DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230411

细胞损伤修复及相关药物研发现状

葛燕，沈咏梅，刘姝，曾陈娟，刘彬，姜顺日，耿福能*

（四川省药用动物工程技术研究中心，四川 成都 610000）

【摘要】组织损伤的本质是大量细胞死亡导致的组织结构改变和功能失常，严重情况下还可能进一步发展为器官的损伤。目前对组织损伤的处理更偏重于改善微环境和促进细胞新生，但对细胞的损伤修复不够重视，易导致疾病进展并迁延难愈。因此，治疗组织损伤应该以修复细胞为基础。为了系统的掌握细胞损伤修复的研究现状和药物开发情况，本文从DNA损伤、RNA损伤、蛋白质损伤、线粒体损伤、膜损伤以及细胞死亡等方面对损伤原因、修复机制、药物发展进行了系统综述，期望能有助于促进修复类药物的研究发展。

【关键词】组织损伤；细胞死亡；修复；药物

中图分类号：Q291　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2023）04-0066-06

Current status of cell damage repair and related drug research and development

Ge Yan, Shen Yongmei, Liu Shu, Zeng Chenjuan, Liu Bin, Jiang Shunri, Geng Funeng*

(Sichuan Engineering Research Center for Medicinal Animals, Chengdu 610000, Sichuan, China)

【**Abstract**】The fundamental aspect of tissue injury was the structural changes and functional disorders caused by a great deal of cell death, it might further develop into organ damage in severe cases. At present, the treatment of tissue injury was more focused on improving the micro-environment and promoting cell renewing. Insufficient attention was paid to the repair of cell damage, this oversight could exacerbate disease conditions and create difficulties in achieving healing. Thus, treating tissue injury should be based on repairing cell damage. In order to systematically grasp the research status and drug development of cell damage and repair, this article provided a systematic review of the damaging causes, repair mechanisms, and drug development from the perspectives of DNA damage, RNA damage, protein damage, mitochondrial damage, membrane damage and cell death. It was expected to contribute to promoting the research and development of repair medicines.

【**Keywords**】Tissue injury; Cell death; Repair; Medicine

目前，关于组织损伤修复的研究重心主要集中在改善微环境、清除死亡细胞和促进细胞新生，却少有人关注细胞自身的损伤与修复。组织损伤进程的前期，大部分细胞是处于损伤但并未死亡的状态，如果这些细胞不能得到及时的修复，会进一步发展为大量细胞死亡，最终导致组织损伤恶化、迁延难愈。受损细胞只有恢复正常的生理功能，才能对相关生长因子和其他调控分子做出正确反应，才

收稿日期：2023-11-28；**修回日期**：2023-12-19

基金项目：国家自然科学基金项目（U21A20409）；四川省自然科学基金杰出青年科学基金项目（2023NSFSC1941）

通信作者：耿福能（1956-），男，四川越西人，副教授，硕士生导师，主要从事中药药理方面的研究。E-mail：haoyishenggfn@126.com

能实现后续的填充式增殖修复，恢复组织的整体结构。对细胞生存有重大影响的损伤主要发生在DNA、RNA、蛋白质、线粒体和细胞膜。细胞针对不同类型的损伤进化出多种应对方法来进行自我修复。通过调控细胞修复能力，可避免系统性组织损伤的进展与恶化，也能对细胞衰老进程及衰老相关疾病进行有效防治。所以加强对细胞自身损伤修复的干预和治疗具有重要现实意义。为此，本文系统性综述了细胞不同层级损伤发生的原因、修复机制以及干预办法，希望能引起研究者对开发细胞修复类药物的重视。

