

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的影响 [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-induced spontaneous hyperuricemia on body weight, blood pressure, and blood physiological and biochemical parameters of mice [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(11): 71-77.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.11.011

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的影响

潘明子¹, 贺玉伟^{1,2}, 李海龙², 梁楠¹, 李长贵^{1,2*}

(1.青岛大学附属医院, 山东 青岛 266021; 2.青岛大学代谢病研究院, 山东 青岛 266021)

【摘要】 目的 明确尿酸氧化酶(urate oxidase)基因(*Uox*)敲除(*Uox*^{-/-})自发高尿酸血症对 C57BL/6 J 小鼠体重、血压及血液生理生化等基础生物学指标的影响。**方法** 选取 6、12 周龄 C57BL/6 J 野生型(*Uox*^{+/+})、尿酸氧化酶基因杂合缺失(*Uox*^{+/-})和尿酸氧化酶基因敲除(*Uox*^{-/-})雌性和雄性小鼠,测量体重、血压,并检测主要血生理、生化指标。**结果** 体重结果显示,雄性和 6 周龄雌性 *Uox*^{-/-} 小鼠体重显著低于 *Uox*^{+/+} 对照小鼠($P<0.05$);雄性 *Uox*^{+/+} 和 *Uox*^{+/-} 小鼠体重显著高于同周龄雌性小鼠($P<0.05$),而不同性别 *Uox*^{-/-} 小鼠体重之间无统计学差异。血压结果显示,6 周龄雌性 *Uox*^{-/-} 小鼠和 12 周龄雄性 *Uox*^{-/-} 小鼠血压显著高于同周龄 *Uox*^{+/+} 和 *Uox*^{+/-} 小鼠($P<0.05$)。血液学指标结果显示,*Uox*^{-/-} 小鼠红细胞计数(RBC)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)和血红蛋白(HGB)水平显著低于 *Uox*^{+/+} 小鼠($P<0.05$),平均血红蛋白浓度(MCHC)和血小板压积(PCT)高于 *Uox*^{+/+} 小鼠($P<0.05$);*Uox*^{+/-} 小鼠 RBC、HCT 和 HGB 水平也低于 *Uox*^{+/+} 小鼠($P<0.05$),PCT 高于 *Uox*^{+/+} 小鼠($P<0.05$)。血液生化指标结果显示,*Uox*^{-/-} 小鼠白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)和直接胆红素(DBIL)水平明显低于 *Uox*^{+/+} 小鼠($P<0.05$),尿酸(UA)、肌酐(CREA)、尿素氮(BUN)、总胆固醇(CHOL)和低密度脂蛋白(LDL)水平均显著高于 *Uox*^{+/+} 小鼠($P<0.05$)。**结论** 建立了 *Uox* 基因敲除 C57BL/6 J 小鼠基础生物学数据,*Uox*^{-/-} 自发高尿酸血症能够引起小鼠体重、血压、肾功能及脂类代谢等变化。

【关键词】 尿酸氧化酶;基因敲除;高尿酸血症;血压;血生理生化指标;小鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 11-0071-07

Effects of *Uox* gene knockout-induced spontaneous hyperuricemia on body weight, blood pressure, and blood physiological and biochemical parameters of mice

PAN Mingzi¹, HE Yuwei^{1,2}, LI Hailong², LIANG Nan¹, LI Changgui^{1,2*}

(1. The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266021, China.

2. Institute of Metabolic Diseases, Qingdao University, Qingdao 266021)

【Abstract】 Objective To determine the effects of urate oxidase (*Uox*) gene knockout (*Uox*^{-/-})-induced spontaneous hyperuricemia on the body weight, blood pressure, and blood physiological and biochemical parameters of C57BL/6 J mice. **Methods** Both female and male C57BL/6 J mice at six- and twelve- week-old were contained, including

【基金项目】 山东省自然科学基金(ZR2018ZC1053);山东省重大科技创新工程项目(2018CXGC1207);中国博士后科学基金面上项目(2018M630755)。

【作者简介】 潘明子(1994—),女,硕士研究生,专业:内科学。E-mail: 598907458@qq.com

【通信作者】 李长贵(1963—),男,教授,博士生导师,研究方向:内分泌与代谢病。E-mail: lichanggui@medmail.com.cn

wild-type ($Uox^{+/+}$), urate oxidase knockout heterozygotes ($Uox^{+/-}$) and urate oxidase knockout homozygous ($Uox^{-/-}$) mice. Mice body weight, blood pressure, and major blood physiological and biochemical parameters were observed. **Results**

