

本文引用:刘李玖韬,杨洁,陈秉朴.高尿酸血症动物模型研究述评[J].湖南中医药大学学报,2017,37(12):1431-1436.

高尿酸血症动物模型研究述评

刘李玖韬¹,杨洁²,陈秉朴^{1*}

(1.右江民族医学院,广西百色533000;2.右江民族医学院附属医院,广西百色533000)

〔摘要〕 高尿酸血症动物模型是研究高尿酸血症发病机制和药物治疗的关键。该文简述高尿酸血症的造模基本原理、动物模型的选择、给药方式,并对各种模型的造模方法及特点进行了概括和比较,以期为该类研究提供参考。

〔关键词〕 高尿酸血症;动物模型;造模方法;述评

〔中图分类号〕R-332;R259 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.12.031

A Review of Animal Studies on Hyperuricemia

LIU Liwentao¹, YANG Jie², CHEN Bingpu^{1*}

(1. Youjiang Medical University For Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China; 2. Affiliated Hospital of Youjiang Medical University For Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China)

〔Abstract〕 Hyperuricemia animal model is the key to study the pathogenesis and drug treatment of hyperuricemia. This paper introduces the basic principle of hyperuricemia model, animal model, drug delivery, and the analysis model of various models, the preparation methods and characteristics of hyperuricemia animal model are summarized and compared, to provide a reference for the study.

〔Keywords〕 hyperuricemia; animal model; modelling method; review

尿酸(uricemia,UA)是嘌呤衍生物,瑞典药剂师Scheele于1776年在膀胱结石中发现^[1]。高尿酸血症(hyperuricemia,HUA)指因UA产生过多或肾排出减少导致血UA超出正常范围的病态改变,中国发病率13%~25%^[2]。HUA模型是研究HUA病理变化和治疗药物及探讨药物作用机制不可或缺的重要环节。本文兹就HUA动物模型的研究做一分析,以期同类研究提供参考。

1 尿酸的形成

UA是嘌呤代谢的中间产物,主要由次黄嘌呤(hypoxanthine,HX)和黄嘌呤(xanthine)在黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase,XOD)催化下生成。嘌呤主要

在肝内合成,非嘌呤基前体物质氨基酸、CO₂、磷酸核糖、三磷酸腺苷(ATP)可形成磷酸核糖焦磷酸(phosphoribosyl pyrophosphate,PRPP),在谷氨酰胺作用下形成氨基磷酸核糖。在甘氨酸及磷酸核糖酰胺转换酶(PRPPAT)催化下形成次黄嘌呤核苷酸(IMP),而后转换成腺嘌呤核苷酸(AMP)或鸟嘌呤核苷酸(GMP),最终生成尿酸。脑和骨骼等组织内游离的嘌呤和嘌呤核苷也合成嘌呤核苷酸,参与嘌呤代谢。UA_{2/3}经肾排出,1/3通过粪便和汗液排出。血UA水平取决于肾小管功能完整性和肾小管上皮细胞中UA转运体的表达^[3]。尿酸盐阴离子转运体1(urateanionexchanger1,URAT1)和有机阴离子转运体4(organic anion transporter4,OAT4)是尿酸重吸收的

〔收稿日期〕2017-09-08

〔基金项目〕广西高校科学技术研究项目(ZD2014105)。

〔作者简介〕刘李玖韬,男,在读博士研究生,研究方向:解剖与组织胚胎学:分子人类学。

〔通讯作者〕*陈秉朴,男,教授,E-mail:715042882@qq.com。

转运体,排出转运体有 OAT1、OAT3、葡萄糖转运体 9(glucosetransporter9, GLUT9)、ATP 结合半转运蛋白 ABCG2、钠依赖的磷酸转运蛋白(NPT)等。转运体表达受遗传、饮食、环境等影响和基因调控,基因表达异常可引起转运体异常,使肾排出减少,导致 HUA^[4]。Enomoto 等^[5]最早从人肾中克隆出 URAR1 基因,它由 SLC22A12 基因编码,SLC22A12 基因的多态性是 HUA 发病的重要危险因素^[6]。

