

雌性大鼠和雄性大鼠高尿酸血症动物模型的动态比较

阿依努·艾力¹ 布威阿依谢姆·努尔麦麦提¹ 阿迪拉·阿扎提¹ 迪丽达尔·希力甫²

(1. 新疆医科大学第一临床学院, 新疆 乌鲁木齐 830011; 2. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830011)

【摘要】目的 采用酵母膏联合氧嗪酸钾构建雌性大鼠和雄性大鼠高尿酸模型, 观察持续高尿酸血症对雌性和雄性大鼠血清生化指标及心脏、肾脏、尾动脉和主动脉的病理改变的影响。**方法** 以酵母膏 21 g/(kg·d) 给予喂养, 氧嗪酸钾以 200 mg/(kg·d) 持续腹腔注射 28 d 建立高尿酸血症雌性和雄性大鼠模型。**结果** 酵母膏 21 g/(kg·d) 喂养联合氧嗪酸钾 200 mg/(kg·d) 持续腹腔注射 28 d, 雌性大鼠血清尿酸水平可维持在更高水平, 高血清尿酸水平使大鼠心脏、肾脏和动脉也发生了一系列病理改变, 且雌性大鼠病理改变较雄性大鼠明显。**结论** 雌性大鼠的造模效果优于雄性大鼠, 应为建立高尿酸血症动物模型的首要选择。

【关键词】 高尿酸血症; 动物模型; 酵母膏; 氧嗪酸钾; 雌性大鼠

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.03.019

Dynamic Comparison of Hyperuricemia Animal Model in Male and Female Rats

Aynur·Aili¹, Buviayxem·Nurmamat¹, Adila·Azat¹, Dildar·Xerip²

(1. The First Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China; 2. Heart Center of The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang, China)

【Abstract】Objective Using yeast extract combined with oxonic acid potassium to construct hyperuric acid model of female and male rats, to observe the effect of persistent hyperuricemia on serum indexes and pathological changes of heart, kidney, tail artery and aorta in female and male rats. **Methods** Feeding yeast extract 21 g/(kg·d), and oxonic acid potassium was continuously injected intraperitoneally for 28 days at 200 mg/(kg·d) to establish the female and male models of hyperuricemia. **Results** Yeast extract 21 g/(kg·d) feeding combined with oxonic acid potassium 200 mg/(kg·d) continuous intraperitoneal injection for 28 days, the serum uric acid level of female rats can maintain at a higher level, and the high serum uric acid level also causes a series of pathological changes in the heart, kidney and arteries of rats, and the pathological changes of female rats are more obvious than that of male rats. **Conclusion** The modeling effect of female rats is better than that of male rats, which should be the first choice to establish the animal model of hyperuricemia.

【Key words】 Hyperuricemia; Animal models; Yeast extract; Oxonic acid potassium; Male rats

近年来,随着生活水平的提高、饮食结构及生活环境的改变,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的患病率也逐年上升,目前中国估计有超过 1.8 亿人患 HUA^[1],患病率约为 13.3%^[2]。HUA 是导致痛风、高血压、高血脂和糖尿病等代谢综合征的主要原因之一,须及早进行干预。经典的降尿酸药物多存在疗效不显著、不良反应明显、患者耐受性差的问题,因此开发新型的安全有效的降尿酸药物成为目前社会持续关注的重要课题。而合适的动物模型是开展药物活性研究的基础,故建立与人体尿酸(uric acid, UA)代谢更相似、更接近人类发病机制的 HUA 动物模型对于研究寻找治疗 HUA 药物具有重要意义。

国内外报道关于 HUA 动物模型的制备: Dhouibi 等^[3]用腹腔注射氧嗪酸钾成功诱导出稳定持久大鼠 HUA 模型,陈光亮等^[4]采用酵母膏灌胃成功复制出小鼠 HUA 模型。但采用药物单独构建模型的方法因其作用机制单一,往往不能达到预期理想状态,故将多种不同机制的方法同时使用造模,可起到升高尿酸的协同作用。笔者在前期实验^[5]中也选择酵母膏喂养联合 200 mg/kg 氧嗪酸钾腹腔注射制备大鼠 HUA 模型,该模型不仅具有血清 UA 水平升高迅速、维持时间长、肾功能损伤程度较轻,还可引起心脏、肾脏、大小动脉等组织器官的继发性病理改变,为 HUA 的药物治疗提供了较理想的动物模型配伍剂量,因此本研究继

