

王琳,沈嘉艳,谢招虎,等. 高尿酸血症动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(1): 112-119.

Wang L, Shen JY, Xie ZH, et al. Progress of hyperuricemia animal model research [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(1): 112-119.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.01.014

高尿酸血症动物模型研究进展

王琳,沈嘉艳,谢招虎,秦冬冬,李兆福,马晓惠,吕小满*

(云南中医药大学,昆明 650000)

【摘要】 随着经济的发展,人们生活方式和饮食结构发生改变,高尿酸血症的临床检出率逐年增加,高尿酸血症是继高血压、糖尿病、高血脂之后的“第四高”,其发病率已趋于年轻化,因此,建立合适的动物模型是研究高尿酸血症发病机制及预防疾病的重要渠道。近年来关于高尿酸血症模型建立的文献较多,笔者对近年相关文献进行了查阅,总结了常见的动物模型并对增加尿酸来源、抑制尿酸酶活性、抑制尿酸排泄及其他造模方法进行了综述。可为研究治疗、预防高尿酸血症相关药物以及模型的构建方法提供参考。

【关键词】 高尿酸血症;动物模型;禽类;啮齿类

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2023) 01-0112-08

Progress of hyperuricemia animal model research

WANG Lin, SHEN Jiayan, XIE Zhaohu, QIN Dongdong, LI Zhaofu, MA Xiaohui, LYU Xiaoman*

(Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650000, China)

Corresponding author: LYU Xiaoman. E-mail: lxm.cc@foxmail.com

【Abstract】 With the development of the world economy, people's lifestyles and dietary structure have changed, and the clinical detection rate of hyperuricemia is increasing year by year. Hyperuricemia has the “fourth highest” incidence after hypertension, diabetes, and hyperlipidemia, and its incidence rate tends to be higher in younger people. Therefore, the establishment of appropriate animal models is an important step in studying the pathogenesis of hyperuricemia and preventing related diseases. In recent years, extensive literature has been published on the establishment of hyperuricemia models. We consulted the relevant literature from recent years and summarized common animal models; we summarized the method for increasing the source of uric acid, inhibiting the activity of uricase, inhibiting the excretion of uric acid, and other modeling method. This paper provides a reference for the study of drugs related to the treatment and prevention of hyperuricemia and method for the construction of hyperuricemia models.

【Keywords】 hyperuricemia; animal model; poultry; rodent

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

【基金项目】国家中医药管理局中医临床研究基地建设项目(国中医药科技函[2018]131号),云南省中医临床医学研究中心项目(202102AA310006),云南省王庆国专家工作站(202005AF150017),国家自然科学基金(8226150978),中医联合面上项目(11370101874),云南省科学技术厅-云南中医药大学应用基础研究联合专项面上项目(202101AG070394),云南省中医联合专项项目(2019FF002(-052))。

Funded by Construction Project of TCM Clinical Research Base of State Administration of Traditional Chinese Medicine(Chinese Medicine Science and Technology Letter[2018]131), Project of Yunnan Clinical Research Center of Traditional Chinese Medicine(202102AA310006), Yunnan Wang Qingguo Expert Workstation(202005AF150017), National Natural Science Foundation of China(8226150978), Joint General Program of Traditional Chinese Medicine(11370101874), Joint Special General Project of Yunnan Provincial Department of Science and Technology and Yunnan University of Traditional Chinese Medicine on Applied Basic Research(202101AG070394), National Natural Science Foundation of China(8226150978), Yunnan Traditional Chinese Medicine Joint Special Projece(2019FF002(-052))。

【作者简介】王琳(1997—),女,在读硕士研究生,研究方向:中药药理学。Email: 1227670850@qq.com

【通信作者】吕小满(1986—),男,副教授,硕士生导师,研究方向:中医药防治代谢性疾病。Email: lxm.cc@foxmail.com

高尿酸血症是指嘌呤代谢紊乱,尿酸(uric acid, UA)水平高于正常值所导致的代谢性疾病,2021 年《高尿酸血症和痛风病证结合诊疗指南》中提出在正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹血尿酸浓度 $> 420 \mu\text{mol/L}$ 、无论男女,即被认为是高尿酸血症^[1],高尿酸血症的发生主要是由于人体内尿酸增多或者尿酸排泄减少导致的,嘌呤物质在人体能量供应方面和促进人体代谢、排泄过程及组成辅酶中扮演着重要的角色。尿酸的生成量主要与体内参与嘌呤代谢过程中的关键酶活性有关,例如:磷酸核糖基转移酶焦磷酸盐合成酶(phosphoribosyltransferase pyrophosphate synthase, PRS)可以催化核酸核糖基转移酶焦磷酸盐(phosphoribosyl pyrophosphate, PRPP),PRS 活性过高可加快 PRPP 和嘌呤核苷酸的合成,增加尿酸含量。次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(hypoxanthine guanine-phosphoribosyltransferases, HPRT)的活性过高可使次黄嘌呤和鸟嘌呤进入到核苷酸和次黄嘌呤鸟嘌呤核苷酸的量减少,使体内尿酸增加^[2]。此外,尿酸被分为外源性尿酸和内源性尿酸,内源性尿酸由人体自身合成和分解,外源性尿酸主要从食物中摄取产生,高嘌呤食物如海鲜、肉类、豆类等的过量摄入使人体尿酸水平升高,增加了患高尿酸血症的风险。尿酸具有抗氧化性,可以清除氧化应激产生的氧自由基防止衰老^[3]。但是,当尿酸高于正常值时会导致内皮细胞损伤诱导致炎因子产生而引起一系列疾病如肾病综合征、代谢性疾病综合征,同时也是心脑血管疾病和糖尿病的独立危险因素,因此高尿酸血症的防治依然是目前临床和科研工作的重点和热点。动物实验是开展与疾病相关的机制探讨和药效评价等的重要实验手段和方法,而建立稳定的动物模型是实验成功的前提。人们对于高尿酸血症发病机制的认识过于局限,还处于早期阶段,虽然目前高尿酸血症的建模方法有很多种,但是其方法众说纷纭,尚无公认的模型方法,且还存在着许多的不足和缺陷,模型所致的症状比较单一,缺乏稳定性和持久性^[4],本文主要列举了常见的动物种类,对动物模型的药物和方法展开综述,对现有的模型问题做出了阐释,提出了更为合理的动物模型方法,为以后模型的筛选提供参考。

