

• 神经内科专栏 •

线粒体功能障碍在多发性硬化发病机制中的研究进展

翟少朋(综述),王满侠(审校)

(兰州大学第二医院神经内科二病区,甘肃 兰州 730000)

[摘要] 多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种慢性炎症性、退行性的自身免疫性神经疾病,在临床上表现为反复发作的神经功能障碍,可以呈复发缓解病程,部分患者病程持续进行性加重,给个人及家庭造成巨大的经济负担。目前该病的发病机制尚不十分清楚,越来越多的研究显示,线粒体功能障碍,包括线粒体 DNA 缺失、线粒体 DNA 突变、线粒体 DNA 拷贝数下降、线粒体分裂增加和融合减少、氧化应激增加、线粒体代谢失调、Ca²⁺ 库功能失调以及线粒体自噬减低都可能参与 MS 的发病,并有可能持续推动病程进展,针对线粒体的靶向治疗药物可能成为 MS 临床及基础研究的新方向。

[关键词] 多发性硬化;EAE;线粒体 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.09.008

[中图分类号] R735.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)09-1030-07

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种慢性炎症性、退行性的自身免疫性神经疾病,病理上表现为髓鞘脱失、轴突损伤和神经元变性。此病好发于20~40岁中青年,女性发病率大于男性,临床上表现为反复发作的神经功能障碍,大多数患者呈多次缓解复发病程,部分患者病程一开始即进行性加重,导致严重的肢体功能障碍,影响生活质量。该病的确切病因仍不明确,可能由遗传和环境暴露(如高纬度地区、低维生素D水平、肥胖、吸烟)等因素共同导致^[1]。目前认为MS发病机制是活化的T细胞通过受损的血脑屏障进入中枢神经系统,刺激B细胞分化并产生致病性的抗体,导致髓鞘脱失、轴突损伤等一系列病理改变。在MS发病机制中,免疫活化与过度增强的炎症反应是其突出特征,两者在疾病进展过程中又可以相互促进。越来越多的证据表明线粒体功能障碍广泛参与MS发病中的各个中间环节^[2],并有可能驱动MS持续进展^[3]。现综述了近年来关于线粒体DNA缺陷、线粒体动力学、线粒体氧化应激、线粒体代谢失调、Ca²⁺库功能失调等线粒体功能障碍在MS发病中的相关研究,深入探索MS的发病机制,以期进一步提高对MS的认识,并从线粒体功能障碍角度为今后的临床和基础研究提供新思路,为靶向治疗药物开发提供新

见解。

1 线粒体的结构和功能

线粒体是一种敏感而多变的细胞器,普遍存在于除哺乳动物成熟红细胞以外的所有真核细胞中,是细胞进行生物氧化和能量转换的主要场所,提供细胞生命活动所需的80%的能量。

1.1 线粒体有相对独立的遗传体系 线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)是一条双链环状的DNA分子,共含1658个碱基对,共编码37个基因,构成了线粒体基因组。在这37个基因中,仅13个是编码蛋白质的基因,其中3个为构成细胞色素氧化酶(Oxidase, COX)复合体(复合体IV)催化活性中心的亚单位(COX I、COX II、COX III),2个为三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合酶复合体(复合体V)F₀部分的2个亚基(A6和A8),7个为NADH-泛醌(coenzyme Q, COQ)还原酶(复合体I)的亚基(ND1、ND2、ND3、ND4L、ND4、ND5、ND6),1个编码C₀QH₂-细胞色素C还原酶复合体(复合体III)中细胞色素b的亚基,其余2个基因编码2种rRNA分子和22种tRNA分子。由于mtDNA是裸露的,没有组蛋白与之结合,加之缺乏有效的修复机制,极易发生突变,导致多种线粒体疾病的发生。

1.2 线粒体的分裂与融合 线粒体是动态的细胞器,可以相互融合连接成网格状结构,也可以分裂形成分散的个体,分裂与融合相互协调、平衡,一方面能够塑造线粒体的形态,一方面也影响线粒体功能

[收稿日期]2023-08-11

[基金项目]甘肃省科技计划项目(23JRRA1011)

[作者简介]翟少朋(1997-),女,河南郑州人,兰州大学第二医院医师,医学博士研究生,从事神经疾病诊治研究。

的维持以有效应对变化的环境。在线粒体分裂过程中野生型和突变型 mtDNA 将会被随机的不均等地分配到新的线粒体中,使子线粒体(或子细胞)拥有不同比例的突变型 mtDNA 分子,而在连续分裂后,异质性细胞中突变型 mtDNA 和野生型 mtDNA 比例会发生漂变,向同质性的方向发展,细胞表型也将随之改变。线粒体融合可以实现不同线粒体之间的信息和物质交换,包括线粒体膜电位快速传递和内容物的交换,使不同线粒体交换突变 mtDNA,充分互补,并有效修复这些 DNA 突变,保证线粒体正常功能。

