

• 综述 •

线粒体功能障碍与代谢重编程在脓毒症相关急性肾损伤中作用机制的研究进展

赵珊珊¹ 皇甫卫忠² 周丽华¹¹ 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

通信作者: 周丽华, Email: xiulika@163.com

【摘要】 脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)是脓毒症常见并发症之一,也是急性肾损伤的主要原因之一。SA-AKI一旦发生,不仅可延长患者的住院时间,导致病死率升高,还可能进展为慢性肾脏病,严重影响患者的生存质量。近年来,线粒体功能障碍和代谢重编程被认为在SA-AKI的发生发展中起着关键作用。线粒体作为细胞能量代谢的中心,其功能障碍不仅可影响能量供应,还可能导致氧化应激、炎症反应及多种细胞死亡方式,这些都可引发和加剧SA-AKI。代谢重编程是SA-AKI发病的另一重要机制,其改变了细胞对营养物质的利用方式,影响了细胞的生存和死亡决策。以上两种发病机制并非相互独立,而是形成复杂的交互调控网络共同促进SA-AKI的发生发展。本文对线粒体功能障碍与代谢重编程在SA-AKI中的最新研究进展进行综述,并探讨其相互作用,以期通过对线粒体功能恢复或代谢重编程关键通路的调控为临床干预提供新的思路。

【关键词】 脓毒症相关急性肾损伤; 线粒体功能障碍; 代谢重编程; 交互作用; 发病机制

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260130-00064

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

Zhao Shanshan¹, Huangfu Weizhong², Zhou Lihua¹¹Department 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

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

【Abstract】 Sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) is one of the most prevalent complications of sepsis and a leading cause of acute kidney injury. It not only prolongs hospitalization and increases mortality but may also progress to chronic kidney disease, severely compromising patients' quality of life. Recent studies have highlighted the critical roles of mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming in the pathogenesis of SA-AKI. Mitochondria are the central hub of cellular energy metabolism; their impairment not only disrupts energy supply but also induces oxidative stress, inflammatory responses, and various forms of cell death, collectively contributing to the initiation and progression of SA-AKI. Metabolic reprogramming, another key mechanism underlying SA-AKI, alters cellular nutrient utilization patterns and influences cell death decisions. These two pathogenic mechanisms are not independent but form an intricate interactive network that drives the development of SA-AKI. This article reviews the latest research advances on the roles of mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming in SA-AKI and discusses their interactions, with the aim of providing new ideas for clinical intervention targeting the regulation of key pathways for mitochondrial function restoration or metabolic reprogramming.

【Key words】 Sepsis-associated acute kidney injury; Mitochondrial dysfunction; Metabolic reprogramming; Interaction; Pathogenesis

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260130-00064

脓毒症是由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。全世界每年有数百万人罹患脓毒症,并导致高达30%~45%的病死率^[2]。据报道,约1/3甚至更高比例的脓毒症患者会继发急性肾损伤^[3],即脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI),SA-AKI一旦发生,病死率最高可达77%^[4]。国外有研究表明,SA-AKI不仅会增加住院时间和医疗费用,更与远期慢性肾脏病发展和长期病死率升高密切相关^[5]。北京一项多中心临床研究亦表明,SA-AKI患者重症监护病房病死率及院内总病死率明显增高,且SA-AKI生存患者的重症监护

病房住院时间和总住院时间更长^[6]。尽管近年来重症医学和肾脏替代治疗技术在不断进步,但SA-AKI的临床预后改善仍然有限,其根本原因在于对SA-AKI发病机制的认识尚不充分^[3],以及缺乏早期有效的诊断标志物和靶向治疗策略^[7]。

SA-AKI发病机制包括免疫调节、炎症、线粒体功能障碍、代谢重编程、补体激活、肾素-血管紧张素-醛固酮系统失调、微循环功能障碍和大循环异常^[4]。近年来,脓毒症研究热点已从炎症反应、免疫调节等转向线粒体功能障碍及代谢重编程等领域。现分别从线粒体功能障碍、代谢重

编程以及二者的交互调控关系 3 个方面,深度解析二者在 SA-AKI 中的作用机制。

1 文献检索策略

以脓毒症、急性肾损伤、脓毒症相关急性肾损伤、线粒体功能障碍、代谢重编程、发病机制作为中文检索词,检索中国知网、中国生物医学期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库;以 sepsis、acute kidney injury、sepsis-associated kidney injury、mitochondrial dysfunction、metabolic reprogramming、pathogenesis 作为英文检索词,检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 数据库。检索时间为各数据库建库至 2025 年 12 月。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。排除标准:①内容重复的文献;②无法获取全文的文献;③非中、英文文献。