2 动物的选择

灵长动物与人有相似的尿酸代谢途径,是理想的造模动物,但价格昂贵而失去实验优势。故常用造模动物是禽类、啮齿类。

2.1 禽类动物

日本小宫山氏^[7]最早发现埃及 Fayoumi 品系鸡频繁发生 HUA 和痛风,将鸡作为先天痛风模型。禽类常用海兰褐蛋公雏、迪法克品系鹌鹑、罗曼蛋鸡、岭南黄鸡,这类动物和人一样缺乏尿酸酶(urate oxidase, UAO),嘌呤代谢与尿酸形成途径相似,但种属与人类相差较远,普通实验室饲养和指标测定困难,因此限制了应用。

2.2 啮齿类动物

鼠类主要是 Sprague-Dawley 大鼠(SD 大鼠)、Wistar 大鼠、C57BL/6 小鼠、昆明种小鼠、ICR 小鼠等,但鼠体内的尿酸酶能使尿酸分解,导致模型不稳定和血 UA 值检测时可存在时效性^[8]。不同品系及性别的鼠生理病理有差异,也影响造模效果。金沈锐等^[9]报道,♀ ♂ 小鼠及同性动物间血 UA 值差异较大,♀ 鼠个体间血 UA 值波动较大,建议选用 ♂ 鼠。刘晓燕等^[10]发现 ICR、C57BL/6J 小鼠模型敏感度低。

3 常用的高尿酸血症模型

HUA 动物模型的复制主要是干扰嘌呤和尿酸代谢。

3.1 直接补充尿酸模型

尿酸酶(UAO)需要一定时间才能将血 UA 转化为尿酸排出,故腹腔注射 UA 或 UA 灌胃,可使血 UA 升高,但停用造模剂后下降,模型不稳定,增大剂量可导致动物死亡。Stavric 等^[11]报道,对狗、家兔、大鼠补充 UA,不能形成持续稳定的 HUA。李振坤等^[12]报道,小鼠每天腹腔注射 UA 300 mg/kg 及 400 mg/kg,造模第 1、3、7、14 天升高,但 400 mg/kg 时死亡率高。

3.2 增加尿酸前体物质模型

对动物饲喂或注射 UA 前体物质黄嘌呤、次黄嘌呤、酵母、沙丁鱼、果糖、肌苷等,可促进尿酸产生,获得 HUA 模型。陶兆燕等^[13]报道,100 d 龄罗曼蛋鸡在产蛋日龄前喂高蛋白、高钙饲料,限制进水量,造模第 7、14、21 天粪便 UA 显著升高,第 21 天血 UA 显著升高。林志健等^[14]报道,高嘌呤饲料使鹌鹑及大鼠 UA 持续升高,高果糖饲料造模第 14、21、35 天大鼠血清 UA 显著升高。王雨等^[15]报道,SD 大鼠以 10%果糖饮水灌胃造模,第 20~40 天血 UA 显著升高。黄胜男等^[16]报道,每天对 38 d 龄雄性迪法克鹌鹑给予高嘌呤饲料(普通饲料拌入酵母干粉 15 g/kg),第 7、14、21、28 天 UA 显著升高。赵振升等^[17]报道,海兰褐蛋公雏饲料在 25%和 30%蛋白水平时血 UA 不同程度升高,血 UA 值与饲料中蛋白含量呈正相关,饲喂时间越久血 UA 值越高。但周道远等^[18]报道,大鼠给予 10%酵母粉饲料,难达到 HUA 状态。李丽玉等^[19]报道,10%果糖水持续喂养大鼠,血清 UA 第 7~58 天间断升高,第 14、51 天血 UA 与空白组无明显差异。

