

基于 URAT1 蛋白表达研究小檗碱对高尿酸血症小鼠炎症反应及氧化应激的影响

谭珊^{1#}, 郭振宇^{1#}, 陈程¹, 李桐¹, 李顺欣¹, 冼桂羽¹, 周吉^{2*}

1. 长沙医学院 公共卫生学院, 湖南 长沙 410219

2. 长沙医学院 院士工作站, 湖南 长沙 410219

摘要: **目的** 探索小檗碱对高尿酸血症小鼠炎症因子水平和氧化应激损伤的影响机制。**方法** 选取雄性 SPF 级昆明小鼠 48 只, 分为对照组、模型组、苯溴马隆 (20 mg/kg) 组和小檗碱低、中、高剂量 (50、100、200 mg/kg) 组, 每组 8 只。除对照组 ig 等量蒸馏水外, 其余各组采用 ig 氧嗪酸钾和次黄嘌呤药物建立高尿酸血症小鼠模型, 造模后苯溴马隆组 ip 给予 20 mg/kg 苯溴马隆, 小檗碱低、中、高剂量组分别 ig 50、100、200 mg/kg 小檗碱, 各组均连续给药 1 周。检测小鼠血清指标尿酸、肌酐 (Cr) 水平; ELISA 法测定 C 反应蛋白 (CRP) 水平、超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性及丙二醛 (MDA) 的含量; 苏木素-伊红染色观察小鼠肾脏病理组织变化情况; Western blotting 法检测肾脏尿酸转运蛋白 URAT1 在小鼠体内的表达水平。**结果** 与对照组相比, 模型组小鼠血清尿酸、Cr、CRP 水平、MDA 含量和 URAT1 蛋白表达均显著升高, SOD 含量明显减少 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 苯溴马隆组和小檗碱 50、100、200 mg/kg 组小鼠血清尿酸、Cr、CRP 水平、MDA 含量和 URAT1 蛋白表达显著降低, SOD 含量明显增加 ($P < 0.05$ 、 0.01)。小鼠肾脏 HE 染色结果提示, 与模型组相比, 小檗碱 50、100、200 mg/kg 组肾脏病理性改变的程度均有所缓解。而小檗碱 100、200 mg/kg 组与苯溴马隆组比较无明显差异。**结论** 小檗碱能降低高尿酸血症小鼠体内炎症水平, 提高抗氧化能力。同时减轻高尿酸血症小鼠血清尿酸水平, 其机制与抑制 URAT1 表达相关。

关键词: 小檗碱; 高尿酸血症; C 反应蛋白; 超氧化物歧化酶; 丙二醛; 尿酸盐转运体 1

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)01-0016-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.01.003

Effects of berberine on inflammatory reaction and oxidative stress in hyperuricemic mice based on URAT1 protein expression

TAN Shan¹, GUO Zhen-yu¹, CHEN Cheng¹, LI Tong¹, LI Shun-xin¹, XIAN Gui-yu¹, ZHOU Ji²

1. School of Public Health, Changsha Medical University, Changsha 410219, China

2. Academics Working Station, Changsha Medical University, Changsha 410219, China

Abstract: Objective To explore the mechanism and therapeutic effects of berberine on the levels of inflammatory factors and oxidative stress damage in mice with hyperuricemia. **Methods** Forty-eight male SPF grade Kunming mice were selected and divided into control group, model group, benbromarone (20 mg/kg) group, and berberine (50, 100, and 200 mg/kg) groups, with 8 mice in each group. Except for the control group, which was given the same amount of distilled water intragastrically, the other groups were ig administered with potassium oxazine and hypoxanthine to establish hyperuricemia mouse model. After modeling, benbromarone group was ip 20 mg/kg benbromarone, and berberine group was ig administered with 50, 100, 200 mg/kg berberine for 1 week, respectively. Serum uric acid and creatinine (Cr) levels were detected. The level of C-reactive protein (CRP), the activity of superoxide dismutase (SOD) and the content of malondialdehyde (MDA) were determined by ELISA. HE staining was used to observe the pathological changes of mouse kidney. The expression level of renal uric acid transporter URAT1 in mice was detected by Western

