

基于线粒体功能障碍及代谢重编程的脓毒症相关性 急性肾损伤治疗研究进展

赵珊珊¹ 皇甫卫忠² 周丽华¹

¹ 内蒙古医科大学附属医院重症医学科, 呼和浩特 010030; ² 内蒙古医科大学附属医院全科医学科, 呼和浩特 010030

赵珊珊现在呼和浩特市第一医院重症医学科, 呼和浩特 010030

通信作者: 周丽华, Email: xiulika@163.com

【摘要】 脓毒症相关性急性肾损伤(SA-AKI)是脓毒症常见并发症之一,具有高发病率和病死率的特点,当前临床仍以支持性治疗为主,缺乏特效的靶向药物。线粒体功能障碍与代谢重编程在SA-AKI的病理生理进程中发挥重要作用,其中肾脏具有的高线粒体密度和高能量需求的生理特性,使其对线粒体功能异常尤为敏感,而代谢重编程也是SA-AKI发病的另一重要机制。脓毒症发生时,肾脏细胞代谢模式发生显著转变,初期从氧化磷酸化(OXPHOS)向有氧糖酵解代谢转移,同时伴有脂肪酸氧化(FAO)抑制,其初衷为细胞的适应性保护反应,但持续的代谢失调会导致脂质积累及纤维化,从而进展为慢性肾脏病。二者作用相互交织,共同导致了SA-AKI的发生及进展。本文聚焦于这两种核心机制,系统综述SA-AKI靶向治疗策略的研究进展,重点阐述线粒体保护剂及代谢调节剂的潜在应用价值,深入分析各类药物的作用机制、体内外实验证据及临床转化前景,并总结当前研究存在的瓶颈并展望未来的发展方向,旨在为SA-AKI的精准靶向治疗提供理论依据及新的研究思路。

【关键词】 脓毒症相关性急性肾损伤;线粒体功能障碍;代谢重编程;靶向治疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260224-00097

Research advances on the treatment of sepsis-associated acute kidney injury based on mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming

Zhao Shanshan¹, Huangfu Weizhong², Zhou Lihua¹

¹Department of Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, China;

²Department of General Practice, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010030, China

Zhao Shanshan is working on the Department of Critical Care Medicine, Hohhot First Hospital, Hohhot 010030, China

Corresponding author: Zhou Lihua, Email: xiulika@163.com

【Abstract】 Sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) is one of the most common complications of sepsis, characterized by high incidence and mortality. Currently, supportive treatment remains the main approach in clinical practice, lacking specific targeted drugs. Mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming play significant roles in the pathophysiological process of SA-AKI. The kidneys, with their high mitochondrial density and high energy demand, are particularly sensitive to mitochondrial dysfunction. Metabolic reprogramming is another important mechanism for the onset of SA-AKI. When sepsis occurs, the metabolic patterns of kidney cells undergo significant changes, initially shifting from oxidative phosphorylation (OXPHOS) to aerobic glycolysis metabolism, accompanied by inhibition of fatty acid oxidation (FAO). The initial intention is an adaptive protective response of the cells, but persistent metabolic imbalance leads to lipid accumulation and fibrosis, progressing to chronic kidney disease. The two mechanisms interact with each other, jointly causing the occurrence and progression of SA-AKI. This article focuses on these two core mechanisms, systematically reviews the research progress of targeted treatment strategies of SA-AKI, elaborates on the potential application value of mitochondrial protectants and metabolic regulators, deeply analyzes the mechanism of action, *in vitro* and *in vivo* experimental evidence, and clinical translation prospects of various drugs, summarizes the current research bottlenecks and looks forward to future development directions, aiming to provide theoretical basis and new research ideas for precise targeted treatment of SA-AKI.

【Key words】 Sepsis-associated acute kidney injury; Mitochondrial dysfunction; Metabolic reprogramming; Targeted treatment

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260224-00097

脓毒症是由感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[1],大约50%的脓毒症患者会合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),即脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI)。SA-AKI为脓

毒症发病后7 d内发生的AKI^[2],其一旦出现,患者病死率明显升高,且进展为慢性肾脏病的风险亦显著增加^[3]。目前,SA-AKI临床管理仍局限于肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)等支持性措施^[4],缺乏针对性的治疗药物。因

此,探索 SA-AKI 新的治疗靶点与策略已成为重症医学领域的研究热点。

SA-AKI 的病理生理机制较复杂,涉及炎症风暴、循环功能障碍、补体激活、线粒体功能障碍、代谢重编程等环节^[2]。近年来研究证实,线粒体功能障碍在 SA-AKI 发生发展中起着关键的驱动作用。肾脏重量虽不足全身总重量的 1%,却消耗约 7% 的静息能量,高线粒体密度和耗氧率使其对线粒体功能异常极为敏感^[5]。在脓毒症病理状态下,炎症因子等信号可直接损伤线粒体,导致线粒体膜通透性增加、活性氧(reactive oxygen species, ROS)大量产生、线粒体质量控制异常等^[6]。当 SA-AKI 发生时,包括肾小管上皮细胞(tubular epithelial cell, TEC)在内的肾脏细胞会经历代谢重编程的过程,初期从脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)驱动的氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)过渡到糖酵解状态^[7]。这是一种保护性的适应性反应,可在一定程度上缓解脓毒症时的能量危机,增强宿主的耐受性,从而维持细胞的生存功能^[8],但这种代谢重编程也会导致游离脂肪酸利用率下降和随后的脂质积累,造成肾小管纤维化和肾小球硬化,及时恢复 OXPHOS 和 FAO 可有效挽救肾功能^[9-10]。因此,脓毒症后期需及时从糖酵解恢复至 OXPHOS,避免由 SA-AKI 进展为慢性肾功能不全。

线粒体功能障碍与代谢重编程并非相互独立,而是形成复杂的交互调控网络,共同驱动 SA-AKI 进展。脓毒症状态下,受损的线粒体可作为关键启动信号,触发细胞代谢重编程^[6];而代谢重编程引发的代谢模式改变,又会反向干预线粒体底物供给、氧化还原稳态及生物合成进程,进一步加剧线粒体功能障碍^[11],最终形成恶性循环。基于线粒体功能障碍及代谢重编程在 SA-AKI 中的核心作用,靶向调控线粒体功能及代谢重编程的过程已成为 SA-AKI 治疗的研究热点领域。现系统梳理近年来基于上述机制的治疗措施的研究进展,以期对 SA-AKI 的精准治疗提供参考。

