DOI:10.16016/j.1000-5404.202111211



线粒体动力学与糖尿病并发症发病机制

郑宏庭,瞿 华 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院内分泌科

[摘要] 线粒体动力学(mitochondrial dynamics)即线粒体融合与分裂保持动态平衡的过程。近年来的研究报道,这种动态变化在调控线粒体形态与数量、线粒体氧化代谢、膜电位及能量生成等方面发挥至关重要的作用。当人体罹患糖尿病时,高血糖可显著干扰线粒体融合与分裂的平衡态,影响线粒体数量、形态与功能,最终与多种糖尿病慢性并发症密切相关,但其具体机制尚不明确。本课题组长期致力于探究线粒体动力学在多种糖尿病并发症中的作用与机制。本文就线粒体动力学在糖尿病溃疡、糖尿病肾病以及糖尿病心肌病中的潜在机制及研究进展进行述评。

[关键词] 线粒体动力学;糖尿病;糖尿病溃疡;糖尿病肾病;糖尿病心肌病
[中图法分类号] R329.24;R363.21;R587.2 [文献标志码] A

Mitochondrial dynamics in the pathogenesis of diabetic complications

ZHENG Hongting, QU Hua Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] Mitochondrial dynamics is the process of mitochondrial fusion and division to maintain dynamic balance. In recent years, it has been found that this dynamic change plays an important role in regulating mitochondrial morphology and quantity, mitochondrial oxidative metabolism, membrane potential and energy production. In diabetes, hyperglycemia significantly interferes with the dynamic balance of mitochondrial fusion and division process, and affects the quantity, morphology and function of mitochondria. And ultimately, the dynamic change of mitochondria is closely related to many chronic complications of diabetes, but the specific mechanism remains unclear. Our research group has long been committed to exploring the roles and mechanisms of mitochondrial dynamics in a variety of diabetic complications. This review summarizes the research progress and potential mechanisms of mitochondrial dynamics in diabetic ulcers, diabetic nephropathy and diabetic cardiomyopathy.

[**Key words**] mitochondrial dynamics; diabetes mellitus; diabetic ulcers; diabetic nephropathy; diabetic cardiomyopathy

Supported by the National Natural Science Foundation for Distinguished Young Scholars of China (81925007) and the General Program of National Natural Science Foundation of China (82070836). Corresponding author: ZHENG Hongting, E-mail: fnf7703@hotmail.com; QU Hua, E-mail: quhuahua120@163.com

[基金项目] 国家杰出青年科学基金(81925007);国家自然科学基金面上项目(82070836)

[通信作者] 郑宏庭,博士,主任医师,教授,博士研究生导师。国家杰出青年基金获得者,重庆市高校创新群体负责人,重庆市学术技术带头人,中央保健会诊专家。被评为军队高层次科技创新人才、全军与重庆市优秀博士生导师、军队院校育才银奖,为军队优秀专业技术人才一类岗位津贴获得者、陆军科技英才。担任中华医学会内分泌学分会全国委员、中国医师协会内分泌代谢科医师分会全国委员;*JCEM*、《陆军军医大学学报》《中华内分泌代谢杂志》等期刊编委。主持国家杰出青年科学基金等各类科研课题20余项。获2019年度重庆市科技进步一等奖(排名第一)。以通讯作者在*Sci Transl Med*、*Trends Endocrin Met*、*EMBO Mol Med*、*Hepatology*、*Diabetes*等SCI收录期刊发表论文60余篇。主要从事线粒体稳态与糖尿病并发症基础与临床转化研究。E-mail: fnf7703@hotmail.com
瞿 华,博士,副主任医师,副教授,硕士研究生导师。主要从事线粒体稳态与糖尿病并发症基础与临床转化研究。E-mail: quhuahua120@163.com

