

# 脊髓损伤后线粒体融合介导的神经修复机制及干预措施研究进展

李云鹏<sup>1</sup>, 吴明莉<sup>2</sup>, 冯晓东<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>河南中医药大学康复医学院, 河南郑州 450046; <sup>2</sup>河南中医药大学第一附属医院康复医学中心, 河南郑州 450000

[中图分类号] R651.2 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1541.2025.0327

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 李云鹏, 吴明莉, 冯晓东. 脊髓损伤后线粒体融合介导的神经修复机制及干预措施研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(8): 1015-1021.

[收稿日期] 2024-10-10 [录用日期] 2024-12-29 [上线日期] 2025-03-27

**[摘要]** 脊髓损伤(SCI)是严重的中枢神经系统创伤性疾病, 常导致损伤部位以下严重的神经功能障碍。研究显示, SCI与氧化应激、炎症反应和线粒体动力学失衡之间存在密切关联。线粒体动力学失衡如线粒体DNA损伤累积、ATP耗竭及氧化应激调节障碍等可导致神经元功能障碍甚至死亡, 而线粒体融合在维持能量平衡和促进SCI后神经功能的恢复中发挥关键作用。本文综述SCI后线粒体动力学的变化及线粒体融合介导的神经修复机制, 旨在为SCI的治疗提供新思路。

**[关键词]** 脊髓损伤; 线粒体融合; 内源性神经干细胞; 神经回路重塑; 轴突再生

## Research progress on mechanism and interventional measure of mitochondrial fusion-mediated neural repair after spinal cord injury

Li Yun-Peng<sup>1</sup>, Wu Ming-Li<sup>2</sup>, Feng Xiao-Dong<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Rehabilitation Medicine College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450046, China

<sup>2</sup>Rehabilitation Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

\*Corresponding author, E-mail: fxd0502@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82174473), the Natural Science Foundation of Henan Province (232300420275), and the Henan Province Traditional Chinese Medicine "Double First-Class" Scientific Research Project (HSRP-DFCTCM-2023-8-05)

**[Abstract]** Spinal cord injury (SCI) is a serious central nervous system traumatic disease that usually leads to severe neurological dysfunction below the site of injury. Studies have shown that SCI is closely related to oxidative stress, inflammatory responses, and mitochondrial dynamic imbalance. Mitochondrial dysfunction, such as accumulation of mitochondrial DNA damage, depletion of ATP, and impairment of oxidative stress regulation, can lead to dysfunction or death of neurons. Mitochondrial fusion plays a key role in maintaining energy balance and promoting neurological recovery after SCI. This review summarizes the changes in mitochondrial dynamics after SCI and the neuroprotective mechanisms mediated by mitochondrial fusion, with aim to provide new ideas on the treatment of SCI.

**[Key words]** spinal cord injury; mitochondrial fusion; endogenous neural stem cells; neural circuit remodeling; axon regeneration

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)可导致严重的运动、感觉、括约肌和自主神经功能障碍<sup>[1]</sup>。SCI的致残率和病死率高, 治疗困难, 严重威胁患者的生活质量及生命安全<sup>[2]</sup>, 给患者家庭和社会带来了极

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(82174473); 河南省自然科学基金(232300420275); 河南省中医学“双一流”创建科学研究专项课题(HSRP-DFCTCM-2023-8-05)

**[作者简介]** 李云鹏, 硕士研究生, 主要从事脊髓损伤后中医康复方面的研究

**[通信作者]** 冯晓东, E-mail: fxd0502@163.com

大的负担。目前,全球SCI发病率持续增高<sup>[3]</sup>,中国有超过100万例SCI患者,且以12万/年的速度增长<sup>[4]</sup>。SCI的发病机制涉及原发性损伤和继发性损伤两个阶段,其中继发性损伤尤为关键,可持续影响神经功能的恢复。线粒体动力学,包括线粒体的移动、融合与分裂,是维持细胞代谢和能量平衡的关键过程,其改变在SCI的继发性损伤过程中发挥着至关重要的作用。研究显示,通过促进线粒体融合,可减少线粒体的损伤和死亡,保护神经元免受进一步损伤,同时促进线粒体功能恢复,为SCI后的神经修复和重塑提供充足的能量,创造有利于神经修复再生的微环境,从而促进SCI后神经损伤的修复和再生。本文综述SCI后线粒体融合介导的神经修复机制及相关干预措施的研究进展,旨在探究线粒体融合作为治疗SCI新靶点的潜力,为开发新的治疗策略提供科学依据和新思路。

