·综述·

肾小球滤过率测定方法的研究进展

张燕媚[1,2],周长慧[2],苏红艳[2],杨　彬[3],卢言新[3],李　华[3,4*]

(1 中国医药工业研究总院,上海 201203; 2 深圳市益诺思生物医药安全评价研究院有限公司,深圳 518000; 3 上海益诺思生物技术股份有限公司,上海 201203; 4 益诺思生物技术南通有限公司,南通 226133)

[摘要] 肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)是评估肾功能的核心指标,其准确测量对临床前及临床研究和基础研究至关重要。本文系统综述了 GFR 检测方法的研究进展,包括内源性标志物(肌酐、尿素氮、胱抑素 C)和外源性标志物[菊粉、碘己醇、异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate,FITC)-甘菊素、放射性标记物]的应用以及活体荧光成像等新兴技术。内源性标志物检测操作简便,但易受非肾脏因素干扰,准确性有限;外源性标志物中,菊粉虽为"金标准",但检测操作流程烦琐,FITC-甘菊素和碘己醇在无创性与准确性之间取得了平衡,但仍需优化;新兴技术如多光子高分辨率荧光成像可实现单肾单位 GFR 动态监测,但整体肾功能评估仍存在挑战,未来发展方向应聚焦无创、高精度、可连续监测的方法。本文为肾功能研究提供了方法学参考,并展望技术创新趋势,以期为临床前及临床研究肾功能和开发 GFR 监测技术的相关人员提供参考。

[关键词] 肾功能评估;肾小球滤过率;内源性标志物;外源性标志物;荧光成像

[中图分类号] R966　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)11－1168－07

Research progress on measurement methods of glomerular filtration rate

ZHANG Yan-mei[1,2], ZHOU Chang-hui[2], SU Hong-yan[2], YANG Bin[3], LU Yan-xin[3], LI Hua[3,4*]

(1 *China State Institute of Pharmaceutical Industry*, *Shanghai* 201203, *China*; 2 *Shenzhen Innostar Institute of Biomedical Safety Evaluation and Research Co., Ltd.*, *Shenzhen* 518000, *China*; 3 *Shanghai Innostar Biotech Co., Ltd.*, *Shanghai* 201203, *China*; 4 *InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.*, *Nantong* 226133, *China*)

[**Abstract**] Glomerular filtration rate (GFR) serves as a critical indicator for assessing renal function, and its accurate measurement is essential for preclinical studies, clinical research, and fundamental research. This article systematically reviews the recent advances in GFR detection methods, including the application of endogenous markers (creatinine, blood urea nitrogen, and cystatin C) and exogenous markers (inulin, iohexol, fluorescein isothiocyanate (FITC)-sinistrin, and radiolabeled compounds), as well as emerging techniques such as *in vivo* fluorescence imaging. While endogenous markers offer operational convenience, their accuracy is limited by susceptibility to non-renal factors. Among exogenous markers, although inulin is the gold standard, its procedure is cumbersome, whereas FITC-inulin and iohexol achieve a balance between non-invasiveness and accuracy but still require optimization. Emerging technologies, such as multiphoton high-resolution fluorescence imaging, enable dynamic monitoring of single-nephron GFR, although challenges persist in the assessment of overall renal function. Future development should focus on non-invasive, high-precision, and continuous monitoring approaches. This article provides methodological references for renal function research and discusses future trends in technological innovation, aiming to serve as a reference for those involved in preclinical and clinical studies of renal function and

[作者简介] 张燕媚,女,硕士研究生,研究方向:药物毒理。E-mail: 771822449@qq.com。

[通讯作者] *李华,男,博士,研究员,博士生导师,研究方向:药物毒理。E-mail: hli@innostarbio.com。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.11.007

the development of GFR monitoring techniques.

