

王贝贝,吴文玉,赵蕾,等.大鼠慢性进行性肾病的病理学特点[J].中国实验动物学报,2019,27(1):32-37.

Wang BB, Wu WY, Zhao L, et al. Pathological characteristics of chronic progressive nephropathy in rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 32-37.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.01.006

大鼠慢性进行性肾病的病理学特点

王贝贝,吴文玉,赵蕾,左从林,张惠铭*

(北京昭衍新药研究中心,北京 100176)

【摘要】 **目的** 为大鼠慢性进行性肾病(chronic progressive nephropathy, CPN)的发病和相关的病理学研究积累资料。**方法** 进口SD大鼠60只、国产SD大鼠120只、国产Wistar大鼠240只,分别给予进口饲料和国产饲料,持续饲养104周后剖杀,采集大鼠肾并进行常规制片,HE和特殊染色后,显微镜观察组织形态改变,总结和比较不同品系、不同性别、不同饲料喂养的大鼠CPN的发生率和病变特点。**结果** 肾小球毛细血管基底膜和系膜增生及节段硬化为CPN发病的先发病变,肾小管上皮的变性和再生以及间肾质纤维化是继发性改变;CPN的总发病率为31.87%,其中雄性大鼠的发生率为48.54%,雌性大鼠的发生率为15.12%;Wistar大鼠CPN的发生率高于SD大鼠;进口SD大鼠CPN发病率高于国产SD大鼠;用蛋白含量高的饲料喂养大鼠CPN的发生率高于蛋白含量低的饲料喂养的大鼠。**结论** 肾小球病变在先,导致肾小管出现继发性改变。CPN有较高的发病率,性别和品系之间有差异,饲料蛋白含量不同CPN发生率有差异。

【关键词】 大鼠慢性进行性肾病;基底膜增生;系膜增生;肾小管变性/再生;发病率

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019)01-0032-06

Pathological characteristics of chronic progressive nephropathy in rats

WANG Beibei, WU Wenyu, ZHAO Lei, ZUO Conglin, ZHANG Huiming*

(JOINN laboratories, Beijing 100176, China)

Corresponding author: ZHANG Huiming. E-mail: zhanghuiming@joinn-lab.com

【Abstract】 **Objective** To observe the incidence and pathological characteristics of chronic progressive nephropathy (CPN) in rats and to accumulate valuable data for the study of rat CPN. **Methods** Sixty imported SD rats, 120 domestic SD rats and 120 domestic Wistar rats were fed imported food, another 120 domestic Wistar rats were fed domestic food. The animals were euthanized after feeding for 104 weeks. The kidneys were collected for conventional histopathological examination. The incidence and pathological characteristics of CPN were observed in relation to different rat strains, genders and foods. **Results** Glomerular basement membrane and mesangial hyperplasia with segmental sclerosis were the first lesions of CPN, while basophilic changes (degeneration and regeneration) of the renal tubular epithelium with renal interstitial fibrosis were secondary changes. The total incidence rate of CPN was 31.87%, with 48.5% in male rats and 15.1% in female rats. The CPN incidence rate in Wistar rats was higher than in SD rats. The CPN incidence rate in imported SD rats was higher than in domestic SD rats. The CPN incidence rate was higher in rats fed with a higher protein level than a lower protein level. **Conclusions** Glomerular changes occur first, leading to secondary tubular changes. There is a high incidence rate of CPN in rats, and there are differences in incidence with gender, strain and fodder.

【Keywords】 chronic progressive nephropathy; basement membrane hyperplasia; mesangial hyperplasia; degeneration/regeneration of renal tubules; incidence; rats

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

【基金项目】“十二五”国家科技重大专项重大新药创制专项项目(2011ZX09301-004)。

Funded by "Twelfth Five-Year" National Science and Technology and Major Projects Major Drug Discovery Special Project (2011ZX09301-004).

