

余诚,付笑莹,何飞,等. 高尿酸血症动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(1): 120-130.

YU C, FU X Y, HE F, et al. Research advances in animal models of hyperuricemia [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(1): 120-130.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2026.01.012

高尿酸血症动物模型的研究进展

余诚¹, 付笑莹¹, 何飞², 张攀科³, 张国胜^{4*}

(1. 河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 450003; 2. 永州市中医院, 湖南 永州 425399;
3. 郑州市中医院, 郑州 451199; 4. 河南省中医院, 郑州 450003)

【摘要】 高尿酸动物模型在高尿酸研究中应用广泛,但缺少专业规范的制备和评价标准,本文通过对国内外的文献查阅,对高尿酸血症的动物模型应用现状进行了总结分析;总结了构建高尿酸血症常用动物模型的选择,并对诱导型动物模型方法进行了汇总分析,以期构建良好的高尿酸动物模型提供参考。

【关键词】 高尿酸血症;动物模型;啮齿类;细胞模型;研究进展

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2026) 01-0120-11

Research advances in animal models of hyperuricemia

YU Cheng¹, FU Xiaoying¹, HE Fei², ZHANG Panke³, ZHANG Guosheng^{4*}

(1. the Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China;
2. Yongzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yongzhou 425399, China; 3. Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 451199, China; 4. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China)

Corresponding: ZHANG Guosheng. E-mail: hnszyzgs@163.com

【Abstract】 Animal models of hyperuricemia are widely used in relevant research; however, there is currently a lack of standardized preparation and evaluation protocols. Based on a comprehensive review of the domestic and international literature, this article summarizes and analyzes the current applications of hyperuricemia animal models. It systematically categorizes the selection criteria for commonly employed animal models in hyperuricemia studies, with a particular focus on the critical analysis of induced animal modeling methodologies. The findings aim to provide a reference framework for establishing reliable hyperuricemia animal models with enhanced pathophysiological relevance.

【Keywords】 hyperuricemia; animal models; rodents; cell models; research advances

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

高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 是一种世界范围内发病率较高的代谢性疾病,发病率逐年增长,且患病率较前呈年轻化趋势^[1]。长期的HUA最终会导致终末期肾病和致命性心血管事

件的发生,最终导致多脏器衰竭^[2]。因此,HUA的研究对人类健康具有重要的现实意义,良好的HUA动物模型的构建,对HUA的研究有很大帮助。本文将探讨目前高尿酸动物模型的局限性

【基金项目】 河南省中医药科学研究专项课题(V2023070403)。

Funded by Henan Provincial Special Project of Scientific Research on Traditional Chinese Medicine (V2023070403).

【作者简介】 余诚,男,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治肾病。Email:13290962327@163.com

【通信作者】 张国胜,男,学士,主任医师,硕士生导师,研究方向:中医药防治肾病。Email:hnszyzgs@163.com

和适应范围,以推动 HUA 进一步研究。

1 构建 HUA 常用动物模型的选择

1.1 啮齿类

啮齿类动物(如大鼠、小鼠)与人类基因同源性强(>85%)、繁殖力强,在尿酸(uric acid, UA)代谢等生理生化途径上与人类高度相似。作为高 UA 模型,其具有遗传操作便捷、生物可塑性高(易通过药物或饮食诱导病理状态)、体型小、饲养成本低廉且符合动物伦理等优势。

然而,人类因 *UOX* 基因假基因化而缺乏功能性 UA 酶,而小鼠等啮齿类动物仍保留活性 UA 酶。该酶能将 UA 分解为溶解度更高的尿囊素,这种 UA 酶活性的根本差异导致啮齿类模型难以完全模拟人类 HUA 的生理机制^[3]。另一方面,关键 UA 转运蛋白(如 *SLC2A9/GLUT9* 和 *ABCG2*)在小鼠与人类中的组织定位不同^[4]。例如, *SLC2A9* 在小鼠中主要表达于肝,而在人类中定位于肾,削弱了研究结果的临床转化性^[5]。血尿酸(serum uric acid, SUA)水平不一致:野生型小鼠基础 SUA 水平(0.4 ~ 0.9 mg/dl)远低于人类,导致定义“高 UA”阈值存在主观性。测量方法(如死后采血)可能人为抬高 UA 值^[6]。

1.2 禽类

鹅^[7]、鸡^[8]和鹌鹑^[9]同人类一样缺少 UA 氧化酶,无法进一步将 UA 代谢为更易溶的尿囊素。家禽患 HUA 和痛风的情况常见,由于某些诱因导致 UA 排泄受损,长期高血清 UA 水平引起关节滑液中尿酸钠(monosodium urate, MSU)沉淀,造成关节形态异常^[10]。依据此特点禽类可模拟人类过度营养诱发的痛风全程(从 HUA 到关节炎),且病理特征(关节肿胀、MSU 晶体沉积)与临床高度吻合,所以被当作研究痛风的理想动物^[11]。有研究表明鹌鹑体型小、易饲喂管理,可操作性与重复性较好,同时贴近人类 UA 代谢机制,模型稳定,是建立痛风病模型的良好选择^[12-13]。但是禽类饲喂方式易导致结果不准确;此外,禽类与人类存在显著的生理差异,实验结果可能存在一定的波动性或不确定性^[14]。

1.3 其他动物类型

与啮齿类和禽类相比,灵长类 UA 代谢途径和人更为相似,灵长类动物的结果可以直接与人

类的结果相关联,但是灵长类动物管理成本高且复杂,很少作为 HUA 模型被使用。据文献报道,给成年雄性恒河猴腹膜内注射肌苷,诱导高度可重复的急性高 UA 状态,恒河猴血肌酐在 1 h 达到峰值(201.41 ± 42.73) $\mu\text{mol/L}$,无器官损害,4 h 后恢复基线水平^[15],该急性 HUA 模型是否成功建立有待商榷。依据 HUA 诊断指南,HUA 诊断为正常嘌呤饮食下,非同日 2 次空腹 SUA 水平 > 420 $\mu\text{mol/L}$,急性 HUA 模型^[16],在使用诱导药物后,短期内 SUA 快速上升,在之后会快速恢复正常,未出现病理性的改变,所以急性的高 UA 动物模型目前是否可适用于临床还存在着争议。

