

# 肾纤维化动物模型特点与研究进展

马园园<sup>1</sup>, 刘成海<sup>1,2</sup>, 陶艳艳<sup>1\*</sup>

(1. 上海中医药大学附属曙光医院 肝病研究所, 上海 201203; 2. 上海市中医临床重点实验室, 上海 201203)

**【摘要】** 肾纤维化为慢性肾病发展至终末期肾衰所必经的共同病理路径, 病理改变包括肾间质纤维化和肾小球硬化。肾纤维化的理想动物模型对慢性肾病发病机制的研究及其治疗药物的研发等存在现实意义。目前, 肾纤维化动物模型包括药物或毒物诱导、手术模型以及基因敲除等多种模型, 不同动物模型肾功能、肾组织病理等方面各具特点, 尚无法完全模拟人类慢性肾疾病, 这提示慢性肾疾病发病的复杂性, 对于其病理机制认识与防治具有重要意义。

**【关键词】** 肾纤维化; 肾间质纤维化; 肾小球硬化; 动物模型

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 03-0398-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.03.020

## Research progress of animal models of renal fibrosis and their characteristics

MA Yuanyuan<sup>1</sup>, LIU Chenghai<sup>1,2</sup>, TAO Yanyan<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China. 2. Shanghai Clinical Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203)

Corresponding author: TAO Yanyan. E-mail: taoyanyan1023@126.com

**【Abstract】** Renal fibrosis is a common pathological pathway of chronic kidney diseases that leads to end-stage renal failure. The pathological changes include glomerulosclerosis and renal interstitial fibrosis. Ideal animal models for the study of pathologic mechanisms and drug development of chronic kidney disease are of great significance. At present, the method of establishment of animal models include drug or toxin induction, surgical models and gene knockout, etc. Different animal models have various characteristics of renal function and pathology, but can not completely simulate human chronic kidney disease, suggesting the complexity of chronic kidney diseases. So the preparation and research of the animal models is important for understanding the pathological mechanisms, prevention and treatment of renal fibrosis.

**【Key words】** renal fibrosis; renal interstitial fibrosis; glomerulosclerosis; animal model

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

肾纤维化是肾单位损坏, 间质中成纤维细胞的大量增生及肌成纤维细胞的形成、细胞外基质生成过度并沉积发生的肾小球硬化 (glomerulosclerosis, GS)、肾间质纤维化 (renal interstitial fibrosis, RIF),

并最终丧失肾功能。确诊肾纤维化的金指标为肾组织的病理学检查, 包括观察肾小管、间质和肾小球基底膜的病理形态。肾纤维化的大体病理观察主要是: 肾脏明显硬化、减小, 表面不平整、颗粒样

**【基金项目】** “重大新药创制”科技重大专项 (No. 2018ZX09201001-001-006)。

Funded by National Science and Technology on New Drug Creation and Development (No. 2018ZX09201001-001-006)。

**【作者简介】** 马园园, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治器官纤维化。E-mail: 17317156929@163.com

**【通信作者】** 陶艳艳, 女, 医学博士, 副研究员, 研究方向: 中医药防治器官纤维化。E-mail: taoyanyan1023@126.com

变;镜下观:肾间质炎性细胞弥漫性浸润、间质纤维组织增殖、纤维化形成;肾小球大部分发生硬化、透明样改变,毛细血管破坏,系膜基质增生;由于肾小球血流受阻,而造成肾小管发生萎缩,病变轻处,残余肾代偿性增大;生化检测主要表现在血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、24 h 尿蛋白定量异常<sup>[1]</sup>。

诱导肾纤维化的方法主要有药物或毒物(氯化汞、环孢素 A、肾毒性药物、氨基糖苷类药物等)、手术(输尿管单侧结扎、5/6 肾切除模型、肾缺血-再灌注等)、单侧肾切除复合 Ang II 等复合因素以及转基因模型等等,本文对常见模型综述如下。

