-3450.
- [42] PATEL M, DE PAOLI S H, ELHELU O K, et al. Cell membrane disintegration and extracellular vesicle release in a model of different size and charge PAMAM dendrimers effects on cultured endothelial cells [J] . *Nanotoxicology*, 2019, 13 (5) : 664-681.
- [43] BINGOL B, TEA J S, PHU L, et al. The mitochondrial deubiquitinase USP30 opposes parkin-mediated mitophagy [J] . *Nature*, 2014, 510 (7505) : 370-375.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 龚士洋)