

药芹二糖苷 A 治疗高尿酸血症小鼠的作用机制

张宽顺¹, 朱春胜², 石琳^{1*}

1. 河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院) 血液科, 河南 郑州 450046

2. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 探讨药芹二糖苷 A 治疗高尿酸血症小鼠的药效机制。 **方法** 采用氧嗪酸钾与腺嘌呤诱导高尿酸血症小鼠模型, 小鼠随机分为对照组、模型组、苯溴马隆组、药芹二糖苷 A (10、20 mg/kg) 组。检测小鼠血清尿酸 (UA)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (CRE)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 苏木素-伊红 (HE) 染色观察药芹二糖苷 A 对小鼠肾脏病理的影响, 蛋白免疫印迹法检测肾脏核心蛋白的表达。 **结果** 与模型组比较, 药芹二糖苷 A 可显著降低模型小鼠血清 UA、BUN、CRE, 减少炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01); HE 显示药芹二糖苷 A 可改善肾脏囊腔水肿和肾小管萎缩, 减小肾小球体积; Western blotting 显示药芹二糖苷 A 可显著升高肾脏有机阴离子转运体 3 (OAT3) 蛋白表达量, 降低葡萄糖转运体 9 (GLUT9) 和尿酸盐阴离子转运体 (URAT1) 蛋白表达量 ($P < 0.01$)。 **结论** 药芹二糖苷 A 发挥治疗高尿酸血症的机制可能与改善肾功能, 降低炎症因子的释放及调控肾脏 OAT3、GLUT9 和 URAT1 蛋白表达有关。

关键词: 药芹二糖苷 A; 高尿酸血症; 炎症因子; 有机阴离子转运体 3; 葡萄糖转运体 9; 尿酸盐阴离子转运体

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)11-2740-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.002

Mechanism of graveobioside A in treatment of hyperuricemia

ZHANG Kuanshun¹, ZHU Chunsheng², SHI Lin¹

1. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

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

Abstract: Objective To investigate the therapeutic mechanism of graveobioside A in treatment of hyperuricemia. **Methods** Potassium oxonate and adenine were used to induce hyperuricemia mouse model. The mice were randomly divided into control group, model group, benbromarone group, and graveobioside A (10, 20 mg/kg) group. The levels of serum UA, BUN, CRE, IL-1 β , IL-6, and TNF- α were detected. The effects of graveobioside A on renal pathology in mice were observed by HE staining. The expression of renal core protein was detected by Western blotting. **Results** Compared with model group, CRE, UA, BUN, and CRE in serum of graveobioside A group were significantly decreased, and the levels of inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF- α were decreased ($P < 0.05$, 0.01). HE showed that graveobioside A could improve renal cystic edema and renal tubule atrophy, and reduce glomerular volume. Western blotting showed that graveobioside A significantly increased the expression of OAT3 protein in kidney, and decreased the expression of GLUT9 and URAT1 protein ($P < 0.01$). **Conclusions** The mechanism of graveobioside A in treatment of hyperuricemia may be related to improving renal function, reducing the release of inflammatory factors, and regulating the expression of kidney OAT3, GLUT9 and URAT1 proteins.

Key words: graveobioside A; hyperuricemia; inflammatory factors; OAT3; GLUT9; URAT1

近年来, 随着经济的快速发展和人类饮食结构的转变, 传统的以蔬菜和碳水化合物为主的饮食向以肉类、奶制品、高蛋白等富含嘌呤的食物转变, 高尿酸血症的发病率在逐年提高^[1-2]。《成人高尿酸

血症与痛风食养指南 (2024 年版)》中提到目前我国高尿酸血症患者比例逐年上涨, 并且呈现年轻化趋势^[3]。目前我国 15 岁及以上的人群约有 16.4% 患有高尿酸血症, 且男性是女性的 2 倍, 其中以广东、

收稿日期: 2024-09-18

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20190273)

作者简介: 张宽顺, 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为中西医结合临床。E-mail: zks15638510120@163.com

