

综述

中医药调控线粒体自噬治疗急性肾损伤的研究进展

赵幸如¹, 张寒¹, 吴宇清¹, 张钊奇², 高坤^{1*}

(1南京中医药大学附属医院, 南京 210029; 2山东中医药大学, 济南 250355)

摘要: 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是短时间内肾功能急速下降的临床综合征, 主要由缺血再灌注损伤、脓毒症、造影剂或顺铂等药物引起。肾脏作为人体的高耗能器官, 内含丰富的线粒体, 并发展出多种精细的质量调控机制以维持线粒体稳态。线粒体自噬(mitophagy)便是其中一种热点机制, 可以选择性清除受损的线粒体, 维持细胞正常的结构与功能, 亦可参与肾组织的炎症、氧化应激和细胞凋亡等过程。中医理论认为, 肾失气化, 浊毒瘀滞是AKI发生发展的内在机制。中医药调控线粒体自噬以达“阴阳平衡”作为AKI的治疗靶点具有潜在前景。本文综述了线粒体自噬在各种病因所致AKI中的调控机制, 对中医药靶向线粒体自噬, 防止其抑制或过度激活以治疗AKI的研究现状进行总结和展望, 旨在为AKI治疗的提供新方向。

关键词: 急性肾损伤; 线粒体自噬; 线粒体稳态; 中药

Research progress on regulation of mitophagy by traditional Chinese medicine in the treatment of acute kidney injury

ZHAO Xingru¹, ZHANG Han¹, WU Yuqing¹, ZHANG Zhaoqi², GAO Kun^{1*}⁽¹The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;²Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China)

Abstract: Acute kidney injury (AKI) is a clinical syndrome with rapid decline in renal function in a short period of time, which is mainly caused by ischemia-reperfusion injury, sepsis, contrast agent, or cisplatin. As a highly energy-consuming organ of the human body, the kidney is rich in mitochondria and has developed a variety of fine quality control mechanisms to maintain mitochondrial homeostasis. Mitophagy is one of the hot mechanisms, which can selectively remove damaged mitochondria, maintain the normal structure and function of cells, and also participate in the process of inflammation, oxidative stress and apoptosis of renal tissue. The theory of traditional Chinese medicine holds that the loss of kidney “qi” and the stagnation of turbidity and toxin are the internal mechanism of the occurrence and development of AKI. Regulating mitophagy by traditional Chinese medicine to achieve “balance of yin and yang” as the therapeutic target of AKI has potential prospects. This article reviews the regulatory mechanism of mitophagy in AKI caused by various causes, and summarizes and prospects the research status of traditional Chinese medicine targeting mitophagy to prevent its inhibition or excessive activation in the treatment of AKI, aiming to provide a new direction for the treatment of AKI.

Key Words: acute kidney injury; mitophagy; mitochondrial homeostasis; traditional Chinese medicine

收稿日期: 2024-01-21

基金项目: 青年岐黄学者培养项目(国中医药人教发[2020]7号); 江苏省中医院高峰人才支持项目(y2021rc23)

第一作者: E-mail: zhaoxingru51@163.com

*通信作者: E-mail: gaokunchn@163.com

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是指数小时或数天内肾功能急剧下降的临床综合征,通常由缺血再灌注损伤、脓毒症、造影剂或顺铂等药物引起,在重症患者中的发病率高达50%^[1]。有研究表明,AKI显著增加了患者发展为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、并发心脑血管疾病及全因死亡的风险^[2],其病理机制复杂,预后较差,治疗方案局限,费用昂贵,造成了严重的经济和社会负担^[3]。近年来,有研究表明,线粒体自噬(mitophagy)在AKI的发生和发展中发挥了关键作用^[4,5],通过调控线粒体自噬,可以使细胞内环境达到稳态,以维持肾脏的正常功能并促进修复。中医药具有多靶点、高效性、安全性、整体观等独特优势,且自古以来就被广泛应用于急危重症的治疗,因此通过中医药靶向干预线粒体自噬已成为治疗AKI的新方向。本文就近年来中医药调控线粒体自噬在AKI中的保护作用展开综述。

1 线粒体自噬的概述

线粒体是真核细胞的能量中枢,是细胞内活性

氧(reactive oxygen species, ROS)的主要来源和重要调控靶点^[4],负责参与生成能量、合成和转运磷脂分子、调节钙信号和铁元素稳态等基本生物过程^[6]。作为细胞内的动态细胞器,线粒体通过不断发生分裂和融合以维持细胞的稳态。当细胞受到缺氧、氧化应激和炎症等病理过程的刺激时,受损的线粒体会被选择性地降解和清除以维持健康线粒体的数量,这一过程被称为线粒体自噬^[7]。线粒体自噬在2005年被首次提出,目前在帕金森病(Parkinson's disease, PD)、糖尿病(diabetes mellitus, DM)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和心力衰竭(heart failure, HF)等多种疾病领域备受关注^[8-12]。根据目前研究,线粒体自噬可分为泛素依赖性和非泛素依赖性两大途径(图1),简要概述如下。

