

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.005
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210426.1821.017.html(2021-04-27)

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的比较*

谭 微,邓军辉,吴志芬,郑卢权,杨聚荣[△]
(重庆医科大学附属第三医院肾内科 401120)

[摘要] **目的** 观察马兜铃酸和缺血再灌注所致急性肾损伤(AKI)后慢性肾脏病(CKD)动物模型的差异。**方法** BALB/c 小鼠分为马兜铃酸损伤(AAI)组、AAI 对照组、缺血再灌注损伤(IRI)组、IRI 对照组,AAI 组以 5 mg/kg 剂量腹腔内注射马兜铃酸,AAI 对照组腹腔注射等量生理盐水;IRI 组予 37 ℃ 双侧肾动脉夹闭缺血 32 min,IRI 对照组予假手术;于给药或再灌注后 1、3、7、14、28、42 d 收集标本。观察不同时间点各组小鼠的死亡情况及体重,自动分析法检测各小鼠血清肌酐、血清尿素氮水平,肾组织 PAS 染色评估肾损伤程度,Masson 染色评估肾脏纤维化情况。**结果** IRI 组死亡率显著高于 AAI 组($P<0.05$);AAI 组小鼠体重下降更显著($P<0.05$);IRI 和 AAI 组小鼠血肌酐、尿素水平均高于对照组($P<0.05$);IRI 组术后第 1 天肾损伤最重,AAI 组第 7 天肾损伤最重,至造模后 42 d 部分肾小管仍无完整结构;与对照组比较,造模后 14 d IRI 和 AAI 组均开始出现纤维化,AAI 组纤维化阳性面积多于 IRI 组($P<0.05$)。**结论** AAI 和 IRI 均可成功构建小鼠 AKI-CKD 模型,但 AAI 模型更简单、稳定。

[关键词] 马兜铃酸;缺血再灌注;急性肾损伤;慢性肾脏病;动物模型
[中图分类号] R941.42+7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2182-05

Comparison of mouse models of chronic kidney disease after acute kidney injury caused by aristolochic acid and ischemia-reperfusion*

TAN Wei,DENG Junhui,WU Zhifen,ZHENG Luquan,YANG Jurong[△]
(Department of Nephrology,Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,
Chongqing 401120,China)

[Abstract] **Objective** To observe the differences in chronic kidney disease (CKD) animal models after acute kidney injury (AKI) caused by aristolochic acid injury (AAI) and ischemia-reperfusion injury (IRI). **Methods** BALB/c mice were divided into the AAI group,AAI control group,IRI group and IRI control group,the mice in the AAI group were intraperitoneally injected with 5 mg/kg aristolochic acid,and the AAI control group was replaced with the same amount of normal saline;the mice in the IRI group were given 37 ℃ bilateral renal artery clipping ischemia for 32 min,and the IRI control group was given the sham operation;the specimens were collected on 1,3,7,14,28,42 d after administration or reperfusion. The death and weight of each group of mice at different time points were observed,the levels of serum creatinine and serum urea nitrogen in mice were measured by the automatic analysis method,and the renal injury degrees were evaluated by the renal tissue PAS staining,and the renal fibrosis was evaluated by the Masson staining. **Results** The mortality rate of the IRI group was significantly higher than that of the AAI group ($P<0.05$);the weight loss of the AAI group was more significant ($P<0.05$);the serum creatinine and urea levels in the IRI and AAI groups were higher than those in the control group ($P<0.05$);the IRI group had the heaviest kidney damage on postoperative 1 d,while the AAI group had the heaviest kidney damage on postoperative 7 d,the partial renal tubules had no complete structure until 42 d after the modeling;compared with the control group,the fibrosis appeared in the IRI and AAI groups on 14 d after the establishment of the model. The positive area of fibrosis in the AAI group was more than that in the IRI group ($P<0.05$). **Conclusion** Both AAI and IRI can successfully construct the mouse AKI-CKD model,but the AAI model is simpler and more stable.

