

倪建宇, 白宁宁, 刘贤莉, 等. 不同因素诱导高尿酸血症小鼠模型的比较研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 68-74.
Ni JY, Bai NN, Liu XL, et al. Comparative study of hyperuricemia induced by different factors in mouse models [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 68-74.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.009

不同因素诱导高尿酸血症小鼠模型的比较研究

倪建宇¹, 白宁宁¹, 刘贤莉³, 龚丽红⁴, 寿旗扬^{1,2*}

(1. 浙江中医药大学药学院, 杭州 310000; 2. 浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310000;
3. 浙江中医药大学基础医学院, 杭州 310000; 4. 浙江中医药大学第三临床医学院, 杭州 310000)

【摘要】 目的 探讨三联造模法(氧嗪酸钾、次黄嘌呤以及 30% 酵母膏饲料联用)能否在 ICR 背景小鼠上建立稳定可靠的高尿酸血症模型, 并采用阳性药非布司他对该造模方法进行评价。**方法** 采用氧嗪酸钾、次黄嘌呤和 30% 酵母膏饲料, 分别单用、两药或三药联用建立 ICR 小鼠高尿酸血症模型, 检测血清尿酸、肌酐含量、黄嘌呤氧化酶(XOD)、尿酸氧化酶(UOX)活性, 尿酸转运蛋白(URAT)1、葡萄糖转运蛋白(Glut)9、阴离子转运蛋白(OAT)1、ATP 结合盒亚家族 G 成员(ABCG)2 mRNA 水平等指标评价高尿酸血症模型成功与否。**结果** 氧嗪酸钾单用对 ICR 小鼠血清尿酸水平没有明显改变, 与 30% 酵母膏饲料和次黄嘌呤分别联用组血尿酸有升高趋势但无显著差异, 而三联给药组在 7 d 时显著提高($P < 0.01$); 同时, 三联给药组 XOD 酶活性提升($P < 0.001$), UOX 酶活性降低($P < 0.001$); URAT1、Glut9 表达水平升高($P < 0.05$, $P < 0.001$), OAT1、ABCG2 表达水平降低($P < 0.001$); 14 d 的动态监测发现三联给药诱导的 ICR 小鼠血尿酸水平在 7 d 时达到峰值。此外, 三联给药诱导的 ICR 小鼠高尿酸血症模型对阳性药物非布司他反应敏感, 血尿酸水平显著下降($P < 0.001$)。**结论** 通过三联给药的方法可以在 7 d 时稳定诱导 ICR 小鼠的高尿酸血症模型。

【关键词】 高尿酸血症; ICR 小鼠; 动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 03-0068-07

Comparative study of hyperuricemia induced by different factors in mouse models

NI Jianyu¹, BAI Ningning¹, LIU Xianli³, GONG Lihong⁴, SHOU Qiyang^{1,2*}

(1. School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China.
2. Second Clinical Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000. 3. School of Basic Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000. 4. Third Clinical Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000)

【Abstract】 Objective To investigate whether a stable and reliable hyperuricemia model can be established in mice with an ICR background via a triple-modeling method (combined potassium oxazine, hypoxanthine, and 30% yeast paste), and to evaluate the effect of the positive drug febuxostat on the model. **Methods** A hyperuricemia model of ICR mice was established using a single drug or double- or triple-drug combinations. Serum uric acid and creatinine concentrations, xanthine oxidase (XOD) and urate oxidase (UOX) activity, and uric acid transporter (URAT)1, glucose transporter (Glut)9, anion transporter (OAT)1, and ATP-binding box subfamily G member (ABCG)2 mRNA levels were detected to evaluate whether the hyperuricemia model was formed successfully. **Results** The serum uric acid levels of ICR mice were not significantly changed by potassium oxazine alone, as they showed an increase but were not significantly different to those of the 30% yeast paste diet or hypoxanthine combined groups. Serum uric acid levels in the triple

【基金项目】 国家自然科学基金(82274175); 浙江省中医药管理局重点项目(GZY-ZJ-KJ-23069)。

【作者简介】 倪建宇(1997—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理与肿瘤免疫。E-mail: 942770814@qq.com

【通信作者】 寿旗扬(1979—), 男, 博士, 博士生导师, 研究方向: 中药药理与肿瘤免疫。E-mail: sqy133@126.com

administration group were significantly increased at 7 days ($P<0.01$), while XOD enzyme activity had increased ($P<0.01$) and UOX enzyme activity decreased ($P<0.001$) at the same timepoint. There were increased expression levels of URAT1 and Glut9 ($P<0.05$, $P<0.001$), and decreased expression levels of OAT1 and ABCG2 ($P<0.001$). During dynamic monitoring, the blood uric acid levels of triple administration-induced ICR mice peaked at 7 days. In addition, triple administration-induced hyperuricemia in ICR mice was sensitive to the positive drug febuxostat, which caused a significant decrease in blood uric acid levels ($P<0.001$). **Conclusions** A hyperuricemia model in ICR mice can be stably induced by triple administration for 7 days.

