

基于 TMT 蛋白组学探讨迷迭香酸抗大鼠高尿酸血症的作用机制

李伟智, 周政, 贾丽阳, 朱春胜*

郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052

摘要: 目的 结合 TMT 蛋白组学技术, 探讨迷迭香酸抗大鼠高尿酸血症的作用机制。方法 将 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、苯溴马隆组、迷迭香酸 (50、100 mg/kg) 组, 除对照组给予蒸馏水外, 其他各组大鼠均饮用 10% 果糖水建立高尿酸血症模型。连续给药 4 周后, 检测血清尿酸水平, 黄嘌呤氧化酶 (XOD) 与腺苷脱氨酶水平 (ADA) 活性, 苏木素-伊红 (HE) 染色观察回肠组织病理变化, 实时荧光定量 PCR 法 (RT-qPCR) 检测回肠组织尿酸转运体三磷酸腺苷结合转运蛋白 G2 (*ABCG2*)、葡萄糖转运体 9 (*GLUT9*) mRNA 的表达, TMT 蛋白组学检测大鼠回肠组织蛋白的表达。结果 与模型组比较, 迷迭香酸可显著降低大鼠血清尿酸水平, 降低 XOD 与 ADA 活性 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 以及回肠组织内的 *GLUT9* mRNA 的表达 ($P < 0.05$)。TMT 蛋白组测序共筛选出 2 975 个差异蛋白 ($\log_2FC > 1.5$, $P < 0.05$), 通路分析显示迷迭香酸主要调节 Th1/2/17 细胞分化等通路。结论 迷迭香酸发挥抗大鼠高尿酸血症的作用机制可能与抑制 ADA 和 XOD 的活性, 调节肠道 *GLUT9* mRNA 表达和 Th1/2/17 细胞分化通路有关。

关键词: 迷迭香酸; 高尿酸血症; TMT 蛋白组; 尿酸; 黄嘌呤氧化酶; 腺苷脱氨酶水平; T 细胞分化

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)06-1390-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.004

Mechanism of rosmarinic acid in treatment of hyperuricemia based on TMT proteomics technology

LI Weizhi, ZHOU Zheng, JIA Liyang, ZHU Chunsheng

The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism of rosmarinic acid against hyperuricemia in rats by TMT proteomics. **Methods** SD rats were randomly divided into control group, model group, benzbromarone group, and rosmarinic acid (50 and 100 mg/kg) group. Control group was given distilled water, and the other groups were given 10% fructose water to establish the model of hyperuricemia. After 4 weeks of continuous administration, the serum uric acid level, XOD and ADA activity were detected, and the pathological changes of ileum tissue were observed by HE staining. RT-qPCR was used to detect the gene expression of uric acid transporter *ABCG2* and *GLUT9* mRNA in the ileum tissue. TMT proteomics was used to detect the protein expression in the ileum tissue of rats. **Results** Compared with the model group, rosmarinic acid significantly reduced the serum uric acid level, improved XOD and ADA activities ($P < 0.001$, 0.05 , 0.01), and improved the expression of *GLUT9* mRNA in the ileum tissue ($P < 0.05$). A total of 2 975 differentially expressed proteins were screened by TMT proteome sequencing ($\log_2FC > 1.5$, $P < 0.05$). Pathway analysis showed that rosmarinic acid mainly regulated Th1/2/17 cell differentiation and other pathways. **Conclusion** Mechanism of rosmarinic acid against hyperuricemia may be related to the inhibition of ADA and XOD activities, regulation of intestinal protein *GLUT9* mRNA expression and Th1/2/17 cell differentiation pathway.

Key words: rosmarinic acid; hyperuricemia; TMT proteome; uric acid; XOD; ADA; T cell secretions

高尿酸血症是常见的代谢性疾病, 发病机制与体内嘌呤代谢紊乱和尿酸排泄异常密切相关^[1]。临床上将男性体内血尿酸浓度高于 420 $\mu\text{mol/L}$, 女性

血尿酸浓度高于 357 $\mu\text{mol/L}$ 作为高尿酸血症的诊断标准^[2]。流行病学调查结果显示, 我国部分区域高尿酸血症的患病率为 5.4%~23.2%^[3-4], 美国的高尿

收稿日期: 2024-03-11

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目资助项目 (82204701)

作者简介: 李伟智, 男, 主管药师, 本科, 研究方向为中药防治代谢性疾病。E-mail: lwz890123@163.com

*通信作者: 朱春胜, 男, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床中药学、中药防治代谢性疾病。E-mail: zhuchunsheng6@163.com

酸血症发病率高达 20.3%^[5]，且随着过度消费高果糖饮料等因素导致高尿酸血症的患病率呈现逐年上升和低龄化趋势^[6]。此外，大量的临床和基础实验研究证实，高尿酸血症与痛风、糖尿病、肾脏疾病和心脑血管疾病的发生有着密切的关系^[7-8]。因此，高尿酸血症治疗需引起进一步的重视。

