

PLIN5 通过调节脂肪酸代谢改善肺动脉 高压心室功能的作用机制研究

旦增顿珠¹ 高寒¹ 秦珊珊¹ 熊诗强² 杨佳丽² 何建² 岳田² 侯君²

(1. 西藏大学医学院, 西藏 拉萨 850000; 2. 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】目的 探究脂滴包被蛋白 5 (PLIN5) 在低氧肺动脉高压大鼠脂代谢异常中的作用及潜在的影响过程。**方法** 通过低压氧舱构建低氧肺动脉高压大鼠模型, 并评估正常/PLIN5 敲除大鼠在正常/低氧环境下的右心室结构与功能、血流动力学指标用以评价右心室功能。通过全身脂质代谢积累以及心脏局部脂肪酸代谢产物水平变化评估低氧环境及 PLIN5 在此过程中对脂肪酸代谢的影响。随后评估了低氧及 PLIN5 对脂肪酸代谢中关键酶表达及活性的影响, 以探索 PLIN5 潜在的影响脂肪酸代谢的过程。通过对心肌细胞线粒体的结构与功能进行评价, 研究 PLIN5 通过调控脂肪酸代谢对线粒体的保护作用。**结果** 低氧肺动脉高压存在右心室结构改变与功能下降, 且 PLIN5 的缺失加重了右心室结构改变与功能下降。PLIN5 在正常环境下会影响大鼠的脂肪酸代谢但尚未致病, 对低氧肺动脉高压大鼠, PLIN5 显著影响了其脂肪酸代谢, 表现为脂肪酸合成受阻及脂肪酸氧化受限。PLIN5 通过调控脂肪酸合成酶、激素敏感性脂肪酶的活性来调控脂肪酸的合成与氧化。同时, PLIN5 能通过调控脂肪酸代谢保护心肌细胞线粒体免受脂肪酸代谢异常引起的线粒体损伤。**结论** PLIN5 通过调节脂肪酸代谢的脂肪酸合成与氧化过程, 保护低氧肺动脉高压心肌细胞免受脂肪酸代谢异常引起的心肌细胞损伤。

【关键词】 低氧肺动脉高压; 脂滴包被蛋白 5; 脂肪酸代谢; 线粒体

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.04.018

Mechanism of Action of PLIN5 in Improving Ventricular Function in Pulmonary Arterial Hypertension by Regulating Fatty Acid Metabolism

Danzengdunzhu¹, GAO Han¹, QIN Shanshan¹, XIONG Shiqiang², YANG Jiali², HE Jian², YUE Tian², HOU Jun²

(1. Medical College, Tibet University, Lhasa 850000, Tibet, China; 2. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】Objective To investigate the role and potential influence of perilipin 5 (PLIN5) in the abnormalities of lipid metabolism in hypoxic pulmonary hypertension rats. **Methods** The rat models of hypoxic pulmonary hypertension were constructed by means of a hypobaric oxygen chamber, and right ventricular structure and function and haemodynamic indexes were assessed in normal/PLIN5 knockout mice in a normal/hypoxic environment for evaluating right ventricular function. The effects of hypoxia and PLIN5 on fatty acid metabolism were assessed by systemic lipid metabolism accumulation and changes in local fatty acid metabolite levels in the heart. The effects of hypoxia and PLIN5 on the expression and activity of key enzymes in fatty acid metabolism were subsequently evaluated to explore the potential influence of PLIN5 on fatty acid metabolism. By evaluating the structure and function of cardiomyocyte mitochondria, we explored the protective effect of PLIN5 on mitochondria through the regulation of fatty acid metabolism. **Results** Hypoxic pulmonary hypertension was associated with structural changes and functional decline of the right ventricle, which were aggravated by PLIN5 deficiency. PLIN5 affects fatty acid metabolism in rats under normal conditions but is not pathogenic. In rats with hypoxic pulmonary hypertension, PLIN5 significantly affects fatty acid metabolism, as evidenced by the blockage of fatty acid synthesis and the limitation of fatty acid oxidation. PLIN5 regulates fatty acid synthesis and oxidation by modulating the activities of fatty acid synthase and hormone-sensitive lipase. Meanwhile, PLIN5 can protect cardiomyocyte mitochondria from mitochondrial damage caused by abnormal fatty acid metabolism by regulating fatty acid metabolism. **Conclusion** PLIN5 protects hypoxic pulmonary hypertension cardiomyocytes from mitochondrial damage induced by abnormal fatty acid metabolism by regulating fatty acid metabolism of fatty acid synthesis and oxidation.

【Keywords】 Hypoxic pulmonary hypertension; Perilipin 5; Fatty acid metabolism; Mitochondrion

基金项目: 国家自然科学基金 (81900339); 西藏自治区自然科学基金重点项目 (XZ202201ZR0036G); 成都市医学科研项目 (2022038); 成都市第三人民医院 1 类孵化项目 (CSY-YN-01-2023-003)

通信作者: 侯君, E-mail: houjun@swjtu.edu.cn; 岳田, E-mail: yggman@my.swjtu.edu.cn

低氧肺动脉高压(hypoxic pulmonary hypertension, HPH)是长期低氧状态导致的肺动脉压力升高的疾病,HPH 高死亡率极大程度上加重了社会和家庭的医疗负担^[1-3]。

