

沉默信息调节因子 3 介导的线粒体稳态在急性肾损伤中的研究进展

李鹏艳 杨定平

武汉大学人民医院肾内科, 武汉 430060

通信作者: 杨定平, Email: shenbinneike@163.com

【摘要】 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种具有全身效应的临床综合征, 特征为肾小球滤过率急剧下降, 其发病率高, 病死率高。然而 AKI 的发病机制目前尚不清楚, 但线粒体功能障碍在其进展过程中起着重要作用。线粒体靶蛋白的主要脱乙酰酶沉默信息调节因子 3(silence information regulator 3, SIRT3)通过调节线粒体生物合成、改善线粒体动力学、诱导线粒体自噬以及减少氧化应激维持线粒体稳态来改善 AKI。在本综述中, 我们阐述了 SIRT3 介导的线粒体稳态在 AKI 中的作用机制, 对于治疗 AKI 以及改善患者预后的意义重大。

【关键词】 急性肾损伤; 线粒体; 沉默信息调节因子

基金项目: 国家自然科学基金(81670631)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2024.04.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2024.04.011)

Research advances of SIRT3-mediated mitochondrial homeostasis in acute kidney injury

Li Peng-yan, Yang Ding-ping

Department of Nephrology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Yang Ding-ping, Email: shenbinneike@163.com

【Abstract】 As a clinical syndrome with systemic manifestations, acute kidney injury (AKI) is characterized by a sharp decline in glomerular filtration rate, high morbidity and mortality. However, the pathogenesis of AKI has remained elusive. Mitochondrial dysfunction plays an important role in its progression. And silence information regulator 3 (SIRT3), a major deacetylase regulator of mitochondrial target proteins, ameliorates AKI through regulating mitochondrial biosynthesis, improving mitochondrial dynamics, inducing mitochondrial autophagy and reducing oxidative stress to maintain mitochondrial homeostasis. Elucidating the underlying mechanism of SIRT3-mediated mitochondrial homeostasis in AKI is of great significance for managing AKI and improving patient outcomes.

【Key words】 Acute kidney injury; Mitochondrion; Silence information regulator

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81670631)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2024.04.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2024.04.011)

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种具有全身效应的复杂临床综合征, 其特征为肾小球滤过率急剧下降, 伴含氮产物(如肌酐和尿素氮)的滞留, 主要并发症包括液体超负荷、电解质和酸碱平衡紊乱以及尿毒症^[1]。一项 Meta 分析显示, AKI 的发病率在成人中为 21.6%, 在儿童中为 33.7%。AKI 相关病死率在成人中为 23.9%, 在儿童中为 13.8%^[2]。再者, 由于缺乏及时有效的诊疗措施, AKI 患者患慢性肾脏病和终末期肾衰竭的风险正逐渐上升, 其高发病率和病死率正严重危害人类社会和生命健康^[3]。然而,

AKI 的病因众多, 感染、败血症、缺血、缺氧以及肾毒性药物是肾损伤的主要因素^[4]。因此, 如何预防 AKI 以及改善患者预后是重要的医疗卫生健康问题。

研究表明, AKI 的病理生理过程非常复杂, 涉及肾小管细胞缺氧和坏死、炎症反应、周围细胞损伤、微血管损伤及功能障碍^[5]。除上述机制外, 最近的研究表明, 肾小管受损的关键是线粒体功能障碍, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生增加, 最终导致肾小管上皮细胞损伤和凋亡^[6]。

肾脏是人类需要能量的器官之一, 其线粒体含量和耗

氧量仅次于心脏。作为细胞的“能量工厂”，线粒体是肾小管细胞的主要动力源。线粒体在产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、代谢调节、ROS 生成、维持细胞内钙稳态、调节增殖和内在凋亡途径方面起着重要的作用^[7]。研究发现, AKI 早期线粒体内稳态的破坏是导致肾小管损伤和持续性肾功能不全的重要因素^[8]。线粒体稳态是在氧化应激下维持线粒体功能的重要过程, 其调节涉及线粒体生物合成、线粒体动力学、线粒体自噬以及氧化还原状态, 这一复杂的过程受到各种功能分子的精细调控^[9]。线粒体生物合成可以产生大量新的线粒体参与细胞代谢。线粒体动力学包括融合和裂变, 通过改变线粒体的形态来满足细胞的能量代谢和其他生物学需求, 从而适应各种应力条件。线粒体通过融合促进线粒体之间代谢物和底物的交换, 以确保线粒体网络的最佳功能, 并且是氧化损伤线粒体成分互补以减轻细胞器应激所必需的。线粒体通过裂变去除功能失调或受损部分以维持线粒体膜电位。之后, 功能失调或受损的线粒体被线粒体自噬识别并清除以维持线粒体稳态^[10]。研究表明, 通过促进线粒体生物合成、抑制线粒体过度裂变、抗氧化以及改善线粒体自噬维持线粒体内稳态可以减轻 AKI^[11-12]。因此, 维持线粒体稳态对于肾小管细胞的生理功能和存活起着重要作用。

