

高脂高嘌呤饮食联合氧嗪酸钾诱导 鹌鹑糖脂代谢紊乱及其并发症

张 燕, 马菱蔓, Sarah Wambui Amadi, 巫冠中

(中国药科大学药理教研室, 南京 210009)

【摘要】 目的 旨在建立一种实用的动物慢性代谢疾病模型,探讨高尿酸血症与糖脂代谢的相关性,以及其病理损伤机制。方法 采用高脂高次黄嘌呤饮食+氧嗪酸钾联合造模,检测鹌鹑血清尿酸和甘油三酯动态含量变化,并在实验结束后测定血清中各相关指标,并对肝、肾、主动脉进行病理检测。结果 高脂高次黄嘌呤饲料+氧嗪酸钾诱导可以明显升高鹌鹑血清尿酸和甘油三酯含量。糖耐量实验表明,联合造模组鹌鹑血糖峰值较高,血糖变化曲线下面积均大于其他各组,胰岛素水平也明显较其他组高。联合造模组还能升高血清谷草转氨酶、谷丙转氨酶活力及尿素氮、肌酐含量,对肝脏、主动脉和肾脏具有明显的损伤作用,这些损伤作用能被苯扎贝特和非布索坦不同程度缓解。结论 高脂高次黄嘌呤食饲+氧嗪酸钾联合诱导可以建立一种简便、稳定、持久的动物慢性代谢疾病模型。

【关键词】 高尿酸血症;鹌鹑;高脂血症;高胰岛素血症

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 01-0058-07

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2016.001.011

High fat high purine diet combined oteracil potassium induced quail glucose and lipid metabolic disorders and complications

ZHANG Yan, MA Ling-man, Sarah Wambui Amadi, WU Guan-zhong

(Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

【Abstract】 Objective To establish a practical animal model of chronic metabolic syndrome (MS) and to investigate the correlation and pathological mechanism between hyperuricemia and glucose/lipid metabolism. **Methods** High fat purine diet + oteracil potassium were used to establish the MS model. Quail serum uric acid and triglyceride were tested every one/two weeks and other parameters were determined at the end of the procedure along with histopathology examination. **Results** Uric acid and triglyceride levels in serum were markedly enhanced by the long-term stimulation of high fat purine diet + oteracil potassium. Glucose tolerance test showed that the peak value of glucose and the area under curve in model group were higher than the others, as well as the insulin levels. Meanwhile, the modeling agents increased aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, blood urea nitrogen, creatinine and induced liver, kidney and artery injuries. These injuries were partially alleviated by bezafibrate or febuxostat. **Conclusions** The results of the present study suggest that high fat purine diet + oteracil potassium could induce a simple, stable and durable animal model of chronic metabolic disorders.

[作者简介] 张燕(1990-),女,硕士生,专业:药理学。

[通讯作者] 巫冠中(1956-),男,教授,研究方向:内分泌药理。E-mail: wwbsabc@163.com。

【Key words】 Hyperuricemia; Quail; Hyperlipidemia; Hyperinsulinemia

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是由胰岛素抵抗引发的一系列生化、体液代谢失常, 从而引起多种物质代谢异常的综合征, 常包括高血压、高血糖、胰岛素抵抗、血脂异常、肥胖等^[1-2]。高尿酸血症属于嘌呤代谢障碍性疾病, 是代谢综合征各组分 (高血压、心血管疾病和糖尿病等) 的预测因子。研究发现, 血尿酸水平与尿素氮、甘油三酯、空腹胰岛素水平等呈正相关, 而与高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 负相关^[3]。动物实验研究也表明, 降低血尿酸水平能够预防甚至逆转代谢综合征的发展进程, 与之相关的可能机制是尿酸和胰岛素之间的相互作用。升高的血尿酸使内皮功能受损, 减弱一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的生物利用度, 导致高胰岛素血症, 高胰岛素血症反过来降低肾近曲小管对尿酸的排泄, 导致尿酸在体内的进一步积聚^[4]。Nakagawa 等^[5] 研究发现尿酸可剂量依赖性地抑制血管内皮功能, 其能够通过黄嘌呤氧化酶系统激活氧化应激反应诱发动脉粥样硬化。

