

线粒体质量控制失衡导致糖尿病肾病肾间质纤维化的研究进展

赵艺玮¹, 高甜璐¹, 张佳辉¹, 王钰淇¹, 常盼², 王红^{2*}

1.西安医学院第二临床医学院麻醉医学系, 西安 710038;

2.西安医学院第二附属医院心血管内科, 西安 710038

摘要: 肾间质纤维化是糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)的重要病理特征,也是促使其发展为终末期肾病的重要因素,严重威胁糖尿病肾病患者的生命安全。目前,糖尿病肾病的研究已取得较大进展,但线粒体质量控制在其发生、发展过程中的具体机制尚不清楚。真核细胞功能的维持离不开线粒体,而线粒体稳态的维持依赖于线粒体质量控制,包括线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体蛋白稳态以及线粒体自噬等机制。这些机制的缺失可能导致线粒体结构损伤和功能障碍,进而造成细胞死亡与组织损伤。越来越多的证据表明,线粒体质量控制失衡在肾间质纤维化的发生与进展中起到了关键作用。综述了在糖尿病肾病肾间质纤维化中线粒体质量控制的研究进展,以期对糖尿病肾病的治疗提供新的思路,从而提高糖尿病肾病患者的存活率和生活质量。

关键词: 线粒体;质量控制;糖尿病肾病;肾间质纤维化

DOI:10.19586/j.2095-2341.2024.0014

中图分类号:R587.1, Q731

文献标志码:A

Research Progress on the Imbalance of Mitochondrial Quality Control Leading to Renal Interstitial Fibrosis in Diabetic Kidney Disease

ZHAO Yiwei¹, GAO Tianlu¹, ZHANG Jiahui¹, WANG Yuqi¹, CHANG Pan², WANG Hong^{2*}

1.Department of Anesthesiology, Second Clinical Medical College, Xi'an Medical University, Xi'an 710038, China;

2.Cardiovascular Medicine, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, China

Abstract: Renal interstitial fibrosis is an important pathological feature of diabetic kidney disease (diabetic kidney disease, DKD), and also an important factor to promote its development into end-stage renal disease, which seriously threatens the life safety of patients with diabetic kidney disease. At present, great progress has been made in the research of diabetic kidney mitochondrial disease, but the specific mechanism of mitochondrial quality control in its occurrence and development is still unclear. The maintenance of eukaryotic cell function relies on mitochondria, and the maintenance of mitochondrial homeostasis depends on mitochondrial quality control, including mechanisms such as mitochondrial biogenesis, mitochondrial dynamics, mitochondrial protein homeostasis, and mitochondrial autophagy. The absence of these mechanisms may lead to mitochondrial structural damage and dysfunction, resulting in cell death and tissue damage. More and more evidence suggested that the imbalance of mitochondrial quality control plays a crucial role in the occurrence and progression of renal interstitial fibrosis. This article reviewed the research progress of mitochondrial quality control in renal interstitial fibrosis of diabetic kidney disease, with a view providing new ideas for the treatment of diabetic kidney disease, so as to improve the survival rate and the life quality of patients with diabetic kidney disease.

Key words: mitochondrion; quality control; diabetic kidney disease; renal interstitial fibrosis

收稿日期:2024-01-26; 接受日期:2024-03-27

基金项目:国家自然科学基金—大学生创新创业训练计划项目(S202211840083); 陕西省教育厅 2023 年度服务地方专项科学研究计划项目(产业化培育项目)(23JC059)

联系方式:赵艺玮 E-mail:925917352@qq.com; *通信作者 王红 E-mail: 381803502@qq.com

近年来,糖尿病患病率在全球范围内显著上升,根据国际糖尿病联合会(international diabetes federation, IDF)的最新报告,预计到2045年,全球糖尿病患者人数将增加至7.8亿^[1]。糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)作为糖尿病主要的微血管并发症之一,占有慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的25%~40%,是世界范围内肾脏衰竭的主要原因^[2],对人类生活和社会经济造成了沉重负担。肾间质纤维化是DKD的重要病理特征之一。同时,作为导致终末期肾病的重要因素,其显著增加了晚期糖尿病患者的死亡率^[3]。因此,以肾间质纤维化为治疗靶点,有望成为改善DKD疾病诊治的一种新对策。线粒体质量控制(mitochondrial quality control, MQC)系统通过调节线粒体生物发生、线粒体分裂与融合、线粒体降解和死亡来维持线粒体结构和功能(图1)。目前,越来越多的证据表明MQC失衡在CKD中发挥着重要作用,且与肾间质纤维化的发生、发展密切相关^[4]。因此MQC的失衡导致线粒体损伤和功能障碍,进而引起细胞死亡和组织损伤,也是进一步导致肾间质纤维化的原因^[5]。为此,本文系统整理了MQC在DKD肾间质纤维化中的作用及相关机制,希望能为DKD的临床研究与治疗提供一定的理论基础。

