

查玉玲,孔淼,周育平,等. II 型心肾综合征动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(4): 535-541.

Zha YL, Kong M, Zhou YP, et al. Advances in the study of animal models of type II cardiorenal syndrome [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(4): 535-541.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.04.016

II 型心肾综合征动物模型研究进展

查玉玲^{1,2},孔淼¹,周育平^{1*},张文杰^{1,2}

(1. 中国中医科学院广安门医院,北京 100053; 2. 北京中医药大学,北京 100029)

【摘要】 心肾综合征(CRS)是心肾互损的终末期状态,预示不良的结局指标。目前关于 CRS 的生理、病理机制的研究是临床治疗的重点和难点,因此建立合适的动物模型模拟这一过程对于 CRS 的研究至关重要。本文通过检索国内外文献,从单一模型和复合模型两个方面着手,对 II 型 CRS 动物模型进行综述并进行临床评价,其中单一模型包括:冠状动脉结扎动物模型、主动脉缩窄动物模型、自发性高血压模型、给药动物模型、动静脉瘘动物模型和转基因小鼠模型,复合模型包括冠脉结扎联合肾切除动物模型和药物联合肾切除模型。

【关键词】 心肾综合征;动物模型;心功能;肾功能

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 04-0535-07

Advances in the study of animal models of type II cardiorenal syndrome

ZHA Yuling^{1,2}, KONG Miao¹, ZHOU Yuping^{1*}, ZHANG Wenjie^{1,2}

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China.
2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029)

Corresponding author: ZHOU Yuping. E-mail: maomao7227@ sina.com

【Abstract】 Cardiorenal syndrome (CRS) is the end-stage form of heart and kidney disease and it is associated with a poor outcome. Further study of the physiological and pathological mechanisms of CRS is still required to facilitate improvements in treatment. Therefore, it is important to establish appropriate animal models that simulate the features of the pathogenesis of the disease in humans. In this article, we have reviewed and evaluated the clinical relevance of animal models of type II CRS on the basis of a search of the international literature. We discuss simple animal models, which include coronary artery ligation, aortic constriction, spontaneous hypertension, drug administration, arteriovenous fistula, and transgenic mouse models; and composite models, including coronary artery ligation combined with nephrectomy, and nephrectomy combined with drug administration.

【Keywords】 cardiorenal syndrome; animal model; cardiac function; renal function

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

心肾综合征(Cardiorenal Syndrome, CRS)是心脏或肾中某一器官发生急性或慢性病变引起另一个器官的急性或慢性病变^[1],分为 5 种亚型。I 型和 II 型是指心力衰竭(heart failure, HF)引起肾功能损害。研究表明,大于 1/4 的 HF 患者合并肾功能不全^[2],肾损害是 HF 死亡的独立危险因素^[3]。由于 I 型 CRS 起病急,发病快,病情重和致死率高,临床治疗措施局限,而 II 型 CRS 是许多心血管疾病的共同转归和结局,是近年 HF 领域研究的焦点,因此本文主要研究 II 型 CRS 动物模型。

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81470185)。
Funded by the National Natural Science Foundation of China(81470185).

【作者简介】 查玉玲(1995—),女,硕士,研究方向:慢性心力衰竭。Email:2842785319@qq.com

【通信作者】 周育平,女,硕士生导师,主任医师,研究方向:慢性心力衰竭。Email:maomao7227@sina.com

CRS 机制研究主要包括:血流动力学异常(静脉淤血及灌注不足),神经内分泌紊乱、炎症反应、氧化应激、内皮功能异常和贫血等^[4],主要生物标记物包括:中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、B 型钠肽(BNP)或 NT-proBNP、Galectin-3、a-Klotho 蛋白、胱抑素 C(CysC)等^[5]。有关 CRS 发病机制研究已有进展,但尚不明确,寻找合适的动物模型有助于明确 CRS 病理过程,系统探究其内在规律。