初步检索到 514 篇文献,利用 EndNote 软件剔除重复文献,通过阅读标题及摘要并根据纳入和排除标准,最终筛选出 65 篇文献。

2 SA-AKI 中的线粒体功能障碍

尽管肾脏只占人体总重量的不到 1%,但是作为仅次于心脏的线粒体密度及耗氧量第二高的器官,其静息能量消耗占人体总能量消耗的约 7%^[8],因此,线粒体功能的任何损伤都会显著影响肾功能。约 70% 的肾小球滤液及其溶质在近端肾小管中被重吸收,故肾小管上皮细胞(tubular epithelial cell, TEC)线粒体富集,因此,TEC 对线粒体功能障碍极其敏感^[9]。TEC 中包括自噬、线粒体质量控制异常在内的线粒体功能障碍与各种细胞死亡方式相互作用,共同导致 SA-AKI 的进展^[10]。

线粒体功能障碍主要包括线粒体膜通透性异常、线粒体能量与代谢异常以及线粒体质量控制障碍,三者之间亦存在紧密交互的联系,共同参与 SA-AKI 的发生发展过程。

2.1 线粒体膜通透性异常:脓毒症期间线粒体膜通透性异常、膜间孔隙形成的 3 个主要机制包括线粒体外膜通透性转换、线粒体通透性转换和消皮素 D (Gasdermin D, GSDMD) 介导的线粒体膜打开^[11]。其中,线粒体外膜通透性转换是由 Bcl-2 家族蛋白 Bax 和 Bak 介导的,响应凋亡信号时线粒体外膜通透性增加后会释放细胞色素 C 等凋亡因子,其后形成凋亡小体,并激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 9 (caspase-9) 前体及 caspase-3 以推动细胞进入凋亡的执行阶段^[12]。在 SA-AKI 小鼠模型中发现, caspase-3 表达增加,抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达减少^[13]。在氧化应激和(或)三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)耗竭的情况下会启动线粒体通透性转换,进而触发线粒体内膜通透性急剧升高并导致线粒体去极化、解耦联与肿胀,进一步加剧 ATP 耗竭,最终导致坏死性细胞死亡^[14]。此外,在炎症期间,活性氧(reactive oxygen species, ROS)可促进心磷脂由线粒体内膜转向线粒体外膜^[15],而参与细胞焦亡的关键蛋白质 GSDMD 的 N 端片段对心磷脂具有强烈的结合偏好,故其靶向质膜的同时亦靶向线粒体膜。Sun 等^[16]在体外培养 SA-AKI 细胞模

型中检测到 GSDMD 的 N 端片段高表达。

除细胞死亡外,线粒体膜屏障功能的破坏还可触发包括线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 等在内的炎症信号^[17]。因 mtDNA 编码的蛋白质主要参与呼吸链,故其为细胞能量的关键组成部分。炎症期间,经线粒体外膜释放出来的 mtDNA 会被模式识别受体识别为损伤相关分子模式,并触发环状 GMP-AMP 合酶-干扰素基因刺激因子通路,间接激活 NOD 样受体蛋白 3,并引起下游炎症反应^[18]。Tsuji 等^[19]研究发现, SA-AKI 模型小鼠的血浆和尿液 mtDNA 水平持续升高,与炎症和肾损伤程度一致。在一项临床研究中亦发现,与对照组相比, SA-AKI 患者 mtDNA 损伤增多^[20]。故提示与线粒体膜通透性异常相关的 mtDNA 等可能是 SA-AKI 潜在的标志物及治疗靶点。

2.2 线粒体能量与代谢异常:线粒体作为能量转换和 ATP 合成的主要场所,在生物能量及生物合成过程中起着关键作用。线粒体通过氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)、脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)、ROS 的产生和调节、钙稳态等来维持细胞的正常活动^[3]。线粒体呼吸链由位于线粒体内膜内的复合体 I ~ V 组成,是能量代谢的重要结构。脓毒症发生时, OXPHOS 受损, ATP 生成减少,同时氧化应激加剧,细胞质和线粒体诱导型一氧化氮合酶会产生过量的一氧化氮,一氧化氮不仅会选择性地结合并可逆性抑制复合体 IV,且其与 ROS 反应会产生一系列更具反应性的衍生物如过氧亚硝酸盐,不可逆地抑制复合体 I、II、IV、ATP 合酶等多种关键酶,进一步影响线粒体的能量产生^[11];另外, ROS 产生增多亦会损伤 mtDNA,进而削弱线粒体的防御功能^[21],这些都会导致 SA-AKI 的发生。

