

线粒体融合、分裂和自噬在烧伤创面愈合中的作用研究进展

李泽浩¹, 金伟雪¹, 郭松雪^{1,2}

1. 浙江大学医学院附属第二医院整形科, 浙江 杭州 310009

2. 浙江省严重烧创伤诊治与应急救援重点实验室, 浙江 杭州 310009

[摘要] 线粒体作为细胞内的“能量工厂”,其功能和结构的稳定性对于创面愈合极为重要。烧伤后,线粒体损伤会放大炎症反应、启动内源性凋亡通路、导致三磷酸腺苷合成不足,从而延缓修复。线粒体融合、分裂的动态平衡及线粒体自噬过程是调控线粒体结构完整性和功能稳定性的关键途径。线粒体通过融合与分裂动态平衡及线粒体自噬保护烧伤创面:适度线粒体分裂可促进创面愈合,过度分裂则引发过量活性氧及炎症因子产生而不利于修复,线粒体融合对创面愈合可能具有益处;线粒体自噬可减轻细胞凋亡和氧化应激,调控烧伤创面愈合各阶段。本文聚焦线粒体融合与分裂平衡维持和线粒体自噬,阐述其在烧伤创面修复中的作用,并探讨这些机制在烧伤后损伤防治中的临床应用前景。



[关键词] 烧伤创面;线粒体融合;线粒体分裂;线粒体自噬;综述

[中图分类号] R644;R602 [文献标志码] A

Research progress on the roles of mitochondrial fusion, fission, and mitophagy in burn wound healing

LI Zehao¹, JIN Weixue¹, GUO Songxue^{1,2} (1. Department of Plastic Surgery, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Zhejiang Provincial Key Laboratory of Severe Burn and Trauma Treatment and Emergency Rescue, Hangzhou 310009, China)

Corresponding author: GUO Songxue, E-mail: guosongxue@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0001-9019-4723

[Abstract] Mitochondria, known as the “energy factory” of cells, play a critical role

收稿日期(Received):2026-02-11 修改返回日期(Revised):2026-03-19 接受日期(Accepted):2026-04-01 网络预发表日期(Online):2026-04-10

基金项目(Funding):国家自然科学基金(82272259)

第一作者(First author):李泽浩,硕士研究生,主要从事烧伤创面进行性加深、难愈创面修复、异体皮肤移植研究; E-mail:22518435@zju.edu.cn;ORCID:0009-0007-7250-3917

通信作者(Corresponding author):郭松雪,副主任医师,硕士生导师,主要从事创面修复、脂肪移植、同种异体移植研究; E-mail:guosongxue@zju.edu.cn;ORCID:0000-0001-9019-4723

in burn wound healing owing to their structural and functional stability. Following burn injury, mitochondrial damage exacerbates inflammatory responses, triggers endogenous apoptotic pathways, and reduces adenosine triphosphate synthesis, thereby delaying tissue repair. The dynamic balance between mitochondrial fusion and fission, together with mitophagy, is a key regulatory mechanism that maintains mitochondrial structural integrity and functional stability. Moderate mitochondrial fission promotes wound healing, whereas excessive fission induces overproduction of reactive oxygen species and inflammatory cytokines, which is detrimental to repair. Mitochondrial fusion may confer benefits to wound healing, and mitophagy alleviates apoptosis and oxidative stress, thereby regulating multiple stages of burn wound healing. This review focuses on the maintenance of the mitochondrial fusion-fission balance and mitophagy, elaborates their specific roles in burn wound repair, and discusses the clinical prospects of targeting these mechanisms for the prevention and treatment of post-burn injuries.

[**Key words**] Burn wound; Mitochondrial fusion; Mitochondrial fission; Mitophagy; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(6): 579-586.]

[**缩略语**] 三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP);核呼吸因子1(nuclear respiratory factor 1, NRF-1);细胞色素c(cytochrome c, CYC);泛醌氧化还原酶亚基A9(ubiquinone oxidoreductase subunit A9, NDUFA9);线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA);环GMP-AMP合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS);B细胞淋巴瘤蛋白2(B-cell lymphoma protein-2, Bcl-2);Bcl-2拮抗因子/杀手(Bcl-2 homologous antagonist/killer, BAK);Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, BAX);胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, Caspase);Fas配体(Fas ligand, FasL);过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活物1(peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1, PGC-1);线粒体融合蛋白(mitofusin, MFN);视神经萎缩蛋白1(optic atrophy protein 1, OPA1);动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1);磷酸酶及张力蛋白同源物诱导激酶1(PTEN-induced kinase 1, PINK1);低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α);Bcl-2/腺病毒E1B 19 kDa相互作用蛋白3(Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa-interacting protein 3, BNIP3);泛素特异性蛋白酶30(ubiquitin-specific protease 30, USP30);BNIP3样蛋白(BNIP3 like protein, NIX)