*通信作者: 石琳, 女, 博士, 主任中医师, 研究方向为中医学。E-mail: slin7085@163.com

广西、海南患病率最高,已高达 25.5%^[4]。值得注意的是,高尿酸血症在我国已成为除高血压、高血糖、高血脂外影响人类健康的“第四高”,已发展成为人类面临的全球性公共卫生问题^[5]。此外,大量的流行病学和遗传学研究表明,高尿酸血症在冠状动脉疾病、心力衰竭、慢性肾脏病和心血管死亡风险中发挥着独立作用^[6-7]。临床研究发现,90%的原发性高尿酸血症属于排泄障碍性类型^[8]。其中肾脏负责清除人体 2/3 的尿酸(UA),该过程需要肾脏各种尿酸盐转运蛋白的参与,根据功能将其分为尿酸重吸收蛋白和尿酸分泌蛋白 2 大类^[9]。尿酸分泌蛋白包括有机阴离子转运体 1(OAT1)、有机阴离子转运体 3(OAT3)、三磷酸腺苷结合转运蛋白 G2(ABCG2)等;尿酸重吸收蛋白包括尿酸盐阴离子转运体(URAT1)、葡萄糖转运体 9(GLUT9)等^[10-11]。此外,位于肾小管上皮细胞中 PDZ 结构域蛋白 1(PDZK1),是一个由 4 个 PDZ 结构域的支架蛋白,也是调控多种转运蛋白的骨架蛋白^[12]。有学者发现 PDZK1 可特异性识别 URAT1、ABCG2 等尿酸转运蛋白进而参与机体对 UA 的转运^[13-14]。因此,这些靶点已成为研究高尿酸血症药物开发的热点。

芹菜俗称香芹、药芹,是伞形科旱芹属 1 年或 2 年生草本植物,最早记载于《神农本草经》^[15]。芹菜籽在传统维吾尔族医学和印度阿育吠陀医学中用于治疗泌尿系结石、肠道疾病、痛风、类风湿关节炎等疾病已有数千年的历史^[15-17]。现代药理研究证实,药芹二糖苷 A 作为芹菜籽中黄酮类主要成分之一,具有广泛的抗炎、抗肿瘤、抗氧化、降糖等活性^[18-19]。药芹二糖苷 A 在治疗高尿酸血症领域具有独特的疗效,然而其作用机制还未阐明^[20]。因此,本研究将结合动物实验开展药芹二糖苷 A 治疗高尿酸血症的作用机制研究,以期药芹二糖苷 A 降 UA 新药的开发提供参考。

1 材料与方法

1.1 药物

药芹二糖苷 A(质量分数>95%,成都普思生物科技股份有限公司,货号 PS1721-0200mg);苯溴马隆片(规格 50 mg/片,德国赫曼大药厂公司,批号 2007339)。

1.2 试剂

UA 试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号 141161);尿素氮(BUN)试剂盒(批号 20231108)、肌酐(CRE)试剂盒(批号 20230915)

均购自南京建成生物工程研究所。白细胞介素-1 β (IL-1 β) ELISA 试剂盒(批号 AK0628F42197)、白细胞介素-6(IL-6) ELISA 试剂盒(批号 AK0821F81732)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA 试剂盒(批号 AK0358F75149)均购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司。羧甲基纤维素钠(CMC-Na,上海源叶生物科技有限公司,货号 S14016-500 g)。腺嘌呤(上海百研生物科技有限公司,货号 V900471-25G)。氧嗪酸钾(上海源叶生物科技有限公司,货号 S17112-500 g)。GLUT9 抗体(Millipore 公司,货号 ABN407);URAT1 抗体(ABBIOTEC 公司,货号 250521);OAT3 抗体(北京博奥森生物技术有限公司,货号 bs-0609R)。RIPA 裂解液(货号 AQ522-100 mL)、蛋白酶抑制剂(货号 AQ551-1 mL)、5 \times SDS-PAGE Loading Buffer(货号 AQ107-20 mL)均购自北京翱擎生物科技有限公司。BCA 蛋白定量试剂盒(新赛美生物科技有限公司,货号 WB6501);Tris(北京百瑞极生物科技有限公司,货号 BN20006)。甘氨酸(货号 G8200)、SDS(货号 S8010)、30%丙烯酰胺溶液(货号 A1010)、1M Tris-HCl 缓冲液(pH 6.8)、1.5 M Tris-HCl 缓冲液(pH 8.8)均购自北京索莱宝科技有限公司。