2.3 线粒体质量控制障碍:线粒体质量控制也是维持线粒体功能“自我修复”的重要系统,其依赖于受损线粒体的选择性清除、线粒体生物发生介导的替换、通过融合重新分配线粒体组分,以及在自噬前通过分裂以隔离受损线粒体^[22],其中任意一个过程出现异常,都会引起 SA-AKI。

2.3.1 线粒体动力学:线粒体动力学,即线粒体融合与分裂之间的平衡,对于维持线粒体正常的结构和功能非常重要^[23]。其中分裂是由动力相关蛋白 1 介导的,而融合则由线粒体融合蛋白和视神经萎缩蛋白 1 等介导^[24]。分裂与融合间正常的相互作用可以为线粒体带来高效运输、高效的 OXPHOS 等益处^[25]。一旦分裂与融合的平衡被打破,就会导致线粒体形态和功能紊乱。研究发现, SA-AKI 时线粒体动态平衡偏向于分裂^[26]。Jian 等^[27]研究发现,促进视神经萎缩蛋白 1 介导的线粒体融合可以减轻由脂多糖诱导的 TEC 的线粒体损伤和细胞凋亡。

2.3.2 线粒体自噬:线粒体自噬是指在缺氧、ROS 和呼吸链抑制剂等多种刺激下,溶酶体通过自噬过程来选择性降解受损线粒体,从而起到的一种保护作用。线粒体自噬也是质量控制过程中必不可少的,该过程可通过 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)-帕金森 RBR 型 E3 泛素蛋白连接酶 (parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase,

PRKN) 依赖性和非依赖性途径启动。Wang 等^[28]在 SA-AKI 小鼠模型研究中发现, PINK1/PRKN 通路介导的线粒体自噬在 SA-AKI 中对线粒体质量控制、肾小管细胞存活及肾功能维持具有重要作用。有研究者在非依赖性线粒体自噬研究中发现, 缺乏线粒体自噬受体 BNIP3L/NIX 会导致受损线粒体的积累, 从而加剧 SA-AKI^[29]。线粒体自噬可能存在时间依赖性, 如早期抑制线粒体自噬可能会促进功能失调的线粒体的积累并有利于细菌防御^[30], 而后期激活线粒体自噬代表细胞试图减轻炎症以维持稳态并促进组织恢复^[31]。

2.3.3 线粒体生物发生: 线粒体生物发生是一个复杂的过程, 包括线粒体编码蛋白的合成、核编码线粒体蛋白的整合、mtDNA 的复制等^[32]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 是该过程的主要调节因子, 其主要受单磷酸腺苷激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 影响, 并进一步调控核呼吸因子 1, 从而使线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 表达上调^[33], TFAM 对于 mtDNA 的转录和复制是必不可少的, 在新线粒体的形成中起着关键作用。有研究者在 SA-AKI 小鼠模型研究中发现, 盲肠结扎穿孔术组 PGC-1 α 、TFAM 蛋白表达显著下调, 而高浓度氢气可逆转该过程促进线粒体生

