

高温高湿环境诱导建立高尿酸血症大鼠模型及其主要器官病理学特征研究

程雅欣¹, 李佳^{1,2}, 谭文彬^{1,2}, 刘明玉^{1,2}

¹南部战区总医院内分泌科, 广东广州 510010; ²南方医科大学第一临床医学院, 广东广州 510515

摘要: **背景** 南方沿海高温高湿环境下居民高尿酸血症呈现高发现状。**目的** 建立高温高湿环境致高尿酸血症动物模型, 并探讨其肾、肝、踝关节等病理改变。**方法** 雄性SD大鼠30只, 随机分为空白对照组(control group, CON)、氧嗪酸钾组(potassium oxonate group, PO)、高嘌呤饮食组(high purine diet group, HPD)、高温高湿组(high temperature-humidity group, HT)和复合因素组(compound factors group, CF), 每组6只。CON组仅以0.5%羧甲基纤维素钠溶液灌胃, PO组以250mg/kg氧嗪酸钾混悬液灌胃, HPD组为250mg/kg氧嗪酸钾混悬液灌胃+20%酵母饲料喂养, HT组和CF组分别为在PO组、HPD组干预基础上行高温高湿环境处理, 通过温度为(37±0.5)℃、相对湿度为80%±1%的特定恒温培养箱进行照射, 1 h/d, 造模持续12周。分别于0周、6周和12周时采血检测血清尿酸水平, 第6周、12周时每组随机选取3只大鼠解剖取材, 通过HE染色评估该新型高尿酸血症大鼠模型肾、肝、踝关节等重要组织器官的病理学改变。**结果** 造模6周后, PO组、HPD组、HT组、CF组血尿酸水平显著高于CON组($P<0.05$), 且HT组高于PO组、CF组高于HPD组($P<0.05$)。本实验发现PO组和HPD肾组织形态表现为肾小管扩张, 而HT和CF组出现大量近曲小管上皮细胞肿胀, 管腔间隙变窄, 部分小管间隙显著炎性浸润, 此外CF组还存在部分肾小管上皮细胞萎缩。光镜下可见PO组和HPD组肝血窦轻度扩张, 而HT组和CF组肝细胞肿胀、肝血窦变窄, CF组心肌纤维排列稍紊乱、踝关节软骨层结构欠平滑, 其余组织结构未见明显异常。造模6周时可见HPD组、HT组和CF组存在尿酸盐晶体沉积, 其中CF组最重, 至12周时HPD组、HT组和CF组晶体沉积均有所减少。**结论** 通过12周高温高湿环境处理制备的高尿酸血症大鼠模型呈现广泛的肾、肝、心和踝关节的组织形态变化。

关键词: 高温高湿环境; 高尿酸血症; 动物模型; 组织病理学; 靶器官损害

中图分类号: R589.7

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2025)11-1063-08

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2025.24052302

引用本文: 程雅欣, 李佳, 谭文彬, 等. 高温高湿环境诱导建立高尿酸血症大鼠模型及其主要器官病理学特征研究[J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (11): 1063-1070.

Establishing hyperuricemia rat model induced by high-temperature-humidity environment and pathological characteristics of its vital organs

CHENG Yaxin¹, LI Jia^{1,2}, TAN Wenbin^{1,2}, LIU Mingyu^{1,2}

¹Department of Endocrinology, General Hospital of Southern Theater Command, PLA, Guangzhou 510010, Guangdong Province, China; ²Department of Internal Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

Corresponding author: LI Jia. Email: gdnflj@126.com

Abstract: Background There is a high incidence of hyperuricemia among residents in southern coastal areas under high temperature and high humidity environment. **Objective** To establish an animal model of hyperuricemia caused by high temperature and high humidity environment, and explore the pathological changes in kidney, liver and ankle joints. **Methods** A total of 30 SPF-SD male rats were divided into control group (CON, n=6), potassium oxonate group (PO, n=6), high purine diet group (HPD, n=6), high temperature-humidity group (HT, n=6), and compound factor group (CF, n=6). The rats from CON group were only given 0.5% sodium carboxymethyl cellulose solution by gavage. PO group was gavaged with 250mg/kg potassium oxonate suspension, while HPD group was gavaged with 250 mg/kg potassium oxonate suspension and fed with 20% yeast feed. On the basis of the above intervention modeling methods for the PO group and the HPD group, HT group and CF group were irradiated in a special constant temperature incubator with a temperature of (37±0.5)℃ and a relative humidity of 80%±1% for 1 h/d. The experiment lasted for 12 continuous weeks, at the time of 0 week, 6th week and 12th week, all rats were fasted for at least 12 h before collecting blood samples so as to test their serum uric acid level. Three rats from each group were anesthetized to collect their renal, heart, liver and ankle tissues after modeling for 6 weeks and 12 weeks respectively. **Results** The serum uric acid levels of CF group, HT group, HPD group PO group were significantly higher than that of CON group ($P<0.05$), and that of HT group was

收稿日期: 2025-05-23

第一作者: 程雅欣, 硕士。Email: cyx961126@163.com

通信作者: 李佳, 博士, 副主任医师。Email: gdnflj@126.com

higher than PO group ($P < 0.05$), CF group was higher than HPD group ($P < 0.05$). In this experiment, renal tissue morphology in the PO group and HPD group showed tubular dilation, whereas the HT and CF groups exhibited marked swelling of proximal tubular epithelial cells, narrowing of the tubular lumen, and partial tubular lumens with significant inflammatory infiltration. In addition, the CF group also presented partial atrophy of renal tubular epithelial cells. Under light microscopy, mild dilation of hepatic sinusoids was observed in the PO and HPD groups, while hepatocytes were swollen and hepatic sinusoids narrowed in the HT and CF groups. In the CF group, myocardial fibers were slightly disarranged in arrangement, and the structure of the articular cartilage layer at the ankle joint appeared uneven; no obvious abnormalities were found in the remaining tissues. At 6 weeks after modeling, urate crystal deposition was detected in the HPD, HT, and CF groups, with the most severe deposition observed in the CF group. By 12 weeks, crystal deposition in all three groups (HPD, HT, and CF) had decreased to some extent. **Conclusion** Hyperuricemia rat model prepared by 12-week high-temperature-humidity environment treatment presents extensive changes in the morphology of kidney, liver, heart and ankle joints.

