

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.022

综述

脓毒症相关急性肾损伤发病机制的研究进展

闫娅婷, 谭睿敏, 付优综述 杜全胜审核

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目(H2020307040); 河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(ZF2024008)

作者单位: 063210 河北唐山, 华北理工大学(闫娅婷); 050057 石家庄, 河北省人民医院重症医学科

(闫娅婷、谭睿敏、付优、杜全胜)

通信作者: 杜全胜, E-mail: dqs888@126.com



【摘要】 脓毒症是临床上常见的危重疾病, 往往会导致多脏器受损, 严重时甚至危及生命。肾脏作为脓毒症最常受累的靶器官之一使得脓毒症相关的急性肾损伤(SAKI)更容易对患者的预后产生不良影响。SAKI的发病过程十分复杂, 发病机制至今尚未完全阐明, 涉及免疫炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、内皮细胞功能障碍、血流动力学异常、线粒体质量控制失调等多个方面。文章就SAKI发病机制的研究进展进行综述, 以期找到SAKI有效治疗新靶点。

【关键词】 脓毒症; 急性肾损伤; 发病机制**【中图分类号】** R692; R631+.2 **【文献标识码】** A

Research progress on the pathogenesis of sepsis-associated acute kidney injury Yan Yating*, Tan Ruimin, Fu You, Du Quansheng. *North China University of Science and Technology, Hebei Province, Tangshan 063210; China/Department of Intensive Care Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050057, China

Funding program: Natural Science Foundation of Hebei Province (H2020307040); Hebei Provincial Government Sponsored Clinical Medicine Excellent Talent Training Project (ZF2024008)

Corresponding author: Du Quansheng, E-mail: dqs888@126.com

【Abstract】 Sepsis is a common and critical disease in clinical practice, which often leads to multi-organ dysfunction and even life-threatening in severe cases. As one of the most commonly affected target organs of sepsis, sepsis-associated acute kidney injury (SAKI) has a more serious impact on the prognosis of patients. The pathogenesis of SAKI is very complex, involving immune inflammatory response, oxidative stress, apoptosis, endothelial cell dysfunction, hemodynamic abnormalities, mitochondrial quality control disorders and other aspects, so the pathogenesis of SAKI has not been fully elucidated. This article discusses the research progress on the pathogenesis of SAKI and briefly reviews it, in order to find new targets for the effective treatment of SAKI.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Pathogenesis

脓毒症是机体在感染过程中产生的非适应性应答, 可导致包括心脏、肺脏、肾脏、肝脏以及中枢神经系统在内的多器官功能障碍, 严重时可致休克甚至死亡。研究证实, 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)在重症监护病房(intensive care unit, ICU)脓毒症患者中十分常见, 死亡风险高达48%^[1]。目前, 肾脏已被公认是脓毒症发生过程中最容易受累的靶器官^[2]。基于脓毒症特殊且复杂的病理生理机制使得脓毒症相关的急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SAKI)具有区别于其他类型AKI的独特特征, 但其发病机制至今尚未完全阐明^[3]。当前, 对SAKI发病机制的认识包括全身免疫炎症反应失调、氧化应激、血流动力学改变、肾微血管内皮细胞功能障碍和肾小管上皮细胞损伤、线粒体质量控制失调等方面。深入探究SAKI的病理生理机制在揭示其发病机制方面发挥着重要作用。

