

DOI:10.16305/j.1007-1334.2024.2308032

中药治疗尿酸性肾病的研究进展

张琳俐, 王琳, 陈以平, 张先闻

上海中医药大学附属龙华医院肾病科(上海 200032)

【摘要】 综述中药治疗尿酸性肾病的研究进展。近年研究发现,在尿酸性肾病治疗中,中药复方及单味药在减少尿酸盐沉积、抗氧化、保护内皮细胞、改善炎症反应等方面发挥了保护肾功能的作用,为进一步优化尿酸性肾病临床治疗方案提供了思路。

【关键词】 尿酸性肾病;高尿酸血症;慢性肾脏病;病因病机;作用机制;中药研究

Research progress on traditional Chinese herbal medicine in treatment of uric acid nephropathy

ZHANG Linli, WANG Lin, CHEN Yiping, ZHANG Xianwen

Department of Nephrology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Abstract: The research progress on traditional Chinese herbal medicine in the treatment of uric acid nephropathy is reviewed. In recent years, researches have found that in the treatment of uric acid nephropathy, traditional Chinese medicine formulas and single drugs have played a protective role in reducing urate deposition, antioxidation, protecting endothelial cells, and improving inflammatory response, providing ideas for further optimizing the clinical plan of uric acid nephropathy.

Keywords: uric acid nephropathy; hyperuricemia; chronic kidney disease; etiology and pathogenesis; mechanism of action; traditional Chinese herbal medicine research

近年来,由于生活方式的改变和老年人口的增加,我国高尿酸血症的发病率呈明显升高趋势,近年已高达 13%~14%^[1],慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者中高尿酸血症患病率高达 37%~50%,高尿酸血症是 CKD 发生、发展的独立危险因素^[2]。高尿酸血症造成肾脏损伤的机制主要包括肾素-血管紧张素系统激活、内皮型一氧化氮(NO)的抑制、炎症、线粒体功能障碍、上皮-间充质转化等导致肾小球肥大、肾小球硬化及肾小管损伤等^[3]。在此背景下,降尿酸治疗理论上可能具有肾保护作用。但是,在 CKD 3 期患者的羽芽(FEATHER)试验^[4]中,将非布司他与安慰剂进行比较,两组之间的主要结局指标[估计肾小球滤过率

(eGFR)降低]无差异,因此单纯降尿酸治疗是否对肾功能起到保护作用无法得到证实。中医药在保护肾功能方面有一定优势,近年来对于单味药及中药复方的基础研究更为深入,为进一步优化尿酸性肾病(uric acid nephropathy)的临床方案提供了思路,现综述如下。

1 尿酸和 CKD

尿酸产生于肝脏中,是内源性和外源性嘌呤的最终代谢产物^[5]。尿酸必须不断排出,以防毒素积聚。然而人体组织代谢尿酸盐的能力非常有限,必须通过肠道和肾脏清除尿酸盐才能维持体内平衡^[6]。大部分尿酸通过肾脏(65%~75%)和肠道(25%~35%)排出。尿酸的肾脏处理包括肾小球滤过、肾小管重吸收、肾小管分泌和分泌后重吸收^[7]。当肾功能下降时,尿酸排泄障碍,导致血清尿酸水平升高和高尿酸血症^[8],并且肾脏尿酸排泄障碍是约 90% 的患者持续性高尿酸血症的主要原因^[9]。同时,研究^[10]显示,尿酸升高与 CKD 的发生密切相关。当尿酸水平过饱和时,尿酸和析出的尿酸盐晶体可能沉积在肾小管和肾脏间质中,导致肾脏损伤^[11];尿酸能减少内皮细胞 NO 释放、减少内皮细胞增

[基金项目] 上海市卫健委卫生行业临床研究专项(202040163);上海市卫健委科技创新行动计划(23Y11921400);上海中医药大学附属龙华医院中央直达资金项目(ZYZK001-004)

[作者简介] 张琳俐,女,硕士研究生,主要从事尿酸性肾病相关研究工作

[通信作者] 张先闻,主任医师,硕士研究生导师;

