

肾脏间质纤维化动物模型的研究进展

赖 灿¹, 李乐乐¹, 胡塔拉¹, 孟 彦²

(1. 内蒙古医科大学研究生院, 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古医科大学附属医院肾内科, 呼和浩特 010050)

[摘要] 肾脏间质纤维化是许多肾脏疾病不断进展的共同路径。不管是各种慢性肾脏病, 或是各种因素所引起的无法完全恢复的急性肾损伤, 其进展过程多数是在经过肾脏间质纤维化后进入终末期肾功能衰竭。肾脏间质纤维化的动物模型是探索肾脏间质纤维化发生机制和新诊断治疗方法的主要研究工具。不同的动物模型各有特色, 研究者可依据个人经验及实验目的建立不同的模型, 并以此为基础开展科学研究, 为肾脏疾病的防治提供更多新方法、新思路。本文着重综合阐述目前常见的几种肾脏间质纤维化动物模型, 包括单侧输尿管梗阻、缺血-再灌注损伤、肾大部切除、微栓塞诱导形成的手术模型, 环孢素A、阿霉素、马兜铃酸、氯化汞、庆大霉素、马兜铃酸、顺铂、腺嘌呤诱导形成的化学模型, 转基因杂交、肾损伤因子-1诱导形成的转基因修饰模型, 双侧缺血-再灌注损伤术联合庆大霉素、单侧肾切除联合血管紧张素II、单侧缺血-再灌注损伤术联合pLVX-shTNC质粒诱导形成的复合模型, 以供相关研究人员了解和借鉴。

[关键词] 肾脏间质纤维化; 动物模型; 慢性肾脏病; 急性肾损伤

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2023)02-0163-10



Recent Advances of Animal Models of Renal Interstitial Fibrosis

LAI Can¹, LI Lele¹, HU Tala¹, MENG Yan²

(1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; 2. Division of Nephrology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

Correspondence to: MENG Yan (ORCID: 0000-0002-9236-5546), E-mail: mbao124@qq.com

[ABSTRACT] Renal interstitial fibrosis is a common pathway in the progression of many renal diseases. Whether it is chronic kidney disease or acute kidney injury that cannot be fully recovered, the progression process mostly enters end-stage renal failure after renal interstitial fibrosis. The animal model of renal interstitial fibrosis is an important research tool for exploring the pathogenesis of renal interstitial fibrosis and new diagnostic and treatment methods. Different animal models have their own characteristics. Researchers can establish different models based on their own experience and experimental purposes, and carry out scientific research on this basis to provide more new methods for the prevention and treatment of kidney diseases. The authors focused on several common animal models of renal interstitial fibrosis to provide the reference for related researchers, including surgical models induced by unilateral ureteral obstruction, ischemia-reperfusion injury, 5/6 nephrectomy, and microembolization; chemical models induced by cyclosporine A, adriamycin, aristolochic acid, mercuric chloride (HgCl₂), gentamicin, cisplatin, and adenine; transgenic hybridization and kidney injury molecule 1 (KIM-1) induced transgenic modification model; composite model induced by bilateral ischemia-reperfusion injury (BIRI) combined with gentamicin, unilateral nephrectomy combined with angiotensin II (Ang II), and unilateral ischemia-reperfusion injury (UIRI) combined with pLVX-shTNC plasmid.

[Key words] Renal interstitial fibrosis; Animal model; Chronic kidney disease; Acute kidney injury

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目“组蛋白去乙酰化酶Sirt6通过Wnt/ β -Catenin信号通路对慢性肾脏病肾性骨病的控制作用及机制研究”(81960143); 内蒙古自治区自然科学基金项目“RNA m6A甲基化在慢性肾脏病肾小管间质纤维化中的作用及机制研究”(2022MS08063); 内蒙古医科大学“致远”人才计划-“治学”人才项目(ZY0130015)

[第一作者] 赖 灿(1993—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 胃肠疾病、慢性肾脏病。E-mail: 1353837956@qq.com

[通信作者] 孟 彦(1983—), 男, 博士, 副教授, 副主任医师, 研究方向: 慢性肾脏病、血液透析。E-mail: mbao124@qq.com。ORCID: 0000-0002-9236-5546

肾脏间质纤维化 (renal interstitial fibrosis) 是各种慢性肾脏病 (chronic kidney disease) 进展, 或急性肾损伤 (acute kidney injury) 后在肾脏损伤未能完全恢复时转化为慢性肾脏病并进一步发展的重要病理过程之一。人们普遍认为, 肾脏间质纤维化是慢性肾脏病进行性进展的关键因素之一, 并逐渐改变肾脏基础生理结构^[1-2]。细胞外基质在肾间质中过度聚集、肾小管的萎缩, 以及各种炎性细胞浸润、肾小管上皮细胞和肾脏间质成纤维细胞向肌成纤维细胞的转分化, 都是肾脏损伤的典型病变特征, 并且肾脏纤维化过程不可逆转^[1,3-5], 最终患者不可逆地走向肾功能衰竭, 正常工作生活被严重干扰, 社会经济负担也因此增加。慢性肾脏病是导致非传染性疾病发病和死亡的重要因素^[6], 据全球疾病负担 (global burden of disease, GBD) 数据统计, 2017 年全球慢性肾脏病患者率达 9.1%。肾脏间质纤维化产生机制复杂, 一直以来各种动物实验研究对于揭示肾脏间质纤维化的病理特征和分子机制都起到至关重要的作用。因此, 选择构建较理想的肾脏间质纤维化动物模型, 对研究肾脏间质纤维化的发生机制、诊断、防治以及延缓其进一步发展等都有着非常重大的意义。目前, 肾脏间质纤维化主要动物模型包括手术诱导模型、药物诱导模型、转基因修饰模型、复合模型。每个模型各有其特点, 以适用不同的实验要求, 下文就其特点逐一展开描述分析。

1 手术诱导的肾脏间质纤维化模型

手术类诱导的动物模型是通过手术方式减少或阻断肾脏组织参与正常的代谢过程, 使肾脏组织被动失代偿, 从而构建肾脏间质纤维化动物模型。其主要有三种经典模型, 即单侧输尿管梗阻模型、缺血-再灌注模型和肾大部切除模型, 以及它们的一些改进型。除此之外, 还有肾微栓塞加部分肾切除的手术模型。

1.1 单侧输尿管梗阻模型

单侧输尿管梗阻模型广泛应用于梗阻性肾脏疾病的研究, 是目前研究肾脏间质纤维化的经典模型之一。造模方法: 大鼠腹腔注射麻醉, 在左肾门附近切开腹腔, 分离并结扎左输尿管, 然后闭合腹腔。结扎术后 2 周, 检测发现其血肌酐 (blood creatinine, Scr) 和血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 水平较对照组明显升高^[7]。结扎肾因尿流受阻、压力升高引起缺血缺氧, 导致肾小管间质损伤。单侧输尿管梗阻模型的主要特点是肾小管扩张、间质增生、近端肾小管大量损