1 改善组织微环境为促进细胞修复创造良好条件

组织微环境的改变是组织损伤发生的原因也是结果，如何改善微环境是促进损伤修复首先要解决的问题。微环境改变最为剧烈的情况多发生于皮肤的开放性创伤。从单个细胞表现看，除了直接物理致死的细胞外，创面周围的大部分细胞都会因为受到微环境巨变的影响而受损。这些微环境改变包括胞间连接缺失、微生物侵袭、缺血缺氧、免疫活化、组织液成分改变等。皮肤组织损伤后的常规操作，如止血、清创、抗菌、包扎等，本质上都是在改善创面微环境，以便为后续的细胞修复以及增殖分化提供合适的土壤。对于因慢性炎症、高血脂、高血糖以及缺血缺氧等内部微环境改变造成的系统性组织损伤，处理方法主要包括改变生活习惯、药物降糖降脂、抗炎、抗氧化、改善微循环等。只有最大程度的控制和改善组织微环境，才能有效地实现对细胞损伤修复的干预。

2 细胞重要组成成分的损伤与修复

2.1 DNA的损伤与修复

DNA作为遗传信息的储存基础，是细胞的指挥中心，决定细胞的生死存亡。每个人类细胞每天有超过10 000处DNA的损伤，其中大多数是在细胞正常生理过程中产生的[1]。此外，有些外源性因素也威胁着DNA的稳定，如电离辐射、宇宙辐射、诱变化学物质和紫外线等。面对不断受到的DNA损伤威胁，细胞也进化出多种可以感知、监测和修复DNA损伤的路径。目前，对DNA损伤修复（DNA Damage Repair，DDR）机制的研究相对比较深入，已发现多种损伤类型及对应的修复途径，其中参与DNA修复的关键蛋白分子常被称为DNA修复因子（见表1）。DNA双链断裂是最为致命的损伤类型，故细胞应对双链损伤的修复途径相对更

表1 DNA修复途径与关键修复因子[2]

损伤类型	损伤原因	修复途径	参与修复的主要蛋白质
碱基错配	DNA复制过程错误	错配修复（Mismatch Repair，MMR）	MSH2，MSH3，MSH6，IDLs，MLH1，PMS2，Exo1，PCNA，RPA，LIG1或LIG4
大块损伤	紫外线照射、环境诱变剂和某些化疗药物	核苷酸切除修复（Nucleotide Excision Repair，NER）	XPC / HR23B / CEN2 complex，CSA / B complex，XPB，XPD，XPA，RPA，XPG，XPF/ERCC1，Pol δ/ε，LIG1
链间交联	天然或人工化合物	FA修复途径（Fanconi Anemia，FA）	FANCM，FAAP24，MFH，FANCP，SLX4-FANC1，XPF
单碱基损伤	自然衰变或内源性损伤剂造成的碱基的烷基化、氧化和脱氨基	碱基切除修复（Base Excision Repair，BER）	PARP-1，APE1，Pol β，LIG1 or LIG3，XRCC1，PCNA，RFC，PEN1，Pol δ/ε
单链断裂	氧化应激，不同DNA修复途径的中间产物	碱基切除修复（Base Excision Repair，BER）	PARP-1，APE1，Pol β，LIG1 or LIG3，XRCC1，PCNA，RFC，PEN1，Pol δ/ε
双链断裂	紫外线，抗癌药	1.同源重组（Homologous Recombination，HR）	MRN complex，ATM，MDC1，RNF8，RNF168，BRCA1，BRCA2，RAD51 DNA Pol δ/ε
		2.非同源末端连接（Non-Homologous End-Joining，NHEJ）	Ku 70/80 heterodimer，DNA PK，XRCC4-XLF，Pol μ，LIG4
		3.单链退火（Single-Strand Annealing，SSA）	RAD52，XPF‐ERCC1 and LIG1
		4.微同源性介导的末端连接（Microhomology-Mediated End-Joining，MMEJ）	PARP1，Pol θ

