

## 线粒体功能异常与人类疾病的研究进展

高 鸣

西安医学院 陕西西安

**【摘要】**线粒体作为细胞的“能量工厂”和信号转导枢纽，其功能完整性对维持细胞稳态至关重要。近年的前沿研究表明，线粒体功能异常，包括氧化磷酸化缺陷、活性氧过度产生、线粒体动力学（融合/分裂）失衡、线粒体自噬障碍以及线粒体 DNA 突变等，远非仅导致经典的线粒体病，而是广泛参与并驱动了众多重大人类疾病的发生与发展。本综述系统总结了线粒体功能异常的核心分子机制，重点阐述了其在代谢性疾病（如糖尿病及其心肾并发症）、神经退行性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤以及肌肉骨骼疾病等中的关键作用。研究揭示，线粒体通过释放损伤相关分子模式（如 mtDNA）激活固有免疫（如 cGAS-STING 通路），通过内质网-线粒体紧密互作协调应激反应，并通过非编码 RNA 进行精细的表观遗传调控，从而深度介入疾病病理网络。在诊疗策略方面，新兴的线粒体靶向探针、线粒体功能活体检测、基于细胞外囊泡的线粒体转移技术以及针对线粒体自噬、动力学和特定蛋白（如 Metadherin, TIPE1）的干预手段，为相关疾病的精准诊断和治疗提供了全新视角。传统中医药也在调控线粒体稳态方面展现出独特潜力。总之，线粒体已成为理解疾病共性病理生理机制和开发新型疗法的核心靶标，未来研究需进一步整合多组学与前沿技术，推动线粒体医学向临床转化。

**【关键词】**线粒体；线粒体功能障碍；代谢疾病；神经退行性疾病；线粒体自噬；细胞器间通讯

**【收稿日期】**2025年3月20日    **【出刊日期】**2025年6月18日    **【DOI】**10.12208/j.jmbr.20250005

### Research progress on mitochondrial dysfunction and human diseases

Ming Gao

*Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi*

**【Abstract】** Mitochondria, as the "energy factories" of cells and hubs for signal transduction, play a crucial role in maintaining cellular homeostasis. Cutting-edge research in recent years has shown that mitochondrial dysfunction, including defects in oxidative phosphorylation, excessive production of reactive oxygen species, imbalance in mitochondrial dynamics (fusion/fission), impaired mitochondrial autophagy, and mitochondrial DNA mutations, is far from merely causing classic mitochondrial diseases. Instead, it is widely involved in and drives the occurrence and development of numerous major human diseases. This review systematically summarizes the core molecular mechanisms of mitochondrial dysfunction, with a focus on its key role in various diseases, such as metabolic disorders (e.g., diabetes and its cardiorenal complications), neurodegenerative diseases, autoimmune diseases, tumors, and musculoskeletal diseases. Studies reveal that mitochondria deeply engage in disease pathological networks by releasing damage-associated molecular patterns (such as mtDNA) to activate innate immunity (such as the cGAS-STING pathway), coordinating stress responses through endoplasmic reticulum-mitochondria tight interaction, and performing fine epigenetic regulation through non-coding RNAs. In terms of diagnostic and therapeutic strategies, emerging mitochondrial-targeting probes, *in vivo* mitochondrial function detection, extracellular vesicle-based mitochondrial transfer techniques, and intervention methods targeting mitochondrial autophagy, dynamics, and specific proteins (such as Metadherin, TIPE1) provide new perspectives for the precise diagnosis and treatment of related diseases. Traditional Chinese medicine also shows unique potential in

regulating mitochondrial homeostasis. In summary, mitochondria have become a core target for understanding common pathological physiological mechanisms of diseases and developing novel therapies. Future research needs to further integrate multi-omics and cutting-edge technologies to advance mitochondrial medicine towards clinical translation.

**【Keywords】** Mitochondria; Mitochondrial dysfunction; Metabolic diseases; Neurodegenerative diseases; Mitochondrial autophagy; Interorganelle communication

## 引言

线粒体是一种高度动态的双层膜细胞器, 传统上被誉为真核细胞的“能量货币”(ATP)生产者。然而, 随着研究的深入, 其角色已极大地扩展为调控细胞代谢、钙离子稳态、活性氧(ROS)产生与清除、程序性细胞死亡以及多种信号通路的核心枢纽<sup>[1]</sup>。线粒体通过不断进行融合与分裂维持其网络结构的动态平衡, 并通过线粒体自噬这一高度选择性的自噬过程, 及时清除功能受损的线粒体, 共同构成线粒体质量控制体系, 确保细胞能量与健康需求。

线粒体功能异常, 即由遗传缺陷(核 DNA 或 mtDNA 突变)、环境毒素、衰老或慢性疾病状态引起的上述任一或多项功能失调, 被认为是众多人类疾病的共同病理基础。这种功能障碍不仅导致细胞“能量危机”, 更会引发氧化应激、钙超载、促凋亡因子释放以及线粒体来源的促炎信号(如 mtDNA)泄露, 进而触发或加剧组织损伤与炎症反应<sup>[2]</sup>。例如, 在代谢性疾病中, 胰岛素靶器官的线粒体氧化能力下降是胰岛素抵抗的早期事件; 在神经退行性疾病中, 神经元线粒体的运输障碍和自噬失效导致有毒蛋白聚集和细胞死亡。

近年来, 得益于分子生物学、成像技术和组学分析的发展, 我们对线粒体在健康和疾病中的作用有了革命性的新认识。研究焦点已从单一的 ATP 产出转向复杂的线粒体网络生物学, 包括其与其他细胞器(如内质网、脂滴)的广泛互作(即“细胞器通讯”), 以及受非编码 RNA 网络精确定控的遗传与表观遗传机制<sup>[3]</sup>。同时, 线粒体本身也可作为“货物”通过细胞外囊泡在细胞间进行转移, 从而影响受体细胞的命运, 这为理解疾病传播和组织修复开辟了新途径<sup>[4]</sup>。

