・综述・

# 缺血性急性肾损伤动物模型制备的研究进展

吴玲 蒋廷 唐安琪 赵良斌 李明权 成都中医药大学附属医院肾病二科,成都 610072 通信作者:李明权,Email:lmg863@126.com

【摘要】 急性肾损伤(AKI)是一种临床常见的急危重症,缺血性肾损伤是其主要类型。缺血性肾损伤病 死率高,临床主要以对症及支持治疗为主,缺乏有效的治疗措施。建立可靠的缺血性 AKI 动物模型是开展生理 病理及药理学等研究的重要前提,进而探索有效的防治方法和策略。近年来,缺血性 AKI 动物模型的建立方法 不断完善,本文对目前建立缺血性 AKI 动物模型的常用方法及模型特点进行归纳总结,以期为研究者合理选择 制模方法提供参考。

【关键词】 缺血性急性肾损伤; 动物模型; 制模方法 基金项目:国家自然科学基金(81973831) DOI:10.3760/cma.j.cn121430-20200417-00309

# Establishment of animal model of ischemic acute kidney injury

Wu Ling, Jiang Ting, Tang Anqi, Zhao Liangbin, Li Mingquan Second Department of Nephrology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China

Corresponding author: Li Mingquan, Email: lmq863@126.com

**[Abstract]** Acute kidney injury (AKI) is a common clinical critical illness, and ischemic kidney injury is the main type. The mortality rate of ischemic kidney injury is high, because the efficacy of treatment is limited due to symptomatic and supportive treatment. Establishing a reliable animal model of ischemic AKI is an important prerequisite for conducting research on physiological, pathological and pharmacological researches, so as to explore effective prevention methods and strategies. In recent years, the establishment methods of animal models of ischemic AKI have been continuously improved. The article summarizes the common methods and model characteristics of animal models of ischemic AKI in order to provide a reference for researchers to choose a reasonable modeling method.

**[Key words]** Ischemic acute kidney injury; Animal model; Modeling method **Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81973831) DOI: 10.3760/cma.j.cn121430–20200417–00309

急性肾损伤(AKI)是指突发(1~7 d内)和持续(>24 h) 肾功能下降的一组临床综合征,以氮质血症、水电解质和酸 碱平衡紊乱以及全身各系统症状为主要临床表现,可伴有少 尿或无尿<sup>[1]</sup>。缺血性肾损伤是AKI的主要类型,占75%以上。 缺血性 AKI病死率高,临床以对症处理和肾脏替代治疗为 主,缺乏有效的治疗药物,严重威胁患者的生命安全和生存 质量。因此,开展有关缺血性 AKI病理机制和治疗方法的 研究十分迫切,而可靠的缺血性 AKI 动物模型的建立则显 得尤为重要。缺血性 AKI 动物模型是通过机械方法或者药 物注射方法造成肾脏缺血,诱发肾小管上皮细胞损伤,最终 促使动物发生急性肾衰竭(ARF)。现对目前缺血性 AKI 的 动物模型建立方法及特点进行综述。

#### 1 血流阻断法

1.1 双侧肾动脉夹闭法(双侧肾蒂钳闭法):双侧肾动脉夹 闭法是目前国内最常用的缺血性 AKI 动物制模方法。以雄 性SD 大鼠为例:麻醉后行腹部正中切口,找到肾蒂后进行钝 性分离,用无损伤微型动脉夹迅速阻断双侧肾动脉(30、45、 60 min),肾脏色泽由红色变为紫暗后松开血管夹,肾脏颜色 由黑色逐渐转为红色,说明建模成功<sup>[2-4]</sup>。研究表明,肾脏缺