1 单一模型

1.1 心力衰竭动物模型

血流动力学改变是 CRS 发病最初驱动力。HF 发生时,心输出量减少导致肾灌注不足,以及中心静脉压(CVP)升高,肾静脉淤血,均可造成肾小球滤过率下降。过度激活的肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)导致血管收缩,水钠潴留,血管内皮功能受损,血管弹性降低,血压升高,加重肾灌注受损。因此 HF 模型从理论上可以作为 CRS 模型使用。

1.1.1 冠状动脉结扎动物模型

冠脉结扎通过造成冠脉管腔变窄,影响心脏血流供应,长期易导致心衰,与人类缺血性心衰机制相似,冠状动脉结扎(MI)术是构建心梗后 HF 的经典模型。Harrison 等^[6]通过 MI 术构建 2 型 CRS 模型,术后 90 d 大鼠出现心梗后 HF,心室重量增加,左室舒张功能受损且压力升高,肌酐清除率明显降低,肾基底膜增厚,肾小球滤过率降低。该模型提供了由 HF 导致肾损伤的确凿的形态、生化和功能证据,是 2 型 CRS 代表模型。郝慧鑫^[7]采用 MI 术,6 周后观察到小鼠肾破坏明显,小鼠心脏、肾纤维化(肾小球和间质)程度、NGAL 表达量、血肌酐(SCr)水平明显升高。Krishnan 等^[8]采用 MI 术,观察到大鼠心室后壁变薄,炎性细胞浸润,肾纤维化,肾小管坏死。Qiu 等^[9]采用 MI 术,28 d 后大鼠左室收缩末和舒张末内径显著升高,左室射血分数(LVEF)和短轴缩短率(LVFS)显著降低,肾主动脉阻力指数升高,血管紧张素 II(AngII)、尿素氮(BUN)、环磷鸟苷(cGMP)和 SCr 浓度升高,肾小管扩张明显,肾间质可见大量炎性细胞浸润。

虽然 MI 术在确定终点事件时操作方法不尽相同,最终病理变化也存在差异,但都成功模拟出 CRS

病理过程。目前此类模型成模观察时间在 4 ~ 6 周^[6],造模的成功率与结扎部位高低以及操作人员熟练能力有直接关系,目前成功率一般>70%^[6-7,9]。Duan 等^[10]提出 MI 术能激活大鼠体内 RAAS 系统,实验中注射外源性 AngII 可以增加 HF 大鼠的氧化应激反应。

1.1.2 主动脉缩窄动物模型

主动脉缩窄(TAC)术通过造成主动脉血流受阻,血压增高,诱导左室增生肥厚,是研究压力负荷性 HF 的常见模型。Kamal 等^[11]通过 TAC 术构建 CRS 模型,术后 4 ~ 6 周小鼠开始出现 HF,当小鼠出现晚期非缺血性慢性 HF 时,小鼠 SCr 和肾损伤标记物 1(KIM-1)表达增加,心肾出现纤维化。研究显示 HF 小鼠模型诱导肾功能恶化、肾小管间质重塑和炎症发展无需手术操作来实现,优于缺血性心脏损伤和肾损伤相结合的方法,减少了实验创伤。Zhao 等^[12]采用 TAC 术,术后 8 周小鼠心脏 β -肌球蛋白重链(β -MHC),基质纤连蛋白和促炎性肿瘤坏死因子- α (TNF- α)明显增加,同时小鼠肾小球足细胞标志物 podocalyxin 的表达受到抑制,出现纤连蛋白和 Snail1 的肾表达。这表明 TAC 可能触发了心脏 Wnt/ β -catenin 途径激活心脏 RAAS 和促炎性细胞因子释放,而循环细胞因子(例如 TNF- α)反向抑制了肾中的 klotho 蛋白表达,从而导致肾损伤。

