

李佳璐,刘俊亭,袁慧雅.大鼠肾衰模型造模方法及比较研究进展[J].中国比较医学杂志,2019,29(7):108-113.
Li JL, Liu JT, Yuan HY.Comparative research progress on modeling methods of rat renal failure models [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(7): 108-113.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.07.018

大鼠肾衰模型造模方法及比较研究进展

李佳璐¹,刘俊亭²,袁慧雅^{2*}

(1.中国医科大学第二临床学院,沈阳 110122; 2.中国医科大学法医学院,沈阳 110122)

【摘要】 基于动物疾病模型,进一步探究人类疾病模型,是深入研究疾病发生机制以及药物临床作用的重要手段。肾衰动物模型研究已开展,但对于模型之间的比较研究却较少。本文以大鼠肾衰竭模型为切入点,分别从制作方法,模型评价和科研应用的角度,对大鼠慢性肾衰竭(CRF)病理模型和急性肾衰竭(ARF)病理模型进行了分析和对比,期望能为临床上肾衰发病机制的研究、肾衰治疗药物的研发、动物实验模型的准确选取和构建提供一定的参考。

【关键词】 大鼠;肾衰模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 07-0108-06

Comparative research progress on modeling methods of rat renal failure models

LI Jialu¹, LIU Juntong², YUAN Huiya^{2*}

(1. Second Clinical College, China Medical University, Shenyang 110122, China.
2. School of Forensic Medicine, China Medical University, Shenyang 110122)

【Abstract】 The exploration of human disease using animal disease models is an important means to study the mechanisms underlying disease occurrence and the clinical effects of drugs. At present, various animal models of renal failure have been developed, but there are few comparative studies of such models. Based on a rat kidney failure model as a breakthrough point, the current paper analyzes and compares rat pathological models of chronic renal failure and acute renal failure. This includes assessments of the methods used to create the models, the value of the model itself and its practical research applications in the clinical research of the pathogenesis of renal failure, and drug research and development. The most appropriate animal experimental model for specific applications is discussed.

【Keywords】 rat; renal failure model

我国是肾病大国,肾病已经逐渐成为人类健康的新杀手,其发病率、患病率逐年升高。根据病情进展速度,肾衰可分为急性肾衰(acute renal failure, ARF)和慢性肾衰(chronic renal failure, CRF)两种。急性肾衰,是以患者肾功能在数小时至几天之内发

生急剧变化,导致肾排出氮质代谢废物的能力及维持体内水、电解质稳定功能的丧失为特征的急性肾脏病变。慢性肾衰,主要表现为长时间,进行性的肾单位损伤,继而引发肾排泄功能发生障碍,导致机体内环境改变出现氮质代谢物潴留,最终使机体

【基金项目】“中国医科大学大学生创新创业训练计划”资助项目(201810159218);国家自然科学基金面上项目(81671864)。
【作者简介】李佳璐(1997—),女,本科生,专业:临床医学。E-mail: 2212467325@qq.com
【通信作者】袁慧雅(1988—),女,讲师,研究方向:法医毒物分析。E-mail: hyyuan@cmu.edu.cn

代谢异常。根据美国的 K/DOQI 指南 (Kidney Disease Outcome Quality Initiative 肾脏病预后质量指南) 指出:CRF 的 4 期,人群的发病率分别为 3.0%、4.3%、0.2%、0.1%^[1]。

研究肾病的发病机制,开发出安全有效的药物一直是临床肾病领域中重要的课题。药物的临床前的研究主要以受试药物的动物实验形式出现,即建立动物模型,然后进行发病机理或干预(药理学)试验研究。多年来,肾病研究者以大鼠作为研究对象,逐步开发出若干典型的适用于不同肾病种类研究需求的动物模型,现总结如下。

