

## · 动物模型 ·

## 5种方法制备高尿酸血症大鼠模型的实验研究

陈建新<sup>1</sup>, 刘刚<sup>1</sup>, 杨麟<sup>1</sup>, 陈亮<sup>1</sup>, 池凤苏<sup>1</sup>, 唐璐<sup>2</sup>, 谭婧<sup>3</sup>

(1. 广州中医药大学体育与健康学院, 广东广州 510006; 2. 华南师范大学体育科学学院激光运动医学实验室, 广东广州 510631; 3. 广州医科大学附属中医医院药学部, 广东广州 511436)

**摘要:**【目的】探讨长期给药建立稳定高效的高尿酸血症合并肾损伤的大鼠模型。【方法】将48只雄性SD大鼠随机分为正常对照组、氧嗪酸钾组、腺嘌呤组、氧嗪酸钾+腺嘌呤组、酵母膏+氧嗪酸钾组以及酵母膏+腺嘌呤组, 每组8只, 分别给予5%羧甲基纤维素钠2 mL/d灌胃、氧嗪酸钾250 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃、腺嘌呤200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃、氧嗪酸钾250 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>联合腺嘌呤200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃、酵母膏15 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>联合氧嗪酸钾250 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃以及酵母膏15 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>联合腺嘌呤200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃。连续干预4周后, 检测血清尿酸、尿素氮和肌酐水平, 采用苏木素-伊红染色法评估肾脏组织病理学变化。【结果】在为期4周的造模后, 各造模组血清尿酸、尿素氮和肌酐值均显著高于正常对照组( $P < 0.05$ )。其中, 氧嗪酸钾+腺嘌呤组效果最明显。各造模组可见肾组织尿酸钠盐结晶体积聚, 肾小管周围炎性细胞浸润严重, 上皮细胞胞质空泡明显。【结论】为期4周的氧嗪酸钾、腺嘌呤和酵母膏处理均可以建立稳定高效的高尿酸血症的动物模型。

**关键词:** 高尿酸血症; 肾损伤; 动物模型; 大鼠

中图分类号: R-332

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)11-2456-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.11.027

## Experimental Study on Preparation of Hyperuricemia Rat Model by Five Methods

CHEN Jian-Xin<sup>1</sup>, LIU Gang<sup>1</sup>, YANG Lin<sup>1</sup>, CHEN Liang<sup>1</sup>,  
CHI Feng-Su<sup>1</sup>, TANG Lu<sup>2</sup>, TAN Jing<sup>3</sup>(1. School of Physical Education and Health, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China;  
2. Laboratory of Laser Sports Medicine, School of Sports Science, South China Normal University, Guangzhou 510631 Guangdong, China; 3. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436 Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To establish stable and efficient rat model of hyperuricemia complicated with renal injury by long-term administration. **Methods** Forty-eight male SD rats were randomly divided into normal control group, potassium oxonate group, adenine group, potassium oxonate + adenine group, yeast extract + potassium oxonate group and yeast extract + adenine group, with 8 rats in each group. Above groups were given 5% of sodium carboxymethylcellulose 2 mL/d by gavage, potassium oxonate 250 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> by gavage, adenine 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> by gavage, potassium oxonate 250 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> combined with adenine 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> by gavage, yeast extract 15 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> combined with potassium oxonate 250 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> by gavage and yeast extract 15 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> combined with adenine 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> by gavage, respectively. After 4 weeks of continuous intervention, serum uric acid, urea nitrogen and creatinine were detected, and hematoxylin-eosin staining was used to evaluate the renal pathological changes. **Results** After 4 weeks of modelling, serum uric acid, urea nitrogen and creatinine

