

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.046

多囊肾病动物模型的研究进展*

赵 静¹ 连晓英¹ 张英杰¹ 柏 明¹ 白久旭¹ 秦丽敏² 白雪源^{1△}

(1 解放军总医院肾脏病科,解放军肾脏病研究所,肾脏疾病国家重点实验室,

国家慢性肾病临床医学研究中心,解放军总医院 北京 100853;2 解放军总医院眼科 北京 100853)

摘要: 多囊肾病(Polycystic kidney disease, PKD)是以肾脏充满多个液性囊泡,细胞增殖异常,间质炎细胞浸润及细胞外基质重塑等病理特点为主的遗传性疾病。主要分为常染色体显性多囊肾病(Autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)及常染色体隐性多囊肾病(Autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD)。ADPKD 更为常见,发病率约为 1:500-1000,约 50%的患者到 60 岁会发展为终末期肾脏病。ARPKD 较少见,发病率约为 1:20000-1:40000,患者多在婴幼儿时期死亡。目前,一旦多囊肾发展为终末期肾脏病,除了肾脏移植和透析外没有更有效的治疗方法,因此,早期的诊治对延缓多囊肾进展及防止其发展为终末期肾脏病是至关重要的。多囊肾动物模型的建立在研究多囊肾疾病具体发病机制及新药研发中具有重要意义。本文介绍了 PKD 疾病动物模型的研究进展,包括经典 PKD 自发模型、化学诱导模型及基因修饰模型。

关键词: PKD; 自发模型; 化学诱导模型; 基因修饰模型

中图分类号: Q95-3; R692 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)02-381-04

Research Advance in Animal Models of Polycystic Kidney Diseases*

ZHAO Jing¹, LIAN Xiao-ying¹, ZHANG Ying-jie¹, BAI Ming¹, BAI Jiu-xu¹, QIN Li-min², BAI Xue-yuan^{1△}

(1 Department of Nephrology, Chinese PLA General Hospital, Chinese PLA Institute of Nephrology, State Key Laboratory of Kidney Diseases, National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China;

2 Department of Ophthalmology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT: Polycystic kidney disease is a hereditary disease with a number of fluid accumulation cysts, abnormal cell proliferation, infiltration of interstitial inflammatory cell and reconstruction of extracellular matrix. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) and Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) are two major type of PKD. ADPKD is the most common PKD, its incidence is about 1:500-1:1000 and half of the patients developed end-stage renal disease by the age of 60. However, the incidence of ARPKD is relatively rare, about 1:20000-1:40000, Most patients die in the stage of infancy. Currently, there is no more effective treatment method for the PKD patients who developed end-stage renal disease, except kidney transplants and dialysis. Early diagnosis and treatment is vital for slowing the progression of the disease and prevent end-stage renal disease. The establishment of polycystic kidney animal models is of great significance in the study of the pathogenesis of polycystic kidney disease and its possible therapeutic drugs. This paper reviews the research progress of animal models of PKD, including the classical spontaneous PKD models, chemical induced models and gene modified models.

Key words: PKD; Spontaneous models; Chemical induced models; Genetically modified models

Chinese Library Classification(CLC): Q95-3; R692 **Documentcode:** A

Article ID: 1673-6273(2017)02-381-04

PKD 是肾脏出现许多肾小管起源的囊泡为主的疾病,主要分为常染色体显性多囊肾病(Autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)及常染色体隐性多囊肾病(Autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD)。ADPKD 较常见,发病率为 1:500-1000,85%的 ADPKD 是由 16 号染色体的 PKD1 基因发生突变导致。PKD1 基因编码产物为多囊蛋白 1(polycystin-1, PC1)。15%的 ADPKD 由于 4 号染色体上 PKD2 基因发生突变,PKD2 基因的编码产物是多囊蛋白 2(poly-

cystin-2, PC2)。ARPKD 发病率约为 1:20000-40000,是由于编码纤囊素(fibrocystin/polyductin, FPC)的多囊肝肾病基因 1(polycystic kidney and hepatic disease 1, PKHD1)发生突变后引起的多囊肾脏病。PC1、PC2 及 FPC 构成 PC 蛋白复合物,定位于初级纤毛、是维持肾小管上皮细胞及肝胆管细胞正常生理功能的机械感受器^[1],此结构的异常是导致多囊肾脏病产生的主要原因。由于 PKD 是一种遗传异质性疾病(不同的致病基因,且每个致病基因不同的基因型都能导致多囊肾的产生),因此明确多囊肾发病的具体机制面临着很大的困难。近年来,各种多囊肾动物模型的建立,为人们深入研究 PKD 囊泡形成的分

