

肾缺血-再灌注损伤的致病机制及治疗方法的研究进展

黄世雪 杨定平

430060 武汉, 武汉大学人民医院肾病内科

【摘要】 肾缺血-再灌注损伤(renal ischemia reperfusion injury, RIRI)是一种涉及氧化应激反应、炎症反应、钙超载以及细胞凋亡的病理过程,它发病机制复杂,是导致急性肾衰竭、慢性肾脏病急性加重和肾脏移植术后影响移植物早期功能恢复和移植物长期存活的重要因素。由于 RIRI 具有高发病率,且预后较差,目前仍缺乏十分有效的防治手段,因此迫切需要寻找一种新的治疗方法。本文就 RIRI 的发病机制和最新研究的治疗方法进行一综述。

【关键词】 肾缺血-再灌注损伤;致病机制;治疗方法

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2019.07.013

Research advances in pathogenic mechanism and treatments of renal ischemia-reperfusion injury

HUANG Shi-xue, YANG Ding-ping. Wuhan University Renmin Hospital, Wuhan 430060, China

Corresponding author: YANG Ding-ping, E-mail: shenbinneike@163.com

【Abstract】 Renal ischemia-reperfusion injury (RIRI) is a pathological process involving oxidative stress, inflammatory response, calcium overload and apoptosis. It is an important factor leading to acute renal failure, acute exacerbation of chronic kidney disease. Due to the high incidence of RIRI and poor prognosis, there is still a lack of effective prevention and treatment methods. So it is urgent to find a new treatment. This article reviews the pathogenesis of RIRI and the treatment of the latest research.

【Key words】 Renal ischemia-reperfusion injury; Pathogenic mechanism; Treatment

肾缺血-再灌注损伤(renal ischemia reperfusion injury, RIRI)是指肾脏缺血重新获得血供后,组织细胞损伤无明显减轻反而进一步加重的病理现象^[1-2],主要表现为血清肌酐浓度明显升高,病理表现为肾小管上皮细胞线粒体高度肿胀、变形、嵴减少、排列紊乱,甚至崩解、形成空泡等,其中以急性肾小管坏死最为严重。肾脏是一个高灌注器官,对缺血非常敏感,肾血管手术、肾移植、心脏停搏、低血压休克等都会导致不同程度的 RIRI,近年来随着肾移植及心脏大手术的开展增多,RIRI 的发生率及死亡率也逐年上升,致死率占住院患者的 20%^[3]。因此,进一步研究 RIRI 的发生及机体的反应机制,对了解 RIRI 的发生发展,早期采取有效的防治措施有重要意义,本文就 RIRI 的发病机制和最新研究的治疗方法进行综述。

一、RIRI 的发病机制

1. 氧化应激作用 肾组织在缺血-再灌注过程中会产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),超过了机体的清除能力,ROS 因其极易与各种细胞结构成分发生反应,而导致细胞氧化损伤^[4]。研究发现,RIRI 导致的急性肾功能

衰竭的重症患者,血浆硫醇消耗和羰基形成增加,表明机体内氧化应激显著增加^[5]。动物研究表明,在缺血期间,ATP 会降解为次黄嘌呤,在肾脏恢复供血后,次黄嘌呤通过黄嘌呤氧化酶转化为黄嘌呤,在此过程中产生超氧化物和 H₂O₂^[6]。ROS 通过蛋白质、脂质过氧化和 DNA 损伤造成细胞损伤,最终导致肾小管的坏死^[7]。血小板反应蛋白-1(Thrombospondin-1, TSP1)是由血小板、内皮细胞和血管平滑肌细胞以及非血管细胞分泌的基质细胞蛋白组成,是缺氧时分泌的应激蛋白。信号调节蛋白 α(signal regulatory protein-α, SIRP-α)是在吞噬细胞和神经细胞上表达的细胞表面受体。近来有研究表明,RIRI 上调肾 TSP1-SIRP-α 信号传导,TSP1 刺激人肾小管内皮细胞中 SIRP-α 和 O₂⁻ 的磷酸化,增加 ROS 产生,抑制 NO 介导的血管舒张,并促进细胞死亡,组织学上也确认了肾小管损伤和肾功能降低,肾血流量明显下降,进一步加重了 RIRI^[8]。细胞表面受体 CD47 在血管细胞和组织中广泛表达,而 TSP1 是受体 CD47 的配体激活剂,研究发现 CD47 及其配体 TSP1 在小鼠 RIRI 后均被上调,CD47 敲除后小鼠肾功能障碍和肾小管损伤减轻,表明

