

· 生命科学与新药探索 ·

LIFE SCIENCES AND
NEW DRUG DISCOVERY

靶向线粒体的糖尿病干预策略及相关药物研究进展

徐一凡, 张雨建, 郑嘉溢, 王涛*

(中国药科大学多靶标天然药物全国重点实验室, 江苏 南京 210009)

[摘要] 线粒体是葡萄糖、脂肪酸和氨基酸三大物质代谢的共同场所, 其结构异常及功能障碍与系统性代谢紊乱可互为因果、互相促进, 在胰岛素抵抗与糖尿病发生发展中发挥重要作用。已阐明的病理机制为糖尿病的对因干预和药物研发提供了潜在靶点和新方向。抑制线粒体氧化损伤、刺激线粒体生物发生、调控线粒体动力学、解偶联氧化磷酸化过程, 甚至适度抑制线粒体功能均表现出改善代谢紊乱的作用。综述了以线粒体为靶点的糖尿病干预策略及相关药物的研究进展。

[关键词] 糖尿病; 线粒体; 药物研发

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2025) 03-0219-09

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250009

Research Progress of Mitochondria-targeted
Intervention Strategies for Diabetes Mellitus and
Related Drugs

XU Yifan, ZHANG Yujian, ZHENG Jiayi, WANG Tao

(State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Mitochondria serve as a common site for the metabolism of glucose, fatty acids and amino acids. Moreover, mitochondria play an important role in insulin resistance and the onset and progression of diabetes mellitus, as their structural abnormalities and dysfunction can be both causes and consequences of systemic metabolic disorders. The elucidated pathological mechanisms related to mitochondria provide potential targets and new directions for etiological intervention and drug development in diabetes. Strategies such as inhibiting mitochondrial oxidative damage, stimulating mitochondrial biogenesis, modulating mitochondrial dynamics, uncoupling oxidative phosphorylation processes, and even modestly inhibiting mitochondrial function have been shown to ameliorate metabolic disorders. This article reviews the research progress of mitochondria-targeted intervention strategies for diabetes mellitus and related drugs.

[Key words] diabetes mellitus; mitochondrion; drug research and development

1 引言

糖尿病在世界范围内广泛流行, 国际糖尿病联合会 (IDF) 的最新报告显示, 2021 年全球成人糖尿病患者人数为 5.37 亿 (10.5%), 预计到 2030 年, 这一数字将上升到 6.43 亿^[1]。线粒体作为细胞能量代谢的核心参与者, 通过氧化磷酸化以三磷酸腺苷 (ATP) 的形式产生大部分能量供细胞使用。此外,

线粒体也与氧化还原平衡、钙离子稳态、细胞死亡等生物过程息息相关^[2]。线粒体复杂多样的功能使其涉及多种疾病的发生发展, 尤其是糖尿病这种最常见的代谢疾病, 许多证据表明线粒体结构异常和功能障碍在糖尿病发病机制和进展中发挥关键作用^[3-4]。从线粒体含量降低、线粒体生物发生受损、线粒体动力学紊乱, 到线粒体功能障碍导致的脂质积累和活性氧 (ROS) 产生增加^[5], 都进一步损害了胰岛素敏感性和能量代谢。本文探讨了线粒体与糖尿病之间的关系, 总结了靶向线粒体改善糖尿病的治疗策略, 并介绍相关药物的研究进展, 以期对糖尿病

接受日期: 2024-07-14

* 通信作者: 王涛, 副研究员;

研究方向: 糖尿病药理学;

E-mail: wangtao1331@cpu.edu.cn

的预防和治疗提供新思路。

2 线粒体与糖尿病的关系

2.1 糖尿病分型

糖尿病是一种复杂的代谢性疾病, 主要特征是慢性高血糖, 主要分为1型和2型糖尿病。1型糖尿病的特点是胰腺中产生胰岛素的 β 细胞受到自身免疫性破坏, 导致胰岛素分泌受损^[6]。2型糖尿病更加普遍, 其主要特征是胰岛素抵抗, 即肝脏、肌肉等靶器官对胰岛素的响应减弱。糖尿病患者中90%是2型糖尿病, 不健康的饮食和久坐不动的生活方式是其全球范围流行的主要驱动因素^[7]。

2.2 线粒体结构、功能和调控

线粒体是一种半自主细胞器, 拥有独立于细胞核的遗传物质——线粒体DNA (mtDNA), 主要用于编码呼吸链复合体相关的13种蛋白质、22个tRNA和2个rRNA^[8]。氧化磷酸化 (OXPHOS) 是线粒体最主要的功能, 呼吸链氧化糖酵解和三羧酸循环过程中产生的还原当量, 同时产生的电化学质子梯度将二磷酸腺苷 (ADP) 磷酸化生成ATP, 以供机体能量使用。然而呼吸链的氧气利用似乎并不完美, 其中0.4%~4%的氧气并未完全被还原为水并导致线粒体活性氧 (mROS) 的产生^[9]。mROS的产生和mtDNA突变均可能造成线粒体功能损伤。

