

· 新进展 ·

线粒体功能障碍与糖尿病肾病相关信号通路关系研究进展

陈保江¹, 胡存静², 栾仲秋³



扫描二维码
查看更多

【摘要】 糖尿病肾病 (DKD) 是糖尿病患者死亡的主要原因, 也是终末期肾脏病的主要原因, 其发病机制复杂, 是国内外的研究热点。线粒体作为供能的主要场所, 对DKD的发生发展具有至关重要的作用。本文通过检索、分析相关文献, 综述了线粒体功能障碍与DKD相关信号通路 [NOX信号通路、BNIP3/NIX信号通路、转化生长因子 (TGF)- β 1/Smads信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子1 α (PGC-1 α) 信号通路、Notch信号通路] 的关系, 以期防治DKD、延缓其进入终末期肾脏病提供新的治疗靶点及策略。

【关键词】 糖尿病肾病; 线粒体功能障碍; 信号通路; 综述

【中图分类号】 R 587.24 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.262

Research Progress on the Relationship between Mitochondrial Dysfunction and Signal Pathways Related to Diabetic Kidney Disease

CHEN Baojiang¹, HU Cunjing², LUAN Zhongqiu³

1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Department of Liver, Spleen and Stomach, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

3. Department of Nephrology, First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Corresponding author: LUAN Zhongqiu, E-mail: 1578516421@qq.com

【Abstract】 Diabetic kidney disease (DKD) is the main cause of death in diabetic patients and the main cause of end stage renal disease. Its pathogenesis is complex and is a research hotspot at home and abroad. Mitochondria, as the main site of energy supply, plays a vital role in the occurrence and development of DKD. This article reviews the relationship between mitochondrial dysfunction and DKD-related signaling pathways [NOX signaling pathway, BNIP3/NIX signaling pathway, transforming growth factor (TGF)- β 1/Smads signaling pathway, peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) signaling pathway, Notch signaling pathway] through searching and analyzing the relevant literature, in order to provide new therapeutic targets and strategies for the prevention and treatment of DKD and delaying its progression to end stage renal disease.

【Key words】 Diabetic nephropathies; Mitochondrial dysfunction; Signal pathway; Review

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病患者死亡的主要原因, 也是终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD) 的主要原因。国际糖尿病联盟统计数据示, 2017年全球约有4.25亿糖尿病患者, 占全世界人口的3.30%; 在我国, 糖尿病患者数量占总人数的11.2%; 在美

国, 约54%的1型糖尿病患者最终将接受肾脏替代疗法^[1]。DKD的发病机制复杂, 主要包括肾脏血流动力学改变、氧化应激、炎症反应、缺氧和肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 过度激活等。线粒体是储存能量及为细胞提供能量的场所, 具有多种重要的生理功能, 是机体活性氧的重要来源^[2], 故线粒体功能障碍对肾脏病的发生具有至关重要的作用^[3]。本文主要综述了线粒体功能障碍与DKD相关信号通路关系的研究进展, 以期延缓DKD病情进展提供新的治疗靶点及策略。

1 NOX信号通路

1.1 NOX信号通路参与DKD的发生 近年单个NOX亚型在DKD发病机制中的作用取得了重大进展^[4]。生理条件下, 大多数NOX不具有或仅具有非常低的组织活性, 但其在转录或翻译过程中的活性可能升高, 此外在高血压和糖尿病等疾病状态下NOX酶可能被激活^[5]。而NOX活性升高会导致氧化应激增强, 最终导致组织损伤^[6]。迄今为止, 在各种组

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目 (LH2022H073); 黑龙江省中医药管理局项目 (ZHY18-001); 黑龙江中医药大学医院管理研究项目 (YG18005); 黑龙江中医药大学教育教学研究项目 (XJJY2018007)

