

综述

线粒体功能障碍在先天性出生缺陷发生发展中的作用研究进展

李新宇, 李大涛*

上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科, 上海 200011

[中图分类号] R363.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1529.2026.0310

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李新宇,李大涛.线粒体功能障碍在先天性出生缺陷发生发展中的作用研究进展[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.1529.2026.0310.

[收稿日期] 2025-07-27

[录用日期] 2025-12-07

[上线日期] 2026-03-10

[摘要] 先天性出生缺陷是导致婴幼儿死亡和长期残疾的全球性重大公共卫生问题,其病因学极为复杂,是遗传、环境及者相互作用的结果。线粒体作为细胞内独特的细胞器,其角色早已超越了传统的“能量工厂”的概念。现代细胞生物学研究证实,线粒体是细胞生命活动的中心枢纽,其精确调控着能量代谢、氧化还原信号、细胞凋亡、钙离子稳态、生物合成及表观遗传等多个核心过程。在胚胎发育这一高度动态且精密复杂的生命阶段,任何对细胞基础功能的扰动都可能引发灾难性后果。因此,线粒体功能的完整性对于保障正常的器官建成和组织分化至关重要。大量且日益增多的基础与临床研究证据表明,胚胎发育期间的线粒体功能障碍是介导遗传和环境因素致畸效应的关键下游汇聚点,构成了多种先天性出生缺陷的重要致病机制。本文旨在系统性地、深入地综述线粒体功能障碍与先天性出生缺陷之间的密切关联。

[关键词] 线粒体功能障碍;先天性出生缺陷;能量代谢;氧化应激;细胞凋亡

Research progress on the role of mitochondrial dysfunction in the occurrence and development of congenital birth defects

Li Xin-Yu, Li Da-Tao*

Department of Plastic and Reconstructive Surgery, the Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

*Corresponding author, E-mail: lidatao0627@163.com

This work was supported by the Characteristic Disease Biobank Project of the Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (YBK202511)

[Abstract] Congenital birth defects are a major global public health problem leading to infant death and long-term disability, with extremely complex etiology resulting from the interaction of genetic, environmental factors. As a unique organelle in cells, mitochondria have long transcended the traditional concept of the "powerhouse". Modern cell biology research has confirmed that mitochondria are the central hub of cellular life activities, precisely regulating multiple core processes such as energy metabolism, redox signaling, apoptosis, calcium ion homeostasis, biosynthesis and epigenetics. During embryonic development, a highly dynamic and sophisticated life stage, any disturbance to the basic cellular functions may lead to catastrophic consequences. Therefore, the integrity of mitochondrial function is crucial for ensuring normal organogenesis and tissue differentiation. A large and growing body of basic and clinical research evidence indicates that mitochondrial dysfunction during embryonic development is a key downstream convergence point mediating the teratogenic effects of genetic and environmental factors, and constitutes an important pathogenic mechanism of various congenital birth defects. This review aims to systematically and in-depth summarize the close association between mitochondrial dysfunction and congenital birth defects.

[基金项目] 上海交通大学医学院附属第九人民医院学科特色疾病生物样本库项目(YBK202511)

[作者简介] 李新宇, 博士研究生, 主要从事外耳畸形的基础与临床研究

[通信作者] 李大涛, E-mail: lidatao0627@163.com

[Key words] mitochondrial dysfunction; congenital birth defects; energy metabolism; oxidative stress; apoptosis

先天性出生缺陷的病因学极为复杂,是遗传与环境因素交互作用的结果。尽管导致胚胎发育畸形的上游致病因素各异,但大量且日益增多的证据表明,线粒体功能障碍是介导这些不同致畸效应的下游关键汇聚点,构成了多种出生缺陷的核心致病机制^[1]。线粒体不仅为细胞提供能量,而且还可作为调控胚胎发育过程中细胞增殖、分化和凋亡的精密信号枢纽。在胚胎这一高度动态且能量需求剧增的生命阶段,任何对线粒体稳态的轻微扰动都可能引发灾难性后果,尤其会优先影响大脑、心脏等高能耗器官的正常建成^[2]。当前研究表明,线粒体功能障碍主要通过几个相互关联的核心分子途径导致胚胎发育异常:能量代谢衰竭无法支持细胞快速增殖;氧化应激失衡损伤大分子并干扰信号通路;钙稳态紊乱破坏细胞内信号传导;以及细胞凋亡异常导致组织塑形失败^[1]。因此,本综述旨在系统性地梳理线粒体功能障碍在先天性出生缺陷发生发展中的作用机制,整合最新的研究进展;通过深入理解线粒体在胚胎发育中的多重角色,期望能够为相关疾病的临床诊断、早期预防和治疗干预提供新的科学依据,并展望将线粒体作为出生缺陷预防靶点的未来方向。

1 线粒体功能与胚胎发育

在深入探讨线粒体功能障碍如何导致出生缺陷之前,首先需要理解线粒体在正常的胚胎发育过程中所扮演的多重关键角色,包括其经典的能量供应功能及作为信号中枢的复杂调控网络。

1.1 线粒体的正常生理功能 线粒体作为真核细胞中不可或缺的细胞器,其核心功能是通过氧化磷酸化途径高效产生三磷酸腺苷(ATP),为细胞的各项生命活动提供源源不断的能量支持。在这一精密的生物化学过程中,营养物质(包括葡萄糖、脂肪酸和氨基酸)经氧化分解产生的还原当量通过电子传递链逐级传递电子,最终将氧气还原为水,同时偶联释放的能量驱动ADP磷酸化生成ATP^[3]。

