



doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2025.09.009

SARS-CoV-2 感染导致神经病理性疼痛的 线粒体机制 *

史舒琦^{1,2} 彭莉萍³ 王佳慧¹ 蒋婷婷¹ 熊东林² 孙武平^{2△} 周亚莉^{1△}

(¹ 广西高校病原生物学重点实验室, 桂林医科大学, 桂林 541004; 深圳市南山区人民医院² 疼痛科;
³ 中医科, 深圳 518052)

摘要 新型冠状病毒引发的全球大流行, 不仅严重影响了人类的呼吸系统健康, 同时也对神经系统有着潜在影响。研究表明, 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染可能损伤外周神经系统, 导致神经病理性疼痛产生, 其中线粒体功能障碍被认为是一个重要的机制。因此, 本文重点综述 SARS-CoV-2 感染引发的神经病理性疼痛中涉及的线粒体机制, 旨在为探索 SARS-CoV-2 感染的治疗策略提供新的理论基础。这一研究领域的深入探讨有助于加深对病毒影响神经系统的理解, 并为未来疾病治疗和康复提供新的启示。

关键词 SARS-CoV-2; 疼痛; 神经损伤; 线粒体; 氧化应激

Mitochondrial mechanism of neuropathic pain caused by SARS-CoV-2 infection *

SHI Shu-qi^{1,2}, PENG Li-ping³, WANG Jia-hui¹, JIANG Ting-ting¹, XIONG Dong-lin², SUN Wu-ping^{2△}, ZHOU Ya-li^{1△}

(¹ Guangxi University Key Laboratory of Pathogenic Biology, Guilin Medical University, Guilin 541004, China;
² Department of Pain Medicine; ³ Department of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen Nanshan People's Hospital, Shenzhen 518052, China)

Abstract The global pandemic caused by the novel coronavirus has not only severely impacted human respiratory health but also has potential effects on the nervous system. Studies have shown that infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) may lead to peripheral nervous system damage and neuropathic pain, with mitochondrial dysfunction being an important mechanism. Therefore, this paper focuses on the mitochondrial mechanism involved in neuropathic pain caused by SARS-CoV-2 infection, to provide a new theoretical basis for exploring treatment strategies for novel coronavirus infection. An in-depth discussion of this research will enhance our understanding of how viruses affect the nervous system and provide new insights for disease treatment and rehabilitation in the future.

Keywords SARS-CoV-2; pain; nerve injury; mitochondria; oxidative stress

新型冠状病毒感染 (corona virus disease 2019, COVID-19) 给全球公共卫生带来了严重威胁。除了呼吸系统症状外, 约 70% 的 COVID-19 病人还感到疼痛, 这表明其对神经系统也可能造成一定的损伤。严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 对神经系统的影响不仅限于急性期, 研究发现 COVID-19 病人即使康复后, 神经系统疾病的发病率也会显著升高。近期已有证据表明, COVID-19

在后遗症期出现新发的持续性神经病理性疼痛^[1]。因此, 社会关注焦点也逐渐向康复后的“长新冠”转移。这表明 SARS-CoV-2 感染导致的神经病理性疼痛可能具有长期性和复杂性, 因此, 深入研究其机制具有重要意义。

神经元作为神经系统最基本的结构和功能单位, 对能量波动特别敏感, 在这一过程中, 线粒体是细胞内的“能量工厂”和氧化应激的主要场所, 通过氧化磷酸化过程, 将营养物质转化为三磷酸腺

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82160517); 广西壮族自治区自然科学基金面上项目 (2023GXNSFAA026081); 广东省中医药局科技项目 (20232150); 深圳市南山区科技计划项目 (NS2022039); 华中科技大学协和深圳医院院级课题 (YN2022038)