[**Key words**] renal function assessment; glomerular filtration rate; endogenous markers; exogenous markers; fluorescence imaging

肾脏是人体新陈代谢过程中的重要器官,通过过滤血液生成尿液排泄、清除代谢产物,调节血容量,维持电解质和酸碱平衡,从而保证机体内环境稳定。肾小球是血液和尿路之间的过滤屏障,对成年人而言,每天约 180 L 血液流经肾脏,随后通过肾小球的滤过作用和肾小管的重吸收作用产生尿液[1]。肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)是指单位时间内经肾小球滤过的超滤液量,由肾小球毛细血管网内血流动力学及血管壁滤过特性决定,其本质为平均单个肾小球的滤过率与肾小球总数的乘积。无论是在健康还是患病人群中,GFR 都是衡量肾功能最重要的指标[2-4]。因此,GFR 的可靠评估在临床和动物疾病模型中都非常重要[5]。然而,GFR 难以直接测定,通常应用特定标志物的肾脏清除率进行推测。一种物质的肾脏清除率被定义为每单位浓度从血浆中清除该物质的速率[6],不同的标志物通常具有不同的 GFR 计算方法。本文综述了用于 GFR 测量和评估的大多数方法,并讨论其工作原理、工作流程、优点和局限性,以期为临床前及临床研究肾功能和开发 GFR 监测技术的相关人员提供一定参考。

1 GFR 检测方法描述

1.1 通过标志物检测 GFR

作为 GFR 的标志物,一个分子必须满足如下标准:① 持续生产,不与蛋白质结合或代谢降解。② 被肾小球自由过滤,不与肾小管细胞相互作用(即分泌或再吸收)。③ 价格低廉,可通过标准化自动化检测,且不受其他患者特征显著影响。目前用于 GFR 检测的标志物主要有内源性标志物和外源性标志物,以下就使用这 2 类标志物检测 GFR 进行详细描述。

1.1.1 利用血浆内源性标志物水平评估 GFR 用于 GFR 检测的早期标志物主要是内源性标志物,包括血清肌酐(serum creatinine,Scr)[7-8]、尿素(urea)[9]、β_2-微球蛋白(β_2-microglobulin,β_2-M)[10-11]、β-痕迹蛋白(β-trace protein,β-TP)[12]以及血清胱抑素 C(cystatin C,CysC)[13-14]等。

肌酐是正常肌肉代谢的产物,由肌酸和磷酸肌酸以几乎稳定的速率(约占每天产生总肌酸速率的 2%)经非酶促转化生成。由于其不与血浆蛋白结合,且能被肾脏自由过滤,因此肌酐已成为研究人员广泛使用的肾脏标志物[15]。然而,据报道 10% ~ 40% 的肌酐可由肾小管分泌,这可能导致对真实 GFR 水平的高估[16]。另一项研究表明,肌酐的肾脏清除可能涉及 5 种转运蛋白,分别为有机阴离子转运体 2(organic anion transporter 2,OAT2)、有机阳离子转运体 2(organic cation transporters 2,OCT2)、有机阳离子转运体 3(organic cation transporters 3,OCT3)、多药毒素挤压蛋白 1(multidrug and toxin extrusion protein 1,MATE1)和多药毒素挤压蛋白 2-K(multidrug and toxin extrusion protein 2-K,MATE2-K)[17]。阻断肌酐排泄的药物如西咪替丁、甲氧苄啶、雷诺嗪、丙胺吡啶、炔诺酮和替诺福韦均可引起血清肌酐水平轻微升高,这反映了肾小管肌酐分泌的减少,而非 GFR 发生变化。此外,肌酐水平还受肌肉量、饮食和运动等因素的影响,已证实肌酐与“金标准”方法(即菊粉清除率法)测得的 GFR 值相关性较差[18-19]。此外,基于血浆内源性标志物的方法在急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)或慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)动物模型中可能具有一定的滞后性。在某些情况下,血浆肌酐水平升高只能在缺血再灌注损伤后 48 h[20]或 CKD 造模几周后[21]检测到。因此,当观察 AKI 早期的 GFR 变化时,难以使用内源性标志物。

尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)是尿素的氮部分,是肝脏通过酶作用形成的物质,可通过肾小球自由过滤,少量在肾小管中重吸收,剩余部分随尿排出[22]。尿素氮也被广泛用于计算 GFR,但也受到很多因素的影响。据报道,容量不足(肾性偶氮血症)、胃肠道出血、皮质类固醇或细胞毒性药物、高蛋白饮食、梗阻性尿路疾病和败血症会不成比例地增加血浆尿素氮水平;相反,低蛋白饮食和肝脏疾病可导致血浆尿素氮水平不成比例地降低[23]。与肌酐类似,尿素氮也不够灵敏,无法用于准确测量 GFR[20-21]。

CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的一种低分子量(13 kDa)蛋白,由有核细胞以恒定速率产生。CysC 在肾小球中自由过滤且易于测定,例如:

可采用酶联免疫吸附试验法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)进行检测[24]。在动物模型中,CysC 已被用于确定肾脏损伤。Song 等[25]比较了肌酐、尿素氮和 CysC 检测小鼠急性肾衰竭的敏感性,发现 CysC 比其他指标更敏感,因此认为 CysC 可作为一种可靠的方法用于在小鼠模型中预测肾功能。Wörner 等[26]用血浆 CysC 水平测定抑酶蛋白相关肾损害。Leelahavanichkul 等[27]发现在脓毒症中 CysC 是比肌酐更好的肾脏损害早期检测生物标志物,然而这一结果受到非肾脏因素的影响,限制了 GFR 在脓毒症动物模型中的准确预测,而且由于存在导致其改变的非肾脏因素,CysC 并不是衡量肾脏损害的理想指标。此外,CysC 水平受年龄、性别、身高、亚临床炎症、中枢性肥胖、糖尿病和代谢综合征等因素的影响[28-29],会被肾小管上皮细胞重新吸收和代谢,因此无法使用 24 h 尿液收集法进行清除率分析。

内源性标志物的检测通常操作方法烦琐、准确性偏低[30-31]、受个体差异影响大[32],大部分标志物都是蛋白质,对这些标志物进行高灵敏度和高准确度的检测通常依赖于复杂、精密的仪器设备,且一般操作耗时长、成本昂贵,因此迄今为止尚未寻找到完美的内源性标志物,也仍未开发出准确可靠的估算方法。

1.1.2 利用外源标记清除率计算 GFR 为了克服上述内源性标志物的问题,研究人员开始将目光转向 GFR 外源性标志物的开发,可利用外源标记计算血浆清除率或尿清除率从而得到 GFR。外源性标志物几乎不受个体因素的影响,因此具有更高的个体间重现性。目前常用的外源性标志物主要有菊粉(inulin)[33]、碘酞酸盐(iothalamate)[34]和碘己醇(iohexol)[35-37]等。

菊粉是一种分子量为 5 200 Da 的果糖聚合物,存在于菊苣和大蒜等植物中,这些植物以菊粉作为能量储存形式。自 1951 年霍默·史密斯(Homer Smith)进行开创性研究以来,菊粉的尿液清除率和血浆清除率一直被认为是检测人类肾功能的"金标准"[38]。在此之后,菊粉清除率也被认为是啮齿类动物 GFR 测定的参考标准方法。菊粉作为标志物用于 GFR 的检测既有优点也有局限性,优点是其不能被代谢、不与血浆蛋白结合、不被肾小管细胞重吸收或分泌、能被肾小球自由过滤,局限性是菊粉成本高、分析前测量分子的程序烦琐。菊粉可以不加标记,也可以用放射性标记物(3^{H} 或 14^{C})或异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate,FITC)进行标记[39]。菊粉在水中的溶解度很差,需要经过大量处理才能用于制备注射用溶液。配制成溶液后以单次静脉注射或连续输注的给药方式,在不同时间点收集血浆和/或尿液以计算清除率。检测时动物必须麻醉,采用膀胱导尿法采集尿液,并且需要采集多份血样,然后用高效液相层析法(high performance liquid chromatography,HPLC)测量未标记的菊粉,而对于放射性标记的菊粉则需要使用放射同位素计数,但该方法烦琐且容易出错。2004 年,Qi 等[40]发现了比标准菊粉法更简单的方法,即在动物麻醉状态下将透析的 FITC-菊粉经眶后注射,采集微量血液和尿液,用荧光计测定并估算 GFR。然而,FITC 标记的菊粉对注射用制剂溶液有相同的要求,即需要克服水中溶解度差的问题。