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81570659); 国家重点研发计划项目(2016YFA0101002)

作者简介: 赵静(1990-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 多囊肾病的治疗研究, 电话: 18810987206, E-mail: 18810987206@163.com

△ 通讯作者: 白雪源, 男, 博士, 博士生导师, 教授, 主要研究方向: 多囊肾病的治疗研究, 电话: 13521203523, E-mail: xueyuan_bai@163.com

(收稿日期: 2016-08-23 接受日期: 2016-09-13)

子机制及潜在治疗药物的研发奠定了基础。本文就多囊肾病动物模型及其各自特点做一综述。

1 PKD 自发遗传多囊肾模型

1.1 主要自发小鼠多囊肾模型

1.1.1 cpk 多囊肾小鼠模型 cpk (calcium-dependent protein kinase, 钙依赖性蛋白激酶)小鼠是在 Jackson 实验室 C57BL/j6 小鼠品系中发现的第一个因 cpk 基因突变形成的多囊肾自发动物模型,为常染色体隐性遗传^[2]。cpk 纯合子突变多囊肾小鼠病变严重,生后 1 月左右即发展为终末期肾脏病。而杂合子 cpk 小鼠仅形成胆管囊肿而不形成肾脏囊肿。肾脏囊泡起源于近端小管,后累及整个集合管。研究发现:cpk 多囊肾小鼠囊泡上皮细胞增殖异常,c-myc、c-fos 及 cKi-ras 等原癌基因表达增加;膜离子通道等蛋白的极性定位也发生变化,正常在基底侧膜表达的 E-cadherin 和 Na⁺-K⁺-ATPase 转为在顶端膜(管腔侧)表达^[3]。近年来新的研究发现,cpk 纯合子小鼠肾组织内 M2 样巨噬细胞(之前研究发现 M2 样巨噬细胞可以刺激肾小管上皮细胞增殖及微囊泡的形成)增多,给予巨噬细胞毒性药物氯膦酸盐后,小鼠肾皮质囊泡减少,肾功明显改善^[4];由于常染色体隐性多囊肾病是一种在婴幼儿时期就表现出严重肾功能下降的遗传性病变,推测其病变的产生与胚胎发育异常有很大的关系,ErbB4(erb-b2 receptor tyrosine kinase 4)是一种表皮生长因子受体家族成员,发现其在胚胎形成中起着关键的作用。在探讨 ErbB4 基因与多囊肾囊泡形成的关系时发现低表达可促进 cpk 多囊肾小鼠囊泡生长,这表明 ErbB4 基因过表达可延缓 cpk 小鼠的病变进展^[5]。之后对 cpk 小鼠的代谢方式研究时发现:其代谢方式与肿瘤细胞相似,主要依赖糖酵解产生能量^[6],表明代谢方式的不同也可能是多囊肾病产生的原因之一。

1.1.2 pcy 多囊肾小鼠模型 pcy 是 Nphp3(nephronophthisis 3)基因的别称。pcy 小鼠是在糖尿病 KK 小鼠品系中发现的由 pcy 基因突变所致的小鼠模型。此模型的多囊肾病变进展缓慢,生存期约为 40 周龄。胚胎第 15 天,肾脏病理显示肾小管扩张,3 周龄时,皮髓交界区远端肾小管出现囊泡。30 周龄时,囊泡弥漫于整个肾脏^[7]。另外,将 pcy 基因转入 DBA/2 或 ICR 品系小鼠体内构建了不同的 pcy 转基因小鼠模型,也可以出现多囊肾。近年来研究发现:pcy 小鼠囊泡上皮细胞内 cAMP 增加,Ga²⁺ 浓度降低,给予小鼠拟钙剂(calcimimetic)R-568 后可以降低其肾脏内 cAMP 的表达水平,抑制囊泡上皮细胞增殖,延缓疾病的进展^[8];随着对多囊肾病机制的深入研究,人们发现敲除 pcy 纯合子小鼠体内的骨膜蛋白(Periostin)基因后,模型小鼠肾脏体积减小,囊泡数量减少,mTOR 等增殖相关信号通路下调,这些结果表明骨膜蛋白是引起 pcy 多囊肾模型囊泡上皮细胞增殖、囊泡增大及肾间质纤维化的因素之一^[9]。

