

程雅欣, 李佳. 高尿酸血症和痛风动物模型及其建立方法的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 251-256.
Cheng YX, Li J. Animal models of hyperuricemia and gout: established methods and research progress [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 251-256.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.02.015

高尿酸血症和痛风动物模型及其建立方法的研究进展

程雅欣^{1,2}, 李佳^{1*}

(1. 中国人民解放军南部战区总医院内分泌科, 广州 510010; 2. 广州中医药大学, 广州 510405)

【摘要】 目前, 全球范围内正面临着高尿酸血症和痛风患病率持续上升的趋势, 且高尿酸血症与慢性肾病、高血压、肥胖、2型糖尿病和动脉粥样硬化性心脏病等疾病的发生发展密切相关。然而, 至今为止, 此类疾病及其并发症的发病机制尚未完全阐明, 新药的研发也存在一定的局限性和迟滞性。其重要原因在于国内外现有的高尿酸血症和痛风模型制备方法众多, 仍未形成统一的标准, 且绝大多数模型在血尿酸水平的持续性、稳定性等方面存在一定不足。本文现从高尿酸血症和痛风性关节炎造模动物的选择、模型制备方法和主要内脏的组织病理学变化等方面展开讨论, 以为高尿酸血症和痛风的动物模型制备, 以及发病机制研究提供更多参考。

【关键词】 高尿酸血症; 痛风; 动物模型

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 02-0251-06

Animal models of hyperuricemia and gout: established methods and research progress

CHENG Yaxin^{1,2}, LI Jia^{1*}

(1. Department of Endocrinology, General Hospital of Southern Theater Command, PLA, Guangzhou 510010, China.

2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405)

Corresponding author: LI Jia. E-mail: gdnflj@126.com

【Abstract】 At the present time, we are facing an increasing prevalence of hyperuricemia and gout worldwide. Worryingly, hyperuricemia is closely associated with the development of chronic kidney disease, hypertension, obesity, type 2 diabetes, and atherosclerotic heart disease. The mechanism of these diseases and their complications have not been fully clarified, and there still exist some limitations and delays in the research into new drugs. One important obstacle is that there are too many types of hyperuricemia and gout animal models, and thus we are lacking a standard method. Moreover, most models have some shortcomings regarding the persistence and stability of blood uric acid levels. In this review, we discuss the availability of animal models of hyperuricemia and gouty arthritis, the method of model establishment, and the histopathological changes in major visceral organs, to provide a detailed reference for the establishment of animal models and the study of pathogenesis.

【Keywords】 hyperuricemia; gout; animal model

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

【基金项目】 2021年度南部战区总医院科技计划课题(2021NZA001)。

Funded by 2021 Project of Science and Technology Plan of General Hospital of Southern Theater Command(2021NZA001).

【作者简介】 程雅欣(1997—), 女, 硕士, 研究方向: 内分泌代谢病发病机制。Email: cyx961126@163.com

【通信作者】 李佳, 女, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 糖尿病及其并发症发病机制。Email: gdnflj@126.com

高尿酸血症是以嘌呤代谢紊乱、血尿酸水平升高为特征的疾病,长期的高血尿酸水平加速尿酸盐晶体在关节中的沉积,诱发痛风性关节炎^[1]。流行病学调查显示,近几十年来,高尿酸血症已成为全球范围内广泛流行的代谢性疾病^[2]。一项涵盖中国 16 个省份和 44 项流行病学调查的荟萃分析表明,2000 ~ 2014 年的我国高尿酸血症总体患病率为 13.3%,痛风患病率为 1.1%^[3]。然而,目前高尿酸血症及其并发症的病理机制仍未完全阐明,临床一线抗炎药物和降尿酸药物存在骨髓抑制、剥脱性皮炎、泌尿结石与肝肾毒性等多种副作用^[4]。新药研发尚存在一定的局限性和迟滞性,其重要原因在于现有的动物模型制备方法纷繁复杂,未形成统一标准,绝大多数模型在血尿酸水平的持续性、稳定性等方面存在一定不足。因此,建立更成熟的动物模型对于深入研究此类疾病及其并发症的发病机制,以及评估新药疗效等方面具有重要意义。本文对近年来国内外高尿酸血症和痛风的动物模型,及其主要内脏的组织病理学变化的研究进展作一综述,以期为该疾病的深入研究提供更多参考。

