DOI:10.16016/j.1000-5404.202010097

早期应用 Mdivi-1 对非控制失血性休克大鼠肾脏的保护作用

房 贺[1],佘 汉[1],李 涛[2],刘良明[2],朱 娱[2],吴 跃[2],胡 弋[1] 400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院麻醉科[1];野战外科研究所战伤休克与输血研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室[2]

[**摘要**] **目的** 观察早期应用 Mdivi-1 经维持低血压后复苏对非控制失血性休克大鼠肾脏的保护作用。**方法** SD 大鼠分成 4 组:假手术组(Sham 组),非控制失血性休克组(Shock 组),常规液体复苏组(Ct 组),常规液体复苏联用 Mdivi-1 组(Mdivi-1 组)。观察不同处理组的存活率、存活时间、肾功能、肾血流量及其线粒体功能的变化。**结果** ①常规液体复苏组大鼠存活时间较休克组有所延长,与常规液体复苏组相比,Mdivi-1 组治疗大鼠 72 h 存活率明显提高(0% *vs* 31.25%),存活时间明显延长(14.4 h *vs* 51.7 h, $P<0.05$);②肾血流量:与休克组相比,常规液体复苏可改善大鼠肾血流量($P<0.05$),与常规液体复苏组相比,Mdivi-1 改善肾血流量的作用更明显[(128.43±25.55) U/min *vs* (244.76±57.79) U/min,$P<0.01$];③肾功能:与休克组相比,Mdivi-1 明显地改善肾功能肌酐(Crea)和尿素氮(Urea, $P<0.01$),与常规液体复苏组相比,Urea、Crea 经 Mdivi-1 治疗后也明显得到改善($P<0.05$);④线粒体呼吸控制率(respiratory control rate,RCR):Mdivi-1 能显著改善肾线粒体呼吸控制率,与休克组和常规液体复苏组相比差异均有统计学意义($P<0.05$);⑤氧化应激损伤指标:与休克组和常规液体复苏组相比,Mdivi-1 组肾脏丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)均明显下降($P<0.01$),明显减轻非控失血性休克大鼠的氧化应激损伤。**结论** 在非控制失血性休克确定性止血治疗前,进行常规液体复苏的同时给予 Mdivi-1 可有效地提高大鼠存活率,改善肾灌注和肾功能以及肾线粒体功能,减轻氧化应激损伤。

[**关键词**] 非控制失血性休克;线粒体分裂抑制剂;低压维持复苏
[**中图法分类号**] R334.1;R605.971;R654.1 [**文献标志码**] A

Early application of Mdivi-1 protects kidney in rats against uncontrolled hemorrhagic shock

FANG He[1], SHE Han[1], LI Tao[2], LIU Liangming[2], ZHU Yu[2], WU Yue[2], HU Yi[1] [1]Department of Anesthesiology, DapingHospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing; [2]State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department of War Wound Shock and Blood Transfusion, Army Characteristic Medical Center, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To determine the protective effect of early application of Mdivi-1, an inhibitor of mitochondrial division, on the kidneys of rats with uncontrolled hemorrhagic shock after maintaining hypotensive resuscitation. **Methods** A total of 128 SD rats were randomly divided into 4 groups: sham operation group (Sham group), uncontrolled hemorrhagic shock group (Shock group), conventional fluid resuscitation group (Ct group), and conventional fluid resuscitation combined with Mdivi-1 treatment group (Mdivi-1 group). The changes of survival rate, survival time, renal function, renal blood flow and mitochondrial function in above groups were observed and compared. **Results** ①The survival time of the rats was longer in the Ct group than the Shock group. The Mdivi-1 group had significantly longer survival time (51.7 h) and 72-hour improvement (31.25%) when compared with the Ct group (14.4 h, 0%; $P<0.05$).

