

吴晓婷, 轩昂, 沈娟. 线粒体损伤在炎症性肠病中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(9): 165–171.

Wu XT, Xuan A, Shen J. Research progress on the role of mitochondrial damage in inflammatory bowel disease [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(9): 165–171.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.09.019

线粒体损伤在炎症性肠病中的研究进展

吴晓婷, 轩昂, 沈娟*

(广东药科大学, 广东省药物生物活性物质重点实验室, 广州 510006)

【摘要】 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种严重危害人类健康的慢性复发性肠道炎症疾病。其发病机制尚不明确, 可能涉及遗传、免疫和环境等多种因素。近年来, 越来越多的研究表明线粒体损伤与功能异常在 IBD 的发生发展中发挥着重要作用。本综述对炎症性肠病中线粒体损伤的相关研究进行了全面回顾和梳理, 重点探讨线粒体氧化应激损伤、自噬功能障碍、动力学紊乱、呼吸功能缺陷对 IBD 的影响, 尝试寻找其潜在治疗靶点, 旨在为 IBD 的科学防治提供新依据。

【关键词】 炎症性肠病; 线粒体; 损伤; 功能障碍

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 09-0165-07

Research progress on the role of mitochondrial damage in inflammatory bowel disease

WU Xiaoting, XUAN Ang, SHEN Juan*

(Guangdong Provincial Key Laboratory of Pharmaceutical Bioactive Substances,
Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

【Abstract】 Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic and relapsing inflammatory disorder of the gastrointestinal tract that poses a significant threat to human health. The pathogenesis of IBD remains unclear and is believed to involve various factors, including genetics, immune dysregulation, and environmental triggers. Recent evidence has highlighted the role of mitochondrial damage and dysfunction in the development of IBD. This article provides a comprehensive review and overview of studies related to the role of mitochondrial damage in IBD, focusing on the effects of mitochondrial oxidative stress damage, autophagy dysfunction, kinetic disturbances, and respiratory defects. The aim is to identify potential therapeutic targets and provide new insights for the scientific prevention and treatment of IBD.

【Keywords】 inflammatory bowel disease; mitochondria; impairment; dysfunction

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一组以慢性复发性肠道炎症为特征的疾病, 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。其病理特征主要表现为肠

道粘膜对多种炎症因子出现异常反应, 从而导致肠上皮炎症浸润和坏死^[1]。据统计, 欧美等发达国家 IBD 的发病率已经超过了 0.3%, 同时发展中国家的 IBD 发病率也呈现逐年升高的趋势^[2]。IBD 不仅会

【基金项目】 2023 年广东省自然科学基金-面上项目 (2023A1515011931)。

【作者简介】 吴晓婷 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 代谢病和炎症性疾病的临床研究和治疗。E-mail: wuxting56@163.com

【通信作者】 沈娟 (1981—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 代谢病和炎症性疾病的临床研究和治疗。

E-mail: Shenjuan0412@126.com

降低病人的生活质量,同时也会给全球的医疗体系带来沉重的财政负担^[3]。当前,针对 IBD 的治疗以药物为主,手术为辅。药物治疗以控制病情,减轻炎症反应,改善肠道功能为主要目标,手术适用于肠道狭窄、出血、肠穿孔等严重患者^[4]。然而,现阶段尚无根治 IBD 的方法。此外,其发病机制尚未完全明确,可能与免疫异常、基因遗传、肠道感染、环境变化等多种因素有关^[5]。因此,深入研究 IBD 的病理作用机制,发现新的干预策略和治疗靶点,有望为 IBD 的治疗开辟新途径。

越来越多的研究表明,线粒体损伤与 IBD 的发生发展密切相关,两者间存在复杂且多元的关系,包括能量代谢障碍、炎症反应和肠道微生物失衡等,这表明调控线粒体功能可能成为 IBD 治疗的重要策略^[6]。因此,本综述首次尝试从线粒体氧化应激损伤、自噬功能障碍、动力学紊乱、呼吸功能缺陷等方面,系统阐述 IBD 中线粒体损伤的分子机制,旨在完善 IBD 的防治方案。

