



# 不同造模剂诱导大鼠高尿酸血症模型的可行性比较

周道远, 陈敏, 刘岩

(暨南大学第四附属医院肾内科, 广州 510220)

**【摘要】** 目的 比较三种高尿酸血症大鼠模型的可行性。方法 实验大鼠随机分为三个造模组和对照组。造模组分别予5% 氧嗪酸钾(5% OA)饲料、10% 酵母粉(10% YE)饲料、10% 酵母粉+2% 氧嗪酸钾(10% YE+2% OA)饲料饲养3周后予普通饲料饲养1周,对照组予普通饲料。每周留取大鼠血、尿标本,检测尿酸、肌酐、尿素氮、白蛋白、甘油三酯、胆固醇等指标的变化。结果 与对照组相比,5% OA组血尿酸在各周均升高( $P < 0.05$ );10% YE组血尿酸仅在第2周升高( $P < 0.05$ );10% YE+2% OA组血尿酸在第1、2周升高( $P < 0.05$ ),第3周下降至正常。造模组与对照组的体重、血清肌酐、血清尿素氮、血清白蛋白水平无差异。结论 5% OA模型可形成较稳定的高尿酸血症状态,10% YE模型难以达到高尿酸血症状态,10% YE+2% OA模型血尿酸水平欠稳定。

**【关键词】** 氧嗪酸钾; 酵母粉; 高尿酸血症; 动物模型; 大鼠

**【中图分类号】** R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2012)10-0023-04

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2012.010.006

## Comparison of the Feasibilities of Different Inducing Agents in the Establishment of Rat Models of Hyperuricemia

ZHOU Dao-yuan, CHEN Min, LIU Yan

(Department of Nephrology, the Fourth Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510220, China)

**【Abstract】 Objective** To compare three rat models of hyperuricemia induced by different agents. **Methods** Twenty healthy male adult (SPF) Sprague-Dowley rats were randomly distributed into three model groups and control group. Rats in the model groups received 5% oxonate diet (5% OA), 10% yeast extract diet (10% YE), 10% yeast extract + 2% oxonate diet (10% YE + 2% OA), respectively, for three weeks, and then normal diet for one week. The control group received normal diet. Blood and urine samples were assayed to determine the levels of uric acid, creatinine, nitrogen, albumin, triglyceride and cholesterol. **Results** Compared with the control group, serum uric acid levels in the 5% OA group were significantly higher and consistently ( $P < 0.05$ ). The serum uric acid levels in the 10% YE group increased only in the second week ( $P < 0.05$ ). In the 10% YE + 2% OA group, serum uric acid levels increased in the first and second weeks ( $P < 0.05$ ), then decreased. There were no significant differences in the serum creatinine, nitrogen, albumin and body weight among the four groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The rat model of hyperuricemia induced by 5% OA is stable and enduring. The 10% YE models hardly reach hyperuricemia status. The 10% YE + 2% OA models have unstable high level of serum uric acid.