基金项目:新疆维吾尔自治区协同创新专项—上海合作组织科技伙伴计划及国际科技合作项目(22E01037)

通信作者:迪丽达尔·希力甫, E-mail: dildar444@aliyun.com

续使用该配伍剂量造模。HUA 在男性通常定义为 UA > 416.5 μmol/L, 在女性定义为 UA > 357 μmol/L, 可见性别差异可能影响 HUA 的发展过程^[6]。常采用雄性动物作为 HUA 动物模型, 很少采用雌性动物, 故本研究将分别选取雌性和雄性大鼠建立 HUA 模型, 通过 UA、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (creatinine, Cr) 水平及心脏、肾脏、腹主动脉及尾动脉病理改变等指标动态比较雌性和雄性大鼠 HUA 的造模效果。

1 材料与方 法

设计: 随机对照试验。时间及地点: 2020 年 4 月 29 日—2020 年 5 月 28 日, 新疆医科大学第一附属医院动物实验中心。

1.1 材 料

1.1.1 实 验 动 物

分别选取健康雌性和雄性大鼠各 20 只^[7], 体重 (203.80 ± 32.15) g, 由新疆医科大学第一附属医院动物实验中心提供, 所有动物喂养 1 周后实验, 每周称体重 2 次, 根据体重调整给药剂量。

1.1.2 试 剂 与 仪 器

酵母膏由北京奥博星生物技术有限责任公司生产, 氧嗪酸钾由德国 Aldrich Chemical 公司生产。UA、Cr、BUN 检测试剂盒由美国贝克曼库尔特有限责任公司生产。

1.2 试 验 方 法

1.2.1 实 验 分 组

将 40 只大鼠用随机抽样法分为四组: C1 组, 雄性对照组; C2 组, 雌性对照组; M1 组, 雄性模型组; M2 组, 雌性模型组。每组 10 只, 给予 M1 组和 M2 组酵母膏每只 21 g/(kg·d) 喂养联合氧嗪酸钾 200 mg/(kg·d) 持续腹腔注射, 每日给药 1 次, 每 3 d 称重 1 次, 持续 28 d, 自由饮水。C1 组和 C2 组普通饲料喂养, 自由饮水。

1.2.2 标 本 收 集

(1) 血清指标的测定: 在试验第 0、7、14、21、28 天, 以 1% 苯巴比妥腹腔注射麻醉大鼠, 于内眦取血 2 mL, 室温静置 10 min 后离心分离 (4 000 r/min, 10 min, 4 ℃), 用美国贝克曼库尔特有限责任公司生

产的试剂盒 (批号 442785) 检测 UA、Cr 和 BUN 水平。(2) 第 28 天以 1% 苯巴比妥腹腔注射麻醉大鼠, 开腹取出心脏、右侧肾脏、腹主动脉和尾动脉中段, 石蜡切片脱蜡至水, 放入苏木素染液中染色 7 min, 蒸馏水冲洗 1 min, 盐酸乙醇分色 20 s, 蒸馏水冲洗 1 min, 淡氨水返蓝 10 s, 蒸馏水冲洗, 将切片放入伊红染液中染色 5 min, 蒸馏水冲洗 1 min, 梯度酒精脱水, 透明, 封片, 显微镜下观察染色情况。

1.3 统 计 学 分 析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析, 计量资料采用均数 ± 标准差表示, 采用重复测量方差分析进行各个指标分析, 组间两两比较采用 LSD 法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 试 验 动 物 数 量 分 析

