

适宜中药筛选的高尿酸血症动物模型初探

孟晶, 田婧卓*, 王连媚, 赵雍, 李春英, 易艳, 张宇实, 韩佳寅, 潘辰,
刘素彦, 鲜中, 王敦方, 秦莎莎, 王芳, 梁爱华*
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

【摘要】 目的:将四种常用于中药筛选的高尿酸血症(HUA)动物模型进行比较研究,观察各模型特点,为筛选降尿酸中药及复方奠定模型基础。方法:54只雄性SD大鼠随机分为9组,分别为正常组、模型次黄嘌呤(HX)+氧嗪酸钾(OAPS)组、模型酵母膏(YE)+OAPS组、模型低剂量腺嘌呤(AD)+乙胺丁醇(EMB)组、模型高剂量AD+EMB组及相对应的阳性药别嘌醇(Allo)组,连续造模14 d。第3,7,14天分别检测大鼠血尿酸(SUA),尿酸(UUA),血肌酐(Scr),尿素氮(BUN),肾损伤分子-1(KIM-1)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)的水平,在7,14 d收集尿液考察尿量变化,并利用偏光显微镜观察尿残渣中的晶体,造模结束后摘取肾脏称质量并进行病理学检查。结果:模型HX+OAPS组,高剂量AD+EMB组尿量明显减少($P<0.05$),除模型YE+OAPS组外,各模型组肾脏指数均明显升高($P<0.05$, $P<0.01$)。模型HX+OAPS组,YE+OAPS组SUA升高较晚($P<0.05$),其中,模型HX+OAPS组KIM-1和NGAL从7 d开始明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),BUN在14 d明显升高($P<0.05$),而模型YE+OAPS组上述指标差异无统计学意义。模型低剂量AD+EMB组,高剂量AD+EMB组3 d时SUA显著升高($P<0.05$, $P<0.01$),其中低剂量AD+EMB组SUA升高具有持续性,BUN,KIM-1,NGAL升高较晚($P<0.05$, $P<0.01$),而高剂量AD+EMB组SUA升高呈一过性,Scr,BUN,KIM-1,NGAL均升高较早且显著高于低剂量AD+EMB组($P<0.01$)。除模型YE+OAPS组外,其他模型组肾脏组织中均可见明显的组织形态学异常,其中模型高剂量AD+EMB组的损伤程度最高。结论:4种常用于中药筛选的HUA模型各有特点,其中模型HX+OAPS组,YE+OAPS组的SUA升高较晚,HX+OAPS组伴有轻微肾损伤,YE+OAPS组未发现肾损伤;模型低剂量AD+EMB组造模后SUA迅速升高且持续时间相对较长,同时伴有轻微肾损伤;模型高剂量AD+EMB组SUA升高较早且呈一过性,肾损伤程度颇为严重。考察不同模型的特点及适用情况,同时结合灵敏客观的指标对模型进行评价,有助于为今后筛选治疗HUA中药提供合适的模型。

【关键词】 高尿酸血症; 中药; 动物模型; 肾损伤; 尿酸盐结晶

【中图分类号】 R2-0;R22;R285.5;R33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2021)17-0046-11

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20211601

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210629.1036.002.html>

【网络出版日期】 2021-06-29 13:18

Adequate Animal Models of Hyperuricemia for Traditional Chinese Medicine Screening

MENG Jing, TIAN Jing-zhuo*, WANG Lian-mei, ZHAO Yong, LI Chun-ying, YI Yan,
ZHANG Yu-shi, HAN Jia-yin, PAN Chen, LIU Su-yan, XIAN Zhong, WANG Dun-fang,
QIN Sha-sha, WANG Fang, LIANG Ai-hua*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

【Abstract】 **Objective:** To compare the characteristics of four commonly adopted animal models of hyperuricemia (HUA) for traditional Chinese medicine (TCM) screening, so as to choose the adequate model for screening Chinese herbs and herbal compounds capable of lowering the uric acid. **Method:** Fifty-four male

【收稿日期】 20210503(002)

【基金项目】 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09101002-003);中国中医科学院课题(ZZ12-001,ZZ-13-035-10,GH201919);中药研究所自选课题(ZXKT19014,ZXKT20022)

【第一作者】 孟晶,在读博士,从事中药药理与毒理研究,E-mail:icmmj@163.com

【通信作者】 *田婧卓,助理研究员,从事中药药理与毒理研究,E-mail:jztian@icmm.ac.cn;

*梁爱华,博士生导师,研究员,从事中药药理与毒理研究,Tel:010-84252805-2207,E-mail:ahliang@icmm.ac.cn

SD rats were randomly divided into nine groups, namely the normal group, hypoxanthine (HX) + oxonic acid potassium salt (OAPS) model group, yeast extract (YE) + OAPS model group, low-dose adenine (AD) + ethambutol (EMB) model group, high-dose AD + EMB model group, and four positive drug allopurinol (Allo) groups. The modeling lasted for 14 d. The levels of serum uric acid (SUA), urinary uric acid (UUA), serum creatinine (SCr), urea nitrogen (BUN), kidney injury molecule 1 (KIM-1), and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) were detected on the 3rd, 7th, and 14th days. Urine was collected on the 7th and 14th days to investigate changes in urine volume, and the crystals in the residual urine were observed under a polarizing microscope. After the modeling, the kidney was harvested and weighed, followed by pathological examination. **Result:** The urine volumes in the HX + OAPS model group and high-dose AD + EMB model group were significantly reduced ($P < 0.05$). The renal indexes of each model group, except for the YE + OAPS model group, were significantly elevated ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The increase in SUA of the HX + OAPS model group and YE + OAPS model group started later ($P < 0.05$). The KIM-1 and NGAL levels of the HX + OAPS model group rose significantly from the 7th day ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the BUN increased significantly on the 14th day ($P < 0.05$). There was no significant difference in the above-mentioned indicators in the YE + OAPS model group. The SUA levels of the low- and high-dose AD + EMB model groups increased significantly on the 3rd day ($P < 0.05$, $P < 0.01$), with a persistent increase found in the low-dose AD + EMB model group. Besides, the increase in BUN, KIM-1, and NGAL occurred later ($P < 0.05$, $P < 0.01$). By contrast, the high-dose AD + EMB model group exhibited a transient increase in SUA. Moreover, the SCr, BUN, KIM-1, and NGAL elevation occurred earlier and were more obvious than those in the low-dose AD + EMB model group ($P < 0.01$). Remarkable histomorphological abnormalities were detected in the kidney of all model groups, except for the YE+OAPS model group, with the most severe injury present in the high-dose AD+EMB model group. **Conclusion:** The four models commonly used to screen TCM have their own characteristics. In the four models, the SUA elevation in the HX + OAPS model group and YE + OAPS model group started later, with the mild renal injury observed in the HX + OAPS model group instead of the YE + OAPS model group. The SUA of the low-dose AD + EMB model group increased rapidly and lasted for a long time, accompanied by mild renal injury. The SUA of the high-dose AD + EMB model group only showed a transient increase, accompanied by severe renal injury. The investigation on the characteristics and application of different models and the evaluation of these models based on sensitive and objective indicators are helpful for determining the suitable model for the screening of TCM targeting HUA in the future.