本文旨在系统综述近几年线粒体功能异常与人类疾病关联研究的前沿进展。首先, 深入剖析线粒体功能异常的核心机制, 包括质量控制、动力学和非编码 RNA 调控。其次, 聚焦于线粒体功能障碍在几大

类重大疾病(代谢性、神经性、免疫性、肿瘤性等)中的具体作用与分子通路。最后, 展望基于线粒体靶点的诊断新技术和治疗新策略, 以期为相关疾病的防治提供新的思路和理论依据。

## 1 线粒体功能异常的核心机制与调控网络

线粒体功能的维持依赖于一套精密的调控网络, 其功能异常是涉及质量控制失灵、动力学失衡以及多层次基因表达调控紊乱的综合性结果。近年来, 研究从分子互作、表观遗传和细胞器通讯等多个维度, 深化了我们对这些核心机制的理解。

### 1.1 细胞器互作网络: 线粒体与内质网的协同与冲突

线粒体的功能高度依赖于其与其他细胞器的紧密交流, 其中与内质网(ER)的互作最为关键和频繁。二者通过称为“线粒体相关内质网膜”(MAMs)的特化结构物理连接, 在此处进行脂质交换、钙离子信号传递和应激信号的交叉对话。在视网膜健康与疾病中, 这种互作尤为重要。视网膜感光细胞和视网膜色素上皮细胞具有极高的代谢需求和强烈的光氧化应激, 其内质网与线粒体协同维持钙稳态和脂质代谢, 对光信号的转导和视觉循环至关重要。当内质网稳态失衡(如未折叠蛋白反应UPR持续激活)时, 会通过MAMs将应激信号传递至线粒体, 导致线粒体钙超载、ROS过量产生和膜电位崩溃, 进而诱发细胞凋亡。这一过程被认为是年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变等视网膜退行性疾病的核心病理机制之一。反之, 线粒体功能障碍产生的信号也会扰乱内质网功能<sup>[7]</sup>。这种双向的、动态的“协同与冲突”关系, 将两个细胞器的命运紧密捆绑, 其稳态共同决定了细胞的生死。

### 1.2 非编码 RNA 与蛋白家族: 线粒体功能调控的前沿领域

在转录后和表观遗传层面, 非编码 RNA(ncRNA)已成为调控线粒体功能的关键因子。除了常见的 miRNA 和 lncRNA, 一类名为 PIWI-

interacting RNAs (piRNAs) 的小非编码 RNA 近年来在人类体细胞中的作用备受关注。piRNAs 传统上被认为主要在生殖细胞中沉默转座子以维持基因组完整性。然而, 新证据表明, piRNAs 在多种体细胞和组织(包括神经系统和肿瘤细胞)中广泛表达, 并参与基因表达的转录及转录后调控。部分 piRNAs 被发现可以靶向定位于线粒体或调控核编码的线粒体蛋白 mRNA 的稳定性。例如, 某些 piRNAs 的异常表达与线粒体代谢酶活性改变、ROS 水平波动及细胞凋亡敏感性相关。虽然具体机制尚在探索中, 但这提示了一个古老的 RNA 沉默系统可能深度参与了现代细胞(包括其线粒体)的适应性调节和疾病过程, 为理解癌症、神经疾病等提供了全新视角<sup>[8]</sup>。

### 1.3 代谢性疾病中的特异性调控通路: 线粒体自噬缺陷

在具体的疾病背景下, 线粒体功能障碍的调控机制呈现出高度的特异性和复杂性。以糖尿病慢性并发症为例, 长期高血糖环境通过多种途径(如多元醇通路激活、晚期糖基化终末产物积累、蛋白激酶 C 激活等)损害全身各组织的线粒体功能。线粒体自噬作为关键的防御机制, 其功能状态直接影响并发症的进程。在糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变和心血管病变中, 均观察到线粒体自噬流的受损。这种受损可能源于 PINK1/Parkin 通路信号减弱、自噬受体表达下调或溶酶体功能不全。例如, 在糖尿病心肌病中, 受损的线粒体自噬导致功能障碍的线粒体堆积, 加剧 ROS 产生和心肌细胞凋亡, 促进心力衰竭。因此, 适当地增强或恢复线粒体自噬功能, 被认为是防治糖尿病慢性并发症极具潜力的治疗方向之一<sup>[9]</sup>。

### 1.4 GABARAP 蛋白家族: 超越自噬的线粒体功能调节者

在线粒体自噬和质量控制领域, ATG8 蛋白家族(在哺乳动物中包括 LC3 和 GABARAP 亚家族)的研究不断深入。GABARAP 亚家族蛋白(GABARAP, GABARAPL1, GABARAPL2)不仅是自噬体膜形成和货物(如受损线粒体)识别(通过连接自噬受体如 OPTN)的核心分子, 近期研究更凸显了其广泛的“非自噬功能”。这些功能包括参与细胞内蛋白质运输(如 GABA-A 受体运输, 故名)、调控细胞信号通路(如调控 mTORC1 和 TFEB 活性)以及直接影响细胞增殖与死亡。在疾病背景下, GABARAP 蛋白的表达异常或功能丧失与神经退行(如阿尔茨海

默病)、癌症进展及心肌病等相关。它们可能通过整合自噬依赖与非依赖的途径, 成为决定细胞在应激条件下(如线粒体损伤时)走向修复还是死亡的关键决策点。因此, 靶向 GABARAP 蛋白功能, 而非单纯促进或抑制自噬, 可能为相关疾病的治疗提供更精确和有效的策略<sup>[10]</sup>。

