

· 基础研究 ·

基于高蛋白饮食建立鸡痛风性关节炎模型的量效关系研究

齐新宇¹, 向黎黎¹, 熊辉², 李腾龙¹, 周彪¹, 郭玉星¹, 陆小龙²

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学第二附属医院, 湖南 长沙 410005)

摘要 目的:探讨基于高蛋白饮食建立鸡痛风性关节炎模型时饲料蛋白含量与造模效果之间的量效关系。方法:将 160 只 30 日龄雄性湘黄鸡随机分为对照组、模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组,每组 40 只,分别以蛋白含量为 19.8%、40.19%、50% 和 55.2% 的饲料喂养,连续喂养 21 d。分别于造模开始后 1、7、14、21 d 在每组随机选出 10 只鸡,分别观察其一般状态、踝关节周径和血尿酸含量;随后处死动物,分离出左侧踝关节滑膜,观察其滑膜组织形态。结果:①一般状态。除造模开始后 1 d 时外,其余各时点 4 组一般状态评分比较,组间差异均有统计学意义($F=65.721, P=0.271; F=70.634, P=0.013; F=59.448, P=0.001; F=73.124, P=0.001$)。造模开始后 7、14、21 d 时,对照组的评分均高于模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组($P=0.021, P=0.013, P=0.020; P=0.001, P=0.001, P=0.001; P=0.000, P=0.000, P=0.000$),模型 2 组的评分均低于模型 1 组和模型 3 组($P=0.031, P=0.025; P=0.001, P=0.001; P=0.000, P=0.000$),模型 1 组与模型 3 组比较差异均无统计学意义($P=0.125, P=0.112, P=0.141$)。②踝关节周径。除造模开始后 1 d 时外,其余各时点 4 组踝关节周径比较,组间差异均有统计学意义($F=115.172, P=0.162; F=124.445, P=0.014; F=121.237, P=0.002; F=119.881, P=0.002$)。造模开始后 7、14、21 d 时,对照组的踝关节周径均低于模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组($P=0.033, P=0.024, P=0.022; P=0.012, P=0.010, P=0.011; P=0.001, P=0.000, P=0.001$),模型 2 组的踝关节周径均大于模型 1 组和模型 3 组($P=0.032, P=0.027; P=0.012, P=0.011; P=0.001, P=0.001$),模型 1 组与模型 3 组比较差异均无统计学意义($P=0.141, P=0.126, P=0.134$)。③血尿酸含量。除造模开始后 1 d 时外,其余各时点 4 组血尿酸含量比较,组间差异均有统计学意义($F=35.361, P=0.273; F=52.371, P=0.021; F=56.734, P=0.004; F=48.336, P=0.003$)。造模开始后 7、14、21 d 时,对照组的血尿酸含量均低于模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组($P=0.021, P=0.022, P=0.019; P=0.011, P=0.004, P=0.010; P=0.003, P=0.001, P=0.003$),模型 2 组的血尿酸含量均高于模型 1 组和模型 3 组($P=0.031, P=0.033; P=0.011, P=0.011; P=0.002, P=0.001$),模型 1 组与模型 3 组比较差异均无统计学意义($P=0.138, P=0.220, P=0.341$)。④滑膜组织形态。除造模开始后 1 d 时外,其余各时点 4 组滑膜中血管数量比较,组间差异均有统计学意义($F=26.772, P=0.183; F=32.176, P=0.022; F=33.672, P=0.003; F=41.351, P=0.001$)。造模开始后 7、14、21 d 时,对照组滑膜中血管数量均少于模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组($P=0.022, P=0.022, P=0.020; P=0.016, P=0.011, P=0.014; P=0.005, P=0.001, P=0.003$),模型 2 组滑膜中血管数量均多于模型 1 组和模型 3 组($P=0.016, P=0.012; P=0.010, P=0.011; P=0.001, P=0.001$),模型 1 组与模型 3 组比较差异均无统计学意义($P=0.243, P=0.251, P=0.320$)。除造模开始后 1 d 时外,其余各时点 4 组滑膜中中性粒细胞数量比较,组间差异均有统计学意义($F=32.347, P=0.311; F=43.561, P=0.014; F=42.361, P=0.000; F=51.745, P=0.000$)。造模开始后 7、14、21 d 时,对照组滑膜中中性粒细胞数量均少于模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组($P=0.025, P=0.018, P=0.021; P=0.014, P=0.010, P=0.012; P=0.004, P=0.002, P=0.004$),模型 2 组滑膜中中性粒细胞数量均多于模型 1 组和模型 3 组($P=0.027, P=0.022; P=0.015, P=0.013; P=0.002, P=0.003$),模型 1 组与模型 3 组比较差异均无统计学意义($P=0.220, P=0.351, P=0.117$)。结论:通过高蛋白饮食诱导可获得鸡痛风性关节炎模型,其中以蛋白含量为 50% 的饮食造模效果最好。