为此, 线粒体已经进化出多种质量调控系统, 以确保存在必要数量的功能性线粒体来满足细胞的需求。线粒体质量控制主要包括两种相反的调节方式, 即线粒体通过自噬清除受损部分^[10], 以及通过生物发生产生新的健康线粒体替换受损线粒体^[11]。此外线粒体还可通过维持分裂与融合的微妙平衡, 响应机体能量需求。当机体缺乏能量时, 线粒体会倾向于融合, 增强氧化磷酸化能力, 产生更多的ATP; 而当出现有害因素损伤时, 线粒体更多表现为分裂, 以清除损伤的线粒体^[12]。

2.3 mtDNA 作为糖尿病炎症的生物标志物

mtDNA的缺失会影响呼吸链复合体的功能, mtDNA拷贝数与线粒体功能及质量呈正相关^[13]。特定mtDNA突变导致胰岛 β 细胞功能障碍, 胰岛素分泌受损^[14]。此外, mtDNA是线粒体损伤相

关分子模式 (DAMP) 的一种, 释放进入血液循环后可能引起全身炎症反应。糖尿病患者血浆游离mtDNA水平升高并诱导巨噬细胞中黑色素瘤缺乏因子2 (AIM2) 炎症小体依赖的半胱天冬酶-1 (Caspase-1) 激活以及白介素 (IL) -1 β 和 IL-18 的分泌^[15]。因此血浆mtDNA拷贝数升高与糖尿病炎症反应密切相关, 血浆mtDNA拷贝数可能是预测胰岛素抵抗和糖尿病的有效生物标志物^[16-17]。

2.4 糖尿病伴随线粒体功能障碍

线粒体功能对于胰岛 β 细胞和胰岛素敏感组织 (肝脏、肌肉、脂肪) 的正常运作至关重要。胰岛 β 细胞具有独特的代谢特征, 由葡萄糖刺激的胰岛素分泌作用很大程度上依赖于线粒体功能。多项证据表明线粒体功能障碍会导致胰岛 β 细胞衰竭^[18]。在糖尿病患者的 β 细胞中可观察到线粒体呼吸减少、氧化磷酸化受损以及ATP合成减少^[19]。

胰岛素抵抗是2型糖尿病的主要特征, 且被发现与线粒体功能障碍密切相关^[20]。骨骼肌是胰岛素刺激葡萄糖消耗的主要部位, 也是胰岛素抵抗的最早部位之一。在糖尿病状态下, 骨骼肌线粒体含量、氧化磷酸化水平和ATP产量均明显降低^[21]。此外, 线粒体功能障碍产生的过量mROS也会通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 损害骨骼肌胰岛素信号传导 [例如抑制胰岛素受体底物1 (IRS1)/蛋白激酶 (Akt)/葡萄糖转运蛋白4 (GLUT4) 信号通路], 抑制葡萄糖摄取^[22]。

肝脏在葡萄糖和脂质代谢中发挥核心作用, 肝脏胰岛素抵抗与肝脂质含量密切相关, 脂质过氧化会引起肝脏线粒体的氧化应激并引发一系列炎症反应^[23]。肝脏线粒体功能受损会增加肝细胞中脂质的积累, 使游离脂肪酸 (FFA) 和mROS产生增加, 最终导致肝脏的胰岛素抵抗^[24]。

脂肪组织不仅是重要的能量储库, 脂肪组织中的线粒体功能障碍也会导致mROS的过度产生, 干扰胰岛素信号传导。糖尿病患者和模型动物均表现出脂肪组织的线粒体功能受损^[25]。脂肪组织胰岛素抵抗时脂肪分解增多, FFA的释放增加, FFA从脂肪细胞转移到骨骼肌和肝脏以形成异位脂肪沉积, 加剧全身胰岛素抵抗^[26]。

2.5 糖尿病中的线粒体质量调控受损

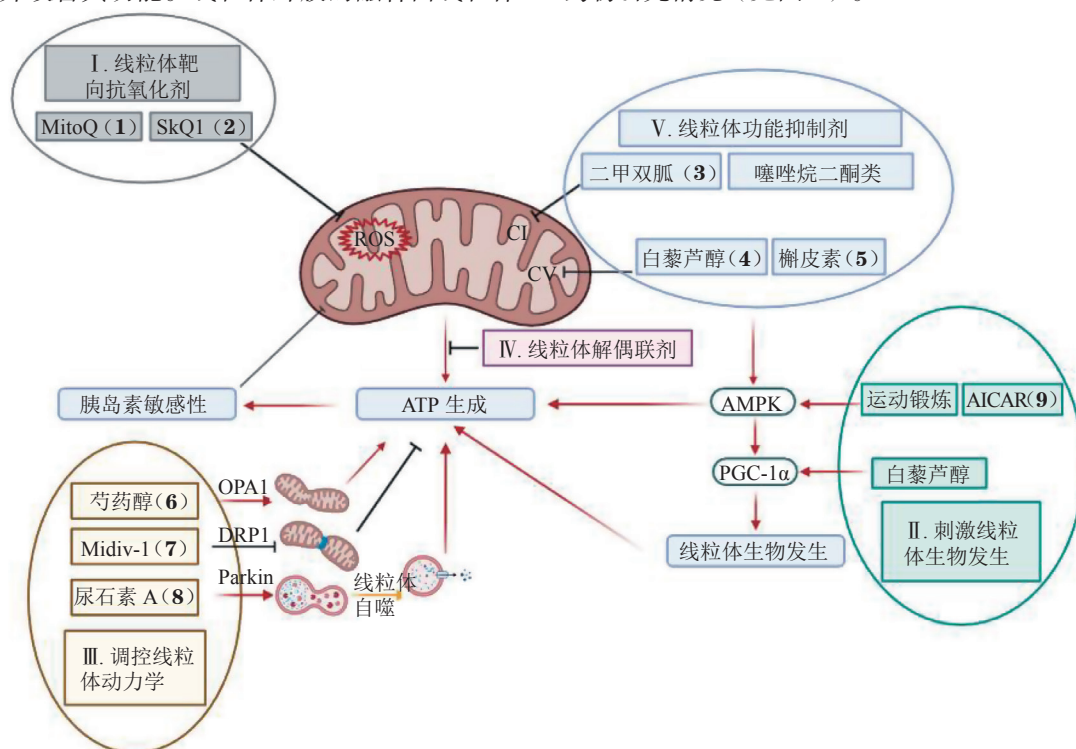
线粒体生物发生和自噬是调控细胞线粒体结构和数量、维持线粒体稳态的主要方式。线粒体生物发生的主要调节因子是过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)。糖尿病患者和模型动物的许多组织器官中可见 PGC-1 α 蛋白和 mRNA 表达水平的降低^[27]。线粒体自噬选择性破坏不必要或功能失调的线粒体以维持线粒体稳态。研究发现, 线粒体自噬相关蛋白 (PINK1、Parkin 等) 的表达在糖尿病前期患者的组织中增加^[28]。而随着糖尿病的发展, 线粒体特异性自噬在许多组织和器官 (如胰腺、脂肪、骨骼肌) 中受到抑制^[29], 这可能与腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 和沉默调节蛋白 1 (SIRT1) 激活的减少有关^[30]。