目前，治疗高尿酸血症的药物在临床上取得了较好的疗效，如临床常用的苯溴马隆、丙磺舒，别嘌醇和非布司他等。而部分药物在治疗过程中常出现一些不良反应，如苯溴马隆可导致肝脏损伤^[9]，别嘌醇累及心脏器官疾病，非布司他累及感染及感染类疾病、肝胆系统等，限制了上述药物在临床中的应用^[10]。因此，急需寻找和开发更加安全的降尿酸药物。多项研究证实，迷迭香酸在多种疾病包括糖尿病、炎症性疾病、神经退行性疾病和肝脏疾病等均具有治疗作用^[11-12]。有研究通过谱效关系筛选出迷迭香酸是其发挥降尿酸的主要物质^[13]，但其降尿酸药效和作用机制尚未阐明。因此，本研究采用 10%果糖水复制大鼠高尿酸血症模型，验证迷迭香酸降尿酸的药效作用，并基于 TMT 蛋白组学探讨迷迭香酸降尿酸的作用机制，为迷迭香酸的深入开发提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 药品和试剂

D-果糖(批号 18G3056117)购自英国 Amresco 公司;迷迭香酸(质量分数≥96%,批号 D22041311)购自南京狄尔格医药科技有限公司;苯溴马隆片(批号 2007339)购自德国郝曼大药厂;尿酸试剂盒(批号 181391)购自中生北控生物公司;黄嘌呤氧化酶(XOD)、腺苷脱氨酶(ADA)试剂盒(批号 A002-1-1、A048-2-1)均购自南京建成生物工程研究所。

1.2 仪器

SAF-680T 半自动生化分析仪(上海巴玖实业有限公司);石蜡组织切片机(美国 AO 公司);Nikon Eclipse E100 型正置光学显微镜(日本 Nikon 公司);色谱系统(Thermo Scientific, Easy-nLC1200);质谱仪 Orbitrap Exploris 480;色谱柱 Trap column (Reverse-phase);色谱分析柱(Thermo scientific EASY column (Reverse-phase); 5430R 低温高速离心机(德国 Eppendorf 公司);恒温水浴锅(北京医疗设备厂)。

1.3 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠共 40 只，体质量(180±

20) g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，动物许可证号 SCXK-2014-0001。动物饲养条件为室内温度 20~25℃，相对湿度 40%~45%，动物试验经郑州大学第一附属医院生命科学伦理委员会批准(批号 2022-KY-0627-001)。

2 方法

2.1 分组和给药

40 只雄性大鼠适应性喂养 1 周后，随机分为对照组、模型组、苯溴马隆组、迷迭香酸(50、100 mg/kg)组，每组 8 只。对照组予以普通饮水，其余各组大鼠均给予 10%果糖饮水复制大鼠高尿酸血症模型^[14]。各组均自由饮食与饮水，饲料和水每天更换 1 次。苯溴马隆组大鼠 ig 苯溴马隆 10 mg/kg，迷迭香酸组大鼠分别 ig 迷迭香酸 50、100 mg/kg^[15]，上述药物均采用生理盐水溶解，给药周期为 4 周。

2.2 样本收集

大鼠给药 4 周后，ip 戊巴比妥钠溶液麻醉大鼠，摘眼球取血，取血前禁食不禁水 12 h，3 000 r/min 离心 10 min 分离血清。取部分肠道回肠组织，置于 4%多聚甲醛中固定用于病理学观察。收集其余回肠组织，PBS 冲掉肠内容物后置于 1.5 mL 无菌 EP 管内，液氮速冻后，置于超低温-80℃冰箱保存，进行 TMT 蛋白组学测序。

2.3 指标的测定

按照试剂盒说明分别测定大鼠血清尿酸、XOD 和 ADA 含量。

2.4 病理形态观察

大鼠回肠组织取材后 24 h 更换 1 次固定液，固定 2~3 d 后修成 1~2 cm 长的组织块，流水冲洗过夜，50%~100%乙醇梯度脱水，二甲苯透明，包埋蜡包埋并标记好分组。切成 3~5 μm 厚的片子，黏附于载玻片上，37℃过夜后，行木素-伊红(HE)染色：二甲苯常规脱蜡，100%~70%乙醇梯度复水，苏木素染液染色 10 min，蒸馏水洗去多余染液，1%酒精乙醇分色 15 s，氨水返蓝，流水冲洗 15 min，蒸馏水冲洗，0.5%伊红染色 3 min，70%~100%乙醇梯度脱水，二甲苯透明，中性树脂封片。

2.5 RT-qPCR 检测

使用 TRIzol Regent 提取小肠组织中总 RNA。使用 HiScript II Reverse Transcriptase 逆转录酶将每个样品的 1 μg 总 RNA 等分试样逆转录(RT)为 cDNA。使用实时聚合酶链反应(PCR)试剂盒进行基因表达的定量。扩增条件：94℃预变性 30 min、