关键词 关节炎;痛风性;疾病模型;动物;尿酸;动物实验

A dose-effect relationship study of gouty arthritis chicken model built by high-protein diet

QI Xinyu¹, XIANG Lili¹, XIONG Hui², LI Tenglong¹, ZHOU Biao¹, GUO Yuxing¹, LU Xiaolong²

1. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410005, Hunan, China

ABSTRACT Objective: To explore the dose-effect relationship between feedstuff protein content and gouty arthritis chicken models built

基金项目:湖南省自然科学基金项目(13JJ3102)

通讯作者:熊辉 E-mail: xh_hn@sina.com

by high-protein diet. **Methods:** One hundred and sixty 30-day-old male XIANGHUANG chickens were randomly divided into control group, model group 1, model group 2 and model group 3, 40 cases in each group. The chickens were fed for consecutive 21 days with feedstuff which protein content was 19.8%, 40.19%, 50% and 55.2% respectively. Ten chickens were randomly selected from each group at 1, 7, 14 and 21 days after the beginning of modeling respectively; and the general state, ankle circumference and blood uric acid levels were detected. Then the chickens were executed, and the left ankle synovium were separated for observing the synovial tissue morphology. **Results:** There was statistical difference in general state scores between the 4 groups except at one day after the beginning of modeling ($F = 65.721$, $P = 0.271$; $F = 70.634$, $P = 0.013$; $F = 59.448$, $P = 0.001$; $F = 73.124$, $P = 0.001$). The scores of control group were higher than that of model group 1, model group 2 and model group 3 at 7, 14 and 21 days after the beginning of modeling ($P = 0.021$, $P = 0.013$, $P = 0.020$; $P = 0.001$, $P = 0.001$, $P = 0.001$; $P = 0.000$, $P = 0.000$, $P = 0.000$); and the scores of model group 2 were lower than that of model group 1 and model group 3 ($P = 0.031$, $P = 0.025$; $P = 0.001$, $P = 0.001$; $P = 0.000$, $P = 0.000$); there was no statistical difference in general state scores between model group 1 and model group 3 ($P = 0.125$, $P = 0.112$, $P = 0.141$). There was statistical difference in ankle circumference between the 4 groups except at one day after the beginning of modeling ($F = 115.172$, $P = 0.162$; $F = 124.445$, $P = 0.014$; $F = 121.237$, $P = 0.002$; $F = 119.881$, $P = 0.002$). The ankle circumference of control group were less than that of model group 1, model group 2 and model group 3 at 7, 14 and 21 days after the beginning of modeling ($P = 0.033$, $P = 0.024$, $P = 0.022$; $P = 0.012$, $P = 0.010$, $P = 0.011$; $P = 0.001$, $P = 0.000$, $P = 0.001$); and the ankle circumference of model group 2 were greater than that of model group 1 and model group 3 ($P = 0.032$, $P = 0.027$; $P = 0.012$, $P = 0.011$; $P = 0.001$, $P = 0.001$); there was no statistical difference in ankle circumference between model group 1 and model group 3 ($P = 0.141$, $P = 0.126$, $P = 0.134$). There was statistical difference in blood uric acid levels between the 4 groups except at one day after the beginning of