线粒体并非静止的细胞器, 其以动态网络状结构存在, 为适应机体的能量需求不断分裂、融合, 调节自身功能。线粒体融合使代谢物能够在相邻的线粒体之间快速交换, 从而给受损的线粒体补充营养物质并改善其功能。线粒体外膜的融合由线粒体

融合蛋白 (MFN) 1 和 MFN2 介导, 而内膜的融合通过视神经萎缩蛋白 1 (OPA1) 进行。线粒体分裂是细胞生长的必要条件, 以便为细胞提供足够数量的线粒体, 该过程主要由动力蛋白相关蛋白 1 (DRP1) 和裂变蛋白 1 (FIS1) 介导^[31]。细胞中胰岛素信号传导的改变可能导致负责线粒体融合的蛋白质的水平和线粒体网络结构的变化。研究发现, 糖尿病模型动物许多组织中线粒体融合功能减弱, 分裂能力增强, 表现为融合相关蛋白 (MFN2、OPA1) 表达显著降低而分裂相关蛋白 (DRP1、FIS1) 表达增加^[32-33]。

3 靶向线粒体治疗糖尿病的策略

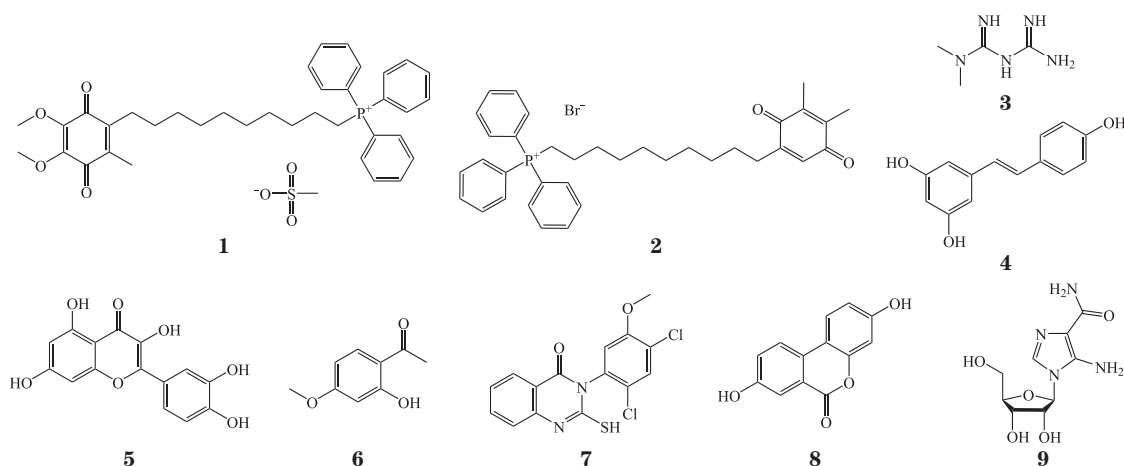
综上所述, 糖尿病发生发展与线粒体的结构和功能异常密切相关。靶向线粒体可以在不同方面、不同组织中治疗胰岛素抵抗并最终改善糖尿病的代谢紊乱, 为糖尿病药物的开发提供了新的思路。以下总结了一些针对线粒体治疗糖尿病的策略及相关药物研究情况 (见图 1)。



Midiv-1: 线粒体分裂抑制剂-1; AICAR: 5-氨基咪唑-4-甲酰胺-1- β -D-呋喃核糖核苷酸; MitoQ 与 SkQ1 均为靶向线粒体的抗氧化剂; CI: 呼吸链复合体 I; CV: 呼吸链复合体 V

图 1 靶向线粒体治疗糖尿病的策略及相关药物

Figure 1 Mitochondria-targeted therapeutic strategies for diabetes mellitus and related drugs



