

· 综述 ·

线粒体功能障碍及炎症与衰老的相关关系

刘俊乐, 张良成*

(福建医科大学附属协和医院麻醉科, 福州 350001)

【摘要】 线粒体功能障碍和炎症是衰老及慢性退行性疾病的标志。线粒体功能障碍可能是引发衰老的始动因素, 在衰老过程中, 线粒体 DNA 发生不同程度的氧化损伤, 导致细胞的能量代谢受损, 细胞功能障碍, 甚至死亡。同时衰老机体持续存在的低级别炎症反应可通过多种作用损害免疫系统的活化, 而炎症代谢产物在调节免疫应答中的作用可为干预年龄相关疾病的病理过程提供依据。

【关键词】 炎症; 衰老; 线粒体功能障碍; 线粒体 DNA; 氧化应激

【中图分类号】 R363.2 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.06.099

Correlation of mitochondrial dysfunction and inflammation with aging

LIU Jun-Le, ZHANG Liang-Cheng*

(Department of Anesthesiology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China)

【Abstract】 Mitochondrial dysfunction and inflammation are signs of aging and chronic degenerative diseases. Mitochondrial dysfunction may be the initiating factor of aging in which process oxidative mitochondrial DNA damage occurs at varying degrees, resulting in impaired energy metabolism, cell dysfunction, and even death of cells. At the same time, the persistent low-level inflammatory response of aging organisms can impair the activation of the immune system through a variety of functions and the role of inflammatory metabolites in regulating immune response also can provide evidence for intervening the pathological process of age-related diseases.

【Key words】 inflammation; aging; mitochondria dysfunction; mitochondrial DNA; oxidative stress

This work was supported by the Training Project for Middle Aged and Young Talents of Fujian Provincial Commission of Health and Family Planning (16-ZQN-ZD-34).

Corresponding author: ZHANG Liang-Cheng, E-mail: zhanglc6@163.com

衰老是一个复杂的多因素过程, 对其详细机制的研究有助于延缓衰老。新近研究发现, 启动和调节代谢的细胞器——线粒体在衰老中起着关键作用^[1], 而线粒体功能障碍可能是引发衰老的始动因素。另外, 慢性炎症是衰老的另一个标志^[2]。线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 作为细胞损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 之一, 已被认为是线粒体损伤与全身炎症之间功能性联系的标志物^[3], 其通过结合并激活相应受体, 如 Toll 样受体蛋白 (Toll-like receptor, TLR)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 (nucleotide-binding oligomerization domain receptor protein, NLRP) 和细胞质循环 GMP-AMP 合成酶-干扰素基因刺激

因子 DNA (cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes DNA, cGAS-STING DNA) 传感系统介导的途径等参与炎症反应^[4]。但关于线粒体功能障碍、炎症与衰老的相互作用机制至今尚未明了。本文根据近年来在此领域已发表的研究报道作一综述, 以期延缓衰老提供理论依据。

1 线粒体功能

1.1 线粒体的生理病理

线粒体在细胞代谢过程中发挥重要作用, 包括能量产生、自由基生成、细胞凋亡、信号传导等。同时线粒体也是生长发育、衰老甚至细胞死亡过程中的关键成分^[5]。然而, 线粒体功能是一把双刃剑,

收稿日期: 2018-12-23; 接受日期: 2019-03-06

基金项目: 福建省卫生计生委中青年骨干人才培养项目 (16-ZQN-ZD-34)

通信作者: 张良成, E-mail: zhanglc6@163.com

线粒体内膜复合体IV在电子传递过程中,大量 O_2 被还原为水,而仅有1%~2%的 O_2 被还原为超氧阴离子,后者若生成过量则造成细胞损伤、凋亡或死亡。活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)水平升高也可导致DNA的氧化损伤、脂质过氧化以及线粒体功能障碍等。但线粒体可通过融合和裂变来调节自身的形态和功能。融合允许线粒体相互联系,有利于mtDNA信号传递和交换;裂变则确保子细胞器间分离,及时清除功能缺陷的细胞器^[6]。