E-mail: zxw0202@163.com

殖、增加血管平滑肌细胞增殖和迁移,且肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS)的激活和尿酸的促炎特性也是肾脏血管内皮损伤的重要机制^[12-14];尿酸可通过多条通路诱导肾小球系膜细胞增殖和细胞外基质的产生,最终导致肾小球肥大和硬化^[15];尿酸可使E-钙黏蛋白表达减少,促进肾小管细胞上皮向间质转化,从而导致肾间质纤维化^[16];此外,尿酸引起的炎症反应也是导致肾脏损害的重要原因^[17]。这些机制皆导致了CKD的发生发展。

2 病因病机

尿酸性肾病根据其临床表现归属于中医学“历节病”“尿浊”等范畴。本病患者不表现为痛风,仅以腰痛为主要临床表现者,则归属于“腰痛”;以蛋白尿为主要临床表现者,可归于“尿浊”“膏淋”;肾功能不全为主要表现者,可归为“水肿”“肾水”“癃闭”等;若出现尿酸性结石,可归为“石淋”“血淋”,《诸病源候论·石淋候》曰“石淋者,淋而出石也”。

现代医家通常认为本病为本虚标实、虚实夹杂之证。陈以平教授认为其病因病机为先天禀赋不足,或年迈体衰,或饮食不节、劳倦内伤,致使脾失健运,肾失气化,痰湿内生;痰湿滞留血中则瘀结为患,痰瘀胶固,痹阻经络则关节僵肿畸形;若入脏则“穷必及肾”,致肾气不足,肾络痹阻。故本病病机关键为脾肾亏虚、痰湿内生、瘀血阻络^[18]。高彦彬教授主张本病应辨虚实、标本,强调以虚定型,以实定候;本虚分为脾肾气虚、肝肾亏虚、气阴两虚、脾肾阳虚证,标实分为湿热下注、痰瘀互阻、浊毒内蕴证;针对本病“毒损肾络、肾络瘀结、肾络瘀阻、络息成积”的病变特点,遵循“络以通为用”的治疗原则,高彦彬教授提出络瘀通络及络虚通补的治疗大法。^[19]

因此,现代医家对该病的认识较统一,均为本虚标实,与肾、脾、肝三脏关系最为密切,血瘀、痰湿为标,治疗上重视扶正祛邪的同时,加强活血通络。

3 中药复方治疗尿酸性肾病的机制研究

结合尿酸性肾病本虚标实的本质,临床大多应用扶正祛邪、活血化湿为治则组方,近年来大多围绕尿酸性肾病发病机制的不同环节开展研究。

3.1 减少尿酸盐沉积 尿酸盐晶体沉积在肾小管和肾脏间质中,通过巨噬细胞反应引起炎症,以间质炎症和炎症细胞浸润为特征^[20]。李明慧等^[21]发现活血利湿降浊方(姜黄、黄芪、当归、木瓜、山楂、乌梅、薏苡仁、茯苓、玉米须、淡豆豉、苍术、土茯苓、车前子)在降低尿酸性肾病小鼠血清肌酐(Scr)、血清尿酸和尿素氮(BUN)水平的同时,减少尿酸性肾病小鼠肾组织的尿酸盐和胶原沉积并调控肾脏炎症因子的表达,从而改善肾损

伤及纤维化。

王慧超等^[22]发现痛风泄浊方(土茯苓、泽泻、红花、猪苓、桃仁、苦参、川芎、萆薢、全蝎、防己、穿山甲、苍术、青风藤、黄柏、伸筋草)可有效改善高尿酸大鼠肾间质和肾小管部位尿酸盐沉积及炎症细胞浸润,下调肾小管白细胞介素(IL)-17、IL-23等促炎性细胞因子表达。