* 基金项目:重庆市教委科学技术研究项目(KJQN202000439);重庆医科大学附属第三医院科研孵化项目(KY08029)。 作者简介:谭微(1987—),主治医师,硕士,主要从事急性肾损伤修复及纤维化的研究。 [△] 通信作者,E-mail:cyfsysnk@hospital.cqmu.edu.cn。

[Key words] aristolochic acid; ischemia-reperfusion; acute kidney injury; chronic kidney disease; animal models

急性肾损伤(AKI)是一个全球性的公共健康问题,每年约 1 330 万人受累,死亡 170 万人^[1]。幸存者中仅少部分患者可完全恢复,部分直接进展为慢性肾脏病(CKD),甚至终末期肾病(ESRD)。据报道,需透析支持的 AKI 患者大部分都直接进展为 CKD^[2],总体来说约 20% 的 AKI 患者在 3 年后会发展为 CKD^[3-4],AKI 是 CKD 的独立危险因素^[5]。但是 AKI 过渡为 CKD 的确切机制尚不完全清楚,亦无有效治疗手段。揭示 AKI-CKD 的重要机制,将为其治疗提供新的靶点,有望改善远期预后。动物模型是研究机制和开发潜在治疗靶点的工具,目前用于研究 AKI 后 CKD 的动物模型最常见的为缺血再灌注损伤(IRI)、肾毒性药物损伤,尽管临床上马兜铃酸损伤(AAD)的发病率不高,但 HONARPISHEH 等^[6]的研究认为马兜铃酸优于顺铂和叶酸,因此,选择马兜铃酸为药物损伤代表。本研究比较马兜铃酸及缺血再灌注所致 AKI-CKD 模型的差异。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

本实验采用 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠,8 周龄,体重 20~23 g,购于重庆医科大学实验动物中心,饲养于重庆医科大学实验动物中心,环境温度为(25±2)℃,湿度为 50%~70%,12 h 光照阴暗交替。

1.1.2 实验试剂

Schiff 染液、苏木素染液购自中杉金桥生物有限公司。Regaud 苏木精:苏木精 1 g,95%乙醇 10 mL,甘油 10 mL,蒸馏水 80 mL。Masson 丽春红酸性复红液:丽春红 0.7 g,酸性复红 0.3 g,蒸馏水 99 mL,冰醋酸 1 mL。1%冰醋酸水溶液:冰醋酸 0.2 mL,蒸馏水 100 mL。1%磷钼酸水溶液:磷钼酸 1 g,蒸馏水 100 mL。1%苯胺蓝水溶液:苯胺蓝 2 g,蒸馏水 98 mL,冰醋酸 2 mL。1%光绿水溶液:光绿 1 g,蒸馏水 100 mL。

1.2 方法

1.2.1 AAI 模型

雄性 BALB/c 小鼠 60 只,分为假手术组和 AAI 组,每组 30 只。马兜铃酸 5 mg 以生理盐水稀释为 1 mg/mL,AAI 组以 5 mg/kg 剂量腹腔内注射,对照组注射等量生理盐水。两组均于给药后第 1、3、7、14、28、42 天处死动物,AAI 组分别以 AAI 组-1 d、AAI 组-3 d、AAI 组-7 d、AAI 组-14 d、AAI 组-28 d、AAI 组-42 d 命名,腹腔注射水合氯醛麻醉,经小鼠眼眶采血,并打开胸腔行心脏灌注后,取双侧肾组织标本,去除肾脏包膜,部分肾脏固定于 4%多聚甲醛,用于肾脏病理组织染色。

1.2.2 IRI 模型

雄性 BALB/c 小鼠 60 只,分为假手术组和 IRI 组,每组 30 只。小鼠予以腹腔注射 5%水合氯醛溶液 0.1 mL/10 g 剂量麻醉,IRI 组做背部两侧切口,游离双侧肾蒂,使用血管夹夹闭双侧肾蒂,观察肾脏颜色变黑后计时,小鼠置于 37℃恒温台保持温度,伤口用生理盐水纱布覆盖,32 min 后移去血管夹,确认肾脏颜色变鲜红后,缝合两侧切口;假手术组小鼠做背部两侧切口,游离双侧肾蒂后缝合切口。术后分别于再灌注后第 1、3、7、14、28、42 天处死动物,IRI 组分别以 IRI 组-1 d、IRI 组-3 d、IRI 组-7 d、IRI 组-14 d、IRI 组-28 d、IRI 组-42 d 命名,再次腹腔注射水合氯醛麻醉,经小鼠眼眶采血,并打开胸腔行心脏灌注后,取双侧肾组织标本,去除肾脏包膜,部分肾脏固定于 4%多聚甲醛,用于肾脏病理组织染色。