1 造模动物的选择

进化生物学研究发现,人类和大猩猩的尿酸酶基因在 1600 万 ~ 2400 万年前发生了突变,导致嘌呤代谢的最终产物为尿酸,而部分哺乳动物,如大鼠、小鼠等仍含有尿酸酶,可将尿酸分解为尿囊素后排出体外,故此类动物血清尿酸水平较低^[5]。已有的建立高尿酸动物模型的方法较多,常选择的造模动物有啮齿类和禽类。禽类模型以鸡、鹌鹑为主,其嘌呤代谢途径与人类有相似之处,即缺失尿酸酶,所以血清尿酸水平较高,但禽类生理生化特性等与人类相差比较大,其模型的应用受到一定的限制^[6]。啮齿类的大、小鼠为目前最常用的造模动物,具有饲养和操作较简单的优势,且同属哺乳动物与人类的许多生理生化特性接近,但弊端在于体内存在尿酸酶,正常状态下难以达到人类的血清尿酸浓度^[7]。

2 高尿酸血症动物模型

迄今为止,国内外已有的啮齿类高尿酸血症动物模型主要可分为以下几类,其中研究较多的是基因修饰型和化学药物诱导型。

2.1 基因修饰型

已有的尿酸酶基因修饰型动物模型有 3 种:第 1 种是通过胚胎干细胞同源重组技术构建的尿酸氧化酶(urate oxidase, Uox)基因敲除模型;第 2 种是转录激活因子样效应物核酸酶敲除技术构建的以 C57BL/6J 小鼠为背景的 Uox^{-/-}模型;第 3 种是通过规律成簇间隔短回文重复序列及其相关 Cas9 介导的基因编辑技术敲除 Uox 基因获得的 Uox^{+/-}大鼠高尿酸血症模型^[8]。除此之外,还有敲除葡萄糖转运蛋白 9(glucose transporter 9, GLUT 9)^[9]和三磷酸腺苷结合转运蛋白 G 2(ATP-binding cassette superfamily G2, ABCG2)等相关基因位点造成尿酸代谢障碍的高尿酸血症动物模型^[10]。但 GLUT9 等尿酸转运蛋白亦是药物治疗的靶点,这种基因敲除模型不适合用于降尿酸药物的研究,且大多数基因改造动物存活期短、价格昂贵,与其他造模方法相比死亡率较高、推广难度大、应用较为局限^[11]。

2.2 化学药物诱导型

大多数研究选择化学药物诱导制备高尿酸血症动物模型,例如补充尿酸前体物质、抑制尿酸酶活性等^[12]。根据尿酸代谢途径,可选用药物增加尿酸来源或减少其去路。

(1)增加来源是指通过改变饮食或补充尿酸、尿酸前体等方法增加尿酸的生成。①通过酵母膏增加嘌呤摄入,陈光亮等^[13]以 15 ~ 30 g/kg 的酵母膏连续灌胃小鼠 1 ~ 2 周,成功复制高尿酸血症模型,但 2 周后尽管继续灌胃酵母膏,血尿酸水平不再增加,反而有所下降,可能为尿酸酶使尿酸分解所致。②补充腺嘌呤等尿酸的前体物质,但腺嘌呤被大量摄入后被黄嘌呤氧化酶氧化为 2,8-二羟基腺嘌呤,其含量过多地沉积在肾小管可导致肾损伤,故腺嘌呤造模法更适用于探索高尿酸血症引起的肾间质纤维化、慢性肾功能衰竭的研究^[14]。③过量的果糖摄入可导致血尿酸水平升高,果糖经磷酸化后通过腺嘌呤核糖核苷酸(adenosine monophosphate, AMP)的分解代谢引起三磷酸腺苷(5'-adenylate triphosphate, ATP)的快速消耗,ATP 的消耗致短暂的蛋白质合成障碍,并形成丰富的 AMP,而 AMP 在脱氨酶的作用下转换成次黄嘌呤核苷酸,最后在黄嘌呤氧化酶作用下分解成尿酸,导致血尿酸增加^[15]。如 Essawy 等^[16]用 60% 果糖饲料喂养 SD 大鼠 4 周后模型组血尿酸水平显著高于对照组,并且出现胰岛素抵抗等代谢综合征表