收稿日期: 2021-05-24

作者简介: 陈建新(1981-), 女, 硕士, 讲师; E-mail: 479833523@qq.com

通讯作者: 谭婧(1983-), 女, 硕士, 药师; E-mail: liugangdemin@vip.163.com

基金项目: 广东省中医药健康服务与产业发展研究中心课题(编号: 2019YBB09); 广东省教育厅课题(编号: 2019JGXM28); 广州中医药大学学科特色培育研究项目(编号: A3-0402-20-415-022); 广州医科大学附属中医医院中医药科研课题(编号: 2020A03)

values in all modeling groups were significantly higher than those of in the normal control group ( $P < 0.05$ ). The effect was most pronounced in the potassium oxonate + adenine group. In each model group, there was an accumulation of sodium urate crystals in the renal tissue, with severe peritubular inflammatory cell infiltration and marked cytoplasmic vacuolation of the epithelial cells. **Conclusion** A 4-week treatment of potassium oxonate, adenine and yeast extract is effective for establishing a stable and efficient animal model of hyperuricaemia.

**Keywords:** hyperuricemia; renal injury; animal model; rats

高尿酸血症(hyperuricemia)是由于尿酸排泄减少、嘌呤代谢紊乱和尿酸持续升高而引起单钠尿酸盐(monosodium urate)结晶体析出并沉积于组织或器官而表现的代谢性疾病<sup>[1]</sup>。1项英国的临床大数据结果显示,高尿酸血症与肾脏疾病有着紧密联系<sup>[2]</sup>。有研究进一步揭示了慢性肾病可以预示高尿酸血症高风险的发生,而高尿酸血症又加剧了慢性肾病的恶化<sup>[3]</sup>。因此,维持肾脏的正常尿酸水平有利于细胞抗氧化、神经保护和维持稳定血压等效用<sup>[4-5]</sup>。由于高等灵长类动物缺乏编码尿酸酶易导致高尿酸血症<sup>[4]</sup>,而其他大多数动物体内存在固有的尿酸酶可以降低尿酸的产生<sup>[3]</sup>,故建立以啮齿类动物为主的高尿酸血症动物模型是较困难的。本研究应用不同造模药物单用或联合处理4周试图建立稳定且高效的高尿酸血症动物模型,并观察不同造模药物对肾脏组织的损伤作用,现将研究结果报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 48只SPF级雄性SD(Sprague-Dawley)大鼠,(5±1)周龄,体质量(160±10)g,购自广东省医学实验动物中心[SCXK(粤)2018-0002],实验动物饲养于广州中医药大学大学城校区SPF级动物实验中心[SYXK(粤)2018-0085]。所有操作均根据美国国家卫生研究院(NIH)发布的实验室动物护理和使用指南(8th Edition, 2011, ISBN 10: 0-309-15400-6)进行,该实验方案已通过广州中医药大学动物实验伦理学要求(审批号:20200717002)。动物分笼饲养,饲养室内12h昼夜循环照明,温度保持在22~26℃,湿度50%~60%,动物自由进食和饮水。

1.2 造模药物、试剂与仪器 氧嗪酸钾(potassium oxonate)(上海麦克林生化科技有限公司,批号:C11528491);腺嘌呤(adenine)(上海源叶生物科技

有限公司,批号:Y26J8C40561);酵母膏(北京鼎国生物技术有限责任公司,批号:2665431-02);羧甲基纤维素钠(CMC-Na)(北京鼎国生物技术有限责任公司);尿酸试剂盒(尿酸酶比色法)、尿素氮试剂盒(脲酶法)、尿肌酐试剂盒(尿肌酐比色法)(南京建成生物工程研究所有限公司)。Multiskan Mk3型酶标仪[赛默飞世尔(上海)仪器有限公司];离心机(美国Eppendorf公司);全自动生化分析仪(日本Hitachi公司);ASP200S全自动脱水机、5300全自动染封一体机、RM2016轮转式切片机(德国徕卡公司)。

