

刘冬恋,郭秋鸿,夏阳森,等. 慢性高尿酸血症肾损害大鼠模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(3): 364-370.

Liu DL, Guo QH, Xia YM, et al. Establishment of a rat model of chronic hyperuricemia with renal damage [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(3): 364-370.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.03.011

慢性高尿酸血症肾损害大鼠模型的建立

刘冬恋¹, 郭秋鸿^{2*}, 夏阳森¹, 周叶¹, 李佳¹

(1. 成都医学院四川养老与老年健康协同创新中心, 成都 610500; 2. 三六三医院病案与统计科, 成都 610041)

【摘要】 目的 通过建立慢性高尿酸血症肾损害大鼠模型, 为抗慢性高尿酸血症肾损害的药物治疗提供模型工具。**方法** 雄性 SD 大鼠 40 只, 随机分为 5 组: 正常组、A 组 (2% 氧嗪酸钾+12% 酵母膏+86% 普通饲料饲喂)、B 组 (0.15% 腺嘌呤+10% 酵母膏+89.85% 普通饲料饲喂)、C 组 (100 mg/kg 腺嘌呤+1500 mg/kg 氧嗪酸钾, 每日早晚各灌胃 1 次) 和 D 组 (50 mg/kg 腺嘌呤+1500 mg/kg 氧嗪酸钾, 每日早上灌胃 1 次)。观察时间为 5 周, 每周检测各组大鼠体重、大鼠血清尿酸、肌酐、尿素氮等指标, 5 周后, 检测大鼠双肾重与体重的比值, 同时对肾进行病理切片观察。**结果** 与正常组相比, C 组大鼠体重减轻, 双肾重与体重的比值升高, 血清尿酸、肌酐和尿素氮均升高, 肾颜色变化明显, HE 和尿酸盐染色发现肾有一定程度的损害。**结论** 100 mg/kg 腺嘌呤+1500 mg/kg 氧嗪酸钾, 每日早晚灌胃的方式建立慢性高尿酸血症肾损害大鼠模型的效果最佳。

【关键词】 慢性高尿酸血症; 肾损害; 大鼠; 尿酸; 肌酐; 尿素氮

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 03-0364-07

Establishment of a rat model of chronic hyperuricemia with renal damage

LIU Donglian¹, GUO QiuHong^{2*}, XIA Yangmiao¹, ZHOU Ye¹, LI Jia¹

(1. Collaborative Innovation Center of Sichuan for Elderly Care and Health, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China.
2. Medical Records and Statistics Department of 363 Hospital, Chengdu 610041)
Corresponding author: GUO QiuHong. E-mail: 26857854@qq.com

【Abstract】 Objective To establish a rat model of chronic hyperuricemia renal damage, and to provide a model tool for the development of drugs for anti-chronic hyperuricemia renal damage. **Methods** Forty male sprague-dawley (SD) rats were randomly divided into five groups: normal group, group A (fed with 2% oteracil potassium + 12% yeast extract + 86% common feed), group B (fed with 0.15% adenine + 10% yeast extract + 89.85% common feed), group C (100 mg/kg adenine + 1500 mg/kg oteracil potassium, intragastric administration in the morning and evening), and group D (50 mg/kg adenine + 1500 mg/kg oteracil potassium, intragastric administration every morning). The observation time was 5 weeks. The body weight, serum uric acid, creatinine, urea nitrogen, and other indicators of rats in each group were detected every week. After 5 weeks, the ratio of bilateral kidney weight to body weight as well as a pathological section of kidney were observed. **Results** The weight of rats decreased, the ratio of kidney weight to body weight increased, serum creatinine and urea nitrogen all increased, kidney color changed significantly, and kidney damage was identified by hematoxylin-eosin (HE) staining and urate staining in group C compared with the normal group. **Conclusions** In conclusion, intragastric administration of 100 mg/kg adenine + 1500 mg/kg oteracil potassium in the morning and evening was the best way to establish a rat model of chronic hyperuricemia renal damage.

【Keywords】 chronic hyperuricemia; renal damage; rat; uric acid; creatinine; urea nitrogen

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

【基金项目】 成都医学院四川养老与老年健康协同创新中心资助项目 (19Z08), 大学生创新创业训练计划项目 (S201913705037).
Funded by Collaborative Innovation Center of Sichuan for Elderly Care and Health, Chengdu Medical College (19Z08), Innovation and Entrepreneurship Training Program for College Students (S201913705037).