甘菊素是一种从海草根中提取的多果糖,分子量(3 500 Da)低于菊粉,为了克服菊粉水溶性差的缺点而引入。与菊粉一样,甘菊素也可以作为荧光素使用和标记,并且大多数研究中甘菊素均与 FITC 组合使用。甘菊素及 FITC-甘菊素在室温下极易溶于水,而且不需要透析去除非溶解片段,因此 FITC-甘菊素被认为是测量 GFR 更简单的方法[41]。此外,已证明 FITC-甘菊素也可以通过经皮装置测量 GFR[42]。注射带有荧光标记的 FITC-甘菊素时,GFR 的测定依赖于放置在动物皮肤上的装置随时间发生的荧光变化,荧光的衰减用于计算标记物的消除半衰期,随后可将半衰期数据转换为 GFR。Schock 等[42]于 2009 年首次报道了该方法在大鼠中的应用,研究人员发明了一种小型便携荧光监测装置,该装置主要包括用于激发荧光标记物的发光二极管和用于检测所发射荧光的光电二极管,将该装置固定在大鼠的皮肤上,通过在适当波长闪烁反复激发血管间隙内的荧光标记物并存储在内部存储器中,监测装置首次实现了对非麻醉状态下的小型动物荧光成像。这种方法不会对动脉压、心率或运动活动产生不良影响[43],因此可以避免麻醉本身导致的 GFR 变化,有利于获得更准确的结果。然而,该技术的主要局限性在于估算 GFR 值需要转换因子,这可能导致结果的不确定性。或许正是由于这一局限性,多项研究显示,经皮检测装置测得的 GFR 与血浆样本检测方法之间的精密度和准确度较低,Schock 等[44]在大鼠实验中发现两者的相关性较弱(r^2 = 0.59)且一致

性界限较低(-0.3 ~ 0.3 mL·min^{-1}·100 g^{-1})。在小鼠中,两室分析的一致性较差(r^2 = 0.33),一致性范围为 -609.1 ~ 582 μL·min^{-1}·100 g^{-1}[45],而且在比较 5 组雄性小鼠时也发现了类似偏倚[46]。此外,有研究表明在肥胖小鼠中,该方法的 GFR 检测结果与血浆法存在显著差异[47],因此这种方法可能并不适用于所有类型的疾病。另外需要考虑的情况是该设备的高成本(1 000 美元)和电池的低耐用性(仅 2 h)限制了其在大量动物研究中的应用,仍需进一步优化 GFR 检测设备。

碘己醇是一种低分子量(821 Da)的非离子静脉造影剂,具有相对较低的渗透压,在国外经常用于放射学研究。尽管其作为造影剂有一定的毒性,但 GFR 测定仅为其放射剂量的 1/50 ~ 1/10。由于碘己醇几乎完全被肾小球滤过消除,不会被肾脏重吸收、分泌或代谢,因此可以认为是理想的滤过标志物,已被用作菊粉和放射性同位素的替代品,即使在晚期慢性肾衰竭中也具有最小的蛋白质结合和可忽略不计的肾外清除率[48-50]。无论在临床研究还是基础研究中,碘己醇清除率与菊粉清除率均表现出极好的一致性[42]。然而,采用碘己醇测定 GFR 需要在单次推注后短时间内多次采血,增加了小鼠或大鼠的实验创伤性。因此,提示非临床研究中可能需要增加啮齿类动物数以满足多次采血要求。同时,为了减少采血量或采血频率,提高检测灵敏度或优化数学模型的研究[如干血斑法(dried blood spots,DBS)]也在进行中[51-52]。2006 年,Niculescu 等[51]证明,在滤纸上 DBS 检测碘己醇清除率得到的 GFR 测量值与碘己醇血浆清除率相当,但时间和成本都大大降低。使用 DBS 的碘己醇清除率法测量的 GFR 在成人中具有较高的准确性[53],并且也可在门诊中用于 1 型糖尿病青少年患者[54]。

上述标志物可以用于检测其在血浆或尿液中的清除率,但一般要应用 HPLC 法或 X 射线荧光法(X-ray fluorescence),且需费时费力多次采集血液和尿液样本。除利用 FITC-甘菊素经皮测量 GFR 外,其他方法都难以进行 GFR 的连续监测[31,55-56]。为了解决这些问题,放射性的外源性 GFR 标志物如^{51}Cr-乙二胺四乙酸(^{51}Cr-EDTA)[57]和^{99m}Tc-二乙基三胺五乙酸(^{99m}Tc-DTPA)[58]等也被开发出来,应用这些放射性试剂检测 GFR 准确性更高,并可实现连续检测。然而在这个过程中需要使用价格昂贵的仪器设备,且检测者须较长时间暴露在辐射中,一定程度上限制了这些放射性标记物的应用[58]。