目前高尿酸模型的建立方法虽然很多, 但是仍存在不足。灵长类动物缺乏尿酸酶^[6], 而大多数动物 (如大、小鼠) 体内依然存在尿酸酶, 其可将体内尿酸进一步分解为水溶性极好的尿酸素^[7], 不易积蓄, 且肾脏排泄能力强大。这些也是小鼠血尿酸水平在高尿酸形成后, 继续给造模剂血尿酸反而降低的原因, 其大大限制了大、小鼠在高尿酸血症造模方面的应用^[8]。通过实验手段破坏尿酸酶基因或采用基因重组法制备高尿酸血症模型, 往往仅依赖于遗传因素, 忽略环境的影响, 且过程复杂, 成本高^[9]。禽类由于缺乏尿酸酶, 体内尿酸能以原形排出体外, 其嘌呤核苷酸的代谢途径与人相似, 故选用禽类作为高尿酸血症动物模型能较确切反映体内嘌呤核苷酸的代谢水平, 且具有高尿酸血症水平持续稳定的优点^[10]。

本课题主要研究高尿酸与 MS 之间的相关关系, 以鹌鹑作为研究对象, 采用高嘌呤饲料喂饲为基础造模方法, 辅以尿酸酶抑制剂-氧嗪酸钾以提高成模效果; 并进一步结合高脂饮食处理, 拟在高尿酸基础上建立脂代谢紊乱或胰岛素抵抗的复合模型。高嘌呤食饵类似于人类的高蛋白饮食, 其易导致嘌呤核苷酸代谢紊乱诱发高尿酸血症, 氧嗪酸钾是尿酸的类似物, 作为化学诱导剂可抑制尿酸分解

代谢, 增加体内血清尿酸水平^[11], 而高油脂食饵类似于人类的肥甘饮食, 其易导致机体血脂代谢紊乱诱发高脂血症和胰岛素抵抗, 二者结合, 建立的糖、脂代谢紊乱模型稳定, 重现性好, 且该模型简便、持续时间长, 与代谢综合症病理特征类似, 利于观察药物对高尿酸血症诱发 MS 的治疗作用, 并进一步探讨疾病发生的机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

中国白羽鹌鹑, 5 周龄, 40 只, 雌雄各半, 体重 85 ~ 100 g, 购自: 安徽芜湖市伟业鹌鹑养殖场。饲养条件: 室温 20 ~ 24℃, 相对湿度 45% ~ 65%, 明暗周期 12 h/12 h。

1.2 试剂与仪器

氧嗪酸钾、次黄嘌呤购自合肥博美生物科技有限责任公司; 尿酸购自国药集团化学试剂有限公司; 四氧嘧啶 (Alloxan Monohdrate) 购自 Sigma 公司; 苯扎贝特购自江苏天士力帝益药业有限公司; 非布索坦原料药由中国药科大学应用化学研究所提供。尿酸 (uric acid, UA)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、葡萄糖 (glucose) 试剂盒购自中生北控生物科技股份有限公司; 黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XOD)、胰岛素 (insulin, INS) 放免、脂肪酶 (lipase, LPS)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所; BS1072 (Col4A1 (G46))、BS6005 (VCAM-1 一抗)、BS2980 (ICAM-1 一抗)、BSxxx (PAI-1 一抗) 购自武汉博士德生物工程有限公司; 其他试剂均为市售分析纯。鹌鹑饲料为本实验室自制, 配方如下: 正常饲料总热量约为 354 kcal/100 g, 分别含黄豆粉 (418 kcal/100 g) 15%, 玉米粉 (341 kcal/100 g) 50%, 面粉 (344 kcal/100 g) 35%; 单纯高脂饲料总热量约为 423 kcal/100 g, 分别为黄豆粉 8.5%, 玉米粉 50%, 面粉 16.5%, 熟猪油 (897 kcal/100 g) 10%, 胆固醇 (715 kcal/100 g) 1%, 全蛋粉 (545 kcal/100 g) 5%, 糖 (400 kcal/100 g) 9%。高脂高次黄嘌呤饲料总热量约为 419 kcal/100 g, 分别为黄豆粉 8%, 玉米粉 50%, 面粉 16%, 熟猪油 10%, 胆固醇 1%, 全蛋粉 5%, 糖 9%, 次黄嘌呤 1%。

1.3 实验动物分组及造模方法

为探讨高脂高嘌呤饮食联合氧嗪酸钾诱导鹌鹑糖脂代谢紊乱情况,设普通饲料对照组(A组),单纯高脂饲料对照组(B组),高脂高嘌呤饮食联合氧嗪酸钾诱导组(C组),以及苯扎贝特和非布索坦干预组(D组和E组)。具体方法如下:40只鹌鹑随机分为5组,每组8只,普通饲料适应饲养5d后,A组继续饲喂普通饲料,其余4组换为高脂饲料饲喂,2周后改用高次黄嘌呤饲料饲喂,第五周开始进行分组处理:A组仍给予普通饲料,B组单纯高脂饲料,C组高脂高次黄嘌呤饲料+氧嗪酸钾200 mg/kg,皮下注射(sc),D组高脂高次黄嘌呤饲料+氧嗪酸钾200 mg/kg,sc+苯扎贝特100 mg/kg,灌胃(ig),E组高脂高次黄嘌呤饲料+氧嗪酸钾200 mg/kg,sc+非布索坦5 mg/kg,ig,连续处理9周。

