

• 综 述 •

基于线粒体功能障碍探讨足细胞病的研究进展

张舒扬 综述,程晓霞[△]审校

(浙江中医药大学附属杭州市中医院肾内科,浙江 杭州 310007)

[摘要] 线粒体作为一种半自主性的细胞器,在维持细胞功能中发挥着复杂作用。足细胞损伤是足细胞病发病的中心环节。近年来,随着研究的不断深入,线粒体功能障碍在足细胞损伤中的地位被逐渐重视,目前有大量实验模型可证实线粒体损伤和功能障碍与足细胞稳态失衡相关。具体而言,各种线粒体生物学过程的异常均可导致足细胞受损,如线粒体呼吸链功能障碍、线粒体动力学异常、线粒体生物发生及自噬异常等。该研究将回顾线粒体在足细胞中的作用及其功能障碍对足细胞损伤的影响,以期为足细胞病靶向治疗提供新思路。

[关键词] 足细胞病; 线粒体功能障碍; 足细胞损伤; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.20.031 中图法分类号:R197.324

文章编号:1009-5519(2024)20-3578-07

文献标识码:A

Research progress of podocyte disease based on mitochondrial dysfunction

ZHANG Shuyang, CHENG Xiaoxia[△]

(Department of Nephrology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine

Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310007, China)

[Abstract] Mitochondria, as a semi-autonomous organelle, play a complex role in maintaining cell function. Podocyte injury is the central link in the pathogenesis of podocyte disease. In recent years, with the deepening of research, the status of mitochondrial dysfunction in podocyte injury has been paid more and more attention. At present, a large number of experimental models can verify that mitochondrial damage and dysfunction are related to the imbalance of podocyte homeostasis. Specifically, abnormalities in various mitochondrial biological processes can lead to podocyte damage, such as mitochondrial respiratory chain dysfunction, mitochondrial dynamics abnormalities, mitochondrial biogenesis and autophagy abnormalities. This study will review the role of mitochondria in podocytes and the effect of its dysfunction on podocyte injury, in order to provide new ideas for targeted therapy of podocyte diseases.

[Key words] Podocyte disease; Mitochondrial dysfunction; Podocyte injury; Review

足细胞病是一组以足细胞损伤为始动因素,临床表现为大量蛋白尿或肾病综合征(NS)的肾小球疾病,根据其病理改变,通常分为微小病变性肾病(MCD)、局灶节段性肾小球硬化(FSGS)、弥漫性系膜硬化(DMS)和塌陷性肾小球病(CGN),广义上的足细胞病则包含了各种继发性及遗传性因素,如糖尿病肾病(DN)、法布里病等^[1]。足细胞位于肾小球毛细血管内皮的外侧,是肾小球滤过屏障的最后一环。足细胞的耗竭或其结构异常是蛋白尿发生的中心环节,也是大部分肾小球疾病进展为终末期肾病(ESKD)的关键

因素。足细胞生活在各种压力和病理刺激下(如机械应力、氧化应激等),需要大量能量来调整细胞骨架、代偿性肥大等维持稳态^[2]。而线粒体是足细胞能量的重要来源,并且可以通过多种信号通路以适应足细胞不断变化的代谢需求^[3]。线粒体融合与分裂、生物发生及自噬等过程的失衡,与多种肾脏疾病的发展密切相关^[4]。基于此,本文将回顾线粒体在足细胞稳态中的作用及其功能障碍对足细胞损伤的影响。