【Keywords】 hyperuricemia; ICR mice; animal model

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

高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 是嘌呤代谢紊乱, 肝尿酸生物合成增加或肾及肠道尿酸盐排泄减少所引起的尿酸代谢异常综合征^[1]。高尿酸血症与痛风、糖尿病、高血压、动脉粥样硬化和肾疾病等代谢紊乱疾病相关^[2], 严重威胁了中年人群的身体健康。而在人类高尿酸血症发生机制以及新药物的研究开发中, 稳定、高效、安全的动物模型占有举足轻重的地位^[3]。

目前用于研究高尿酸血症的小鼠模型的方式主要分为基因敲除模型和环境诱导模型两类^[4]。基因敲除的高尿酸小鼠模型常伴有出生率低^[5]、幼鼠在 4~5 周龄时死亡率高^[6]等问题, 致使实验成本较高, 实验稳定性较差。而环境诱导模型主要通过增加尿酸合成的前体物质, 从而促进尿酸的合成或抑制肝、肾对尿酸的排泄导致尿酸堆积来引发高尿酸血症, 更为贴合人类的发病原因^[7]。然而, 小鼠模型的建立具有一定的不稳定性, 不同的造模药物、造模时间、给药方式以及小鼠品系均会对最终结果有较大的影响^[8-9]。目前通常选择对 KM 小鼠使用灌胃给予氧嗪酸钾、次黄嘌呤、酵母膏^[10-11]的方式来诱导相对稳定的高尿酸血症模型。而在药效学评价中, 多种不同的可靠动物模型, 可以增加研究的真实性、可信性。除使用 KM 小鼠外, 研究人员也尝试采用皮下或腹腔注射氧嗪酸钾、次黄嘌呤、乙胺丁醇和腺嘌呤等药物^[12-13]的方法在 ICR 品系的小鼠上诱导高尿酸血症模型。由于氧嗪酸钾、次黄嘌呤等常用造模药物不易溶于水, 多使用羧甲基纤维素钠作为溶媒后腹腔注射及皮下注射, 长期频繁操作刺激性较大, 模型动物可能会出现腹腔积水、腹膜硬化等症状^[14], 动物死亡率较高。通过灌胃及进食的途径建立模型是较好的造模方法, 不易产生不良反应, 但按照常规方法处理, 在 ICR 品系小鼠上建立高尿酸血症模型存在一定的难度。因此, 本实验探讨三药联用口服造模方法在 ICR 品系

小鼠上建立高尿酸血症模型的可能性, 将为高尿酸血症的研究提供多种动物模型的选择。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 ICR 小鼠 104 只, 体重 30~35 g; SPF 级雄性 KM 小鼠 14 只, 体重 35~40 g, 均购自杭州启真实验动物责任有限公司 [SCXK (浙) 2022-0005]。所有动物均饲养于浙江中医药大学动物实验中心 [SYXK (浙) 2021-0012], 以标准饮食喂养, 并在稳定条件下 ($(23\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 、40%~70% 相对湿度) 保持 12 h/12 h 的光/暗循环。所有动物操作及程序均按照《浙江中医药大学实验动物护理和使用指南》进行, 并经浙江中医药学院动物伦理委员会批准 (IACUC-20220328-22), 遵守 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

氧嗪酸钾 (上海麦克林, P831461-25 G); 次黄嘌呤 (上海麦克林, H811076-100 G); 30% 酵母饲料 (江苏协同生物, XT19004); 羧甲基纤维素钠 (上海源叶, S14017-500 g); 尿酸转运蛋白 (URAT) 1、葡萄糖转运蛋白 (Glut) 9、阴离子转运蛋白 (OAT) 1、ATP 结合盒亚家族 G 成员 (ABCG) 2 引物 (上海生物工程股份有限公司合成)。电子分析天平 (Sartorius, 德国); 离心机 (Thermo Fisher Scientific, 美国); 多功能酶标仪 (Biotek, 德国); 自动生化分析仪 (日立 3100, 日本); UOX 酶联免疫吸附试剂盒 (MM-46494 M1); XOD 酶联免疫吸附试剂盒 (MM-44143 M1); 组织破碎仪 (Precellys evolution, 德国); 梯度 PCR 仪 (Veriti 96, 美国); 荧光定量 PCR 仪 (Roche, 瑞士); 移液器 (Eppendorf, 德国)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组与造模