TAC 术可重复性强,且 HF 呈现渐进性发展,可以观察心脏从代偿走向失代偿的生理病理变化,可以很好地模拟 CRS 病理过程。目前此类模型成模观察时间在 4 ~ 8 周^[11-12],有研究提示近心端结扎腹主动脉缩窄术致 CHF 症状及程度更明显,但是成活率相对降低,为 60%,实验难度相对增大^[13]。

1.1.3 自发性高血压模型

自发性高血压(SHR)模型多用于高血压研究,与 RAAS、NO、免疫炎症、血管功能障碍等机制有关^[14]。Zhang 等^[15]发现老年雄性 SHR 大鼠 9 周龄时收缩压开始升高,65 周 > 150 mmHg,平均动脉压(199.0 $\pm$ 8.1) mmHg;左室肥厚(LVH)随年龄增加而增加,且老年 SHR 大鼠 RAAS 活性增强,尿蛋白和白蛋白排泄增加,出现肾小球硬化和坏死、肾小管细胞凋亡、肾间质淋巴细胞浸润、心肾小血管内

皮细胞和平滑肌细胞凋亡等现象。

SHR 模型在自然条件下产生的,与人类相应疾病近似,很好地模拟临床心肾损伤的自然过程。其成模周期、成模率不需要实验者考虑,比较便捷,但目前由于其仍受到培养周期长、环境要求高、动物价格高等因素的影响,所以在实际应用中仍受到一定的限制^[16]。

1.1.4 给药动物模型

Angelini 等^[17]腹腔注射野百合碱(MCT)30 mg/kg 诱发肺动脉高压性右室衰竭,术后大鼠出现较高 BNP 水平,血清促炎型细胞因子、胰蛋白酶、肾和心脏组织 NGAL 水平升高,右室肥厚扩张,伴有胸腹腔积液出现。Matsushita 等^[18]使用注射氯化钾联合心肺复苏法诱发急性 CRS 模型,术后小鼠出现急性肾损伤,表现出少尿、肾小球滤过率降低、肾小管上皮细胞损伤/死亡、炎症浸润等现象。该模型死亡率高,可重复性低,实验稳定性较差。欧阳过等^[19]采用腹腔注射阿霉素 3 mg/kg,术后模型大鼠心肾功能出现损伤,心肌及肾组织细胞凋亡率、血清 NT-proBNP、KIM-1 含量均增加。

本模型与人体 CRS 发生过程存在一定差异。目前在给药模型中,野百合碱模型成模率在 70% ~ 80%,造模时间在 4 周左右,有研究提示 50 mg/kg 剂量组野百合碱诱导的动物模型更为接近大鼠肺动脉模型的理想数值^[20]。氯化钾联合心肺复苏法成模率在 37% ~ 60%,临床死亡率较高,造模时间在 7 周左右^[18]。阿霉素注射临床成模率在 40% ~ 60%,与阿霉素的注射速度、累积剂量均有关联,有研究提示以 2 mL/kg 体重剂量腹腔注射,每周 1 次,共 6 周,累积总量 24 mg/kg 体重可以构建心衰模型^[21]。

1.1.5 动静脉瘘动物模型

Aboryag 等^[22]采用肾下主动脉腔瘘(ACF)法构建大鼠 HF 模型,术后 28 d 大鼠心肺重量指数明显增加,CVP、左室舒张末期压力和容积、左室收缩末期容积显著升高,LVEF 显著降低,肾小球出现萎缩性改变,Bowman 腔变宽,肾小球结构、近曲小管结构明显改变,出现上皮脱落和刷缘丢失等现象,这些发现提供了 HF 导致肾损伤的形态学证据,支持了 CRS 的病理过程。Abu 等^[23]采用大鼠腹主动脉和下腔静脉间造瘘术,术后大鼠尿流量和肾小球滤