1 动物的种类

1.1 啮齿类

啮齿类动物属于哺乳类动物,最常用的是小鼠

和大鼠,它们遗传背景清晰、品种多样,由于其体型较小、饲养和繁殖方便、价格低廉、对药物的灵敏度高常被用作动物模型,啮齿类动物与人类有着相似的生理生化特性,但在选择用啮齿类来制备高尿酸血症模型时与人类存在着较大的差异,在人类进化过程中尿酸酶基因失活,最终的代谢产物为尿酸,而啮齿类动物由嘌呤代谢下产生的尿酸在尿酸酶的作用下进一步降解,生成溶解度更高的尿囊素通过尿液排出体外,不会在体内沉积形成痛风结石,且人类血清尿酸水平大约是啮齿类动物的 10 倍^[5]。虽然与理想的模型有些距离,但是动物模型仍多选用啮齿类,在选择啮齿类动物性别时,雌鼠尿酸水平易受外界的干扰且波动较大,可能与雌鼠分泌激素波动有关,雄鼠相比雌鼠更稳定些,因此选择雄鼠有益于实验的开展。此外,在成龄鼠和老龄鼠中,虽然老龄鼠尿酸代谢水平低易形成高尿酸血症,但是身体机能差不利于后续的研究,因此一般选择成龄鼠进行造模。有文献报道称,不同品系的小鼠对高尿酸血症模型的建立也有影响,KM 小鼠灵敏度高于 ICR 小鼠以及近交系的 C57BL/6J 小鼠^[6]。

1.2 家禽类

禽类最常用的模型是鸡和鹌鹑,禽类在尿酸合成和代谢过程与人类有着相似之处而成了选择的优势,核苷酸蛋白水解后产生的核酸降解为嘌呤物质,嘌呤物质在黄嘌呤氧化酶的作用下生成尿酸,禽类与人类一样缺乏尿酸酶,故尿酸是嘌呤代谢的最终产物^[7],由于禽类缺乏尿囊素,因此易形成自发性高尿酸血症和痛风,禽类可能是尿酸盐代谢和痛风研究的合适动物模型,禽类动物具有繁殖快、体外孵化快易于控制、实验成本低等优点成了常用的动物模型。在我国,SPF 级鸡和鹌鹑的应用与研究较晚技术尚不完善,在微生物净化和检测部分仍然与国外存在差异,不能满足研究者的需要,故在后期加强 SPF 级禽类的研究是十分重要且迫切的。此外,禽类不属于哺乳类动物,与人类的生理生化方面的差异较大,且饲喂条件特殊,动物在笼内活动时容易将饲料食物泼洒,可能会导致诱导剂不准确故具有一定的局限性^[8],在饲养环境方面,选择干燥、敞亮的环境利于模型的建立,潮湿阴暗和狭小的空间易造成禽类动物痛风。

