

杨婷,林志健,姜卓希,等. 急性肾损伤模型塑造研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(1): 123-128.

Yang T, Lin ZJ, Jiang ZX, et al. Review of the process of modeling acute kidney injury [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(1): 123-128.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2020.01.018

急性肾损伤模型塑造研究进展

杨婷,林志健,姜卓希,褚梦真,张冰*,邹丽娜

(北京中医药大学中药学院,北京 102488)

【摘要】 建立稳定、可靠的急性肾损伤模型是研究急性肾病的重要手段。目前该类模型的造模方法多样、适用范围各异、成模标准不一,笔者通过整理近年来相关文献,将急性肾损伤模型进行合理归类,分析其塑造方法、病理机制、应用、成模特点等方面,以期为学者展开相关研究提供思路与参考。

【关键词】 急性肾损伤模型;塑造;进展

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2020) 01-0123-06

Review of the process of modeling acute kidney injury

YANG Ting, LIN Zhijian, JIANG Zhuoxi, CHU Mengzhen, ZHANG Bing*, ZOU Lina

(College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

Corresponding author: ZHANG Bing. E-mail: zhangbing6@263.net

【Abstract】 Establishing a stable and reliable acute kidney injury model is an important means of researching acute kidney disease. Acute kidney injury models have various modeling method, different application scopes and diverse modeling standards. Acute kidney injury models were classified by reviewing the recent related literature and materials to analyze modeling method, pathological mechanisms, applications, modeling characteristics and other aspects. This work was conducted to provide promising references and considerable guidance for research and practice in treating acute kidney injuries.

【Keywords】 acute kidney injury model; modeling; progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),又称急性肾功能衰竭,是由各种病因引起肾功能急速下降的一种临床综合征^[1]。作为世界难治性疾病之一,其治疗手段仍有限制,建立稳定、可靠的AKI模型是促进肾功能不全药物研制的前提。临床上以肾脏缺血、肾毒性药物、细菌感染为高发诱因,故研究者多从这几方面入手,塑造出多种急性肾损伤模型。笔者通过对相关文献的梳理发现,该模型常见实验动物有大鼠、小鼠、家兔、犬等,造模类型以缺

血再灌注型、药物诱导型与感染型三者较为集中,现将从这三种造模类型展开论述与分析。

1 缺血再灌注型

实验缺血再灌注型急性肾损伤模型包括双侧肾蒂夹闭法、一侧肾缺血再灌注加对侧肾切除术、部分结扎腹主动脉法、远端脏器缺血诱导法、失血性休克法等,多以外源性手术方式造模,常见动物有大鼠、小鼠、家兔和犬。缺血为急性肾损伤最常

【基金项目】 国家自然科学基金(81673618),国家中医药管理局岐黄学者项目(10400633210004)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81673618), Qihuang Scholar Program of the State Administration of Traditional Chinese Medicine (10400633210004).

【作者简介】 杨婷(1996—),女,硕士研究生,研究方向:中药防治代谢性疾病。Email: yt12652178@163.com

【通信作者】 张冰(1959—),女,教授,主任医师,博士生导师,研究方向:中药防治代谢性疾病、中药药物警戒与合理用药研究。

Email: zhangbing6@263.net

见病因之一,是 AKI 模型的首选造模因素。肾脏遍布丰富的微血管网,其血容量不足是引起肾脏循环障碍、组织损伤的病理基础。随后血液恢复再灌注阶段,通过引发炎症级联反应、活性氧(ROS)氧化损伤、细胞凋亡、细胞内 Ca^{2+} 代谢失衡、能量代谢障碍等造成肾组织再次受损^[2]。

1.1 双侧肾蒂夹闭法

双侧肾蒂夹闭法为目前国内外学者常用造模方法。Shen 等^[3]对麻醉后大鼠作腹正中切口,以无创动脉夹夹闭双侧肾蒂 45 min,再灌注 6 h,以大鼠肾组织由紫黑色转为红润时表明造模成功。以往实验多以腹部正中切口,牵扯其胃肠道,易引起动物胃肠感染和功能紊乱,谢慧敏等^[4]通过采用背入式切口对模型进行改进,成功塑造出一种损伤小、操作简便且效果稳定的大鼠肾缺血再灌注损伤模型。

