线粒体生物发生与糖尿病肾病肾间质纤维化相关性的研究进展*

李敬槟[1]，杨静[1]，李勇[2]，徐丽[2]，褚宇鹏[1]，侯兴[1]，周鹏[1]，杨澜[1]，代璇[1]，胡嘉怡[1]，马祺昊[1]，杨波[1]，胡旭雯[1]，孙妲男[2]✉

1. 黑龙江中医药大学，黑龙江 哈尔滨 150040；2. 黑龙江中医药大学附属第二医院，黑龙江 哈尔滨 150001

摘要：慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）高糖状态可引起线粒体功能障碍，进而加速肾间质纤维化进程。线粒体生物发生包括线粒体分裂与融合、DNA 复制与修复、蛋白质合成及能量代谢等，是维持线粒体稳态的核心途径。过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1α（peroxisome proliferator - activated receptor γ coactivator - 1α，PGC - 1α）、AMP 活化蛋白激酶（AMP - activated protein kinase，AMPK）、Sirtuin 家族（Sirtuins）及钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶家族（CaMK）等关键因子可在多种层面上参与和调节线粒体生物发生过程。过表达 PGC - 1α、调节 Sirtuins 去乙酰化功能或激活 AMPK 信号通路，可有效调节线粒体功能并延缓肾纤维化。同时，小檗碱及葡萄籽原花青素提取物等中药有效成分均可通过调控 PGC - 1α 相关通路改善线粒体功能，延缓糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）进展。但目前线粒体生物发生调控因子与 DKD 促纤维化因子之间的联系尚未明确，线粒体生物发生促进剂亦缺乏充分的临床证据。未来需深入探讨其机制及分期疗效，重点挖掘并评估中药活性成分等促进剂的临床疗效与安全性，以期为 DKD 肾间质纤维化治疗提供新靶点与新思路。

关键词：糖尿病肾病；肾间质纤维化；线粒体生物发生；过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1α；小檗碱；葡萄籽原花青素提取物；中医药

DOI：10.16368/j.issn.1674 - 8999.2026.09.279

中图分类号：R259　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674 - 8999(2026)09 - 1860 - 07

Research Progress on Relationship Between Mitochondrial Biogenesis and Renal Interstitial Fibrosis in Diabetic Nephropathy

LI Jingbin[1]，YANG Jing[1]，LI Yong[2]，XU Li[2]，CHU Yupeng[1]，HOU Xing[1]，ZHOU Peng[1]，YANG Lan[1]，DAI Xuan[1]，HU Jiayi[1]，MA Qihao[1]，YANG Bo[1]，HU Xuwen[1]，SUN Da′nan[2]

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine，Harbin Heilongjiang China 150040；2. The Second Affiliated Hospital to Heilongjiang University of Chinese Medicine，Harbin Heilongjiang China 150001

Abstract：Chronic kidney disease（CKD）in high glucose conditions can cause mitochondrial dysfunction，which in turn accelerates renal interstitial fibrosis. Mitochondrial biogenesis includes mitochondrial fission and fusion，DNA replication and repair，protein synthesis，and energy metabolism，and is a core pathway for maintaining mitochondrial stability. Studies have found that key factors such as peroxisome proliferator - activated receptor gamma coactivator - 1α（PGC - 1α），AMP - activated protein kinase（AMPK），the Sirtuin family，and the calcium/calmodulin - dependent protein kinase family（CaMK）can participate in and regulate mitochondrial biogenesis

* **基金项目：**黑龙江省自然科学基金项目（PL2025H245）；黑龙江省中医药管理局中医药科研课题项目（ZHY2025 - 042）；黑龙江省中医药管理局青年中医药科研课题项目（ZHY2025 - 278）

作者简介：李敬槟（2000 - ），男，满族，吉林四平人，硕士研究生，研究方向：中西医结合防治肾脏病。

✉ **通信作者：**孙妲男，医学博士，主任医师，研究方向：中西医结合防治肾脏病。E - mail：sdn78@163.com

on multiple levels. Overexpressing PGC－1α, regulating Sirtuin deacetylation functions, or activating the AMPK signaling pathway can effectively modulate mitochondrial function and slow down kidney fibrosis. Meanwhile, active ingredients in traditional Chinese medicine, such as berberine and grape seed proanthocyanidin extract, can improve mitochondrial function and delay diabetic kidney disease (DKD) progression by regulating PGC－1α－related pathways. However, the link between mitochondrial biogenesis regulators and DKD pro－fibrotic factors is not yet well established, and there is a lack of sufficient clinical evidence for related promoters. Future studies need to explore the mechanisms and stage－specific effects in more detail, focusing on identifying and evaluating the clinical efficacy and safety of Chinese herbal active ingredients and other promoters, aiming to provide new targets and approaches for treating renal interstitial fibrosis in DKD.

