

本文引用: 刘馥溧, 巴元明. 急性肾损伤 SIRT3 信号调控及中医药作用研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(4): 713-718.

急性肾损伤 SIRT3 信号调控及中医药作用研究进展

刘馥溧¹, 巴元明^{2*}

1.湖北中医药大学,湖北 武汉 430061;2.湖北中医药大学附属医院/湖北省中医院肾内科,湖北 武汉 430061

[摘要] 急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是世界范围内的一个重大的公共卫生问题,其短期预后差,增加了终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的风险,患病率及死亡率较高。因此,深入探讨 AKI 的潜在调控机制对于改善其预后至关重要。沉默信息调控因子 3(silent information regulator 3, SIRT3)可通过脱乙酰化并介导多种信号通路中的蛋白质底物调节线粒体代谢、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、细胞自噬,从而预防 AKI,有望成为潜在的治疗新靶点。多种中药单体、中药复方可通过调控 SIRT3 相关通路发挥肾脏保护作用,是 AKI 的研究热点。因此,以 SIRT3 为着眼点,就中医药通过调控 SIRT3 相关通路干预 AKI 的分子机制进行综述,以期为 AKI 的防治提供新的思路,为中药新药的研发与应用提供依据。

[关键词] 急性肾损伤;沉默信息调控因子 3;中医药;信号通路;研究进展;分子机制

[中图分类号]R256.5

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.04.030

Research progress on regulation of SIRT3 signal and the role of Chinese medicine in acute kidney injury

LIU Fuli, BA Yuanming*

1. Hubei University of Chinese medicine, Wuhan, Hubei 430061, China; 2. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Hubei University of Chinese Medicine/Hubei Provincial Hospital of Chinese medicine, Wuhan, Hubei 430061, China

[Abstract] Acute kidney injury (AKI) is a significant public health issue worldwide, with poor short-term prognosis, increased risk of end stage renal disease (ESRD), and high morbidity and mortality. Therefore, it is crucial to delve deeply into the potential regulatory mechanisms of AKI to improve its prognosis. The silent information regulator 3 (SIRT3) can regulate mitochondrial metabolism, oxidative stress, inflammatory response, apoptosis, and autophagy through deacetylation and mediation of protein substrates in various signaling pathways, thus preventing AKI and offering a potential therapeutic target. A variety of Chinese medicine monomers and compound formulas can exert renal protective effects by regulating SIRT3-related pathways, making them a research hotspot in AKI. Therefore, focusing on SIRT3, this review summarizes the molecular mechanisms of Chinese medicine in intervening AKI by regulating SIRT3-related pathways, aiming to provide new ideas for the prevention and treatment of AKI and provide a basis for the research, development, and application of new Chinese medicines.

[Keywords] acute kidney injury; silent information regulator 3; Chinese medicine; signaling pathway; research progress; molecular mechanism

[收稿日期]2023-11-21

[基金项目]全国名老中医药专家传承工作室建设项目(巴元明全国名老中医药专家传承工作室)(国中医药人教函[2022]75号);第六批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师项目(国中医药人教发[2017]29号)。

[通信作者]* 巴元明,男,硕士,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:1723426138@qq.com。

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种复杂的临床综合征,是指肾功能短期内的急剧下降,其特征是线粒体失调和氧化应激驱动的肾小管细胞损伤^[1]。AKI 发病率及死亡率较高^[2],已造成全球范围内巨大的经济负担,严重影响患者的生命健康。探索 AKI 的潜在作用机制并寻找新的治疗靶点及靶向药物,对防控 AKI 的发生及进展具有重要的现实意义。