斑马鱼(*Danio rerio*)因其在代谢研究领域的独特优势而被广泛用作模式生物。第一,其代谢相关基因与人类具有高度的同源性;第二,斑马鱼体型较小(体长 3 ~ 4 cm),空间利用率高,易于饲养维持;第三,其生殖周期短、繁殖不受季节限制、产卵量大且胚胎发育迅速,有利于大规模实验研究。尤为重要的是,斑马鱼胚胎透明,这极大地方便了对细胞、器官和组织发育过程的实时可视化和追踪,这一特性,结合其相对哺乳动物更低的维持成本,使其成为实时观察 UA 等代谢动态的理想模型^[17-18]。缺点是体型小导致组织样本获取受限,影响分子机制深入研究。水生环境与哺乳动物代谢差异需进一步验证^[19]。此外,斑马鱼幼鱼具有很强的再生能力^[20]。斑马鱼快速修复受损器官和组织的能力可用作研究 MSU 晶体沉积引起 HUA 的几种并发症的参考,如局部炎症,血管损伤和器官功能受损。另外有文献报道斑马鱼幼鱼具有独特的肾前体细胞,能够终生生成肾,并在急性器官损伤时更活跃地形成肾单位,被用来当作急性肾损伤模型和急性痛风炎症模型^[21-23]。除了传统的药物诱导之外,斑马鱼还可以进行基因敲除,模仿慢性 HUA,可以实现特定细胞行为的实时追踪,前景广泛。

果蝇由于其生物学特性的简单性和实验环境的高度可控性,目前成为研究人类疾病的理想模式生物^[24]。黑腹果蝇的遗传简单性、生命周期短且易于实验室操作,因此使用黑腹果蝇作为模式生物为遗传和代谢研究提供了许多优势。然而,在人类研究中观察到的长期影响时间跨越更长,与果蝇进行直接比较相对困难^[25-26]。通过调

整果蝇的饮食和基因表达,可以模拟人类的病理代谢状态,然后观察微生物群落的变化及其对宿主代谢的潜在影响。在人类高嘌呤饮食可能通过类似机制影响后代健康研究中,通过果蝇食用不同腺嘌呤浓度的饮食,来探究 UA 水平增加和微生物群变化的关系^[27]。由于生物学的差异,这

些发现应用到人类身上必须谨慎(见图 1)。

1.4 体外细胞实验

利用人体细胞构建高 UA 模型,通过药物干预模拟 UA 代谢生理环境,可有效规避动物模型中 UA 酶的干扰,直接反映 UA 堆积。相较于动物模型(构建耗时数周),该细胞模型的构建仅需

