

本文引用:汪永辉,萧 闵,李 瑛,马 琰,江晓翠,王 岚,龚 健,王武胜. 参苓白术散调节 AMPK、ABCG2 改善高尿酸血症模型小鼠尿酸的实验研究[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(12):1982–1987.

参苓白术散调节 AMPK、ABCG2 改善高尿酸血症 模型小鼠尿酸的实验研究

汪永辉¹, 萧 闵^{2*}, 李 瑛¹, 马 琰¹, 江晓翠², 王 岚¹, 龚 健³, 王武胜³

(1.湖北中医药大学黄家湖医院,湖北 武汉 430065;2.湖北中医药大学中医药实验中心,湖北 武汉 430065;

3.湖北中医药大学,湖北 武汉 430065)

〔摘要〕 目的 明确参苓白术散调节 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/ATP 结合盒转运体 G2(ATP-binding cassette transporter G2, ABCG2)通路降低高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)模型小鼠尿酸(uric acid, UA)的作用机制。**方法** 将 36 只雄性昆明小鼠随机分为空白组、模型组、中药组、西药组 4 组。空白组除外,其余各组腹腔注射氧嗪酸钾悬液(0.6 g/kg)连续 7 d,建立 HUA 小鼠模型,参苓白术散干预 14 d;采用生化法检测血清 UA、谷草转氨酶(aspartate aminotransaminase, AST)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)含量,ELISA 法检测血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(cystatin C, CysC)含量,HE 染色法观察肝、肾、回肠组织病理变化,Western blot 检测回肠组织 ABCG2、磷酸化的 AMPK(phosphorylated AMPK, p-AMPK)表达,RT-qPCR 检测 ABCG2 mRNA 表达。**结果** 与空白组比较,模型组 UA、CysC 含量均显著升高($P<0.01$),p-AMPK、ABCG2 蛋白及 ABCG2 mRNA 含量均明显降低($P<0.01$)。与模型组比较,西药组和中药组 UA 含量均显著降低($P<0.01$),p-AMPK、ABCG2 蛋白及 ABCG2 mRNA 含量均明显升高($P<0.01$);中药组 CysC 含量显著降低($P<0.01$)。空白组肾小球大小均匀,结构清晰;模型组肾间质有炎性细胞浸润,上皮细胞轻微脱落;中药组及西药组上皮细胞脱落症状有所改善。空白组回肠组织黏膜皱襞规则,肠绒毛完整、整齐、密集;模型组肠绒毛短小,隐窝深度变浅,肠黏膜上皮细胞损伤;西药组和中药组肠黏膜上皮细胞损伤有所改善。参苓白术散对肝功能及肝组织形态均无明显损伤。**结论** 参苓白术散通过调节 HUA 小鼠肠组织 AMPK 磷酸化,升高 ABCG2 表达,降低血清 UA 含量以治疗 HUA,且无肝功能损伤。

〔关键词〕 高尿酸血症;参苓白术散;尿酸;半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C;AMP 活化蛋白激酶;ATP 结合盒转运体 G2

〔中图分类号〕 R259

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.12.005

Experimental study on Shenling Baizhu Powder's effects on uric acid in hyperuricemia model mice through AMPK and ABCG2

WANG Yonghui¹, XIAO Min^{2*}, LI Ying¹, MA Long¹, JIANG Xiaocui², WANG Lan¹, GONG Jian³, WANG Wusheng³

(1. Huangjiahu Hospital of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China;

2. Experimental Center of Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China;

3. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China)

〔Abstract〕 Objective To clarify the mechanism of Shenlin Baizhu Powder (SIBZP) regulating AMP activated protein kinase (AMPK)/ATP-binding cassette transporter G2 (ABCG2) pathway to reduce uric acid (UA) in hyperuricemia (HUA) model mice.