1.2 活体心脏荧光成像

静脉推注近红外荧光标记菊粉后,通过无创荧光分子断层心脏成像定量血液药动学(pharmacokinetics,PK)参数并采用二室 PK 模型计算 GFR。有一项研究的成像结果与离体血浆微孔板检测的菊粉血液动力学数据高度相关,该方法由 PerkinElmer 公司首次报道,但样本量较小(n = 3),且肾脏荧光信号的 PK 曲线与血浆浓度不一致,研究未解释该差异的潜在原因[59]。此外,该方法需要持续麻醉(可能影响 GFR)并依赖心脏荧光成像 PK 值计算 GFR,当动物存在心肌梗死等心脏疾病或功能异常时,其准确性存疑。此外,麻醉期间抽搐导致的位移误差、皮肤颜色干扰等均可影响其准确性。在 2021 年报道的一项研究中该方法得到改进,即在不同时间点采集 15 μL 血液置于微孔板进行荧光成像,通过体外标准曲线将血浆荧光强度转换为标记物浓度,避免了持续麻醉和皮肤颜色的影响[60]。

1.3 活体多光子高分辨率荧光成像技术

该技术采用多光子显微镜对深部组织进行荧光成像,具有无创性、低光毒性和动态可视化等优势。2006 年,研究者首次应用该技术测定单个肾单位 GFR(single nephron GFR,snGFR)[61]。基于经典微穿刺技术[62],多光子荧光成像首先选择含至少 100 μm 近端小管的光学切面,经股静脉注射细胞外液标记物(荧光黄)后从近端小管开始记录,仅需 10 s 即可计算出 2 个荧光峰的传输时间,再通过小管液体体积公式[体积 = 长度 ×(直径·2^{-1})^2 × π]计算出 snGFR,该方法所得 snGFR 与 FITC-菊粉恒速输注清除法相比无显著差异。通过添加多种荧光物质(右旋糖酐-罗丹明 B 复合物、荧光黄、FITC-菊粉)可同步检测肾小球通透性、肾小管液流量与血流、尿液浓缩/稀释功能及肾素含量与释放等多重功能指标。该技术还能在 GFR 测定过程中直接观察单个肾单位的液体动态变化[61]。

2 GFR 检测方法的优缺点分析

虽然目前有很多方法可以用于测量 GFR,而且在临床实践中也有一定程度的使用[63],但与霍默·史密斯提出的菊粉清除率法相比,上述方法在准确性方面都存在一定程度的系统/随机误差。不同方法检测 GFR 优缺点的汇总比较见表 1。

表 1 不同方法检测 GFR 的优缺点

方法	标志物	优点	缺点
利用内源性标志物的血浆水平评估 GFR	内源性标志物(肌酐、尿素氮、CysC)	方便	不准确
利用外源性标志物的清除率计算 GFR	菊粉	准确度高	有创伤(需要多次采血或收集尿液)、不易溶解
	FITC-甘菊素	准确、无创、无应激	需要更多方法学验证(如肥胖动物、重复性)
	碘已醇	准确	需要多次采血或收集尿液
	放射性标记物(^{99m}Tc 标记的 DTPA,^{51}Cr-EDTA 和 ^{125}I 标记的碘酞酸盐)	无创、能够检测单侧肾脏 GFR	肾毒性、受多种因素影响(如感兴趣区、背景、伪影)
其他方法	活体心脏荧光成像	无创	需要更多方法学验证
	活体多光子高分辨率荧光成像	能够检测单肾小球滤过率,同时获取其他功能指标(如肾小球通透性、肾小管液流量和血流量)	有创、无法检测整体肾小球滤过率、需要更多方法学验证

3 总结和展望

GFR 评估对非临床研究、医疗实践和公共卫生等领域至关重要,检测方法也具有多样性。早期使用内源性标志物进行计算,随之由于操作方法烦琐、准确性偏低,使用了许多外源性标志物的清除率计算 GFR,包括碘已醇、荧光示踪剂、放射性标记物等。FITC-甘菊素测量 GFR 较有潜力,但应进一步开展方法学验证(包括在同一个体上的可重复性,特别是肥胖动物)。此外,FITC-甘菊素不能检测单个肾脏的 GFR[64]。得益于体内高分辨率荧光显微镜技术,可以同时获得单个肾脏的 GFR 和肾小球滤过的整个动态过程,从而提供更多与肾功能相关的信息。然而,该方法的准确性还有待进一步验证和提高。简而言之,理想的 GFR 评估方法应满足以下条件:① 准确、安全、无创;② 能评估单个肾脏或肾元的 GFR;③ 确保动物在检测过程中保持清醒和不受束缚。其不应受体液量和体质量变化等非肾脏因素的影响,最好在测量 GFR 的同时获取更多其他生理信息(如肾脏形态功能、肾血流情况和尿路通畅情况等)。

