

研究肾结石草酸钙纳米晶体中动物模型的选择

王飞飞, 张 宇, 周梦娇, 陆邦东, 娄彦亭*

安徽医科大学第四附属医院泌尿外科, 安徽 巢湖

收稿日期: 2025年11月8日; 录用日期: 2025年12月1日; 发布日期: 2025年12月9日

摘 要

目的: 研究3种肾草酸钙结石动物模型中纳米晶体造模的优缺点。方法: 将20只SD大鼠、20只C57BL/6N小鼠、20只KM小鼠分为6组。造模I组为10只SD大鼠, 采用1%乙二醇 + 2%氯化铵2 ml进行灌胃, 造模28天。对照I组为10只SD大鼠采用常规喂养 + 生理盐水2 ml进行灌胃, 造模28天。造模II组为10只C57BL/6N小鼠, 采用100 mg/kg的乙醛酸腹腔注射, 造模7天。对照II组为10只C57BL/6N小鼠采用同等量生理盐水腹腔注射, 造模7天。造模III组为10只KM小鼠, 采用80 mg/kg的乙醛酸进行腹腔注射, 造模7天。对照III组为10只KM小鼠采用同等量生理盐水腹腔注射, 造模7天。电镜下观察各组尿液中纳米晶体的形态和聚集, 比较I组、II组、III组中造模组和对照组的血生化指标, 通过肾脏切片评估各组肾小管损伤程度和草酸钙晶体形成情况。结果: 电镜下对照II组尿液中为小尺寸的圆钝颗粒晶体, 造模II组尿液中为多棱角尖锐晶体, 尺寸较大, 符合正常人和肾结石患者尿液中草酸钙纳米晶体的变化特点。各造模组相较于对应的对照组均呈现血BUN水平上升, 有统计学意义($P < 0.05$)。肾脏病理结果显示各造模组均表现出肾小管扩张以及管腔中存在草酸钙晶体沉积, 但造模II组和造模III组肾脏切片中可见的晶体沉积情况相较于造模I组更为明显。结论: C57BL/6N小鼠的模型组合在肾草酸钙纳米晶体造模上的表现优于其他两组。

关键词

肾结石, 动物模型, 纳米晶体, 大鼠, 小鼠

Selection of Animal Models for Studying Calcium Oxalate Nanocrystals in Renal Stones

Feifei Wang, Yu Zhang, Mengjiao Zhou, Bangdong Lu, Yanting Lou*

Department of Urology, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Chaohu Anhui

Received: November 8, 2025; accepted: December 1, 2025; published: December 9, 2025

*通讯作者。

文章引用: 王飞飞, 张宇, 周梦娇, 陆邦东, 娄彦亭. 研究肾结石草酸钙纳米晶体中动物模型的选择[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1253-1261. DOI: 10.12677/acm.2025.15123526

Abstract

Objective: To investigate the advantages and disadvantages of nanocrystal modeling in three animal models of renal calcium oxalate stones. **Methods:** A total of 20 SD rats, 20 C57BL/6N mice, and 20 KM mice were divided into six groups. Model Group I consisted of 10 SD rats, administered with 1% ethylene glycol + 2% ammonium chloride (2 ml) via gavage for 28 days. Control Group I consisted of 10 SD rats, fed conventionally and administered with 2 ml of normal saline via gavage for 28 days. Model Group II consisted of 10 C57BL/6N mice, injected intraperitoneally with 100 mg/kg glyoxylic acid for 7 days. Control Group II consisted of 10 C57BL/6N mice, injected intraperitoneally with an equal volume of normal saline for 7 days. Model Group III consisted of 10 KM mice, injected intraperitoneally with 80 mg/kg glyoxylic acid for 7 days. Control Group III consisted of 10 KM mice, injected intraperitoneally with an equal volume of normal saline for 7 days. The morphology and aggregation of nanocrystals in the urine of each group were observed under an electron microscope. Blood biochemical indicators were compared between the model and control groups in Groups I, II, and III. Renal tissue sections were used to assess the degree of renal tubular injury and calcium oxalate crystal formation in each group. **Results:** Under the electron microscope, Control Group II showed small, rounded, and blunt granular crystals in the urine, while Model Group II exhibited larger, multi-angled, and sharp crystals, consistent with the characteristics of calcium oxalate nanocrystals in the urine of healthy individuals and kidney stone patients. Compared to their respective control groups, all model groups showed a statistically significant increase in blood BUN levels ($P < 0.05$). Renal pathology results revealed renal tubular dilation and calcium oxalate crystal deposition in the lumen of all model groups. However, crystal deposition in the renal sections of Model Group II and Model Group III was more pronounced than in Model Group I. **Conclusion:** The model combination of C57BL/6N mice demonstrated superior performance in modeling renal calcium oxalate nanocrystals compared to the other two groups.

