

细胞自噬在肾缺血再灌注损伤中的作用机制的研究进展

顾永智¹, 郭 艳^{2*}

¹内蒙古医科大学研究生院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区人民医院肾内科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年1月11日; 录用日期: 2025年2月4日; 发布日期: 2025年2月11日

摘 要

细胞自噬在肾缺血再灌注损伤中的作用是一个复杂且多面的过程。肾缺血再灌注损伤(IRI)是临床中较为常见的病理生理过程,它通常是由于肾脏血液供应中断后恢复血流所引起的。这种损伤与多种机制相关,包括氧化应激、钙超载、线粒体功能紊乱、自噬和凋亡等。在这些机制中,自噬起着关键作用。

关键词

细胞自噬, 肾缺血再灌注损伤

Research Progress on the Mechanism of Autophagy in Renal Ischemia-Reperfusion Injury

Yongzhi Gu¹, Yan Guo^{2*}

¹Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Nephrology, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 11th, 2025; accepted: Feb. 4th, 2025; published: Feb. 11th, 2025

Abstract

The role of autophagy in renal ischemia-reperfusion injury is a complex and multifaceted process. Renal ischemia-reperfusion injury (IRI) is a common pathophysiological process in clinical practice.

*通讯作者。

文章引用: 顾永智, 郭艳. 细胞自噬在肾缺血再灌注损伤中的作用机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 211-214. DOI: 10.12677/acm.2025.152335

It is usually caused by the restoration of blood flow after the interruption of renal blood supply. This damage is associated with multiple mechanisms, including oxidative stress, calcium overload, mitochondrial dysfunction, autophagy and apoptosis. Among these mechanisms, autophagy plays a key role.

Keywords

Autophagy, Renal Ischemia Reperfusion Injury

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

细胞自噬是真核生物中对细胞内物质进行周转的重要过程。在这个过程中,一些损坏的蛋白或细胞器被双层膜结构的自噬小泡包裹,然后与溶酶体融合形成自噬溶酶体,这些包裹的物质在自噬溶酶体内被降解,降解后的产物如氨基酸、脂肪酸等可以被细胞重新利用[1]。

肾缺血再灌注损伤是一种常见的临床病理过程,通常发生在休克、肾移植等情况之后[2]。当肾脏血流灌注减少(缺血)时,肾脏细胞会因缺氧和营养物质缺乏而受损。而当血流恢复(再灌注)时,会产生大量的活性氧(ROS)、炎症介质等,进一步加重肾脏细胞的损伤[3]。在肾缺血再灌注损伤过程中,自噬的作用具有双重性。适度激活自噬可以帮助维持细胞生存,而损害自噬途径会导致细胞中受损大分子和细胞器的积累,增加氧化应激损伤,加速细胞凋亡[4]。细胞自噬在肾缺血再灌注损伤中具有复杂的双重作用机制[5]。

2. 细胞自噬在肾缺血再灌注损伤中的保护作用

1) 清除受损细胞器和蛋白质:在肾缺血再灌注过程中,细胞内会产生大量受损的线粒体等细胞器和错误折叠的蛋白质。细胞自噬可以通过形成自噬体将这些受损成分包裹并降解。例如,受损的线粒体如果不及时清除,会释放细胞色素 C 等促凋亡因子,引发细胞凋亡。而自噬可以选择性地清除这些受损线粒体,减少细胞凋亡的发生[1]。

2) 提供营养和能量:在缺血期间,细胞自噬可以通过降解细胞内蛋白质来提供氨基酸,这些氨基酸可以用于合成新的蛋白质维持机体正常的生理功能,帮助细胞在能量供应不足的情况下维持基本功能[6]。

3) 减少氧化应激:肾缺血再灌注时会使线粒体产生大量活性氧(ROS),导致氧化应激[7]。自噬体可以通过识别并包裹受损的线粒体,随后与溶酶体结合并在溶酶体水解酶的作用下降解受损的线粒体来减少 ROS 的产生,同时回收抗氧化物质,减轻氧化应激对细胞的损伤[8]。