1 线粒体结构与功能

线粒体是一种双层膜细胞器,同时具备半自主

性,在细胞的全生命周期中发挥了重要作用,其核心功能是通过氧化磷酸化(OXPHOS)提供能量,也深度参与细胞内信号传导、维持钙稳态、调控细胞凋亡等生物学过程^[5]。线粒体主要由内膜、外膜、基质和膜间隙构成,内外膜均含有各种类型的膜蛋白,承担了物质的跨膜转运及信号传导等功能。线粒体外膜通透性良好,是细胞内信号交换的平台,其形态多变,可进一步延伸至内质网膜等其他细胞器膜发生相互作用。线粒体内膜是 OXPHOS 的主要场所,共有 5 种蛋白复合体参与 OXPHOS,并形成线粒体电子传递链(mETC),而复合体 I 和复合体 III 是线粒体和细胞内活性氧(ROS)的主要来源。正常的线粒体形态是维持线粒体功能的基础,线粒体内膜经反复折叠形成嵴,若在高糖(HG)状态等条件下,线粒体嵴肿胀并部分分解,使 mETC 功能紊乱生成过量 ROS,进一步释放细胞色素 C(Cyt C)等凋亡因子至细胞质中可引起足细胞凋亡^[6]。线粒体基质中则含有线粒体 DNA(mtDNA),其完整性影响线粒体稳定^[7]。

2 足细胞能量代谢与线粒体

足细胞是终末分化细胞,其多级足突的结构不可再生,需要高代谢才能维持稳定,而细胞主要通过 2 条途径产生能量,即细胞质中的糖酵解和线粒体中的 OXPHOS。通常情况下,OXPHOS 是细胞最有效的能量产生方式,但线粒体作为足细胞能量来源的关键目前尚存在争议。有研究认为,足细胞中的线粒体位于细胞体的中央部分,阻断线粒体 OXPHOS 对细胞形态和迁移能力影响较小,相反,阻断糖酵解会显著减少板状伪足的形成,降低细胞迁移能力并诱导细胞凋亡^[8]。有研究证明,在生理条件下,足细胞特异性敲除负责线粒体生物发生和动力学的基因(Tfam、DRP1 等)对线粒体功能和足细胞代谢的影响很小^[9]。还有研究发现,上调有氧和无氧糖酵解能力有利于足细胞承受 HG 的破坏作用,这提供了糖酵解可能在足细胞中占据主导地位的证据^[10]。但另有研究发现,在部分抑制线粒体功能或糖酵解通量后,足细胞通过增强糖酵解或 OXPHOS 来增加 ATP 水平的能力有限,这在一定程度上说明 2 种代谢方式存在某种均衡^[11]。有研究发现,在 HG 下,糖酵解将逐步取代 OXPHOS 成为足细胞的主要供能方式,并导致糖酵解代谢产物丙酮酸在细胞质中积累,进一步损伤线粒体,造成 ATP 产量减少、基质金属蛋白酶(MMP)降低和线粒体碎片化^[12]。这种线粒体 OXPHOS 与糖酵解之间的代谢转换并不是统一的,而是取决于细胞

类型和细胞环境^[13],足细胞作为终末分化细胞,其代谢的变化扑朔迷离。尽管线粒体作为足细胞的主要供能来源仍有争议,但不可否认的是线粒体是足细胞代谢信号的关键调节因子,并可与糖酵解相关联。有研究者使用 TEPP-46(一种选择性激活剂)激活丙酮酸激酶 M2(PKM2)可以增加足细胞糖酵解通量、抑制有毒葡萄糖代谢物的产生及诱导线粒体生物发生,进而恢复线粒体功能,此外,TEPP-46 可显著减少长期 HG 暴露导致的小鼠足细胞线粒体功能障碍和细胞死亡^[14]。因此,线粒体本身对维持足细胞正常功能仍扮演重要角色,但其功能障碍与足细胞损伤之间的因果关系仍待深入探讨。

3 线粒体功能障碍与足细胞病

线粒体功能障碍包含了一系列复杂的生物学过程,主要包括线粒体呼吸链产能减少,ROS 生成增多,线粒体分裂融合障碍及线粒体生物发生与自噬异常。损伤的线粒体通过各种细胞内信号通路直接或间接导致足细胞凋亡,而在大多数足细胞病中,足细胞数目的减少与脱落都是疾病进行性加重的标志,因此通过线粒体介导的足细胞损伤是足细胞病进展的重要途径。

3.1 线粒体呼吸链功能障碍与足细胞损伤

线粒体呼吸链是一种通过电子传递产生 ATP 的反应体系,其功能障碍会导致 ATP 合成减少与 ROS 生成的增多,另外,MMP 的变化也是线粒体呼吸链功能障碍的标志。