94 ℃变性 10 s、60 ℃退火/延伸 30 s，40 个循环。利用 2^{-ΔΔC_t} 法计算基因表达量。引物序列见表 1。

表 1 引物基因序列

引物名称	引物序列
<i>ABCG2</i>	正向: 5'-GTAGGTCGGTGTGCGAGTC-3' 反向: 5'-TAGCACATCTCCCTCTGCGA-3'
<i>GLUT9</i>	正向: 5'-GCCGAGGAGGACAAAGAACT-3' 反向: 5'-CACCACGGAGAGGTTGTACC-3'
<i>β-actin</i>	正向: 5'-TGACGATATCGCTGCGCTC-3' 反向: 5'-CAGTTGGTGACAATGCCGTG-3'

2.6 肠道组织 TMT 蛋白组学检测

取对照组、模型组、迷迭香酸组的结肠组织，采用 SDT 法裂解蛋白，采用 BCA 定量方法测定每个样本的蛋白浓度，蛋白定量后取等量样本进行还原，烷基化与酶解等操作，按照 TMT 标记试剂盒说明进行标记，标记后的样本使用 LC-MS/MS 方法进行数据采集，对下机数据使用软件 MaxQuant (V1.6.6)进行查库，使用数据库为 Uniprot.Proteome.Rat.20190421。使用 MultiLoc2 进行亚细胞定位预

测，利用 BLAST 比对进行基因本体 (GO)、京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 与蛋白质直系同源簇 (COG) 数据库注释，确定差异蛋白参与的 GO 条目，KEGG 通路、COG 功能。

2.7 数据分析

数据使用 GraphPad Prism 8.0 统计分析软件进行处理，结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组数据比较以单因素方差分析进行检验。

3 结果

3.1 迷迭香酸对高尿酸血症大鼠血清尿酸、XOD 和 ADA 水平的影响

与对照组相比，模型组大鼠血清尿酸水平显著增高，说明造模成功，迷迭香酸组血清尿酸水平显著减少，且呈剂量相关性 ($P<0.01$ 、 0.001)。与模型组相比，迷迭香酸 100 mg/kg 组大鼠血清的 ADA 与 XOD 水平显著降低 ($P<0.05$)，而迷迭香酸 50 mg/kg 组只有 ADA 水平与模型组相比显著降低 ($P<0.05$)，提示迷迭香酸 100 mg/kg 组能有效地降低大鼠血清尿酸、ADA 和 XOD 水平，见图 1。

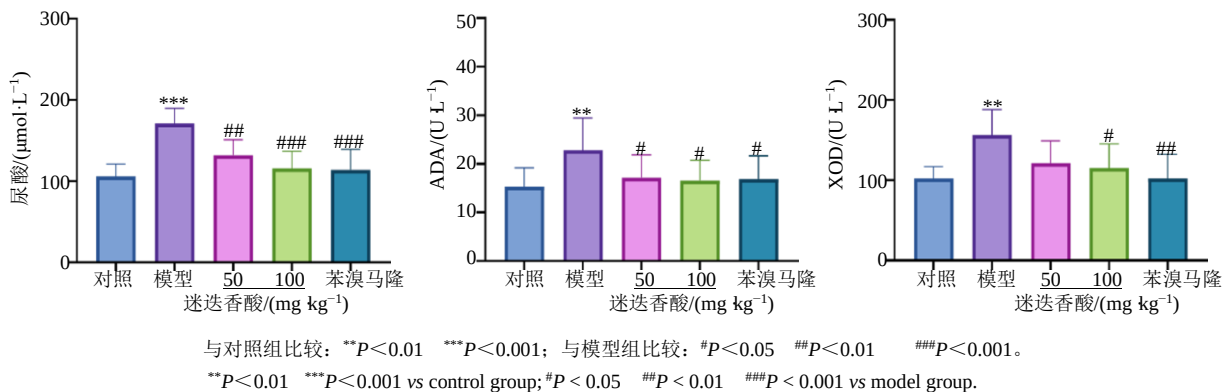


图 1 迷迭香酸对高尿酸血症模型大鼠血清尿酸、ADA 和 XOD 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 1 Effect of rosmarinic acid on serum UA, ADA, and XOD levels in rats with hyperlipemia ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

3.2 迷迭香酸对高尿酸血症大鼠肠道病理形态的影响

如图 2 所示，HE 染色显示，对照组大鼠肠组织细胞形态正常，无明显病变，未见炎症细胞浸润；模型组大鼠肠组织结构受损，绒毛排列不规则，明显变性和肿胀。迷迭香酸 50 mg/kg 组大鼠肠组织部分黏膜层缺失，结构模糊，出现部分炎症细胞浸润。迷迭香酸 100 mg/kg 组大鼠肠组织结构较清晰，黏膜层缺损和炎症细胞浸润得以明显改善。

3.3 迷迭香酸对大鼠肠道尿酸转运体 *ABCG2* 与 *GLUT9* mRNA 的影响

对大鼠肠道组织内的腺苷三磷酸结合盒转运蛋

白 G2(*ABCG2*)、葡萄糖转运蛋白 9(*GLUT9*)mRNA 进行检测，发现在 ig 迷迭香酸后，*ABCG2* mRNA 在大鼠肠组织内表达量与模型组无显著差异，而 *GLUT9* mRNA 在大鼠肠组织内表达量与模型组相比显著降低 ($P<0.05$)，提示迷迭香酸能显著抑制 *GLUT9* mRNA 的表达，见图 3。

