

2 种方法建立慢性肾衰竭动物模型的对比研究

陶怡婷¹⁾, 白 鸽¹⁾, 余 丹²⁾, 周 竹¹⁾, 李 森³⁾

(1)昆明医科大学第一附属医院肾脏内一科; 2)临床药学中心, 云南 昆明 650032;
3)曲靖市第一人民医院肾脏内科, 云南 曲靖 655000)

[摘要] 目的 分别使用2种方法建立慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)大鼠模型, 对比2种模型的稳定性, 旨在为建立一种稳定性高的CRF动物模型提供依据。方法 分别使用单侧肾切除+腺嘌呤灌胃+高磷饲料喂养法、高磷+腺嘌呤饲料喂养法建立CRF大鼠模型。造模结束及造模后6周检测模型动物的红细胞、血红蛋白, 血清尿素、肌酐, 并行肾脏、骨组织病理学检查, 计算肾小管间质纤维化指数(tubulointerstitial fibrosis index, TBI)、肾组织胶原纤维面积百分比。结果 模型一组(单侧肾切除+腺嘌呤灌胃+高磷饲料喂养法)造模结束时, 与正常对照组比, 红细胞、血红蛋白明显下降($P < 0.05$), 血清尿素、肌酐明显升高($P < 0.05$), TBI、肾组织胶原纤维面积百分比轻度升高($P < 0.05$), 股骨病变明显。造模结束后6周, 与正常对照组比, 模型一组红细胞、血红蛋白轻度下降($P < 0.05$), 血清尿素、肌酐水平差异无统计学意义, TBI、肾组织胶原纤维面积百分比轻度升高($P < 0.05$), 股骨病变不明显。模型二组(高磷+腺嘌呤饲料喂养法)造模结束时, 与正常组比, 红细胞、血红蛋白明显下降($P < 0.05$), 血清尿素、肌酐、TBI、肾组织胶原纤维面积百分比明显升高($P < 0.05$), 股骨病变明显。造模后6周, 与正常组比, 模型二组红细胞、血红蛋白较正常组明显下降($P < 0.05$), 血清尿素、肌酐、TBI、肾组织胶原纤维面积百分比较正常组明显升高($P < 0.05$), 股骨病变明显。造模后6周, 与模型一组比, 模型二组大鼠红细胞、血红蛋白明显降低($P < 0.05$), 血清尿素、肌酐、TBI、肾组织胶原纤维面积百分比明显升高($P < 0.05$), 骨病变程度明显。结论 高磷+腺嘌呤饲料喂养法可建立稳定性较高的CRF大鼠模型。

[关键词] 大鼠; 慢性肾衰竭; 腺嘌呤; 稳定性

[中图分类号] R-33; R-692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)12-0028-07

A Comparative Study on the Establishment of Animal Models of Chronic Renal Failure by Two Methods

TAO Yiting¹⁾, BAI Ge¹⁾, YU Dan²⁾, ZHOU Zhu¹⁾, LI Miao³⁾

(1) *The 1st Department of Nephrology*; 2) *Center of Clinical Pharmacy, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China*; 3) *Nephrology Department of the First People's Hospital of Qujing, Qujing Yunnan 655000, China*)

[Abstract] **Objective** To investigate the stability of the two kinds of rat models of chronic renal failure, aiming to provide a basis for establishing a feasible and stable animal model of chronic renal failure. **Methods** The rat model of chronic renal failure was established by unilateral nephrectomy + adenine gavage + high-phosphorus diet and high-phosphorus + adenine diet, respectively. Erythrocyte and hemoglobin levels, serum urea and creatinine levels were detected at the end of modeling and 6 weeks after modeling, and histopathological examinations of kidney and bone were performed. The tubulointerstitial fibrosis index (TBI) and the percentage of collagen fiber area in renal tissue were calculated. **Results** At the end of modeling, compared with the normal group, the erythrocyte and hemoglobin in the model group 1 (unilateral nephrectomy + adenine gavage + high-phosphorus) were significantly decreased ($P < 0.05$), the serum urea and creatinine were significantly increased (P

[收稿日期] 2024-04-07

[基金项目] 云南省临床医学研究中心子课题(202102AA100060)

