

腺嘌呤诱导慢性肾脏病大鼠模型的骨与矿物质代谢异常

孟彦¹, 张豪², 贺宁¹, 石东英¹, 李青南^{3,4}, 赵建荣^{1*}, 左力^{5*}

(1. 内蒙古医科大学附属医院肾内科, 呼和浩特 010050; 2. 湖北医药学院口腔医学部, 湖北 十堰 442000;
3. 广东药科大学生命科学与生物制药学院, 广州 510006; 4. 广东实验动物监测所, 广州 510663;
5. 北京大学人民医院肾内科, 北京 100044)

【摘要】 目的 观察腺嘌呤诱导的慢性肾脏病(CKD)大鼠模型矿物质代谢生化标志物、血管钙化和肾性骨病改变的特点。**方法** 20只雄性SD大鼠随机分2组:正常对照组和CKD组。第2周末,行血清生化标志物检测。第6周末处死大鼠,行血清生化标志物检测、主动脉血管病理学检查和血管钙磷含量测定,取股骨和第五腰椎做骨密度(BMD)检查、骨形态计量学分析。**结果** 在第2和第6周末,CKD组大鼠血肌酐、尿素氮、血磷、血清甲状旁腺激素较正常对照组均明显升高,血钙明显下降。CKD组有50%的大鼠发生中膜血管钙化,正常对照组无血管钙化发生。CKD组的血管钙、磷含量均明显大于正常对照组。BMD检查,与正常对照组比较,CKD组的全股骨、股骨皮质骨、股骨小梁骨和第五腰椎BMD均明显降低。骨形态计量学方面,CKD组大鼠的小梁骨骨吸收和骨形成均处于高水平,处于高转换状态;CKD组大鼠小梁骨和皮质骨骨量明显低于正常对照组大鼠;CKD组大鼠小梁骨骨矿化与正常对照组大鼠比较无明显差别。**结论** 腺嘌呤诱导的CKD大鼠模型表现为低血钙、高血磷和高血清甲状旁腺激素;血管钙化表现为中膜钙化;肾性骨病表现为小梁骨高转换、正常矿化和低皮质骨和小梁骨骨量,也符合纤维性骨炎的特点。腺嘌呤诱导的慢性肾脏病大鼠模型可以作为未来开展慢性肾脏病骨及矿物质代谢异常研究的良好载体。

【关键词】 慢性肾脏病;慢性肾脏病骨及矿物质代谢异常;肾性骨病;血管钙化;纤维性骨炎;大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 01-0008-08

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.01.002

Mineral and bone metabolism disorder in an adenine-induced rat model of chronic kidney disease

MENG Yan¹, ZHANG Hao², HE Ning¹, SHI Dongying¹, LI Qingnan^{3,4}, ZHAO Jianrong^{1*}, ZUO Li^{5*}

(1. Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;
2. School of Dentistry, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000; 3. School of Life Sciences and Biopharmaceutics,
Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006; 4. Guangdong Laboratory Animals Monitoring Institute,
Guangzhou 510663; 5. Department of Nephrology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044)

【Abstract】 Objective To investigate the characteristic changes of biochemical markers of mineral metabolism, vascular calcification, and renal osteodystrophy in an adenine-induced rat model of chronic kidney disease (CKD).
Methods A total of 20 male Sprague Dawley rats (SD rats) were randomly divided into two groups; the normal group fed

【基金项目】 内蒙古自然科学基金(编号:2014BS0807);内蒙古医科大学附属医院科研启动基金(编号:NYFYBS2015013);北京自然科学基金(编号:7162193);第五批内蒙古“草原英才”基金内蒙古医科大学附属医院肾内科创新人才团队基金。