3.1 线粒体靶向抗氧化剂

线粒体功能障碍和 ROS 的过量产生在糖尿病的发生和进展中发挥着重要作用。因此, 以抗氧化剂靶向线粒体的治疗策略已成为减轻氧化应激和恢复线粒体功能的潜在干预措施。MitoQ 和 SkQ1 是已经被报道的两种靶向线粒体的抗氧化剂, 可在线粒体内特异性积累并中和 ROS, 防止氧化损伤, 从而维持线粒体健康状态, 增强机体代谢功能。在 2 型糖尿病的模式动物中, MitoQ 和 SkQ1 已被证明能够有效减少氧化应激、改善线粒体功能和增强胰岛素敏感性^[33-34]。这些发现凸显了线粒体靶向抗氧化剂作为糖尿病的新型治疗方法的潜力。

3.2 刺激线粒体生物发生

线粒体生物发生是细胞内产生新线粒体的过程, 在维持线粒体功能和能量代谢中发挥着关键作用。线粒体生物发生的关键调节因子是 PGC-1 α , 它的激活或表达增加可以刺激新线粒体的生成。白藜芦醇是一种在葡萄和浆果等食物中发现的化合物, 可与 SIRT1 相互作用激活 PGC-1 α 。在糖尿病模型动物中进行的研究表明, 白藜芦醇可增强线粒体生物发生、减少氧化应激并提高胰岛素敏感性^[35]。此外, 运动也是诱导线粒体生物发生的有效刺激。研究表明运动可以促进线粒体含量增加, 并改善线粒体的氧化磷酸化能力^[36]。运动期间的肌肉收缩会导致钙离子、一氧化氮、ROS 和单磷酸腺苷 (AMP) /ADP 增加, 其作为应激信号, 进一步激活许多激酶和信号转导通路 (其中包括 AMPK 和钙离子信号通路), 从而上调 PGC-1 α , 促进线粒体的生物发生^[37]。

AICAR 是公认的 AMPK 激活剂, 也被认为是一种运动模拟剂。研究表明给予 AICAR 可通过激活 AMPK 通路促进线粒体生物发生, 增强线粒体功能, 从而改善胰岛素抵抗并增强代谢功能^[38]。

运动是最好的治疗方式, 尤其是针对那些因不良生活习惯导致 2 型糖尿病的患者。但对于那些运动不便的患者, 类似 AICAR 的运动模拟剂或可成为一种有效的治疗策略。

3.3 调控线粒体动力学

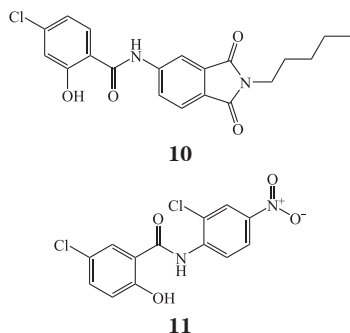
线粒体动力学, 包括融合、分裂和线粒体自噬, 在维持线粒体健康和功能中发挥着至关重要的作用。线粒体融合允许相邻线粒体内容物交换和受损成分的重新分配, 从而维持线粒体健康状态。增强线粒体融合已被提出可作为减轻糖尿病线粒体功能障碍的策略。芍药醇是一种从白芍药根中提取的生物活性化合物, 被证明是一种新型线粒体融合促进剂, 可以与酪蛋白激酶 II 亚基 α (CK2 α) 相互作用并恢复其激酶活性, 随后促进 Janus 激酶 (JAK2) /信号转导及转录激活因子 3 (STAT3) 通路磷酸化并提高 OPA1 的转录水平, 促进线粒体的融合, 预防糖尿病心肌病^[39]。线粒体通过分裂形成两个新的更小的线粒体, 过度分裂会导致线粒体断裂和功能受损。通过靶向分裂调节因子抑制线粒体分裂被发现可以改善线粒体动力学和胰岛素抵抗的效果^[40]。DRP1 是线粒体分裂的关键参与者, Midiv-1 可以通过抑制 DRP1, 减少线粒体分裂并促进线粒体融合, 从而改善线粒体功能, 减少氧化应激, 提高糖尿病模型动物的胰岛素敏感性^[41]。线粒体自噬

选择性降解受损或功能失调的线粒体, 自噬受损与糖尿病中的线粒体功能障碍有关, 增强线粒体自噬可以改善糖尿病患者的线粒体功能。尿石素 A 是鞣花酸经肠道微生物分解代谢后的主要产物, 在细胞和动物模型中, 被证明可以增强线粒体自噬, 促进线粒体生物发生, 并改善线粒体功能和胰岛素抵抗^[42]。