3.4 迷迭香酸对高尿酸血症大鼠肠道蛋白的影响

本研究选择迷迭香酸 100 mg/kg 组大鼠回肠开展 TMT 蛋白组学分析，经 TMT 定量蛋白组学的蛋白质鉴定和差异分析，发现模型组与对照组共有 1 896 个差异蛋白，其中其中 876 个蛋白表达上调 ($\log_2FC>1.5$, $P<0.05$)，1 020 个蛋白表达下调

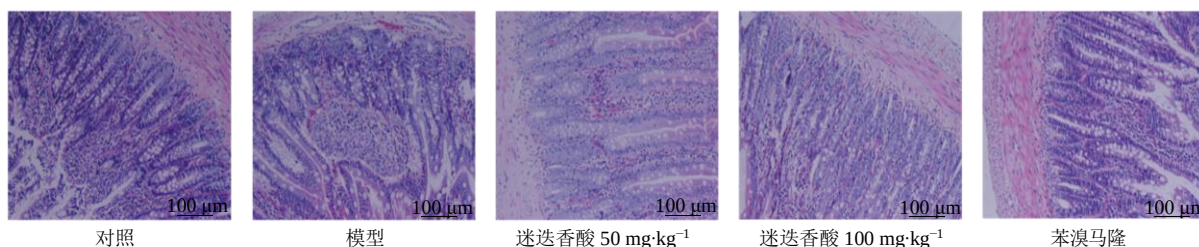
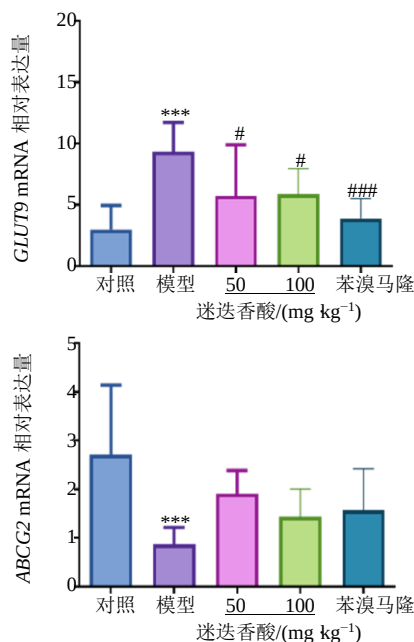


图 2 迷迭香酸对高尿酸模型大鼠肠道组织病理变化的影响 (×200)

Fig. 2 Effect of rosmarinic acid on pathological changes of intestinal tissue in mice with hyperlipemia (×200)



与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ### $P < 0.001$.

*** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ ### $P < 0.001$ vs model group.

图 3 迷迭香酸对高尿酸模型大鼠肠道组织关键基因表达影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)Fig. 3 Effect of rosmarinic acid on the expression of key genes in intestinal and renal tissues of mice with hyperlipemia ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

($\log_2FC > 1.5$, $P < 0.05$); 迷迭香酸 100 mg/kg 给药组与模型组共有 2975 个差异蛋白, 其中 1540 个蛋白表达上调 ($\log_2FC > 1.5$, $P < 0.05$), 1435 个蛋白表达下调 ($\log_2FC > 1.5$, $P < 0.05$), 见图 4。

对上述的差异蛋白进行结构域分析显示, 迷迭香酸 100 mg/kg 组与模型组差异蛋白主要集中在 P-环含有核苷三磷酸水解酶、免疫球蛋白样折叠、免疫球蛋白样结构域超家族、ARM 折叠、蛋白激酶-结构域超家族、免疫球蛋白样结构域等蛋白家族中, 见图 5。