如上所述,线粒体呼吸链由 5 个蛋白复合体组成,因此线粒体膜蛋白的完整性可直接影响线粒体 OXPHOS 进而导致足细胞功能障碍。QU 等^[15]证明在 DN 中,足细胞线粒体内膜蛋白 mGPDH 表达水平下调,影响线粒体 OXPHOS、ROS 生成及 MMP 水平,若特异性去除 mGPDH 则会加剧糖尿病或阿霉素引起的蛋白尿、足细胞损伤和肾小球病理改变。CR6 相互作用因子 1(CRIF1)是一种线粒体蛋白,用于组装呼吸链复合体。有学者发现,CRIF1 相关基因的缺失可导致 OXPHOS 功能障碍及 F-肌动蛋白的显著缺失或异常聚集,且观察到足细胞特异性 CRIF1 缺陷的小鼠表现出高水平的蛋白尿和进行性 FSGS^[16],这说明 mtDNA 突变或缺失导致的 OXPHOS 异常可影响足细胞维持细胞骨架的能力,并进一步导致类似于 FSGS 的肾小球疾病。

心磷脂定位于线粒体内膜上,可直接与线粒体呼吸链复合物相互作用并稳定以调节 ATP 的产生,在

维持线粒体膜完整性和 mtDNA 稳定性方面中发挥着关键作用^[17]。有研究指出,使用脂质代谢相关的 FSGS 小鼠模型发现,载脂蛋白 L1 (APOL1) 风险变异表达与心磷脂的结合使 OXPHOS 复合物代偿性增多,然而,代偿的 OXPHOS 复合物也不足以完全恢复线粒体生物合成能力,且脂质的积累与肾功能丧失相关^[18]。SS-31 是一种新型的线粒体靶向四肽,也是一种心磷脂过氧化物酶抑制剂,能定向清除 mROS,并可抑制心磷脂过氧化,参与心磷脂重塑,调节长链心磷脂与线粒体的融合。有研究证实,SS-31 可通过抑制心磷脂氧化来减轻线粒体损伤,不仅如此,SS-31 在体内和体外均可阻止次氯酸盐修饰白蛋白 (HOCl-alb) 造成的氧化应激和线粒体依赖性凋亡信号的传导,防止足细胞凋亡,从而在 DN 中发挥肾脏保护作用^[19]。有研究者对家猪进行了 16 周饮食诱导代谢综合征 (MetS) 后,在光镜及电镜下均可观察到足细胞线粒体结构损伤,并且与心磷脂异常高度相关,而经 SS-31 治疗后足细胞线粒体结构和足突宽度较前均有所改善^[20]。补体系统的激活可通过诱导线粒体膜蛋白损伤介导足细胞凋亡,其中 C3a 发挥了关键作用。有研究者证明,在溶血性尿毒症综合征 (HUS) 小鼠模型中,C3a 可导致线粒体断裂和分布改变,线粒体膜蛋白 VDAC、ATP5I 减少,线粒体膜通透性改变以及嵴排列和能量的损失,并降低抗氧化酶超氧化物歧化酶 2 (SOD2) 的活性,而通过使用 C3aR 拮抗剂可减少足细胞和肾小管细胞表型变化,使线粒体超微结构和功能正常化^[21]。在 DN 中,也可观察到类似的结果,具体而言,C3a 诱导 DN 足细胞线粒体断裂,同时 MMP 水平下降,ATP 产生减少,并伴有 SOD2 下调和蛋白质氧化增加,更值得注意的是,在该研究中还发现 C3a 诱导的足细胞损伤也可被 SS-31 抑制^[22]。

线粒体 ROS (mROS) 的异常增多同样是线粒体呼吸链功能障碍的一大特征,高糖和补体激活等刺激会破坏足细胞内 ROS 与抗氧化系统的平衡,造成足细胞损伤,并进一步诱导凋亡和炎症反应。NOX4 作为 NADPH 氧化酶家族的一员,可定位在线粒体上,被认为是 DN 足细胞中 ROS 增多的关键氧化酶,Liang 通过体外及体内实验表明,丹参多酚酸盐可以通过减弱 NOX4 活性减少 mROS 的生产,并恢复 DN 中足细胞的损伤^[23]。补体诱导的足细胞焦亡也是足细胞病发病的重要环节,其中 Gasdermin D (GSDMD) 是细胞焦亡的最终执行者,而 mROS 则是细胞凋亡的启动因子。在近期的研究中发现,GSDMD 相