现,故高果糖造模法更适用于探索高尿酸血症合并代谢综合征的研究。

(2)通过抑制尿酸酶功能以减少尿酸的排泄。尿酸酶抑制是制备大、小鼠高尿酸血症模型的常用办法^[10]。氧嗪酸是抑制尿酸酶的常用药物,其结构与尿酸的嘌呤环相似,可竞争性抑制尿酸酶的活性,短时间内使尿酸水平升高,实验多用其钾盐^[17]。具体给药方式包括饲水、灌胃和腹腔注射。氧嗪酸钾不溶于水,长期的腹腔注射极易引起不良反应,如腹膜硬化、腹腔积水等。灌胃法刺激性相对较轻,动物接受程度好,更适用于建立长期模型^[11]。既往文献报道,大鼠口服氧嗪酸钾混悬液(250 mg/(kg·d))7 d 即可使血尿酸浓度增加 1.5 ~ 2.1 倍,加大剂量甚至会出现尿酸性肾病^[18]。

(3)增加尿酸来源和抑制尿酸酶功能等方法联合使用。多种方法联合造模具有可缩短模型复制时间、降低模型动物的死亡率、延长模型维持时间的优势,其中两种药物联合造模在高尿酸血症研究中最常用,不同尿酸前体物质、尿酸氧化酶抑制剂可根据研究目的选择性叠加使用,多种方法联合造模较好,且给药方式以灌胃法更优^[19]。Qian 等^[20]使用 10%酵母饲料喂养雄性 ICR 大鼠,同时予以氧嗪酸钾 280 mg/kg 和肌苷 400 mg/kg 腹腔注射持续 3 周以诱导高尿酸血症模型,研究发现模型组大鼠血尿酸水平较空白对照组升高 63%。李媛媛等^[21]予以氧嗪酸钾(750 mg/kg)灌胃联合 20%酵母膏饲料造模 21 d 成功制备高尿酸血症 SD 大鼠模型,血尿酸水平较对照组升高约 2 倍。

2.3 高温环境诱导型

Shan 等^[22]对 2017 ~ 2018 年中国 250 万成年人患高尿酸血症的风险进行分析,发现在年平均气温较高(17 ~ 25℃)的城市中高尿酸血症患病率(11.9%)高于年平均气温(3 ~ 13℃)的城市(10.9%)。尽管已有研究提出环境温度与血尿酸水平存在相关性^[22-23],但目前尚缺少专门的动物实验论证这一因素,仅有少量实验在改变环境温度后偶然发现血尿酸水平的升高。如 Sánchez-Lozada 等^[24]采用热打击(37℃, 1 h/d)、氧嗪酸钾 750 mg/kg 和反复肌注甘油,持续 35 d 建立大鼠横纹肌溶解模型,研究发现模型组大鼠血清尿酸水平高于空白对照组和纯氧嗪酸钾组($P < 0.05$)。Roncal-Jimenez 等^[25]持续进行的热应激(39.5℃,每天 7 次,每次 30 min,持续 5 周)对肝肾损伤的研究

发现模型组 C57BL/6J 小鼠血尿酸水平较空白对照组明显升高(2.2 ± 0.05 mg/dl; 2.0 ± 0.07 mg/dl, $P < 0.05$)。高温环境相关实验多采用的造模温度为 35.0 ~ 39.5℃,研究表明肝肾损伤会随着动物核心温度的升高而明显恶化^[26]。目前,国内外通过制造高温高湿环境影响机体尿酸代谢的研究较少,高温高湿动物模型仍不成熟。