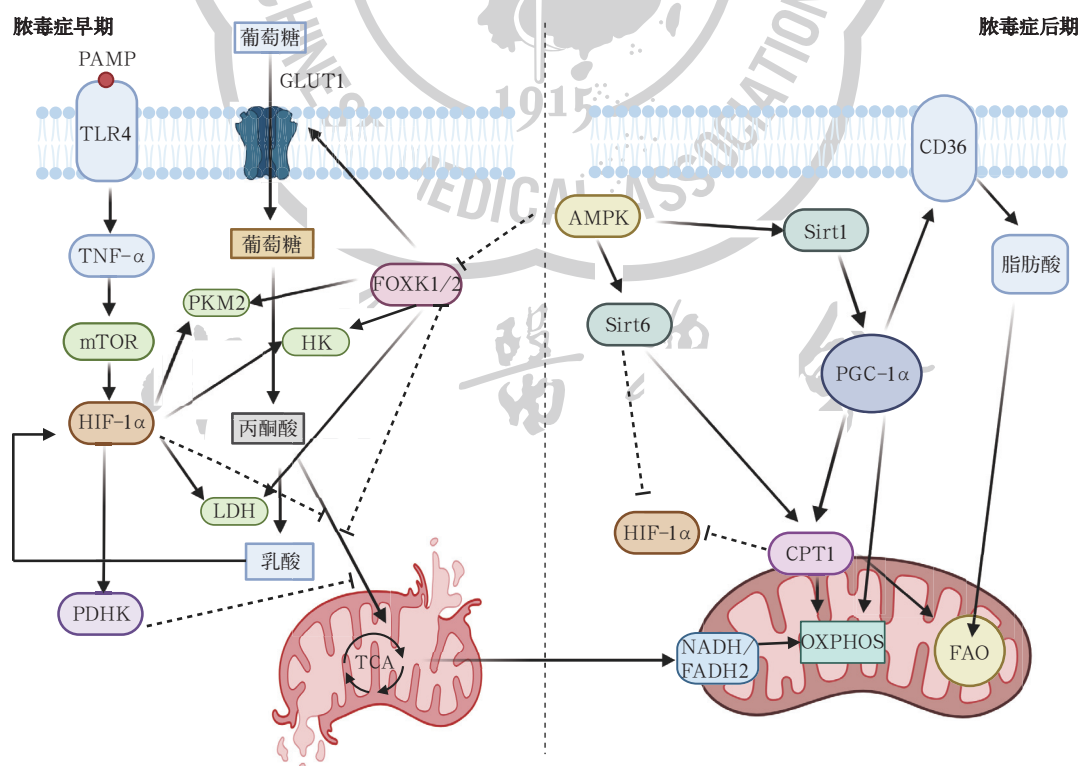
物发生, 从而缓解 SA-AKI^[34]。

以上 3 个过程并非孤立存在, 而是在 SA-AKI 的发展中具有协同作用。例如: 过度分裂会加重自噬负担, 当这些受损线粒体无法被有效清除后会累积并释放促炎信号如 mtDNA, 从而进一步加剧炎症反应^[35]。线粒体自噬抑制会导致 ROS 持续产生, 这些 ROS 不仅直接损伤细胞, 还会抑制生物发生中的关键因子 PGC-1 α , 从而影响生物发生过程^[36]。而生物发生的抑制则意味着细胞无法有效地替换或修复受损的线粒体, 会进一步加剧线粒体动力学失衡及自噬压力^[37]。

3 SA-AKI 中的代谢重编程

代谢重编程是机体在应对缺氧等损伤时的一种保守的自我防御机制, 其通过调节活细胞的代谢模式以提供适应细胞环境和危险信号所需的营养及能量。代谢重编程最早在癌细胞中被发现, 近年来大量研究表明肾脏中的炎症细胞和近端 TEC 在脓毒症时也会进行代谢重编程^[38], 该过程包括脓毒症早期的从 OXPHOS 转为有氧糖酵解以及脓毒症后期的从有氧糖酵解重编程回 OXPHOS (图 1)。

3.1 从 OXPHOS 到有氧糖酵解的重编程: OXPHOS 是大多数细胞类型的主要代谢模式, 与糖酵解相比, 其可产生更多的 ATP^[39]。脓毒症发生时, 糖酵解取代 OXPHOS 成为主要的代谢途径, 这对维持脓毒症期间包括巨噬细胞、TEC 在内



注: SA-AKI 为脓毒症相关急性肾损伤, PAMP 为病原相关分子模式, TLR4 为 Toll 样受体 4, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , mTOR 为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白, HIF-1 α 为缺氧诱导因子-1 α , PDHK 为丙酮酸脱氢酶激酶, GLUT1 为葡萄糖转运蛋白 1, PKM2 为丙酮酸激酶 M2 型, HK 为已糖激酶, LDH 为乳酸脱氢酶, FOXK1/2 为叉头框蛋白家族的转录因子 1/2, TCA 为三羧酸循环, AMPK 为单磷酸腺苷激活的蛋白激酶, Sirt1 为沉默信息调节因子 2 相关酶, PGC-1 α 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α , CPT1 为肉碱棕榈酰转移酶 1, OXPHOS 为氧化磷酸化, FAO 为脂肪酸氧化, NADH/FADH2 为还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/还原型黄素腺嘌呤二核苷酸; $\rightarrow$ 代表促进, $\cdots$ 代表抑制

图 1 SA-AKI 中的代谢重编程

的细胞活性至关重要^[40]。这是由于糖酵解具有更快地生成 ATP 的能力,因此,从 OXPHOS 到有氧糖酵解的转换对 SA-AKI 的细胞存活具有保护意义。然而,有氧糖酵解的增强虽能促使细胞以更快、更低效的方式生成 ATP,但这一过程也会对线粒体造成损伤。

在脓毒症早期,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白等组分驱动缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α),该通路被激活^[41],炎症细胞和近端 TEC 随即通过上调葡萄糖转运蛋白 1 和参与有氧糖酵解的关键酶,包括己糖激酶、丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDHK)等,抑制丙酮酸进入三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA),糖酵解的产物乳酸亦会增加。此外,乳酸反过来又通过稳定 HIF-1 α 以促进代谢重编程,从而形成一个涉及细胞内乳酸积累的正反馈循环^[42]。故乳酸等代谢产物可能作为 SA-AKI 的生物标志物。An 等^[43]研究发现,乳酸 ≥ 4 mmol/L 的脓毒症患者 SA-AKI 及肾脏替代治疗的发生率显著高于乳酸 < 2 mmol/L 的脓毒症患者;进一步的体内外实验表明,补充乳酸可以直接促进 SA-AKI 的发生。