[作者简介] 陶怡婷(1987~), 女, 云南普洱人, 医学博士, 主治医师, 主要从事慢性肾脏病及其并发症研究工作。

[通信作者] 周竹, E-mail: zhouzhu21@163.com; 李森, E-mail: 706707393@qq.com

< 0.05), TBI and the percentage of collagen fiber area in kidney tissue were slightly increased ($P < 0.05$), and the femur lesions were significantly increased. 6 weeks after modeling, compared with the normal group, the erythrocyte and hemoglobin in model group 1 showed a slight decrease ($P < 0.05$), while there was no significant difference in serum urea and creatinine levels. The TBI and collagen fiber area percentage in renal tissue showed a slight increase ($P < 0.05$), and there was no obvious change in femoral lesions. At the end of the modeling, the erythrocyte and hemoglobin in the model group 2 (high-phosphorus + adenine diet) were significantly decreased compared with the normal group ($P < 0.05$), serum urea, creatinine, TBI and the percentage of collagen fiber area in kidney tissue were significantly increased ($P < 0.05$), and the lesions of femur were obvious. 6 weeks after the end of modeling, compared with the normal group, the erythrocyte and hemoglobin in the model group 2 were significantly decreased ($P < 0.05$), serum urea, creatinine, TBI and the percentage of collagen fiber area in kidney tissue were significantly increased ($P < 0.05$), and the lesions of femur were obvious. 6 weeks after the end of modeling, compared with the model group 1, the erythrocyte and hemoglobin in the model group 2 were significantly decreased ($P < 0.05$), while the serum urea, creatinine, TBI, the collagen fiber area percentage of kidney tissue and femur lesions were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusions** A stable rat model of chronic renal failure can be established by high phosphorus + adenine diet.

[**Key words**] Rat; Chronic renal failure; Adenine; Stability

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的终末阶段,它是 1 种以代谢废物潴留和全身各个系统受累为主要表现的临床综合征,其合并症主要包括肾性贫血、慢性肾脏病矿物质和骨异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)、肾性高血压等^[1-3]。据研究报道,2017 年全球 CKD 的患病率已高达 9.1%^[4],一旦肾脏损伤进入慢性进程,即使病因解除,损伤亦不可逆转,并通过一系列机制使肾功能持续恶化,最终进展至 CRF,其合并症也会持续加重^[5]。

目前,CRF 大鼠模型的建立方法有物理法(如:5/6 肾脏切除法、肾动脉分支部分结扎法、冷冻加切除术)及化学法(如腺嘌呤、阿霉素)等^[6]。物理法建立模型动物死亡率高、操作难度大;化学法中以腺嘌呤最为常用,操作简单,可行性高,死亡率较低,但给药方式及剂量在不同的研究中差异较大^[7-9],停止造模后病变的稳定性尚不明确。在本研究中,笔者使用了 2 种方法建立大鼠 CRF 模型,对比 2 种模型的稳定性,旨在为建立 1 种稳定性高的 CRF 动物模型提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性 SD 大鼠 80 只,体重(220 ± 20) g,12 周龄,SPF 级,购自昆明医科大学实验动物学部,许可证号:SCXK(滇)K2020-0004。本研究的动物实验已获得昆明医科大学动物实验伦理审查

委员会的批准(kmmu20221133)。

1.2 试剂与仪器

腺嘌呤,购自北京索莱宝科技有限公司;血清尿素、肌酐试剂盒,购自罗氏公司。高磷饲料(含 1% 磷)、高磷+腺嘌呤饲料(含 1% 磷 + 0.25% 腺嘌呤)、普通饲料均购自江苏省协同医药生物工程有限责任公司。Cobas-c-311 型罗氏全自动生化分析仪、BC-2800vet 型迈瑞兽用全自动血细胞分析仪。

1.3 动物分组

80 只雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组 20 只、模型一组 30 只、模型二组 30 只。

1.4 模型制备方法

雄性 SD 大鼠普通饲料适应性喂养 1 周后开始造模。正常对照组:20 只大鼠予普通饲料喂养。模型一组(单侧肾切除+腺嘌呤灌胃+高磷饲料喂养法):30 只大鼠使用 0.5% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后,于剑突下沿腹中线做约 1.5 cm 切口,进入腹腔后缝线结扎左肾门、切除左肾,随后关闭腹腔;术前使用苜星青霉素肌肉注射 1 次预防术后感染;术后 1 周开始使用 250 mg/kg/次腺嘌呤溶液灌胃,隔天灌胃 1 次,同时使用高磷饲料喂养,持续 4 周,造模结束;造模结束时处死模型一组大鼠 10 只进行病理学、血常规和血清生化指标检测;造模结束后剩余大鼠使用普通饲料喂养,6 周后全部处死取材。模型二组(高磷+腺嘌呤饲料喂养法):30 只大鼠使用高磷+腺嘌呤饲料喂养,持续 16 周,造模结束;造模结束时处死模型二组大鼠 10 只进行病理学、血常规和血清生化