2 建立模型的方法

动物模型的给药途径一般有五种,饲养、灌胃、

皮下注射、腹腔注射和基因敲除,禽类以饲养为主,基因敲除多见于小鼠,其他几种的给药方式大鼠和小鼠均有^[9]。

2.1 增加尿酸来源

2.1.1 尿酸前体物质

酵母被认为是促进尿酸生成的前体物质,酵母中富含丰富的蛋白质、B 族维生素和核苷酸,这些物质在体内能水解为可以产生含氮的有机碱如嘌呤碱、嘧啶碱和磷酸碱^[10],能干扰正常的嘌呤代谢从而增加了黄嘌呤氧化酶的活性,促进尿酸生成,嘌呤是尿酸生成的重要前体物质,沙丁鱼、肉类等高嘌呤食物常被加入到动物的饮食中,旨在增加动物的嘌呤摄入以加速尿的生成。赵振升等^[11]以酵母高蛋白饲料饲喂 40 日龄健康海兰褐蛋公雏鸡,在 40 d 时饲喂酵母高蛋白饲料,30 d 后尿酸和黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)升高,肠系膜表面有石灰样的尿酸盐沉淀物,肾肿大、颜色变淡、质地变硬,表面可见雪花纹。蔡萌^[12]用雄性迪法克鹌鹑来探讨摄取不同来源的高嘌呤饮食对其尿酸的影响,分别给予鹌鹑不同剂量的酵母、牛肉、蛤蜊、大豆喂养 60 d,结果表明通过不同剂量的高嘌呤饮食干预后,与正常组相比高剂量组比低剂量组的血清尿酸水平更高,说明嘌呤食物中的嘌呤含量能影响尿酸的水平导致高尿酸血症的发生。Hong 等^[13]选择 24 周龄的雄性白色亨来鸡在饲料中加入不同比例的高蛋白喂养,10 周后高剂量的尿酸盐水平相比低剂量明显升高,鸡爪的关节形态弯曲变形,滑液、其他组织液和肝均产生尿酸钠晶体,肾出现了不同程度的损伤。同时高蛋白饮食对鸡并没有额外的副作用,适合建立高尿酸血症模型,也为痛性关节炎动物模型的选择和制备提供了重要的参考依据。Ma 等^[14]发现了一种环境内分泌干扰物双 A 酚能够激活肝中黄嘌呤氧化酶的活性使尿酸生成增加,对尿酸的排泄功能无影响,实验选择 C57BL/6J 小鼠给予含有不同浓度的双 A 酚饮食,取肝原代肝细胞和血清分别观察尿酸浓度和黄嘌呤氧化酶活性,运用分子对接分析 XOD 与双 A 酚的亲合力来证明双 A 酚在促进高尿酸血症发生中的作用。

2.1.2 补充尿酸

补充外源性尿酸是诱导高尿酸血症的最直接方式,最常用的方法为腹腔注射。陈光亮等^[15]给小鼠腹腔注射 125、250、500、1000 mg/kg 剂量的尿酸,1 h 后测定血清尿酸水平明显升高,补充尿酸可形

成高尿酸血症动物模型,以 250 mg/kg 效果最好。

2.2 抑制尿酸酶活性

由于人类尿酸酶基因失活无法将嘌呤代谢物及时排出体外,这是人类易患高尿酸血症的重要原因,而啮齿类动物可以通过尿酸酶的途径将尿酸排出,抑制尿酸酶使尿酸排泄减少是建立高尿酸血症的重要策略。氧嗪酸钾是抑制尿酸氧化酶的代表药物,该药物属于三氮杂苯类化合物,可以竞争性的抑制尿酸酶的活性,它的特点是成模时间快,维持时间长,给药途径多样。吴林菁等^[16]给予小鼠腹腔注射氧嗪酸钾 250 mg/kg 连续 7 d,可观察到血清尿酸水平、肌酐升高,肾有不同程度的变性坏死,炎症细胞浸润发生病理改变。黄元河等^[17]通过给小鼠灌胃氧嗪酸钾 250 mg/kg 致尿酸生成增多。王陈芸等^[18]给小鼠注射不同剂量的氧嗪酸钾诱导尿酸升高,对小鼠尾静脉采血测定尿酸,研究认为在给药 600 mg/kg 1~2 h 内形成比较稳定的急性高尿酸血症模型。

2.3 抑制尿酸排泄

这类造模药物包括乙胺丁醇、烟酸、腺嘌呤、吡嗪酰胺等,在特定的剂量下会对肾组织造成损伤,削减肾对尿酸的排泄能力,维持体内高尿酸的环境。其中,腺嘌呤通过在黄嘌呤氧化酶的作用下在动物肝中被转化成难溶于水的二羟基腺嘌呤堆积在肾小管中,抑制肾正常代谢尿酸的能力从而使血清尿酸升高^[19]。长时间给予高浓度的腺嘌呤时观察到大鼠逐渐消瘦,蜷缩拱背,嗜睡,耳廓和口唇色淡,先有血清肌酐、尿素氮水平升高,再者尿酸水平升高,腺嘌呤结晶在肾中沉积,炎性细胞浸润,组织增生,表明腺嘌呤制备的高尿酸血症先有肾功能损伤进而有尿酸水平升高,肾功能损伤不可逆^[20]。小剂量持续给药时肾损害轻,有益于药物的筛选,但造模时间较长。张大艳等^[21]选用小鼠以 75 mg/kg 的剂量连续灌胃 4 周后,结果表明腺嘌呤能显著升高小鼠血清尿酸、肌酐水平、肝 XOD 及腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)活性。单独用乙胺丁醇和烟酸作为造模剂来制备高尿酸血症模型很少,常与其他造模药物联合进行造模。

2.4 多种方式诱导

常用方法是增加尿酸来源、抑制尿酸酶活性及抑制尿酸排泄联合造模,此类方法可以缩短造模时间,从多个诱导途径出发,为探索更理想的造模方法提供了条件。氧嗪酸钾+腺嘌呤:Wen 等^[22]选用