将 30 只雄性 ICR 小鼠随机分为空白对照组、氧嗪酸钾组、氧嗪酸钾+酵母饲料组、二联给药组 (氧

噻酸钾+次黄嘌呤)和三联给药组(氧噻酸钾+次黄嘌呤+酵母饲料)($n=6$);14 只雄性 ICR 小鼠及 14 只雄性 KM 小鼠各自随机分为空白对照组、三联给药组($n=7$);28 只雄性 ICR 小鼠随机分为空白对照组、三联给药组、阳性药物组 1(5 mg/kg 非布司他)和阳性药物组 2(2.5 mg/kg 非布司他)($n=7$);60 只雄性 ICR 小鼠随机分为两组,然后将两组再各自分为空白对照 0 d、3 d、7 d、10 d、14 d 和三联给药 0 d、3 d、7 d、10 d、14 d 共 10 组($n=6$)。

氧噻酸钾组每天给予氧噻酸钾 250 mg/kg 灌胃;氧噻酸钾+酵母饲料组每天给予氧噻酸钾 250 mg/kg 灌胃同时使用 30% 酵母饲料喂养;二联给药组每天给予氧噻酸钾 250 mg/kg+次黄嘌呤 300 mg/kg 灌胃,三联给药组在二联给药组的基础上额外使用 30% 酵母饲料喂养。阳性药物组 1 和 2 分别在三联给药组的基础上每天增加非布司他 5 mg/kg、2.5 mg/kg 灌胃。各组造模药物均使用 0.5% 羧甲基纤维素钠配制为混悬液,空白对照组给予等量的 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液灌胃。空白对照与三联给药 0 d、3 d、7 d、10 d、14 d 组小鼠分别于造模 0 d、3 d、7 d、10 d、14 d 后动物标本取材,其余小鼠 7 d 后动物标本取材。

1.3.2 组织取材与血液留取

各组小鼠于造模 2 h 后取颌下静脉血或 CO₂ 处死后取心脏血,取肝、双肾置于-80 ℃ 冰箱中备用。

1.3.3 评价指标

(1)体重变化:各组小鼠均于实验开始的第 1、3、5、7 天测量小鼠体重,绘制时间-体重曲线。

(2)血清生化指标检测:取小鼠血液使用离心机 3500 r/min、8 min 离心取上清,采用自动生化分

析仪检测血清尿酸(UA)、肌酐(Crea)水平。

(3)肝 XOD 酶、肾 UOX 酶表达检测:取小鼠肝、肾组织,PBS 清洗表面血液,滤纸吸干表面水分后称重,加入适量 PBS 缓冲液、磁珠后使用组织破碎仪破碎。使用高速离心机 12 000 r/min、4 ℃ 下离心 15 min 后取上清液。使用 ELISA 试剂盒检测 XOD、UOX 酶浓度,具体操作参考试剂盒生产商家说明书。

(4)肾 OAT1、URAT1、Glut9、ABCG2 mRNA 表达水平检测:取小鼠肾组织,PBS 清洗表面血液,滤纸吸干表面水分后称重,加入 TRIzol、磁珠后使用组织破碎仪破碎提取 RNA。后逆转录为 cDNA 检测尿酸代谢相关指标在 mRNA 层面表达水平。

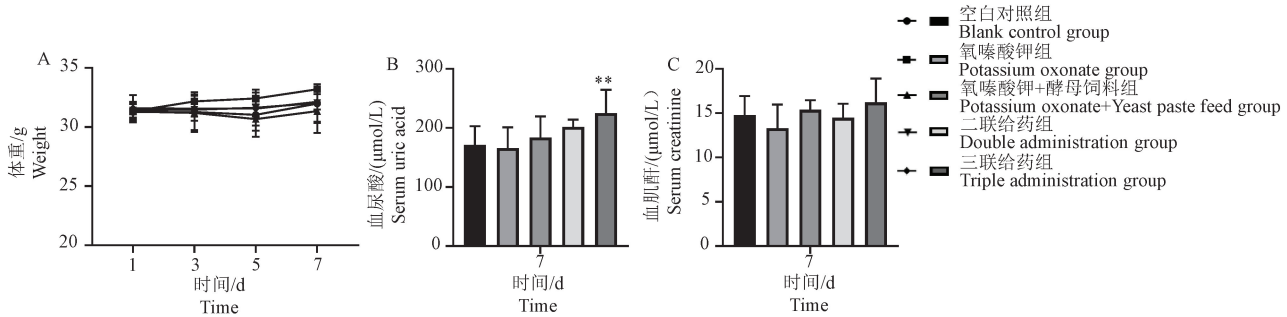
1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对本实验所有数据结果进行统计分析,结果均用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组样本之间采用 t 检验,多组数据之间比较采用 One Way ANOVA 分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同因素诱导对 ICR 小鼠体重、尿酸、肾功能的影响

