DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220204

线粒体在急性肾损伤与慢性肾脏病中的研究新进展

李宇婷[1]，吴梦秋[1]*，张爱华[1,2]*

（1. 南京医科大学附属儿童医院，江苏 南京 210008；
2. 南京医科大学，江苏省儿童重大疾病研究重点实验室，江苏 南京 210029）

【摘要】肾脏是富含线粒体、高能量需求的器官。在生理条件下，线粒体内存在多种质量控制机制以维持线粒体稳态、保持细胞器结构和功能的完整性；而在急性肾损伤和慢性肾脏病中线粒体稳态失衡，介导了上述疾病的发生和发展。本文综述了线粒体功能障碍在急性肾损伤和慢性肾脏病中的作用与线粒体靶向治疗的最新研究进展。

【关键词】线粒体；急性肾损伤；慢性肾脏病；线粒体靶向治疗

中图分类号：R692，R363.2+1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2022）02-0022-10

New research progresses of mitochondria dysfunction in acute kidney injuries and chronic kidney diseases

Li Yuting[1], Wu Mengqiu[1]*, Zhang Aihua[1,2]*

(1. Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China;
2. Jiangsu Key Laboratory of Pediatrics, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

【**Abstract**】Kidney is an organ with an abundant mitochondria and high energy demand. Various quality control mechanisms exist in mitochondria to maintain mitochondrial homeostasis and the integrity and function of the organelles under physiological conditions. However, under pathological conditions of acute kidney injuries (AKIs) and chronic kidney diseases (CKDs), unbalanced mitochondrial homeostasis exist and play important roles in mediating kidney dysfunction. This article reviews the role of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of kidney diseases and summarizes recent advances in mitochondrial-targeted therapy.

【**Keywords**】Mitochondria; Acute kidney injuries (AKIs); Chronic kidney diseases (CKDs); Mitochondrial-targeted therapy

1　肾脏中的线粒体功能

肾脏是人体能量消耗最高的器官之一，其线粒体含量和耗氧量仅次于心脏。线粒体可以产生三磷酸腺苷（Adenosine Triphosphate，ATP），从而为肾脏细胞的基本功能提供能量来源[1]。此外，线粒体在代谢调节、活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）的产生、细胞内钙稳态的维持、产热、细胞增殖和凋亡信号的调节等方面发挥着重要作用[2]。

在肾脏中，不同肾单位节段的能量需求不同，其线粒体密度也不同。其中肾近曲小管（主要由肾小管上皮细胞构成）发挥着主要的重吸收和分泌功能，需要高能量供应以对抗化学梯度，因此近曲小管富含线粒体，并主要通过线粒体氧化磷酸化产生

收稿日期：2022-05-24；**修回日期**：2022-06-08

基金项目：国家自然科学基金重点项目（81830020；82090022）

通讯作者：张爱华（1973-），男，江苏南通人，博士生导师，主要从事肾脏疾病的病理机制与干预研究。E-mail: zhaihua@njmu.edu.cn
吴梦秋（1990-），女，安徽宿州人，助理研究员，主要从事急性肾损伤与慢性肾脏病的病理机制研究。E-mail：mengqiuwu@126.com

ATP。相对地，肾小球（主要由足细胞、血管内皮细胞、系膜细胞等构成）主要对血液发挥滤过功能，能量需求相对较低，线粒体的含量亦较低[3,4]。

线粒体内存在多种质量控制机制，包括抗氧化防御、蛋白质质量控制、线粒体DNA（Mitochondrial DNA，mtDNA）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。这些质量控制机制在分子或亚细胞水平上发挥作用，以对抗应激并保持线粒体结构和功能的稳态。而线粒体质量控制机制失调可能导致线粒体结构受损、功能障碍，引发细胞死亡和组织损伤，最终造成器官衰竭[5]。生理条件下，线粒体稳态和质量控制对于正常的肾功能至关重要；而在多种原因导致的急性肾损伤与慢性肾脏病中，线粒体功能受损，并进一步介导了肾脏功能障碍[1]。

2 线粒体在急性肾损伤和慢性肾脏病中的作用

2.1 线粒体在急性肾损伤中的作用

急性肾损伤（Acute Kidney Injury，AKI）的特征是肾功能突然丧失，通常由缺血再灌注（Ischemia Reperfusion，IR）、脓毒症或肾毒性物质引起。AKI死亡率较高，且约20%存活的患者后期转变为慢性肾脏病[6]。已知AKI发生时，肾小管上皮细胞是肾损伤的关键靶细胞，而线粒体损伤在其中发挥着重要的作用[7]。

在AKI和随后的肾脏修复过程中，肾小管线粒体清除ROS的能力不足，会导致ROS累积。增高的ROS水平通过抑制线粒体氧化磷酸化，降低细胞色素C氧化酶活性，导致线粒体功能障碍。在脓毒症诱导的AKI中，广泛的免疫反应导致可诱导的NO合成酶上调，并导致过量的NO产生，从而导致内皮损伤、局部缺氧和ROS的生成。AKI的其它病因，如顺铂引起的肾毒性AKI，也与ROS依赖性肾小管上皮细胞死亡有关[8]。在这一过程中，通过补充外源性线粒体靶向抗氧化剂可以发挥肾脏保护作用，具体内容在3.1部分详述。

在AKI模型中还可以观察到线粒体数量和结构的变化。Lan等[9]的研究证实，在缺血后由于ATP耗尽和膜电位降低，会导致线粒体数量减少以及线粒体结构改变，典型表现为线粒体肿胀和线粒体嵴消失；另一项研究结果显示，AKI会导致负责线粒体基质和细胞质之间信号转导或物质传递的非特异性通道线粒体膜通透性转换孔（mitochondrial Permeability Transition Pore，mPTP）开放，并释放包括细胞色素C（cytochrome C，cytC）在内的促凋亡介质，诱导肾小管上皮细胞凋亡，进一步促进AKI的进展[10]。

