

缪 华^{1,2}, 楼迪栋^{1,2,3}

- (1. 贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳 550000;
2. 贵州省法医中药毒理学特色重点实验室, 贵州 贵阳 550000;
3. 贵州中医药大学司法鉴定所, 贵州 贵阳 550000)

摘要: 目前不明原因肾损伤患病率逐年上升, 其死亡率也逐年增加, 已经成为高度流行的疾病, 不仅影响患者的生存质量, 也给社会造成严重负担, 而受损伤线粒体发生自噬时在肾疾病中也起重要调控作用并且极为关键。线粒体自噬通过清除受损、功能障碍的线粒体, 同时减少活性氧积累达到保护肾小管上皮细胞作用, 是生理和病理条件下线粒体质量控制的重要机制。因此, 清除受损的线粒体对机体稳态和生存极为重要。本文旨在通过线粒体自噬相关途径寻求靶点调控以期防治肾损伤、延缓其进入慢性肾脏病提供思路和策略。

关键词: 线粒体自噬; 肾疾病; 肾损伤; 细胞死亡; PINK1/Parkin 通路

中图分类号: R994

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2025.03.037

文章编号: 1006-1959(2025)03-0179-05

Theoretical Exploration of Mitochondrial Autophagy and Renal Injury

MIAO Hua^{1,2}, LOU Didong^{1,2,3}

- (1. School of Medicine of Basic Sciences, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, Guizhou, China;
2. Guizhou Provincial Key Laboratory of Forensic Traditional Chinese Medicine Toxicology, Guiyang 550000, Guizhou, China;
3. Judicial Authentication Institute of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, Guizhou, China)

Abstract: At present, the prevalence of unexplained renal injury is increasing year by year, and its mortality rate is also increasing year by year. It has become a highly prevalent disease, which not only affects the quality of life of patients, but also causes a serious burden on society. Autophagy of damaged mitochondria also plays an important regulatory role and is critical in renal diseases. Mitochondrial autophagy protects renal tubular epithelial cells by removing damaged and dysfunctional mitochondria and reducing the accumulation of reactive oxygen species, which is an important mechanism for mitochondrial quality control under physiological and pathological conditions. Therefore, the removal of damaged mitochondria is extremely important for the body's homeostasis and survival. The purpose of this paper is to seek target regulation through mitophagy-related pathways in order to provide ideas and strategies for the prevention and treatment of renal injury and delay its entry into chronic kidney disease.

Key words: Mitochondrial autophagy; Kidney disease; Kidney injury; Cell death; PINK1/Parkin pathway

线粒体在细胞生长、凋亡及代谢中发挥着不可替代作用, 尤其是通过外界氧化磷酸化后产生三磷酸腺苷。线粒体为细胞生长和代谢提供了 95% 以上的能量和三磷酸腺苷, 所以也被称为人体“动力器官”。线粒体损伤后, 活性氧的产生会导致线粒体蛋白质、脂质和 DNA 在内的细胞成分的氧化损伤, 进而加重线粒体损伤, 导致活性氧的产生增多, 从而进一步导致细胞内线粒体自噬的发生。线粒体自噬是通过特定线粒体外膜受体结合形成周围自噬小体, 自噬小体与溶酶体结合后发挥降解作用, 有选择性

清除功能丧失的线粒体^[1]。适当的线粒体自噬可以防止衰老, 同时, 受损和去极化的线粒体释放促凋亡蛋白, 产生有毒的活性氧和对三磷酸腺苷的无效水解^[2]。此外, 线粒体活性氧的产生也可以激活线粒体通透性转变孔, 进一步导致细胞死亡^[3]。肾小管中含有丰富的线粒体, 而肾小管代谢需要高能量来重新吸收通过肾小球过滤的约 70% 的溶质负荷并进行排泄, 因此急慢性肾损伤均可造成肾小管中线粒体损伤产生大量活性氧, 进而导致线粒体功能障碍, 同时诱导肾小管上皮细胞发生线粒体自噬。研究表明调控线粒体自噬有保护肾小管上皮细胞作用。至今已经发现几种线粒体质量控制机制, 其中线粒体自噬是一种重要的线粒体质量控制机制之一。线粒体自噬与衰老细胞清除、肾病、心脏病和神经变性疾病

