DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240402

线粒体质量控制与金属介导细胞死亡在脓毒症中的相互作用及临床意义

周岐原[1,2]，李京宴[1,2]，田英平[1]*，姚咏明[2]*

（1.河北医科大学第二医院急诊医学科，河北 石家庄 050000；
2.解放军总医院医学创新研究部转化医学研究中心，北京 100853）

【摘要】脓毒症是宿主对感染反应失调所致致命性器官功能障碍，其发展与金属元素代谢异常和线粒体质量受损密切相关。线粒体作为能量代谢及金属储存中心，其质量控制参与调控金属介导的细胞死亡，并影响脓毒症发生发展过程。本文将从线粒体质量控制机制及其与金属诱导细胞死亡之间的关系展开综述，探讨脓毒症状态下机体金属代谢与线粒体质量控制变化对细胞死亡的影响，阐明二者相互作用在脓毒症及相关并发症的病理生理过程中的重要性，为脓毒症的诊疗提供新思路。

【关键词】脓毒症；细胞死亡；线粒体质量控制；免疫抑制

中图分类号：R631 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2024）04-0013-09

Interaction between mitochondrial quality control and metal-mediated cell death in sepsis and its clinical significance

Zhou Qiyuan[1, 2], Li Jingyan[1, 2], Tian Yingping[1]*, Yao Yongming[2]*

(1. Emergency Department, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China;
2. Translational Medicine Research Center, Medical Innovation Research Division of the Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Its progression is closely associated with metal metabolism abnormalities and mitochondrial quality deterioration. Mitochondria serve as centers for energy metabolism and metal storage, and their quality control regulates metal-mediated cell death, influencing the progression of sepsis. This review discusses the mechanisms of mitochondrial quality control (MQC) and their relationship with metal-induced cell death. It explores the effects of metal metabolism and MQC changes on cell death under septic conditions. The interaction between these factors is further examined for its significance in the pathophysiological processes of sepsis and related

收稿日期：2024-10-07；**修回日期**：2024-10-26

基金项目：国家自然科学基金重点项目（82241062）；国家自然科学基金青年科学基金项目（82302412）；河北省自然科学基金项目（H2023206202）；北京市自然科学基金项目（7244296）

通信作者：田英平（1965-），男，河北石家庄人，主任医师，教授，博士研究生导师，主要从事脓毒症及急性中毒的基础与临床研究，E-mail: tianyingping-jzh@163.com；
姚咏明（1965-），男，湖北红安人，研究员，教授，博士研究生导师，主要从事创（烧、战）伤脓毒症和多器官功能障碍综合征的发病机制及防治策略的转化医学研究，E-mail: c_ff@sina.com

complications. This paper provides new insights for its diagnosis and treatment.

【**Keywords**】Sepsis; Cell death; Mitochondrial quality control; Immunosuppression

脓毒症是由感染引起的宿主反应失调，伴随致命性器官功能障碍，其诊治仍是临床实践工作中的重大难题[1]。免疫系统的过度激活与抑制交替，不仅导致患者感染迁延不愈，还诱发局部损伤及全身性炎症，是脓毒症高死亡率的重要因素[2-3]。

线粒体通过氧化磷酸化为真核细胞提供高效能量利用途径，并在脂质代谢、钙信号等生理过程中发挥关键作用，但这也使其对胞内变化高度敏感，极易受损[4-6]。线粒体质量控制（Mitochondrial Quality Control，MQC）通过线粒体动力学和自噬等途径清除受损线粒体或修复其功能，以满足细胞在不同环境下能量和物质代谢需求。但在脓毒症状态下，过度炎症环境破坏线粒体正常功能，干扰MQC，加速细胞死亡和器官损伤[7]。

除了参与能量代谢，线粒体也是细胞中多种金属离子的储存中心，其功能蛋白及辅因子的构成与金属元素密切相关[8]。脓毒症发病过程中，铁、铜等金属离子的代谢异常可介导多种细胞死亡方式，尤其是铁死亡和铜死亡，引起组织及器官损伤[9-10]。研究[11]证实，这些死亡过程常伴随线粒体功能障碍与MQC紊乱。因此，理解MQC与金属介导细胞死亡之间的相互作用，对揭示脓毒症免疫抑制及器官损伤机制具有重要的科学意义。

本综述将探讨MQC与金属诱导细胞死亡之间的相互作用、两者在脓毒症中的调控效应及其对器官损伤的影响，旨在为脓毒症临床干预提供新靶点。

1 线粒体质量控制机制

线粒体通过质子动力及氧化磷酸化产生的电子转移形成电化学梯度，为能量代谢及信号转导提供生理基础。然而，电子转移过程中不可避免地发生电子泄漏，生成的活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）是线粒体损伤的主要原因。紫外线、电离辐射和药物刺激亦可造成线粒体损伤[12]。线粒体动力学作为基本质量控制机制，通过融合与分裂的动态平衡稀释或分离受损部分，并生成新线粒体，以维持线粒体的功能和数量。线粒体融合由线粒体融合蛋白（Mitofusion Protein，MFN）和视神经萎缩蛋白1（Optic Atrophy Protein 1，OPA1）介导，MFN1/2依靠三磷酸鸟苷酶活性在接触时自身二聚化，连接相邻线粒体外膜并介导外膜融合；内膜的OPA1则通过LIS结构域与G结构域诱导内膜局部弯曲，促进内膜融合和线粒体嵴的形成[13-15]。融合后线粒体整合原有内容物，稀释受损成分，以确保正常生理功能。在某些情况下，OPA1长异构体诱导线粒体超融合，形成高度互联的线粒体网络，有助于短期内缓解损伤并维持稳态[16]。

线粒体分裂包括中间分裂与外周分裂，均受动力蛋白相关蛋白（Dynamin-Related Proteins，DRPs）调控。线粒体缺乏完整的从头合成途径，主要依赖中间分裂，通过内质网与肌动蛋白的协同引导确定分裂位点。分裂位点在线粒体分裂因子（Mitochondrial Fission Factors，MFFs）和动力相关蛋白1（Dynamin-Related Proteins 1，DRP1）作用下，发生断裂形成子线粒体[17]。外周分裂主要在线粒体明显损伤时发生，且无需内质网、肌动蛋白或MFFs的参与。受损部位集中于线粒体一端导致膜电位下降，在溶酶体相关蛋白7作用下，将溶酶体招募至此，协调DRP1介导的受损部分分离[18]。

