

DOI: 10.3724/cbls.2026103

CSTR: 32203.14.cbls.2026103

文章编号: 1004-0374(2026)06-1042-16



周犇, 中国科学院上海营养与健康研究所研究员。2006年本科毕业于南京大学; 2012年毕业于中国科学院上海生命科学研究院, 获博士学位; 2013—2019年在哈佛医学院从事博士后研究; 2020年起任上海营养与健康研究所研究员。研究方向聚焦于衰老和衰老相关代谢性疾病发生的机理, 近年来以通讯或第一作者身份在*Cell*、*Journal of Clinical Investigation*、*Hepatology*、*Autophagy*等杂志发表多篇论文。前期工作从线粒体功能、营养感应失调和表观遗传调控等多角度开展研究, 发现了多个调控机体衰老进程及其相关代谢性疾病发生的重要分子机理, 提出潜在标志物和防治新策略。入选海外高层次人才计划青年项目、中国科学院百人计划、上海市“青年科技启明星”等人才计划。

线粒体功能稳态与衰老: 机制、疾病关联及靶向干预策略

王宝生, 周 犇*

(中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031)

摘 要: 线粒体作为细胞能量代谢与信号调控的核心枢纽, 其功能稳态失衡是驱动衰老的关键因素, 且与神经退行性疾病、心血管疾病、代谢综合征及多器官退行性病变等衰老相关疾病密切相关。在全球人口老龄化加剧的背景下, 阐明线粒体调控衰老的分子机制、开发精准靶向干预策略已成为生物医学领域的研究热点。本文系统综述了线粒体功能紊乱驱动衰老的核心机制, 涵盖活性氧(ROS)累积与炎性衰老的恶性循环、线粒体DNA(mtDNA)突变与异质性增加、线粒体质量控制失调, 以及线粒体代谢稳态改变。在此基础上, 进一步剖析了上述机制与多种衰老相关疾病的关联, 并全面梳理了靶向线粒体的干预体系, 为衰老机制的深入研究及相关疾病的防治提供了系统的科学依据。

关键词: 衰老; 衰老相关疾病; 线粒体功能紊乱; 线粒体质量控制

中图分类号: Q244 文献标识码: A

Mitochondrial homeostasis and aging: Mechanisms, disease associations, and targeted intervention strategies

WANG Bao-Sheng, ZHOU Ben*

(Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

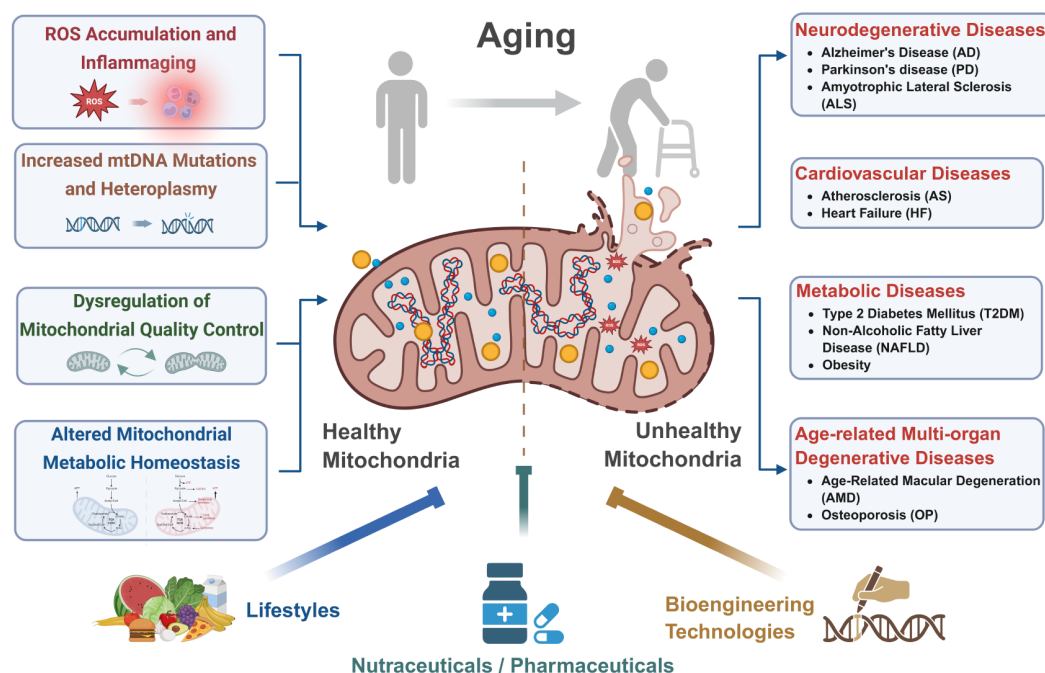
Abstract: Mitochondria act as the central hub for cellular bioenergetics and inter/intracellular signal transduction, with dysregulation of their homeostasis emerging as a core driver of aging and age-related diseases (ARDs). Impaired mitochondrial function disrupts oxidative phosphorylation (OXPHOS) and the tricarboxylic acid (TCA) cycle, directly reducing ATP production while triggering cascading pathological events, including excessive reactive oxygen species (ROS) accumulation, mitochondrial DNA (mtDNA) lesions and mutations, activation of NF- κ B/cGAS-STING inflammatory pathways, and dysregulated mitochondrial permeability transition pore (mPTP) gating. These perturbations collectively establish intimate etiological links with diverse ARDs, such as neurodegenerative disorders (Alzheimer's, Parkinson's), cardiovascular pathologies (atherosclerosis, heart failure), metabolic disorders (type 2 diabetes, non-alcoholic fatty liver disease), and multi-organ degenerative diseases (osteoporosis, age-related macular degeneration). In this review, we delineate four core mechanisms

收稿日期: 2025-12-16; 修回日期: 2026-01-07

基金项目: 四大慢病防治研究国家科技重大专项(2025ZD0549800)

*通信作者: E-mail: benzhou@sinh.ac.cn

underlying mitochondrial dysfunction-driven aging: (1) the vicious cycle of ROS overproduction and inflammaging, mediated by the release of mitochondrial damage-associated molecular patterns (mtDAMPs); (2) mtDNA mutations (e.g., 4977 bp deletion) and heteroplasmy increase; (3) compromised mitochondrial quality control (encompassing mitophagy, fusion-fission dynamics, and biogenesis); (4) perturbed metabolic homeostasis involving NAD^+ -Sirtuin signaling, calcium buffering, and ketone oxidation. We then summarize multi-dimensional targeted interventions, including (1) lifestyle modifications (exercise, intermittent fasting, and calorie restriction) that activate the AMPK-Sirtuin-PGC-1 α axis; (2) nutraceutical/pharmaceutical agents (NAD^+ precursors: NMN, NR; mitochondria-targeted antioxidants: MitoQ, SS-31; AMPK agonists: metformin, AICAR; mTOR inhibitors: rapamycin) restoring bioenergetic and redox balance; (3) bioengineering technologies (extracellular vesicle-mediated mitochondrial transfer, mtDNA-editing tools, smart nanomedicines) overcoming delivery barriers. Notably, key challenges remain, including unelucidated tissue-specific mitochondrial heterogeneity, suboptimal targeting efficiency, and long-term safety of chronic interventions. By integrating cutting-edge advancements, this work provides a systematic scientific foundation for deepening the understanding of aging mechanisms and advancing precision prevention and treatment of ARDs.



Key words: aging; aging-related diseases; mitochondrial dysfunction; mitochondrial quality control

衰老是细胞、组织及器官功能渐进性、不可逆衰退的复杂生理过程,其核心特征包括基因组不稳定性、端粒磨损、表观遗传改变、蛋白质稳态丧失、巨噬障碍、营养感知失调、线粒体功能紊乱、细胞衰老、干细胞耗竭、细胞间通讯异常、慢性炎症及菌群失调等^[1]。这些特征通过复杂的信号网络相互关联放大,共同驱动衰老进程。世界卫生组织(WHO)最新数据显示,2020年全球60岁及以上人口的数量超过了5岁以下儿童,预计到2050年,全球60岁以上人口的比例将从12%升至22%^[2]。伴随人口老龄化加剧,阿尔茨海默病、2型糖尿病、心血管疾病等多种衰老相关疾病的发病率呈指数级急剧攀升^[3]。这些流行病学数据不仅清晰量化了衰老对个体健康的致命威胁,更凸显了“解析衰老核心调控机制、开发靶

向干预策略”的科学必要性与应用价值。

线粒体是真核细胞能量代谢的核心细胞器,合成哺乳动物细胞生命活动所需的大部分三磷酸腺苷(ATP)^[4]。此外,线粒体还参与活性氧(ROS)调控、钙稳态维持、细胞凋亡调控、免疫炎症、脂质代谢及代谢信号转导等多种生理过程,是维持细胞稳态的核心枢纽^[5]。自1956年Harman提出“自由基衰老理论”,首次将线粒体ROS产生与衰老关联以来,线粒体在衰老中的作用逐步被揭示^[6]。2013年,López-Otín等^[7]在《Cell》杂志提出“衰老九大特征”,将“线粒体功能异常”与“基因组不稳定性”“细胞衰老”等特征并列,正式奠定了线粒体在衰老机制中的核心地位,针对线粒体功能稳态的相关研究逐步成为抗衰老的核心突破口。

线粒体抗衰老研究早期主要聚焦于抗氧化剂(如维生素E、谷胱甘肽)对线粒体的保护作用。但随后在秀丽隐杆线虫中发现,温和氧化损伤反而能延长寿命,这一现象引发了关于ROS“毒性损伤”与“信号激活”双重属性的核心争议。随着分子生物学技术发展,线粒体DNA(mtDNA)修复、线粒体动力学调控、线粒体自噬等机制逐渐明确,为靶向干预奠定了更丰富的理论基础。21世纪后,干预策略持续拓展:营养素调控(如辅酶Q₁₀、NMN)、线粒体移植、基因编辑及纳米靶向递送等技术已逐步进入临床前或临床研究阶段^[8-10]。本文以“线粒体功能稳态”为核心,从机制、疾病关联及干预策略三个维度展开系统综述,为基础研究向临床转化提供理论依据。