1 文献检索策略及结果

1.1 文献检索策略:通过中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI),以[“脓毒症相关急性肾损伤”OR“脓毒症急性肾损伤”OR(“脓毒症”AND“急性肾损伤”)]AND(“线粒体功能障碍”OR“线粒体损伤”)及[“脓毒症相关急性肾损伤”OR“脓毒症急性肾损伤”OR(“脓毒症”AND“急性肾损伤”)]AND(“代谢重编程”OR“代谢转换”OR“糖酵解”)作为检索式,检索中文文献;通过 PubMed,以[“sepsis-associated acute kidney injury”OR“septic acute kidney injury”OR“SA-AKI”OR(“sepsis”AND“acute kidney injury”)]AND(“mitochondrial dysfunction”OR“mitochondrial damage”OR“mitochondrial quality control”OR“mitophagy”)及[“sepsis-associated acute kidney injury”OR“septic acute kidney injury”OR“SA-AKI”OR(“sepsis”AND“acute kidney injury”)]AND(“metabolic reprogramming”OR“metabolic shift”OR“glycolysis”OR“fatty acid oxidation”OR“oxidative phosphorylation”)作为检索式,检索英文文献。检索时间为自建库至 2026 年 1 月。

1.2 文献纳入标准:①与 SA-AKI 线粒体功能障碍或代谢重编程相关的临床及基础研究;②文献类型为研究性论著及综述。

1.3 文献排除标准:①重复发表文献;③病例报告、会议摘要、评论等无法获得全文的文献;③非中英文文献。

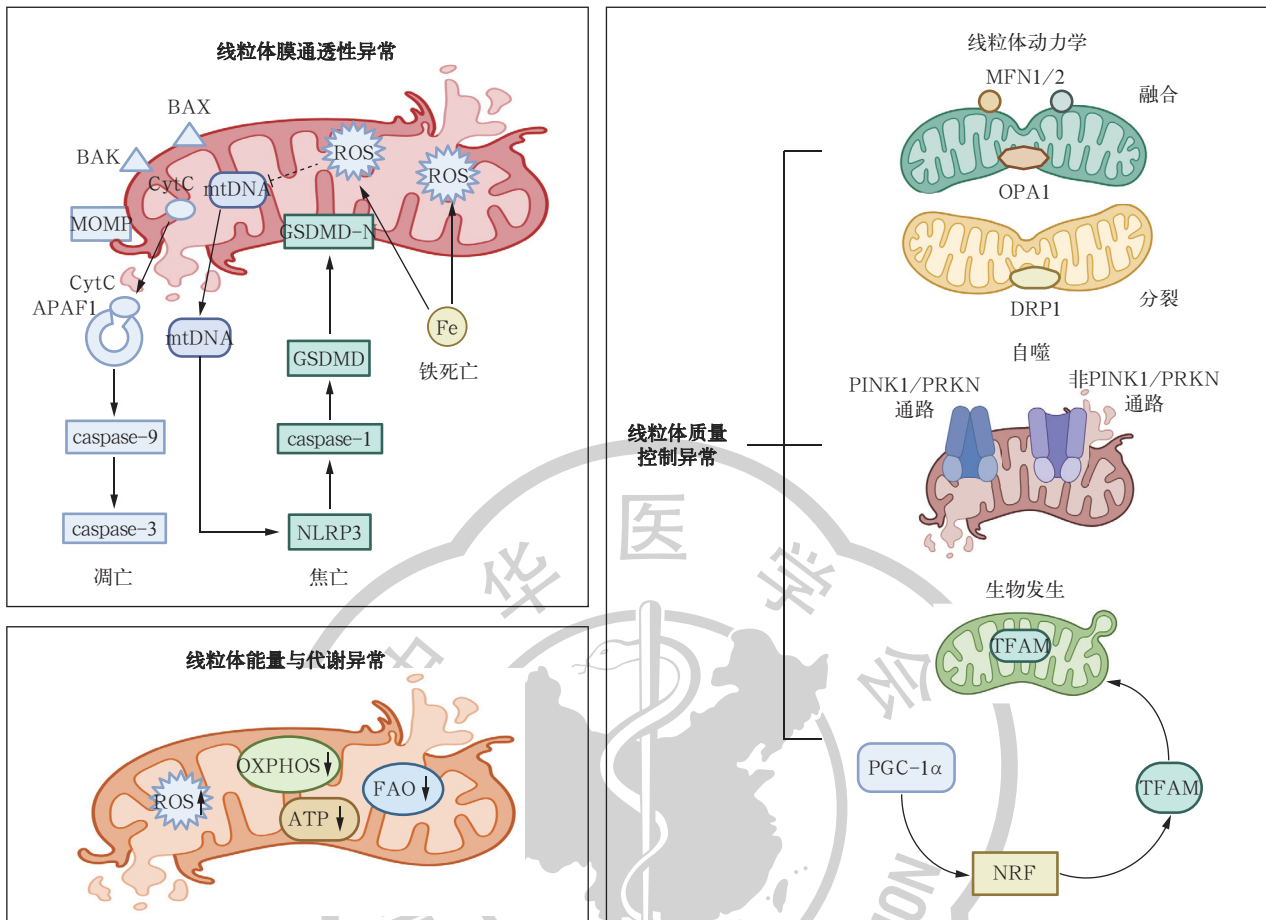
1.4 文献检索结果:初步检索到文献 271 篇。利用 EndNote 软件剔除重复文献 32 篇;通过阅读标题及摘要排除无法获取全文 7 篇、与主题相关性不足 6 篇;进一步阅读全文并依据纳入与排除标准,排除无法获取全文 35 篇、与主题相关性不足 120 篇、内容重复 6 篇。最终筛选出 65 篇文献,其中中文 2 篇,英文 63 篇。

2 线粒体保护剂的潜在应用

2.1 线粒体膜通透性调节剂:线粒体膜通透性异常是 SA-AKI 发病机制的重要环节(SA-AKI 线粒体功能障碍具体发病机制见图 1)。线粒体膜通透性改变与凋亡、焦亡、铁死亡等多种细胞死亡方式密切相关。因此,线粒体死亡方式抑制剂在 SA-AKI 中的应用正日益受到关注。