AKI是多种导致肾脏结构和功能损伤的疾病之一, 轻度的AKI便可造成肾功能骤降最终导致不良预后。2012年肾脏疾病改善全球结果(kidney disease: Improving global outcomes, KDIGO)指南提出出现下列情况中的1种便可定义为急性肾损伤, 包括: 48 h内血钾升高 ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.51 mmol/L); 监测/预测前7 d内肌酐升高 \geq 基线的1.5倍; 尿量 ≤ 0.5 ml \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹且持续6 h^[4]。脓毒症是危重患者发生AKI的最常见原因, 2023年《急性疾病质量倡议》共识声明将在诊断脓毒症后7 d内发生的急性肾损伤定义为SAKI^[2,4,5]。SAKI在ICU的发病率及病死率很高。因此, 明确SAKI的发病机制有助于早期识别并治疗SAKI。现就SAKI发病机制作一综述, 旨在为该病的防治提供理论基础和治疗新靶点。其发病机制包括免疫炎症反应、氧化应激、肾血流动力学变化、肾脏微血管功能障碍、肾细胞凋亡、线粒体质量控制失调等多个方面, 具体如下。

1 免疫紊乱和系统性炎症反应

目前认为,脓毒症的发病机制之一是机体通过自身病原体相关模式分子(PAMPs)和损伤相关模式分子(DAMPs)如脂多糖(LPS)、脂磷壁酸和孔蛋白与模式识别受体(PRRs)如Toll样受体(TLR)与NOD样受体(NLR)、维甲酸诱导基因-1(RIG-I)受体结合的方式诱导体液和细胞介导的全身炎症反应。TLR4信号传导通路在机体炎症反应中发挥着重要作用。肾小管上皮细胞上存在TLR4,因此,类似的机制很可能在SAKI中发挥作用。研究表明,TLR4被激活后会通过2种途径传递信号,其一是经髓样分化因子88(MyD88)依赖通路,其二是非依赖MyD88- β 干扰素TIR结构域衔接蛋白(TRIF)通路。通过核转录因子- κ B(NF- κ B)转位及活化细胞内转录激活因子激活蛋白-1(AP-1),刺激相关炎症因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素1(IL-1)和白介素6(IL-6)等的生成及释放,进而影响肾脏代谢、循环、内皮细胞及肾小管的功能^[6]。核苷酸结合的寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体在介导炎症反应方面同样扮演着至关重要的角色。Li等^[7]证实NLRP3在脓毒症患者的肾组织中高度表达,并且在脂多糖脓毒症小鼠模型中发现,敲除NLRP3基因可以有效减轻肾脏炎症反应,进而减轻内毒素诱导的SAKI,表明NLRP3可能是SAKI的一个潜在治疗靶点。Zhou等^[8]研究发现,CXC型趋化因子8(CXCL8)拮抗剂[CXCL8(3-72)K11R/G31P]通过NF- κ B和受体酪氨酸激酶2-转录激活蛋白3(JAK2-STAT3)通路可以抑制促炎因子释放,保护肾功能。

最新的研究发现,线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)也被归类为DAMPs的一种。脓毒症发生时,mtDNA从损伤组织中释放出来并激活TLR9,参与细胞因子的产生、脾细胞凋亡和肾脏损伤^[9]。化学偶联剂BAM15可以减少中性粒细胞凋亡和mtDNA释放,有效预防和治疗炎症反应及肾损伤^[10]。这些发现均证明,在脓毒症早期积极干预并抑制炎症反应及炎症相关因子的产生和释放对于维护肾脏健康和预防SAKI具有良好的作用。

2 氧化应激

活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮自由基(reactive nitrogen species, RNS)是体内氧化应激代谢过程中产生的化学物质,当其在体内过度积累且不能被抗氧化酶如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽(glutathione, GSH)等及时消除时就会造成氧化和抗氧化失衡,从而使细胞发生脂质过氧化反应,引起DNA损伤断裂、蛋白质及酶变性等,最终导致细胞坏死及组织损伤^[3]。Nadeem等^[11]在LPS诱导的AKI小鼠模型中研究发现,树突状细胞(dendritic cell, DC)通过激活TLR4使Bruton酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)显著增加并诱导氧化应激,促进SAKI的发展。另外,在一项对脓毒症大鼠的研究中指出,通过抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在肾脏的表达也可以减少ROS产生从而减轻肾损伤^[12]。目前研究还发现,辅酶Q10、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶4(NOX4)拮抗剂等可以通过改善线粒体功能^[13-14],继而减少炎症反应、氧化