1.1 泛素依赖性途径

泛素依赖途径最为普遍的调节通路为PTEN诱导激酶1(PTEN-induced putative kinase protein1, PINK1)/Parkin通路^[13]。Parkin是一种E3泛素连接酶,主要负责蛋白的标记识别和泛素化修饰,亦

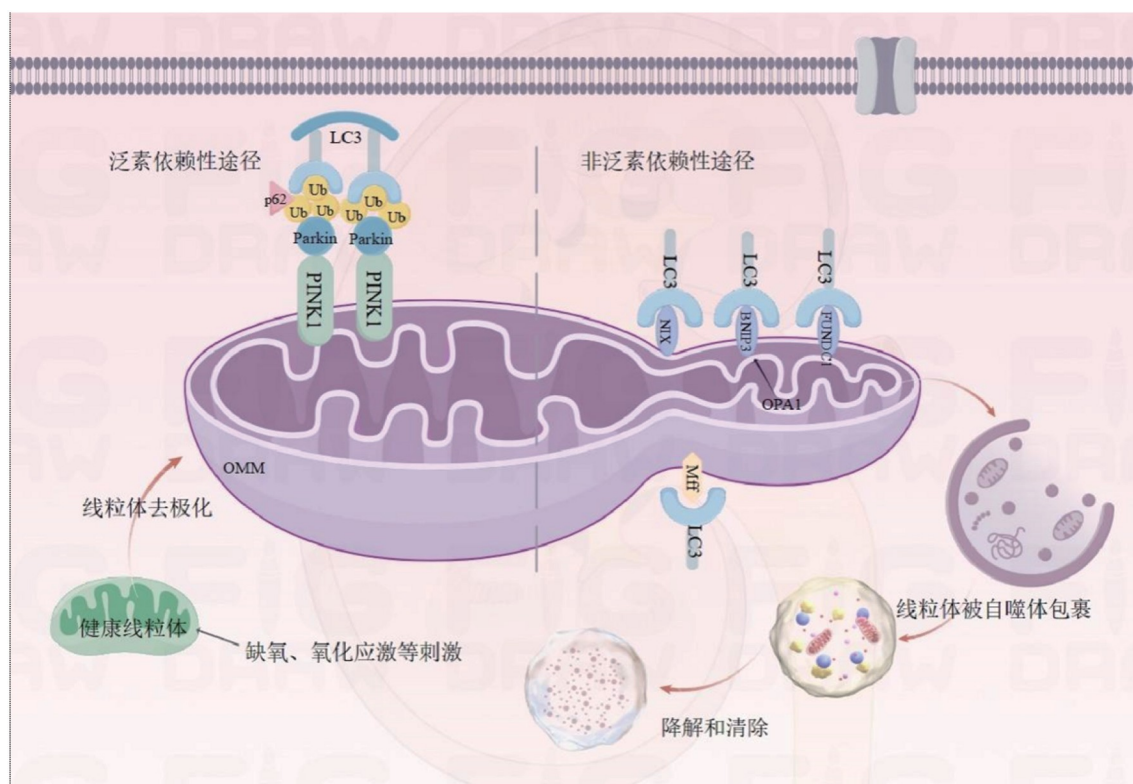


图1 线粒体自噬的过程

被称为PARK2。在生理状态下, PINK1作为线粒体自噬的关键调节因子, 通过靶向序列的引导, 持续地转移至线粒体内膜上, 并被多种蛋白酶处理和降解, 以维持其低表达状态。若线粒体受到外部刺激, 会导致线粒体去极化, 引发一系列氧化应激损伤^[14]。此时, PINK1的水解受到抑制, 并在线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)上积聚。同时, PINK1进一步招募Parkin转移到OMM上并激活其活性, 使得线粒体外膜蛋白泛素化及磷酸化修饰, 最终将受损的线粒体靶向溶酶体进行降解。此外, PINK1还能磷酸化受损线粒体上的泛素(ubiquitin, Ub)和多聚泛素链, 无活性的Parkin可结合磷酸化的Ub, 促进其被PINK1激活。因此Parkin被称为PINK1产生线粒体自噬信号的放大器^[15]。最终, PINK1与Parkin共同介导线粒体底物泛素化, 并通过与微管相关蛋白轻链3(light chain 3 of microtubule-associated protein 1, LC3)结合被招募至溶酶体包裹降解, 以维持细胞正常的结构与功能。