[参 考 文 献]

[1] 丁奕如, 张超颖, 谢贺新. 肾小球滤过率活体实时监测荧光示踪剂的研究进展[J]. *Chem J Chinese U*, 2022, 43(12): 20220686.

[2] GASPARI F, PERICO N, REMUZZI G. Measurement of glomerular filtration rate[J]. *Kidney Int Suppl*, 1997, 63: S151 – S154.

[3] LEVEY AS, INKER LA. (2016) GFR as the "gold standard": estimated, measured, and true[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(1): 9 – 12.

[4] SOVERI I, BERG UB, BJORK J, *et al*. SBU GFR review group (2014) measuring GFR: a systematic review[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(3): 411 – 424.

[5] SARAN R, LI Y, ROBINSON B, *et al*. US Renal Data System 2015 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3 Suppl 1): Svii, S1 – 305.

[6] LEVEY AS, INKER LA. Assessment of glomerular filtration rate in health and disease: a state of the art review[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(3): 405 – 419.

[7] HALLAN S, ASBERG A, LINDBERG M, *et al*. Validation of the modification of diet in renal disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay[J]. *Kidney Dis*, 2004, 44(1): 84 – 93.

[8] HERGET-ROSENTHAL S, BÖKENKAMP A, HOFMANN W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? [J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(3 – 4): 153 – 161.

[9] KIRTANE AJ, LEDER DM, WAIKAR SS, *et al*. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(11): 1781 – 1786.

[10] BIANCHI C, DONADIO C, TRAMONTI G, *et al*. Reappraisal of serum beta2-microglobulin as marker of GFR[J]. *Ren Fail*, 2001, 23(3 – 4): 419 – 429.

[11] INKER LA, TIGHIOUART H, CORESH J, *et al*. GFR estimation using β-trace protein and β2-microglobulin in CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(1): 40 – 48.

[12] ORENES-PIÑERO E, MANZANO-FERNÁNDEZ S, LÓPEZ-CUENCA Á, *et al*. β-Trace protein: from GFR marker to cardiovascular risk predictor[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(5): 873 – 881.

[13] MUSSAP M, DALLA VESTRA M, FIORETTO P, *et al*. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients[J]. *Kidney Int*, 2002, 61(4): 1453 – 1461.

[14] FILLER G, BÖKENKAMP A, HOFMANN W, *et al*. Cystatin C as a marker of GFR: history, indications, and future research [J]. *Clin Biochem*, 2005, 38(1): 1 – 8.

[15] ANOUSHKA K, ADEERA L. Laboratory assessment of kidney disease: glomerular filtration rate, urinalysis, and proteinuria [M]//ALAN SY, GLENN MC, VALÉRIE AL, *et al*. Brenner and rector's the kidney. Amsterdam: Elsevier, 2020: p. 732 – p. 757.

[16] EISNER C, FAULHABER-WALTER R, WANG YH, *et al*. Major contribution of tubular secretion to creatinine clearance in

