



酮体代谢与肾脏疾病*

刘颖^{1,2}, 马良^{1,2}, 付平^{1,2Δ}

1. 四川大学华西医院 肾脏内科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 肾脏病研究所(成都 610041)

【摘要】 生酮饮食限制葡萄糖供能,刺激脂肪分解氧化生酮,使循环中酮体水平升高。酮体在肝细胞线粒体基质中产生,β-羟丁酸(beta-hydroxybutyrate, BHB)为酮体的主要成分。本文对酮体的代谢、BHB在肾脏疾病中的功能作用进行综述。酮体通过血液循环分布到代谢活跃的组织作为替代能源供能;BHB作为信号分子,介导多种细胞信号转导,参与多种疾病的发生发展过程。BHB对多种肾脏疾病也具有保护和治疗作用,通过抗氧化、抑制炎症与应激机制改善糖尿病肾病、慢性肾脏病、急性肾损伤、多囊肾病等肾脏疾病的预后。现有的研究聚焦于酮体在免疫细胞中调节炎症、氧化应激反应中的作用,循环中酮体水平升高对肾脏足细胞、肾小管细胞代谢的影响仍未有定论;对肾脏疾病中足细胞损伤、足细胞衰老的作用仍需进一步研究。

【关键词】 酮体 肾脏疾病 抗炎 抗氧化 综述

Ketone Body Metabolism and Renal Diseases LIU Ying^{1,2}, MA Liang^{1,2}, FU Ping^{1,2Δ}. 1. Department of Nephrology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Kidney Research Institute, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Δ Corresponding author, E-mail: fupinghx@163.com

【Abstract】 A ketogenic diet limits energy supply from glucose and stimulates lipolysis, lipid oxidation, and ketogenesis, resulting in elevated levels of ketone bodies in the bloodstream. Ketone bodies are synthesized in the mitochondrial matrix of liver cells and β-hydroxybutyric acid (BHB) is the most abundant type of ketone body. Herein, we reviewed published findings on the metabolism of ketone bodies and the role of BHB in renal diseases. Through blood circulation, ketone bodies reach metabolically active tissues and provides an alternative source of energy. BHB, being a signaling molecule, mediates various types of cellular signal transduction and participates in the development and progression of many diseases. BHB also has protective and therapeutic effects on a variety of renal diseases. BHB improves the prognosis of renal diseases, such as diabetic kidney disease, chronic kidney disease, acute kidney injury, and polycystic kidney disease, through its antioxidant, anti-inflammatory, and stress response mechanisms. Previous studies have focused on the role of ketone bodies in regulating inflammation and oxidative stress in immune cells. Investigations into the effect of elevated levels of ketone bodies on the metabolism of renal podocytes and tubular cells remain inconclusive. Further research is needed to investigate the effect of BHB on podocyte damage and podocyte senescence in renal diseases.

【Key words】 Ketone body Renal disease Anti-oxidative Anti-inflammatory Review

生酮饮食是一种低碳水化合物、高脂肪(脂肪供能占总能量的比例通常≥70%)、适量蛋白质的饮食模式,属于极低碳水饮食(0~60 g/d)^[1]。严格限制碳水化合物摄入,脂肪就会代替碳水化合物作为主要能量来源,氧化分解产生酮体,使血浆中酮体水平升高,被其他组织中用作氧化燃料,如中枢神经系统、心脏和肌肉^[2]。生酮饮食最早被用于治疗癫痫,现也被广泛用于治疗肥胖等疾病^[3-4]。

酮体是源于脂质的小分子,由肝脏脂肪酸氧化分解产生,包括78%的β-羟丁酸(beta-hydroxybutyrate, BHB)、20%的乙酰乙酸(acetoacetic acid, AcAc)和2%的丙酮。近年来针对BHB的研究越来越多,不仅是因为BHB为酮体的主要成分,更重要的是,与AcAc和丙酮不同,BHB可以

作为信号分子,既能激活特定的细胞信号^[5],也能与细胞膜上的受体结合,将外部环境因素与表观遗传基因调控、细胞功能联系在一起,参与多种疾病的发生发展过程^[6-7]。