RIRI的发展需要完整的 CD47 信号传导。TSP1 可激活 CD47 并阻断细胞中的 NO 和可溶性鸟苷酸环化酶信号传导,使组织血流减少^[9]。用 CD47 抗体阻断 CD47 信号通路后,可减少氧化应激、线粒体损伤和肾小管细胞凋亡,减轻 RIRI 并为肾移植提供肾脏保护^[10]。有研究表明,通过激活 CD47、TSP1 可限制 RIRI 后肾小管上皮细胞的增殖和自我更新,延缓了损伤肾组织的修复,进而引起急性肾损伤,并可能转化为慢性肾脏病^[11]。

2. 钙超载 各种原因引起细胞内 Ca^{2+} 含量异常增多导致细胞结构损伤和功能代谢障碍的现象称为钙超载。肾组织缺血缺氧时,细胞内 pH 降低,再灌注使细胞内外形成 pH 梯度差, Na^+/H^+ 离子交换泵作用增强以降低细胞内 H^+ ^[12],同时由于 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性下降,细胞内 Na^+ 含量升高,导致 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换反转,胞外大量 Ca^{2+} 进入细胞;另一方面,内质网和肌质网中依赖 ATP 的 Ca^{2+} 摄取机制受到破坏,而且内质网和肌质网增加了 Ca^{2+} 的释放^[13];组织缺血缺氧造成细胞膜结构改变,使细胞对 Ca^{2+} 的通透性大大增加,再灌注时, Ca^{2+} 便会顺浓度梯度进入细胞内。细胞内 Ca^{2+} 的升高可以激活钙依赖性蛋白酶,降解细胞内蛋白^[14],也导致焦磷酸钙络合物的生成和尿酸的形成,和活性氧的产生,并促进炎症的发生;线粒体钙超载,会导致线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPT)的开放, MPT 的开放是细胞死亡过程中的一个关键事件,最终能导致肾组织的损伤及肾功能的下降。

3. 细胞凋亡与缺血 相关的上皮细胞损伤在近端小管的 S3 段中最明显^[15],肾小管细胞的特征性组织学变化包括管状刷状缘的丢失,管状上皮细胞脱落或坏死细胞碎片进入管状腔,管状腔的扩张,以及由坏死和凋亡引起的管状铸型的形成,因此细胞凋亡可能是主要的损伤模式^[16-17]。B 细胞淋巴瘤因子(Bcl-2)和 Bcl 相关 X 蛋白(bax)都属于 Bcl-2 基因家族, Bcl-2 为凋亡抑制基因, bax 为促凋亡基因,二者共同作用,调控细胞凋亡。Chine 等^[18]研究表明,大鼠 RIRI 后 Bcl-2/bax 比值下降,导致肾小管上皮细胞凋亡增加。目前认为半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)依赖的细胞凋亡途径在缺血再灌注诱导的肾小管上皮细胞凋亡中发挥主要作用^[19]。caspase-3 是一种以无活性酶原形式存在的重要的半胱氨酸蛋白酶。caspase-3 位于细胞凋亡的下游,是各种凋亡通路的必经之路。Zheng 等^[20]在小鼠 RIRI 模型中发现,缺血组肾脏中 caspase-8 和 caspase-3 的表达明显升高,而且有研究表明, caspase-3 能够裂解 bcl-2 蛋白,裂解产物可进一步激活下游的 caspase,并导致 caspase 级联反应放大,进一步促发细胞凋亡^[21]。内质网(ER)应激可由缺血性急性肾损伤中的许多不同刺激信号触发,包括突变蛋白聚集、缺氧、能量剥夺和代谢功能障碍。ER 中蛋白质折叠能力下降导致错误折叠的蛋白质积累,引发 ER 应激。最近的研究表明, ER 应激是 RIRI 引起的肾小管细胞凋亡的主要因素^[22]。因此, ER 应激可能是 RIRI 病理学中一个重要的新的促进因素。长链非编码 RNA 在多种病理生理过程中发挥关键