## 1 药物或毒物诱导模型

重金属如汞;抗肿瘤药物如阿霉素;氨基糖苷类抗生素如链霉素;含有马兜铃酸的中草药;血管紧张素 II;器官移植术后的免疫抑制剂类药物如环孢素 A 等,均可损伤肾造成纤维化。

### 1.1 氯化汞模型

汞化合物是公害严重的环境污染物,肾为汞毒性的最主要靶器官之一,损伤以近曲小管为主。主要机理:HgCl<sub>2</sub> 中毒后,主要与体内抗氧化物质-还原型谷胱甘肽(GSH)结合,形成复合物-“GSH-HG-GSH”,损耗抗氧化物 GSH 等,并产生活性氧自由基 ROS,属于氧化应激损伤类型<sup>[2]</sup>。ROS 能使肾小管上皮细胞形成空泡、变性与坏死等改变;另一方面,过氧化产物如丙二醛(MDA)等可直接促使肾 ECM 生成细胞活化,使 ECM 生成增加,降解减少,造成肾小管间质纤维化。

造模方法:大鼠 8 mg/(kg·d) HgCl<sub>2</sub> 灌胃,共 9 周。肾组织病理可见:肾小管间质水肿,炎性细胞广泛浸润,细胞外基质增加,间质发生纤维化;肾小管扩张或萎缩;肾小球萎缩、硬化,小球的基底膜变厚等病理改变;肾功能:BUN、SCr 均升高约 1.2 倍<sup>[3-4]</sup>。袁继丽等<sup>[5]</sup>也报道,大鼠 20 mg/(kg·d) HgCl<sub>2</sub> 灌胃,1 周即可造成明显肾功能损坏,肾间质大量炎性细胞浸润、肾小管膨胀变性,免疫组化显示肾小管的上皮细胞及肾间质大量表达  $\alpha$ -SMA。HgCl<sub>2</sub> 短时间染毒尽管显示有肾间质纤维化,但所用 HgCl<sub>2</sub> 剂量比较多,模型以急性肾损伤为主。

### 1.2 阿霉素(多柔比星)模型

阿霉素(adriamycin, ADM)为临床上用于化疗的含醌的蒽环类药物。经肾代谢后,阿霉素被还原

成半醌型自由基,氧化后有活性氧生成,在多种脂质介质如血小板活化因子等的作用下,诱导肾小球上皮细胞(又称足细胞)发生脂质过氧化,肾小球滤过膜受损,通透性增加,进而影响糖蛋白的代谢;肾小球的滤过屏障由于滤过膜被破坏而受影响,造成肾损伤。病变前期以微小病变性肾病综合征为主,后期可进展至局灶节段性肾小球硬化<sup>[6]</sup>。阿霉素肾病模型为国内国外目前一致认同的模拟人类微小病变性和局灶节段性肾小球硬化肾病综合征较好的动物模型<sup>[7]</sup>。该模型有低蛋白血症、高脂血症、大量蛋白尿等表现。

造模方法:蔺建军<sup>[8]</sup>以 4 mg/kg ADR 尾静脉注射,1 周后以 2 mg/kg 再注射,3 周时间能成功造成阿霉素大鼠的肾病综合征模型。病理改变,肉眼可见肾皮质为苍白色,髓质与皮质部分分界不明显。肾组织镜下可见:肾小球体积变大,肾小囊囊壁变厚、囊腔扩张,球囊发生黏连,毛细血管管腔缩小,肾小球表现为局灶节段性硬化改变。肾小管扩大,上皮细胞颗粒变性,蛋白管型多见,间质广泛炎性细胞浸润;模型组 24 h 尿蛋白增加约 45 倍。