Key words: diabetic nephropathy; renal interstitial fibrosis; mitochondrial biogenesis; peroxisome proliferator－activated receptor gamma coactivator 1－alpha; berberine; grape seed proanthocyanidin extract; traditional Chinese medicine

《柳叶刀》发表的一项研究指出，1990—2022 年，全球糖尿病患病率激增，至 2022 年，约有 8.28 亿成年人患病[1]。糖尿病控制不当可导致多种并发症，其中糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）是最常见的并发症之一。根据中华医学会糖尿病学分会《中国糖尿病防治指南（2024 版）》，DKD 是指由糖尿病所导致的慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD），诊断依据为尿白蛋白/肌酐比值（urinary albumin－to－creatinine ratio，UACR）≥ 30 mg·g^{-1} 和（或）估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）<60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2} 且持续超过 3 个月，或肾穿刺活检出现与 DKD 相符的病理表现，满足任意一项即可确诊[2]。确诊 DKD 后，应进一步明确分期，并在医师指导下合理用药。

肾间质纤维化不仅是肾功能损伤的重要组织学特征，也是 CKD 进展的常见结局，最终可演变为终末期肾衰竭，病死率显著升高，给社会及患者带来沉重负担[3]。线粒体质量控制机制包括分子质量控制机制和细胞器质量控制机制。其中，后者涉及线粒体融合、分裂、自噬及生物发生。线粒体生物发生是新线粒体从旧线粒体中生成的更新途径[4]。既往研究也表明，线粒体和肾脏功能密切相关，肾脏线粒体功能障碍可在一定程度上影响 DKD 进展，进而导致肾功能损伤，加重肾纤维化[5]。

1　糖尿病肾病与肾间质纤维化

作为糖尿病的主要微血管并发症之一，DKD 发病机制和病情发展极为复杂，临床上早期表现为尿白蛋白排泄增加，随后肾小球滤过率逐渐下降，最终进展为终末期肾病[6]。糖尿病患者体内细胞长期处于高糖状态，可诱导肾小球足细胞发生一系列病理性改变，包括细胞骨架重排、去分化、凋亡和自噬等，形态学上表现为足突增宽、收缩和扁平化，运动性降低，细胞间紧密连接增加，裂孔膜长度减少，肾小球肥大，足细胞脱离及脱落等；高糖状态对肾小球系膜细胞同样具有影响，促使其基质扩张，最终导致肾小球硬化。高糖状态亦可导致肾小管萎缩及间质纤维化[7]。近端小管有着更高的能量需求及对有氧代谢的依赖，因此富含线粒体。随着 DKD 不断进展，肾小管损害加重，可引起线粒体功能障碍，表现为线粒体生物能量代谢降低、线粒体活性氧（mitochondrial reactive oxygen species，mtROS）过度产生、线粒体自噬缺陷和动力学紊乱等[8]。肾间质纤维化的病理特征主要表现为细胞外基质和胶原聚集、肾小管萎缩及扩张、肾小管和间质毛细血管减少等，常导致多余纤维结缔组织形成、肾小球滤过功能降低及肾小管功能下降等，使病情逐渐进展至终末期[9]。

在标志物研究中，已有多种分子被证实与肾间质纤维化密切相关。有研究表明，肾瘢痕起始于细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的积聚，转化生长因子－β1（transforming growth factor－β1，TGF－β1）在转录水平上是最为公认的促纤维化因子之一，可促进成纤维细胞活化和 ECM 沉积，导致完整肾单位减少及肾功能损伤，参与肾间质纤维化的发生[10]。其次，血清和尿液纤溶酶原激活物抑制剂－1（PAI－1）水平升高也被视为肾间质纤维化的重要标志，其可通过调控 ECM 降解，进一步促进纤维化的进展[11]。此外，肾损伤分子－1（kidney injury molecule－1，KIM－1）和肿瘤坏死因子－α（tumor necrosis factor－alpha，TNF－α）等炎症因子也在肾间质纤维化中发挥重要作用。KIM－1 在正常肾单位中无法被检测到，但在 CKD 纤维化肾脏中长期表达。慢性表达 KIM－1 的上皮细胞可能以旁分泌方式将单核细胞