首先,我们观察了单独及二联给药对 ICR 小鼠体重、尿酸、肾功能的影响。体重变化曲线如图 1A 所示,与空白对照组相比,氧噻酸钾组小鼠体重呈上升趋势,二联及三联给药组体重呈下降趋势,但均无统计学差异($P>0.05$)。血尿酸及血肌酐的变化如图 1B、1C 所示,与空白对照组相比,在造模 7 d 时氧噻酸钾与次黄嘌呤及氧噻酸钾与 30% 酵母饲



注:与空白对照组相比, ** $P<0.01$ 。

图1 单独、二联及三联给药造模对 ICR 小鼠体重、血尿酸、血肌酐的影响

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

Figure 1 Effects of single, double and triple administration of modeling drugs on body weight, serum uric acid and serum creatinine in ICR mice

料联用组血尿酸均有升高趋势,但结果均无统计学意义($P>0.05$),三联给药组血尿酸水平显著升高($P<0.01$),提示三联法可在 ICR 品系小鼠上诱导高尿酸血症模型;各造模组血肌酐水平均没有显著差异($P>0.05$),单独、二联及三联造模法不会对小鼠肾造成损伤。

2.2 三联造模法对 ICR 小鼠动态血尿酸水平的影响

结合上述结果,我们观察了三联造模法对 ICR 小鼠动态血尿酸水平的影响。结果如图 2 所示,相较于空白对照组,三联给药组小鼠在造模第 3 天时血尿酸水平升高($P<0.05$),造模第 7 天时血尿酸水平达到峰值($P<0.001$),第 10 天时血尿酸水平有所回落但仍显著高于空白对照组($P<0.01$),在第 14 天时血尿酸浓度回落至正常水平。

2.3 三联造模法对 ICR 和 KM 两种品系小鼠血尿酸的影响

我们对比三联造模法对 ICR 和 KM 两种品系小鼠造模后血尿酸的影响。结果如图 3 所示,在 7 d 时,与空白对照组相比,ICR 及 KM 小鼠三联给药组血尿酸水平均显著提升($P<0.01$)。

2.4 三联造模法对 ICR 和 KM 小鼠 XOD 酶、UOX 酶活性的影响

三联造模法对两种品系高尿酸血症模型小鼠 XOD 酶和 UOX 酶活性的影响如图 4 所示。ICR 与 KM 三联给药组小鼠 XOD 酶活性均显著高于空白对照组($P<0.01$),UOX 酶活性显著低于空白对照组($P<0.001$)。

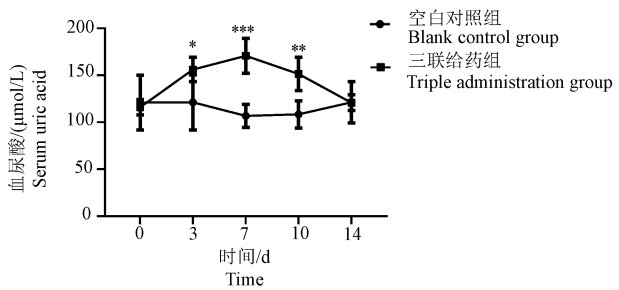
2.5 三联造模法对 ICR 和 KM 小鼠肾尿酸代谢、转运与排泄相关 mRNA 表达水平的影响

三联造模法对两种品系高尿酸血症模型小鼠

肾中尿酸代谢、转运与排泄相关 mRNA 表达水平的影响如图 5 所示。在造模 7 d 后,与空白对照组相比,两种品系的三联给药组小鼠 OAT1、ABCG2 的表达均显著下调($P<0.001$),Glut9、URAT1 的表达均显著上升($P<0.001$, $P<0.05$)。

