

张佳莉,张岩. 急性肾损伤动物模型构建方法与研究现状 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(7): 955-965.

Zhang JL, Zhang Y. Research approaches and status of animal models for acute kidney injury [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(7): 955-965.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.07.011

# 急性肾损伤动物模型构建方法与研究现状

张佳莉,张岩\*

(上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

**【摘要】** 急性肾损伤(AKI)是临床中的常见疾病,其发生率逐年增加的同时也伴随着较高的死亡率,因而,建立可靠、稳定、重复性高的AKI动物模型是深入研究该类疾病的基础与关键。AKI的造模方式根据实验目的不同而具有多样性。本文将主要从药物诱导、单侧输尿管结扎术、缺血再灌注、5/6肾切除术及感染诱导等五种造模方式,分类讨论和总结各种AKI动物模型的构建方法与研究现状,并从病理机制探讨相应诱导方式的优缺点及其对应的临床AKI类型,为AKI动物模型的标准化管理奠定基础,同时,为肾疾病的体内研究提供理论依据与实验基础。

**【关键词】** 急性肾损伤;动物模型;肾血流量;肾纤维化

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2022) 07-0955-11

## Research approaches and status of animal models for acute kidney injury

ZHANG Jiali, ZHANG Yan\*

(Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Corresponding author: ZHANG Yan. E-mail:medicineyan@aliyun.com

**【Abstract】** Acute kidney injury (AKI) is a common disease in clinical practice, and its incidence is increasing yearly along with a high mortality rate. Therefore, establishment of reliable, stable and reproducible AKI models is the basis to study kidney diseases. AKI modeling method are diverse in accordance with different experimental purposes. In this review, we describe the approaches to establish AKI models, namely drugs, unilateral ureteral obstruction, ischemia-reperfusion, 5/6 nephrectomy, and infection. The purpose of this review is to discuss and summarize the current status and method to establish various AKI models, and to discuss the advantages and disadvantages of the induction method and their corresponding clinical signs in terms of their pathological mechanisms. This review provides a foundation for standardization of AKI animal models and the theoretical principles and experimental basis for *in vivo* studies of kidney diseases.

**【Keywords】** acute kidney injury; animal model; renal blood flow; renal fibrosis

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

以高死亡率及高发病率为主要特征的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),也可被称作急性肾功能衰竭。作为近年来发病率逐渐攀升的一组临

床综合征,AKI已经成为一种常见的全球公共卫生问题<sup>[1]</sup>。AKI不仅增加住院患者病死率、延长住院时间、增加医疗花费以及心血管事件发生风险,尚

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(82074468),上海市科技创新行动计划(21400760400),上海市优秀学术带头人计划(19XD1423800),上海市医院中药制剂产业转化协同创新中心。

Funded by National Natural Science Foundation of China (82074468), Scientific and Innovative Action Plan from Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (21400760400), Program of Shanghai Academic Research Leader (19XD1423800), Shanghai Collaborative Innovation Center of Industrial Transformation of Hospital TCM Preparation.

**【作者简介】** 张佳莉(1995—),女,博士研究生,研究方向:中药药理学。Email:Zhangjiali168323@163.com

**【通信作者】** 张岩,研究员,博士生导师,研究方向:药理学。Email:medicineyan@aliyun.com

可增加远期慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 和终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 的患病风险<sup>[2]</sup>。作为一种常见的难治性疾病, AKI 在全球范围仍旧缺乏有效的治疗措施及药物, 并且, AKI 进展至 CKD 是多种细胞参与和多种分子信号通路调控的复杂致病过程, 研究 AKI 进展至 CKD 的机制有利于发现潜在的靶点并进行早期的治疗和干预, 延缓 AKI 向 CKD 的发展进程, 减轻 CKD 患者的疾病负担<sup>[2-3]</sup>。因而, 稳定的 AKI 动物模型的建立能够帮助科学家们进一步探究其病理机制及治疗方法。本文将从 AKI 的多种动物模型的建立及评价方法入手, 系统地分析归纳肾损伤常用的实验动物模型, 旨在为研究相关肾疾病机理及药物的研发提供模型选择的科学理论及实验依据。

## 1 药物诱导的肾损伤模型

### 1.1 造影剂

AKI 是临床过程中应用造影剂后引起的常见并发症, 造影剂肾损伤已经成为 AKI 损伤的第三大原因<sup>[4]</sup>。由于造影剂在冠心病等心脏疾病的应用中越来越广泛, 因而肾病学, 心脏病学甚至影像学及药理学专家等对造影剂引起的 AKI 等肾并发症愈发重视起来。

在 2019 年的一项实验中, Lamby 等<sup>[5]</sup>反复多次给猪注射造影剂后发现猪的肾血流动力学的改变, 并引起了随后的肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 的下降及肾的缺血缺氧的表现。除了对肾血流动力学方面的间接影响外, Zhao 等<sup>[6]</sup>发现连续 7 d 尾静脉注射造影剂导致雄性 SD 大鼠肾小管空泡状, 肾细胞线粒体破裂损伤, 而线粒体功能的障碍使得 SD 大鼠肾活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 分泌增加和线粒体 mtDNA 分泌增多, 细胞凋亡加剧, 引发大鼠肾严重的氧化应激反应, 进而导致大鼠 AKI 的发生, 这是造影剂引起实验动物引起肾损伤的又一间接因素。对肾小管上皮细胞的毒性损伤是造影剂引起 AKI 的直接肾损伤机制, 有研究者认为, 所有的造影剂均会对肾, 尤其是肾髓质处造成损害, 造影剂通过破坏肾小管上皮细胞的细胞膜, 增加胞内  $\text{Ca}^{2+}$  水平, 抑制三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 释放并下调 PI3K/AKT/mTOR 信号通路, 诱导肾小管上皮细胞的凋亡及坏死, 造成肾小管的堵塞引起 AKI<sup>[7]</sup>。

### 1.2 顺铂

顺铂 (cisplatin, CP) 是临床常用的一种顺式金属铂类络合物。CP 作为广谱抗癌代表药, 在单次中、大剂量用药后会出现轻微但可逆的肾功能障碍, 但在多次反复及高剂量用药后, 会出现不可逆的肾损伤<sup>[8]</sup>。临床研究发现, 使用 CP 治疗癌症的患者虽在短期不会发生严重的肾损伤, 但是患者罹患 CKD 的长期风险大大增加, 而即使在临床中未发生 AKI 事件, 那些应用 CP 超过五年的患者, 其肾功能也会显著降低<sup>[9]</sup>。

