



禽类动物高尿酸血症的研究进展

林志健, 李凡, 张冰*

(北京中医药大学中药学院, 北京 100029)

【摘要】 高尿酸血症发病率逐年上升, 与痛风、心脑血管疾病、代谢综合征等疾病均有相关关系。禽类动物尿酸代谢途径与人类相似, 诱发及自发高尿酸血症较为常见, 因而在高尿酸血症模型研究方面地位日益突出。本文对近 30 余年禽类高尿酸血症报道及实验研究进行综述, 以期阐明禽类动物高尿酸血症模型发病特点与机制。

【关键词】 高尿酸血症; 禽类; 动物模型

【中图分类号】 Q95-33

【文献标识码】 A

【文章编号】 1005-4847(2017) 05-0572-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2017.05.019

Advances in research on hyperuricemia in avians

LIN Zhi-jian, LI Fan, ZHANG Bing*

(School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

【Abstract】 The incidence of hyperuricemia increases year by year. Hyperuricemia is associated with gout, cardiovascular disease, metabolic syndrome, etc. The metabolic pathway of uric acid is similar in human and avian species. Experimental or spontaneous hyperuricemia is commonly happened in avian. So that avian species have been used in biological or medicinal research increasingly. In this article, we reviewed the literature of avian hyperuricemia and experimental studies over the last 30 years, and to elucidate the characteristics and mechanisms of avian hyperuricemia models.

【Key words】 Hyperuricemia; Avian; Animal model

Corresponding author: ZHANG Bing. E-mail: zhangbing6@263.net.

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是由嘌呤代谢异常引起的代谢性疾病,与痛风、心脑血管疾病、代谢综合征等均有相关关系。目前常用的模型动物主要为啮齿类与禽类。禽类因嘌呤代谢途径与人类相似,故研究价值日渐凸显。本文检索 1986 年~2017 年相关文献,对禽类高尿酸血症的发病特点、诱导方法等进行综述,为高尿酸血症发病机制的研究及降尿酸药物的筛选提供参考。

1 禽类高尿酸血症临床特征

国内外学者研究发现多种禽类动物均可诱导或自发高尿酸血症或痛风病,涉及鸡(注:检索 1986-2017 年文献,纳入禽类动物自发及诱导发

病报道,以鸡为研究对象者占全部文章数量的 60.14%,下同),鹌鹑(16.49%),鸭(9.28%),鹅(7.56%),孔雀、鹰隼(共 6.53%)等。诱发高尿酸血症表现为血清尿酸水平上升,伴有其他代谢紊乱或脏器损伤;自发高尿酸血症多伴混合性痛风表现,常累及禽类腿部关节或心、肝、肾等重要内脏及输尿管等组织。禽类的高尿酸血症模型可见“脾虚湿盛”证的特点^[1]。

2 禽类高尿酸血症诱导方法

诱导剂按不同诱导原理可分为促尿酸生成型、影响尿酸排泄型、复合型及其他类型。现对鸡、鹌鹑高尿酸血症诱导方法进行分析。

【基金项目】 国家自然科学基金(No.81673618,81403152);北京市自然科学基金(No.7162117)。

【作者简介】 林志健(1983-),男,博士,研究方向:中药防治代谢性疾病、中药药物警戒与合理用药研究。Email: linzhijian83@126.com

【通讯作者】 张冰,女,教授,博士生导师,研究方向:中药防治代谢性疾病、中药药物警戒与合理用药研究。Email: zhangbing6@263.net

2.1 促尿酸生成型诱导法

禽类体内没有尿酸酶,若短期外源性给予大量尿酸及其前体物质,可引起血尿酸明显升高。常用的造模剂有次黄嘌呤、酵母、豆粕等,主要添加在基础饲料中饲喂动物;尿酸可通过灌胃直接给予。