mice[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(6): 519 – 526.
[17] ZHANG Y, WARREN MS, ZHANG XX, *et al*. Impact on creatinine renal clearance by the interplay of multiple renal transporters: a case study with INCB039110[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(4): 485 – 489.
[18] FINCH N. Measurement of glomerular filtration rate in cats: methods and advantages over routine markers of renal function[J]. *J Feline Med Surg*, 2014, 16(9): 736 – 748.
[19] REYNOLDS BS, MASSAL MR, NGUYEN P, *et al*. Plasma exogenous creatinine clearance in clinically healthy cats: comparison with urinary exogenous creatinine clearance, tentative reference intervals and indexation to bodyweight[J]. *Vet J*, 2014, 202(1): 157 – 165.
[20] LAZZERI E, ANGELOTTI ML, PEIRED A, *et al*. Endocycle-related tubular cell hypertrophy and progenitor proliferation recover renal function after acute kidney injury[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1344.
[21] SCARFE L, RAK-RASZEWSKA A, GERACI S, *et al*. Measures of kidney function by minimally invasive techniques correlate with histological glomerular damage in SCID mice with adriamycin-induced nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13601.
[22] CYNTHIA CC, BARBARA JB. U-laboratory tests and diagnostic procedures[M]. 2013.
[23] FERRI FF. U-laboratory tests and interpretation of results[S]. 2022.
[24] XU XH, ZOU JZ, DING XQ, *et al*. Clinical value of serum cystatin C by ELISA for estimation of glomerular filtration rate[J]. *J Clin Lab Anal*, 2004, 18(2): 61 – 64.
[25] SONG S, MEYER M, TÜRK TR, *et al*. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(4): 1157 – 1161.
[26] WÖRNER S, BOHNERT BN, WÖRN M, *et al*. Renal effects of the serine protease inhibitor aprotinin in healthy conscious mice[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(1): 111 – 120.
[27] LEELAHAVANICHKUL A, SOUZA ACP, STREET JM, *et al*. Comparison of serum creatinine and serum cystatin C as biomarkers to detect sepsis-induced acute kidney injury and to predict mortality in CD-1 mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(8): F939 – F948.
[28] BENOIT SW, CICCIA EA, DEVARAJAN P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments[J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2020, 20(10): 1019 – 1026.
[29] REUTENS AT, BONNET F, LANTIERI O, *et al*. The association between cystatin C and incident type 2 diabetes is related to central adiposity[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(7): 1820 – 1829.
[30] STEVENS LA, LEVEY AS. Measurement of kidney function[J]. *Med Clin North Am*, 2005, 89(3): 457 – 473.
[31] STEVENS LA, LEVEY ASJ. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR[J]. *ASN*, 2009, 20(11): 2305 – 2313.
[32] EBERT N, BEVC S, BÖKENKAMP A, *et al*. Assessment of kidney function: clinical indications for measured GFR[J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(8): 1861 – 1870.
[33] STEVENS LA, CORESH J, GREENE T, *et al*. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(23): 2473 – 2483.
[34] RABITO CA, FANGL ST, WALTMAN AC. Renal function in patients at risk of contrast material-induced acute renal failure: noninvasive, real-time monitoring[J]. *Radiology*, 1993, 186: 851 – 854.
[35] STERNER G, FRENNBY B, HULTBERG B, *et al*. Iohexol clearance for GFR-determination in renal failure: single or multiple plasma sampling? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11(3): 521 – 525.
[36] BRÄNDSTRÖM E, GRZEGORCZYK A, JACOBSSON L, *et al*. GFR measurement with iohexol and 51Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(5): 1176 – 1182.
[37] SCHWARTZ GJ, FURTH S, COLE SR, *et al*. Glomerular filtration rate via plasma iohexol disappearance: pilot study for chronic kidney disease in children[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(11): 2070 – 2077.
[38] SMITH HW. The kidney: structure and function in health and disease[M]. Oxford: Oxford University Press, 1951.
[39] TEIXIDO-TRUJILLO S, LUIS-LIMA S, LÓPEZ-MARTÍNEZ M, *et al*. Measured GFR in murine animal models: review on methods, techniques, and procedures[J]. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2023, 475(11): 1241 – 1250.
[40] QI ZH, WHITT I, MEHTA A, *et al*. Serial determination of glomerular filtration rate in conscious mice using FITC-inulin clearance[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286(3): F590 – F596.
[41] PILL J, ISSAEVA O, WODERER S, *et al*. Pharmacological profile and toxicity of fluorescein-labelled sinistrin, a novel marker for GFR measurements[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2006, 373(3): 204 – 211.
[42] SCHOCK KD, SADICK M, HENNINGER N, *et al*. Transcutaneous measurement of glomerular filtration rate using FITC-sinistrin in rats[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10): 2997 – 3001.
[43] SCHOCK-KUSCH D, XIE Q, SHULHEVICH Y. Transcutaneous assessment of renal function in conscious rats with a device for measuring FITC-sinistrin disappearance curves[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(11): 1254 – 1258.
[44] SCHOCK KD, XIE Q, SHULHEVICH Y, *et al*. Transcutaneous assessment of renal function in conscious rats with a device for measuring FITC-sinistrin disappearance curves[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(11): 1254 – 1258.
[45] SCHREIBER A, SHULHEVICH Y, GERACI S, *et al*. Transcutaneous measurement of renal function in conscious mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(5): F783 – F788.
[46] SCHOCK-KUSCH D, GERACI S, ERMELING E, *et al*. Reliability of transcutaneous measurement of renal function in various strains of conscious mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71519.
[47] COWLEY AW, RYAN RP, KURTH T, *et al*. Progression of glomerular filtration rate reduction determined in conscious Dahl salt-sensitive hypertensive rats[J]. *Hypertension*, 2013, 62(1): 85 – 90.
[48] BASU RK. Fuhrman and Zimmerman's pediatric critical care[M]. Amsterdam: Elsevier, 2022: 896 – 906.
[49] EDMUND JL, GRAHAM RDJ. Kidney function tests[M]// NADER R. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Amsterdam: Elsevier, 2018: 479 – 517. e16.
[50] JEAN PG, SILVIA L. Postnatal development of glomerular filtration rate in neonates[M]//RICHARD AP, STEVEN HA, DAVID HR, *et al*. Fetal and neonatal physiology. Amsterdam: Elsevier, 2022: 975 – 984. e2.
[51] NICULESCU DI, D'MELLO L, MAAN Z, *et al*. Development of an outpatient finger-prick glomerular filtration rate procedure suitable for epidemiological studies[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(7): 1272 – 1275.
[52] RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ AE, LUIS-LIMA S, DONATE-CORREA J, *et al*. Iohexol plasma clearance simplified by Dried Blood Spot (DBS) sampling to measure renal function in conscious mice[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4591.
[53] MAAHS DM, BUSHMAN L, KERR B, *et al*. A practical method to measure GFR in people with type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(5): 667 – 673.
[54] BJORNSTAD P, ANDERSON PL, MAAHS DM. Measuring glomerular filtration rate by iohexol clearance on filter paper is feasible in adolescents with type 1 diabetes in the ambulatory setting[J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(2): 331 – 333.
[55] SCHOCK-KUSCH D, SADICK M, HENNINGER N, *et al*. Trans-