1.3 线粒体的功能 线粒体的主要功能是进行营养物质的氧化并与磷酸化偶联生成 ATP。呼吸链(电子传递链)和 ATP 酶复合体是氧化磷酸化的结构基础。葡萄糖经无氧氧化、丙酮酸脱氢和三羧酸循环后产生的 6 分子 CO_2 和 12 对 H, H 解离为 H^+ 和 e^- , 电子经过呼吸链的逐级传递,最终使 $1/2 \text{O}_2^-$, 与基质中的 2 个 H^+ 化合生成 H_2O 。构成呼吸链的化合物包括 COQ、细胞色素 C(cytochrome C, CytC) 和 I、II、III、IV 4 个之类蛋白质复合体。线粒体内膜内表面的 ATP 合酶复合体利用呼吸链过程中释放的能量(质子梯度和电位差)将 ADP 磷酸化生成 ATP,为细胞内各种化学反应供能。线粒体还参与细胞内钙稳态调节,通过摄取和释放 Ca^{2+} , 和内质网共同调节胞质中的 Ca^{2+} 浓度,从而调节细胞生理活动。线粒体还参与细胞死亡的启动环节,或者作为细胞死亡的一条“通路”参与细胞的死亡调控。此外,线粒体也参与活性氧的生成。

2 线粒体 DNA 缺陷与 MS

2.1 线粒体 DNA 缺失 (mitochondrial DNA deletion, Δ -mtDNA) Δ -mtDNA 指线粒体 DNA 在物理、化学等因素作用下发生的大片段 DNA 的丢失。Campell 等^[4]的研究显示在继发进展型多发性硬化(secondary progressive multiple sclerosis, SPMS)患者中高异质性水平的 Δ -mtDNA 会导致神经元呼吸链缺陷,他们进一步的研究指出与对照组相比,MS 患者脉络丛上皮细胞呼吸链复合物 IV 的主要亚基缺陷增加约 4 倍^[5]。这可能是由于脉络丛上皮细胞中的线粒体长期暴露于 MS 导致的炎症环境中,mtDNA 受到活性氧、NO 等自由基的攻击,产生 Δ -mtDNA,且由于缺乏修复机制,导致 Δ -mtDNA 扩增,进一步导致呼吸链缺陷,细胞能量衰竭形成恶性循环。

2.2 线粒体 DNA 突变 越来越多的研究证据支持

线粒体基因突变在 MS 发病中的遗传易感性作用,尤其是对于严重的视神经病变且视力不易恢复的患者,但这一作用可能在不同人群和种族中存在截然相反的结果。Mihalova 等^[6]对 58 例保加利亚 MS 患者进行 14mtDNA 多态性分析,结果表明 T4216C 碱基突变可能是诱发 MS 的标志。Yu 等^[7]显示在西班牙、挪威、德国、芬兰、意大利的 2 639 例患者的 6 项病例对照研究中,mt13708A 等位基因突变与 MS 风险增加有关。但 Andalib 等^[8]研究显示 mtDNA T4216C 和 ND2 A4917G 变异与 MS 并无关联。此外,在沙特一项 23 例 MS 患者的 mtDNA 多态性分析中显示,与莱伯遗传性视神经病变(Leber's hereditary optic neuropathy, LHON)发病有关的 10 个相关 mtDNA 突变基因在 MS 患者被检测到,其中 1 例为原发突变 14484T>C,1 例为罕见突变 9101T>C,其他为单核苷变异的二级突变^[9]。线粒体基因突变种类多,在不同人群和种族中表现有较大差异,因此需要在更大样本、更多人群和种族中进一步验证。

2.3 线粒体 DNA 拷贝数异常 mtDNA 拷贝数的稳态对线粒体功能十分重要,但由于 mtDNA 容易受到多种环境因素的影响而发生损伤,复制及转录过程受阻,引起 mtDNA 拷贝数的改变,从而引起线粒体功能障碍,导致神经元功能缺陷或死亡^[10]。与 AD、PD 等退行性病变类似,MS 患者外周血中 mtDNA 拷贝数显著下降^[11-16],但不同的是在病变大脑皮层和脑脊髓中拷贝数反而是大幅增加的,且与病程呈负相关^[17-18]。关于 MS 患者中引起 mtDNA 拷贝数异常的机制目前尚不明确,有研究显示可能与病变神经组织线粒体自噬水平增加有关,但是否像 AD、PD 等一样存在 D 环区突变、D 环区甲基化、辅助转录因子下调有关暂无相关研究。