此外,研究表明,叉头框蛋白家族的转录因子 1、叉头框蛋白家族的转录因子 2 也参与了代谢重编程的过程,其可上调有氧糖酵解所需的酶系,加速葡萄糖摄取与丙酮酸向乳酸转化,同时上调丙酮酸脱氢酶激酶以阻止丙酮酸进入 TCA^[44]。

3.2 从有氧糖酵解重编程回 OXPHOS 虽然在脓毒症发病初期,机体的代谢向糖酵解转变可能增强耐受性并促进细胞存活,但是长期依赖这种途径终究是有害的。短期内糖酵解的增强虽然补偿了受损细胞的能量产生,并发挥部分肾脏保护作用,但长时间关闭 FAO 及增强糖酵解会导致炎症、脂质积累和纤维化^[45],导致慢性肾脏病的发生。因此,脓毒症后期必须从有氧糖酵解重编程回 OXPHOS。

AMPK 在有氧糖酵解重编程回 OXPHOS 这一过程中亦发挥着重要的作用,其可通过介导沉默信息调节因子 2 相关酶(silent information regulator 2 related enzymes, Sirt1、Sirt6)必需辅酶 NAD⁺ 的生成,从而对 Sirt1、Sirt6 起促进作用。而 Sirt1 和 Sirt6 是脓毒症后期糖酵解和 OXPHOS 的主要调节因子。其中, Sirt6 可以通过表观遗传沉默 HIF-1 α 靶基因启动子的染色质,同时上调肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitinepalmitoyl-transferase 1, CPT1) 来抑制 HIF-1 α 的功能,进而促进 OXPHOS。在缺乏 Sirt6 的情况下,编码关键糖酵解酶的基因表达会上调,从而导致糖酵解增强^[46]。Sirt1 可与 PGC-1 α 相互作用并使其去乙酰化。PGC-1 α 是线粒体 OXPHOS 的关键因子,可直接促进 OXPHOS,或通过间接驱动 CPT1 继而促进 OXPHOS 以增加 ATP 的生成^[47]。此外, PGC-1 α 还可显著增加 Toll 样受体 4 诱导的 CD36 和 CPT1 的表达,而以上二者是脂肪酸运输和氧化的关键。Tran 等^[48]在脂多糖诱导的 SA-AKI 模型中研究发现,选择性敲除 PGC-1 α 与持续的肾脏损伤相关。而激活具有代谢调节作用的 AMPK 可以阻断脓毒症近端 TEC 损伤的进展^[49]。亦有研究表明,肾小管 CPT1 过表达可通过介导 FAO 预防肾

纤维化^[50]。

因此,重编程回 OXPHOS,肾脏细胞可产生足够的 ATP 以促进肾脏功能的恢复。这种代谢重编程的双向变化是 SA-AKI 的重要自我保护机制,任意一步发生异常都会加重 SA-AKI。

4 线粒体功能与代谢重编程的交互调控

在 SA-AKI 中,代谢重编程与线粒体功能障碍存在密切的交叉调控关系。线粒体作为负责细胞能量生产的中心细胞器,在多种代谢过程中发挥关键作用。如代谢过程中的 FAO 主要发生在线粒体内,FAO 涉及将脂肪酸转化为乙酰辅酶 A 的一系列循环反应,其产生的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸、还原型黄素腺嘌呤二核苷酸进入 OXPHOS 链,最终生成大量 ATP。另外,被线粒体内膜包围的线粒体基质支持几个关键的代谢过程,如代谢重编程中重要的 TCA 和糖酵解的后期阶段均是在线粒体基质中进行的^[51]。