其次，线粒体是高度动态的细胞器，在生理状态下，线粒体融合和裂变维持平衡，而在AKI病理条件下两者之间平衡被打破。研究表明，AKI期间，过度裂变导致线粒体碎裂，且线粒体碎裂先于肾小管细胞凋亡发生；抑制线粒体裂变可以减轻肾小管细胞死亡和肾脏损伤[11]。与这一发现一致的是，近端小管特异性缺失线粒体裂变的关键因子线粒体动力相关蛋白1（Dynamin-related protein 1，Drp1），可以保护小鼠免受肾脏IR诱导的肾小管细胞死亡、炎症和肾脏损伤，并可延缓纤维化进展、促进肾脏恢复[12]。同时，Xiao等[13]学者在IR诱导的AKI小鼠模型中证实，调节线粒体内膜融合的关键蛋白视神经萎缩蛋白1（Opticatrophy 1，Opa1）发生水解。据另一项体外研究报道，线粒体外膜融合的关键因子线粒体融合蛋白2（Mitofusin 2，Mfn2）缺失可促进Bax介导的线粒体途径的肾小管上皮细胞凋亡[14]，提示线粒体融合抑制也会加剧AKI中肾小管细胞损伤。

此外，在AKI中也观察到肾小管中线粒体生物合成的异常。过氧化物酶体增殖物受体共激活因子1α（Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1α，PGC-1α）是线粒体生物合成的主要调控因子，在近端小管中高度表达，可以通过激活核因子E2相关因子（NRF）-1/2、过氧化物酶体增殖因子激活受体α（Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α，PPARα）等多种途径促进线粒体生物合成。国内外许多学者在AKI患者的肾活检标本及多种AKI动物模型中均证实，肾脏中PGC-1α的表达水平随肾损伤程度的增加而降低，并在肾损伤恢复过程中恢复到正常水平[15-17]，表明肾小管中PGC-1α的表达与AKI的严重程度呈负相关。进一步的研究表明，在肾小管上皮细胞中过表达PGC-1α可以促进IR损伤后肾脏修复[16]。以上研究结果提示，促进线粒体生物合成，以新生线粒体取代AKI过程中受损和降解的线粒体可能是减轻AKI损伤、促进损伤恢复的可行途径。

线粒体自噬是一种选择性的自噬形式，可降解多余或受损的线粒体，由两种不同的信号通路——

PINK1/Parkin通路和线粒体自噬受体通路（包括BNIP3、BNIP3L/NIX、FUNDC1和SMURF1）介导[18]。近年来，大量研究报道证实，在IR、顺铂及造影剂作用下线粒体自噬被激活[19-22]；敲除线粒体自噬信号通路关键因子PINK1、Park2或BNIP3可增强肾小管细胞中的线粒体损伤、ROS产生和细胞凋亡，加重肾小管间质炎症，从而加重肾损伤[19-23]。以上研究结果表明，激活肾小管上皮细胞自噬可能是减少AKI肾小管损伤的潜在策略。

此外，有研究表明，发生功能障碍的肾小管上皮细胞线粒体还通过与其他细胞器之间的交互调控来进一步介导AKI的进展。有学者在顺铂诱导的AKI模型中证实，顺铂导致肾小管上皮细胞线粒体损伤并释放mtDNA，损伤的mtDNA随后促进了环鸟苷酸-腺苷酸合成酶（cyclic GMP-AMP Synthase，cGAS）-干扰素基因刺激因子（Stimulator of Interferon Genes，STING）通路的激活，导致内质网未折叠蛋白反应（Unfolded Protein Response，UPR）的激活，进一步加重肾脏炎症，促进AKI进展[24,25]。损伤条件下线粒体与其它细胞器的相互作用尚有待研究。

综上所述，鉴于线粒体在AKI中的重要作用，维持线粒体功能或修复线粒体损伤已成为AKI治疗药物研发的新热点。

2.2 线粒体在慢性肾脏病中的作用

慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease，CKD）是一个全球性健康问题，多种原因可以诱导其发生发展，主要包括糖尿病、高血压、原发性肾小球肾炎、慢性肾小管间质性肾炎、遗传性或囊性疾病、心脏病和中风等[26]。在慢性炎性反应、纤维化和肾再生能力下降等因素综合作用下，最终可进展为终末期肾脏病（End-Stage Renal Disease，ESRD），同时也因常合并心血管系统等其它并发症，死亡风险较高。已知肾小管上皮细胞部分转分化（Partial Epithelial-Mesenchymal Transition，p-EMT）、肾间质成纤维细胞增殖与活化、足细胞损伤脱落、系膜细胞增殖及免疫细胞的浸润均参与了CKD的发生发展，上述细胞的线粒体在CKD病理条件下均发生相应的改变。

首先，CKD肾脏的线粒体ROS也明显高于健康肾脏，而mtROS产生的增加是CKD的一个共同特征[27]。ROS通过直接诱导肾小球和肾小管中各种组成细胞的损伤，且与炎症、高血压和/或内皮功能障碍间接相关，在CKD进展中发挥关键作用[27]。ROS也会干扰肾脏的一些调节机制，如RAS系统、管球反馈、小动脉肌源性反射等，因此，肾脏无法补偿水、电解质和酸碱失衡，导致损伤进一步加重[28]。研究证实，通过补充线粒体靶向抗氧化剂，可以增强线粒体抗氧化防御能力，已被证明可以缓解糖尿病肾病（Diabetic Kidney Disease，DKD）小鼠和单侧输尿管梗阻（Unilateral Ureteral Obstruction，UUO）诱导的CKD大鼠的线粒体功能障碍和肾脏损伤[29-31]。除氧化还原失衡以外，大量文献报道CKD时，肾小管上皮细胞、足细胞及巨噬细胞中线粒体其它功能也受到不同程度损伤。