灌胃氧嗪酸钾和腺嘌呤来评估这种造模方法对尿酸排泄和肾功能与时间的关系,发现小鼠的尿酸水平在给药 3 d 后明显高于正常组,7 d 后保持稳定,在第 10 天肾功能出现轻微病变,在 21 d 时出现严重病变,此外,小鼠肾促进尿酸重吸收的葡萄糖转运蛋白 9 (glucose transporter 9, GLUT9) 和尿酸盐转运蛋白 1 (urate transporter 1, URAT1) 基因表达在 3~21 d 显著增加,促进尿酸分泌的三磷酸腺苷结合转运蛋白 G2 (ATP-binding cassette super family gmember 2, ABCG2)、有机阴离子转运蛋白 1 (organic anion transporter 1, OAT1) 表达在 2~21 d 显著下降,此类方法适用于建立稳定、持续的高尿酸血症模型。氧嗪酸钾+次黄嘌呤:Li 等^[23]使用氧嗪酸钾+次黄嘌呤的方法连续造模 10 d 后检测血清尿酸、尿素氮、肌酐水平变化明显,肾小球萎缩、肾小管扩张出现结晶引起了明显的肾损伤,该模型可以建立类似于人类的急性肾病高尿酸血症模型。有学者指出核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 (NLRP3) 是炎症的危险信号,在肾的炎症的致病机制中起着关键的作用,尿酸和尿酸钠晶体可以激活 NLRP3 炎性小体介导白细胞介素-1 β 炎性因子分泌引起肾炎性反应^[24]。因此在建立高尿酸血症伴有肾病时激活 NLRP3 炎性小体是个可行的策略。氧嗪酸钾+尿酸+沙丁鱼:Dhouibi 等^[25]选用 Wistar 大鼠腹腔注射 300 mg/(kg·d) 的氧嗪酸钾和 100 mg/(kg·d) 的尿酸诱导急性高尿酸血症模型,在停药后尿酸水平下降。持续性给予氧嗪酸钾 300 mg/(kg·d) 持续灌胃并在大鼠饮食中加入高嘌呤饮食沙丁鱼,尿酸水平在 15 d 时保持稳定,本模型适合复制慢性高尿酸血症,具有持久稳定的特点。酵母+腺嘌呤:Li 等^[26]用 SD 大鼠灌胃酵母抽提物 10 g/kg 加腺嘌呤联合造模,血清和尿液中尿酸、尿素氮、肌酐指数上升,肾结构与对照组相比肾小管上皮细胞空泡变性、肾小球萎缩、肾皮质管腔扩张,同时,研究者在大鼠右踝关节内注射尿酸钠混悬液诱导急性痛风性关节炎模型,2 h 后出现明显肿胀,12 h 后达到高峰,肿胀度随时间延长逐渐下降。在高尿酸血症的发生过程中,有尿酸钠的参与会引起急性痛风。由于肠道也参与尿酸的代谢和排泄,有学者为了更好地了解肠道菌群与高尿酸血症之间的联系,将 Wistar 大鼠饲喂酵母饲料和灌胃腺嘌呤 100 mg/(kg·d),5 周后尿酸水平明显升高,粪便中的微生物多样性发生改变^[27],该

模型简便易操作,动物死亡率小,但是造模时间较长。Liu 等^[28]用 Wistar 大鼠建立高尿酸血症致动脉粥样硬化模型,在动物饲料中分别加入高脂饮食(猪肉、胆固醇、胆盐、丙基硫氧嘧啶)和高嘌呤饮食(10%酵母)+皮下注射腺嘌呤(50 mg/kg, i. g)和硫酸氢钾(100 mg/kg),4 周后高脂饮食组总胆固醇、脂蛋白升高、尿酸水平没有变化,高嘌呤饮食组总胆固醇和尿酸水平均升高,8 周后主动脉出现钙沉积、平滑肌细胞损伤伴随纤维化。腺嘌呤+乙胺丁醇:林宇星等^[29]选用腺嘌呤 50 mg/kg、乙胺丁醇 100 mg/kg 联合给药建立小鼠高尿酸血症模型,实验结果表明小鼠 UA 升高明显,且肾功能的损害较小,模型可靠稳定。氧嗪酸钾+NaCl:Mazzali 等^[30]用氧嗪酸钾并在大鼠饮水中加入 2% 的盐(NaCl)连续 7 周可以复制轻度高尿酸血症合并高血压模型,结果显示对肾损害并不明显同时有血压升高和轻度肾小管间质损伤,肾的肾素表达增加,停用氧嗪酸钾后尿酸和血压恢复正常。可能是因为高尿酸血症通过激活肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)系统造成小动脉的微血管损伤引起的高血压。现将动物模型的种类及其诱导方法整理见表 1。

2.5 其他方式造模法

2.5.1 敲除基因

除了传统药物诱导造模方法外,人类也在寻找与人类发病更为相似的自发性高尿酸血症模型,潘明子等^[32]使用尿酸氧化酶基因敲除 C57BL/6J 小鼠建立自发性高尿酸血症,6 周时已出现明显的肾功能受损,该模型是研究尿酸性肾病相关的理想模型。Jie 等^[33]在纯 C57BL/6J 背景下使用转录激活物样效应器核酸酶技术生成了尿酸氧化酶(urate oxidase, UOX)基因敲除小鼠模型,小鼠可以观察到肾功能不全,肾小球与肾小管发生病变,这类模型存活率高,模拟了与人类相似的尿酸代谢过程。

2.5.2 破坏肠道菌群

肠道是人体消化和排毒的重要场所,也是最大的免疫器官,肠道菌群的平衡对维持人体健康有着重要作用,参与嘌呤的分解代谢,影响着人体营养物质的新陈代谢。在正常情况下,肠道的屏障功能可以有效的防止机体受到微生物和内毒素的侵害^[34],但当饮食不规律的情况下如摄入过量的高嘌呤、高脂、高果糖食物和嗜酒等不良的习惯后,能够快速改变人体的肠道菌群,菌群失调对黏膜免疫有