1.3 仪器与设备

酶标仪(美国 BioTek 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);超速低温高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);MM400 冷冻混合球磨仪(德国 Retsch 公司);YB3002 分析天平(上海力能电子仪器公司);电泳仪(北京六一生物科技有限公司);恒温水浴锅(北京医疗设备厂);Bio-Rad ChemiDoc XRS+成像系统(美国 Bio-rad 公司)。

1.4 分组及给药

SPF 级雄性 5 周龄昆明品系小鼠 40 只,体重(20 \pm 2) g,购自北京 SPF 实验动物技术有限公司(北京)。实验动物饲养在标准化环境条件下,可自由进食和饮水。动物实验经郑州大学第一附属医院动物保护与伦理委员会批准(批准号 2022-KY-0627-001)。适应性喂养 1 周后,将 40 只小鼠随机分为对照组、模型组、苯溴马隆组、药芹二糖苷 A(10、20 mg/kg)组。模型组 ig 氧嗪酸钾 500 mg/kg+腺嘌呤 24 mg/kg^[21],在模型组的基础上,苯溴马隆组 ig 20 mg/kg,药芹二糖苷 A 组分别 ig 10、20 mg/kg

药芹二糖苷 A^[22], 给药周期为 14 d。对照组给予饮用水, ig 体积为 10 mL/kg。

1.5 样本收集及处理

实验第 14 天小鼠禁食 12 h, 不禁水。ip 戊巴比妥钠溶液进行麻醉取材, 取眼后静脉丛血, 3 000 r/min 下离心 10 min, 分离血清, 剪取部分肾脏, 部分放入 4% 多聚甲醛固定, 部分放入冻存管, 立即投入液氮, -80 °C 保存, 用于检测关键转运体的表达。

1.6 指标检测

ELISA 试剂盒检测血清 UA、BUN、Cr、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平。

1.7 肾脏病理学观察

将适当大小的肾组织固定于 4% 多聚甲醛中, 固定后的组织包埋于石蜡中。切成 5 μ m 厚, 行苏木精 - 伊红 (HE) 染色, 并在光学显微镜下观察肾组织病理学改变。

1.8 免疫印迹法检测蛋白表达

称取各组小鼠肾组织 30 mg 置 1.5 mL EP 管中, 剪碎, 加入 300 μ L 含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液 (RIPA 与蛋白酶抑制剂比例为 100 : 1), 使用组织研磨机匀浆肾组织。匀浆液使用 1 000 r/min, 4 °C 离心 10 min, 吸取上清液, 加入 5 \times Loading buffer, 金属浴 100 °C 加热 10 min, BCA 发测定各样本蛋白浓度。制备 12% SDS-PAGE 胶, 按照 40 μ g 等质量上样, 将电泳装置接入电源, 先以恒压 80 V 电泳 30 min 至溴酚蓝前沿到达分离胶, 其次恒压 120 V 电泳 1.5 h 直至溴酚蓝到达分离胶底部。电泳结束后, 按照海绵、滤纸、胶、PVDF 膜、滤纸、海绵的顺序在恒流 300 mA-1.5 h 条件下转膜。转膜结束后, 将 PVDF 膜放入盛有 5% 脱脂牛奶的容器中室