作者单位: 1.150040黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学研究生院

2.150040黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学第一附属医院脾胃科

3.150040黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学第一附属医院肾病科

通信作者: 栾仲秋, E-mail: 1578516421@qq.com

织中已鉴定出7种已知的NOX亚型,分别为NOX1、NOX2、NOX3、NOX4、NOX5、双氧化酶(dual oxidase, DUOX)1、DUOX2^[7],其中NOX4在肾脏中分布较丰富,被认为是肾脏特有的NOX亚型,但近期研究发现其还存在于非肾脏细胞(包括破骨细胞、神经元、成纤维细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞和内皮细胞)中^[8]。目前,因为缺乏可靠的抗NOX4抗体,虽然NOX4已被证实与区室或细胞器的细胞内膜有关^[9],但NOX4的亚细胞定位仍存在争议。人类NOX5是Ca²⁺在睾丸、淋巴组织及血管、肾脏细胞中的依赖性同系物,可见NOX对基本生物反应至关重要。高糖环境下,肾脏活性氧增加;同时,葡萄糖又会促进肾小管上皮细胞钠-葡萄糖协同转运蛋白表达,使其对葡萄糖的重吸收增加,增多的葡萄糖又会转化为更多果糖,从而导致尿酸增加,刺激NOX释放大量活性氧,加重肾组织损伤,形成恶性循环^[10]。因此,NOX在DKD进展中具有重要作用。

1.2 NOX信号通路与线粒体功能障碍的关系 NOX与线粒体之间的“串扰”已被作为组织氧化还原信号传导的正前馈机制。研究表明,过氧化氢可激活NOX2或p22phox,进而产生成纤维细胞和平滑肌细胞;非耦合内皮一氧化氮合酶可以产生氧气,进而促进线粒体产生活性氧,而NOX来源的活性氧又可增加线粒体的活性氧,进而刺激NOX活化^[11]。上述这种正前馈机制可以靶向抑制与氧化应激相关的病理性血管生成,进而改善多余血管生成情况。YANG等^[12]研究表明,转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 通过促进NOX表达而影响线粒体功能,进而产生大量活性氧,表明NOX在线粒体损伤过程中发挥着关键的调节作用。

2 BNIP3/NIX信号通路

2.1 BNIP3/NIX信号通路参与DKD的发生 研究发现,在DKD患者肾脏中有线粒体自噬小体聚集,提示DKD的发病可能受到线粒体自噬的影响^[13]。YAO等^[14]研究发现,BNIP3/NIX信号通路可以调节线粒体自噬,从而有效减少线粒体断裂,降低线粒体膜电位,抑制线粒体超氧化物和活性氧的过度产生及高糖诱导的肾小球系膜细胞中纤连蛋白、胶原蛋白IV、细胞间黏附分子的表达,从而达到防治DKD的目的。

2.2 BNIP3/NIX信号通路与线粒体功能障碍的关系 近年研究表明,线粒体可促进DKD的发生发展,而BNIP3是与线粒体功能密切相关的Bcl-3蛋白家族成员^[15]。缺氧环境下,BNIP3被激活,其主要作为细胞死亡调节剂而影响细胞死亡途径,包括细胞凋亡、坏死性细胞死亡、自噬及其特殊形式线粒体自噬;此外,BNIP3还可调控不同的代谢途径,如脂质代谢、糖酵解和线粒体生物能量学^[16]。FIELD等^[17]研究表明,当细胞处于缺血和缺氧状态时,BNIP3在线粒体外膜呈高表达。研究发现,一种新的脂毒性触发的信号级联反应依赖BNIP3进行调节,其可导致肾上腺素信号敏感度降低,而肾上腺素信号传导可以促进环磷酸腺苷生成,进而激活PRKA/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA),从而抑制BNIP3功能并恢复胰岛素信号传导^[15]。