【作者简介】 孟彦(1983—),男,博士,主治医师。E-mail: 984926839@qq.com

【通信作者】 左力(1964—),男,教授,主任医师, E-mail: ZuoLiMD@hotmail.com; 赵建荣(1970—),女,教授,主任医师, E-mail: jrzhao33@sohu.com。* 共同通信作者

with a diet without adenine, and the CKD group fed with an adenine-containing diet (7.5 g/kg) for the first 4 weeks and then a diet without adenine for the following 2 weeks. At the end of the 2nd week, serum biochemical markers were detected. At the end of the 6th week, the SD rats were sacrificed and serum biochemical markers were detected once again. The aortas were collected for pathological examination and detection of vascular calcium and phosphorus contents. Femurs and the fifth lumbar vertebrae were taken for bone mineral density (BMD) measurement and bone histomorphometric analysis. **Results** At the end of the 2nd and 6th weeks, compared with the normal control group, the levels of serum creatinine, urea nitrogen, phosphorus and parathyroid hormone (PTH) in the CKD group were significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the level of serum calcium was significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Medial layer vascular calcification of the aorta occurred in 50% of the rats in the CKD group, but was not observed in the normal control group. Vascular calcium and phosphorus contents were significantly higher in the CKD group compared with the normal control group ($P < 0.05$). The BMD of total femur, cortical and trabecular bone tissues of the femur, and the fifth lumbar vertebra was significantly decreased in the CKD group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The histomorphometric analysis showed that both bone resorption and bone formation of the trabecular bone in the CKD group were increased, indicating a high bone turnover status. The volumes of both trabecular and cortical bones of rats in the CKD group were significantly lower than that of the normal control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). However, the trabecular bone mineralization was not significantly different between the two groups. **Conclusions** The adenine-induced rat model of chronic kidney disease (CKD) established in this study shows reduced serum calcium and increased serum phosphorus and PTH, and medial layer vascular calcification of the aorta. With respect to renal osteodystrophy, this model shows a high trabecular bone turnover, normal trabecular bone mineralization, and low bone volume of cortical and trabecular bone, which meets the characteristics of osteitis fibrosa. This model may become a useful tool for future study of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD).

[Key words] chronic kidney disease, CKD; chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD; renal osteodystrophy; vascular calcification; osteitis fibrosa; rats

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是指各种原因引起的超过三个月的肾脏结构和 (或) 功能异常, 具有高患病率、持续存在和缓慢进展的特点。早在 CKD 第 3 期, 肾脏的排磷功能就开始下降, 随后出现进行性加重的骨及矿物质代谢紊乱相关并发症。在 CKD 第 3 ~ 5 期, 大多数患者会出现肾性骨病^[1]。肾性骨病使得 CKD 患者的骨折发生率升高^[2], 进而导致死亡率升高^[3]。血管钙化也是 CKD 重要的矿物质代谢相关并发症之一, 是 CKD 患者心血管死亡率和全因死亡率的独立预测因素^[4]。目前将 CKD 时矿物质代谢相关血清标志物的异常、肾性骨病、血管钙化统称为慢性肾脏病骨及矿物质代谢异常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD)^[1]。

虽然 CKD-MBD 存在高患病率、高危害性的特点, 但是目前对于 CKD-MBD 发病机理的了解非常有限, 临床防治手段也不足, 迫切需要加强该方面的研究。目前常用的动物模型有 5/6 肾切除模型、肾脏电烧模型等。上述模型存在的问题是多数对肾性骨病和血管钙化分别进行研究; 进行肾性骨病研究时, 很少有研究应用骨形态计量学的方法按照 2009 年国际肾脏病学会提出的用骨形态计量学的

方法从骨转换、矿化、骨量 (turnover, mineralization, volume; TMV) 三个角度^[5]进行分析。本研究采用腺嘌呤诱导的肾毒性大鼠模型, 在同一模型上同时观察了 CKD 时的矿物质代谢相关生化标志物的变化情况、血管钙化情况, 并从 TMV 角度观察了肾性骨病的特点, 拟为后续开展的 CKD-MBD 发病机理及干预研究提供方法指导和基础数据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级 13 周龄雄性 SD 大鼠 20 只, 体重 (408 ± 10) g, 购自北京维通利华实验动物有限公司 [SCXK (京) 2012-0001]。大鼠在北京大学医学部实验动物科学部 [SYXK (京) 2013-0032] 饲养, 环境温度 (23 ± 2) °C, 相对湿度 60% ~ 70%, 光照 12 h/12 h 明暗交替, 每笼 4 只饲养, 并按照“3R”原则给予人道主义关怀。