4) 调节炎症反应:肾缺血再灌注损伤会引发炎症反应。细胞自噬可以通过调节炎症小体和炎症因子减轻炎症反应[9]。细胞受损后会释放损伤相关分子模式(DAMPs),这些分子可以激活炎症小体,进而引发炎症反应。自噬可以清除细胞内受损的细胞器和蛋白质聚集物等 DAMPs 来源[10]。自噬可以直接识别并包裹炎症小体的关键成分,如 NLRP3 (NOD-like receptor protein 3)并形成自噬小体,自噬小体形成后运送至溶酶体并被水解酶降解[11]。例如,在巨噬细胞中,当自噬被激活时,自噬相关蛋白会结合到 NLRP3 上,促进其被自噬小体包裹,从而减少炎症小体的组装和减少白细胞介素-1 β (IL-1 β)等炎症因子的释放[12]。

5) 维持细胞内环境稳定: 肾脏再灌注过程中产生的 ROS 会干扰细胞内的正常代谢。细胞自噬可以降解一些产生 ROS 的酶类或者被 ROS 损伤的成分, 从而减轻氧化应激反应[13]。同时, 自噬还能调节细胞内的离子平衡, 如调节细胞内的钙平衡, 减少因钙超载引起的细胞损伤[14]。

3. 细胞自噬在肾缺血再灌注损伤中的有害作用

1) 溶酶体破裂及线粒体功能障碍: 在长时间的肾缺血再灌注损伤中, 自噬可能被过度激活, 从而破坏溶酶体释放大量的水解酶, 这些水解酶通过降解肾脏内有重要结构和功能的蛋白质, 影响肾小管上皮细胞的正常功能[15]。同时, 过度的自噬会无差别吞噬体内的线粒体, 导致大量的线粒体减少从而不能维持有效的供能, 最终引起肾脏细胞的死亡[16]。这种自噬性死亡会进一步加重肾脏组织的损伤, 影响肾脏的功能恢复。

2) 加重炎症反应: 在适当情况下自噬可以调节炎症反应, 但在过度自噬时, 作用可能正好相反[17]。当肾脏细胞过度自噬发生死亡时, 细胞内容物会被释放到细胞外环境中, 这些细胞内容物中包含一些能够激活免疫系统的成分, 如损伤相关分子模式(DAMPs) [18]。DAMPs 可以激活免疫细胞, 如巨噬细胞、中性粒细胞等, 使其释放更多的炎症因子, 如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18 (IL-18)等, 从而引发更强烈的炎症反应[19]。这种炎症反应会进一步加重肾缺血再灌注损伤后的肾脏组织损伤和功能障碍。

3) 细胞信号通路紊乱

PI3K/Akt/mTOR 信号通路: 在正常情况下, 磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)激活蛋白激酶 B (Akt), 进而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的活性, mTOR 通过整合细胞内外的多种信号来调节细胞自噬[8]。然而在肾缺血再灌注损伤时, 引起大量的营养物质缺乏及能量代谢紊乱等会抑制 mTOR 的活性, 当 mTOR 活性降低时, 对自噬的作用会相应的减弱, 从而加重自噬的激活[20]。同时, 氧化应激产生的活性氧(ROS)可以氧化 mTOR 上游的调节因子 PI3K-Akt 相关蛋白, 从而干扰 mTOR 对自噬的调控[21]。最终加重肾功能损伤。

AMPK 信号通路: 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)在能量代谢中起关键作用, 在肾缺血时, 当细胞能量不足时, ATP/AMP 比值升高, 从而 AMPK 被激活, 促进自噬以提供能量[22]。

细胞自噬在肾缺血再灌注损伤中具有复杂的双重作用机制。一方面, 适度的细胞自噬犹如细胞内的“清道夫”与“调节员”, 通过清除受损线粒体、氧化损伤的蛋白质和脂质, 以及调节抗氧化酶系统等方式, 减少氧化应激、维持细胞内环境稳定、提供营养和能量、调节炎症反应, 从而对肾脏细胞起到保护作用; 另一方面, 当自噬过度激活时, 会引发自噬性细胞死亡、扰乱细胞内稳态并加剧炎症反应, 反而加重肾脏组织的损伤。深入研究不同个体之间自噬功能的差异及其对肾缺血再灌注损伤的影响, 探索基于个体自噬特征的精准医疗策略。例如, 通过检测患者的自噬相关基因多态性或生物标志物, 预测其对缺血再灌注损伤的易感性和治疗反应, 为个性化治疗提供依据。