试验共纳入 40 只大鼠, 均进入结果分析, 无脱失。

2.2 各 组 血 清 UA、BUN 和 Cr 水 平 等 相 关 指 标 的 变 化

2.2.1 大 鼠 UA 数 据 结 果 分 析

重复测量设计方差分析结果显示: 干预模型可使 M1 组和 M2 组随给药时间的延长而升高 UA 值 ($P < 0.05$), 且 M2 组 UA 值高于 M1 组 ($P < 0.05$), 见表 1 和图 1。

2.2.2 大 鼠 Cr 数 据 结 果 分 析

重复测量设计方差分析结果显示: 干预模型可使 M1 组和 M2 组在第 14 天 Cr 值增加至最高水平 ($P < 0.05$), 至第 21 天时差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 至第 28 天时 Cr 值有下降 ($P < 0.05$), 但仍高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2 和图 2。

2.2.3 大 鼠 BUN 数 据 分 析 结 果

重复测量设计方差分析结果显示: M1 组和 M2 组在观察的第 7、14、21、28 天内 BUN 与第 0 天比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 M1 组和 M2 组的 BUN 值在 7 d 内开始有变化; 干预模型可使 M1 组和 M2 组在第 7 天达到最高水平 ($P < 0.05$); 至第 14 天时 BUN 值有下降 ($P < 0.05$), M2 组 BUN 值高于 M1 组 ($P < 0.05$), 见表 3 和图 3。

表 1 四组研究对象 UA 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

单位: μmol/L

分组	第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
C1 组 (n = 10)	97.61 ± 9.92	99.16 ± 9.39	96.89 ± 10.33	98.85 ± 9.77	97.14 ± 9.53
C2 组 (n = 10)	97.12 ± 8.99	98.77 ± 9.05	97.82 ± 9.21	99.02 ± 9.64	97.79 ± 9.45
M1 组 (n = 10)	98.03 ± 9.87	180.81 ± 13.66 ^{abeg}	180.44 ± 19.49 ^{abeg}	296.24 ± 22.86 ^{abceg}	433.08 ± 26.76 ^{abcdeg}
M2 组 (n = 10)	96.91 ± 9.64	239.36 ± 14.83 ^{abefg}	210.57 ± 21.89 ^{abefg}	354.46 ± 23.68 ^{abcefg}	496.68 ± 28.91 ^{abcdefg}

注: ^a 表示与同组第 0 天比较, $P < 0.05$; ^b 表示与同组第 7 天比较, $P < 0.05$; ^c 表示与同组第 14 天比较, $P < 0.05$; ^d 表示与同组第 21 天比较, $P < 0.05$; ^e 表示与同时间点雄性对照组比较, $P < 0.05$; ^f 表示与同时间点雄性组比较, $P < 0.05$; ^g 表示与同时间点雌性对照组比较, $P < 0.05$ 。

