

肾脏疾病中线粒体脂代谢与脂毒性的研究进展

孙 珺¹, 郭兆安^{2*}

(¹山东中医药大学中医学院, 济南 250014; ²山东中医药大学附属医院肾内一科, 济南 250014)

摘要: 作为高能耗器官, 肾脏依赖大量的线粒体氧化脂肪酸提供能量。肾脏病理状态下白细胞分化抗原36(cluster of differentiation 36, CD36)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPARs)、AMP依赖蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子1 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α)等多种调节蛋白异常表达参与脂肪酸氧化缺陷, 引发线粒体脂代谢紊乱和异位脂质堆积。异位脂质通过促炎、促凋亡和氧化应激等方式对肾脏及线粒体自身结构造成损伤, 并且与血脂相互影响。线粒体脂肪酸氧化激动剂、心磷脂靶向肽和抗氧化剂以恢复线粒体稳态和功能为前提, 保护肾脏免受脂毒性损伤, 帮助肾功能的恢复。了解肾脏线粒体脂代谢的调控机制, 进一步研发更为精准、高效的线粒体脂代谢调节剂, 有望成为治疗用药的新方向。

关键词: 线粒体; 脂肪酸; 脂代谢; 脂毒性

Research progress on mitochondrial lipid metabolism and lipotoxicity in kidney diseases

SUN Jun¹, GUO Zhaoan^{2*}

(¹School of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China;

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China)

Abstract: As a high energy consumption organ, kidney relies on a large number of mitochondrial oxidized fatty acids to provide energy. Abnormal expression of various regulatory proteins such as cluster of differentiation 36, peroxisome proliferator activated receptor, adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, and peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 α in renal pathological conditions is involved in fatty acid oxidation defects, leading to mitochondrial lipid metabolism disorders and ectopic lipid accumulation. Ectopic lipids cause damage to the kidney and mitochondrial structure through pro-inflammatory, pro-apoptotic and oxidative stress, and interact with blood lipids. Mitochondrial fatty acid oxidation agonists, cardiolipin-targeting peptides, and antioxidants target mitochondrial homeostasis and function, protect the kidney from lipotoxic injury, and contribute to the recovery of renal function. Understanding the regulatory mechanism of renal mitochondrial lipid metabolism and further developing more precise and efficient mitochondrial lipid metabolism regulators to prevent renal lipotoxic damage by targeting mitochondria are expected to become a new direction for therapeutic drugs.

收稿日期: 2022-10-26

第一作者: E-mail: sunjun7058@163.com

*通信作者: E-mail: gza63@163.com

Key Words: mitochondria; fatty acid; lipid metabolism; lipotoxicity

为确保人体内多种生命活动的正常进行,肾脏能量消耗巨大,拥有的线粒体数量仅次于心脏。肾小球耗能量低,主要依靠糖酵解供能来维持肾小球滤过屏障,肾小管细胞维持其主动转运功能,耗能量多,故肾小管具有更高密度的线粒体,并依赖线粒体执行脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)和氧化磷酸化来满足高度能量需求^[1]。脂肪酸是一种高能底物,脂肪酸完全氧化分解代谢能够提供远高于碳水化合物或蛋白质提供的能量。线粒体通过生物合成、能量转化、质量控制和内质网串扰等多渠道调节自身功能,还参与活性氧自由基的调节以及应激信号的转导^[2]。线粒体功能障碍使脂代谢失调,没有被线粒体氧化的过量脂肪酸与甘油酯化后以脂滴的形式沉积在肾脏中。胆固醇/游离脂肪酸代谢缺陷导致的血脂紊乱,与多种肾脏疾病如急性肾损伤、慢性肾脏病和糖尿病肾脏疾病密切相关^[3]。本文从线粒体能量代谢,特别是脂代谢角度探讨肾脏疾病中的脂质异常,希望为脂毒性相关肾损伤提供更多的治疗靶点。

1 肾脏中线粒体的脂代谢

肾脏中所有细胞都需要以ATP形式存在的能量来维持细胞活动,ATP主要通过糖酵解、脂肪酸氧化和氧化磷酸化产生。在不同的肾脏细胞中,获取能量的途径也不尽相同,肾皮质近端小管依靠有氧呼吸 β -氧化非酯化脂肪酸,经由呼吸链电子传递偶联ATP的生成。肾小球中足细胞、内皮细胞和系膜细胞等行使被动过滤功能,因此肾小球细胞在有氧或无氧条件下,都可以通过糖酵解为功能细胞供给ATP^[4]。脂肪酸通常以酯化形式存在于甘油三酯中,部分脂肪酸和血清白蛋白结合形成脂蛋白。甘油三酯被脂蛋白脂肪酶水解后生成游离脂肪酸,被细胞摄取利用。

1.1 脂肪酸的摄取和运输

细胞表面脂质转运蛋白,如白细胞分化抗原36(cluster of differentiation 36, CD36)、B类1型清道夫受体、脂肪酸转运蛋白家族和脂肪酸结合蛋