3.2 抗氧化 高尿酸血症相关的氧化应激可引起DNA损伤、炎性细胞因子产生和细胞凋亡,从而引起肾脏损伤^[23]。因此抗氧化应激是中药治疗尿酸性肾病机制的重点。

徐梅秀等^[24]发现肾康降酸颗粒(黄芪、山药、大黄、姜黄、土茯苓、威灵仙、丹参、泽兰、地龙、白花蛇舌草、薏苡仁、牛膝)可抑制还原型辅酶Ⅱ(NADPH)氧化酶活性、降低活性氧(ROS)水平,抑制细胞外信号调节激酶(ERK)信号的活化,进而减轻肾组织损伤,改善高尿酸引起的肾小管凋亡,起到保护肾小管上皮细胞的作用。

魏文静等^[25]研究发现降浊四妙散(黄柏、薏苡仁、苍术、牛膝、木通、金钱草、生山楂、神曲、荷叶、威灵仙、土茯苓、泽泻、川芎、炙甘草)通过降低高尿酸血症实验大鼠肾脏中血尿酸水平,进而减轻肾损害,同时其可抑制线粒体ROS触发的核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族吡啶结构蛋白3(NLRP3)炎性体激活,减轻肾小管损伤和炎症浸润。

吴燕升等^[26]发现矢志方(王不留行、白芥子、冬葵子、车前子)可改善不同病程阶段的高尿酸血症大鼠肾脏氧化应激损伤。研究^[26]结果显示,与模型组比较,矢志方组可降低不同病程高尿酸血症大鼠ROS及线粒体ROS水平,增加抗氧化系统超氧化物歧化酶(SOD)、NO、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)的浓度,降低过氧化系统丙二醛(MDA)浓度,抑制3-硝基酪氨酸(3-NT)、4-羟基壬烯(4-HNE)mRNA和蛋白的表达。同时,通过临床研究^[27]发现,经过矢志方治疗的尿酸性肾病患者,治疗组氧化应激指标MDA、总抗氧化能力(T-AOC)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)明显低于对照组,SOD明显高于对照组($P < 0.05$)。

3.3 保护内皮细胞 内皮细胞分泌各种血管活性物质以调节血管的舒张和收缩,包括强效血管收缩剂内皮素-1(ET-1)和有效血管扩张剂NO^[28]。在生理条件下,ET-1刺激内皮细胞合成NO,而NO对ET-1发挥负反馈作用^[29]。ET-1的过度表达可升高血压并引起血管和肾脏损伤,例如肾动脉血流减少和小动脉硬化^[30]。越来越多的证据表明,尿酸通过下调NO的产生和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的活性,从而降低NO的生物利用度而影响内皮功能。

李亚芹等^[31]观察发现当归补血汤(黄芪、当归)可以通过升高肾组织中NO、NOS水平,降低ET、完全纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平,从而改善高尿酸血症造成的肾损害。

当归拈痛汤(羌活、茵陈蒿、当归、防风、知母、苍术、猪苓、泽泻、白术、黄芩、升麻、葛根、苦参、党参、土茯苓、甘草)可以显著降低高尿酸血症肾病模型小鼠BUN、尿酸、Scr含量,升高eNOS水平,提高NO含量,降低ET-1水平,且以当归拈痛汤高剂量组最为明显($P < 0.01$)^[32]。

郭亚芳等^[33]发现降尿酸方(王不留行、白芥子、车前子、粉萆薢、生山楂、威灵仙、制大黄)可以通过促进eNOS基因的表达,抑制ET基因的表达,继而引起eNOS表达升高,ET-1表达降低,减轻了实验大鼠内皮细胞的损伤,改善了尿酸性肾病大鼠肾功能,起到保护肾脏的作用。

3.4 改善炎症反应 尿酸盐结晶和可溶性尿酸皆可促进炎症反应。尿酸盐晶体促进含有NLRP3炎症小体的激活,该炎症小体将前半胱天冬酶1(pro-Caspase 1)切割为半胱天冬蛋白酶1(Caspase 1),从而介导IL-1 β 的激活和释放。因此尿酸盐晶体通过增强NLRP3和Caspase 1的激活来增强IL-1 β 的成熟^[34-35]。可溶性尿酸在细胞内环境中具有许多促炎和促氧化作用,可促进NLRP3的激活和IL-1 β 的分泌^[36]。

