李媛媛,周海燕,吴绿英,等. 大鼠高尿酸血症模型的建立与研究[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(6): 747-752.
Li YY, Zhou HY, Wu LY, et al. Establishment and study of a hyperuricemia rat model[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(6): 747-752.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.06.009

大鼠高尿酸血症模型的建立与研究

李媛媛,周海燕,吴绿英,莫贤炜,李晶*

(华南理工大学生物科学与工程学院,广州 510006)

【摘要】 **目的** 建立一种大鼠高尿酸血症模型,并探讨高尿酸血症是否会产生继发性心血管疾病。**方法** 将 SPF 级雄性 SD 大鼠 32 只随机分成正常对照组(Group C),氧嗪酸钾模型组(Group M1),氧嗪酸钾联合高糖高脂饲料模型组(Group M2),氧嗪酸钾联合酵母膏饲料模型组(Group M3),每组 8 只,连续造模 3 周。通过比较大鼠的血清尿酸(uric acid,UA),尿素氮(blood urea nitrogen,BUN),肌酐酸(creatinine,Cr),胰岛素(insulin,INS),血糖(blood glucose,GLU),甘油三酯(triglyceride,TG)等指标,并辅以病理学检查结果来对大鼠高尿酸血症模型进行研究。**结果** 给予 750 mg/kg 体重氧嗪酸钾灌胃联合酵母膏饲料复制出的高尿酸血症模型大鼠,具有 UA 水平显著升高($P<0.01$)、维持时间长、3/8 大鼠的肾发生病变的特点,在产生高尿酸血症的同时还伴有 GLU、INS 和 TG 水平改变及 3/8 大鼠心脏的病变,提示继发性心血管病变的发生。**结论** 氧嗪酸钾灌胃联合酵母膏饲料造模方法较单纯氧嗪酸钾造模更适用于大鼠长期高尿酸血症模型的建立,同时还伴随着继发性血糖紊乱的发生,因此该造模方案可用于高尿酸血症与心血管疾病的相互干预机制研究的动物模型,并进一步应用于高尿酸血症的治疗药物的临床前药效学综合评价。

【关键词】 氧嗪酸钾;高尿酸血症;动物模型
【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 06-0747-06

Establishment and study of a hyperuricemia rat model

LI Yuanyuan, ZHOU Haiyan, WU Lyuying, MO Xianwei, LI Jing*

(School of Biology and Biological Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China)
Corresponding author: LI Jing. E-mail: lij@scut.edu.cn

【Abstract】 **Objective** To establish a rat model of hyperuricemia, and explore the possible secondary cardiovascular disease that could be induced by hyperuricemia in the model rats. **Methods** 32 male SD rats were randomly divided into control group (Group C), potassium oxonate model group (Group M1), potassium oxonate combined with high-sugar model group (Group M2), potassium oxonate combined with yeast extract feed model group (Group M3), 8 rats were treated in each group for 3 weeks. At the end of the experiment, the serum levels of uric acid (UA), blood urea nitrogen, creatinine, insulin (INS), blood glucose (GLU) and triglyceride (TG) were measured, and histopathological examination of liver, renal, and heart tissue was performed. **Results** Compared with the control group, a significant increase in serum levels of UA ($P<0.01$) and the number of rats showing renal lesions was found in the experimental group (3/8, 37.5%) after oral administration of potassium oxonate at a dose of 750 mg/kg, combined with yeast extract feed (Group M3). Also, the changes in GLU, INS, TG and the histopathology of heart tissue (3/8, 37.5%) suggesting that rats in this group had secondary cardiovascular alterations. **Conclusions** Compared with the basic potassium oxonate model, the model of potassium oxonate combined with yeast extract feed is more suitable for the study of rat chronic hyperuricemia, accompanied by glucose metabolic impairment. It can also be used in rat models to establish mutual

[**基金项目**]广州市科技计划项目资助(201704020036),中央高校基本科研业务费项目(2019MS090)。
Funded by Guangzhou Science Technology and Innovation Commission (201704020036), and Fundamental Research Funds for the Central Universities (2019MS090).
[**作者简介**]李媛媛(1994—)女,硕士研究生,研究方向:药理学与药代动力学研究。Email: 670267110@qq.com
[**通信作者**]李晶(1980—)女,副教授,硕士生导师, 研究方向:新药设计与活性评价。Email: lij@scut.edu.cn

intervention mechanisms between hyperuricemia and cardiovascular disorders, and be applied in comprehensive preclinical pharmacodynamic evaluation of therapeutic drugs for hyperuricemia.