## 1 SCI后的线粒体动力学

**1.1 线粒体动力学** 线粒体是存在于大多数细胞中的双层膜细胞器,拥有自己的基因组和蛋白质合成机制,但基因组较小,是一种半自主细胞器<sup>[5]</sup>。线粒体的突出作用是可通过氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)途径产生ATP,为细胞的生命活动提供能量<sup>[6]</sup>。线粒体是高度动态的细胞器,可在多种真核细胞中沿着微管网络定向迁移,并通过融合与分裂的动态平衡维持其形态的完整性,这一系列动态过程统称为线粒体动力学,对维持线粒体的遗传稳定性及能量代谢稳态十分重要<sup>[7]</sup>。近年来,线粒体动力学改变已成为神经生物学领域的研究热点。

**1.2 SCI后线粒体动力学的改变** SCI发生后,线粒体在复杂的继发性损伤影响下遭受严重损害。在SCI急性期内,神经元中的线粒体表现出多种形态和功能异常,包括体积增大、结构紊乱、动力学失衡、膜电位降低和线粒体蛋白表达改变等<sup>[8]</sup>。在损伤后线粒体生物氧化作用受阻,氧化应激水平升高,Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性减弱,线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)明显降低,导致线粒体ATP生成能力下降,这些功能上的改变会影响神经元的能量供应和代谢平衡,引发神经细胞的能量代谢障碍,加剧神经元的损伤和死亡。此外,线粒体DNA(mtDNA)易受氧自由基的氧化损伤,增加突变风险<sup>[9]</sup>;这些变化可进一步影响OXPHOS相关酶的功能,进而损害能量代谢<sup>[10]</sup>。

有研究发现,在SCI损伤后的早期,线粒体启动融合保护机制,线粒体融合占主导,以尝试修复受损的线粒体,适当减轻病理损伤;但随着损伤的

进展,该保护机制减弱,线粒体的融合与分裂比例发生改变,线粒体动力学失衡,分裂占主导,加剧了线粒体的碎片化,进而增加了SCI的损伤程度和神经恢复难度<sup>[11]</sup>。

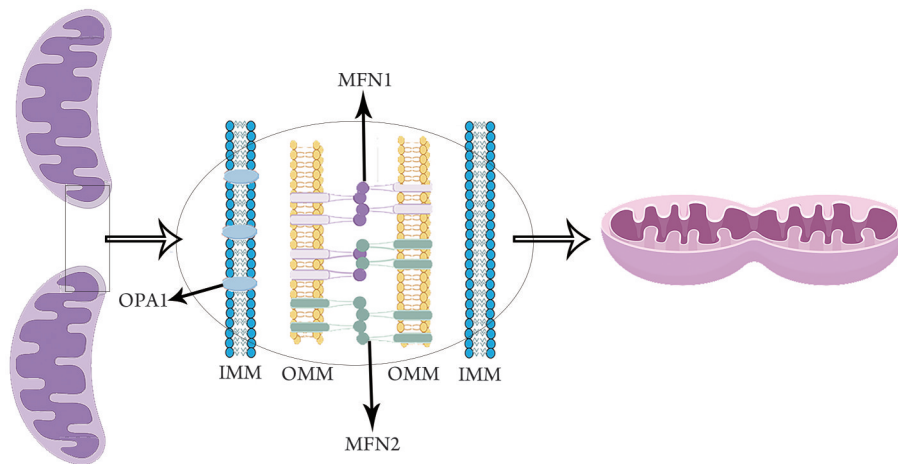
**1.3 线粒体动力学改变对神经细胞的影响** SCI后的线粒体形态与功能变化不仅可造成直接损害,还可通过活性氧、自由基生成、钙超载、电解质紊乱和诱导细胞凋亡等机制参与SCI的继发性损伤过程<sup>[12]</sup>。线粒体动力学失衡在SCI的继发性损伤中扮演着关键角色,当线粒体倾向于分裂时,可导致mtDNA缺陷累积、ATP耗竭和氧化应激调节受损,使线粒体功能失调,加剧神经元死亡,不利于SCI后的神经功能恢复<sup>[13]</sup>。