该法造模周期短,成功率高达 90%,通过突然暂时性的阻断肾脏血液供应,使细胞线粒体功能障碍,能量生成下降;当血液恢复再灌注时,大量活性氧释放致膜的脂质过氧化,引起肾脏组织的快速损伤^[5]。虽然该法有操作简便、快速的优势,但通过夹闭肾动静脉引起的肾脏淤血缺血,易导致机体血压大幅度波动,并发高血压等病症,与临床急性缺血再灌注肾损伤的发病机制不大等同。

1.2 一侧肾缺血再灌注加对侧肾切除术

一侧肾蒂/肾动脉夹闭加对侧肾切除术在双侧肾蒂夹闭法的基础上进行优化,通过肾切除手段模拟临床因创伤、肾移植引起免疫炎症损害。王明秋等^[6]对 SD 大鼠作腹正中切口,安全切除右肾后,对左侧肾蒂夹闭 45 min,动态观察以再灌注 24 h 后肾组织、功能损伤最为显著,且证实该模型可用于 AKI 早期诊断、及时干预治疗等方面的研究。Rojas-Morales 等^[7]采用该法成功建立急性肾损伤大鼠模型,研究发现禁食处理可减轻肾损伤所伴随的氧化应激、线粒体功能障碍等病理反应。

该法相比于双侧肾蒂夹闭法而言,病理损伤显著、呈更明显的渐进性变化,更趋于临床肾移植状态。但实验过程涉及到一侧肾脏切除过程,要求实验者掌握熟练的操作技术,保证实验环境的无菌无污染,须动态监测动物术后的生理状态等。

1.3 部分结扎腹主动脉法

肾血流量因远端肢体损伤导致持续性低灌注状态,易形成肾前性急性肾损伤。慈红波^[8]为探讨

远端肢体恢复血流后的损伤作用,采用部分结扎腹主动脉法造模,结果发现内皮素以及氧自由基在肾损伤过程中起主导作用,可对其病理机制展开进一步研究。Eser 等^[9]通过对大鼠肾下腹主动脉夹闭 120 min、再灌注 120 min 后成功建立急性肾损伤模型,且应用该模型可评价肾上腺髓质素的干预作用。

通过结扎肾下腹主动脉引起远端肢体缺血缺氧,再灌注时伴随大量的氧自由基流经肾脏,造成肾脏急性损伤。该法可用于评价活性氧族在再灌注损伤中的致病作用,旨在模拟人血液低灌注状态下的肾损伤,与临床患者病情较为贴近。值得注意的是,腹主动脉结扎时应把控好结扎程度及时间,避免血流量大幅度波动。

1.4 远端脏器缺血诱导法

肝、肠等远端脏器的缺血再灌注损伤常累及肾脏,急性肾损伤则是其中的一个重要并发症^[10]。崔龙海等^[11]采用 Pringle 法制备大鼠肝脏 I/R 损伤模型,主要通过暴露大鼠肝门部,夹闭肝十二指肠韧带使其缺血 30 min,松开后再灌注 2 h 成模,病理组织观察可见肾小球及肾间质水肿,肾小管上皮细胞肿大、变形等。此外,研究表明肠道功能障碍亦与肾脏损伤紧密联系,孙倩等^[12]通过夹闭小鼠肠系膜上动脉 1 h、恢复供血 2 h 完成,结果可见肠缺血再灌注后引发肾小管上皮细胞水肿、坏死,与影响 Nrf2/ARE 信号通路相关。

远端脏器缺血损伤诱发急性肾功能障碍,以肝、肠缺血再灌注模型为主。该法模拟了临床手术脏器损伤的病理生理状态,呈递进性变化;目前脏器之间的作用机制还不明确,肝、肠等脏器缺血损伤同时易引发多器官功能障碍综合征、肾损伤程度难以把控,采用该法展开急性肾损伤研究仍存在一定难度。

1.5 失血性休克法

失血性休克是临床手术创伤常见的急重病症,因大量失血导致机体周身循环障碍,肾脏是最易受累的器官之一。实验失血性休克模型致急性肾损伤多采用放血定压法,放血时,常控制动物血压在 4 ~ 6 kPa 范围,Cardoso 等^[13]通过该法实现失血性急性肾损伤猪模型的塑造,手术插管放血控制血压 5.33 kPa 内,维持 30 min 后回输血液完成,且研究发现加压素类似物可能有助于预防失血性休克所致的急性肾损伤。