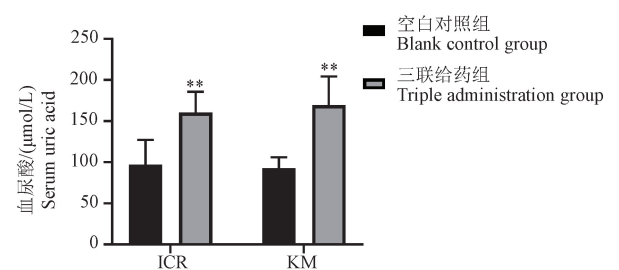
2.6 非布司他对 ICR 小鼠血尿酸水平的影响

结果如图 6 所示,我们观察了阳性药物(非布



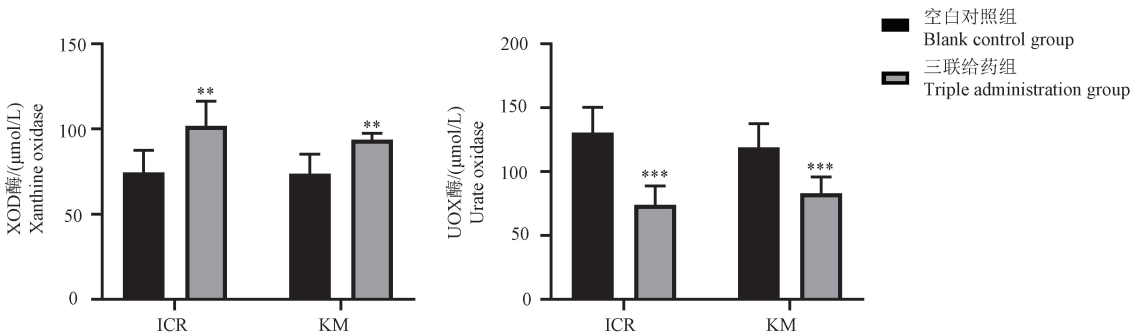
注:与空白对照组相比, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。
图 2 三联造模法不同时间点对 ICR 小鼠血尿酸的影响
Note. Compared with blank control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

Figure 2 Effects of different time of triple modeling method on serum uric acid of ICR mice



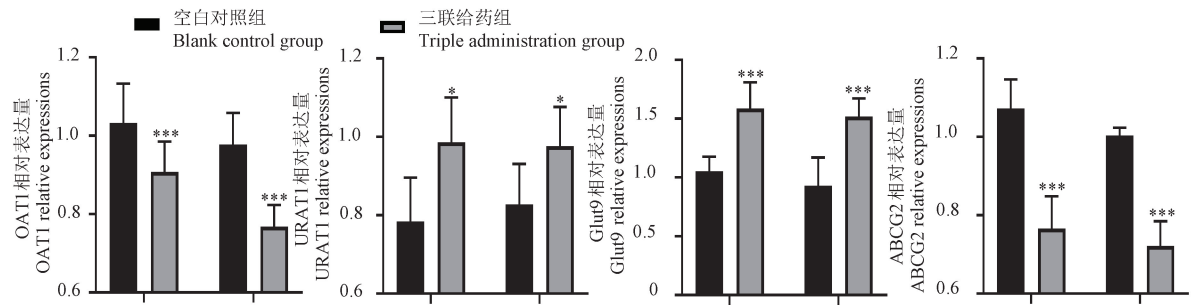
注:与空白对照组相比, ** $P<0.01$ 。
图 3 三联造模法对 ICR 及 KM 小鼠血尿酸的影响
Note. Compared with blank control group, ** $P<0.01$.

Figure 3 Effect of triple modeling method on serum uric acid of ICR and KM mice



注:与空白对照组相比, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。
图 4 三联造模法对 ICR 及 KM 小鼠 XOD、UOX 活性的影响
Note. Compared with blank control group, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$.

Figure 4 Effects of triple modeling method on the activities of XOD and UOX in ICR and KM mice

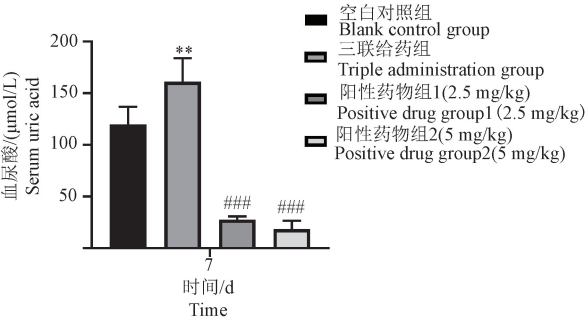


注:与空白对照组相比, * $P<0.05$, *** $P<0.001$ 。

图 5 三联造模法对 ICR 和 KM 小鼠肾尿酸代谢、转运与排泄相关 mRNA 表达水平的影响

Note. Compared with blank control group, * $P<0.05$, *** $P<0.001$.