加丰富，以此避免细胞走向死亡命运。

DNA损伤修复途径受损多由基因突变造成，可引发多种疾病。例如NER修复途径中关键基因失活会导致罕见常染色体隐性遗传病如着色性干皮病、科贝恩综合征和毛发硫营养不良症等。NHEJ修复途径的改变会导致免疫细胞发育缺陷，引起严重的联合免疫缺陷症（Severe Combined Immunodeficiency，SCID）。另外，DNA修复受损导致基因组稳定性降低，易发生基因突变，突变积累易导致癌症的发生。由基因突变引起的DNA修复途径受损目前尚缺乏有效药物干预。但部分肿瘤药物利用了肿瘤细胞DNA修复途径受损的特点，通过加剧DNA损伤，成功达到杀死癌细胞的效果[3]。目前还没有直接促进DNA损伤修复的药物上市。针对非遗传因素引起的DNA损伤，主要还是采取预防为主的策略，即弱化或消除易对DNA造成损伤的有害因素，如电离辐射和化学诱变剂等。

2.2 RNA的损伤与修复

最近的研究表明，RNA比DNA更容易受到化学损伤，当细胞暴露于内源性和外源性的损伤因素时RNA会发生氧化或烷基化改变而受损[4]。RNA损伤可能参与多种疾病的发生和发展，包括神经退行性疾病、心血管病、代谢性疾病和肿瘤等[5]。编码蛋白质的mRNA在哺乳动物细胞中，特别是在神经元细胞中是比较稳定的，有大约1天的半衰期[4]。mRNA损伤常导致蛋白质错误折叠，严重威胁神经元等敏感细胞的生理活性。已在阿尔茨海默病（Alzheimer's Disease，AD）患者和其他神经退行性病变患者的脑组织RNA中发现了高水平的8-氧鸟嘌呤（8-oxo-7,8-dihydroguanosine，8-oxoG）积累[4]。受损的mRNA大部分可被核糖体及其他特异蛋白识别，再通过降解途径被清除。如含有YTH（YT521-B homology）结构域的蛋白质家族能够识别mRNA上的N^6-甲基腺苷（N^6-methyladenosine，m^6A），并促成RNA的降解[6]。少部分损伤RNA可以通过某些蛋白酶擦除不利修饰，恢复正常结构与功能。如去甲基化酶FTO（Fat mass and Obesity-associated protein）和ALKBH5可以脱去mRNA m^6A残基上的甲基，ALKBH1和ALKBH3可以催化tRNAs上的N^1-甲基腺苷（N^1-methyladenosine，m^1A）脱甲基[6]。除了mRNA以外，细胞中约95%以上的RNA是非编码RNA，如tRNA、rRNA、microRNA、snRNA等等，目前对这些非编码RNA的损伤修复机制还知之甚少。

虽然已在多种疾病中检测到了RNA的氧化/烷基化损伤的异常积累，但RNA损伤与疾病致病性之间的直接因果关系尚未被明确，且不同形式的RNA损伤会触发不同的识别和修复机制，这些都使RNA修复药物的开发困难重重。截至目前，尚无针对促进RNA修复的已上市药物，短期内恐难有实质进展。目前阶段，清除导致RNA损伤的有害因素是防治疾病进展的最佳方案，如减少活性氧的产生或加速活性氧的清除。

2.3 蛋白质的损伤与修复

蛋白质主要会受到活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）、活性氮（Reactive Nitrogen Species，RNS）、醛类、糖类以及电离辐射的影响，发生巯基（SH）基团的损失、二硫化物交联、形成硝基酪氨酸基、糖基化、羰基化或脂质过氧化等改变。其中很多损伤性修饰是可逆的，借助细胞自体的某些酶类可去除这些有害修饰（见表2）。而蛋白质的羰基化（Carbonylation）是一种不可逆的氧化损伤，常导致蛋白质功能的丧失，被认为是严重氧化损伤和疾病源性蛋白质功能障碍的广泛指标。

损伤蛋白的积累会导致细胞周期停滞，使机体表现出衰老表型，或引发细胞的大面积死亡，增加组织修复难度。应对办法就是减少蛋白质损伤和/或刺激蛋白质周转。刺激蛋白周转效率可以通过提高蛋白质合成的保真度，提高蛋白水解复合体（蛋白酶体）和自噬活性来实现。一般而言，中度羰基化的蛋白质可被蛋白降解系统降解，而重度羰基化的蛋白质倾向于形成高分子量的聚集物。这些聚集物可抵抗降解并在细胞内累积，产生一些不可逆的疾病后果，如阿尔兹海默症等[7-8]。为了防止这种恶性聚集物导致的难逆性后果，预防性消除蛋白质损伤因素是控制疾病进一步恶化的有效手段。