该法与临床失血性休克致 AKI 的病理机制相

似,可用于评价该类药物的疗效及作用机理。急性大量失血可产生大量氧自由基,再回血复苏时流经肾脏,通过氧化损伤其细胞组织结构、不断加重肾脏损伤程度。但该模型手术操作较为复杂、失血量多,宜采用大鼠、家兔、犬等较大型实验动物,存在较多不稳定因素(体温、麻醉程度、插管位置、血液流动性、血压变化等),有待于研究者加强其实验方案。

1.6 其他诱导法

缺血再灌注型急性肾损伤模型还可见去甲肾上腺素滴注法、肌注甘油法、注射油酸法等。去甲肾上腺素滴注法通过使 Beagle 犬等动物的肾血管收缩引发^[14];肌注甘油法通过使肌肉溶血、释放肌红蛋白所致;注射油酸法通过自身药物毒性使肾组织结构病变,此三者共性为诱导肾脏微循环障碍构建 AKI 模型。此类方法操作简单,病程稳定,可实行动态观察,模拟人类肾微循环障碍所致的渐进性肾损害;但注射甘油、油酸等物质对机体毒性较大,往往并发其他脏器损害,不利于临床药物筛选研究,后期还需对其注射剂量、注射方式进行调整。

2 药物诱导型

由药物诱导的急性肾损伤模型主要以自身毒性物质与肾脏反应所致,常见造模方法:氨基糖苷类抗生素诱导法、造影剂诱导法、顺铂诱导法、氯化汞诱导法、其他药物诱导法等,给药以注射方式为主,实验动物可见大小鼠、家兔和犬。

2.1 氨基糖苷类抗生素诱导法

氨基糖苷类抗生素存在较强的毒性反应,其中以肾毒性占首位。该类物质主要以原形通过肾脏排泄,积聚于溶酶体内、与磷脂成分结合,使药物大量蓄积在肾皮质,引起肾小管肿胀甚至急性坏死^[15]。实验常采用庆大霉素、链霉素、卡那霉素诱导急性肾损伤,或腹腔注射、或静脉注射,成模率高。Salama 等^[16]用腹腔注射庆大霉素(50 mg/kg)连续 15 d,可引起大鼠急性肾损伤,并见肾小管扩张及炎性细胞浸润。Rodriguez 等^[17]验证得生长激素释放肽-6 (growth hormone releasing peptide-6, GHRP6)与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)可对过量卡那霉素引发的肾炎起修复保护作用。安玉香等^[18]研究发现对豚鼠腹腔注射链霉素 150 mg/kg,连续造模 10 d 后出现肾小球和肾小管坏死。

氨基糖苷类抗生素诱导的急性肾损伤模型均由于药物在肾皮质的不断蓄积而引发免疫清除损伤。此类方法可以用于临床上氨基糖苷类抗生素致 AKI 的病理机制研究,但存在造模周期较长、药物诱导多发其他病症、毒性程度不一、剂量较难把控、实验动物死亡率高等问题,需要实验者仔细考量和监测。

2.2 顺铂诱导法

顺铂(Cisplatin, CP)为抗癌类代表药,超剂量或反复应用该药可使 20% ~ 30% 患者产生肾毒性^[19]。唐伟等^[20]利用顺铂染毒方式建立 AKI 兔模型,肾损伤程度与染毒剂量相关,以耳缘静脉注射 1.0 mg/kg 体质量连续 5 d 为推荐造模方式,经机体代谢产生的铂离子如何与肾组织作用还有待于进一步研究。

该模型利用顺铂的肾毒性作用可复制出与临床类似的 AKI 模型,有助于研究顺铂及其衍生物对肾损伤的作用机理。顺铂致 AKI 模型多见啮齿类动物,造模方式有腹腔注射与静脉注射,以腹腔注射吸收快为首选方式。虽然顺铂诱导法被广泛应用于 AKI 模型塑造,但同时面临着一系列问题与挑战,Perše 等^[21]指出该模型存在肾损伤程度评价的不确定性;动物致死量的不可控性;肾损伤病理相似度的差异性问题。此外,顺铂的毒性作用较强,还可致慢性肾衰竭乃至全身毒性。