Figure 5 Effects of triple modeling method on mRNA expression levels related to uric acid metabolism, transport and excretion in kidney of ICR and KM mice



注:与空白对照组相比, ** $P<0.01$;与三联给药组相比, ### $P<0.001$ 。

图 6 三联造模法及阳性药对 ICR 小鼠血尿酸水平的影响

Note. Compared with blank control group, ** $P<0.01$. Compared with the triple administration group, ### $P<0.001$.

Figure 6 Effect of triple modeling and positive drug on serum uric acid level in ICR mice

司他)对三联造模法诱导的 ICR 品系小鼠高尿酸血症模型尿酸的影响。与空白对照组相比,三联给药组在 7 d 时血尿酸显著升高 ($P<0.001$);阳性药物组 1 和 2 尿酸水平均显著低于三联给药组 ($P<0.001$)。

3 讨论

尿酸是大多数动物体内嘌呤代谢的终产物,分为外源性和内源性。含有大量嘌呤类物质的食物是外源性尿酸的来源^[15],内源性尿酸则主要来自于机体内氨基酸及其他小分子的合成和核酸的代谢^[16]。尿酸增加的主要原因包括大量嘌呤类物质的摄入以及肾尿酸代谢异常。因此研究人员常通过以下方法建立高尿酸血症模型:(1)抑制尿酸的分解,尿酸氧化酶(UOX)是尿酸代谢过程中的关键

酶。编码尿酸酶的基因在人体内是失活的,但在小鼠中没有,或许这也是人类易患高尿酸血症的原因之一^[17-18]。因此使用尿酸氧化酶抑制剂氧嗪酸钾抑制尿酸氧化酶的活性可以使小鼠血尿酸水平升高;(2)增加尿酸前体物质,如酵母膏、次黄嘌呤等^[19-20]。次黄嘌呤会在黄嘌呤氧化酶的作用下生成尿酸前体物质黄嘌呤,进而代谢为尿酸。酵母即核糖核酸,在摄入大剂量酵母后会干扰机体正常的嘌呤代谢导致黄嘌呤氧化酶活性增强,从而加速尿酸的生成;(3)抑制尿酸的排泄,常用的抗结核药物吡嗪酰胺和乙胺丁醇可以通过促进肾小管对尿酸的重吸收而升高尿酸^[6]。但在 ICR 品系的小鼠上并没有通过口服途径建立稳定高尿酸血症模型的先例。

血清尿酸水平、UOX 活性、XOD 活性的改变是小鼠高尿酸血症的重要评价指标^[16], OAT1、URAT1、Glut9、ABCG2 基因的表达也与尿酸的代谢、转运和排泄密切相关^[21]。其中 URAT1 和 Glut9 在肾中尿酸的重吸收过程中起关键作用,URAT1 和 Glut9 的表达增加,可以增强肾对尿酸的重吸收,从而导致尿酸水平的升高^[22];OAT1 和 ABCG2 在肾小管细胞中参与尿酸的排出,通过促进尿酸的转运,将其从细胞内排泄至尿液中,间接参与尿酸的排泄调节,而它们表达的下调会减少尿酸的代谢,进而导致血尿酸水平升高^[23-24]。本实验主要使用氧嗪酸钾、次黄嘌呤、酵母饲料三种造模剂,分别单用氧嗪酸钾、氧嗪酸钾与 30%酵母膏饲料和次黄嘌呤分别联用、氧嗪酸钾+次黄嘌呤+酵母饲料三联使用,观察不同造模方式对 ICR 小鼠尿酸水平的影响。实验结果表明氧嗪酸钾单用及二联给药在 7 d 时不

能在 ICR 品系小鼠上建立高尿酸血症模型,也不会造成肾功能损伤。三联给药组的血尿酸水平在 7 d 时显著高于空白对照组小鼠($P<0.01$),同时体重与肌酐水平和空白对照组相比并没有显著差异,提示没有肾功能损伤。氧嗪酸钾+酵母饲料的造模方法由于没有直接补充次黄嘌呤及黄嘌呤,机体缺乏合成尿酸的前体物质,无法有效维持较高的尿酸水平;氧嗪酸钾+次黄嘌呤的造模方法虽然使机体获得了充足的尿酸合成前体物质,但是没有有效提升黄嘌呤氧化酶水平,因此尿酸水平出现升高趋势但并无显著差异。而三联造模法在补充尿酸合成前体物质的同时增强了黄嘌呤氧化酶活性,所以机体可以维持较高的尿酸水平。