### 1.5 循环因子对线粒体动力学的直接干扰

在血管并发症中, 新发现的脂肪因子 Asprosin 也被揭示出对线粒体的直接负面影响。Asprosin 在肥胖和 2 型糖尿病中水平升高。研究表明, Asprosin 能够直接作用于血管内皮细胞, 通过激活其未知的受体(可能涉及 cAMP-PKA 通路下游), 特异性地扰乱线粒体动力学平衡。具体表现为: 促进线粒体分裂蛋白 Drp1 的磷酸化激活和线粒体定位, 同时抑制融合蛋白 Mfn2 的表达。这导致内皮细胞线粒体网络碎片化, 氧化磷酸化效率下降, 而 ROS 生成增加。这种线粒体功能障碍进一步损害了一氧化氮(NO)的生物利用度, 导致内皮依赖性血管舒张功能受损, 构成了糖尿病血管病变的早期事件。该研究首次将循环脂肪因子 Asprosin 与血管内皮细胞的线粒体形态和功能直接联系起来, 为代谢综合征中的血管功能障碍提供了新的解释和治疗靶点<sup>[11]</sup>。

### 1.6 非编码 RNA 介导的疾病特异性信号轴

聚焦到糖尿病肾病这一常见且严重的微血管并发症, 其关键病变细胞——肾小球足细胞的损伤与线粒体稳态的崩溃直接相关。最新的研究发现长链非编码 RNA PVT1 在糖尿病肾病患者和模型动物的足细胞中特异性高表达。功能缺失(敲低)实验表明, PVT1 是驱动足细胞损伤的必要因子。机制上, PVT1 作为竞争性内源 RNA(ceRNA), 通过吸附 miR-667-3p, 解除了后者对靶蛋白 TRIM56 mRNA 的抑制作用。TRIM56 是一种 E3 泛素连接酶, 其表达上调进而影响了线粒体分裂核心蛋白 Drp1 的泛素化修饰模式(可能减少了其抑制性泛素化), 导致 Drp1 活性异常升高。这引发了足细胞线粒体的过度分裂、膜电位丧失和 ROS 爆发, 同时激活了 NLRP3 炎症小体, 促进 IL-1 $\beta$  等炎症因子释放, 最终导致足细胞凋亡和蛋白尿。这项研究系统地阐明了“PVT1/miR-667-3p/TRIM56/Drp1”信号轴在介导糖尿病肾病足细胞线粒体损伤和炎症中的核心作用, 为寻找特异性干预靶点提供了精确的路线图<sup>[12]</sup>。

## 2 线粒体功能异常与重大人类疾病

线粒体功能障碍并非局限于单一器官或疾病类型，而是作为一条共通的病理生理主线，广泛贯穿于众多重大人类疾病之中。其影响范围从退行性病变、代谢综合征延伸到自身免疫紊乱、恶性肿瘤及纤维化疾病，深刻揭示了细胞能量与稳态失衡在疾病发生发展中的核心地位。

### 2.1 纤维化疾病中的线粒体蛋白角色

线粒体功能在维持组织架构和抑制异常修复中起着关键作用。在肺纤维化中，线粒体核糖体蛋白MRPS31的功能被揭示。研究发现，在转化生长因子- $\beta$ 1诱导的肺成纤维细胞活化及小鼠肺纤维化模型中，MRPS31的表达显著下调。功能实验表明，过表达MRPS31能有效抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化、增殖和迁移，而敲低MRPS31则产生相反效果。机制上，MRPS31通过维持线粒体编码基因的正常翻译，保障线粒体呼吸链复合物的组装和氧化磷酸化功能，从而稳定线粒体膜电位、减少ROS过量产生。线粒体功能的维持进一步抑制了促纤维化信号通路（如TGF- $\beta$ /Smad）的过度激活。这项研究首次将线粒体核糖体蛋白的缺陷与肺纤维化的发生直接联系起来，为理解纤维化疾病的代谢基础提供了新视角<sup>[13]</sup>。

### 2.2 肿瘤中的线粒体代谢调控分子

肿瘤细胞的特征性代谢重编程（Warburg效应）与线粒体功能改变密切相关。组氨酸三联核苷酸结合蛋白2（HINT2）是一种主要定位于线粒体的腺苷酸转移酶样蛋白，在多种癌症（如肝癌、结直肠癌）中表达下调，且其低表达与不良预后相关。HINT2通过调控线粒体基质中的腺嘌呤核苷酸库，影响线粒体膜电位、ROS产生和细胞色素c的释放。其表达能诱导肿瘤细胞周期阻滞和凋亡，并抑制体内肿瘤生长。值得注意的是，HINT2还能通过调节线粒体代谢影响肿瘤微环境，如抑制乳酸产生和分泌，从而潜在影响肿瘤免疫。从基础到临床的研究表明，HINT2作为一个连接线粒体核苷酸代谢、细胞凋亡和肿瘤抑制的关键分子，具有成为癌症诊断标志物和治疗靶点的巨大潜力<sup>[14]</sup>。

### 2.3 细胞器协同在疾病中的扩展意义

正如第一部分所述，内质网与线粒体的互作至关重要，而这种协同机制具有普遍性意义。内质网与线粒体之间的协同，以及它们与其他细胞器（如溶酶体、过氧化物酶体、高尔基体）的交叉对话，构成了