【作者简介】王贝贝,女,硕士研究生。Email: wangbeibei@joinn-lab.com

【通信作者】张惠铭,男,博士,教授。Email: zhanghuiming@joinn-lab.com

大鼠慢性进行性肾病 (chronic progressive nephropathy, CPN) 是实验用大鼠随着年龄的增大而逐渐出现一种进行性肾损害, 发病率很高, 是老龄大鼠的主要死因之一^[1-5]。

CPN 在 F344 系、SD 系、Wistar 系等品系雄性大鼠中较多见, 从 5 ~ 6 月龄即开始发病, 并随着年龄的增大而病情逐渐加重^[6]。长期以来, 大鼠 CPN 的发病机制不明, 而影响 CPN 发生的因素诸多, 至今没有统一认识。同样, 大鼠 CPN 的病理形态学变化也较为复杂, 发病的不同时期具有不同的、进行性加重的各种改变, 学界对病变的解释亦存在不同意见^[2]。本文观察了大鼠 CPN 在不同性别、不同种属、不同饲养条件中的发病情况, 并对不同时期肾的病理形态改变进行了较为详尽地观察分析和总结, 以期对 CPN 的病理、病因及发病机制提出探索性意见。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠 60 只, 购自 CLEA Japan, Inc., 国产 SPF 级 SD 大鼠 120 只和国产 SPF/无病毒抗体 VAF (virus antibodies free, VAF) 级 Wistar 大鼠 240 只, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK(京)2006-0009】。以上动物均雌雄各半, 动物周龄约 4~5 周, 体重约 50 ~ 70 g。实验经本机构动物伦理委员会 (IACUC) 批准 (ACU10-214)。

1.1.2 饲养条件

所有动物饲养于本中心 SPF 级动物房【SYXK(京)2009-0024】, 动物房室温 21 ~ 26℃, 湿度 29% ~ 76%, 光照 12 h 明暗交替。动物给予进口和国产两种饲料分别喂养, 进口饲料为辐照灭菌实验动物鼠用饲料美福 18 (MF18), 供应单位为东醇 (上海) 商贸有限公司; 国产饲料为标准 SPF 级鼠饲料, 供应单位为北京科澳协力科技股份有限公司。动物饮用纯化水, 用饮水瓶供水, 动物自由摄食饮水。

1.1.3 仪器和试剂

全封闭式组织脱水机 (Asp300, Leica, 美国)、组织包埋机 (EG1150H, Leica, 美国)、半自动轮转切片机 (RM2235, Leica, 美国)、摊片烤片一体机 (CS-VI, Leica, 美国)、全自动染色封片一体机 (CV5030, Leica, 美国)、恒温烤箱 (DRP-9082, 中国)、生物显微镜为 (CX31, 奥林巴斯, 日本), 二甲

苯、乙醇 (北京化工厂, 中国), 苏木素、伊红 (北京世济合力生物科技有限公司, 中国)。

1.2 方法

420 只大鼠分为 4 组, 第 1 组雌雄各 30 只动物, 其余各组雌雄各 60 只。分别为进口 SD 大鼠给予进口饲料 (组 1), 国产 SD 大鼠喂给予进口饲料 (组 2), 国产 Wistar 大鼠给予进口饲料 (组 3) 以及国产 Wistar 大鼠给予国产饲料 (组 4)。

动物自由摄食和饮水。试验第 104 周对存活动物实行安乐死。对所有发现死亡、濒死安乐死及 W104 安乐死动物进行系统尸检, 并对所有动物肾进行病理学检查。

肾经 4% 中性甲醛固定后, 进行取材、脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色和显微镜观察。使用 3 级诊断体系对镜下病理改变程度分级, 3 级病变分别为轻度、中度、重度。对病变肾切片进行 PAS 和 Masson 染色以及肾小球内免疫组织化学 IgG 检测, 一抗兔抗大鼠 IgG (购自北京博奥森); 二抗辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG (购自康为世纪)。

2 结果

2.1 有效动物数

试验过程中有部分死亡动物的组织标本丢失, 经核查确认, 本实验可参与分析的有效动物总数为 411, 其中进口饲料喂养组, 进口 SD 大鼠的有效动物数为 59, 国产 SD 大鼠的有效动物数为 117, 国产 Wistar 大鼠的有效动物数为 117, 国产饲料喂养的国产 Wistar 大鼠的有效动物数为 118。