当线粒体动力学发生改变时,如线粒体分裂增加或融合减少,可导致线粒体网络结构破坏及ATP生成能力下降,进而影响神经细胞的能量供应,导致神经细胞功能受损,引发神经元凋亡<sup>[14]</sup>。线粒体不仅是能量生产的中心,还参与多种代谢途径的调控。线粒体动力学的改变会影响线粒体内代谢产物的分布和转运,从而干扰神经细胞的代谢平衡。线粒体分裂增加可导致氧化应激水平升高,产生大量的活性氧(ROS)和自由基;这些有害物质会损伤神经细胞内的DNA、蛋白质和脂质等生物大分子,进一步加剧神经细胞损伤<sup>[15]</sup>。线粒体通过调控分裂和融合来影响神经干细胞(neural stem cells, NSCs)的自我更新及分化过程。当线粒体动力学失衡时,可能会导致NSCs无法正确地向神经元或神经胶质细胞分化,进而影响神经系统的发育和功能,以及神经损伤后的修复与再生<sup>[16]</sup>。此外,线粒体动力学的改变还可能影响神经细胞的凋亡过程,导致神经退行性疾病的发生发展<sup>[17]</sup>。

## 2 线粒体融合在SCI后神经修复中的作用

**2.1 线粒体融合** 线粒体融合是线粒体动力学的一个重要方面,其融合属于同源融合,可分为外膜融合和内膜融合两个过程。有3种小G蛋白与线粒体融合相关,其中,线粒体融合素(mitofusin, MFN)1和MFN2调控线粒体外膜融合,神经萎缩蛋白1(optic atrophy 1, OPA1)调控线粒体内膜融合<sup>[18]</sup>。MFN介导的线粒体外膜融合包含栓连、贴靠和合并3个连续的步骤;OPA1不仅调控线粒体内膜融合,还参与线粒体嵴重塑的过程。线粒体融合有助于混合线粒体内容物,保持线粒体功能的完整性,维持细胞稳态和正常功能(图1)。

**2.1.1 MFN调控线粒体外膜融合** MFN1和MFN2具有相似的结构和氨基酸序列,包括N末端的GTP酶结构域和七肽重复序列1(HR1)结构域,C末端的



MFN1. 线粒体融合素1; OPA1. 神经萎缩蛋白1; IMM. 线粒体内膜; OMM. 线粒体外膜; MFN2. 线粒体融合素2

图1 线粒体融合的调控

Fig.1 Regulation of mitochondrial fusion

七肽重复序列2(HR2)结构域, HR1和HR2之间还存在2个跨膜结构域(TM), N末端和C末端部分均朝向胞质。HR1具有干扰脂质双层结构、诱导膜融合的作用, HR2介导MFN1-MFN2形成异源二聚体或同源二聚体, 促使相邻线粒体外膜产生反式栓连, 实现线粒体融合<sup>[19]</sup>。GTP水解循环过程在线粒体外膜融合中起关键作用。在GTP水解过程中, 来源于不同线粒体的MFN通过G结构域形成反式二聚体, 并使其他结构域发生位移, 从而促进两个邻近的线粒体外膜融合<sup>[20]</sup>。研究发现, MFN2突变可导致线粒体过度分裂, 线粒体持续碎片化及膜电势急剧降低, 进而影响细胞ATP的合成<sup>[21]</sup>。还有研究利用小分子激动剂促进内源性MFN1的表达, 从而抑制小鼠体内mtDNA突变和氧化应激, 促进了GTP水解和线粒体融合<sup>[22]</sup>。由此可见, MFN可促进线粒体的融合, 从而提高线粒体的活性及维持线粒体的数量, 保证ATP的正常供应。研究显示, MFN2是一种可抑制胶质细胞活化的胶质瘢痕形成负调控因子, 可促进神经轴突再生及功能恢复, 以重新建立受损神经之间的连接, 有利于SCI后的神经修复<sup>[23]</sup>。

**2.1.2 OPA1调控线粒体内膜融合** 与线粒体外膜融合相比, 内膜融合更为复杂。OPA1在调控线粒体内膜融合和嵴重塑中具有关键作用, 对线粒体的动态组织和调节至关重要。OPA1在体内以两种形式存在: 位于线粒体内膜上的跨膜形式l-OPA1, 以及线粒体内膜蛋白部分水解后产生的短的可溶性形式s-OPA1<sup>[24]</sup>。有研究报道了OPA1的多聚状态结构, 呈现“头对头”“头对尾”“背靠背”等3种结合方式; 其中, “头对头”和“背靠背”结构参与了线粒体嵴的塑形, “头对尾”结构可形成小规模螺旋, 在膜上形成不稳定的膜凸起, 当两侧的膜凸起对接