1 线粒体概述

1.1 线粒体结构和功能

线粒体是一种由外膜、内膜、基质及特殊 DNA 等组成的细胞器,对维持细胞的正常生理功能起着至关重要的作用。线粒体除了合成 5'-三磷酸腺苷(adenosine 5'-triphosphate, ATP)外,还参与细胞内 Ca^{2+} 信号传导、应激和代谢信号转导、细胞凋亡诱导以及其他代谢反应^[7]。线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)和线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM)均由双层磷脂分子构成。OMM 为线粒体内含物与胞浆隔离提供保障,小分子和离子可以自由地通过孔道进入线粒体,而大分子物质必须通过膜转运体才能实现跨膜转运。IMM 上不仅存在驱动 ATP 生成的电子传递链复合物(electron transport chain, ETC),还存在内膜转位酶(translocase of the inner membrane, TIMs),负责向线粒体基质运输离子、蛋白等,形成蛋白浓度梯度,驱动电子传递链,维持线粒体正常功能。IMM 的褶皱叫做嵴,这些嵴增加了为细胞提供能量所需的 ATP 生成表面积。线粒体的基质位于 IMM 内部,基质中含有多种酶及蛋白质,参与线粒体的氧化磷酸化、脂肪酸氧化等多种代谢过程^[8]。线粒体还参与其他多种代谢过程,如合成细胞膜的组成部分、维护细胞结构的稳定、氨基酸代谢、核苷酸代谢等。

线粒体 DNA(mito-chondrial DNA, mtDNA)负责编码一些线粒体所需的蛋白质,对线粒体的功能和自我复制具有重要作用,保证线粒体的遗传信息得以准确复制。而且许多疾病如炎症性疾病、衰老等相关症状,都与 mtDNA 损伤或突变密切相关^[9]。深入研究 mtDNA 的编码机制和功能,有助于揭示生命活动的奥秘,并为疾病防治提供新思路。

1.2 线粒体损伤类型

线粒体在细胞内发挥着重要的生理作用,其损伤或功能异常可影响细胞及机体的能量代谢,并与炎症疾病的发生发展密切相关。线粒体损伤主要包括线粒体氧化应激损伤、自噬异常、动力学紊乱(线粒体融合与分裂异常)和呼吸功能缺陷。线粒体功能异常又可进一步加剧线粒体损伤。线粒体是细胞氧化磷酸化和 ATP 生成的重要场所,同时也是活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生的主要场所^[10]。然而,当线粒体受到损伤时,会引发一系列复杂的反应,产生大量的 ROS。这些 ROS 会进一步加剧线粒体的损伤,形成一个恶性循环。这一过程涉及多种因素,如氧化应激、能量代谢紊乱等^[11]。此外,虽然线粒体具有自我修复的能力,但在损伤严重时,ROS 过量生成,使线粒体的功能持续恶化,进一步影响细胞的能量代谢。ROS 是一种非常活跃的自由基,能与 DNA 分子发生反应,造成 DNA 断裂和氧化修饰等损伤,进而导致基因突变,激活多条信号通路促进细胞生长、侵袭和转移,抑制细胞凋亡,导致癌变^[12]。同时,线粒体 ROS 可向细胞外释放,并参与炎症反应^[13]。

线粒体自噬是细胞内一种自我清除损伤线粒体的机制,在维持细胞正常能量代谢方面发挥着重要作用。研究发现,线粒体自噬受 PTEN 诱导激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1, Pink1)和 E3 泛素蛋白连接酶(Parkin)调节。在线粒体损伤时, Pink1 被整合到 OMM 中并招募胞质 Parkin, Parkin 介导线粒体运动受限,阻止线粒体融合,促进线粒体膜蛋白泛素化,启动线粒体溶酶体降解途径^[14]。同时,线粒体功能异常(去极化、过度折叠蛋白、线粒体 ROS 蓄积)会刺激自噬受体介导线粒体进入自噬小体^[13,15]。线粒体自噬功能异常可导致受损线粒体清除能力下降、堆积加剧,进一步加重损伤^[14]。此外,线粒体通过融合和分裂来维持正常线粒体形态和细胞代谢,线粒体动力学紊乱可引起线粒体损伤,并影响细胞功能^[16-17]。线粒体融合使线粒体可