2.4 线粒体的损伤与修复

线粒体损伤被认为是多种疾病的关键驱动因素，包括神经退行性疾病、肿瘤、衰老、心血管疾病、糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、组织损伤等[12-13]。可造成线粒体的损伤的因素有很多。核DNA（nDNA）和线粒体DNA（mtDNA）的基因突变会导致线粒体相关蛋白失能，细胞出现慢性能量衰竭，引起卡恩斯-赛尔综合征（Karns-Sayre Syndrome，KSS）、利氏综合征（Leigh Syndrome，LS）、慢性进行性外眼肌麻痹（Chronic Progressive External Ophthalmoplegia，CPEO）等线粒体病。另外，年龄、血糖、创伤、炎症等，也是诱导线粒体损伤的常见因素。

通常情况下，细胞可以通过分裂（Fission）、

表2 可逆性蛋白质损伤修饰及相关修复酶[9-10]

氨基酸残基的修饰性改变	修复酶与修复系统	修复结果
形成两种蛋氨酸亚砜对映异构体Met-S(M)和Met-R(O)	蛋氨酸亚砜还原酶（Methionine Sulfoxide Reductases，MSRs）	催化蛋氨酸亚砜还原回其蛋氨酸还原形式
半胱氨酸（Cysteine）残基间形成二硫键	1.谷氧还蛋白（Glutaredoxin，GRX）/谷胱甘肽（Glutathion，GSH）/谷胱甘肽还原酶（Glutathion Reductase，GR）系统； 2.硫氧还蛋白（Thioredoxin，TRX）/硫氧还蛋白还原酶（Thioredoxin Reductase，TR）系统	去除二硫键
半胱氨酸残基被氧化形成半胱氨酸亚磺酸（Cysteine Sulfinic Acid）	Sulfifiredoxin（SRX）	特异性发生在peroxiredoxin活性区的半胱氨酸残基，可还原半胱氨酸亚磺酸
半胱氨酸巯基亚硝基化（S-nitrosylation）	谷胱甘肽依赖性甲醛还原酶（Glutathione-dependent Formaldehyde Reductase）[11]	减少巯基亚硝基化
天冬酰胺的自发性脱氨反应，天冬氨酸残基的异构化和外消旋化，天门冬酰胺或天冬氨酸被一个异天冬氨酸残基取代	蛋白质-L-异天冬氨酰甲基转移酶（Protein L-Isoaspartate O-Methyl Transferase，PIMT）	将L-异天冬氨酸转化为正常的L-天冬氨酸
在赖氨酸残基上添加核糖或赤藓糖	果糖胺-3-激酶（Fructosamine-3-Kinase，FNK）、果糖胺-3-激酶相关蛋白（Fructosamine-3-Kinase Related Protein，FN3KRP）	磷酸化蛋白质上结合的果糖胺或核糖胺和红核糖胺，使其不稳定而从蛋白质上脱离
Ser/Thr或Cys氧化形成亲电性的脱氢丙氨酸或者脱氢丁酸（Dha/Dhb）	羊毛硫氨酸合成酶C样蛋白 Lanthionine Synthetase C Like Proteins（LanCLs）	催化GSH修饰到蛋白质上Dha/Dhb“损伤位点”来清除蛋白中亲电性的活泼基团

融合（Fusion）、转移（Transfer）和线粒体自噬（Mitophagy）等途径调节线粒体的数量、形态和活性，维持线粒体正常功能。目前，已发现至少16种以上的蛋白质可对线粒体形态产生明显影响[14]。已发现的靶向线粒体结构的药物或先导化合物约13种[15]。一些生物技术类手段具有恢复线粒体功能的潜力，比如引入外源线粒体或外泌体。研究发现，外源线粒体可以以完整形式直接进入哺乳动物细胞并行使正常功能；有的外泌体亚群中含有一定量的线粒体（称为mitoEV），这些mitoEV可以在一定条件下传递线粒体成分，影响受体细胞的功能[16]。这些技术尚需深入的科学研究和临床实验来验证其安全性和有效性。