【作者简介】 刘冬恋 (1983—), 女, 硕士, 高级实验师, 研究方向: 内分泌代谢性疾病及其并发症. Email: wushixian1992@foxmail.com

【通信作者】 郭秋鸿 (1982—), 男, 高级统计师, 研究方向: 统计分析. Email: 26857854@qq.com

随着人们饮食结构的改变和生活方式的变化,高尿酸血症的发生率逐年增高,其对健康的影响也越来越受到人们的重视。高尿酸血症与心血管疾病、肾病、糖尿病、高血压等疾病密切相关^[1-2]。导致尿酸升高的原因主要是尿酸生成过多或尿酸排泄减少,90%的高尿酸血症与肾尿酸排泄减少有关^[3]。高尿酸血症也是慢性肾疾病发生发展的独立危险因素^[4]。因此,建立稳固的慢性高尿酸血症肾损害动物模型,对发现有助于延缓慢性高尿酸血症肾损害进展的新方法,具有重要的临床意义。

人类由于缺乏尿酸酶,所以尿酸是嘌呤代谢的最终产物,但是其它大多数哺乳动物体内的尿酸酶可将尿酸降解为尿囊素而随尿液排出,故而大多数动物体内血尿酸值较低,建立高尿酸血症的动物模型非常困难^[5]。同时,目前国内外尚无公认的慢性高尿酸血症肾损害的动物模型。本研究参考了文献报道的四种制造慢性高尿酸血症肾损害动物模型的方法,通过每周眼眶取血的方式,动态的观察大鼠体重、血清中的尿酸、肌酐、尿素氮等生化指标,然后对肾进行形态学观察,考察和评价建立持续稳定的慢性高尿酸血症肾损害动物模型的可行性。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

40 只 5 ~ 6 周龄 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重(220 ± 10) g,成都达硕实验动物有限公司提供【SCXK(川)2020-030】。饲养于成都医学院科研实验中心【SYXK(川)2020-196】。每只大鼠分笼饲

养,饲养环境为室温(22 ± 2)℃、湿度 50 ~ 60%、12 h 光照/12 h 黑暗交替。饲喂期间普通大鼠饲料(批号:20200901),购自成都达硕实验动物有限公司。所有操作均符合成都医学院实验动物伦理学要求(编号:2020007)。

1.1.2 主要试剂与仪器

氧嗪酸钾(批号:H2017151)、酵母浸膏(批号:K1914028)、腺嘌呤磷酸盐(批号:D1402001)均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;羧甲基纤维素钠(批号:20190626)购自成都金山化学试剂有限公司;肌酐试剂盒(批号:20200907)、尿素氮试剂盒(批号:20200904)、尿酸试剂盒(批号:20200907)均购自南京建成生物工程研究所。HE 染色试剂盒(批号:20200829)、尿酸盐染色试剂盒(Gomori 六胺银法)(批号:20201202)、中性树胶(批号:330A023)均购自北京索莱宝科技有限公司。

Centrifuge 5415D 小型台式高速离心机(德国 eppendorf 公司),CP225D 精密分析天平(德国 sartorius 公司),Varioskan Flash 酶标仪(美国 Thermo 公司),BX63 正置荧光显微镜(日本 Olympus 公司),Leica RM 2016 超薄切片机(美国 feica 公司),Specord 50 Plus 紫外分光光度计(德国耶拿分析仪器股份公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及造模方法

将 40 只大鼠随机分为 5 组(每组 8 只),分别为正常组、A、B、C、D 组,具体分组及造模情况见表 1。所有动物适应生活环境,自由进食和饮水,1 周后开始实验。每周眼眶取血 1 次,各组造模时间为 5 周。