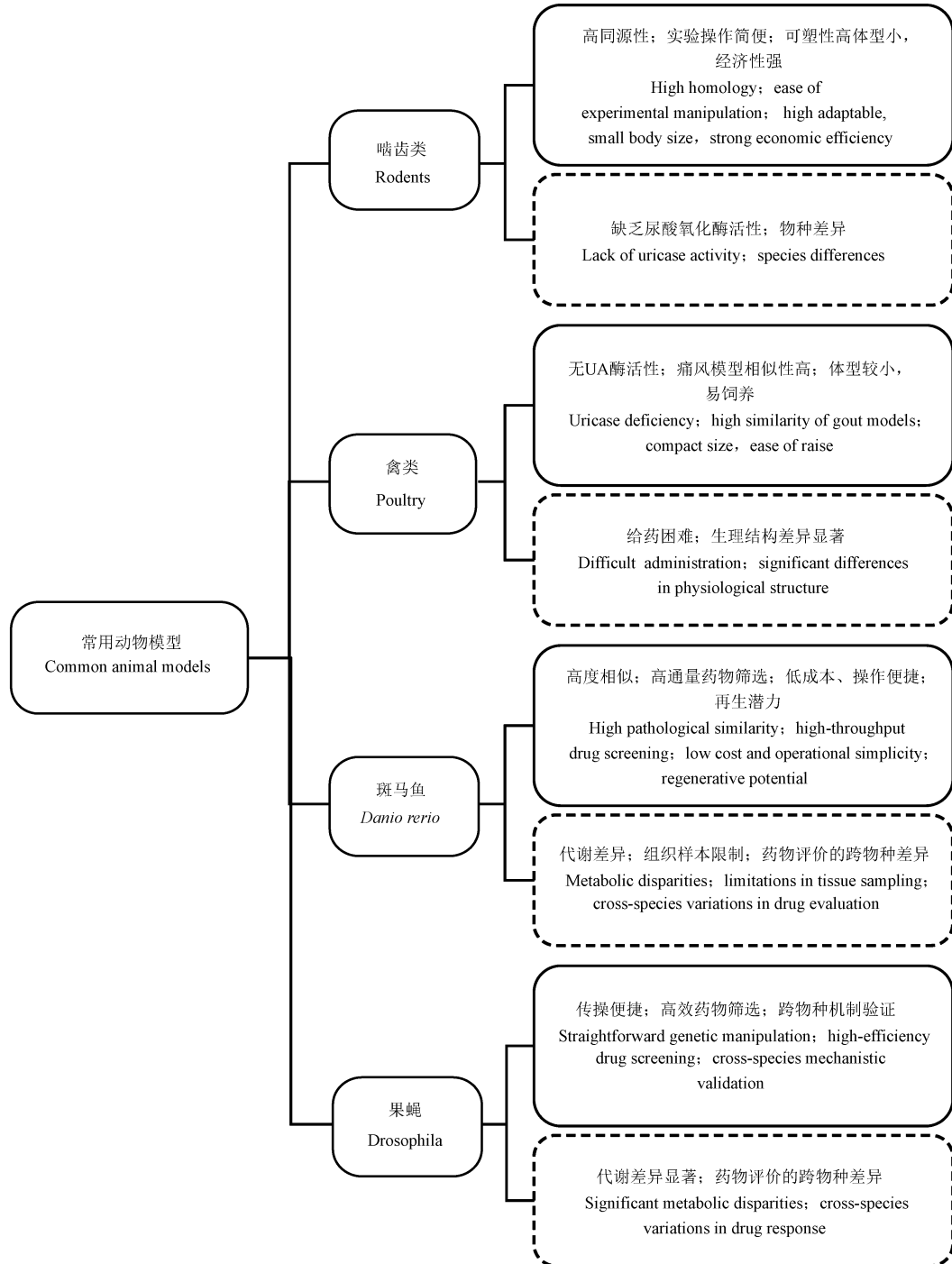


图 1 常用 HUA 动物模型的适用性对比

Figure 1 Applicability comparison of commonly used animal models for HUA

48 h, 时间成本显著降低。模型操作简便, 通过高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 直接检测培养上清液 UA 水平, 无需复杂前处理, 适用于大规模化合物筛选。UA 浓度作为直接、清晰的评价指标, 可快速评估化合物抑制黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 或干预嘌呤代谢的效能^[28]。此外, 模型基于人体细胞, 排除了含 UA 酶动物种属 (如小鼠) 的固有缺陷, 更贴近人体代谢特征, 且无需动物设施, 成本可控。然而, 该模型视角相对单一, 主要聚焦肾代谢环节, 缺乏动态生理环境, 实验周期较短, 体外-体内转化性有限, 目前更适用于药物的高通量初步筛选。

2 诱导型动物模型方法的选择

建立动物模型的方法通常采用增加来源、抑制 UA 酶活性、抑制 UA 排泄或者采用联合诱导, 也有采用基因敲除的方式。给药方式常采用: 灌胃、喂养、注射。

2.1 增加 UA 来源

腺嘌呤是 UA 的前体物质, 腺嘌呤被吸收后, 通过腺嘌呤磷酸核糖基转移酶 (adenine phosphoribosyltransferase, APRT) 代谢产生单磷酸腺苷脱氨酶 (adenosine monophosphate, AMP), AMP 是多种腺嘌呤衍生物的前体, 包括腺苷、肌苷 5'-单磷酸、次黄嘌呤和黄嘌呤^[29], 然后进一步代谢为 UA, 由肾排出体外^[30]。酵母提取物含有核酸和蛋白质。它可以增加 XO 的活性并产生更多的 UA, 扰乱正常的嘌呤代谢^[31]。果糖可通过激活 AMP 迅速增加, 导致 SUA 水平快速升高^[32]。此外长期摄入高果糖将会使肾 UA 转运蛋白的异常表达, 从而抑制肾 UA 排泄, 导致肾疾病^[33]。次黄嘌呤是生成 UA 的前体物质, 小鼠通过次黄嘌呤灌胃后, SUA 水平会迅速上升^[34]。静脉注射 UA 可以直接使小鼠血清中的 UA 含量急剧增加, 缺点是难以长时间保持^[35]。高钙类饲料也会导致 HUA。高钙会使肾长期处于高负荷状态, 对肾小管细胞产生持续刺激, 引起细胞内钙稳态失衡, 进而触发细胞凋亡, 最终导致肾功能损伤及 SUA 水平升高^[36-37]。

2.2 抑制 UA 酶活性

氧嗪酸钾 (potassium oxonate, PO) 通过抑制

UA 氧化酶活性使 SUA 水平升高。啮齿类动物可以通过 UA 酶的途径将 UA 排出, 抑制 UA 酶使 UA 排泄减少是建立 HUA 动物模型的重要方法, PO 是抑制 UA 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 UA 酶的活性^[38]。

2.3 抑制 UA 排泄

这类药物在一定的剂量下会对肾组织造成损伤, 影响 UA 排泄障碍, 造成体内高 UA 的环境。乙胺丁醇和烟酸单独作为造模剂很少用于建立 HUA 模型, 原则上抗结核药物诱导的 HUA 模型被鉴定为继发性 HUA, 不适合动物原发性 HUA 的疾病造模^[39]。

2.4 多种方式联合诱导

常用方法是增加 UA 来源、抑制 UA 酶活性及抑制 UA 排泄联合造模, 此类方法可以减少造模时间, 具有迅速增加 SUA 水平、延长维持时间降低模型动物的死亡率还以控制 HUA 的严重程度及并发症^[40-41]。联合诱导药物的应用、表现及存活率 (见表 1)。PO 和次黄嘌呤联合使用具有反应快、高 SUA 水平维持时间长的优点, GUO 等^[42]通过连续 7 d 给予雄性小鼠次黄嘌呤和 PO, 建立了 HUA 小鼠模型。腺嘌呤和 PO 可以引起严重肾损伤, 肾损伤涉及以下两个方面: 一方面, HUA 可导致 UA 过多, 沉积于肾间质, UA 结晶引起导管小动脉平滑肌增生、管腔狭窄, 引起肾小球及球后循环缺血; 同时, 游离 UA 与慢性间质性肾炎及局部炎症继发的纤维化有关, 两条途径均造成肾损伤, 表现为肾小管上皮细胞功能障碍、肾血流动力学改变、肾小球肥大及病理改变。另一方面, 腺嘌呤可转化为黄嘌呤沉积在肾小管, 导致氧化自由基过量产生和脂质过氧化, 导致肾损伤^[43-44]。不同剂量酵母膏、PO 分别采用灌胃和腹腔注射方法, 通过雄性 SD 大鼠, 建立慢性 HUA 模型, 大鼠 SUA 水平显著升高, 28 d 后, 肾小管出现微小病变, 部分动物出现 UA 结晶沉积, 并且伴有代谢疾病^[45] (见图 2)。

2.5 基因敲除

UA 的生成和代谢主要通过肝、肾和肠道。基因编辑技术可精确模拟人类病理过程, 前景广泛, 可以应用于多个方面, 如 HUA 与代谢综合征 (糖尿病、高血压) 的分子关联, 联合高脂饮食诱