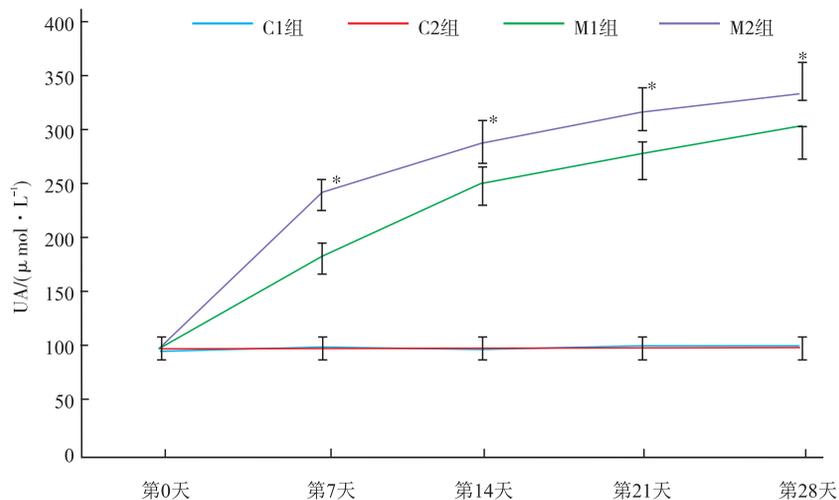


图 1 四组研究对象 UA 值比较

表 2 四组研究对象 Cr 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

单位: $\mu\text{mol/L}$

分组	第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
C1 组 ($n = 10$)	26.82 ± 2.32	26.69 ± 2.10	27.08 ± 2.46	26.37 ± 2.39	26.96 ± 2.18
C2 组 ($n = 10$)	26.77 ± 2.19	26.84 ± 2.05	26.91 ± 2.14	26.75 ± 2.26	27.01 ± 2.19
M1 组 ($n = 10$)	27.02 ± 2.74	27.08 ± 2.69	29.86 ± 2.81^{abeg}	29.62 ± 2.90^{abeg}	28.33 ± 2.78^{abcdeg}
M2 组 ($n = 10$)	26.71 ± 2.58	26.99 ± 2.53	31.55 ± 2.88^{abefg}	30.98 ± 2.73^{abefg}	30.02 ± 2.79^{abcdefg}

注: ^a 表示与同组第 0 天比较, $P < 0.05$; ^b 表示与同组第 7 天比较, $P < 0.05$; ^c 表示与同组第 14 天比较, $P < 0.05$; ^d 表示与同组第 21 天比较, $P < 0.05$; ^e 表示与同时时间点雄性对照组比较, $P < 0.05$; ^f 表示与同时时间点雄性组比较, $P < 0.05$; ^g 表示与同时时间点雌性对照组比较, $P < 0.05$ 。

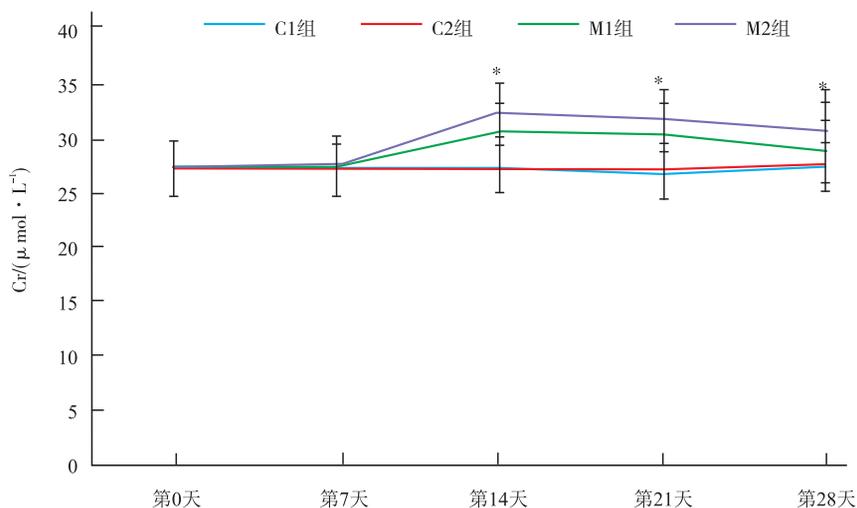


图 2 四组研究对象 Cr 值比较

表 3 四组研究对象 BUN 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

单位: $\mu\text{mol/L}$

分组	第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
C1 组 ($n = 10$)	5.79 ± 0.49	5.89 ± 0.47	5.81 ± 0.53	5.69 ± 0.62	5.76 ± 0.58
C2 组 ($n = 10$)	5.74 ± 0.46	5.79 ± 0.51	5.84 ± 0.49	5.80 ± 0.52	5.76 ± 0.55
M1 组 ($n = 10$)	5.81 ± 0.48	8.32 ± 0.74^{ace}	7.15 ± 0.76^{abce}	7.26 ± 0.61^{abce}	7.18 ± 0.64^{abce}
M2 组 ($n = 10$)	5.73 ± 0.51	9.69 ± 0.83^{acde}	8.54 ± 0.78^{abcde}	8.67 ± 0.72^{abcde}	8.49 ± 0.74^{abcde}