1 脂滴包被蛋白 5 与 HPH 的关系

缺氧造成 HPH 心肌组织脂肪酸和未完全氧化的脂肪酸代谢产物积累^[4-5],并调节细胞凋亡,激活核因子 κ B 及相关的炎症通路,加重肺血管的重构进而加重肺动脉高压^[6-7]。脂肪酸的储存和动员受到诸多酶的调控^[8-9]。此外,线粒体功能也会受到脂肪酸代谢异常的影响^[10-11]。过量脂肪酸积累导致线粒体电子传递链受损、线粒体膜电位下降以及氧化应激增加^[12-13]。线粒体功能异常导致血管内皮细胞的损伤并促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移,导致血管重构^[14-16]。脂滴包被蛋白 5(perilipin 5, PLIN5)在脂肪酸代谢、细胞能量代谢、细胞增殖、血管重构以及炎症反应与氧化应激等方面扮演着重要的角色。PLIN5 是脂肪的储存与动员过程中重要的调控因子,通过促进脂滴形成,防止过多的脂肪酸在细胞内积累并降低脂毒性^[17-18]。同时,PLIN5 可以通过影响线粒体功能,调节脂肪内脂肪酸氧化,并帮助细胞适应低氧环境,维持能量代谢的平衡。此外,PLIN5 能够保护线粒体功能,降低低氧环境下的氧化应激^[19-21]。

基于上述研究基础,PLIN5 存在通过调控脂肪酸代谢、保护线粒体从而保护 HPH 免受脂肪酸代谢异常的影响的可能,PLIN5 在 HPH 研究中具有重要的价值。然而,目前关于 PLIN5 对 HPH 影响效果的研究几乎空白。因此,本研究通过评估 PLIN5 缺失对 HPH 大鼠的右心室功能、脂肪酸代谢水平变化、脂肪酸代谢关键酶变化以及评估 PLIN5 缺失对 HPH 大鼠线粒体功能的影响,表明 PLIN5 对 HPH 大鼠心肌具有保护作用。

2 方法与材料

2.1 动物饲养与模型建立

动物实验经成都达硕实验动物有限公司实验动物伦理委员会批准(D-2305-06)。16 只 6 周龄的健康成年雄性 SD 大鼠(赛业生物),体重(223 ± 12)g,随机分为 2 组,分别为对照组(CTRL 组)以及 HPH 组。16 只 PLIN5^{-/-}大鼠(赛业生物),体重(215 ± 16)g,随机分为 2 组,分别为 PLIN5^{-/-}组以及 HPH-PLIN5^{-/-}组。其中 CTRL 组及 PLIN5^{-/-}组正常饲养,HPH 组及 HPH-PLIN5^{-/-}组置于密封低压低氧舱饲养,实验周期 28 d。

2.2 血流动力学监测

超声心动图检测:检测前一天将待检测大鼠胸部毛发脱去备用。检测前半小时对大鼠进行麻醉(异戊巴比妥的生理盐水溶液,100 mg/kg),并在检测过程中给予持续的异戊巴比妥麻醉。将大鼠放置在操作台上,取仰卧位并固定四肢,涂抹超声耦合剂并检测记录纵向

轴平面、短轴平面以及血流动力学指标(MX250, Visual sonic VEVO)。每一指标均连续测量 3 个心动周期取平均值。右心导管检查测定肺动脉压:经麻醉的大鼠,暴露颈外静脉,结扎远心端后,导管自切口缓慢推入肺动脉,用含肝素的生理盐水溶液充满带换能器的导管,排出气泡后连接换能器至生理记录仪并记录肺动脉压力随时间变化曲线。超声心动图及右心导管检查结果评估 HPH 动物模型建立成功[正常大鼠肺动脉压力为 15~25 mmHg(1 mmHg=0.133 3 kPa)]。

2.3 油红 O 染色

心脏切片(10 μ m)室温下使用 10%福尔马林的磷酸盐缓冲液固定 20 min。60%异丙醇洗涤 3 次,新鲜制备的 0.5%油红 O 溶液处理 20 min。60%异丙醇冲洗 3 次后荧光显微镜(奥林巴斯 CX23)成像^[22]。

2.4 血液脂肪酸指标分析

取 1、7、14、21、28 d 各组大鼠全血,送检血脂指标:总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)以及高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平。

2.5 酶联免疫吸附分析

称取组织样本并根据重量添加裂解缓冲液(武汉碧云天,P0013B)匀浆。4 $^{\circ}$ C 旋转混合匀浆,离心去除细胞碎片(12 000 r/min, 30 min),二喹啉甲酸试剂盒(碧云天)对蛋白定量后参考酶联免疫吸附分析(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒说明书进行定量检测。

2.6 蛋白质印迹法

解剖取大鼠心脏,裂解缓冲液提取蛋白后使用二喹啉甲酸试剂盒定量蛋白。对细胞蛋白样本进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳,然后转移到聚偏二氟乙烯膜上。将膜在封闭缓冲液中室温孵育 1 h。将膜与一抗在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜,然后将膜在辣根过氧化物酶偶联的二抗中室温孵育 1 h。通过增强化学发光使免疫反应条带可视化。使用 Image J 1.54 软件进行灰度值分析并进行统计分析。

2.7 透射电子显微镜

取 28 d 大鼠心脏组织,经脱水、渗透、包埋聚合后固化,将树脂固化样本切片后置于透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)上,经醋酸铀(1%)及柠檬酸铅(0.5%)染色后 TEM(JEOL JEM-F200)采集图像。

2.8 统计分析

使用 SPSS 26.0 统计分析数据。符合正态分布的数据表示为均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$),通过不成对的样本 t

