

桑木旦, 陈觅, 康生, 等. 线粒体与内质网应激途径对卵母细胞发育的影响研究进展 [J]. 畜牧与兽医, 2025, 57 (10): 131-135.

SANG M D, CHEN M, KANG S, et al. Advances in effect of mitochondrial and endoplasmic reticulum stress pathways on oocyte development [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2025, 57 (10): 131-135.

线粒体与内质网应激途径对卵母细胞发育的影响研究进展

桑木旦, 陈觅, 康生, 董海龙, 吴庆侠, 常振宇*

(西藏农牧大学动物科学学院, 西藏 林芝 860000)

摘要: 在卵母细胞发育成熟的过程中, 各细胞之间有效、稳定的交流是保障其功能与质量的基础。线粒体和内质网在卵母细胞中扮演着重要的角色。线粒体提供能量, 而内质网则参与蛋白质的合成和折叠。近年来, 关于这 2 个细胞器如何相互作用并影响卵母细胞发育的研究取得了显著进展。尽管已有研究揭示了线粒体与内质网应激途径在卵母细胞发育中的作用, 但仍有许多未知领域需要进一步探索。本文从线粒体功能与卵母细胞质量调控、内质网应激反应及其对卵母细胞发育的影响、线粒体-内质网交互网络在卵母细胞成熟中的作用这 3 个方面进行综述, 为卵母细胞发育相关研究提供借鉴和参考。

关键词: 线粒体; 内质网应激; 卵母细胞; 质量调控

中图分类号: S814 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2025)10-0131-05

Advances in effect of mitochondrial and endoplasmic reticulum stress pathways on oocyte development

SANG Mudan, CHEN Mi, KANG Sheng, DONG Hailong, WU Qingxia, CHANG Zhenyu*

(College of Animal Science, Xizang Agricultural and Animal Husbandry University, Nyingchi 860000, China)

Abstract: During the development and maturation of the oocyte, effective and stable communication between cells is the basis for its function and quality. Mitochondria and endoplasmic reticulum play important roles in the oocyte. Mitochondria provide energy, while the endoplasmic reticulum is involved in protein synthesis and folding. In recent years, significant progress has been made in the study of how these two organelles interact and influence oocyte development. Although studies have revealed the roles of mitochondrial and endoplasmic reticulum stress pathways in oocyte development, there are still many uncharted areas that require further exploring. In this paper, we summarize the progress in research on mitochondrial and endoplasmic reticulum stress pathways in oocyte development from three aspects: mitochondrial function and oocyte quality regulation, endoplasmic reticulum stress response and its impact on oocyte development, and the role of the mitochondrial-endoplasmic reticulum interaction network in oocyte maturation; which will serve as reference for research programs related to oocyte development.

Keywords: mitochondria; endoplasmic reticulum stress; oocyte; quality control

卵母细胞作为雌性生殖系统的基本单元, 其发育和成熟过程对生育能力具有决定性影响。线粒体和内质网作为细胞内 2 个关键的细胞器, 分别在能量代谢和蛋白质稳态中发挥着至关重要的作用。近年来, 越来越多的研究表明, 线粒体和内质网之间的相互作用及其应激途径对卵母细胞的正常发育至关重要。

线粒体是细胞的能量产生中心, 不仅参与能量的

产生, 还涉及细胞凋亡、钙离子调节等多种细胞过程^[1]。线粒体在消耗氧为机体提供能量的同时, 也会产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)。正常生理状态下, 线粒体通过有效的抗氧化系统清除 ROS, 减少细胞或组织损伤。在病理条件下, 细胞抗氧化能力降低, ROS 在细胞中增多并积累, 最终造成细胞损伤。内质网则负责蛋白质的折叠、修饰和运输, 同时在细胞应对各种应激条件下发挥核心作用^[2]。当内质网中未折叠或错误折叠的蛋白质积累时, 会触发内质网应激反应, 激活一系列信号通路以恢复细胞内环境的稳态。内质网应激诱导的细胞信号转导途径主要包括 3 条: 蛋白激酶 R 样内质网激酶 (PERK) 通路、激活转录因子 6 (ATF6) 通路和内