3.3 抑制尿酸排泄模型

临床发现乙胺丁醇和降脂药烟酸有抑制肾脏清除 UA 的副作用,导致 HUA,甚至诱发痛风^[20]。腺嘌呤在动物体内转化成的二羟基腺嘌呤对肾功能造成损伤,影响尿酸排泄。熊湘明等^[21]对大鼠分别以腺嘌呤 50 mg/kg+乙胺丁醇 250 mg/kg、腺嘌呤 100 mg/kg+乙胺丁醇 250 mg/kg、腺嘌呤 200 mg/kg+乙胺丁醇 250 mg/kg 灌胃,低剂量时血 UA 升高不明显,高剂量时血 UA 升高较大而肾损害较严重。李永新等^[22]对 Wistar 大鼠以腺嘌呤(300 mg/kg)灌胃,1 周后血 UA 升高 9.7%。卢忠英等^[23]对 SD 大鼠以腺嘌呤 200 mg/kg 灌胃,连续 3 周后 UA 显著升高。杨桂梅等^[24]报道,不同剂量腺嘌呤连续灌胃,第 10、20 天大鼠血 UA 显著增高,但第 20 天大鼠肾损害严重。

3.4 抑制尿酸分解模型

Fridovich^[25]报道,氧嗪酸钾是 UAO 抑制剂。牛艳芬等^[26]报道,大鼠连续灌胃 2.5 g/kg 氧嗪酸钾 5 周,HUA 可维持 5 周。陈露滢等^[27]对 SD 大鼠每日以氧嗪酸钾 1.5 g/kg 灌胃 15 d 造成 UA 升高。安海文等^[28]等以氧嗪酸钾混悬液按 400 mg/kg 一次性腹腔注射制备小鼠 HUA 模型。周道远等^[18]报道,5%氧嗪酸钾

制备的大鼠模型血 UA 水平升高明显,但因 UAO 抑制剂的代谢,抑制剂作用随时间延长而降低,常导致模型不稳定。曾友长等^[29]报道,以腹腔注射氧嗪酸钾 300 mg/kg 制备雄性 KM 小鼠 HUA 模型。但 Nakagawat 等^[30]报道,氧嗪酸钾诱导的动物体内血 UA 水平在一日内并不稳定,可能夸大造模大鼠与对照大鼠血 UA 水平的差异。

3.5 联合模型

董静等^[31]报道,雄性昆明小鼠以酵母膏 15 g/(kg·d) 十乙胺丁醇 0.125 g/(kg·d) 灌胃 3 周,可建立相对持久稳定的 HUA 模型。Batoool 等^[32]报道,单用含 60%果糖饲料饲喂大鼠 10 周,血 UA 升高 37%;单用氧嗪酸钾造模,大鼠血 UA 升高 45%;联合使用果糖与氧嗪酸钾,血 UA 升高 55%。王莉等^[33]报道,连续 4 周饲喂 10%酵母饲料和饲喂 10%酵母饲料联合每日腹腔注射 100 mg/kg 氧嗪酸钾可获得大鼠长期 HUA 模型,但后者大鼠体内抗氧化活力较前者稍低。马丽等^[34]以高脂饲养鹌鹑 30 d 后再连续 7 d 腺嘌呤灌胃,22 d 后血 UA 明显升高。邢儒伶等^[35]以酵母干粉饲喂+腺嘌呤(100 mg/kg)连续灌胃 5 周,第 7 天血 UA 500 mol/L,但第 26 d 血肌酐达慢性肾衰水平;腺嘌呤剂量增加到 250 mg/kg 或 300 mg/kg,第 24 天大鼠全部死亡。闫云霞等^[36]对雄性 KM 小鼠以氧嗪酸钾(10 mg/mL)200 mg/kg 和黄嘌呤(5 mg/mL)100 mg/kg 灌胃,血清 UA 明显升高。刘畅^[37]、王淳^[38]等对 8 周龄雄性 SD 大鼠以酵母膏 10 g/(kg·d)+腺嘌呤 100 mg/(kg·d)连续灌胃 14 d 制备 HUA 模型。别凤仪等^[39]报道,对雄性 Wistar 大鼠给予酵母联合高果糖饮食,大鼠 SUA 在第 2~8 周末保持较高水平,酵母联合氧嗪酸钾第 8 w 末 SUA 仍显著升高。杨旭娟等^[40]报道,小鼠腹腔注射 200 mg/kg 肌苷联合皮下注射 200 mg/kg 氧嗪酸钾在 1.5 h 时能形成较稳定的急性 HUA 模型。周翔等^[41]等对雄性 SD 大鼠灌胃 HX(30 g/L)2 mL/kg 每日 1 次,第 2 日给予氧嗪酸钾(200 mg/kg 体积为 1mL/kg)腹腔注射每隔 48 h 腹腔注射 1 次,连续 7 d 可制备 HUA 模型。胡向阳等^[42]报道,对 4 周龄 SPF 级 Wistar 雄性大鼠给予 10%酵母饲料,每天按 100 mg/kg 于 20:00 灌胃给予腺嘌呤(4 g/L)悬浊液,9:00 与 19:00 腹部皮下注射氧嗪酸钾乳悬液 100 mg/kg,连续 14 d,大鼠血 UA、尿 UA 显著升高。