作用,如细胞增殖、凋亡和迁移, Geng 等人^[23]确定了 RIRI 诱导的长链非编码 RNA GAS5 也可促进肾脏细胞凋亡。

4. 炎症损伤作用 RIRI 往往伴随一系列炎症损伤,主要表现为白细胞聚集并穿过微血管壁,浸润周围组织,同时伴有微血管功能紊乱及局部组织中液体和蛋白质集聚^[24]。缺血期代谢产物蓄积、组织细胞碎片等均可触发急性炎症反应,肾实质细胞和驻留的白细胞分泌多种趋化因子和细胞因子,这些炎症介质、细胞粘附分子-细胞内粘附分子-1(ICM-1)和 P-选择素又招募白细胞浸润到缺血组织,然后导致白细胞和内皮细胞相互作用增强,从而促进内皮细胞损伤,肿胀,阻碍血液流动。这些炎症介质还介导单核细胞、嗜中性粒细胞、T 细胞、炎性树突状细胞和 NKT 细胞在肾脏的迁移^[25],浸润的白细胞可进一步增加趋化因子和细胞因子的分泌,诱发炎症反应。TNF- α 、IL-2 和 IL-6 作为重要的炎症细胞因子对缺血后炎症形成和损伤程度有密切联系^[26-27]。CXC 趋化因子配体 16(CXCL16)属于 CXC 趋化因子家族。既往已经证明 CXCL16 可通过调节细胞凋亡和炎症来增强顺铂诱导的急性肾损伤和慢性高血压性肾损伤^[28-29]。含有蛋白激酶-1 的 Rho 相关卷曲螺旋(ROCK1)是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的成员和 RhoA 的直接下游效应子。ROCK1 在细胞运动、细胞凋亡、炎症和氧化应激的调节中起重要作用^[30]。Liang 等人^[31]研究了 CXCL16/ROCK1 信号通路在 RIRI 中的作用。在损伤的肾小管上皮细胞中, CXCL16 激活 ROCK1,导致 caspase-3 蛋白和 TNF- α 、IL-6 的上调,表明 CXCL16/ROCK1 信号通路可能在 RIRI 诱导的 AKI 的发病机制中起重要作用。此外,肾血管内皮细胞已被证明在募集免疫细胞中起主导作用^[32],再灌注时大量白细胞随血流进入组织进一步加剧了炎症反应,从而加剧了肾脏损伤。在缺血组织中 CD_4^+ T 细胞显著增加,表明这些细胞可能参与 RIRI。炎症细胞浸润是 RIRI 发病机制和肾小管间质损伤进展的关键过程,然而,目前仍不清楚启动和促进炎症的具体过程^[33]。

二、RIRI 保护的研究进展

1. 缺血预处理对 RIRI 的保护作用 缺血预处理(ischemic preconditioning, IPC)是指在长时间缺血前对组织器官实施多次短暂的缺血以增强组织缺血耐受性,从而延缓或减轻再灌注引起的损伤。早在 1999 年 Tossy 等^[34]就发现对大鼠左肾进行 IPC,再造成缺血再灌注损伤后,发现肾功能损伤的生化指标较假手术组明显好转,因此提出治疗 RIRI 的新策略。近几年,大量研究聚焦在了 IPC 对 RIRI 的预防和治疗作用,但研究结果不一致, IPC 对 RIRI 的防治作用仍存在很大的争议。Motta 等人^[35]在动物缺血再灌实验中发现 IPC 联合低温治疗显示实验组在组织学变化及氧化应激方面均没有差异,因此得出 IPC 对于 RIRI 无肾脏保护作用。同样在动物实验中, Zhang 等人^[36]却发现与假手术动物相比, IPC 组小鼠肾损伤减少,并发现 IPC 组小鼠体内 $\text{CD}11\text{c}^+$ 细胞减少,促炎细胞因子 IL-17 水平降低,成熟树突状细胞标志物 CCR7 表达减少。结果表明,肾脏 IPC 通过抑制树突状细胞成熟,提供局部和全身免疫抑制,从而介导肾脏保护

作用。Shen 等人^[37]发现对脾脏进行 IPC,也可减轻 RIRI,对肾组织 HE 染色显示,脾脏 IPC 组肾脏缺血再灌注损伤减轻,肾脏损伤评分降低。ELISA 和免疫印迹(western blotting)结果显示,缺血再灌诱导的 TNF- α 和 IL-6 的产生和分泌受到脾脏 IPC 的抑制。肾组织中 IKK- β 和核内 p65 的表达水平在缺血再灌组中增加,而脾脏 IPC 表现出抑制 IKK- β 和核内 p65 表达水平增加的功能。脾脏 IPC 表现出有效的抗炎能力,从而减轻 RIRI。