2.4 运动诱导型

既往研究中已有的动物运动方法包括游泳法、跑台法、转棒法,但较少有文献报道运动对机体血尿酸水平的影响,以下对仅有的几项研究进行总结。王和生等^[27]对被迫游泳 15 min 后疲劳大鼠的血液样本进行检测分析,结果表明大鼠血清尿素氮、肌酐、尿酸相比于正常对照组有显著升高($P < 0.05$),且另一组大鼠游泳后休息 20 min 各项指标也未能恢复,说明运动对大鼠尿素氮、肌酐和尿酸等指标的影响是长时间的。严政等^[28]采用了跑台训练的方式观察 17 d 的运动造模对大鼠嘌呤核苷酸代谢的影响,跑台时间也由起初 10 min/d 逐渐升至 30 min/d,速度控制在 35 m/min,实验结束后发现大鼠血尿酸、次黄嘌呤和肌酐的浓度均明显升高,其中尿酸升高约 1.5 倍、次黄嘌呤约 15 倍、肌酐约 8 倍($P < 0.05$)。该研究认为由于血液中的尿酸、次黄嘌呤和肌苷主要来源于骨骼肌细胞中的腺嘌呤核苷酸,而多次高强度运动导致了腺嘌呤核苷酸代谢产物释放入血的速度和量增加,从而使血尿酸、肌苷和次黄嘌呤的浓度较运动前明显升高。总体而言,国内外通过动物运动实验分析血尿酸代谢通路的研究较少,未来还需要进一步探究分析不同运动强度对机体血尿酸代谢的利弊,阐明其作用机制。

3 痛风性关节炎动物模型

1988 年 Coderre 等^[29]通过踝关节局部垂直注射尿酸盐(1.25 mg 尿酸盐晶体)成功建立急性痛风性关节炎动物模型,并以站立与行走时爪压评分量表作为造模成功的标准。此后,该经典造模方法被大量沿用,但根据实验目的不同在给药剂量、方法等方面有所改良。例如,Vieira 等^[30]为了研究肠道微生物群和代谢物感受受体-G 蛋白偶联受体 43 在痛风小鼠模型中的作用,采用关节腔内注射 100 μg 尿酸盐晶体混悬液的方式制备痛风模型。周蜜等^[31]为研究清热利湿通络法对痛风性关节炎模型

大鼠白介素-1 β 等因子表达的影响,从 SD 大鼠右侧踝关节外侧后方与胫骨呈 45°角进行穿刺,并将 0.2 mL 尿酸盐晶体悬浊液(2.5 g/100 mL)注射入踝关节腔内,以关节囊鼓起为标准成功制备痛风模型。刘建鑫等^[32]通过研磨尿酸盐晶体后用 40 μ m 细胞过滤器过筛,再穿刺入踝关节腔的方法,获得了关节肿胀程度组间差异更小的痛风模型。

通过在动物关节腔注射尿酸盐晶体以模拟人类急性痛风性关节炎表现,尽管其关节红肿热痛症状与人类急性痛风性关节炎相似,但该建模法存在关键问题,即模型的炎症细胞浸润主要为淋巴细胞,而人类痛风性关节炎主要为中性粒细胞浸润,其病理特点不符^[33]。更为重要的是,尽管该建模方法可模拟关节局部红肿热痛的典型炎症反应,但血尿酸水平通常不高,因此该模型实际上并不符合临床上高尿酸血症进展至痛风性关节炎的病理生理机制,无法用于整体尿酸代谢研究^[33]。

4 痛风伴高尿酸血症模型

为了更贴近痛风的病理机制和疾病进展过程,新的研究致力于创造痛风性关节炎合并高尿酸血症状态的动物模型。该模型常采用关节局部注射尿酸盐晶体联合尿酸酶抑制剂,例如,Yao 等^[34]采用氧嗪酸钾(1.5 g/kg)灌胃 21 d 诱导高尿酸血症后,在 SD 大鼠右踝关节注射 50 μ L 尿酸盐晶体的方法制备伴高尿酸血症的痛风动物模型,并通过关节炎、肿胀和功能障碍指数来评估痛风性关节炎情况。此法虽然实现了动物血尿酸水平升高,但痛风性关节炎的出现仍以尿酸盐晶体注射来诱发,仅能引起暂时的非特异性炎症反应,1 周内关节炎症可完全消散,无法形成持久性模型。

