

# 线粒体自噬在肾缺血-再灌注损伤中的作用

王天宇 周江桥

**【摘要】** 线粒体自噬是机体选择性清除受损线粒体的防御性过程,对维持细胞生存有重要意义。一般情况下线粒体自噬阈值较低,当处在能量耗竭、缺血、缺氧等环境中时,线粒体自噬可被激活。肾脏的缺血-再灌注损伤(IRI)是临床中较为常见的病理生理过程,是导致急性肾损伤的主要原因。目前认为IRI与氧化应激、线粒体功能紊乱、自噬和凋亡等密切相关。本文就线粒体自噬的概述、线粒体自噬在肾IRI中的作用以及线粒体自噬的调控进行综述,为临床中防治肾IRI提供新的研究思路。

**【关键词】** 肾脏;缺血-再灌注损伤(IRI);线粒体;自噬;氧化应激;调控

**【中图分类号】** R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2018)03-0014-03

肾脏的缺血-再灌注损伤(IRI)是临床中较为常见的病理生理过程,是导致急性肾损伤的主要原因。目前认为肾IRI与氧化应激、钙超载、线粒体功能紊乱、自噬和凋亡等机制有关<sup>[1]</sup>,其中自噬在肾IRI过程中起着极为关键的作用。机体是如何通过自噬途径维持内环境稳态,在肾IRI中扮演何种角色是目前研究的热点。本文就线粒体自噬在肾IRI中的研究进展进行综述,为临床中防治肾IRI提供新的研究思路。

## 1 线粒体自噬的概述

Ashford和Porter<sup>[2]</sup>于1962年用电子显微镜在人肝细胞中观察到自噬,发现自噬能够清除细胞内受损伤的蛋白和细胞器,从而维持细胞内环境稳态。自噬是普遍存在于真核细胞中的一种依赖于溶酶体的胞内降解系统,在维持细胞内环境稳定中担当重要角色,参与生物的生长、免疫调节等过程。在生理条件下,机体内自噬水平较低,但应激条件下自噬会被激活。在缺血、缺氧等情况下适度激活自噬,可以维持细胞生存,而损害自噬途径会致使机体细胞中受损大分子和细胞器的积累,增加氧化应激损伤,加速细胞凋亡。Chien等<sup>[3]</sup>在2007年首次证实在大鼠肾缺血-再灌注过程中存在自噬。Pallet等<sup>[4]</sup>通过研究体外培养的人肾上皮细胞发现,环孢素可诱导细胞内质网应激来激活自噬,进而保护肾功能。

线粒体是正常细胞供能和氧化呼吸的主要场所,但同

时也具有易损伤和易变异的特性。2005年Lemasters<sup>[5]</sup>正式提出线粒体自噬的概念。线粒体自噬是一种特异性自噬,可以选择性地清除受损或功能障碍的线粒体,使其被包裹到自噬体中并与溶酶体融合进行线粒体裂解,从而维持细胞内环境稳定的过程。线粒体自噬是目前的研究热点。

## 2 线粒体自噬在肾缺血-再灌注损伤中的作用

肾IRI是由多种病理改变、多种信号调控共同作用的病理生理过程,活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)产生过多、凋亡、炎症在其中都起到了关键作用。肾IRI程度受缺血、缺氧时间的影响,短暂的缺血、缺氧可得到组织细胞代偿,并不会引起严重的炎症反应,但长时间的缺血、缺氧引起组织细胞中的ROS增加等一系列反应,最终导致不可逆性损伤。另外,肾IRI程度也会受到再灌注后的血液再通时间长短、自噬水平、营养物质恢复供应等过程的影响。

肾小管上皮细胞富含线粒体,线粒体损伤与肾脏损伤的关系密切。当线粒体在进行能量转化和氧化呼吸的过程中产生ROS,在缺血-再灌注过程中起着重要作用。线粒体自噬是一把“双刃剑”,在肾IRI中起到双重调控作用,决定着细胞生存和凋亡,但其关键作用仍饱受争议。有学者总结了线粒体自噬在缺血-再灌注过程中的争议,并提出了线粒体自噬可能在缺血-再灌注过程中起损伤作用,从而提供了一种新的靶向治疗手段<sup>[6]</sup>。因此,适当调控机

