·文献综述·

[文章编号] 1007-3949(2020)28-08-0716-05

衰老肾脏细胞结构改变及分子机制研究进展

倪小秋, 朱彩凤, 包自阳

(浙江中医药大学附属广兴医院 杭州市中医院肾内科,浙江省杭州市 310007)

[关键词] 肾脏; 衰老; 老年人; 肾小球硬化

[摘 要] 肾衰老是导致急性肾损伤和慢性肾脏病发病率增加的重要原因。即使在没有高血压等年龄相关疾病影响的健康老年人群,肾脏的结构和功能也会发生年龄相关的退行性变化,导致肾脏对损伤的易感性增加,修复能力受损,引起病理性改变。肾脏衰老是一个多因素参与的复合调控过程,阐明导致这些改变的机制,有助于改善急性肾损伤和慢性肾脏病带来的损害。本文回顾了既往发表的文献,从细胞结构功能改变及分子机制方面论述肾脏衰老过程,以期发现更多有效治疗措施。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Cellular structural changes and molecular mechanism in kidneys with healthy aging

NI Xiaoqiu, ZHU Caifeng, BAO Ziyang

(*Guangxing Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University & Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Hangzhou*, *Zhejiang* 310007, *China*)

[**KEY WORDS**] kidney; aging; elderly; glomerulosclerosis

[**ABSTRACT**] Renal aging is a main cause of the increase in the incidence rate of acute kidney injury and chronic kidney disease. Even in the absence of age-related comorbidities such as hypertension, the structure and function of kidney in the healthy elderly groups may degenerate, leading to increased kidney susceptibility to injury, insufficient repair capacity and pathological changes. Renal aging is a multifactorial regulatory process, clarifying the mechanisms behind may help repair the damage caused by acute kidney injury and chronic kidney disease. Published papers are reviewed in this article to demonstrate the process of kidney aging from aspects of cellular structural function changes and molecular mechanisms, so that more effective treatments can be found.

全球慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)的患病率约10%,对于65岁以上的人群,这一比重超过20%,并仍在继续增加[1]。尽管衰老本身不会引起肾脏疾病,但肾脏在衰老期间经历不同的生理变化,使之易于发生病理性改变,是导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和CKD发病率增加的重要原因。随着年龄增长,肾脏体积和功能性肾单位数量减少,肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)下降,与此同时,肾脏代偿和细胞修复的能力下降,与其他年龄相关的危险因素结合,导致了老年性肾病风险增大。因此探索肾衰老的细胞分子结构改变及其发生机制,阐明衰老肾脏相关疾病易感性增加的原因,并寻找预防治疗靶点及措施显得尤为重要。本文就肾脏固有细胞的结构功能改变,以及肾单位禀赋、端粒缩短、自噬与卡路里限制等在肾衰老中的研究进展进行介绍。

1 衰老肾脏细胞结构功能的改变

衰老过程的特征表现为所有器官的生理功能逐渐减退,肾脏是研究这种变化的最佳器官之一,因为临床上通过对肾功能的测量计算,可以较容易比较年龄相关的功能变化。40岁以后,GFR平均每10年下降约10%[2],肾脏内所有的细胞类型都可能

[收稿日期] 2019-06-14 [修回日期] 2019-07-03

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2013KYA167);浙江省中医药科技计划项目(2019ZB084);浙江省朱彩凤名老中医专家传承工作室建设计划项目(GZS2017013)

[作者简介] 倪小秋,硕士研究生,研究方向为中医药防治肾脏疾病,E-mail为52xiaoniqiu@163.com。通信作者朱彩凤,主任中医师,博士研究生导师,研究方向为中医药防治肾脏疾病,E-mail为zhcaifeng@126.com。