2.2.1 CKD肾小管上皮细胞中线粒体损伤

首先，Jiang等[32]进行的一项横断面研究显示，DKD患者肾活检样本的近端肾小管上皮细胞中线粒体裂变增多。类似地，在UUO和转化生长因子β（Transforming Growth Factor-β，TGF-β）诱导的体内、外CKD实验模型中，也检测到肾小管线粒体裂变增加[33,34]。

CKD时肾小管上皮细胞线粒体生物合成也会发生缺陷。肾小管上皮细胞中Notch通路的持续激活已被证明在纤维化发展中起关键作用，Han等[35]学者在过表达Notch的转基因小鼠模型中发现，PGC-1α的表达明显低于对照组小鼠，而过表达PGC-1α可恢复肾小管线粒体含量，逆转Notch过表达引起的脂肪酸氧化缺陷、并减轻肾纤维化。

此外，越来越多的证据支持线粒体自噬在CKD中的重要作用。Chen等[36,37]在高糖处理的肾小管上皮细胞和DKD患者的肾活检样本中，观察到线粒体自噬水平降低。此外，在高糖处理的肾小管细胞中，过表达视神经蛋白（Optineurin，OPTN）被证明可通过增强线粒体自噬，减少mtROS积累，减轻肾小管细胞老化[36]。最新研究进一步表明，在DKD小鼠模型中，敲除Parkin基因会导致细胞凋亡、炎症、纤维化、肾小管上皮细胞老化和肾功能下降[38]。而在非糖尿病CKD中却有截然不同的发现。研究人员在UUO小鼠的肾小管上皮细胞中观察到，自噬小体形成增加、PINK1和parkin水平增加，表明线粒体自噬增加[39]。未来还需要更多的研究来明确肾小管上皮细胞线粒体自噬在不同类型CKD中的作用和机制。

2.2.2 CKD足细胞中的线粒体损伤

大量研究表明，CKD时足细胞发生了线粒体动

力学平衡的破坏。有研究者在链脲霉素（Streptozotocin，STZ）诱导的DKD大鼠模型及db/db糖尿病小鼠模型中均发现，足细胞线粒体裂变增加[40,41]。进一步研究证实，足细胞中敲除Drp1可以阻止小鼠线粒体的裂变，改善线粒体功能，并延缓DKD进展[41,42]。此外，研究者在DKD小鼠中发现，Drp1的丝氨酸600位被磷酸化，将该位点的丝氨酸突变为丙氨酸，可以减少线粒体裂变和mtROS水平，对于DKD肾损伤具有保护作用[43]。

在DKD患者和小鼠模型的足细胞中也检测到线粒体生物合成的关键因子PGC-1α的表达水平显著降低[44,45]。过表达PGC-1α可减少STZ诱导的DKD小鼠足细胞的线粒体功能障碍和细胞死亡，从而发挥肾小球保护作用[46]。

足细胞在CKD病理条件下线粒体自噬水平也发生变化。在STZ诱导的DKD小鼠足细胞和体外高糖处理的足细胞中，均证实了PINK1的表达降低[47,48]。而在足细胞中过表达叉头框蛋白O1（Forkhead Box Protein O1，FOXO1）可通过恢复PINK1的表达，激活线粒体自噬的PINK1-parkin通路，减轻STZ诱导的DKD中线粒体功能障碍和足细胞损伤[47]。

2.2.3 CKD巨噬细胞中的线粒体损伤

近年来，越来越多的学者开始关注巨噬细胞在肾脏损伤、纤维化和修复等过程中的作用。一项早期的研究报告显示，在UUO小鼠的肾组织和TGF-β1处理的巨噬细胞中，Parkin水平和自噬均降低[49]，敲除PINK1或Parkin促进巨噬细胞向M2型转分化，并进一步加重肾脏纤维化。因而，CKD中线粒体自噬在不同病理环境及不同的细胞类型中反应均不一致，其机制尚需进一步研究。除线粒体自噬外，最新的一项研究将目光聚焦于线粒体融合蛋白Mfn1/Mfn2在调控巨噬细胞线粒体动力学与生物合成、极化等反应中的特异性功能。该研究发现，Mfn1和Mfn2在腺嘌呤饮食诱导的CKD小鼠、TGF-β诱导的骨髓源性巨噬细胞和人白血病单核细胞来源的巨噬细胞中均被抑制[50]。进一步研究表明，髓系巨噬细胞中敲除Mfn2会导致其向促纤维化的M2表型极化增强，并更多地募集至肾脏，加重肾脏的纤维化反应，最终导致肾功能恶化[50]。Yuan等[51]学者还观察到，在DKD小鼠中，间充质干细胞（Mesenchymal Stem Cells，MSCs）可诱导巨噬细胞转变为抗炎的M2表型并减轻DKD肾损伤，其机制是MSCs将其线粒体转移至巨噬细胞中，并通过激活PGC-1α促进线粒体生物合成增强，同时增加溶酶体自噬水平，最终改善DKD小鼠的肾脏损伤。

2.2.4 CKD肾间质成纤维细胞的线粒体损伤

Wang等[52]的研究证实，在CKD患者和UUO小鼠肾脏中，间质成纤维细胞线粒体裂变增加。药物抑制Drp1可减少UUO小鼠成纤维细胞的数量和肾纤维化程度，也可在体外抑制TGF-β1诱导的成纤维细胞活化；进一步研究表明，Drp1在丝氨酸616位的磷酸化增加可促进线粒体裂变，从而促进成纤维细胞的活化和增殖，提示肾间质成纤维细胞的裂变在肾脏纤维化中也发挥着重要作用[52]。肾间质成纤维细胞中线粒体的其他功能异常尚有待研究。

3 线粒体靶向治疗在急性肾损伤与慢性肾脏病中的应用

线粒体靶向一直被认为是肾脏病患者治疗中的一个具有广阔应用前景的干预手段。目前，一些线粒体靶向治疗药物的疗效已经在体内外模型及临床实验中得到了验证，也有一些新的线粒体靶向化合物正在被开发用于AKI和CKD。