研究者们利用 CP 肾毒性的性质, 主要通过短期大剂量 (20~30 mg/kg, 3~7 d) 或长期低剂量 (5~15 mg/kg, 2~4 次/3~4 周) 两种方式, 将其广泛用于小鼠、大鼠甚至是猪的肾损伤模型的建立。例如, 张怡等<sup>[10]</sup>选用雄性 ICR 小鼠, 通过 3 d 连续腹腔注射 CP (25 mg/kg) 的方式复制肾损伤模型, 而周莎莎等<sup>[11]</sup>给 SD 大鼠一次性尾静脉注射 7.5 mg/kg 的 CP 后, 于 24 h 检测发现尿蛋白量和血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 含量均显著升高, 且病理切片结果显示大鼠肾小球肿胀、球囊结构模糊, 肾小管可见蛋白管型, 肾间质炎性细胞浸润, 细胞膜破裂、细胞核固缩或消失等肾损伤的显著特征。早年的报道还显示, 给贵州小型猪一次性腹腔注射 4 mg/kg 的 CP 后第 3 h 起, 贵州小型猪的尿量减少, Scr 及 BUN 排出显著降低, 并出现明显的肾小球出血及肾近曲小管上皮细胞的严重浊肿和空泡, 管腔内出现大量蛋白管型, 提示一次性腹腔注射 CP 成功诱导了贵州小型猪的肾损伤<sup>[12]</sup>。近日还有研究应用单次腹腔注射 20 mg/kg 的 CP 诱导了雄性 C57/BL6 小鼠和雄性 BALB/c 小鼠 AKI<sup>[13-14]</sup>。具体来讲, 研究发现经 CP 诱导 72 h 后的 C57/BL6 小鼠, Scr 含量显著升高, 肾切片染色显示肾小球及肾小管损伤严重, 肾炎症因子白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的 mRNA 表达及细胞凋亡显著增加, 并且肾 ATP 水平显著降低而脂质堆积显著增加, 提示肾出现氧化应激及炎症损伤<sup>[13]</sup>。CP 诱导的 BALB/c 小鼠肾损伤表现为肾小管上皮细胞的坏死, 肾小球萎缩, 胞内炎性浸润及蛋白管腔显著增加等<sup>[14]</sup>。还进一步对 CP 诱导的 AKI 的作用机制做了相关探讨, 主要发现 CP 可以通过刺激肾细胞五羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)

合成,促进线粒体 5-HT 降解,进而刺激线粒体 ROS 合成,CP 还可以抑制法尼酯衍生物 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 的活化,从而抑制脂肪酸氧化,并激活肠道菌群诱导的 PI3K/AKT 信号通路,进而促进肾氧化应激,炎症,细胞凋亡等,引起肾损伤<sup>[10-14]</sup>。

CP 诱导实验动物肾损伤的成模性主要依据于给药方式及剂量,但是,实验动物不同品系间对其敏感程度也不尽相同,例如, Sears 等<sup>[15]</sup>发现 C57BL/6 小鼠比 FVB/N 小鼠的 CP 敏感性较差,因而 C57BL/6 往往需要更高剂量 CP 以诱发肾纤维化。由此可见,利用 CP 构建 AKI 动物模型需要保持一致的给药计划,这仍需研究者们进一步的研究与确证。

### 1.3 甘油

利用甘油诱导的肾损伤模型表现为急性的肾损伤,这是利用了甘油高渗透性的原理<sup>[16]</sup>。甘油局部注射可以引起局部肌肉坏死及血管内溶血进而使肌红蛋白和血红蛋白游离释放,而肌红蛋白和血红蛋白会引起肾血管的收缩,导致肾血流量和 GFR 的下降,引起肾缺血导致肾损伤<sup>[17]</sup>。

由于甘油的经济型,易获得性,且甘油诱导的肾损伤模型操作简易,动物生存率高,因而也是研究者们常用的肾损伤造模手段。朱晓娜等<sup>[18]</sup>给健康的雄性大鼠双侧后肢注射 50% 甘油溶液 (10 mL/kg) 3 h 后,观察到造模大鼠血清 Scr 及 BUN 的显著升高,并观察到模型大鼠的肾小管的显著性损伤及肾小球的肿胀和肾间质的炎性浸润。Madkour 等<sup>[19]</sup>同样给予雄性 SD 大鼠单次注射 50% 甘油溶液 (10 mL/kg) 诱导了 AKI,不同的是,该研究中采用了肌肉注射的给药方式,给药后大鼠出现蛋白尿症状,且肾湿重系数及 Scr 和 BUN 含量均显著增加。与此同时,甘油诱导的大鼠肾坏死及炎症改变显著,相应指标如 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3), 肾损伤分子-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1), 胱天蛋白酶-3 (caspase-3) 等表达均显著增加,这可能是由于甘油刺激了肾炎症/凋亡/氧化应激通路,引起 AKI。相似的肾损伤结果也在家兔模型中被发现,吴祖强<sup>[20]</sup>给健康的新鲜大白兔双后肢注射 50% 的 15 mL/kg 的甘油溶

液后 3 h 也观察到血清 Scr 及 BUN 升高,于 24 h 观察到肾小管上皮细胞的肿胀坏死及肾小球淤血。

甘油的致病机理兼具肾缺血及内毒素对肾损伤的双重作用,因而常被应用于异型输血及挤压综合征等引起的 AKI 的研究中。

### 1.4 肾毒性成分中药

《中国药典 (2015 年)》中收录了 83 种有毒中药,其中包括 24 种具有肾毒性中药,各个中药引起肾毒性的方式都不尽相同<sup>[21]</sup>。肾毒性成分的积累作为其中的引发肾毒性的诱因之一,被研究者们提取用以建立肾损伤的动物模型,其中最为常见的就是马兜铃酸 (aristolochic acids, AAs) 的使用。AAs 常见于多种中药中,上世纪 60 年代,我国由吴松寒<sup>[22]</sup>首次报道两例由木通引起的急性肾衰竭患者。随后,国内外研究者相继发现马兜铃、关木通、广防己、青木香、朱砂莲等中草药中均含有具有肾毒性的 AAs 成分<sup>[23-24]</sup>。学者们为了探究 AAs 的肾毒性机理进行了相应的动物模型的研究。

Cosyns 等<sup>[25]</sup>最先利用了 AAs 诱导新西兰白兔的肾损伤症,但其建立该模型历时了 17 ~ 21 个月。而后,随着科学研究的发展,AAs 诱导的动物肾损伤模型也逐渐成熟稳定,例如,2021 年,谭微等<sup>[26]</sup>给 BALB/c 小鼠以 5 mg/kg 的剂量腹腔注射 AAs 后,分别于第 1、3、7、14、28、42 天评估小鼠肾损伤状态,发现 AAs 对 BALB/c 小鼠肾的损伤于第 7 天最为严重,表现为小鼠体重的降低,血清 Scr、BUN 的显著升高,并在第 14 天后的肾切片中,以 Masson 染色和 PAS 染色后观察到造模小鼠肾小管的萎缩、间质炎症细胞的浸润及肾小管上皮细胞的大量脱落坏死,基底膜裸露,间质水肿等病理表现。Wang 等<sup>[27]</sup>给雄性 C57BL/6J 小鼠腹腔注射 AAs (10 mg/kg) 后,小鼠肾近端小管刷状缘明显消失,近端小管上皮严重萎缩,肾小管坏死显著且细胞外基质沉积明显增加。进一步研究发现,AAs 引起肾损伤的作用机制,主要是由于 AAs 诱导了 miR-382 的过表达,进而引起 NF- $\kappa$ B/miR-382/PTEN/AKT 轴的激活,导致肾一系列的损伤症状。AAs 致肾损伤的动物模型的成功建立为进一步探明 AAs 的肾毒性机制奠定了理论与实践基础,并且为实验模拟中药引起人肾损伤的病理发生发展过程提供了良好的动物模型基础。

