

·综述·

电压依赖性阴离子通道1介导的炎症与睡眠呼吸暂停综合征

刘纯飞, 徐平

(遵义医科大学附属医院神经内科, 贵州 遵义, 563000)

摘要:线粒体电压依赖性阴离子通道1(VDAC1)是线粒体外膜上重要的通道蛋白,调控线粒体自噬,参与炎症因子的调节及炎症小体的激活,从而对炎症反应起着重要的作用。睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者由于间歇性缺氧,氧化应激增加引起神经炎症,导致慢性损伤和神经元细胞凋亡,最终形成认知功能障碍。由于炎症在OSAS患者认知障碍的形成过程中起着重要的作用,而VDAC1调控着炎症小体的激活,因此本文综述了OSAS与炎症、OSAS与自噬之间的关系,并分析了VDAC1介导的炎症与线粒体自噬之间的相互作用。我们希望通过本文能为OSAS所致认知功能障碍患者在线粒体自噬和炎症方面提供新的突破口。

关键词:VDAC1;线粒体自噬;睡眠呼吸暂停综合征;炎症小体;认知功能障碍

中图分类号:R741.02 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-3554(2023)05-0735-06

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0503

Voltage Dependent Anion Channel 1 Mediated Inflammation and Obstructive Sleep Apnea Syndrome

LIU Chun-fei, XU Ping

(Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

Correspondence to: XU Ping; E-mail: xuping527@vip.sina.com

Abstract:VDAC1 (voltage dependent anion channel 1) is an important channel protein on the outer mitochondrial outer membrane, which regulates mitophagy, participates in the regulation of inflammatory cytokines and the activation of the inflammasome, hence being crucial to the inflammatory response. Patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) suffer neuroinflammation due to intermittent hypoxia and increased oxidative stress, leading to chronic damage and neuronal cell apoptosis, and eventually develop cognitive impairment. Since OSAS patients' cognitive impairment is significantly influenced by inflammation, and VDAC1 regulates the activation of the inflammasome, the relationship between OSAS and VDAC1, mitophagy, as well as inflammation are reviewed here. We hope that this study can provide a new breakthrough in mitophagy and inflammation in patients with cognitive dysfunction caused by OSAS.

Key words: VDAC1; mitophagy; obstructive sleep apnea syndrome; inflammasome; cognitive dysfunction

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(5): 735-740]

1 睡眠呼吸暂停综合征概述

OSAS是一种最常见的与呼吸有关的睡眠障碍,由于上呼吸道在睡眠过程中部分或完全塌陷,导致睡眠期间短暂和反复的呼吸中断,从而引起间

歇性缺氧(intermittent hypoxia, IH)、高碳酸血症和低氧血症。OSAS患者睡眠结构发生变化,包括睡眠片段化,慢波睡眠持续时间下降,非快速动眼期睡眠增加等^[1]。OSAS的夜间症状包括打鼾、呼吸中断、流涎、多汗、胃食管反流、夜尿症和头痛。认

收稿日期:2023-03-31

基金项目:国家自然科学基金(82060218)

作者简介:刘纯飞,第一作者,主治医师,研究方向:认知功能障碍,E-mail:928689409@qq.com;徐平,通信作者,教授,主任医师,博士生导师,E-mail:xuping527@vip.sina.com

知功能障碍是 OSAS 的一种重要临床表现,包括注意力/警觉性下降、言语-视觉记忆下降、视觉空间/结构能力障碍和执行功能障碍。据报道,男性 OSAS 的患病率为 2%~4%,女性为 1%~2%^[2]。OSAS 诊断的金标准是多导睡眠监测仪和呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI), AHI 是指睡眠中每小时记录的呼吸暂停发作次数,轻度 OSAS, AHI 为 5~14 次;中度 OSAS, AHI 为 15~30 次;重度 OSAS, AHI 则大于 30 次。通常情况下, OSAS 的治疗方法有持续气道正压(continuous positive airway pressure, CPAP)、下颏提升装置、体位治疗及手术治疗,但疗效仍有争议。尽管如此,人们还是认为 CPAP 是 OSAS 患者的首选治疗方法^[3-4],而且也是颇为有效的治疗方法,其在提升患者睡眠质量、延长快速动眼睡眠时间,以及改善患者精神状态方面都有着显著的效果。目前认为,肥胖、性别和年龄可能是 OSAS 最重要的三个危险因素,一些研究报道了 OSAS 在老年人^[5]中的患病率大于 50%,并且, OSAS 在高血压、2 型糖尿病所致的认知能力下降中也起重要作用^[6-7]。