时, 完成内膜的融合<sup>[25]</sup>。线粒体内膜的融合及线粒体嵴重塑过程对骨骼肌、血管、神经元等分化细胞的形成和功能具有重要影响<sup>[26]</sup>。在线粒体嵴上锚定着大量与细胞OXPHOS和ATP生成相关的重要蛋白, 线粒体嵴上的OXPHOS系统是细胞代谢的中心和驱动能量合成的关键<sup>[27]</sup>; 由跨膜蛋白复合物I-IV(CI-CIV)构成的电子传递链和ATP合成酶/复合物V构成了ADP磷酸化“马达”, 二者可通过跨线粒体内膜的质子电化学梯度实现能量耦联, 通过呼吸作用产生大量ATP<sup>[28]</sup>。

OPA1通过形成聚合体来加强嵴连接点的强度, 增加呼吸链复合物的稳定性, 从而提高线粒体的氧化呼吸效率。当细胞需要更多能量时, 线粒体融合增强, 线粒体增大、数量增多, 从而增加ATP的产生。有研究发现, 耗竭OPA1可影响果蝇NSCs的增殖和分化<sup>[29]</sup>, 敲除OPA1会导致线粒体动力学失衡, 损伤线粒体结构, 从而影响NSCs的增殖和分化<sup>[30]</sup>。这些发现提供了OPA1可调节线粒体融合, 从而促进NSCs增殖分化的证据。线粒体融合可增加神经元中的MMP和维持ATP水平以应对缺氧, 因此在SCI发生后, 促进线粒体融合具有重要意义。

**2.2 线粒体融合调控SCI后神经修复** 神经修复再生是一个复杂而精细的过程, 涉及神经细胞再生、轴突再生及神经回路重塑等多个方面。在该过程中, 适度的炎症反应有助于清除损伤组织及诱导修复机制, 促进SCI后的神经修复。

**2.2.1 线粒体融合调控SCI后的炎症反应** 在SCI后神经损伤的初始阶段, 受损的神经组织周围会出现炎症反应, 引起炎性细胞浸润和炎性介质的释放; 这一过程是神经组织修复的第一步, 通过调节免疫反应及清除坏死组织和碎片, 为后续修复提供基

础<sup>[31]</sup>。然而,炎症反应对于后续的神经修复和再生过程既有积极作用,也可能带来不利影响。如果炎症反应过于强烈或持续时间过长,可能会对周围组织造成进一步的损伤,抑制神经修复和再生。这种过度炎症反应可能与免疫细胞的持续浸润、大量炎症因子释放及氧化应激增强有关<sup>[32]</sup>。

线粒体在生成ATP的同时也会产生大量ROS。随着病情的进展,线粒体动力学失衡,线粒体融合不足可导致线粒体碎片化,即损伤后的线粒体则可产生大量ROS,使氧化和抗氧化作用失衡,导致ROS蓄积;ROS在诱导组织细胞氧化损伤的同时也会加重线粒体损伤,加快SCI后继发性损伤的发展,其主要途径包括:呼吸链复合物活力下降、线粒体膜通透性改变、mtDNA转录与翻译受干扰等<sup>[33]</sup>。组织细胞发生氧化应激性损伤可引起异常的炎症级联反应,其分子机制涉及自由基引发的氧化应激与免疫失衡之间的双向调控作用,ROS促进促炎因子表达,同时炎症微环境中的免疫细胞异常活化又会加剧线粒体功能障碍,导致新的自由基生成,形成自由基-氧化应激-炎症-氧化应激-自由基的恶性循环<sup>[34]</sup>。继发性损伤后炎症微环境和神经元死亡会进一步加重损伤,阻碍内源性神经干细胞(endogenous neural stem cells, ENSCs)增殖分化,抑制SCI后神经元的再生和修复<sup>[35]</sup>。因此,促进线粒体融合,减少ROS蓄积,控制神经炎症,创造有利于神经修复与再生的微环境,对于SCI后神经损伤的恢复至关重要。