Keywords: high-temperature-humidity environment; hyperuricemia; animal model; histopathology; target organ damage

Cited as: Cheng YX, Li J, Tan WB, et al. Establishing hyperuricemia rat model induced by high-temperature-humidity environment and pathological characteristics of its vital organs[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(11): 1063-1070.

高尿酸血症患者体内嘌呤代谢失衡, 易导致尿酸盐结晶析出并沉积于组织, 由此引发的痛风性关节炎、尿酸性肾病、肾结石等病症, 在临床上被统称为痛风^[1-2]。值得注意的是, 高尿酸血症还是促使高血压、肥胖症、2型糖尿病及心血管疾病发生的独立风险因子^[3]。高温高湿环境会显著增加居民的住院与死亡风险, 并可能引发多种健康问题, 包括传染病传播、心肺功能异常、消化系统疾病、不良妊娠结局及内分泌紊乱等, 构成重大公共卫生挑战^[4]。

我国南方海滨地带属典型季风气候区, 兼具热带与亚热带气候的鲜明特征, 构成了一个典型的高温高湿的自然环境, 具体是指工作环境温度超过32°C(或生活环境气温达到35°C以上)且相对湿度常高于60%^[5]。流行病学调查显示, 在此类气候条件下, 特定区域人群的高尿酸血症患病率已高达49.1%, 痛风总体患病率达2.2%^[6], 均大幅高于我国整体患病率(高尿酸血症14.0%)^[7]。但迄今为止, 有关环境温度湿度诱导高尿酸血症动物模型研究尚无标准造模方法, 同时现有研究多集中在长期高尿酸血症相关肾损伤, 而尿酸在肝合成, 由肾和肠道代谢, 但可以沉积在心、肾和关节等多种器官组织。鉴于上述背景, 本研究旨在通过模拟高温高湿环境, 构建高尿酸血症大鼠实验模型, 并对其肾、心、肝及踝关节病理学变化进行分析, 为该特殊环境下高尿酸血症相关多系统损伤的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

本研究选取30只6~7周龄、体质量150~200 g的SPF级雄性SD大鼠, 购自广州锐格生物科技有

限公司[SCXK(粤)2021-0059]。所有大鼠于南部战区总医院动物实验中心[SYXK(粤)2019-0100]进行饲养与实验, 动物房环境条件为: 室温20~22°C, 相对湿度50%~60%; 室内光照12/12 h昼夜交替。大鼠购入后适应性饲养1周, 本实验方案经南部战区总医院动物伦理委员会批准(编号: SYDW2022007)。

1.2 主要实验试剂和耗材

羧甲基纤维素钠(sodium carboxymethyl cellulose Na, CMC-Na)购自上海麦克林生化科技有限公司, 98%氧嗪酸钾购自上海麦克林生化科技有限公司。CMC-Na采用蒸馏水煮沸配置成0.5% CMC-Na溶液, 置于4°C冰箱内, 保存1周; 氧嗪酸钾通过0.5% CMC-Na溶液制备成PO混悬液, 浓度为50 mg/mL现配现用。20%酵母饲料(广东省实验动物中心)制作方法为将酵母膏(北京索莱宝科技有限公司)按照1:4的比例均匀拌入碾碎的普通鼠类维持饲料中混匀, 并重新压制成形, 钴60辐射灭菌15 d。其他试剂耗材包括: 血尿酸测定试剂盒(南京建成生物科技有限公司), 4%多聚甲醛(山东四和生物科技有限公司), 苏木素-伊红染液(山东四和生物科技有限公司), 载玻片、盖玻片(江苏世泰实验器材有限公司), 中性树胶(北京索莱宝科技有限公司), EDTA脱钙液(北京雷根生物技术有限公司)。

1.3 主要实验仪器

主要实验仪器包括: 动物肛温计(山东尚农电子科技有限公司), 电子体重秤(上海瑶新电子科技有限公司), 微量移液枪(德国Eppendorf公司), 920恒温培养箱(宁波戴维医疗器械股份有限公司), 冷冻台式高速离心机及Multiskan Go酶标仪(美国Thermo Scientific公司), 组织包埋机、石蜡切片机

(德国 Leica 公司), 电热恒温病理烤箱(上海精宏实验设备有限公司), BX-51 正置荧光显微镜(日本 Olympus 公司), 偏振光显微镜(日本 Nikon 公司)。

1.4 实验对象和分组给药

将 30 只 SPF 级 SD 大鼠按随机数字表法分为 5 组, 每组 6 只, 分笼饲养。正常对照组(control group, CON)每日予以 0.5% CMC-Na 溶液灌胃 1 次并饲喂普通鼠类维持饲料; 氧嗪酸钾组(potassium oxonate group, PO)每日予以 250 mg/kg PO 混悬液灌胃 1 次, 饲喂普通鼠类维持饲料; 高温高湿组(high temperature-humidity group, HT)在 PO 组干预基础上, 每日置于(37±0.5)°C、相对湿度 80%±1% 的恒温培养箱中 1 h^[8]; 高嘌呤饮食组(high purine diet group, HPD)灌胃处理同 PO 组, 同时饲喂 20% 酵母饲料以诱导高嘌呤摄入; 复合因素组(compound factors group, CF)则同时采用 HPD 组的饮食方案、PO 组的灌胃剂量及 HT 组的温湿度照射条件。

