

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.16.006
文章编号: 1005-8982 (2024) 16-0033-06

综述

线粒体相关内质网膜在非酒精性脂肪肝病中的作用及研究进展*

王心怡¹, 张涛², 王继亮¹

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 1. 胃肠外科, 2. 麻醉科, 湖北 武汉 430022)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是全球发病率最高的慢性肝病, 包括肝脏脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、肝细胞癌。线粒体相关内质网膜 (MAM) 是线粒体与内质网密切接触的部位, 在钙稳态、线粒体稳态、细胞凋亡、自噬、脂代谢等细胞生理功能调控中发挥着重要作用。这些细胞功能深度参与了 NAFLD 的发生、发展, 在肝细胞脂质沉积、炎症反应、凋亡、纤维化等过程中发挥关键作用。因此 MAM 越来越成为 NAFLD 的潜在治疗靶点。该文就 MAM 及其调控的细胞功能在 NAFLD 发生、发展中的作用进行了综述。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 线粒体相关内质网膜; 线粒体; 内质网; 氧化应激; 衰老; 自噬
中图分类号: R589 **文献标识码:** A

Role of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease*

Wang Xin-yi¹, Zhang Tao², Wang Ji-liang¹

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, 2. Department of Anesthesiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent chronic liver disease worldwide. Its disease spectrum ranges from liver steatosis to non-alcoholic steatohepatitis, which may ultimately progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) are structures where the mitochondria and the endoplasmic reticulum (ER) are in close contact, and play vital roles in different cellular processes, such as calcium homeostasis, mitochondrial homeostasis, apoptosis, autophagy, and lipid metabolism. These processes are deeply involved in the onset and progression of NAFLD, and are crucial in multiple processes in hepatocytes including lipid accumulation, inflammation, apoptosis and fibrosis. Therefore, MAMs are increasingly emerging as a potential therapeutic target for NAFLD. In this review, we summarized the roles of MAMs and cellular functions regulated by MAMs in the pathogenesis of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane; mitochondria; endoplasmic reticulum; oxidative stress; senescence; autophagy

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指 > 5% 的肝细胞存在脂肪变性, 且无并发肝脏疾病, 常与胰岛素抵抗、肥胖、2 型糖

尿病相关^[1]。2020 年, 有学者提出使用代谢相关脂肪性肝病对其进行重新定义, 并提出新的诊断标准: 基于病理学或影像学肝脏脂肪变性, 同时合并

收稿日期: 2023-12-18

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82070647, No: 82200972)

[通信作者] 王继亮, E-mail: jiliang_wang@hust.edu.cn; Tel: 13720363045

超重/肥胖、2 型糖尿病或代谢功能紊乱三项条件之一^[2]。鉴于该定义仍存在一定争议^[3],本文仍使用 NAFLD 这一病名。

NAFLD 是全球范围内最常见的慢性肝病,全球发病率约 30%,且呈逐年升高的趋势。我国的 NAFLD 发病率从 21 世纪初的 23% 猛增到 2018 年的 32%,并且预计在 2030 年 NAFLD 人群超过 3 亿^[4]。NAFLD 不仅会显著增加心血管疾病风险,还与肝外肿瘤的发生密切相关。因此深入研究 NAFLD 的发病机制,寻求有效的治疗策略,对阻止 NAFLD 的流行和减轻疾病负担意义重大。

目前,“多重打击”学说逐渐取代“二次打击”学说,成为 NAFLD 发病机制最为广泛认可的解释。与“二次打击”学说类似,“多重打击”学说认为,胰岛素抵抗引发的肝细胞脂质沉积构成了第一次打击。此外氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)、炎症介质(炎症细胞、脂肪细胞、肠道菌群等来源)、遗传及表观遗传因素等,通过不同的组合方式,导致 NAFLD 的发生^[4]。同时,多种致病因素的组合导致了 NAFLD 临床表现的高度异质性。

