

内毒素休克诱导急性肾损伤家兔模型的建立

邵俊¹, 方时书¹, 郑瑞强¹, 陈齐红¹, 林华¹, 於江泉¹, 薛露²

(1. 江苏省苏北人民医院 & 扬州大学临床医学院 重症医学科, 江苏 扬州, 225001;

2. 江苏省泰州市人民医院 重症医学科, 江苏 泰州, 225300)

摘要: 目的 建立内毒素休克诱导急性肾损伤家兔的模型。方法 将12只健康新西兰雄性家兔按随机数字法分为对照组(C组)和模型组(S组), 每组6只。S组经耳缘静脉持续缓慢匀速泵入内毒素, 平均动脉压(MAP)下降至基础的40%以下即认为脓毒性休克造模成功。C组经耳缘静脉匀速泵入等量生理盐水。经右颈外静脉置入中心静脉导管监测中心静脉压, 采用脉搏指示连续心排量(PiCCO)监测仪动态监测家兔心率(HR)、每搏输出量变异率(SVV)、心室收缩力指数(dp_{max})、全身血管阻力指数(SVRI), 记录每小时尿量、血肌酐、动脉血乳酸。选择感染性休克成模时(T_0)、成模后3h(T_3)、成模后6h(T_6)为观察时间点。观察6h后处死动物, 留取肾脏组织标本行HE染色和透射电镜显微镜观察肾组织结构改变。结果 2组基础血流动力学指标无显著差异。S组内毒素注射60min后MAP显著下降超过基础值的40% ($P < 0.01$)且持续至观察终点。与基础值相比, S组造模成功后及各观察时间点的HR、SVV、动脉血乳酸均显著增高 ($P < 0.01$), dp_{max} 、SVRI均显著降低 ($P < 0.01$)。与C组相比, S组各时间点HR、SVV、动脉血乳酸均显著较高 ($P < 0.01$), dp_{max} 显著较低 ($P < 0.05$)。S组自成模开始至观察结束尿量显著少于C组 ($P < 0.05$), S组成模后尿肌酐显著升高 ($P < 0.05$), 且显著高于C组 ($P < 0.05$)。病理显示S组6只家兔肾小管均出现水肿、管腔变小, 上皮细胞空泡样改变, 细胞界限不清, 但未见有明显坏死表现, 6只家兔均造模成功。结论 静脉注射内毒素可以制备稳定的内毒素休克诱导急性肾损伤的家兔模型。

关键词: 内毒素; 休克; 急性肾损伤; 家兔模型; 电镜

中图分类号: R 441.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2018)15-018-05 DOI: 10.7619/jcmp.201815004

Establishment of rabbit model with acute renal injury induced by endotoxic shock

SHAO Jun¹, FANG Shishu¹, ZHENG Ruiqiang¹, CHEN Qihong¹,
LIN Hua¹, YU Jiangquan¹, XUE Lu²

(1. ICU, Subei People's Hospital of Jiangsu Province & Clinical Medical School of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001; 2. ICU, Taizhou People's Hospital of Jiangsu Province, Taizhou, Jiangsu, 225300)

ABSTRACT: Objective To establish rabbit model with acute renal injury following endotoxic shock. **Methods** Twelve health male New Zealand rabbits were randomly divided into model group (group S) and control group (group C) according to random number table method, with 6 rabbits per group. The endotoxin was pumped continuously and slowly by ear marginal vein in group S, an successful endotoxic shock model was confirmed by mean arterial pressure (MAP) < 40% of the baseline. The equivalent normal saline was pumped in the same way in group C. A central venous catheter was intubated in the right external carotid vein to monitor central venous pressure. The pulse-indicated continuous cardiac output (PiCCO) was used to monitor dynamic rabbit heart rate (HR), stroke volume variation (SVV), ventricular contraction index (dp_{max}) and systemic vascular resistance index (SVRI). Besides, the urine amount, serum creatinine and blood lactic acid were recorded hourly. The observation time points included model time (T_0), three hours after modeling (T_3) and six hours after modeling (T_6). After six hours, the rabbits were sacrificed, and the kidney tissue samples were removed for HE staining and transmission electron microscopy to observe structure changes. **Results** There was no significant difference in hemodynamic parameters between two groups. The

