

雄性 Kunming-DY 大鼠血尿酸水平的主要影响因素*

范楠¹, 段为钢², 云宇^{1△}

- (1. 昆明医科大学基础医学院药理学系, 云南 昆明 650500;
2. 云南中医药大学云南省中医药学分子生物学重点实验室, 云南 昆明 650500)

摘要: **目的** 研究正常饲养条件下,影响雄性尿酸酶缺失大鼠(Kunming-DY 大鼠)血尿酸水平的主要因素。**方法** 取日龄为 45 d 的雄性 Kunming-DY 大鼠、杂合子大鼠和野生型大鼠,断尾取血制备血清,测定血清尿酸、血尿素氮和血肌酐水平。将大鼠置于代谢笼内监测其 24 h 摄入量,收集 24 h 的排泄物,检测排泄物的尿酸含量。对比分析各组大鼠的检测结果,同时对 Kunming-DY 大鼠组内的各因素进行相关性分析。**结果** 与野生型大鼠或杂合子大鼠相比,Kunming-DY 大鼠体重明显偏轻,饮水量增加,血尿酸、血尿素氮和血肌酐值升高,尿量增多、尿液和粪便尿酸排泄量增加,血尿酸水平与进食量呈负相关。**结论** 45 日龄雄性 Kunming-DY 大鼠血尿酸水平主要由内源性尿酸生成增多引起,尿酸酶缺失对生长和肾功能存在不利影响。

关键词: Kunming-DY 大鼠;尿酸酶缺失;血尿酸

中图分类号: R589.7

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)06-0012-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.06.003

Main Factors Influencing Male Kunming-DY Rats' Serum Uric Acid Level

FAN Nan¹, DUAN Weigang², YUN Yu¹

- (1. The Department of Pharmacology, School of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500, China;
2. Yunnan Provincial Key Laboratory of Molecular Biology for Sinomedicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: **Objective** To study the main factors that influence the serum uric acid in male uricase-deficient rats (Kunming-DY rats) under normal feeding condition. **Methods** Male Kunming-DY rats, heterozygote rats, and wild-type rats of 45 d old were used in the present study. Their blood without anticoagulation was drawn from their cut tails, and serum samples were obtained by centrifugation. The serum uric acid (SUA), blood urea nitrogen (BUN), and creatinine (Cr) were assayed. Then, the rats were put in metabolic cages to record their intakes and excretion in 24 h. Their urine and feces excreted were collected, and the uric acid was detected. The results between the 3 groups were analyzed, and the relationship between factors in Kunming-DY rats were correlated. **Results** Compared with the wild-type and heterozygote rats, Kunming-DY rats' growth was retarded, though they consumed more water. Their SUA, BUN, Cr, and urine increased, and uric acid in the urine and feces also increased. There was a negative relationship between SUA and food consumption. **Conclusion** The increased SUA in Kunming-DY rats is mainly caused by uric acid synthesized from endogenous purines, and the uricase-deficiency is a disadvantage factor on rats' growth and renal function.

KEY WORDS: Kunming-DY rats; uricase-deficiency; serum uric acid

痛风及其他高尿酸血症相关性疾病是现代社会的常见病和多发病,男性相较于女性易发和多发。其发病机制仍未完全清楚,但认为主要与体内嘌呤代谢紊乱、尿酸排泄异常和嘌呤摄入过多有关^[1-2]。研究发

现,高尿酸血症是痛风的基础病症,与高血压、II 型糖尿病、高血脂等疾病有着紧密联系^[3],高尿酸血症俨然已成为严重危害人类健康的“第四高”^[4-5]。尿酸难溶于水,在尿酸酶缺失机体内容易产生结晶沉淀,因此

收稿日期: 2020-11-02

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81860162)