3.1 线粒体靶向抗氧化剂

如前所述，mtROS与各种急、慢性肾损伤关系密切，而传统的抗氧化药物不能准确到达线粒体，这极大限制了药物的疗效，因此开发靶向mtROS的药物以修复受损的肾脏线粒体，已成为新的研究热点。mitoTEMPO是一种与三苯烷基磷基阳离子（Triphenyl alkyl phosphonium cation，TPP^+）共轭的亲脂性线粒体靶向抗氧化剂，可以抑制mtROS，恢复肾脏mtDNA水平和线粒体稳态，并促进ATP的生成，在多项研究中被证实可以缓解IR、脓毒症诱导的AKI及5/6肾切除诱导的CKD动物模型的肾损伤[53-55]。在IR诱导的AKI小鼠模型中，mitoTEMPO的治疗也恢复了线粒体功能的其它指标，如PGC-1α和ATP5a-1水平以及线粒体长/宽比。线粒体辅酶Q（Mitoquinone Mesylate，MitoQ）是另一种与TPP^+和CoQ10衍生物结合的哌啶氮氧化合物，据研究报道，它可以通过螯合ROS在脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS）诱导的脓毒症AKI模型、人和猪肾移植肾损伤模型中均发挥较好的肾功能保护作用[56,57]。在另一项研究中，自发性狼疮MRL-lpr小鼠在离乳后使用MitoQ治疗11周后，表现为中性粒细胞ROS减少、肾脏免疫复合物形成

减少，提示MitoQ在狼疮肾损害中的潜在应用前景[58]。此外，MitoQ在帕金森病、脂肪酸病和丙型肝炎的临床试验中被证明是安全的，目前正在进行两项临床试验（NCT02364648、NCT03960073）来验证其在CKD中的疗效。

除了TPP^+偶联药物外，另一靶向线粒体的抗氧化剂，质体醌基癸基三苯基鏻的类似物10-（6'-plastoquinonyl）decylrhodamine-19（SkQR1），也在LPS诱导的脓毒症AKI大鼠模型中被报道发挥肾脏保护作用。在使用LPS造模前3 h腹腔注射SkQR1，可显著降低尿液中AKI标志物中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白（Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin，NGAL）水平，同时可降低血肌酐和尿素氮水平。此外，该研究还发现在大鼠幼崽中用SkQR1治疗也可以保护新生儿肾脏免受脓毒症诱导的AKI[59]。此外，有报道显示，一种植物激素吲哚乙酸的衍生物线粒体酸5（Mitochonic Acid 5，MA-5）可促进ATP生成，降低mtROS水平，且不影响线粒体复合物Ⅰ-Ⅳ的活性[60]。推测其作用机制可能是通过靶向线粒体膜蛋白，促进ATP酶的寡聚化，并同时维持线粒体嵴膜的正常结构而促进ATP的合成。临床前试验已表明，在双侧肾缺血前3 h给予MA-5可减少肾小管坏死，并显著改善再灌注期间肾功能[61]，然而其临床安全性和有效性还有待进一步证明。

3.2 心磷脂保护剂

心磷脂（Cardiolipin，CL）是定位和合成于线粒体内膜的主要磷脂之一。研究证实，过氧化心磷脂可损伤线粒体嵴结构和呼吸复合体，进一步增加ROS水平，触发细胞凋亡，增加炎症反应，最终导致肾功能受损。阿米普肽（Szeto-Schiller-31，SS-31）是一种四肽，可特异性靶向线粒体内膜并选择性地与CL结合，以保护线粒体嵴曲率，稳定线粒体结构，优化电子传递链的效率，并最大限度地减少ROS的产生[62]。孙敏等[63]研究发现，腹腔注射SS-31治疗对CLP诱导的脓毒症AKI小鼠模型具有显著的保护作用。在另一项研究中，在肾脏缺血后1个月通过皮下植入渗透泵使用SS-31治疗6周，可以恢复大鼠肾脏线粒体的完整性，改善肾小球毛细血管和足细胞结构的完整性，并阻止肾小球硬化和间质纤维化[64]。且SS-31介导的保护作用可在治疗结束后持续6个月以上，这表明SS-31可通过恢复线粒体结构和功能，抑制AKI向CKD转变中的炎性和纤维化反应，显示出较强的肾脏保护作用。此外，在UUO诱导的大鼠CKD模型及高脂饮食诱导的C57BL/6小鼠CKD模型中，SS-31也被证实可以减轻脂毒性、肾小球硬化、肾小管病变等[30,65]。值得注意的是，虽然SS-31带正电荷，但其进入线粒体的机制与线粒体膜电位无关。因此，当线粒体损伤后线粒体膜电位发生变化时，SS-31仍然可以进入线粒体。这一特点使SS-31在各种氧化应激相关疾病的治疗中颇具优势。除了SS-31，另一种SS家族药物SS-20也被报道在AKI、CKD及AKI导致的肾间质纤维化模型中的保护作用[66]。由于SS-31和SS-20属于肽类，不能通过消化道给药，在动物实验中，对于急性治疗多采用皮下注射或腹腔注射，而在慢性损伤需要长期给药时多采用皮下植入的渗透泵的给药方式。因此，尽管一些动物体内实验显示了SS-31和SS-20对肾损伤的保护作用，但可能由于其繁琐的给药方式而限制其应用，未来仍需开展更多药剂学研究以开发更为快速高效的给药途径。