血时间与损伤程度成正比,通过控制肾动脉夹闭时间可建立 肾脏中度(夹闭肾动脉 20 min)或严重(夹闭肾动脉≥30 min) 损伤的 AKI 模型<sup>[5]</sup>。如果双侧肾脏缺血时间过长,肾脏受 损严重,动物存活时间将会缩短,因此,合理控制肾脏缺血时 间对成功制备 AKI 模型至关重要。双侧肾动脉夹闭法操作 简便、快速,是目前最常用的 AKI 制模方法,但夹闭肾动脉 的同时也容易导致动物血压的波动,增加手术创伤和术后感 染的可能<sup>[6]</sup>。由于分离肾动脉的过程复杂,有学者提出了 肾动静脉结扎法(结扎肾蒂)。龚琴等<sup>[7]</sup>观察了两种不同结 扎方法对模型的影响,结果显示,结扎肾动静脉导致血肌酐 (SCr)、血尿素氮(BUN)持续升高,并明显高于单纯结扎肾动 脉,且操作过程更加简洁。针对切口的位置,有学者提出腹 部正中切口容易引起动物胃肠功能紊乱和感染,可能对制模 结果及后续实验产生影响;采取背入式切口则可避免腹部 切口导致的胃肠功能紊乱。谢敏慧等<sup>[8]</sup>采用大鼠背部正中 皮肤切口成功制备了肾缺血/再灌注(I/R)损伤模型;易小 敏等<sup>[9]</sup>经大鼠背部正中偏右近第12肋切口,通过游离腹主 动脉后分离并夹闭左、右肾动脉,45 min 后松开血管夹,成 功制备了急性肾 I/R 损伤模型。

1.2 单侧肾 I/R 法:刘晓鸽等<sup>[10]</sup>采用腹部旁正中切口,分 离并夹闭大鼠左肾动脉,至肾脏表面由亮红色变为红棕色, 即实现了肾动脉完全性夹闭;45 min 后取下血管夹,观察到 肾脏恢复至亮红色,即实现了再灌注,随后缝合切口。肾组 织病理学观察结果提示,左侧肾小管扩张、上皮细胞空泡形 成及脱落,肾间质水肿及炎性细胞浸润;扩散加权成像提示, 左侧肾脏表观扩散系数降低,同时左侧肾外髓外带中损伤最 明显。付荣国等<sup>[11]</sup>采用单侧肾 I/R 法制备 AKI 模型,发现 I/R 3h即出现明显的肾小管损伤,SCr和BUN开始升高,并随着 时间延长损伤逐渐加重,48h达到高峰,提示肾脏损伤程度 与 I/R 时间呈正相关。王梦<sup>[12]</sup>采用背入式切口,充分暴露小 鼠左侧肾脏血管,用动脉血管钳钳夹动脉 30 min,肾脏血流 恢复后,滴入无菌生理盐水并缝合切口,成功构建了单侧肾 I/R 损伤模型。Le 等<sup>[13]</sup>腹腔注射麻醉大鼠后行腹部正中切 口,暴露左侧肾蒂并分别夹闭 18、21、30 min,恢复灌注后缝 合伤口,结果表明,肾损伤程度呈时间依赖性,短暂(18 min) 的单侧肾缺血造成的肾损伤具有可逆性,且产生的远期影响 较小。由于健侧肾脏的代偿作用,动物短期死亡率低,更适用 于缺血性肾损伤引起的肾脏纤维化或硬化等远期损伤研究; 同时,健侧肾脏的代偿作用也会导致肾功能指标不能有效 反映患侧肾损伤程度,因此体外监测肾功能变化颇有难度。