表 1 动物模型的种类及其诱导方法

Table 1 Types of animal models and their induction methods

模型方造模方法 Molding method	动物种类 Animal species	造模药物 Modeling drug	造模周期 Modeling cycle	用法用量 Usage and dosage	表现 Performance
增加尿酸来源 Increase uric acid source	海兰蛋雏鸡 Hailan egg chick	酵母+高蛋白食物 Yeast and high protein food	30 d	400+200 mg/kg, p. o	UA、XOD 升高, 肾损害 ^[11] UA, XOD increase, renal damage ^[11]
	雄性迪法克鹌鹑 Male difac quail	酵母+牛肉+蛤蜊+大豆 Yeast, beef, clam and aoybean	60 d	20% + 20% + 10% + 10%, p. o	UA 升高 ^[12] UA increase ^[12]
	雄性白色亨来鸡 Male white Henley chicken	高蛋白食物 High protein food	70 d	19. 11%, p. o	UA 升高, 关节变形, 肾损伤 ^[13] Increased UA, joint deformation and kidney injury ^[13]
	小鼠 Mice	双 A 酚饮食 Bisphenol a diet	56 d	500 mg/kg, p. o	UA 升高 ^[14] UA increase ^[14]
抑发抑制尿酸排泄 Inhibitio inhibition of uric acid excretionuri	小鼠 Mice	尿酸 Uric acid	7 d	250 mg/kg, i. p	UA、Cr、XOD、ADA 升高 ^[15] UA, Cr, XOD, ADA increased ^[15]
	小鼠 Mice	腺嘌呤 Adenine	28 d	75 mg/kg, p. o	UA 升高, 肾损伤, 炎性细胞浸润 ^[21] Elevated UA, renal injury, inflammatory cell infiltration ^[21]
	小鼠 Mice	氧嗪酸钾 Potassium oxazinate	7 d	250 mg/kg, i. p	UA 升高 ^[16] UA increase ^[16]
	小鼠 Mice	氧嗪酸钾 Potassium oxazinate	1 ~ 2 h	250 mg/kg, p. o	GLUT9、ORAT1 升高, ABCG2、OAT1、NPT1 mRNA 下降 ^[17] GLUT9 and ORAT1 increase, ABCG2 OAT1 and NPT1 mRNA decrease ^[17]
抑制尿酸酶活性 Inhibition uricase a of activity	小鼠 Mice	氧嗪酸钾+腺嘌呤 Potassium oxazinate and adenine	21 d	200+5 mg/kg, p. o	UA、BUN、Cr 升高, 肾损伤 ^[22] UA BUN and Cr increased, renal injury ^[22]
	小鼠 Mice	氧嗪酸钾+次黄嘌呤 Potassium oxazinate and hypoxanthine	10 d	300+300 mg/kg, i. p	UA 升高 ^[23] UA increase ^[23]
	大鼠 Rat	氧嗪酸钾+尿酸+沙丁鱼 Potassium oxazinate and uric acid and sardine	15 d	300+100 mg/kg, i. p+ 8. 3 g/kg, p. o	UA 升高, 肾损伤 ^[25] UA increased and renal injury ^[25]
	大鼠 Rat	腺嘌呤+酵母 Adenine and yeast	35 d	100 mg/kg, p. o	UA 升高, 肾损伤 ^[26] UA increased and renal injury ^[26]
多种方法诱导 Induction by multiple methods	大鼠 Rat	腺嘌呤+酵母+尿酸钠 Adenine, yeast and sodium urate	8 d	100 mg/kg + 10 g/kg, p. o+25 mg/mL, i. m	UA、BUN、Cr 升高 ^[27] UA, BUN, Cr increased ^[27]
	大鼠 Rat	高脂饮食+腺嘌呤+硫酸氢钾 High fat diet, adenine and potassium bisulfate	32 d	10%, p. o+50 mg/kg, i. g+100 mg/kg, i. p	肾损伤, 足趾肿胀, TC、UA 升高, 钙沉积 ^[28] Kidney injury, toe swel Ling, elevated TC and UA, calcium deposition ^[28]
	小鼠 Mice	腺嘌呤+乙胺丁醇 Adenine and ethambutol	15 d	50+100 mg/kg, p. o	UA 升高、肾损害小 ^[29] UA increased with little renal damage ^[29]
	大鼠 Rat	氧嗪酸钾+NaCl Potassium oxazinate and NaCl	42 d	2%+0. 125%, p. o	血压升高+肾间质损伤 ^[30] Elevated blood pressure and renal interstitial injury ^[30]
	大鼠 Rat	次黄嘌呤+烟酸 Hypoxanthine plus and nicotinic acid	30 min	100 mg/kg, p. o + 80 mg/kg, i. p	UA 升高 ^[31] UA increase ^[31]