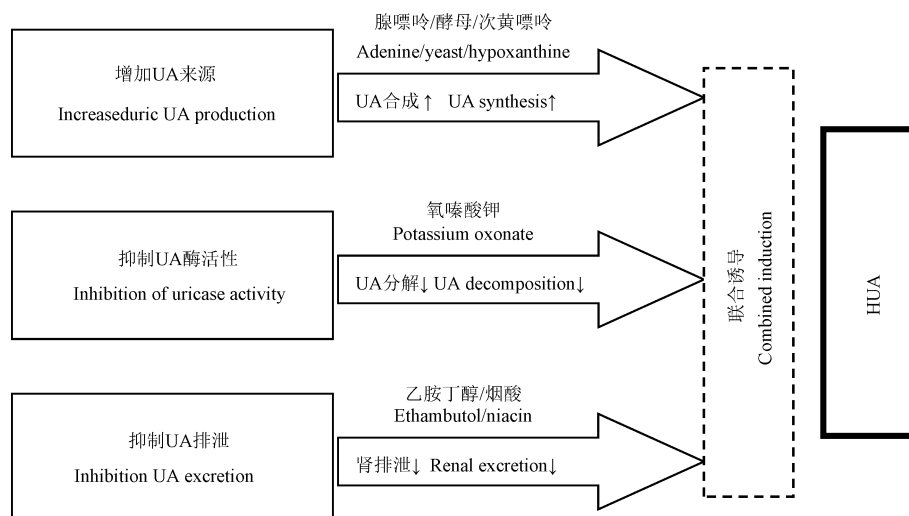


图 2 药物联合诱导机制

Figure 2 Mechanism of drug combination induction

导肾病, 适合肾保护药物测试及遗传性 HUA 肾病^[46-47]。

灵长类进化过程中, *Uox* 基因因多次突变而假基因化, 导致 UA 无法代谢为尿囊素, 这是人类 SUA 水平显著高于其他哺乳动物的根本原因。*Uox* 基因全身性敲除, 虽能模拟人类内源性 UA 酶缺失导致的持续性 HUA (SUA 水平接近人类标准)^[48], 但存在胚胎致死性 (出生率仅 7.1%)、幼鼠高死亡率 (65% 于 4 周内死亡) 及自发痛风模型缺失等问题, 与人体的生理差异显著^[49]。为解决这些问题, PANG 等^[50] 构建了肝特异性 *Uox* 敲除模型, 有效避免了全身性敲除的致死性副作用 (如肾损伤), 显著地提高存活率 (> 90%)。该模型自 4 周龄起 SUA 水平持续稳定升高 (394 ~ 521) $\mu\text{mol/L}$, 解决了传统小鼠 *Uox* 活性干扰问题, 且寿命与正常小鼠无显著性差异。

ZENG 等^[51] 构建 *Uox*^{-/-} 模型, 该模型小鼠表现出严重 HUA, 但均在 4 周内死亡。通过药物干预, 可有效降低 SUA 并显著延长存活期至 8 周以上。WANG 等^[52] 研究也表明, 自发性 HUA 导致 *Uox*^{-/-} 小鼠存活率显著降低, 需在出生后即给予别嘌醇, 维持约 90% 的存活率。然而, 该模型的主要缺点在于依赖药物干预维持存活, 可能干扰实验结果。

GLUT9 是关键 UA 转运体, 在人体肾中高表达并介导 UA 重吸收, 但在小鼠体内主要表达于肝。尽管全身性 GLUT9 敲除会导致小鼠胚胎

致死率升高, 肝特异性 GLUT9 敲除小鼠却能存活, 并表现出极高的 SUA 水平^[39]。

SUN 等^[53] 通过同源重组技术, 构建了一种在肝特异性表达人源黄嘌呤脱氢酶 (xanthine dehydrogenase, XDH/XOR) 以替代内源性小鼠蛋白的转基因模型。该模型优势在于提供了一个体内环境, 可在生理环境下特异性表达人源药物靶点 XOR, 从而直接评估靶向此人源靶点的 RNA 疗法的有效性和初步安全性 (如组织毒性、炎症因子变化), 适用于靶点验证和临床前药效学评价。然而, 其局限性包括: 人源蛋白在小鼠微环境中的功能可靠性不确定; 缺乏人源特异的免疫应答; 以及对涉及多器官/多细胞或免疫系统的复杂疾病过程模拟能力有限, 需结合其他模型深入研究。

XO 在肠道 (尤其回肠) 高表达, 其酶活性直接催化 UA 生成。BAO 等^[54] 在 FXR 基因 (*Nr1h4*) 关键外显子两侧插入 loxP 位点, 构建条件性基因编辑模型。该模型通过上调黄嘌呤氧化酶表达并增强其活性, 显著增加肠道 UA 合成, 从而诱发 HUA。