【Keywords】 potassium oxonate; hyperuricemia; animal model; rat

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

高尿酸血症(hyperuricemia)是嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少,致血液中尿酸浓度不正常升高的现象,一般认为人类体内血尿酸盐达到 416 μmol/L时应考虑高尿酸血症[1]。高尿酸血症为嘌呤代谢紊乱性疾病[2-3],过量糖、脂肪、蛋白质、盐的摄入及大量饮酒与患病率增加有重要关系。

近年来,随着人们生活水平的不断提高,饮食结构和生活习惯的改变,高尿酸血症的发病率呈逐年上升趋势,发病年龄呈现低龄化[4]。一些研究结果表明,血尿酸升高与肾疾病、高血压、动脉粥样硬化程度、脑卒中、心血管事件的发生率和死亡率等呈独立正相关,同时,一些心血管病患者的尿酸也随着病情的发展相应增加[5-6]。有学者对西班牙 1564 名健康男性进行研究,多因素回归分析结果显示,高尿酸血症与血糖、肥胖明显相关,比值分别为 2.69 和 2.5[7]。目前国内外已经有许多学者进行高尿酸血症动物模型的造模研究,但有关高尿酸血症是否影响心血管系统并进而引发继发性病变的造模研究尚少。

本文采用氧嗪酸钾联合高糖高脂饲料及氧嗪酸钾联合酵母膏饲料进行造模,通过血清尿酸(uric acid, UA)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐酸(creatinine, Cr)水平的检测来考察与评价其建立持续、稳定的大鼠高尿酸实验动物模型的可行性,并同时采用胰岛素(insulin, INS),血糖(glucose, GLU),甘油三酯(triglyceride, TG),低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein chesterol, LDL-C)等指标来比较不同高尿酸血症造模法对心血管的继发性损害的效果。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 32 只,7~9 周龄,体重(180±20) g,购自广州中医药大学实验动物中心【SCXK(粤)2013-0034】。动物模型的指标及标本的采集均在广东药科大学实验动物中心 SPF 级鼠类实验室进行【SYXK(粤)2017-0125】,且经广东药科大学实验动物中心伦理委员会审批(受理编号:SPF2017097)。标准鼠笼饲养温度 20~26℃,相对湿度 40%~70%,以普通饲料适应性喂养一周。

普通饲料由广东药科大学实验动物中心提供,高糖高脂饲料(63.0%大小鼠维持饲料、20.0%蔗糖、15.0%猪油、1.2%胆固醇、0.2%胆酸钠,适量的酪蛋白、磷酸氢钙、石粉等)购自南通特洛菲饲料科技有限公司,酵母菌饲料为酵母膏按照 1∶4均匀拌入粉碎的普通饲料中混匀而成,压制成颗粒,辐射灭菌,由南通特洛菲饲料科技有限公司制作。

1.1.2 试剂与仪器

酵母膏购自北京奥博星生物科技有限公司,氧嗪酸钾购自上海源叶生物科技有限公司。UA、Cr、BUN、GLU、INS 等指标均由广州市第十二人民医院检验科进行检测(UA、Cr、BUN、GLU:全自动生化分析仪,西门子 ADVIA2400;INS:罗氏电发光分析仪,COBAS602);大鼠心脏、肾、肝等组织委托武汉赛维尔生物科技公司进行 HE 染色。