〔收稿日期〕 2022-09-28

〔基金项目〕 湖北省卫生健康委员会中医类面上项目(ZY2021M060)。

〔第一作者〕 汪永辉,女,硕士,副主任医师,研究方向:肾脏疾病的中西医结合治疗与研究。

〔通信作者〕 * 萧 闵,女,博士,副研究员,E-mail:531637551@qq.com。

Methods Thirty six male Kunming mice were randomly divided into four groups: blank group, model group, Chinese medicine group, and Western medicine group. Except the blank group, the other groups were injected intraperitoneally with potassium oxyazinate suspension (0.6 g/kg) for 7 d to establish the HUA mice model. SLBSP was then given intragastrically for 14 d. After the above intervention, the content of serum UA, aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were detected by biochemical method; the content of serum cystatin C (CysC) was detected by ELISA, and the histopathological changes of liver, kidney and ileum were observed by HE staining. The expression levels of ABCG2 and phosphorylated AMPK (p-AMPK) in ileum were detected by Western blot, and the mRNA expression levels of ABCG2 were detected by RT-qPCR. **Results** Compared with the blank group, the serum UA and CysC content in the model group significantly increased ($P<0.01$), and the content of p-AMPK, ABCG2 and ABCG2 mRNA in the model group were significantly reduced ($P<0.01$). Compared with the model group, the serum UA in the western medicine group and the Chinese medicine group were significantly reduced ($P<0.01$), while the content of p-AMPK, ABCG2 and ABCG2 mRNA significantly increased ($P<0.01$). Compared with the model group, the serum CysC in the Chinese medicine group was significantly reduced ($P<0.01$). In the blank group, the glomeruli were uniform in size, and clear in structure. In the model group, inflammatory cell infiltration existed in the renal interstitium, and epithelial cells slightly shed. The symptoms of epithelial cell shedding in the Chinese medicine group and the western medicine group were improved. The mucosal folds of the ileal tissue in the blank group were regular, and the intestinal villi were complete, neat and dense. In the model group, the intestinal villi were short, and the crypt depth became shallow. The epithelial cells of the intestinal mucosa in the model group were damaged. The damage condition of intestinal mucosal epithelial cells in the Chinese medicine group and the western medicine group improved. The evaluation showed that SLBSP has brought no obvious damage to liver function and liver tissue morphology. **Conclusion** SLBSP can reduce serum UA and increase ABCG2 expression by regulating AMPK phosphorylation of intestinal tissues of HUA mice, without affecting liver function.

[**Keywords**] hyperuricemia; Shenling Baizhu Powder; uric acid; cystatin C; AMP-activated protein kinase; ATP-binding cassette transporter G2

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是内源性嘌呤代谢紊乱引起机体尿酸盐结晶析出,沉积于身体各部位,损伤机体功能的代谢异常综合征。临床最常见的表现为尿酸盐结晶沉积于关节,诱发痛风;并且血清长期高尿酸(uric acid, UA)状态也是糖尿病、高血压、慢性肾病、脑卒中等多种疾病发生发展的重要诱因^[1-2]。UA排泄异常是HUA主要发病机制,故影响UA转运的蛋白是治疗HUA的靶向分子之一。ATP结合盒转运体G2(ATP-binding cassette transporter G2, ABCG2)是一类跨生物膜运输的蛋白,可利用ATP水解释放的能量将细胞内UA产物排出^[3-4]。ABCG2表达受AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)调节,有报道发现,通过AMPK/CREB信号通路可影响ABCG2表达,从而缓解2型糖尿病小鼠的HUA^[5]。因此,调节ABCG2/AMPK通路改善UA沉积是治疗HUA的有效途径。

参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》,具有益气健脾、渗湿止泻的功效。临床运用显示,其能改善HUA痛风性关节炎^[6],治疗间歇期痛风性关节炎^[7],调节血清白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白、UA及红细胞沉降率,改善关节肿胀及疼痛状况^[8]。

目前,尚无相关动物实验报道,并且是否能通过AMPK/ABCG2改善UA沉积尚不清楚。本实验通过观察参苓白术散对HUA小鼠模型血清UA及肠组织AMPK、ABCG2蛋白的影响,初步探索参苓白术散降UA的作用机制。

