

# 痛风性关节炎动物模型研究进展

郭梦青, 陈建华\*

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京

收稿日期: 2023年4月20日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月26日

## 摘要

痛风, 一种晶体沉积性慢性疾病, 是由机体内持续升高的血清尿酸浓度(尿酸在人体内的饱和阈值为6.8 mg/dL)引起单钠尿酸盐结晶沉积在关节和非关节结构中。随着经济快速发展和人群生活方式的变化, 痛风的发病率在全球范围内逐年提高, 给人们的生活健康带来极大的影响, 增加了许多国家的疾病负担。因此, 关于痛风的深入研究和相关药物的开发受到广泛的关注。基于动物模型进行体内研究痛风性关节炎的病理生理过程和药物筛选则是新药研发前的重要环节。本文将归纳总结目前研究中采用的各种痛风性关节炎动物模型, 分析讨论各种造模方法的特点, 为今后该疾病的进一步研究提供模型参考。

## 关键词

痛风性关节炎, MSU晶体, 尿酸, 动物模型

# Research Progress of Animal Models of Gouty Arthritis

Mengqing Guo, Jianhua Chen\*

College of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Apr. 20<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 19<sup>th</sup>, 2023; published: May 26<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Gout, a crystal-depositing chronic disease, is caused by the deposition of monosodium urate crystals in joint and non-joint structures caused by continuously elevated serum uric acid concentration in the body (the saturation threshold of uric acid in the human body is 6.8 mg/dL). With the rapid economic development and changes in people's lifestyles, the incidence of gout is increasing year by year worldwide, which has had a great impact on people's lives and health and increased

\*通讯作者。

the burden of disease in many countries. Therefore, in-depth research on gout and the development of related drugs have received extensive attention. *In vivo* research on the pathophysiological process of gouty arthritis based on animal models and drug screening are important steps before new drug development. This article will summarize the various animal models of gouty arthritis used in the current research, analyze and discuss the characteristics of various modeling methods, and provide model reference for further research on this disease in the future.

## Keywords

Gouty Arthritis, MSU Crystals, Uric Acid, Animal Model

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

痛风(gout)是一种常见的慢性代谢性疾病,其根本原因是关节软骨、滑膜囊等组织内单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)结晶的沉积[1] [2]。体内尿酸浓度持续高于尿酸阈值即 $>6.8$  mg/dL(高尿酸血症)是导致针状单钠尿酸盐晶体形成和沉积以及痛风发展的主要危险因素[3]。痛风的患病率和发病率在20世纪稳步增长,这与人口年龄结构的变化、生活方式的改变以及代谢综合征及其相关病症的增长速度有一定相关性[4]。目前我国痛风的患病率已经达到1%~3% [5]。痛风造成的严重骨侵蚀和痛风石的形成,会导致运动功能障碍,并可累及肾脏引起慢性间质性肾炎和尿酸肾结石,引发肾功能不全,严重影响人们的健康与生活质量[6]。然而目前关于痛风的发病机制还并未受到明确阐释。因此,积极重视并深入研究痛风发病机理和开发新型有效药物迫在眉睫。

动物模型对于疾病的研究和新药研发及药物活性评价至关重要。依据人体痛风性关节炎发作的机制,建立合适的慢性痛风性关节炎动物模型以模拟人类慢性痛风性关节炎的病症,对新型治疗痛风性关节炎药物的研究和开发具有重要作用。建立痛风性关节炎动物模型是研究痛风的基础,为了建立理想的痛风性关节炎动物模型,国内外学者进行了长期的研究,尝试了多种方法,也取得了一定的进展[6]。本综述将回顾近些年已建立的各种痛风相关动物模型,总结在动物模型构建方面所取得的进展及不足,为筛选标准的符合临床病症特点的动物模型提供科学依据。