2.3 造影剂诱导法

造影剂的自身毒性、渗透压易使肾功能不全或糖尿病患者发生急性肾功能衰竭^[22]。目前以含碘制剂致肾损害为主,其高渗与低渗造影剂均可对组织造成不同程度损害。该模型通过先造成基础肾功能不全后给予造影剂使其建模成功。Liu 等^[23]对 SD 大鼠先以股静脉注入吡啶美辛(10 mg/kg)和 L-NG-硝基精氨酸甲酯(10 mg/kg)预处理,30 min 后静脉推注低渗非离子造影剂碘己醇,结果显示模型大鼠出现显著肾小管坏死且伴随高水平血肌酐、尿素氮。

造影剂诱导的急性肾病主要与肾缺血、肾小管毒性损伤、氧自由基损伤、炎性反应、肾内血流动力学受损等发病因素有关^[24]。实验造影剂肾病模型适用于研究造影剂肾病的病理机制及药物的疗效评价,但该模型注射造影剂前均先以药物或手术诱导肾功能不全状态得以成功,无法完全模拟临床造影剂肾病患者的病变状态,且造影剂注射后观察时

间无准确限定,对实验评价结果存在一定误差。

2.4 氯化汞诱导法

氯化汞是典型的肾毒性试剂,通过氯化汞诱导的肾损伤被广泛应用于 AKI 模型研究。氯化汞毒性较强,造模常选用较大动物,可见大鼠、家兔、犬。肖玉华等^[25]研究发现给比格犬两侧肩部及股部位皮下注射 1% 氯化汞溶液(以每只 2.0 mg/kg 连续注射 7 d)可成功塑造急性肾损伤模型。

氯化汞进入机体后,降解的 Hg^{2+} 可蓄积于近端肾小管上皮细胞导致急性肾小管坏死。该法操作简单,用时较短,可呈现明显的肾组织病理损伤;但该物质的毒性不仅仅限于肾脏,同时影响其他组织器官,使其模型复杂化,不利于 AKI 病理机制的研究。

2.5 其他药物诱导法

由肾毒性引起肾脏急性衰竭的药物较多,实验造模还可见蛇毒诱导法、鱼胆诱导法、氟化钠诱导法、双氧铀诱导法等,由于此类造模剂价格昂贵、不易获取,目前已较少采用。肾毒性药物常有多器官损害表现,给药剂量须严格筛选,实验动物也应考虑其承受能力,推荐选用较大动物如家兔、犬等。

3 感染型

严重感染和感染性休克是诱发急性肾损伤的最常见病因之一,流行病学研究显示以脓毒症所致的全身性炎症感染是临床感染性 AKI 的最主要诱因^[26],目前感染性肾损伤模型主要以脓毒症展开研究,通过外源性手术或毒素致使动物感染,进而损伤肾脏,实验动物可见大鼠、小鼠、家兔、犬等。

3.1 内毒素诱导法

内毒素是革兰阴性细菌细胞壁中的结构组分,可激活体内多种炎症因子的释放,进而引起机体的免疫炎症反应。邵俊等^[27]以内毒素休克诱导急性肾损伤家兔模型,通过耳缘静脉持续缓慢匀速泵入内毒素(2.5 mL/kg) 30 min 左右,观察到平均动脉压(MAP)下降至基础的 40%时认为造模成功。

3.2 盲肠结扎穿孔术诱导法

盲肠结扎穿孔术,是建立感染性肾病模型广泛应用的造模方法。Cai 等^[28]对大鼠盲肠末端和回盲瓣之间结扎,以针穿过结扎的中央段,挤出少量盲肠内容物,再将盲肠重新置入腹腔内缝合完成。通过使粪便流入腹腔致多种细菌感染腹腔引起严重的脓毒症,以建立经典脓毒症所致的 AKI 模型。