注: ^a 表示与同组第 0 天比较, $P < 0.05$; ^b 表示与同组第 7 天比较, $P < 0.05$; ^c 表示与同组第 14 天比较, $P < 0.05$; ^d 表示与同组第 21 天比较, $P < 0.05$; ^e 表示与同时时间点雄性对照组比较, $P < 0.05$; ^f 表示与同时时间点雄性组比较, $P < 0.05$; ^g 表示与同时时间点雌性对照组比较, $P < 0.05$ 。

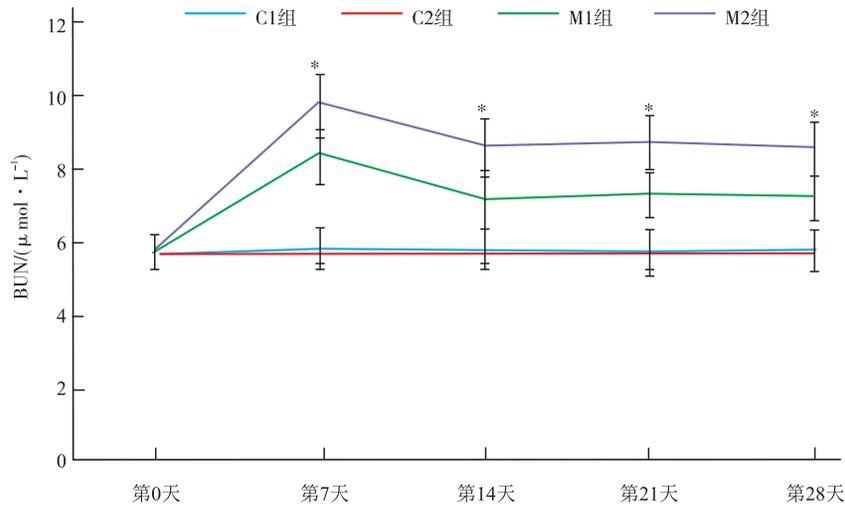


图 3 四组研究对象 BUN 值比较

2.3 大鼠组织器官病理切片变化

2.3.1 大鼠心脏组织病理改变

心脏病理检查结果: M1 组和 M2 组肌间质都可偶见淋巴细胞及浆细胞等炎性细胞的浸润, 此外 M1 组心肌细胞未见明显水肿或增殖, M2 组可见部分心肌和胞浆溶解, 其周边心肌组织代偿性增生, 肌间质可见巨噬细胞增生反应, 部分血管内皮细胞增殖, 肌间质血管不同程度扩张伴有淤血和出血。与空白对照组相比有明显差异, 见图 4。

2.3.2 大鼠肾脏组织病理改变

肾脏病理检查结果: M1 组肾组织形态结构发生轻微的病理改变, 包括肾小球囊壁增厚、肾小管上皮细胞水肿、肾间质出现少许慢性炎性细胞浸润; M2 组

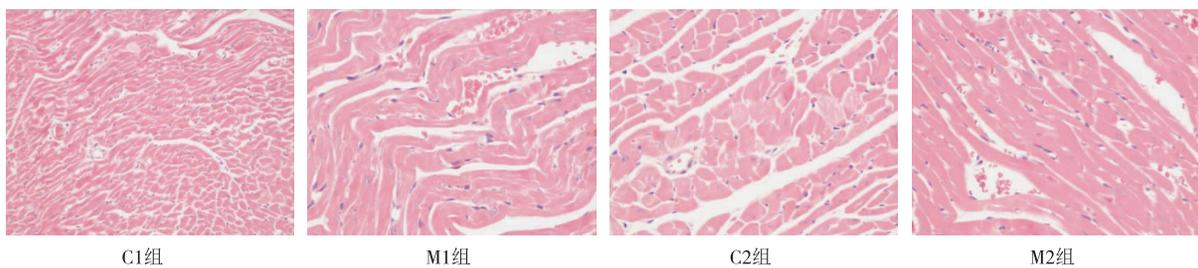
除了上述病变可见肾小球毛细血管袢内少许内皮细胞增殖伴出血、炎性细胞浸润、肾小管上皮细胞水肿等, 肾间质出现少许慢性炎性细胞浸润, 见图 5。