2.2 慢性进行性肾病的肉眼观察结果

死亡、濒死安乐死的以及 104 周观察期结束安乐死的大鼠, 部分动物剖检时肉眼可见肾肿大、表面不平、白色调 (见图 1); 这些异常的肾, 显微镜下表现为慢性进行性肾病改变。

2.3 大鼠慢性进行性肾病的组织学形态改变

显微镜下观察所有大鼠的肾, 对所观察到的慢性进行性肾病的病变程度分 3 级描述。

I 级 (轻度) CPN 属早期病变, 表现为切片中有病变区域占整个肾组织区域的比例小于或等于 30%, 病灶主要出现在皮质深层和皮髓质交界处, 病灶内受损的肾小管上皮细胞呈嗜碱性染色增强, 核增大, 空泡状, 肾小管基底膜增厚 (图 2-A~C)。在肾小管病变区中心或附近往往可以看到有病变的肾小球, 其病变表现是毛细血管节段性基底膜增厚, 系膜细胞及基质



注: CPN 肾(右侧)标本和正常肾(左侧)标本对比, CPN 肾肿大且颜色变白。

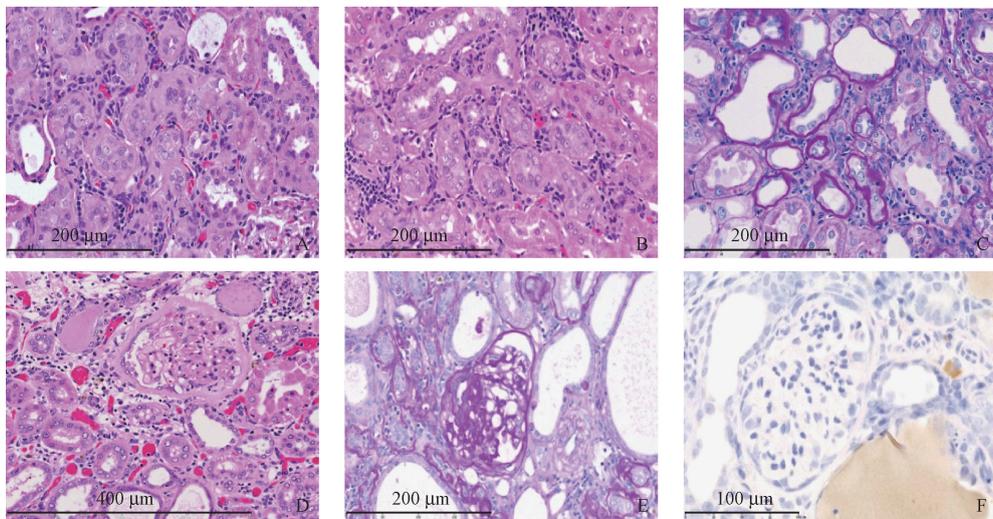
图 1 SD 大鼠 CPN 肾大体改变

Note. CPN kidney (right) and normal kidney (left) specimens. The CPN kidneys are pale and enlarged.

Figure 1 Macroscopic observation of the CPN kidney in SD rats

增多,部分毛细血管闭塞,免疫组织化学染色肾小球内系膜区为阴性反应(见图 2-D~F)。

本期还可以观察到一个极具特征的肾小管病变,即大量肾小管管腔扩张和蛋白管型,主要出现在肾外髓质内带肾小管(图 3)。此处恰好是肾小管细段狭窄处,说明慢性肾病的早期就有大量蛋白从肾小球蛋白漏出而潴留在外髓质内带区。



注:A. 皮质深层肾小管灶状嗜碱性变;B. 嗜碱性变的肾小管上皮细胞核增大,排列紧密,核空泡状,基底膜增厚;C. PAS 染色显示肾小管基底膜明显增厚;D. 肾小管病灶内的肾小球呈节段性系膜细胞增生和基质增多,部分毛细血管管腔闭塞;E. 肾小管病灶内之肾小球呈节段性毛细血管基底膜增厚和系膜区增大(PAS);F. 免疫组织化学显示肾小球内系膜区 IgG 阴性反应。