1.2.3 肾功能检测

采集的血液于离心机离心(3 000 r/min,10 min)后取上清液,采用自动分析仪(德国 Beckman 5800)检测小鼠血清肌酐、尿素氮水平。

1.2.4 肾组织 PAS 染色

肾组织用 4%多聚甲醛固定过夜,冲洗、脱水、石蜡包埋后切片,行 PAS 染色观察肾脏病理损伤程度。将切片浸入高碘酸氧化液中 10~20 min,蒸馏水洗 2 次;Schiff 液染色 10~30 min,流水冲洗 5 min;苏木素染细胞核 3~5 min,在盐酸乙醇中分化,自来水洗至细胞核变蓝;然后脱水、透明、封固。双盲情况下由 2 名肾脏病理医师在 200 倍光学显微镜下观察并评分,每个标本至少随机观察 10 个不重复视野。肾小管损伤的严重程度由组织学评分系统量化:0 分代表没有损伤;1 分(0%~10%)和 2 分(>10%~20%)为轻度损伤;3 分(>20%~40%)、4 分(>40%~60%)为中度损伤;5 分(>60%~75%)、6 分(>75%)为重度损伤。

1.2.5 肾组织 Masson 染色

肾组织用 4%多聚甲醛固定过夜,冲洗、脱水、石蜡包埋后切片,行 Masson 染色。石蜡切片脱蜡至水,依次自来水和蒸馏水洗,Regaud 苏木精染液染核 5~10 min,充分水洗,温水返蓝,Masson 丽春红酸性复红液 5~10 min,1%磷钼酸水溶液分化 3~5 min,1%苯胺蓝或光绿水染 5 min,1%冰醋酸水溶液分化 30 s,95%乙醇、无水乙醇、二甲苯透明,中性树胶封固。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件对实验数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用两独立样本 *t* 检验分析;计数资料用百分率表示,两组比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造模后小鼠死亡率

对照组均无小鼠死亡。AAI 组腹腔注射马兜铃酸后,第 7 天死亡 2 只,死亡率 6.7%。IRI 组术后第 1 天死亡 4 只,第 2 天死亡 2 只,共死亡 6 只,死亡率 20.0%。两组比较 IRI 组死亡率更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 小鼠体重变化情况

两对照组小鼠体重随时间逐渐增加。IRI 组和 AAI 组小鼠出现不同程度体重下降,AAI 组小鼠体重下降更显著($P<0.05$)。IRI 组小鼠体重轻度下降,术后第 7 天恢复,AAI 组小鼠体重给药后第 7 天最轻,后逐渐恢复,至第 42 天 AAI 组和 IRI 组体重均低于各自对照组($P<0.05$),见图 1。

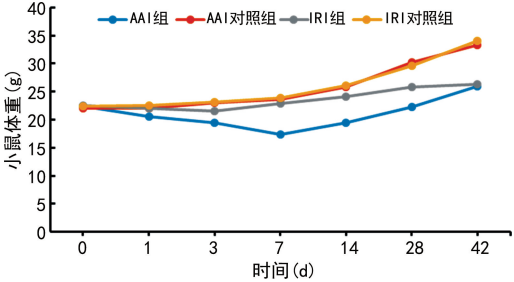


图 1 小鼠造模后体重变化

2.3 小鼠血清尿素、肌酐水平

造模后 IRI 组和 AAI 组小鼠均出现不同程度血肌酐、尿素升高,但达峰时间存在差异,IRI 组术后第 1 天最高,AAI 组术后第 7 天最高,至造模后 42 d 均高于各自对照组。两组间峰值亦存在差异,IRI 组的峰值血肌酐、尿素高于 AAI 组($P<0.05$,图 2)。