5 主要内脏的组织病理学改变

高尿酸血症是慢性肾病、高血压、肥胖、2 型糖尿病和心血管事件等多种疾病的独立危险因素^[35],动物体内实验表明,长期血尿酸浓度升高将引起肾、心脏、肝等多器官形态改变。Fan 等^[36]对 Uox 基因敲除大鼠的心脏、肝、脾、肺、肾等组织病理切片发现多处器官损伤,如心肌细胞、肝细胞轻度肿胀,肝细胞质中间脂肪堆积,脾细胞减少和肺切片中炎症细胞渗出等,以肾损伤尤为严重,表现为肾小管扩张、肾小管上皮细胞肿胀、肾小球中红细胞聚集、肾小球肿胀和细胞增殖等,但肾和各器官中

并未发现尿酸盐晶体。

通过化学药物诱导的高尿酸血症动物模型肾改变主要表现为肾小管扩张、炎症细胞浸润、近端小管肿胀和坏死,部分文献报道有尿酸盐结晶沉积^[37-38]。而单纯腺嘌呤、氧嗪酸钾等药物造成的改变大致相同,但随着时间的推移,损伤将持续加重^[39]。通过高腺嘌呤饮食喂养的高尿酸血症大鼠心血管平滑肌细胞在 4 周后开始受损,可见单核细胞和泡沫细胞浸润,8 周后出现钙盐沉积,12 周时沉积加重并可见明显透明样变性^[40]。综上,尽管药物诱导和 Uox 基因敲除的高尿酸血症大鼠模型均会出现血尿酸水平的升高和肾损伤,但药物诱导模型可出现更高的血尿酸水平甚至尿酸盐晶体沉积,而 Uox 基因敲除大鼠模型表现为与人类相似的血尿酸水平、无尿酸盐晶体沉积,但出现心脏、肝、脾、肺、肾以及肠道等多器官轻度损害^[36]。笔者在前期持续 4 周高温高湿环境诱导的高尿酸血症大鼠模型发现组织学改变以肾为主,包括肾小球红细胞聚集,个别肾小球萎缩,以及明显的炎症细胞浸润,肾小管上皮细胞肿胀、个别细胞空泡化改变等表现,考虑为高温高湿环境下脱水、肾灌注不足,肾小管重吸收功能增强后,出现代偿甚至失代偿而造成上述病理表现。

6 小结

目前已有的高尿酸血症模型、痛风性关节炎模型及痛风伴高尿酸血症模型各具特点,可以在一定程度上反映其病理机制,但几乎所有的动物模型均导致高尿酸血症和痛风性关节炎处于两个相互独立的状态,忽略了由高尿酸血症至痛风的连续性、进展性的病理变化过程,整体病程特点与临床实际的痛风性关节炎有一定差距。除此之外,由于动物种属和检测方法的差异,动物高尿酸血症界定的标准建立尚存在困难。未来的研究重点可能在于完整地模拟体内高尿酸血症到尿酸盐晶体析出沉积造成痛风性关节炎的一系列过程的动物模型,并制定出不同种类动物的高尿酸血症判断标准,为研究该疾病发病机制和治疗方案提供更多依据。

参 考 文 献(References)

- [1] Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia [J]. Am J Transl Res, 2020, 12(7): 3167-3181.
- [2] Pang S, Jiang Q, Sun P, et al. Hyperuricemia prevalence and its association with metabolic disorders: a multicenter