收稿日期: 2018-04-16 录用日期: 2018-06-16

基金项目: 江苏省扬州市2017年度科学计划社会发展面上项目(YZ2017086)

通信作者: 郑瑞强, E-mail: 13952721411@163.com。

group S had obviously decreased MAP for 40% of the basic value at 60 min after endotoxin injection ($P < 0.01$), and its value maintained to the end of observation time. The HR, SVV and arterial blood lactic acid significantly increased in group S compared to the basic value in each time points ($P < 0.01$), while dp_{max} and SVRI significantly decreased ($P < 0.01$). The values of HR, SVV and arterial blood lactic acid in group C were significantly higher than that in control group in each time points ($P < 0.01$), while the value of dp_{max} was significantly lower ($P < 0.05$). The urine volume in group S was significantly lower compared to group C throughout the observation period ($P < 0.05$). The urinary creatinine increased significantly in group S after modeling and was higher than group C ($P < 0.05$). Pathological results showed that renal tubular damage presented in all 6 rabbits in group S including edema, narrowed lumen, vacuoles change in epithelial cell, unclear cell line, but no obvious necrosis was observed, which confirmed success modeling in 6 rabbit with acute renal injury following septic shock. **Conclusion** The intravenous injection of endotoxin can induce a stable rabbit model with acute kidney injury following endotoxin shock.

KEY WORDS: endotoxin; shock; acute renal injury; rabbit model; electronic microscopy

感染性休克所致急性肾损伤(AKI)具有高发病率、高死亡率^[1]。鉴于临床上很难做到对可疑或确诊 AKI 患者进行及时的、多次的肾脏病理学监测,因而成功建立感染性休克所致 AKI 动物模型就显得尤为重要^[2-3]。本研究探讨内毒素诱导感染性休克家兔模型的建立以及是否存在 AKI,现将结果报告如下。

1 材料与方 法

1.1 实验动物及分组

健康清洁级雄性新西兰大白兔 12 只,购自南京安立默实验动物中心[动物合格证号 SCXK(苏)2010-0002],体质量(2.60 ± 0.29) kg。按随机数字表法将 12 只新西兰大白兔分为对照组(C组)和模型组(S组),每组 6 只。

1.2 主要实验试剂

大肠杆菌内毒素(LPS, E. coli 血清型 O55:B5)购自美国 Sigma 公司,兔 Cr-ELISA 试剂盒购自上海裕平生物有限公司。

1.3 内毒素休克家兔模型建立

S 组家兔实验前禁食 12 h、禁水 4 h,检测体质量后行左耳缘静脉留置穿刺,以 20% 乌拉坦 5 mL/kg 静脉注射诱导麻醉,麻醉期间予面罩吸氧(流量 3 L/min),实验过程中采用咪达唑仑 0.05 mg/(kg·h)、丙泊酚 0.5 mg/(kg·h)持续镇静以维持麻醉,麻醉深度以无自主运动、角膜反射消失为目标,需要时缓慢注射 20% 乌拉坦 1 mL 追加麻醉。取甲状软骨下第 3、4 软骨间隙先横向切开,再纵行向上切开第 2、3 软骨环(即倒 T 切