1.1.3 jck 多囊肾小鼠模型 jck(juvenile cystic kidneys)小鼠是在 Tg.ple 转基因小鼠品系中发现的由 jck 基因突变所致的小鼠模型。jck 基因又称为 Nek8 或 Nphp9 基因,位于 11 号染色体^[10]。其突变基因编码产物在肾小管初级纤毛表达,干扰 PC1(多囊蛋白 1,PKD1 编码产物)和 PC2(多囊蛋白 2,PKD2 基因编码产物)的正常表达。此小鼠生存期约为 20-25 周龄。4 周龄时可观察到初级囊泡的形成,10 周龄后可见明显的囊泡,

20 周龄左右,近半数死亡^[11]。最近,研究者发现 jck 小鼠内 CDK5(cyclin-dependent kinase5,细胞周期蛋白依赖性激酶-5)和 CaMKII(Ca⁺⁺/calmodulin-dependent protein kinase II,钙离子/钙调素依赖的蛋白激酶 II)表达增加,予以 CDK5 抑制药物 S-CR8 或 CaMKII 抑制剂均可延缓小鼠多囊肾病的进展^[12]。

1.1.4 bpk 多囊肾小鼠模型 bpk 是 Bicc1(BicC family RNA binding protein 1)基因的别名,bpk 小鼠是在 Balb/c 近交系小鼠中发现的 bpk 基因突变所致的小鼠模型^[14]。bpk 基因位于小鼠 10 号染色体,其编码产物位于肾小管初级纤毛。此模型肾脏及胆管均有囊泡形成,生存期较短,1 月龄即可因肾衰而死亡。研究发现,小鼠肾内 EGFR(epidermal growth factor receptor,表皮生长因子受体)表达增加,给予 EKI-785(EGFR 酪氨酸激酶抑制剂)后,多囊肾小鼠的肾功明显改善且死亡率降低^[15]。

1.2 主要自发性多囊肾大鼠模型

1.2.1 Han:SPRD-cy 多囊肾大鼠模型 Han:SPRD-cy 是在 Sprague-Dawley 大鼠中发现的多囊肾模型。位于 5 号染色体上的 Cy(又称为 Pkdr1, Samd6, or Anks6)基因发生错义突变导致多囊肾病变的产生,为不完全常染色体显性突变^[16]。纯合子突变(Cy/Cy)大鼠在新生儿期肾小管扩张,初级囊泡形成,病变进展迅速,3 周龄左右死亡。杂合子突变大鼠的病变更严重程度受性别的影响,雄鼠在 6 月龄左右死亡,而雌鼠的病情却明显较轻,生存期约为 1.5 年。囊泡主要起源于近端小管。研究显示:此模型大鼠囊泡基底膜增厚、层粘连蛋白(laminin)及 IV 型胶原表达增加,囊周细胞外基质增多,单核淋巴细胞浸润^[1]。近来有学者发现此多囊肾大鼠模型的代谢方式也以糖酵解为主,需要大量葡萄糖满足其能量需求,给予模型大鼠 2-DG(2-脱氧葡萄糖,糖酵解抑制剂)后,此模型多囊肾病变明显减轻^[17]。之后进一步研究发现大鼠肾小管细胞内 SGLT2(sodium-glucose cotransporter2,钠-葡萄糖协同转运蛋白)表达增加,予以 SGLT2 选择性抑制剂达格列净(Dapagliflozin)后,模型大鼠的肾功能也明显改善^[18]。