NIX是一种线粒体外膜的功能蛋白,其与原始吞噬细胞中微管相关蛋白轻链3(microtubule-associated protein light chain

3, LC3)相关分子相互作用后可诱导线粒体自噬、清除受损的线粒体。

综上,BNIP3和NIX均是缺氧诱导基因,可以编码分子适配器,通过与新生吞噬细胞中加工的LC3相关分子相互作用而促进线粒体自噬。

3 TGF- β 1/Smads信号通路

3.1 TGF- β 1/Smads信号通路参与DKD的发生 肾脏纤维化是DKD的典型特征,TGF- β 1/Smad信号通路是肾脏纤维化的关键信号通路,其中TGF- β 1是介导肾脏纤维化的关键因子,Smads蛋白是TGF- β 1信号通路下游的主要效应分子,TGF- β 1通过诱导Smads活化而介导肾脏纤维化,磷酸化Smad2和Smad3与Smad4结合形成Smad复合物,导致miRNA-21表达上调及肾脏纤维化进展^[18]。值得注意的是,miRNA-21可以抑制Smad7表达,正常情况下可以作为TGF- β 1/Smad3信号通路的负调节因子。Smad2可以抑制Smad3与TGF- β 1型受体结合及阻断Smad3核易位,进而预防肾脏纤维化,如高血压肾病和肾小球疾病(包括IgA肾病、局灶性节段性肾小球硬化、狼疮性肾炎、新月体肾小球肾炎)等。动物实验表明,血液循环中TGF- β 1水平升高的转基因小鼠在无任何额外损伤的情况下发生了肾小球硬化及肾小管间质纤维化^[19]。因此,通过调控TGF- β 1/Smads信号通路可有效减轻肾脏纤维化,从而降低DKD发病风险。

3.2 TGF- β 1/Smads信号通路与线粒体功能障碍的关系 研究表明,TGF- β 1可以通过激活Smad信号通路而发挥其生物学功能^[20]。TGF- β 1是TGF- β 家族成员中最丰富的亚型,其可由所有类型的肾脏细胞和浸润的炎性细胞所分泌。Smad转录因子位于TGF- β 信号通路的中心^[21]。TGF- β 1/Smads通过向线粒体传递信号而控制炎症反应,若线粒体功能发生障碍则TGF- β 1/Smads信号通路传导受阻,炎症调控失调,进而导致肾脏细胞损伤。因此,定向阻止TGF- β 1/Smads信号通路的向线粒体传递信号可能成为延缓肾脏组织炎症及肾脏纤维化的治疗方案。

4 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α , PGC-1 α)信号通路

4.1 PGC-1 α 信号通路参与DKD的发生 关于PGC-1 α 在DKD中作用的研究较多。LIU等^[22]研究表明,PGC-1 α 激活剂在1型糖尿病和2型糖尿病患者中均具有肾脏保护作用。FONTECHA-BARRIUSO等^[23]研究表明,丙酮酸激酶M2活化和Rap2B GTP酶可通过促进PGC-1 α 表达而逆转链脲佐素诱导的1型糖尿病小鼠的线粒体功能障碍。动物实验表明,在采用SIRT1诱导剂和厚朴酚处理的BTBR ob/ob小鼠的肾小球中可观察到PGC-1 α 对线粒体稳态具有维持作用^[24];足细胞特异性过表达TUG1不仅可以改善线粒体生物能量,还可促进PGC-1 α 及其靶基因的表达^[25]。在高糖环境下,PGC-1 α 过表达在肾小管细胞中具有保护作用。SIRT1激动剂(如白藜芦醇)通过促进PGC-1 α 表达可预防高葡萄糖介导的线粒体损伤并减轻氧化应激^[26],但PGC-1 α 过表达会导致肾小球塌陷。CKD与肾脏纤维化有关,而TGF- β 1是肾脏纤维化的关

键驱动因素,其可下调PGC-1 α 表达,导致脂质积累和脂肪酸氧化^[27]。研究表明,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者肾脏PGC-1 α 表达能力减弱,提示PGC-1 α 或许是DKD发病的一个关键因素^[28]。因此,上调糖尿病大鼠肾脏细胞中PGC-1 α 表达可减少肾小球系膜的肥大增生。另有研究报道,过表达PGC-1 α 能改善DKD表型^[29]。上述数据支持PGC-1 α 可通过改善肾脏病患者的线粒体功能而发挥肾脏保护作用。