所有大鼠于每日上午统一完成灌胃, HT 组和 CF 组于下午固定时段置于恒温培养箱中进行干预。处理期间大鼠均禁食禁水, 并维持箱内氧气充足; 同时每 20 min 监测一次生命体征与精神状态, 使用肛温计(插入深度 3 cm, 测量时间≥1 min)记录直肠温度。干预结束后, 立即以脱脂纱布擦干体表, 称重并按下式计算脱水率, 送回常温动物房:

脱水率(%)=(干预前体重-干预后体重)/干预前体重×100%。

1.5 标本采集方法

实验周期共 12 周, 分别于第 0、6、12 周对所有大鼠禁食 12 h 后, 经尾静脉采集全血 0.5 mL 用于血尿酸检测。血样于室温静置 30 min, 经 4°C, 3 500 rpm 离心 15 min, 分离血清待测。于实验第 6 周与 12 周, 每组随机取 3 只大鼠, 经 3% 戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉后, 解剖留取肾、肝、心及左侧踝关节组织, 并立即置于 4% 多聚甲醛中固定, 右侧踝关节则于无水乙醇中固定。

1.6 血清尿酸检测方法

血清标本采用尿酸测定试剂盒, 按照生产厂家指导及说明书进行操作, 采用 96 孔板分布并检测样品。分别加样: (1)空白孔: 空白对照孔中加入 10 μL 蒸馏水; (2)标准孔: 加入 10 μL 标准液(浓度为 400 μmol/L); (3)样品孔: 加入待测大鼠血清样本 10 μL 体积; 然后各加入 250 μL 反应液(由 Tris-HCl 缓冲液、过氧化物酶和尿酸酶配成), 盖上

封板膜并轻轻混匀后, 于温箱内 37°C 孵育 10 min。通过酶标仪在紫外 510 nm 波长条件下依次测定各孔的吸光度值 OD 值, 根据标准品的浓度及空白孔、标准孔和样品孔吸光度值来计算样本对应的血清尿酸值, 公式如下:

样本尿酸浓度(μmol/L)=标准品浓度 400 μmol/L×(OD 样本-OD 空白)/(OD 标准-OD 空白)。

1.7 靶组织、器官病理学检查

分别对大鼠肝、心和踝关节组织充分固定后, 进行脱水、石蜡包埋(其中踝关节需采用 EDTA 脱钙液脱钙 1 个月), 修平蜡块, 切片机连续切出 3 μm 的组织切片, 置于 60°C 烤箱烤片 1 h 后, 立即浸入二甲苯中进行脱蜡, 20 min×2 次, 采用 90%、80%、70% 梯度乙醇各浸泡 5 min 进行水化后, 改良苏木素染液中浸染 6 min, 1% 盐酸乙醇分化 5 s, 流水冲洗返蓝 10 min, 伊红染液中浸染 3 min, 利用 95% 乙醇清洗 1.5 min×2 次, 梯度乙醇脱水, 二甲苯浸泡 5 min×3 次进行透明, 中性树脂胶封片后晾干即可用 BX-51 显微镜观察组织结构和细胞的形态变化并拍照和偏振光显微镜下观察关节组织内尿酸盐沉积情况并拍照。

1.8 统计学方法

采用 IBM SPSS 25.0 统计学软件进行数据分析。计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 均符合正态分布且满足方差齐性, 组间比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 LSD 法, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肛温和脱水率变化情况

在高温高湿干预过程中, HT 组和 CF 组大鼠的肛温随处理时间延长逐渐上升, 于干预 60 min 时达到约 41°C, 显著高于其余 3 组($P<0.05$, 图 1)。干预结束后, 两组大鼠表现为足垫与背部毛发潮湿, 体重显著下降, 脱水率亦高于其他组($P<0.05$, 图 2)。尽管持续接受 12 周高温高湿处理, HT 组与 CF 组大鼠在每日干预后均维持良好生命体征, 未出现中暑典型表现(如体温>42°C、动脉压下降至约 30 mmHg), 亦未见肌肉痉挛、刻板行为或强烈应激反应。整个实验期间, 所有 5 组大鼠的存活率均为 100%。

