·综 述·

基于线粒体损伤的化疗诱导外周神经毒性机制的研究进展

王先浩[1,2,3]，杨 浩[4]，张玉卿[4]，王 明[1,2,3]，赵 琪[2,4]，汪溪洁[1,2,4*]
（1. 江西中医药大学药学院，江西南昌 330003；2. 益诺思生物技术南通有限公司，江苏南通 226122；3. 长三角药物高等研究院，长三角药学高等工程学院，江苏南通 226133；4. 上海益诺思生物技术股份有限公司，上海 201203）

摘要：化疗药物是临床治疗恶性肿瘤的常见方法之一。但化疗诱导外周神经毒性（chemotherapy induced peripheral neurotoxicity，CIPN）已成为影响患者日常生活和工作的主要因素。线粒体损伤是导致 CIPN 发生、发展的一个主要原因。当线粒体损伤时，线粒体损伤相关分子模式（mitochondrial-derived damage-associated molecular patterns，mtDAMPs）被释放到细胞外环境，诱发炎症反应。因此，探讨 mtDAMPs 在 CIPN 中的作用机制具有重要意义。然而，虽有大量数据描述 mtDAMPs 引起 CIPN 的广泛影响，但确切机制尚未阐明。故该文综述 mtDAMPs 引起 CIPN 的机制及潜在治疗药物，为临床和非临床研究提供参考。

关键词：化疗诱导外周神经毒性；线粒体损伤相关分子模式；线粒体 DNA；线粒体 ROS
中图分类号：R730.53 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2024）05-0542-07
DOI：10.13683/j.wph.2024.05.016

Advances in the mechanism of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity based on mitochondrial damage

WANG Xianhao[1,2,3], YANG Hao[4], ZHANG Yuqing[4], WANG Ming[1,2,3], ZHAO Qi[2,4], WANG Xijie[1,2,4*]
(*1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330103, Jiangxi Province, China; 2. InnoStar Biotechnology Nantong Co., Ltd, Nantong 226133, Jiangsu Province, China; 3. Yangtze Delta Drug Advanced Research Institute, Yangtze Delta Pharmaceutical College, Nantong 226133, Jiangsu Province, China; 4. Shanghai Innostar Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201203, China*)

Abstract: Chemotherapeutic drugs are one of the common methods for clinical treatment of tumor diseases. However, chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN) has become a major factor affecting patients' daily life and work. Mitochondrial damage is one of the main causes of the formation and development of CIPN. When mitochondria are damaged, mitochondrial-derived damage-associated molecular patterns (mtDAMPs) are released into the extracellular environment, which can induce inflammatory responses. Therefore, it is of great significance to explore the mechanism of mtDAMPs in CIPN. However, although there is a large amount of data describing the widespread effects of mtDAMPs on CIPN, the exact mechanism remains unelucidated. Therefore, the mechanism of mtDAMPs induced CIPN and its potential therapeutic agents were reviewed in this paper to provide reference for clinical and non-clinical studies.

Key words: chemotherapy induced peripheral neurotoxicity; mitochondrial-derived damage-associated molecular patterns; mitochondria DNA; mitochondria ROS

收稿日期：2024-01-11
作者简介：王先浩，硕士研究生，研究方向：药物毒理学。
通信作者：汪溪洁，研究员，博士生导师，研究方向：药物非临床安全性评价。
基金项目：江苏省新药一站式高效非临床评价公共服务平台建设（BM2021002）

化疗诱导外周神经毒性（chemotherapy induced peripheral neurotoxicity，CIPN）是指使用化疗药物后常见不良反应。引起 CIPN 的药物主要包括紫杉烷类、铂类、长春花生物碱类以及蛋白酶体类。CIPN 常会导致患者出现麻木、感觉异常以及神经性疼痛等症状，严重影响患者疗效及生活质量[1]。CIPN 往往在治疗过程中持续存在，且随着持续治疗而恶化。当患者无法忍受其产生的痛苦时，医生将不得不减少化疗药物剂量、延长化疗周期，甚至可能需要停药来缓解[2]。CIPN 与线粒体损伤有诸多联系。当线粒体损伤，细胞将线粒体成分和代谢产物释放到细胞外环境，充当免疫调节分子。内源性免疫调节因子被称为线粒体损伤相关分子模式（mitochondrial-derived damage-associated molecular pattern，mtDAMPs），通过激活模式识别受体（pattern recognition receptor，PRR）促进炎症发生，进而引起疼痛[3—4]。目前关于 mtDAMPs 引起 CIPN 导致外周神经元死亡的确切机制尚未阐明。故本文对 mtDAMPs 引起 CIPN 的机制和潜在治疗药物作一综述，为临床和非临床研究提供参考。