温摇床孵育 1 h。封闭结束后 1 \times TBST 洗膜 5 min \times 6 次, 加入一抗 GLUT9 (1 : 1 000)、URAT1 (1 : 1 000)、OAT3 (1 : 1 000), 4 °C 过夜。将一抗孵育过夜的 PCDF 膜使用 1 \times TBST 洗膜 5 min \times 6 次, 室温孵育二抗 (1 : 10 000) 1 h, 1 \times TBST 洗膜 5 min \times 6 次。采用增强型化学发光试剂检测信号, Image J 软件测量蛋白条带灰度值。

1.9 数据处理

实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 GraphPad Prism 8.01 进行数据处理和分析。采用 Image-Pro Plus 6.0 软件进行 Western blotting 分析。

2 结果

2.1 高尿酸血症小鼠 UA 及肾功能的影响

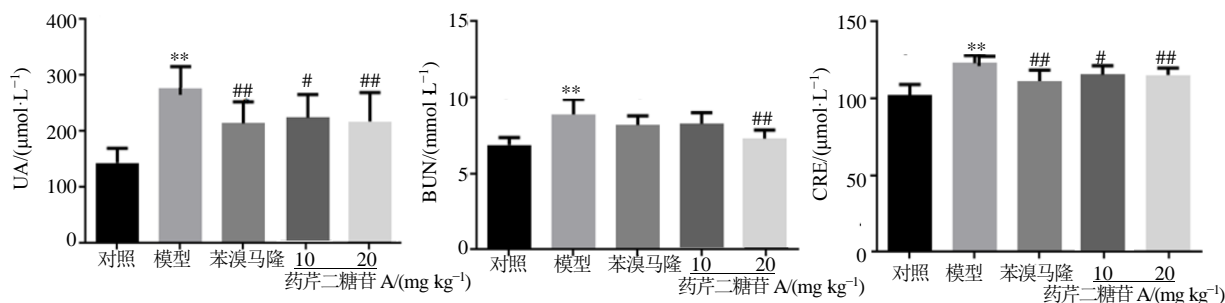
如图 1 所示, 与对照组比较, 模型组 UA、BUN、CRE 水平均显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 药芹二糖苷 A 各剂量组 UA 和 CRE 水平均显著降低 ($P < 0.05, 0.01$); 药芹二糖苷 A 20 mg/kg 组 BUN 水平显著降低 ($P < 0.01$)。

2.2 对高尿酸血症小鼠炎症因子的影响

如图 2 所示, 与对照组比较, 模型组 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 药芹二糖苷 A 组能够显著降低血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平 ($P < 0.01, 0.05$)。

2.3 对高尿酸血症小鼠肾脏病理形态的影响

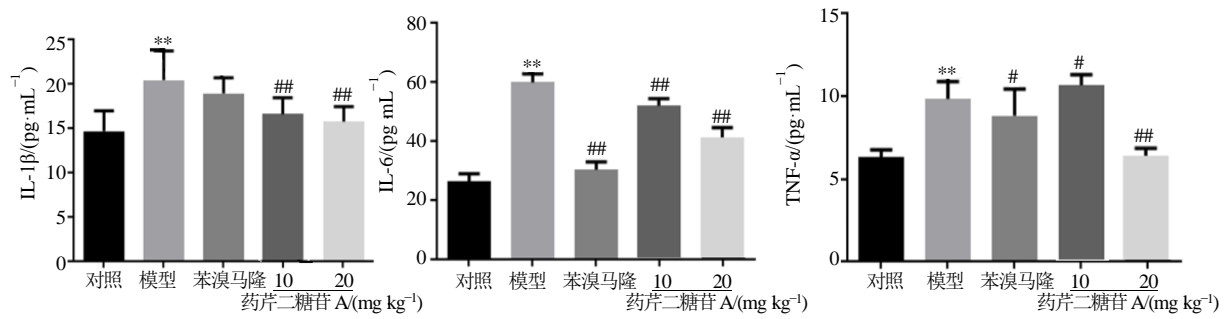
图 3 为各组小鼠肾脏组织病理学 HE 染色结果。通过对肾脏组织进行 HE 染色发现, 对照组小鼠肾脏组织结构清晰完整且排列致密有序。模型组小鼠肾小球体积萎缩, 囊腔水肿, 肾小管萎缩, 排列疏松。药芹二糖苷 A 组相较于模型组, 肾脏病理结构明显改善, 肾小球体积增大及囊腔水肿改善, 肾小



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。
** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 1 药芹二糖苷 A 对高尿酸血症小鼠血清 UA 和肾功能指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 1 Effect of graveobioside A on serum UA and renal function in hyperuricemia mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ 。
** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group.