然而,线粒体的功能远不止于能量代谢。在细胞凋亡调控方面,线粒体通过释放细胞色素c、凋亡诱导因子启动Caspase级联反应,精确调控程序性细胞死亡过程^[4]。作为细胞内钙离子稳态的重要调节枢纽,线粒体能够快速摄取和释放钙离子,与内质网形成功能性钙信号微域,从而精细调控细胞的信号转导、代谢活性和存活状态^[4-5]。在物质代谢方面,线粒体参与多种关键生物分子的合成,包括血红素、类固醇激素、某些氨基酸和核苷酸前体等^[5]。

值得注意的是,线粒体在正常代谢过程中会产生一定量的活性氧(ROS)。在生理浓度下,ROS作为重要的信号分子参与调节细胞增殖、分化和免疫应答等多种生理过程;然而,当ROS产生过量或清除系统功能失调时,则会引发氧化应激,导致细胞损伤甚至死亡^[1]。因此,线粒体功能的完整性对于维持细胞能量平衡、调控细胞命运决定以及保障整体细胞稳态具有不可替代的重要意义。正是这些基础而强大的生理功能,使得线粒体在胚胎发育这一高度程序化且极其脆弱的生命阶段,扮演着重要角色。

1.2 线粒体在胚胎发育中的关键作用 从配子发生、受精到早期胚胎发育,再到后续的组织分化和器官形成,线粒体功能的完整性直接决定着胚胎的发育命运^[6]。在卵母细胞成熟阶段,线粒体的数量可达10万~60万个,其分布模式、拷贝数和功能状态直接影响卵母细胞的发育潜能和受精能力^[7]。研究表明,卵母细胞中线粒体DNA(mtDNA)拷贝数低于阈值水平可明显降低胚胎的发育潜能^[8]。受精后,精子线粒体随即经历选择性清除机制(如线粒体自噬),确立了线粒体的严格母系遗传,这使得早期胚胎发育完全依赖于卵母细胞储备的线粒体^[9]。随着胚胎发育进程的推进,细胞快速分裂和分化对能量的需求呈指数级增长。从2细胞期到囊胚期,胚胎的氧耗量增加约3倍,ATP产生主要从糖酵解途径转变为更高效的氧化磷酸化途径^[10]。任何影响线粒体ATP生成能力的遗传或环境因素都可能导致胚胎发育迟缓、停滞或死亡。

除能量供应外,线粒体还通过多种机制影响胚胎发育。线粒体一碳代谢通路为DNA和组蛋白甲基化提供甲基供体,从而调控基因表达和细胞分化命运。线粒体代谢产物如 α -酮戊二酸、琥珀酸和延胡索酸等可作为表观遗传修饰酶的辅因子或抑制剂,影响染色质重塑和基因转录。此外,线粒体参与的细胞凋亡和自噬过程对于清除异常细胞、塑造器官形态具有关键作用^[1-2]。

在特定器官系统的发育中,线粒体功能尤为关键。神经系统发育是一个高度耗能的过程,神经前体细胞的增殖、神经元的迁移、轴突的生长以及突触的形成都需要大量ATP支持^[11]。研究发现,线粒体功能障碍会导致神经上皮细胞增殖受损,影响神经管的正常闭合,最终导致神经管缺陷(NTDs)等严重发育异常^[11]。线粒体动力学(包括线粒体的融合与分裂)对于神经元的正常发育也至关重要,其失衡会导致神经发育障碍^[12]。在心脏发育过程中,从心管形成到四腔心的建立,心肌细胞需要持续的高能量

供应以维持节律性收缩。线粒体不仅提供ATP, 还通过精确调控ROS水平参与心肌细胞的分化信号转导。线粒体钙信号的调节对于心肌细胞的兴奋-收缩偶联至关重要^[9-10]。

2 线粒体致畸的关键分子机制

2.1 mtDNA突变与发育异常 人类mtDNA是一个16 569 bp的环状双链分子, 编码13个氧化磷酸化系统的关键蛋白、22个转运RNA(transfer RNA, tRNA)和2个核糖体RNA(ribosomal RNA, rRNA)^[13]。由于缺乏组蛋白保护且处于高ROS产生的基质环境中, mtDNA的突变率较核DNA高10~17倍, 这构成了其致病的生物学基础^[14]。mtDNA突变导致发育异常的机制主要通过以下几个维度的复杂调控网络实现(图1):

首先是严格的母系遗传模式。mtDNA几乎全部来源于卵母细胞, 受精时卵母细胞贡献约100 000~600 000个mtDNA拷贝, 而精子仅贡献约100个拷贝, 且精子线粒体在受精后被主动清除^[15]。这一特点确保了mtDNA的严格母系遗传, 意味着母亲的mtDNA状态(拷贝数、突变负荷)直接决定了子代胚胎的初始线粒体健康状况。因此, 携带致病性mtDNA突变的女性, 其所有子女均有遗传风险。

其次是独特的遗传瓶颈效应与异质性分离。尽管受精时卵母细胞贡献了绝大多数mtDNA, 但在从受精卵到着床前胚胎的发育过程中, mtDNA复制被严格下调, 拷贝数急剧减少, 形成“遗传瓶颈”^[16]。

这一过程可能导致突变型mtDNA比例在代际间发生剧烈波动(漂变), 使得同一位母亲的不同卵细胞携带的突变mtDNA比例迥异, 其子女的患病风险和严重程度可能截然不同, 甚至可能完全健康。随后在体细胞有丝分裂过程中, mtDNA随机分配(有丝分裂分离), 导致单个细胞内可同时存在野生型和突变型两种mtDNA, 即“异质性”^[17]。不同组织甚至同一组织不同细胞间的突变负荷差异显著, 形成组织嵌合现象。这解释了为何线粒体疾病在同一家系中表型具有高度多变性, 以及疾病的组织特异性——高能耗组织(大脑、心脏、肌肉)对突变负荷更为敏感。