1.2 主要试剂与仪器

腺嘌呤 (源聚生物, 上海); 大鼠全段甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) ELISA 试剂盒 (Immutopics, 美国)。RM2255 型切片机 (Leica, 德国); SP1600 型锯片机 (Leica, 德国); Bioquant-Osteo

骨形态学图像分析系统 (Bioquant, 美国); QDR-Discovery 骨密度仪 (Hologic, 美国); iCAP6300 型等离子体发射光谱仪 (Thermo, 美国); Image-Pro Plus 5.1 图像分析软件 (Media Cybernetics, 美国)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物饲料成分

动物饲料由北京科澳协力饲料有限公司生产 [SCXK (京) 2014-0010], 以 AIN-93 实验用啮齿动物纯化饲料配方^[6]为基础调整, 第一种为含有 0.75% 腺嘌呤的毒性饲料, 第二种为不含腺嘌呤的饲料。两种饲料其他成分一致, 均含钙 1.11%, 磷 1.03%, 酪蛋白 9%。

1.3.2 动物实验方案

1 周适应性饲养后将大鼠随机分为 2 组: ①正常对照组 (normal control group), 喂以不含腺嘌呤的饮食, 共 6 周; ②慢性肾脏病组 (CKD group), 第 1~4 周喂以含有腺嘌呤的饮食, 第 5~6 周喂以不含腺嘌呤的饮食。第 2 周末, 静脉采血行血清生化标志物检测。第 6 周末, 处死所有大鼠。留取血标本备血清生化标志物检测。完整分离主动脉备病理学检查和血管钙磷含量测定。分离双侧股骨及第五腰椎, 左侧股骨用于骨形态计量学检测, 右侧股骨和第五腰椎行骨密度 (bone mineral density, BMD) 检查。

1.3.3 生化标志物检测

血清肌酐、尿素氮、钙、磷由 Hitachi 7170S 生化分析仪检测。血清 PTH 检测采用美国 Immutopics 公司大鼠 iPTH ELISA 试剂盒。

1.3.4 血管病理学检查

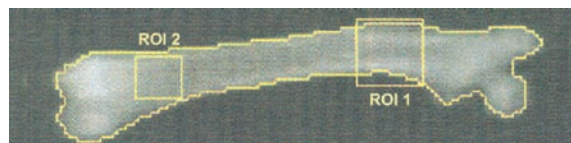
截取从降主动脉起始部到腹主动脉腹腔干上缘位置部分, 切成宽度为 1.5~2 mm 的血管环。经过包埋等处理, 行 von Kossa 染色、伊红复染。用尼康 E600 显微镜相机对每一张病理切片进行拍照, 用 Image-Pro Plus 5.1 软件对血管照片进行定量分析。将每只大鼠的每个血管截面的钙化面积数值相加作为分子, 将每只大鼠的每个血管截面的总面积数值相加作为分母, 得出每只大鼠的血管钙化面积百分比^[7]。

1.3.5 血管钙、磷含量的测定

将从腹腔干起始位置到左右髂总动脉起始处主动脉充分干燥, 称重。将标本用 1 mL 纯硝酸和 0.1 mL 纯高氯酸溶解, 加热后变为结晶。超纯水溶解定容到 2 mL 后用 iCAP6300 型等离子体发射光谱仪测定血管钙磷含量。

1.3.6 BMD 检测

应用 QDR-Discovery 型骨密度仪检测离体骨 BMD。除测量整个股骨的平均 BMD 外, 另外选择两个感兴趣区 (region of interest, ROI) (图 1), 为近心端股骨干的皮质骨投影区 (ROI 1) 和远心端干骺端生长板上方的投影区 (ROI 2)。ROI 1 由皮质骨构成, ROI 2 主要由松质骨组成。第五腰椎也行 BMD 检测。



注: ROI: 感兴趣区。

图 1 股骨 BMD 检查感兴趣区

Note. ROI, region of interest.