BHB通过抗炎、抗氧化等机制可以有效地改善衰老和各种慢性代谢性疾病,在心血管疾病、肿瘤和代谢性疾病中也表现出一定的治疗潜力。酮体作为代谢的中间产物,进入循环到达多个靶器官发挥功能。炎症与许多肾脏疾病的发病机制有关,包括糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)等^[8]。已有研究证实,BHB通过抗细胞焦亡机制缓解肾脏缺血再灌注损伤,预防急性肾损伤;减轻足细胞衰老和损伤,延缓DKD进展^[9-10]。对酮体的器官保护作用了解越多,BHB在慢性代谢性疾病中表现出的治疗潜力越受到研究者的关注。因此,本文将对酮体代谢以及BHB在肾脏疾病中的

* 国家自然科学基金项目(No. 82070711)资助

Δ 通信作者, E-mail: fupinghx@163.com

出版日期: 2023-11-20

功能进行综述,探讨酮体对肾脏疾病的保护作用。

1 酮体的代谢

生理状态下,BHB的血清水平通常在0.1 mmol/L左右;在禁食2 d后升高至1~2 mmol/L,在长期饥饿时达到6~8 mmol/L;BHB水平继续升高,则有酮症酸中毒的可能^[11]。

1.1 酮体全身代谢

生酮饮食常包含一些富含脂肪的食物,如牛油果、三文鱼等。富含脂肪的食物进入机体供能,在肝细胞线粒体基质中产生酮体。在饥饿或糖供给不足时,肝细胞线粒体中的脂酰辅酶A通过 β -氧化生成乙酰辅酶A(Ac-CoA),两个Ac-CoA被硫解酶催化生成乙酰乙酰辅酶A(AcAc-CoA),在3-羟甲基戊二酰辅酶A合酶(HMGCS2)的催化下,与第三个AcAc-CoA结合,形成3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA);被HMG-CoA裂解酶(HMGCL)裂解后,HMG-CoA释放Ac-CoA和AcAcOH;AcAc在 β -羟丁酸脱氢酶(BDH1)的催化下,还原生成BHB;AcAc自发或由乙酰乙酸脱羧酶催化,生成丙酮。BHB和AcAc通过血液循环分布到代谢活跃的组织,如中枢神经系统、心脏和肌肉,丙酮随尿排出体外或从肺直接呼出^[12]。BHB经关键转运蛋白SLC16A6从肝脏输出,单羧酸转运蛋白MCT1和MCT2携带BHB穿过血脑屏障,到达靶组织^[13];AcAc少量在血液中脱羧生成丙酮,大部分进入组织供能。

1.2 酮体肾脏代谢

当循环中酮体浓度较低时,酮体会经SMCT1(SLC5A8)和SMCT2(SLC5A12)被近端小管完全重新吸收;持续禁食后,BHB浓度逐渐增加,肾小管的BHB重吸收能力也适应性增加;当酮体浓度超过肾阈值(70 g/L),酮体经肾小球的滤过量超过了肾小管的重吸收能力,就产生了酮尿^[14]。

2 BHB在肾脏疾病中的功能作用

BHB通过直接方式与间接方式来实现信号转导功能。直接方式包括竞争性抑制组蛋白去乙酰化酶(HDAC)、与细胞膜表面受体结合、蛋白质酰化修饰以及调节离子通道活性。BHB在分解代谢为Ac-CoA和ATP的过程中,其分解代谢产物可以改变下游信号转导,BHB间接调节了下游信号途径的稳态,例如调节神经递质合成。

BHB抑制细胞核中组蛋白的去乙酰化,发挥广泛的有益影响,包括延缓癌症、调节免疫反应和氧化应激^[15]。

BHB也可以作为配体与G蛋白偶联受体(GPCR)结合,包括羟基羧酸受体(HCAR2)和游离脂肪酸受体3(FFAR3)。BHB激活FFAR3,减少脂解并拮抗NLRP3炎症小体,从而抑制炎症^[12]。HCAR2是一种Gi/o偶联的GPCR,在免疫细胞、小胶质细胞和结肠上皮细胞均有表达,被激活后可诱导抗炎作用^[6]。BHB可以改变M1、M2巨噬细胞比例,调节脂肪分解,抑制NLRP3炎症小体的激活,减轻动脉粥样硬化^[16]。脑组织小胶质细胞上HCAR2的激活对神经保护至关重要,已被证实在阿尔茨海默病和炎症性中枢系统疾病中疗效显著^[17-18]。综上所述,BHB无论是通过直接还是间接方式,都表现出在抑制炎症、抗氧化应激、治疗慢性炎症性疾病具有显著的治疗潜力。