第三是致病的“阈值效应”。mtDNA突变致病遵循严格的阈值规律, 即只有当突变型mtDNA的比例超过一定限度(通常为60%~90%)时, 才会引起生化功能缺陷并导致表型异常^[18]。不同组织对能量需求和代谢模式的依赖程度不同, 其耐受突变的阈值也不同。例如, 神经元和心肌细胞等高能耗且分裂后细胞的阈值较低(约60%), 易受累及; 而皮肤等增殖活跃的组织阈值较高(可达90%), 可能通过细胞竞争淘汰高突变负荷的细胞。这一效应解释了携带低水平突变的个体可能终生无症状(携带者状态), 以及疾病优先累及某些器官的原因。mtDNA突变独特的遗传特征及其致病机制总结见表1。

2.2 氧化应激机制 胚胎发育对氧化还原稳态的依赖性是其独特的脆弱性窗口。在从糖酵解向氧化磷酸化代谢转换的关键时期, ROS的产生天然增加,

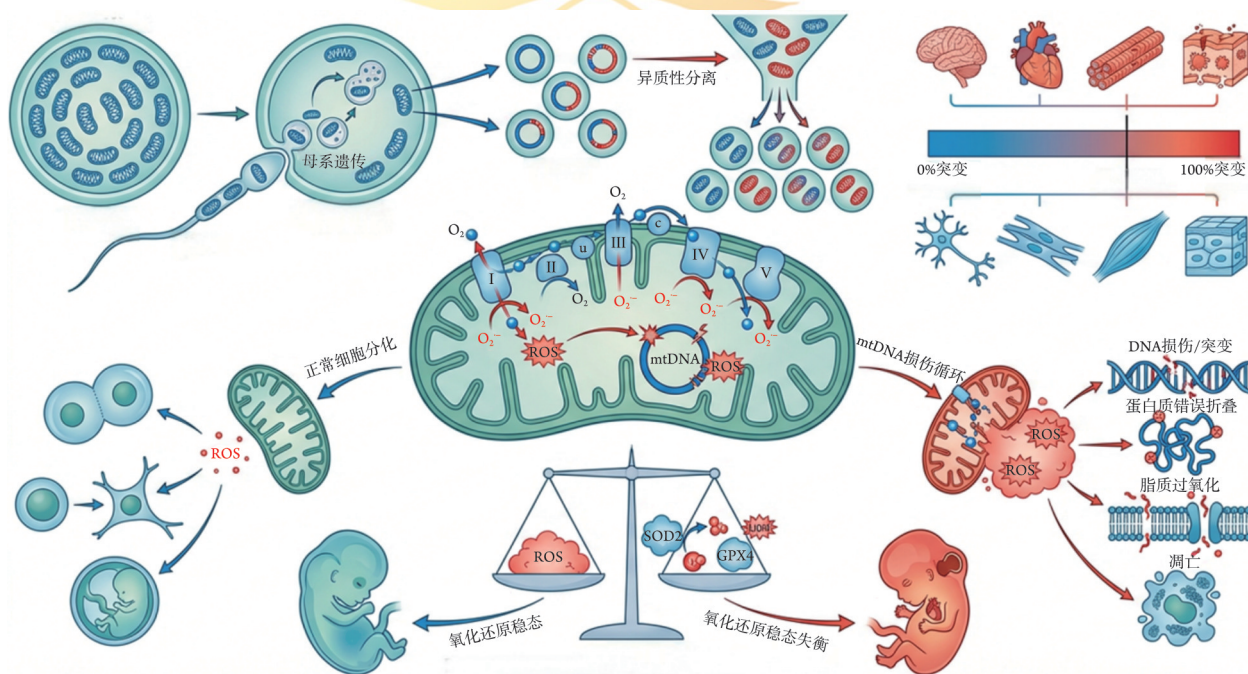


图1 mtDNA突变遗传规律与ROS介导的胚胎发育致病机制

Fig.1 Genetic patterns of mtDNA mutations and ROS-mediated pathogenic mechanisms in embryonic development

mtDNA. 线粒体DNA; ROS. 活性氧; SOD2. 超氧化物歧化酶; GPX4. 谷胱甘肽过氧化物酶4

表1 线粒体DNA(mtDNA)突变的致病机制与遗传特征总结

Tab.1 Summary of pathogenic mechanisms and genetic characteristics of mitochondrial DNA (mtDNA) mutations

核心概念	机制描述	对胚胎发育的直接影响	临床相关性
母系遗传	mtDNA 几乎全部来源于卵母细胞。精子线粒体在受精后被主动清除，确保了严格的母系遗传模式	母亲的 mtDNA 状态(拷贝数、突变负荷)直接决定了子代胚胎的初始线粒体健康状况	携带致病性 mtDNA 突变的女性，其所有子女都有遗传风险。疾病举例：Leigh 综合征、MELAS 等
遗传瓶颈效应	在卵母细胞生成过程中，原始生殖细胞中的线粒体数量急剧减少，然后再扩增。这一过程导致卵母细胞间的突变负荷差异巨大	导致同一位母亲的不同卵细胞携带的突变 mtDNA 比例迥异。因此，其子女的患病风险和严重程度可能截然不同，甚至可能完全健康	解释了线粒体疾病在家族内表型差异极大的现象
异质性	单个细胞内同时存在野生型和突变型两种 mtDNA。突变型 mtDNA 所占的百分比，即“突变负荷”	胚胎细胞在分裂过程中，mtDNA 随机分配给子细胞，导致不同组织和器官的突变负荷不同(组织镶嵌现象)	决定了疾病的组织特异性。高能耗组织(大脑、心脏、肌肉)对突变负荷更敏感
阈值效应	只有一个细胞或组织中的突变负荷超过某个临界值(阈值)时，其生化功能缺陷才会显现，并引发临床症状	不同组织的发育对能量的需求不同，其功能障碍的阈值也不同。例如，神经系统发育的阈值可能低至60%，而皮肤可能高达90%	解释了携带低水平突变的个体可能终生无症状(携带者状态)，以及疾病优先累及某些器官的原因