3.3 调控线粒体动力学

抑制线粒体裂变也有利于肾脏损伤和修复。Mdivi-1是一种线粒体裂变化学抑制剂，通过抑制Drp1活性发挥作用[67]。在多种AKI动物模型中均证实了Mdivi-1的肾脏保护作用。Tang等[68]在横纹肌溶解诱导的大鼠AKI模型中观察到，Mdivi-1通过维持线粒体功能、减少肾小管细胞的凋亡来改善肾功能。也有学者在LPS诱导的脓毒症小鼠AKI模型及LPS刺激的肾小管上皮细胞中证实，Mdivi-1可以保护线粒体功能，增加ATP生成，减少线粒体裂变，并减少NLRP3炎症小体介导的肾小管上皮细胞焦亡[69]。然而，Mdivi-1在不同的CKD模型似乎发挥了不同的功能。报道显示，在自发性多囊性肾病小鼠（Ksp-Cre；$Pkd1^{flox/-}$）中，Mdivi-1通过干扰Drp1抑制线粒体裂变，显著减少囊肿形成并改善肾功能[70]。而在UUO小鼠模型中，Mdivi-1的治疗降低了线粒体自噬水平，表现为PINK1、Park2和LC3II的水平下降，同时增加mtROS水平，最终加重UUO导致的肾脏纤维化水平[39]。另有研究显示，Mdivi-1也可能作为一种可逆的线粒体复合物I抑制剂，使得其特异性受到质疑[71]。目前关于Mdivi-1的报道均停留在临床前研究阶段，其在肾脏疾病中的安全性及有效性尚有待进一步研究。

3.4 促进线粒体生物合成

如前所述，PGC-1α在控制线粒体生物合成中

具有重要作用，而药理学激活PGC-1α是促进线粒体生物合成的有效方法。沉默信息调节因子1（Silence Information Regulator 1，SIRT1）和腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-Activated Protein Kinase，AMPK）是PGC-1α活性的主要调节因子，分别通过乙酰化和磷酸化正向调节PGC-1α活性。目前报道的线粒体生物合成激活剂包括AMPK激活剂AICAR、SIRT1激动剂SRT1720和白藜芦醇。

有学者报道了AICAR对顺铂诱导的大鼠AKI模型具有保护作用，除了观察到AMPK激活外，JAK2/STAT1/SOCS1通路可能也参与了肾保护机制[72]。在IR诱导的大鼠和顺铂诱导的小鼠AKI模型中，均报道了SRT1720可以恢复肾脏中PGC-1α的表达，促进线粒体生物合成，并改善肾功能[73,74]。Wang等[75]的研究表明，对失血性休克后复苏期的大鼠给予白藜芦醇治疗，可以上调PGC-1α，恢复线粒体有氧呼吸，并减少AKI中mtROS的产生和脂质过氧化，并发挥肾保护作用。

在各种CKD模型中也证实了上述药物的肾保护作用。Zhang等[46]的研究发现，白藜芦醇通过上调PGC-1α表达，减少db/db糖尿病小鼠mtROS产生，从而改善线粒体呼吸链复合物Ⅰ和Ⅲ的活性，提高线粒体膜电位，改善足细胞损伤。另一项对5/6肾切大鼠模型的研究也发现，白藜芦醇通过上调SIRT1/PGC-1α，保护线粒体功能，改善肾小球损伤及肾脏纤维化[76]。相似地，在TGF-β1诱导的肾间质成纤维细胞及UUO小鼠模型中亦发现SRT1720及AICAR对肾小管间质纤维化的保护作用[77,78]。

此外，研究发现β2肾上腺素能受体激动剂福莫特罗也可以通过激活PGC-1α促进线粒体生物合成。有学者报道，在IR-AKI小鼠模型及急性肾毒性血清肾炎和阿霉素诱导的慢性肾小球病小鼠模型中，福莫特罗治疗可增加小鼠mtDNA拷贝数及PGC-1α表达，促进线粒体生物合成，从而促进肾功能的恢复[79,80]。福莫特罗治疗还可以通过恢复线粒体融合/裂变蛋白水平，来减少蛋白尿和肾纤维化蛋白，从而在DKD小鼠模型中发挥肾脏保护作用[81]。最近的一项研究开发了一种包裹福莫特罗的聚合物纳米颗粒给药系统，可以在减少福莫特罗心血管副作用的同时提高其肾脏靶向性[82]，该研究为增加福莫特罗在肾脏疾病中的应用提供了有力支持。

3.5 mPTP抑制剂

高电导mPTP的开放启动线粒体通透性转变（Mitochondrial Permeability Transition，MPT），导致氧化应激、Ca^{2+}毒性和IR后的细胞坏死和凋亡。mPTP被认为由外膜的电压依赖的阴离子通道（Voltage-Dependent Anion-Selective Channel，VDAC）、内膜的腺嘌呤核苷转位蛋白（Adenine Nucleotide Translocator，ANT）和亲环素D组成。有研究报道，mPTP抑制剂可以改善IR和药物诱导的AKI。环孢素A（Cyclosporin A，CsA）是mPTP的强效抑制剂，可阻断亲环素D与ANT的相互作用，从而抑制ANT的构象变化[83]。Guan等[84]在阿霉素诱导的足细胞损伤模型中发现，低剂量CsA可以抑制mPTP开放、改善线粒体肿胀，同时恢复线粒体功能，从而减轻足细胞损伤、改善蛋白尿。然而也有研究者报道，大剂量CsA治疗通过使线粒体动力学转向裂变和特定的代谢变化，包括降低线粒体Krebs循环的活性、氧化磷酸化、电子转移和关闭氧化有氧途径，从而导致肾毒性和细胞凋亡[85]。另一项研究显示阿拉泊韦（Alisporivir），一种亲环素D抑制剂，在db/db糖尿病小鼠中并没有改善肾功能或肾脏病理[86]，因此，mPTP抑制剂在CKD中的有效性尚有待进一步研究和评估。

4 未来展望

大量研究表明，线粒体功能障碍广泛参与了多种急、慢性肾脏病的发生发展，由于篇幅所限，本文仅综述了线粒体功能障碍在急性肾损伤和慢性肾脏病中的作用与相关线粒体靶向治疗的最新研究进展。在对文献的整理与归纳中，我们发现，目前的研究仍然存在局限性：在基础研究方面，目前针对线粒体障碍在急慢性肾脏病中的作用的研究多集中于肾小管上皮细胞及足细胞，近年来也有一些前沿研究开始关注肾间质成纤维细胞、巨噬细胞的线粒体功能障碍，而目前系膜细胞、内皮细胞等肾脏固有细胞及白细胞、巨噬细胞等免疫细胞中的线粒体在AKI及CKD病理进展中的作用仍不清楚，将来仍需要研究不同类型的细胞中线粒体质量控制机制的改变对肾脏损伤和修复的影响；在应用研究方面，线粒体靶向治疗同时也可能存在潜在的不良反应，如适当浓度的ROS作为信号分子可以诱导保护性抗氧化反应，若过量使用线粒体靶向抗氧化剂可能导致ROS过度清除而阻断信号的传导；此外，