modeling ($F = 35.361$, $P = 0.273$; $F = 52.371$, $P = 0.021$; $F = 56.734$, $P = 0.004$; $F = 48.336$, $P = 0.003$). The blood uric acid levels of control group were lower than that of model group 1, model group 2 and model group 3 at 7, 14 and 21 days after the beginning of modeling ($P = 0.021$, $P = 0.022$, $P = 0.019$; $P = 0.011$, $P = 0.004$, $P = 0.010$; $P = 0.003$, $P = 0.001$, $P = 0.003$); and the blood uric acid levels of model group 2 were higher than that of model group 1 and model group 3 ($P = 0.031$, $P = 0.033$; $P = 0.011$, $P = 0.011$; $P = 0.002$, $P = 0.001$); there was no statistical difference in blood uric acid levels between model group 1 and model group 3 ($P = 0.138$, $P = 0.220$, $P = 0.341$). There was statistical difference in the number of blood vessels in synovium between the 4 groups except at one day after the beginning of modeling ($F = 26.772$, $P = 0.183$; $F = 32.176$, $P = 0.022$; $F = 33.672$, $P = 0.003$; $F = 41.351$, $P = 0.001$). The number of blood vessels in synovium of control group was fewer than that of model group 1, model group 2 and model group 3 at 7, 14 and 21 days after the beginning of modeling ($P = 0.022$, $P = 0.022$, $P = 0.020$; $P = 0.016$, $P = 0.011$, $P = 0.014$; $P = 0.005$, $P = 0.001$, $P = 0.003$); and the number of blood vessels in synovium of model group 2 was more than that of model group 1 and model group 3 ($P = 0.016$, $P = 0.012$; $P = 0.010$, $P = 0.011$; $P = 0.001$, $P = 0.001$); there was no statistical difference in the number of blood vessels in synovium between model group 1 and model group 3 ($P = 0.243$, $P = 0.251$, $P = 0.320$). There was statistical difference in the number of neutrophils in synovium between the 4 groups except at one day after the beginning of modeling ($F = 32.347$, $P = 0.311$; $F = 43.561$, $P = 0.014$; $F = 42.361$, $P = 0.000$; $F = 51.745$, $P = 0.000$). The number of neutrophils in synovium of control group was fewer than that of model group 1, model group 2 and model group 3 at 7, 14 and 21 days after the beginning of modeling ($P = 0.025$, $P = 0.018$, $P = 0.021$; $P = 0.014$, $P = 0.010$, $P = 0.012$; $P = 0.004$, $P = 0.002$, $P = 0.004$); and the number of neutrophils in synovium of model group 2 was more than that of model group 1 and model group 3 ($P = 0.027$, $P = 0.022$; $P = 0.015$, $P = 0.013$; $P = 0.002$, $P = 0.003$); there was no statistical difference in the number of neutrophils in synovium between model group 1 and model group 3 ($P = 0.220$, $P = 0.351$, $P = 0.117$). **Conclusion:** The gouty arthritis chicken model can be built by high-protein diet induction, and the diet which protein content is 50% has the best induction effect.

Key words arthritis, gouty; disease models, animal; uric acid; animal experimentation

痛风是体内嘌呤代谢紊乱导致的代谢性疾病, 痛风性关节炎是因尿酸盐增高而在关节及关节周围组织中蓄积, 引起的关节局部急性炎症反应^[1]。近年来其发病率不断上升^[2], 并且发现其与多种疾病存在相关关系^[3-5], 因此针对痛风的基础研究逐渐增多, 其中对痛风动物模型建立的研究成为其他研究的重要