3 线粒体动力学与 MS

3.1 线粒体分裂增加 线粒体是以分裂的方式进行增殖的,介导其分裂过程的主要蛋白有 Dnm1/动力相关蛋白 1(dynammin-related-protein 1, DRP1)、FIS1 等,哺乳动物的线粒体分裂时,胞质中的 DRP1 会与线粒体外膜上的 FIS1 或其受体蛋白结合,形成多具体环状结构,逐渐缩窄,将线粒体一分为二。脑组织是对缺氧高度敏感的器官,过度的线粒体分裂会导致线粒体碎片化,损伤线粒体功能的完整性,影响脑组织氧供。在多种 MS 体外模型试验的研究中,显示了线粒体过度分裂的证据;Li 等^[19-20]显示在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental

autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型中, T细胞和巨噬细胞/小胶质细胞有明显的DRP1过度磷酸化, 双环己酮草酰二胺(Cuprizone, CPZ)模型中, 少突胶质细胞中有DRP1过度磷酸化。Luo等^[21]研究与其一致, 结果还显示EAE模型中神经元也存在DRP1的磷酸化。Ghirotto等^[22]从MS患者体内提取出神经胶质细胞并诱导其分化为神经干细胞, 通过对其进行透射电镜观察以及RNA-seq分析显示: 星形胶质细胞在电镜下形态变圆, 纵横比降低, 星形胶质细胞内DRP1表达增加, 且线粒体/细胞核DNA比值增加, 这都提示了MS患者体内星形胶质细胞线粒体分裂增加, 而这将会加速神经炎症和神经退行性变的进展。Mdivi-1是线粒体分裂抑制剂, 通过抑制DRP1第616位丝氨酸过度磷酸化抑制线粒体过度分裂^[20]。在EAE模型中, Mdivi-1能够抑制T细胞, 巨噬/小胶质细胞DRP1过度磷酸化, 发挥调节小胶质细胞极化、T细胞分化和抑制少突胶质细胞死亡的作用, 减少髓鞘丢失^[19-20, 23], 此外还有研究显示Mdivi-1还具有促进胶质细胞源性神经营养因子, 睫状神经营养因子和脑源性神经营养因子表达, 降低轴突生长因子及其受体及相关信号通路分子蛋白表达的作用, 减轻EAE小鼠脊髓神经元胞体、轴突的损伤, 提高临床评分^[24]。DRP1不仅参与线粒体分裂, 还可参与线粒体自噬、细胞凋亡等多个生物学过程, 关于DRP1及其抑制剂的研究正方兴未艾, 为MS尤其是进展型MS的药物研究提供了新的选择。

3.2 线粒体融合减少 线粒体的融合过程受到介导线粒体融合蛋白的调控。线粒体融合蛋白2(mitofusion2, Mfn2)是位于线粒体外膜上的高度保守的GTP酶, 是介导线粒体融合, 连接线粒体和内质网的关键蛋白。敲除Mfn2或Mfn2突变将导致线粒体功能障碍, 线粒体动力学紊乱, 并引发内质网应激和未折叠蛋白反应^[25], 在中枢神经系统(central nervous system, CNS)中, Mfn2可以抑制小胶质细胞激活^[26], 减轻炎症因子释放^[27], 抑制线粒体膜电位降低, 减轻氧化应激。针对Mfn2的靶向治疗药物研究目前正处于起步阶段, 但已有研究证实SMU-X^[28]以及大麻二酚(cannabidiol, CBD)通过Mfn2在小胶质细胞中发挥抗炎、抗氧化应激治疗EAE, 减轻EAE小鼠临床症状^[29]。