细胞凋亡是指在应激条件下,活化的 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2-associated X protein, BAX)与 Bcl-2 同源杀伤蛋白(Bcl-2 homologous killer, BAK)在线粒体外膜组装形成孔道结构,导致线粒体外膜通透性升高,该现象称为线粒体外膜通透化(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP)。MOMP 发生后,细胞色素 C(cytochrome C, CytC)等与凋亡相关的效应因子自线粒体释放入胞质,进一步与凋亡蛋白酶激活因子 1(apoptotic protease activating factor 1, APAF1)结合,促使凋亡小体形成,随后依次启动天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 9(caspase-9)与 caspase-3 级联活化,同时执行细胞凋亡的下游程序^[12]。Wang 等^[13]的研究表明,在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的 SA-AKI 过程中,组织蛋白酶 B 抑制剂 CA074 可通过阻断人肾近曲小管上皮细胞 HK-2 中 BAX/caspase-3 的激活来逆转线粒体凋亡。木犀草素可以在盲肠结扎穿孔术(cecal ligation and puncture, CLP)诱导的 SA-AKI 模型中上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,抑制肾脏中 BAX、caspase-3 等凋亡蛋白的表达,从而改善 SA-AKI^[14]。亦有研究者发现,硫酸镁在体外和体内均可抑制细胞凋亡,表现为 BAX/Bcl-2 比值降低、激活的 caspase-9 及 caspase-3 信号减少,因此其可缓解 SA-AKI^[15]。

当 SA-AKI 发生时,NOD 样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)被显著激活,导致 caspase-1 活化,切割消皮素 D(gasdermin D, GSDMD)释放其 N 端片段(GSDMD-N),引起细胞焦亡^[16]。在这一过程中,TEC 线粒体受损并释放线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)到胞质,这些 mtDNA 还能够通过环磷酸鸟苷-腺苷合成酶/干扰素基因刺激蛋白(cyclic GMP-AMP synthase/stimulator of interferon genes, cGAS-STING)通路激活 NLRP3,加剧细胞焦亡^[17]。Liu 等^[18]发现,线粒体分裂酶抑制剂 1(mitochondrial division inhibitor 1, Mdivi-1)能够抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡通路激活,并改善线粒体功能。



注:SA-AKI为脓毒症相关性急性肾损伤,BAX为Bcl-2相关X蛋白,BAK为Bcl-2同源杀伤蛋白,CytC为细胞色素C,MOMP为线粒体外膜通透化,APAF1为凋亡蛋白酶激活因子1,caspase为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶,mtDNA为线粒体DNA,NLRP3为NOD样受体蛋白3,GSDMD为气溶素D,GSDMD-N为气溶素D N端片段,ROS为活性氧,OXPHOS为氧化磷酸化,FAO为脂肪酸氧化,ATP为三磷酸腺苷,PINK1/PRKN为PTEN诱导激酶1/帕金泛素连接酶,MFN1/2为线粒体融合蛋白1/2,OPA1为视神经萎缩蛋白1,DRP1为动力蛋白相关蛋白1,PGC-1 α 为转录共激活因子-1 α ,NRF为核呼吸因子,TFAM为线粒体转录因子A

图1 SA-AKI线粒体功能障碍发病机制

铁死亡是一种铁依赖性的细胞死亡形式,其特征是脂质过氧化物积累失控。脓毒症亦可导致细胞内铁稳态失衡,铁的积累会促进芬顿反应,生成大量ROS,从而引发脂质过氧化^[19]。在SA-AKI小鼠模型肾组织中可观察到铁死亡标志物水平升高,这些变化可被铁死亡抑制剂Fer-1通过减少Fe²⁺积累和ROS产生所抑制^[20]。Wang等^[21]在SA-AKI小鼠的研究中也发现,原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶Pim-1(Pim-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase, PIM1)可通过抑制线粒体ROS和铁死亡途径保护SA-AKI。亦有研究者发现,重组人Klotho蛋白可减轻SA-AKI小鼠TEC的线粒体损伤,同时提高HK-2细胞活性并减少ROS累积,通过抑制铁死亡信号通路,减轻SA-AKI^[22]。郭婵等^[23]也发现,鹅掌楸苷可能通过抑制铁死亡,从而对SA-AKI大鼠发挥保护作用。因此,靶向铁死亡的表现遗传调控也可能是SA-AKI的一种潜在治疗方法^[24]。

2.2 能量与代谢调节剂(抗氧化剂):脓毒症发生时,OXPHOS功能受损、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成锐减,氧化应激被过度激活,大量ROS蓄积并进一步破坏线粒

体呼吸链完整性,而ROS是脓毒症时损害包括肾脏在内的器官功能的关键因素之一^[25],可直接氧化损伤mtDNA,导致其突变或缺失,进一步损害线粒体功能^[26]。

鉴于ROS在引发线粒体损伤和炎症中的作用,抗氧化剂作为SA-AKI的治疗药物已被广泛研究。选择性线粒体抗氧化剂MitoTEMPO可降低血清线粒体ROS水平,减轻脓毒症大鼠肾功能障碍和全身炎症反应^[27]。在AKI小鼠模型中,白细胞介素-22(interleukin-22, IL-22)可以减轻ROS积累和线粒体功能障碍^[28]。Li等^[29]的研究表明,巨噬细胞炎症消退介质MaR1可提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,抑制ROS产生,同时还可下调BAX和caspase-3的表达以减少凋亡,从而对LPS诱导的SA-AKI发挥保护作用。亦有研究者发现,脓毒症血清中存在TEC的线粒体ROS过度生成和mtDNA释放,而化学解耦联剂BAM15则能够阻断该现象,从而预防SA-AKI的发生^[30]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOX4)抑制药物亦可通过减少ROS的产生和核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号激活,减轻LPS诱导的SA-AKI^[31]。此外,还有

研究者发现,中药制剂血必净注射液也可以显著减少 LPS 刺激的 HK-2 细胞的 ROS 生成,其通过抑制细胞的氧化应激和线粒体功能障碍,起到减轻 SA-AKI 的作用^[32]。