感染性肾病模型以脓毒症致全身性感染为首要代表,内毒素与盲肠结扎穿孔术是塑造脓毒症致 AKI 模型的经典方法,可为研究感染性肾病的病理机制及探索新的治疗靶点提供思路和线索。但该类模型的脓毒症仅能模拟革兰氏阴性菌脓毒症,其感染程度无法控制,可呈渐进性多器官病变,缺乏评价成模的标准化指标,实验期间存在较高的手术死亡率,亟需研究者对此再行改进与规整。目前感染性急性肾损伤模型还有广阔的发展空间,除脓毒症感染外,免疫缺陷病、细菌性心内膜炎、疟疾等感染性疾病也常易引发急性肾损伤,有待于深入研究。

4 小结

4.1 急性肾损伤模型特点总结

急性肾损伤的各类模型在临床相似性、难易度、稳定性、可行性上均各占优势,同时又存在模型塑造过程中的不足。缺血再灌注型以造模周期短为主要优势,动物选择多样,成模率高,以外源性手术诱导 AKI 模型为主,与临床该病的发病特点尚存差异,常应用于 AKI 发病机制及药物疗效评价研究^[29-30];药物诱导型以贴近临床肾毒性药物病理机制为主要优势,可灵活选用造模剂,以静脉注射或腹腔注射完成,难度在于药物剂量及毒性程度的把控,常选用较大动物,多应用于肾毒性药物的防治研究^[31];感染型以高发率脓毒症感染为主,可促进感染性肾病的病理机制、药物治疗研究^[32-33],但目前这类模型研究较少,且操作难度、死亡率均较高,有待于进一步拓展。此三类造模方法的共同点均是加剧细胞免疫应激反应以实现肾组织、功能的快速紊乱。

4.2 思考

急性肾损伤,是临床住院及重症患者高发的一类肾病综合征,全球发病率为 2100/100 万^[34]。其病死率高、并发症多、病因复杂,开展其药物研究十分迫切。建立合适的急性肾损伤模型有助于挖掘该病的病理机制与开拓新的治疗靶点,目前的急性肾损伤模型还有待于改进:1.常用模型动物的肾组织与人体肾组织结构存在差异(以鼠、兔等为常用模型);2.模型多从某一角度出发(急性肾损伤为复杂的临床综合征);3.感染型 AKI 模型研究较少(仅以脓毒症感染为主);4.模型是否成功无统一标准(肾损伤程度、持续时间)等。就模型动物而言,可加大其他种源动物的研究,如实验用小型猪,该动

物的肾组织构造与人体相似;如斑马鱼,该动物体型小,结构简单、易于操作,可实现整体、细胞、分子的一体化观察,是一种兴起的新型模式动物;就造模而言,急性肾损伤发病机制复杂,往往夹杂多种病因,造模时应尝试几种模型的结合应用;就感染性模型而言,感染病菌类型、感染部位、感染时间、感染程度等均是应投入实验研究的重要内容;就造模成功标准而言,目前对于肾损伤标志物的建立多有不足,应与临床监测指标相结合,还应注意模型后期持久性、稳定性的观察。本文所归纳的 AKI 模型主要为实验常用模型,可能存在遗漏与不足,旨在为研究者提供参考与思路,尽快实现急性肾损伤模型塑造的突破,为促进临床急性肾损伤的药物研究奠定基础。

参 考 文 献(References)

