·论著·

多肽apelin通过调节去乙酰化酶Sirt3表达抑制急性肾损伤向慢性肾脏病转化

王丽妍,关毅鸣,刁宗礼,黄红东
(首都医科大学附属北京友谊医院肾内科,北京 100050)

摘要 目的 探讨多肽apelin抑制急性肾损伤(AKI)向慢性肾脏病转化的作用机制。**方法** 体外培养人近端肾小管上皮细胞,并将细胞分为对照组、顺铂组、顺铂+apelin组、顺铂+apelin+Sirt3 siRNA组和apelin组。采用乙酰化酶Sirt3 siRNA进行细胞转染,用含顺铂(10 μmol/L)和(或)apelin-13(1 μmol/L)培养基孵育。利用MitoTracker®探针观察各组线粒体形态;JC-1试剂盒检测各组线粒体膜电位;Western blotting检测各组促纤维化细胞因子、转化生长因子β1(TGF-β1)的表达。选取10周龄雄性C57BL/6J小鼠40只,分为对照组、顺铂组、顺铂+apelin组、顺铂+apelin+Sirt3敲减组、空载腺病毒组,每组8只。除对照组和空载腺病毒组外,其他组小鼠一次性腹腔注射顺铂(20 mg/kg)建立AKI模型。顺铂+apelin组小鼠腹腔注射apelin(0.1 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$),对照组小鼠腹腔注射等量生理盐水;顺铂+apelin+Sirt3敲减组小鼠尾静脉注射Sirt3敲减腺病毒(2×10^9 pfu/mL),腹腔注射apelin-13(0.1 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$);空载腺病毒组小鼠尾静脉注射腺病毒($2\times10^9$ pfu/mL)。干预2周后处死小鼠。Masson染色观察各组肾脏纤维化程度,免疫组织化学染色观察各组Ⅰ型胶原(Col-Ⅰ)表达情况;ELISA检测各组血清肌酐(Cr)和血尿素氮(BUN)水平。**结果** 细胞实验结果显示,与对照组比较,顺铂组线粒体荧光染色减少,线粒体膜电位下降,TGF-β1表达升高(均$P<0.05$)。与顺铂组比较,顺铂+apelin组荧光染色增加,线粒体膜电位上升,TGF-β1表达降低(均$P<0.05$);而这一效应在Sirt3 siRNA转染后抵消。动物实验结果显示,与对照组比较,顺铂组小鼠肾脏出现显著的肾小管萎缩和肾间质纤维化,Col-Ⅰ阳性表达增多,血清Cr、BUN水平升高(均$P<0.05$)。与顺铂组相比,顺铂+apelin组上述指标均明显改善(均$P<0.05$)。与顺铂+apelin组比较,顺铂+apelin+Sirt3敲减组小鼠apelin的肾脏保护作用明显减弱。**结论** 多肽apelin通过调节去乙酰化酶Sirt3表达来维持线粒体结构和功能的稳定、减轻肾脏纤维化、改善肾功能,抑制AKI向慢性肾脏病转化。

关键词 多肽;apelin;去乙酰化酶;Sirt3;急性肾损伤;慢性肾脏病
中图分类号 R692.6 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)04-0312-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250409.1652.024
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2025.04.005

Apelin inhibits the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease by regulating Sirt3 expression

WANG Liyan, GUAN Yiming, DIAO Zongli, HUANG Hongdong
(Department of Nephrology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

