

线粒体内质网相关膜在糖尿病肾病中作用机制的研究进展

高丹妮, 杨悦*, 金亮**

(中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198)

摘要 糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病的主要微血管并发症之一, 随着糖尿病患病率持续攀升, 其已成为终末期肾病的重要诱因, 严重威胁患者生命健康并加剧社会医疗负担。线粒体与内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 的功能障碍在 DKD 进展中起关键作用, 而线粒体内质网相关膜 (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM) 作为二者动态交互的核心枢纽, 通过调控钙稳态、脂质代谢、线粒体动力学及细胞凋亡等过程影响 DKD 病理进程。本文系统综述 MAM 在 DKD 发生发展中的多重分子机制, 揭示其通过调节钙离子 (Ca^{2+}) 平衡、葡萄糖代谢、炎症反应及自噬等途径参与肾损伤的精细调控网络, 并阐明 MAM 功能失调如何驱动 DKD 向终末期肾病转化, 深入探讨 MAM 相关生物标志物在早期诊断中的潜力, 以及靶向 MAM 的药物干预、基因修复等创新治疗策略, 为 DKD 的基础机制研究与临床实践衔接提供理论参考。

关键词 糖尿病肾病; 线粒体内质网相关膜; 细胞器相互作用; 分子机制; 治疗靶点

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2025)03-0382-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2024112702

引用本文 高丹妮, 杨悦, 金亮. 线粒体内质网相关膜在糖尿病肾病中作用机制的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(3): 382–389.

Cite this article as: GAO Danni, YANG Yue, JIN Liang. Research progress on the mechanism of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in diabetic kidney disease[J]. *J China Pharm Univ*, 2025, 56(3): 382–389.

Research progress on the mechanism of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in diabetic kidney disease

GAO Danni, YANG Yue*, JIN Liang**

School of Life Science & Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Diabetic kidney disease (DKD) is one of the major microvascular complications of diabetes. With the increasing prevalence of diabetes, it has become an important cause of end-stage renal disease, which seriously threatens the life and health of patients and aggravates the medical burden of society. The dysfunction of mitochondria and endoplasmic reticulum (ER) plays a key role in the progression of DKD, and the mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) is the core hub of the dynamic interaction between the two. Mitochondrial dynamics and apoptosis affect the pathological process of DKD. This article systematically reviews the multiple molecular mechanisms of MAM in the occurrence and development of DKD, reveals its involvement in the fine regulatory network of kidney injury by regulating calcium ion (Ca^{2+}) balance, glucose metabolism, inflammatory response and autophagy, and clarifies how MAM dysfunction drives the transformation of DKD into end-stage renal disease. In addition, this article deeply explores the potential of MAM-related biomarkers in early diagnosis, as well as innovative therapeutic strategies such as drug intervention and gene repair targeting MAM, which provides theoretical references for basic mechanism research and clinical practice of DKD.

收稿日期 2024-11-27 通信作者 *Tel: 18851728779 E-mail: 1520220091@cpu.edu.cn

**Tel: 18761874536 E-mail: ljstemcell@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 82373925, No. 82070801)

Key words diabetic kidney disease; mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane; organelle interactions;
molecular mechanisms; therapeutic targets

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 82373925, No. 82070801)

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是由糖尿病(diabetes mellitus, DM)引起的慢性肾脏疾病,随着 DM 患病率的增加,它已成为终末期肾病的一个主要病因,并对 DM 患者的生命健康构成严重威胁。据统计,截至 2021 年,全球约有 5.37 亿成年人患 DM^[1],约占 20~79 岁人群的 1/10,且这一数字呈逐年上升趋势,预计到 2045 年将增至 7 亿^[2],其中,约 90% 的 DM 患者为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM),在中国, T2DM 患者中约 21.8% 患有 DKD。临床上,DKD 表现为持续性白蛋白尿和肾小球滤过率降低,最终可能进展为终末期肾病^[3]。DKD 不仅显著增加了患者的医疗负担,还对社会的经济发展带来了巨大的压力。因此,深入研究 DKD 的发病机制,对于保护我国居民健康、减轻社会医疗负担具有重要意义。

细胞器在细胞生理和人类疾病中扮演着至关重要的角色。它们通过细胞内的膜连接和囊泡运输系统紧密协作,促进彼此之间的物质交换和信号转导。研究表明,线粒体功能障碍和内质网(endoplasmic reticulum, ER)损伤在 DKD 的发展中起关键作用^[4]。线粒体内质网相关膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM)是连接 ER 和线粒体的动态膜接触位点,对于维持两个细胞器的正常功能,调控 DKD 发生发展至关重要。MAM 作为 ER 和线粒体间的物理连接位点,由 ER 及线粒体外膜的膜片段构成。线粒体膜与 ER 膜相近却不重合,间距在 5~25 nm,超出或小于此范围会诱发疾病^[5]。MAM 与线粒体和 ER 膜相互交织,形成特殊结构,这利于两膜间高效进行物质与信号交换^[6]。MAM 在众多细胞活动中扮演关键角色,涉及脂质的生物合成与转运、钙离子(Ca^{2+})平衡、线粒体的动态变化以及 ER 应激反应等多个方面^[7]。本文全面总结了 MAM 在 DKD 发生发展中的多重作用机制,揭示了 MAM 功能失调加剧 DKD 病理进程的内在逻辑,系统讨论了 MAM 早期标志物的潜在临床应用价值,为 DKD 的早期诊断和治疗提供了重要的理论依据和实践指导。