收稿日期: 2024-09-13; 修回日期: 2025-07-11

基金项目: 西藏自治区自然科学基金一般项目 (XZ202401ZR0003); 2024 年中央财政支持地方高校发展改革专项 (XK2024-02); 西藏农牧大学研究生创新教育项目 (YJS2025-16)

第一作者: 桑木旦, 男, 硕士研究生

* 通信作者: 常振宇, 副教授, 主要从事高原动物病理的研究, E-mail: 1782492444@qq.com。

质网内源性激酶 1 (IRE1) 通路, 通过激活这些信号传导途径, 进一步促进蛋白质的正确折叠, 以维持细胞的正常生理功能。此外, 线粒体功能障碍也会导致能量代谢障碍和活性氧的产生, 进而影响卵母细胞的质量和发育潜能。本文通过综述线粒体与内质网结构和功能, 重点阐述线粒体与内质网应激对卵母细胞发育的影响, 并介绍相关的研究进展。

1 线粒体功能与卵母细胞质量调控

1.1 线粒体的基本结构与功能

线粒体是存在于真核细胞中的细胞器, 具有双重膜结构, 包括外膜和内膜。外膜相对光滑, 而内膜则折叠形成嵴, 这些嵴增加了内膜的表面积, 从而提供了更多的空间来进行能量产生的反应^[3]。它被誉为真核细胞的能量工厂, 是细胞产生能量以及进行三羧酸循环、脂肪酸代谢、氧化磷酸化等重要生理生化反应的场所^[4]。因此, 线粒体通过呼吸链和氧化磷酸化的偶联来产生能量并供给细胞^[5]。此外, 卵母细胞成熟和发育的每一个步骤, 诸如纺锤体形成、染色单体分离和卵母细胞受精等, 这些都需要供给大量的能量^[6]。作为在卵母细胞中数量最多且功能复杂的细胞器, 线粒体在卵母细胞的成熟与发育过程中有着不可替代的作用。

1.2 线粒体功能障碍与卵母细胞质量下降

卵母细胞对线粒体 ATP 的依赖引发了人们对线粒体越来越多的关注^[7], 可以说线粒体是卵母细胞质量或后续发育力的主要决定因素。线粒体功能障碍会导致卵母细胞成熟不良, 从而影响受精后的胚胎发育。这是由于线粒体功能障碍会导致 ATP 合成显著降低, 因此对卵母细胞的质量产生负面影响。ATP 是细胞内能量的主要来源, 卵母细胞在受精和分裂过程中需要大量能量以维持正常的细胞功能和代谢活动^[8]。当线粒体无法有效产生 ATP 时, 卵母细胞的质量将下降, 影响其受精能力和后续的胚胎发育。线粒体功能障碍还会干扰卵母细胞的细胞周期和分裂过程。正常的线粒体代谢对于卵母细胞的纺锤体形成和染色体分离至关重要^[9]。此外, 线粒体的结构和功能异常可能导致纺锤体组织不当, 进而影响染色体的正确分离, 这将直接影响卵母细胞的遗传稳定性和质量。因此, 线粒体的动态变化 (如线粒体的融合与裂变) 对维持卵母细胞的质量具有重要意义。研究表明, 线粒体的动态障碍与女性生殖健康密切相关, 影响卵母细胞的质量、受精能力和胚胎发育^[10]。当线粒体无法有效地进行融合和裂变时, 将导致能量代谢的不平衡, 进一步降低卵母细胞的质量。线粒体功能障碍不仅影响卵母细胞的发育过程, 还可能对未来

胚胎的基因质量产生深远影响。研究发现, 卵母细胞质量下降与受精、植入、胚胎发育及未来胚胎的遗传质量密切相关^[11-12]。因此, 确保线粒体健康对于提高卵母细胞的质量和生育能力至关重要。