Abstract Objective To investigate the mechanism by which apelin inhibits the transition from acute kidney injury (AKI) to chronic kidney disease (CKD). **Methods** Human proximal tubular epithelial cells were cultured in vitro and divided into control, cisplatin, cisplatin+apelin, cisplatin+apelin+Sirt3 siRNA, and apelin groups. Cells were transfected with Sirt3 siRNA and incubated with a medium containing cisplatin (10 μmol/L) and/or apelin-13 (1 μmol/L). Mitochondrial morphology was observed using MitoTracker® probes; mitochondrial membrane potential was detected using the JC-1 assay kit; and the expression of the fibrogenic cytokine, transforming growth factor β1 (TGF-β1) was measured by Western blotting. Forty 10-week-old male C57BL/6J mice were divided into control, cisplatin, cisplatin+apelin, cisplatin+apelin+Sirt3 knockdown, and empty adenovirus groups, with eight mice per group. Except for the control and empty adenovirus groups, all the other groups were intraperitoneally injected with cisplatin (20 mg/kg) to establish the AKI model. The cisplatin+apelin group was intraperitoneally injected with apelin-13 (0.1 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$); the control group was injected with an equal volume of saline; the cisplatin+apelin+Sirt3 knockdown group was injected with Sirt3 knockdown adenovirus (2×10^9 pfu/mL) via the tail vein and intraperitoneal injection of apelin-13 (0.1 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$); and the empty adenovirus group was injected with adenovirus (2×10^9 pfu/mL) via the tail vein. The mice were sacrificed after 2 weeks. Kidney fibrosis was assessed by Masson's trichome staining. Type Ⅰ collagen

基金项目:国家自然科学基金(82003833)
作者简介:王丽妍(1985-),女,副主任医师,博士.
通信作者:黄红东,E-mail:huanghd1126@126.com
收稿日期:2024-10-09
网络出版时间:2025-04-10 10:53:53

(Col-Ⅰ) expression was observed by immunohistochemical staining. Plasma creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) levels were measured by ELISA. **Results** In vitro experiments showed that, compared with the control group, the cisplatin group exhibited reduced mitochondrial fluorescence staining, decreased mitochondrial membrane potential, and increased TGF-β1 expression (all $P < 0.05$). Compared with the cisplatin group, the cisplatin+apelin group showed increased fluorescence staining, elevated mitochondrial membrane potential, and reduced TGF-β1 expression (all $P < 0.05$); however, these effects were counteracted after Sirt3 siRNA transfection. In vivo experiments showed that, compared with the control group, the cisplatin group exhibited significant renal tubular atrophy and interstitial fibrosis, increased Col-Ⅰ positive expression, and elevated plasma Cr and BUN levels (all $P < 0.05$). Compared with the cisplatin group, the cisplatin+apelin group showed a significant improvement in all the above indicators (all $P < 0.05$). Compared with the cisplatin+apelin group, the cisplatin+apelin+Sirt3 knockdown group showed a significant reduction in the renal protective effects of apelin. **Conclusion** The polypeptide apelin inhibits the transition from AKI to CKD by regulating Sirt3 expression to maintain mitochondrial structure and function, which can reduce renal fibrosis and improve renal function.

Keywords polypeptide; apelin; deacetylase; Sirt3; acute kidney injury; chronic kidney disease

研究[1]显示，全球每年发生急性肾损伤(acute kidney injury，AKI)患者超过1 000万，病死率约为10%；恢复肾功能患者中也有相当高的比例会进展为慢性肾脏病(chronic kidney disease，CKD)。近年来研究[2]发现，肾小管上皮细胞线粒体损伤是AKI的早期病理表现，随着疾病的进展，逐渐出现肾脏纤维化。去乙酰化酶Sirt3对于维持线粒体稳态至关重要[3]。前期研究[4]显示，多肽apelin具有减轻AKI的作用，但其机制尚未完全阐明。本研究采用顺铂刺激体外培养的肾小管上皮细胞和顺铂诱导的AKI小鼠模型，通过外源性补充apelin、敲减Sirt3等方法探讨apelin是否通过调节Sirt3来发挥肾脏保护作用，旨在为揭示AKI向CKD进展的新治疗靶点提供依据。