1 材料

1.1 动物

SPF级雄性昆明小鼠36只,体质量18~22 g,购于三峡大学动物实验中心,许可证号:SCXK(鄂)2017-0012。饲养于湖北中医药大学实验动物中心,许可证号:SCXK(鄂)2017-0067,饲养环境:温度为(22±2)℃,相对湿度为50%~70%,适应性喂养1周。本实验操作严格遵守动物福利相关规定,由湖北中医药大学动物实验伦理委员会批准,伦理审批号:HUCMS202111013。

1.2 药物与试剂

参苓白术散组成:党参10 g,茯苓10 g,炒白术10 g,山药10 g,炒白扁豆7.5 g,莲子5 g,炒薏苡仁5 g,砂仁5 g,桔梗5 g,甘草10 g。生药均购自湖北中医药大学黄家湖医院,统一煎煮成生药含量为

1 g/mL 的汤剂。非布司他片(杭州朱养心药业有限公司,批号:20210805)。

氧嗪酸钾(合肥博美生物科技有限责任公司,批号:YZLCP0016);羧甲基纤维素钠(国药集团化学试剂有限公司,批号:CP300-800);UA(批号:GM1110)、谷丙转氨酶(glutamic pyruvic transaminase, ALT,批号:GM1102)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST,批号:GM1103)均购自武汉赛维尔生物科技有限公司;CysC ELISA 检测试剂盒(批号:PC215)、RIPA 裂解液(批号:P0013B)、超敏电化学发光显影液(批号:P0018S-2)均购自上海碧云天生物技术有限公司;GAPDH(批号:P0018S-2)、兔多抗磷酸化的 AMPK (phosphorylated AMPK, p-AMPK) 抗体(批号:bs-3026R)、兔多抗 ABCG2 抗体(批号:bs-0662R)均购自北京博奥森生物有限公司;BCA 蛋白定量试剂盒(武汉博士德生物科技有限公司,批号:G2026-200T);总 RNA 提取试剂盒(批号:TSP413)、逆转录互补 DNA 试剂盒(批号:TSK313S)、PCR 试剂盒(批号:TSE202)均购自北京擎科公司。小鼠 AMPK、ABCG2 引物均由武汉赛维尔生物科技有限公司合成。详见表 1。

1.3 主要仪器

高速低温组织研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限责任公司,型号:KZ-III-F);冷冻高速离心机(日本日立公司,型号:CR21G);电转仪(北京六一仪器厂,型号:DYCZ-40);RT-qPCR 仪(美国 ABI 公司,型号:5900);显微镜(型号:E100)、成像系统(型号:NikonDS-U3)均购自日本尼康公司;全自动生化仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司,型号:Chemray 800)。

2 方法

2.1 动物造模、分组及给药方法

36 只小鼠,随机分成 4 组:空白组、模型组、中药组、西药组。空白组除外,其余各组每天腹腔注射氧嗪酸钾悬液 0.6 g/kg,连续 7 d,血清 UA 升高提示造模成功^[9]。造模完成后,根据人给药剂量,1 剂/d (1 剂生药为 77.5 g),配制 1 g/mL 的参苓白术散悬液。按照小鼠与成人的体表面积换算公式^[10]计算,中药组给予参苓白术散 5 g/kg 灌胃,西药组给予非布司他

0.25 g/kg 灌胃,空白组、模型组均给予生理盐水 0.1 mL/kg。各组均干预 14 d。

2.2 取材方法

取材前 12 h 禁食不禁水,末次给药 1 h 后,2% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉,心脏采血,室温静置 1 h 后,3000 r/min、半径 13 cm、4 ℃离心 10 min,收集上层血清,置于-80 ℃冰箱内冷冻保存。