[Keywords] hyperuricemia (HUA); traditional Chinese medicine (TCM); animal model; renal injury; urate crystals

高尿酸血症(HUA)是指机体嘌呤代谢紊乱,尿酸分泌过多或肾脏排泄功能障碍,使尿酸在血液中积聚的状态^[1]。近年来其患病率不断增长,2009年中国成年人患病率为8.4%^[2],截至2019年已高达17.4%^[3]。此外,越来越多的证据表明,HUA不仅可能引发痛风,还可能造成肾脏损伤,或加重慢性肾脏疾病的发展^[4-5]。目前针对HUA的治疗,常用药包括别嘌呤醇(Allo),非布司他,苯溴马隆等,这些药物虽然有降尿酸作用,但对于HUA伴随的肾损伤未见明显的改善作用,甚至会使病情恶化。另外,上述药物还易引发过敏现象、心脑血管疾病、肝功能受损甚至衰竭等不良反应^[6-10]。因此,研发更加

安全的降尿酸并具有肾脏保护作用的药物具有巨大的需求和重要的临床意义,有必要建立稳定、可靠的高尿酸血症合并肾脏损伤的动物模型以作为药物研发的必要工具。

我国中医药学对HUA及其相关病证的病因病机有着独特的理论与丰富的诊治经验,从中药中研发治疗HUA的新药具有很好的基础。HUA在痛风发作前属于中医“未病”或“伏邪”,程度加重时可归入“痹证”“历节”“淋证”“水肿”等范畴,脾肾两虚为本,湿热毒瘀为标,治疗上采取健脾补肾,泄浊利湿的原则。可见中药不仅能够降低尿酸,更有其他多方面的作用,例如对肾脏损伤的改善等。前期文献

检索发现,常用于中药研究的HUA模型种类较多,主要包括氧嗪酸钾(OAPS)联用次黄嘌呤(HX),OAPS联用酵母膏(YE)及腺嘌呤(AD)联用乙醇(EMB)等组合方法,但各文献报道的造模剂种类、剂量和给药途径等有较大差异。另外由于评价指标、评价的时间点较为单一,难以体现各种组合模型高尿酸血症的发生和发展特点,在针对尿酸诱导的肾脏损伤的特点以及评价指标的客观性方面比较欠缺。为了更加客观地评价中药治疗HUA的综合作用,有必要对主要的HUA模型进行平行比较,建立更加符合中药综合作用评价的更为系统、客观且灵敏度较高的评价指标体系,为治疗HUA中药的研发奠定模型基础。

1 材料

1.1 动物 54只雄性SPF级SD大鼠,体质量(180±10)g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号SCXK(京)2016-0006。饲养环境温度控制在20~25℃范围内,相对湿度控制范围为40%~70%,人工光照,12h明暗周期,换气次数不少于15次/h。分笼饲养,每笼6只动物,自由饮食饮水,动物实验经过中国中医科学院中药研究所动物伦理委员会批准,伦理编号为2020B127。

1.2 药品及试剂 EMB(成都锦华药业有限责任公司,批号200901);Allo[世贸天阶制药(江苏)有限责任公司,批号20190814];HX(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号D1919086);OAPS,AD(美国Sigma-Aldrich公司,批号分别为STBH0976,WXBD0910V);YE,羧甲基纤维素钠(CMC-Na)(北京索莱宝科技有限公司,批号分别为1011H053,1125C021);尿酸(UA)试剂盒,血肌酐(SCr)试剂盒,尿素氮(BUN)试剂盒(广州滴宝医疗用品有限公司,批号分别为200826,A200543,200714);尿酸盐六胺银染色液(北京索莱宝科技有限公司,批号20201214);肾损伤分子1(KIM-1)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(美国R&D Systems公司,批号分别为P255570,P232615);苏木素-伊红(HE)染色液(北京雷根生物技术有限公司,批号1023A20);尿10项试纸(德国Siemens公司,批号10908015)。

1.3 仪器 BX3010型全自动生化分析仪(日本Sysmex公司);BSA3202S-CW型电子天平(德国Sartorius公司);Finesse325型石蜡切片机,Varioskan flash型酶标仪(美国Thermo公司);Excelsior ES型全自动脱水机(美国Shandon公司);

EC350型石蜡包埋机(德国Microm公司);Clinitek Status型尿化学分析仪(德国Siemens公司)。

2 方法

2.1 常用于中药的HUA动物模型文献梳理 以HUA,中药,动物模型为检索关键字,通过CNKI网站查询相关文献并进行梳理,以造模剂进行分类,通过整理相关评价指标,分析现有的常用模型的造模方法及特点。

2.2 动物分组及给药 大鼠适应性喂养7d后,采用随机数表法将54只雄性SD大鼠分为9组,每组6只。根据文献及前期预实验基础,设正常组,给予等量的CMC-Na和生理盐水。其余8组剂量如下,HX+OAPS组以0.25 g·kg⁻¹·d⁻¹ HX溶液联合0.2 g·kg⁻¹ OAPS溶液灌胃给药^[11],OAPS隔日给予1次;YE+OAPS组以30 g·kg⁻¹·d⁻¹ YE溶液联合0.1 g·kg⁻¹·d⁻¹ OAPS溶液灌胃给药^[12];低剂量AD+EMB组以0.1 g·kg⁻¹·d⁻¹ AD溶液联合0.25 g·kg⁻¹·d⁻¹ EMB溶液灌胃给药^[13];高剂量AD+EMB组以0.2 g·kg⁻¹·d⁻¹ AD溶液联合0.25 g·kg⁻¹·d⁻¹ EMB溶液灌胃给药^[14]。阳性药组分别在4个模型的基础上以0.02 g·kg⁻¹ Allo溶液灌胃给药,每日1次,上述干预连续14d。

2.3 指标检测

2.3.1 尿量及肾脏指数 干预3d后手动采集尿液,进行眼眶采血。7,14d灌胃给予造模剂及Allo后,将每只大鼠分别放入代谢笼10h,禁食不禁水,收集大鼠的尿液,称重并计算尿量。14d腹腔注射20%乌来糖麻醉后,腹主动脉采血,取出肾脏组织,拍照及称质量,并计算肾脏指数[脏器指数=脏器质量(g)/末次体质量(g)×100%]。

2.3.2 血尿酸(SUA),尿酸(UUA)及尿残渣 各时间点取出的血液,静置后4℃,3500 r·min⁻¹离心15min(离心半径10cm),采用酶标仪及全自动生化仪检测各时间点SUA的含量;7,14d取出的尿液,进行尿定性10项检测后,离心吸取上清进行UUA的含量检测,剩余尿残渣定量涂片,利用偏光显微镜进行观察。

2.3.3 肾功能指标检测 各时间点离心得到的血清,采用全自动生化仪,利用肌氨酸氧化酶法检测SCr的含量,利用脲酶法和动力法检测BUN的含量;利用ELISA测定各时间点取出的尿液上清中KIM-1,NGAL的含量,具体操作均根据试剂盒说明书进行。

2.3.4 HE染色及六胺银染色观察肾脏组织形态学变化 将大鼠左侧肾脏沿纵轴线切开,一半放入

10%中性甲醛中浸泡,常规脱水、石蜡包埋、切片、进行HE染色,观察肾脏组织形态学变化。一半放入无水乙醇中浸泡,脱水全程无水处理,常规包埋及切片,进行六胺银法染色,观察肾脏组织中尿酸盐的沉积情况。