1 慢性肾功能衰竭

临床上,根据病史,肾功能检查以及相关临床表现等可以诊断慢性肾衰。目前国际公认的分期是依据肾脏病预后质量倡议 (K/DOQI) 所制定的,共分为 5 期。根据慢性肾衰竭的病程进展,可分为:肾功能代偿期,肾功能失代偿期,肾功能衰竭期和尿毒症期。慢性肾衰竭的发病机制,目前认为有以下几个原因:(1)肾单位高灌注,高滤过;(2)肾单位高代谢;(3)肾组织上皮细胞表型转化的作用;(4)细胞因子和生长因子促纤维化的作用;(5)其他。通过模拟临床上的常见发病机制,可以制备出符合临床需要的大鼠肾衰实验模型。

1.1 大鼠 CRF 常用造模方法简述

建立符合科研设计需求的 CRF 动物模型,对研究的开展具有重要的意义。大鼠 CRF 常用造模方法可分为物理法和化学法。在造模与后续的动物实验过程中,操作者应严格遵守实验动物使用的“3R”原则,对实验动物给予人道的关怀。

1.1.1 物理法

(1)大鼠肾大部切除法(约 5/6):成年雄性 SD 大鼠,结扎左侧肾上下级肾组织各约 1/3,复位肾,缝合。一周后同样方式切除整个右肾,两次手术共切除 5/6 的肾^[2]。进而测定肾大部切除后大鼠尾静脉血的尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)的值。

(2)肾动脉分支的部分结扎方法:成年雄性 SD 大鼠。在手术显微镜下分离肾动脉,保留左肾数支动脉中的一支,结扎左肾其余动脉分支,造成相当于 2/3 肾梗死,一周后切除右肾^[3]。随后测定大鼠尾静脉血的 BUN、Scr 的值。

(3)冷冻加切除法:成年雄性 SD 大鼠。作背左

侧切开,分离暴露左肾。预先浸入液氮瓶的冷刀一次在动物左肾上下极及外侧前后四个部位冷冻,每次冷冻 40 s 后复位肾。2 周后行二期手术,切除右肾。待模型稳定后,行血液生化测定^[4]。

1.1.2 化学法

(1)腺嘌呤模型:雄性 SD 大鼠,以腺嘌呤 250 mg/(kg·d)灌胃,每周收集 24 h 尿液,每 2 周尾静脉取血进行生化测定^[5]。

(2)阿霉素模型:SD 雄性大鼠,一次性阴茎内静脉注射阿霉素 6.0 mg/kg,自由摄食饮水,收集 24 h 尿液^[6]。

1.2 大鼠 CRF 常用造模方法比较

根据动物模型的病理学特点,评价各模型的优点与缺点。同时对各模型的应用进行分析与比较,列出各个模型所适合的科研领域,期待可以为进一步的研究提供一定的参考。

1.2.1 物理法

(1)大鼠肾大部切除法

模型评价:本模型以肾小球肥大,硬化为主要特点,符合肾小球高度滤过致肾衰学说。优点是有较好的实验稳定性,可避免坏死的肾组织保留在实验动物体内;可通过改变肾切除的量对发生肾衰的时间进行控制,满足不同实验的需要。缺点是需两期手术,模型制备时间长,易出血,诱发动物死亡。

科研应用:可用于临床上 CRF 治疗相关药物的研究。(例如,减轻肾组织灌注以及肾高滤过,抑制系膜细胞增殖,抗氧化作用,降压等方面的药物的研究)。中医研究方面,通过观察黑地黄丸对 5/6 肾切除 CRF 大鼠肾功能影响,探讨黑地黄丸改善 CRF 大鼠肾功能的最佳用药剂量^[7]。基因表达方面,报道了 SD 大鼠肾衰竭模型 BMP-7 和 TGF- β_1 表达水平分析及药物干预效应研究^[8]。Heiss 等对慢性肾病大鼠骨骼肌缺血的转录反应迟钝等问题进行了深入研究,为破解相关致病基因寻找新的方向^[9]。

(2)肾动脉分支的部分结扎方法

模型评价:本方法复制的模型与大鼠肾大部切除术相似。优点是可明显地改善手术的出血情况。缺点是对实验仪器和实验技术的要求较高,步骤复杂。术后,动物模型高血压显著,肾病理损伤严重。采用率不如大鼠肾大部切除术高。