值得注意的是，在促进线粒体生物合成的同时，作为能量代谢增加的副产物mtROS也会随之产生增加，另有报道称，在小鼠中过表达PGC-1α促进线粒体生物合成导致足细胞中线粒体不受控制的增殖，诱发的肾小球病变[44]。因而如何精准调控线粒体，同时避免潜在的不良作用也是目前面临的重大挑战。

总之，尽管大量临床前研究数据表明，线粒体靶向治疗在预防和治疗肾脏疾病方面表现出较好的潜力，但将这些线粒体靶向药物向临床转化仍存在许多挑战，目前绝大多数药物仍处于临床基础研究/临床前开发阶段。未来，还需要探索更全面的分子机制，并在此基础上开发更多线粒体靶向治疗策略；在转化研究方面，仍需进一步探索减少药物的潜在副作用、提高肾脏特异性和生物利用度等的方法，以期实现对损伤线粒体的靶向精准调控。

参 考 文 献

[1] DUANN P, LIN P H. Mitochondria damage and kidney disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 982: 529-551.

[2] CHE R, YUAN Y, HUANG S, et al. Mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of renal diseases[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(4): F367-378.

[3] CHAIYARIT S, THONGBOONKERD V. Mitochondrial dysfunction and kidney stone disease[J]. Front Physiol, 2020, 11: 566506.

[4] BHARGAVA P, SCHNELLMANN R G. Mitochondrial energetics in the kidney[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13 (10): 629-646.

[5] DAI W, LU H, CHEN Y, et al. The loss of mitochondrial quality control in diabetic kidney disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 706832.

[6] SAWHNEY S, MARKS A, FLUCK N, et al. Post-discharge kidney function is associated with subsequent ten-year renal progression risk among survivors of acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2017, 92(2): 440-452.

[7] INOUE T. M1 macrophage triggered by Mincle leads to a deterioration of acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2017, 91(3): 526-529.

[8] YANG S K, HAN Y C, HE J R, et al. Mitochondria targeted peptide SS-31 prevent on cisplatin-induced acute kidney injury via regulating mitochondrial ROS-NLRP3 pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110521.

[9] LAN R, GENG H, SINGHA P K, et al. Mitochondrial pathology and glycolytic shift during proximal tubule atrophy after ischemic AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(11): 3356-3367.

[10] WAKABAYASHI T, KARBOWSKI M. Structural changes of mitochondria related to apoptosis[J]. Biol Signals Recept, 2001, 10(1-2): 26-56.

[11] BROOKS C, WEI Q, CHO S G, et al. Regulation of mitochondrial dynamics in acute kidney injury in cell culture and rodent models[J]. J Clin Invest, 2009, 119(5): 1275-1285.

[12] PERRY H M, HUANG L, WILSON R J, et al. Dynamin-related protein 1 deficiency promotes recovery from AKI [J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(1): 194-206.

[13] XIAO X, HU Y, QUIRÓS P M, et al. OMA1 mediates OPA1 proteolysis and mitochondrial fragmentation in experimental models of ischemic kidney injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(11): F1318-1326.

[14] GALL J M, WANG Z, LIESA M, et al. Role of mitofusin 2 in the renal stress response[J]. PLoS One, 2012, 7(1): e31074.

[15] 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.

[16] TRAN M T, ZSENGELLER Z K, BERG A H, et al. PGC1α drives NAD biosynthesis linking oxidative metabolism to renal protection[J]. Nature, 2016, 531 (7595): 528-532.

[17] FONTECHA-BARRIUSO M, MARTÍN-SÁNCHEZ D, MARTINEZ-MORENO J M, et al. PGC-1α deficiency causes spontaneous kidney inflammation and increases the severity of nephrotoxic AKI[J]. J Pathol, 2019, 249 (1): 65-78.

[18] PALIKARAS K, LIONAKI E, TAVERNARAKIS N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(9): 1013-1022.

[19] TANG C, HAN H, LIU Z, et al. Activation of BNIP3-mediated mitophagy protects against renal ischemia-reperfusion injury[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(9): 677.

[20] TANG C, HAN H, YAN M, et al. PINK1-PRKN/PARK2 pathway of mitophagy is activated to protect against renal ischemia-reperfusion injury[J]. Autophagy, 2018, 14(5): 880-897.

[21] LIN Q, 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.

[22] WANG Y, TANG C, CAI J, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy is activated in cisplatin nephrotoxicity to protect against kidney injury[J]. Cell Death Dis, 2018, 9 (11): 1113.

[23] GAO Y, DAI X, LI Y, 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.

[24] MAEKAWA H, INOUE T, OUCHI H, et al. Mitochondrial damage causes inflammation via cGAS-STING signaling in acute kidney injury[J]. Cell Rep, 2019, 29(5): 1261-1273.e6.

[25] DECOUT A, KATZ J D, VENKATRAMAN S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(9): 548-569.

[26] WEBSTER A C, NAGLER E V, MORTON R L, et al. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1238-1252.

[27] DAENEN K, ANDRIES A, MEKAHLI D, et al. Oxidative stress in chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(6): 975-991.

[28] PODKOWIŃSKA A, FORMANOWICZ D. Chronic kidney disease as oxidative stress- and inflammatory-mediated cardiovascular disease[J]. Antioxidants, 2020, 9 (8): 752.