表 1 动物分组及造模方法统计表

Table 1 Statistical table of animal grouping and modeling methods

分组 Groups	方法 Method	时间 Time
正常组 Normal group	正常饲养 Normal feeding	5 周 5 weeks
A 组 Group A	2% 氧嗪酸钾+12% 酵母膏+86% 普通饲料,每日饲喂 1 次 ^[6] 。 2% oteracil potassium + 12% yeast extract + 86% common feed, once a day ^[6] .	5 周 5 weeks
B 组 Group B	0.15% 腺嘌呤+10% 酵母膏+89.85% 普通饲料,每日饲喂 1 次 ^[7] 。 0.15% adenine + 10% yeast extract + 89.85% common feed, once a day ^[7] .	5 周 5 weeks
C 组 Group C	以腺嘌呤 100 mg/kg、氧嗪酸钾 1500 mg/kg 的比例,用 0.5% 羧甲基纤维素钠 将两者混合后制成混悬液,每日早晚各灌胃 1 次 ^[8] 。 100 mg/kg adenine + 1500 mg/kg oteracil potassium, intragastric administration in the morning and evening ^[8] .	5 周 5 weeks
D 组 Group D	以腺嘌呤 50 mg/kg、氧嗪酸钾 1500 mg/kg 的比例,用 0.5% 羧甲基纤维素钠 将两者混合后制成混悬液,每日早上灌胃 1 次 ^[9] 。 50 mg/kg adenine + 1500 mg/kg oteracil potassium, intragastric administration every morning ^[9] .	5 周 5 weeks

1.2.2 检测指标及处理

采血前 12 h 禁食不禁水,每周用眼眶取血方法,每只取血 0.5 mL,然后 37℃ 水浴 30 min,3000 r/min 离心 15 min,取血清 100 μL。按照尿酸、肌酐和尿素氮试剂盒的说明书,采用紫外分光光度计和酶标仪测定大鼠血清中尿酸、肌酐和尿素氮的水平。

1.2.3 大鼠肾的病理组织学检查

大鼠处死后,取全肾,称重,计算肾体比。右肾用生理盐水清洗后,浸泡在 10% 中性甲醛溶液中固定,然后进行常规脱水,石蜡包埋,HE 染色。左肾浸泡在无水乙醇中固定,按照尿酸盐染色方式进行染色,然后在 400 倍物镜视野下,随机选择 10 个无肾小球只有肾小管的视野,按照冯学轩等^[10]的尿酸盐结晶评分标准对肾小管尿酸盐结晶情况进行半定量测定。利用 BX63 正置荧光显微镜拍照。

1.3 统计学分析

计量资料用以平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,组间差异采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法。以 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性; $P < 0.01$ 表示差异极显著。

2 结果

2.1 各组大鼠不同时间点体重变化

除 C、D 两组外,其余各组大鼠的体重随饲喂时间增加均呈缓慢增加的趋势。与正常组相比,在第 3 周时,A 和 C 组大鼠体重明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$);在第 4 周时,A 和 C 组大鼠体重较正常组均极显著降低 ($P < 0.01$);在第 5 周时,C 和 D 组大鼠体重较正常组均极显著降低 ($P < 0.01$),说明在不同时间点,A、C 和 D 三种方法制造慢性高尿酸血症

肾损害模型均会降低大鼠的体重,而 C 种方法能稳定的降低大鼠的体重(见表 2)。

2.2 各组大鼠双肾重与体重的比值

单从双肾重量比较,C 组大鼠与其余各组并无区别,但 C 组大鼠双肾重与体重的比值与正常组相比极显著升高 ($P < 0.01$),其原因是由于 C 组大鼠体重降低引起的(见图 1)。

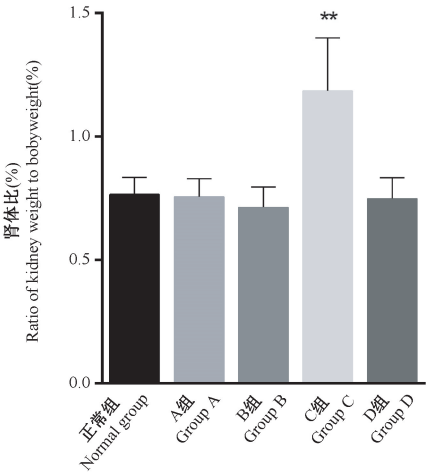


图 1 各组大鼠双肾重与体重的比值
Figure 1 Ratio of kidney weight to body weight of rats in each group