1 线粒体功能紊乱驱动衰老的核心机制

衰老进程中线粒体功能稳态失衡呈多机制协同特征,涵盖ROS累积与炎性衰老、mtDNA突变与异质性增加、线粒体质量控制失调、线粒体代谢稳态改

变四大核心维度(图1)。这些机制通过级联反应相互放大,协同推动衰老进程,加剧年龄相关疾病进展。

1.1 线粒体ROS累积与炎性衰老恶性循环

1.1.1 ROS的产生与生理功能

ROS是线粒体氧化磷酸化过程中产生的天然副产品,主要包括超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)及羟基自由基($\cdot OH$)等^[11]。生理条件下,低水平ROS可作为信号分子参与细胞增殖、分化、凋亡及应激反应等生理过程,激活AMPK、Sirtuins等应激反应通路,延长秀丽隐杆线虫、酿酒酵母的寿命^[12];同时还能调控MAPK、NF- κB 等通路参与免疫炎症反应的精细调节^[13]。如在秀丽隐杆线虫呼吸链突变体中,ROS通过激活缺氧诱导因子-1(HIF-1)使寿命延长约20%,这一效应可被HIF-1抑制剂完全阻断^[14]。

线粒体ROS的主要生成位点包括呼吸链复合物I(NADH:泛醌氧化还原酶)和复合物III(辅酶Q-细胞色素C还原酶),电子传递过程的电子泄漏是

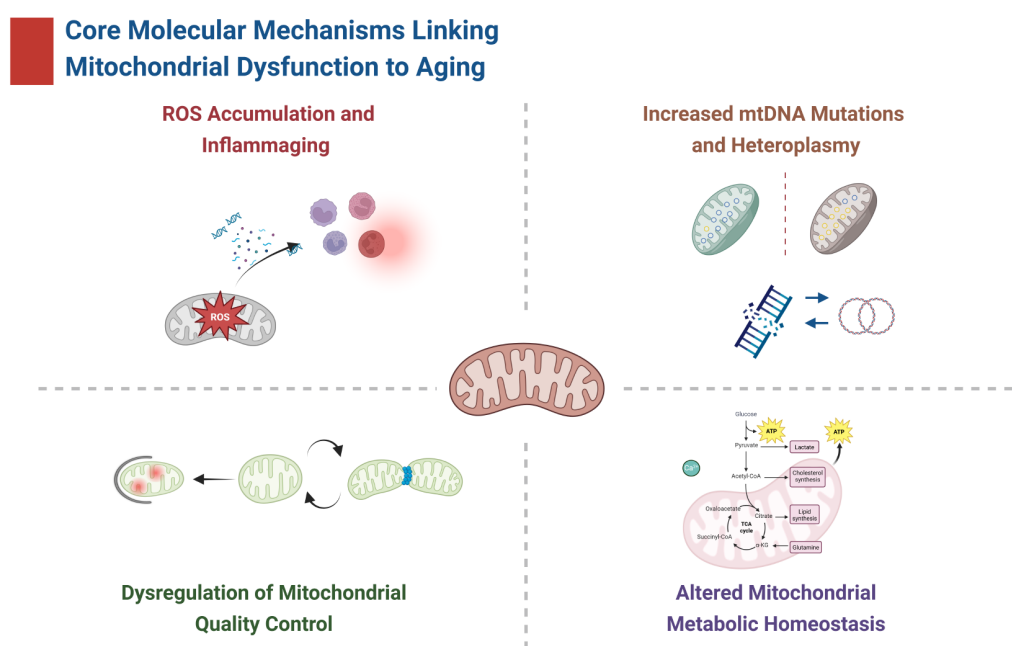


图1 线粒体功能紊乱驱动衰老的核心分子机制

线粒体功能异常关联衰老的四大核心机制:ROS累积与炎性衰老;mtDNA突变及异质性增加;线粒体质量控制失调;线粒体代谢稳态改变。上述机制交叉调控,构成线粒体功能紊乱驱动衰老的核心网络。

Figure 1 Core molecular mechanisms linking mitochondrial dysfunction to aging

The four core mechanisms linking mitochondrial dysfunction to aging are: ROS accumulation and inflammaging; mtDNA mutations and heteroplasmy increase; dysregulation of mitochondrial quality control; and altered mitochondrial metabolic homeostasis. These mechanisms are cross-regulated, forming the core network through which mitochondrial dysfunction drives aging.

ROS生成的核心来源,复合物 I 抑制可使ROS生成增加约2倍^[15],而复合物 III 到复合物 I 的反向电子传递也会导致复合物 I 介导的ROS生成增加^[16]。除线粒体外,内质网(ER)中的细胞色素P450酶、NADPH 氧化酶4(NOX4)及内质网氧化还原酶1(ERO1)也可产生ROS,经线粒体-ER局部相互作用影响线粒体功能^[17]。

1.1.2 衰老相关的ROS累积与氧化应激

衰老过程中线粒体呼吸链功能下降导致电子泄漏增加,且胞内如超氧化物歧化酶SOD、谷胱甘肽过氧化物酶GPX、过氧化氢酶CAT等抗氧化防御系统活性降低,无法有效清除过量ROS,最终诱发氧化应激^[18]。氧化应激可对线粒体多种成分造成损伤,形成“ROS累积-分子损伤-功能下降-ROS进一步累积”的恶性循环(图2)。mtDNA因缺乏组蛋白保护,且位于线粒体基质中靠近ROS产生部位,故极易发生氧化损伤^[19]。ROS可导致mtDNA发生碱基修饰、链断裂及缺失突变,影响线粒体呼吸链复合物的合

成,进一步加剧呼吸链功能障碍,如mtDNA 4977 bp 缺失可使复合物 I 活性降低40%^[20]。其次,ROS可氧化线粒体蛋白质的氨基酸残基(如半胱氨酸亚硝基化、蛋氨酸氧化),导致蛋白质错误折叠、聚合及功能丧失,尤其影响呼吸链复合物、ATP合成酶等关键酶的活性。有研究表明,老年小鼠骨骼肌中线粒体ATP合成酶 α 亚基氧化修饰羰基化水平增加27%,直接导致ATP合成酶活性下降28%^[21]。另一方面,线粒体膜磷脂富含不饱和脂肪酸,而ROS可通过过氧化脂质破坏膜的完整性与流动性,老年大鼠线粒体膜脂质过氧化产物丙二醛(MDA)在体内累积显著降低线粒体膜电位,进一步加剧线粒体功能紊乱^[22]。

1.1.3 ROS 介导的炎性衰老激活

衰老过程中过量ROS除损伤生物大分子外,还通过释放mtDNA、心磷脂、N-甲酰基肽等线粒体源损伤相关模式分子(mtDAMPs)激活先天免疫通路,引发炎性衰老。具体表现为:mtDNA释放到胞质后结合cGAS激活STING通路,促进 I 型干扰素与促炎因

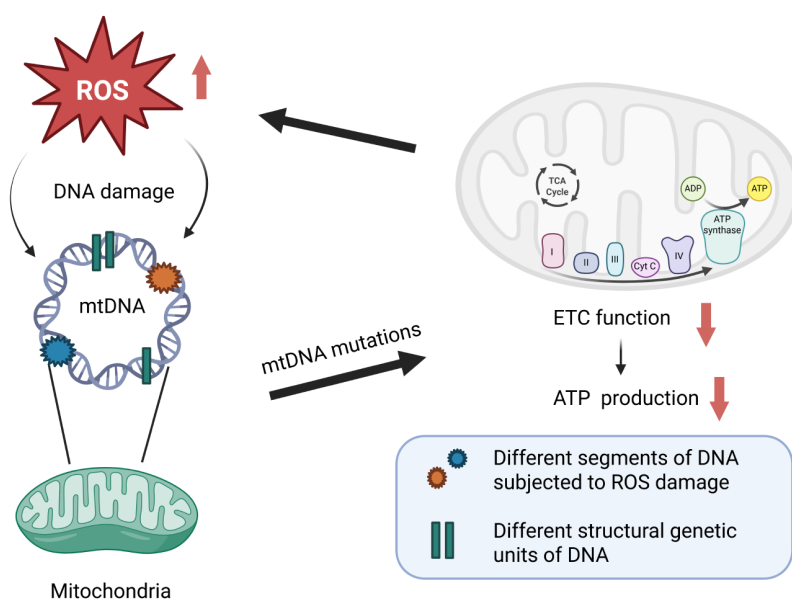


图2 ROS与mtDNA突变的恶性循环驱动线粒体功能衰退

ROS累积损伤mtDNA并诱导其发生突变,进而破坏电子传递链(ETC)及ATP合酶功能,最终降低ATP生成。图中标记区分mtDNA的ROS损伤区段与结构遗传单元,清晰展示该调控链。

Figure 2 The vicious cycle of ROS accumulation and mtDNA mutations drives mitochondrial functional decline

ROS accumulation induces oxidative damage and mutations in mtDNA, thereby compromising the electron transport chain (ETC) and ATP synthase activity, and ultimately diminishing ATP biosynthesis. The figure labels differentiate ROS-damaged segments of mtDNA from its structural genetic elements, thus clearly delineating this regulatory cascade.