1.2 方法

将 32 只 SPF 级雄性 SD 大鼠随机分成正常对照组(Group C),氧嗪酸钾模型组(Group M1),氧嗪酸钾联合高糖高脂饲料模型组(Group M2),氧嗪酸钾联合酵母膏饲料模型组(Group M3),每组 8 只,连续造模 3 周。三个模型组每日按照 750 mg/kg 体重给予氧嗪酸钾灌胃,C 组按同体积溶媒(0.5% CMC-Na)灌胃。同时,C 组及 M1 组给予普通饲料喂养,M2 组给予高糖高脂饲料喂养,M3 组给予酵母膏饲料喂养,实验连续 21 d。每 7 天大鼠禁食不禁水 12 h,经乙醚麻醉后进行眼内眦取血 2 mL,室温静置 2 h 后离心分离(4000 r/min, 10 min, 4℃),取上层血清-80℃保存待测。第 21 天实验前动物禁食不禁水 12 h 后,各组大鼠经腹腔麻醉后,经腹主动脉取血,室温静置 2 h 后离心分离(4000 r/min, 10 min, 4℃),取上层血清-80℃保存待测。取血后,立即取大鼠心脏、肾、肝置于福尔马林杯,加入 4%甲醛溶液浸泡,待测。

1.3 统计学分析

计量资料以平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 t 检验。所有的数据均采用 SPSS 19.0 统计软件进行处理,以

$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　一般情况

4 组大鼠实验开始时(第 0 天)体重无统计学意义($P>0.05$)。实验第 10 天开始,M3 组动物毛发光滑性较其他三组较差,且粪便明显增多(更换垫料次数增多),并伴有刺鼻的酸臭味,同时各模型组大鼠均有表现精神萎靡,食欲不振,且敏感易怒。在整个实验周期里,4 组大鼠体重同步增加,组间无明显差异($P>0.05$,表 1)。

2.2　UA、BUN 及 Cr 的变化情况

如表 2 所示,与正常对照组相比,其他三组自实验第 7 天测得的血尿酸水平较正常组明显升高,提示本实验采用的氧嗪酸钾灌胃法造模成功($P<0.05$)。此外,随着实验进行,造模组的血尿酸水平持续升高,在实验终点(第 21 天),所有造模组的血尿酸水平较正常组提高约 2 倍,且模型三组组间比较无显著性差异。但造模三组大鼠的 Cr 及 BUN 在整个实验中均未表现出较正常对照组的明显改变($P>0.05$,见表 3,4)。

2.3　血糖血脂相关血清指标的变化

实验终点日取血测定大鼠的 GLU、INS、TG 及 LDL-C 水平,结果如表 5 所示。与正常组相比,虽无显著性差异,但造模三组均表现出不同程度的 GLU 水平升高和相应的 INS 水平降低趋势,其中 M2 和 M3 组的 INS 水平与 C 组相比有明显差异($P<0.05$),而三个模型组之间无显著性差异;与正常组相比,造模三组均表现出不同程度的 TG 水平提高,其中 M2 组的差异最具显著性($P<0.01$),M3 组的 TG 水平明显高于 M1 组,但在本实验中,仅有 M2 组能观察到 LDL-C 水平的明显升高($P<0.01$)。其他三组两两相比均无显著性差异。

表 1　4 组大鼠不同时间体重的变化(g, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 1　Changes in body weight of the 4 groups of rats at different times (g, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别 Groups	0 天 Day 0	3 天 Day 3	7 天 Day 7	11 天 Day 11	15 天 Day 15	18 天 Day 18	21 天 Day 21
C 组 Group C	214.6±7.6	246.0±8.7	269.0±11.6	293.3±14.7	313.5±12.5	325.3±12.8	338.8±15.6
M1 组 Group M1	212.2±9.4	246.2±18.7	267.2±21.8	291.6±30.6	307.2±37.6	316.4±38.8	321.6±45.1
M2 组 Group M2	214.0±9.6	238.2±10.4	264.4±16.9	296.2±18.9	320.6±20.5	330.8±22.3	338.8±21.9
M3 组 Group M3	210.8±9.2	256.0±17.0	270.4±5.2	292.4±2.7	318.4±4.8	324.3±5.0	332.0±8.2