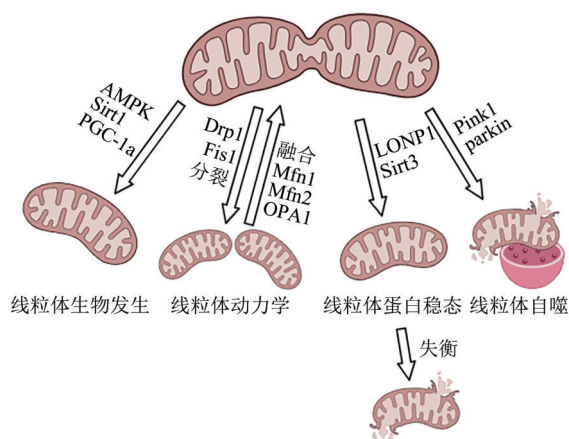


图1 线粒体质量控制系统示意图

Fig. 1 Schematic diagram of mitochondrial quality control system

1 线粒体生物发生与DKD肾间质纤维化

线粒体生物发生是指从现有线粒体产生新线

粒体的过程^[6],其主要在转录水平调控,目前已发现腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、Sirtuins家族(包括Sirt1-7)、过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子1 α (α subunit of peroxisome proliferators-activated receptor- γ coactivator-1, PGC-1 α)等因子可以通过多种信号途径参与和调控线粒体生物发生的过程。

其中,PGC-1 α 是一种重要的转录共激活因子^[7],其表达水平与线粒体生物发生活性直接相关,即肾脏中PGC-1 α 的失活会降低线粒体功能和代谢,从而减少线粒体的生物发生,并通过氧化磷酸化参与CKD的发生与发展^[8]。受多种因素密切调控的线粒体生物发生,在各种疾病中发挥的作用越来越受到关注。

越来越多的研究表明,DKD患者的足细胞和肾小管细胞中的PGC-1 α 表达减少,线粒体生物发生和ATP生成受到抑制。相反的,PGC-1 α 表达升高逆转了这一过程^[9]。这些发现表明,高血糖引起的PGC-1 α 表达降低可能极大地影响了DKD的病理进展。有研究证实了这一结论,即在动物模型中,PGC-1 α 的过表达可减少DKD小鼠的肾损伤^[10]。同时,PGC-1 α 的过表达在高糖条件下培养的肾小管细胞中也具有保护作用^[11]。相关治疗药物小檗碱,可以通过恢复线粒体功能,增加PGC-1 α 活性以及促进线粒体稳态,从而对抗DKD^[12]。在DKD的相关研究中,Sirtuins家族与线粒体生物发生密切相关,其中,Sirt1-3可以通过改善能量代谢来减少氧化应激,并在调节DKD的线粒体功能中发挥重要作用^[13]。进一步研究表明,乙酰化酶2(Sestrin2, Sirt2)作为线粒体生物发生上游信号分子可以通过调节AMPK、PGC-1 α 等转录因子的表达,增强DKD中的线粒体生物发生,进而改善了肾纤维化相关的病理变化^[14]。除此之外,近期研究同样表明,PGC-1 α 可以通过调节线粒体生物活性和线粒体动力学,诱导NLRP1炎症小体失活,进而改善肾损伤。PGC-1 α 的过表达恢复了这些变化,而PGC-1 α 的下调则加剧了这种失调^[15]。流星素样(meteorin-like, Metnl)是最近发现的一种激素,研究表明Metnl不仅能够激活Sirt3-AMPK信号以维持线粒体健康,而且能够在体内外诱导肾脏中PGC-1 α 的表达,这与PGC-1 α 作为肾脏保护因子的作用一致^[16]。因此,保护PGC-1 α 活性、提高线粒体生物发生活性并关注PGC-1 α 介导途