2.3 线粒体质量控制调节剂

2.3.1 线粒体动力学调节:线粒体动力学,即线粒体融合和分裂之间的平衡,对于维持线粒体正常的结构和功能非常重要。线粒体分裂是由动力蛋白相关蛋白 1(dynamitin-related protein 1, DRP1)介导的,线粒体融合则是由线粒体融合蛋白 1(mitofusin 1, MFN1)、MFN2 和视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1,OPA1)介导的^[33]。在 SA-AKI 中,炎症介质和氧化应激可能通过抑制 MFN1/2 和 OPA1 的表达或功能,导致线粒体融合减少。线粒体融合受损进一步降低了线粒体的修复能力,从而加速了 TEC 的损伤^[34]。针对线粒体融合/分裂失衡的治疗也是 SA-AKI 研究中一个活跃的领域。目前的治疗方法大致分为两类,即抑制病理性分裂和促进保护性融合。Zou 等^[35]的研究表明,DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基(DNA-dependent protein kinase, catalytic subunit, DNA-PKcs)可通过触发线粒体功能障碍促进脓毒症诱导的多器官功能衰竭,靶向 DNA-PKcs 的抑制剂可通过线粒体分裂/融合事件、线粒体自噬正常化来维持 LPS 应激下的肾功能。原花青素 B2 可使 SA-AKI 小鼠体内 OPA1 和 MFN2 的表达增加,DRP1 表达减少,亦可通过改善线粒体动力学来减轻 SA-AKI 诱导的细胞损伤^[36]。有研究者发现,Mdivi-1 亦可通过抑制线粒体分裂拮抗脓毒症导致的包括肾脏在内的多器官功能障碍,并延长动物存活时间^[37]。

2.3.2 线粒体自噬调节:线粒体自噬可以通过调控炎症反应、特异性清除功能受损或失调的线粒体,从而维持线粒体稳态^[38]。PTEN 诱导激酶 1/帕金泛素连接酶(PTEN-induced kinase 1/Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase, PINK1/PRKN)通路是研究最广泛的线粒体自噬途径。当线粒体膜电位下降时,PINK1 在线粒体外膜积累并被激活,随后磷酸化泛素和 PRKN 蛋白,形成泛素链,这些泛素链被自噬受体识别,最终将受损的线粒体递送至溶酶体降解^[39]。研究表明,虎杖苷对 SA-AKI 有保护作用,其潜在机制为参与 PRKN 介导的线粒体自噬^[40]。此外,在 SA-AKI 细胞及动物模型中发现,石斛碱可通过促进 PINK/PRKN 介导的线粒体自噬减轻 SA-AKI^[41]。Deng 等^[42]研究表明,褪黑素对 SA-AKI 进展的保护作用取决于线粒体自噬通量及去乙酰化酶 3(sirtuin 3,SIRT3)激活。亦有研究者发现,右美托咪定可以通过上调线粒体自噬蛋白水平,从而改善 LPS 诱导的 AKI^[43]。Sun 等^[44]的研究表明,5-甲氧基色氨酸(5-methoxytryptophan, 5-MTP)亦可增强线粒体自噬并减轻 SA-AKI 小鼠肾损伤。

2.3.3 生物发生调节:在 SA-AKI 中,线粒体生物发生通常被抑制。目前有临床前研究已经证实,靶向参与线粒体生物发生的关键效应蛋白具有良好的治疗潜力^[45-46]。转录共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α , PGC-1 α)是线粒体生物发生的主要调节因子,可使线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor

A, TFAM)表达上调,从而促进生物发生^[47]。Pei 等^[45]的研究显示,吸入高浓度氢气可通过逆转 CLP 诱导小鼠肾组织中已经下调的 PGC-1 α 、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)和 TFAM 的表达,促进线粒体生物发生,从而缓解 SA-AKI。亦有研究者发现,接受 Nrf2 激动剂干预的 SA-AKI 大鼠肾脏组织病理学改变减少,且 PGC-1 α 、TFAM 及自噬相关蛋白的表达升高,提示 Nrf2 激动剂能够增强线粒体生物发生和自噬,因此有望成为 SA-AKI 的新型治疗靶点^[46]。

针对 SA-AKI 线粒体功能障碍的潜在治疗方法见表 1。

3 代谢调节剂的潜在应用

SA-AKI 发生时,早期阶段的代谢模式以糖酵解为主导,其中缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)在此过程中发挥着核心作用,其通过上调葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT1)及糖酵解关键酶己糖激酶(hexokinase, HK)、丙酮酸激酶 M2 型(pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2)等,抑制丙酮酸进入三羧酸循环,导致乳酸堆积,且生成的乳酸通过稳定 HIF-1 α 进一步强化糖酵解,形成正反馈循环^[48]。脓毒症后期,需完成从糖酵解至 OXPHOS 的代谢转换,腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)在这一过程中发挥着枢纽作用,其通过激活 SIRT1、SIRT6 起作用,其中 SIRT6 具有双重调控作用,在表观沉默 HIF-1 α 靶基因抑制糖酵解的同时,可上调肉碱棕榈酰转移酶 1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1),从而促进 FAO,而 SIRT1 可通过去乙酰化激活 PGC-1 α ,后者可直接促进 OXPHOS 相关基因表达,并协同增强 CPT1 和分化簇 36(cluster of differentiation 36, CD36)介导的 FAO^[49]。有研究者发现,肾小管 CPT1 过表达可保护肾脏免于纤维化^[50]。因此,SA-AKI 的代谢重编程呈现双相动态变化趋势,早期糖酵解为炎症细胞快速提供能量,但持续激活会导致病理损伤,而晚期 OXPHOS 重建是肾功能恢复的关键。HIF-1 α 、AMPK、PGC-1 α 的精准时空调控是维持代谢稳定与肾脏修复的核心机制。

鉴于 HIF-1 α 在代谢重编程中的关键作用,Yang 等^[51]在 LPS 诱导的 AKI 大鼠模型研究中发现,给予 HIF-1 α 抑制剂可使糖酵解活性恢复,并重新平衡炎症细胞因子,表明抑制 HIF-1 α 过度激活可能是一种针对 SA-AKI 的治疗方法。此外,靶向 TEC 的糖酵解途径,也被视作治疗 SA-AKI 的潜在策略。Luo 等^[52]的研究表明,雷公藤红素可与糖酵解中的关键酶 PKM2 的第 424 位半胱氨酸残基结合,从而抑制其活性,其可通过抑制糖酵解减轻 SA-AKI。S-亚硝基辅酶 A 还原酶(S-nitrosyl-CoA synthetase, SNO-CoA-SCoR)系统亦可通过对 PKM2 进行调节,从而在代谢重编程中维持平衡,以保护肾脏免受损伤^[53]。