作者简介: 缪华(1992.4-), 男, 福建福安人, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事病理学与病理生理学研究

通讯作者: 楼迪栋(1977.3-), 男, 浙江诸暨人, 博士, 教授, 主要从事分子生物学、病理学与病理生理学研究

等多种疾病相关^[4]。线粒体自噬的调节与急、慢性肾脏疾病的发病机制相关,可能对肾脏疾病当中的细胞的凋亡及代谢至关重要。本文就线粒体自噬分子调控机制在肾损伤中对肾脏修复的作用,提出了靶向线粒体自噬的分子干预治疗潜力,旨在为防止肾损伤向慢性肾病提供治疗的理论依据及思路。

1 线粒体自噬与细胞死亡

线粒体自噬过程中,被隔离在自噬体中,并被输送到溶酶体,与自噬体结合形成自噬-溶酶体进行降解。线粒体自噬发生在生理学和病理学上。从生理上讲,线粒体自噬在发育中发挥着重要作用,包括在红细胞成熟过程中完全去除线粒体,以及在卵母细胞受精后选择性破坏精子来源的线粒体^[5]。线粒体自噬通过去除受损的线粒体来保持细胞生存能力。可是,线粒体自噬与细胞死亡之间的相互作用较复杂^[6]。首先,许多刺激可以触发同一细胞中的线粒体自噬和细胞死亡。最终结果受外界刺激的压力程度和持续时间影响。如果外界应激是温和的并且只有极少的线粒体的一个子集受损,细胞可以通过线粒体自噬去除这些受损伤的线粒体来保持生命。若细胞应激严重,受损线粒体的数量远远超过线粒体自噬的能力时,或者线粒体自噬不能启动时,那么细胞就会大量受损死亡。目前,有几种蛋白质可以调节线粒体自噬和细胞凋亡的能力。例如,Bcl-2 家族蛋白参与调节线粒体自噬。Bcl-2 家族蛋白抑制 Parkin 介导的线粒体自噬,可能是通过与 Parkin 直接相互作用干扰 Parkin 向线粒体的稳定募集^[7]。然而,仅含 BH3 的蛋白质或 BH3 模拟物增强了 Parkin 的线粒体易位,导致线粒体自噬激活。对线粒体自噬的影响可能仅次于这些蛋白质对线粒体完整性和去极化的影响。Bcl-2 家族蛋白 Nix 和 BNIP3 是促凋亡蛋白。它们也介导线粒体自噬。此外,BNIP3 过表达诱导的线粒体自噬是独立于内在的凋亡细胞死亡途径^[8]。细胞凋亡可能通过裂解自噬蛋白来抑制线粒体自噬。Beclin1 和 Atg5 分别被胱天蛋白酶和钙蛋白酶切割。这些自噬蛋白的裂解可能导致自噬失活。另外,由胱天蛋白酶或钙蛋白酶裂解产生的一些自噬蛋白片段可能从胞质溶胶转移到线粒体,破坏 Bcl-2 与 Beclin1 之间的相互作用,并导致细胞死亡增加^[9]。当线粒体发生大面积损伤时,自噬可能会因

