

• 综 述 •

生理性与病理性脑衰老过程中线粒体相关机制及生物标志物

王雪哲,梁峻菡,于庚辰,陈姿喧 综述,邓玉林[△] 审校
北京理工大学医学技术学院,北京 100081

摘 要:衰老是一个由多种因素引发的复杂过程,表现为生理及行为能力的逐渐减退。在各个器官中,大脑尤其易受衰老影响。脑衰老不仅造成老年人认知能力的下降,还会增加神经退行性疾病的风险,导致老年人生活质量下降及社会老龄化负担增加。因此,有必要对生理性和病理性脑衰老的机制及生物标志物进行充分研究,从而及早对脑衰老进行预防、监测和干预。线粒体在生理性和病理性脑衰老过程中发挥关键作用,线粒体相关的脑衰老机制和生物标志物是脑衰老研究的重要方向。文章综述了生理性与病理性脑衰老的主要表现和机制上的区别和联系,总结了线粒体在脑衰老过程中的作用机制,线粒体相关的脑衰老生物标志物,以及针对线粒体的健康衰老干预措施。

关键词:脑衰老; 线粒体; 生物标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.013

中图法分类号:R741

文章编号:1673-4130(2025)21-2638-010

文献标志码:A

Mitochondrial-related mechanisms and biomarkers in the process of physiological and pathological brain aging

WANG Xuezhe, LIANG Junhan, YU Gengchen, CHEN Zixuan, DENG Yulin[△]

School of Medical Technology, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

Abstract: Aging is a complex process triggered by multiple factors, characterized by the gradual decline of physiological and behavioral capabilities. Among various organs, the brain is particularly susceptible to aging effects. Brain aging not only leads to cognitive decline in the elderly but also increases the risk of neurodegenerative diseases, resulting in reduced quality of life and increased social aging burdens. Therefore, it is essential to thoroughly investigate the mechanisms and biomarkers of both physiological and pathological brain aging to enable early prevention, monitoring, and intervention. Mitochondria play a crucial role in both physiological and pathological brain aging processes, making mitochondrial-related mechanisms and biomarkers key research directions in this field. This article reviews the main manifestations and mechanistic differences between physiological and pathological brain aging, summarizes mitochondrial mechanisms in brain aging, identifies mitochondrial-associated biomarkers, and proposes health-promoting, mitochondria-targeting interventions.

Key words: brain aging; mitochondria; biomarker

随着人类年龄的增长,大脑的固有结构和神经生理学发生显著变化,如神经细胞功能改变和突触及神经递质减少,导致老年人感觉和反应迟钝及记忆力减退,这种随年龄增长发生的脑功能下降即脑衰老^[1]。许多途径可导致大脑衰老,包括氧化应激失衡、能量代谢障碍、自噬失调、线粒体功能障碍、神经元钙稳态失调以及炎症反应^[2]。这些因素相互作用,导致中枢神经系统发生年龄相关改变,不仅严重影响认知功能,还会加剧神经退行性疾病的发展^[3]。在大脑衰老的各因素中,线粒体在能量代谢、神经炎症和氧化应激等方面起关键作用,其功能障碍会直接影响突触传递和神经元存活,与年龄相关的神经退行性疾病密切相关^[4]。

有研究显示,60~80 岁的老年人患阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)和多系统萎缩(MSA)等神经退行性疾病的风险急剧增加^[5]。根据全球疾病、伤害和危险因素负担(GBD)研究,神经系统疾病是全球高发病率和死亡率的主要原因,也是亚洲第二大死亡原因,随着人口的增长和老龄化加剧,这一负担会逐年加重^[6]。因此,深入研究脑衰老机制,特别是加强对生理性与病理性脑衰老共同与差异机制的认识,探究生理性与病理性脑衰老的生物标志物,对预防、早期诊断和治疗神经退行性疾病,提高老年人生活质量,促进健康衰老具有重要意义。

1 脑衰老的机制

1.1 生理性脑衰老 生理性脑衰老是指在没有明显

[△] 通信作者, E-mail: deng@bit.edu.cn.

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20250814.1652.005\(2025-08-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20250814.1652.005(2025-08-14))

神经退行性疾病(如 AD、PD 等)的情况下,大脑在正常衰老过程中所发生的功能性和结构性变化。这些变化主要是温和渐进的,不足以导致显著的认知障碍或日常生活能力丧失,且个体通常能适应这些变化^[7]。脑衰老是机体衰老的关键阶段,大脑功能的衰退受代谢状态、炎症反应、神经递质水平等多重因素的共同影响^[8]。

在生理性脑衰老的过程中,随着年龄的增长,大脑的能量代谢的效率下降^[2]。大脑的结构也会发生轻微改变,大脑皮层特别是额叶和海马区域发生萎缩,神经元突触连接的可塑性减弱,导致衰老的大脑记忆和执行功能变化以及思维速度和信息传递效率下降。衰老过程中大脑多巴胺、乙酰胆碱等神经递质的水平降低,导致认知和运动功能的下降^[9]。在生理性脑衰老过程中,炎症反应通常是低度、慢性和无菌的,但随着年龄的增长,脑内炎症水平可能会略微升高,影响神经功能^[10]。同时,脑衰老过程中还伴随着 DNA 与蛋白质相关控制机制的减弱^[3]。

生理性脑衰老涉及从大脑结构和功能的变化到分子和代谢水平的复杂多维变化。为了有效评估这一过程,研究人员已识别出一系列与生理性脑衰老相关的生物标志物。这些标志物涵盖了从脑结构变化、神经递质水平、细胞衰老到代谢和炎症反应等多个层面。通过影像学技术、分子标志物、表观遗传学变化及代谢产物的监测,研究人员能够更深入地了解生理性衰老对大脑的影响,并为早期干预和疾病预防提供潜在的生物学依据。

随着年龄的增长,大脑皮质、海马体、前额叶皮质以及皮层下结构的体积会逐渐减小,神经元突触变少且功能受损。通过磁共振成像(MRI)技术,可以精确测量大脑不同结构的体积,并观察其随年龄的变化趋势。BLINKOUSKAYA 等^[10]将脑萎缩建模为区域特异性各向同性萎缩,并比较健康衰老中恒定的组织依赖性萎缩率和 AD 中与局部生物标志物浓度成比例的萎缩率,从而区分生理性衰老和病理性衰老。脑衰老通常伴随白质的微结构损伤,表现为水分子的扩散减弱,扩散张量成像(DTI)可以评估大脑白质的完整性^[11]。研究发现生理性脑衰老过程中,乙酰胆碱等神经递质的水平也会下降^[12],但通常不会引发明显的临床症状。通过脑脊液检测或正电子发射断层扫描(PET)等技术,可以测量神经递质的水平。认知功能(如记忆、注意力、执行功能等)也会下降,但通常保持在正常范围内,可以通过神经心理学测试[如简易智能状态检查量表 MMSE、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)等]进行评估。

生理性脑衰老过程中,与衰老的生物学过程有关的某些基因的表达会发生改变。通过基因芯片或 RNA 测序等技术,可以检测基因表达谱的变化,并区分生理性与病理性脑衰老中表达水平差异化的基因。