Sirtuins 家族是一种高度保守的依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的组蛋白脱乙酰酶家族, 在哺乳动物中含有沉默信息调节因子(silence information regulator, SIRT)1~7 七个成员。其中 SIRT3 蛋白广泛表达于富含线粒体的组织, 是调节线粒体代谢的主要脱乙酰酶, 在维持线粒体功能方面起着至关重要的作用。研究表明, SIRT3 通过调节线粒体蛋白脱乙酰化参与线粒体代谢, 包括三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环、尿素循环、氨基酸循环、脂肪酸氧化、氧化应激和线粒体动力学, 协助线粒体维持代谢稳定, 从而保护线粒体免受损伤。此外, SIRT3 与线粒体自噬、炎症反应、细胞凋亡关联密切^[13-14]。然而, 目前尚未阐明 SIRT3 介导的线粒体内稳态失调在 AKI 进展中的确切机制。现将 SIRT3 介导的线粒体稳态在 AKI 中的作用进行综述, 为 AKI 的治疗干预提供潜在的靶点。

一、SIRT3 与线粒体生物合成

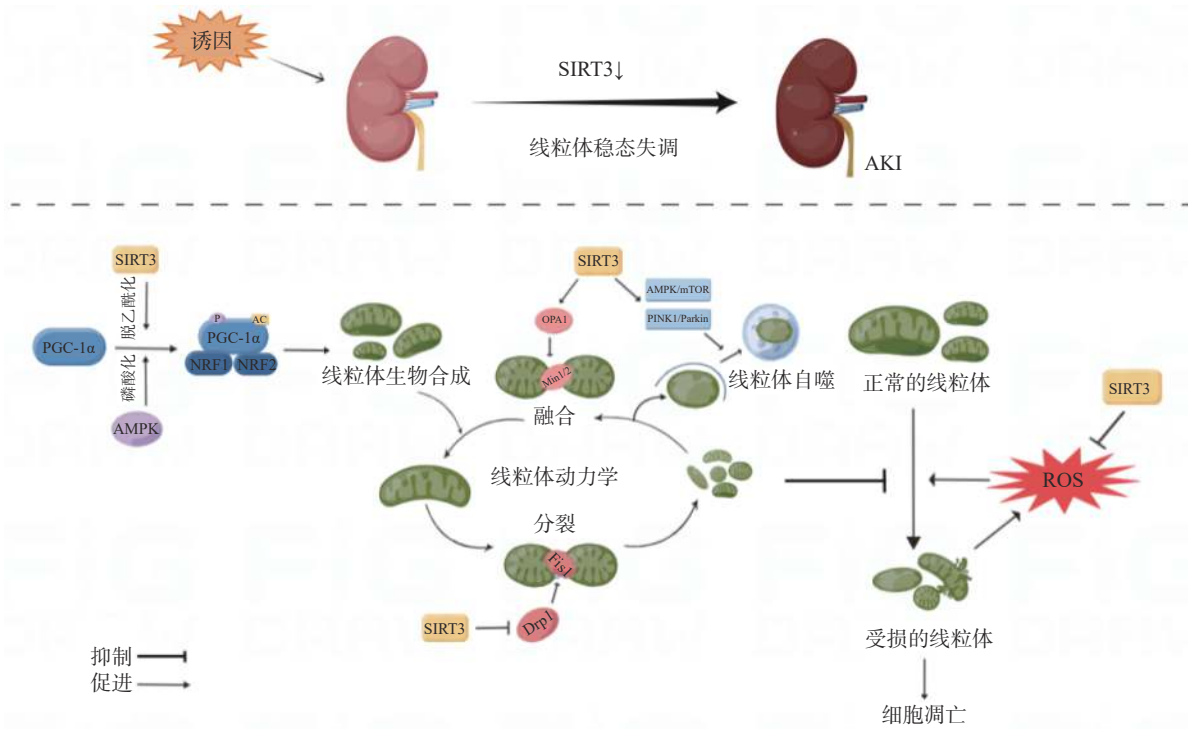
线粒体生物合成是通过预先存在的线粒体的生长和分裂形成新线粒体的复杂过程, 主要涉及线粒体双层膜的合成、线粒体编码蛋白与核编码线粒体蛋白的合成以及线粒体 DNA(mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA)的复制^[15]。这个复杂的过程需要协调表达和组装由核和线粒体基因组编码的 1100 多种蛋白质。其中, 线粒体基因组编码 37 种蛋白质, 绝大多数线粒体蛋白质合成都在核基因组的控制之下^[16]。因此, 线粒体生物合成依赖于线粒体基因组与核基因组之间的协调活动。其中核 DNA 和 mtDNA 协调产生新线粒体的过程涉及过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子(peroxisome proliferator-activated re-