1　材料与方法

1.1　主要试剂与仪器

顺铂、apelin-13、JC-1检测试剂盒(美国Sigma公司)，线粒体荧光探针、Lipo2000转染试剂(美国Thermo公司)，兔抗人Sirt3抗体(美国CST公司)，兔抗人转化生长因子β1(transforming growth factor β1，TGF-β1)抗体、兔抗小鼠Ⅰ型胶原(type Ⅰ collegen，Col-Ⅰ)抗体(英国abcam公司)，辣根过氧化物酶标记IgG抗体(北京中杉金桥生物技术有限公司)，酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA)试剂盒(南京建成生物工程公司)；MultiSkan3酶标仪(美国Thermo公司)，LEICA2016石蜡切片机(德国Leica公司)，BX51光学显微镜(日本OLYMPUS公司)。

1.2　细胞培养及分组

原代人近端肾小管上皮细胞购自美国ScienCell公司，将其分为5个实验组：对照组、顺铂组、顺铂+apelin组、顺铂+apelin+Sirt3 siRNA组和apelin组。细胞经复苏后按1 ∶ 4传代，将其置于37 ℃、5% CO_2细胞培养箱中静置培养。当细胞长至90%融合时，换用含顺铂(10 μmol/L)和(或)apelin-13(1 μmol/L)的培养基继续孵育48 h，收集各组细胞用于后续实验。

1.3　细胞转染

Sirt3 siRNA由上海吉玛制药技术有限公司合成。转染前1 d用不含抗生素的培养基培养，待细胞融合达50%时进行转染。用Opti-MEM分别溶解Lipofectamine 2000转染试剂和siRNA序列，然后混合静置。去除培养基，加入混合后的转染溶液，置于37 ℃培养箱中，6 h后更换新鲜培养基继续培养48 h，荧光显微镜下观察转染情况。转染效率(%)=荧光下细胞数/明场下细胞数×100，转染效率70%~80%为转染成功。

1.4　动物模型建立及分组

10周龄雄性C57BL/6J小鼠，体重22~24 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，在温度(22 ± 1) ℃、湿度(55 ± 5)%的SPF级动物实验室饲养。Sirt3敲减腺病毒和空载腺病毒由汉恒生物科技(上海)有限公司合成。设立5个实验组：对照组、顺铂组、顺铂+apelin组、顺铂+apelin+Sirt3敲减组、空载腺病毒组。除对照组和空载腺病毒组外，其他组小鼠一次性腹腔注射顺铂(20 mg/kg)建立AKI模型。顺铂+apelin-13组小鼠腹腔注射apelin-13($0.1\ \mu g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$)，对照组小鼠腹腔注射等量生理盐水，持续2周；顺铂+apelin+Sirt3敲减组小鼠尾静脉注射Sirt3敲减腺病

毒（2×10^9 pfu/mL），腹腔注射apelin-13（0.1 μg·kg^{-1}·d^{-1}），持续2周；空载腺病毒组小鼠尾静脉注射空载腺病毒（2×10^9 pfu/mL）。实验结束留取各组小鼠血液标本，麻醉后处死小鼠并留取肾脏组织。

1.5　线粒体形态观察

采用MitoTracker®试剂盒对细胞线粒体进行染色。实验前在24孔培养板内覆盖盖玻片，进行细胞爬片培养，细胞融合达70%~80%时吸除培养基，加入37 ℃预热的染色工作液，37 ℃、5% CO_2条件下孵育15~45 min，洗涤细胞，多聚甲醛固定后利用荧光显微镜进行观察。

1.6　线粒体膜电位检测

采用JC-1探针标记细胞线粒体，进行荧光酶标法检测。使用工作液（0.5 mL）重悬细胞，37 ℃、5%CO_2培养箱孵育15~30 min后使用300 μL缓冲液重悬细胞。将染色好的细胞转移至黑色96孔板，用荧光酶标仪测量线粒体膜电位。正常线粒体膜电位较高，JC-1聚集在线粒体基质中，荧光呈红色（Ex=585 nm，Em=590 nm）；损伤线粒体膜电位下降，JC-1以单体形式存在于胞质中，荧光呈绿色（Ex=514 nm，Em=529 nm）。线粒体膜电位通过红色荧光百分比来表示。