伤、肾脏积水、白细胞浸润、肾小管上皮细胞死亡以及成纤维细胞增生^[8], 从而导致肾脏瘢痕形成, 间质纤维化。单侧输尿管梗阻模型建立的优势是: 操作较为简单, 技术成熟; 周期短, 肾结扎术后一周可发生肾脏间质纤维化; 存活率高, 可操作空间大。

除经典的单侧输尿管梗阻模型外, 可逆性单侧输尿管梗阻 (reversible unilateral ureteral obstruction, RUUO) 模型^[9-13] 以及改进型 RUUO 模型^[9,12] 也有研究者在探索应用。如 Song 等^[9,12] 用小鼠先建立单侧输尿管梗阻模型, 术后 3~7 d 通过再植方式构建 RUUO 模型。建立单侧输尿管梗阻模型时, 从下腹中线开腹, 暴露左输尿管, 并在膀胱上方不远处结扎左输尿管两次, 两次结扎间隔一段距离, 然后离断, 关腹; 术后 3 d 或 7 d 再次从原切口进入腹腔, 找到之前左输尿管用 7/0 黑线结扎的粗大梗阻端, 用带侧孔的 20 mL 注射器针头从膀胱前壁穿透到后壁, 同时将之前连接在左输尿管中的线固定在针头侧孔中, 然后注射器针头以相反的方向从膀胱中取出; 输尿管的末端使用微血管钳固定在膀胱前壁, 再用 10/0 黑线将输尿管末端间断缝合到膀胱后壁, 缝合后在其结扎线下方 5 mm 处的输尿管壁切开一个小口, 使尿液从中流出。用输尿管再植加置管方式构建改进型 RUUO 模型: 缝合输尿管到膀胱后壁, 并开口见尿液流出, 与上述 RUUO 相同; 随后在胰岛素针的引导下, 将直径为 6~9 mm 的 PTFE 管推入输尿管腔, 其中管口暴露 1~2 mm, 在输尿管和聚四氟乙烯管的末端作为一个整体放回膀胱, 然后缝合膀胱前壁, 用盐水冲洗腹腔后关腹。RUUO 模型即在建立单侧输尿管梗阻模型一段时间后解除梗阻, 恢复尿路通畅再进行相关研究。

RUUO 模型主要用于研究尿路梗阻缓解后肾脏结构和功能的恢复情况, 更接近临床尿路梗阻疾病的特点^[9]; 该模型构建也不复杂, 可重复, 可靠性高。梗阻后再通的间隔时间需要研究人员根据自己的经验及研究内容进行摸索调整。但近期有研究认为, RUUO 后肾功能的快速恢复不能反映肾组织的实际恢复情况, 梗阻后诱导形成的慢性肾脏病在恢复时具有组织持续损伤、纤维化和肾单位丢失的特征, 但不能反映在肾功能的测量标准中^[11]。

1.2 缺血-再灌注模型

各种因素所致的急性肾损伤是一种可迁延发展为慢性肾脏病却易被忽略的慢性肾脏病病因。缺血性急性肾损伤 (ischemic acute kidney injury, IAKI) 是急性

肾损伤的主要分型,其可致肾脏毛细血管永久性损伤,并向慢性肾衰竭方向进展^[14],也是导致肾脏缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)的主要原因之一。

IRI模型包括双侧缺血-再灌注损伤(bilateral ischemia-reperfusion injury, BIRI)模型、单侧缺血-再灌注损伤(unilateral ischemia-reperfusion injury, UIRI)模型、单侧IRI加对侧肾切除术(unilateral IRI with contralateral nephrectomy, uIRIx)模型。建立UIRI和BIRI模型时,不同实验目的和不同造模动物的具体造模时间差异较大,但其基本路径相同。造模方法:使用血管夹,夹闭小鼠或大鼠的单侧或双侧肾蒂至少10 min,随后松开血管夹以诱导缺血-再灌注损伤,术后1~6周可成模。Yang等^[15]通过UIRI手术(夹闭左侧肾蒂30 min)2 d后再切除8~10周雄性BALB/c小鼠对侧肾脏,术后2~3 d建立uIRIx模型,用以模拟急性肾损伤。其研究表明,肾损伤后近端肾小管G₂/M细胞周期的停滞导致促纤维化因子的异常扩增,也是急性肾损伤与慢性进行性纤维化肾病之间的机制联系。短时间夹闭肾蒂可模拟急性肾损伤,以及急性肾损伤后向慢性肾脏病的演化探究。长时间夹闭肾蒂可直接形成肾脏纤维化,如左侧肾蒂夹闭50 min后松开恢复血供,术后10周肉眼可见SD大鼠肾脏体积增大,肾脏表面不再光滑,粗糙呈颗粒样、凹凸不平,肾脏组织明显纤维化^[16]。

目前有学者认为,急性肾损伤后肾脏功能不能完全恢复,也称适应性不良修复,可导致肾脏长期功能缺陷并逐渐演化成慢性肾脏病^[17-19]。研究表明,UIRI可用作研究急性肾损伤发展为慢性肾脏病过程的合适动物模型,纤维化相关基因(如ColII、TGF β 、CCN2、CCN3)的表达量随着缺血持续时间和实验中动物核心体温的增加而增多^[20]。无论哪种模型,严格控制肾缺血的时间至关重要。研究者可依据研究对象及目的进行调整,模拟出相似病情的肾脏纤维化演化路径及其结果并对之进行研究。但IRI模型操作复杂^[20-21],可重复性差,尤其是BIRI模型控制难度大。uIRIx模型对缺血程度有较高的耐受性,常用于长期模型的建立。

1.3 肾大部切除模型

肾大部切除(5/6 nephrectomy, 5/6Nx)模型造模方法:小鼠或大鼠麻醉后,切去左肾外缘及其上下两极共约2/3组织,约1周后再切除右肾,术后残留约1/6肾组织。由于术后残肾血流量骤降,肾间质代偿性增

殖,系膜细胞和系膜基质增生,从而引起肾小球硬化,以及相应的肾小管灶状萎缩减少,最后形成肾脏间质纤维化^[22],其Scr、BUN和尿蛋白水平均显著升高。该模型的建立技术已经比较成熟,成功率较高,故目前5/6 Nx模拟人类肾功能损失后的肾衰竭动物模型已广泛应用于慢性肾脏病研究。

此外,改良的5/6 Nx模型^[23-24]也有应用,具体造模方法:手术结扎左肾上下极,1周后切除右肾。相较于传统的5/6 Nx模型,该方法具有更省时、出血少、存活率更高、重复性好的特点^[24]。近期有研究者探究出存活率更高的基于结扎的5/6肾切除手术(5/6 nephrectomy based on ligation, l-PNx)新模型,具体的造模方法:手术切除小鼠右肾1周后直接结扎左肾上下极,导致结扎的左肾上下极坏死^[25]。l-PNx模型术后4周及12周的总体病理表现比传统的5/6Nx模型更严重,大鼠肾脏 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、胶原蛋白I和胶原蛋白III表达水平更高,在研究慢性肾脏病的肾纤维化方面更有优势^[25]。