1 DKD 的发病机制

DKD 是由于长期的高血糖诱发的微血管并发症。长期高血糖通过多种途径引发代谢紊乱,导致肾脏结构和功能受损。肾脏是一个代谢需求旺盛的器官,然而高血糖状态下,线粒体的功能常受到抑制,这种代谢失调导致肾脏细胞能量供应不足,进而影响肾脏的正常滤过和调节功能^[8]。过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)进一步损伤线粒体和 ER,形成恶性循环,加速肾脏功能的衰退。氧化应激和 ER 应激之间的交互作用在 DKD 的病理过程中扮演了关键角色。高血糖诱导的 ROS 过量生成是氧化应激的核心特征,这种自由基的积累会直接损伤肾脏细胞膜、蛋白质和 DNA,进而破坏肾小管和肾小球的结构和功能。氧化应激和 ER 应激的交互作用加剧了 DKD 的进程^[9]。这两种应激状态通过 ROS 生成、 Ca^{2+} 失衡及信号通路的异常激活,形成了一个自我增强的病理循环。例如,ROS 促进 ER 应激的同时,还影响 ER 与线粒体之间的 Ca^{2+} 转运,导致 Ca^{2+} 稳态的紊乱和线粒体功能障碍。这种紊乱状态进一步放大了 ROS 的产生,并通过激活更多炎症和纤维化通路,加重了肾脏损伤的严重性^[10]。然而,ER 与线粒体之间的 MAM 则在该过程中发挥重要的作用,有越来越多的研究表明,MAM 能够影响 DKD 的发生发展。

2 MAM 分子组成及在 DKD 中的作用

2.1 MAM 的分子组成

MAM 连接 ER 和线粒体,是由一些定位于 ER 和线粒体的蛋白质或蛋白质复合体构成的复杂膜结构。哺乳动物细胞的 MAM 中具有复杂的蛋白质复合物。其中包括线粒体融合蛋白 1(mitofusin 1, MFN1)和线粒体融合蛋白 2(mitofusin 2, MFN2)是一种线粒体融合三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)酶,定位于线粒体外膜,作为 MFN1-MFN2 复合物存在 MAM 中^[11]。线粒体分裂蛋白 1(fission mitochondrial 1, FIS1)和 B 细胞受体相关蛋白 31(B-cell receptor-associated

protein 31, BAP31)组成的复合物也存在于 MAM 中^[12]。MAM 中的另一个重要分子复合物是 IP3R-GRP75-VDAC 复合物,肌醇 1,4,5-三磷酸受体 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP3R)是位于 ER 膜上的 Ca^{2+} 通道^[13],电压依赖性阴离子通道 (voltage-dependent anion channel, VDAC)是一种线粒体外膜蛋白,与 IP3R 和线粒体钙单向转运蛋白 (mitochondrial calcium uniporter, MCU)一起调节 Ca^{2+} 流入线粒体并调节三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)释放到胞质中。MAM 中还存在许多蛋白,其多以复合物的形式发挥功能。

MAM 驻留蛋白在调节与 DKD 发展相关的各种细胞过程中起关键作用,在 DKD 的发展中,MAM 的异常可能导致线粒体功能障碍、脂质传导受损、葡萄糖代谢受损、炎症反应、细胞凋亡、细胞自噬,从而促进 DKD 的进展。

2.2 MAM 调控 Ca^{2+} 稳态

Ca^{2+} 稳态对 DKD 的发生发展有着重要作用。 Ca^{2+} 的过量积累可能会引起线粒体膜电位的波动,最终导致线粒体功能受损和细胞走向凋亡。MAM 上的 IP3R、VDAC1 等蛋白质能够调节 ER 与线粒体之间的 Ca^{2+} 流动,当 IP3R 在 ER 膜上被激活时会释放 Ca^{2+} ,这些 Ca^{2+} 被 VDAC1 吸收,并通过 MCU 进入线粒体基质,在 MAM 中形成 Ca^{2+} 信号流,发挥生物学作用,从而维持线粒体 Ca^{2+} 稳态^[14]。有趣的是,MAM 中的 IP3R 和 VDAC 不直接相互接触发挥作用,而是需要接头蛋白即葡萄糖调节蛋白 75 (glucose-regulated protein 75, GRP75),其主要位于线粒体基质中,连接 IP3R 和 VDAC 的胞质 GRP75 使 ER 和线粒体之间紧密并列,以调节 Ca^{2+} 从 ER 到线粒体的转移^[15],这些蛋白共同调节线粒体中 Ca^{2+} 稳态。VAPB-PTPIP51 复合物也是在 MAM 上调控 Ca^{2+} 稳态的重要复合物之一。囊泡相关膜蛋白相关蛋白 B (vesicle-associated membrane protein-associated protein B, VAPB)与蛋白酪氨酸磷酸酶相互作用蛋白 51 (protein tyrosine phosphatase interacting protein 51, PTPIP51)的相互作用通过维持 ER 和线粒体之间的紧密连接促进 Ca^{2+} 的从 ER 向线粒体的转移。当细胞需要能量或在应激条件下时,这种 Ca^{2+} 传递对于线粒体的代谢调节至关重要^[16]。已有研究发现, MFN2 在调控 MAM 区域的 Ca^{2+} 传递中发挥关键作用, MFN2 通过增强 ER 与线粒体之