图 2 药芹二糖苷 A 对高尿酸血症小鼠血清炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 2 Effect of graveobioside A on serum inflammatory factors in hyperuricemia mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

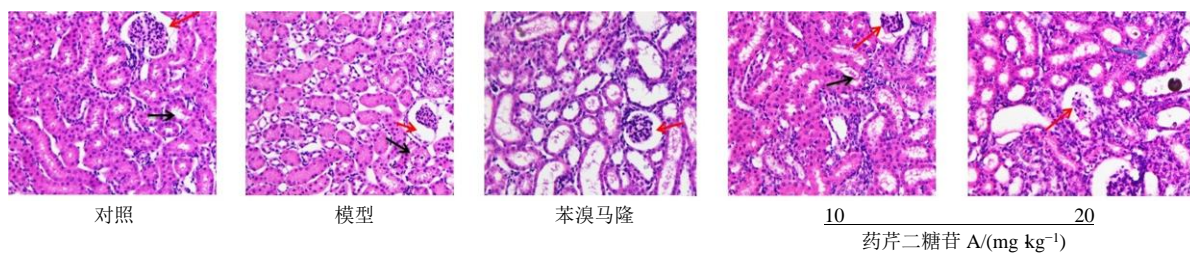


图 3 药芹二糖苷 A 对高尿酸血症小鼠肾脏组织病理形态的影响 ($\times 100$)

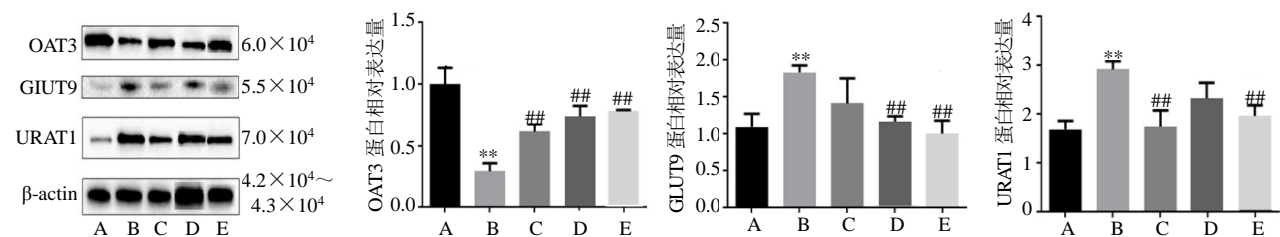
Fig. 3 Effect of graveobioside A on the pathological morphology of kidney tissue in hyperuricemia mice ($\times 100$)

管萎缩改善, 排列较紧密。

2.4 高尿酸血症小鼠肾脏 OAT3、URAT1、GLUT9 蛋白表达的影响

如图 4 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠肾脏组织 OAT3 蛋白表达量显著降低, GLUT9 和 URAT1

蛋白表达量显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 药芹二糖苷 A 10、20 mg/kg 组 OAT3 蛋白表达量显著升高, GLUT9 蛋白表达量显著降低 ($P < 0.01$); 药芹二糖苷 A 20 mg/kg 组 URAT1 蛋白表达量显著降低 ($P < 0.01$)。



A-对照, B-模型, C-苯溴马隆, D-药芹二糖苷 10 mg kg⁻¹, E-药芹二糖苷 20 mg kg⁻¹; 与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$ 。
A-control, B-model, C-benzbromarone, D-graveobioside A, E-graveobioside A 00 mg kg⁻¹; ** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group.