2 炎症与线粒体自噬在睡眠呼吸暂停综合征中的作用

2.1 睡眠呼吸暂停综合征与炎症

通过长期研究发现, OSAS 患者的炎症标志物升高,但在经过持续气道正压有效治疗后,炎症标志物 c 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、IL-6(interleukin 6, IL-6)、IL-8(interleukin 8, IL-8)和 TNF- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)水平下降。研究数据已经证明, OSAS 诱导的炎症可能会引发血管内皮细胞的损伤,并进一步改变血管的结构和功能^[8],损害内皮功能,并导致神经认知障碍。在 OSAS 患者中也观察到了炎症的循环标志物,其中包括 c 反应蛋白、细胞因子和粘附分子等^[9]。CRP 水平与氧饱和度、AHI 水平呈正相关,而夜间缺氧的严重程度对细胞因子及粘附分子水平也有明显的影响^[10]。因此,神经炎症在认知障碍和记忆缺陷的形成过程中起着至关重要的作用。OSAS 中的缺氧和氧化应激引起神经炎症细胞因子的增加和细胞功能障碍,导致慢性损伤和神经元细胞凋亡,从而导致认知功能障碍^[11]。间歇性缺氧是 OSAS 的显著特征,导致炎症通路优先激活,增加其下游促炎细胞因子、趋化因子和粘附分子的表达,可能导致内皮功能障碍。在 OSAS 患者中,由核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)途径诱导的炎症

因子,如 TNF- α 和 IL-6 表达增加, NF- κ B 和缺氧诱导因子 1(hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)分别是参与炎症和缺氧疾病的关键转录因子^[12]。NF- κ B 的激活与 OSAS 的病理生理学有关,它在缺氧条件下被激活,而 IH 是一种强烈的促炎刺激^[13]。据报道, IH 优先激活 NF- κ B 介导的炎症通路, NF- κ B 是 HIF-1 α 的关键转录激活因子,对缺氧^[13-14]导致的 HIF-1 α 的沉积至关重要。HIF-1 α 导致 NF- κ B 转位到细胞核,促进 IL-1 β (cytokine interleukin-1 β , IL-1 β)和 TNF- α 等促炎细胞因子^[15]的表达。值得一提的是,在经 CPAP 治疗后, OSAS 中 NF- κ B 和 HIF-1 α 水平下降^[16]。间歇性缺氧会损伤 OSAS 患者与学习和记忆相关的海马区,影响患者的执行力和判断力,增加交通事故的风险^[17-19]。间歇性缺氧、睡眠片段化、炎症和脑血管改变可能是睡眠呼吸暂停相关认知障碍的机制^[20-21]。炎症在 OSAS 发展中起重要作用,主要证据是针对炎症的干预所获取的。半乳糖凝集素-3(Galectin-3)是广泛分布在体内的具有多种生物学功能的蛋白,是一种强大的炎症信号分子,参与炎症与纤维化过程,有研究显示, Galectin-3 与睡眠呼吸参数和认知功能障碍密切相关, Galectin-3 升高可能通过调节 NLRP3 促进神经炎症和氧化应激,从而参与 OSA 患者的认知障碍^[22]。在 NLRP3 基因敲除小鼠中,降低了 CIH 诱导的小胶质细胞激活程度,同时伴随着氧化应激水平^[23]的降低, NLRP3 缺失可以通过促进 Parkin 依赖的线粒体自噬减轻 CIH(chronic intermittent hypoxia, CIH)诱导的神经炎症。NLRP3 炎症小体的异常激活是由多种刺激触发的,如线粒体功能障碍和 ROS 的产生,并与感染、自身炎症和自身免疫性疾病以及代谢紊乱相关,证明炎症小体 NLRP3 在间歇性缺氧过程中发挥了相应的作用,促进了 OSAS 患者病理结构的进一步形成。另外,在儿童中,也有证据表明,抗炎治疗可有效降低轻度 OSA 儿童的呼吸暂停严重程度^[24]。