径的线粒体靶向治疗,可能是调控 DKD 肾间质纤维化进展的一种有希望的治疗策略。

2 线粒体动力学与 DKD 肾间质纤维化

线粒体动力学包括融合、分裂和转运等过程。线粒体通过融合和分裂调控线粒体的大小、数量和形状来维持线粒体的动态平衡,以响应细胞的能量需求^[17]。线粒体融合蛋白主要包括线粒体融合蛋白 1(mitofusin1, Mfn1)、线粒体融合蛋白 2(mitofusin2, Mfn2)和视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy1, OPA1),其中 Mfn1 和 Mfn2 位于线粒体外膜,OPA1 位于线粒体内膜,并在线粒体嵴的重塑中发挥关键作用^[18]。线粒体分裂蛋白主要是动力相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1),它是一种 GTP 水解酶^[19]。这种蛋白质从细胞质中被招募到线粒体表面,以促进线粒体分裂。相关研究表明,Drp1 介导的线粒体分裂增加或 OPA1 介导的线粒体融合减少可能会损害线粒体动力学和线粒体功能^[20]。因此,为了产生足量 ATP,有必要维持一定的线粒体形态和数量。

线粒体过度分裂或融合抑制在 DKD 肾间质纤维化中起到了重要的作用。在肾间质纤维化相关的研究中,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是参与肾间质纤维化进展的主要细胞因子,在其诱导的肾间质纤维化过程中,会表现出由 Drp1 介导的线粒体过度分裂^[21]。相关研究表明,Drp1 的缺失会增强细胞凋亡,同时减少 TGF- β 1 刺激下的线粒体分裂,并最终抑制成纤维细胞的增殖和活化^[22]。由此可以得出结论,降低 Drp1 可能是预防肾间质纤维化的新治疗策略。根据相关的 DKD 动物模型,肾小球内皮细胞和足细胞中线粒体裂变增强和 Drp1 表达增加^[23]。近年来,有研究证实,Drp1 可以在 RHO 相关蛋白激酶 1(ROCK1)的促进下,易位于线粒体并激活 DKD^[24]。同时,DKD 患者的长期高血糖状态伴随着线粒体动力学的破坏,表现为线粒体分裂增加和融合抑制,也损害了线粒体生物发生和线粒体自噬,导致线粒体碎裂增加和线粒体通透性过渡孔开放增强,诱导细胞色素 C(cytochrome C)进入细胞质并最终导致细胞凋亡,促进疾病的发生和发展^[25]。以上发现证实了线粒体动力学在 DKD 发病机制和进展中的重要作用。除此之外,增强

线粒体自噬也会影响线粒体动力学,从中国山药中提取的天然活性成分薯蓣皂苷元就是通过增强线粒体自噬,影响线粒体动力学从而改善 DKD^[26]。此外,线粒体动力学改变可以产生永久性的活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS),并导致氧化损伤和糖尿病血管并发症^[27]。最近,有研究人员发现,在 DKD 肾间质纤维化小鼠肾脏中,缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)可能通过上调 Mfn1 和 Mfn2 的表达、下调 Drp1 促进线粒体融合并抑制线粒体过度分裂,从而减轻肾脏损伤,改善肾功能^[28]。综上所述,探讨线粒体动力学在 DKD 肾间质纤维化中的相关机制具有重要意义,同时,线粒体的正常生理活性受到多种分子机制的调节,加强对相关分子机制的深入探索可能是未来的研究方向之一。

3 线粒体蛋白稳态与 DKD 肾间质纤维化

维持线粒体蛋白稳态对于保障线粒体功能正常至关重要。线粒体通过调节蛋白质的合成、折叠、靶向、加工和降解的动态过程维持线粒体蛋白平衡^[29]。而线粒体蛋白平衡的破坏损害 ATP 的生成,导致有害 ROS 累积,从而促进细胞凋亡^[30]。线粒体蛋白酶通过调节线粒体蛋白质的水解和加工参与线粒体蛋白稳态的维持。除此之外,线粒体蛋白酶还可以通过调节关键因子控制多种线粒体生物过程,包括线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体自噬和细胞凋亡等^[31]。

Lon 蛋白酶 1(lon protease 1, LONP1)是一种高度保守的 ATP 依赖性蛋白酶,通过调节线粒体蛋白质的合成、折叠、构象维持和降解等过程来维持线粒体蛋白稳态^[32]。研究表明,缺氧损伤通过影响 LONP1 的 ATP 活性导致线粒体转录本的聚集。这些聚集体将减少线粒体翻译,降低呼吸链活性^[33]。肾小管缺氧是肾小管萎缩和间质纤维化的原动力,在 DKD 发展过程中可进一步加重肾小球病变。而缺氧损伤早期即可在 DKD 肾脏中发现^[34]。识别与调控线粒体蛋白酶的相关机制可能会成为改善缺氧损伤、控制 DKD 肾间质纤维化的早期策略。除此之外,在肾间质纤维化相关的研究中,LONP1 通过降解羟甲基戊二酰辅酶 A 合酶调节线粒体蛋白稳态,在 CKD 和肾间质纤维化中发挥了重要作用^[35]。综上所述,LONP1 及其相关