图 4 药芹二糖苷 A 对高尿酸血症小鼠肾脏 OAT3、GLUT9、URAT1 蛋白表达量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effect of graveobioside A on protein expression of renal OAT3, GLUT9, and URAT1 in hyperuricemia mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3 讨论

目前市场上流通的降 UA 药物主要包括抑制 UA 生成和促进 UA 排泄 2 大途径, 其中苯溴马隆、丙磺舒等促 UA 排泄药物在临床使用中常出现药疹、泌尿系统、肝肾脏损害等不良反应^[23], 非布司他抑制 UA 生成作用强大, 不良反应较小, 然而其

价格昂贵, 患者经济负担沉重^[24]。近 2 年为满足的临床需求, 多种新型降 UA 药物研发应运而生。

徐娜^[25]研究发现芹菜籽具有良好的降 UA 药效, 并采用 LD-DAD-MS/MS 分析发现芹菜籽提取物含有药芹二糖苷 A 成分。Chen 等^[22]采用体外酶抑制活性研究发现药芹二糖苷 A 对黄嘌呤氧化酶

(XOD) 具有较强的抑制活性, 其 IC_{50} 值为 $(77.36 \pm 4.70) \mu\text{g/mL}$ 。本研究结果表明, 与模型组相比, 药芹二糖苷 A 能显著降低血清 UA 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 且能显著改善腺嘌呤和氧嗪酸钾引起的肾损伤, 降低血清 BUN 和 CRE 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01)。此外, 药芹二糖苷 A 还能够显著降低模型小鼠的血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 改善肾小球体积增大、囊腔水肿和肾小管萎缩等病理形态。

值得注意的是, 随着人类全基因组测序的迅速发展, 与 UA 相关的转运体得到了详细的研究和阐述。其中 GLUT9 作为葡萄糖转运载体家族成员, 除参与葡萄糖及果糖在肾和肝的转运外, 也是高效的尿酸转运体, 参与体内尿酸盐的重吸收^[26]。1 项统计研究结果显示, GLUT9 突变会增加个体 62% 的高尿酸血症患病风险^[27], 可见 GLUT9 与人群高尿酸血症关系密切。动物实验结果显示, 药芹二糖苷 A 可显著升高模型小鼠肾脏 OAT3 蛋白表达, 降低 GLUT9 和 URAT1 蛋白表达 ($P < 0.01$), 提示药芹二糖苷 A 可能通过调控上述尿酸转运体的表达降低 UA 在体内的蓄积发挥治疗作用。