4 线粒体氧化应激与MS

人体需要大量的能量在保持稳态和自主神经功能, 能量的产生主要来自线粒体氧化磷酸化偶联生

成ATP。但是线粒体在能量代谢的过程中, 会有不成对的电子从电子传递链(electron transition chain, ETC)中逸出, 与氧分子结合并在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶, 细胞色素P450和黄嘌呤氧化酶等的催化下产生活性氧。活性氧可以和NO合酶产生的NO反应生成氧化作用更强的亚硝酸根离子(ONOO⁻), 后者可以进一步诱发后续反应生成其他活性氮(reactive nitrogen species, RNS), 如NO₂和N₂O₃, 这些自由基在生理状态下可以被体内多种抗氧化剂所清除, 包括还原型谷胱甘肽、维生素C和E、胆红素, 尿酸盐; 非催化抗氧化蛋白, 如硫氧还原蛋白、谷氧还原蛋白、金属硫蛋白和一些酶, 如过氧化氢酶(catalase, CAT), 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 谷胱甘肽过氧化物酶。但是在疾病状态下, 炎症免疫反应激活活性氧源源不断地生成和释放, 而体内抗氧化反应体系相对不足, 氧化和抗氧化失衡^[30], 局部自由基增加, 诱导血脑屏障破坏, 增强白细胞迁移促进炎症进展, 免疫细胞激活, 破坏少突胶质细胞导致脱髓鞘, 促进MS病灶形成^[3], 活性氧还能够损伤mtDNA, 诱导mtDNA突变, 加重线粒体氧化磷酸化功能障碍, 产能不足, 活性氧进一步蓄积, 形成恶性循环。且有研究表明, 进展型MS比复发缓解型MS线粒体氧化应激水平更高, 并可能导致神经元变性, 驱动病程持续进展^[30], 因此控制线粒体氧化应激反应, 减少自由基生成对于治疗MS至关重要。近年来显示Keap1/Nrf2-ARE信号通路通过调控抗氧化酶如NADPH泛醌氧化还原酶、SOD、CAT、血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达对抗过多的活性氧及氧化损伤过程, 从而减轻EAE小鼠的临床症状, 提高神经功能评分^[3]。核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid factor 2, Nrf2)是由605个氨基酸组成的重要转录因子, 调控健康和疾病状态下大量基因的表达, Nrf2含有7个保守结构域, 其中NEH1是小MAF蛋白和抗氧化反应原件(antioxidant response elements, ARE)的结合位点, NEH2是kelch样ECH相关蛋白的结合位点, 靶向针对泛素化和蛋白酶体的降解。ARE是多种编码抗氧化酶和细胞保护蛋白基因的启动子区域的顺式调控原件或增强序列。当细胞受到氧化应激损伤时, Nrf2从keap上解离下来, 转运定位至核内, 并形成一个小MAF蛋白的异二聚体, 然后和ARE结构域结合, 激活抗氧化基因的表达。针对kelch样ECH相关蛋白降解的靶向药物可以使

Nrf2 在胞质中聚集,并转位至核内激活靶基因,发挥抗氧化应激的作用,目前批准使用的复发缓解型 MS 的一线疾病修饰药物富马酸二甲酯就是其中一种^[31]。另外也有研究^[32]显示依达拉奉右莰醇可以通过调控 Nrf2/HO-1 通路显著升高 HO-1 和 Nrf2 表达水平对 EAE 小鼠起到保护作用,使其潜伏期延长,进展期缩短,高峰期神经功能障碍评分降低,还可减轻炎症细胞浸润及髓鞘脱失。中药补阳还五汤也可上调 Nrf2 和 HO-1 表达水平,显著增加 SOD 活性和 GSH 含量,减轻小鼠髓鞘脱失,显著减少小鼠进入闭合臂的次数以及在闭合臂的运动距离^[33]。此外,过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α (peroxisome proliferator activated receptor coactivator 1 α , PGC-1 α) 被显示也具有抗氧化性质,可以辅助激活核转录,是线粒体抗氧化酶功能的主要调节器^[2]。通过介导 PGC-1 α 表达沉默,将会使线粒体氧化磷酸化亚基转录降低,抗氧化剂和解偶联蛋白表达减少,线粒体膜电位降低,活性氧形成,诱导神经元死亡。基于氧化应激在 MS 发病及病程进展中的重要作用,针对自由基清除剂神经保护疗法为 MS 新药开发提供了新思路。