募集到肾间质，启动促炎级联反应，导致间质炎症发生，进而促进进行性纤维化[12]。TNF－α 作为一种促炎细胞因子，是由巨噬细胞、系膜细胞和肾小管上皮细胞等多种细胞产生的炎症反应的有效介质。TNF－α 信号通路下游的 p38 丝裂原活化蛋白激酶（p38 mitogen－activated protein kinase，p38 MAPK）通路激活可促进细胞凋亡及多种促炎细胞因子，如 TNF－α、白细胞介素－1β（interleukin－1β，IL－1β）和白细胞介素－6（interleukin－6，IL－6）等的产生，进一步加剧炎症反应[13]。既往系统研究已成功建立了单侧输尿管梗阻（unilateral ureteral obstruction，UUO）模型，并发现使用聚乙二醇化可溶性 TNF 受体 1 型抑制 TNF－α 或基因敲除 TNF 受体，对 UUO 诱导的肾纤维化具有拮抗作用，表明 TNF－α 通路是肾纤维化的潜在治疗靶点[14－18]。

2　线粒体生物发生

线粒体是真核细胞中至关重要的细胞器，不仅是细胞的能量工厂，还在细胞凋亡、钙稳态调节、自由基生成等方面发挥作用。线粒体生物发生是细胞内已有线粒体的生长和复制过程。线粒体拥有自身基因组，因此可以自由复制[19]。该过程主要涉及线粒体内外膜生成、线粒体基因组复制及线粒体蛋白质的合成和组装[20]。线粒体生物发生包括线粒体的分裂与融合、线粒体 DNA 的复制与修复、线粒体蛋白质合成、线粒体能量代谢等多个方面。线粒体的分裂与融合是一个动态平衡的过程，在维持线粒体功能方面发挥作用。分裂相关蛋白如动力相关蛋白 1（dynamin－related protein 1，Drp1）、线粒体融合蛋白 1/2（mitofusin 1/2，Mfn1/2）及视神经萎缩相关蛋白 1（optic atrophy 1，OPA1）在维持线粒体网络结构中起着关键作用，其异常表达可致线粒体功能障碍，进而引发多种疾病[21]。

线粒体 DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）的复制与修复是线粒体生物发生的重要组成部分。核编码 DNA 聚合酶 γ（DNA polymerase γ，POLG）是一种参与 DNA 复制与修复的酶[22]。研究表明，POLG 突变会导致多种线粒体疾病，如发育迟缓、肌张力减退、癫痫、运动障碍、肌无力、共济失调、周围神经病变和内分泌疾病等[23]。线粒体内存在多种 DNA 修复蛋白，如 DNA 聚合酶 β（DNA polymerase β，POLB）和 8－氧鸟嘌呤 DNA 糖基化酶（8－oxoguanine DNA glycosylase，OGG1）。过表达 OGG1 可减轻内皮细胞损伤，促进脂质代谢，增强 DNA 修复功能[24]。POLB 存在于线粒体蛋白中，参与 mtDNA 的核碱基切除修复。实验表明，去除 POLB 的人肾细胞可见内源性 mtDNA 损伤增加，这一修复机制直接影响线粒体功能和细胞存活[25]。线粒体蛋白质合成是线粒体生物发生的另一关键环节，依赖于线粒体内膜上的蛋白质合成装置，包括线粒体核糖体及相关翻译因子。不同于细胞质翻译系统，线粒体翻译依赖于较少的特定翻译因子。此外，信使 RNA（messenger RNA，mRNA）和转移 RNA（tranferRNA，tRNA）也是蛋白质合成必需的，在转录水平调控 mRNA 和 tRNA 干预蛋白质生成[26]。

线粒体能量代谢是线粒体生物发生的核心功能。在这一过程中，线粒体内的四大酶复合物——复合体Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ——依次参与电子传递链（electron transfer chain，ETC），将高能电子从 NADH 和 $FADH_2$ 传递至分子氧，生成 ATP。氧化磷酸化不仅提供了细胞活动所需的 ATP，还产生了大量氧自由基（ROS）[27]。因此，线粒体能量代谢的平衡对维持细胞健康至关重要。