综上, 药芹二糖苷 A 发挥治疗高尿酸血症的机制可能通过改善肾功能, 降低炎症因子的释放, 及调控肾脏 OAT3、GLUT9 和 URAT1 蛋白表达有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang C W, Li L J, Zhang Y P, *et al.* Recent advances in fructose intake and risk of hyperuricemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110795.
- [2] 王钊, 张悦怡, 刘田园, 等. 四妙散改善高尿酸血症和肾损伤以及调节肾脏线粒体相关蛋白的作用研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(13): 4177-4185.
- [3] 方海琴, 姜萍, 王永俊, 等. 成人高尿酸血症与痛风饮食指南(2024 年版) [J]. *卫生研究*, 2024, 53(3): 352-356.
- [4] Li Y, Shen Z Y, Zhu B W, *et al.* Demographic, regional and temporal trends of hyperuricemia epidemics in mainland of China from 2000 to 2019: A systematic review and meta-analysis [J]. *Glob Health Action*, 2021, 14(1): 1874652.
- [5] 金剑. 高尿酸血症危险的第四高 [J]. *江苏卫生保健*, 2016(23): 23.
- [6] Piani F, Agnoletti D, Borghi C. Advances in pharmacotherapies for hyperuricemia [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2023, 24(6): 737-745.
- [7] Jiang L L, Gong X, Ji M Y, *et al.* Bioactive compounds from plant-based functional foods: A promising choice for the prevention and management of hyperuricemia [J]. *Foods*, 2020, 9(8): 973.
- [8] 程远磊, 李飞. 尿酸转运蛋白的研究现状 [J]. *湖北医药学院学报*, 2017, 36(5): 470-473.
- [9] Zhu C S, Sun B, Zhang B, *et al.* An update of genetics, comorbidities and management of hyperuricaemia [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(10): 1305-1316.
- [10] Wang Z, Cui T, Ci X Y, *et al.* The effect of polymorphism of uric acid transporters on uric acid transport [J]. *J Nephrol*, 2019, 32(2): 177-187.
- [11] Long W T, Panwar P, Witkowska K, *et al.* Critical roles of two hydrophobic residues within human glucose transporter 9 (hSLC2A9) in substrate selectivity and urate transport [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(40): 15292-15303.
- [12] Anzai N, Miyazaki H, Noshiro R, *et al.* The multivalent PDZ domain-containing protein PDZK1 regulates transport activity of renal urate-anion exchanger URAT1 via its C terminus [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(44): 45942-45950.
- [13] 李秋睿, 李玲, 林华. 肠道尿酸排泄及相关转运体的研究进展 [J]. *国际药学研究杂志*, 2019, 46(4): 261-265.
- [14] Chen M, Lu X Y, Lu C, *et al.* Soluble uric acid increases PDZK1 and ABCG2 expression in human intestinal cell lines via the TLR4-NLRP3 inflammasome and PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 20.
- [15] 曲聪聪, 王雨, 张冰, 等. 芹菜籽的药学研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(11): 5295-5299.
- [16] Zhou Y, Taylor B, Smith T J, *et al.* A novel compound from celery seed with a bactericidal effect against *Helicobacter pylori* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(8): 1067-1077.
- [17] Amat N, Umar A, Hoxur P, *et al.* Traditional Uighur Medicine Karapxa Decoction, inhibits liver xanthine oxidase and reduces serum uric acid concentrations in hyperuricemic mice and scavenges free radicals *in vitro* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 131.
- [18] Ahmed S S T, Fahim J R, Youssif K A, *et al.* Comparative study of the chemical composition and anti-proliferative activities of the aerial parts and roots of *Apium graveolens* L.(celery) and their biogenic nanoparticles [J]. *S Afr J Bot*, 2022, 151: 34-45.
- [19] Zhang C, Yu J, Tu Q, *et al.* Antioxidant capacities and enzymatic inhibitory effects of different solvent fractions and major flavones from celery seeds produced in different geographic areas in China [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(8): 1542.
- [20] Zhang C, Zhao M, Jiang B, *et al.* Extraction optimization, structural characterization and potential alleviation of

- hyperuricemia by flavone glycosides from celery seeds [J]. *Food Funct*, 2022, 13(19): 9832-9846.
- [21] 宋针珍, 梁芳, 陈佳, 等. 木姜叶柯叶改善小鼠高尿酸血症肾病作用及其机制 [J]. *医药导报*, 2024, 43(6): 855-861.
- [22] Chen J J, Yang T H, Lu C J, *et al.* Xanthine oxidase inhibitory constituents of celery seeds [J]. *Ann Nutr Metab*, 2017, 71(1): 1347-1348.
- [23] Dong Y, Zhao T, Ai W, *et al.* Novel urate transporter 1 (URAT1) inhibitors: a review of recent patent literature (2016-2019) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29(11): 871-879.
- [24] Roddy E, Doherty M. Treatment of hyperuricaemia and gout [J]. *Clin Med*, 2013, 13(4): 400-403.
- [25] 徐娜. 芹菜籽活性成分及其抗痛风新药研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [26] Zhu C S, Sun B, Zhang B, *et al.* An update of genetics, comorbidities and management of hyperuricaemia [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(10): 1305-1316.
- [27] Hamajima N, Okada R, Kawai S, *et al.* Significant association of serum uric acid levels with SLC2A9 rs11722228 among a Japanese population [J]. *Mol Genet Metab*, 2011, 103(4): 378-382.

[责任编辑 高源]