2.2 血清尿酸检测结果

实验开始时(0 周), 各组大鼠血尿酸平均值差异无统计学意义($P>0.05$), 表明组别间具有可比

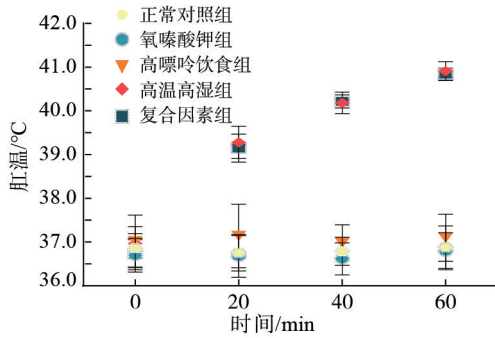


图1 肛温变化

Fig. 1 Changes of rectal temperature

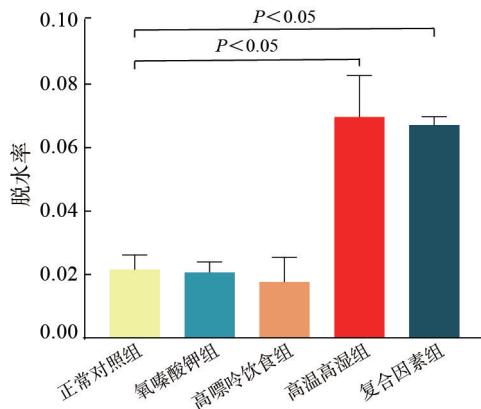


图2 脱水率变化

Fig. 2 Changes of depydratation rate

性。造模6周与12周后，PO、HPD、HT及CF组血尿酸水平均显著高于CON组($P < 0.05$)。此外，HT组的血尿酸水平高于PO组，而CF组高于HPD

组，差异均有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.3 肾组织病理学变化

于实验第6周及12周，分别随机选取各组大鼠($n=3$)，在深度麻醉后留取肾组织，行HE染色并观察病理形态(图3)。

第6周时，各组肾病理表现呈现梯度差异：CON组结构基本正常，肾小球形态规则，肾小管未见扩张，间质无炎性细胞浸润；PO组出现轻度病变，表现为部分肾小管轻度扩张及间质少量炎性细胞浸润；HPD组损伤加重，可见肾小球壁层上皮细胞与肾小管上皮细胞坏死脱落，伴肾小管明显扩张、管壁变薄；HT组以近曲小管上皮细胞肿胀为突出特征，部分肾小管管腔狭窄，同时伴间质炎性浸润；CF组损伤最显著，除上述病变外，还出现肾小管上皮细胞萎缩、微绒毛脱落，并伴有管腔扩张。

至第12周，CON组结构仍基本正常；PO组与HPD组肾小管扩张程度较6周时进一步加重；HT组与CF组在持续近曲小管上皮细胞肿胀的基础上，肾小管萎缩、微绒毛脱落及管腔扩张等病变更趋广泛，部分细胞由功能代偿进展至失代偿，提示肾损伤呈进行性加重。

2.4 肝组织病理学变化

造模6周及12周后，取各组大鼠肝组织行HE染色，镜下观察结果见图4。

表1 实验不同时间点各组大鼠血尿酸值变化表

Tab.1 Changes of serum uric acid level in rats of different time points

时间点	CON组	PO组	HPD组	HT组	CF组	F值	P值
0周	90.3±14.3	87.3±8.1	93.5±13.5	86.1±15.0	87.1±11.6	0.669	0.620
6周	72.9±17.8	82.7±13.9 ^a	109.3±16.0 ^{ab}	115.1±27.8 ^{ab}	139.5±25.9 ^{abc}	9.611	0.001
12周	67.1±6.2	77.0±15.6	89.6±21.4	120.1±13.7 ^{abc}	123.0±19.2 ^{abc}	7.364	0.005

^a $P < 0.05$, vs CON组; ^b $P < 0.05$, vs PO组; ^c $P < 0.05$, vs HPD组。

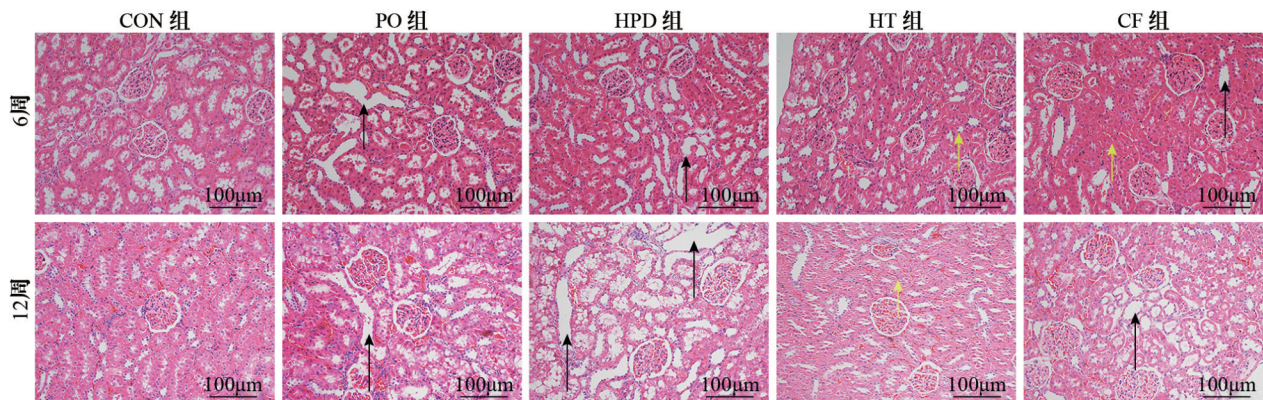


图3 大鼠肾病理学改变情况(20×)(黑色箭头:肾小管管腔扩张;黄色箭头:细胞肿胀)

Fig. 3 Pathological changes of kidney tissues in rats (20×) (black arrows: dilated lumen of renal tubules; yellow arrows: swollen cells)