检验确定两个个体组之间的统计学显著性。采用方差分析法对多组大鼠进行统计学意义分析。非正态分布数据以中位数(P_{25}, P_{75})描述,采用 Kruskal-Wallis H 检验进行多组间比较。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学差异。

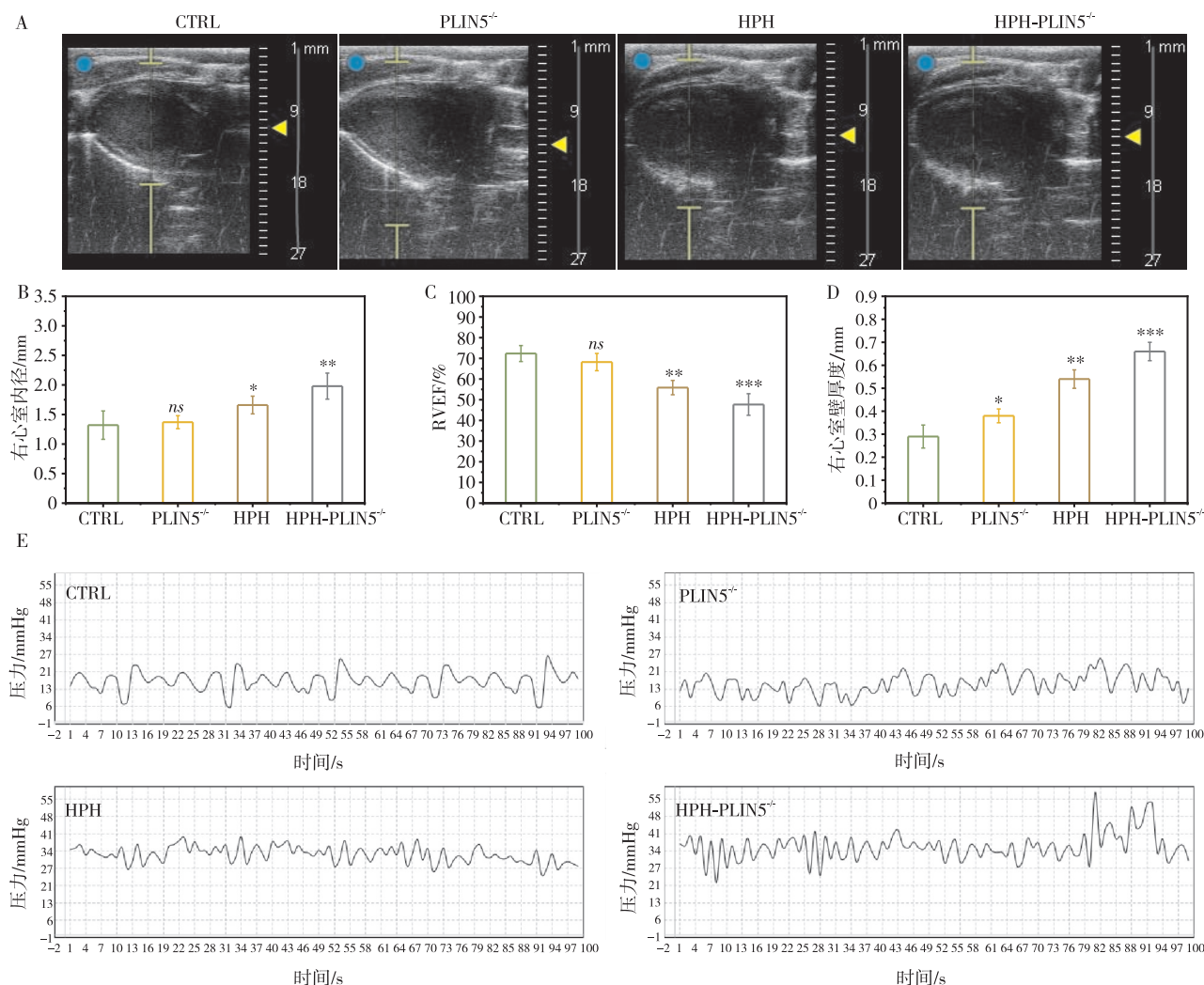
3 结果

3.1 PLIN5 缺失影响 HPH 大鼠右心室功能和形态

超声结果表明(图 1A、1B 和 1D), CTRL 组与 PLIN5^{-/-}组的右心室大小及右心室壁厚度无明显的统计学差异,表明 PLIN5 对正常环境下的大鼠右心室功能无影响。处于低氧环境下的 HPH 组右心室大小和右心室壁厚度均有明显的增加,与 CTRL 组相比有统计学差异($P < 0.05$)。而 HPH-PLIN5^{-/-}组右心室大小及右心室壁厚度与 CTRL 组相比有明显的统计学差异($P < 0.01$)。

评估大鼠右心室射血分数(right ventricular ejection

fraction, RVEF)、右心室流出道(right ventricular outflow tract, RVOT)峰值流速、RVOT 速度-时间积分(velocity-time integral, VTI)、收缩期肺动脉压(systolic pulmonary artery pressure, sPAP)、舒张期肺动脉压(diastolic pulmonary artery pressure, dPAP)以及平均肺动脉压(mean pulmonary artery pressure, mPAP)。结果表明正常环境下, PLIN5 对大鼠右心室射血功能(RVEF、RVOT 峰值流速、RVOT VTI、sPAP、dPAP、mPAP)无明显影响, HPH-PLIN5^{-/-}组与 HPH 组相比具有统计学差异($P < 0.05$),表明 PLIN5 的缺失加重了肺动脉高压(图 1C, 表 1)。心导管检查结果同样表明, HPH 组出现显著的肺动脉压升高,与 CTRL 组有明显的统计学差异($P < 0.01$),表明 HPH 模型建立成功。根据超声心动图及心导管检查的结果, HPH-PLIN5^{-/-}组与 HPH 组相比具有统计学差异($P < 0.05$),表明 PLIN5 的缺失加重了肺动脉高压(图 1E, 表 2)。