基金项目

内蒙古自治区人民医院院内基金项目(2021YN08)。

参考文献

- [1] 彭显月, 梁国标. 自噬在肾缺血再灌注损伤中作用机制的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(7): 9-11, 16.
- [2] Shiva, N., Sharma, N., Kulkarni, Y.A., Mulay, S.R. and Gaikwad, A.B. (2020) Renal Ischemia/Reperfusion Injury: An Insight on *in vitro* and *in vivo* Models. *Life Sciences*, **256**, Article 117860. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117860>
- [3] Pefanis, A., Ierino, F.L., Murphy, J.M. and Cowan, P.J. (2019) Regulated Necrosis in Kidney Ischemia-Reperfusion Injury. *Kidney International*, **96**, 291-301. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.009>
- [4] Decuypere, J., Ceulemans, L.J., Agostinis, P., Monbaliu, D., Naesens, M., Pirenne, J., *et al.* (2015) Autophagy and the

- Kidney: Implications for Ischemia-Reperfusion Injury and Therapy. *American Journal of Kidney Diseases*, **66**, 699-709. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.021>
- [5] 王天宇, 周江桥. 线粒体自噬在肾缺血-再灌注损伤中的作用[J]. 器官移植, 2018, 9(3): 239-241.
- [6] Kalogeris, T., Baines, C.P., Krenz, M. and Korthuis, R.J. (2012) Cell Biology of Ischemia/reperfusion Injury. *International Review of Cell and Molecular Biology*, **298**, 229-317. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394309-5.00006-7>
- [7] 李昕, 王芷宁, 付璐, 等. 缺血-再灌注氧化损伤机制及其对不同器官功能的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 149-154.
- [8] 汝少国, 朱增光, 崔鹏飞. 细胞自噬与应激反应[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版), 2022, 52(7): 1-13.
- [9] Fu, Z., Wang, Z., Xu, L., Chen, X., Li, X., Liao, W., *et al.* (2020) HIF-1 α -BNIP3-Mediated Mitophagy in Tubular Cells Protects against Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Redox Biology*, **36**, Article 101671. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101671>
- [10] Jiang, Z., Kuo, Y. and Arkin, M.R. (2023) Autophagy Receptor-Inspired Antibody-Fusion Proteins for Targeted Intracellular Degradation. *Journal of the American Chemical Society*, **145**, 23939-23947. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c05199>
- [11] Wang, Z., Li, Z., Feng, D., Zu, G., Li, Y., Zhao, Y., *et al.* (2019) Autophagy Induction Ameliorates Inflammatory Responses in Intestinal Ischemia-Reperfusion through Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activation. *Shock*, **52**, 387-395. <https://doi.org/10.1097/shk.0000000000001259>
- [12] 曹真睿, 贺桂琼, 龙志敏. 自噬与 NLRP3 炎症小体激活间的相互作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(6): 599-605.
- [13] 吴艳萍, 王阳, 李雅丽, 等. 氧化应激与自噬[J]. 动物营养学报, 2016, 28(9): 2673-2680.
- [14] 齐元麟, 陈富华, 任正肖, 等. 动脉平滑肌细胞的钙池操纵钙通道对细胞自噬的调节[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(10): 1416-1421.
- [15] 张文静, 崔丽艳, 张捷. 自噬与缺血再灌注损伤[J]. 检验医学, 2014, 29(2): 182-185.
- [16] 陈林波, 马凯丽, 陈隼, 等. 线粒体自噬的分子机制[J]. 中国科学(生命科学), 2019, 49(9): 1045-1053.
- [17] 陈华玲, 马晓鹏, 袁圣亮. 自噬与炎症的关系研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(23): 100-102.
- [18] Greene, C.J., Nguyen, J.A., Cheung, S.M., Arnold, C.R., Balce, D.R., Wang, Y.T., *et al.* (2022) Macrophages Disseminate Pathogen Associated Molecular Patterns through the Direct Extracellular Release of the Soluble Content of Their Phagolysosomes. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3072. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30654-4>
- [19] 吴玲玲, 于化鹏, 陈丽嫦, 等. 炎症小体与自噬相互调控关系研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(13): 1011-1015.
- [20] 雷小楠, 杜春, 梁学海, 等. 论线粒体与缺血再灌注损伤的联系及肾移植中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13221-13228.
- [21] Kma, L. and Baruah, T.J. (2021) The Interplay of ROS and the PI3K/AKT Pathway in Autophagy Regulation. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, **69**, 248-264. <https://doi.org/10.1002/bab.2104>
- [22] 阮培森, 郑耀, 董卓亚, 等. AMPK 信号通道调节自噬和线粒体稳态的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(4): 425-429.