1.7　Western blotting检测蛋白表达

PBS洗涤细胞，加入组织裂解液，4 ℃、12 000 *g*离心30 min。取100 μg蛋白进行12% SDS-PAGE，随后转移至PVDF膜，用5% BSA-PBST封闭1 h。加入兔抗人抗体，于4 ℃孵育过夜，再用辣根过氧化物酶标记的二抗于室温孵育1 h。洗膜后用ECL法显色，以β-tubulin作内参，计算目的蛋白的相对表达量。

1.8　小鼠肾脏组织学观察

用4%多聚甲醛固定各组肾脏组织，石蜡包埋切片（厚度3 μm）后进行Masson染色，各组随机挑选5个视野，观察各组肾脏组织的纤维化程度，纤维化程度用阳性染色区域百分比表示。肾组织石蜡包埋切片（厚度5 μm）后进行Col-Ⅰ的免疫组织化学染色，各组随机挑选5个视野，计算阳性染色区域的百分比。

1.9　小鼠肾功能检测

各组小鼠血液标本置于EDTA抗凝的真空采血管。4 000 *g*离心15 min，收集上清液，用ELISA试剂盒检测各组血清肌酐（creatinine，Cr）、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）水平，操作按试剂盒说明书进行。

1.10　统计学分析

利用SPSS 26.0软件进行统计学分析。计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用*q*检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　siRNA转染对Sirt3表达的影响

Western blotting结果显示，与对照组比较，Sirt3 siRNA转染组细胞Sirt3蛋白的表达量明显降低，说明Sirt3 siRNA模型制备成功，见图1。

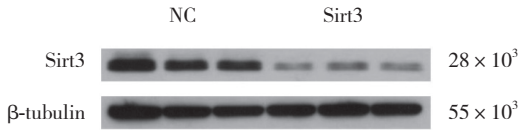


图1　siRNA转染对Sirt3表达的影响

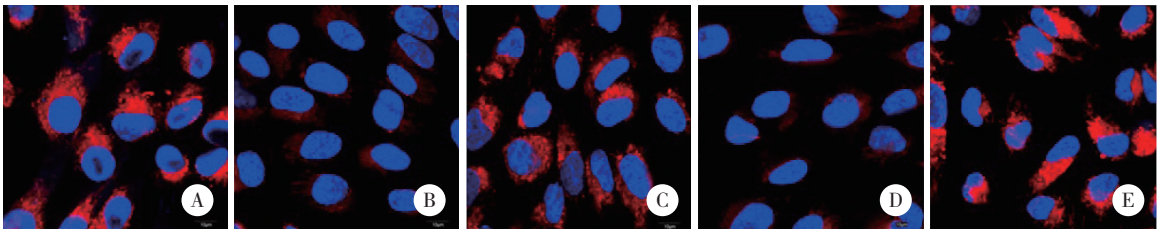
Fig.1　Impact of siRNA transfection on Sirt3 expression

2.2　各组肾小管上皮细胞线粒体形态比较

细胞经过MitoTracker®试剂盒染色后，具有活性的线粒体会摄取携带红色荧光的物质。如图2所示，对照组细胞线粒体分布在细胞核周围，呈条带状，相互连结成网。与对照组比较，顺铂组细胞核周围的红色区域减少，荧光强度减弱，提示线粒体数量和形态异常。与顺铂组比较，顺铂+apelin组细胞线粒体的染色有所改善。与顺铂+apelin组比较，顺铂+apelin+Sirt3 siRNA组细胞线粒体数量和形态异常，apelin的改善作用受到显著抑制。apelin组线粒体的形态与对照组比较无明显差异。

