

线粒体功能障碍与疾病关系的研究进展

刘 艳

山东理工大学 山东淄博

【摘要】线粒体作为真核细胞的能量代谢中心和关键信号枢纽，其功能完整性对维持细胞稳态至关重要。近年来，研究表明线粒体功能障碍远非仅是简单的能量供应不足，它涉及活性氧生成失衡、钙稳态失调、代谢重编程以及质量控制机制（如线粒体自噬、动力学）紊乱等多个层面，已成为众多疾病共同的核心病理生理环节。本综述系统梳理了线粒体功能障碍与各类疾病关系的最新研究进展。在代谢领域，功能障碍与胰岛素抵抗、2 型糖尿病及昼夜节律紊乱密切相关；在神经系统，它与阿尔茨海默病、亨廷顿病、帕金森病等神经退行性疾病以及精神障碍的因果关系日益明确；在免疫炎症方面，功能障碍深度参与类风湿关节炎、溃疡性结肠炎等自身免疫性疾病的发病。此外，其在心血管疾病、衰老相关疾病、肿瘤发生发展以及肾脏、胎盘相关疾病中的作用也得到深入揭示。本文还展望了针对线粒体的治疗策略，如线粒体靶向抗氧化剂、质量控制调节剂等，并指出未来研究在揭示组织特异性机制、开发精准干预手段方面面临的挑战与机遇。深入理解线粒体功能障碍在疾病中的作用，将为疾病防治提供新靶点和全新视角。

【关键词】线粒体功能障碍；代谢疾病；神经退行性疾病；自身免疫疾病；线粒体质量控制；治疗靶点

【收稿日期】2025 年 5 月 10 日

【出刊日期】2025 年 6 月 11 日

【DOI】10.12208/j.jlsr.20250004

Research progress on the relationship between mitochondrial dysfunction and disease

Yan Liu

Shandong University of Technology, Zibo, Shandong

【Abstract】Mitochondria, as the energy metabolism center and key signaling hub of eukaryotic cells, play a crucial role in maintaining cellular homeostasis through their functional integrity. Recent studies have shown that mitochondrial dysfunction is far more than just a simple energy supply shortage; it involves multiple levels such as imbalanced reactive oxygen species (ROS) generation, calcium homeostasis disruption, metabolic reprogramming, and dysregulation of quality control mechanisms (such as mitophagy and dynamics), becoming a core pathological physiological link in many diseases. This review systematically summarizes the latest research progress on the relationship between mitochondrial dysfunction and various diseases. In the field of metabolism, dysfunction is closely related to insulin resistance, type 2 diabetes, and circadian rhythm disorders; in the nervous system, it is increasingly clear that it has a causal relationship with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Huntington's disease, and Parkinson's disease, as well as mental disorders; in immunity and inflammation, dysfunction is deeply involved in the pathogenesis of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis and ulcerative colitis. Additionally, its role in cardiovascular diseases, age-related diseases, tumor occurrence and development, as well as kidney and placenta-related diseases, has been thoroughly revealed. This paper also looks forward to treatment strategies targeting mitochondria, such as mitochondria-targeted antioxidants and quality control regulators, and points out the challenges and opportunities for future research in revealing tissue-specific mechanisms and developing precise intervention methods. A deeper understanding of the role of mitochondrial dysfunction in diseases will provide new targets and fresh perspectives for disease prevention and treatment.

【Keywords】Mitochondrial dysfunction; Metabolic diseases; Neurodegenerative diseases; Autoimmune diseases; Mitochondrial quality control; Therapeutic targets

引言

线粒体,作为真核细胞内一种高度动态的双膜结构细胞器,长期以来被经典地定义为细胞的“能量工厂”,其主要功能是通过氧化磷酸化过程合成三磷酸腺苷(ATP),为细胞的生命活动提供能量货币。然而,随着研究的不断深入,我们对线粒体的认知早已超越了这一传统范畴。现代细胞生物学揭示,线粒体是一个极其复杂且多功能的信号整合中心,广泛参与包括钙离子稳态维持、活性氧(ROS)信号导、程序性细胞死亡(如凋亡)调控、关键代谢中间产物(如血红素、甾体激素)合成以及先天免疫应答在内的多种核心细胞过程。因此,线粒体的功能健康对维持机体整体稳态至关重要。

维持线粒体自身的健康,依赖于一套精密的线粒体质量控制体系。这套系统主要包括:线粒体动力学,即线粒体通过持续的融合(Fusion)与分裂(Fission)过程来交换内容物、稀释损伤并维持其网络形态的完整性;线粒体自噬(Mitophagy),即选择性清除受损或功能失常的线粒体的自噬过程,是保证线粒体群体质量的关键机制;以及线粒体生物发生(Biogenesis),即生成新的线粒体以补充和更新线粒体库。这些过程相互协调,共同应对各种内外源性应激,确保线粒体网络的正常运作。

当线粒体由于遗传缺陷、环境毒素、氧化应激、营养失衡或衰老等因素遭受损害,且其损伤程度超出了质量控制体系的修复能力时,便会发生线粒体功能障碍。这种功能障碍是一个多方面的病理状态,其内涵远不止于ATP产量下降。它通常包括:1)能量危机:氧化磷酸化效率降低,导致细胞能量供应不足;2)氧化应激:电子传递链漏电子增加,导致过量ROS产生,攻击生物大分子;3)钙稳态失衡:线粒体钙缓冲能力下降,影响细胞钙信号并可能诱发细胞死亡;4)质量控制失调:动力学失衡、自噬受阻或生物发生减弱,导致受损线粒体累积。这些异常变化会进一步破坏细胞稳态,触发炎症反应、促进异常增殖或加速细胞衰老与死亡,从而成为驱动多种疾病发生和发展的共同病理基础。

近年来,得益于分子生物学、遗传学、成像技术和组学方法的飞速发展,线粒体研究领域取得了突破性进展。越来越多的证据表明,线粒体功能障碍并非特定疾病的次要伴随现象,而是广泛存在于代谢性疾病(如糖尿病、肥胖)、神经退行性疾病(如

阿尔茨海默病、帕金森病)、心血管疾病、自身免疫性疾病、癌症以及衰老过程本身的核心致病环节。理解不同疾病背景下线粒体功能障碍的特异性表现、分子机制及其后果,对于揭示疾病本质、寻找新型生物标志物和开发靶向治疗策略具有极其重要的意义。

