

# 线粒体相关内质网膜在致盲性眼病发病机制中的研究现状

周柯汶<sup>1,2</sup>, 刘庆平<sup>1</sup>, 张铭志<sup>1</sup>

引用:周柯汶,刘庆平,张铭志. 线粒体相关内质网膜在致盲性眼病发病机制中的研究现状. 国际眼科杂志, 2026, 26(3): 410-416.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.82171044);广东省科技专项资金项目(No.2019ST024);广东省普通高校重点科研平台和项目(No.2022LSYS006, 2023KCXTD013)

作者单位:<sup>1</sup>(515041)中国广东省汕头市,汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心;<sup>2</sup>(515041)中国广东省汕头市,汕头大学医学院

作者简介:周柯汶,男,在读博士研究生,研究方向:青光眼。

通讯作者:张铭志,女,硕士,教授,博士研究生导师,主任医师,研究方向:青光眼、白内障、视光. [zmz@jsiec.org](mailto:zmz@jsiec.org);刘庆平,女,博士,教授,研究方向:脂质代谢在年龄相关性黄斑变性中的机制研究. [lqp@jsiec.org](mailto:lqp@jsiec.org)

收稿日期:2025-10-14 修回日期:2026-01-26

## 摘要

线粒体相关内质网膜(MAMs)由复杂的蛋白网络构成,作为内质网与线粒体间的关键连接结构,在细胞钙信号稳态、线粒体稳态、内质网应激、免疫炎症反应等方面发挥核心作用。近年来,随着细胞亚显微结构研究技术的发展,MAM功能异常与眼疾病的关联机制逐渐明晰。研究发现,MAM结构紊乱或功能失调通过干扰视网膜色素上皮细胞稳态、破坏视网膜神经节细胞存活微环境、诱导角膜内皮细胞凋亡等途径,参与年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、Fuchs角膜内皮营养不良、青光眼等多种致盲性眼病的病理进程。文章对MAM在常见致盲性眼病的分子关联进行综述。

关键词:线粒体相关内质网膜;致盲性眼病;线粒体功能障碍;内质网应激;免疫炎症反应

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.3.08

## Research status of mitochondria - associated endoplasmic reticulum membranes in the pathogenesis of blinding ocular diseases

Zhou Kewen<sup>1,2</sup>, Liu Qingping<sup>1</sup>, Zhang Mingzhi<sup>1</sup>

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82171044); Special Fund for Science and Technology of

Guangdong Province (No.2019ST024); the Key Research Platforms and Projects of Guangdong Provincial Universities (No. 2022LSYS006, 2023KCXTD013)

<sup>1</sup>Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>Shantou University Medical College, Shantou 515041, Guangdong Province, China

Correspondence to: Zhang Mingzhi. Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, Guangdong Province, China. [zmz@jsiec.org](mailto:zmz@jsiec.org); Liu Qingping. Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, Guangdong Province, China. [lqp@jsiec.org](mailto:lqp@jsiec.org)

Received: 2025-10-14 Accepted: 2026-01-26

## Abstract

• Mitochondria - associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) are crucial structural links between the endoplasmic reticulum and mitochondria, formed by a complex protein network. They play a central role in cellular calcium signaling homeostasis, mitochondrial stability, endoplasmic reticulum stress, and inflammatory response. In recent years, advances in subcellular ultrastructure research techniques have gradually uncovered the relationship between MAMs dysfunction and blinding ocular diseases. Studies indicate that structural or functional impairments in MAMs can disrupt retinal pigment epithelial cells homeostasis, compromise the survival microenvironment of retinal ganglion cells, and trigger corneal endothelial cells apoptosis, thereby contributing to the pathogenesis of various blinding ocular diseases including age - related macular degeneration, diabetic retinopathy, Fuchs endothelial corneal dystrophy, and glaucoma. This article reviews the molecular mechanisms linking MAMs in common blinding ocular diseases.

• KEYWORDS: mitochondria - associated endoplasmic reticulum membranes; blinding ocular diseases; mitochondrial dysfunction; endoplasmic reticulum stress; inflammatory response

Citation: Zhou KW, Liu QP, Zhang MZ. Research status of mitochondria - associated endoplasmic reticulum membranes in the pathogenesis of blinding ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026, 26(3): 410-416.

## 0 引言

视觉是人类获取外界信息的核心感官功能,而致盲性眼病已成为全球范围内重大的公共卫生挑战,给患者家庭和社会医疗体系带来沉重负担<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织报道,到2023年全球至少有22亿人存在视力受损。在各类致盲性眼病中,年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、青光眼和糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是被公认的、导致不可逆视力丧失的主要病因<sup>[2]</sup>。此外,Fuchs角膜内皮营养不良(Fuchs endothelial corneal dystrophy, FECD)导致的视力损害问题也日益凸显,患者数量呈上升趋势<sup>[3]</sup>。

线粒体与内质网作为细胞内能量代谢和物质合成的核心细胞器,其功能协同依赖于精密的结构联系<sup>[4]</sup>。线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs)是内质网与线粒体间形成的特异性膜接触结构,研究发现其结构异常或功能紊乱与多种疾病的病理进展密切相关。MAM在致盲性眼病的相关研究主要集中在AMD、DR、FECD和青光眼等临床常见致盲性眼病,这些致盲性眼病病因复杂、病理环节交错,其核心发病机制仍未完全明确。视网膜感光细胞、角膜内皮细胞(human corneal epithelial cells, HCECs)等高度分化细胞,对能量代谢效率及钙稳态平衡具有高度依赖性,而MAM介导的线粒体-内质网协同调控机制,正是保障眼部组织细胞功能正常的关键分子基础<sup>[5]</sup>,这为探索致盲性眼病的发病机制提供了重要科学切入点。现有研究发现,MAM功能异常可能通过调控眼部细胞凋亡通路激活、氧化应激反应加剧及炎症因子释放等病理过程,参与致盲性眼病的发生与发展,但相关研究成果尚未形成系统性梳理与整合。因此,本综述拟总结MAM在主要致盲性眼病发病过程中的调控作用及机制研究现状,以期为后续探索致盲性眼病的早期诊断标志物及靶向治疗新策略提供理论依据与研究方向。