小鼠安乐死后,快速剥离左叶肝、左侧肾、回肠组织,生理盐水冲洗干净,一部分置于 4%多聚甲醛中固定,一部分组织,经液氮速冻后,置于-80 ℃低温冰箱内保存。

2.3 生化法检测血清 UA

取 4 μL 血清,加入 250 μL 反应试剂,波长 510 nm,上机,全自动生化仪自动测定 UA。

2.4 ELISA 法检测血清 CysC 含量

取血清,严格按照 ELISA 试剂盒步骤操作,每孔 50 μL 血清,依次加入标准品、加样加酶、温育、洗涤、显色、每孔加终止液 50 μL,终止反应,450 nm 波长依序测量各孔的光密度值,根据标准曲线,计算 CysC 蛋白浓度。

2.5 HE 染色法检测肾、回肠组织病理变化

取 4%多聚甲醛固定液中固定 48 h 的肾、回肠组织,梯度乙醇脱水;二甲苯透明;浸蜡包埋;5 μm 切片、脱蜡,HE 染色,光学显微镜下观察并采集图片。

2.6 Western blot 检测回肠组织 AMPK、p-AMPK、ABCG2 蛋白表达

取 50 mg 回肠组织,加入 1 mL RIPA 裂解液及 PMSF 蛋白酶抑制剂,高速组织研磨仪匀浆后置于冰上反应 30 min,10 000 r/min、半径 13 cm 离心 15 min,取上清液蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,制备蛋白样品。SDS-PAGE 电泳后湿转法转膜,10%脱脂牛奶室温下封闭 2 h,TBST 洗膜 3 次,加入兔多抗 ABCG2、p-AMPK 于 4 ℃冰箱内孵育过夜,次日辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗室温孵育 1 h,TBST 洗膜 3 次,超敏电化学发光液显影。采用 Image J 图像处理软件计算出目标蛋白和内参 GAPDH 对应条带灰度值的比值,统计分析。

表 1 引物序列

目的基因	正向引物	反向引物	长度/bp
ABCG2	GTTTAGATTAGTAGAGGAGGACG	GATATACCCCGCAAAATCAC	178
AMPK	AGTTTAGATTAGTAGAGGAGGATG	AAACAATATACCCACAAAATCAC	183
GAPDH	AGTTTAGATTAGTAGAGGAGGATG	AAACAATATACCCACAAAATCAC	137

2.7 RT-qPCR 检测回肠组织 ABCG2 mRNA 表达

取 50 mg 回肠组织,加 Trizol 1 mL 提取总 RNA,超微量分光光度计测定 RNA 浓度。采用第一链互补 DNA 合成试剂盒将 RNA 转录为互补 DNA,反应条件:25 ℃,5 min;52 ℃,15 min;83 ℃,5 min;4 ℃,10 min。取稀释 5 倍的互补 DNA 4 μL,加入上、下游引物各 0.2 μL,进行 RT-qPCR,40 个循环。绘制扩增曲线溶解曲线,结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算分析。

2.8 安全性评估

2.8.1 HE 染色观察肝病理变化 取 4%多聚甲醛固定液中固定 48 h 的肝组织,梯度乙醇脱水;二甲苯透明;浸蜡包埋;5 μm 切片、脱蜡,HE 染色,光学显微镜下观察并采集图片。

2.8.2 生化法检测肝功能 取 12 μL 血清,加入 240 μL 反应试剂,波长 340 nm,上机,全自动生化仪自动测定 AST;取 12 μL 血清,加入 240 μL 反应试剂,波长 340 nm,上机,全自动生化仪自动测定 ALT。

2.9 统计学方法

图片分析采用 Image Pro Plus 5 软件分析,数据采用 SPSS 21.0 软件分析。计数资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,数据先进行正态及方差齐性检测,若两项皆符合,采用单因素方差(ANOVA)分析;若数据不符合正态分布或者方差不齐,采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 参苓白术散对血清 UA、CysC 的影响

与空白组比较,模型组 UA、CysC 含量均显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,西药组和中药组 UA 含量显著降低($P < 0.01$);中药组 CysC 含量显著降低($P < 0.01$)。西药组 CysC 含量与模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。中药组 UA、CysC 含量与西药组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见图 1。