过率明显降低,钠排泄、肾血浆流量明显下降,肾小管损伤,尿 NAGL 绝对排泄量显著增加。

动静脉瘘手术造成局部血流动力学改变,可以用于研究血流动力学对 CRS 的影响,然而小动物静脉薄且脆,临床上大动物模型的解剖结构更接近于临床状况,因此血液动力学剪切应力研究一般选用大型动物模型^[24-25]。目前动静脉瘘成模时间为 (28 ± 2) d^[22],大型动物模型临床成模率较高,大部分在 90% ~ 100%,但是大型动物模型实验成本较高^[25]。

1.2 转基因小鼠模型

基因小鼠模型目前被认为是最具前景的动物模型。Pleasant 等^[26]采用心肌细胞特异性高表达突变体 $\alpha\beta$ -晶体蛋白的转基因小鼠模型,与野生型(WT)相比,转基因小鼠的 SCr、NAGL、肾小管肾素蛋白表达均明显增高,这些为无症状 HF 小鼠模型肾内 RAAS 的早期活化提供了证据。Giam 等^[27]采用扩张型心肌病(DCM)转基因小鼠模型,发现 DCM 小鼠的肾小管间质和肾小球纤维化程度(分别为 88%和 73%)高于同龄 WT 小鼠,肾氧化性谷胱甘肽水平比 WT 小鼠高 40%,舒张期和收缩期室间隔厚度分别比 WT 小鼠少 35%和 44%,收缩期左室后壁厚度比 WT 小鼠减少 25%,这些数据说明 2 型 CRS 模型与肾炎症、谷胱甘肽缺乏和纤维化有关。Klotho 基因编码的 a-Klotho 蛋白,在临床研究中被认为有心肾的双重保护作用。刘熹等^[28]发现下调或者敲除 a-Klotho 基因,可以加重心、肾损伤。

转基因小鼠模型遗传背景相对稳定,突变方向人工可控,对研究 CRS 病理机制,开发新药物具有一定的优势。当然其操作要求更高,造模成本相应增加见表 1。

2 复合动物模型

与单式模型相比,复合模型在展现心肾之间互为影响的病理过程时更加贴近临床实际。但是在临床研究中,着重点往往在于观察指标的情况,对于复合模型的造模成功率、造模时间关注较少。

2.1 冠脉结扎联合肾切除动物模型

冠脉结扎联合肾切除是目前 CRS 造模最常用的方法之一。韦震鸣等^[29]采用 MI 联合 5/6 肾切除

表 1 II 型 CRS 单一模型一览表

Figure 1 List of type II CRS single models

模型名称 Model name	造模时间 Name of the model	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
冠状动脉结扎 动物模型 Animal model of coronary artery ligation	4 ~ 6 周 ^[6] 4 ~ 6 weeks ^[6]	与人类缺血性心衰机制相似 Mechanism similar to human ischemic heart failure	造模成功率与结扎部位高低以及操作人员熟练能力 有直接关系,目前成功率一般 > 70% ^[6-7,9] The success rate of the moulding is directly related to the level of the ligation site and the skill of the operator, and the current success rate is generally above 70% ^[6-7,9]
主动脉缩窄 动物模型 Animal model of aortic constriction	4 ~ 8 周 ^[11-12] 4 ~ 6 weeks ^[11-12]	(1)减少了实验创伤 Reduction of experimental trauma (2)可重复性强 Reproducibility (3)HF 呈现渐进性发展 HF shows progressive development	近心端结扎成活率为 60%,实验难度相对增大 ^[13] The survival rate of proximal ligation is 60%, which makes the experiment relatively more difficult ^[13]
自发性高 血压模型 Spontaneous hypertension model	不需要实验者考虑 It doesn't need to be considered by the experimenter	自然条件下产生的, 与人类相应疾病近似 Occurs in the natural environment and approximate the corresponding human disease	受培养周期长、环境要求高、 动物价格高等因素影响 Affected by long culture cycles, high environmental requirements, and high animal prices
给药动物模型 Animal model of drug administration	4 ~ 7 周(按给 药种类而定) 4 ~ 7 weeks (depending on the type of drug administered)	本模型与人体 CRS 发生 过程存在一定差异 There are some differences between this model and the process of CRS development in humans	死亡率高,药物毒性、注射速度、 累积剂量需要慎重考虑 The high mortality rate, drug toxicity, injection volume, and cumulative dose need to be thoroughly studied
动静脉瘘 动物模型 Animal model of arteriovenous fistula	(28 ± 2)d ^[22]	大型动物模型临床成模率较高, 大部分在 90% ~ 100% ^[25] Large animal models have high clinical success rates, most often in the 90% ~ 100% range ^[25]	(1)小动物静脉薄且脆,临床上大动物模型的解剖结构 更接近于临床状况,因此血液动力学剪切应力 研究一般选用大型动物模型 ^[24-25] Small-animal veins are thin and fragile, and the anatomy of large-animal models is closer to the clinical situation, so large-animal models are generally used for hemodynamic shear stress studies ^[24-25] (2)大型动物模型实验成本较高 ^[25] Large animal models are more expensive to experiment
	人工可控 Controlled by people	遗传背景相对稳定,突变方向 人工可控,有助于新药研发 A relatively stable genetic background and an artificially controllable mutation direction facilitate the development of new drugs	其操作要求更高,造模成本相应增加 The operational requirements will be higher, and the molding cost will increase accordingly

