doi:10.11659/jjssx.02E025100

·综 述·

氧化应激与线粒体功能障碍在帕金森病发病机制中的研究进展

洪 嘉[1],肖林岑[2],李芯溦[1],曾余司晗[3],刘柯婷[4],肖 莉[5] (1.成都医学院2021级麻醉学专业,四川 成都 610500;2.成都医学院2022级麻醉学专业,四川 成都 610500;3.成都医学院2023级麻醉学专业,四川 成都 610500;4.成都市第七人民医院神经内科,四川 成都 610200;5.成都医学院人体解剖学教研室/衰老机制与干预四川省重点实验室,四川 成都 610500)

[摘 要] 帕金森病(PD)的发生受诸多因素的影响,其中氧化应激和线粒体功能障碍已成为PD发病机制研究的焦点论题。氧化应激反应会导致线粒体蛋白质的氧化修饰、线粒体DNA的氧化损伤和线粒体膜电位的丧失等,进而加剧线粒体功能受损。线粒体功能受损不仅影响细胞的能量转换效率,还会导致细胞代谢失调,引发神经退行性疾病。氧化应激和线粒体功能障碍相互作用,形成恶性循环,加剧PD的发展。因此,全面认识氧化应激和线粒体功能障碍在PD发病机制中的作用有助于PD的研究与治疗。本文对氧化应激和线粒体功能障碍与PD之间的相关研究进行了系统性综述,旨在为PD的预防与治疗提供新的研究方向。

[关键词] 帕金森病;氧化应激;线粒体功能障碍

[中图分类号] R742 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-02-19

Research progress of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Parkinson′s disease

HONG Jia[1], XIAO Lin-cen[2], LI Xin-wei[1], ZENG Yu-si-han[3], LIU Ke-ting[4], XIAO Li[5] (1.Anesthesiology Major, Grade 2021, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 2. Anesthesiology Major, Grade 2022, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 3.Anesthesiology Major, Grade 2023, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 4.Department of Neurology, Chengdu Seventh People′s Hospital, Chengdu Sichuan 610200, China; 5. Department of Human Anatomy, Chengdu Medical College/Aging Mechanisms and Interventions Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu Sichuan 610500, China)

Abstract: The occurrence of Parkinson′s disease (PD) is influenced by many factors, among which oxidative stress and mitochondrial dysfunction have become the focus of research on the pathogenesis of PD. Oxidative stress response can lead to oxidative modification of mitochondrial proteins, oxidative damage of mitochondrial DNA, and loss of mitochondrial membrane potential, which in turn exacerbates the impairment of mitochondrial function. Mitochondrial dysfunction not only affects the energy conversion efficiency of cells, but also leads to metabolic disorders, and causes neurodegenerative diseases. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction interact to form a vicious cycle, exacerbating the development of PD. Therefore, a comprehensive understanding of the relationship between oxidative stress and mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of PD is helpful for the research and treatment of PD. This article provides a systematic review of the correlation between oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and PD, aiming to provide new research directions for the prevention and treatment of PD.

Keywords: Parkinson′s disease; oxidative stress; mitochondrial dysfunction

帕金森病(Parkinson′s disease,PD)是常见的神经退行性疾病之一,其主要特征为多巴胺能神经元的显著减少及机体运动功能障碍。以PD患者大脑中多巴胺能神经元损伤为例,这种损伤会导致神经元线粒体功能障碍和氧化应激发生,氧化应激发生后又会引起DNA损伤、蛋白质氧化和细胞凋亡等一系列病理过程,并加剧线粒体损伤。各种复杂的机制造成神经元细胞功能障碍,而机制之间的相互关系尚未完全明确。本文对氧化应激与线粒体功能障碍在PD发病进程中的互作关系进行综述,通过分析与氧化应激、线粒体功能障碍相关的生物标志物,以期为延缓患者疾病的发生发展提供新思路。

1 氧化应激与PD

氧化应激是指细胞内氧化还原失衡,导致活性氧(reactive oxygen species,ROS)含量超过细胞抗氧化能力,引发细胞损伤的一种状态。ROS是机体有氧代谢过程中生成的具有活跃化学性质的代谢产物,正常情况下,机体通过氧化还原反应的调节控制ROS的产生和清除以维持相对稳态[1];病理情况下,细胞内ROS含量显著增加,并可作为一系列病理反应的信号传导,引起细胞氧化甚至死亡[2]。而多巴胺能神经元由于其较高的代谢活性和自氧化特性,对氧化应激更为敏感。研究发现,在PD患者的黑质多巴胺能神经元中,