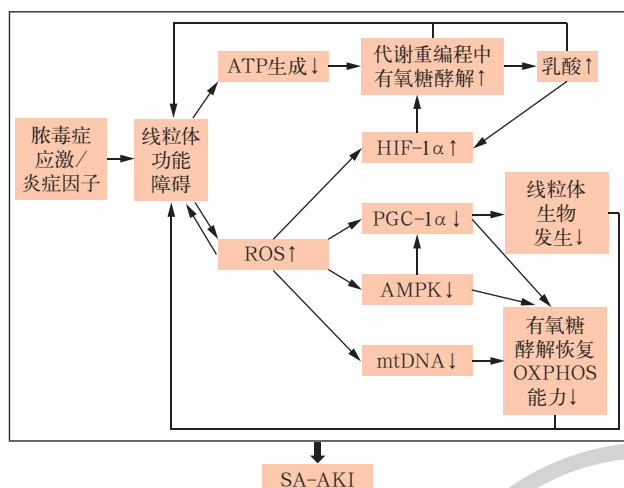
脓毒症发生时受损的线粒体是代谢重编程和免疫反应的有力触发器,代谢重编程是由线粒体功能障碍导致的 OXPHOS 下调和糖酵解途径增强导致的糖酵解上调驱动的^[52]。鉴于线粒体功能障碍导致 ATP 产生效率降低,包括肾脏在内的感染器官中的细胞在脓毒症期间均面临能量危机^[53]。因为代谢重编程后期的 OXPHOS 发生在线粒体中,所以肾脏细胞由糖酵解恢复 OXPHOS 的能力取决于功能性线粒体的可用性;而 SA-AKI 发生时肾脏 mtDNA 氧化和损伤增加,同时线粒体密度降低^[20],会损害肾脏细胞代谢重编程过程中从有氧糖酵解恢复 OXPHOS 及 FAO 的能力。此外,脓毒症期间线粒体产生的 ROS 也会增加,会进一步损伤线粒体并诱导细胞的代谢重编程^[54]。

另外,代谢重编程发生后代谢模式的改变反过来又会影响线粒体底物供应、氧化还原状态和生物合成^[55],进一步加重线粒体功能障碍,从而形成恶性循环。

此外,部分调控分子同时在代谢重编程及线粒体功能调控中起着重要作用,如 AMPK、PGC-1 α 不仅参与线粒体的生物发生^[32],而且在代谢重编程的过程中起着重要作用^[45]。而线粒体功能的重要调控分子 ROS 还可通过促进 HIF-1 α 水平的稳定参与代谢过程^[41]。SA-AKI 中核心分子介导的线粒体功能障碍及代谢重编程交互作用机制见图 2。

除此以外,两者均涉及关键信号通路如核转录因子- κ B、丝裂素活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 的激活,与炎症反应、氧化应激及细胞死亡等病理过程紧密交织^[56-59]。

基于线粒体功能障碍及代谢重编程在 SA-AKI 中的核心作用,靶向调控二者的药物已在 SA-AKI 治疗领域显示出较大的治疗前景。目前有研究表明,抗氧化剂如 NOX4 抑制剂、血必净注射液可通过抑制 ROS 生成,起到减轻 SA-AKI 的作用^[60-61]。石斛碱、褪黑素可促进线粒体自噬,从而缓解 SA-AKI 的发生^[62-63]。AMPK 激动剂非诺贝特、HIF-1 α 稳定剂亦显示出治疗 SA-AKI 的潜力^[64-65]。鉴于 SA-AKI 线粒体及代谢的动态演变特征,针对上述靶点的药物干预需



注: SA-AKI 为脓毒症相关急性肾损伤, ATP 为三磷酸腺苷, ROS 为活性氧, HIF-1 α 为缺氧诱导因子-1 α , PGC-1 α 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α , AMPK 为单磷酸腺苷激活的蛋白激酶, mtDNA 为线粒体 DNA, OXPHOS 为氧化磷酸化

图 2 SA-AKI 中核心分子介导的线粒体功能障碍及代谢重编程交互作用机制

谨慎考虑治疗时间窗。如抗氧化剂虽可减少 ROS 损伤,但其应用时机应避免 ROS 发挥信号功能的早期代偿阶段;促进线粒体自噬药物应避免在晚期线粒体碎片化已不可逆时应用,以免诱发自噬流阻滞并加剧凋亡;AMPK 激活剂在脓毒症晚期线粒体衰竭时应用可能会进一步加剧 ATP 耗竭;HIF-1 α 稳定剂在早期有助于适应缺氧环境,但在后期可能加重乳酸堆积与线粒体损伤。综上,未来研究在验证这些药物的临床疗效时,需明确不同药物在 SA-AKI 各阶段的适用条件,并探索能够同时调控线粒体功能与代谢重编程的双靶点药物,以期推动 SA-AKI 的精准化治疗。

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] Li A, Ling L, Qin H, et al. Epidemiology, management, and outcomes of sepsis in ICUs among countries of differing national wealth across Asia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 206(9): 1107-1116. DOI: 10.1164/rccm.202112-2743OC.
- [3] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. Kidney Int, 2019, 96(5): 1083-1099. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.026.
- [4] Zarbock A, Nadim MK, Pickkers 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.
- [5] 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.
- [6] 高娜, 王美平, 姜利, 等. 北京地区脓毒症合并急性肾损伤重症患者的多中心临床研究[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(6): 567-573. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240210-00124.
- [7] Yuan N, Chen JW, Luo F, et al. Comparison of sepsis-associated acute kidney injury with different degrees and causes reveals patterns in mitochondrial metabolism and immune infiltration changes[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 22738. DOI: 10.1038/s41598-025-08192-y.