术,手术以心肌缺血发白,肾缺血发白面积在 5/6 左右为造模成功,造模两次手术间隔时间 1 周,存活率 53.84%,这种方法不仅缩短了造模周期,降低了死亡率,而且在明显诱导出慢性心肾功能受损及心肌组织纤维化的基础上保持了器官的完整性,提高了实验的效率和稳定性。吴英智^[30]采用 MI 联合 3/4 肾切除进行造模,大鼠存活 77.8%,MI 术后 2 周(肾切术后 1 周),模型大鼠 SCr、BUN、BNP 明显升高,MI 术后 4 周(肾切术后 3 周),24 h 尿蛋白、心脏质量指数、左肾质量指数明显升高,心脏和肾 HE 染色非梗死区大量炎症细胞浸润和纤维结缔组织生长。吴氏认为减少肾切面积,可简化手术过程,降低死亡率,造模早期心功

能和肾功能即明显下降,符合 CRS 发病过程中心、肾相互作用和病程发展的病理特点。段晓宇等^[31]通过 MI 术结合肾急性缺血再灌注损伤制备 CRS 模型,术后大鼠血中 Cys-C、SCr、Ang II、尿微量白蛋白(UMA)和 NGAL 含量均显著升高,肾损伤严重。盛晓生等^[32]采用左肾切除联合 MI 术,造模后 CRS 组血清中和肽素(CPP)、SCr、尿肌酐(UCr)、BUN 均显著升高,CPP 作为 AVP 前体羧基末端的一段多肽,在血中长期保持稳定,利于检测,可作为生物标志物替代 AVP 的检测。

虽然构建心肾复合模型时,心肾损伤面积并没有统一的标准,但此类模型临床指标较为完善,有利于揭示心肾互相影响的临床机制。此类复合模

型因为急性 CRS 模型和慢性 CRS 模型差别,造模周期存在差异。

2.2 药物联合肾切除模型

吴翔等^[33]采用盐酸多柔比星腹腔注射联合5/6肾切除术,术后大鼠 LVFS、LVEF 明显下降,心脏组织细胞凋亡信号调节激酶 1(ASK1)、心肌细胞c-Jun 氨基末端激酶(JNK)、p38 mRNA 和蛋白表达均明显升高,心肌细胞凋亡率明显升高,说明肾功能不

全可以促进心功能不全的发展。Yang 等^[34]采用5/6肾切除联合腹腔注射阿霉素(累积量 7.5 mg/kg)和每日高蛋白饮食诱导 CRS,术后第 63 天时,模型大鼠 BUN 和 Cr 以及尿蛋白/肌酐显著升高。