线粒体功能障碍是 AKI 肾小管损伤的主要原因之一^[3-4]。沉默信息调控因子 3(silent information regulator 3, SIRT3)作为一种主要的线粒体 NAD(+)依赖性蛋白质脱乙酰酶,可通过维持细胞生物能量特征和抗氧化应激调节肾小管上皮细胞稳态^[5-6]。既往研究证实, SIRT3 相关信号通路参与 AKI 的发病机制, SIRT3 成为本病防治的重要靶点^[7-8]。同时,有研究发现中药能基于 SIRT3 调控 AKI,保护肾功能^[9]。本文综述了 SIRT3 相关信号通路对 AKI 的影响,并结合中药提出新思路,以期探索中医药治疗 AKI 的作用靶点及机制提供一定的科学依据。

1 SIRT3 的生理功能

1.1 调节线粒体代谢

SIRT3 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性脱乙酰酶,主要位于线粒体内^[10-12],具有与线粒体能量稳态、抗氧化活性、细胞增殖、细胞凋亡、细胞自噬、DNA 修复等相关的多种细胞功能^[5, 13-14]。能量的产生与代谢是维持细胞赖以生存的重要基础。在线粒体中, SIRT3 通过与乙酰辅酶 A 合成酶 2、鸟氨酸转氨甲酰酶、异柠檬酸脱氢酶 2、谷氨酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶等多种蛋白底物结合,使其去乙酰化,调节其活性,进而参与葡萄糖代谢、脂肪酸氧化、ATP 生成等代谢环节^[15]。

1.2 改善细胞凋亡

细胞凋亡是指为维持细胞内环境稳定的一种调节性细胞死亡方式^[16]。SIRT3 作为一种线粒体蛋白,可通过调节糖原合成酶激酶-3 β /Bcl-2 相关 X 蛋白(glycogen synthase kinase-3 β /Bcl-2-associated X protein, GSK-3 β /Bax)、Bcl-2 相关 X 蛋白/B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2-associated X protein/B-cell lymphoma-2, Bax/Bcl-2)、Bcl-2 相关死亡促进子/B 细胞淋巴瘤-超大型(Bcl-2-associated death promoter/B-cell lymphoma-extra large, Bad/Bcl-xL)比值,参与细胞凋

亡^[17],通过抑制细胞凋亡预防 AKI。

1.3 抗氧化应激

多项研究表明, SIRT3 通过去乙酰化激活超氧化物歧化酶 2(superoxide dismutase 2, SOD2)促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)的清除,在调节线粒体抗氧化和解毒过程中发挥重要作用^[4, 7, 18-20],通过抗氧化应激预防多种疾病的发生。

1.4 调节细胞自噬

研究表明, SIRT3 可通过 ERK-CREB 信号通路逆转 Bcl-2 相关蛋白表达和线粒体自噬活性,减少肝细胞凋亡^[21]。印媛君等^[22]研究发现, SIRT1/SIRT3 信号轴可能通过改善线粒体自噬,减轻肾间质损伤,从而起到保护肾脏的作用。进一步的研究证实, SIRT3 作为自噬的负调节因子,其过表达会引起 SOD2 脱乙酰和活化,从而耗尽细胞内超氧化物含量,进一步抑制腺苷单磷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的活性,从而使哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)活化,引起自噬抑制^[10, 23-24]。

1.5 抑制炎症反应

SIRT3 通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3),减弱氧化应激和下调促炎细胞因子水平,发挥抗炎作用,从而保护肾脏免受线粒体损伤^[25]。艾晨牧等^[26]研究证实,通过上调 SIRT3 表达可激活胰高血糖素样肽-1 受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R),从而显著抑制脓毒症 AKI 发展过程中的炎症反应及细胞凋亡,改善肾功能。

综上所述, SIRT3 作为当下的研究热点,其细胞功能丰富,可通过调节线粒体结构及能量代谢、改善细胞凋亡、抗氧化应激、调节自噬、抑制炎症反应等多种途径达到防治 AKI 的目的。