3　线粒体生物发生与 DKD 肾间质纤维化的相关性

过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 辅助活化因子 1α（peroxisome proliferator－activated receptor γ coactivator－1α，PGC－1α）、AMP 活化蛋白激酶（AMP－activated protein kinase，AMPK）、Sirtuin 家族、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶（calcium/calmodulin－dependent protein kinase Ⅱ，CaMK）等可在多个层面参与调节线粒体生物发生。

3.1　PGC－1α　PGC－1α 是线粒体生物发生的关键调控因子，其表达水平与线粒体生物发生活性直接相关。PGC－1α 主要在肾髓质及皮髓质交界处表达，该区域细胞代谢需求和呼吸功能最为旺盛[28]。近端肾小管细胞含有丰富的线粒体，线粒体功能障碍时三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）利用受限、氧化应激增加，是加重肾损伤的重要因素之一[29]。临床研究及动物实验均已证实，在急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）和包括 DKD 在内的一系列 CKD 中，PGC－1α 水平及其转录靶标降低，且 PGC－1α 缺乏与部分 CKD 的易感性相

关[30]。高糖状态下，肾小球足细胞和系膜细胞发生病变，除逐渐损伤肾功能并促进肾纤维化外，还可导致 PGC－1α 表达减少，其活性亦相应降低[31－33]。在 PGC－1α 转基因小鼠中，慢性醛固酮诱导的线粒体功能障碍显著改善，表明 PGC－1α 在保护线粒体功能方面发挥着关键作用[34]。在敲除表达扭曲螺旋因子 1（Twist1）的肾损伤小鼠中，PGC－1α 表达升高，肾小管上皮细胞脂肪酸氧化改善，从而有效延缓了肾纤维化进程[35]。以上研究证实，DKD 中 PGC－1α 表达减少可降低线粒体生物发生活性，影响线粒体功能，逐渐损伤肾功能乃至肾衰竭。

研究证实，过表达 PGC－1α 可减轻小鼠线粒体功能障碍和肾损伤[36]。另有学者发现，高糖状态下过表达 PGC－1α 对肾小管细胞具有保护作用[37]。Sirt1 激动剂白藜芦醇等药物也可通过增加 PGC－1α 表达，减少高糖介导的线粒体损伤及氧化应激[38－39]。雷帕霉素（rapamycin，RAPA）是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）抑制剂，可通过抑制 mTOR 信号通路发挥生物学效应[40]。mTOR 信号通路在细胞生长、增殖和代谢中具有关键作用[41]。DKD 中 mTOR 过度活化与肾小球高滤过、炎症反应及纤维化密切相关。棕榈酸或衣霉素诱导的内质网应激可下调小鼠骨骼肌中 PCG－1α 表达水平，而 mTOR 抑制剂 torin1 则对 PCG－1α 蛋白水平有恢复作用[42]。从中药黄连中分离的生物碱小檗碱在逆转代谢紊乱、足细胞损伤及肾小球硬化方面疗效尚佳，可通过恢复 PCG－1α 活性及线粒体稳态，改善线粒体功能，从而延缓 DKD 进展[43]。

3.2　Sirt 家族　Sirtuins 俗称“长寿蛋白”，最初被描述为酵母中的组蛋白去乙酰化酶和基因沉默剂。其主要功能是去乙酰化蛋白质，这是一种重要的蛋白质修饰过程[44]。通过去乙酰化，Sirtuins 可维持蛋白质功能和稳定性，参与 DNA 修复、基因沉默、细胞周期调控和代谢调节等多种细胞过程[45]。Sirtuins 家族主要成员包括位于细胞核中的 Sirt1、Sirt6 和 Sirt7，位于细胞质中的 Sirt2，以及分布在线粒体中的 Sirt3、Sirt4 和 Sirt5 等[46－48]。Sirt 家族在调节线粒体生物发生方面有多重作用，已被证实参与线粒体功能调节、氧化应激、炎症和自噬等多种细胞过程[49]。Sirt1—3 的共性是受热量限制及氧化型/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸水平升高的调整，上调后可促进 Sirt 介导的 ATP 生成和细胞存活，在调节线粒体功能方面作用显著，因此与器官保护和长寿相关[50]。Sirt1 在减轻炎症和氧化应激以及改善线粒体功能方面发挥关键作用，有助于保护胰腺 β 细胞，改善胰岛素敏感组织（包含骨骼肌和脂肪组织）的胰岛素抵抗。因此，Sirt1 被视为胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的潜在治疗靶点[49]。