环节。本实验重在探索在基于高蛋白饮食建立鸡痛风性关节炎模型时蛋白含量与模型的量效关系, 现总结报告如下。

1 材料与仪器

1.1 实验动物 选择 30 日龄 SPF 级健康雄性湘黄鸡 160 只, 体质量 (500 ± 50) g, 由湖南中医药大学动

物实验中心代购,合格证号:2014-0002。实验通过医学实验动物伦理委员会批准。

1.2 实验试剂 尿酸测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 K608-100),苏木素(武汉德士生物工程有限公司,批号 20121227),甲醛(湖南医科大学防疫制品厂,批号 98091002)。

1.3 实验仪器 JY3002 型电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司),Motic B5 型双目生物显微镜及图像采集和分析软件(麦克奥迪公司),Haier 医用微波炉(Haier 集团),MIAS 医学图象分析系统(北航公司),S2-93 自动双重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂),Shandon325 型石蜡切片机(英国 Shandon 公司),DNP-9162 型电热恒温培养箱(上海精宏实验设备有限公司),DT5-3 台式离心机(北京时代北利离心机有限公司)。

2 方法

2.1 饲料配制 正常饲料(湖南省农科院畜牧所饲料厂提供,批号 20140712),蛋白含量 19.8%、钙含量 5%。模型饲料配制参考文献[6-9]中的造模方式加以改良,用鱼粉、玉米粉、石粉按比例配制成 3 种蛋白、钙含量不同的饲料:模型饲料 1 中蛋白含量 40.19%、钙含量 10.32%;模型饲料 2 中蛋白含量 50%、钙含量 9.17%;模型饲料 3 中蛋白含量 55.2%、钙含量 6.48%。

2.2 动物分组与造模 所有动物在相同环境(室温 22℃,湿度 50%~55%,采光时间 12 h)中以正常饲料适应性喂养。1 周后采用随机数字表将 160 只鸡随机分为对照组、模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组,每组 40 只,分别以正常饲料、模型饲料 1、模型饲料 2 和模型饲料 3 喂养。所有动物均单笼喂养,每天饮水

100 mL,连续喂养 21 d。

2.3 实验观察 分别于造模开始后 1、7、14、21 d 在每组随机选出 10 只鸡,分别观察其一般状态、踝关节周径和血尿酸含量;随后切断颈动脉处死动物,分离出左侧踝关节滑膜,观察其滑膜组织形态。一般状态观察包括其精神状态、外形改变、活动状态、饮食与及排泄,采用文献[10-11]中的评分标准对动物的一般状态进行评分。踝关节周径采用软皮尺测量,以左侧踝关节紧靠踝部第 1 足爪下方环绕跗踝部的周长为踝关节周径,测 2 次取平均值^[7-8]。测定血尿酸含量时在其右翅腋皮下用无菌真空非抗凝采血管抽取腋下静脉血约 4 mL,冷藏后统一采用酶学比色法检测^[7-8]。滑膜组织形态观察主要包括滑膜病理改变观察与滑膜中血管和中性粒细胞数量的统计。

2.4 数据统计分析 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计分析,4 组动物一般状态评分、踝关节周径、血尿酸含量、踝关节滑膜中血管数量和中性粒细胞数量的组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 一般状态 造模开始后,除对照组外,其余 3 组动物均出现了精神萎靡、闭目发呆,羽毛松乱、灰暗无光泽,有大面积脱毛,翅膀低垂,食欲明显减退、素囊空虚,鸡冠发白,双膝与双踝关节肿大,轻捏即躲闪哀鸣,跛行疼痛,站立不稳、喜伏卧,逐渐消瘦,粪便中白色物质增多等情况(图 1)。

除造模开始后 1 d 时外,其余各时点 4 组一般状态评分比较,组间差异均有统计学意义。造模开始后 7、14、21 d 时,对照组的评分均高于模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组($P=0.021$, $P=0.013$, $P=0.020$; $P=$



图 1 造模开始后造模组动物一般状态

0.001, $P=0.001$, $P=0.001$; $P=0.000$, $P=0.000$, $P=0.000$), 模型 2 组的评分均低于模型 1 组和模型 3 组 ($P=0.031$, $P=0.025$; $P=0.001$, $P=0.001$; $P=0.000$, $P=0.000$), 模型 1 组与模型 3 组比较差异均无统计学意义 ($P=0.125$, $P=0.112$, $P=0.141$)。见表 1。