线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM)是线粒体与内质网(endoplasmic reticulum, ER)密切接触的部位。大量的证据表明,线粒体与 ER 通过 MAM 桥接,直接对话,从而调控钙离子 Ca^{2+} 稳态、氧化应激、自噬、细胞衰老等基本细胞生物学过程^[5]。这些生物学过程广泛、深度参与了 NAFLD 的发生、发展。因此,调控 MAM 功能可能成为 NAFLD 治疗的重要靶点。本文就 MAM 及其调控的细胞功能在 NAFLD 发生、发展中的作用进行了综述。

1 MAM 结构及功能

1.1 MAM 结构

在真核细胞中,区隔化相应膜结合细胞器的特定生化反应,可以实现维持内环境稳态所必需的多种生物学过程,满足细胞器之间传递许多必须代谢物和信号分子的需要^[6]。1959 年 COPELAND 等^[7]在研究伪腮腺细胞时,首次描述了线粒体与 ER 的相互接触。1990 年有研究者才通过电子显微镜首次发现 ER 和线粒体之间物理相互作用的直接形态学证据,将其定义为 MAM^[8-9]。

最近研究者通过蛋白组学,鉴定出了 MAM 中的 1 000 多种蛋白质,根据 MAM 蛋白质的定位将其分成 3 类:①仅定位于 MAM 中的蛋白质(MAM 居留蛋白质);②定位于 MAM,但也存在于其他细胞组分的蛋白(MAM 富集蛋白质);③暂时存在于 MAM 中的蛋白(MAM 相关蛋白)^[10]。在这些蛋白中,ER 表面蛋白内质网肌醇 1,4,5-三磷酸受体(inositol-1,4,5-triphosphate receptors, IP3Rs)、囊泡相关膜蛋白相关蛋白 B、B 细胞受体相关蛋白 31、磷酸呋喃酸性簇分选蛋白 2(phosphofurin acidic cluster sorting protein 2, PACS-2)、线粒体融合蛋白 1/2 等与线粒体外膜蛋白电压依赖性阴离子通道蛋白(voltage-dependent anion channel, VDAC)、含 FUN14 域蛋白 1(FUN14 domain containing1, FUNDC1)、蛋白酪氨酸磷酸酶相互作用蛋白 51、线粒体分裂蛋白等形成蛋白链,将 ER 与线粒体直接连接形成 MAM。此外,其他 MAM 富集蛋白,包括动力相关蛋白 1、PTEN 诱导激酶 1(PTEN-induced putative kinase1, PINK1)、转谷氨酰胺酶 2、Sigma-1 受体(sigma-1 receptor, Sig-1R)、早老蛋白-1、蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(protein kinase RNA-like ER kinase, PERK)、亲环素 D、内质网氧化还原酶 1 α 等,通过间接调控在 MAM 结构与功能中发挥重要作用^[4]。

1.2 MAM 功能

维持 ER-线粒体间 Ca^{2+} 稳态是 MAM 的关键功能之一。线粒体经由 MAM 摄取 ER 释放的 Ca^{2+} 可以分为 3 步。第 1 步:ER 通过 IP3Rs、兰尼碱受体(ryanodine receptors, RyRs)释放 Ca^{2+} ;第 2 步:MAM 将 ER 释放的 Ca^{2+} 转运至线粒体,VDAC 蛋白吸收 Ca^{2+} 进入线粒体外膜;第 3 步:线粒体内膜(inner mitochondria membranes, IMM)蛋白线粒体钙离子单向转运体(mitochondria calcium uniporter, MCU)介导 Ca^{2+} 进入线粒体基质^[11-12],从而参与线粒体功能活动。正常生理情况下,MAM 通过维持 ER-线粒体之间 Ca^{2+} 稳态来保证细胞内各种反应正常进行^[13]。当受到各种外界刺激时,定位于 MAM 的脂质、蛋白质发生改变,引起 MAM 功能失调,ER-线粒体之间 Ca^{2+} 转运紊乱,引发线粒体功能障碍^[14]。

参与脂代谢是 MAM 的另一重要功能。细胞中大部分膜脂质合成都发生在 ER 中,线粒体自身合成脂质的能力有限,因此需要通过 ER 得到所需的脂质。近年来研究发现,MAM 介导了磷脂分子从