ceptor gamma coactivator, PGC)1 α /1 β 、PGC-1 相关共激活剂、核呼吸因子(nuclear respiratory factor, NRF)1/2 以及雌激素相关受体 α (estrogen-related receptor- α , ERR- α)等重要的转录因子^[17]。研究表明, PGC-1 α 是线粒体生物发生的重要调节因子^[18]。研究发现, 调节线粒体的生物合成有两条主要途径, 分别是单磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/PGC-1 α 轴和 SIRT1/PGC-1 α 轴。机体受到运动或饥饿等生理刺激, AMPK 活化直接磷酸化 PGC-1 α 或者通过增加 NAD⁺水平激活 SIRT1, 从而去乙酰化 PGC-1 α 。磷酸化或去乙酰化的 PGC-1 α 从细胞质转移到细胞核, 激活 NRF1 和 NRF2 基因的表达及其转录活性, 触发 mtDNA 和蛋白质的合成以及新的线粒体的产生^[19]。

研究发现, 在内毒素诱导的败血症 AKI 模型中, PGC-1 α 水平降低与肾损伤程度相关。Tran 等^[20]对对照组和 PGC-1 α 敲除组的小鼠进行了败血症诱导的 AKI 实验研究, 结果发现具有整体或小管特异性 PGC-1 α 缺失的小鼠在败血症后未能从肾损伤中恢复, 表明肾小管上皮细胞中 PGC-1 α 对于败血症诱导的 AKI 后的肾脏恢复至关重要。在肾缺血再灌注(ischemia-reperfusion injury, I/R)模型中也获得了类似的结果。此外, 该研究还表明 PGC-1 α 的肾小管上皮特异性转基因表达减弱了肾脏病理变化, 并与缺血后肾功能的改善有关^[21]。最近的一项研究亦显示, PGC-1 α 过表达, 减弱了 I/R 诱导的 AKI 中的细胞凋亡, 改善了肾功能^[22]。这些数据共同表明, PGC-1 α 的功能效应对于从 AKI 中恢复是必要的。研究发现, 线粒体 SIRT3 含量的增加可以通过 AMPK-PGC-1 α -ERR- α 信号通路促进线粒体编码基因的表达, 增加细胞 ATP 水平并诱导线粒体生物发生^[23]。此前有研究表明 PGC-1 α 可通过 ERR- α 调控 SIRT3 的表达, ERR- α 是 SIRT3 的启动子区, 介导 PGC-1 α 引起的 SIRT3 的转录, 敲低 SIRT3 的表达明显减弱了 PGC-1 α 对线粒体的转录调节^[24]。此外, 还有研究表明, SIRT3 通过脱乙酰化 PGC-1 α 和线粒体复合物 I 增强线粒体生物发生和能量产生以抵抗 AKI^[6]。总之, 这些发现表明 SIRT3 在调节线粒体生物合成、维持线粒体数量稳定中的重要作用。(图 1)

二、SIRT3 与线粒体动力学

线粒体的融合/分裂(线粒体动力学)是一个涉及多种线粒体动力学相关蛋白调控的动态过程, 二者之间的平衡调节线粒体的形态和数量。在哺乳动物中, 线粒体融合是由位于线粒体内膜的视神经萎缩因子 1(optic atrophy 1, OPA1)、外膜的线粒体融合蛋白(mitofusin, Mfn)1 以及 Mfn2 共同介导, 而分裂则由动力相关蛋白 1(dynammin-related protein 1, DRP1)易位至线粒体外膜并与外膜上线粒体分裂蛋白 1(mitochondrial fission protein 1, Fis1)、线粒体裂变因子(mitochondrial fission factor, MFF)、线粒体动力蛋白(mitochondrial dynamics proteins, Mid)49 以及 Mid51 等受体结合来介导^[25]。近期, 许多研究发现线粒体动力学紊乱可致各种疾病, 包括脓毒症诱导的 AKI。研究表明, 在



注: SIRT 为沉默信息调节因子; ROS 为活性氧; OPA 为视神经萎缩因子; Mfn 为线粒体融合蛋白; Drp 为动力相关蛋白; Fis 为线粒体分裂蛋白; NRF 为核呼吸因子; AMPK 为单磷酸腺苷依赖的蛋白激酶; PGC-1 α 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α ; mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶标; PINK1/Parkin 为磷酸酶和张力蛋白同源物诱导的激酶 1/帕金; AKI 为急性肾损伤。

图 1 SIRT3 介导的线粒体稳态

Fig 1 SIRT3-mediated mitochondrial homeostasis

AKI 的发病过程中, 线粒体动力学紊乱参与其中。在盲肠结扎和穿刺(cecal ligation and puncture, CLP)诱导的小鼠 AKI 模型中, 发现裂变/融合异常, DRP1 表达增多, OPA1 表达减少, 线粒体倾向于裂变^[26]。缺血性肾脏中 DRP1 的激活促进线粒体破碎和细胞凋亡^[27], 用特异性抑制剂线粒体分裂抑制剂 1 抑制 DRP1, 可以改善线粒体功能, 防止部分细胞凋亡^[28]。这表明, 过度裂变或抑制融合引起的线粒体碎裂是 AKI 期间线粒体损伤和肾小管损伤的关键原因。