2 内质网应激反应及其对卵母细胞发育的影响

2.1 内质网的结构与功能

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 是真核细胞中一种重要的细胞器, 其结构和功能在细胞的生理活动中发挥着关键作用。内质网不仅负责合成和运输蛋白质和脂质, 还参与钙储存和细胞代谢等多个过程。然而, 当细胞面临氧化应激、营养不良、缺氧或其他环境压力时, 内质网的功能可能受到干扰, 导致未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网内积累, 从而引发内质网应激反应^[13]。当内质网内出现未折叠的蛋白质积累时, 细胞会启动一种被称为未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 的机制^[14]。这一反应通过多条信号通路来恢复内质网的稳态, UPR 通过抑制翻译过程来降低新合成蛋白质的数量, 以减少内质网的负担。这一过程主要由 PERK 途径介导, PERK 可以磷酸化真核翻译起始因子 2 α 亚基 (eIF2 α), 从而抑制翻译^[15]。UPR 还会促使内质网相关的分子伴侣和酶的合成增加, 例如葡萄糖调节蛋白 (GRP78, 也称 BiP), 以帮助折叠未折叠的蛋白质, 促进其正确折叠^[16]。如果内质网应激持续存在, UPR 会转变为促凋亡信号。通过激活多种信号通路, 如半胱天冬酶 (caspase) 途径, 细胞最终可能会经历程序性死亡, 确保损伤细胞不再增殖, 防止其对机体的进一步损害^[17]。

2.2 内质网应激反应的主要通路及其对卵母细胞的影响

内质网应激反应的激活主要依赖于 3 条信号通路: PERK、ATF6 和 IRE1。当内质网感受到应激时, PERK 被激活。激活的 PERK 会抑制翻译过程, 减少未折叠蛋白的生成。同时, PERK 还能通过磷酸化 eIF2 α 来促进 ATF6 的表达, 从而诱导下游基因的表达, 这些基因通常与细胞应激反应和凋亡相关联^[18]。ATF6 在内质网应激时被转运到高尔基体, 在那里被切割并激活。激活的 ATF6 可以上调多种与蛋白质折叠和应激反应相关的基因, 包括 C/EBP 同源蛋白 (CHOP), 后者在内质网应激诱导的凋亡中发挥重要作用^[19]。IRE1 是一种感应内质网应激的受体, 激活后可通过其内源性核糖核酸酶 (RNase) 活性剪接 XBP1 mRNA, 形成一个活跃的转录因子, 促进与细胞应激和凋亡相关基因的表达^[20]。CHOP 是内质网

应激诱导的一个关键转录因子，能够通过调控多种凋亡相关基因的表达来促进凋亡。在内质网应激条件下，CHOP 的表达上调会导致细胞内凋亡信号的增强，例如增加死亡受体 5 (DR5) 的表达，进一步激活凋亡信号通路^[21]。在卵母细胞中，CHOP 的表达是导致卵母细胞凋亡的重要机制，特别是在卵巢功能衰退和卵泡萎缩的情况下^[22]。除了 ATF4 和 CHOP 之外，内质网应激的其他相关蛋白也参与调节卵母细胞的生存和凋亡。例如：GRP78 (也称为 BiP) 是一种分子伴侣蛋白，在 ER 应激中起保护作用，但其表达的下降也可能与凋亡相关。研究表明，在羊卵母细胞中，ER 应激通过 ATF6 和 PERK/eIF2 α /ATF4 信号通路参与卵泡萎缩，这一过程涉及到 CHOP、caspase-12 和 GRP78 等关键蛋白的相互作用^[23]。

此外，在卵母细胞成熟过程中，内质网的正常功能至关重要。卵母细胞需要合成和折叠大量蛋白质，以支持细胞周期的进展和后续的胚胎发育。内质网应激会干扰这些过程，导致卵母细胞在成熟阶段出现异常，包括卵母细胞的发育潜力下降和受精后的胚胎质量降低^[24]。研究表明，内质网应激会导致卵母细胞的发育潜能显著降低。这主要是由于应激状态下，卵母细胞内的内质网功能受损，导致蛋白质合成和折叠的效率降低，从而影响卵母细胞的整体质量^[25]。此外，内质网应激影响卵母细胞的细胞周期进程，可能导致成熟时间延长和成熟卵母细胞的凋亡^[26]。因此，内质网应激会影响卵母细胞的成熟和发育能力，导致蛋白质合成降低、细胞周期延长甚至卵母细胞凋亡，从而降低受精后胚胎质量。