图 2 慢性进行性肾病病变 I 级(轻度)

Note. A. Focal basophilic changes of tubules in the deep layer of renal cortex. B. Enlarged and vacuolated nuclei of densely arranged epithelial cells, and thickened basement membrane in the basophilic-changed renal tubules. C. Apparent thickening of the basement membrane. PAS staining. D. A glomerulus near a tubule lesion showing segmental mesangial thickening and increased hyperplasia. PAS staining. E. A glomerulus near a tubule lesion shows segmental thickening of capillary basement membrane and mesangial hyperplasia. PAS staining. F. Negative IgG-staining of the mesangium in a renal glomerulus. Immunohistological staining.

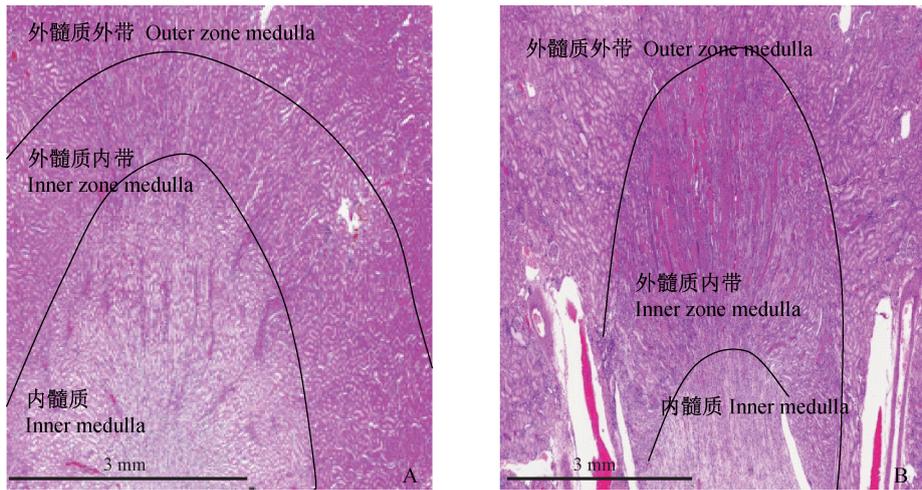
Figure 2 Histological changes of grade I (mild) CPN

II 级(中度) CPN,切片中病灶区域占整个肾组织区域的比例在 30% ~ 60%之间,肾小管病灶增大互相连接并扩展至皮质浅层,肾小球和肾小管的病变特点与 I 级病变的大致相同,但是可见病变区肾小管萎缩,间质纤维增生和炎细胞浸润。此期肾小球病变加重,小球内的病变不再是局灶性,而是全小球性系膜细胞增生或基质增多及硬化,还可见包曼氏囊的上皮细胞增生和囊壁的增厚。另有部分病例的肾小管呈大面积扩张,管型现象更加严重,管型的直径增大,切面看肾小管呈串珠状连接,说明肾小球漏出的蛋白更加严重(见图 4)。

III 级(重度) CPN 的镜下表现,病灶区域占整个肾组织区域的比例等于或大于 60% ~ 90%,病变扩展至全部肾皮质和髓质。病变区的肾小球大部分呈不同程度的纤维化或硬化,极度的纤维化使大量硬化的肾小球“集中”,病变区内的大部分肾小管严重萎缩,肾小管蛋白管型依旧严重,间质纤维组织增生伴有炎细胞浸润。另一部分肾小管高度扩张呈囊状,以及肾小管上皮的肥大再生现象(见图 5)。