1.2 线粒体自噬

自噬是一种细胞自我修复过程,作为适应和生存的尝试。线粒体自噬则是通过清除功能失调的细胞器来保持细胞活性,旨在限制ROS的产生。同时,线粒体自噬也是细胞维持体内平衡的极端尝试。在整体细胞器退化损伤之前,线粒体可以采取替代途径来处置受损细胞器,即囊泡内消除^[7];若线粒体受损严重则被裂变,并通过涉及线粒体动力学机制的独特途径触发其断裂和降解,最终被消除^[8]。研究表明,暴露于亚细胞毒性剂量 H_2O_2 的离体培养细胞会抑制裂殖蛋白1(fission protein 1, Fis1)的表达,增加氧化剂的排放,从而促进细长线粒体的形成;另一方面,线粒体融合因子可致视神经萎缩蛋白的消耗增加,促发线粒体功能障碍,导致神经元对凋亡的敏感性增加^[3]。因此阻断Fis1或线粒体动力相关蛋白1(dynammin-related protein 1, Drp1)可抑制线粒体片段化,减少细胞凋亡。Sebastián等^[9]研究发现,线粒体融合和裂变异常可能引发异常线粒体聚集,导致线粒体自噬受损。而自噬受损或缺陷与许多疾病有关,包括代谢性疾病和神经退行性疾病等。目前融合-裂变紊乱已被认为是在应激或衰老过程中线粒体结构异常和功能失调的机制之一。

1.3 线粒体氧化应激反应

电子的损失被称为氧化,氧化的产物是自由基,后者将电子传递给其他分子,引起氧化损伤。氧化应激的介质是 O^{2-} ,其通过电子传递转化为 H_2O_2 ,是氧化应激的主要参与者。另外, O^{2-} 的衍生物羟基自由基也极易造成DNA的氧化损伤,导致链断裂、无碱基位点和DNA氧化。一般认为,mtDNA更易受到氧化应激损伤,因其ROS作用位点能破坏线粒体的修复系统及mtDNA复制期间聚合酶 γ (polymerase gamma, PolG)的校对能力。成年神经元因几乎不能自我复制,且数量在整个生命周期中会不断减少,与其他细胞相比,神经元对氧化损伤更为敏感,更易造成线粒体功能缺陷^[10]。总之,氧化应激可通过生物

能量衰竭、抗氧化能力丧失、炎症、线粒体自噬和细胞凋亡、死亡等途径起作用,且在衰老和神经退行性疾病均可观察到这些变化。但不可否认,氧化应激也具有重要的生理功能,如调节体内的氧供需平衡、突触可塑性、抗菌防御反应、炎症、学习和记忆等。

2 衰老的生理病理

衰老是细胞和组织的生理功能和完整性的逐渐退化,可导致某些疾病如恶性肿瘤、糖尿病、心血管疾病、神经变性疾病等的易感性增加^[11]。细胞核DNA的突变、自噬障碍及氧化损伤均可促发衰老。由于能量产生与线粒体密切相关,线粒体功能紊乱可能是神经元退行性病变等多种疾病的始发环节。DeBalsi等^[12]研究认为,老化的特点是氧化应激增加、ROS产生增加、抗氧化能力下降、蛋白质和DNA氧化、脂质过氧化以及氧化磷酸化发生障碍,若整个过程处于平衡状态,则发生正常老化,但ROS增加超过一定阈值则导致线粒体功能严重障碍、细胞凋亡及死亡。另外,基因组不稳定性和DNA突变的增加也是加速衰老的两个重要因素,因mtDNA复制缺陷及修复失败可能导致突变增加,线粒体功能发生障碍,表现为酶活性降低和细胞呼吸受损。其次,蛋白质发生错误折叠也会参与衰老,如阿尔茨海默病中的淀粉样蛋白、帕金森病中的 α -突触核蛋白及肌萎缩侧索硬化中的突变体超氧化物歧化酶1,这些蛋白均可通过抑制蛋白酶系统导致并促进衰老。