3 线粒体-内质网交互网络在卵母细胞成熟中的作用

3.1 线粒体相关内质网膜 (MAM) 的概念

线粒体和内质网之间的接触点被称为 MAM，这些接触点不仅是细胞内信号传递的枢纽，也参与细胞的多种生物过程^[27]。研究表明，内质网和线粒体之间的接触可以调节细胞的多种生物过程，包括自噬、细胞死亡和细胞分化等。在卵母细胞成熟过程中，MAM 的功能尤为重要，因为它们调控着卵母细胞的代谢状态和信号传导^[28]。MAM 是线粒体外膜与内质网膜结合形成的动态膜耦合区域，通常存在于两者之间的距离为 10~30 nm。这种近距离的接触允许有效的物质和信号交换^[29]。在细胞中，线粒体与内质网形成多个接触区域，这些区域在不同的细胞类型和生理状态下可能有所不同。在卵母细胞成熟过程中，可观察到内质网和线粒体的重组，这表明这些接触点在

细胞发育中具有适应性^[30]。

3.2 MAM 在卵母细胞成熟中的作用

线粒体与内质网的接触点是细胞信号传递的重要节点，尤其在钙信号的传递中起着关键作用。通过这些接触点，内质网能够将钙离子传递给线粒体，进而调节线粒体的功能，如能量产生和凋亡^[31]。内质网和线粒体的接触点还参与脂质的合成与转运。脂质不仅是细胞膜的基本组成部分，也是信号分子的载体，影响细胞的代谢状态和功能^[32]。MAM 在自噬机制中扮演着关键角色，调节线粒体的动态平衡和生存。例如：线粒体的去除 (线粒体自噬) 依赖于内质网的信号，这表明两者之间的紧密联系对于细胞的健康至关重要。线粒体和内质网之间的相互作用帮助细胞适应不同的营养状态。通过调节这 2 种细胞器之间的信号传递，细胞可以有效地管理能量代谢和生物合成过程，以应对外部环境的变化。卵母细胞成熟需要大量的 ATP，而线粒体是主要的能量供应源。内质网通过调节钙离子和脂质的传递，促进线粒体的能量产生，从而支持卵母细胞的成熟过程^[33]。在卵母细胞成熟过程中，内质网和线粒体的相互作用也受到细胞周期的调控。这种调控确保了卵母细胞在适当的时间点完成分裂和成熟。内质网是细胞内钙离子的主要储存库，而线粒体则通过摄取钙离子来调节其功能。内质网中的钙离子通过肌醇三磷酸 (IP3) 受体等通道释放到线粒体，从而影响线粒体的能量代谢和凋亡信号传导^[34]。这种钙离子的协调传输在卵母细胞成熟中非常重要，因为成熟过程需要精确的钙离子信号来促进卵子的发育。不仅如此，钙离子在生殖中扮演着重要的角色。Chang 等^[35]的研究揭示了肌醇三磷酸受体 1 型 (IP3R1) 在猪卵母细胞成熟和早期胚胎发育中调节钙离子平衡的关键作用，突出了钙离子信号在生殖过程中的重要性。

线粒体不仅提供能量，还能通过与内质网的相互作用调节代谢状态。MAM 的存在能够使内质网感知线粒体的能量状态，并通过调节自身的功能来适应细胞的能量需求^[36]。在卵母细胞中，能量代谢的平衡对卵子的质量和发育至关重要。内质网应激会影响细胞的存活和功能，而线粒体则在应激反应中发挥重要作用。线粒体能够感知内质网的应激状态，并通过调节凋亡相关信号来保护细胞。因此，线粒体与内质网之间的相互作用网络对卵母细胞成熟过程至关重要。这一网络通过调节能量代谢、钙信号传导和细胞间的信号交流，确保卵母细胞以最佳状态完成成熟过程 (图 1)。