前文提及，TGF－β 是导致多数慢性肾脏疾病纤维化的主要因素。在梗阻性肾病中，肾小管上皮细胞 Sirt2 的特异性缺失已被证实会加重肾脏纤维化，而肾小管中 Sirt2 特异性过表达可改善肾脏纤维化[51]。Sirt3 是一种线粒体去乙酰化酶，有学者发现，*Sirt3* 基因敲除小鼠易受线粒体蛋白高乙酰化和严重肾纤维化的影响，激活 Sirt3 可一定程度上改善或预防肾纤维化[52]。DKD 中的代谢变化可能由 Sirt5 调节，Sirt5 是一种脱酰基酶，可去除酰基辅酶 A 来源的翻译后修饰。在培养的人近端小管中过度表达 Sirt5 可增加有氧糖酵解。实验研究表明，糖酵解减少时 Sirt5 表达也减少，说明 Sirt5 可能参与 DKD 中营养分配与利用的调控。Sirt5 可增强过氧化物酶体脂肪酸氧化，作为线粒体脂质代谢的辅助[53]。

3.3　AMPK　AMPK 是一种能量感应激酶，在调节细胞能量稳态中起着至关重要的作用，其信号传导与糖尿病肾功能障碍密切相关[54]。研究发现，AMPK 表达下调可促进糖尿病肾纤维化发展，而褪黑素通过作用于 AMPK/PGC－1α 通路，可恢复 AMPK 活性，进而减轻肾纤维化，或是在 DKD 肾纤维化背景下挽救线粒体功能，延缓肾纤维化进展[55]。部分药物如口服降糖药二甲双胍，可通过 AMPK 介导的信号通路减轻足细胞丢失、系膜细胞凋亡和肾小管细胞衰老，更重要的是，依赖 AMPK 激活，二甲双胍可有效改善肾纤维化[56]。乌司他丁（ulinastatin，UTI）是一种广谱蛋白酶抑制剂，具有抗炎、抗氧化及抗纤维化作用。研究表明，UTI 可以通过 AMPK 通路减弱糖酵解，改善 UUO 模型肾损伤及纤维化；此外，UTI 还可通过抑制 TGF－β1/Smads 通路发挥抗肾纤维化作用[57]。直接激活 AMPK 可改善多种动物模型的 2 型糖尿病症状。泛特异性 AMPK 激活剂改善了几种动物模型（如啮齿动物和猴子）的糖尿病症状[58]。另一项研究表明，直接 AMPK 激活剂可增加肌肉葡萄糖摄取，降低 2 型糖

尿病模型血糖[59]。

神经胶质细胞分化调节因子样因子，又称流星素样蛋白 1（meteorin－like 1，Metrn 1），是一种主要在白色脂肪组织中表达的分泌蛋白，已被确定为一种新型脂肪因子[60]。上调肾组织中 Metrn 1 的表达可降低实验小鼠尿微量白蛋白/尿肌酐比，且 Metrn 1 在 DKD 小鼠肾脏中的表达也能促使 TGF－β1/Smad 水平降低，改善肾纤维化，减轻肾损伤[61]。AMPK 是 Sirt3 的下游靶点，Metrn 1 通过上调 Sirt3 介导的 AMPK 信号通路维持线粒体稳态，且 Metrn 1 表达与肾脏 PGC－1α 表达一致，过表达 Metrn 1 能显著增强肾脏 PGC－1α 表达[62]。葡萄籽原花青素提取物（grape seed proanthocyan idin extract，GSPE）对 DKD 大鼠肾功能同样具有保护作用。GSPE 通过抑制 p66Shc 表达，调控线粒体生物发生和动力学，维持线粒体功能。GSPE 可通过上调线粒体生物发生相关蛋白（如 Sirt1、PGC－1α 等）表达，减少 Drp1 表达，有效抑制线粒体分裂，促进线粒体融合和功能恢复[63]。