1 mtDAMPs

mtDAMPs 是受到异物刺激导致细胞损伤而引起先天免疫反应的一类分子。当细胞受到异物刺激，mtDAMPs 可能会引起炎症反应，导致神经退行性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤的发生[5]。

1.1 线粒体 DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）

mtDNA 是具有编码线粒体基因和蛋白遗传效应的物质，当细胞损伤，mtDNA 缺乏组蛋白保护被释放到细胞外环境，激活多种 PRR 诱发炎症[6]。通常 mtDNA 有两种释放机制：一种是 B 细胞淋巴瘤（B cell lymphoma，Bcl）-2 相关 X 蛋白（Bcl2 associated X，Bax）/Bcl-2 拮抗因子（Bcl-2 homologous antago-nist/killer，Bak）途径[7]。另一种是线粒体通透性转换孔（mitochondrial permeablity transition pore，mPTP）[8]。应激条件下，mPTP 被打开，引起线粒体钙离子（mitochondrial calcium ion，$mtCa^{2+}$）超载、线粒体去极化、腺苷三磷酸（adenosine triphosphate，ATP）合成抑制，改变线粒体功能，释放 mtDNA。

在背根神经节（dorsal root ganglia，DRG）中，顺铂（cisplatin）通过与核 DNA 共价结合，导致 DNA 损伤，激活 p53 表达并促进 Bax 介导的线粒体凋亡途径，诱导 DRG 神经元死亡[9]。此外，紫杉醇（paclitaxel）、硼替佐米（bortezomib）和奥沙利铂（oxaliplatin）在达到机械超敏反应峰值时，会显著提升 SD 大鼠全血中 mtDNA 水平，同时未改变复合物Ⅰ酶活性[10]。应激条件下，mtDNA 可激活 Toll 样受体（Toll like receptor，TLR）9- 核因子（nuclear factor，NF）-κB- 核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein，NLRP）3 途径，使经过氧化氢处理的髓核细胞线粒体损伤，开放 mPTP，将 mtDNA 释放到胞质引起炎症。此外，mtDNA 激活 NLRP3 能够进一步加剧细胞损伤，促进半胱氨酸天门冬氨酸蛋白酶（caspase）-1 前体以及白介素（interleukin，IL）-18 和 IL-1β 的生成，加重炎症[11]。

1.2 $mtCa^{2+}$

$mtCa^{2+}$是一种普遍存在于细胞内的信使。当细胞损伤，$mtCa^{2+}$稳态失调影响线粒体电子传递链（electron transport chain，ETC）、ATP 等物质表达，引起线粒体功能改变，激活自噬、凋亡等途径，导致细胞死亡[12—13]。此外，Ca^{2+}有两种转运机制，一种是 mPTP[13]。线粒体钙单转运蛋白（mitochondrial calcium uniporter，MCU）是线粒体内膜上通过被动转运 Ca^{2+}的功能蛋白。当 MCU 转运 $mtCa^{2+}$过多时会引起线粒体膜电位、线粒体膜通透性改变，使线粒体出现渗透性肿胀和外膜破裂，最终导致线粒体损伤和炎症[14]。

在小鼠模型中，紫杉醇改变 Ca^{2+}浓度和 DRG 中 IL-20 表达，引起巨噬细胞浸润和细胞因子释放，导致周围神经损伤，增加 CIPN[15]。低剂量奥

沙利铂能够激活 DRG 中 H_1 组胺受体，促进细胞内 Ca^{2+} 释放引起超敏反应，并能够被选择性 H_1 拮抗剂 U73122 和非特异性三磷酸肌醇受体阻断剂 2- 氨基乙氧基二苯基硼酸盐阻断 [16]。这表明奥沙利铂可能会通过改变细胞内 pH，调节 pH 敏感通道，间接影响钙信号传导诱发 CIPN。此外，MCU 能够与 MICU1、MICU2 形成复杂结构，调节 $mtCa^{2+}$ 摄入，增加顺铂耐药的食管鳞癌细胞线粒体膜电位，并参与肿瘤细胞转移 [17]。