开气管),置入 3.5 号气管插管 3~4 cm,接呼吸机辅助通气。机械通气:呼吸机参数设定为容量控制模式(VCV),潮气量(VT)为 10 mL/kg,频率(f)为 40 次/min,呼气末正压(PEEP)为 0~2 mmHg,吸入氧浓度(FiO_2)为 40%~80%,实验过程中依据血气分析结果调整 VT 和 FiO_2 使目标血气达到动脉血氧分压 [$p(O_2)$]在 80 mmHg 以上,动脉血二氧化碳分压 [$p(CO_2)$]在 30~50 mmHg。颈外静脉穿刺置管,置入 4 F 双腔中心静脉导管 5~6 cm,再经右股动脉置入 3F PiCCO 动脉导管,再接 PiCCO 监护仪(Picco-PLUS 德国 PULSION 公司)进行血流动力学监测。以 5 F 导尿管行导尿术,记录每小时尿量。经耳缘静脉持续缓慢匀速泵 LPS,总量为 2 mg/kg,为使注射液体量一致,注射液体量为 2.5 mL/kg,注射速度严格控制在约 0.2 mL/min,保证 LPS 输注时间为 30 min 左右。注射 LPS 后,观察平均动脉压(MAP)下降至基础的 40% 即认为造模成功^[4]。C 组家兔经耳缘静脉匀速泵入等量生理盐水。本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.4 指标观测及标本留取

选择造模前基础状态(T_x)、感染性休克成模时(T_0)、成模后 3 h(T_3)、成模后 6 h(T_6)为观察时间点。经中心静脉导管监测中心静脉压(CVP),经 PiCCO 监护仪监测 MAP、心率(HR)、心脏指数(CI)、体循环阻力指数(SVRI)、全心舒张末期容积指数(GEDVI)、心室收缩力指数(dp_{max})、每搏输出量变异率(SVV)、血管外肺水指数(EVLWI)。记录各时间点的尿量、血肌酐

(SCr)、动脉血乳酸(Lac)、动脉血 pH 值。观察 6 h 后处死动物,留取肾脏组织标本行 HE 染色和透射电镜显微镜观察肾组织结构改变。

1.5 急性肾损伤免成模的标准

以免感染性休克成模后 6 h 肾小管组织病理学病变为成模标准,成模应符合下述 3 项表现之一:① 肾小管出现水肿、管腔变小;② 上皮细胞空泡样改变,细胞界限不清;③ 出现肾小管明显坏死。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件包进行分析处理。计量资料采用单因素方差分析,方差不齐时则采用非参数检验法;二元变量的相关分析采用 Pearson 相关系数,若为非正态分布资料则采用 Spearman 相关系数。实验数据用均数 ± 标准差表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流动力学及代谢指标比较

与 C 组相比, S 组 T_x 时 MAP、HR、CVP、CI、SVRI、GEDVI、 dp_{max} 、SVV、EVLWI、pH、Lac 无显著差异 ($P > 0.05$), T_0 时 MAP、SVRI、GEDVI、

dp_{max} 、pH 均显著下降 ($P < 0.01$), SVV、Lac 显著升高 ($P < 0.01$), 而 HR、CVP、CI、EVLWI 均无显著变化 ($P > 0.05$); S 组 T_3 及 T_6 时 MAP、CI、SVRI、GEDVI、 dp_{max} 、pH 值均较 C 组显著下降 ($P < 0.01$), HR、SVV、Lac 显著升高 ($P < 0.01$), CVP、EVLWI 均无显著变化 ($P > 0.05$)。S 组组内与 T_x 比较, T_0 、 T_3 、 T_6 时 MAP、CI、SVRI、GEDVI、 dp_{max} 、pH 较 T_x 显著下降 ($P < 0.05$), HR、Lac 显著升高 ($P < 0.01$), 而 CVP、EVLWI 均无显著差异 ($P > 0.05$), SVV 在 T_0 时较 T_x 时升高,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), T_3 、 T_6 时显著升高 ($P < 0.01$)。C 组上述指标在组内各时间点比较均无显著变化 ($P > 0.05$)。见表 1-3。