应激,保护肾功能,降低死亡率。这些研究发现均为探索SAKI治疗新靶点提供了可靠依据。

总之,多项研究证明,氧化应激也参与了SAKI的发病过程。炎症反应和氧化应激在SAKI的发病过程中密不可分,线粒体也同样参与其中。

3 肾血流动力学变化

肾血流量(renal blood flow, RBF)取决于心输出量(cardiac output, CO)和全身有效循环血量。既往认为肾脏低灌注是造成急性肾损伤的主要原因,通过监测全身血流动力学参数如CO和血管阻力,快速恢复足够的肾脏灌注有助于治疗和预防SAKI^[15]。目前认为,高CO的全身性血管扩张是人类脓毒症主要的病理生理表现,这种血管扩张也可能影响到肾脏的传入动脉和传出动脉,如果传出动脉扩张的比例大于传入动脉,那么肾小球滤过压就会降低,进而降低肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),造成肾小球滤过功能受损,最终造成少尿和小溶质清除能力的丧失,损害肾脏^[16]。这也表明即使RBF增加,GFR也可能减少并导致肾功能障碍。然而Benes等^[17]在SAKI猪模型研究中观察到,肾脏血管阻力进行性增加,即心输出量保持不变或增加时,肾脏血流并没有相应地增加反而减少,最终导致了血流重新分配。上述这些研究结论之间的矛盾性目前只能用相关人类数据缺乏及动物数据的异质性和模型依赖性来做出解释。因此,必须重新评估对SAKI的一贯认知。同时,在人类SAKI中肾脏血流究竟发生了什么变化也亟待明确。

肾脏独特的血管系统使其在脓毒症发生时,即使全身大循环没有明显改变,微循环也会受到一定的影响。学者们就此提出SAKI的发生可能与肾脏微循环血流动力学的不稳定同样相关。

4 肾脏微血管功能障碍

内皮细胞位于循环血管的内壁以分隔血浆与血管组织,通过合成和分泌多种生物活性物质来维持微血管系统的结构并调节血液流动。研究发现,在脓毒症期间,炎症反应和氧化应激通过破坏血管内皮-钙黏素等内皮糖萼蛋白使得内皮细胞完整性受损、微血管通透性增加,最终损害组织器官^[18]。在肾脏中肾小球、肾动脉和管周毛细血管内等处均有内皮细胞排列^[19]。因此,内皮细胞功能障碍可能与SAKI的发生发展同样密切相关。在多项CLP诱导的脓毒症动物模型研究中观察到血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达水平显著增高,增高的VEGF随之与其受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)结合破坏内皮细胞间连接,增加内皮细胞通透性、募集炎症细胞。与此同时,促凝血酶、纤维蛋白和组织因子水平升高并沉积在肾小球及肾动脉处,最终造成凝血失衡、微血管血栓形成而损害肾脏微循环^[20]。另有研究称,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在SAKI的发病机制中可能发挥着类似的作用。醛固酮通过上调血管紧张素II 1型受体(AT1-R)的表达来介导甚至加剧血管紧张素II对肾脏微血管内皮细胞的损害,造成肾脏微血栓形成及凝血级联过度激活。AT1-R的抑制和血管紧张素转换酶抑制剂Val-

sartan 的应用可以减少瘀血诱导的静脉血栓的形成,改善肾脏微循环^[12]。最近在猪脓毒症模型中还证实,人脐带间充质干细胞(Huc-MSCs)治疗可以减轻肾小管和内皮损伤,增加内皮的完整性和预防炎症反应^[21]。

因此,肾脏血管内皮功能障碍可能是脓毒症所致 AKI 的重要发病环节,了解内皮细胞的结构及合成分泌的各种活性物质在 SAKI 发生发展中的作用使得靶向治疗 SAKI 成为可能。