**2.2.2 线粒体融合调控轴突再生** 在中枢神经系统中,轴突对损伤的反应可表现为退行性变性或再生。成熟的神经元通常在损伤后丧失轴突再生能力<sup>[36]</sup>,且损伤后轴突生长的内在调控机制通常不再活跃<sup>[37]</sup>。轴突的生长实质上是一种特殊形式的细胞迁移过程,神经元轴突和树突的生长锥末端富含细胞黏附分子及生长因子,这些分子合成后被运输到细胞膜上与其受体结合,并在轴突内部触发一系列信号转导事件,从而推动细胞骨架的动态重组和运动<sup>[38]</sup>。多种生物因素参与调控SCI后的轴突生长和突触形成,包括神经元本身的自主机制、周围细胞的介导作用以及多种分子信号的相互作用。轴突损伤后,神经元的轴突再生过程需消耗大量能量,包括生长锥再生、细胞骨架网络重组及突触和神经回路的重新连接等;ATP作为细胞内主要的能量供应者,在此过程中起着至关重要的作用。因此,确保神经元轴突的能量平衡和能量供应,是神经系统损伤后维持生理功能及促进神经修复和再生的关键<sup>[39]</sup>。有研究采用可增加线粒体融合和活力的治疗性小分子M1处理神经损伤的小鼠,在4~6周实现了持续的长距离轴

突再生,再生的轴突可诱导目标区域的神经活动并恢复功能<sup>[40]</sup>,提示线粒体融合在轴突再生中具有重要的调控作用。

神经胶质瘢痕具有抑制轴突再生的作用。在SCI后,星形胶质细胞反应性活化,增殖并分泌多种细胞外基质,形成抑制轴突再生的物理和化学屏障;其自身分泌的硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)在损伤区域大量积累,形成抑制性微环境,阻止轴突的再生和延伸<sup>[41]</sup>。星形胶质细胞反应性增生形成致密的神经胶质瘢痕,是中枢神经系统缓解和修复损伤的一种防御反应,胶质瘢痕可将损伤区域与正常组织隔离开来,维持神经元存活的良好环境,但同时也成为阻碍轴突再生的物理屏障<sup>[42]</sup>。再生的轴突往往难以穿过胶质瘢痕形成的致密结构,导致神经传导通路无法恢复。有研究发现,线粒体融合在调控胶质细胞增殖和分化中可发挥重要作用,线粒体融合蛋白MFN2能够抑制细胞周期相关蛋白,使细胞停留在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,从而阻止其异常增生<sup>[43]</sup>。在SCI等中枢神经系统损伤模型中,过表达MFN2可明显抑制星形胶质细胞的增殖和活化,减少胶质瘢痕的形成<sup>[44]</sup>。MFN2还可影响星形胶质细胞分泌细胞外基质的能力,减少胶质瘢痕中胶原纤维和其他抑制性分子的沉积。总之,线粒体融合可通过抑制胶质瘢痕的生成,确保轴突再生的能量平衡和供应,创造有利于轴突再生的微环境,从而促进SCI后的轴突再生和神经修复。

**2.2.3 线粒体融合调控神经回路重塑** 脊髓神经回路中的神经功能重建机制主要涉及代偿性神经可塑性调节及内源性修复途径的协同作用,包括皮质代偿机制和轴突发芽介导的突触重构。备用组织和中间神经元介导的皮质脊髓束的自发修复结合可形成新的神经回路,是SCI治疗的重要基础<sup>[45]</sup>。而神经回路重塑的基础是损伤核心神经元的补充,新生神经元需经历增殖、轴突延伸和神经网络形成等关键阶段,这些过程都需要线粒体合成ATP提供充足的能量<sup>[46]</sup>。线粒体融合还可与神经元内的信号转导通路相互作用,调控神经回路的重塑过程。线粒体融合可通过影响钙离子稳态、MMP等生理过程,调控神经元的兴奋性和突触可塑性<sup>[47]</sup>。总之,线粒体融合可通过提供能量支持、抗氧化应激及调控信号转导等机制,维持神经元的正常生理功能及促进神经回路的重塑。

**2.2.4 线粒体融合促进ENSCs的增殖分化** 近年来ENSCs概念的提出,为SCI的再生修复带来了新靶点和新思路。活化后的ENSCs自我更新和再生能力较强,SCI后ENSCs和胶质细胞会参与再生和修复过程,但是在未经干预的状态下,这些ENSCs因迁

移距离短、增殖能力有限而不能有效地分化为功能性的神经细胞,难以使损伤的脊髓得到修复。在SCI微环境中特定因素的影响下,ENSCs可分化为神经元、星形胶质细胞及少突胶质细胞,并改造新的突触连接,以重建神经传递途径;除了SCI后轴突的再生和修复外,少突胶质细胞重建髓鞘对功能恢复同样至关重要<sup>[48]</sup>;所有这些都需要线粒体ATP供能。因此,利用ENSCs修复SCI的治疗策略须诱导其增殖分化为有效的神经元或少突胶质细胞。目前在临床上多采用外源性NSCs移植。但是,移植外源性NSCs存在诸多问题,如伦理学争论、移植免疫反应、整合和定向分化问题等。因此,激活ENSCs并促进其生长、增殖和分化,是修复损伤脊髓神经的重要途径;而ENSCs的增殖分化及向正常神经元转变需要减轻星形胶质细胞活化、抑制炎症发生,同时还要保证线粒体正常的能量供应,因此线粒体动力学失衡导致的线粒体能量代谢障碍及微环境改变可抑制NSCs的增殖分化,从而影响神经功能恢复。