cutaneous measurement of glomerular filtration rate using FITC-sinistrin in rats[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10): 2997 – 3001.

[56] SOVERI I, BERG UB, BJÖRK J, *et al*. Measuring GFR: a systematic review[J]. *Ups J Med Sci*, 2012, 117(3): 273 – 278.

[57] COLE M, PRICE L, PARRY A, *et al*. Estimation of glomerular filtration rate in paediatric cancer patients using 51CR-EDTA population pharmacokinetics[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(1): 60 – 64.

[58] VAN HOEK I, VANDERMEULEN E, DUCHATEAU L, *et al*. Comparison and reproducibility of plasma clearance of exogenous creatinine, exo-iohexol, endo-iohexol, and 51Cr-EDTA in young adult and aged healthy cats[J]. *J Vet Intern Med*, 2007, 21(5): 950 – 958.

[59] BAO B, VASQUEZ KO, HO G, *et al*. Blood pharmacokinetics imaging by noninvasive heart fluorescence tomography and application to kidney glomerular filtration rate assessment[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(2): 288 – 298.

[60] HWANG SK, TYSZKIEWICZ C, MORIN J, *et al*. Novel *in vivo* and *ex vivo* hybrid *in vivo* imaging system (IVIS) imaging offers a convenient and precise way to measure the glomerular filtration rate in conscious mice[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2021, 110: 107084.

[61] KANG JJ, TOMA I, SIPOS A, *et al*. Quantitative imaging of basic functions in renal (patho) physiology[J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2006, 291(2): F495 – F502.

[62] LORENZ JN, GRUENSTEIN E. A simple, nonradioactive method for evaluating single-nephron filtration rate using FITC-inulin[J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(1): F172 – F177.

[63] INKER LA, TITAN S. Measurement and estimation of GFR for use in clinical practice: core curriculum 2021[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(5): 736 – 749.

[64] GU X, YANG B. Methods for assessment of the glomerular filtration rate in laboratory animals[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2022, 8(5): 381 – 391.

编辑:姚佳敏/接受日期:2025 – 06 – 10