The average body weight of the 6-week-old female $Uox^{-/-}$ mice and all male $Uox^{-/-}$ mice was significantly lower than that of the $Uox^{+/+}$ mice ($P < 0.05$). The body weight of the male $Uox^{+/+}$ and $Uox^{+/-}$ mice was significantly higher than that of the female mice of the same genotype and age ($P < 0.05$), but the body weight showed no statistical differences between the $Uox^{-/-}$ mice of different sex. Compared with $Uox^{+/+}$ and $Uox^{+/-}$ mice of the same age, 6-week-old female $Uox^{-/-}$ mice and 12-week-old male $Uox^{-/-}$ mice had significantly higher blood pressure ($P < 0.05$). Blood physiological parameters showed that the red blood cell (RBC), hematocrit (HCT), mean corpuscular volume (MCV), and hemoglobin (HGB) of the $Uox^{-/-}$ mice were significantly lower than those of the $Uox^{+/+}$ mice ($P < 0.05$), and their mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) and plateletcrit (PCT) were higher than those of the $Uox^{+/+}$ mice ($P < 0.05$). Compared with the $Uox^{+/+}$ mice, RBC, HCT and HGB of the $Uox^{-/-}$ mice were significantly decreased ($P < 0.05$), while PCT was significantly increased ($P < 0.05$). The blood biochemical parameters showed that albumin (ALB), total bilirubin (TBIL), and direct bilirubin (DBIL) of the $Uox^{-/-}$ mice were lower than those of the $Uox^{+/+}$ mice ($P < 0.05$), and their uric acid (UA), creatinine (CREA), blood urea nitrogen (BUN), cholesterol (CHOL), and low density lipoprotein (LDL) were significantly higher than those of the $Uox^{+/+}$ mice ($P < 0.05$). **Conclusions** The basic biological data of C57BL/6 J mice with the urate oxidase gene knockout were established. $Uox^{-/-}$ -induced spontaneous hyperuricemia could cause abnormal changes in body weight, blood pressure, kidney function, and lipid metabolism of mice.

[Keywords] urate oxidase; gene knockout; hyperuricemia; blood pressure; blood physiological and biochemical parameters; mouse

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是由尿酸合成增加和(或)排泄减少引起的代谢性疾病,其定义为在正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹血尿酸水平男性高于 $420\ \mu\text{mol/L}$, 女性高于 $360\ \mu\text{mol/L}$ ^[1]。近年来,随着生活水平的提高和高嘌呤食物摄入的增加,HUA 的患病率逐年上升,并呈现年轻化趋势^[2]。大量研究证实,HUA 与肥胖、高血压、慢性肾脏病、2 型糖尿病、痛风等疾病的发生发展密切相关,严重危害人类健康^[3-7]。随着对 HUA 研究的深入,构建合适的高尿酸血症动物模型成为揭示其发病机制与研发治疗药物亟需解决的问题。课题组前期使用类转录激活因子效应物核酸酶敲除目的小鼠的尿酸氧化酶(urate oxidase, Uox)基因,基于 C57BL/6 J 遗传背景成功构建了 Uox 敲除($Uox^{-/-}$)小鼠模型。该模型血尿酸水平长期 $>420\ \mu\text{mol/L}$, 自发高尿酸血症,在 62 周内存活率约为 40%,同时伴随肾功能损害、脂质代谢障碍、胰岛素分泌受损等代谢紊乱的特征^[8],类似于人类高尿酸血症患者,为 HUA 发病机制研究及新药研发提供了较为理想的动物模型。

为明确 $Uox^{-/-}$ 自发高尿酸血症对 C57BL/6 J 小鼠体重、血压及血液生理生化指标的影响,本研究对三种不同尿酸酶基因的小鼠上述指标进行检测和分析,为利用该小鼠进行生命科学研究和生物医药研发提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

取同窝出生的 6、12 周龄 C57BL/6 J 尿酸氧化酶基因敲除($Uox^{-/-}$)、尿酸氧化酶基因杂合缺失($Uox^{+/-}$)及野生型($Uox^{+/+}$)对照小鼠,每组 12 只,雌雄各半。野生型 C57BL/6J 小鼠购自上海南方模式生物科技股份有限公司[SCXK(沪)2014-0002]。 $Uox^{-/-}$ 小鼠由作者所在实验室构建^[8],具体方法如下:选择 Uox 两端 DNA 序列,体外转录,得到两段 mRNA 序列,分别标记为 TALEN-L1 mRNA 和 TALEN-R1 mRNA。该序列可将尿酸氧化酶基因原序列中的 T 替换为 U,产生终止密码子,使尿酸氧化酶基因变为哑基因不表达。将这两个序列注射到 C57BL/6 J 小鼠的受精卵胞质中,得到 F0 代嵌合体小鼠;F0 代小鼠与野生型小鼠进行杂交,获得 F1 代杂合体小鼠;杂合体小鼠自交后获得尿酸氧化酶基因敲除的纯合体小鼠,即为自发高尿酸血症小鼠模型。所有小鼠均按照 SPF 级标准饲养于青岛大学附属医院实验动物中心[SYXK(鲁)2015-0003]IVC 无菌通风笼中,自由饮水、摄食,12 h 昼夜循环,室温(22 ± 2)℃,湿度(75 ± 5)%。实验过程中,在不影响实验要求和实验结果的基础上,严格按实验动物使用的 3R 原则关注实验动物福利。

1.2 主要试剂与仪器

美国肯特 CODA Monitor 多动物多通道尾袖套

法无创血压系统,罗氏 Roche cobas 6000 c501 全自动生化分析仪和配套试剂,迈瑞 BC-5300 全自动血细胞分析仪和配套试剂,凯丰 KFS1000 电子秤, Thermo Heraeus Fresco 17 微量冷冻离心机,离心管, EDTA.K2 抗凝管。