白家族能够摄取游离脂肪酸或直接利用胞内合成的脂肪酸。CD36表达于多种细胞表面,也定位于内质网、线粒体等细胞器中,灵活控制脂质吸收和代谢^[5,6],同时参与炎症反应、氧化应激、内质网应激和细胞凋亡等生物活动。实验研究发现,在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)小鼠肾小管上皮细胞及足细胞中,CD36的上调与肾内脂质堆积高度相关^[7]。线粒体摄取脂肪酸后,经过脂肪酸酯化、肉碱穿梭、脂肪酸氧化、氧化磷酸化四个步骤保证能量稳态。短链脂肪酸或中链脂肪酸可以扩散进入线粒体,而长链脂肪酸需要被长链脂酰辅酶A合成酶活化,并通过线粒体膜外膜上的肉碱-棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)、肉碱-酰基肉碱载体和肉碱-棕榈酰转移酶2组成的肉碱穿梭转运到线粒体基质中^[8]。其中,CPT1作为脂肪酸 β -氧化的限速酶,是限制脂肪酸进入线粒体的关键^[9]。

1.2 线粒体脂肪酸氧化

线粒体FAO是在线粒体基质中将长链酰基辅酶A分解成乙酰辅酶A分子的过程,即脂肪酸 β -氧化。 β -氧化保证脂肪酸中的所有碳都转化为乙酰辅酶A、还原型黄素二核苷酸(flavine adenine dinucleotide reduced, FADH₂)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)^[10]。FADH₂、NADH含有高电势的电子,在氧化时释放出大量的能量。NADH和FADH₂为电子传递链复合体提供电子,电子随后被转移到脂溶性电子载体辅酶Q10,以泛醌形式释放给水溶性电子传递细胞色素C。而氧化NADH释放的能量可以供质子进入线粒体膜间隙中,产生跨膜电化学梯度,而后ATP合酶利用该势能产生ATP^[11]。

1.3 线粒体脂肪酸氧化的调控

酰基辅酶A每一次 β -氧化都需要至少4种酶的连续作用,这些氧化还原酶与转运蛋白之间协调工作,除了受到FAD⁺/NAD⁺等辅因子浓度的影响^[12],还要受表观遗传、转录和翻译后因子的调控,如过氧化物酶体增植物激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs)、过氧化物

酶体增殖激活受体 γ 辅助激活因子 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α)、AMP依赖蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、沉默信息调节因子1(silent information regulator 1, SIRT1)等。PPARs在代谢活跃的近端小管细胞中表达, PPARs可以识别多种底物脂肪酸, 能与核受体形成异二聚体进入细胞核, 从DNA分子水平上调FAO酶和CD36的转录表达^[13]。SIRT1能够穿梭于细胞核质之间, 沟通耦合调节因子参与过氧化物酶体、细胞核和线粒体之间的相互作用。AMPK与SIRT1都是细胞能量感应蛋白, 可以在能量短缺条件下协同作用, AMPK上调烟酰胺磷酸核糖转移酶的表达, 降低细胞烟酰胺含量, 上调NAD⁺的含量, 活化SIRT1; SIRT1又能够上调乙酰化肝激酶B1激活AMPK。它们的激活共同增强了PGC-1 α 依赖的核转录^[14,15]。PGC-1 α 是一种关键的核转录辅助激活因子, 可辅助激活一系列核受体包括PPARs、视黄醇X受体等的基因表达, 参与葡萄糖的摄取、糖异生、脂肪酸 β -氧化、适应性产热等代谢过程。PGC-1 α 主要表达于近端小管, 上调PGC-1 α 的表达, 表现为脂肪酸摄取、储存以及脂肪酸氧化能力增强, 葡萄糖氧化能力减弱。其中, PGC-1 α 乙酰化修饰会降低转录活性, 而其去乙酰化依赖SIRT1^[16]。综上所述, 脂肪酸代谢在遗传、表观遗传和蛋白质水平综合调控线粒体稳态, 而PGC-1 α 是关键的调节因子。

2 线粒体脂代谢异常与脂质堆积

2.1 线粒体FAO缺陷与能量代谢的异常

对人肾组织基因组测序显示, CKD样本中基因本体分析突出了FAO、氨基酸分解代谢和碳水化合物代谢的特定变化, 进一步富集分析证实了CKD样本中FAO相关功能基因的强烈富集。*CPT1A*、*ACOX1*、*ACOX2*等FAO相关基因和*PPARA*、*PPARGC1A*等FAO途径关键转录因子的表达明显降低^[17]。在肾损伤小鼠模型中, 线粒体FAO的感应蛋白SIRT1能够通过调整线粒体功能, 参与肾小管细胞的损伤和凋亡^[18]。SIRT1的表达下调会抑制PGC-1 α 对FAO相关基因的起始转录, 从而导致FAO代谢障碍^[15]。高脂能够活化类固醇受体辅激

活因子3, 影响组蛋白乙酰转移酶的蛋白质水平, 通过乙酰化作用降低PGC-1 α 的转录活性, 负向调节FAO酶的活性^[19]。PGC-1 α 及其调控因子在整合线粒体生物生成和能量生产方面起核心作用, 受损的PGC-1 α 导致PPAR α 移位至线粒体并与亲环素D结合, 发生线粒体隔离, PPAR α 对FAO基因的转录活性降低, 加重FAO缺陷(图1)。CKD中线粒体能量代谢的失调常伴随着PGC-1 α 表达的下调, PGC-1 α 的缺失导致小鼠的线粒体基因表达降低, 并出现功能障碍的表型。研究发现, 糖尿病肾脏疾病(diabetic kidney disease, DKD)小鼠的Toll样受体4/核因子 κ B信号通路广泛上调, PGC-1 α 表达减少, 引发活性氧积累、线粒体功能和结构损伤, 线粒体外膜通透性增加, 细胞色素C释放诱导足细胞凋亡^[20]。Kang等^[17]对小鼠肾间质纤维化模型全基因组分析发现, *PPARGC1A*基因表达和FAO代谢水平同步下调, 细胞内脂质沉积和肾小管间质纤维化程度呈正相关。在缺血相关的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)期间, 缺血、缺氧会抑制PPAR α 和PGC-1 α 的活性, 降低NAD⁺/NADH比率, 引发线粒体供能异常^[12]。肾小管上皮细胞通过上皮间充质转化来应对能量短缺, 加重炎症反应和间质纤维化, 这是AKI向CKD转变的原因之一。