1.3 一侧肾 I/R 联合对侧肾切除法:一侧肾 I/R 联合对侧 肾切除是建立急性肾 I/R 损伤十分常用的方法,且动物模型 稳定、典型。Johnson等<sup>[14]</sup>麻醉小鼠后行腹正中切口,暴露 右侧肾蒂行右肾切除术,用非创伤性微血管钳分离左侧肾 蒂并夹闭 30 min 后,恢复灌注,确保回流后再观察 5 min,经 腹部注入 8 mL/kg生理盐水后缝合切口,成功建立了 AKI 模 型。有学者夹闭动物肾动脉 45 min 或 60 min 后恢复灌注也 可成功制模<sup>[15-16]</sup>,且夹闭时间越长,肾损伤越严重。翟文豪 等<sup>[17]</sup>采用该制模方法建立 AKI模型,再灌注后 2 h大鼠 SCr、 BUN 上升, 24 h 达高峰; 24 h 后肾脏病理学观察可见肾小管 上皮细胞凋亡、坏死脱落,小管中可见细胞碎片及管型,管 腔明显扩张;且随 I/R 时间延长及肾损伤加重,肾小管凋亡细 胞指数与损伤评分逐渐升高。该制模方法造成的病理学损 伤较双侧肾蒂钳闭法更显著,且呈更明显的渐进性变化,但 实验过程涉及肾脏切除,对操作者的技术要求更加严格。

### 2 低灌注法

2.1 腹主动脉结扎法:腹主动脉结扎法属于低灌注法之一。 制模方法<sup>[18]</sup>:麻醉动物后,经右股动脉插入导管监测血压; 行腹部正中切口,切除右肾;在肠系膜上动脉及左肾动脉之 间的腹主动脉下穿入一条缝线,将缝线两端合拢并沿同一方 向旋转,逐渐压迫腹主动脉,保持沿股动脉导管测得的血压 为20.3~24.8 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),维持肾脏低灌注 1 h 后解除压迫;制模后可见 SCr 升高。亦有学者通过夹闭 大鼠肾下腹主动脉120 min、再灌注120 min成功建立 AKI模 型<sup>[19]</sup>。临床上缺血性 AKI 多继发于肾脏持续低灌注,通过结 扎肾下腹主动脉引起肾脏缺血缺氧,再灌注时伴随大量氧自 由基流经肾脏,造成肾脏急性损伤。该制模方法可用于模拟 血流低灌注状态下的肾损伤,与临床患者病情更为贴近<sup>[20]</sup>。 2.2 双侧肾动脉不完全结扎法:临床上极少由于肾血流完 全阻断造成肾缺血损伤,故有学者提出了肾动脉不完全结扎 法。以家兔为例:麻醉后行腹部正中切口,分离两侧肾动脉, 用结扎线将直径 0.90 mm 的渔线分别与左、右肾动脉一起结 扎,随即抽出渔线,完成双侧肾动脉不完全结扎;20 min 后松 解结扎线,恢复肾血流<sup>[21]</sup>。陈宁等<sup>[22]</sup>研究发现,双侧肾动 脉不完全结扎后,动物肾血流和尿量均减少,SCr升高;同时 血 K<sup>+</sup>升高,pH 值、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 及剩余碱(BE)降低。该制模方法 体现了肾缺血因素在 AKI 发生及治疗方面的临床意义。

2.3 失血性休克法:失血性休克法是一种利用大量失血导 致周围循环障碍,肾脏持续低灌注、缺血诱导AKI的方法,可 分为定容量型和定压型。① 定容量型模型以失血量达到动 物体重或总血量的百分比为目标。Stringham 等<sup>[23]</sup>于大鼠麻 醉后行腹部切口,经股动脉和静脉插管监测血压,缝合伤口; 待大鼠体征平稳后,经动脉导管放血,10 min 内失血量达到 总血量的 40%~50%,维持平均动脉压(MAP)在 30 mmHg 45 min 后,通过静脉导管使用预先用硫酸肝素处理的丢失血 液及生理盐水复苏。Mayeur等<sup>[24]</sup>研究发现,失血性休克模 型小鼠在第6天肾组织损伤最严重,可观察到典型的急性肾 小管损伤病变,提示 AKI 与肾小管损伤有关。② 定压型模 型以血压下降为目标。屈伸等<sup>[25]</sup>采用经典的 Capone 大鼠 断尾三阶段定压型非控制失血性休克法制备 AKI 模型。首 先经股动脉三通管以 0.5 mL/min 的速度放血 10 min 直到 MAP 降至 40 mmHg, 之后切除 3/4 鼠尾造成活动性出血。失 血性休克法制备 AKI 模型需要在制模中密切监测动物的血 压及体温,手术过程较复杂,存在较多不稳定因素,如动物 体温、血液流动性等,对操作能力及实验条件要求较高。此 外,采用中度失血联合肾蒂夹闭也可成功制备失血性休克 致 AKI 模型。Wang 等<sup>[26]</sup>采用眶后出血 0.4 mL 诱导大鼠失 血性休克,维持 30 min;行腹中切口,夹闭双侧肾蒂 18 min 后恢复灌注。结果显示,再灌注 24 h 后,血浆 SCr 和肾损伤 分子 -1 水平升高 22 倍以上;再灌注 3 d 后,肾小球滤过率 (GFR)下降了78%,且组织学观察提示中度至重度急性肾小 管损伤。该制模方法可用于模拟临床失血性休克导致 AKI 的病理生理机制,操作简单,重复性高,可有效减少循环血容 量,同时可避免繁琐的手术操作及密切的血流动力学监测。