近年来,越来越多的研究显示,线粒体分裂与融合在决定NSCs命运中发挥了重要作用<sup>[49]</sup>。有研究发现,神经发生过程中NSCs的增殖、分化、突触发生和神经可塑性均与能量代谢密切相关,并受控于线粒体的分裂与融合<sup>[50]</sup>。SCI后,损伤节段神经元细胞中的线粒体在结构形态和功能上发生的一系列病理生理改变,可引起能量代谢障碍,抑制ENSCs的增殖分化,影响SCI后神经元的修复和再生。因此,减轻线粒体损伤,促进线粒体融合,保持能量稳态,增强ENSCs增殖分化是SCI后神经修复再生的关键途径。

**2.3 调控线粒体融合及促进SCI后神经修复的干预措施** 有研究使用乙酰左旋肉碱(acetyl-L-carnitine, ALC)对SCI大鼠模型进行干预,结果显示其可使MFN1、MFN2蛋白表达上调,线粒体融合增强,线粒体功能改善,神经元和胶质细胞的凋亡明显减少,SCI大鼠继发性神经损伤减轻<sup>[51]</sup>。还有研究显示,使用电针督脉干预SCI大鼠能够上调OPA1的表达,促进线粒体融合和NSCs活化,增强ENSCs的增殖和分化,从而促进脊髓神经元修复,减轻SCI大鼠病理损伤的严重程度<sup>[52]</sup>。此外,光生物调节可缓解SCI大鼠神经损伤及促进运动功能恢复,使用光生物调节(810 nm, 150 mW)对SCI大鼠进行干预后,神经元线粒体的肿胀和碎片化减少,脊髓组织中的线粒体动力学失衡减轻,线粒体融合增强,神经元细胞凋亡减少,从而促进了SCI大鼠运动功能的恢复<sup>[53]</sup>。综上,针对线粒体进行干预,促进线粒体融合,有助于SCI后的神经修复,但其相关研究尚不充分,仍需进一步探讨SCI后线粒体融合介导的神

经修复的具体机制。

### 3 总结与展望

中枢神经系统损伤后会产生一系列的不利变化,但机体也具有一定的修复和再生能力。如星形胶质细胞在损伤后可反应性增生,形成胶质瘢痕以填充缺损并起到一定的修复作用。此外,一些神经生长因子和细胞因子的表达也可能在损伤后增加,以促进神经元的再生和修复。然而,CNS的再生能力相对有限,且受到多种因素的制约。限制再生能力的主要是其内在条件,刺激内在的生长潜力可极大地促进神经的再生和修复。线粒体除了在能量代谢中发挥作用外,还扮演着细胞不同生理过程的协调者和动态信号中枢的角色。这些复杂的相互作用提示应进一步深入研究线粒体生物学,并明确线粒体功能失调与中枢神经系统相关疾病之间的因果关系,为未来开发新的治疗策略提供基础。

SCI后,受到生长因子的刺激,ENSCs不仅可分化为神经元和胶质细胞,还可向受损区域迁移并参与新的突触连接和神经传递途径的重建。SCI后的轴突损伤和新突触的形成都依赖于适当的细胞骨架重组及能量供应,而这些生物过程主要由神经元中的线粒体提供ATP。因此,激活受损轴突中的线粒体融合是促进再生的关键。通过促进线粒体融合可恢复线粒体的功能,增强线粒体的能量代谢能力并维持能量平衡,从而保护神经元免受进一步的损伤,并促进神经修复,明显改善SCI后的神经功能。未来应继续深入探索线粒体融合介导的神经修复机制,并开发有效的治疗策略来改善SCI患者的预后。

### 【参考文献】

- [1] Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, et al. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury[J]. *Clin Epidemiol*, 2014, 6: 309-331.
- [2] 陈海霞,李泓儒,刘婧怡,等.脊髓损伤后肠道菌群变化及其对脊髓神经炎症影响的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(6): 1751-1756.
- [3] 陈星月,陈栋,陈春慧,等.中国创伤性脊髓损伤流行病学和疾病经济负担的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(2): 143-150.
- [4] Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(9): 812-826.
- [5] Zheng WQ, Zhang JH, Li ZH, et al. Mammalian mitochondrial translation infidelity leads to oxidative stress-induced cell cycle arrest and cardiomyopathy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(37): e2309714120.
- [6] Gonçalves FG, Alves CAPF, Heuer B, et al. Primary mitochondrial disorders of the pediatric central nervous system: neuroimaging