2.4 大鼠的慢性进行性肾病在不同性别、品系、饲料之间的发生率比较

在饲养环境相同的情况下,本研究中不同性

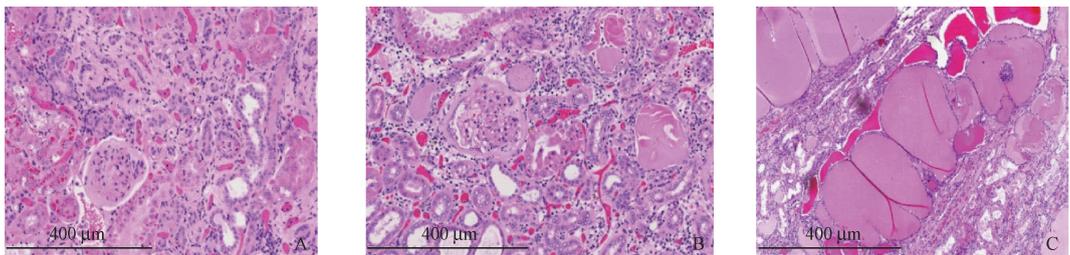


注:A.正常大鼠肾,可清楚地辨认外髓质外带、外髓质内带和内髓质。在外髓质内带和内髓质的交界处的肾小管急剧变小,官腔狭窄最显著;B.大鼠慢性进行性肾病 I 级(早期),外髓质内带区肾小管出现大量的蛋白管型(粉色),这是由于肾小球漏出的大量蛋白因外髓质内带和内髓质连接处狭窄的解剖学特点而导致蛋白滞留形成管型。

图 3 慢性进行性肾病 I 级蛋白管型分布特点

Note. A. Outer and inner zones of the outer medulla, and the inner medulla are distinctly discernible. The tubules are apparently diminished and their lumen is narrow in the border of inner and outer medulla; B. The protein casts are present in the inner zone of outer medulla, as the protein retention in the narrow blocked tubules at the border of inner zone of outer and inner medullae.

Figure 3 Distribution characteristics of protein casts in grade I CPN



注:A.肾小管嗜碱性病灶增大并互相连接,间质发生纤维化伴有炎细胞浸润;B.病灶内和附近的肾小球逐渐发生全小球的系膜增生和纤维化;C.肾小管蛋白管型现象更加严重,管腔变得粗大扭曲,切面呈串珠状连接。

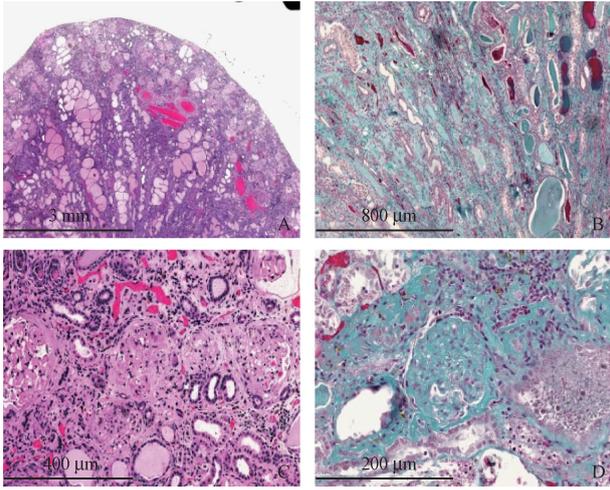
图 4 慢性进行性肾 II 级(中度)的病变

Note. A. Enlarged and connected basophilic tubular alteration foci, interstitial fibrosis with inflammatory cell infiltration. B. Glomerular mesangial hyperplasia and fibrosis in the foci and vicinity. C. More serious protein casts in the glomerular tubules, with dilated and twisted tubular lumens, showing bead-like connected cross sections.