## 2 肾缺血再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, I/R) 模型

I/R 模型是一种典型的缺氧型肾小管损伤动物模型,也是目前用于研究 AKI 及 CKD 的最主要的动物模型,在临床中,大约 50% 的 AKI 的发生都是由肾缺血造成的,肾的 I/R 往往发生在手术,器官移植及烧伤等情形中,虽然短时间的缺血不会造成器官等器质性的损伤,但再灌注所引起的微血管的破裂及细胞的损伤却是十分严重甚至是不可逆的<sup>[28]</sup>。

肾的 I/R 模型已在多种动物上成熟稳定地应用,在啮齿动物中,肾的 I/R 主要依靠微型动脉夹以制造肾缺血缺氧环境,例如,陈健文等<sup>[29]</sup>在雄性 C57BL/6 小鼠缺血不同时间(0、15、25、30、45 min)后再灌注 24 h,随即取材进行肾功能的检测及病理学评价,发现 I/R 造模后,缺血 30 min 及 45 min 小鼠体重下降明显,并且血清 Scr、BUN 均显著升高,病理染色结果也发现缺血 30 min 的小鼠肾近端小管出现大量脱落的肾小管上皮细胞或脱落的刷状缘,肾皮髓交界处可见大量被坏死细胞堵塞的肾小管;相似的实验操作及结果也被广泛应用于大鼠模型中。家兔肾 I/R 模型的建立,主要应用于肾疾病的影像,血流动力等方面的研究,如宣吉晴等<sup>[30]</sup>选用 I/R 造模的家兔利用彩色多普勒超声评价其血流动力变化与肾功能之间的关系,并且认为,随着家兔肾 I/R 损伤加重,各级肾动脉收缩期峰值流速、搏动指数、阻力指数及血清 Scr、BUN 逐渐升高,并会在 24 h 达到高峰。研究者们应用多种实验动物的 I/R 模型构建 AKI,并通过研究多种信号通路如 Keap1/Nrf2/ARE 通路, TGF- $\beta$ /Smad 通路, Wnt/ $\beta$ -catenin 通路等阐释了 AKI 的病理机制,并结合了广泛的药理学研究为临床中缺血缺氧性肾损伤的治疗提供了充分的理论依据<sup>[31-33]</sup>。

当然,肾 I/R 模型在既往研究中造模方式多样,主要集中于单侧或双侧的肾 I/R,肾缺血时间的参差(文献报道包括 18 ~ 35 min 不等),但双侧肾 I/R 所导致肾损伤结果的报道结果不尽相同,这可能与实验对象,实验对象的体重,体温,甚至基因背景及海拔等因素均相关<sup>[34-35]</sup>。

## 3 单侧输尿管结扎术 (unilateral ureteral obstruction, UO)

肾纤维化作为慢性肾衰竭进展的终末归宿之一,其发生及发展一直是学术界的热点研究课题。UO 于 1970 年首次被用于研究家兔的肾间质纤维化后发展至今,研究者们已经可以熟练应用该手术成功模拟肾小管间质纤维化,并且 UO 具有重复率高、对动物损伤小、死亡率低等优点,因而,该法目前是公认最理想的构建肾纤维化的模型<sup>[36-38]</sup>。

UO 可以应用于多种实验动物中,包括小鼠、大鼠、豚鼠、家犬及灵长类动物等,并且, UO 在短期内就可构建出良好的肾小管和肾间质的纤维化症状,通常为 7~14 d;在第 7 天左右所观察到的疾病发展通常为 AKI 的早期阶段,14 d 后是晚期阶段<sup>[39-40]</sup>。研究发现,利用 UO 造模的动物肾往往呈现促纤维化因子丰度增加,以转化生长因子(transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )为靶点的纤维化信号通路的活化,细胞外基质沉积,肾上皮间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及肾氧化应激等<sup>[41-44]</sup>。本课题组前期研究中也应用 UO 成功诱导了小鼠 AKI,并且发现 UO 术后小鼠肾损伤显著,主要表现为肾小管萎缩及肾小管间质纤维化明显,细胞外基质蛋白如纤维化因子(fibronectin)及 I 型胶原蛋白丰度显著增加,促纤维化因子及炎症相关因子如 TGF- $\beta$ , 结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)及单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)等均被明显诱导,并且肾 EMT 被显著活化,进一步的机制研究中发现 UO 引起的肾损伤可能与维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)/肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)轴有着密不可分的关系<sup>[45]</sup>。

虽然 UO 是一项成熟的 AKI 造模方式,但其也具有一定的缺点,例如:UO 造成的输尿管梗阻会使取尿困难,造成难于对肾的尿液标志物进行检测,因而,实验者们往往多使用大鼠作为实验造模对象进行研究。

传统大鼠 UO 模型的造模方式会将游离的输尿管在紧靠肾盂处约 1 厘米的肾下极处两次结扎并剪断,但冯翻飞等<sup>[46]</sup>认为,大鼠肾的输尿管为弧线

状并完全由腹壁脂肪包裹,并且该解剖位置紧挨肝、脾及胰,因而手术操作具有操作繁琐并且易导致脏器感染、黏连、发炎甚至引起大鼠死亡。因而他设计将输尿管中段进行两处间隔小于 1 cm 但不间断的结扎,并发现,改良后的 UUO 法成模率与传统方法相当,并具有手术创面更小,术后并发症少,死亡率低的优点。虽然传统的造模方式更接近临床发病特征,但改良的 UUO 法仍是值得进一步研究探索的手术方式。

## 4 5/6 肾切除术

5/6 肾切除术是一种经典的诱导肾损伤的模型,早在 1952 年,有学者就利用 5/6 肾切除术成功构建大鼠肾 AKI 模型<sup>[47]</sup>。该手术是通过手术方式直接减少有效肾单位数目,从而引起术后造模动物肾的血流的高滤过率,高血压及高灌注,并进而引其肾小球的硬化及剩余肾单位的破坏,随着术后时间的推移,动物的肾损伤就将会由 AKI 逐渐发展为慢性肾功能衰竭<sup>[48]</sup>。

传统 5/6 肾切除法采用两期手术法,在一期手术时,切除一侧肾的上下三分之一部分,或者采用弧形切除法切除 2/3 部分的单侧肾,在七天后,实行二期手术将另一侧肾摘除<sup>[49]</sup>。但两期手术存在手术操作复杂繁琐,并且容易引起失血感染等术后不良后果。因而张健等<sup>[49]</sup>使用一步法建立了大鼠 5/6 肾切除的肾损伤模型,并与两步法 5/6 肾切除术做了相应比较。研究结果发现,一步法和两步法造模的实验大鼠均在第 4、8、12 周时表现出显著性升高的血 Scr 和 BUN 水平,说明一步法造模方式的成模性好,并且,一步法手术可以降低大鼠的应激次数及麻醉次数,降低了手术对实验大鼠的伤害次数,而两步法手术会大大增加麻醉、手术和感染风险的几率,并且还增加了操作者的工作量,因而一步法手术可能优于两步造模方式。但近些年,利用 5/6 肾切除术造模的研究大多应用两步法或改良型两步法,一步法手术并未普及。因而,5/6 肾切除的肾损伤造模法仍需进一步的研究与实践。