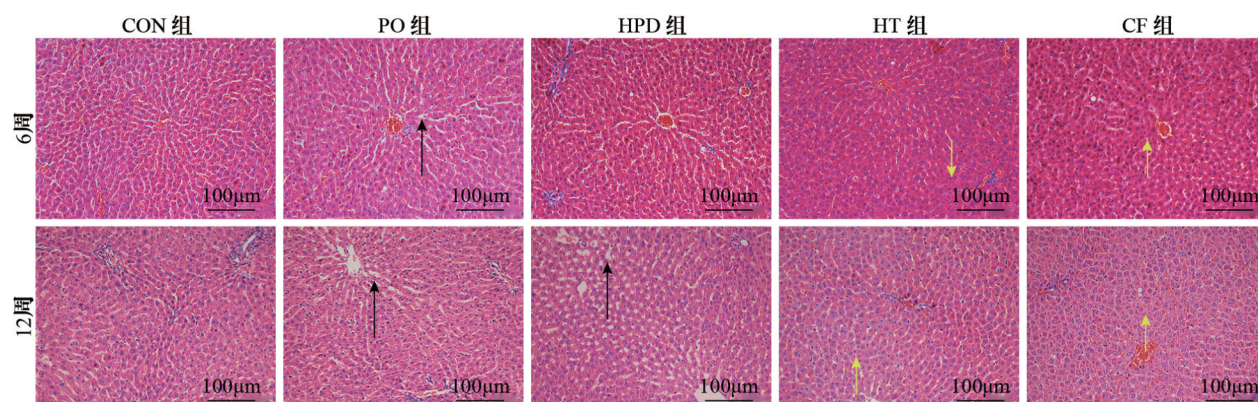


图4 大鼠肝脏病理学改变情况(20×)(黑色箭头:肝血窦扩张;黄色箭头:细胞肿胀)

Fig. 4 Pathological changes of liver tissues in rats (20×) (black arrows: dilated hepatic blood sinusoids; yellow arrows: swollen cells)

造模6周时, CON组肝组织形态未见异常; PO组肝小叶结构完整, 仅见部分肝血窦轻度扩张; HPD组表现为肝血窦轻度扩张伴少量淤血; HT组以大量肝细胞肿胀及肝血窦变窄为主要特征, 伴中央静脉及肝血窦少量淤血; CF组肝小叶结构完整, 但病变显著, 表现为大量肝细胞肿胀、肝血窦变窄, 以及明显的中央静脉及肝血窦淤血。

造模12周时, 肝损伤呈进行性加重: PO组与HPD组的肝血窦扩张程度均较6周时加剧, HPD组部分中央静脉扩张, 并出现大量圆形空泡; HT组与CF组持续表现为显著的肝细胞肿胀与肝血窦变窄, 并伴有中央静脉扩张; 其中CF组的病变程度较6周时显著加重。

2.5 心肌组织形态学变化

光镜下观察显示, 造模6周后各组大鼠心肌病理表现存在明显差异(图5): CON组心肌结构正常, 纤维排列紧密, 横纹清晰; PO组仅见心肌细胞间隙增宽; HPD组表现为心肌细胞间隙增多, 并见个别心肌细胞破裂坏死; HT组以心肌细胞间隙显著增多、增宽为主要特征; CF组同时具备心肌细胞间隙增多与个别心肌细胞破裂坏死的病理

表现。

造模12周时, 各组心肌病理损伤呈动态变化: PO组在持续心肌细胞间隙增宽的基础上, 出现少量炎性细胞浸润; HPD组损伤加剧, 表现为心肌纤维排列紊乱、横纹不规则, 伴心肌细胞间隙增多, 部分心肌细胞深染并有炎性浸润; HT组的心肌细胞间隙较6周时进一步增多、增宽, 并新增个别心肌细胞萎缩坏死; CF组则呈现部分心肌纤维排列紊乱及横纹不规则, 但其心肌细胞间隙较6周时反而减少、变窄。

2.6 踝关节组织形态学变化

光镜下踝关节骨组织病理表现见图6。

造模6周时: CON组、PO组及HPD组踝关节结构与软骨层均未见明显异常, 软骨细胞数量与分布处于正常范围; HT组与CF组出现轻度结构异常, 表现为软骨细胞数量少量增加, 但关节结构基本完整。

造模12周时, CON组、PO组及HPD组仍维持基本正常的骨关节形态; HT组与CF组病理改变进一步显现, 出现软骨层结构欠平滑及软骨细胞数量持续增加; 其中CF组还伴有软骨层表面少量

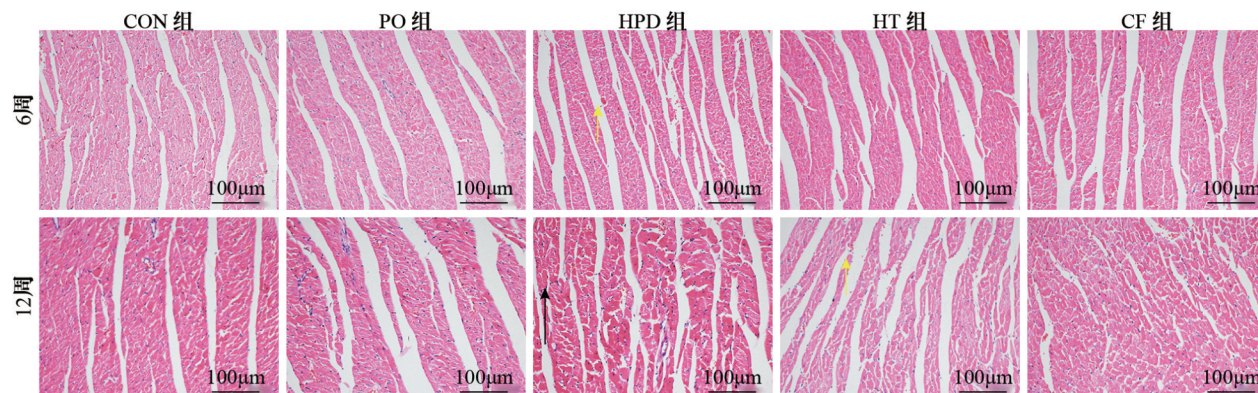


图5 大鼠肾脏病理学改变情况(20×)(黑色箭头:炎性细胞;黄色箭头:坏死细胞)

Fig. 5 Pathological changes of kidney tissues in rats (20×) (black arrows: inflammatory cells; yellow arrows: necrotic cells)