Keywords

Renal Calculi, Animal Model, Nanocrystals, Rat, Mouse

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肾结石是临床上最常见的泌尿系统疾病，中国是全球肾结石高发地区之一，患病率约为 5%。肾结石患者的年龄在 32 至 45 岁之间。在中国，肾结石患者中，88.9% 的结石含有草酸钙，其中 77.5% 的结石草酸钙含量超过 50%。尽管草酸钙结石在男性和女性患者中都占主导地位，但肾结石中的成分比例因性别而异。男性患者肾结石中草酸钙的比例远高于女性患者，而女性患者感染性结石和胱氨酸结石的比例明显高于男性患者[1]。主流的肾结石形成机制主要包括过饱和理论、兰德尔斑块、体内促进抑制因素失衡、细胞焦亡等[2][3]，但已有实验表明肾草酸钙结石形成与尿液中纳米晶体密不可分，并且纳米晶体对肾小管上皮细胞的损伤程度比微晶更为严重[4]。现有关于肾草酸钙纳米晶体的研究主要集中在体外实验，而体内实验较少。肾草酸钙结石体内模型所使用的动物主要包括大鼠、小鼠、果蝇、猪等，造模方式包括乙二醇法、基因敲除、纳米细菌诱导等[5]。尽管肾结石造模方法多样且成熟，但在此基础上各造模方式纳米晶体的成石效果尚不清楚，因此本课题组选择了最常使用的两种动物模型组合，即乙二醇法诱导 SD

大鼠成石和乙醛酸腹腔注射法诱导 C57BL/6N 小鼠成石, 以及加入价格相对更便宜的 KM 小鼠进行乙醛酸腹腔注射诱导成石并比较, 从中选择一个最适合进行肾草酸钙纳米晶体造模的模型组合。

2. 材料与方法

2.1. 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 20 只, 体重 180~200 g, 由浙江维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物生产许可证号码: SCXK(浙)2019-0001; SPF 级雄性 C57BL/6N 小鼠 20 只, 体重 18~25 g, 由浙江维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物生产许可证号码: SCXK(浙)2019-0001; SPF 级雄性 KM 小鼠 20 只, 体重 45~50 g, 由浙江维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物生产许可证号码: SCXK(浙)2020-0002。本研究已通过安徽医科大学附属巢湖医院实验动物伦理委员会审批(伦理审批号: KYXM-202311-043)。

2.2. 药品和仪器

一水乙醛酸、乙二醇、氯化铵、戊巴比妥钠(上海易恩化学技术有限公司), 福尔马林(南昌雨露实验器材有限公司), 冷场发射式扫描电镜 S-4800 (日立高新技术贸易有限公司), BN-802 生物组织自动包埋机、生物组织自动包埋机专用冷台(湖北贝诺医疗有限公司), 病理组织漂烘仪(上海精密仪器仪表有限公司), JT-12F 自动组织脱水机(武汉俊杰电子有限公司), 全自动生化分析仪(美国西门子医学诊断股份有限公司), 转轮式切片机、光学显微镜及图像采集系统(徕卡显微系统有限公司)、台式微量离心机(贝克曼库尔特商贸有限公司)。

2.3. 实验动物分组

实验动物实验性饲养 1 周。每种实验动物随机分为对照组和造模组, 每组各 10 只。造模 I 组: SD 大鼠, 1%乙二醇(体积分数)自由饮水 + 2%氯化铵(体积分数) 2 ml 灌胃/(只·天), 对照 I 组: SD 大鼠, 常规喂养 + 生理盐水 2 ml 灌胃/(只·天), 连续 28 天。造模 II 组: C57BL/6N 小鼠, 乙醛酸水溶液 100 mg/kg 腹腔注射, 对照 II 组: C57BL/6N 小鼠, 与造模 II 组同等量生理盐水腹腔注射, 连续 7 天。造模 III 组: KM 小鼠, 预实验中给予乙醛酸水溶液 100 mg/kg 腹腔注射时 KM 小鼠无法耐受, 死亡率高, 成石率低, 因此本实验中选择给予乙醛酸水溶液 80 mg/kg 腹腔注射, 对照 III 组: KM 小鼠, 与造模 III 组同等量生理盐水腹腔注射, 连续 7 天。