1.4 其他手术模型

除上述较为经典的3种模型外, Kimura等^[26]在1999年建立了微栓塞导致的进行性慢性肾衰竭大鼠模型,其造模方法:戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉12周龄大鼠后取下右肾,随后通过左肾动脉尾部注射丙烯酸微球(直径20~30 μ m),注射时夹闭主动脉尾部、肠系膜前动脉和腹腔动脉,以确保微球流入左肾动脉;这些丙烯酸微球阻塞了血管极附近的肾小球前小动脉和肾小球内毛细血管,导致血压升高,术后2~12周可诱导尿白蛋白排泄量、Scr和血总胆固醇浓度增加,血清白蛋白则降低,后期可见肾小管基底膜增厚、管腔扩张和肾脏间质纤维化等病理改变^[26]。近期Bersani等^[27]修改了Kimura等^[26]的模型,其造模方法:110~120日龄大鼠经腹膜内注射硫喷妥钠(45 mg/kg)麻醉后进行腹腔镜手术,夹闭腹腔、肠系膜、对侧肾脏和主动脉远端区域,以保证血流仅在左肾动脉中流动,在左肾动脉口前的区域滴注含有聚甲基丙烯酸甲酯微球(直径20~27 μ m)的生理盐水(0.8 mg/0.2 mL),随后切除右肾;术后30、60、90 d进行验证,分析不同肾病进展阶段血管、肾小球、肾小管和间质的表现。在此基础上,可发展用于评价药物的长期效果及其不良反应。肾微栓塞引起的早期血管损伤可能是实验模

型中慢性肾脏病进展的重要触发阶段, 且该模型有很好的重复性^[27]。

2 药物诱导的肾脏间质纤维化模型

在生活与医疗环境中接触和使用环孢素 A、阿霉素、庆大霉素、马兜铃酸、顺铂、腺嘌呤、汞及其化合物, 以及血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、叶酸、镇痛药、酪氨酸等一系列化学物质均可使肾脏间质产生不同程度的纤维化。因此, 药物诱导的肾脏间质纤维化模型主要有环孢素 A 模型、阿霉素模型、马兜铃酸模型、氯化汞模型、庆大霉素模型、顺铂模型、腺嘌呤诱导高尿酸肾病模型等。下文具体描述各模型特征。

2.1 环孢素 A 模型

环孢素 A (cyclosporine A) 模型是由 Rosen 等^[28]用皮下注射环孢素 A 的方式所构建的一种慢性肾脏毒性动物模型。造模方法: 大鼠或小鼠腹腔注射环孢素 A ($15 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 持续约 2~4 周^[29-30]。用药后可通过检测大鼠肾病理改变及其 BUN、Scr 等水平变化来检验造模情况。

环孢素 A 是由十一个氨基酸组成的环状多肽, 其作为一种强效免疫抑制剂, 目前在临床上多使用于肝脏、心脏、肺、肾等器官移植术后, 在一定程度上可提高患者的生存率。肾脏毒性是环孢素 A 最主要的不良反应, 长期使用环孢素 A 后可表现为肾脏机能的进行性降低, 以及肾小管和肾血管等组织的不可逆损伤^[29-31]。环孢素 A 引起肾脏间质纤维化的主要过程是肾小血管收缩, 肾小管基底膜萎缩, 上皮细胞损伤变性、坏死等, 肾间质炎症, 肾慢性缺血, 成纤维细胞迁移并释放出大量的细胞外基质, 从而促使纤维化的发生发展^[29-35]。

但该模型制作费用昂贵, 且环孢素 A 具有肝毒性, 在一定程度上影响了该模型的可靠性, 限制了其应用, 故环孢素 A 模型更适用于肝肾纤维化复合损伤模型。

2.2 阿霉素模型

阿霉素 (adriamycin) 造模方法: 大鼠尾静脉注射阿霉素 ($2 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 约 2~7 周。有部分研究者在该模型上对药物作用进行评估^[36-37], 但由于阿霉素的毒性高, 若注射时有溢出或渗透出血管外, 易导致周边组织损伤坏死、溃烂、炎症等, 影响数据的判断。而且目前对于阿霉素模型缺乏较为统一的评判标准, 各研究者使用的造模方法及其评价指标不太一致。

阿霉素是一种抗癌谱广泛的含醌的蒽环类化学治

疗药物。它经由肾脏代谢后被还原成半醌型自由基, 并在各类脂质介质影响下引发肾小球损伤, 逐渐发展成肾病综合征, 并逐步恶化, 导致肾小管萎缩、肾间质炎症, 最终形成肾纤维化。研究表明, 阿霉素模型在用于模拟人类罹患微小病变性肾病综合征和局灶节段性肾小球硬化型肾病综合征后所发展的肾脏纤维化模型具有比较高的可靠性^[36-39]。

目前有研究者在阿霉素模型的基础上, 结合代谢组学、生物信息学、网络药理学等, 探索肾脏疾病的可能作用机制及其潜在生物学靶点^[36,40-41]。其研究结果表明, 左旋肉碱、溶血磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LysoPC) (20:3)、鞘磷脂 (sphingomyelin, SM) (d18:1/16:0) 等 22 种代谢物与肾损伤相关^[41]; 修复性脂质介质合成中间体 (14S-hydroxy-docosahexaenoic acid, 14S-HDHA)、二吡啶甲酸 (dipicolinic acid, DPA)、二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 等 7 种代谢物与早期肾损伤有关, 而色氨酸、亚油酰肉碱、LysoPC (18:3) 等 12 种代谢物则反映了晚期肾病^[36]。

2.3 马兜铃酸模型

马兜铃酸 (aristolochic acid) 造模方法: 小鼠腹腔注射马兜铃酸 ($2.5 \sim 3 \text{ mg/kg}$), 每周 1~2 次, 持续 4~10 周^[42-43]。小鼠腹腔注射马兜铃酸后, 体重显著减少, 出现肾萎缩、肾功能下降和肾小管间质纤维化, 并且诱导肾纤维化相关基因的表达水平升高, 加快细胞衰老、线粒体功能障碍及其肾脏中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的积累, 降低肾脏抗衰老基因 Klotho 的表达^[42]。

马兜铃酸是一种硝基菲羧酸, 2017 年被世界卫生组织列入致癌清单中。这类有机化合物天然存在于马兜铃科植物中, 其中有些植物曾被作为中药材参与中药的炮制。不合理或长期服用此类药材可导致肾脏进行性损伤、肾间质炎症、肾间质纤维化等, 即马兜铃酸肾病 (aristolochic acid nephropathy, AAN)。因此, 用马兜铃酸建立的肾病模型用以研究以上病变更符合临床病理特点。