参与这个过程,表现为局灶性或球性肾小球硬化、间质纤维化、肾小管萎缩和动脉硬化,但近年来对足细胞和肾小管上皮细胞的研究较为突出。

1.1　足细胞

研究显示,足细胞数量的进行性减少,是肾小球硬化发展的基础[3]。人体肾足细胞是肾小囊脏层的上皮细胞,作为一种终末分化的细胞,足细胞的肌动蛋白在形成纺锤体的同时无法继续维持细胞某些精细的超微结构(如足突),且无法像可再生细胞那样进行迁移和分裂,故难以通过充分增殖得到代偿。老化的足细胞表现出显著的退行性衰老表型,其表现过程为:足细胞变性,氧化蛋白质和蛋白质聚集体逐渐累积,继发性血管收缩,毛细血管塌陷,顶叶上皮细胞活化,足细胞逐渐减少,最终导致肾小球硬化。在这一过程中细胞维持和应激适应机制对足细胞长期存活尤为重要。尽管在肾衰老过程中随着肾单位减少,足细胞可出现代偿性肥大,但由于足细胞难以再生更新,即便出现显著的代偿性增生,也不足以代替损失的足细胞,最终仍将导致肾功能减退。与此同时,局限于肾小球外入球动脉管壁的球旁器肾素分泌细胞(cells of renin lineage, RLCs)在足细胞消耗时可能作为成体足细胞的祖细胞迁移至肾小球毛细血管袢的足细胞及包曼氏囊的壁层上皮细胞所在的位置,获得成体足细胞表型[4],开始共表达部分狭缝隔膜蛋白,并在电镜下显示出类似足突的超微结构特征。但足细胞的绝对丢失超过了 RLCs 进行足够足细胞再生的能力,因此肾功能减退不能逆转。Morito 等[5]发现,在小鼠中,Mafb 转录因子(V-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B)对足细胞分化及足突形成至关重要,当足细胞衰老时,它可通过过滤狭缝蛋白和抗氧化酶发挥保护作用,这或可成为治疗的重要靶点。

1.2　肾小管上皮细胞

肾小管上皮细胞中富含线粒体,在发挥重吸收、分泌功能时,均依赖线粒体内氧化磷酸化供给大量能量支持。但与其他具有主动转运功能的上皮细胞不同,肾小管上皮细胞在正常生理状态下低水平增殖,因而更依赖可靠的线粒体功能以及对缺陷线粒体的有效清除[6]。衰老过程中,这类对供能有高需求的细胞相对更易受到氧化损伤,出现线粒体失调,导致线粒体功能下降,产能减少,线粒体产生减少,稳态遭到破坏。Nox4(NAD(P)H oxidase-4)[7]是其中关键氧化复合物之一,它主要在近端小管表达,并在发生小管上皮细胞损伤时表达上调。它通过消耗诱导线粒体形态改变,稳定膜电位,减少 H_2O_2 的产生,并且通过衍生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)破坏电子传递链 I 发挥作用。另一方面,过多的 ROS 通过损伤线粒体 DNA,引起线粒体膜脂质、蛋白质过氧化,导致线粒体进一步受损[8]。衰老肾脏对于急性应激导致小管细胞损伤易感性增加,但不同于年轻肾脏在应对 AKI 打击时展现出的显著恢复力,由于衰老细胞的负荷增加,小管上皮细胞增殖能力下降,肾脏修复能力降低,逐渐会表现出肾小管萎缩和间质纤维化的增加趋势[6]。

2　肾衰老的分子机制

2.1　肾单位禀赋

老年学领域的研究倾向于将成人生活方式作为衰老和长寿的关键因素,实际上,所有生物在早期发育中都具有高度可塑性和环境敏感性,研究表明许多年龄相关的慢性疾病均起源于生命早期[9]。肾脏在妊娠结束时几乎已发育完全,低出生体质量是低肾单位禀赋的重要预测指标[10]。低肾单位禀赋人群通过子宫内或出生初期肾细胞肥大以增加单肾单位肾小球滤过率,在初期可以代偿性维持全肾 GFR,但随着衰老和进一步肾单位丢失,肾单位无法持续代偿,将更易进入 CKD。低出生体质量是 CKD 和终末期肾病的危险因素[11],Schachtner 等[12]通过对比接受了不同出生体质量肾移植供体在移植后的肾功能,发现低出生体质量的供体移植后更易出现肾功能下降。