2.3.3 大鼠腹主动脉病理改变

腹主动脉病理检查结果: M1 组可见动脉内皮细胞脱落, 血管中膜平滑肌细胞增殖; M2 组还可见中膜脱落, 有纤维结缔组织填充, 外膜纤维结缔组织增生, 见图 6。

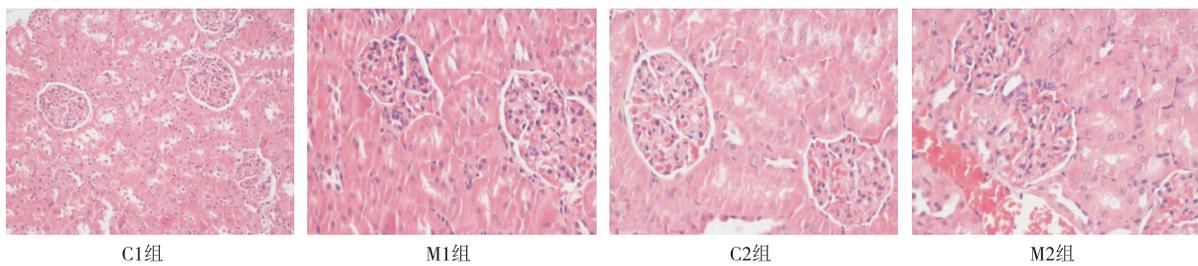
2.3.4 大鼠尾动脉病理改变

尾动脉病理检查结果: M1 组可见内皮细胞显著增殖、管腔狭窄; M2 组除了上述病变还可见中膜纤维组织增生, 平滑肌细胞脱落, 见图 7。



注: HE 染色(放大, 4 × 100)。

图 4 实验终点日四组大鼠心脏组织病理切片



注: HE 染色(放大, 4 × 100)。

图 5 实验终点日四组大鼠肾脏组织病理切片

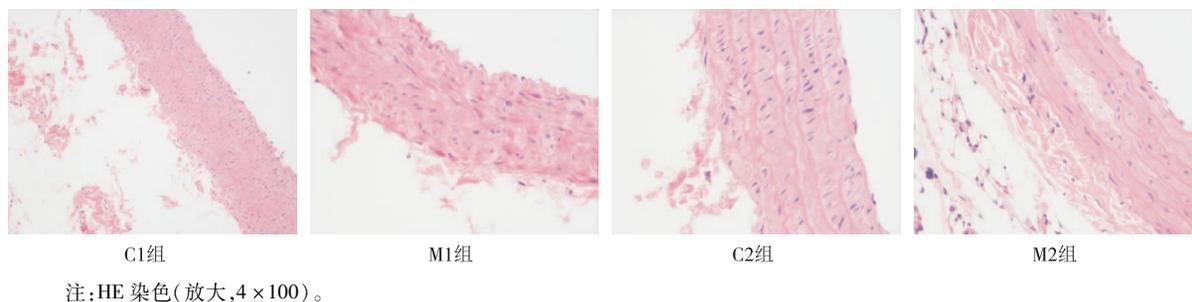


图 6 实验终点日四组大鼠腹主动脉病理切片

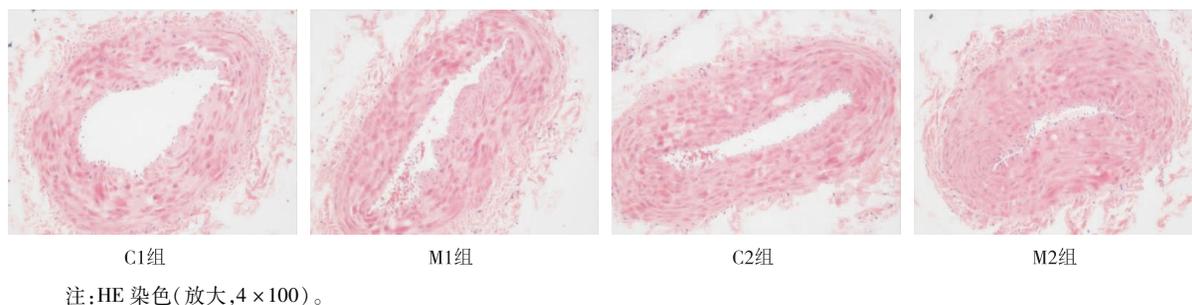


图 7 实验终点日四组大鼠尾动脉病理切片

3 讨论

UA 是由嘌呤和含嘌呤的化合物分解生成的嘌呤降解产物^[8]。人类缺乏尿酸酶,而尿酸酶是代谢 UA 转化为水溶性尿囊素的三种酶序列中的第一种,人类在进化过程中,水溶性尿囊素的三种酶所对应的基因启动子区域及蛋白质编码序列的多个独立突变导致了基因沉默^[9-10],因此体内的 UA 无法分解成可溶性的尿囊素随尿液排出。人体内 UA 有 20% 来源于食物,80% 为体内自行合成^[11]。生成的 UA 约 70% 经过肾脏排泄,30% 经过胃肠道排泄^[12]。当 UA 的生成和排泄的平衡被打破,会引起体内 UA 水平异常,从而导致 HUA。

HUA 造模途径有增加 UA 来源、抑制 UA 排出与抑制尿酸酶的活性^[13-15]。HUA 诱发的疾病多见于男性,常见相关研究的动物选择中,雄性较雌性多见。而 HUA 高发人群主要为中老年男性及绝经后的女性,目前正逐渐向年轻群体扩散^[16],故本研究分别制备雌性和雄性大鼠 HUA 模型进行造模效果比较。