本综述旨在系统梳理和总结近年来关于线粒体功能障碍与人类疾病关系的前沿研究进展。文章将遵循从代谢紊乱到神经精神疾病,再到免疫炎症、心血管衰老及相关疾病,最后探讨其机制与治疗策略的逻辑脉络,详细阐述线粒体功能障碍在各类疾病中的具体作用机制,并展望以线粒体为靶点的干预措施在疾病防治中的潜在应用前景,以期为该领域的深入研究提供有价值的参考。

1 线粒体功能障碍与代谢性疾病的关联机制

胰岛素抵抗是2型糖尿病最主要的病理生理基础,其特征是胰岛素靶组织(如骨骼肌、肝脏和脂肪组织)对胰岛素的敏感性下降。越来越多的证据表明,线粒体功能障碍是连接肥胖、脂质代谢紊乱与胰岛素抵抗的关键桥梁。在骨骼肌中,线粒体氧化磷酸化能力下降会导致脂肪酸 β 氧化受阻,造成脂质中间产物(如神经酰胺、二酰甘油等)在细胞内堆积。这些脂质代谢物可通过激活诸如蛋白激酶C等信号通路,干扰胰岛素受体底物的酪氨酸磷酸化,从而抑制胰岛素信号传导。同时,线粒体功能不全导致的ATP生成不足也会影响胰岛素刺激的葡萄糖转运体GLUT4向细胞膜的转位过程。在肝脏中,肝细胞线粒体功能受损会削弱脂肪酸的氧化利用,促进甘油三酯合成与沉积,引发肝脏胰岛素抵抗和脂肪肝。因此,改善线粒体功能被视为逆转胰岛素抵抗的潜在策略^[1]。

运动干预是改善代谢健康最有效的方式之一,其益处部分归因于对线粒体功能的积极调节。近年来的研究将关注点从外周组织扩展至中枢神经系统。研究发现,高脂饮食诱导的肥胖模型动物常伴随下丘脑等脑区的胰岛素抵抗,而中枢胰岛素信号失调又会进一步加剧全身代谢紊乱。运动训练能够有效改善这种脑胰岛素抵抗状态,其背后机制与运动对脑内线粒体功能的增强作用密切相关。运动可通过激活脑内的AMPK/PGC-1 α 等信号通路,促进线粒体生物发生,优化线粒体动力学(促进融合、抑制异常分裂),并增强抗氧化防御能力。这些适应性改变

有助于恢复神经元的能量供应,减少氧化应激,从而改善胰岛素信号通路的敏感性。这表明,运动通过调控中枢神经系统的线粒体功能,是其发挥全身性代谢保护作用的重要机制之一^[2]。

现代生活方式的改变,如轮班工作、夜间光照和睡眠不足,常常导致昼夜节律紊乱,而后者是代谢性疾病的重要风险因素。生物钟基因在调节全身能量代谢中发挥关键作用,而线粒体功能本身就是昼夜节律调节的重要靶点。核心生物钟蛋白(如CLOCK、BMAL1)可直接调控线粒体生物发生、动力学以及脂肪酸氧化的相关基因表达。当昼夜节律发生紊乱时,这种正常的振荡节律被打破,导致线粒体功能出现周期性失调。例如,在活动/休息周期的错误时间摄入食物,会使线粒体的代谢状态与能量供应需求不匹配,导致底物利用效率下降和ROS产生增加。这种由节律紊乱诱发的持续性线粒体功能障碍,会进一步破坏葡萄糖稳态和脂质代谢,促进胰岛素抵抗和肥胖的发生。因此,恢复正常的昼夜节律或通过时间营养学干预,可能有助于同步化线粒体代谢节律,从而改善代谢健康^[3]。

心脏是体内能量需求最高的器官之一,其正常收缩功能高度依赖于线粒体持续产生的ATP。因此,心肌细胞拥有精密的质量控制系统以维持线粒体的健康。近年研究发现,溶酶体在线粒体质量控制中扮演关键角色,因为线粒体自噬的最终步骤需要与溶酶体融合。糖蛋白M6B(GPM6B)是一种四次跨膜蛋白,其功能以往研究不多。最新研究表明,GPM6B对于维持溶酶体功能至关重要。GPM6B缺失会导致溶酶体酸化和降解能力受损,进而损害线粒体自噬流程,造成功能异常线粒体的堆积。在心脏中,这会导致心肌细胞能量供应不足、氧化应激加剧,最终引发心肌肥厚和心功能不全。这项研究揭示了通过维持溶酶体功能来间接保障线粒体质量的新机制,为理解代谢应激下(如糖尿病心肌病)心脏功能障碍的机制提供了新视角^[4]。

阿尔茨海默病(AD)传统上被视为一种神经退行性疾病,但越来越多的证据表明其与代谢紊乱,特别是2型糖尿病,存在强烈的流行病学关联,甚至有学者将AD称为“3型糖尿病”。为了深入探究线粒体在连接代谢异常与AD发病中的潜在因果作用,研究人员采用了多组学联合分析的方法。一项研究利用大规模基因组关联研究数据,通过孟德尔随机

化分析这种因果推断的统计方法,系统评估了线粒体相关基因与AD风险之间的因果关系。结果发现,特定的线粒体功能通路,特别是与氧化磷酸化和线粒体膜电位维持相关的基因簇,与AD风险存在显著的遗传学因果关联。这提示,遗传背景决定的线粒体功能效率差异,可能是个体对AD易感性的重要因素。这种从遗传层面揭示的关联,极大地强化了线粒体功能障碍作为AD核心发病机制之一的证据,并将代谢异常与脑部病变更紧密地联系在一起^[5]。

2 线粒体功能障碍在免疫炎症性疾病中的角色

类风湿关节炎(RA)是一种以慢性滑膜炎为特征的自身免疫性疾病。近年研究表明,滑膜成纤维细胞(FLS)和免疫细胞(如T细胞、巨噬细胞)中的线粒体功能障碍在RA的发病机制中起着核心作用。在RA-FLS中,线粒体动力学失衡,表现为线粒体过度分裂,导致片段化线粒体增多,这种形态变化与细胞侵袭性增强相关。同时,线粒体膜电位下降,活性氧(ROS)产生过量。过多的ROS不仅直接造成细胞损伤,还可作为信号分子激活NLRP3炎症小体等关键炎症通路,促进白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎因子的成熟和释放。此外,RA患者T细胞中线粒体功能也存在异常,如糖酵解向氧化磷酸化转换障碍,影响其功能亚型的分化,从而加剧免疫紊乱。因此,靶向纠正滑膜细胞和免疫细胞中的线粒体功能障碍,可能为控制RA的疾病进展提供新的治疗思路^[6]。