2.4. 尿液收集及纳米晶体观察

造模结束前一天, 各组均用代谢笼收集尿液, 3000 r 离心 5 min 后取上清液, 置入零下 80℃冰箱中保存。将收集好的每组尿液解冻, 点样在硅片上, 40℃烘箱内放置 10 小时烘干, 用冷场发射式扫描电镜 S-4800 观察纳米晶体的形貌和分布。

2.5. 生化指标测定

造模结束后, I 组用 1.0%戊巴比妥钠 50 mg/kg 腹腔注射麻醉后尾静脉穿刺取血, II 组和 III 组采用内眦静脉取血, 所有收集的血液静置 1 小时后, 3000 r 离心 15 min, 取上层血清, 用全自动生化分析仪检测血液生化指标。

2.6. 组织病理检查

取各组肾脏, 按标准程序用苏木精 - 伊红(HE)染色, 用偏光光学显微镜观察肾脏病理学改变和结晶沉积。每组随机选择 2 张切片, 每张病理切片随机选择 5 个视野进行观测, 取 10 个视野观测的 CaOx 结

晶分值的平均数作为结晶量化分值。量化标准采用形态分级评分法：肾组织中无结晶为 0 分，肾组织中少量散在结晶亮点为 1 分；肾组织中广泛的不成堆或局限性结晶为 2 分；肾组织中成堆、散在分布不连接结晶为 3 分；肾组织中结晶成堆且互相连结为 4 分；肾组织中广泛成堆结晶，连接成片为 5 分。

2.7. 统计学分析

采用 SPSS27.0 软件对数据进行统计分析，符合正态分布和方差齐性的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示，组内比较采用独立样本 t 检验，组间比较采用双因素方差分析和事后检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 电镜下尿液中纳米晶体的比较

采用扫描电子显微镜(SEM)观察六组尿液中 CaOx 纳米晶体的形成情况(见图 1)，可见对照 I 组尿液纳米晶体呈十字型，排列整齐；造模 I 组 SEM50 μm 下纳米晶体形状清晰可见，5 μm 下纳米晶体观察不全，因此选择 SEM50 μm 图像。该组尿液中纳米晶体呈牛眼状，大小不一，分布不均匀。对照 II 组尿液中散在分布圆润的纳米晶体和四方体状纳米晶体；造模 II 组尿液中纳米晶体数量较多，伴有尖锐棱角，且晶体之间存在聚集现象。对照 III 组的尿液中纳米晶体呈表面光滑的椭圆体，散在分布，并且晶体数量较少；造模 III 组的尿液纳米晶体偏小，可见纳米晶体呈椭圆状，表面凹凸不平，散在分布。

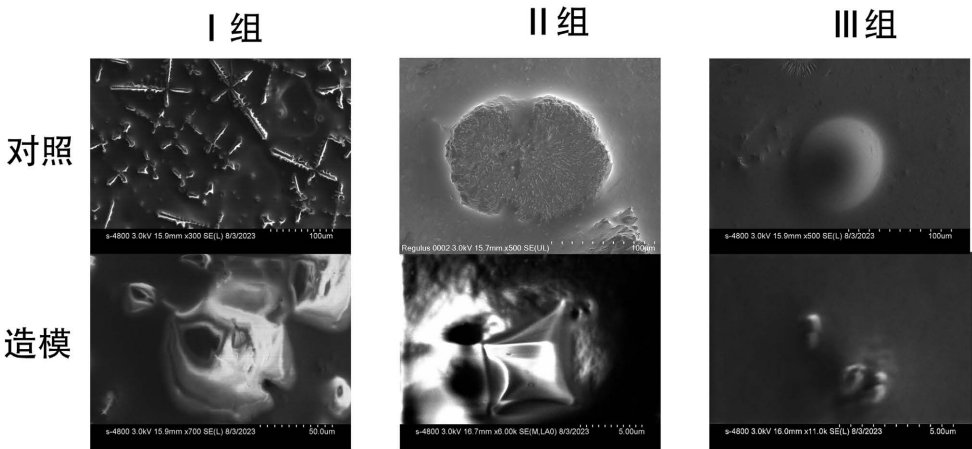


Figure 1. Observation of urinary nanocrystal morphology under SEM. Group I: control and model groups of SD rats. Group II: control and model groups of C57BL/6N mice. Group III: control and model groups of KM mice. The scale bar is 100 μm for SEM images of all control groups. In the model groups, the scale bar is 50 μm for group I, and 5 μm for groups II and III. **图 1.** SEM 下尿液纳米晶体形貌观察。I 组：SD 大鼠对照组及造模组。II 组：C57BL/6N 小鼠对照组及造模组。III 组：KM 小鼠对照组及造模组。对照组 SEM 图像比例尺为 100 μm ，造模组 I 组图像比例尺为 50 μm ，造模 II 组与 III 组图像比例尺为 5 μm