[**通信作者**] 胡 弋,E-mail: huyi921@sina.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

② Though the renal blood flow of rats was improved in the Ct group than the Shock group ($P<0.05$), while the improving effect was more obvious in the Mdivi-1 group as compared to the Ct group (128.43±25.55 *vs* 244.76±57.79 U/min, $P<0.01$). ③Mdivi-1 group showed significantly lower levels of serum creatinine (Crea) and urea nitrogen (Urea) than the Shock group ($P<0.01$) and the Ct group ($P<0.05$); ④Mdivi-1 significantly improved the renal mitochondrial respiratory control rate (RCR), which was statistically higher than those of the Shock group and Ct group ($P<0.05$); ⑤Compared with the Shock group and the Ct group, the Mdivi-1 group had significantly decreased contents of renal malondialdehyde (MDA) and reactive oxygen species (ROS) ($P<0.01$), indicating its great alleviation to the injury of uncontrolled hemorrhagic shock. **Conclusion** Prior to definitive hemostatic therapy for uncontrolled hemorrhagic shock, the administration of mdivi-1 in combination with routine fluid resuscitation can effectively increase the survival rate, improve renal perfusion and renal function as well as renal mitochondrial function, and consequently reduce oxidative stress injury in rats.

[**Key words**] uncontrolled hemorrhagic shock; inhibitors of mitochondrial division; maintanance of hypotensive resuscitation

Corresponding author: HU Yi, E-mail: huyi921@sina.com

创伤失血性休克是指由严重创伤所致的机体有效循环血量不足、组织灌流减少而出现器官功能障碍的一种综合征[1]。近年来提出了创伤失血性休克早期救治的新理念,包括允许性低压复苏、延迟复苏等,在一定程度上提高了创伤失血性休克早期救治水平。但在严重创伤所引起的非控制失血性休克的应用中,单纯的限制性液体复苏的疗效尚不能达到比较满意的效果[2];同时在战时和灾害环境下,液体运输困难,液体充分复苏不能有效实现;且允许性低压复苏的维持时间不宜过长,在 90 min 左右,偏远地区或者复杂地域不能满足后送的要求。因此寻找较少依赖于容量复苏,适合于创伤失血性休克早期应用的抗休克药物,以延长黄金救治时间,提高创伤失血性休克早期救治水平具有非常重要的意义。

在创伤失血性休克早期,缺血缺氧等原因可引起细胞内线粒体、内质网等多种细胞器的损伤。其中线粒体形态和功能损伤可导致重要脏器功能障碍,在战创伤休克的发生、发展中具有重要作用。近来有研究表明 Mdivi-1 作为一种选择性、细胞渗透性线粒体分裂抑制剂,在多种病理状态下,可通过抑制线粒体分裂,恢复线粒体的结构和功能,进而发挥器官功能保护作用[3]。其在战伤休克早期是否可发挥器官功能保护作用,延长战创伤休克黄金救治时间,改善战创伤休克患者预后尚不清楚。本实验拟采用大鼠非控制失血性休克模型,观察在休克早期应用 Mdivi-1 对非控制失血性休克大鼠肾功能的保护作用及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与试剂仪器

SPF 级 SD 大鼠 128 只,质量 190~220 g,雌雄各半,由陆军军医大学大坪医院实验动物中心提供,实验动物合格证号:SCXK(渝)2007-0005。Mdivi-1(购自美国 Tocris 公司)和二磷酸腺苷(ADP,购自美国 Sigma 公司);Clack 电极(Strathkelvin 782,购自苏格兰)。PeriFlux 5001 激光多普勒血流监测仪(购自瑞典 Perimed);AU5800 全自动生化分析仪(购自美国 Beckman);MT 200 溶氧仪(购自英国 Strathkelvin)。