间的 Ca^{2+} 流动促进 MAM 的稳定,当 MFN2 功能受到抑制时,ER 和线粒体之间的 Ca^{2+} 交换受阻,会导致细胞内 Ca^{2+} 浓度的异常变化^[17]。MAM 上许多蛋白相互协作得以维持 ER 及线粒体的正常功能从而维持细胞稳态,当 DKD 条件下,MAM 功能被破坏导致 Ca^{2+} 稳态失衡就会引发线粒体功能障碍进而加剧 DKD 的发生发展,所以 MAM 对 Ca^{2+} 稳态的维持极为关键。

2.3 MAM 通过线粒体调控 DKD

线粒体功能障碍被认为是 DKD 的重要诱因,线粒体动力学的平衡对于维持正常的线粒体功能和能量代谢至关重要^[11]。在 DKD 的发展过程中,线粒体动力学和超微结构的调节变化往往先于白蛋白尿和肾脏组织学改变,并且随着 DKD 的进展而加剧^[18]。Wang 等^[19]研究表明,MAM 在 DM 小鼠模型中存在明显的结构和功能异常。高血糖通过增加氧化应激,导致 MAM 的稳定性下降,进而影响线粒体与 ER 之间的物质交换和信号传递。这表明 MAM 功能损伤不仅加剧了肾小管细胞的能量代谢障碍,还促进了细胞内 Ca^{2+} 的积累,进而诱导了细胞凋亡和纤维化的发生。Xiao 等^[20]发现,在高糖条件下,足细胞的线粒体分裂增加,线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, MFF) 的表达上调。当 MFF 的表达被抑制后,足细胞的存活率显著降低。这表明,MFF 介导的线粒体分裂和线粒体数量的增加可能是对线粒体超负荷的一种响应机制,短期内可能对肾脏细胞起到保护作用。此外,Li 等^[21]发现,去乙酰化酶 1 (sirtuin 1, SIRT1) 在 DKD 的发生过程中发挥了重要作用。在高血糖条件下,SIRT1 的表达显著下降,导致线粒体功能受损和肾小管细胞的凋亡。通过激活 SIRT1,能够改善线粒体功能,减轻 DKD 的病理改变,从而为 DKD 的治疗提供了新的靶点。线粒体作为细胞能量代谢的中心,其功能失调在多种疾病的发生过程中扮演重要角色。而 MAM 通过调控线粒体在 DKD 的发生发展中起到了关键作用,主要通过调控细胞能量代谢、氧化应激等多种机制影响肾脏功能。

2.4 MAM 参与脂质信号转导

越来越多的研究显示,MAM 的关键功能之一是调控磷脂的生物合成和膜间的转运。在高血糖的影响下,肾脏内脂质的积累现象被称为异位脂肪沉积,肾脏的异位脂肪沉积是促进肾纤维化和慢性

肾脏病发展的关键因素。在 DKD 患者的肾脏组织中, MAM 的蛋白水平显著下降, 如二硫键氧化还原酶类似蛋白 (disulfide-bond-A oxidoreductase-like protein, DsbA-L) 等蛋白的表达降低, 这些变化与肾脏脂质沉积的程度呈负相关^[22], 暗示了 MAM 结构的破坏可能与 DKD 中肾脏脂质沉积有关。AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是 MAM 形成的关键蛋白。Chen 等^[23] 指出, DsbA-L 表达的抑制会加剧 DKD 中的脂质沉积, 而 AMPK 信号通路的激活在肾脏脂质沉积中可能是 DsbA-L 发挥作用的潜在机制。Zhao 等^[24] 研究发现, 特异性敲除近端肾小管磷酸呋喃蛋白酸性簇分选基因 2 (phosphofurin acidic cluster sorting gene 2, *Pacs2*) 的 DM 小鼠的肾小管损伤和蛋白尿更加严重, 且肾小管中脂质沉积的增加, 这表明 PACS2 是调节 DKD 中脂质相关肾脏病变的主要因子。这些结果表明, MAM 相关蛋白在 DKD 脂质沉积的调节中发挥关键作用。

2.5 MAM 参与葡萄糖代谢

肾脏葡萄糖摄取和代谢的调节需要线粒体和 ER 正常功能的维持, 线粒体和 ER 通过 MAM 相互作用, 协同维持胰岛素敏感性及葡萄糖稳态。位于 MAM 中的蛋白哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mammalian/mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 和蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 在调节肾脏细胞胰岛素抵抗中发挥重要作用, mTORC1 参与调节葡萄糖代谢与脂质代谢的平衡, 而 PP2A 则通过去磷酸化作用调控胰岛素的信号传递, 这两个蛋白的功能失调可能导致胰岛素抵抗的发生, 进而影响肾脏的葡萄糖摄取和代谢^[25]。此外, MAM 中的磷酸酶和张力蛋白同源物诱导的激酶 1 (phosphatase and tensin homolog-induced kinase 1, PINK1) 在维持胰岛素信号转导和足细胞的葡萄糖摄取方面具有重要作用, PINK1 的缺乏会阻碍足细胞的葡萄糖摄取^[26], 这证明 PINK1 在维持胰岛素信号转导和足细胞通透性中的关键作用。值得注意的是已有研究表明, MAM 蛋白过表达会破坏胰岛素信号传导, 强调 MAM 与胰岛素信号传导存在组织特异性的关系^[27], 揭示在不同的生理状态和组织类型中, MAM 的功能可能会有所不同, 其在胰岛素信号传导中的作用也表现出复杂的调节机制。因此, MAM 在调节肾细胞胰岛素敏感性和