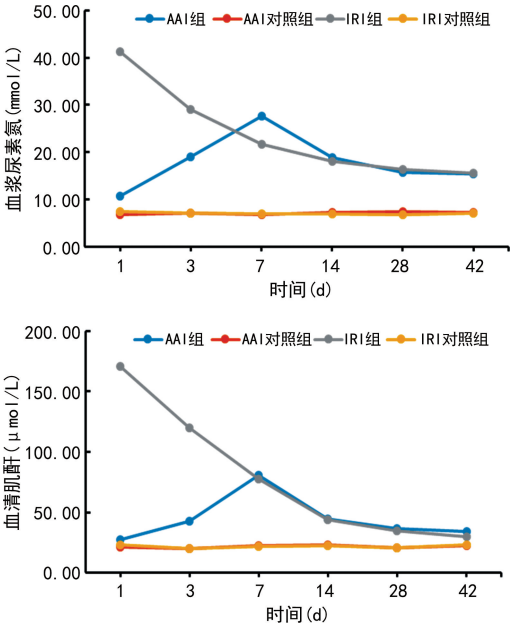
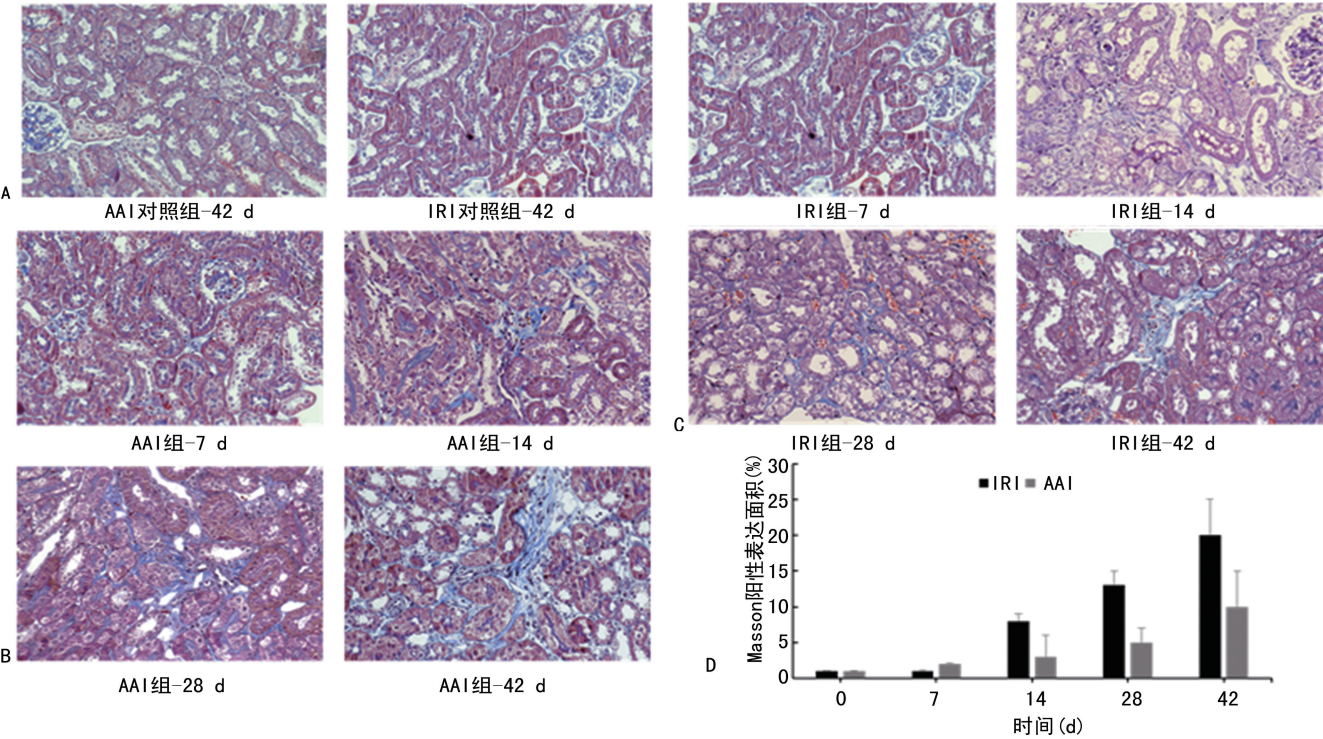