表观遗传修饰是指在不改变 DNA 序列的情况下基因表达可遗传的变化,这对宫内或出生早期的遗传编程尤为重要。对生长激素/胰岛素样生长因子(growth hormone/insulin-like growth factor, GH/IGF)轴的调控是其中的关键途径之一,其中 IGF-1 可能是最重要的长寿决定因素之一[13]。IGF-1 是一种肽类激素,它在细胞增殖、线粒体保护、维持营养物质代谢平衡、抗氧化和抗炎等方面具有重要作用。Quarrie 等[14]观察到,降低胰岛素或 IGF-1 会降低胰岛素/IGF-1 信号传导的下游途径,从而可能延长寿命。GH 缺乏或抵抗性的突变小鼠表现出延迟衰老的迹象[15]。在人类中,GH 缺乏或抵抗与长寿并不完全一致,但 GH/IGF-1 信号传导的缺陷已被证明与老年人的死亡率降低有关,文献[16]研究还发现低 IGF-1 水平可预测老人的长寿。目前研究表明,IGF-1 与 GH 水平与人类寿命的关系不是线性

的,而是双相的[17],这可能是因为很难将 GH/IGF-1 信号传导对肿瘤转化的影响以及与其对衰老的影响分开。

孕妇产前营养不良引起长期内分泌损伤,高血压、糖尿病的围产期管理不当,GH/IGF-1 轴发育不足,均会导致胎儿宫内生长受限或早产。合理的遗传表观编程,如足月生产、改善孕妇营养、孕妇基础疾病的管理,均能给予胎儿更好的肾单位禀赋,对未来成人疾病的影响和公共卫生管理领域都具有巨大潜力[18]。

2.2 细胞衰老与端粒缩短

衰老的基本过程,包括慢性炎症、细胞器功能障碍、干/祖细胞功能障碍和细胞衰老[19]。体细胞衰老的标志是不可逆的细胞周期停滞,它会限制肾再生修复能力,并保持一种被称为衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的促炎状态。SASP 是逐渐累积的衰老细胞具有的共同表型[20],包括细胞增大、扁平而多核,伴随 β-半乳糖苷酶活性增强,并激活肿瘤抑制剂网络,如 p16INK4a 和 p19ARF,以及促炎介质的分泌。在急性肾损伤后,SASP 可以通过免疫监视去除衰老细胞,而衰老引起的免疫系统功能障碍又会阻碍衰老细胞的有效清除,引起 SASP 因子的持续表达,加重周围细胞慢性炎症反应及纤维化损伤。

诱导体细胞衰老发生有两种主要途径:“复制性衰老”和“刺激和应激引导的衰老样停滞”(stimulation and stress-induced senescence-like arrest, STASIS)。端粒[21]是由端粒酶参与合成的一组不编码蛋白的重复序列 DNA,其位于染色体的末端,维持染色体稳定性,然而绝大多数体细胞内缺乏端粒酶,因而端粒随着每次细胞分裂而缩短,当端粒到达临界长度时,染色体末端降解,导致遗传的不稳定性,并最终引起“复制性衰老”。在 DNA 损伤过程中,磷脂酰肌醇 3 激酶将会激活下游因子,诱导体内肿瘤抑制蛋白 p53 发生磷酸化,活化后的 p53 通过细胞周期依赖性激酶抑制剂(p21CIP1/WAF1)过表达或上调其他凋亡基因启动细胞凋亡程序,视网膜母细胞瘤蛋白发生低磷酸化,最终导致永久性细胞周期停滞[22]。此外,p53 还可能通过诱导 p14ARF 与人体双微体(HDM2)结合,以抑制 p53 泛素化和降解。端粒在人体肾脏中主要以年龄依赖性方式缩短,特别是在肾皮质中,端粒缩短会降低肾损伤后的再生能力,尤其是肾上皮细胞的增殖能力[8]。许多公司着力于开发基于端粒酶的疗法以对抗衰老,如 TA-65,一种天然产物衍生的端粒酶激活剂,一项随机双盲试验研究发现补充 TA-65 能够减少受试者的端粒损耗,并可能改善人体健康状况[23]。