以在一定压力下进行缓冲,弥补彼此之间的不足,从而产生功能正常的线粒体。研究发现,线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, MFN1)、MFN2 基因敲低会导致线粒体碎片化,进而影响线粒体功能^[18-19]。视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy protein1, OPA1) 基因敲除也可导致线粒体融合障碍和片段化^[18]。线粒体分裂使受损的线粒体被运输至溶酶体,而健康的部分则会被重新整合到线粒体网络中。研究发现,动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 是线粒体分裂的主要调节因子^[20]。DRP1 过表达加速线粒体分裂并导致大量线粒体碎片化,而敲除 DRP1 则会抑制线粒体分裂^[14]。线粒体融合与分裂的稳态维持不仅是机体多种生理、病理修复活动的基础,也有助于细胞清除受损和功能失调的线粒体^[21]。

线粒体呼吸功能障碍与线粒体损伤关系密切。线粒体作为细胞内的“能量工厂”,线粒体呼吸链的正常运作对于维持细胞生命活动至关重要。线粒体呼吸链,也称为电子传递链,是细胞将还原型辅酶 I (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 和黄素腺嘌呤二核苷酸递氢体 (flavine adenine dinucleotide reduced, FADH₂) 彻底氧化生成水和 ATP 的连续传递链。在这一过程中,线粒体通过氧化磷酸化过程,将二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 转化为 ATP,为细胞提供所需的能量。当线粒体呼吸链功能异常 (如 mtDNA 突变、线粒体膜蛋白缺陷等) 时,会影响电子传递及质子泵的转运,导致 ATP 生成不足,造成细胞能量供应不足,进而影响细胞的正常代谢活动^[22]。此外,线粒体呼吸链功能障碍会引发氧化应激反应。线粒体呼吸链受损时,电子传递过程受阻,电子泄露增加,导致 ROS 的生成增多,会进一步损伤线粒体结构和功能,形成恶性循环^[23]。因此,深入研究线粒体呼吸功能障碍的机制和干预措施,对于维护细胞健康、预防和治疗相关疾病具有重要意义。

2 线粒体损伤在 IBD 中的作用

2.1 线粒体氧化应激损伤与 IBD

众多研究表明,线粒体氧化应激损伤在 IBD 的发生发展中起到关键作用。氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡,导致 ROS 产生过多,从而引发组织损伤和疾病^[24]。在正常情况下,ROS 的产生和清除处于动态平衡状态,不会对细胞造成损伤。

然而,在 IBD 动物模型的病变肠黏膜中,长期的氧化应激作用导致线粒体生物学功能和稳态失衡,进而引发 ROS 的产生显著增加,破坏了原有的平衡状态^[13]。当 ROS 生成过多时,它们会攻击肠上皮细胞,导致细胞膜的损伤和功能的紊乱,加剧 IBD 中的炎症反应,进一步引起组织损伤^[25]。另外,IBD 动物模型中的病变肠粘膜与固有层 ROS 生成增加,可促进巨噬细胞和中性粒细胞的进一步浸润,并导致过量炎症细胞因子的释放,从而导致持续的炎症反应^[26]。此外,线粒体内的还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 对维持细胞氧化还原平衡至关重要。而异柠檬酸脱氢酶 2 (isocitrate dehydrogenase 2, DH2) 在此过程中起着关键作用,它能够促进线粒体内的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADP⁺) 转化为 NADPH。自噬调节因子 Rubicon 作为 NADPH 氧化酶复合物的调节因子,在细胞自噬和炎症反应中也发挥着不可或缺的作用。一项针对 Rubicon 的研究深入探讨了线粒体 ROS 对炎症性肠病的影响^[27]。该研究发现,在受到脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激后, Rubicon 能够与小鼠骨髓巨噬细胞的外膜线粒体 (OMM) 上的还原型辅酶叶绿醇发生相互作用。在这一过程中,ROS 的水平会上升,同时线粒体复合体 III 的亚基表达会出现下调,这表明线粒体活性下降。这一发现为我们更深入地理解线粒体 ROS 在 IBD 中的作用提供了新的视角。