葡萄糖稳态中可能发挥着类似的作用, MAM 在 DKD 的发展中起着重要作用, 恢复 MAM 与葡萄糖代谢的稳态可能为 DKD 的治疗提供新的途径。

2.6 MAM 参与炎症反应

炎症小体先前已被证明可促进 DKD 患者的炎症反应和肾损伤, 而炎症小体的激活与线粒体 ROS 的产生有关^[28]。在 DKD 中, 线粒体产生过量的 ROS 激活 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体, 而 NLRP3 与 MAM 的相互作用会放大肾脏炎症, 从而加剧肾脏损伤^[29]。研究发现, ROS 传感器硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 响应氧化应激促进炎症小体易位至 MAM, 形成 TXNIP-NLRP3 复合物, 进而启动炎症小体的激活。此外, ROS 诱导剂如尿酸晶体在血清中升高与 DKD 的发生发展密切相关尿酸晶体能诱导 TXNIP 从硫氧还蛋白解离, 并易位至 MAM, 从而加剧炎症小体的激活^[30], 这一过程不仅促进了肾脏的炎症反应, 还显著损害了胰岛素敏感性^[31], 值得注意的是, 使用 TXNIP DNA 酶消除 TXNIP, 已被证明能够有效保护大鼠免受高血糖诱导的肾损伤, 显示 TXNIP 在 DKD 发生中的关键作用。另有研究表明, NLRP3 炎症小体与线粒体功能的相互作用在 DKD 进程中同样至关重要, Zhang 等^[32] 研究发现, NLRP3 的激活不仅通过 ROS 产物激发炎症反应, 还通过增强 MAM 的形成, 促进了肾小管细胞的损伤和纤维化进程。该研究通过使用 NLRP3 抑制剂, 在 DM 大鼠模型中显著减轻了肾脏的炎症反应和纤维化程度, 提示 NLRP3 与 MAM 的相互作用是 DKD 发生发展的重要机制之一。在驱动肾脏炎症反应过程中, 炎症小体成分聚合到 MAM 很可能是介导 DKD 炎症发生的关键因素, MAM 的破坏可能导致炎症增加, 进而促进 DKD 的发生发展。

2.7 MAM 介导 DKD 诱导的细胞凋亡

细胞凋亡被认为是 DKD 的一个关键因素。B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma 2, BCL2) 蛋白在调节细胞凋亡方面扮演着核心角色^[33]。作为一种广为人知的抗凋亡蛋白, BCL2 常被用作检测 DKD 中细胞凋亡的生物标志物, BCL2 主要定位在静止状态的 ER 上, 并在细胞凋亡诱导后转移到 MAM 和线粒体中, 其在 DKD 患者中的表达水平显著下降^[34]。PACS2 是 DM 引起的肾小管损伤中维持 MAM 稳态的关键分子, Xue 等^[35] 研究发现, PACS2

的缺乏降低了 DM 小鼠 MAM 的完整性,并加剧了肾细胞凋亡。VAPB-PTPIP51 复合物能够增强 Ca^{2+} 在 MAM 区域的传递,其过度表达与 MAM 的功能障碍和 DKD 的进展密切相关,VAPB 在 DM 小鼠模型中表达上调,进而影响细胞应激和凋亡的发生,该研究揭示了在 DM 引起的肾脏损伤中,VAPB 可能通过 MAM 促进肾小管细胞的凋亡加剧肾脏的纤维化^[36]。MAM 在 DKD 引起的细胞凋亡过程中扮演着关键角色,这些发现为 MAM 在 DKD 中的调控作用提供了有力的证据,强调了其在细胞凋亡中的重要性。

2.8 MAM 调控细胞自噬

自噬是一个在进化过程中极为保守的细胞机制,它负责分解和再利用细胞内的细胞器和长期存在的蛋白质,以此保持细胞内部环境的平衡。与自噬有关的蛋白质 FUNDC1 已被证实实在自噬过程中通过与 ER 中的 IP3R 结合,而在 MAM 处积聚。驻

留在 MAM 上的突触蛋白 17(syntaxin 17, STX17)能够与自噬体结合,从而标记自噬过程,并在 MAM 中积累,直至自噬体的形成过程完成^[37]。在 DKD 患者和动物模型的肾脏中观察到破碎线粒体的积累^[38],这暗示线粒体清除机制可能因自噬机制受损导致。此外,Li 等^[39]发现,在人肾小管上皮(human kidney-2, HK-2)细胞中过表达 PACS2 阻断了动力蛋白相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, DRP1)的线粒体募集,并减轻了高葡萄糖条件下诱导的线粒体过度分裂,随后恢复了 MAM 的完整性并增强了线粒体自噬。综上所述,MAM 通过其独特的蛋白质组成和功能维持肾脏细胞内环境的稳定和健康(图 1)。