由外周分裂分离的受损部分及遭受不可逆损伤的线粒体会成为细胞不必要的能量负担，需经线粒体自噬降解清除，以确保细胞整体状态不受影响[19]。磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的激酶1（PTEN-Induced Kinase 1，PINK1）/Parkin是线粒体自噬关键通路之一，蛋白激酶PINK1在健康线粒体内膜上加工，其介导的自噬过程对线粒体分裂具有强烈依赖性[20]。当线粒体膜电位因损伤而改变时，PINK1在外膜上积聚并通过自我磷酸化激活，间接激活DRP1，诱导外周分裂启动自噬[21]。分离后的线粒体经由Parkin连接磷酸化的泛素，自噬货物受体识别并结合这些泛素，促进与微管相关蛋白1轻链3β相互作用，从而将线粒体包裹在自噬泡膜中，形成线粒体自噬体。在可溶性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）蛋白的参与下，线粒体自噬体与溶酶体结合形成自噬溶酶体，降解受损线粒体。为确保线粒体自噬的执行，除泛素化和PINK1/PRKN途径外，NIP3样蛋白X、含FUN14结构域蛋白1和BCL2相互作用蛋白3（Bcl-2/Adenovirus E1B 19 kDa Interacting Protein 3，BNIP3）等外膜蛋白也可作为线粒体自噬相关受体，通过受体介导的线粒体自噬实现受损线粒体的降解[22]。自噬并非细胞清除受损线粒体的唯一手段，近年来新发现的线粒体胞吐为MQC的研究提供了新视角。细胞在迁移过程中留下的收缩纤维形成迁移小体。异常线粒体在驱动蛋白家族成员5B蛋白作

用下被转运至胞质边缘，在迁移过程中随迁移小体被滞留于原处从而脱离细胞[23-24]（见图1）。

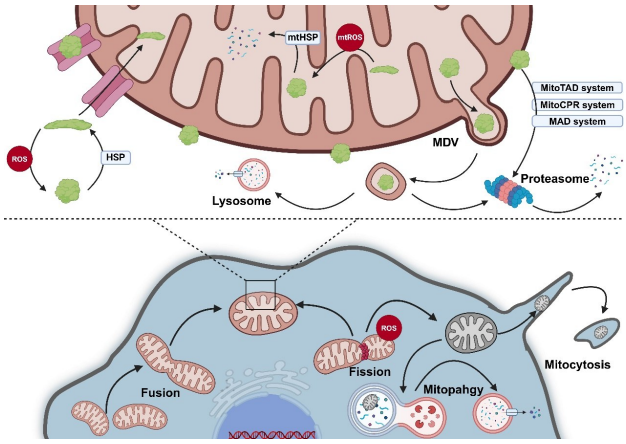


图1　线粒体质量调控主要机制

Figure 1　The important mechanisms underlying mitochondrial quality regulation

ROS、紫外线等理化刺激不仅直接损伤线粒体结构，还影响线粒体相关蛋白正常折叠，导致错误折叠的前体蛋白堆积于线粒体外膜或转位酶复合体（Translocase of the Outer Mitochondrial Membrane，TOM）上，阻碍正常蛋白质进入线粒体，干扰其生理功能并造成损伤。线粒体通过一系列功能效应以防止异常蛋白的积累。热休克蛋白（Heat Shock Proteins，HSPs）在线粒体内外均发挥保护作用：胞质内HSP90等伴侣蛋白协助线粒体前体蛋白展开，线粒体基质内mtHSP60、mtHSP70和mtDna J等分子伴侣则通过线粒体未折叠蛋白反应（Mitochondrial Unfolded Protein Response，UPR^{mt}）途径防止异常蛋白聚集[25-26]。线粒体受损蛋白输入反应（mitochondrial Damaged Protein Import Response，mitoCPR）、线粒体蛋白易位相关降解（mitochondrial Protein Translocation-Associated Degradation，mitoTAD）和线粒体相关降解（Mitochondrial-Associated Degradation，MAD）系统通过内质网相关降解及线粒体泛素-蛋白酶体系统（Ubiquitin-Proteasome System，UPS）对异物进行清除。上述3条途径持续监视TOM通道及线粒体表面，由Ubx2蛋白识别并捕获错误折叠的蛋白前体，随后通过蛋白酶体途径降解[27]。此外，线粒体可通过膜产生囊泡结构，以线粒体来源囊泡（Mitochondrial-Derived Vesicles，MDVs）形式包裹脂质、蛋白质等受损组分，在DRP1作用下与线粒体分离，由过氧化物酶体或溶酶体途径进行最终的降解[28]。

各种MQC手段从多方面监视并限制线粒体的损伤，且各途径相互依赖、相互影响，形成了紧密的防御网络，有助于维持线粒体功能。例如，部分HSPs可上调Sesn2表达，促进线粒体自噬[29]。不同MQC之间的互作只是冰山一角，仍有更多的MQC有待发现，它们的具体机制也需进一步深入探索。

2　线粒体质量控制与金属介导细胞死亡的相互影响

金属离子是维持宿主内环境稳态的必需营养物质，其含量与分布异常均可能导致细胞功能障碍和死亡。以铁为例，它以铁蛋白和不稳定铁池形式存在于细胞中，作为辅因子参与DNA复制和脂质合成在内的多种重要生物学功能。线粒体是铁离子的主要储存场所，其中的铁在HSPA9作用下合成铁硫簇，并通过一系列酶促反应生成血红素，两者均对线粒体的能量生成至关重要[30-31]。然而，游离铁的氧化还原活性可引发Fenton和Haber-Weiss反应，生成强氧化性物质，如羟基自由基（·OH），这些物质损害细胞膜中多不饱和脂肪酸（Polyunsaturated Fatty Acids，PUFAs），最终导致铁死亡[32]。在此过程中，强氧化产物与PUFAs反应脱氢后生成的磷脂氢过氧化物与铁离子进一步相互作用，生成新的脂质自由基。形成一系列链式反应，破坏细胞膜结构，诱发细胞死亡[33]。