2.3　各组肾小管上皮细胞线粒体膜电位比较

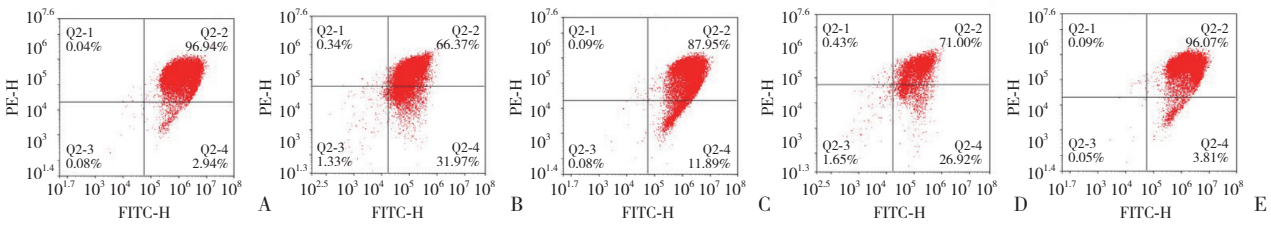
荧光酶标法检测结果显示，对照组、顺铂组、顺铂+apelin组、顺铂+apelin+Sirt3 siRNA组、apelin组细胞线粒体膜电位分别为（96.33 ± 1.51）%、（61.29 ± 7.25）%、（86.66 ± 5.90）%、（65.57 ± 6.31）%和（95.01 ± 3.92）%。与对照组比较，顺铂组肾小管上皮细胞线粒体膜电位显著降低（$P<0.05$）。与顺铂组比较，顺铂+apelin组线粒体膜电位明显改善（$P<0.05$）。与顺铂+apelin组比较，顺铂+apelin+Sirt3 siRNA组apelin对线粒体膜电位的保护作用明显削弱（$P<0.05$）。见图3。



A, control group; B, cisplatin group; C, cisplatin+apelin group; D, cisplatin+apelin+Sirt3 siRNA group; E, apelin group.

图2　各组肾小管上皮细胞线粒体形态比较×1 000

Fig.2　Comparison of mitochondrial morphology in renal tubular epithelial cells across experimental groups × 1 000



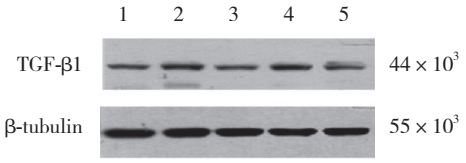
A, control group; B, cisplatin group; C, cisplatin+apelin group; D, cisplatin+apelin+Sirt3 siRNA group; E, apelin group.

图3　各组肾小管上皮细胞线粒体膜电位比较

Fig.3　Comparison of mitochondrial membrane potentials in renal tubular epithelial cells across experimental groups

2.4　Apelin抑制顺铂诱导的促纤维化细胞因子TGF-β1表达

Western blotting结果显示，对照组、顺铂组、顺铂+apelin组、顺铂+apelin+Sirt3 siRNA组、apelin组TGF-β1表达量分别为1.00 ± 0.00、4.50 ± 0.41、1.84 ± 0.33、4.19 ± 0.44、1.18 ± 0.21。与对照组比较，顺铂组TGF-β1表达明显升高（$P < 0.05$）。与顺铂组比较，顺铂+apelin组TGF-β1表达显著抑制（$P < 0.05$）。与顺铂+apelin组比较，顺铂+apelin+Sirt3 siRNA组apelin对TGF-β1表达的抑制作用明显削弱（$P < 0.05$）。见图4。



1, control group; 2, cisplatin group; 3, cisplatin+apelin group; 4, cisplatin+apelin+Sirt3 siRNA group; 5, apelin group.

图4　Western blotting 检测各组肾小管上皮细胞 TGF-β1表达

Fig.4　TGF-β1 expression in renal tubular epithelial cells across experimental groups by Western blotting

