

# 线粒体功能障碍在脓毒症相关性急性肾损伤发病机制中的研究进展

马丽 宋海飞 陈国兵

云南省第一人民医院急诊内科/EICU, 云南昆明 650032

通信作者: 陈国兵, Email: rocktom38chen@163.com

**【摘要】** 脓毒症是急性肾损伤(AKI)的常见病因,脓毒症相关性AKI发病机制十分复杂。近年来研究表明,脓症患者机体发生氧化应激反应,损伤肾小管上皮细胞中的线粒体,从而诱导细胞死亡;同时,线粒体质量控制受到抑制,包括分裂与融合失衡、自噬过度、合成障碍等加重肾脏损伤。因此,线粒体在脓毒症相关性AKI发病机制中起重要作用,并且可作为脓毒症相关性AKI的潜在治疗靶点。本文就线粒体在脓毒症相关性AKI发病中的作用机制进行综述,探索以线粒体为靶点的脓毒症相关性AKI治疗策略。

**【关键词】** 脓毒症; 急性肾损伤; 线粒体; 活性氧; 自噬

**基金项目:** 国家自然科学基金(82160366); 云南省第一人民医院临床医学中心项目(2021LCZXXF-HX03)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211008-01443

## Research progress of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of septic acute kidney injury

Ma Li, Song Haifei, Chen Guobing

Department of Emergency Medicine, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan, China

Corresponding author: Chen Guobing, Email: rocktom38chen@163.com

**【Abstract】** Sepsis is a common cause of acute kidney injury (AKI), and the pathogenesis of sepsis-related AKI is very complicated. Recent studies have shown that oxidative stress in septic patients damages mitochondria in renal tubular epithelial cells, and causes cell death. Meanwhile, mitochondrial quality control is inhibited, including imbalance of division and fusion, excessive autophagy, and synthesis disorders, which aggravates kidney injury. Therefore, mitochondria play an important role in the pathogenesis of sepsis-related AKI, and can serve as a potential therapeutic target for sepsis-related AKI. This article reviews the mechanism of mitochondria in the pathogenesis of sepsis-related AKI and explores the treatment strategy by targeting mitochondria.

**【Key words】** Sepsis; Acute kidney injury; Mitochondrial; Reactive oxygen species; Autophagy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82160366); Opening Project of Clinical Medical Center of Yunnan First People's Hospital (2021LCZXXF-HX03)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211008-01443

脓毒症可导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),由于肾脏耗氧量多,肾小管上皮细胞含有丰富的线粒体,作为AKI的主要细胞靶点,肾小管上皮细胞对线粒体损伤高度敏感。线粒体是能量产生的来源,不仅可以产生三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP),还是细胞存活和死亡的各种信号通路的中心枢纽<sup>[1]</sup>,因此线粒体在脓毒症相关性AKI发病机制中扮演着重要的角色。

### 1 氧化应激导致线粒体损伤

肾脏是一个高代谢器官,它依赖于稳定的线粒体功能来产生肾小管运输所必需的ATP。脓毒症相关性AKI中最易损伤的节段为S2和S3近端小管,是过滤和重吸收效率最高、线粒体密度最大的节段<sup>[2]</sup>。位于线粒体内的电子传递链由复合物I、II、III、IV和ATP合酶5个复合物组成,在正常的呼吸链中,线粒体可以产生少量的超氧自由基,而后被线粒体基质中的内源性抗氧化酶[锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)]清除<sup>[3]</sup>。然而,由于受体相互作用蛋白激酶3(receptor interacting protein kinase 3, RIPK3)水平在脓毒症相关性AKI患者中升高,还原型辅酶II氧化酶

4被激活,使电子传递链复合物I和III合成减少,导致呼吸链破坏,氧化磷酸化过程受损, MnSOD失活,超氧化物水平升高,并超过线粒体抗氧化防御能力,最终导致线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)的累积<sup>[4-5]</sup>。