子(IL-6、TNF- α)释放^[23]。心磷脂氧化修饰后可激活NLRP3炎症小体,促进IL-1 β 成熟与分泌,氧化心磷脂水平与IL-1 β 浓度呈正相关^[24]。N-甲酰基肽通过与中性粒细胞表面的甲酰肽受体1(FPR1)结合,可作为强效的中性粒细胞激活剂触发炎症反应^[25]。这些炎症因子进一步抑制线粒体功能,从而促进ROS生成,形成“ROS-mtDAMPs-炎症-ROS”的恶性循环,加速衰老进程。另一方面ROS还可能通过诱导“少数线粒体外膜通透化(minority MOMP, miMOMP)”这一特殊亚致死凋亡过程,进一步加剧mtDAMPs释放与炎症反应。研究发现,老年小鼠线粒体在衰老相关凋亡应激中存在miMOMP现象,即有部分线粒体外膜发生透化,BAX活化诱导细胞色素C等促凋亡因子释放,同时伴随mtDNA泄漏至胞质,进而激活cGAS-STING通路介导衰老相关分泌表型(SASP)的产生,释放更多促炎因子与基质金属蛋白酶^[26]。

1.2 mtDNA突变累积与异质性失衡

1.2.1 mtDNA的结构与突变特征

DNA损伤(包括核DNA与线粒体DNA损伤)是衰老的核心特征之一。这一特征贯穿衰老全程,损伤累积会破坏遗传信息稳定性,干扰细胞正常功能调控从而驱动细胞衰老。mtDNA是线粒体自身的遗传物质,为环状双链DNA分子,人类mtDNA全长16 569 bp,编码13种OXPHOS相关蛋白、22种tRNA及2种rRNA^[27]。与核DNA相比,mtDNA具有以下特点:(1)缺乏组蛋白保护易受损伤;(2)修复机制薄弱,仅具有碱基切除修复功能,缺乏核苷酸切除修复及同源重组修复;(3)拷贝数高;(4)母系遗传;(5)转录与翻译均在线粒体内进行。这些特点使得mtDNA突变率高达核DNA的数倍,成为衰老过程中突变累积的主要遗传物质。同时,mtDNA编码线粒体呼吸链核心亚基,其编码蛋白功能突变会直接破坏氧化磷酸化,导致ATP生成不足与ROS过量累积,通过能量匮乏与氧化应激的协同作用加速细胞衰老进程。

1.2.2 衰老相关的mtDNA突变类型与双相时钟模式

衰老过程中mtDNA突变主要包括点突变、缺失突变及插入突变等,其中以缺失突变(如4977 bp缺失)和点突变(如m.3243A>G、m.8993T>G)最为常见^[28]。研究发现mtDNA突变会随年龄增长在各种组织中积累^[29],但这种积累在不同组织间存在显著差异。2025年,李昕团队^[30]在《自然-衰老》发表研究揭示,mtDNA突变累积遵循“双相时钟”规律,

即不同组织采用两种截然不同的计时模式记录衰老进程,为多器官异步衰老提供时序视角。

增殖更新型组织(皮肤、消化道)的细胞分裂驱动的脱氨基错误(如C>T突变)通过克隆扩增形成“随机突变扩散”,突变频率随细胞分裂次数线性增加,成为器官功能障碍与肿瘤风险的“计时器”。与此相对,终末分化组织(如心脏、大脑)的mtDNA突变主要集中于D-loop区域(Poly结合位点)等“确定性损伤热点”,突变密度与器官能量需求正相关,心肌细胞mtDNA的D-loop区域突变密度较皮肤细胞升高,记录了长期代谢负担导致的功能衰退^[30]。但该差异的分子机制目前尚不明确,还需更多研究精准揭示衰老过程中不同组织线粒体功能障碍发生的初始诱因。

1.2.3 mtDNA异质性的致病机制

mtDNA异质性指同一细胞内同时存在野生型与突变型mtDNA,与线粒体功能及衰老表型密切相关。当突变型mtDNA比例低于60%时,野生型mtDNA可补偿其功能缺陷,但当突变负荷达到60%~80%临界区间后,线粒体呼吸链功能显著下降,导致细胞能量供给不足^[31]。“mtDNA突变体小鼠”模型的研究为mtDNA突变加速衰老提供了关键证据:该模型小鼠的mtDNA聚合酶 γ 存在校对缺陷,导致mtDNA突变线性累积且突变率较野生型小鼠增加3~5倍,尽管ROS生成与抗氧化酶活性无显著变化,但小鼠仍表现出明显的早衰表型(寿命缩短、毛发脱落、肌肉萎缩、听力损失等)^[32],这一发现证实mtDNA突变本身是驱动早衰的独立因素之一。

临床研究发现,老年人大脑存在大量mtDNA碱基替换突变,且与认知功能下降、听力损失、视力障碍及运动能力减退等衰老表型相关^[29]。动脉粥样硬化患者斑块中mtDNA突变(m.652delG、m.3336C>T、m.12315G>A、m.14459G>A、m.15059G>A)的检出率与异质性水平均显著高于正常主动脉内膜,这些突变可作为疾病易感性的潜在生物标志物^[33]。

1.3 线粒体质量控制失调及受损线粒体累积

1.3.1 线粒体自噬功能下降:受损的线粒体无法有效清除

线粒体自噬主要通过PINK1-Parkin通路选择性清除线粒体膜电位降低的受损线粒体。当线粒体出现损伤时,PINK1不能有效进入线粒体被降解而稳定聚集于线粒体外膜,招募E3泛素连接酶Parkin对

线粒体蛋白(如VDAC1)加以泛素化修饰,泛素化标记的受损线粒体可被自噬受体(如 p62/SQSTM1)识别结合,进而被溶酶体降解^[34]。除此之外,线粒体自噬还存在多种非 Parkin 依赖的受体介导机制:BNIP3、NIX和FUNDCl等受体可通过响应缺氧等信号、直接结合LC3或识别线粒体泛素链并招募TBK1 激酶等不同方式,启动线粒体清除^[35]。这些机制共同构成复杂调控网络,确保受损线粒体被精准清除。

衰老时PINK1积累减少, Parkin活性降低,导致线粒体泛素化不足,自噬体形成受阻^[36]。同时,溶酶体功能也呈现出衰退的趋势,研究发现老年小鼠溶酶体的酸性微环境失衡,溶酶体水解酶(如组织蛋白酶)活性显著降低,自噬体和溶酶体结合比例下降30%~40%,导致已被包裹的受损线粒体无法得到有效降解^[37]。在久坐体弱的老年女性肌肉中,PRKN(编码Parkin)、ATG7(自噬相关基因7)和BNIP3等线粒体自噬相关基因表达水平显著降低^[38]。这一现象提示随年龄增长,线粒体自噬调控机制逐渐减弱,导致功能受损线粒体不断累积,其电子传递链(ETC)持续释放活性氧(ROS)与炎症因子,从而加剧周围细胞损伤。

1.3.2 线粒体融合/分裂失衡:功能修复受阻

线粒体融合与分裂的动态平衡对于线粒体功能稳态的维持至关重要:线粒体融合主要由MFN1/2、OPA1介导,可经由内容物交换(如健康mtDNA与受损mtDNA互补)对轻度损伤线粒体进行修复。而线粒体分裂主要由DRP1、FIS1介导,可将严重受损线粒体片段化,以便后续通过自噬清除^[39]。

衰老时线粒体融合功能衰退,表现为线粒体内膜融合蛋白OPA1的加工成熟流程受阻,造成线粒体间内容物交换效率下降,难以通过融合实现功能修复^[40];与此同时,ROS促使DRP1 Ser616位点磷酸化增强,导致DRP1过多募集到线粒体外膜触发线粒体碎片化,这种碎片化的线粒体难以维持氧化磷酸化(OXPHOS)的正常运作^[41]。线粒体动力学异常还会导致线粒体难以有效分配能量、调控钙水平,这些变化进一步加剧能量代谢紊乱,导致“融合/分裂失衡-功能衰退”的恶性循环。

1.3.3 线粒体生物发生减弱:功能性线粒体无法补充

线粒体生物发生是细胞生成功能正常的新线粒体的过程,依赖于核基因组与mtDNA协同调控,哺乳

动物细胞中的核心调控途径是PGC-1 α -NRF1-TFAM轴(图3):PGC-1 α (过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α)可激活核呼吸因子NRF1,进一步促使线粒体转录因子A(TFAM)表达,TFAM进入线粒体后,与mtDNA结合并对其复制和转录进行调控^[42]。

衰老时线粒体生物发生显著减弱,研究证明老年小鼠骨骼肌中PGC-1 α 蛋白水平降低约40%~60%,且ROS所介导的PGC-1 α 氧化修饰增强,使其转录激活能力减弱^[43]。此外,负责核编码线粒体蛋白导入的线粒体外膜转运复合物TOM活性下降,TFAM进入线粒体及mtDNA的复制与转录受阻,线粒体数量减少,同时功能正常线粒体占比下降,无法补偿受损线粒体的功能缺失,加剧线粒体整体功能的衰减。值得注意的是,免疫细胞的线粒体功能异常还会通过系统性炎症放大衰老效应,如TFAM缺乏导致线粒体功能失调的T细胞会成为衰老的加速因子,诱发多种衰老相关表型,包括代谢、认知、身体和心血管的改变,最终导致过早死亡^[44]。

1.4 线粒体代谢稳态改变

1.4.1 NAD⁺代谢的衰老相关改变

NAD⁺(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)是线粒体代谢的关键辅酶,参与OXPHOS、三羧酸循环(TCA)及Sirtuins、PARPs等酶的催化反应,研究证明小鼠衰老过程中NAD⁺水平显著下降,可能是衰老的关键诱因之一。NAD⁺水平下降的核心机制包括:(1)NAD⁺消耗酶(CD38、PARP1等)活性升高,CD38在衰老细胞中表达上调,通过水解NAD⁺生成腺苷二磷酸核糖(ADPR)同时抑制SIRT3活性。SIRT3作为线粒体主要的去乙酰化酶,其活性依赖NAD⁺,衰老过程中SIRT3活性下降可导致线粒体酶乙酰化异常,进而抑制线粒体功能;(2)NAD⁺合成酶(NAMPT、NMNAT等)活性降低,NAMPT作为NAD⁺补救合成通路的限速酶,其表达随年龄下降,导致复制衰老提前8~10代^[45]。