研究发现,阻遏因子-1-沉默转录因子(REST)是一种对大脑发育至关重要的神经元抑制因子,其表达水平在生理性衰老的大脑中上调,但在轻度认知障碍或 AD 患者的大脑中并未增加^[9]。表观遗传变化的频率和模式,特别是 CpG 位点的 DNA 甲基化可用于生成一种算法来比较时间年龄和生物学年龄,称为表观遗传时钟,可以作为衰老的生物标志物和管理健康衰老的有用工具^[13]。DEVALL 等^[14]通过分析脑组织样本,识别出了多个 DNA 甲基化位点,这些位点显示出差异性的甲基化模式,并且这些模式与年龄显著相关。生理性脑衰老过程中,某些蛋白质的表达水平或修饰状态也可能会发生变化。JUSTIN 等^[15]基于脑脊液的蛋白质组学变化开发了衰老时钟,可以识别影响中枢神经系统衰老速度的新蛋白质并预测个体的实际年龄。脂质也可以作为衰老生物标志物。HWANGBO 等^[16]利用健康人体受试者脑脊液的代谢组学特征建立了年龄预测模型,结果发现代谢物和脂质数据通常能够预测 10 年内的实际年龄。生理性脑衰老通常伴随低度慢性炎症,这被称为“炎症衰老”。常见的炎症相关生物标志物包括白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等细胞因子和 C 反应蛋白(CRP),这些分子的表达水平在衰老过程中上调,同时抗炎因子如 IL-10、IL-4 或脑源性神经生长因子(BDNF)的表达下调,影响了大脑功能和神经可塑性^[17]。

目前,关于生理性脑衰老生物标志物的研究仍处于初级阶段。尽管已经发现了一些与生理性脑衰老相关的生物标志物,但它们的特异性、敏感性和预测价值仍需进一步验证。此外,不同生物标志物之间的相互作用,以及它们与衰老相关疾病之间的关系也需进一步研究。因此,未来的研究需要更加深入地探索生理性脑衰老的生物学机制,并开发更加准确、可靠的生物标志物,通过多种标志物的联合评估,更全面地了解大脑衰老的过程,以指导临床实践和制订脑衰老干预策略。

1.2 病理性脑衰老 病理性脑衰老指的是在衰老过程中,大脑的结构和功能出现明显的异常,这些变化通常与神经退行性疾病或其他病理过程密切相关。病理性脑衰老常常伴随着明显的神经损伤、神经功能丧失以及认知衰退,最终导致痴呆、运动障碍等症状。与生理性脑衰老不同,病理性脑衰老通常会引起显著的神经退行性改变,并在临床上表现出一系列严重的功能障碍。

常见的病理性脑衰老包括 AD、PD 等神经退行性疾病。随着全球老龄化加剧,AD、PD 等病理性脑衰老相关疾病的患病率急剧上升,但现有治疗手段仅能缓解疾病症状而无法阻止疾病进展,为提高患者生活质量,减少家庭和社会护理成本,亟需针对病理性衰老相关机制开发新型干预策略。

神经退行性疾病与大脑加速衰老有关^[2]。 β 淀粉样蛋白(A β)和过度磷酸化的 tau 蛋白及 α -突触核蛋白可能相互作用并加速大脑的整体神经病理学负担。此外,表观遗传修饰、细胞衰老、代谢功能紊乱和异常的自噬以及炎症、血管功能紊乱和血脑屏障完整性丧失等表征在神经退行性疾病中会进一步失调,使中枢神经系统中与年龄相关的过程发生变化,包括认知能力下降、神经病理蛋白积累和大脑的形态改变。

常见的病理性脑衰老生物标志物包括 A β 、tau 蛋白、 α -突触核蛋白、神经纤维缠结(NFT)、神经炎症标志物、BDNF,以及脑结构相关标志物^[18]。其中,A β 和 tau 蛋白是区分生理性与病理性脑衰老的关键标志物。在生理性脑衰老中,A β 的沉积量较低,不形成明显的淀粉样斑块,而在病理性脑衰老中,A β 的异常积聚形成淀粉样斑块,是大脑退化的标志之一。在生理性脑衰老中,tau 蛋白也可能发生轻微的磷酸化,但不会形成显著的神经纤维缠结,而在神经退行性疾病中,异常磷酸化的 tau 积累会形成神经纤维缠结,导致神经元死亡^[19]。此外, α -突触核蛋白在生理性脑衰老过程中聚集较少,而在病理性脑衰老尤其是 PD 中, α -突触核蛋白聚集形成的路易小体是神经退行性病变的重要标志^[20]。神经炎症标志物,如 IL-6 和 TNF- α 在生理性脑衰老过程中表达水平轻微上调,但在病理性脑衰老中,炎症反应持续激活,因此更高水平的神经炎症标志物也可以作为病理性脑衰老的指标^[21]。病理性脑衰老在特定脑区会发生更为显著的脑萎缩,通常伴随着神经元丧失和突触损伤,导致海马和前额叶皮层等关键区域脑室的明显扩大和皮质的显著变薄^[22]。此外,在病理性脑衰老中,认知功能相关的脑区(如前额叶皮层、海马)的脑血流通常显著减少^[23]。

病理性脑衰老的生物标志物揭示了神经退行性疾病进程中的关键病理变化。病理性脑衰老疾病在症状和病理机制上各有不同,但它们都表现为大脑在认知、情绪、运动等多方面功能上的逐渐退化。与年龄相关的神经退行性疾病往往在早期难以与生理性脑衰老过程区分,因此,早期诊断和干预对于缓解症状、延缓疾病进展具有重要意义,随着成像技术和生物标志物检测方法的进步,这些标志物将可能在临床实践中发挥更大作用,推动早期筛查、个体化治疗和疾病预防策略的发展。

1.3 生理性脑衰老和病理性脑衰老的区别和联系 生理性脑衰老和病理性脑衰老的机制存在复杂的重叠和区别。在生理性衰老过程中,细胞的代谢、氧化应激、自噬、线粒体功能等方面出现缓慢而可调节的衰退,不会导致严重的临床症状。而在病理性脑衰老中,这些功能障碍通常是加速神经退行性疾病进展的关键因素,且会导致认知衰退、神经元死亡等病理变化。

根据衰老自由基理论,活性氧(ROS)在脑衰老过程中的积累导致神经元细胞内 DNA、蛋白质和脂质

等细胞大分子的氧化损伤,进而引发神经元功能障碍、神经炎症反应及凋亡,导致大脑生化和生理功能下降。在生理性衰老过程中,氧化应激通常维持在一定水平,抗氧化系统(如 KEAP1-NRF2 系统调控的超氧化物歧化酶)的功能下降但仍能够保持一定平衡,避免氧化应激引起的广泛不可逆神经损伤^[24]。而在病理性脑衰老中,氧化应激的作用显著加剧,ROS 生成增强和抗氧化剂减少导致氧化还原失衡,导致与年龄相关的疾病^[25]。神经退行性疾病的发生与氧化应激的失调密切相关。