关基因敲除可以抑制 HG 诱导的线粒体 ROS 产生和 JNK 磷酸化,并下调 Bax、Bcl-2、cleaved caspase-3、白细胞介素 (IL)-1b、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等众多凋亡因子的表达,从而减轻 HG 诱导的炎症和细胞焦亡^[24]。有学者发现,在膜性肾病 (MN) 中,刺激补体会导致足细胞线粒体去极化和 ROS 产生,随即一系列级联反应诱导形成 GSDMD 激活足细胞焦亡,而抑制 ROS 则可逆转补体诱导的足细胞焦亡,反过来,抑制足细胞焦亡又部分减轻了线粒体的损伤^[25]。

3.2 线粒体动力学异常与足细胞损伤 线粒体处于不断运动中,其融合与分裂的过程被称为线粒体动力学,此外,线粒体运输和嵴重塑也属于线粒体动力学范畴,保持分裂与融合的平衡对维护线粒体功能起着至关重要的作用。线粒体分裂由 49 kDa 和 51 kDa 线粒体动力学蛋白 (MfD49/MfD51) 招募动力相关蛋白 1 (Drp1) 至线粒体开始,其中外周分裂受线粒体分裂蛋白 1 (Fis1) 调节,而中间分裂则由内质网及线粒体分裂因子 (MFF) 调控^[26]。Drp1 的表达增多和磷酸化异常均可促进线粒体分裂,一旦过度分裂将导致线粒体片段化,而其失活则使线粒体融合和拉长。线粒体融合被分为外膜融合与内膜融合 2 个环节,前者由线粒体融合蛋白 1 (Mfn1) 及线粒体融合蛋白 2 (Mfn2) 介导,后者主要由视神经萎缩蛋白 1 (Opa1) 和磷脂参与。

在 HG 等病理条件下,足细胞的线粒体动力学发生失衡。在 DN 小鼠模型中,线粒体分裂依赖于 Rho 关联含卷曲螺旋结合蛋白激酶 1 (ROCK1) 激活和 Drp1 磷酸化,若使用 Drp1 的药理学抑制剂 (即 Mdivi-1) 可减轻线粒体分裂异常,并部分挽救了 DN 的肾脏病理损伤^[27-28]。有研究表明,HG 会导致足细胞中 Drp1 和磷酸化 Drp1 的表达显著增加,Mfn1 的表达减少,而吡格列酮可通过增加 Opa-1 和 Mfn2 的表达水平,减少 Drp1 的表达及稳定 MMP 水平等途径改善线粒体功能,进而发挥肾脏保护作用^[29]。有研究发现,MN 患儿中肾小球 Drp1、磷酸化 Drp1 (Ser 616) 和 Fis1 显著增加,但未发现线粒体分裂相关蛋白在肾小球中的表达与线粒体密度之间存在相关性^[30]。AKAP1 是 A 激酶锚定蛋白 (AKAP) 家族的第一个成员,该蛋白可在线粒体外膜中定位,参与线粒体分裂与融合。在链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病大鼠中出现的足细胞损伤伴有 AKAP1 的过度表达,在分子水平上,AKAP1 诱导 Drp1 (Ser637) 磷酸化,这与 HG 下 ROCK1 的作用相似,都导致足细胞凋亡增

强^[31]。AKAP1 的过表达引起的线粒体碎片化导致 mtDNA 复制减少,抑制 AKAP1 的表达可促进 mtDNA 复制和改善线粒体功能^[32]。在 DN 患者肾小球中可观察到 AKAP1-Drp1 共定位增加,足细胞线粒体碎片增多,且线粒体长宽比值与蛋白尿水平相关^[33]。此外,AKAP1-Drp1 还可定位于线粒体相关内质网膜(MAM),有研究发现在 HG 下足细胞中 AKAP1 向 MAM 的转位增加,并进一步通过 AKAP1-Drp1 信号通路介导线粒体过度分裂和足细胞损伤^[34]。有学者通过体外及体内实验证明,在 HG 下 MF1 介导的线粒体分裂增加可能是足细胞应对高糖环境的代偿反应,但若长期刺激下,线粒体分裂的增加会进一步加重足细胞内环境的紊乱^[35]。综上所述,线粒体分裂的异常可能是足细胞病发展的一个重要因素,尤其是在 HG 环境下,足细胞损伤与线粒体过度分裂高度相关。