- [1] Mehta RL, Kellum JA, Shah AV, et al. Acute Kidney Injury Network; report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. Crit Care, 2007, 11(2): R31.
- [2] 陈文,何立群.肾缺血再灌注损伤机制及保护研究进展[J].世界中医药, 2019, 14(5): 1068-1073.
Chen WH, He LQ. Research Progress on Mechanism and Protection of Renal Ischemia-reperfusion Injury[J]. World Chin Med, 2019, 14(5): 1068-1073.
- [3] Shen S, Zhou J, Meng S, et al. The protective effects of ischemic preconditioning on rats with renal ischemia-reperfusion injury and the effects on the expression of Bcl-2 and Bax[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 4077-4082.
- [4] 谢敏慧,谷翠芝,李凤霞,等.背入式腹膜后双肾蒂夹闭制作肾缺血再灌注损伤模型的技术方法[J].中国比较医学杂志, 2018, 28(6): 106-110.
Xie MH, Gu CZ, Li FX, et al. Establishment method of a rat model of renal ischemia-reperfusion injury by clamping the bilateral renal pedicles through backside and retroperitoneal incision [J]. Chin J Comp Med, 2018, 28(6): 106-110.
- [5] 邹晓彪,罗助荣,黄明方.氧化应激在急性肾损伤中的研究进展[J].临床肾脏病杂志, 2019, 19(4): 287-290.
Zou XB, Luo ZR, Huang MF. Research progress on the role of oxidative stress in acute kidney injury [J]. J Clin Nephrol, 2019, 19(4): 287-290.
- [6] 翟文豪,朱子豪,王明秋,等.大鼠急性肾损伤模型的建立及意义[J].解剖学研究, 2018, 40(2): 114-117.
Zhai WH, Zhu ZH, Wang MQ, et al. The establishment of the rats model of acute renal ischemia reperfusion injury[J]. Anat Res, 2018, 40(2): 114-117.
- [7] Rojas-Morales P, LeÓN-Contreras JC, Aparicio-Trejo OE, et al. Fasting reduces oxidative stress, mitochondrial dysfunction and fibrosis induced by renal ischemia-reperfusion injury [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 135: 60-67.
- [8] 慈红波.大鼠肾下腹主动脉阻断后再灌注肾损伤实验研究 [D]. 石河子: 石河子大学, 2008.
Ci HB. Experimental study on kidney reperfusion injury caused by infrarenal abdominal aorta occlusion in rat model [D]. Shihezi: Shihezi University, 2008.
- [9] Oyar EÖ, Kiris I, Gülmen S, et al. The protective effect of adrenomedullin on renal injury, in a model of abdominal aorta cross-clamping [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 60(1): 5-10.
- [10] Atal SS, Atal S. Ulinastatin-a newer potential therapeutic option for multiple organ dysfunction syndrome [J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2016, 27(2): 91-99.
- [11] 崔龙海,李浩,韩龙哲,等.乌司他丁预处理对肝缺血再灌注大鼠急性肾损伤的预防作用 [J].山东医药, 2018, 58(31): 52-55.
Cui LH, Li H, Han LZ, et al. Preventive effect of ulinastatin preconditioning on acute kidney injury in rats with hepatic ischemia-reperfusion [J]. Shandong Med J, 2018, 58(31): 52-55.
- [12] 孙倩,夏中元,江莹,等.人参皂苷 Rb1 对肠缺血再灌注致肾损伤的保护作用 [J].武汉大学学报(医学版), 2018, 39(3): 385-388, 393.
Sun Q, Xia ZY, Jiang Y, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates intestinal ischemia-reperfusion induced renal injury [J]. Med J Wuhan Univ, 2018, 39(3): 385-388, 393.
- [13] Cardoso de Castro LU, Ida KK, Otsuki DA, et al. Vasopressin analog terlipressin attenuates kidney injury in hemorrhagic shock [J]. Trauma Surg Acute Care Open, 2016, 1(1): e000039.
- [14] 邓虹珠,金伟军,廖锡麟,等.急性肾功能衰竭病理模型的设计和方法 [J].中国中药杂志, 1998, 23(1): 48-52, 64.
Deng HZ, Jin WJ, Liao XL, et al. Design and method of pathological model of acute renal failure [J]. Chin J Chin Mater Med, 1998, 23(1): 48-52, 64.
- [15] McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, et al. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children [J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(11): 2015-2025.
- [16] Salama SA, Arab HH, Maghrabi IA. Troxerutin down-regulates KIM-1, modulates p38 MAPK signaling, and enhances renal regenerative capacity in a rat model of gentamycin-induced acute kidney injury [J]. Food Funct, 2018, 9(12): 6632-6642.
- [17] Rodriguez Salgueiro S, González Núñez L, García Del Barco Herrera D, et al. Role of epidermal growth factor and growth hormone-releasing peptide-6 in acceleration of renal tissue repair after kanamycin overdosing in rats [J]. Iran J Kidney Dis, 2014, 8(5): 382-388.
- [18] 安玉香,赵会平,徐昕.粉防己碱对豚鼠链霉素性肾损伤的干预作用 [J].分子细胞生物学报, 2007, 40(2): 113-120.
An YX, Zhao HP, Xu X. The intervention of tetrandrine on streptomycin-induced renal injury in guinea pigs [J]. J Mol Cell Biol, 2007, 40(2): 113-120.
- [19] Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature [J]. J Nephrol, 2017, 334(2): 115-124.