3.6 基因敲除模型

酶缺陷是 UA 生成增多的重要原因,Wu 等^[43]最早通过剔除破坏小鼠尿酸氧化酶基因,再基因重组,获得尿酸酶缺乏的突变小鼠,小鼠出现 HUA 和痛风症状,但小鼠约 1/2 以上在 4 周龄前死亡。房冬冬等^[44]报道,以 TALEN 靶向基因修饰技术将 C57BL/6J 小鼠尿酸氧化酶基因敲除,建立了自发性 HUA 模型,但 Uox-/-小鼠出生率约 15.8%,死亡率较高;Uox+/-小鼠出生率约 53.3%,死亡率 4.45%。Uox+/-小鼠高酵母饲养+氧嗪酸钾溶液腹腔注射造模后血 UA 升高明显高于野生型小鼠模型。

3.7 模型检测

HUA 模型成功的标准是血 UA、尿 UA 增高,但高尿酸可致代谢紊乱,损害肾脏,故应进行血脂、肌酐、尿素氮等检测和内脏尤其是肾脏的病理检查,及参与嘌呤及尿酸代谢的酶活性、尿酸转运体表达等检测。杨会军等^[45]报道,SD 大鼠造模后第 14 天血清 UA、肌酐、尿素氮升高明显,肾脏体积增大、包膜泛白、表面可见少量散布白色点状物、皮质变薄,髓质和锥体内可见少量白色丝状物。吴生元等^[46]报道,模型大鼠有大量尿酸盐结晶阻塞肾小球毛细血管腔,致肾小球正常结构消失,肾小管腔扩大,部分轻度萎缩,肾近曲小管腔、间质部分及血管有较多棕褐色尿酸盐结晶沉积,和大量炎性细胞浸润,肾脏 OAT3 蛋白表达水平有所降低。田腾跃等^[47]报道,小鼠造模后血清中 UA、尿素、肌酐含量均明显升高。迪丽达尔·希力甫等^[48]发现酵母膏与氧嗪酸钾联合造模后,极低密度脂蛋白、不饱和脂肪酸、丙酮降低,导致脂代谢、氨基酸代谢紊乱。赵振升等^[49]报道,海兰褐蛋公雏模型心肝脾及肠系膜表面有石灰样尿酸盐沉积,肾脏体积显著肿大,表面白色与红色相间,呈现典型花斑肾病变。杨桂梅等^[24]报道,大鼠模型肾脏表面布满灰黄色颗粒,光镜和电镜下观察到肾组织中大量的二巯基腺嘌呤结晶沉积,部分肾小管完全破坏并有炎性细胞浸润,局部纤维组织的增生肾损害严重,肾损害早于血尿酸增高。别凤仪等^[39]发现造模后大鼠血清和肝匀浆中 XOD 活性、血清腺苷脱氨酶(A-DA)活力显著高于空白对照组,肾脏 OAT1 水平明显下降,尿酸盐转运体(RST)水平明显升高,第 8 周大鼠肾小管管腔间质偶见结晶物沉积,无明显纤维化,肾小管、肾小球组织结构无明显异常。李振坤等^[50]报