亨廷顿病(HD)是一种由亨廷顿蛋白(HTT)基因中CAG三核苷酸重复序列异常扩展所致的常染色体显性遗传神经退行性疾病。尽管其临床表现以运动障碍、认知下降和精神异常为主,但患者常伴有全身性代谢紊乱和免疫系统异常,提示其病理过程超出神经系统。研究发现,突变HTT蛋白可直接靶向线粒体,引起多方面的功能障碍。包括损害线粒体钙缓冲能力,使神经元更易受兴奋性毒性损伤;干扰电子传递链复合物II和III的活性,导致ATP生成减少和ROS爆发;以及破坏线粒体动力学平衡,使线粒体运输受阻,无法有效到达需要能量的神经突触部位。这些线粒体缺陷不仅直接导致纹状体神经元死亡,也可能影响外周免疫细胞的功能,例如,巨噬细胞中线粒体功能障碍可能改变其促炎/抗炎表型的平衡,参与全身性炎症状态。这表明,线粒体功能障碍是连接HD中神经系统病变与全身性

异常（包括免疫炎症失调）的共同病理基础^[7]。

人类大脑的功能异常通常有其结构基础，而宏观的结构-功能耦合关系最终需要微观的分子机制来支撑。利用多模态磁共振成像（MRI）技术可以活体评估大脑的功能连接和结构连接强度。最新研究通过将这种宏观的影像学指标与来自基因数据库的分子表达谱进行关联分析，发现大脑功能-结构耦合的个体差异与线粒体相关基因的表达水平显著相关。具体而言，在功能与结构协调性更好的脑区，线粒体氧化磷酸化、ATP 合成代谢等相关通路基因表达更为活跃。这提示，线粒体作为神经元的能量和代谢中心，其功能效率可能是决定大脑网络整合能力及信息处理效率的关键分子基础。这一发现将宏观的大脑网络特性与微观的线粒体分子功能联系起来，为理解神经系统疾病中常见的网络活动紊乱提供了新的视角，即其背后可能存在广泛的线粒体功能受损^[8]。

线粒体拥有独立的蛋白质翻译系统，即线粒体核糖体（mitoribosome），负责合成氧化磷酸化复合物的 13 个核心亚基。线粒体核糖体的正确组装是其行使功能的前提，这一过程需要多种装配因子的协助。人源线粒体核糖体结合因子 hsRBFA 和甲基转移酶 METTL15 是近年来被鉴定的关键装配因子。hsRBFA 负责在核糖体小亚基组装早期稳定其结构，而 METTL15 则催化 16SrRNA 上特定的碱基甲基化，该修饰对于核糖体大亚基的最终成熟至关重要。对这些因子及其形成的多元复合物进行结构和功能解析发现，它们的突变或功能障碍会直接导致 mitoribosome 组装缺陷，进而引起氧化磷酸化蛋白合成受阻、ATP 产生不足。虽然这类原发性线粒体病较为罕见，但这类研究深刻揭示了线粒体翻译保真性对维持细胞能量代谢的核心作用，提示任何可能间接干扰此过程的因素（如应激、毒素）都可能成为获得性线粒体功能障碍的诱因^[9]。

精神障碍，如重度抑郁症、双相情感障碍和精神分裂症，与线粒体功能障碍的关联已有较多报道，但二者之间的因果关系一直难以确定。是线粒体功能障碍导致了精神症状，还是精神疾病的状态或治疗引起了继发性的线粒体异常？近年来，孟德尔随机化（MR）这一利用基因变异作为工具变量来推断因果关系的方法被应用于此领域。一项大规模的双向两样本 MR 研究为此提供了强有力的遗传学证据。

该研究结果表明，基因预测的线粒体功能受损（以线粒体 DNA 拷贝数作为代理指标）是导致多种精神障碍风险升高的因果因素。反向 MR 分析则未发现精神障碍对线粒体功能存在显著的因果效应。这一发现确立了线粒体功能障碍在精神障碍病因学中的上游地位，强调了维持线粒体健康对于精神心理疾病预防和治疗的潜在重要性，将线粒体与免疫炎症性精神障碍的关联从相关推向因果^[10]。

3 从肠道到肾脏：线粒体功能障碍在消化与泌尿系统疾病中的进展

溃疡性结肠炎（UC）是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病，主要累及结肠黏膜和黏膜下层。肠上皮细胞作为肠道物理屏障的核心组成部分，其功能高度依赖于线粒体产生的 ATP 以维持细胞间紧密连接和主动运输。研究表明，UC 患者结肠上皮细胞中存在显著的线粒体功能异常，包括氧化磷酸化能力下降、ROS 产生增加以及线粒体膜电位降低。这种功能障碍导致上皮细胞能量供应不足，修复能力下降，从而使肠道屏障完整性受损，允许肠道内微生物和抗原易位，触发并持续放大黏膜免疫炎症反应。此外，线粒体 DNA 本身可作为损伤相关分子模式（DAMP），通过激活 Toll 样受体 9（TLR9）等途径促进促炎因子产生。因此，靶向上皮细胞线粒体功能可能成为恢复肠道屏障、治疗 UC 的新策略^[11]。

肾脏是体内单位重量血流量最丰富的器官之一，肾小管上皮细胞需要大量能量进行重吸收功能，因此对缺血缺氧特别敏感。研究表明，特定的 MAMs 蛋白参与启动了针对损伤线粒体的清除过程。在肾脏 IRI 中，这一通过 MAMs 介导的线粒体自噬通路被抑制，导致受损线粒体堆积，加剧了肾小管上皮细胞的死亡。这揭示了 MAMs 作为新型治疗靶点，通过调控线粒体自噬来减轻 IRI 的潜力^[12]。

阿霉素是一种高效广谱的蒽环类抗肿瘤抗生素，但其严重的心脏毒性限制了其临床应用。阿霉素心脏毒性的主要机制之一是诱导线粒体功能障碍。更重要的是，AP39/AMPK 轴能上调解偶联蛋白 2（UCP2）的表达。UCP2 通过温和地解偶联氧化磷酸化，降低线粒体膜电位，从而有效减少电子传递链漏电子和 ROS 的生成。这一机制打破了 ROS 过量产生导致线粒体进一步损伤的恶性循环，为防治阿霉素等药物引起的心肌损伤提供了新的思路^[13]。