2.3 各组大鼠不同时间点血清中尿酸水平的变化

结果见表 3。除正常组外,模型组各组大鼠的血清中尿酸水平随饲喂时间增加均呈先上升后下降的趋势。与正常组相比,在第 1 和 2 周时,A、B、C 和 D 组大鼠血清中尿酸水平显著升高(分别为 $P < 0.05, P < 0.01$);在第 3 周时,C 和 D 组大鼠血清中尿酸水平较正常组显著升高(分别为 $P < 0.05, P < 0.01$);在第 4 周时,C 组大鼠血清中尿酸水平较正常组极显著升高 ($P < 0.01$),在第 5 周时,C 组大鼠

表 2 各组大鼠不同时间点体重的变化(g)

Table 2 Changes of body weight of rats in each group at different time points(g)					
组别 Groups	第 1 周 1 week	第 2 周 2 weeks	第 3 周 3 weeks	第 4 周 4 weeks	第 5 周 5 weeks
正常组 Normal group	220.25 ± 1.71	284.75 ± 7.85	321.50 ± 34.02	359.53 ± 21.98	384.25 ± 32.84
A 组 Group A	217.00 ± 0.82	269.25 ± 7.32	272.00 ± 12.43 *	307.45 ± 11.88 **	351.50 ± 13.96
B 组 Group B	218.00 ± 1.83	289.75 ± 4.50	287.75 ± 6.85	332.48 ± 8.86	376.00 ± 5.42
C 组 Group C	221.60 ± 3.36	271.40 ± 16.01	255.66 ± 5.51 **	236.80 ± 8.11 **	239.33 ± 5.86 **
D 组 Group D	217.80 ± 2.17	287.20 ± 12.56	310.20 ± 42.44	338.00 ± 28.92	322.00 ± 34.73 **

注:与正常组相比,* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。(下图/表同)
Note. Compared with the normal group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. (The same in the following figures and tables)

血清中尿酸水平较正常组显著升高($P < 0.05$)。说明在前 1 ~ 2 周时,模型组各组大鼠能显著升高血清中尿酸水平,但随着时间的延长,模型组各组大鼠血清中尿酸水平平均会降低,只有 C 组在第 5 周时,仍和正常组具有统计学意义。

2.4 各组大鼠不同时间点血清中尿素氮水平的变化

结果见表 4。与正常组相比,在第 1 周和第 2 周时,C 组大鼠血清中尿素氮水平显著升高($P < 0.05$);在第 3 周时,B、C 和 D 组大鼠血清中尿素氮水平较正常组极显著升高($P < 0.05$);在第 4 和 5 周时,C 组大鼠血清中尿素氮水平较正常组极显著升高($P < 0.05$),说明 C 种方法制造的慢性高尿酸血症肾损害模型会升高大鼠血清中的尿素氮水平,并随着时间的延长保持稳定。

2.5 各组大鼠不同时间点血清中肌酐水平的变化

结果见表 5。与正常组相比,在第 2 周时,A 和 C 组大鼠血清中肌酐水平显著升高(分别为 $P < 0.05$, $P < 0.01$);在第 3 周时,B 和 C 组大鼠血清中肌酐水平较正常组极显著升高($P < 0.01$);

在第 4 和 5 周时,C 和 D 组大鼠血清中肌酐水平较正常组极显著升高($P < 0.01$),说明 C 和 D 种方法制造的慢性高尿酸血症肾损害模型会升高大鼠血清中的肌酐水平,并随着时间的延长保持稳定。

2.6 各组大鼠形态观察

结果见图 2。正常组大鼠肾颜色呈暗红色,表面光滑,模型组各组大鼠肾颜色均发黄,以 C 和 D 组尤为明显,且 B、C 和 D 组肾外观表面呈细颗粒状。对肾进行剖面观察,发现正常组肾皮质呈红褐色,肾髓质呈淡红色,A 组肾皮质呈淡红色,肾髓质颜色较正常组更深;C 组肾皮质呈淡黄色,肾髓质呈纤维状。

2.7 各组大鼠组织病理学结果

结果见图 3。正常组大鼠肾小球大小正常,肾小管结构完整清晰。各模型组大鼠均可见肾损伤,表现为肾小管变性、扩张,部分肾小管有炎细胞浸润,肾小球系膜增生。其中 B 和 D 组肾小管炎细胞浸润较为严重,C 组肾小管有炎细胞浸润,肾小管普遍变性扩张。