3.3 线粒体生物发生及自噬异常与足细胞损伤 线粒体生物发生与自噬是线粒体自我更新的重要环节,主要由 mtDNA 和核基因(nDNA)共同调控,其过程由多个转录因子共同调节发生,其中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂-1 α (PGC-1 α)被认为是最重要的调控因子。Tug1 是一种长非编码 RNA,有动物和细胞培养模型证明,Tug1 调节足细胞转录 PGC-1 α 的表达,在 HG 中 Tug1 表达水平降低,导致足细胞中 PGC-1 α 转录减少^[36]。有研究发现在 DN 小鼠模型中,足细胞的 PGC-1 α 耐受性较窄,虽然 PGC-1 α 增强线粒体生物合成和呼吸能力,但过量的 PGC-1 α 会诱导足细胞增殖,导致 CGN^[37]。在急、慢性肾小球疾病的小鼠模型中,福莫特罗可增加 PGC-1 α 和多种电子传递链蛋白的表达,并恢复线粒体形态和足细胞中肌动蛋白骨架组织的损伤^[38]。

沉默信息调节因子 1(Sirt1)、沉默信息调节因子 6(Sirt6)均属于 III 类组蛋白去乙酰化酶(HDAC),是一种高度保守的酶,参与调节细胞增殖、细胞周期、再生、凋亡和分化等基本细胞功能,与线粒体氧化应激高度相关。PGC-1 α 可以被 SIRT1 催化的脱乙酰化反应激活,而 HG 会导致小鼠足细胞 SIRT1、PGC-1 α 及其下游基因 NRF1 和线粒体转录因子 A(TFAM)的表达随时间依赖性下降,并增加细胞和线粒体中的 ROS 水平,使用白藜芦醇可增加 SIRT1 的表达水平,上调 PGC-1 α 、NRF1 和 TFAM 等线粒体生物发生相关因子表达上调,减轻 HG 引起的足细胞氧化损伤和凋亡^[39]。在糖尿病条件下,细胞周期素依赖蛋白激酶

5(Cdk5)的表达和活性在体内和体外显著上调,过度活跃的 cdk5 在 S47 处磷酸化 Sirt1,使其活性下降,体外研究中,慢病毒-Cdk5 shRNA 敲除 Cdk5 表达可增加 Sirt1 活性,从而增强白藜芦醇和其他 Sirt1 激活剂的治疗效果^[40]。腺苷酸激酶(AMPK)也是一种关键的酶蛋白,参与将能量传感与代谢连接起来。HG 可以抑制 Sirt6 表达并诱导 AMPK 去磷酸化,从而导致足细胞线粒体功能障碍,包括 mROS 产生增加、线粒体膜电位降低和线粒体嵴丢失,最终导致足细胞凋亡^[41]。线粒体维持的钙稳态失衡同样与 AMPK 活性相关,据报道,TRPV1(一种阳离子通道)介导的瞬时 Ca^{2+} 流入可激活 AMPK,若抑制 AMPK 可明显阻断辣椒素对足细胞功能保护^[42]。

线粒体自噬是一种重要的线粒体质量控制机制,足细胞通过自噬选择性降解受损和功能失调的线粒体,其在很大程度上受 PTEN 诱导的激酶 1(PINK1)调节。在用棕榈酸(PA)处理的足细胞中 PINK1/Parkin 通路上调,通过敲除 Parkin 来抑制线粒体自噬会加速线粒体功能障碍及 mROS 的产生,并进一步诱导足细胞凋亡^[43]。暴露于葡萄糖、脂肪酸和血管紧张素 II(GFA)环境下的足细胞中出现巨线粒体形成,并且自噬减少,而通过血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、 α -硫辛酸(ALA)和噻唑啉二酮(TZD)可减少巨线粒体的形成,降低动物模型中的蛋白尿水平^[44]。在体外,重组人 progranulin(rPGRN)治疗可通过 PGRN-Sirt1-PGC-1 α /FoxO1 信号介导的线粒体生物发生和线粒体自噬维持线粒体稳态减轻 HG 糖诱导的足细胞线粒体功能障碍,但线粒体自噬的抑制扰乱了 PGRN 在 HG 诱导的足细胞毒性中的保护作用^[45]。