学指标检测；造模结束后剩余大鼠使用普通饲料喂养，6 周后全部处死取材。

1.5 检测指标与方法

1.5.1 肾脏组织病理学检测 处死大鼠后取出肾脏，中性福尔马林溶液固定，石蜡包埋，切片，分别使用 HE 染色和 Masson 染色观察肾单位、集合管、肾间质和肾血管的病理变化。每只大鼠肾组织 HE 染色随机观察 10 个肾小管间质视野，观察肾小管上皮细胞变性、扩张、萎缩及肾间质纤维化，每个视野以半定量的方式进行肾小管间质纤维化指数(tubulointerstitial fibrosis index, TBI)评分(病变百分比 < 5%，0 分；5 ~ 25%，1 分；25 ~ 50%，2 分；> 50%，3 分)，取 10 个视野的平均值作为该样本的 TBI 值^[10]。每只大鼠肾组织 Masson 染色随机观察 6 个视野，使用 Image J 软件分析胶原纤维所占百分比，取 6 个视野的平均值作为该样本的胶原纤维面积百分比^[11]。

1.5.2 股骨组织病理学检测 处死大鼠后取出股骨上段，中性福尔马林溶液固定，使用 EDTA 脱钙液、慢脱法脱钙，石蜡包埋后切片，使用 HE 染色观察股骨骨小梁、破骨细胞等情况。

1.5.3 血常规检测 使用全自动血细胞分析仪测定大鼠红细胞、血红蛋白水平。

1.5.4 生化学指标检测 使用全自动生化仪检测大鼠血清尿素、肌酐水平。

1.6 统计学处理

使用 SPSS 26.0 版统计软件包处理数据。计数资料采用百分比表示；计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，各组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA)， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物死亡情况

正常对照组大鼠未出现死亡。模型一组于造模过程中死亡 10 只，死亡率 33.3%。模型二组于造模过程中死亡 7 只，死亡率 23.3%。

2.2 动物表现

正常对照组大鼠精神良好、毛色光泽，活动正常、尿量正常、性格温顺。模型一组造模结束时可见大鼠精神萎靡、毛色枯槁，易激惹、呈弓背状，尿量明显增多，体型较正常对照组明显消瘦，行走无力；造模结束后 6 周大鼠精神良好，毛色光泽、尿量恢复正常。模型二组大鼠于造模结束时精神萎靡、毛色枯槁，较易激惹，尿量明显增多，体型较正常对照组消瘦，行走无力；造

模结束后 6 周模大鼠精神萎靡、毛色枯槁、较易激惹、尿量增多。

2.3 肾脏组织病理学检测结果

2.3.1 正常对照组 造模结束时、造模结束后 6 周均未见肾脏结构异常。肉眼可见肾脏表面光滑，呈红褐色，大小正常(长径约为 2 cm)，见图 1A。HE 染色可见肾小球、肾小管、肾间质及肾血管结构正常，见图 2A 及图 2B；使用 Masson 染色后观察，未见明显胶原纤维沉积，见图 3A 及图 3B。

2.3.2 模型一组 造模结束时，肉眼可见右侧肾脏表面欠光滑，呈灰黄色且有颗粒感，肾脏体积明显增大(长径约为 4 cm)，见图 1B。HE 染色可见肾小囊扩张；肾小管上皮细胞空泡变性，部分细胞脱落，刷状缘消失，肾小管管腔扩张，其内可见部分棕褐色结晶样物质，肾小管呈灶状萎缩；肾间质水肿，可见炎症细胞浸润，伴有少量纤维化，见图 2C；Masson 染色可见肾间质内少量胶原纤维，见图 3C。造模结束后 6 周，肉眼可见剩余右侧肾脏表面欠光滑，呈灰黄色与暗红色相间，肾脏体积较正常对照组增大(长径约为 3 cm)，见图 1C。HE 染色可见部分肾小管管腔轻度扩张，部分上皮细胞脱落、刷状缘消失；肾间质轻度水肿，可见炎症细胞浸润，伴有少量纤维化，见图 2D；Masson 染色可见肾间质内有少量胶原纤维，见图 3D。