注: A 为大鼠心脏超声图; B 为右室内径统计; C 为 RVEF 统计; D 为右心室壁厚度统计; E 为各组大鼠颈静脉插管肺动脉压力波形图。ns 表示无统计学差异, * 表示 $P < 0.05$, ** 表示 $P < 0.01$, *** 表示 $P < 0.001$ 。

图 1 HPH 及 PLIN5 对右心室功能的影响

表 1 大鼠右心室血流动力学指标

分组	时间/周	RVOT 峰值流速/ $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$	RVOT VTI/cm	sPAP/mmHg	dPAP/mmHg	mPAP/mmHg
CTRL	0	0.72(0.71,0.73)	7.92(7.87,8.03)	18.31(18.11,18.60)	12.32(12.05,12.56)	16.53(16.18,16.81)
	4	0.71(0.70,0.73)	8.07(8.01,8.12)	18.34(18.06,18.57)	11.04(10.75,11.25)	16.42(16.22,16.51)
PLIN5 ^{-/-}	0	0.74(0.72,0.76)	7.94(7.82,8.11)	19.02(18.86,19.28)	11.90(11.68,12.08)	15.57(15.29,15.72)
	4	0.68(0.67,0.69)	7.12(6.94,7.23)	19.22(19.17,19.41)	9.58(9.46,9.62)*	14.27(14.09,14.42)
HPH	0	0.70(0.69,0.71)	7.73(7.62,7.81)	19.45(19.25,19.60)	12.53(12.25,12.79)	16.38(16.17,16.53)
	4	0.39(0.37,0.41)**	4.56(4.40,4.71)**	27.51(27.11,27.84)**	16.95(16.72,17.15)*	22.60(22.48,22.73)**
HPH-PLIN5 ^{-/-}	0	0.81(0.78,0.82)	7.56(7.44,7.63)	18.26(17.86,18.30)	12.63(12.54,12.68)	15.26(14.95,15.74)
	4	0.27(0.26,0.28)***	2.82(2.70,2.96)***	31.33(31.12,31.55)****	23.58(23.24,23.71)**	27.53(27.08,27.84)****

注: *表示 $P<0.05$, **表示 $P<0.01$, ***表示 $P<0.001$, ****表示 $P<0.0001$; 统计学差异均与 CTRL 组对比。

表 2 各组肺动脉压测定结果(mmHg, $\bar{x}\pm s$)

组别	肺动脉压
CTRL	16.21 \pm 4.06
PLIN5 ^{-/-}	18.73 \pm 4.14
HPH	26.52 \pm 2.38**
HPH-PLIN5 ^{-/-}	35.61 \pm 5.97 [#]

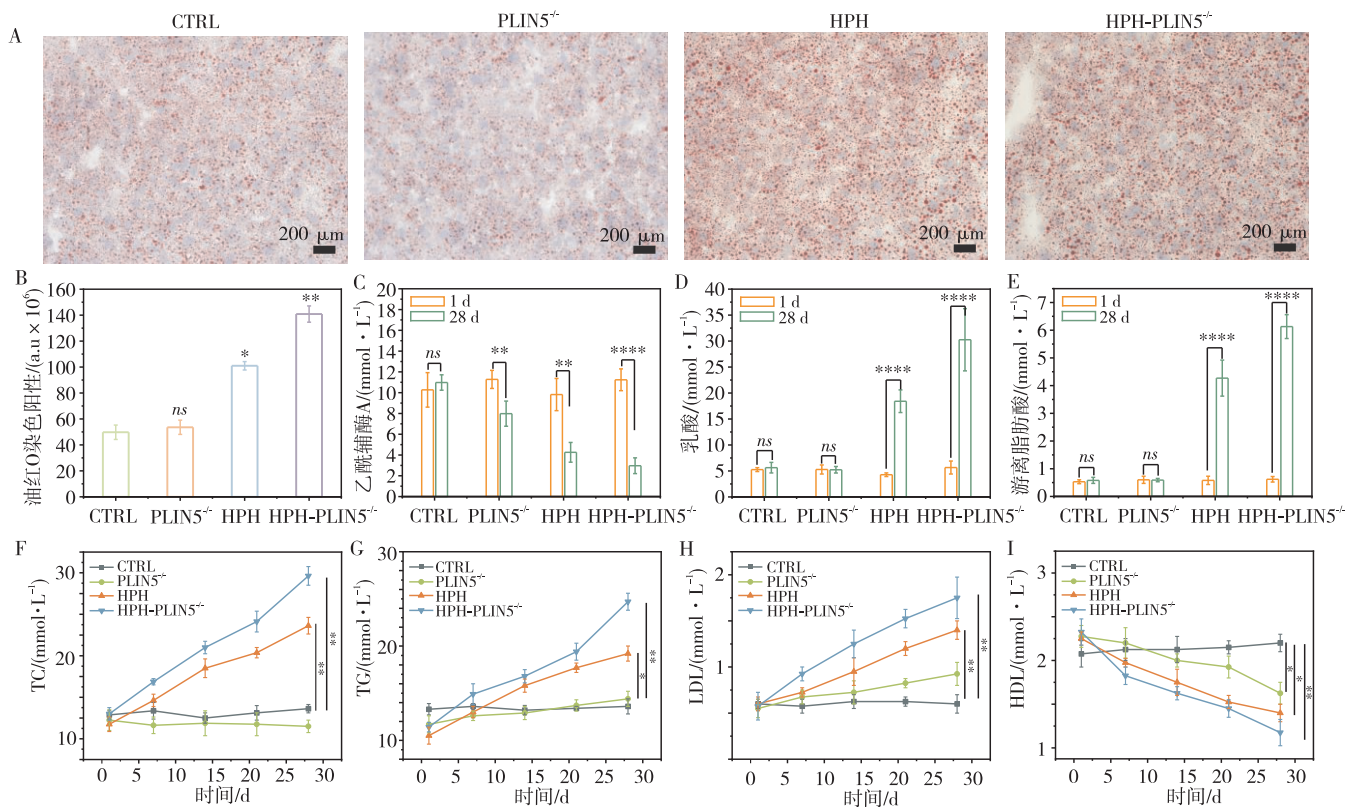
注: 与 CTRL 组对比, **表示 $P<0.01$; 与 HPH 组对比, [#]表示 $P<0.05$ 。