本方法简捷高效,与单一肾切除造模时间相似^[35],由于药物毒性作用很难控制剂量以及排除对其他器官的干扰,给药联合手术的方式增加了实验的难度,具有一定的局限性(见表 2)。

表 2 II 型 CRS 复合模型一览表

Figure 2 List of type II CRS composite models

模型名称 Model name	造模时间 Name of the model	优点 Advantages	缺点 Disadvantages
冠脉结扎联合肾切除动物模型 Animal model of coronary ligation combined with nephrectomy	急性 CRS 模型和慢性 CRS 模型差别,造模周期存在差异 There were differences between acute CRS model and chronic CRS model, and there were differences in modeling cycle	临床指标较为完善 Better clinical indicators	心肾损伤面积没有统一的标准 There is no uniform standard for the cardiac or renal injury field
药物联合肾切除模型 Drug combination nephrectomy model	与单一肾切除造模时间相似 Similar time to single nephrectomy mock-up	简捷高效 ^[35] Simple and effective ^[35]	(1) 药物毒性作用很难控制剂量 Toxic effects of drugs are difficult to control the dose (2) 无法排除对其他器官的干扰 Inability to exclude interference with other organs (3) 给药联合手术的方式增加了实验的难度 The combination of drug administration with surgery makes the experiment more difficult

3 讨论

无论是外科手术、药物模型、单式模型、复式模型还是转基因模型,均一定程度反映了 CRS 病理机制,但并非完美地模拟了 CRS 发病和进展过程,故需要探索优质模型以模拟心肾之交互作用,以及伴随的血液动力学和全身代偿机制的激活,为药物治疗评价提供手段。

参 考 文 献(References)

[1] Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardional syndrome [J]. Cardiol, 2008, 52(19): 1527-1539.

[2] Hebert K, Dias A, Delgado MC, et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure population [J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(8): 861-865.

[3] Takahama H, Nishikimi T, Takashio S, et al. Change in the NT-proBNP/mature BNP molar ratio precedes worsening renal function in patients with acute heart failure: a novel predictor candidate for cardiorenal syndrome [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(17): e011468.

[4] Hatamizadeh P, Fonarow GC, Budoff MJ, et al. Kovesdy and Kamyar Kalantar-Zadeh Cardiorenal syndrome: pathophysiology

and potential targets for clinical management [J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(2): 99-111.

[5] Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the american heart association [J]. Circulation, 2019, 139(16): e840-e878.

[6] Harrison JC, Smart SDG, Besley EMH, et al. A clinically relevant functional model of type-2 cardio-renal syndrome with paraventricular changes consequent to chronic ischaemic heart failure [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 1261.

[7] 郝慧鑫. FGF23 不依赖 Klotho 而促进心肾综合征小鼠肾脏纤维化 [D]. 广州: 南方医科大学; 2017.

Hao HX. FGF23 promotes renal fibrosis in mice with cardio-renal syndrome, independent of Klotho [D]. Guangzhou: Southern Medical University; 2017.

[8] Krishnan V, Booker D, Cunningham G, et al. Pretreatment of carprofen impaired initiation of inflammatory- and overlapping resolution response and promoted cardiorenal syndrome in heart failure [J]. Life Sci, 2019, 218: 224-232.

[9] Qiu Q, Cao J, Wang Y, et al. Time course of the effects of Buxin Yishen decoction in promoting heart function and inhibiting the progression of renal fibrosis in myocardial infarction caused type 2 cardiorenal syndrome rats [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1267.