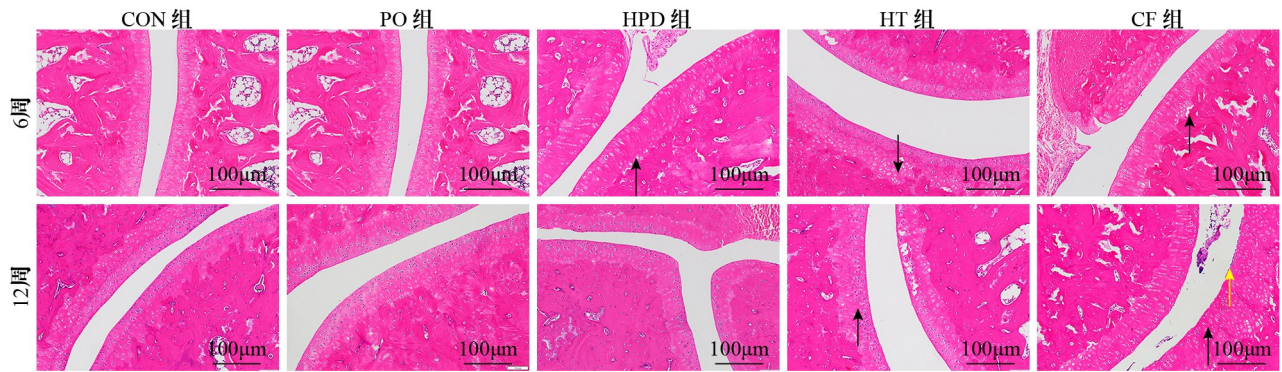


图6 大鼠踝关节病理学改变情况(20×)(黑色箭头:软骨细胞增多;黄色箭头:炎性细胞)

Fig.6 Pathological changes of ankle joints tissues in rats (20×) (black arrows: increased chondrocytes; yellow arrows: inflammatory cells)

炎性细胞浸润。

2.7 踝关节组织尿酸盐晶体沉积情况

单钠尿酸盐晶体在显微镜下表现为典型的负双折射晶体。本研究通过偏振光显微镜观察关节组织切片证实:造模6周时, CON组、PO组关节组织中未观察到明显单钠尿酸盐晶体折射信号, 而HPD组可见少量该晶体分布, HT组可见部分尿酸盐晶体, 而CF组大鼠踝关节组织内可见大量晶体沉积。造模12周时, CON组与PO组关节组织中均未观察到单钠尿酸盐晶体沉积; HPD组、HT组的单钠尿酸盐晶体沉积量, 均较造模6周时显著减少, CF组所观察到的尿酸盐晶体多于其他4组。见图7。

3 讨论

目前, 气候因素诱发高尿酸血症的病理机制尚未完全明确, 核心原因在于高尿酸血症与痛风的模型构建方法多样, 缺乏国内外公认的标准体系, 且多数模型难以持续稳定维持血尿酸水平^[9]。本研究在传统方法构建高尿酸血症大鼠模型的基础上, 创新性地引入了气候仓照射技术, 以模拟极端高温高湿环境。数据表明本实验成功制备了

高尿酸血症大鼠模型, 且在实验6周和12周时血尿酸水平均高于空白对照组和传统药物组。

高尿酸血症动物模型可能伴随不同内脏组织、不同程度的病理学损害, 例如, Liang等^[10]通过给小鼠口服氧嗪酸钾24天, 再向其踝关节注射单钠尿酸盐混悬液, 构建高尿酸血症并发痛风模型, 可见小鼠足部明显肿胀; HE染色进一步证实, 模型鼠肾呈现肾小管上皮细胞严重扩张与空泡样变, 同时足踝关节组织中存在大量炎性细胞浸润。本研究观察发现通过传统药物干预诱导的PO组、HPD组大鼠肾组织病理变化以部分肾小管扩张、管壁变薄为主, 而高温高湿条件下的HT组, 则主要病理表现为部分肾小管上皮细胞肿胀。此变化与既往文献报道的单纯高温环境下大鼠肾的病理特征基本一致, 具体表现为近曲小管上皮细胞发生肿胀, 管腔变窄^[11-12]。基于此, 本研究认为, 在高温高湿环境下, 大鼠肾组织形态学的改变源于肾灌注量的不足及缺血缺氧状态, 进而引发渗透压失衡, 最终导致肾小管上皮细胞水肿。而CF组大鼠肾组织在肾小管上皮细胞水肿的同时可见少许肾小管上皮细胞萎缩、管腔扩张, 可能与氧嗪酸钾联合酵母饲料的药物损伤作用有关, 且该病

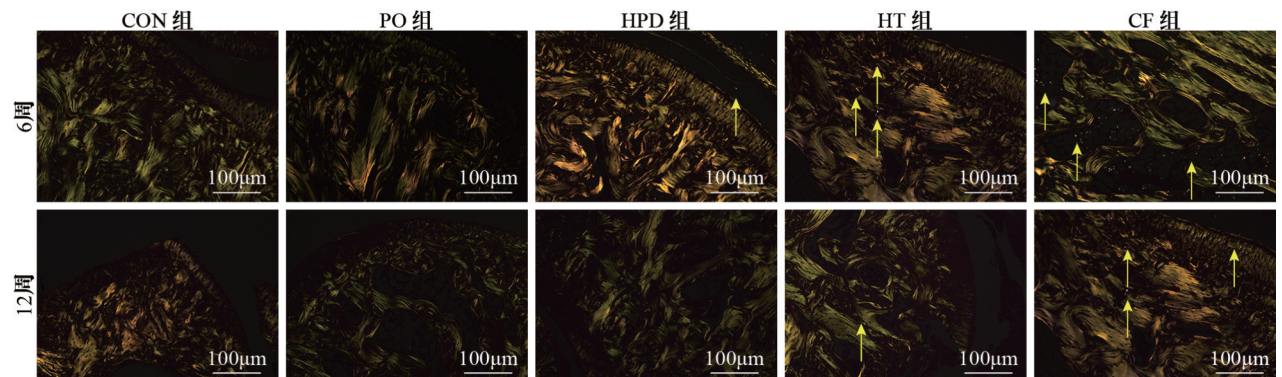


图7 大鼠踝关节尿酸盐晶体沉积情况(20×)(黄色箭头:尿酸盐晶体)