1.3 实验方法

小鼠生长至 6 周龄和 12 周龄,检测小鼠体重、血压及血液生理生化指标。

1.3.1 体重的测量

禁食 12 h,用电子秤分别称取小鼠体重。

1.3.2 血压的测量

使用美国肯特 CODA Monitor 多动物多通道尾袖套法无创血压系统对小鼠血压进行监测,每只小鼠测量三次以上,取平均值作为最终血压。

1.3.3 血液生理指标的检测

从小鼠眼眶后静脉丛采集 0.1 mL 小鼠静脉血至 EDTA.K2 抗凝管内,快速弹匀,进行血生理指标测定。12 项血生理指标分别为:红细胞压积(HCT)、血红蛋白(HGB)、平均血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、平均红细胞体积(MCV)、平均血小板体积(MPV)、血小板压积(PCT)、血小板体积分布宽度(PDW)、血小板(PLT)、红细胞计数(RBC)、红细胞体积分布宽度(RDW-C)、红细胞体积分布宽度(RDW-S)和白细胞计数(WBC)。

1.3.4 血液生化指标的检测

从小鼠眼眶后静脉丛采集 0.3 mL 小鼠静脉血至离心管内,4℃静置 20 min,3000 r/min 离心 10 min,取上层血清进行血生化指标测定。15 项血生化指标分别为:白蛋白(ALB)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷草转氨酶/谷丙转氨酶(AST/ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IDBIL)、血糖(GLU)、甘油三酯(TG)、总胆

固醇(CHOL)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)和尿酸(UA)。

1.4 统计学方法

实验数据均采用 SPSS 24 统计软件进行独立样本 *t* 检验和单因素方差分析方法统计,以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *Uox*^{-/-}自发高尿酸血症对小鼠体重的影响

结果显示,6 周龄雌性 *Uox*^{-/-} 小鼠和 12 周龄 *Uox*^{-/-} 小鼠体重均显著低于 *Uox*^{+/+} 对照小鼠 ($P<0.05$)。相较于雄性 *Uox*^{+/+} 和 *Uox*^{+/-} 小鼠体重显著高于同周龄雌性小鼠 ($P<0.05$),雄性和雌性 *Uox*^{-/-} 小鼠之间体重无统计学差异。三种基因背景 12 周龄小鼠体重均明显高于 6 周龄小鼠体重 ($P<0.01$)。见表 1、图 1。

2.2 *Uox*^{-/-}自发高尿酸血症对小鼠血压的影响

结果显示,6 周龄雌性 *Uox*^{-/-} 小鼠和 12 周龄雄性 *Uox*^{-/-} 小鼠血压显著高于 *Uox*^{+/+} 对照小鼠 ($P<0.05$)。 *Uox*^{-/-} 小鼠不同性别及不同周龄间血压比较没有差异。见表 2、图 2。

2.3 *Uox*^{-/-}自发高尿酸血症对小鼠血液生理指标的影响

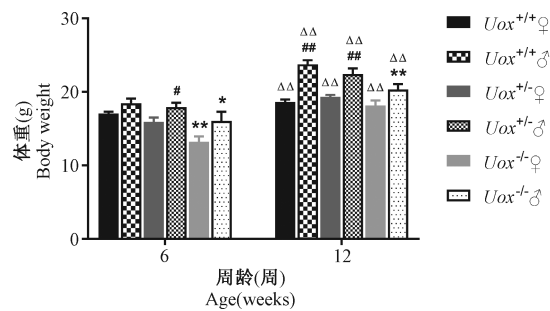
结果如表 3 所示,*Uox*^{-/-} 小鼠 HCT、HGB、MCH、MCV、RBC 和 RDW-S 均显著低于 *Uox*^{+/+} 对照小鼠 ($P<0.05$),而 MCHC 和 PCT 高于 *Uox*^{+/+} 对照小鼠 ($P<0.05$)。6 周龄 *Uox*^{+/-} 小鼠 HCT、HGB 和 RBC 也明显低于 *Uox*^{+/+} 对照小鼠,PCT 高于 *Uox*^{+/+} 对照小鼠 ($P<0.05$)。与 6 周龄 *Uox*^{-/-} 小鼠相比,12 周龄 *Uox*^{-/-} 小鼠 MPV 和 PDW 明显升高 ($P<0.05$),WBC 显著降低 ($P<0.01$)。

表 1 三种小鼠体重测量结果($\bar{x} \pm s$, g)

Table 1 Body weights of the three *Uox* genotypes of mice

指标 Index	周龄 Weeks old	<i>Uox</i> ^{+/+}		<i>Uox</i> ^{+/-}		<i>Uox</i> ^{-/-}	
		雌	雄	雌	雄	雌	雄
		Female (<i>n</i> = 12)	Male (<i>n</i> = 12)	Female (<i>n</i> = 12)	Male (<i>n</i> = 12)	Female (<i>n</i> = 7)	Male (<i>n</i> = 9)
体重 Body weight	6 周龄 6 weeks	17.05±1.01	18.45±2.29	15.93±1.79	17.95±1.82 ^a	13.22±1.81 ^C	16.04±3.7 ^c
	12 周龄 12 weeks	18.65±1.12 ^B	23.77±1.84 ^{AB}	19.30±0.98 ^B	22.43±2.66 ^{AB}	18.13±1.91 ^B	20.32±2.26 ^{BC}