AMPK 是能量代谢的主要调控因子,同样在 SA-AKI 中发挥着重要的作用。鉴于二甲双胍能够激活 AMPK,可能对 SA-AKI 发挥保护作用,国外已有将二甲双胍用于 SA-AKI 的随机临床试验^[54]。亦有研究者发现,帕立维生素 D 可激活

表 1 针对 SA-AKI 线粒体功能障碍的潜在治疗方法

因子	机制	治疗意义
CA074	阻断 BAX/caspase-3/PARP 的激活	逆转线粒体凋亡 ^[13]
木犀草素	抑制 BAX、caspase-3 等凋亡蛋白表达	抑制线粒体凋亡 ^[14]
硫酸镁	抑制 NF- κ B 信号通路	抑制细胞凋亡 ^[15]
Mdivi-1	抑制 NLRP3 炎症小体激活,抑制线粒体分裂	抑制细胞焦亡、改善线粒体动力学 ^[18,37]
Fer-1	抑制 Fe ²⁺ 积累和 ROS 产生	抑制铁死亡 ^[20]
PIM1	减少铁积累及 ROS	抑制铁死亡 ^[21]
Klotho 蛋白	激活 Nrf2	抑制铁死亡 ^[22]
鹅掌楸苷	调控 Nrf2/HO-1/GPX4 信号通路	抑制铁死亡 ^[23]
MitoTEMPO	降低 ROS 水平	抗氧化 ^[27]
IL-22	诱导 AMPK/Akt 信号通路和 PFBFK3 活性	抗氧化 ^[28]
MaR1	下调 BAX 表达、上调 Bcl-2 表达,提高 SOD 活性,抑制 ROS 产生	减少凋亡、抗氧化 ^[29]
BAM15	阻断 ROS 过度生成和 mtDNA 释放	抗氧化 ^[30]
NOX4 抑制剂	减少 ROS 产生和 NF- κ B 信号激活	抗氧化 ^[31]
血必净注射液	抑制 MAPK 通路	抗氧化、调节线粒体膜通透性 ^[32]
DNA-PKcs 抑制剂	维持线粒体分裂/融合事件,线粒体自噬和生物发生的	改善线粒体动力学、自噬及生物发生 ^[35]
原花青素 B2	OPA1 和 MFN2 表达增加,DRP1 表达减少	调节线粒体动力学 ^[36]
虎杖苷	介导 PRKN 从细胞质向线粒体移位	调节线粒体自噬 ^[40]
石斛碱	促进 PINK1/PRKN 介导的线粒体自噬	调节线粒体自噬 ^[41]
褪黑素	通过 SIRT3 介导 TFAM 去乙酰化	增强线粒体自噬 ^[42]
右美托咪定	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	增强线粒体自噬 ^[43]
5-MTP	上调 Nrf2/HO-1 通路	增强线粒体自噬 ^[44]
高浓度氢	促进 PGC-1 α 、Nrf2 和 TFAM 表达	促进生物发生 ^[46]
Nrf2 激动剂	促进 PGC-1 α 、TFAM、PINK、PRKN 表达	促进生物发生、自噬 ^[47]

注:SA-AKI 为脓毒症相关性急性肾损伤,CA074 为组织蛋白酶 B 抑制剂,BAX 为 Bcl-2 相关 X 蛋白,caspase-3 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3,PARP 为聚 ADP 核糖聚合酶,NF- κ B 为核转录因子- κ B,Mdivi-1 为线粒体分裂酶抑制剂 1,NLRP3 为 NOD 样受体蛋白 3,Fer-1 为铁死亡抑制剂,ROS 为活性氧,PIM1 为原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶 Pim-1,Klotho 为重组人 Klotho 蛋白,Nrf2 为核因子 E2 相关因子 2,HO-1 为血红素加氧酶-1,GPX4 为谷胱甘肽过氧化物酶 4,MitoTEMPO 为选择性线粒体抗氧化剂,IL-22 为白细胞介素-22,AMPK/Akt 为腺苷酸活化蛋白激酶/蛋白激酶 B,PFBFK3 为双功能磷酸果糖激酶 3,MaR1 为巨噬细胞炎症消退介质,SOD 为超氧化物歧化酶,BAM15 为化学解耦联剂,mtDNA 为线粒体 DNA,NOX4 为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4,MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶,DNA-PKcs 为 DNA 依赖性蛋白激酶催化亚基,OPA1 为视神经萎缩蛋白 1,MFN2 为线粒体融合蛋白 2,DRP1 为动力蛋白相关蛋白 1,PRKN 为帕金素连接酶,PINK1 为 PTEN 诱导激酶 1,SIRT3 为去乙酰化酶 3,TFAM 为线粒体转录因子 A,PI3K/Akt/mTOR 为磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白,5-MTP 为 5-甲氧基色氨酸,PGC-1 α 为转录共激活因子-1 α

AMPK 磷酸化,从而减轻 LPS 诱导的 AKI 小鼠肾脏代谢重编程^[55]。2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxy-D-glucose,2-DG)可下调糖酵解水平,通过促进乳酸/SIRT3/AMPK 调控的自噬减轻 SA-AKI^[56]。亦有研究者发现,达格列净可减轻 LPS 诱导的伴有 AKI 的休克,这可能是通过激活 AMPK 通路介导的^[57]。Xu 等^[58]的研究表明,AMPK 可通过调控糖酵解向 FAO 转变的多条通路发挥作用,它不但能激活 PGC-1 α 促进 FAO,同时可通过抑制 HIF-1 α 以抑制糖酵解,AMPK 的调节作用有助于阻止 AKI 向慢性肾脏病转变。

PGC-1 α 是多种代谢过程的中心调节因子,如 OXPHOS、脂质代谢、ROS 稳态等^[59]。在 SA-AKI 期间,PGC-1 α 表达的显著下降影响了能量的产生。有研究者发现,促红细胞生成素可以通过激活 SIRT1/PGC-1 α 通路来改善 LPS 诱导的 HK-2 细胞能量代谢异常和细胞损伤^[60]。Wang 等^[61]的研究表明,生长分化因子 11 可通过激活 PGC-1 α /Nrf2 通路缓解 SA-AKI。此外,非诺贝特亦可以通过 AMPK/PGC-1 α /过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 通路增强肾脏 FAO 和线粒体能量代谢,从而减轻 SA-AKI^[62]。