1.2 非泛素依赖性途径

非泛素依赖性线粒体自噬主要由Nip样蛋白X(Nip-like protein X, NIX)、Bcl-2相互作用蛋白3(Bcl-2 interacting protein 3, BNIP3)、FUN14结构域蛋白1(FUN14 domain containing protein 1, FUNDC1)等线粒体自噬受体主导。这些受体含有一个保守的LC3结合域(LC3-interacting region, LIR), 能直接与LC3等自噬相关蛋白产生相互作用, 启动线粒体自噬过程^[16]。NIX和BNIP3可通过蛋白之间相互作用引起线粒体损伤, 进而招募Parkin介导自噬来维持线粒体稳态。而BNIP3具有调节细胞死亡和线粒体自噬的双重功能, 能通过调节机械化学GTP酶(optic atrophy 1 protein, OPA1)解体 and 释放以及招募线粒体动力相关蛋白1(dynamin-related protein 1, DRP1)至线粒体表面, 进一步介导受损细胞器的分裂与自噬^[17]。有研究发现, FUNDC1在应激状态下可被线粒体磷酸甘油酸变位酶5(phosphoglycerate mutase 5, PGAM5)去磷酸化, 直接与LC3结合, 以激活线粒体自噬^[18]。此外, 线粒体分裂蛋白(mitochondrial fission factor, Mff)亦可作为线粒体自噬受体, 与LC3相互作用, 促进自噬小体形成, 包裹并清除线粒体^[19]。

2 线粒体自噬在急性肾损伤中的作用

肾脏作为主要耗能器官, 对维持内环境稳态、酸碱平衡和电解质的调节、血液滤过、血压调节等具有重要作用^[20]。肾脏内细胞富含线粒体, 尤以近端肾小管上皮细胞(tubular epithelial cells, TEC)为甚, 其线粒体密度显著高于沿肾单位排列的其他细胞。有研究指出, TEC是AKI时主要受损和死亡的细胞类型, 此时线粒体膜电位下降、ROS累积, 可诱发线粒体自噬, 以挽救濒死的TEC^[21]。因此, 靶向干预线粒体自噬成为临床治疗AKI的有效策略。以下将对其机制进行分类阐述。

2.1 缺血再灌注损伤致AKI

缺血再灌注损伤是AKI最常见的原因^[22]。再灌注早期, 线粒体产生大量的ROS, 继而与线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)和细胞色素C(cytochrome C, cytC)一起作为促炎因子触发下游炎症反应, 从而放大细胞凋亡和肾小管损伤^[23]。Tang等^[24]通过建立体外和体内模型发现, PINK1和Parkin的缺失导致缺血再灌注后肾小管损伤加重, 证明激活PINK1/Parkin途径的线粒体自噬, 可以维持TEC的稳态与活力, 减少炎症反应和ROS产生, 改善患者的肾功能。此外, 在肾缺血再灌注中, BNIP3以缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)依赖的方式在近端肾小管细胞中上调, 共同影响线粒体的功能与细胞存亡^[25]。若线粒体自噬因敲除BNIP3、FUNDC1等而抑制, 亦导致受损线粒体中活性氧产生增加并诱发炎症反应, 从而进一步加重损伤^[26,27]。因此, 激活不同途径的线粒体自噬是对缺血再灌注损伤致急性肾损伤(ischemia-reperfusion injury-acute kidney injury, IRI-AKI)患者肾脏保护的关键。

2.2 脓毒症致AKI

脓毒症是一种常见的全身炎症反应综合征, 常伴脓毒症休克和多器官功能障碍, 肾脏便是累及器官之一^[28]。Takasu等^[29]观察到, 脓毒症所致急性肾损伤(sepsis-induced acute kidney injury, SI-AKI)患者的肾小管细胞中自噬小体增加, 并伴有线粒体水肿和嵴损伤。这表明在SI-AKI中线粒体自噬被激活。Dai等^[30]通过建立体外模型证明, 激活PINK1/Parkin通路, 从而促进线粒体自噬, 可以保

护TEC免受脓毒症诱导的细胞凋亡。因此,通过上调线粒体自噬的靶向治疗不失为一种很有前途的肾脏保护策略。

2.3 造影剂或顺铂等药物所致AKI

毒性药物亦是AKI的常见原因之一,近年来,造影剂急性肾损伤(contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI)引起了广泛关注,在接受造影剂注射的患者中AKI的发生率超过30%,且发生肾衰竭直至死亡的概率较高^[31]。Lin等^[32]发现,PINK1或Parkin缺陷的细胞和小鼠在接受造影剂暴露后,因线粒体自噬受到抑制,ROS累积,导致肾小管上皮细胞凋亡和更广泛的肾损伤。CI-AKI患者的细胞保护可通过激活BNIP3介导的线粒体自噬,抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体,上调缺氧信号通路来实现^[33]。顺铂是一种广泛使用的化疗药物,优先蓄积在肾脏中,引起肾小管细胞DNA损伤、线粒体功能障碍和各种应激反应。有研究表明,在顺铂毒性的细胞和小鼠模型中,激活PINK1/Parkin途径介导的线粒体自噬能对肾损伤起到保护作用^[34]。亦有研究指出,PINK1缺失可以抑制顺铂诱导的DRP1表达,下调其介导的过度线粒体自噬,从而减轻肾小管细胞凋亡^[35]。因此,干预线粒体自噬防止其抑制或过度激活成为治疗AKI的重要靶点。