## 1 MAM

### 1.1 MAM的定义与历史沿革

MAM是一种由线粒体外膜和内质网膜紧密相邻或直接接触产生的瞬时结构域,通过精准调控钙信号转导、脂质合成转运及线粒体功能稳态,在维持细胞生理活动中发挥核心调控作用,其结构具有高度动态性,在不同细胞类型及生理病理状态下呈现显著差异<sup>[6]</sup>。

针对MAM的研究始于上世纪50年代。1952年,Bernhard首次在电镜下观察到内质网与线粒体的接触结构,并于1956年将其命名为内质网-线粒体接触(endoplasmic reticulum-mitochondria contacts, ER-MC)<sup>[7-8]</sup>。随后的几十年中,研究者对MAM的探索逐步从形态描述深入到分子机制:1969年Ruby等<sup>[9]</sup>发现线粒体和内质网的膜结构存在连续性;1973年Lewis等<sup>[10]</sup>首次分离出ER-MC组分;1986年Wollheim等<sup>[11]</sup>证实Ca<sup>2+</sup>可通过该结构流动;1990年该结构被正式命名为MAM<sup>[12]</sup>;1998年Rizzuto等<sup>[13]</sup>测定其宽度约为20 nm。进入21世纪,各项研究进一步揭示MAM的精细结构和多功能调控。2005年Simmen等<sup>[14]</sup>发现调控蛋白PACS-2;2008年de Brito等<sup>[15]</sup>明确MFN-2

蛋白影响MAM中钙离子传输;2013年Lamb等<sup>[16]</sup>揭示其与自噬的关联;2023年Wozny等<sup>[17]</sup>解析酵母ERMES复合体的分子模型;Liu等<sup>[18]</sup>的最新研究显示MAM可通过钙信号与脂代谢调控铁死亡。这些发现逐步勾勒出MAM在细胞调控中的核心地位。

### 1.2 MAM的结构与功能

MAM由内质网膜、线粒体外膜及超50种膜蛋白组成,这些蛋白通过特定的相互作用形成了多种具有功能特异性的复合物并发挥作用,见图1。下面将从细胞钙信号稳态、线粒体稳态、内质网应激、免疫炎症反应四个方面对MAM的结构和功能进行简要阐述。

内质网是细胞内储存Ca<sup>2+</sup>的主要部位,其与线粒体间的Ca<sup>2+</sup>交换主要通过MAM中的特定蛋白复合体完成,以维持Ca<sup>2+</sup>稳态。IP3R-GRP75-VDAC1复合体是核心转运通道,其中位于内质网膜的IP3R与线粒体外膜的VDAC1经GRP75连接,介导Ca<sup>2+</sup>沿电化学梯度从内质网流向线粒体<sup>[19]</sup>。IRE1 $\alpha$ 和FUNDC1作为支架蛋白,通过稳定并富集IP3R于MAM来调节该通量<sup>[20-21]</sup>。此外,VAPB-PTPIP51复合体构成另一转运通道,并能调节IP3R-GRP75-VDAC1复合体的功能<sup>[22]</sup>。进入线粒体的Ca<sup>2+</sup>最终由线粒体内膜上低亲和力的MCU摄入基质,以响应MAM局部的高Ca<sup>2+</sup>微环境<sup>[23]</sup>。在内质网膜上,RyRs负责将Ca<sup>2+</sup>释放至细胞质,而SERCA则将胞质Ca<sup>2+</sup>泵回储存,二者共同维持内质网Ca<sup>2+</sup>库水平<sup>[24]</sup>。正常情况下,由此释放的Ca<sup>2+</sup>一部分经SERCA回收,另一部分则通过VDAC1进入线粒体;线粒体通过MCU吸收Ca<sup>2+</sup>来调节自身代谢并缓冲胞质钙浓度,从而防止Ca<sup>2+</sup>过载<sup>[25]</sup>。

线粒体稳态通过融合、分裂及自噬等过程的动态平衡来维持,此过程统称为线粒体动力学<sup>[26]</sup>。该过程的核心调控依赖于一组高度保守的GTP酶:分裂过程由DRP1主导<sup>[27]</sup>,融合过程则由位于线粒体外膜的MFN-1/2和位于内膜的OPA1共同调控<sup>[28-29]</sup>。分裂的启动与精确调控涉及分裂位点的复杂组装,其中STX17、DsbA-L及PACS-2等蛋白负责募集并激活DRP1<sup>[30-32]</sup>;当DRP1功能缺失时,Fis1可通过抑制融合来促进分裂。在MAM处,Sig-1R通过与MFN-2相互作用促进其寡聚化,从而稳定ER-MC并间接支持融合<sup>[33]</sup>;而REEP5则通过与MFN-1/2相互作用,确保融合后线粒体网络的均匀分布<sup>[34]</sup>。此外,线粒体自噬作为质量控制机制亦受到精密调控,位于MAM的FUNDC1可被LP积累,进而与ULK1相互作用,通过其分子伴侣活性诱导线粒体自噬<sup>[35]</sup>。