第一作者简介: 范楠(1997-),女,在读硕士研究生,研究方向: 痛风、高尿酸血症防治新策略。

△通信作者: 云宇, E-mail: yunyu_li@126.com

人类易发生高尿酸血症甚至痛风。中医药在降低血尿酸,防治痛风方面显示了诸多优势^[6-8]。为了更好地认识高尿酸血症的发生发展过程,评价中医药的降尿酸效果,课题组前期以 Sprague-Dawley (SD) 大鼠为背景,先用 CRISPR/Cas9 技术敲除尿酸酶基因获得杂合子 ($Uox^{+/-}$) 大鼠,然后通过反复交配和筛选获得纯合子 ($Uox^{-/-}$) 大鼠 (尿酸酶缺失大鼠),命名为 Kunming-DY 大鼠^[9-10],其血尿酸水平与人接近。该大鼠已成功用于评价中成药排毒养颜胶囊的降血尿酸作用^[11]。本研究以野生型 SD 大鼠和 $Uox^{+/-}$ 大鼠为参照,探讨尿酸酶缺失对 Kunming-DY 大鼠饮食和尿酸排泄的影响,饮食与尿酸排泄之间的内在规律,对大鼠一般健康状态的影响,为认识尿酸酶缺失对人类饮食和尿酸排泄的影响提供参考,并为此大鼠作为评价药物降尿酸作用的模型动物提供详实生命健康数据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性 Kunming-DY 大鼠 ($Uox^{-/-}$) 按照前期报道方法自制^[9],53 只,雄性尿酸酶缺失杂合子大鼠 ($Uox^{+/-}$) 自制 5 只,雄性野生型 SD 大鼠 (WT) 自制 6 只,日龄均为 45 d。饲养于 SPF 环境,温度 (22 ± 2) °C,相对湿度 40%~60%,自由饮食。

1.2 试剂与仪器 磷钨酸法尿酸检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所生产,货号:C012-1-1);TRIS 碱 (Scientific Research Special 生产,货号:0497-500);全波长酶标仪 (北京凯奥科技发展有限公司生产,型

号:K6600-A);电子天平 (中国·凯丰集团有限公司生产,型号:KF-H2)。

1.3 动物处理 选取日龄 45 d 的雄性大鼠,称重,断尾取血约 0.2 mL,3 000×g 离心 5 min 分离血清用于血尿酸 (SUA)、血肌酐 (Cr) 和血尿素氮 (BUN) 测定。然后将其放入代谢笼中,监测其 24 h 进食量、饮水量、尿液排泄量和粪便排泄量。进食指数为大鼠每 100 g 体质量的 24 h 进食量,同理计算其他指数如饮水指数、尿酸排泄指数等,以考虑体质量的干扰。

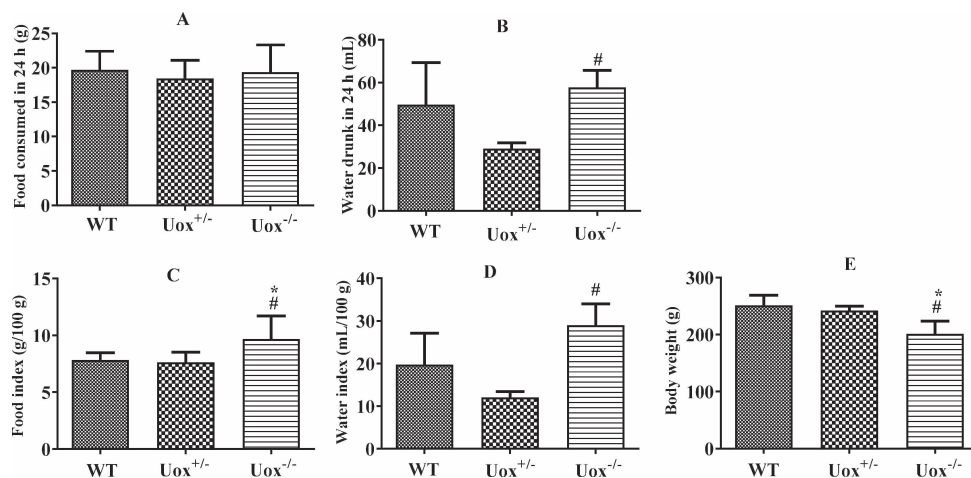
1.4 尿酸含量、血肌酐和血尿素氮测定 血尿酸 (SUA)、血尿素氮 (BUN) 和血肌酐 (Cr) 分别按照试剂盒说明书操作,然后用酶标仪测定其吸光度。