在 5/6 肾切除术的实验动物选择中,研究者们认为,大鼠、兔、狗等实验动物均是理想的实验对象,并且,鉴于大鼠与人体的解剖结构的相似性,所以大鼠的应用更为广泛<sup>[50]</sup>。相对于以上实验动物

而言,小鼠由于其体型较小,手术操作困难及生存率低等原因,不适合利用该法构造肾损伤模型。

## 5 感染诱导的肾损伤模型

感染是诱发 AKI 的病因之一。流行病学研究显示,脓毒症是引起肾感染性损伤的最主要的原因。据统计,在脓毒症患者中,急性肾功能衰竭的发生率高达 51%,其中危重型急性肾功能衰竭的发生率约为 5%,这些数据提示脓毒症引起的肾损伤是一个非常值得关注的医学问题<sup>[51-52]</sup>。目前,由感染方式构建的肾损伤模型主要是以研究脓毒症为目的,包括手术诱导或内毒素诱导,主要应用的实验动物包括大鼠、小鼠、家兔及家犬等<sup>[53]</sup>。

### 5.1 手术诱导感染损伤

盲肠结扎穿孔术(cecal ligature and perforation, CLP)是一种经济且简便的脓毒症 AKI 模型,主要用于大鼠及老年小鼠的肾损伤的模型建立<sup>[54]</sup>。该法是将暴露腹部的实验动物的回盲瓣远端游离后,于盲肠 1/3 处结扎,在结扎处远端以针贯通穿刺并挤出少量内容物后,将盲肠还纳腹中,后续可应用液体复苏或抗生素以防止实验动物早期死亡<sup>[54]</sup>。

CLP 术后导致的脓毒症对肾血流量、细胞因子数量及全身血液动力学的影响是具有时间依赖性的。Lewis 等<sup>[55]</sup>和 Seymour 等<sup>[56]</sup>均利用 HD-X11 无线传感器检测了经 CLP 造模的 C57BL/6 小鼠的心率、体温及活动能力,并分析了相应血液样本中的炎症细胞因子等指标。Lewis 等<sup>[55]</sup>发现,接受 CLP 的小鼠在术后不久首先出现心率增加,并产生白介素类炎症细胞因子的堆积,术后 5~8 h 出现了严重的休克及 AKI 症状。Seymour 等<sup>[56]</sup>发现造模小鼠在 CLP 术后大约 7 h 表现出全身器官的恶化,并且心率显著降低,出现炎症因子风暴如 IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等的高水平上升。Holthoff 等<sup>[57]</sup>则发现 CLP 造模小鼠术后 2~3 h 肾血流量开始下降,并在 24 h 下降至基线以下水平。

CLP 诱导的脓毒症性 AKI 虽然与临床发病进程相似,能够很好的模拟临床脓毒症所致 AKI 的发生发展,但是由于手术标准化困难,例如:盲肠结扎长度、手术时间、穿刺针的粗细甚至麻醉药的选择等均具有一定的差异,造成 CLP 手术后感染的自体

细菌量难以控制,造成研究者们构建的 AKI 模型均一性差,因而,CLP 造模方式的统一化及可重复性亟需进一步研究并提高。

## 5.2 内毒素诱导感染损伤

脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)作为一种革兰氏阴性杆菌的细胞壁成分,是一种最简单的用于构建脓毒症感染性肾损伤的内毒素,通常被用于小型啮齿类动物 AKI 模型的建立<sup>[58]</sup>。应用 LPS 诱导实验动物的 AKI 的标准化程度高,一致性强,重复性好。Seemann 等<sup>[59]</sup>给 C57BL/6 小鼠腹腔注射 LPS (5 mg/kg)后 24 h 内观察到小鼠肾血流量、体重及体温的降低。血清促炎细胞因子水平在 LPS 注射后 12 h 迅速上升,并伴随血糖的显著下降。值得注意的是,在注射 LPS 仅 2 h 后,小鼠 TNF- $\alpha$  上升了 4500%,干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )及 IL-6 水平也显著升高,并随后导致肾出现严重的氧化应激反应<sup>[59]</sup>。除了以上炎症相关症状的发生,LPS 注射后引起的小鼠 GFR 的降低,血清 Scr 及 BUN 的显著升高,甚至蛋白尿和少尿,肾血管通透性的增加等也被多位研究者报道<sup>[59-62]</sup>。

但是,来源于不同细菌的 LPS 在应用中也会产生不同的效果,这也与 LPS 的使用剂量及给药方式相关<sup>[58]</sup>。例如,LPS 的常见的给药方式包括灌胃、腹腔注射及团注等。研究者发现快速大剂量注射 LPS,容易引发实验动物严重低血压,并在数小时内死亡,而低剂量的 LPS 注射虽可短暂导致肾功能的损伤,但是无法引起缺氧性肾小管损伤,导致模型失败<sup>[63]</sup>。因而,LPS 诱导的感染性肾损伤应用剂量区间窄,并且有学者认为,LPS 注射后立即应用液体复苏会逆转其引起的 AKI<sup>[64]</sup>。由此可见,由 LPS 诱导的感染性 AKI 模型虽可应用于脓毒症肾病的研究中,但应注意其使用的剂量及注射后操作以免造模失败。

## 6 展望

前文所述的模型中,由药物构建的 AKI 模型虽然操作简便,但起效所需时间较长,且个体间差异较大,造成各实验动物肾损伤成模时间及程度均不一致,导致其应用受限。UUO 及 I/R 模型操作相对简便,且模型均一性及重复性好,并且病程、病变程度可控,因而这两种造模方式应用广泛,是公认的

AKI 致肾纤维化,甚至是 CKD 的最佳造模方式。5/6 肾切除术由于感染风险高,操作繁琐,并且近年来伦理审查认为该法对实验动物引起的损害较大,已逐渐建议使用其他造模方式取代。感染诱导的 AKI 模型主要用于对脓毒症的研究中,在其他肾损伤疾病中使用较少(见表 1)。