2.2 睡眠呼吸暂停综合征与线粒体自噬

OSAS 可导致注意力、记忆力和执行功能障碍^[25]。间歇性缺氧是其发病的主要病理生理机制, CIH 促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的沉积,导致线粒体和内质网的紊乱,从而导致三磷酸腺苷的生成减少、抗氧化能力下降、蛋白质生成过剩、DNA 氧化、脂质过氧化以及细胞和组织^[26]的损伤。并且, ROS 由线粒体内膜(inner mitochondrial membranes, IMM)中的呼吸复合体产生。我们前期实验表明,在 OSAS 大鼠模型中存在学习、记忆能力损害,海马区神经元突触数目(synaptophysin SYP)、

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-1)、突触后致密物95(postsynaptic density protein-95, PSD95)、毒蕈碱乙酰胆碱受体M1亚型(M1 subtype of muscarinic acetylcholine receptor, M1mA-ChR)及 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, $\alpha 7$ nAChR)减少,证明OSAS后认知功能障碍的发生可能与海马区神经元凋亡、突触变化及相关受体和信号因子等相关。自噬和线粒体自噬与各种神经退行性疾病相关,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS),这些疾病中,通过清除异常聚集的蛋白质发挥保护作用^[27]。OSAS大鼠模型出现认知功能障碍,我们的研究证实了OSAS大鼠海马神经元细胞线粒体形态发生了变化,故我们推测自噬参与了OSAS认知障碍的形成,不过仍需要进一步的研究证实。OSAS患者氧化应激增加,进一步引起的线粒体DNA损伤,间歇性缺氧可能是这一过程的主要机制^[28]。有证据表明,慢性间歇性缺氧导致的氧化应激和内皮功能障碍,可能是OSA对神经认知功能不良影响的重要媒介^[11]。在缺氧条件下,代谢紊乱会扰乱线粒体网络的稳定状态,导致线粒体功能障碍,并产生大量有害活性氧,进一步损害细胞。线粒体质量控制的目的为了确保存在满足细胞需要的必要数量的功能线粒体,而线粒体动力学在监测线粒体质量状况中起着重要作用。大量研究表明,内质网(endoplasmic reticulum, ER)与线粒体有广泛的接触和密切的动态联系,这些特定的接触点被称为线粒体内质网接触位点(mitochondria-ER contact sites, MERCs),这也是实现线粒体功能所必须的。从机制上讲,目前的研究为线粒体动力学和线粒体自噬之间的复杂联系提供了证据,这是缺氧环境下细胞代谢调节必不可少的一部分^[29]。总之,线粒体对缺氧的适应性反应离不开线粒体动力学、线粒体自噬和MERCs的协同作用,这可能为研究缺氧引起的疾病提供新的视角。而OSAS患者长期间歇性缺氧,基于此,我们考虑线粒体功能障碍参与了OSAS患者的病理生理过程,并与其认知障碍的形成密切相关。