铜通过铜蛋白或胞质阴离子配体的形式储存于线粒体和胞质中，参与超氧化物歧化酶、环氧化酶1等氧化还原关键酶的合成[34]。过量的铜可通过Fenton和Haber-Weiss反应造成铁死亡，或是经由蛋白毒性反应诱导铜死亡[35-36]。研究[37]发现，Cu^{2+}在线粒体中由铁硫蛋白1（Ferredoxin 1，FDX1）被还原为Cu^{+}，引起三羧酸循环相关蛋白如二氢硫辛酸乙酰转移酶的脂酰化，形成具有强烈毒性的脂酰化蛋白聚集体。这些聚集体干扰正常细胞功能，最终引发铜死亡。

铁死亡与铜死亡均与线粒体紧密关联：铜死亡依赖于线粒体酶的脂酰化及铁硫簇的损伤；铁死亡则常表现出线粒体形态学上的改变，即线粒体缩小、嵴减少等，且与线粒体产生ROS相关。因此，通过MQC维持线粒体的结构与功能稳定，理论上可限制铁死亡及铜死亡的进展。据报道，在氧化应激条件下，活化的NRF2通过蛋白酶体途径降解DRP2并增强MFN1/2表达，诱导线粒体超融合，缓解氧化应激并抑制铁死亡[38]。铜超载亦能上调DPR1表达，诱导线粒体分裂的同时刺激线粒体生物发生，增加线粒体数量以平衡铜毒性[39]。有资料[40]证实，线粒体作为ROS的主要来源，通过线粒体自噬对其降解可减少ROS产生，从而在铁死亡过程中发挥抑制效应。高水平的ROS在氧化应激

早期即可激活线粒体自噬，通过清除受损线粒体显著降低铁死亡的风险，而自噬过程中形成的线粒体自噬体将异常线粒体及其中的铁进行隔离，阻止ROS诱导的铁死亡[40-41]。另据报道[42]，线粒体自噬同样能够作用于蛋白毒性产物，降解线粒体可阻止铜死亡引起的蛋白毒性应激，减轻线粒体DNA释放诱导的炎症反应。

值得指出的是，MQC在铁死亡和铜死亡过程中并非始终发挥保护作用，在某些情况下，MQC甚至可能加剧细胞死亡。例如，参与维持线粒体蛋白质量的HSP家族中HSP70可上调谷胱甘肽过氧化物酶4（Glutathione Peroxidase 4，GPX4）抑制铁死亡，但HSP90则可直接抑制GPX4活性，导致铁死亡加重[43-44]。Li等[45]发现，在人胰腺导管腺癌细胞系中，erastin处理后的内质网蛋白刺激干扰素基因蛋白1转位至线粒体并与MFN1/2结合，虽然触发线粒体融合，但却未减轻线粒体损伤，反而导致线粒体ROS水平升高，引起铁死亡。部分研究[46]显示，线粒体自噬并非抵抗细胞死亡的“万全之策”：在氧化应激后期，线粒体数量减少不仅增大了供能负担，自噬还可能导致线粒体中金属元素的释放。大量的游离铁、铜对脱嘌呤/脱嘧啶脱氧核糖核酸内切酶1等抗氧化途径有直接抑制作用，或干扰mitoTAD和MAD等MQC途径关键酶，进一步加剧Fenton反应和蛋白毒性反应的发生[47-48]。铜死亡的关键蛋白FDX1还会抑制线粒体自噬和PI3K/AKT通路，最终引发细胞死亡[49]。

铁和铜也可激活凋亡、焦亡等非经典的金属介导细胞死亡。这些死亡方式并非直接依赖于特定金属，而是间接受其调控：过量金属诱导氧化应激影响线粒体外膜通透性，致使细胞色素C进入胞质并与凋亡蛋白酶激活因子-1连接，激活并释放caspase-3，诱导细胞凋亡或是焦亡[50-51]；铁离子也能作用于凋亡关键受体Fas的外显子剪接过程，促进Fas从抗凋亡形态转变为促凋亡形态，诱导细胞凋亡与坏死性凋亡[52]。线粒体作为ROS的主要来源，MQC对这些死亡方式具有一定程度的抗性，例如MFN1/2介导的线粒体融合能有效减少线粒体碎片化并调节膜通透性，防止线粒体内容物的泄漏，降低细胞对凋亡的敏感性[53]。由于受铁、铜等金属元素诱导，过度线粒体自噬引起的金属元素释放也会加重细胞死亡过程：过量铁将刺激线粒体外膜蛋白Tom20的氧化，触发细胞焦亡[54]；铁硫簇合成关键蛋白Frataxin的缺失将干扰正常电子传递链，迫使细胞通过摄取铁进行代偿，但该过程极易引起铁超载，并诱发线粒体自噬导致细胞凋亡[55-56]。

由此可见，MQC在金属介导细胞死亡过程中表现出双重作用：在生理状态或早期病理阶段，MQC通过负反馈机制维持线粒体稳态并降解受损线粒体，减缓细胞死亡进程；但在特定情况下，持续激活的自噬将释放线粒体中的游离金属，加剧细胞应激，某些MQC途径还可直接作用于关键蛋白，诱导细胞死亡。金属元素与MQC之间的相互作用研究尚处于起步阶段，如何调控MQC对细胞有利的条件，仍是一大难题。且在不同刺激时，不同的细胞类型及生理状态也会导致结果的差异，需深入研究以明确具体调控机制。

3 线粒体质量控制与金属介导细胞死亡互作对脓毒症及相关并发症的影响

微生物的生长依赖充足的金属元素供应，宿主因此发展出营养免疫机制，通过调节外周血金属水平限制病原体的增殖[57]。铜是病原体必需的营养元素，但高水平的铜同样对其有害。宿主感染病原体后，外周血铜水平升高，以满足白细胞介素2等细胞因子的合成需要，实现高效的免疫应答[58]。细胞因子的激活在促进炎症的同时诱导铁调素水平的增加，抑制膜铁转运蛋白活性并上调铁储存蛋白的合成，减少细胞内铁的释放，形成高铜低铁内环境[59]。这种变化虽限制了病原体的生长，但也影响宿主细胞功能。