3 讨论

3.1 动物类型的选择

常用动物模型中, 灵长类动物 (人类近亲) 因成本高昂和技术复杂而应用受限; 家禽则因物种间代谢差异显著, 其实用性不足。啮齿类动物虽

表 1 联合诱导药物的应用、表现及存活率

Table 1 Application, efficacy and survival rate of combination induction therapy

类型 Types	药物 Drug	表现及存活率 Phenotype and survival
大鼠 Rat	果糖(饮用水中加入 10%)口服 + PO(500 mg/kg)腹腔注射 Fructose (10% in drinking water) p. o + PO (500 mg/kg) i. p	UA 代谢紊乱;肾功能损伤;代谢疾病(血脂异常、肝脂肪变性) ^[55] UA metabolism disorder; renal dysfunction; metabolic disorders (dyslipidemia, hepatic steatosis) ^[55]
	高嘌呤饲料(10%酵母粉 + 0.15%腺嘌呤) High-purine diet (10% yeast powder + 0.15% adenine)	UA 代谢紊乱;肾形态学改变(表面白斑、体积增大); UA 结晶沉积;肾小管损伤(空泡变性、间质纤维化); 肠道菌群异常 ^[56] Disordered UA metabolism; altered renal morphology (surface white spots, enlargement); UA crystal deposition; renal tubular injury (vacuolar degeneration, interstitial fibrosis); gut microbiota dysbiosis ^[56]
	酵母(15 g/kg)灌胃 + PO(600 mg/kg)腹腔注射 Yeast (15 g/kg) i. g + PO (600 mg/kg) i. p	UA 代谢紊乱;肾小管损伤;局部肾近曲小管上皮细胞肿胀、空泡变性,间质充血及炎性细胞浸润;存活率 70% ^[57] Disordered UA metabolism; renal tubular injury; focal swelling of proximal tubular epithelial cells, vacuolar degeneration, interstitial congestion and inflammatory cell infiltration; 70% survival rate ^[57]
	PO(1.0 ~ 1.5 g/kg)灌胃和(100 ~ 200 mg/kg)皮下注射 + 乙胺丁醇(200 mg/kg)皮下注射 PO (1.0 ~ 1.5 g/kg) i. g and (100 ~ 200 mg/kg) s. c + ethambutol (200 mg/kg) s. c	UA 代谢紊乱;行动迟缓、毛发干黄、体质量波动;存活率 60% ^[58] Disordered UA metabolism; sluggish movement, dry and yellowish fur, and fluctuations in body mass; roughness and yellowing of fur, body mass fluctuation; 60% survival rate ^[58]
小鼠 Mouse	次黄嘌呤(450 mg/kg)口服 + PO(350 mg/kg)腹腔注射 Hypoxanthine (450 mg/kg) p. o + PO (350 mg/kg) i. p	UA 代谢紊乱;肾增大与苍白;肾小管扩张、上皮细胞空泡化和炎性细胞浸润、间质纤维化;存活率 75% ^[59] Disordered UA metabolism; renal enlargement and pallor; renal histopathology tubular dilation, epithelial cell vacuolization, inflammatory cell infiltration, interstitial fibrosis; 75% survival rate ^[59]
	腺嘌呤(75 mg/kg)口服 + PO(250 mg/kg)口服 Adenine (75 mg/kg) p. o + PO (250 mg/kg) p. o	UA 代谢紊乱;肝酶活性增强;肠道菌群失调;肾小管坏死、间质纤维化和炎症细胞浸润;存活率 100% ^[60] Disordered UA metabolism; enhanced hepatic enzyme activity; gut microbiota dysbiosis; tubular necrosis, interstitial fibrosis, inflammatory cell infiltration; 100% survival rate ^[60]
鹌鹑 Quail	高嘌呤饮食(添加酵母和骨提取物) + 10%果糖饮水(15 mL/d) High-purine diet (with yeast and bone extract) + 10% fructose water (15 mL/d)	UA 代谢紊乱;踝关节肿胀,MSU 晶体出现,滑膜组织炎症细胞浸润,纤维增生及软骨侵蚀(精神萎靡、食欲下降、体质量减轻);肾炎症损伤 ^[12] Disordered UA metabolism; ankle joint swelling, deposition of MSU crystals, inflammatory cell infiltration in synovial tissue; fibrous hyperplasia and cartilage erosion (lethargy, decreased appetite, Body mass loss); renal inflammatory injury ^[12]
鹅 Goose	高钙 + 高蛋白饲料 High-calcium + high-protein diet	UA 代谢紊乱;肾损伤;肝炎症;肠道菌群失调;死亡率增加 20.31% (14 ~ 28 日龄) ^[61] Disordered UA metabolism; renal injury, hepatic inflammation, gut microbiota dysbiosis; increased mortality; 20.31% (from day 14 to day 28) ^[61]

最为常用且可通过基因敲除或药物抑制调控 UA 氧化酶(使其嘌呤代谢终产物接近人类 UA),但仍非理想模型,主要因其生理差异(如体温、pH)阻碍了 MSU 结晶沉积这一核心病理特征的复现^[62]。然而,啮齿类动物因其尺寸小、易于繁殖、

成本低廉及对药物高度敏感等优势,在疾病模型构建中具有显著的操作便利性。常用品系中,大鼠以 SD 和 Wistar 品系为主,小鼠则以 KM 和 ICR 品系最为常见。需注意的是,不同品系小鼠在造模后 SUA 水平差异具有显著性;例如,低剂量 PO

诱导下, KM 小鼠的 SUA 升高程度显著高于 ICR 及 C57BL/6J 小鼠, 可能与不同品系小鼠体内 UA 酶活性差异有关^[63]。

3.2 关于动物周龄、体质量和性别的影响

实验动物年龄选择, 常规采用: 小鼠 4 ~ 6 周龄(约 20 g), 大鼠 6 ~ 8 周龄(约 150 ~ 200 g)。此阶段模型器官已渐趋成熟^[64]。适度降低周龄(利用幼龄动物更强的生理可塑性), 可提升建模稳定性, 同时优化实验周期与成本效益。性别因素是实验动物选择的关键考量之一: (1) 雄激素(如睾酮)可能通过促进 UA 重吸收显著提升 SUA 水平(男性 HUA 患病率高于绝经前女性^[58]); (2) 雌性啮齿类动物 UA 水平易受激素周期性波动影响, 稳定性较差^[31, 54]; 故动物实验多选用生理特征更稳定、数据可靠性更高的雄性个体。

3.3 造模方法的选择

在高 UA 模型造模方法上, 化学诱导方法远高于基因修饰和体外细胞模型。化学诱导因为操作简单, 药物容易获得, 目前研究大多采用。

基因修饰动物模型虽然可以模仿人类体内 UA 代谢的过程, 但是相关技术造价高昂, 同时部分基因修饰模型存在多组织器官并发症, 该技术存在着一定的不足^[65]。HUA 体外细胞模型具有操作简易、试剂用量少、筛选通量高及可重复性佳等优势^[39, 66], 适用于降 UA 药物的初步筛选。基于永生化细胞系, 规避了原代细胞分离的繁琐与伦理审批。然而, 该模型亦存在操作稳定性欠佳、靶点单一、难以模拟药物体内吸收代谢及整体药效等局限^[67]。为提升研究可靠性, 需结合体内实验(如鼠类 HUA 模型)进行验证^[68]。