将收集到的 24 h 尿液混匀后用 50 mmol/L TRIS 碱溶液稀释 20 倍,按试剂盒说明书检测其尿酸含量。粪便则加入 3 份量 (重量) 100 mmol/L TRIS 碱溶液于摇床上 (100 r/min) 进行混匀提取,10 000×g 离心后取上清测定其中的尿酸含量。

1.5 统计学分析 数据用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,符合正态分布的计量资料采用单因素方差 (ANOVA) 分析,组内两两比较采用 SNK 法 (方差齐性) 或 Tamhane 法 (方差不齐),相关分析使用双变量相关 (Pearson 法)。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 Kunming-DY 大鼠的饮食、体质量变化 Kunming-DY 大鼠 ($Uox^{-/-}$) 第 45 天的进食量与野生型 (WT) 和



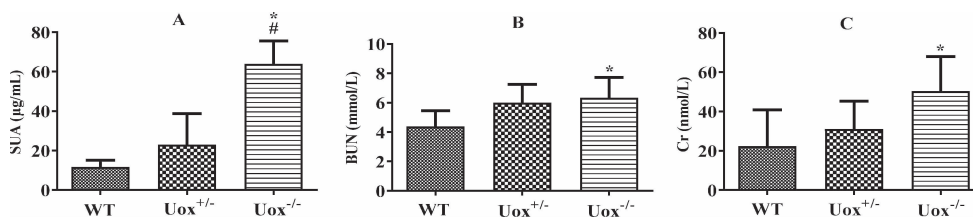
注: A. 大鼠 24 h 进食量; B. 大鼠 24 h 饮水量; C. 大鼠的进食指数; D. 大鼠的饮水指数; E. 45 日龄大鼠的体质量。WT: 野生型大鼠; $Uox^{+/-}$: 尿酸酶缺失杂合子大鼠; $Uox^{-/-}$: 尿酸酶缺失纯合子大鼠, 即 Kunming-DY 大鼠。与 WT 比较, $^{\#}P<0.05$; 与 $Uox^{+/-}$ 比较, $^*P<0.05$ 。

图 1 Kunming-DY 大鼠的饮食、体质量变化

杂合子($Uox^{+/-}$)大鼠无明显差异(图 1A),但 Kunming-DY 大鼠的饮水量有增加趋势,与杂合子相比有统计学差异(图 1B)。由于 Kunming-DY 大鼠的体质量增长较慢(图 1E),因此进食指数(图 1C)和饮水指数(图 1D)明显增加。

2.2 Kunming-DY 大鼠的血清指标变化

Kunming-DY 大鼠的血尿酸值明显升高,接近男性成人水平,与前期报道一致^[9],同时杂合子大鼠的血尿酸水平也有增加趋势(图 2A)。与野生型大鼠相比,Kunming-DY 大鼠的 BUN(图 2B)和 Cr(图 2C)均显著升高;提示 Kunming-DY 大鼠有一定程度的肾损伤,与前期报道一致^[9]。