4.2 PGC-1 α 信号通路与线粒体功能障碍的关系 线粒体通过氧化磷酸化合成ATP,从而为细胞提供能量,而PGC-1 α 是促进线粒体生物发生、增强其呼吸能力和氧化磷酸化的激活因子^[30]。线粒体生物发生是一个复杂过程,涉及线粒体内外膜的合成、线粒体编码蛋白质的合成和导入及线粒体DNA的复制,而上述复杂过程需要核基因组和线粒体基因组协调完成。PGC-1 α 可能与其他核因子相互作用,从而调节线粒体内外细胞能量代谢的多种途径,如参与线粒体脂肪酸氧化、脂肪生成、产热和葡萄糖代谢,进而在心脏、骨骼肌、脑和肾脏等高代谢需求的器官中发挥重要作用。因此,PGC-1 α 已成为糖尿病等代谢性疾病的研究热点^[31]。

5 Notch信号通路

5.1 Notch信号通路参与DKD的发生 Notch1是Notch信号通路的膜受体,其在肾脏胚胎发育过程中的细胞分化环节起重要作用,但在肾脏成熟后其作用开始减弱^[32]。研究表明,在高糖环境下,Notch1在足细胞中被重新激活后其功能失调,进而通过诱导上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)而使细胞凋亡、自噬及足细胞数量减少,进而使炎症反应减弱^[33]。因此,Notch的异常表达与DKD相关。研究表明,在DKD肾活检标本中及db/db2型DKD模型小鼠中Notch信号通路被激活,而激活的Notch信号通路又可促进糖尿病蛋白尿的发生^[34]。

5.2 Notch信号通路与线粒体功能障碍的关系 研究表明,在DKD进展过程中,肾功能降低、肾小球硬化程度与Notch表达水平相关^[35];在转基因小鼠中caspase信号通路能被Notch1信号激活,进而诱导足细胞凋亡,导致肾小球系膜增生、孔隙扩大、蛋白尿形成,最终引起肾间质纤维化等,而肾间质纤维化又可引起肾实质细胞损伤、肾小管上皮细胞再生能力丧失、间质毛细血管完整性受损,进而导致组织缺氧、加重组织损伤和纤维化^[36]。Drp1/Dmlp、Fis1等蛋白均可参与线粒体外膜分裂,其中Drp1是Dynamins超家族成员,研究表明,在细胞凋亡早期Drp1会从胞质转移到线粒体并呈点状聚集,其早于caspase活化;而抑制Drp1表达不仅可以抑制线粒体分裂,还可以减慢或抑制caspase活化,继而引起细胞凋亡^[37]。综上,线粒体功能障碍会导致Drp1转移受阻,抑制caspase信号通路激活,进而影响细胞凋亡。

6 小结

肾脏是人体耗氧量第二位的器官,持续高血糖会通过多种途径造成线粒体功能障碍,导致肾脏能量供应不足,进而导致其无法发挥正常的生理功能。近年来,DKD的临床治疗已取得较大进展,但仍无明确的靶向治疗药物或精准的临床治疗手段。本文通过分析线粒体功能障碍与DKD的关系发

现,线粒体与DKD发病过程中的信号通路有关,包括NOX信号通路、BNIP3/NIX信号通路、TGF- β 1/Smads信号通路、PGC-1 α 信号通路、Notch信号通路,这为防治DKD提供了新的思路及治疗靶点,即通过干预相关信号通路减缓线粒体功能障碍或可减轻/预防DKD的发生,但具体措施仍有待进一步探究。