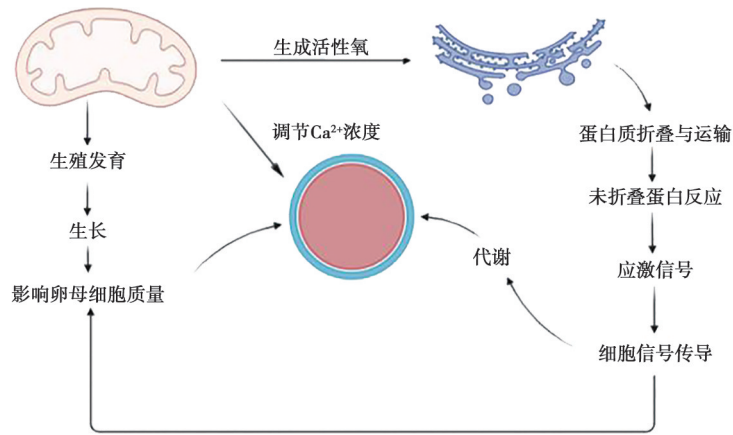


图1 ROS与Ca²⁺调控在生殖细胞发育与代谢中的信号通路

4 小结与展望

线粒体的功能状态直接影响卵母细胞的能量供应和代谢平衡，而内质网应激则与蛋白质的正确折叠、运输和降解密切相关。两者的相互作用对卵母细胞的成熟、受精能力及后续胚胎发育具有决定性影响。线粒体功能障碍可能导致能量代谢紊乱，进而影响卵母细胞的质量和胚胎的发育潜能。内质网应激途径的激活则可能通过影响细胞内信号传导和基因表达，从而调节卵母细胞的成熟过程。尽管现如今在该方面的基础研究上取得了一定进展，但线粒体和内质网应激反应及其在卵母细胞发育中的作用机制非常复杂。因此，未来的研究应进一步探索线粒体与内质网应激途径之间的相互作用机制，以及它们如何共同调控卵母细胞的发育。此外，深入理解这些途径在不同物种卵母细胞发育中的差异性，将有助于开发新的辅助生殖技术。同时，研究线粒体与内质网应激途径在卵母细胞老化和疾病状态下的变化，对于预防和治疗相关生殖障碍具有重要意义。随着分子生物学和细胞生物学技术的不断进步，有望在不久的将来揭示更多关于卵母细胞发育的分子机制，为生殖健康领域带来新的突破。

参考文献:

- [1] KABRA U D, JASTROCH M. Mitochondrial dynamics and insulin secretion [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (18): 13782.
- [2] ZHENG W, SUN Q, LI L, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in hepatic glucose and lipid metabolism and therapeutic strategies for metabolic liver disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113 (Pt B): 109458.
- [3] KUNZ T C, GÖTZ R, GAO S, et al. Using expansion microscopy to visualize and characterize the morphology of mitochondrial cristae [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 617.
- [4] TIAN C, LIU Y, LI Z, et al. Mitochondria related cell death modalities and disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 832356.
- [5] SHU L, HU C, XU M, et al. ATAD3B is a mitophagy receptor mediating clearance of oxidative stress - induced damaged mitochondrial DNA [J]. *EMBO J*, 2021, 40 (8): e106283.
- [6] COHEN J, SCOTT R, ALIKANI M, et al. Ooplasmic transfer in mature human oocytes [J]. *Mol Hum Reprod*, 1998, 4 (3): 269-280.
- [7] MITCHELL M, SCHULZ S L, ARMSTRONG D T, et al. Metabolic and mitochondrial dysfunction in early mouse embryos following maternal dietary protein intervention [J]. *Biol Reprod*, 2009, 80 (4): 622-630.
- [8] LI H, CHIAN R C. Mitochondrial dysfunction and age - related oocyte quality [J]. *Reprod Dev Med*, 2017, 1 (1): 45-54.
- [9] WANG L Y, WANG D H, ZOU X Y, et al. Mitochondrial functions on oocytes and preimplantation embryos [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2009, 10 (7): 483-492.
- [10] YILDIRIM R M, SELI E. The role of mitochondrial dynamics in oocyte and early embryo development [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2024, 159/160: 52-61.
- [11] ZHANG W, WU F. Effects of adverse fertility-related factors on mitochondrial DNA in the oocyte: a comprehensive review [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21 (1): 27.
- [12] SCHATTEN H, SUN Q Y, PRATHER R. The impact of mitochondrial function/dysfunction on IVF and new treatment possibilities for infertility [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 12: 111.
- [13] DENG Y, SRIVASTAVA R, HOWELL S H. Endoplasmic reticulum (ER) stress response and its physiological roles in plants [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14 (4): 8188-8212.
- [14] QU J, ZOU T, LIN Z. The roles of the ubiquitin - proteasome system in the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (4): 1526.
- [15] RADFORD H, MORENO J A, VERITY N, et al. PERK inhibition prevents tau - mediated neurodegeneration in a mouse model of frontotemporal dementia [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130 (5): 633-642.
- [16] YANG Y, LU D, WANG M, et al. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response: emerging regulators in