对细胞器微环境的精确观测是理解其功能与调

控的基础。线粒体和内质网作为通过 MAMs 紧密互作的细胞器,其微环境参数(如 pH、粘度、活性硫物种、ROS 等)的动态变化对细胞功能至关重要。基于分子转子机制的探针可反映微粘度变化;而特异性与 H₂O₂ 或 H₂S 反应的探针则可实时监测这些信号分子的波动。这类高特异性、高灵敏度的荧光探针的构建与应用,使得在活细胞、甚至组织水平实时、动态地观测线粒体和内质网在生理及病理状态下的功能变化成为可能,为深入研究相关疾病的机制提供了强大的工具^[14]。

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续性呼吸道症状和气流受限为特征的常见疾病。除了肺部病变,COPD 患者常伴有显著的全身性表现,其中骨骼肌功能障碍是影响患者生活质量和预后的重要因素。COPD 相关的骨骼肌功能障碍表现为肌无力、易疲劳和萎缩,其病理机制与线粒体损伤密切相关。慢性缺氧、全身性炎症和氧化应激共同导致骨骼肌线粒体含量减少、形态异常(如片段化)、生物合成能力下降以及氧化磷酸化效率降低。这种线粒体损伤直接造成肌肉细胞能量供应不足,并加剧氧化应激,形成恶性循环。运动康复训练是改善 COPD 患者骨骼肌功能的核心非药物手段。研究证实,规律的运动可通过激活 AMPK/PGC-1 α 信号通路,促进线粒体生物发生;通过调控 Drp1、Mfn2 等蛋白表达,优化线粒体动力学,促进网络化;并增强抗氧化酶活性,减轻氧化损伤。这些适应性改变共同作用,有效逆转线粒体损伤,改善肌肉的氧化代谢能力和收缩功能,凸显了靶向线粒体在 COPD 综合管理中的价值^[15]。

4 遗传、衰老与肿瘤视角下的线粒体功能障碍

线粒体疾病的遗传基础复杂,可源于线粒体 DNA(mtDNA)或核 DNA(nDNA)突变。nDNA 编码的线粒体氨酰-tRNA 合成酶(aaRSs)负责将正确的氨基酸连接到相应的 tRNA 上,是保证线粒体内蛋白质翻译准确性的关键酶。异亮氨酰-tRNA 合成酶(IARS2)基因突变与多种人类疾病相关,如婴儿期发病的脑白质病和先天性白内障等。其致病机制在于,IARS2 突变会导致异亮氨酰-tRNA 的氨酰化功能缺陷,引起线粒体蛋白质合成错误或效率下降,特别是影响包含异亮氨酸的氧化磷酸化系统亚基的合成,最终导致 ATP 生成严重受损。研究表明,不同类型的 IARS2 突变可能因其对酶活性影响程度

不同而引发迥异的临床表现。未来研究需要利用基因编辑动物模型和患者来源的细胞,进一步阐明基因型-表型关系,并探索诸如 tRNA 补充疗法等潜在的治疗策略^[16]。

MELAS 综合征(线粒体脑肌病伴乳酸中毒和卒中样发作)是最常见的母系遗传性线粒体病之一,约 80%的病例由 mtDNA3243A>G 点突变引起。该病一个显著的临床特征是其表型异质性,即携带相同突变的不同个体,其发病年龄、症状严重程度和受累器官可能存在巨大差异。当高能量需求组织(如脑、肌肉)中的突变负荷超过特定阈值时,细胞能量危机便会显现,导致症状发生。此外,核基因背景、表观遗传调控及环境因素也可能修饰疾病表型。对 mtDNA 异质性的深入研究,对于 MELAS 综合征的遗传咨询、预后判断以及开发旨在改变异质性比例的治疗方法(如降低突变负荷)具有重要意义^[17]。

骨关节炎(OA)传统上被视为一种“磨损性”关节疾病,但近年研究发现代谢因素和低度炎症在其中扮演重要角色。这种整合研究策略不仅证实了线粒体功能障碍是 OA 的核心病理环节之一,超越了单纯的机械应力理论,更重要的是它揭示了潜在的诊断生物标志物和干预靶点,为 OA 的精准防治提供了新方向^[18]。

衰老是一个复杂的生物学过程,其特征是机体功能进行性下降和对疾病易感性增加。线粒体功能障碍被认为是衰老的九个核心标志之一,并与多种年龄相关疾病的发生发展密切相关。在衰老过程中,线粒体出现一系列变化:mtDNA 突变累积、氧化磷酸化效率下降、ROS 产生增加、线粒体质量控制能力衰退(自噬和生物发生减弱)。这些变化共同导致组织能量供应不足和细胞稳态失衡。特别值得注意的是,线粒体通过多种机制与其他衰老标志相互作用。例如,mtDNA 释放到胞质后可激活 cGAS-STING 通路,诱发慢性炎症(“炎症衰老”);线粒体 ROS 可加速端粒缩短;线粒体代谢物参与表观遗传调控。因此,线粒体功能障碍很可能是驱动多个衰老标志的核心枢纽。针对线粒体的干预措施,如线粒体靶向抗氧化剂(MitoQ)、NAD⁺前体(NMN)等,在延缓衰老和相关疾病方面展现出潜力,印证了其在衰老生物学中的中心地位^[19]。

帕金森病(PD)的主要病理特征是中脑黑质多巴胺能神经元的进行性丢失,而线粒体功能障碍是

PD 的核心发病机制之一。这种抑制会导致多巴胺能神经元线粒体氧化磷酸化复合物 I 和 IV 的亚基合成受阻,引起严重的呼吸链缺陷、ATP 耗竭和 ROS 爆发,最终诱发神经元凋亡。在细胞和动物模型中,抑制 miR-214-3p 或过表达 GFM1 能够有效挽救线粒体功能,保护多巴胺能神经元。这项研究揭示了一条新的 PD 病理通路:miR-214-3p/GFM1/线粒体翻译轴,为理解散发性 PD 的病因提供了新视角,并将 miRNA 调控、线粒体蛋白质翻译缺陷与多巴胺能神经元特异性 vulnerability 联系起来,为 PD 的治疗提供了潜在的干预靶点^[20]。

5 应激、铁代谢与细胞器互作在疾病中的作用

慢性应激是诱发情绪障碍如抑郁症和焦虑症的重要环境因素。海马作为调控情绪和认知的关键脑区,其对应激尤为敏感。值得注意的是,在应激暴露前进行规律的运动干预(预运动)能够预防这些异常甲基化改变,维持 PGC-1 α 等基因的正常表达,从而保护海马线粒体功能,缓解应激引发的焦虑和抑郁样行为。这提示,针对线粒体表观遗传的干预可能是防治应激相关精神障碍的有效策略^[21]。