脓毒症状态下，脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS）等病原体相关分子模式持续刺激免疫系统，造成免疫细胞过度激活，进而出现淋巴细胞增殖能力下降和单核细胞、$CD4^+$ T细胞等免疫细胞的死亡与耗竭。MQC紊乱是这些免疫细胞死亡的重要原因[60]。树突状细胞（Dendritic Cell，DC）在脓毒症过程中参与外类抗原的捕获，通过其专职抗原提呈能力启动并调节免疫应答。研究[9,61]显示，脓毒症小鼠脾脏DC中ROS水平升高，并伴随铁超载，这种氧化应激已被证实与多种细胞死亡形式（如凋亡和铁死亡）有关。同时，脓毒症小鼠DC中PINK1表达显著降低，MQC的缺陷干扰DC正常功能，敲除*PINK1*基因可进一步损害DC免疫调控能力并加重其凋亡[62-63]。$CD4^+$ T细胞在脓毒症初期通过1型辅助性T细胞产生干扰素-γ等促炎细胞因子以应对感染，但随着感染持续，DRP1表达及易位增强，MFN2和OPA1表达显著下调，融合与分裂的不平衡使线粒体体积骤减，干扰$CD4^+$ T细胞功能[64]。此外，脓毒症$CD4^+$ T细胞的转录因子EB磷酸化水平升高，SNARE蛋白表达受到抑制，导致线粒体

自噬体与溶酶体的融合缺陷，造成畸形线粒体的积累，触发氧化应激和凋亡[65]。鉴于铜死亡的研究仍处于起步阶段，脓毒症中免疫细胞功能抑制与铜死亡及MQC互作的关联尚不明了，研究[10]显示，脓毒症患者$CD4^+$ T细胞功能障碍与铜稳态失调及铜死亡相关蛋白FDX1、脂肪酸合成酶（Lipoic Acid Synthetase，LIAS）表达变化有关，且涉及胞内代谢酶谷氨酸酶（Glutaminase，GLS）表达降低及外周血炎症因子高迁移率组蛋白盒1（High Mobility Group Box 1，HMGB1）水平升高。GLS和HMGB1之间的协同效应可能参与线粒体自噬过程，它们与FDX1、LIAS的关系提示铜死亡与MQC存在潜在关联[66-67]。研究[68]指出，采用铜螯合剂显著改善LPS诱导巨噬细胞线粒体自噬通量减少，并增强自噬体与溶酶体的融合，抑制铜死亡并减轻炎症反应。然而，MQC与铜死亡之间的关联仍需进一步研究，以明确其确切机制及在脓毒症中的潜在意义。

免疫细胞耗竭及功能紊乱减弱了机体对病原体的防御能力，进而引发全身性感染及炎症因子释放，损害机体组织和器官。肝作为脓毒症中抵御微生物的关键防线，参与病原体清除、细胞因子产生及炎症适应等免疫过程。门静脉和肝动脉的丰富血供使肝更易暴露于肠道及体循环中的病原体和抗原。同时，肝是机体铁调素的分泌源头，炎症因子诱导的铁调素升高将直接导致肝巨噬细胞—Kupffer细胞的铁滞留[69]。研究[70]表明，LPS刺激下，原本抑制过度免疫反应的Kupffer细胞因分布和功能异常，诱导细胞毒性T细胞反应，加重肝损伤。此外，Kupffer细胞生成的超氧化物及从线粒体释放的第二线粒体衍生的半胱天冬酶激活因子（Second Mitochondria-Derived Activator of Caspases，SMAC）可诱发肝细胞凋亡，这些过程很可能与MQC紊乱有关[71-72]。缺氧性肝炎是脓毒症肝损伤的另一个重要原因，主要由微血栓引起肝血流灌注不足及血流恢复后缺血再灌注损伤所致。MQC与铁代谢在血栓形成中发挥重要作用。应激状态下，高水平ROS通过刺激细胞黏附因子P−选择素诱导血小板活化与聚集[73]。同时，ROS引发的线粒体自噬改善了血小板的能量和物质供应，从而促进血小板活化。铁螯合剂和GPXs可抑制这种血小板依赖性血栓形成，但脂质过氧化引起的谷胱甘肽消耗减弱了这一保护作用[74-75]。血栓形成导致肝缺血和缺氧，促使细胞从有氧呼吸转向无氧呼吸，激活ATP酶失衡，造成钙超载和代谢物（如乳酸、琥珀酸）积累，抑制抗氧化酶活性，破坏线粒体功能。血流恢复后，因高钙导致线粒体通透性增加，释放琥珀酸、mtDNA等作为DAMPs，激活凋亡通路与自噬，诱导氧化应激，而此时抗氧化机制无法恢复，最终导致细胞凋亡和铁死亡[76]。

肝并非唯一受影响的器官，脓毒症引发代谢、免疫及血供失衡也可造成肾、心脏等其他器官的损伤。脓毒症相关急性肾损伤（Sepsis-Associated Acute Kidney Injury，SA-AKI）是脓毒症最常见且最严重的并发症之一，约40%~50%的脓毒症患者可发生此类损伤[77]。能量代谢障碍是引起SA-AKI的关键因素，循环中LPS刺激内皮素、血管紧张素Ⅱ等血管活性物质的释放，导致肾髓质血流向肾皮质重新分布，造成髓质缺血[78]。早期缺氧促使肾小管细胞转向无氧呼吸，减少ROS产生，同时通过激活腺苷酸酰化酶活化通路生成抗氧化酶并为线粒体生物发生做准备。然而，持续缺氧导致线粒体分裂和碎片化，进而诱导线粒体自噬[79]。线粒体自噬对肾的保护作用目前存在争议：BNIP3等途径介导的PINK1非依赖性线粒体自噬通过去除受损线粒体并调节ROS，显著减少细胞凋亡和铁死亡引发的AKI；而PINK1依赖性途径在AKI中则具有双向效应，在抑制细胞凋亡、焦亡及铁死亡的同时，也可能因过度自噬促进细胞死亡、加重AKI[80-81]。HSP90的作用亦不容忽视，其与GPX4直接相互作用导致GPX4降解，促发肾小管上皮细胞的铁死亡[82]。