对差异蛋白进行 KEGG 分析, 如图 6 所示, 迷迭香酸 100 mg/kg 组与模型组差异蛋白涉及的信号

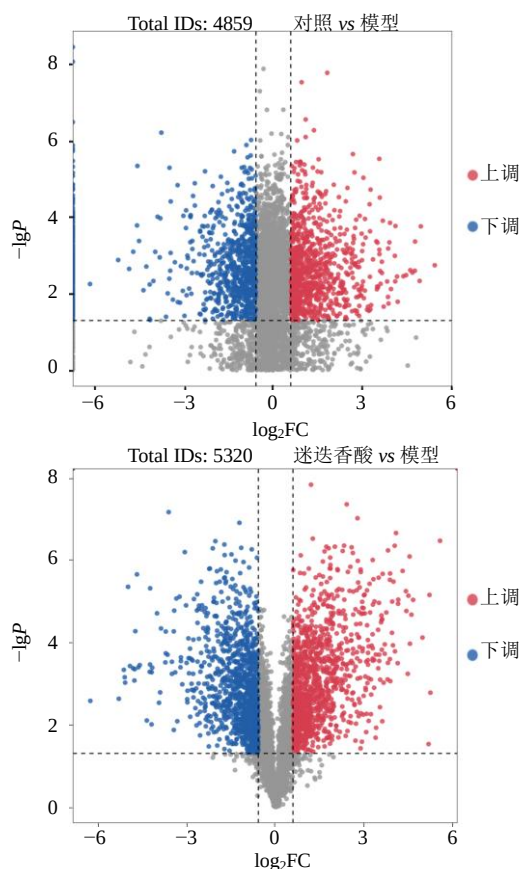


图 4 差异蛋白表达火山图

Fig. 4 Differential protein expression volcano plots

通路主要有 Th1 和 Th2 细胞分化、Th17 细胞分化、N-Glycan 生物合成、细胞黏附分子、细胞循环等信号通路。此外, 对 Th1/2/17 细胞分化通路中的差异蛋白进行分析, 结果如图 7 所示, 与模型组比较, 迷迭香酸 100 mg/kg 组中 P38、细胞外信号调节激酶 (ERK)、信号传导及转录激活蛋白 (STAT)3、STAT1 等的蛋白含量显著降低, 而蛋白磷酸酶 3 (PPP3R)、PPP3C、磷酸酶 Cγ1 (PLCG1)、 κB 抑制因子激酶 (IKK) 的含量显著升高。

4 讨论

目前, 高尿酸血症已成为继糖尿病之外发病率

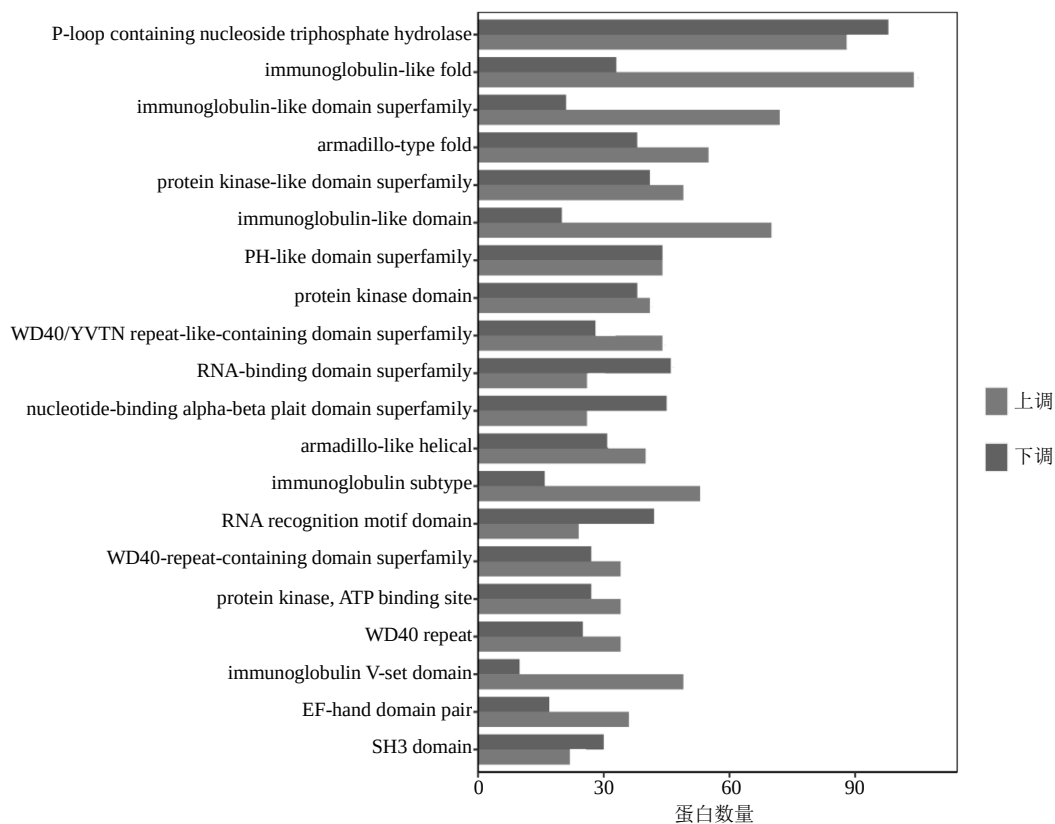


图 5 迷迭香酸组与模型组差异蛋白结构图分析

Fig. 5 Analysis of different protein structure between rosmarinic acid and model group