ER 到线粒体的转运: 磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 合成的关键酶磷脂酰丝氨酸合酶 1/2 位于 MAM 上, 在其催化下磷脂酸 (phosphatidic acid, PA) 在 ER 上生成 PS; 新生成的 PS 由 MAM 转移至 IMM, 通过磷脂酰丝氨酸脱羧酶的催化合成磷脂酰乙醇胺 (phosphatidyl ethanolamine, PE); PE 合成后进一步转运出线粒体, 被 MAM 上的磷脂酰乙醇胺 N-甲基转移酶-2 催化为磷脂酰胆碱 (Phosphatidylcholine, PC) 回到 ER^[15]。除此之外, MAM 在胆固醇代谢中发挥重要作用。胆固醇在 ER 中进行合成, 新合成的胆固醇通过类固醇合成急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory protein, StAR) 转移到线粒体中, 进一步转化为孕烯醇酮。而 MAM 在这一过程中发挥重要作用: StAR 通过与 MAM 相关蛋白 VDAC2 结合, 发挥胆固醇转运功能^[16]。

近年来研究表明, MAM 在细胞自噬过程中发挥着至关重要的作用。2013 年 HAMASAKI 等^[17]在《Nature》杂志上发表文章, 指出自噬小体起源于 MAM。其发现细胞饥饿处理后, Beclin-1 相关自噬相关关键调节因子、自噬蛋白 5 转位至 MAM, 启动自噬体的形成。此外, MAM 介导的 Ca²⁺ 转运^[18]、脂质代谢^[19] 同样在自噬小体形成中扮演重要角色。与此同时, MAM 可作为线粒体自噬相关蛋白执行其生物学功能的平台, 在线粒体自噬的调控中发挥关键作用^[19]。

2 MAM 功能紊乱与 NAFLD

MAM 的结构具有高度动态性, 随着细胞状态的变化, ER 与线粒体外膜之间的间隙宽度为 10 ~ 80 nm^[15]。MAM 相关蛋白水平的改变、MAM 空间距离的过度变化均会引发 MAM 功能紊乱, ER-线粒体通讯异常, 导致 ERS、线粒体功能障碍等。大量研究表明, NAFLD 中存在明显的 MAM 功能紊乱。高脂饲养 (high fat diet, HFD) 诱导的 NAFLD 小鼠肝脏中, MAM 相关蛋白 IP3R1/2、MFN2、Sig-1R 以及 PACS-2 显著升高^[20]。此外, MAM 数目在 NAFLD 患者中显著上升, 且与脂肪肝程度呈显著正相关^[21]。过度活化的 MAM 引发线粒体钙超载, 导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过度生成、氧化应激^[22]、线粒体通透性转换孔开放等线粒体功能障碍, 引发细胞凋亡^[23]、细胞衰老^[24]、代谢紊乱、胰岛素抵抗及细胞脂肪变性^[25] 等结局。

2.1 线粒体钙超载

研究表明, MAM 在维持 Ca²⁺ 稳态中发挥至关重要的作用, 其功能紊乱是肝细胞脂质沉积引发线粒体钙超载的关键环节。研究发现, MAM 相关的 Ca²⁺ 通道蛋白表达与 MAM 水平呈正相关。肥胖小鼠肝脏中肝细胞脂肪沉积导致 MAM 数量增多, 由 ER 向线粒体转运的 Ca²⁺ 增多, 线粒体钙超载, 造成线粒体功能障碍、ROS 生成增加、肝胰岛素作用受损和代谢异常等一系列不良后果^[20, 26], 进一步加重肝脂质沉积, 造成恶性循环。另外, 有研究表明, 在 NAFLD 的发展过程中, 肝细胞肌浆网/内质网钙 ATP 酶 (sarcoendoplasmic reticulum calcium ATPase, SERCA) 的活性显著下降, 导致 ER 的 Ca²⁺ 输入减少, 输出增加, 引发线粒体钙超载和 ERS^[27]; 恢复 SERCA 活性能够显著降低 ERS 相关标志物葡萄糖调节蛋白 78、固醇调节元件结合蛋白、磷酸化 PERK、磷酸化 eIF2 α 和 C/EBP 同源蛋白水平, 减轻肝细胞脂质沉积的程度^[27-28]。另外, CDGSH 含铁硫结构域蛋白 2 也可以通过调节 SERCA2b 的氧化修饰, 增加 ER 的 Ca²⁺ 摄取, 维持 Ca²⁺ 稳态, 抑制线粒体钙超载和 ERS, 改善 NAFLD^[29]。此外, 下调 MAM 相关蛋白 IP3R1、PACS-2 水平, 可以改善因 Ca²⁺ 紊乱引起的肝细胞脂质沉积^[20]。综上所述, MAM 介导的 Ca²⁺ 紊乱在 NAFLD 中发挥重要作用, 为 NAFLD 提供了潜在的治疗靶点。