研究发现, SIRT3 通过参与调节线粒体分裂和融合过程维持线粒体结构和功能的稳定从而缓解 AKI。Huang 等^[29] 利用顺铂诱导的 AKI 模型, 发现 SIRT3 下调导致线粒体外膜中 DRP1 和 MF1 募集增加, 同时 OPA1 减少, 导致线粒体裂变和碎裂增多, 肾损伤加重。在脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的 AKI 模型中, 也观察到类似的结果。敲除 SIRT3 基因加剧了 LPS 诱导的线粒体动力学的紊乱和线粒体功能障碍, 增加了细胞凋亡以及肾脏病理损伤^[30]。与此相反, SIRT3 过表达通过增强 OPA1 介导的线粒体融合减轻 I/R 诱导的肾小管上皮细胞线粒体功能和动力学的异常并抑制炎症反应, 从而改善肾功能^[31]。上述研究提示, SIRT3 作为线粒体动力学的重要调节因子, 在线粒体形态和功能中起着不可或缺的作用。此外, Yuan 等^[32] 进行的一项研究表明, 苦参碱通过 SIRT3/OPA1 途径介导的线粒体功能改善, 减轻氧化损伤和炎症反应, 逆转顺

铂诱导的 AKI。此外, 还有研究表明, 肾酶通过上调 SIRT3 减少顺铂诱导的 AKI 中的线粒体裂变, 改善线粒体功能和抑制氧化应激, 预防顺铂诱导的 AKI^[29]。总之, 这些发现表明, SIRT3 通过调控线粒体融合/分裂动态平衡来改善肾组织损伤, 为 AKI 的治疗提供了新的方向, 值得深入研究。(图 1)

三、SIRT3 与线粒体自噬

自噬是一种利用溶酶体降解胞浆中损伤的细胞器、病原体以及其他大分子物质如蛋白质、脂质等从而维持细胞稳态的自我防御机制^[33]。自噬过程按照自噬相关蛋白和其他辅助因子高度调节的一系列顺序阶段进行, 包括: (1)形成期, 吞噬团的形成也称为自噬体成核; (2)伸长期, 新生膜逐渐延伸以形成自噬体; (3)成熟期, 形成一个可以彻底包裹底物的双膜自噬体; (4)结合期, 双膜自噬体与溶酶体结合形成自噬-溶酶体; (5)降解期, 靶向底物被溶酶体降解^[34]。其中, 自噬体对细胞质物质的同化受到对特定种类底物积累的高度选择和遗传调节的影响, 这些底物统称为选择性自噬^[35]。21 世纪初, Lemasters^[36] 首次将自噬机制靶向吞噬功能失调的线粒体的特定形式称为选择性线粒体自噬或线粒体自噬。

线粒体自噬是一种细胞过程, 被认为是负责线粒体质量控制的主要途径之一, 可准确识别和标记严重受损的线粒体或多余的线粒体以便及时清除^[37]。目前为止, 在哺乳

动物中,线粒体自噬途径一般分为泛素依赖性、受体依赖性和脂质依赖性这三种途径^[12]。其中一种由丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶磷酸酶和张力蛋白同源物诱导的激酶(phosphatase and tensin homolog-induced kinase, PINK)1-E3 泛素蛋白连接酶帕金(parkin RING-between-RING, Parkin)途径调节,是目前描述最广泛的线粒体自噬途径;另一种由受体介导的线粒体自噬调节,包括 B 细胞淋巴瘤(B-cell lymphoma, Bcl)2/腺病毒 E1B 19kDa-相互作用蛋白 3(Bcl-2/adenovirus E1B 19kDa-interacting protein 3, BNIP3)、BNIP3 样蛋白、含 FUN14 结构域的蛋白 1、Bcl-2 样蛋白 13、禁止素 2、胆碱脱氢酶以及 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白相互作用中心卷曲螺旋蛋白 1 调节的自噬蛋白 1^[38-39]。还有一种由脂质介导的线粒体自噬调节,如心磷脂,是一种线粒体内膜磷脂,在线粒体受到损伤时,可易位到线粒体外膜直接与微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)相互作用,从而促进自噬体吞噬受损的线粒体。再如神经酰胺或神经酰胺类似物在线粒体中的积累亦可促进线粒体自噬^[40]。神经酰胺介导的线粒体自噬的机制在人头颈部鳞状细胞癌细胞中得到证实^[41]。最近的研究发现, SIRT3 与自噬关系密切。SIRT3 通过激活 AMPK-哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径、叉头盒 O 3a(forkhead Forkhead box class O 3a, Foxo3a)-PINK1-Parkin 途径和 SIRT3-线粒体 ROS(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)-超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)2 途径参与自噬的调节^[42]。研究表明, SIRT3 通过介导线粒体自噬对 AKI 产生保护作用。在 CLP 诱导的 AKI 小鼠模型中, SIRT3 过表达通过上调 p-AMPK 和下调 p-mTOR 促进线粒体自噬,减弱肾小管细胞凋亡和炎症细胞因子积累,从而减轻脓毒症诱导的 AKI^[43]。还有研究发现,受肾结石困扰的小鼠总是表现出 SIRT3 表达的显著降低。SIRT3 可以去乙酰化 Foxo3a,上调其活性,继而活化的 Foxo3a 与 LC3 的启动子结合诱导自噬,抑制肾小管上皮细胞损伤^[44]。还有研究表明 SIRT3 通过调节 DRP1 途径诱导线粒体自噬来保护肾脏 I/R 损伤^[45]。综上所述, SIRT3 通过诱导线粒体自噬、抑制炎症反应以及减少肾小管上皮细胞凋亡来改善 AKI,为 AKI 的治疗干预提供新的靶点。(图 1)