另一种关键衰老介质细胞周期抑制剂 p16INK4a31[21],通过活化 pRB 途径以抑制细胞周期蛋白依赖性激酶,从而阻止视网膜母细胞瘤蛋白磷酸化。p16INK4a 介导的 STASIS 并不依赖于端粒缩短,主要由氧化应激、致癌 RAS 表达和表观遗传改变诱导。在多种肾细胞类型中均发现 p16INK4a 表达呈年龄相关性[24],这被认为是反应肾脏年龄的理想标志物,并已被证明可用于预测肾移植预后。p16INK4a 的敲除还可以有助于肾脏在急性缺血性损伤后的恢复,并增加肾异体移植后小鼠的存活率[25]。

端粒长度在大多数组织和细胞中随年龄增长而缩短,端粒长度可能是代表衰老的潜在标志物,甚至可作为个体年龄的准确预估,其中最易获取核 DNA 来自外周血细胞。Oetting 等[26]探讨了外周血细胞端粒长度对肾移植结果的影响,发现肾供体和受体的端粒长度与年龄显著相关,而与移植结果没有相关性。这一结果同之前直接测量肾端粒长度的得出结论不同。这可能是因为外周血白细胞端粒长度仅与肝脏和肋间肌的相对长度有一定相关性,而与包括肾在内其他测量的组织无明显相关,且相较于器官组织,外周血端粒长度变异性较大[27]。因此,建议应进行组织特异性分析评估靶器官衰老状态,而不能单纯通过血细胞简单外推。不过,Nezu 等[28]在一项前瞻性研究中发现端粒 G 尾长度有独立于端粒长度的与内皮功能的联系,在预测年龄相关疾病方面,它有希望成为一种稳定的生物标志物。

2.3 自噬与卡路里限制

已有充分的证据证明自噬在延缓衰老过程中的作用[29]。自噬作为一种严格自我调节的细胞内降解、再循环系统,在接受相关复合物诱导后,部分细胞质通过形成自噬体,进而被递送至溶酶体进行降解,而由此释放的游离氨基酸和脂肪酸等降解产物可被细胞重复利用,作为提供营养和能量的内部来源。在肾脏中,在自噬相关基因缺陷的足细胞和近端小管上可以观察到脂褐素积累,线粒体受损,氧化蛋白负荷增加等衰老表型[30]。衰老损伤还与 ROS 形成有关[31],线粒体是 ROS 产生的主要部位,因此相较于其他细胞器,线粒体更易受损。不同于核 DNA 受组蛋白保护,线粒体 DNA 对于 ROS 诱导的应激没有任何保护机制。正常情况下,受损的线

粒体将被自噬降解,当自噬缺陷或被抑制,线粒体 DNA 发生突变,肿胀的异常线粒体在细胞内累积,则会产生更多 ROS,进一步加剧氧化损伤,ATP 产出减少,加速衰老过程。因此线粒体在组织损伤和衰老调节中起重要作用。Yamamoto 等[32]观察到老年大鼠肾脏中基础自噬活动的上调,并且主要通过改善线粒体稳态来抵抗衰老。雷帕霉素可以通过抑制雷帕霉素复合物靶点诱导自噬,已被证明可以延长一系列动物的寿命,但因其易诱导蛋白尿和肾小球硬化、新月体的发生,临床应用的安全性仍然存疑[33]。此外,白藜芦醇作为一种天然抗氧化剂,可通过激活 SIRT1,改善肾脏损伤,可能是预防年龄相关肾损伤的有效治疗方法[34]。

自噬在饥饿和其他形式的细胞应激中充当必需的生存途径,其中卡路里限制,即无营养不良的情况下,减少卡路里摄入,就是一种典型的自噬诱导模型。动物的热量限制被证明可调节肾脏中与衰老相关的生理过程,包括肾小球硬化、肾小管萎缩和肾间质纤维化。卡路里限制可能通过改变相关的基因表达[35],如 Claudin-7、肾损伤分子 1 等,改善大鼠肾脏对年龄相关的缺血性损伤的易感性;Chung 等[36]观察到,热量限制改善了衰老过程中受损的脂肪酸氧化途径,延缓肾纤维化的发展;Kume 等[37]发现,正常衰老过程的 SIRT1 活性下降不能通过自噬促进细胞适应缺氧,但对小鼠的长期卡路里限制能促进 SIRT1 的表达,还可通过增加自噬减弱缺氧相关的线粒体和肾损伤。