世界卫生组织报告指出,全球每年约有18万人死于烧伤相关原因,烧伤伤害是全球第四大常见伤害类型^[1]。烧伤创面愈合进程缓慢且愈合难度较高,不仅给患者带来身心双重痛苦,也对社会医疗资源造成沉重负担。近年来陆续有文献报道烧伤创面损伤进展与线粒体结构破坏及功能损伤相关^[2-5]。线粒体作为高度动态的细胞器,是维持细胞代谢、应激反应及内环境稳态的核心结构。作为细胞代谢的中枢枢纽,线粒体调控

ATP合成、脂肪酸代谢、活性氧生成、氧化磷酸化、细胞产热及钙稳态等多项关键生化过程^[6]。烧伤发生后,这一“能量工厂”会经历结构损伤、功能紊乱和适应性重塑等一系列复杂动态变化,而这些改变正是介导烧伤后细胞凋亡、炎症反应、组织损伤和修复的核心机制。在此过程中,机体可启动线粒体融合、分裂及自噬等修复和重塑机制,从而维持细胞存活并保障其基本功能^[7-8]。本文通过阐述线粒体融合、分裂及自噬在

缓解烧伤创面损伤中的作用机制,旨在为烧伤创面治疗策略研究提供新思路。

1 线粒体结构和功能损伤驱动烧伤创面损伤进展

1953年,Jackson医生^[9]首次将烧伤创面划分为三个同心圆区域:凝固区、瘀滞区和充血区。瘀滞区因水肿、血管收缩、高凝等病理特点易发生缺血缺氧,进一步导致损伤加重,是烧伤后早期创面进行性加重的关键区域^[10]。有研究发现,在烧伤模型皮肤组织中,与线粒体损伤相关基因 *Nrf-1*、*CYC1* 和 *NDUFA9* 表达下调,证实了烧伤后存在线粒体损伤^[11]。瘀滞区损伤最严重的阶段并非极度缺血时期,而是在48或72 h后血流有所改善时,这可能与线粒体功能损伤相关^[12]。线粒体作为对缺氧最为敏感的细胞器,其缺血时电子传递链功能受阻导致活性氧蓄积,待血流改善后进一步加重氧化应激^[12]。另有研究显示线粒体损伤与瘀滞区损伤加重过程同步^[2]。上述证据共同表明线粒体结构和功能损伤在烧伤创面早期损伤进展中起重要驱动作用。

1.1 炎症激活

过度炎症是烧伤创面损伤进展的重要原因,线粒体通过多种途径参与调控炎症反应。烧伤后瘀滞区细胞中线粒体编码DNA与细胞核编码DNA的比率在烧伤后6 h显著下降,这一现象提示烧伤后损伤线粒体中的mtDNA被释放到细胞外^[2]。线粒体损伤相关产物可通过多条通路激活炎症反应:一方面,活性氧过量产生、心磷脂外化及mtDNA释放等均可直接激活NLRP3炎症小体,进而加重局部炎症级联反应^[13-15];另一方面,释放的mtDNA可作为cGAS特异性激动剂,启动cGAS-STING1信号通路,进一步放大炎症应答^[16]。炎症反应持续激活会导致局部组织过度损伤,同时影响成纤维细胞增殖和胶原蛋白合成,导致瘢痕形成。过度炎症反应也会导致角质形成细胞功能异常,延缓伤口表皮再生,从而增加感染风险^[17]。Li等^[3]研究发现,在皮肤烧伤模型中,线粒体移植治疗后促炎性细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 和IL-6)水平降低,而抗炎细胞因子(如IL-10)水平升高,表明结构功能完整的线粒体有利于控制烧伤后炎症反应,且线粒体移植治疗可以有效防止烧伤创面损伤进展。上述

研究表明,烧伤后引起的线粒体功能障碍可通过加重组织炎症反应诱导烧伤创面损伤进展,而恢复线粒体功能则可以有效降低炎症反应。

1.2 细胞凋亡

细胞凋亡是烧伤创面损伤进展的重要机制,线粒体参与细胞凋亡调控。烧伤后真皮细胞凋亡率明显增加,且细胞凋亡在初次烧伤后至少持续23 d^[18]。抑制细胞凋亡可缓解烧伤创面损伤进展,促进伤口愈合^[19]。热应激是烧伤后细胞线粒体损伤的关键诱因,线粒体介导的内源性凋亡通路在烧伤创面损伤进展中发挥重要作用。研究显示,热应激会导致角质形成细胞线粒体膜电位下降,破坏细胞膜通透性,同时促进促凋亡蛋白BAK和BAX在角质形成细胞中表达^[20]。在烧伤应激的持续作用下,线粒体膜通透性会进一步增加,甚至发生线粒体破裂,导致其正常结构和功能破坏,进而启动内源性凋亡程序:线粒体膜电位丧失、膜通透性增加或线粒体破裂会促使CYC等促凋亡因子释放至细胞质中;释放的CYC可与凋亡蛋白酶激活因子1、Caspase-9结合形成凋亡小体,激活Caspase-3等下游凋亡酶,最终触发细胞凋亡^[21-22]。有研究显示,烧伤后CYC、Caspase-3和Caspase-9水平显著上调^[2]。Fas/FasL介导的外源性通路作用相对有限,烧伤水疱液中FasL水平无显著升高,提示内源性通路(由线粒体介导)是烧伤后凋亡的主要途径^[23]。综上,烧伤诱导的细胞凋亡是驱动创面损伤进展的关键因素,而靶向调控线粒体介导的凋亡通路有望成为改善烧伤创面预后的新策略。

1.3 ATP合成不足

线粒体是细胞能量代谢的核心,其通过由复合体I~IV、辅酶Q和CYC构成的电子传递链产生质子梯度,进而在复合体V处合成ATP^[7]。烧伤后*Nrf-1*、*CYC-1*、*NDUFA9*等基因表达下调^[11]。其中,*Nrf-1*调控氧化磷酸化相关基因表达,*CYC-1*能够形成复合物维持电子传递链电子流动,*NDUFA9*是线粒体呼吸链复合体I的重要组成部分,这些基因下调会导致电子传递链功能受损、ATP合成减少^[11]。研究显示,烧伤后人心肌细胞AC16中AMP活化蛋白激酶、沉默信息调节因子1和PGC-1表达减少,从而阻碍线粒体呼吸能力,减少ATP合成^[4]。另外,烧伤后IL-1 β 表达增加,可刺激一氧化氮生成,从而显著破坏线粒体合成ATP的效

率,间接加剧线粒体功能障碍^[5]。烧伤创面的愈合过程(包括血小板激活、免疫细胞浸润、胶原蛋白和肉芽组织合成)均离不开ATP,线粒体功能障碍导致ATP合成不足会直接延缓创面修复。

2 线粒体融合、分裂和自噬在防治烧伤创面损伤中的作用

2.1 线粒体融合、分裂和自噬的分子机制

线粒体稳态维持依赖于融合、分裂和自噬形成的动态调控系统,融合维持线粒体群体的均一性,分裂分离受损片段,自噬则彻底清除受损线粒体,三者协同维持线粒体稳态^[24-25]。

线粒体融合可分为MFN1/2介导的线粒体外膜融合和OPA1介导的线粒体内膜融合。MFN1/2和OPA1相互协调,共同保证融合发生,其缺乏会导致线粒体形态异常,线粒体融合被阻断^[26]。线粒体融合有助于混合和交换线粒体内的成分(包括蛋白质、mtDNA等),维持线粒体的均一性和功能稳定性,并增强氧化磷酸化和ATP生成,对维持线粒体结构完整性(如嵴的完整性、mtDNA维持、呼吸链超复合体组装等)具有重要作用^[6,24]。

参与线粒体分裂的关键蛋白包括DRP1、线粒体分裂因子和线粒体分裂蛋白1。受到特定刺激时,DRP1会被线粒体分裂因子和线粒体分裂蛋白1等受体招募到线粒体外膜上,介导线粒体分裂发生^[27]。线粒体分裂可以将受损的线粒体部分分离出来,这些受损部分可通过线粒体自噬被清除,从而维持线粒体的整体质量;同时线粒体分裂可将线粒体分割为更易于运输的小型单元,便于其在细胞内灵活移动并精准分布至能量需求旺盛的区域,以高效满足细胞局部的代谢需求^[28-29]。

线粒体自噬是一种选择性自噬,特指细胞通过自噬机制特异性识别并清除受损、衰老或功能异常线粒体的过程。线粒体自噬具有高度选择性并依赖双重调节,主要分为PINK1/Parkin介导的线粒体自噬和受体介导的线粒体自噬^[6,24]。

2.2 线粒体融合与分裂动态平衡保护创面

与机械性皮肤损伤比较,烧伤具有其特殊性,但创面愈合的核心病理过程是相似的,如炎症反应启动、细胞增殖迁移(成纤维细胞、角质形成细胞等)、组织重塑等。线粒体作为细胞能量代谢的核心枢纽,其分裂过程可通过两种方式优化能量供应:一方面,通过增加线粒体数提升整

体产能效率;另一方面,通过分离损伤线粒体(使健康部分形成新的功能完整的线粒体)减少功能异常线粒体对能量代谢的干扰,从而满足细胞迁移和增殖过程中的高耗能需求。线粒体在烧伤创面愈合中主要表现为碎片化表型,即线粒体呈现更接近球形的形态且融合能力降低,因此线粒体分裂对烧伤创面愈合发挥重要作用^[30]。Ponte等^[31]研究发现,在果蝇胚胎损伤模型中,线粒体分裂可通过诱导伤口局部钙离子和活性氧水平升高、促进伤口边缘F-肌动蛋白聚合,进而加速伤口愈合进程,而DRP1会直接阻断这一过程,抑制伤口愈合。在线虫和斑马鱼等多种模型中,抑制线粒体分裂会阻碍伤口愈合,提示线粒体分裂对于伤口愈合的重要性^[30,32]。而在果蝇胚胎损伤模型中,过度线粒体分裂并不会进一步促进伤口愈合,反而会引发活性氧和炎症因子过量产生,过度激活氧化应激和炎症反应,从而对伤口愈合产生不利影响^[31]。在老化皮肤模型中,脂联素受体激动剂阿迪普隆(AdipoRon)可以通过抑制DRP1介导的线粒体分裂来抑制炎症和氧化应激,从而促进线粒体形态和功能恢复^[33]。因此,适度的线粒体分裂有助于促进伤口愈合,而过度的线粒体分裂则会导致细胞无法抵抗随之产生的过度炎症反应和氧化应激,从而对伤口愈合进程产生不利影响。

相比之下,线粒体融合在创面愈合进程中发挥的作用似乎较为有限。但近期有研究显示,骨髓间充质干细胞在拓扑支架上培养时,其线粒体发生融合,在电镜下表现为线粒体面积增大、嵴长度增加,增强了骨髓间充质干细胞的氧化磷酸化能力;在动物实验中,拓扑支架上培养的骨髓间充质干细胞显著提高了烧伤创面的愈合率^[34]。因此,线粒体融合对于烧伤创面愈合可能也具有一定益处。总之,在伤口愈合(包括烧伤创面愈合)过程中,线粒体融合与分裂的动态平衡是一个复杂且精密的调节过程,维持其动态平衡对改善创面损伤进展具有潜在作用^[35-36]。

2.3 线粒体自噬抑制细胞凋亡保护创面

研究表明,烧伤后6h瘀滞区微管相关蛋白1轻链3Ⅱ表达显著增加,且经透射电子显微镜证实存在线粒体自噬,可能与烧伤创面中HIF-1 α 表达上调而促进BNIP3和Parkin表达相关^[2]。另有研究显示皮肤组织烧伤后PINK1、PRKN、MFN1

和 *USP30* 等调节线粒体自噬的关键基因表达上调^[11],提示烧伤创面中存在线粒体自噬。进一步研究发现,线粒体自噬活性与创面细胞凋亡程度呈负相关:使用巯基氰化物-间氯苯胺诱导瘀滞区的线粒体自噬后细胞凋亡减少^[2]。此外,刺激线粒体自噬的去铁酮(deferiprone)在烧伤模型中以 *BNIP3* 依赖的方式减少约 95% 的氧化应激^[7]。上述证据表明,线粒体自噬可以通过减轻细胞凋亡和氧化应激延缓创面损伤进展。

在创面愈合止血阶段,功能活跃的线粒体是血小板活化的关键^[37]。据报道,*NIX* 控制的线粒体自噬是维持血小板活化的重要过程,基因消融 *NIX* 会严重损害缺陷线粒体清除,抑制血小板聚集和止血^[38]。在缺血缺氧环境中,血小板中 *FUN14* 结构域蛋白 1 介导的线粒体自噬会促进血小板活化^[39]。烧伤创面在典型的低灌注缺氧过程中,其血小板可能以相同的机制活化。在创面愈合炎症阶段,*M1* 型巨噬细胞分泌多种促炎性细胞因子;早期炎症阶段 *M1* 型巨噬细胞产生线粒体活性氧并稳定 *HIF-1 α* ,从而驱动促血管生成信号,这对于创面愈合至关重要^[40]。在巨噬细胞向 *M1* 型极化时,*NIX* 表达增加;而当 *NIX* 表达缺陷时,巨噬细胞向 *M1* 型极化受阻,提示 *NIX* 介导的线粒体自噬可能是巨噬细胞向 *M1* 型极化的重要条件^[41]。在创面愈合增殖阶段,角质形成细胞通过增殖分化和迁移至创面重建表皮屏障,促进创面愈合^[42-43]。研究表明,角质形成细胞分化成熟的最后阶段需要 *NIX* 介导的线粒体自噬参与,且 *BNIP3* 介导的线粒体自噬是角质形成细胞迁移的必备条件之一^[44]。上述研究结果表明,线粒体自噬在延缓烧伤创面损伤进展及促进修复愈合方面具有重要作用。

3 靶向线粒体治疗在烧伤创面愈合中的应用

目前,靶向线粒体调控的分子在烧伤创面愈合中的研究已取得初步进展。*PINK1* 和 *Parkin* 激活剂以及 *USP30* 抑制剂可以调节线粒体自噬,可能对烧伤患者创面愈合有益,但须注意过度清除线粒体及其对其他通路影响可能带来的潜在风险^[45]。*Chen* 等^[46]发现褪黑素可通过腺苷酸活化蛋白激酶-转录因子 *EB* 信号通路激活 *Parkin* 依赖的线粒体自噬过程,并在动物研究中证实这一作用能够提高伤口愈合过程中皮瓣存活率。因

此,对于烧伤后需接受皮瓣移植的患者,褪黑素可能具有积极的应用价值。*HIF-1 α* 在烧伤损伤中通过调节 *BNIP3* 或 *Parkin* 介导的线粒体自噬清除受损线粒体,降低氧化应激水平并减少细胞凋亡,从而减缓烧伤创面损伤进展,为创面修复及愈合争取时间^[2]。辅酶 *Q10* 是线粒体呼吸链(电子传递链)的重要组成部分,参与复合体 I、II 和 III 间的电子传递,是 ATP 生成的必需物质。其氧化形式(泛醌)与还原形式(泛醇)循环转化,可高效传递电子并维持线粒体氧化磷酸化的正常进行。在烧伤损伤中,辅酶 *Q10* 通过保护线粒体完整性减少线粒体 DNA 释放,从而抑制促炎性细胞因子(如 *IL-1 β* 、肿瘤坏死因子- α)产生;还可调节线粒体的融合与分裂平衡,抑制线粒体形态异常(如肿胀、嵴结构破坏)^[47]。法尼基转移酶抑制剂可以改善线粒体呼吸功能,并抑制烧伤引起的线粒体增大、嵴结构部分丢失,以及呼吸超复合体组装受损,恢复线粒体正常结构和功能^[48],有望改善严重烧伤患者的临床结局。

目前,靶向线粒体调控的分子治疗烧伤创面整体上仍处于基础研究阶段,存在诸多亟待突破的关键问题。未来可在以下几个方面进一步研究:第一,聚焦小分子调节剂的临床前研究,突破转化瓶颈。如针对 *PINK1*、*Parkin* 激活剂及 *USP30* 抑制剂开展大规模体外烧伤细胞模型实验,明确其特异性调控效果。第二,针对褪黑素开展小规模临床试点研究,明确其在烧伤皮瓣移植患者中的疗效、最佳给药方式、剂量及安全性。第三,深入探究分子间的协同调控机制,开发多靶点联合治疗策略。

4 结 语

烧伤应激会对线粒体造成显著破坏,包括线粒体形态改变、ATP 合成不足、线粒体呼吸受损以及线粒体活性氧产生增加等,维持线粒体融合与分裂的动态平衡、激活适度的线粒体自噬对减轻烧伤损伤、促进创面愈合具有重要意义。

尽管线粒体相关研究已取得一定进展,但针对烧伤创面中线粒体融合、分裂和自噬的系统性研究仍显匮乏。目前,线粒体融合与分裂的动态平衡主要通过调节 *OPA1* 和 *DRP1* 两大鸟苷三磷酸酶来实现,而这两种酶的激活同时也会激活其他通路,导致难以准确评估线粒体融合与分裂在

烧伤创面损伤中的具体作用。同时,线粒体自噬在烧伤创面愈合各阶段的具体参与机制、动态变化规律及其与修复进程的关联尚不清晰,缺乏系统性的理论框架。基于当前的研究现状,未来亟须阐明烧伤后线粒体功能障碍的分子机制,揭示创面愈合过程中线粒体动态调控规律,从而为制订更有效的烧伤治疗策略提供科学依据。

本文附加文件见电子版。



致谢 本研究得到国家自然科学基金(82272259)支持。文章修改过程中浙江大学医学院徐素宏副教授提出中肯建议

Acknowledgements This study was supported by National Natural Science Foundation of China (82272259). Associate professor XU Suhong from Zhejiang University School of Medicine provided valuable suggestions during the manuscript revision

作者贡献 李泽浩、金伟雪和郭松雪参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions LI Zehao, JIN Weixue and GUO Songxue participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献(References)

- [1] KHAN S, UL ISLAM Z, DURE NAJAF RIZVI S. Epidemiology of elderly burn patients in the United States: mortality patterns and risk factors revealed by CDC WONDER database[J]. *Burns*, 2025, 51(1): 107311.
- [2] GUO S, FANG Q, CHEN L, et al. Locally activated mitophagy contributes to a “built-in” protection against early burn-wound progression in rats[J]. *Life Sci*, 2021, 276: 119095.
- [3] LI Z, CAO X, LIU Z, et al. Therapeutic effect of mitochondrial transplantation on burn injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 215: 2-13.
- [4] WEN J J, CUMMINS C B, SZCZESNY B, et al. Cardiac dysfunction after burn injury: role of the AMPK-SIRT1-PGC1 α -NFE2L2-ARE pathway[J]. *J Am Coll Surg*, 2020, 230(4): 562-571.
- [5] TATSUMI T, MATOBA S, KAWAHARA A, et al. Cytokine-induced nitric oxide production inhibits mitochondrial energy production and impairs contractile function in rat cardiac myocytes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(5): 1338-1346.
- [6] CHEN W, ZHAO H, LI Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8: 333.
- [7] PRABHAKARAN H S, HU D, HE W, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy: crucial players in burn trauma and wound healing[J]. *Burns Trauma*, 2023, 11: tkad029.
- [8] ADEBAYO M, SINGH S, SINGH A P, et al. Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis[J/OL]. *FASEB J*, 2021, 35(6): e21620.
- [9] JACKSON D M. The diagnosis of the depth of burning [J]. *Br J Surg*, 1953, 40(164): 588-596.
- [10] ARTURSON G. Pathophysiology of the burn wound and pharmacological treatment. The Rudi Hermans lecture, 1995[J]. *Burns*, 1996, 22(4): 255-274.
- [11] ZHAO W, HAN J, HU X, et al. PINK1/PRKN-dependent mitophagy in the burn injury model[J]. *Burns*, 2021, 47(3): 628-633.
- [12] HAM P B, RAJU R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 157: 92-116.
- [13] ZHOU R, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2011, 469(7329): 221-225.
- [14] IYER S S, HE Q, JANCZY J R, et al. Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation[J]. *Immunity*, 2013, 39(2): 311-323.
- [15] CHU C T, JI J, DAGDA R K, et al. Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts

- as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells [J]. **Nat Cell Biol**, 2013, 15(10): 1197-1205.
- [16] MARCHI S, GUILBAUD E, TAIT S W G, et al. Mitochondrial control of inflammation[J]. **Nat Rev Immunol**, 2023, 23(3): 159-173.
- [17] GEORGE B, SUCHITHRA T V, BHATIA N. Burn injury induces elevated inflammatory traffic: the role of NF- κ B [J]. **Inflamm Res**, 2021, 70(1): 51-65.
- [18] GRAVANTE G, DELOGU D, PALMIERI M B, et al. Inverse relationship between the apoptotic rate and the time elapsed from thermal injuries in deep partial thickness burns[J]. **Burns**, 2008, 34(2): 228-233.
- [19] GILES N, REA S, BEER T, et al. A peptide inhibitor of c-Jun promotes wound healing in a mouse full-thickness burn model[J]. **Wound Repair Regen**, 2008, 16(1): 58-64.
- [20] RENNEKAMPFF H O, ALHARBI Z. Burn injury: mechanisms of keratinocyte cell death[J]. **Med Sci**, 2021, 9(3): 51.
- [21] CHALAH A, KHOSRAVI-FAR R. The mitochondrial death pathway[M]//**Programmed Cell Death in Cancer Progression and Therapy**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2008: 25-45.
- [22] SHUPP J W, NASABZADEH T J, ROSENTHAL D S, et al. A review of the local pathophysiologic bases of burn wound progression[J]. **J Burn Care Res**, 2010, 31(6): 849-873.
- [23] RADTKE C, SINIS N, SAUTER M, et al. TRPV channel expression in human skin and possible role in thermally induced cell death[J]. **J Burn Care Res**, 2011, 32(1): 150-159.
- [24] KONDADI A K, REICHERT A S. Mitochondrial dynamics at different levels: from cristae dynamics to interorganellar cross talk[J]. **Annu Rev Biophys**, 2024, 53(1): 147-168.
- [25] TILOKANI L, NAGASHIMA S, PAUPE V, et al. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms [J]. **Essays Biochem**, 2018, 62(3): 341-360.
- [26] CHEN H, DETMER S A, EWALD A J, et al. Mitofusins Mfn1 and Mfn2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development [J]. **J Cell Biol**, 2003, 160(2): 189-200.
- [27] OTERA H, WANG C, CLELAND M M, et al. Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells[J]. **J Cell Biol**, 2010, 191(6): 1141-1158.
- [28] ROCA-PORTOLES A, TAIT S W G. Mitochondrial quality control: from molecule to organelle[J]. **Cell Mol Life Sci**, 2021, 78(8): 3853-3866.
- [29] LACOMBE A, SCORRANO L. The interplay between mitochondrial dynamics and autophagy: from a key homeostatic mechanism to a driver of pathology[J]. **Semin Cell Dev Biol**, 2024, 161-162: 1-19.
- [30] HUNT M, TORRES M, BACHAR-WIKSTRÖM E, et al. Multifaceted roles of mitochondria in wound healing and chronic wound pathogenesis[J]. **Front Cell Dev Biol**, 2023, 11: 1252318.
- [31] PONTE S, CARVALHO L, GAGLIARDI M, et al. Drp1-mediated mitochondrial fission regulates calcium and F-actin dynamics during wound healing[J]. **Biol Open**, 2020, 9(5): bio.048629.
- [32] FU H, ZHOU H, YU X, et al. Wounding triggers MIRO-1 dependent mitochondrial fragmentation that accelerates epidermal wound closure through oxidative signaling[J]. **Nat Commun**, 2020, 11(1): 1050.
- [33] SUN J, LIU X, SHEN C A, et al. Adiponectin receptor agonist AdipoRon blocks skin inflamm-ageing by regulating mitochondrial dynamics[J/OL]. **Cell Prolif**, 2021, 54(12): e13155.
- [34] ZHANG Q, LI J, JIA J, et al. Topology scaffolds-enhanced paracrine of BMSCs through mechanotransduction-related metabolism reprogramming for burn wounds healing[J]. **Biomaterials**, 2026, 324: 123518.
- [35] ZHOU H, FANG Q, LI N, et al. ASMq protects against early burn wound progression in rats by alleviating oxidative stress and secondary mitochondria-associated apoptosis via the Erk/p90RSK/Bad pathway[J]. **Mol Med Rep**, 2021, 23(5): 390.
- [36] FANG Q, GUO S, ZHOU H, et al. Astaxanthin protects against early burn-wound progression in rats by attenuating oxidative stress-induced inflammation and mitochondria-related apoptosis[J]. **Sci Rep**, 2017, 7: 41440.
- [37] GARCIA-SOUZA L F, OLIVEIRA M F. Mitochondria: biological roles in platelet physiology and pathology [J]. **Int J Biochem Cell Biol**, 2014, 50: 156-160.
- [38] ZHANG W, MA Q, SIRAJ S, et al. Nix-mediated mitophagy regulates platelet activation and life span[J]. **Blood Adv**, 2019, 3(15): 2342-2354.
- [39] ZHANG W, REN H, XU C, et al. Hypoxic mitophagy regulates mitochondrial quality and platelet activation and determines severity of I/R heart injury[J/OL]. **eLife**, 2016, 5: e21407.
- [40] WILLENBORG S, SANIN D E, JAIS A, et al. Mitochondrial metabolism coordinates stage-specific repair processes in macrophages during wound healing[J]. **Cell Metab**, 2021, 33(12): 2398-2414.e9.
- [41] ESTEBAN-MARTÍNEZ L, SIERRA-FILARDI E, MCGREAL R S, et al. Programmed mitophagy is essential for the glycolytic switch during cell differentiation [J]. **EMBO J**, 2017, 36(12): 1688-1706.
- [42] HEGDE A, ANANTHAN A S, KASHYAP C, et al. Wound healing by keratinocytes: a cytoskeletal perspective[J]. **J Indian Inst Sci**, 2021, 101(1): 73-80.
- [43] RUTHENBORG R J, BAN J J, WAZIR A, et al. Regulation of wound healing and fibrosis by hypoxia and hypoxia-inducible factor-1[J]. **Mol Cells**, 2014, 37(9): 637-643.
- [44] SIMPSON C L, TOKITO M K, UPPALA R, et al. NIX initiates mitochondrial fragmentation via DRP1 to drive epidermal differentiation[J]. **Cell Rep**, 2021, 34(5): 1-12.