Fig. 1 ROIs of the femur for detection of bone mineral density (BMD)

1.3.7 骨形态计量学检测

分别将股骨干和股骨远心端干骺端后 2/3 部分投入 4% 多聚甲醛固定液固定, 不脱钙用甲基丙烯酸甲酯包埋。将股骨远心端干骺端用 Leica RM2255 型切片机沿冠状面切片, 4 μm 厚切片甲苯胺蓝染色后测静态参数, 8 μm 厚切片不染色用以测动态参数, 由 Bioquant 测量系统完成。用 Leica SP1600 锯型切片机将股骨小转子处的股骨干切成 45 μm 厚的横断面切片, 测量股骨静态参数。所有骨组织形态学测定均基于标准化公式^[8]。

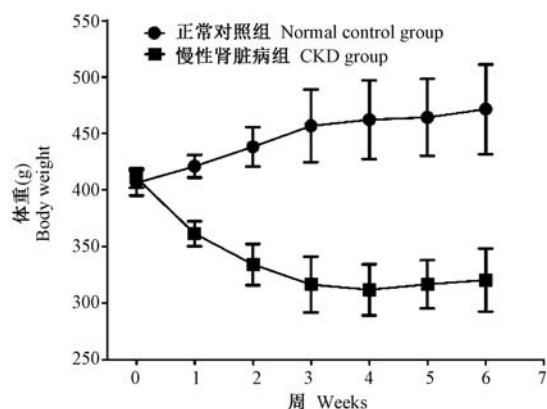
1.4 统计学方法

数据用平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。用 SPSS 19.0 软件完成。组间差异若符合参数检验条件, 采用 t 检验; 若不符合参数检验条件, 采用 Mann-Whitney U 检验。体重的变化情况采用连续测量方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 体重、生化结果及肾脏肉眼表现

大鼠体重正常对照组和 CKD 组采用连续测量的方差分析比较, $P < 0.01$ (图 2)。第 2 周末和第 6 周末, 与正常对照组比较, CKD 组的血肌酐、尿素氮、血磷和血 PTH 水平均显著升高, 血钙水平明显降低 (表 1)。饲养中无大鼠死亡。肉眼见 CKD 组大鼠肾脏体积增大, 颜色发白 (图 3B)。



注:正常对照组和 CKD 组进行连续测量的方差分析,组间 $P < 0.01$ 。

图 2 大鼠体重变化曲线

Note. Repeated measure analysis of variance was used. Comparison between the normal control group and the CKD group, $P < 0.01$.

Fig. 2 Curves of body weight changes of the rats in each group

2.2 血管钙化面积百分比及钙磷含量测定结果

第 6 周末,CKD 组发生血管钙化的主动脉血管变粗、弹性消失、表面部分区域颜色发黄,为钙化区域(图 3D 和 3F),镜下见血管钙化主要发生在中膜(图 4)。有 50% 的大鼠发生主动脉钙化。与正常对照组比较,CKD 组的血管钙、磷含量及血管钙化面积百分比均明显升高(图 5)。

2.3 BMD 检测结果

与正常对照组比较,第 6 周末,CKD 组各 BMD 检测指标均明显降低(图 6)。

2.4 骨形态计量学测量结果

小梁骨骨形态计量学测量结果见表 2。第 6 周末,CKD 组的骨体积/组织体积(bone volume/tissue volume, BV/TV)、骨小梁厚度(trabecular thickness, Tb.Th)、骨小梁数目(trabecular number, Tb.N)较正常对照组明显降低,CKD 组的骨小梁分离度(trabecular separation, Tb.Sp)较正常对照组明显升高。对于骨形成参数,CKD 组的成骨细胞相关参数(osteoblast surface/millimeter of bone perimeter, Ob.S/BS; osteoblast number/millimeter of bone perimeter, N.Ob/BS)和骨形成率参数[bone formation rate (bone surface referent), BFR/BS; bone formation rate (bone area referent), BFR/BV; bone formation rate (tissue area referent), BFR/TV]较正常对照组明显升高($P < 0.01$);对于骨吸收参数,CKD 组的破骨细胞相关参数(osteoblast surface/millimeter of bone perimeter, Oc.S/BS; osteoblast number/millimeter of bone perimeter, N.Oc/BS)较正常对照组明显升高。骨矿化方面,CKD 组的矿化延迟时间(mineralization lag time, MLT)与正常对照组相比差异无显著性,CKD 组的矿化成沉积率(mineralization apposition rate, MAR)和类骨质相关参数(osteoid surface/bone surface, OS/BS; osteoid volume/bone volume, OV/BV)较正常对照组明显升高。