1000-5404/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

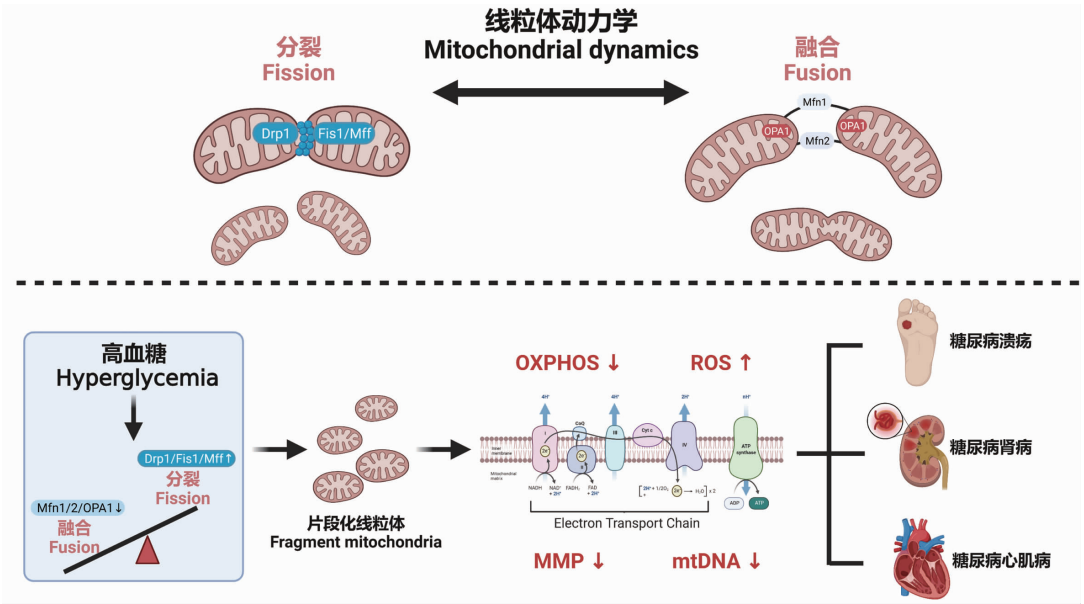
线粒体是一种高度动态变化的细胞器,其通过不断地融合与分裂以维持数量、形态与功能正常,而该动态平衡的过程称为线粒体动力学(mitochondrial dynamics)[1]。线粒体融合包括锚定、外膜融合、内膜融合与基质融合几个步骤,在哺乳动物体内主要受线粒体融合蛋白(mitofusin1,Mfn1 和 mitofusin2,Mfn2)及视神经萎缩蛋白 1(opticatrophy1,OPA1)调控[1]。而线粒体分裂主要受线粒体动力蛋白 1(dynaminrelated protein1,Drp1)及其受体蛋白 Fis1(mitochondrial fission1 protein)和 Mff(mitochondrial fission factor)调控,Drp1 被其受体蛋白募集到线粒体后,在内质网和肌动蛋白相互协作下驱动 Drp1 蛋白收缩,直至线粒体分裂的发生[1]。

研究证实,线粒体融合/分裂蛋白功能增强或减弱均可打破线粒体动力学平衡,而后者是导致线粒体数量、形态及功能异常的关键。糖尿病时,高血糖及胰岛素信号通路障碍致使细胞能量生成与需求不匹配,造成能量缺口;同时,线粒体融合蛋白表达下调而分裂蛋白增加以代偿能量缺口,该过程虽增加线粒体数量,但却促进小的、片段化的和无功能的线粒体的产生[2-3]。随着糖尿病病程的进展,当线粒体动力学改变不能满足代偿过高的能量代谢需求时,则出现继发性功能障碍[4],如可导致糖尿病患者及动物模型中皮肤创缘、肾脏及心肌氧化磷酸化(oxidative phosphorylation,OXPHOS)功能受损、活性氧(reactive oxygen species,ROS)堆积、线粒体膜电位异常等,进而损伤上述组织[5]。因此,线粒体动力学紊乱与线粒体功能及糖尿病并发症的发生、发展密切相关(图 1)。

1 线粒体动力学与糖尿病溃疡

尽管已有包括降糖在内的多种方式应用于糖尿病溃疡的防治,糖尿病患者发生溃疡的终身风险仍高达 25%[6]。既往研究表明,糖尿病时机体创口愈合能力减弱是导致溃疡迁延不愈的重要原因。创口愈合是一个高度协调的生理过程,可分为 3 个连续又相互重叠的阶段:①炎症反应期,止血、炎症细胞召集、细胞因子及生长因子的分泌;②增殖期,形成临时基质、新生血管以及上皮再生;③重塑期,肉芽组织重组以及成熟瘢痕的形成[7]。