表 3 各组大鼠不同时间点血清中尿酸水平的变化(μmol/L)

Table 3 Changes of serum uric acid level in rats of each group at different time points(μmol/L)					
组别 Groups	第 1 周 1 week	第 2 周 2 weeks	第 3 周 3 weeks	第 4 周 4 weeks	第 5 周 5 weeks
正常组 Normal group	88.04 ± 41.63	94.87 ± 11.03	93.74 ± 43.17	86.51 ± 38.63	77.77 ± 18.69
A 组 Group A	246.77 ± 103.95**	248.38 ± 160.44*	122.87 ± 30.20	88.68 ± 59.75	96.76 ± 9.20
B 组 Group B	307.44 ± 151.01**	367.54 ± 163.94**	142.89 ± 128.54	121.81 ± 80.13	69.00 ± 25.73
C 组 Group C	332.28 ± 161.96**	340.75 ± 130.87**	246.07 ± 72.74*	179.71 ± 73.05**	152.67 ± 81.88*
D 组 Group D	303.49 ± 117.04**	247.77 ± 139.61**	317.51 ± 152.43**	120.18 ± 61.24	125.83 ± 99.47

表 4 各组大鼠不同时间点血清中尿素氮水平的变化(mmol/L)

Table 4 Changes of serum urea nitrogen level in rats of each group at different time points(mmol/L)					
组别 Groups	第 1 周 1 week	第 2 周 2 weeks	第 3 周 3 weeks	第 4 周 4 weeks	第 5 周 5 weeks
正常组 Normal group	5.52 ± 0.99	7.12 ± 1.64	8.59 ± 1.34	5.74 ± 0.97	5.37 ± 1.42
A 组 Group A	8.03 ± 1.02	8.94 ± 1.34	8.55 ± 2.99	6.56 ± 0.09	6.86 ± 1.86
B 组 Group B	5.91 ± 2.68	9.75 ± 1.48	18.60 ± 2.01**	5.49 ± 1.18	5.37 ± 0.47
C 组 Group C	10.21 ± 4.35*	11.36 ± 3.45*	15.75 ± 3.88**	10.69 ± 4.16**	12.44 ± 3.84**
D 组 Group D	7.33 ± 2.25	10.05 ± 3.17	16.10 ± 1.73**	5.03 ± 2.03	4.19 ± 0.67

表 5 各组大鼠不同时间点血清中肌酐水平的变化(μmol/L)

Table 5 Changes of serum creatinine level in rats of each group at different time points(μmol/L)

组别 Groups	第 1 周 1 week	第 2 周 2 weeks	第 3 周 3 weeks	第 4 周 4 weeks	第 5 周 5 weeks
正常组 Normal group	46.68 ± 9.68	55.48 ± 8.36	44.34 ± 12.45	49.72 ± 9.22	57.69 ± 21.43
A 组 Group A	51.37 ± 15.56	83.15 ± 49.15 **	55.55 ± 12.33	110.96 ± 64.44 **	73.24 ± 45.32
B 组 Group B	45.21 ± 13.57	69.81 ± 15.41	141.72 ± 63.57 **	53.50 ± 15.03	86.72 ± 35.46
C 组 Group C	68.66 ± 18.77	66.85 ± 23.05	148.90 ± 91.30 **	97.80 ± 40.72 **	112.53 ± 31.44 **
D 组 Group D	67.98 ± 36.92	81.58 ± 40.57 *	71.03 ± 67.46	114.51 ± 52.08 **	101.31 ± 54.80 **