除了上述的 AKI 模型以外,还有许多其他可以导致肾损伤的动物模型方法,例如药物诱导所致 AKI 模型中,还可以应用诸如蛇毒<sup>[65-66]</sup>、腺嘌呤<sup>[67-68]</sup>、庆大霉素<sup>[69-70]</sup>、阿霉素<sup>[71-73]</sup>、氯化汞<sup>[74-75]</sup>等;甚至利用化学试剂构建动物肾损伤模型,如乙二醇<sup>[76-77]</sup>、对苯二甲酸<sup>[78]</sup>等;郭莲敏等<sup>[79]</sup>还发现过度训练可以构建肾小管损伤模型。随着基因技术的发展,特定基因敲除的动物模型也初步应用于肾疾病的研究,如研究者们将细胞浸润及增殖相关因子包括:骨桥蛋白(osteopontin)、CD44、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 CIP/KIP 家族 P21 及 P27 因子等敲除后,实验动物出现实验动物出现肾细胞凋亡显著增加,肾积水,肾小管萎缩,肾小管间质纤维化加剧等 AKI 症状<sup>[80-82]</sup>。Zhang 等<sup>[83]</sup>将 EMT 相关因子尿激酶细胞受体(urokinase cellular receptor, uPAR)敲除后,小鼠肾 EMT 加剧,且肾小管上皮细胞凋亡显著增加,肾小管间质纤维化显著,细胞外基质相关蛋白如 fibronectin 及 I 型前胶原  $\alpha$ -1 的 mRNA 表达上升,成功构建了小鼠 AKI 模型。Ma 等<sup>[84]</sup>敲除了小鼠的血管紧张素受体 2 后,该基因突变小鼠肾肾小管间质纤维化明显,胶原沉积显著增加,并且在术后第五天肾胶原合成显著增加,同时表现出免疫细胞的过量浸润等,也有学者将纤维化相关信号通路 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路中的核心蛋白聚糖(decorin)敲除后,发现小鼠的炎症及凋亡症状加剧,肾小管萎缩严重,并且肾纤维化明显,成功构建了相关 AKI 模型<sup>[85]</sup>。

以上所述 AKI 造模方式各具其优势及缺点,在肾疾病的动物模型构建中起到了重要作用并在实验研究中广泛实践应用。在科研工作中,应该针对研究的特点与目的结合不同模型的优缺点及造模可行性,选择适合的 AKI 模型,这不仅有利于实验研究的顺利发展,并可以令研究的结果具有可信性及指导临床实践的意义。

表 1 急性肾损伤(AKI)模型构建方式优缺点比较

Table 1 Comparisons of the advantages and disadvantages of acute kidney injury (AKI) model construction methods

造模方式分类 Classification	模型构建方法 Research approaches	临床诱发 AKI 原因 Clinical causes of AKI	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
药物诱导 Drug induction	造影剂 Contrast media	心脏造影并发症 Cardiac angiography complications	能较好地应用于造影剂引发 AKI 的研究中 Better application in the study of contrast-triggered AKI	无法完全复制临床疾病状态 Inability to fully replicate clinical disease states
	顺铂(CP) Ciplatin	CP 抗癌副作用 Anti-cancer side effects	能较好地复制临床 CP 所致的 AKI 进程 Better replication of AKI processes due to CP	CP 毒性大造成动物的全身毒性及高致死率 Causes systemic toxicity and high lethality in animals
	甘油 Glycerinum	异型输血及挤压综合征 Heterotypic blood transfusion and crush syndrome	经济方便,操作简便,实验动物生存率高 Low cost, easy to operate, and high survival rate of experimental animals	适用性有限 Limited applicability
	肾毒性成分中药 Renal toxic traditional Chinese medicine	马兜铃酸类中药 Aristolochic acid herbs	良好地模拟肾毒性中药引起的 AKI 的进程 Good simulation of AKI induced by nephrotoxic herbal medicines	适用性有限 Limited applicability
肾缺血再灌注损伤(I/R) Renal ischemia-reperfusion injury		器官移植、手术缺血缺氧、烧伤 Organ transplantation, surgical ischemia and hypoxia, burn injuries	应用广泛,造模周期短,操作相对简便 Wide range of applications, short mold making cycle, relatively easy to operate	易导致全身血压波动,无法完全复制临床疾病状态 Prone to systemic blood pressure fluctuations, inability to fully replicate clinical disease states
单侧输尿管结扎术(UUO) Unilateral ureteral obstruction		肾梗阻性肾病 Renal obstructive nephropathy	重复性好,动物损伤小,死亡率低 Good repeatability, low animal damage, low mortality	动物尿液样本收取困难,难于检测尿液标志物 Difficult to collect animal urine samples and difficult to detect urine markers
	5/6 肾切除术 5/6 Nephrectomy	肾切除、孤肾等 Nephrectomy, solitary kidney, etc.	能良好模拟临床肾切除及孤肾 AKI 进程 Good simulation of clinical nephrectomy and orphan kidney AKI process	手术难度大,容易造成实验动物感染死亡 Difficult to operate, easy to cause death of experimental animals by infection
感染诱导 Infection induction	手术诱导感染 Surgically induced infection	脓毒症 Sepsis	经济,操作简便 Low cost and easy to operate	手术标准化差,重复性低 Poor surgical standardization and low reproducibility
	内毒素诱导感染 Endotoxin-induced infection		标准化程度高,一致性好,重复性强 High degree of standardization, good consistency and repeatability	内毒素应用剂量范围窄 Narrow dose range for endotoxin application

参 考 文 献(References)

[ 1 ] Kellum JA, Ronco C, Bellomo R. Conceptual advances and evolving terminology in acute kidney disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(7): 493-502.

[ 2 ] 张承宁, 张波, 毛慧娟, 等. 2020 年肾脏病学临床研究进展 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2021, 10(1): 14-19.

Zhang CN, Zhang B, Mao HJ, et al. Advances in clinical research on nephrology in 2020 [J]. Chin J Kidney Dis Investig Electron Ed, 2021, 10(1): 14-19.

[ 3 ] 李青, 袁杨刚, 张波, 等. 2020 年肾脏病学基础研究进展 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2021, 10(1): 25-30.

Li Q, Yuan YG, Zhang B, et al. Advances in the basic research on nephrology in 2020 [J]. Chin J Kidney Dis Investig (Electron Ed), 2021, 10(1): 25-30.

[ 4 ] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(5): 930-936.

[ 5 ] Lamby P, Krüger-Genge A, Franke RP, et al. Effect of iodinated contrast media on the oxygen tension in the renal cortico-medullary region of pigs [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2019, 73(1): 261-270.