3.2 PLIN5 缺失影响 HPH 大鼠心肌细胞脂肪酸代谢

3.2.1 PLIN5 对 HPH 大鼠血清及右心室脂肪酸代谢标志物的影响

油红 O 染色结果表明(图 2A 和 2B), 低氧环境下的 HPH 组及 HPH-PLIN5^{-/-}组均出现组织脂肪的积累, 油红 O 染色结果中, 红色信号均与 CTRL 组有统计学

差异($P<0.05$)。评估右心室组织中乙酰辅酶 A 水平, 1 d 及 28 d ELISA 结果表明(图 2C~E), 相比 CTRL 组, PLIN5^{-/-}组以及 HPH 组的乙酰辅酶 A 水平明显下降, 提示脂肪酸合成受阻, HPH-PLIN5^{-/-}组与 CTRL 组出现显著的差异($P<0.0001$)。PLIN5^{-/-}组与 CTRL 组的游离脂肪酸和乳酸均无统计学差异, 而 HPH 组和 HPH-PLIN5^{-/-}组均与 CTRL 组相比有显著的统计学差异($P<0.0001$), 提示在低氧环境下, 脂肪酸氧化代谢受阻, 且无氧代谢更加活跃, 造成脂肪酸代谢降低, 代谢产物累积。对比 HPH 组与 HPH-PLIN5^{-/-}组可以发现, PLIN5^{-/-}在调控脂肪酸代谢过程中起重要的作用, PLIN5 的缺失使游离脂肪酸积累更严重同时进一步增加了心肌组织的无氧代谢。



注: A 为大鼠心脏切片油红 O 染色; B 为油红 O 染色红色信号统计; C 为 ELISA 检测乙酰辅酶 A 表达水平; D 为 ELISA 检测乳酸表达水平; E 为 ELISA 检测游离脂肪酸表达水平; F 为大鼠血清 TC 水平; G 为大鼠血清 TG 水平; H 为大鼠血清 LDL 水平; I 为大鼠血清 HDL 水平。ns 表示无统计学差异, *表示 $P<0.05$, **表示 $P<0.01$, ***表示 $P<0.001$, ****表示 $P<0.0001$ 。