重大影响,使肠道通透性增加,肠粘膜免疫防御屏障下降,肠上皮细胞会出现异常增殖和凋亡,这些炎症细胞因子渗漏到体循环中,导致炎症恶化。有研究指出,肠道功能障碍引起的细菌移位可激活免疫系统并引起低度炎症,这与代谢性疾病密切相关^[35],脂多糖的增加会导致炎症通路激活^[36]。因此,肠道屏障受损导致的肠道菌群的紊乱可能是高尿酸血症发病的因素。近年来肠道微生物群已被证实与高尿酸血症及其代谢疾病有着密切的联系,Wang 等^[37] 15%的高果糖溶液喂养 BALB/c 雄性小鼠以复制高尿酸血症模型,在实验中可以发现血清 UA、XO 活性升高和肝中的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平上升,高果糖的摄入会引起肠道菌群失调是高尿酸血症的危险因素。Morimoto 等^[38]在给大鼠饲喂含有氧酸的食物,8 周后发现 ABCG2 的表达在回肠中上调、尿酸升高,表明了回肠在尿酸排泄中的作用,蔡萌^[12]用含有高嘌呤、高脂非同源性食饵来诱导鹌鹑高尿酸血症,鹌鹑的肠道中革兰氏阴性菌致病菌数量增加,有害代谢产物内毒素入血含量增加,尿酸升高。因此破坏动物体内的肠道菌群可以作为诱导高尿酸血症模型的方法。

3 体外细胞模型

由于动物和人存在种属差异,且在用动物模型筛选治疗高尿酸血症药物具有周期性长、重复性低等的局限性,如果既能实现药物的高通量筛选工作及药效学的研究,同时又能避免动物模型所带来的局限性,则可为科学研究带来巨大便利,例如,体外细胞模型环境可控,无需伦理审批,具有可靠的可重复性优势,还可以更真实的模拟临床变化过程,目前,关于高尿酸血症体外细胞的文献记载并不多,体外细胞模型比基于动物的方法更适合在活细胞中筛选降尿酸药物,也为以后模型的建立提供新的方向。刘丹等^[39]以人的肝细胞为基础,用尿酸生成的前体物质腺苷为诱导物来建立高尿酸血症体外细胞模型,模型组给予一定的腺苷溶液,正常组给予基础培养基,36 h 后加黄嘌呤氧化酶孵育 12 h 后,抽取细胞上清液测尿酸浓度,结果显示模型组的尿酸浓度明显高于正常组,选用的腺苷浓度和时间在 2.5 mmol/L、36 h 可以显著的诱导人肝细胞产生尿酸。李全亮^[40]采用人脐静脉血管内皮细胞作为研究对象,用不同浓度的尿酸对人脐静脉血管内

皮细胞进行处理,来探究不同浓度的尿酸对肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导的内皮细胞炎症反应的影响,当尿酸浓度在 200、400、800 $\mu\text{g/mL}$ 时,人脐静脉内皮细胞的活力显著下降。Hou 等^[41]使用培养的正常成人肾的近端小管上皮细胞系(HK-2)以腺苷来诱导 HK-2 细胞产生嘌呤代谢的肌苷和次黄嘌呤,在腺苷为 2.5 mmol/L、密度为 1×10^5 ,诱导时间为 30 h 时建立高尿酸血症细胞模型。

4 讨论

根据上文所述,禽类和啮齿类仍被作为构建高尿酸血症模型的主要对象,它们因有着各自的优势而被研究者们所选择,禽类在尿酸代谢方面与人类有着相似之处而被应用,啮齿类在生理生化方面的相似性成为了首要的选择,且饲养简单、给药容易、繁殖性强宜于做新药的研究与开发,造模方法主要从增加尿酸来源、抑制尿酸酶活性、抑制尿酸排泄、敲除基因以及破坏肠道菌群等方面进行构造。研究者可根据不同的疾病需要选择相应的造模方法,在这个过程中要考虑到动物的健康状况,给药的剂量不宜过大,给药后尿酸水平应保持稳定避免出现可逆的情况。此外,随着细胞培养技术的广泛应用,高尿酸血症体外细胞模型具有可重复性的优势逐渐成为重要的选择对象。

虽然禽类和啮齿类拥有独特的优势,但禽类与人类的种系差异大在另一方面也受到了限制,啮齿类在尿酸生成与代谢方面与人类不同,体外细胞模型虽然可以提高药物的筛选效率,但仅能提供可能的化合物而缺乏精准性,药物的有效性和机制还需要在动物模型中来进一步验证。近年来研究者们也在逐渐尝试用其他动物来建立高尿酸血症模型,如斑马鱼和树鼩,斑马鱼的繁殖时间短,与人类基因具有同质性,现已用于一些遗传变异和尿酸调节之间分子机制的研究^[4],树鼩对高尿酸血症模型药有高敏感性成为潜在的动物模型,此外,非人灵长类动物最接近人类的基因编码被看作是最理想的模型,然而,目前这些方面的造模应用研究并不多,在未来的研究中可将其纳入并在已有的方法基础上进行深化,从而为建模提供新的策略。

参 考 文 献(References)

- [1] 姜泉,韩曼,唐晓颇,等. 痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(14): 1276-1288.
Jiang Q, Han M, Tang XP, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of gout combined with hyperuricemia [J]. J Tradit