5 线粒体钙超载及细胞凋亡与 MS

线粒体介导的钙超载和细胞凋亡过程在 MS 的发病过程中也起到重要作用,线粒体是细胞内的钙离子缓冲系统之一,生理状态下细胞内游离钙与钙转运蛋白结合,贮存与线粒体内质网等钙库之中,细胞膜的 ATP 钙泵和钙离子通道参与对胞质内游离钙浓度的调节。当体内处于 MS 炎症及氧化应激时,CNS 内小胶质/巨噬细胞和其他淋巴细胞持续产生活性氧,损伤线粒体,抑制 ATP 合成^[34-35],Ca²⁺ 交换蛋白直接或间接被激活,细胞膜对钙通透性增高,钙离子泵出减少,流净增加,导致胞内游离钙增高,激活 Ca²⁺ 依赖的磷脂酶、蛋白酶、ATP 酶和核酸酶,损伤髓鞘,并可诱导轴突变性,神经元死亡。线粒体为了缓冲胞内过多的 Ca²⁺,通过 Ca²⁺ 单向转运体将 Ca²⁺ 转运至线粒体基质^[36],但 Ca²⁺ 单向转运体过表达和继发的线粒体 Ca²⁺ 超载会导致通透性转孔 (permeability transition, PTP) 开放,细胞色素 C 外漏,启动 caspase 的级联活化,最终由 caspase-3 启动凋亡,导致神经元凋亡^[37];同时线粒体 Ca²⁺ 超载还会导致线粒体膜电位下降,线粒体运动减低。Ulshöfer 等^[38]通过电压门控钠通阻断剂 TTX 和 MCU 阻断剂钆 360 阻断轴突内 Na²⁺ 内流和 Ca²⁺ 内流,保护氧化应激下线粒体和轴突的损

伤。MS 时,由于体内线粒体介导的钙超载和细胞凋亡,在轴突变性、神经元凋亡方面发挥重要作用,可能是推进 MS 神经退行性变的重要原因。

6 线粒体代谢与 MS

在 MS 不同的病程发展阶段中,单核巨噬细胞 (mononuclear macrophages, MPs) 均扮演着重要角色,病程急性期其在血管周围和脑实质聚集、浸润,表达促炎细胞因子,如 CD40、CD86、CD64 等,还可充当抗原提呈细胞,发挥适应性免疫作用,在慢性期,MPs 出现在软脑膜下病灶和阴燃病灶,其活化程度与轴突损伤,神经变性密切相关^[39]。近年来显示 MPs 有 2 种亚型,M1 亚型主要存在于 MS 病程早期,以高表达 CD80、CD86、CD40、MCH II,释放肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、白细胞介素 23 为特征,表现出促炎活性,促进脱髓鞘和神经元凋亡,促进 EAE 发展,而 M2 亚型存在于病程后期,高表达 CD206、CD163,分泌白细胞介素 10 和环氧合酶 2,发挥免疫抑制作用,并且促进组织修复^[40],两者共存于 MS 病程中的全过程,二者比值决定疾病进展的方向。随着对 MPs 研究的深入,显示相比于 M2,M1 表现出明显的有氧糖酵解增加、磷酸戊糖途径上调和脂肪酸合成增加等代谢改变。细胞代谢向有氧糖酵解的转变始于葡萄糖 I 型转运体介导的葡萄糖摄取增多,并受到 (mammalian target of rapamycin, mTOR), 转录因子 Myc 和低氧诱导因子等关键因子的调控,在糖酵解中,葡萄糖主要产生 ATP 和丙酮酸,丙酮酸在乳酸脱氢酶作用下产生乳酸释放到胞外。在上调的磷酸戊糖途径中,6-磷酸葡萄糖为丝氨酸生物合成提供了 3-磷酸甘油酸,而丝氨酸是细胞因子合成的氨基酸原料来源,磷酸戊糖途径中产生的 5 磷酸核糖则用来合成核酸和 NADPH,NADPH 是 NADPH 氧化酶产生活性氧的关键因子。在异常的细胞代谢下,MPs 内不可避免地有一些代谢产物堆积,如由于三羧酸循环中乳酸脱氢酶活性降低^[41]以及糖酵解途径中补充大量 α -酮戊二酸进入三羧酸循环^[42],细胞内琥珀酸逐渐堆积,将电子传递给线粒体 DNAH-泛醌氧化还原酶(复合体 I),产生负向的电子传递链,导致线粒体活性氧产生,线粒体活性氧然后激活缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α),从而促进促炎细胞因子 IL-1 β 的表达;另一个堆积的代谢产物是丙二酰辅酶 A,其作用之一是通过调节肉碱酰基转移酶抑制脂肪酸和肉碱结合,阻止二者进入线粒体,抑制脂肪酸氧化磷酸化。M1 中的代