信号通路可能是控制DKD进展的新靶点。

去乙酰化酶3(Sirtuin 3, Sirt3)作为主要的线粒体脱乙酰酶,通过调节关键蛋白的去乙酰化参与大多数线粒体相关的生物过程。近期研究发现,Sirt3通过调节肾小管上皮细胞中的线粒体蛋白乙酰化和代谢,在肾纤维化过程中起到了重要作用。在CKD模型小鼠肾脏中,Sirt3表达的降低伴随着线粒体中乙酰化的增加。Sirt3敲除小鼠容易出现高乙酰化线粒体蛋白与严重的肾纤维化。过表达Sirt3改善了乙酰化并预防了肾纤维化^[36]。除此之外,Sirt3可以通过调节线粒体自噬相关蛋白的乙酰化介导肝纤维化中的线粒体自噬途径,过表达Sirt3改善线粒体自噬和缓解肝纤维化,而敲除Sirt3显著加重了肝纤维化的严重程度^[37]。同时,Sirt3同样可以通过对相关蛋白去乙酰化的调节在线粒体动力学中发挥重要作用。有研究表明,Sirt3的过表达可通过影响OPA1上游调节分子的去乙酰化进而促进OPA1介导的线粒体融合,从而减轻肾小管上皮细胞中脂多糖诱导的线粒体损伤和细胞凋亡^[-38]。

可见,线粒体蛋白稳态在MQC中发挥了重要的作用,可以通过多种线粒体蛋白酶对线粒体生化过程进行调节,同时通过影响其他MQC机制维护肾小管上皮细胞等多种肾脏细胞中的线粒体稳态。线粒体蛋白酶有望成为控制DKD肾间质纤维化进展的重要因素,但是目前对于其具体机制仍缺乏更多的研究。

4 线粒体自噬与DKD肾间质纤维化

线粒体自噬是指自噬系统以受损线粒体为目标,将其输送至溶酶体进行降解的过程。这种分解代谢过程有助于维持多种类型细胞中的MQC^[39]。PTEN诱导激酶1(Pink1)/Parkin途径的激活在线粒体自噬的过程中起到了重要作用^[40]。

已有研究表明,线粒体自噬损伤所导致的线粒体清除受损和ROS积累参与了糖尿病的发生和发展^[41],同时在多种肾脏疾病中作用显著。据相关报道,老年肾小管细胞中豆类蛋白的缺失可以损害线粒体自噬,并通过线粒体ROS的积累促进衰老相关的肾间质纤维化^[42]。同时在CKD模型中,有研究证实可以通过诱导线粒体自噬维持线粒体稳态、减轻肾小管上皮细胞的损伤、下调

TGF- β 等纤维化相关细胞因子的表达,并最终改善小鼠的肾间质纤维化^[43]。进一步研究表明,改善Pink1/Parkin途径介导的线粒体自噬紊乱在控制CKD所致的肾间质纤维化中起到了重要作用。例如,褪黑素可以通过诱导Pink1/Parkin途径的上游miRNA调节因子miR-4516,增强线粒体自噬,减少异常线粒体的数量并改善肾功能^[44]。而槲皮素可以通过激活沉默信息调节1(silent information regulator 1, SIRT1)增强Pink1/Parkin途径的线粒体自噬,延缓肾小管上皮细胞的衰老,进而减轻CKD模型诱导的肾间质纤维化^[45]。在DKD的相关研究中,高糖状态下肾小管上皮细胞中肿瘤坏死因子 α 诱导的蛋白8-样1(tumor necrosis factor α -induced protein 8-like1, TNFAIP8L1/TIPE1)的表达明显上调,敲除TIPE1增强了线粒体自噬并显著改善了DKD小鼠的肾间质纤维化^[46]。此外,有研究发现,在DKD发展过程中,肾小管上皮细胞中神经酰胺上调,并通过与Pink1相互作用,抑制Pink1/Parkin介导的线粒体自噬,加重DKD小鼠的肾间质纤维化^[47]。另一项研究表明,AMPK可能在糖尿病肾小管间质损伤过程中发挥重要的调节作用。二甲双胍通过激活AMPK途径促进Pink1从细胞质易位至线粒体,进而促进Pink1/Parkin介导的线粒体自噬发生,抑制线粒体ROS生成,减少NLRP3炎症小体的激活。同时,二甲双胍的治疗显著逆转了模型诱导的血清肌酐、蛋白尿、氧化应激以及纤维化标志物等指标的改变^[48]。在相关研究中,钙活化钾通道KCa3.1可以通过调节TGF- β 1,上调Drp1并抑制OPA1的表达,同时通过下调BCL2相互作用蛋白3(BNIP3)抑制线粒体自噬导致MQC失衡,最终导致小管细胞损伤。阻断KCa3.1可以在逆转上述改变的同时改善DKD肾间质纤维化^[49]。以上研究提示,线粒体自噬所致的损伤在DKD进展中发挥着重要作用。