2 SIRT3 相关信号通路对 AKI 的影响

2.1 SIRT3/AMPK 信号通路

AMPK 是调控细胞炎症反应的重要信号分子,可发挥明显的抗炎作用^[27]。且研究发现,激活 AMPK 信号可上调 SIRT3 表达,阻止肾脏炎症及氧化应激反应的发生发展,抑制肾细胞凋亡,减轻肾组织损伤,保护肾功能^[28]。增加线粒体中 SIRT3 的表达可激

活 AMPK,通过维持线粒体功能和代谢保护人近端肾小管上皮细胞、器官和宿主,减轻线粒体损伤,从而防治脓毒症引起的 AKI^[29]。通过激活 AMPK 途径,可以增强线粒体中 SIRT3 的活性,进而防止 AKI 的发生,随后,增强的 SIRT3 蛋白可与 SOD2 和线粒体 ROS 相互作用,从而减轻肾脏炎症反应,抑制肾脏纤维化^[30]。TAN 等^[31]研究发现,通过乳酸/SIRT3/AMPK 途径抑制有氧糖酵解促进自噬,可防止败血症诱导的 AKI。SIRT3 亦可通过调节 AMPK 诱导自噬,从而预防 AKI^[23,25]。

2.2 SIRT3/Nrf2 信号通路

核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2,Nrf2)是亮氨酸拉链转录激活因子家族成员^[32],是抗氧化应激反应的关键转录因子,可通过激活体内抗氧化酶如 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GPx)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase,GR)、硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase,TrxR)、铁蛋白(ferritin,Ft)的活性,从而发挥抗氧化应激的作用,还可通过调节细胞炎症反应、细胞自噬及细胞凋亡等多个信号通路,减轻组织的损伤^[33-35]。

2.3 SIRT3/FOXO3a 信号通路

叉头框家族蛋白 Oa (forkhead box O3a,FOXO3a)是叉头框蛋白家族的 O 亚型,具有修复受损 DNA、抗氧化应激等生理调节作用,是 SIRT3 的下游信号分子,可通过激活自噬靶点,纠正自噬的异常活动,也可通过激活凋亡基因抑制过度的自噬活动^[36]。SIRT3 可与 FOXO3a 蛋白相互作用并调节其活性^[36-38],参与线粒体自噬、细胞凋亡、氧化应激等,在急性肺损伤、心肌损伤、非酒精性脂肪肝、AKI 等多种疾病的发生中起重要作用^[39]。SIRT3 可通过去乙酰化、去磷酸化和去泛素化等方式影响 FOXO3a 蛋白的修饰状态,从而上调 FOXO3a 的活性。PENG 等^[40]研究发现,FOXO3a 可与自噬相关蛋白轻链 3B 的启动子区域相互作用并增加其表达,增强 TEC 自噬并抑制细胞凋亡和坏死。

2.4 SIRT3/SOD2 信号通路

SOD2 是一种重要的抗氧化酶,SIRT3 通过去乙酰化激活 SOD2 促进 ROS 的清除,在调节线粒体抗氧化和解毒过程中发挥重要作用,其缺乏与各种人类疾病相关^[18]。OUYANG 等^[41]研究发现,肾小管上皮

细胞线粒体中 SOD2 和 p53 蛋白乙酰化的升高是缺血/再灌注损伤诱导的 AKI 发病机制中的重要事件;SIRT3 可能是 SOD2 和 p53 的上游调节剂,并且 SIRT3 失活可能会加重 AKI。

2.5 SIRT3/OPA1 信号通路

视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1 protein, OPA1)是位于线粒体内膜上的一个发动样蛋白,其主要功能是促使线粒体内膜发生融合^[42]。此外,OPA1 也可使线粒体嵴发生重塑,阻止细胞凋亡发生,改善线粒体功能^[43]。研究表明^[8,44-46],SIRT3 能促进 OPA1 的上游调节分子线粒体内膜 AAA 型 ATP 酶 1(inner mitochondrial membrane AAA ATPase 1, IMM AAA ATPase 1)的去乙酰化,促使线粒体融合,从而减轻肾小管上皮细胞线粒体损伤和凋亡。