表 2　4 组大鼠不同时间的尿酸水平(μmol/L, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 2　Uric acid levels of the 4 groups of rats at different times (μmol/L, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别 Groups	0 天 Day 0	7 天 Day 7	14 天 Day 14	21 天 Day 21
C 组 Group C	99.5±0.7	91.8±16.4	85.6±10.1	88.0±14.1
M1 组 Group M1	93.5±13.4	160.0±55.7*	151.0±17.9**	255.0±61.1**
M2 组 Group M2	100.1±12.7	134.6±10.4*	186.4±36.3**	265.0±32.4**
M3 组 Group M3	95.5±12.0	187.6±37.2**	232.6±27.8**	254.6±23.7**

注:和对照组比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$。

Note. Compared with the control group, *$P<0.05$, **$P<0.01$.

表 3　4 组大鼠不同时间的肌酐水平(μmol/L, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 3　Creatinine levels of the 4 groups of rats at different times (μmol/L, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别 Groups	0 天 Day 0	7 天 Day 7	14 天 Day 14	21 天 Day 21
C 组 Group C	29.9±5.7	27.5±3.7	25.3±2.8	27.5±0.4
M1 组 Group M1	24.5±2.7	26.2±4.2	26.6±3.5	28.1±2.5
M2 组 Group M2	28.5±5.7	21.6±2.0	22.9±2.2	27.7±1.1
M3 组 Group M3	22.9±1.8	23.1±3.2	25.1±5.5	23.9±1.4

表 4　4 组大鼠不同时间的尿素氮水平(mmol/L, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 4　Blood urea nitrogen levels of the 4 groups of rats at different times (mmol/L, $\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别 Groups	0 天 Day 0	7 天 Day 7	14 天 Day 14	21 天 Day 21
C 组 Group C	5.9±0.7	6.9±0.6	5.9±0.6	6.4±0.5
M1 组 Group M1	5.4±0.6	6.7±0.7	6.1±0.4	6.1±0.3
M2 组 Group M2	6.6±2.0	6.2±0.7	6.1±0.9	5.8±0.5
M3 组 Group M3	5.5±0.5	7.3±0.3	6.1±0.4	6.5±0.7

表 5 4 组大鼠在实验终点时血糖及血脂相关血清指标的比较($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 5 Comparison of blood glucose and blood lipid related serum indexes in the 4 groups of rats at the end of the experiment ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

组别 Groups	GLU(mmol/L)	INS(pmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
C 组 Group C	9.4±0.3	3.5±0.2	0.41±0.1	0.3±0.01
M1 组 Group M1	10.6±1.4	2.9±0.4	0.53±0.1	0.3±0.05
M2 组 Group M2	12.2±0.9	2.7±0.3*	0.78±0.2**	1.8±0.47**
M3 组 Group M3	11.8±0.9	2.8±0.2*	0.67±0.2*	0.3±0.05

注:和对照组比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$。

Note. Compared with the control group, *$P<0.05$, **$P<0.01$.

2.4 肾组织的病理改变

如图 1 所示,C 组的大鼠组织染色均匀,肾小球形态结构正常,肾小管上皮细胞排列紧密,未见明显炎症。造模三组大鼠肾组织皮质内均有不同程度病理性改变,表现为少量肾小管上皮细胞脱落,可见肾小管扩张。此处挑选出损伤程度较严重的大鼠肾切片进行展示。