1.2.2 PCK 大鼠多囊肾模型 在 SD 远交系克隆大鼠中发现了一种伴有多囊肝的大鼠多囊肾模型,命名为 PCK 大鼠,为常染色体隐性遗传。位于大鼠 9 号染色体上的 ARPKD 致病基因 Pkhd1 基因(polycystic kidney and hepatic disease 1,多囊肝肾病基因 1)36 号外显子发生移码突变导致多囊肾疾病的产生^[19]。此突变基因的编码产物是 FPC(纤维素),在肾脏、肝脏及胰腺组织中均有表达。囊泡最初起自集合管,后累及整个肾脏。此模型大鼠的寿命约为 1.5 年,雌鼠寿命相对更长^[20]。研究显示:在大鼠肝、肾组织中,增殖相关信号通路分子 ERK(extracellular regulated protein kinases)激活,促纤维化的 TGF-β(转化生长因子 β)表达增加^[1]。近年来研究发现给予小鼠 AEZ-131(新型 ERK 抑制剂)后可延缓大鼠多囊肾的进展^[21]。下列表格总结了啮齿类多囊肾动物模型的特征^[22]。

2 化学物质诱导的多囊肾模型

能诱导多囊肾模型的主要化学物质分为 2 类:(1)二苯胺衍生物,如 2-氨基-4,5-苯基噻唑 HCL(DPT,extracellular regulated protein kinases);二苯胺(DPA,diphenylamine)及 DPT 的

羟基代谢物(phenol-II);(2)柠檬酸异丙酯混合物(NDGA,nordi-hydroguaiaretic acid)。

表 1 啮齿类多囊肾动物模型总结
Table1 Rodent models of polycystic kidney disease

Model	Inheritance	Renal pathology	Progression	Extrarenal pathology	Gene	Protein	Human homologue
Mouse							
Cpk	AR	PT-CD	R	BD P	Cys1	Cystin	?
Bpk	AR	PT-CD	R	BD	Biccl	Bicaudal C	?
Jcpk	AD/AR	GI/alltubules	S/R	BD	Biccl	Bicaudal C	?
Orpk	AR	PT-CD	R	BD P	TgN737	Polaris	
inv	AR	PT -CD	R	BA, P, SI	Invs	inv	NPH2
pcy	AR	CD, nephron	S	ICA	Nphp3	Nephrocystin-3	NPH3
jck8	AR	C, OM	S	-	Nek8	Nek	?
kat,	AR	GI, PT	S	FD, MS, HC, An	Nek1	Nek1	?
Rat							
cy	AD/AR	PT	S	Lc	Pkdr1	SamCystin	?
wpk	AR	PT -CD	R	HC	Mks3	Meckelin	MKS3
pck	AR	CD, DN	S	BD	Pkhd1	Fibrocystin	PKHD1

AR:autosomal recessive; AD: autosomal dominant; PT: proximal tubule; CD: collecting duct; GI: glomeruli; C: cortex; OM:outer medulla; DN:,distal nephron;R:rapid;S:slow; BD: biliary dysgenesis; P: pancreatic cysts or fibrosis; PD:,polydactyl; BA:,biliary atresia; SI: situs inversus; ICA: intracranial aneurysm; FD:facial dysmorphism; MS:malesterility; HC:hydrocephalus;An:anaemia;

2.1 DPT 诱导的大鼠多囊肾模型

给大鼠喂 DPT 后可诱导形成多囊肾动物模型。根据剂量不同,在诱导后 1-8 周之间可逐渐出现肾脏囊泡,囊泡主要分布于肾皮质及外髓部的集合管。此模型的主要病理特点为肾小管基底膜增厚、肾内硫酸肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycans)表达量减少、纤维蛋白原、胶原及层粘连蛋白表达增加^[23]。

2.2 NDGA 诱导的大鼠多囊肾模型

去甲二氢愈创木酸(NDGA)是一类与 DPT 及 DPA 结构类似的抗氧化剂。用 NDGA 诱导大鼠 5-7 周后,肾近曲小管出现囊泡。诱导后期,肾脏外皮质区及内髓区的集合管也逐渐出现囊泡^[24]。囊泡的产生受环境因素的影响,在无菌环境中生长更快。此类化学药物诱导模型的特点是当诱导药物去除后,囊泡会随之消失。