当内质网腔内未折叠蛋白过度积累时,会竞争性结合伴侣蛋白Bip,导致其从三种跨膜传感器(PERK、IRE1 $\alpha$ 、ATF6)上解离,从而激活内ERS信号<sup>[36]</sup>。这一应激反应的核心调控发生于MAM:活化的IRE1 $\alpha$ 在此聚集,通过剪接XBP1的mRNA来促进错误折叠蛋白的清除,其活性同时受到Sig-1R(正向)和MITOL(负向泛素化)的精密调控<sup>[37-38]</sup>;另一条通路中,PERK在MAM被激活并磷酸化eIF2 $\alpha$ ,以全局抑制蛋白质合成来缓解内质网负担<sup>[39-40]</sup>,而MFN-2可直接相互作用抑制PERK,构成一个关键的负反馈回路<sup>[41]</sup>。

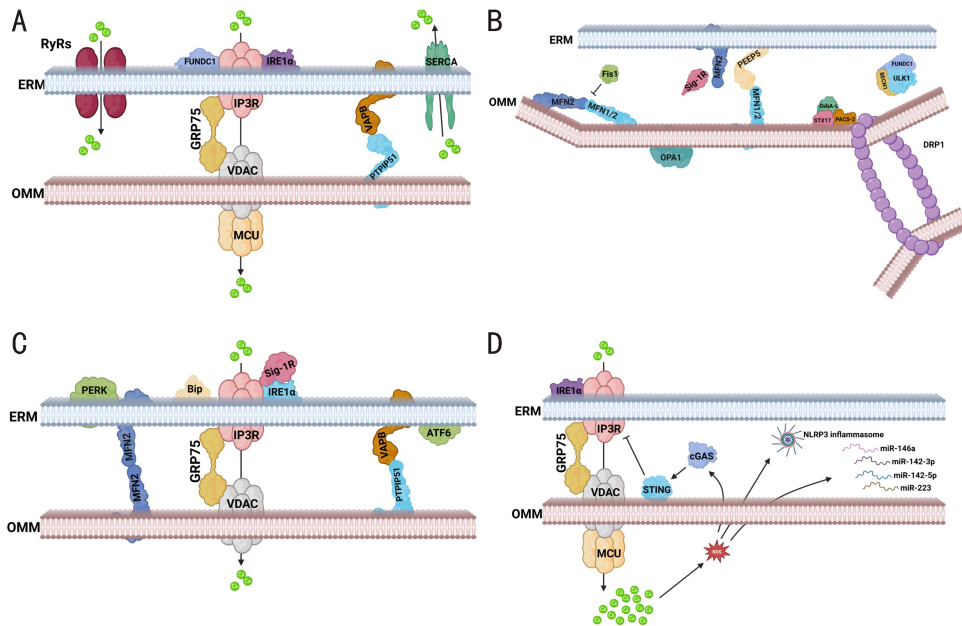


图1 MAM的结构与功能 A:细胞钙信号稳态;B:线粒体稳态;C:内质网应激;D:免疫炎症反应。

MAM是NLRP3炎性小体形成并驱动无菌性炎症的关键平台<sup>[42-43]</sup>。细胞在氧化应激或ERS的条件下,NLRP3会募集至MAM并组装成活化复合体,氧化应激主要通过过量活性氧(reactive oxygen species, ROS)触发此过程<sup>[44]</sup>;而ERS则通过上调IP3R-GRP75-VDAC1蛋白复合物,导致线粒体Ca<sup>2+</sup>过载来诱导其形成<sup>[43]</sup>。值得注意的是,STING的激活同样依赖于线粒体Ca<sup>2+</sup>过载<sup>[45]</sup>。活化的STING可进一步与VDAC2相互作用,抑制由VDAC2/GRP75介导的MAM形成,从而减少线粒体Ca<sup>2+</sup>摄取,起到保护线粒体功能的作用<sup>[46]</sup>。此外,在MAM区域还特异性富集了如miR-146a、miR-142-3p、miR-142-5p和miR-223等多种与炎症调控相关的miRNA<sup>[47]</sup>。综上所述,MAM通过整合氧化应激、钙信号及免疫信号(如STING),并聚集特定的miRNA,构成调控NLRP3炎性小体激活与炎症反应的核心枢纽。

## 2 MAM在致盲性眼病发病机制中的研究现状

MAM作为内质网与线粒体之间的关键连接,能够高效执行钙离子信号缓冲、脂质转运、线粒体动力学调控等多种功能,不仅是细胞内物质运输、信号传递和稳态维持的重要枢纽,更是细胞应激反应、代谢重编程及凋亡调控等关键生命活动的核心调控平台,在多种致盲性眼病的发病机制中发挥着重要作用。

**2.1 AMD** AMD是一种主要影响视网膜黄斑区的进行性神经退行性眼病,预计到2040年患病人数将达到2.88亿<sup>[48]</sup>。衰老是AMD的主要危险因素,AMD的病理生理涉及多种过程,包括氧化应激、线粒体功能障碍、炎症反应和补体激活异常等<sup>[49]</sup>。近年来越来越多的研究发现AMD的发病机制与MAM功能异常密切相关,MAM可通过Ca<sup>2+</sup>失稳态、氧化应激、ERS等多种途径参与AMD的发病进程。