2.1 BHB与DKD

我国糖尿病患者越来越多,DKD已成为糖尿病最严重的并发症之一,也成为我国慢性肾衰竭的首要因素。DKD是多种致病因素共同作用的结果,其中氧化应激和炎症反应起主要作用^[19]。DKD与全身炎症和肾脏局部炎症有关,多种炎症细胞、细胞因子参与其发生发展,最终导致肾脏炎症相关的结构改变。因此,靶向炎症和氧化应激信号通路和其代谢产物的治疗具有临床价值。

POPLAWSKI等^[20]发现接受生酮饮食的1型(Akita)和2型(db/db)糖尿病小鼠循环中BHB水平显著升高,白蛋白/肌酐降低,肾脏相关氧化应激和毒性相关转录物表达降低,病理改变部分缓解。生酮饮食对缓解蛋白尿和降低氧化应激基因表达效果显著,逆转DKD肾脏结构改变作用有限,也存在形态学改变需要更长时间的生酮饮食干预的可能。通过此项研究表明,合理的饮食干预可以改善DKD的预后。

很多大型临床试验已经证明,钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂不仅可以降低血糖,还可以改善患者肾脏预后,但SGLT2抑制剂的肾脏保护机制尚未清楚。TOMITA等^[21]发现SGLT2抑制剂可以升高循环中酮体的水平,升高的酮体水平可以调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTORC1)的过度激活。酮体在不同机制所致的DKD模型中都表现出肾脏保护作用,在高脂饮食喂养的ApoE敲除小鼠(非蛋白尿型)中,酮体减轻近端小管的损伤;在db/db小鼠(蛋白尿型)中,酮体可以保护足细胞,减少mTORC1相关足细胞损伤和蛋白尿。综上,酮体在非蛋白尿型和蛋白尿型DKD模型中均表现出较强的治疗潜力。

DKD病理特征表现为肾小球细胞外基质(ECM)沉积、肾小球硬化。既往研究表明,过表达BHB脱氢酶I可以抑制心脏纤维化,而BHB治疗能否延缓肾脏纤维化尚

无定论^[22]。TGF- β 1/Smad3信号通路调控ECM生成,肾脏基质金属蛋白酶2(MMP-2)负责降解ECM,TGF- β 1/Smad3信号通路和MMP-2共同维持ECM平衡^[23-24]。BHB治疗通过改变启动子的组蛋白H3赖氨酸9位点的 β -羟甲基化(H3K9hb),上调肾脏MMP-2表达,ECM降解增加,延缓了肾小球硬化。BHB可有效改善糖尿病大鼠肾脏生化指标,降低血清肌酐、24 h尿蛋白,改善肾小球体积缩小和肾小球硬化症,降低肾脏的IV型胶原(COL-IV)含量,此研究证实了BHB加速ECM降解,改善DKD肾小球硬化症^[25]。

足细胞是肾小球血液滤过屏障的关键结构成分,足细胞的完整性对于维持肾小球的结构和功能完整性至关重要。DKD疾病进展常伴随着足细胞损伤和丢失,足细胞损伤程度与蛋白尿直接相关^[26-27]。在高血糖的刺激下,足细胞衰老信号被激活,其功能障碍和衰老损伤是导致DKD等的重要原因,靶向足细胞的治疗具有重要意义。越来越多的研究证实,生酮饮食可以增加酮体水平并促进小鼠的抗炎代谢状态,延缓衰老、延长寿命^[28]。酮体水平升高可以增加蛋白质乙酰化水平,调节mTORC1信号传导,从而减轻衰老损伤^[29-30]。那么酮体是否也可以影响肾脏细胞代谢,从而减轻肾脏衰老损伤,延缓疾病进展到终末期肾病?为探究这一问题,FANG等^[9]在体外实验中用高糖和转化生长因子 β 1(TGF β 1)联合治疗来模拟糖尿病环境,实验发现与模型组相比,BHB处理显著保留了足细胞突触的形态和细胞骨架的完整性;体内实验中,BHB治疗的糖尿病小鼠的蛋白尿明显缓解,病理上表现出肾小球中的ECM积聚,肾小球基底膜增厚,以及足细胞足突增宽等明显改善;此研究提示BHB通过抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)活性,从而抑制GSK-3 β 介导的核红细胞2相关因子2(Nrf2)磷酸化,增强Nrf2抗氧化反应,最终减轻足细胞衰老。