收稿日期: 2022-09-01

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (2018JJ3569); 湖南省教育厅科学研究资助项目 (18B538, 19C0199); 湖南省卫生计生委科研资助项目 (C20180139); 湖南省大学生创新创业训练计划项目 (S202110823058); 长沙医学院“中青年骨干教师培养计划”专项经费资助 (湘教通【2021】29 号)

作者简介: 谭珊, 女, 硕士研究生, 研究方向为急性中毒的中西医救治。E-mail: carol0704@sina.com

***通信作者:** 周吉, 博士, 研究方向为肿瘤分子生物学。E-mail: zhoujily0303@163.com

#共同第一作者: 郭振宇, 男, 本科。E-mail: 1062680071@qq.com

Blotting method. **Results** Compared with the control group, the levels of serum uric acid, Cr, CRP, MDA content, and URAT1 protein in model group were significantly increased, SOD content decreased obviously ($P < 0.01$). Compared with model group, the levels of serum uric acid, Cr, CRP, MDA content, and URAT1 protein in benzbromarone group and berberine 50, 100, and 200 mg/kg groups were significantly decreased, SOD content increased obviously ($P < 0.05, 0.01$). The results of HE staining of mouse kidney indicated that compared with model group, berberine 50, 100, and 200 mg/kg groups had some relief in the degree of renal pathological changes. There was no significant difference between berberine 100 and 200 mg/kg groups and benzbromarone group. **Conclusion** Berberine can reduce inflammation and increase antioxidant capacity in hyperuricemia mice. At the same time, the serum uric acid level of hyperuricemia mice was reduced, and the mechanism was related to the inhibition of URAT1 expression.

Key words: berberine; hyperuricemia; CRP; MDA; URAT1

高尿酸血症是一种常见的生化异常,由过量的尿酸盐生成和(或)排泄肾脏尿酸减少引起^[1]。高尿酸血症与高血压、高血脂、动脉粥样硬化等疾病发展之间存在密切关联,是严重影响人类健康的疾病^[2-5]。血清尿酸的水平升高,会破坏机体抗氧化能力,影响机体清除自由基的效果。研究表明,高尿酸血症导致患者体内血清脂质过氧化物水平升高,抑制抗氧化酶活力,升高炎症因子表达水平^[6]。炎症因子 C 反应蛋白(CRP)是一种具有代表性的急性期反应蛋白,在炎症中有较高的表达^[7]。高尿酸水平下的氧化应激可引起其他系列疾病的发生,多种疾病的病理过程与氧化应激紧密相关,同时以“第二信使”身份在炎症反应中发挥着关键作用^[8]。高尿酸血症与肾脏疾病关系密切且互为因果,高尿酸血症可以促进肾脏疾病的发展,而肾脏疾病会进一步影响高尿酸血症^[9]。肾脏中尿酸的排泄和尿酸盐转运体 1(URAT1)蛋白等一系列多种尿酸转运蛋白密切相关,URAT1 在近曲肾小管上皮细胞表面表达,参与尿酸从肾脏转移转运,以及运输到血液的基本过程,是改善血尿酸水平的重要蛋白和重要检测指标^[10]。

盐酸小檗碱又称黄连素,由毛茛科黄连等植物中提取出来的有效活性生物碱。小檗碱在抗炎和抗氧化机制等方面有显著作用,加上其不良反应和毒性作用小,价格便宜,在疾病治疗中有着的广泛用处。其抗炎机制包含多个方面,主要是通过减少炎症因子的生成、降低炎症因子的活性来达到针对性抗炎目的^[11-12]。其抗氧化作用则是通过减少活性氧的生成、增强抗氧化酶的活性、清除氧自由基、减轻脂质过氧化反应等多种途径来实现药物的治疗效果^[13]。减少尿酸的生成和增加尿酸的代谢是治疗高尿酸血症的关键,但由高尿酸血症引发的体内微炎症与氧化应激的损伤也不可忽视,因此继续探寻新的治疗药物,在降低尿酸的同时能逐步改善机体