3.2 踝关节周径 除造模开始后 1 d 时外, 其余各时点 4 组踝关节周径比较, 组间差异均有统计学意义。造模开始后 7、14、21 d 时, 对照组的踝关节周径均低于模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组 ($P=0.033$, $P=0.024$, $P=0.022$; $P=0.012$, $P=0.010$, $P=0.011$; $P=0.001$, $P=0.000$, $P=0.001$), 模型 2 组的踝关节周径均大于模型 1 组和模型 3 组 ($P=0.032$, $P=0.027$; $P=0.012$, $P=0.011$; $P=0.001$, $P=0.001$), 模型 1 组与模型 3 组比较差异均无统计学意义 ($P=0.141$, $P=0.126$, $P=0.134$)。见表 2。

3.3 血尿酸含量 除造模开始后 1 d 时外, 其余各时点 4 组血尿酸含量比较, 组间差异均有统计学意

义。造模开始后 7、14、21 d 时, 对照组的血尿酸含量均低于模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组 ($P=0.021$, $P=0.022$, $P=0.019$; $P=0.011$, $P=0.004$, $P=0.010$; $P=0.003$, $P=0.001$, $P=0.003$), 模型 2 组的血尿酸含量均高于模型 1 组和模型 3 组 ($P=0.031$, $P=0.033$; $P=0.011$, $P=0.011$; $P=0.002$, $P=0.001$), 模型 1 组与模型 3 组比较差异均无统计学意义 ($P=0.138$, $P=0.220$, $P=0.341$)。见表 3。

3.4 滑膜组织形态 造模开始后 21 d 时, 对照组动物踝关节滑膜层内膜由 1~3 层细胞排列组成, 结构完整、层次分明; 模型 1 组动物踝关节滑膜组织结构破坏、增厚、层次紊乱, 滑膜下层细胞数量增多, 部分成束状改变, 小血管充血扩张, 少量血管增生, 伴大量中性粒细胞浸润; 模型 2 组动物踝关节滑膜组织结构严重破坏, 增厚、层次紊乱, 滑膜下层细胞数显著增多, 部分成束状改变, 大量血管增生并小血管充血扩张, 伴大量中性粒细胞浸润; 模型 3 组动物踝关节滑膜组织结构破坏, 层次紊乱、部分增厚, 滑膜下层细胞

表 1 4 组动物造模开始后不同时间一般状态评分的比较 $\bar{x} \pm s$, 分

组别	样本量(只)	造模开始后时间点			
		1 d	7 d	14 d	21 d
对照组	10	99.35 ± 0.45	99.23 ± 0.22	99.15 ± 0.54	99.21 ± 0.27
模型 1 组	10	98.95 ± 0.62	80.16 ± 1.25	73.42 ± 13.57	55.97 ± 14.86
模型 2 组	10	99.03 ± 0.47	79.88 ± 0.56	65.47 ± 14.55	44.63 ± 16.81
模型 3 组	10	98.87 ± 0.61	80.13 ± 1.59	72.88 ± 15.26	56.51 ± 18.38
<i>F</i> 值		65.721	70.634	59.448	73.124
<i>P</i> 值		0.271	0.013	0.001	0.001

表 2 4 组动物造模开始后不同时间踝关节周径的比较 $\bar{x} \pm s$, cm

组别	样本量(只)	造模开始后时间点			
		1 d	7 d	14 d	21 d
对照组	10	6.22 ± 0.23	6.52 ± 0.21	6.84 ± 0.23	7.03 ± 0.17
模型 1 组	10	6.31 ± 0.62	6.98 ± 0.23	8.53 ± 0.32	8.68 ± 0.41
模型 2 组	10	6.28 ± 0.45	7.69 ± 0.22	9.42 ± 0.22	10.62 ± 0.16
模型 3 组	10	6.43 ± 0.61	7.11 ± 0.12	8.54 ± 0.43	8.73 ± 0.23
<i>F</i> 值		115.172	124.445	121.237	119.881
<i>P</i> 值		0.162	0.014	0.002	0.002