4 小 结

综上所述,正常的线粒体形态及功能对维持足细胞稳态有重要作用。高糖、补体等病理因素激活细胞内通路,导致线粒体 ROS 异常聚集,线粒体结构发生破坏,进一步使 Cyt C 从线粒体释放至细胞质激活凋亡因子,造成足细胞数量减少,蛋白尿进行性加重,并最终形成肾小球硬化。因此,线粒体功能障碍是足细胞损伤的重要环节,直接干预线粒体功能障碍将成为足细胞病治疗中的新靶点。然而,基于线粒体功能障碍探讨足细胞病的研究多集中在动物实验、体外实验,目前仍缺乏严谨的临床对照研究来证实线粒体功能障碍与足细胞病的关联在实际患者中具有临床意义,因此了解线粒体损伤对足细胞病预后的影响在临床上仍有待于更加深入的研究。

参考文献

- [1] KOPP J B, ANDERS H J, SUSZTAK K, et al. Podocytopathies[J]. *Nature Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):68.
- [2] NAGATA M C. Podocyte injury and its Consequences[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(6):1221-1230.
- [3] GUJARATI N A, VASQUEZ J M, BOGENHAGEN D F, et al. The complicated role of mitochondria in the podocyte[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 319(6):F955-F965.
- [4] BHARGAVA P, SCHNELLMANN R G. Mitochondrial energetics in the kidney[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(10):629-646.
- [5] RAIMUNDO N. Mitochondrial pathology: stress signals from the energy factory[J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(5):282-292.
- [6] WU L N, WANG Q Z, GUO F, et al. Involvement of miR-27a-3p in diabetic nephropathy via affecting renal fibrosis, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(2):1454-1468.
- [7] WEI P Z, KWAN B C H, CHOW K M, et al. Urinary mitochondrial DNA level in non-diabetic chronic kidney diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484:36-39.
- [8] OZAWA S, UEDA S, IMAMURA H, et al. Glycolysis, but not mitochondria, responsible for intra-cellular ATP distribution in cortical area of podocytes[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:18575.
- [9] BRINKKOETTER P T, BORK T, SALOU S, et al. Anaerobic glycolysis maintains the glomerular filtration barrier independent of mitochondrial metabolism and dynamics[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(5):1551-1566.
- [10] TYPIAK M, KULESZA T, RACHUBIK P, et al. Role of klotho in hyperglycemia: its levels and effects on fibroblast growth factor receptors, glycolysis, and glomerular filtration[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):7867.
- [11] ABE Y, SAKAIRI T, KAJIYAMA H, et al. Bioenergetic characterization of mouse podocytes[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299(2):C464-C476.
- [12] FENG J, MA Y Q, CHEN Z W, et al. Mitochondrial pyruvate carrier 2 mediates mitochondrial dysfunction and apoptosis in high glucose-treated podocytes[J]. *Life Sci*, 2019, 237:116941.
- [13] JAMES VALCOURT R, JOHANNA LEMONS M S, ERIN HALEY M, et al. Staying alive: metabolic adaptations to quiescence[J]. *Cell Cycle*, 2012, 2012:1680-1696.
- [14] QI W E, KEENAN H A, LI Q, et al. Pyruvate kinase M2 activation May protect against the progression of diabetic glomerular pathology and mitochondrial dysfunction[J]. *Nat Med*, 2017, 23(6):753-762.
- [15] QU H, GONG X L, LIU X F, et al. Deficiency of mitochondrial glycerol 3-Phosphate dehydrogenase exacerbates podocyte injury and the progression of diabetic kidney disease[J]. *Diabetes*, 2021, 70(6):1372-1387.
- [16] NA K R, JEONG J Y, SHIN J A, et al. Mitochondrial dysfunction in podocytes caused by CRIF1 deficiency leads to progressive albuminuria and glomerular sclerosis in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4827.
- [17] CHEN L, DONG J, LIAO S, et al. Loss of Sam50 in hepatocytes induces cardiolipin-dependent mitochondrial membrane remodeling to trigger mtDNA release and liver injury[J]. *Hepatology*, 2022, 76(5):1389-1408.
- [18] GE M Y, MOLINA J, DUCASA G M, et al. APOL1 risk variants affect podocyte lipid homeostasis and energy production in focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2021, 30(3/4):182-197.
- [19] HAO Y Q, FAN Y Q, FENG J, et al. ALCAT1-mediated abnormal cardiolipin remodeling promotes mitochondrial injury in podocytes in diabetic kidney disease[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):26.
- [20] ZHANG L H, ZHU X Y, EIRIN A, et al. Early podocyte injury and elevated levels of urinary