- findings[J]. *Radiographics*, 2020, 40(7): 2042-2067.
- [7] Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 235-259.
- [8] Kuzhandaivel A, Nistri A, Mazzone GL, et al. Molecular mechanisms underlying cell death in spinal networks in relation to locomotor activity after acute injury *in vitro*[J]. *Front Cell Neurosci*, 2011, 5(5): 9.
- [9] Nadalutti CA, Ayala-Pena S, Santos JH. Mitochondrial DNA damage as driver of cellular outcomes[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 322(2): C136-C150.
- [10] Wu Z, Sainz AG, Shadel GS. Mitochondrial DNA: cellular genotoxic stress sentinel[J]. *Trends Biochem Sci*, 2021, 46(10): 812-821.
- [11] 贾志强. 大鼠急性脊髓损伤后线粒体的形态与功能的时间表征[D]. 锦州: 辽宁医学院, 2016.
- [12] Dong T, Chen X, Xu H, et al. Mitochondrial metabolism mediated macrophage polarization in chronic lung diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108-208.
- [13] Lu Y, Wang R, Dong Y, et al. Low-level laser therapy for beta amyloid toxicity in rat hippocampus[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 49: 165-182.
- [14] Quintana DD, Garcia JA, Sarkar SN, et al. Hypoxia-reoxygenation of primary astrocytes results in a redistribution of mitochondrial size and mitophagy[J]. *Mitochondrion*, 2019, 47: 244-255.
- [15] Wang D, Cao L, Zhou X, et al. Mitigation of honokiol on fluoride-induced mitochondrial oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and cognitive deficits through activating AMPK/PGC-1 $\alpha$ /Sirt3[J]. *J Hazard Mater*, 2022, 437: 129381.
- [16] Khacho M, Clark A, Svoboda DS, et al. Mitochondrial dynamics impacts stem cell identity and fate decisions by regulating a nuclear transcriptional program[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(2): 232-247.
- [17] Chen W, Zhao H, Li Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 333.
- [18] Yang JF, Xing X, Luo L, et al. Mitochondria-ER contact mediated by MFN2-SERCA2 interaction supports CD8<sup>+</sup> T cell metabolic fitness and function in tumors[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(87): eabq2424.
- [19] Cao YL, Meng S, Chen Y, et al. MFN1 structures reveal nucleotide-triggered dimerization critical for mitochondrial fusion[J]. *Nature*, 2017, 542(7641): 372-376.
- [20] Gao S, Hu J. Mitochondrial fusion: the machineries in and out[J]. *Trends Cell Biol*, 2021, 31(1): 62-74.
- [21] Ren X, Zhou H, Sun Y, et al. MIRO-1 interacts with VDAC-1 to regulate mitochondrial membrane potential in *Caenorhabditis elegans*[J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(8): e56297.
- [22] Guo Y, Zhang H, Yan C, et al. Small molecule agonist of mitochondrial fusion repairs mitochondrial dysfunction[J]. *Nat Chem Biol*, 2023, 19(4): 468-477.
- [23] Liddelow SA, Barres BA. Regeneration: not everything is scary about a glial scar[J]. *Nature*, 2016, 532(7598): 182-183.
- [24] Nyenhuis SB, Wu X, Strub MP, et al. OPA1 helical structures give perspective to mitochondrial dysfunction[J]. *Nature*, 2023, 620(7976): 1109-1116.
- [25] Zhang D, Zhang Y, Ma J, et al. Cryo-EM structures of S-OPA1 reveal its interactions with membrane and changes upon nucleotide binding[J]. *Elife*, 2020, 9: e50294.
- [26] von der Malsburg A, Sapp GM, Zuccaro KE, et al. Structural mechanism of mitochondrial membrane remodelling by human OPA1[J]. *Nature*, 2023, 620(7976): 1101-1108.
- [27] Vercelloni I, Sazanov LA. The assembly, regulation and function of the mitochondrial respiratory chain[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(2): 141-161.
- [28] Han F, Hu Y, Wu M, et al. Structures of *Tetrahymena thermophila* respiratory megacomplexes on the tubular mitochondrial cristae[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2542.
- [29] Dubal D, Moghe P, Verma RK, et al. Mitochondrial fusion regulates proliferation and differentiation in the type II neuroblast lineage in *Drosophila*[J]. *PLoS Genet*, 2022, 18(2): e1010055.
- [30] Khacho M, Clark A, Svoboda DS, et al. Mitochondrial dynamics impacts stem cell identity and fate decisions by regulating a nuclear transcriptional program[J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(2): 232-247.
- [31] Tuo QZ, Zhang ST, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications[J]. *Med Res Rev*, 2022, 42(1): 259-305.
- [32] Zhang H, Chen X, Zong B, et al. Gypenosides improve diabetic cardiomyopathy by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4437-4448.
- [33] No author listed. 2024 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(5): 3708-3821.
- [34] Tesco G, Lomoio S. Pathophysiology of neurodegenerative diseases: An interplay among axonal transport failure, oxidative stress, and inflammation?[J]. *Semin Immunol*, 2022, 59: 101628.
- [35] 杨永祥. 外泌体源性 miR-124 对创伤性脑损伤后海马区神经炎症和神经再生的作用和机制研究[D]. 西安: 空军军医大学, 2020.
- [36] Goldberg JL. How does an axon grow?[J]. *Genes Dev*, 2003, 17(8): 941-958.
- [37] He Z, Jin Y. Intrinsic control of axon regeneration[J]. *Neuron*, 2016, 90(3): 437-451.
- [38] Fawcett JW, Verhaagen J. Intrinsic determinants of axon regeneration[J]. *Dev Neurobiol*, 2018, 78(10): 890-897.
- [39] Cheng XT, Huang N, Sheng ZH. Programming axonal mitochondrial maintenance and bioenergetics in neurodegeneration and regeneration[J]. *Neuron*, 2022, 110(12): 1899-1923.
- [40] Au NPB, Chand R, Kumar G, et al. A small molecule M1 promotes optic nerve regeneration to restore target-specific neural activity and visual function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(44): e2121273119.
- [41] Stern S, Hilton BJ, Burnside ER, et al. RhoA drives actin compaction to restrict axon regeneration and astrocyte reactivity after CNS injury[J]. *Neuron*, 2021, 109(21): 3436-3455.e9.
- [42] Yang RY, Chai R, Pan JY, et al. Knockdown of polypyrimidine tract binding protein facilitates motor function recovery after spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(2): 396-403.
- [43] 李长丽, 郑莉, 蒋猛, 等. 脊髓损伤后星型胶质细胞活化与线粒体融合蛋白 2 表达变化[J]. *创伤外科杂志*, 2016, 18(3): 153-157.
- [44] 王建鹏. 过表达 Mfn2 对脊髓损伤后星形胶质细胞激活的抑制作用研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2017.
- [45] Hu X, Xu W, Ren Y, et al. Spinal cord injury: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 245.