在 IBD 患者体内,由于肠道炎症的持续存在,ROS 产生增加,导致肠道黏膜细胞受损,进一步加剧炎症反应。因此,抗氧化治疗成为 IBD 治疗的重要手段之一。研究表明,抗氧化剂能够减轻 IBD 长期氧化应激导致的肠道黏膜损伤,抑制炎症反应,从而改善 IBD 患者的病情^[28-29]。Dashdorj 等^[30]发现线粒体靶向抗氧化剂 MitoQ 可降低白细胞介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、IL-18 的释放,抑制 NLRP3 炎性小体活化,保护线粒体结构,减轻氧化应激,改善 DSS 诱导的肠炎。此外,有研究发现,抗氧化剂 Mito-TEMPO 同样能够有效改善线粒体的氧化应激损伤^[31-32]。据 Alula 等^[27]的研究结果显示,经过 Mito-TEMPO 治疗后,不仅能够显著减轻氧化应激的程度,还能够使 IL-17/IL-23 的表达水平以及脂代谢和凋亡相关基因的表达恢复到正常状态。这些发现为线粒体氧化应激损伤的治疗提供了新思路。另有研究发现,在 CD 患者的活动性病变中,

氧化应激的蛋白质产物富集与内质网应激标志物,如葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78)、转录因子 C/EBP 的同源蛋白 CHOP 和肌醇酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 呈正相关,说明内质网应激导致内质网-线粒体相关膜 (mitochondria-associated membranes, MAM) 的改变和线粒体损伤^[33]。氧化应激在 IBD 的发病过程中具有重要影响,使用抗氧化剂和抗炎药物可以有效缓解炎症反应,深入了解氧化应激机制将有助于发掘更具针对性的治疗策略。

2.2 线粒体自噬功能障碍与 IBD

线粒体自噬与 IBD 关系密切,肠上皮细胞的线粒体自噬失调是肠道免疫功能障碍的主要诱因,进而导致严重氧化应激反应及肠道炎症^[19]。过度刺激或基因突变可能是线粒体自噬失调的诱发因素,导致线粒体自噬相关蛋白的功能异常,进而影响细胞的能量供应和代谢,最终使肠上皮通透性增加,引发炎症反应。研究发现,免疫相关鸟苷三磷酸酶 M 蛋白 (immune-related guanosine triphosphatase M protein, IRGM/Irgm1) 和自噬相关基因 16 样蛋白 1 (autophagy-related 16-like 1, ATG16L1) 是自噬机制的关键分子,其基因多态性与 IBD 的发生和发展密切相关。Singh 等^[34]发现 IRGM 蛋白可能存在于线粒体内膜或基质中,细胞 IRGM 基因敲除后,线粒体异常伸长,导致线粒体分裂和自噬功能障碍。另外敲除 ATG16L1 基因的小鼠结肠样本中嵴结构缺失、透明度增加和肿胀、圆形外观的异常线粒体数量也明显增多,并且伴随 ROS 水平升高^[35]。这些研究表明 IRGM/Irgm1 和 ATG16L1 基因的敲除会导致线粒体自噬功能异常,使细胞无法有效地清除受损或老化的线粒体。这种情况会进一步引起 ROS 生成增多,从而增加个体罹患炎症性肠病的风险。

此外,近年来发现的 Nix 蛋白是属于 Bcl-2 家族中的 BH3-only 促凋亡蛋白,与线粒体自噬机制密切相关。Nix 与微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, MAP1LC3) 结合,诱导线粒体自噬,维持细胞稳态。研究发现,在 Nix 与细胞色素 C 共同定位的 UC 患者中,其线粒体自噬过程明显增强;同时,在 Nix 基因缺陷的小鼠中,其线粒体自噬功能会受到损害,从而更容易罹患 DSS 诱导的结肠炎^[36]。抗增殖蛋白 (prohibitin, PHB) 是一种多功能的蛋白质,参与了线粒体的呼吸调控及自噬调控。前期研究发现,PHB 主要分布在肠上皮

细胞线粒体内,在 IBD 组织中表达降低^[37]。此外,有研究发现肠道上皮细胞中 PHB 缺失可引起线粒体功能紊乱、线粒体自噬功能障碍,导致肠粘膜炎症细胞因子表达升高,加剧肠道炎症反应^[38]。最新研究发现,随着疾病的发展,UC 患者肠道细胞中线粒体损伤和自噬的程度不断加重,加剧细胞能量代谢障碍^[21]。总之,在 IBD 疾病进展过程中,线粒体自噬功能受到损害,这一变化致使受损线粒体在细胞内大量积聚,并加剧了细胞内氧化应激,进一步加剧肠道组织的炎症反应和损伤程度。因此,针对线粒体自噬功能的调控,有望为 IBD 的防治提供新的策略。