四、SIRT3 与氧化应激

线粒体是 ROS 的主要生成部位之一^[46]。线粒体产生 ATP 的过程依赖于嵌入线粒体内膜中的一系列电子转运蛋白产生的离子梯度所释放的能量将磷酸盐偶联成腺苷并合成 ATP。这个过程中,在损伤应激条件下,损伤的线粒体会引起呼吸链中电子传递的泄漏,泄漏的电子与氧结合生成过量的 ROS^[47]。然而,ROS 生成和去除的不平衡导致 ROS 的过度积累会诱导线粒体氧化损伤^[48]。为了消除过度产生的 ROS,机体通过多种抗氧化酶包括 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和过氧化氢酶来达到维持氧化还原稳态的目的^[49]。与此同时,机体为了应对

ROS 介导的氧化损伤,通过诱导自噬作为适应性反应去除 ROS、氧化生物分子以及受损细胞器,从而减轻氧化应激以维持细胞稳态^[50]。然而,线粒体自噬维持细胞稳态的程度是有限的,随着肾损伤的进展,ROS 过度生成时,线粒体自噬的保护作用亦不足以消除氧化应激对组织造成的损伤^[51]。此外,在各种应激的环境下,自噬过程的紊乱会导致线粒体功能障碍,亦可增加 ROS 的生成^[52]。因此,线粒体内 ROS 生成和去除的平衡对于维持线粒体功能和细胞活力至关重要。

研究表明, SIRT3 靶向线粒体基质,通过多种底物的脱乙酰化来协调线粒体氧化代谢,如 TCA 循环和氧化磷酸化。此外, SIRT3 还通过线粒体抗氧化酶的脱乙酰化来控制 mtROS 的水平,包括 SOD, GSH-Px、异柠檬酸脱氢酶 2 以及电子传递链中 mtROS 生成的组分,如复合物 I 和复合物 III^[53]。研究发现, SIRT3 通过减少 ROS 的积累在 AKI 发生过程中起到保护作用。Zhang 等^[54]在造影剂诱导的 AKI 研究中发现, SIRT3 缺乏增强了 ROS 的表达,加剧了氧化应激,肾损伤加重。与上述发现一致, I/R 诱导的 AKI 模型中, SIRT3 的失活增加了 SOD2 和 p53 的乙酰化,并增强了 SOD2 和 p53 蛋白之间的相互作用,导致 ROS 的累积产生、细胞凋亡以及 AKI 的进展^[55]。与此相反, SIRT3 过表达通过抑制 ROS 的过度生产减轻体内肾脏中 I/R 介导的氧化应激,减少炎症反应,维持肾脏结构和功能^[32]。

研究发现, SIRT3 保护肾脏免受氧化相关的组织损伤和 ROS 诱导的线粒体损伤。在 CLP 诱导的 AKI 中, SIRT3 缺失导致氧化应激的激活,线粒体受损加剧,促炎细胞因子产生增加,细胞凋亡增强,且这些损伤可通过 SIRT3 过表达所逆转,从而对肾脏中的线粒体损伤起着保护作用^[56]。此外,还有研究发现,肾脏 I/R 损伤后 SIRT3 表达显著降低,而线粒体靶向抗氧化剂米托蒽醌甲磺酸盐无论是在体内还是在体外均显著恢复 SIRT3 表达,并减少 ROS 产生,抑制氧化应激,显著逆转 I/R 损伤后的线粒体损伤,从而改善肾功能下降和病理损害^[57]。这些发现与之前 Morigi 等^[58]的研究结果一致,后者表明,在顺铂诱导的 AKI 小鼠中,肾小管细胞线粒体异常与肾脏 SIRT3 水平降低有关,并且抗氧化剂治疗后恢复了 SIRT3 表达,维持了线粒体结构完整并改善了肾功能。上述研究支持 SIRT3 对肾脏损伤的保护作用是通过其对氧化应激相关线粒体损伤的影响来发挥作用。另外, Zhang 等^[59]的一项研究表明,褪黑激素预处理显著增加 SIRT3 的表达并通过降低 ROS 和丙二醛含量以及增加抗氧化酶活性水平显著减少了氧化应激,抑制了炎症反应,从而减轻肾损伤。这些研究提示,过多生成的 ROS 可能会导致氧化损伤, SIRT3 保护肾脏免受氧化应激及其相关的组织损伤,有助于细胞存活,为治疗 AKI 开拓了新的思路,值得进一步研究。(图 1)