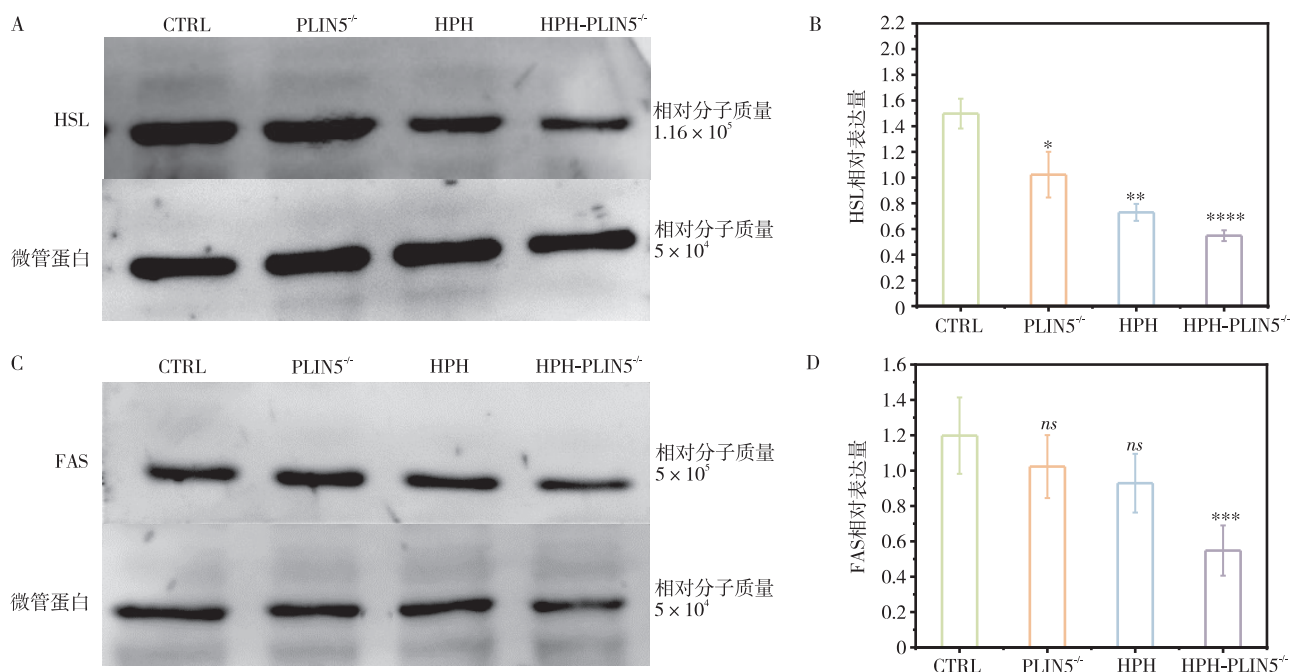
图 2 HPH 脂肪酸代谢变化

通过评价 1~4 周血清脂肪酸代谢相关指标,包括 TC、TG、LDL 以及 HDL 在血清中的积累量,结果表明(图 2F~I),低氧环境下的大鼠血清中 TC、TG、LDL 均明显上升,表明 HPH 病程中,存在脂肪酸的代谢异常,PLIN5^{-/-}组及 HPH-PLIN5^{-/-}组的结果受到环境的影响,在 PLIN5^{-/-}组中,TC、TG、LDL 均缓慢上升,而 HDL 出现明显的降低,表明 PLIN5 的缺失对正常环境下的大鼠脂肪酸代谢有影响。相比之下,HPH-PLIN5^{-/-}组中,TC、TG、LDL 均显著上升。结果表明,PLIN5 对正常及低氧环境下的大鼠体内脂肪酸代谢水平均有影响,而在 HPH 模型中,PLIN5 对脂肪酸代谢影响更为显著,相比 HPH 组有明显的差异($P<0.05$),也表明 PLIN5 对 HPH 的脂肪酸代谢异常具有保护作用,PLIN5 的缺失会使 HPH 的脂肪酸代谢异常进一步恶化。

3.2.2 PLIN5 对脂肪酸代谢关键酶活性水平的影响

激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive lipase,

HSL),是脂肪分解的限速酶。本研究对不同组的 HSL 表达进行分析,蛋白质印迹法(Western blotting, WB)结果及统计数据表明(图 3A 和 3B),正常环境下 PLIN5 的缺失影响了 HSL 的表达,与正常组有统计学差异($P<0.05$),低氧环境下 HPH、HPH-PLIN5^{-/-}组中,HSL 的表达均有明显的下降($P<0.01$, $P<0.0001$)。HSL 作为脂肪酸分解的关键限速酶,HSL 水平的变化反映了脂肪酸分解过程受到影响。PLIN5 蛋白的缺失导致脂肪酸分解受限,PLIN5 对 HPH 大鼠的脂肪酸分解影响更为显著。同时也评估了脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)的分泌活性。WB 结果及数据统计表明(图 3C 和 3D),低氧环境下的 HPH 组与 HPH-PLIN5^{-/-}组均无明显的 FAS 表达降低,表明 HPH 大鼠的脂肪酸合成并未受限,而低氧环境下 PLIN5 蛋白表达降低会导致 HPH 大鼠的脂肪酸合成效率显著降低($P<0.001$)。



注:A 为小鼠 HSL 表达 WB 结果;B 为小鼠 HSL 表达 WB 统计(以微管蛋白相对定量);C 为小鼠 FAS 表达 WB 结果;D 为小鼠 FAS 表达 WB 统计(以微管蛋白相对定量)。ns 表示无统计学差异,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$,***表示 $P<0.001$,****表示 $P<0.0001$ 。