图 2 小鼠血清尿素、肌酐水平

2.4 小鼠肾脏纤维化情况

Masson 三色染色后肾组织中的胶原纤维呈蓝色,是检测器官纤维化的常用染色方法之一。两个对照组肾小管-间质几乎未见阳性的胶原组织(图 3A),造模后第 7 天 IRI 和 AAI 组仍无明显蓝色胶原纤维,14 d 开始至 42 d 肾脏组织中可见蓝色染色阳性(图 3B、3C),AAI 组阳性面积多于 IRI 组,差异有统计学意义($P<0.05$,图 3D),并伴有肾小管萎缩、间质炎性细胞浸润。



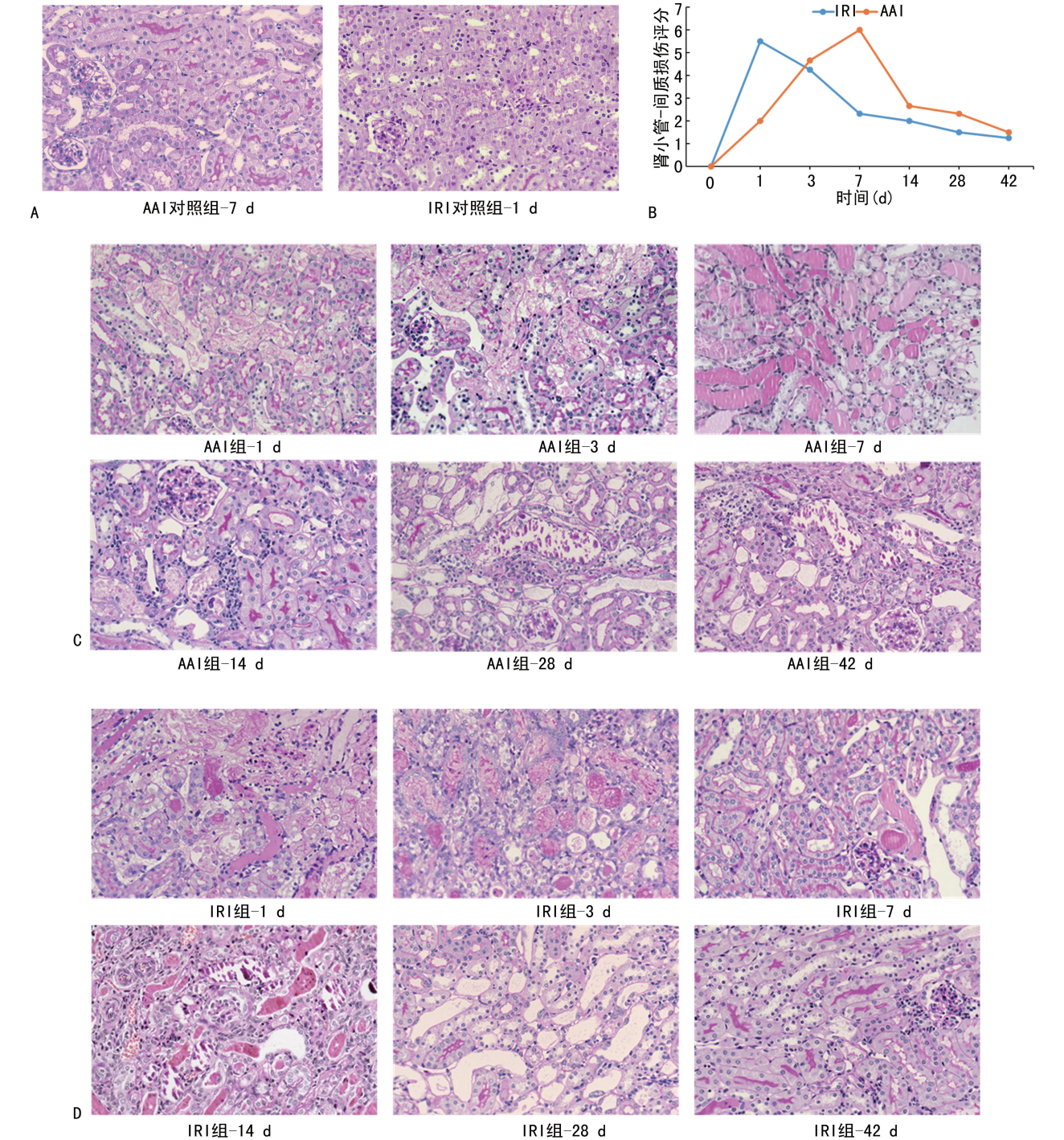
A: AAI 对照组-42 d、IRI 对照组-42 d Masson 染色($\times 400$);B: AAI 组不同时间点小鼠肾组织 Masson 染色($\times 400$);C: IRI 组不同时间小鼠肾组织 Masson 染色($\times 400$);D: AAI 组、IRI 组不同时间点 Masson 阳性表达面积。