亦有报道小鼠尾静脉以单次注射 ADR 10 mg/kg<sup>[9-10]</sup>,6 周后病理可见:大部分肾小球呈局灶节段性硬化,足突细胞融合变形,毛细血管袢堵塞、充血。蛋白管型形成,肾小管显著扩大,发生间质纤维化。肾功能:BUN 升高 1.4 倍左右。阿霉素的组织毒性很强,注射时如果有溢出,大鼠的尾部则易发生缺血坏死、溃烂等,引起感染甚至导致尾部脱落,造成模型大鼠死亡。

### 1.3 马兜铃酸模型

马兜铃酸(aristolochic acid, AA)属于硝基菲类有机酸化合物,为细辛、马兜铃、广防己、关木通等中草药的主要成分。AA 诱发肾小管上皮细胞及间质成纤维细胞损伤,导致肾小管萎缩、间质纤维化,但作用机制尚未完全明确<sup>[11]</sup>,其肾损伤的主要特点表现为肾小管变性、坏死、肾小管周围毛细血管丢失、间质纤维化,对肾小球影响的报道较少见。

造模方法:大鼠 5 mg/(kg·d) AA 灌胃,连续 8 周。肾组织病理:肾小球的体积变大,基底膜呈重度膨大;肾小管上皮细胞明显肿大;肾间质有增生的成纤维细胞和炎性细胞广泛浸润。肾功能:Scr 升高 1.2 倍左右, BUN 升高 1.1 倍左右。尿  $\beta_2$ -MG 升高约 1.7 倍<sup>[12]</sup>。另有报道,大鼠 10 mg/(kg·d) AA 灌胃,共 4 周。肾小管上皮细胞发生凋亡,肾小

球基底膜变厚。肾间质出现炎性细胞轻微浸润,胶原纤维增生明显。肾功能:BUN 升高 1.5 倍左右,Scr 升高约 1.3 倍<sup>[13]</sup>。

#### 1.4 环孢素 A 模型

钙调素抑制剂环孢素 A (cyclosporine A, CsA) 为强效免疫抑制剂,临床上肝、心脏、肺、肾等器官移植术后应用较多。肾毒性是 CsA 最突出的副反应,主要表现为进行性的肾功能降低以及不可逆性肾小管及血管等组织结构损伤,包括肾小管基底膜萎缩,上皮细胞肿胀、变性甚至坏死或脱落等,肾间质炎性细胞广泛浸润,肾慢性缺血,间质纤维化呈条带状或灶状,肾小球硬化等<sup>[14]</sup>。

造模方法:大鼠 15 mg/(kg·d) CsA 皮下注射,共 4 周;或 30 mg/(kg·d) 灌胃,4 周。肾组织病理:肾小管萎缩和间质炎性细胞弥漫性浸润并发生纤维化;肾小球硬化,小球动脉内膜显著增生,管腔接近闭塞。肾功能:BUN 升高约 1.9 倍,SCr 升高约 1.4 倍<sup>[15-16]</sup>。

造模费用昂贵,且 CsA 具有肝毒性,另外因服用 CsA 所致的 RIF 在临床上所占比例有限等,限制了该模型的应用。

#### 1.5 腺嘌呤模型

腺嘌呤属于嘌呤类含氮杂环化合物,主要用在化疗药物造成的白细胞减少症。有研究显示<sup>[17]</sup>,腺嘌呤于黄嘌呤氧化酶的催化下生成 2,8-二羟基腺嘌呤,后者使肾小管发生堵塞,氮质化合物的排出受影响,造成血清尿素氮、肌酐、尿酸显著升高;过饱和的尿酸在血中生成结晶,在肾小管、间质及肾小球部位沉积,形成异物使局部发生肉芽肿性炎症,大量肾单位损伤,最终发生肾间质纤维化。