2.3.3 模型二组 造模结束时，肉眼可见两侧肾脏表面欠光滑，呈灰黄色且有颗粒感，肾脏体积轻度增大(长径约为 2.5 cm)，见图 1D。HE 染色可见肾小囊扩张；肾小管上皮细胞空泡变性，部分细胞脱落，刷状缘消失，肾小管管腔扩张，其内可见部分棕褐色结晶样物质，肾小管呈灶状萎缩；肾间质轻度水肿，可见大量炎症细胞浸润，并伴有明显纤维化，见图 2E；Masson 染色可见肾间质内有明显胶原纤维，见图 3E。造模结束后 6 周，肉眼可见两侧肾脏表面欠光滑，大部分呈灰黄色，少量暗红色组织相间其中，肾脏体积轻度增大(长径约为 2.3 cm)，见图 1E。HE 染色提示部分肾小管管腔轻度扩张，部分上皮细胞脱落、刷状缘消失；肾间质轻度水肿，可见大量炎症细胞浸润，伴有明显纤维化，见图 2F；Masson 染色可见肾间质内有明显胶原纤维，见图 3F。

2.3.4 TBI 及肾组织胶原纤维面积百分比 造模结束时，与正常对照组比较，模型一组大鼠 TBI、肾组织胶原纤维面积百分比轻度升高，模型二组大鼠 TBI、肾组织胶原纤维面积百分比明显升高 ($P < 0.05$)。造模结束后 6 周，与正常对照组比较，

模型一组 TBI、肾组织胶原纤维面积百分比轻度升高, 模型二组 TBI、肾组织胶原纤维面积百分比明显升高 ($P < 0.05$); 与模型一组比较, 模型二组 TBI、肾组织胶原纤维面积百分比明显升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.4 股骨组织病理学检测

HE 染色可见正常对照组骨小梁排列规则, 见图 4A 及图 4B。模型一组可见造模结束时骨小梁排列紊乱、局部破骨细胞数目增多, 见图 4C; 造模结束后 6 周可见骨小梁排列整齐、无明显破

骨细胞, 见图 4D。模型二组造模结束时可见骨小梁排列紊乱、局部破骨细胞数目增多、溶骨改变明显, 见图 4E; 造模结束后 6 周可见破骨细胞数目增多、有溶骨改变, 见图 4F。

2.5 大鼠血常规检测结果

造模结束时, 与正常对照组比较, 模型一组大鼠红细胞、血红蛋白明显下降, 模型二组大鼠红细胞、血红蛋白明显下降 ($P < 0.05$)。造模结束后 6 周, 与正常对照组比, 模型一组大鼠红细胞、血红蛋白轻度下降, 模型二组大鼠红细胞、血红