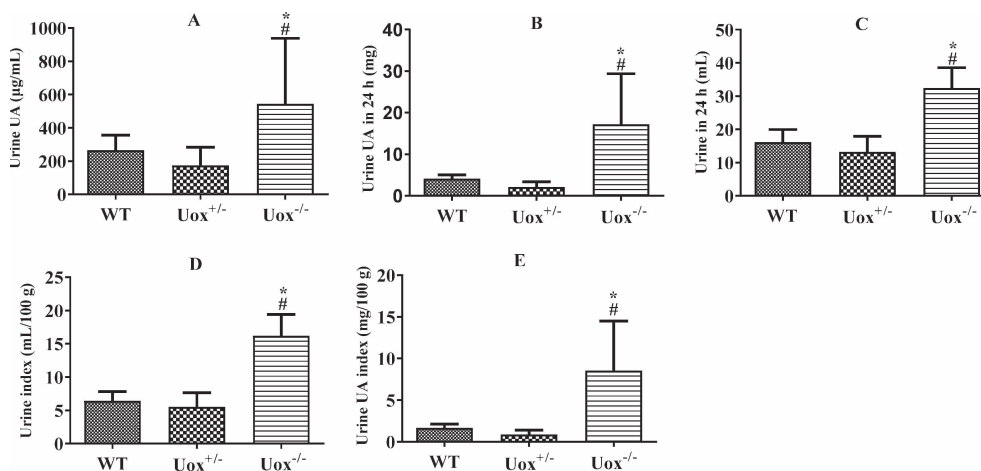


注:A. 大鼠血尿酸水平;B. 大鼠血尿素氮水平;C. 大鼠血肌酐水平。WT:野生型大鼠; $Uox^{+/-}$:尿酸酶缺失杂合子大鼠; $Uox^{-/-}$:尿酸酶缺失纯合子大鼠,即 Kunming-DY 大鼠。与 WT 比较,* $P<0.05$;与 $Uox^{+/-}$ 比较,* $P<0.05$ 。

图 2 Kunming-DY 大鼠血清指标变化

2.3 Kunming-DY 大鼠尿液变化

Kunming-DY 大鼠尿液中的尿酸含量增高(图 3A),24 h 尿液排泄量明显增加(图 3B、3E)。



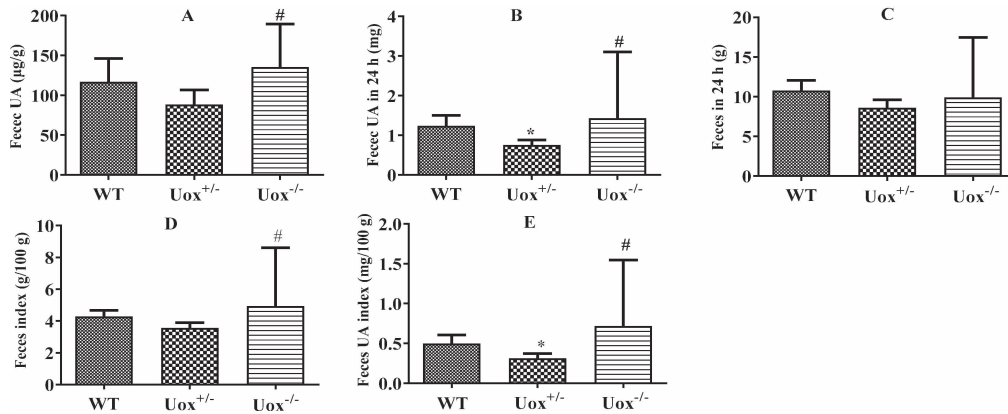
注:A. 大鼠尿液尿酸浓度;B. 24 h 尿液尿酸排泄总量;C. 24 h 尿液排泄量;D. 大鼠排尿指数;E. 尿液尿酸排泄指数。WT:野生型大鼠; $Uox^{+/-}$:尿酸酶缺失杂合子大鼠; $Uox^{-/-}$:尿酸酶缺失纯合子大鼠,即 Kunming-DY 大鼠。与 WT 比较,* $P<0.05$;与 $Uox^{+/-}$ 比较,* $P<0.05$ 。

图 3 Kunming-DY 大鼠尿液中尿酸的变化

2.4 粪便 Kunming-DY 大鼠粪便中的尿酸含量有增加趋势,与杂合子相比显著增加(图 4A)。24 h 粪便排泄量也有增加趋势,与杂合子相比也显著增加(图 4C、4D)。因此,与杂合子相比,Kunming-DY 大鼠 24 h 粪便尿酸排泄量也明显增加;奇怪的是,与野生型相比,杂合子大鼠的 24 h 粪便排泄量是减少的(图 3B、3E)。