科研应用:适用于药物治疗不同程度 CRF 时,药物剂量,疗效的评价与基因表达的研究。如,应

用于研究 PPAR γ 、NF- κ B、TNF- α 在慢性缺血性肾病大鼠模型中的表达及意义^[10]。也应用于 MG-132 对慢性肾衰大鼠治疗作用^[11]和慢性肾衰竭大鼠主动脉 NF- κ B 的表达变化的一系列初步研究^[12]。

(3) 冷冻加切除术

模型评价:本模型的病理组织改变为肾小球肥大,玻璃样变性及硬化,系膜基质增生肥厚。优点是实验操作简便,无出血风险,弥补了肾大部切除法的不足。缺点是对设备要求高,难以实施标准化。

科研应用:适用于临床上对 CRF 药物治疗以及筛选方面的研究。但由于设备的限制,应用较少,且冷冻法多用于肾脏肿瘤的治疗。可应用此模型研究苯那普利、氯沙坦在冷冻致慢性肾衰模型的疗效比较^[13]。

1.2.2 化学法

(1) 腺嘌呤模型

模型评价:本模型的病理组织改变以肾小管破坏为主要特征,小管上皮细胞水肿,坏死,并伴发梗阻,导致肾单位大量丧失。可作为研究肾功能衰竭以及肾纤维化的良好模型。本模型制作方法简单,造模周期短,实验可控性强。

科研应用:可用于评价肾小管功能恢复药物的疗效。中医方面,研究发现真五汤(ZWT)提取物对腺嘌呤所致大鼠慢性肾功能衰竭的改善作用^[14]。应用此模型考察扶正泄浊饮对腺嘌呤致大鼠慢性肾衰竭肾功能影响^[15]。基因表达方面,用于研究虫草多糖对腺嘌呤诱导的慢性肾衰模型大鼠 TGF- β 1、MCP-1 及 mRNA 表达的影响^[16]。

(2) 阿霉素模型

模型评价:阿霉素可损害肾近曲小管上皮细胞,使其脱离,并与管腔内的蛋白质和其他细胞成分融合成管型,堵塞管腔,使肾内压增高,产生损伤。

优点是实验方法简便易行,可操作性高。

科研应用:此类模型对于筛选扩张肾小管,降低肾小管压力,改善蛋白尿等方面的药物疗效具有重要的指导作用。可用于研究有关骨髓间充质细胞(MSCs)与氯沙坦对于阿霉素型肾病模型的治疗效果的相关研究疗效^[17]。

2 急性肾衰模型

急性肾衰 ARF 是由各种病因引起的肾功能快速下降而出现的临床综合征。根据病因发生的解剖部位可以分为:肾前性、肾性、肾后性。肾前性

ARF 指因各种原因引起肾实质血流灌注减少,导致 GFR 降低和肾小球滤过减少,约占 ARF 的 55%。肾性 ARF 指出现肾实质损伤,以肾缺血和肾毒性药物或毒素导致的急性肾小管坏死(ATN)最为常见,其他还包括急性间质性肾炎(AIN),肾小球疾病和肾血管疾病等,约占 ARF 的 40%。肾后性 ARF 系尿路感染所致,梗阻可发生在从肾盂到尿道的尿路中任何部位,约占 ARF 的 5%。在过去的半个世纪中急性肾功能衰竭被认为是由肾缺血引起的血液动力学疾病,而这一观点的建立正是源于动物模型的发现^[18]。

2.1 ARF 常用造模方法简述

近年来,通过临床上对不同 ARF 患者的追踪研究,ARF 的病因谜团被不断地揭开,也推动了多种大鼠急性肾衰模型方法的建立。

2.1.1 物理法

(1) 一侧肾缺血/再灌注加对侧肾切除:雄性 SD 大鼠,切除右肾。同时阻断左侧肾动脉 45 min,再灌注 24 h,建立大鼠缺血性急性肾衰竭的动物模型。测定各组大鼠肾组织和血浆 SOD 活性、MDA 含量及肾组织中 NO 的含量^[19]。

(2) 部分结扎腹主动脉模型:雄性 SD 大鼠,摘除右肾,左输尿管内插入 PE-10 导管,部分结扎腹主动脉,60 min 后解除结扎线,按实验预订时间分别采血作血液生化测定^[20]。