2.2 BHB与CKD

CKD是全球致死率排名前20的疾病,需要接受肾脏替代治疗的终末期肾病患者越来越多,疾病负担迅速增加,现已成为全球性的公共卫生问题^[31]。对于CKD患者,科学有效的慢病管理可延缓CKD进展为终末期肾病。针对CKD患者建议采用低蛋白饮食,而生酮饮食通常被认为是高蛋白饮食,对于CKD患者是否可以从生酮饮食受益尚无定论。在最近的一个临床试验中,BRUCI等^[32]评价了生酮饮食在轻度肾衰竭患者中的疗效和安全性,发现在科学的监督下,生酮饮食对于CKD患者肾功能改善有益。

酮体不仅可以通过改善机体代谢状态来改善肾功

能,也可以通过靶向治疗CKD的并发症来延缓CKD进展。血管钙化是CKD患者最常见的心血管并发症之一,使CKD患者的心血管死亡率升高,但针对CKD患者血管钙化的治疗仍很有限。目前被广泛认可的几种引起血管钙化的机制,包括炎症、氧化应激以及钙和磷酸盐水平升高^[33-35]。在LAN等^[36]的研究中证实,额外补充BHB可以减轻CKD大鼠的主动脉钙化。在CKD患者中,HDAC9过表达会激活NF- κ B通路,加剧血管平滑肌细胞和主动脉环的钙化,促进血管钙化,BHB治疗可以下调HDAC9,从而减轻CKD血管钙化。

多囊肾病是一种CKD,其预后不良,大约有一半人会发展为终末期肾病^[37]。多囊肾病是一种遗传性肾脏病,由PKD1和PKD2基因突变引起的,其编码的polycystin-1和polycystin-2两种蛋白影响线粒体功能、细胞代谢受损,使得肾脏囊肿生长、间质纤维化,从而导致肾功能障碍^[38]。上文提到,BHB作为信号分子参与调节许多信号通路,包括mTOR、腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)和HDAC,这些信号通路与多囊肾病的病理生理机制密切相关。TORRES等^[39]的实验结果表明,BHB能延缓多囊肾病进展,并在多种多囊肾病动物模型得到验证,包括小鼠、大鼠、猫。多囊肾病大鼠口服BHB 5周后,病理上显示肾脏纤维化显著改善、肌成纤维细胞减少,囊肿体积减小。通过生酮饮食等饮食方式干预或额外补充BHB是治疗多囊肾病的一种新途径。

2.3 BHB与AKI

肾脏缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是AKI的常见病因,常见于创伤、手术、肾移植等^[40-41]。常导致细胞损伤和死亡,肾功能衰竭,成为临床上的危急重症。在IRI的致病机制中,氧化应激在几种信号途径中发挥重要的作用,包括铁死亡和线粒体自噬^[42]。铁死亡会导致肾脏损伤,而线粒体自噬通过减少细胞活性氧的释放发挥保护作用^[43]。BHB可上调转录因子FOXO3的表达,下调IL-1 β 等促炎细胞因子的表达,一定程度上阻断细胞焦亡,减轻肾脏IRI^[10]。在对炎症性疾病的研究中发现,BHB通过抑制NF- κ B激活影响脂多糖(LPS)刺激细胞表达促炎细胞因子,缓解炎症^[44]。戟力维等^[45]通过LPS和三磷酸腺苷(ATP)诱导巨噬细胞释放促炎因子来模拟炎症环境,在炎症环境下培养人脐静脉血管内皮细胞,发现BHB可以通过增强组蛋白乙酰化修饰来上调抗氧化基因FoxO3a和Mt2表达,改善人脐静脉血管内皮细胞中线粒体的氧化应激状态,起到抗氧化应激的效果,这也显示出BHB对脓毒症的潜在治疗价值。