靶向线粒体动力学, 增强融合、抑制过度裂变和促进线粒体自噬为改善糖尿病患者的线粒体功能和代谢紊乱提供了新思路。

3.4 线粒体解偶联剂

线粒体解偶联剂可以打破氧化磷酸化过程中氧化和磷酸化的偶联, 从而将用于合成 ATP 的能力以热能形式释放。因此, 解偶联剂可以加速脂质的消耗, 是对抗异位脂质蓄积的有效策略。2,4-二硝基苯酚 (DNP) 作为一种众所周知的解偶联剂, 曾被批准在临床上治疗肥胖, 但因其严重不良反应而被撤市。Jiang 等^[43]筛选得到化合物 6j (**10**), 其可激活丙酮酸脱氢酶 (PDH), 同时将呼吸链电子传递与氧化磷酸化解偶联, 优先诱导葡萄糖氧化, 降低高脂饮食 (HFD) 小鼠和 *db/db* 小鼠的血糖水平, 改善胰岛素抵抗。此外, 氯硝柳胺 (**11**) 已用于驱虫超过 50 年, 最近被发现可作为解偶联剂改善 2 型糖尿病小鼠症状, 与细胞能荷的改变、AMPK 的激活以及肝脏甘油二酯 (DAG) 含量降低有关^[44]。



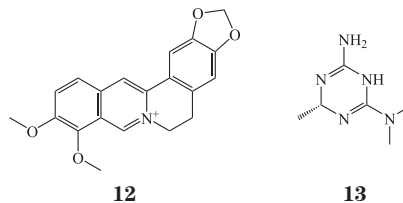
解偶联剂是改善肥胖相关糖尿病症状的重要策略之一, 但需要有效调控解偶联的强度, 以避免不良反应, 提高治疗安全性。

3.5 线粒体功能抑制剂

虽然许多证据表明线粒体功能障碍与 2 型糖尿

病的胰岛素抵抗有关, 但之间的因果关系仍然没有定论。有趣的是, 线粒体功能抑制剂被发现具有改善胰岛素抵抗的潜力, 这可能与“线粒体过热” (胰岛素抵抗机制之一) 有关^[45]。线粒体过热是指在底物供应过剩条件下 (例如高脂肥胖), 胰岛素敏感细胞无视能量需求, 产生大量额外的 ATP, 这些 ATP 通过抑制 AMPK 通路, 诱导高胰岛素血症, 抑制线粒体生物发生和自噬, 造成线粒体功能障碍, 最终导致全身胰岛素抵抗^[46]。线粒体功能抑制剂暂时且适度地抑制 ATP 的产生, 从而激活 AMPK 通路, 纠正线粒体过热, 改善胰岛素抵抗。呼吸链被认为是线粒体功能抑制剂的主要靶点。研究发现, 小檗碱 (**12**)、噻唑烷二酮类和二甲双胍通过抑制呼吸链复合物 I^[47-49], 而白藜芦醇和槲皮素通过抑制 ATP 合酶^[50], 抑制线粒体氧化磷酸化功能, 诱导升高 AMP/ATP 比率, 激活 AMPK 通路, 改善糖脂代谢。此外, 于 2020 年在日本获批用于治疗 2 型糖尿病的 imeglimin (**13**) 可直接作用于线粒体电子传递链 (ETC), 通过抑制复合物 I (NADH 脱氢酶) 的过度活性, 减少 ROS 生成, 同时优化三羧酸循环效率, 减轻因能量代谢失衡导致的细胞功能障碍^[51]。

对于营养过剩导致的伴有肥胖的糖尿病, 这种通过抑制线粒体功能来减少 ATP 产生以激活 AMPK 通路, 从而纠正线粒体过热, 提高胰岛素敏感性的方式可能更为有效, 这或许是二甲双胍治疗糖尿病的重要机制之一。



3.6 干预线粒体与相关细胞器的相互作用

此外, 除了通过直接靶向线粒体治疗糖尿病, 一些研究还发现, 线粒体与其相关细胞器之间的相互作用也可间接调控代谢, 具有成为药物靶标的潜质。线粒体是高度活跃的细胞器且与其他膜室保持动态接触。线粒体通过建立物理接触与脂滴 (LD)、肌浆网 (SR)、内质网 (ER) 等进行交流^[52]。

研究人员在营养剥夺的细胞模型中发现, 线粒

体与脂滴的相互作用有利于脂肪酸的 β 氧化, 以及保护线粒体功能^[53]。而线粒体与肌浆网相互作用的增强被发现与线粒体融合及脂肪酸氧化增加有关, 相反当线粒体与肌浆网相互作用减弱时线粒体裂变增加, 糖酵解活性升高^[54]。

线粒体和内质网的功能和应激信号紧密相关, 尤其是在代谢方面。内质网应激导致线粒体结构和功能改变, 以及葡萄糖/脂质稳态受损^[55]。线粒体正常功能的破坏会导致内质网应激激活, 从而诱导异常的胰岛素信号传导^[56]。作为细胞的动力源和建造工厂, 线粒体和内质网不仅在功能上而且在结构上也相互联系。内质网膜和线粒体之间的物理接触称为线粒体相关膜(MAM)。MAM允许不同离子和代谢物的交换, 并在调节线粒体动力学/生物能量学、钙稳态、脂质代谢、线粒体自噬和细胞凋亡中发挥重要作用^[57]。MAM有望成为一个重要枢纽, 胰岛素和营养信号在此处受到严格调节, 以确保代谢稳态。然而, 这两种细胞器的沟通不畅与代谢疾病发生之间的确切关系仍有待阐明。