2.1.2 化学法

(1) 甘油型:SD 雄性大鼠,禁水 24 h,给予 50% 甘油生理盐水 10 mg/kg。双后肢注射,构建模型,定时采血,进行尿素氮的测定^[21]。

(2) 油酸型:选用 Wistar 雄鼠,通过左肾动脉注射油酸(0.15 mL/kg),定时采血作生化测定^[22]。

(3) 氯化汞型:选用成年大鼠,一次性腹腔注射顺铂,采血测定血液生化指标^[23]。

(4) 氨基糖苷类型:选用 Wistar 雄鼠,腹腔注射庆大霉素 140 mg/kg(也可选用卡那霉素),连续注射 7 d。建立庆大霉素模型^[24]。

(5) 蛇毒诱导:成年雄性 SD 大鼠,在大鼠的尾部消毒后,从尾静脉注射五步蛇毒,根据体质量计算出注射剂量,采血作血液生化测定^[25]。

(6) 氟化钠诱导:成年大鼠,经口按 135 mg/kg 体重的剂量一次性灌服氟化钠,作相关尿液生化指标测定^[26]。

(7) 顺铂诱导:陈小波等^[27]报道雄性 SD 大鼠

戊巴比妥钠麻醉,以顺铂(CP)6 mg/kg 单次尾静脉注射,从而制备肾毒性 ARF 动物模型。

2.2 大鼠 ARF 常用造模方法对比

同样地按上述方法,对大鼠 ARF 模型也进行相应的比较分析。

2.2.1 物理法

(1) 一侧肾缺血/再灌注加对侧肾切除

模型评价:本模型采用外科手术的方法使模型动物肾血供受阻,引发肾功能损伤,细胞缺血缺氧,最终造成肾小管上皮细胞损伤,诱发急性肾衰。结果导致模型大鼠肾组织中 SOD 含量下降,MDA 含量显著上升。

科研应用:该模型常用于研究临床上 ARF 的发病机制以及氧自由基清除剂对 ARF 防治作用方面的探究。应用本模型,通过使用对比增强超声,来评估急性肾充血大鼠模型中的肾灌注损伤^[28]。孙倩倩应用次模型探究了 EPO 后处理抗大鼠肾缺血再灌注损伤作用及机制研究^[29]。

(2) 部分结扎腹主动脉模型

模型评价:本模型属于持续低灌注型 ARF。镜下切片组织处,观察到肾小管上皮细胞弥漫性肿胀,有少量肾小管小灶性坏死,管腔内可见管型,肾间质明显水肿。缺点是实验操作较复杂,术中易出血。

科研应用:本方法建立的低灌注 ARF 模型与临床患者的实际情况更为相似,可以用于联合多脏器,研究多脏器共同影响病情的作用机制。王建萍应用此模型研究了奥美沙坦对腹主动脉结扎左心室肥厚大鼠肾的保护作用^[30]。

2.2.2 化学法

(1) 甘油型

模型评价:甘油具有高渗性,会导致局部肌肉的变性坏死,引起血管内溶血,诱导肾血管收缩,导致肾血流量和肾小球滤过率二者都下降,引起肾小管的损伤。该模型经济成本低,方法简单,病变较稳定,可进行动态观察。

科研应用:本模型具有肾缺血和内源性毒性物质两种有害物质可对肾造成双重的损伤。Nagano 等^[31]对肝细胞生长因子(HGF)对甘油诱导的急性肾功能衰竭的预防进行了详细的研究。应用此模型也研究了肾衰合剂防治大鼠急性肾衰竭的实验研究^[32]。

(2) 油酸型

模型评价:注射油酸致大鼠肾上皮细胞发生肿胀、坏死,间质水肿,模型动物的血 BUN 显著升高,引发肾内血管缺血以及严重的微循环障碍,使得肾排泄功能衰竭。该实验方法简便易行。

科研应用:此模型模拟的是人类起源于肾微循环障碍的缺血性 ARF 方面的研究,有助于更深一步了解急性肾衰发病时肾微循环的变化。吴广礼等运用该种模型对“樟柳碱,东莨菪碱,山莨菪碱”这三种莨菪类药物对肾衰的保护作用进行了研究^[33]。