MELAS: 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作; Leigh 综合征: 即亚急性坏死性脑脊髓病

此时任何抗氧化防御的缺陷都可能导致致命后果^[19]。这一点在基因敲除小鼠模型中得到了最直接的证实：作为线粒体主要的抗氧化酶，线粒体锰超氧化物歧化酶(superoxide dismutase 2, SOD2)的缺失虽允许胚胎存活至出生，但新生鼠随即因严重的心肌病于围产期死亡；而负责清除膜脂过氧化物的谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4GPX4)则更为关键，其缺失直接导致胚胎在原肠胚形成阶段即告停育^[20]。上述模型有力地佐证了氧化应激并非发育异常的继发性伴随现象，而是诱发早期胚胎致死及器官发育畸形(特别是对于心脏等高耗能器官)的原发性驱动因素。

2.3 钙稳态失衡机制 通过借助内质网-线粒体接触位点，线粒体能够快速缓冲胞质中的高浓度钙峰，这对胚胎发育中的信号转导和能量代谢至关重要。线粒体钙单向转运体复合物的缺陷，会严重破坏这一平衡。例如，调控钙外流的线粒体钠/钙交换蛋白(mitochondrial sodium/calcium exchanger, NCLX)的缺失会导致胚胎致死，并伴有严重的心脏发育缺陷，这凸显了心肌细胞兴奋-收缩偶联对线粒体钙循环的严格依赖^[21]。更进一步，线粒体钙超载会触发线粒体通透性转换孔的持续开放，导致膜电位崩溃和细胞凋亡，这是多种致畸因素导致发育细胞死亡的共同终点。

2.4 细胞凋亡异常 在胚胎发育中，程序性细胞凋亡并非单纯的细胞死亡，而是塑造器官形态的精密“雕刻工具”。线粒体作为这一过程的核心仲裁者，其调控的任何失误都会导致严重畸形。一方面，线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)缺陷可导致促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein,

Bax)过度激活，引发细胞凋亡风暴，造成囊胚形成率显著下降，这是早期胚胎停育的重要原因^[22]。另一方面，凋亡不足同样是致命的。在执行凋亡的关键蛋白 Bax 和 Bcl-2 同源拮抗/杀伤蛋白(Bcl-2 homologous antagonist/killer, Bak)双敲除的小鼠中，本应通过凋亡被清除的组织得以保留，最终导致了指间蹼持续存在、神经系统过度发育等严重畸形，并在围产期死亡^[23]。以上结果表明线粒体必须像外科医师一样精确调控凋亡的“开关”，任何失误都会导致严重的发育异常。

2.5 代谢重编程障碍 线粒体代谢不仅提供能量，其产生的代谢物本身也是调控发育程序和表观遗传的关键信号分子。这一代谢信号传导功能的障碍会从根本上扰乱胚胎发育。首先，氧化磷酸化系统的缺陷，尤其是最常见的复合体I缺陷，直接导致ATP生成不足，严重损害大脑和心脏等高能耗器官的发育^[24]。其次，代谢中间产物的失衡会发出错误的信号。例如，三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)中间产物琥珀酸的积累会通过稳定缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)蛋白引发假性缺氧反应，而 α -酮戊二酸则直接作为多种表观遗传修饰酶(如DNA和组蛋白去甲基化酶)的底物，其水平失调会严重影响基因表达谱^[7-8]。最后，线粒体是生物合成的中心，例如，其一碳代谢通路为核苷酸合成和DNA甲基化提供关键的前体，该通路缺陷是导致NTDs的重要原因^[25]。因此，代谢重编程障碍从能量、信号和原料三个层面共同破坏胚胎发育的根基。以上从分子层面剖析了线粒体功能障碍导致发育异常的几条共同通路。在实际的临床表型中，这些通路会特异性地影响不同器官系统的发育，并最

终导致NTDs、先天性心脏病等特定出生缺陷。本章将分别探讨其在各类出生缺陷中的具体表现。

3 各类出生缺陷中的线粒体功能障碍

3.1 NTDs NTDs是最常见的先天性神经系统畸形,全球发病率为(0.5~2.0)/1000活产^[26]。神经管闭合需要精确的细胞增殖、分化、迁移和凋亡平衡,线粒体通过能量供应和信号调节在此过程中发挥关键作用。

线粒体叶酸依赖性一碳代谢的破坏是NTDs发生的重要机制。乙硫氨酸通过抑制线粒体自噬和增加ROS产生诱导NTDs,导致线粒体膜电位下降、ATP生成减少,并激活Caspase依赖的凋亡途径。抗氧化剂治疗可部分逆转这些效应,提示了潜在的预防策略^[6-7]。线粒体亚甲基四氢叶酸脱氢酶1样蛋白(methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 like, MTHFD1L)敲除胚胎发生NTDs,证实线粒体一碳代谢对神经发育的必要性^[25];氨甲基转移酶(aminomethyltransferase, AMT)缺陷导致甘氨酸积累和线粒体功能障碍^[27];甲酸补充可在75%以上的叶酸抗性NTD小鼠模型中挽救神经管闭合^[28],这一发现意义重大,因为约30%的NTDs对传统叶酸补充无应答。甲酸作为一碳单位的直接供体,可绕过某些代谢缺陷。

3.2 先天性心脏病 左心房发育不全综合征(HLHS)是最严重的先天性心脏病之一,1年死亡率达30%。线粒体功能障碍在HLHS中表现为ATP合成显著降低、底物利用从脂肪酸氧化转向葡萄糖氧化、线粒体生物合成受损、氧化应激增加等。