[ 6 ] Zhao F, Feng LX, Liu Q, et al. Stanniocalcin-1 alleviates contrast-induced acute kidney injury by regulating mitochondrial

- quality control via the Nrf2 pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1898213.
- [ 7 ] 邵柳, 王雪芹, 钟婷婷, 等. 造影剂相关急性肾损伤的研究进展 [J]. *局解手术学杂志*, 2022, 31(3): 270-273.  
Shao L, Wang XQ, Zhong TT, et al. Research progress of contrast-associated acute kidney injury [J]. *J Reg Anat Oper Surg*, 2022, 31(3): 270-273.
- [ 8 ] Holditch SJ, Brown CN, Lombardi AM, et al. Recent advances in models, mechanisms, biomarkers, and interventions in cisplatin-induced acute kidney injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 3011.
- [ 9 ] Latcha S, Jaimes EA, Patil S, et al. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(7): 1173-1179.
- [ 10 ] 张怡, 关晶, 徐凡, 等. 鹿血晶通过降低肾小管上皮细胞的 5-羟色胺合成及降解抑制顺铂诱导的肾损伤 [J]. *中草药*, 2021, 52(24): 7501-7510.  
Zhang Y, Guan J, Xu F, et al. Deer blood crystal inhibits cisplatin-induced kidney injury by reducing synthesis and degradation of 5-HT in renal tubular epithelial cells [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(24): 7501-7510.
- [ 11 ] 周莎莎, 郭志远, 杨智勇, 等. 芹菜素对顺铂化疗所致肾损伤及 Nrf2/HO-1 通路的影响 [J]. *肿瘤药学*, 2021, 11(5): 554-560.  
Zhou SS, Guo ZY, Yang ZY, et al. Effects of apigenin on cisplatin chemotherapy-induced renal injury and Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Anti Tumor Pharm*, 2021, 11(5): 554-560.
- [ 12 ] 董小君, 丁斗, 吴曙光, 等. 顺铂致小型猪急性肾衰模型 [J]. *实验动物科学*, 2011, 28(5): 26-28.  
Dong XJ, Ding D, Wu SG, et al. Established acute renal failure model in Guizhou miniature pigs [J]. *Lab Anim Sci*, 2011, 28(5): 26-28.
- [ 13 ] Xu S, Jia P, Fang Y, et al. Nuclear farnesoid X receptor attenuates acute kidney injury through fatty acid oxidation [J]. *Kidney Int*, 2022, 101(5): 987-1002.
- [ 14 ] Shi HH, Chen LP, Wang CC, et al. Docosahexaenoic acid-acylated curcumin diester alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by regulating the effect of gut microbiota on the lipopolysaccharide- and trimethylamine-N-oxide-mediated PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signaling pathway in mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(11): 6103-6117.
- [ 15 ] Sears SM, Sharp CN, Krueger A, et al. C57BL/6 mice require a higher dose of cisplatin to induce renal fibrosis and CCL2 correlates with cisplatin-induced kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 319(4): 674-685.
- [ 16 ] 何鹏飞, 高敏, 张娅, 等. 急慢性肾功能衰竭动物模型研究进展 [J]. *云南中医中药杂志*, 2017, 38(12): 80-84.  
He PF, Gao M, Zhang Y, et al. Research progress of animal models of acute renal failure [J]. *Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med*, 2017, 38(12): 80-84.
- [ 17 ] 刘翔, 张白玉, 王荣. 四种急性肾衰竭模型的制作与体会 [J]. *实验动物科学*, 2009, 26(4): 16-19, 69.  
Liu X, Zhang BY, Wang R. Experiences in creating four types of acute renal failure models [J]. *Lab Anim Sci*, 2009, 26(4): 16-19, 69.
- [ 18 ] 朱晓娜, 韩琳. 松花粉对甘油诱导大鼠急性肾衰竭的保护作用 [J]. *药学与临床研究*, 2015, 23(3): 232-234.  
Zhu XN, Han L. Protective effects of pollen pini against glycerol-induced acute renal failure in rats [J]. *Pharm Clin Res*, 2015, 23(3): 232-234.
- [ 19 ] Madkour AH, Helal MG, Said E, et al. Dose-dependent renoprotective impact of Lactoferrin against glycerol-induced rhabdomyolysis and acute kidney injury [J]. *Life Sci*, 2022, 302: 120646.
- [ 20 ] 吴祖强. 甘油诱导家兔肾损害与死亡后影像演变实验研究 [D]. 泸州: 泸州医学院; 2014.  
Wu ZQ. Glycerol-induced rabbit kidney damage and caused death: evolution of imaging experimental study [D]. Luzhou: Southwest Medical University; 2014.
- [ 21 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社; 2015.  
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the people's Republic of China. Part one [M]. Beijing: China Medical Science Press; 2015.
- [ 22 ] 吴松寒. 木通所致急性肾功能衰竭二例报告 [J]. *江苏中医*, 1964, 10: 12-13.  
Wu SH. Two cases of acute renal failure caused by *Akebia trifoliata* [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 1964, 10: 12-13.
- [ 23 ] Yang B, Xie Y, Guo M, et al. Nephrotoxicity and Chinese herbal medicine [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(10): 1605-1611.
- [ 24 ] Kiliś-Pstrusińska K, Wiela-Hojeńska A. Nephrotoxicity of herbal products in Europe-a review of an underestimated problem [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(8): 4132.
- [ 25 ] Cosyns JP. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date [J]. *Drug Saf*, 2003, 26(1): 33-48.
- [ 26 ] 谭微, 邓军辉, 吴志芬, 等. 马兜铃酸和缺血再灌注所致急性肾损伤后慢性肾脏病小鼠模型比较 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(13): 2182-2186, 2193.  
Tan W, Deng JH, Wu ZF, et al. Comparison of mouse models of chronic kidney disease after acute kidney injury caused by aristolochic acid and ischemia-reperfusion [J]. *Chongqing Med*, 2021, 50(13): 2182-2186, 2193.
- [ 27 ] Wang X, Xue N, Zhao S, et al. Upregulation of miR-382 contributes to renal fibrosis secondary to aristolochic acid-induced kidney injury via PTEN signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 620.
- [ 28 ] Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Animal models of renal dysfunction: acute kidney injury [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2009, 4(6): 629-641.
- [ 29 ] 陈健文, 王雷, 李怀康, 等. 小鼠单侧肾缺血再灌注缺血时间与急性肾损伤发生的关系研究 [J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42(12): 1286-1292.