1.2 非控制失血性休克大鼠模型的制备

本实验室采用常规方法建立非控制失血性休克模型:SD 大鼠术前禁食 12 h,自由饮水,大鼠右侧股动脉、股静脉插管,分别用于观察血压、给药复苏和检测肾功能等指标。腹正中切开暴露脾脏,在脾脏第二、三、四、五动脉分支间剪断脾实质,让血液在非控制情况下流入腹腔,约 40~50 min 后,大鼠平均动脉血压(mean arterial pressure,MAP)降至 40 mmHg。假手术组不剪断脾实质,其他操作同模型组。

1.3 实验方案

将 SD 大鼠分成 4 组:假手术组(Sham 组),非控制失血性休克组(Shock 组),常规液体复苏组(Ct 组),常规液体复苏组联用 Mdivi-1 组(Mdivi-1 组)。常规液体复苏组:在非控制失血性休克模型制备成功后,输注乳酸林格氏液(laCtated Ringer's solution,LR)+羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch,HES),比例为 2∶1,使休克大鼠血压维持在 50~60 mmHg 1 h;Mdivi-1 组:在常规液体复苏的同时,给予 Mdivi-1 0.5 mg/kg,使休克大鼠血压维持在 50~60 mmHg 1 h。随后结扎脾动脉(确定性止血治疗),再给予相当于 2 倍失血量的乳酸林格氏液和羟乙基淀粉(2∶1)进行液体复苏,于复苏后 2 h 观察各项指标。实验分为 3 批,第 1 批(每组

https://journal.tmmu.pub.cn (by IP)

16 只)用于观察大鼠的存活时间和存活率;第 2 批(每组 8 只)用于肾血流量和肾功能检测;第 3 批(每组 8 只)分别用于肾线粒体呼吸控制速率(RCR)测定和肾脏丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)测定。

1.4　检测指标及方法

1.4.1　大鼠存活情况观察　　在确定性止血复苏结束后,拔出股动静脉的插管,并结扎血管缝合伤口,肌注抗生素(青霉素、链霉素)。然后将复苏后的大鼠放回笼内饲养,正常饮食饮水,每 30 min 观察 1 次,观察至复苏后 72 h,记录大鼠的存活率和存活时间。

1.4.2　肾血流量和肾功能的测定　　分别在休克前、休克后、复苏后 2 h 应用激光多普勒血流监测仪测定各组肾血流量,并抽血 2 mL 送至医院检验科,利用全自动生化分析仪测定肾功能肌酐(Crea 和尿素氮 Urea)。

1.4.3　肾线粒体提取和线粒体呼吸控制速率(RCR)的测定　　在休克大鼠经安乐死后,取适量肾组织于冰冷的环境中剪碎并制成匀浆液,500×*g* 离心 5 min,取上清去沉淀,1 000×*g* 离心 10min,取上清去沉淀,连续两次 7 000×*g* 离心 10 min,倒掉上清(留一些不倒完,用手轻轻晃一下离心管,再倒掉)加 2 mL,轻轻吹掉最上层不要,再加入保存液待测为分离的线粒体。1.2 mL 实验缓冲液(sucrose 0.25 mol/L, KCl 15 mmol/L, KH_2PO_4 15 mmol/L, Tris-HCl 50 mmol/L, EDTA-Na 21 mmol/L, pH 7.4, 26 ℃),将线粒体待测液放入反应室平衡,然后加入底物(5 μmol sodium malate and 5 μmol sodium glutamate,以消耗内源性 ADP)。封闭反应室,线粒体再平衡后,加入外源性 ADP (5 μL, 400 nmol/L)测定状态 3 呼吸的耗氧率(OCR)。当 ADP 再次耗尽时,记录状态 4 呼吸的 OCR。RCR 为状态 3 呼吸速率的 OCR 与状态 4 呼吸的 OCR 之比[4]。

1.4.4　MDA、ROS 测定　　在休克大鼠经安乐死后,与分离线粒体同时取出肾适量组织,-80 ℃保存后,解冻称重放于生理盐水中,制成终浓度为 10%的匀浆液。在 3 000 r/min 条件下离心后小心吸取上清液为待测样品。采用商品化的试剂盒,按照说明书步骤检测 MDA、ROS。