谢产物还可以作为炎症信号的分子,其进行信号传导主要依赖对蛋白质翻译后修饰的能力,包括乙酰化、丙二酰化、琥珀酸化、戊二酰化^[43]。此外细胞内的代谢能调控代谢酶结合特异性 mRNA 的能力,形成一个 RNA-酶-代谢网络,如炎症状态下,甘油醛-3 磷酸脱氢酶一方面作为糖酵解酶活性增强,另一方面又能锁定 mRNA 翻译成蛋白质,包括 TNF- α 等,并促进其分泌^[44]。细胞内的代谢产物还能影响染色质的结构和功能,如糖酵解产物乳酸可以组织 II 类组蛋白脱乙酰酶 HDAC,从而增加乙酰化和基因表达。相反地, NAD⁺/NADH 比值增高^[45],影响 III 类组蛋白脱乙酰酶 sirtuin 蛋白 1 和 6,其可以抑制活化 B 细胞的转录因子核因子 κ B 和蛋白质赖氨酸去琥珀酰化。所有这些表观遗传学的改变包括组蛋白甲基化和乙酰化都存在于促炎基因的启动子和增强子水平,增强这些促炎基因的表达。由此可见 MPs 的异常细胞代谢影响 MS 免疫和炎症的发展,针对细胞代谢干预 MPs 的促炎活性可能成为治疗靶点,减轻残疾积累。在 LPS 刺激的小胶质细胞体外模型中,丙二酸二甲酯被证明可以增加 IL-10,减少 IL-1 β 表达^[46]。代谢调节剂二甲双胍在 BMDMs 小鼠模型中通过 AMPK 依赖或不依赖的途径减轻炎症细胞因子 IL-1 β 前体的产生^[47]。复发性缓解型 MS 中的一些一线治疗药物可以干扰线粒体代谢途径,如富马酸二甲酯可以抑制甘油醛-3 磷酸脱氢酶,下调活化的髓系和淋巴细胞的有氧糖酵解^[48]。特立氟胺是嘧啶合成抑制剂来氟米特的活性代谢产物,它可以选择性地可逆地抑制二氢乳清酸脱氢酶,导致 T、B 淋巴细胞增殖下降,与特立氟胺相比,新药维多柳胺抑制二氢乳清酸脱氢酶的能力强 2.6 倍,且对 T 淋巴细胞增殖的抑制作用更有效,明显改善自身免疫性脑脊髓炎大鼠的临床评分,是治愈复发性缓解型 MS 的下一代候选药物^[49]。另外,一项周期性的模拟禁食饮食被提议作为一种提高人和鼠多系统保护作用的替代方法,该方法能够减轻 EAE 小鼠的 CNS 损伤和改善行为学结局^[50]。这是因为延长禁食或生酮饮食能提高血浆中 β -羟丁酸的浓度,下降自身免疫性淋巴细胞的数量,减轻复发和残疾程度进展。这些调节线粒体代谢途径治疗复发性缓解型 MS 的机制已基本清楚,但这些治疗对于进展型 MS 炎症性 MPs 是否也有影响不清楚,线粒体代谢的异常是都会影响髓鞘修复和轴突伸长目前也不十分清楚,有待进一步研究。

7 线粒体自噬与 MS

此外,也有研究表明线粒体自噬可能与 MS 的

神经退行性变有关, Castellazzi 等^[51-52]描述了 MS 患者血清和脑脊液中线粒体自噬标记物升高,但线粒体自噬在 MS 中的作用仍不是十分清楚,需要进一步研究证实。

8 总 结

近年来关于线粒体功能障碍的研究逐渐增多,结果显示包括线粒体 DNA 缺失、线粒体 DNA 突变、线粒体 DNA 拷贝数下降、线粒体分裂增加和融合减少、氧化应激增加、线粒体代谢失调、Ca²⁺ 库功能失调以及线粒体自噬减低都可能参与 MS 的发病,并有可能持续推动病程进展。目前关于线粒体障碍在 MS 中的机制研究以及相关药物治疗实验主要集中在动物实验中,尚缺乏在人群中的临床试验,未来研究可考虑通过回顾性或前瞻性的临床试验对线粒体功能障碍在 MS 患者尤其是不同类型的 MS 患者中的研究机制以及靶向线粒体的药物治疗效果进一步研究和探索。

[参考文献]