铁是线粒体功能所必需的微量元素,参与电子传递链和血红素合成。然而,铁代谢紊乱,特别是脑铁积累,与多种神经退行性疾病相关。泛酸激酶相关神经变性(PKAN)是一种常染色体隐性遗传病,由 PANK2 基因突变引起,导致脑内,尤其是苍白球,铁异常积聚。传统观点认为铁过载是主要病因。这一发现将 PKAN 的病理起源从单纯的“铁过载”重新定义为“线粒体铁缺乏触发的胞质铁超载”,为治疗策略提供了新靶点——即改善线粒体功能而非单纯祛铁^[22]。

鉴于线粒体功能障碍在神经退行性疾病中的核心地位,开发靶向线粒体的治疗性生物分子已成为研究热点。这些策略旨在从不同层面恢复线粒体稳态。主要包括:(1)线粒体靶向抗氧化剂,如 MitoQ 和 SS-31,它们能特异性富集于线粒体,中和过量 ROS,减轻氧化损伤;(2)能量代谢增强剂,如烟酰胺核糖苷等 NAD⁺前体,通过提升 NAD⁺水平激活 SIRT3/PGC-1 α 通路,促进线粒体生物发生;(3)线粒体自噬诱导剂,如尿苷,帮助清除受损线粒体;(4)线粒体动力学调节剂,旨在恢复融合/分裂平衡;(5)针对特定致病蛋白的疗法,如在亨廷顿病中旨在降低突变 huntingtin 蛋白毒性的策略。这些生物分

子在临床前模型中显示出良好效果,部分已进入临床试验阶段,代表着神经保护治疗的新方向^[23]。

肾脏疾病的发生发展与先天免疫系统的异常激活密切相关。环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cGAS)是一种胞质 DNA 传感器,当它识别到胞质中出现异常 DNA(如因线粒体损伤而释放的 mtDNA)时,会催化生成第二信使 cGAMP,进而激活干扰素基因刺激因子(STING),诱发 I 型干扰素等促炎因子的产生。在多种肾损伤模型(如糖尿病肾病、缺血再灌注损伤)中,均观察到肾小管上皮细胞存在线粒体功能障碍和 mtDNA 释放。释放的 mtDNA 被 cGAS 识别后,持续激活 cGAS-STING 信号通路,驱动肾脏局部慢性炎症反应、纤维化进展和细胞衰老。抑制 cGAS 或 STING 活性可显著减轻肾损伤和纤维化。因此,线粒体损伤-cGAS-STING 轴构成了连接细胞应激与肾脏免疫炎症的重要桥梁,为理解肾脏疾病机制和开发抗炎抗纤维化疗法提供了新视角^[24]。

细胞衰老是一种稳定的细胞周期停滞状态,与机体衰老和年龄相关疾病密切相关。衰老细胞通常表现出明显的线粒体功能障碍,包括氧化磷酸化失调和 ROS 产生增加。反之,人为诱导线粒体功能障碍也足以诱导细胞衰老。在心血管系统中,这种联系尤为突出。血管内皮细胞和平滑肌细胞的衰老是动脉粥样硬化等心血管疾病的重要推动因素。线粒体功能障碍通过多种机制促进心血管细胞衰老:(1)持续产生的 ROS 导致 DNA 损伤积累,激活 p53/p21 衰老通路;(2)代谢物改变(如 α -酮戊二酸/琥珀酸比例变化)影响组蛋白和 DNA 甲基化,表观遗传地调控衰老相关基因表达;(3)通过线粒体-核逆行信号通路影响核基因表达谱。这些衰老细胞会分泌多种炎症因子、趋化因子和蛋白酶(即衰老相关分泌表型, SASP),破坏组织微环境,加剧血管炎症和硬化。因此,靶向清除衰老细胞(Senolytics)或改善线粒体功能以延缓细胞衰老,已成为预防和治疗心血管疾病的新兴策略^[25]。

6 治疗靶点、中医理论与罕见病案例

代谢性疾病常伴有线粒体功能受损,寻找能改善线粒体功能的药物靶点至关重要。芳基胺 N-乙酰转移酶(NATs)是一类催化芳基胺类物质乙酰化代谢的酶。近年研究发现,NATs,特别是 NAT1 亚型,其功能与线粒体代谢存在意想不到的关联。NAT1 定位于线粒体,可能通过影响乙酰辅酶 A 这一关键代

谢节点的可利用度,间接调节线粒体脂肪酸氧化和三羧酸循环的活性。在肥胖和糖尿病模型中,NAT1的表达或活性发生改变。研究表明,调控 NAT1 活性可以影响细胞的代谢状态,例如,抑制 NAT1 可能迫使代谢流向其他通路,潜在地增强线粒体功能并改善胰岛素敏感性。因此,NATs,特别是线粒体相关的 NAT1,被认为是治疗线粒体功能障碍相关代谢疾病的一个颇具潜力的新型药物靶点,其具体机制和药物开发正在深入研究中^[26]。

胎盘相关疾病,如子痫前期(PE)和胎儿生长受限(FGR),是导致孕产妇和围产儿死亡及并发症的主要原因。这些变化会损害滋养层细胞的侵袭和融合能力,导致胎盘螺旋动脉重铸不足和胎盘功能不全,最终引发母体高血压、蛋白尿和胎儿生长受限。因此,维持胎盘线粒体质量控制的平衡被认为是预防和治疗胎盘相关疾病的新思路^[27]。

环境毒素是导致获得性神经系统损伤的重要原因。二硫化碳(CS₂)是一种工业溶剂,长期暴露可导致中毒性周围神经病,甚至中枢神经系统损害。TDP-43 是一种主要定位于细胞核的 RNA/DNA 结合蛋白,其在胞质中的聚集是肌萎缩侧索硬化(ALS)和额颞叶痴呆等神经退行性病的标志性病理特征。CS₂可能通过诱导线粒体氧化应激,引起 TDP-43 的异常磷酸化和错误定位,进而干扰其正常的 RNA 加工功能,最终导致神经元死亡。这一发现将环境暴露、线粒体损伤与经典的神经退行性病理蛋白联系起来,为理解中毒性神经病的机制提供了新视角^[28]。