3 主要基因修饰多囊肾模型

3.1 PKD1 转基因多囊肾小鼠模型

为了更好的探究多囊肾的发病机制,在 PKD1 基因全部序列测定完成后,许多机构开始构建 PKD1 转基因模型。最初,人们将 PKD1-PAC(P1-derived artificial chromosome,携 PKD1 基因的 P1 人工染色体)基因片段注射到 C57BL/6× CBA 小鼠品系内,构建出命名为 TPK1 和 TPK3 的 PKD1 转基因小鼠^[25]。随后,研究者通过同源重组技术构建 PKD1-BAC(Pkd1 bacterial artificial chromosome,携带 PKD1 基因的细菌人造染色体)并将其注入 C57BL/6J× CBA/J 小鼠受精卵,建立了新的多囊肾 PKD1 转基因模型^[1]。这些 PKD1 转基因多囊肾模型的表型与人 ADPKD 非常相似,可作为 ADPKD 发病机制研究的新模

型。

3.2 PKD1 和 PKD2 基因敲除多囊肾小鼠模型

为了更好的研究多囊肾病的发病机制,通过敲除 PKD1 或 PKD2 基因构建了 ADPKD 动物模型;敲除 PKHD1 基因构建 ARPKD 动物模型。最初,主要通过传统的同源重组技术敲除 PKD1 基因建立 PKD 小鼠模型^[26]。随后,通过 Cre-LoxP 重组酶技术建立了 PKD1 基因敲除小鼠^[27-29]。在这些 PKD1 基因敲除基因小鼠中,杂合子小鼠多囊肾病变进展缓慢,而几乎所有的纯合子小鼠在婴幼儿期死亡。在报道的多个 PKD2 基因敲除多囊肾小鼠模型中,PKD2^{WS25/-}(WS25 是 PKD2 的不稳定等位基因)小鼠是最为重要的 PKD2 多囊肾动物模型,它是通过将 Pkd2^{-/-}与 Pkd2^{WS25/+}杂交后产生的。其表型特点与人 ADPKD 非常相似,病理显示此模型的肝肾组织中均有囊泡的产生,且肝肾组织与普通小鼠相比体积增大;研究发现,其囊泡上皮细胞中 PCNA(ProliferatingCellNuclearAntigen,增殖细胞核抗原)表达增加^[30]。新的研究指出此模型小鼠肾内 RAS(renin-angiotensin systems,肾素-血管紧张素系统)激活,给小鼠注射 A-SO(AGT antisense oligonucleotide)抑制血管紧张素原 mRNA 的表达后,发现小鼠肾功能明显改善^[31]。

4 其他常用多囊肾动物模型

4.1 斑马鱼多囊肾模型

目前,斑马鱼胚胎已经广泛用于肾脏发育及多囊肾脏病的研究。和人类及啮齿类动物不同的是,斑马鱼仅有两个肾单位,但每个肾单位的肾脏固有结构都与人类很接近,且其胚胎结构是透明的,在基础研究中可以更清楚的观察肾脏发育的过程。

近年来,研究发现 Wnt5a(wingless-type MMTV integration site family, member 5a)是一种调控生长发育的重要糖蛋白,给斑马鱼注射 Wnt5a 基因吗啉反义寡核苷酸后(antisense morpholino oligonucleotides,属于第三代反义寡核苷酸,主要通过阻断 mR-NA 的剪接过程来抑制目的基因功能)构建了 Wnt5a 基因敲除斑马鱼多囊肾模型^[32]。主要用来研究肾脏囊泡的发育过程。尽管现在斑马鱼逐渐成为研究多囊肾病的新型动物模型,但也存在一些缺点,首先,可用于研究的斑马鱼品系非常少,相比于啮齿类动物,在选择方面受很大的限制;其次,斑马鱼有许多重复基因,在构建相应动物模型时,困难较大^[33]。