4 结语与展望

线粒体作为细胞能量代谢的核心, 与糖尿病的发生发展密切相关, 然而至今仍然无法解释线粒体功能障碍与胰岛素抵抗之间的因果关系。许多糖尿

病患者和模型动物中都可发现在质量调控、ATP合成、ROS水平等层面表现出线粒体功能损伤。作用于相关靶点的药物可以有效改善上述指标, 提高线粒体功能, 并纠正代谢紊乱。有趣的是, 不仅线粒体功能障碍会造成代谢紊乱, 营养过剩条件下, 线粒体的过度活跃也会导致胰岛素抵抗, 即线粒体过热现象。而小檗碱、二甲双胍等线粒体抑制剂可以通过减少线粒体ATP生成以激活AMPK通路, 改善代谢紊乱, 纠正过热现象, 可能是这类药物发挥胰岛素增敏作用的机制之一。

目前已有多种药物及活性成分在其研究过程中被发现可通过调控线粒体功能改善糖脂代谢, 从而发挥糖尿病治疗作用或具有治疗潜力, 对此进行了归纳整理(见表1)。然而, 大多数在研活性成分的临床转化仍然面临一些挑战: 线粒体调控机制复杂精密, 难以确定线粒体损伤的主要指标, 药物干预的靶点与病因不一致时反而可能加剧线粒体负担; 还需要确定线粒体引起代谢紊乱的原因, 是线粒体功能障碍还是营养过剩所致的线粒体过热。

此外, 线粒体作为高度活跃的动态细胞器与其他膜室有着密切的接触和信号传递, 线粒体相关膜结构在调节线粒体动力学以及代谢信号上发挥重要作用, 也是靶向线粒体治疗糖尿病策略不可忽视的重要方向。

表1 通过调控线粒体治疗糖尿病的药物及活性成分

Table 1 Drugs and active ingredients for treating diabetes mellitus by modulating mitochondria

药物种类	药物/活性成分名称	作用机制	参考文献
线粒体抗氧化剂	MitoQ、SkQ1	靶向线粒体, 清除 mROS	[33-34]
PGC-1 α 激动剂	白藜芦醇、AICAR	激活 PGC-1 α , 促进线粒体生物发生	[35,38]
线粒体分裂融合调节剂	芍药醇	提高 OPA1 表达, 促进线粒体融合	[39]
	Midiv-1	减少 DRP1 表达, 抑制线粒体分裂, 促进融合	[41]
线粒体自噬诱导剂	尿石素 A	激活 Parkin 介导的线粒体自噬途径, 提高线粒体功能	[42]
线粒体解偶联剂	化合物 6j	解偶联同时激活 PDH, 避免乳酸中毒	[43]
	氯硝柳胺	适度解偶联, 避免解偶联过度所致的严重机体损伤	[44]
线粒体功能抑制剂	小檗碱、二甲双胍、噻唑烷二酮类	抑制呼吸链复合体 I, 激活 AMPK 通路	[47-49]
	槲皮素	抑制呼吸链 ATP 合酶, 激活 AMPK 通路	[50]

【参考文献】

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119.

- [2] Bock F J, Tait S W G. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85–100.
- [3] Vezza T, Díaz-Pozo P, Canet F, *et al.* The role of mitochondrial dynamic dysfunction in age-associated type 2 diabetes[J]. *World J Mens Health*, 2022, 40(3): 399–411.
- [4] Wang C H, Wei Y H. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca^{2+} homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 70. DOI:10.1186/s12929-017-0375-3.
- [5] Rovira-Llopis S, Bañuls C, Díaz-Morales N, *et al.* Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: pathophysiological implications[J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 637–645.
- [6] 李子艳, 王春丽, 高柳滨. 全球糖尿病治疗药物研发及市场态势[J]. *药学进展*, 2018, 42(9): 710–717.
- [7] Zheng Y, Ley S H, Hu F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(2): 88–98.
- [8] Filograna R, Mennuni M, Alsina D, *et al.* Mitochondrial DNA copy number in human disease: the more the better?[J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(8): 976–1002.
- [9] Kuznetsov A V, Margreiter R, Ausserlechner M J, *et al.* The complex interplay between mitochondria, ROS and entire cellular metabolism[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1995. DOI:org/10.3390/antiox11101995.
- [10] Lu Y, Li Z, Zhang S, *et al.* Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736–766.
- [11] Liu L, Li Y, Chen G, *et al.* Crosstalk between mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain mitochondrial homeostasis[J]. *J Biomed Sci*, 2023, 30(1): 86. DOI:10.1186/s12929-023-00975-7.
- [12] Adebayo M, Singh S, Singh A P, *et al.* Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis[J]. *FASEB J*, 2021, 35(6): e21620. DOI:10.1096/fj.202100067R.
- [13] D'Erchia A M, Atlante A, Gadaleta G, *et al.* Tissue-specific mtDNA abundance from exome data and its correlation with mitochondrial transcription, mass and respiratory activity[J]. *Mitochondrion*, 2015, 20: 13–21.
- [14] 张晓川, 孙宝, 周政, 等. 转移核糖核酸相关失调与 2 型糖尿病发病机制研究进展[J]. *药学进展*, 2019, 43(2): 127–132.
- [15] Bae J H, Jo S I, Kim S J, *et al.* Circulating cell-free mtDNA contributes to AIM2 inflammasome-mediated chronic inflammation in patients with type 2 diabetes[J]. *Cells*, 2019, 8(4): 328. DOI:10.3390/cells8040328.
- [16] Yuzefovych L V, Pastukh V M, Ruchko M V, *et al.* Plasma mitochondrial DNA is elevated in obese type 2 diabetes mellitus patients and correlates positively with insulin resistance[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10): e0222278. DOI:10.1371/journal.pone.0222278.
- [17] Deng X, Yang G, Zheng X, *et al.* Plasma mtDNA copy numbers are associated with GSTK1 expression and inflammation in type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2020, 37(11): 1874–1878.
- [18] Rivera Nieves A M, Wauford B M, Fu A. Mitochondrial bioenergetics, metabolism, and beyond in pancreatic β -cells and diabetes[J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 9(11): 1354199. DOI:10.3389/fmolb.2024.1354199.
- [19] Anello M, Lupi R, Spampinato D, *et al.* Functional and morphological alterations of mitochondria in pancreatic beta cells from type 2 diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(2): 282–289.
- [20] Pinti M V, Fink G K, Hathaway Q A, *et al.* Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316(2): e268–e285.
- [21] Nayak N, Caymo A M, Gordon J W, *et al.* Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(19): e14607. DOI:10.14814/phy2.14607.
- [22] Sangwung P, Petersen K F, Shulman G I, *et al.* Mitochondrial dysfunction, insulin resistance, and potential genetic implications[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(4): bqaa017. DOI:10.1210/endo/bqaa017.
- [23] Zheng Y, Wang S, Wu J, *et al.* Mitochondrial metabolic dysfunction and non-alcoholic fatty liver disease: new insights from pathogenic mechanisms to clinically targeted therapy[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 510. DOI:10.1186/s12967-023-04367-1.
- [24] Santoleri D, Titchenell P M. Resolving the paradox of hepatic insulin resistance[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(2): 447–456.
- [25] Chattopadhyay M, Khemka V K, Chatterjee G, *et al.* Enhanced ROS