3 线粒体功能障碍与衰老

线粒体的形态和功能通过连续融合和裂变的调节来维持其生理功能和细胞稳态^[8],其中线粒体裂变可去除部分功能受损的线粒体,减少ROS的过量产生和氧化损伤。但线粒体损伤、细胞分裂、细胞能量减少、交感神经刺激、运动、冷应激和某些激素等均可影响细胞核和线粒体编码基因的转录和翻译^[13]。在衰老机体中,线粒体动力学的改变对细胞死亡可发挥重要作用。据报道,在一些心血管和代谢疾病、神经精神系统疾病等中均发现了线粒体动态性裂变的失衡^[9];相反,老龄大鼠线粒体融合的增加维持了mtDNA含量并对延长寿命有所帮助^[14]。另外,研究发现细胞外囊泡可作为胞外信号传递载体并发挥作用,其相关的分泌表型也已被确认,但衰老期间会出现不同程度的囊泡运输和趋化功能紊乱^[3],因此认为线粒体功能障碍可加速衰老发展。

4 炎症

4.1 无菌性炎症

传统研究认为,炎症是机体对微生物感染的防御反应。但最近研究认为机体在没有感染的情况下也可能发生炎症反应,即“无菌性炎症”^[15]。而机体可通过以下方式趋化免疫细胞抗无菌炎症反应。(1)组织驻留的巨噬细胞维护组织稳态并减轻或消除局部炎症;(2)循环中的单核细胞具有抑炎作用并限制感染的扩散。Matzinger^[16]的炎症“危险理论”认为,DAMPs可以结合并激活细胞膜和细胞质的模式识别受体,当细胞受损时可通过释放过多的DAMPs诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(cysteinyl aspartate specific proteinase 1, caspase-1)活化和促炎细胞因子的释放。这可能是DAMPs作为触发神经退行性炎性病变的证据之一^[17]。

4.2 mtDNA 炎症通路

mtDNA可通过与TLR、NLRP等感受器的结合参与炎症反应。TLR途径由DAMPs与中性粒细胞的结合触发,通过核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号传导并激活后续的炎症反应。NLRP途径是通过NLRP3炎性小体起作用^[15],NLRP3活化导致caspase-1表达增加,从而分裂并激活白细胞介素-1 β 和白细胞介素-18。除此之外,氧化还原敏感的炎症和炎性体介导的途径也可以相互协同来加重炎症反应;cGAS-STING DNA途径是先天免疫系统的组成部分^[16],在与mtDNA结合后,cGAS途径通过趋化STING蛋白触发干扰素调节因子(interferon regulatory factor 3, IRF-3)的磷酸化,并通过TANK结合酶(TANK-binding kinase, TBK)发挥作用,同时IRF-3的磷酸化可诱导产生I型、III型干扰素(β 和 λ 1)。持续性的炎症刺激可激活循环免疫细胞,这反过来可能通过激活mtDNA诱导炎症途径,从而产生全身反应。炎症细胞在循环中释放的细胞因子、趋化因子、一氧化氮和ROS可以进一步诱导线粒体损伤,从而形成恶性循环,加强整个过程。

4.3 炎症与衰老的相互作用

炎症反应对细胞损伤的结果不尽一致:轻中度炎症反应会启动细胞修复系统,若自噬功能受限,可能触发内在的凋亡级联反应;中重度炎症反应发生的线粒体功能障碍和ROS诱导的损伤可能驱动部分甚至整个细胞的线粒体坏死和内容物的释放,最终导致细胞衰老或死亡。“衰老性炎症”这个术语是用来表示机体老化过程中出现的慢性全身炎症状

态。虽然衰老性炎症反应与患者死亡率增加有关,但百岁老年人中高水平的促炎标志物是否可作为死亡率增加的危险因素尚不清楚。除了广泛的促氧化环境外,衰老的特征还表现为免疫细胞功能下降,即免疫衰老^[18]。老年机体的免疫细胞是ROS的另一个相关来源,它通过氧化爆发来实现其免疫防御功能,而氧化爆发是老年机体防御功能不全的反应,过度的氧化应激对老年机体的免疫细胞的损伤较大,最终导致炎症反应加重^[19]。

5 小结

人口老龄化引发了研究人员对衰老过程以及真正引发衰老机制的“原始动向”的探索。机体衰老过程中出现的慢性全身炎症状态即“衰老性炎症”,可持续损害线粒体功能,造成氧化损伤,加速衰老。因此,“氧化-炎症-衰老”可能是线粒体功能障碍、炎症与衰老的中心作用环节,保护线粒体功能可明显减轻炎症反应,而这可能为延缓衰老提供新思路。