1.3 线粒体活性氧（mitochondrial reactive oxygen species，mtROS）

mtROS 是线粒体为细胞活动提供能量时形成的副产物。当线粒体受损，使 mtROS 生成与消除之间平衡被打破，导致 mtROS 净生成增加 [18]。虽谷胱甘肽氧化还原系统的防御机制能够降解、清除大多数细胞生成的 mtROS，但长时间 mtROS 高水平刺激依旧会对蛋白质、核酸和脂质等生物大分子造成损伤，影响线粒体正常生理生化功能 [19]。mtROS 参与线粒体自噬、线粒体动力学失衡和凋亡等细胞过程。当 mtROS 净生成增加、$mtCa^{2+}$ 代谢改变，激活氧化还原途径，导致炎症产生 [18]。

与正常细胞相比，顺铂治疗后 HGSC 细胞中 mtROS 含量更高，表明铂类药物在治疗恶性肿瘤时，肿瘤细胞较正常细胞更敏感 [20]。此外，顺铂还会破坏 mtDNA 的完整性，增加 mtROS 生成，导致线粒体功能失调，ATP 生成减少。紫杉醇可激活 TLR4 通路，增加 DRG 中单核细胞趋化蛋白 -1、炎性细胞因子表达，导致神经纤维损失并加重 CIPN[21]。虽然，MG132 能够增加巨噬细胞 mtROS、caspase-3 表达，并降低线粒体膜电位，但 mito-tempo 预处理后，caspase-3 的表达被显著抑制 [22]。这表明蛋白酶体抑制剂可通过促进 mtROS 的产生诱导巨噬细胞凋亡，影响炎症信号通路。

1.4 ATP

ATP 是免疫和炎症反应中重要的内源性信号分子，可在细胞和组织损伤后逐渐积累 [23]。P_2X_7 嘌呤能受体是一种位于小胶质细胞膜上的 ATP 门控离子通道蛋白，可促进钠离子和 Ca^{2+} 内流，以及钾离子外流，并激活下游信号通路。当细胞出现凋亡、焦亡和坏死时，通过胞吐和 mPTP 释放机制将 ATP 排到细胞外环境，作为 mtDAMPs 激活嘌呤能受体引发炎症反应 [24]。

硼替佐米能增加 DRG 和脊髓背角神经元损伤，并上调 P_2X_7R 的表达及 p38 丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）的磷酸化水平 [25]。同时，P_2X_7R 表达上调激活 P_2X_7R/p38MAPK 信号通路，使得肿瘤坏死因子 -α、IL-1β 和 IL-6 表达增加，加重神经性疼痛。这表明 P_2X_7R 是硼替佐米诱导神经性疼痛发展和维持的关键分子。在周围神经病变（uremic peripheral neuropathy）模型中，通过评估坐骨神经中线粒体的情况，发现硼替佐米能显著抑制复合物Ⅰ和Ⅱ介导的呼吸功能与 ATP 生成 [26]。结果表明，ATP 供应不足可能是化疗药物诱导 CIPN 引起疼痛的一个发展和维持的重要因素。

1.5 细胞色素 C

细胞色素 C 是一种位于线粒体内膜和外膜之间的呼吸链蛋白，在线粒体能量生成中充当重要成分。通常外源性细胞色素 C 不能进入健康细胞，但当细胞出现损伤时，细胞膜的通透性增加，细胞色素 C 便可能进入细胞及线粒体内 [27]。当受损细胞释放细胞色素 C 时，能够与其他内源性 DAMPs 一样，引起细胞、组织发生炎症反应。此外，细胞色素 C 能够通过 Bax 和 Bak 促进其从线粒体膜间隙释放到胞质，激活胞质中凋亡小体和半胱天冬酶蛋白，导致细胞死亡 [5, 27]。

在 CIPN 模型中，DRG 神经元可通过释放细胞色素 C、打开 mPTP，改变 Ca^{2+} 稳态并诱导细胞发生凋亡 [28]。此外，奥沙利铂能够影响 *Nrf2* 敲除小鼠的线粒体功能，引起外周神经损伤。长期对

BALB/C 小鼠腹腔注射奥沙利铂会引起结肠黏膜下和肌间丛中 ROS 积累，引起线粒体膜去极化，释放细胞色素 C，增加一氧化氮合酶生成，导致神经元损失和细胞凋亡 [29]。MG132 和硼替佐米能够通过焦孔素 E 途径诱导细胞焦亡，并破坏 Bcl-2 和 Bax 的相互作用，诱导细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质，引起线粒体功能出现障碍 [30]。