2.4 病理分级标准 肾脏病变程度分为4个方面进行划分评判,HE染色切片中观测到肾脏病变具有瘀血现象,在×40镜下按照从左至右方向随机挑选10个视野,将瘀血点面积计算进行统计;将肾小管扩张及间质损伤、炎症细胞浸润、尿酸盐结晶程度分别分为6个等级,从轻至重分别计为0~5分。肾小管扩张及肾脏间质损伤0~5分分别为:肾小管结构正常,间质无损伤;极轻度肿胀及轻微扩张(10%以下);肿胀变性及轻微扩张,偶见渗出(10%~30%);肿胀变性及中度扩张,具有脱落细胞管型及明显渗出(31%~50%);肿胀变性及重度扩张,多处脱落细胞管型,细胞具有坏死现象及明显渗出(51%~70%);肿胀变性,极重度扩张,大片脱落细胞管型,大片细胞坏死,嗜酸性变,肾单位结构模糊(71%以上)。炎症细胞浸润0~5分分别为:未见炎症细胞(0%),较轻度点灶状(10%以下),轻度点灶状(11%~20%),中度点灶状(21%~30%),重度点灶状(31%~40%),极重度炎症(41%以上)。尿酸盐结晶程度0~5分分别为:未见结晶,1%~10%,11%~30%,31%~50%,51%~70%,71%以上。

2.5 统计学分析 数据采用SPSS 20.0软件进行分析处理,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间采用单因素方差(One-way ANOVA)统计分析,组间比较方差齐时采用最小显著性差异法(LSD),方差不齐时应用Tamhane's T_2 法,组间采用非参数检验统计分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 常用于中药评价的HUA模型的文献整理 利用2.1项中关键字检索CNKI网站,得到251篇相关文章,通过筛选和整理,可见以往常用于中药评价的HUA模型中,主要以大鼠、小鼠为研究对象。但与人类不同的是,啮齿类动物体内存在尿酸酶,可以将UA转化为尿囊素排出体外,这也成为建立HUA模型的主要障碍。因此大多数模型选用OAPS作为造模剂以抑制尿酸酶,如果治疗药物恰恰通过作用于该酶起效,则此模型意义不大。此外,除OAPS外,YE和HX也被单独用来造模,HX为UA前体物质,YE为富含多种嘌呤类物质的食物,两者皆为增加UA来源,单独造模一般多见于小

鼠中。其他模型均为2种或3种造模剂联合使用,大多能达到升高SUA的效果,但在动物种属、造模时间、造模剂用量及给药途径方面各文献均有所差别。而在模型评价方面,除对UA进行评价外,肾损伤评价指标大多仍以常规的肾功能指标SCr和BUN为主,缺乏客观的组织病理学检查,评价指标过于单一。见表1。

3.2 不同造模方式对大鼠一般生理状态的影响 各模型组均未见动物死亡。与正常组比较,模型高剂量AD+EMB组造模7d后运动迟缓倦怠,14d后体质量明显下降、尿量明显降低,肾脏指数明显升高($P<0.05$, $P<0.01$)。模型HX+OAPS组7,14d尿量均明显降低($P<0.05$),肾脏指数明显升高($P<0.05$)。模型低剂量AD+EMB组造模14d后体质量明显下降,肾脏指数明显升高($P<0.01$)。模型YE+OAPS组的上述指标无明显变化。见表2。

造模14d后,进行肾脏大体观察。模型HX+OAPS,高剂量AD+EMB组肾脏肿胀明显,其中高剂量AD+EMB组的肾脏表面呈花斑状,颜色不均匀。模型低剂量AD+EMB组肾脏轻度肿胀,颜色变浅。模型YE+OAPS组肾脏未见明显外观变化。利用偏光显微镜观察尿残渣涂片,模型HX+OAPS,低剂量AD+EMB,高剂量AD+EMB组可观察到大量的扫帚状、蝴蝶状、树杈状或剪刀状的结晶,经溶解后检测为尿酸盐结晶;模型YE+OAPS组尿酸盐结晶较少。各Allo组相较于各模型组,其尿液中尿酸盐含量明显减少,但尿量、肾脏指数、肾脏肿胀及肾脏颜色均未见明显改善。

3.3 不同造模方式对大鼠SUA及UUA的影响 大鼠造模过程中,分别检测3,7,14d血清及尿液中UA含量变化。与正常组比较,模型低剂量AD+EMB组最早在3d开始,持续至14d均可见SUA含量明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),且呈时间依赖性,模型HX+OAPS, YE+OAPS组SUA含量在14d时明显升高,时间相对较晚,模型高剂量AD+EMB组SUA含量仅在3d时显著升高,呈一过性。与对应的模型组比较,高剂量AD+EMB,低剂量AD+EMB及YE+OAPS的Allo组分别在3,7,14d显著降低SUA水平($P<0.05$, $P<0.01$)。

UUA结果表明,与正常组比较,模型HX+OAPS组在7d时显著升高,而模型高剂量AD+EMB组在3d时显著降低,模型YE+OAPS和低剂量AD+EMB组UUA未见明显变化。与对应模型组比较, HX+OAPS+Allo, 高剂量AD+EMB+Allo组,

表1 常用于中药的HUA模型造模方法及检测指标

Table 1 HUA models commonly used in traditional Chinese medicine and detection indexes

造模剂	动物 (造模时间/d)	用量(g·kg ⁻¹)及给药途径	评价指标			
			UA及相关指标	肾损伤相关指标	炎症及相关因子	模型病理程度 轻+,中++,重+++
OAPS	小鼠(7) ^[15] (15) ^[16]	0.25灌胃给药(ig);0.3腹腔注射(ip)	SUA,XOD;SUA, XOD	SCr,β2-微球蛋白(β2-MG);SCr, BUN	白细胞介素-1β (IL-1β);-	++;+
	大鼠(7) ^[17] (28) ^[18]	0.6(ip);0.75(ig)	SUA;SUA	-;SCr,BUN	IL-1β,肿瘤坏死因子-α(TNF-α);-	-;+
OAPS+	小鼠(21) ^[19]	0.1(ig)+0.1(ig)	UUA,SUA	β2-MG,BUN	-	+++
AD	大鼠(28) ^[20] (21) ^[21] (30) ^[22] (28) ^[23]	1.5(ig)+0.1(ig);0.3(ig)+ 0.1(ig);1.5(ig)+0.1(ig); 0.25(ip)+0.1(ig)	SUA,XOD;SUA, XOD;SUA,XOD; SUA,UUA,XOD	SCr;SCr,BUN; SCr,BUN;SCr, BUN	-	++;-;+;-
	OAPS+	大鼠(15) ^[24] (24) ^[25] (8) ^[26] (7) ^[11]	0.2(ip)+0.5(ig);0.1(ip)+ 0.5(ig);0.1(ip)+0.5(ig);0.2 (ip)+0.12(ig)	SUA;SUA;SUA, XOD;SUA,UUA, XOD	SCr;SCr, BUN;-;BUN,SCr	-;IL-1β,TNF-α;-;-
OAPS+	小鼠(15) ^[27] (14) ^[28]	0.1皮下注射(sc)+饲料喂 养(-po);0.2(ip)+30(ig)	XOD;SUA	-;SCr,尿素 (Ur)	-	-;+;
OAPS+	大鼠(7) ^[29]	0.3(ip)+20(-po)	SUA	-	TNF-α	-
OAPS+	大鼠(28) ^[30] (42) ^[31] (21) ^[32]	0.2(sc)+0.25(ig);0.2 (sc)+0.25(ig);0.2(ip)+0.25 (ig)	SUA,UUA,XOD; SUA;SUA,UUA	SCr,尿肌酐 (UCr);-;BUN, SCr	-	+;-;-
OAPS+	大鼠(7) ^[33] (14) ^[34]	0.3(ig)+0.1(ig)+15(ig); 0.1(sc)+0.1(ig)+(-po)	SUA;UUA,SUA	BUN;SCr,BUN	-	+;+++
OAPS+	大鼠(21) ^[35]	0.2(sc)+0.05(ig)+0.25(ig)	SUA,XOD	BUN,SCr	-	+++
HX+EMB						
YE	小鼠(7) ^[36] (14) ^[37]	30(ig);20(ig)	SUA;SUA,XOD	BUN,SCr;BUN, SCr	-;IL-6,TNF-α	-
YE+AD	大鼠(14) ^[38] (21) ^[39]	10(ig)+0.1(ig);10(ig)+ 0.1(ig)	SUA;SUA	BUN,SCr;BUN, SCr	IL-1β,IL-6,TNF- α,IL-10;IL-1β,TNF- α,转化生长因子-β ₁ (TGF-β ₁)	+++;+++
AD+EMB	大鼠(21) ^[40] (23) ^[41] (21) ^[42]	0.1(ig)+0.25(ig);0.1(ig)+ 0.25(ig);0.1(ig)+0.25(ig)	SUA;SUA,XOD; SUA,UUA,XOD	SCr;SCr,BUN; BUN,SCr,UCr	-;单核细胞趋化蛋 白-1(MCP-1),TNF- α;IL-6,TNF-α	+++;+++;+
HX	小鼠(1) ^[43]	0.6(ip)	SUA	-	-	-