3.2. 各组血液生化比较

组内血液中生化指标比较采用独立样本 t 检验，结果见表 1。I 组中，造模组与对照组相比， Ca^{2+} 、 Na^{+} 、 Cl^{-} 、 K^{+} 的含量无统计学意义($P > 0.05$)。II 组中，造模组血中 Na^{2+} 含量较对照组升高，有统计学意义($P < 0.05$)； Ca^{2+} 、 Cl^{-} 、 K^{+} 的含量无统计学意义($P > 0.05$)。III 组中，造模组与对照组相比， Ca^{2+} 、 Na^{+} 、 Cl^{-} 、 K^{+} 的含量无统计学意义($P > 0.05$)。各造模组血液中 BUN 水平较相应对照组均升高，具有统计学意义($P < 0.05$)。组间 BUN 水平差异及变化比较采用双因素方差分析，见表 2。表中可知，尽管结石造模在

所有组别均成功诱导了 BUN 的显著升高(所有 $P < 0.001$)，但其影响程度具有显著的组间依赖性。具体而言，在造模后，II 组表现出最高的 BUN 水平，显著高于 III 组和 I 组，而 III 组又显著高于 I 组。这表明，II 组对结石造模最为敏感，而 I 组的反应相对最弱。

Table 1. Blood biochemical parameters of each group (mmol/L)
表 1. 各组血液生化指标(mmol/l)

	对照 I 组		造模 I 组		对照 II 组		造模 II 组		对照 III 组		造模 III 组	
Na ⁺	142.44 ± 5.53		141.21 ± 4.46	$P > 0.05$	157.12 ± 4.45		165.68 ± 6.95	$P < 0.05$	160.26 ± 2.22		161.63 ± 4.26	$P > 0.05$
K ⁺	6.38 ± 0.77		6.55 ± 0.5	$P > 0.05$	8.14 ± 0.51		8.26 ± 0.66	$P > 0.05$	9.25 ± 0.50		859 ± 0.97	$P > 0.05$
Ca ²⁺	2.27 ± 0.14		2.27 ± 0.13	$P > 0.05$	2.35 ± 0.15		2.48 ± 0.13	$P > 0.05$	2.41 ± 0.11		112.96 ± 5.05	$P > 0.05$
Cl ⁻	101.84 ± 2.06		100.25 ± 2.73	$P > 0.05$	115.92 ± 3.53		117.08 ± 4.83	$P > 0.05$	111.53 ± 2.45		2.48 ± 0.11	$P > 0.05$

Table 2. Comparison of bun levels across different groups under control and model conditions (mmol/L)
表 2. 不同组别在对照与造模状态下 BUN 水平的比较(mmol/l)

组别	对照(n = 10)	造模(n = 10)	统计效应
I 组	7.39±1.07	12.17 ± 1.58***	
II 组	9.17 ± 0.97	18.46 ± 4.52***	
III 组	9.11 ± 0.92	15.44 ± 2.12***	
交互作用(组别 × 处理)			F(2, 54) = 5.572, P < 0.001

注：***表示与同组别的对照状态比较， $P < 0.001$ 。双因素方差分析提示处理与组别之间存在显著的交互作用{F(2, 54) = 5.572, $P < 0.001$ }。

3.3. 各组肾脏病理比较

各组肾脏 HE 染色结果如图 3。各对照组肾脏切片可见正常结构的肾小球、肾小管，细胞排列整齐，管腔内未见明显的钙盐沉积。各造模组肾脏切片均可见明显钙盐沉积，肾小管管腔扩张明显，肾小管上皮细胞脱落坏死，伴有炎性细胞浸润。将造模组之间进行对比，可见造模 I 组肾小管扩张、坏死程度最低，产生的钙盐沉积数量少，晶体呈点状、细颗粒状分布。造模 II 组和造模 III 组中皆存在严重的肾小管扩张，晶体数量多且呈弥漫性分布，多数在肾小管管腔融合成堆。其中，造模 II 组的晶体量高于造模 III 组。根据钙盐评分量化标准(见图 2)，对照组的积分平均值为 0，造模 I 组、II 组和 III 组的积分平均值分别为 1.86 ± 0.90 ， 4.29 ± 1.11 ， 3.57 ± 1.27 ，造模 II 组和造模 III 组的肾脏钙盐沉积分值高于造模 I 组，有统计学意义($P < 0.01$)。造模 II 组的肾脏钙盐沉积分值与造模 III 组间无统计学意义($P > 0.05$)。综合比较三组结果，可见 II 组和 III 组的造模方式在肾脏内产生的晶体数量更多，对肾脏的损伤更大。