在AMD的发病过程中,视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPEs)中过量的ROS破坏内质网的蛋白质折叠稳态,导致未折叠蛋白反应(unfolded protein

response, UPR)和ERS,进而上调IRE1α、PERK和ATF6等关键应激传感器<sup>[50]</sup>。He等<sup>[51]</sup>的研究发现小鼠RPE中过量全反式视黄醛可激活PERK-eIF2α-ATF4-CHOP信号通路诱导RPE死亡,导致干性AMD的发生。此外,ERS下游的三条信号通路均被发现可促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达,诱导脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)生成,推动湿性AMD发展<sup>[52]</sup>。

ERS的持续激活会显著影响细胞器间的通信,特别是通过MAM介导的钙信号传导<sup>[53]</sup>。持续UPR可导致大量Ca<sup>2+</sup>沿IP3R-GRP75-VDAC1复合体过量流入线粒体,引发线粒体Ca<sup>2+</sup>失稳态及线粒体功能障碍<sup>[54]</sup>。这种钙过载不仅损害线粒体,还会促进β-淀粉样蛋白(amyloid-β, Aβ)的生成与蓄积,这是AMD与阿尔茨海默病共有的病理特征<sup>[55-56]</sup>。高浓度的Aβ可进一步诱导RPE细胞死亡,并通过Aβ-RAGE等通路上调VEGF-A及PEDF的表达,从而与CNV的形成机制密切相关<sup>[57]</sup>。

**2.2 DR** DR作为糖尿病所诱发的一种视网膜神经-微血管并发症,是全球范围内糖尿病患者失明的首要原因,预计到2045年DR患病人数将达到1.61亿<sup>[58]</sup>。多种细胞参与DR的进展,包括视网膜微血管内皮细胞(retinal microvascular endothelial cells, RMECs)和Müller细胞。

RMEC损伤是DR的经典病理机制之一,RMEC内的氧化应激在疾病发生中起关键作用。Li等<sup>[59]</sup>研究发现在高糖环境下RMEC中IP3R-GRP75-VDAC1蛋白复合物的表达显著上调,导致MAM的面积增加,进而促使过量Ca<sup>2+</sup>向线粒体转运。这种线粒体Ca<sup>2+</sup>过载会最终触发Ca<sup>2+</sup>依赖性细胞凋亡通路,加剧RMEC的损伤。同时,MAM的结构调控也直接影响病理性新生血管的形成。VEGF及其受体是PDR中调控新生血管的关键因子,Wang等<sup>[60]</sup>研究发现特异性敲除*FUNDC1*基因后血管内皮细胞中MAM形成减少,VEGF表达下调,并显著抑制了新生血管的生成。这表明MAM的完整性及其相关蛋白

(如 FUNDC1) 在调节 VEGF 信号通路和驱动 DR 进展中扮演着重要角色。

Müller 细胞作为视网膜中主要的神经胶质细胞,是神经炎症的关键靶细胞。Li 等<sup>[61]</sup>的研究发现,IP3R1-GRP75-VDAC1 轴的激活会导致 Müller 细胞中线粒体 Ca<sup>2+</sup> 过载,进而诱导线粒体 DNA (mtDNA) 释放至胞质,释放的 mtDNA 随后激活下游 cGAS-STING 信号通路,最终驱动视网膜神经炎症反应;TGR5 受体的激活可以减少 MAM 的形成,通过抑制 IP3R1-GRP75-VDAC1 轴来阻断 cGAS-STING 通路的激活,从而发挥抗炎作用。此外,研究发现 STING-VDAC2 相互作用可以抑制 MAM 介导的线粒体 Ca<sup>2+</sup> 内流<sup>[46]</sup>。然而,目前尚缺乏实验证据证明 STING 是否以类似方式与 VDAC1 相互作用。因此,是否存在一种由 Ca<sup>2+</sup> 依赖性 mtDNA 释放所诱导的 STING 上调,进而反馈性抑制线粒体 Ca<sup>2+</sup> 通量的负反馈调节机制,仍有待进一步研究阐明。尽管现有的蛋白质组学分析已在多种糖尿病动物模型中鉴定出数百种 MAM 相关蛋白,然而这些蛋白在不同细胞类型中的具体分布仍有待阐明。尤其在 DR 的背景下,关键细胞类型(如 RMEC 和 Müller 细胞)中 MAM 蛋白的丰度与组成可能存在显著差异。因此,未来研究需要进一步解析 MAM 蛋白谱在不同视网膜细胞中的特异性,这对于精确理解 MAM 在疾病中的细胞特异性调控机制至关重要。

**2.3 FECD** FECD 是最常见的原发性角膜内皮营养不良,也是全球角膜移植的主要指征<sup>[62]</sup>。FECD 疾病进程中 HCEC 的凋亡主要与各种细胞内应激相关,包括氧化应激、内质网应激和线粒体失稳态,其中慢性内质网应激和线粒体失稳态被认为是 HCEC 凋亡的主要原因<sup>[63]</sup>,这说明 FECD 的发病机制可能与 MAM 介导的内质网应激-线粒体凋亡通路激活密切相关。

在 FECD 中,HCEC 内蓄积的 ROS 会引发 UPR,上调 PERK、IRE1 $\alpha$  和 ATF6 通路,从而启动 ERS<sup>[64]</sup>。研究发现,与正常 HCEC 相比,Fuchs 内皮细胞系中 ERS 下游的 PERK-ATF4-CHOP 和 IRE1 $\alpha$ -XBP1 信号通路相关蛋白表达显著增加<sup>[64-65]</sup>。活化的 IRE1 $\alpha$  会与 IP3R-GRP75-VDAC1 蛋白复合体结合,促进 Ca<sup>2+</sup> 从内质网向线粒体过量转运,导致线粒体 Ca<sup>2+</sup> 过载。这继而引发线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 异常开放、线粒体膜电位下降,并诱导线粒体自噬,最终驱动 HCEC 死亡<sup>[66-67]</sup>。此外,HCEC 中的线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 也发生失衡,表现为 MFN2 下调以及 PINK1-Parkin 通路激活,这共同导致线粒体分裂蛋白 Fis1 和 DRP1 表达增加。其结果是线粒体被过度分裂与清除,加剧了 HCEC 的丧失<sup>[64]</sup>。因此,ERS 引起的钙信号紊乱与 MQC 失衡共同构成了 HCEC 功能障碍与死亡的核心机制。尽管既往研究发现线粒体和内质网在角膜疾病发病中的重要作用,但关于 MAM 在角膜疾病发病中作用的研究还很少,需要进一步的研究来填补这一领域的空白。