溃疡性结肠炎(UC)的发病机制复杂,其中线粒体功能障碍的作用日益清晰。UC 患者结肠黏膜上皮和免疫细胞中存在广泛的线粒体异常。这些异常的产生机制多样,包括:(1)遗传易感性:某些与线粒体功能相关的基因多态性可能增加 UC 患病风险;(2)肠道微环境改变:慢性炎症导致活性氧和氮物种(RNS)大量生成,直接损伤线粒体组分;(3)微生物代谢物影响:肠道菌群失调产生的短链脂肪酸等代谢物比例改变,可能影响结肠上皮细胞的能量代谢偏好;(4)内质网应激:持续的炎症和内质网应激可通过未折叠蛋白反应与线粒体发生交互作用,加剧线粒体损伤。这些因素共同作用,导致 UC 患者肠道局部能量供应不足、屏障功能受损和免疫反应异常,形成恶性循环。系统理解 UC 中线粒体功能障碍的产生机制,有助于识别新的治疗干预环

节^[29]。

糖尿病认知功能障碍(DACD)是 2 型糖尿病的严重中枢神经系统并发症。海马神经元的功能高度依赖线粒体自噬以清除损伤线粒体,维持能量稳态。抗增殖蛋白 2(PHB2)是一种定位于线粒体内膜的蛋白,近期被发现在介导线粒体自噬的起始步骤中扮演关键角色:当线粒体膜电位丧失时,PHB2 会暴露其 LC3 结合区域,直接招募自噬体。研究表明,在糖尿病状态下,海马组织处于高氧化应激环境,导致 PHB2 的表达显著下调。PHB2 的减少削弱了线粒体自噬的效率,造成功能受损的线粒体在海马神经元中堆积,进而加剧氧化应激和能量危机,最终损害突触可塑性和认知功能。在动物模型中,恢复海马 PHB2 表达可有效改善线粒体自噬并缓解认知障碍。这揭示了氧化应激-PHB2-线粒体自噬轴是 DACD 的一个重要发病机制,PHB2 可能成为潜在的治疗靶点^[30]。

长链非编码 RNA(LncRNA)在调控细胞生理过程中发挥重要作用。Oip5-as1 是一个近年来被发现的在心脏中高表达的 LncRNA。心肌缺血再灌注(I/R)损伤时,线粒体过度分裂是导致心肌细胞死亡的关键事件,该过程主要由动力相关蛋白 1(Drp1)介导。研究表明,Oip5-as1 在 I/R 损伤的心脏中表达下调。功能上,Oip5-as1 扮演“分子脚手架”的角色,它能够同时结合并稳定线粒体融合蛋白 2(Mfn2)的 mRNA,并招募抑制性蛋白阻碍 Drp1 的活化。通过这种双重机制,Oip5-as1 有效地促进了线粒体融合,抑制了异常分裂。在心肌细胞中过表达 Oip5-as1,能够显著减轻 I/R 诱导的线粒体碎片化和细胞凋亡,改善心脏功能。这一发现揭示了 LncRNA 通过调控线粒体动力学参与心肌保护的新机制,为防治心肌 I/R 损伤提供了新的理论依据和潜在的干预靶点^[31]。

脑胶质瘤是最常见的中枢神经系统原发性肿瘤,其恶性进展与代谢重编程密切相关。线粒体翻译延长因子 Tu(TUFM)是线粒体蛋白质合成过程中的关键因子。敲低 TUFM 表达会导致线粒体功能严重受损、ATP 生成不足,并引发细胞周期阻滞和凋亡,显著抑制胶质瘤细胞的体外增殖和体内成瘤能力。因此,TUFM 是胶质瘤细胞维持恶性表型所依赖的一个关键线粒体蛋白,靶向 TUFM 或其相关通路可能成为胶质瘤治疗的新策略^[32]。

骨髓间充质干细胞(BMSCs)的衰老与其成骨

分化能力下降密切相关,是骨质疏松等年龄相关骨疾病的重要机制。内质网应激与线粒体功能障碍之间存在密切的相互作用(即 ER-mitochondria crosstalk)。研究发现,用衣霉素等药物诱导内质网应激,可以加速 BMSCs 的衰老进程,表现为 SA- β -半乳糖苷酶活性增加、增殖能力下降和成骨分化潜能减弱。机制研究表明,持续的内质网应激会导致未折叠蛋白反应(UPR)的过度激活,引起胞质钙稳态失衡和氧化应激,进而损害邻近的线粒体功能,导致 ATP 合成障碍和 ROS 过量产生。这种由内质网应激引发的线粒体功能衰退是推动 BMSCs 衰老的关键下游事件。减轻内质网应激或改善线粒体功能,均能在一定程度上延缓 BMSCs 的衰老。这为理解干细胞衰老的机制和防治年龄相关性骨疾病提供了新的思路^[33]。

多发性硬化症(MS)是一种中枢神经系统的自身免疫性脱髓鞘疾病,其动物模型为实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)。海马区虽然不完全是 MS 的传统病变区域,但 MS 患者常伴有海马依赖的记忆和情绪障碍。进一步的功能验证实验表明,在 EAE 疾病背景下,海马神经元中的线粒体自噬过程确实受到抑制,导致受损线粒体清除障碍。这提示,海马区的线粒体自噬功能紊乱可能是 MS 相关认知和精神症状的潜在病理基础之一,为干预 MS 的神经症状提供了新的靶点^[34]。

中医药理论在解释人体生理病理方面具有独特视角。“气虚”是中医基础理论中的一个核心病机,其临床表现如乏力、倦怠、气短等与现代医学中的能量代谢不足、易疲劳状态高度相似。这提示线粒体功能障碍可能是“气虚”证候的重要生物学基础之一。从生物学角度理解,气可能部分对应于细胞能量代谢(尤其是 ATP)的产生和利用过程。气虚状态下,线粒体氧化磷酸化效率低下,ATP 生成不足,无法满足机体各组织器官的功能需求,从而表现为一系列虚弱症状。此外,线粒体产生的 ROS 与中医“火”或“邪”的概念可能存在关联。因此,一些具有“补气”作用的中药(如黄芪、人参)的有效成分,其作用机制可能部分在于改善线粒体功能,例如促进线粒体生物发生、增强电子传递链活性或减轻氧化损伤。从线粒体功能障碍角度探讨气虚的生物学基础,为中西医结合研究提供了有价值的切入点^[35]。

7 心肌保护、肿瘤增殖与未来展望

视网膜色素上皮(RPE)细胞的健康对维持视网膜功能至关重要,而光损伤是年龄相关性黄斑变性等视网膜疾病的常见诱因。过度光照可引起 RPE 细胞中线粒体 DNA 损伤和氧化应激,进而过度激活聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1(PARP-1)。PARP-1 的过度活化会消耗大量 NAD⁺,导致能量危机,并可能诱导线粒体自噬。然而,研究发现,在光损伤模型中,抑制 PARP-1 活性反而能起到保护作用。机制研究表明,PARP-1 的抑制可能通过稳定 NAD⁺水平,维持 SIRT1 等去乙酰化酶的活性,从而对线粒体自噬进行更为精细的调控,避免其过度或不足。这种精细调控有助于清除严重受损的线粒体,同时保留尚可修复的线粒体,最终维持 RPE 细胞的整体能量稳态和存活。这表明,干预 PARP-1 活性以调节线粒体质量控制平衡,是保护视网膜免受光损伤的一个潜在策略^[36]。