1.4.2 营养感知通路的调控作用

AMPK(AMP活化蛋白激酶)与mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)是细胞能量与营养状态的核心传感器,两者功能紊乱与线粒体衰老密切相关。衰老过程中AMPK活性降低,导致其下游靶点线粒体生物发生关键调控因子PGC-1 α 表达降低,线粒体数量与功能减退。低糖饮食结合运动可激活AMPK,上调PGC-1 α 表达,使老年人群骨骼肌线粒体呼吸速

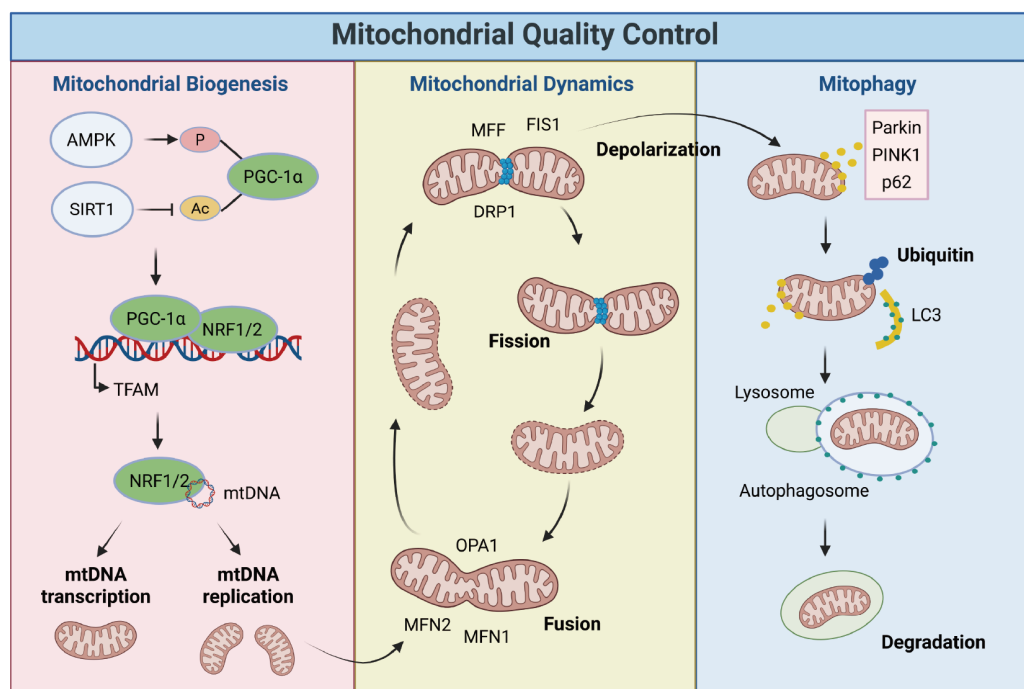


图3 线粒体质量控制体系协同机制

线粒体质量控制的三大协同通路。左: AMPK/SIRT1激活PGC-1 α ,经NRF1/2-TFAM轴驱动mtDNA转录复制以完成线粒体生物发生;中:线粒体通过DRP1介导分裂,OPA1、MFN1/2介导融合维持动力学稳态;右:受损线粒体经Parkin/PINK1标记后,由自噬体-溶酶体系统降解。

Figure 3 Coordinated mechanisms of the mitochondrial quality control system

The mitochondrial quality control system consists of three coordinated pathways. Left: AMPK/SIRT1 activates PGC-1 α , which drives mtDNA transcription and replication via the NRF1/2-TFAM axis to achieve mitochondrial biogenesis; Middle: Mitochondria maintain dynamic homeostasis through DRP1-mediated fission and OPA1/MFN1/2-mediated fusion; Right: Damaged mitochondria, following labeling by the Parkin/PINK1 pathway, are degraded by the autophagosome-lysosome system.

率提升^[46]。另一方面,mTORC1持续激活会抑制细胞自噬,同时阻断线粒体自噬进程。导致受损线粒体蓄积。在线粒体疾病中,雷帕霉素等mTOR抑制剂可通过促进自噬,延长mtDNA耗竭综合征模型小鼠的寿命^[47]。

1.4.3 线粒体代谢重编程的衰老相关改变

衰老过程中小鼠间质细胞线粒体代谢模式发生改变,从氧化磷酸化向糖酵解倾斜,具体表现为:(1)氧化磷酸化效率下降,糖酵解酶活性代偿性升高;(2)酮体利用能力降低,酮体作为线粒体的替代能量底物,其氧化酶(ACAT1、SCOT)表达随年龄下调从而导致老年个体无法有效利用酮体供能^[48]。这种代谢重编程虽在短期内维持细胞存活,但长期可导致ROS生成增加、乙酰辅酶A等代谢中间体失衡,引发连锁反应,加剧表观遗传修饰异常,导致衰老相关基因表达异常^[49]。

1.4.4 钙超载与线粒体功能崩溃

线粒体通过位于线粒体膜上的钙离子通道以及

线粒体-内质网互作调控维持钙稳态。线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道(VDACs)调控线粒体钙内流,然后钙离子通过位于内膜的线粒体钙单向转运体(MCU)进入线粒体基质。此外,内质网蛋白肌醇1,4,5-三磷酸受体(IP3R)、GRP75和VDAC相互作用也调控了细胞内的钙稳态^[50]。当细胞遭遇氧化应激、渗透压变化或轻度损伤时,细胞质钙浓度升高,线粒体快速摄取钙以防细胞质钙超载;但在缺血再灌注损伤、神经退行性疾病等病理场景中,若应激强度超出耐受阈值或线粒体钙摄取功能受损,会导致线粒体钙超载,进而导致线粒体ROS生成增加以及ATP生成减少,从而破坏线粒体功能稳态,加重细胞病理损伤。钙超载还会导致一系列后果,如一氧化氮生成、细胞色素C释放、线粒体通透性转换孔(mPTP)开放等^[51]。

1.4.5 线粒体膜通透性的衰老相关变化

线粒体膜通透性与衰老进程密切相关,其通透程度随衰老显著上升,是介导线粒体功能障碍与衰老的关键节点^[26,52]。衰老细胞中线粒体ROS过量、

钙超载及膜去极化均会诱导线粒体膜通透性升高。mPTP异常开放会引起功能的连锁损害,包括线粒体膜电位下降、ATP合成酶的活性抑制及ATP的合成减少。同时,基质中积累的活性氧(ROS)与 Ca^{2+} 通过开放的mPTP释放至胞质,加剧氧化应激与钙稳态失衡,进一步损伤细胞^[53]。老年小鼠线粒体在凋亡过程中存在的“少数MOMP”(miMOMP)现象,使得mtDNA通过BAX/BAK孔道释放,激活cGAS-STING通路驱动衰老相关分泌表型(SASP)^[26]。同时,衰老会抑制自噬/线粒体自噬,导致受损线粒体积累,进一步加剧膜通透性异常^[54]。

此外,衰老还通过加速线粒体裂变、抑制融合,放大膜通透性异常的衰老效应^[26]。而运动、饮食限制及雷帕霉素、二甲双胍等干预手段,可通过增强自噬/线粒体自噬、抑制线粒体膜通透性异常升高,恢复线粒体膜稳定性,延缓衰老^[52,54]。

1.4.6 线粒体应激反应的双重效应

线粒体应激反应对机体衰老的影响具有显著双重效应,既存在促进健康长寿的保护作用,也可能有引发功能损伤的负面效应,这一特性在秀丽隐杆线虫(*C.elegans*)模型研究中得到充分体现,其保护效应主要通过适度应激激活保护性机制实现。轻度线粒体应激(如电子传递链组件RNAi敲低、*clk-1*基因突变)可诱导线粒体未折叠蛋白反应(UPR^{mt})^[55],激活线粒体蛋白稳态相关基因表达,并借助HIF-1、AMPK等通路精准调控ROS水平,使低浓度ROS成为保护信号,激活抗氧化及解毒基因,最终延长线虫寿命^[14]。此外,神经元等特定组织的线粒体应激可通过“Mitokine”(如Wnt信号、5-羟色胺)介导非细胞自主性 UPR^{mt} 激活,在不影响生长繁殖的前提下延长寿命^[56]。

负面效应则多源于过度或不当应激。严重线粒体功能障碍(如复合体II亚基敲低、*mev-1*基因突变)会导致ROS过量生成、mtDNA突变积累、线粒体膜电位丧失,破坏细胞稳态,从而缩短线虫寿命^[57]。部分 UPR^{mt} 激活(如抑制NADH脱氢酶*gas-1*)虽能上调*hsp-6p::gfp*报告基因,却无法延长寿命,反而伴随寿命缩短^[58],表明 UPR^{mt} 激活与长寿无绝对正相关,过度激活或异常调控可能引发负面效应。

2 线粒体功能异常与衰老相关疾病

线粒体功能异常是各类衰老相关疾病如神经退

行性、心血管、代谢相关及多器官退行性疾病等的核心驱动因素,通过扰乱特定细胞的能量代谢、氧化应激平衡及炎症反应,推动疾病发生与进展(图4)。

2.1 神经退行性疾病

2.1.1 阿尔茨海默病(AD)

阿尔茨海默病(AD)的核心病理特征为A β 淀粉样蛋白沉积与tau蛋白过度磷酸化,而线粒体在神经元、小胶质细胞及星形胶质细胞等关键细胞的发病机制中扮演核心角色:线粒体呼吸链复合物I和IV活性下降,不仅导致ATP生成不足,还会加剧氧化应激引发突触功能障碍与神经元死亡。该机制在过表达三种常见AD相关突变的转基因模型(3xTg小鼠)中得以验证。在该模型中,突触部位线粒体富集的神经元其线粒体复合物I和IV活性显著降低,且突触线粒体膜的心磷脂组成也出现异常^[59]。此外,线粒体还会通过释放细胞色素C或mtDNA至细胞质引发细胞凋亡,mtDNA的释放会激活小胶质细胞的cGAS-STING信号通路,通过I型干扰素反应放大神经炎症^[60]。随着病程进展,神经元、小胶质细胞等细胞中mtDNA突变等损伤不断累积会进一步加剧氧化应激与凋亡,形成促炎的恶性循环。