2.2 线粒体功能障碍与氧化应激

线粒体作为细胞的能量工厂, 通过氧化磷酸化和合成三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 为细胞提供大部分能量, 此外, 还参与生物合成、脂质代谢、细胞信号转导、细胞凋亡等细胞活动^[30]。研究表明, NAFLD 中线粒体膜的脂质组成随肝细胞脂质的不断沉积而发生改变。一方面, 线粒体膜上的脂肪酸转位酶发生严重的棕榈酰化, 降低其将长链脂肪酸转移到线粒体的能力, 抑制脂肪酸氧化^[31]; 另一方面, 肝细胞线粒体膜脂中的心磷脂、PE、PC、PA 等含量发生了变化, 引起线粒体膜通透性、线粒体膜脂、线粒体呼吸链复合物活性改变, 线粒体成为 ROS 的主要来源^[32]。此时, ROS 蓄积通过影响胰岛素和炎症的信号转导, 促进胰岛素抵抗和炎症的发生, 进一步促进 NAFLD 发展^[33]。有研究发现, 通过激活 AMPK 信号通路可以促进 HFD 诱导的 NAFLD 小鼠肝脏线粒体的生物合成和能量代谢, 降低细胞 ROS 水平, 从而减轻肝脏脂质沉积^[34]。另外, 鼠尾草酚可

以通过激活线粒体过氧化物还原酶3抑制线粒体氧化应激,改善线粒体功能障碍,从而减轻NAFLD^[35]。此外,研究发现黄芩苷通过自身抗氧化能力降低线粒体ROS,缓解氧化应激,维持正常线粒体形态和膜完整性,保护线粒体结构与功能,最终延缓NAFLD进展^[36]。这些研究都证实,靶向氧化应激治疗NAFLD的可行性,为NAFLD的治疗提供新思路。

2.3 线粒体自噬自噬

MAM是ER和线粒体之间的物理连接位点,参与Ca²⁺转运、脂质代谢、自噬、ERS与凋亡等细胞过程。自噬是一种发生于真核生物细胞内并在进化上高度保守的自我消化过程,其特征是形成自噬小体,是一种双层膜囊泡结构,该膜结构来源于ER。为了维持稳态,细胞会将丧失功能或受损的线粒体清除,这一过程称为线粒体自噬。线粒体自噬的关键分子PINK1、Parkin和Beclin1在MAM上均有分布,且Beclin1和PINK1可增强ER与线粒体接触,促进自噬诱导后的自噬小体形成^[37-38]。有研究表明,在糖尿病模型db/db小鼠中,Parkin和PINK1减少,导致线粒体自噬小体数量减少,肝脏细胞氧化应激增加^[39];类似的是,在HFD小鼠中PINK1也表达下调,而过表达PINK1时可以促进细胞葡萄糖摄取并降低糖异生酶的水平^[40]。另外,与线粒体自噬相关的蛋白FUNDC1也被证明在线粒体自噬过程中与定位于ER上的IP3R2结合并在MAM上聚集^[41-42],缺乏FUNDC1的小鼠也会出现更严重的肥胖和胰岛素抵抗^[43]。在正常生理情况下,MAM通过调节线粒体自噬维持肝细胞代谢平衡;然而,当平衡打破,线粒体自噬的不适当调节会导致涉及ROS的细胞损伤和肝脏相关疾病(如脂肪变性、纤维化和癌症等)^[44]。综上所述,线粒体自噬作为NAFLD发生、发展的关键机制,MAM的结构与功能在其中承担着重要责任,因此,通过MAM调节线粒体自噬可能是NAFLD治疗的靶点。