2.2 肾功能指标

S 组 6 h 总尿量为 (27.00 ± 7.62) mL, 显著少于 C 组的 (81.33 ± 6.74) mL ($P < 0.01$)。S 组 SCr 在注射内毒素后呈现上升趋势,从 T_x 时的 (16.10 ± 0.76) $\mu\text{mol/L}$ 升至 T_6 时的 (31.56 ± 1.53) $\mu\text{mol/L}$, 组内各时间点差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 T_0 后各时间点与 C 组相比,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 C 组和 S 组不同时间点血流动力学指标比较

组别	时间点	MAP/mmHg	HR/(次/min)	CVP/mmHg	CI/[L/(min·m ²)]	SVV/%
C 组	T_x	91.67 ± 1.97	225.67 ± 4.23	4.33 ± 0.52	3.46 ± 0.32	7.67 ± 1.63
	T_0	88.67 ± 2.73	226.67 ± 4.72	4.32 ± 0.72	3.49 ± 0.19	7.17 ± 0.98
	T_3	90.17 ± 2.48	229.00 ± 2.83	5.00 ± 0.02	3.44 ± 0.23	7.00 ± 1.10
	T_6	87.67 ± 2.88	228.33 ± 3.33	4.83 ± 0.98	3.49 ± 0.27	7.33 ± 0.82
S 组	T_x	92.00 ± 1.41	226.33 ± 4.55	4.83 ± 0.75	3.38 ± 0.42	7.67 ± 0.52
	T_0	50.00 ± 1.79**	227.83 ± 4.02	4.67 ± 0.52	3.13 ± 0.38	12.50 ± 1.05**
	T_3	40.33 ± 4.80**	247.33 ± 7.06**	5.03 ± 0.61	2.87 ± 0.38*	23.17 ± 1.47**
	T_6	26.25 ± 2.99**	261.50 ± 6.03**	5.33 ± 0.43	2.43 ± 0.43*	32.75 ± 0.96**

与 C 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 2 C 组和 S 组不同时间点血流动力学指标比较

组别	时间点	SVRI/(dyn·s/cm ² ·m ²)	GEDVI/(mL/m ²)	dp_{max} /(mmHg/s)	EVLWI/(mL/kg)
C 组	T_x	2 024.90 ± 166.00	322.58 ± 6.69	1 530.00 ± 86.36	7.33 ± 1.03
	T_0	1 964.15 ± 117.41	320.02 ± 8.50	1 569.50 ± 75.64	8.50 ± 1.05
	T_3	1 970.35 ± 107.42	326.65 ± 6.17	1 553.50 ± 104.75	7.83 ± 0.75
	T_6	1 999.15 ± 145.72	323.01 ± 5.75	1 528.50 ± 101.139	8.00 ± 1.27
S 组	T_x	2 184.37 ± 372.99	326.91 ± 11.51	1 548.33 ± 74.03	8.00 ± 1.10
	T_0	1 261.84 ± 245.51**	301.26 ± 6.02**	675.00 ± 39.37**	9.33 ± 1.51
	T_3	1 043.78 ± 237.58**	211.38 ± 12.70**	441.83 ± 43.93**	8.17 ± 1.33
	T_6	890.25 ± 172.68**	192.82 ± 15.82**	347.25 ± 52.79**	9.75 ± 2.87