## 2. 常用造模动物类型

在人类和高等灵长类动物中,由于编码区和非编码区的多个累积失活突变导致尿酸酶基因的沉默而功能失调,尿酸是体内嘌呤代谢的最终产物[7]。而大多数哺乳动物如鼠、兔等体内都存在尿酸氧化酶,可将尿酸迅速氧化成更易溶解和排泄的化合物尿囊素,故此类动物的体液中尿酸水平相对较低,不易自发形成痛风[8]。这也是建立痛风动物模型的困难所在。然而随着现代技术的成熟和相关理论机制的阐明,研究者们已建立许多不同类型的痛风动物模型,主要包括啮齿类、禽类。

### 2.1. 啮齿类动物模型

啮齿类中大鼠、小鼠为实验最常用的造模动物,具有饲养和操作较简单、成本低等优势,且同属哺乳动物与人类的许多生理生化特性接近,但弊端在于其体内存在尿酸酶,正常状态下难以达到人类的血

清尿酸浓度[9]。在模拟痛风模型时, 与人的患病机制存在很大差别, 因此常需用采用一定方法以消除尿酸酶的差异。大鼠常用 SD 大鼠和 Wistar 大鼠, 小鼠常用昆明小鼠和 C57BL/6 小鼠。

## 2.2. 禽类动物模型

国内外大量研究证实, 人类和禽类嘌呤核苷酸的代谢途径极其相似, 即缺失尿酸酶, 其终产物尿酸的合成和代谢方面有共同之处(核酸在降解过程中也能产生嘌呤类化合物, 最终生成血尿酸), 所以血清尿酸水平较高, 可更好的模拟临床痛风相关反应[2] [10] [11]。常用的禽类动物包括鸡、鹌鹑[12]。但禽类生理生化特性等与人类相差比较大, 其模型的应用受到一定的限制[9]。

## 3. 高尿酸血症动物模型

高尿酸血症, 顾名思义, 即体内血尿酸浓度过高, 在临床实践和研究中, 当人体血清尿酸盐浓度 $>6.8$  mg/dL 时被称为高尿酸血症[13]。血尿酸浓度升高主要是由于尿酸生成增加、尿酸排泄减少或两者兼具而导致尿酸代谢紊乱, 动态失衡, 其中, 尿酸排泄障碍原因居多。依据高尿酸血症的发病机理, 目前建立高尿酸血症动物模型方法可分为增加尿酸生成、抑制尿酸排泄、基因敲除以及联合法。

### 3.1. 增加尿酸生成法

尿酸是嘌呤的代谢产物, 因此通过增加机体尿酸前体物质如次黄嘌呤、腺嘌呤、酵母、果糖等的摄入量可提高尿酸水平。造模方式包括灌胃、腹腔注射和饲料喂养。次黄嘌呤是尿酸生成的直接前体物质, 经酶分解转化成尿酸, 短时间内产生大量尿酸。如小鼠一次性腹腔注射次黄嘌呤 1000 mg/kg, 可复制高尿酸血症模型, 且在腹腔注射后 45 min 血清尿酸水平达到峰值[14]。腺嘌呤可增加黄嘌呤氧化酶活性, 提高尿酸水平, 但在造模过程中易造成肾功能损伤, 多适用于探索高尿酸引起的肾间质纤维化等肾损伤的研究[15]。酵母在体内可分解为嘌呤和嘧啶, 与人类高嘌呤饮食诱发高尿酸血症的病因极为相似, 安全性较好且成本较低, 被广大学者认为是较为理想的造模剂。王莉等人采用 10%酵母饲喂 SD 大鼠连续 4 周, 成功建立高尿酸血症大鼠模型[16]。但在周道远等人的研究中, 同样采用 10%酵母饲料造模 3 周, 尿酸水平虽有所提高, 但难以达到高尿酸血症状态[17]。这可能与造模周期以及大鼠体内尿酸酶的存在有关。果糖是添加糖的主要成分, 与其他糖不同, 它能够引起细胞内 ATP 耗竭、核苷酸周转和尿酸生成。在一项研究中, 作者通过给予大鼠高脂肪、高果糖饮食连续 8 周后诱发了肝肾病变, 血脂异常和高尿酸血症[18]。大量研究表明果糖造模法更适于探索高尿酸并发代谢综合征的研究。