线粒体是产生ROS的主要细胞器,却比其他细胞器更容易受到ROS的影响,ROS的累积使线粒体内膜发生脂质过氧化,导致线粒体膜通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放,促凋亡蛋白释放,诱发细胞凋亡,加剧脓毒症相关性AKI的进展<sup>[6-8]</sup>。ROS水平升高还会导致线粒体DNA断裂,下一代的线粒体突变,受损线粒体和ROS之间的正反馈启动恶性循环,进一步加剧了脓毒症相关性AKI所致的细胞损伤<sup>[9]</sup>。

### 2 线粒体诱导细胞死亡

**2.1 线粒体诱导细胞坏死:** 细胞坏死传统上被归类为一个被动的细胞死亡过程<sup>[10]</sup>。线粒体诱导的细胞坏死由信号转导效应蛋白调控,混合谱系激酶结构域(mixed lineage kinase domain-like, MLKL)是RIPK3依赖的坏死通路的主要效应蛋白。肿瘤坏死因子诱导线粒体DNA释放到细胞质中,并激

活DNA传感器,从而激活RIPK3-MLKL依赖性坏死通路<sup>[11]</sup>。脓毒症可增加肾小管上皮细胞坏死蛋白的表达和激活。研究显示,在脂多糖刺激下,人近端肾小管上皮细胞中磷酸化的RIPK3和MLKL的表达水平呈时间依赖性增加<sup>[10]</sup>。

**2.2 线粒体诱导细胞凋亡:**细胞凋亡是细胞主动的死亡过程。AKI时,发生凋亡的细胞主要是肾小管上皮细胞。线粒体介导的内源性途径开始于氧化应激的发生<sup>[12]</sup>。凋亡早期,细胞发生氧化应激使ROS生成增多,促进一氧化氮生成,B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X, Bax)复合物携带这些细胞应激产物进入线粒体内,促进细胞线粒体通透性增强<sup>[13]</sup>,MPTP开放,进而促进细胞色素C释放、钙离子(Ca<sup>2+</sup>)内流,并与细胞质中的凋亡蛋白酶激活因子1结合形成复合物,即凋亡小体,该复合物可结合天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶9(caspase-9),使其活化后再激活caspase-3,启动肾小管上皮细胞凋亡致AKI<sup>[14-15]</sup>。

### 3 线粒体质量控制受损

细胞内ROS主要来源于线粒体,这使得线粒体在生理适应和应激条件下极易受到损伤。因此线粒体已进化出多种质量控制机制,以对抗应激并保持细胞器的完整性和生理功能,包括线粒体DNA修复、线粒体动力学(融合和裂变)、线粒体自噬和线粒体生物合成等,以维持线粒体稳态。随着脓毒症相关性AKI的进展,线粒体质量控制受到抑制,可能进一步导致线粒体的损伤和细胞功能障碍,诱导细胞死亡和组织损伤<sup>[16]</sup>。但线粒体质量控制受损在脓毒症相关性AKI发病中的具体分子机制还有待进一步研究。

**3.1 线粒体动力学失衡:**线粒体的动态特征包括分裂、融合,细胞线粒体不断进行重塑,即线粒体动力学<sup>[17]</sup>。生理状态下,线粒体分裂与融合处于动态平衡状态,发生脓毒症时,肾小管上皮细胞可出现线粒体分裂增多,融合停止。ROS的过度累积改变了线粒体的膜电位和通透性,导致线粒体容易裂变<sup>[18]</sup>。细胞质中的线粒体动力相关蛋白1(dynamic-related protein 1, Drp1)与其受体蛋白相互作用,并在线粒体周围寡聚、收缩、修饰(包括磷酸化、去磷酸化、s-亚硝基化和泛素化等)后,切割细胞器,促进线粒体分裂<sup>[19]</sup>。同时,线粒体融合蛋白1(mitofusion 1, Mfn1)和视神经萎缩蛋白1(optical atrophy 1, Opa1)水平降低,线粒体融合受阻,加重肾小管上皮细胞的损伤。在应激条件下,裂变可以分离线粒体网络中的受损部分,以进行自噬降解。因此,裂变促进自噬,而抑制裂变或增强融合可以抑制自噬<sup>[1]</sup>。