注:与同周龄同基因型雌性小鼠相比,^a $P<0.05$,^A $P<0.01$;与同性别同基因型 6 周龄小鼠相比,^b $P<0.05$,^B $P<0.01$;与同周龄同性别 *Uox*^{+/+} 小鼠相比,^c $P<0.05$,^C $P<0.01$ 。下表同。
Note. Compared with the female mice of the same age and the same genotype, ^a $P<0.05$, ^A $P<0.01$. Compared with the 6-week-old mice of the same sex and the same genotype, ^b $P<0.05$, ^B $P<0.01$. Compared with the *Uox*^{+/+} mice of the same age and the same sex, ^c $P<0.05$, ^C $P<0.01$. The same in the following tables.



注:与同周龄同基因型雌性小鼠相比, # $P<0.05$, ## $P<0.01$;与同性别同基因型 6 周龄小鼠相比, Δ $P<0.05$, $\Delta\Delta$ $P<0.01$;与同周龄同性别 $Uox^{+/+}$ 小鼠相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。下图同。

图 1 三种小鼠体重比较结果

Note. Compared with the female mice of the same age and the same genotype, # $P<0.05$, ## $P<0.01$. Compared with the 6-week-old mice of the same sex and the same genotype, Δ $P<0.05$, $\Delta\Delta$ $P<0.01$. Compared with the $Uox^{+/+}$ mice of the same age and the same sex, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. The same in the following figures.

Figure 1 Body weight of the three *Uox* genotypes of mice

2.4 *Uox*^{-/-}自发高尿酸血症对小鼠血液生化指标的影响

结果显示,*Uox*^{-/-}小鼠 ALB、TBIL 和 DBIL 低于 *Uox*^{+/+}对照小鼠 ($P<0.05$), UA、CREA、BUN、CHOL 和 LDL 显著高于 *Uox*^{+/+}对照小鼠 ($P<0.05$, $P<0.01$)。见表 4、图 3。

3 讨论

动物模型是开展疾病发病机制研究与创新药物研发的基石。目前高尿酸血症动物模型主要为禽类和啮齿类,造模方法有促进尿酸生成法、抑制尿酸代谢法及这两种方法的联合应用^[9]。然而,这些方法存在需要对小鼠长期使用药物处理,血尿酸水平波动较大,有的药物甚至本身就具有肾毒副作用等缺点^[10]。为此,课题组构建了 *Uox*^{-/-}自发高尿酸血症小鼠模型,该小鼠具有稳定的高血尿酸水平,且能够很好地模拟 HUA 患者的发病状态,在医学生物学研究中的应用价值备受关注,曾被应用于

表 2 三种小鼠血压测量结果($\bar{x} \pm s$, mmHg)
Table 2 Blood pressure of the three *Uox* genotypes of mice

指标 Indices	周龄 Weeks old	<i>Uox</i> ^{+/+}		<i>Uox</i> ^{+/-}		<i>Uox</i> ^{-/-}	
		雌 Female (<i>n</i> = 12)	雄 Male (<i>n</i> = 12)	雌 Female (<i>n</i> = 12)	雄 Male (<i>n</i> = 12)	雌 Female (<i>n</i> = 7)	雄 Male (<i>n</i> = 9)
收缩压 SBP	6 周龄 6 weeks	107.44±4.17	106.39±7.87	107.11±6.73	99.86±8.65	116.72±9.36 ^a	107.34±12.95
	12 周龄 12 weeks	107.19±9.49	102.95±4.90	105.97±10.53	100.56±7.90	109.14±11.37	110.47±9.50 ^c
舒张压 DBP	6 周龄 6 weeks	90.11±6.26	88.56±6.66	90.53±6.45	84.58±6.85	99.02±10.22 ^a	90.42±11.50
	12 周龄 12 weeks	88.17±8.83	81.82±3.10 ^{ab}	86.96±10.32	81.41±6.44	92.54±10.78	87.42±6.49 ^c

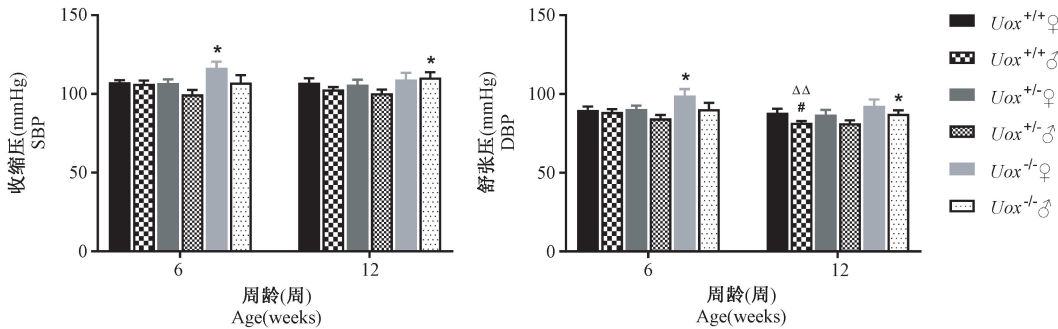


图 2 三种小鼠收缩压和舒张压比较结果

Figure 2 SBP and DBP of the three *Uox* genotypes of mice

动脉粥样硬化^[11]、帕金森病^[12]、肾损伤^[13]、癫痫^[14]等人类疾病机制研究及药物评价中。本实验通过检测幼龄和成年不同 *Uox* 基因型 C57BL/6 J 雌性和雄性小鼠的体重、血压以及血生理生化指标等基础生物学数据,发现 *Uox*^{-/-} 自发高尿酸血症能够对小 鼠体重、血压、肾功能、脂类代谢以及血生理指标产 生影响,为该模型小鼠的使用提供参考。