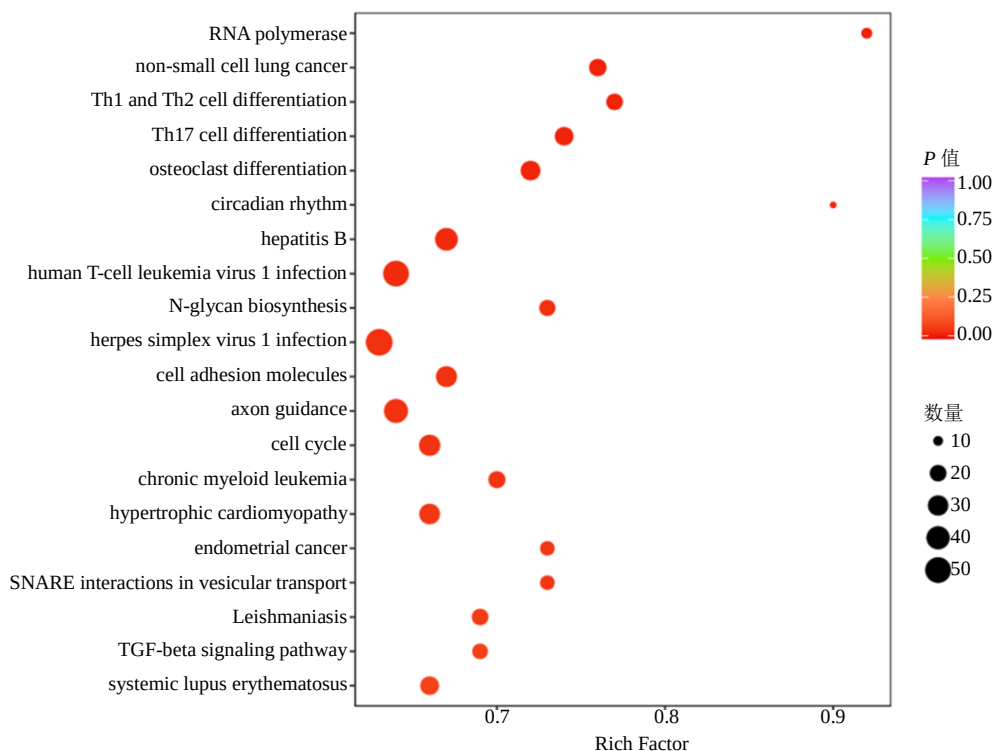


图 6 迷迭香酸组与模型组 KEGG 通路分析

Fig. 6 KEGG pathway analysis of different expression proteins between rosmarinic acid and model group

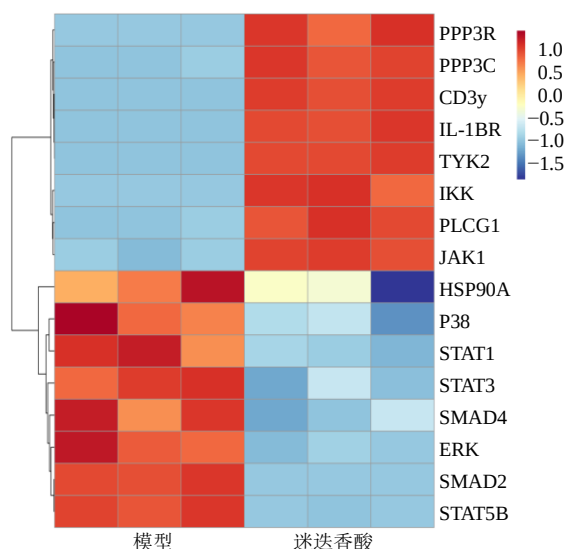


图 7 迷迭香酸组与模型组中 Th1/2/17 细胞分化差异蛋白热图

Fig. 7 Heat maps of Th1/2/17 cell differentiation difference between rosmarinic acid group and model group

第 2 位的代谢类疾病^[16]。现代医学认为尿酸的排泄异常是引发高尿酸血症的主要原因^[17]，在尿酸排泄过程中，约 2/3 的尿酸是通过肾脏排泄，剩余 1/3 通过肠道排泄^[18]，尤其是针对慢性肾病患者，提高肠道对尿酸的排泄是治疗高尿酸血症患者的有效途径。为此，本研究首先验证了迷迭香酸对高尿酸血症的药效，结果显示给予迷迭香酸 4 周后，迷迭香酸可显著降低高尿酸血症大鼠血清尿酸水平。ADA 与 XOD 是尿酸生成过程中的关键酶^[19-20]，与高尿酸血症的形成有着密切的联系。本研究发现在 ig 迷迭香酸 4 周后，迷迭香酸可显著抑制大鼠血清的 ADA 活性 ($P<0.01$)，同时迷迭香酸 100 mg/kg 组还可抑制 XOD 活性 ($P<0.05$)。上述研究结果表明迷迭香酸可能通过抑制 ADA 和 XOD 的活性，从而减少尿酸的合成，达到治疗高尿酸血症的作用。

此外，值得注意的是大量的临床和基础研究发现，高尿酸血症的形成与肠道尿酸转运体 ABCG2 和 GLUT9 的表达密切相关^[21-22]。ABCG2 具有跨膜转运尿酸的功能，在肾小管上皮细胞和肠道上皮细胞等部位均有表达，但在肠道组织内高度表达^[23-24]，而 ABCG2 的表达降低，会导致尿酸的转运功能下降^[25]。GLUT9 是电压依赖性尿酸转运体，参与肠道对尿酸的重吸收^[26]。为探讨迷迭香酸对尿酸转运体关键蛋白的表达，本研究对肠道组织内的 ABCG2 和 GLUT9 进行了 RT-qPCR 定量检测，结果显示迷