表 1 血清生化标志物数据

Tab. 1 Levels of serum biochemical markers in the rats

分组 Groups	第 2 周末 End of the 2nd week		第 6 周末 End of the 6th week	
	正常对照组 Normal control group	慢性肾脏病组 CKD group	正常对照组 Normal control group	慢性肾脏病组 CKD group
肌酐($\mu\text{mol/L}$) Creatinine	45.50 $\pm$ 7.40	136.10 $\pm$ 23.69 **	60.60 $\pm$ 15.46	226.85 $\pm$ 71.51 **
尿素氮(mmol/L) Urea nitrogen	3.29 $\pm$ 1.51	18.08 $\pm$ 6.11 **	3.48 $\pm$ 1.03	14.84 $\pm$ 10.95 **
钙(mmol/L) Calcium	2.65 $\pm$ 0.10	2.52 $\pm$ 0.15 *	2.62 $\pm$ 0.24	2.21 $\pm$ 0.13 **
磷(mmol/L) Phosphorus	2.57 $\pm$ 0.49	3.29 $\pm$ 0.91 *	2.03 $\pm$ 0.72	5.25 $\pm$ 1.20 **
甲状旁腺激素(pg/mL) Parathyroid hormone (PTH)	393.39 $\pm$ 294.32	3093.60 $\pm$ 755.13 **	526.18 $\pm$ 247.58	5598.70 $\pm$ 141.97 **

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the normal control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

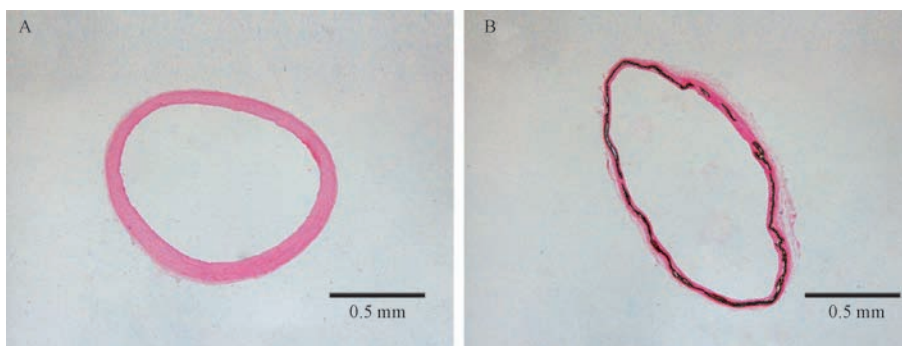


注:A 和 B:分别为正常对照组和 CKD 组大鼠肾脏;C 和 D:分别为正常对照组和 CKD 组大鼠心脏及主动脉;E 和 F:分别为正常对照组和 CKD 组大鼠降主动脉。

图 3 大鼠肾脏及主动脉

Note. A and B: Kidneys of the rats in the normal control group and the CKD group, respectively. C and D: Hearts and aortas of the rats in the normal control group and the CKD group, respectively. E and F: Descending aortas of the rats in the normal control group and the CKD group, respectively.