马兜铃酸构建的各种肾脏毒性模型, 多用以诱导慢性肾脏间质纤维化, 也可诱导急性肾损伤疾病、肾间质炎症等。如 Wang 等^[44]通过连续给 C57BL/6 小鼠腹腔注射马兜铃酸 I 钠盐 ($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 5 d 诱导建立以急性肾小管损伤为主要特征的 AAN 模型。但用马兜铃酸建立的肾脏间质纤维化模型普遍需要 8 周, 造模周期较长, 费用较为昂贵。

2.4 氯化汞模型

氯化汞 (HgCl_2) 造模方法: 大鼠口服 HgCl_2 ($8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 持续9周^[45]。汞及其化合物的主要靶器官之一是肾脏, 除了生活中接触外, 人类等高层食物链中也容易聚集, 摄入后累积造成肾脏损伤。

长期接触或使用 HgCl_2 会产生肾皮质毒性作用, 主要表现为肾小球硬化、急性肾小管坏死和肾间质炎性细胞浸润, 最终导致肾间质纤维化^[46]。但由于 HgCl_2 的高毒性, 剂量把握不当易致大鼠死亡, 故造模前进行不同浓度梯度的预实验极为重要。短时间使用高剂量的 HgCl_2 造模可以引起急性肾损伤^[47], 后期可进展为肾脏间质纤维化。

2.5 庆大霉素模型

庆大霉素 (gentamicin) 造模方法: 小鼠或大鼠皮下注射庆大霉素 ($80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), 约7~9 d^[48-49]。造模后检测发现大鼠尿量显著增加至对照值的2倍, 尿渗透压降低至一半, 尿液浓缩功能明显受损, 其Scr为 6 mg/L , 较对照组的 2 mg/L 明显升高^[48]。

庆大霉素是一种氨基糖苷类抗生素, 其不良反应主要表现为肾脏毒性, 故目前在临床上很少使用, 早期多表现为急性肾损伤, 尤其在短期大剂量使用庆大霉素时, 后期可逐渐进展为肾脏间质纤维化及肾功能障碍等。目前研究认为, 大部分急性肾损伤患者临床治愈或病情缓解后会出现肾间质胶原蛋白积累的隐匿过程, 部分迁延为慢性肾脏病并最终进展至慢性肾功能衰竭。故现在庆大霉素多用于建立以急性肾损伤为基础的动物模型, 并在其基础上进行肾脏间质纤维化及慢性肾脏病的研究。如Huang等^[48]给C57BL/6J小鼠腹腔注射庆大霉素 ($80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 7 d建立急性肾损伤模型, 发现急性肾损伤涉及集合管的程序性坏死, 并介导肾功能障碍、炎症和纤维化。Albino等^[49]给雄性Wistar大鼠皮下注射庆大霉素 ($80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 9 d建立急性肾损伤模型, 庆大霉素建模后分别在第1、30和180 d对大鼠进行研究, 观察急性肾损伤后向肾纤维化和慢性肾脏病演化过程。

2.6 顺铂模型

顺铂造模方法: 小鼠腹腔注射顺铂 (18 mg/kg), 共一次, 3 d后检测发现其Scr、BUN较对照组明显升高^[50]。顺铂作为一种广谱强效抗癌药物, 广泛应用于各种肿瘤的联合化疗中。该药物溶于水后, 水分子取代其氯离子, 从而激活其细胞内生物活化, 随后与DNA结合, 引起交叉联结, 破坏DNA的功能, 并抑制细胞有丝分裂, 是一种细胞非特异性药物。但顺铂的

抗癌作用缺乏特异性, 肾毒性是限制顺铂临床应用的关键因素之一。顺铂诱导急性肾损伤产生的标志是近端肾小管细胞的死亡和炎症。癌症患者经过顺铂治疗后有20%~40%出现急性肾损伤^[51]。顺铂在肾脏中主要通过线粒体氧化应激、炎症、直接损伤等多种途径促进近端肾小管细胞的损伤、死亡以及凋亡^[52], 其中膜转运蛋白 (CTR1、CTR2、ATP7A、ATP7B和OCT2等) 在介导细胞摄取顺铂的过程中发挥重要作用^[53], 这种作用因肾脏的排泄功能而被放大。顺铂的肾毒性具有累积性和剂量依赖性^[54]。高剂量或多次累积较大剂量的用药方式均会产生不可逆的肾功能损伤, 严重时甚至出现急性肾小管坏死、尿毒症、肾衰竭^[50-51, 55]。顺铂的毒性较强, 且缺乏特异性; 因此, 该种造模方式难度较大, 较难把控剂量, 致死率高。

2.7 腺嘌呤诱导高尿酸肾病模型

造模方法: 大鼠灌胃腺嘌呤 ($200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 共4周, 随后检测发现其Scr、BUN水平明显较对照组升高; 并且肉眼可见肾脏颜色暗黄, 表面有明显结晶颗粒状, HE染色见肾小管无序排列^[56]。腺嘌呤是4种核酸碱基之一, 广泛存在于体内, 其分解代谢终产物是水溶性较差的尿酸。尿酸可影响内皮功能, 减少一氧化氮的生成, 是诱发高血压的重要介质^[57]。高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 诱导的近端肾小管上皮细胞中乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) /三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2 (adenosine triphosphate combined transport protein G superfamily member 2, ABCG2) 表达降低, 这可能促进肾小管上皮细胞和肾间质中的尿酸单钠晶体沉积, 导致严重的肾脏损伤^[58]。高血压可能是导致亚临床肾损伤的初始触发因素, 后续诱发HUA, 形成高血压、尿酸升高和肾脏损害的恶性循环^[59]。研究认为慢性肾脏病可提高HUA发生的风险, 而HUA又可加速慢性肾脏病的进展^[60]。但Sellmayr等^[61]研究显示, 无症状的HUA不会影响慢性肾脏病的进展, 除非尿酸在肾脏中结晶, 导致慢性尿酸晶体性肾病, 后期可形成尿酸晶体性肉芽肿。该晶体会触发M1样巨噬细胞相关的间质炎症和纤维化, 加速慢性肾脏病进展。因此, 在一定程度上尿酸晶体肉芽肿的形成可作为肾脏间质纤维化模型成功的标志, 对应的腺嘌呤摄入剂量与时间是模型制备成功的关键。

2.8 其他化学诱导模型

除了上述这些化学物质诱导模型外, 还有血管紧张素II模型。血管紧张素II作为肾素-血管紧张素-醛

固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RASS) 的关键因子之一, 多用以建立高血压肾病相关模型。另外, 还有用叶酸、镇痛药、酪氨酸等诱导的肾脏间质纤维化动物模型。

3 转基因修饰的肾脏间质纤维化模型

肾脏间质纤维化往往伴随着一些因子不同程度的异常表达, 故研究时可以直接介入相关基因表达通路而验证、模拟类似环境, 探索其机制及相关治疗方法。这也是当今表观遗传研究的关键方法。