在脑衰老中,衰老细胞在大脑中积累,通过与衰老相关的分泌表型(SASP)加速衰老进程。当脑衰老导致神经元细胞受到损伤时,局部环境中产生的神经递质、细胞因子、三磷酸腺苷(ATP)水平和 Ca^{2+} 等离子水平的变化会激活小胶质细胞,产生神经炎症^[11-12]。生理性衰老过程中,虽然小胶质细胞的激活与炎症反应增加,但 Nrf2 等通路参与维持胶质细胞的动态平衡和大脑稳态^[26]。星形胶质细胞在衰老过程中功能失调会加剧脑损伤,但适度的炎症反应有助于其修复神经损伤。例如,衰老星形胶质细胞具有更高的抗氧化系统活性,在基础水平的炎症中,星形胶质细胞通过释放 BDNF 促进神经元存活^[27]。而在病理性脑衰老中,小胶质细胞和星形胶质细胞的持续激活导致 SASP 的过量分泌,大脑稳态失衡,加剧神经元的损伤和病理性蛋白的积累,并推动神经退行性疾病的进展,是导致神经元死亡的重要机制之一^[28]。

自噬是维持细胞稳态的重要机制,神经元通过自噬可以清除功能失调或受损伤的细胞器以及错误折叠的蛋白质。衰老与自噬减少有关,神经元衰老过程中会发生蛋白酶体降解和自噬功能受损。生理性衰老大脑中,自噬功能逐渐减弱,清除受损线粒体和错误折叠蛋白质的能力下降^[29]。在神经退行性疾病中,自噬的显著失调导致神经元无法及时清除病理性 A β 和 α -突触核蛋白,这些蛋白质的积累促进了神经元的功能障碍和死亡,从而加剧神经退行性病变^[30]。

在衰老过程中,神经元 Ca^{2+} 稳态的失调也是导致神经功能退化和认知障碍的核心机制之一。衰老导致电压门控 Ca^{2+} 通道和谷氨酸受体的活性增强,促进 Ca^{2+} 内流,同时氧化应激导致内质网上的受体蛋白功能异常,使 Ca^{2+} 从内质网过度释放。衰老神经元中钾离子通道功能也发生异常,导致 Ca^{2+} 依赖性后超极化幅度增大^[31]。生理性脑衰老过程中的钙稳态失调通常表现为细胞内钙浓度的轻度升高,而在 AD 等神经退行性疾病中, Ca^{2+} 稳态失调会与炎症产生交互作用,过量的 Ca^{2+} 进入神经元细胞不仅导致细胞内结构的损伤,还会激活小胶质细胞和促炎因子,进一步加剧 Ca^{2+} 内流和突触可塑性损伤^[32]。

随着年龄的增长,细胞能量代谢发生异常。胰岛素/胰岛素样生长因子 1(IGF1)信号通路(IIS)、哺乳

动物雷帕霉素复合物靶蛋白(mTORC)、单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)和 Sirtuins 通路参与调节衰老过程中的代谢功能^[33]。衰老细胞转运葡萄糖的能力受损,外周和脑组织细胞中的葡萄糖代谢和脂质代谢发生紊乱。研究发现,脑内葡萄糖代谢异常会随年龄增长而恶化,葡萄糖代谢过程受损,会导致大脑神经元之间负责传递信息的突触和神经元死亡,造成大脑关键区域萎缩病变,出现认知功能障碍^[34]。在脑衰老过程中,多种脂质的新陈代谢也发生改变,例如长链神经酰胺的积累和脑组织中 Omega-3 脂肪酸水平的下降,导致与衰老相关的脑功能退化^[35]。在病理性脑衰老中,代谢功能的障碍更加显著,成为神经退行性疾病早期的重要标志之一^[36]。在年龄相关神经退行性疾病中,糖代谢的紊乱加剧了氧化应激和线粒体功能障碍,随着代谢紊乱的加剧,能量供应不足会导致神经元死亡。这种病理性的代谢紊乱与生理性衰老中单纯的代谢速率下降存在本质差异。

大脑的神经元需要大量 ATP 维持功能,其更易受到线粒体损伤的影响^[37]。在衰老的大脑中,线粒体的数量和形态状态随年龄发生变化,并表现出形态和功能障碍,例如,线粒体形态增大或碎裂、膜去极化、电子传递链受损,以及线粒体 DNA(mtDNA)的损伤增加。线粒体也是 ROS 的重要来源。因此在脑衰老过程中,线粒体占据重要的地位,线粒体相关的多种作用机制之间相互交织,共同推动了脑衰老的复杂进程。线粒体在生理性和病理性脑衰老中的具体机制在后文详述。

总之,在生理性脑衰老和病理性脑衰老过程中,都会发生氧化应激失衡、能量代谢异常、神经炎症、 Ca^{2+} 稳态失调、自噬功能受损和线粒体功能障碍等事件。在病理性脑衰老过程中,这些事件的持续时间更长,并且程度更加严重。病理性脑衰老不仅是生理性衰老的加速版,还涉及多重机制的协同恶化,如线粒体-抗氧化-炎症网络的失衡,导致神经元不可逆损伤。同时,在生理性衰老的过程中,上述功能的衰退使大脑更加脆弱,降低其抵御外界风险因素影响、恢复稳态的能力,增加转化为病理性衰老和获得神经退行性疾病的风险。这些因素共同导致生理性脑衰老向病理性脑衰老的转变。

2 线粒体在脑衰老中的作用机制及相关的生物标志物

线粒体在脑衰老过程中发挥核心作用,脑衰老的一个典型特征就是线粒体功能障碍。线粒体在脑衰老过程中的作用机制与线粒体的功能障碍、线粒体动力学失衡、氧化应激、能量代谢紊乱导致的神经退行性损伤密切相关。

2.1 线粒体在生理性脑衰老中的机制

线粒体能量代谢对衰老的影响在大脑中十分突出。由于具有电兴奋性和突触结构复杂性,神经元尤其依赖线粒体的

氧化磷酸化来满足高能量需求。线粒体通过动态运输在神经元长轴突中形成梯度分布,并通过 ATP 扩散满足神经元不同区域的能量需求,其功能异常直接导致突触功能障碍和神经退行。在衰老的神经元中,线粒体能量代谢下降会损害突触传递效率、破坏神经元结构完整性,最终导致神经元信息处理能力和神经网络可塑性下降。

线粒体动力学包括线粒体的融合分裂和线粒体自噬。研究表明,线粒体融合和分裂蛋白的功能受损与衰老过程中的心血管疾病、代谢性疾病以及神经退行性疾病有关^[38]。研究发现,在衰老过程中海马区磷酸化 Drp1 表达增加,导致线粒体碎片化增加,进而导致神经元细胞密度降低和神经退行性增加^[39]。此外,线粒体内膜融合蛋白 Opa1 在线粒体膜融合和嵴结构的维持中起着关键作用,Opa1 的缺失会导致神经元能量失调,导致过早衰老和认知能力下降^[40]。一些线粒体自噬异常的神经元细胞可能会发生较严重的氧化应激损伤、线粒体功能障碍和神经元凋亡,导致神经退行性疾病,例如 PD 中 α -突触核蛋白的异常聚集会抑制 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,导致多巴胺能神经元线粒体能量代谢衰竭^[41]。