4. 讨论

肾结石是泌尿外科常见疾病之一，并且肾结石的发病率和术后复发率很高。结石形成过程是多种物理化学作用的复杂过程，过饱和认为是成石的先决条件，兰德尔斑块是结石开始形成的起点。当尿液呈现草酸过饱和状态时，会刺激草酸钙晶核形成、生长、聚集以及在肾小管上皮细胞沉积，最终形成结石[6]。同时，高浓度草酸会破坏肾小管上皮细胞，激活体内氧化应激反应，促进炎症因子聚集，加速草酸钙结石形成[7]。有研究发现，兰德尔斑块中存在富含磷酸钙纳米晶体的囊泡，这些纳米晶体会优先诱导

草酸钙晶体的成核及聚集,成为晶体形成的生长点[8][9]。并且,纳米晶体的形态、尺寸以及聚集程度都与肾小管上皮细胞损伤程度有关。Sun 等人发现在所有形态的纳米晶体中,细长双金字塔形具有较大的活性面和比表面积,与肾小管上皮细胞的接触面最大且停留时间久,对其的损伤程度也最大[10]。有研究表明,当羟基磷灰石(HAP)晶体作用于肾小管上皮细胞时,对于细胞活力和 LDH 的释放具有剂量和大小依赖性。随着晶体浓度增加,细胞活力随之下降。在所有晶体中,以尺寸最小的 HAP 晶体(40 nm)的毒性最强[11]。因此,纳米晶体是研究肾结石形成机制的重要一环。目前,草酸钙纳米晶体对肾小管上皮细胞影响的研究主要集中于体外实验,而体内实验较少。选择一种合适的实验动物作为肾草酸钙纳米晶体模型对这方面研究也是至关重要的。

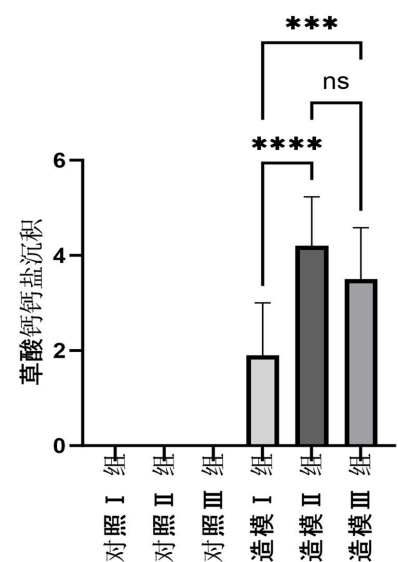


Figure 2. Renal calcium salt deposition scores in each group. Group I: SD rat control group and modeling group. Group II: C57BL/6N mouse control group and modeling group. Group III: KM mouse control group and modeling group. *** Indicates $P < 0.001$, ns indicates no statistical significance

图 2. 各组肾脏钙盐沉积评分。I 组: SD 大鼠对照组及造模组。II 组: C57BL/6N 小鼠对照组及造模组。III 组: KM 小鼠对照组及造模组。***表示 $P < 0.001$, ns 表示无统计学意义