【参考文献】

- [1] 牟婕,冯文静,王珊,等.自噬调控衰老的研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(1):60-63. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.01.014. Mou J, Feng WJ, Wang S, et al. Research progress of regulation of the aging process by autophagy[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(1): 60-63. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.01.014.
- [2] Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging[J]. Cell, 2013, 153(6): 1194-1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039.
- [3] Caielli S, Athale S, Domic B, et al. Oxidized mitochondrial nucleoids released by neutrophils drive type I interferon production in human lupus[J]. J Exp Med, 2016, 13(5): 697-713. DOI: 10.1084/jem.20151876.
- [4] Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA[J]. Science, 2013, 339(6121): 826-830. DOI: 10.1126/science.1229963.
- [5] Filosto M, Scarpelli M, Cotelli MS, et al. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases[J]. J Neurol, 2011, 258(10): 1763-1774. DOI: 10.1007/s00415-011-6104-z.
- [6] 文字桥,李晨,宋关兵,等.细胞间线粒体转运的研究进展[J].生物化学与生物物理进展,2019,46(1):13-19. DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0089. Wen YQ, Li C, Song GB, et al. Research progress in intercellular mitochondrial transport [J]. Prog Biochem Biophys, 2019, 46(1): 13-19. DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0089.
- [7] Soubannier V, McLelland GL, Zunino R, et al. A vesicular transport pathway shuttles cargo from mitochondria to lysosomes[J]. Curr Biol, 2012, 22(2): 135-141. DOI: 10.1016/j.cub.2011.11.057.

- [8] Marzetti E, Csizsar A, Dutta D, *et al.* Mitochondria in cardiovascular physiology and disease: role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: from mechanisms to therapeutics[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(4): 459-476. DOI: 10.1152/ajpheart.00936.2012.
- [9] Sebastián D, Palacín M, Zorzano A. Mitochondrial dynamics: coupling mitochondrial fitness with healthy aging[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(3): 201-215. DOI: 10.1016/j.molmed.2017.01.003.
- [10] Areti A, Yerra VG, Naidu V, *et al.* Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy[J]. *Redox Biol*, 2014, 2(1): 289-295. DOI: 10.1016/j.redox.2014.01.006.
- [11] 刘启梁. 线粒体 DNA 异常与肿瘤[J]. *生命的化学*, 2016, 36(6): 862-867. DOI: 10.13488/j.smhx.20160617.
Liu QL. Mitochondrial DNA abnormalities and tumors[J]. *Chem Life*, 2016, 36(6): 862-867. DOI: 10.13488/j.smhx.20160617.
- [12] DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland WC. Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and age-related diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 33(1): 89-104. DOI: 10.1016/j.arr.2016.04.006.
- [13] Manganas P, MacPherson L, Tokatlidis K. Oxidative protein biogenesis and redox regulation in the mitochondrial intermembrane space[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(1): 43-57. DOI: 10.1007/s00441-016-2488-5.
- [14] Picca A, Pesce V, Sirago G, *et al.* "What makes some rats live so long?" The mitochondrial contribution to longevity through balance of mitochondrial dynamics and mtDNA content[J]. *Exp Gerontol*, 2016, 85: 33-40. DOI: 10.1016/j.exger.2016.09.010.
- [15] Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(12): 826-837. DOI: 10.1038/nri2873.
- [16] Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family[J]. *Annu Rev Immunol*, 1994, 12(1): 991-1045. DOI: 10.1146/annurev.iy.12.040194.005015.
- [17] Mathew A, Lindsley TA, Sheridan A, *et al.* Degraded mitochondrial DNA is a newly identified subtype of the damage associated molecular pattern (DAMP) family and possible trigger of neurodegeneration[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(3): 617-627. DOI: 10.3233/JAD-2012-120145.
- [18] Nakayama H, Otsu K. Mitochondrial DNA as an inflammatory mediator in cardiovascular diseases[J]. *Biochem J*, 2018, 475(5): 839-852. DOI: 10.1042/BCJ20170714.
- [19] Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, *et al.* Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 303-314. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.010.

(编辑: 张美)

· 消息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn