

肌萎缩侧索硬化线粒体功能障碍及治疗进展

邵筱萌, 牛琦

南京医科大学第一附属医院罕见病医学科, 南京 210029

【摘要】 肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种以运动神经元进行性变性为特征的致死性神经退行性疾病。线粒体功能障碍可能是 ALS 多种病理改变的重要交汇环节, 主要表现为氧化磷酸化受损、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增多、钙稳态紊乱、线粒体动力学和自噬异常、轴突运输障碍及线粒体途径凋亡。ALS 相关基因或病理蛋白可通过不同途径破坏线粒体稳态。目前靶向干预主要包括线粒体靶向抗氧化、调节线粒体分裂与融合、促进线粒体自噬和质量控制以及代谢调节等, 但不同模型中的效果并不完全一致。该综述总结 ALS 相关线粒体功能障碍的主要机制及治疗进展, 并讨论其临床转化局限。

【关键词】 肌萎缩侧索硬化; 线粒体; 氧化应激; 线粒体自噬; 氧化磷酸化; 线粒体动力学; 治疗进展

【中图分类号】 R741

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)05-0008-06

Mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis and advances in treatment SHAO Xiao-meng, NIU Qi *Department of Rare Diseases, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China*

【Corresponding author】 NIU Qi

【Abstract】 Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by the progressive degeneration of motor neurons. Mitochondrial dysfunction may be an important intersection of various pathological changes in ALS. It is mainly manifested by impaired oxidative phosphorylation, increased reactive oxygen species (ROS), disordered calcium homeostasis, abnormal mitochondrial dynamics and autophagy, axonal transport disorders and mitochondrial pathway apoptosis. ALS-associated genes and pathological proteins may disrupt mitochondrial homeostasis through various mechanisms. Current mitochondria-targeted therapeutic strategies mainly include mitochondria-targeted antioxidant therapy, modulation of mitochondrial fission and fusion, enhancement of mitophagy and mitochondrial quality control as well as metabolic modulation. However, the results are not entirely consistent across different models. This review summarizes the main mechanisms and treatment progress of ALS-related mitochondrial dysfunction. Its clinical translation limitations is also discussed.

【Key words】 Amyotrophic lateral sclerosis; Mitochondria; Oxidative stress; Mitophagy; Oxidative phosphorylation; Mitochondrial dynamics; Therapeutic progress

肌萎缩侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种严重的运动神经元疾病, 主要累及大脑皮层、脑干和脊髓运动神经元。随着运动神经元持续受损, 骨骼肌逐渐失去神经支配并发生萎缩, 患者多在发病后 2~5 年因呼吸衰竭死亡。ALS 通常分为散发性和家族性两类, 约 90% 的病例属于散发性 ALS, 没有明确家族史, 其余约 10% 为家族性 ALS, 与 40 余种基因突变有关。已报道的相关基因或病理蛋白包括超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1)、TAR DNA 结合蛋白 43 (TAR DNA-binding protein 43, TDP-43)、肉瘤融合蛋白 (fused in sarcoma, FUS) 和 9 号染色体开放阅读框 72 (chromosome 9 open reading frame 72, C9orf72) 等^[1,2]。同时, 运动神经元对线粒体功能变化较为敏感。其胞体较大、轴突较长, 神经肌肉接头远离胞体, 轴突运

输、突触传递、离子梯度维持和神经肌肉接头稳定均需要持续的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 供应。因此, 线粒体氧化磷酸化能力下降, 或受损线粒体清除不及时, 都可能首先影响远端轴突和神经肌肉接头^[2~5]。

从临床诊疗角度看, ALS 早期临床表现具有异质性, 且缺乏广泛适用的生物标志物, 早期识别和干预仍具有挑战^[1,6]。现有治疗手段总体有限, 尚难逆转持续性运动神经元变性; 同时, ALS 遗传和病理异质性显著, 覆盖多数患者的成熟靶点分型治疗体系仍不完善^[1,2]。在此背景下, 线粒体功能障碍贯穿能量代谢、氧化应激、钙稳态、质量控制、轴突运输等多个关键环节, 并可能受到多种 ALS 相关基因和病理蛋白共同影响, 因此具有作为跨病理机制药物开发切入点的潜力。围绕线粒体氧化应激、动力学、自噬/质量控制及应激反应开展靶点筛选和药物开发, 可能为 ALS 新型药物研发及后续机制分层提供新的转化方向^[2,7]。因此, 该综述旨在梳理 ALS 中线粒体功能障碍的相关机制、ALS 致病基因与线粒体异常之间的联系, 以及目前针对线粒体的

【基金项目】 江苏省干部保健科研基金资助项目 (编号: BJ24003)

【通讯作者简介】 牛琦, 女, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师。中华医学会罕见病学分会委员, 中华医学会神经病学分会 ALS 协作组委员, 江苏省医学会罕见病分会候任主任委员。主要研究方向: 神经遗传, 神经肌肉病、肌萎缩侧索硬化症。

治疗研究。

1 线粒体功能障碍在 ALS 中的致病机制

ALS 中的线粒体损伤与运动功能下降、神经肌肉接头退变、运动神经元死亡和疾病进展存在密切联系。部分研究显示,线粒体异常可能较早出现,并伴随活性氧(ROS)增加、钙稳态紊乱和凋亡通路激活。随着蛋白聚集、炎症反应和轴突退变加重,线粒体损害可能继续累积,使多种病理过程彼此影响^[2,4]。

1.1 氧化应激损伤 线粒体是细胞内 ROS 的重要来源,也是氧化损伤的主要靶点。生理状态下,呼吸链产生的少量 ROS 可由超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化系统清除,以维持氧化还原稳态。ALS 中,呼吸链功能异常、电子泄漏、钙超载及膜电位改变可促进 ROS 生成^[8~10]。过量 ROS 可损伤线粒体 DNA、膜脂质和呼吸链蛋白,降低氧化磷酸化效率,并与线粒体损伤相互促进。ROS 诱导的脂质过氧化还可破坏线粒体内膜及心磷脂稳定性,影响细胞色素 c 定位;蛋白质羰基化和硝基化可损害呼吸链蛋白、抗氧化酶及轴突运输相关蛋白功能^[8]。此外,持续氧化应激还可增强炎症反应,促进小胶质细胞和星形胶质细胞反应性改变^[11],进一步影响运动神经元存活。

1.2 钙稳态紊乱 钙稳态异常认为与 ALS 运动神经元的选择性易损性有关。线粒体能够通过线粒体钙单向转运体摄取胞质中的 Ca^{2+} ,在一定范围内缓冲钙负荷。ALS 中谷氨酸兴奋性毒性可增加 Ca^{2+} 内流,同时运动神经元对 Ca^{2+} 通透性 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR) 介导的损伤尤为敏感^[12,13]。持续 Ca^{2+} 负荷可导致线粒体钙超载,引起膜电位下降、线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放、ATP 合成受抑及 ROS 增加;严重时可能促进细胞色素 c 释放并启动凋亡通路^[13]。因此,钙稳态异常可能进一步降低运动神经元对兴奋性毒性的耐受能力。

1.3 线粒体自噬障碍 线粒体自噬通过选择性清除受损线粒体维持线粒体质量控制^[14~16]。线粒体膜电位下降后,PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1) 在线粒体外膜积累并募集、激活泛素连接酶 (Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, Parkin),促进外膜蛋白泛素化,随后由视神经蛋白 (optineurin, OPTN) 和核点蛋白 52 (nuclear dot protein 52, NDP52) 等自噬受体识别,促进受损线粒体经自噬-溶酶体途径清除。ALS 中线粒体自噬受损可导

致异常线粒体积累,并伴随 ROS 增加、ATP 下降及炎症反应增强^[14,16]。线粒体蛋白稳态应激异常也可能削弱线粒体质量控制^[17]。此外,AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 可感知能量不足并参与线粒体生成及自噬调节^[15,16]。PINK1/Parkin 介导的线粒体清除与 AMPK 相关能量调控异常可能共同参与 ALS 线粒体质量控制障碍。

1.4 线粒体动力学失衡 线粒体是高度动态的细胞器,依赖分裂与融合之间的动态平衡。适度分裂有助于隔离受损线粒体并启动线粒体自噬,融合则有助于线粒体内容物互补、维持线粒体网络稳定。ALS 中常见线粒体碎片化、肿胀、嵴结构破坏和轴突线粒体分布异常。其中动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 参与线粒体分裂,线粒体融合蛋白 1 (mitofusin 1, MFN1)、线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, MFN2) 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 参与线粒体融合及嵴结构维持。多种 ALS 模型可见线粒体碎片化及动力学失衡,但不同遗传背景和疾病阶段相关蛋白的变化并不完全一致。动力学异常可进一步影响 ATP 生成、线粒体运输及受损线粒体清除,从而加重运动神经元损伤^[2,4]。

1.5 轴突线粒体运输障碍 运动神经元的远端轴突和神经肌肉接头高度依赖线粒体运输。线粒体沿微管进行顺向和逆向移动,顺向运输主要将功能较好的线粒体送至远端轴突和突触区域,逆向运输则有助于将受损线粒体带回胞体进行处理。研究显示,突变 SOD1 可在较早阶段扰乱轴突线粒体运输,其中顺向运输下降并导致轴突内线粒体分布异常^[18]。运输失衡后,正常线粒体难以及时到达轴突末端,远端轴突的能量供应和线粒体更新因而受到影响。神经肌肉接头长期处于能量不足状态时,其突触传递和结构稳定性可能逐渐下降,最终出现失神经支配。

1.6 线粒体途径细胞凋亡 线粒体介导的凋亡是 ALS 运动神经元死亡的重要途径之一。严重线粒体损伤可增加膜通透性,使细胞色素 c 释放至胞质,并激活凋亡蛋白酶激活因子 1 (apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)、半胱天冬酶 9 (caspase-9) 和半胱天冬酶 3 (caspase-3) 级联反应,推动凋亡程序进行。ALS 患者受累区域还可见 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白 (B-cell lymphoma 2, BCL-2) 相关 X 蛋白 (BCL-2-associated X protein, BAX)/BCL-2 比值失衡及 caspase-3 活化,提示线粒体损伤与凋亡程序密切相关^[19]。近年来,Gasdermin E (gasdermin E, GSDME)

也认为可能参与神经元线粒体损伤和轴突变性。已有研究显示,线粒体毒素可诱导 caspase 依赖性 GSDME 裂解,裂解产物定位于轴突线粒体后可引起线粒体去极化、运输缺陷和神经突回缩。TDP-43 及 C9orf72 相关二肽重复蛋白多聚脯氨酸-精氨酸 (poly (PR) 50) 也可诱导类似改变,敲低 GSDME 则对 ALS 患者诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell,iPSC)来源运动神经元表现出一定保护作用^[20]。这些结果提示,除经典 caspase 依赖性凋亡外,GSDME 相关膜孔形成及炎性细胞死亡机制可能也参与 ALS 早期的轴突线粒体损害。

2 ALS 相关基因或病理蛋白与线粒体功能障碍

2.1 SOD1 与线粒体损伤 SOD1 是较早发现的家族性 ALS 致病基因之一,其编码的铜/锌超氧化物歧化酶 1 主要分布于细胞质,也可见于线粒体膜间隙、细胞核和过氧化物酶体^[13]。突变 SOD1 易发生错误折叠并在线粒体内或膜表面异常积累,可直接破坏线粒体结构和功能^[21~24]。在 SOD1-G93A 小鼠中,脊髓线粒体呼吸链复合物 I、II 和 IV 活性降低,并伴随氧化磷酸化受损和线粒体膜电位下降,最终导致 ATP 生成不足和细胞能量代谢障碍^[21]。此外,突变 SOD1 可与 BCL-2 异常结合,改变其构象并影响线粒体膜稳定性,促进细胞色素 c 释放及凋亡信号激活^[22~24]。SOD1 相关线粒体损伤还可扰乱轴突运输,使功能正常的线粒体难以及时到达远端轴突和神经肌肉接头,并造成轴突内线粒体分布异常^[18]。因此,突变 SOD1 引起的呼吸功能下降、能量供应不足、氧化应激及轴突线粒体运输异常相互作用,可能共同促进神经肌肉接头退变和运动神经元损伤。

2.2 TDP-43 与线粒体功能障碍 TDP-43 是 ALS 中较有代表性的病理蛋白。ALS 病理状态下,TDP-43 可由细胞核异常转位至胞质并形成聚集体^[6]。部分病理性 TDP-43 可异常定位于线粒体,进而干扰线粒体呼吸链和氧化磷酸化,导致膜电位下降及能量代谢障碍^[25]。此外,TDP-43 异常还可破坏内

质网与线粒体之间的功能联系,影响线粒体代谢稳态^[26]。线粒体损伤进一步增加膜通透性时,可促使线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 释放至胞质,并激活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes, STING) 信号通路,诱导先天免疫和神经炎症反应^[27]。因此,TDP-43 相关线粒体异常可能通过能量代谢受损、细胞器联系紊乱及 mtDNA 介导的炎症信号激活共同促进运动神经元损伤。

2.3 C9orf72 与线粒体损伤 C9orf72 基因六核苷酸重复序列 (GGGGCC) 异常扩增是 ALS 及额颞叶痴呆 (frontotemporal dementia, FTD) 的重要遗传学改变之一。相关致病过程涉及 C9orf72 功能缺失、异常重复核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 积累,以及重复相关非 AUG 翻译产生的二肽重复蛋白 (dipeptide repeat proteins, DPRs) 毒性^[28]。C9orf72 功能异常和 DPRs 积累可影响线粒体呼吸链与氧化磷酸化,并伴随膜电位降低、ATP 生成异常和 ROS 增加。C9orf72 功能缺失还可能干扰呼吸链复合物 I 的正常组装^[29],相关 DPRs 则可影响复合物 V 功能和线粒体嵴结构^[30]。上述改变会削弱线粒体生物能量稳态,增加氧化应激负担^[28~30]。

2.4 FUS 与线粒体异常 FUS 是另一种与 ALS 相关的 RNA 结合蛋白,正常情况下主要定位于细胞核,并参与 RNA 转录、剪接、运输和脱氧核糖核酸损伤修复。ALS 相关 FUS 突变可导致核定位异常,使 FUS 在胞质中积累并形成聚集体^[31]。除 RNA 代谢紊乱外,异常 FUS 还可与热休克蛋白 60 (heat shock protein 60, HSP60) 相互作用,并伴随线粒体碎片化、膜电位下降、呼吸功能受损及 ROS 增加^[32]。由于 FUS 具有 RNA 结合特性,其异常定位还可能干扰线粒体相关 RNA 的加工、运输或翻译,进而影响核编码线粒体蛋白的表达和线粒体蛋白稳态^[31]。ALS 相关基因/蛋白与线粒体功能障碍的主要联系见表 1。

表 1 ALS 相关基因或病理蛋白与线粒体功能障碍的主要联系

ALS 相关基因或病理蛋白	关键机制	主要病理后果
SOD1 ^[18,22]	突变 SOD1 在线粒体异常积累并与 BCL-2 相互作用,干扰呼吸链和轴突运输	ATP 下降、氧化损伤、轴突及神经肌肉接头退变
TDP-43 ^[25,27]	异常线粒体定位及蛋白、RNA 调控紊乱,cGAS-STING 激活	能量障碍、神经炎症
C9orf72 ^[28~30]	C9orf72 功能缺失及 DPR 毒性	生物能量失衡、氧化损伤
FUS ^[31,32]	胞质异常积累及 HSP60、RNA-蛋白稳态异常	呼吸功能下降、氧化损伤及细胞稳态失衡

cGAS-STING:环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白信号通路

3 靶向线粒体功能障碍的治疗策略

3.1 抗氧化和线粒体靶向抗氧化治疗 抗氧化策略已开展多项 ALS 临床研究。N-乙酰半胱氨酸 (N-

acetylcysteine, NAC) 在 110 例患者的 12 个月随机双盲试验中未显著改善生存或功能进展^[33]。依达拉奉Ⅲ期研究纳入病程≤2 年、用力肺活量 (forced vi-

tal capacity, FVC) $\geq 80\%$ 且功能相对保留的早期患者, 137 例完成观察, 24 周修订版肌萎缩侧索硬化功能评定量表 (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised, ALSFRS-R) 评分下降较安慰剂减少 2.49 分 ($P=0.0013$)^[34]。严格入组标准限制了结果向广泛 ALS 人群外推^[34]。线粒体靶向抗氧化剂 (MitoQ) 在 SOD1-G93A 模型中显示线粒体保护作用^[35], 尚缺 ALS 直接临床试验证据^[2]。

3.2 改善线粒体能量代谢与营养供给 LIPCAL-ALS 研究纳入 201 例接受利鲁唑治疗的患者, 约 1695 Kj/d 高热量高脂补充未改善总体生存 ($HR=0.97, P=0.44$), 仅事后分析提示快速进展亚组可能获益^[36]。乙酰左旋肉碱随机双盲试验纳入 82 例 40~70 岁、病程 6~24 个月、FVC $>80\%$ 的确诊或可能 ALS 患者, 3 g/d 联合利鲁唑治疗 48 周后出现功能和 FVC 获益信号^[37]。但该研究样本较小, 尚缺大型 III 期验证, 提示代谢干预需结合进展速度和营养状态进行预设分层^[36,37]。

3.3 抗凋亡及线粒体质量控制 Olesoxime 在 512 例 ALS 患者的 II~III 期试验中未改善生存、ALSFRS-

R、慢肺活量或肌力^[38]; Rasagiline II 期研究纳入 252 例患者, 总体生存未见显著获益, 仅事后亚组分析提示可能获益^[39]。雷帕霉素虽可诱导自噬, 但在 SOD1-G93A 小鼠中加重运动神经元退变并缩短生存期^[40]。体外研究显示, 二甲双胍可减轻 C9orf72 相关 DPR 中的多聚甘氨酸-精氨酸 [poly (GR)] 诱导的线粒体损伤^[41]; 在 SOD1-G93A 小鼠中则未见明确生存获益, 且雌鼠出现不良效应^[42]。上述差异提示, 自噬和代谢通路干预的效果可能受到 ALS 遗传背景、疾病阶段、性别及细胞环境等因素影响^[40~42]。

3.4 临床转化障碍与精准分层 线粒体靶向治疗的转化仍受干预时机、模型代表性和靶点验证不足限制。动物研究多在症状前干预, 而患者确诊时常已有神经元损失; SOD1 模型难覆盖散发性及其他遗传背景, 血脑屏障和线粒体药物暴露又限制靶点作用^[2~5]。部分阳性信号来自严格筛选人群或事后亚组^[34,39]。未来试验应按遗传亚型、进展速度以及代谢和线粒体表型预设分层, 并结合药效标志物、ALSFRS-R、呼吸功能和生存评价^[2,7]。主要临床证据见表 2。

表 2 靶向线粒体功能障碍的 ALS 干预策略及临床转化证据

类别/药物	临床研究及人群	主要结果	转化局限
NAC ^[33]	随机双盲 110 例; 50 mg/(kg·d), 12 个月	生存/进展无显著改善	广谱抗氧化疗效有限
依达拉奉 ^[34]	III 期 137 例; 病程 ≤ 2 年、用力肺活量 $\geq 80\%$	24 周 ALSFRS-R 下降减少 2.49 分	高度筛选, 外推受限
MitoQ ^[2,35]	ALS 尚无直接临床试验	SOD1-G93A 模型显示保护作用	临床有效性未验证
高热量高脂营养 ^[36]	LIPCAL-ALS; 201 例, 联合利鲁唑	总体生存无获益; 快速进展亚组提示可能获益	需预设代谢/进展分层
乙酰左旋肉碱 ^[37]	随机双盲 82 例; 3 g/d 联合利鲁唑	功能及用力肺活量有获益信号	样本小, 缺 III 期验证
Olesoxime ^[38]	II~III 期 512 例; 慢肺活量 $\geq 70\%$; 联合利鲁唑	生存及主要功能终点无显著改善	临床前效应未成功转化
Rasagiline ^[39]	II 期 252 例; 起病 ≤ 36 个月、慢肺活量 $\geq 50\%$	总体生存无显著获益; 事后亚组分析提示可能获益	需前瞻性亚组验证
自噬及代谢调节 ^[40~42]	相关靶点尚无成熟 ALS 临床试验	主要为临床前证据	具有模型及病程依赖性

mPTP: 线粒体通透性转换孔

4 总结与展望

线粒体功能障碍可能参与 ALS 多种病理过程, 并可能是 ALS 遗传异常、蛋白病理与运动神经元损伤的重要交汇环节。不同 ALS 相关基因虽通过不同途径影响线粒体, 但最终多表现为生物能量下降、氧化损伤和稳态失衡^[2~5]。目前, 多种线粒体靶向策略已进入临床前或临床研究, 但疗效受疾病异质性和患者分层等因素影响, 临床转化仍存在一定不确定性^[2]。在临床上, 未来研究可在常规临床表型和遗传分型的基础上, 进一步评估外周血或脑脊液 mtDNA、氧化应激指标、能量代谢指标及线粒体相关代谢组特征的分层价值, 并尝试构建能够反映

线粒体异常程度的多维标志物体系^[4,5]。若纵向研究能够证实部分指标在明显功能下降前已发生稳定变化, 可考虑将其与神经丝蛋白、心电图及遗传信息结合, 用于辅助早期识别、疾病进展评估和疗效监测^[1,6]。不同线粒体表型可能对应不同的治疗需求, 可分别考虑抗氧化、代谢调节、动力学调控或质量控制等干预方向, 并结合动态标志物观察靶点反应^[2,7]。现阶段, 这类分层和监测方法仍缺乏统一标准, 检测方法、组织特异性和临床阈值也有待明确, 其重复性和预测价值仍需在前瞻性、多中心队列中进一步验证^[4,5]。

【参考文献】

- [1] Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, et al. Emerging insights into the complex genetics and pathophysiology of ALS [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(5):465-479.
- [2] Cunha-Oliveira T, Montezinho L, Simões RF, et al. Mitochondria: a promising convergent target for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Cells*, 2024, 13(3):248.
- [3] Genin EC, Abou-Ali M, Paquis-Flucklinger V. Mitochondria, a key target in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis [J]. *Genes*, 2023, 14(11):1981.
- [4] Zhao J, Wang X, Huo Z, et al. The impact of mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Cells*, 2022, 11(13):2049.
- [5] Candelise N, Salvatori I, Scaricamazza S, et al. Mechanistic insights of mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: an update on a lasting relationship [J]. *Metabolites*, 2022, 12(3):233.
- [6] 时宇字, 张钰, 刘亚玺, 等. 病理性 TDP-43 蛋白在肌萎缩侧索硬化诊疗中的研究进展 [J]. *中华神经医学杂志*, 2025, 24(3):304-309.
- [7] Zheng Z, Yang W, Chen Z, et al. Targeting PGAM5-driven mitochondrial integrated stress response slows ALS progression across subtypes [J]. *Neuron*, 2026, 114:1-19.
- [8] Obrador E, Salvador-Palmer R, López-Blanch R, et al. The link between oxidative stress, redox status, bioenergetics and mitochondria in the pathophysiology of ALS [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6352.
- [9] Robb EL, Hall AR, Prime TA, et al. Control of mitochondrial superoxide production by reverse electron transport at complex I [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(25):9869-9879.
- [10] 杨爽, 门建冰, 颜南, 等. 线粒体功能障碍在神经退行性疾病中的研究进展 [J]. *神经解剖学杂志*, 2026, 42(2):267-271.
- [11] 李淑琴, 刘莎莎, 颜倩, 等. 中枢神经系统退行性病变中线粒体炎症损伤的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(12):2218-2225.
- [12] Van Den Bosch L, Vandenbergh W, Klaassen H, et al. Ca²⁺-permeable AMPA receptors and selective vulnerability of motor neurons [J]. *J Neurol Sci*, 2000, 180(1-2):29-34.
- [13] Tan W, Pasinelli P, Trotti D. Role of mitochondria in mutant SOD1 linked amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(8):1295-1301.
- [14] 倪婧璇, 李晓玲. 线粒体自噬在神经退行性疾病中的研究进展 [J]. *重庆医科大学学报*, 2026, 51(3):387-394.
- [15] 陈缤彬, 税玉莲, 何甜, 等. AMPK 及其介导的线粒体自噬在神经退行性疾病中的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(21):5354-5359.
- [16] 关璐, 格日力, 马爽. 线粒体质量控制与神经退行性疾病的研究进展 [J]. *安徽医科大学学报*, 2025, 60(2):357-365.
- [17] 李扬, 王珂, 赵娣. 线粒体未折叠蛋白反应在神经退行性疾病中的作用 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2026, 53(4):875-886.
- [18] De Vos KJ, Chapman AL, Tennant ME, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis-linked SOD1 mutants perturb fast axonal transport to reduce axonal mitochondria content [J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(22):2720-2728.
- [19] 高金卯, 任永樾, 杨国鹏, 等. 肌萎缩侧索硬化症中细胞凋亡的核心分子机制及治疗策略研究进展 [J]. *武警医学*, 2026, 37(3):257-262.
- [20] Neel DV, Basu H, Gunner G, et al. Gasdermin-E mediates mitochondrial damage in axons and neurodegeneration [J]. *Neuron*, 2023, 111(8):1222-1240.
- [21] Mattiazzi M, D'Aurelio M, Gajewski CD, et al. Mutated human SOD1 causes dysfunction of oxidative phosphorylation in mitochondria of transgenic mice [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(33):29626-29633.
- [22] Pedrini S, Sau D, Guareschi S, et al. ALS-linked mutant SOD1 damages mitochondria by promoting conformational changes in Bcl-2 [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(15):2974-2986.
- [23] Pasinelli P, Belford ME, Lennon N, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-associated SOD1 mutant proteins bind and aggregate with Bcl-2 in spinal cord mitochondria [J]. *Neuron*, 2004, 43(1):19-30.
- [24] Tan W, Nanche N, Bogush A, et al. Small peptides against the mutant SOD1/Bcl-2 toxic mitochondrial complex restore mitochondrial function and cell viability in mutant SOD1-mediated ALS [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(28):11588-11598.
- [25] Wang W, Wang L, Lu J, et al. The inhibition of TDP-43 mitochondrial localization blocks its neuronal toxicity [J]. *Nat Med*, 2016, 22(8):869-878.
- [26] Larrea D, Tamucci KA, Kabra K, et al. Altered mitochondria-associated ER membrane (MAM) function shifts mitochondrial metabolism in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [J]. *Nat Commun*, 2025, 16:379.
- [27] Yu CH, Davidson S, Harapas CR, et al. TDP-43 triggers mitochondrial DNA release via mPTP to activate cGAS/STING in ALS [J]. *Cell*, 2020, 183(3):636-649.
- [28] Freibaum BD, Taylor JP. The role of dipeptide repeats in C9ORF72-related ALS-FTD [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, 10:35.
- [29] Wang T, Liu H, Itoh K, et al. C9orf72 regulates energy homeostasis by stabilizing mitochondrial complex I assembly [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(3):531-546.
- [30] Choi SY, Lopez-Gonzalez R, Krishnan G, et al. C9ORF72-ALS/FTD-associated poly (GR) binds Atp5a1 and compromises mitochondrial function in vivo [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(6):851-862.
- [31] Kodavati M, Hegde ML. A commentary on mitochondrial dysfunction and compromised DNA repair in neurodegeneration: the emerging role of FUS in ALS [J]. *Neurosci Insights*, 2024, 19:1-4.
- [32] Deng J, Yang M, Chen Y, et al. FUS interacts with HSP60 to promote mitochondrial damage [J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(9):e1005357.
- [33] Louwse ES, Weverling GJ, Bossuyt PMM, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of acetylcysteine in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Arch Neurol*, 1995, 52(6):559-564.
- [34] Writing Group, Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(7):505-512.
- [35] Miquel E, Cassina A, Martínez-Palma L, et al. Neuroprotective effects of the mitochondria-targeted antioxidant MitoQ in a model of inherited amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 70:204-213.
- [36] Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, et al. Effect of high-caloric nutrition on survival in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(2):206-216.