1.4 鹌鹑血清指标的测定

实验期间鹌鹑于翼下静脉丛采集空腹血样(禁食不禁水12h),离心(3000 r/min),分离血清,前8周,每两周测定空腹血清UA和TG含量1次;后6周,每周均测定空腹血清UA和TG含量的变化情况。末次给药后2h断头取血,分离血清测定XOD、LPS活性,INS含量,以及肝功能指标血清AST和ALT的含量,肾功能指标血清BUN和Cr的含量。

1.5 鹌鹑糖耐量试验

第13周后(即63d后),鹌鹑经12h禁食不禁水后,翅静脉丛取血,采集空腹血样后灌服糖负荷2 g/kg,并于服糖后0.5h、1h、2h取血,测定各时间点鹌鹑血糖含量。

1.6 组织病理学检测

收集各组鹌鹑心脏主动脉弓、肝脏、右肾经10%甲醛溶液固定,进行HE染色^[12],步骤如下:1)取材组织块,经固定后,常规石蜡包埋,4 μm切片;2)切片经二甲苯脱蜡(2次,每次5~10min),经各级乙醇至水洗(100%乙醇2min、95%的乙醇1min、

80%乙醇1min、75%乙醇1min、蒸馏水洗2min);3)苏木素染色5min,自来水冲洗;4)盐酸乙醇分化30s;5)自来水浸泡15min;6)置伊红液染色2min;7)常规脱水,透明,封片(95%乙醇2次、100%乙醇2次1min,每次1~2min;二甲苯-苯酚(3:1)5min;二甲苯2次,每次3~4min;中性树脂封固)。在光学显微镜下观察分析各组鹌鹑组织病理学结果。

1.7 统计学处理

各组数据均采用均数±标准误($\bar{x} \pm s\bar{x}$)表示,使用Graphpad 5.0软件进行图形处理,采用SPSS 10.3软件进行独立样本t检验或单因素方差分析比较组间差异性, $P < 0.05$ 差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 空腹血清UA和TG动态变化

由图1A中可看出,鹌鹑饲喂高脂饲料以后,血清UA含量即开始上升。而自第5周加入高尿酸造模剂处理后,模型组(C组)UA水平上升最明显($P < 0.05$),且维持峰值时间达4周,其次为苯扎贝特组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),E组由于降尿酸药非布索坦的干预,UA水平与单纯高脂饲料组相似。图1B显示在高尿酸造模剂加入前,各组鹌鹑血清TG含量相近且水平较低。自第5周起加入高尿酸造模剂后,造模剂处理组鹌鹑TG水平即开始上升,以模型组(C)上升最明显($P < 0.05$),其次为非布索坦组(E)。第10周时,各组鹌鹑血清TG达到峰值(高脂饲料组除外),后逐渐呈下降趋势。

2.2 单次口服葡萄糖耐量(oral glucose tolerance test, OGTT)实验中血糖的变化情况

与普通饲料对照组相比,高脂高嘌呤饮食+氧嗪酸钾模型组在葡萄糖负荷后1h、2h血糖水平高于对照组($P < 0.05$),其余各组血糖变化水平差异无统计学意义(见表1)。

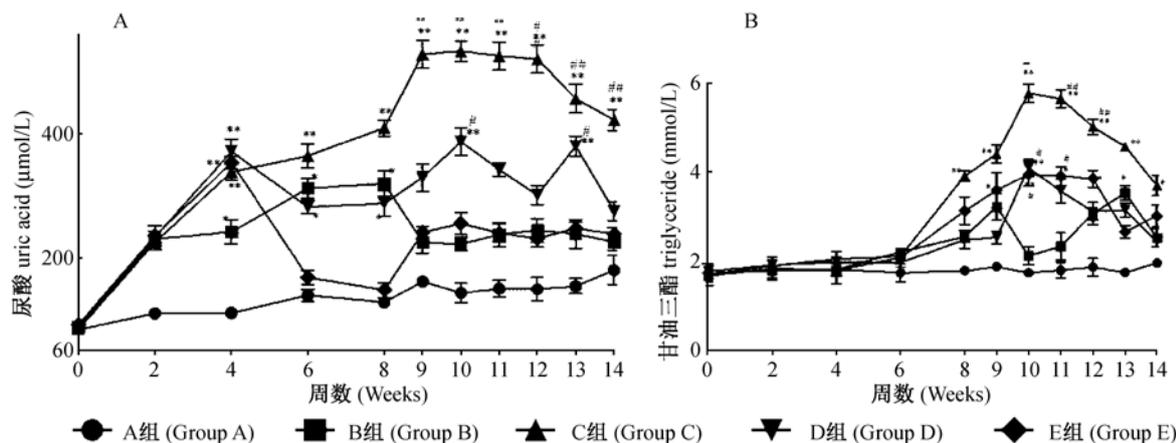
表1 鹌鹑糖耐量实验($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Tab.1 Quails glucose tolerance test