5 其他线粒体相关机制与DKD肾间质纤维化

越来越多的证据表明,内质网应激在DKD的发生与发展中扮演了重要的角色。现有研究表明,内质网应激相关转录因子同源蛋白的上调诱

导了线粒体ROS的产生与积累,进而导致了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)炎症小体激活和线粒体凋亡^[50]。此外,内质网应激在DKD的上皮-间充质转化进展过程中被激活,通过抑制内质网应激可以改善上皮-间充质转化相关指标的表达,进一步抑制了高糖引起的线粒体嵴减少^[51]。另有研究表明,溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)与DKD的预后密切相关,即LPC的增加与肾功能下降的斜率显著相关,其积累会导致内质网应激和线粒体应激,并进一步促进细胞凋亡^[52],其可能参与并介导了DKD的进展。除此之外,线粒体外膜与内质网耦合形成的区域被称为线粒体相关内质网膜(mitochondrion-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM)。越来越多的证据显示,许多参与构成

MAM结构与功能的蛋白同样参与了DKD的发生与发展^[53]。近期研究发现,MAM的锚定蛋白——磷酸呋喃酸性簇分类蛋白2(phosphofurin acidic cluster sorting protein 2, PACS2)通过稳定MAM对DKD肾小管的损伤起到了良好的保护作用,而PACS2基因敲除的糖尿病小鼠则表现出了MAM区破坏加重、线粒体功能障碍、肾脏细胞凋亡和纤维化^[54]。以上结果提示,内质网可以通过与线粒体之间的功能应答从而对线粒体功能造成损害,以影响DKD的发生和发展。

综上所述,高糖环境刺激导致MQC失衡,进而导致线粒体生物发生减少、分裂增加和融合抑制、蛋白稳态失衡、自噬作用减弱,这促进了肾间质纤维化的发生,进而促进了DKD病程的发展。因此,维持MQC网络可能是减轻肾损伤、改善肾功能的一个新靶点(图2)。

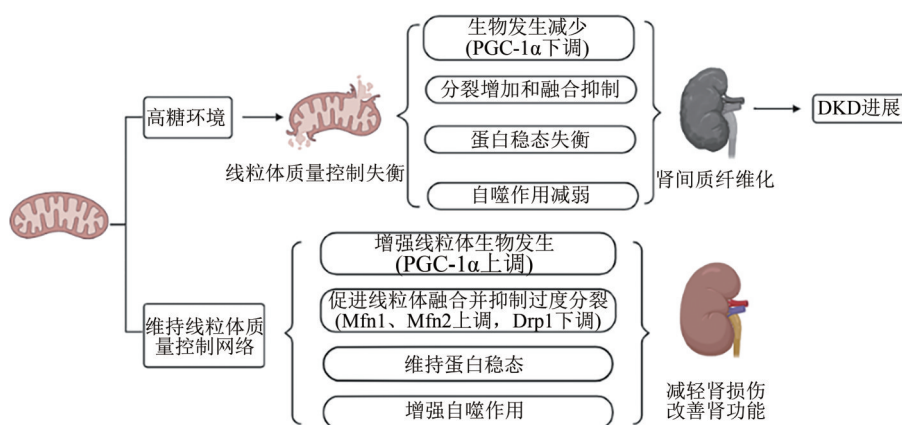


图2 线粒体质量控制与糖尿病肾病肾间质纤维化

Fig. 2 Mitochondrial quality control and renal interstitial fibrosis of diabetic kidney disease

6 展望

DKD是糖尿病的最常见并发症之一。肾间质纤维化是DKD晚期的关键变化,也是促进疾病进展的重要因素。在DKD发生与发展的过程中,MQC机制中线粒体生物发生、线粒体动力学、线粒体蛋白稳态以及线粒体自噬等不同生物过程发生失衡,进而引起线粒体结构和功能障碍、激活线粒体凋亡途径等。