3 中医药干预线粒体自噬调节急性肾损伤

目前,现代医学对于AKI的治疗主要集中在消除病因、对症治疗以及肾脏替代治疗等方面,但这些方法存在费用高昂、疗效较为局限等问题。早在《景岳全书》中就有AKI的相关记载:“小水不通是为癃闭,此最危最急症也……数日不通,则奔迫难堪,必致危殆。”综合历代医家经验,AKI可归属“癃闭”“关格”“虚劳”“溺毒”等范畴^[36]。本病多为虚实夹杂,其邪实多与浊毒、瘀血相关,肾气亏虚贯穿疾病始终。调控自噬以维持线粒体结构与功能稳定,与中医理论之“阴阳平衡”观点不谋而合,中医药通过多靶点激活线粒体自噬,亦使其勿过于攻伐,阴阳消长之间,肾气乃生。中医药能够通过调节线粒体自噬来治疗AKI及其并发症,且安全有效,现分述如下。

3.1 中药单体及中药提取物

3.1.1 缺血再灌注损伤致AKI

积雪草苷源于伞形科植物积雪草,具有改善IR、抗纤维化等作用^[37]。胡彦等^[38]通过构建肾IRI-AKI大鼠模型发现,积雪草苷可以上调大鼠的沉默信息调节因子1(sirtuin 1, SIRT1),激活叉头转录因子O亚型3(forkhead box protein O3, FOXO3)蛋白,进而启动PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬,减少氧自由基产生和细胞凋亡,改善肾组织病理损伤。川芎嗪来源于中药川芎,具有抑制炎症、清除自由基等功效^[39]。王树森等^[40]发现,川芎嗪可以上调IRI-AKI大鼠的PINK1/Parkin通路,启动线粒体自噬,从而减轻肾组织氧化损伤。紫檀芪与白藜芦醇相似,是一种具有抗癌、抗炎、抗氧化应激作用的天然芪类化合物^[41]。研究表明,紫檀芪可以使IRI小鼠自噬相关蛋白(BNIP3和LC3-II)表达增加,从而促进线粒体自噬,减少炎症因子释放,抑制氧化应激,以减轻肾缺血再灌注损伤^[42]。

3.1.2 脓毒症致AKI

虎杖苷是从中药虎杖中提取的具有抗炎、抗氧化、保护肾功能作用的天然酚类化合物^[43]。虎杖苷可以上调SIRT1进而诱导Parkin转位,激活PINK1/Parkin途径的线粒体自噬,并抑制NLRP3炎症小体活化,共同发挥对SI-AKI小鼠的保护作用^[44]。人参皂苷Rg1来源于五加科植物人参、三七等,具有抗炎、抗氧化、抗衰老的功效^[45]。王荣等^[46]通过建立SI-AKI大鼠模型发现,人参皂苷Rg1可上调自噬相关蛋白Beclin-1,升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、LC3-II/LC3-I及Bcl-2/Bax表达水平。结果表明,人参皂苷Rg1通过上调线粒体自噬通路,减少内源性ROS生成,抑制细胞凋亡。褪黑素是一种保护线粒体的抗氧化剂,亦可以作为SIRT3的激动剂,具有改善自噬与抗细胞凋亡的作用^[47]。Deng等^[48]研究发现,外源性褪黑素可以诱导SIRT3激活,并介导线粒体转录因子A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)的去乙酰化,促进线粒体自噬,进而起到减轻脓毒症诱导的急性肾损伤的作用。

3.1.3 造影剂或顺铂等药物所致AKI

牛膝水提取物源于苋科植物牛膝,对肝肾具有

保护作用。Lin等^[49]研究证实,牛膝水提取物通过上调腺苷三磷酸依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)与雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)的表达,激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬途径,抑制细胞凋亡,同时下调氧化应激与炎症信号,显著降低顺铂诱导的肾毒性,改善肾小管损伤和肾纤维化。姜黄素提取自姜科植物姜黄的根茎,是一种具有抑制炎症、抗氧化和抗癌等作用的多酚类物质^[50]。姜黄素可使顺铂诱导的AKI大鼠中PINK1和Parkin的表达增加,促进自噬清除受损线粒体,降低ROS水平,发挥肾脏保护作用^[51]。小檗碱是源于中药黄连的季铵生物碱,亦称黄连素。Qi等^[52]发现,小檗碱能升高顺铂诱导的AKI小鼠的LC3 II/LC3 I表达,降低磷酸化蛋白62(phosphorylated protein, P62)水平,通过PINK1/Parkin途径激活线粒体自噬,对肾脏起到保护作用。三七总皂苷提取自中药三七,主要有效成分包括三七皂苷R1和人参皂苷Rg1等。有研究表明,三七总皂苷可通过HIF-1 α /BNIP3途径激活线粒体自噬,改善顺铂诱导肾小管上皮细胞中的线粒体损伤^[53]。虾青素是一种可以抗氧化、抗肿瘤的类胡萝卜素^[54]。张驰昊等^[55]通过CI-AKI大鼠实验发现,虾青素可以通过PINK1/Parkin通路,启动线粒体自噬,减少ROS累积,发挥肾脏保护作用。另外,Gong等^[56]发现,造影剂诱导的AKI大鼠模型中线粒体片段化的增加和过度线粒体自噬的产生加重了肾小管的细胞凋亡。川芎嗪可通过逆转趋化因子CCL2/CCR2途径的激活,改善肾脏氧化应激,抑制线粒体自噬,减少ROS的过量产生,从而保护肾小管细胞。