秦苓液(秦皮、山茱萸、赤芍、土茯苓、威灵仙、黄柏)可促进自噬的激活,减轻尿酸性肾病大鼠的炎症损伤。秦苓液抑制了尿酸诱导的大鼠肾小管上皮细胞NLRP3炎症小体的激活;此外,信号转导和转录激活因子3(STAT3)通过调节自噬相关基因水平影响自噬的激活,腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)与STAT3介导的自噬也参与了肾小管上皮细胞中尿酸诱导的NLRP3炎症小体激活的调节,具有对大鼠肾脏炎症损伤的改善作用。^[37]相瑞阳等^[38]发现秦苓液能够下调模型大鼠肾组织中NLRP3、Caspase 1、IL-18、核因子- κ B(NF- κ B)蛋白及基因表达水平,说明该复方可能通过抑制NLRP3、NF- κ B炎症通路,阻止Caspase 1、IL-18等下游炎症因子的激活减轻肾组织病理损伤,通过下调NLRP3、Caspase 1的水平,抑制IL-18激活NF- κ B,进而减轻炎症反应,从而抑制尿酸性肾病大鼠模型炎性代谢性损伤。

李东东等^[39]发现降尿酸方(酒大黄、粉萆薢、炒车前子、威灵仙、炒王不留行、炒白芥子、山楂)可降低大鼠血清尿酸、肌酐、尿素氮、24 h尿蛋白、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和IL-6水平,改善肾功能;其可保护肾小管上皮细胞,减轻肾脏间质纤维化,减轻大鼠肾脏病理损伤,且大鼠肾组织Toll样受体4(TLR4)、NF- κ B、TNF- α 等蛋白表达降低,表明该方可抑制TLR4/NF- κ B信号通

路激活,降低TNF- α 表达,减轻肾脏炎症。

4 单味中药治疗尿酸性肾病的机制研究

4.1 抗氧化应激 抗氧化酶与促氧化酶的动态平衡状态遭到破坏是发生氧化应激的重要机制,内源性合成的抗氧化剂(SOD、GSH、CAT)和低分子量抗氧化剂具有人体细胞的总抗氧化能力,SOD可以清除机体内产生的超氧化阴离子,GSH可以保护细胞膜结构和功能免受过氧化氢的氧化损伤,CAT是机体抗氧化系统中酶系统的重要组成部分,可与SOD协同清除自由基。甘草黄酮类物质是甘草的活性物质,研究^[40]显示,甘草黄酮醇可降低腺苷诱导的细胞尿酸水平,提高尿酸诱导后细胞中SOD、CAT的活力及GSH含量,由此得出甘草黄酮醇可改善高尿酸所致肾小管上皮细胞氧化应激损伤。

盐酸小檗碱又称黄连素,是从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。有研究^[41]证实,小檗碱能降低高尿酸血症小鼠体内C反应蛋白(CRP)水平,提高抗氧化能力,缓解高尿酸引起的肾小管扩张坏死,同时降低高尿酸血症小鼠血清尿酸水平,其机制与抑制尿酸盐转运蛋白1(URAT1)表达相关。

4.2 抗炎反应 猫须草,又名肾茶,为唇形科肾茶属植物。肾茶主要含有黄酮类、酚类等多种化学成分,具有降低血尿酸、抗炎、抗氧化、调节肾功能等多种药理作用^[42]。《中药大辞典》^[43]记载其味甘淡微苦、性凉,入肝、膀胱、肾3经,具有清热除湿、排石利尿等功效,可用于急性肾炎、慢性肾炎、膀胱炎、尿路结石和痛风等疾病的防治。研究^[42]发现,肾茶醇提取物能有效降低尿酸性肾病大鼠尿酸、BUN、Scr水平。肾茶对于黄嘌呤氧化酶(XOD)具有抑制作用,进而抑制尿酸合成;且肾茶能上调肾脏有机阴离子转运体1(OAT1)的表达^[44]。OAT1主要表达于肾脏近曲小管的基底膜,其主要作用为调节有机阴离子的排泄和重吸收,OAT1表达升高,有利于促进尿酸排出,保护大鼠肾脏。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)主要表达于髓袢及远端小管,是一种储存在成熟中性粒细胞颗粒中的糖蛋白,能调控肾组织细胞的再生、修复及凋亡,NGAL作为早期标志物表达于尿酸性肾病导致的慢性肾损伤疾病中,其为肾近曲小管上皮细胞(HK-2)或组织损伤反应性的标志物。肾茶能下调肾损伤蛋白NGAL和基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIM-1)的表达^[45]。TIM-1属于组织基质金属蛋白酶(MMP)的天然抑制剂,在肾脏纤维化疾病中,TIMP-1是参与肾小球硬化、间质纤维化的降解酶之一,肾茶通过下调NGAL和TIM-1的表达,可减轻肾脏损害^[46-47]。