3 中药单体及复方通过调控 SIRT3 相关信号通路防治 AKI

AKI 可归属于中医学“关格”“癃闭”等范畴。其病机关键在于正气亏虚,浊毒、瘀血阻络损肾^[47-48]。治疗重在祛邪扶正,有助于 AKI 早期肾功能的改善^[49]。目前,AKI 的中医药防治已成为研究热点。中医药具有多靶点、多通路、毒性小、价格低廉的特点,在防治 AKI 中具有一定优势。SIRT3 相关信号通路是 AKI 发病过程中的一条重要通路,诸多中药可通过调控此通路达到有效防治 AKI 的目的。

3.1 中药单体

ZHOU 等^[50]研究发现,甘草素可通过上调 Nrf2 的表达,间接促进 SIRT3 的表达水平升高,进一步的结果表明,甘草素诱导 Nrf2 的核易位,能增加线粒体生物能量相关蛋白如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 gamma coactivator-1 α ,PGC-1 α)和线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A,MTFA)的水平,这些蛋白与 Nrf2 活性和线粒体生物发生有关;此外,该研究还发现甘草素可能逆转活体肾小管上皮细胞中由环磷酸腺苷诱导的 Bcl-2/Bax 比值的降低。这些结果表明,甘草素可通过调节 SIRT3/Nrf2 信号通路,以 Nrf2 依赖性方式改善线粒体功能,预防环磷酸腺苷诱导的 AKI。WU 等^[51]通过动物实验及细胞实验研究发现,肾康注射液中的成分大黄酸可通过抗氧化、抗纤维化和抗凋亡作用保护 5/6 肾脏切

除大鼠的肾损伤,改善肾功能,从而保护肾脏,其抗氧化和抗纤维化的作用与激活 SIRT3/FOXO3a 信号通路有关。FU 等^[52]研究证实,中药单体白藜芦醇可通过促进线粒体内 SIRT3 的富集,上调 FOXO3a 介导的 PGC-1 α 和 SOD2 线粒体基因表达,显著减少 mROS 的产生,抑制镉诱导的小鼠肾脏细胞凋亡,其作用机制可能通过 SIRT3/FOXO3a 信号通路的激活介导。XU 等^[53]研究表明,白藜芦醇可有效恢复 SIRT3 活性,降低乙酰化 SOD2 水平,改善缺氧性肾小管上皮细胞的氧化应激和线粒体功能,并延长生存时间。以上结果表明,SIRT1 对 AKI 的治疗作用,可能依赖于 SIRT3 介导的 SOD2 脱乙酰化^[53]。中药单体三七皂苷是从三七中分离出来的新皂苷,WEI 等^[54]研究发现,三七皂苷可降低 AKI 小鼠的血肌酐、血尿素氮和胱抑素 C 的水平,同时还能改善肾脏组织病理学及肾小管细胞凋亡,并恢复细胞凋亡相关蛋白的表达,增加 AKI 小鼠肾脏中 SIRT3 和 SOD2 的蛋白表达;体外研究表明,三七皂苷能降低对乙酰氨基酚诱发的人肾小管上皮细胞的凋亡,减弱线粒体膜电位的损失,并减少线粒体超氧化物的形成,同时,三七皂苷可以恢复细胞凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2、C-Caspase-3、SIRT2 和 SOD2 的表达水平。总之,三七皂苷可能通过调节 SIRT3/SOD2 途径减少 AKI 的肾小管损伤和线粒体功能障碍。王磊等^[54]研究证实,三叶苷预处理可减轻下肢缺血再灌注引发的氧化应激反应,从而改善肾损伤,其机制可能与激活 SIRT3/SOD2 通路有关。ORTEGA-DOMÍNGUEZ 等^[46]研究证实,姜黄素可逆转线粒体裂变 1 蛋白(fission 1, FIS1)的增加、OPA1 的减少、SIRT3 的减少以及同源性磷酸酶-张力蛋白诱导的激酶 1 的增加。总之,姜黄素在顺铂诱导的 AKI 中的保护作用与改善线粒体动力学和 SIRT3/OPA1 信号通路有关。苦参碱是苦参中的四环喹啉生物碱,具有抗氧化应激、抗炎和抗细胞凋亡等多种药理作用^[55]。YUAN 等^[55]实验研究发现,苦参碱可激活 SIRT3/OPA1 轴,进而抑制线粒体碎裂,改善线粒体功能;在体内,苦参碱治疗能缓解环磷酸腺苷诱导的小鼠肾功能不全、组织学损伤和炎症;此外,与体外研究一致,苦参碱还能激活 SIRT3 介导的 OPA1 脱乙酰化并缓解 AKI 小鼠的线粒体功能障碍。李露等^[56]通过动物实验发现,松果菊苷可通过抗氧化应激、炎症反应和凋亡减轻严重烧