2.2 肾实质细胞中的脂代谢异常和脂质堆积

肾内脂质堆积是多种肾脏疾病的特征表现, 不同类型的肾实质细胞对病理性脂质堆积的敏感性也不同^[21]。近端小管细胞主要依赖线粒体FAO供能, 更容易受到脂质毒性的影响, 对脂质诱导的线粒体损伤也更为敏感^[22]。在肥胖相关肾病模型中, 持续的氧化应激会抑制核红细胞2相关因子2和长链脂酰辅酶A合成酶的表达, 增加细胞内游离脂肪酸和甘油三酯的含量, 导致脂质异位堆积在肾小管, 支持了线粒体能量代谢和脂质稳态的相关性^[23]。糖尿病肾病患者的肾组织中, 脂质摄取的通路显著上调, 能量代谢通路AMPK信号减弱, *PPARA*和*PPARGC1A*的基因活性降低, 伴随着参与甘油三酯合成基因的激活, 肾小管中甘油三酯积累明显^[24]。此外, ATP结合盒转运蛋白1(ATP-binding cassette transporter protein 1, ABCA1)以ATP为能源, 调控细胞内游离胆固醇和磷脂的外流。高糖刺激建立的血脂异常肾病模型中肾小管

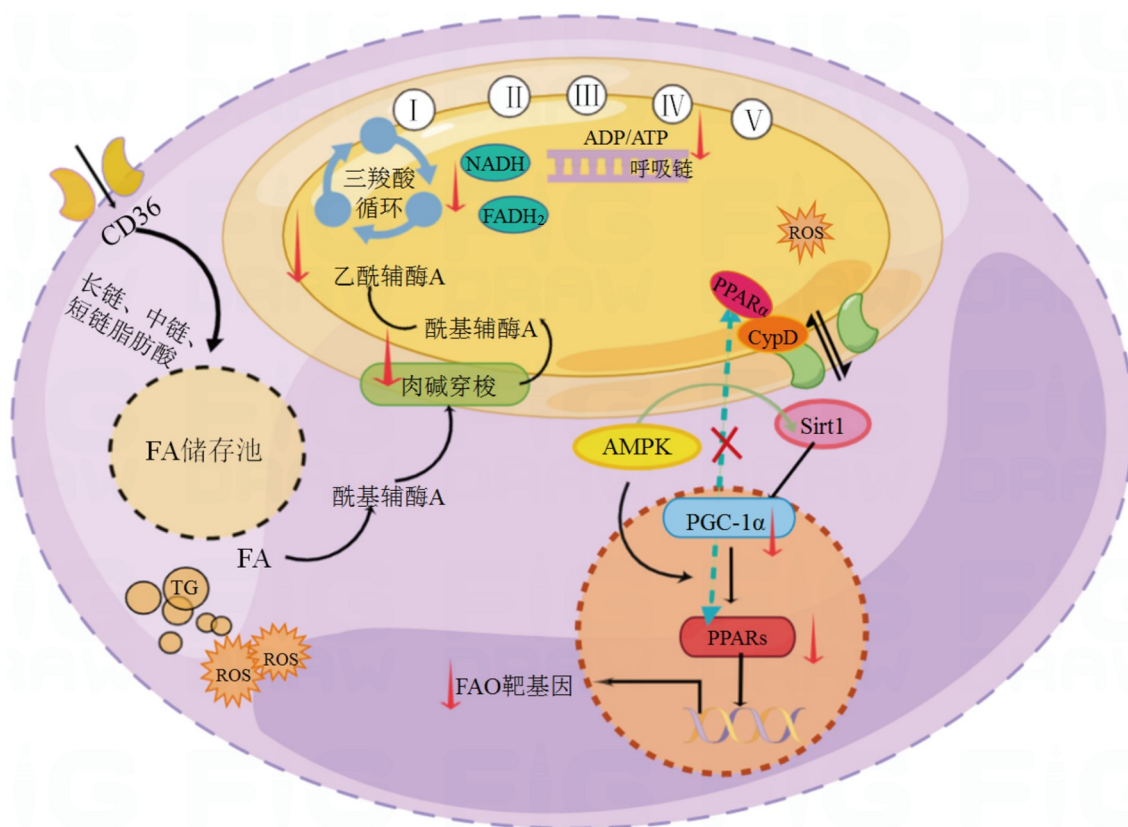


图1 肾小管上皮细胞中线粒体脂代谢异常和脂质堆积示意图

上皮细胞ABCA1的表达下调,细胞内胆固醇不能反向转运排出,发生胆固醇积累^[25]。

高糖条件下,足细胞线粒体氧化应激、细胞骨架重塑诱发胰岛素抵抗和炎症反应,发生病理性脂质堆积^[26]。研究发现,应用DKD患者血清处理的足细胞ABCA1的表达显著降低,并出现脂滴积累和过量活性氧生成^[27]。脂代谢紊乱伴脂肪酸含量异常是2型糖尿病的典型并发症,血浆总游离脂肪酸水平可升至生理状态下的4倍^[28]。足细胞对游离脂肪酸高度敏感,对脂肪酸摄取的增加可导致细胞内脂质堆积和过氧化。高脂饮食喂养小鼠的肾小球中特异性的鞘磷脂使ATP/AMP比值增加,抑制了AMPK/PGC1- α 通路,这可能是肥胖相关肾病患者肾小球肥大和系膜细胞受损的原因之一^[29,30]。

2.3 脂质堆积对肾脏线粒体结构和功能的影响

线粒体胆固醇含量较低,胆固醇病理性沉积会导致线粒体的膜稳定性和蛋白质功能改变。心磷脂参与形成线粒体内膜,并且能与氧化磷酸化系统的呼吸链酶复合体I、III、IV和V结合,在

超级复合体的组装中发挥重要作用。心磷脂参与ATP生成和底物运输,与细胞色素C氧化酶紧密结合,调节细胞色素C的释放和细胞的凋亡。心磷脂本身易受活性氧诱导的氧化损伤,引发线粒体功能障碍。如前文提到,DKD中足细胞ABCA1表达减少导致胆固醇和心磷脂积累增加,引起以复合体I和III的活性降低为代表的氧化磷酸化复合体重塑,使线粒体呼吸能力降低,引起足细胞过氧化损伤^[31]。尽管生理状态下低水平活性氧可作为信号分子,但线粒体功能障碍与细胞能量不足时发生活性氧的蓄积,直接或间接地氧化破坏DNA、蛋白质和脂质,由此引起细胞结构的损伤。游离脂肪酸过量时,也可作为线粒体呼吸解偶联剂和呼吸链酶复合体I抑制剂,引起氧化应激^[32]。在DKD特定的高血糖状态下,超氧化物歧化酶2减少,导致活性氧和氧化心磷脂增加^[33]。活性氧增多可导致线粒体损伤,ATP合成减少,线粒体膜通透性改变,启动线粒体凋亡途径,从而诱导细胞凋亡。有文献表明,使用选择性心磷脂过