- Chen JW, Wang L, Li HK, et al. Relationship between acute kidney injury and ischemia time after unilateral renal ischemia reperfusion in mice [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2021, 42(12): 1286-1292.
- [30] 宣吉晴, 彭莉晴, 李明星, 等. 彩色多普勒超声评价肾缺血再灌注后模型兔肾动脉血流动力学变化及与肾功能的关系 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(53): 9981-9985.
- Xuan JQ, Peng LQ, Li MX, et al. Correlation between renal arterial hemodynamic alterations and renal functions evaluated by color Doppler ultrasound using a rabbit renal ischemia reperfusion model [J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2011, 15(53): 9981-9985.
- [31] Sun D, Cui S, Ma H, et al. Salvianolate ameliorates renal tubular injury through the Keap1/Nrf2/ARE pathway in mouse kidney ischemia-reperfusion injury [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115331.
- [32] Cho S, Yu SL, Kang J, et al. NADPH oxidase 4 mediates TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway induced acute kidney injury in hypoxia [J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0219483.
- [33] Xu ZH, Wang C, He YX, et al. Hypoxia-inducible factor protects against acute kidney injury via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2022, 322(6): 611-624.
- [34] Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD [J]. Nat Rev Nephrol, 2015, 11(5): 264-276.
- [35] Soranno DE, Kirkbride-Romeo L, Wennersten SA, et al. Acute kidney injury results in long-term diastolic dysfunction that is prevented by histone deacetylase inhibition [J]. JACC Basic Transl Sci, 2021, 6(2): 119-133.
- [36] Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, et al. Structural-functional correlations in renal disease. II. The correlations [J]. Hum Pathol, 1970, 1(4): 631-641.
- [37] Klahr S, Morrissey J. Obstructive nephropathy and renal fibrosis [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2002, 283(5): 861-875.
- [38] Vaughan ED Jr, Marion D, Poppas DP, et al. Pathophysiology of unilateral ureteral obstruction: studies from Charlottesville to New York [J]. J Urol, 2004, 172(6): 2563-2569.
- [39] 周才芳, 曾庆义, 周俊. 单侧输尿管梗阻家犬双肾内动脉血流动力学变化的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(2): 121-124.
- Zhou CF, Zeng QY, Zhou J. Research of the hemodynamic changes of double renal artery in dogs with unilateral ureteral obstruction [J]. J Clin Exp Med, 2018, 17(2): 121-124.
- [40] Eddy AA, López-Guisa JM, Okamura DM, et al. Investigating mechanisms of chronic kidney disease in mouse models [J]. Pediatr Nephrol, 2012, 27(8): 1233-1247.
- [41] Manucha W. Biochemical-molecular markers in unilateral ureteral obstruction [J]. Biocell, 2007, 31(1): 1-12.
- [42] Lan HY, Mu W, Tomita N, et al. Inhibition of renal fibrosis by gene transfer of inducible Smad7 using ultrasound-microbubble system in rat UUO model [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(6): 1535-1548.
- [43] Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy [J]. Kidney Int, 2009, 75(11): 1145-1152.
- [44] Manucha W, Vallés PG. Apoptosis modulated by oxidative stress and inflammation during obstructive nephropathy [J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2012, 11(4): 303-312.
- [45] Zhang Y, Kong J, Deb DK, et al. Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(6): 966-973.
- [46] 冯鹏飞, 郭涛, 黄敏, 等. 改良构建大鼠单侧输尿管梗阻肾间质纤维化模型 [J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(17): 2706-2711.
- Feng HF, Guo T, Huang M, et al. Improvement for the construction of renal interstitial fibrosis model with unilateral ureteral obstruction in rats [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2020, 24(17): 2706-2711.
- [47] Zhao J, Wang L, Cao A, et al. Renal tubulointerstitial fibrosis: a review in animal models [J]. J Integr Nephrol Androl, 2015, 2: 75-80.
- [48] Kliem V, Johnson RJ, Alpers CE, et al. Mechanisms involved in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis in 5/6-nephrectomized rats [J]. Kidney Int, 1996, 49(3): 666-678.
- [49] 张健, 李冀军, 宋岩. 一步法和两步法建立 5/6 肾切除肾衰模型的对比研究 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(11): 1886-1888.
- Zhang J, Li JJ, Song Y. A comparative study of one-step and two-step approach in establishing 5/6 nephrectomy model of renal failure [J]. Chin J Clin (Electron Ed), 2017, 11(11): 1886-1888.
- [50] Gretz N, Meisinger E, Strauch M. Experimental models to assess the influence of low protein diets on the progression of chronic renal failure [J]. Contrib Nephrol, 1986, 53: 7-20.
- [51] Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study [J]. JAMA, 1995, 273(2): 117-123.
- [52] Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia [J]. Crit Care Med, 2001, 29(10): 1910-1915.
- [53] Bejoy J, Qian ES, Woodard LE. Tissue culture models of AKI: from tubule cells to human kidney organoids [J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(3): 487-501.
- [54] 黎李俊, 杨国辉. 一种改良盲肠结扎穿刺致大鼠脓毒症模型的方法 [J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(4): 468-476.
- Li LJ, Yang GH. Establishment of an improved rat model of Sepsis induced by cecal ligation and puncture [J]. Acta Acad Med Sin, 2020, 42(4): 468-476.
- [55] Lewis AJ, Yuan D, Zhang X, et al. Use of biotelemetry to define physiology-based deterioration thresholds in a murine cecal ligation and puncture model of Sepsis [J]. Crit Care Med, 2016, 44(6): e420-e431.

- [56] Seymour CW, Kerti SJ, Lewis AJ, et al. Murine sepsis phenotypes and differential treatment effects in a randomized trial of prompt antibiotics and fluids [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 384.
- [57] Holthoff JH, Wang Z, Patil NK, et al. Rolipram improves renal perfusion and function during sepsis in the mouse [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 347(2): 357-364.
- [58] Hukriede NA, Soranno DE, Sander V, et al. Experimental models of acute kidney injury for translational research [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(5): 277-293.
- [59] Seemann S, Zohles F, Lupp A. Comprehensive comparison of three different animal models for systemic inflammation [J]. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1): 60.
- [60] Tateda K, Matsumoto T, Miyazaki S, et al. Lipopolysaccharide-induced lethality and cytokine production in aged mice [J]. *Infect Immun*, 1996, 64(3): 769-774.
- [61] Tidjane N, Hachem A, Zaid Y, et al. A primary role for kinin B1 receptor in inflammation, organ damage, and lethal thrombosis in a rat model of septic shock in diabetes [J]. *Eur J Inflamm*, 2015, 13(1): 40-52.
- [62] 谭继翔, 何进, 秦文熠, 等. 槲皮素通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路缓解脂多糖诱导的急性肾损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(5): 598-602.  
Tan JX, He J, Qin WY, et al. Quercetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in mice by suppressing TLR4/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *J South Med Univ*, 2019, 39(5): 598-602.
- [63] Heyman SN, Rosen S, Darmon D, et al. Endotoxin-induced renal failure. II. A role for tubular hypoxic damage [J]. *Exp Nephrol*, 2000, 8(4-5): 275-282.
- [64] Legrand M, Bezemer R, Kandil A, et al. The role of renal hypoperfusion in development of renal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(9): 1534-1542.
- [65] 文君, 吴玲玲, 涂卫平, 等. 竹叶青蛇毒诱导不同品系小鼠系膜增生性肾炎模型比较研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(12): 1043-1046.  
Wen J, Wu LL, Tu WP, et al. Comparative research of murine habu snake venom-induced glomerulonephritis in different mouse strains [J]. *Chin J Int Tradit West Nephrol*, 2014, 15(12): 1043-1046.
- [66] 胡建华, 刘熙林, 何建忠. 硫化氢改善蝮蛇毒引起的急性肾损伤的实验研究 [J]. *名医*, 2021, 10: 163-164.  
Hu JH, Liu XL, He JZ. Experimental study on improving acute kidney injury caused by hydrogen sulfide and *Agkistrodon halys* venom [J]. *Renowned Dr*, 2021, 10: 163-164.
- [67] 张明康, 周燕, 陈宇玥, 等. 槲皮素对尿酸性肾病大鼠肾损伤的作用机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(2): 142-146.  
Zhang MK, Zhou Y, Chen YY, et al. Effect and mechanism of quercetin on the renal injury in uric acid nephropathy rats [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2022, 38(2): 142-146.
- [68] Ito S, Manabe E, Dai Y, et al. Juzentaihoto improves adenine-induced chronic renal failure in BALB/c mice via suppression of renal fibrosis and inflammation [J]. *J Pharmacol Sci*, 2022, 148(1): 172-178.
- [69] 徐祖清, 于晴, 王泉, 等. 橙皮苷对庆大霉素致小鼠急性肾损伤的保护作用及对氧化应激的影响 [J]. *中药材*, 2021, 44(12): 2943-2946.  
Xu ZQ, Yu Q, Wang X, et al. Protective effect of hesperidin on gentamicin-induced acute kidney injury in mice and its effect on oxidative stress [J]. *J Chin Med Mater*, 2021, 44(12): 2943-2946.
- [70] Sharma I, Liao Y, Zheng X, et al. Modulation of gentamicin-induced acute kidney injury by myo-inositol oxygenase via the ROS/ALOX-12/12-HETE/GPR31 signaling pathway [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(6): e155487.
- [71] 李天祎, 杨扬, 万珊杉, 等. 骨髓间充质干细胞经肾动脉移植对阿霉素慢性肾病大鼠肾脏炎症的影响 [J]. *介入放射学杂志*, 2021, 30(9): 915-919.  
Li TY, Yang Y, Wan SS, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation via renal artery on renal inflammation in experimental rats with adriamycin-induced chronic kidney disease [J]. *J Interv Radiol*, 2021, 30(9): 915-919.
- [72] Amarasiri SS, Attanayake AP, Mudduwa LKB, et al. Nephroprotective mechanisms of *Ambrette (Abelmoschus moschatus)* Medik.) leaf extracts in adriamycin mediated acute kidney injury model of Wistar rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 292: 115221.
- [73] 高家荣, 施苗苗, 陈浩, 等. 芪藤消浊颗粒介导 miR-339-5p 对慢性肾小球肾炎大鼠炎症指标的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(4): 457-465.  
Gao JR, Shi MM, Chen H, et al. Effect of Qiteng Xiaozhuo Granule mediating miR-339-5p on inflammatory indexes in rats with chronic glomerulonephritis [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2022, 27(4): 457-465.
- [74] 孙琳, 李侠, 赵玉军, 等. 氯化汞所致肾病综合征及氧化损伤机制的实验研究 [J]. *工业卫生与职业病*, 2020, 46(3): 230-235.  
Sun L, Li X, Zhao YJ, et al. Experimental study on the mechanism of nephrotic syndrome and oxidative damage caused by mercuric chloride [J]. *Ind Health Occup Dis*, 2020, 46(3): 230-235.
- [75] Sabir S, Saleem U, Akash MSH, et al. Thymoquinone induces Nrf2 mediated adaptive homeostasis: implication for mercuric chloride-induced nephrotoxicity [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(8): 7370-7379.
- [76] 李德荣, 刘云龙, 王翔, 等. 自噬在乙二醇诱导的大鼠肾内晶体形成中的调控作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(3): 515-521.  
Li DR, Liu YL, Wang X, et al. Role of autophagy in formation of intrarenal crystals induced by ethylene glycol in rats [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2019, 35(3): 515-521.