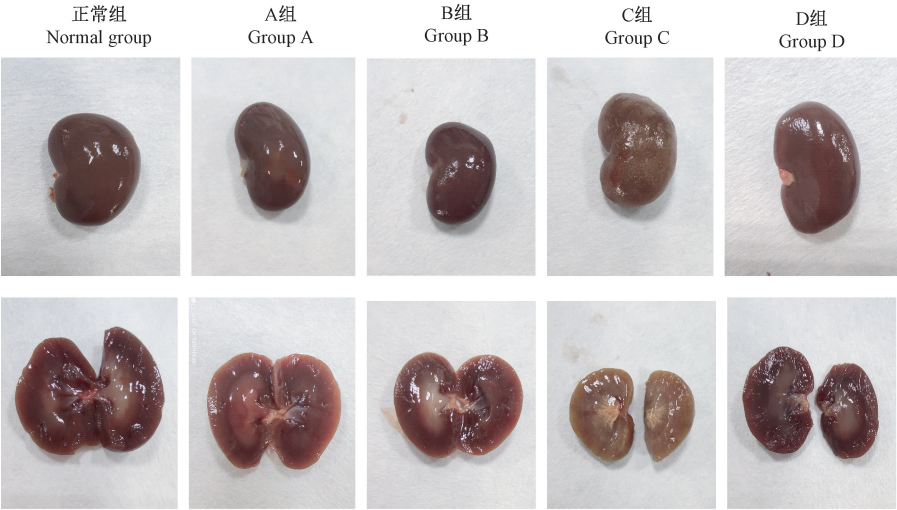
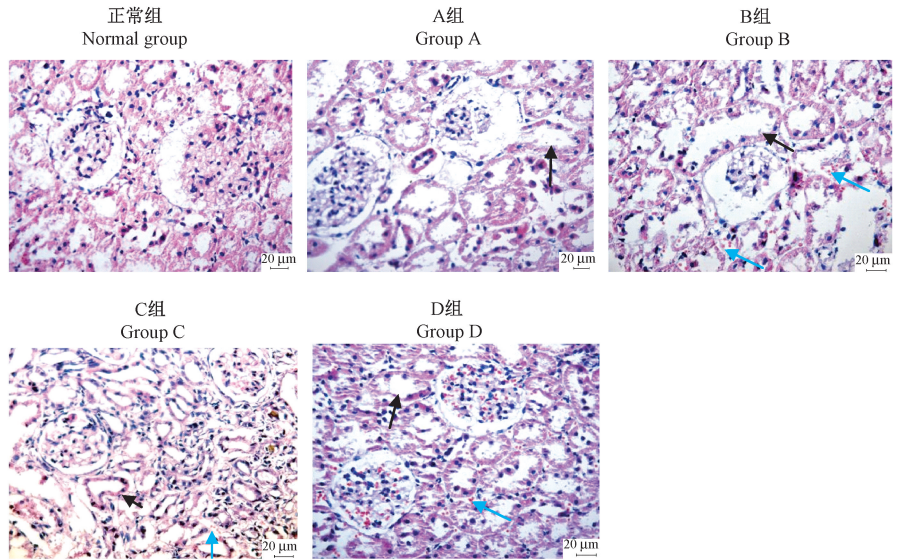


图 2 各组大鼠肾及剖面形态

Figure 2 Kidney and sectional morphology of rats in each group



注:黑色箭头:肾小管扩张;蓝色箭头:炎性细胞浸润

图 3 各组大鼠肾 HE 染色病理切片

Note. Black arrow. Renal tubular dilatation. Blue arrow. Inflammatory cell infiltration.

Figure 3 Pathological sections of kidney in each group

2.8 各组大鼠肾小管尿酸盐结晶情况

正常组和 A 组肾小管内未见尿酸盐结晶沉积, B、C 和 D 模型组均可见尿酸盐结晶沉积。与正常组相比, B、C 和 D 组的尿酸盐结晶评分均极显著升高($P < 0.01$)(见图 4)。

3 讨论

尿酸是嘌呤代谢的产物,在肾近端小管中受过滤、重吸收和分泌的影响。高尿酸对肾小球的损害机制是使肾小球静水压升高,进而导致肾小球肥大和硬化^[11]。高尿酸所致肾小管损伤的机制之一是 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶信号传导的损伤,进而引发炎症、自噬和线粒体功能障碍,导致肾小管细胞损伤^[12]。同时,高尿酸可促进巨噬细胞产生活性氧(reactive oxygen species, ROS),上调雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、激活 Caspase-1 和促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)成熟或者分泌,从而导致肾小管上皮细胞脱离、肾小管间质炎症和纤维化^[13]。高血清尿酸水平使患者易于形成尿酸盐结晶,而尿酸盐结晶通过激活肾 NF- κ B 和 MAPK 等信号通路触发炎症反应,诱导多种促纤维化和促炎性趋化因子的产生和释放,导致氧化应激和肾近端小管细胞受损^[14]。损伤后的近端小管细胞,在细胞周期的 G2/M 阶段发生阻滞,促进促纤维化细胞因子的分泌,最终导致肾纤维化^[15]。总之,高尿酸血症会导致肾小球和肾小管细胞损伤,最终导致肾纤维化。