4 兼具线粒体保护与代谢重编程调节作用的药物

鉴于线粒体功能障碍和代谢重编程在 SA-AKI 中的核心作用,寻找能够同时干预这两种病理机制的治疗策略具有重要意义。当前仅有少量研究探索了对二者兼具作用的相关药物。Jin 等^[63]发现,脓毒症期间应用 AMPK 激活剂(如二甲双胍)可增强代谢适应性,维持 OXPHOS 和可能的 FAO 作为细胞主要代谢途径,并通过减少线粒体分裂和优化电子传输以保护线粒体功能。前文已提到,PKM2 是糖酵解过程中重要的酶。有研究者发现,紫草素不仅可抑制 PKM2 影响糖酵解途径,同时还可显著降低线粒体凋亡相关因子 BAX 和 caspase-3 的表达,从而改善 LPS 诱导的 AKI 病理改变^[64]。亦有研究者发现,糖酵解抑制剂 2-DG 可部分恢复 SA-AKI 动物及细胞模型的线粒体膜电位,并减少 ROS 产生^[65]。这些研究为线粒体损伤的代谢调控提供了新的见解。

然而,当前研究仍存在诸多瓶颈,限制了相关药物的临床转化。首先,多数研究仍停留在动物实验阶段,临床研究相对较少。其次,部分药物存在特异性不足及不良反应等问题。例如:Mdivi-1 可能存在脱靶效应;靶向 HIF-1 α 的药物可能生物利用度较低;2-DG 可能会影响细胞的正常能量代谢;线

粒体自噬激活剂全身给药可能会抑制免疫细胞功能,增加机体感染的风险。此外,SA-AKI 的病理机制复杂,单一靶点药物可能难以达到理想的治疗效果。不过,新兴技术正带来突破性研究机遇,如单细胞测序能够精准绘制细胞类型特异性的调控图谱,基因编辑技术可实现新型药物分子的靶向修饰,而先进纳米载体则能显著提升治疗分子在肾脏组织的靶向递送效率。

综上所述,在不同的研究中,虽然针对线粒体保护和代谢重编程的策略各有侧重,但总体来看,线粒体功能障碍与代谢重编程在 SA-AKI 中相辅相成,未来可聚焦于“联合治疗”的概念,即线粒体保护剂与代谢调节剂的序贯或联合使用,或者开发对二者兼具调节作用的药物,以及基于患者代谢表型的精准医疗策略,并根据 SA-AKI 不同病程的动态变化使用不同的治疗手段,如早期可使用线粒体保护剂,并可联合糖酵解促进剂,后期可应用糖酵解抑制剂、PGC-1 α 激动剂等促进 OXPHOS 及线粒体生物发生,从而为 SA-AKI 患者的治疗提供新的思路 and 方向。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Zarbock A, Nadim MK, Piekkers P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(6): 401–417. DOI: 10.1038/s41581-023-00683-3.
- [3] Ou SM, Lee KH, Tsai MT, et al. Sepsis and the risks of long-term renal adverse outcomes in patients with chronic kidney disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 809292. DOI: 10.3389/fmed.2022.809292.
- [4] Atreya MR, Cvijanovich NZ, Fitzgerald JC, et al. Prognostic and predictive value of endothelial dysfunction biomarkers in sepsis-associated acute kidney injury: risk-stratified analysis from a prospective observational cohort of pediatric septic shock[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 260. DOI: 10.1186/s13054-023-04554-y.
- [5] Scholz H, Boivin FJ, Schmidt-Ott KM, et al. Kidney physiology and susceptibility to acute kidney injury: implications for renoprotection[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(5): 335–349. DOI: 10.1038/s41581-021-00394-7.
- [6] Hu DX, Sheeja Prabhakaran H, Zhang YY, et al. Mitochondrial dysfunction in sepsis: mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 292. DOI: 10.1186/s13054-024-05069-w.
- [7] Li Y, Nourbakhsh N, Pham H, et al. Evolution of altered tubular metabolism and mitochondrial function in sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 319(2): F229–F244. DOI: 10.1152/ajprenal.00390.2019. Erratum in: *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(5): F1019. DOI: 10.1152/ajprenal.00390.2019_COR.
- [8] Liu JJ, Zhou GS, Wang XT, et al. Metabolic reprogramming consequences of sepsis: adaptations and contradictions[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(8): 456. DOI: 10.1007/s00018-022-04490-0.
- [9] Toro J, Manrique-Caballero CL, Gómez H. Metabolic reprogramming and host tolerance: a novel concept to understand sepsis-associated AKI[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(18): 4184. DOI: 10.3390/jcm10184184.
- [10] Liu CH, Wei W, Huang YX, et al. Metabolic reprogramming in septic acute kidney injury: pathogenesis and therapeutic implications[J]. *Metabolism*, 2024, 158: 155974. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.155974.
- [11] Cao ML, Zhao XQ, Xia F, et al. Mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming in acute kidney injury: mechanisms, therapeutic advances, and clinical challenges[J]. *Front Physiol*, 2025, 16: 1623500. DOI: 10.3389/fphys.2025.1623500.
- [12] Bock FJ, Riley JS. When cell death goes wrong: inflammatory outcomes of failed apoptosis and mitotic cell death[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2): 293–303. DOI: 10.1038/s41418-022-01082-0.
- [13] Wang YT, Xi WJ, Zhang XY, et al. CTSB promotes sepsis-induced acute kidney injury through activating mitochondrial apoptosis pathway[J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1053754. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1053754.