3.1.4 其他

葛根素是中药葛根中提取的异黄酮类化合物,具有降压、抗炎、抗氧化作用。研究表明,葛根素可激活PINK1/Parkin通路,上调线粒体自噬水平,从而减轻横纹肌溶解诱导的AKI大鼠的肾损伤^[57]。黄芪甲苷是豆科植物黄芪的有效活性成分,具有抑制炎症、抗氧化、降低蛋白尿等作用^[58]。梁国强等^[59]认为,黄芪甲苷可以降低阿霉素肾病大鼠肾脏组织中NLRP3炎症小体、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cysteine-dependent aspartate-directed protease-1, Caspase-1)的表达,并上调线

粒体自噬途径,实现对肾组织的保护作用。

综上所述,中药单体及中药提取物治疗AKI主要通过PINK1/Parkin、BNIP3等信号通路激活线粒体自噬,减轻氧化应激、抑制炎症、降低ROS水平等。若病理条件下,线粒体自噬过度激活,亦需要下调自噬水平,以减轻肾组织细胞的损伤。中药活性成分调控线粒体自噬治疗各种类型AKI的总结见表1。

3.2 中成药及中药复方

肾衰方由黄芪、生地、党参、山萸肉、淮山药、丹参、泽泻等组成,功效为脾肾同补、浊瘀毒并清,具有抗炎、抗间质纤维化,延缓肾功能进展的作用^[60]。有研究发现,肾衰方处理可提高AKI大鼠的PINK1和Parkin蛋白表达,且升高Beclin-1、LC3-II水平,减少P62表达^[61]。结果表明,肾衰方对AKI大鼠的肾脏保护作用是通过激活PINK/Parkin介导的线粒体自噬、减轻氧化应激和改善肾组织病理损伤来实现的^[61]。

通络益肾汤由石见穿、牛膝、防风、鸡血藤组成,是以益肾活血、化瘀通络为法组方的中药复方,具有抗氧化、改善肾纤维化等作用^[62]。Jia等^[63]研究发现,单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)大鼠存在PINK1/Parkin途径的线粒体自噬过度激活,线粒体清除异常,加重肾小管损伤。通络益肾汤通过下调PINK1和Parkin表达,减少Parkin从细胞质向线粒体转位,改善线粒体动力学,减轻ROS和丙二醛(malondialdehyde, MDA)的累积,抑制氧化应激,延缓肾功能进展。

槐耳清膏是由传统中药槐耳制作而成,具有清热解毒之功效,可以调节免疫、抑制炎症、促进细胞凋亡、抗肿瘤等^[64]。Che等^[65]研究发现,槐耳清膏可以清除阿霉素(doxorubicin, ADR)大鼠的ROS超载,抑制线粒体去极化,维持ADR刺激后过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1- α 及其下游分子TFAM的表达,抑制足蛋白的表达。他们的结果显示,槐耳清膏可以保护线粒体免受ADR诱导的严重线粒体自噬和超微结构形态的异常改变,即通过抑制过度的线粒体自噬,逆转ADR引起的肾功能损害。

综上所述,中成药及中药复方亦能够通过调控(上调/下调)线粒体自噬来治疗AKI,且多以补益肾

表1 中药活性成分调控线粒体自噬治疗各种类型AKI的总结

疾病类别	成分名称	来源	研究对象	作用机制与靶点	参考文献
缺血再灌注损伤致AKI	积雪草苷	积雪草	肾IRI-AKI大鼠模型	上调SIRT1, 激活FOXO3蛋白, 激活PINK1-Parkin通路	[38]
	川芎嗪	川芎	肾IRI-AKI大鼠模型	促进PINK1与Parkin蛋白表达, 改善氧化应激损伤	[40]
	紫檀芪	紫檀、葡萄和花榈木等	肾IRI-AKI小鼠模型	上调BNIP3和LC3-II表达, 激活线粒体自噬, 抑制炎症	[42]
脓毒症致AKI	虎杖苷	虎杖	SI-AKI小鼠模型	激活SIRT1, 上调PINK1/Parkin途径的线粒体自噬	[44]
	人参皂苷Rg1	人参、三七	SI-AKI大鼠模型	上调线粒体自噬通路, 减少ROS生成, 上调自噬相关蛋白Beclin-1	[46]
	褪黑素		SI-AKI小鼠模型/HK-2细胞	诱导SIRT3激活, 介导TFAM去乙酰化, 促进线粒体自噬	[48]
造影剂或顺铂等药物所致AKI	牛膝水提取物	牛膝	顺铂诱导的AKI小鼠模型	激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬, 上调AMPK、mTOR等自噬通路, 抑制细胞凋亡	[49]
	姜黄素	姜黄	顺铂诱导的AKI大鼠模型	激活PINK1/Parkin通路, 降低ROS水平	[51]
	小檗碱	黄连	顺铂诱导的AKI小鼠模型	增加LC3-II/LC3-I, 降低P62的表达, 激活PINK1/Parkin信号通路	[52]
	三七总皂苷	三七	顺铂诱导的AKI大鼠模型	通过HIF-1 α /BNIP3途径促进线粒体自噬	[53]
	虾青素		CI-AKI大鼠模型	激活PINK1/Parkin通路, 升高SOD、LC3-II/LC3-I表达水平	[55]
	川芎嗪	川芎	CI-AKI大鼠模型	抑制线粒体自噬, 逆转线粒体片段化, 减少ROS生成, 改善氧化应激	[56]
其他	葛根素	葛根	横纹肌溶解诱导的AKI大鼠模型	激活PINK1/Parkin信号通路	[57]
	黄芪甲苷	黄芪	阿霉素肾病大鼠模型	降低肾脏组织中NLRP3、Caspase-1蛋白的表达, 上调线粒体自噬	[59]