与 C 组比较, ** $P < 0.01$ 。

2.3 肾组织 HE 染色和透射电镜下结构改变

HE 染色镜下见 C 组肾小球、肾小管结构完整,染色均匀,细胞形态完整清晰; S 组 6 只家兔

肾小球结构完整,肾间质有炎细胞浸润,肾小管出现水肿、管腔变小,上皮细胞空泡样改变,细胞界限不清,但未见有明显坏死表现。

表 3 C 组和 S 组不同时间点血流动力学指标比较

组别	时间点	pH 值	Lac/(mmol/L)	SCr/($\mu\text{mol/L}$)
C 组	T _x	7.39 ± 0.04	1.78 ± 0.78	15.90 ± 0.54
	T ₀	7.41 ± 0.03	1.38 ± 0.51	17.25 ± 1.32
	T ₃	7.40 ± 0.05	1.68 ± 0.55	16.69 ± 1.54
	T ₆	7.42 ± 0.02	1.47 ± 0.63	18.07 ± 1.01
S 组	T _x	7.38 ± 0.04	2.03 ± 1.06**	16.10 ± 0.76
	T ₀	7.16 ± 0.07**	5.02 ± 1.02**	19.13 ± 0.96*
	T ₃	7.02 ± 0.07**	10.97 ± 3.51**	22.88 ± 1.74**
	T ₆	6.88 ± 0.09**	11.03 ± 1.97**	31.56 ± 1.53**

与 C 组比较, ** $P < 0.01$ 。

C 组肾脏超微组织病理学改变: 肾组织超微结构正常, 内皮窗孔清晰, 内皮与基底膜连接紧密, 基底膜无增厚、无肿胀, 厚薄均匀, 足突清晰、排列整齐、均匀, 呈栅栏状; 近曲小管上皮细胞核仁明显, 线粒体丰富少量溶酶体颗粒沉积, 微绒毛丰富, 排列致密有序, 细胞基底膜与基底膜连接紧密。

S 组肾脏超微组织病理学改变: 肾小球细血管结构完整, 毛细血管内皮细胞肿胀, 部分线粒体水肿、胞质空泡化, 内皮细胞间隙缩小, 基底膜完整连续, 足突细胞肿胀, 系膜间质可见炎性细胞浸润; 肾小管上皮细胞腔面微绒毛部分缺失、脱落、紊乱, 细胞内容酶体及吞噬细胞泡增多, 胞质部分空泡变性。肾小管上皮细胞可见皱缩、染色质浓缩、核裂解, 可见部分凋亡小体。按组织病理学成模标准, 实验组 6 只家兔均造模成功。

3 讨 论

Langenberg C 等^[5]系统回顾近 40 年来有关感染性休克所致 AKI 的组织病理学研究, 其中仅有 20 篇可以用作统计分析, 其中 14 篇是来自于动物模型, 且一半以上是用 LPS 诱导的 AKI 模型, 成模标准并非一致, 选择的动物亦不相同。本研究采用 LPS 诱导造模, 并以肾小管组织病理学变化来确认内毒素休克所致 AKI 的家兔模型的建立。

本研究中模型组动物在接受内毒素后均出现了 MAP 的下降, 下降幅度均较基础值超过 40%, 且同时表现出 CI 下降、SVRI 下降、HR 增快、GEDVI 的下降, 是明显的低排低阻的血流动力学状态。内毒素性休克的主要病理生理改变包括有效循环血容量的不足、组织灌注不足、细胞核组织器官功能的损害, 其血流动力学状态为“高排低阻”^[6-8]。杨毅等^[9]研究提示如未进行有效液体复苏, 感染性休克的血流动力学特点为“低排高

阻”状态。本研究结果提示, 在 T₀ 时表现为心输出量和外周阻力均下降状态, 但在 T_x 至 T₀ 造模的时间段内观察到 PiCCO 提示外周阻力是有上升的, 但此段时间为观察造模阶段, MAP 并未达到预设目标, SVRI 维持上升一段时间后出现持续下降。陈秀凯^[10]研究提示, 在 2 min 内给予新西兰大白兔匀速缓慢注射 2 mg/kg 的 LPS 可以诱导内毒素休克模型, 其模型成功时间在 60 min 内。本研究为更好地模拟内毒素的持续释放入血效应, 给予 30 min 的注射时间, 观察结果提示成模时间在 60~90 min, 这也许正是本研究的实验结果出现成模时间晚, 但心肌抑制和外周血管舒张更严重的原因, 即在 T₀ 时表现出“低排低阻”现象。