- progression of traumatic brain injury [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15 (2): 156.
- [17] BHATTARAI K R, CHAUDHARY M, KIM H R, et al. Endoplasmic reticulum (ER) stress response failure in diseases [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30 (9): 672-675.
- [18] ZHANG M, ZHENG Y, LI X, et al. Tong-Xie-Yao-Fang alleviates diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in rats via the GCN2/PERK-eIF2 α -ATF4 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154350.
- [19] SALAROGLIO I C, PANADA E, MOISO E, et al. PERK induces resistance to cell death elicited by endoplasmic reticulum stress and chemotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2017, 16 (1): 91.
- [20] RON D, HUBBARD S R. How IRE1 reacts to ER stress [J]. *Cell*, 2008, 132 (1): 24-26.
- [21] TABAS I, RON D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13 (3): 184-190.
- [22] LI H, JING Y, QU X, et al. The activation of reticulophagy by ER stress through the ATF4-MAP1LC3A-CCPG1 pathway in ovarian granulosa cells is linked to apoptosis and necroptosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (3): 2749.
- [23] LIN T, LEE J E, KANG J W, et al. Endoplasmic reticulum (ER) stress and unfolded protein response (UPR) in mammalian oocyte maturation and preimplantation embryo development [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (2): 409.
- [24] LI Y, MEI N H, CHENG G P, et al. Inhibition of DRP1 impedes zygotic genome activation and preimplantation development in mice [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 788512.
- [25] PAN M H, WU Y K, LIAO B Y, et al. Bisphenol a exposure disrupts organelle distribution and functions during mouse oocyte maturation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 661155.
- [26] ISLAM M N, EBARA F, KAWASAKI K, et al. Attenuation of endoplasmic reticulum stress improves invitro growth and subsequent maturation of bovine oocytes [J]. *Theriogenology*, 2024, 228: 54-63.
- [27] SUNG J H, FORD K A, MOELLER J, et al. Phosphorylation of mitofusin 2 regulates endoplasmic reticulum-mitochondrial calcium coupling [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (S1): 1.
- [28] ZHANG P, KONJA D, ZHANG Y, et al. Communications between mitochondria and endoplasmic reticulum in the regulation of metabolic homeostasis [J]. *Cells*, 2021, 10 (9): 2195.
- [29] MAO H, CHEN W, CHEN L, et al. Potential role of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane proteins in diseases [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 199: 115011.
- [30] GIL-HERNÁNDEZ A, SILVA-PALACIOS A. Relevance of endoplasmic reticulum and mitochondria interactions in age-associated diseases [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101193.
- [31] MAY-PANLOUP P, BOGUENET M, HACHEM H E, et al. Embryo and its mitochondria [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (2): 139.
- [32] RAKOTONIRINA-RICQUEBOURG R, COSTA V, TEIXEIRA V. Hello from the other side: membrane contact of lipid droplets with other organelles and subsequent functional implications [J]. *Prog Lipid Res*, 2022, 85: 101141.
- [33] KIRILLOVA A, SMITZ J E J, SUKHIKH G T, et al. The role of mitochondria in oocyte maturation [J]. *Cells*, 2021, 10 (9): 2484.
- [34] KANIA E, ROEST G, VERVLIET T, et al. IP₃ receptor-mediated calcium signaling and its role in autophagy in cancer [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 140.
- [35] ZHANG C, GAO L, WU D, et al. IP3R1 regulates calcium balance in porcine oocyte maturation and early embryonic development [J]. *Theriogenology*, 2023, 209: 151-161.
- [36] TUBBS E, THEUREY P, VIAL G, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) integrity is required for insulin signaling and is implicated in hepatic insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (10): 3279-3294.