1.6 心磷脂

心磷脂是存在于线粒体内膜上具有酰基结构的磷脂，在维持 ETC 中发挥重要作用。当线粒体受损，心磷脂被释放至线粒体外膜和细胞外，激活炎症小体和 CD1d 蛋白受体引起一系列炎症反应 [31]。

研究表明，经奥沙利铂处理后的 SH-SY5Y 细胞和巨噬细胞中心磷脂等带负电荷的磷脂、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇水平增加，引起脂质过氧化和线粒体损伤 [32]。这可能是心磷脂促进 ROS 依赖性和非依赖性 NLRP3 途径，导致线粒体损伤的原因。心磷脂可调节小胶质细胞和外周巨噬细胞中的免疫功能，并可能增加小鼠小胶质细胞吞噬活性，上调两种不同神经营养因子的表达 [33]。同时，心磷脂还可通过小胶质细胞吞噬作用和细胞因子单核细胞趋化蛋白 -1、干扰素 γ 等触发 TLR4 途径，激活 NLRP3，引起神经炎症 [34]。

1.7 线粒体动力学

线粒体动力学在消除受损线粒体和维持线粒体平衡方面发挥重要作用 [35]。当线粒体动力学受损，线粒体成分表达发生改变，可能会引起细胞死亡。

研究显示，紫杉醇治疗后，神经 C 纤维和髓鞘轴突中肿胀和空泡化线粒体的患病率显著增加 [36]。这表明紫杉醇引起的外周神经轴突线粒体异常引起的疼痛可能与线粒体动力学有关。硼替佐米和卡非佐米（carfilzomib）能够改变蛋白酪氨酸磷酸酶基因诱导激酶 /Parkin 介导的线粒体自噬基因表达 [37]。此外，促炎刺激引起线粒体动力学的局部变化可能更易引起线粒体裂变。在体内治疗过程中，顺铂诱导的 CIPN 与不同细胞空间区室的信使 RNA 损失、线粒体损伤和轴突损伤有关。并且顺铂治疗会耗尽神经纤维中的线粒体融合蛋白 2，导致线粒体异常肿胀和空泡化 [38]。

2 线粒体损伤相关分子模式与 CIPN

2.1 线粒体靶向抗氧化剂

线粒体靶向抗氧化剂主要包括 MitoQ 和 SS-31。MitoQ 能够抑制脂质过氧化的产生，已被证明可作为过氧亚硝酸盐中毒的解毒剂 [39]。MitoQ 具有良好的抗氧化性能，可有效地在线粒体内积累，这使其成为潜在的神经保护药物。SS-31 是一系列含有氨基酸序列靶向心磷脂的抗氧化肽。研究显示，SS-31 联合奥沙利铂治疗能减弱冷觉和机械超敏反应，且抑制线粒体和胞内 ROS 的生成 [40]。未来关于线粒体靶向抗氧化剂的研究可能侧重于临床，这表明线粒体靶向抗氧化剂可能是神经退行性疾病、CIPN 以及神经肌肉相关疾病具有前景的治疗策略。

2.2 线粒体融合 / 分裂靶向药物

P110、Mdivi-1 和 Dynasore 是线粒体裂变抑制剂。P110 能有效阻断动力相关蛋白 1（dynamin-related protein 1，Drp1）酶活性，降低 *Fis1* 基因表达，对线粒体裂变具有良好的修复作用。P110 能够通过抑制线粒体分裂和 ROS 的生成，维持线粒体完整性和膜电位，发挥神经保护作用 [41]。Dynasore 可防止线粒体碎片化，抑制 Drp1 依赖性内吞小泡形成，并稳定线粒体动力学 [42]。Mdivi 可清除氧化损伤、氧-葡萄糖剥夺和横纹肌溶解综合征（rhabdomyolysis）等引起的 ROS，并在维持线粒体分裂、融合平衡中起良好作用 [43]。因此，减少线粒体过度碎片化，增强线粒体融合、线粒体网络，改善整体线粒体和突触功能，可能在治疗 mtDAMP 触发的 CIPN 上具有一定作用。