- 108689.
- [45] MILLER S, MUQIT M M K. Therapeutic approaches to enhance PINK1/Parkin mediated mitophagy for the treatment of Parkinson's disease[J]. **Neurosci Lett**, 2019, 705: 7-13.
- [46] CHEN Z, WU H, YANG J, et al. Activating Parkin-dependent mitophagy alleviates oxidative stress, apoptosis, and promotes random-pattern skin flaps survival [J]. **Commun Biol**, 2022, 5(1): 616.
- [47] NAKAZAWA H, IKEDA K, SHINOZAKI S, et al. Coenzyme Q10 protects against burn-induced mitochondrial dysfunction and impaired insulin signaling in mouse skeletal muscle[J]. **FEBS Open Bio**, 2019, 9(2): 348-363.
- [48] NAKAZAWA H, IKEDA K, SHINOZAKI S, et al. Burn-induced muscle metabolic derangements and mitochondrial dysfunction are associated with activation of HIF-1 α and mTORC1: role of protein farnesylation[J]. **Sci Rep**, 2017, 7(1): 6618.
- [本文编辑 余方 刘丽娜]

· 学术动态 ·

肠道菌群调控药物性肝损伤发生发展新机制

2026年5月8日,浙江大学医学院转化医学研究院王宇浩研究员、北京大学卢言慧研究员、福建医科大学附属第一医院潘金水教授团队合作在《自然·通讯》(*Nature Communications*)杂志发表了论文“Hepatic *SNHG9* links gut microbiota to liver protection in drug-induced liver injury”(DOI: 10.1038/s41467-026-73309-4),阐述肠道菌群经“肠-肝轴”调控药物性肝损伤发生发展的全新机制,证明长链非编码RNA(lncRNA)*SNHG9*在菌群介导肝损伤修复通路中的关键作用。

研究人员通过动物模型实验发现,药物性肝损伤病程中肝脏*SNHG9*表达呈特征性动态改变,且该基因本底表达受肠道屏障及肠道菌群结构调控。机制研究表明,肝脏*SNHG9*可特异性结合胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2(IMP2),促进IMP2与*MYC* mRNA互作,加速*MYC* mRNA降解并抑制其蛋白翻译;MYC蛋白下调可解除其对G蛋白偶联受体MAS的转录抑制,上调MAS表达。上调的MAS通过抑制Akt磷酸化、激活叉头框蛋白O1信号通路,启动肝细胞细胞自噬,清除药物代谢产生的肝毒性产物,减轻肝脏炎症损伤。上游菌群溯源实验进一步证实,肠道植物乳杆菌属是激活肝脏*SNHG9*表达的关键。该菌属可分泌代谢产物2-羟基-2-甲基丁酸(HMB),通过激活肝细胞表面受体羧基酸受体2显著上调肝脏*SNHG9*表达。

浙江大学博士研究生鲍武为论文的第一作者。研究得到国家自然科学基金、国家重点研发计划等支持。

妊娠期慢病共病与生活方式共同影响子代早期生长轨迹

2026年4月,浙江大学公共卫生学院徐小林研究员在《柳叶刀-区域健康(西太平洋)》(*The Lancet Regional Health-Western Pacific*)发表“Maternal multimorbidity, lifestyle behaviours during pregnancy, and early-childhood growth trajectories: a register-based cohort study”(DOI: 10.1016/j.lanwpc.2026.101845),系统揭示了妊娠期慢病共病及生活方式与子代0~3岁生长发育轨迹之间的关联,并提示子代出生后前8个月可能是干预的重要窗口期。

研究人员依托本土三代女性健康队列(GMATCH)评估妊娠期慢病共病负担。共纳入22 440对母婴,其中5.7%孕产妇存在慢病共病。在子代人群中识别出五种早期生长发育轨迹:平均出生体重伴随体重指数(BMI)缓慢增长(57.9%)、低出生体重伴随BMI快速增长(3.4%)、较低出生体重伴随BMI缓慢增长(27.1%)、平均出生体重伴随BMI快速增长(9.7%)、高出生体重伴随BMI缓慢增长(8.1%)。慢病共病孕产妇子代出现“低出生体重伴随BMI快速增长”这一不良生长轨迹的风险增加79%,且增长加速主要集中在出生后前8个月。在7061名完成孕中期生活方式问卷的孕产妇中,14.6%存在不良生活方式。孕产妇同时存在慢病共病和不良生活方式者其子代发生不良生长轨迹的相对风险增加4.13倍。提示母婴健康管理应采用“多病共管+生活方式干预”的综合模式,并关口前移。

浙江大学公共卫生学院张悦博士研究生和淮安市妇幼保健院朱晓琴主任医师为论文第一作者。研究得到国家自然科学基金等资助。