2.1.1 尿酸前体物质

酵母是目前常用的促尿酸生成型诱导剂,内含丰富的蛋白质及核苷酸,大量摄入可使血尿酸上升。张冰课题组选择白羽、迪法克、龙城品系雌雄鹌鹑,按照 15 g/kg 的比例将酵母拌入饲料中饲喂动物,7~14 d 可见血尿酸升高,持续 180 d 左右,停用造模剂 14 d 左右血尿酸水平下降。进一步研究发现酵母引起的鹌鹑高尿酸血症可能与抑制糖酵解途径,激活磷酸戊糖通路,激动黄嘌呤氧化酶等尿酸生成关键酶相关^[2-5]。课题组还发现模型鹌鹑肠道菌群结构发生变化,盲肠、小肠组织出现慢性低度炎性改变,血循环中内毒素含量升高,以上变化可加强黄嘌呤氧化酶等的激动作用,促进尿酸生成^[6]。此外,模型动物肾脏有机阴离子转运体 OAT3-like 基因的表达降低,提示模型动物肾脏尿酸分泌减少,加剧了血清尿酸蓄积^[7]。在血尿酸升高的同时,可观察到模型动物体内脂代谢紊乱,血液高凝高黏状态并出现氧化应激表现^[8-10]。目前国内已有多位学者采用此模型进行高尿酸血症的病理研究及降尿酸药物的筛选,此模型亦被多本工具书刊载,具有广阔的应用前景。

有学者采用豆粕诱导鸡的高尿酸血症。豆粕中粗蛋白质的含量约为 30%~50%,大量摄入后尿酸前体物质增加,并可损伤肾脏功能,使血尿酸升高。王圣瑾、刘伟^[11,12]选用雄性罗曼蛋鸡,饲喂动物含 50% 豆粕的饲料,每只动物每日限水 100 mL 以内。造模第 14 天模型动物血尿酸水平升高,持续至第 42 天,同时伴有肝肾功能损伤、血液高凝高黏及体内炎症反应增加,第 17~28 天动物出现痛风表现。模型动物鸟嘌呤脱氨酶、腺苷脱氨酶及黄嘌呤氧化酶升高。此模型血尿酸升高的同时发生痛风,对研究高尿酸血症与痛风机制的有较好应用前景。

此外,国外有学者发现某些肉类亦可致禽类血尿酸上升,如 Lumeij^[13]用鹌鹑肉饲喂游隼,8 h 后血尿酸浓度有所上升, Bollman 等^[14]经实验发现火鸡饲料中添加 50% 的马肉,可使火鸡血尿酸水平升高。

2.1.2 尿酸

直接给予尿酸单体,机体由于缺乏尿酸酶,导致血尿酸水平上升。刘小青等^[15]给予迪法克品系雄性鹌鹑 700、350 mg/(kg·d)尿酸溶液灌胃,5 d 后血尿酸水平上升。本方法操作简便,安全性较好。适用于短期高尿酸血症的观察,但长期作用有待于进一步研究。

2.2 影响尿酸排泄型诱导法

禽类体内尿酸主要从肾脏排泄,因此抑制尿酸从肾脏排泄可使血清尿酸水平上升。常用的诱导方法为在饮食中添加高钙成分及腺嘌呤溶液灌胃。

2.2.1 钙剂

过高浓度的钙能损伤肾细胞,引起细胞变性坏死,可能诱导尿酸排泄减少型高尿酸血症。多位学者使用高钙饮食诱导禽类高尿酸血症,如郭小权使用含钙量为 3.78% 的饲料,饲喂动物 17 d 后血清尿酸水平显著升高^[16];晁利刚等^[17]饲喂动物 0.5% 的含钙饮水,5 d 后血清尿酸水平显著升高。但在造模过程中动物状态不佳,出现死亡,解剖可见输尿管膨大,肾脏花斑样变,内脏上覆盖尿酸盐结晶。研究表明,高钙成分能增加钙盐与尿酸的结合,降低尿酸盐的溶解度,诱发钙盐性痛风^[18]。高钙成分可损伤肾脏进而导致尿酸盐沉淀的增加^[19],国内亦有多位学者持此观点。此类模型兼具血尿酸升高和肾脏损伤特点,适用于高尿酸血症肾病的研究,亦可对无机成分调控血尿酸作用的研究提供参考。