3 MAM 在 DKD 中的相关早期标志物及药物

3.1 MAM 功能失调与 DKD 的早期标志物

随着研究的深入,MAM 在 DKD 中的潜力逐

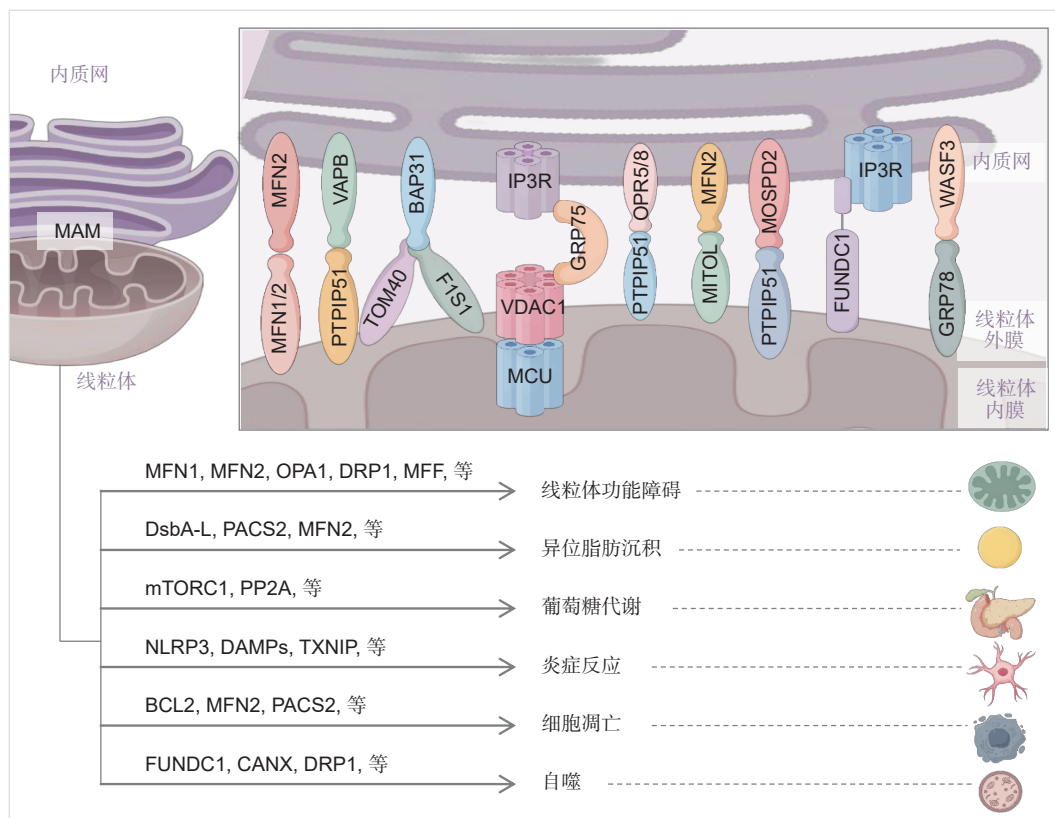


图 1 线粒体内质网相关膜的分子组成及相关功能

MAM: 线粒体内质网相关膜; MFN1: 肌细胞核因子 1; MFN2: 肌细胞核因子 2; VAPB: 囊泡相关膜蛋白 B; PTPIP51: 蛋白酪氨酸磷酸酶相互作用蛋白 51; TOM40: 外膜转位酶 40; FIS1: 线粒体分裂蛋白 1; BAP31: B 细胞受体相关蛋白 31; IP3R: 三磷酸肌醇受体; GRP75: 葡萄糖调节蛋白 75; VDAC1: 电压依赖性阴离子通道 1; MCU: 线粒体钙单向转运体; OPR5: 寡肽转运蛋白 5; OPR8: 寡肽转运蛋白 8; MITOL: 线粒体泛素连接酶; MOSPD2: 运动精子域包含蛋白 2; GRP78: 葡萄糖调节蛋白 78; WASF3: WASP 家族成员 3; OPA1: 视神经萎缩蛋白 1; DRP1: 动力相关蛋白 1; MFF: 线粒体分裂因子; DsbA-L: 二硫键氧化还原酶 A 样蛋白; PACS2: 磷酸酶和张力蛋白同源物诱导激酶 2; mTORC1: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1; PP2A: 蛋白磷酸酶 2A; NLRP3: NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3; DAMPs: 损伤相关分子模式; TXNIP: 硫氧还蛋白相互作用蛋白; BCL2: B 细胞淋巴瘤 2; CANX: 钙联蛋白

渐显现。MAM 的相关蛋白, 如 IP3R^[40]、VDAC^[40]、FIS1^[41] 等, 在 DKD 的模型中表现出显著的变化。它们的表达水平或激活状态可作为 MAM 功能的指标, 因此有望成为 DKD 的生物标志物。此外, 细胞内 Ca²⁺稳态的变化也能反映 MAM 的功能异常, 因为 MAM 直接调控着 ER 和线粒体之间的 Ca²⁺交换^[42]。在 DKD 的早期, Ca²⁺浓度的变化可能是 MAM 功能失调的信号。另外, MAM 还通过脂质代谢^[43]与氧化应激^[44]反应间接参与 DKD 的进程。通过检测血液或尿液中与脂质代谢和氧化应激相关的标志物(如脂肪酸^[45]、三酰甘油^[46]、丙二醛^[47]等), 可以监测 MAM 的功能状态, 从而为 DKD 的早期诊断和进展评估提供新的思路。通过检测 MAM 相关蛋白的表达、细胞内 Ca²⁺浓度的变化、脂质代谢和氧化应激标志物等, 可以为 DKD 的早期诊断提供有力的支持, 并为监测病情的进展提供新的生物标志物。随着技术的发展, 未来有望将 MAM 功能的监测应用于 DKD 的临床诊断和治疗中, 帮助早期识别和干预 DKD, 减缓其进展, 改善患者的预后。