### 3.2. 抑制尿酸排泄法

在尿酸排泄途径上, 常用乙胺丁醇、吡嗪酰胺、尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾等, 通过抑制肾脏的尿酸排泄、尿酸酶代谢活性, 实现体内尿酸的累积升高。吡嗪酰胺和乙胺丁醇均为抗结核药物, 都能抑制肾脏对尿酸的排泄。氧嗪酸钾为三氮杂苯类化合物, 其结构与尿酸的嘌呤环相似, 能选择性抑制尿酸酶活性, 是常用的高尿酸动物模型造模剂, 因此在基于体内存在尿酸酶的大鼠、小鼠基础上建立高尿酸血症模型, 可采用氧嗪酸钾来消除尿酸酶的影响[19]。沈等人在一篇研究中采用氧嗪酸钾(300 mg/kg)分别与吡嗪酰胺(300 mg/kg)、乙胺丁醇(250 mg/kg)联合造模, 探讨构建尿酸排泄不良型高尿酸血症大鼠模型的可靠方法, 最后得出结论氧嗪酸钾与吡嗪酰胺联合能有效建立尿酸排泄不良型高尿酸血症大鼠模型, 且模型稳定性好, 其发病过程更符合临床尿酸排泄不良型高尿酸血症的病程[20]。

### 3.3. 基因敲除法

Wu 等人介绍了一种在小鼠胚胎干细胞中进行同源重组的方法, 以建立缺乏尿酸氧化酶的小鼠模型

[21]。在突变小鼠中观察到先天性 MSU 在肾脏中沉积,但在出生后的前 4 周死亡率超过 50%。此外,也有科学家们使用转录激活因子样效应核酸酶(TALEN)技术在纯合子 C57BL/6J 遗传背景下建立了 Uox 基因敲除小鼠模型。这些 Uox 敲除小鼠自发地发展为高尿酸血症(超过 420 mmol/l),约 40%可存活至 62 周[22]。由于存活率低、基因编辑难度大、实验成本高导致以上两种尿酸酶缺陷小鼠模型难以综合应用于进一步研究。后来 Yun 等人使用 CRISPR/Cas9 技术通过从 Sprague Dawley (SD)大鼠中删除 Uox 基因的外显子 2 至 4 建立了 Uox 敲除模型动物[23]。该模型大鼠被命名为“昆明-DY 大鼠”,健康状况良好,存活率超过 95%且长达一年。雄性大鼠的血清尿酸增加到  $48.3 \pm 19.1 \mu\text{g/ml}$ ,显著高于野生型大鼠。这种“昆明-DY 大鼠”是研究高尿酸血症和模拟人类相关疾病的替代模型动物。

### 3.4. 增加尿酸生成有与抑制尿酸排泄多种方式联合法

由于单一造模法存在模型效果不佳或不稳定、实验周期长、死亡率高等缺点,多数研究者更倾向于选择多种造模方法并用的方式以建立稳定的高尿酸血症动物模型,并进行比较。陈等人将实验大鼠分为对照组(5%羧甲基纤维素钠 2 mL/d 灌胃)、氧嗪酸钾组(250 mg/kg/d,灌胃)、腺嘌呤组(200 mg/kg/d,灌胃)、氧嗪酸钾(250 mg/kg/d,灌胃)+腺嘌呤组(200 mg/kg/d,灌胃)、酵母膏(15 g/kg/d,灌胃)+氧嗪酸钾组(250 mg/kg/d,灌胃)以及酵母膏(15 g/kg/d,灌胃)+腺嘌呤组(200 mg/kg/d,灌胃)进行造模,通过血清尿酸、尿素氮、肌酐水平以及肾脏组织病理学变化评价 5 种造模方法[24]。实验结果表明为期 4 周的氧嗪酸钾、腺嘌呤和酵母膏处理均可以建立稳定高效的高尿酸血症的动物模型,氧嗪酸钾联合腺嘌呤对高尿酸血症的作用尤其突出。裴等人将氧嗪酸钾、次黄嘌呤、腺嘌呤、乙胺丁醇和酵母膏 5 种造模剂单用、两药合用或三药联用,研究发现采用 30 g/kg 酵母膏灌胃和 300 mg/kg 氧嗪酸钾腹腔注射联合连续 14d 造模建立小鼠高尿酸血症肾损害模型更合适[25]。此外也有研究者探索发现 750 mg/kg 氧嗪酸钾灌胃联合 20%酵母膏饲料造模可建立一种持续、稳定的大鼠高尿酸实验动物模型,同时伴随着产生一定程度的心血管病变[26]。总之,多种方法联合造模具有可缩短模型复制时间、降低模型动物的死亡率、延长模型维持时间的优势,但与人类发病机制仍存在差异,不能完全模仿。