2.3 线粒体动力学紊乱与 IBD

线粒体动力学是细胞内重要的生物过程,涉及线粒体的融合和分裂,影响线粒体形态和结构,对细胞能量代谢至关重要。有研究发现,以线粒体融合与分裂障碍为代表的线粒体动力学失衡是引起胃肠功能紊乱的重要原因,可导致多种炎症因子表达增多,加重肠道炎症反应^[39]。具体来说,线粒体融合与分裂障碍会导致线粒体形态异常、功能下降,进而引起氧化应激反应增强。在这一过程中,会产生过量的 ROS,这些 ROS 会对细胞内的蛋白质、脂质和 DNA 造成损害,进而引发细胞凋亡或坏死。在这种情况下,肠道上皮细胞受损,肠道屏障功能减弱,导致肠道炎症的发生和发展。此外,线粒体动力学失衡还可能影响自噬过程,导致受损线粒体无法被及时清除,进一步加重肠道炎症^[40]。

线粒体通过不断地融合与分裂,维持着动态平衡,以确保细胞的能量供应和代谢需求。然而,当这种平衡被打破时,线粒体的功能就会受到影响,进而引发一系列细胞功能障碍。研究发现,使用葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium salt, DSS) 和 2,4,6-三硝基苯磺酸 (2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS) 诱导小鼠结肠炎模型的结肠组织细胞中存在明显的线粒体动力学失衡,这种失衡可能导致细胞的能量代谢紊乱、氧化应激反应加剧以及炎症反应的持续恶化^[41]。此外,一项研究对小鼠结肠组织中多种与线粒体融合与分裂相关蛋白质的 mRNA 表达量进行了深入检测。结果显示,这些蛋白质可能在 IBD 的发生和发展过程中发挥重要作用^[42]。另外一项研究发现 DSS 诱导的结肠炎小鼠和野生型小鼠相比以及 UC 患者的结肠组织和健康对照组相比,疾病组线粒体碎片化程度更高,表明线粒体裂

变与炎症反应之间存在相关性^[33]。此外,前期研究报道,线粒体裂变抑制剂 P110 能改善实验型小鼠结肠炎,通过上调线粒体分裂融合基因表达、抑制 DRP1 磷酸化、减少线粒体碎片形成,改善线粒体呼吸和短脂肪酸氧化和长脂肪酸氧化^[43]。Mancini 等^[19]也发现 P110 治疗炎症性肠病是通过改善 DSS 诱导的线粒体分裂和融合功能障碍来缓解炎症反应的。因此,维持线粒体融合与分裂的动态平衡对 IBD 的治疗至关重要。

2.4 线粒体呼吸功能缺陷与 IBD

线粒体呼吸链是细胞能量产生的核心途径,其中氧化磷酸化是关键步骤。正常情况下,线粒体通过氧化磷酸化生成细胞生命活动所需的能量,以维持细胞功能的正常运行。然而,在 IBD 患者的肠道细胞中,线粒体呼吸链复合物的活性受到严重影响,使 ATP 产生不足,导致肠道细胞的能量代谢紊乱。研究发现,IBD 患者和动物模型中的线粒体复合物水平和活性高低与线粒体酶活性之间存在密切关系。线粒体复合物是由多个亚基组成的大型蛋白质复合物,它们参与电子传递链的各个环节,将 NADH 和 FADH₂ 彻底氧化生成水、ATP 和热量^[44-45]。线粒体酶活性受到多种因素的影响,包括基因变异、环境因素、氧化应激等。在 IBD 患者和动物模型中,由于肠道炎症的持续存在,使线粒体受到氧化应激等损伤,从而导致线粒体酶的活性降低,线粒体复合物的活性也会相应下降,进一步加剧了线粒体的功能障碍,形成恶性循环。在一例 UC 病例中,该患者的结肠活检显示线粒体呼吸链复合物 II、III 和 IV 的活性降低 50% ~ 60%^[46]。Schneider 等^[47]对成人和儿童 IBD 患者肠道组织中线粒体呼吸链复合物的活性进行了深入研究,也得到了类似结果。此外,Haberman 等^[6]发现活动性 UC 患者直肠组织中线粒体复合体 I 的活性降低以及线粒体膜电位下降、转录共激活因子 PPAR γ 结合蛋白 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α , PGC1 α)的表达下降,从而导致线粒体呼吸功能异常,进一步加剧肠道组织损伤。另外,在一项蛋白质组学研究发现,DSS 诱导的猕猴结肠炎模型组与对照组相比,线粒体功能相关蛋白的表达明显下降,包括氧化磷酸化、脂肪酸代谢和三羧酸循环等相关通路蛋白^[48]。这些研究结果进一步证实了线粒体呼吸功能异常在 IBD 发病过程中起重要作用。