TAZ(Tafazzin)基因编码心磷脂重塑酶,其突变导致Barth综合征,表现为心肌病、骨骼肌病和中性粒细胞减少^[29]。该病患者心脏显示典型的线粒体异常,包括嵴结构紊乱和呼吸链功能下降。线粒体功能失衡通过异常纤毛发生诱发异位综合征^[30]。ACOX1(酰基辅酶A氧化酶1)基因变异在异位患者中被发现,该基因参与脂质代谢和ROS调节,揭示了线粒体与心脏左右不对称建立的联系^[1-3]。

3.3 肢体发育异常 先天性肢体畸形影响广泛,其发生机制与胚胎发育过程中细胞增殖、分化和凋亡的精密调控密切相关,而这些过程无一不依赖于线粒体的正常功能。

3.3.1 高能量需求与形态发生素梯度 肢体发育始于肢芽的快速增殖,这是一个极其耗能的过程,需要线粒体提供大量的ATP。更重要的是,肢体前后轴、远近轴和背腹轴的建立,依赖于成纤维细胞生长因子等形态发生素所形成的精确浓度梯度。这些梯度的建立和维持,包括信号分子的合成、分泌和

跨细胞运输,都是主动的、能量密集型的过程。线粒体功能障碍导致的ATP供应不足,会直接破坏这些关键信号梯度的稳定性,导致轴向发育紊乱,从而引发多指/趾、并指/趾等畸形(图2)^[31]。

3.3.2 代谢重编程与软骨/成骨分化 肢体骨骼的形成涉及间充质干细胞向软骨细胞和成骨细胞的有序分化。这一过程伴随着剧烈的代谢重编程:增殖的间充质细胞主要依赖糖酵解,而分化的软骨和成骨细胞则转向更为高效的氧化磷酸化,以满足细胞外基质(如胶原蛋白)大量合成的能量需求^[32]。Costeff综合征患者因视神经萎缩蛋白3(optic atrophy 3, OPA3)突变导致线粒体功能缺陷,表现为骨生长受损,微CT分析显示骨小梁稀疏^[33]。这表明,线粒体介导的代谢转换是软骨和成骨分化的一个关键检查点,其障碍会直接导致骨骼发育不良和身材矮小。

3.3.3 程序性凋亡与指/趾分离 指/趾间蹼组织的程序性细胞凋亡是塑造独立手指和脚趾的经典发育事件,而这一过程完全由线粒体介导的内源性凋亡通路所驱动。线粒体功能障碍或凋亡信号通路的缺陷,会导致指/趾间细胞无法被及时清除,从而造成并指/趾畸形^[32]。Bax/Bak双敲除小鼠模型中持续存在的指间蹼,为这一机制提供了直接的遗传学证据^[34]。

3.4 代谢性疾病 原发性线粒体疾病发病率为1/5000~1/10 000,表现为多系统受累^[35]。DNA聚合酶γ(DNA polymerase gamma, POLG)基因的突变导致从婴儿期Alpers综合征到成年期进行性外眼肌麻痹的广泛表型^[36]。氧化磷酸化系统的任何复合体缺陷都可能致病,复合体I缺陷最常见(约30%)^[24]。超过1500个核编码基因参与线粒体功能,为遗传异质性提供基础。Leigh综合征是最常见的儿童期线粒体脑病,表现为进行性脑病伴双侧基底节病变^[37]。线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS)主要由m.3243A>G突变引起,表现为卒中样发作、癫痫和认知功能下降^[38]。Barth综合征由TAZ突变引起,临床三联征包括心肌病、骨骼肌病和中性粒细胞减少;生化特征是心磷脂重塑异常,导致线粒体嵴结构紊乱。线粒体疾病的多系统受累反映了其在能量稳态中的核心作用。内分泌、肾脏、胃肠道等系统均可受累。许多患者在应激情况下出现急性失代偿,反映了线粒体储备功能的重要性^[39]。