**2.4 青光眼** 青光眼是全球第二大致盲原因,预计到 2040 年,患病人数将升至 1.12 亿<sup>[68]</sup>。眼内压升高与特征性视

野缺损是青光眼两个主要的病理特征。小梁网细胞 (trabecular meshwork cell, TMCs) 是前房中对 ROS 最敏感的细胞<sup>[69]</sup>,视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cell, RGCs) 的正常生理过程需要高氧消耗和氧化磷酸化来满足,容易受到 ROS 的损伤。因此青光眼 TMC 和 RGC 的进行性丢失可能与 ROS 所致 MAM 改变密切相关。

ROS 诱导 PERK 信号通路激活在 RGC 凋亡中扮演关键角色<sup>[70]</sup>。研究发现,敲除 PERK 能减少 ROS 信号及内质网至线粒体的 Ca<sup>2+</sup> 转运<sup>[71]</sup>;抑制其下游的 PERK-eIF2 $\alpha$ -CHOP 通路可以保护 RGC 体细胞和轴突<sup>[72]</sup>。在 ERS 状态下,过量 Ca<sup>2+</sup> 转运至线粒体导致线粒体 Ca<sup>2+</sup> 过载,进而导致 MPTP 开放、ROS 爆发性生成及 ATP 合成中断<sup>[73]</sup>,新生成的 ROS 会进一步加剧 ERS,从而形成“ERS-线粒体功能障碍-ROS 过度生成”的自我强化恶性循环,最终驱动细胞死亡。值得注意的是,这种由过量 ROS 诱导的 Ca<sup>2+</sup> 稳态失衡依赖性细胞死亡已被证明与阿尔兹海默病,帕金森综合征,多发性硬化等神经退行性疾病相关<sup>[74]</sup>,提示青光眼中 RGC 损伤可能与这类疾病共享相似的分子机制。

ROS 可诱导 TMC 发生 ERS,并最终导致其凋亡。Liu 等<sup>[75]</sup>的研究发现,使用衣霉素刺激原代 TMC 后,ERS 下游的 PERK-ATF4-CHOP 和 IRE1 $\alpha$ -XBP1 信号通路相关蛋白表达均显著上调,而拉坦前列素、溴莫尼定和奥米帕格则能下调衣霉素所诱导的 ERS。在机制上,活化的 IRE1 $\alpha$  会与 IP3R-GRP75-VDAC1 复合体结合,促进内质网中的 Ca<sup>2+</sup> 向线粒体转运,引发线粒体 Ca<sup>2+</sup> 过载。继而导致 MPTP 异常开放、线粒体膜电位下降,并诱导线粒体自噬,最终驱动 TMC 死亡<sup>[76]</sup>。因此,ERS 及其介导的线粒体钙稳态失衡是连接 ROS 与 TMC 凋亡的关键通路。

值得注意的是,NLRP3 是已知的唯一与 MAM 直接相关的炎性小体。在氧化应激的刺激下,其伴侣蛋白 TXNIP 会与 TRX 分离,转而迁移至 MAM 与 NLRP3 结合,从而激活 TXNIP/NLRP3 炎性小体通路,启动神经炎症反应<sup>[77]</sup>。Chien 等<sup>[78]</sup>的研究发现敲除 TXNIP 可以有效抑制 NLRP3 通路的激活,并减缓 RGC 丢失。进一步机制研究表明,PARP-1 可能是该通路的关键上游调控因子。它不仅促进 TXNIP-NLRP3 复合物的形成,其本身的过度激活也会加剧 MAM 功能障碍。使用 PARP-1 抑制剂可同时抑制 PARP-1 的过度活化、下调 NLRP3 表达并改善 MAM 功能<sup>[79-80]</sup>。然而,PARP-1 依赖性的 TXNIP-NLRP3 复合物是否通过 MAM 直接诱导与眼压升高相关的 RGC 神经炎症,尚需进一步研究。此外,除调控炎症外,PARP-1 还可介导依赖性细胞死亡,提示其在 RGC 损伤中可能扮演多重角色。

MAM 形成了一个复杂的信号调节网络,涉及 Ca<sup>2+</sup> 转运、线粒体动力学和其他机制。这些相互作用似乎促进了炎症过程和细胞死亡之间的交流。因此,MAM 可能是青光眼治疗发展的一个有希望的治疗靶点。

### 3 小结与展望

MAM 作为内质网和线粒体间关键的结构与功能枢纽,其异常调控在多种眼疾病的病理网络中占据重要地

位。当前研究提示,MAM通过介导钙稳态失衡、内质网应激、线粒体功能障碍等多条通路共同驱动疾病进展。值得注意的是,在不同致盲性眼病(如AMD、青光眼、DR、FECD等)的发病机制中,可能存在以“ROS-内质网应激-MAM-线粒体功能障碍”为核心的共性级联反应通路,这为理解眼疾病提供了统一的细胞生物学视角。随着MAM研究技术的进步和跨学科合作的深入,靶向MAM的特异性干预策略有望为眼疾病的精准防治提供新靶点,最终为实现保护视功能、降低致盲率开辟新的治疗途径。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**周柯汶论文选题与修改,初稿撰写,文献检索,数据分析;刘庆平论文修改及审阅;张铭志选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