1.5　统计学分析

所有数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用 SPSS 22.0 统计软件进行方差分析,组间采用单因素方差检验多重比较,检验水准 $\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　Mdivi-1 对非控制失血性休克大鼠存活率、存活时间的影响

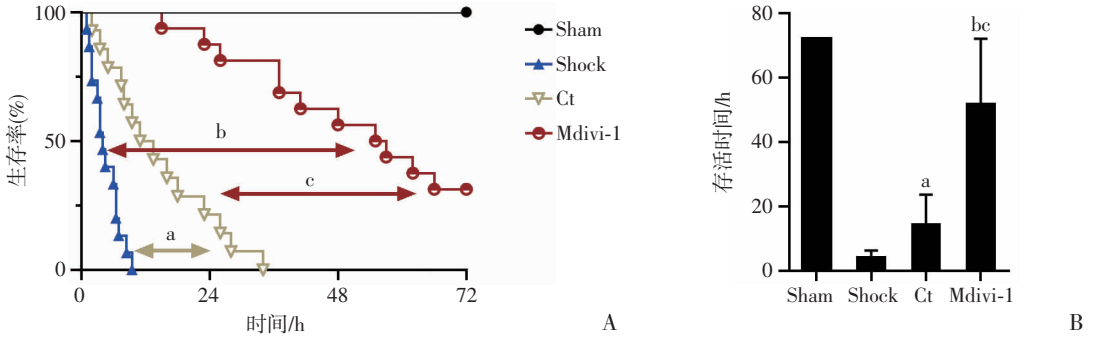
假手术组大鼠 72 h 全部存活,非控制失血性休克组大鼠 72 h 存活率为 0%。常规液体复苏组大鼠 72 h 存活率仍为 0%,但存活时间较非控制失血性休克组有所延长($P<0.05$,图 1A、B)。Mdivi-1 组治疗大鼠 72 h 存活率为 31.25%,存活时间与常规液体复苏组相比明显增加(14.4 h *vs* 51.7 h, $P<0.01$,图 1A、B)。

2.2　Mdivi-1 对非控制失血性休克大鼠肾血流量的影响

休克后大鼠肾血流量显著降低,与休克组相比,常规液体复苏可改善大鼠肾血流量($P<0.05$,图 2A、B),与常规液体复苏组相比,Mdivi-1 改善肾血流量的作用更明显[(128.43±25.55) U/min *vs* (244.76±57.79) U/min,$P<0.01$,图 2A、B]。