2.3 线粒体蛋白靶向药物

维生素 E 是一种抗氧化剂，可防止乙醇诱导的 ROS 积累，并抑制小脑颗粒细胞中谷胱甘肽过氧化

物酶 / 谷胱甘肽还原酶的功能和 γ- 谷氨酰半胱氨酸合成酶的蛋白表达[44]。牛磺酸是一种特殊的氨基酸，可降低中风样发作频率和线粒体转运 RNA 的改变并防止经 β- 丙氨酸处理的小鼠胚胎成纤维细胞中的线粒体损伤，还可能抑制 mPTP 的开放[45]。故线粒体蛋白靶向药物可能是针对 CIPN 的一种治疗新策略。

2.4 其他药物

肌酸为神经保护剂，能够提高线粒体呼吸和 ATP 水平，并抑制丙二酸和 3- 硝基丙酸等神经毒性物质的生成，在缓冲、消耗和平衡线粒体运输中的能量起至关重要的作用[46]。Elamipretide 是肽类药物，通过抑制心磷脂的氧化和 mPTP 开放保护线粒体嵴，促进能量产生[47]。雷帕霉素（rapamycin）能激活自噬溶酶体途径，恢复异常肌细胞形态，并增加细胞中细胞色素 C 氧化酶的活性，提高靶向 *COX15* 敲除小鼠运动能力[48]。虽 mtDNA 替代疗法、基因疗法以及缺氧疗法的研究还处于早期阶段，但未来有望成为治疗 CIPN 的方案。

3 结语

现今，随着肿瘤患者生存率的提高，CIPN 已逐渐发展成为抗肿瘤治疗过程中被广泛关注的问题。mtDAMPs 已成为决定 CIPN 发生、发展和严重程度的主要因素。在细胞外环境中，mtDAMPs 会加重线粒体损伤，形成线粒体功能障碍和神经炎症的恶性循环，可能会进一步加重 CIPN。虽有大量实验数据表明，MitoQ、Mdivi-1 以及 Elamipretide 等对 CIPN 有一定疗效，但尚未有获批上市的线粒体药物用于治疗 CIPN。通过进一步了解 mtDAMPs 对炎症、免疫反应和修复机制等细胞功能的影响，进而确定治疗神经退行性疾病、CIPN 以及心血管疾病等更多治疗靶点，可能对疾病预防和治疗提供新思路和新方法。此外，随着 mtDAMPs 在 CIPN 中的地位逐渐显现，开发针对线粒体功能改善药物将是未来 CIPN 较有前景的治疗策略之一。

参考文献：

[1] Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, *et al*. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: epidemiology, pathomechanisms and treatment[J]. Oncol Ther, 2021, 9(2): 385-450.

[2] Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, *et al*. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(28): 3325-3348.

[3] Zong WX, Rabinowitz JD, White E, *et al*. Mitochondria and cancer[J]. Mol Cell, 2016, 61(5): 667-676.

[4] Glancy B. Visualizing mitochondrial form and function within the cell[J]. Trends Mol Med, 2020, 26(1): 58-70.

[5] Deus CM, Tavares H, Beatriz M, *et al*. Mitochondrial damage-associated molecular patterns content in extracellular vesicles promotes early inflammation in neurodegenerative disorders[J]. Cells, 2022, 11(15): 2364.

[6] Zhang X, Wu X, Hu Q, *et al*. Mitochondrial DNA in liver inflammation and oxidative stress[J]. Life Sci, 2019, 236: 116464.

[7] Yamazaki T, Galluzzi L. Bax and Bak dynamics control mitochondrial DNA release during apoptosis[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(6): 1296-1298.

[8] Rasola A, Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca^{2+}-dependent apoptosis and necrosis[J]. Cell Calcium, 2011, 50(3): 222-233.

[9] Podratz, JL, Knight AM, Ta LE, *et al*. Cisplatin induced mitochondrial DNA damage in dorsal root ganglion neurons[J]. Neurobiology Dis, 2011, 41(3): 661-668.

[10] Trecarichi A, Duggett NA, Granat L, *et al*. Preclinical evidence for mitochondrial DNA as a potential blood biomarker for chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. PLoS One, 2022, 17(1): e0262544.

[11] Lu P, Zheng H, Meng H, *et al*. Mitochondrial DNA induces nucleus pulposus cell pyroptosis via the TLR9-NF-κB-NLRP3 axis[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 389.

[12] Alevriadou BR, Patel A, Noble M, *et al*. Molecular nature and physiological role of the mitochondrial calcium uniporter channel[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 320(4): C465-C482.