### 3 药物注射法

3.1 甘油注射法:甘油注射法属于药物制模方法之一。制 模方法<sup>[27]</sup>:动物禁水 24h后,分别于双侧后肢肌肉注射 50%甘油生理盐水 10 mg/kg,自由饮食。皮下或肌肉注射 甘油可使肾血管、肾小球出入球小动脉收缩,导致肾血流量 及GFR下降,引起肾脏缺血而使肾功能受损,同时也与肌红 蛋白引起的肾小管毒性有一定关系<sup>[28]</sup>。Gattai等<sup>[29]</sup>采用该 制模方法建立成年雄性 Wistar 大鼠 AKI 模型,24h后发现 大鼠血清 SCr、BUN 显著升高,内生肌酐清除率(CCr)显著 降低,肾近曲小管上皮细胞崩解、坏死,尿量减少。该制模 方法只需一次性注射甘油,大约可持续1周,模型稳定,操作 简单,动物存活率高,适用于需要连续或动态观察多项指标、 大量取血、药物动力学观察等用时较长的实验研究<sup>[30]</sup>。

3.2 油酸注射法:油酸是一种具有较强毒性作用的脂肪酸, 进入机体组织后可形成脂肪栓塞<sup>[31]</sup>,引起肾小球毛细血管 内皮细胞和系膜细胞肿胀、退变,导致肾血管内径缩小,血 流阻力增大,肾组织血流灌注不足,微循环障碍,肾实质细胞 缺血缺氧,引起AKI。吴广礼等<sup>[32]</sup>麻醉 Wistar 大鼠后行腹部 正中切口,分离左肾动脉,经左肾动脉注射 0.15 mL/kg 油酸, 发现注射油酸 10 min、6 h、24 h 肾组织明显缺血,肾内小动 脉收缩,血管内皮损伤,肾小管坏死,血浆 BUN、SCr 升高,脂 肪栓塞,提示制模成功。该制模方法操作简单,病程稳定,肾 组织结构改变随注射油酸剂量和时间不同而变化,便于动态 观察,适用于肾微循环研究,也可用于模拟起源于肾微循环 障碍的缺血性 AKI,但油酸具有较强毒性,对机体损害较大, 易并发其他器官损害,不利于临床药物筛选研究,使用较少。

3.3 去甲肾上腺素(NE)注射法:NE 可引起肾血管收缩, 肾小球血流量减少,肾实质缺血缺氧,导致 GFR 降低,引起 缺血性 AKI<sup>[33]</sup>;由于灌注不足,导致肾组织缺血缺氧,进一 步加重肾损伤。制模方法<sup>[34]</sup>:选取雄性健康犬作为实验动 物,实验前充分禁食高蛋白饮食;麻醉后,从一侧肾动脉以 0.75 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>的速度连续滴注 NE 40 min 引起肾血流 量急剧下降,同侧输尿管收集的尿量相应减少,连续检测提 示 SCr、BUN 升高, CCr、GFR 下降,近曲小管广泛坏死,肾小 管上皮细胞变扁平,提示制模成功。研究表明,连续滴注 NE 40 min 制备的模型较滴注 2 h 制备的模型更加符合人类 AKI 的特点<sup>[34]</sup>。该制模方法动物模型病程稳定,成功率高,并且 易于采血,能连续进行血液指标检测,动态了解药物作用时 间与特点,但费用较高,并要求研究者熟练掌握手术操作,主 要用于较大的动物模型。