2.2.2 腺嘌呤

腺嘌呤既参与尿酸的生成环节,又可在体内转化为二羟基腺嘌呤,引起肾脏损伤,减少尿酸排泄。刘小青等^[15]选用迪法克品系雄性鹌鹑,给予 300、150 mg/(kg·d)腺嘌呤溶液灌胃,实验第 5~10 天可见血尿酸显著升高,稳定至 15 d。本模型中未见明显肝肾功能损害,可能与造模时间较短及动物种属差异相关。在高尿酸血症发生过程中,腺嘌呤导致的尿酸水平的升高和肾脏损害出现的先后顺序不明,其诱导尿酸升高的作用机制需进一步探讨。

2.3 复合型诱导法

同时使用尿酸生成剂及抑制排泄剂,可从多途径增加血尿酸含量。此方法的优势在于出现高尿酸血症时间一般较短,血尿酸升高迅速。使用时既可以是同类诱导剂的不同途径应用;也可以是诱导剂的联用。诱导剂给药方式包括灌胃、皮下注射、摄食饮水等。常用的诱导剂为高蛋白+高钙饮食、酵母

+ 腺嘌呤饮食等。

2.3.1 高蛋白高钙饮食诱导

高蛋白高钙饮食添加剂多样,如酵母、豆粉、豆粕等均可作为高蛋白成分,石粉、鱼粉、含钙饮水等可作为高钙成分。多名学者采用此方法诱导不同品种鸡的高尿酸血症模型。多篇文献报道,饲料中蛋白质含量大于 20%,钙含量大于 3%,可在 7 d 左右出现痛风表现,同时血尿酸水平上升。亦有学者在饲喂鸡含鱼粉饲料(蛋白含量 44%)的同时给予含钙饮水(钙含量 0.5%),5 d 后可见动物血尿酸水平显著升高,同时死亡率高,解剖动物后可见肾脏肿大,内部呈花斑样变^[17]。这可能由于鱼粉中蛋白及钙含量均较高,与含钙饮水共同饲喂时,相对于单纯给予含钙饮水造模,对肾脏损伤更大。但有研究证实,高蛋白成分可拮抗高钙成分对肾脏的损伤。一般而言,高蛋白高钙饮食造模方法相比于单独给予高蛋白饲料或高钙饲料造模,出模较快,动物状态较好,对实验影响小。不同配比、不同诱导剂制备的复合饲料直接影响造模效果,故需谨慎选择。

2.3.2 酵母与腺嘌呤共同诱导

饲料中添加酵母和腺嘌呤饲喂动物,同时限制饮水,可在促进尿酸生成的同时,减少尿酸排泄并促进体内尿酸盐沉积。有学者采用此方法诱导鸡高尿酸血症模型,实验第 21 天可见动物血尿酸水平显著升高,同时可见跗跖关节肿大^[20]。其优点在于较为符合高尿酸后尿酸盐沉积的临床规律,对于高尿酸致痛风的模型诱导提供一定参考,缺点为造模时间较长,方法学方面还需考察。

2.4 其他诱导法

流行病学研究及实验室研究均表明,脂代谢紊乱与高尿酸血症之间有密切的病理联系。通过磷酸戊糖途径及其相关通路,脂代谢与尿酸代谢互相影响,可能使病理状态下血脂水平与血尿酸水平共同升高。常用的方法主要为高脂饲料饲喂、高脂高嘌呤饮食+皮下注射药物等。采用高脂饲料(约含 15% 高脂成分)饲喂迪法克雄性鹌鹑,10 d 可观察到动物血尿酸水平显著升高,伴有脂代谢紊乱^[21]。造模过程中动物状态良好,各项关键指标上升较快且稳定,适用于高尿酸血症与其他代谢性疾病的病理联系研究及相关药物的筛选。高脂高嘌呤饮食+皮下注射氧嗪酸钾方法可诱导实验鹌鹑同时出现糖、脂、尿酸多代谢紊乱及肝肾功能损伤^[22]。给予模型动物氧嗪酸钾皮下注射三周,血尿酸水平大于