长期的热量限制在临床上是非常难以实现的,另一方面,卡路里限制对寿命的影响可能与特定营养成分有关,而不仅是通过降低卡路里摄入。Miller 等[38]发现,等量卡路里摄入下,限制某些氨基酸可显著延长小鼠寿命,蛋白质限制组小鼠显示出较少的氧化线粒体 DNA 损伤和突变。通过调整营养素结构以调节营养传感途径或诱导自噬来模拟卡路里限制效应的膳食限制,包括特定的营养脂肪、低果糖饮食等,对衰老肾脏的保护作用,目前正处于临床前和临床实验的不同阶段[39-40]。

3　结　语

肾脏衰老过程中,肾小球、肾小管的各类型细胞均发生了不同程度的生理性改变,尽管通过代偿减轻了一部分损伤,但肾功能下降无法逆转。对于生理性肾脏衰老与老年慢性肾脏病之间的关系仍需进一步探索,本文总结了目前细胞和分子过程中与肾脏衰老表型有关的最新见解:宫内发育不良在生命的早期决定了肾单位的禀赋不足,后天的氧化损伤与慢性炎症反应,加之肾应激能力下降,自噬功能下降引起代谢产物清除不足,使得衰老细胞累积,肾脏再生修复能力受损。针对这些衰老带来的问题,目前提出的预防治疗策略包括表观遗传修饰,卡路里限制的模拟及衰老相关靶点的作用药物,尽管这些方向均已有了不同程度的进展,但应用到临床,还需积累更多证据。

[参考文献]

[1] National Kidney Foundation. Global facts about kidney disease[EB/OL]. (2015-03)[2019-06-14]. https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about- kidney-disease.

[2] Schlanger LE, Bailey JL, Sands JM. Electrolytes in the aging[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2010, 17(4): 308-319.

[3] Hodgin JB, Bitzer M, Wickman L, et al. Glomerular aging and focal global glomerulosclerosis: a podometric perspective[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(12): 3162-3178.

[4] Pippin JW, Glenn ST, Krofft RD, et al. Cells of renin lineage take on a podocyte phenotype in aging nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(10): F1198-F1209.

[5] Morito N, Usui T, Yoh K, et al. MP041Mafb mutant shows podocyte injury with aging[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(S1): 356.

[6] Berkenkamp B, Susnik N, Baisantry A, et al. In vivo and in vitro analysis of age-associated changes and somatic cellular senescence in renal epithelial cells[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88071.

[7] Okamura DM, Pennathur S. The balance of powers: Redox regulation of fibrogenic pathways in kidney injury[J]. Redox Biol, 2015, 6: 495-504.

[8] 卿即娜, 陈红阳, 尹琳洁, 等. 血管内皮细胞衰老与心血管疾病的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(2): 161-168.

[9] Nettle D, Bateson M. Adaptive developmental plasticity: what is it, how can we recognize it and when can it evolve?[J]. Proc Biol Sci, 2015, 282(1812): 20151005.

[10] Glassock RJ, Denic A, Rule AD. The conundrums of chronic kidney disease and aging[J]. J Nephrol, 2017, 30(4): 477-483.

[11] Eriksson JG, Salonen MK, Kajantie E, et al. Prenatal growth and CKD in older adults: longitudinal findings from the Helsinki birth cohort study, 1924-1944[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(1): 20-26.

[12] Schachtner T, Reinke P. Estimated nephron number of the donor kidney: impact on allograft kidney outcomes[J]. Transplant Proc, 2017, 49(6): 1237-1243.

[13] Vaiserman AM. Birth weight predicts aging trajectory: a hypothesis[J]. Mech Ageing Dev, 2018, 173: 61-70.

[14] Quarrie JK, Riabowol KT. Murine models of life span extension[J]. Sci Aging Knowledge Environ, 2004, 2004(31): 1-11.

[15] Darcy J, Mcfadden S, Bartke A. Altered structure and function of adipose tissue in long-lived mice with growth hormone-related mutations[J]. Adipocyte, 2017, 6(2): 69-75.