**3.2 线粒体自噬失调:**受损的线粒体通过分裂分离出子线粒体,失去与正常线粒体融合的能力,且容易降解,这种受损线粒体的特异性降解被定义为线粒体自噬。自噬通过去除受损或冗余的线粒体,防止ROS生成过量,从而抑制氧化应激,减少细胞凋亡,对维持线粒体数量和控制能量代谢起重要作用。发生脓毒症相关性AKI时,肾小管上皮细胞会出现线粒体过度自噬,未受损的线粒体被清除,或自噬受到抑制,受损的线粒体继续累积,从而导致细胞损伤<sup>[20]</sup>。目前,

有两种主要的自噬机制被提出,包括泛素依赖机制和非泛素依赖机制。

泛素依赖机制由PTEN诱导激酶1(PTEN induced putative kinase 1, PINK1)-帕金森病蛋白2(Parkinson's protein 2, PARK2)通路介导,在应激条件下,线粒体膜电位的丧失阻碍了PINK1进入线粒体,并在线粒体外膜(mitochondrial outer membrane, MOM)上积累, PARK2被MOM上的PINK1从细胞质募集到受损线粒体,并直接磷酸化PARK2和泛素化PARK2 E3连接酶,活化的PARK2在MOM蛋白上构建泛素链<sup>[21-22]</sup>。泛素标记的线粒体随后被自噬受体蛋白识别,通过与自噬小体膜中的微管相关蛋白1轻链3(light chain 3, LC3)相互作用将线粒体连接到自噬小体,导致线粒体被自噬并降解。非泛素依赖机制则由Bcl-2相互作用蛋白3(Bcl-2 interacting protein 3, BNIP3)和Nip样蛋白X(Nip-like protein X, NIX)介导。研究表明, BNIP3和NIX也是自噬调节因子,在缺氧条件下, BNIP3和NIX被缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)转录激活,在自噬小体膜中通过与LC3直接作用,连接线粒体和自噬小体<sup>[23]</sup>。在脓毒症等应激条件下, ROS过度产生导致线粒体损伤,使线粒体分裂增多,融合受阻,通过上述两种通路介导自噬,清除受损的线粒体。在脓毒症相关性AKI早期,适度的线粒体自噬对肾脏细胞具有保护作用,但随着疾病的发展,自噬被过度激活或受到抑制,从而进一步加重细胞损伤<sup>[24]</sup>。

**3.3 线粒体生物合成障碍:**线粒体生物合成是指通过原有细胞器的增殖产生新的线粒体、促进线粒体DNA的复制。线粒体生物合成对于满足细胞增殖过程中细胞能量需求的增加和替换受损及功能障碍的线粒体至关重要。沉默信息调节因子1/过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅激活因子1 $\alpha$ (silent information regulator 1/peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , SIRT1/PGC-1 $\alpha$ )轴参与线粒体生物合成, PGC-1 $\alpha$ 可直接调控一系列转录因子的表达,包括核呼吸因子1、核呼吸因子2、类固醇激素受体ERR1、转录抑制蛋白YY1等,这些转录因子又可激活脂肪酸 $\beta$ -氧化、三羧酸循环、线粒体氧化磷酸化、线粒体DNA转录、复制、翻译以及线粒体蛋白的导入和组装<sup>[25]</sup>。通过生物合成新生成的线粒体可以替代在AKI过程中发生自噬的受损和降解的线粒体,从而促进肾小管上皮细胞的再生,以满足急性损伤后肾小管恢复而增加的代谢和能量需求。但PGC-1 $\alpha$ 的表达随肾脏损伤程度的不同而受到相应的抑制,与AKI的严重程度呈负相关,肾脏损伤越重, PGC-1 $\alpha$ 的表达越低,线粒体生物合成能力越弱,新生线粒体数量也就越少,肾小管上皮细胞的能量代谢障碍也越重。因此,通过提高肾小管上皮细胞线粒体生物合成能力可促进脓毒症相关性AKI后肾功能的恢复<sup>[26]</sup>。