氧化物酶抑制剂SS-31治疗可改善高脂饮食喂养小鼠的肾实质细胞损伤^[34]。SS-31靶向定位于线粒体内膜,表现出对线粒体嵴结构的保护作用,并上调AMPK通路,有效抑制了细胞内脂质积累和内质网应激,保护肾小球内皮细胞、足细胞和肾小管上皮细胞免受过氧化损伤^[34]。这表明,保护线粒体可以减轻肾脏的脂毒性带来的损伤。脂质堆积的肾脏不仅是被动受害者,也是线粒体脂代谢紊乱的推动者。

3 血脂异常与肾内脂质堆积的关系

早在1982年, Moorhead等^[35]首次提出了“脂质肾毒性假说”,即最初的肾小球损伤因素消失后,大量蛋白尿导致的白蛋白丢失会引发高脂血症,并因此加重肾脏损伤。饮食因素引起的血脂水平过高,或脂肪细胞储存能力相对不足,导致循环脂质被过量摄取,沉积到肾小球、肾小管细胞及细胞间质,引发脂毒性损伤。除此之外,肾脏质量的减少(肾功能不全)和高糖下胰岛素信号传导的异常也可能是血脂异常的原因。CKD患者常伴有血脂异常,表现为甘油三酯、极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白的水平升高以及高密度脂蛋白的水平降低。其中,高脂蛋白血症与肾动脉粥样硬化直接相关,肾动脉的硬化狭窄是肾性高血压和缺血性肾损害的首位病因。血脂运输、储存的失调,脂质过量积累和过度氧化直接破坏足细胞氧化还原平衡,进而造成基底膜通透性增加,诱导系膜细胞增殖、系膜基质扩张,加重蛋白尿和肾小球硬化^[36]。大量蛋白尿导致血浆渗透压降低,为了保证渗透压的稳定,肝脏会反应性增加脂蛋白合成,加重脂质代谢紊乱^[37]。脂肪酸是肾小管细胞的主要供能原料,因此线粒体脂质代谢异常会严重影响肾小管细胞的呼吸作用,导致细胞产能异常。此外,肾实质细胞内异常的脂质积累均会诱发细胞器的功能障碍,伴随活性氧过量引起氧化应激反应。蛋白酶和促炎介质的分泌随之增加,诱导巨噬细胞发生促炎性极化,放大肾脏炎症反应^[38]。当肾脏出现异位脂质的沉积,脂肪细胞的脂联素分泌随之下调。脂联素作为脂质和糖类代谢的重要调节因子,具有抗糖尿病、抗动脉硬化和抑制炎症的潜力。脂联素的下调参与

了脂性炎症损伤,也加重了循环中的血脂负担^[39]。除了前文提到的脂肪酸摄取相关蛋白,涉及胆固醇和磷脂流出的ABCA1在血脂与细胞内脂质的转换中也担任了重要角色。高脂饮食诱导的C57BL/6小鼠出现肾小管上皮细胞ABCA1的表达下调,细胞内胆固醇积累;同样在DKD中也发现足细胞ABCA1缺陷,导致循环中高密度脂蛋白减少、蛋白尿增加^[40]。