400 $\mu\text{mol/L}$,远高于其他造模方法,其原因还需进一步探讨。

Nanang Yunarto^[23]给予公鸡鸡肝汁 4 mL/kg 联合尿素 1 mg/kg,12 d 后尿酸水平超过初始值的一倍,停药后血清尿酸水平降低,逐渐恢复。鸡肝汁中含有丰富的蛋白,将尿素共同给予动物后,可能通过尿酸的从头合成途径合成大量尿酸,并增加肾脏负担,造成高尿酸血症。

现将以上禽类动物高尿酸血症的诱导方法整理如表 1 所示。

3 禽类痛风影响因素及特点

禽类痛风的主要影响因素为饮食因素。如周志洪、郭长梅等^[24,25]报道鸡、鹅等因饲料中高钙低磷且维生素 A 等缺乏,出现混合型痛风;李加志、Wen、姜锦标^[26-32]等多位学者分别观察到鸭、鹅、鸽子、火鸡、孔雀等可因喂食高蛋白饲料引起痛风。研究表明,饲料中蛋白、钙、维生素比例不协调可使尿酸生成增加、排泄受阻,饮水不足可对尿酸排泄造成不利影响。同时,饲养环境过于阴暗潮湿,动物饲养密度过大、活动不足,可促进和加重痛风的发生发展。

禽类动物发生痛风时,动物状态不佳,可能死亡。尸体解剖后多见花斑肾,心、肝、腹膜、输尿管等多脏器覆盖或充满沉积的尿酸盐,提示此类痛风的发生可能与肾脏损伤、尿酸排泄障碍相关。

4 禽类高尿酸血症动物模型应用现状及问题思考

禽类动物因与高尿酸血症病理及临床表现拟合度高受到广泛关注,其中鹌鹑、鸡等常用的模型动物体型适中,易于饲养管理,实验操作较方便,模型稳定,主要应用于高尿酸血症及痛风发病原理的探讨、降尿酸中药的筛选、药效机制研究等。近年来亦有学者将其应用于中医证候研究,如林志健等对酵母诱导鹌鹑高尿酸血症进行中医证候研究,动物一般状态及舌象显示与中医“脾虚痰湿”“血瘀湿阻”证候相似^[1],而且菊苣等健脾利湿药可纠正以上表现。禽类高尿酸血症模型应用前景广阔,应对其进行深入研究。

禽类高尿酸血症模型应用过程中应注意以下问题:①给药方法:常见的给药方法为饮食饲喂或灌胃。由于禽类动物食用时饲料时易使饲料泼洒,在笼中活动时可能使饮水装置翻倒,难易保证诱导剂量的准确性;灌胃方法可确保造模剂完全进入动物

体内,但对诱导剂的流动性有一定要求。②实验室应用:目前已有 SPF 级鸡,但鹌鹑等未完全建立专业的微生物控制标准及分级,且禽类饲养条件较为特殊,一定程度上阻碍了禽类模型的应用。③诱导剂:禽类高尿酸血症模型诱导剂多对动物造成损伤,诱导模型易伴内脏型痛风,动物状态不佳,易死亡。

④饲养环境:潮湿、阴暗的饲养环境、饲养密度过大、动物活动不足等因素均可能诱发痛风。因此在模型诱导过程中,应根据实验需要,不仅要调整造模剂的应用,还要监测动物状态,对环境、饲养密度进行严格控制。