## 4 以线粒体为靶点的脓毒症相关性AKI的治疗进展

**4.1 线粒体为靶点的抗氧化剂:**脓毒症时,由于氧化应激导致线粒体ROS生成增多,过量线粒体ROS的产生对AKI的发展起重要作用,因此,一系列以线粒体为靶点的抗氧



化剂已被证明可以减轻 AKI 并加速肾脏功能恢复<sup>[27]</sup>,包括 MitoQ、Mito-Tempo、米托喹诺甲磺酸盐和 SS- 多肽等。研究显示, Mito-Tempo 治疗 CLP 诱导的脓毒症相关性 AKI 小鼠,可完全逆转 MnSOD 的失活,显著降低肾氧化应激,保护肾脏微循环,增加脓毒症小鼠盲肠结扎术后 96 h 的存活率<sup>[3]</sup>。SS-31 能与心磷脂特异性结合,稳定线粒体内膜,促进电子运输,减少 ROS 的产生,改善氧化应激,加速线粒体结构和 ATP 水平的恢复,从而保护肾小管上皮细胞结构<sup>[11]</sup>。

**4.2 靶向自噬激活剂:**脓毒症相关性 AKI 可诱导线粒体自噬,从而去除受损的线粒体,因此药物增强自噬可减轻细胞的损伤程度,并促进组织功能的恢复。目前研究表明,靶向自噬激活剂包括抗霉素 A、黏噻唑菌醇、雷帕霉素、自噬调节因子 Ambra 1 等<sup>[28]</sup>。虽然靶向自噬激活剂可诱导自噬,清除受损线粒体,从而改善脓毒症相关性 AKI,但过度自噬又可加重肾脏细胞损伤,因此自噬在脓毒症相关性 AKI 中的治疗作用仍然存在争议,需要深入研究。

**4.3 其他针对线粒体的靶向治疗:**线粒体酸-5(mitochondrial acid, MA-5)是一类最新的线粒体靶向制剂,5 羟癸酸盐是线粒体 K-ATP 通道的阻滞剂,二者均可促进 ATP 的产生,从而减少肾小管坏死<sup>[9]</sup>。线粒体分裂抑制剂 1(mitochondrial division inhibitor 1, mdivi-1)作为 Drp1 抑制剂,可通过抑制肾脏细胞线粒体分裂从而改善肾功能。