[13] Erustes AG, D'Eletto M, Guarache GC, *et al*. Overexpression of α-synuclein inhibits mitochondrial Ca^{2+} trafficking between the endoplasmic reticulum and mitochondria through

MAMs by altering the GRP75-IP3R interaction[J]. J Neurosci Res, 2021, 99(11): 2932-2947.

[14] Ullah H, Di Minno A, Santarcangelo C, *et al*. Improvement of oxidative stress and mitochondrial dysfunction by β-caryophyllene: a focus on the nervous system[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(4): 546.

[15] Chen LH, Yeh YM, Chen YF, *et al*. Targeting interleukin-20 alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy[J]. Pain, 2020, 161(6): 1237-1254.

[16] Potenzieri A, Riva B, Genazzani AA. Unexpected Ca^{2+}-mobilization of oxaliplatin via H_1 histamine receptors[J]. Cell Calcium, 2020, 86: 102128.

[17] Miao Y, Wang X, Lai Y, *et al*. Targeting the mitochondrial calcium uniporter inhibits cancer progression and alleviates cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Int J Oncol, 2023, 63(1): 82.

[18] Payen VL, Zampieri LX, Porporato PE, *et al*. Pro- and antitumor effects of mitochondrial reactive oxygen species[J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(1-2): 189-203.

[19] Shadel GS, Horvath TL. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis[J]. Cell, 2015, 163(3): 560-569.

[20] Kleih M, Böpple K, Dong M, *et al*. Direct impact of cisplatin on mitochondria induces ROS production that dictates cell fate of ovarian cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(11): 851.

[21] Zhang H, Li Y, de Carvalho-Barbosa M, *et al*. Dorsal root ganglion infiltration by macrophages contributes to paclitaxel chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. J Pain, 2016, 17(7): 775-786.

[22] Wang J, Wang Y, He S, *et al*. Proteasome inhibition induces macrophage apoptosis via mitochondrial dysfunction[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(11): e22894.

[23] Garg C, Seo JH, Ramachandran J, *et al*. Trovafloxacin attenuates neuroinflammation and improves outcome after traumatic brain injury in mice[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 42.

[24] Sivaramakrishnan V, Fountain SJ. Evidence for extracellular ATP as a stress signal in a single-celled organism[J]. Eukaryot Cell, 2015, 14(8): 775-782.

[25] Guo Y, Xu X, Huang J, *et al*. The Actions and mechanisms of P_2X_7R and p38 MAPK activation in mediating bortezomib-induced neuropathic pain[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 8143754.

[26] Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ. Mitotoxicity and bortezomib-induced chronic painful peripheral neuropathy[J]. Exp Neurol, 2012, 238(2): 225-234.

[27] Santucci R, Sinibaldi F, Cozza P, *et al*. Cytochrome C: an extreme multifunctional protein with a key role in cell fate[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 136: 1237-1246.

[28] Yang Y, Luo L, Cai X, *et al*. Nrf2 inhibits oxaliplatin-induced peripheral neuropathy via protection of mitochondrial function[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 120: 13-24.

[29] McQuade RM, Carbone SE, Stojanovska V, *et al*. Role of oxidative stress in oxaliplatin-induced enteric neuropathy and colonic dysmotility in mice[J]. Br J Pharmacol, 2016, 173(24): 3502-3521.

[30] Liang JP, He YM, Cui YL, *et al*. Proteasomal inhibitors induce myeloma cell pyroptosis via the Bax/GSDME pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2023, 44(7): 1464-1474.

[31] Iyer SS, He Q, Janczy JR, *et al*. Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation[J]. Immunity, 2013, 39(2): 311-323.

[32] Massicot F, Hache G, David L, *et al*. P_2X_7 cell death receptor activation and mitochondrial impairment in oxaliplatin-induced apoptosis and neuronal injury: cellular mechanisms and *in vivo* approach[J]. PLoS one, 2013, 8(6): e66830.

[33] Pointer CB, Wenzel TJ, Klegeris A. Extracellular cardiolipin regulates select immune functions of microglia and microglia-like cells[J]. Brain Res Bull, 2019, 146: 153-163.

[34] Wenzel TJ, Ranger AL, McRae SA, *et al*. Extracellular cardiolipin modulates microglial phagocytosis and cytokine secretion in a Toll-like receptor(TLR)4-dependent manner[J]. J Neuroimmunol, 2021, 353: 577496.