△ 通信作者 周亚莉 zhouyali@glmc.edu.cn; 孙武平 wuping.sun@foxmail.com



苷 (adenosine triphosphate, ATP), 维持神经细胞的正常功能。SARS-CoV-2 通过血管紧张素转化酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 受体进入神经细胞, 导致神经元融合, 进而可能影响线粒体功能^[2]。研究发现, SARS-CoV-2 病毒蛋白可以与宿主线粒体蛋白结合, 抑制氧化磷酸化, 并促进糖酵解, 导致线粒体功能障碍^[3]。当线粒体功能障碍时, 可能会导致机体周围神经病变从而产生疼痛感觉, 因此 SARS-CoV-2 感染所产生的疼痛感觉与神经元线粒体可能存在一定的联系。

尽管在一系列防控措施下 COVID-19 已经得到明显的控制, 但 SARS-CoV-2 给人类带来的威胁并未解除, SARS-CoV-2 病毒的不断变异导致其可能具有不同的病理机制和临床表现, 这为研究和治疗带来了额外的挑战, 目前对于 COVID-19 的长期神经系统后遗症, 包括神经病理性疼痛等理解仍然有限。因此, 本文将分别从线粒体氧化应激、钙铁失衡、能量代谢以及线粒体动力学方面介绍线粒体在 SARS-CoV-2 感染导致周围神经损伤产生疼痛感觉中的作用, 旨在为探究长期 SARS-CoV-2 感染的机制研究以及临床治疗提供借鉴和思路。

一、SARS-CoV-2 与疼痛的联系

2019 年 12 月开始, COVID-19 迅速传播, 造成全球死亡人数持续增长。COVID-19 是由 SARS-CoV-2 引起的高传染性核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 病毒。SARS-CoV-2 是一种包膜病毒, 主要通过其 S 蛋白与宿主细胞表面的 ACE2 受体结合, 利用宿主细胞复制扩散, 导致细胞损伤和死亡, 进而造成组织功能损害。SARS-CoV-2 传染迅速, 且在人群中普遍易感, 主要通过呼吸道飞沫和气溶胶传播。SARS-CoV-2 感染可引起严重肺部炎症, 表现为咳嗽、喉部疼痛和发热、肺炎、急性呼吸窘迫综合征等。除了肺部症状, 有些病人还会出现多器官损伤、神经病变等, 包括大脑出现炎症, 以及周围神经病 (如产生疼痛感觉) 等。

SARS-CoV-2 感染引起的急性呼吸道症状是研究和治疗的焦点。然而, 一些病例表明, 神经系统症状可能是该疾病的首表现之一, 周围神经系统是受累最多的部位之一, 这可能与病毒在神经系统中引起的炎症和脱髓鞘有关^[4]。多项调查中发现 SARS-CoV-2 感染会出现慢性疼痛, 在一项前瞻性研究中, COVID-19 病人出现了不同的疼痛症状, 最常见的类型是头痛、胸痛、脊柱痛、肌痛、腹部或骨盆、关节痛和全身痛^[5]。一项针对 226 名 COVID-19 感染者进行的研究发现, 其中 7.6% 的病

人具有神经病理性疼痛^[1]。SARS-CoV-2 不仅感染大脑神经元, 而且可在脊髓背角神经元和小胶质细胞中检测到^[6], 表明 SARS-CoV-2 可能具有一定的神经亲和力^[7]。当 SARS-CoV-2 感染宿主细胞时, 可以刺激多种炎症途径, 产生高水平的促炎症细胞因子, 导致细胞因子风暴, 外周免疫细胞可以通过增加促炎细胞因子和其他配体相互作用产生长时间的痛觉过敏, COVID-19 感染诱导的外周免疫系统的变化可能推动外周体感系统的变化, 从而导致疼痛^[8]。这些研究中的疼痛症状得到了神经生物学证据的支持, 这些证据为将疼痛确定为急性期和“长新冠”的重要症状提供了理论依据, 由此可见, SARS-CoV-2 感染可能不仅会影响中枢神经系统, 还可能对周围神经系统产生影响, 导致神经损伤和相关症状的发生。在对 COVID-19 病人进行诊断和治疗时, 应当更加关注神经系统的状况, 以综合管理病人的健康。