2.1.2 帕金森病(PD)

帕金森病(PD)的核心病理是中脑黑质致密部多巴胺能神经元死亡与 α -突触核蛋白(α -syn)异常聚集,而线粒体功能障碍与PD的关联已得到充分证实。 α -syn聚集可直接插入中脑黑质多巴胺能神经元线粒体膜破坏其完整性,进而降低呼吸链复合物I活性并刺激ROS过量生成^[61]。在多巴胺能神经元特异性敲除线粒体转录因子TFAM的小鼠模型(Mitopark模型)中,mtDNA转录受损导致其编码的线粒体呼吸链复合体亚基丢失,小鼠成年后开始出现PD症状及疾病分子标志物^[62]。另外,线粒体动力学失衡也会推动PD发展,如中脑黑质多巴胺能神经元DRP1缺失会阻碍线粒体向突触正常转运并影响突触功能;Parkin缺陷突变则增强氧化应激敏感性或多巴胺能神经元丢失^[63],这些都为线粒体动力学与PD发病机制之间的相关性提供了证据。

2.1.3 肌萎缩侧索硬化症(ALS)

肌萎缩侧索硬化症(ALS,即渐冻症)的病理特征是运动神经元退行性变以及骨骼肌的严重萎缩。线粒体功能紊乱会导致运动神经元及骨骼肌细胞钙稳态失衡及ROS释放,诱发mtDNA释放至胞质进一

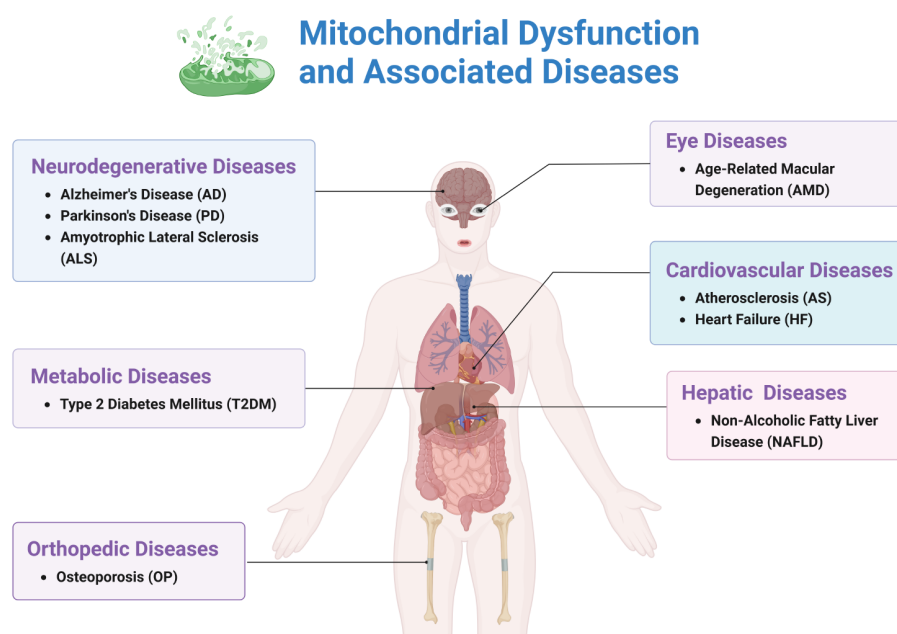


图4 线粒体功能障碍与多系统衰老相关疾病的关联

线粒体功能障碍与多系统衰老相关疾病密切关联:神经系统可诱发阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化;眼部易发生年龄相关性黄斑变性;心血管系统促进动脉粥样硬化、心力衰竭进展;代谢紊乱介导2型糖尿病发生;肝脏病变以非酒精性脂肪性肝病为典型代表;骨骼层面则加剧骨质疏松病理进程。本图直观表明,线粒体功能紊乱是串联衰老与多系统慢性疾病发生发展的核心病理枢纽。

Figure 4 Associations between mitochondrial dysfunction and multi-system age-related diseases

Mitochondrial dysfunction underlies age-related diseases across multiple organ systems. In the nervous system, it contributes to the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD), and amyotrophic lateral sclerosis (ALS); in the eyes, it drives age-related macular degeneration (AMD); in the cardiovascular system, it accelerates atherosclerosis (AS) and heart failure (HF); in metabolic disorders, it promotes the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM); in the liver, it manifests as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); and in the skeletal system, it exacerbates osteoporosis (OP). This schematic diagram illustrates that mitochondrial dysfunction serves as a central pathological hub linking aging to the initiation and progression of chronic multisystem diseases.

步激活炎症反应^[64,65]。此外,线粒体自噬是线粒体质量控制的核心,其功能异常也会加速ALS病程进展^[66]。临床与实验研究均为这一结论提供了有力支持:在ALS患者的骨骼肌样本中,已明确观察到骨骼肌细胞线粒体形态异常和氧化损伤累积;而在ALS小鼠模型中,骨骼肌细胞的ROS水平呈现疾病阶段依赖性变化,同时伴随线粒体动力学紊乱及自噬活性异常^[65]。这些发现共同证实,线粒体功能紊乱在ALS发展过程中对骨骼肌萎缩具有明确的促进作用。

2.2 心血管疾病

2.2.1 动脉粥样硬化(AS)

动脉粥样硬化是心血管疾病的核心病理过程,

其发病与内皮功能障碍、脂质沉积及慢性炎症密切相关,而线粒体功能紊乱在这一病理进程中扮演关键驱动角色。血管内皮细胞线粒体功能受损导致ROS过量生成,激活NF- κ B通路促进黏附分子(VCAM-1、ICAM-1)与促炎因子表达,招募单核细胞黏附于血管壁参与斑块形成^[67]。同时,线粒体自噬缺陷会引发慢性炎症,加快斑块的发展,而斑块中凋亡细胞释放的mtDAMPs会激活先天免疫,加剧炎症反应与斑块不稳定性^[68]。另一方面,定位于线粒体内膜的心磷脂氧化会放大线粒体功能障碍,研究发现氧化性心磷脂会增加人类单核细胞来源巨噬细胞(HMDM)和多形核白细胞(PMN)的细胞内钙动员^[69],导致促炎介质生成增加,加速斑块形成。

2.2.2 心力衰竭(HF)

线粒体作为心肌细胞的能量工厂,其功能紊乱直接导致心衰的发生与进展。心衰时线粒体OXPHOS效率下降及ATP生成减少,导致心肌收缩功能障碍,心衰患者心肌细胞ATP、磷酸肌酸(PCr)水平相较正常人群显著减少^[70]。另外,肌酸激酶(CK)介导ATP通量下降,肌酸转运能力降低,导致能量无法有效分布到心肌收缩单位,且多种病理因素如氧化应激、能量匮乏导致线粒体钙超载,激活mPTP并引起膜电位崩溃与细胞凋亡,进一步加剧能量匮乏^[71]。健康成人心脏以线粒体脂肪酸氧化(FAO)为主要能量来源,心力衰竭时底物利用出现显著异常,以适应能量供应不足^[72]。

2.3 代谢相关疾病

2.3.1 2型糖尿病(T2DM)

2型糖尿病(T2DM)是常见的年龄相关性疾病,其特征是血糖调控失调,最终损害胰岛功能和胰岛素分泌。核心功能组织包括胰腺胰岛(主要是胰岛 β 细胞)、骨骼肌、肝脏及脂肪组织。血糖水平的慢性升高会刺激线粒体产生ROS,导致组织损伤。研究发现糖尿病前期和2型糖尿病患者胰岛 β 细胞的氧化应激逐渐升高,线粒体形态改变^[73]。和健康个体相比,肥胖和胰岛素抵抗患者的骨骼肌细胞中也出现线粒体呼吸功能和线粒体含量降低、脂质代谢缺陷和脂质过氧化增加^[74]。此外,肝脏细胞和脂肪组织细胞线粒体氧化磷酸化能力下降均促进肝脂肪变性和胰岛素抵抗。这些多维度证据共同强化了线粒体功能障碍与2型糖尿病之间的紧密关联。

2.3.2 肥胖(Obesity)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)

非酒精性脂肪性肝(NAFLD)是最常见的慢性肝病,随病程进展可由单纯脂肪变性发展为伴随炎症、肝细胞损伤的非酒精性脂肪性肝炎(NASH),线粒体功能异常是NASH发展的核心驱动因素。临床研究证实NAFLD患者肝细胞电子传递链复合物活性降低,且与脂肪肝相关的SIRT3活性降低,导致线粒体蛋白超乙酰化和线粒体功能障碍^[75]。此外,白色脂肪组织细胞的线粒体氧化磷酸化解偶联机制具有重要生理意义,正常状态下该机制可减少脂肪酸合成、增加能量消耗以抑制脂肪积累^[76];而肥胖等病理状态下,其线粒体解偶联功能受损,导致脂肪合成增加、能量消耗减少,不仅引发白色脂肪组织过度

堆积,还会通过异常脂解释放大量游离脂肪酸至血液,加重肝脏脂肪负荷,同时诱发脂肪组织炎症,加剧全身性胰岛素抵抗,间接促进NAFLD进展^[77]。

2.4 多器官退行性疾病

2.4.1 年龄相关性黄斑变性(AMD)

年龄相关性黄斑变性(AMD)是中老年人视力丧失的主要原因,视网膜色素上皮细胞(RPE)线粒体功能紊乱是其核心病理机制。在衰老过程中,视网膜色素上皮细胞中线粒体的平均体积和数量显著减少,研究也证实由mtDNA损伤所引起的线粒体功能障碍会促进视网膜老化和AMD发展^[78]。其次,视网膜细胞比血液中存在更多的mtDNA重排和缺失^[79]。这些改变伴随时间推移逐渐积累,持续加剧视网膜的损伤,最终导致视力丧失。