## 4. 痛风性关节炎动物模型

### 4.1. 外源导入尿酸盐法

痛风的主要特征是 MSU 晶体沉积,通过外源注射尿酸盐建立痛风性关节炎动物模型已被广泛采用。最早是由 Coderre 等人给大鼠局部关节注射 MSU 造成急性痛风性踝关节炎模型:将 50  $\mu\text{L}$ (含 0.5~5 mgMSU) MSU 溶液从右踝关节外侧后方以 45°注入雄性大鼠关节腔内,诱导后 2 h 出现均出现了痛风性关节炎体征[27]。但由于该法仅能体现关节局部病症,仅适用于局部关节症状的观察,许多研究者对这一经典造模方法进行了改良。如 Nathalie 等人在大鼠膝关节反复关节内注射 MSU 晶体与脂多糖引起关节肿胀、滑膜增厚、髌下脂肪垫纤维化和炎症细胞侵袭软骨[28]。这可能是模拟大鼠反复痛风发作,研究尿酸盐晶体沉积与退行性关节病发展之间关系的有用手段。Xu 等人通过微创包埋在大鼠关节腔嵌入 0.2 ml, 100 mg/ml 的尿酸钠晶体混悬液,共进行三到五次微创手术,手术间隔为五天,术后进行行为学测试和组织炎症评估[29]。结果显示多次 MSU 包埋能够保持 MSU 晶体的持续存在,会导致大鼠持续的症状,包括组织肿胀和机械性痛敏,病理上也可见 MSU 结晶沉积,炎性细胞浸润,其中,手术干预 5 次效果最显著。与注射建模方法相比,该造模方法 MSU 干预剂量高且安全,植入精确,局部症状明显且持续时间长,并可造成滑膜变化、软骨受损等慢性痛风性关节炎的重要特征。虽然该模型一种可靠且经济的持续性痛风性关节炎动物模型,但也存在一些局限性:1) 这种微创手术需要进行基本的外科培训才能满足操作要求;2) 该模型的持续时间仍远小于人类慢性痛风性关节炎持续数年的自然病程;3) 该模型虽然观察到滑

液结晶沉积,但未累及肌腱、韧带、软骨或骨骼。慢性痛风性关节炎的重要表现与特征是痛风性结节形成,所以有人就以鼠气泡模型来模拟慢性痛风性关节炎。其他研究人员通过腹腔或皮下注射 MSU 模拟痛风性滑膜炎,取得了较好的效果,但这种气囊方式不适用于以滑膜、软骨和骨的变化为重点的慢性痛风性关节炎研究[30]。

#### 4.2. 高尿酸造模法结合尿酸盐注射法

将高尿酸造模法与尿酸盐注射法联合能更好的模拟痛风的发病进程。郭等人采用 3% 氧秦酸钾溶液按照 1 ml/100g 剂量持续腹腔注射 1 周联合踝关节单次注射 0.2 ml 25 mg/ml 尿酸钠溶液成功复制急性痛风性关节炎大鼠模型[31],该模型较符合于人类自然病程,即痛风性关节炎建立在血尿酸升高生化基础上的,可有效排除尿酸分解酶对关节腔中尿酸钠晶体的影响,且经济、可重复性较高,可作为痛风性关节炎研究的复合型动物模型。Liang 等人正在进行金刚藤提取物对高尿酸血症和痛风小鼠模型的保护作用研究中,采用氧秦酸钾灌胃(250 mg/kg/d) 24 天联合单次 MSU 注射踝关节(50  $\mu$ l, 10 mg/kg)成功建立患有慢性高尿酸血症和痛风的小鼠模型[32]。该研究开发的慢性高尿酸血症和痛风的小鼠模型,其症状与长期高尿酸血症和急性痛风性关节炎患者的临床症状一致,适合痛风抗炎药物的药效学研究。