2.5 细胞膜的损伤与修复

植物和细菌有细胞壁能为细胞提供高强度的结构支持，而动物细胞仅有磷脂双分子层组成的质膜，更容易受到周围环境的伤害。多种原因可能造成质膜破损，包括机械、化学、微生物、免疫以及胞内应激（如ROS、死亡通路激活、溶酶体漏出）[17]。能否及时修复损伤的质膜对细胞存活至关重要。正常状态下单个真核细胞可以在几秒内快速修复其损伤的质膜，恢复胞内稳态[18]。

已发现的参与质膜修复的关键蛋白包括：膜联蛋白（Annexins）、可溶性N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体（Soluble N-Ethylmaleimide-Sensitive Factor Attachment Protein Receptor，SNARE）、S100、dysferlin、MG53、运输所需的内体分选复合体（Endosomal Sorting Complex Required for Transport，ESCRT）、凋亡相关基因2蛋白（Apoptosis-Linked Gene 2 protein，ALG-2）、凋亡相关基因2相互作用蛋白X（ALG-2-Interacting Protein X，ALIX）、突触结合蛋白（Synaptotagmins，Syt）等[19]。这些关键修复蛋白中包含多种钙传感器蛋白，如synaptotagmins（Syt）、dysferlin、S100蛋白和annexins等。研究表明，细胞外Ca^{2+}的注入是触发细胞膜修复的关键要素，钙离子由细胞膜破裂处进入，导致局部钙离子水平迅速增加，触发胞吐、内吞、修补、栓形成、收缩、切割等膜密封程序[17-18,20]。

编码膜修复蛋白的几个基因的突变会导致多种疾病，如肌肉萎缩症、胃肠道疾病和心脏疾病等。目前尚未有专门促进细胞膜修复的药物应用于临床。一些磷脂酰胆碱类的化合物，被认为对细胞膜的修复有一定作用，可以通过促进细胞膜的再生和

修复来改善细胞膜功能。一些营养素如Omega-3脂肪酸、维生素E等被认为有助于细胞膜的健康和修复，因此在一定程度上也可以视为促进细胞膜修复的手段。用基因治疗方法刺激膜封闭也是一种很有前途的治疗策略，如外显子跳跃疗法可用于敲除*DYSF*基因部分突变的外显子，纠正开发阅读框，以挽救Dysferlinopathy患者[21]。研究显示，在动物心梗模型补充重组蛋白MG53对改善心脏结构及功能有积极作用[22]。

3 对细胞死亡途径的干预

细胞DNA、蛋白质、细胞器或细胞膜的任一种损伤的进展都能将细胞引向死亡，造成组织损伤的进一步加剧。细胞的死亡总体可分为程序性死亡和非程序性死亡两大类，主要包括：坏死（Necrosis）、凋亡（Apoptosis）、坏死性凋亡（Necroptosis）、焦亡（Pyroptosis）、铁死亡（Ferroptosis）等。细胞修复性治疗中关注如何预防或延迟细胞的死亡是很有必要的。若在促进亚细胞结构损伤修复的同时阻止或延迟细胞死亡，可以为修复争取更多的时间，更有望逆转细胞的命运。目前已有不少相关文献报道，某些抑制细胞程序性死亡的化合物或上市药物可以通过抑制细胞焦亡或铁死亡等途径来促进组织修复，缓解疾病进程（见表3）。这些研究结果显示，抑制细胞的程序性死亡在糖尿病、心血管疾病、神经性疾病等方面都有很好的应用前景。