2.5 肝组织的病理改变

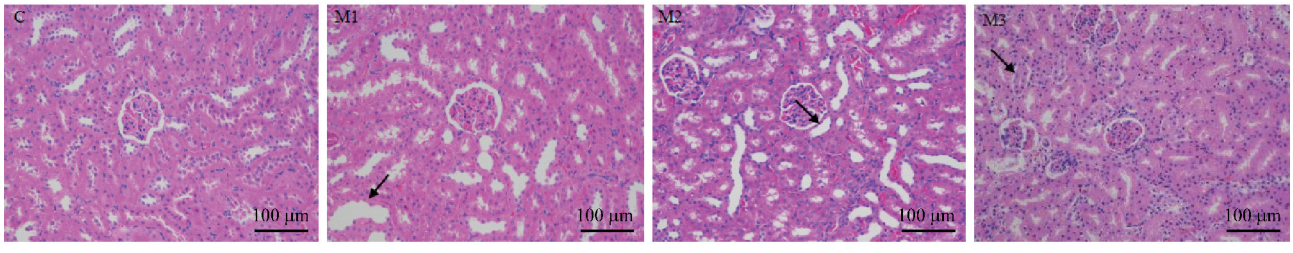
如图 2 所示,C 组肝索结构清晰,排列整齐,肝细胞胞质丰富、形态结构正常,肝窦未见明显扩张或挤压,未见明显炎症。与 C 组相比,M1 组和 M3 组无显著性区别,仍表现为正常态的肝组织结构。但 M2 组大鼠肝组织发生较明显病变,表现为中央静脉周围可见少量肝细胞脂肪变性,胞质中可见大小不一的圆形空泡,肝窦变窄,肝细胞索不明显。

2.6 心脏组织的病理改变

如图 3 所示,C 组、M1 组及 M2 组的心脏组织形态组织染色均匀,心肌纤维形态结构正常、排列规则、分界清晰,间质未见明显异常,未见明显炎症。而 3/8 的 M3 组大鼠的心脏组织发生病变,表现在可见少量心肌纤维水肿,胞质疏松淡染,此处挑选病变程度最为严重的 M3 组大鼠进行展示。

3 讨论

高尿酸血症的发生,主要由于尿酸生成增多或排泄较少所致,所以复制动物模型,应该主要从这两个途径入手。氧嗪酸钾是一种尿酸酶抑制剂,作为化学诱导剂可以抑制尿酸分解,加强血清中尿酸水平,造成高尿酸血症动物模型[8-9]。有文献报道[10],腹腔注射氧嗪酸钾会使大鼠长期处于应激状

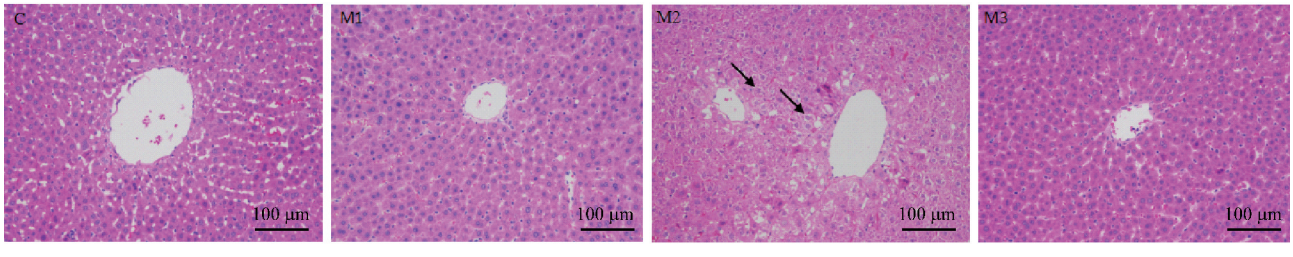


注:黑色箭头标示肾小管及其上皮细胞病变部位。

图 1 各组大鼠肾组织病理染色示意图(HE 染色)

Note. The black arrows point to the renal tubules and their epithelial cell lesions.

Figure 1 Comparison of the pathological changes of renal tissues in each group of rats (HE staining)