Fig. 7 Urate crystal deposition in rats' ankle joints (20×) (yellow arrows: urate crystals)

理变化与HPD组类似。

既往研究显示,氧化尿酸酶基因敲除大鼠模型中,大鼠不仅肾组织受损严重,心、肝、脾、肺等关键器官亦出现病理性损伤,具体表现为心肌细胞肿胀、肝细胞肿胀伴胞质内脂肪沉积、脾细胞数量减少及肺脏炎症细胞渗出等^[13]。本研究通过HE染色和光镜技术亦有类似发现,HT组和CF组的肝病理改变主要表现为肝细胞肿胀。尿酸(人类)与尿囊素(啮齿类动物)分别是肝嘌呤代谢的最终产物,肝在尿酸合成中发挥关键作用^[14]。有研究报道,高温环境下,动物肝可能出现空泡化或大量坏死、炎症细胞浸润^[15-16],热应激下的小鼠可能出现巨噬细胞浸润、肌成纤维细胞和间质胶原沉积显著增加^[17]。而本研究中高温高湿环境下大鼠肝组织变化以细胞肿胀、中央静脉淤血为主,尚未出现肝细胞坏死等严重的肝损伤情况,表明本研究所采用的造模温度、湿度和时间较为合理。

高热环境下,心血管系统会参与全身散热与器官灌注,而环境温度持续攀升会致使心血管疾病发生风险增大。李媛媛等^[18]采用750 mg/kg氧嗪酸钾灌胃联合20%酵母饲料喂养以建立高尿酸血症大鼠模型。结果显示,该模型大鼠肾组织存在轻微异常,部分心肌纤维水肿,胞质疏松、染色变浅。进一步发展至高热中暑时心肌细胞甚至可能出现变性、坏死,进而导致肾收缩力减弱、心率加快;同时蛋白质变性会破坏细胞膜、细胞核及细胞骨架的结构完整性。引起代谢紊乱以及一系列的心肌损伤^[19]。本研究中经过高温高湿环境的处理,大鼠出现心肌纤维排列紊乱、个别心肌细胞萎缩坏死等表现,提示在长期的高温高湿环境及高尿酸水平状态下,心肌结构极有可能发生病变。

我国痛风患者数量呈快速增长趋势,2019年数据显示已达1 620万^[20]。痛风发生的关键环节是尿酸盐晶体在关节及周围组织中的沉积,此过程可进一步激活炎症信号通路。长期持续的高尿酸血症是构成痛风性关节炎发作的关键风险因素^[21]。尿酸盐晶体沉积受多种因素调控,涉及血尿酸水平、pH值、环境温度、机械创伤、激素变化、结缔组织因子及糖蛋白分子结构改变等^[22]。Hong等^[23]的研究中,经10周高蛋白饮食干预的鸡模型血尿酸水平显著升高,偏振光显微镜下可见部分鸡踝关节组织中存在明亮针状、呈负性双折光的尿酸盐晶体。本研究借助偏振光显微镜技术,系

统观察了不同组别动物关节内尿酸盐晶体的积聚情况。实验结果显示,在建模第6周时,HT组与CF组中均可观察到明显的尿酸盐晶体沉积现象,这一发现表明,本研究已成功构建含有尿酸盐晶体的高尿酸血症大鼠模型。相比于传统药物组,上述两组脱水程度更重,由此引起尿酸盐晶体溶解度降低,因此关节内沉积较多。理论上来说,随着高尿酸血症持续时间的延长,器官组织内沉积的尿酸盐含量应随之增加,进而加剧痛风石形成及痛风性关节炎发作等临床症状^[24]。但本研究12周时观察到关节内尿酸盐晶体沉积均较6周时有所减少,考虑到本研究氧嗪酸钾剂量仅为维持剂量,6周后大鼠模型血尿酸水平轻度下滑,因此可能存在随着肾代谢溶解掉部分尿酸盐晶体的情况。基于此,我们推断,造模第6周是观察高尿酸血症大鼠模型尿酸盐结晶沉积状况的最佳时机。

综上所述,本研究通过12周的高温高湿干预成功构建了高尿酸血症大鼠模型。其肾、心、肝及关节部位均展现出了广泛的、程度较轻的组织形态学变化。而且,这些病理上的改变与中暑或中暑引发的器官损伤有着显著差异。本研究虽成功构建高尿酸血症大鼠模型,但各组大鼠样本量相对有限,存在一定局限性。鉴于此,本课题团队计划未来扩大样本规模,并引入动物跑轮装置,以提升大鼠关节所承受的压力与摩擦程度,从而诱发关节滑膜产生炎症反应,旨在早日构建更接近临床特征的高尿酸血症合并痛风性关节炎大鼠模型。

作者贡献 程雅欣: 实验操作、数据整理、统计学分析、论文撰写; 李佳: 课题设计、论文修改、经费支持; 刘明玉、谭文彬: 实验操作、技术支持。

利益冲突 本文所有作者声明均不存在利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取, Email: gdnflj@126.com。

参考文献

- 1 中国民族卫生协会重症代谢疾病分会, 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组, 邹和建, 等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识(2023年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(6): 461-480.
- 2 Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, et al. Gout [J]. Lancet, 2021, 397(10287): 1843-1855.
- 3 Borghi C, Palazzuoli A, Landolfo M, et al. Hyperuricemia: a novel old disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure [J]. Heart Fail Rev, 2020, 25(1): 43-51.