6 周龄雌性 *Uox*^{-/-} 小鼠和 12 周龄 *Uox*^{-/-} 小鼠体 重均显著低于 *Uox*^{+/+} 对照小鼠,这与临床观察到 HUA 伴随肥胖的现象相反^[3]。与本研究结果一致, 牛效清等^[15]发现通过药物诱导的 HUA 模型小鼠体

重也明显低于对照小鼠,可能由于 HUA 影响妊娠、 出生体重及生长发育所导致^[16-17]。

12 周龄雄性 *Uox*^{-/-} 小鼠和 6 周龄雌性 *Uox*^{-/-} 小 鼠血压明显高于 *Uox*^{+/+} 对照小鼠,与 Lu Jie 等研究的 结果一致^[8]。大量临床报道及流行病学研究结果发 现,HUA 是高血压发病的独立危险因素,二者可能存 在因果关系^[18]。HUA 可通过降低一氧化氮合成和 激活肾素-血管紧张素系统等机制导致人体血压水平 升高^[19]。有动物实验证明给予降尿酸药物使血尿酸 水平达到正常后血压不再升高^[20],因此 *Uox*^{-/-} 小鼠 可为进一步研究两者关系提供动物模型。

表 3 三种小鼠血液生理指标检测结果($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Blood physiological parameters of the three *Uox* genotypes of mice

周龄 Weeks old	指标 Indices	<i>Uox</i> ^{+/+}		<i>Uox</i> ^{+/-}		<i>Uox</i> ^{-/-}	
		雌	雄	雌	雄	雌	雄
		Female (<i>n</i> = 12)	Male (<i>n</i> = 12)	Female (<i>n</i> = 12)	Male (<i>n</i> = 12)	Female (<i>n</i> = 6)	Male (<i>n</i> = 9)
6 周龄 6 weeks	HCT(%)	49.66±3.17	48.19±6.07	43.37±6.95 ^c	44.91±6.81	40.70±3.70 ^C	44.93±3.28
	HGB(g/L)	153.00±5.50 ^c	152.00±8.50	134.88±21.91 ^c	134.00±16.33 ^C	132.80±12.72 ^c	138.43±7.28 ^c
	MCH(pg)	16.64±0.43	16.06±0.78	17.15±0.83	16.93±0.53 ^C	16.22±0.83	16.10±0.36
	MCHC(g/L)	302.14±8.86	295.27±7.47	303.14±7.58	302.29±7.65	319.60±7.06 ^C	310.11±8.21 ^C
	MCV(fL)	54.06±2.25	54.30±1.61	56.09±1.90	56.45±1.91 ^c	50.74±3.43 ^c	51.87±1.47 ^C
	MPV(fL)	6.43±0.71	6.06±0.65	6.00±0.33	5.99±0.54	5.48±0.34 ^C	5.79±0.57
	PCT(%)	0.63±0.09	0.63±0.07	0.61±0.11	0.74±0.09 ^{ac}	0.70±0.04	0.77±0.07 ^C
	PDW(%)	15.28±0.32	14.96±0.27 ^a	15.16±0.24	15.06±0.21	14.78±0.28 ^C	14.90±0.22
	PLT(10 ⁹ /L)	1011±150.03	1053±138.60	1037±99.56	1199±121.02 ^c	1283±110.80 ^C	1279±103.56 ^C
	RBC(10 ¹² /L)	9.19±0.49	9.42±1.05	7.92±1.64 ^c	7.96±1.19 ^C	7.78±1.10 ^c	8.38±0.81
	RDW-C(%)	17.15±1.20	17.21±2.06	19.14±2.38 ^c	18.40±0.87	17.22±1.14	15.70±0.53 ^{ac}
	RDW-S(fL)	37.73±2.20	37.18±3.32	41.90±5.13	43.46±2.66 ^C	35.82±4.36	33.98±0.64 ^c
	WBC(10 ⁹ /L)	8.52±1.93	7.13±1.89	11.25±4.19	7.83±2.58	10.63±1.11	10.14±1.60 ^C
	HCT(%)	49.60±1.98	51.02±2.03	48.08±2.12	49.09±1.50	42.15±3.12 ^C	43.21±3.24 ^C
12 周龄 12 weeks	HGB(g/L)	150.45±7.39	152.82±4.96	145.82±6.87	147.60±3.50	130.00±11.78 ^C	133.86±9.12 ^C
	MCH(pg)	15.81±0.33 ^B	15.43±0.25 ^{Ab}	16.04±0.37 ^B	15.36±0.43 ^{AB}	15.63±0.75	15.51±0.27 ^B
	MCHC(g/L)	304.58±9.16	299.82±7.56	302.67±6.68	299.42±5.13	308.00±6.81 ^b	307.14±8.44 ^c
	MCV(fL)	51.98±1.35 ^b	51.43±1.24 ^B	53.03±1.33 ^B	51.32±1.61 ^{AB}	50.72±1.42	50.64±1.46
	MPV(fL)	6.12±0.36	5.84±0.31	6.55±0.68 ^b	6.28±0.65 ^c	6.55±0.36 ^B	6.71±0.51 ^{BC}
	PCT(%)	0.64±0.08	0.69±0.10	0.73±0.10 ^{bc}	0.72±0.10	0.67±0.10	0.72±0.13
	PDW(%)	15.18±0.20	14.96±0.15 ^A	15.31±0.09	15.11±0.18 ^{Ae}	15.30±0.30 ^b	15.21±0.20 ^{BC}
	PLT(10 ⁹ /L)	1078±68.94	1169±59.94 ^{Ab}	1229±186.78 ^{bc}	1236±186.74	1050±141.82 ^{bc}	1208±157.41
	RBC(10 ¹² /L)	9.35±0.82	9.92±0.38 ^a	8.98±0.64	9.35±0.80 ^{BC}	8.30±0.42 ^C	8.29±0.68 ^C
	RDW-C(%)	15.04±0.74 ^B	14.68±0.33 ^B	15.29±0.73 ^B	15.07±0.87 ^B	16.75±2.27 ^C	15.28±1.21
	RDW-S(fL)	32.75±2.57 ^B	31.06±1.21 ^B	33.44±1.84 ^B	32.38±3.01 ^B	34.73±3.76	32.02±2.63
	WBC(10 ⁹ /L)	6.05±1.58 ^B	6.76±1.69	5.37±1.76 ^B	6.40±1.54	5.22±0.82 ^B	7.46±0.60 ^{AB}