4.2 小型猪多囊肾模型

通过使用啮齿类等多囊肾模型进行多囊肾病研究,人们对于多囊肾的发病机制有了较深入的认识。但是,啮齿类动物肾脏与人差异较大,人类是多乳头肾,而啮齿类动物是单乳头肾,这种结构上的不同可能存在功能上的差异。所以现在有学者使用大动物开始构建与人类肾脏结构和功能更为接近的多囊肾模型。猪的很多生理指标跟人类很接近,且猪和人类的肾脏均有多个肾乳头及多个肾叶。He J 等人在 2013 年构建了 PKD2 转基因小型猪多囊肾模型,由于 ADPKD(常染色显性多囊肾脏病)病程进展缓慢,尽管 PCR 及 Western Blot 显示这些小型猪体内 PKD2 基因高表达,但早期肾脏未见明显病理改变,肾内未见囊泡形成,预计在 1-2 年之后可能会出现肾脏囊泡及肾功能异常等多囊肾病理特征^[34]。2015 年 He J 等又通过第一代新型基因组编辑技术 ZFN(zinc-finger nucleases, 锌指核酸酶)建立了 PKD1 基因敲除小型猪多囊肾模型。囊泡位于近端小管及集合管,CT 检测发现 11 月龄小型猪肾内已有囊泡形成^[35]。这些小型猪模型的建立为深入研究囊肿形成的机制及新药的研发提供了更好动物模型。

5 小结与展望

PKD 是一个严重威胁人类健康的遗传性疾病,目前人们主要通过啮齿类动物模型对多囊肾脏病的发病机制进行了深入的研究,得到了大量研究数据,为人们了解和治疗 PKD 打下了一定基础。但是由于啮齿类动物模型与人类自身体内环境差异较大,很多治疗手段和药物都无法通过临床试验。近年来,虽然部分和人类肾脏结构更为接近的大型动物模型如小型猪多囊肾动物模型已经初步建立,但其也存在饲养周期长,样本采集困难等缺点。因此,目前仍无一种公认的理想的多囊肾动物模型,在之后的研究中我们还需要建立更为完善的多囊肾动物模型用来深入研究 PKD 的发病机制并找到合适的治疗手段,最终延缓多囊肾脏病的病变进展。

参考文献(References)

- [1] Nagao S, Kugita M, Yoshihara D, et al. Animal models for human polycystic kidney disease[J]. Exp Anim, 2012, 61(5): 477-488
- [2] Fry J L, Jr., Koch W E, Jennette J C, et al. A genetically determined murine model of infantile polycystic kidney disease [J]. J Urol, 1985, 134(4): 828-833
- [3] Aziz N. Animal models of polycystic kidney disease [J]. Bioessays, 1995, 17(8): 703-712
- [4] Swenson-Fields K I, Vivian C J, Salah S M, et al. Macrophages promote polycystic kidney disease progression [J]. Kidney Int, 2013, 83(5): 855-864
- [5] Zeng F, Miyazawa T, Kloepper L A, et al. Deletion of ErbB4 accelerates polycystic kidney disease progression in cpk mice [J]. Kidney Int, 2014, 86(3): 538-547
- [6] Hwang V J, Kim J, Rand A, et al. The cpk model of recessive PKD shows glutamine dependence associated with the production of the oncometabolite 2-hydroxyglutarate [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 309(6): F492-498
- [7] Takahashi H, Calvet J P, Dittmore-Hoover D, et al. A hereditary model of slowly progressive polycystic kidney disease in the mouse [J]. J Am Soc Nephrol, 1991, 1(7): 980-989
- [8] Chen N X, Moe S M, Eggleston-Gulyas T, et al. Calcimimetics inhibit renal pathology in rodent nephronophthisis [J]. Kidney Int, 2011, 80(6): 612-619
- [9] Wallace D P, White C, Savinkova L, et al. Periostin promotes renal cyst growth and interstitial fibrosis in polycystic kidney disease [J]. Kidney Int, 2014, 85(4): 845-854
- [10] Iakoubova O A, Dushkin H, Beier D R. Localization of a murine recessive polycystic kidney disease mutation and modifying loci that affect disease severity[J]. Genomics, 1995, 26(1): 107-114
- [11] Sabbagh Y, Gracioli F G, O'brien S, et al. Repression of osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is an early event in the progression of renal osteodystrophy[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(8): 1757-1772
- [12] Husson H, Moreno S, Smith L A, et al. Reduction of ciliary length through pharmacologic or genetic inhibition of CDK5 attenuates polycystic kidney disease in a model of nephronophthisis [J]. Hum Mol Genet, 2016
- [13] Bracken C, Beauverger P, Duclos O, et al. CaMKII as a pathological mediator of ER stress, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction in a murine model of nephronophthisis [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 310(11): F1414-1422
- [14] Nauta J, Ozawa Y, Sweeney W E, Jr., et al. Renal and biliary abnormalities in a new murine model of autosomal recessive polycystic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 1993, 7(2): 163-172
- [15] Sweeney W E, Chen Y, Nakanishi K, et al. Treatment of polycystic kidney disease with a novel tyrosine kinase inhibitor [J]. Kidney Int, 2000, 57(1): 33-40
- [16] Kaspereit-Rittinghausen J, Rapp K, Deerberg F, et al. Hereditary polycystic kidney disease associated with osteorenal syndrome in rats [J]. Vet Pathol, 1989, 26(3): 195-201
- [17] Riwanto M, Kapoor S, Rodriguez D, et al. Inhibition of Aerobic Glycolysis Attenuates Disease Progression in Polycystic Kidney Disease[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0146654
- [18] Rodriguez D, Kapoor S, Edenhofer I, et al. Inhibition of Sodium-Glucose Cotransporter 2 with Dapagliflozin in Han: SPRD Rats with Polycystic Kidney Disease [J]. Kidney Blood Press Res, 2015, 40(6): 638-647
- [19] Katsuyama M, Masuyama T, Komura I, et al. Characterization of a novel polycystic kidney rat model with accompanying polycystic liver [J]. Exp Anim, 2000, 49(1): 51-55
- [20] Yoshihara D, Kurahashi H, Morita M, et al. PPAR-gamma agonist ameliorates kidney and liver disease in an orthologous rat model of human autosomal recessive polycystic kidney disease [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 300(2): F465-474