体的自噬,特别是选择性地调控线粒体自噬对维持细胞正常功能并在防治肾 IRI 具有十分重要的意义。

### 3 线粒体自噬的调控

线粒体自噬的调控方式是现阶段研究的热门课题。

PINK1/Parkin 是调控线粒体自噬的重要信号通路, PINK1 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, Parkin 是一种 E3 泛素连接酶<sup>[7]</sup>。当线粒体功能正常时, PINK1 通过线粒体膜上的转位酶转移到内膜进行降解,当线粒体因缺血缺氧受损时, PINK1 的转运遇到障碍,大量堆积于外膜,此时 PINK1 会改变泛素分子并大量召集 Parkin 至线粒体,泛素化底物并激活线粒体自噬<sup>[8]</sup>。此外,硫化氢、高压氧对肾缺血、缺氧损伤具有保护作用<sup>[9]</sup>,其可通过调控自噬,提高肾抗氧化和抗凋亡能力,从而减轻肾 IRI<sup>[10-12]</sup>。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是调控线粒体自噬的重要因子,mTOR 的激活可抑制细胞的线粒体自噬<sup>[13]</sup>。西罗莫司(雷帕霉素)是一种自噬激动剂,同时又是 mTOR 的特异性自噬抑制剂,它能够抑制 mTOR 的功能,减弱 mTOR 对线粒体自噬的负性调节,通过激活线粒体自噬减轻缺血-再灌注导致的肾脏损伤<sup>[14]</sup>。目前雷帕霉素被广泛用于肾移植术后免疫抑制治疗。Beclin1 是近期被发现的线粒体自噬调控蛋白,可作为自噬标志物用于自噬水平的检测。当肾脏发生 IRI 时,细胞自噬过程受到相应的影响,并通过上调 Beclin1 的表达来增强线粒体自噬水平,从而对细胞产生保护作用<sup>[15]</sup>。乙醛脱氢酶 2 (acetaldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 是重要的氧化应激分子,主要分布于肾脏等器官。ALDH2 呈双向调节作用,当组织器官缺血时 ALDH2 过度表达,激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 并抑制 mTOR 的功能,诱导线粒体自噬发生。当再灌注时 ALDH2 通过激活蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 和 mTOR 来抑制线粒体自噬水平<sup>[16]</sup>。槲皮素是一种黄酮类抗氧化剂,可通过促进 AMPK 磷酸化,进而抑制 IRI 小鼠肾脏的 mTOR 功能并增强线粒体自噬水平<sup>[17]</sup>。氯喹是研究较多的一种自噬抑制剂,它可以使溶酶体中酸性水解酶丧失活性,抑制自噬体和溶酶体复合物的降解,从而导致自噬相关蛋白不能脱离,抑制线粒体自噬水平<sup>[18]</sup>。近期研究发现,高热量饮食可通过抑制老化肾脏的线粒体自噬而加重损伤和老化,热量饮食可通过修复老化肾脏的线粒体自噬来改善氧化损伤和老化<sup>[19-21]</sup>。

### 4 小结

线粒体自噬与肾 IRI 的发生、发展密切相关,并受多种因素调控<sup>[22-28]</sup>。尽管针对线粒体自噬在肾缺血-再灌注中作用的研究不断深入,但线粒体自噬在肾 IRI 中的关键作用以及达到何种程度时对肾脏有保护作用等仍在探索之中。此外,目前线粒体自噬的检测方法十分有限,还需对线粒体自噬特异性蛋白或肾 IRI 的检测方法进行深入研究,

并根据检测结果进一步探讨线粒体自噬在肾 IRI 中的具体作用机制。

参考文献:

- [1] GOTTLIEB RA, FINLEY KD, MENTZER RM JR. Cardioprotection requires taking out the trash[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(2): 169-180. DOI: 10.1007/s00395-009-0011-9.
- [2] ASHFORD TP, PORTER KR. Cytoplasmic components in hepatic cell lysosomes[J]. *J Cell Biol*, 1962, 12: 198-202.
- [3] CHIEN CT, SHYUE SK, LAI MK. Bcl-xL augmentation potentially reduces ischemia/reperfusion induced proximal and distal tubular apoptosis and autophagy[J]. *Transplantation*, 2007, 84(9): 1183-1190.
- [4] PALLET N, LIVINGSTON M, DONG Z. Emerging functions of autophagy in kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2014, 14(1): 13-20. DOI: 10.1111/ajt.12533.
- [5] 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.
- [6] PETIOT A, OGIER-DENIS E, BLOMMAART EF, et al. Distinct classes of phosphatidylinositol 3'-kinases are involved in signaling pathways that control macroautophagy in HT-29 cells[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(2): 992-998.
- [7] KIM Y, PARK J, KIM S, et al. PINK1 controls mitochondrial localization of Parkin through direct phosphorylation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(3): 975-980. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.104.
- [8] PARZYCH KR, KLIONSKY DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(3): 460-473. DOI: 10.1089/ars.2013.5371.
- [9] MANI S, CAO W, WU L, et al. Hydrogen sulfide and the liver[J]. *Nitric Oxide*, 2014, 41: 62-71. DOI: 10.1016/j.niox.2014.02.006.
- [10] NICHOLSON CK, CALVERT JW. Hydrogen sulfide and ischemia-reperfusion injury[J]. *Pharmacol Res*, 2010, 62(4): 289-297. DOI: 10.1016/j.phrs.2010.06.002.
- [11] ISHIHARA M, URUSHIDO M, HAMADA K, et al. Sestrin-2 and BNIP3 regulate autophagy and mitophagy in renal tubular cells in acute kidney injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(4): F495-F509. DOI: 10.1152/ajprenal.00642.2012.
- [12] INOUE K, KUWANA H, SHIMAMURA Y, et al. Cisplatin-induced macroautophagy occurs prior to apoptosis in proximal tubules in vivo[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2010, 14(2): 112-122. DOI: 10.1007/s10157-009-0254-7.
- [13] HUNG CM, GARCIA-HARO L, SPARKS CA, et al. mTOR-dependent cell survival mechanisms[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4(12): a008771. DOI: 10.1101/cshperspect.a008771.
- [14] JIANG M, WEI Q, DONG G, et al. Autophagy in proximal tubules protects against acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(12): 1271-1283. DOI: 10.1038/ki.2012.261.
- [15] WU HH, HSIAO TY, CHIEN CT, et al. Ischemic conditioning by short periods of reperfusion attenuates renal ischemia/reperfusion induced apoptosis and autophagy in the rat[J]. *J Biomed Sci*, 2009, 16: 19. DOI: 10.1186/1423-0127-16-19.
- [16] CHEN CH, BUDAS GR, CHURCHILL EN, et al. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart[J]. *Science*, 2008, 321(5895): 1493-1495. DOI: 10.1126/science.1158554.
- [17] CHEN BL, WANG LT, HUANG KH, et al. Quercetin attenuates renal ischemia/reperfusion injury via an activation of AMP-activated protein kinase-regulated autophagy pathway[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(11):