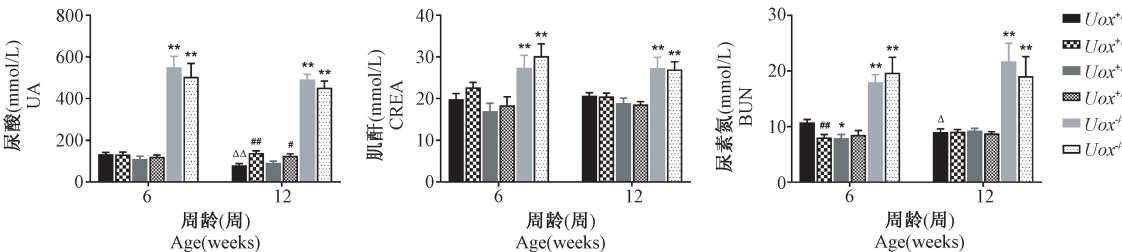


图 3 三种小鼠 UA、CREA、BUN 比较结果

Figure 3 UA, CREA and BUN of the three *Uox* genotypes of mice

表 4 三种小鼠血液生化指标检测结果($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Blood biochemical parameters of the three *Uox* genotypes of mice

周龄 Weeks old	指标 Indices	<i>Uox</i> ^{+/+}		<i>Uox</i> ^{+/-}		<i>Uox</i> ^{-/-}	
		雌	雄	雌	雄	雌	雄
		Female (<i>n</i> = 12)	Male (<i>n</i> = 12)	Female (<i>n</i> = 12)	Male (<i>n</i> = 12)	Female (<i>n</i> = 6)	Male (<i>n</i> = 9)
6 周龄 6 weeks	ALB(g/L)	42. 04±3. 46	37. 88±4. 52 ^a	41. 86±1. 73	37. 49±3. 47 ^A	39. 40±3. 44	37. 83±2. 15
	ALT(U/L)	28. 40±4. 40	36. 00±8. 66 ^a	36. 29±7. 97 ^c	34. 88±11. 42	38. 60±6. 66 ^C	29. 88±5. 84 ^a
	AST(U/L)	56. 56±9. 04	52. 91±8. 77	55. 38±7. 65	48. 00±6. 13	61. 80±2. 05	61. 14±7. 03 ^c
	AST/ALT	2. 12±0. 42	1. 52±0. 33 ^A	1. 70±0. 32 ^c	1. 69±0. 46	1. 64±0. 30 ^c	2. 19±0. 32 ^{AC}
	TBIL(μmol/L)	1. 23±0. 47	1. 28±0. 56	1. 30±0. 37	1. 13±0. 52	1. 74±0. 53	1. 2±0. 68
	DBIL(μmol/L)	0. 90±0. 24	0. 96±0. 32	0. 93±0. 27	0. 90±0. 33	0. 72±0. 13	0. 76±0. 13
	IDBIL(μmol/L)	0. 33±0. 31	0. 33±0. 29	0. 38±0. 21	0. 23±0. 31	1. 02±0. 47 ^C	0. 44±0. 61
	GLU(mmol/L)	7. 24±1. 38	9. 46±0. 94 ^A	8. 18±1. 48	8. 52±1. 75	7. 27±1. 22	8. 50±1. 84
	TG(mmol/L)	1. 23±0. 15	1. 47±0. 30 ^a	0. 96±0. 04 ^c	1. 28±0. 29 ^a	1. 00±0. 31 ^c	1. 31±0. 47
	CHOL(mmol/L)	2. 34±0. 33	2. 68±0. 18 ^A	2. 26±0. 20	2. 51±0. 19 ^a	2. 41±0. 42	2. 68±0. 30
	HDL(mmol/L)	1. 79±0. 35	2. 10±0. 17 ^a	1. 78±0. 22	1. 96±0. 22	1. 88±0. 48	2. 08±0. 28
	LDL(mmol/L)	0. 38±0. 07	0. 37±0. 08	0. 40±0. 08	0. 39±0. 11	0. 48±0. 15	0. 51±0. 16 ^c
	BUN(mmol/L)	10. 77±1. 50	8. 06±1. 78 ^A	7. 93±1. 89 ^c	8. 54±2. 20	17. 96±3. 08 ^C	19. 68±8. 37 ^C
	CREA(μmol/L)	19. 89±4. 04	23. 36±4. 18	17. 00±4. 97	18. 38±5. 85	27. 40±6. 66 ^C	30. 22±8. 80 ^C