[基金项目] 四川省大学生创新实验项目(S202413705058;202313705013);成都医学院—成都市第七人民医院联合科研基金项目(23LHQYZ-01;2021LHJYPJ-07)

[通信作者] 肖 莉,E-mail:18692990@qq.com

具有高度反应性和细胞毒性的脂质过氧化终产物4-羟基壬烯酸(4-Hydroxynonenal,4-HNE)含量明显增加,该物质能激活半胱天冬酶级联反应,从而诱导细胞凋亡[3]。

线粒体是生成ROS的主要部位,也是氧化应激的主要靶点,其内部的相应酶在线粒体内膜进行腺苷三磷酸(adenosine triphosphate,ATP)合成过程中引发ROS生成,增加组织对氧化应激的敏感性,损害细胞内DNA、脂类以及蛋白质等关键组分[4-5],破坏细胞内的抗氧化防御体系,加速机体的衰老进程和多种疾病的发生发展。ROS易累积于线粒体中,而无组蛋白保护的环状裸露线粒体DNA(mitochondrial DNA,mtDNA)易受其攻击,从而引发线粒体功能障碍。此外,ROS还可通过间接途径影响mtDNA的稳定性和完整性,如引起线粒体膜脂质过氧化,破坏膜结构并改变其通透性,干扰线粒体内环境的稳定,造成mtDNA损伤、突变及线粒体功能障碍等[6]。线粒体也是细胞的主要能量供应器,其受损会导致能量产生减少。为弥补能量缺乏,细胞氧化代谢过程代偿性增强,产生更多ROS,进一步损害线粒体,形成恶性循环,加剧细胞氧化应激[7]。

中枢神经系统是人体中物质和能量代谢均较旺盛的部位之一,脑部组织耗氧快且抗氧化机制相对缺乏,导致脑部组织更容易发生氧化应激[8]。实验数据显示,PD患者脑部组织细胞长期处于氧化应激状态,ROS的堆积使黑质区域中多巴胺能神经元对能量的需求得不到满足,导致神经元受损甚至死亡[9]。并有尸检结果进一步揭示,PD患者的黑质区域存在显著的氧化应激反应,具体表现为线粒体复合物Ⅰ功能损害,游离铁离子增加以及大量的DNA、脂质和蛋白质出现氧化损伤等[10]。还有研究显示,与对照组相比,PD患者黑质中还原型谷胱甘肽(reduced glutathione,GSH)含量降低、氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione,GSSG)含量升高,同时GSH/GSSG比值下降,谷胱甘肽更倾向于氧化形式[11]。在此基础上,Gökçe等[12]也发现PD患者抗氧化酶中的谷胱甘肽过氧化物酶和黄嘌呤氧化酶活性均高于健康受试者。综上,相关研究结果均表明PD的发生与氧化应激密不可分。

2 线粒体功能障碍与PD

2.1 线粒体自噬功能障碍

线粒体自噬是指在ROS胁迫、营养缺乏、细胞老化等不利因素致线粒体发生去极化损伤时,为维持线粒体网络和细胞内环境的稳定,细胞通过自噬机制选择性识别、包裹并降解受损或功能失调的线粒体的过程[13]。这一过程在细胞代谢、能量平衡和细胞存活中起着重要作用,正常情况下细胞能通过自噬选择性地清除异常线粒体,以确保其数量和功能正常。