5 肾细胞凋亡

在 LPS 诱导的肾损伤小鼠模型中发现,肌醇依赖酶 1 (IRE1) 的含量显著增加并最终导致内质网(endoplasmic reticulum, ER) 应激,持续的 ER 应激可上调促凋亡基因 CHOP 的表达,引起 Ca^{2+} 稳态失衡及促凋亡因子细胞色素 C 释放,并促进促凋亡因子半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 9 (caspase-9) 活化,继而活化下游 caspase-3 等凋亡相关分子,引发肾小管上皮细胞凋亡^[22]。另有研究发现,脓毒症相关的 AKI 中 Fas/FasL、TNF- α /TNFR1 的表达水平升高或凋亡抑制蛋白 c-FLIP 表达水平降低,都会使 caspase-3 含量明显增多,继而造成肾细胞凋亡^[23]。上述发现均证明脓毒症引起的急性肾功能损伤或与肾小管上皮细胞的凋亡(renal tubular epithelial cells, TECs) 紧密相关。与此同时, caspases 在凋亡过程中至关重要。黄芪甲苷、姜黄素等可显著降低 caspase-3, 减少肾细胞凋亡^[24-25]。

近期也有研究表明,线粒体或与细胞凋亡有关联。线粒体应激(如氧化应激、钙超载)时,通过释放细胞色素 C 等促凋亡因子,促使 caspase-9 活化,继而导致肾小管上皮细胞凋亡^[26]。Tan 等^[27] 证明,柳穿鱼黄素(pectolarigenin) 可以通过抑制 JAK2/STAT3 信号通路和线粒体功能障碍改善 SAKI。因此,通过改善通路相关的线粒体功能障碍来防止脓毒症诱导的肾小管损伤是治疗 SAKI 的又一新方向。

6 线粒体质量控制失调

线粒体是一种特殊的双层膜结构,其主要功能是通过三羧酸循环和氧化磷酸化反应生成 ATP 以维持细胞正常工作。另外,线粒体在细胞凋亡、炎症反应和氧化应激、细胞信号转导和钙信号调节等方面也发挥着重要作用。已有研究表明,线粒体质量控制失调(如线粒体生物合成、线粒体融合/分裂和线粒体自噬)造成的线粒体功能障碍也参与了 SAKI 的发病过程^[28]。

6.1 线粒体生物发生 线粒体生物发生是指 mtDNA 的复制和新线粒体的产生,它对于替换受损的线粒体蛋白及在机体需要时提高能量供应至关重要。过氧化物酶体增殖激活物受体共同激活因子-1 α (peroxisome proliferator activated receptors coactivator-1 α , PGC-1 α) 在整个线粒体生物发生过程中发挥着至关重要的作用,PGC-1 α 高度表达于肾脏近端肾小管上皮细胞。PGC-1 α 可通过激活下游过氧化物酶体增殖物激活物受体(PPAR)、核呼吸因子-1 和-2 (NRF1、NRF2) 以及雌激素相关受体 α (ERR α) 等转录因子参与肾脏细胞线粒体的修复再生。PGC-1 α 的表达受多种因素如寒冷、体育锻炼、营养状态等的影响^[29-30]。在脂多糖诱导和盲肠结扎穿孔的小鼠模型中发现 PGC-1 α 在肾脏的表达受到抑制,且抑制程度与肾脏的损伤程度相关。从机制上讲,PGC-1 α 的这种抑制可导致肾小管上皮

细胞死亡、代偿性增殖、促炎因子表达、NF- κ B 活化和间质炎症细胞的浸润^[31]。有研究还发现氧化应激可上调肾脏近端小管 PGC-1 α 的表达,过表达或上调 PGC-1 α 水平有助于促进线粒体功能障碍的恢复^[32]。上述结果均表明 PGC-1 α 调控线粒体生物合成机制在 SAKI 中发挥着重要作用。未来,线粒体生物发生可能成为有效治疗 SAKI 的新方向。