UUA含量7d时明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。见表3。

3.4 不同造模方式对大鼠肾脏损伤相关指标的影响 与正常组比较,4种模型中,模型低剂量AD+EMB,高剂量AD+EMB组自3d开始持续至14d血清BUN水平均明显升高,其中高剂量AD+EMB组升高幅度较大;模型HX+OAPS组于14d时BUN水平呈现明显升高($P<0.05$)。而SCr相较于BUN变化并不明显,仅模型高剂量AD+EMB组在7d和14d时明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),模型YE+OAPS组的常规肾功能指标均未见明显变化。此外,利用

尿10项试纸检测发现,模型高剂量AD+EMB组7d和14d及模型HX+OAPS,低剂量AD+EMB组14d时观察到尿蛋白(PRO)水平明显升高。

与正常组比较,在4种模型中,KIM-1及NGAL变化趋势基本一致,模型高剂量AD+EMB组从第3天开始2个指标均持续升高($P<0.01$),模型HX+OAPS,低剂量AD+EMB组2个指标的升高均从7d开始持续至14d,模型YE+OAPS组仍未见明显变化。各Allo组在SCr及BUN水平上未见明显改善,与对应模型组比较,高剂量AD+EMB+Allo组从7d开始KIM-1明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),HX+

表 2 不同造模方式对大鼠尿量及肾脏指数的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Effect of different modeling methods on urine volume and renal index in rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	7 d 尿量/g	14 d 尿量/g	肾脏指数/%
正常		13.44±8.45	15.57±4.96	0.82±0.06
HX+OAPS	0.25+0.2	4.13±1.38 ¹⁾	8.48±2.89 ¹⁾	1.02±0.19 ¹⁾
HX+OAPS+Allo	0.25+0.2+0.02	9.72±3.91 ¹⁾	11.32±3.74	1.29±0.17 ⁴⁾
YE+OAPS	30+0.1	8.15±6.90	14.05±8.26	0.86±0.05
YE+OAPS+Allo	30+0.1+0.02	10.93±4.58	15.98±9.96	0.85±0.04
AD+EMB	0.1+0.25	5.85±3.05	10.67±4.62	1.23±0.11 ²⁾
	0.2+0.25	8.63±1.55	10.15±2.52 ¹⁾	2.02±0.24 ²⁾
AD+EMB+Allo	0.1+0.25+0.02	7.33±2.63	14.68±9.55	1.17±0.10
	0.2+0.25+0.02	15.15±3.71 ⁵⁾	9.38±2.22	1.97±0.25

注:与正常组比较¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01,与各模型组比较³⁾P<0.05,⁴⁾P<0.01(表3~6同)。

表 3 不同造模方式对大鼠 SUA, UUA 的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 3 Effect of different modeling methods on SUA and UUA in rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SUA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$			UUA/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$		
		3 d	7 d	14 d	3 d	7 d	14 d
正常		103.36±14.73	113.93±7.01	129.44±6.73	0.78±0.34	0.65±0.23	0.79±0.31
HX+OAPS	0.25+0.2	106.69±11.08	125.28±10.49	187.45±54.45 ¹⁾	0.68±0.22	1.39±0.36 ²⁾	1.13±0.40
HX+OAPS+Allo	0.25+0.2+0.02	111.16±18.13	119.70±33.52	149.90±70.36	0.70±0.40	0.42±0.13 ⁴⁾	1.40±1.12
YE+OAPS	30+0.1	105.57±10.76	151.65±75.31	151.30±20.82 ¹⁾	0.70±0.11	1.96±2.29	1.09±0.80
YE+OAPS+Allo	30+0.1+0.02	103.98±7.21	104.45±2.47	107.75±32.01 ³⁾	0.94±0.34	0.98±0.38	0.66±0.29
AD+EMB	0.1+0.25	122.73±6.54 ¹⁾	152.20±14.18 ²⁾	185.55±41.63 ²⁾	1.14±0.58	0.95±0.31	1.12±0.41
	0.2+0.25	178.29±51.10 ²⁾	153.24±42.51	132.90±36.70	0.44±0.11 ¹⁾	0.80±0.22	0.50±0.21
AD+EMB+Allo	0.1+0.25+0.02	122.37±10.62	116.80±21.97 ³⁾	159.15±60.82	0.67±0.13	0.84±0.11	0.69±0.17
	0.2+0.25+0.02	109.15±10.87 ⁴⁾	131.67±25.70	138.00±34.29	0.54±0.20	0.41±0.21 ³⁾	0.35±0.20

OAPS+Allo 组 7 d 时 NGAL 水平明显降低 ($P< 0.05$)。见表 4, 5。

表 4 不同造模方式对大鼠 SCr, BUN 的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 4 Effect of different modeling methods on SCr and BUN in rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SCr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$			BUN/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$		
		3 d	7 d	14 d	3 d	7 d	14 d
正常		32.97±30.01	19.31±5.49	31.62±13.64	2.54±0.54	4.75±1.26	5.59±2.90
HX+OAPS	0.25+0.2	43.36±17.26	27.18±7.27	39.75±16.54	4.53±2.18	3.93±0.83	10.38±5.09 ¹⁾
HX+OAPS+Allo	0.25+0.2+0.02	27.81±39.03	37.61±17.25	58.35±30.24	5.50±4.31	4.62±0.04	14.45±10.97
YE+OAPS	30+0.1	16.39±9.76	29.88±14.09	43.41±10.50	3.55±0.69	4.26±0.01	6.36±2.14
YE+OAPS+Allo	30+0.1+0.02	39.40±45.60	24.14±2.44	29.14±8.58	3.17±0.67	2.74±0.16	6.21±2.10
AD+EMB	0.1+0.25	24.97±26.18	39.67±15.37	52.54±26.36	5.73±1.32 ²⁾	11.10±4.71 ¹⁾	15.51±7.02 ¹⁾
	0.2+0.25	66.80±37.05	43.62±13.27 ¹⁾	89.63±17.63 ²⁾	13.92±3.54 ²⁾	14.33±4.01 ²⁾	25.90±8.38 ²⁾
AD+EMB+Allo	0.1+0.25+0.02	63.06±41.25	33.31±5.35	46.81±7.84	8.88±5.67	8.46±1.85	14.66±3.19
	0.2+0.25+0.02	56.93±41.35	56.15±30.44	75.53±27.87	18.19±8.35	25.95±17.28	25.00±6.42