炎症因子的表达,提高机体抗氧化能力显得至关重要。目前研究证明,小檗碱通过扩张血管、改善血液循环和改善胰岛素抵抗状态使尿酸水平得到降低^[14-15]。但小檗碱是否对高尿酸血症引起的微炎症和氧化应激的肾脏破坏具有保护改善效应,如今鲜有报道。本研究以高尿酸血症小鼠为实验对象与模型,常见的临床治疗药物苯溴马隆作为阳性对照进行对比研究,通过观察小檗碱对高尿酸血症小鼠体内尿酸和肌酐(Cr)水平,URAT1 蛋白的表达,肾脏组织切片以及血清炎症因子水平和氧化应激指标的影响,从抗炎、抗氧化的角度探讨其可能的治疗机制,旨在进一步探究小檗碱降尿酸的具体药理作用,为临床研究提供理论依据。

1 材料

1.1 动物

60 只 1 月龄 SPF 级雄性昆明种(KM)小鼠购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,合格证号 SCXK(湘)2019-0004,体质量 18~25 g。在长沙医学院动物实验室进行分笼饲养,同时允许小鼠自由进食和自由饮水,小鼠适应环境 7 d,饲养环境为自然条件的光照,通风情况良好,室温(23 ± 2)℃,相对湿度保持在 50%~70%。本研究所有试验操作和步骤均通过长沙医学院医学伦理委员会审核(受理编号 2021032)。

1.2 试剂与仪器

小檗碱(阿拉丁公司,质量分数:纯度:98%批号 B832494);氧嗪酸钾(麦克林公司,批号 P831461);次黄嘌呤(麦克林公司,批号 H81107);羧甲基纤维素钠(麦克林公司,批号 C804626);苯溴马隆(麦克林公司,批号 B838527);苏木素-伊红染色液(HE, Wexis 公司);CRP 试剂盒(伊莱瑞特,批号 E-EL-M0053c);丙二醛(MDA)试剂盒(伊莱瑞特,批号 E-EL-0060c);总超氧化物歧化酶(T-SOD)试剂盒(伊莱瑞特,批号 E-BC-K020-M)。

生物组织摊烤片机(武汉俊杰电子有限公司);酶标仪(ELX800);电泳仪电源(北京六一生物科技有限公司);双垂直电泳仪(北京六一生物科技有限公司);化学发光仪(上海勤翔科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 动物模型的建立、分组及给药

将 KM 小鼠随机分为对照组、模型组、苯溴马隆组及小檗碱 50、100、200 mg/kg 组,每组 10 只。参考文献造模方法^[16],除对照组 ig 等量蒸馏水外,其余各组采用 ig 氧嗪酸钾和次黄嘌呤药物建立高尿酸血症小鼠模型,其中次黄嘌呤 300 mg/kg、氧嗪酸钾 250 mg/kg,用 3 g/L 的羧甲基纤维素钠溶液作为溶媒,配制对应剂量的混悬液。ig 体积均为 0.1 mL/10 g,1 次/d,共 7 d。共 48 只 KM 小鼠造模成功,将建模成功的小鼠随机分为 6 组,每组 8 只。

实验期间所有小鼠均正常饮食,避免偶然性。从第 8 天起,每天 19:00~20:00 时定时进行给药干预,苯溴马隆组 ip 给予 20 mg/kg 苯溴马隆,小檗碱各剂量组分别 ig 50、100、200 mg/kg 小檗碱,对照组和模型组 ip 等剂量生理盐水,各组均连续给药 1 周。

2.2 生化指标检测

在实验的第 14 天,末次给药后,将小鼠麻醉后取血至 1.5 mL 离心管中,室温静置 1~2 h 后,离心机 3 500 r/min、4 ℃离心 10 min,取上清,按照实验试剂盒说明书方法检测血清尿酸、Cr 水平。

2.3 ELISA 法检测小鼠 CRP 水平

在实验的第 14 天,末次给药后,将小鼠麻醉后取小鼠静脉血至 1.5 mL 离心管中,室温静置 1~2 h 后 3 500 r/min、4 ℃离心 10 min,取表面上清液,ELISA 法检测小鼠血清中 CRP 水平,具体操作参考试剂盒生产商家说明书。