研究发现,糖尿病时线粒体动力学失衡主要通过诱导线粒体氧化应激参与创口延迟愈合。糖尿病时,线粒体融合蛋白 Mfn2 在创缘表达降低,而分裂蛋白 Fis1 表达升高,提示糖尿病创口愈合与线粒体动力学失衡密切相关[8]。通过生物素标记的 Cys-OH 捕获探针及回复实验,KIM 等[9]揭示了蛋白质二硫键异构酶 A1(protein disulfide isomerase,PDIA1)为线粒体分裂



线粒体动力学是线粒体融合与分裂动态平衡的过程;线粒体融合主要受融合蛋白 Mfn1、Mfn2 及视神经萎缩蛋白 OPA1 的调控,而线粒体分裂主要由线粒体动力蛋白 Drp1 及其受体蛋白 Fis1、Mff 调控。高血糖促进分裂蛋白而抑制融合蛋白的表达,促使片段化线粒体形成,进而减弱线粒体呼吸链氧化磷酸化功能(OXPHOS),上调活性氧自由基(ROS)生成,致线粒体膜电位(MMP)去极化及线粒体 DNA(mtDNA)异常,并最终参与糖尿病溃疡、肾病、心肌病的发生、发展

图 1 线粒体动力学在糖尿病溃疡、肾病及心肌病中的作用与机制

蛋白 Drp1 的硫醇还原酶。内皮细胞 PDIA1 缺乏通过上调 Drp1 在 Cys^{644} 上的磺基化水平及活性,在促进线粒体分裂及碎片化的同时增加 ROS 水平,进而加速内皮细胞衰老,延缓创口愈合过程;在糖尿病溃疡动物模型中,上调 PDIA1 表达或活性则可降低 Drp1 相关 ROS 堆积,并促进创口愈合。除 Drp1 以外,新近研究证实线粒体 Rho-GTPase MIRO-1 与细胞质 Ca^{2+} 结合后,不依赖于 Drp1 促进线粒体分裂并增加线粒体碎片化,而通过上调线粒体 ROS 水平和细胞色素 P450 加速创口愈合[10]。目前,尚缺乏单独针对线粒体融合在糖尿病创口愈合中作用的研究;但也有证据提示融合蛋白 Mfn2 参与调控 HeLa 细胞的上皮-间质转化过程[11],而后者已被证实在创口愈合过程中发挥重要作用。本课题组新近研究发现,在糖尿病状态下,细胞质分裂因子 5 可影响线粒体动力学平衡,调控 ROS 水平并促进创口再上皮化、胶原沉积及创面愈合[12]。上述研究结果提示线粒体动力学平衡在糖尿病创口愈合过程中发挥重要作用,其机制可能与线粒体氧化应激有关。但仍需更多的研究全面描绘线粒体动力学失衡在糖尿病溃疡中的作用,并进一步阐释糖尿病相关线粒体动力学失衡致创口愈合延迟的分子机制。

2 线粒体动力学与糖尿病肾病

糖尿病肾病是糖尿病常见微血管并发症之一,其在糖尿病患者中的患病率高达 20%~40%,且呈逐年上升趋势[13]。尽管临床上已有多种针对糖尿病肾病的预防及早期干预手段,如:降糖、降压、降尿蛋白等,但其进展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的比例仍居高不下,造成严重的社会经济负担[14]。因此,深入理解糖尿病肾病发病机制是全面制定其干预策略的关键。肾脏是仅次于心肌的高代谢、高耗能且富含线粒体的器官,在糖尿病状态下,线粒体动力学失衡所致线粒体数量减少、产能减弱、ROS 堆积亦被认为是糖尿病肾病发生、发展的重要环节[15]。