抗氧化治疗可以减轻 IBD 肠道炎症环境中的氧化应激反应,清除 ROS,保护线粒体免受攻击,从而改善线粒体的呼吸功能。研究发现,吡喹啉美辛诱导的结肠炎大鼠使用抗氧化剂 MitoTEMPO 联合治疗后,大鼠结肠组织中的线粒体呼吸控制率 (respiratory control ratio, RCR)、线粒体复合物 I 和 IV 的活性升高^[49]。最近的研究报道了一种与长链非编码 RNA 有关的损害线粒体呼吸功能的新机制。具体来说,Sosnovski 等^[50]发现核定位的长链非编码 RNA 在 IBD 患者肠上皮细胞中表达降低,使线粒体膜电位降低且线粒体 ROS 产生增加,导致线粒体呼吸谱降低和三羧酸循环代谢物减少。总之,线粒体呼吸功能异常导致肠道细胞的能量代谢紊乱,是 IBD 发病机制中的一个重要环节。通过深入研究这一现象,我们可以更好地理解 IBD 的发病机制,为开发新的治疗策略提供有力支持。

3 小结

炎症性肠病是一种与肠上皮细胞能量缺失密切相关的疾病,与肠上皮细胞的线粒体损伤密切相关。线粒体损伤与 IBD 之间的关联可能与多种因素有关,多种刺激和环境因素均可扰乱线粒体功能。研究表明,线粒体氧化应激损伤、自噬功能障碍、动力学紊乱以及呼吸链缺陷等都会导致线粒体损伤。线粒体损伤会进一步导致线粒体功能障碍和细胞能量代谢障碍,从而加重 IBD 肠道炎症反应和组织损伤。然而,IBD 肠道组织线粒体损伤应激的主要刺激因素目前尚未明确。此外,线粒体损伤在 IBD 作用机制中的研究仍处于初级阶段。因此,未来仍需深入的研究阐明线粒体损伤在 IBD 发病过程中的具体作用机制,阐明两者间的分子作用机制,对于寻找 IBD 新的干预靶点、优化治疗方法以及提高临床诊治水平具有重要意义。

参考文献:

- [1] NAMBU R, MUISE A M. Advanced understanding of monogenic inflammatory bowel disease [J]. Front Pediatr, 2020, 8: 618918.
- [2] YALCHIN M, BAKER A M, GRAHAM T A, et al. Predicting colorectal cancer occurrence in IBD [J]. Cancers, 2021, 13 (12): 2908.
- [3] ENGEL K, HOMSI M, SUZUKI R, et al. Newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease: the relationship between perceived psychological support, health-related quality of life, and disease activity [J]. Health Equity, 2021, 5(1): 42-