顺铂是一种高效的抗肿瘤药物,但具有肾毒性,有使

其诱导的AKI转归为CKD的风险,临床应用受到限制^[46-47]。既往研究认为,低浓度的顺铂诱导细胞凋亡,而高浓度的顺铂(200~800 μmol/L)诱导细胞坏死^[48]。LUO等^[49]则认为,BHB治疗通过靶向炎症信号通路来减轻顺铂诱导的AKI肾小管损伤,此研究为明确BHB的肾脏保护作用是通过何种信号通路实现,在HK-2细胞中利用STING siRNA抑制cGAS-STING通路,发现cGAS-STING通路被抑制后, HK-2细胞的凋亡也随之减少;由此,证实了BHB通过抑制cGAS-STING通路减少细胞凋亡,治疗AKI。

3 总结和展望

随着人口老龄化,以及糖尿病、高血压、高血脂患病人群的扩大,肾脏病患病率逐年升高,肾脏病已成为全球关注的慢性疾病。但对于肾脏疾病的治疗,大多是支持治疗和肾脏替代性治疗,缺乏有效的靶向治疗,不仅降低了肾脏病患者生活质量,也加重了国家的卫生经济负担。

越来越多的研究表明,循环中酮体水平的升高,对肾脏有保护作用,可以延缓疾病进程,改善疾病预后。BHB作为代谢产物,具有内源性这一优势,患者可以通过调整饮食方案来提升BHB水平,安全有效地减轻炎症水平,改善氧化应激状态。对于糖尿病患者,易出现血酮水平持续升高,导致糖尿病酮症,其BHB的治疗剂量应更谨慎。目前酮体肾脏保护作用的研究主要还集中于抑制炎症的作用,关于其对足细胞衰老的作用并不清楚;酮体水平升高是否会对肾小管细胞的代谢产生影响也需要更多的研究来阐述。

综上,本研究汇总了酮体代谢以及目前酮体在肾脏疾病中的应用,希望可以启发临床研究,探索酮体与肾脏疾病的关系。

* * *

作者贡献声明 刘颖负责论文构思和初稿写作,马良负责论文构思和监督指导,付平负责经费获取和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] LUDWIG D S, WILLETT W C, VOLEK J S, *et al.* Dietary fat: from foe to friend? *Science*, 2018, 362(6416): 764-770. doi: 10.1126/science.aau2096.
- [2] TUCK C J, STAUDACHER H M. The keto diet and the gut: cause for concern? *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(12): 908-909. doi: 10.1016/s2468-1253(19)30353-x.
- [3] WELLS J, SWAMINATHAN A, PASEKA J, *et al.* Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy--a review. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1809. doi: 10.3390/nu12061809.
- [4] AUGUSTIN K, KHABBUSH A, WILLIAMS S, *et al.* Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1): 84-93. doi: 10.1016/s1474-4422(17)30408-8.
- [5] MOLLER N. Ketone body, 3-hydroxybutyrate: minor metabolite--major medical manifestations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(9): dgaa370. doi: 10.1210/clinem/dgaa370.
- [6] ZHAO C, WANG H, LIU Y, *et al.* Biased allosteric activation of ketone body receptor HCAR2 suppresses inflammation. *Mol Cell*, 2023, 83(17): 3171-3187.e7. doi: 10.1016/j.molcel.2023.07.030.
- [7] NEWMAN J C, VERDIN E. beta-hydroxybutyrate: a signaling metabolite. *Annu Rev Nutr*, 2017, 37: 51-76. doi: 10.1146/annurev-nutr-071816-064916.
- [8] HUTTON H L, OOI J D, HOLDSWORTH S R, *et al.* The NLRP3 inflammasome in kidney disease and autoimmunity. *Nephrology (Carlton)*, 2016, 21(9): 736-744. doi: 10.1111/nep.12785.
- [9] FANG Y, CHEN B, GONG A Y, *et al.* The ketone body beta-hydroxybutyrate mitigates the senescence response of glomerular podocytes to diabetic insults. *Kidney Int*, 2021, 100(5): 1037-1053. doi: 10.1016/j.kint.2021.06.031.
- [10] TAJIMA T, YOSHIFUJI A, MATSUI A, *et al.* β-hydroxybutyrate attenuates renal ischemia-reperfusion injury through its anti-pyroptotic effects. *Kidney Int*, 2019, 95(5): 1120-1137. doi: 10.1016/j.kint.2018.11.034.
- [11] CAHILL G F, Jr. Fuel metabolism in starvation. *Annu Rev Nutr*, 2006, 26: 1-22. doi: 10.1146/annurev-nutr.26.061505.111258.
- [12] PUCHALSKA P, CRAWFORD P A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 262-284. doi: 10.1016/j.cmet.2016.12.022.
- [13] PELLERIN L, BERGERSEN L H, HALESTRAP A P, *et al.* Cellular and subcellular distribution of monocarboxylate transporters in cultured brain cells and in the adult brain. *J Neurosci Res*, 2005, 79(1/2): 55-64. doi: 10.1002/jnr.20307.
- [14] BARAC-NIETO M. Renal reabsorption and utilization of hydroxybutyrate and acetoacetate in starved rats. *Am J Physiol*, 1986, 251(2 Pt 2): F257-F265. doi: 10.1152/ajprenal.1986.251.2.F257.
- [15] SINGH A K, BISHAYEE A, PANDEY A K. Targeting histone deacetylases with natural and synthetic agents: an emerging anticancer strategy. *Nutrients*, 2018, 10(6): 731. doi: 10.3390/nu10060731.
- [16] ZHANG S J, LI Z H, ZHANG Y D, *et al.* Ketone body 3-hydroxybutyrate ameliorates atherosclerosis via receptor Gpr109a-mediated calcium influx. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(9): 2003410. doi: 10.1002/advs.202003410.
- [17] PARODI B, ROSSI S, MORANDO S, *et al.* Fumarates modulate microglia activation through a novel HCAR2 signaling pathway and