2.4 细胞衰老

细胞衰老是一种由压力信号刺激产生,导致细胞进入细胞周期阻滞并失去增殖能力的状态^[45]。可由各种不同的细胞应激触发,如DNA损伤、癌基因激活、氧化应激或外源性毒物暴露等。有研究表明,肥胖会导致脂肪组织、肝脏、胰腺以及大脑等器官组织的衰老,促进胰岛素抵抗和2型糖尿病的发

生^[46-49]。此外,脂肪肝中衰老相关指标p16、p21、SA- β -Gal与NAFLD等级、胰岛素抵抗水平、肝脏炎症、纤维化水平呈正相关^[50]。近年来研究发现,MAM在细胞衰老中发挥重要作用,深度参与了NAFLD发生、发展过程。HFD小鼠和ob/ob小鼠肝脏中MAM数目显著增加,与肝脏胰岛素抵抗和脂肪变性具有相关性^[20]。向正常小鼠导入外源性MAM linker(MAM连接器)促进MAM形成,能够诱导胰岛素抵抗,相反,通过敲低IP3R2,抑制MAM形成,则能够显著改善葡萄糖稳态,减轻细胞衰老,从而减轻肝脏脂肪变性^[24]。其可能涉及以下机制:NAFLD患者肝脏内脂质沉积引发ERS,导致细胞MAM过度活化,ER与线粒体之间的Ca²⁺稳态被扰乱,从而引起线粒体Ca²⁺超载,导致线粒体功能障碍、ATP生成不足、ROS爆发,最终造成细胞衰老,进一步导致肝脂肪变性,促进NAFLD的发展。综上所述,细胞衰老是NAFLD发生、发展的重要机制,MAM在其中发挥关键作用,可作为一个潜在的治疗靶点。

3 结论

综上所述,NAFLD与MAM的活动密切相关。MAM在Ca²⁺转运、线粒体功能、氧化应激、自噬、细胞衰老等细胞生物学功能的调控中发挥重要作用,深度参与了NAFLD的发生、发展。目前,临床上缺乏有效防治NAFLD的药物,靶向MAM功能调控为预防治疗NAFLD提供了新的思路。

参考文献:

- [1] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328-357.
- [2] ESLAM M, NEWSOME P N, SARIN S K, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 202-209.
- [3] GOFTON C, UPENDRAN Y, ZHENG M H, et al. MAFLD: how is it different from NAFLD?[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2023, 29(Suppl): S17-S31.
- [4] ZHANG T, NIE Y L, WANG J L. The emerging significance of mitochondrial targeted strategies in NAFLD treatment[J]. *Life Sci*, 2023, 329: 121943.
- [5] JIANG R Q, LI Q Q, SHENG R. Mitochondria associated ER membranes and cerebral ischemia: molecular mechanisms and