线粒体的功能高度依赖于其蛋白质组的完整性,而泛素化修饰是调控线粒体蛋白质稳定性、活性和定位的关键翻译后修饰之一。MITOL(也称为 MARCHF5)是一种定位于线粒体外膜的 E3 泛素连接酶。它通过催化特定底物蛋白的泛素化,在维持线粒体动态和功能中扮演着“主调控因子”的角色。MITOL 的底物包括参与线粒体动力学(如 Drp1、Mfn2)、线粒体自噬(如 FUNDC1)和线粒体质量控制的多种蛋白。通过对其底物进行 K63 链接或 K48 链接的泛素化修饰,MITOL 能够精确调控线粒体的分裂与融合平衡、清除受损线粒体以及应对线粒体应激。因此,MITOL 介导的泛素化调控网络是维持线粒体稳态的核心机制之一,其功能失调与神经退行性疾病等多种病理状况相关,使其成为一个有潜力的治疗靶点^[37]。

抑制素(Prohibitins, PHBs),包括 PHB1 和 PHB2,是高度保守的、主要定位于线粒体内膜的蛋白复合物。它们在维持线粒体形态、稳定性、呼吸链复合物组装以及线粒体基因组完整性方面发挥着重要作用。近年来,PHBs 被认为是连接线粒体功能与神经系统疾病的关键节点。在阿尔茨海默病、帕金森病等模型中,均观察到 PHB 表达或功能的异常。PHB 的缺失或功能障碍会导致线粒体嵴结构紊乱、氧化磷酸化效率下降和 ROS 产生增加,从而加剧神经元的易损性。此外,PHB2 还被发现是线粒体自噬受体。因此,PHBs 通过多种机制影响神经元存活,成为理解

神经退行性疾病中线粒体病理机制和开发保护策略的重要焦点^[38]。

铁是线粒体功能所必需的辅因子，但铁代谢随年龄增长而发生变化，并与年龄相关疾病密切相关。在衰老过程中，机体铁稳态常发生紊乱，表现为组织铁逐渐积累，特别是大脑、肝脏等器官。这种与年龄相关的铁积累（iron accumulation）可能源于饮食吸收增加、利用减少或调节机制失灵。过量的铁可通过 Fenton 反应催化产生大量 ROS，加剧线粒体氧化损伤，并诱导线粒体自噬等功能紊乱。铁代谢紊乱与多种年龄相关疾病的发生发展交织在一起，包括神经退行性疾病（如 AD、PD）、心血管疾病和代谢综合征。因此，干预铁代谢，例如使用铁螯合剂，被视为延缓衰老和防治年龄相关疾病的潜在策略^[39]。

Kearns-Sayre 综合征（KSS）是一种典型的由大规模 mtDNA 缺失引起的线粒体疾病，属于线粒体脑肌病的一种。其临床特征主要包括进行性眼外肌麻痹、视网膜色素变性和心脏传导阻滞三联征。病例报告在诊断和认识罕见病中具有重要价值。一份最新报道描述了一位携带新型大规模 mtDNA 缺失的 KSS 患者。该病例不仅扩展了已知的 KSS 基因突变谱，其详细的临床表征、影像学发现和肌肉活检病理分析（如 ragged-red fibers），也为理解基因型与表型（如心脏受累的严重程度）之间的关系提供了新的见解。对这类罕见病的深入研究，不断加深我们对 mtDNA 突变如何影响不同组织、以及线粒体疾病复杂临床表现的认识^[40]。

未来展望尽管线粒体研究取得了显著进展，但仍面临诸多挑战和机遇。未来研究应侧重于以下几个方面：

（1）组织特异性与精准医学：深入探究线粒体功能障碍在不同细胞类型和组织中的特异性表现和调控机制，是实现精准靶向治疗的基础。

（2）细胞器间通讯网络：进一步揭示线粒体与内质网、溶酶体、脂滴等其他细胞器形成的复杂交互网络（如 MAMs）在健康和疾病中的作用。

（3）新型技术开发：继续开发更高分辨率、可实时动态监测线粒体多种参数（代谢、离子、ROS 等）的探针和成像技术，以及更精准的线粒体基因编辑和靶向递送工具。

（4）转化医学研究：积极推动靶向线粒体的候选药物（如线粒体靶向抗氧化剂、自噬调节剂、代谢

调节剂）从临床前研究向临床试验转化，并探索其不同疾病中的应用。

大数据与人工智能：利用多组学数据和人工智能方法，整合遗传、环境因素，识别线粒体相关的生物标志物，用于疾病早期诊断、分型和预后预测。

参考文献

- [1] 李娜,韩宇博,姚春丽,等. 线粒体功能障碍与胰岛素抵抗关系的研究进展[J].中国医药,2024,19(12):1888-1892.
- [2] 刘景彬,查正辉,张玉丽,等.运动改善线粒体功能障碍对脑胰岛素抵抗的影响[C]//中国生理学会运动生理专业委员会,中国生理学会体适能研究专业委员会.中国生理学会运动生理专业委员会与体适能研究专业委员会联合学术会议摘要集.华南师范大学体育科学学院, 2024: 14-15.
- [3] 闫子端,沈士明,张玉丽,等.运动对昼夜节律紊乱和线粒体功能障碍的影响[C]//中国生理学会运动生理专业委员会,中国生理学会体适能研究专业委员会.中国生理学会运动生理专业委员会与体适能研究专业委员会联合学术会议摘要集.华南师范大学体育科学学院, 2024: 49-50.
- [4] 张晓萌.糖蛋白 M6B 调控溶酶体功能维持线粒体质量控制和心脏功能的作用和机制研究[D].中国人民解放军空军军医大学,2024.
- [5] 何大业.多组学联合解析线粒体相关基因与阿尔茨海默病的因果关系[D].吉林大学,2024.
- [6] 路宜贤,郭锦晨,卢佳,等. 线粒体功能障碍在类风湿关节炎发病机制中的研究进展[J].免疫学杂志,2024,40(10): 789-795.
- [7] 赵江宇,郭兴. 线粒体功能障碍与亨廷顿病[J].中山大学学报(医学科学版),2024,45(06):941-952.
- [8] 姜林.大脑功能—结构耦合与分子交互研究[D].电子科技大学,2024.
- [9] 周婉婉.人源线粒体核糖体结合因子 hsRBFA 和甲基转移酶 METTL15 相关多元复合物结构与功能的研究[D].中国科学技术大学,2024.
- [10] Lin L Y ,Yao T ,Wang W Y , et al. Causal association between mitochondrial function and psychiatric disorders: Insights from a bidirectional two-sample Mendelian randomization study.[J].Journal of affective disorders,2024, 36855-66.