这些研究说明,肾实质细胞的脂代谢失调相对于血脂异常,能够更直接地造成肾脏脂毒性,且二者可能互为因果,相互促进。这也解释了常规的降脂治疗在部分肾病临床试验获益的原因^[41]。多项小型临床试验和荟萃分析证明降脂药物对肾脏具有保护作用^[42-44]。但一项大规模随机试验表明,CKD患者应用降脂药他汀药物联合依泽替米贝治疗,随访5年间未发现血脂的改善对肾功能具有实质性帮助^[45]。由于血脂调控不具有直接针对性,且其中可变因素过多,他汀类药物在人类慢性肾脏疾病中的预防价值仍然存疑。

4 从线粒体角度对脂毒性肾脏疾病的治疗研究

4.1 线粒体FAO激动剂

迄今为止,针对AKI和CKD中FAO异常治疗选择最多的是使用PPAR α 、贝特类激动剂。在缺血和顺铂诱导的AKI模型以及高脂肪饮食的CKD模型中,贝特类药物已被证实对肾小管细胞死亡和细胞内异位脂质堆积具有改善作用^[46,47]。非诺贝特能减少肾小球脂质(主要是甘油三酯)的积累、减轻高脂肾病小鼠肾脏的氧化应激,并通过上调脂解酶的表达,增强肾脂肪分解,减轻肾小管间质损伤^[48]。一项Meta分析指出,贝特类药物能显著降低胆固醇、甘油三酯水平,但对低密度脂蛋白的效果不明显^[49]。非诺贝特对肾功能有不良影响,可能会降低肾小球滤过率,临床上对于中度以上肾功能不全的人群应慎用。在AKI的早期阶段,主要表现为肾小管细胞的能量生成不足和缺氧,缺氧会降低FAO代谢水平和NAD⁺/NADH比率,并伴有PGC-1 α 和SIRT3水平降低^[50]。在脓毒症、缺血再灌注和顺铂诱导的AKI模型中,肾小管上皮细胞中PPAR α 、PGC-1 α 的表达减少,表现出典型的FAO

过程受阻和细胞坏死,且PGC-1 α 的降低程度与肾功能损害程度相关,加用PPAR α 激动剂可逆转上述损伤^[50-52]。外源性补充烟酰胺也可以通过PGC-1 α 调节NAD⁺的生物合成,促进AKI的恢复^[53]。研究发现,一种胆汁酸激活的核受体——法尼醇X受体可通过调节近端小管上皮细胞核转录因子固醇调节元件结合蛋白和PPAR γ 活性,改善脂肪酸氧化过程和脂质积累。因此,调节法尼醇X受体/PPAR γ /FAO轴可能是治疗AKI的一种新策略^[54]。

随着对PPAR α 激动剂分子靶点的进一步探索,PGC-1 α 作为一种关键的核转录辅助激活因子,能直接与多种转录因子相互作用,逐渐被研究者重视。PGC-1 α 低表达和脂肪酸利用缺陷是CKD的常见病理机制,但PGC-1 α 在不同类型的肾细胞中的作用具有差异性。刺激肾小管细胞的PGC-1 α 通路可以有效恢复能量代谢,但足细胞和内皮细胞中脂肪酸代谢活性较低,对PGC-1 α 激动剂的耐受性较差,高水平PGC-1 α 会诱导足细胞异常增殖并改变内皮细胞功能引起肾脏微血管病变^[55]。应用PGC-1 α 激活剂或其他方式恢复脂肪酸氧化过程可能是针对CKD,特别是肾小管损伤的潜在治疗策略。阿卡地新和二甲双胍都可以通过激活AMPK/PGC-1 α 通路,改善DKD肾小管上皮细胞能量代谢,增强线粒体生物发生,增加NAD⁺,减少活性氧产生和细胞凋亡。此外,阿卡地新和二甲双胍还能有效减轻糖尿病小鼠蛋白尿,降低转化生长因子- β 和 α 平滑肌肌动蛋白的表达和肾脏纤维化,其中可能涉及转录激活蛋白3和细胞外调节蛋白激酶信号通路的作用^[56,57]。AMPK特异性激活剂a769662能降低乙酰辅酶A羧化酶的活性,抑制脂质的过度合成,从而有效改善CKD和DKD小鼠肾脏的纤维化,保护肾功能,说明AMPK/PGC-1 α 的直接激活剂或许是延缓间质纤维化、改善CKD预后的一种新的治疗选择^[58,59]。中药提取物小檗碱能够通过调节线粒体能量代谢,保护DKD小鼠的肾脏:一方面,小檗碱能增加糖尿病小鼠近端小管细胞FAO限速酶CPT1、酰基辅酶A氧化酶1和PPAR α 的表达,直接减少db/db小鼠肾小管上皮细胞内脂质的积累,继而改善线粒体损伤,减少活性氧和细胞色素C的释放;另一方面,小檗碱也阻止了高糖条件下FAO到糖酵解的代谢变化,保证