3.2 参苓白术散对回肠、肾组织病理变化的影响

空白组,肾小球大小均匀,肾小管结构清晰,边

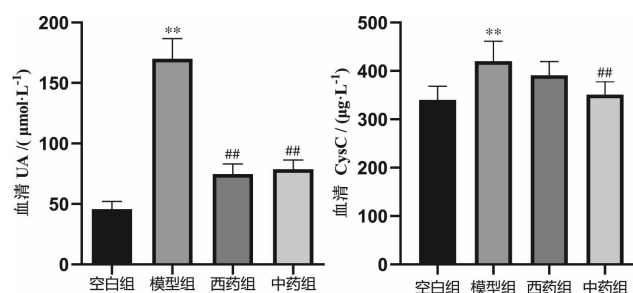


图 1 参苓白术散对各组小鼠血清 UA、CysC 水平的影响

注:与空白组相比,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.01$ 。

界明显,上皮细胞形态正常;模型组,肾间质有炎性细胞浸润,肾小球未见明显萎缩,肾小管结构可见,上皮细胞轻微脱落;中药组及西药组上皮细胞脱落症状有所改善。详见图 2。

空白组回肠组织黏膜皱襞规则,肠绒毛完整、整齐、密集;模型组肠绒毛存在大量炎细胞团,肠绒毛短小,隐窝深度变浅,肠黏膜上皮细胞出现不同程度损伤;与模型组比较,中药组肠绒毛完整,排列较为稀疏,炎性细胞浸润和肠黏膜上皮细胞损伤有所改善;西药组炎性细胞浸润改善,肠黏膜上皮细胞损伤,微绒毛坏死脱落,未见明显好转。详见图 3。

3.3 参苓白术散对回肠组织 p-AMPK、ABCG2 蛋白的影响

与空白组比较,模型组 p-AMPK、ABCG2 蛋白含量均显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,中药组和西药组 p-AMPK、ABCG2 蛋白含量均显著升高($P < 0.01$)。详见图 4。

3.4 参苓白术散对回肠组织 ABCG2 mRNA 的影响

与空白组比较,模型组 ABCG2 mRNA 含量显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,中药组和西药组 ABCG2 mRNA 均显著升高($P < 0.01$)。详见图 5。

3.5 参苓白术散药物安全性的评估

3.5.1 对肝功能的影响 各组间血清 ALT、AST 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见图 6。

3.5.2 对肝组织病理的影响 肝板的细胞排列紧密,肝小叶结构清晰,从整体来看肝窦无规律性扩张。详见图 7。

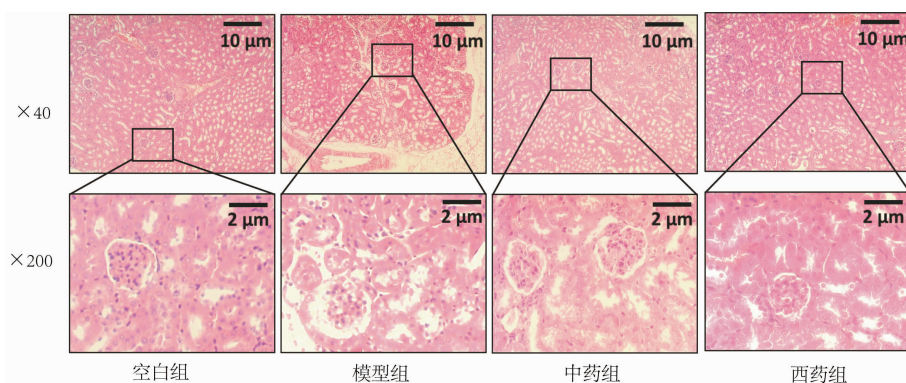


图 2 参苓白术散对各组小鼠肾组织的影响(HE 染色)