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。当线粒体受损或细胞死亡时,线粒体成分(如 mtDNA)和代谢产物(如 ROS)通过多种机制作为 DAMPs 驱动炎症反应,激活一系列相关信号通路,并引起氧化应激反应。小胶质细胞和星形胶质细胞在氧化应激下释放促炎因子(如 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$),形成慢性炎症环境,进一步促进自由基生成。在脑衰老过程中,虽然机体对自由基产生了一定的适应性反应,但自由基过度产生会导致氧化应激和神经毒性,导致分子损伤、线粒体功能障碍、钙稳态失衡等连锁反应,加速衰老过程^[42]。

mtDNA 是线粒体中的遗传物质,负责编码一些关键的线粒体蛋白。由于其特殊的结构和复制机制,容易受到氧化应激和其他因素的损伤,包括直接破坏、错误复制和点突变等。随着年龄的增长,mtDNA 的氧化损伤和突变积累逐渐增多,导致线粒体功能的进一步下降和神经元的退化,在衰老过程中起着核心作用^[43]。在衰老过程中,线粒体膜结构受到损伤,缺乏组蛋白保护的 mtDNA 在线粒体受损伤后更容易逸出至胞浆内。mtDNA 富含未甲基化的 CpG 岛,这些序列可以被细胞内的模式识别受体如 Toll 样受体 9(TLR9)所识别,并激活特定的炎症信号通路,促使细胞产生 $\text{TNF-}\alpha$ 和 $\text{IL-1}\beta$ 等多种促炎细胞因子,进而引发或加剧炎症反应。线粒体膜的损伤还会导致线粒体活性氧(mROS)水平上升。mROS 不仅能够直接损害细胞内的 DNA、蛋白质及脂质等生物分子,还可以作为信号分子激活与炎症相关的信号传导路径,

比如核因子(NF)- κ B 途径^[44]。

线粒体和内质网的 Ca^{2+} 处理能力受损,导致了衰老过程中神经元钙离子调节能力的失调。随着年龄的增长,海马 CA1 锥体神经元中电压门控 Ca^{2+} 通道(L-VGCCs)数量也会增加,导致 Ca^{2+} 依赖的后超极化(AHP)的增加,与海马区域的脑衰老相关。在过度刺激衰老神经元后, Ca^{2+} 水平的恢复时间延长,这种 Ca^{2+} 稳态储备的减少也与脑衰老相关^[45]。

2.2 线粒体在病理性脑衰老中的机制 与生理性脑衰老相比,病理性脑衰老的线粒体功能障碍具有更为显著和急剧的特征^[46]。在病理性脑衰老中,线粒体的损伤是多因素共同作用的结果,涉及能量代谢的下降、细胞死亡、神经炎症、病理蛋白积累等多种病理机制。病理性脑衰老中的线粒体损伤严重影响大脑的结构和功能,增加了神经退行性疾病的风险,促进神经退行性疾病的发生。

病理性脑衰老中的 ATP 合成显著下降,而在生理性脑衰老过程中的 ATP 合成下降较为缓慢,细胞功能的维持较为稳定^[47]。在病理性脑衰老中,线粒体氧化磷酸化过程中的关键酶活性下降,线粒体复合物 I 和 IV 活性进一步降低,ATP 生成不足加剧^[48]。ATP 水平的长期显著下降还会促进谷氨酸水平的升高和 NMDA 受体的刺激增加,谷氨酸对 NMDA 受体的长期过度刺激可能诱导神经元凋亡和神经退行性病变,并降低机体的适应性,导致脑衰老和与年龄相关的疾病^[49]。因此,ATP 的供应不足是病理性脑衰老中神经元死亡和功能衰退的一个重要因素。

随着年龄的增长,ROS 的水平逐渐升高,进而引发氧化应激反应,促进脑细胞的损伤。在生理性脑衰老过程中,ROS 的增加较为缓慢,但随着衰老的推进,氧化应激会加剧,进而显著影响脑功能^[50]。而在病理性脑衰老中,ROS 的增加更加明显,其产生的氧化损伤不仅涉及细胞结构,还包括 DNA 的损伤,这些损伤进一步加剧神经细胞的功能衰退与死亡^[51]。在 AD 和 PD 中,病理性蛋白质(如 β -淀粉样蛋白、 α -突触核蛋白等)的氧化修饰会促进其聚集和沉积,进一步诱导神经元死亡^[52]。

线粒体自噬在清除受损线粒体方面起着至关重要的作用。在病理性脑衰老中,神经元线粒体自噬功能显著下降,导致受损或功能失调的线粒体无法被有效清除,积累的损伤线粒体释放 ROS,加剧氧化应激并激活小胶质细胞,引发慢性神经炎症,并释放细胞色素 C 等促凋亡因子,直接激活 Caspase 级联反应,导致神经元凋亡^[53]。在神经退行性疾病中,线粒体生物发生功能也会失调,由 Drp1、Mfn1、Mfn2、Opa1 和 PGC-1 α 等相关蛋白质介导的线粒体融合分裂过程受损,自噬功能受损和线粒体转运中断会加剧氧化应激和神经毒性^[54]。此外,有研究表明,介导线粒体自噬的微管相关蛋白 LC3B 在神经元中的表达上调可能

导致线粒体 DNA 损伤、细胞死亡及神经退行性疾病^[55]。

线粒体膜电位的丧失是病理性脑衰老中的一个关键事件。随着衰老的进展,线粒体膜的完整性逐渐受损,膜电位下降,使 ATP 合成受到抑制,并促进 ROS 的产生。在生理性脑衰老过程中,线粒体膜电位的变化较为轻微,而在病理性脑衰老中,线粒体膜电位常常显著下降,导致线粒体功能衰退^[56]。特别是在 PD 中,线粒体膜电位丧失启动的凋亡信号通路和 ATP 生成的降低直接导致多巴胺能神经元的死亡^[57]。

线粒体损伤与神经炎症反应之间存在密切联系。损伤的线粒体释放出的内源性危险信号(如 mtDNA、细胞色素 C 等)可以激活小胶质细胞和星形胶质细胞,诱导局部的炎症反应^[58]。在 AD 和 PD 中,线粒体的持续损伤加剧了神经炎症反应,进一步促进神经元的损伤和死亡。研究表明,mtDNA 损伤与 AD 中的 tau 蛋白病理密切相关,损伤的积累可能促进 tau 蛋白异常积聚,进而加剧神经退行性变化^[59]。线粒体损伤不仅通过病理蛋白积聚影响神经元,其释放的 IL-1 和 TNF 还会通过调节突触后膜 AMPA 受体等的表达,改变神经元的突触功能和可塑性,加剧神经炎症,形成正反馈循环进一步恶化疾病进程^[60]。因此,线粒体损伤和神经炎症反应的相互作用在病理性脑衰老中的作用至关重要,二者共同加剧了衰老过程的恶性循环。

总之,线粒体在生理性和病理性脑衰老的机制中都发挥着重要作用。图 1 总结了线粒体在生理性和病理性脑衰老中的主要机制。二者的共同机制包括线粒体动力学失衡、能量代谢失调和氧化应激加剧,生理性衰老中的线粒体变化是渐进的功能衰退,而病理性衰老由于特定病理因素(如 $\text{A}\beta$ 、tau 蛋白)的加速损伤,导致更严重的功能障碍和不可逆的神经元损失。但病理性衰老因额外病理因素的介入,表现出更早、更广泛的突触和能量危机。线粒体功能障碍导致神经元功能加剧衰退甚至死亡,与脑衰老的核心进程有紧密的联系。因此,线粒体相关的生物标志物在脑衰老进程的评估以及病理性脑衰老的诊断中发挥重要作用,针对线粒体功能的干预手段也可能成为延缓脑衰老和治疗神经退行性疾病的重要治疗策略。