脓毒症诱发的心肌病是另一种常见并发症，也是脓毒症相关预后不良的主要因素之一。心脏细胞因代谢特点，易受金属超载和线粒体功能障碍的影响。脓毒症心肌细胞存在明显的因线粒体融合/分裂失衡所致铁死亡现象，且与心脏收缩力下降有关[83]。研究[84]认为，线粒体自噬对心肌具有保护作用：低剂量的奥拉帕尼明显促进线粒体自噬，维护线粒体完整性，改善脓毒症心脏铁死亡所致心功能降低；线粒体自噬也可协调UPR^{mt}等线粒体蛋白质量控制途径，减轻脓毒症心肌的氧化损伤[29,85]。有趣的是，脓毒症状态下心脏过氧化物酶体增殖物激活受体α（Peroxisome Proliferator-Activated Peceptor α，PPARα）的缺陷不仅损害了心脏组织的脂肪酸代谢，也导致了线粒体自噬依赖性的细胞凋亡[86]。类似的现象也可在LPS攻击造成的急性肺损伤中观察到[87]。

显然，线粒体自噬等MQC的激活在脓毒症中对多脏器具有保护作用，但其损伤效应同样不可忽视。如何合理利用MQC控制脓毒症发展是一项重大挑战。Zhang等[88]研究显示，心脏中$CD163^+$ $RETNLA^+$（Mac1）巨噬细胞亚群存在内吞转录组特征与高TREM2表达，这些细胞能够吞噬含有心

肌细胞来源线粒体的外泌体，从而减轻脓毒症状态下的心肌损伤（见表1）。

表1 线粒体质量控制在脓毒症多组织器官对金属介导细胞死亡的影响

Table 1 The impacts of mitochondrial quality control on metal-mediated cell death in various organs in sepsis

组织器官	细胞	线粒体质量控制的变化及影响	参考文献
血细胞	树突状细胞	PINK1介导线粒体自噬受损，分裂增强，细胞凋亡、免疫抑制	[62-63]
	$CD4^+$T细胞	分裂增强、融合抑制，线粒体自噬缺陷，细胞凋亡、免疫抑制	[64-65]
	血小板	ROS诱导线粒体自噬增强，发生脂质过氧化，血小板活化聚集，诱发血栓	[73-75]
肝	Kupffer细胞、肝细胞	Kupffer细胞线粒体释放SMAC、产生大量超氧化物，诱导肝细胞凋亡	[71-72]
肾	肾小管上皮细胞	线粒体分裂增强诱导线粒体自噬，消除受损线粒体、调节ROS显著减少因细胞凋亡、铁死亡所致AKI；过度自噬促进细胞死亡，引起AKI	[80-81]
心脏	心肌细胞	线粒体融合分裂失衡导致铁死亡，心肌收缩力降低；PPARα缺陷诱导线粒体自噬依赖性细胞凋亡	[83,87]
肺	肺组织细胞	PINK1/Parkin介导线粒体自噬增强，诱导凋亡、ALI	[88]

4 结论与展望

线粒体在能量供给和物质转运中发挥关键作用，其质量稳定直接影响金属元素的分布与代谢。脓毒症发病与金属元素代谢异常、线粒体质量损害密切相关，而经由MQC调控金属介导的细胞死亡在脓毒症免疫功能紊乱及组织损伤中呈现潜在的转化应用价值。然而，现有研究仍处于初期，许多重要问题亟待解决。

首先，脓毒症状态下存在多种金属元素的代谢失衡，不同金属元素之间的转运与利用相互影响，某一金属的摄取或许会竞争性抑制其他金属所需的转运载体，也可能反过来起到协同作用[89]。不同金属之间的相互作用对细胞的确切影响尚不清楚，多种金属离子可能参与了相同的细胞死亡过程，且在脓毒症过程中，单一金属超负荷诱导细胞死亡是非特异性的，其可介导同种细胞同时发生多种不同的细胞死亡。那么，在多种金属存在的情况下，不同细胞死亡途径之间的关系是什么？决定细胞最终命运的优势死亡方式又是如何介导的？遗憾的是，在金属介导的细胞死亡中，研究者往往只关注了某一种金属水平的变化，而忽略了其他金属元素可能产生的影响。不过，有资料[90]显示，铜可以引起除铜死亡以外的其他形式细胞死亡关键酶的下调；文献[91]报道，铁在铜介导的铁死亡中发挥作用，使用铜离子螯合剂并不能减少铁死亡中铁的积累。这些发现可能是解决上述问题的关键。

其次，除了关注ROS形成和金属离子释放外，线粒体本身及其与其他细胞器的相互作用在细胞死亡中的地位尚需深入探讨。有学者[92]认为，线粒体并非铁死亡必需的，存在细胞内线粒体和mtDNA耗竭但铁死亡仍发生的情况。研究[93]表明，线粒体电子传递链对于erastin诱导或胱氨酸剥夺介导的铁死亡是必不可少的，且线粒体GPX4对细胞抵抗铁死亡的影响比胞质GPX4更显著，线粒体事件似乎是决定细胞是否发生铁死亡的最后步骤。线粒体在铁死亡过程中扮演的角色饱受争议。那么，是否存在两种不同的途径，即线粒体依赖途径和线粒体非依赖途径？而因不同的调节途径，以线粒体动力学和蛋白质质量控制为基础的维持和以线粒体胞吐及线粒体自噬为代表的清除才导致了不同的结果？这一问题的解析对阐明MQC调控细胞死亡的机制具有重要意义。值得一提的是，线粒体不是孤立的细胞器，其与内质网等细胞组分息息相关，线粒体蛋白量控制及线粒体动力学也依赖于内质网、UPS、溶酶体的参与。线粒体自噬与铁蛋白自噬、时钟自噬均在脓毒症相关铁死亡中发挥作用，且它们之间存在复杂的关联，影响着彼此的自噬速率[41,94]。如何通过其他细胞器及其质量控制途径干预MQC或许是调控MQC与金属介导细胞死亡的潜在策略。