- retrospective real-world study in China [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(20): 1550.
- [3] Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 762820.
- [4] Pillinger MH, Mandell BF. Therapeutic approaches in the treatment of gout [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(3S): S24-S30.
- [5] Hong F, Zheng A, Xu P, et al. High-protein diet induces hyperuricemia in a new animal model for studying human gout [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 2147.
- [6] 林志健, 李凡, 张冰. 禽类动物高尿酸血症的研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(5): 572-576.
- Lin ZJ, Li F, Zhang B. Advances in research on hyperuricemia in avians [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2017, 25(5): 572-576.
- [7] 马思佳, 霍娇, 张立实. 高尿酸血症动物模型研究进展 [J]. *卫生研究*, 2015, 44(1): 158-162.
- Ma SJ, Huo J, Zhang LS. Research progress of hyperuricemia animal model [J]. *J Hyg Res*, 2015, 44(1): 158-162.
- [8] 张楠, 胡欣瑜, 董鲜祥, 等. 高尿酸血症动物模型的研究进展 [J]. *昆明医科大学学报*, 2019, 40(6): 129-134.
- Zhang N, Hu XY, Dong XX, et al. Update of animal models with hyperuricemia [J]. *J Kunming Med Univ*, 2019, 40(6): 129-134.
- [9] 葛冰. 维生素 B₂、维生素 B₆ 和 ω 脂肪酸对大鼠高尿酸血症的影响研究 [D]. 青岛: 青岛大学; 2018.
- Ge B. The effects of Vitamin B₂, Vitamin B₆ and *Omega*-3 fatty acids on hyperuricemia in rats [D]. Qingdao: Qingdao University; 2018.
- [10] Lu J, Dalbeth N, Yin H, et al. Mouse models for human hyperuricaemia: a critical review [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(7): 413-426.
- [11] 吴芑, 王亮, 李海涛, 等. 高尿酸血症模型的建立及降尿酸药物的研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(7): 1283-1294.
- Wu P, Wang L, Li HT, et al. Progress in hyperuricemia model establishment and uric acid-lowering drugs [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2021, 37(7): 1283-1294.
- [12] 刘杰. 高尿酸血症大鼠模型初探 [D]. 重庆: 重庆医科大学; 2017.
- Liu J. Primary research of hyperuricemia rat model [D]. Chongqing: Chongqing Medical University; 2017.
- [13] 陈光亮, 张清林, 马晓芹, 等. 酵母致小鼠高尿酸血症模型 [J]. *中国药理学通报*, 2003, 19(4): 467-469.
- Chen GL, Zhang QL, Ma XQ, et al. Hyperuricemia model induced by yeast in mice [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2003, 19(4): 467-469.
- [14] Ali BH, Al Salam S, Al Suleimani Y, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor canagliflozin on adenine-induced chronic kidney disease in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(1): 27-39.
- [15] Zhang C, Li L, Zhang Y, et al. Recent advances in fructose intake and risk of hyperuricemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110795.
- [16] Essawy SS, Abdel-Sater KA, Elbaz AA. Comparing the effects of inorganic nitrate and allopurinol in renovascular complications of metabolic syndrome in rats: role of nitric oxide and uric acid [J]. *Arch Med Sci*, 2014, 10(3): 537-545.
- [17] 张楠. 尿酸酶基因敲除大鼠的研制 [D]. 昆明: 昆明医科大学; 2020.
- Zhang N. Generation of uricase-deficient rats [D]. Kunming: Kunming Medical University; 2020.
- [18] Wang M, Zhao J, Zhang N, et al. Astilbin improves potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney injury through regulating oxidative stress and inflammation response in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83: 975-988.
- [19] 周子正, 徐琳, 高建东. 高尿酸血症动物模型研究进展 [J]. *医学综述*, 2020, 26(8): 1462-1466.
- Zhou ZZ, Xu L, Gao JD. Research progress of hyperuricemia animal model [J]. *Med Recapit*, 2020, 26(8): 1462-1466.
- [20] Qian X, Wang X, Luo J, et al. Hypouricemic and nephroprotective roles of anthocyanins in hyperuricemic mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(2): 867-878.
- [21] 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.
- [22] Shan R, Ning Y, Ma Y, et al. Incidence and risk factors of hyperuricemia among 2.5 million Chinese adults during the years 2017-2018 [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(5): 2360.
- [23] 张童, 郑翔, 张博, 等. 钢铁企业高温作业工人维生素 C 营养状况与血尿酸关系 [J]. *环境与健康杂志*, 2018, 35(8): 715-718.
- Zhang T, Zheng X, Zhang B, et al. Relations between the nutritional status of vitamin C and the serum uric acid level among heat-exposed steelworkers [J]. *J Environ Health*, 2018, 35(8): 715-718.
- [24] Sánchez-Lozada LG, García-Arroyo FE, Gonzaga G, et al. Kidney injury from recurrent heat stress and rhabdomyolysis: protective role of allopurinol and sodium bicarbonate [J]. *Am J Nephrol*, 2018, 48(5): 339-348.
- [25] Roncal-Jimenez CA, Sato Y, Milagres T, et al. Experimental heat stress nephropathy and liver injury are improved by allopurinol [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(3): F726-F733.
- [26] Sato Y, Roncal-Jimenez CA, Andres-Hernando A, et al. Increase of core temperature affected the progression of kidney injury by repeated heat stress exposure [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(5): F1111-F1121.
- [27] 王和生, 付文心, 何述焱. 罐疗对大鼠运动疲劳所致尿素氮、尿酸、肌酐的消除作用 [J]. *陕西中医*, 2000, 21