值得注意的是,线粒体自噬受多种途径调控,磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶1(PTEN induced putative kinase 1,PINK1)和Parkin编码的基因突变是导致PD发生的重要遗传因素[5,14]。在哺乳动物细胞中,线粒体自噬的主要途径是PINK1依赖的Parkin蛋白激活通路[15-16]。该通路介导的线粒体自噬过程缺陷会导致受损线粒体积聚,引发线粒体代谢紊乱,最终造成ROS过度产生和氧化应激发生[17]。过多的ROS已被证明会损害1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-Methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine,MPTP)模型小鼠的溶酶体膜,导致这些动物的溶酶体功能受损和细胞自噬缺陷[18]。此外,受损线粒体还会释放氧化物质和炎症因子,加剧氧化应激,增加细胞死亡风险[19]。研究发现,氧化应激还可以通过干扰线粒体自噬相关的信号通路[如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin,mTOR)和腺苷酸活化蛋白激酶(adenine monophosphate-activated protein kinase,AMPK)等]抑制线粒体自噬,导致受损线粒体积累和细胞功能障碍[20]。其中mTOR信号通路作为一个关键的负向调控因子,可参与阻止线粒体自噬的启动,而氧化应激可通过激活mTOR信号通路抑制线粒体自噬。AMPK作为细胞能量代谢调控的重要因子,当其活性降低时同样会出现线粒体自噬缺陷[21]。并且mTOR和AMPK等信号通路均已被证实与PD的发生密切相关[21-22]。不仅如此,有研究证实线粒体自噬障碍还可引起α-突触核蛋白(α-synuclein,α-syn)聚集,而α-syn的聚集反过来又可破坏线粒体自噬过程,导致受损线粒体积累[23]。循环往复,最终导致多巴胺能神经元的变性坏死,继而引起PD的发生与发展。显然,线粒体自噬功能减弱是诱发PD的一个重要因素,但也应注意神经元细胞同样可因线粒体自噬过度而死亡:PD患者体内出现的自噬作用适度增强可能是一种保护性和代偿性反应,旨在隔离受损线粒体的有害产物,对神经元进行保护[24],但当线粒体自噬被过度激活时,健康线粒体可能被错误清除,进而导致能量供应减少,无法满足神经元细胞的高能量需求,电活动和突触传递异常,最终引起神经元功能退化甚至死亡。

因此,在PD等神经退行性疾病的研究中,线粒体

自噬功能障碍是一个关键的致病因素,应从线粒体自噬稳态的维持这一角度来正确理解其与PD病程发生发展的关系。

2.2 线粒体呼吸链复合物功能障碍

线粒体呼吸链主要由4种具有电子传递能力的酶复合体组成,是细胞能量产生的主要途径。本质上,呼吸链的作用体现了线粒体氧化供能这一最基础的性能。在线粒体呼吸链中,存在着特定的递电子体和递氢体,经过一系列的反应生成水和ATP。酶的活性高低表现了相关化学反应历程的有序性。

自发现MPTP会导致PD患者线粒体功能异常以来,线粒体呼吸链复合物Ⅰ功能障碍被视为神经退行性疾病的重要致病因素之一。呼吸链复合物Ⅰ是线粒体呼吸链中的关键酶,位于呼吸链首端,负责将烟酰胺腺嘌呤二核苷酸中的电子传递给泛醌并具有质子泵功能,其活性高低直接影响线粒体呼吸链功能。研究表明,PD患者的线粒体呼吸链复合物Ⅰ活性下降,导致细胞氧化还原能力减弱和ROS生成增加,进而引发线粒体膜电位去极化及膜通透性改变[25]。具体表现为线粒体膜转运孔道异常开放,释放大量小分子物质(如凋亡诱导因子和细胞色素C等)至胞质中,最终激活胱天蛋白酶依赖性与非依赖性细胞凋亡途径。另外,Wen等[26]研究发现,亚甲蓝作为替代电子载体可明显改善PD大鼠的行为缺陷和神经病理学损伤,减少多巴胺能神经元的变性,并在进一步研究中证实了亚甲蓝可通过改变线粒体电子转移路径发挥作用,表明线粒体呼吸链复合物Ⅰ功能损伤与PD发生密切相关。同时还有研究反映,与PD相关的神经毒性产生机制中,一个重要因素是线粒体呼吸链复合物Ⅰ活性被抑制,进而导致ATP合成障碍,最终引发细胞变性及死亡[27]。

除线粒体呼吸链复合体Ⅰ损伤外,在PD患者大脑中还观察到抗氧化分子水平的变化。在细胞内,电子传递链作为线粒体的重要组成部分,当其功能降低或受损时,细胞病理性生成ROS并发生氧化应激,导致有毒物质与有效物质间平衡失调,产生一连串自由基反应,进一步使线粒体呼吸链复合物受到严重损伤,并致细胞死亡。此过程揭示了线粒体呼吸链复合物功能状态与细胞氧化还原平衡之间的紧密联系,为深入理解神经退行性疾病提供了新的视角,在缓解PD的发生发展中也可以将线粒体呼吸链作为切入点进行分析研究。

2.3 线粒体动力学失衡

线粒体作为一个动态的细胞器,通过持续的融合与分裂维持其结构完整性和内环境稳态,确保功能的正常行使[28]。线粒体融合促进其内部物质混合,并重新分配代谢物、mtDNA以及蛋白质等组分,生成扩展的线粒体网络,增强整体呼吸功能[29]。