1.3 动物分组与造模 动物适应性喂养1周后,48只SD大鼠按体质量随机分为6组,即正常对照组、氧嗪酸钾组、腺嘌呤组、氧嗪酸钾+腺嘌呤组、酵母膏+氧嗪酸钾组以及酵母膏+腺嘌呤组,每组8只。所有组别均采用灌胃方式进行造模,灌胃液用5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)为溶媒进行配制。造模同期,正常对照组给予CMC-Na 2 mL·d<sup>-1</sup>灌胃,氧嗪酸钾组给予氧嗪酸钾 250 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃,腺嘌呤组给予腺嘌呤 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃,氧嗪酸钾+腺嘌呤组给予氧嗪酸钾 250 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>与腺嘌呤 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>联合灌胃,酵母膏+氧嗪酸钾组给予酵母膏 15 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>与氧嗪酸钾 250 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>联合灌胃,酵母膏+腺嘌呤组给予酵母膏 15 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>与腺嘌呤 200 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>联合灌胃。每日1次,连续造模4周。

1.4 标本制备 每周通过眼球丛取血。第4周末给药结束后12h(禁食不禁水),以25g/L戊巴比妥钠麻醉大鼠,经腹主动脉取血,处死留取肾脏标本。血液标本静置30min后,于4℃离心机以10 000g离心10min,取上层血清,放置于-80℃保存备用。肾脏标本放置于40g/L多聚甲醛中性溶液中固定。

1.5 生化指标检测 运用全自动生化分析仪检测

血清尿酸(serum uric acid)、尿素氮(urea nitrogen)和肌酐(creatinine)水平,按照试剂盒与仪器操作说明书进行操作。

**1.6 苏木素-伊红(HE)染色法观察肾脏组织病理变化** 将肾脏组织放置于多聚甲醛中固定24 h,经梯度酒精脱水、石蜡包埋、切片、脱蜡、分化、制片(4 μm厚)、HE染色,光学显微镜观察并拍照。

**1.7 统计方法** 采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,进行正态分布检验和方差齐性检验后,多组间比较采用单因素方差分析,2组间比较采用 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠状态、体质量变化比较** 造模1~4周,正常对照组大鼠均反应灵敏,皮毛致密有光泽,体质量增长较快,而各造模组大鼠表现为精神萎靡,活动减少,反应迟钝,毛色焦黄且无光泽,应激性较高,敏感且易怒,攻击性也较强。

随着造模时间的延长,所有组别大鼠体质量均有所增加。造模第0周,各组大鼠体质量无明显差异( $P > 0.05$ )。造模从造模第1周开始到第4周结束,氧嗪酸钾组、酵母膏+氧嗪酸钾组和酵母膏+腺嘌呤组的体质量显著高于正常对照组、腺嘌呤组和氧嗪酸钾+腺嘌呤组( $P < 0.05$ )。具体结果见表1。

表1 各组大鼠体质量比较  
Table 1 Comparison of body mass of rats in various groups ( $\bar{x} \pm s, g$ )

组别	鼠数(只)	造模第0周	造模第1周	造模第2周	造模第3周	造模第4周
正常对照组	8	163 ± 5	188 ± 11	230 ± 16	264 ± 13	300 ± 17
氧嗪酸钾组	8	167 ± 6	201 ± 7 <sup>①②③</sup>	255 ± 6 <sup>①②③</sup>	285 ± 13 <sup>①②③</sup>	313 ± 16 <sup>①②③</sup>
腺嘌呤组	8	164 ± 9	183 ± 10	216 ± 20	259 ± 25	284 ± 29
氧嗪酸钾+腺嘌呤组	8	164 ± 7	181 ± 10	214 ± 16	249 ± 11	291 ± 12
酵母膏+氧嗪酸钾组	8	169 ± 6	213 ± 9 <sup>①②③</sup>	269 ± 16 <sup>①②③</sup>	305 ± 26 <sup>①②③</sup>	336 ± 25 <sup>①②③</sup>
酵母膏+腺嘌呤组	8	163 ± 7	202 ± 9 <sup>①②③</sup>	245 ± 15 <sup>①②③</sup>	296 ± 18 <sup>①②③</sup>	323 ± 23 <sup>①②③</sup>