- podo-cyte-derived extracellular vesicles in swine with metabolic syndrome; role of podocyte mitochondria [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(7): F12-F22.
- [21] BUELLI S, LOCATELLI M, CARMINATI C E, et al. Shiga toxin 2 triggers C3a-Dependent glomerular and tubular injury through mitochondrial dysfunction in hemolytic uremic syndrome [J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1755.
- [22] MORIGI M, PERICO L, CORNA D, et al. C3a receptor blockade protects podocytes from injury in diabetic nephropathy [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(5): 131849.
- [23] LIANG Y R, LIU H, FANG Y, et al. Salvianolate ameliorates oxidative stress and podocyte injury through modulation of NOX4 activity in db/db mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(2): 1012-1023.
- [24] LI H F, ZHAO K X, LI Y. Gasdermin D protects mouse podocytes against High-Glucose-Induced inflammation and apoptosis via the C-Jun N-Terminal kinase (JNK) pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e928411.
- [25] WANG H, LV D Y, JIANG S, et al. Complement induces podocyte pyroptosis in membranous nephropathy by mediating mitochondrial dysfunction [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 281.
- [26] ATKINS K, DASGUPTA A, CHEN K H, et al. The role of Drp1 adaptor proteins MiD49 and MiD51 in mitochondrial fission: implications for human disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(21): 1861-1874.
- [27] CHEN Z W, LIANG W, HU J I, et al. Sirt6 deficiency contributes to mitochondrial fission and oxidative damage in podocytes via ROCK1-Drp1 signalling pathway [J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(10): e13296.
- [28] LIU S R, LI X H, WEN R W, et al. Increased thromboxane/prostaglandin receptors contribute to high glucose-induced podocyte injury and mitochondrial fission through ROCK1-Drp1 signaling [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2022, 151: 106281.
- [29] SUN L, YUAN Q, XU T H, et al. Pioglitazone improves mitochondrial function in the remnant kidney and protects against renal fibrosis in 5/6 nephrectomized rats [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 545.
- [30] WEI Q J, XU H, GUAN N, et al. Overproduction of mitochondrial fission proteins in membranous nephropathy in children [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(6): 1927-1934.
- [31] CHEN Z W, MA Y Q, 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.
- [32] FENG J, CHEN Z W, MA Y Q, et al. AKAP1 contributes to impaired mtDNA replication and mitochondrial dysfunction in podocytes of diabetic kidney disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(10): 4026-4042.
- [33] MA Y Q, CHEN Z W, TAO Y, et al. Increased mitochondrial fission of glomerular podocytes in diabetic nephropathy [J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(8): 1206-1212.
- [34] LI X H, YANG Q L, LIU S R, et al. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes promote mitochondrial fission through AKAP1-Drp1 pathway in podocytes under high glucose conditions [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 424(2): 113512.
- [35] XIAO M, KONG Z L, CHE K, et al. The role of mitochondrial fission factor in podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 624: 40-46.
- [36] LI L, LONG J, MISE K, et al. PGC1 α is required for the renoprotective effect of lncRNA Tug1 in vivo and links Tug1 with urea cycle metabolites [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(6): 109510.
- [37] LI S Y, PARK J, QIU C X, et al. Increasing the level of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α in podocytes results in collapsing glomerulopathy [J]. *JCI Insight*, 2017, 2(14): 92930.