2.3 线粒体相关的脑衰老生物标志物 通过监测线粒体相关生物标志物的变化,研究者可以对个体脑衰老的程度进行评估,并预测神经退行性疾病的风险。

大脑中发生的氧化应激和抗氧化防御失衡可以反映在外周细胞中,ROS 的积累是病理性脑衰老中线粒体功能衰退的一个重要标志。据报道,AD 淋巴细胞和血小板中的 ROS 水平升高,红细胞中的脂质过氧化的终产物脂褐素样色素(LFP)水平升高^[61]。

线粒体 DNA 的损伤被视为脑衰老和神经退行性

疾病的重要标志物。mtDNA 的质量和数量都受到年龄的影响,有研究发现,外周血单核细胞的 mtDNA 拷贝数随着人类年龄的增长而下降^[62]。循环无细胞 mtDNA(ccf-mtDNA)存在于各种体液中,有研究表明,从血液中分离出的 ccf-mtDNA 可能是衰老的生物标志物,随着年龄的增长其片段水平降低^[63]。

衰老过程通常伴随着细胞内 ATP 合成能力的下降,研究发现,随年龄增加,外周血单核细胞线粒体 ATP 生成减少,线粒体备用呼吸能力降低,线粒体氧

化应激/质量比升高,这有助于开发 AD 等疾病的生物标志物^[64]。此外,衰老人脑中与年龄相关的累积代谢变化与神经元代谢活性和密度降低有关,如 N-乙酰天冬氨酸(NAA)减少导致线粒体活性降低,磷酸单酯(PME)减少导致膜合成减少,可作为监测大脑衰老的生物标志物^[65]。研究发现,与正常细胞相比,衰老细胞中线粒体呼吸链复合体 I 蛋白表达下降,也可作为衰老指标^[66]。

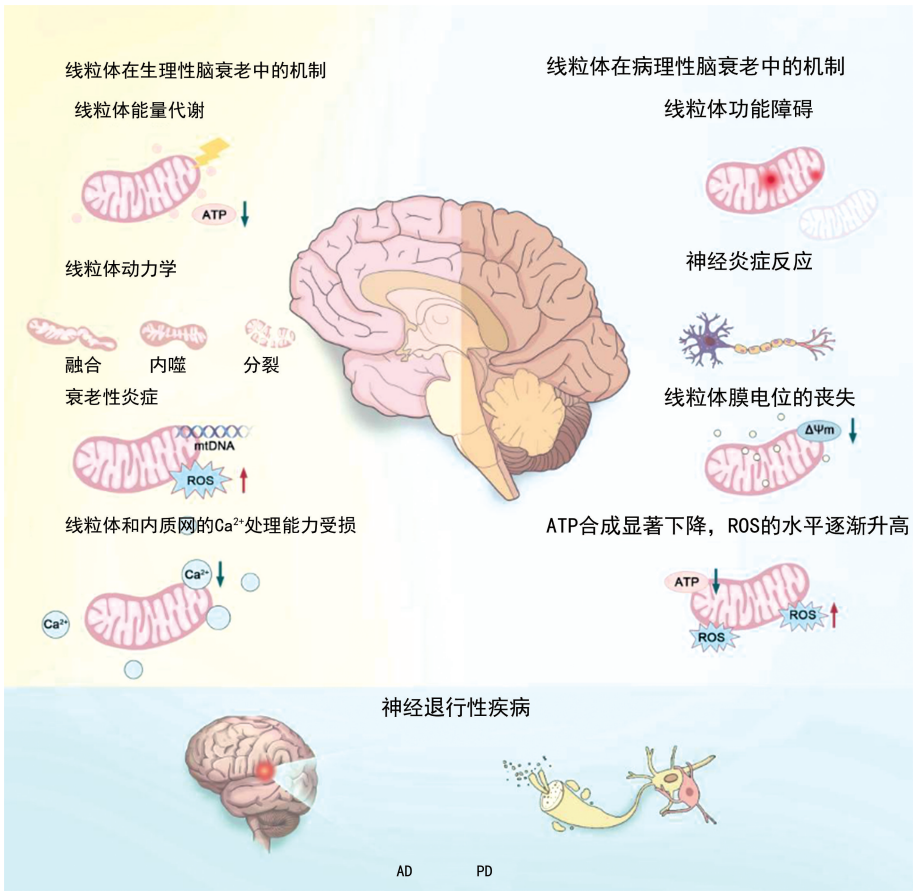


图 1 线粒体在生理性和病理性脑衰老中的机制

在线粒体功能的变化中,线粒体膜电位是一个重要的指标。研究发现健康对照组的外周血单核细胞线粒体膜电位的指标显著高于 PD 患者,可能作为 PD 早期生物标志物^[67]。线粒体膜和基质中的各种蛋白质通过参与氧化磷酸化、蛋白质的转运和定位、线粒体膜结构维持、线粒体质量控制等过程维持线粒体功能稳定,在脑衰老过程中,多种线粒体蛋白的表达发生异常,例如诱导线粒体自噬的线粒体外膜蛋白 BNIP3 表达下降,参与调节能量代谢和氧化水平的线粒体去乙酰化酶 SIRT6 表达降低,以及线粒体蛋白错误折叠引起的应激导致线粒体基质中 SIRT3 水平升高^[68-69]。线粒体自噬相关的标志物也可作为脑衰老的生物标志物。研究发现,在衰老和 PD 的大脑中,可被线粒体自噬受体特殊识别的 PINK1 磷酸化丝氨酸 65 泛素(p-S65-Ub)增加^[62]。

此外,线粒体内的脂质代谢产物,如心磷脂(CL),在脑衰老过程中表现出明显的变化。CL 的异常水平、结构和定位与神经发生受损和神经元功能障碍有关,在衰老的突触线粒体中总 CL 水平随年龄增长而减少,而在 PD 中短饱和和 CL 酰基链增加^[70]。在生理性脑衰老中,这些脂质代谢产物的变化相对缓慢,但在病理性脑衰老中,变化更加显著。一项健康老龄化与生物标志物队列研究(HABCS)发现,总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和超氧化物歧化酶活性的基线水平越高,认知能力下降的程度越严重。而较高的低密度脂蛋白胆固醇水平与较低的全因死亡风险有关^[71]。

目前,脑衰老的线粒体相关生物标志物的研究已经取得了一定的进展,例如通过脂质组学、测量能量代谢物、脂质过氧化产物等来评估线粒体功能,以及

特定线粒体代谢物和抗氧化剂对线粒体功能和衰老过程的影响。但目前脑衰老的线粒体相关生物标志物的研究仍然较少,在脑衰老过程中这些生物标志物的变化与神经退行性疾病的具体关系还需要进一步的深入研究。此外,一些生物标志物在生理性脑衰老和病理性脑衰老中的变化趋势相同或检测水平相近,单一线粒体相关生物标志物对生理性和病理性脑衰老的准确区分可能存在一定的局限性。为了提供更准确的诊断信息,并揭示脑衰老过程中不同生物分子和途径之间的相互作用和网络关系,有必要发掘能更全面准确地评估脑衰老过程及区分生理性和病理性脑衰老的生物标志物组。此外,开发新的技术和方法来更准确地测量线粒体标志物的变化,以及探索如何通过靶向这些标志物相关的机制来延缓脑衰老过程或治疗神经退行性疾病也是线粒体相关生物标志物未来的研究方向。