3.2 靶向 MAM 的治疗策略

靶向 MAM 功能的治疗策略逐渐成为 DKD 治疗中的一个新兴方向。目前, 靶向 MAM 功能的治疗策略主要包括药物干预、基因修复和细胞干预等几种方式。

药物干预方面, 研究者们探索了几类有潜力的

药物来调节 MAM 的功能。比如, ER 应激抑制剂熊去氧胆酸能够减轻 ER 应激并间接改善 MAM 的功能, 从而减缓 DKD 的进展^[48]。Ca²⁺通道调节剂也在一定程度上可以改善 MAM 功能, 恢复细胞内 Ca²⁺稳态, 从而减轻由 MAM 失调引起的细胞损伤^[49]。抗氧化剂则通过减缓氧化应激, 保护 MAM 免受进一步的损害, 起到了间接调节 MAM 功能的作用^[50]。脂质代谢调节剂则可能通过恢复脂质代谢的正常状态, 改善 MAM 的功能, 减缓 DKD 的进展^[51]。在基因修复和基因治疗方面, 随着基因编辑技术的发展, 研究者已开始尝试通过修复与 MAM 相关的基因来恢复其功能。例如, 针对 MAM 相关蛋白(如 IP3 受体^[40]、VDAC^[40]、FIS1^[41]等)的基因修复可以直接恢复 MAM 的结构与功能, 减缓 ER 应激和线粒体功能障碍, 从而减轻 DKD 的病理过程。此外, 细胞内干预(如激活自噬途径)也可能有助于恢复 MAM 的功能^[52]。自噬能够清除损伤的细胞器, 减轻 ER 应激和线粒体损伤, 进而恢复 MAM 的功能。

目前, 靶向 MAM 功能的治疗策略仍处于研究和实验阶段(表 1), 虽然已有一些药物和技术在动物实验中取得了初步效果, 但距离实际应用还存在一定的距离。未来的研究方向应聚焦于更深入地理解 MAM 在 DKD 中的具体作用机制, 开发更具针对性的治疗药物或基因修复技术, 尤其是在临床应用验证其效果和安全性。

表 1 线粒体内质网相关膜在糖尿病肾病中的相关早期标志物及治疗策略

功 能	分 类	作 用
早期标志物	线粒体内质网膜相关蛋白	肌醇1,4,5-三磷酸受体、电压依赖性阴离子通道等显著变化
	钙稳态	钙浓度的异常变化是线粒体内质网相关膜功能失调的早期信号
治疗策略	脂质代谢与氧化应激	血液、尿液中脂肪酸等标志物间接反映线粒体内质网相关膜功能
	药物干预	熊去氧胆酸: 减轻内质网应激
		钙通道调节剂: 恢复钙稳态
		抗氧化剂: 减缓氧化应激
		脂质代谢调节剂: 改善线粒体内质网相关膜功能
	基因修复	修复线粒体内质网相关膜相关蛋白基因, 改善功能失调
	细胞干预	激活自噬途径, 清除损伤细胞器

4 总结与展望

DKD 的发病机制复杂, 涉及多种代谢和血流动力学因素, 激活细胞信号通路、引发氧化应激、缺氧、自噬失调及表观遗传学变化, 最终导致肾脏炎症和纤维化。目前临床上缺乏有效的治疗手段以

预防患者进展至终末期肾病。MAM 的作用受到了广泛关注, MAM 对细胞稳态具有重要作用, 可作为细胞健康的重要指标。越来越多的研究证实, 线粒体和 ER 等细胞器通过控制多个信号通路促进细胞稳态, 线粒体功能障碍和 ER 应激被认为是 DKD 发病机制的重要因素。MAM 是实现线粒体和

ER 相互作用的枢纽, 这些“枢纽”受各种蛋白质和蛋白质复合物的调节, 从而调节线粒体和 ER 的功能。肾脏中 MAM 的完整性关系着脂质信号传导、葡萄糖代谢、炎症及 Ca^{2+} 稳态等的功能, 从而进一步调控 DKD。本文总结了现有 MAM 在 DKD 中发挥的作用, 并阐述了 MAM 在 DKD 的早期预测及治疗中发挥的具体作用的相关研究, 这些研究揭示了 MAM 在 DKD 的发生发展中的关键作用。随着对细胞内细胞器研究及技术的发展, 研究者能够更加全面地了解 MAM 的组成、定位及作用的具体功能, 从而揭示 MAM 在细胞代谢中的作用机制。

目前, 研究 MAM 在 DKD 中的作用存在一些挑战和障碍, 以下是 3 个主要的障碍以及未来的研究方向。(1)MAM 的分离和纯化: 尽管对 MAM 的分离技术已经进行了研究和改进, 但 MAM 不是一个孤立的隔室, 而是 ER 中动态和瞬态的脂筏结构域, 由其中的活动定义。现有的分离 MAM 的协议需要大量的材料, 并且无法捕捉其动态性质。此外, 由于过程冗长, 一些蛋白质修饰或相互作用可能会受到影响。(2)MAM 在不同细胞类型中的作用: MAM 形成对不同细胞类型的影响尚未确定, 可能显示不同的结果。对于肾脏, 肾单位包括几种细胞类型, 例如肾小管上皮细胞、足细胞、肾小球内皮细胞和系膜细胞。以细胞特异性方式探索 MAM 的作用非常重要, 将有助于为 MAM 相关疾病开发新的治疗靶点。(3)MAM 调控信息交流: 对于通过 MAM 的交流进行精细调控具有双重效应。例如, MAM 形成的增强会增加线粒体 Ca^{2+} 摄取和 Ca^{2+} 过载, 导致线粒体肿胀和细胞凋亡。线粒体 Ca^{2+} 水平需要控制在一定范围内。因此, MAM 有望作为 DKD 的生物标志物和治疗靶标, 为 DKD 早期检测以及中晚期治疗提供更有效的手段。