为细胞凋亡的激活而关闭,以确保细胞凋亡。通过这些发现,细胞存活可以通过线粒体自噬的增强提供一种防治的治疗策略。

2 线粒体自噬底物在肾损伤中作用

在顺铂诱导的急性肾损伤中,线粒体数量及嵴的破坏和广泛的线粒体有丝分裂-近端肾小管上皮出现线粒体肿胀^[10]。在急性和慢性肾损伤的肾小管细胞中检测到线粒体断裂。同时,使用体内多光子成像技术,在缺血肾脏反应中,线粒体膜电位迅速消散,线粒体在近端小管中缩短和碎裂^[11]。在顺铂诱导的 AKI 模型中,观察到线粒体质量下降,表明线粒体底物发生受损。在肾切除术的小鼠模型中,肌肉中线粒体含量也减少,导致运动耐力受损,这是慢性肾脏疾病的一个特征^[12]。线粒体底物发生增加了线粒体的质量和功能,或者通过替换受损的线粒体来帮助保存线粒体,因此线粒体底物发生可能会进一步导致肾损伤。肾损伤期间肾脏中的线粒体自噬也受到影响。线粒体结构变化通常与功能损伤有关,表现为 ATP 产生减少、活性氧过度产生、促凋亡蛋白释放或钙稳态紊乱等^[13]。在急性肾损伤中,ATP 的产生受到抑制呼吸链复合物 I~IV 和电子传输链酶细胞色素 C 氧化酶的影响^[14]。不同途径介导的线粒体自噬作为肾脏的保护机制被激活,在应激条件下,线粒体自噬可以作为一种防御性或适应性机制被诱导,来维持健康的线粒体群体,以促进细胞存活^[15]。线粒体在应对缺血再灌注和高血糖等致病条件时产生的 ROS 在肾脏疾病中起致病作用。线粒体外膜和内膜透化导致的线粒体膜间隙促凋亡蛋白的释放被证明有助于肾小管细胞死亡,这是急性和慢性肾脏疾病的特征^[16]。

3 PINK1/Parkin 介导线粒体自噬在肾损伤中作用

目前,线粒体自噬途径阐述较多,其主要是 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬途径。哺乳动物细胞中最有力的线粒体自噬途径是由两种相关蛋白 PINK1 和 Parkin 介导的。PINK1 是一种线粒体外膜受损后活化的激酶,Parkin 是细胞质泛素 E3 连接酶。在完整未受损伤的线粒体中,PINK1 组成性地导入内膜,在那里被内膜早老素相关的菱形蛋白酶(PARL)切割,并最终被蛋白酶降解^[17]。线粒体去极化阻止 PINK1 输入内膜,从而稳定线粒体外膜上的

全长 PINK1。PINK1 充当线粒体损伤的感受器。当细胞在外界刺激下受损时膜电位丧失,去极化的 PINK1 在线粒体膜表面积累后,以线粒体外膜基础泛素为底物来初始化通路,激活并募集 Parkin 后,线粒体外膜上与泛素化后的 Parkin 结合,这为 PINK1 提供了更多泛素来磷酸化,这也导致 Parkin 进一步募集并迅速易位至受损的线粒体^[18]。全长 PINK1 在线粒体表面的积累将 Parkin 从胞质溶胶募集到线粒体受损。在募集到线粒体后, Parkin 泛素化线粒体外膜蛋白,包括线粒体融合蛋白 1 和线粒体融合蛋白 2,以诱导和促进线粒体的自噬清除增多。Parkin 介导的线粒体自噬是必须要 PINK1 参与的。PINK1 磷酸化的线粒体融合蛋白 2 是将 Parkin 吸引到受损线粒体的 Parkin 受体^[19]。PINK1 对于通过磷酸化 Parkin 和泛素来激活 E3 连接酶活性至关重要。一项研究表明^[20],磷酸化 FoxO1 比例的升高降低了 PINK1 的表达, Parkin 激活受到抑制,进而导致损伤线粒体不能得到清除,导致肾病进展,泛素组 p-FoxO1 蛋白表达显著降低, PINK1、Parkin 蛋白表达显著升高,磷酸化的 FoxO1 比例降低促进了 PINK1 的表达,进而激活线粒体保护性自噬,损伤线粒体得到清除,从而肾病进程进一步减轻。此外,线粒体脱水酶(USP30)对抗 Parkin 介导的线粒体自噬。Parkin 还可以直接与自噬调节蛋白相互作用,促进线粒体自噬。揭示了 Parkin 与 Beclin1/Vps34 复合物的激活剂 Ambra1 相互作用以诱导线粒体自噬。线粒体去极化过程中, Parkin 和 Ambra1 之间的相互作用增加^[21]。Ambra1 不是 Parkin 线粒体易位所必需的,但通过激活其附近的 Vps34 刺激新吞噬体的线粒体周围成核,对线粒体清除至关重要。Parkin 和 Ambra1 的相互作用是一个关键机制,用于诱导 Parkin 介导的线粒体自噬的最终清除步骤。但是, Ambra1 也参与诱导 Parkin 和 p62 非依赖性和 LC3 依赖性的线粒体自噬^[22]。另有实验研究显示^[23], PINK1 和 Parkin 表达水平升高可激活缺血性肾损伤小鼠模型肾小管中的线粒体自噬,敲除 PINK1 或 Parkin 可部分抑制损伤肾小管细胞中的线粒体自噬活性,并加重肾小管细胞凋亡;而肾损伤诱导的线粒体自噬在 PINK1 和 Parkin 基因或双基因敲除的肾小管中被部分消除,证明 PINK1 及 Parkin 的激活在调控肾小管中的线粒体自噬有