2.4.2 骨质疏松症(OP)

骨质疏松症是一种以骨量持续丢失为特征性疾病,其发生率随年龄增长而升高。骨生长的特征是骨吸收和骨形成之间的平衡,由于骨重塑需要营养代谢,线粒体在骨形成中发挥重要作用。线粒体功能障碍会导致ATP生成受损,无法满足正常细胞的能量需求,造成破骨细胞吸收速率增加,骨矿物质密度降低^[80]。另一方面,线粒体来源的ROS增多会导致成骨细胞凋亡,破骨细胞占据主导,从而损伤骨形成^[81]。

3 靶向线粒体的干预策略

靶向线粒体的干预策略是打破“线粒体紊乱-衰老-疾病”循环的关键,目前的研究多集中在三大核心维度:生活方式干预作为基础手段,激活线粒体生物发生与自噬;营养素/药物干预实现精准调控,改善功能稳态;前沿生物工程技术则提供创新突破,靶向递送瓶颈。三者从不同层面恢复线粒体功能,延缓衰老并改善相关疾病(表1)。

3.1 生活方式干预

3.1.1 运动干预

规律运动是改善线粒体功能、延缓衰老的有效手段,可有效预防肥胖和2型糖尿病等多种代谢类疾病。运动可有效激活AMPK-PGC-1 α -NRF1-TFAM通路,促进线粒体生物发生与mtDNA修复。在2型糖尿病患者中,步行和自行车运动增加了肌肉线粒体呼吸、线粒体含量和密度,以及氧化酶活性^[82]。每日运动还改善了早衰小鼠的表型(如运动能力、脱

表1 靶向线粒体的抗衰老干预策略汇总表

Table 1 Mitochondria-Targeted Anti-Aging Intervention Strategies

类别	干预措施	具体措施
生活方式干预	运动干预	步行、骑自行车、中等强度有氧、高强度间歇训练、抗阻训练
	饮食与禁食	热量限制、间歇禁食、地中海饮食、生酮饮食、低糖原饮食
营养素/ 药物干预	NAD ⁺ 增强剂	NMN、NR、烟酰胺、奥拉帕利(PARP 抑制剂)
	线粒体抗氧化剂	MitoQ、MitoVitE、艾拉米肽(SS-31)
	AMPK激动剂	二甲双胍、AICAR
	mTOR抑制剂	雷帕霉素
前沿生物工程技术	线粒体转移技术	细胞内移植、干细胞/胞外囊泡介导
	基因编辑技术	RE、ZFN、TALEN、CRISPR-Cas9
	纳米靶向递送技术	TPP修饰脂质体、EM-eNMs(智能响应纳米药物)、线粒体靶向LNP

发和脊柱后凸),并改善了mtDNA突变体小鼠肌肉和大脑中失调的蛋白质组学特征^[83]。

3.1.2 热量限制与饮食干预

热量限制(CR)是指在不引起营养不良的前提下,机体减少摄入20%~40%的热量,是目前公认的有效抗衰老干预手段,其机制与改善线粒体功能密切相关。CR激活AMPK与Sirtuins通路,促进线粒体自噬,清除受损线粒体,减少线粒体ROS生成,延缓氧化应激损伤,同时调节线粒体膜脂质组成,降低膜不饱和脂肪酸含量,减少脂质过氧化,促进线粒体代谢重编程,增强酮体利用能力^[84]。研究发现短期饥饿可以通过降低乙酰辅酶A水平激活NLRX1受体,触发选择性线粒体自噬清除老化线粒体,从而改善细胞健康、延长寿命^[85]。

此外,特定饮食模式可通过改善线粒体功能发挥抗衰老作用:(1)地中海饮食中的多酚类物质(白藜芦醇、橄榄苦苷)可激活SIRT1,触发线粒体合成并改善线粒体功能;(2)生酮饮食可增加酮体生成,为线粒体提供替代能量底物,减少ROS生成;(3)低糖原饮食与运动结合可进一步提升PGC-1 α 表达,优化骨骼肌的氧化容量^[46]。

3.2 营养素与药理学干预

3.2.1 提高NAD⁺水平

通过补充NAD⁺前体或抑制NAD⁺消耗酶可以提升细胞内NAD⁺水平,改善线粒体功能。NMN(烟酰胺单核苷酸)与NR(烟酰胺核糖)是NAD⁺的重要前体,可通过血液快速吸收并转化为NAD⁺,激活SIRT1、SIRT3等,改善线粒体生物发生、mtDNA修复与线粒体自噬^[86]。另外,烟酰胺(NAM)可通过激活SIRT1,促进肥胖大鼠线粒体生物发生,改善胰岛素敏感性^[87]。PARP抑制剂(如奥拉帕利)可

抑制NAD⁺消耗酶PARP1,恢复NAFLD小鼠的NAD⁺水平、线粒体功能及胰岛素敏感性,减少肝脏脂质积累^[88]。

3.2.2 线粒体抗氧化剂

传统抗氧化剂(如维生素C和E)以及具有抗氧化特性的化合物(如辅酶Q、 α -硫辛酸和N-乙酰半胱氨酸)已被用于减少氧化应激^[8],但细胞摄取有限且无法在需要的地方积累^[89]。线粒体靶向抗氧化剂通过连接亲脂阳离子(如三苯基磷,TPP)可特异性富集于线粒体,清除ROS,保护线粒体功能。MitoQ是线粒体靶向辅酶Q₁₀衍生物,可穿透线粒体内膜,保护细胞免受氧化应激并提供神经保护^[90]。MitoVitE是线粒体靶向维生素E衍生物,可降低小鼠肝脏氧化应激及脂质沉积^[91]。艾拉米肽(SS-31)可定位于线粒体内膜,稳定心磷脂,减少脂质过氧化,改善线粒体功能^[92]。

3.2.3 AMPK激动剂

AMPK是细胞能量传感器,激活后可通过调控多个下游靶点改善线粒体功能。二甲双胍通过多种机制激活AMPK,促进线粒体自噬与脂肪酸氧化修复线粒体功能,改善年龄相关炎症与胰岛素抵抗^[93]。AICAR(5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸)可直接激活AMPK,改善心肌梗死小鼠心脏的线粒体功能及瘢痕形成^[94]。

3.2.4 mTOR抑制剂

mTOR抑制剂如雷帕霉素是从细菌中分离出来的大环内酯类化合物,已被证实可通过降低S6K和4E-BP的磷酸化而抑制mTORC1活性,增强细胞基础自噬活性,促进线粒体自噬,延长秀丽隐杆线虫和小鼠模型的寿命和健康寿命^[47,95],是较为公认的调节衰老及SASP的成熟药物之一。

3.3 前沿生物工程技术

3.3.1 线粒体移植与细胞外囊泡介导的线粒体转移

细胞内线粒体移植是指通过显微注射或纳米载体,将健康供体的线粒体导入靶细胞(如心肌细胞、神经元、BMMSCs),改善细胞能量代谢。其次,干细胞介导的线粒体移植是将健康线粒体导入间充质干细胞(MSCs),再将干细胞移植到受损组织,通过干细胞的归巢效应与线粒体转移,改善组织线粒体功能。而细胞外囊泡作为天然的纳米载体,可高效递送线粒体至靶细胞。如在阿尔茨海默病与帕金森病模型中,间充质干细胞来源的外囊泡可将健康线粒体或线粒体保护因子递送至受损神经元,改善神经元线粒体稳态与神经功能^[96]。但该技术仍存在靶向富集不足、组织适配性差等问题,限制了临床转化效率。

3.3.2 基因编辑技术

线粒体基因编辑工具包括限制性内切酶(RE)技术、锌指核酸酶(ZFN)技术、转录激活因子样效应子核酸酶(TALEN)技术,以及CRISPR/Cas9系统^[9]。这些基因编辑技术可通过修复mtDNA突变或调控核基因表达改善线粒体功能。利用TALEN技术系统靶向编辑多能干细胞mtDNA突变位点(如m.3243A>G),已被证明可恢复线粒体呼吸和能量合成^[97]。此外,传统递送方式(如质粒或RNA载体)难以跨越线粒体膜屏障,导致CRISPR/Cas9对mtDNA的编辑效率低下,且其脱靶效应相关的关键问题尚未完全解决,临床应用仍存争议。近期提出一种创新策略,利用脂质纳米颗粒(LNP)将CRISPR/Cas9核糖核蛋白(RNP)直接递送至线粒体,并在携带m.7778G>T突变的细胞模型中完成验证。该方法通过RNP的瞬时表达特性减少脱靶风险,为线粒体基因治疗提供了新的技术思路^[98]。

3.3.3 纳米靶向递送技术

纳米技术为线粒体靶向药物递送提供了新的工具,通过构建纳米载体可实现药物的特异性递送。(1)线粒体靶向纳米载体:通过修饰线粒体靶向基团(如TPP、细胞穿透肽、线粒体靶向肽),将药物(抗氧化剂、NAD⁺前体、基因编辑工具)特异性递送至线粒体,提高药物疗效,减少副作用^[10]。(2)智能响应型纳米药物:例如EM-eNMs纳米药物,以超小黑磷量子点为基础,通过接触电致催化技术构建表面富含磷酸基团的结构,可精准模拟多聚磷酸(polyP)的

能量代谢功能,靶向定位于衰老BMMSCs的线粒体。在老年小鼠骨质疏松模型中,EM-eNMs可选择性富集于骨组织,显著增加骨密度、改善骨微结构^[99]。(3)脂质纳米颗粒(LNP):本身无天然线粒体靶向性,需经表面功能化修饰获得线粒体精准递送能力,形成“线粒体靶向LNP”。该技术与前文提到的LNP介导CRISPR/Cas9线粒体递送策略一脉相承,此类载体既保留了LNP生物相容性高、核酸递送效率强、规模化制备成熟的固有优势,又通过靶向改造突破“胞质-线粒体”屏障,实现治疗剂向线粒体的精准富集^[98]。但靶向基团的组织细胞选择性不够充分、生物屏障穿透率低等问题仍是临床转化的主要瓶颈。