造模方法:大鼠以 0.75% 腺嘌呤饲料喂养 4~6 周。结果:肾小管肿大或萎缩甚至有坏死,肾间质炎性细胞弥漫性浸润并出现广泛纤维化。BUN、SCr 均升高超过 10 倍<sup>[18-19]</sup>。连琦等<sup>[20]</sup>报道:250 mg/kg 腺嘌呤灌胃,前 2 周每天 1 次,后 2 周以相同浓度采取 2 d 1 次灌胃。4 周可复制出肾损伤较重,肾间质纤维化的大鼠模型。

该模型造模时间如果小于 4 周,容易发生肾功能复常。该模型为腺嘌呤复合物沉积于肾小管及间质引起堵塞,类似于临床上肾后性梗阻形成的慢性肾衰。主要用于肾间质纤维化、慢性间质性肾炎及局灶节段性肾小球硬化的研究。

#### 1.6 血管紧张素 II 模型

肾是高血压损伤的重要靶器官之一,高血压引起肾损伤进一步发展为肾功能衰竭。肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 激活及肾局部血管紧张素 II (Ang II) 产生增多为肾纤维化的形成与发展的始因。Ang II 作为 RAAS 激活的产物,升高全身血压及肾小球毛细血管内压,作用于肾的 AT1、AT2 受体,可调节细胞增殖,肥大,炎性细胞活化以及纤维化,形成肾小动脉硬化或肾实质损害。

造模方法:15 mg/mL 血管紧张素 II 溶液灌进胶囊渗透压泵,手术将泵塞入小鼠背部皮下,2000 ng/(kg·min) 泵出,共 6 周。肾组织病理:肾小球硬化,伴肾小管扩大,刷状缘脱落,蛋白管型形成,肾间质增多,小动脉增粗硬化<sup>[21-23]</sup>。

#### 1.7 链脲霉素模型

链脲霉素是一种从链霉菌中提取的抗生素,能特异性破坏胰岛  $\beta$  细胞,诱发糖尿病,高血糖介导代谢失常及血流动力学改变,造成糖尿病性肾病。

造模方法:链脲霉素 200 mg/(kg·d) 小鼠腹腔注射,连续 8 周。病理结果:肾小球体积增大,系膜基质明显增生,肾小囊与肾小球上皮细胞发生粘连,出现肾小球硬化。生化结果:血糖、BUN、SCr、24 h 尿蛋白/尿肌酐比值明显升高<sup>[24-25]</sup>。

## 2 手术模型

手术模型通过减少肾单位,造成残余肾的血流量和 GRF 增加,从而导致肾的压力增大,肾实质内炎性细胞浸润,并引起高血压、蛋白尿,最终形成肾纤维化。目前应用较多的有单侧输尿管梗阻模型、5/6 肾切除模型、缺血再灌注模型等,分述如下:

#### 2.1 单侧输尿管梗阻 (unilateral ureteral obstruction, UUO) 模型

造模方法:大鼠左侧输尿管中上 1/3 处离断,两端结扎,2~4 周。病理结果:肾间质胶原纤维增生、炎性细胞弥漫性浸润,肾小管萎缩或扩张;肾小球基底膜变厚、小球玻璃样改变。血生化:BUN 升高 1~1.5 倍,SCr 升高 2 倍左右。该模型肾纤维化特征明显,死亡率低,较适用于对肾间质纤维化的研究<sup>[26-28]</sup>。该模型模拟临床输尿管梗阻导致肾间质损伤,是研究较成熟的理想肾间质纤维化模型。

#### 2.2 5/6 肾切除模型

切除大鼠左侧肾外缘及上、下极共约 2/3 左肾;

1 周后再切除整个右侧肾,2 次一共切约 5/6 肾。动态观察 5~12 周。病理结果:肾小球系膜外基质增加,系膜细胞增生,毛细血管扩张或闭塞,肾小球局灶性或全部硬化,肾小管萎缩或扩张,大量蛋白管型,肾间质增多,炎性细胞弥漫性浸润<sup>[29-31]</sup>。残存肾单位高灌注、高压、高滤过引起蛋白尿,加速肾功能缺失;残肾代偿,纤维化形成。该模型因造模技术较简单,手术操作时间短,操作器械易获取,模型成功率高而被广泛采用。