6.2 线粒体的分裂和融合 线粒体不是只有自己 DNA 的孤立细胞结构,而是一个可以动态控制自身融合和分裂过程的结构,通过确保 mtDNA 的完整性来维持其正常形态同时控制能量代谢。线粒体融合是线粒体间膜相融合的过程,参与优化线粒体功能并减少线粒体应激,线粒体融合蛋白 1 (mitofusion-1, Mfn-1)、线粒体融合蛋白 2 (mitofusion-2, Mfn-2) 及视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy-1, Opa-1) 主要调控着此过程。而线粒体分裂则是线粒体的分离,在细胞凋亡中起到重要作用,主要受动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp-1) 和分裂蛋白 1 (fission protein-1, Fis-1) 的调控。当线粒体过度异常的分裂或融合将导致线粒体碎片化(MF),进而引起线粒体肿胀甚至破裂,随后 mtDNA 及促细胞凋亡因子如细胞色素 C 释放,最终导致线粒体功能障碍而造成肾小管上皮细胞的损伤^[33-34]。Zheng 等^[35] 在体内实验性肾缺血再灌注损伤模型中观察到 Drp-1 磷酸化增强可以诱导线粒体过度分裂最终导致线粒体生物能量学失调。Drp-1 抑制剂线粒体分化抑制因子 1 (mitochondrial division inhibitor-1, Mdivi-1)、线粒体的抗氧化剂 MitoQ197 等可通过抑制线粒体碎裂进而减轻线粒体和肾脏损伤及肾小管细胞凋亡,保护肾功能^[36]。

6.3 线粒体自噬 有丝分裂吞噬是选择性自噬的一种,其作用是清除受损的或多余的线粒体,在维持线粒体数量及能量代谢、防止 ROS 过度积累及细胞凋亡、抑制炎症反应等方面发挥着重要作用。目前,已经提出了 2 条主要的吞噬分裂途径。第一条是线粒体外膜蛋白同源磷酸酶—张力蛋白诱导的激酶 1 (phosphatase and tensin homologue-induced putative kinase 1, PINK1)-E3 泛素连接酶 Parkin 途径。正常情况下,PINK1 在线粒体内低表达。一旦线粒体受损,PINK1 就会发生磷酸化并大量积聚于线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, MOM),通过招募并激活胞浆中的 Parkin 使其与受损的线粒体结合以诱导和促进损伤线粒体的自噬,清除受损线粒体^[28,37]。研究发现,激活的 Sirtuin 1 (SIRT1) 可作为一种关键的线粒体脱乙酰化酶通过 PINK1/Parkin 途径调节线粒体自噬^[38]。Tang 等^[39] 在缺血性 AKI 小鼠体内和体外模型中的肾近端小管细胞中观察到了线粒体自噬现象,而在分别或同时敲除小鼠 PINK1 和 PARK2 后观察到上述自噬现象消失,线粒体表现出更为严重的损伤。总之,研究显示在 AKI 期间 PINK1-PARK2 介导的线粒体自噬在线粒体质量控制、肾小管细胞存活和肾脏健康方面发挥着积极作用。因此,在 SAKI 过程中通过增强分裂吞噬作用的靶向治疗方法可能是一种有前景的治疗策略。另一条是 BCL2 相互作用蛋白 3 (BCL2/adenovirus E1B 19-kDa interacting protein 3, BNIP3)/Nip 样蛋白 X (Nip3-like protein X, NIX) 或 FUNDC1 的 Parkin 非依赖途径。在氧气不足的情况下,NIX 和

BNIP3 可被低氧诱导因子-1 激活,激活的 NIX 和 BNIP3 随之促使自噬体清除受损的线粒体^[28,37,40]。目前 Parkin 非依赖途径尚未在 SAKI 中发现,值得进一步研究。