Figure 4 Pathological changes of grade II (moderate) CPN

别、不同品系、不同的饲料喂养的大鼠 CPN 的发生率有明显差异。雄性大鼠的 CPN 的发生率明显高于雌性大鼠,雄性大鼠的发生率为 48.54%,雌性大鼠的发生率为 15.12%,雄性和雌性大鼠的总发病率为 31.87%。Wistar 大鼠的 CPN 的发生率为 48.51%,SD 大鼠的 CPN 的发生率为 9.66%,Wistar 大鼠的 CPN 的发生率明显高于 SD 大鼠的。进口 SD 大鼠的 CPN 的发生率为 13.56%,国产 SD 大鼠的 CPN 的发生率为 6.84%,进口 SD 大鼠的 CPN 发

病率明显高于国产 SD 大鼠的。进口饲料喂养的 Wistar 大鼠的 CPN 的发生率为 42.74%,国产饲料喂养的 Wistar 大鼠的 CPN 的发生率为 54.24%。国产饲料喂养的大鼠的 CPN 的发生率略高于进口饲料喂养的大鼠。经核对饲料成分,进口饲料和国产饲料的粗脂肪、粗纤维、粗灰分、钙和磷等成分含量基本相似,主要是蛋白含量差异较大,国产饲料中的粗蛋白成分高于进口饲料的(国产饲料中的蛋白含量为 23.5%,进口饲料的蛋白含量为 18.1%。SD



注:A. 肾病变占据了皮髓质全层,除肾小球和肾小管萎缩纤维化更加严重外,间质重度纤维化,蛋白管型状况依旧;B. Masson 染色显示组织重度纤维化;C. 肾小球纤维化和间质纤维化收缩,出现肾小球“集中”现象;D. Masson 染色显示肾小球及间质纤维化。

图5 慢性进行性肾病 III 级(重度)

Note. A. Severe atrophy and fibrosis of the whole cortical and medullary layers, and serious interstitial fibrosis and protein casts are present in them; B. Severe fibrosis in the cortex and medulla. Masson staining; C. Glomerular fibrosis and interstitial shrinkage, leading to “concentration” of renal glomeruli. Masson staining. D. Fibrosis of a glomerulus and interstitium. Masson staining.

Figure 5 Histological changes of grade III (severe) CPN

大鼠均采用进口饲料喂养,未进行 CPN 发病率比较。

2.5 各种大鼠慢性进行性肾病的病变程度和其对应的发生率

针对所有大鼠将不同病变程度的发生率进行计数。SD 和 Wistar 大鼠 CPN 的轻度病变例数,占所有发病大鼠 45.04% (59/131),中度和重度病变的 CPN 的发病例数分别是 26.72% (35/131) 和 28.24% (37/131),上述结果说明大鼠 CPN 的病变多为早期病变,只有少数可发展到中期或晚期病变。

3 讨论

许多实验室动物可以有自发性的慢性进行性肾病,但是最引人注意的是大鼠的慢性进行性肾病^[1-6]。1990 年日本学者岩田和廣内观察了 109 周老龄 F344/DUCrj 大鼠的肾病发病情况,CPN 的总发病率为 45.5%^[7]。本实验结果显示 SD 和 Wistar 大鼠的 CPN 总发病率为 31.87%。尽管研究资料中应用的大鼠品系不同,我们这个试验结果仍能再次证明大鼠 CPN 发病率较高的结论。

CPN 在雄性动物的发生率很高^[7-10],甚至有文献介绍 CPN 可发生在所有 2 岁的雄性试验大鼠^[8]。岩田/廣内文献报告雄性大鼠的 CPN 发病率为 63.8% 只,雌性大鼠为 25.3%^[7],本研究结果显示雄性大鼠 CPN 发病率为 48.54%,雌性大鼠为 15.12%,发病率结果与文献的发病率趋势大致相同,因此,雄性大鼠高发 CPN 的规律也是肯定的。我们还观察到雄性大鼠 CPN 的病变程度重于雌性大鼠,即重度病变的分布更多。有研究给雌性动物长期喂养雄激素,结果加重了 CPN 的发病,给雄性大鼠去势能降低 CPN 发生,而给雌性大鼠去势则对 CPN 的发生没有影响,因此说明 CPN 发生确实是雄激素的作用而不是雌激素的缺乏^[9]。为什么雄性大鼠有更高的发病率,至今没有定论,也未见有更深入的研究,我们考虑雄激素对 CPN 肾小球的滤过和肾小管病变的影响重于雌性大鼠,其中也一定有相关的机制,有待于我们做更深入的研究。