图 3 小鼠肾组织纤维化情况

2.5 肾组织 PAS 染色及肾小管损伤评分

两个对照组小鼠肾小球和肾小管结构正常。肾小管细胞上皮细胞连接紧密、形态规则、排列整齐、边缘完整,细胞间隙未见水肿和炎症浸润(图 4A)。AAI 和 IRI 组损伤后表现为不同程度的肾小管上皮细胞大量坏死、脱落,基底膜裸露,管腔内管型形成,

肾间质水肿,并伴有炎性细胞浸润等病理表现(图 4C、D)。IRI 组以第 1 天损伤最重。AAI 组以第 7 天组织损伤最重,可见大量管型,至第 42 天部分肾小管仍无完整结构。肾小管-间质损伤评分结果显示,IRI 组第 1 天高于 AAI 组,而 AAI 组第 7 天明显高于 IRI 组($P<0.05$,图 4B)。



A: AAI 对照组-7 d、IRI 对照组-1 d PAS 染色($\times 400$);B: AAI 组、IRI 组小鼠不同时间点肾小管损伤评分;C: AAI 组不同时间点小鼠肾组织 PAS 染色($\times 400$);D: IRI 组不同时间点小鼠肾组织 PAS 染色($\times 400$)。

图 4 小鼠 PAS 染色肾损伤情况

3 讨 论

AKI 的发病率和病死率均较高,其严重程度及频率决定了 CKD 的进展^[7]。轻度损伤时肾脏可完全恢

复,损伤较重或反复损伤后可能导致不恰当修复,最终发生不可逆的纤维化,进展为 CKD。寻找稳定且可再现的 AKI-CKD 模型对于揭示其病理生理机制至关

重要。

尽管当前认为 IRI 模型缺乏稳定性,但因其较好的临床相关性,被作为经典模型广泛应用。IRI 是临床 AKI 的主要原因,特别是双侧 IRI 模型可较好模拟人体内 AKI 的病理生理过程,因为人体内的缺血再灌注以双侧肾脏为主。已报道的 IRI 模型用于研究 AKI-CKD 进程中内质网的应激、补体的激活、巨噬细胞的浸润等^[8-10],以及抗凝血酶Ⅲ减轻 AKI 后 CKD 的进展^[11]。但 IRI 模型对实验者操作技术要求更高,且因其创伤更大,术后死亡率更高,还存在造模不稳定、模型参数变化大等瓶颈。报道的缺血时间为 30、32、35 min 不等^[12-14],本研究采用中间时间 32 min,通常情况小鼠肾脏缺血时间越长,急性期肾损伤程度越重,后期更易进展为 CKD,但这也意味着更高的死亡率。缺血过程中夹闭双侧肾动脉的动脉夹亦至关重要,若血流阻断不完全,即使相同的缺血时间,肾脏受损的程度亦不一致。此外,缺血过程中小鼠的体温也影响 IRI 后的转归,相同的缺血时间,体温相差 0.5℃也可能导致完全不同的转归,偏低的体温更有利于实验动物耐受 IRI^[15-16]。因此,造模过程中肾动脉血流完全阻断、严格稳定的温度控制、娴熟的手术技巧,均是保证 IRI 模型稳定和可靠的关键因素。