- [1] Rodriguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The immune response in multiple sclerosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2022, 17: 121-139.
- [2] 唐世容, 徐祖才. 线粒体功能障碍与多发性硬化的相关研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(10): 1223-1226.
- [3] Yong HYF, Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(1): 40-55.
- [4] Campbell GR, Ziabreva I, Reeve AK, et al. Mitochondrial DNA deletions and neurodegeneration in multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(3): 481-492.
- [5] Campbell GR, Kraytsberg Y, Krishnan KJ, et al. Clonally expanded mitochondrial DNA deletions within the choroid plexus in multiple sclerosis[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 124(2): 209-220.
- [6] Mihailova SM, Ivanova MI, Quin LM, et al. Mitochondrial DNA variants in Bulgarian patients affected by multiple sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(1): 44-47.
- [7] Yu X, Koczan D, Sulonen AM, et al. mtDNA nt13708A variant increases the risk of multiple sclerosis[J]. *PLoS One*, 2008, 3(2): e1530.
- [8] Andalib S, Talebi M, Sakhinia E, et al. Mitochondrial DNA T4216C and A4917G variations in multiple sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 356(1/2): 55-60.
- [9] Al-Kafaji G, Alharbi MA, Alkandari H, et al. Analysis of the entire mitochondrial genome reveals Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in an Arab cohort with multiple sclerosis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11099.
- [10] 李俊, 王红娟, 胡清源. 神经退行性疾病中线粒体 DNA 拷贝数的变化及其调控[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2020, 36

- (12):1431-1437.
- [11] Blanch M, Mosquera JL, Ansoleaga B, et al. Altered mitochondrial DNA methylation pattern in alzheimer disease-related pathology and in parkinson disease[J]. *Am J Pathol*, 2016,186(2):385-397.
- [12] Stoccoro A, Mosca L, Carnicelli V, et al. Mitochondrial DNA copy number and D-loop region methylation in carriers of amyotrophic lateral sclerosis gene mutations [J]. *Epigenomics*, 2018,10(11):1431-1443.
- [13] Sheng B, Wang X, Su B, et al. Impaired mitochondrial biogenesis contributes to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2012,120(3):419-429.
- [14] Reddy PH, Oliver DM. Amyloid beta and phosphorylated tau-induced defective autophagy and mitophagy in Alzheimer's disease[J]. *Cells*, 2019,8(5):488.
- [15] Franco-Iborra S, Plaza-Zabala A, Montpeyo M, et al. Mutant HTT (huntingtin) impairs mitophagy in a cellular model of Huntington disease[J]. *Autophagy*, 2021,17(3):672-689.
- [16] Ge P, Dawson VL, Dawson TM. PINK1 and Parkin mitochondrial quality control: a source of regional vulnerability in Parkinson's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2020,15(1):20.
- [17] Varhaug KN, Vedeler CA, Myhr KM, et al. Increased levels of cell-free mitochondrial DNA in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis[J]. *Mitochondrion*, 2017,34:32-35.
- [18] Al-Kafaji G, Bakheit HF, Alharbi MA, et al. Mitochondrial DNA copy number in peripheral blood as a potential non-invasive biomarker for multiple sclerosis[J]. *Neuromolecular Med*, 2020,22(2):304-313.
- [19] Li YH, Xu F, Thome R, et al. Mdivi-1, a mitochondrial fission inhibitor, modulates T helper cells and suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Neuroinflammation*, 2019,16(1):149.
- [20] Liu X, Zhang X, Niu X, et al. Mdivi-1 modulates macrophage/microglial polarization in mice with EAE via the inhibition of the TLR2/4-GSK3 β -NF- κ B inflammatory signaling axis[J]. *Mol Neurobiol*, 2022,59(1):1-16.
- [21] Luo F, Herrup K, Qi X, et al. Inhibition of Drp1 hyperactivation is protective in animal models of experimental multiple sclerosis[J]. *Exp Neurol*, 2017,292:21-34.
- [22] Ghirrotto B, Oliveira DF, Cipelli M, et al. MS-Driven metabolic alterations are recapitulated in iPSC-derived astrocytes[J]. *Ann Neurol*, 2022,91(5):652-669.
- [23] 李艳花, 刘晓琴, 牛春红, 等. Mdivi-1 对 cuprizone 诱导的脱髓鞘性病变小鼠少突胶质细胞的保护作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2020,36(6):1115-1121.
- [24] 张伟, 刘子铭, 张年萍, 等. 线粒体分裂抑制剂 1 对多发性硬化小鼠神经营养因子、再生抑制信号通路分子的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2023,27(17):2651-2657.
- [25] Liu YT, Zhang H, Duan SB, et al. Mitofusin2 ameliorated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial reactive oxygen species through maintaining mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane integrity in cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023,40(1/3):16-39.
- [26] Harland M, Torres S, Liu J, et al. Neuronal mitochondria modulation of LPS-Induced neuroinflammation [J]. *J Neurosci*, 2020,40(8):1756-1765.
- [27] Das R, Das S, Chakrabarti S, et al. CMT2A-linked mitochondrial hyperfusion-driving mutant MFN2 perturbs ER-mitochondrial associations and Ca(2+) homeostasis[J]. *Biol Cell*, 2022,114(11):309-319.
- [28] 李梦凡, 汪海涛, 徐江平. SMU-X 通过 Mfn2/JNK 通路发挥抗炎作用对抗实验性自身免疫性脑脊髓炎疾病进程发展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021,35(9):676.
- [29] Li M, Xu B, Li X, et al. Mitofusin 2 confers the suppression of microglial activation by cannabidiol: Insights from in vitro and in vivo models[J]. *Brain Behav Immun*, 2022,104:155-170.
- [30] 陈寿蓝, 叶海琪, 陈唯唯. 铁及氧化应激在多发性硬化中的作用机制及其 MRI 研究进展[J]. *磁共振成像*, 2021,12(1):89-92.
- [31] George M, Tharakan M, Culbertson J, et al. Role of Nrf2 in Aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2022,82:101756.
- [32] 晚丽, 李作孝. 依达拉奉右莰醇调控 Nrf2/HO-1 对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的保护作用[J]. *医学研究生学报*, 2022,35(4):352-358.
- [33] 贾璐, 孙梦瀛, 柴智, 等. 补阳还五汤对双环己酮草酰二胺诱导脱髓鞘小鼠氧化应激的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021,36(11):6710-6713.
- [34] Wilson DF. Oxidative phosphorylation: regulation and role in cellular and tissue metabolism[J]. *J Physiol*, 2017,595(23):7023-7038.
- [35] Zha Z, Liu S, Liu Y, et al. Potential utility of natural products against oxidativestress in animal models of multiple sclerosis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022,11(8):1495.
- [36] Li C, Sun J, Zhang X, et al. Implications of MCU complex in metabolic diseases[J]. *Faseb J*, 2023,37(8):e23046.
- [37] Pegoretti V, Swanson KA, Bethea JR, et al. Inflammation and oxidative stress in multiple sclerosis: consequences for therapy development[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020,2020:7191080.
- [38] Ulshöfer R, Bros H, Hauser AE, et al. Preventing axonal sodium overload or mitochondrial calcium uptake protects axonal mitochondria from oxidative stress-induced alterations [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022:6125711.
- [39] Peruzzotti-Jametti L, Pluchino S. Targeting mitochondrial metabolism in neuroinflammation: towards a therapy for progressive multiple sclerosis[J]. *Trends Mol Med*, 2018,24(10):838-855.
- [40] 叶润发, 王淳, 韩东河, 等. 小胶质细胞和巨噬细胞极化与多发性硬化症的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2021,34(7):761-764.
- [41] Langston PK, Shibata M, Horng T. Metabolism supports