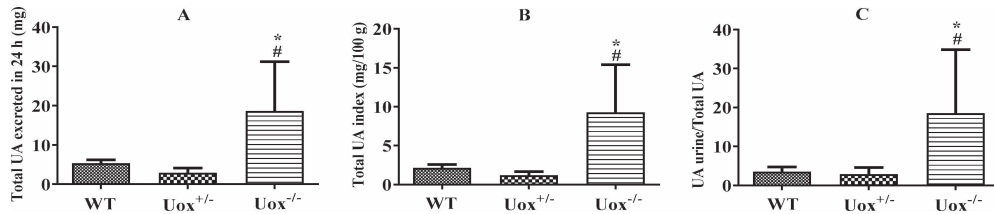
2.5 Kunming-DY 大鼠尿酸总排泄量变化

根据已有的认识,尿酸主要经肾排泄,占比 2/3 以上,肠道是尿酸排泄的次要途径,占比不到 1/3,两者之和近似于尿酸的总排泄量。从本研究看,Kunming-DY 大鼠 24 h 的总尿酸排泄量较 $Uox^{+/-}$ 大鼠和野生型大鼠明显增加(图 5A、5B)。从总尿酸排泄中的尿液尿酸比来看,WT 大鼠和 $Uox^{+/-}$ 大鼠的尿液尿酸排泄占 3/4 左右,Kunming-DY 大鼠尿液尿酸排泄的占比增加到 9/10 左右(图 5C)。



注: A. 大鼠粪便中尿酸浓度; B. 24 h 粪便尿酸排泄总量; C. 24 h 粪便排泄量; D. 大鼠排便指数; E. 粪便尿酸排泄指数。WT: 野生型大鼠; Uox^{+/-}: 尿酸酶缺失杂合子大鼠; Uox^{-/-}: 尿酸酶缺失纯合子大鼠, 即 Kunming-DY 大鼠。与 WT 比较, * $P < 0.05$; 与 Uox^{+/-} 比较, # $P < 0.05$ 。

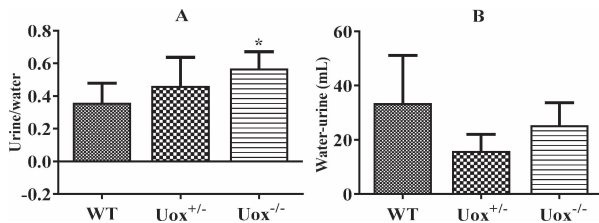
图4 Kunming-DY 大鼠粪便中尿酸的变化



注: A. 24 h 尿酸排泄总量; B. 24 h 尿酸排泄总量指数; C. 尿酸排泄尿液粪便比。WT: 野生型大鼠; Uox^{+/-}: 尿酸酶缺失杂合子大鼠; Uox^{-/-}: 尿酸酶缺失纯合子大鼠, 即 Kunming-DY 大鼠。与 WT 比较, * $P < 0.05$; 与 Uox^{+/-} 比较, # $P < 0.05$ 。

图5 Kunming-DY 大鼠尿酸排泄总量变化

2.6 饮水和尿量关系分析 在24 h出入量分析中, Kunming-DY 大鼠的饮水量和尿液量变化较大。动物的饮水一部分从呼吸中散发, 一部分从皮肤蒸发, 一部分则从粪便带出, 当然最主要的还是生成尿液。从尿量占饮水量的比值看, Kunming-DY 大鼠增加的饮水主要是生成了尿液(图6A), 该占比与野生型大鼠相比具有统计学意义。从饮水尿液量差值看(图6B), 各组也有一定差异趋势, 但总体上均未见统计学差异。



注: A. 24 h 尿量饮水比; B. 24 h 饮水量和尿液量差值。WT: 野生型大鼠; Uox^{+/-}: 尿酸酶缺失杂合子大鼠; Uox^{-/-}: 尿酸酶缺失纯合子大鼠, 即 Kunming-DY 大鼠。与 WT 比较, * $P < 0.05$; 与 Uox^{+/-} 比较, # $P < 0.05$ 。

图6 Kunming-DY 大鼠饮水和尿量关系分析

2.7 Kunming-DY 大鼠各指标的相关性分析 将各指标进行两两相关性分析(表1)发现, SUA 与进食指数负相关, 与体质量也存在负相关; 这意味着对 Kunming-DY 大鼠而言, 尿酸的来源主要是内源性的, 而不是由食物导致, 在同龄条件下, 体质量轻的大鼠血尿酸反而高。