- [10] Duan X, Yan F, Hu H, et al. Qiliqiangxin protects against renal injury in rat with cardiorenal syndrome type I through regulating the inflammatory and oxidative stress signaling [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(8): 1178–1185.
- [11] Kamal FA, Travers JG, Schafer AE, et al. G protein-coupled receptor-g-protein $\beta\gamma$ -subunit signaling mediates renal dysfunction and fibrosis in heart failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(1): 197–208.
- [12] Zhao Y, Wang C, Hong X, et al. Wnt/ β -catenin signaling mediates both heart and kidney injury in type 2 cardiorenal syndrome [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(4): 815–829.
- [13] 王博群, 何燕, 黄慧娟, 等. 腹主动脉缩窄术不同结扎位置致慢性心力衰竭大鼠模型比较 [J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(2): 174–178.
- Wang BQ, He Y, Huang HJ, et al. Comparison of different ligation sites for abdominal aortic constriction in a rat model of chronic heart failure [J]. *J Guangxi Med Univ*, 2019, 36(2): 174–178.
- [14] 吴芸, 傅丽云, 阮琴韵, 等. 自发性高血压大鼠心肌细胞凋亡与左心室功能的关系 [J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(9): 845–850.
- Wu Y, Fu LY, Ruan QY, et al. Relationship between apoptosis and left ventricular function in spontaneously hypertensive rats [J]. *Chin J Hypertens*, 2019, 27(9): 845–850.
- [15] Zhang J, Fallahzadeh MK, McCullough PA. Aging male spontaneously hypertensive rat as an animal model for the evaluation of the interplay between contrast-induced acute kidney injury and cardiorenal syndrome in humans [J]. *Cardiorenal Med*, 2016, 7(1): 1–10.
- [16] 高婷, 刘健, 樊小农, 等. 自发性高血压大鼠模型的应用概况 [J]. *实验动物科学*, 2013, 30(6): 57–60.
- Gao T, Liu J, Fan XN, et al. Overview of the application of a spontaneous hypertension model in rats [J]. *Lab Anim Sci*, 2013, 30(6): 57–60.
- [17] Angelini A, Castellani C, Virzì GM, et al. The role of congestion in cardiorenal syndrome type 2: new pathophysiological insights into an experimental model of heart failure [J]. *Cardiorenal Med*, 2015, 6(1): 61–72.
- [18] Matsushita K, Saritas T, Eiwaz MB, et al. The acute kidney injury to chronic kidney disease transition in a mouse model of acute cardiorenal syndrome emphasizes the role of inflammation [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(1): 95–105.
- [19] 欧阳过, 蔡虎志, 王雅乐, 等. 温阳振衰颗粒对心肾综合征大鼠血浆外泌体及心肾组织 p38MAPK 表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(15): 1344–1349.
- Ouyang G, Cai HZ, Wang YL, et al. Effect of Wenyang Zhenshuai granules on plasma exosomes and p38MAPK expression in cardiac and renal tissues of rats with cardio-renal syndrome [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 61(15): 1344–1349.
- [20] 董丽君, 陈鹏, 程江涛. 不同剂量野百合碱诱导大鼠肺动脉高压模型的实验研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(10): 1172–1175.
- Dong LJ, Chen P, Cheng JT. Experimental study on the induction of a pulmonary hypertension model in rats by different doses of wild lily base [J]. *Chin J Integr Med Cardio-/Cerebrovascular Dis*, 2015, 13(10): 1172–1175.
- [21] 李玉玲, 杨建业, 唐俊明, 等. 阿霉素诱导大鼠心衰模型不同方案的比较 [J]. *中国比较医学杂志*, 2006, 16(2): 93–96.
- Li YL, Yang JY, Tang JM, et al. Comparison of different protocols for the adriamycin-induced heart failure model in rats [J]. *Chin J Comp Med*, 2006, 16(2): 93–96.
- [22] Aboryag NB, Mohamed DM, Dehe L, et al. Histopathological changes in the kidney following congestive heart failure by volume overload in rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 6894040.
- [23] Abu SN, Aronson D, Khamaisi M, et al. Increased intra-abdominal pressure induces acute kidney injury in an experimental model of congestive heart failure [J]. *J Card Fail*, 2019, 25(6): 468–478.
- [24] 董建华, 葛永纯. 自体动静脉内瘘功能障碍的机制 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(4): 379–384.
- Dong JH, Ge YC. Mechanisms of dysfunction in autogenous arteriovenous endovascular fistulas [J]. *Chin J Nephrol, Dial Transpl*, 2019, 28(4): 379–384.
- [25] Kokozidou M, Katsargyris A, Verhoeven ELG, et al. Vascular access animal models used in research [J]. *Ann Anat*, 2019, 225: 65–75.
- [26] Pleasant L, Ma Q, Devarajan M, et al. Increased susceptibility to structural acute kidney injury in a mouse model of presymptomatic cardiomyopathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(3): 699–705.
- [27] Giam B, Kuruppu S, Chu PY, et al. N-acetylcysteine attenuates the development of renal fibrosis in transgenic mice with dilated cardiomyopathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17718.
- [28] 刘熹, 余晨. α -Klotho 蛋白与心肾综合征研究进展 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(8): 830–832.
- Li X, Yu C. Progress in the study of α -Klotho protein and cardiorenal syndrome [J]. *Chin J Practical Diag Ther*, 2019, 33(8): 830–832.
- [29] 韦震鸣, 付强, 李志樑, 等. 去甲乌药碱对 2 型心肾综合征模型大鼠心肾的保护作用 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(11): 1820–1833.
- Wei ZM, Fu Q, Li ZL, et al. Protective effects of norethindrone on heart and kidney in a rat model of type 2 cardiorenal syndrome [J]. *J Practical Med*, 2018, 34(11): 1820–1833.
- [30] 吴英智. 白术内酯 I 通过抑制纤维合成保护心肾综合征大鼠心肾功能 [D]. 广州: 南方医科大学; 2018.
- Wu YZ. Atractylenolide I protects cardiac and renal function in rats with cardio-renal syndrome by inhibiting fibrous synthesis