- production and oxidative damage in subcutaneous white adipose tissue mitochondria in obese and type 2 diabetes subjects[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 399(1/2): 95–103.
- [26] Gonzalez-Franquesa A, Patti M E. Insulin resistance and mitochondrial dysfunction[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 982: 465–520.
- [27] Holmström M H, Iglesias-Gutierrez E, Zierath J R, *et al*. Tissue-specific control of mitochondrial respiration in obesity-related insulin resistance and diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(6): e731–e739.
- [28] Bhansali S, Bhansali A, Walia R, *et al*. Alterations in mitochondrial oxidative stress and mitophagy in subjects with prediabetes and type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol*, 2017, 12(8): 347. DOI:10.3389/fendo.2017.00347.
- [29] Gundersen A E, Kugler B A, McDonald P M, *et al*. Altered mitochondrial network morphology and regulatory proteins in mitochondrial quality control in myotubes from severely obese humans with or without type 2 diabetes[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45(3): 283–293.
- [30] Wang Y, Liang B, Lau W B, *et al*. Restoring diabetes-induced autophagic flux arrest in ischemic/reperfused heart by ADIPOR (adiponectin receptor) activation involves both AMPK-dependent and AMPK-independent signaling[J]. *Autophagy*, 2017, 13(11): 1855–1869.
- [31] Adebayo M, Singh S, Singh A P, *et al*. Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis[J]. *FASEB J*, 2021, 35(6): e21620. DOI:10.1096/fj.202100067R.
- [32] Peyravi A, Yazdanpanahi N, Nayeri H, *et al*. The effect of endurance training with crocin consumption on the levels of MFN2 and DRP1 gene expression and glucose and insulin indices in the muscle tissue of diabetic rats[J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(2): e13125. DOI:10.1111/jfbc.13125.
- [33] Hu L, Ding M, Tang D, *et al*. Targeting mitochondrial dynamics by regulating Mfn2 for therapeutic intervention in diabetic cardiomyopathy[J]. *Theranostics*, 2019, 9(13): 3687–3706.
- [34] Sacks B, Onal H, Martorana R, *et al*. Mitochondrial targeted antioxidants, mitoquinone and SKQ1, not vitamin C, mitigate doxorubicin-induced damage in H9c2 myoblast: pretreatment vs. co-treatment[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2021, 22(1): 49. DOI:10.1186/s40360-021-00518-6.
- [35] Barber T M, Kabisch S, Randeva H S, *et al*. Implications of resveratrol in obesity and insulin resistance: a state-of-the-art review[J]. *Nutrients*, 2022, 14(14): 2870. DOI:10.3390/nu14142870.
- [36] Campos J C, Marchesi Bozi L H, Krum B, *et al*. Exercise preserves physical fitness during aging through AMPK and mitochondrial dynamics[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(2): e2204750120. DOI:10.1073/pnas.2204750120.
- [37] Perry C G R, Hawley J A. Molecular basis of exercise-induced skeletal muscle mitochondrial biogenesis: historical advances, current knowledge, and future challenges[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018, 8(9): a029686. DOI:10.1101/cshperspect.a029686.
- [38] Tukhovskaya E A, Shaykhutdinova E R, Pakhomova I A, *et al*. AICAR improves outcomes of metabolic syndrome and type 2 diabetes induced by high-fat diet in C57Bl/6 male mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15719. DOI:10.3390/ijms232415719.
- [39] Liu C, Han Y, Gu X, *et al*. Paeonol promotes Opa1-mediated mitochondrial fusion via activating the CK2 α -Stat3 pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102098. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102098.
- [40] 邹小义, 冯同保, 张平. 线粒体融合和裂变在呼吸系统疾病中的研究进展[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(5): 705–712.
- [41] Wang Q, Zhang M, Torres G, *et al*. Metformin suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via the inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission[J]. *Diabetes*, 2017, 66(1): 193–205.
- [42] Toney A M, Fan R, Xian Y, *et al*. Urolithin A, a gut metabolite, improves insulin sensitivity through augmentation of mitochondrial function and biogenesis[J]. *Obesity*, 2019, 27(4): 612–620.
- [43] Jiang H, Jin J, Duan Y, *et al*. Mitochondrial uncoupling coordinated with PDH activation safely ameliorates hyperglycemia via promoting glucose oxidation[J]. *Diabetes*, 2019, 68(12): 2197–2209.
- [44] Tao H, Zhang Y, Zeng X, *et al*. Niclosamide ethanolamine-induced mild mitochondrial uncoupling improves diabetic symptoms in mice[J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1263–1269.
- [45] Ye J. Commentary: inhibitors of mitochondrial respiratory chain in