伤大鼠 AKI,其分子机制与激活 SIRT3 信号通路相关。雷小保等^[24]通过动物实验发现,虎杖苷可通过调控 SIRT3 改善脓毒症 AKI 小鼠氧化应激、炎症反应及细胞凋亡。

3.2 中药复方

黎海翔等^[9]通过动物实验研究发现,加味当归补血汤可增加 SIRT3 蛋白的表达、促进 AMPK 磷酸化、减少 ROS 的产生、减少炎症细胞因子表达合成、抑制肾脏炎症发生、减轻肾组织损伤,从而有效保护大鼠肾功能,而激活 SIRT3/AMPK 信号则是其发挥上述功效的作用机制之一。WANG 等^[57]通过动物实验研究证实,大黄甘草汤可显著降低 AKI 小鼠血肌酐和尿素氮的水平、改善肾脏病理变化、减少细胞凋亡、降低血清炎症因子水平,可通过激活 SIRT3/Nrf2/HO-1 信号通路,抑制肾细胞凋亡,从而延缓 AKI 进展。

综上所述,中医药干预 SIRT3 治疗 AKI 的药物主要集中在益气扶正、泻浊解毒、活血化瘀类,此与 AKI 正气亏虚,浊毒瘀滞之病机相契合。其作用机制与改善线粒体功能、减少细胞凋亡、抑制炎症反应,从而改善肾功能等有关。

4 总结与展望

诸多研究证实,SIRT3 参与调控线粒体氧化应激及动力学、线粒体自噬、炎症反应等环节,可改善肾小管上皮细胞结构和功能,防治 AKI 疗效确切。中药单体及复方能基于多条 SIRT3 信号通路防治 AKI。但是未来仍存在巨大的探索空间:SIRT3 信号在 AKI 作用机制中的研究仍不够深入,其上下游通路以及调控机制尚不完全清楚;目前研究主要聚焦于基础研究,临床研究不足;中药复方通过调控 SIRT3 防治 AKI 的相关研究较少。未来仍需开展更多相关临床和基础研究,可应用 AKI 临床研究样本进一步证实中医药是否基于 SIRT3 信号调控 AKI;加强中药复方治疗 AKI 的研究,探索更多中药复方基于 SIRT3 防治 AKI 的作用机制,为 AKI 作用靶点及中医药防治本病作用机制的研究提供客观依据和数据支撑。