[D]. Guangzhou: Southern Medical University; 2018.

[31] 段晓宇, 朱虹, 孙珊, 等. 芪蒴强心颗粒对心肾综合征大鼠肾组织细胞凋亡的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(3): 522-529.

Duan XY, Zhu H, Sun S, et al. Effect of Qiliqiangxin Granule on apoptosis of renal tissue in rats with cardiorenal syndrome [J]. Chin J Pathophys, 2019, 35(3): 522-529.

[32] 盛晓生, 林丽, 俞章平, 等. 和肽素检测在心肾综合征大鼠模型中的诊断价值 [J]. 中国现代医生, 2017, 55(34): 24-27, 31.

Sheng XS, Lin L, Yu ZP, et al. Diagnostic Value of Detection of Peptide and peptide in rat model of cardioneurotic syndrome [J]. Chin Mod Doctor, 2017, 55(34): 24-27, 31.

[33] 吴翔, 宫玉榕, 杨直, 等. 康达心对心肾综合征大鼠心脏保护效应的机制研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(7): 643-646.

Wu X, Gong YR, Yang Z, et al. Study on the mechanism of cardioprotective effect of kangdaxin on rats with cardiorenal syndrome [J]. Chin J Clin Pharm, 2019, 35(7): 643-646.

[34] Yang CC, Chen YT, Chen CH, et al. The therapeutic impact of entresto on protecting against cardiorenal syndrome-associated renal damage in rats on high protein diet [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 116: 108954.

[35] 胡文仲, 许云, 李光亚, 等. 5/6 肾切除联合 ISO 制备心肾综合征大鼠模型方法初探 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(2): 199-202.

Hu WZ, Xu Y, Li GY, et al. Preliminary approach to the preparation of a rat model of cardio-renal syndrome by 5/6 nephrectomy combined with ISO [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2020, 39(2): 199-202.

[收稿日期] 2021-01-14