2.5　Apelin减轻顺铂诱导的AKI小鼠肾间质纤维化和胶原的表达

Masson染色结果显示，与对照组比较，顺铂组小鼠出现明显肾小管萎缩和肾间质纤维化（$P < 0.05$）。与顺铂组比较，顺铂+apelin组小鼠肾脏纤维化程度减轻（$P < 0.05$）。与顺铂+apelin组比较，顺铂+apelin+Sirt3敲减组小鼠肾间质纤维化程度加重（$P < 0.05$）。空载腺病毒组小鼠肾脏形态与对照组相似。免疫组织化学染色结果显示，与对照组比较，顺铂组小鼠肾脏Col-Ⅰ主要分布在肾间质，表达明显增多（$P < 0.05$）。与顺铂组比较，顺铂+apelin组小鼠Col-Ⅰ表达明显减少（$P < 0.05$）。顺铂+apelin+Sirt3敲减组小鼠Col-Ⅰ表达量接近顺铂组水平。空载腺病毒组小鼠肾间质仅有极少量Col-Ⅰ表达，见图5、表1。

2.6　Apelin改善顺铂诱导的AKI小鼠肾脏功能

ELISA检测结果显示，顺铂组小鼠Cr和BUN水平明显高于对照组（$P < 0.05$）。与顺铂组比较，顺铂+apelin组小鼠肾损伤减轻，Cr和BUN水平显著降低（$P < 0.05$）。与顺铂+apelin组比较，顺铂+apelin+Sirt3敲减组小鼠Cr和BUN显著升高（$P < 0.05$）。空载腺病毒组小鼠Cr和BUN水平与对照组比较无统计学意义。见表1。

3　讨论

研究[5]显示，AKI和CKD相互关联，AKI患者易进展为CKD，而CKD患者对AKI的危险因素更为敏

感，反复损伤后肾功能恶化加速。AKI的病因包括创伤、感染、手术等引起的肾脏缺血和接触肾毒性物质（非甾体药物、抗生素、抗肿瘤药物等[6]）。临床上AKI发生隐匿，常存在多种致病因素，病理过程复杂。因此，明确AKI的发病机制是目前关注的热点。

肾脏近端肾小管上皮细胞只能依赖有氧代谢供能，其线粒体处于氧化活跃状态，对损伤最为敏感。AKI以近端肾小管坏死为主要病理表现[7]；随着疾病的进展，肾小管上皮细胞进行上皮–间质转化，并分泌大量胶原成分，出现肾间质纤维化、肾小球硬化等病理改变，最终肾脏失去正常的结构和功能[8]。线粒体蛋白的翻译后修饰参与线粒体稳态的调节，其中去乙酰化酶Sirt3发挥重要作用[9]。已有研究[10]证实，顺铂诱导的AKI小鼠腹腔注射水飞蓟素可增加Sirt3表达，改善线粒体功能，减少肾小管上皮细胞凋亡。