Fig. 3 Gross appearance of kidneys and aortas of the rats in each group



注:A:正常对照组;B:CKD 组。黑色为钙化区域。

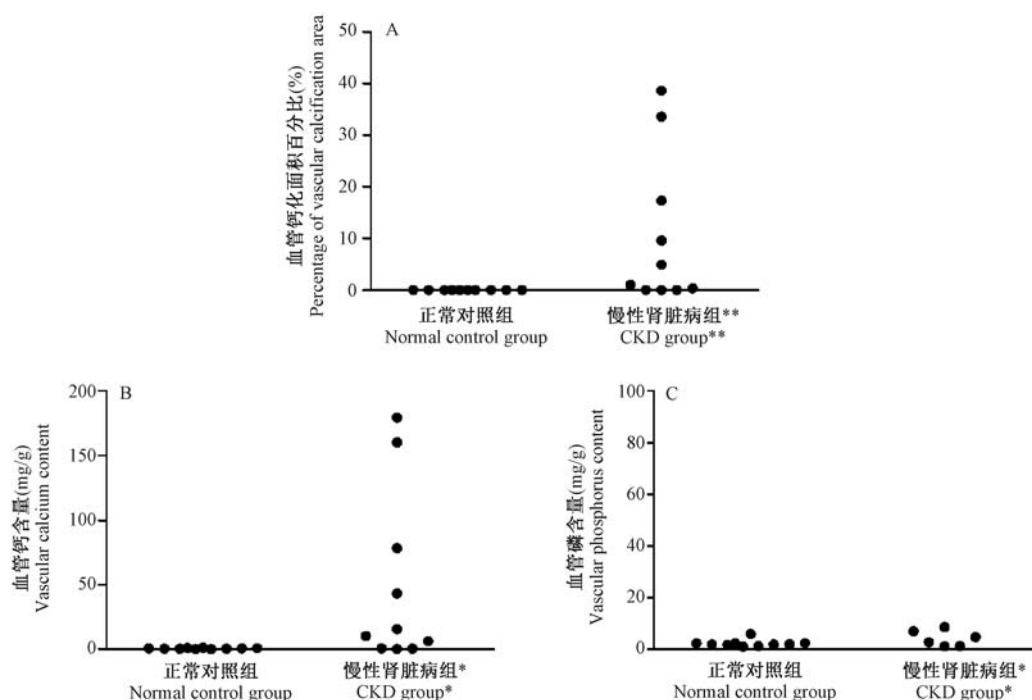
图 4 血管病理照片($\times 20$)

Note. A: A control rat. B: A CKD rat. The black area is calcification.

Fig. 4 Cross sections of the rat aortas

皮质骨骨量相关参数见表 3。与对照组比较,CKD 组的皮质骨相关参数(cortical bone area, Ct.B.Ar; cortical bone area percentage, Ct.B.Ar%)均明显降低($P < 0.01$)。CKD 组大鼠皮质骨横截面可以见到大小不等的侵蚀小孔,正常对照组大鼠皮

质骨截面上没有侵蚀小孔。定量测量侵蚀小孔相关参数(porosity area, Po.Ar; porosity area percentage, Po.Ar%),CKD 组较正常对照组明显升高($P < 0.01$)。