2.4 小鼠肾脏组织 HE 染色

取两肾脏,其中一肾置于 10%中性福尔马林溶液中固定 24 h 后进行脱水、浸蜡和包埋,切片(4 μm),按照 HE 染色步骤操作,进行组织切片 HE 染色,显微镜观察肾脏病理改变。

2.5 肾脏组织 MDA 含量和 SOD 活性的测定

取小鼠左侧新鲜肾脏组织,按照一定的比例研磨制备成肾脏匀浆液,4 ℃条件下用低温高速离心机进行离心(3 500 r/min),取实验上清液检测小鼠肾脏组织中 MDA 含量与 SOD 活性。

2.6 Western blotting 检验肾脏组织样本中 URAT1 蛋白表达水平

取保存好的适当小鼠肾脏组织,RIPA 法对小鼠肾脏组织蛋白提取,BCA 法对蛋白进行定量及处理。配制分离胶和 5%浓缩胶。上样,计算 20~80 μg 蛋白的溶液体积;电泳:浓缩胶电压为 80 V,40 min,分离胶电压 120 V,30~50 min。溴酚蓝跑至胶底即可终止电泳,进行转膜,切 PVDF 膜,快速转膜仪转膜;封闭:将 PVDF 膜完全浸没在 5%BSA-PBST 中,4 ℃过夜;一抗孵育(用 5%BSA-PBST 稀释,4 ℃孵育过夜);次日取出 PVDF 膜,PBST 洗膜;再进行二抗孵育(PBST 稀释二抗,室温孵育 60 min);再次洗膜;显影:ECL A 和 B 液按体积 1:1 混合后均匀滴加在膜上,开始曝光,曝光结束后保存图片,利用 Image J 图像分析软件进行相关灰度分析,用 URAT1 与 GAPDH 的灰度值比值观察目的蛋白相对表达水平。

2.7 统计学分析

运用 SPSS 24.0 软件对数据采用 One-way ANOVA 法分析是否有显著性差异,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 小檗碱对小鼠血清尿酸、Cr 水平的影响

与对照组相比,模型组小鼠血清尿酸和 Cr 水平显著升高($P < 0.01$)。与模型组相比,苯溴马隆组小鼠血清尿酸和 Cr 水平显著降低($P < 0.05$),小檗碱 50、100、200 mg/kg 组均能显著降低血清尿酸和 Cr 水平($P < 0.05$),且呈剂量相关性,见表 1。

表 1 各组小鼠血清中尿酸和 Cr 水平($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 1 Serum uric acid and Cr levels of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

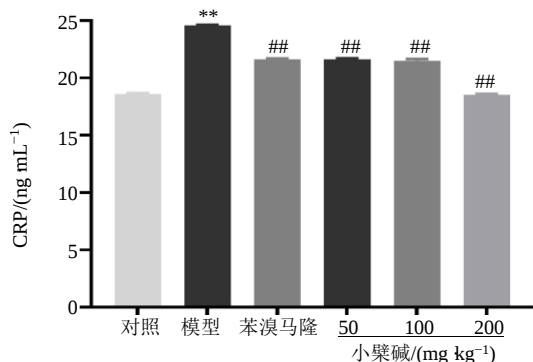
组别	剂量/(mg kg ⁻¹)	尿酸/ (μmol·L ⁻¹)	Cr/(μmol·L ⁻¹)
对照	—	89.78±9.01	50.01±8.58
模型	—	715.48±78.18**	572.73±101.51**
苯溴马隆	20	427.48±72.45 [#]	441.82±70.25 [#]
小檗碱	50	314.95±77.69 [#]	280.57±53.09 [#]
	100	246.68±44.41 [#]	193.81±39.75 [#]
	200	85.99±13.88 [#]	98.05±21.69 [#]

与对照组比较:** $P < 0.01$;与模型组比较:[#] $P < 0.05$

** $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group

3.2 小檗碱对小鼠血清 CRP 水平的影响

与对照组相比,模型组小鼠血清 CRP 水平显著升高($P < 0.01$);与模型组相比,苯溴马隆组、小檗碱各剂量组 CRP 水平显著降低($P < 0.01$),且小檗碱组血清 CRP 水平呈剂量相关性,见图 1。