- [14] Tan ZK, Liu QQ, Chen HJ, et al. Pectolarigenin alleviated septic acute kidney injury via inhibiting Jak2/Stat3 signaling and mitochondria dysfunction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114286. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114286. Erratum in: *Biomed Pharmacother*, 2026, 198: 119289. DOI: 10.1016/j.biopha.2026.119289.
- [15] Gu WJ, Chen JL, Duan XJ, et al. Magnesium sulfate alleviates sepsis-associated acute kidney injury by reducing inflammation, oxidative stress, and apoptosis via inhibiting the NF- κ B pathway[J]. *FASEB J*, 2026, 40(2): e71456. DOI: 10.1096/fj.202502733R.
- [16] Wu WY, Lan WN, Jiao X, et al. Pyroptosis in sepsis-associated acute kidney injury: mechanisms and therapeutic perspectives[J]. *Crit Care*, 2025, 29(1): 168. DOI: 10.1186/s13054-025-05329-3.
- [17] Cao Y, Chen XH, Zhu ZJ, et al. STING contributes to lipopolysaccharide-induced tubular cell inflammation and pyroptosis by activating endoplasmic reticulum stress in acute kidney injury[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(3): 217. DOI: 10.1038/s41419-024-06600-1.
- [18] Liu RJ, Wang SC, Li M, et al. An inhibitor of DRP1 (Mdivi-1) alleviates LPS-induced septic AKI by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2398420. DOI: 10.1155/2020/2398420. Erratum in: *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8493938. DOI: 10.1155/2020/8493938.
- [19] Chen FQ, Kang R, Tang DL, et al. Ferroptosis: principles and significance in health and disease[J]. *J Hematol Oncol*, 2024, 17(1): 41. DOI: 10.1186/s13045-024-01564-3.
- [20] Zhang J, Jiang J, Wang BQ, et al. SAP130 released by ferroptosis tubular epithelial cells promotes macrophage polarization via Mincle signaling in sepsis acute kidney injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 129: 111564. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111564.
- [21] Wang TT, Zhang CL, Gao LX, et al. Targeting PIM1 ameliorates sepsis-associated acute kidney injury through inhibiting ferroptosis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2026, 243(Pt 2): 117536. DOI: 10.1016/j.bcp.2025.117536.
- [22] Zhou P, Zhao CC, Chen YH, et al. Klotho activation of Nrf2 inhibits the ferroptosis signaling pathway to ameliorate sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Transl Androl Urol*, 2023, 12(12): 1871–1884. DOI: 10.21037/tau-23-573.
- [23] 郭婵, 崔凌志, 周旻, 等. 鹅掌楸苷对脓毒症急性肾损伤大鼠肠道菌群及铁死亡通路的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2025, 37(8): 728–734. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250421-00384.
- [24] Yang YH, Deng XQ, Li WY, et al. Targeting the epigenetic regulation of ferroptosis: a potential therapeutic approach for sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Clin Epigenetics*, 2025, 17(1): 57. DOI: 10.1186/s13148-025-01861-9.
- [25] Kumar S, Srivastava VK, Kaushik S, et al. Free radicals, mitochondrial dysfunction and sepsis-induced organ dysfunction: a mechanistic insight[J]. *Curr Pharm Des*, 2024, 30(3): 161–168. DOI: 10.2174/0113816128279655231228055842.
- [26] van der Slikke EC, Star BS, van Meurs M, et al. Sepsis is associated with mitochondrial DNA damage and a reduced mitochondrial mass in the kidney of patients with sepsis-AKI[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 36. DOI: 10.1186/s13054-020-03424-1.
- [27] Arulkumar N, Pollen SJ, Tidswell R, et al. Selective mitochondrial antioxidant MitoTEMPO reduces renal dysfunction and systemic inflammation in experimental sepsis in rats[J]. *Br J Anaesth*, 2021, 127(4): 577–586. DOI: 10.1016/j.bja.2021.05.036.
- [28] Chen W, Shen YL, Fan JJ, et al. IL-22-mediated renal metabolic reprogramming via PFKFB3 to treat kidney injury[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(2): e324. DOI: 10.1002/ctm2.324.
- [29] Li JM, Zhang ZY, Wang LY, et al. Maresin 1 attenuates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury via inhibiting NOX4/ROS/NF- κ B pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 782660. DOI: 10.3389/fphar.2021.782660.
- [30] Tsuji N, Tsuji T, Yamashita T, et al. BAM15 treats mouse sepsis and kidney injury, linking mortality, mitochondrial DNA, tubule damage, and neutrophils[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(7): e152401. DOI: 10.1172/JCI152401.