[1] Organization W H. World report on vision. Geneva, 2020.  
[2] Organization W H. Blindness and vision impairment. 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>.  
[3] 孙浩源,王姝丹,张弘. Rho相关激酶抑制剂治疗Fuchs角膜内皮营养不良新进展. 国际眼科杂志, 2025,25(5):739-742.  
[4] Gottschling DE, Nyström T. The upsides and downsides of organelle interconnectivity. Cell, 2017,169(1):24-34.  
[5] Zhang XY, Han C, Yao Y, et al. Current insights on mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) and their significance in the pathophysiology of ocular disorders. Exp Eye Res, 2024,248:110110.  
[6] Liu Y, Mao ZH, Huang JW, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in human health and diseases. MedComm, 2025,6(7):e70259.  
[7] Bernhard W, Rouiller C. Close topographical relationship between mitochondria and ergastoplasm of liver cells in a definite phase of cellular activity. J Biophys Biochem Cytol, 1956,2(4 Suppl):73-78.  
[8] Bernhard W, Haguenuau F, Gautier A, et al. Submicroscopical structure of cytoplasmic basophils in the liver, pancreas and salivary gland; study of ultrafine slices by electron microscope. Z Zellforsch Mikrosk Anat, 1952,37(3):281-300.  
[9] Ruby JR, Dyer RF, Skalko RG. Continuities between mitochondria and endoplasmic reticulum in the mammalian ovary. Z Zellforsch Mikrosk Anat, 1969,97(1):30-37.  
[10] Lewis JA, Tata JR. A rapidly sedimenting fraction of rat liver endoplasmic reticulum. J Cell Sci, 1973,13(2):447-459.  
[11] Wollheim CB, Biden TJ, Lew PD, et al. Calcium mobilization by inositol 1, 4, 5-trisphosphate during activation of islet, pituitary, and myeloid cells. J Cardiovasc Pharmacol, 1986,8(Suppl 8):S65-S70.  
[12] Vance JE. Phospholipid synthesis in a membrane fraction associated with mitochondria. J Biol Chem, 1990, 265(13):7248-7256.  
[13] Rizzuto R, Pinton P, Carrington W, et al. Close contacts with the endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial Ca<sup>2+</sup> responses. Science, 1998,280(5370):1763-1766.  
[14] Simmen T, Aslan JE, Blagoveshchenskaya AD, et al. PACS-2 controls endoplasmic reticulum-mitochondria communication and Bid-mediated apoptosis. EMBO J, 2005,24(4):717-729.  
[15] de Brito OM, Scorrano L. Mitofusin 2 tethers endoplasmic reticulum to mitochondria. Nature, 2008,456(7222):605-610.

[16] Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013,14(12):759-774.  
[17] Wozny MR, Di Luca A, Morado DR, et al. *In situ* architecture of the ER-mitochondria encounter structure. Nature, 2023, 618(7963):188-192.  
[18] Liu H, Zheng SL, Hou GX, et al. AKAP1/PKA-mediated GRP75 phosphorylation at mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes protects cancer cells against ferroptosis. Cell Death Differ, 2025,32(3):488-505.  
[19] Kerkhofs M, Bittremieux M, Morciano G, et al. Emerging molecular mechanisms in chemotherapy: Ca<sup>2+</sup> signaling at the mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes. Cell Death Dis, 2018,9(3):334.  
[20] Carreras-Sureda A, Jaña F, Urra H, et al. Non-canonical function of IRE1α determines mitochondria-associated endoplasmic reticulum composition to control calcium transfer and bioenergetics. Nat Cell Biol, 2019,21(6):755-767.  
[21] Wu SN, Lu QL, Wang QL, 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*. Circulation, 2017,136(23):2248-2266.  
[22] De Vos KJ, Mórotz GM, Stoica R, et al. VAPB interacts with the mitochondrial protein PTPIP51 to regulate calcium homeostasis. Hum Mol Genet, 2012,21(6):1299-1311.  
[23] Liiv M, Vaarmann A, Safiulina D, et al. ER calcium depletion as a key driver for impaired ER-to-mitochondria calcium transfer and mitochondrial dysfunction in Wolfram syndrome. Nat Commun, 2024, 15(1):6143.  
[24] Maione AS, Faris P, Iengo L, et al. Ca<sup>2+</sup> dysregulation in cardiac stromal cells sustains fibro-adipose remodeling in Arrhythmogenic Cardiomyopathy and can be modulated by flecainide. J Transl Med, 2022,20(1):522.  
[25] Calvo-Rodríguez M, Hou SS, Snyder AC, et al. Increased mitochondrial calcium levels associated with neuronal death in a mouse model of Alzheimer's disease. Nat Commun, 2020,11(1):2146.  
[26] Wang JY, Chen PW, Cao QY, et al. Traditional Chinese medicine ginseng Dingzhi decoction ameliorates myocardial fibrosis and high glucose-induced cardiomyocyte injury by regulating intestinal flora and mitochondrial dysfunction. Oxid Med Cell Longev, 2022,2022:9205908.  
[27] Feng ST, Wang ZZ, Yuan YH, et al. Dynamin-related protein 1: a protein critical for mitochondrial fission, mitophagy, and neuronal death in Parkinson's disease. Pharmacol Res, 2020,151:104553.  
[28] Gao S, Hu JJ. Mitochondrial fusion: the machineries in and out. Trends Cell Biol, 2021,31(1):62-74.  
[29] Zhang Y, Jiang G, Sauler M, et al. Lung endothelial HO-1 targeting *in vivo* using lentiviral miRNA regulates apoptosis and autophagy during oxidant injury. FASEB J, 2013,27(10):4041-4058.  
[30] Li CR, Li L, Yang M, et al. PACS-2 ameliorates tubular injury by facilitating endoplasmic reticulum-mitochondria contact and mitophagy in diabetic nephropathy. Diabetes, 2022,71(5):1034-1050.  
[31] Gao P, Yang M, Chen XH, et al. DsbA-L deficiency exacerbates mitochondrial dysfunction of tubular cells in diabetic kidney disease. Clin Sci (Lond), 2020,134(7):677-694.  
[32] Arasaki K, Shimizu H, Mogari H, et al. A role for the ancient SNARE syntaxin 17 in regulating mitochondrial division. Dev Cell, 2015,