## 4 挤压法

挤压法是一种物理制模方法,利用局部放血挤压制备缺 血性 AKI 模型。制模方法<sup>[35]</sup>:动物于实验前 3 d 禁食盐,实 验当日早晨禁食,实验前放血 8 mL/kg;实验中取俯卧位,根 据体重选取不同压力,持续挤压双后肢 5 h;挤压后 1~3 d 血浆 BUN、SCr 均明显上升,尿量、CCr 及 GFR 等均明显下 降,提示制模成功。家兔经禁食、放血和挤压处理后,被挤压 组织形成局部水肿,导致全身血容量不足,肾脏血流灌注不 足,肾实质缺血缺氧,超微结构改变,肾脏毛细血管腔狭窄, 进而引起肾小球滤过功能下降,造成缺血性 AKI;同时,挤 压损伤后,坏死组织释放大量凝血物质,造成血液高凝状态 与肾脏超微结构改变形成的毛细血管腔狭窄,引起肾脏微循 环障碍,加重肾功能损害。该制模方法属于单一因素,可通 过观察肾小球超微结构及血液流变学变化研究缺血性 AKI 的发病机制,但动物存在个体差异,稳定性差,难以建立典型 的 AKI 动物模型,现阶段应用较少。

## 5 远端器官缺血诱导法

远端器官缺血诱导法是一种多用在肝、肠等远端器官 因 I/R 损伤引起的缺血性 AKI 动物模型制备方法。肝、肠 等远端器官 I/R 的同时,导致肾脏灌注不足,GFR 降低,引 发 AKI;同时产生酸性代谢产物、内毒素、过氧化产物及炎 性介质等有害物质,引起氧化应激与炎症反应,导致肾脏发 生急性功能损害<sup>[36-37]</sup>。崔龙海等<sup>[38]</sup>采用 Pringle 法制备 Wistar 大鼠肝 I/R 损伤模型,实验前将大鼠禁食麻醉后,行 腹部正中切口,暴露肝门部,夹闭肝十二指肠韧带 30 min,再 灌注 2 h,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,提示肝 I/R 致 AKI 大鼠模型制备成 功。孙倩等<sup>[39]</sup>夹闭小鼠肠系膜上动脉 1 h、恢复供血 2 h,发 现肠 I/R 后引发肾小管上皮细胞水肿、坏死,成功建立肠 I/R 致 AKI 小鼠模型。该制模方法可用于模拟远端器官损伤导 致 ARF 的病理生理状态,但肝、肠等器官缺血损伤可引发多 器官功能障碍,肾损伤程度无法准确把控,故实际操作具有 一定难度。