3.5 面部与感官畸形 面部和感官系统的发育同样对线粒体稳态高度敏感,其功能障碍可导致从唇腭裂到感音神经性耳聋等多种畸形。

3.5.1 面部发育与蛋白质稳态 唇腭裂是最常见的

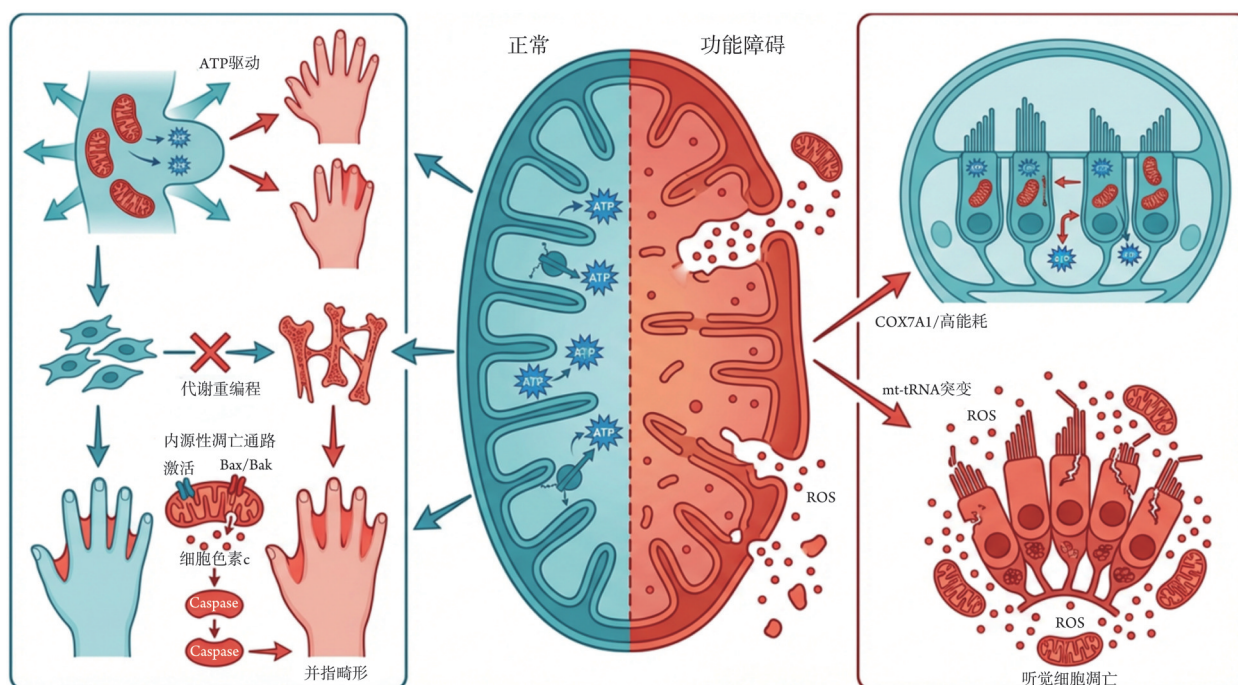


图2 线粒体功能障碍导致肢体与耳部发育畸形的分子机制示意图

Fig. 2 Schematic diagram of the molecular mechanisms by which mitochondrial dysfunction leads to limb and ear developmental malformations

ROS. 活性氧; Bax. Bcl-2 相关 X 蛋白; Bak. Bcl-2 同源拮抗剂/杀伤蛋白; COX7A1. 细胞色素 c 氧化酶亚基 7A1; mt-tRNA. 线粒体-转运 RNA

先天性面部畸形，其发生与神经嵴细胞的增殖、迁移和融合障碍密切相关。有研究发现线粒体 GrpE 样蛋白 1 (GrpE like 1, GRPEL1) 的水平与唇腭裂风险呈负相关^[40]。GRPEL1 是确保新合成的线粒体蛋白正确折叠和维持功能所必需的“质量控制”因子，其水平下降会导致线粒体内未折叠蛋白积累，触发线粒体未折叠蛋白反应，或直接导致氧化磷酸化系统功能崩溃^[41]。在面部发育的关键窗口期，这种细胞层面的蛋白质稳态失衡会严重干扰神经嵴细胞的正常生理活动，从而增加唇腭裂的发生风险。

3.5.2 耳部发育与生物能量学 内耳，特别是耳蜗中的毛细胞，是负责将声波机械能转化为神经电信号的高度特化的感觉细胞。这一转导过程极其耗能，使毛细胞成为体内对 ATP 供应最敏感的细胞之一。因此，任何影响线粒体 ATP 产出的因素都可能损害毛细胞的存活和功能。研究发现，线粒体呼吸链复合体 IV 的关键亚基细胞色素 c 氧化酶亚基 7A1 (cytochrome c oxidase subunit 7A1, COX7A1) 的表达水平与耳部畸形风险相关，提示能量代谢效率直接关系到内耳的健康发育^[40]。此外，毛细胞对氧化应激也极为敏感，过量的 ROS 会直接诱导其凋亡，这是导致感音神经性耳聋的主要病理机制之一(图2)。许多与遗传性耳聋相关的基因，如编码线粒体 tRNA 的基因突变，正是通过破坏线粒体功能、导致能量衰

竭和氧化应激而致病的^[41]。

综上，从神经管闭合到心脏搏动，再到肢体的塑形和感官的形成，线粒体功能障碍通过多种核心机制广泛地影响着胚胎的器官建成。为了更直观地展示这些复杂的对应关系，将不同器官系统出生缺陷中的线粒体相关致病机制总结见表2。

4 总结与展望

线粒体作为调控细胞代谢、信号传导、表观遗传和细胞命运决定的中心枢纽，在胚胎发育的精密调控中扮演着不可或缺的角色。本文系统阐述了线粒体功能障碍通过能量衰竭、氧化应激、钙稳态失衡等多种途径导致先天性出生缺陷的分子机制，凸显了线粒体是多种遗传和环境致畸因素下游效应的共同汇聚点。然而，要将这些基础研究成果转化为临床应用，仍面临诸多挑战，同时也蕴含着巨大的机遇。

4.1 当前研究的挑战与瓶颈 尽管目前对线粒体与出生缺陷关系的认识日益加深，但仍有几个关键科学问题亟待解决。第一，因果关系的厘清。在许多出生缺陷模型中观察到的线粒体功能障碍究竟是导致畸形的始动因素，还是组织发育异常后的继发性病理结果，这一“鸡与蛋”的问题仍需更精密的遗传学和实时活体成像模型来解答。例如，在发育应

表2 线粒体功能障碍在不同器官系统出生缺陷中的作用机制

Tab.2 Mechanisms of mitochondrial dysfunction in congenital birth defects across different organ system

器官系统	代表性出生缺陷	核心线粒体相关致病机制	关键分子/通路举例
神经系统	神经管缺陷(NTDs)	一碳代谢障碍；能量衰竭；氧化应激；细胞凋亡异常	MTHFD1L、AMT、Slc25a32、PINK1
心血管系统	先天性心脏病(如HLHS)、心肌病	能量衰竭；氧化应激；心磷脂重塑障碍；钙信号紊乱	TAZ(Barth综合征)、ACOX1
肢体骨骼	裂手裂足、并指、骨生长不良	ATP耗竭(影响形态发生素梯度)；程序性凋亡异常(影响指/趾分离)；代谢重编程障碍(影响成骨分化)	p63, Bax/Bak, OPA3(Costeff综合征)
面部与感官	唇腭裂、感音神经性耳聋	蛋白质稳态失衡(UPRmt)；能量衰竭；氧化应激	GRPEL1、COX7A1、线粒体tRNA基因
多系统	Leigh/MELAS综合征、Alpers综合征	mtDNA/核DNA突变；氧化磷酸化系统缺陷(特别是复合体I)	POLG、m.3243A>G、TAZ