2.3　Mdivi-1 对非控制失血性休克大鼠肾功能的影响

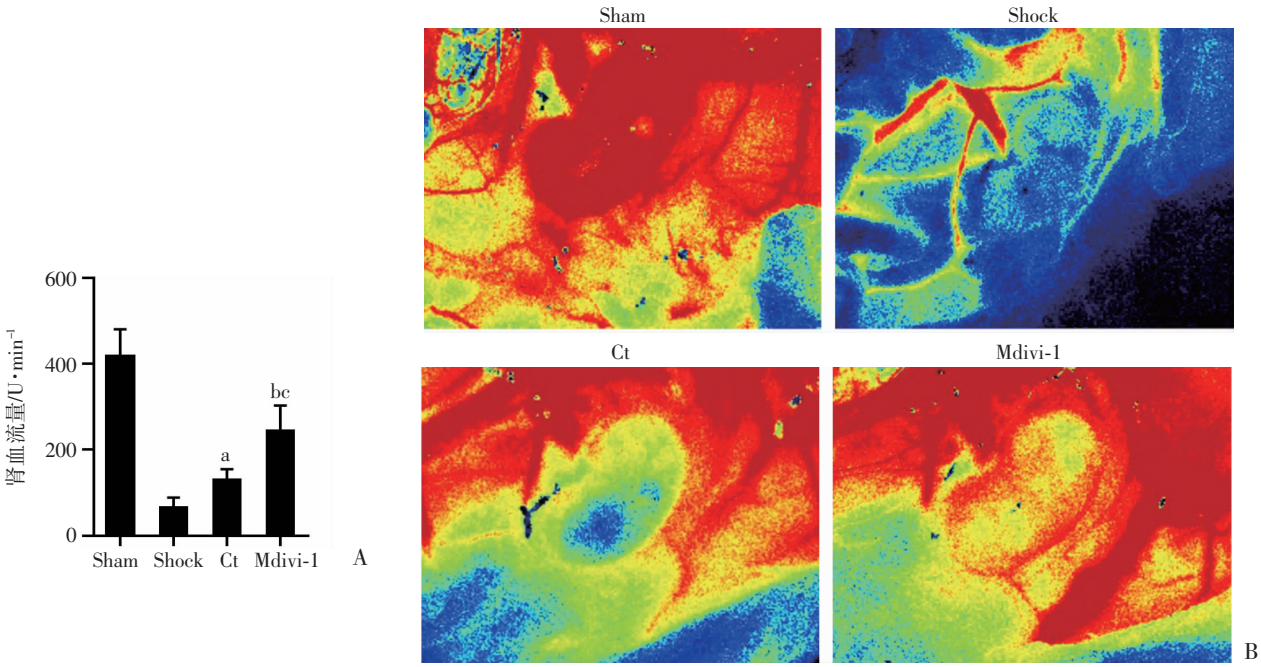
失血性休克后肾功能指标 Crea 和 Urea 均明显升高,与休克组相比,Mdivi-1 组 Urea 和 Crea 显著下降($P<0.01$,表 1),与常规液体复苏组相比,Mdivi-1 组改善肾功能的作用明显($P<0.01$,表 1)。



a:$P<0.05$, b: $P<0.01$,与非控制失血性休克(Shock)组比较;c:$P<0.01$,与常规液体复苏(Ct)组比较　A:存活率;B:存活时间

图 1　Mdivi-1 对非控制失血性休克大鼠存活率、存活时间的影响

https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



a:$P<0.05$, b: $P<0.01$,与 Shock 组比较;c:$P<0.01$,与 Ct 组比较

A: 肾血流量值的测定; B: 激光多普勒血流监测图

图 2 Mdivi-1 对非控制失血性休克大鼠肾血流量的影响

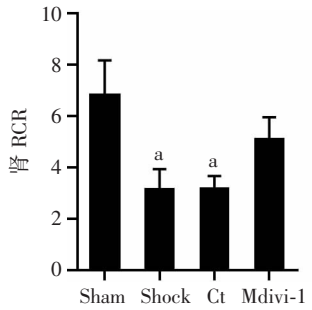
表 1 Mdivi-1 对非控失血性休克大鼠肾功能的影响 ($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

指标	Sham	Shock	Ct	Mdivi-1
尿素氮/mmol·L^{-1}	5.59±0.91	14.79±3.38	12.46±2.11	9.24±0.94^{ab}
肌酐/μmol·L^{-1}	23.48±2.36	81.50±11.11	78.15±6.52	65.31±7.51^{ab}

a:$P<0.05$,与 Ct 组比较;b:$P<0.01$,与 Shock 组比较

2.4 Mdivi-1 对非控制失血性休克大鼠肾线粒体功能的影响

线粒体是缺血缺氧时受影响的重要细胞器之一,线粒体功能的早期恢复状况与休克愈后好坏密切相关。我们通过实验观察到 Mdivi-1 能显著改善肾线粒体呼吸控制率(RCR),与常规液体复苏组相比,Mdivi-1 组线粒体呼吸控制率增加了 60.3 %,差异具有统计学意义($P<0.01$,图 3)。