- the treatment of type 2 diabetes[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(6): 2807–2808.
- [46] Ye J. Mechanism of insulin resistance in obesity: a role of ATP[J]. *Front Med*, 2021, 15(3): 372–382.
- [47] Yu M, Alimujiang M, Hu L, *et al.* Berberine alleviates lipid metabolism disorders via inhibition of mitochondrial complex I in gut and liver[J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(7): 1693–1707.
- [48] Muller C, Lacroix-Malgras V, Kluza J, *et al.* The troglitazone derivative EP13 disrupts energy metabolism through respiratory chain complex I inhibition in breast cancer cells and potentiates the antiproliferative effect of glycolysis inhibitors[J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 132. DOI:10.1186/s12935-024-03319-z.
- [49] Su Y, Hou C, Wang M, *et al.* Metformin induces mitochondrial fission and reduces energy metabolism by targeting respiratory chain complex I in hepatic stellate cells to reverse liver fibrosis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2023, 157: 106375. DOI:10.1016/j.biocel.2023.106375.
- [50] Zheng J, Ramirez V D. Inhibition of mitochondrial proton F₀F₁-ATPase/ATP synthase by polyphenolic phytochemicals[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130(5): 1115–1123.
- [51] Vial G, Lamarche F, Cottet-Rousselle, *et al.* The mechanism by which imeglimin inhibits gluconeogenesis in rat liver cells[J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2021, 4(2): e00211. DOI:10.1002/edm2.211.
- [52] Gordaliza-Alaguero I, Cantó C, Zorzano A. Metabolic implications of organelle-mitochondria communication[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(9): e47928. DOI:10.15252/embr.201947928.
- [53] Nguyen T B, Louie S M, Daniele J R, *et al.* DGAT1-dependent lipid droplet biogenesis protects mitochondrial function during starvation-induced autophagy[J]. *Dev Cell*, 2017, 42(1): 9–21.
- [54] Castro-Sepulveda M, Fernández-Verdejo R, Zbinden-Foncea H, *et al.* Mitochondria-SR interaction and mitochondrial fusion/fission in the regulation of skeletal muscle metabolism[J]. *Metabolism*, 2023, 7, 144: 155578. DOI:10.1016/j.metabol.2023.155578.
- [55] Jackisch L, Murphy A M, Kumar S, *et al.* Tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress mediates mitochondrial dysfunction in human adipocytes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(9): 2905–2918.
- [56] Biczko G, Vegh E T, Shalbueva N, *et al.* Mitochondrial dysfunction, through impaired autophagy, leads to endoplasmic reticulum stress, deregulated lipid metabolism, and pancreatitis in animal models[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3): 689–703.
- [57] Herrera-Cruz M S, Simmen T. Over six decades of discovery and characterization of the architecture at mitochondria-associated membranes[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 997: 13–31.



【专家介绍】王涛: 中国药科大学副研究员, 硕士生导师, 博士, 美国贝勒医学院 (Baylor College of Medicine) 访问学者。中国药学会应用药理专委会委员, 江苏省研究型医院学会脂肪肝多学科防治专委会副主任委员, 江苏省毒理学会药物安全与临床毒理专委会委员, 《中草药》杂志首届青年编委。主要从事代谢性疾病 (糖尿病、脂肪肝) 药理研究和新药药理毒理评价, 基于外周组织线粒体功能和代谢灵活性调节, 研究代谢性疾病的病因学机制, 探讨相关药物机制和干预策略, 为代谢性疾病的早期治愈和病程阻断提供科学依据。主持国家自然科学基金青年项目 1 项, 江苏省产学研合作 1 项, 南京市产学研合作后补助项目 1 项。作为课题骨干参与国家自然科学基金重大国际合作研究项目 1 项, 科技部“863 计划”1 项, 国家自然科学基金项目 4 项, 科技部重大新药创制中药肝毒性早期发现关键技术、国家中医药管理局中医药行业专项、重大新药创制筛选平台、科技部“十五”攻关项目、国家科技支撑计划等 10 余项省部级纵向课题。在国内外核心刊物发表研究论文 30 余篇, 以第一或通信作者发表 SCI 论文 14 篇, 授权专利 4 项。获教育部科学技术进步奖二等奖 (2014, 8/9), 新疆维吾尔自治区科技进步奖三等奖 (2014, 6/12)。