酵母膏是高嘌呤类食物,氧嗪酸钾是尿酸酶抑制剂^[17],当给予氧嗪酸钾后,由于药物的竞争性抑制机制,尿酸酶的活性受到抑制,从而减少 UA 分解,间接升高血清中 UA 水平^[18]。有文献^[19-20]报道,UA、BUN 和 Cr 水平是判断 HUA 动物模型构建成功与否的金指标。本研究通过观察雌性和雄性大鼠体重、血清中的 UA、BUN 和 Cr 等指标判断造模效果。实验数据分析得知雌性和雄性大鼠血 UA 水平均升高,第 7 天 M1 组和 M2 组与 C1 组和 C2 组比较 UA 明显升高($P < 0.05$),且 M2 组

高于 M1 组;第 21 天,M1 组和 M2 组与 C1 组和 C2 组相比,UA 均显著升高。BUN 与 UA 有一定同步化趋势。所得数据提示:为期 28 d 联合药物造模可建立持久和稳定的 HUA 动物模型,且 M2 组优于 M1 组。也有文献报道和临床证据^[21-22]显示,UA 与 Cr、BUN 并无明显相关性,临床上有大量 HUA 患者,其 Cr 和 BUN 与正常人相当,只有当肾小球滤过功能下降到正常水平的 1/3 时,Cr 及 BUN 才会明显上升,因此无法仅通过 Cr 及 BUN 结果判断大鼠肾脏损伤程度,须结合病理切片结果分析。故本研究在实验第 28 天处死所有动物,对雌性和雄性大鼠肾脏、心脏、腹主动脉及尾动脉进行形态学对比观察。

UA 在人体内以钠盐的形式存在,当体内 UA 浓度超过其在体液中饱和浓度时,易在组织中析出单钠尿酸盐晶体^[23],单钠尿酸盐在体内可引起炎症反应^[24],导致肾小球和肾小管细胞损伤,最终导致肾纤维化^[25],随着血 UA 的升高还可引起冠状动脉粥样硬化性改变^[26]。本研究中对对照组的各组织器官病理组织形态学均正常,肾脏病理切片提示 M2 组可见较 M1 组明显的肾小球毛细血管袢内少许内皮细胞增殖伴出血和炎性细胞浸润、肾小管上皮细胞水肿等,肾间质出现少许慢性炎性细胞浸润;心脏病理切片提示 M2 组可见较 M1 组明显的心肌和胞浆溶解,其周边心肌组织代偿性增生;腹主动脉病理切片 M2 组可见较 M1 组明显的中膜脱落,有纤维结缔组织填充,外膜纤维结缔组织增生;尾动脉病理切片提示 M2 组可见较 M1 组明显的管腔狭窄、中膜纤维组织增生、平滑肌细胞