一个维持细胞内稳态的精密网络。在疾病状态下，这种协同机制会发生失调。例如，在神经退行性疾病中，错误折叠蛋白在内质网堆积引发应激，同时通过MAMs损害线粒体功能，而受损线粒体释放的信号又可能进一步加重溶酶体功能障碍，形成恶性循环。在代谢性疾病中，脂滴、线粒体和过氧化物酶体的功能耦合失调，导致脂毒性产生。理解这种“协同与冲突”网络的全局性，对于开发能同时作用于多个病理环节的广谱治疗策略（如调节钙信号、脂质代谢或UPR）至关重要，而非仅仅针对单一细胞器或通路<sup>[15]</sup>。

### 2.4 病毒感染中的线粒体与炎症小体交叉点

线粒体功能障碍是连接代谢紊乱与过度炎症反应的重要桥梁，这在COVID-19等病毒感染性疾病中表现尤为突出。SARS-CoV-2病毒感染可导致宿主细胞线粒体结构损伤、膜电位下降和ROS爆发。受损的线粒体可释放mtDNA、心磷脂等线粒体相关损伤分子模式（DAMPs），这些分子能被细胞质中的NLRP3等炎症小体识别。线粒体ROS更是NLRP3炎症小体激活的关键触发因素。活化的NLRP3炎症小体介导 caspase-1 的激活，进而切割促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的前体，产生成熟形式并分泌，引发强烈的炎症反应（即“细胞焦亡”）。这种由病毒诱导的线粒体损伤所驱动的炎症小体过度激活，被认为是COVID-19重症患者出现“细胞因子风暴”和多器官损伤的核心机制之一。因此，保护线粒体功能或抑制下游炎症小体信号，成为治疗重症COVID-19的潜在策略<sup>[16]</sup>。

### 2.5 针对肿瘤线粒体的精准纳米治疗策略

鉴于线粒体在肿瘤细胞存活、增殖和耐药中的核心作用，开发能特异性靶向并破坏肿瘤细胞线粒体的治疗策略成为前沿热点。线粒体靶向纳米系统利用线粒体独特的生理特性（如高膜电位、特异性蛋白或微环境），实现药物的精准递送和高效富集。例如，设计带有线粒体靶向配体（如三苯基膦 TPP）或肽序列的纳米颗粒，可穿透细胞膜并进一步富集于线粒体。这些纳米系统可装载多种治疗剂：①化疗药物，直接在作用位点引发损伤；②光敏剂，用于光动力治疗，在线粒体原位产生高毒性ROS；③促凋亡肽，直接诱导线粒体外膜通透；④代谢抑制剂，干扰线粒体能量和生物合成功能。这种“精确制导”的策略能极大提高疗效、减少全身副作用，并克服传统化疗的耐药性，代表了肿瘤治疗范式的重要转变<sup>[17]</sup>。

## 2.6 骨骼退行性疾病中的线粒体自噬保护机制

在非代谢性的退行性疾病中，线粒体自噬同样扮演着保护角色。在椎间盘退变中，髓核细胞长期处于缺氧、营养匮乏和机械压力下，氧化应激水平高。研究表明，自噬受体蛋白 Optineurin (OPTN) 在退变的髓核细胞中表达降低。功能研究发现，过表达 OPTN 能显著增强应激条件下髓核细胞的线粒体自噬流，有效清除功能障碍的线粒体，从而减少 ROS 累积和细胞凋亡，维持细胞外基质合成代谢，延缓椎间盘退变进程。反之，抑制 OPTN 则加重损害。该研究明确了 OPTN 介导的线粒体自噬在对抗椎间盘退变中的关键保护作用，提示增强 OPTN 功能或表达可能是治疗椎间盘退变及类似骨骼退行性疾病的潜在途径<sup>[18]</sup>。

## 2.7 糖尿病肾病中线粒体自噬的负向调控因子

在糖尿病肾病中，线粒体自噬的调控网络极为复杂，存在正负双向调节因子。肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导蛋白 8 样蛋白 1 (TIPE1) 被鉴定为一个新的负向调控因子。在糖尿病肾病模型和高糖处理的足细胞中，TIPE1 表达上调。机制研究表明，TIPE1 并非直接作用于自噬核心机器，而是通过特异性结合并抑制线粒体自噬的关键受体蛋白 PHB2 (Prohibitin 2) 来发挥作用。PHB2 位于线粒体内膜，在线粒体去极化时可暴露于外膜，作为受体招募 LC3 介导自噬。TIPE1 与 PHB2 的结合干扰了 PHB2 与 LC3 的互作，从而阻断了受损线粒体被自噬体识别和清除的过程，导致功能障碍的线粒体堆积，加剧足细胞损伤和肾小球硬化。因此，抑制 TIPE1 可能是恢复糖尿病肾病中足细胞线粒体自噬、实现肾脏保护的新策略<sup>[19]</sup>。

## 2.8 线粒体转移与移植：一种新兴的治疗模态

除了调控细胞内自有的线粒体，将健康的线粒体从外部“补给”到受损细胞，已成为一种极具前景的治疗新概念。线粒体转移与移植指将分离的功能性线粒体或含有线粒体的细胞（如间充质干细胞）递送到目标组织或细胞。转移可通过共培养、显微注射或利用线粒体固有的胞吞能力实现。研究表明，外源性线粒体可被受体细胞内化，并整合到其线粒体网络中，短期内改善细胞的呼吸功能、ATP 水平和氧化还原状态。这种策略在急性损伤模型（如心肌缺血再灌注损伤、脑卒中）和线粒体遗传疾病模型中显示出治疗潜力。尽管面临递送效率、免疫原性和长期存活率等挑战，但线粒体作为一种“活性药物”的