**【Key words】** Potassium oxonate; Yeast extract; Hyperuricemia; Animal models; Rat

[基金项目] 广州市科技计划项目(2009J1-C331); 广东省自然科学基金项目(S2011010005565)。

[作者简介] 周道远(1974-), 女, 研究方向: 肾小球疾病。

[通讯作者] 刘岩(1963-), 男, 主任医师, 博士, 研究方向: 肾脏病与营养。E-mail: rabbitian127@hotmail.com。

尿酸是嘌呤的代谢产物,尿酸可被尿酸酶分解为尿囊素,由于人类缺乏尿酸酶,嘌呤代谢以尿酸形式排出人体外,如尿酸生成增多或排泄减少时则发生高尿酸血症<sup>[1]</sup>。大鼠等啮齿类哺乳动物体内可分泌尿酸酶,故很少发生高尿酸血症。尿酸酶抑制剂氧嗪酸及氧嗪酸盐可抑制尿酸分解成尿囊素,最早报道用 5% 氧嗪酸可诱导慢性高尿酸血症大鼠模型,近年有报道 2% 氧嗪酸饲喂大鼠可使血尿酸水平轻微升高<sup>[2,3]</sup>,国内多使用氧嗪酸钾灌胃或腹腔注射,但尿酸酶抑制剂的造模机制与人类原发性高尿酸血症的主要发病机制有一定差距。酵母粉可增加含氮的有机碱,干扰体内嘌呤代谢而增高血尿酸水平,可能更符合原发性高尿酸血症的发病机理。国内报道用 10% 酵母粉 + 0.1% 腺嘌呤喂养大鼠可形成高尿酸血症状态<sup>[4,5]</sup>。但鼠类体内存在尿酸酶,可使血尿酸水平逐渐降低,尚不能形成稳定持久的高尿酸血症。此外腺嘌呤有一定毒性,对动物食量及肾功能有影响。如联合酵母粉和小剂量氧嗪酸钾,是否助于稳定高尿酸血症状态有待实验研究。本实验将比较 5% 氧嗪酸钾、10% 酵母粉、10% 酵母粉 + 2% 氧嗪酸钾三种大鼠高尿酸血症造模方法,以期确定一种较合适的慢性高尿酸血症大鼠模型。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 20 只,体重 180 ~ 200 g,由广东省医学实验动物中心提供,合格证编号 0066837。实验动物饲养许可证号:SCXK(粤)2008-0002。

### 1.2 材料和设备

氧嗪酸钾 (potassium oxonate, 济南中科一通化工有限公司, 20100516)。酵母粉 (yeast extract, YE, 英国 Oxoid 公司, 1112852-02)。尿酸、肌酐、尿素氮、甘油三脂、胆固醇、白蛋白、高密度脂蛋白以日立-7060 全自动生化分析仪检测。

### 1.3 方法

20 只实验大鼠随机分为四组。三个造模组: 5% 氧嗪酸钾 (5% OA) 组、10% 酵母粉 (10% YE) 组、10% 酵母粉 + 2% 氧嗪酸钾 (10% YE + 2% OA) 组; 对照组: 普通饲料组。大鼠按组别分笼饲喂, 自由摄食。造模组在使用造模饲料饲喂 3 周后, 予普通饲料饲喂 1 周; 对照组予普通饲料饲喂 4 周。每周记录 2 次大鼠体重和饲料的消耗量。分别在实验前、实验第 1、2、3、4 周取大鼠血清标本, 测定血尿酸、肌酐、尿素氮、高密度脂蛋白、甘油三酯、胆固醇和白蛋白, 留取 24 h 尿, 检测 24 h 尿尿酸、尿肌酐、尿尿素氮和尿蛋白。

对照组大鼠饲料采用普通颗粒饲料 (鼠料合格证号: 0066976)。在普通饲料粉中分别添加 5% OA、10% YE、10% YE + 2% OA, 将药物和普通饲料搅拌均匀压制成颗粒, 辐照灭菌, 配置成造模组大鼠饲料。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS16.0 统计学软件进行分析。结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析, 后续 SNK 比较。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠的一般情况比较

4 组大鼠的饲料消耗量在 4 周均无差异 (P > 0.05)。实验第 1、2、3 周, 20 只大鼠的体重与实验前相比, 均有增加。实验各周, 4 组大鼠的体重、血清白蛋白差异无显著性 (P > 0.05)。

### 2.2 血清学生化指标的变化

不同造模剂对大鼠血尿酸的影响见表 1。与对照组相比, 5% OA 组大鼠血尿酸在第 1、2、3 周均增高 (P < 0.05); 10% YE 组血尿酸水平仅在第 2 周时增高 (P < 0.05); 10% YE + 2% OA 组血尿酸在第 1、2 周增高 (P < 0.05), 第 3 周时血尿酸水平与对照组相比差异无显著性。

表 1 各组大鼠血尿酸的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of serum uric acid in the rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Groups	例数 Number	血尿酸 Serum uric acid ( $\mu\text{mol/L}$ )			
		0 周 Week 0	第 1 周 Week 1	第 2 周 Week 2	第 3 周 Week 3
5% OA	5	131.14 ± 20.21	212.48 ± 54.84 *	198.28 ± 33.05 *	212.08 ± 7.45 *
10% YE	5	138.52 ± 16.50	109.12 ± 25.88	168.76 ± 33.04 *	159.98 ± 41.65
10% YE + 2% OA	5	138.54 ± 30.91	205.08 ± 33.06 *	176.14 ± 30.91 *	162.60 ± 30.42
Control	5	131.14 ± 20.12	116.38 ± 16.50	124.40 ± 20.27	130.78 ± 19.88