了ATP的产量^[60]。

4.2 线粒体心磷脂靶向肽和抗氧化剂

除了FAO激动剂,其他具有线粒体保护作用的药物也表现出积极的治疗效果。SS-31是一种靶向心磷脂并保护线粒体嵴结构的肽,能够改善慢性高脂饮食(28周)诱导的小鼠肾小管细胞、足细胞和肾小球内皮细胞的线粒体损伤,恢复AMPK活性,并防止细胞内脂质积累和内质网应激,下调炎症因子,减轻炎症损伤和纤维化^[34]。研究发现,SS-31治疗对于AKI具有长时间(>6个月)的线粒体保护作用,能改善炎症、恢复肾小球毛细血管和足细胞结构,并抑制肾纤维化^[61]。这些结果提示,心磷脂靶向肽可能成为一种新的CKD治疗药物。

线粒体氧化应激在许多肾脏疾病中常见,线粒体的选择性抗氧化剂能集中在线粒体基质中,减轻氧化应激损伤。顺铂抑制上皮细胞线粒体中异柠檬酸脱氢酶2的生成,降低NADPH和谷胱甘肽水平,导致氧化应激增加和线粒体破裂。线粒体抗氧化分子Mito-Tempo能够阻止顺铂诱导的B细胞淋巴瘤基因-2和促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白下调和细胞色素C释放,减少肾小管上皮细胞凋亡^[62]。Mito-Tempo治疗同样也提高了脓毒症相关AKI的96 h存活率^[63]。此外,Mito-Tempo在DKD小鼠和肾纤维化的CKD模型中能够减少炎症细胞因子和促纤维化因子表达,减轻内质网应激和肾纤维化^[64,65],说明及时应用Mito-Tempo对于早期AKI的肾功能恢复以及后期肾脏修复不良向CKD的转变均有益。MitoQ是线粒体靶向抗氧化剂,在CKD与DKD的治疗中与Mito-Tempo具有相似作用。长期高糖条件下,过氧化物酶活性不足,线粒体超氧化物过量产生,活性氧诱导的脂质过氧化破坏了脂质双层膜结构的完整性,减少了能量生成,加重了内皮细胞、足细胞和近端肾小管上皮细胞的损伤^[66]。MitoQ治疗改善了DKD小鼠肾脏的氧化应激和线粒体形态异常,减轻了系膜扩张、肾小管间质纤维化^[67]。MitoQ可能同时改变了复合体II的活性,增加了线粒体解偶联作用,表现出与一线药物雷米普利同等的肾脏保护作用^[68]。诸多基础研究证实了应用线粒体抗氧化剂能够显著减轻肾脏损伤,保护肾功能。保护线粒

体结构完整、抑制线粒体氧化应激可能是肾脏疾病临床治疗的一个重要环节。

5 小结

线粒体脂代谢与机体脂质稳态密切相关, 近些年随着对二者关联性的不断探索求证, 调节肾脏细胞线粒体能量生成和代谢的平衡被认为是预防脂毒性的重要策略。线粒体脂肪酸代谢紊乱会减少ATP的生成, 引发ATP耗竭、异位脂质沉积和过氧化, 诱导线粒体氧化应激、细胞死亡和炎症, 参与AKI和CKD的进展。现阶段研究肯定了线粒体FAO激动剂、心磷脂靶向肽和抗氧化剂在多种肾脏疾病中的积极治疗作用。针对PPAR α 、PGC-1 α 和AMPK等FAO关键调节因子, 对其下游效应器的探索和靶向治疗将更为精确和安全, 可能是未来药剂的研究方向。传统的线粒体靶向药物吸收利用率低, 线粒体相关脂毒性的机制未完全明晰, 如何精准靶向脂代谢, 减少对线粒体质量影响等问题限制了其临床应用, 还需要大量的实验探索和临床验证来解答。