脓毒症是否改变线粒体融合和分裂之间的平衡,是否影响线粒体功能及患者预后还远未完全清楚。因此,未来还需要大量研究来破译线粒体动力学在人类脓毒症相关的急性肾损伤中的奥秘。

7 展望

导致 SAKI 发生发展的病理生理学机制仍未完全阐明。因此,未来需要更多高质量研究来进一步探索 SAKI 的潜在信号机制以期找到有希望的治疗靶点,并开发出有效药物以降低 SAKI 的高病死率,改善患者的预后。

参考文献

[1] Donaldson LH, Vlok R, Sakurai K, et al. Quantifying the impact of alternative definitions of sepsis-associated acute kidney injury on its incidence and outcomes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Critical Care Medicine*, 2024, DOI: 10.1097/CCM.0000000000006284.

[2] 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. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[3] Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, et al. Acute kidney injury from sepsis: Current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J]. *Kidney International*, 2019, 96(5): 1083-1099. DOI: 10.1016/j.kint.2019.05.026.

[4] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clinical Practice*, 2012, 120(4): c179-c184. DOI: 10.1159/000339789.

[5] Zarbock A, Nadim MK, Pickkers P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: Consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup [J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2023, 19(6): 401-417. DOI: 10.1038/s41581-023-00683-3.

[6] Vallés PG, Gil Lorenzo AF, Garcia RD, et al. Toll-like receptor 4 in acute kidney injury [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(2): 1415. DOI: 10.3390/ijms24021415.

[7] Li Z, Wang X, Peng Y, et al. Nlrp3 deficiency alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury via suppressing renal inflammation and ferroptosis in mice [J]. *Biology*, 2023, 12(9): 1188. DOI: 10.3390/biology12091188.

[8] Zhou Y, Xu W, Zhu H. CXCL8 (3-72) K11R/G31P protects against sepsis-induced acute kidney injury via NF- κ B and JAK2/STAT3 pathway [J]. *Biological Research*, 2019, 52(1): 29. DOI: 10.1186/s40659-019-0236-5.

[9] Tsuji N, Agbor-Enoh S. Cell-free DNA beyond a biomarker for rejection: Biological trigger of tissue injury and potential therapeutics [J]. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2021, 40(6): 405-413. DOI: 10.1016/j.healun.2021.03.007.

[10] Tsuji N, Tsuji T, Yamashita T, et al. BAM15 treats mouse sepsis and kidney injury, linking mortality, mitochondrial DNA, tubule damage, and neutrophils [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2023, 133(7): e152401. DOI: 10.1172/JCI152401.

[11] Nadeem A, Ahmad SF, Al-Harbi NO, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition attenuates oxidative stress in systemic immune cells and re-

nal compartment during sepsis-induced acute kidney injury in mice [J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 90: 107123. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107123.

[12] Songür HS, Kaya SA, Altınışık YC, et al. Almandine treatment prevents LPS-induced acute renal and systemic dysfunction with multi-organ injury in rats via inhibiting iNOS expression [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2023, 960: 176160. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176160.

[13] Soltani R, Alikiaie B, Shafiee F, et al. Coenzyme Q10 improves the survival and reduces inflammatory markers in septic patients [J]. *Bratislava Medical Journal*, 2021, 121(2): 154-158. DOI: 10.4149/BLL_2020_022.

[14] Wang Y, Ding Z, Tu Y, et al. Poldip2/Nox4 mediates lipopolysaccharide-induced oxidative stress and inflammation in human lung epithelial cells [J]. *Mediators of Inflammation*, 2022, 2022: 6666022. DOI: 10.1155/2022/6666022.

[15] Post EH, Kellum JA, Bellomo R, et al. Renal perfusion in sepsis: From macro- to microcirculation [J]. *Kidney International*, 2017, 91(1): 45-60. DOI: 10.1016/j.kint.2016.07.032.

[16] Fani F, Regolisti G, Delsante M, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Journal of Nephrology*, 2018, 31(3): 351-359. DOI: 10.1007/s40620-017-0452-4.