既往研究认为,AAI 模型可能会导致急性期近端小管细胞损伤和坏死、氧化应激,以及慢性期进行性间质性肾纤维化^[12,17],给药方法包括一次性腹腔注射或连续注射。马兜铃酸肾病的临床病理特点表现为近端小管上皮细胞萎缩伴间质纤维化。而小鼠给予马兜铃酸腹腔给药后,急性期表现为急性肾小管损伤,后期出现细胞外基质沉积,并伴炎性反应,与本研究的結果一致。当然,不同的小鼠品系在造模过程中可能表现并不完全一致,这需要在实验过程中进一步摸索条件,而其他的诸如麻醉剂量、小鼠年龄、性别和喂养条件等均可以得到较好地控制。

本研究中 AAI 和 IRI 均可成功诱导 AKI-CKD 模型,急性期小鼠肾功能部分丢失,肾小管上皮细胞坏死、脱落、管型形成,慢性期小管萎缩、间质纤维沉积。与 AAI 组比较,IRI 组死亡率更高,肾脏损伤出现更早,纤维化程度较轻。综合评估 AAI 模型简单、稳定,组织学特征与临床病理改变相似,且动物存活率更高,更能完整全面地评估肾脏的远期预后,是研究 AKI-CKD 的较好模型。但 AKI-CKD 的不同模型在机制上是否存在差异,尚有待后续的深入研究,如果实验设计是证实 AKI-CKD 转归的共性机制,可以纳入两种以上的动物模型。

参考文献

[1] MEHTA R L, CERDÁ J, BURDMANN E A, et al. International society of nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable

deaths by 2025): a human rights case for nephrology[J]. *Lancet*, 2015, 385(9987): 2616-2643.

- [2] ZUK A, BONVENTRE J V. Acute kidney injury[J]. *Annu Rev Med*, 2016, 67(67): 293-307.
- [3] CHAWLA L S, EGGERS P W, STAR R A, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(1): 58-66.
- [4] RODRÍGUEZ-ROMO R, BERMAN N, GÓMEZ A, et al. Epigenetic regulation in the acute kidney injury to chronic kidney disease transition[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015, 20(10): 736-743.
- [5] HATAKEYAMA Y, HORINO T, NAGATA K, et al. Transition from acute kidney injury to chronic kidney disease: a single-centre cohort study[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2018, 22(6): 1281-1293.
- [6] HONARPISHEH M, FORESTO-NETO O, STEIGER S, et al. Aristolochic acid I determine the phenotype and activation of macrophages in acute and chronic kidney disease[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12169.
- [7] TAKAORI K, NAKAMURA J, YAMAMOTO S, et al. Severity and frequency of proximal tubule injury determines renal prognosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(8): 2393-2406.
- [8] SHU S, ZHU J F, LIU Z W, et al. Endoplasmic reticulum stress is activated in post-ischemic kidneys to promote chronic kidney disease[J]. *EBio Medicine*, 2018, 37(37): 269-280.
- [9] BRAR J E, QUIGG R J. Complement activation in the tubulointerstitium: AKI, CKD, and in between[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(4): 663-666.
- [10] GJ K, BOO C S, JO S K, et al. Macrophages contribute to the development of renal fibrosis following ischaemia/reperfusion-induced acute kidney injury [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(3): 842-852.
- [11] YIN J, WANG F, KONG Y W, et al. Antithrombin Ⅲ prevents progression of chronic kidney disease following experimental ischaemic-reperfusion injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(12): 3506-3514.
- [12] 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): U27-535. (下转第 2193 页)