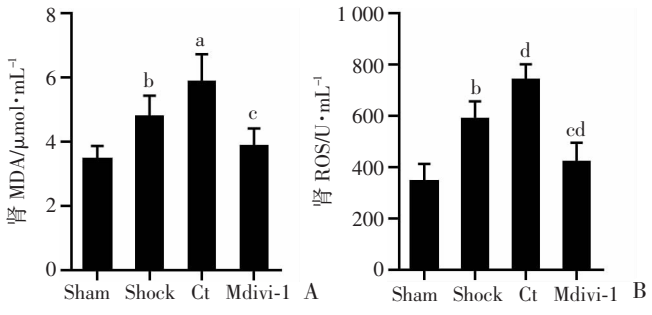


a:$P<0.01$, 与 Mdivi-1 组比较

图 3 Mdivi-1 对非控制失血性休克大鼠肾线粒体功能的影响

2.5 Mdivi-1 对非控制失血性休克大鼠肾氧化应激损伤的影响

予以常规液体复苏后肾脏 MDA 和 ROS 水平与休克组比较均有所增加,其中 ROS 水平与休克组相比差异有统计学意义($P<0.01$,图 4B);与常规液体复苏组相比,给 Mdivi-1 后肾脏 MDA 明显下降($P<0.01$,图 4A),而在 ROS 方面,Mdivi-1 组与对照组和休克组相比,肾 ROS 水平均呈现显著下降趋势($P<0.01$,图 4B)。



a:$P<0.05$,与 Shock 组比较;b:$P<0.01$,与 Sham 组比较;c:$P<0.01$,与 Ct 组比较; d:$P<0.01$,与 Shock 组比较,

A:肾 MDA 的检测结果;B:肾 ROS 的检测结果

图 4 Mdivi-1 对非控制失血性休克大鼠氧化应激损伤的影响

https://www.cnki.net/

3 讨论

失血性休克发生率呈不断上升趋势,且并发症多较重,目前国内外局势不稳定性增大,复杂环境灾害救治水平的不足。现有的休克早期救治技术不能满足救治需求,现场早期救治是制约救治整体能力和水平的关键环节之一,着力加强和提高这一环节的能力和水平,提高早期救治技术水平,需要研究新的救治措施来提高早期救治,寻找较少依赖于容量复苏,适合于创伤失血性休克早期应用的抗休克药物,以延长黄金救治时间,在提高早期救治方面具有重要意义和研究必要性。

研究表明在失血性休克早期,线粒体结构和功能即发生了变化,休克后线粒体发生破碎和肿胀[5-6],线粒体动力相关蛋白 Drp1 中丝氨酸 616 位点磷酸化导致 Drp1 线粒体易位引起线粒体分裂增加,线粒体的功能表现出供能和代谢障碍,随之细胞凋亡,进一步影响器官功能[7-8]。线粒体分裂抑制剂 Mdivi-1 是喹唑啉酮的衍生物,是 Drp1 的选择性抑制剂[9],可通过抑制丝氨酸 616 磷酸化,降低 Drp1 的 GTPase 活性,减少 Drp1 线粒体易位,稳定线粒体形态[10]。既往研究表明,Mdivi-1 在多种病理状态下对心脑等重要器官功能具有保护作用,文献[11]报道在外伤性脑损伤大鼠模型中发现 Mdivi-1 可显著改善脑损伤后的神经功能评分,降低大脑半球的含水量,明显减少血脑屏障渗漏。另外有研究表明血管内皮屏障可以介导营养吸收及物质转运,对机体内环境稳态的维持起着至关重要的作用[12],保护线粒体结构和功能,维持内皮细胞的功能也是保护内皮屏障重要一步。MANEECHOTE 等[13]在心肌缺血再灌注模型中发现缺血期间和再灌注开始时应用 Mdivi-1 可减小心肌梗死面积。但在创伤失血性休克早期应用 Mdivi-1 是否能够发挥器官功能保护作用尚不清楚。本研究发现在允许性低压复苏阶段应用 Mdivi-1 可明显提高非控制失血性休克大鼠的存活率,提高休克大鼠的肾血流量,改善休克大鼠的肾功能,其效果明显优于常规液体复苏。