2012 年最新的改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南推荐仍采用 SCr 作为诊断 AKI 的重要指标^[11-14]。本研究中 SCr 在 LPS 致内毒素休克后持续升高, 模型组 T_x 时 SCr 为 (16.09 ± 0.76) $\mu\text{mol/L}$, T₆ 时为 (31.56 ± 1.53) $\mu\text{mol/L}$, T₆ 时 SCr 为 T_x 时的 1.96 倍; 且模型组观察时间窗内总尿量仅为对照组的 1/3 左右, 尿量明显减少。按照 KDIGO 指南标准, 家兔在 LPS 诱导后至观察时间终点 T₆ 时已出现内毒素休克所致 AKI。

虽然目前对感染性休克所致 AKI 的组织病理学研究较少, 且存在争议, 但是多数学者^[15-18]赞同肾小管细胞受损是其病理组织学基本特征的观点。Langenberg C 等^[5]研究提示在已有的感染性休克所致 AKI 的患者组织病理学资料中, 急性肾小管坏死 (ATN) 的出现率不足 25%, 而在灵长类动物感染性休克所致 AKI 的模型中 ATN 的出现率也仅为 37% 左右, 在大鼠感染性休克所致 AKI 的模型中 ATN 只在 23% 的样本中可观察到。可见只有少数的组织病理发现有典型的 ATN 的表现, 大多数形态正常或仅出现轻微非特异性的改变^[19]。本研究中, 兔肾脏组织在光学显微镜下可观察到肾小球结构完整, 肾间质炎性细胞浸润, 肾小管出现水肿、管腔变小, 部分刷状缘消失、上皮细胞空泡样改变, 细胞界限不清, 但未见有明显 ATN 表现, 这一观察结果与 CaiTaway 等^[20]在脓毒症狒狒的肾脏病理切片中观察到的特点相似, 与李锦艳等^[21]研究 LPS 致大鼠 AKI 后观察到的肾脏病理学结果一致。此外, 经透射电镜观察到的肾脏近端小管上皮细胞的损伤性变化, 进一步证实了 LPS 可诱导出内毒素休克性 AKI。

感染休克所致 AKI 的组织病理学特点除了肾小管上皮细胞损伤外,细胞凋亡也是其主要表现形式^[22-23]。张彧等^[24]研究提示,脓毒症早期肾组织细胞凋亡数量增加,与细胞因子等大量释放有关。Jo SK 等^[25]研究提示,肾小管上皮细胞凋亡可能是内毒素血症时肾损伤的潜在机制。Li Wan 等^[19]在绵羊脓毒症休克模型制作中进一步证实了这一机制的可能:肾小管上皮细胞中的致凋亡蛋白 BAX 升高,而抑制凋亡的蛋白 Bcl-xL 下降,提示在脓毒症早期的肾脏中细胞凋亡机制即可被激活。本研究中透射电镜观察肾脏组织时发现肾小管上皮细胞有皱缩、染色质浓缩、核裂解现象,甚至可见凋亡小体。这一结果进一步证实了本研究成功复制出内毒素休克性 AKI 的家兔模型。