气, 活血化瘀, 清热解毒为主要功效。中药复方调控线粒体自噬治疗AKI的总结见表2。

4 小结与展望

线粒体自噬作为近年来备受关注的研究热点, 广泛应用于AD、PD、DM、CKD等领域。诸多研究主要针对PINK1/Parkin、BNIP3、FUNDC1等通路调控线粒体自噬, 以维持线粒体的动态平衡, 从而为靶向治疗AKI提供新方向。上述实验研究尚

处于发展阶段, 仍存在一定的局限性。(1)研究中缺少关于线粒体自噬发生及活性的独立检测手段, 大多依靠线粒体形态的观察、自噬相关蛋白的水平或MitoTracker与LC3共定位等综合判断, 未来有待探究与进步。(2)目前的研究大多针对经典自噬途径, 且多集中于单一中药提取物, 缺乏更全面的中药配伍、更多样的信号通路的研究, 难以发挥中药多靶点的优势。(3)针对线粒体自噬的研究多为动物或细胞实验, 缺乏临床循证试验证

表2 中药复方调控线粒体自噬治疗AKI的总结

复方名称	药物组成	功效	研究对象	作用机制与靶点	参考文献
肾衰方	黄芪、生地、党参、山萸肉、淮山药、丹参、泽泻、土茯苓、白花蛇舌草、六月雪、生大黄等	脾肾同补, 浊瘀毒并清	肾IRI-AKI大鼠模型	激活PINK1/Parkin通路, 升高Beclin-1、LC3-II、PINK1和Parkin蛋白表达水平, 降低P62表达	[61]
通络益肾汤	石见穿、牛膝、防风、鸡血藤	益肾活血, 化瘀通络	UUO大鼠模型	抑制线粒体自噬, 下调PINK1和Parkin表达, 减少Parkin从细胞质向线粒体转位, 减轻ROS和MDA的累积	[63]
槐耳清膏	槐耳	清热解毒	ADR大鼠模型	抑制线粒体自噬, 维持ADR刺激后过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1- α 及TFAM的表达, 清除ROS超载	[65]

据。总的来说, 中医药在调控线粒体自噬治疗AKI方面发挥了双刃剑的作用, 其精确调控机制仍需进一步阐明。为防止线粒体自噬过度激活或处于抑制, 即达到中医之“阴阳平衡”, 我们还需要进行进一步研究, 期待中医药在未来能够为治疗急性肾损伤提供更多的可能性。