	UA(μmol/L)	133. 10±26. 88	131. 91±35. 91	110. 29±35. 62	121. 13±22. 47	551. 00±116. 27 ^C	505. 13±179. 16 ^C
12 周龄 12 weeks	ALB(g/L)	42. 69±2. 33	38. 87±2. 20 ^A	39. 69±3. 19 ^c	38. 04±3. 33	39. 48±3. 44 ^c	38. 56±2. 74
	ALT(U/L)	22. 42±3. 06 ^B	34. 50±5. 44 ^A	30. 20±5. 57 ^C	26. 92±4. 14 ^C	21. 67±1. 63 ^B	27. 43±4. 50 ^{aC}
	AST(U/L)	48. 75±6. 73 ^b	58. 00±6. 95 ^A	58. 00±7. 04 ^C	48. 15±7. 88 ^{AC}	49. 00±2. 76 ^B	47. 33±3. 08 ^{BC}
	AST/ALT	2. 05±0. 44	1. 79±0. 44	2. 07±0. 55	1. 70±0. 41	2. 27±0. 20 ^B	1. 85±0. 24 ^{Ab}
	TBIL(μmol/L)	1. 91±0. 63 ^b	1. 70±0. 42	1. 47±0. 52	1. 57±0. 67	1. 83±0. 46	0. 94±0. 36 ^{AC}
	DBIL(μmol/L)	1. 25±0. 20 ^B	1. 23±0. 33	0. 97±0. 22 ^C	1. 15±0. 30	0. 87±0. 08 ^{bC}	0. 83±0. 18 ^C
	IDBIL(μmol/L)	0. 66±0. 61	0. 47±0. 25	0. 50±0. 40	0. 42±0. 43	0. 97±0. 46	0. 11±0. 21 ^{Ac}
	GLU(mmol/L)	9. 17±1. 78 ^b	9. 75±1. 15	8. 26±1. 77	9. 37±2. 11	8. 48±1. 05	9. 39±2. 43
	TG(mmol/L)	1. 17±0. 56	1. 40±0. 37	1. 35±0. 36 ^B	1. 31±0. 41	1. 28±0. 36	1. 16±0. 24
	CHOL(mmol/L)	1. 96±0. 23 ^B	2. 25±0. 18 ^{AB}	1. 97±0. 54	2. 43±0. 21 ^a	2. 46±0. 42 ^c	2. 79±0. 35 ^C
	HDL(mmol/L)	1. 74±0. 34	2. 11±0. 24 ^A	1. 75±0. 48	2. 10±0. 26 ^a	2. 13±0. 24	2. 47±0. 26 ^{abC}
	LDL(mmol/L)	0. 34±0. 11	0. 35±0. 06	0. 48±0. 11 ^C	0. 38±0. 07 ^a	0. 40±0. 06	0. 37±0. 09
	BUN(mmol/L)	9. 00±2. 00 ^b	9. 09±1. 39	9. 30±1. 33	8. 79±1. 06	21. 77±7. 82 ^C	19. 07±9. 32 ^C
	CREA(μmol/L)	20. 73±2. 33	20. 50±2. 81	18. 91±4. 01	18. 62±2. 43	27. 33±6. 31 ^C	27. 00±4. 83 ^C
	UA(μmol/L)	79. 64±28. 96 ^B	138. 75±35. 69 ^A	91. 50±26. 85	126. 23±32. 65 ^a	491. 83±62. 11 ^C	452. 86±80. 83 ^C

Uox^{-/-}自发高尿酸血症能够影响小鼠贫血相关血生理指标。与 *Uox*^{+/+}对照小鼠相比, *Uox*^{-/-}小鼠 RBC、HCT、MCV、RDW-S、HGB 和 MCH 显著降低, *Uox*^{+/-}小鼠 RBC、HCT 和 HGB 也明显降低,这与临床观察到 HUA 伴随血 RBC、HCT、HGB 和 RDW 指标升高的现象相反^[21],但也有临床文献报道由于肾素基因突变导致出现高尿酸血症、贫血和慢性肾脏病的表现^[22-23]。提示该类指标的变化可能与尿酸氧化酶基因敲除遗传背景相关, *Uox*^{-/-}小鼠模型是否可用于血液学相关疾病研究尚待进一步明确。