参考文献

- [1] ZHAO W Y, ZHANG L, SUI M X, et al. Protective effects of

- sirtuin 3 in a murine model of sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 33201.
- [2] 黄俊鑫, 王碧霞, 邹汉斌, 等. 基于网络药理学和分子对接探究防己茯苓汤治疗缺血再灌注急性肾损伤的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(8): 175-182.
- [3] WEI M M, GAO Y C, CHENG D S, et al. Notoginsenoside Fc ameliorates renal tubular injury and mitochondrial damage in acetaminophen-induced acute kidney injury partly by regulating SIRT3/SOD2 pathway[J]. *Frontiers in Medicine*, 2022, 9: 1055252.
- [4] FAN H, LE J W, SUN M, et al. Sirtuin 3 deficiency promotes acute kidney injury induced by sepsis via mitochondrial dysfunction and apoptosis[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2021, 24(5): 675-681.
- [5] MORIGI M, PERICO L, BENIGNI A. Sirtuins in renal health and disease[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2018, 29(7): 1799-1809.
- [6] 程玲莉, 杨定平. 线粒体 SIRT3 在肾脏疾病中的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(13): 2502-2506.
- [7] PEZZOTTA A, PERICO L, CORNA D, et al. Sirt3 deficiency promotes endothelial dysfunction and aggravates renal injury[J]. *PLoS One*, 2023, 18(10): e0291909.
- [8] HUANG C M, JIANG S S, GAO S H, et al. Sirtuins: Research advances on the therapeutic role in acute kidney injury[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154122.
- [9] 黎海翔, 陈岳尧, 周仕群, 等. 加味当归补血汤调控 AMPK/SIRT3 通路改善高血压肾病的机制研究[J]. *四川中医*, 2022, 40(9): 67-72.
- [10] LI S T, DOU X B, NING H, et al. Sirtuin 3 acts as a negative regulator of autophagy dictating hepatocyte susceptibility to lipotoxicity[J]. *Hepatology*, 2017, 66(3): 936-952.
- [11] 卢红, 王宝根, 张露, 等. SIRT3 调节细胞自噬研究进展[J]. *动物医学进展*, 2021, 42(9): 111-115.
- [12] 许雅萍, 王语涵, 李南, 等. SIRT3 在纤维化疾病中的研究进展[J]. *生命科学*, 2023, 35(8): 1080-1088.
- [13] 阿米拉·阿不拉提, 郭凤, 马洪艳, 等. 马里昔活化 SIRT3 蛋白延缓高糖及软脂酸诱导 HBZY-1 细胞纤维化损伤的研究[J]. *上海中医药杂志*, 2022, 56(9): 82-88.
- [14] JIN L, WEI W T, JIANG Y B, et al. Crystal structures of human SIRT3 displaying substrate-induced conformational changes[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(36): 24394-24405.
- [15] JI Z J, LIU G H, QU J. Mitochondrial sirtuins, metabolism, and aging[J]. *Journal of Genetics and Genomics*, 2022, 49(4): 287-298.
- [16] LOCKSHIN R A, ZAKERI Z. Programmed cell death and apoptosis: Origins of the theory[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2001, 2: 545-550.