[17] Benes J, Chvojka J, Sykora R, et al. Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study [J]. *Critical Care*, 2011, 15(5): R256. DOI: 10.1186/cc10517.

[18] Pierce RW. Letter in response to "Vascular endothelial cadherin shedding is more severe in sepsis patients with severe acute kidney injury" [J]. *Critical Care*, 2019, 23(1): 167. DOI: 10.1186/s13054-019-2455-0.

[19] Fels B, Kusche-Vihrog K. It takes more than two to tango: Mechanosignaling of the endothelial surface [J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2020, 472(4): 419-433. DOI: 10.1007/s00424-020-02369-2.

[20] Lampugnani MG, Dejana E, Giampietro C. Vascular endothelial (VE)-cadherin, endothelial adherens junctions, and vascular disease [J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2018, 10(10): a029322. DOI: 10.1101/cshperspect.a029322.

[21] Ramos Maia DR, Otsuki DA, Rodrigues CE, et al. Treatment with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in a pig model of sepsis-induced acute kidney injury: effects on microvascular endothelial cells and tubular cells in the kidney [J]. *Shock*, 2023, 60(3): 469-477. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002191.

[22] Chen G, Li X, Huang M, et al. Thioredoxin-1 increases survival in sepsis by inflammatory response through suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Shock*, 2016, 46(1): 67-74. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000570.

[23] Li C, Wu J, Li Y, et al. Cytoprotective effect of heat shock protein 27 against Lipopolysaccharide-induced apoptosis of renal epithelial HK-2 cells [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 41(6): 2211-2220. DOI: 10.1159/000475636.

[24] Feng M, Lv J, Zhang C, et al. Astragaloside IV protects sepsis-induced acute kidney injury by attenuating mitochondrial dysfunction and apopto-

- sis in renal Tubular Epithelial Cells[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2022, 28(34):2825-2834. DOI:10.2174/1381612828666220902123755.
- [25] Zhu H, Wang X, Wang X, et al. Curcumin attenuates inflammation and cell apoptosis through regulating NF- κ B and JAK2/STAT3 signaling pathway against acute kidney injury [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(15):1941-1951. DOI:10.1080/15384101.2020.1784599.
- [26] Bennett CF, Latorre-Muro P, Puigserver P. Mechanisms of mitochondrial respiratory adaptation [J]. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 2022, 23(12):817-835. DOI:10.1038/s41580-022-00506-6.
- [27] Tan Z, Liu Q, Chen H, et al. Pectolarigenin alleviated septic acute kidney injury via inhibiting Jak2/Stat3 signaling and mitochondria dysfunction [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2023, 159:114286. DOI:10.1016/j.biopha.2023.114286.
- [28] Zhang L, Miao M, Xu X, et al. From physiology to pathology: The role of mitochondria in acute kidney injuries and chronic kidney diseases [J]. *Kidney Diseases*, 2023, 9(5):342-357. DOI:10.1159/000530485.
- [29] Jannig PR, Dumesic PA, Spiegelman BM, et al. SnapShot: Regulation and biology of PGC-1 α [J]. *Cell*, 2022, 185(8):1444-1444. e1. DOI:10.1016/j.cell.2022.03.027.
- [30] Green DR, Levine B. To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate [J]. *Cell*, 2014, 157(1):65-75. DOI:10.1016/j.cell.2014.02.049.
- [31] Tran M, Tam D, Bardia A, et al. PGC-1 α promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2011, 121(10):4003-4014. DOI:10.1172/JCI58662.
- [32] Fontecha-Barriuso M, Martín-Sánchez D, Martínez-Moreno JM, et al. PGC-1 α deficiency causes spontaneous kidney inflammation and increases the severity of nephrotoxic AKI [J]. *The Journal of Pathology*, 2019, 249(1):65-78. DOI:10.1002/path.5282.
- [33] Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, et al. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(4):204-224. DOI:10.1038/s41580-020-0210-7.
- [34] Tanriover C, Copur S, Ucku D, et al. The mitochondrion: A promising target for kidney disease [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(2):570. DOI:10.3390/pharmaceutics15020570.
- [35] Zheng QY, Li Y, Liang SJ, et al. LIGHT deficiency attenuates acute kidney disease development in an in vivo experimental renal ischemia and reperfusion injury model [J]. *Cell Death Discovery*, 2022, 8:399. DOI:10.1038/s41420-022-01188-x.
- [36] Hao S, Huang H, Ma RY, et al. Multifaceted functions of Drp1 in hypoxia/ischemia-induced mitochondrial quality imbalance: From regulatory mechanism to targeted therapeutic strategy [J]. *Military Medical Research*, 2023, 10:46. DOI:10.1186/s40779-023-00482-8.
- [37] Garza-Lombó C, Pappa A, Panayiotidis MI, et al. Redox homeostasis, oxidative stress and mitophagy [J]. *Mitochondrion*, 2020, 51:105-117. DOI:10.1016/j.mito.2020.01.002.
- [38] Deng Z, He M, Hu H, 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.
- [39] 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. DOI:10.1080/15548627.2017.1405880.
- [40] Wang Y, Cai J, Tang C, et al. Mitophagy in Acute Kidney Injury and Kidney Repair [J]. *Cells*, 2020, 9(2):338. DOI:10.3390/cells9020338.