组别 (Groups)	葡萄糖 Glucose (mmol/L)			
	0 h	0.5 h	1 h	2 h
A组(Group A)	10.1 ± 0.7	25.9 ± 1.0	13.6 ± 1.5	10.6 ± 1.2
B组(Group B)	12.1 ± 0.6	25.0 ± 1.8	14.5 ± 1.4	13.8 ± 0.6
C组(Group C)	13.9 ± 1.0	30.3 ± 2.0	20.4 ± 3.4*	18.1 ± 2.6*
D组(Group D)	13.9 ± 1.4	25.5 ± 3.0	16.1 ± 2.1	16.0 ± 1.2
E组(Group E)	14.8 ± 1.0	23.1 ± 2.8	18.8 ± 2.2	15.8 ± 0.7

注:与对照组(A组)比较* $P < 0.05$ 。

Note: * $P < 0.05$ vs group A.



注:与 A 相比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 B 相比 # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

(A) UA 水平变化; (B) TG 水平变化。

A 组:正常对照组; B 组:高脂饲料组; C 组:高脂高次黄嘌呤 + 氧嗪酸钾组; D 组:高脂高次黄嘌呤 + 氧嗪酸钾 + 苯扎贝特组; E 组:高脂高次黄嘌呤 + 氧嗪酸钾组 + 非布索坦组。

图 1 鹌鹑空腹血清 UA 和 TG 水平变化

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs group A; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs group B.

(A) Serum UA levels; (B) Serum TG levels.

Group A: normal control; Group B: high fat diet; Group C: high fat purine diet + oteracil potassium (model group); Group D: modeling quail treated with bezafibrate; Group E: modeling quail treated with febuxostat.

Fig. 1 Quail fasting serum UA and TG levels.

表 2 高脂高嘌呤饮食对鹌鹑血清中 XOD、INS、LPS 含量影响以及对肝、肾功能相关指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Tab. 2 Effects of high fat purine diet on quails serum XOD, INS, LPS and parameters related to liver and kidney functions

组别 (Groups)	A 组 (Group A)	B 组 (Group B)	C 组 (Group C)	D 组 (Group D)	E 组 (Group E)
黄嘌呤氧化酶 XOD (U/L)	8.55 ± 0.63	20.90 ± 2.72 **	26.89 ± 4.97 **	18.32 ± 4.99 **	16.67 ± 3.8 **
胰岛素 INS (uIU/mL)	2.02 ± 0.86	4.44 ± 1.26 *	11.34 ± 2.05 ***	2.58 ± 0.83	6.58 ± 1.72 **
脂肪酶 LPS (U/L)	3.46 ± 0.25	3.96 ± 0.52	4.97 ± 0.64	4.69 ± 0.24	5.31 ± 0.74 *
谷草转氨酶 AST (U/L)	5.32 ± 1.42	29.78 ± 6.75 **	44.25 ± 8.25 **	15.12 ± 2.0 *	37.93 ± 6.0 **
谷丙转氨酶 ALT (U/L)	4.61 ± 0.51	9.45 ± 2.12 **	13.40 ± 2.75 **	5.60 ± 1.41	4.91 ± 0.50
肌酐 Cr (μmol/L)	153.60 ± 14.4	185.00 ± 8.1	217.00 ± 39.9	168.40 ± 20.2	191.70 ± 26.8
尿素氮 BUN (mmol/L)	2.20 ± 0.08	5.95 ± 1.07 **	8.57 ± 0.60 ***	5.25 ± 0.49 **	4.63 ± 0.69 **

注:与对照组(A组)比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与高脂饲料组(B组)比较 # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs group A; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs group B.