图 3 HPH 及 PLIN5 对大鼠脂肪酸代谢关键酶的影响

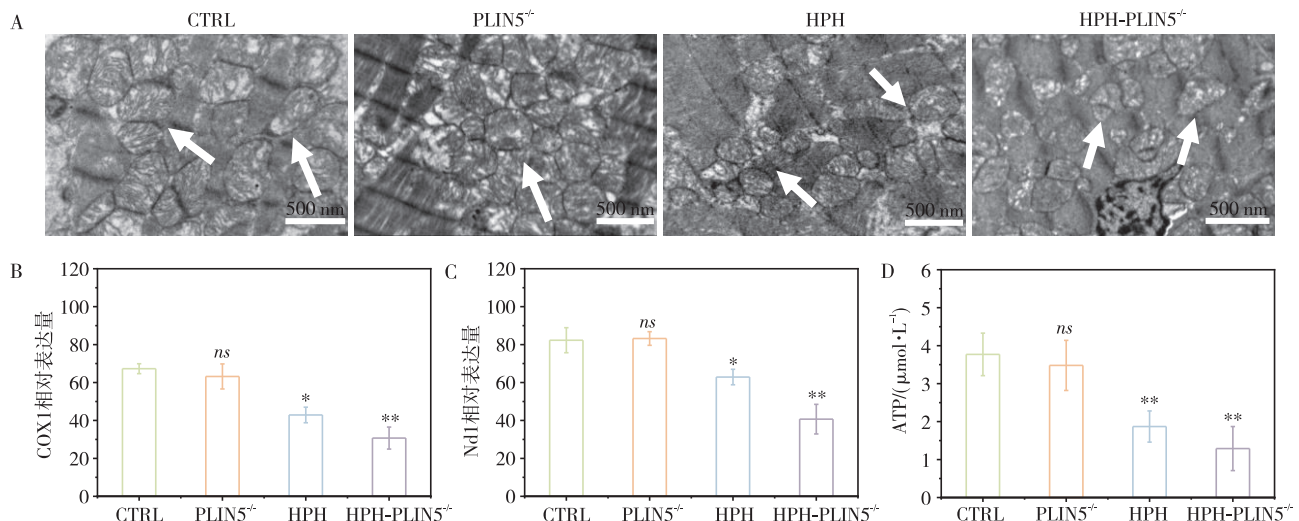
3.3 PLIN5 对 HPH 大鼠线粒体结构与功能的影响

线粒体作为细胞能量代谢中枢,在 HPH 中起着至关重要的作用。HPH 患者长期处于低氧环境下,线粒体电子传递链功能异常、能量代谢异常。本研究通过 TEM 观察了不同环境下饲养 28 d 大鼠的线粒体形态,并评价了线粒体电子传递链细胞色素 C 氧化酶亚基 1 (cytochrome C oxidase subunit 1, COX1)、NADH 脱氢酶 1 (NADH dehydrogenase 1, ND1) 的表达,也评估了不同

组大鼠的 ATP 水平。结果表明,正常环境下饲养的 2 组大鼠心肌细胞线粒体均无明显的差异,线粒体呈规则球体或椭球体,双层膜结构,线粒体内嵴分布均匀,而 HPH 组及 HPH-PLIN5^{-/-}组的心肌细胞线粒体均出现明显的变形,HPH-PLIN5^{-/-}组的心肌细胞线粒体则出现明显的大小不均一、内外膜界限不明显以及内嵴消失,提示线粒体结构出现损伤(图 4A)。此外,与 CTRL 组相比,HPH 组及 HPH-PLIN5^{-/-}组的 COX1 及

ND1 均出现表达下调,其中 HPH 组的 COX1 蛋白相对表达量及 ND1 蛋白相对表达量均与 CTRL 组有统计学差异($P<0.05$),HPH-PLIN5^{-/-}组的 COX1 及 ND1 表达量与 CTRL 组相比有显著差异($P<0.01$,图 4B 和 4C)。为总体评价线粒体能量代谢水平,本研究对不同组心脏组织 ATP 水平进行了评估,结果表明

(图 4D),PLIN5 在正常环境下对线粒体的能量代谢无明显影响,ATP 的表达水平与 CTRL 组相比无明显统计学差异,HPH 及 HPH-PLIN5^{-/-}组均出现明显的 ATP 水平下降,与 CTRL 组相比有明显的统计学差异($P<0.01$)。



注:A 为小鼠线粒体结构 TEM 形貌图;B 为 ELISA 检测小鼠线粒体 COX1 表达量;C 为 ELISA 检测小鼠线粒体 ND1 表达量;D 为 ELISA 检测小鼠心脏 ATP 水平。ns 表示无统计学差异,* 表示 $P<0.05$,** 表示 $P<0.01$ 。

图 4 HPH 及 PLIN5 对线粒体结构及功能的影响

4 分析及结论

慢性阻塞性肺疾病患者中有 10%~30% 可能会发展为 HPH,造成极大的医疗及经济负担^[23]。脂肪酸代谢是 HPH 病程中关键因素之一,并受脂肪酸的储存和动员调控。PLIN5 作为脂肪酸储存和动员的关键调控蛋白,在脂肪酸代谢中起关键作用。本研究结果显示,HPH 患者局部及血液循环中存在明显的脂肪酸及未完全代谢脂肪酸产物增加,PLIN5 缺失明显加重了脂肪酸的累积,并导致大鼠右心室扩张、右心室肥厚、血流动力学改变。

PLIN5 参与心肌细胞的脂肪酸代谢,并调控血清代谢物水平^[24]。本研究表明,PLIN5 通过调控 HSL、FAS 等脂肪酸代谢关键限速酶,并保护脂肪酸代谢过程。线粒体作为细胞能量代谢中枢,在 HPH 中起着至关重要的作用^[25]。本研究发现,PLIN5 能够维持大鼠心肌细胞线粒体正常形态。对 COX1 及 ND1 活性进行评估表明,PLIN5 能够调控线粒体电子传递链关键酶活性,保护线粒体电子传递链功能并提高 HPH 大鼠心肌线粒体产生 ATP 活性。

综上所述,PLIN5 能够通过多方面作用保护 HPH 大鼠免受脂肪酸代谢异常的影响。首先,PLIN5 能够通过调控脂肪酸合成及动员关键酶维持脂肪酸代谢的正常功能。其次,PLIN5 能够保护线粒体形态并维

持线粒体功能,提升线粒体产能效率。最后,PLIN5 能够改善 HPH 的右心室扩张、右心室肥厚并改善 HPH 大鼠血流动力学。

然而,本研究虽证明了 PLIN5 对 HPH 有保护作用,但仍有部分内容需要进一步研究。如 PLIN5 调控 HPH 脂肪酸代谢的具体机制及相关通路仍未探明,需要更全面地研究 PLIN5 在 HPH 中的作用。本研究结果及后续深入研究将会为 HPH 的治疗提供新的思路和研究方向。