脱落。

通过对雌性和雄性大鼠生化指标及组织器官病理改变的动态比较可知,同等剂量的酵母膏联合氧嗪酸钾喂养制备雌性和雄性 HUA 动物模型,UA、BUN 和 Cr 稳定且持续地维持在高水平,高 UA 水平下肾脏、心脏、腹主动脉及尾动脉也出现相应的病理改变,且雌性大鼠模型组造模效果优于雄性大鼠模型组造模效果。该研究实验结果提示,联合造模法可建立不同性别 UA 升高引发心肾血管病理改变的大鼠模型,可用于治疗不同性别 HUA 所致肾损伤及心血管疾病的药物评价,并且雌性大鼠模型可能为研究 HUA 的发病机制、药物选择及治疗等提供更理想的动物模型选择对象。

参 考 文 献

- [1] Wu J, Qiu L, Cheng XQ, et al. Hyperuricemia and clustering of cardiovascular risk factors in the Chinese adult population[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):5456.
- [2] 孙珊珊, 曲连悦, 杜荣蓉, 等. 高尿酸血症药物治疗研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(5):589-594.
- [3] Dhoubi R, Affes H, Salem MB, et al. Creation of an adequate animal model of hyperuricemia (acute and chronic hyperuricemia); study of its reversibility and its maintenance[J]. *Life Sci*, 2021, 268:118998.
- [4] 陈光亮, 张清林. 酵母膏致小鼠高尿酸血症模型[J]. *中国药理学通报*, 2003, 19(4):467-469.
- [5] 迪丽达尔·希力甫, 赵平, 张向阳, 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.
- [6] Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(2):186-191.
- [7] 张静, 田倩雯, 侯仕强, 等. 性别差异对小鼠抗原诱导型干燥综合征模型的影响[J/OL]. *中国药理学通报*, 2022, 38(9):1435-1440.
- [8] Nishizawa H, Maeda N, Shimomura I, et al. Impact of hyperuricemia on chronic kidney disease and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(4):635-640.
- [9] Jaffe DH, Klein AB, Benis A, et al. Incident gout and chronic kidney disease: healthcare utilization and survival[J]. *BMC Rheumatol*, 2019, 3:11.
- [10] Oda M, Satta Y, Takenaka O, et al. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications[J]. *Mol Biol Evol*, 2002, 19(5):640-653.
- [11] Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77:323-345.
- [12] 邹筱芳, 巫冠中. 尿酸肾损伤的分子机制研究进展[J]. *安徽医药*, 2015, 19(1):5-9.
- [13] Singh JA, Cleveland JD. Gout and the risk of incident atrial fibrillation in older adults: a study of US Medicare data[J]. *RMD Open*, 2018, 4(2):e000712.
- [14] Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(6):991-999.
- [15] Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB. Gout[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):69.
- [16] Li N, Zhang S, Li W, et al. Prevalence of hyperuricemia and its related risk factors among preschool children from China[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):439-445.
- [17] Wang CP, Wang Y, Wang X, et al. Mulberroside a possesses potent uricosuric and nephroprotective effects in hyperuricemic mice[J]. *Planta Med*, 2011, 77(8):786-794.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 姬志祥, 蓝常贡. 尿酸盐转运蛋白在痛风中的多态性和治疗相关性[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 25(8):1290-1298.
- [21] Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2014, 16(2):400.
- [22] Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, et al. Hyperuricemia-induced endothelial insulin resistance: the nitric oxide connection[J]. *Pflugers Arch*, 2022, 474(1):83-98.
- [23] 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.
- [24] Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 213:4-7.
- [25] 丁畅, 吴晓旭, 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.
- [26] 杨丽. 糖肾康对 DN 模型大鼠血中 ICAM-1、MCP-1 的影响及其对气阴两虚血瘀证 DN 患者的治疗作用[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2016.

收稿日期:2021-07-29