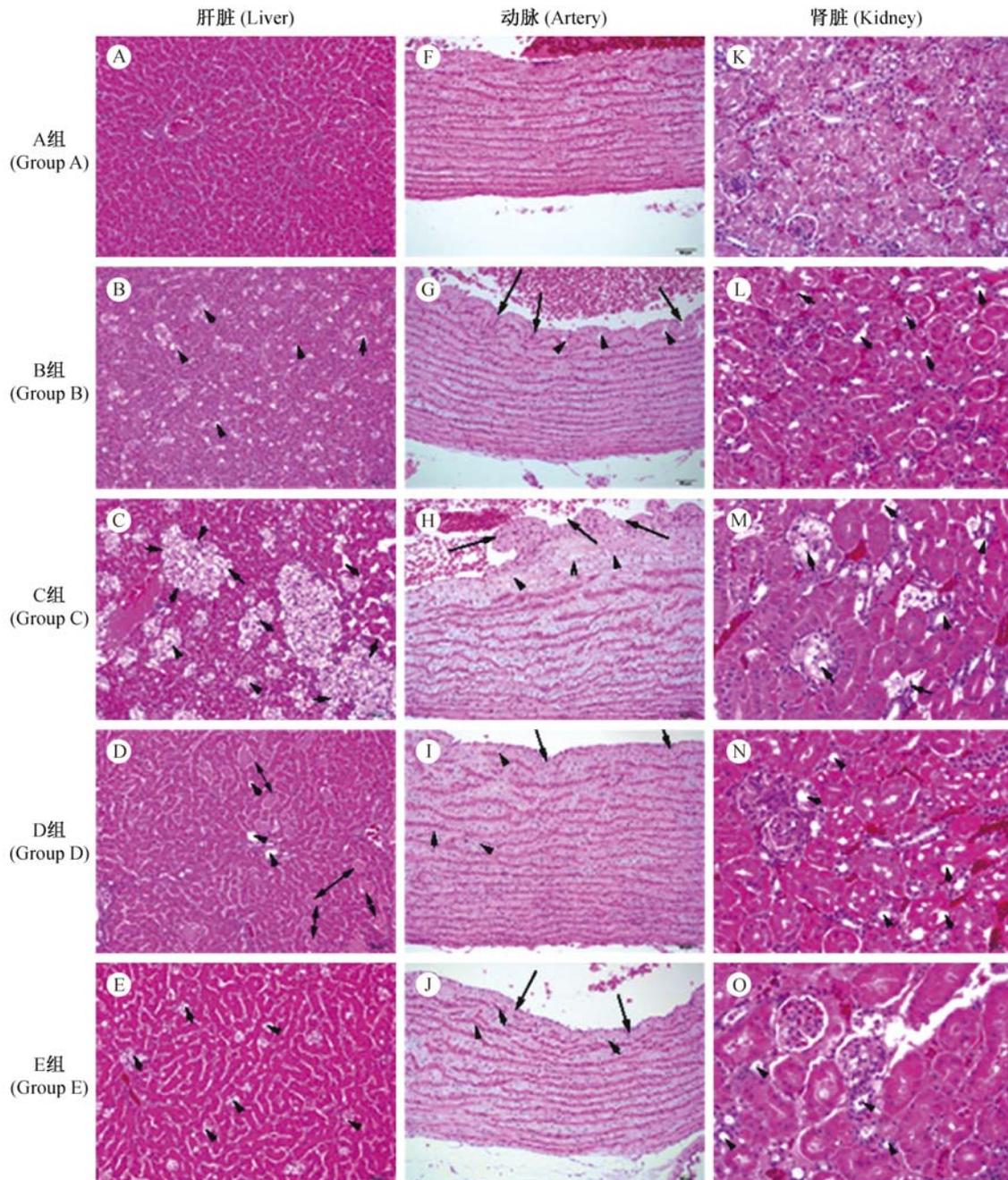
2.3 各组鹌鹑血清指标

与普通饲料对照组相比,单纯高脂饮食与高脂高嘌呤饮食 + 氧嗪酸钾诱导均能使血清 XOD 活力明显升高 ($P < 0.01$);但对 LPS 活性影响较小。胰岛素水平在高脂高嘌呤饮食 + 氧嗪酸钾诱导组尤为突出(与正常对照组和高脂对照组相比均 $P < 0.01$),非布索坦对血清 INS 水平表现出一定的降低作用。同时,高脂或高脂高嘌呤 + 氧嗪酸钾刺激也均能导致血清 AST 和 ALT 活力的明显升高 ($P < 0.01$),其中以高脂高嘌呤 + 氧嗪酸钾(C)诱导最明显 ($P < 0.01$),苯扎贝特(D)能明显降低 AST 含量,苯扎贝特(D)和非布索坦(E)均能明显降低 ALT 活力。与普通饲料对照组相比,高脂高嘌呤饮食诱导