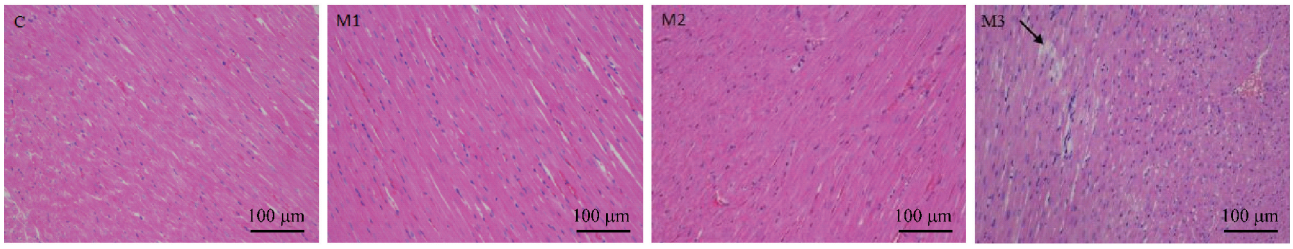


注:黑色箭头标示肝细胞脂肪病变部位。

图 2 各组大鼠肝组织病理染色示意图(HE 染色)

Note. The black arrows point to the hepatocyte lesions.

Figure 2 Comparison of the pathological changes of liver tissues in each group of the rats (HE staining)



注:黑色箭头标示心肌纤维病变部位。

图 3　各组大鼠心脏组织病理 HE 染色示意图(HE 染色)

Note. The black arrow points to the myocardial fiber lesion.

Figure 3　Comparison of the pathological changes of heart tissues in each group of the rats (HE staining)

态下,且易造成腹腔积水、腹膜硬化等不良后果,有悖于动物伦理,而饲喂法相对稳定性欠佳;氧嗪酸钾灌胃法稳定性较好,可用于制作长期高尿酸血症大鼠模型。故本次实验,笔者采用氧嗪酸钾灌胃法。而酵母膏无毒,属于高嘌呤类食物,酵母在体内充分水解产生含氮的有机碱(包括嘌呤碱类、嘧啶碱类等),引起嘌呤代谢紊乱,使尿酸增多[11]。

有研究表明,高尿酸血症与高血糖、高血脂等心血管疾病的发生是呈显著的正相关[12-13],有部分学者已成功复制高尿酸血症模型,并且对高尿酸血症与心血管病变之间的关系进行系列研究[14-15]。

经过查阅文献[16-17],笔者决定采用氧嗪酸钾联合酵母膏建立高尿酸血症模型,同时研究大鼠是否伴随着产生心血管病变。采用酵母膏饲料可模拟人服用高嘌呤类食物时引起嘌呤代谢紊乱导致尿酸升高,同时给予氧嗪酸钾主要是抑制大鼠体内的尿酸酶,排除尿酸酶的干扰,二者联合造模可以最大程度模拟人类产生高尿酸血症的病发原因。由于饲料中含有易被氧化的脂肪成分,因此严格控制大鼠每日给予饲料每只 35 g,同时次日更换新鲜饲料以确保实验规范性,在本实验中未出现大鼠死亡现象。由于造模后大鼠会出现一个短暂性的尿酸升高随后降低的现象,为了验证是否出建立一种尿酸值高、维持时间长、模型稳定特点的大鼠模型,因此本实验采用禁食不禁水 12 h 后采血。此外,空腹 INS 水平和血清 TG 含量等均可作为血糖、血脂代谢指标,因此本实验中统一在禁食不禁水 12 h 后采血[18-19]。

本次实验为每 7 天进行一次大鼠眼内眦取血,所得血清量较少,故仅测定 UA、BUN、Cr 等三个指标,用于检测高尿酸血症是否造模成功;而实验最后一天,采用大鼠腹主动脉取血,所得血清量较多,因此增加了检测的指标,比较 GLU、INS、TG、LDL-C 等水平的差异用于判定大鼠在患有高尿酸血症的同时是否伴随着产生血糖、血脂代谢异常。本实验三个模型组都是氧嗪酸钾灌胃给药,但给予饲料不同,M1 组给予普通饲料,M2 组给予高糖高脂饲料,M3 组给予酵母膏饲料。通过 M1 组及 M3 组可比较氧嗪酸钾联合酵母膏造模相比氧嗪酸钾单独造模的优势,比较模型三组间的 GLU、INS、TG 等水平,可检测 M1 组及 M3 组大鼠是否伴随着血糖、血脂代谢紊乱。