[29] MIYAMOTO S, ZHANG G, HALL D, et al. Restoring mitochondrial superoxide levels with elamipretide (MTP-131) protects db/db mice against progression of diabetic kidney disease[J]. J Biol Chem, 2020, 295(21): 7249-7260.

[30] MIZUGUCHI Y, CHEN J, SESHAN S V, et al. A novel cell-permeable antioxidant peptide decreases renal tubular apoptosis and damage in unilateral ureteral obstruction[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 295(5): F1545-1553.

[31] XIAO L, XU X, ZHANG F, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorated tubular injury mediated by mitophagy in diabetic kidney disease via Nrf2/PINK1[J]. Redox Biol, 2017, 11: 297-311.

[32] JIANG H, SHAO X, JIA S, et al. The mitochondria-targeted metabolic tubular injury in diabetic kidney disease[J]. Cell Physiol Biochem, 2019, 52(2): 156-171.

[33] NOH M R, WOO C H, PARK M J, et al. Ablation of C/EBP homologous protein attenuates renal fibrosis after ureteral obstruction by reducing autophagy and microtubule disruption[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(5 Pt A): 1634-1641.

[34] QUAN Y, PARK W, JIN J, et al. Sirtuin 3 activation by honokiol decreases unilateral ureteral obstruction-induced renal inflammation and fibrosis via regulation of mitochondrial dynamics and the renal NF-κBTGF-β1/Smad signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 402.

[35] HAN S H, WU M Y, NAM B Y, et al. PGC-1α protects from Notch-induced kidney fibrosis development[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(11): 3312-3322.

[36] CHEN K, DAI H, YUAN J, et al. Optineurin-mediated mitophagy protects renal tubular epithelial cells against accelerated senescence in diabetic nephropathy[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 105.

[37] CHEN K, FENG L, HU W, et al. Optineurin inhibits NLRP3 inflammasome activation by enhancing mitophagy of renal tubular cells in diabetic nephropathy [J]. Faseb J, 2019, 33(3): 4571-4585.

[38] CHEN K, CHEN J, WANG L, et al. Parkin ubiquitinates GATA4 and attenuates the GATA4/GAS1 signaling and detrimental effects on diabetic nephropathy[J]. Faseb J, 2020, 34(7): 8858-8875.

[39] LI S, LIN Q, SHAO X, et al. Drp1-regulated PARK2-dependent mitophagy protects against renal fibrosis in unilateral ureteral obstruction[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 152: 632-649.

[40] CHEN Z, MA Y, YANG Q, et al. AKAP1 mediates high glucose-induced mitochondrial fission through the phosphorylation of Drp1 in podocytes[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(10): 7433-7448.

[41] QIN X, ZHAO Y, GONG J, et al. Berberine protects glomerular podocytes via inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission and dysfunction[J]. Theranostics, 2019, 9(6): 1698-1713.

[42] AYANGA B A, BADAL S S, WANG Y, et al. Dynamin-related protein 1 deficiency improves mitochondrial fitness and protects against progression of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(9): 2733-2747.

[43] GALVAN D L, LONG J, GREEN N, et al. Drp1S600 phosphorylation regulates mitochondrial fission and progression of nephropathy in diabetic mice[J]. J Clin Invest, 2019, 129(7): 2807-2823.

[44] LI S Y, PARK J, QIU C, et al. Increasing the level of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1α in podocytes results in collapsing glomerulopathy[J].

JCI Insight, 2017, 2(14): e92930.

[45] 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.

[46] ZHANG T, CHI Y, KANG Y, 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.

[47] LI W, DU M, WANG Q, et al. FoxO1 promotes mitophagy in the podocytes of diabetic male mice via the PINK1/Parkin pathway[J]. Endocrinology, 2017, 158(7): 2155-2167.

[48] SUN J, ZHU H, WANG X, et al. CoQ10 ameliorates mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy through mitophagy[J]. J Endocrinol, 2019, 240(3): 445-465.

[49] BHATIA D, CHUNG K P, NAKAHIRA K, et al. Mitophagy-dependent macrophage reprogramming protects against kidney fibrosis[J]. JCI Insight, 2019, 4 (23): e132826.

[50] BHATIA D, CAPILI A, NAKAHIRA K, et al. Conditional deletion of myeloid-specific mitofusin 2 but not mitofusin 1 promotes kidney fibrosis[J]. Kidney Int, 2022, 101(5): 963-986.

[51] YUAN Y, YUAN L, 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.

[52] WANG Y, LU M, XIONG L, et al. Drp1-mediated mitochondrial fission promotes renal fibroblast activation and fibrogenesis[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1): 29.

[53] ZHAO M, WANG Y, LI L, et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance[J]. Theranostics, 2021, 11 (4): 1845-1863.

[54] LIU Y, WANG Y, DING W, et al. Mito-TEMPO alleviates renal fibrosis by reducing inflammation, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 5828120.

[55] ARULKUMARAN N, POLLEN S J, 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.

[56] HAMED M, LOGAN A, GRUSZCZYK A V, et al. Mitochondria-targeted antioxidant MitoQ ameliorates ischaemia-reperfusion injury in kidney transplantation models[J]. Br J Surg, 2021, 108(9): 1072-1081.

[57] LIANG N N, ZHAO Y, GUO Y Y, et al. Mitochondria-derived reactive oxygen species are involved in renal cell ferroptosis during lipopolysaccharide-induced acute kidney injury[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 107: 108687.

[58] FORTNER K A, BLANCO L P, BUSKIEWICZ I, et al. Targeting mitochondrial oxidative stress with MitoQ reduces NET formation and kidney disease in lupus-prone MRL-lpr mice[J]. Lupus Sci Med, 2020, 7(1).

[59] PLOTNIKOV E Y, PEVZNER I B, ZOROVA L D, et al. Mitochondrial damage and mitochondria-targeted antioxidant protection in LPS-induced acute kidney injury [J]. Antioxidants, 2019, 8(6): 176.