移植，为治疗能量代谢障碍相关疾病开辟了革命性的道路<sup>[20]</sup>。

## 2.9 免疫细胞线粒体功能与抗肿瘤免疫

线粒体功能不仅决定肿瘤细胞命运，也深刻调控免疫细胞的活性和抗肿瘤能力。在树突状细胞 (DCs) 中，线粒体转录因子 A (TFAM) 是维持 mtDNA 稳定和线粒体功能的核心。特异性敲除 DCs 中的 TFAM 会导致严重的线粒体功能障碍，表现为呼吸能力下降、形态异常和代谢向糖酵解偏移。出乎意料的是，这种“功能受损”的 DCs 并未失能，反而表现出更强的免疫激活能力。它们分泌更多的促炎细胞因子（如 IL-12），并更有效地激活初始 T 细胞。机制上，线粒体功能障碍导致 mtDNA 释放到细胞质，激活 cGAS-STING 固有免疫通路，从而将 DCs 推向更强大的免疫激活状态。当将这些 TFAM 缺陷的 DCs 作为疫苗佐剂时，能显著增强抗肿瘤 T 细胞反应，抑制小鼠体内肿瘤生长。这项研究揭示了通过调控免疫细胞线粒体功能来增强癌症免疫疗法的全新策略<sup>[21]</sup>。

## 2.10 线粒体 DNA 遗传背景与疾病易感性

mtDNA 的多态性形成了不同的单倍型类群，这些遗传背景差异可能影响个体对特定疾病的易感性。在糖尿病视网膜病变 (DR) 的研究中发现，mtDNA 单倍型类群 M9 可能是一个保护性因素。与不携带 M9 单倍型的 DR 患者相比，携带 M9 的患者其视网膜病变的严重程度相对较轻。功能关联分析提示，M9 单倍型可能与更高效的线粒体氧化磷酸化功能、更强的抗氧化能力或更低的 ROS 产生倾向有关。这表明，个体固有的线粒体基因组背景能够调节高血糖等环境压力下视网膜细胞的损伤阈值，从而影响 DR 的发生与发展。该研究为理解 DR 的个体差异提供了遗传学视角，并为未来基于线粒体基因型的风险预测和个体化预防提供了可能<sup>[22]</sup>。

## 2.11 衰老相关肌少症中的线粒体呼吸功能标志物

肌肉衰减综合征(肌少症)与衰老过程中的线粒体功能进行性下降密切相关。一项临床研究通过高分辨率呼吸测定法，直接检测了老年人外周血单个核细胞 (PBMCs) 的线粒体氧化呼吸功能。结果显示，PBMCs 的线粒体基础呼吸率、最大呼吸能力以及 ATP 产生相关的呼吸能力，均与诊断肌少症的关键参数（如握力、步行速度和四肢骨骼肌质量指数）

呈显著正相关。这意味着，个体 PBMCs 的线粒体呼吸功能越强，其肌肉力量和质量保存得越好。这一发现提示，循环免疫细胞的线粒体功能可能作为反映全身（包括肌肉组织）能量代谢状态和衰老程度的可及性生物标志物，为肌少症的早期筛查和动态监测提供了新的无创或微创评估工具<sup>[23]</sup>。

## 2.12 糖尿病肾病足细胞损伤中的解偶联蛋白作用

聚焦于糖尿病肾病足细胞损伤的具体机制，解偶联蛋白 2（UCP2）的作用得到明确阐释。UCP2 位于线粒体内膜，可通过质子回流轻微解偶联氧化磷酸化，减少 ROS 产生。在糖尿病状态下，足细胞 UCP2 表达下调。实验表明，恢复或过表达 UCP2 能显著改善高糖诱导的足细胞损伤，表现为凋亡减少、裂孔隔膜蛋白表达恢复。机制上，UCP2 通过其解偶联作用，稳定线粒体膜电位，抑制线粒体过度分裂（部分通过调控 Drp1 活性），并减轻氧化应激。这保护了线粒体网络的完整性和功能，从而维护了足细胞的滤过屏障作用。UCP2 因此成为连接线粒体代谢（能量解偶联）、形态（动力学）和功能（氧化应激）于一体的关键保护因子，是糖尿病肾病治疗的潜在靶点<sup>[24]</sup>。

## 2.13 骨关节炎软骨退变中的线粒体结构与功能异常

在骨关节炎（OA）中，关节软骨细胞的退变与线粒体异常密切相关。OA 软骨细胞的线粒体表现为数量减少、形态肿胀、嵴结构破坏等超微结构改变。功能上，其氧化磷酸化效率下降，ATP 生成不足，而 ROS 产生显著增加。线粒体动力学也发生失衡，倾向于过度分裂。这种线粒体功能障碍导致软骨细胞合成代谢（如胶原和蛋白聚糖合成）减弱，分解代谢（如基质金属蛋白酶表达）增强，同时引发细胞衰老和凋亡。线粒体产生的 ROS 和 mtDNA 释放还能激活软骨细胞内的炎症信号通路（如 NF-κB），形成炎症与代谢紊乱的恶性循环，共同驱动软骨基质的降解和 OA 的进展。因此，靶向改善软骨细胞线粒体健康是缓解 OA 发展的新思路<sup>[25]</sup>。

## 2.14 缺血性脑卒中的线粒体多重角色

在急性缺血性脑卒中中，线粒体扮演着复杂的“双刃剑”角色。脑缺血早期，线粒体功能受损导致 ATP 耗竭，引发能量危机和离子稳态失衡。同时，线粒体通透性转换孔（mPTP）的异常开放和线粒体