3.4 药物使用的分析

HUA 模型的构建中, 因为啮齿类动物的特性, PO 为最常用的药物, PO 溶于羧甲基甲基纤维素(carboxymethylcellulose sodium, CMC-NA)通过灌胃或者腹腔注射建立 HUA 动物模型。此外, 为了动物模型快速、稳定、UA 水平升高更加显著, 除了抑制 UA 酶活性, 另外会增加前体物质, 常用的有果糖、腺嘌呤、酵母及次黄嘌呤。果糖在喂养过程中 SUA、总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇浓度显著增加^[69], 且伴随代谢综合征的复杂疾病, 不适用于单一的 HUA 动物实验。腺嘌呤因为本身具有肾毒性^[70], 会引起肾损

伤, 严重可以导致动物死亡。酵母和次黄嘌呤较为稳定, 当酵母诱导药物时, 需要控制好浓度, 有研究表明, 酵母在低剂量时, UA 水平会连续增加, 而较高剂量会导致小鼠死亡^[71]。而次黄嘌呤可以快速升高 SUA 浓度, 但是不能长时间维持^[34], 所以需要配合其他药物。次黄嘌呤和 PO 联合给药可以有效稳定升高小鼠 SUA 水平。WANG 等^[72]通过腹腔注射 PO 200 mg/kg 加饲喂次黄嘌呤 500 mg/kg, 3 周内成功诱导小鼠 HUA 模型, 状况和体质量良好, 且 3 周内无死亡。在造模过程中, 动物在治疗期间不能停止造模药物使用, 因停用造模药物后 SUA 有自行下降的趋势^[57]。

自主摄入式饲喂法存在摄食量个体差异, 导致给药剂量可控性差, 存在显著药物浪费。虽然灌胃法使用是最多的^[73], 但是由于 PO 的性质, 通常需要制成悬液, 近几年通常采用腹腔注射的方法^[74-76]。剂量控制更精确, 药物损失少, 更适合快速诱导 HUA。

3.5 造模周期与造模成功的判断

HUA 建立动物模型的周期短 5 d, 最长可达 12 周。单一药物造模往往不能取得良好的效果, 目前多采用造模剂联合使用, 可以更好控制时间和血清 UA 水平。在没有饮食 UA 或嘌呤补充剂的情况下, 使用 2% 氧杂钾进行饮食控制会导致轻度 HUA, 但没有明显的肾疾病或肾内 UA 晶体沉积^[77]。单一使用果糖类造模在相同的时间下, 可能只会单纯造成 SUA 升高, 不会出现病理性的肾损伤^[32]。慢性 HUA 而在于长期 UA 的积累, 除 SUA 的明显升高, XO 也会升高。慢性的 HUA 动物模型更符合 HUA 的特点, 更加贴近临床。但是造模时间不易过长, 因为大鼠血清 UA 水平随造模时间延长而显著升高, 血肌酐和尿素氮水平随造模时间延长而升高, 提示 HUA 可导致肾功能损害, 随着时间的延长, 在肾损伤过高的情况下可能会导致死亡率快速升高^[78]。此外联合造模可以通过控制诱导药物, 探讨不同机制^[79]。模型建立成功主要包括以下判断方式: (1) SUA 是评价造模是否成功的重要标准。常用的小鼠 SUA 水平为 $(53.6 \pm 17.9) \mu\text{mol/L}$ 、大鼠为 $(120 \sim 180) \mu\text{mol/L}$ ^[46, 80]; (2) 肌酐(creatinine, CRE)及尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平; (3) 肾小球

- Biofilms Microbiomes, 2024, 10(1): 25.
- [12] WU H, WANG Y, REN Z, et al. Overnutrition-induced gout: an immune response to NLRP3 inflammasome dysregulation by XOD activity increased in quail [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1074867.
- [13] 杨婷, 林志健, 王雨, 等. 痛风相关模型研究进展及痛风病建模思考 [J]. 世界中医药, 2021, 16(1): 46-51.
- YANG T, LIN Z J, WANG Y, et al. Research progress of gout related models and thinking of gout disease modeling [J]. World Chin Med, 2021, 16(1): 46-51.
- [14] 林志健, 李凡, 张冰. 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 Z J, LI F, ZHANG B. Advances in research on hyperuricemia in avians [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2017, 25(5): 572-576.
- [15] TANG D H, WANG C Y, HUANG X, et al. Inosine induces acute hyperuricaemia in rhesus monkey (*Macaca mulatta*) as a potential disease animal model [J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 175-182.
- [16] 刘维. 痛风及高尿酸血症中西医结合诊疗指南 [J]. 中医杂志, 2023, 64(1): 98-106.
- LIU W. Guideline for diagnosis and treatment of gout and hyperuricemia with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. J Tradit Chin Med, 2023, 64(1): 98-106.
- [17] ZHANG Y, LI Q, WANG F, et al. A zebrafish (*Danio rerio*) model for high-throughput screening food and drugs with uric acid-lowering activity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(2): 494-498.
- [18] DENG Q, WANG X Q, MENG F Y, et al. Zebrafish model of hyperuricemia [J]. Int J Rheum Dis, 2024, 27(5): e15160.
- [19] WEI W, ZHOU L J, WANG S, et al. *Katsuwonus pelamis* peptide and its complexes protect zebrafish and mice from hyperuricemia through promoting kidney excretion of uric acid and inhibiting liver xanthine oxidase activity [J]. Front Chem, 2022, 10: 924371.
- [20] IRIBARNE M. Inflammation induces zebrafish regeneration [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(9): 1693-1701.
- [21] DIEP C Q, MA D, DEO R C, et al. Identification of adult nephron progenitors capable of kidney regeneration in zebrafish [J]. Nature, 2011, 470(7332): 95-100.
- [22] QIN S, LIU C, CHEN Y, et al. Cobaltosic oxide-polyethylene glycol-triphenylphosphine nanoparticles ameliorate the acute-to-chronic kidney disease transition by inducing BNIP3-mediated mitophagy [J]. Kidney Int, 2023, 103(5): 903-916.
- [23] LINNERZ T, SUNG Y J, ROLLAND L, et al. Uricase-deficient larval zebrafish with elevated urate levels demonstrate suppressed acute inflammatory response to monosodium urate crystals and prolonged crystal persistence [J]. Genes, 2022, 13(12): 2179.
- [24] FISCHER F P, KARGE R A, WEBER Y G, et al. *Drosophila melanogaster* as a versatile model organism to study genetic epilepsies: an overview [J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1116000.
- [25] YANG X, HAN Y, MU Y, et al. Multigenerational effects of cadmium on the lifespan and fertility of *Drosophila melanogaster* [J]. Chemosphere, 2020, 245: 125533.
- [26] PETITGAS C, SEUGNET L, DULAC A, et al. Metabolic and neurobehavioral disturbances induced by purine recycling deficiency in *Drosophila* [J]. eLife, 2024, 12: RP88510.
- [27] YIN X, TONG Q, WANG J, et al. The impact of altered dietary adenine concentrations on the gut microbiota in *Drosophila* [J]. Front Microbiol, 2024, 15: 1433155.
- [28] HOU C, SHA W, LI Y, et al. A modified xanthine oxidase cell model for screening of antihyperuricemic functional compounds [J]. Food Funct, 2022, 13(20): 10546-10557.
- [29] SALATI L M, GROSS C J, HENDERSON L M, et al. Absorption and metabolism of adenine, adenosine-5'-monophosphate, adenosine and hypoxanthine by the isolated vascularly perfused rat small intestine [J]. J Nutr, 1984, 114(4): 753-760.
- [30] YANG Q, SU S, LUO N, et al. Adenine-induced animal model of chronic kidney disease: current applications and future perspectives [J]. Ren Fail, 2024, 46(1): 2336128.
- [31] ZHU Y, PENG X, LING G. An update on the animal models in hyperuricaemia research [J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35(5): 860-864.
- [32] GU C, HU X, SHAN B, et al. Targeted and non-targeted metabolomics uncovering the effects of Er-Miao-Wan formula on rats with hyperuricemia [J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 226: 115246.
- [33] HU Q H, WANG C, LI J M, et al. Allopurinol, rutin, and quercetin attenuate hyperuricemia and renal dysfunction in rats induced by fructose intake: renal organic ion transporter involvement [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(4): F1080-F1091.
- [34] 郑志萍, 黄幼霞. 小鼠高尿酸血症模型的建立 [J]. 海峡药学, 2011, 23(9): 27-29.
- ZHENG Z P, HUANG Y X. Building on mouse of the hyperuricemia model [J]. Strait Pharm J, 2011, 23(9): 27-29.
- [35] ZHAO R, LI Z, SUN Y, et al. Engineered *Escherichia coli* Nissle 1917 with urate oxidase and an oxygen-recycling system for hyperuricemia treatment [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2070391.
- [36] 郭小权, 黄克和, 陈甫, 等. 高钙日粮致青年蛋鸡肾脏损伤及细胞凋亡 [J]. 中国兽医学报, 2008, 28(12): 1461