二、SARS-CoV-2 感染导致周围神经病理性疼痛的线粒体机制

周围神经病理性疼痛是全球残疾的主要原因之一, 影响约 10% 的人口。周围和中枢伤害感受通路的神经元参与了异常疼痛和痛觉过敏的发展, 周围神经损伤会导致背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG) 的线粒体功能障碍和神经元凋亡。线粒体是高度动态的细胞器, 作为细胞内的能量工厂和关键代谢节点, 在神经元损伤中扮演着至关重要的角色, 包括能量代谢、氧化应激调节、细胞内钙离子 (Ca^{2+}) 稳态维持以及维持动态平衡等。因此各种因素引起的线粒体数目、质量以及功能的变化均可导致线粒体功能障碍。通过不断研究发现, 在神经疼痛动物模型中, 检测到活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增加导致氧化应激、线粒体动力学发生改变、线粒体呼吸链受损以及线粒体自噬增加^[9]。因此, 线粒体功能障碍是神经病理性疼痛发生的关键因素, 线粒体功能障碍、神经元凋亡和神经炎症在神经病理性疼痛中存在复杂的联系。SARS-CoV-2 感染导致的周围神经损伤的线粒体机制见图 1。

1. 氧化应激与炎症

线粒体功能障碍, 特别是由氧化应激引起的损伤, 被认为是神经病理性疼痛发生和发展的关键机制之一。NADPH 氧化酶 (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX) 和 X 线粒体转运电子链是内源性 ROS 主要来源。研究指出, SARS-CoV-2 侵入细胞, 会引发广泛的炎症反应, 产生细胞因子, 并通过基因表达上调和电子