参考文献

- [1] Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1949-1964
- [2] Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 52
- [3] Roy JP, Devarajan P. Acute kidney injury: diagnosis and management. *Ind J Pediatr*, 2020, 87(8): 600-607
- [4] Su L, Zhang J, Gomez H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury. *Autophagy*, 2023, 19(2): 401-414
- [5] Su L, Zhang J, Wang J, et al. Pannexin 1 targets mitophagy to mediate renal ischemia/reperfusion injury. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 889
- [6] Onishi M, Yamano K, Sato M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *EMBO J*, 2021, 40(3): e104705
- [7] Yang X, Zhang R, Nakahira K, et al. Mitochondrial DNA mutation, diseases, and nutrient-regulated mitophagy. *Annu Rev Nutr*, 2019, 39(1): 201-226
- [8] Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3-5
- [9] Kerr JS, Adriaanse BA, Greig NH, et al. Mitophagy and Alzheimer's disease: cellular and molecular mechanisms. *Trends Neurosci*, 2017, 40(3): 151-166
- [10] Sliter DA, Martinez J, Hao L, et al. Parkin and PINK1 mitigate STING-induced inflammation. *Nature*, 2018, 561(7722): 258-262
- [11] 樊俐慧, 杨霞, 王志刚. 线粒体自噬在糖尿病及其并发症中的作用与中药干预进展. *中国中药杂志*, 2024, 49(1): 46-54
- [12] Shires SE, Gustafsson ÅB. Mitophagy and heart failure. *J Mol Med*, 2015, 93(3): 253-262
- [13] Han R, Liu Y, Li S, et al. PINK1-PRKN mediated mitophagy: differences between *in vitro* and *in vivo* models. *Autophagy*, 2023, 19(5): 1396-1405
- [14] 王锁刚, 王光策. 肾缺血再灌注损伤与线粒体自噬 SIRT1-FOXO3-PINK1-Parkin调节轴的研究进展. *中国医药导报*, 2019, 16(35): 31-35
- [15] Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, et al. The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy. *Nature*, 2015, 524(7565): 309-314
- [16] Gatica D, Lahiri V, Klionsky DJ. Cargo recognition and degradation by selective autophagy. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 233-242
- [17] Marinković M, Šprung M, Novak I. Dimerization of mitophagy receptor BNIP3L/NIX is essential for recruitment of autophagic machinery. *Autophagy*, 2021, 17(5): 1232-1243
- [18] Kuang Y, Ma K, Zhou C, et al. Structural basis for the phosphorylation of FUNDC1 LIR as a molecular switch of mitophagy. *Autophagy*, 2016, 12(12): 2363-2373
- [19] Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(12): 872-884
- [20] Chaiyarit S, Thongboonkerd V. Mitochondrial dysfunction and kidney stone disease. *Front Physiol*, 2020, 11: 566506
- [21] Inoue T. M1 macrophage triggered by Mincle leads to a deterioration of acute kidney injury. *Kidney Int*, 2017, 91(3): 526-529
- [22] Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet*, 2016, 387(10032): 2017-2025
- [23] Malek M, Nematbakhsh M. Renal ischemia/reperfusion injury; from pathophysiology to treatment. *J Renal Inj Prev*, 2015, 4(2): 20-27
- [24] Tang C, Han H, Yan M, et al. PINK1-PRKN/PARK2 pathway of mitophagy is activated to protect against renal ischemia-reperfusion injury. *Autophagy*, 2018, 14(5): 880-897
- [25] Fu ZJ, Wang ZY, Xu L, et al. HIF-1 α -BNIP3-mediated mitophagy in tubular cells protects against renal ischemia/reperfusion injury. *Redox Biol*, 2020, 36: 101671
- [26] Tang C, Han H, Liu Z, et al. Activation of BNIP3-mediated mitophagy protects against renal ischemia-reperfusion injury. *Cell Death Dis*, 2019, 10(9): 677
- [27] Wang J, Zhu P, Li R, et al. Fundc1-dependent mitophagy is obligatory to ischemic preconditioning-conferred renoprotection in ischemic AKI via suppression of Drp1-mediated mitochondrial fission. *Redox Biol*, 2020, 30: 101415
- [28] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*, 2016, 315(8): 801
- [29] Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(5): 509-517