### 5. 总结

痛风是目前发病率和负担不断增加的尿酸紊乱系统性疾病,此类疾病及其并发症的发病机制尚未完全阐明[33]。痛风动物模型是研究人员了解疾病进展、确定潜在治疗和预防措施的必要依据。目前大多数研究者正在应用注射模型研究炎症细胞因子调节或急性炎症反应的机制,有限剂量的 MSU 注射液往往会引起急性关节炎,而很少达到痛风石形成和晶体沉积的阈值,更适用于抗炎药物的机制和药效研究。在没有合适的动物模型的情况下,很少有关于 MSU 的形成、生长、附着和沉积以及晶体与体内关节组织之间相互作用的研究。此外,基于高尿酸状态建立痛风动物模型,虽然可模拟人类痛风的发病进程,但与临床痛风仍存在一定差距,且模型的稳定性和持久性仍存在质疑。因此,建立更成熟的动物模型对于深入研究此类疾病及其并发症的发病机制,以及评估新药疗效等方面具有重要意义[9]。

### 参考文献

- [1] Desai, J., Steiger, S. and Anders, H.J. (2017) Molecular Pathophysiology of Gout. *Trends in Molecular Medicine*, **23**, 756-768. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2017.06.005>
- [2] Wu, H., Wang, Y., Ren, Z., et al. (2022) Overnutrition-Induced Gout: An Immune Response to NLRP3 Inflammasome Dysregulation by XOD Activity Increased in Quail. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1074867. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1074867>
- [3] Dalbeth, N., Choi, H.K., Joosten, L.A.B., et al. (2019) Gout. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 69. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0115-y>
- [4] Dalbeth, N., Gosling, A.L., Gaffo, A., et al. (2021) Gout. *The Lancet*, **397**, 1843-1855. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00569-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00569-9)
- [5] 白毅. 为我国痛风诊疗提供规范化临床指导[N]. 中国医学报, 2016-12-07(006).
- [6] 杨玲玲, 黄丽贞, 邓家刚. 痛风性关节炎动物模型研究进展[J]. 世界中医药, 2015, 10(9): 1461-1463+1467.
- [7] Keenan, R.T. (2020) The Biology of Urate. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **50**, S2-S10. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2020.04.007>
- [8] Chen, C., Lu, J.M. and Yao, Q. (2016) Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Medical Science Monitor*, **22**, 2501-2512. <https://doi.org/10.12659/MSM.899852>
- [9] 程雅欣, 李佳. 高尿酸血症和痛风动物模型及其建立方法的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 251-256.
- [10] 周玲娟, 王文策, 朱勇文, 等. 禽类痛风的发生机理及营养调控进展[J]. 中国饲料, 2020(21): 15-20.