① $P < 0.05$ ,与正常对照组比较;② $P < 0.05$ ,与腺嘌呤组比较;③ $P < 0.05$ ,与氧嗪酸钾+腺嘌呤组比较

**2.2 各组大鼠血清尿酸水平比较** 在为期4周造模过程中,与正常对照组比较,所有造模组的尿酸值均显著升高( $P < 0.05$ ),其中,氧嗪酸钾+腺嘌呤组尿酸值最高( $P < 0.05$ )。在造模第4周,腺嘌呤组的尿酸值显著高于正常对照组、氧嗪酸钾组、酵母膏+氧嗪酸钾组和酵母膏+腺嘌呤组( $P < 0.05$ )。表明腺嘌呤单用或联合氧嗪酸钾构建高尿酸血症模型效果较好。具体结果见表2。

**2.3 各组大鼠血清尿素氮水平比较** 在造模4周后,与正常对照组比较,所有造模组的尿素氮值均显著升高( $P < 0.05$ ),其中,氧嗪酸钾+腺嘌呤组的尿素氮值最高( $P < 0.05$ ),腺嘌呤组其次( $P < 0.05$ )。表明腺嘌呤单用或联合氧嗪酸钾构建高尿酸血症模型效果较好。具体结果见表3。

**2.4 各组大鼠血清肌酐水平比较** 在4周造模过程中,与正常对照组比较,所有造模组的肌酐都

表2 各组大鼠血清尿酸水平比较

Table 2 Comparison of serum uric acid level of rats in various groups ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )

组别	鼠数(只)	造模第0周	造模第1周	造模第2周	造模第3周	造模第4周
正常对照组	8	78.36 ± 11.23	94.63 ± 18.63	105.16 ± 23.24	104.63 ± 18.68	118.36 ± 15.74
氧嗪酸钾组	8	72.58 ± 10.96	131.72 ± 24.96 <sup>①</sup>	152.22 ± 26.09 <sup>①</sup>	159.13 ± 21.27 <sup>①</sup>	157.41 ± 23.59 <sup>①</sup>
腺嘌呤组	8	75.33 ± 13.20	148.94 ± 26.31 <sup>①</sup>	167.78 ± 32.31 <sup>①</sup>	170.20 ± 28.56 <sup>①⑤</sup>	184.37 ± 32.62 <sup>①②③⑤</sup>
氧嗪酸钾+腺嘌呤组	8	79.56 ± 12.38	193.38 ± 38.07 <sup>①②③④⑤</sup>	223.45 ± 40.13 <sup>①②③④⑤</sup>	249.52 ± 39.34 <sup>①②③④⑤</sup>	253.68 ± 45.12 <sup>①②③④⑤</sup>
酵母膏+氧嗪酸钾组	8	73.11 ± 11.72	140.84 ± 29.19 <sup>①</sup>	159.85 ± 27.42 <sup>①</sup>	165.18 ± 27.32 <sup>①</sup>	162.91 ± 25.64 <sup>①</sup>
酵母膏+腺嘌呤组	8	76.40 ± 13.08	139.78 ± 37.12 <sup>①</sup>	153.71 ± 31.69 <sup>①</sup>	157.45 ± 20.39 <sup>①</sup>	142.50 ± 28.53 <sup>①</sup>

① $P < 0.05$ ,与正常对照组比较;② $P < 0.05$ ,与氧嗪酸钾组比较;③ $P < 0.05$ ,与腺嘌呤组比较;④ $P < 0.05$ ,与酵母膏+氧嗪酸钾组比较;⑤ $P < 0.05$ ,与酵母膏+腺嘌呤组比较

表 3 各组大鼠血清尿素氮水平比较

Table 3 Comparison of serum urea nitrogen level of rats in various groups ( $\bar{x} \pm s$ , mmol·L<sup>-1</sup>)