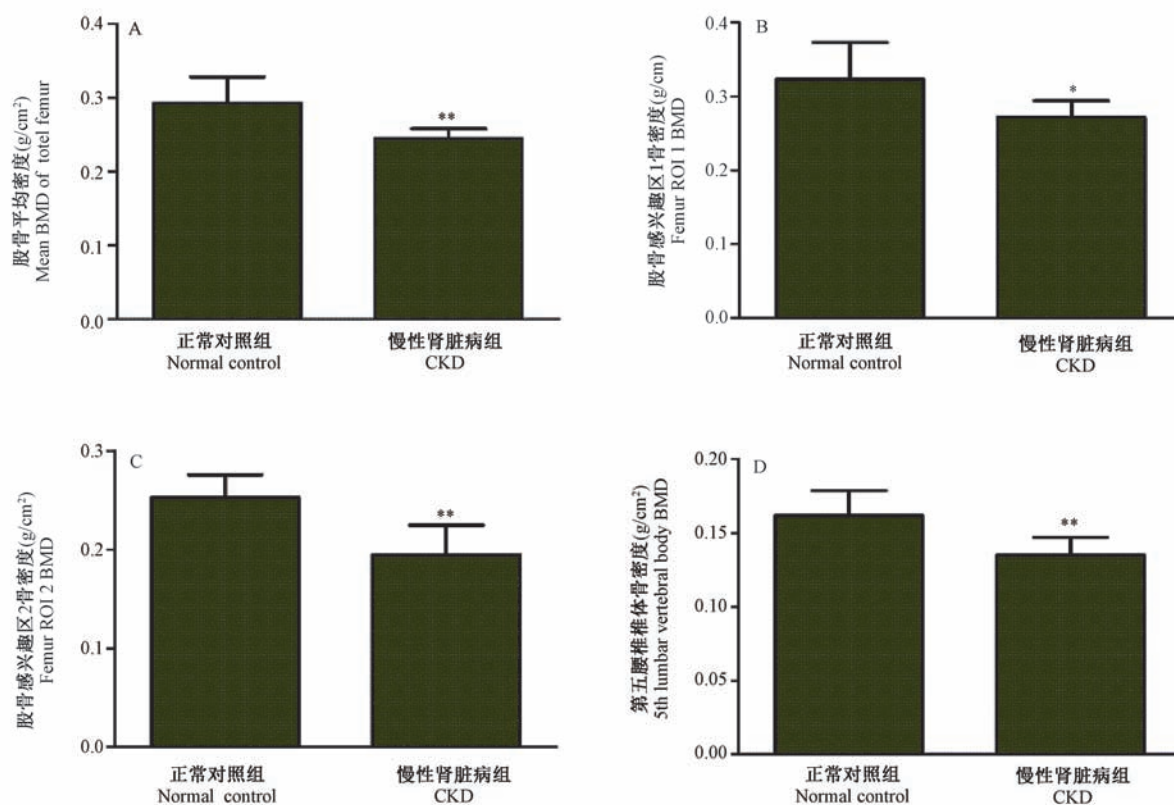


注:与正常对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 5 血管钙磷含量及血管钙化面积百分比

Note. Compared with the normal control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 5 Vascular calcium and phosphorus contents and percentage of vascular calcification area



注:感兴趣区 1:由皮质骨构成;感兴趣区 2:主要由小梁骨构成。与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 6 BMD 测量结果

Note. ROI 1: cortical bone; ROI 2: trabecular bone. Compared with the normal control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 6 BMD measurements of the rat bone in each group

表 2 小梁骨骨形态计量学测量结果
Tab.2 Histomorphometric analysis of trabecular bones

分组 Groups		正常对照组 Normal control group	慢性肾脏病组 CKD group
骨量 Bone volume	骨面积/组织面积(%) BV/TV	36.41 ± 6.75	20.11 ± 5.25 **
	骨小梁厚度(μm) Tb. Th	53.25 ± 5.87	44.12 ± 4.90 *
	骨小梁分离度(μm) Tb. Sp	111.37 ± 19.40	222.80 ± 78.15 **
	骨小梁数目(mm ⁻¹) Tb. N	6.03 ± 0.82	3.71 ± 0.36 **
骨转换 Bone turnover	成骨细胞表面长度/每毫米骨周长(%) Ob. S/BS	8.91 ± 4.41	27.80 ± 4.45 **
	成骨细胞数目/每毫米骨周长(mm ⁻¹) N. Ob/BS	8.59 ± 3.11	17.61 ± 2.30 **
	骨形成率(骨表面长度为指示物)[μm ³ /(μm ² ·d)] BFR/BS	0.19 ± 0.12	0.83 ± 0.19 **
	骨形成率(骨面积为指示物)(%/y) BFR/BV	152.36 ± 66.06	701.64 ± 177.04 **
	骨形成率(组织面积为指示物)(%/y) BFR/TV	0.44 ± 0.24	1.10 ± 0.32 **
	破骨细胞表面长度/每毫米骨周长(%) Oc. S/BS	6.33 ± 1.98	12.74 ± 5.04 **
	破骨细胞数目/每毫米骨周长(mm ⁻¹) N. Oc/BS	2.00 ± 0.91	3.89 ± 1.57 *
	矿化延迟时间(d) MLT	1.97 ± 0.86	1.92 ± 0.43
骨矿化 Bone mineralization	矿化沉积率(μm/d) MAR	2.28 ± 0.30	3.11 ± 0.29 **
	类骨质表面长度/骨表面长度(%) OS/BS	4.04 ± 1.83	14.61 ± 6.65 **
	类骨质面积/骨面积(%) OV/BV	0.59 ± 0.33	2.30 ± 0.96 **

注:与正常对照组比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01。
Note. Compared with the normal control group,**P* < 0.05,***P* < 0.01.