### 2.3 缺血再灌注模型

缺血再灌注损伤为临床上肾移植发病的主要病因。短时间缺血引起的损伤可逆,但长时间缺血再灌注后会造成肾组织、细胞结构的不可逆性损伤,导致肾组织纤维化的发生<sup>[32]</sup>。该模型与临床肾移植、肾部分切除术、休克、血管阻塞后再通等缺血再灌注损伤相似。

造模方法:动脉夹夹闭大鼠左肾动脉 30~45 min,切除右肾,再去掉动脉夹,使血流灌注恢复,共 4 周。病理结果:肾小管萎缩或消失,并伴有间质纤维化,小球硬化表现。肾功能:SCr 升高 2 倍左右, BUN 升高约 1.5 倍<sup>[33-34]</sup>。

## 3 复合模型

### 3.1 叶酸合 *Phd14* 基因敲除模型

*Phd14* 基因敲除小鼠复合 250 mg/kg 叶酸腹腔注射,4 周。病理结果:肾间质发生多灶状纤维化,伴炎性细胞浸润,肾小管管腔扩大,上皮细胞萎缩、变性。肾功能:SCr 升高 1.3~2.6 倍, BUN 增高 1.3~3.2 倍。研究表明 *Phd14* 基因敲除小鼠肾、肺、肝多器官发生纤维化。叶酸刺激诱导发生肾损伤是药物肾毒性造成急性肾损伤类型,叶酸损伤肾小管上皮细胞,引发一系列炎症及免疫反应;*Phd14* 基因对纤维化起保护作用,敲除后促进纤维化形成。此复合模型诱导肾纤维化比例高,混和因素少<sup>[35-36]</sup>。

### 3.2 单侧肾切除合 Ang II 模型

切除整个左肾,1 周后行微渗透泵置入手术,灌注 Ang II,共 4 周。病理表现:近曲小管上皮细胞浑浊肿大,间质炎性细胞广泛浸润及胶原纤维显著增多。肾功能:SCr 升高约 1.3 倍, BUN 升高 1.2 倍左右。尿蛋白增高约 6 倍<sup>[37]</sup>。本方法中灌注外源性 Ang II,引起小鼠血压上升,切除单侧肾,则高血压作用在孤立肾上,增加肾损伤,因此缩短成模时间,同时加重纤维化的程度,可用于原发性高血压

肾病的研究。

## 4 转基因模型—KIM-1<sup>rec-tg</sup> 小鼠模型

肾损伤因子-1 (KIM-1) 由甲肝病毒受体-1 (HAVCR-1) 基因编码。正常肾几乎不产生 KIM-1 蛋白,研究发现, KIM-1 的持续表达是急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 转化为慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 的生物学标志,与肾间质纤维化程度高度相关。用 Cre/Loxp 系统位点重组酶能够复制出在肾小管上皮细胞中特异性表达 KIM-1 蛋白的小鼠模型 KIM-1<sup>rec-tg</sup>。

造模方法:复制肾小管上皮细胞内特异性表达 KIM-1 的转基因 KIM-1<sup>rec-tg</sup> 小鼠,共 4 周。KIM-1<sup>rec-tg</sup> 小鼠发生进行性加重的自发性肾间质损伤与间质纤维化,最终发展成慢性肾衰 (chronic renal failure, CRF),同时合并 CKD 发展的多种并发症,如贫血、低蛋白血症、电解质紊乱、心血管病等。可以作为全面反应人类 CKD 疾病表型的动物模型<sup>[38-39]</sup>。