3 电压依赖性阴离子通道1与线粒体自噬和炎症的关系

3.1 电压依赖性阴离子通道1与线粒体自噬

电压依赖性阴离子通道1(VDAC1),是位于线

粒体外膜上的多功能通道蛋白。VDAC1参与调节能量产生、线粒体氧化应激、 Ca^{2+} 运输、物质代谢、细胞凋亡、线粒体自噬(mitophagy)和许多其他功能。VDAC1功能障碍与影响炎症反应的线粒体紊乱有关,导致身体对应激的防御反应上调。也有研究认为,VDAC1是参与线粒体诱导细胞凋亡的关键蛋白^[26, 30-31]。线粒体自噬是一种通过自噬机制选择性地清除受损或功能失调线粒体的过程^[32],其功能是维持线粒体稳态和质量控制。它由内膜去极化激活,在发育过程中发挥重要作用^[33]。适量的线粒体自噬会调节线粒体数量,维持细胞健康,如果线粒体自噬机制出现障碍,会使线粒体的功能下降,导致细胞发生病变,从而引起某些疾病的发生^[34]。据报道,抑制剂VBIT-3和VBIT-4以及VBIT-12可破坏VDAC1的寡聚化,导致细胞内 Ca^{2+} 浓度改变,降低ROS水平,从而保护与凋亡和炎症^[35-36]相关的线粒体功能障碍。VDAC1与线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)释放增加有关^[37-38],这是自噬^[39]受损的信号。VDAC可以有效地帮助Parkin识别受损的线粒体,并协助线粒体自噬。PINK1、Parkin是参与线粒体自噬的重要蛋白,有研究表明,VDAC1是PINK1/Parkin靶向受损线粒体所必需的^[40]。VDAC1的部分沉默可导致Parkin从细胞质到受损线粒体的易位显著减少,同时也显著降低了线粒体的清除。此外, Parkin泛素化VDAC1,最终促进线粒体自噬选择性降解受损线粒体^[41]。有研究表明,在缺少两种VDAC的情况下, Parkin靶向缺陷线粒体的功能受损,但可以通过在这些细胞中表达VDAC1或VDAC3来改善这种损伤^[41]。这些证据证实了VDAC1对PINK1/Parkin参与的线粒体自噬很重要。

3.2 电压依赖性阴离子通道1与炎症

自噬可通过下调炎性小体而具有抗炎作用^[42],其抗炎机制可能是通过抑制IL-1 β 和IL-18的过量产生来实现的^[43]。例如病毒可以利用自噬对IL-1 β 和IL-18分泌的抑制作用来避免病原体的清除^[44]。I型IFN是一组多效细胞因子,包括IFN- α 和IFN- β ,可促进抗原呈递、NK细胞功能和淋巴细胞反应^[45],而自噬可以抑制I型IFN的合成^[46]。VDAC1是重要的IL-1 β 调控基因之一^[47],VDAC1启动子的低甲基化使VDAC1水平增强,最终可导致IL-1 β 过表达。VDAC1通道活性的减弱会抑制IL-33的释放^[48],IL-33可促进ROS水平,并通过激活AMPK信号通路影响细胞自噬^[49]。VDAC1的寡聚化与mtDNA的相互作用有关,释放的mtDNA可触发I型IFN反应^[37],抑制VDAC1寡聚会诱导mtD-

NA 释放和 I 型 IFN 信号的减少。炎症小体作为一种复杂的蛋白质复合物,能够识别各种病原菌和应激相关的内源信号,在固有免疫中起到关键的调控作用。NLRP3 炎症小体作为先天免疫的重要组成部分,它在小胶质细胞中高表达,参与了多种炎症性疾病,在机体免疫应答中起着重要作用^[50]。在中枢神经系统中,小胶质细胞是氧化应激的一个重要来源,氧化应激的产生对小胶质细胞的自我激活和促炎因子的过度产生至关重要。自噬与炎症小体之间存在着密切关系,如抑制 mtDNA 合成的药物也可以抑制 NLRP3 炎症小体激活,NLRP3 可以与细胞凋亡过程中释放的氧化 mtDNA 结合^[51],但其具体机制仍待进一步研究。越来越多的证据表明,自噬受损,其对 NLRP3 炎症小体激活的抑制作用会减弱^[36, 52],实验发现,在各种 NLRP3 激活物的刺激下,缺乏自噬线粒体的巨噬细胞中 IL-1 β 分泌增加,并伴有受损线粒体的积累^[53]。最近的一项研究发现,自噬可以直接靶向 NLRP3 炎症小体成分和 IL-1 β 进行溶酶体降解^[54]。NLRP3 炎症小体和 I 型 IFN 信号的激活与 VDAC1 通道^[38]高度相关。齐墩果酸是一种天然产物,它通过抑制 NLRP3 炎症小体而具有抗炎作用,这是通过降低 VDAC1 的表达和刺激氧的过量产生来实现的^[55]。高糖条件下,NLRP3 炎症小体被受损的线粒体和积累的线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)激活,而且 VDAC1 通过影响 PINK1/parkin 介导的线粒体自噬参与了高糖诱导的 NLRP3 炎症小体的激活^[56]。总之,VDAC1 可能处于影响炎症反应的主要位置,它可以通过控制线粒体自噬,影响炎症小体的调节,抑制 IL-1 β 、IL-18、IFN- α 、IFN- β 等细胞因子的释放,从而达到控制炎症的目的。