迭香酸可显著抑制 GLUT9 mRNA 在回肠组织内表达 ($P<0.05$)。此外，HE 染色显示迷迭香酸还可减少高尿酸血症大鼠的肠道炎症细胞浸润，改善肠屏障。上述结果表明，迷迭香酸可能通过改善肠屏障，下调 GLUT9 在肠道的表达，从而降低肠道对尿酸的重吸收，减少尿酸在体内的蓄积。

为了进一步明晰迷迭香酸对大鼠肠道组织蛋白的影响，本研究采用 TMT 标记蛋白组技术对肠道回肠组织的蛋白进行了检测。与模型组比较，蛋白组测序发现迷迭香酸 100 mg/kg 组给药 4 周后共筛选到 2 975 个差异蛋白 ($\log_2FC>1.5$, $P<0.05$)，通过对差异蛋白的 GO 富集分析发现差异蛋白主要集中在免疫球蛋白调节生物过程。有研究显示高尿酸血症会改变大鼠炎症蛋白的表达^[27]，这与本研究结果一致。其次，本研究对差异蛋白组进行 KEGG 通路分析，发现迷迭香酸 100 mg/kg 组给药后所调控的信号通路主要有 Th1 和 Th2 细胞分化、Th17 细胞分化等。Th1、Th2 和 Th17 细胞主要提供外源性病原体的保护，同时也参与细胞介导的自身免疫^[28-29]。有研究显示高尿酸血症在活化大鼠与人类 T 细胞亚群的分化过程中存在明显差异，Th1 与 Th17 细胞的分化可转化为其他促炎与抗炎亚群，从而提高体内的免疫能力^[30-31]。

作为促炎信号级联中的关键蛋白激酶，P38 可调控相关炎症细胞因子的释放与分泌，与炎症的发生和发展密切相关^[32]；Tao 等^[33]研究发现通过抑制 ERK 可抑制高尿酸损伤诱导的氧化应激，表现为丙二醛降低和超氧化物歧化酶升高，从而减缓尿酸对人体的损害；PPP3R 高表达可缓解骨关节炎模型大鼠关节软骨的病理变化，减少炎症因子释放^[34]；STAT 是各种细胞因子、激素和生长因子的重要下游介质，对启动固有免疫、协调适应性免疫和炎症发挥着重要作用^[30-31]，而尿酸可激活巨噬细胞中 STAT1/3 信号通路，诱导 M1 巨噬细胞极化并释放 M1 巨噬细胞相关因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL) -1 β 和 IL-6^[35-36]。本实验在对 Th1/2/17 细胞分化关键通路中的差异蛋白进行分析发现，迷迭香酸显著抑制了 P38、ERK、STAT3、STAT5 蛋白的表达，促进了 PPP3R、PLCG1、PPP3C 蛋白表达，提示迷迭香酸可能通过调节上述蛋白的表达来调控肠道免疫和炎症，进而发挥治疗高尿酸血症的作用。