4　结语与展望

作为糖尿病最常见的并发症之一，DKD 的防治一直是科学界关注的重点与难点。肾间质纤维化是 DKD 进展至晚期的重要病理特征，病情进展至终末期肾病不可避免。线粒体生物发生是指细胞为适应更加旺盛的代谢需求，通过增加线粒体数量以维持各方面平衡的生物学过程。研究表明，通过调控特定信号通路和转录因子，可在一定程度上干预线粒体生物发生。实验证明，通过人为调节 PGC－1α、Sirtuins 等因子，可以有效改善线粒体功能并延缓 DKD 肾纤维化进程。由此可知，线粒体生物发生在 DKD 及其肾间质纤维化中发挥关键的保护作用。

然而，目前研究还存在一些不足，例如线粒体生物发生调控因子与 DKD 促纤维化因子之间的关联尚未明确，线粒体生物发生促进剂缺乏充分的临床证据。未来应深入研究线粒体生物发生与 DKD 肾间质纤维化的相关机制，明确其对不同阶段 DKD 的疗效差异，积极探索线粒体生物发生促进剂，认真评估其临床疗效、安全性及社会影响，开发基于线粒体生物发生的 DKD 肾间质纤维化新疗法，为科研及临床提供新靶点、新思路。

参考文献：

[1] Ncd Risk Factor Collaboration Ncd－risc. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022：a pooled analysis of 1108 population－representative studies with 141 million participants [J]. Lancet, 2024, 404 (10467)：2077－2093.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南（2024 版）[J]. 中华糖尿病杂志，2025，17（1）：16－139.

[3] Klahr S，Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis[J]. Am J Physiol Renal Physiol，2002，283（5）：F861－F875.

[4] 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）：564－560

[5] Forbes J M，Thorburn D R. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol，2018，14（5）：291－312.

[6] Wei J Y，Deng X N，Li Y，et al. PP2 ameliorates renal fibrosis by regulating the NF－κB/COX－2 and PPARγ/UCP2 pathway in diabetic mice[J]. Oxid Med Cell Longev，2021，2021：7394344.

[7] Thomas M C，Brownlee M，Susztak K，et al. Diabetic kidney disease[J]. Nat Rev Dis Primers，2015，1：15018.

[8] Yao L，Liang X H，Qiao Y J，et al. Mitochondrial dysfunction in diabetic tubulopathy[J]. Metabolism，2022，131：155195.

[9] 魏丹丹，李闪闪，王永杰，等. 中医药调控肾间质纤维化相关通路研究进展[J/OL]. 中国实验方剂学杂志，1－18 [2025－01－25]. https：//doi. org/10. 13422/j. cnki. syfjx. 20250421.

[10] Nastase M V，Zeng－brouwers J，Wygrecka M，et al. Targeting renal fibrosis：Mechanisms and drug delivery systems [J]. Adv Drug Deliv Rev，2018，129：295－307.

[11] Samarakoon R，Overstreet J M，Higgins S P，et al. TGF－β1 → SMAD/p53/USF2 → PAI－1 transcriptional axis in ureteral obstruction－induced renal fibrosis[J]. Cell Tissue Res，2012，347（1）：117－128.

[12] Humphreys B D，Xu F F，Sabbisetti V，et al. Chronic epithelial kidney injury molecule－1 expression causes murine kidney fibrosis[J]. J Clin Invest，2013，123（9）：4023－4035.

[13] Taguchi S，Azushima K，Yamaji T，et al. Effects of tumor necrosis factor－α inhibition on kidney fibrosis and inflammation in a mouse model of aristolochic acid nephropathy [J]. Sci Rep，2021，11：23587.

[14] Guo G, Morrissey J, Mccracken R, et al. Role of TNFR1 and TNFR2 receptors in tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy[J]. Am J Physiol, 1999, 277(5): F766 – F772.

[15] Guo G J, Morrissey J, Mccracken R, et al. Contributions of angiotensin Ⅱ and tumor necrosis factor – α to the development of renal fibrosis[J]. Am J Physiol Ren Physiol, 2001, 280(5): F777 – F785.

[16] Misseri R, Meldrum D R, Dinarello C A, et al. TNF – α mediates obstruction – induced renal tubular cell apoptosis and proapoptotic signaling[J]. Am J Physiol Ren Physiol, 2005, 288(2): F406 – F411.

[17] Meldrum K K, Metcalfe P, Leslie J A, et al. TNF – α neutralization decreases nuclear factor – κB activation and apoptosis during renal obstruction[J]. J Surg Res, 2006, 131(2): 182 – 188.