关于大鼠品系与 CPN 的发病的关系,有文献报告说在 F344、SD 和 Wistar 大鼠多有较高的发病率^[6],本试验结果显示 Wistar 大鼠 CPN 发病率为 48.51%,明显高于 SD 大鼠的 9.66%,进口 SD 大鼠 CPN 发病率为 13.56%,明显高于国产 SD 大鼠的 6.84%,说明不同品系确实 CPN 的发病率不同。

关于 CPN 的病因和发病机制,一般认为病因不明。文献报道指出,影响 CPN 的主要因素包括性别、年龄、基因型、饮食、微生物状态等。饮食中的蛋白质、碳水化合物、摄入量、摄热量、钠和其他成分的含量和质量都能显著的影响 CPN 的进展^[10-13]。这些因素可以影响实验室大鼠 CPN 的发生和病变程度,特别是高蛋白饮食、高卡路里和高盐饮食,可能使更多的蛋白通过了肾小球而沉积在肾小管内^[12-13]。在我们的试验中,国产饲料中蛋白的含量为 23.5%,进口饲料的蛋白含量为 18.1%,而国产饲料喂养的大鼠的发病率也高于进口饲料喂养的大鼠,即 54.24%;42.74%。这个结果也说明实验动物饲料中蛋白含量确实影响 CPN 的发病。关于本研究中进口和国产饲料其他成分对 CPN 发病率的比较,由于两种饲料中其他成分含量基本相似,所以考虑对本试验的 CPN 发病率没有影响。

CPN 的发生发展是一个相对长期的过程,因此其病理变化也随之十分复杂,文献中观察记录的大鼠 CPN 的病变,使用了包括基底膜增厚、系膜区增大、节段性硬化、肾小管的嗜碱性、肾小管扩张、蛋白管型、间质纤维化、间质炎症等词汇,但是强调不

能单独使用这些词来诊断 CPN^[1-2]。本文参考了 Hard^[14] 和 Abrass^[15] 对 CPN 病变程度的描写,把 CPN 病变分成三级,即 I 级(早期/轻度)、II 级(中期/中度)和 III 级(晚期/重度),这样就能够比较清楚地实际工作中掌握诊断尺度和判断病情,而且我们的分级情况和 Hard 和 Abrass 对病变的描述基本一致。

很长时间以来,对 CPN 的肾小球和肾小管病变的观察和描述比较明确,但是对肾小球病变是否是促进了肾小管病变的发生,却一直存在争议^[6,14-15]。

岩田圣认为,早期肾小球的病变在先,而肾小管与肾间质为适应性或继发性病变^[6]。由于小球内检测 IgG 和 IgM 均为阴性(Couser and Stillmant),因而认为大鼠 CPN 是非免疫学机制引起的^[15]。本试验观察到,大鼠 CPN 早期,病灶中或病灶附近几乎多数情况下能够看到有肾小球呈不同程度肾小球基膜增厚和系膜细胞和基质增生或节段性硬化,这使我们也确信肾小球的病变是 CPN 发病的始发病变,肾小球的结构或功能改变致使肾小球滤过大量的蛋白,蛋白停留在肾小管中形成管型。由于肾小球有不同程度的节段硬化而致其缺血,经出球动脉流到其所属肾小管区域的血液减少而导致肾小管上皮细胞的先发生变性继而再生的改变,而间质纤维化也是缺血缺氧所致。

关于肾外髓质内带区的大量肾小管扩张,管腔内含有玻璃样蛋白管型,这也是早期 CPN 的特征性病变,结合大鼠单乳头肾外髓质内带区和内髓质连接部位突然变细的特点,肾小球漏出的蛋白物质极容易停留在外髓质内带区内肾小管。因此,早期肾小管外髓质内带区大量蛋白管型的生成,也解释了早期肾小球病变漏出了大量的蛋白。本实验的大鼠 CPN 的病变多为早期病变,只有半数可能发展到中期或晚期病变,提醒研究者在大鼠长期毒性实验中可能发生的 CPN 早期病变须与轻度的肾毒性引起的肾小管改变相辨别。