3.1 转基因杂交模型

Lim 等^[62]利用白喉毒素受体 (diphtheria toxin receptor, DTR) 在近端肾小管上表达的特点 [白喉毒素 (diphtheria toxin, DT) 可介导细胞消融, 从而诱导近端肾小管细胞特异性损伤], 建立 DTR⁺转基因小鼠; 同时利用改良毒素 LMB2 介导人 CD25 对肾小球足细胞选择性损伤的特性 [其中 CD25 由肾病蛋白启动子 25 (nephrin promoter 25, Nep25) 驱动], 建立 Nep25⁺转基因小鼠; 将两种转基因小鼠杂交后可获得双转基因小鼠 (Nep25⁺/DTR⁺) 和仅具有 Nep25 转基因的小鼠 (Nep25⁺/DTR⁻) 模型。随后 Nep25⁺/DTR⁺小鼠和 Nep25⁺/DTR⁻小鼠均在第 10、17 周龄先后注射 DT、LMB2, 结果发现 Nep25⁺/DTR⁺小鼠模型具有明显连续的肾小管和肾小球损伤的特点, 提示这是一种可用于探究肾小管损伤后肾小球损伤敏感性的新方法。进一步的实验分析表明, 即使是轻微的肾小管损伤也会增加随后肾小球损伤的敏感性, 肾小管间质损伤和轻微的纤维化在新一轮纤维化启动以及恶化进展中起着关键作用^[62]。

3.2 肾损伤因子-1 (kidney injury molecule 1, KIM-1) 模型

KIM-1 造模方法: 转基因诱导肾小管上皮细胞内特异性表达 KIM-1 的转基因 KIM-1^{RECtg}小鼠, 共 4 周。结果显示 KIM-1 可增加促炎性细胞因子 (MCP-1、TGF- β 和 IL-6 等)、纤连蛋白等的表达, 其中 MCP-1 是 KIM-1 促进肾脏间质纤维化的重要介质。肾脏损伤后不完全愈合, 慢性 KIM-1 表达将进一步促进肾小管间质炎症发生、毛细血管丢失和缺氧, 进一步诱导 KIM-1 产生, 形成缺氧和炎症的恶性循环, 最终导致肾小管间质纤维化^[63-64]。

KIM-1 是一种由肾缺血上调的 I 型跨膜糖蛋白, 其持续表达是急性肾损伤转化为慢性肾脏病的标志物,

与肾脏间质纤维化的严重程度密切相关。它在健康受试者的尿液中几乎检测不到, 但在急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN) 患者中显著增加^[65]。肾脏损伤后, 从急性肾损伤到慢性肾脏病的进展过程中 KIM-1、MCP-1 等都起着重要作用, 这些因子可作为防治及延缓该进程的重要靶点。

4 肾脏间质纤维化复合模型

单纯化学药物或单一手术等方法有时难以建立研究者想要的理想模型, 无法模拟较为复杂的疾病环境。一些研究者进而探索多因素作用下的复合动物模型。

4.1 BIRI 术联合庆大霉素模型

造模方法: 用大鼠先建立 BIRI 模型 (夹闭双侧肾蒂 60 min), 术后 2 周, 皮下注射庆大霉素 (100 mg·kg⁻¹·d⁻¹) 5 d, 最终构建肾缺血和肾毒性双重损伤的慢性肾脏病复合模型。造模后检测 Scr 水平, 每 2 周收集一次血液和尿液样本计算肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR), 成模 1 周后即可见 Scr 明显升高, GFR 显著降低。成模 20 周后免疫细胞化学检测结果显示肾小球硬化和扩张、萎缩性小管^[66]。该模型适合各种因素导致肾缺血后, 经肾代偿、失代偿所致的慢性肾脏病研究。该建模方法的观测周期长, 但造模难度也大, 死亡率高。

4.2 单侧肾切除联合 Ang II 模型

造模方法: 结扎切除小鼠左肾, 术后 1 周再行右肾微渗透泵 (内置 Ang II 溶液) 植入手术, 持续泵入 4 周; 检测发现其 Scr、BUN 升高, 24 h 尿蛋白定量明显升高; 组织染色可见近曲小管上皮细胞浑浊肿胀, 大量的间质细胞浸润, 胶原纤维明显增多; 结果提示肾脏损伤以及肾脏纤维化^[67]。该模型在高血压与肾损伤的双重作用下, 通过单侧肾切除联合 AngII 加快成模, 可作为高血压肾损伤后肾脏间质纤维化模型。研究者可在此基础上探索改进方法, 如调整药物剂量与种类、作用时间等, 以模拟相似的疾病发展路径。

4.3 UIRI 术联合 pLVX-shTNC 质粒模型

造模方法: 小鼠 UIRI (夹闭左侧肾蒂 26~30 min) 术后 4 d 向其尾静脉注射 pLVX-shTNC, 术后第 10 天可成模^[68-69]。检测发现其 Scr、BUN 水平明显升高, 肾纤维化相关蛋白 (如 α -SMA、 α -平滑肌肌动蛋白、波形蛋白、纤连蛋白) 表达明显增多, 免疫组织化学检测可见明显胶原沉积。研究发现, 腱糖蛋白 C (tenascin-C, TNC) 在正常人的肾脏中检测不到,

但它可在各种慢性肾脏病患者的肾组织活检中检测到,证明TNC是致肾纤维化的关键致病因素。TNC可促进急性肾损伤上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT),通过整合素 $\alpha_v\beta_6$ /FAK/ERK-1/2信号级联激活EMT,从而损害肾小管的完整性^[68]。这是急性肾损伤进展到慢性肾脏病的模型,靶向这种信号级联反应可能是肾纤维化干预治疗的新策略。

5 结语

肾脏疾病是人类常见疾病,其中大部分与肾脏间质纤维化密切相关,构建一个较为理想的肾脏间质纤维化动物模型对于探讨肾脏疾病的发生、发展机制极为重要。近年来随着技术的进步与应用,研究者对肾脏间质纤维化动物模型的构建方法越来越成熟,除了构建经典的手术、化学模型外,还偏向于结合研究对象特征设计构造出有一定特异性的新模型。目前,各种复合模型、基因表达修饰模型等新型模型越来越多,每种模型各有其特点以及一定的适用范围。

2009年,单细胞RNA测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)技术首次问世,近年获得了爆炸式的发展。与传统的二代测序技术如RNA-seq等仅能检测一群细胞转录组的平均水平不同,scRNA-seq技术可在细胞水平上对基因组、转录组及表观基因组水平进行测序分析。scRNA-seq技术更能发现细胞在不同时间(生长周期)、空间(细胞位置)环境下的基因表达特性,对细胞生理与病理的机制探究更深刻。以上模型建立后,检测验证相关基因表达水平相较于scRNA-seq缺乏相关模型演变进展的层次分析,若能结合该技术检测动物模型在不同病变阶段的表达特异性,将更能发现其内在病变机制,扩大其研究成果的深度。

肾脏疾病的复杂的病情及病理生理机制促使研究者不断改进已有的各种动物模型,研究探索新模型,以建立更为稳定可控、与疾病环境更相似的模型。这将促进对肾脏间质纤维化治疗药物的疗效评价、发生发展机制的探索以及新药研发。

[作者贡献 Author Contribution]