- 1463, 1479.
- GUO X Q, HUANG K H, CHEN F, et al. Renal injury and apoptosis in growers with gout induced by high dietary calcium [J]. *Chin J Vet Sci*, 2008, 28(12): 1461-1463, 1479.
- [37] XU Y, WANG Y, GAO F, et al. Innovative modeling: a diet-induced quail model for progressive pathological changes in uric acid metabolism disorders [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2025, 12: 1612479.
- [38] TANG G Y, LI S, XU Y, et al. Renal herb formula protects against hyperuricemic nephropathy by inhibiting apoptosis and inflammation [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154812.
- [39] ZHOU H, YANG J, YUAN X, et al. Hyperuricemia research progress in model construction and traditional Chinese medicine interventions [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1294755.
- [40] CHEN I C, KUO C S, WU C C, et al. Chronic hyperuricemia impairs blood flow recovery in the ischemic hindlimb through suppression of endothelial progenitor cells [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(10): 9285-9298.
- [41] WANG Y, ZHANG H, LIU S, et al. Comparative analysis of hyperuricemia induction methods and probiotic interventions in mice [J]. *Curr Res Microb Sci*, 2025, 9: 100422.
- [42] GUO X L, GAO Y Y, YANG Y X, et al. Amelioration effects of α -viniferin on hyperuricemia and hyperuricemia-induced kidney injury in mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 116: 154868.
- [43] MOE O W. Posing the question again: does chronic uric acid nephropathy exist? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(3): 395-397.
- [44] ZHENG X, LU X, LI Q, et al. Discovery of 2, 8-dihydroxyadenine in HUA patients with uroliths and biomarkers for its associated nephropathy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(4): 167051.
- [45] 迪丽达尔·希力甫. 瑞舒伐他汀钙干预高尿酸大鼠模型及其影响机制研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学; 2013.
- DILIDAER X L P. The research of Influence mechanism of rosuvastatin intervene in rats caused by hyperuricemia [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University; 2013.
- [46] 张艺薇, 龙维虎, 唐东红, 等. 基于 CRISPR/Cas9 系统构建 Uox 基因敲除的高尿酸血症小鼠模型 [J]. *中国实验动物学报*, 2025, 33(3): 411-419.
- ZHANG Y W, LONG W H, TANG D H, et al. Construction of hyperuricemic mouse model with Uox gene knockout based on CRISPR/Cas9 system [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2025, 33(3): 411-419.
- [47] 路永欣, 李佳, 谭文彬. 高尿酸血症相关基因修饰的动物模型研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(10): 1361-1368.
- LU Y X, LI J, TAN W B. Genetically modified animal models of hyperuricemia [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2024, 32(10): 1361-1368.
- [48] LU J, HOU X, YUAN X, et al. Knockout of the urate oxidase gene provides a stable mouse model of hyperuricemia associated with metabolic disorders [J]. *Kidney Int*, 2018, 93(1): 69-80.
- [49] 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.
- [50] PANG L, LIANG N, LI C, et al. A stable liver-specific urate oxidase gene knockout hyperuricemia mouse model finds activated hepatic de novo purine biosynthesis and urate nephropathy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(3): 167009.
- [51] ZENG L, SHALI S, GAO Y, et al. CRISPR/Cas9 mediated deletion of the uox gene generates a mouse model of hyperuricemia with multiple complications [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2024, 17(6): 1455-1465.
- [52] WANG Q, XI Y, ZHAO H, et al. Ferroptosis mediates the progression of hyperuricemic nephropathy by activating RAGE signaling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2025, 43(1/2/3): 56-74.
- [53] SUN H, WANG X, LI Y, et al. Targeting liver xor by GalNAc-siRNA is an effective strategy for hyperuricemia therapy [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(7): 938.
- [54] BAO R, CHEN B, WANG A, et al. Intestinal FXR deficiency induces dysregulation of xanthine oxidase and accounts for sex difference in hyperuricemia [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 226: 374-388.
- [55] SHAN B, CHEN T, HUANG B, et al. Untargeted metabolomics reveal the therapeutic effects of Ermiao wan categorized formulas on rats with hyperuricemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114545.
- [56] ZHAO Z X, TANG X H, JIANG S L, et al. Astragaloside IV improves the pharmacokinetics of febuxostat in rats with hyperuricemic nephropathy by regulating urea metabolism in gut microbiota [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1031509.
- [57] WU Y, WANG Y, OU J, et al. Effect and mechanism of ShiZhiFang on uric acid metabolism in hyperuricemic rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 6821387.
- [58] LING L, WEI Y X, SUN Y F, et al. Effect of androgen on bone metabolism in hyperuricemic rats [J]. *Arch Med Sci*, 2020, 18(5): 1351-1356.
- [59] LIN C, ZHENG Q, LI Y, et al. Assessment of the influence on left ventricle by potassium oxonate and hypoxanthine-induced chronic hyperuricemia [J]. *Exp Biol Med*, 2023,