组别	鼠数(只)	造模第0周	造模第1周	造模第2周	造模第3周	造模第4周
正常对照组	8	4.31 ± 0.81	4.88 ± 0.73	4.79 ± 0.69	4.82 ± 0.89	5.24 ± 0.71
氧嗪酸钾组	8	4.14 ± 0.69	4.67 ± 0.89	4.93 ± 1.29	6.31 ± 1.17 <sup>①</sup>	7.89 ± 1.59 <sup>①</sup>
腺嘌呤组	8	4.19 ± 0.92	5.87 ± 1.09	8.32 ± 2.11 <sup>①②</sup>	9.97 ± 2.36 <sup>①②</sup>	10.57 ± 2.55 <sup>①②④⑤</sup>
氧嗪酸钾+腺嘌呤组	8	4.40 ± 0.94	7.61 ± 0.83 <sup>①②③④⑤</sup>	9.30 ± 2.34 <sup>①②③④⑤</sup>	11.43 ± 2.69 <sup>①②③④⑤</sup>	12.57 ± 2.86 <sup>①②③④⑤</sup>
酵母膏+氧嗪酸钾组	8	4.06 ± 0.56	5.34 ± 1.13	8.69 ± 1.42 <sup>①②</sup>	9.08 ± 2.61 <sup>①②</sup>	10.91 ± 2.38 <sup>①②</sup>
酵母膏+腺嘌呤组	8	3.96 ± 0.78	5.01 ± 1.04	8.74 ± 1.89 <sup>①②</sup>	9.45 ± 2.06 <sup>①②</sup>	10.50 ± 2.80 <sup>①②</sup>

①P < 0.05, 与正常对照组比较; ②P < 0.05, 与氧嗪酸钾组比较; ③P < 0.05, 与腺嘌呤组比较; ④P < 0.05, 与酵母膏+氧嗪酸钾组比较; ⑤P < 0.05, 与酵母膏+腺嘌呤组比较

有显著性升高(P < 0.05), 其中, 氧嗪酸钾+腺嘌呤组的肌酐值最高(P < 0.05)。表明腺嘌呤联合氧嗪酸钾构建高尿酸血症模型效果较好。具体结果见表 4。

2.5 各组大鼠肾脏组织病理学表现比较 图 1 肉眼结果显示: 正常对照组肾脏结构完好, 肾脏颜色暗红, 组织表面光泽度较高, 外观无肿胀现

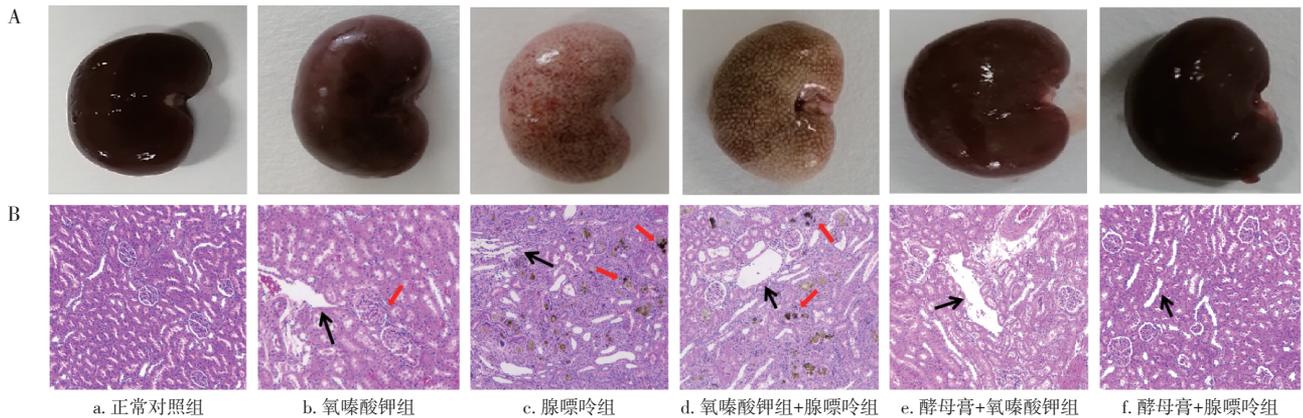
象; 各造模组肾脏均较肥大, 特别是腺嘌呤组与氧嗪酸钾+腺嘌呤组肾脏外表有明显结晶颗粒状, 肾脏颜色暗黄。HE 染色结果显示: 正常对照组肾脏组织结构正常, 肾小管结构正常, 无异变, 无结晶体聚集产生; 各造模组均出现了肾小管排列不规则, 且出现不同程度的尿酸钠盐结晶体聚集, 其中, 腺嘌呤组与氧嗪酸钾+腺嘌呤组有大量