References

- [1] Chen X, Jin L. Research progress on sumoylation in type 2 diabetes mellitus[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2025, **56**(1): 125-131.
- [2] Perreault L, Skyler JS, Rosenstock J. Novel therapies with precision mechanisms for type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, **17**(6): 364-377.
- [3] Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic kidney disease: an update[J]. *Med Clin North Am*, 2023, **107**(4): 689-705.
- [4] Jha JC, Banal C, Chow BSM, et al. Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, **25**(12): 657-684.
- [5] Perez-Leanos CA, Romero-Campos HE, Dupont G, et al. Reduction of ER-mitochondria distance: a key feature in Alzheimer's and Parkinson's disease, and during cancer treatment[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2021, **2021**: 4412-4415.
- [6] Hayashi T, Rizzuto R, Hajnoczky G, et al. MAM: more than just a housekeeper[J]. *Trends Cell Biol*, 2009, **19**(2): 81-88.
- [7] Huang SZ, Wang SZ, Xie Y. Advances in molecular mechanisms of organelle interaction and their role in disease development[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2019, **50**(4): 389-396.
- [8] Ahmad AA, Draves SO, Rosca M. Mitochondria in diabetic kidney disease[J]. *Cells*, 2021, **10**(11): 2945.
- [9] Xie YF, Jing E, Cai H, et al. Reticulon-1A mediates diabetic kidney disease progression through endoplasmic reticulum-mitochondrial contacts in tubular epithelial cells[J]. *Kidney Int*, 2022, **102**(2): 293-306.
- [10] Liu YT, Zhang H, Duan SB, et al. Mitofusin2 ameliorated endoplasmic reticulum stress and mitochondrial reactive oxygen species through maintaining mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane integrity in cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2024, **40**(1/2/3): 16-39.
- [11] Hu YQ, Chen H, Zhang LY, et al. The AMPK-MFN2 axis regulates MAM dynamics and autophagy induced by energy stresses[J]. *Autophagy*, 2021, **17**(5): 1142-1156.
- [12] Liu JX, Wang LP, Ge LD, et al. Lanthanum decreased VAPB-PTPP51, BAP31-FIS1, and MFN2-MFN1 expression of mitochondria-associated membranes and induced abnormal autophagy in rat hippocampus[J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, **161**: 112831.
- [13] Zhao F, Cui ZJ, Wang PF, et al. GRP75-dependent mitochondria-ER contacts ensure cell survival during early mouse thymocyte development[J]. *Dev Cell*, 2024, **59**(19): 2643-2658. e7.
- [14] Meng MJ, Jiang YJ, Wang Y, et al. β -carotene targets IP3R/GRP75/VDAC1-MCU axis to renovate LPS-induced mitochondrial oxidative damage by regulating STIM1[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, **205**: 25-46.
- [15] Chi YJ, Bai ZY, Feng GL, et al. ER-mitochondria contact sites regulate hepatic lipogenesis via Ip3r-Grp75-Vdac complex recruiting Seipin[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, **22**(1): 464.
- [16] Jiang T, Ruan N, Luo PC, et al. Modulation of ER-mitochondria tethering complex VAPB-PTPIP51: novel therapeutic targets for aging-associated diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, **98**: 102320.
- [17] Schragenheim J, Bellner L, Cao J, et al. EET enhances renal function in obese mice resulting in restoration of HO-1-Mfn1/2 signaling, and decrease in hypertension through inhibition of sodium chloride co-transporter[J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2018, **137**: 30-39.
- [18] Yao L, Liang XH, Qiao YJ, et al. Mitochondrial dysfunction in diabetic tubulopathy[J]. *Metabolism*, 2022, **131**: 155195.
- [19] Wang Y, Katayama A, Terami T, et al. Translocase of inner mitochondrial membrane 44 alters the mitochondrial fusion and fission dynamics and protects from type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2015, **64**(6): 677-688.
- [20] Xiao M, Kong ZL, Che K, et al. The role of mitochondrial fis-