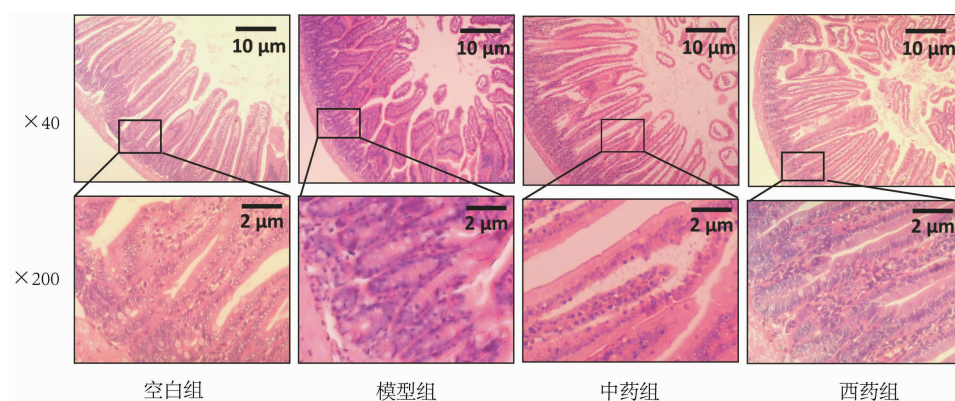


图3 参苓白术散对各组小鼠回肠组织的影响(HE 染色)

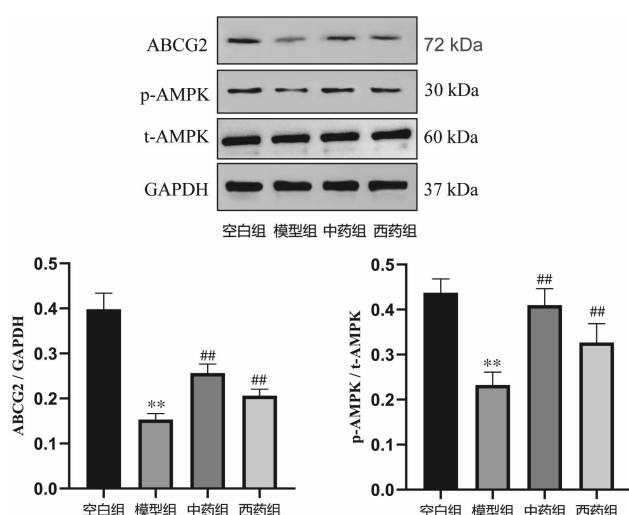


图4 参苓白术散对各组小鼠回肠组织 p-AMPK、ABCG2 蛋白的影响

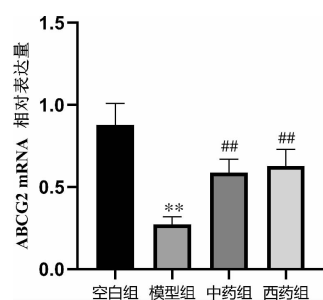
注:与空白组相比,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$ 。

图5 参苓白术散对各组小鼠回肠组织 ABCG2 mRNA 表达的影响

注:与空白组相比,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$ 。

4 讨论

随着饮食结构及生活方式的改变,HUA 发病率

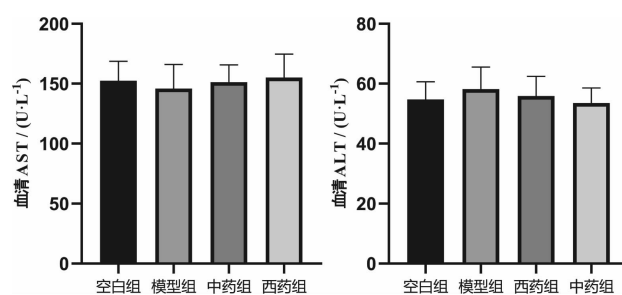


图6 参苓白术散对各组小鼠血清 AST、ALT 水平

呈逐年升高趋势^[1]。HUA 和痛风有明确的因果关系,是同一种疾病的不同病理过程^[12]。HUA 可引起急性痛风性关节炎、痛风石沉积、痛风石性慢性关节炎和关节畸形、UA 性肾病等,严重危害患者健康。