综上所述,缺血性肾损伤是 AKI 中最常见的类型,建立 合适的缺血性 AKI 动物模型有利于对该病的病理机制与治 疗方法的深入研究。目前缺血性 AKI 动物模型的常见制模 方法包括血流阻断法、低灌注法、药物注射法、挤压法、远端 器官缺血诱导法等,每种方法都具有各自的特点及优缺点, 在选择制模方法时,需要根据研究目的、研究对象及临床疾 病特点合理选用。血流阻断法中的双侧肾蒂钳闭法和一侧 肾 I/R 联合对侧肾切除法是目前常用的缺血性 AKI 动物模 型制备方法。然而,动物的组织结构、病理生理与人体存在 一定差异,任何一种实验动物模型都不能做到与临床疾病特 点完全吻合,所模拟的肾损伤也与人类 AKI 存在一定差异。 因此,进一步探索更加符合人类病理生理和疾病病理特点的 动物模型,对疾病的治疗研究具有十分重要的意义。 利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Brix S, Stahl R. Acute kidney injury [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2017, 142 (4): 290–300. DOI: 10.1055/s-0042-120174.
- [2] Kelly KJ. Distant effects of experimental renal ischemia/reperfusion injury [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14 (6): 1549–1558. DOI: 10.1097/01.asn.0000064946.94590.46.
- [3] Bellinger MA, Bean JS, Rader MA, et al. Concordant changes of plasma and kidney microRNA in the early stages of acute kidney injury: time course in a mouse model of bilateral renal ischemia-reperfusion [J]. PLoS One, 2014, 9 (4): e93297. DOI: 10.1371/journal.pone.0093297.
- [4] Ozturk H, Cetinkaya A, Duzcu SE, et al. Carvacrol attenuates histopathogic and functional impairments induced by bilateral renal ischemia/reperfusion in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98: 656–661. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.12.060.
- [5] Fu Y, Tang C, Cai J, et al. Rodent models of AKI-CKD transition [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315 (4): F1098-F1106. DOI: 10.1152/ajprenal.00199.2018.
- [6] 李广宇, 周南, 王利民,等. 小鼠急性缺血 再灌注肾损伤模型的建立及体会 [J]. 岭南现代临床外科, 2005, 5 (4): 308–311.
   DOI: 10.3969/j.issn.1009–976X.2005.04.027.
   Li GY, Zhou N, Wang LM, et al. Model construction of renal acute ischemia-reperfusion injury in mice [J]. Lingnan Modern Clin Surg, 2005, 5 (4): 308–311. DOI: 10.3969/j.issn.1009–976X.2005.04.027.
- [7] 龚琴, 王木兰, 左沙沙,等. 结扎大鼠肾动静脉所致急性肾损 伤模型的研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44 (5): 996-1003.
   Gong Q, Wang ML, Zuo SS, et al. Study on acute kidney injury model induced by renal ischemia-reperfusion in rats [J]. Chin J Chin Mater Med, 2019, 44 (5): 996-1003.
- [8] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1671–7856.2018.06.019. 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 Comparative Med, 2018, 28 (6): 106–110. DOI: 10.3969/j.issn.1671–7856.2018.06.019.

- [9] 易小敏,张更,马帅军,等.大鼠急性肾缺血再灌注损伤模型的 建立与评估[J].现代生物医学进展,2011,11 (21):4027-4029,4042. Yi XM, Zhang G, Ma SJ, et al. Establishment and evaluation of rat acute kidney ischemia/reperfusion model [J]. Prog Modern Biomed, 2011,11 (21):4027-4029,4042.
- [10] 刘晓湾, 吴焕焕, 张蕊, 等. 利用扩散加权成像评估 MitoQ 对大 鼠肾脏缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 磁共振成像, 2017, 8 (7): 526-531. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2017.07.009.
   Liu XG, Wu HH, Zhang R, et al. MitoQ protects rodent kidneys from ischemia-reperfusion injury: observations with DWI [J]. Chin J Magn Reson Imaging, 2017, 8 (7): 526-531. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2017.07.009.
- [11] 付菜国,周琳,聂萌,等.黄芪当归合剂对大鼠缺血性急性肾损伤的保护研究[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13 (1):9-12.DOI:10.3321/j.issn:1008-9691.2006.01.004.
   Fu RG, Zhou L, Nie M, et al. Protective effect of astragalus-angelicamixture (黄芪当归合剂) on ischemic acute renal injury in rats [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2006, 13 (1): 9-12. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2006.01.004.
- [12] 王梦.内皮祖细胞经旁分泌作用调控 PDGFR-β 阳性的周细胞改善缺血再灌注诱导的肾损伤和纤维化 [D]. 武汉:华中科技大学, 2019. Wang M. Endothelial progenitor cells regulate PDGFR-β positive

Wang M. Endothelial progenitor cells regulate PDG R– β positive pericytes through paracrine action to improve renal injury and fibrosis induced by ischemia–reperfusion [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2019.