目前已有研究证实,调节MQC系统对多种慢性肾脏疾病的发病和肾间质纤维化发挥保护作用。但目前关于MQC的整体调节机制以及线粒

体各个生物过程之间互相影响的研究仍然不充分,对参与DKD肾间质纤维化发生与发展机制的信号通路及分子机制的研究仍然有限。因此,需要对MQC相关的分子信号以及DKD肾间质纤维化发展的相关因素与病理生理特点进行更为深入的探讨,并开展更多高质量的临床研究。随着研究的深入,调节MQC有望为DKD肾间质纤维化的预防、治疗提供更多新的思路,从而更好地改善DKD的预后。

参考文献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, *et al.* IDF diabetes at-

- las: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J/OL]. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2022, 183: 109119[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
- [2] PELLE M C, PROVENZANO M, BUSUTTI M, *et al.* Up-date on diabetic nephropathy [J/OL]. *Life (Basel)*, 2022, 12(8): 1202 [2024-01-25]. <https://doi.org/10.3390/life12081202>.
 - [3] ZHANG Y, JIN D, KANG X, *et al.* Signaling pathways involved in diabetic renal fibrosis[J/OL]. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, 9: 696542[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.696542>.
 - [4] MARTÍNEZ-KLIMOVA E, APARICIO-TREJO O E, GÓMEZ-SIERRA T, *et al.* Mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in the promotion of fibrosis in obstructive nephropathy induced by unilateral ureteral obstruction[J]. *Biofactors*, 2020, 46(5): 716-733.
 - [5] AHMAD A A, DRAVES S O, ROSCA M. Mitochondria in diabetic kidney disease[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(11): 2945[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3390/cells10112945>.
 - [6] BAEK J, LEE Y H, JEONG H Y, *et al.* Mitochondrial quality control and its emerging role in the pathogenesis of diabetic kidney disease[J]. *Kidney Res. Clin. Pract.*, 2023, 42(5): 546-560.
 - [7] ZHAO M, LI Y, LU C, *et al.* PGC1 α degradation suppresses mitochondrial biogenesis to confer radiation resistance in glioma[J]. *Cancer Res.*, 2023, 83(7): 1094-1110.
 - [8] TANRIOVER C, COPUR S, UCKU D, *et al.* The mitochondrion: a promising target for kidney disease[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2): 570[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020570>.
 - [9] SHE Y, YU M, WANG L, *et al.* Emerging protective actions of PGC-1 α in diabetic nephropathy[J/OL]. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2022, 2022: 6580195[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1155/2022/6580195>.
 - [10] YUAN L, YUAN Y, LIU F, *et al.* PGC-1 α alleviates mitochondrial dysfunction *via* TFEB-mediated autophagy in cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(6): 8421-8439.
 - [11] FONTECHA-BARRIUSO M, LOPEZ-DIAZ A M, GUERRERO-MAUVEGIN J, *et al.* Tubular mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and progression of chronic kidney disease[J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(7): 1356[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3390/antiox11071356>.
 - [12] QIN X, JIANG M, ZHAO Y, *et al.* Berberine protects against diabetic kidney disease via promoting PGC-1 α -regulated mitochondrial energy homeostasis[J]. *Br. J. Pharmacol.*, 2020, 177(16): 3646-3661.
 - [13] BIAN C, REN H. Sirtuin family and diabetic kidney disease[J/OL]. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2022, 13: 901066 [2024-03-26]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.901066>.
 - [14] ALA M. Sestrin2 signaling pathway regulates podocyte biology and protects against diabetic nephropathy[J/OL]. *J. Diabetes Res.*, 2023, 2023: 8776878[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1155/2023/8776878>.