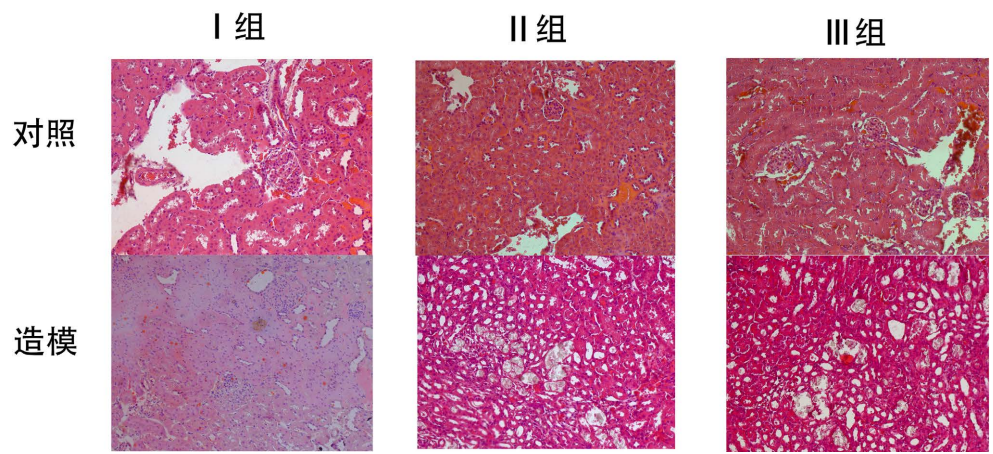


Figure 3. Detection of calcium oxalate crystal deposition by HE staining ($\times 400$). Group I: Control and model groups of SD rats. Group II: Control and model groups of C57BL/6N mice. Group III: Control and model groups of KM mice

图 3. HE 染色检测各组草酸钙晶体沉积。I 组: SD 大鼠对照组及造模组。II 组: C57BL/6N 小鼠对照组及造模组。III 组: KM 小鼠对照组及造模组

使用动物模型来研究肾结石形成机制最早可以追溯到 19 世纪,当时科学家选择制造具有高钙尿症的 SD 大鼠进行造模,由于这种造模方式成石效果不理想,随后选择成石效果更稳定的乙二醇法制造肾草酸钙结石 SD 大鼠模型组合,这种组合便捷可行,但所需时间较长[12]。2007 年,Okada 等人利用乙醛酸腹腔注射 7 天成功建立 C57BL/6 小鼠肾草酸钙结石模型,这种模型组合所需造模时间短暂、操作简单,成为现最广泛使用的模型组合之一[13]。由于小鼠的 DNA 与人类的 DNA 同源性更高,繁殖速度快,生长周期短,遗传稳定性好,现除了用于药物治疗肾结石效果的研究,还用于遗传和基因的研究,通过制作基因缺陷小鼠,能够研究某段 DNA 及其分子途径在肾结石形成上的作用[14]。在本实验中,各造模组 BUN 水平较相应对照组均上升,表明造模组的肾功能已经受到损害。在造模后,乙醛酸诱导 C57BL/6N 小鼠的模型组合表现出最高的 BUN 水平,明显高于乙二醇诱导 SD 大鼠和乙醛酸诱导 KM 小鼠的模型组合,说明 C57BL/6N 小鼠的模型组合对于草酸引起的肾小管损伤更加敏感。这与 C57BL/6N 小鼠模型组合中 HE 染色及钙盐评分结果也相一致。C57BL/6N 小鼠造模组光镜下的肾脏切片也可看出草酸钙晶体明显堆积,局部连接成小片状,肾小管管腔扩张明显,肾小管上皮细胞坏死脱落,炎性细胞浸润,钙盐评分平均分也明显高于 III 组和 I 组。

当尿液呈现过饱和状态时,其中多个离子相互之间形成各种络合物,草酸钙晶体的溶解度降低,从尿液中析出,随后经历晶核生长、聚集及黏附后形成结石。人体内存在多种大分子有机物质,这些物质可以抑制或促进结石的形成。其中肾钙蛋白、骨桥蛋白、尿凝血酶原片段 1 等蛋白通过吸附在晶体表面,使晶体表面 zeta 电位变负,晶体间的静电斥力增大,从而促进 Ca^{2+} 溶解、抑制晶体的聚集和沉淀[15][16];而 CD4 受体蛋白可以促进草酸钙晶体的黏附作用,促进 Ca^{2+} 沉积在晶体表面。因此,正常人体尿液中的晶体处于一种溶解-沉积的平衡状态,这种平衡状态使尿液中的晶体的形状趋向于圆钝的球形或规则的四边形。而肾结石患者体内这些抑制剂含量较少或缺乏,导致溶解-沉积的平衡较弱,因此体内的晶体形状较尖锐[17]。这些晶体大多为草酸钙晶体,在人体中以一水草酸钙(COM)和二水草酸钙(COD)的形式存在。当抑制剂缺乏时体内晶体主要以较大的 COM 为主,其形状多呈六边形,棱角尖锐,具有较大的比表面积,更易黏附在肾小管上皮细胞上从而形成结石[18]。COD 晶体多呈四边形,其比表面积较小,与肾小管上皮细胞之间黏附性较弱,并且由于其热力学的不稳定性,接触到尿液时容易向 COM 转化,因此 COM 不易形成结石[19]。Zhang 等人的研究表明暴露的 COM 可以通过减弱 Nrf2/HO-1 信号通路的表达,从而抑制肾小管细胞和 NRK-52E 细胞中 SOD 的活性,最终增强肾小管上皮细胞中氧化应激反应,促进结石形成[20]。Nong 等人借助荧光定位技术,发现 COM 显著上调 GRP78、CHOP、TXNIP 和焦亡相关蛋白(NLRP3、caspase-1、GSDMD-N 和 IL-1 β)的表达水平,诱导细胞焦亡,并且 COM 的细胞毒性和促进晶体粘附和聚集的能力高于 COD,提示 COM 对草酸钙肾结石形成的危险性更大[21]。在本实验中,C57BL/6N 小鼠对照组的 SEM 图像呈现散在分布圆润的纳米晶体和四方体状纳米晶体,这与赵等人研究中展示的正常人尿液 SEM 图像下的纳米晶体形状相似[17]。在所有模型组合中,只有 C57BL/6N 小鼠组合中尿液的 SEM 图像呈现多棱角尖锐的纳米晶体,并且存在聚集现象,这与赵等人研究中展示的肾结石患者尿液 SEM 图像下的草酸钙晶体形态与分布基本一致[17]。因此,综合考虑,C57BL/6N 小鼠肾草酸钙纳米晶体模型更能满足肾结石中对纳米晶体的研究。