参考文献

- [1] Cargill K, Sims-Lucas S. Metabolic requirements of the nephron. *Pediatr Nephrol*, 2020, 35(1): 1-8
- [2] Flemming NB, Gallo LA, Forbes JM. Mitochondrial dysfunction and signaling in diabetic kidney disease: oxidative stress and beyond. *Semin Nephrol*, 2018, 38(2): 101-110
- [3] Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(10): 629-646
- [4] Chen Y, Fry BC, Layton AT. Modeling glucose metabolism and lactate production in the kidney. *Math Biosci*, 2017, 289: 116-129
- [5] Zhao J, Rui H, Yang M, et al. CD36-mediated lipid accumulation and activation of nlrp3 inflammasome lead to podocyte injury in obesity-related glomerulopathy. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 1-16
- [6] Huang CC, Chou CA, Chen WY, et al. Empagliflozin ameliorates free fatty acid induced-lipotoxicity in renal proximal tubular cells via the PPAR γ /CD36 pathway in obese mice. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12408
- [7] Hua W, Huang H, Tan L, et al. CD36 mediated fatty acid-induced podocyte apoptosis via oxidative stress. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127507
- [8] Khan S, Cabral PD, Schilling WP, et al. Kidney proximal tubule lipopapoptosis is regulated by fatty acid transporter-2 (FATP2). *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 81-91
- [9] Lundsgaard AM, Fritzen AM, Kiens B. Molecular regulation of fatty acid oxidation in skeletal muscle during aerobic exercise. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1): 18-30
- [10] Hiltunen JK, Chen Z, Haapalainen AM, et al. Mitochondrial fatty acid synthesis—an adopted set of enzymes making a pathway of major importance for the cellular metabolism. *Prog Lipid Res*, 2010, 49(1): 27-45
- [11] Manrique-Caballero CL, Kellum JA, Gómez H, et al. Innovations and emerging therapies to combat renal cell damage: NAD⁺ as a drug target. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(17): 1449-1466
- [12] Simon N, Hertig A. Alteration of fatty acid oxidation in tubular epithelial cells: from acute kidney injury to renal fibrogenesis. *Front Med (Lausanne)*, 2015, 2: 52
- [13] Console L, Scalise M, Giangregorio N, et al. The link between the mitochondrial fatty acid oxidation derangement and kidney injury. *Front Physiol*, 2020, 11: 794
- [14] Yang X, Liu Q, Li Y, et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1 α signalling pathway. *Adipocyte*, 2020, 9(1): 484-494
- [15] Kitada M, Ogura Y, Monno I, et al. Sirtuins and type 2 diabetes: role in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 187
- [16] Park DR, Kim JS, Kim CK. The effect of SIRT1 protein knock down on PGC-1 α acetylation during skeletal muscle contraction. *J Exerc Nutr Biochem*, 2014, 18(1): 1-7
- [17] Kang HM, Ahn SH, Choi P, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat Med*, 2015, 21(1): 37-46
- [18] Cantó C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(2): 98-105
- [19] Coste A, Louet JF, Lagouge M, et al. The genetic ablation of SRC-3 protects against obesity and improves insulin sensitivity by reducing the acetylation of PGC-1 α . *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(44): 17187-17192
- [20] Wang Y, Zhu X, Yuan S, et al. TLR4/NF- κ B signaling induces GSDMD-related pyroptosis in tubular cells in diabetic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 603
- [21] Gai Z, Wang T, Visentin M, et al. Lipid accumulation and chronic kidney disease. *Nutrients*, 2019, 11(4): 722
- [22] Jang HS, Noh MR, Kim J, et al. Defective mitochondrial

- fatty acid oxidation and lipotoxicity in kidney diseases. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 65
- [23] Chen Y, He L, Yang Y, et al. The inhibition of Nrf2 accelerates renal lipid deposition through suppressing the ACSL1 expression in obesity-related nephropathy. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 821-831
- [24] Kim MY, Lim JH, Youn HH, et al. Resveratrol prevents renal lipotoxicity and inhibits mesangial cell glucotoxicity in a manner dependent on the AMPK-SIRT1-PGC1 α axis in db/db mice. *Diabetologia*, 2013, 56(1): 204-217
- [25] Tang C, Kanter JE, Bornfeldt KE, et al. Diabetes reduces the cholesterol exporter ABCA1 in mouse macrophages and kidneys. *J Lipid Res*, 2010, 51(7): 1719-1728
- [26] Zhang J, Wu Y, Zhang J, et al. ABCA1 deficiency-mediated glomerular cholesterol accumulation exacerbates glomerular endothelial injury and dysfunction in diabetic kidney disease. *Metabolism*, 2023, 139: 155377
- [27] Yin Q, Zhang R, Li L, et al. Exendin-4 ameliorates lipotoxicity-induced glomerular endothelial cell injury by improving ABC transporter A1-mediated cholesterol efflux in diabetic apoE knockout mice. *J Biol Chem*, 2016, 291(51): 26487-26501
- [28] Babashamsi MM, Koukhaloo SZ, Halalkhor S, et al. ABCA1 and metabolic syndrome, a review of the ABCA1 role in HDL-VLDL production, insulin-glucose homeostasis, inflammation and obesity. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1529-1534
- [29] Chen N, Mu L, Yang Z, et al. Carbohydrate response element-binding protein regulates lipid metabolism via mTOR complex1 in diabetic nephropathy. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 625-640
- [30] Miyamoto S, Hsu CC, Hamm G, et al. Mass spectrometry imaging reveals elevated glomerular ATP/AMP in diabetes/obesity and identifies sphingomyelin as a possible mediator. *EBioMedicine*, 2016, 7: 121-134
- [31] Ducasa GM, Mitrofanova A, Mallela SK, et al. ATP-binding cassette A1 deficiency causes cardiolipin-driven mitochondrial dysfunction in podocytes. *J Clin Investigation*, 2019, 129(8): 3387-3400
- [32] Ge M, Fontanesi F, Merscher S, et al. The vicious cycle of renal lipotoxicity and mitochondrial dysfunction. *Front Physiol*, 2020, 11: 732
- [33] Miyamoto S, Zhang G, Hall D, et al. Restoring mitochondrial superoxide levels with elamipretide (MTP-131) protects db/db mice against progression of diabetic kidney disease. *J Biol Chem*, 2020, 295(21): 7249-7260
- [34] Szeto HH, Liu S, Soong Y, et al. Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury. *Kidney Int*, 2016, 90(5): 997-1011
- [35] Moorhead JF, El-Nahas M, Chan MK, et al. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. *Lancet*, 1982, 320(8311): 1309-1311
- [36] Gutwein P, Abdel-Bakky MS, Schramme A, et al. CXCL16 is expressed in podocytes and acts as a scavenger receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Am J Pathol*, 2009, 174(6): 2061-2072
- [37] Agrawal S, Zaritsky JJ, Fornoni A, et al. Dyslipidaemia in nephrotic syndrome: mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(1): 57-70
- [38] Zhu Q, Scherer PE. Immunologic and endocrine functions of adipose tissue: implications for kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(2): 105-120
- [39] 陈绵雄, 林慧, 张菊云, 等. 脂联素通过抑制RIP1/RIP3表达对糖尿病肾病小鼠肾脏的保护作用. *山西医科大学学报*, 2020, 51(9): 938-943
- [40] Liu X, Ducasa GM, Mallela SK, et al. Sterol-O-acyltransferase-1 has a role in kidney disease associated with diabetes and Alport syndrome. *Kidney Int*, 2020, 98(5): 1275-1285
- [41] Izquierdo-Lahuerta A, Martínez-García C, Medina-Gómez G. Lipotoxicity as a trigger factor of renal disease. *J Nephrol*, 2016, 29(5): 603-610
- [42] Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, et al. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41(3): 565-570
- [43] Chao CT, Chen YC, Chiang CK, et al. Interplay between superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and peroxisome proliferator activated receptor gamma polymorphisms on the risk of end-stage renal disease among Han Chinese patients. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1-7
- [44] Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(7): 2006-2016
- [45] Baigent C, Landry M. Study of heart and renal protection (SHARP). *Kidney Int*, 2003, 63: S207-S210
- [46] Hou X, Shen YH, Li C, et al. PPAR α agonist fenofibrate protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress and MAPK activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(3): 653-659
- [47] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1849-1861
- [48] Tanaka Y, Kume S, Araki S, et al. Fenofibrate, a PPAR α agonist, has renoprotective effects in mice by enhancing