多年来的荧光染色和电子显微镜观察结果显示,慢性进行性肾病的肾小球未见免疫复合物沉积阳性结果,因此认为大鼠的 CPN 是一种非炎性、非血管性、非免疫或自家免疫性的独立性疾病^[14-15]。大鼠慢性进行性肾病和人类的各种类型肾疾病之间,尚找不到对应的类型^[14],有待病理学家进一步的探讨。

(注:本实验开始于 2010 年,实验周期为 2 年,2013 年进行病理阅片,2014 年试验完成。由于实验涉密问题,于 2018 年完成撰写。)

参 考 文 献(References)

- [1] Greaves P. Histopathology of preclinical toxicity studies [M]. London: Elsevier, 2007: 581-584.
- [2] Hard GC, Alden CL, Bruner RHG, et al. Non-proliferative lesions of the kidney and lower urinary tract in rats. In: Guides for Toxicologic Pathology, URG-1. Washington, DC: STP/ARP/AFIP, 1999.
- [3] Peter CP, Burek JD, van Zwieten MJ. Spontaneous nephropathies in rats [J]. Toxicol Pathol, 1986, 14(1): 91-100.
- [4] Solleved HA, Boorman GA. Spontaneous renal lesions in five rat strains [J]. Toxicol Pathol, 1986, 14(2): 168-174.
- [5] Gray JE, van Zwieten MJ, Hollander CF. Early light microscopic changes of chronic progressive nephrosis in several strains of aging laboratory rats [J]. J Gerontol, 1982, 37(2): 142-150.
- [6] 今井清, 榎本真, 任进. 图解毒性病理学 [M]. 第一版. 昆明: 云南科技出版社, 2006: 195-197.
(日) 今井清, (日) 榎本真, Ren J. Diagrammatic toxicity pathology [M]. 1st ed. Kunming: Yunnan Science and Technology Press, 2006: 195-197.
- [7] Iwata H, Hirouchi Y, Koike Y, et al. Historical control data of non-neoplastic and neoplastic lesions in F344/DuCrj rats [J]. J Toxicol Pathol, 1991, 4(1): 1-24.
- [8] 刘克剑, 王和枚, 杨威, 等 (译著). 毒理病理学基础 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2014: 249-299.
Kejian L, Hemei W, Wei Y, et al. (translation). Fundamentals of toxicologic pathology [M]. Beijing: Military Medical Science Press, 2014: 249-299.
- [9] Baylis C. Age-dependent glomerular damage in the rat. Dissociation between glomerular injury and both glomerular hypertension and hypertrophy. Male gender as a primary risk factor [J]. J Clin Invest, 1994, 94(5): 1823-1829.
- [10] Tucker SM, Mason RL, Beauchene RE. Influence of diet and feed restriction on kidney function of aging male rats [J]. J Gerontol, 1976, 31(3): 264-270.
- [11] Everitt AV, Porter BD, Wyndham JR. Effects of caloric intake and dietary composition on the development of proteinuria, age-associated renal disease and longevity in the male rat [J]. Gerontology, 1982, 28(3): 168-175.
- [12] Gumprecht LA, Long CR, Soper KA, et al. The early effects of dietary restriction on the pathogenesis of chronic renal disease in Sprague-Dawley rats at 12 months [J]. Toxicol Pathol, 1993, 21(6): 528-537.
- [13] Rao GN, Edmondson J, Elwell MR. Influence of dietary-protein concentration on severity of nephropathy in Fischer-344 (F-344/N) rats [J]. Toxicol Pathol, 1993, 21(4): 353-361.
- [14] Hard GC, Khan KN. A contemporary overview of chronic progressive nephropathy in the laboratory rat and its significance for human risk assessment [J]. Toxicol Pathol, 2004, 32(2): 171-180.
- [15] Abrass CK. The nature of chronic progressive nephropathy in aging rats [J]. Adv Ren Replace Ther, 2000, 7(1): 4-10.