[38] ARIF E, SOLANKI A K, SRIVASTAVA P, et al. Mitochondrial biogenesis induced by the β 2-adrenergic receptor agonist formoterol accelerates podocyte recovery from glomerular injury [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(3): 656-673.

[39] ZHANG T, CHI Y Q, REN Y Z, et al. Resveratrol reduces oxidative stress and apoptosis in podocytes via sir2-related enzymes, sirtuins1 (SIRT1)/peroxisome proliferator-activated receptor γ Co-Activator 1 α (PGC-1 α) axis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1220-1231.

[40] WANG S, YANG Y K, HE X Y, et al. Cdk5-Mediated phosphorylation of sirt1 contributes to podocyte mitochondrial dysfunction in diabetic nephropathy [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(3): 171-190.

[41] FAN Y Q, YANG Q, YANG Y J, et al. Sirt6 suppresses high glucose-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in podocytes through AMPK activation [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(3): 701-713.

[42] WEI X, WEI X, LU Z S, et al. Activation of TRPV1 Channel antagonizes diabetic nephrop-

athy through inhibiting endoplasmic reticulum-mitochondria contact in podocytes [J]. *Metabolism*, 2020, 105: 154182.

[43] JIANG X S, CHEN X M, HUA W, et al. PINK1/parkin mediated mitophagy ameliorates palmitic acid-induced apoptosis through reducing mitochondrial ROS production in podocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(4): 954-961.

[44] WOO C Y, KC R, KIM M, et al. Autophagic flux defect in diabetic kidney disease results in megamitochondria formation in podocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(3): 660-667.

[45] ZHOU D, ZHOU M, WANG Z Y, et al. PGRN acts as a novel regulator of mitochondrial homeostasis by facilitating mitophagy and mitochondrial biogenesis to prevent podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 524.

(收稿日期: 2024-02-17 修回日期: 2024-06-20)

(上接第 3577 页)

[36] 汪海燕, 周敏, 汤琪琳, 等. 缩唇呼吸训练联合拍背咳痰法对胸腔镜肺癌根治术后患者肺功能康复和术后并发症的影响 [J]. *西部中医药*, 2022, 35(8): 143-146.

[37] 冯翠影, 李倩, 程刚, 等. 放松训练联合阻力呼吸器训练对肺癌化疗患者疲乏症状、生命质量及抑郁状态的影响 [J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(4): 401-403.

[38] 张艺伟. 早期床旁功率自行车在肺癌胸腔镜术后患者中的应用研究 [D]. 开封: 河南大学, 2022.

[39] 刘森, 陈辰, 王莹, 等. 肺癌术后患者运动方案的研究进展 [J]. *中国医刊*, 2023, 58(9): 963-965.

[40] 王旭. 八段锦功法联合中药对气虚痰瘀型非小细胞肺癌术后患者康复治疗的临床研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.

[41] 刘铸. 非小细胞肺癌术后患者症状调查及中医

综合康复临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

[42] 王颖, 王晓艳, 王辉, 等. 电针联合羟考酮缓释片治疗晚期非小细胞肺癌癌痛 30 例 [J]. *浙江中医杂志*, 2017, 52(9): 684-685.

[43] 张彦. 耳穴贴压疗法对肺癌化疗患者癌因性疲乏的干预效果研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.

[44] 江啸, 吴亚琪, 刘雪琴, 等. 耳穴贴压对肺癌胸腔镜手术患者术后症状群的影响 [J]. *护士进修杂志*, 2022, 37(21): 1929-1933, 1947.

[45] 张香, 程会芳, 李娇丽. 正念减压干预对肺癌术后患者症状群、癌性疼痛及生活质量的影响 [J]. *癌症进展*, 2022, 20(23): 2455-2457.

[46] 路寒冰. 正念呼吸训练联合日记式康复指导对肺癌手术患者的康复效果研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.

(收稿日期: 2024-02-22 修回日期: 2024-07-17)