(下转第 388 页)

- with bone metabolism[J]. CLINICIANS, 2013, 7(4): 1145-1149
- [20] 杨立颖, 张巍. 不同胎龄新生儿维生素 D 水平与甲状旁腺激素的相关性分析[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 12(3): 1-4
- Yang Li-ying, Zhang Wei. Correlation analysis of different gestational age newborns vitamin D levels and parathyroid hormone [J]. Pharmaceutical Journal of Pediatrics, 2015, 12(3): 1-4
- [21] 王秀梅, 葛白晓, 张丽萍, 等. 新兵集训前后 25- (OH) 维生素 D 变化情况[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(9): 912-913
- Wang Xiu-mei, Ge Bai-xiao, Zhang Li-ping, et al. 25- (OH) vitamin D changes before and after recruit training [J]. PLA Medical College, 2014, 35(9): 912-913
- [22] Aleksandra Kope, Krzysztof Solarz, Filip Majda, et al. An Evaluation of the Levels of Vitamin D and Bone Turnover Markers after the Summer and Winter Periods in Polish Professional Soccer Players[J]. Journal of Human Kinetics volume, 2013, 38: 135-140
- [23] 郑振, 李世云, 李勤, 等. 不同维生素 D 制剂对育龄女性血清甲状旁腺激素及总抗氧化能力的影响 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(6): 626-628
- Zheng Zhen, Li Shi-yun, Li Qin, et al. Effects of different formulations of vitamin D in serum parathyroid hormone for women of childbearing age and total antioxidant capacity [J]. Chinese General Practice, 2014, 17(6): 626-628
- [24] 洪维, 朱汉民, 程群, 等. 血清维生素 D 水平与骨代谢状态的关联性: 附 1389 例观察 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4: 224-231
- Hong Wei, Zhu Han-min, Cheng Qun, et al. Correlation between serum vitamin D levels and bone metabolism status: a 1389 cases observed [J]. Chinese Journal of Osteoporosis and bone mineral salt Diseases, 2011, 4: 224-231
- [25] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status[J]. Osteoporos Int, 2005, 16: 713-716
- [26] Sai AJ, Walters RW, Fang X, et al. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96: E436-446
- [27] 王国荣, 杨俊华, 郑逊, 等. 福建畲族地区健康成人 25 羟维生素 D 及 PTH 水平与骨密度的关系 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18(5): 458-478
- Wang Guo-rong, Yang Jun-hua, Zhen Xun, et al. Relations SHE Nationality in Healthy Adults 25 (OH) D and PTH levels and bone mineral density[J]. Chinese Journal of loose bone, 2012, 18 (5): 458-478
- [28] 刘丹丹, 常虹, 谈敏. 男性 2 型糖尿病患者 25 羟维生素 D3 及骨代谢指标的变化分[J]. 安徽医药, 2015, 9(12): 288-291
- Liu Dan-dan, Chang Hong, Tan Min. Changes between 25-hydroxy vitamin D3 and calcium metabolism analysis in men with type 2 diabetes[J]. Anhui Medicine, 2015, 9(12): 288-291