表 3 皮质骨骨形态计量学测量结果
Tab.3 Histomorphometric measurements of cortical bones

分组 Groups		正常对照组 Normal control group	慢性肾脏病组 CKD group
皮质骨面积(mm ²) Ct. B. Ar		9.74 ± 1.08	7.47 ± 0.71 **
皮质骨面积百分比(%) Ct. B. Ar%		65.34 ± 3.23	58.62 ± 4.60 **
侵蚀小孔总面积(mm ²) Po. Ar		0.00 ± 0.00	0.24 ± 0.29 **
侵蚀小孔总面积百分比(%) Po. Ar%		0.01 ± 0.02	2.11 ± 2.30 **

注:与正常对照组比较,***P* < 0.01。
Note. Compared with the normal control group,***P* < 0.01.

3 讨论

目前动物实验大多采用天然原料来源的配合

饲料,缺点是各种主要营养素含量不稳定,一定程度造成不同实验间结果的差异。本研究以美国 AIN-93 实验用啮齿动物纯化饲料配方为基础^[6],从

饲料公司专门定制,饲料中各种营养成分含量稳定,保证了采用同一模型不同实验间结果的可比性。

本研究给大鼠进食含腺嘌呤的饲料后,腺嘌呤沉积在肾小管,引发急性肾损伤,进而转变为慢性肾脏病。从本研究第 2 周末和第 6 周末的生化数据看,随着慢性肾脏病的进展,血肌酐、尿素氮、血磷和血 PTH 均逐渐上升,血钙逐渐下降,和临床实际情况吻合良好。

CKD 时的血管钙化主要有继发于动脉粥样硬化的内膜钙化和与动脉粥样硬化无关的中膜钙化。而在 CKD 第 5 期透析患者中,血管钙化的发生率大约为 50% ~ 80%^[4]。本研究较好地模拟了动脉中膜钙化的情况,约有 50% 的大鼠发生中膜钙化。

对于肾性骨病,传统的分类方式是根据骨转换和骨矿化进行分类^[5]。由于上述分类方法未考虑到骨量的改变,国际肾脏病学会推出了 TMV 分类法,即利用骨形态计量学的方法直接从骨转换、骨矿化及骨量三个角度对骨病进行评价^[5]。本研究从 TMV 角度对骨病进行评价。从研究结果看,本 CKD 模型大鼠的骨转换处于高水平状态,即骨形成和骨吸收均处于高水平;CKD 组大鼠的骨量明显减少,这也反映了虽然骨形成和骨吸收均处于高水平,但骨吸收程度大于骨形成程度。骨量减少临床上可以通过骨密度检查间接反映出来。本研究骨密度检查结果也和骨形态计量学的骨量检查结果吻合。矿化方面,如果直观地从本研究结果看存在矿化障碍,因为 OS/BS 和 OV/BV 均明显升高,但仔细分析,考虑矿化正常,因为矿化延迟时间没有变化,OS/BS 和 OV/BV 升高可能是由于高骨形成率产生的大量类骨质未能及时矿化导致的^[1]。上述骨形态计量学变化也符合旧分类法中轻微高甲状旁腺激素相关性骨病或纤维性骨炎的特点。

腺嘌呤诱导的慢性肾脏病大鼠模型能够较好地模拟临床上 CKD-MBD 的真实情况,矿物质代谢相关的生化标志物方面表现为低血钙、高血磷和高 PTH;血管钙化表现为中膜钙化;肾性骨病方面表现

为小梁骨高转换、正常矿化和低皮质骨和小梁骨骨量,也符合纤维性骨炎的特点。因此,腺嘌呤诱导的慢性肾脏病大鼠模型可以作为未来开展 CKD-MBD 研究的良好载体。

参考文献:

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2009(113): S1 - S130.
- [2] Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study [J]. *Kidney Int*, 2006, 70(7): 1358 - 1366.
- [3] Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(4): 672 - 679.
- [4] Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al. Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(3): 417 - 425.
- [5] Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(11): 1945 - 1953.
- [6] Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC Jr. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet [J]. *J Nutr*, 1993, 123(11): 1939 - 1951.
- [7] Neven E, Dauwe S, De Broe ME, et al. Endochondral bone formation is involved in media calcification in rats and in men [J]. *Kidney Int*, 2007, 72(5): 574 - 581.
- [8] Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee [J]. *J Bone Miner Res*, 1987, 2(6): 595 - 610.

[收稿日期]2017-08-28