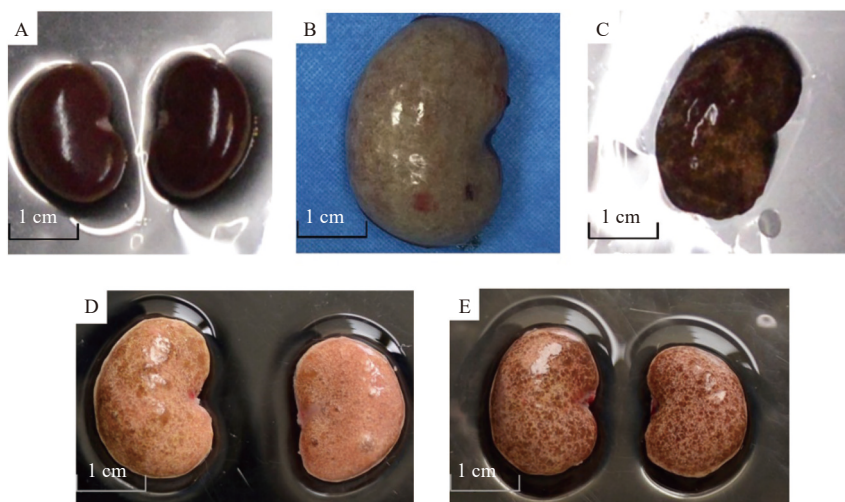


图 1 肾脏大体形态

Fig. 1 General morphology of kidneys

A: 正常对照组; B: 模型一组造模结束时; C: 模型一组造模结束后 6 周; D: 模型二组造模结束时; E: 模型二组造模结束后 6 周。

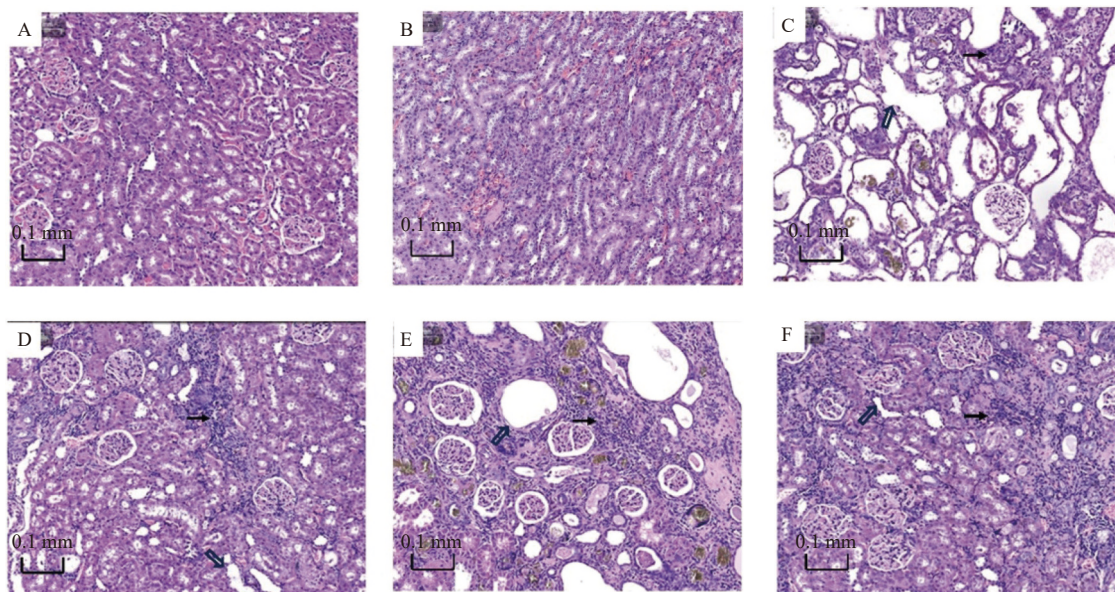


图 2 肾脏组织 HE 染色 (100 ×)

Fig. 2 HE staining of renal tissue (100 ×)

A: 正常对照组造模结束时; B: 正常对照组造模结束后 6 周; C: 模型一组造模结束时; D: 模型一组造模结束后 6 周; E: 模型二组造模结束时; F: 模型二组造模结束后 6 周(实心箭头所指为肾间质炎症细胞, 空心箭头所指为扩张肾小管)。

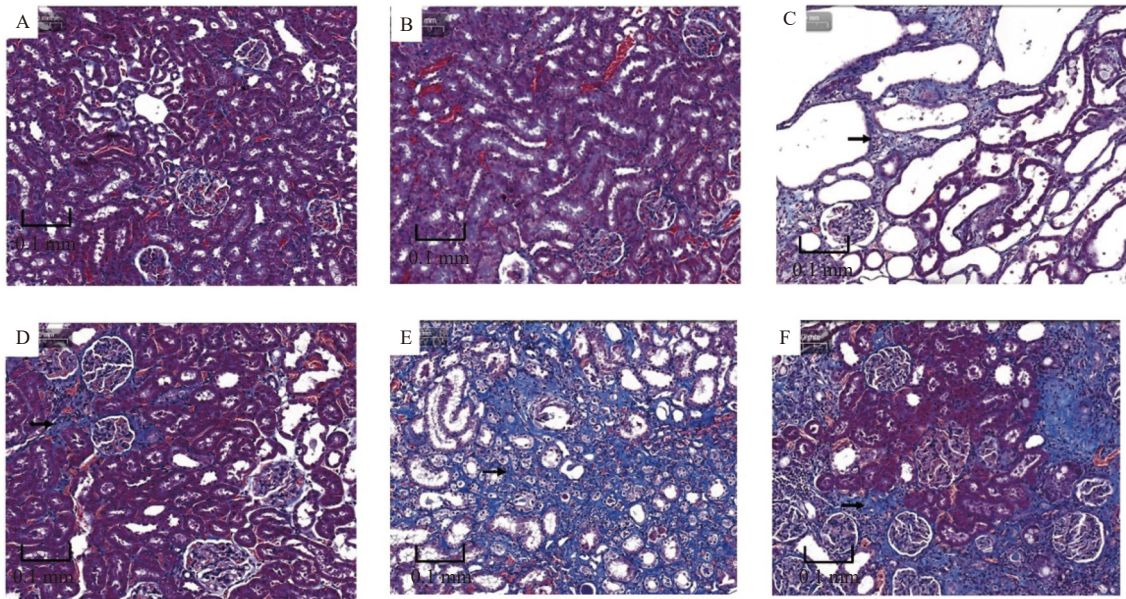


图 3 肾脏组织 Masson 染色(100×)