为了更加科学及全面评价三联造模法所建立的高尿酸血症模型。我们观察了三联造模法对 ICR 小鼠动态血尿酸水平的影响,并将 ICR 小鼠与较为常用的 KM 小鼠做对比,观察三联造模法在 7 d 时对 ICR 小鼠与 KM 高尿酸血症模型的影响。在实验中我们发现三联造模法在 7 d 时能够使 ICR 小鼠的血尿酸水平达到最高值,因此选择造模 1 周是最为合理的时间。与 KM 小鼠对比的实验结果表明,通过三联造模法,两种品系小鼠的血尿酸水平和 XOD 活性均增加,而 UOX 活性降低。此外,在 mRNA 水平上观察到 OAT1 和 ABCG2 的表达下调,而 URAT1 和 Glut9 的表达上调。两种品系小鼠在所有指标上的趋势相同,并且与空白对照组相比存在显著差异。这些差异性仅与是否进行造模有关,而与小鼠品系无关。

最后,我们观察了阳性药物(非布司他)对三联造模法诱导的 ICR 品系小鼠高尿酸血症模型尿酸的影响。参照相关文献^[25]提供的方法,我们分别选择剂量为 5 mg/kg 及 2.5 mg/kg 的非布司他作为阳性对照组,实验结果表明通过三联给药法诱导的 ICR 小鼠高尿酸血症模型对非布司他反应敏感,表明该模型可用于高尿酸血症的药效评估。

综上所述,我们认为三联造模法可以在 7 d 时稳定在 ICR 品系小鼠上建立高尿酸血症模型,为后续高尿酸血症的机制研究与药效学评价的动物模型提供了新的选择。

参考文献:

[1] 王琳,沈嘉艳,谢招虎,等. 高尿酸血症动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(1): 112-119.
WANG L, SHEN J Y, XIE Z H, et al. Progress of

hyperuricemia animal model research [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(1): 112-119.
[2] 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 L J, 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.
[3] 朱祥祥,方颖莹,庞敏霞,等. 不同造模因素复制小鼠高尿酸血症模型的比较研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(2): 142-148.
ZHU X X, FANG Y Y, PANG M X, et al. Comparative study of hyperuricemia models in mice with different modeling factors [J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2018, 42(2): 142-148.
[4] 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.
[5] PREITNER F, BONNY O, LAVERRI RE A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(36): 15501-15506.
[6] WU X, WAKAMIYA M, VAISHNAV S, et al. Hyperuricemia and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(2): 742-746.
[7] 夏晓琴. 高尿酸血症的发病机制及应用降尿酸药物治疗的研究现状 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(16): 125-128.
XIA X Q. Pathogenesis of hyperuricemia and research status of application of drugs to reduce uric acid [J]. Mod Med Health Res Electron J, 2022, 6(16): 125-128.
[8] 刘晓燕,朱学江,郭军,等. 不同品系小鼠对代谢性高尿酸血症造模的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(24): 4824-4827.
LIU X Y, ZHU X J, GUO J, et al. The effect of different strains on mouse hyperuricemia model [J]. Prog Mod Biomed, 2011, 11(24): 4824-4827.
[9] 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 Y X, LIU Y J, ZHANG D, et al. Establishment of a hyperuricemia mouse model with renal damage [J]. Chin J Comp Med, 2018, 28(9): 46-54.
[10] 胡居吾. 蔓三七提取物对酵母膏和氧嗪酸钾致小鼠急性高尿酸血症治疗效果的研究 [J]. 生物化工, 2021, 7(6): 18-21.
HU J W. Study of Gynura procumbens extract on the treatment of acute hyperuricemia induced by yeast extract and potassium oxonate in mice [J]. Biol Chem Eng, 2021, 7(6): 18-21.
[11] 褚亚慧,孔维佳. 天麻素对次黄嘌呤诱导小鼠急性高尿酸血症的影响和机制研究 [J]. 中国当代医药, 2021, 28(26): 23-26.
CHU Y H, KONG W J. Study of the effects and mechanisms of gastrodin on acute hyperuricemia of mice induced by