HLHS. 左心发育不全综合征；MELAS. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作综合征；Bax. Bcl-2 相关X蛋白；Bak. Bcl-2 同源拮抗剂/杀伤蛋白；MTHFD1L. 亚甲基四氢叶酸脱氢酶1样蛋白；AMT. 氨甲基转移酶；Slc25a32. 溶质载体家族25成员32；PINK1. PTEN 诱导假定激酶1；ACOX1. 酰基辅酶A氧化酶1；OPA3. 视神经萎缩蛋白3；GRPEL1. GrpE 样蛋白1；细胞色素c氧化酶亚基7A1；tRNA. 转运RNA；POLG. DNA聚合酶γ

激下，线粒体可能作为细胞适应性反应的一部分而发生功能改变，区分这种适应性变化与病理性损伤至关重要。第二，组织与细胞类型的异质性。胚胎发育是一个高度动态的过程，不同组织甚至同一组织不同谱系的细胞在不同发育窗口期对能量和代谢的需求存在巨大差异。目前的研究大多基于整体组织或特定细胞系，缺乏在单细胞分辨率下对线粒体功能异质性的描绘。因此，未来的研究需阐明，线粒体缺陷优先影响某些高能耗器官(如大脑、心脏)的原因，以及这种组织特异性易感性的精确分子基础^[42]。

4.2 临床转化的潜力：生物标志物与干预策略 深入阐明线粒体在胚胎发育中的核心作用，不仅丰富了病因学理论，更为出生缺陷的早期预警和精准干预提供了全新的临床靶点。

4.2.1 新型诊断标志物：循环无细胞线粒体DNA(ccf-mtDNA) 寻找高敏感性、高特异性的无创生物标志物是实现高危妊娠早期筛查的关键。ccf-mtDNA作为一种新兴的液体活检指标，展现出巨大的临床潜力。母体血浆中 ccf-mtDNA 水平的异常升高与先兆子痫、胎儿生长受限(FGR)等多种妊娠并发症明显相关，而这些并发症本身即是导致出生缺陷的高危环境因素^[41]。未来研究应致力于明确 ccf-mtDNA 在特定类型出生缺陷(如先天性心脏病)中的预测价值，评估其作为产前筛查常规指标的可行性。

4.2.2 基于线粒体的精准干预策略 靶向线粒体的抗氧化疗法：传统抗氧化剂(如维生素C或维生素E)因无法有效穿透线粒体双层膜结构，临床转化效果有限。相比之下，新型靶向抗氧化剂利用亲脂性阳离子特性，能特异性富集于线粒体内膜，直接清除

源头过量的ROS。动物实验证实，这些分子在预防由氧化应激驱动的出生缺陷(如环境毒物诱导的NTDs)中具有显著的保护作用^[43]。

4.3 未来研究方向 展望未来，借助前沿生物技术的突破，线粒体与出生缺陷的研究将向更微观、更动态、更精准的维度拓展。一方面，结合单细胞转录组、代谢组学和空间转录组学等技术，有望突破传统组织水平研究对细胞异质性的掩盖，在单细胞分辨率下绘制胚胎发育全周期的线粒体功能与代谢状态动态图谱，从而精准定位发育过程中的“代谢检查点”和特定细胞亚群的“代谢脆弱窗口”，揭示致畸的时间与空间特异性机制；另一方面，利用CRISPR-Cas9及其衍生的碱基编辑技术，构建携带特定人类致病性mtDNA点突变或能够模拟异质性水平的高保真动物模型，将有助于更精确地模拟人类线粒体疾病的复杂表型，并为基因编辑疗法和药物筛选提供可靠的临床前评估平台。

综上所述，线粒体功能障碍是连接遗传变异、环境暴露与先天性出生缺陷发生的关键枢纽。靶向线粒体健康不仅是理解胚胎发育和致畸机制的核心，更为开发创新性的预防策略和治疗手段开辟了新纪元。未来的转化医学研究应致力于将线粒体生物学的基础发现，转化为保护母婴健康、降低出生缺陷风险的有效临床实践。

【参考文献】

[1] Wen H, Deng H, Li B, et al. Mitochondrial diseases: from molecular mechanisms to therapeutic advances[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 9.
[2] Borchering N, Brestoff JR. The power and potential of mitochondria transfer[J]. Nature, 2023, 623(7986): 283-291.