然而,本研究仍存在一些局限性。本研究主要通过实验对象血液中 BUN 水平与肾脏切片相结合来判断各造模组肾脏损伤程度,缺乏相应的氧化应激损伤指标对其损伤程度的直接反应。并且,考虑到模型物种之间的可比性以及使用范围,本研究所选择的肾草酸钙结石动物模型仅局限于乙醛酸诱导的大鼠和小鼠造模,但实际研究中选择的动物模型还包括基因敲除鼠、果蝇、斑马鱼等[12]。在未来对于肾草酸钙纳米晶体的进一步研究中,可以考虑加入更多不同肾结石造模的模型组合进行对比。

5. 总结

目前肾结石形成机制众说纷纭,随着科技进步,对草酸钙晶体的研究深入纳米层面,然而现关于草酸钙纳米晶体的研究仍集中于体外细胞实验,尚没有准确可靠的动物模型支撑此类研究。在本实验中,从血液中 BUN 水平变化和肾脏病理切片来看,C57BL/6N 小鼠在三组肾草酸钙纳米晶体模型中最为敏感,并且 SEM 图像下的纳米晶体造模前后的形态与人类体内草酸钙晶体也最为相似。除此之外,C57BL/6N 小鼠比 SD 大鼠所需造模时间短,造模方法可重复性高;相较于 KM 小鼠而言,其对肾毒性药物耐受性高。因此,C57BL/6N 小鼠肾草酸钙纳米晶体模型更能满足肾结石中对纳米晶体的研究。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