- therapeutic strategies[J]. *Pharmacol Res*, 2023, 191: 106761.
- [6] GABALDÓN T, PITTIS A A. Origin and evolution of metabolic sub-cellular compartmentalization in eukaryotes[J]. *Biochimie*, 2015, 119: 262-268.
- [7] COPELAND D E, DALTON A J. An association between mitochondria and the endoplasmic reticulum in cells of the pseudobranch gland of a teleost[J]. *J Biophys Biochem Cytol*, 1959, 5(3): 393-396.
- [8] BEREITER-HAHN J. Behavior of mitochondria in the living cell[J]. *Int Rev Cytol*, 1990, 122: 1-63.
- [9] VANCE J E. Phospholipid synthesis in a membrane fraction associated with mitochondria[J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(13): 7248-7256.
- [10] JANIKIEWICZ J, SZYMAŃSKI J, MALINSKA D, et al. Mitochondria-associated membranes in aging and senescence: structure, function, and dynamics[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 332.
- [11] PERUZZO R, COSTA R, BACHMANN M, et al. Mitochondrial metabolism, contact sites and cellular calcium signaling: implications for tumorigenesis[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2574.
- [12] WOLL K A, van PETEGEM F. Calcium-release channels: structure and function of IP₃ receptors and ryanodine receptors [J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(1): 209-268.
- [13] MIGNARD V, DUBOIS N, LANOÉ D, et al. Sphingolipid distribution at mitochondria-associated membranes (MAMs) upon induction of apoptosis[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(7): 1025-1037.
- [14] LÓPEZ-OTÍN C, PIETROCOLA F, ROIZ-VALLE D, et al. Meta-hallmarks of aging and cancer[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 12-35.
- [15] VANCE J E. Inter-organelle membrane contact sites: implications for lipid metabolism[J]. *Biol Direct*, 2020, 15(1): 24.
- [16] PRASAD M, KAUR J, PAWLAK K J, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) regulates steroidogenic activity via steroidogenic acute regulatory protein (StAR) -voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2) interaction[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(5): 2604-2616.
- [17] HAMASAKI M, FURUTA N, MATSUDA A, et al. Autophagosomes form at ER - mitochondria contact sites[J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 389-393.
- [18] AHUMADA-CASTRO U, SILVA-PAVEZ E, LOVY A, et al. MTOR-independent autophagy induced by interrupted endoplasmic reticulum-mitochondrial Ca²⁺ communication: a dead end in cancer cells[J]. *Autophagy*, 2019, 15(2): 358-361.
- [19] VANCE J E. MAM (mitochondria-associated membranes) in mammalian cells: lipids and beyond[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(4): 595-609.
- [20] ARRUDA A P, PERS B M, PARLAKGÜL G, et al. Chronic enrichment of hepatic endoplasmic reticulum-mitochondria contact leads to mitochondrial dysfunction in obesity[J]. *Nat Med*, 2014, 20(12): 1427-1435.
- [21] FERIOD C N, OLIVEIRA A G, GUERRA M T, et al. Hepatic inositol 1, 4, 5 trisphosphate receptor type 1 mediates fatty liver[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(1): 23-35.
- [22] WANG J, HE W P, TSAI P J, et al. Mutual interaction between endoplasmic reticulum and mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 72.
- [23] MADREITER-SOKOLOWSKI C T, THOMAS C, RISTOW M. Interrelation between ROS and Ca²⁺ in aging and age-related diseases[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101678.
- [24] ZIEGLER D V, VINDRIEUX D, GOEHRIG D, et al. Calcium channel ITPR2 and mitochondria-ER contacts promote cellular senescence and aging[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 720.
- [25] BEAULANT A, DIA M, PILLOT B, et al. Endoplasmic reticulum-mitochondria miscommunication is an early and causal trigger of hepatic insulin resistance and steatosis[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(3): 710-722.
- [26] 郭万成, 王雅静, 居梦娴, 等. 达格列净促进高脂诱导肥胖小鼠肝脏脂肪酸氧化的初步机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(11): 37-44.
- [27] LAI S J, LI Y, KUANG Y, et al. PKC δ silencing alleviates saturated fatty acid induced ER stress by enhancing SERCA activity[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6): BSR20170869.
- [28] ZHANG J, LI Y, JIANG S J, et al. Enhanced endoplasmic reticulum SERCA activity by overexpression of hepatic stimulator substance gene prevents hepatic cells from ER stress-induced apoptosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306(3): C279-C290.
- [29] SHEN Z Q, CHEN Y F, CHEN J R, et al. C1SD2 haploinsufficiency disrupts calcium homeostasis, causes nonalcoholic fatty liver disease, and promotes hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(8): 2198-2211.
- [30] RODRIGUES T, FERRAZ L S. Therapeutic potential of targeting mitochondrial dynamics in cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 182: 114282.
- [31] ZENG S, WU F, CHEN M Y, et al. Inhibition of fatty acid translocase (FAT/CD36) palmitoylation enhances hepatic fatty acid β -oxidation by increasing its localization to mitochondria and interaction with long-chain acyl-CoA synthetase 1[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(16/18): 1081-1100.
- [32] DURAND M, COUÉ M, CROYAL M, et al. Changes in key mitochondrial lipids accompany mitochondrial dysfunction and oxidative stress in NAFLD[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9986299.
- [33] CHEN Z, TIAN R F, SHE Z G, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 116-141.
- [34] SONG K, ZHANG Y F, GA Q, et al. High-altitude chronic hypoxia ameliorates obesity-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice by regulating mitochondrial and AMPK