- Cell Death Dis, 2017, 8(7): e2958.
- [6] QIN Y, CHENG C Y, LU H, et al. miR-4458 suppresses glycolysis and lactate production by directly targeting hexokinase2 in colon cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 469(1): 37-43.
 - [7] 潘勇, 贾贵清, 王凯. AS-miR-21 对直肠癌 HT29 细胞系增殖、侵袭与迁移的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(6): 702-706.
 - [8] LIU G, LI B Q. Role of miRNA in transformation from normal tissue to colorectal adenoma and cancer[J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(2): 278-285.
 - [9] DONG J, TAI J W, LU L F. miRNA-Microbiota interaction in gut homeostasis and colorectal cancer[J]. Trends Cancer, 2019, 5(11): 666-669.
 - [10] MA J H, QI J, LIN S Q, et al. STAT3 targets ERR- α to promote Epithelial-Mesenchymal transition, migration, and invasion in Triple-Negative breast cancer cells[J]. Mol Cancer Res, 2019, 17(11): 2184-2195.
 - [11] HAN M, WANG Y, GUO G C, et al. microRNA-30d mediated breast cancer invasion, migration, and EMT by targeting KLF11 and activating STAT3 pathway[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(10): 8138-8145.
 - [12] WANG B, LIU T, WU J C, et al. STAT3 aggravates TGF- β 1-induced hepatic epithelial-to-mesenchymal transition and migration[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98(5): 214-221.
 - [13] WU J, MIAO J, DING Y, et al. MiR-4458 inhibits breast cancer cell growth, migration, and invasiveness by targeting CPSF4[J]. Biochem Cell Biol, 2019, 97(6): 722-730.
 - [14] ZHANG Y, SHI K, LIU H, et al. miR-4458 inhibits the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by suppressing the TGF- β signaling pathway via targeting TGFBR1[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2020, 52(5): 554-562.
 - [15] TANG D, SUN B, YU H, et al. Tumor-suppressing effect of miR-4458 on human hepatocellular carcinoma[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(5): 1797-1807.
 - [16] XU Y, ZHANG X, HU X, et al. The effects of lncRNA MALAT1 on proliferation, invasion and migration in colorectal cancer through regulating SOX9[J]. Mol Med, 2018, 24(1): 52.
 - [17] SUAREZ-CARMONA M, LESAGE J, CATALDO D, et al. EMT and inflammation: inseparable actors of cancer progression[J]. Mol Oncol, 2017, 11(7): 805-823.
 - [18] HSIEH C H, TAI S K, YANG M H. Snail-overexpressing cancer cells promote M2-like polarization of tumor-associated macrophages by delivering MiR-21-abundant exosomes[J]. Neoplasia, 2018, 20(8): 775-788.
 - [19] JIANG J, LI X L, YIN X M, et al. Association of low expression of E-cadherin and β -catenin with the progression of early stage human squamous cervical cancer[J]. Oncol Lett, 2019, 17(6): 5729-5739.
 - [20] LI H, ROKAVEC M, JIANG L C, et al. Antagonistic effects of p53 and HIF1A on microRNA-34a regulation of PPP1R11 and STAT3 and hypoxia-induced epithelial to mesenchymal transition in colorectal cancer cells[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 505-520.
- (收稿日期: 2020-08-30 修回日期: 2021-02-08)
-
- (上接第 2186 页)
- [13] GIBIER J B, HÉMON B, FANCHON M, et al. Dual role of MUC1 mucin in kidney ischemia-reperfusion injury: nephroprotector in early phase, but pro-fibrotic in late phase[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(6): 1336-1349.
 - [14] CHEN J, ZHANG H, HU J C, et al. Hydrogen-Rich saline alleviates kidney fibrosis following AKI and retains klotho expression[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 499.
 - [15] LIU J, KUMAR S, DOLZHENKO E, et al. Molecular characterization of the transition from acute to chronic kidney injury following ischemia/reperfusion[J]. JCI Insight, 2017, 2(18): 94716.
 - [16] FU Y, TANG C Y, CAI J, et al. Rodent models of AKI-CKD transition[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2018, 315(4): F1098-1106.
 - [17] JADOT I, COLOMBARO V, MARTIN B, et al. Restored nitric oxide bioavailability reduces the severity of acute-to-chronic transition in a mouse model of aristolochic acid nephropathy[J]. PLoS One, 2017, 12(8): e0183604.
- (收稿日期: 2020-10-11 修回日期: 2021-03-05)