参考文献

- [1] Luks AM, Hackett PH. Medical conditions and high-altitude travel[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(4):364-373.
- [2] Piccari L, Blanco I, Torralba Y, et al. Mechanisms of hypoxaemia in severe pulmonary hypertension associated with COPD[J]. *Eur Respir J*, 2023, 62(1):2300463.
- [3] Born E, Lipskaia L, Breau M, et al. Eliminating senescent cells can promote pulmonary hypertension development and progression[J]. *Circulation*, 2023, 147(8):650-666.
- [4] Moriyama H, Endo J, Kataoka M, et al. Omega-3 fatty acid epoxides produced by PAF-AH2 in mast cells regulate pulmonary vascular remodeling[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):3013.
- [5] Jiang DT, Tuo L, Bai X, et al. Prostaglandin E1 reduces apoptosis and improves the homing of mesenchymal stem cells in pulmonary arterial hypertension by regulating hypoxia-inducible factor 1 alpha[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):316.

- [6] Vila IK, Chamma H, Steer A, et al. STING orchestrates the crosstalk between polyunsaturated fatty acid metabolism and inflammatory responses [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(1):125-139. e8.
- [7] Chi Z, Chen S, Xu T, et al. Histone deacetylase 3 couples mitochondria to drive IL-1 β -dependent inflammation by configuring fatty acid oxidation[J]. *Mol Cell*, 2020, 80(1):43-58. e7.
- [8] Morigny P, Boucher J, Arner P, et al. Lipid and glucose metabolism in white adipocytes: pathways, dysfunction and therapeutics [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(5):276-295.
- [9] Hiltunen JK, Chen Z, Haapalainen AM, et al. Mitochondrial fatty acid synthesis—An adopted set of enzymes making a pathway of major importance for the cellular metabolism[J]. *Prog Lipid Res*, 2010, 49(1):27-45.
- [10] Koves TR, Zhang GF, Davidson MT, et al. Pyruvate-supported flux through medium-chain ketothiolase promotes mitochondrial lipid tolerance in cardiac and skeletal muscles[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(6):1038-1056. e8.
- [11] López-Vicario C, Sebastián D, Casulleras M, et al. Essential lipid autacoids rewire mitochondrial energy efficiency in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2023, 77(4):1303-1318.
- [12] Vercellino I, Sazanov LA. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(2):141-161.
- [13] Wedan RJ, Longenecker JZ, Nowinski SM. Mitochondrial fatty acid synthesis is an emergent central regulator of mammalian oxidative metabolism [J]. *Cell Metab*, 2024, 36(1):36-47.
- [14] Lin RZ, Im GB, Luo AC, et al. Mitochondrial transfer mediates endothelial cell engraftment through mitophagy[J]. *Nature*, 2024, 629(8012):660-668.
- [15] Wang X, Chen Z, Xu J, et al. SLC1A1-mediated cellular and mitochondrial influx of R-2-hydroxyglutarate in vascular endothelial cells promotes tumor angiogenesis in IDH1-mutant solid tumors[J]. *Cell Res*, 2022, 32(7):638-658.
- [16] Diebold LP, Gil HJ, Gao P, et al. Mitochondrial complex III is necessary for endothelial cell proliferation during angiogenesis [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(1):158-171.
- [17] Gallardo-Montejano VI, Yang C, Hahner L, et al. Perilipin 5 links mitochondrial uncoupled respiration in brown fat to healthy white fat remodeling and systemic glucose tolerance[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3320.
- [18] Hou Y, Wei D, Zhang Z, et al. FABP5 controls macrophage alternative activation and allergic asthma by selectively programming long-chain unsaturated fatty acid metabolism[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(7):111668.
- [19] Gallardo-Montejano VI, Saxena G, Kusminski CM, et al. Nuclear Perilipin 5 integrates lipid droplet lipolysis with PGC-1 α /SIRT1-dependent transcriptional regulation of mitochondrial function[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12723.
- [20] Najt CP, Khan SA, Heden TD, et al. Lipid droplet-derived monounsaturated fatty acids traffic via PLIN5 to allosterically activate SIRT1 [J]. *Mol Cell*, 2020, 77(4):810-824. e8.
- [21] Wang C, Zhao Y, Gao X, et al. Perilipin 5 improves hepatic lipotoxicity by inhibiting lipolysis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3):870-882.
- [22] Mehlem A, Hagberg CE, Muhl L, et al. Imaging of neutral lipids by oil red O for analyzing the metabolic status in health and disease [J]. *Nat Protoc*, 2013, 8(6):1149-1154.
- [23] Wang L, Liu J, Wang W, et al. Targeting IL-17 attenuates hypoxia-induced pulmonary hypertension through downregulation of β -catenin[J]. *Thorax*, 2019, 74(6):564-578.
- [24] Miner GE, So CM, Edwards W, et al. PLIN5 interacts with FATP4 at membrane contact sites to promote lipid droplet-to-mitochondria fatty acid transport [J]. *Dev Cell*, 2023, 58(14):1250-1265. e6.
- [25] Xu Q, Wu X, Li Y, et al. Iptakalim induces mitochondria-dependent apoptosis in hypoxic rat pulmonary arterial smooth muscle cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:773-779.

收稿日期:2024-07-15

本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 6 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求超过 20 条。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题,其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“基金项目:xxx 科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)论文投送介绍信和著作权授权书(可发电子版):来稿需经作者单位审核,应注明对稿件的审评意见,无一稿多投等学术不端行为以及其他与国家有关法律法规相违背的问题,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部