- rescue synaptic dysregulation in inflamed CNS. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(2): 279–295. doi: [10.1007/s00401-015-1422-3](https://doi.org/10.1007/s00401-015-1422-3).
- [18] MOUTINHO M, PUNTAMBEKAR S S, TSAI A P, *et al*. The niacin receptor HCAR2 modulates microglial response and limits disease progression in a mouse model of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*, 2022, 14(637): eabl7634. doi: [10.1126/scitranslmed.abl7634](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl7634).
- [19] PEREZ-MORALES R E, Del PINO M D, VALDIVIELSO J M, *et al*. Inflammation in diabetic kidney disease. *Nephron*, 2019, 143(1): 12–16. doi: [10.1159/000493278](https://doi.org/10.1159/000493278).
- [20] POPLAWSKI M M, MASTAITIS J W, ISODA F, *et al*. Reversal of diabetic nephropathy by a ketogenic diet. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18604. doi: [10.1371/journal.pone.0018604](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018604).
- [21] TOMITA I, KUME S, SUGAHARA S, *et al*. SGLT2 inhibition mediates protection from diabetic kidney disease by promoting ketone body-induced mTORC1 inhibition. *Cell Metab*, 2020, 32(3): 404–419.e6. doi: [10.1016/j.cmet.2020.06.020](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.020).
- [22] UCHIHASHI M, HOSHINO A, OKAWA Y, *et al*. Cardiac-specific Bdh1 overexpression ameliorates oxidative stress and cardiac remodeling in pressure overload-induced heart failure. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(12): e004417. doi: [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004417](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004417).
- [23] KAROLAK M J, GUAY J A, OXBURGH L. Inactivation of MAP3K7 in FOXD1-expressing cells results in loss of mesangial PDGFRbeta and juvenile kidney scarring. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(2): F336–F344. doi: [10.1152/ajprenal.00493.2017](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00493.2017).
- [24] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1–73. doi: [10.1016/bs.pmbts.2017.02.005](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.005).
- [25] LUO W, YU Y, WANG H, *et al*. Up-regulation of MMP-2 by histone H3K9 beta-hydroxybutyrylation to antagonize glomerulosclerosis in diabetic rat. *Acta Diabetol*, 2020, 57(12): 1501–1509. doi: [10.1007/s00592-020-01552-2](https://doi.org/10.1007/s00592-020-01552-2).
- [26] WHITE K E, BILOUS R W, MARSHALL S M, *et al*. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes*, 2002, 51(10): 3083–3089. doi: [10.2337/diabetes.51.10.3083](https://doi.org/10.2337/diabetes.51.10.3083).
- [27] PAGTALUNAN M E, MILLER P L, JUMPING-EAGLE S, *et al*. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest*, 1997, 99(2): 342–348. doi: [10.1172/JCI119163](https://doi.org/10.1172/JCI119163).
- [28] MEIDENBAUER J J, TA N, SEYFRIED T N. Influence of a ketogenic diet, fish-oil, and calorie restriction on plasma metabolites and lipids in C57BL/6J mice. *Nutr Metab (Lond)*, 2014, 11: 23. doi: [10.1186/1743-7075-11-23](https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-23).
- [29] ROBERTS M N, WALLACE M A, TOMILOV A A, *et al*. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice. *Cell Metab*, 2017, 26(3): 539–546.e5. doi: [10.1016/j.cmet.2017.08.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.005).
- [30] NEWMAN J C, COVARRUBIAS A J, ZHAO M, *et al*. Ketogenic diet reduces midlife mortality and improves memory in aging mice. *Cell Metab*, 2017, 26(3): 547–557.e8. doi: [10.1016/j.cmet.2017.08.004](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.004).