在糖尿病肾病患者及动物模型体内,均有证据表明肾皮质存在碎片状的线粒体聚集,提示存在线粒体动力学异常[16]。在急性肾病动物模型中,采用 Mdivi-1 抑制 Drp1 可降低血清肌酐和尿素氮水平,减轻缺血再灌注相关肾小管损伤[17]。在糖尿病肾病小鼠体内,研究发现高血糖可通过 Rho 关联含卷曲螺旋结合蛋白激酶 1(ROCK1)磷酸化 Drp1 丝氨酸残基,从而促进 Drp1 募集于线粒体,诱导线粒体分裂;而敲除 Rock1 则可减少肾小球足细胞凋亡和线粒体 ROS 堆积,降低尿蛋白[18]。此外,SHEN 等[19]在动物模型中发现,Mfn2 泛素化降解促进缺血再灌注诱导的肾小管上皮细胞凋亡,提示线粒体融合减低与急性肾损伤密切相关。而在 2 型糖尿病 db/db 小鼠体内,有研究发现 Mfn1 表达降低,且与肾皮质呼吸链功能障碍、能量生成减低密切相关[20]。我们的研究发现,线粒体内膜蛋白 mGPDH 缺乏通过调控线粒体动力学,影响线粒体 OXPHOS、ROS 生成及膜电位水平,导致足细胞损伤、足突融合及肾小球球部病变;而在糖尿病小鼠体内上调 GPDH 表达则可显著改善线粒体动力学及功能,减轻肾小球足细胞损伤与球部病理改变[21]。我们的研究结果提示,线粒体融合、分裂失衡与急慢性肾损伤均密切相关,其可能通过影响线粒体功能导致组织损伤。但目前针对线粒体动力学在糖尿病肾病中的具体作用与致病机制尚需更多的研究予以证实。

3 线粒体动力学与糖尿病心肌病

心血管并发症是糖尿病相关死亡的主要原因,占因糖尿病死亡人数的 50%~80%[22]。糖尿病心肌病是由糖尿病相关代谢紊乱引起的非缺血性和非高血压性心肌病,是糖尿病常见并发症之一[23]。糖尿病心肌病早期以舒张功能障碍和左心室肥厚为主要特征,中晚期可见收缩功能障碍、心肌纤维化[24]。生理情况下,70%的心肌能量供给来自于线粒体脂肪酸 β 氧化;2 型糖尿病时,胰岛素抵抗导致葡萄糖利用率降低,使心肌能量供给更加依赖于线粒体脂肪酸氧化供能,严重增加心肌线粒体负担。近期研究发现,线粒体动力学紊乱及其所导致的线粒体功能障碍在糖尿病心肌病的发生、发展中发挥关键作用[25]。

在糖尿病心肌病大鼠心肌组织中,有研究发现线粒体分裂蛋白 Drp1 表达较之非糖尿病组显著升高,而融合蛋白 Mfn1/2 降低,提示糖尿病心肌病时存在线粒体动力学紊乱,且分裂增加、融合减低。上调线粒体分裂蛋白 Drp1 表达促进心肌线粒体功能障碍及胰岛素抵抗,而下调 Drp1 表达可预防氧化氢诱导的心肌线粒体功能障碍,其机制与 Drp1 调控线粒体 ROS 生成、膜电位及 ATP 生成有关[26]。同样,采用 Mdivi-1 抑制 Drp1 可通过减少 Drp1 丝氨酸 S616 位点的磷酸化并增加 S637 处的磷酸化,从而预防高糖诱导的心肌细胞肥大[27]。有研究发现,在生理状态下调 Drp1 同样可导致小鼠心肌线粒体形态及功能异常,并诱发心力衰竭和早产。此外,有研究发现,糖尿病心肌病时,高血糖还可通过上调融合蛋白 Mfn1/2 泛素化水平降低两种蛋白的表达;亦通过降低线粒体膜电位、促线粒体通透性转运孔 mPTP 的开放、增加细胞内 ATP 渗漏,从

而导致心肌线粒体功能障碍[28]。而本课题组前期研究发现:线粒体内膜蛋白 mGPDH 缺乏加重糖尿病所致线粒体动力学紊乱,进而影响线粒体脂肪酸氧化及能量生成,并导致心肌肥大及功能障碍。因此,维持心肌线粒体融合与分裂平衡是维持心肌线粒体功能的关键,而靶向线粒体动力学是糖尿病心肌病、肥胖性心肌病等代谢紊乱相关心肌疾病的潜在干预靶点。