已有研究表明失血性休克和易引起氧化应激反应,产生过量的 MDA、ROS,导致多器官损伤[14]。肾灌注不足和缺血再灌注诱导的损伤,活性氧(ROS)和炎症级联反应的激活可能是肾小管细胞损伤的原因[15]。ROS 的过度产生破坏抗氧化防御系统,导致蛋白质、脂质被迅速氧化,从而导致肾细胞氧化损伤和死亡[16-17]。另外肾细胞色素 c 高表达可级联反应激活 JNK、p53 等信号通路,产生更多的 ROS,产生导致细胞死亡的反馈不良循环[18]。而线粒体是 ROS 产生的主要场所,是调控氧化应激损伤的重要环节,由于失血性休克后肾缺血缺氧,线粒体产生的一系列级联反应,导致肾 ROS、细胞色素 c 等的高表达,ROS 的细胞毒性改变线粒体呼吸链电子传递,关联着肾线粒体的呼吸功能[19],肾线粒体产生的过量 ROS 造成的氧化应激损伤加重失血性休克的肾损害[20]。本研究结果证实了创伤失血性休克后大鼠肾丙二醛(MDA)、活性氧(ROS)显著增加,肾脏线粒体呼吸控制率(RCR)明显降低,而 Mdivi-1 可显著减少 MDA、ROS 的产生,提高 RCR,提示 Mdivi-1 可减轻氧化应激损伤,保护线粒体功能,进而改善失血性休克大鼠的肾功能。

综上,本研究结果提示在对非控制失血性休克大鼠进行允许性低压液体复苏时,应用线粒体分裂抑制剂 Mdivi-1 可通过抑制线粒体的过度分裂、减轻氧化应激损伤,改善线粒体功能,发挥对肾脏功能的保护作用,并最终提高大鼠存活率。但其对非控制失血性休克时其他重要器官如心、肝等功能是否具有保护作用及其深入机制还需进一步探索。

参考文献:

[1] DU Z M, JIA H P, LIU J, *et al*. Effects of three hydrogen-rich liquids on hemorrhagic shock in rats[J]. J Surg Res, 2015, 193(1): 377-382. DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.051.

[2] XU J, LAN D, LI T, *et al*. Angiopoietins regulate vascular reactivity after haemorrhagic shock in rats through the Tie2-nitric oxide pathway[J]. Cardiovasc Res, 2012, 96(2): 308-319. DOI: 10.1093/cvr/cvs254.

[3] ZHANG N, WANG S, LI Y, *et al*. A selective inhibitor of Drp1, mdivi-1, acts against cerebral ischemia/reperfusion injury via an anti-apoptotic pathway in rats[J]. Neurosci Lett, 2013, 535: 104-109. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.12.049.

[4] LI T, LIN X, ZHU Y, *et al*. Short-term, mild hypothermia can increase the beneficial effect of permissive hypotension on uncontrolled hemorrhagic shock in rats[J]. Anesthesiology, 2012, 116(6): 1288-1298. DOI: 10.1097/aln.0b013e318256f09d.

[5] ZHAO B, FEI J, CHEN Y, *et al*. Vitamin C treatment attenuates hemorrhagic shock related multi-organ injuries through the induction of heme oxygenase-1[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 442. DOI: 10.1186/1472-6882-14-442.

[6] ERIKSSON M, BRATTSTRÖM O, MÅRTENSSON J, *et al*. Acute kidney injury following severe trauma: Risk factors and long-term outcome[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 79(3): 407-412. DOI: 10.1097/TA.0000000000000727.