32(3):304-317.

[33] Zhou ZS, Torres M, Sha HB, et al. Endoplasmic reticulum-associated degradation regulates mitochondrial dynamics in brown adipocytes. *Science*, 2020,368(6486):54-60.

[34] Chen SE, Sun Y, Qin YL, et al. Dynamic interaction of REEP5-MFN1/2 enables mitochondrial hitchhiking on tubular ER. *J Cell Biol*, 2024,223(10):e202304031.

[35] Ponneri Babuharisankar A, Kuo CL, Chou HY, et al. Mitochondrial Lon-induced mitophagy benefits hypoxic resistance *via* Ca<sup>2+</sup>-dependent FUNDC1 phosphorylation at the ER-mitochondria interface. *Cell Death Dis*, 2023,14(3):199.

[36] Halder D, Jeon SJ, Yoon JY, et al. TREX1 deficiency induces ER stress-mediated neuronal cell death by disrupting Ca<sup>2+</sup> homeostasis. *Mol Neurobiol*, 2022,59(3):1398-1418.

[37] Jia ZY, Li HT, Xu K, et al. MAM-mediated mitophagy and endoplasmic reticulum stress: the hidden regulators of ischemic stroke. *Front Cell Neurosci*, 2024,18:1470144.

[38] Takeda K, Nagashima S, Shiiba I, et al. MITOL prevents ER stress-induced apoptosis by IRE1 $\alpha$  ubiquitylation at ER-mitochondria contact sites. *EMBO J*, 2019,38(15):EMBJ2018100999.

[39] Jeong MH, Jeon MS, Kim GE, et al. Polyhexamethylene guanidine phosphate induces apoptosis through endoplasmic reticulum stress in lung epithelial cells. *Int J Mol Sci*, 2021,22(3):1215.

[40] Li J, Ni M, Lee B, et al. The unfolded protein response regulator GRP78/BiP is required for endoplasmic reticulum integrity and stress-induced autophagy in mammalian cells. *Cell Death Differ*, 2008,15(9):1460-1471.

[41] Muñoz JP, Ivanova S, Sánchez-Wandelmer J, et al. Mfn2 modulates the UPR and mitochondrial function *via* repression of PERK. *EMBO J*, 2013,32(17):2348-2361.

[42] Ni HQ, Ou ZY, Wang YC, et al. XBP1 modulates endoplasmic reticulum and mitochondria crosstalk *via* regulating NLRP3 in renal ischemia/reperfusion injury. *Cell Death Discov*, 2023,9(1):69.

[43] Pereira AC, de Pascale J, Resende R, et al. ER-mitochondria communication is involved in NLRP3 inflammasome activation under stress conditions in the innate immune system. *Cell Mol Life Sci*, 2022,79(4):213.

[44] Krysko DV, Agostinis P, Krysko O, et al. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol*, 2011,32(4):157-164.

[45] Smith JA. STING, the endoplasmic reticulum, and mitochondria: is there a crowd or a conversation? *Front Immunol*, 2020,11:611347.

[46] Zhu ZC, Zhou X, Du HW, et al. STING suppresses mitochondrial VDAC2 to govern RCC growth independent of innate immunity. *Adv Sci (Weinh)*, 2023,10(3):e2203718.

[47] Wang WX, Prajapati P, Nelson PT, et al. The mitochondria-associated ER membranes are novel subcellular locations enriched for inflammatory-responsive microRNAs. *Mol Neurobiol*, 2020,57(7):2996-3013.

[48] Wong WL, Su XY, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 2014,2(2):e106-e116.

[49] Buonfiglio F, Korb CA, Stoffelns B, et al. Recent advances in our understanding of age-related macular degeneration: mitochondrial dysfunction, redox signaling, and the complement system. *Aging Dis*, 2024,16(3):1535-1575.

[50] Gottschalk B, Koshenov Z, Bachkoenig OA, et al. MFN2 mediates ER-mitochondrial coupling during ER stress through specialized stable contact sites. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:918691.

[51] He DX, Tao L, Cai BX, et al. eIF2 $\alpha$  incites photoreceptor cell and retina damage by all-trans-retinal. *J Biol Chem*, 2023,299(5):104686.

[52] Bilbao-Malavé V, González-Zamora J, de la Puente M, et al. Mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in age related macular degeneration, role in pathophysiology, and possible new therapeutic strategies. *Antioxidants (Basel)*, 2021,10(8):1170.