- 248(2): 165-174.
- [60] WANG Z, SONG L, LI X, et al. Lactiplantibacillus pentosus P2020 protects the hyperuricemia and renal inflammation in mice [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1094483.
- [61] MA W, ZHOU L, LI Y, et al. Persistent purine metabolic abnormality induces the aggravation of visceral inflammation and intestinal microbiota dysbiosis in magang goose [J]. *Front Vet Sci*, 2021, 8: 737160.
- [62] CHHANA A, LEE G, DALBETH N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015, 16: 296.
- [63] 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): 4824-4827.
- LIU X Y, ZHU X J, GUO J, et al. The effect of different strains on mouse hyperuricemia model [J]. *Prog Mod Biomed*, 2011, 11(24): 4824-4827.
- [64] DUTTA S, SENGUPTA P. Men and mice: relating their ages [J]. *Life Sci*, 2016, 152: 244-248.
- [65] FAN N, YU Y, LI L, et al. Uricase deficiency causes mild and multiple organ injuries in rats [J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e0256594.
- [66] 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: 135-145.
- [67] 吴丹, 刁勇, 徐先祥. 高尿酸细胞模型研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(2): 236-240.
- WU D, DIAO Y, XU X X. Progress in research on hyperuricemia cell model [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2021, 26(2): 236-240.
- [68] LIU Y, GONG S, LI K, et al. Coptisine protects against hyperuricemic nephropathy through alleviating inflammation, oxidative stress and mitochondrial apoptosis via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113941.
- [69] CHANG Y H, CHIANG Y F, CHEN H Y, et al. Anti-inflammatory and anti-hyperuricemic effects of chrysin on a high fructose corn syrup-induced hyperuricemia rat model via the amelioration of urate transporters and inhibition of NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(4): 564.
- [70] CHIANG H Y, CHU P H, CHEN S C, et al. MFG-E8 promotes osteogenic transdifferentiation of smooth muscle cells and vascular calcification by regulating TGF- β 1 signaling [J]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 364.
- [71] 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 G L, ZHANG Q L, MA X Q, et al. Hyperuricemia model induced by yeast in mice [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2003, 19(4): 467-469.
- [72] WANG J, CHEN R, WU K, et al. Establishment and optimization of a novel mouse model of hyperuricemic nephropathy [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2427181.
- [73] 邱广楠, 李紫东, 苗明三. 基于数据挖掘的高尿酸血症动物模型应用特点分析 [J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(2): 222-227.
- QIU G N, LI Z D, MIAO M S. Analysis of application characteristics of hyperuricemia animal model based on data mining [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2023, 34(2): 222-227.
- [74] CHEN N, LIU D, HE Z, et al. *Tinospora crispa* (L.) Hook. f. & Thomson vines ameliorates hyperuricemia by inhibiting synthesis and promoting excretion of uric acid through targeting NLRP3/caspase-1/IL-1 β pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 340: 119271.
- [75] SONG K, KONG X, ZHANG Z, et al. Sleeve gastrectomy ameliorates renal injury in obesity-combined hyperuricemic nephropathy mice by modulating the AMPK/Nrf2/ABCG2 pathway [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 22834.
- [76] LI Y, LI H, WANG R, et al. Protective effect of sodium butyrate on intestinal barrier damage and uric acid reduction in hyperuricemia mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114568.
- [77] PARK S K, ROSENTHAL T R, WILLIAMS J S, et al. Metabolic and cardiovascular effects of chronic mild hyperuricemia in rodents [J]. *J Investig Med*, 2018, 66(7): 1037-1044.
- [78] CAO Y, WANG Y, LI W, et al. Fasudil attenuates oxidative stress-induced partial epithelial-mesenchymal transition of tubular epithelial cells in hyperuricemic nephropathy via activating Nrf2 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 975: 176640.
- [79] LIU M, SHEN J, CHEN X, et al. Evaluating renal injury characteristics in different rat models of hyperuricemia and elucidating pathological molecular mechanisms via serum metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1433991.
- [80] 张楠, 胡欣瑜, 董鲜祥, 等. 高尿酸血症动物模型的研究进展 [J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 40(6): 129-134.
- ZHANG N, HU X Y, DONG X X, et al. Update of animal models with hyperuricemia [J]. *J Kunming Med Univ*, 2019, 40(6): 129-134.
- [81] HAN Q Q, REN Q D, GUO X, et al. Punicalagin attenuates hyperuricemia via restoring hyperuricemia-induced renal and intestinal dysfunctions [J]. *J Adv Res*, 2025, 69: 449-461.