道,腹腔注射尿酸小鼠模型的 GLUT9 的基因表达上调,URAT1、OAT10 的基因表达无显著变化。刘畅等^[37]发现 SD 大鼠 HUA 模型血清 UA、ET-1、TXB2 含量显著升高,NO、6-keto-PGF1 α 含量显著降低,主动脉血管内皮形态发生异常改变。王淳等^[38]报道,SD 大鼠 HUA 模型血清 UA、ET-1 含量升高,NO 含量降低,肾组织 ET-1mRNA 表达水平显著升高。黄胜男等^[16]报道,鹌鹑造模第 7、14、21、28 天时 UA 显著升高,鸟嘌呤脱氨酶(GDA)活性有增高趋势($P>0.05$),第 7、14 天时 5'-核苷酸酶、腺苷脱氨酶(ADA)活性明显升高,第 21、28 天有升高趋势($P>0.05$);第 21、28 天嘌呤核苷磷酸化酶(purine nucleoside phosphorylase,PNP)活性明显升高,第 7、14、21、28 天与正常组比较,差异无统计学意义;第 7 天黄嘌呤氧化酶活性明显升高,其余时间点有升高趋势($P>0.05$)。曾友长等^[29]报道,模型小鼠外周血 mOAT1 相对表达水平明显高于对照组。郑媛等^[49]报道,大鼠腺嘌呤和酵母膏灌胃造模后血清 UA、BUN、Scr 水平升高,肾脏损伤明显,肾组织 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1 含量显著升高。

4 问题与展望

4.1 选择适宜模型动物

鼠是常用的 HUA 建模动物,但鼠体内客观存在的 UA 酶可分解尿酸,随着时间延长,UA 被逐渐分解排泄,必然导致模型不稳定和实验结果与人高尿酸血症有明显差异,不利于长时间观察 HUA 病理生理变化和药物治疗作用及机制。最理想的模型动物是缺乏 UA 酶的禽类动物和人源化动物。人源化动物可采用 Red/ET 重组打靶技术,或通过转录激活因子样效应物核酸酶技术及回文重复序列集关联蛋白系统,使尿酸氧化酶基因剔除或失活。对于剔除基因后的免疫排斥,可通过移植免疫细胞,使免疫功能重建。

4.2 造模剂和给药方法

直接使用尿酸造模,与人原发性 HUA 原因及发病机制大相径庭,不能探讨 HUA 发病机制,失去使用价值。增加 UA 前体物质,虽可获得 HUA 模型,但人内源性嘌呤产生过多导致的 HUA 仅 10%~15%。原发性 HUA 的另一重要原因是次黄嘌呤-鸟嘌呤核苷酸转移酶(HGPRT)缺乏或活性减弱及 PRPP 活性增高,嘌呤代谢受酶的反馈调节,外源性嘌呤过

多可通过负反馈机制抑制 PRPPS 活性,HGPRT 活性增高。抑制尿酸酶活性法虽可消除动物与人类在代谢上的某些差异,但人 HUA 以肾排泄减少型为主,大多数原发性 HUA 是血尿酸增高,肾对 UA 清除不增加,但动物肾排泄尿酸能力很强,在血尿酸升高的同时,尿中排出尿酸也升高。外源性抑制随着药物分解排泄,模型血 UA 不能维持较长时间的稳定性,必须连续给药。抑制尿酸排泄法可增加体内尿酸蓄积,但药物损害肝肾功能。人 HUA 病因和发病机制复杂,单一药物造模不能全面反映 HUA 发病机制,故应联合造模。

人 HUA 发病存在时间过程,一次给药时高血 UA 最长只能维持数十小时,与人 HUA 发病机制不同,不利于观察 HUA 发病机制和病理生理变化。连续、多次给药虽可弥补一次性给药的不足,血 UA 可维持较长时间,但存在明显不足。连续、多次饲喂法,动物可自由摄取含有造模剂的水或饲料,随着机体机能损害逐渐加重,动物摄入量逐渐减少,造成药物浪费和动物之间造模剂摄入量不均,血 UA 变化不一致。连续、多次灌胃和注射法虽给药均匀,但有些物质不溶于生理盐水,且间断性灌胃、注射常因药物浓度有时效差异性变化,导致血 UA 水平在不同时间内不同,同时需连续多次观察动物健康状况,增加了工作量,且易导致诱导剂药量过大,使动物死亡。同时,啮齿类动物存在尿酸酶,长时间血 UA 升高可反馈性地引起尿酸酶表达增多和活性升高,给药一段时间后血尿酸不升反降,影响模型效果。因此,从给药方法上分析,也应选择人源化动物模型。