保护肾损伤作用。近年也有研究表明^[24],在急性肾损伤中观察到线粒体自噬中高度活跃且在急性肾损伤的进展和随后的肾脏修复中起至关重要的作用。急性肾损伤程度会受到再灌注后的血液再通时间长短、自噬水平、营养物质恢复供应等过程的影响。线粒体损伤后导致线粒体自噬与肾小管上皮细胞损伤及恢复关系密切。因此,选择性地调控线粒体自噬对维持细胞正常功能并在防治肾损伤具有十分重要的意义。

线粒体自噬发生在肾脏疾病中,是肾脏疾病的一个重要致病事件。研究表明^[25],槲皮素通过 PINK1/Parkin 通路激活线粒体自噬可抑制肾小管上皮细胞衰老和肾纤维化,并且与上游的沉默信息调节因子 1(SIRT1)蛋白呈正相关,起到保护肾损伤作用。在肾脏受到造影剂损伤后, PINK1/Parkin 通路被激活,之后自噬小体形成,对受损的线粒体进行降解,减少了活性氧和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体的形成,进而抑制其下游有活性的胱天蛋白酶以及白细胞介素的形成,减轻了细胞凋亡的发生,保护了肾小管细胞及肾脏功能^[26]。胡彦等^[27]指出,积雪草苷在肾损伤中可上调 PINK1/Parkin 蛋白,促进线粒体自噬,降低正常线粒体损伤,积雪草苷组 ATP 水平相对模型组明显升高,同时肾功能改善,进一步阐明积雪草苷可通过改善线粒体功能而减轻肾损伤。总之,线粒体自噬在各种肾脏疾病中起着致病作用,因此及时清除受损的线粒体对于保持肾脏健康至关重要。

4 线粒体自噬与肾脏疾病

线粒体自噬与多种肾脏疾病模型有关,包括急性肾损伤、慢性肾衰竭及糖尿病肾病。对缺血再灌注损伤的急性肾损伤反应, BNIP3 以 HIF-1 依赖的方式上调。BNIP3 过表达可诱导线粒体自噬,而 BNIP3 的抑制可减少线粒体自噬作用, BNIP3 介导的线粒体自噬可能发生在急性肾损伤的管状细胞中^[28]。在慢性肾衰竭的常见并发症高磷血症的细胞和小鼠模型中,线粒体自噬在近端肾小管管细胞中被观察到,这对于维持线粒体膜电位、形态和功能是必不可少的,揭示线粒体自噬在慢性肾衰竭肾病高磷血症之间可能存在保护肾损伤作用^[29]。在糖尿病肾病模型中,观察到肾脏中线粒体自噬的抑制和线粒体自噬