外膜通透化（MOMP）导致细胞色素 c 等促凋亡因子释放，启动细胞凋亡程序，扩大梗死核心。然而，研究也揭示了线粒体的保护潜力：通过缺血预适应激活线粒体 ATP 敏感性钾通道（mitoKATP）可产生内源性保护；线粒体自噬能及时清除损伤严重的线粒体，保护周围尚可挽救的神经元；线粒体生物合成则在再灌注后修复期促进功能恢复。因此，针对卒中不同阶段，精细调控线粒体的特定功能（如抑制 mPTP、促进适度自噬和生物合成），是神经保护治疗的重要方向<sup>[26]</sup>。

## 3 线粒体相关疾病的诊断与治疗新策略

随着对线粒体在疾病中核心作用的认知不断深化，针对线粒体功能障碍的诊断与治疗策略也迎来了革命性的发展。从前沿的分子探针、创新的治疗靶点到传统的药物新用，研究者们正从多个层面推动线粒体医学向临床转化。

### 3.1 诊断新技术：线粒体靶向荧光探针的开发与应用

精准诊断是有效治疗的前提。对线粒体功能进行实时、动态、高分辨率的可视化监测，对于理解疾病机制和评估治疗效果至关重要。传统的线粒体染料（如 JC-1， MitoTracker）存在光稳定性差、特异性不足或难以区分特定功能参数等局限。为此，开发新型线粒体靶向荧光探针成为研究热点。例如，一种基于咔唑骨架的双响应（比率型）、双光子荧光探针被成功设计。该探针结构上连接了线粒体靶向基团（三苯基膦），确保其在活细胞中特异性富集于线粒体。其荧光信号可同时响应线粒体内两个关键的生理参数：粘度（微环境）和过氧化亚硝酰（ONOO<sup>-</sup>，一种强氧化应激标志物）。双光子激发特性使其具有更深组织穿透力和更低光毒性，适用于组织甚至活体成像。当线粒体功能障碍发生，导致粘度异常升高或 ONOO<sup>-</sup>爆发时，探针的荧光光谱会发生特征性比率变化，从而实现对这些病理事件的定量、可视化追踪。此类智能探针在脑卒中、神经退行性疾病、心肌缺血等模型中实时监测线粒体微环境变化提供了强大的工具<sup>[27]</sup>。

### 3.2 治疗新靶点：抗氧化酶在代谢性肝病中的线粒体保护作用

在治疗策略上，针对特定疾病中关键节点的干预显示出潜力。在非酒精性脂肪性肝炎（NASH）中，肝细胞线粒体功能障碍和氧化应激是驱动肝损伤和

纤维化进展的核心。血红素氧合酶-1 (HO-1) 是一种重要的细胞内抗氧化和抗炎酶。研究表明, 通过药物诱导或基因过表达上调肝细胞 HO-1, 能显著改善 NASH 模型中的肝脏病理。机制研究发现, HO-1 的保护作用与其直接改善线粒体功能密切相关。HO-1 催化血红素降解产生的一氧化碳 (CO) 和胆绿素/胆红素, 分别具有不同的生物活性: CO 能改善线粒体生物合成、促进线粒体自噬并抑制炎症; 而胆绿素/胆红素是强效的抗氧化剂, 能直接清除线粒体来源的 ROS。通过这种多效性机制, HO-1 增强了肝细胞线粒体的氧化代谢能力, 减轻了脂质过氧化和线粒体损伤, 从而抑制了肝细胞凋亡和炎症因子释放, 延缓了 NASH 向肝纤维化的发展。这提示 HO-1 通路是治疗 NASH 等代谢相关性肝病的一个重要靶点<sup>[28]</sup>。

### 3.3 传统药物新机制: 中药复方通过调控线粒体自噬促进组织修复

中医药在治疗复杂疾病方面具有独特优势, 其现代机制研究越来越多地指向对细胞稳态, 包括线粒体功能的调控。当归补血汤作为一种经典的益气养血方剂, 在临床治疗再生障碍性贫血 (AA) 中疗效确切。深入研究其作用机制发现, 该复方能显著促进 AA 模型动物骨髓造血干/祖细胞的增殖与分化, 加速造血重建。进一步的分子机制揭示, 当归补血汤的有效成分能够激活骨髓细胞中的线粒体自噬过程。它通过上调 PINK1/Parkin 通路关键蛋白的表达, 促进受损线粒体被自噬体识别和清除, 从而维持了造血干/祖细胞线粒体网络的健康。健康的线粒体提供了充足的能量和低氧化应激的微环境, 保障了干细胞的自我更新和多向分化潜能。这项研究首次将当归补血汤的治疗效应与线粒体质量控制直接关联, 为阐释中医“气血理论”的现代科学内涵提供了新证据, 也为利用传统方药调控线粒体自噬治疗骨髓衰竭性疾病提供了思路<sup>[29]</sup>。

### 3.4 综合性修复策略: 基于免疫与线粒体 calpain 调控的心脏损伤修复

面对复杂的疾病病理网络, 如心肌梗死后的心脏损伤, 单一的靶点干预往往效果有限, 需要整合性的治疗策略。心脏缺血再灌注损伤涉及强烈的炎症反应和心肌细胞死亡, 其中线粒体功能障碍是关键环节。钙激活蛋白酶 (calpain) 的异常激活在此过程中扮演了破坏性角色。活化的 calpain 能切割多种线粒体蛋白, 如凋亡诱导因子 (AIF)、Bax 等, 直接