[18] Meldrum K K, Misseri R, Metcalfe P, et al. TNF – α neutralization ameliorates obstruction – induced renal fibrosis and dysfunction[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 292(4): R1456 – R1464.

[19] Popov L D. Mitochondrial biogenesis: an update[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 4892 – 4899.

[20] Pfanner N, Warscheid B, Wiedemann N. Mitochondrial proteins: from biogenesis to functional networks[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(5): 267 – 284.

[21] Youle R J, Van der Bliek A M. Mitochondrial fission, fusion, and stress[J]. Science, 2012, 337(6098): 1062 – 1065.

[22] Ropp P A, Copeland W C. Cloning and characterization of the human mitochondrial DNA polymerase, DNA polymerase gamma[J]. Genomics, 1996, 36(3): 449 – 458.

[23] Russo S N, Shah E G, Copeland W C, et al. A new pathogenic POLG variant[J]. Mol Genet Metab Rep, 2022, 32: 100890.

[24] Zhang Y M, Wang G H, Xu M J, et al. OGG1 prevents atherosclerosis – induced vascular endothelial cell injury through mediating DNA damage repair[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2024, 87(2): 249 – 261.

[25] Sykora P, Kanno S, Akbari M, et al. DNA polymerase beta participates in mitochondrial DNA repair[J]. Mol Cell Biol, 2017, 37(16): e00237 – e00217.

[26] Kummer E, Ban N. Mechanisms and regulation of protein synthesis in mitochondria[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(5): 307 – 325.

[27] 高国全, 汤其群. 生物化学与分子生物学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.

[28] Tran M, Tam D, Bardia A, et al. PGC – 1α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121(10): 4003 – 4014.

[29] Tabara L C, Poveda J, Martin – cleary C, et al. Mitochondria – targeted therapies for acute kidney injury[J]. Expert Rev Mol Med, 2014, 16: e13.

[30] Fontecha – barriuso M, Martin – sanchez D, Martinez – moreno J M, et al. The role of PGC – 1α and mitochondrial biogenesis in kidney diseases[J]. Biomolecules, 2020, 10(2): 347.

[31] Ye S, Zhang M, Tang S C W, et al. PGC1 – α in diabetic kidney disease: unraveling renoprotection and molecular mechanisms[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 304.

[32] Wang Q L, Zhao B, Zhang J, et al. Faster lipid β – oxidation rate by acetyl – CoA carboxylase 2 inhibition alleviates high – glucose – induced insulin resistance via SIRT1/PGC – 1α in human podocytes[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(7): e22797.

[33] Yuan Y J, Yuan L H, Li L, et al. Mitochondrial transfer from mesenchymal stem cells to macrophages restricts inflammation and alleviates kidney injury in diabetic nephropathy mice via PGC – 1α activation[J]. Stem Cells, 2021, 39(7): 913 – 928.

[34] Zhao M, Yuan Y G, Bai M, et al. PGC – 1α overexpression protects against aldosterone – induced podocyte depletion: role of mitochondria[J]. Oncotarget, 2016, 7(11): 12150 – 12162.

[35] Liu L M, Ning X X, Wei L, et al. Erratum: Twist1 downregulation of PGC – 1α decreases fatty acid oxidation in tubular epithelial cells, leading to kidney fibrosis[J]. Theranostics, 2022, 12(8): 3758 – 3775.

[36] Yuan L H, Yuan Y J, Liu F, et al. PGC – 1α alleviates mitochondrial dysfunction via TFEB – mediated autophagy in cisplatin – induced acute kidney injury[J]. Aging, 2021, 13(6): 8421 – 8439.

[37] Yuan S G, Liu X M, Zhu X J, et al. The role of TLR4 on PGC – 1α – mediated oxidative stress in tubular cell in diabetic kidney disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 6296802.

[38] Hong Q, Zhang L, Das B, et al. Increased podocyte Sirtuin – 1 function attenuates diabetic kidney injury[J]. Kidney Int, 2018, 93(6): 1330 – 1343.

[39] Zhang T, Chi Y Q, Kang Y L, et al. Resveratrol ameliorates podocyte damage in diabetic mice via SIRT1/PGC – 1α mediated attenuation of mitochondrial oxidative stress[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 5033 – 5043.

[40] Sun L, Yan Y, Lv H, et al. Rapamycin targets STAT3 and impacts c – Myc to suppress tumor growth[J]. Cell Chem Biol, 2022, 29(3): 373 – 385.