有少数研究报道了 IPC 对人体移植肾的临床效应。Wu 等人^[38]纳入 48 例肾移植患者,并对实验组进行髂外动脉的 IPC,结果显示实验组和对照组间术后尿量、血清肌酐、eGFR 等在 12 h 时有统计学差异,而其余时间点均没有差异,病理方面也未观察到差异。Nicholson 等^[39]也完成了类似的随机对照实验,结果显示在术后 1 个月及 3 个月检测两组患者各项肾功能相关指标也均无统计学差异。这些试验研究均是小样本、单中心、评价短期预后,其统计学证据不足,仍需要大样本、多中心、长期随访的临床研究来进一步评估 IPC 对 RIRI 的长期效果。

2. 干细胞对 RIRI 的保护作用 干细胞是指一类具有能够自我更新和多向分化潜能的细胞,干细胞移植可以通过抑制多种促炎性因子的释放,并分泌多种营养性生长因子来促进血管生成,促进细胞有丝分裂和增殖,同时通过降低细胞凋亡和减轻炎症反应并启动修复过程来促进损伤肾脏的修复^[40],干细胞移植疗法为 RIRI 的治疗提供了新思路。

Havakhah 等人^[41]在经过缺血再灌注的大鼠体内通过实质内或主动脉内途径注射大鼠骨髓来源的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)。结果发现,与对照组相

比,在第 1 天和第 3 天后实验组动物显示血清肌酐和血尿素氮浓度显著增加以及肾小球滤过率下降。另一方面,实验组的动物显示出显著增强的再生能力,因此 MSCs 可望成为 RIRI 的新型治疗方法。对不同来源的 MSCs 的研究中发现自体脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADMSCs)容易在体外大量扩增,可迁移到受损部位,产生大量抗炎细胞因子和生长因子,并且拥有免疫调节特性,这些赋予了它比其他类型干细胞更大的潜能和优势^[43]。我国研究者取大鼠大网膜周围的脂肪组织制备自体 ADMSCs,并通过大鼠尾静脉移植到治疗组,发现治疗组临床指标及组织病理损伤均明显轻于对照组,并用 WB 法检测肾脏组织内血红素氧化酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)及磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸醌氧化还原酶 1(NAPDH quinineoxidoreductase-1, NQO1)的相对表达水平,治疗组抗氧化标志物 NQO1 和 HO-1 的蛋白表达水平显著高于对照组,ADMSCs 经大鼠尾静脉移植后,对 RIRI 具有明显的修复作用,其修复肾脏损伤机制可能与抗氧化应激有关^[42]。Westenfelder 等^[44]采用一种双盲、对照、多中心 II 期临床研究证实 MSCs 可以预防和治疗体外循环下心脏大手术导致的 RIRI。

目前干细胞移植治疗 RIRI 在动物实验中取得了很大的进展,但在临床实验中仍研究较少,所以仍需进一步的验证。

3. 新型药物对 RIRI 的保护作用 针对 RIRI 中发生的一系列复杂病理生理变化,当前研究者针对不同机制选择用药,各类药物研究在动物实验及临床试验取得了良好的进展,表 1 中分别列举了部分药物在 RIRI 方面的实验进展。