- sion factor in podocyte injury in diabetic nephropathy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, **624**: 40-46.
- [21] Li SS, Lin ZY, Xiao HM, *et al.* Fyn deficiency inhibits oxidative stress by decreasing c-Cbl-mediated ubiquitination of Sirt1 to attenuate diabetic renal fibrosis[J]. *Metabolism*, 2023, **139**: 155378.
- [22] Yang M, Han YC, Luo SL, *et al.* MAMs protect against ectopic fat deposition and lipid-related kidney damage in DN patients[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, **12**: 609580.
- [23] Chen XH, Han YC, Gao P, *et al.* Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein protects against ectopic fat deposition and lipid-related kidney damage in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2019, **95**(4): 880-895.
- [24] Zhao CY, Li L, Li CR, *et al.* PACS-2 deficiency in tubular cells aggravates lipid-related kidney injury in diabetic kidney disease[J]. *Mol Med*, 2022, **28**(1): 117.
- [25] Kumar S, Tikoo K. Independent role of PP2A and mTORc1 in palmitate induced podocyte death[J]. *Biochimie*, 2015, **112**: 73-84.
- [26] Audzeyenka I, Rachubik P, Typiak M, *et al.* PTEN-induced kinase 1 deficiency alters albumin permeability and insulin signaling in podocytes[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, **100**(6): 903-915.
- [27] Sharma MD, Garber AJ, Farmer JA. Role of insulin signaling in maintaining energy homeostasis[J]. *Endocr Pract*, 2008, **14**(3): 373-380.
- [28] Shahzad K, Fatima S, Khawaja H, *et al.* Podocyte-specific Nlrp3 inflammasome activation promotes diabetic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, **102**(4): 766-779.
- [29] Zhou RB, Yazdi AS, Menu P, *et al.* A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2011, **469**(7329): 221-225.
- [30] Mauer M, Doria A. Uric acid and diabetic nephropathy risk[J]. *Contrib Nephrol*, 2018, **192**: 103-109.
- [31] Huang CL, Zhang Y, Kelly DJ, *et al.* Thioredoxin interacting protein (TXNIP) regulates tubular autophagy and mitophagy in diabetic nephropathy through the mTOR signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, **6**: 29196.
- [32] Zhang ZR, Meszaros G, He WT, *et al.* Protein kinase D at the Golgi controls NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Exp Med*, 2017, **214**(9): 2671-2693.
- [33] Scorrano L, Oakes SA, Opferman JT, *et al.* BAX and BAK regulation of endoplasmic reticulum Ca^{2+} : a control point for apoptosis[J]. *Science*, 2003, **300**(5616): 135-139.
- [34] Liu XQ, Jiang L, Li YY, *et al.* Wogonin protects glomerular podocytes by targeting Bcl-2-mediated autophagy and apoptosis in diabetic kidney disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, **43**(1): 96-110.
- [35] Xue M, Fang T, Sun HX, *et al.* PACS-2 attenuates diabetic kidney disease via the enhancement of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane formation[J]. *Cell Death Dis*, 2021, **12**(12): 1107.
- [36] Mao H, Chen W, Chen LX, *et al.* Potential role of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane proteins in diseases[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, **199**: 115011.
- [37] Sugo M, Kimura H, Arasaki K, *et al.* Syntaxin 17 regulates the localization and function of PGAM5 in mitochondrial division and mitophagy[J]. *EMBO J*, 2018, **37**(21): e98899.
- [38] Ayanga BA, Badal SS, Wang Y, *et al.* Dynamin-related protein 1 deficiency improves mitochondrial fitness and protects against progression of diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, **27**(9): 2733-2747.
- [39] Li CR, Li L, Yang M, *et al.* PACS-2 ameliorates tubular injury by facilitating endoplasmic reticulum-mitochondria contact and mitophagy in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2022, **71**(5): 1034-1050.
- [40] Wang XY, Cao HB, Fang YK, *et al.* Activation of endoplasmic reticulum-mitochondria coupling drives copper-induced autophagy in duck renal tubular epithelial cells[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, **235**: 113438.
- [41] Kato M, Abdollahi M, Tunduguru R, *et al.* miR-379 deletion ameliorates features of diabetic kidney disease by enhancing adaptive mitophagy via FIS1[J]. *Commun Biol*, 2021, **4**(1): 30.
- [42] Alsina KM, Hulsurkar M, Brandenburg S, *et al.* Loss of protein phosphatase 1 regulatory subunit PPP1R3A promotes atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2019, **140**(8): 681-693.
- [43] Liu Y, Qiao YJ, Pan SK, *et al.* Broadening horizons: the contribution of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) dysfunction in diabetic kidney disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, **19**(14): 4427-4441.
- [44] Liu SS, Han S, Wang CL, *et al.* MAPK1 mediates MAM disruption and mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease via the PACS-2-dependent mechanism[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, **20**(2): 569-584.
- [45] Mori Y, Ajay AK, Chang JH, *et al.* KIM-1 mediates fatty acid uptake by renal tubular cells to promote progressive diabetic kidney disease[J]. *Cell Metab*, 2021, **33**(5): 1042-1061. e7.
- [46] Han YZ, Du BX, Zhu XY, *et al.* Lipid metabolism disorder in diabetic kidney disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, **15**: 1336402.
- [47] Lu QY, Yang LJ, Xiao JJ, *et al.* Empagliflozin attenuates the renal tubular ferroptosis in diabetic kidney disease through AMPK/NRF2 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, **195**: 89-102.
- [48] Sankrityayan H, Shelke V, Kale A, *et al.* Evaluating the potential of tauroursodeoxycholic acid as add-on therapy in amelioration of streptozotocin-induced diabetic kidney disease[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, **942**: 175528.
- [49] Song Y, Guo F, Zhao YY, *et al.* Verapamil ameliorates proximal tubular epithelial cells apoptosis and fibrosis in diabetic kidney[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, **911**: 174552.
- [50] Lin YC, Chang YH, Yang SY, *et al.* Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, **117**(8): 662-675.
- [51] Zhou YX, Liu L, Jin BM, *et al.* Metrn1 alleviates lipid accumulation by modulating mitochondrial homeostasis in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2023, **72**(5): 611-626.
- [52] Ren HW, Shao Y, Wu C, *et al.* Metformin alleviates oxidative stress and enhances autophagy in diabetic kidney disease via AMPK/SIRT1-FoxO1 pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, **500**: 110628.