表 3 4 组动物造模开始后不同时间血尿酸含量的比较 $\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	样本量(只)	造模开始后时间点			
		1 d	7 d	14 d	21 d
对照组	10	183.11 ± 0.19	186.64 ± 0.21	187.38 ± 1.32	186.78 ± 1.21
模型 1 组	10	181.30 ± 0.88	246.83 ± 3.51	273.53 ± 4.88	354.65 ± 4.82
模型 2 组	10	179.65 ± 0.72	278.78 ± 6.49	353.85 ± 5.76	491.43 ± 6.43
模型 3 组	10	183.26 ± 0.75	258.37 ± 5.22	283.23 ± 5.53	375.21 ± 5.07
<i>F</i> 值		35.361	52.371	56.734	48.336
<i>P</i> 值		0.273	0.021	0.004	0.003

数增多,可见少量血管增生并小血管充血扩张,伴大量中性粒细胞浸润(图2)。

除造模开始后 1 d 时外,其余各时点 4 组滑膜中血管数量比较,组间差异均有统计学意义。造模开始后 7、14、21 d 时,对照组滑膜中血管数量均少于模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组($P=0.022, P=0.022, P=0.020; P=0.016, P=0.011, P=0.014; P=0.005, P=0.001, P=0.003$),模型 2 组滑膜中血管数量均多于模型 1 组和模型 3 组($P=0.016, P=0.012; P=0.010, P=0.011; P=0.001, P=0.001$),模型 1 组与模型 3 组比较差异均无统计学意义($P=0.243, P=$

$0.251, P=0.320$)。见表 4。

除造模开始后 1 d 时外,其余各时点 4 组滑膜中中性粒细胞数量比较,组间差异均有统计学意义。造模开始后 7、14、21 d 时,对照组滑膜中中性粒细胞数量均少于模型 1 组、模型 2 组和模型 3 组($P=0.025, P=0.018, P=0.021; P=0.014, P=0.010, P=0.012; P=0.004, P=0.002, P=0.004$),模型 2 组滑膜中中性粒细胞数量均多于模型 1 组和模型 3 组($P=0.027, P=0.022; P=0.015, P=0.013; P=0.002, P=0.003$),模型 1 组与模型 3 组比较差异均无统计学意义($P=0.220, P=0.351, P=0.117$)。见表 5。