在本实验 4 种造模方案中,涉及了 3 种药品,氧嗪酸钾是尿酸酶抑制剂,能抑制啮齿类动物的尿酸酶活性^[16]。腺嘌呤是一种尿酸的前体,能转化为黄嘌呤沉积在肾小管,同时导致自由基氧化和脂质的过度产生,进而导致肾损伤^[17]。酵母浸膏增加大鼠的嘌呤摄入。因此,3 种药品可以通过增加尿酸来源,抑制尿酸酶活性来建立慢性高尿酸血症肾损害模型。在本实验的 4 种造模方案中, A 和 B 两种方法是通过饲喂制造慢性高尿酸血症肾损害模型,此 2 种方法能短暂时间内升高大鼠血清尿酸、肌酐和尿素氮水平,但不能保持稳定。D 种方法能升高造模后大鼠血清尿酸水平,并维持到第 3 周,同时升高大鼠血清肌酐水平(4 ~ 5 周),但并不能使大鼠血清尿素氮水平的持续升高,病理切片和尿酸盐结晶半定量分析显示其肾的损伤也不如 C 组。综合来说,通过饲喂的方式不如灌胃制造慢性高尿酸血症肾损害模型的效果好,其原因可能是饲喂的方式并不能保证所有的饲料被大鼠吃掉,有可能啃食过程中造成浪费。

同样用灌胃方法,还有文献报道用 150 mg/kg 腺嘌呤联合 250 mg/kg 乙胺丁醇持续 21 d 制造慢性高尿酸血症模型,此模型中血清尿酸、肌酐、尿素氮均明显升高,且出现肾尿酸盐结晶沉积,大量肾小管变性、坏死,炎性细胞浸润等病理改变,其肾的病理改变与本模型的结果类似^[10]。但是乙胺丁醇会竞争性抑制肾小管分泌尿酸,导致肾受损,因此采用乙胺丁醇造模不符合高尿酸血症肾损害的临

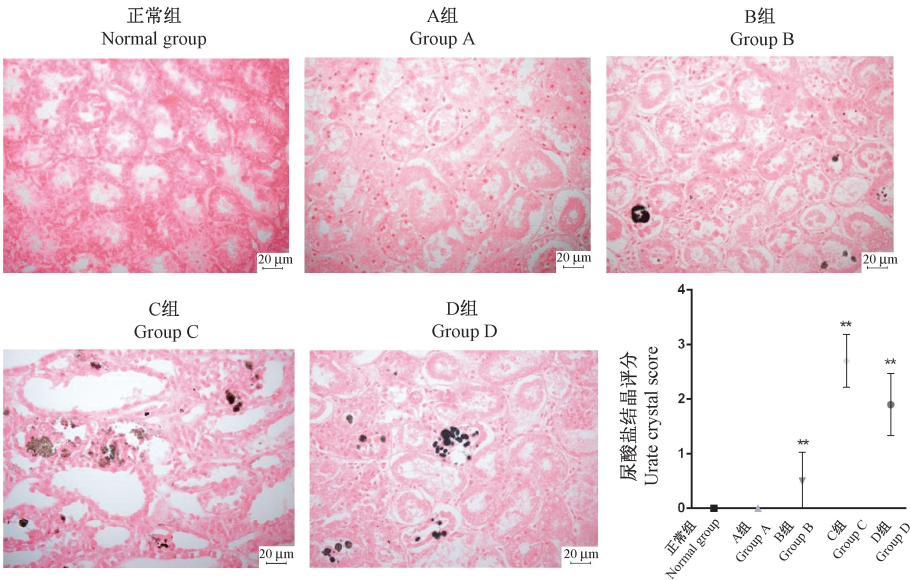


图 4 各组大鼠肾小管尿酸盐结晶沉积情况
Figure 4 Urate crystal deposition in renal tubules of rats in each group

床发病机制^[18]。

综上所述,本实验利用以 100 mg/kg 腺嘌呤联合 1500 mg/kg 氧嗪酸钾,早晚各灌胃 1 次的方式制造慢性高尿酸血症肾损害模型,成模后大鼠体重减轻,双肾重与体重的比值升高,血清尿酸、肌酐和尿素氮均持续升高,肾皮质呈淡黄色,肾髓质呈纤维化,病理检测发现肾有一定程度的损伤。此方法无论从血生化还是病理组织学方面进行评价均有较好的成模型,该模型的建立为研究慢性高尿酸血症肾损害的药物筛选和开发有着极其重要的意义。

参 考 文 献(References)

[1] Mortada I. Hyperuricemia, type 2 diabetes mellitus, and hypertension: an emerging association [J]. Curr Hypertens Rep, 2017, 19(9): 69.