[60] OIKAWA Y, IZUMI R, KOIDE M, et al. Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5 [J]. PLoS One, 2020, 15(12): e0231064.

[61] MATSUHASHI T, SATO T, KANNO S I, et al. Mitochonic Acid 5 (MA-5) facilitates ATP synthase oligomerization and cell survival in various mitochondrial diseases[J]. EBioMedicine, 2017, 20: 27-38.

[62] MITCHELL W, NG E A, TAMUCCI J D, et al. The mitochondria-targeted peptide SS-31 binds lipid bilayers and modulates surface electrostatics as a key component of its mechanism of action[J]. J Biol Chem, 2020, 295 (21): 7452-7469.

[63] 孙敏, 马建伟, 叶继辉, 等. 线粒体靶向抗氧化肽SS-31对脓毒症急性肾损伤的保护作用[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(12): 1418-1422.

[64] SZETO H H, LIU S, SOONG Y, et al. Mitochondria protection after acute ischemia prevents prolonged upregulation of IL-1β and IL-18 and arrests CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(5): 1437-1449.

[65] SZETO H H, LIU S, SOONG Y, et al. Protection of mitochondria prevents high-fat diet-induced glomerulopathy and proximal tubular injury[J]. Kidney Int, 2016, 90(5): 997-1011.

[66] SZETO H H, LIU S, SOONG Y, et al. Improving mitochondrial bioenergetics under ischemic conditions increases warm ischemia tolerance in the kidney[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 308(1): F11-21.

[67] MANCZAK M, KANDIMALLA R, YIN X, et al. Mitochondrial division inhibitor 1 reduces dynamin-

related protein 1 and mitochondrial fission activity[J]. Hum Mol Genet, 2019, 28(2): 177-199.

[68] TANG W X, WU W H, QIU H Y, et al. Amelioration of rhabdomyolysis-induced renal mitochondrial injury and apoptosis through suppression of Drp-1 translocation[J]. J Nephrol, 2013, 26(6): 1073-1082.

[69] LIU R, WANG S C, 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.

[70] CASSINA L, CHIARAVALLI M, BOLETTA A. Increased mitochondrial fragmentation in polycystic kidney disease acts as a modifier of disease progression [J]. Faseb j, 2020, 34(5): 6493-6507.

[71] BORDT E A, CLERC P, ROELOFS B A, et al. The putative Drp1 inhibitor Mdivi-1 is a reversible mitochondrial complex I inhibitor that modulates reactive oxygen species[J]. Dev Cell, 2017, 40(6): 583-594.e6.

[72] TSOGBADRAKH B, RYU H, JU K D, et al. AICAR, an AMPK activator, protects against cisplatin-induced acute kidney injury through the JAK/STAT/SOCS pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 509(3): 680-686.

[73] FUNK J A, SCHNELLMANN R G. Accelerated recovery of renal mitochondrial and tubule homeostasis with SIRT1/PGC-1α activation following ischemia-reperfusion injury[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 273(2): 345-354.

[74] KIM J Y, JO J, KIM K, et al. Pharmacological activation of Sirt1 ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury by suppressing apoptosis, oxidative stress, and inflammation in mice[J]. Antioxidants, 2019, 8(8): 322.

[75] WANG H, GUAN Y, KARAMERCAN M A, et al. Resveratrol rescues kidney mitochondrial function following hemorrhagic shock[J]. Shock, 2015, 44(2): 173-180.

[76] HUI Y, LU M, HAN Y, et al. Resveratrol improves mitochondrial function in the remnant kidney from 5/6 nephrectomized rats[J]. Acta Histochem, 2017, 119(4): 392-399.

[77] REN Y, DU C, SHI Y, et al. The Sirt1 activator, SRT1720, attenuates renal fibrosis by inhibiting CTGF and oxidative stress[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(5): 1317-1324.

[78] CHEN K H, HSU H H, LEE C C, et al. The AMPK agonist AICAR inhibits TGF-β1 induced activation of kidney myofibroblasts[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106554.

[79] CAMERON R B, GIBBS W S, MILLER S R, et al. Proximal tubule β (2) -adrenergic receptor mediates formoterol-induced recovery of mitochondrial and renal function after ischemia-reperfusion injury[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2019, 369(1): 173-180.

[80] ARIF E, SOLANKI A K, SRIVASTAVA P, et al. Mitochondrial biogenesis induced by the β2-adrenergic receptor agonist formoterol accelerates podocyte recovery from glomerular injury[J]. Kidney Int, 2019, 96(3): 656-673.

[81] CLEVELAND K, CAMERON R B, BROSIUS F C, et al. The β2-adrenergic receptor agonist formoterol decreases fibrotic and mitochondrial fusion/fission proteins in a mouse model of diabetic nephropathy[J]. FASEB J, 2019, 33(S1).

[82] VALLORZ E L, BLOHM-MANGONE K, SCHNELLMANN R G, et al. Formoterol PLGA-PEG nanoparticles induce mitochondrial biogenesis in renal proximal tubules [J]. Aaps J, 2021, 23(4): 88.

[83] KALANI K, YAN S F, YAN S S. Mitochondrial permeability transition pore: a potential drug target for neurodegeneration[J]. Drug Discov Today, 2018, 23(12): 1983-1989.

[84] GUAN N, REN Y L, LIU X Y, et al. Protective role of cyclosporine A and minocycline on mitochondrial disequilibrium-related podocyte injury and proteinuria occurrence induced by adriamycin[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(6): 957-969.

[85] DE ARRIBA G, CALVINO M, BENITO S, et al. Cyclosporine A-induced apoptosis in renal tubular cells is related to oxidative damage and mitochondrial fission[J]. Toxicol Lett, 2013, 218(1): 30-38.

[86] LINDBLOM R S J, HIGGINS G C, NGUYEN T V, et al. Delineating a role for the mitochondrial permeability transition pore in diabetic kidney disease by targeting cyclophilin D[J]. Clin Sci, 2020, 134(2): 239-259.