注: 与对照组相比, \* P < 0.05

Note: Compared with the control group, \* P < 0.05

实验前、实验 1、3 周,四组大鼠的血肌酐、血尿素氮无差异,且均数接近。在实验 2 周,5% OA 组大鼠血肌酐、血尿素氮的均数值水平均较对照组增高[(50.08 ± 13.75) vs. (40.88 ± 1.52) μmol/L; (7.51 ± 1.77) vs. (5.38 ± 0.91) mmol/L],但差异未达统计学显著性( $P = 0.054$ ;  $P = 0.057$ )。实验 2 周,10% YE 组和 2% OA + 10% YE 组的血肌酐、血尿素氮与对照组相比差异无显著性,且均数接近。

四组大鼠各周的血清甘油三酯水平均无差异。与对照组相比,造模组血清高密度脂蛋白和血清胆固醇均降低( $P < 0.05$ )。见表 2、表 3。

### 2.3 尿生化指标的变化

实验过程中,三个造模组和对照组相比,24 h 尿酸、尿素氮、肌酐和蛋白排泄量均差异无显著性。

### 2.4 停止饲喂造模药物后血尿酸的变化

实验第 4 周,给予大鼠普通饲料继续饲喂,1 周后复查血尿酸值,三个造模组血尿酸水平较前均下降,与对照组相比差异无显著性( $P > 0.05$ )。停用造模剂 1 周后,各组间血肌酐和血尿素氮差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

高尿酸血症是痛风发作的生化基础,且是慢性肾脏病、冠心病、脑血栓的独立危险因素。近年高尿酸血症发病率逐渐上升,寻找一种合适的高尿酸血症动物模型对高尿酸血症及相关疾病的研究显得尤为重要。

啮齿类动物高尿酸血症模型的制作方法主要有 3 种<sup>[6-9]</sup>:(1) 增加体内尿酸前体(如腺嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、酵母)及外源性尿酸的量,有时与抑制尿酸排泄的药物一起使用;(2) 给予尿酸酶抑制剂,减少尿酸的分解;(3) 破坏尿酸酶基因及基因重组法。腺嘌呤法可以显著提高血尿酸水平,但是腺嘌呤有毒性,有可能引起动物肾功能损害甚至死亡。酵母法类似于人类高蛋白饮食导致嘌呤核苷酸代谢紊乱诱发的高尿酸血症,但鼠类体内的尿酸酶使得高尿酸血症难以持久。基因重组法技术要求高且价格昂贵。

我们的结果显示 5% 氧嗪酸钾组大鼠在实验 1、2、3 周血尿酸值均高于对照组( $P < 0.05$ ),提示 5% 氧嗪酸钾喂养可保持稳定的高尿酸血症状态。5% 氧嗪酸钾组大鼠在各周血肌酐、尿素氮较对照组无升高。第 2 周时血肌酐( $P = 0.054$ )、尿素氮( $P = 0.057$ )与对照组相比虽然未达到统计学差异,但  $P$  值接近 0.05。既往有报道氧嗪酸灌胃可出现实验大鼠血肌酐、尿素氮增高<sup>[10]</sup>,因此我们考虑使用 5% 氧嗪酸钾造模应关注造模早期大鼠的肾功能。

10% 酵母粉组大鼠的血尿酸仅在第 2 周出现一过性增高,高尿酸血症状态稳定性较差。如增加酵母粉的给药剂量,则有可能因其高蛋白成分而导致模型大鼠氮质血症。因此,我们认为单纯酵母粉造模的可行性不佳。

10% 酵母粉 + 2% 氧嗪酸钾组大鼠在实验第 1、2 周血尿酸增高,但第 3 周尿酸水平较前下降,分析

表 2 各组大鼠血清高密度脂蛋白的比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 2 Comparison of serum high density lipoprotein in the rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Groups	例数 Number	血清高密度脂蛋白 Serum high density lipoprotein(μmol/L)			
		0 周 Week 0	第 1 周 Week 1	第 2 周 Week 2	第 3 周 Week 3
5% OA	5	2.31 ± 0.49	1.96 ± 0.23*	1.72 ± 0.30*	1.22 ± 0.20*
10% YE	5	2.40 ± 0.24	2.40 ± 0.24*	1.80 ± 0.20*	1.57 ± 0.24*
10% YE + 2% OA	5	2.30 ± 0.22	2.05 ± 0.20*	1.72 ± 0.00*	1.40 ± 0.20*
Control	5	2.48 ± 0.47	2.74 ± 0.24	2.23 ± 0.36	2.01 ± 0.24

注: \* 与对照组相比  $P < 0.05$

Note: \* Compared with the control group,  $P < 0.05$ .