- (12): 575.
- Wang HS, Fu WX, He SZ. Elimination effect of cupping therapy on urea nitrogen, uric acid and creatinine caused by exercise fatigue in rats [J]. Tradit Chin Med Shaanxi, 2000, 21(12): 575.
- [28] 严政, 于文兵, 马继政. 大强度运动对大鼠嘌呤核苷酸代谢的影响及运动模型研究 [J]. 体育与科学, 2003, 24(5): 66-68.
- Yan Z, Yu WB, Ma JZ. Effects of high intensity exercise on purine nucleotide metabolism of rats and study of motor model [J]. Sports Sci, 2003, 24(5): 66-68.
- [29] Coderre TJ, Wall PD. Ankle joint urate arthritis in rats provides a useful tool for the evaluation of analgesic and anti-arthritic agents [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1988, 29(3): 461-466.
- [30] Vieira AT, Macia L, Galvão I, et al. A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(6): 1646-1656.
- [31] 周蜜, 王一飞, 蒯仂, 等. 清热利湿通络法对痛风性关节炎模型大鼠 Cyr61, IL-1 β 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1693-1697.
- Zhou M, Wang YF, Kuai L, et al. Effects of clearing heat promoting dampness and dredge collaterals method on Cyr61, IL-1 β in gouty arthritis rats [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(3): 1693-1697.
- [32] 刘建鑫, 揭珊珊, 赵雨坤, 等. 急性痛风性关节炎小鼠模型制备方法的改良 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(5): 714-717, 791.
- Liu JX, Jie SS, Zhao YK, et al. Improvement of preparation method of acute gouty arthritis mouse model [J]. J Basic Chin Med, 2022, 28(5): 714-717, 791.
- [33] 简桂林, 青玉凤, 张全波. 痛风动物模型的研究现状与进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(12): 2397-2401.
- Jian GL, Qing YF, Zhang QB. Research status and progress of animal models of gout [J]. Med Recapitul, 2021, 27(12): 2397-2401.
- [34] Yao R, Geng Z, Mao X, et al. *Tu-Teng-cao* extract alleviates monosodium urate-induced acute gouty arthritis in rats by inhibiting uric acid and inflammation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 3095624.
- [35] Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease [J]. Eur J Intern Med, 2020, 80: 1-11.
- [36] Fan N, Yu Y, Li L, et al. Uricase deficiency causes mild and multiple organ injuries in rats [J]. PLoS One, 2021, 16(8): e0256594.
- [37] Wen S, Wang D, Yu H, et al. The time-feature of uric acid excretion in hyperuricemia mice induced by potassium oxonate and adenine [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5178.
- [38] Li H, Liu X, Lee MH, et al. Vitamin C alleviates hyperuricemia nephropathy by reducing inflammation and fibrosis [J]. J Food Sci, 2021, 86(7): 3265-3276.
- [39] Bao R, Liu M, Wang D, et al. Effect of *Eurycoma longifolia* stem extract on uric acid excretion in hyperuricemia mice [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1464.
- [40] Liu Z, Chen T, Niu H, et al. The establishment and characteristics of rat model of atherosclerosis induced by hyperuricemia [J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 1365257.

[收稿日期] 2022-06-15