最后，金属离子对MQC的调节可能会影响细胞死亡过程。金属氧化还原特性所诱导的氧化应激是激活MQC的直接原因，其作为辅因子参与了线粒体及MQC关键蛋白的构成。例如，铁缺乏造成的铁硫簇合成障碍将影响线粒体膜电压依赖性阴离子通道，干扰线粒体整体稳定性，引起细胞凋亡[95]。铜离子参与自噬过程，其对丝裂原活化蛋白激酶1/2和Unc-51样自噬激活激酶1/2等自噬激酶的活性至关重要。研究[96]表明，在MDVs过程中诱导线粒体膜突起的MIRO1受到Fe^{2+}和Ca^{2+}的调节，为相关领域的研究提供了新思路。遗憾的是，迄今为止，关于MQC与金属离子之间相互作用的研究明显不足，金属离子对线粒体功能的影响了解有限，且多数相关资料仅关注于线粒体动力学和氧化应激。将相关理论应用于脓毒症临床试验和人体治疗还有很长的路要走。

综上所述，MQC与金属介导细胞死亡的交互作用在脓毒症研究中具有重要价值，该领域许多关键科学问题亟待解决。随着研究的不断深入和认识持续深化，将有助于进一步揭示脓毒症的发病本质，并为其临床防治开辟新路径。

参考文献

[1] PEI F, YAO R Q, REN C, et al. Expert consensus on the monitoring and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 74.

[2] VAN DER POLL T, SHANKAR-HARI M, WIERSINGA WJ. The immunology of sepsis[J]. Immunity, 2021, 54(11): 2450-2464.

[3] PATOLI D, MIGNOTTE F, DECKERT V, et al. Inhibition of mitophagy drives macrophage activation and antibacterial defense during sepsis[J]. J Clin Invest, 2020, 130(11): 5858-5874.

[4] ENDO T, SAKAUE H. Multifaceted roles of porin in mitochondrial protein and lipid transport[J]. Biochem Soc Trans, 2019, 47(5): 1269-1277.

[5] FRIEDMAN J R, NUNNARI J. Mitochondrial form and function[J]. Nature, 2014, 505(7483): 335-343.

[6] GATICA D, LAHIRI V, KLIONSKY D J. Cargo recognition and degradation by selective autophagy[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(3): 233-242.

[7] LIRA CHAVEZ F M, GARTZKE L P, VAN BEUNINGEN F E, et al. Restoring the infected powerhouse: Mitochondrial quality control in sepsis[J]. Redox Biol, 2023, 68: 102968.

[8] MEDLOCK A E, HIXON J C, BHUIYAN T, et al. Prime real estate: Metals, cofactors and MICOS[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 892325.

[9] LI J Y, REN C, WANG L X, et al. Sestrin2 protects dendrite cells against ferroptosis induced by sepsis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(9): 834.

[10] YANG J, CHEN N, ZHAO P, et al. Diminished expression of GLS in $CD4^+$ T cells serves as a prognostic indicator associated with cuproptosis in septic patients[J]. Shock, 2024, 62(1): 51-62.

[11] LIU D, QIN H, GAO Y, et al. Cardiovascular disease: Mitochondrial dynamics and mitophagy crosstalk mechanisms with novel programmed cell death and macrophage polarisation[J]. Pharmacol Res, 2024, 206: 107258.

[12] AVIELLO G, KNAUS U G. NADPH oxidases and ROS signaling in the gastrointestinal tract[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(4): 1011-1023.

[13] GAO S, HU J. Mitochondrial fusion: The machineries in and out[J]. Trends Cell Biol, 2021, 31(1): 62-74.

[14] LI Y J, CAO Y L, FENG J X, et al. Structural insights of human mitofusin-2 into mitochondrial fusion and CMT2A onset[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4914.

[15] YAN L, QI Y, RICKETSON D, et al. Structural analysis of a trimeric assembly of the mitochondrial dynamin-like GTPase Mgm1[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117 (8): 4061-4070.

[16] WAI T, LANGER T. Mitochondrial dynamics and metabolic regulation[J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, 27(2): 105-117.

[17] QIAN X, LI X, SHI Z, et al. KDM3A senses oxygen availability to regulate PGC-1α-mediated mitochondrial biogenesis[J]. Mol Cell, 2019, 76(6): 885-895.

[18] WONG Y C, YSSELSTEIN D, KRAINC D. Mitochondria-lysosome contacts regulate mitochondrial fission via RAB7 GTP hydrolysis[J]. Nature, 2018, 554(7692): 382-386.

[19] SOUBANNIER V, MCLELLAND G L, ZUNINO R, et al. A vesicular transport pathway shuttles cargo from mitochondria to lysosomes[J]. Curr Biol, 2012, 22(2): 135-141.

[20] KONDAPALLI C, KAZLAUSKAITE A, ZHANG N, et al. PINK1 is activated by mitochondrial membrane potential depolarization and stimulates Parkin E3 ligase activity by phosphorylating Serine 65[J]. Open Biol, 2012, 2(5): 120080.

[21] PRYDE K R, SMITH H L, CHAU K Y, et al. PINK1 disables the anti-fission machinery to segregate damaged mitochondria for mitophagy[J]. J Cell Biol, 2016, 213(2): 163-171.

[22] KIRKIN V, ROGOV V V. A diversity of selective autophagy receptors determines the specificity of the autophagy pathway[J]. Mol Cell, 2019, 76(2): 268-285.

[23] JIAO H, JIANG D, HU X, et al. Mitocytosis, a migrasome-mediated mitochondrial quality-control process [J]. Cell, 2021, 184(11): 2896-2910.e13.

[24] MEHRA C, PERNAS L. Move it to lose it: Mitocytosis expels damaged mitochondria[J]. Dev Cell, 2021, 56(14): 2014-2015.

[25] BOOS F, KRÄMER L, GROH C, et al. Mitochondrial protein-induced stress triggers a global adaptive transcriptional programme[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(4): 442-451.

[26] ZHAO Q, WANG J, LEVICHKIN I V, et al. A mitochondrial specific stress response in mammalian cells[J]. EMBO J, 2002, 21(17): 4411-4419.