诱导线粒体膜通透性增加和细胞凋亡。一项综合性研究提出了双管齐下的修复策略: 首先, 通过调节心脏损伤区域的免疫微环境, 例如利用特定细胞因子或干细胞疗法, 将促炎的 M1 型巨噬细胞转化为修复性的 M2 型, 减轻过度的炎症反应对心肌细胞和线粒体的“二次打击”。其次, 在上述相对有利的微环境下, 特异性抑制线粒体定位的 calpain (如 calpain-1) 的活性。这可以通过开发线粒体靶向的 calpain 抑制剂 (如连接线粒体靶向序列的 calpastatin 肽) 来实现, 从而精准保护线粒体完整性, 减少心肌细胞凋亡。这种“免疫微环境调节联合线粒体靶向 calpain 抑制”的组合策略, 旨在同时从细胞外免疫环境和细胞内线粒体命运两个层面协同干预, 有望比单一疗法更有效地促进心脏损伤后的修复与功能恢复<sup>[30]</sup>。

## 4 总结与展望

本文系统综述了近几年来线粒体功能异常与人类疾病关联研究的前沿进展。通过梳理从核心调控机制到具体疾病关联, 再到新兴诊疗策略的完整链条, 我们可以清晰地认识到, 线粒体已远远超越了“细胞动力站”的经典角色, 它作为一个动态的、高度互联的细胞信号与代谢整合枢纽, 其功能完整性是维持机体健康的核心基石。功能障碍不再被视为少数线粒体遗传病的专属, 而是广泛参与并驱动了从神经退行性病变、代谢综合征到自身免疫紊乱、恶性肿瘤及纤维化疾病的共性病理过程。这一认知范式的转变, 标志着线粒体医学已成为现代生命科学与临床医学交汇的前沿热点。

主要进展与核心认知: 本综述揭示的核心进展在于, 研究已从描述现象深入到解析网络。我们认识到, 线粒体功能异常并非孤立事件, 而是一个由多层次调控网络失灵导致的系统性崩溃。在分子层面, 它涉及基因组 (核与线粒体) 稳定性、非编码 RNA 调控网络、蛋白质翻译后修饰 (如乳酸化) 与细胞器间对话 (尤其是与内质网的协同) 的精密互动。在细胞层面, 表现为质量控制 (自噬、融合/分裂) 失衡、能量代谢重构与信号转导异常的三位一体。在疾病层面, 这种网络化失调在不同组织中呈现出高度特异的病理表型: 如在神经元中导致突触衰竭与凋亡, 在胰岛  $\beta$  细胞中损害胰岛素分泌, 在免疫细胞中则可能异常激活或抑制免疫应答。尤为重要的是, 线粒体作为细胞内关键的“免疫信号平台”, 其释放的

损伤相关分子模式是连接代谢应激与慢性炎症的核心环节，这为理解糖尿病、动脉粥样硬化、衰老等众多慢性病的“炎性”特征提供了统一机制。

在向临床转化方面，研究正从“发现机制”迈向“创造工具”。诊断上，从基于组织活检的形态观察，发展到利用外周血细胞功能评估、线粒体DNA变异分析乃至开发可实时监测线粒体微环境的智能分子探针，追求更早期、更无创、更动态的精准评估。治疗上，策略从补充通用辅酶（如辅酶Q10）的“支持疗法”，演进为针对特定分子靶点（如Drp1、PINK1）、利用纳米技术进行细胞器精准靶向给药、甚至进行线粒体移植或细胞外囊泡递送的“工程化疗法”。同时，传统医学宝库（如中药复方）中被发现蕴含调控线粒体自噬与稳态的活性成分，为药物研发提供了新源泉。这些进展共同勾勒出一幅从分子诊断到精准干预的清晰转化路径图。

**未来展望与面临挑战：**展望未来，线粒体医学的发展将面临从深度理解到广泛应用的一系列挑战与机遇，其趋势可概括为“更整合、更精准、更前瞻”。

首先，研究的维度需更整合。未来需打破“线粒体中心论”，将其置于更广阔的“细胞生态系统”中研究。这要求我们利用空间多组学、活细胞成像与计算建模等交叉技术，动态解析线粒体与内质网、溶酶体、脂滴等多细胞器在生理与病理状态下的交互网络。同时，必须重视机体水平的系统调控，深入探究神经、内分泌系统如何通过远程信号（如激素、神经元投射）调节不同组织中线粒体的适应性，以及肠道微生物代谢产物如何影响宿主线粒体功能。这种从分子互作到器官间对话的全链条视角，是揭示复杂疾病全身性影响的关键。

其次，诊疗的手段需更精准。挑战在于将前沿发现转化为临床可及的方案。在诊断上，亟需建立和验证一套标准化、定量化的线粒体功能临床评估体系，可能基于血液中外泌体携带的线粒体成分或特定免疫细胞的代谢表型。在治疗上，最大的瓶颈是递送效率与靶向特异性。下一代线粒体靶向技术需解决如何跨过多重生物屏障，安全、高效地将治疗载体（基因编辑器、药物、健康线粒体）递送至特定病变细胞内的线粒体，并实现可控释放。此外，基于个体基因组（特别是mtDNA单倍型）、代谢组特征的个性化用药方案将成为必然方向。

最后，健康的维护需更前瞻。鉴于线粒体功能衰

退是衰老及多数慢性病的早期可塑事件，未来的重点应从“疾病治疗”前移至“健康维护”和“疾病预防”。这包括：科学量化并推广已被证明能优化线粒体功能的生活方式（如特定模式的有氧与抗阻运动、间歇性禁食）；研发经严格临床试验验证的、能够安全增强线粒体适应性（如促进线粒体自噬、生物合成）的营养补充剂或药物（“线粒体维生素”）；探索通过干预亲代线粒体健康影响子代代谢编程的可能性，从生命早期奠定健康基础。

总之，我们正站在线粒体医学黄金时代的门槛上。对线粒体功能的深入研究，不仅为破解众多疾病的共性密码提供了钥匙，也为开发革命性疗法和开创主动健康新范式带来了曙光。跨越从基础到临床的“死亡之谷”，需要生物学家、临床医生、工程师和数据科学家的紧密协作。唯有通过这种跨学科的汇聚创新，才能最终将线粒体科学的深刻洞见，转化为提升人类健康 span 与 lifespan 的切实力量，实现从治愈疾病到维系健康的伟大跨越。