赖灿负责方案策划、初稿写作;

李乐乐负责提供资源;

胡塔拉负责项目管理;

孟彦负责论文把关和修订。

[利益声明 Declaration of Interest]

所有作者均声明本文不存在利益冲突。

[参考文献 References]

- [1] LIU X Y, ZHANG X B, ZHAO Y F, et al. Research progress of Chinese herbal medicine intervention in renal interstitial fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 900491. DOI: 10.3389/fphar.2022.900491.
- [2] SZETO H H. Pharmacologic approaches to improve mitochondrial function in AKI and CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(10):2856-2865. DOI: 10.1681/ASN.2017030247.
- [3] ZEISBERG M, KALLURI R. Physiology of the renal interstitium[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(10):1831-1840. DOI: 10.2215/CJN.00640114.
- [4] MUÑOZ-FÉLIX J M, MARTÍNEZ-SALGADO C. Dissecting the involvement of ras GTPases in kidney fibrosis[J]. *Genes*, 2021, 12(6):800. DOI: 10.3390/genes12060800.
- [5] MARTÍNEZ-SALGADO C, SÁNCHEZ-JUANES F, LÓPEZ-HERNÁNDEZ F J, et al. Endothelial activin receptor-like kinase 1 (ALK1) regulates myofibroblast emergence and peritubular capillary stability in the early stages of kidney fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 843732. DOI: 10.3389/fphar.2022.843732.
- [6] GBD CHRONIC KIDNEY DISEASE COLLABORATION. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225):709-733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- [7] ZHOU J Q, JIANG H. Livin is involved in TGF- β 1-induced renal tubular epithelial-mesenchymal transition through lncRNA-ATB[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(18): 463. DOI: 10.21037/atm.2019.08.29.
- [8] MARTÍNEZ-KLIMOVA E, APARICIO-TREJO O E, TAPIA E, et al. Unilateral ureteral obstruction as a model to investigate fibrosis-attenuating treatments[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(4): 141. DOI: 10.3390/biom9040141.
- [9] SONG J, LIU J, LUO J, et al. A modified relief of unilateral ureteral obstruction model[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 497-506. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1624263.
- [10] KUMAR R, SONI H, AFOLABI J M, et al. Induction of reactive oxygen species by mechanical stretch drives endothelin production in neonatal pig renal epithelial cells[J]. *Redox Biol*, 2022, 55:102394. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102394.
- [11] KLINKHAMMER B M, BUCHTLER S, DJUDJAJ S, et al. Current kidney function parameters overestimate kidney tissue repair in reversible experimental kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2022, 102(2): 307-320. DOI: 10.1016/j.kint.2022.02.039.
- [12] SONG J, XIA Y Y, YAN X, et al. Losartan accelerates the repair process of renal fibrosis in UUO mouse after the surgical recanalization by upregulating the expression of Tregs[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(11):2073-2081. DOI: 10.1007/s11255-019-02253-8.
- [13] NARVÁEZ BARROS A, GUITERAS R, SOLA A, et al. Reversal unilateral ureteral obstruction: a mice experimental model[J]. *Nephron*, 2019, 142(2):125-134. DOI: 10.1159/000497119.
- [14] BASILE D P, DONOHOE D L, ROETHE K, et al. Chronic renal hypoxia after acute ischemic injury: effects of L-arginine on hypoxia and secondary damage[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*,

- 2003, 284(2): F338-F348. DOI: 10.1152/ajprenal.00169.2002.
- [15] YANG L, BESSCHETNOVA T Y, BROOKS C R, et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury [J]. *Nat Med*, 2010, 16(5):535-543, 143. DOI: 10.1038/nm.2144.
 - [16] 陈国晓, 刘修恒, 张祥生, 等. 臭氧氧化后处理对肾脏缺血再灌注损伤的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(9): 19-24. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.09.004.
 - CHEN G X, LIU X H, ZHANG X S, et al. Ozone oxidative post-conditioning protects rat kidney from ischemia reperfusion injury[J]. *China J Mod Med*, 2017, 27(9): 19-24. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.09.004.
 - [17] SATO Y, YANAGITA M. Immune cells and inflammation in AKI to CKD progression[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(6): F1501-F1512. DOI: 10.1152/ajprenal.00195.2018.
 - [18] LIU B C, TANG T T, LV L L, et al. Renal tubule injury: a driving force toward chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(3): 568-579. DOI: 10.1016/j.kint.2017.09.033.
 - [19] ZHENG Z H, LI C L, SHAO G Z, et al. Hippo-YAP/MCP-1 mediated tubular maladaptive repair promote inflammation in renal failed recovery after ischemic AKI[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(8):754. DOI: 10.1038/s41419-021-04041-8.
 - [20] LE CLEF N, VERHULST A, D'HAESE P C, et al. Unilateral renal ischemia-reperfusion as a robust model for acute to chronic kidney injury in mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152153. DOI: 10.1371/journal.pone.0152153.
 - [21] HESKETH E E, CZOPEK A, CLAY M, et al. Renal ischaemia reperfusion injury: a mouse model of injury and regeneration [J]. *J Vis Exp*, 2014(88): e51816. DOI: 10.3791/51816.
 - [22] 许辉, 刘惺, 宁旺斌, 等. HIF-1 α 在5/6肾切除大鼠慢性肾纤维化模型中的表达[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2009, 34(4):308-312.
 - XU H, LIU X, NING W B, et al. Expression of HIF-1 α in 5/6-nephrectomized rat models of chronic kidney fibrosis[J]. *J Central South Univ Med Sci*, 2009, 34(4):308-312.
 - [23] KIM K, ANDERSON E M, THOME T, et al. Skeletal myopathy in CKD: a comparison of adenine-induced nephropathy and 5/6 nephrectomy models in mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 321(1): F106-F119. DOI: 10.1152/ajprenal.00117.2021.
 - [24] WANG X L, CHAUDHRY M A, NIE Y, et al. A mouse 5/6th nephrectomy model that induces experimental uremic cardiomyopathy[J]. *J Vis Exp*, 2017(129): 55825. DOI: 10.3791/55825.
 - [25] TAN R Z, ZHONG X, LI J C, et al. An optimized 5/6 nephrectomy mouse model based on unilateral kidney ligation and its application in renal fibrosis research[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1):555-566. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1627220.
 - [26] KIMURA M, SUZUKI T, HISHIDA A. A rat model of progressive chronic renal failure produced by microembolism[J]. *Am J Pathol*, 1999, 155(4): 1371-1380. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65239-X.
 - [27] BERSANI-AMADO L E, DA ROCHA B A, SCHNEIDER L C L, et al. Nephropathy induced by renal microembolism: a characterization of biochemical and histopathological changes in rats[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(6):2311-2323.
 - [28] ROSEN S, GREENFELD Z, BREZIS M. Chronic cyclosporine-induced nephropathy in the rat. A medullary ray and inner stripe injury[J]. *Transplantation*, 1990, 49(2): 445-452. DOI: 10.1097/00007890-199002000-00041.
 - [29] LIM S W, DOH K C, JIN L, et al. Ginseng treatment attenuates autophagic cell death in chronic cyclosporine nephropathy [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2014, 19(8): 490-499. DOI: 10.1111/nep.12273.
 - [30] CAIRES A, FERNANDES G S, LEME A M, et al. Endothelin-1 receptor antagonists protect the kidney against the nephrotoxicity induced by cyclosporine-a in normotensive and hypertensive rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 51(2): e6373. DOI: 10.1590/1414-431X20176373.
 - [31] AMADOR C A, BERTOCCIO J P, ANDRE-GREGOIRE G, et al. Deletion of mineralocorticoid receptors in smooth muscle cells blunts renal vascular resistance following acute cyclosporine administration[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 354-362. DOI: 10.1038/ki.2015.312.
 - [32] HOUÉE-LÉVIN C, BOBROWSKI K, HORAKOVA L, et al. Exploring oxidative modifications of tyrosine: an update on mechanisms of formation, advances in analysis and biological consequences[J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(4):347-373. DOI: 10.3109/10715762.2015.1007968.
 - [33] WEI Z H, XUE Y R, XUE Y C, et al. Ferulic acid attenuates non-alcoholic steatohepatitis by reducing oxidative stress and inflammation through inhibition of the ROCK/NF- κ B signaling pathways[J]. *J Pharmacol Sci*, 2021, 147(1): 72-80. DOI: 10.1016/j.jphs.2021.05.006.
 - [34] MONTAGNINO G, BANFI G, CAMPISE M R, et al. Impact of chronic allograft nephropathy and subsequent modifications of immunosuppressive therapy on late graft outcomes in renal transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(10): 2622-2629. DOI: 10.1093/ndt/gfh453.
 - [35] 李渭敏, 仲吉英, 陈奕豪, 等. 蛋白激酶B介导的APPL1在肾缺血再灌注损伤致肾脏慢性纤维化的机制研究[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(10):772-777. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.10.012.
 - LI W M, ZHONG J Y, CHEN Y H, et al. The mechanism of Akt-mediated APPL1 in chronic renal fibrosis induced by acute renal ischemia-reperfusion injury[J]. *J Clin Nephrol*, 2019, 19(10): 772-777. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2019.10.012.
 - [36] LI A P, YANG L, ZHANG L C, et al. Evaluation of injury degree of adriamycin-induced nephropathy in rats based on serum metabolomics combined with proline marker[J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(7): 2575-2584. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00785.
 - [37] PIPPIN J W, BRINKKOETTER P T, CORMACK-ABOUD F C, et al. Inducible rodent models of acquired podocyte diseases[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(2): F213-F229. DOI: 10.1152/ajprenal.90421.2008.
 - [38] BOHNERT B N, ESSIGKE D, JANESSA A, et al. Experimental nephrotic syndrome leads to proteolytic activation of the epithelial Na⁺ channel in the mouse kidney[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 321(4): F480-F493. DOI: 10.1152/ajprenal.00199.2021.
 - [39] HULKKO J, PATRAKKA J, LAL M, et al. Neph1 is reduced in primary focal segmental glomerulosclerosis, minimal change nephrotic syndrome, and corresponding experimental animal models of adriamycin-induced nephropathy and puromycin aminonucleoside nephrosis[J]. *Nephron Extra*, 2014, 4(3):146-154. DOI: 10.1159/000365091.
 - [40] WANG Y L, FAN S N, YANG M, et al. Evaluation of the mechanism of Danggui-Shaoyao-San in regulating the metabolome of nephrotic syndrome based on urinary