- 1226-1234. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2014.05.013.
- [18] ZHANG H, BOSCH-MARCE M, SHIMODA LA, et al. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(16): 10892-10903. DOI: 10.1074/jbc.M800102200.
- [19] CUI J, SHI S, SUN X, et al. Mitochondrial autophagy involving renal injury and aging is modulated by caloric intake in aged rat kidneys[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69720. DOI: 10.1371/journal.pone.0069720.
- [20] INATA Y, KIKUCHI S, SAMRAJ RS, et al. Autophagy and mitochondrial biogenesis impairment contribute to age-dependent liver injury in experimental sepsis: dysregulation of AMP-activated protein kinase pathway[J]. *FASEB J*, 2018, 32(2): 728-741. DOI: 10.1096/fj.201700576R.
- [21] 赵坤, 叶小鸣. 自噬与肝移植的研究进展[J]. *器官移植*, 2015, 6(3): 206-208. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.03.016.  
ZHAO K, YE XM. Advances on the relationship between autophagy and liver transplantation[J]. *Organ Transplant*, 2015, 6(3): 206-208. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2015.03.016.
- [22] XIE Y, XIAO J, FU C, et al. Ischemic preconditioning promotes autophagy and alleviates renal ischemia/reperfusion injury[J]. *Biomed Res Int*, 2018:8353987. DOI: 10.1155/2018/8353987.
- [23] XIE Y, JIANG D, XIAO J, et al. Ischemic preconditioning attenuates ischemia/reperfusion-induced kidney injury by activating autophagy via the SGK1 signaling pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3):338. DOI: 10.1038/s41419-018-0358-7.
- [24] PU T, LIAO XH, SUN H, et al. Augmenter of liver regeneration regulates autophagy in renal ischemia-reperfusion injury via the AMPK/mTOR pathway[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(7):955-969. DOI: 10.1007/s10495-017-1370-6.
- [25] SUN H, ZOU S, CANDIOTTI KA, et al. Octreotide attenuates acute kidney injury after hepatic ischemia and reperfusion by enhancing autophagy[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:42701. DOI: 10.1038/srep42701.
- [26] KAUSHAL GP, SHAH SV. Autophagy in acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(4):779-791. DOI: 10.1016/j.kint.2015.11.021.
- [27] 李宁, 田炜, 郝志梅. 自噬与缺血/再灌注损伤[J]. *广东医学*, 2014, 35(2): 302-304.  
LI N, TIAN W, HAO ZM. Autophagy and ischemia/reperfusion injury[J]. *Guangdong Med J*, 2014, 35(2): 302-304.
- [28] 梁峻滔, 贾方园, 刘慧敏, 等. ALDH2双向调节线粒体自噬改善移植肾质量的研究进展[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2017, 38(6):881-885. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2017.06.005.  
LIANG JT, JIA FY, LIU HM, et al. Research progress on ALDH2 improving the quality of renal allograft by bidirectional regulation of mitochondrial autophagy[J]. *Med J Wuhan Univ*, 2017, 38(6): 881-885. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2017.06.005.

(收稿日期: 2018-03-28)  
(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)