- [13] Le CN, Verhulst A, D'Haese PC, et al. Unilateral renal ischemiareperfusion 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.
- [14] Johnson FL, Patel NSA, Purvis GSD, et al. Inhibition of IkB kinase at 24 hours after acute kidney injury improves recovery of renal function and attenuates fibrosis [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6 (7): e005092. DOI: 10.1161/JAHA.116.005092.
- [15] 邹飞,谭毅,蒋祥林,等. Wistar 大鼠肾脏急性缺血再灌注损伤 动物模型的建立 [J]. 现代医药卫生, 2012, 28 (3): 327-328, 330. Zou F, Tan Y, Jiang XL, et al. Model construction and experience of renal acute ischemia-reperfusion injury in Wistar rats [J]. J Mod Med Health, 2012, 28 (3): 327-328, 330.
- [16] Zilberman-Itskovich S, Abu-Hamad R, Stark M, et al. Effect of anti-C5 antibody on recuperation from ischemia/reperfusioninduced acute kidney injury [J]. Ren Fail, 2019, 41 (1): 967–975. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1677248.
- [17] 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]. Anatomy Res, 2018, 40 (2): 114–117.
- [18] 叶志斌, 徐元钊, 廖履坦. 低灌注性急性肾功能衰竭动物模型的建立[J]. 中华实验外科杂志, 1997, 14 (1): 57–58. Ye ZB, Xu YZ, Liao LT. Establishment of animal model of hypoperfusion acute renal failure[J]. Chin J Exp Surg, 1997, 14 (1): 57–58.
- [19] Cure MC, Cure E, Kalkan Y, et al. The protective effect of adalimumab on renal injury in a model of abdominal aorta cross-clamping [J]. Adv Clin Exp Med, 2016, 25 (2): 219–226. DOI: 10.17219/acem/33250.
- Clin Exp Med, 2016, 25 (2): 219–226. DOI: 10.17219/acem/33250.
  [20] 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. DOI: 10.3969/j.issn. 1005–4847.2020.01.018.
  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.
- [21] 李卓然,黄迪,盛旦,等.双侧肾动脉不全结扎法建立肾前性急性肾衰动物模型[J].天津医科大学学报,2011,17 (2):204–206. DOI: 10.3969/j.issn.1006–8147.2011.02.017.
  Li ZR, Huang D, Sheng D, et al. Establishment of an animal model of prerenal acute renal failure using incomplete ligation of bilateral renal arteries [J]. J Tianjin Med Univ, 2011, 17 (2): 204–206. DOI:
- 10.3969/j.issn.1006-8147.2011.02.017. [22] 陈宁,黄迪,李卓然,等.短暂肾缺血建立急性肾功能衰竭动物模型[J].中国病理生理杂志,2010,26 (12):2493-2496. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2010.12.042.

Chen N, Huang D, Li ZR, et al. Establishment of an acute renal failure animal model by renal transitory ischemia [J]. Chin J Pathophysiol, 2010, 26 (12): 2493-2496. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2010.12.042.