- metabonomics and bioinformatics approaches[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113020. DOI: 10.1016/j.jep. 2020. 113020.
- [41] LI A P, YANG L, CUI T, et al. Uncovering the mechanism of Astragali Radix against nephrotic syndrome by intergrating lipidomics and network pharmacology[J]. *Phytomedicine*, 2020, 77:153274. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153274.
- [42] URATE S, WAKUI H, AZUSHIMA K, et al. Aristolochic acid induces renal fibrosis and senescence in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12432. DOI: 10.3390/ijms222212432.
- [43] TAGUCHI S, AZUSHIMA K, YAMAJI T, et al. Effects of tumor necrosis factor- α inhibition on kidney fibrosis and inflammation in a mouse model of aristolochic acid nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 23587. DOI: 10.1038/s41598-021-02864-1.
- [44] WANG S F, FAN J J, MEI X B, et al. Interleukin-22 attenuated renal tubular injury in aristolochic acid nephropathy via suppressing activation of NLRP3 inflammasome[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2277. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02277.
- [45] WANG Q L, YUAN J L, TAO Y Y, et al. Fuzheng Huayu recipe and vitamin E reverse renal interstitial fibrosis through counteracting TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(3): 631-640. DOI: 10.1016/j.jep.2009.12.011.
- [46] ABDEL HALEEM N Y, EL-AASAR H M, ZAKI S M, et al. Concomitant protective and therapeutic role of verapamil in chronic mercury induced nephrotoxicity in the adult rat: histological, morphometric and ultrastructural study[J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(1):199-209. DOI: 10.5114/aoms.2013.37342.
- [47] ROJAS-FRANCO P, FRANCO-COLÍN M, TORRES-MANZO A P, et al. Endoplasmic reticulum stress participates in the pathophysiology of mercury-caused acute kidney injury[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1):1001-1010. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1686019.
- [48] HUANG H H, JIN W W, HUANG M, et al. Gentamicin-induced acute kidney injury in an animal model involves programmed necrosis of the collecting duct[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(9):2097-2115. DOI: 10.1681/ASN.2019020204.
- [49] ALBINO A H, ZAMBOM F F F, FORESTO-NETO O, et al. Renal inflammation and innate immune activation underlie the transition from gentamicin-induced acute kidney injury to renal fibrosis[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:606392. DOI: 10.3389/fphys.2021.606392.
- [50] YE L, PANG W X, HUANG Y H, et al. Lansoprazole promotes cisplatin-induced acute kidney injury via enhancing tubular necroptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(5): 2703-2713. DOI: 10.1111/jcmm.16302.
- [51] HAMROUN A, LENAIN R, BIGNA J J, et al. Prevention of cisplatin-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drugs*, 2019, 79(14): 1567-1582. DOI: 10.1007/s40265-019-01182-1.
- [52] GHOSH S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 88: 102925. DOI: 10.1016/j.bioorg. 2019. 102925.
- [53] CIARIMBOLI G. Membrane transporters as mediators of cisplatin side-effects[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(1):547-550.
- [54] OH G S, KIM H J, SHEN A H, et al. Cisplatin-induced kidney dysfunction and perspectives on improving treatment strategies[J]. *Electrolyte Blood Press*, 2014, 12(2): 55. DOI: 10.5049/EBP.2014.12.2.55.
- [55] DEWAELES E, CARVALHO K, FELLAH S, et al. Istradefylline protects from cisplatin-induced nephrotoxicity and peripheral neuropathy while preserving cisplatin antitumor effects[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(22): e152924. DOI: 10.1172/JCI152924.
- [56] 陈建新, 刘刚, 杨麟, 等. 5种方法制备高尿酸血症大鼠模型的实验研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(11):2456-2461. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.11.027.
- CHEN J X, LIU G, YANG L, et al. Experimental study on preparation of hyperuricemia rat model by five methods[J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2021, 38(11):2456-2461. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.11.027.
- [57] JOHNSON R J, KANG D H, FEIG D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?[J]. *Hypertension*, 2003, 41(6):1183-1190. DOI: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
- [58] HASEGAWA J, MAEJIMA I, IWAMOTO R, et al. Selective autophagy: lysophagy[J]. *Methods*, 2015, 75: 128-132. DOI: 10.1016/j.ymeth.2014.12.014.
- [59] KIELSTEIN J T, PONTREMOLI R, BURNIER M. Management of hyperuricemia in patients with chronic kidney disease: a focus on renal protection[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(12): 102. DOI: 10.1007/s11906-020-01116-3.
- [60] JAFFE D H, KLEIN A B, BENIS A, et al. Incident gout and chronic Kidney Disease: healthcare utilization and survival[J]. *BMC Rheumatol*, 2019, 3(1): 1-11. DOI: 10.1186/s41927-019-0060-0.
- [61] SELLMAYR M, HERNANDEZ PETZSCHE M R, MA Q Y, et al. Only hyperuricemia with crystalluria, but not asymptomatic hyperuricemia, drives progression of chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(12): 2773-2792. DOI: 10.1681/ASN.2020040523.
- [62] LIM B J, YANG J W, ZOU J, et al. Tubulointerstitial fibrosis can sensitize the kidney to subsequent glomerular injury[J]. *Kidney Int*, 2017, 92(6): 1395-1403. DOI: 10.1016/j.kint. 2017. 04.010.
- [63] HUMPHREYS B D, XU F F, SABBISSETTI V, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9):4023-4035. DOI: 10.1172/JCI45361.
- [64] XU L Y, SHARKEY D, CANTLEY L G. Tubular GM-CSF promotes late MCP-1/CCR2-mediated fibrosis and inflammation after ischemia/reperfusion injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(10):1825-1840. DOI: 10.1681/ASN.2019010068.
- [65] PIETRUKANIEC M, MIGACZ M, ŻAK-GOŁĄB A, et al. Could KIM-1 and NGAL levels predict acute kidney injury after paracentesis?—preliminary study[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1):853-859. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1801468.
- [66] ZHANG C, GEORGE S K, WU R P, et al. Reno-protection of urine-derived stem cells in a chronic kidney disease rat model induced by renal ischemia and nephrotoxicity[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(3):435-446. DOI: 10.7150/ijbs.37550.
- [67] 陈建, 曾莉, 陈刚, 等. 单侧肾切除及微渗透泵灌注血管紧张素 II 诱导小鼠肾纤维化与高血压模型的建立[J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(2):26-29, 37. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2015.02.008.
- CHEN J, ZENG L, CHEN G, et al. Establishment of a mouse