- [8] Montes de Oca Balderas P. Mitochondria-plasma membrane interactions and communication[J]. J Biol Chem, 2021, 297(4): 101164. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101164.
- [9] Gao ZM, Chen XM. Fatty acid β -oxidation in kidney diseases: perspectives on pathophysiological mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 805281. DOI: 10.3389/fphar.2022.805281.
- [10] Li C, Wang W, Xie SS, et al. The programmed cell death of macrophages, endothelial cells, and tubular epithelial cells in sepsis-AKI[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 796724. DOI: 10.3389/fmed.2021.796724.
- [11] 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.
- [12] Kale J, Osterlund EJ, Andrews DW. BCL-2 family proteins: changing partners in the dance towards death[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1): 65-80. DOI: 10.1038/cdd.2017.186.
- [13] 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.
- [14] Panell M, Ruiz I, Brillet R, et al. Small-molecule inhibitors of cyclophilins block opening of the mitochondrial permeability transition pore and protect mice from hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. Gastroenterology, 2019, 157(5): 1368-1382. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.026.
- [15] Miao R, Jiang C, Chang WY, et al. Gasdermin D permeabilization of mitochondrial inner and outer membranes accelerates and enhances pyroptosis[J]. Immunity, 2023, 56(11): 2523-2541. e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.10.004.
- [16] Sun J, Ge XL, Wang Y, et al. USF2 knockdown downregulates THBS1 to inhibit the TGF- β signaling pathway and reduce pyroptosis in sepsis-induced acute kidney injury[J]. Pharmacol Res, 2022, 176: 105962. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105962.
- [17] Flores-Romero H, Dadsena S, García-Sáez AJ. Mitochondrial pores at the crossroad between cell death and inflammatory signaling[J]. Mol Cell, 2023, 83(6): 843-856. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.02.021.
- [18] Xu XY, Pang Y, Fan XQ. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 190. DOI: 10.1038/s41392-025-02253-4.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Avolio R, Matassa DS, Crisicuolo D, et al. Modulation of mitochondrial metabolic reprogramming and oxidative stress to overcome chemoresistance in cancer[J]. Biomolecules, 2020, 10(1): 135. DOI: 10.3390/biom10010135.
- [22] Liu JF, Zheng JM, Xu YH, et al. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-associated acute kidney injury: a narrative review[J]. Drug Des Devel Ther, 2025, 19: 9545-9558. DOI: 10.2147/DDDT.S553838.
- [23] 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.
- [24] Zacharioudakis E, Gavathiotis E. Mitochondrial dynamics proteins as emerging drug targets[J]. Trends Pharmacol Sci, 2023, 44(2): 112-127. DOI: 10.1016/j.tips.2022.11.004.
- [25] Chan DC. Mitochondrial dynamics and its involvement in disease[J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 235-259. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711.
- [26] Liu JX, Yang C, Zhang WH, et al. Disturbance of mitochondrial dynamics and mitophagy in sepsis-induced acute kidney injury[J]. Life Sci, 2019, 235: 116828. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116828.
- [27] Jian YH, Yang YF, Cheng LL, et al. Sirt3 mitigates LPS-induced mitochondrial damage in renal tubular epithelial cells by deacetylating YME1L1[J]. Cell Prolif, 2023, 56(2): e13362. DOI: 10.1111/cpr.13362.