4.3 肾损害

对于肾损害,单一造模药物较联合用药轻,短期使用较长时间使用损害轻。UA 介导的氧化应激可致肾损害,肾损害与血 UA 水平呈正相关,尤其是长时间和大剂量使用乙胺丁醇、烟酸、腺嘌呤,模型血 UA 水平显著升高时肾损害明显。肾损害有属于造模药物副反应者,也有属于高尿酸血症的并发症。人尿酸性肾损害是慢性损害,实验即使长达 2 月,与人 HUA 肾损害比较,仍是亚急性 HUA。

4.4 展望

HUA 发病率不断增加,深入开展 HUA 动物模型研究,统一造模方法、模型评价标准,建立稳定的接近人类发病机制的动物模型是今后研究的主要方向。可以认为,实验动物应选择缺乏 UA 酶的禽类动

物或人源化动物,根据实验目的选择相应造模剂,以低剂量 UA 前体物质和 UA 排泄抑制剂联合连续造模为佳。

参考文献:

- [1] Scheele C. Examen chemicum calculi urinari[J]. Opuscula, 1776, 2: 73.
- [2] 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(15):762-820.
- [3] 张志文,蔡雪,李宇丹.中药内外兼治急性痛风性关节炎并高尿酸血症临床观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(1):58-61.
- [4] 叶德邵,赵东宝.尿酸盐转运体在原发性高尿酸血症中的研究进展[J].中华风湿病学,2012,16(4):271-273.
- [5] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels[J]. Nature, 2002, 417(6887):447.
- [6] Tasic V, Hynes AM, Kitamura K, et al. Clinical and functional characterization of URAT1 variants [J]. PLoS ONE, 2011, 6(12):e28641.
- [7] 方厚华.医学实验模型动物[M].北京:军事医学科学出版社,2002: 73.
- [8] 孟笑玮,樊克涛,代向东,等.高尿酸血症动物模型的实验研究[J].天津中医药,2015,32(10):614-617.
- [9] 金沈锐,郑军,刘绍唐.小鼠高尿酸血症模型初探[J].成都中医药大学学报,1999, 22(1):49-50.
- [10] 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.
- [11] Stavric B, Nera EA. Use of the uricase-in habited rat as an animal model in toxicology[J]. Clin Toxicol, 1978, 13(1):47-74.
- [12] 李振坤,李玲,牛艳芬,等.高尿酸对小鼠肾脏尿酸盐重吸收转运体基因表达的影响[J].中药药理与临床,2015, 31(4):27-30.
- [13] 陶兆燕,程媛,唐熠,等.高尿酸血症动物模型与时间的关系[J].中药与临床,2014, 5(1):29-31.
- [14] 林志健,王雪洁,朱春胜,等.2种高尿酸血症及相关并发症动物模型的建立与比较研究[J].转化医学杂志,2015,4(6):347-350.
- [15] 王雨,林志健,聂安政,等.Glut9在果糖诱导大鼠高尿酸血症中的作用[J].中国病理生理杂志, 2016, 32(12):2287-2290, 2299.
- [16] 黄胜男,林志健,张冰,等.菊苣干预高尿酸血症鹌鹑尿酸及相关代谢酶活性研究[J].中药新药与临床药理,2015,26(1):9-13.
- [17] 赵振升,孔涛,周变华.鸡高尿酸血症模型的建立及别嘌呤对其的抑制作用[J].中国兽医学报,2014,34(8):1345-1348.
- [18] 周道远,陈敏,刘岩.不同造模剂诱导大鼠高尿酸血症模型的可行性比较[J].中国比较医学杂志,2012, 22(10):23-26.
- [19] 李丽玉,林志健,张冰,等.连续高果糖饮水对大鼠尿酸水平的影响及其病理机制[J].中华临床营养杂志,2014,22(6): 368-374.
- [20] Narang RK, Agarwal MC, Raina AK, et al. HyPeruriaemia induced by ethambutol[J]. Br J Dis Chest, 1983, 77(4):403-406.