3.5 不同造模方式对大鼠肾脏组织病理学及尿酸盐沉积的影响 大鼠肾脏组织切片经 HE 染色后,

可见正常组除个别大鼠肾脏偶见点灶性瘀血和少量的炎症细胞浸润外,未见其他明显的病理改变。

表 5 不同造模方式对大鼠 KIM-1, NGAL 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	KIM-1			NGAL		
		3 d	7 d	14 d	3 d	7 d	14 d
正常		0.30±0.00	0.21±0.04	0.17±0.05	22.61±12.18	20.73±12.99	11.70±7.73
HX+OAPS	0.25+0.2	0.30±0.00	1.29±1.15 ¹⁾	1.34±0.66 ²⁾	26.84±13.68	37.39±10.78 ¹⁾	24.13±12.08 ¹⁾
HX+OAPS+Allo	0.25+0.2+0.02	0.32±0.02	0.59±0.21	1.96±0.99	30.60±4.92	22.05±11.60 ³⁾	24.58±8.52
YE+OAPS	30+0.1	0.31±0.00	0.20±0.03	0.17±0.12	34.76±7.66	31.16±13.14	18.71±8.81
YE+OAPS+Allo	30+0.1+0.02	0.31±0.00	0.20±0.06	0.10±0.05	29.34±6.72	21.03±6.90	22.13±6.71
AD+EMB	0.1+0.25	0.40±0.23	0.88±0.23 ²⁾	1.56±0.75 ²⁾	31.88±8.69	40.29±8.87 ²⁾	36.10±10.61 ²⁾
	0.2+0.25	0.34±0.03 ²⁾	2.60±0.50 ²⁾	7.51±3.11 ²⁾	42.30±4.79 ²⁾	54.14±13.76 ²⁾	50.06±8.63 ²⁾
AD+EMB+Allo	0.1+0.25+0.02	0.31±0.01	0.86±0.14	2.27±0.32	34.27±9.47	51.48±12.25	41.69±4.86
	0.2+0.25+0.02	0.33±0.02	0.87±0.20 ⁴⁾	4.04±1.62 ³⁾	46.98±5.23	57.52±13.41	51.40±4.58

而 4 种模型的肾脏组织内均出现散在的不同程度的瘀血灶, 个别面积较大。模型 HX+OAPS, 低剂量 AD+EMB, 高剂量 AD+EMB 组均可见明显的肾小管扩张, 肾小管萎缩和上皮细胞脱落, 有明显的炎症细胞浸润和纤维增生, 其中低剂量 AD+EMB, 高剂量 AD+EMB 组与正常组比较炎症细胞浸润程度明显增高 ($P < 0.05$)。4 种模型中高剂量 AD+EMB 组肾损伤最严重, 肾脏组织中还可可见大片的嗜酸变性及细胞坏死, 以及大量的淡黄色尿酸盐结晶沉积。模型 YE+OAPS 组未见明显的病理改变。与模型组比较, 各 Allo 组未见明显的病理改善作用, 反而有肾损伤加重的趋势, 其肾小管扩张程度较对应

的模型组有加重趋势, 同时可见明显的炎症细胞浸润及纤维化。高剂量 AD+EMB+Allo 组中还可可见明显的肾小管上皮细胞脱落及坏死, 但沉积的尿酸盐结晶明显减少。见表 6, 图 1。

肾脏组织经六胺银法染色后, 正常组及模型 YE+OAPS 组均未观察到尿酸盐结晶沉积现象, 模型 HX+OAPS 组仅在局部观察到零星的尿酸盐结晶沉积, 模型低剂量 AD+EMB, 高剂量 AD+EMB 组中可见大量尿酸盐结晶沉积 ($P < 0.01$), 其中高剂量 AD+EMB 组的结晶沉积更为明显。与模型组比较, 低剂量 AD+EMB+Allo, 高剂量 AD+EMB+Allo 组沉积的尿酸盐结晶显著减少。见表 6, 图 2。

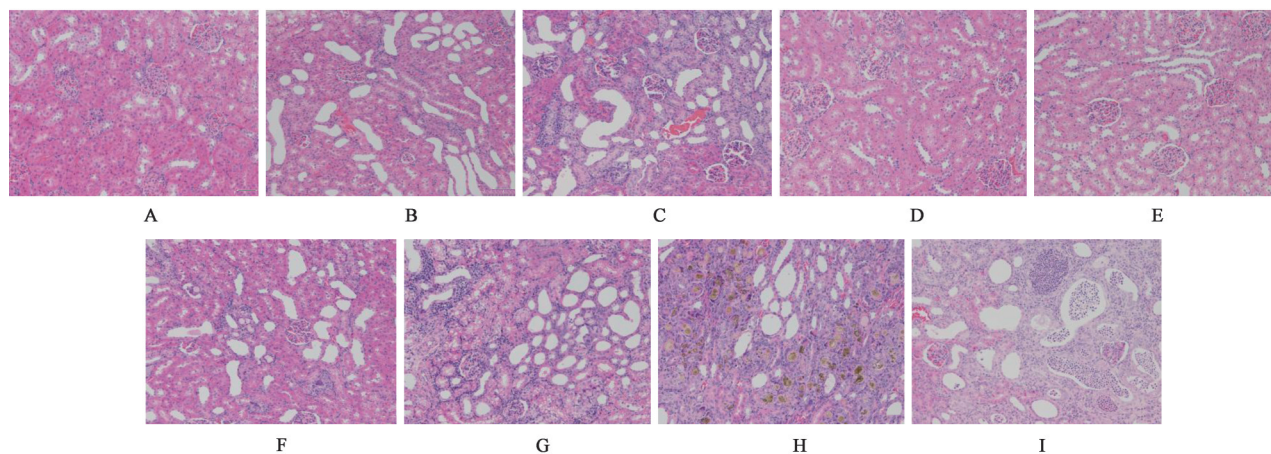
表 6 不同造模方式对大鼠肾脏组织病理学评分的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	瘀血面积/ mm^2	炎症细胞浸润	肾小管扩张及间质损伤	尿酸盐结晶
正常		0.07±0.05	0.17±0.41	0.00±0.00	0.00±0.00
HX+OAPS	0.25+0.2	1.01±0.69 ²⁾	2.17±0.75	3.33±0.52 ¹⁾	0.75±0.96
HX+OAPS+Allo	0.25+0.2+0.02	0.60±0.41	2.33±0.82	3.33±0.82	1.00±1.16
YE+OAPS	30+0.1	0.43±0.33 ¹⁾	0.50±0.55	0.17±0.41	0.50±0.58
YE+OAPS+Allo	30+0.1+0.02	0.67±0.15	0.50±0.55	0.67±0.52	0.50±0.58
AD+EMB	0.1+0.25	0.67±0.35 ²⁾	2.83±0.55 ¹⁾	3.00±0.63 ¹⁾	3.50±0.58 ²⁾
	0.2+0.25	0.51±0.16 ²⁾	4.50±0.55 ¹⁾	3.83±0.41 ¹⁾	4.75±0.50 ²⁾
AD+EMB+Allo	0.1+0.25+0.02	0.39±0.21	3.17±0.41	3.67±0.52	2.25±0.50 ⁴⁾
	0.2+0.25+0.02	0.44±0.42	4.33±0.52	4.33±0.52	3.00±0.82 ⁴⁾