## 5 结语

肾纤维化模型种类比较多,各方法均有优缺点。药物毒性肾损伤模型,造模方法简便,但用药剂量不等,同一模型,造模时间也有较大悬殊,且易出现其他器官的损害,病变不均一。手术模型虽然有出血、感染的困扰,但模型病变单一,且方法简便,成模时间短,应用比较多。复合模型符合临床疾病复杂性的特点,成模较快,但造模的过程繁琐。转基因模型费用昂贵,是其应用受限的主要原因。

实际上,肾纤维化的发生受多因素的共同影响,单一因素的动物模型不能完整模拟其病理机制。目前的模型虽然有各种缺点,但在病因方面已完善对肾纤维化发生的认识。以后随着理想模型的创造,将促进对肾纤维化发病机制全面的理解及治疗药物的研发。

### 参 考 文 献 (References)

- [1] 高春芳,陆伦根. 纤维化疾病的基础和临床 [M]. 上海:上海科学技术出版社,2004:401-418.  
Gao CF, Lu LG. Basic and clinical research on fibrotic disorders [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2004:401-418.
- [2] 王清兰,袁继丽,陶艳艳,等. 丹酚酸 B 对 HgCl<sub>2</sub> 中毒大鼠肾间质纤维化的作用 [J]. 中药药理与临床,2008,24(1): 12-15.  
Wang QL, Yuan JL, Tao YY, et al. Effect of salvianolic acid B on