- [17] CAO Y, LI P, WANG H C, et al. SIRT3 promotion reduces resistance to cisplatin in lung cancer by modulating the FOXO3/CDT1 axis[J]. *Cancer Medicine*, 2021, 10(4): 1394-1404.
- [18] CHEN Y H, ZHANG J Y, LIN Y, et al. Tumour suppressor SIRT3 deacetylates and activates manganese superoxide dismutase to scavenge ROS[J]. *EMBO Reports*, 2011, 12(6): 534-541.
- [19] BAUSE A S, HAIGIS M C. SIRT3 regulation of mitochondrial oxidative stress[J]. *Experimental Gerontology*, 2013, 48(7): 634-639.
- [20] 衣卫杰, 杜密英, 宓伟, 等. 绿茶多酚对肾皮质 Namp1/SIRT3 表达氧化应激水平影响[J]. *营养学报*, 2017, 39(1): 81-85.
- [21] LI R B, XIN T, LI D D, et al. Therapeutic effect of Sirtuin 3 on ameliorating nonalcoholic fatty liver disease: The role of the ERK-CREB pathway and Bnip3-mediated mitophagy[J]. *Redox Biology*, 2018, 18: 229-243.
- [22] 印媛君, 郭焱, 唐比强, 等. SIRT1/SIRT3 轴在糖尿病肾病肾小管-间质损伤中的作用研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(5): 460-466, 474.
- [23] LANG A, ANAND R, ALTINOLUK-HAMBÜCHEN S, et al. SIRT4 interacts with OPA1 and regulates mitochondrial quality control and mitophagy[J]. *Aging*, 2017, 9(10): 2163-2189.
- [24] 雷小保, 李涛. 虎杖苷通过 SIRT3 减轻脓毒症急性肾损伤小鼠炎症反应、氧化应激及细胞凋亡[J]. *热带医学杂志*, 2021, 21(7): 831-834, 808.
- [25] ZHAO W Y, ZHANG L, CHEN R, et al. SIRT3 protects against acute kidney injury via AMPK/mTOR-regulated autophagy[J]. *Frontiers in Physiology*, 2018, 9: 1526.
- [26] 艾晨牧, 雷小保, 李桂成, 等. GLP-1 受体通过 SIRT3 减轻脓毒症急性肾损伤炎症反应及细胞凋亡[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(7): 870-874, 998.
- [27] QIAO P F, MA J X, WANG Y Y, et al. Curcumin prevents neuroinflammation by inducing microglia to transform into the M2-phenotype via CaMKK β -dependent activation of the AMP-activated protein kinase signal pathway[J]. *Current Alzheimer Research*, 2020, 17(8): 735-752.
- [28] LIU Z W, LIU H, XIAO L, et al. STC-1 ameliorates renal injury in diabetic nephropathy by inhibiting the expression of BNP3 through the AMPK/SIRT3 pathway[J]. *Laboratory Investigation*, 2019, 99(5): 684-697.
- [29] JIN K, MA Y J, MANRIQUE-CABALLERO C L, et al. Activation of AMP-activated protein kinase during sepsis/inflammation improves survival by preserving cellular metabolic fitness[J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2020, 34(5): 7036-7057.
- [30] ZHU M Y, HE J L, XU Y, et al. AMPK activation coupling SENP1-Sirt3 axis protects against acute kidney injury[J]. *Molecular Therapy*, 2023, 31(10): 3052-3066.
- [31] TAN C Y, GU J, LI T, et al. Inhibition of aerobic glycolysis alleviates sepsis-induced acute kidney injury by promoting lac-