- Chin Med, 2021, 62(14): 1276-1288.
- [2] 段姮妃, 段荔, 谢招虎, 等. 中西医结合治疗高尿酸血症研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3): 210-213.
- Duan HF, Duan L, Xie ZH, et al. Research progress of hyperuricemia treated with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(3): 210-213.
- [3] Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(6): 851-865.
- [4] 简桂林, 青玉凤, 张全波, 等. 痛风动物模型的研究现状及进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(12): 2397-2401.
- Jian GL, Qing YF, Zhang QB, et al. Research status and progress of gout animal models [J]. Med Recapitulate, 2021, 27(12): 2397-2401.
- [5] 吴芑, 王亮, 李海涛, 等. 高尿酸血症模型的建立及降尿酸药物的研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(7): 1283-1294.
- Wu F, Wang L, Li HT, et al. Establishment of hyperuricemia model and research progress of uric acid lowering drugs [J]. Chin J Pathophysiol, 2021, 37(7): 1283-1294.
- [6] 刘晓燕, 朱学江, 郭军, 等. 不同品系小鼠对代谢性高尿酸血症造模的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(24): 4824-4237.
- Liu XY, Zhu XJ, Guo J, et al. Effects of different strains of mice on the modeling of metabolic hyperuricemia [J]. Pro Mod Biomedicine, 2011, 11(24): 4824-4237.
- [7] 曹克光, 臧力学, 唐丽, 等. 高尿酸血症动物模型的建立及应用 [J]. 实验动物科学与管理, 2000, 2(2): 6-9.
- Cao KG, Zang LX, Tang L, et al. Establishment and application of hyperuricemia animal model [J]. Lab Anim Sci Adm, 2000, 2(2): 6-9.
- [8] 林志健, 李凡, 张冰, 等. 禽类动物高尿酸血症的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(5): 572-576.
- Lin ZJ, Li F, Zhang B, et al. Research progress of hyperuricemia in poultry [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2017, 25(5): 572-576.
- [9] 沈桂芹. 降尿酸方对高尿酸血症大鼠作用机制的研究 [D]. 辽宁: 辽宁中医药大学; 2018.
- Shen GQ. Study on the mechanism of Jiangsuan recipe on hyperuricemia rats [D]. Liaoning: Liaoning University of Chinese Medicine; 2018.
- [10] 陈光亮, 张清林, 马晓芹, 等. 酵母致小鼠高尿酸血症模型 [J]. 中国药理学通报, 2003, 19(4): 467-469.
- Chen GL, Zhang QL, Ma XQ, et al. Yeast induced hyperuricemia model in mice [J]. Chin Pharmacol Bull, 2003, 19(4): 467-469.
- [11] 赵振升, 孔涛, 周变华. 鸡高尿酸血症模型的建立及别嘌呤对其的抑制作用 [J]. 中国兽医学报, 2014, 34(8): 1345-1348.
- Zhao ZS, Kong T, Zhao BH. Establishment of chicken hyperuricemia model and its inhibition by allopurine [J]. Chin J Vet Sci, 2014, 34(8): 1345-1348.
- [12] 蔡萌. 菊苣对非同源食饵诱导的鹌鹑高尿酸血症及肠道屏障损伤的影响研究 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2018.
- Cai M. Effects of chicory on hyperuricemia and intestinal barrier damage in quails induced by non-homologous bait [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2018.
- [13] Hong F, Zheng A, Xu P, et al. High-Protein diet induces hyperuricemia in a new animal model for studying human gout [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 1-23.
- [14] Ma L, Hu J, Li J, et al. Bisphenol A promotes hyperuricemia via activating xanthine oxidase [J]. FASEB J, 2018, 32(2): 1007-1016.
- [15] 陈光亮, 孙秀霞, 王钦茂, 等. 小鼠高尿酸血症模型的研究 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17(3): 350-352.
- Chen GL, Sun XX, Wang QM, et al. Study on mouse model of hyperuricemia [J]. Chin Pharmacol Bull, 2001, 17(3): 350-352.
- [16] 吴林菁, 张幸幸, 蔡正伦, 等. 艳山姜挥发油对小鼠高尿酸血症的保护作用 [J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(12): 1404-1408.
- Wu LQ, Zhang XX, Cai ZL, et al. Protective effect of volatile oil from alpinia officinalis on hyperuricemia in mice [J]. Guiyang Med Coll, 2021, 46(12): 1404-1408.
- [17] 黄元河, 黎星星, 潘乔丹, 等. 赤苍藤醇提物的急性毒性及对小鼠高尿酸血症的影响 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(5): 52-54.
- Huang YH, Li XX, Pan QD, et al. Acute toxicity of alcohol extract of celastus angustifolia and its effect on hyperuricemia in mice [J]. Chin J Etho Med Ethnopharm, 2017, 26(5): 52-54.
- [18] 王陈芸, 李哲丽, 叶尤松, 等. 氧嗪酸钾致小鼠急性高尿酸血症动物模型的研究及评价 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(1): 176-180.
- Wang CY, Li ZL, Ye YS, et al. Study and evaluation of acute hyperuricemia animal model induced by potassium oxazinate in mice [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(1): 176-180.
- [19] 王心怡. 针刺俞、原、募穴对高尿酸血症大鼠 SUA、XOD、ALP 的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学; 2017.
- Wang XY. Effects of acupuncture at Shu, Yuan and Mu points on SUA, XOD and ALP in hyperuricemia rats [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine; 2017.
- [20] 杨桂梅, 黄胜华, 李江, 等. 腺嘌呤和氧嗪酸钾制作高尿酸血症大鼠模型比较 [J]. 实验动物科学, 2011, 28(2): 23-26.
- Yang GM, Huang SH, Li J, et al. Comparison of adenine and oxazinic acid in hyperuricemia rat model [J]. J Exp Anim Sci, 2011, 28(2): 23-26.
- [21] 张大艳, 肖为, 陶叶杏, 等. 海带褐藻多糖硫酸酯对腺嘌呤诱导的小鼠高尿酸血症的拮抗作用 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(3): 433-437.