4 展望

线粒体是真核细胞内高度动态变化的、具有形态可塑性的细胞器,参与了细胞内能量代谢、自噬、凋亡等许多生理过程。线粒体融合与分裂间的动力学调控在糖尿病溃疡、肾病、心肌病等慢性并发症中的作用已被逐渐发掘,但尚缺乏整体性描绘,且其具体分子机制、作用通路还有待深入阐释。目前,虽已有一些小分子化合物被证实可调控线粒体融合或分裂过程,如 Mdivi-1、Dynasore 等,但其对疾病的干预效果仍处于临床前期研究阶段。在既往各类动态平衡研究中(如氧化与抗氧化平衡),平衡中心点的确定往往是该类问题的研究难点。因此,在线粒体融合与分裂的动态变化中,如何寻找与确定平衡态是今后研究工作的重心与难点,亦值得深入探寻。

参考文献:

[1] WILLEMS P H, ROSSIGNOL R, DIETEREN C E, *et al*. Redox homeostasis and mitochondrial dynamics[J]. Cell Metab, 2015, 22(2): 207-218. DOI:10.1016/j.cmet.2015.06.006.

[2] KOU Z Z, LI C Y, HU J C, *et al*. Alterations in the neural circuits from peripheral afferents to the spinal cord: possible implications for diabetic polyneuropathy in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats[J]. Front Neural Circuits, 2014, 8: 6. DOI:10.3389/fncir.2014.00006.

[3] WENG T Y, TSAI S A, SU T P. Roles of sigma-1 receptors on mitochondrial functions relevant to neurodegenerative diseases[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 74. DOI:10.1186/s12929-017-0380-6.

[4] RUEGSEGGER G N, CREO A L, CORTES T M, *et al*. Altered mitochondrial function in insulin-deficient and insulin-resistant states[J]. J Clin Invest, 2018, 128(9): 3671-3681. DOI:10.1172/jci120843.

[5] PETERSEN K F, BEFROY D, DUFOUR S, *et al*. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance[J]. Science, 2003, 300(5622): 1140-1142. DOI:10.1126/science.1082889.

[6] BOWLING F L, RASHID S T, BOULTON A J. Preventing and treating foot complications associated with diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(10): 606-616. DOI:10.1038/nrendo.2015.130.

[7] KUNKEMOELLER B, KYRIAKIDES T R. Redox signaling in diabetic wound healing regulates extracellular matrix deposition[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 27(12): 823-838. DOI:10.1089/ars.2017.7263.

[8] TATMATSU-ROCHA J C, TIM C R, AVO L, *et al*. Mitochondrial dynamics (fission and fusion) and collagen production in a rat model of diabetic wound healing treated by photobiomodulation: comparison of 904 nm laser and 850 nm light-emitting diode (LED)[J]. J Photochem Photobiol B, 2018, 187: 41-47. DOI:10.1016/j.jphotobiol.2018.07.032.

[9] KIM Y M, YOUN S W, SUDHAHAR V, *et al*. Redox regulation of mitochondrial fission protein Drp1 by protein disulfide isomerase limits endothelial senescence[J]. Cell Rep, 2018, 23(12): 3565-3578. DOI:10.1016/j.celrep.2018.05.054.

[10] FU H Y, ZHOU H D, YU X H, *et al*. Wounding triggers MIRO-1 dependent mitochondrial fragmentation that accelerates epidermal wound closure through oxidative signaling[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1050. DOI:10.1038/s41467-020-14885-x.

[11] SU L N, ZHANG Y R, HE K C, *et al*. Activation of transient receptor potential vanilloid 1 accelerates re-endothelialization and inhibits neointimal formation after vascular injury[J]. J Vasc Surg, 2017, 65(1): 197-205.e2. DOI:10.1016/j.jvs.2015.12.037.

[12] QU H, MIAO T, WANG Y R, *et al*. Dedicator of cytokinesis 5 regulates keratinocyte function and promotes diabetic wound healing[J]. Diabetes, 2021, 70(5): 1170-1184. DOI:10.2337/db20-1008.