3 针对线粒体的健康衰老干预措施

线粒体的衰老与年龄密切相关,因此可以通过降低年龄相关线粒体损伤的发生来预防或延缓衰老,减少氧化应激对线粒体的损伤,进而减少健康衰老相关的疾病。为了减缓线粒体衰老过程,科学家提出了多种干预措施,主要包括药物干预、运动干预和饮食控制等方面。

药物干预是目前针对线粒体衰老的一个重要研究方向。许多药物通过改善线粒体功能、减少氧化应激、促进线粒体自噬等机制,达到延缓衰老、预防衰老相关疾病的效果。辅酶 Q10 (CoQ10) 是线粒体内的重要抗氧化剂,研究表明,CoQ10 可以增强线粒体的能量代谢功能,有效中和和自由基,减缓衰老过程^[72]。Sirtuins 是一类 NAD⁺ 依赖性的去乙酰化酶,参与调节细胞能量代谢、DNA 修复和自噬等过程。研究发现,Sirtuin 激活化合物(STACs)有助于维持线粒体功能、提高线粒体自噬和促进线粒体生物合成^[73]。烟酰胺单核苷酸(NMN)和白藜芦醇等 Sirtuins 激活剂能够有效延缓衰老相关病理变化。KERR 等^[74]发现,雷帕霉素通过抑制 mTOR 信号通路增强线粒体自噬,从而改善老年小鼠的线粒体功能。二甲双胍、NAD⁺ 也可以诱导线粒体自噬。

运动干预对延缓衰老、改善线粒体功能具有显著效果。有研究发现,高强度间歇训练(HIIT)通过激活线粒体自噬,改善线粒体呼吸功能,进而提升认知功能^[75]。此外,运动训练还会改善线粒体抗氧化能力,从而减弱衰老相关的氧化损伤标志物对神经元的影响。

饮食控制对线粒体健康具有重要影响。研究表明,适当的饮食干预可以有效减缓线粒体衰老过程。生酮饮食通过限制碳水化合物摄入,增加脂肪的摄入,改变能量代谢的方式。研究表明,生酮饮食能够促进线粒体对脂肪酸的氧化,减轻葡萄糖代谢的压

力,改善线粒体生物合成、动力学和功能,有助于延缓衰老^[76]。

总之,通过药物干预、运动干预和饮食控制等手段,能够有效地干预线粒体衰老过程,并为脑衰老的干预提供可能的策略。随着对线粒体功能的进一步研究,未来可能会开发出更多靶向线粒体的干预措施,帮助人们应对衰老和相关疾病的挑战。

4 小结与展望

大脑的生理性与病理性衰老过程存在着不同的表现,但通常均围绕着氧化应激失衡、能量代谢异常、神经炎症、Ca²⁺ 稳态失调、自噬功能受损和线粒体功能障碍等机制。在生理性脑衰老中,这些变化通常是程度较轻、进展缓慢和可被机体调节或适应的。而在病理性脑衰老中,这些变化通常是较为显著、进展较快并超出机体调节和适应范围的,最终导致神经元的不可逆损伤。病理性脑衰老中还会发生多重机制的协同恶化,降低大脑保持或恢复稳态的能力,加速神经退行性疾病的发生。不论是在生理性脑衰老还是病理性脑衰老的机制中,线粒体都处于重要的中心地位。在生理性脑衰老过程中,会发生能量供应不足、线粒体动力学失衡、氧化损伤积累、mtDNA 损伤、钙稳态失衡等导致神经元功能受损的事件。在病理性脑衰老中,线粒体的功能障碍更为明显,ROS 水平快速升高,线粒体膜电位显著下降,ATP 生成障碍加剧,线粒体 Ca²⁺ 超载和自噬机制受损更为显著。因此,线粒体相关的生物标志物对生理性和病理性脑衰老的诊断和干预具有重要意义。此外,线粒体内的脂质代谢异常,如 LDL-C 等脂质代谢产物、短链饱和脂肪酸和 CL 酰基链等生物标志物的监测,有助于在病理性脑衰老的早期阶段进行诊断,从而及时进行治疗干预,促进健康衰老。

目前,针对脑衰老的线粒体相关生物标志物的研究还为数不多,脂质组学、能量代谢物、脂质过氧化产物等目前发现的生物标志物的敏感性和检测准确性仍需更多实验进行评估。此外,除了常规的衰老和疾病生物标志物,迫切需要发现有代表性的综合性健康衰老生物标志物。尽管现有的大脑结构、功能和分子生物标志物有助于区分神经退行性疾病,但是由于衰老是复杂的多因素过程,这些生物标志物在区分疾病早期与生理性衰老的大脑特征及评估大脑衰老的程度方面仍有不足之处。未来亟需重点研究生理性脑衰老与病理性脑衰老过程中具有显著差异性的线粒体相关生物标志物,整合来自生理性和病理性脑衰老相关的分子、转录、影像和蛋白质组学等各种不同数据源的信息,并运用多组学分析、机器学习和人工智能等多种手段进行深入研究。

参考文献

[1] BLINKOUSKAYA Y, CAÇOILLO A, GOLLAMUDI T, et al.