- 48.
- [4] MIZOGUCHI E, LOW D, EZAKI Y, et al. Recent updates on the basic mechanisms and pathogenesis of inflammatory bowel diseases in experimental animal models [J]. *Intest Res*, 2020, 18(2): 151–167.
- [5] 侯晓婷, 孟欢, 薛佳辰, 等. 关于炎症性肠病发病机制的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(9): 138–148.
HOU X T, MENG H, XUE J C, et al. Research progress in the pathogenesis of inflammatory bowel disease [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(9): 138–148.
- [6] HABERMAN Y, KARNS R, DEXHEIMER P J, et al. Ulcerative colitis mucosal transcriptomes reveal mitochondriopathy and personalized mechanisms underlying disease severity and treatment response [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 38.
- [7] ROSSI A, PIZZO P, FILADI R. Calcium, mitochondria and cell metabolism; a functional triangle in bioenergetics [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(7): 1068–1078.
- [8] WANG Y, PALMFELDT J, GREGERSEN N, et al. Mitochondrial fatty acid oxidation and the electron transport chain comprise a multifunctional mitochondrial protein complex [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(33): 12380–12391.
- [9] SANCHEZ-CONTRERAS M, KENNEDY S R. The complicated nature of somatic mtDNA mutations in aging [J]. *Front Aging*, 2022, 2: 805126.
- [10] ALMANSA-ORDONEZ A, BELLIDO R, VASENA R, et al. Oxidative stress in reproduction; a mitochondrial perspective [J]. *Biology*, 2020, 9(9): 269.
- [11] JUAN C A, PÉREZ DE LA LASTRA J M, PLOU F J, et al. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited; outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4642.
- [12] HALLIWELL B, ADHIKARY A, DINGFELDER M, et al. Hydroxyl radical is a significant player in oxidative DNA damage *in vivo* [J]. *Chem Soc Rev*, 2021, 50(15): 8355–8360.
- [13] ABUDU Y P, SHRESTHA B K, ZHANG W, et al. SAMM50 acts with p62 in piecemeal basal-and OXPHOS-induced mitophagy of SAM and MICOS components [J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(8): e202009092.
- [14] MA K, CHEN G, LI W, et al. Mitophagy, mitochondrial homeostasis, and cell fate [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 467.
- [15] KAGEYAMA S, GUDMUNDSSON S R, SOU Y S, et al. p62/SQSTM1-droplet serves as a platform for autophagosome formation and anti-oxidative stress response [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 16.
- [16] XIE J H, LI Y Y, JIN J. The essential functions of mitochondrial dynamics in immune cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(7): 712–721.
- [17] MADAN S, UTTEKAR B, CHOWDHARY S, et al. Mitochondria lead the way; mitochondrial dynamics and function in cellular movements in development and disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 781933.
- [18] GAO S, HU J. Mitochondrial fusion; the machineries in and out [J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(1): 62–74.
- [19] MANCINI N L, GOUDIE, XU W, et al. Perturbed mitochondrial dynamics is a novel feature of colitis that can be targeted to lessen disease [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 10(2): 287–307.
- [20] LOSÓN O C, SONG Z, CHEN H, et al. Fis1, Mff, MiD49, and MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission [J]. *Mol Biol Cell*, 2013, 24(5): 659–667.
- [21] LIANG H, ZHANG F, WANG W, et al. Heat shock transcription factor 2 promotes mitophagy of intestinal epithelial cells through PARL/PINK1/parkin pathway in ulcerative colitis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 893426.
- [22] NOLFI-DONEGAN D, BRAGANZA A, SHIVA S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement [J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101674.
- [23] MOON S J, DONG W, STEPHANOPOULOS G N, et al. Oxidative pentose phosphate pathway and glucose anaplerosis support maintenance of mitochondrial NADPH pool under mitochondrial oxidative stress [J]. *Bioeng Transl Med*, 2020, 5(3): e10184.
- [24] VONA R, PALLOTTA L, CAPPELLETTI M, et al. The impact of oxidative stress in human pathology: focus on gastrointestinal disorders [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(2): 201.
- [25] BHATTACHARYYA A, CHATTOPADHYAY R, MITRA S, et al. Oxidative stress; an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2): 329–354.
- [26] RANDHAWA P K, SINGH K, SINGH N, et al. A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014, 18(4): 279–288.
- [27] ALULA K M, JACKSON D N, SMITH A D, et al. Targeting mitochondrial damage as a therapeutic for ileal Crohn's disease [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1349.
- [28] STAN M S, VOICU S N, CARUNTU S, et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of a Thuja occidentalis mother tincture for the treatment of Ulcerative Colitis [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 8(9): 416.
- [29] WU Q, LUO Y, LU H, et al. The potential role of vitamin e and the mechanism in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Foods*, 2024, 13(6): 898.
- [30] DASHDORJ A, JYOTHI K R, LIM S, et al. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates experimental mouse colitis by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory cytokines [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 178.
- [31] TAMBE P K, QSEE H S, BHARATI S. Mito-TEMPO mitigates 5-fluorouracil-induced intestinal injury via attenuating mitochondrial oxidative stress, inflammation, and apoptosis; an *in vivo* study [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(4): 2091–2102.