- tate/Sirtuin 3/AMPK-regulated autophagy[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2021, 47(3): 19.
- [32] ULASOV A V, ROSENKRANZ A A, GEORGIEV G P, et al. Nrf2/Keap1/ARE signaling: Towards specific regulation[J]. *Life Sciences*, 2022, 291: 120111.
- [33] 王 慧, 龚园其, 周仪华, 等. 青藤碱调控 Nrf2/Keap1 信号通路对脓毒症急性肺损伤的改善作用[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(15): 1896-1900.
- [34] SADRKHANLOO M, ENTEZARI M, OROUEI S, et al. Targeting Nrf2 in ischemia-reperfusion alleviation: From signaling networks to therapeutic targeting[J]. *Life Sciences*, 2022, 300: 120561.
- [35] YU C, XIAO J H. The Keap1-Nrf2 system: A mediator between oxidative stress and aging[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 2021: 6635460.
- [36] FITZWALTER B E, THORBURN A. FOXO3 links autophagy to apoptosis[J]. *Autophagy*, 2018, 14(8): 1467-1468.
- [37] JACOBS K M, PENNINGTON J D, BISHT K S, et al. SIRT3 interacts with the daf-16 homolog FOXO3a in the mitochondria, as well as increases FOXO3a dependent gene expression[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2008, 4 (5): 291-299.
- [38] 姜晓娜, 潘俊杰, 袁 伟. 乌司他丁对缺氧/复氧诱导的肾小管上皮细胞 MAPK/Sirt3/Foxo3a 通路相关自噬的影响[J]. *中国药师*, 2021, 24(7): 287-291.
- [39] 伍晓晓. 肾康注射液及药效物质对慢性肾脏疾病的保护作用及机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [40] PENG Y H, YANG C, SHI X L, et al. Sirt3 suppresses calcium oxalate-induced renal tubular epithelial cell injury via modification of FoxO3a-mediated autophagy[J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(2): 34.
- [41] OUYANG J, ZENG Z H, FANG H H, et al. SIRT3 inactivation promotes acute kidney injury through elevated acetylation of SOD2 and p53[J]. *The Journal of Surgical Research*, 2019, 233: 221-230.
- [42] FAN C, WANG J X, XIONG Z E, et al. Saponins from *Panax japonicus* improve neuronal mitochondrial injury of aging rats[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2023, 61(1): 1401-1412.
- [43] CHEN L, GONG Q Z, STICE J P, et al. Mitochondrial OPA1, apoptosis, and heart failure[J]. *Cardiovascular Research*, 2009, 84 (1): 91-99.
- [44] JIAN Y H, YANG Y F, CHENG L L, et al. Sirt3 mitigates LPS-induced mitochondrial damage in renal tubular epithelial cells by deacetylating YME1L1 [J]. *Cell Proliferation*, 2023, 56(2): e13362.
- [45] YUAN Y J, ZHU L L, LI L, et al. S-sulfhydration of SIRT3 by hydrogen sulfide attenuates mitochondrial dysfunction in cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2019, 31(17): 1302-1319.
- [46] ORTEGA-DOMÍNGUEZ B, APARICIO-TREJO O E, GARCÍA-ARROYO F E, et al. Curcumin prevents cisplatin-induced renal alterations in mitochondrial bioenergetics and dynamic[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2017, 107(Pt A): 373-385.
- [47] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. *北京中医*, 2007, 26(4): 198-200.
- [48] 王今达, 李志军, 李银平. 从“三证三法”辨证论治脓毒症[J]. *中国危重病急救医学*, 2006(11): 643-644.
- [49] 倪清颖, 何振洋, 方雅萱, 等. 中医药治疗急性肾损伤研究概述[J]. *中医药学报*, 2022, 50(10): 93-96.
- [50] ZHOU M, DAI Y P, MA Y, et al. Protective effects of liquiritigenin against cisplatin-induced nephrotoxicity via NRF2/SIRT3-mediated improvement of mitochondrial function[J]. *Molecules*, 2022, 27(12): 3823.
- [51] WU X X, LIU M Y, WEI G, et al. Renal protection of Rhein against 5/6 nephrectomy-induced chronic kidney disease: Role of SIRT3-FOXO3α signalling pathway[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2020, 72(5): 699-708.
- [52] FU B B, ZHAO J M, PENG W, et al. Resveratrol rescues cadmium-induced mitochondrial injury by enhancing transcriptional regulation of PGC-1α and SOD2 via the Sirt3/FoxO3a pathway in TCMK-1 cells[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2017, 486(1): 198-204.
- [53] XU S Q, GAO Y G, ZHANG Q, et al. SIRT1/3 activation by resveratrol attenuates acute kidney injury in a septic rat model[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016: 7296092.
- [54] 王 磊, 白艳辉, 王 鹏, 等. 三叶苷对下肢缺血再灌注小鼠肾损伤的保护作用[J]. *宁夏医科大学学报*, 2022, 44(10): 989-994.
- [55] YUAN L, YANG J C, LI Y, et al. Matrine alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting mitochondrial dysfunction and inflammation via SIRT3/OPA1 pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2022, 26(13): 3702-3715.
- [56] 李 露, 刘晓茜, 王清艳, 等. 松果菊苷对严重烧伤大鼠急性肾损伤的保护作用及其机制[J]. *山西医科大学学报*, 2021, 52 (9): 1171-1179.
- [57] WANG R, AN Y, XU Y F, et al. Exploring anti-acute kidney injury mechanism of Dahuang-Gancao Decoction by network pharmacology and experimental validation[J]. *Aging*, 2023, 15 (19): 10072-10088.

(本文编辑 周 旦)