表 1 现代研究的治疗缺血再灌注损伤药物

| 药物 | 种类 | 实验结果 | 可能的作用机制 |
|---|------------|--|---|
| IL-33 抑制剂 ^[45] | 抗炎药 | 减少了 RIRI 后小鼠肾脏中的促炎细胞因子和趋化因子水平,从而减轻了肾组织的损伤 | 肾脏中巨噬细胞和 CD3(+) T 细胞显著减少 |
| 氯硝柳胺 ^[32] | 抗炎药 | 实验组小鼠肾功能改善,同时检测自噬相关蛋白的表达水平增高,表明自噬与肾功能改善之间存在强烈的相关性 | 通过自噬途径减弱炎症细胞因子,增加抗炎细胞因子水平 |
| 促红细胞生成素(EPO) ^[46] | 抗炎药 | 通过大剂量 EPO 预处理,再灌注各时间点的肾功能明显改善,肾脏病理改变(包括肾间质炎症细胞浸润)也明显减轻 | 减少 NF- κ B 对下游炎症因子的激活,抑制 p38MAPK 活化,下调 TNF- α 表达 |
| 广谱抗生素 ^[47] | 抗炎药 | 微生物群的消耗显著减轻肾损伤、功能障碍和远程器官损伤,并在 RIRI 后维持了肾小管完整性。 | 降低 F4/80 + 肾脏驻留巨噬细胞的成熟状态 |
| Rhus verniciflua stokes 提取物 ^[48] | 抗氧化剂 | RVS 预处理后可显著降低缺血再灌注小鼠血尿素氮、血清肌酐和乳酸脱氢酶 | 增强 Nrf2 介导的抗氧化酶活性,抑制细胞死亡和 ROS 的产生 |
| 褪黑激素 ^[46] | 抗氧化剂 | 褪黑素稀释了炎症细胞在损伤区域的浸润,降低了尿蛋白和血肌酐的排泄,降低了肾组织中 SOD 活性和丙二醛水平 | 抑制肾髓过氧化物酶的活性及控制黏附因子 ICAM-1、丙二醛水平治疗肾缺血再灌注损伤。 |
| N-乙酰半胱氨酸(NAC) ^[49] | 抗氧化剂 | 使用 NAC 对遭受失血性休克的大鼠进行液体复苏治疗,实验组小鼠体内硫代巴比妥酸性反应物质、一氧化氮、超氧化物的水平明显下降。组织学上肾小管管状坏死和皮质、髓质充血减轻 | 谷胱甘肽是体内极其重要的内源性抗氧化物质, NAC 可恢复谷胱甘肽必须的二硫键 |
| AT13387 ^[50] | Hsp90 抑制剂 | 在 RIRI 后,使用 AT13387 显著降低血清肌酐,减轻肾小管坏死,TLR4 表达和 NF- κ B 依赖性趋化因子水平下降 | 上调保护性 Hsp70,抑制 TLR4 介导的 NF- κ B 炎症活性,并调节 Na ⁺ -K ⁺ -ATP 酶的活性,减轻钙超载 |
| 己酮可可碱 ^[51] | 细胞凋亡蛋白酶抑制剂 | 通过 tunel 检测法计数细胞凋亡数量,发现凋亡细胞数量减少 | 促进 Bcl-2 基因的表达,减少细胞凋亡 |

三、讨论

RIRI 的整体机制非常复杂,涉及不同分子途径之间的相互作用,因此制定能够转化为临床研究的治疗策略存在着相当大的难度。减轻缺血再灌注肾脏细胞的炎症反应,减少肾脏细胞凋亡,改善肾组织超微结构的改变,从而抑制缺血再灌注过程中脂质过氧化物的升高,清除氧自由基,对缺血再灌注损伤功能的恢复及细胞存活有着重要的临床意义。研究者们已经相应的提出许多防治的新策略,但大多数因为种种的困难尚未在临床推广,还有一部分临床试验因为样本量小,尚未得出一致的结论,仍存在很大的争议,因此,RIRI 仍然是导致急性肾损伤重要的发病原因,深入 RIRI 分子机制研究,开展大样本多中心长期随访的临床试验仍是当下研究的重点。