[41] Yang M M, Lu Y M, Piao W L, et al. The translational regulation in mTOR pathway[J]. Biomolecules, 2022, 12(6): 802.

[42] Montori – grau M, Aguilar – recarte D, Zarei M, et al. Endoplasmic reticulum stress downregulates PGC – 1α in skeletal muscle through ATF4 and an mTOR – mediated reduction of CRTC2[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 53.

[43] Qin X, Jiang M, Zhao Y, et al. Berberine protects against diabetic kidney disease via promoting PGC – 1α – regulated mitochondrial energy homeostasis[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(16): 3646 – 3661.

[44] Grabowska W, Sikora E, Bielak – zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process[J]. Biogerontology, 2017, 18(4): 447 – 476.

[45] Chang H C, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2014, 25(3): 138 – 145.

[46] Park S, Mori R, Shimokawa I. Do sirtuins promote mammalian longevity? A critical review on its relevance to the longevity effect induced by calorie restriction[J]. Mol Cells, 2013, 35(6): 474 – 480.

[47] Elkhwanky M S, Hakkola J. Extranuclear sirtuins and metabolic stress[J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 28(8): 662 – 676.

[48] Kumar S, Lombard D B. Mitochondrial sirtuins and their relationships with metabolic disease and cancer[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(12): 1060 – 1077.

[49] Kitada M, Ogura Y, Monno I, et al. Sirtuins and type 2 diabetes: role in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function[J]. Front Endocrinol, 2019, 10: 187.

[50] Bian C, Ren H W. Sirtuin family and diabetic kidney disease[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 901066.

[51] Yang S, Yang G Y, Wang X Y, et al. SIRT2 alleviated renal fibrosis by deacetylating SMAD2 and SMAD3 in renal tubular epithelial cells[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(9): 646.

[52] Zhang Y, Wen P, Luo J, et al. Sirtuin 3 regulates mitochondrial protein acetylation and metabolism in tubular epithelial cells during renal fibrosis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(9): 847.

[53] Baek J, Sas K, He C C, et al. The deacylase sirtuin 5 reduces malonylation in nonmitochondrial metabolic pathways in diabetic kidney disease[J]. J Biol Chem, 2023, 299(3): 102960.

[54] Zhou H, Wang S Y, Zhu P J, et al. Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK – mediated inhibition of mitochondrial fission[J]. Redox Biol, 2018, 15: 335 – 346.

[55] Li J, Li N, Yan S T, et al. Melatonin attenuates renal fibrosis in diabetic mice by activating the AMPK/PGC1α signaling pathway and rescuing mitochondrial function[J]. Mol Med Report, 2019, 19(2): 1318 – 1330.

[56] Song A N, Zhang C, Meng X F. Mechanism and application of metformin in kidney diseases: an update[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 138: 111454.

[57] Jiang G T, Chen X, Li D, et al. Ulinastatin attenuates renal interstitial inflammation and inhibits fibrosis progression in rats under unilateral ureteral obstruction[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(3): 1501 – 1508.

[58] Myers R W, Guan H P, Ehrhart J, et al. Systemic pan – AMPK activator MK – 8722 improves glucose homeostasis but induces cardiac hypertrophy[J]. Science, 2017, 357(6350): 507 – 511.

[59] Cokorinos E C, Delmore J, Reyes A R, et al. Activation of skeletal muscle AMPK promotes glucose disposal and glucose lowering in non – human Primates and mice[J]. Cell Metab, 2017, 25(5): 1147 – 1159. e10.

[60] Zheng S L, Li Z Y, Song J, et al. Metrnl: a secreted protein with new emerging functions[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(5): 571 – 579.

[61] Lin L, Huang S L, Lin X, et al. Upregulation of Metrnl improves diabetic kidney disease by inhibiting the TGF – β1/Smads signaling pathway: a potential therapeutic target[J]. PLoS One, 2024, 19(8): e0309338.

[62] Zhou Y X, Liu L, Jin B M, et al. Metrnl alleviates lipid accumulation by modulating mitochondrial homeostasis in diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2023, 72(5): 611 – 626.

[63] Song Y Y, Yu H, Sun Q L, et al. Grape seed proanthocyanidin extract targets p66Shc to regulate mitochondrial biogenesis and dynamics in diabetic kidney disease[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1035755.

收稿日期: 2026 – 03 – 19
编辑: 吴楠