- [31] Li JM, Wang LY, Wang B, et al. NOX4 is a potential therapeutic target in septic acute kidney injury by inhibiting mitochondrial dysfunction and inflammation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(9): 2863–2878. DOI: 10.7150/tno.81240.
- [32] Zhang L, Zhang GY, Mao WP, et al. Xuebijing injection alleviates septic acute kidney injury by modulating inflammation, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress[J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1): 2483986. DOI: 10.1080/0886022X.2025.2483986.
- [33] Sidarala V, Zhu J, Levi-D'Ancona E, et al. Mitofusin 1 and 2 regulation of mitochondrial DNA content is a critical determinant of glucose homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2340. DOI: 10.1038/s41467-022-29945-7.
- [34] Pavlović N, Krizanac M, Kumrić M, et al. Mitochondrial dysfunction: the silent catalyst of kidney disease progression[J]. *Cells*, 2025, 14(11): 794. DOI: 10.3390/cells14110794.
- [35] Zou RJ, Tao J, Qiu JX, et al. DNA-PKcs promotes sepsis-induced multiple organ failure by triggering mitochondrial dysfunction[J]. *J Adv Res*, 2022, 41: 39–48. DOI: 10.1016/j.jare.2022.01.014.
- [36] 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.
- [37] Zhu Y, Kuang L, Wu Y, et al. Protective effects of inhibition of mitochondrial fission on organ function after sepsis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 712489. DOI: 10.3389/fphar.2021.712489. Erratum in: *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1493530. DOI: 10.3389/fphar.2024.1493530.
- [38] 田梓佑, 张杰, 聂诗琪, 等. 自噬在脓毒症急性肾损伤发病机制及治疗中的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2025, 37(2): 183–187. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240904-00748.
- [39] Zhu CL, Yao RQ, Li LX, et al. Mechanism of mitophagy and its role in sepsis induced organ dysfunction: a review[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 664896. DOI: 10.3389/fcell.2021.664896.
- [40] Gao YG, Dai XG, Li YF, et al. Role of Parkin-mediated mitophagy in the protective effect of polydatin in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 114. DOI: 10.1186/s12967-020-02283-2.
- [41] Hu C, Wu ZY, Li TL, et al. Dendrobine attenuates sepsis-associated acute kidney injury by promoting PINK1/PARKIN-mediated mitophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 157: 114741. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114741.
- [42] Deng ZY, He M, Hu HB, et al. Melatonin attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitophagy through SIRT3-mediated TFAM deacetylation[J]. *Autophagy*, 2024, 20(1): 151–165. DOI: 10.1080/15548627.2023.2252265.
- [43] Zhao Y, Feng XJ, Li B, et al. Dexmedetomidine protects against lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by enhancing autophagy through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 128. DOI: 10.3389/fphar.2020.00128.
- [44] Sun X, Wang HY, Liu Y, et al. 5-Methoxytryptophan alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by regulating Nrf2-mediated mitophagy[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 9857–9873. DOI: 10.2147/JIR.S474040.
- [45] Pei SJ, Zheng LN, Tian ZG, et al. High concentration hydrogen attenuates sepsis-induced acute kidney injury by promoting mitochondrial biogenesis and fusion[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113410. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113410.
- [46] Chen ZJ, Wang HL, Hu B, et al. Transcription factor nuclear factor erythroid 2 p45-related factor 2 (NRF2) ameliorates sepsis-associated acute kidney injury by maintaining mitochondrial homeostasis and improving the mitochondrial function[J]. *Eur J Histochem*, 2022, 66(3): 3412. DOI: 10.4081/ejh.2022.3412.
- [47] Popov LD. Mitochondrial biogenesis: an update[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4892–4899. DOI: 10.1111/jcmm.15194.
- [48] Ruan H, Zhang Q, Zhang YP, et al. Unraveling the role of HIF-1 α in sepsis: from pathophysiology to potential therapeutics—a narrative review[J]. *Crit Care*, 2024, 28(1): 100. DOI: 10.1186/s13054-024-04885-4.
- [49] Gómez H. Reprogramming metabolism to enhance kidney tolerance during sepsis: the role of fatty acid oxidation, aerobic glycolysis, and epithelial de-differentiation[J]. *Nephron*, 2023, 147(1): 31–34. DOI: 10.1159/000527392.
- [50] Miguel V, Tituaña J, Herrero JJ, et al. Renal tubule Cpt1a overexpression protects from kidney fibrosis by restoring mitochondrial homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(5): e140695. DOI: 10.1172/JCI140695.
- [51] Yang LJ, Xiao JJ, Zhang L, et al. Methionine sulfoxide reductase A deficiency aggravated ferroptosis in LPS-induced acute kidney injury by inhibiting the AMPK/NRF2 axis and activating the CaMKII/HIF-1 α pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 234: 248–263. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2025.04.040.
- [52] Luo P, Zhang Q, Zhong TY, et al. Celastrol mitigates inflammation in sepsis by inhibiting the PKM2-dependent Warburg effect[J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 22. DOI: 10.1186/s40779-022-00381-4.
- [53] Zhou HL, Zhang RL, Anand P, et al. Metabolic reprogramming by the S-nitroso-CoA reductase system protects against kidney injury[J]. *Nature*, 2019, 565(7737): 96–100. DOI: 10.1038/s41586-018-0749-z. Erratum in: *Nature*, 2019, 570(7759): E23. DOI: 10.1038/s41586-019-1225-0.
- [54] Saraiva IE, Hamahata N, Huang DT, et al. Metformin for sepsis-associated AKI: a protocol for the Randomized Clinical Trial of the Safety and Feasibility of Metformin as a Treatment for sepsis-associated AKI (LiMiT AKI)[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(4): e081120. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-081120.
- [55] Dai Q, Zhang H, Tang SQ, et al. Vitamin D-VDR (vitamin D receptor) alleviates glucose metabolism reprogramming in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1083643. DOI: 10.3389/fphys.2023.1083643.
- [56] Tan CY, Gu J, Li T, et al. Inhibition of aerobic glycolysis alleviates sepsis-induced acute kidney injury by promoting lactate/Sirtuin 3/AMPK-regulated autophagy[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3): 19. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4852.
- [57] Chi PJ, Lee CJ, Hsieh YJ, et al. Dapagliflozin ameliorates lipopolysaccharide related acute kidney injury in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus[J]. *Int J Med Sci*, 2022, 19(4): 729–739. DOI: 10.7150/ijms.69031.
- [58] Xu C, Hong Q, Zhuang KT, et al. Regulation of pericyte metabolic reprogramming restricts the AKI to CKD transition[J]. *Metabolism*, 2023, 145: 155592. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155592.
- [59] Cao LJ, Li YN, Smirnov A, et al. PGC-1 α : key regulator of mitochondrial biogenesis and cellular differentiation in metabolic and regenerative tissues[J]. *Cell Biosci*, 2025, 16(1): 9. DOI: 10.1186/s13578-025-01519-2.
- [60] Li K, Gao L, Zhou S, et al. Erythropoietin promotes energy metabolism to improve LPS-induced injury in HK-2 cells via SIRT1/PGC1- α pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(3): 651–663. DOI: 10.1007/s11010-022-04540-y.
- [61] Wang HW, Wu MM, Zhu MM, et al. Growth differentiation factor 11 attenuates sepsis-associated acute kidney injury by reducing inflammation and coagulation via PGC-1 α /Nrf2 activation[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, 30(1): 102. DOI: 10.1186/s11658-025-00762-2.
- [62] Zeng SY, Wang JK, Guan CM, et al. Fenofibrate alleviates sepsis-associated acute kidney injury by enhancing renal fatty acid oxidation[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2025, 26(1): 160. DOI: 10.1186/s40360-025-00997-x.
- [63] Jin K, Ma YJ, Manrique-Caballero CL, et al. Activation of AMP-activated protein kinase during sepsis/inflammation improves survival by preserving cellular metabolic fitness[J]. *FASEB J*, 2020, 34(5): 7036–7057. DOI: 10.1096/fj.201901900R.
- [64] Wu JJ, Rong S, Zhou J, et al. The role and mechanism of PKM2 in the development of LPS-induced acute kidney injury[J]. *Histol Histopathol*, 2021, 36(8): 845–852. DOI: 10.14670/HH-18-343.
- [65] Ji R, Chen WW, Wang YM, et al. The warburg effect promotes mitochondrial injury regulated by uncoupling protein-2 in septic acute kidney injury[J]. *Shock*, 2021, 55(5): 640–648. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001576.

(收稿日期: 2026-02-24)

(本文编辑: 孙茜)