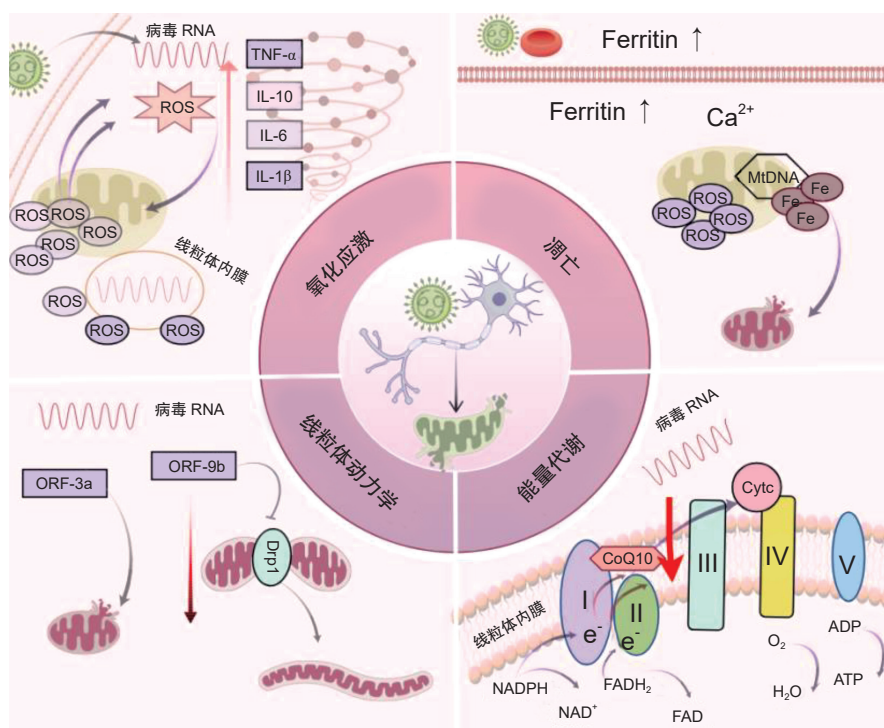


图1 SARS-CoV-2感染导致的周围神经损伤的线粒体机制（本图由Figdraw绘制）

氧化应激：病毒感染后，激活细胞内的氧化应激反应，产生大量ROS，ROS的积累导致细胞内氧化还原平衡失调，引发炎症反应，产生细胞因子（如TNF- α 、IL-10、IL-6和IL-1 β ），这些细胞因子进一步加剧了炎症反应^[10-12]。
凋亡：病毒感染导致细胞内Ferritin和Ca²⁺水平升高，促进ROS的产生，进一步加剧氧化应激反应。ROS的积累导致线粒体损伤，激活凋亡信号通路，最终导致细胞凋亡^[10,17-21]。
能量代谢：病毒感染后，线粒体功能受损，电子传递链功能下降，导致ATP生成减少，能量代谢障碍导致细胞能量供应不足，影响细胞正常功能^[28]。
线粒体动力学变化：病毒感染导致线粒体功能受损，线粒体膜电位下降，线粒体分裂增加，线粒体功能受损导致能量代谢障碍，进一步加剧细胞损伤^[37,38]。

传递链调节导致线粒体ROS产生增加^[10]，使宿主细胞的氧化还原状态失衡，引发氧化应激，进而产生细胞因子风暴，诱发炎症、血管收缩以及神经功能障碍。通过血液分析显示肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和炎症水平增加，包括白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)和白细胞介素-10 (interleukin 10, IL-10)等，但抗氧化剂如F2-异前列腺素、丙二醛和辅酶Q10 (coenzyme Q10, CoQ10)的水平下降^[11]。相关报道中指出，线粒体ROS是诱发促炎细胞因子产生的关键因素之一，IL-1 β 可诱发炎症小体形成 (NLR pyrin domain containing 3, NLRP3)，从而加剧SARS-CoV-2感染病人的炎症反应，IL-6可能导致疼痛和其他症状产生^[12]。

基因组研究显示，COVID-19病人中与线粒体功能、细胞应对病毒感染的基因表达存在变化，暗示病毒可能影响线粒体完整性和功能^[13]。SARS-CoV-2可以通过开放阅读框3a (open reading frame 3a, ORF-3a)形成双膜囊泡以保护病毒，使机体产生的ROS攻击

周围健康组织，进一步加重机体炎症^[14]。过度的炎症反应也会导致线粒体转移部分能量，以促进ROS产生，进而损害线粒体并引发膜透化和凋亡^[10]。综上所述，线粒体氧化应激增加在疼痛感觉产生中扮演着重要角色，ROS的产生使神经元损伤进而加剧炎症，损伤的周围神经元又可以产生过量ROS，引起线粒体形态结构和功能变化^[15]，受损线粒体反过来又能激活NLRP3炎症小体产生大量ROS，形成恶性循环加剧疾病进展^[16]。因此，线粒体调节ROS的产生，ROS诱导的氧化应激在促进健康的神经元生长、周围神经损伤和神经病理性疼痛发展方面具有重要作用。这些发现为理解氧化应激在神经病理性疼痛中的作用提供了科学依据。

2. 钙铁失衡

铁是代谢过程中必不可少的辅因子，是神经系统新陈代谢所必需的微量元素，参与氧气运输、髓鞘形成及神经递质合成。在神经系统疾病中，线粒体中铁过度积累，使氧化应激敏感度增加以及脂质过氧化，从而加重疾病进程。COVID-19病人血



清铁蛋白的含量与病情的恶化程度成正相关^[17], 这可能是 COVID-19 神经学表现的主要原因之一。COVID-19 中的一个关键发病机制是 SARS-CoV-2 对血红蛋白的攻击, 导致铁超载、氧化损伤和高铁血症, 进而引发 ROS 生成和氧化应激^[18], 这可能导致线粒体形态异常、结构破坏, 进而过度产生 ROS, 加剧细胞损伤。铁还可能通过抑制线粒体氧化磷酸化和抗氧化反应来损害线粒体功能。已有证据显示, 铁凋亡或铁蛋白诱导的铁过载可以使受损的线粒体无法正常代谢铁, 进一步加剧铁积聚^[10], 最终导致更多细胞死亡。总的来说, 过量的铁和 ROS 相互作用, 对核酸、蛋白质和线粒体产生不利影响, 周围神经损伤导致铁过载、ROS 积累和线粒体功能障碍, 可能参与疼痛的发生。