- Brain aging mechanisms with mechanical manifestations [J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 200: 111575.
- [2] MATTSON M P, ARUMUGAM T V. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6): 1176-1199.
- [3] GONZALES M M, GARBARINO V R, POLLET E, et al. Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10): e158453.
- [4] CICALI K A, TAPIA-ROJAS C. Synaptic mitochondria: a crucial factor in the aged hippocampus[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 101: 102524.
- [5] BEHR L C, SIMM A, KLUTTIG A, et al. 60 years of healthy aging: on definitions, biomarkers, scores and challenges[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 88: 101934.
- [6] WANG Y, LIANG J, FANG Y, et al. Burden of common neurologic diseases in Asian countries, 1990—2019: an analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Neurology*, 2023, 100(21): e2141-e2154.
- [7] MARKOV N T, LINDBERGH C A, STAFFARONI A M, et al. Age-related brain atrophy is not a homogenous process: different functional brain networks associate differentially with aging and blood factors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(49): e2207181119.
- [8] JIN M, CAI S Q. Mechanisms underlying brain aging under normal and pathological conditions[J]. *Neurosci Bull*, 2023, 39(2): 303-314.
- [9] LEE J, KIM H J. Normal aging induces changes in the brain and neurodegeneration progress: review of the structural, biochemical, metabolic, cellular, and molecular changes[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 931536.
- [10] BLINKOUSKAYA Y, WEICKENMEIER J. Brain shape changes associated with cerebral atrophy in healthy aging and Alzheimer's disease[J]. *Front Mech Eng*, 2021, 7: 705653.
- [11] XU S, YAO X, HAN L, et al. Brain network analyses of diffusion tensor imaging for brain aging[J]. *Math Biosci Eng*, 2021, 18(5): 6066-6078.
- [12] KIRSHENBAUM G S, CHANG C Y, BOMPOLAKI M, et al. Adult-born neurons maintain hippocampal cholinergic inputs and support working memory during aging[J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(12): 5337-5349.
- [13] DECLERCK K, VANDEN BERGHE W. Back to the future: epigenetic clock plasticity towards healthy aging[J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 174: 18-29.
- [14] DEVALI M, SOANES D M, SMITH A R, et al. Genome-wide characterization of mitochondrial DNA methylation in human brain[J]. *Front Endocrinol*, 2023; 13: 1059120.
- [15] MELENDEZ J, SUNG Y J, ORR M, et al. An interpretable machine learning-based cerebrospinal fluid proteomics clock for predicting age reveals novel insights into brain aging[J]. *Aging Cell*, 2024, 23(9): e14230.
- [16] HWANGBON, ZHANG X, RAFTERY D, et al. A metabolomic aging clock using human cerebrospinal fluid[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2022, 77(4): 744-754.
- [17] CRISPINO M, TRINCHESE G, PENNA E, et al. Interplay between peripheral and central inflammation in obesity-promoted disorders: the impact on synaptic mitochondrial functions[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 5964.
- [18] WILSON D M 3rd, COOKSON M R, VAN DEN BOSCH L, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases [J]. *Cell*, 2023, 186(4): 693-714.
- [19] JACK C R J, ANDREWS J S, BEACH T G, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8): 5143-5169.
- [20] HANSSON O. Biomarkers for neurodegenerative diseases [J]. *Nat Med*, 2021, 27(6): 954-963.
- [21] SORACI L, CORSONELLO A, PAPARAZZO E, et al. Neuroinflammaging: a tight line between normal aging and age-related neurodegenerative disorders [J]. *Aging Dis*, 2024, 15(4): 1726-1747.
- [22] XIAO Y, HU Y, HUANG K. Atrophy of hippocampal subfields relates to memory decline during the pathological progression of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1287122.
- [23] WEIJS R W J, SHKREDOVA D A, BREKELMANS A C M, et al. Longitudinal changes in cerebral blood flow and their relation with cognitive decline in patients with dementia: current knowledge and future directions [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(2): 532-548.
- [24] MATSUMARU D, MOTOHASHI H. The KEAP1-NRF2 system in healthy aging and longevity [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(12): 1929.
- [25] MADREITER-SOKOLOWSKI C T, THOMAS C, RISTOW M. Interrelation between ROS and Ca(2+) in aging and age-related diseases [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101678.
- [26] HEURTAUX T, BOUVIER D S, BENANI A, et al. Normal and pathological NRF2 signalling in the central nervous system [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(8): 1426.
- [27] REVUELTA M, ELICEGUI A, SCHEUER T, et al. In vitro P38MAPK inhibition in aged astrocytes decreases reactive astrocytes, inflammation and increases nutritive capacity after oxygen-glucose deprivation [J]. *Aging*, 2021, 13(5): 6346-6358.
- [28] GAIKWAD S, SENAPATI S, HAQUE M A, et al. Senescence, brain inflammation, and oligomeric tau drive cognitive decline in Alzheimer's disease: evidence from clinical and preclinical studies [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(1): 709-727.
- [29] PALMER J E, WILSON N, SON S M, et al. Autophagy, aging, and age-related neurodegeneration [J]. *Neuron*, 2025, 113(1): 29-48.
- [30] NIXON R A, RUBINSZTEIN D C. Mechanisms of autophagy-lysosome dysfunction in neurodegenerative disease

- ses[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(11):926-946.
- [31] KUMAR A. Calcium signaling during brain aging and its influence on the hippocampal synaptic plasticity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1131:985-1012.
- [32] VERMA M, LIZAMA B N, CHU C T. Excitotoxicity, calcium and mitochondria; a triad in synaptic neurodegeneration[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1):3.
- [33] ZHANG S, LACHANCE B B, MATTSON M P, et al. Glucose metabolic crosstalk and regulation in brain function and diseases[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 204:102089.
- [34] CERASUOLO M, PAPA M, COLANGELO A M, et al. Alzheimer's disease from the amyloidogenic theory to the puzzling crossroads between vascular, metabolic and energetic maladaptive plasticity[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(3):861.
- [35] KADYROV M, WHILEY L, BROWN B, et al. Associations of the lipidome with ageing, cognitive decline and exercise behaviours[J]. *Metabolites*, 2022, 12(9):822.
- [36] TURNER D A. Contrasting metabolic insufficiency in aging and dementia[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(4):1081-1096.
- [37] BONDY S C. Mitochondrial dysfunction as the major basis of brain aging[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(4):402.
- [38] CHAN D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15:235-259.
- [39] MISHRA E, THAKUR M K. Alterations in hippocampal mitochondrial dynamics are associated with neurodegeneration and recognition memory decline in old male mice[J]. *Biogerontology*, 2022, 23(2):251-271.
- [40] KORWITZ A, MERKWIRTH C, RICHTER-DENNERLEIN R, et al. Loss of OMA1 delays neurodegeneration by preventing stress-induced OPA1 processing in mitochondria[J]. *J Cell Biol*, 2016, 212(2):157-166.
- [41] KUMAR A V, MILLS J, LAPIERRE L R. Selective autophagy receptor p62/SQSTM1, a pivotal player in stress and aging[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:793328.
- [42] YU H, REN K, JIN Y, et al. Mitochondrial DAMPs; key mediators in neuroinflammation and neurodegenerative disease pathogenesis[J]. *Neuropharmacology*, 2025, 264:110217.
- [43] TAMVAKA N, HECKMAN M G, JOHNSON P W, et al. Associations of mitochondrial genomic variation with successful neurological aging[J]. *Mitochondrion*, 2024, 78:101948.
- [44] TRIPATHI R, GUPTA R, SAHU M, et al. Free radical biology in neurological manifestations; mechanisms to therapeutics interventions[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(41):62160-62207.
- [45] Case S L, Lin R L, THIBAUT O. Age- and sex-dependent alterations in primary somatosensory cortex neuronal calcium network dynamics during locomotion[J]. *Aging Cell*, 2023, 22(8):e13898.
- [46] JIA K, TIAN J, WANG T, et al. Mitochondria-sequestered A β renders synaptic mitochondria vulnerable in the elderly with a risk of Alzheimer disease[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(22):e174290.
- [47] SILAIDOS C V, REUTZEL M, WACHTER L, et al. Age-related changes in energy metabolism in peripheral mononuclear blood cells (PBMCs) and the brains of cognitively healthy seniors[J]. *Geroscience*, 2024, 46(1):981-998.
- [48] YAO P J, EREN E, GOETZL E J, et al. Mitochondrial electron transport chain protein abnormalities detected in plasma extracellular vesicles in Alzheimer's disease[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(11):1587.
- [49] SINGH A, KUKRETI R, SASO L, et al. Oxidative stress; a key modulator in neurodegenerative diseases[J]. *Molecules*, 2019, 24(8):1583.
- [50] WEN P, SUN Z, GOU F, et al. Oxidative stress and mitochondrial impairment; key drivers in neurodegenerative disorders[J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 104:102667.
- [51] SHADFAR S, PARAKH S, JAMALI M S, et al. Redox dysregulation as a driver for DNA damage and its relationship to neurodegenerative diseases[J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1):18.
- [52] ROY M, NATH A K, PAL I, et al. Second sphere interactions in amyloidogenic diseases[J]. *Chem Rev*, 2022, 122(14):12132-12206.
- [53] BANARASE T A, SAMMETA S S, WANKHEDE N L, et al. Mitophagy regulation in aging and neurodegenerative disease[J]. *Biophys Rev*, 2023, 15(2):239-255.
- [54] ALEXIOU A, NIZAMI B, KHAN F I, et al. Mitochondrial dynamics and proteins related to neurodegenerative diseases[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19(9):850-857.
- [55] CHEN Y, YI H, LIAO S, et al. LC3B; a microtubule-associated protein influences disease progression and prognosis[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2025, 81:16-26.
- [56] OLESEN M A, PRADENAS E, VILLAVICENCIO-TEJO F, et al. Mitochondria-tau association promotes cognitive decline and hippocampal bioenergetic deficits during the aging[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 217:141-156.
- [57] HE Y, WANG W, YANG T, et al. The potential role of voltage-dependent anion channel in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:4665530.
- [58] ZHAO Y, LIU B, XU L, et al. ROS-induced mtDNA release; the emerging messenger for communication between neurons and innate immune cells during neurodegenerative disorder progression[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(12):1917.
- [59] WANG W, ZHAO F, MA X, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease; recent advances[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1):30.
- [60] ZHANG W, SUN H S, WANG X, et al. Cellular senescence, DNA damage, and neuroinflammation in the aging brain[J]. *Trends Neurosci*, 2024, 47(6):461-474.
- [61] WOJSIAT J, ZOLTOWSKA K M, LASKOWSKA-KASZUB K, et al. Oxidant/antioxidant imbalance in Alzheimer's disease; therapeutic and diagnostic prospects[J].

Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018; 6435861.

[62] ZHANG R, WANG Y, YE K, et al. Independent impacts of aging on mitochondrial DNA quantity and quality in humans[J]. BMC Genomics, 2017, 18(1); 890.

[63] LAZO S, NOREN HOOTEN N, GREEN J, et al. Mitochondrial DNA in extracellular vesicles declines with age[J]. Aging Cell, 2021, 20(1); e13283.

[64] SRIWICHAIN S, APAIJAI N, PHROMMINTIKUL A, et al. Impaired mitochondrial ATP production, reduced mitochondrial spare respiratory capacity, and increased oxidative stress in PBMCs are associated with aging in adult EGAT population[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(S3); e051283.

[65] SCHMITZ B, WANG X, BARKER P B, et al. Effects of aging on the human brain; a proton and phosphorus MR spectroscopy study at 3T[J]. J Neuroimaging, 2018, 28(4); 416-421.

[66] MONZIO COMPAGNONI G, DI FONZO A, CORTI S, et al. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases; the lesson from Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(7); 2959-2980.

[67] QADRI R, NAMDEO M, BEHARI M, et al. Alterations in mitochondrial membrane potential in peripheral blood mononuclear cells in Parkinson's disease; potential for a novel biomarker[J]. Restor Neurol Neurosci, 2018, 36(6); 719-727.

[68] NEIKIRK K, MARSHALL A G, SANTISTEBAN M M, et al. BNIP3 as a new tool to promote healthy brain aging[J]. Aging Cell, 2024, 23(2); e14042.

[69] JI Z, LIU G H, QU J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging[J]. J Genet Genomics, 2022, 49(4); 287-298.

[70] FALABELLA M, VERNON H J, HANNA M G, et al. Cardiolipin, mitochondria, and neurological disease[J]. Trends Endocrinol Metab, 2021, 32(4); 224-237.

[71] LV Y, MAO C, YIN Z, et al. Healthy ageing and biomarkers cohort study (HABCS): a cohort profile[J]. BMJ Open, 2019, 9(10); e026513.

[72] MANTLE D, HEATON R A, HARGREAVES I P. Coenzyme Q10, ageing and the nervous system; an overview[J]. Antioxidants, 2022, 11(1); 2.

[73] BONKOWSKI M S, SINCLAIR D A. Slowing ageing by design: the rise of NAD(+) and sirtuin-activating compounds[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17(11); 679-690.

[74] KERR J S, ADRIAANSE B A, GREIG N H, et al. Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms[J]. Trends Neurosci, 2017, 40(3); 151-166.

[75] LIU Q, FU X, HAN R, et al. Neuroprotective effect of HIIT against GFAP hypertrophy through mitochondrial dynamics in APP/PS1 mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022; 1764589.

[76] JIANG Z, YIN X, WANG M, et al. Effects of ketogenic diet on neuroinflammation in neurodegenerative diseases[J]. Aging Dis, 2022, 13(4); 1146-1165.

(收稿日期: 2025-02-02 修回日期: 2025-06-20)

(上接第 2637 页)

[30] WU D, SANIN D E, EVERTS B, et al. Type 1 interferons induce changes in core metabolism that are critical for immune function[J]. Immunity, 2016, 44(6); 1325-1336.

[31] ZHANG X, CHEN Y, SUN G, et al. Farnesyl pyrophosphate potentiates dendritic cell migration in autoimmunity through mitochondrial remodelling[J]. Nat Metab, 2024, 6(11); 2118-2137.

[32] ZHANG G, CAI Y, LIANG J, et al. Causal relationships between rheumatism and dyslipidemia: a two-sample Mendelian randomization study[J]. Front Endocrinol, 2022, 13; 961505.

[33] KATSUYAMA E, HUMBEL M, SUAREZ-FUEYO A, et al. CD38 in SLE CD4 T cells promotes Ca(2+) flux and suppresses interleukin-2 production by enhancing the expression of GM2 on the surface membrane[J]. Nat Commun, 2024, 15(1); 8304.

[34] CASEY K A, SMITH M A, SINIBALDI D, et al. Modulation of cardiometabolic disease markers by type I interferon inhibition in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(3); 459-471.

[35] SUN W, LI P, CAI J, et al. Lipid metabolism; immune regulation and therapeutic prospectives in systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2022, 13; 860586.

[36] PENG X, YANG T, LIU G, et al. Piperine ameliorated lupus nephritis by targeting AMPK-mediated activation of NLRP3 inflammasome[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 65; 448-457.

[37] LEE S Y, MOON S J, KIM E K, et al. Metformin suppresses systemic autoimmunity in roquin(San/San) mice through inhibiting B cell differentiation into plasma cells via regulation of AMPK/mTOR/STAT3[J]. J Immunol, 2017, 198(7); 2661-2670.

[38] SALMON J, WALLACE D J, RUS V, et al. Correction of omega-3 fatty acid deficiency and improvement in disease activity in patients with systemic lupus erythematosus treated with krill oil concentrate; a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lupus Sci Med, 2024, 11(2); e001201.

[39] LI R, KOH J H, PARK W J, et al. Serum and urine lipidomic profiles identify biomarkers diagnostic for seropositive and seronegative rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2024, 15; 1410365.

(收稿日期: 2025-01-02 修回日期: 2025-06-20)