Fig. 3 Masson staining of renal tissue (100×)

A: 正常对照组造模结束时; B: 正常对照组造模结束后 6 周; C: 模型一组造模结束时; D: 模型一组造模结束后 6 周; E: 模型二组造模结束时; F: 模型二组造模结束后 6 周(箭头所指为肾间质纤维化)。

表 1 肾组织 TBI 评分和胶原纤维百分比($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 TBI scores and percentage of collagen fibers of renal tissue ($\bar{x} \pm s$)

时间	正常对照组 ($n = 10$)	模型一组 ($n = 10$)	模型二组 ($n = 13$)	F	P
TBI 评分					
造模结束时	0.00 ± 0.00	1.69 ± 0.12 [#]	2.58 ± 0.06 ^{#*}	2876.793	< 0.001
造模结束后 6 周	0.00 ± 0.00	0.39 ± 0.19 ^{#¥}	2.04 ± 0.14 ^{#*¥}	743.100	< 0.001
胶原纤维百分比(%)					
造模结束时	0.53 ± 0.13	5.77 ± 1.03 [#]	35.20 ± 4.49 ^{#*}	492.517	< 0.001
造模结束后 6 周	0.85 ± 0.09	7.33 ± 0.94 ^{#¥}	37.21 ± 4.98 ^{#*}	433.534	< 0.001

注: 与正常对照组比较, [#] $P < 0.05$; 与模型一组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与造模结束时比较, [¥] $P < 0.05$ 。

蛋白显著下降($P < 0.05$); 与模型一组比, 模型二组红细胞、血红蛋白明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

2.6 大鼠血生化检测结果

造模结束时, 与正常对照组比, 模型一组大鼠血清肌酐、尿素值明显升高, 模型二组大鼠血清肌酐、尿素值明显升高($P < 0.05$)。造模结束后 6 周, 与正常对照组比, 模型一组大鼠血清肌酐、尿素值差异无统计学意义, 模型二组血清肌酐、尿素值明显升高($P < 0.05$); 与模型一组比, 模型二组血清肌酐、尿素值明显升高($P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

3.1 CRF 动物模型存在稳定性不足的情况

1986 年, Yokozawa 报道了应用腺嘌呤能够建

立大鼠 CRF 动物模型^[12], 机制为腺嘌呤的代谢产物 2, 8-二氧腺嘌呤在肾小管中形成结晶, 反馈性的影响肾小球的滤过功能, 该模型主要通过肾小管-间质损伤引起肾衰竭。腺嘌呤建立的肾衰竭模型由于成功率高、无手术并发症等使其应用较广^[13]。但在不同研究中, 可观察到使用腺嘌呤诱导 CRF 的时间差异较大^[7-9]。CKD 的定义强调肾脏的损伤应至少持续 3 月以上, 时间是慢性与急性肾损伤区分的必要条件^[14], 故模型动物暴露于腺嘌呤的时间不足可能造成肾衰竭模型逆转, 使评价治疗效果变得困难。