- renal lipolysis. *Kidney Int*, 2011, 79(8): 871-882
- [49] Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(20): 2061-2071
- [50] Collier JB, Schnellmann RG. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 regulates NAD metabolism during acute kidney injury through microRNA-34a-mediated NAMPT expression. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(18): 3643-3655
- [51] Freitas-Lima LC, Budu A, Arruda AC, et al. PPAR- α deletion attenuates cisplatin nephrotoxicity by modulating renal organic transporters MATE-1 and OCT-2. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7416
- [52] Sivarajah A, Chatterjee PK, Hattori Y, et al. Agonists of peroxisome-proliferator activated receptor- α (clofibrate and WY14643) reduce renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *Med Sci Monit*, 2002, 8(12): BR532-BR539
- [53] Tran MT, Zsengeller ZK, Berg AH, et al. PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection. *Nature*, 2016, 531(7595): 528-532
- [54] Xu S, Jia P, Fang Y, et al. Nuclear farnesoid X receptor attenuates acute kidney injury through fatty acid oxidation. *Kidney Int*, 2022, 101(5): 987-1002
- [55] Li SY, Park J, Qiu C, et al. Increasing the level of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α in podocytes results in collapsing glomerulopathy. *JCI Insight*, 2017, 2(14): e92930
- [56] Chen KH, Hsu HH, Lee CC, et al. The AMPK agonist AICAR inhibits TGF- β 1 induced activation of kidney myofibroblasts. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106554
- [57] Lee SY, Kang JM, Kim DJ, et al. PGC1 α activators mitigate diabetic tubulopathy by improving mitochondrial dynamics and quality control. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 1-15
- [58] Kikuchi H, Sasaki E, Nomura N, et al. Failure to sense energy depletion may be a novel therapeutic target in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2019, 95(1): 123-137
- [59] Madhavi YV, Gaikwad N, Yerra VG, et al. Targeting AMPK in diabetes and diabetic complications: energy homeostasis, autophagy and mitochondrial health. *Curr Med Chem*, 2019, 26(27): 5207-5229
- [60] Rong Q, Han B, Li Y, et al. Berberine reduces lipid accumulation by promoting fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells of the diabetic kidney. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 729384
- [61] Szeto HH, Liu S, Soong Y, et al. Mitochondria protection after acute ischemia prevents prolonged upregulation of IL-1 β and IL-18 and arrests CKD. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(5): 1437-1449
- [62] Kong MJ, Han SJ, Kim JI, et al. Mitochondrial NADP $^{+}$ -dependent isocitrate dehydrogenase deficiency increases cisplatin-induced oxidative damage in the kidney tubule cells. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 488
- [63] Patil NK, Parajuli N, MacMillan-Crow LA, et al. Inactivation of renal mitochondrial respiratory complexes and manganese superoxide dismutase during sepsis: mitochondria-targeted antioxidant mitigates injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(7): F734-F743
- [64] Liu Y, Wang Y, Ding W, et al. Mito-TEMPO alleviates renal fibrosis by reducing inflammation, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 1-13
- [65] Sun J, Zhu H, Wang X, et al. CoQ10 ameliorates mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy through mitophagy. *J Endocrinol*, 2019, 240(3): 445-465
- [66] Kruger C, Burke SJ, Collier JJ, et al. Lipid peroxidation regulates podocyte migration and cytoskeletal structure through redox sensitive RhoA signaling. *Redox Biol*, 2018, 16: 248-254
- [67] Chacko BK, Reily C, Srivastava A, et al. Prevention of diabetic nephropathy in Ins2 $^{+/AkitaJ}$ mice by the mitochondria-targeted therapy MitoQ. *Biochem J*, 2010, 432(1): 9-19
- [68] Ward MS, Flemming NB, Gallo LA, et al. Targeted mitochondrial therapy using MitoQ shows equivalent renoprotection to angiotensin converting enzyme inhibition but no combined synergy in diabetes. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15190