- renal interstitial fibrosis rat induced by  $\text{HgCl}_2$  [J]. *Pharmacol Clin Chin Mat Med*, 2008, 24(1): 12–15.
- [3] Tao YY, Wang QL, Yuan JL, et al. Effects of vitamin E on mercuric chloride-induced renal interstitial fibrosis in rats and the antioxidative mechanism [J]. *J Chin Integr Med*, 2011, 9(2): 201–208.
- [4] Wang QL, Yuan JL, Tao YY, et al. Fuzheng Huayu recipe and vitamin E reverse renal interstitial fibrosis through counteracting TGF- $\beta$ 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010 (127): 631–640.
- [5] 袁继丽, 刘成海, 姜哲浩, 等. 口服氯化汞对大鼠肾间质纤维化的作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2006, 14(2): 93–97.
- Yuan JL, Liu CH, Jiang ZH, et al. Effects of oral administration of  $\text{HgCl}_2$  on renal interstitial fibrosis in rats [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2006, 14(2): 93–97.
- [6] Bai YH, Jiang HY, Lian XY, et al. Influence of mesenchymal stem cells on expression of AQP1 and AQP2 in rats with nephropathy induced by adriamycin [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 16083–16088.
- [7] 郭继光, 白杨, 周广滨. 阿霉素肾病动物模型的研究进展 [J]. *江苏大学学报 (医学版)*, 2014, 24(2): 181–184.
- Guo JG, Bai Y, Zhou GB. Advances in research on animal model of Adriamycin nephropathy [J]. *J Jiangsu Univ (Med Ed)*, 2014, 24(2): 181–184.
- [8] 蔺建军, 杨勇, 高娜, 等. 阿霉素注射次数及剂量对肾病综合征模型的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(8): 676–678.
- Lin JJ, Yang Y, Gao N, et al. The influence of Doxorubicin injection time and dose on nephrotic syndrome model [J]. *Chin J Integr Tradit Western Nephrol*, 2011, 12(8): 676–678.
- [9] Ren X, Bo Y, Fan J, et al. Dalbergioidin ameliorates doxorubicin-induced renal fibrosis by suppressing the TGF- $\beta$  signal pathway [J]. *Mediat Inflamm*, 2016, 2016: 5147571.
- [10] 刘娜, 王艳秋, 杜丰, 等. 阿霉素诱导小鼠局灶节段性肾小球硬化肾病模型的研究 [J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(12): 1536–1540.
- Liu N, Wang YQ, Du F, et al. Adriamycin induced a nephropathy model of focal segmental glomerulosclerosis in mice [J]. *Pract Pharm Clin Remed*, 2014, 17(12): 1536–1540.
- [11] 李一昂, 李霁, 于锋. 马兜铃酸类化合物使用现状及肾脏毒性研究进展 [J]. *药学研究*, 2017, 36(09): 534–537.
- Li YM, Li J, Yu F. Current situation and research progress on the nephrotoxicity of aristolochic acid compounds [J]. *J Pharmaceut Res*, 2017, 36(09): 534–537.
- [12] 何立群, 黄迪, 王云满, 等. 丹酚酸 B 改善马兜铃酸肾病作用机制的研究 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2010, 31(6): 766–769.
- He LQ, Huang D, Wang YM, et al. Mechanism of salvianolic acid B in improving aristolochic acid nephropathy by affecting renal tubular tubulointerstitial fibrosis [J]. *J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2010, 31(6): 766–769.
- [13] Tsutsumi T, Yamakawa S, Ishihara A, et al. Reduced kidney levels of lysophosphatidic acids in rats after chronic administration of aristolochic acid: Its possible protective role in renal fibrosis [J]. *oxicol Rep*, 2015, 2: 121–129.
- [14] Xiao Z, Li C, Shan J, et al. Interventions to improve chronic cyclosporine A nephrotoxicity through inhibiting renal cell apoptosis: a systematic review [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126 (19): 3767–3774.
- [15] Castoldi G, di Gioia CRT, Carletti R, et al. Angiotensin type-2 (AT-2)-receptor activation reduces renal fibrosis in cyclosporine nephropathy: evidence for blood pressure independent effect [J]. *Bioscience Reports*, 2016, 36(6): e00403.
- [16] 王霞, 孙东云, 王香婷, 等. 柴苓汤对慢性环孢素 A 肾损伤的防护作用及其机制研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 332(8): 1083–1087.
- Wang X, Sun DY, Wang XT, et al. Protective effects of Chailing Decoction on cyclosporine A induced chronic renal injury and its mechanisms [J]. *Chin J Integr Tradit Western Med*, 2012, 332(8): 1083–1087.
- [17] 李秀花, 赵丽君, 李娜, 等. 腺嘌呤诱导幼鼠慢性肾功能衰竭模型建立的实验研究 [J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(11): 978–981.
- Li XH, Zhao LJ, Li N, et al. Experimental study of juvenile rats with chronic renal failure induced by adenine [J]. *J Shanxi Med Univ*, 2016, 47(11): 978–981.
- [18] Chang XY, Cui L, Wang XZ, et al. Quercetin attenuates vascular calcification through suppressed oxidative stress in adenine-induced chronic renal failure rats [J]. *BioMed Res Int*, 2017, 2017: 5716204.
- [19] Yu G, Liu XH, Chen ZY, et al. Ozone therapy could attenuate tubulointerstitial injury in adenine-induced CKD rats by mediating and NF- $\kappa$ B [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19: 1136–1143.
- [20] 陈俊蓉, 陈利国, 谢林林. 关于腺嘌呤慢性肾衰实验模型的思考 [J]. *实验动物科学*, 2013, 30(2): 65–67.
- Chen JR, Chen LG, Xie LL. Thinking about chronic renal failure model induced by adenine [J]. *Laboratory Anim Sci*, 2013, 30(2): 65–67.
- [21] Skibba M, Qian Y, Bao Y, et al. New EGFR inhibitor, 453, prevents renal fibrosis in angiotensin II-stimulated mice [J]. *Eur J Pharmacol*. 2016, 789: 421–430.
- [22] 顾向晨. Krüppel-like factor 15 (KLF15) 在血管紧张素 II 诱导肾纤维化中的作用及机制 [D]. 上海: 第二军医大学, 2014.
- Gu XC. The role of Krüppel-like factor 15 (KLF15) in angiotensin II-induced renal fibrosis and its mechanism [D]. Shanghai Second Military Medical University, 2014.
- [23] Honjo T, Chyu K-Y, Dimayuga PC, et al. Immunization with an ApoB-100 related peptide vaccine attenuates angiotensin-II induced hypertension and renal fibrosis in mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131731.
- [24] Matsushita Y, Ogawa D, Wada J, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  inhibits streptozotocin-induced