对于体质量因素来说, 该因素除了与 SUA 负相关外, 还与排尿指数、进食指数和饮水指数负相关, 说明 Kunming-DY 大鼠的体质量越大, 相对而言, 饮食反而减少, 导致排尿量也减少。然而, 体质量与 Cr 的相关性较高, 提示体质量的增加可能对肾功能不利。

需要说明的是, Cr 与排尿量指数、尿液尿酸指数、粪便尿酸指数、总尿酸排泄指数呈负相关, 和体质量与 BUN 呈正相关; BUN 与粪便尿酸指数呈负相关, 与血肌酐呈正相关。这说明排尿增多、尿酸排泄增多有利于肾功能, 与传统认识一致。

3 讨论

Kunming-DY 大鼠是课题组前期研制的一种尿

表 1 Kunming-DY 大鼠各指标相关性分析

		SUA	排尿 量指 数	尿液 尿酸 指数	排便 量指 数	粪便 尿酸 指数	总尿酸 排泄 指数	进食 指数	饮水 指数	体重	血肌 酐	血尿 素氮	尿量 饮水 比	饮水 尿量 差	尿酸尿 液粪便 比
血清 尿酸	Pearson Correlation	1	-0.057	-0.143	-0.244	-0.108	-0.153	-0.367*	-0.072	-0.336*	0.128	-0.253	0.010	-0.117	-0.083
	Sig. (2-tailed)		0.686	0.307	0.078	0.440	0.274	0.007	0.606	0.014	0.581	0.269	0.941	0.403	0.553
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53
排尿量 指数	Pearson Correlation	-0.057	1	-0.013	-0.124	-0.082	-0.024	0.267	0.473*	-0.359*	-0.461*	-0.347	0.613*	-0.328*	0.062
	Sig. (2-tailed)	0.686		0.925	0.376	0.561	0.865	0.054	0.000	0.008	0.035	0.123	0.000	0.016	0.658
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53
尿液尿 酸指数	Pearson Correlation	-0.143	-0.013	1	0.115	0.177	0.991*	-0.073	0.040	0.000	-0.550*	-0.333	-0.013	0.053	0.729*
	Sig. (2-tailed)	0.307	0.925		0.414	0.206	0.000	0.603	0.775	1.000	0.010	0.140	0.929	0.709	0.000
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53
排便量 指数	Pearson Correlation	-0.244	-0.124	0.115	1	0.900*	0.232	-0.048	-0.159	-0.018	-0.380	-0.232	0.007	-0.094	-0.377*
	Sig. (2-tailed)	0.078	0.376	0.414		0.000	0.094	0.735	0.255	0.898	0.089	0.311	0.958	0.504	0.005
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53
粪便尿 酸指数	Pearson Correlation	-0.108	-0.082	0.177	0.900*	1	0.306*	-0.193	-0.166	-0.074	-0.470*	-0.540*	0.065	-0.154	-0.351*
	Sig. (2-tailed)	0.440	0.561	0.206	0.000		0.026	0.166	0.236	0.601	0.032	0.012	0.645	0.269	0.010
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53
总尿酸 排泄 指数	Pearson Correlation	-0.153	-0.024	0.991*	0.232	0.306*	1	-0.097	0.017	-0.010	-0.564*	-0.355	-0.003	0.030	0.658*
	Sig. (2-tailed)	0.274	0.865	0.000	0.094	0.026		0.490	0.907	0.944	0.008	0.114	0.981	0.832	0.000
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53
进食 指数	Pearson Correlation	-0.367*	0.267	-0.073	-0.048	-0.193	-0.097	1	0.602*	-0.274*	-0.146	0.055	-0.297*	0.446*	0.053
	Sig. (2-tailed)	0.007	0.054	0.603	0.735	0.166	0.490		0.000	0.047	0.527	0.812	0.031	0.001	0.707
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53
饮水 指数	Pearson Correlation	-0.072	0.473*	0.040	-0.159	-0.166	0.017	0.602*	1	-0.579*	-0.270	-0.185	-0.388*	0.644*	0.072
	Sig. (2-tailed)	0.606	0.000	0.775	0.255	0.236	0.907	0.000		0.000	0.237	0.422	0.004	0.000	0.607
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53
体重	Pearson Correlation	-0.336*	-0.359*	0.000	-0.018	-0.074	-0.010	-0.274*	-0.579*	1	0.440*	0.405	0.164	-0.110	0.064
	Sig. (2-tailed)	0.014	0.008	1.000	0.898	0.601	0.944	0.047	0.000		0.046	0.068	0.242	0.433	0.646
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53
血肌酐	Pearson Correlation	0.128	-0.461*	-0.550*	-0.380	-0.470*	-0.564*	-0.146	-0.270	0.440*	1	0.594*	-0.168	0.166	-0.295
	Sig. (2-tailed)	0.581	0.035	0.010	0.089	0.032	0.008	0.527	0.237	0.046		0.005	0.466	0.472	0.194
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
血尿 素氮	Pearson Correlation	-0.253	-0.347	-0.333	-0.232	-0.540*	-0.355	0.055	-0.185	0.405	0.594*	1	-0.153	0.197	-0.033
	Sig. (2-tailed)	0.269	0.123	0.140	0.311	0.012	0.114	0.812	0.422	0.068	0.005		0.508	0.393	0.889
	N	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
尿量饮 水比	Pearson Correlation	0.010	0.613*	-0.013	0.007	0.065	-0.003	-0.297*	-0.388*	0.164	-0.168	-0.153	1	-0.900*	0.051
	Sig. (2-tailed)	0.941	0.000	0.929	0.958	0.645	0.981	0.031	0.004	0.242	0.466	0.508		0.000	0.714
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53
饮水尿 量差	Pearson Correlation	-0.117	-0.328*	0.053	-0.094	-0.154	0.030	0.446*	0.644*	-0.110	0.166	0.197	-0.900*	1	0.047
	Sig. (2-tailed)	0.403	0.016	0.709	0.504	0.269	0.832	0.001	0.000	0.433	0.472	0.393	0.000		0.736
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53
尿酸尿 液粪便 比	Pearson Correlation	-0.083	0.062	0.729*	-0.377*	-0.351*	0.658*	0.053	0.072	0.064	-0.295	-0.033	0.051	0.047	1
	Sig. (2-tailed)	0.553	0.658	0.000	0.005	0.010	0.000	0.707	0.607	0.646	0.194	0.889	0.714	0.736	
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	53	21	21	53	53	53