神经元线粒体基质中的钙离子浓度是神经元线粒体的动态分布、能量生成、其他代谢功能以及神经元存活的重要决定因素。在 DRG 神经元和脊髓神经损伤后, 具有高 Ca^{2+} 通透性的瞬时受体电位香草样蛋白 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 升高, 参与破坏线粒体并引发神经元凋亡的 Ca^{2+} 涌入。不受控的 Ca^{2+} 涌入可能导致线粒体膜通透性改变, 钙在线粒体基质中积累, 导致能量危机, 即 ATP 耗尽、细胞色素-c (cytochrome c, Cyt-c) 释放、自由基和 ROS 的产生^[19], 激活神经元凋亡信号通路。有报道指出, 当 SARS-CoV-2 感染时可以发现 Na^+ 通道和 Ca^{2+} 通道活性升高, 引起伤害性感受神经元敏化, 进而加剧疼痛^[20]。SARS-CoV-2 蛋白会加剧细胞内钙和铁的积累, 进一步降低跨膜电压, 显著调节 SARS-CoV-2 的毒力和宿主细胞微环境, 最终引发细胞凋亡^[21]。其他研究中发现, SARS-CoV-2 蛋白可以与线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition Pore, mPTP) 结合, 改变线粒体形态和功能, 破坏钙稳态, 并影响细胞活力^[22]。也有研究指出 COVID-19 病人晚期常出现低钙血症^[23], 这些证据表明细胞内钙浓度异常可能导致出现一系列紊乱, 其中包括线粒体功能障碍。SARS-CoV-2 还可以诱导线粒体内源性凋亡, 病毒的 ORF3a 蛋白可以通过促进半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 的激活、Bid 的截断 (tBid)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9 (caspase-9) 的切割和 Cyt-c 的释放来诱导细胞凋亡^[24]。因此, 线粒体在驱动神经元生长、钙缓冲等方面均发挥了重要的作用, 病毒感染导致离子失衡, 导致线粒体功能障碍, 最终可能导致神经病理性疼痛产生。

3. 能量代谢

线粒体是产生能量的中枢细胞器, 主要用于通过 Na^+/K^+ -ATP 酶的活性在神经冲动的产生和传递后恢复离子平衡, Na^+/K^+ -ATP 酶是一种 ATP 依赖性泵。当线粒体代谢改变, 导致 ATP 产量下降, 从而降低 Na^+/K^+ -ATP 酶的活性, 使神经元无法恢复正确的离子平衡, 并导致神经病理性疼痛^[25]。有研究表明, 在缺氧条件下线粒体能量产生功能障碍和组织酸中毒均能够导致神经病理性疼痛, 通过鞘内补充 ATP 可通过作用于特定的受体以减轻机械痛敏^[26], 这表明神经病理性疼痛与能量代谢密切相关。线粒体功能受到损害, ATP 产生减少, 能量不足, 表现为深刻和持续的疲劳, 并可以进一步影响肌肉功能, 导致骨骼肌肉疼痛^[27], 这是“长新冠”的标志性症状之一。SARS-CoV-2 入侵产生的细胞因子会阻碍线粒体氧化磷酸化、ATP 的产生, 并在细胞中产生 ROS^[28]。SARS-CoV-2 的病毒蛋白质还可以与宿主线粒体蛋白质结合, 抑制一部分编码线粒体的核 DNA 转录, 激活缺氧诱导因子 1 α 亚单位 (hypoxia-inducible factor 1- α , HIF-1 α) 诱导糖酵解^[3]。最近的研究也指出, SARS-CoV-2 的 S 蛋白可以损伤 SH-SY5Y 细胞, 导致糖酵解水平升高, 氧化磷酸化总体水平降低, 从而降低细胞的基础呼吸水平和 ATP 生成能力, 导致细胞能量代谢紊乱^[29]。在急性冠状病毒感染病人中发现了内源性 CoQ10 水平不足^[30]。CoQ10 是内膜中线粒体呼吸链的组成部分, 也是 ATP 产生的关键物质, Cyt-c 和携带电子的 CoQ10 可将电子传递给氧气, 通过氧化磷酸化在复合物 V 上合成 ATP。