- [28] Wang Y, Zhu JF, Liu ZW, et al. The PINK1/PARK2/optineurin pathway of mitophagy is activated for protection in septic acute kidney injury[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101767. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101767.
- [29] Pan P, Chen J, Xie F, et al. Enhancing Nix-dependent mitophagy relieves AKI by restricting TREM-1-mediated hyperactivation of inflammasome in platelets[J]. *FASEB J*, 2023, 37(11): e23239. DOI: 10.1096/fj.202202144RRR.
- [30] Patoli D, Mignotte F, Deckert V, et al. Inhibition of mitophagy drives macrophage activation and antibacterial defense during sepsis[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 5858–5874. DOI: 10.1172/JCI130996.
- [31] Zhong ZY, Umemura A, Sanchez-Lopez E, et al. NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria[J]. *Cell*, 2016, 164(5): 896–910. DOI: 10.1016/j.cell.2015.12.057.
- [32] Popov LD. Mitochondrial biogenesis: an update[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 4892–4899. DOI: 10.1111/jcmm.15194.
- [33] Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, Martínez-Moreno JM, et al. The role of PGC-1 α and mitochondrial biogenesis in kidney diseases[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 347. DOI: 10.3390/biom10020347.
- [34] 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.
- [35] Lira Chavez FM, Gartzke LP, van Beuningen FE, et al. Restoring the infected powerhouse: mitochondrial quality control in sepsis[J]. *Redox Biol*, 2023, 68: 102968. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102968.
- [36] Su LJ, Zhang JH, Gomez H, et al. Mitochondria ROS and mitophagy in acute kidney injury[J]. *Autophagy*, 2023, 19(2): 401–414. DOI: 10.1080/15548627.2022.2084862.
- [37] Tang CY, Cai J, Yin XM, et al. Mitochondrial quality control in kidney injury and repair[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(5): 299–318. DOI: 10.1038/s41581-020-00369-0.
- [38] 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.
- [39] Zhao HS, Sun D, Wang S, et al. Branched-chain amino acids contribute to diabetic kidney disease progression via PKM2-mediated podocyte metabolic reprogramming and apoptosis[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 7846. DOI: 10.1038/s41467-025-62890-9.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Li ZZ, Lu S, Li XB. The role of metabolic reprogramming in tubular epithelial cells during the progression of acute kidney injury[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(15): 5731–5741. DOI: 10.1007/s00018-021-03892-w.
- [43] An S, Yao Y, Hu HB, et al. PDHA1 hyperacetylation-mediated lactate overproduction promotes sepsis-induced acute kidney injury via Fis1 lactylation[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7): 457. DOI: 10.1038/s41419-023-05952-4.
- [44] Sukonina V, Ma HX, Zhang W, et al. FOXK1 and FOXK2 regulate aerobic glycolysis[J]. *Nature*, 2019, 566(7743): 279–283. DOI: 10.1038/s41586-019-0900-5.
- [45] Zhu ZJ, Hu JJ, Chen ZW, et al. Transition of acute kidney injury to chronic kidney disease: role of metabolic reprogramming[J]. *Metabolism*, 2022, 131: 155194. DOI: 10.1016/j.metabol.2022.155194.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Tran M, Tam D, Bardia A, et al. PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(10): 4003–4014. DOI: 10.1172/JCI158662.
- [49] 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.
- [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] Capece D, Verzella D, Di Francesco B, et al. NF- κ B and mitochondria cross paths in cancer: mitochondrial metabolism and beyond[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 98: 118–128. DOI: 10.1016/j.semedb.2019.05.021.
- [52] 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.
- [53] Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock[J]. *Lancet*, 2002, 360(9328): 219–223. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09459-X.
- [54] Joseph LC, Reyes MV, Lakkadi KR, et al. PKC δ causes sepsis-induced cardiomyopathy by inducing mitochondrial dysfunction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(4): H778–H786. DOI: 10.1152/ajpheart.00749.2019.
- [55] 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.
- [56] Tang LX, Shi Y, Liao Q, et al. Reversing metabolic reprogramming by CPT1 inhibition with etomoxir promotes cardiomyocyte proliferation and heart regeneration via DUSP1 ADP-ribosylation-mediated p38 MAPK phosphorylation[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(1): 256–277. DOI: 10.1016/j.apsb.2024.11.001.
- [57] Xu N, Lu XR, Yu JT, et al. Modulation of glycolytic metabolic reprogramming and the TLR4/NF- κ B/NLRP3 Pathway: comparative analysis of anti-inflammatory activity between two dosage forms of Pudilan xiaoyan[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 352: 120204. DOI: 10.1016/j.jep.2025.120204.
- [58] Jiang HM, Wei HM, Wang H, et al. Zeb1-induced metabolic reprogramming of glycolysis is essential for macrophage polarization in breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 206. DOI: 10.1038/s41419-022-04632-z.
- [59] Yao L, Liang XH, Liu YM, et al. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist finerenone ameliorates mitochondrial dysfunction via PI3K/Akt/eNOS signaling pathway in diabetic tubulopathy[J]. *Redox Biol*, 2023, 68: 102946. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102946.
- [60] 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/thno.81240.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] Fang TT, Ma CC, Zhang ZM, et al. Roxadustat, a HIF-PHD inhibitor with exploitable potential on diabetes-related complications[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1088288. DOI: 10.3389/fphar.2023.1088288.

(收稿日期: 2026-01-30)

(本文编辑: 保健媛 张耘菲)