实验结果表明,各模型组的 UA 水平显著升高,实验第 7 天时 M1 及 M2 组与正常组比较 UA 明显升高($P<0.05$),而 M3 组 UA 则显著性地升高($P<0.01$);实验第 14 天时,M1 组与第 7 天相比,尿酸呈现下降趋势,由此可看出受到大鼠体内尿酸酶的影响,氧嗪酸钾单独造模表现出模型不稳定的现象,而 M3 组 UA 则呈现稳定上升趋势;实验第 21 天时,各模型组的 UA 与正常组对比均显著性地升高($P<0.01$),但 M1 组大鼠的 UA 整体偏差较大,而 M3 组相对而言偏差较小,进一步说明了氧嗪酸钾及酵母膏联合造模可建立一种尿酸升高、维持时间长、模型稳定等特点的大鼠长期高尿酸血症模型。而在整个实验周期,各组大鼠的 Cr、BUN 水平无明显改变,目前已有文献报道和临床证据显示[20],UA 和 Cr、BUN 并无明显相关性,临床上有大量高尿酸血症患者,其 Cr 和 BUN 与正常人相当。造模三组都表现出 GLU 水平有不同程度的升高趋势,且 M3 组表现出与 M2 组相当的 INS 水平降低,提示 M2 与 M3 组存在血糖代谢紊乱。此外,M2 组 LDL-C 含量显著地升高,LDL-C 的增高不利于脂质代谢故引发 M2 组 TG 增高,形成高脂血症,说明了 M2 组大鼠通过高脂饮食诱导了高血脂状态,而 M1 组及 M3 组大鼠没有明显的高血脂状态,且比较这四组大鼠的肝 HE 染色结果,也仅仅有 M2 组大鼠发生了明显的脂肪肝病变现象,进一步表明只有 M2 组大鼠出现了血脂紊乱。

本实验选择了氧嗪酸钾联合不同饲料制备大鼠高尿酸血症模型,与“氧嗪酸钾+普通饲料”的 M1 组相比,“氧嗪酸钾+高糖高脂饲料”的 M2 组表现为明

确的高尿酸血症合并血糖血脂代谢紊乱,“氧嗪酸钾+酵母膏饲料”的 M3 组表现为明确的高尿酸血症合并血糖代谢紊乱,且该组部分大鼠的肾、心脏等器官发生病变,提示该造模方法可用于“尿酸升高-继发性血糖紊乱”相关的心血管疾病的大鼠模型研究,而本组在本实验中未检测出血脂异常,可能与实验周期略短相关,需要后期进一步优化与探讨。

参 考 文 献(References)

[1] 金沈锐, 秦旭华. 痛风及高尿酸血症动物模型的研究现状和评价 [J]. 中国实验动物学报, 2005, 13(1): 55-58.
Jin SR, Qin XH. Overview of experimental animal model of gout and hyperuricemia [J]. Acta Lab Ani Sci Sin, 2005, 13(1): 55-58.

[2] Zhou Y, Wang XH, Jiang L, et al. Uric acid increases fibronectin synthesis through upregulation of lysyl oxidase expression in rat renal tubular epithelial cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299(2): 336-346.

[3] 崔博, 黄国伟, 王璇, 等. 氧嗪酸钾联用酵母粉对 SD 大鼠血尿酸及其他相关指标的影响 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(10): 773-775.
Cui B, Huang WG, Wang X, et al. Effect of potassium oxonate combined with yeast powder on serum uric acid and other related indexes in rats [J]. Chin J Prev Con Chronic Dis, 2016, 24(10): 773-775.

[4] Wijnands JM, Viechtbauer W, Thevissen K, et al. Determinants of the prevalence of gout in the general population: a systematic review and meta-regression [J]. Eur J Epidemiol, 2015, 30(1): 19-33.

[5] Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. Allopurinol, uric acid, and oxidative stress in cardiorenal disease [J]. Int Urol Nephrol, 2011, 43(2): 441-449.

[6] Okuda C, Koyama H, Tsutsumi Z, et al. Serum CRP in patients with gout and effects of benzbromarone [J]. Int J Clin Pharm Ther, 2011, 49(3): 191-197.