此外, 在其他周围神经系统受损的病人中也发现了线粒体功能障碍, 如结构变化、ATP 产生受损以及线粒体呼吸链功能异常等情况, 这些特征与 SARS-CoV-2 感染病人的线粒体异常情况相似, 也暗示了一些疾病发展有着共同的途径。SARS-CoV-2 病毒可能通过多种方式影响线粒体功能, 如病毒将开放阅读框 9b (open reading frame 9b, ORF-9b) 蛋白定位到宿主线粒体膜, 直接操纵线粒体能量产生; ORF9b 蛋白抑制干扰素表达与外线粒体膜转运体 70 (translocase of outer mitochondrial membrane 70, TOM70) 相互作用, 导致线粒体功能障碍^[31]; 开放阅读框 6 (open reading frame 6, ORF-6) 能够介导脂滴与内质网、线粒体的互作, 调控脂质代谢, 促进脂滴合成和降解, 为病毒复制提供能量^[32]。在其他冠状病毒感染期间可以发现病毒入侵改变线粒体膜电位, 将 Cyt-c 从线粒体基质泄漏到细胞质中^[33],



Cyt-c 激活半胱氨酸蛋白酶级联途径, 导致程序性细胞死亡或凋亡。线粒体是细胞能量供应的主要来源, 其功能障碍会导致能量生成减少, 这种能量代谢失衡可能影响神经细胞的正常功能, 进而参与神经病理性疼痛的发生和发展。这些发现也为理解“长新冠”周围神经病变的起因提供了重要线索。

4. 线粒体动力学

在疼痛动物模型中, 可以发现线粒体形态的异常变化, 线粒体膜密度增加, 线粒体长度减少^[34], 在坐骨神经横断后受损运动轴突中线粒体裂变增加^[35], 这表明疼痛与线粒体动力学的改变存在一定的联系。当 SARS-CoV-2 感染细胞时, 出现了线粒体裂变损伤这一现象, 导致线粒体裂变中断, 引起线粒体超灌注^[36]。有研究指出, 线粒体动力学改变与冠状病毒的 ORF-9b 蛋白有关, 该蛋白在线粒体中促进了动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 的降解, 导致线粒体伸长^[37]。还有一些研究发现, SARS-CoV-2 的 ORF3a 蛋白可以与促进线粒体融合的泛素特异肽酶 30 (ubiquitin-specific protease 30, USP30) 蛋白结合, 抑制线粒体融合^[38]。因此, SARS-CoV-2 可能利用 ORF3a 蛋白与 USP30 相互作用, 改变线粒体泛素化, 导致受感染细胞的线粒体解体和过早死亡。

自噬是受损神经元的一种适应性机制, 自噬活性改变可能与疼痛感觉相关。SARS-CoV-2 的开放阅读框 10 (open reading frame 10, ORF-10) 通过与线粒体外膜蛋白互作, 招募微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3 (microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3, LC3) 蛋白诱发线粒体自噬^[39]; 病毒的非结构蛋白也可以通过抑制自噬体与溶酶体融合诱发自噬体累积, 导致线粒体自噬^[40]。因此, SARS-CoV-2 感染后可以扰乱线粒体动力学, 诱导细胞死亡, 进而可能导致疼痛感觉的产生。

三、总结与展望

随着 COVID-19 大流行进入“长新冠”阶段, 病毒感染导致的神经病理性疼痛逐渐被人们关注, 线粒体功能障碍是诱发神经病理性疼痛产生的因素之一。SARS-CoV-2 感染可引发线粒体氧化应激和神经炎症的恶性循环, 导致细胞内钙铁循环失衡、能量合成减少、脂质代谢紊乱以及线粒体动力学失衡, 这些因素共同作用可能导致周围神经系统神经元的凋亡, 并参与神经病理性疼痛的长期发生和发展。