- [3] Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism[J]. *Nature*, 1961, 191: 144-148.
- [4] Liu B, Xu C, Liu Y, *et al.* Mitochondrial quality control in human health and disease[J]. *Mil Med Res*, 2024, 11(1): 32.
- [5] Antico O, Thompson PW, Hertz NT, *et al.* Targeting mitophagy in neurodegenerative diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2025, 24(4): 276-299.
- [6] May-Panloup P, Boucrot L, Chao De La Barca J, *et al.* Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles[J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22(6): 725-743.
- [7] Van Blerkom J. Mitochondrial function in the human oocyte and embryo and their role in developmental competence[J]. *Mitochondrion*, 2011, 11(5): 797-813.
- [8] Santos TA, El Shourbagy S, St John JC. Mitochondrial content reflects oocyte variability and fertilization outcome[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(3): 584-591.
- [9] Song W, Yi Y, Sutovsky M, *et al.* Autophagy and ubiquitin-proteasome system contribute to sperm mitophagy after mammalian fertilization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(36): E5261-E5270.
- [10] Gardner DK, Harvey AJ. Blastocyst metabolism[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2015, 27(4): 638-654.
- [11] Khacho M, Harris R, Slack RS. Mitochondria as central regulators of neural stem cell fate and cognitive function[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(1): 34-48.
- [12] Iwata R, Vanderhaeghen P. Regulatory roles of mitochondria and metabolism in neurogenesis[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2021, 69: 231-240.
- [13] Hernández CL. Mitochondrial DNA in human diversity and health: from the golden age to the omics era[J]. *Genes (Basel)*, 2023, 14(8): 1534.
- [14] Kobayashi H, Imanaka S. Understanding the impact of mitochondrial DNA mutations on aging and carcinogenesis (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2025, 56(2): 118.
- [15] Parakatselaki M, Ladoukakis ED. mtDNA heteroplasmy: origin, detection, significance, and evolutionary consequences[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(7): 633.
- [16] Zhang H, Burr SP, Chinnery PF. The mitochondrial DNA genetic bottleneck: inheritance and beyond[J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(3): 225-234.
- [17] van den Ameel J, Li AYZ, Ma H, *et al.* Mitochondrial heteroplasmy beyond the oocyte bottleneck[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 97: 156-166.
- [18] Smith KK, Moreira JD, Wilson CR, *et al.* A systematic review on the biochemical threshold of mitochondrial genetic variants[J]. *Genome Res*, 2024, 34(3): 341-365.
- [19] Zhao Q, Lu D, Wang J, *et al.* Calcium dysregulation mediates mitochondrial and neurite outgrowth abnormalities in SOD2 deficient embryonic cerebral cortical neurons[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9): 1600-1614.
- [20] Li Y, Huang TT, Carlson EJ, *et al.* Dilated cardiomyopathy and neonatal lethality in mutant mice lacking manganese superoxide dismutase[J]. *Nat Genet*, 1995, 11(4): 376-381.
- [21] Garbincius JF, Elrod JW. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(2): 893-992.
- [22] Zanfardino P, Amati A, Perrone M, *et al.* The balance of MFN2 and OPA1 in mitochondrial dynamics, cellular homeostasis, and disease[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(3): 433.
- [23] Lindsten T, Ross AJ, King A, *et al.* The combined functions of proapoptotic Bcl-2 family members bak and bax are essential for normal development of multiple tissues[J]. *Mol Cell*, 2000, 6(6): 1389-1399.
- [24] Fassone E, Rahman S. Complex I deficiency: clinical features, biochemistry and molecular genetics[J]. *J Med Genet*, 2012, 49(9): 578-590.
- [25] Pike ST, Rajendra R, Artzt K, *et al.* Mitochondrial C1-tetrahydrofolate synthase (MTHFD1L) supports the flow of mitochondrial one-carbon units into the methyl cycle in embryos[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(7): 4612-4620.
- [26] Li X, Hou M, Kong X, *et al.* The congenital birth defects burden in children younger than 14 years of age, 1990 - 2019: an age-period-cohort analysis of the global burden of disease study[J]. *J Glob Health*, 2024, 14: 4012.
- [27] Narisawa A, Komatsuzaki S, Kikuchi A, *et al.* Mutations in genes encoding the glycine cleavage system predispose to neural tube defects in mice and humans[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(7): 1496-1503.
- [28] Kim J, Lei Y, Guo J, *et al.* Formate rescues neural tube defects caused by mutations in Slc25a32[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(18): 4690-4695.
- [29] Barth PG, Valianpour F, Bowen VM, *et al.* X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): an update[J]. *Am J Med Genet A*, 2004, 126A(4): 349-354.
- [30] Li Y, Klena NT, Gabriel GC, *et al.* Global genetic analysis in mice unveils central role for cilia in congenital heart disease[J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 520-524.
- [31] Stegen S, Carmeliet G. Metabolic regulation of skeletal cell fate and function[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20(7): 399-413.
- [32] Mullur R, Liu Y, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2): 355-382.
- [33] Navein AE, Cooke EJ, Davies JR, *et al.* Disrupted mitochondrial function in the Opa3L122P mouse model for Costeff syndrome impairs skeletal integrity[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(12): 2404-2416.
- [34] Arakawa S, Tsujioka M, Yoshida T, *et al.* Role of Atg5-dependent cell death in the embryonic development of Bax/Bak double-knockout mice[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(9): 1598-1608.
- [35] Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL, *et al.* Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults[J]. *Ann Neurol*, 2008, 63(1): 35-39.
- [36] Rahman S, Copeland WC. POLG-related disorders and their neurological manifestations[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(1): 40-52.
- [37] Lake NJ, Compton AG, Rahman S, *et al.* Leigh syndrome: one disorder, more than 75 monogenic causes[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(2): 190-203.
- [38] El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, *et al.* MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 116(1-2): 4-12.
- [39] Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, *et al.* Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society[J]. *Genet Med*, 2015, 17(9): 689-701.
- [40] Li X, Li D, Li Y, *et al.* Mitochondrial proteins and congenital birth

- defect risk: a mendelian randomization study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2025, 25(1): 444.
- [41] Zhou J, Wang H, Shen R, *et al*. Mitochondrial-targeted antioxidant MitoQ provides neuroprotection and reduces neuronal apoptosis in experimental traumatic brain injury possibly *via* the Nrf2-ARE pathway[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(6): 1887-1899.
- [42] Mishra P, Chan DC. Metabolic regulation of mitochondrial dynamics[J]. J Cell Biol, 2016, 212(4): 379-387.
- [43] Murphy MP, Hartley RC. Mitochondria as a therapeutic target for common pathologies[J]. Nat Rev Drug Discov, 2018, 17(12): 865-886.

(责任编辑：纪方方)