参 考 文 献

- [1] Eltzschig HK, Eckle T. Ischemia and reperfusion—from mechanism to translation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1391-1401.
- [2] Korkmaz A, Kolankaya D. Inhibiting inducible nitric oxide synthase with rutin reduces renal ischemia/reperfusion injury[J]. *Can J Surg*, 2013, 56(1): 6-14.
- [3] Lafrance JP, Miller DR. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(2): 345-352.
- [4] Huang L, Belousova T, Chen M, et al. Overexpression of stanniocalcin-1 inhibits reactive oxygen species and renal ischemia/reperfusion injury in mice[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(8): 867-877.
- [5] Himmelfarb J, Mcmonagle E, Freedman S, et al. Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(9): 2449-2456.
- [6] Linas SL, Whittenburg D, Repine JE. Role of xanthine oxidase in ischemia/reperfusion injury[J]. *Am J Physiol*, 1990, 258(3 Pt 2): F711-F716.
- [7] Erdogan H, Fadilliglu E, Yagmurca M, et al. Protein oxidation and lipid peroxidation after renal ischemia-reperfusion injury: protective effects of erdoesteine and N-acetylcysteine[J]. *Urol Res*, 2006, 34(1): 41-46.
- [8] Yao M, Rogers NM, Csanyi G, et al. Thrombospondin-1 activation of signal-regulatory protein- α stimulates reactive oxygen species production and promotes renal ischemia reperfusion injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(6): 1171-1186.
- [9] Rogers NM, Yao M, Novelli EM, et al. Activated CD47 regulates multiple vascular and stress responses; implications for acute kidney injury and its management[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(8): F1117-F1125.
- [10] Wang X, Xu M, Jia J, et al. CD47 blockade reduces ischemia/reperfusion injury in donation after cardiac death rat kidney transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(4): 843-854.
- [11] Rogers NM, Zhang ZJ, Wang JJ, et al. CD47 regulates renal tubular epithelial cell self-renewal and proliferation following renal ischemia reperfusion[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(2): 334-347.
- [12] Baines CP. How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion; the late phase[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2011, 16(3-4): 239-243.
- [13] Tuboly E, Futakuchi M, Varga G, et al. C5a inhibitor protects against ischemia/reperfusion injury in rat small intestine[J]. *Microbiol Immunol*, 2016, 60(1): 35-46.
- [14] Vasques ER, Cunha JE, Coelho AM, et al. Trisulfate disaccharide decreases calcium overload and protects liver injury secondary to liver ischemia/reperfusion[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e149630.
- [15] Lieberthal W, Nigam SK. Acute renal failure. I. Relative importance of proximal vs. distal tubular injury[J]. *Am J Physiol*, 1998, 275(5 Pt 2): F623-F631.
- [16] Havasi A, Borkan SC. Apoptosis and acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(1): 29-40.
- [17] Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4210-4221.
- [18] Sun HY, Wang NP, Halkos M, et al. Postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways[J]. *Apoptosis*, 2006, 11(9): 1583-1593.
- [19] Saikumar P, Venkatachalam MA. Role of apoptosis in hypoxic/ischemic damage in the kidney [J]. *Semin Nephrol*, 2003, 23(6): 511-521.
- [20] Zheng X, Zhang X, Sun H, et al. Protection of renal ischemia injury using combination gene silencing of complement 3 and caspase 3 genes[J]. *Transplantation*, 2006, 82(12): 1781-1786.
- [21] Zhu J, Yang Y, Wu J. Bcl-2 cleavages at two adjacent sites by different caspases promote cisplatin-induced apoptosis[J]. *Cell Res*, 2007, 17(5): 441-448.
- [22] Yan M, Shu S, Guo C, et al. Endoplasmic reticulum stress in ischemic and nephrotoxic acute kidney injury[J]. *Ann Med*, 2018, 50(5): 381-390.
- [23] Geng X, Xu X, Fang Y, et al. The effect of long noncoding RNA GAS5 on apoptosis in renal ischemia/reperfusion injury [J]. *Nephrology(Carlton)*, 2019, 24(4):405-413.
- [24] Zhang X, Zhao J, Zhu W, et al. Synergistic effect of subtoxic-dose cisplatin and TRAIL to mediate apoptosis by down-regulating decoy receptor 2 and up-regulating caspase-8, caspase-9 and bax expression on NCI-H460 and A549 cells[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2013, 16(5): 710-718.
- [25] Furuichi K, Wada T, Kaneko S, et al. Roles of chemokines in renal ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Biosci*, 2008, 13: 4021-4028.
- [26] Du X, Hu X, Wei J. Anti-inflammatory effect of exendin-4 postconditioning during myocardial ischemia and reperfusion [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(6): 3853-3857.
- [27] Wang Y, Ge P, Zhu Y. TLR2 and TLR4 in the brain injury caused by cerebral ischemia and reperfusion[J]. *Mediators In-*