- 4 Ebi KL, Capon A, Berry P, et al. Hot weather and heat extremes: health risks [J]. *Lancet*, 2021, 398 (10301): 698-708.
- 5 Raymond C, Matthews T, Horton RM. The emergence of heat and humidity too severe for human tolerance [J]. *Sci Adv*, 2020, 6 (19): eaaw1838.
- 6 黄鲁, 姜顾礼, 强瑞英, 等. 广州市30102名公务员痛风及高尿酸血症调查 [J]. *河南预防医学杂志*, 2021, 32 (10): 771-776.
- 7 方宁远, 吕力为, 吕晓希, 等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 (2023年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43 (06): 461-480.
- 8 张伯瑞, 薛崇祥, 何世勇, 等. 药食两用3号方对大鼠热证痛风性关节炎的抗炎抗氧化活性研究 [J]. *风湿病与关节炎*, 2019, 8 (5): 5-8.
- 9 谭文彬, 李佳. 不同造模方法建立高尿酸血症动物模型的述评 [J]. *解放军医学院学报*, 2024, 45 (1): 12-17.
- 10 Liang GY, Nie YC, Chang YB, et al. Protective effects of *Rhizoma smilacis glabrae* extracts on potassium oxonate- and monosodium urate-induced hyperuricemia and gout in mice [J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152772.
- 11 Zhou RO, Liu JW, Zhang D, et al. Heatstroke model for desert dry-heat environment and observed organ damage [J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32 (6): 573-579.
- 12 程雅欣, 李佳, 刘明玉, 等. 基于模拟高温高湿环境构建高尿酸血症大鼠模型的研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2023, 39 (5): 435-442.
- 13 Fan N, Yu Y, Li LY, et al. Uricase deficiency causes mild and multiple organ injuries in rats [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (8): e0256594.
- 14 Lu J, Dalbeth N, Yin HY, et al. Mouse models for human hyperuricaemia: a critical review [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15 (7): 413-426.
- 15 崔艳锋. 姜黄素对高温环境下罗曼蛋鸡肝脏脂肪代谢的影响 [D]. 湛江: 广东海洋大学, 2021.
- 16 王义翠, 孙宇, 刘延鑫, 等. 甘麦大枣汤对高温运输应激模型小鼠的保护作用研究 [J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2023 (3): 125-129.
- 17 Roncal-Jimenez CA, Sato Y, Milagres T, et al. Experimental heat stress nephropathy and liver injury are improved by allopurinol [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315 (3): F726-F733.
- 18 李媛媛, 周海燕, 吴绿英, 等. 大鼠高尿酸血症模型的建立与研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27 (6): 747-752.
- 19 洪欣欣, 刘志锋, 苏磊. 重症中暑心脏损伤机制的研究进展 [J]. *中华重症医学电子杂志 (网络版)*, 2018, 4 (4): 363-367.
- 20 Zhu BW, Wang YM, Zhou WR, et al. Trend dynamics of gout prevalence among the Chinese population, 1990-2019: a joinpoint and age-period-cohort analysis [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 1008598.
- 21 Clebak KT, Morrison A, Croad JR. Gout: rapid evidence review [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 102 (9): 533-538.
- 22 Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, et al. Gout [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5: 69.
- 23 Hong F, Zheng AJ, Xu PF, et al. High-protein diet induces hyperuricemia in a new animal model for studying human gout [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (6): 2147.
- 24 Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout [J]. *Lancet*, 2016, 388 (10055): 2039-2052.

(责任编辑: 孟晓彤)

(上接第1033页)

- 14 Pena J, Zameza PA, Pixley JN, et al. A comparison of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2023, 11 (5): 1347-1359.
- 15 Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 75 (3): 494-503.
- 16 Yosipovitch G, Gold L, Lebwohl M, et al. Early relief of pruritus in atopic dermatitis with crisaborole ointment, a nonsteroidal, phosphodiesterase 4 inhibitor [J]. *Acta Derm Venereol*, 2018, 98 (5): 484-489.
- 17 Ma L, Zhang LT, Kobayashi M, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment in Chinese and Japanese patients aged ≥ 2 years with mild-to-moderate atopic dermatitis [J]. *J Dermatol*, 2023, 50 (7): 847-855.
- 18 Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis [J]. *Exp Dermatol*, 2001, 10 (1): 11-18.
- 19 Futamura M, Leshem YA, Thomas KS, et al. A systematic review of Investigator Global Assessment (IGA) in atopic dermatitis (AD) trials: Many options, no standards [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2016, 74 (2): 288-294.
- 20 Li Z, Wang Y, Wu YM, et al. Real-world efficacy and safety of abrocitinib in Chinese atopic dermatitis patients: a single-center prospective study [J]. *Allergy*, 2025, 80 (5): 1417-1427.
- 21 Tong ZQ, Zhang YH, Zhou KL, et al. An observational study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 89 (4): 826-828.
- 22 Olydam JI, Schlösser AR, Custurone P, et al. Real-world effectiveness of abrocitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis [J]. *Acad Dermatol Venereol*, 2023, 37 (12): 2537-2542.

(责任编辑: 施晓亚, 潘越)