下,血清 BUN 及 Cr 含量均升高(其中 BUN 升高水平尤为明显, $P < 0.05$),非布索坦能降低血清 BUN 的含量。苯扎贝特对 BUN 和 Cr 的影响作用并不明显。结果见表 2。

2.4 组织病理学检查

病理学检查结果显示:普通饲料对照组(A)鹌鹑除肝细胞出现微小的脂质小泡外,肾脏和动脉均未观察到明显病变;在单纯高脂饲料喂饲组(B),肾脏病变及其轻微,动脉病变与 E 组相似;在所有组别中,高脂高嘌呤饲料 + 氧嗪酸钾模型组(C)的病变最为明显,尤其以肾脏组织病变为主,肾脏病变的主要表现为:肾小球内有脂质沉积,肾小管空泡变性(如图 2 所示);使用苯扎贝特(D)和非布索坦



注:(A-E)肝细胞脂变(短箭头所示),肝细胞坏死(双向箭头所示);(F-J)主动脉壁脂质沉积(短箭头所示),有斑块形成及血管壁突起(长箭头所示);(K-O)肾小球内有脂质沉积(短箭头所示),肾小管空泡变性。

图2 各组鹌鹑肝脏、肾脏及动脉病变(HE染色 $\times 200$)

Note. (A-E) Short arrows show fatty degeneration of liver cells and double arrows show necrosis in liver;
(F-J) Short arrows show aortic wall lipid deposition, and long arrows show plaque formation and vessel wall projections in artery;
(K-O) Short arrows show glomerular lipid deposition and renal tubular degeneration in kidney.

Fig. 2 Histopathology of liver, artery and kidney (HE staining, $\times 200$)

(E)干预后,肾脏病变程度有所减轻。在高脂饲料作用下,B、C、D和E组的肝细胞脂质变性的程度严重于正常对照组,以C组最甚。动脉病变主要表现为主动脉壁脂质沉积,有斑块形成,C组的病变程度

最严重,B、E组动脉病变的程度相似,与C组比较明显减轻。

3 讨论

以高血糖、胰岛素抵抗、高血压和血脂代谢紊乱为主要病理特征的 MS 与多种致死性疾病,如冠心病、动脉粥样硬化等密切相关^[13]。已有研究充分表明糖脂代谢紊乱、中心性肥胖及糖尿病是 MS 的传统危险组分^[14]。近年来,随着国内外学者对 MS 的研究进一步深入,发现高尿酸血症(HUA)也与 MS 的发生及其并发症密切相关。有学者认为,HUA 可能是 MS 的组成成分之一^[15]。MS 各组分之间存在复杂的相互关系,由 MS 造成的高甘油三酯血症常伴有脂蛋白脂酶活性降低,功能异常的脂蛋白脂酶导致尿酸的清除障碍,而体内尿酸水平的升高可进一步促进脂蛋白脂酶活性降低,加重脂代谢异常。有研究表明,高尿酸血症是血脂异常的一种表现,高尿酸水平与体重指数(body mass index, BMI)、血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和 TG 的升高密切相关^[16]。在本课题研究中,我们选用缺乏尿酸酶,且尿酸代谢途径与人类相似的鹌鹑为研究对象^[17]。为证实 MS 模型制备的成功与否,采用了疗效较为确切的苯扎贝特和非布索坦作为阳性对照药^[18-19]。

高尿酸血症主要以血清 UA 浓度升高及血清 XOD 活力增强为主要表现。高甘油三酯血症是高脂血症主要临床表现之一。空腹 INS 水平和血清 TC、TG 含量等均可作为胰岛素抵抗的指标。本研究中,高脂饲料饲养初期,鹌鹑血清尿酸水平即开始升高,当结合高嘌呤饮食和氧嗪酸钾造模后,尿酸达峰值并能维持 4 周,苯扎贝特降脂药干预组能降低造模鹌鹑尿酸水平,而非布索坦的降尿酸作用更为明显,甚至接近正常水平,而单纯高脂饲料组并未能持续升高尿酸水平且在第 8 周后有下降趋势。也就是说高脂饲料可升高正常鹌鹑体内尿酸水平,但一段时间后尿酸水平可能恢复,而高嘌呤饮食与氧嗪酸钾可快速升高并维持高尿酸水平,同时除对照组外各组鹌鹑血清中 XOD 活性明显升高,尤以造模组为最高。在血清 TG 的变化中可以看出,高尿酸造模组 TG 高于单纯高脂组,且降尿酸药物能显著降低 TG 的水平,这可能是由于体内尿酸积聚,影响 TG 代谢所导致的。当加入高尿酸造模剂后,TG 迅速升高,且峰值远高于单纯高脂组,说明短期的高脂饲料饲养并不能造成鹌鹑高甘油三酯血症,结合高尿酸造模剂反而能有效、迅速地升高血清 TG 水平。高尿酸造模剂不仅能造成尿酸水平