表 4 各组大鼠血清肌酐水平比较

Table 4 Comparison of serum creatinine of rats in various groups ( $\bar{x} \pm s$ , μmol·L<sup>-1</sup>)

组别	鼠数(只)	造模第0周	造模第1周	造模第2周	造模第3周	造模第4周
正常对照组	8	30.86 ± 12.33	30.88 ± 10.06	31.23 ± 13.78	33.63 ± 18.68	34.25 ± 15.74
氧嗪酸钾组	8	29.78 ± 11.57	45.43 ± 14.56 <sup>①</sup>	52.14 ± 18.09 <sup>①</sup>	58.08 ± 17.25 <sup>①④</sup>	60.36 ± 16.75 <sup>①</sup>
腺嘌呤组	8	33.64 ± 13.26	42.69 ± 16.25 <sup>①</sup>	56.78 ± 32.31 <sup>①</sup>	57.30 ± 28.56 <sup>①④</sup>	59.84 ± 22.62 <sup>①</sup>
氧嗪酸钾+腺嘌呤组	8	30.70 ± 11.31	55.38 ± 18.87 <sup>①②③④⑤</sup>	63.89 ± 20.24 <sup>①②③④⑤</sup>	66.52 ± 19.34 <sup>①②③④⑤</sup>	67.68 ± 25.30 <sup>①②③④⑤</sup>
酵母膏+氧嗪酸钾组	8	29.47 ± 8.43	47.84 ± 19.23 <sup>①</sup>	53.69 ± 17.94 <sup>①</sup>	50.58 ± 12.30 <sup>①</sup>	54.53 ± 14.64 <sup>①</sup>
酵母膏+腺嘌呤组	8	30.94 ± 9.74	48.55 ± 17.58 <sup>①</sup>	55.97 ± 12.28 <sup>①</sup>	57.25 ± 15.39 <sup>①</sup>	53.50 ± 17.53 <sup>①</sup>

①P < 0.05, 与正常对照组比较; ②P < 0.05, 与氧嗪酸钾组比较; ③P < 0.05, 与腺嘌呤组比较; ④P < 0.05, 与酵母膏+氧嗪酸钾组比较; ⑤P < 0.05, 与酵母膏+腺嘌呤组比较



注: 黑色箭头指示病变肾小管; 红色箭头指示尿酸钠沉积晶体

图 1 各组大鼠肾脏大体(A)及 HE 染色病理(B, ×200)表现比较

Figure 1 Comparison of kidney (A) and HE staining pathological features (B, ×200) of rats in various groups

尿酸钠盐结晶体聚集,肾小管周围炎性细胞浸润严重,上皮细胞胞质空泡明显。表明腺嘌呤单用或联合氧嗪酸钾对肾脏组织的损伤最为严重。

### 3 讨论

尿酸是嘌呤(鸟嘌呤和腺嘌呤)和含嘌呤的化合物(如核酸、三磷酸腺苷)分解生成的嘌呤降解产物<sup>[6]</sup>。尿酸(主要为人体)和尿囊素(主要为啮齿类动物)是肝脏中肝细胞嘌呤代谢的最终产物。尿酸可以通过肝脏(胆汁)排出,也可以通过肾脏(尿液)或肠道循环系统排出<sup>[7]</sup>。高尿酸血症主要发生在包括人类在内的高等灵长类动物中,主要是由于编码尿酸酶(也称尿酸氧化酶)基因失活导致的。尿酸酶是代谢尿酸转化为水溶性尿囊素的3种酶序列中的第一种<sup>[3]</sup>,在灵长类动物进化过程中,该基因启动子区域及蛋白质编码序列的多个独立突变导致了基因沉默<sup>[3,8]</sup>。因此,高尿酸血症的主要病理特征是当血清尿酸盐(serum urate)浓度高于408 μmol/L且pH值高于7.4时就可以形成单钠尿酸盐结晶体,由于人体缺乏尿酸酶,致使尿酸盐在肾脏和(或)肠道中过量生成或排泄不足<sup>[9]</sup>。因此,高尿酸血症的发生主要有2种途径,包括生成过多和排泄障碍。70%的亚洲人群高尿酸血症患者为排泄障碍型,而排泄障碍型主要是尿酸在肾脏近端肾小管的重吸收出现障碍。导致的血尿酸水平异常升高,临床上表现为肌酐升高或肾小球滤过率偏低,提示肾损伤是排泄障碍型高尿酸血症的病理机制之一。从中医学角度来看,缓解期高尿酸血症患者多见脾肾两虚,亦提示“肾”与高尿酸血症有密切关系。因此认为,肾损伤可能是高尿酸血症发生的重要原因。