注: Pearson Correlation: 皮尔森相关系数; Sig. (2-tailed): 双侧检验 P 值, *P<0.05 ; N: 样本数

酸酶缺失大鼠^[9]。与文献报道的尿酸酶缺失小鼠不同^[12-13],该大鼠可以长期存活,血尿酸水平没有异常增高。Kunming-DY 大鼠的血尿酸水平与同性别人群的血尿酸水平相似,用该大鼠尿酸变化规律推测人类尿酸变化规律具有较好的参考价值。

本研究中,尿酸酶缺失后,相同日龄的大鼠进食量变化不大,Kunming-DY 大鼠与野生型和杂合子大鼠相比,体质量明显偏轻,继而导致进食指数明显增加。Kunming-DY 大鼠的 SUA、Cr、BUN 明显升高,推测该大鼠由于尿酸酶缺失可能存在轻度的肾功能损伤。SUA 升高,大鼠尿酸排泄代偿机制增加^[14],即尿液尿酸和粪便尿酸同时在浓度(含量)和 24 h 排泄总量上均明显增多,这支持肠道或肾脏途径能代偿性排泄尿酸的理论^[5,15]。结果显示,尿酸排泄增多最主要还是通过肾脏排泄途径来实现,通过尿液和粪便排泄的尿酸近似于机体尿酸排泄的总量,Kunming-DY 大鼠的尿液和粪便尿酸排泄之和也明显增加。