五、小结

随着感染、败血症、缺血、缺氧以及肾毒性药物等诱发 AKI 的病因越来越常见, AKI 的发病率、病死率也居高不下。研究发现,在 AKI 的发病机制中,线粒体结构、功能

的受损,线粒体内稳态的失调起着关键作用。SIRT3 通过调节线粒体生物合成、改善线粒体动力学、诱导线粒体自噬和抑制氧化应激维持线粒体稳态,改善 AKI。因此,SIRT3 在 AKI 中具有保护作用,靶向调控该分子表达水平来调节线粒体稳态有望减轻各种应激导致的肾损伤,延缓 AKI 的进展,改善患者预后,成为潜在的治疗靶点。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 52. DOI: [10.1038/s41572-021-00284-z](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z).
- [2] Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(9): 1482-1493. DOI: [10.2215/CJN.00710113](https://doi.org/10.2215/CJN.00710113).
- [3] See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(1): 160-172. DOI: [10.1016/j.kint.2018.08.036](https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.036).
- [4] Bejoy J, Qian ES, Woodard LE. Tissue culture models of AKI: from tubule cells to human kidney organoids[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(3): 487-501. DOI: [10.1681/ASN.2021050693](https://doi.org/10.1681/ASN.2021050693).
- [5] Wang ZW, Zhang C. From AKI to CKD: maladaptive repair and the underlying mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10880. DOI: [10.3390/ijms231810880](https://doi.org/10.3390/ijms231810880).
- [6] Morigi M, Perico L, Benigni A. Sirtuins in renal health and disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(7): 1799-1809. DOI: [10.1681/ASN.2017111218](https://doi.org/10.1681/ASN.2017111218).
- [7] Zhang XQ, Agborbesong E, Li XG. The role of mitochondria in acute kidney injury and chronic kidney disease and its therapeutic potential[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11253. DOI: [10.3390/ijms222011253](https://doi.org/10.3390/ijms222011253).
- [8] Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(10): 629-646. DOI: [10.1038/nrneph.2017.107](https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.107).
- [9] Zhuang YX, Hu LE, Wu Y, et al. Regulation of mitochondrial homeostasis and Nrf2 in kidney disease: timing is critical[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9275056. DOI: [10.1155/2022/9275056](https://doi.org/10.1155/2022/9275056).
- [10] He YZ, Wu ZP, Xu LH, et al. The role of SIRT3-mediated mitochondrial homeostasis in osteoarthritis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(19): 3729-3743. DOI: [10.1007/s00018-020-03497-9](https://doi.org/10.1007/s00018-020-03497-9).
- [11] Yao MY, Qin SZ, Xiong JC, et al. Oroxylin A ameliorates AKI-to-CKD transition through maintaining PPAR α -BNIP3 signaling-mediated mitochondrial homeostasis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 935937. DOI: [10.3389/fphar.2022.935937](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.935937).
- [12] Wang J, Zhu PJ, Li RB, et al. Bax inhibitor 1 preserves mitochondrial homeostasis in acute kidney injury through promoting mitochondrial retention of PHB2[J]. *Theranostics*, 2020, 10(1): 384-397. DOI: [10.7150/thno.40098](https://doi.org/10.7150/thno.40098).
- [13] Zhang J, Xiang HG, Liu J, et al. Mitochondrial Sirtuin 3: new emerging biological function and therapeutic target[J]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8315-8342. DOI: [10.7150/thno.45922](https://doi.org/10.7150/thno.45922).
- [14] Cao MF, Zhao QR, Sun X, et al. Sirtuin 3: emerging therapeutic target for cardiovascular diseases[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 180: 63-74. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2022.01.005](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.01.005).
- [15] Uittenbogaard M, Chiaramello A. Mitochondrial biogenesis: a therapeutic target for neurodevelopmental disorders and neurodegenerative diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(35): 5574-5593. DOI: [10.2174/1381612820666140305224906](https://doi.org/10.2174/1381612820666140305224906).