4 电压依赖性阴离子通道 1 介导的炎症与睡眠呼吸暂停综合征之间的联系

综上所述,炎症在 OSAS 的发生发展中起着非常重要的作用,因此,可以将炎症作为干预靶点,可为 OSAS 和神经认知障碍患者提供更有效的治疗措施。目前已有一些针对炎症靶点干预的实验,例如, MiR-224-5p 通过降低 NLRP3 的表达来减少小胶质细胞炎症,最终影响海马中的 NLRP3/IL-1 β 通

路,这表明 MiR-224-5p 可能是 OSAS 的潜在治疗靶点^[57]。敲除 NLRP3 可进一步增强 parkin 介导的 IH 小鼠海马线粒体自噬,以及海马小胶质细胞自噬小体的形成^[23]。这些毋庸置疑都说明炎症小体 NLRP3 在 OSAS 的发病机制起着举足轻重的作用,并且,在炎症形成过程中,自噬的介入使其变得更加的复杂,证明炎症、自噬及疾病发生之间存在着某一条线,而这条线可能决定着疾病的病理生理机制。神经炎症引起的神经元凋亡是 CIH 诱导认知功能障碍的重要机制之一^[58],OSAS 患者由于长期间歇性缺氧,各种炎症因子释放,ROS 增加,激活交感神经和氧化应激,最终导致海马神经元凋亡,引起患者认知功能障碍,而线粒体自噬可能在该过程中发挥着重要作用。研究发现,OSAS 患者的 MtDNA 含量发生了变化,这似乎与氧化应激水平的增加有关^[28],而 mtDNA 含量的变化从另一方面来说,可能代表线粒体自噬发生了变化。线粒体自噬作为一种特发的自噬形式,控制功能失调和受损线粒体的转换,从而消除过量的 mtROS 和 NLRP3 引起的炎症反应,而 VDAC1 在调控 NLRP3 炎症小体的激活以及炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的释放中起着关键性作用。VDAC1 作为线粒体外膜上重要的通道蛋白,参与线粒体与细胞之间的各种代谢活动,如细胞凋亡、炎症小体的激活、线粒体-内质网之间的 Ca²⁺ 转运、能量产生、胆固醇代谢等(附图 1)。因此,VDAC1 可能是线粒体自噬、炎症反应及 OSAS 间歇性缺氧脑损伤的中间点,通过对该基因的调控,或许可能通过调节炎症通路改善炎症在海马神经元的表达,从而达到减轻认知障碍的目的。