4 讨论

在造模过程中, 模型 HX+OAPS, YE+OAPS 组 SUA 升高相对较晚, 其中 HX+OAPS 组肾脏内观察到组织病理学改变及尿酸盐沉积现象, 从 7 d 起 KIM-1 和 NGAL 显著升高, 提示模型 HX+OAPS 组出现肾损伤, 但 BUN 含量在 14 d 时表现出明显升

高, 提示常规的肾脏功能指标与 KIM-1, NGAL 相比敏感性较低, 在诊断肾损伤时有明显的滞后性。而 YE+OAPS 组 SUA 升高幅度较小, 未发现尿酸盐沉积且未见明显的肾损伤现象。模型低剂量 AD+EMB 和高剂量 AD+EMB 组 SUA 升高较早, 前者 SUA 持续升高, 随时间的推移升高幅度不断增大,



A. 正常组;B. 模型HX+OAPS组;C. HX+OAPS+Allo组;D. 模型YE+OAPS组;E. YE+OAPS+Allo组;F. 模型低剂量AD+EMB组;G. 低剂量AD+EMB+Allo组;H. 模型高剂量AD+EMB组;I. 高剂量AD+EMB+Allo组(图2同)

图1 不同造模方式对大鼠肾脏组织病理学的影响(HE,×200)

Fig. 1 Effect of different modeling methods on renal histopathology in rats (HE,×200)

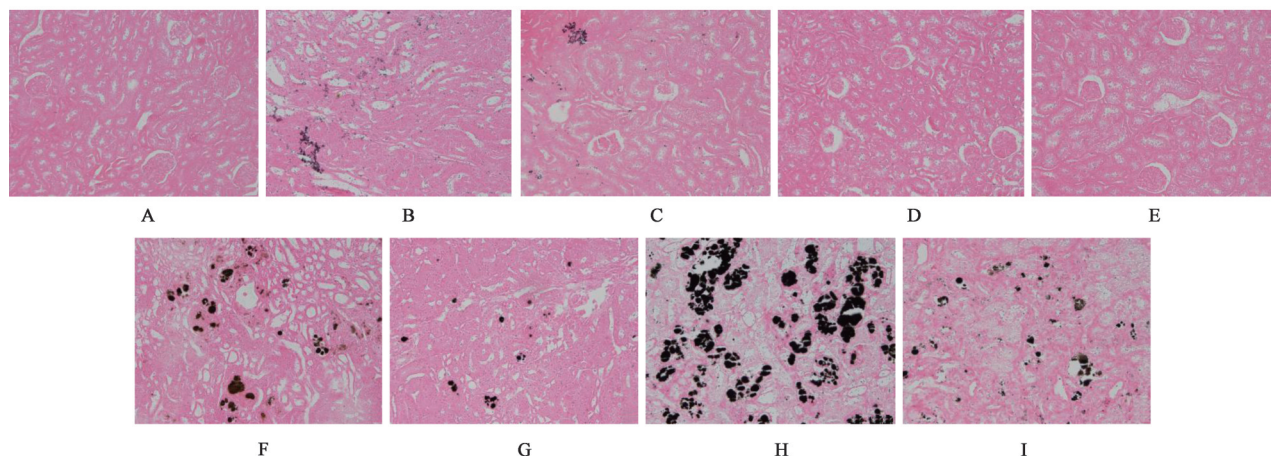


图2 不同造模方式对大鼠肾脏尿酸盐沉积的影响(六胺银,×200)

Fig. 2 Effect of different modeling methods on renal urate deposition in rats(Gomori,×200)

而后者SUA一过性升高后即呈降低趋势。两组BUN, KIM-1和NGAL均有不同程度的升高, 均可见肾损伤及尿酸盐沉积现象, 相比之下高剂量AD+EMB组肾损伤更为严重, 提示两种模型均可作为急性HUA模型。中医认为HUA病位在于脾肾, 其病因为禀赋不足、七情内伤、外感六淫、饮食不节等。本研究中除关注动物模型UA的升高程度及评价外, 亦重在对于肾损伤的程度进行评价。各模型组均设置了相应的Allo组, 与对应的模型组相比各Allo组SUA具有一定的降低趋势, 以AD+EMB造模的两组降低UA最为显著, 在切片中也观察到尿酸盐沉积现象明显减轻。但与肾损伤相关的病理指标, 例如瘀血、肾小管扩张、肾间质损伤以及炎症细胞浸润等均未见明显改善, 甚至呈现加重趋势, 各项肾脏功能指标也没有明显的改善作用。而很多中药在治疗HUA方面具备双效作用, UA的相关

指标可评价其降UA的特点, 肾损伤标志物及病理指标则可评价其肾保护的特点。

经前期文献的梳理, 本实验选取常用于中药筛选的造模剂, 尽管目前报导的HUA模型较多, 但仅仅是在组合及剂量上有所差异。4种模型中, 2种模型为HX, YE分别联用OAPS。HX为UA的直接前体, 有研究表明其可作为痛风的诊断依据^[44], 在黄嘌呤氧化酶(XOD)的作用下, 可氧化为黄嘌呤再氧化为UA, 以增加UA的生成量; 而YE含有丰富的蛋白质、核苷酸及B族维生素等, 属于混合来源, 能在体内充分水解产生含氮的有机碱和磷酸。大剂量的YE进入体内后, 能干扰机体正常的嘌呤代谢, 导致嘌呤代谢紊乱, 类似于人类长期高蛋白饮食诱发的HUA, 是与当代人患病最为接近的方式。两者分别联合尿酸酶抑制剂OAPS, 以致UA迅速升高。模型低剂量AD+EMB, 高剂量AD+EMB组的造模剂

一致,但在剂量上有所差别。2种模型均选用UA的前体AD,致使磷酸核糖焦磷酸和谷酰胺增加,体内谷酰胺磷酸核糖焦磷酸转移酶,XOD活性增加,UA合成加速,进而增加UA生成量。其中,高剂量AD使用量为低剂量AD的2倍。EMB是用于治疗结核病的药物^[45],为抑制细胞壁合成的抑菌药,可竞争性抑制肾小管UA分泌的转运体,达到升高UA的效果。此种组合造模方式可以使SUA含量水平迅速升高且平稳,但肾损伤较为严重,需严格把控造模剂量及造模时间。此类模型表现与临床中的急性HUA类似,故适合于筛选治疗HUA急性发作并具有一定肾保护作用的药物。