有研究发现,缺乏线粒体融合的细胞在关键功能上存在缺陷,这些细胞的生长速度显著降低,并可导致酵母和哺乳动物细胞的线粒体功能障碍和呼吸能力丧失[30]。同样,线粒体的分裂也很重要,它能分离功能失调的线粒体受损区域,清除不可逆损坏的线粒体,并在细胞通过自噬清除受损细胞器的过程中起关键作用。线粒体的融合与分裂共同调节线粒体功能,它们在不同条件下主导,使线粒体形态和动力学特性适应细胞生物功能需求,对维持线粒体的完整性、保障细胞生物功能的正常执行至关重要。融合或分裂缺陷会限制线粒体运动,减少能量产生并导致氧化应激[31]。同时也应注意,细胞内生理与病理情况的转换与线粒体分裂融合平衡相互影响。有研究表明,过氧化氢在较低浓度时能通过调节分裂/聚合蛋白,诱导线粒体发生可逆性肿胀、碎裂等,作为对抗氧化应激的保护反应[32]。还有研究证实,跑步训练可通过调节PD大鼠模型的线粒体融合和分裂,增加线粒体数量,减少氧化应激,从而减弱多巴胺能神经元的退化[33]。

另外,线粒体动力学受多种信号通路调节,外膜融合受线粒体融合蛋白(mitofusin,MFN)控制,内膜融合由视神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1,OPA1)调节[29]。哺乳动物细胞中有两种MFN,即MFN1和MFN2,缺乏这两种MFN或OPA1都会导致线粒体融合受阻,引起细胞呼吸减弱和生长发育不良等[30]。线粒体分裂主要受动力蛋白相关蛋白1(dynamin-relatedprotein 1,Drp1)调控,在敲除了Drp1的哺乳动物细胞中可明显观察到线粒体分裂或过度融合缺陷[34],表明Drp1在线粒体分裂中具有重要意义。且以上蛋白均已被证实与神经系统疾病密切相关[35]。

随着年龄的增长,机体细胞开始老化,线粒体融合与分裂速度逐渐下降,引起多巴胺能神经元选择性死亡,是PD发生的早期病理机制之一[36-37]。由此,对于PD的治疗我们也可以从线粒体动力学平衡的角度深入思考。

3 展望

PD的发生发展与氧化应激和线粒体功能障碍等息息相关,深入研究这些病理因素与PD之间的相互作用将有助于揭示PD复杂的发病机制。虽然目前已发现多种新型治疗靶点与策略,但氧化应激、线粒体

功能障碍与PD之间的关系仍存在诸多未知,包括如何确定各种靶向药物在不同脑区、不同环境下的敏感性,如何选择能用于早期诊断的可靠生物标志物,以及如何精准评估线粒体功能障碍对不同患者发病的影响等。未来,以相关基因为核心靶点,开发特异性联合治疗方案,探索基因层面的早期干预策略,并深入挖掘不同神经退行性疾病的共性病理机制与特异性表型差异,将为改善PD患者的临床症状、提升其生活质量开辟全新路径。相信随着氧化应激与线粒体功能障碍在PD发病机制中作用的研究不断深入,必将为PD的早期预防、精准诊断与有效治疗带来突破性进展。

[参考文献]

[1] 崔亚欢,陈乃耀. 帕金森病的发病机制研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2019,21(1):106-110. doi:10.3969/j.issn.1009-0126.2019.01.028.

[2] Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci,2022,23(11):5938. doi:10.3390/ijms23115938.

[3] 杨亚男,孙灵芝,曹晓岚. 帕金森病相关分子机制及中医药干预效果[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2024,32(9):25-31. doi:10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.208.

[4] Brenner-Lavie H, Klein E, Zuk R, et al. Dopamine modulates mitochondrial function in viable SH-SY5Y cells possibly via its interaction with complex I: relevance to dopamine pathology in schizophrenia[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1777(2): 173-185. doi: 10.1016/j.bbabio.2007.10.006.

[5] Henrich MT, Oertel WH, Surmeier DJ, et al. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: a key disease hallmark with therapeutic potential[J]. Mol Neurodegener, 2023, 18(1): 83. doi: 10.1186/s13024-023-00676-7.

[6] Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases[J]. Indian J Clin Biochem, 2015, 30(1): 11-26. doi: 10.1007/s12291-014-0446-0.

[7] Macdonald R, Barnes K, Hastings C, et al. Mitochondrial abnormalities in Parkinson's disease and Alzheimer's disease: can mitochondria be targeted therapeutically?[J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(4): 891-909. doi:10.1042/BST20170501.