- [11] 卢加杰.溃疡性结肠炎生物标志物及线粒体稳态失调在疾病进展中的机制研究[D].新疆医科大学,2024.
- [12] 李轶.线粒体相关内质网膜介导的线粒体自噬在肾脏缺血再灌注损伤中的调控作用.甘肃省,兰州大学第二医院,2024-09-01.
- [13] 张滨.线粒体靶向性硫化氢供体 AP39 通过 AMPK/UCP2 途径减轻阿霉素心脏毒性的机制研究[D].吉林大学,2024.
- [14] 郝浓毅.检测线粒体和内质网微环境荧光探针的构建及生物成像[D].济南大学,2024.
- [15] 李抗夏,王颖祺,陈采陶,等. 运动康复训练调节线粒体损伤对慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍的影响[J].康复学报,2024,34(04):402-410.
- [16] Watanabe M ,Sasaki N . Mechanisms and Future Research Perspectives on Mitochondrial Diseases Associated with Isoleucyl-tRNA Synthetase Gene Mutations[J].Genes, 2024, 15(7): 894-894.
- [17] 温丽民,李冉,郝延磊,等. 与 MELAS 综合征相关的线粒体基因异质性研究进展[J].实用医学杂志,2024, 40(13): 1885-1888.
- [18] Wu Y ,Hu H ,Wang T , et al. Characterizing mitochondrial features in osteoarthritis through integrative multi-omics and machine learning analysis[J].Frontiers in Immunology, 2024, 151414301-1414301.
- [19] Somasundaram I ,Jain M S ,Chabaud B M , et al. Mitochondrial dysfunction and its association with age-related disorders[J]. Frontiers in Physiology,2024, 151384966 -1384966.
- [20] 王新宇.miR-214-3p 调控 GFM1 影响线粒体功能障碍以及多巴胺能神经元功能的研究[D].南京中医药大学,2024.
- [21] 汪润姿.应激性情绪障碍中海马线粒体损伤的甲基化修饰机制及干预的干预效果研究[D].天津体育学院,2024.
- [22] Paolo S ,Anna C ,Chiara B , et al. Mitochondrial iron deficiency triggers cytosolic iron overload in PKAN hiPS-derived astrocytes[J].Cell Death & Disease,2024, 15(5): 361-361.
- [23] Roy T ,Padhi S ,Mazumder R , et al. Alleviating Neurodegenerative Diseases Associated with Mitochondrial Defects by Therapeutic Biomolecules.[J]. Current topics in medicinal chemistry, 2024, 24(16):1377-1407.
- [24] Li L ,Liu F ,Feng C , et al. Role of mitochondrial dysfunction in kidney disease: Insights from the cGAS-STING signaling pathway.[J].Chinese medical journal, 2024, 137(9): 1044-1053.
- [25] Encina C M ,Booth K L ,Redgrave E R , et al. Cellular Senescence, Mitochondrial Dysfunction, and Their Link to Cardiovascular Disease[J].Cells,2024,13(4):353.
- [26] Choudhury C ,Gill K M ,McAleese E C , et al. The Arylamine N-Acetyltransferases as Therapeutic Targets in Metabolic Diseases Associated with Mitochondrial Dysfunction.[J].Pharmacological reviews,2024,76(2):300-320.
- [27] Wu Y ,Li M ,Ying H , et al. Mitochondrial quality control alterations and placenta-related disorders[J].Frontiers in Physiology,2024,151344951-1344951.
- [28] Liu Z ,Qiang Y ,Shan S , et al. Carbon disulfide induces accumulation of TDP-43 in the cytoplasm and mitochondrial dysfunction in rat spinal cords.[J].Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991),2024,
- [29] 马玉林,李铁军. 溃疡性结肠炎中线粒体功能障碍的产生及机制研究进展[J].中南药学,2023,21(12):3115-3121.
- [30] 张睿.氧化应激通过下调抗增殖蛋白 2 抑制海马神经元线粒体自噬参与糖尿病认知功能障碍的机制.河北省,河北医科大学第一医院,2023-12-08.
- [31] 牛小伟,Oip5-as1 作为“分子脚手架”抑制心肌缺血再灌注损伤中线粒体异常分裂的机制研究.甘肃省,兰州大学第一医院,2023-12-01.
- [32] 王斌.TUFM 调节线粒体功能促进脑胶质瘤细胞增殖的分子机制[D].云南大学,2023.
- [33] 邹育池.内质网应激对小鼠骨髓间充质干细胞衰老的影响及其机制研究[D].中国人民解放军陆军军医大学,2023.
- [34] 张林雁.多发性硬化症 EAE 模型海马区的转录组分析及线粒体自噬基因的筛选及研究[D].昆明医科大学,2023.
- [35] 李国栋,李改杰,李丽,等. 基于线粒体功能障碍探讨气虚的生物学基础[J].环球中医药,2023,16(09):1844-1847.
- [36] 张思明.抑制 PARP-1 可以协同压制线粒体自噬保护视

- 网膜抵御光损伤[D]. 吉林大学,2023.
- [37] Shun N ,Naoki I ,Isshin S , et al. Ubiquitin-mediated mitochondrial regulation by MITOL/MARCHF5 at a glance.[J].Journal of biochemistry,2022,173(1).
- [38] Tianlin J ,Jiahua W ,Chao L , et al. Prohibitins: A Key Link between Mitochondria and Nervous System Diseases[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity,2022, 20227494863 -7494863.
- [39] Yao T ,Yuanliangzi T ,Zhixiao Y , et al. Iron Metabolism in Aging and Age-Related Diseases[J].International Journal of Molecular Sciences,2022,23(7):3612-3612.
- [40] Qin Z ,Chunwen C ,Jingyan Y . Kearns–Sayre syndrome with a novel large-scale deletion: a case report[J].BMC Ophthalmology,2022,22(1):
- 版权声明:** ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**OPEN ACCESS**