综上，迷迭香酸发挥降尿酸药效可能与抑制

ADA 和 XOD 的活性, 调节肠道尿酸转运蛋白 GLUT9 表达和 Th1/2/17 细胞分化通路密切相关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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(6): 461-480.
- [2] Yuan H E, Hu Y Q, Zhu Y Z, *et al.* Metformin ameliorates high uric acid-induced insulin resistance in skeletal muscle cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 443: 138-145.
- [3] 陈晓波, 李诺利, 陈樱君, 等. 钦州地区痛风和高尿酸血症影响因素流行病学研究 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(23): 3470-3472.
- [4] 郑杰, 赵嘉懿, 徐浩. 舟山群岛居民高尿酸血症及痛风的影响因素分析 [J]. 实用预防医学, 2020, 27(12): 1434-1437.
- [5] Chen X M, Yokose C, Rai S K, *et al.* Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The national health and nutrition examination survey, 2007-2016 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(6): 991-999.
- [6] Ferella L, Bastón J I, Bilotas M A, *et al.* Active compounds present in *Rosmarinus officinalis* leaves and *Scutellaria baicalensis* root evaluated as new therapeutic agents for endometriosis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2018, 37(6): 769-782.
- [7] Chang J G, Tu S J, Huang C M, *et al.* Single-cell RNA sequencing of immune cells in patients with acute gout [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 22130.
- [8] Lowell C A. Hyperuricemia reduces neutrophil function [J]. *Blood*, 2022, 139(23): 3354-3356.
- [9] 张秋珍, 吴雪君, 许城城, 等. 降尿酸类药物安全性分析及用药建议 [J]. 现代医院, 2022, 22(4): 643-649.
- [10] 文露, 陈力, 何绪成, 等. 基于 FDA 不良事件报告系统数据库的别嘌醇和非布司他不良事件信号挖掘研究 [J]. 医药导报, 2024, 43(4): 639-647.
- [11] Noor S, Mohammad T, Rub M A, *et al.* Biomedical features and therapeutic potential of rosmarinic acid [J]. *Arch Pharm Res*, 2022, 45(4): 205-228.
- [12] 龙苗苗, 程贤, 赵振东, 等. 迷迭香酸药理作用及其递送系统的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3715-3724.
- [13] 陈佩琼, 侯雪茜, 许晨, 等. 基于谱效关系探讨猫须草降尿酸物质基础 [J]. 中医学报, 2021, 36(5): 1057-1063.
- [14] 王雨, 林志健, 曲聪聪, 等. 高尿酸血症大鼠氧化应激介导的“肠-肾”尿酸排泄研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(4): 310-316.
- [15] Boonyarikpunchai W, Sukrong S, Towiwat P. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of rosmarinic acid isolated from *Thunbergia laurifolia* Lindl [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 124: 67-73.
- [16] 李雅楠, 侯云霞, 李鸿斌. 肠道菌群与尿酸相关性疾病的研究进展 [J]. 临床荟萃, 2021, 36(1): 80-83.
- [17] Dincer H E, Dincer A P, Levinson D J. Asymptomatic hyperuricemia: To treat or not to treat [J]. *Cleve Clin J Med*, 2002, 69(8): 594, 597, 600-602.
- [18] Ichida K, Matsuo H, Takada T, *et al.* Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 764.
- [19] Tong Y L, Li Z W, Wu Y K, *et al.* Lotus leaf extract inhibits ER⁻ breast cancer cell migration and metastasis [J]. *Nutr Metab*, 2021, 18(1): 20.
- [20] Zhang D, Zhao M J, Li Y M, *et al.* Natural xanthine oxidase inhibitor 5-O-caffeoylshikimic acid ameliorates kidney injury caused by hyperuricemia in mice [J]. *Molecules*, 2021, 26(23): 7307.
- [21] 何雪琴, 任燕妮, 王宏保, 等. 血尿酸水平的影响因素及与 SLC2A9 基因多态性的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(16): 1921-1924.
- [22] 徐达. 基于冷冻电镜的人 ABC 转运蛋白 ABCG1 和 ABCD4 结构与功能研究 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2023.
- [23] Homolya L. Medically important alterations in transport function and trafficking of ABCG2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2786.
- [24] Hoque K M, Dixon E E, Lewis R M, *et al.* The ABCG2 Q141K hyperuricemia and gout associated variant illuminates the physiology of human urate excretion [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2767.
- [25] Bartos Z, Homolya L. Identification of specific trafficking defects of naturally occurring variants of the human ABCG2 transporter [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 615729.
- [26] Nakanishi T, Ohya K, Shimada S, *et al.* Functional cooperation of URAT1 (SLC22A12) and URATv1 (SLC2A9) in renal reabsorption of urate [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(3): 603-611.
- [27] 王禹博. 软枣猕猴桃黄酮类化合物降尿酸机制研究 [D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2024.
- [28] Nakasone M, Nakaso K, Horikoshi Y, *et al.* Preconditioning by low dose LPS prevents subsequent LPS-induced severe liver injury via Nrf2 activation in mice [J]. *Yonago Acta Med*, 2016, 59(3): 223-231.
- [29] Li X J, Wang Z, Zou Y L, *et al.* Pretreatment with lipopolysaccharide attenuates diethylnitrosamine-caused

- liver injury in mice via TLR4-dependent induction of Kupffer cell M2 polarization [J]. *Immunol Res*, 2015, 62(2): 137-145.
- [30] Bohat á J, Horv áhov á Veronika, Pavl kov á M, *et al*. Circulating microRNA alternations in primary hyperuricemia and gout [J]. *Arthritis Res Ther*, 2021, 23(1): 186.
- [31] 冯丹. miR17-92 簇在痛风中的作用机制及临床意义 [D]. 南充: 川北医学院, 2024.
- [32] 李孟娜, 朱明钱, 陈鑫, 等. 升阳益胃汤对慢性胃炎小鼠胃组织病理变化及 p38、ERK 蛋白表达的影响 [J]. *中国中医药科技*, 2024, 31(2): 200-202.
- [33] Tao M, Shi Y F, Tang L X, *et al*. Blockade of ERK1/2 by U0126 alleviates uric acid-induced EMT and tubular cell injury in rats with hyperuricemic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(4): 660-673.
- [34] 刘大凯, 郑希福, 李安石. 黄芩总黄酮对大鼠膝骨性关节炎软骨组织 Camk2d、Ppp3r2 表达的影响 [J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2022, 32(3): 241-245.
- [35] Yu W, Liu W D, Xie D, *et al*. High level of uric acid promotes atherosclerosis by targeting NRF2-mediated autophagy dysfunction and ferroptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 9304383.
- [36] Sato V H, Sungthong B, Rinthong P O, *et al*. Pharmacological effects of Chatuphalatika in hyperuricemia of gout [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 76-85.

[责任编辑 高源]