研究发现,各模型组SUA升高的时间并不一致,甚至存在一过性增高的现象,因此对于SUA的检测应更倾向于多个时间点的监测,以客观地对SUA的升高进行评价。此外,在筛选降尿酸药物时仅选择SUA一个指标并不足以客观评价该药物的疗效,HUA模型一般伴有肾损伤作用,因此应该同时结合肾脏功能指标、病理指标及尿酸盐在肾脏中的沉积情况进行评判。增加病理评判指标能够更直观地判断肾脏病变程度,但以往的研究中大多以HE染色为主,缺乏考察肾脏中是否出现尿酸盐结晶沉积的指标,因此本实验新增了肾脏六胺银法染色,可以更清晰地显示尿酸盐在肾脏中的沉积情况。组织病理学检查后发现,肾脏瘀血现象较为明显,怀疑与肾脏中沉积的尿酸盐结晶导致的物理性损伤有关。此外,肾脏瘀血,炎症细胞浸润及肾小管扩张等病变大多发生在皮质及髓质交界处,这也提示研究者在病理取材方面要注意大致位置,以防漏取漏查。HUA往往伴有一定的肾损伤现象,常规的肾功能指标如SCr和BUN,对于HUA动物模型肾损伤的预估具有一定的局限性,而KIM-1作为一种跨膜蛋白,具有免疫球蛋白和黏蛋白结构域,可将其作为急性肾小管损伤的尿液指标^[46-48]。NGAL是一种在急性肾损伤(AKI)中过表达的蛋白质,尿液或血浆中NGAL浓度的上升要早于其他经典肾功能标志物^[49],因此增加急性肾损伤诊断中的生物标志物KIM-1及NGAL更可以准确地预估HUA模型肾损伤的严重程度及较准确的发生时间。同时两者皆可利用尿液进行检测,具有无创性、可反复的特点。

综上所述,通过增加早期肾损伤指标以及病理学评价指标,可以建立对HUA模型更全面、更客观的评价体系。本实验所建立的4种HUA大鼠模型

均具有不同的特点及适用情况,适合筛选不同起效机制的中药及复方,有利于HUA的进一步研究。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 倪青. 酸血症和痛风病证结合诊疗指南(2021-01-20)[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 183-189.
- [2] LIU H, ZHANG X M, WANG Y L, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling [J]. J Nephrol, 2014, 27(6): 653-658.
- [3] HUANG J, MA Z F, ZHANG Y, et al. Geographical distribution of hyperuricemia in mainland China: a comprehensive systematic review and meta-analysis [J]. Glob Health Res Policy, 2020, 5(1): 52.
- [4] PONTICELLI C, PODESTÀ M A, MORONI G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2020, 98(5): 1149-1159.
- [5] BALAKUMAR P, ALQAHTANI A, KHAN N A, et al. Mechanistic insights into hyperuricemia-associated renal abnormalities with special emphasis on epithelial-to-mesenchymal transition: pathologic implications and putative pharmacologic targets [J]. Pharmacol Res, 2020, 161: 105209.
- [6] JUTKOWITZ E, DUBREUIL M, LU N, et al. The cost-effectiveness of HLA-B*5801 screening to guide initial urate-lowering therapy for gout in the United States [J]. Semin Arthritis Rheum, 2017, 46(5): 594-600.
- [7] WHITE W B, SAAG K G, BECKER M A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout [J]. N Engl J Med, 2018, 378(13): 1200-1210.
- [8] HARING B, KUDLICH T, RAUTHE S, et al. Benzbromarone: a double-edged sword that cuts the liver? [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(1): 119-121.
- [9] ZHANG M Y, NIU J Q, WEN X Y, et al. Liver failure associated with benzbromarone: a case report and review of the literature [J]. World J Clin Cases, 2019, 7(13): 1717-1725.
- [10] BADVE S V, PASCOE E M, TIKU A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease [J]. N Engl J Med, 2020, 382(26): 2504-2513.
- [11] 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、尿尿酸水平及肾功能的影响 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(4): 588-590, 597.
- [12] 卢忠英, 郁建平, 朱梦琪, 等. 不同组合造模剂诱导大

- 鼠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.
- [13] KANG L, MIAO J X, CAO L H, et al. Total glucosides of herbaceous peony (*Paeonia lactiflora* Pall.) flower attenuate adenine- and ethambutol-induced hyperuricaemia in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113054.
- [14] 安玉芳, 李义, 王浩, 等. 痛风汤对高尿酸血症模型大鼠肾脏功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(1): 28-29, 59.
- [15] 王星, 薛宁, 李洪雷, 等. 防己黄芪汤对高尿酸血症小鼠降尿酸及肾保护作用机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(21): 5248-5255.
- [16] 沈淇, 杜先华, 裴超颖, 等. 姜黄素对高尿酸血症小鼠的降尿酸及肝肾保护作用研究[J]. 食品工业科技, 2020, 41(4): 307-310, 321.
- [17] 刘亚飞, 陈哲, 涂胜豪. 加味四妙方对高尿酸血症合并急性痛风性关节炎模型大鼠踝关节组织 NLRP3 mRNA 及 IL-1 β 、TNF- α 表达的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(14): 1268-1272.
- [18] 王芳, 曹静, 李阳, 等. 降尿酸复方抗痛风的药效学和急性毒性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(4): 659-664, 671.
- [19] 于梅, 周旋, 姜泽宇, 等. 痛风饮颗粒对高尿酸血症肾损害小鼠血尿酸及尿 β_2 微球蛋白的影响[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(4): 515-518.
- [20] 丁坤, 曹文富, 张永越, 等. 祛湿涤浊汤对高尿酸血症大鼠尿酸转运蛋白的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(8): 1514-1520.
- [21] 丁美林, 玄振玉, 邵一丹, 等. 苓仙降酸复方对腺嘌呤联合氧嗪酸钾致大鼠高尿酸血症模型的药效学研究[J]. 海峡药学, 2020, 32(8): 25-28.
- [22] 梁天文, 胡黎平, 黄锦桃, 等. 健脾化湿泄浊方对实验性高尿酸血症大鼠肾功能及 XOD 活性的影响[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(1): 5-7, 19, 138.
- [23] 袁兴卫, 牟科媛, 周文生, 等. 五子承气汤对大鼠高尿酸血症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 194-196.
- [24] 应帅兵, 黄继勇. 基于尿 pH 研究麻黄对高尿酸血症模型大鼠血尿酸的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(8): 619-622.
- [25] 蒋恬, 朱婉华, 徐智敏, 等. 痛风颗粒对高尿酸血症大鼠的防治作用及机制研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(7): 1264-1268, 1285.
- [26] 朱明敏, 师晓毅, 孙维峰. 复方土茯苓颗粒对 HUA 大鼠 XO 活性及其 mRNA 的抑制作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(5): 127-130.
- [27] 胡向阳, 李安, 林春淑, 等. 三丫苦叶提取物对高尿酸血症模型大鼠尿酸合成相关酶调节作用研究[J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(12): 1520-1522.
- [28] 王露, 权利娜, 赵博, 等. 牛蒡根总黄酮对高尿酸血症小鼠的影响[J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2019, 49(5): 723-728.
- [29] 谌欣来, 陈小彤, 贾卓臻, 等. 痛风二号方对湿热型高尿酸血症大鼠血清肿瘤坏死因子 α 和血管活性肠肽水平的影响研究[J]. 四川中医, 2019, 37(5): 52-56.
- [30] 邓末娇, 闫洁熙, 王沛, 等. 茯苓多糖对高尿酸血症大鼠肾小管转运体 rURAT1、rOAT1 和 rOCT2 表达的影响[J]. 西部中医药, 2019, 32(6): 10-14.
- [31] 汤双齐, 何希俊. 加味四妙汤对湿热质高尿酸血症模型大鼠血清生化指标的影响[J]. 中国药业, 2019, 28(16): 22-24.
- [32] 蔡唐彦, 肖艳, 郭洁梅, 等. 痛风宁对高尿酸血症模型大鼠肾脏尿酸盐转运体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 79-86.
- [33] 冉云, 闫秀川, 李玲, 等. 通痹降浊汤治疗高尿酸血症大鼠的药效学观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(8): 1441-1444.
- [34] 张媛, 徐红. 复方芪苓配方颗粒治疗大鼠高尿酸血症的作用机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1825-1829.
- [35] 叶玉珍, 胡佳莉, 龚梦鹃, 等. 虎桂药对组分配伍治疗高尿酸血症的作用及机制研究[J]. 中药材, 2020, 43(2): 423-428.
- [36] 史琳莉, 杨芳炬, 郑焱江, 等. 金关片对小鼠高尿酸血症的药效作用研究[J]. 中国中医急症, 2020, 29(3): 476-477, 491.
- [37] 劳文艳, 赵建, 郭豫, 等. 辣木叶等配方提取物对酵母膏诱导小鼠高尿酸血症的影响[J]. 北京联合大学学报, 2020, 34(3): 83-88.
- [38] 徐梅秀, 薛丕良, 伊世华, 等. 肾康降酸颗粒对高尿酸血症大鼠肾功能、炎症因子及肾纤维化的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(28): 3107-3113.
- [39] 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.
- [40] 梁国强, 尤君怡, 马奇翰. 吴门三黄汤对高尿酸血症大鼠模型防治作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(8): 26-30.
- [41] 康乐, 苗艳艳, 苗明三, 等. 基于调控尿酸转运蛋白的牛膝茎叶总皂苷治疗高尿酸血症肾病大鼠机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2305-2310.
- [42] 沈倩, 李贺, 雷珊珊, 等. 铁皮石斛四妙方对高尿酸血症模型大鼠的降尿酸作用及机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(2): 157-163.