蛋白表达的改变,表明肾小管线粒体自噬的调控可能有助于糖尿病肾病的发病机制。在肾单位自噬缺乏的 FSGS 小鼠模型的肾脏和人类特发性 FSGS 肾脏活检标本中,观察到线粒体功能障碍,表明线粒体自噬与 FSGS 中的细胞损伤之间存在关联^[30]。另有研究表明^[31],衰老大鼠在高热量饮食诱导的肾损伤过程中,线粒体自噬显著减少,并伴有线粒体形态异常。热量限制显著增强了肾脏的自噬,并改善了肾脏的氧化损伤。最后,这些研究表明,线粒体自噬可能在急性和慢性肾脏疾病中发挥保护肾脏作用。

5 总结和展望

在过去的十年里,线粒体自噬在肾损伤调节方面取得了重大进展。线粒体自噬在适当的条件下进行调控可起到发挥保护肾脏的作用。目前,虽然已经明确了几种线粒体自噬的分子机制,但在特定的条件下,哪种机制占主导地位,以及它们如何相互作用来调节线粒体自噬水平,在很大程度上仍不清楚。线粒体断裂不仅能促进线粒体自噬,也可能会导致细胞凋亡。线粒体断裂结果的决定因素有待进一步研究。至于肾损伤,尽管线粒体自噬与肾脏疾病的模型系统有关,但线粒体自噬在哪些特定的条件下的确切作用和调节机制尚不清楚。因此,未来需要使用肾组织中特异性线粒体自噬相关基因缺失的动物模型进行研究,以进一步了解线粒体自噬在肾损伤中的作用。

参考文献:

- [1]王凌晨,王琛.基于线粒体功能障碍探讨中医药改善慢性肾脏病肾纤维化研究概况[J].中国中医药信息杂志,2023,30(1):170-175.
- [2]唐蜜,石永芳,肖珍,等.PINK1 介导的线粒体自噬对大鼠骨髓内皮祖细胞衰老及其功能的影响[J].中国药理学通报,2022,38(10):1472-1480.
- [3]Carraro M,Bernardi P.The mitochondrial permeability transition pore in Ca^{2+} homeostasis[J].Cell Calcium,2023,111:102719.
- [4]Panisello-Roselló A,Lopez A,Folch-Puy E.Role of aldehyde dehydrogenase 2 in ischemia reperfusion injury: An update[J].World J Gastroenterol,2018,24(27):2984-2994.
- [5]Lu H,Li G,Liu L,et al.Regulation and function of mitophagy in development and cancer[J].Autophagy,2013,9(11):1720-1736.
- [6]Rabinovich-Nikitin I,Rasouli M,Reitz C,et al.Mitochondrial autophagy and cell survival is regulated by the circadian Clock gene in cardiac myocytes during ischemic stress[J].Autophagy,2021,17(11):3794-3812.
- [7]Yu S,Du M,Yin A,et al.Bcl-xL inhibits PINK1/Parkin-dependent mitophagy by preventing mitochondrial Parkin accumulation[J].Int J Biochem Cell Biol,2020,122:105720.
- [8]Liang Q,Wan J,Liu H,et al.A plant nonenveloped double-stranded RNA virus activates and co-opts BNIP3-mediated mitophagy to promote persistent infection in its insect vector[J].Autophagy,2023,19(2):616-631.
- [9]Yang B,Liu Q,Bi Y.Autophagy and apoptosis are regulated by stress on Bcl2 by AMBRA1 in the endoplasmic reticulum and mitochondria[J].Theor Biol Med Model,2019,16(1):18.
- [10]Lin Q,Li S,Jin H,et al.Mitophagy alleviates cisplatin-induced renal tubular epithelial cell ferroptosis through ROS/HO-1/GPX4 axis[J].Int J Biol Sci,2023,19(4):1192-1210.
- [11]Meng L,Gao J,Mo W,et al.MIOX inhibits autophagy to regulate the ROS-driven inhibition of STAT3/c-Myc-mediated epithelial-mesenchymal transition in clear cell renal cell carcinoma[J].Redox Biol,2023,68:102956.
- [12]Ashkar F,Bhullar KS,Wu J.The Effect of Polyphenols on Kidney Disease: Targeting Mitochondria[J].Nutrients,2022,14(15):3115.
- [13]Sivitz WI,Yorek MA.Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities[J].Antioxid Redox Signal,2010,12(4):537-577.
- [14]Zhao RZ,Jiang S,Zhang L,et al.Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review)[J].Int J Mol Med,2019,44(1):3-15.
- [15]李轶男,裴汉军,余学文.远隔缺血预处理上调线粒体自噬减轻小鼠急性肾缺血再灌注损伤[J].智慧健康,2022,8(23):44-48.
- [16]Wolf P,Schoeniger A,Edlich F.Pro-apoptotic complexes of BAX and BAK on the outer mitochondrial membrane[J].Biochim Biophys Acta Mol Cell Res,2022,1869(10):119317.
- [17]Lysyk L,Brassard R,Arutyunova E.Insights into the catalytic properties of the mitochondrial rhomboid protease PARL[J].J Biol Chem,2021,296:100383.
- [18]廖金花,王兴,王晓琳,等.真武汤对慢性心力衰竭大鼠 PINK1/parkin 介导线粒体自噬的作用研究[J].中国中医基础医学杂志,2025,31(1):43-48.
- [19]Wang Y,Dai X,Li H,et al.The role of mitochondrial dynamics in disease[J].Med Comm,2023,4(6):e462.
- [20]王孙萍,代培,胡浩,等.基于 PINK1/Parkin 通路介导的线