- [20] 唐伟, 钟志勇, 董明, 等. 顺铂致新西兰兔急性肾损伤模型[J]. 中国职业医学, 2018, 45(6): 702-707.
Tang W, Zhong ZY, Dong M, et al. New Zealand rabbit model of cisplatin-induced acute kidney injury [J]. Chin Occup Med, 2018, 45(6): 702-707.
- [21] Perše M, Večerić-Haler Ž. Cisplatin-induced rodent model of kidney injury: characteristics and challenges [J]. BioMed Res Int, 2018, 2018; 1-29.
- [22] 刘明镇. 糖尿病合并急性冠状动脉综合征患者引发造影剂肾病的相关因素[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(3): 232-233.
Liu MZ. Related factors of contrast-induced nephropathy in patients with diabetes mellitus complicated with acute coronary syndrome [J]. J Imaging Res Med Appl, 2019, 3(3): 232-233.
- [23] Liu N, Chen J, Gao D, et al. Astaxanthin attenuates contrast agent-induced acute kidney injury in vitro and in vivo via the regulation of SIRT1/FOXO3a expression [J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(6): 1171-1180.
- [24] 任春霞, 余自成. 造影剂诱导的急性肾损伤研究进展[J]. 世界临床药物, 2019, 40(2): 123-127.
Ren CX, Yu ZC. Research progress of contrast-induced acute kidney injury [J]. World Clin Drugs, 2019, 40(2): 123-127.
- [25] 肖育华, 王宏, 詹纯列, 等. 氯化汞诱导比格犬急性肾功能衰竭模型的建立[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2015, 39(1): 172-174, 221.
Xiao YH, Wang H, Zhan CL, et al. Establishment of a model of acute renal failure induced by mercury chloride in Beagle dogs [J]. Heilongjiang Anim Sci and Vet Med, 2015, 39(1): 172-174, 221.
- [26] Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury [J]. BMJ, 2019, 364: k4891.
- [27] 邵俊, 方时书, 郑瑞强, 等. 内毒素休克诱导急性肾损伤家兔模型的建立[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(15): 18-22.
Shao J, Fang SS, Zheng RQ, et al. Establishment of rabbit model with acute renal injury induced by endotoxic shock [J]. J Clin Med in Pract, 2018, 22(15): 18-22.
- [28] Cai ZY, Sheng ZX, Yao H. Pachymic acid ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by suppressing inflammation and activating the Nrf2/HO-1 pathway in rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(8): 1924-1931.
- [29] 张亚楠. DGKE 在缺血再灌注诱导的急性肾损伤中的作用及机制[D]. 济南: 山东大学, 2019.
Zhang YN. The role and mechanism of DGKE in acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion [D]. Jinan: Shandong University, 2019.
- [30] Yang K, Li WF, Yu JF, et al. Diosmetin protects against ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury in mice [J]. J Surg Res, 2017, 214: 69-78.
- [31] 张玲. 蕨麻的化学成分及其皂苷类成分拮抗顺铂肾脏毒性的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
Zhang L. Studies on chemical constituents and protective effect of saponins from the tuberous roots of *Potentilla anserina* L. on nephrotoxicity induced by cisplatin [D]. Suzhou: Soochow University, 2018.
- [32] Li X, Li Y, Shen K, et al. The protective effect of ticagrelor on renal function in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury [J]. Platelets, 2019, 30(2): 199-205.
- [33] 杨蕊, 许华, 王兵, 等. PI3K/AKT 信号通路在大鼠腹腔感染性脓毒症急性肾损伤中的作用[J]. 天津医药, 2018, 46(6): 581-584.
Yang R, Xu H, Wang B, et al. The role of PI3K/AKT in acute kidney injury induced by abdominal sepsis in rats [J]. Tianjin Med J, 2018, 46(6): 581-584.
- [34] 侯凡凡. 中国急性肾损伤的流行病学[J]. 中华医学信息导报, 2017, 32(18): 14.
Hou FF. Epidemiology of acute kidney injury in China [J]. Chin Med News, 2017, 32(18): 14.

[收稿日期] 2019-07-17