[35] Mazumder S, Bindu S, De R, *et al*. Emerging role of mitochondrial DAMPs, aberrant mitochondrial dynamics and anomalous mitophagy in gut mucosal pathogenesis[J]. Life Sci, 2022, 305: 120753.

[36] Flatters SJL, Bennett GJ. Studies of peripheral sensory nerves in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy: evidence for mitochondrial dysfunction[J]. Pain, 2006, 122(3): 245-257.

[37] Jannuzzi AT, Arslan S, Yilmaz AM, *et al*. Higher proteotoxic stress rather than mitochondrial damage is involved in higher neurotoxicity of bortezomib compared to carfilzomib[J].

Redox Biol, 2020, 32: 101502.

[38] Bobylev I, Joshi AR, Barham M, *et al*. Depletion of mitofusin-2 causes mitochondrial damage in cisplatin-induced neuropathy[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(2): 1227-1235.

[39] Murphy MP. Targeting lipophilic cations to mitochondria[J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1777(7-8): 1028-1031.

[40] Toyama S, Shimoyama N, Ishida Y, *et al*. Characterization of acute and chronic neuropathies induced by oxaliplatin in mice and differential effects of a novel mitochondria-targeted antioxidant on the neuropathies[J]. Anesthesiology, 2014, 120(2): 459-473.

[41] Disatnik MH, Joshi AU, Saw NL, *et al*. Potential biomarkers to follow the progression and treatment response of Huntington's disease[J]. J Exp Med, 2016, 213(12): 2655-2669.

[42] Yang C, Shiqiang X, Nana W, *et al*. Dynasore suppresses mTORC1 activity and induces autophagy to regulate the clearance of protein aggregates in neurodegenerative diseases[J]. Neurotox Res, 2019, 36(1): 108-116.

[43] Xu F, Armstrong R, Urrego D, *et al*. The mitochondrial division inhibitor Mdivi-1 rescues mammalian neurons from anesthetic-induced cytotoxicity[J]. Mol Brain, 2016, 9: 35.

[44] Mehvari J, Motlagh FG, Najafi M, *et al*. Effects of vitamin E on seizure frequency, electroencephalogram findings, and oxidative stress status of refractory epileptic patients[J]. Adv Biomed Res, 2016, 5: 36.

[45] Homma K, Toda E, Osada H, *et al*. Taurine rescues mitochondria-related metabolic impairments in the patient-derived induced pluripotent stem cells and epithelial-mesenchymal transition in the retinal pigment epithelium[J]. Redox Biol, 2021, 41: 101921.

[46] Forbes SC, Cordingley DM, Cornish SM, *et al*. Effects of creatine supplementation on brain function and health[J]. Nutrients, 2022, 14(5): 921.

[47] Szeto HH. First-in-class cardiolipin-protective compound as a therapeutic agent to restore mitochondrial bioenergetics[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(8): 2029-2050.

[48] Civiletto G, Dogan SA, Cerutti R, *et al*. Rapamycin rescues mitochondrial myopathy via coordinated activation of autophagy and lysosomal biogenesis[J]. EMBO mol Med, 2018, 10(11): e8799.

（编辑：沈佳婕）

（上接第529页）

[16] Amano H, Kitagawa Y, Hayakawa T, *et al*. Methyl-prednisolone-induced anaphylaxis diagnosed by intradermal skin test: a case report[J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2021, 17(1): 70.

[17] Patel A, Bahna SL. Immediate hypersensitivity reactions to corticosteroids[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2015, 115(3): 178-182.

[18] 王双英, 周菊香, 李艳飞, 等. 1例甲泼尼龙琥珀酸钠致迟发性超敏反应[J]. 中南药学, 2023, 21(3): 837-838.

[19] Mendelson LM, Meltzer EO, Hamburger RN. Anaphylaxis-like reactions to corticoids therapy[J]. J Allergy Clin Immunol, 1974, 54(3): 125-131.

[20] Burgdorff T, Venemalm L, Vogt T, *et al*. IgE-mediated anaphylactic reaction induced by succinate ester of methylprednisolone[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002, 89(4): 425-428.

[21] Savvatianos S, Giavi S, Stefanaki E, *et al*. Cow's milk allergy as a cause of anaphylaxis to systemic corticosteroids[J]. Allergy, 2011, 66(7): 983-985.

（编辑：虞 瑛）