附图
Appendix figure

5 展望

随着生活水平的不断提高,各种疾病接踵而来,OSAS 发病率也前所未有地影响着人们的工作和生活。目前的研究已经证明,慢性间歇性缺氧会诱发海马神经元凋亡,最终导致认知功能障碍,而炎症和自噬参与了这一过程。但有关 VDAC1 介导的炎症和线粒体自噬影响 OSAS 认知障碍的具体机制尚不清楚,尽管如此,我们仍希望通过更多的基础和临床试验来证实这一观点,并为 OSAS 认知障碍的预防和治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Varga AW, Ducca EL, Kishi A, et al. Effects of aging on slow-wave sleep dynamics and human spatial navigational memory consolidation [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 42:142-149.
- [2] Ruaro B, Baratella E, Confalonieri M, et al. Editorial: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). What's new? [J]. *Front Med*, 2022, 9:1009410.
- [3] Portel L, Parrat E, Nocent-Ejnaini C, et al. Phenotyping to target obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) in adults patients with severe asthma [J]. *Respir Med Res*, 2022, 82:100888.
- [4] Tingting X, Danming Y, Xin C. Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(2):335-346.
- [5] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 34:70-81.
- [6] Idris I, Hall AP, O'Reilly J, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with type 2 diabetes: aetiology and implications for clinical care [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(8):733-741.
- [7] Jackson ML, Howard ME, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders [J]. *Prog Brain Res*, 2011, 190:53-68.
- [8] Yu FC, Yuan CX, Tong JY, et al. Protective effect of sphingosine-1-phosphate for chronic intermittent hypoxia-induced endothelial cell injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(4):1016-1021.
- [9] Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020, 113(5):350-358.
- [10] Jullian-Desayes I, Joyeux-Faure M, Tamisier R, et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials [J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 21:23-38.
- [11] Zhou L, Chen P, Peng Y, et al. Role of oxidative stress in the neurocognitive dysfunction of obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:9626831.
- [12] Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis [J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(10):1003-1012.
- [13] Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Circulation*, 2005, 112(17):2660-2667.
- [14] Hocker AD, Stokes JA, Powell FL, et al. The impact of inflammation on respiratory plasticity [J]. *Exp Neurol*, 2017, 287(Pt 2):243-253.
- [15] Chang RC, Chiu K, Ho YS, et al. Modulation of neuroimmune responses on glia in the central nervous system: implication in therapeutic intervention against neuroinflammation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2009, 6(5):317-326.
- [16] Lu D, Li N, Yao X, et al. Potential inflammatory markers in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 17(1):47-53.
- [17] Basoglu OK, Tasbakan MS. Elevated risk of sleepiness-related motor vehicle accidents in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a case-control study [J]. *Traffic Inj Prev*, 2014, 15(5):470-476.
- [18] Song X, Roy B, Kang DW, et al. Altered resting-state hippocampal and caudate functional networks in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(6):e00994.
- [19] Cha J, Zea-Hernandez JA, Sin S, et al. The effects of obstructive sleep apnea syndrome on the dentate gyrus and learning and memory in children [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(16):4280-4288.
- [20] Kiehl SA, Ancoli-Israel S, Rebok GW, et al. Cognition in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS): Current clinical knowledge and the impact of treatment [J]. *Neuromolecular Med*, 2012, 14(3):180-193.
- [21] Rosenzweig I, Glasser M, Polsek D, et al. Sleep apnoea and the brain: a complex relationship [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(5):404-414.
- [22] Zong D, Liu X, Shen C, et al. Involvement of Galectin-3 in neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea via regulating inflammation and oxidative stress through NLRP3 [J]. *Sleep Med*, 2022, 101:1-10.
- [23] Wu X, Gong L, Xie L, et al. NLRP3 deficiency protects against intermittent hypoxia-induced neuroinflammation and mitochondrial ROS by promoting the PINK1-Parkin pathway of mitophagy in a murine model of sleep apnea [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:628168.
- [24] Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Bandla HPR, et al. Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in children [J]. *Chest*, 2014, 146(1):88-95.
- [25] Bubú OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ, et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: a systematic review integrating three decades of multidisciplinary research [J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 50:101250.
- [26] Sidarala V, Pearson GL, Parekh VS, et al. Mitophagy protects β cells from inflammatory damage in diabetes [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(24):e141138.
- [27] Levine B, Kroemer G. Biological functions of autophagy genes: a disease perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1-2):11-42.
- [28] Lacedonia D, Carpagnano GE, Crisetti E, et al. Mitochondrial DNA alteration in obstructive sleep apnea [J]. *Respir Res*, 2015, 16:47.
- [29] Shuying W, Jin T, Yuyang M, et al. Mitochondrial dynamics, mitophagy, and mitochondria - endoplasmic reticulum