(3) 氯化汞型

模型评价:注射氯化汞后,肾血流量下降,SCr 水平升高,BUN 水平升高,肌肝清除率降低,肌肝,尿素氮总排出量显著减少。低剂量汞中毒时,表现为肾近曲小管直部上皮细胞的坏死,而大剂量汞中毒时,近曲小管其他节段也可发生坏死。本模型制备方法简单,病变较为稳定。

科研应用:可用于研究由于重金属 Hg 中毒时引起的肾损伤。刘翔等,应用此模型研究了骨髓间质干细胞对大鼠急性肾小管损伤修复的促进作用,观察了骨髓间质干细胞(MSCs)对氯化汞(HgCl₂)导致的急性肾小管损伤有无治疗作用,并探讨了其可能的机制^[34]。

(4) 氨基糖苷类型

模型评价:药物蓄积在肾小管处,导致肾小管上皮细胞的功能发生紊乱以损伤肾小管。模型动物尿中 NAG 酶及溶菌酶的排泄,明显增多,血尿素氮和尿蛋白含量增多,发生急性肾小管坏死。实验操作简单易行,且肾近曲小管上皮细胞的损伤可随用药时间而加重。

科研应用:可用于临床上氨基糖苷类抗生素致 ARF 的药物防治方面相关的研究。应用本模型探讨急性肾衰大鼠肾组织中长链非编码 RNA linc00152 的表达情况及其对急性肾衰的影响^[35]。也可研究中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和肾损伤分子(KIM-1)在庆大霉素诱导的急性中毒性肾衰竭模型中的表达,探讨其对急性肾损伤早期诊断的应用价值^[36]。

(5) 蛇毒诱导

模型评价:静注毒液后,可造成模型动物肌肉的直接损伤,导致实验动物出现大量血红蛋白尿,使得肾小管发生阻塞,同时蛇毒又可激活机体内的 X 因子和凝血酶,溶解破坏红细胞,致血栓形成,从而导致肾的微循环被破坏。模型简便易行,对于蛇

毒中毒的研究有很大意义。

科研应用:可利用本模型研究高压氧辅助抗蛇毒血清治疗对五步蛇中毒大鼠肾保护作用^[37-38]。进一步探究蛇毒中毒所致的一系列肾损伤。

(6) 氟化钠诱导

模型评价:造模方法简单,氟化物对肾组织的损害程度为 α -GST 可表现出强烈而持久的改变,而该指标对于临床上人体氟化物中毒引起的肾近曲小管损伤的早期检测和长期观察具有重要意义。

科研应用:模型有助于制定用于治疗人氟中毒致肾衰竭的指导方针,用于模拟临床上的氟中毒患者。万晓军应用此模型研究了 TGF- β 1 和 AQP2 在氟中毒大鼠的表达及意义^[39]。也可通过本模型研究不同剂量氟对大鼠骨代谢及肝、脑、肾损伤的影响^[40]。

(7) 顺铂诱导

模型评价:顺铂(CP)在临床应用中对人体存在一定的毒性,尤其是对肾具有较大的毒性。镜下可见肾髓质外侧大部分肾小管坏死,小管上皮细胞坏死,脱落,细胞核故所,溶解,消失,小管管腔扩张,腔内有脱落碎屑。优点是模型制作方法简便,可行性高。

科研应用:可用于探索顺铂类药物的作用机制,药物代谢,研究相关防治措施。Menon 等研究发现两种阿育吠陀制剂,来缓解顺铂诱发的急性肾衰竭^[41]。也可用于研究促红素预防顺铂所致的大鼠急性肾功能衰竭的肾保护作用^[42]。

3 总结与展望

在疾病的模型研究中,不同模型可以用于满足不同的研究需求。在实验初期阶段,应明确研究目的,结合适用性和实用性选取更适合的模型来达到更好的效果,本文对模型的选取提供了一定的指导。我国作为肾病大国,以动物实验为基石,研究不同类型肾病的发生机制,不仅为肾病药物的研发和治疗方法的开创奠定了基础,也为未来攻克肾病难题点亮了一盏希望之灯。相信在未来的工作中,一定会研究出更适合的肾衰模型。

参考文献:

[1] Eknoyan G, Levin NW. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.