[8] 赵保路. 茶多酚保护脑神经防止帕金森病损伤作用及其分子机理[J]. 生物化学与生物物理进展,2008(7):735-743. doi:10.3321/j.issn:1000-3282.2008.07.002.

[9] Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2013, 3(4): 461-491. doi: 10.3233/JPD-130230.

[10] 梁志刚,孙旭文,李 敏,等. 褐藻多糖硫酸酯对1-甲基4-苯基吡啶离子损伤的MN9D细胞内氧化应激及组织蛋白酶D-单克隆凋亡相关蛋白的作用[J]. 临床神经病学杂志,2017,30(4):285-289.

[11] Sian J, Dexter DT, Lees AJ, et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia[J]. Ann Neurol, 1994, 36(3): 348-355. doi: 10.1002/ana.410360305.

[12] Gökçe Çokal B, Yurtdaş M, Keskin Güler S, et al. Serum glutathione peroxidase, xanthine oxidase, and superoxide dismutase activities and malondialdehyde levels in patients with Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 2017, 38(3): 425-431. doi: 10.1007/s10072-016-2782-8.

[13] Lu Y, Li Z, Zhang S, et al. Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. Theranostics,2023,13(2):736-766. doi:10.7150/thno.79876.

[14] Agarwal S, Muqit MMK. PTEN-induced kinase 1 (PINK1) and Parkin: unlocking a mitochondrial quality control pathway linked to Parkinson's disease[J]. Curr Opin Neurobiol, 2022, 72: 111-119. doi:10.1016/j.conb.2021.09.005.

[15] Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2011,12(1):9-14. doi:10.1038/nrm3028.

[16] Narendra DP, Youle RJ. Targeting mitochondrial dysfunction: role for PINK1 and Parkin in mitochondrial quality control[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 14(10): 1929-1938. doi: 10.1089/ars.2010.3799.

[17] Ashrafi G, Schlehe JS, LaVoie MJ, et al. Mitophagy of damaged mitochondria occurs locally in distal neuronal axons and requires PINK1 and Parkin[J]. J Cell Biol, 2014, 206(5): 655-670. doi: 10.1083/jcb.201401070.

[18] Perier C, Vila M. Mitochondrial biology and Parkinson's disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012, 2(2): a009332. doi: 10.1101/cshperspect.a009332.

[19] Tschopp J. Mitochondria: sovereign of inflammation?[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(5): 1196-202. doi: 10.1002/eji.201141436.

[20] 唐赞美. CGRP介导AMPK/p53/mTOR反应轴激活细胞自噬减轻AECⅡ损伤和凋亡的机制研究[D]. 湖南:南华大学,2020.

[21] 陈缤彬,税玉莲,何 甜,等. AMPK及其介导的线粒体自噬在神经退行性疾病中的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2024,44(21):5354-5359. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2024.21.058.

[22] 何 甜,陈缤彬,石清明,等. 帕金森病相关分子机制研究进展[J]. 局解手术学杂志,2022,31(5):456-460. doi:10.11659/jjssx.11E021034.

[23] Wilkaniec A, Lenkiewicz AM, Babiec L, et al. Exogenous alpha-synuclein evoked Parkin downregulation promotes mitochondrial dysfunction in neuronal cells. Implications for Parkinson's disease pathology[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 591475. doi: 10.3389/fnagi.2021.591475.

[24] Zhu JH, Guo F, Shelburne J, et al. Localization of phosphorylated ERK/MAP kinases to mitochondria and autophagosomes in Lewy body diseases[J]. Brain Pathol, 2003, 13(4): 473-481. doi: 10.1111/j.1750-3639.2003.tb00478.x.

[25] Park JS, Davis RL, Sue CM. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease: new mechanistic insights and therapeutic perspectives[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(5): 21. doi: 10.1007/s11910-018-0829-3.

[26] Wen Y, Li W, Poteet EC, et al. Alternative mitochondrial electron transfer as a novel strategy for neuroprotection[J]. J Biol Chem, 2011, 286(18): 16504-16515. doi: 10.1074/jbc.M110.208447.

[27] Fort PE, Freeman WM, Losiewicz MK, et al. The retinal proteome in experimental diabetic retinopathy: up-regulation of crystallins and reversal by systemic and periocular insulin[J]. Mol Cell Proteomics, 2009, 8(4): 767-779. doi: 10.1074/mcp.M800326-MCP200.