- [31] WEBSTER A C, NAGLER E V, MORTON R L, *et al*. Chronic kidney disease. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1238–1252. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5).
- [32] BRUCI A, TUCCINARDI D, TOZZI R, *et al*. Very low-calorie ketogenic diet: a safe and effective tool for weight loss in patients with obesity and mild kidney failure. *Nutrients*, 2020, 12(2): 333. doi: [10.3390/nu12020333](https://doi.org/10.3390/nu12020333).
- [33] SANCHEZ-DUFFHUES G, GARCIA De VINUESA A, Van De POL V, *et al*. Inflammation induces endothelial-to-mesenchymal transition and promotes vascular calcification through downregulation of BMP2. *J Pathol*, 2019, 247(3): 333–346. doi: [10.1002/path.5193](https://doi.org/10.1002/path.5193).
- [34] ROGERS M A, MALDONADO N, HUTCHESON J D, *et al*. Dynamin-related protein 1 inhibition attenuates cardiovascular calcification in the presence of oxidative stress. *Circ Res*, 2017, 121(3): 220–233. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.116.310293](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310293).
- [35] YAMADA S, LEAF E M, CHIA J J, *et al*. PiT-2, a type III sodium-dependent phosphate transporter, protects against vascular calcification in mice with chronic kidney disease fed a high-phosphate diet. *Kidney Int*, 2018, 94(4): 716–727. doi: [10.1016/j.kint.2018.05.015](https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.05.015).
- [36] LAN Z, CHEN A, LI L, *et al*. Downregulation of HDAC9 by the ketone metabolite beta-hydroxybutyrate suppresses vascular calcification. *J Pathol*, 2022, 258(3): 213–226. doi: [10.1002/path.5992](https://doi.org/10.1002/path.5992).
- [37] MENEZES L F, GERMINO G G. The pathobiology of polycystic kidney disease from a metabolic viewpoint. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(12): 735–749. doi: [10.1038/s41581-019-0183-y](https://doi.org/10.1038/s41581-019-0183-y).
- [38] CHEBIB F T, TORRES V E. Recent advances in the management of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(11): 1765–1776. doi: [10.2215/CJN.03960318](https://doi.org/10.2215/CJN.03960318).
- [39] TORRES J A, KRUGER S L, BRODERICK C, *et al*. Ketosis ameliorates renal cyst growth in polycystic kidney disease. *Cell Metab*, 2019, 30(6): 1007–1023.e5. doi: [10.1016/j.cmet.2019.09.012](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.09.012).
- [40] GRANATA S, VOTRICO V, SPADACCINO F, *et al*. Oxidative stress and ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: focus on ferroptosis, mitophagy and new antioxidants. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4): 769. doi: [10.3390/antiox11040769](https://doi.org/10.3390/antiox11040769).
- [41] MITCHELL J R, VERWEIJ M, BRAND K, *et al*. Short-term dietary restriction and fasting precondition against ischemia reperfusion injury in mice. *Aging Cell*, 2010, 9(1): 40–53. doi: [10.1111/j.1474-9726.2009.00532.x](https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2009.00532.x).
- [42] THAPA K, SINGH T G, KAUR A. Targeting ferroptosis in ischemia/reperfusion renal injury. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2022, 395(11): 1331–1341. doi: [10.1007/s00210-022-02277-5](https://doi.org/10.1007/s00210-022-02277-5).
- [43] ZHAO H H, HAN Q X, DING X N, *et al*. Critical hubs of renal ischemia-reperfusion injury: endoplasmic reticulum-mitochondria tethering complexes. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(21): 2599–2609. doi: [10.1097/CM9.0000000000001091](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001091).
- [44] YOUM Y H, NGUYEN K Y, GRANT R W, *et al*. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*, 2015, 21(3): 263–269. doi: [10.1038/nm.3804](https://doi.org/10.1038/nm.3804).
- [45] 戴力维, 邓艳, 李涛. 酮体β-羟基丁酸减轻炎症状态下血管内皮细胞