因此, 未来的研究必须包括更多的长期跟踪研究和机制探讨, 不仅应致力于阐明病毒感染导致神

经病理性疼痛的线粒体功能障碍与炎症反应之间的相互作用机制, 而且需要探索针对线粒体的干预手段, 如线粒体抗氧化剂、线粒体动力学调控剂以及靶向线粒体治疗等, 这将有助于更好地理解病毒感染如何导致周围神经损伤, 从而导致神经病理性疼痛的产生, 并为临床针对这一疾病的治疗策略提供更深入的理解和指导。为今后在临床开展线粒体靶向药物治疗与抗氧化食品摄入管理策略提供一个全面的方案。最终, 有望为改善“长新冠”病人的神经系统合并症提供新的治疗途径, 为病人康复带来积极影响。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Kubota GT, Soares FHC, Da Fonseca AS, *et al.* Pain paths among post-COVID-19 condition subjects: a prospective cross-sectional study with in-person evaluation[J]. *Eur J Pain*, 2023, 27(5):636-650.
- [2] Xu J, Lazartigues E. Expression of ACE2 in human neurons supports the neuro-invasive potential of COVID-19 virus[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(1):305-309.
- [3] Guarnieri JW, Dybas JM, Fazelinia H, *et al.* Core mitochondrial genes are down-regulated during SARS-CoV-2 infection of rodent and human hosts[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(708):eabq1533.
- [4] Gupta S, Jawanda MK, Taneja N, *et al.* A systematic review of Bell's Palsy as the only major neurological manifestation in COVID-19 patients[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 90:284-292.
- [5] Knox N, Lee CS, Moon JY, *et al.* Pain manifestations of COVID-19 and their association with mortality: a multicenter prospective observational study[J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(4):943-951.
- [6] 张义丹, 林彩虹, 赵留杰, 等. 疼痛: COVID-19 感染的难题之一 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(8):565-570.
- [7] 解小丽, 林永健, 李斌飞, 等. 新型冠状病毒感染相关疼痛 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(10):733-738.
- [8] Zhu X, Huang JY, Dong WY, *et al.* Somatosensory cortex and central amygdala regulate neuropathic pain-mediated peripheral immune response via vagal projections to the spleen[J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27(3):471-483.
- [9] Wen P, Sun Z, Gou F, *et al.* Oxidative stress and mitochondrial impairment: key drivers in neurodegenerative disorders[J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 104:102667.
- [10] Saleh J, Peyssonnaud C, Singh KK, *et al.* Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis[J]. *Mitochondrion*, 2020, 54:1-7.
- [11] Noonong K, Chatatikun M, Surinkaew S, *et al.* Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial ROS storms