- hypoxanthine [J]. *China Mod Med*, 2021, 28(26): 23-26.
- [12] 韩铨, 王昱植, 付国峰, 等. 氧嗪酸钾联合不同造模剂对小鼠高尿酸血症的尿酸值的影响 [J]. *中国当代医药*, 2021, 28(18): 21-25.
- HAN Q, WANG Y Z, FU G F, et al. Effect of potassium oxonate combined with different modelling agents on the uric acid value of hyperuricemia in mice [J]. *China Mod Med*, 2021, 28(18): 21-25.
- [13] ZHU L, DONG Y, NA S, et al. Saponins extracted from *Dioscorea colletii* rhizomes regulate the expression of urate transporters in chronic hyperuricemia rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93: 88-94.
- [14] 李明慧, 吴铠初, 陈哲, 等. 高尿酸血症肾病小鼠模型的优化及效果评价 [J]. *药学报*, 2022, 57(6): 1673-1678.
- LI M H, WU K R, CHEN Z, et al. Establishment and optimization of a hyperuricemic nephropathy mouse model [J]. *Acta Pharm Sin*, 2022, 57(6): 1673-1678.
- [15] 徐明珠. 植物性膳食指数与高尿酸血症关系的横断面研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- XU M Z. Association between Plant-based Dietary Index and Hyperuricemia; A Cross-sectional Study [D]. Shenyang: China Medical University, 2022.
- [16] 岳义松, 张雯, 谢逸菲, 等. 高尿酸血症实验动物模型研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2023, 39(2): 201-206.
- YUE Y S, ZHANG W, XIE Y F, et al. Research progress on experimental animal models of hyperuricemia [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(2): 201-206.
- [17] 杨阳, 严采馨, 林翠婷, 等. 黄芩素对慢性高尿酸小鼠模型心肾功能的影响研究 [J]. *生命科学研究*, 2022, 26(2): 111-116, 138.
- YANG Y, YAN C X, LIN C T, et al. The influence of baicalin on heart and kidney injury in a mouse model of chronic hyperuricemia [J]. *Life Sci Res*, 2022, 26(2): 111-116, 138.
- [18] 白莉, 刘广运, 张晓萍, 等. 牡丹花总黄酮对高尿酸血症大鼠降尿酸作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 38-45.
- BAI L, LIU G Y, ZHANG X P, et al. Effect of total flavonoids in flower of *Paeonia suffruticosa* on uric acid in rats with hyperuricemia [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2022, 28(18): 38-45.
- [19] 潘志, 段富津, 王颖航, 等. 黄柏与苍术提取物对高尿酸血症小鼠血尿酸的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(1): 112-113.
- PAN Z, DUAN F J, WANG Y H, et al. Effect of extract of cortex phellodendri and *Atractylodes lancea* on hyperuricemia in mice [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2008, 19(1): 112-113.
- [20] 陈光亮, 段玉光, 李莉, 等. 加味四妙汤对高尿酸血症和痛风性关节炎防治作用的实验研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2008, 14(3): 48-52.
- CHEN G L, DUAN Y G, LI L, et al. Experimental study of the protective effects and mechanisms of additional Si - Miao Decoction on acute gouty arthritis and hyperuricemia [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2008, 14(3): 48-52.
- [21] 辛家东, 高建东. 基于尿酸转运蛋白调控机制探讨中药改善高尿酸血症的研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(2): 14-20.
- XIN J D, GAO J D. Research progress of traditional Chinese medicine in improving hyperuricemia by regulating uric acid transporter [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2023, 57(2): 14-20.
- [22] SO A, THORENS B. Uric acid transport and disease [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(6): 1791-1799.
- [23] OHASHI Y, KURIYAMA S, NAKANO T, et al. Urate transporter ABCG2 function and asymptomatic hyperuricemia; a retrospective cohort study of CKD progression [J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(2): 134-144.
- [24] VVRA J, MANČKOV A, PAVELCOV K, et al. Functional characterization of rare variants in OAT1/SLC22A6 and OAT3/SLC22A8 urate transporters identified in a gout and hyperuricemia cohort [J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1063.
- [25] 李芳, 姚嘉怡, 姚建华, 等. 非布司他对高尿酸血症大鼠 p38 MAPK/NF- κ B 通路及脑血管粥样硬化的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 8(18): 4527-4531.
- LI F, YAO J Y, YAO J H, et al. Effects of febuxostat on p38 MAPK/NF- κ B pathway and cerebrovascular atherosclerosis in hyperuricemic rats [J]. *Chin J Gerontol*, 2022, 8(18): 4527-4531.

[收稿日期] 2023-05-30