- [16] Jamwal S, Blackburn JK, Elsworth JD. PPAR γ /PGC-1 α signaling as a potential therapeutic target for mitochondrial biogenesis in neurodegenerative disorders[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 219: 107705. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2020.107705](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107705).
- [17] Popov LD. Mitochondrial biogenesis: an update[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4892-4899. DOI: [10.1111/jcmm.15194](https://doi.org/10.1111/jcmm.15194).
- [18] Lynch MR, Tran MT, Parikh SM. PGC1 α in the kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 314(1): F1-F8. DOI: [10.1152/ajprenal.00263.2017](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00263.2017).
- [19] Li PA, Hou XL, Hao SC. Mitochondrial biogenesis in neurodegeneration[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(10): 2025-2029. DOI: [10.1002/jnr.24042](https://doi.org/10.1002/jnr.24042).
- [20] Tran M, Tam D, Bardia A, et al. PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(10): 4003-4014. DOI: [10.1172/JCI58662](https://doi.org/10.1172/JCI58662).
- [21] Tran MT, Zsengeller ZK, Berg AH, et al. PGC1 α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection[J]. *Nature*, 2016, 531(7595): 528-532. DOI: [10.1038/nature17184](https://doi.org/10.1038/nature17184).
- [22] Pan H, Hu ZZ, Shao ZW, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α) overexpression alleviates endoplasmic reticulum stress after acute kidney injury[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 358-367. DOI: [10.1080/0886022X.2022.2035764](https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2035764).
- [23] Zeng CF, Chen MK. Progress in nonalcoholic fatty liver disease: SIRT family regulates mitochondrial biogenesis[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(8): 1079. DOI: [10.3390/biom12081079](https://doi.org/10.3390/biom12081079).
- [24] Lombard DB, Alt FW, Cheng HL, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT3 regulates global mitochondrial lysine acetylation[J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(24): 8807-8814. DOI: [10.1128/MCB.01636-07](https://doi.org/10.1128/MCB.01636-07).
- [25] Tilokani L, Nagashima S, Paupe V, et al. Mitochondrial dynamics: overview of molecular mechanisms[J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(3): 341-360. DOI: [10.1042/EBC20170104](https://doi.org/10.1042/EBC20170104).
- [26] Liu JX, Yang C, Zhang WH, et al. Disturbance of mitochondrial dynamics and mitophagy in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Life Sci*, 2019, 235: 116828. DOI: [10.1016/j.lfs.2019.116828](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116828).
- [27] Wang J, Zhu PJ, Li RB, et al. Fundc1-dependent mitophagy is obligatory to ischemic preconditioning-conferred renoprotection in ischemic AKI via suppression of Drp1-mediated mitochondrial fission[J]. *Redox Biol*, 2020, 30: 101415. DOI: [10.1016/j.redox.2019.101415](https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101415).
- [28] Liu Z, Li H, Su JQ, et al. Numb depletion promotes Drp1-mediated mitochondrial fission and exacerbates mitochondrial fragmentation and dysfunction in acute kidney injury[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(15): 1797-1816. DOI: [10.1089/ars.2017.7432](https://doi.org/10.1089/ars.2017.7432).
- [29] Huang ZM, Li Q, Yuan YG, et al. Renalase attenuates mitochondrial fission in cisplatin-induced acute kidney injury via modulating sirtuin-3[J]. *Life Sci*, 2019, 222: 78-87. DOI: [10.1016/j.lfs.2019.02.042](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.042).
- [30] Jian YH, Yang YF, Cheng LL, et al. Sirt3 mitigates LPS-induced mitochondrial damage in renal tubular epithelial cells by deacetylating YME1L1[J]. *Cell Prolif*, 2023, 56(2): e13362. DOI: [10.1111](https://doi.org/10.1111)