[2] King C, Lanaspas MA, Jensen T, et al. Uric acid as a cause of the metabolic syndrome [J]. Contrib Nephrol, 2018, 192: 88-102.

[3] Kang DH, Chen W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem [J]. Semin Nephrol, 2011, 31(5): 447-452.

[4] Wang X, Deng J, Xiong CX, et al. Treatment with a PPAR- γ agonist protects against hyperuricemic nephropathy in a rat model [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 2221-2233.

[5] 孙海滨, 于梅. 高尿酸血症动物模型研究进展 [J]. 黑龙江中医药, 2018, 48(4): 130-131.

Sun HB, Yu M. Advances in animal models of hyperuricemia [J]. Heilongjiang J Tradit Chin Med, 2018, 47(4): 130-131.

[6] 陈林军, 杨焱, 吴迪, 等. 高尿酸血症及其并发症大鼠模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(4): 510-516.

Chen LJ, Yang Y, Wu D, et al. Establishment of a rat model of hyperuricemia and its complications [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(4): 510-516.

[7] Lou XJ, Wang YZ, Lei SS, et al. Beneficial effects of macroporous resin extract of *dendrobium candidum* leaves in rats with hyperuricemia induced by a high-purine diet [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 3086106.

[8] 包瑾芳. 自噬在高尿酸血症肾损害中的作用及 3-MA 干预机制初步探讨 [D]. 上海: 上海交通大学; 2019.

Bao JF. Pharmacological inhibition of autophagy by 3-MA

attenuates hyperuricemic nephropathy [D]. Shanghai: Shanghai Jiaotong University; 2019.

[9] Li RR, Tan YF, Li YX, et al. Effects of tart cherry powder on serum uric acid in hyperuricemia rat model [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 1454305.

[10] 冯学轩, 刘月姝, 饶子亮, 等. 急、慢性高尿酸血症模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(1): 74-80.

Feng XX, Liu YS, Rao ZL, et al. Establishment of mouse and rat models of acute and chronic experimental hyperuricemia [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(1): 74-80.

[11] Komendarek KM. The assessment of renal function in patients with newly diagnosed hypertension - the role of hyperuricemia as a risk factor for chronic kidney disease - preliminary study [J]. Pol Merkur Lekarski, 2017, 42(251): 193-196.

[12] Xiao J, Zhu S, Guan H, et al. AMPK alleviates high uric acid-induced Na⁺-K⁺-ATPase signaling impairment and cell injury in renal tubules [J]. Exp Mol Med, 2019, 51(5): 1-14.

[13] Xiao J, Fu CS, Zhang XL, et al. Soluble monosodium urate, but not its crystal, induces toll like receptor 4-dependent immune activation in renal mesangial cells [J]. Mol Immunol, 2015, 66(2): 310-318.

[14] Braga TT, Foresto NO, Camara NOS. The role of uric acid in inflammasome-mediated kidney injury [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2020, 29(4): 423-431.

[15] Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury [J]. Nat Med, 2010, 16(5): 535-543.

[16] Sattui SE, Gaffo AL. Treatment of hyperuricemia in gout; current therapeutic options, latest developments and clinical implications [J]. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2016, 8(4): 145-159.

[17] Moe OW. Posing the question again: does chronic uric acid nephropathy exist? [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(3): 395-397.

[18] 裴忆雪. 香叶木素抗高尿酸血症肾损害作用及机制研究 [D]. 武汉: 武汉轻工大学; 2019.

Pei YX. Study on the effect and mechanism of diosmetin against renal damage in hyperuricemia [D]. Wuhan: Wuhan Polytechnic University; 2019.

[收稿日期] 2020-11-20