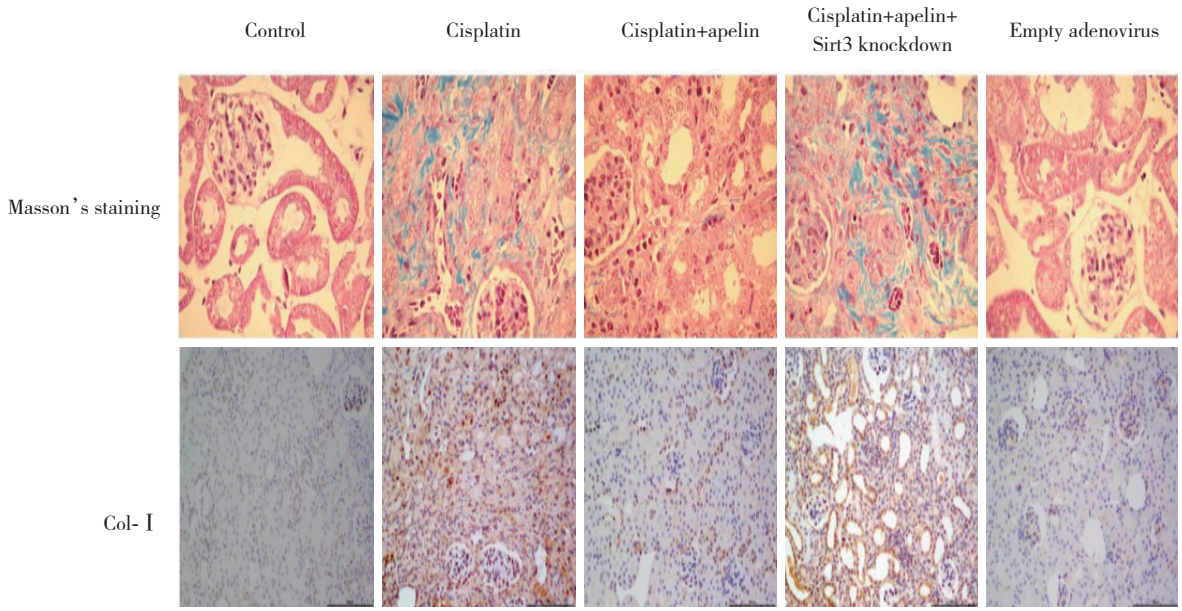


图5　Apelin对小鼠肾脏纤维化和Col-Ⅰ表达的影响×400

Fig.5　Effect of apelin on renal fibrosis and Col-Ⅰ expression in mice×400

表1　各组小鼠肾损伤指标比较

Tab.1　Comparison of renal injury indicators in different groups of mice

Group	Renal fibrosis area (%)	Col-Ⅰ positive area (%)	Cr (μmol/L)	BUN (mmol/L)
Control	7.90 ± 3.15	4.53 ± 2.70	13.65 ± 3.53	7.02 ± 2.19
Cisplatin	60.61 ± 9.39[1)]	50.90 ± 7.74[1)]	61.75 ± 9.04[1)]	34.30 ± 6.75[1)]
Cisplatin+apelin	24.73 ± 7.52[2)]	22.46 ± 6.09[2)]	32.33 ± 6.14[2)]	17.59 ± 3.82[2)]
Cisplatin+apelin+Sirt3 konckdown	51.61 ± 8.52[3)]	45.27 ± 4.92[3)]	49.30 ± 8.73[3)]	29.52 ± 5.39[3)]
Empty adenovirus	7.38 ± 3.97	5.74 ± 3.36	14.61 ± 3.69	6.71 ± 2.45
F	100.043	134.055	80.971	64.157
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

1) $P < 0.05$ compared with control group; 2) $P < 0.05$ compared with cisplatin group; 3) $P < 0.05$ compared with cisplatin+apelin group.

Apelin是一种内源性活性肽，在人体生理和病理过程中的潜在作用备受关注。目前研究[11]已证实，外源性apelin可以降低耳蜗外植体中活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生，恢复线粒体膜电位，减少促凋亡因子的表达。Apelin预处理可以有效降低超氧阴离子的产生，抑制DNA损伤，减轻顺

铂的心脏毒性[12]。本研究结果显示，顺铂可引起肾小管上皮细胞线粒体形态和膜电位异常。在顺铂刺激的肾小管上皮细胞中加入apelin，可以稳定线粒体的形态和膜电位，减少TGF-β1分泌，与以往研究结果一致。

本研究结果显示，通过siRNA转染下调Sirt3表达，会显著削弱apelin的肾脏保护作用。提示apelin减轻顺铂对肾小管上皮细胞线粒体的损伤，抑制AKI向CKD转化的生物学效应可能依赖于去乙酰化酶Sirt3。线粒体中Sirt3可直接结合并调控琥珀酸脱氢酶A，使ATP生成增加；在线粒体膜去极化过程中，Sirt3诱导特定的基质蛋白簇发生反应，增强线粒体功能[13]。最近的研究[14]发现，Sirt3能够调控近端肾小管上皮细胞间的微管网络，从而保护细胞的生物能量谱和氧化防御机制，而这些作用也是高度依赖线粒体供能的。可见，肾脏的能量代谢极其旺盛，线粒体功能异常与很多肾脏疾病密切相关，去乙酰化酶Sirt3可能是治疗肾脏疾病的新靶点。