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$

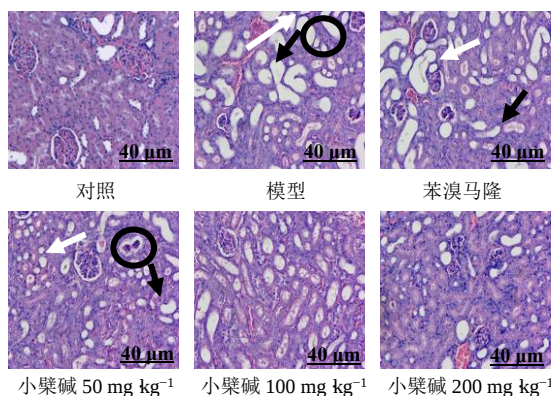
** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group

图 1 各组小鼠 CRP 水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 1 CRP levels in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

3.3 小檗碱对小鼠肾脏病理组织的影响

小鼠肾脏 HE 染色结果提示, 对照组保持正常的肾脏组织结构, 未见明显肾脏的病理学变化。模型组出现肾小管扩张坏死, 肾小球损伤的病理学变化。与模型组相比, 小檗碱各剂量组肾脏病理学改变的程度均有所缓解。而小檗碱 100、200 mg/kg 组与苯溴马隆组比较无明显差异, 见图 2。



黑色箭头表示肾小管扩张; 白色箭头表示肾小管坏死; 黑色圆圈肾小球损伤

the black arrows indicate renal tubules dilate; the white arrows indicate renal tubular necrosis; the black circles indicate glomerular injury

图 2 小鼠肾脏组织切片 ($\times 100$)

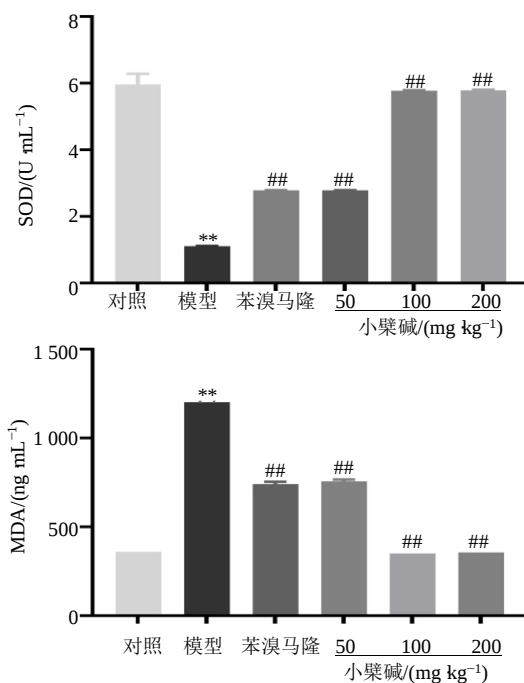
Fig. 2 Mouse kidney tissue section ($\times 100$)

3.4 小檗碱对小鼠肾内抗氧化能力的影响

与对照组相比, 模型组小鼠 SOD 含量明显减少, 而 MDA 明显增加 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 苯溴马隆组和小檗碱 50、100、200 mg/kg 组 SOD 含量明显增多, MDA 显著减少 ($P < 0.01$), 见图 3。

3.5 小檗碱对小鼠肾脏 URAT1 表达的影响

与对照组相比, 模型组小鼠肾脏 URAT1 蛋白



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group

图 3 各组小鼠 SOD 和 MDA 水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

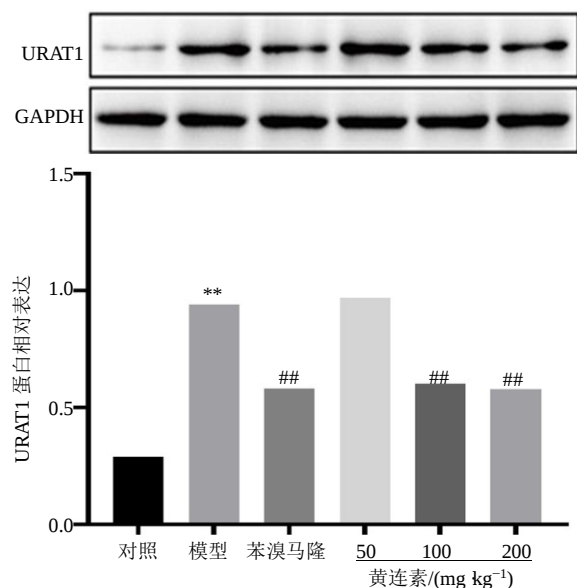
Fig. 3 SOD and MDA levels in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