[27] NG M Y W, WAI T, SIMONSEN A. Quality control of the mitochondrion[J]. Dev Cell, 2021, 56(7): 881-905.

[28] KÖNIG T, NOLTE H, AALTONEN M J, et al. MIROs and DRP1 drive mitochondrial-derived vesicle biogenesis and promote quality control[J]. Nat Cell Biol, 2021, 23(12): 1271-1286.

[29] WANG Y, JASPER H, TOAN S, et al. Mitophagy coordinates the mitochondrial unfolded protein response to attenuate inflammation-mediated myocardial injury[J]. Redox Biol, 2021, 45: 102049.

[30] LIU Q, WU J, ZHANG X, et al. Iron homeostasis and disorders revisited in the sepsis[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 165: 1-13.

[31] LILL R. From the discovery to molecular understanding of cellular iron-sulfur protein biogenesis[J]. Biol Chem, 2020, 401(6/7): 855-876.

[32] ZHANG S, SUN Z, JIANG X, et al. Ferroptosis increases obesity: Crosstalk between adipocytes and the neuroimmune system[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1049936.

[33] ROBINSON N, GANESAN R, HEGEDŰS C, et al. Programmed necrotic cell death of macrophages: Focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos[J]. Redox Biol, 2019, 26: 101239.

[34] GARZA N M, SWAMINATHAN A B, MAREMANDA K P, et al. Mitochondrial copper in human genetic disorders [J]. Trends Endocrinol Metab, 2023, 34(1): 21-33.

[35] MA B, WANG S, LIU F, et al. Self-assembled copper-amino acid nanoparticles for in situ glutathione "AND" H_2O_2 sequentially triggered chemodynamic therapy[J]. J Am Chem Soc, 2019, 141(2): 849-857.

[36] TSVETKOV P, COY S, PETROVA B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. Science, 2022, 375(6586): 1254-1261.

[37] TSVETKOV P, DETAPPE A, CAI K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress[J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(7): 681-689.

[38] CHEN Q M. Nrf2 for protection against oxidant generation and mitochondrial damage in cardiac injury[J]. Free Radic Biol Med, 2022, 179: 133-143.

[39] RUIZ L M, LIBEDINSKY A, ELORZA A A. Role of copper on mitochondrial function and metabolism[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 711227.

[40] LI Y, WANG X, HUANG Z, et al. CISD3 inhibition drives cystine-deprivation induced ferroptosis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(9): 839.

[41] YU F, ZHANG Q, LIU H, et al. Dynamic O-GlcNAcylation coordinates ferritinophagy and mitophagy to activate ferroptosis[J]. Cell Discov, 2022, 8(1): 40.

[42] YU X, LI B, YAN J, et al. Cuproptotic nanoinducer-driven proteotoxic stress potentiates cancer immunotherapy by activating the mtDNA-cGAS-STING signaling[J]. Biomaterials, 2024, 307: 122512.

[43] LIU Y, ZHOU L, XU Y, et al. Heat shock proteins and ferroptosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 864635.

[44] CHEN C, WANG D, YU Y, et al. Legumain promotes tubular ferroptosis by facilitating chaperone-mediated autophagy of GPX4 in AKI[J]. Cell Death Dis, 2021, 12 (1): 65.

[45] LI C, LIU J, HOU W, et al. STING1 promotes ferroptosis through MFN1/2-dependent mitochondrial fusion[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 698679.

[46] RADEMAKER G, BOUMAHD Y, PEIFFER R, et al. Myoferlin targeting triggers mitophagy and primes ferroptosis in pancreatic cancer cells[J]. Redox Biol, 2022, 53: 102324.

[47] MCNEILL D R, NARAYANA A, WONG H K, et al. Inhibition of Ape1 nuclease activity by lead, iron, and cadmium[J]. Environ Health Perspect, 2004, 112(7): 799-804.

[48] PAN M, ZHENG Q, YU Y, et al. Seesaw conformations of Npl4 in the human p97 complex and the inhibitory mechanism of a disulfiram derivative[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 121.

[49] SUN B, DING P, SONG Y, et al. FDX1 downregulation activates mitophagy and the PI3K/AKT signaling pathway to promote hepatocellular carcinoma progression by inducing ROS production[J]. Redox Biol, 2024, 75: 103302.

[50] MAIURI M C, ZALCKVAR E, KIMCHI A, et al. Self-eating and self-killing: Crosstalk between autophagy and apoptosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(9): 741-752.

[51] CHEN M, RONG R, XIA X. Spotlight on pyroptosis: Role in pathogenesis and therapeutic potential of ocular diseases[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 183.

[52] NAKAMURA T, NAGURO I, ICHIJO H. Iron homeostasis and iron-regulated ROS in cell death, senescence and human diseases[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2019, 1863(9): 1398-1409.

[53] SUGIOKA R, SHIMIZU S, TSUJIMOTO Y. Fzo1, a protein involved in mitochondrial fusion, inhibits apoptosis[J]. J Biol Chem, 2004, 279(50): 52726-52734.

[54] ZHOU B, ZHANG J Y, LIU X S, et al. Tom20 senses iron-activated ROS signaling to promote melanoma cell pyroptosis[J]. Cell Res, 2018, 28(12): 1171-1185.

[55] SCHIAVI A, MAGLIONI S, PALIKARAS K, et al. Iron-starvation-induced mitophagy mediates lifespan extension upon mitochondrial stress in C. elegans[J]. Curr Biol, 2015, 25(14): 1810-1822.

[56] COSSÉE M, PUCCIO H, GANSMULLER A, et al. Inactivation of the friedreich ataxia mouse gene leads to early embryonic lethality without iron accumulation[J]. Hum Mol Genet, 2000, 9(8): 1219-1226.

[57] AREZES J, JUNG G, GABAYAN V, et al. Hepcidin-induced hypoferremia is a critical host defense mechanism against the siderophilic bacterium vibrio vulnificus[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(1): 47-57.

[58] HUANG Z L, FAILLA M L. Copper deficiency suppresses effector activities of differentiated U937 cells[J]. J Nutr, 2000, 130(6): 1536-1542.

[59] NEMETH E, GANZ T. Hepcidin-ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6493.