- flamm, 2013, 2013; 124614.
- [28] Liang H, Zhang Z, He L, et al. CXCL16 regulates cisplatin-induced acute kidney injury[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 31652-31662.
- [29] Liang H, Ma Z, Peng H, et al. CXCL16 Deficiency attenuates renal injury and fibrosis in salt-sensitive hypertension[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28715.
- [30] Zhang Y, Fu R, Liu Y, et al. Dephosphorylation and mitochondrial translocation of cofilin sensitizes human leukemia cells to cerulein-induced apoptosis via the ROCK1/Akt/JNK signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20655-20668.
- [31] Liang H, Liao M, Zhao W, et al. CXCL16/ROCK1 signaling pathway exacerbates acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 347-356.
- [32] Zhang LX, Zhao HJ, Sun DL, et al. Niclosamide attenuates inflammatory cytokines via the autophagy pathway leading to improved outcomes in renal ischemia/reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(2): 1810-1816.
- [33] Yu L, Moriguchi T, Kaneko H, et al. Reducing inflammatory cytokine production from renal collecting duct cells by inhibiting GATA2 ameliorates acute kidney injury[J]. *Mol Cell Biol*, 2017, 37(22): e211-e217.
- [34] Toosy N, McMorris EL, Grace PA, et al. Ischemic preconditioning protects the rat kidney from reperfusion injury[J]. *BJU Int*, 1999, 84(4): 489-494.
- [35] Motta GL, Souza PC, Santos E, et al. Effects of remote ischemic preconditioning and topical hypothermia in renal ischemia-reperfusion injury in rats[J]. *Acta Cir Bras*, 2018, 33(5): 396-407.
- [36] Zhang T, Song N, Fang Y, et al. Delayed ischemic preconditioning attenuated renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting dendritic cell maturation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(5): 1807-1820.
- [37] Shen Y, Qiu T, Liu XH, et al. Renal ischemia-reperfusion injury attenuated by splenic ischemic preconditioning [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7): 2134-2142.
- [38] Wu J, Feng X, Huang H, et al. Remote ischemic conditioning enhanced the early recovery of renal function in recipients after kidney transplantation: a randomized controlled trial [J]. *J Surg Res*, 2014, 188(1): 303-308.
- [39] Nicholson ML, Pattenden CJ, Barlow AD, et al. A double blind randomized clinical trial of remote ischemic conditioning in live donor renal transplantation [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(31): e1316.
- [40] Semedo P, Wang PM, Andreucci TH, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate tissue damages triggered by renal ischemia and reperfusion injury [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(2): 421-423.
- [41] Havakhah S, Sankian M, Kazemzadeh GH, et al. In vivo effects of allogeneic mesenchymal stem cells in a rat model of acute ischemic kidney injury [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21(8): 824-831.
- [42] 黄克静, 黄婷, 胡文兵, 等. 脂肪间充质干细胞对肾缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2017, 17(2): 115-119.
- [43] Maziarz A, Kocan B, Bester M, et al. How electromagnetic fields can influence adult stem cells: positive and negative impacts [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 54.
- [44] Westenfelder C, Togel FE. Protective actions of administered mesenchymal stem cells in acute kidney injury: relevance to clinical trials [J]. *Kidney Int Suppl (2011)*, 2011, 1(3): 103-106.
- [45] Liang H, Xu F, Wen XJ, et al. Interleukin-33 signaling contributes to renal fibrosis following ischemia reperfusion [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 812: 18-27.
- [46] Ahmadiasl N, Banaei S, Alihemmati A, et al. The anti-inflammatory effect of erythropoietin and melatonin on renal ischemia reperfusion injury in male rats [J]. *Adv Pharm Bull*, 2014, 4(1): 49-54.
- [47] Emal D, Rampanelli E, Stroo I, et al. Depletion of gut microbiota protects against renal ischemia-reperfusion injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(5): 1450-1461.
- [48] Choi DR, Jeong JH, Yu KS, et al. Extract of *Rhus verniciflua* stokes protects against renal ischemia-reperfusion injury by enhancing Nrf2-mediated induction of antioxidant enzymes [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 3827-3835.
- [49] Moreira MA, Irigoyen MC, Saad KR, et al. N-acetylcysteine reduces the renal oxidative stress and apoptosis induced by hemorrhagic shock [J]. *J Surg Res*, 2016, 203(1): 113-120.
- [50] O'Neill S, Humphries D, Tse G, et al. Heat shock protein 90 inhibition abrogates TLR4-mediated NF-kappaB activity and reduces renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12958.
- [51] Wystrychowski G, Wystrychowski W, Grzeszczak W, et al. Pentoxifylline and methylprednisolone additively alleviate kidney failure and prolong survival of rats after renal warm ischemia-reperfusion [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1), E221.

(收稿日期:2018-11-19)