3.2 充足的造模时间可促进 CRF 动物模型的稳定性

本研究的第 1 种造模方法, 对大鼠进行了单侧肾脏切除, 试图于更短的时间内建立严重的肾

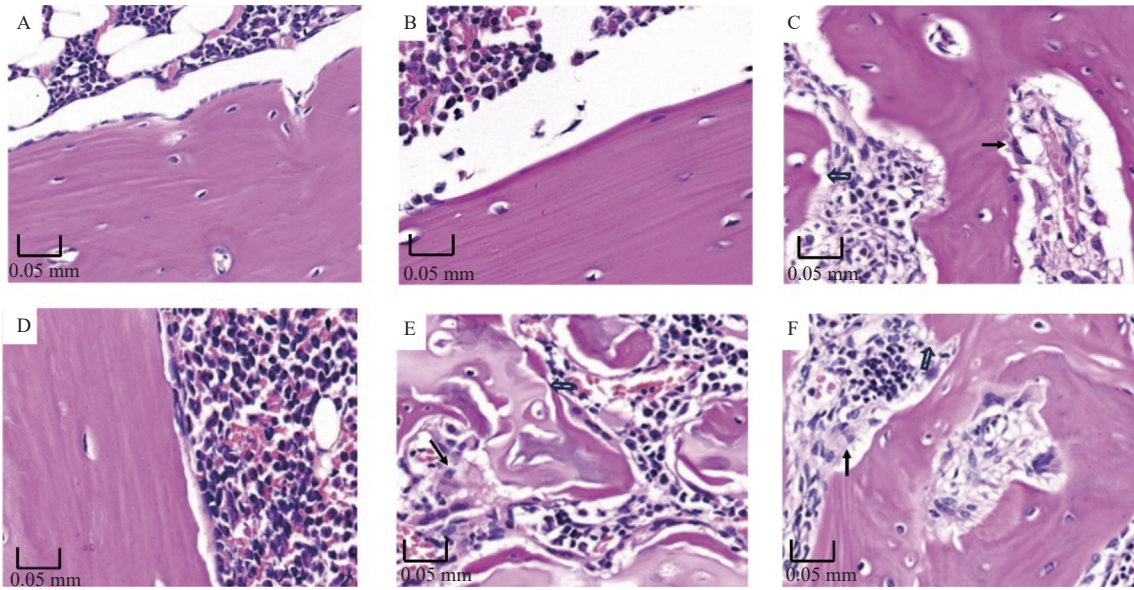


图 4 股骨 HE 染色 (200×)
Fig. 4 HE staining of femur (200×)

A: 正常对照组造模结束时; B: 正常对照组造模结束后 6 周; C: 模型一组造模结束时; D: 模型一组造模结束后 6 周; E: 模型二组造模结束时; F: 模型二组造模结束后 6 周(实心箭头所指为破骨细胞, 空心箭头所指为排列紊乱的骨小梁)。

表 2 2 种实验方法大鼠红细胞和血红蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of erythrocyte and hemoglobin levels between the two methods

时间	正常对照组 (n = 10)	模型一组 (n = 10)	模型二组 (n = 13)	F	P
红细胞 ($\times 10^{12}/L$)					
造模结束时	7.55 ± 0.45	5.21 ± 1.27 [#]	4.57 ± 0.71 [#]	32.128	< 0.001
造模结束后 6 周	7.67 ± 0.29	6.34 ± 0.65 ^{#¥}	4.88 ± 1.11 ^{#*}	34.416	< 0.001
血红蛋白 (g/L)					
造模结束时	171.40 ± 9.51	109.90 ± 27.20 [#]	83.40 ± 10.34 ^{#*}	65.217	< 0.001
造模结束后 6 周	168.60 ± 9.25	144.60 ± 11.29 ^{#¥}	98.85 ± 16.50 ^{#*¥}	84.366	< 0.001

注: 与正常对照组比较, [#]P < 0.05; 与模型一组比较, ^{*}P < 0.05; 与造模结束时比较, [¥]P < 0.05。

表 3 2 种实验方法大鼠血清肌酐和尿素值 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum creatinine and urea values between the two methods ($\bar{x} \pm s$)

时间	正常对照组 (n = 10)	模型一组 (n = 10)	模型二组 (n = 13)	F	P
肌酐 ($\mu\text{mol}/L$)					
造模结束时	53.95 ± 7.82	381.33 ± 112.45 [#]	390.50 ± 40.30 [#]	76.945	< 0.001
造模结束后 6 周	58.73 ± 4.05	71.55 ± 13.86 [¥]	213.53 ± 51.14 ^{#*¥}	78.604	< 0.001
尿素 (mmol/L)					
造模结束时	5.85 ± 1.52	58.33 ± 5.65 [#]	45.23 ± 9.35 ^{#*}	184.134	< 0.001
造模结束后 6 周	5.83 ± 1.34	8.35 ± 1.78 [¥]	35.25 ± 15.65 ^{#*}	31.580	< 0.001

注: 与正常对照组比较, [#]P < 0.05; 与模型一组比较, ^{*}P < 0.05; 与造模结束时比较, [¥]P < 0.05。

衰竭模型, 随后使用腺嘌呤溶液间断灌胃 1 月。研究中观察到这种造模方法虽可于短时间内诱导明显的肾衰竭, 但动物死亡率高, 且停止给药后模型迅速逆转, 在停止使用腺嘌呤后 6 周大鼠血