- 线粒体氧化应激的机制研究. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(6): 954-959. doi: [10.12182/20211160202](https://doi.org/10.12182/20211160202).
- [46] RANGANATHAN P, HAMAD R, MOHAMED R, *et al.* Histone deacetylase-mediated silencing of AMWAP expression contributes to cisplatin nephrotoxicity. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 317-326. doi: [10.1038/ki.2015.326](https://doi.org/10.1038/ki.2015.326).
- [47] RONCO C, BELLOMO R, KELLUM J A. Acute kidney injury. *Lancet*, 2019, 394(10212): 1949-1964. doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32563-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32563-2).
- [48] LIEBERTHAL W, TRIACA V, LEVINE J. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis. *Am J Physiol*, 1996, 270(4 Pt 2): F700-708. doi: [10.1152/ajprenal.1996.270.4.F700](https://doi.org/10.1152/ajprenal.1996.270.4.F700).
- [49] LUO S, YANG M, HAN Y, *et al.* beta-Hydroxybutyrate against cisplatin-induced acute kidney injury via inhibiting NLRP3 inflammasome and oxidative stress. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111: 109101. doi: [10.1016/j.intimp.2022.109101](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109101).
- (2023-10-11收稿, 2023-10-30修回)
- 编辑 吕熙



开放获取 本文遵循知识共享署名-非商业性使用 4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 允许第三方对本刊发表的论文自由共享(即在任何媒介以任何形式复制、发行原文)、演绎(即修改、转换或以原文为基础进行创作), 必须给出适当的署名, 提供指向本文许可协议的链接, 同时标明是否对原文作了修改; 不得将本文用于商业目的。

CC BY-NC 4.0许可协议访问<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

© 2023 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

本 刊 征 稿 启 事

《四川大学学报(医学版)》(原《华西医科大学学报》)是由教育部主管、四川大学主办的综合性医药类学术刊物,以报道医学相关学科的科研成果为主。主要阅读对象为从事医药卫生工作的科研人员及高等医药院校的师生。2021年起,本刊设有专家笔谈、专家共识、指南解读、医学教育、论著、临床研究及新技术新方法等栏目。

创刊以来,本刊曾荣获各级部门颁发的数次荣誉称号,如全国优秀科技期刊一等奖、国家期刊奖提名奖、国家期刊奖百种重点期刊奖、教育部中国高校精品科技期刊、中国国际影响力优秀学术期刊、中国高校编辑出版质量优秀科技期刊、中国高校百佳科技期刊等。现已被中国科技论文与引文数据库(CSTPCD)、中国科学引文数据库(CSCD)(核心版)、北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》、中国学术期刊网全文数据库(CNKI)、美国《医学索引》(IM/Medline)、美国生物医学全文数据库PubMed Central(PMC)、美国《生物学文摘》(BA)、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《文摘与引文数据库》(Scopus)、日本科学技术振兴机构数据库(JST)等检索系统收录。

凡属于国家重点研发计划、国家自然科学基金及其他省部级以上科研基金资助的来稿或具有创新性、实用性等的来稿,编辑部将优先发表。欢迎积极投稿!

本刊在线投稿网址: <https://ykxb.scu.edu.cn>

地址: 四川省成都市人民南路三段17号《四川大学学报(医学版)》编辑部

邮政编码: 610041

联系电话: (028)85501320, (028)85500106

E-mail: scuxbyxb@scu.edu.cn

《四川大学学报(医学版)》编辑部