4 总结与展望

本文提出衰老时线粒体功能异常的核心机制,包括活性氧(ROS)累积与炎性衰老、线粒体DNA(mtDNA)突变与异质性增加、线粒体质量控制失调、线粒体代谢稳态改变等,剖析了这些机制与衰老相关疾病的病理关联,并全面总结靶向干预策略,重点强调生活方式干预、营养素/药物干预及生物工程技术的前沿进展,成功构建“线粒体-衰老机制-疾病关联-干预策略”的完整理论体系,为衰老机制研究及年龄相关疾病防治提供系统的科学参考。

关于未来线粒体抗衰老的研究,还存在一些关键问题。(1)组织特异性机制尚未完全阐明:不同组织的线粒体功能存在显著异质性,衰老相关的结构与功能改变存在组织差异,如心肌细胞mtDNA突变以D-loop区域热点突变为主,而皮肤细胞以C>T随机突变为主,目前对这种组织特异性的分子机制仍缺乏深入理解,以及如何精准干预不同组织细胞中的线粒体仍缺乏手段;(2)靶向递送效率与特异性不足:线粒体位于细胞内特定区域,药物需穿透细胞膜、线粒体膜才能发挥作用,现有靶向递送系统的器官富集效率仍较低,且存在脱靶效应;(3)长期安全性风险:线粒体靶向药物(如抗氧化剂、NAD⁺增强剂)的长期使用仍存隐患,其潜在风险与干预时长、给药剂量密切相关,如长期高剂量NMN补充可能导致DNA损伤修复异常,MitoQ过量可能干扰线粒体正常ROS信号进而引发代谢紊乱。短期低剂量干预虽未显现显著毒性,但此类药物的长期累积效应及对衰老相关病理进程的影响未知,仍需临床研究进

一步证实。

伴随抗衰老研究的不断深入,从多维度调控线粒体稳态有望成为延缓衰老、有效改善衰老相关疾病发展的关键策略,为解决人口老龄化问题提供新的支撑。

参考文献

- [1] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. Hallmarks of aging: an expanding universe. *Cell*, 2023, 186: 243–78.
- [2] World Health Organization. Ageing and health, 2025[R/OL]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>.
- [3] Gianfredi V, Nucci D, Pennisi F, et al. Aging, longevity, and healthy aging: The public health approach. *Aging Clin Exp Res*, 2025, 37: 125.
- [4] Gu J, Zhang L, Zong S, et al. Cryo-EM structure of the mammalian ATP synthase tetramer bound with inhibitory protein IF1. *Science*, 2019, 364: 1068–75.
- [5] Liang XF, Poulton J, Lechuga-Vieco AV. Role of mitophagy and mitochondria in aging and cellular senescence[M]//*Mitophagy in Health and Disease*. Amsterdam: Elsevier, 2025: 143–68.
- [6] Harman D. Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 1956, 11: 298–300.
- [7] López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*, 2013, 153: 1194–217.
- [8] Qin X, Li H, Zhao H, et al. Enhancing healthy aging with small molecules: A mitochondrial perspective. *Med Res Rev*, 2024, 44: 1904–22.
- [9] Yang X, Jiang J, Li Z, et al. Strategies for mitochondrial gene editing. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 3319–29.
- [10] Wu S, Zhang A, Li S, et al. Polymer functionalization of isolated mitochondria for cellular transplantation and metabolic phenotype alteration. *Adv Sci*, 2018, 5: 1700530.
- [11] Brand MD. The sites and topology of mitochondrial superoxide production. *Exp Gerontol*, 2010, 45: 466–72.
- [12] Schieber M, Chandel N. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol*, 2014, 24: R453–62.
- [13] Yuan L, Wu Y, Ren X, et al. Isoorientin attenuates lipopolysaccharide-induced pro-inflammatory responses through down-regulation of ROS-related MAPK/NF- κ B signaling pathway in BV-2 microglia. *Mol Cell Biochem*, 2014, 386: 153–65.
- [14] Hwang AB, Ryu EA, Artan M, et al. Feedback regulation via AMPK and HIF-1 mediates ROS-dependent longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 4458–67.
- [15] Kussmaul L, Hirst J. The mechanism of superoxide production by NADH: Ubiquinone oxidoreductase (complex I) from bovine heart mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103: 7607–12.
- [16] Forkink M, Basit F, Teixeira J, et al. Complex I and complex III inhibition specifically increase cytosolic hydrogen peroxide levels without inducing oxidative stress in HEK293 cells. *Redox Biol*, 2015, 6: 607–16.
- [17] Chaube R, Werstuck GH. Mitochondrial ROS versus ER ROS: Which comes first in myocardial calcium dysregulation? *Front Cardiovasc Med*, 2016, 3: 36.
- [18] Wei YH, Lu CY, Lee HC, et al. Oxidative damage and mutation to mitochondrial DNA and age-dependent decline of mitochondrial respiratory function. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 854: 155–70.
- [19] Bohr VA. Repair of oxidative DNA damage in nuclear and mitochondrial DNA, and some changes with aging in mammalian cells. *Free Radic Biol Med*, 2002, 32: 804–12.
- [20] Lezza AM, Boffoli D, Scacco S, et al. Correlation between mitochondrial DNA 4977-bp deletion and respiratory chain enzyme activities in aging human skeletal muscles. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 205: 772–9.
- [21] Das N, Jana CK. Age-associated oxidative modifications of mitochondrial α -subunit of F1 ATP synthase from mouse skeletal muscles. *Free Radic Res*, 2015, 49: 954–61.
- [22] Long J, Liu C, Sun L, et al. Neuronal mitochondrial toxicity of malondialdehyde: Inhibitory effects on respiratory function and enzyme activities in rat brain mitochondria. *Neurochem Res*, 2009, 34: 786–94.
- [23] Lai P, Liu L, Bancaro N, et al. Mitochondrial DNA released by senescent tumor cells enhances PMN-MDSC-driven immunosuppression through the cGAS-STING pathway. *Immunity*, 2025, 58: 811–25.e7.
- [24] Iyer SS, He Q, Janczy JR, et al. Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation. *Immunity*, 2013, 39: 311–23.
- [25] Li YJ, Zhao X, Wu S, et al. Formyl peptide receptor 1 and its antagonist T0080 in atherosclerosis. *Cell Death Differ*, 2025, 32: 1859–70.
- [26] Victorelli S, Salmonowicz H, Chapman J, et al. Apoptotic stress causes mtDNA release during senescence and drives the SASP. *Nature*, 2023, 622:

- 627–36.
- [27] Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*, 1981, 290: 457–65.
- [28] Park CB, Larsson NG. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *J Cell Biol*, 2011, 193: 809–18.
- [29] Kujoth GC, Bradshaw PC, Haroon S, et al. The role of mitochondrial DNA mutations in mammalian aging. *PLoS Genet*, 2007, 3: e24.
- [30] Wang Z, Li Z, Liu H, et al. Mitochondrial clonal mosaicism encodes a biphasic molecular clock of aging. *Nat Aging*, 2025, 5: 1637–51.
- [31] Tuppen HAL, Blakely EL, Turnbull DM, et al. Mitochondrial DNA mutations and human disease. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797: 113–28.
- [32] Trifunovic A, Wredenberg A, Falkenberg M, et al. Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature*, 2004, 429: 417–23.
- [33] Sazonova MA, Sinyov VV, Ryzhkova AI, et al. Role of mitochondrial genome mutations in pathogenesis of carotid atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 6934394.
- [34] Geisler S, Holmström KM, Skujat D, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 119–31.
- [35] Onishi M, Yamano K, Sato M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *EMBO J*, 2021, 40: e104705.
- [36] Picca A, Faitg J, Auwerx J, et al. Mitophagy in human health, ageing and disease. *Nat Metab*, 2023, 5: 2047–61.
- [37] Tsong H, Holzbaur EL, Stavoe AK. Aging differentially affects axonal autophagosome formation and maturation. *Autophagy*, 2023, 19: 3079–95.
- [38] Drummond MJ, Addison O, Brunker L, et al. Downregulation of E3 ubiquitin ligases and mitophagy-related genes in skeletal muscle of physically inactive, frail older women: A cross-sectional comparison. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69: 1040–8.
- [39] Chen H, Chan DC. Emerging functions of mammalian mitochondrial fusion and fission. *Hum Mol Genet*, 2005, 14: R283–9.
- [40] Zhang A, Pan Y, Wang H, et al. Excessive processing and acetylation of OPA1 aggravate age-related hearing loss via the dysregulation of mitochondrial dynamics. *Aging Cell*, 2024, 23: e14091.
- [41] Cid-Castro C, Morán J. Differential ROS-mediated phosphorylation of Drp1 in mitochondrial fragmentation induced by distinct cell death conditions in cerebellar granule neurons. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8832863.
- [42] Weng G, Zhou B, Liu T, et al. Sitagliptin promotes mitochondrial biogenesis in human SH-SY5Y cells by increasing the expression of PGC-1 α /NRF1/TFAM. *IUBMB Life*, 2019, 71: 1515–21.
- [43] Dillon LM, Rebelo AP, Moraes CT. The role of PGC-1 coactivators in aging skeletal muscle and heart. *IUBMB Life*, 2012, 64: 231–41.
- [44] Desdín-Micó G, Soto-Herederó G, Aranda JF, et al. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science*, 2020, 368: 1371–6.
- [45] Covarrubias AJ, Perrone R, Grozio A, et al. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22: 119–41.
- [46] Psilander N, Frank P, Flockhart M, et al. Exercise with low glycogen increases PGC-1 α gene expression in human skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol*, 2013, 113: 951–63.
- [47] Siegmund SE, Yang H, Sharma R, et al. Low-dose rapamycin extends lifespan in a mouse model of mtDNA depletion syndrome. *Hum Mol Genet*, 2017, 26: 4588–605.
- [48] Liu C, Peng H, Yu J, et al. Impaired ketogenesis in Leydig cells drives testicular aging. *Nat Commun*, 2025, 16: 4224.
- [49] Zhu D, Wu X, Zhou J, et al. NuRD mediates mitochondrial stress-induced longevity via chromatin remodeling in response to acetyl-CoA level. *Sci Adv*, 2020, 6: eabb2529.
- [50] Xu H, Guan N, Ren YL, et al. IP3R-Grp75-VDAC1-MCU calcium regulation axis antagonists protect podocytes from apoptosis and decrease proteinuria in an adriamycin nephropathy rat model. *BMC Nephrol*, 2018, 19: 140.
- [51] Hansson MJ, Månsson R, Morota S, et al. Calcium-induced generation of reactive oxygen species in brain mitochondria is mediated by permeability transition. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45: 284–94.
- [52] Rottenberg H, Hoek JB. The mitochondrial permeability transition: Nexus of aging, disease and longevity. *Cells*, 2021, 10: 79.
- [53] Huang QR, Li Q, Chen YH, et al. Involvement of anion exchanger-2 in apoptosis of endothelial cells induced by high glucose through an mPTP-ROS-Caspase-3 dependent pathway. *Apoptosis*, 2010, 15: 693–704.
- [54] Rottenberg H. The reduction in the mitochondrial membrane potential in aging: The role of the