[7] SIMS C A, YUXIA G, SINGH K, *et al*. Supplemental arginine vasopressin during the resuscitation of severe hemorrhagic

https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

shock preserves renal mitochondrial function[J]. PLoS ONE, 2017, 12(10): e0186339. DOI: 10.1371/journal.pone.0186339.

[8] BERNARD S A, GRAY T W, BUIST M D, *et al*. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia[J]. N Engl J Med, 2002, 346(8): 557-563. DOI: 10.1056/nejmoa003289.

[9] 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.

[10] SHARP W W, BEISER D G, FANG Y H, *et al*. Inhibition of the mitochondrial fission protein dynamin-related protein 1 improves survival in a murine cardiac arrest model[J]. Crit Care Med, 2015, 43(2): e38-e47. DOI: 10.1097/ccm.0000000000000817.

[11] WU Q, GAO C, WANG H, *et al*. Mdivi-1 alleviates blood-brain barrier disruption and cell death in experimental traumatic brain injury by mitigating autophagy dysfunction and mitophagy activation[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2018, 94: 44-55. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.11.007.

[12] 佘汉, 房贺, 李涛, 等. 右美托咪定对脓毒症大鼠血管内皮屏障功能的保护作用[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(4): 334-341. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201909226.
SHE H, FANG H, LI T, *et al*. Protective effect of dexmedetomidine on endothelial barrier function in rats with sepsis [J]. J Third Mil Med Univ, 2020, 42(4): 334-341. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201909226.

[13] MANEECHOTE C, PALEE S, KERDPHOO S, *et al*. Differential temporal inhibition of mitochondrial fission by Mdivi-1 exerts effective cardioprotection in cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. Clin Sci (Lond), 2018, 132(15): 1669-1683. DOI: 10.1042/cs20180510.

[14] NASH K, HAFEEZ A, HOU S S. Hospital-acquired renal insufficiency[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(5): 930-936. DOI: 10.1053/ajkd.2002.32766.

[15] HULTSTRÖM M. Neurohormonal interactions on the renal oxygen delivery and consumption in haemorrhagic shock-induced acute kidney injury[J]. Acta Physiol (Oxf), 2013, 209(1): 11-25. DOI: 10.1111/apha.12147.

[16] MOREIRA M A, IRIGOYEN M C, SAAD K R, *et al*. N-acetylcysteine reduces the renal oxidative stress and apoptosis induced by hemorrhagic shock[J]. J Surg Res, 2016, 203(1): 113-120. DOI: 10.1016/j.jss.2016.02.020.

[17] CASSIDY-STONE A, CHIPUK J E, INGERMAN E, *et al*. Chemical inhibition of the mitochondrial division dynamin reveals its role in bax/bak-dependent mitochondrial outer membrane permeabilization[J]. Dev Cell, 2008, 14(2): 193-204. DOI: 10.1016/j.devcel.2007.11.019.

[18] BASSO E, FANTE L, FOWLKES J, *et al*. Properties of the permeability transition pore in mitochondria devoid of cyclophilin D[J]. J Biol Chem, 2005, 280(19): 18558-18561. DOI: 10.1074/jbc.c500089200.

[19] BORDT E A, CLERC P, ROELOFS B A, *et al*. The putative Drp1 inhibitor mdivi-1 is a reversible mitochondrial complex I inhibitor that modulates reactive oxygen species[J]. Dev Cell, 2017, 40(6): 583-594.e6. DOI: 10.1016/j.devcel.2017.02.020.

[20] TÁBARA L C, POVEDA J, MARTIN-CLEARY C, *et al*. Mitochondria-targeted therapies for acute kidney injury[J]. Expert Rev Mol Med, 2014, 16: e13. DOI: 10.1017/erm.2014.14.

(收稿:2020-10-16;修回:2020-12-01)

(编辑 王 红)

https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/