## 5 总结与展望

脓毒症相关性 AKI 的发病机制复杂,线粒体损伤是脓毒症相关性 AKI 发病机制的中心环节,但线粒体质量控制线粒体在脓毒症相关性 AKI 发病机制中的作用还需进一步研究。多种线粒体靶向药物已用于治疗脓毒症相关性 AKI,今后针对线粒体再生以及线粒体功能恢复从而改善脓毒症相关性 AKI 可进行深入研究,对于防治脓毒症相关性 AKI 和改善患者预后具有重要的临床意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Wang Y, Cai J, Tang CY, et al. Mitophagy in acute kidney injury and kidney repair [J]. *Cells*, 2020, 9 (2): 338. DOI: 10.3390/cells9020338.
- Liu JX, Yang C, Liu ZJ, et al. Protection of procyanidin B2 on mitochondrial dynamics in sepsis associated acute kidney injury via promoting Nrf2 nuclear translocation [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12 (15): 15638–15655. DOI: 10.18632/aging.103726.
- 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 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306 (7): F734–F743. DOI: 10.1152/ajprenal.00643.2013.
- 吴纹晓, 张爱华. 线粒体功能障碍与脓毒症急性肾损伤的研究进展 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2020, 36 (4): 327–331. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20191014-00064.
- 龚平, 李春盛. 脓毒症和线粒体功能障碍 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (4): 254–256. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.022.
- 亢宏山, 白艳, 刘淑红, 等. 严重脓毒症并发急性肾损伤的诊治进展 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (4): 445–448. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.033.
- 李家瑞. 重症监护病房的急性肾损伤 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 238–240. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.023.
- 金善子, 王胜. 线粒体通透性转换孔在脓毒症心肌抑制发生过程中的作用 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (8): 747–751. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.018.
- Bhargava P, Schnellmann RG. Mitochondrial energetics in the kidney [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13 (10): 629–646. DOI: 10.1038/nrneph.2017.107.
- Sureshbabu A, Patino E, Ma KC, et al. RIPK3 promotes sepsis-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (11): e98411. DOI: 10.1172/jci.insight.98411.
- Tang CY, Cai J, Yin XM, et al. Mitochondrial quality control in kidney injury and repair [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17 (5): 299–318. DOI: 10.1038/s41581-020-00369-0.
- Chen GB, Li X, Huang MB, et al. The role of thioredoxin-1 in suppression sepsis through inhibiting mitochondrial-induced apoptosis in spleen [J]. *Shock*, 2017, 47 (6): 753–758. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000789.
- Chen GB, Li X, Huang MB, et al. Thioredoxin-1 increases survival in sepsis by inflammatory response through suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Shock*, 2016, 46 (1): 67–74. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000570.
- Peng JP, Li XN, Zhang DS, et al. Hyperglycemia, p53, and mitochondrial pathway of apoptosis are involved in the susceptibility of diabetic models to ischemic acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2015, 87 (1): 137–150. DOI: 10.1038/ki.2014.226.
- Sancho-Martínez SM, López-Novoa JM, López-Hernández FJ. Pathophysiological role of different tubular epithelial cell death modes in acute kidney injury [J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8 (5): 548–559. DOI: 10.1093/ckj/sfv069.
- Cao R, Li L, Ying ZX, et al. A small molecule protects mitochondrial integrity by inhibiting mTOR activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116 (46): 23332–23338. DOI: 10.1073/pnas.1911246116.
- Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 235–259. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711.
- Wang Z, Holthoff JH, Seely KA, et al. Development of oxidative stress in the peritubular capillary microenvironment mediates sepsis-induced renal microcirculatory failure and acute kidney injury [J]. *Am J Pathol*, 2012, 180 (2): 505–516. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.10.011.
- Tahrir FG, Langford D, Amini S, et al. Mitochondrial quality control in cardiac cells: mechanisms and role in cardiac cell injury and disease [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (6): 8122–8133. DOI: 10.1002/jcp.27597.
- 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.
- Huang GW, Bao JW, Shao XH, et al. Inhibiting pannexin-1 alleviates sepsis-induced acute kidney injury via decreasing NLRP3 inflammasome activation and cell apoptosis [J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117791. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117791.
- Lin QS, 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 [J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101254. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101254.
- Tang CY, Han HL, Yan MJ, et al. PINK1-PRKN/PARK2 pathway of mitophagy is activated to protect against renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Autophagy*, 2018, 14 (5): 880–897. DOI: 10.1080/15548627.2017.1405880.
- Hyttinen JMT, Viiri J, Kaamiranta K, et al. Mitochondrial quality control in AMD: does mitophagy play a pivotal role? [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75 (16): 2991–3008. DOI: 10.1007/s00018-018-2843-7.
- Ge QM, Huang CM, Zhu XY, et al. Differentially expressed miRNAs in sepsis-induced acute kidney injury target oxidative stress and mitochondrial dysfunction pathways [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0173292. DOI: 10.1371/journal.pone.0173292.
- Tran M, Tam D, Bardia A, et al. PGC-1 $\alpha$  promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (10): 4003–4014. DOI: 10.1172/JCI58662.
- Pathak E, MacMillan-Crow LA, Mayeux PR. Role of mitochondrial oxidants in an in vitro model of sepsis-induced renal injury [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 340 (1): 192–201. DOI: 10.1124/jpet.111.183756.
- Sun J, Zhang JX, Tian JK, et al. Mitochondria in sepsis-induced AKI [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30 (7): 1151–1161. DOI: 10.1681/ASN.2018111126.