- [43] 毛长智,李冬梅,陆国寿,等. 基于抗高尿酸血症活性的鸡矢藤物质基础研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2502-2507.
- [44] WANG Y, DENG M, DENG B, et al. Study on the diagnosis of gout with xanthine and hypoxanthine[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(5): e22868.
- [45] PALOMINO J C, MARTIN A. Drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Antibiotics (Basel), 2014, 3(3): 317-40.
- [46] HAN W K, BAILLY V, ABICHANDANI R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury[J]. Kidney Int, 2002, 62(1): 237-244.
- [47] 隋方宇,姜德友,韩洁茹,等. NALP6信号转导通路在痛风性关节炎发病过程中的作用机制[J]. 世界中医药, 2019, 14(9): 2276-2279.
- [48] 姜德友,李文昊,解颖,等. 嘌呤配体P2X₇门控离子通道型受体7及其下游分子在痛风性关节炎中作用机制的研究进展[J]. 世界中医药, 2020, 15(8): 1221-1224.
- [49] ION V, NYS G, COBRAIVILLE G, et al. Ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method for neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictive biomarker in acute kidney injury [J]. Talanta, 2019, 195: 668-675.

[责任编辑 周冰冰]

·书讯·

患者在介入手术室中突发跌倒坠床的护理干预 ——评《介入护理指南》

手术室作为医院十分重要的科室之一,其收治的患者多存在危重症或病情紧急等特点,特别对于介入手术室,极易出现患者跌倒、坠床等不良情况,不仅影响治疗效果,且易危及患者生命安全。因此,做好介入手术室中护理工作至关重要,尽可能将跌倒、坠床等风险事件发生率减小至最低。《介入护理指南》是一部学术性和实用性的医学丛书。

《介入护理指南》作者李国宏,江苏凤凰科学技术出版社2019年出版。该书内容结合各种介入诊疗技术规范,同时参照我国国家卫生健康委员会提出的临床常见病诊疗路径的要求的基础上,以解决临床护理实际问题为导向,突出护理工作特色,从不同系统疾病介入护理常规、介入护理专科操作流程、规范、应急预案以及介入手术室的管理制度等方面系统全面地为介入临床护理工作提供指引,具有较强的专业性、务实性。该书共包括10个章节。第一章至第六章为介入治疗护理常规,从脑血管疾病、心血管疾病、大血管疾病、外周血管疾病、肿瘤、脊柱与其他介入等系统,详细叙述不同疾病的护理常规;第七章至第九章分别叙述了介入专科护理操作的流程、护理规范和护理应急预案;第十章介绍了介入手术室的工作制度。每部分内容都包括疾病的基本概述、护理诊断、护理措施、结果判断及临床意义等。该书具有以下特点:1.专业性。突出护理、强化护理,以护理工作为主线,讲述不同疾病的护理常规,适合从事介入临床护理工作的人员参考。2.先进性。依据最新指南及国内外研究前沿理论,制订介入专科护理操作流程、护理规范及应急预案,具有较强先进性。3.务实性。书中所列疾病均为介入专科常见、多发疾病,不求大而全,但求务实、可操作,便于指导护理工作者临床实践工作。书中在护理方法中着重介绍了观察预见性护理,具体护理如下:在手术开始前介入手术室护理人员需主动前往患者病房,对患者的个人情况进行评估,对其中风险性相对较高者直接在腕带上进行标注以便更好地识别高风险病患,主要包括老年患者、血压波动范围较大者、意识控制能力较差者、恶性心律失常者等。向所有意识仍处于清醒状态的患者进行健康宣教,主要内容包括介入性治疗或检查的大致方法手术室环境特征、坠床的恶性后果等。同时告知患者在整台手术过程中患者不得出现擅自坐起、下床、拉扯导管等行为。手术室内物品必须摆放到相应的位置,要求手术室电动门至导管床之间的通道不允许摆放任何物品。使用平车运送患者进入手术室内后将前后车闸固定牢固后方可转移,且平车不得停留在电动门附近,以免关闭时造成阻碍。首先,在介入手术室内为患者准备拖鞋,如地面刚完成清洁还需搀扶其至导管床上。此时应根据患者具体身高对导管床进行调节。其次,如患者为老年患者或幼年患者,且存在心律失常、血压波动异常等情况,则需适当使用约束带进行固定,以免麻醉苏醒阶段发生躁动。但在约束带使用过程中应定时进行松解,减低局部皮肤压迫。手术结束后需立即将所有控制面板移开,以免转移患者时发生碰撞。且转移患者时需将平床推至导管床旁边,降低坠床的概率。

《介入护理指南》具有较强的实用性和可操作性,密切结合护理实际情况,详细介绍了介入护理指南的护理要点和护理技术,使全书兼备实用性、针对性及完整性。从不同系统疾病介入护理常规、介入护理专科操作流程、规范、应急预案以及介入手术室的管理制度等方面系统全面地为介入临床护理工作提供指引。因此该书既可以为专业护士提供护理指导。

(作者海丹丹,李胜云*,郑州大学第一附属医院,郑州 450052)