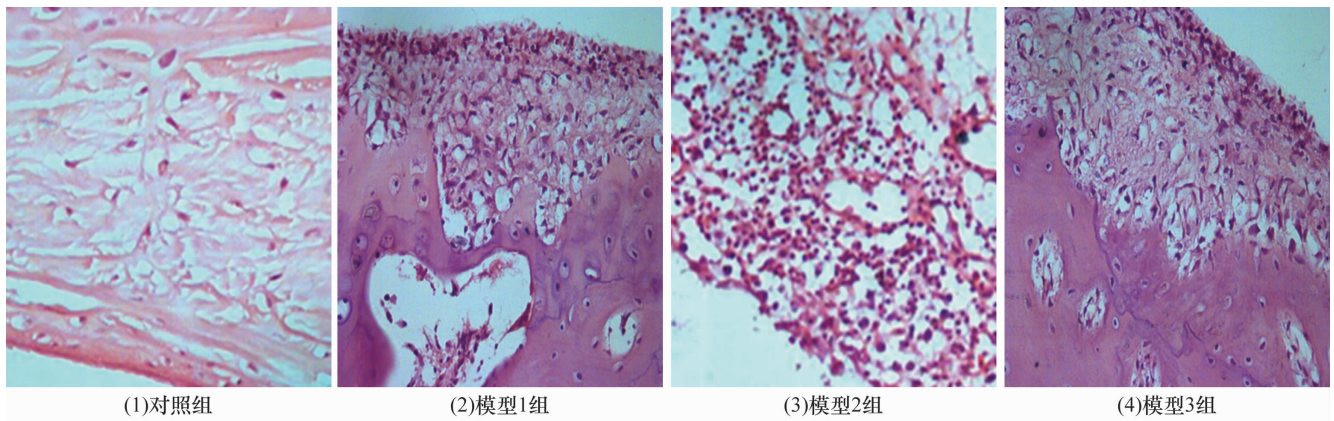


图 2 造模开始后 21 d 时 4 组动物踝关节滑膜形态(HE 染色 $\times 250$)

表 4 造模开始后 4 组动物踝关节滑膜中血管数量的比较 $\bar{x} \pm s$, 个

组别	样本量	1 d	7 d	14 d	21 d
对照组	10	4.30 \pm 0.20	4.30 \pm 0.40	4.30 \pm 0.20	4.50 \pm 0.20
模型 1 组	10	4.20 \pm 0.30	5.70 \pm 0.60	6.90 \pm 0.80	7.80 \pm 0.40
模型 2 组	10	4.20 \pm 0.20	6.90 \pm 0.70	8.50 \pm 0.30	10.70 \pm 0.40
模型 3 组	10	4.10 \pm 0.40	6.40 \pm 0.20	7.30 \pm 0.60	8.40 \pm 0.40
<i>F</i> 值		26.772	32.176	33.672	41.351
<i>P</i> 值		0.183	0.022	0.003	0.001

表 5 造模开始后 4 组动物踝关节滑膜中中性粒细胞数量的比较 $\bar{x} \pm s$, 个

组别	样本量(只)	造模开始后时间点			
		1 d	7 d	14 d	21 d
对照组	10	2.40 \pm 0.10	2.20 \pm 0.60	2.30 \pm 0.70	2.10 \pm 0.50
模型 1 组	10	2.30 \pm 0.40	7.20 \pm 0.40	15.70 \pm 0.20	20.20 \pm 0.30
模型 2 组	10	2.40 \pm 0.30	10.90 \pm 0.80	21.40 \pm 0.40	29.10 \pm 0.20
模型 3 组	10	2.20 \pm 0.40	8.90 \pm 0.30	16.20 \pm 0.30	21.20 \pm 0.60
<i>F</i> 值		32.347	43.561	42.361	51.745
<i>P</i> 值		0.311	0.014	0.000	0.000

4 讨论

痛风是因嘌呤代谢紊乱而导致血尿酸水平增高,和(或)因尿酸排泄减少而导致尿酸盐在组织中沉积,目前对其发病机制的研究已越来越受到人们的重

视^[10-12]。建立动物模型是寻求新型治疗药物和探索疾病机理的有效途径,而建立可靠的高尿酸血症动物模型是研究痛风及其相关疾病病因病机及新型治疗方法的基础^[13]。目前,建立痛风动物模型的方法很

多,大多采用大鼠作为造模动物^[14],但啮齿类动物体内存在尿酸氧化酶(Urate Oxidase, UOX)^[7],能够将尿酸进一步氧化成尿囊素排出体外,与人类尿酸的代谢存在差异,不易形成持久稳定的高尿酸血症模型。鸟类和部分灵长类动物与人体内嘌呤代谢的过程相似,代谢的最终产物为尿酸,因其体内的 UOX 基因存在无意突变而沉默,无法合成 UOX 或者合成的 UOX 不具生物活性^[14-15]。禽类嘌呤代谢过程与人类的代谢过程相似,其体内尿酸水平能够反映出体内嘌呤代谢的程度^[7],其中鸡被认为是建立痛风模型的理想动物之一^[15]。本实验就是模拟人类高尿酸血症的形成过程来建立鸡痛风性关节炎模型,从尿酸生成入手,通过高蛋白饮食增加外源性嘌呤摄入,使体内尿酸生成增加,同时通过控制每日饮水量,从而减少体内尿酸的排泄,达到血清尿酸水平上升的目的,进而诱发痛风。