建立高尿酸血症动物模型主要通过2个途径来进行,一是增加尿酸来源,二是抑制尿酸排出与抑制尿酸酶的活性<sup>[10-12]</sup>。本研究通过5种造模方法——氧嗪酸钾、腺嘌呤、氧嗪酸钾联合腺嘌呤、酵母膏联合氧嗪酸钾以及酵母膏联合腺嘌呤构建高尿酸血症动物模型。其中,氧嗪酸钾和酵母膏的作用途径主要为增加尿酸来源,腺嘌呤的作用途径为抑制尿酸排出与抑制尿酸酶的活性。本研究结果显示,氧嗪酸钾和酵母膏对大鼠体质量的作用更加明显。尽管肥胖是高尿酸血症的一个重要相关因子<sup>[13-14]</sup>,但是从本研究具体的生化指

标来看,两者对高尿酸血症的作用并不突出,因此,肥胖是否为高尿酸血症的重要相关因素还有待进一步的考证。

尿酸、尿素氮和肌酐水平是判断高尿酸血症动物模型构建成功与否的黄金指标<sup>[15-16]</sup>。孟笑玮等<sup>[17]</sup>连续3 d腹腔注射氧嗪酸钾复制高尿酸血症动物模型,发现存在血尿酸高于仅注射1次的趋势,但无显著性差异。但再次重复这2个模型发现,尿酸水平升高不明显。认为该方法存在着较大的不稳定性。杨桂梅等<sup>[18]</sup>使用氧嗪酸钾灌胃10 d造模成功,但孟笑玮等<sup>[17]</sup>的研究中使用相同方法未成功得到稳定的高尿酸血症动物模型。本研究结果发现,氧嗪酸钾联合腺嘌呤法对尿酸、尿素氮和肌酐3个指标的作用尤为突出,从造模第1周开始,不仅与正常对照组有显著差异,而且与其余造模组都有显著差异,这种优势也保持到了造模4周以后。此外,从病理切片结果也可以发现,嗪酸钾联合腺嘌呤造模组出现了大量肾尿酸盐结晶沉积,肾小管变性坏死,炎性细胞浸润。因此,该联合药物对高尿酸血症动物模型的建立具有重要的指导意义。

由于啮齿类动物有固有的尿酸酶可以促进尿酸降解为尿囊素从而随尿液排出<sup>[5,19]</sup>,故高尿酸血症动物的建立是较为困难的。如果只是一过性的损伤,而非长期性给予刺激,则很难造模成功<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,从高尿酸血症造模4周过程来看,5种造模方式造模成功的时间效应具有差异性,其中,只有在第4周时高尿酸血症动物模型全部造模成功。生物节律固定下来的活动称为习惯性行为,维持习惯性行为功能的负反馈机制会抑制非靶组织细胞以及其他信号转导通路的激活<sup>[20-21]</sup>。靶组织细胞通过分泌细胞因子或外泌体在尽可能多的细胞中激活特异信号转导通路,通过抑制相应的功能将它们的能量消耗节省下来维持效率更高的习惯性行为<sup>[20-21]</sup>。有研究表明,人类长期不良生活方式可能是影响高尿酸血症的主要原因<sup>[3]</sup>。不良的饮食习惯(食用红肉、海鲜、鱼类、果糖、含糖软饮料和酒精饮料)和运动不足都会增加偶发性高尿酸血症的风险<sup>[22]</sup>。因此,从习惯性行为角度更改不良的生活方式可能是扭转日趋严重的高尿酸血症发生的关键环节。