[53] Simmen T, Lynes EM, Gesson K, et al. Oxidative protein folding in the endoplasmic reticulum: tight links to the mitochondria-associated membrane (MAM). *Biochim Biophys Acta*, 2010,1798(8):1465-1473.

[54] Lu X, Gong YC, Hu WY, et al. Ultrastructural and proteomic profiling of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes reveal aging signatures in striated muscle. *Cell Death Dis*, 2022,13(4):296.

[55] Qi H, Shuai JW. Alzheimer's disease *via* enhanced calcium signaling caused by the decrease of endoplasmic reticulum-mitochondrial distance. *Med Hypotheses*, 2016,89:28-31.

[56] Dasari B, Prasanthi JR, Marwarha G, et al. The oxysterol 27-hydroxycholesterol increases  $\beta$ -amyloid and oxidative stress in retinal pigment epithelial cells. *BMC Ophthalmol*, 2010,10(1):22.

[57] Shoda C, Kitagawa Y, Shimada H, et al. Relationship of area of soft drusen in retina with cerebral amyloid- $\beta$  accumulation and blood amyloid- $\beta$  level in the elderly. *J Alzheimers Dis*, 2018,62(1):239-245.

[58] Sivaprasad S, Wong TY, Gardner TW, et al. Diabetic retinal disease. *Nat Rev Dis Primers*, 2025,11:62.

[59] Li Y, Li HY, Shao J, et al. GRP75 modulates endoplasmic reticulum-mitochondria coupling and accelerates Ca<sup>2+</sup>-dependent endothelial cell apoptosis in diabetic retinopathy. *Biomolecules*, 2022,12(12):1778.

[60] Wang C, Dai XY, Wu SN, et al. FUNDC1-dependent mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes are involved in angiogenesis and neoangiogenesis. *Nat Commun*, 2021,12(1):2616.

[61] Li Y, Zhu LP, Cai MX, et al. TGR5 suppresses cGAS/STING pathway by inhibiting GRP75-mediated endoplasmic reticulum-mitochondrial coupling in diabetic retinopathy. *Cell Death Dis*, 2023,14(9):583.

[62] Gain P, Jullienne R, He ZG, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol*, 2016,134(2):167-173.

[63] Ong Tone S, Kocaba V, Böhm M, et al. Fuchs endothelial corneal dystrophy: The vicious cycle of Fuchs pathogenesis. *Prog Retin Eye Res*, 2021,80:100863.

[64] Qureshi S, Lee S, Steidl W, et al. Endoplasmic reticulum stress disrupts mitochondrial bioenergetics, dynamics and causes corneal endothelial cell apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(14):18.

[65] Hu JX, Rong ZY, Gong X, et al. Oligonucleotides targeting TCF4 triplet repeat expansion inhibit RNA foci and mis-splicing in Fuchs' dystrophy. *Hum Mol Genet*, 2018,27(6):1015-1026.

[66] Kumar V, Jurkunas UV. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Cells*, 2021,10(8):1888.

[67] Méthot SJ, Proulx S, Brunette I, et al. Chronology of cellular events related to mitochondrial burnout leading to cell death in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Sci Rep*, 2020,10(1):5811.

- [68] Allison K, Patel D, Alabi O. Epidemiology of glaucoma: the past, present, and predictions for the future. *Cureus*, 2020,12(11):e11686.
- [69] Izzotti A, Saccà SC, Longobardi M, et al. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009,50(11):5251-5258.
- [70] Kang ZF, Chen F, Wu WH, et al. UPRmt and coordinated UPRER in type 2 diabetes. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:974083.
- [71] Liu ZW, Zhu HT, Chen KL, et al. Protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) signaling pathway plays a major role in reactive oxygen species (ROS)-mediated endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*, 2013,12:158.
- [72] Bhattarai KR, Riaz TA, Kim HR, et al. The aftermath of the interplay between the endoplasmic reticulum stress response and redox signaling. *Exp Mol Med*, 2021,53(2):151-167.
- [73] Hurley DJ, Normile C, Irnaten M, et al. The intertwined roles of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in glaucoma. *Antioxidants (Basel)*, 2022,11(5):886.
- [74] Zhong HH, Song R, Pang QN, et al. Propofol inhibits parthanatos *via* ROS-ER-calcium-mitochondria signal pathway *in vivo* and *in vitro*. *Cell Death Dis*, 2018,9(10):932.
- [75] Liu MX, Honjo M, Yamagishi R, et al. Effects of brimonidine, latanoprost, and omidenepag on tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress and fibrosis in human trabecular meshwork cells. *Biomolecules*, 2025,15(3):389.
- [76] He Y, Ge J, Tombran-Tink J. Mitochondrial defects and dysfunction in calcium regulation in glaucomatous trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008,49(11):4912-4922.
- [77] Elliott EI, Sutterwala FS. Initiation and perpetuation of NLRP3 inflammasome activation and assembly. *Immunol Rev*, 2015,265(1):35-52.
- [78] Chien JY, Ciou JW, Yen Y, et al. Protective effects of compound M01 on retinal ganglion cells in experimental anterior ischemic optic neuropathy by inhibiting TXNIP/NLRP3 inflammasome pathway. *Biomedicine Pharmacother*, 2023,169:115861.
- [79] Yang YT, Wu JH, Lu W, et al. Olaparib, a PARP-1 inhibitor, protects retinal cells from ocular hypertension-associated oxidative damage. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:925835.
- [80] Chiu LY, Huang DY, Lin WW. PARP-1 regulates inflammasome activity by poly-ADP-ribosylation of NLRP3 and interaction with TXNIP in primary macrophages. *Cell Mol Life Sci*, 2022,79(2):108.