model of renal fibrosis and hypertension induced by unilateral nephrectomy and infusion of angiotensin II using a micro-osmotic pump[J]. Chin J Comp Med, 2015, 25(2): 26-29, 37. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7856.2015.02.008.

[68] ZHU H L, LIAO J L, ZHOU X K, et al. Tenascin-C promotes acute kidney injury to chronic kidney disease progression by impairing tubular integrity via α v β 6 integrin signaling[J]. Kidney Int, 2020, 97(5): 1017-1031. DOI: 10.1016/j.kint.2020.01.026.

[69] SKRYPNYK N I, HARRIS R C, DE CAESTECKER M P. Ischemia-reperfusion model of acute kidney injury and post injury fibrosis in mice[J]. J Vis Exp, 2013(78): 50495. DOI: 10.3791/50495.

(收稿日期:2022-11-09 修回日期:2023-02-18)

(本文编辑:张俊彦,富群华,张萍,丁宇菁)

[引用本文]

赖灿,李乐乐,胡塔拉,等.肾脏间质纤维化动物模型的研究进展[J].实验动物与比较医学,2023,43(2):163-172. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.171.

LAI C, LI L L, HU T L, et al. Recent advances of animal models of renal interstitial fibrosis[J]. Lab Anim Comp Med, 2023, 43(2): 163-172. DOI: 10.12300/j.issn.1674-5817.2022.171.

《实验动物与比较医学》常用英文缩略词表

英文缩略词	英文全称	中文全称(备注)
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
FDA	Food and Drug Administration	食品药品监督管理局(美国)
SPF	specific pathogen-free	无特定病原体
PCR	polymerase chain reaction	聚合酶链式反应
CT	computerized tomography	计算机体层摄影
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酶联免疫吸附测定
CCK8	cell counting kit 8	细胞计数试剂盒-8
MTT	thiazolyl blue	噻唑蓝(细胞增殖活性检测试剂)
BCA	bicinchoninic acid	二辛可宁酸(蛋白浓度测定试剂)
PAGE	polyacrylamide gel electrophoresis	聚丙烯酰胺凝胶电泳
SDS	sodium dodecyl sulfate	十二烷基硫酸钠
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲基亚砷
EDTA	ethylenediamine tetraacetic acid	乙二胺四乙酸
SP	streptavidin-peroxidase	链霉抗生物素蛋白-过氧化物酶
HE	hematoxylin and eosin	苏木精-伊红
DAB	3,3'-diaminobenzidine	二氨基联苯胺
ddH ₂ O	distillation-distillation H ₂ O	双蒸水
PBS	phosphate-buffered saline	磷酸盐缓冲溶液
DPBS	Dulbecco's phosphate-buffered saline	杜氏磷酸盐缓冲液
PBST	phosphate-buffered saline with Tween-20	含Tween-20的磷酸盐缓冲液
TBST	Tris-buffered saline with Tween-20	含Tween-20的Tris盐酸缓冲液
DEPC	diethylenecarbonate	焦碳酸二乙酯
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole	4',6-二脒基-2-苯基吲哚
FITC	fluorescein insothiocyanate	异硫氰酸荧光素
PE	phycoerythrin	藻红蛋白
PVDF	polyvinylidene difluoride	聚偏二氟乙烯
RIPA	radio immunoprecipitation assay	放射免疫沉淀法
FBS	fetal bovine serum	胎牛血清
BSA	bovine serum albumin	牛血清白蛋白
PI	propidium iodide	碘化丙啶
Bcl-2	B-cell lymphoma-2	B淋巴细胞瘤-2基因
GAPDH	glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	甘油醛-3-磷酸脱氢酶(内参)
Ras	rat sarcoma gene	大鼠肉瘤基因
DNA	deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
RNA	ribonucleic acid	核糖核酸
cDNA	complementary DNA	互补(反向转录)DNA
siRNA	small interfering RNA	小干扰RNA
miRNA	microRNA	微RNA