[2] 潘卉萱,程骏章,姜鸿,等.肾大部切除大鼠肾衰模型制备方法[J].中国比较医学杂志,2009,19(5):70-71.

[3] 李红艳.大鼠慢性肾功能不全模型两种制作方式的比较[J].中国实验动物学报,2008,16(1):59-61.

[4] 李洪燕,郑旭光,程桂芳,等.苯那普利、氯沙坦在冷冻致慢性肾衰模型的疗效比较[J].哈尔滨商业大学学报:自然科学版,2003(5):509-511.

[5] 连琦,黎倩,谢媛媛,等.腺嘌呤致大鼠慢性肾功能衰竭模型研究[J].江西中医药大学学报,2016,28(6):93-97.

[6] 李保春,崔若兰,张晓英.大鼠阿霉素肾病模型的建立[J].第二军医大学学报,1992(5):485-487.

[7] 刘伟伟,张亮,张丽,等.黑地黄丸改善5/6肾切除大鼠肾衰模型肾功能的研究[J].西部中医药,2016,29(10):17-19.

[8] 解冰,江利萍.SD大鼠肾衰竭模型BMP-7和TGF- β -1表达水平分析及药物干预效应研究[J].国际检验医学杂志,2013,34(1):3-5.

[9] Heiss RU, Fahlbusch FB, Jacobi J, et al. Blunted transcriptional response to skeletal muscle ischemia in rats with chronic kidney disease: potential role for impaired ischemia induced angiogenesis [J]. Physiol Genomics, 2017, 49(4): 230-237.

[10] 尹伟英,张莉,冯晓然,等.PPAR- γ 、NF- κ B、TNF- α 在慢性缺血性肾病大鼠模型中的表达及意义[J].南昌大学学报(医学版),2011,51(1):30-37.

[11] 杨旭,冯兵,叶自林,等.MG-132对慢性肾衰大鼠治疗作用的初步研究[J].重庆医学,2007,36(10):935-937.

[12] 冯兵,杨旭,叶自林,等.慢性肾衰竭大鼠主动脉NF- κ B的表达变化[J].第三军医大学学报,2008,30(15):1430-1433.

[13] 李洪燕,郑旭光,程桂芳,等.苯那普利、氯沙坦在冷冻致慢性肾衰模型的疗效比较[J].哈尔滨商业大学学报:自然科学版,2003,(5):509-511.

[14] La L, Wang L, Qin F, et al. Zhen-wu-tang ameliorates adenine-induced chronic renal failure in rats: regulation of the canonical Wnt4/beta-catenin signal in the kidneys [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 219: 81-90.

[15] 刘勇,何学红,王圣治.扶正泄浊饮对腺嘌呤致大鼠慢性肾衰竭肾功能影响随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2012,26(11):19-20.

[16] 任永飞,侯小波.虫草多糖对腺嘌呤诱导的慢性肾衰模型大鼠TGF- β 1、MCP-1及mRNA表达的影响[J].中华保健医学杂志,2017,19(5):423-426.

[17] Yao ZH, Xu Y, Ma WD, et al. Magnesium citrate protects against vascular calcification in an adenine-induced Crf rat model [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2018-Apr-24.

[18] Wan Li, Bellomo R, Di Giantomasso D, et al. The pathogenesis of septic acute renal failure. [J]. Curr Opin Crit Care, 2003, 9(6): 496-502.

[19] 黄新武,吴章怀,李华,等.卡托普利和氯沙坦对缺血性急性肾衰大鼠抗氧化作用研究[J].泸州医学院学报,2010(2):144-146.