- diabetic nephropathy through anti-inflammatory mechanisms in mice [J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 960–968.
- [25] Ma J, Wu H, Zhao CY, et al. Requirement for TLR2 in the development of albuminuria, inflammation and fibrosis in experimental diabetic nephropathy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2): 481–495.
- [26] Lucarelli G, Mancini V, Galleggiante V, et al. Emerging urinary markers of renal injury in obstructive nephropathy [J]. *BioMed Res Int*, 2014, 2014: 303298.
- [27] Wongmekiat O, Leelarungrayub D, Thamprasert K. Alpha-lipoic acid attenuates renal injury in rats with obstructive nephropathy [J]. *BioMed Res Int*, 2013, 2013: 138719.
- [28] Xin B, Wang X, Jin W, et al. Activation of Toll-like receptor 9 attenuates unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31: 1583–1592.
- [29] Lin X, Zha Y, et al. Role of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in inducing apoptosis and renal fibrosis in 5/6-nephrectomized rats [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(6): 3575–3582.
- [30] 许辉, 刘惺, 宁旺斌, 等. HIF-1 $\alpha$  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 WB, et al. Expression of HIF-1 $\alpha$  in 5/6-nephrectomized rat models of chronic kidney fibrosis [J]. *J Central South Univ (Med Sci)*, 2009, 34(4): 308–312.
- [31] Chen JF, Liu H, Ni HF. Improved mitochondrial function underlies the protective effect of pirfenidone against tubulointerstitial fibrosis in 5/6 nephrectomized rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83593.
- [32] 陈国晓, 刘修恒, 张祥生, 等. 臭氧氧化后处理对肾缺血再灌注损伤的 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(9): 19–24.
- Chen GX, Liu XH, Zhang XS, et al. Ozone oxidative post-conditioning protects rat kidney from ischemia reperfusion injury [J]. *Chin J Modern Med*, 2017, 27(9): 19–24.
- [33] Levine MH, Wang Z, Bhatti TR, et al. Class-specific histone/protein deacetylase inhibition protects against renal ischemia reperfusion injury and fibrosis formation [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(4): 965–973.
- [34] Wan X, Xia W, Gendoo Y, et al. Upregulation of stromal cell-derived factor 1 (SDF-1) is associated with macrophage infiltration in renal ischemia-reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114564.
- [35] Yang B, Chen SX, Wu M, et al. PHF14: an innate inhibitor against the progression of renal fibrosis following folic acid-induced kidney injury [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 39888.
- [36] 杨博, 陈思秀. PHD 锌指蛋白 14 敲除促进小鼠急性损伤后肾纤维化发生 [J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37(4): 429–434.
- Yang B, Chen SX. PHF14 knockout promotes renal fibrosis following acute kidney injury in mice [J]. *Acad J Second Military Med Univ*, 2016, 37(4): 429–434.
- [37] 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.
- Chen J, Zeng L, Chen G, et al. Establishment of a mouse model of renal fibrosis and hypertension induced by unilateral nephrectomy [J]. *Chin J Comp Med*, 2015, 25(2): 26–29.
- [38] 陈国纯. Kim-1 小鼠模型的构建及其肾纤维化机理研究 [D]. 长沙: 中南大学湘雅二医院, 2011.
- Chen GC. Mechanism of kidney fibrosis in a Kim-1 transgenic model [D]. *The Second Xiangya Hosp Cent South Univ*, 2011.
- [39] Humphreys BD, Xu F, Sabbisetti V, et al. Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 4023–4035.

[收稿日期] 2017-12-25