从一般状态的表现来看,3 个模型组的动物均表现出了不同程度的痛风症状,其中以模型 2 组的评分最低;从踝关节周径的测量结果来看,3 个模型组动物较对照组踝关节均有不同程度的肿胀,其中以模型 2 组肿胀最明显;从血尿酸含量测定结果可以看出,3 个模型组的血尿酸含量均有升高,以模型 2 组含量最高,造模开始后 21 d 时该组动物的血尿酸含量为 $(491.43 \pm 6.43) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,高于正常值 $(476.57 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$;3 个模型组的关节滑膜血管数量和中性粒细胞数量均较对照组发生改变,模型 2 组改变最明显,提示其关节滑膜存在炎症反应。

本研究的结果提示,通过高蛋白饮食诱导可获得鸡痛风性关节炎模型,其中以蛋白含量为 50% 的饮食造模效果最好。但鸡与人类存在种属差异,而且存在实验室饲养困难等弊端,寻求解决种属、饲养、易成模且稳定的动物模型将是我们今后研究探索的重点。

5 参考文献

[1] 熊辉,姜国勇,胡楠,等. 痛风性关节炎中医证素及证型

的聚类研究[J]. 中医正骨, 2011, 23(11): 26-28.

[2] 林颖达,朱小霞,薛愉,等. 痛风研究进展[J]. 内科理论与实践, 2011, 6(5): 379-386.

[3] Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country [J]. BMC Public Health, 2004, 4: 9.

[4] 姬艳波,韩宏妮,陈立忠,等. 208 痛风合剂治疗痛风性关节炎的临床研究[J]. 中医正骨, 2012, 24(10): 20-25.

[5] Baker JF, Krishnan E, Chen L, et al. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? [J]. Am J Med, 2005, 118(8): 816-826.

[6] 朱小甫,吴旭锦,郑义华. 高钙高蛋白日粮复制禽痛风病例研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2013, 21(6): 36-37.

[7] 任予勇. 实验性鸡高尿酸血症模型的建立[J]. 淮北职业技术学院学报, 2013, 12(5): 133-135.

[8] 匡红艳,程太平,胡建兵,等. 鸡持续高尿酸血症模型的制备方法研究[J]. 四川动物, 2008, 27(4): 554-558.

[9] 苏友新,陈伟宏,王和鸣,等. 高尿酸血症及痛风性关节炎的动物模型研究概况[J]. 中国骨伤, 2004, 17(7): 444-445.

[10] Choi HK, Mount DB, Reginato AM, et al. Pathogenesis of gout [J]. Ann Intern Med, 2005, 143(7): 499-516.

[11] Anzai N, Enomoto A, Endou H. Renal urate handling: clinical relevance of recent advances [J]. Curr Rheumatol Rep, 2005, 7(3): 227-234.

[12] Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, et al. Molecular physiology of urate transport [J]. Physiology (Bethesda), 2005, 20: 125-133.

[13] Stavric B, Nera EA. Use of the uricase-inhibited rat as an animal model in toxicology [J]. Clin Toxicol, 1978, 13(1): 47-74.

[14] 熊辉,曲良烨,向黎黎,等. 痛风性关节炎湿热证病证结合模型的建立[J]. 中医正骨, 2014, 26(3): 14-20.

[15] 楼秀余. 人类痛风病与 UOX 基因沉默相关的研究[J]. 中外医学研究, 2012, 10(29): 154-155.

(2014-12-28 收稿 2015-01-29 修回)

· 作者须知 ·

提交论文著作权转让书的提示

凡经本刊通知采用的稿件,请通讯作者于接到通知后 1 周内,将由全体作者签名并加盖第一作者单位公章的论文著作权转让书邮寄至本刊编辑部,并注明稿件编号及第一作者姓名。

论文著作权转让书请寄:河南省洛阳市启明南路 82 号《中医正骨》编辑部,邮政编码:471002。