表 3 各组大鼠血清胆固醇的比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 3 Comparison of serum cholesterol in the rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别 Groups	例数 Number	血清胆固醇 Serum cholesterol(μmol/L)			
		0 周 Week 0	第 1 周 Week 1	第 2 周 Week 2	第 3 周 Week 3
5% OA	5	2.96 ± 0.55	2.81 ± 0.25*	2.52 ± 0.27*	1.95 ± 0.22*
10% YE	5	2.97 ± 0.23	2.77 ± 0.20*	2.49 ± 0.30*	2.03 ± 0.15*
10% YE + 2% OA	5	2.91 ± 0.17	2.83 ± 0.23*	2.89 ± 0.06	2.17 ± 0.15*
Control	5	3.15 ± 0.06	3.31 ± 0.26	2.97 ± 0.17	2.65 ± 0.32

注: \* 与对照组相比,  $P < 0.05$

Note: \* Compared with the control group,  $P < 0.05$

原因可能为酵母引起血尿酸生成增多后,尿酸酶代偿性增多,2% 氧嗪酸钾不足以抑制代偿性增多的尿酸酶,因而出现后续的血尿酸降低。该组造模方式无肾功能的改变。如适当增加氧嗪酸钾的浓度,或调整氧嗪酸钾和酵母的比例,有可能达到良好的造模效果。

三组造模大鼠的体重、血清白蛋白与对照组相比差异无显著性,未出现营养不良,提示在饲料中添加氧嗪酸钾或酵母是较为安全的造模方法。本实验造模组血胆固醇水平降低,血甘油三酯水平与对照组相比差异无显著性,与既往报道有差异。高尿酸血症状态是否会通过干扰羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶来减少胆固醇合成有待进一步研究。

5% 氧嗪酸钾制备的大鼠模型血尿酸水平升高明显,持续时间长,肾损害不明显,可作为一种较稳定的高尿酸血症模型。10% 酵母粉难以达到高尿酸血症状态。10% 酵母粉 + 2% 氧嗪酸钾在实验早期可引起血尿酸的增高,但血尿酸值随着时间的延长而降低,可考虑调整两者药物浓度比以制备高尿酸血症模型。本实验所用的三种造模方法,均需持续给药以维持高尿酸血症状态,停药后血尿酸值可迅速降至正常。

#### 参考文献:

[ 1 ] Stavriv B, Johnson WJ, Grice HC. Uric acid nephropathy: an

experimental model [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1969, 130: 512 - 516.

- [ 2 ] Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2002, 282(6): F991 - 997.
- [ 3 ] Kim YG, Huang XR, Suga S, et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in experimental uric acid nephropathy [J]. Mol Med, 2000, 6(10): 837 - 848.
- [ 4 ] 申海莉,文绍敦. 酸脂清胶囊治疗尿酸性肾病的实验研究 [J]. 青海医学院学报, 2005, 26(1): 57 - 59.
- [ 5 ] 奚九一,赵兆琳,鲁培基,等. 高尿酸血症肾病的实验动物模型研究 [J]. 上海中医药杂志, 2001, 35(10): 10 - 12.
- [ 6 ] 全国辉,张懿,马玲. 高尿酸血症啮齿类动物模型研究进展 [J]. 毒理学杂志, 2009, 23(2): 159 - 161.
- [ 7 ] Chen GL, Wei W, Xu SY. Effect and mechanism of total saponin of dioscorea on animal experimental hyperuricemia [J]. Am J Clin Med, 2006, 34(1): 77 - 85.
- [ 8 ] 朱克莉,陈光亮,马泽. 高尿酸血症实验模型概况 [J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(1): 78 - 80.
- [ 9 ] 熊湘明,曲竹,贾锡. 大鼠高尿酸血症肾损害模型的建立 [J] 中国比较医学杂志, 2005, 15(4): 206 - 209.
- [ 10 ] 陈文照,徐红,谷焕鹏. 尿酸利仙治疗痛风性肾病的实验研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(7): 422 - 433.

[ 修回日期 ] 2012-09-25