早期 HUA 无临床症状,通过血清 UA 判定其发病,中医学尚无明确辨证体系。若出现一些列 UA 沉积后诱发病状,如关节红肿热痛等,HUA 则归属“痛痹”的范畴。究其病因,为平素多食高梁肥甘厚味,致脾失运化而痰浊内生;明其病机,乃为痰阻气血运行,而致气滞、血瘀;反之,气滞、血瘀,水津不布又可化生痰浊,正如李东垣《脾胃论·脾胃衰论》云:“百病皆由脾胃衰而生”。《素问·至真要大论》云:“诸湿肿满,皆属于脾”,脾虚运化无力,则生湿邪,湿邪随经脉、肌肉、三焦等组织泛溢于四肢百骸,从而表现出关节肿胀、疼痛等不适。因此,HUA 中医基本病因病机可概括为“肥甘厚味,脾失运化,诸湿肿满”。

参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》,具有益气健脾的功效,由薏苡仁、甘草、桔梗、砂仁、白术、白茯苓、党参、山药组成。方中党参、白术、茯苓、甘草,为四君子汤,益气健脾;加上山药、炒白扁豆,补土生

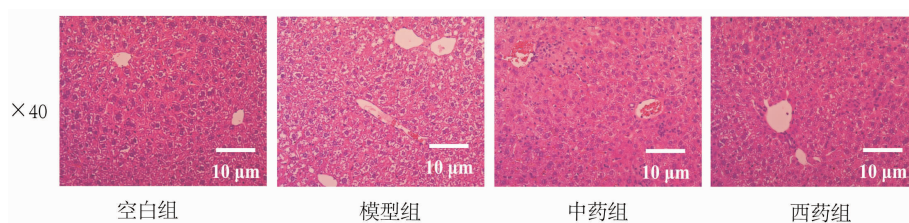


图7 各组小鼠肝组织病理变化(HE 染色,×40)

金,兼有补肺的作用;薏苡仁祛湿,砂仁暖胃,莲子补心,陈皮燥湿,桔梗辛开宣肺,载药上行。该方益气健脾,针对痛痹的主要病机,具有一定疗效^[13]。现代药理学研究表明,薏苡仁具有抗氧化、镇痛抗炎药理作用,能舒经除痹,改善关节疼痛^[14];茯苓提取出茯苓多糖及三萜类成分,具有利尿、保肝、镇静、提高免疫力、抗炎、抗肿瘤以及降血脂等多种药理作用^[15],茯苓可通过缓解肾脏损伤及调节肠道菌群来促进机体内UA的排泄进而达到降UA的效果^[16]。因此,提示参苓白术散具有改善痛风的物质基础。

UA是碳、氮、氢和氧的杂环化合物,是存在于血液循环中的嘌呤代谢的氧化产物,体内的UA水平通过其生成和排泄的平衡来维持,生成、排泄失衡是HUA发生的根本原因^[17]。本实验结果显示,参苓白术散降低模型小鼠血清UA沉积,证明参苓白术散具有调节UA过量沉积的功能,具有防止HUA的作用。UA在生理pH值下以尿酸盐阴离子的形式存在,不能透过细胞膜,需要转运蛋白。ABCG2是一种在近端肾小管上排泄尿酸盐转运蛋白,其活性决定了细胞内UA水平,ABCG2也在肝和肠细胞中表达。已有实验证实,小鼠肠道ABCG2的功能障碍或活性丧失会增加尿中UA的排泄^[18]。本实验结果显示,参苓白术散升高模型小鼠回肠组织ABCG2表达,降低血清UA。ABCG2是利用ATP水解释放的能量完成UA转运,AMPK是促进产生ATP的分解代谢重要途径^[19]。AMPK激活依赖于苏氨酸172 α 环位点的磷酸化,当AMPK磷酸化完成,才能发挥其正常功能^[20]。本实验结果显示,参苓白术散影响AMPK的磷酸化,调节ABCG2蛋白表达。

综上所述,参苓白术散调节HUA小鼠肠组织AMPK磷酸化,升高ABCG2表达,降低血清UA含量是治疗HUA的关键环节。并且本实验通过血清肝功能、肝组织病理评估参苓白术散药物安全性,结果显示参苓白术散对肝功能及肝组织无影响,值得临床推广应用。本研究不足之处,未能检测AMPK通路其他相关蛋白,进一步明确参苓白术散防治HUA的机制。