- [77] Li X, Chen S, Feng D, et al. Calcium-sensing receptor promotes calcium oxalate crystal adhesion and renal injury in Wistar rats by promoting ROS production and subsequent regulation of P-selectin, OPN, KIM-1, and ERK expression [J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 465-476.
- [78] 彭娟娟, 金复生, 马国云. 乙二醇、对苯二甲酸对大鼠的联合肾损伤作用 [J]. *环境与职业医学*, 2005, 22(1): 35-38, 88.
- Peng JJ, Jin FS, Ma GY. Nephrotoxic effects of ethylene glycol combined with terephthalic acid [J]. *J Labour Med*, 2005, 22(1): 35-38, 88.
- [79] 郭莲敏, 黄旭东, 刘小明, 等. 补体-中性粒细胞反馈在过度训练致急性肾损伤中的作用研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(4): 298-301, 378.
- Guo LM, Huang XD, Liu XM, et al. The role of complement-neutrophil feedback in over-training induced acute kidney injury [J]. *Chin J Int Tradit West Nephrol*, 2020, 21(4): 298-301, 378.
- [80] Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, et al. Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis [J]. *Kidney Int*, 1999, 56(2): 571-580.
- [81] Rouschop KMA, Sewnath ME, Claessen N, et al. CD44 deficiency increases tubular damage but reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(3): 674-686.
- [82] Hughes J, Brown P, Shankland SJ. Cyclin kinase inhibitor p21CIP1/WAF1 limits interstitial cell proliferation following ureteric obstruction [J]. *Am J Physiol*, 1999, 277(6): F948-F956.
- [83] Zhang G, Kim H, Cai X, et al. Urokinase receptor deficiency accelerates renal fibrosis in obstructive nephropathy [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(5): 1254-1271.
- [84] Ma J, Nishimura H, Fogo A, et al. Accelerated fibrosis and collagen deposition develop in the renal interstitium of angiotensin type 2 receptor null mutant mice during ureteral obstruction [J]. *Kidney Int*, 1998, 53(4): 937-944.
- [85] Schaefer L, Macakova K, Raslik I, et al. Absence of decorin adversely influences tubulointerstitial fibrosis of the obstructed kidney by enhanced apoptosis and increased inflammatory reaction [J]. *Am J Pathol*, 2002, 160(3): 1181-1191.

[收稿日期] 2022-04-01

## 综述: COVID-19 动物模型的特点

严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 是 2019 年冠状病毒病 (COVID-19) 的病原体, 新冠疫情的全球大流行是当今世界最大的安全威胁。在历次传染病疫情流行时, 动物模型研究在阐明发病机制和传播机制、筛选有效疫苗和药物方面做出突出贡献。在 SARS-CoV 和 MERS-CoV 大流行期间开发的动物模型构建技术被迅速应用于 COVID-19 动物模型的建立中。

目前为止, 研究者建立了多物种 COVID-19 的动物模型, 包括小鼠、仓鼠、貂和非人灵长类动物等。感染性疾病根据病原体的特点和感染方式的不同而产生独特的表现形式。本文围绕 SARS-CoV-2 的感染途径对动物模型资源进行了分类, 汇总了通过经鼻、定位、模拟传播途径感染构建的动物模型的特点。根据动物的解剖结构及生理学特征, 为直接模拟新冠肺炎的疾病特征, 针对非人灵长类等大动物研究者一般使用气管感染的方式以制备肺炎模型。除此之外, 为探究 SARS-CoV-2 的传播机制, 研究者利用小鼠、水貂、猫、非人灵长类等动物资源建立了模拟传播方式的动物模型。

综上所述, 本文从感染途径方式入手, 汇总了目前建立的新冠动物模型特点, 并指出虽然目前没有 SARS-CoV-2 感染动物模型能够完全复制严重 COVID-19 的所有关键特征, 但人源化/基因敲除一体化以及病毒可持续复制但不诱发严重病理的动物模型的建立和探索, 有助于开展对 COVID-19 发病机制的多维分析, 并为新药开发及安全性评价提供支持。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2022, 8(5): 401-409; <https://doi.org/10.1002/ame2.12278>)。