[7] Corella D, Silla J, Ordovás J, et al. Association of blood uric acid with other cardiovascular risk factors in the male working population in Valencia [J]. Rev Clin Esp, 1999, 199(199): 806-812.

[8] 沈桂芹, 于世家. 尿酸排泄不良型高尿酸血症动物模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(8): 55-59.
Shen GQ, Yu SJ. Establishment of a rat model of hyperuricemia associated with uric acid excretion disorder [J]. Chin J Comp Med, 2017, 27(8): 55-59.

[9] Wang CP, Wang Y, Wang X, et al. Mulberroside A possesses potent uricosuric and nephroprotective effects in hyperuricemic mice [J]. Planta Med, 2010, 77(8): 786-794.

[10] 吴燕升, 万强, 史丽强, 等. 多种方法探索高尿酸血症大鼠模型的建立 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(1): 7-10.
Wu YS, Wan Q, Shi LQ, et al. To explore the establishment of hyperuricemia rat models induced by a variety of methods [J]. Chin J Int Trad West Neph, 2018, 19(1): 7-10.

[11] 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.
Pei YX, Liu YJ, Zhang D, et al. Establishment of a hyperuricemia mouse model with renal damage [J]. Chin J Comp Med, 2018, 28(9): 46-54.

[12] Whelton A. Current and future therapeutic options for the management of gout [J]. Am J Ther, 2010, 17(4): 402-417.

[13] 徐厚兰, 糜怀英. 高血压与高脂血症、高尿酸血症、高血糖的相关性分析及健康教育 [J]. 护士进修杂志, 2007, 22(10): 931-932.
Xu HL, Mi HY. Correlation analysis of hypertension and hyperlipidemia, hyperuricemia and hyperglycemia and health education [J]. J Nur Trai, 2007, 22(10): 931-932.

[14] 迪丽达尔·希力甫, 赵平, 宋丽娟, 等. 酵母膏联合氧嗪酸钾构建高尿酸血症模型大鼠继发的心血管病变 [J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(11): 1994-1998.
Dilidaer XLP, Zhang P, Song LJ, et al. Development of secondary cardiovascular disease in hyperuricemia model rats induced by yeast extract combined with oteracil potassium [J]. Chin J Tiss Engin Res, 2012, 16(11): 1994-1998.

[15] 康洁. 高尿酸血症合并高脂高糖大鼠模型中医证候特点的实验研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2010.
Kang J. Study on characteristics of TCM syndrome in rat model of hyperuricemia combined high fat and high sugar [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2010.

[16] Sanchez-lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2008, 295(4): 1134-1141.

[17] Cristobalgarcia M, Garciaarroyo FE, Tapia E, et al. Renal oxidative stress induced by long-term hyperuricemia alters mitochondrial function and maintains systemic hypertension [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015(47): 1-8.

[18] 张培, 苗志敏, 李长贵, 等. 慢性高尿酸血症大鼠模型建立方法的探讨 [J]. 青岛大学医学院学报, 2010, 46(3): 219-221.
Zhang P, Miao ZM, Li CG, et al. The method of creating a model of chronic hyperuricemia in rats [J]. Acta Acad Med Qingdao Univ, 2010, 46(3): 219-221.

[19] 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(1): 58-64.
Zhang Y, Ma LM, Sarah WA, et al. High fat high purine diet combined oteracil potassium induced quail glucose and lipid metabolic disorders and complications [J]. Chin J Comp Med, 2016, 26(1): 58-64.

[20] 丁畅, 吴晓馗, 汤涌. 别嘌醇对合并高尿酸血症的慢性心力衰竭患者心功能的影响 [J]. 黑龙江医学, 2009, 33(1): 19-20.
Ding C, Wu XK, Tang Y. Effects of allopurinol on cardiac function in hyperuricemic patients with chronic heart failure [J]. Heilongjiang Med J, 2009, 33(1): 19-20.

[收稿日期] 2019-05-13