参考文献

- [1] WAHEED Y, YANG F, SUN D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease[J]. The Korean Journal of Internal Medicine, 2021, 36(6): 1281–1293.
- [2] YANAI H, ADACHI H, HAKOSHIMA M, et al. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic

- syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(17): 9221.
- [3] CHEN Y J, CHEN I C, LIN H J, et al. Association of ABCG2 rs2231142 allele and BMI with hyperuricemia in an east Asian population[J]. Frontiers in Genetics, 2021, 12: 709887.
- [4] ECKENSTALER R, BENNDORF R A. The role of ABCG2 in the pathogenesis of primary hyperuricemia and gout—an update[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(13): 6678.
- [5] LU Y H, CHANG Y P, LI T, et al. Empagliflozin attenuates hyperuricemia by upregulation of ABCG2 via AMPK/AKT/CREB signaling pathway in type 2 diabetic mice[J]. International Journal of Biological Sciences, 2020, 16(3): 529–542.
- [6] 葛颖杰,蔡鑫鑫,李林鹏,等.樊粤光中西医结合分期治疗痛风性关节炎经验[J].广州中医药大学学报,2020,37(3):548–551.
- [7] 王永辉,黄东.参苓白术散加减治疗间歇期痛风性关节炎的效果观察[J].临床合理用药杂志,2019,12(1):127–128.
- [8] 刘丽敏,秦理,邵丰,等.参苓白术散加减治疗痛风性关节炎的疗效及对预后的影响[J].辽宁中医杂志,2022,49(6):91–94.
- [9] 杨海艳,曾庆雅,欧阳香,等.大车前苷对氧噻酸钾诱导小鼠急性高尿酸血症模型的影响[J].中国药理学通报,2021,37(12):1709–1715.
- [10] 陈奇.中药药理研究方法[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006: 1261–1263.
- [11] DANVE A, SEHRA S T, NEOGI T. Role of diet in hyperuricemia and gout[J]. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2021, 35(4): 101723.
- [12] 覃花桃,梁秋叶,陆柳雪,等.高尿酸血症人群健康管理的研究进展[J].临床医学研究与实践,2022,7(2):193–195.
- [13] 王雨,褚梦真,李文静,等.基于“肠-肾”途径的健脾祛湿中药抗痛风病研究[J].世界中医药,2021,16(1):13–19.
- [14] 李晓凯,顾坤,梁慕文,等.薏苡仁化学成分及药理作用研究进展[J].中草药,2020,51(21):5645–5657.
- [15] 马艳春,范楚晨,冯天甜,等.茯苓的化学成分和药理作用研究进展[J].中医药学报,2021,49(12):108–111.
- [16] 王琨,吴珊珊,黎攀,等.茯苓对高尿酸血症大鼠肾损伤及肠道菌群的影响[J].食品科学,2022,43(21):171–179.
- [17] 孙萌璐.高尿酸血症的影响因素及血尿酸与血清学指标间的关联性研究[D].锦州:锦州医科大学,2021.
- [18] KOMORI H, YAMADA K, TAMAI I. Hyperuricemia enhances intracellular urate accumulation via down-regulation of cell-surface BCRP/ABCG2 expression in vascular endothelial cells[J]. Biochimica et Biophysica Acta Biomembranes, 2018, 1860(5): 973–980.
- [19] WU J, YANG C L, YANG M R, et al. The role of ER stress and ATP/AMPK in oxidative stress mediated hepatotoxicity induced by citrinin[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2022, 237: 113531.
- [20] JIN X G, AN C L, JIAO B H, et al. AMP-activated protein kinase contributes to cisplatin-induced renal epithelial cell apoptosis and acute kidney injury[J]. American Journal of Physiology Renal Physiology, 2020, 319(6): 1073–1080.

(本文编辑 黎志清)