- contact sites crosstalk under hypoxia [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:848214.
- [30] Shoshan-Barmatz V, De Pinto V, Zweckstetter M, et al. VDAC, a multi-functional mitochondrial protein regulating cell life and death [J]. *Mol Aspects Med*, 2010, 31(3): 227-285.
- [31] Huang H, Hu X, Eno CO, et al. An interaction between Bcl-xL and the voltage-dependent anion channel (VDAC) promotes mitochondrial Ca²⁺ uptake [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(27):19870-19881.
- [32] Pickles S, Vigie P, Youle RJ. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170-R185.
- [33] Doblado L, Lueck C, Rey C, et al. Mitophagy in human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8):3903.
- [34] Marinković M, Šprung M, Novak I. Dimerization of mitophagy receptor BNIP3L/NIX is essential for recruitment of autophagic machinery [J]. *Autophagy*, 2021, 17(5):1232-1243.
- [35] Ben-Hail D, Begas-Shvartz R, Shalev M, et al. Novel compounds targeting the mitochondrial protein VDAC1 inhibit apoptosis and protect against mitochondrial dysfunction [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(48):24986-25003.
- [36] Shteinfefer-Kuzmine A, Arguetti-Ostrovsky S, Leyton-Jaimes MF, et al. Targeting the mitochondrial protein VDAC1 as a potential therapeutic strategy in ALS [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17):9946.
- [37] Kim J, Gupta R, Blanco LP, et al. VDAC oligomers form mitochondrial pores to release mtDNA fragments and promote lupus-like disease [J]. *Science*, 2019, 366(6472):1531-1536.
- [38] Xian H, Watari K, Sanchez-Lopez E, et al. Oxidized DNA fragments exit mitochondria via mPTP- and VDAC-dependent channels to activate NLRP3 inflammasome and interferon signaling [J]. *Immunity*, 2022, 55(8):1370-1385.e1378.
- [39] Wu J, Ma Z, Raman A, et al. APOL1 risk variants in individuals of African genetic ancestry drive endothelial cell defects that exacerbate sepsis [J]. *Immunity*, 2021, 54(11):2632-2649.e2636.
- [40] Geisler S, Holmström KM, Skujat D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1 [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(2):119-131.
- [41] Sun Y, Vashisht AA, Tchieu J, et al. Voltage-dependent anion channels (VDACs) recruit Parkin to defective mitochondria to promote mitochondrial autophagy [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(48):40652-40660.
- [42] Biasizzo M, Kopitar-Jerala N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:591803.
- [43] Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria [J]. *Cell*, 2016, 164(5):896-910.
- [44] Lupfer C, Thomas PG, Anand PK, et al. Receptor interacting protein kinase 2-mediated mitophagy regulates inflammasome activation during virus infection [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5):480-488.
- [45] Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(1):36-49.
- [46] Tal MC, Sasai M, Lee HK, et al. Absence of autophagy results in reactive oxygen species-dependent amplification of RLR signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(8):2770-2775.
- [47] Tseng CC, Liao WT, Wong MC, et al. Cell lineage-specific methylome and genome alterations in gout [J]. *Aging*, 2021, 13(3):3843-3865.
- [48] Srisomboon Y, Squillace DL, Maniak PJ, et al. Fungal allergen-induced IL-33 secretion involves cholesterol-dependent, VDAC-1-mediated ATP release from the airway epithelium [J]. *J Physiol*, 2020, 598(10):1829-1845.
- [49] Lin YC, Lin YC, Tsai ML, et al. IL-33 regulates M1/M2 chemokine expression via mitochondrial redox-related mitophagy in human monocytes [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 359:109915.
- [50] Li Z, Guo J, Bi L. Role of the NLRP3 inflammasome in autoimmune diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130:110542.
- [51] Shimada K, Crother TR, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis [J]. *Immunity*, 2012, 36(3):401-414.
- [52] Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469(7329):221-225.
- [53] Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3):222-230.
- [54] Harris J, Hartman M, Roche C, et al. Autophagy controls IL-1 β secretion by targeting pro-IL-1 β for degradation [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(11):9587-9597.
- [55] Li W, Zeng H, Xu M, et al. Oleanolic acid improves obesity-related inflammation and insulin resistance by regulating macrophages activation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:697483.
- [56] Xie J, Cui Y, Chen X, et al. VDAC1 regulates mitophagy in NLRP3 inflammasome activation in retinal capillary endothelial cells under high-glucose conditions [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 209:108640.
- [57] Du P, Wang J, Han Y, et al. Blocking the lncRNA MALAT1/miR-224-5p/NLRP3 axis inhibits the hippocampal inflammatory response in T2DM with OSA [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14:97.
- [58] Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, et al. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(6):e10248.