表达水平升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 苯溴马隆小鼠肾脏 URAT1 蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$); 小檗碱 100、200 mg/kg 组能显著下调 URAT1 蛋白表达 ($P < 0.01$), 见图 4。

4 讨论

高尿酸血症是常见的一种代谢性疾病, 某种程度上也是一种炎症反应。由于血管壁和肾脏上沉积的尿酸盐结晶, 而造成慢性炎症损伤, 大量炎症因子的释放^[17]。研究表明, CRP 作为标志性因子在炎症过程中表达, CRP 的合成受到肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 的刺激^[18]。此外 TNF- α 、IL-6 水平升高会引发氧化应激反应^[19]。说明 CRP 作为代表性的炎症因子, 在氧化应激中也发挥了重要作用。本实验证明小檗碱能够有效的减轻高尿酸血症小鼠体内的炎症反应, 这与小檗碱调节小鼠血清 CRP 水平有关。

由体内嘌呤代谢紊乱引起高尿酸血症, 以尿酸前体物质的增加、尿酸分泌排泄的减少, 使尿酸酶活性抑制的造模作为理论基础, 本研究采取次黄嘌呤联合氧嗪酸钾进行造模实验处理。实验研究表明, 高尿酸血症与机体氧化应激之间紧密联系, 尿酸作为内源性抗氧化剂中最主要的一种, 但持续升高的尿酸水平会导致加强体内的氧化应激^[20]。血清



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$
 ** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group

图 4 各组小鼠肾脏 URAT1 表达 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 4 URAT1 expression in kidney of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

尿酸水平的升高,可由多种路径打破机体的氧化和机体的还原平衡,生成大量活性氧在机体内部,导致组织细胞破坏,从而使得机体抗氧化能力降低,导致发生氧化应激的损伤和破坏^[21]。SOD 是机体保护过氧化损害过程中的关键酶,体现在机体的氧化与抵抗氧化平衡两方面;MDA 是一种重要的醛类物质,产生于活性氧自由基引起的脂质过氧化过程中,其含量表示机体受到的过氧化程度和受到活性氧自由基攻击破坏的程度,同时多种病理生理过程与氧化应激有不可分割的联系。提升机体自身的抗氧化水平,同时防治高尿酸血症的有效途径是降低氧化应激对组织的损伤^[22]。所以,本课题以炎症过程中的标志因子 CRP 和氧化应激作为突破口,探索小檗碱对高尿酸血症小鼠的抗炎与抗氧化作用。

此外,在本实验中探索降尿酸的药物,如何建立好高效而准确的高尿酸血症小鼠动物模型尤为重要。对于高尿酸血症的小鼠动物模型,造模的关键点是降低尿酸酶的活性^[23]。高尿酸血症也是一种慢性的代谢性疾病,给予的治疗药物会随小鼠每天的代谢进而排出体外,造成实验药品的浪费以及实验造模的不准确,从而影响实验最终的结果分析。本研究以增加尿酸前体物质、减少尿酸的排泄和抑制尿酸酶的活性等 3 个方面作为实际造模的理论依

据,慎重考虑后本实验同时利用次黄嘌呤联合氧嗪酸钾的方法进行 ig 造模。考虑到现行的造模方式主要为饲喂、ip、sc、ig 等。饲喂造模方法对于不同的实验小鼠存在个体差异,进而导致摄入药物剂量不同,从而使得动物血清尿酸水平范围波动大,而 ig 能够有效地弥补这些方式的不足之处。所以,本研究选择 ig 方式对小鼠进行实验,并成功地建立了高尿酸血症模型。