- macrophage activation[J]. *Front Immunol*,2017,8:61.
- [42] Favret S, Binet F, Lapalme E, et al. Deficiency in the metabolite receptor SUCNR1 (GPR91) leads to outer retinal lesions[J]. *Aging (Albany NY)*,2013,5(6):427-444.
- [43] Hirschey MD, Zhao Y. Metabolic regulation by lysine malonylation, succinylation, and glutarylation[J]. *Mol Cell Proteomics*,2015,14(9):2308-2315.
- [44] Hentze MW, Castello A, Schwarzl T, et al. A brave new world of RNA-binding proteins[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018,19(5):327-341.
- [45] Amjad S, Nisar S, Bhat AA, et al. Role of NAD(+) in regulating cellular and metabolic signaling pathways[J]. *Mol Metab*,2021,49:101195.
- [46] Mills EL, Kelly B, Logan A, et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages[J]. *Cell*,2016,167(2):457-470. e13.
- [47] Feng X, Chen W, Ni X, et al. Metformin, macrophage dysfunction and atherosclerosis[J]. *Front Immunol*,2021,12: 682853.
- [48] Kornberg MD, Bhargava P, Kim PM, et al. Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity [J]. *Science*,2018,360(6387):449-453.
- [49] Muehler A, Peelen E, Kohlhof H, et al. Vidofludimus calcium, a next generation DHODH inhibitor for the Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*,2020,43:102129.
- [50] Okawa T, Nagai M, Hase K. Dietary intervention impacts immune cell functions and dynamics by inducing metabolic rewiring[J]. *Front Immunol*,2020,11:623989.
- [51] Castellazzi M, Patergnani S, Donadio M, et al. Correlation between auto/mitophagic processes and magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis patients [J]. *J Neuroinflammation*,2019,16(1):131.
- [52] Patergnani S, Castellazzi M, Bonora M, et al. Autophagy and mitophagy elements are increased in body fluids of multiple sclerosis-affected individuals [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2018,89(4):439-441.

(本文编辑:何祯)