表 1 禽类高尿酸血症动物诱导方法及模型特征

诱导剂类型 Type of revulsant	模型动物 Model animal	造模方法 Molding method	发病时间 Onset time	动物状态 Animal health conditions
促尿酸生成型诱导剂 Revulsant promoting uric acid production	白羽、龙城、迪法克品系雌雄鹌鹑 White feather quail, Longcheng quail, Difake quail	饲喂酵母粉 Diet with yeast	7 ~ 14 d	一般状态良好 Having a good condition
	雄性罗曼蛋鸡 Male Lohmann chicken	饲喂豆粕 Diet with soymeal	17 ~ 28 d	一般状态较差,伴痛风;动物死亡 Having a bad condition, accompanied by gout performance; animals die
	迪法克品系雄性鹌鹑 Male Difake quail	灌胃尿酸溶液 Uric acid i. g.	5 ~ 10 d	一般状态良好 Having a good condition
抑制尿酸排泄型诱导剂 Revulsant of inhibitor urate excretion	迪法克品系雄性鹌鹑 Male Difake quail	灌胃腺嘌呤溶液 Adenine solution i. g.	5 d	一般状态良好 Having a good condition
	伊莎蛋鸡 ISA layers	饲喂含石粉饲料 Diet with limestone powder	32 d	一般状态较差,伴肾脏损伤 Having a bad condition, accompanied by kidney injury
复合型诱导剂 Composite revulsant	雄性岭南黄鸡 Male Lingnan yellow broiler	饲喂酵母 + 腺嘌呤,阶段限制饮水 Diet with yeast and adenine, limiting water intake	21 d	一般状态较差,伴跗踝周径增大 Having a bad condition, accompanied by circumference of tarsus ankle increasing
	罗曼蛋鸡 Lohmann chicken	饲喂高蛋白高钙饲料 High protein and high calcium diet	7 d	一般状态较差,伴痛风表现及肾脏损伤 Having a bad condition, accompanied by gout and kidney injury
	AA 鸡 AA chicken	饲喂高蛋白饲料 + 含钙饮水 High protein and high calcium diet, drinking water containing calcium	5 d	一般状态差,动物死亡 Having a bad condition; animals die
	海兰蛋鸡 Hy-line chicken	饲喂酵母粉 + 鱼粉 + 贝壳粉 Diet with yeast, fish meal and shell powder	15 d	一般状态较差 Having a bad condition
其他类型诱导剂 Other revulsant	迪法克品系雄性鹌鹑 Male Difake quail	饲喂熟猪油 + 胆固醇 Diet with cooked lard and cholesterol	——	一般状态良好;血脂首先出现紊乱 Having a good condition; Blood lipids disordered firstly
	白羽鹌鹑 White feather quail	饲喂高脂高嘌呤饲料,皮下注射氧嗪酸钾 High fat and high purine diet; Potassium oxonate s. c.	35 d	一般状态良好,伴肾脏损伤 Having a good condition; accompanied by kidney injury
	公鸡 Cock	饲喂鸡肝汁联合尿素 Diet with chicken liver and urea	12 d	一般状态良好 Having a good condition

5 小结

本文对禽类高尿酸血症的诱导方法、原理进行了综述。多位学者使用不同的禽类动物,通过饮食

添加或灌胃给药,在尿酸生成途径、尿酸排泄途径及复合途径分别作用,诱导高尿酸血症的发生。高尿酸血症模型诱导剂众多,造模方法多样,模型动物品种繁多。研究者应根据研究内容及目的,选择合适