 - [15] NAM B Y, JHEE J H, PARK J, *et al.* PGC-1 α inhibits the NLRP3 inflammasome *via* preserving mitochondrial viability to protect kidney fibrosis[J/OL]. *Cell Death Dis.*, 2022, 13(1): 31 [2024-03-26]. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04480-3>.
 - [16] ZHOU Y, LIU L, JIN B, *et al.* Metrn1 alleviates lipid accumulation by modulating mitochondrial homeostasis in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2023, 72(5): 611-626.
 - [17] CHAN D C. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease[J]. *Annu. Rev. Pathol.*, 2020, 15: 235-259.
 - [18] NYENHUIS S B, WU X, STRUB M P, *et al.* OPA1 helical structures give perspective to mitochondrial dysfunction[J]. *Nature*, 2023, 620(7976): 1109-1116.
 - [19] QIN L, XI S. The role of mitochondrial fission proteins in mitochondrial dynamics in kidney disease[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(23): 14725[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3390/ijms232314725>.
 - [20] CHENG Y H, YAO C A, YANG C C, *et al.* Sodium thiosulfate through preserving mitochondrial dynamics ameliorates oxidative stress induced renal apoptosis and ferroptosis in 5/6 nephrectomized rats with chronic kidney diseases[J/OL]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0277652[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277652>.
 - [21] POOLSRI W, NOITEM R, JUTABHA P, *et al.* Discovery of a Chalcone derivative as an anti-fibrotic agent targeting transforming growth factor- β 1 signaling: potential therapy of renal fibrosis[J/OL]. *Biomed. Pharmacother.*, 2023, 165: 115098 [2024-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115098>.
 - [22] WANG Y, LU M, XIONG L, *et al.* Drp1-mediated mitochondrial fission promotes renal fibroblast activation and fibrogenesis[J/OL]. *Cell Death Dis.*, 2020, 11(1): 29[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-2218-5>.
 - [23] GALVAN D L, MISE K, DANESH F R. Mitochondrial regulation of diabetic kidney disease[J/OL]. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, 8: 745279[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.745279>.
 - [24] 关毅鸣,王丽妍,刘文虎. 线粒体功能及其与急性肾损伤和糖尿病肾病的关系[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(7): 5-8.
 - [25] GUAN Y M, WANG L Y, LIU W H. Mitochondrial function and its relationship with acute renal injury and diabetes nephropathy[J]. *J. Med. Res.*, 2020, 49(7): 5-8.
 - [26] NARONGKIATIKHUN P, CHATTIPAKORN S C, CHATTIPAKORN N. Mitochondrial dynamics and diabetic kidney disease: missing pieces for the puzzle of therapeutic approaches[J]. *J. Cell. Mol. Med.*, 2022, 26(2): 249-273.
 - [27] ZHONG Y, JIN R, LUO R, *et al.* Diosgenin targets CaMKK2 to alleviate type II diabetic nephropathy through improving autophagy, mitophagy and mitochondrial dynamics[J/OL]. *Nutrients*, 2023, 15(16): 3554[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3390/nu15163554>.
 - [28] FLEMMING N, PERNOUD L, FORBES J, *et al.* Mitochondrial dysfunction in individuals with diabetic kidney disease: a systematic review[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(16): 2481[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3390/cells11162481>.
 - [29] JIANG N, ZHAO H, HAN Y, *et al.* HIF-1 α ameliorates tubular injury in diabetic nephropathy *via* HO-1-mediated control of mitochondrial dynamics[J/OL]. *Cell Prolif.*, 2020, 53(11): e12909[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1111/cpr.12909>.