肌酐水平较正常对照组无明显差异, 说明该方法建立的肾衰竭是一种急性损伤而非慢性, 即模型稳定性较差, 肾脏慢性病变指标^[10, 15]“TBI、肾组织纤维化程度”的分析结果也支持这一结论。

本研究中的第 2 种造模方法, 仅使用高磷+腺嘌呤饲料喂养, 未进行手术, 造模方法简单, 大鼠死亡率较第 1 种实验方法明显降低, 也低于经典的 5/6 肾脏切除术^[16]; 造模结束时模型二组的血肌酐值与模型一组相当, 说明该造模方法在保持较低死亡率的同时, 仍能够造成严重的肾衰竭。尽管模型二组在造模结束后 6 周血肌酐值较造模结束时出现一定程度下降, 但较正常对照组仍明显升高, 且 TBI 及肾组织纤维化程度指标、贫血程度及骨病变仍明显异常, 说明该造模方法可建立较稳定的 CRF 模型。

3.3 贫血、骨病变不能作为诊断 CRF 的依据

肾性贫血、CKD-MBD 被认为是 CRF 的合并症^[3, 17]。在本研究中, 笔者观察到贫血及骨病变随着肾功能的恶化迅速发生, 并随着肾功能的好转迅速好转, 提示这 2 种合并症不能作为急、慢性肾衰竭的鉴别诊断依据。

在本研究中, 笔者使用 2 种方法分别建立 CRF 大鼠模型, 并对 2 种模型的稳定性、死亡率进行了评价, 结果提示高磷+腺嘌呤饲料喂养 16 周可建立稳定性高、死亡率较低的 CRF 模型。

[参考文献]

- [1] Ku E, Del Vecchio L, Eckardt K U, et al. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(4): 655–680.
- [2] Ku E, Del Vecchio L, Eckardt K U, et al. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference[J]. *Kidney Int*, 2023, 104(4): 655–680.
- [3] Kaur R, Singh R. Mechanistic insights into CKD-MBD-related vascular calcification and its clinical implications[J]. *Life Sci*, 2022, 311(Pt B): 121148.
- [4] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709–733.
- [5] Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(5): 269–288.
- [6] Adam R J, Williams A C, Kriegl A J. Comparison of the surgical resection and infarct 5/6 nephrectomy rat models of chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2022, 322(6): F639–f654.
- [7] Atteia H H, Alamri E S, Sirag N, et al. Soluble guanylate cyclase agonist, isoliquiritigenin attenuates renal damage and aortic calcification in a rat model of chronic kidney failure[J]. *Life Sci*, 2023, 317: 121460.
- [8] Diwan V, Mistry A, Gobe G, et al. Adenine-induced chronic kidney and cardiovascular damage in rats[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2013, 68(2): 197–207.
- [9] Yazgan B, Avci F, Memi G, et al. Inflammatory response and matrix metalloproteinases in chronic kidney failure: Modulation by adropin and spexin[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(17): 1917–1927.
- [10] Radford M G, Jr, Donadio J V, Jr, Bergstralh E J, et al. Predicting renal outcome in IgA nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8(2): 199–207.
- [11] Zhu J, Chen A, Gao J, et al. Diffusion-weighted, intra-voxel incoherent motion, and diffusion kurtosis tensor MR imaging in chronic kidney diseases: Correlations with histology[J]. *Magn Reson Imaging*, 2024, 106: 1–7.
- [12] Yokozawa T, Zheng P D, Oura H, et al. Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats[J]. *Nephron*, 1986, 44(3): 230–234.
- [13] Diwan V, Brown L, Gobe G C. Adenine-induced chronic kidney disease in rats[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(1): 5–11.
- [14] Levey A S, Stevens L A, Coresh J. Conceptual model of CKD: Applications and implications[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(3 Suppl 3): S4–16.
- [15] López-Novoa J M, Rodríguez-Peña A B, Ortiz A, et al. Etiopathology of chronic tubular, glomerular and renovascular nephropathies: clinical implications[J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 13.
- [16] Kim K, Anderson E M, Thome T, et al. Skeletal myopathy in CKD: A comparison of adenine-induced nephropathy and 5/6 nephrectomy models in mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 321(1): F106–f119.
- [17] Barratt J, Andric B, Tataradze A, et al. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: A Phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2021, 36(9): 1616–1628.