[16] Vitale G, Barbieri M, Kamenetskaya M, et al. GH/IGF-I/insulin system in centenarians[J]. Mech Ageing Dev, 2017, 165(Pt B): 107-114.
[17] Bartke A, Darcy J. GH and ageing: pitfalls and new insights[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2017, 31(1): 113-125.
[18] Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes: a global concern[J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11(3): 135-149.
[19] Kirkland JL. Translating the science of aging into therapeutic interventions[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2016, 6(3): a025908.
[20] Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, et al. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression[J]. Annu Rev Pathol, 2010, 5: 99-118.
[21] Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging[J]. Physiol Rev, 2008, 88(2): 557-579.
[22] Schmitt R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging[J]. Kidney Int, 2017, 92(3): 569-579.
[23] Salvador L, Singaravelu G, Harley CB, et al. A natural product telomerase activator lengthens telomeres in humans: a randomized, double blind, and placebo controlled study[J]. Rejuvenation Res, 2016, 19(6): 478-484.
[24] Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging[J]. J Clin Invest, 2004, 114(9): 1299-1307.
[25] Sato S, Kawamata Y, Takahashi A, et al. Ablation of the p16 (INK4a) tumour suppressor reverses ageing phenotypes of klotho mice[J]. Nat Commun, 2015, 6: 7035.
[26] Oetting WS, Guan W, Schladt DP, et al. Telomere length of recipients and living kidney donors and chronic graft dysfunction in kidney transplants[J]. Transplantation, 2014, 97(3): 325-329.
[27] Dlouha D, Maluskova J, Kralova LI, et al. Comparison of the relative telomere length measured in leukocytes and eleven different human tissues[J]. Physiol Res, 2014, 63(S3): S343-S350.
[28] Nezu T, Hosomi N, Takahashi T, et al. Telomere G-tail length is a promising biomarker related to white matter lesions and endothelial dysfunction in patients with cardiovascular risk: a cross-sectional study[J]. E Bio Medicine, 2015, 2(8): 960-967.
[29] Rubinsztein DC, Mariño G, Kroemer G. Autophagy and aging[J]. Cell, 2011, 146(5): 682-695.
[30] Kimura T, Takabatake Y, Takahashi A, et al. Autophagy protects the proximal tubule from degeneration and acute ischemic injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(5): 902-913.
[31] 郝 阳, 郭晓辰, 张军平. 氧化应激和自噬在动脉粥样硬化中的作用研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 404-410.
[32] Yamamoto T, Takabatake Y, Kimura T, et al. Time-dependent dysregulation of autophagy: Implications in aging and mitochondrial homeostasis in the kidney proximal tubule[J]. Autophagy, 2016, 12(5): 801-813.
[33] Arriola SI, Lamming DW. Rapamycin: an inhibitor of aging emerges from the soil of Easter island[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2016, 71(7): 841-849.
[34] Kitada M, Koya D. Renal protective effects of resveratrol[J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013: 568093.
[35] Chen G, Bridenbaugh EA, Akintola AD, et al. Increased susceptibility of aging kidney to ischemic injury: identification of candidate genes changed during aging, but corrected by caloric restriction[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 293(4): F1272-F1281.
[36] Chung KW, Lee EK, Lee MK, et al. Impairment of PPARα and the fatty acid oxidation pathway aggravates renal fibrosis during aging[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(4): 1223-1237.
[37] Kume S, Uzu T, Horiike K, et al. Calorie restriction enhances cell adaptation to hypoxia through Sirt1-dependent mitochondrial autophagy in mouse aged kidney[J]. J Clin Invest, 2010, 120(4): 1043-1055.
[38] Miller RA, Buehner G, Chang Y, et al. Methionine-deficient diet extends mouse lifespan, slows immune and lens aging, alters glucose, T4, IGF-I and insulin levels, and increases hepatocyte MIF levels and stress resistance[J]. Aging Cell, 2005, 4(3): 119-125.
[39] Calvo-Rubio M, Burón MI, López-Lluch G, et al. Dietary fat composition influences glomerular and proximal convoluted tubule cell structure and autophagic processes in kidneys from calorie-restricted mice[J]. Aging Cell, 2016, 15(3): 477-487.
[40] Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspa MA, et al. Aging-associated renal disease in mice is fructokinase dependent[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 311(4): F722-F730.

(此文编辑 朱雯霞)