- [29] WACHOSKI-DARK E, ZHAO T, KHAN A, *et al.* Mitochondrial protein homeostasis and cardiomyopathy[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(6): 3353[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3390/ijms23063353>.
- [30] ARRIETA A, BLACKWOOD E A, STAUFFER W T, *et al.* Integrating ER and mitochondrial proteostasis in the healthy and diseased heart[J/OL]. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2020, 6: 193[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00193>.
- [31] DESHWAL S, FIEDLER K U, LANGER T. Mitochondrial proteases: multifaceted regulators of mitochondrial plasticity[J]. *Annu. Rev. Biochem.*, 2020, 89: 501-528.
- [32] TODOSENKO N, KHAZIAKHMATOVA O, MALASHCHENKO V, *et al.* Mitochondrial dysfunction associated with mtDNA in metabolic syndrome and obesity[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24(15): 12012[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3390/ijms241512012>.
- [33] SUN C L, VAN GILST M, CROWDER C M. Hypoxia-induced mitochondrial stress granules[J/OL]. *Cell Death Dis.*, 2023, 14(7): 448[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05988-6>.
- [34] CATRINA S B, ZHENG X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(4): 709-716.
- [35] BAI M, WU M, JIANG M, *et al.* LONP1 targets HMGCS2 to protect mitochondrial function and attenuate chronic kidney disease[J/OL]. *EMBO Mol. Med.*, 2023, 15(2): e16581[2024-03-26]. <https://doi.org/10.15252/emmm.202216581>.
- [36] ZHANG Y, WEN P, LUO J, *et al.* Sirtuin 3 regulates mitochondrial protein acetylation and metabolism in tubular epithelial cells during renal fibrosis[J/OL]. *Cell Death Dis.*, 2021, 12(9): 847[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04134-4>.
- [37] LI R, WANG Z, WANG Y, *et al.* SIRT3 regulates mitophagy in liver fibrosis through deacetylation of PINK1/NIPSNAP1[J]. *J. Cell. Physiol.*, 2023, 238(9): 2090-2102.
- [38] JIAN Y, YANG Y, CHENG L, *et al.* Sirt3 mitigates LPS-induced mitochondrial damage in renal tubular epithelial cells by deacetylating YME1L1[J/OL]. *Cell Prolif.*, 2023, 56(2): e13362[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1111/cpr.13362>.
- [39] ONISHI M, YAMANO K, SATO M, *et al.* Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy[J/OL]. *EMBO J.*, 2021, 40(3): e104705[2024-03-26]. <https://doi.org/10.15252/emmbj.2020104705>.
- [40] YAN C, GONG L, CHEN L, *et al.* PHB2 (prohibitin 2) promotes PINK1-PRKN/Parkin-dependent mitophagy by the PARL-PGAM5-PINK1 axis[J]. *Autophagy*, 2020, 16(3): 419-434.
- [41] SHAN Z, FA W H, TIAN C R, *et al.* Mitophagy and mitochondrial dynamics in type 2 diabetes mellitus treatment[J]. *Aging*, 2022, 14(6): 2902-2919.
- [42] WANG D, KANG L, CHEN C A, *et al.* Loss of legumain induces premature senescence and mediates aging-related renal fibrosis[J/OL]. *Aging Cell*, 2022, 21(3): e13574[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1111/acel.13574>.
- [43] JIN L, YU B, LIU G, *et al.* Mitophagy induced by UMI-77 preserves mitochondrial fitness in renal tubular epithelial cells and alleviates renal fibrosis[J/OL]. *FASEB J.*, 2022, 36(6): e22342[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1096/fj.202200199RR>.
- [44] YOON Y M, GO G, YOON S, *et al.* Melatonin treatment improves renal fibrosis *via* miR-4516/SLAH3/PINK1 axis[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(7): 1682[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3390/cells10071682>.
- [45] 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/OL]. *Life Sci.*, 2020, 257: 118116[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118116>.
- [46] LIU L, BAI F, SONG H, *et al.* Upregulation of TIPE1 in tubular epithelial cell aggravates diabetic nephropathy by disrupting PHB2 mediated mitophagy[J/OL]. *Redox Biol.*, 2022, 50: 102260[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102260>.
- [47] WANG X, SONG M, LI X, *et al.* CERS6-derived ceramides aggravate kidney fibrosis by inhibiting PINK1-mediated mitophagy in diabetic kidney disease[J/OL]. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2023, 325(2): C538-C549[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00144.2023>.
- [48] HAN Y C, TANG S Q, LIU Y T, *et al.* AMPK agonist alleviate renal tubulointerstitial fibrosis *via* activating mitophagy in high fat and streptozotocin induced diabetic mice[J/OL]. *Cell Death Dis.*, 2021, 12(10): 925[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04184-8>.
- [49] HUANG C, YI H, SHI Y, *et al.* KCa3.1 mediates dysregulation of mitochondrial quality control in diabetic kidney disease[J/OL]. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2021, 9: 573814[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.573814>.
- [50] JPARK S, KIM Y, LI C, *et al.* Blocking CHOP-dependent TXNIP shuttling to mitochondria attenuates albuminuria and mitigates kidney injury in nephrotic syndrome[J/OL]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2022, 119(35): e2116505119[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1073/pnas.2116505119>.
- [51] LIU Z, NAN P, GONG Y, *et al.* Endoplasmic reticulum stress-triggered ferroptosis *via* the XBP1-Hrd1-Nrf2 pathway induces EMT progression in diabetic nephropathy[J/OL]. *Biomed. Pharmacother.*, 2023, 164: 114897[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114897>.
- [52] INAGI R. Organelle stress and metabolic derangement in kidney disease[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(3): 1723[2024-03-26]. <https://doi.org/10.3390/ijms23031723>.
- [53] MAO H, CHEN W, CHEN L, *et al.* Potential role of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane proteins in diseases[J/OL]. *Biochem. Pharmacol.*, 2022, 199: 115011[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115011>.
- [54] XUE M, FANG T, SUN H, *et al.* PACS-2 attenuates diabetic kidney disease *via* the enhancement of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane formation[J/OL]. *Cell Death Dis.*, 2021, 12(12): 1107[2024-03-26]. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04408-x>.