Uox^{-/-}自发高尿酸血症小鼠 UA、CREA 和 BUN 等生化指标显著高于 *Uox*^{+/+}对照小鼠。大量临床研究发现,血尿酸水平升高导致尿酸性肾病、肾结石和肾功能衰竭的患病率显著增加^[24]。HUA 可通过结晶阻塞肾小管引发炎症反应及诱导细胞凋亡等

机制造成肾结构及功能异常^[25],且病理结果证实有明显尿酸盐晶体沉积于 *Uox*^{-/-}小鼠肾组织^[8]。 *Uox*^{-/-}小鼠 6 周龄就已出现明显肾功能受损,提示该小鼠是研究尿酸性肾病相关的理想模型。

Uox^{-/-}小鼠是本实验室构建的国内首个基因敲除自发高尿酸血症小鼠模型,其生物学特性尚缺乏系统研究。通过对三种不同 *Uox* 基因的 C57BL/6 J 小鼠体重、血压及血液生理生化指标进行检测,明确了 *Uox*^{-/-}自发高尿酸血症对小鼠上述指标的影响,为今后生物医学领域利用该动物模型从事疾病尤其是尿酸性肾病发病机制研究及新型药物开发奠定了基础。

参考文献:

[1] Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions[J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(2): 186-191.

- [2] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-920.
- [3] Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda A, et al. Changes in waist circumference and body mass index in relation to changes in serum uric acid in Japanese individuals[J]. J Rheumatol, 2010, 37(2): 410-416.
- [4] Han T, Lan L, Qu R, et al. Temporal Relationship Between Hyperuricemia and Insulin Resistance and Its Impact on Future Risk of Hypertension[J]. Hypertension, 2017, 70(4): 703-711.
- [5] Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY, et al. Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association[J]. Curr Hypertens Rep, 2016, 18(10): 74.
- [6] Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia[J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25(2): 210-216.
- [7] Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout[J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2039-2052.
- [8] 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.
- [9] 陶慧, 闫婕, 林发全. 啮齿类动物高尿酸血症模型的研究进展[J]. 实验动物科学, 2014, 31(4): 59-62.
- [10] 裴忆雪, 刘永杰, 张笛, 等. 建立高尿酸血症性肾损害小鼠模型的实验研究[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(9): 46-54.
- [11] Lu J, Sun M, Wu X, et al. Urate-lowering therapy alleviates atherosclerosis inflammatory response factors and neointimal lesions in a mouse model of induced carotid atherosclerosis[J]. Febs j, 2019, 286(7): 1346-1359.
- [12] Chen X, Umeh CC, Tainsh RE, et al. Dissociation between urate and blood pressure in mice and in people with early Parkinson's disease[J]. EBioMedicine, 2018, 37: 259-268.
- [13] Hosoyamada M, Tsurumi Y, Hirano H, et al. Urat1-Uox double knockout mice are experimental animal models of renal hypouricemia and exercise-induced acute kidney injury[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2016, 35(10-12): 543-549.
- [14] Thyron L, Raedt R, Portelli J, et al. Uric acid is released in the brain during seizure activity and increases severity of seizures in a mouse model for acute limbic seizures[J]. Exp Neurol, 2016, 277: 244-251.
- [15] 牛效清, 赵玉杰, 白雪, 等. 慢性高尿酸血症小鼠模型的制备和筛选[J]. 黑龙江医药科学, 2017, 40(6): 19-21, 24.
- [16] Merviel P, Ba R, Beaufils M, et al. Lone hyperuricemia during pregnancy: maternal and fetal outcomes[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1998, 77(2): 145-150.
- [17] Nasri K, Razavi M, Rezvanfar MR, et al. Mid-gestational serum uric acid concentration effect on neonate birth weight and insulin resistance in pregnant women[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2015, 5(1): 17-20.
- [18] Feig DI, Madero M, Jalal DI, et al. Uric acid and the origins of hypertension[J]. J Pediatr, 2013, 162(5): 896-902.
- [19] 李晓霞. 高尿酸血症与血管内皮细胞功能障碍的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(2): 173-176.
- [20] Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism[J]. Hypertension, 2001, 38(5): 1101-1106.
- [21] 孙秋, 万明, 冯会芳, 等. 高尿酸血症生化血常规特征分析[J]. 医学信息, 2018, 31(6): 153-155.
- [22] Zivna M, Hulkova H, Matignon M, et al. Dominant renin gene mutations associated with early-onset hyperuricemia, anemia, and chronic kidney failure[J]. Am J Hum Genet, 2009, 85(2): 204-213.
- [23] Beck BB, Trachtman H, Gitman M, et al. Autosomal dominant mutation in the signal peptide of renin in a kindred with anemia, hyperuricemia, and CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(5): 821-825.
- [24] Kawashima M, Wada K, Ohta H, et al. Association between asymptomatic hyperuricemia and new-onset chronic kidney disease in Japanese male workers: a long-term retrospective cohort study[J]. BMC Nephrol, 2011, 12: 31.
- [25] Isaka Y, Takabatake Y, Takahashi A, et al. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(6): 890-896.

[收稿日期] 2019-05-30