- Zhang DY, Xiao W, Tao YX, et al. Antagonism of Laminaria fucoidan on adenine induced hyperuricemia in mice [J]. Nat Prod Res Dev, 2016, 28(3): 433-437.
- [22] Wen S, Wang D, Yu H, et al. The time-feature of uric acid excretion in hyperuricemia mice induced by potassium oxonate and adenine [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 51-78.
- [23] Li Q, Huang Z, Liu D, et al. Effect of berberine on hyperuricemia and kidney injury: a network pharmacology analysis and experimental validation in a mouse model [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15(32): 41-54.
- [24] Chen Y, Li C, Yuan X, et al. Curcumin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118(10): 91-95.
- [25] Dhoubi R, Affes H, Salem MB, et al. Creation of an adequate animal model of hyperuricemia (acute and chronic hyperuricemia) study of its reversibility and its maintenance [J]. Life Sci, 2021, 268(11): 89-98.
- [26] Li H, Zhang X, Gu L, et al. Anti-Gout effects of the medicinal fungus *Phellinus igniarius* in hyperuricaemia and acute gouty arthritis rat models [J]. Front Pharmacol, 2021, 12(8): 801-910.
- [27] Liu X, Lv Q, Ren H, et al. The altered gut microbiota of high-purine-induced hyperuricemia rats and its correlation with hyperuricemia [J]. Peer J, 2020, 8(1): 86-64.
- [28] Liu Z, Chen T, Niu H, et al. The establishment and characteristics of rat model of atherosclerosis induced by hyperuricemia [J]. Stem Cells Int, 2016, 2016(136): 52-57.
- [29] 林宇星, 阮君山, 傅慧玲, 等. 小鼠高尿酸血症模型的建立及小春花的干预作用 [J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(18): 48-49.
- Lin YX, Ruan JS, Fu HL, et al. Establishment of hyperuricemia model in mice and the intervention effect of Xiaochunhua [J]. Chin J Ethn Med Ethnopharm, 2011, 20(18): 48-49.
- [30] Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-novel crystal-independent mechanism [J]. Hypertension, 2001, 38(5): 1101-1106.
- [31] 陈心智, 黄晓巍, 欧喜燕, 等. 痛风安胶囊对高尿酸血症大鼠血尿酸水平影响的实验研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2007, 23(2): 8-9.
- Chen XZ, Huang XW, Ou XY, et al. Experimental study on the effect of tongfeng'an capsule on serum uric acid level in hyperuricemia rats [J]. J Changchun Univ Tradit Chin Med, 2007, 23(2): 8-9.
- [32] 潘明子, 贺玉伟, 李海龙, 等. Uox 基因敲除自发高尿酸血症对小鼠体重、血压及血液生理生化影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(11): 71-77.
- Pan MZ, He YW, Li HL, et al. Effects of Uox gene knockout spontaneous hyperuricemia on body weight, blood pressure and blood physiology and biochemistry in mice [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(11): 71-77.
- [33] Jie L, Xu H, Xuan Y, et al. Knockout of the urate oxidase gene provides a stable mouse model of hyperuricemia associated with metabolic disorders [J]. Kidney International, 2018, 93(1): 69-80.
- [34] 朱学鑫, 孙益. 基于肠道菌群防治高尿酸血症的研究进展 [J]. 蛇志, 2021, 33(2): 214-217.
- Zhu XX, Sun Y. Research Progress on prevention and treatment of hyperuricemia based on intestinal flora [J]. J Snake, 2021, 33(2): 214-217.
- [35] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [36] Xu D, Lv Q, Wang X, et al. Hyperuricemia is associated with impaired intestinal permeability in mice [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2019, 317(4): 484-492.
- [37] Wang H, Mei L, Deng Y, et al. *Lactobacillus brevis* DM9218 ameliorates fructose-induced hyperuricemia through inosine degradation and manipulation of intestinal dysbiosis [J]. Nutrition, 2019, 62(11): 63-73.
- [38] Morimoto C, Tamura Y, Asakawa S, et al. ABCG2 expression and uric acid metabolism of the intestine in hyperuricemia model rat [J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2020, 39(5): 744-759.
- [39] 刘丹, 任娇艳, 梁明, 等. 高尿酸血症细胞模型的构建及其在降尿酸肽筛选中的应用 [J]. 现代食品科技, 2017, 33(8): 72-79.
- Liu D, Ren JY, Liang M, et al. Construction of hyperuricemia cell model and its application in the screening of uric acid lowering peptides [J]. Mod Food Sci Technol, 2017, 33(8): 72-79.
- [40] 李全亮. 高尿酸对 TNF- α 诱导的内皮细胞炎症反应的影响及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学; 2017.
- Li QL. Effect of high uric acid on TNF- α Effect and mechanism of induced inflammatory response of endothelial Cells [D]. Guangzhou: Southern Medical University; 2017.
- [41] Hou C, Liu D, Wang M, et al. Novel xanthine oxidase-based cell model using HK-2 cell for screening antihyperuricemic functional compounds [J]. Free Radic Biol Med, 2019, 136(20): 135-145.

[收稿日期] 2022-05-30