的升高,并能导致脂代谢的紊乱。OGTT 实验表明,高尿酸造模组血糖峰值高,各时间点血糖均明显高于对照组,且血清中胰岛素水平远高于对照组,由此可见造模组还可能引起糖代谢的紊乱和胰岛素抵抗。以上结果表明高脂高嘌呤饮食联合氧嗪酸钾能引起尿酸、脂、糖代谢的紊乱,造成类似于人类慢性代谢疾病的病理状态。

肝、肾相关酶活性测定结果表明,除对照组外各组 AST 水平显著提高,高脂组和高脂+造模组 ALT 水平也明显升高,但能被苯扎贝特和非布索坦缓解。各组 Cr 水平无明显差异,而高脂组和高脂+造模组 BUN 显著升高,且药物干预未能缓解。即造模剂对鹌鹑肝、肾存在一定损伤作用。一般代谢综合征模型虽然也能造成血脂紊乱,但血管损伤程度较轻^[20],其他器官损伤亦不明显。而本文 HE 染色结果显示:肝细胞脂变,肾小球脂质沉积、肾小管空泡变性,主动脉壁脂质沉积,有斑块形成。以上病变皆与脂质沉积、变性有关,提示尿酸对脏器的损伤很大程度上来自于其对脂质代谢的影响,而其中肾脏、动脉损伤明显。采用苯扎贝特或非布索坦干预后,肾脏病变明显减轻。苯扎贝特对肝脏和动脉病变的改善作用不明显。非布索坦干预下,动脉和肾脏的病变得明显改善,表明非布索坦具有潜在的动脉和肾保护作用。

本研究采用高脂高嘌呤饮食+200 mg/kg 氧嗪酸钾联合诱导建立了一种简便、稳定、持久的近似慢性代谢综合征动物模型,为研究高尿酸与高糖脂血症的相互关系和代谢综合症的新药开发提供了基础。但由于鹌鹑血压难以测定,因此,建立更为全面的代谢综合征模型还需进一步完善。

参考文献:

- [1] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation [J]. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 2006, 23(5): 469-480.
- [2] 牛利, 韩德五, 许瑞龄, 等. 高糖高脂饮食诱导大鼠代谢综合征模型并发阿尔茨海默样变 [J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(8): 27-30.
- [3] Zhang Q, Zhang C, Song X, et al. A longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population [J]. *BMC public health*, 2012, 12(1): 419.
- [4] Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia [J]. *Current opinion in rheumatology*, 2013, 25(2): 210-216.

- [5] Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, *et al.* A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome [J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2006, 290 (3): F625 - F631.
- [6] Wu X, Muzny DM, Lee CC, *et al.* Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution [J]. *Journal of molecular evolution*, 1992, 34(1): 78 - 84.
- [7] 徐立, 时乐. 小鼠代谢性高尿酸血症模型的复制方法初探 [J]. *中国比较医学杂志*, 2006, 16(1): 1 - 4.
- [8] Vaziri N, Freel RW, Hatch M. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolism [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1995, 6(4): 1313 - 1317.
- [9] 胡健萍, 闫熙, 杨志伟, 等. 饮食诱导代谢综合征小鼠模型的建立 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(6): 34 - 38, 插 34.
- [10] 张冰. 鹌鹑高尿酸血症模型建立初探 [J]. *中国病理生理杂志*, 2001, 17(10): 1038 - 1040.
- [11] 牛艳芬, 高丽辉, 刘旭, 等. 芒果苷对氧嗪酸钾所致慢性高尿酸血症大鼠尿酸及肝肾功能的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(11): 1578 - 1581.
- [12] Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, *et al.* High-carbohydrate high-fat diet - induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats [J]. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 2011, 57(1): 51 - 64.
- [13] Goodman CC, Fuller KS, *Pathology: Implications for the physical therapist*. 2013; Elsevier Health Sciences.
- [14] Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, *et al.* Metabolic syndrome: definitions and controversies [J]. *BMC medicine*, 2011, 9 (1): 48.
- [15] Ito H, Abe M, Mifune M, *et al.* Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *PLoS one*, 2011, 6 (11): e27817.
- [16] Yang T, Chu C-H, Bai C-H, *et al.* Uric acid level as a risk marker for metabolic syndrome: a Chinese cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 525 - 531.
- [17] TSUDZUKI M. Excalfactoria quail as a new laboratory research animal [J]. *Poultry science*, 1994, 73(6): 763 - 768.
- [18] Ohta Y, Kawano Y, Iwashima Y, *et al.* Effect of bezafibrate on office, home and ambulatory blood pressure in hypertensive patients with dyslipidemia [J]. *Journal of Human Hypertension*, 2013, 27(7): 417 - 420.
- [19] Keenan RT, Pillinger M. Febuxostat: a new agent for lowering serum urate [J]. *Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)*, 2009, 45(4): 247 - 260.
- [20] 杨丽霞, 黄宗涛, 刘铜华, 等. 代谢性疾病实验动物模型的建立与评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2009, 17(04): 318 - 320.