- mitochondrial permeability transition pore. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 12295.
- [55] Arantes-Oliveira N, Apfeld J, Dillin A, et al. Regulation of life-span by germ-line stem cells in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 2002, 295: 502–5.
- [56] Durieux J, Wolff S, Dillin A. The cell-non-autonomous nature of electron transport chain-mediated longevity. *Cell*, 2011, 144: 79–91.
- [57] Ishii N, Fujii M, Hartman PS, et al. A mutation in succinate dehydrogenase cytochrome b causes oxidative stress and ageing in nematodes. *Nature*, 1998, 394: 694–7.
- [58] Kayser EB, Sedensky MM, Morgan PG. The effects of complex I function and oxidative damage on lifespan and anesthetic sensitivity in *Caenorhabditis elegans*. *Mech Ageing Dev*, 2004, 125: 455–64.
- [59] Monteiro-Cardoso VF, Oliveira MM, Melo T, et al. Cardiolipin profile changes are associated to the early synaptic mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43: 1375–92.
- [60] Udeochu JC, Amin S, Huang Y, et al. Tau activation of microglial cGAS-IFN reduces MEF2C-mediated cognitive resilience. *Nat Neurosci*, 2023, 26: 737–50.
- [61] Chinta SJ, Mallajosyula JK, Rane A, et al. Mitochondrial α -synuclein accumulation impairs complex I function in dopaminergic neurons and results in increased mitophagy *in vivo*. *Neurosci Lett*, 2010, 486: 235–9.
- [62] Ekstrand MI, Terzioglu M, Galter D, et al. Progressive parkinsonism in mice with respiratory-chain-deficient dopamine neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104: 1325–30.
- [63] Clark IE, Dodson MW, Jiang C, et al. *Drosophila* pink1 is required for mitochondrial function and interacts genetically with parkin. *Nature*, 2006, 441: 1162–6.
- [64] Jaiswal MK. Selective vulnerability of motoneuron and perturbed mitochondrial calcium homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: Implications for motoneurons specific calcium dysregulation. *Mol Cell Ther*, 2014, 2: 26.
- [65] Zhou J, Li A, Li X, et al. Dysregulated mitochondrial Ca^{2+} and ROS signaling in skeletal muscle of ALS mouse model. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 663: 249–58.
- [66] Rizea RE, Corlatescu AD, Costin HP, et al. Understanding amyotrophic lateral sclerosis: Pathophysiology, diagnosis, and therapeutic advances. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 9966.
- [67] Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2001, 107: 1255–62.
- [68] Paone S, Baxter AA, Hulett MD, et al. Endothelial cell apoptosis and the role of endothelial cell-derived extracellular vesicles in the progression of atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76: 1093–106.
- [69] Wan M, Hua X, Su J, et al. Oxidized but not native cardiolipin has pro-inflammatory effects, which are inhibited by Annexin A5. *Atherosclerosis*, 2014, 235: 592–8.
- [70] Brown DA, Perry JB, Allen ME, et al. Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14: 238–50.
- [71] Kongas O, van Beek J. Creatine kinase in energy metabolic signaling in muscle. *Nat Prec*, 2007. <https://doi.org/10.1038/npre.2007.1317.1>
- [72] Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*, 2005, 85: 1093–129.
- [73] Bhansali S, Bhansali A, Walia R, et al. Alterations in mitochondrial oxidative stress and mitophagy in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol*, 2017, 8: 347.
- [74] Kelley DE, He J, Menshikova EV, et al. Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51: 2944–50.
- [75] Kendrick AA, Choudhury M, Rahman SM, et al. Fatty liver is associated with reduced SIRT3 activity and mitochondrial protein hyperacetylation. *Biochem J*, 2011, 433: 505–14.
- [76] Rossmeisl M, Syrový I, Baumruk F, et al. Decreased fatty acid synthesis due to mitochondrial uncoupling in adipose tissue. *FASEB J*, 2000, 14: 1793–800.
- [77] Pessayre D, Fromenty B. NASH: A mitochondrial disease. *J Hepatol*, 2005, 42: 928–40.
- [78] Dib B, Lin H, Maidana DE, et al. Mitochondrial DNA has a pro-inflammatory role in AMD. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853: 2897–906.
- [79] Kenney MC, Atilano SR, Boyer D, et al. Characterization of retinal and blood mitochondrial DNA from age-related macular degeneration patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51: 4289–97.
- [80] Miyazaki T, Iwasawa M, Nakashima T, et al. Intracellular and extracellular ATP coordinately regulate the inverse correlation between osteoclast survival and bone resorption. *J Biol Chem*, 2012, 287: 37808–23.
- [81] Yang YH, Li B, Zheng XF, et al. Oxidative damage to osteoblasts can be alleviated by early autophagy through the endoplasmic reticulum stress pathway—implications for the treatment of osteoporosis. *Free Radic Biol Med*, 2014, 77: 10–20.

- [82] Toledo FG, Menshikova EV, Ritov VB, et al. Effects of physical activity and weight loss on skeletal muscle mitochondria and relationship with glucose control in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2007, 56: 2142–7.
- [83] Ross JM, Coppotelli G, Branca RM, et al. Voluntary exercise normalizes the proteomic landscape in muscle and brain and improves the phenotype of progeroid mice. *Aging Cell*, 2019, 18: e13029.
- [84] Kume S, Uzu T, Horiike K, et al. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney. *J Clin Invest*, 2010, 120: 1043–55.
- [85] Zhang Y, Shen X, Shen Y, et al. Cytosolic acetyl-coenzyme A is a signalling metabolite to control mitophagy. *Nature*, 2026, 649: 1022–31.
- [86] Cantó C, Houtkooper RH, Pirinen E, et al. The NAD⁺ precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity. *Cell Metab*, 2012, 15: 838–47.
- [87] Yang SJ, Choi JM, Kim L, et al. Nicotinamide improves glucose metabolism and affects the hepatic NAD-sirtuin pathway in a rodent model of obesity and type 2 diabetes. *J Nutr Biochem*, 2014, 25: 66–72.
- [88] Gariani K, Ryu D, Menzies KJ, et al. Inhibiting poly ADP-ribosylation increases fatty acid oxidation and protects against fatty liver disease. *J Hepatol*, 2017, 66: 132–41.
- [89] Eskurza I, Monahan KD, Robinson JA, et al. Effect of acute and chronic ascorbic acid on flow-mediated dilatation with sedentary and physically active human ageing. *J Physiol*, 2004, 556: 315–24.
- [90] Young ML, Franklin JL. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ inhibits memory loss, neuropathology, and extends lifespan in aged 3xTg-AD mice. *Mol Cell Neurosci*, 2019, 101: 103409.
- [91] Mao G, Kraus GA, Kim I, et al. A mitochondria-targeted vitamin E derivative decreases hepatic oxidative stress and inhibits fat deposition in mice. *J Nutr*, 2010, 140: 1425–31.
- [92] Roshanravan B, Liu SZ, Ali AS, et al. In vivo mitochondrial ATP production is improved in older adult skeletal muscle after a single dose of elamipretide in a randomized trial. *PLoS One*, 2021, 16: e0253849.
- [93] Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*, 2001, 108: 1167–74.
- [94] Cieslik KA, Taffet GE, Crawford JR, et al. AICAR-dependent AMPK activation improves scar formation in the aged heart in a murine model of reperfused myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 63: 26–36.
- [95] Ham DJ, Börsch A, Lin S, et al. The neuromuscular junction is a focal point of mTORC1 signaling in sarcopenia. *Nat Commun*, 2020, 11: 4510.
- [96] Liao Z, Tong B, Ke W, et al. Extracellular vesicles as carriers for mitochondria: Biological functions and clinical applications. *Mitochondrion*, 2024, 78: 101935.
- [97] Yang Y, Wu H, Kang X, et al. Targeted elimination of mutant mitochondrial DNA in MELAS-iPSCs by mitoTALENs. *Protein Cell*, 2018, 9: 283–97.
- [98] Norota K, Ishizuka S, Hirose M, et al. Lipid nanoparticle delivery of the CRISPR/Cas9 system directly into the mitochondria of cells carrying m.7778G>T mutation in MtDNA (mt-Atp8). *Sci Rep*, 2025, 15: 18717.
- [99] Chen L, Fan Y, Jiang N, et al. An energy metabolism-engaged nanomedicine maintains mitochondrial homeostasis to alleviate cellular ageing. *Nat Nanotechnol*, 2025, 20: 1332–44.