4 结语

由上可见，目前对细胞的重要分子和亚细胞器的修复研究还参差不齐，细胞修复类药物的研

表3 抑制细胞死亡的化合物

化合物	抑制途径	生理作用
Bay11-7082	经典的核因子κB（NF-κB）信号通路抑制剂，新近研究发现，Bay11-7082可通过共价修饰GSDMD的Cys位点进而抑制其活化后的膜打孔过程从而抑制细胞焦亡	减轻小鼠膜性肾病组织损伤[23]
Ac-YVAD-cmk	不可逆caspase-1抑制剂。可以降低gasdermin D（GSDMD）的表达，抑制细胞焦亡	减轻新生小鼠高氧诱导的肺和脑损伤[24]
SB303580（SB）	p38 MAPK抑制剂，抑制NOD样受体蛋白3（NLRP3）途径介导的细胞焦亡	阻断p38 MAPK信号通路可抑制巨噬细胞的焦亡，减轻炎症因子的释放，从而改善疾病的进展，具体表现为可改善小鼠慢性阻塞性肺疾病损伤[25]
过氧化氢氧化矾酸钾（BPV）	PTEN抑制剂，可通过Akt/NF-κB信号通路抑制肺组织中NLRP3介导的细胞焦亡	改善LPS诱导的小急性肺损伤（ALI）症状[26]
恩格列净（Empagliflozin）	SGLT2抑制剂，口服降糖药，显著抑制高糖条件下骨骼肌细胞的铁死亡并提升其活力	促进糖尿病下肢缺血血管新生[27]
GNF-7	Bcr-Abl抑制剂，针对RIPK1和RIPK3激酶的双激酶抑制剂，可抑制坏死性凋亡	在体内，GNF-7减轻了顺铂和肾缺血再灌注诱导的急性肾损伤[28]
BRD4770	组蛋白甲基转移酶抑制剂，抑制主动脉平滑肌细胞铁死亡	抑制主动脉平滑肌细胞铁死亡，延缓主动脉夹层[29]
铁司他汀（Ferrostatin-1）和利普司他汀（liproxstatin-1）	亲脂性抗氧化剂，铁死亡抑制剂	可以消除动脉粥样硬化、心肌病、高血压和其他心血管疾病中的铁死亡并减轻心脏损伤[30]。修复高糖环境血管内皮细胞[31]
Necrostatin-1（Nec-1）	是RIPK1的ATP竞争性变构抑制剂，可抑制Necroptosis （坏死性凋亡）	已被证明对许多神经系统疾病有效[32]
双硫仑（Disulfiram）	通过作用于乙醛脱氢酶（ALDH）来治疗慢性酒精成瘾的药物。通过阻断gasdermin D介导的膜孔形成来抑制细胞焦亡[33]	减缓炎症的发展，有望在炎症性肠病、肾脏和肝脏的炎症性损伤、2型糖尿病、败血症、葡萄膜炎和骨关节炎等疾病治疗中发挥作用[34]
MCC950	NLRP3抑制剂	通过减轻巨噬细胞的炎症和焦亡来阻止动脉粥样硬化的发展[35]

发一直进展缓慢。这与细胞损伤类型繁多，修复途径复杂，机制研究不深等原因有关。目前，抗氧化剂和营养支持类药物仍旧是促进细胞损伤修复的主要手段。但这些药物仅局限用于非遗传因素引起的细胞损伤。对于基因变异引起的细胞损伤尚缺乏经济有效的干预办法。另外，广泛的刺激修复可能存在保护和激活癌细胞的风险，未来需要在局部靶向性的药物递送上面多下功夫。细胞修复类药物的未来发展方向还包括：基因治疗、干细胞治疗、纳米药物等。总的来说，未来在促进细胞损伤修复的领域，可能会涌现出更多的新型药物和治疗方法，通过精准医学和个体化治疗，实现更好的细胞修复和再生效果。

参考文献

[1] CARUSILLO A, MUSSOLINO C. DNA damage: from threat to treatment[J]. Cells, 2020, 9(7): 1665.

[2] XU Y, NOWSHEEN S, DENG M. DNA repair deficiency regulates immunity response in cancers: molecular mechanism and approaches for combining immunotherapy [J]. Cancers, 2023, 15(5).

[3] HUANG R X, ZHOU P K. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 254.