- signaling[J]. *Life Sci*, 2020, 252: 117633.
- [35] GENG Y F, WANG Y, SUN R M, et al. Carnosol alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting mitochondrial dysfunction and apoptosis through targeting of PRDX3[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 432: 115758.
- [36] GAO W, XU B, ZHANG Y Z, et al. Baicalin attenuates oxidative stress in a tissue-engineered liver model of NAFLD by scavenging reactive oxygen species[J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 541.
- [37] YAO R Q, REN C, XIA Z F, et al. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles[J]. *Autophagy*, 2021, 17(2): 385-401.
- [38] 吴仰聪, 张鹏飞, 潘玲, 等. 线粒体自噬相关调控通路在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(17): 45-51.
- [39] ZHOU P, XIE W J, MENG X B, et al. Notoginsenoside R1 ameliorates diabetic retinopathy through PINK1-dependent activation of mitophagy[J]. *Cells*, 2019, 8(3): 213.
- [40] CANG X M, WANG X H, LIU P L, et al. PINK1 alleviates palmitate induced insulin resistance in HepG2 cells by suppressing ROS mediated MAPK pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(1): 431-438.
- [41] WU S N, LU Q L, WANG Q L, et al. Binding of FUN14 domain containing 1 with inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor in mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes maintains mitochondrial dynamics and function in hearts in vivo[J]. *Circulation*, 2017, 136(23): 2248-2266.
- [42] WU W X, LIN C X, WU K, et al. FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics at the ER-mitochondrial contact site under hypoxic conditions[J]. *EMBO J*, 2016, 35(13): 1368-1384.
- [43] WU H, WANG Y, LI W H, et al. Deficiency of mitophagy receptor FUNDC1 impairs mitochondrial quality and aggravates dietary-induced obesity and metabolic syndrome[J]. *Autophagy*, 2019, 15(11): 1882-1898.
- [44] CZAJA M J, DING W X, DONOHUE T M Jr, et al. Functions of autophagy in normal and diseased liver[J]. *Autophagy*, 2013, 9(8): 1131-1158.
- [45] CAMPISI J, d'ADDA di FAGAGNA F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9): 729-40.
- [46] OGRODNIK M, MIWA S, TCHKONIA T, et al. Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15691.
- [47] OGRODNIK M, ZHU Y, LANGHI L G P, et al. Obesity-induced cellular senescence drives anxiety and impairs neurogenesis[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(5): 1061-1077.e8.
- [48] AGUAYO-MAZZUCATO C, ANDLE J, LEE T B Jr, et al. Acceleration of β cell aging determines diabetes and senolysis improves disease outcomes[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 129-142.e4.
- [49] PALMER A K, XU M, ZHU Y, et al. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction[J]. *Aging Cell*, 2019, 18(3): e12950.
- [50] SPINELLI R, BABOOTA R K, GOGG S, et al. Increased cell senescence in human metabolic disorders[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(12): e169922.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王心怡, 张涛, 王继亮. 线粒体相关内质网膜在非酒精性脂肪肝病中的作用及研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(16): 33-38.

Cite this article as: WANG X Y, ZHANG T, WANG J L. Role of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(16): 33-38.