- [21] 熊湘明,曲竹秋.大鼠高尿酸血症模型建立[J].天津中医学院学报, 2001,20(4):28.
- [22] 李永新,孟陆亮,张延英,等.益气化湿胶囊干预腺嘌呤诱导大鼠高尿酸血症肾损伤的研究[J].甘肃中医, 2010,23(5):22-24.
- [23] 卢忠英,郁建平,朱梦琪,等.不同组合造模剂诱导大鼠高尿酸血症模型的比较研究[J].山地农业生物学报,2014,33(5):40-42,67.
- [24] 杨桂梅,黄胜华,李江,等.腺嘌呤和氧嗪酸制作高尿酸血症大鼠模型比较[J].实验动物科学,2011,28(2):23-26.
- [25] Fridovich L. The competitive inhibition of uricase by oxonate and by related derivatives of s-triazines[J]. J Biol Chem, 1965, 240(6):2491-2494.
- [26] 牛艳芬,高丽辉,刘旭,等.芒果苷对氧嗪酸所致慢性高尿酸血症大鼠尿酸及肝肾功能的影响[J].中国药理学通报,2012, 28(11):1578-1581.
- [27] 陈露滢,杨继国,邱晓斌,等.土茯苓复方制剂对氧嗪酸致高尿酸血症改善作用的研究[J].现代食品科技, 2013, 29(11):2659-2652.
- [28] 安海文,李燕林,刘琳娜,等.祛湿泄浊合剂对高尿酸血症模型小鼠血清尿酸以及肾脏XOD, ADA的影响[J].河南中医,2016,36(4):600-602.
- [29] 曾友长,周凡,周春权,等.四妙痛风灵对尿酸盐转运蛋白的影响[J].福建中医药,2015, 46(2):31-32.
- [30] Nakagawat, Mazzali M, Kangdh, et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat[J]. Am J Nephrol, 2003, 23(1):2-7.
- [31] 董静,朱平,程康鹏,等.小鼠高尿酸血症模型探讨[J].中国心血管杂志, 2009, 14(3):237-239.
- [32] Batool S, Ahmed I, Sawar M, et al. Relationship of uric acid with superoxide dismutase (SOD) in induced hyperuricemic rat model[J]. Pharmacology & Pharmacy, 2012, 3(4):404-408.
- [33] 王莉,马玲,姚华,等.单纯酵母饲料和氧嗪酸联合酵母暴露高尿酸血症肾病大鼠模型的建立及其抗氧化活力变化的比较研究[J].环境与健康杂志, 2012, 29(7):612-614.
- [34] 马丽,曾贵荣,张妙红,等.鹌鹑高尿酸血症动物模型脂代谢研究[J].中国比较医学杂志,2015,25(11):17-20.
- [35] 邢儒伶,孟冬梅,任伟,等.建立痛风性肾病并慢性肾功能衰竭动物模型方法的探讨[J].中国中西医结合杂志,2011, 31(10):1409-1413.
- [36] 闫云霞,杨中林,萧伟,等.虎杖降尿酸作用初步研究[J].亚太传统医药, 2015, 11(8):7-9.
- [37] 刘畅,王淳,郑媛,等.利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血管内皮功能的影响[J].北京中医药大学学报, 2016, 39(1):10-15.
- [38] 王淳,张建军,郑媛,等.利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血清NO、ET-1含量及相关基因表达的影响[J].北京中医药大学学报, 2016, 9(8):918-923.
- [39] 别凤仪,姜懿宸,葛冰,等.酵母联合高果糖饲料对大鼠嘌呤代谢影响[J].营养学报, 2017, 39(2):144-150.
- [40] 杨旭娟,黄茜,田周,等.以PNP酶为靶点的急性高尿酸血症小鼠模型组建[J].中国药理学通报, 2017, 33(6):883-886.
- [41] 周翔,陈志亮,熊秀林,等.化湿降浊方对高尿酸血症模型大鼠血尿酸、尿酸水平及肾功能的影响[J].中国中医急症, 2017, 26(4): 588-590, 597.
- [42] 胡向阳,刘桃丽,林春淑,等.积雪草水提液对高尿酸血症模型大鼠尿酸代谢的影响[J].中医杂志, 2017, 58(1):60-63.
- [43] Wu X, Wakamiya M, Vaishnav S, et al. Hyperuricemia