粒体自噬探讨泛酸对糖尿病肾病小鼠的影响[J].新疆医科大学学报,2023,46(8):991-996

[21]Di Rienzo M,Romagnoli A,Ciccosanti F,et al.AMBRA1 regulates mitophagy by interacting with ATAD3A and promoting PINK1 stability[J].Autophagy,2022,18(8):1752-1762.

[22]Yao RQ,Ren C,Xia ZF.Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles[J].Autophagy,2021,17(2):385-401.

[23]Tang C,Han H,Yan M,et al.PINK1-PRKN/PARK2 pathway of mitophagy is activated to protect against renal ischemia-reperfusion injury[J].Autophagy,2018,14(5):880-897.

[24]Wang Y,Cai J,Tang C,et al.Mitophagy in Acute Kidney Injury and Kidney Repair[J].Cells,2020,9(2):338.

[25]Liu T,Yang Q,Zhang X,et al.Quercetin alleviates kidney fibrosis by reducing renal tubular epithelial cell senescence through the SIRT1/PINK1/mitophagy axis[J].Life Sci,2020,257:118116.

[26]Dai XG,Xu W,Li T,et al.Involvement of phosphatase and tensin homolog-induced putative kinase 1-Parkin-mediated

mitophagy in septic acute kidney injury[J].Chin Med J,2019,132(19):2340-2347

[27]胡彦,王锁刚,翟琼瑶,等.积雪草苷调控 SIRT1-FOXO3-PINK1-Parkin 通路介导的线粒体自噬保护肾缺血再灌注损伤的机制研究[J].天津医药,2021,49(11):1148-1153.

[28]Fu ZJ,Wang ZY,Xu L,et al.HIF-1 α -BNIP3-mediated mitophagy in tubular cells protects against renal ischemia/reperfusion injury[J].Redox Biol,2020,36:101671.

[29]Fujimura R,Yamamoto T,Takabatake Y,et al.Autophagy protects kidney from phosphate-induced mitochondrial injury[J].Biochem Biophys Res Commun,2020,524(3):636-642.

[30]Kawakami T,Gomez IG,Ren S,et al.Deficient Autophagy Results in Mitochondrial Dysfunction and FSGS [J].J Am Soc Nephrol,2015,26(5):1040-1052.

[31]Cui J,Shi S,Sun X,et al.Mitochondrial autophagy involving renal injury and aging is modulated by caloric intake in aged rat kidneys[J].PLoS One,2013,8(7):69720.

收稿日期:2023-12-26;修回日期:2024-01-24

编辑/肖婷婷