(上接第 384 页)

- [21] Sabbatini M, Russo L, Cappellaio F, et al. Effects of combined administration of rapamycin, tolvaptan, and AEZ-131 on the progression of polycystic disease in PCK rats [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(10): F1243-1250
- [22] Torres V E, Harris P C. Polycystic kidney disease: genes, proteins, animal models, disease mechanisms and therapeutic opportunities[J]. J Intern Med, 2007, 261(1): 17-31
- [23] Carone F A, Nakamura S, Punyari P, et al. Sequential tubular cell and basement membrane changes in polycystic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 1992, 3(2): 244-253
- [24] Evan A P, Gardner K D, Jr. Nephron obstruction in nordihydroguaiaretic acid-induced renal cystic disease[J]. Kidney Int, 1979, 15(1): 7-19
- [25] Pritchard L, Sloane-Stanley J A, Sharpe J A, et al. A human PKD1 transgene generates functional polycystin-1 in mice and is associated with a cystic phenotype[J]. Hum Mol Genet, 2000, 9(18): 2617-2627
- [26] Lu W, Peissel B, Babakhanlou H, et al. Perinatal lethality with kidney and pancreas defects in mice with a targetted Pkd1 mutation [J]. Nat Genet, 1997, 17(2): 179-181
- [27] Starremans P G, Li X, Finnerty P E, et al. A mouse model for polycystic kidney disease through a somatic in-frame deletion in the 5' end of Pkd1[J]. Kidney Int, 2008, 73(12): 1394-1405
- [28] Fonseca J M, Bastos A P, Amaral A G, et al. Renal cyst growth is the main determinant for hypertension and concentrating deficit in Pkd1-deficient mice[J]. Kidney Int, 2014, 85(5): 1137-1150
- [29] Balbo B E, Amaral A G, Fonseca J M, et al. Cardiac dysfunction in Pkd1-deficient mice with phenotype rescue by galectin-3 knockout[J]. Kidney Int, 2016, 90(3): 580-597
- [30] Stroope A, Radtke B, Huang B, et al. Hepato-renal pathology in pkd2ws25/- mice, an animal model of autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Am J Pathol, 2010, 176(3): 1282-1291
- [31] Ravichandran K, Ozkok A, Wang Q, et al. Antisense-mediated angiotensinogen inhibition slows polycystic kidney disease in mice with a targeted mutation in Pkd2 [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 308(4): F349-357
- [32] Huang L, Xiao A, Wecker A, et al. A possible zebrafish model of polycystic kidney disease: knockdown of wnt5a causes cysts in zebrafish kidneys[J]. J Vis Exp, 2014, (94)
- [33] Goldsmith J R, Jobin C. Think small: zebrafish as a model system of human pathology[J]. J Biomed Biotechnol, 2012, 2012: 817341
- [34] He J, Ye J, Li Q, et al. Construction of a transgenic pig model overexpressing polycystic kidney disease 2 (PKD2) gene [J]. Transgenic Res, 2013, 22(4): 861-867
- [35] He J, Li Q, Fang S, et al. PKD1 mono-allelic knockout is sufficient to trigger renal cystogenesis in a mini-pig model[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(4): 361-369