[60] ZHANG Q, KUANG H, CHEN C, et al. The kinase JNK2 promotes stress-induced mitophagy by targeting the small mitochondrial form of the tumor suppressor ARF for degradation[J]. Nat Immunol, 2015, 16(5): 458-466.

[61] CHATTERJEE S, LARDINOIS O, BHATTACHARJEE S, et al. Oxidative stress induces protein and DNA radical formation in follicular dendritic cells of the germinal center and modulates its cell death patterns in late sepsis [J]. Free Radic Biol Med, 2011, 50(8): 988-999.

[62] WU Y, CHEN L, QIU Z, et al. PINK1 protects against dendritic cell dysfunction during sepsis through the regulation of mitochondrial quality control[J]. Mol Med, 2023, 29(1): 25.

[63] ZHANG Y, CHEN L, LUO Y, et al. Pink1 / Parkin-mediated mitophagy regulated the apoptosis of dendritic cells in sepsis[J]. Inflammation, 2022, 45(3): 1374-1387.

[64] WU Y, YAO Y M, KE H L, et al. Mdivi-1 protects $CD4^+$ T cells against apoptosis via balancing mitochondrial fusion-fission and preventing the induction of endoplasmic reticulum stress in sepsis[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 7329131.

[65] WANG H, BAI G, CHEN J, et al. mTOR deletion ameliorates $CD4^+$ T cell apoptosis during sepsis by improving autophagosome-lysosome fusion[J]. Apoptosis, 2022, 27(5/6): 401-408.

[66] ADAMOSKI D, DIAS M M, QUESÑAY J E N, et al. Molecular mechanism of glutaminase activation through filamentation and the role of filaments in mitophagy protection[J]. Nat Struct Mol Biol, 2023, 30(12): 1902-1912.

[67] LV X, ZHU Y, DENG Y, et al. Glycyrrhizin improved autophagy flux via HMGB1-dependent Akt/mTOR signaling pathway to prevent Doxorubicin-induced cardiotoxicity[J]. Toxicology, 2020, 441: 152508.

[68] ZHANG L, TSAI I C, NI Z, et al. Copper chelation therapy attenuates periodontitis inflammation through the cuproptosis / autophagy / lysosome axis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 5890.

[69] STRNAD P, TACKE F, KOCH A, et al. Liver-guardian, modifier and target of sepsis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(1): 55-66.

[70] HEYMANN F, PEUSQUENS J, LUDWIG-PORTUGALL I, et al. Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells[J]. Hepatology, 2015, 62(1): 279-291.

[71] LIU H, LIAO R, HE K, et al. The SMAC mimetic birinapant attenuates lipopolysaccharide-induced liver injury by inhibiting the tumor necrosis factor receptor-associated factor 3 degradation in Kupffer cells[J]. Immunol Lett, 2017, 185: 79-83.

[72] IIMURO Y, YAMAMOTO M, INOUE S, et al. Superoxide production by liver macrophages in a septic rat model-relation to arterial ketone body ratio[J]. Eur Surg Res, 1992, 24(6): 363-371.

[73] RODVEIN R, LINDON J N, LEVINE P H. Physiology and ultrastructure of the blood platelet following exposure to hydrogen peroxide[J]. Br J Haematol, 1976, 33(1): 19-26.

[74] NAVEENKUMAR S K, SHARATHBABU B N, HEMSHEKHAR M, et al. The role of reactive oxygen species and ferroptosis in heme-mediated activation of human platelets[J]. ACS Chem Biol, 2018, 13(8): 1996-2002.

[75] BRIGELIUS-FLOHÉ R, FLOHÉ L. Regulatory phenomena in the glutathione peroxidase superfamily[J]. Antioxid Redox Signal, 2020, 33(7): 498-516.

[76] GRANATA S, VOTRICO V, SPADACCINO F, et al. Oxidative stress and ischemia / reperfusion injury in kidney transplantation: Focus on ferroptosis, mitophagy and new antioxidants[J]. Antioxidants, 2022, 11(4): 769.

[77] CHEN S, LI S, KUANG C, et al. Aspirin reduces the mortality risk of sepsis-associated acute kidney injury: An observational study using the MIMIC-Ⅳ database[J]. Front Pharmacol. 2023, 14:1186384.

[78] GARCIA B, ZARBOCK A, BELLOMO R, et al. The role of renin-angiotensin system in sepsis-associated acute kidney injury: Mechanisms and therapeutic implications [J]. Curr Opin Crit Care, 2023, 29(6): 607-613.

[79] GONZALEZ A S, ELGUERO M E, FINOCCHIETTO P, et al. Abnormal mitochondrial fusion-fission balance contributes to the progression of experimental sepsis[J]. Free Radic Res, 2014, 48(7): 769-783.

[80] ZHOU L, ZHANG L, ZHANG Y, et al. PINK1 deficiency ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury in rats[J]. Front Physiol, 2019, 10: 1225.

[81] SU L, ZHANG J, GOMEZ H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury[J]. Autophagy, 2023, 19(2): 401-414.

[82] LI J, LIU Y, BAI J, et al. Dexmedetomidine alleviates renal tubular ferroptosis in sepsis-associated AKI by KEAP1 regulating the degradation of GPX4[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 961: 176194.

[83] SHE H, HU Y, ZHOU Y, et al. Protective effects of dexmedetomidine on sepsis-induced vascular leakage by alleviating ferroptosis via regulating metabolic reprogramming[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 6765-6782.

[84] LIU R, LI F, HAO S, et al. Low-dose olaparib improves septic cardiac function by reducing ferroptosis via accelerated mitophagy flux[J]. Pharmacol Res, 2024, 200: 107056.

[85] CAI C, LI Z, ZHENG Z, et al. Pgam5-mediated PHB2 dephosphorylation contributes to endotoxemia-induced myocardial dysfunction by inhibiting mitophagy and the mitochondrial unfolded protein response[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(14): 4657-4671.

[86] ZHU X X, WANG X, JIAO S Y, et al. Cardiomyocyte peroxisome proliferator-activated receptor α prevents septic cardiomyopathy via improving mitochondrial function

（下转第36页）