[4] YAN L L, ZAHER H S. How do cells cope with RNA damage and its consequences?[J]. J Biol Chem, 2019, 294 (41): 15158-15171.

[5] LI Z, CHEN X, LIU Z, et al. Recent advances: molecular mechanism of RNA oxidation and its role in various diseases[J]. Front Mol Biosci, 2020, 7: 184.

[6] FLAMAND M N, TEGOWSKI M, MEYER K D. The proteins of mRNA modification: writers, readers, and erasers[J]. Annu Rev Biochem, 2023, 92: 145-173.

[7] DALLE-DONNE I, ALDINI G, CARINI M, et al. Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression [J]. J Cell Mol Med, 2006, 10(2): 389-406.

[8] KRISKO A, RADMAN M. Protein damage, ageing and age-related diseases[J]. Open Biology, 2019, 9(3): 180249.

[9] CHONDROGIANNI N, PETROPOULOS I, GRIMM S, et al. Protein damage, repair and proteolysis[J]. Mol Aspects Med, 2014, 35: 1-71.

[10] LAI K Y, GALAN S R G, ZENG Y, et al. LanCLs add glutathione to dehydroamino acids generated at phosphorylated sites in the proteome[J]. Cell, 2021, 184(10): 2680-2695, e2626.

[11] LIU L, HAUSLADEN A, ZENG M, et al. A metabolic enzyme for S-nitrosothiol conserved from bacteria to humans[J]. Nature, 2001, 410(6827): 490-494.

[12] CHAN D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 235-259.

[13] ZHANG T, NIE Y, WANG J. The emerging significance of mitochondrial targeted strategies in NAFLD treatment [J]. Life Sci, 2023, 329: 121943.

[14] 韩雨轩, 庞欣茹, 吴月红, 等. 线粒体融合、分裂及其相关疾病的研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(6): 1571-1579.

[15] MOLLO N, CICATIELLO R, AURILIA M, et al. Targeting mitochondrial network architecture in down syndrome and aging[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9).

[16] ZHOU X, LIU S, LU Y, et al. Mitoevs: a new player in multiple disease pathology and treatment[J]. J Extracell Vesicles, 2023, 12(4): e12320.

[17] AMMENDOLIA D A, BEMENT W M, BRUMELL J H. Plasma membrane integrity: implications for health and disease[J]. BMC Biol, 2021, 19(1): 71.

[18] CORROTTE M, CASTRO-GOMES T. Lysosomes and plasma membrane repair[J]. Curr Top Membr, 2019, 84: 1-16.

[19] HE S, SINGH D, HELFIELD B. An overview of cell membrane perforation and resealing mechanisms for localized drug delivery[J]. Pharmaceutics, 2022, 14(4).

[20] LI Z, SHAW G S. Role of calcium-sensor proteins in cell membrane repair[J]. Bioscience Reports, 2023, 43(2).

[21] LEE J J A, MARUYAMA R, DUDDY W, et al. Identification of novel antisense-mediated exon skipping targets in dysf for therapeutic treatment of dysferlinopathy [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 13: 596-604.

[22] LIU J, ZHU H, ZHENG Y, et al. Cardioprotection of recombinant human MG53 protein in a porcine model of ischemia and reperfusion injury[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 80: 10-19.

[23] 吕道远, 蒋松, 王慧, 等. Bay11-7082通过抑制足细胞焦亡减轻膜性肾病组织损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2022, 31(3): 201-209.

[24] DAPAAH-SIAKWAN F, ZAMBRANO R, LUO S, et al. Caspase-1 inhibition attenuates hyperoxia-induced lung and brain injury in neonatal mice[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2019, 61(3): 341-354.

[25] 李明, 王秋婷, 陈山, 等. P38 MAPK抑制剂通过抑制NLRP3途径介导的细胞焦亡对小鼠慢性阻塞性肺疾病损伤的改善作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48 (3): 744-754.

[26] 李瑞晟, 王琴, 李晶晶, 等. PTEN抑制剂BPV通过下调细胞焦亡水平改善LPS诱导的急性肺损伤[J]. 中国免

（下转第80页）