[修回日期] 2015-12-25

(上接第 45 页)

- [13] 何炜, 郭亭. 转化生长因子- β 与骨关节炎的软骨损伤修复 [J]. *医学研究生学报*, 1999, 20(2): 195 - 198.
- [14] 吴忆贫, 杨晓. TGF - B 在骨关节炎发生中的可能作用 [J]. *生物工程进展*, 2001, 21(5): 36 - 39.
- [15] 周景辉, 吴耀持, 张峻峰, 等. 电针干预膝骨关节炎大鼠转化生长因子 β 含量的变化 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(24): 4690 - 4695.
- [16] Blaney DEN, Vitters EL, Blom AB, *et al.* A5. 18 BMP2 requires TGF-BETA to induce osteophytes during experimental osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1): A70
- [17] Zhen GH, Wen CY, Jia XF, *et al.* Inhibition of TGF- β signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 704 - 712.
- [18] 孙永生, 娄思权. 骨性关节炎发病分子机制研究进展 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2005, 20(8): 571 - 573.
- [19] 王翠民, 尹学永, 谷宁飞, 等. MMP- 1、TIMP- 1 在兔实验性膝骨关节炎中的表达 [J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(18): 2754 - 2756.
- [20] 谢伟, 王东超, 陈勇, 等. 早期骨关节炎患者与健康者血清 MMP-3、IL-6、TNF- α 和 hs-CRP 的相关性研究 [J]. *青海医学院学报*, 2009, 30(3): 183 - 185.
- [21] 李恒, 沈霖, 李丽琴, 等. 芍药灵增贴对膝骨关节炎患者 MMP-3 及 RANKL 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(5): 994 - 997.
- [22] Levels of metalloproteinase (MMP-3, MMP-9), NF-kappaB ligand (RANKL), and nitric oxide (NO) in peripheral blood of osteoarthritis (OA) patients [J]. *Clin Lab*, 2012, 58(7 - 8): 755 - 762.
- [23] Differential gene expression analysis in a rabbit model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament (ACL) section [J]. *Biorheology*, 2002, 39(1 - 2): 247 - 258.
- [24] 杨松滨, 刘益杰, 冯伟, 等. 基于关节力学失稳方法建立兔膝骨关节炎模型 [J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(4): 11 - 15.
- [25] Poleni Paul-Emile Etienne Stephanie Velot Emilie, *etal.* Activation of PPARs α , β/δ , and γ Impairs TGF- β 1-Induced Collagens Production and Modulates the TIMP-1/MMPs Balance in Three-Dimensional Cultured Chondrocytes [J]. *PPAR Res*, 2010, 2010: 1 - 11.
- [26] 赫淑倩, 王海斌, 孙青, 等. 兔前交叉韧带切断骨关节炎模型软骨 MMP-1 MMP-3 及诱导型一氧化氮合酶表达的研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11(5): 284.
- [27] 李常度, 黄信勇, 杨旭光, 等. 温针灸治疗虚寒型膝骨关节炎疗效观察 [J]. *中国针灸*, 2006, 26(3): 189 - 191.
- [28] 周文春. 电针与温针灸治疗膝骨关节炎 (肾虚髓亏证) 的临床研究 [J]. *中国中医急症*, 2014, 23(8): 1521 - 1523.
- [29] 陆学金, 欧阳八四. 电针与温针灸治疗瘀血阻滞型膝骨关节炎的疗效比较 [J]. *西部中医药*, 2014, 27(4): 119 - 121.

[修回日期] 2016-12-25