- [11] Hong, F., Zheng, A., Xu, P., *et al.* (2020) High-Protein Diet Induces Hyperuricemia in a New Animal Model for Studying Human Gout. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 2147. <https://doi.org/10.3390/ijms21062147>
- [12] 李泽, 张记恩, 荣俊. 痛风性关节炎动物模型制备的研究[J]. 长江大学学报(自科版), 2013, 10(15): 9-12+114-115.
- [13] Dalbeth, N., Merriman, T.R. and Stamp, L.K. (2016) Gout. *The Lancet*, **388**, 2039-2052. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00346-9)
- [14] 郑志萍, 黄幼霞. 小鼠高尿酸血症模型的建立[J]. 海峡药学, 2011, 23(9): 27-29.
- [15] 乐心逸, 刘艺, 李默影, 等. 腺嘌呤诱导慢性高尿酸血症大鼠模型实验研究[J]. 实验动物与比较医学, 2015, 35(2): 125-128.
- [16] 王莉, 马玲, 姚华, 等. 单纯酵母喂饲和氧嗪酸联合酵母暴露高尿酸血症肾病大鼠模型的建立及其抗氧化活力变化的比较研究[J]. 环境与健康杂志, 2012, 29(7): 612-614.
- [17] 周道远, 陈敏, 刘岩. 不同造模剂诱导大鼠高尿酸血症模型的可行性比较[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(10): 23-26.
- [18] Yustisia, I., Tandiar, D., Cangara, M.H., *et al.* (2022) A High-Fat, High-Fructose Diet Induced Hepatic Steatosis, Renal Lesions, Dyslipidemia, and Hyperuricemia in Non-Obese Rats. *Heliyon*, **8**, e10896. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10896>
- [19] 岳义松, 张雯, 谢逸菲, 等. 高尿酸血症实验动物模型研究进展[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(2): 201-206.
- [20] 沈桂芹, 于世家. 尿酸排泄不良型高尿酸血症动物模型的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(8): 55-59.
- [21] Wu, X., Wakamiya, M., Vaishnav, S., *et al.* (1994) Hyperuricemia and Urate Nephropathy in Urate Oxidase-Deficient Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **91**, 742-746. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.2.742>
- [22] Lu, J., Hou, X., Yuan, X., *et al.* (2018) Knockout of the Urate Oxidase Gene Provides a Stable Mouse Model of Hyperuricemia Associated with Metabolic Disorders. *Kidney International*, **93**, 69-80. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.031>
- [23] Yu, Y., Zhang, N., Dong, X., *et al.* (2020) Uricase-Deficient Rat Is Generated with CRISPR/Cas9 Technique. *PeerJ*, **8**, e8971. <https://doi.org/10.7717/peerj.8971>
- [24] 陈建新, 刘刚, 杨麟, 等. 5种方法制备高尿酸血症大鼠模型的实验研究[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38(11): 2456-2461.
- [25] 裴忆雪, 刘永杰, 张笛, 等. 建立高尿酸血症性肾损害小鼠模型的实验研究[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(9): 46-54.
- [26] 李媛媛. 新型 XOR 抑制剂 WN1703 对高尿酸血症大鼠的药效学评价及其急性毒性研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 华南理工大学, 2020.
- [27] Coderre, T.J. and Wall, P.D. (1987) Ankle Joint Urate Arthritis (AJUA) in Rats: An Alternative Animal Model of Arthritis to That Produced by Freund's Adjuvant. *Pain*, **28**, 379-393. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)90072-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)90072-8)
- [28] Accart, N., Dawson, J., Obrecht, M., *et al.* (2022) Degenerative Joint Disease Induced by Repeated Intra-Articular Injections of Monosodium Urate Crystals in Rats as Investigated by Translational Imaging. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04125-7>
- [29] Xu, H.L., Li, S.K., Xue, X.A., *et al.* (2021) Minimally Invasive Embedding of Saturated MSU Induces Persistent Gouty Arthritis in Modified Rat Model. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 6641701. <https://doi.org/10.1155/2021/6641701>
- [30] Ryckman, C., Mccoll, S.R., Vandal, K., *et al.* (2003) Role of S100A8 and S100A9 in Neutrophil Recruitment in Response to Monosodium Urate Monohydrate Crystals in the Air-Pouch Model of Acute Gouty Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **48**, 2310-2320. <https://doi.org/10.1002/art.11079>
- [31] 郭玉星, 熊辉, 陆小龙, 等. 改良痛风性关节炎大鼠模型的复制[J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(2): 18-23.
- [32] Liang, G., Nie, Y., Chang, Y., *et al.* (2019) Protective Effects of Rhizoma Smilacis Glabrae Extracts on Potassium Oxonate- and Monosodium Urate-Induced Hyperuricemia and Gout in Mice. *Phytomedicine*, **59**, Article ID: 152772. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.11.032>
- [33] Roddy, E. and Choi, H.K. (2014) Epidemiology of Gout. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **40**, 155-175. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.01.001>