有意思的是,在 Kunming-DY 大鼠各因素的相关性分析中可以看到,SUA 与进食因素存在负相关。这似乎说明,机体内的尿酸主要来自内源性代谢,进食减少可能会使机体自身细胞更替加快反而导致 SUA 升高。进一步研究发现,Kunming-DY 大鼠禁食 36 h,血尿酸明显升高,野生大鼠禁食后也可以观察到该现象。比如,本研究中的野生型雄性大鼠 SUA 为 $(11.57 \pm 3.63) \mu\text{g/mL}$,而禁食 36 h 但不禁饮的大鼠血尿酸可以升至 $(20.93 \pm 6.98) \mu\text{g/mL}$ ^[16]。此结果表明禁食或节食并不是降尿酸的有效措施。特别地,本研究还发现,SUA 与体质量存在负相关,该现象与现有临床观察不符。该现象的出现,可能与本研究采用的均为 45 日龄大鼠有关,因为 45 日龄的 Kunming-DY 大鼠体质量约为 200 g,远小于 Kunming-DY 大鼠成年后的稳定体质量(约 500 g)。在大鼠体质量上升期,体质量的增加说明同化作用大于异化作用,而内源性尿酸主要是异化作用过程中产生的^[17]。

Kunming-DY 大鼠生长减缓,饮食却明显增加,血尿酸水平明显升高与人类血尿酸水平相似,存在轻度的肾功能损伤,这些结果表明尿酸酶缺失对大鼠的健康产生了负面影响。同时,Kunming-DY 大鼠的血尿酸升高主要是内源性尿酸生成增多所致,尿液和粪便的尿酸排泄量会代偿性增加。

参考文献:

- [1] 韩笑. 高尿酸血症的形成机制简述[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(63):12467.
- [2] 张楠,董鲜祥,云宇,等. 二羟基腺嘌呤可能是诱发痛风的“元凶”[J]. 医学争鸣,2020,11(2):48-51.
- [3] 李慧卉. 高尿酸血症和痛风的流行病学及其危险因素的研究进展[J]. 首都食品与医药,2019,26(16):13-14.
- [4] 金剑. 高尿酸血症 危险的第四高[J]. 江苏卫生保健,2016(23):23.
- [5] 胡欣瑜,张楠,董鲜祥,等. 高尿酸血症的防治策略研究进展[J]. 昆明医科大学学报,2019,40(3):131-135.
- [6] 李玲玉,丁珊,彭江云. 中药复方治疗高尿酸血症的基础研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2017,6(10):69-71.
- [7] 杨会军,彭江云,万春平,等. 健脾渗湿方对高尿酸血症模型大鼠的防治作用及机制初步研究[J]. 云南中医学院学报,2013,36(1):1-4.
- [8] 雍雪娇,孙维峰. 中药防治高尿酸血症及痛风的研究进展[J]. 中国中医急症,2012,21(2):254-255.
- [9] YU Y,ZHANG N,DONG X,et al. Uricase-deficient rat is generated with CRISPR/Cas9 technique[J]. PeerJ,2020,8:e8971.
- [10] 张楠,董鲜祥,云宇,等. 尿酸酶缺失 Kunming-DY 大鼠的研制[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2019,33(10):931.
- [11] 董鲜祥,范楠,云宇,等. 排毒养颜胶囊对尿酸酶缺失大鼠的降血尿酸作用[J]. 云南中医学院学报,2020,43(3):1-4.
- [12] LU J,HOU X,YUAN X,et al. Knockout of the urate oxidase gene provides a stable mouse model of hyperuricemia associated with metabolic disorders [J]. Kidney Int,2018,93(1):69-80.
- [13] 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.
- [14] YUN Y,GAO T,LI Y,et al. Excretory function of intestinal tract enhanced in kidney impaired rats caused by adenine[J]. Scientific WorldJournal,2016,2016:2695718.
- [15] 董鲜祥,张楠,范楠,等. 肠道途径降低血尿酸的可行性探讨[J]. 医学争鸣,2020,11(4):41-45.
- [16] YUN Y,YIN H,GAO Z,et al. Intestinal tract is an important organ for lowering serum uric acid in rats [J]. PLoS One,2017,12(12):e0190194.
- [17] LIU D,YUN Y,YANG D,et al. What is the biological function of uric acid? an antioxidant for neural protection or a biomarker for cell death[J]. Dis Markers,2019,2019:4081962.