综上所述，多肽apelin通过调节去乙酰化酶Sirt3来维持肾小管上皮细胞线粒体结构和功能的稳定，减轻肾脏纤维化，改善肾功能，抑制AKI向CKD转化。本研究仅通过细胞和动物实验对apelin保护肾小管上皮细胞线粒体的作用进行了初步探讨，apelin调节Sirt3的具体机制仍未明确，有待后续进一步论证。

参考文献：

[1] 杨煜华，马晶茹. NLR联合胱抑素C对急性心肌梗死患者冠状动脉介入治疗术后发生对比剂急性肾损伤的预测价值[J]. 中国医科大学学报，2023，52(2)：141-146. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2023.02.009.

[2] SU LJ，ZHANG JH，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.

[3] MORIGI M，PERICO L，ROTA C，et al. Sirtuin 3-dependent mitochondrial dynamic improvements protect against acute kidney injury [J]. J Clin Invest，2015，125(2)：715-726. DOI：10.1172/JCI77632.

[4] 王丽妍，关毅鸣，刁宗礼，等. apelin在急性肾损伤中对肾小管上皮线粒体的保护作用[J]. 医学研究杂志，2020，49(5)：36-41. DOI：10.11969/j.issn.1673-548X.2020.05.009.

[5] NEYRA JA，CHAWLA LS. Acute kidney disease to chronic kidney disease [J]. Crit Care Clin，2021，37(2)：453-474. DOI：10.1016/j.ccc.2020.11.013.

[6] BALAKRISHNA A，WALCO J，BILLINGS FT 4th，et al. Perioperative acute kidney injury：implications，approach，prevention [J]. Adv Anesth，2023，41(1)：205-224. DOI：10.1016/j.aan.2023.06.005.

[7] ISHIMOTO Y，INAGI R. Mitochondria：a therapeutic target in acute kidney injury [J]. Nephrol Dial Transplant，2016，31(7)：1062-1069. DOI：10.1093/ndt/gfv317.

[8] CHEN M，ZUO SY，CHEN SY，et al. Pharmacological inhibition of SMYD2 protects against cisplatin-induced renal fibrosis and inflammation [J]. J Pharmacol Sci，2023，153(1)：38-45. DOI：10.1016/j.jphs.2023.07.003.

[9] BENIGNI A，PERICO L，MACCONI D. Mitochondrial dynamics is linked to longevity and protects from end-organ injury：the emerging role of sirtuin 3 [J]. Antioxid Redox Signal，2016，25(4)：185-199. DOI：10.1089/ars.2016.6682.

[10] LI Y，YE ZC，LAI WY，et al. Activation of sirtuin 3 by silybin attenuates mitochondrial dysfunction in cisplatin-induced acute kidney injury [J]. Front Pharmacol，2017，8：178. DOI：10.3389/fphar.2017.00178.

[11] YIN HY，ZHANG H，KONG YH，et al. apelin protects auditory cells from cisplatin-induced toxicity in vitro by inhibiting ROS and apoptosis [J]. Neurosci Lett，2020，728：134948. DOI：10.1016/j.neulet.2020.134948.

[12] ZHANG P，YI LH，MENG GY，et al. apelin-13 attenuates cisplatin-induced cardiotoxicity through inhibition of ROS-mediated DNA damage and regulation of MAPKs and AKT pathways [J]. Free Radic Res，2017，51(5)：449-459. DOI：10.1080/10715762.2017.1313414.

[13] YANG W，NAGASAWA K，MÜNCH C，et al. Mitochondrial sirtuin network reveals dynamic SIRT3-dependent deacetylation in response to membrane depolarization [J]. Cell，2016，167(4)：985-1000.e21. DOI：10.1016/j.cell.2016.10.016.

[14] PERICO L，MORIGI M，ROTA C，et al. Human mesenchymal stromal cells transplanted into mice stimulate renal tubular cells and enhance mitochondrial function [J]. Nat Commun，2017，8(1)：983. DOI：10.1038/s41467-017-00937-2.

（编辑　武玉欣）