(收稿日期:2024-04-13)

(上接 1005 页)

- [35] Iba T, Ogura H. Role of extracellular vesicles in the development of sepsis-induced coagulopathy [J]. *Journal of Intensive Care*, 2018, 6:68. DOI:10.1186/s40560-018-0340-6.
- [36] 白凡, 白欢. 脓毒症相关凝血功能紊乱的研究进展 [J]. *临床检验杂志*, 2023, 41(8):618-623. DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2023.08.13.
- [37] Napolitano F, Giudice V, Selleri C, et al. Plasminogen system in the pathophysiology of sepsis: Upcoming biomarkers [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15):12376. DOI:10.3390/ijms241512376.
- [38] Zhang YY, Ning BT. Signaling pathways and intervention therapies in sepsis [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6(1):407. DOI:10.1038/s41392-021-00816-9.
- [39] Stark K, Massberg S. Interplay between inflammation and thrombosis in cardiovascular pathology [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(9):666-682. DOI:10.1038/s41569-021-00552-1.
- [40] Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms [J]. *Blood*, 2019, 133(9):906-918. DOI:10.1182/blood-2018-11-882993.
- [41] Heuberger DM, Schuepbach RA. Protease-activated receptors (PARs): Mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases [J]. *Thrombosis Journal*, 2019, 17:4. DOI:10.1186/s12959-019-0194-8.
- [42] Simoneau B, Houle F, Huot J. Regulation of endothelial permeability and transendothelial migration of cancer cells by tropomyosin-1 phosphorylation [J]. *Vascular cell*, 2012, 4(1):18. DOI:10.1186/2045-824x-4-18.
- [43] Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, et al. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability [J]. *Crit Care*, 2015, 19(1):26. DOI:10.1186/s13054-015-0741-z.
- [44] Tang AL, Peng Y, Shen MJ, et al. Prognostic role of elevated VEGF in sepsis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13:941257. DOI:10.3389/fphys.2022.941257.
- [45] Chen J, Chung DW. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13 [J]. *Blood*, 2018, 132(2):141-147. DOI:10.1182/blood-2018-02-769000.
- [46] Yajnik V, Maarouf R. Sepsis and the microcirculation: The impact on outcomes [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2022, 35(2):230-235. DOI:10.1097/aco.0000000000001098.
- [47] He J, Liu D, Zhao L, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanisms of injury and implications for management (Review) [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2022, 23(6):430. DOI:10.3892/etm.2022.11357.

(收稿日期:2024-02-27)