[20] 叶志斌,廖履坦.外源性还原型谷胱甘肽对低灌注所致急性肾功能衰竭的影响[J].肾脏病与透析肾移植杂志,1996

- (2):21-23.
- [21] 赵楠. Bid 蛋白表达在甘油致大鼠急性肾衰竭时促肾组织细胞凋亡机制及山莨菪碱干预作用的研究[D]. 河北医科大学, 2006.
- [22] 吴广礼, 郑秋月, 田牛. 樟柳碱、东莨菪碱、山莨菪碱对急性肾衰大鼠肾微血管损伤的保护作用[J]. 微循环学杂志, 2002, 12(1):6-8.
- [23] 李景山. 大剂量顺铂致急性肾衰竭免疫学机制的初步探讨[D]. 大连医科大学, 2010.
- [24] 向丽, 林波, 张祎, 等. 保肾颗粒对庆大霉素所致大鼠急性肾功能衰竭的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2014(4):104-108.
- [25] 贺东坡, 谢智慧, 喻安永, 等. 高压氧辅助抗蛇毒血清治疗对五步蛇中毒大鼠肾保护作用研究[J]. 重庆医学, 2018, 14.
- [26] 陈小波, 楼林, 岳琴琴, 等. 实验性顺铂诱导急性肾功能衰竭动物模型的研究[J]. 华北煤炭医学院学报, 2001, 3(2):131-132.
- [27] 万晓军. TGF- β 1 和 AQP2 在氟中毒大鼠的表达及意义[D]. 贵阳医学院, 2011.
- [28] Komuro K, Seo Y, Yamamoto M, et al. Assessment of renal perfusion impairment in a rat model of acute renal congestion using contrast-enhanced ultrasonography [J]. Heart Vessels, 2018, 33(4): 434-440.
- [29] 孙倩倩. EPO 后处理抗大鼠肾脏缺血再灌注损伤作用及机制研究[D]. 华北理工大学, 2016.
- [30] 王建萍. 奥美沙坦对腹主动脉结扎左心室肥厚大鼠肾脏的保护作用[D]. 山东大学, 2012.
- [31] Nagano T, Mori-Kudo I, Kawamura, T, et al. Pre- or post-treatment with hepatocyte growth factor prevents glycerol-induced acute renal failure[J]. Ren Fail, 2004, 26(1):5-11.
- [32] 周瑾, 涂晋文, 邵朝娣. 肾衰合剂防治大鼠急性肾衰竭的实验研究[J]. 湖北中医学院学报, 2002, 4(1):17-18.
- [33] 吴广礼, 田牛. 急性肾衰大鼠肾阻抗容积液波的改变及三种莨菪药的治疗作用[J]. 微循环学杂志, 1998, 8(2):16-17.
- [34] 刘翔, 余学清, 聂静, 等. 骨髓间质干细胞对大鼠急性肾小管损伤修复的促进作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(12):763-768.
- [35] 李莉, 于艳, 李洋平, 等. 长链非编码 RNA linc00152 在急性肾衰大鼠肾组织中表达及影响[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(4):387-390.
- [36] 曾凡智, 肖创清, 黄志红, 等. 硫酸庆大霉素诱导大鼠急性肾损伤模型血和尿 NGAL、KIM-1 的变化及意义[J]. 实用预防医学, 2016, 23(2):140-143.
- [37] 贺东坡. 高压氧辅助抗蛇毒血清治疗对五步蛇中毒大鼠肾保护作用研究[D]. 遵义医学院; 急诊医学, 2017.
- [38] 李沫. 高压氧辅助抗毒血清干预对五步蛇中毒大鼠 SVZ 的影响[D]. 遵义医学院; 急诊医学, 2017.
- [39] 万晓军. TGF- β 1 和 AQP2 在氟中毒大鼠的表达及意义[D]. 贵阳医学院; 外科学(泌尿外科), 2011.
- [40] 耿利彬. 不同剂量氟对大鼠骨代谢及肝、脑、肾损伤的影响[D]. 哈尔滨医科大学; 流行病学与卫生统计学, 2010.
- [41] Menon A, Nair CKK. Ayurvedic formulations ameliorate cisplatin-induced nephrotoxicity: Preclinical studies on Brahma Rasayana and Chyavanaprash [J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(2): 230-234.
- [42] 张冬远. 促红素预防顺铂所致的大鼠急性肾功能衰竭的肾脏保护作用[D]. 南昌大学; 南昌大学医学院, 2010.

[收稿日期]2018-11-12