- /cpr.13362.
- [31] Wang Q, Xu JN, Li XL, et al. Sirt3 modulate renal ischemia-reperfusion injury through enhancing mitochondrial fusion and activating the ERK-OPA1 signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 23495-23506. DOI: 10.1002/jcp.28918.
- [32] Yuan L, Yang JC, Li Y, et al. Matrine alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting mitochondrial dysfunction and inflammation via SIRT3/OPA1 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(13): 3702-3715. DOI: 10.1111/jcmm.17398.
- [33] Vargas JNS, Hamasaki M, Kawabata T, et al. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(3): 167-185. DOI: 10.1038/s41580-022-00542-2.
- [34] Choi ME. Autophagy in kidney disease[J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82: 297-322. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021119-034658.
- [35] Lamark T, Svenning S, Johansen T. Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm[J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 609-624. DOI: 10.1042/EBC20170035.
- [36] Lemasters JJ. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging[J]. *Rejuvenation Res*, 2005, 8(1): 3-5. DOI: 10.1089/rej.2005.8.3.
- [37] Liu L, Liao XD, Wu H, et al. Mitophagy and its contribution to metabolic and aging-associated disorders[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32(12): 906-927. DOI: 10.1089/ars.2019.8013.
- [38] Wang XL, Feng ST, Wang ZZ, et al. Role of mitophagy in mitochondrial quality control: mechanisms and potential implications for neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105433. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105433.
- [39] Dagar N, Kale A, Steiger S, et al. Receptor-mediated mitophagy: an emerging therapeutic target in acute kidney injury[J]. *Mitochondrion*, 2022, 66: 82-91. DOI: 10.1016/j.mito.2022.08.004.
- [40] Choubey V, Zeb A, Kaasik A. Molecular mechanisms and regulation of mammalian mitophagy[J]. *Cells*, 2021, 11(1): 38. DOI: 10.3390/cells11010038.
- [41] Oleinik N, Kim J, Roth BM, et al. Mitochondrial protein import is regulated by p17/PERMIT to mediate lipid metabolism and cellular stress[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(9): eaax1978. DOI: 10.1126/sciadv.aax1978.
- [42] Zheng YT, Shi BH, Ma MQ, et al. The novel relationship between Sirt3 and autophagy in myocardial ischemia-reperfusion[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5488-5495. DOI: 10.1002/jcp.27329.
- [43] Zhao WY, Zhang L, Chen R, et al. SIRT3 protects against acute kidney injury via AMPK/mTOR-regulated autophagy[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1526. DOI: 10.3389/fphys.2018.01526.
- [44] Peng YH, Yang C, Shi XL, et al. Retraction Note: Sirt3 suppresses calcium oxalate-induced renal tubular epithelial cell injury via modification of FoxO3a-mediated autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 113. DOI: 10.1038/s41419-020-2318-2.
- [45] Zhao WY, Sui MX, Chen R, et al. SIRT3 protects kidneys from ischemia-reperfusion injury by modulating the DRP1 pathway to induce mitochondrial autophagy[J]. *Life Sci*, 2021, 286: 120005. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120005.
- [46] Di CM, A F, Di GM, et al. Mechanisms underlying the hormetic effect of conjugated linoleic acid: focus on Nrf2, mitochondria and NADPH oxidases[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 167: 276-286. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.015.
- [47] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury[J]. *Autophagy*, 2023, 19(2): 401-414. DOI: 10.1080/15548627.2022.2084862.
- [48] Pizzimenti S, Ribero S, Cucci MA, et al. Oxidative stress-related mechanisms in melanoma and in the acquired resistance to targeted therapies[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(12): 1942. DOI: 10.3390/antiox10121942.
- [49] Sarmiento-Salinas FL, Perez-Gonzalez A, Acosta-Casique A, et al. Reactive oxygen species: role in carcinogenesis, cancer cell signaling and tumor progression[J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119942. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119942.
- [50] Zhou J, Li XY, Liu YJ, et al. Full-coverage regulations of autophagy by ROS: from induction to maturation[J]. *Autophagy*, 2022, 18(6): 1240-1255. DOI: 10.1080/15548627.2021.1984656.
- [51] 邹晓彪, 罗助荣, 黄明方. 氧化应激在急性肾损伤中的研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(4): 287-290. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.04.013.
- Zou XB, Luo ZR, Huang MF. Research progress on the role of oxidative stress in acute kidney injury[J]. *J Clin Nephrol*, 2019, 19(4): 287-290. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.04.013.
- [52] Yun HR, Jo YH, Kim J, et al. Roles of autophagy in oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3289. DOI: 10.3390/ijms21093289.
- [53] Zhou X, Chen M, Zeng X, et al. Resveratrol regulates mitochondrial reactive oxygen species homeostasis through Sirt3 signaling pathway in human vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(12): e1576. DOI: 10.1038/cddis.2014.530.
- [54] Zhang QH, Liu X, Li N, et al. Sirtuin 3 deficiency aggravates contrast-induced acute kidney injury[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 313. DOI: 10.1186/s12967-018-1690-5.
- [55] Ouyang J, Zeng ZH, Fang HH, et al. SIRT3 inactivation promotes acute kidney injury through elevated acetylation of SOD2 and p53[J]. *J Surg Res*, 2019, 233: 221-230. DOI: 10.1016/j.jss.2018.07.019.
- [56] Zhao WY, Zhang L, Sui MX, et al. Protective effects of sirtuin 3 in a murine model of sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 33201. DOI: 10.1038/srep33201.
- [57] Mao H, Zhang Y, Xiong YF, et al. Mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone maintains mitochondrial homeostasis through the Sirt3-dependent pathway to mitigate oxidative damage caused by renal ischemia/reperfusion[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2213503. DOI: 10.1155/2022/2213503.
- [58] Morigi M, Perico L, Rota C, et al. Sirtuin 3-dependent mitochondrial dynamic improvements protect against acute kidney injury[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 715-726. DOI: 10.1172/JCI77632.
- [59] Zhang CM, Suo MY, Liu LX, et al. Melatonin alleviates contrast-induced acute kidney injury by activation of Sirt3[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6668887. DOI: 10.1155/2021/6668887.

(收稿日期: 2023-03-23)