的动物与诱导方法。同时对于禽类高尿酸血症模型动物存在的问题,也应进行研究改进,促进模型动物的发展。

参 考 文 献

- [1] 林志健,刘小青,张冰,等. 基于指标量化的高尿酸血症鹌鹑模型中医证候分型研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(05): 1072-1076.
- [2] 刘小青,张冰,胡京红,等. 鹌鹑高尿酸血症模型建立及菊苣提取物对其影响的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(01): 44-47.
- [3] 张冰,刘小青,胡京红,等. 鹌鹑高血尿酸高甘油三酯血症模型塑造[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(08): 141-143.
- [4] 林志健,刘小青,高新颜,等. 高嘌呤食饵诱导的鹌鹑尿酸及糖脂代谢紊乱模型的发病特点与病理机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(12): 2458-2460+2464.
- [5] 杨红莲,张冰,刘小青,等. 雌性鹌鹑高尿酸血症模型研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(01): 6-8.
- [6] 黄胜男,林志健,张冰,等. 菊苣对高尿酸血症鹌鹑肠道微生态的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(04): 447-451.
- [7] 李丽玉,林志健,张冰,等. 菊苣对高尿酸血症鹌鹑肾脏有机阴离子转运体 OAT3-LIKE 的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(03): 284-289.
- [8] 林志健,刘小青,高新颜,等. 高嘌呤食饵诱导的鹌鹑尿酸及糖脂代谢紊乱模型的发病特点与病理机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(12): 2458-2460, 2464.
- [9] 叶国华. 高尿酸及高尿酸并高甘油三酯血症鹌鹑血液流变学和纤溶变化及菊苣 N2 对其的干预机制[D]. 北京中医药大学, 2004.
- [10] 林志健,张冰,李丽玉,等. 高尿酸血症鹌鹑模型的氧化应激状态研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(20): 1665-1668.
- [11] 王圣瑾. 鸡高尿酸血症模型的建立和复方中草药对模型鸡疗效观察[D]. 安徽农业大学, 2010.
- [12] 刘伟. 高尿酸模型鸡免疫器官血管活性肠肽表达和血液流变学的研究[D]. 安徽农业大学, 2010.
- [13] Lumeij JT, Remple JD. Plasma urea, creatinine and uric acid concentrations in relation to feeding in peregrine falcons (*Falco peregrinus*). [J]. Avian Pathol, 1991, 20(1): 79-83.
- [14] Bollman JL, Schlotthauer CF. Experimental gout in turkeys [J]. Am J Digest Dis, 1936, 3(7): 483-488.
- [15] 刘小青,张冰,刘春梅,等. 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): 111-113.
- [16] 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.
- [17] 晁利刚,臧猛,高倩. 鸡尿酸盐沉积模型的研究与机理探讨[J]. 浙江畜牧兽医, 2012, 37(6): 5-7.
- [18] 周振银,主编. 禽病防治[M]. 保定:河北大学出版社, 2008: 223.
- [19] Shakeel AM. Preventing gout chickens [J]. Poultry International, 2003, 42(05): 5-8.
- [20] 匡红艳,程太平,胡建兵,等. 鸡持续高尿酸血症模型的制备方法研究[J]. 四川动物, 2008, 27(4): 554-558.
- [21] 林志健. 鹌鹑腹型肥胖、血脂谱紊乱与高尿酸血症并见的病理特征及机制研究[C]. 重庆医科大学, 2009: 7.
- [22] 张燕,马菱蔓, Sarah Wambui Amadi, 等. 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[J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(01): 58-64.
- [23] Nanang Yunarto. Efek ekstrak air dan heksan herba suruhan *Pep-eromia pellucida* (L) Kunth terhadap penurunan kadar asam urat serum darah ayam kampung jantan [J]. Media Health Res Dev, 2013, 23(01): 8-14.
- [24] 周志洪,杨淑贤. 雏鸡饲喂含钙过高饲料发生痛风[J]. 养禽与禽病防治, 1994(03): 35.
- [25] 郭长梅. 一例朗德鹅内脏痛风的诊断方法[J]. 中国畜禽种业, 2011, 7(07): 148.
- [26] 李加志,杨国华. 高蛋白日粮引起生长鸡的痛风症一例[J]. 山东家禽, 1988, (3): 40-41.
- [27] Wen Lixin, Ding Xiaobo, Yuan Hui. Three kinds of new pathogenies of gout in poultry [J]. Agricult Sci Technol, 2007, 8(01): 21-22.
- [28] 姜锦标,陆淑华. 一例肉鸭痛风的诊治[J]. 国外畜牧学(猪与禽), 2008, 02: 59.
- [29] 孙庆,汤秋萍. 子鹅痛风的诊治[N]. 河南科技报, 2008-11-11005.
- [30] 卞红春,裔群英. 信鸽内脏型痛风的诊治[J]. 中国兽医杂志, 2006, 42(02): 64.
- [31] 褚斌. 火鸡发生关节痛风的诊治[J]. 中国禽业导刊, 2003, 20(8): 29.
- [32] 陈婧,何武,李迎梅,等. 一例孔雀痛风的诊治[J]. 湖北畜牧兽医, 2009, 12: 29.

[收稿日期] 2017-04-05