## 参考文献

- [1] Kamps R ,Robinson L E . LNC-ing Genetics in Mitochondrial Disease.[J].Non-coding RNA,2024,10(6):57-57.
- [2] 黄越,杨丽娜. 线粒体自噬调控慢性肾脏病细胞焦亡与铁死亡[J]. 中南大学学报(医学版),2024,49(11):1769-1776.
- [3] 张雨,李玉,郑钟原,等. 中药治疗糖尿病心血管疾病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(23):327-337.
- [4] Liao Z ,Tong B ,Ke W , et al. Extracellular vesicles as carriers for mitochondria: Biological functions and clinical applications.[J].Mitochondrion,2024,78101935.
- [5] 张娟.线粒体DNA调控系统性红斑狼疮cGAS乳酸化修饰诱导干扰素反应的机制研究[D].兰州大学,2024.
- [6] 梁韵仪.Metadherin通过调控线粒体动力学与FoxO3a乳酸化修饰介导糖尿病肾病足细胞损伤[D].南方医科大学,2024.
- [7] X. S Z ,J. J W ,R. C S , et al. The endoplasmic reticulum: Homeostasis and crosstalk in retinal health and disease[J]. Progress in Retinal and Eye Research, 2024,98101231-.
- [8] Zeyu W ,Xiao Y ,Shuijun Z , et al. Novel roles of PIWI

- proteins and PIWI-interacting RNAs in human health and diseases[J].Cell Communication and Signaling,2023,21(1):343-343.
- [9] 洪恺祺,陈丽,周忠志,等. 线粒体自噬在糖尿病慢性并发症发病中作用的研究进展[J]. 中国医药,2023,18(11):1742-1746.
- [10] Jiawei C ,Hong Z ,Meiqing L , et al. A new perspective on the autophagic and non-autophagic functions of the GABARAP protein family: a potential therapeutic target for human diseases.[J].Molecular and cellular biochemistry, 2023, 479(6):1415-1441.
- [11] 鲁延利.Asprosin 扰乱线粒体动力学稳态从而导致血管内皮功能障碍[D].南昌大学,2023.
- [12] 王子阳.PVT1 调控 TRIM56 介导糖尿病肾病足细胞线粒体损伤和炎症反应的作用及机制研究[D]. 山东大学, 2023.
- [13] 刘露露.MRPS31 通过调节线粒体功能在肺纤维化中的作用及机制研究[D].河南师范大学,2023.
- [14] Jiaqi Y ,Yifan M ,Lv Z , et al. Histidine trinucleotide binding protein 2: from basic science to clinical implications.[J].Biochemical pharmacology,2023, 212115527 -115527.
- [15] Yaozhi Z ,Yang W ,Minjie Z , et al. Synergistic mechanism between the endoplasmic reticulum and mitochondria and their crosstalk with other organelles.[J].Cell death discovery, 2023,9(1):51-51.
- [16] Man W ,Fei Y ,Wenguang C , et al. Inflammasomes: a rising star on the horizon of COVID-19 pathophysiology.[J]. Frontiers in immunology,2023, 141185233-1185233.
- [17] Zhaoyu M ,Heyou H ,Yanli Z . Mitochondrial dysfunction-targeted nanosystems for precise tumor therapeutics[J]. Biomaterials,2023,293121947-121947.
- [18] 胡志雷.Optineurin 通过激活线粒体自噬减轻氧化应激所致椎间盘退变的作用机制研究[D].中国人民解放军陆军军医大学,2022.
- [19] 刘蕾.TIPE1 通过抑制 PHB2 介导的线粒体自噬调控糖尿病肾病进展的作用及机制研究[D].山东大学,2022.
- [20] ZiHao W ,Lu C ,Wei L , et al. Mitochondria transfer and transplantation in human health and diseases.[J]. Mitochondrion, 2022,6580-87.
- [21] 鲁天绮.树突状细胞 TFAM 缺失导致线粒体功能障碍并增强抗肿瘤免疫的机制研究[D].四川大学,2022.
- [22] 周园媛.线粒体 DNA 单倍型类群 M9 在糖尿病视网膜病变中的作用及机制研究[D].昆明医科大学,2021.
- [23] 张丹妹.外周血单个核细胞的线粒体氧化呼吸功能与肌少症诊断参数的相关性研究[D].南京医科大学,2021.
- [24] 杨倩倩.UCP2 调控线粒体稳态在足细胞损伤中的作用及机制研究[D].南京医科大学,2021.
- [25] 覃文聘,闫舰飞,焦凯. 线粒体结构及功能异常在骨关节炎软骨退变中的作用研究进展[J].医学研究杂志,2020, 49(05): 177-181.
- [26] 张涛.线粒体在缺血性脑卒中作用的研究[D].青海大学,2020.
- [27] 孙川.线粒体靶向的咔唑基双响应双光子荧光探针的研究[D].安徽大学,2020.
- [28] 李冬冬.血红素氧合酶-1 调节非酒精性脂肪性肝炎线粒体功能及氧化应激损伤的作用及机制研究[D].河北医科大学,2020.
- [29] 陈泽涛,当归补血汤调控线粒体自噬促进再生障碍性贫血造血重建机制的研究.山东省,山东中医药大学附属医院,2020-01-10.
- [30] 苏兆亮,基于免疫微环境与线粒体 calpain 调控基础上的心脏损伤机制解析与修复策略.江苏省,江苏大学附属医院,2019-12-01.

**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