- and urate nephropathy in urate oxidase-deficient mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994,91(2):742-746.
- [44] 房冬冬,刘 振,赵金娇,等.无症状高尿酸血症动物模型的建立及初步研究[J].中国医学创新,2016,13(11):16-19.
- [45] 杨会军,彭江云,李兆福,等.健脾渗湿方对高尿酸血症大鼠模型防治作用的研究[J].风湿病与关节炎,2013,2(2):19-22.
- [46] 吴生元,彭江云,万春平,等.健脾渗湿方对高尿酸血症大鼠模型尿酸盐转运蛋白 OAT3 调控作用的研究[J].风湿病与关节炎,2013,2(12):22-25.
- [47] 田腾跃,包永睿,孟宪生,等.基于生化指标的小鼠高尿酸血症模型考察[J].亚太传统医药,2015,11(18):3-5.
- [48] 迪丽达尔·希力甫,赵 龙,张向阳.高尿酸血症大鼠模型血清代谢组学研究[J].科技导报,2015,33(16):77-80.
- [49] 郑 媛,王 淳,李 伟,等.复方痛风康对高尿酸血症模型大鼠肾功能的保护作用及影响 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1 的研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(7):575-578,659.

(本文编辑 李 杰)

2018 年中国首届中医文化人类学 学术论坛征文通知

中医文化人类学是运用文化人类学研究中医文化相关问题的新兴交叉学科。自上世纪 80 年代,人类学被引入国内中医相关研究,已在中医医史文献、中医文化、中医文化传播(尤其是跨文化传播)等研究领域显现出其学科特色、优势和价值。为促进学科发展,聚合领域力量,培养青年人才,提升学科的国际发声能力,特定于 2018 年 5 月 19 日-20 日在湖南长沙举办我国首届中医文化人类学学术论坛。现将论坛征文相关事宜通知如下。

一 征文内容

内容为中医文化人类学范畴内皆可,重点在以下几方面:(1)中医文化人类学的学科内涵与外延界定;(2)中医文化人类学学科史与国内外研究进展(如西方学界的中医相关人类学者及其学术观点述评);(3)中医文化人类学学科特色、价值和应用前景;(4)中医文化人类学学科建设、人才培养;(5)中医文化人类学研究方法论;(6)中医文化人类学的理论研究(如人类学某学派或某领域与中医的结合);(7)中医文化人类学的田野志(基于已完成的田野调查);(8)中医文化人类学的其他相关研究。

二 论文要求

(1)来稿达到发表水平者,将优先优惠在《湖南中医药大学学报》杂志发表,优秀者可免版面费,请按其投稿要求撰写论文;(2)论文观点明确,具有一定的学术性、针对性、前瞻性、建设性、创新性;(3)论文字数为 3000-10000 字(综述另议),中英文皆可,并附 300 字以内的中英文摘要;(4)来稿请注明作者姓名、单位、职务、联系电话、电子邮箱等信息,另附 200 字左右个人简介;(5)论文将择优作为论坛发言,并将由国内外著名专家进行点评,请作者做好与会准备;(6)来稿请以 Word 方式发送至联系人邮箱;(7)截稿日期:2018 年 4 月 1 日。

三 联系方式

联系人:严暄暄(湖南中医药大学) 电话:15974200701(微信同号)
投稿邮箱:xxytcm@126.com

湖南中医药大学中医学院
湖南中医药大学湖南省中医药文化研究基地
《湖南中医药大学学报》编辑部
2017 年 9 月