综上所述,小檗碱能够有效降低高尿酸血症小鼠尿酸和 Cr 的水平,调节 CRP 炎症因子水平,升高 SOD 活性。减轻高尿酸血症小鼠体内和肾内氧化应激及炎症损伤。本研究实验显示,小檗碱能够下调高尿酸血症小鼠肾脏 URAT1 的表达从而达到减低尿酸的作用,为临床上小檗碱作为新的降尿酸并改善高尿酸血症肾损伤的有效中药的开发和利用提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 783-784.
- [2] Han T, Lan L, Qu R, et al. Temporal relationship between hyperuricemia and insulin resistance and its impact on future risk of hypertension [J]. *Hypertension*, 2017, 70(4): 703-711.
- [3] 李海平. 海上健康体检人群高尿酸血症与高血压、高血糖、高血脂的相关性分析 [J]. *医学理论与实践*, 2017, 30(5): 760-761.
- [4] Zhao J, Chen H, Liu N, et al. Role of hyperhomocysteinemia and hyperuricemia in pathogenesis of atherosclerosis [J]. *J Stroke and Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(12): 2695-2699.
- [5] 邓建平, 林雯. 痛风与高尿酸血症患者血清黄嘌呤氧化酶与炎症因子水平比较 [J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(7): 953-954.
- [6] 尤杨, 夏岳, 戚国庆, 等. 匹伐他汀对高尿酸血症大鼠炎症因子及氧化应激的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(11): 1299-1303.
- [7] 杨园园, 单宏杰, 郝中平. 炎症因子 C 反应蛋白在甲状腺乳头状癌患者血清中表达的临床意义 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(9): 1529-1531.
- [8] 余惠凡, 黄林生, 韩俊祥, 等. 木犀草素对高尿酸血症小鼠降尿酸作用及其机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(5): 1071-1074.
- [9] 张中菊, 王力宁. 高尿酸血症与肾脏疾病关系的研究进展 [J]. *中国医药*, 2019, 14(3): 471-473.

- [10] 吴林秀, 梁红, 赵应学, 等. 水蛭素对高尿酸血症大鼠尿酸盐转运体 OAT1、URAT1、GLUT9 表达的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(22): 5776-5780.
- [11] 胡诚毅, 莫志贤. 黄连素的药理作用及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 213-219.
- [12] 陈美琳, 李芝奇, 范琦琦, 等. 小檗碱药理作用及其相关作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5861-5872.
- [13] 张倩, 梁晓春. 黄连抗氧化作用与糖尿病的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2285-2288.
- [14] 吴林根, 陈敏, 吴旻. 黄连素对高尿酸血症的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(6): 659-662.
- [15] 康烨. 黄连素的临床新用途进展研究 [J]. 昆明学院学报, 2017, 39(3): 120-123.
- [16] 朱祥祥, 方颖莹, 庞敏霞, 等. 不同造模因素复制小鼠高尿酸血症模型的比较研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(2): 142-148.
- [17] 路巍, 王颜刚, 阎胜利, 等. 高尿酸血症血尿酸与 TNF- α 、IL-6 的关系 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(2): 160-161.
- [18] 张晓慧, 李光韬, 张卓莉. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(1): 74-79.
- [19] 孔德宁, 杜玄一. 益气清热降浊中药治疗慢性肾脏病 3~4 期疗效及对转化生长因子 β 1、氧化应激指标的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(22): 2462-2464.
- [20] 王毅兴, 吴燕升, 张春燕, 等. 降尿酸复方对高尿酸血症大鼠氧化应激及肾脏炎症状态的影响 [J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(3): 80-85.
- [21] Zhuang Y, Feng Q, Ding G, *et al.* Activation of ERK1/2 by NADPH oxidase-originated reactive oxygen species mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(4): F396-406.
- [22] 周游, 胥国强, 蒲泽宴, 等. 青年原发高尿酸血症氧化应激与炎症的关系研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(20): 60-64.
- [23] 王陈芸, 李哲丽, 叶尤松, 等. 氧嗪酸钾致小鼠急性高尿酸血症动物模型的研究及评价 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(1): 176-180.

[责任编辑 高源]