[13] THOMAS M C, COOPER M E, ZIMMET P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(2): 73-81. DOI:10.1038/nrneph.2015.173.

[14] GROSS J L, DE AZEVEDO M J, SILVEIRO S P, *et al*. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment[J]. Diabetes Care, 2005, 28(1): 164-176. DOI:10.2337/diacare.28.1.164.

[15] SUN L, XIE P, WADA J, *et al*. Rap1b GTPase ameliorates glucose-induced mitochondrial dysfunction[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(12): 2293-2301. DOI:10.1681/asn.2008030336.

[16] ZHENG N, LIANG T, XU X H, *et al*. Polydatin impairs mitochondria fitness and ameliorates podocyte injury by suppressing Drp1 expression[J]. J Cell Physiol, 2017, 232

(10): 2776-2787. DOI:10.1002/jcp.25943.

[17] HIGGINS G C, COUGHLAN M T. Mitochondrial dysfunction and mitophagy: the beginning and end to diabetic nephropathy? [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(8): 1917-1942. DOI:10.1111/bph.12503.

[18] WANG W J, WANG Y, LONG J Y, *et al*. Mitochondrial fission triggered by hyperglycemia is mediated by $ROCK_1$ activation in podocytes and endothelial cells [J]. Cell Metab, 2012, 15(2): 186-200. DOI:10.1016/j.cmet.2012.01.009.

[19] SHEN L, ZHANG Q F, TU S M, *et al*. SIRT3 mediates mitofusin 2 ubiquitination and degradation to suppress ischemia reperfusion-induced acute kidney injury[J]. Exp Cell Res, 2021, 408(2): 112861. DOI:10.1016/j.yexcr.2021.112861.

[20] CLEVELAND K H, BROSIUS F C 3rd, SCHNELLMANN R G. Regulation of mitochondrial dynamics and energetics in the diabetic renal proximal tubule by the β_2-adrenergic receptor agonist formoterol[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 319(5): F773-F779. DOI:10.1152/ajprenal.00427.2020.

[21] QU H, GONG X L, LIU X F, *et al*. Deficiency of mitochondrial glycerol 3-phosphate dehydrogenase exacerbates podocyte injury and the progression of diabetic kidney disease[J]. Diabetes, 2021, 70(6): 1372-1387. DOI:10.2337/db20-1157.

[22] HTAY T, SOE K, LOPEZ-PEREZ A, *et al*. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(6): 45. DOI:10.1007/s11886-019-1133-9.

[23] MAACK C, LEHRKE M, BACKS J, *et al*. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2018, 39(48): 4243-4254. DOI:10.1093/eurheartj/ehy596.

[24] MARWICK T H, RITCHIE R, SHAW J E, *et al*. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(3): 339-351. DOI:10.1016/j.jacc.2017.11.019.

[25] WU S N, LU Q L, DING Y, *et al*. Hyperglycemia-driven inhibition of AMP-activated protein kinase α2 induces diabetic cardiomyopathy by promoting mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes *in vivo* [J]. Circulation, 2019, 139(16): 1913-1936. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033552.

[26] WATANABE T, SAOTOME M, NOBUHARA M, *et al*. Roles of mitochondrial fragmentation and reactive oxygen species in mitochondrial dysfunction and myocardial insulin resistance[J]. Exp Cell Res, 2014, 323(2): 314-325. DOI:10.1016/j.yexcr.2014.02.027.

[27] WU Q R, ZHENG D L, LIU P M, *et al*. High glucose induces Drp1-mediated mitochondrial fission *via* the Orai1 calcium channel to participate in diabetic cardiomyocyte hypertrophy[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 216. DOI:10.1038/s41419-021-03502-4.

[28] WANG Y, WANG Y, LI F, *et al*. Spermine protects cardiomyocytes from high glucose-induced energy disturbance by targeting the CaSR-gp78-ubiquitin proteasome system [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021, 35(1): 73-85. DOI:10.1007/s10557-020-07064-z.

(**收稿**:2021-11-29;**修回**:2021-12-15)

(编辑 栾 嘉)