- [46] Iwata R, Casimir P, Erkol E, *et al.* Mitochondria metabolism sets the species-specific tempo of neuronal development[J]. *Science*, 2023, 379(6632): eabn4705.
- [47] Kochan SMV, Malo MC, Jevtic M, *et al.* Enhanced mitochondrial fusion during a critical period of synaptic plasticity in adult-born neurons[J]. *Neuron*, 2024, 112(12): 1997-2014.e6.
- [48] Taveggia C, Feltri ML, Wrabetz L. Signals to promote myelin formation and repair[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(5): 276-287.
- [49] Iwata R, Casimir P, Vanderhaeghen P. Mitochondrial dynamics in postmitotic cells regulate neurogenesis[J]. *Science*, 2020, 369(6505): 858-862.
- [50] 马明慧, 马悦佼, 孙婕, 等. 线粒体代谢与干细胞的命运决定[J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2018, 8(3): 176-181.
- [51] Zhang ZY, Fan ZK, Cao Y, *et al.* Acetyl-L-carnitine ameliorates mitochondrial damage and apoptosis following spinal cord injury in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 604: 18-23.
- [52] 吴明莉, 段昭远, 常文涛, 等. 电针督脉对脊髓损伤大鼠脊髓组织线粒体融合及神经干细胞增殖分化的影响[J]. *针刺研究*, 2024, 49(2): 119-126.
- [53] Li X, Wang XK, Zhu ZJ, *et al.* Photobiomodulation provides neuroprotection through regulating mitochondrial fission imbalance in the subacute phase of spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(9): 2005-2010.

(责任编辑: 蒋铭敏)