综上所述,为期4周的氧嗪酸钾、腺嘌呤和

酵母膏药物处理均可以建立稳定的高尿酸血症的动物模型。氧嗪酸钾联合腺嘌呤对高尿酸血症的作用尤其突出。本研究模型的建立对高尿酸血症药物的筛选与开发以及对非药物干预治疗有重要的意义。

#### 参考文献:

- [1] CABÁU G, CRIŞAN T O, KLÜCK V, et al. Urate-induced immune programming: consequences for gouty arthritis and hyperuricemia[J]. *Immunol Rev*, 2019, 294(1): 92-105.
- [2] KUO C F, GRAINGE M J, MALLEEN C, et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1): 210-217.
- [3] JAFFE D H, KLEIN A B, BENIS A, et al. Incident gout and chronic kidney disease: healthcare utilization and survival [J]. *BMC Rheumatol*, 2019, 3: 11.
- [4] ÁLVAREZ-LARIO B, MACARRN-VICENTE J. Uric acid and evolution [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2010, 49(11): 2010-2015.
- [5] CHEN X, BURDETT T C, DESJARDINS C A, et al. Disrupted and transgenic urate oxidase alter urate and dopaminergic neurodegeneration[J]. *P Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(1): 300-305.
- [6] DEHLIN M, JACOBSSON L, RODDY E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(7): 380-390.
- [7] LU J, DALBETH N, YIN H, et al. Mouse models for human hyperuricaemia: a critical review[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(7): 413-426.
- [8] ODA M, SATTA Y, TAKENAKA O, et al. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications[J]. *Mol Biol Evol*, 2002, 19(5): 640-653.
- [9] DALBETH N, MERRIMAN T R, STAMP L K. Gout[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2039-2052.
- [10] SINGH J A, CLEVELAND J D. Gout and the risk of incident atrial fibrillation in older adults: a study of US Medicare data [J]. *RMD Open*, 2018, 4(2): e000712.
- [11] CHEN-XU M, YOKOSE C, RAI S K, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the national health and nutrition examination survey, 2007-2016 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(6): 991-999.
- [12] DALBETH N, CHOI H K, JOOSTEN L A B. Gout [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 69.
- [13] EVANS P L, PRIOR J M, BELCHER J, et al. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 136.
- [14] LARSSON S C, BURGESS S, MICHAËLSSON K. Genetic association between adiposity and gout: a Mendelian randomization study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(12): 2145-2148.
- [15] 陈林军, 杨焱, 吴迪, 等. 高尿酸血症及其并发症大鼠模型的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(4): 510-516.
- [16] 姬志祥, 蓝常贡. 尿酸盐转运蛋白在痛风中的多态性和治疗相关性 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 25(8): 1290-1298.
- [17] 孟笑玮, 樊克涛, 代向东, 等. 高尿酸血症动物模型的实验研究 [J]. *天津中医药*, 2015, 32(10): 614-617.
- [18] 杨桂梅, 黄胜华, 连希艳, 等. 大鼠高尿酸血症模型的建立 [J]. *实验动物科学*, 2011, 28(3): 25-28.
- [19] KUO C F, GRAINGE M J, MALLEEN C, et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(1): 210-217.
- [20] 刘承宜, 唐璐, 孙莎莎, 等. 电子竞技影响认知功能的作用机制 [J]. *华南师范大学学报(自然科学版)*, 2020, 52(2): 1-8.
- [21] LIU T C Y, ZHENG T, DUAN R, et al. On the biomarkers of Alzheimer's disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232: 409-414.
- [22] RAI S K, FUNG T T, LU N, et al. The dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet, Western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study [J]. *BMJ*, 2017, 357: j1794.

【责任编辑: 侯丽颖】