作者贡献:陈保江进行文章的构思与设计、可行性分析及文献/资料收集,撰写、修订论文;胡存静进行文献/资料整理;栾仲秋负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SUGAHARA M, PAK W L W, TANAKA T, et al. Update on diagnosis, pathophysiology, and management of diabetic kidney disease [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2021, 26 (6): 491-500. DOI: 10.1111/nep.13860.
- [2] BANERJEE D, WINOCOUR P, CHOWDHURY T A, et al. Management of hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in adults with diabetic kidney disease: association of British Clinical Diabetologists and the Renal Association UK guideline update 2021 [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23 (1): 9. DOI: 10.1186/s12882-021-02587-5.
- [3] 刘向阳. 恩格列净通过AMPK/SP1/PGAM5通路改善糖尿病肾小管损伤的机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2020.
- [4] SU L J, ZHANG J H, 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.
- [5] MEZA C A, LA FAVOR J D, KIM D H, et al. Endothelial dysfunction: is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (15): 3775. DOI: 10.3390/ijms20153775.
- [6] BEDARD K, KRAUSE K H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87 (1): 245-313. DOI: 10.1152/physrev.00044.2005.
- [7] 吴明姬. 左卡尼汀对链脲霉素诱导的大鼠糖尿病肾病的保护作用 [D]. 延边朝鲜族自治州: 延边大学, 2017.
- [8] VERMOT A, PETIT-HÄRTLEIN I, SMITH S M E, et al. NADPH oxidases (NOX): an overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (6): 890. DOI: 10.3390/antiox10060890.
- [9] NIE Y, LIU Q, ZHANG W, et al. Ursolic acid reverses liver fibrosis by inhibiting NOX4/NLRP3 inflammasome pathways and bacterial dysbiosis [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13 (1): 1972746. DOI: 10.1080/19490976.2021.1972746.
- [10] JUNG H Y, OH S H, AHN J S, et al. NOX1 inhibition attenuates kidney ischemia-reperfusion injury via inhibition of ROS-mediated ERK signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (18): 6911. DOI: 10.3390/ijms21186911.
- [11] LIU S J, TAO J, DUAN F Q, et al. HHcy induces pyroptosis and atherosclerosis via the lipid raft-mediated NOX-ROS-NLRP3 inflammasome pathway in apoE^{-/-} mice [J]. *Cells*, 2022, 11