- [30] 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. *Chin Med J*, 2019, 132(19): 2340-2347
- [31] Fähring M, Seeliger E, Patzak A, et al. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(3): 169-180
- [32] Lin Q, Li S, Jiang N, et al. PINK1-parkin pathway of mitophagy protects against contrast-induced acute kidney injury via decreasing mitochondrial ROS and NLRP3 inflammasome activation. *Redox Biol*, 2019, 26: 101254
- [33] Lin Q, Li S, Jiang N, et al. Inhibiting NLRP3 inflammasome attenuates apoptosis in contrast-induced acute kidney injury through the upregulation of HIF1A and BNIP3-mediated mitophagy. *Autophagy*, 2021, 17(10): 2975-2990
- [34] Wang Y, Tang C, Cai J, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is activated in cisplatin nephrotoxicity to protect against kidney injury. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1113
- [35] Zhou L, Zhang L, Zhang Y, et al. PINK1 deficiency ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury in rats. *Front Physiol*, 2019, 10: 1225
- [36] 刘羽飞, 任晋玉, 俞捷, 等. 急性肾损伤的中西医诊治进展. *中医药学报*, 2021, 49(12): 89-92
- [37] Zhang C, Chen S, Zhang Z, et al. Asiaticoside alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via NOD2/Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/Nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e920325
- [38] 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. *天津医药*, 2021, 49(11): 1148-1153
- [39] Zhao Y, Liu Y, Chen K. Mechanisms and clinical application of tetramethylpyrazine (an interesting natural compound isolated from *Ligusticum wallichii*): current status and perspective. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1-9
- [40] 王树森, 郑越. 川芎嗪改善缺血再灌注诱导的大鼠急性肾损伤. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(9): 663-669
- [41] Xu C, Song Y, Wang Z, et al. Pterostilbene suppresses oxidative stress and allergic airway inflammation through AMPK/Sirt1 and Nrf2/HO-1 pathways. *Immun Inflamm Dis*, 2021, 9(4): 1406-1417
- [42] 明浩, 张云砚, 梅胜兰, 等. 紫檀芪通过激活线粒体自噬减轻小鼠肾缺血再灌注损伤. *重庆医学*, 2023, 52(23): 3533-3537
- [43] 林思, 秦慧真, 邓玲玉, 等. 虎杖苷药理作用及机制研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(22): 241-250
- [44] Gao Y, Dai X, Li Y, et al. Role of Parkin-mediated mitophagy in the protective effect of polydatin in sepsis-induced acute kidney injury. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 114
- [45] Gao Y, Li J, Wang J, et al. Ginsenoside Rg1 prevent and treat inflammatory diseases: a review. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106805
- [46] 王荣, 郭俊, 徐景龙, 等. 人参皂苷Rg1对脓毒症急性肾损伤大鼠肾脏自噬及线粒体凋亡信号通路的影响. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(21): 3209-3214
- [47] Luchetti F, Nasoni MG, Burattini S, et al. Melatonin attenuates ischemic-like cell injury by promoting autophagosome maturation via the Sirt1/FoxO1/Rab7 axis in hippocampal HT22 cells and in organotypic cultures. *Cells*, 2022, 11(22): 3701
- [48] Deng Z, He M, Hu H, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitophagy through SIRT3-mediated TFAM deacetylation. *Autophagy*, 2024, 20(1): 151-165
- [49] Lin SY, Chang CL, Liou KT, et al. The protective role of *Achyranthes aspera* extract against cisplatin-induced nephrotoxicity by alleviating oxidative stress, inflammation, and PANoptosis. *J EthnoPharmacol*, 2024, 319: 117097
- [50] Ghareghomi S, Rahban M, Moosavi-Movahedi Z, et al. The potential role of curcumin in modulating the master antioxidant pathway in diabetic hypoxia-induced complications. *Molecules*, 2021, 26(24): 7658
- [51] Ortega-Domínguez B, Aparicio-Trejo OE, García-Arroyo FE, et al. Curcumin prevents cisplatin-induced renal alterations in mitochondrial bioenergetics and dynamic. *Food Chem Toxicol*, 2017, 107(Pt A): 373-385
- [52] Qi J, Xue Q, Kuang L, et al. Berberine alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by regulating mitophagy via PINK 1/Parkin pathway. *Transl Androl Urol*, 2020, 9(4): 1712-1724
- [53] 周金玲, 杨玉芳, 黄振光, 等. 三七总皂苷通过HIF-1 α /BNIP3途径增强线粒体自噬保护大鼠顺铂肾损伤. *中国药理学杂志*, 2017, 52(3): 196-200
- [54] Hershberger KA, Martin AS, Hirschey MD. Role of NAD⁺ and mitochondrial sirtuins in cardiac and renal diseases. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(4): 213-225
- [55] 张驰昊, 郑迪, 张成, 等. 虾青素通过上调PINK1/parkin通路增强线粒体自噬并减轻大鼠对比剂急性肾损伤. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(8): 1430-1439
- [56] Gong X, Duan Y, Zheng J, et al. Tetramethylpyrazine prevents contrast-induced nephropathy via modulating tubular cell mitophagy and suppressing mitochondrial fragmentation, CCL2/CCR2-mediated inflammation, and intestinal injury. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1-12
- [57] 耿永芝, 李国伟, 刘晓豆, 等. 葛根素调节PINK1/parkin信号通路对横纹肌溶解致大鼠急性肾损伤的影响. *西*

- 部医学, 2023, 35(11): 1602-1609
- [58] Li HF, Xu F, Yang P, et al. Systematic screening and characterization of prototype constituents and metabolites of total astragalosides using HPLC-ESI-IT-TOF-MS n after oral administration to rats. *J Pharm BioMed Anal*, 2017, 142: 102-112
- [59] 梁国强, 倪道磊, 周岚, 等. 基于线粒体自噬途径探讨黄芪甲苷对阿霉素肾病大鼠的肾保护作用. *中华中医药学刊*, 2022, 40(9): 35-39
- [60] 晏子友, 杨芸琪, 沈金峰, 等. 肾衰方及其拆方对肾间质纤维化VEGF、VEGFR2、 α -SMA的影响. *中华中医药学刊*, 2020, 38(10): 10-15
- [61] 胡良伟, 胡芳, 晏子友, 等. 肾衰方对急性肾损伤慢性化大鼠PINK1/Parkin通路的影响. *时珍国医国药*, 2022, 33(7): 1553-1556
- [62] Jia Q, Zhang X, Hao G, et al. Tongluo Yishen decoction ameliorates renal fibrosis via NLRP3-mediated pyroptosis *in vivo* and *in vitro*. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 936853
- [63] Jia Q, Han L, Zhang X, et al. Tongluo yishen decoction ameliorates renal Fibrosis via regulating mitochondrial dysfunction induced by oxidative stress in unilateral ureteral obstruction rats. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 762756
- [64] Lv F, Li X, Wang Y. An extraction from *Trametes robiniophila* Murr. (*Huaier*) inhibits non-small cell lung cancer proliferation via targeting to epidermal growth factor receptor. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 10931-10943
- [65] Che R, Zhu C, Ding G, et al. Huaier cream protects against adriamycin-induced nephropathy by restoring mitochondrial function via PGC-1 α upregulation. *PPAR Res*, 2015, 2015: 1-11