基金项目

安徽省教育厅高校科学研究项目(KJ2021A0335)。

参考文献

- [1] Zhang, D., Li, S., Zhang, Z., Li, N., Yuan, X., Jia, Z., *et al.* (2021) Urinary Stone Composition Analysis and Clinical Characterization of 1520 Patients in Central China. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 6467. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85723-3>
- [2] 王森茂, 梁培育, 王枫霞. 肾结石研究进展[J]. 河北医药, 2024, 46(13): 2032-2036+2042.
- [3] Liang, F., Guo, F., Liu, R. and Wang, X. (2025) Research Progress on the Mechanisms of Interleukin and Chemokine Families in Driving Calcium Oxalate Nephrolithiasis Formation. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1651003. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1651003>
- [4] Xiong, P., Zheng, Y.Y. and Ouyang, J.M. (2023) Carboxylated Pocoa Polysaccharides Inhibited Oxidative Damage and Inflammation of HK-2 Cells Induced by Calcium Oxalate Nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **169**, Article 115865. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115865>
- [5] 许悦贤, 郝宗耀. 泌尿系结石动物模型的最新进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2022, 37(7): 559-563.
- [6] Eren, E., Karabulut, Y.Y., Eren, M. and Kadir, S. (2023) Mineralogy, Geochemistry, and Micromorphology of Human Kidney Stones (Urolithiasis) from Mersin, the Southern Turkey. *Environmental Geochemistry and Health*, **45**, 4761-4777. <https://doi.org/10.1007/s10653-023-01525-8>
- [7] Mitchell, T., Kumar, P., Reddy, T., Wood, K.D., Knight, J., Assimos, D.G., *et al.* (2019) Dietary Oxalate and Kidney Stone Formation. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **316**, F409-F413. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00373.2018>
- [8] Gay, C., Letavernier, E., Verpont, M., Walls, M., Bazin, D., Daudon, M., *et al.* (2020) Nanoscale Analysis of Randall's Plaques by Electron Energy Loss Spectromicroscopy: Insight in Early Biomineral Formation in Human Kidney. *ACS Nano*, **14**, 1823-1836. <https://doi.org/10.1021/acsnano.9b07664>
- [9] Wang, Z., Zhang, Y., Zhang, J., Deng, Q. and Liang, H. (2021) Recent Advances on the Mechanisms of Kidney Stone Formation (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, **48**, Article No. 149. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4982>
- [10] Sun, X.Y., Ouyang, J.M. and Yu, K. (2017) Shape-Dependent Cellular Toxicity on Renal Epithelial Cells and Stone Risk of Calcium Oxalate Dihydrate Crystals. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 7250. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07598-7>
- [11] Han, J., Tong, X.Y., Rao, C.Y., Ouyang, J.M. and Gui, B.S. (2023) Size-Dependent Cytotoxicity, Adhesion, and Endocytosis of Micro-/Nano-Hydroxyapatite Crystals in HK-2 Cells. *ACS Omega*, **8**, 48432-48443. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c08180>
- [12] Tzou, D.T., Taguchi, K., Chi, T. and Stoller, M.L. (2016) Animal Models of Urinary Stone Disease. *International Journal of Surgery*, **36**, 596-606. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.11.018>
- [13] Okada, A., Nomura, S., Higashibata, Y., Hirose, M., Gao, B., Yoshimura, M., *et al.* (2007) Successful Formation of Calcium Oxalate Crystal Deposition in Mouse Kidney by Intraabdominal Glyoxylate Injection. *Urological Research*, **35**, 89-99. <https://doi.org/10.1007/s00240-007-0082-8>

-
- [14] Xu, Y., Li, G., Liu, W., Ge, D., Hao, Z. and Wang, W. (2025) Inhibition of NLRP3 Alleviates Calcium Oxalate Crystal-Induced Renal Fibrosis and Crystal Adhesion. *Urolithiasis*, **53**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1007/s00240-025-01716-1>
- [15] Hattori, T., Taguchi, K., Chaya, R., Hamamoto, S., Okada, A. and Yasui, T. (2025) The Role of Osteopontin in Modulating Macrophage Phagocytosis of Calcium Oxalate Crystals. *Urolithiasis*, **53**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1007/s00240-025-01732-1>
- [16] Zhu, Z., Huang, F., Gao, M., Liu, M., Zhang, Y., Tang, L., *et al.* (2024) Osteogenic-Like Microenvironment of Renal Interstitium Induced by Osteomodulin Contributes to Randall's Plaque Formation. *Advanced Science*, **11**, e2405875. <https://doi.org/10.1002/adv.202405875>
- [17] 赵美霞, 许小晶, 欧阳健明. 正常人和尿石症患者尿液中纳米和微米级晶体的比较[J]. 暨南大学学报(自然科学版), 2007(5): 486-490+502.
- [18] 欧阳健明, 张广娜, 王凤新, 李君君. 草酸钙结石患者尿液中纳米微晶的成核、生长、聚集及其与结石形成的关系[J]. 化学进展, 2013, 25(4): 642-649.
- [19] Coello, I., Sanchis, P., Pieras, E.C. and Grases, F. (2023) Diet in Different Calcium Oxalate Kidney Stones. *Nutrients*, **15**, Article 2607. <https://doi.org/10.3390/nu15112607>
- [20] Zhang, X., Liang, F., Li, T., Jiang, Y. and Ren, F. (2023) Metformin Ameliorates Calcium Oxalate Crystallization and Stone Formation by Activating the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway: Two Birds with One Stone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **739**, Article 109568. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109568>
- [21] Nong, W., Tong, X. and Ouyang, J. (2024) Comparison of Endoplasmic Reticulum Stress and Pyroptosis Induced by Pathogenic Calcium Oxalate Monohydrate and Physiologic Calcium Oxalate Dihydrate Crystals in HK-2 Cells: Insights into Kidney Stone Formation. *Cells*, **13**, Article 2070. <https://doi.org/10.3390/cells13242070>