参考文献

- [1] Elias A C, Matsuo T, Grion C M, et al. Incidence and risk factors for sepsis in surgical patients: a cohort study [J]. *J Crit Care*, 2012, 27(2): 159 - 166.
- [2] 廖凯, 蔡彬, 罗玉龙, 等. 瓜氨酸对盲肠结扎穿孔脓毒症大鼠模型急性肾损伤的保护作用研究 [J]. *结直肠肛门外科*, 2015, 21(02): 137 - 141.
- [3] 金魁, 刘宝, 邵敏, 等. 小鼠脓毒症急性肾损伤模型制备及肾功能损伤指标评价 [J]. *中国急救医学*, 2015(5): 394 - 397.
- [4] Engelberts I, von A E J, van der Linden C J, et al. The interrelation between TNF, IL-6, and PAF secretion induced by LPS in an in vivo and in vitro murine model [J]. *Lymphokine Cytokine Res*, 1991, 10(1/2): 127 - 131.
- [5] Langenberg C, Bagshaw S M, May C N, et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2008, 12(2): R38 - R43.
- [6] Wanecek M, Weitzberg E, Rudehill A, et al. The endothelin system in septic and endotoxin shock [J]. *Eur J Pharmacol*, 2000, 407(1/2): 1 - 15.
- [7] 王海霞, 薛露, 张敏, 等. 内毒素休克所致急性肾损伤家兔血和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白变化 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2016(17): 2605 - 2610.
- [8] 曹新顺, 史佳, 余剑波, 等. 蛋白激酶 C α 在电针减轻内毒素休克诱发急性肾损伤中的作用: 与 Nrf2/HO-1 通路的关系 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2015, 35(6): 727 - 731.
- [9] 杨毅, 邱海波, 周绍霞. 容量状态对革兰氏阴性杆菌感染性休克患者血液动力学类型及氧化代谢的影响 [J]. *中国急救医学*, 2001, 21(2): 79 - 81.
- [10] 陈秀凯. 感染性休克致急性肾损伤的血流动力学及机制研究 [D]. 北京协和医学院(中国医学科学院), 北京协和医学院, 中国医学科学院, 清华大学医学部, 2011.
- [11] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179 - c184.
- [12] 陈壮林, 李跃祥, 余剑波, 等. 姜黄素对内毒素休克兔急性肾损伤的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(2): 167 - 170.
- [13] 张晓, 史佳, 余剑波, 等. 蛋白激酶 C 激活在兔内毒素休克诱发急性肾损伤中的作用 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2016, 22(1): 34 - 37.
- [14] 陈壮林, 余剑波, 宫丽荣, 等. PI3K/Nrf2 通路在内毒素休克兔肾损伤中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(1): 129 - 133.
- [15] Kosaka J, Lankadeva Y R, May C N, et al. Histopathology of Septic Acute Kidney Injury: A Systematic Review of Experimental Data [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(9): e897 - e903.
- [16] R Sada, S Fukuda, H Ishimaru. Toxic shock syndrome due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: Two case reports and a literature review in Japan [J]. *Idcases*, 2017, 8(C): 77 - 80.
- [17] R Wanchoo, S Khan, JE Kolitz, et al. Carfilzomib-related acute kidney injury may be prevented by N-acetyl-L-cysteine [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2015, 21(4): 313 - 319.
- [18] L Gatticchi, I Bellezza, SR Del, et al. The Tm7sf2 Gene Deficiency Protects Mice against Endotoxin-Induced Acute Kidney Injury [J]. *Plos One*, 2015, 10(11): e0141885 - e0141893.
- [19] Wan L, Bagshaw S M, Langenberg C, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(4): S198 - S203.
- [20] Carraway M S, Welty-Wolf K E, Miller D L, et al. Blockade of tissue factor: treatment for organ injury in established sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care*, 2003, 167: 1200 - 1209.
- [21] 李锦艳, 刘虹, 辛小梅. 内毒素致大鼠急性肾损伤早期 NGAL 和 KIM-1 的变化 [J]. *中国医疗前沿*, 2011, 6: 18 - 19.
- [22] Mariano F, Cantaluppi V, Stella M, et al. Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients [J]. *Crit Care*, 2008, 12(2): R42 - R48.
- [23] Lerolle N, Nochy D, Guérot E, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(3): 471 - 478.
- [24] 张彧, 任延波, 蒋丽. 脓毒症早期大鼠肾脏细胞凋亡及炎症细胞因子的变化 [J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(2): 89 - 91.
- [25] Jo S K, Cha D R, Cho W Y, et al. Inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce Fas-mediated apoptosis in renal tubular Cells [J]. *Nephron*, 2002, 91(3): 406 - 415.