- [23] Stringham JR, Moore EE, Gamboni F, et al. Mesenteric lymph diversion abrogates 5-lipoxygenase activation in the kidney following trauma and hemorrhagic shock [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76 (5): 1214-1221. DOI: 10.1097/TA.000000000000231.
- [24] Mayeur N, Minville V, Jaafar A, et al. Morphologic and functional renal impact of acute kidney injury after prolonged hemorrhagic shock in mice [J]. Crit Care Med, 2011, 39 (9): 2131–2138. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31821f04f0.
- [25] 屈伸,陈易,汤翠翠.不同输液方式对非控制性失血性休克 大鼠复苏效果的影响 [J]. 宁夏医科大学学报,2016,38 (10): 1152-1155. DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2016.10.013.
   Qu S, Chen Y, Tang CC. Effect of different fluid infusion methods on resuscitation in rats with uncontrolled hemorrhagic shock [J]. J Ningxia Med Univ, 2016, 38 (10): 1152-1155. DOI: 10.16050/ j.cnki.issn1674-6309.2016.10.013.
- [26] Wang L, Song J, Buggs J, et al. A new mouse model of hemorrhagic shock-induced acute kidney injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2017, 312 (1): F134–F142. DOI: 10.1152/ajprenal.00347.2016.
- [27] Kusaba J, Kajikawa N, Kawasaki H, et al. Comparative study on altered hepatic metabolism of CYP3A substrates in rats with glycerol-induced acute renal failure [J]. Biopharm Drug Dispos, 2012, 33 (1): 22–29. DOI: 10.1002/bdd.1774.
- [28] Singh AP, Junemann A, Muthuraman A, et al. Animal models of acute renal failure [J]. Pharmacol Rep, 2012, 64 (1): 31–44. DOI: 10.1016/s1734-1140(12)70728-4.
- [29] Gattai PP, Maquigussa E, da Silva Novaes A, et al. miR–26a modulates HGF and STAT3 effects on the kidney repair process in a glycerol-induced AKI model in rats [J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (9): 7757–7766. DOI: 10.1002/jcb.27134.
- [30] Manikandan R, Beulaja M, Thiagarajan R, et al. Ameliorative effect of ferulic acid against renal injuries mediated by nuclear factor-kappaB during glycerol-induced nephrotoxicity in Wistar rats [J]. Ren Fail, 2014, 36 (2): 154–165. DOI: 10.3109/0886022X.2013.835223.
- [31] Xia J, Li R, Yang R, et al. Mild hypothermia attenuate kidney injury in canines with oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome [J]. Injury, 2016, 47 (7): 1445–1451. DOI: 10.1016/j.injury.2016.04.022.
- [32] 吴广礼,郑秋月,田牛.急性肾衰大鼠肾微血管损伤及三种莨菪药的保护作用[J].北京军区医药,2001,13 (4):235-238.DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2001.04.004.
   Wu GL, Zheng QY, Tian N. Damage of renal microvessels in experimental acute renal failure and the protective effects of anisodine, buscopan and anisodamine [J]. J Med Beijing Mil Reg, 2001, 13 (4):235-238.DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2001.04.004.
- [ 33 ] Matthews VB, Rudnicka C, Schlaich MP. A cautionary note for researchers treating mice with the neurotransmitter norepinephrine [J]. Biochem Biophys Rep, 2018, 15: 103–106. DOI: 10.1016/j.bbrep. 2018.08.003.
- [34] Cronin RE, Erickson AM, de Torrente A, et al. Norepinephrineinduced acute renal failure: a reversible ischemic model of acute renal failure [J]. Kidney Int, 1978, 14 (2): 187–190. DOI: 10.1038/ki.1978.106.
- [35] 葛庆华, 宁天枢, 袁捐献, 等. 家兔挤压性急性肾衰综合征主要 发病机理的探讨 [J]. 中华实验外科杂志, 1995, 12 (1): 41–43.
   Ge QH, Ning TS, Yuan JX, et al. Study on the main pathogenesis of crush acute renal failure syndrome in rabbits [J]. Chin J Exp Surg, 1995, 12 (1): 41–43.
- [36] Atef Y, El-Fayoumi HM, Abdel-Mottaleb Y, et al. Effect of cardamonin on hepatic ischemia reperfusion induced in rats: role of nitric oxide [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 815: 446–453. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.09.037.
- [37] Jochmans I, Meurisse N, Neyrinck A, et al. Hepatic ischemia/ reperfusion injury associates with acute kidney injury in liver transplantation: prospective cohort study [J]. Liver Transpl, 2017, 23 (5): 634–644. DOI: 10.1002/lt.24728.
- [38] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.31.013.
  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. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.31.013.
- [39] 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. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2018.6008.
  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. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2018.6008. (收稿日期:2020-04-17)