[32] CHEN J W, MA P W, YUAN H, et al. mito-TEMPO attenuates oxidative stress and mitochondrial dysfunction in noise-induced hearing loss via maintaining TFAM-mtDNA interaction and mitochondrial biogenesis [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 803718.

[33] CHOJNACKI A K, NAVANEETHA KRISHNAN S, JIJON H, et al. Tissue imaging reveals disruption of epithelial mitochondrial networks and loss of mitochondria-associated cytochrome-C in inflamed human and murine colon [J]. *Mitochondrion*, 2023, 68: 44–59.

[34] SINGH S B, ORNATOWSKI W, VERGNE I, et al. Human IRGM regulates autophagy and cell-autonomous immunity functions through mitochondria [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12 (12): 1154–1165.

[35] MATSUZAWA-ISHIMOTO Y, SHONO Y, GOMEZ L E, et al. Autophagy protein ATG16L1 prevents necroptosis in the intestinal epithelium [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(12): 3687–3705.

[36] VINCENT G, NOVAK E A, SIOW V S, et al. Nix-mediated mitophagy modulates mitochondrial damage during intestinal inflammation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 33 (1): 1–19.

[37] THEISS A L, JENKINS A K, OKORO N I, et al. Prohibitin inhibits tumor necrosis factor alpha-induced nuclear factor-kappa B nuclear translocation via the novel mechanism of decreasing importin alpha3 expression [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(20): 4412–4423.

[38] JACKSON D N, PANOPOULOS M, NEUMANN W L, et al. Mitochondrial dysfunction during loss of prohibitin 1 triggers Paneth cell defects and ileitis [J]. *Gut*, 2020, 69(11): 1928–1938.

[39] NOVAK E A, MOLLEN K P. Mitochondrial dysfunction in inflammatory bowel disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2015, 3: 62.

[40] WU Y, TANG L, WANG B, et al. The role of autophagy in maintaining intestinal mucosal barrier [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19406–19419.

[41] IMPELLIZZERI D, SIRACUSA R, CORDARO M, et al. Therapeutic potential of dinitrobenzene sulfonic acid (DNBS)-induced colitis in mice by targeting IL-1 β and IL-18 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155: 150–161.

[42] KŁOS P, DABRAVOLSKI S A. The role of mitochondria dysfunction in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11673.

[43] QI X, QVIT N, SU Y C, et al. A novel Drp1 inhibitor diminishes aberrant mitochondrial fission and neurotoxicity [J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 3): 789–802.

[44] GUAN S, ZHAO L, PENG R. Mitochondrial respiratory chain super complexes: from structure to function [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13880.

[45] ZHAO R Z, JIANG S, ZHANG L, et al. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(1): 3–15.

[46] SIFRONI K G, DAMIANI C R, STOFFEL C, et al. Mitochondrial respiratory chain in the colonic mucosal of patients with ulcerative colitis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2010, 342 (1/2): 111–115.

[47] SCHNEIDER A M, ÖZSOY M, ZIMMERMANN F A, et al. Expression of oxidative phosphorylation complexes and mitochondrial mass in pediatric and adult inflammatory bowel disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9151169.

[48] MCQUEEN P, BUSMAN-SAHAY K, RIEDER F, et al. Intestinal proteomic analysis of a novel non-human primate model of experimental colitis reveals signatures of mitochondrial and metabolic dysfunction [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12 (6): 1327–1335.

[49] HOANG N, BROOKS K, EDWARDS K. Sex-specific colonic mitochondrial dysfunction in the indomethacin-induced inflammatory bowel disease model in rats [J]. *Front Physiol*, 2024, 15: 1341742.

[50] SOSNOVSKI K E, BRAUN T, AMIR A, et al. GATA6-AS1 regulates intestinal epithelial mitochondrial functions, and its reduced expression is linked to intestinal inflammation and less favourable disease course in ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(6): 960–971.

[收稿日期] 2024-02-04