- (15): 2438. DOI: 10.3390/cells11152438.
- [12] YANG K J, CHOI W J, CHANG Y K, et al. Inhibition of xanthine oxidase protects against diabetic kidney disease through the amelioration of oxidative stress via VEGF/VEGFR axis and NOX-FoxO3a-eNOS signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (4): 3807. DOI: 10.3390/ijms24043807.
- [13] WANG L, JIANG W Z, WANG J, et al. Puerarin inhibits FUNDC1-mediated mitochondrial autophagy and CSE-induced apoptosis of human bronchial epithelial cells by activating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Aging*, 2022, 14 (3): 1253-1264. DOI: 10.18632/aging.203317.
- [14] YAO J Y, WANG J B, XU Y, et al. CDK9 inhibition blocks the initiation of PINK1-PRKN-mediated mitophagy by regulating the SIRT1-FOXO3-BNIP3 axis and enhances the therapeutic effects involving mitochondrial dysfunction in hepatocellular carcinoma [J]. *Autophagy*, 2022, 18 (8): 1879-1897. DOI: 10.1080/15548627.2021.2007027.
- [15] NING P, JIANG X B, YANG J, et al. Mitophagy: a potential therapeutic target for insulin resistance [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 957968. DOI: 10.3389/fphys.2022.957968.
- [16] LI W J, XIANG Z D, XING Y X, et al. Mitochondria bridge HIF signaling and ferroptosis blockage in acute kidney injury [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (4): 308. DOI: 10.1038/s41419-022-04770-4.
- [17] FIELD J T, GORDON J W. BNIP3 and Nix: atypical regulators of cell fate [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2022, 1869 (10): 119325. DOI: 10.1016/j.bbamer.2022.119325.
- [18] LIU Z Y, WANG W L, LI X Q, et al. Capsaicin ameliorates renal fibrosis by inhibiting TGF- β 1-Smad2/3 signaling [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154067. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154067.
- [19] SHU J C, HU L Z, WU Y C, et al. Daidzein suppresses TGF- β 1-induced cardiac fibroblast activation via the TGF- β 1/SMAD2/3 signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 919: 174805. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174805.
- [20] NG M Y W, WAI T, SIMONSEN A. Quality control of the mitochondrion [J]. *Dev Cell*, 2021, 56 (7): 881-905. DOI: 10.1016/j.devcel.2021.02.009.
- [21] LOBODA A, SOBCZAK M, JOZKOWICZ A, et al. TGF- β 1/smads and miR-21 in renal fibrosis and inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 8319283. DOI: 10.1155/2016/8319283.
- [22] LIU L M, NING X X, WEI L, et al. Twist1 downregulation of PGC-1 α decreases fatty acid oxidation in tubular epithelial cells, leading to kidney fibrosis [J]. *Theranostics*, 2022, 12 (8): 3758-3775. DOI: 10.7150/thno.71722.
- [23] FONTECHA-BARRIUSO M, MARTIN-SANCHEZ D, MARTINEZ-MORENO J M, et al. The role of PGC-1 α and mitochondrial biogenesis in kidney diseases [J]. *Biomolecules*, 2020, 10 (2): 347. DOI: 10.3390/biom10020347.
- [24] RIUS-PÉREZ S, TORRES-CUEVAS I, MILLÁN I, et al. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1452696. DOI: 10.1155/2020/1452696.
- [25] FONTECHA-BARRIUSO M, LOPEZ-DIAZ A M, GUERRERO-MAUVEJIN J, et al. Tubular mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and progression of chronic kidney disease [J]. *Antioxidants*, 2022, 11 (7): 1356. DOI: 10.3390/antiox11071356.
- [26] JANNIG P R, DUMESIC P A, SPIEGELMAN B M, 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.
- [27] LOCATELLI M, ZOJA C, ZANCHI C, et al. Manipulating sirtuin 3 pathway ameliorates renal damage in experimental diabetes [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 8418. DOI: 10.1038/s41598-020-65423-0.
- [28] 周嵘嵘, 唐伟红, 鞠小丽, 等. PGC-1 α 研究进展 [J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2018, 28 (4): 362-366. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y180079.
- [29] 夏华钦, 王亮, 吴芃, 等. 介导糖尿病肾病线粒体损伤的相关信号通路 [J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36 (9): 1696-1703. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2020.09.023.
- [30] ZHANG T, CHI Y Q, KANG Y L, et al. Resveratrol ameliorates podocyte damage in diabetic mice via SIRT1/PGC-1 α mediated attenuation of mitochondrial oxidative stress [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (4): 5033-5043. DOI: 10.1002/jcp.27306.
- [31] YUAN S G, LIU X M, ZHU X J, et al. The role of TLR4 on PGC-1 α -mediated oxidative stress in tubular cell in diabetic kidney disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6296802. DOI: 10.1155/2018/6296802.
- [32] YUAN Q, TANG B, ZHANG C. Signaling pathways of chronic kidney diseases, implications for therapeutics [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 182. DOI: 10.1038/s41392-022-01036-5.
- [33] EDELING M, RAGI G, HUANG S Z, et al. Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2016, 12 (7): 426-439. DOI: 10.1038/nrneph.2016.54.
- [34] MOHANDÉS S, DOKE T, HU H L, et al. Molecular pathways that drive diabetic kidney disease [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133 (4): e165654. DOI: 10.1172/JCI165654.
- [35] MUKHERJEE M, FOGARTY E, JANGA M, et al. Notch signaling in kidney development, maintenance, and disease [J]. *Biomolecules*, 2019, 9 (11): 692. DOI: 10.3390/biom9110692.
- [36] 高峰, 刘淑霞, 赵玉峰, 等. Notch信号通路在糖尿病小鼠肾组织的表达及意义 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2014, 23 (5): 445-449. DOI: 10.3870/zgzzhx.2014.05.011.
- [37] 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. DOI: 10.1681/asn.2015101096.

(收稿日期: 2023-06-12; 修回日期: 2023-09-13)

(本文编辑: 谢武英)