- in long COVID pathogenesis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1275001.
- [12] Qudus MS, Tian M, Sirajuddin S, *et al.* The roles of critical pro-inflammatory cytokines in the drive of cytokine storm during SARS-CoV-2 infection[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(4):e28751.
- [13] Bl'andová G, Janoštiaková N, Kodada D, *et al.* Mitochondrial DNA variability and Covid-19 in the Slovak population[J]. *Mitochondrion*, 2024, 75:101827.
- [14] Singh KK, Chaubey G, Chen JY, *et al.* Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(2):C258-C267.
- [15] Gan B. Mitochondrial regulation of ferroptosis[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(9):e202105043.
- [16] Zhao G, Zhang T, Li J, *et al.* Parkin-mediated mitophagy is a potential treatment for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 326(1):C214-C228.
- [17] Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229):1054-1062.
- [18] Moreira AC, Mesquita G, Gomes MS. Ferritin: an inflammatory player keeping iron at the core of pathogen-host interactions[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(4):589.
- [19] Zhou Y, Jing S, Liu S, *et al.* Double-activation of mitochondrial permeability transition pore opening via calcium overload and reactive oxygen species for cancer therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):188.
- [20] Moutal A, Martin LF, Boinon L, *et al.* 姜金艳 (译). 新冠病毒 SARS-CoV-2 刺突蛋白通过镇痛促进隐性感染 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(6):428.
- [21] Kern DM, Sorum B, Mali SS, *et al.* Cryo-EM structure of SARS-CoV-2 ORF3a in lipid nanodiscs[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2021, 28(7):573-582.
- [22] Ramachandran K, Maity S, Muthukumar AR, *et al.* SARS-CoV-2 infection enhances mitochondrial PTP complex activity to perturb cardiac energetics[J]. *iScience*, 2022, 25(1):103722.
- [23] Sun JK, Zhang WH, Zou L, *et al.* Serum calcium as a biomarker of clinical severity and prognosis in patients with coronavirus disease 2019[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(12):11287-11295.
- [24] Ren Y, Shu T, Wu D, *et al.* The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(8):881-883.
- [25] Lim TK, Rone MB, Lee S, *et al.* Mitochondrial and bioenergetic dysfunction in trauma-induced painful peripheral neuropathy[J]. *Mol Pain*, 2015, 11:58.
- [26] 杨曜旗, 潘尉洲, 金华. 线粒体功能障碍与神经病理性疼痛的关系相关研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2022, 53(1):29-33.
- [27] Prasada Kabekkodu S, Chakrabarty S, Jayaram P, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronaviruses contributing to mitochondrial dysfunction: implications for post-COVID complications[J]. *Mitochondrion*, 2023, 69:43-56.
- [28] Singh SP, Amar S, Gehlot P, *et al.* Mitochondrial modulations, autophagy pathways shifts in viral infections: consequences of COVID-19[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):8180.
- [29] 王娇, 李佳佳, 肖文一, 等. SARS-CoV-2 刺突糖蛋白对神经细胞的损伤效应及机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2024, 38(5):375-383.
- [30] Moreno Fernández-Ayala DJ, Navas P, López-Lluch G. Age-related mitochondrial dysfunction as a key factor in COVID-19 disease[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 142:111147.
- [31] Jiang HW, Zhang HN, Meng QF, *et al.* SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(9):998-1000.
- [32] Yue M, Hu B, Li J, *et al.* Coronaviral ORF6 protein mediates inter-organelle contacts and modulates host cell lipid flux for virus production[J]. *EMBO J*, 2023, 42(13):e112542.
- [33] Lee YJ, Lee C. Porcine deltacoronavirus induces caspase-dependent apoptosis through activation of the cytochrome c-mediated intrinsic mitochondrial pathway[J]. *Virus Res*, 2018, 253:112-123.
- [34] Guo Y, Du J, Xiao C, *et al.* Inhibition of ferroptosis-like cell death attenuates neuropathic pain reactions induced by peripheral nerve injury in rats[J]. *Eur J Pain*, 2021, 25(6):1227-1240.
- [35] Yang X, Liu R, Xu Y, *et al.* The mechanisms of peripheral nerve preconditioning injury on promoting axonal regeneration[J]. *Neural Plast*, 2021, 2021:6648004.
- [36] Singh K, Chen YC, Hassanzadeh S, *et al.* Network analysis and transcriptome profiling identify autophagic and mitochondrial dysfunctions in SARS-CoV-2 infection[J]. *Front Genet*, 2021, 12:599261.
- [37] Madeddu E, Maniga B, Zaffanello M, *et al.* The SARS-CoV2 and mitochondria: the impact on cell fate[J]. *Acta Biomed*, 2022, 93(2):e2022199.
- [38] Holder K, Reddy PH. The COVID-19 effect on the immune system and mitochondrial dynamics in diabetes, obesity, and dementia[J]. *Neuroscientist*, 2021, 27(4):331-339.
- [39] Li X, Hou P, Ma W, *et al.* SARS-CoV-2 ORF10 suppresses the antiviral innate immune response by degrading MAVS through mitophagy[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(1):67-78.
- [40] 宗珊. SARS-CoV-2 非结构蛋白 Nsp8 诱导线粒体自噬的分子机制研究 [D]. 武汉: 江汉大学, 2024.