萆薢始载于《神农本草经》，为多年生缠绕藤本植物，其性平、味苦，入肝、胃、膀胱经，具有利湿祛浊、祛风通痹等功效，临床上主要用于膏淋、关节不利和风湿痹痛等的治疗，疗效显著。近年来研究^[48]发现萆薢及其主要成分在降尿酸、抗炎镇痛、抗骨质疏松等方面作用显著，萆薢的主要化学成分有甾体皂苷类化合物、有机酸类化合物、木脂素类化合物等。萆薢水提物及主要成分薯蓣皂苷能够促进尿酸排泄，其机制为介导 mOAT1 表达的上调及 mURAT1 表达的下调，从而降低血清尿酸水平；其可介导有机阳离子转运蛋白 2 (mOCT2) 表达的上调并降低血清 Scr 水平；其还可通过降低模型大鼠血清单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 以及肾组织中的炎症因子 TNF- α 、MCP-1、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的表达，延缓肾功能损害，发挥肾脏保护作用。^[49]

大黄始载于《神农本草经》，以干燥根及根茎入药，现代药理学研究^[50]表明大黄药材、提取物和单体化合物具有优良的抗炎活性，可调节炎症小体的激活，其主要通过调控氧化应激、细胞凋亡、免疫应答等细胞过程发挥作用。大黄的有效化学成分为蒽醌类、大黄多糖类及鞣质类等。研究^[51]发现大黄对于高尿酸血症、痛风性关节炎以及痛风性肾病均具有良好的治疗作用。大黄酸通过抑制 ASC 斑点与 NLRP3 炎性小体复合物的形成和组装对 NLRP3 炎性小体介导的炎症反应具有潜在的治疗作用，可抑制 NLRP3 炎性小体的形成和抑制 Caspase 1 活性，从而抑制 IL-1 β 的产生。此外，研究^[52]发现大黄酸降低了 TNF- α 的表达，TNF- α 是一种不依赖 NLRP3 炎症小体但由 NF- κ B 信号通路诱导的细胞因子，抑制 NF- κ B 活化，从而抑制促炎性细胞因子基因的转录，大黄酸通过抑制 IL-1 β 和 TNF- α 的产生，具有双重抗炎作用；且大黄酸可抑制肾脏有机阴离子转运蛋白的转运活性，减少尿酸重吸收。

虎杖为蓼科草本植物虎杖的干燥植物根茎和根。虎杖苷是从虎杖中分离出的一种多酚类单体化合物，是虎杖的主要有效成分，虎杖苷抗纤维化及抗炎作用对于肾脏有明显的保护作用^[53]。实验研究^[54]表明，虎杖苷对尿酸性肾病小鼠的肾脏具有保护作用，可能通过下调 NLRP3 炎症小体、细胞焦亡关键蛋白 Gasdermin D 蛋白 (GSDMD) 和 Caspase 1 蛋白表达，抑制肾小管上皮细胞焦亡而发挥作用。

车前子为车前科植物车前或平车前的成熟干燥种子，研究^[55]表明车前子具有利尿、抗氧化、降尿酸、抗痛风和肾脏保护等功效。车前子的主要化学成分有苯乙醇苷类、黄酮类、甾体和三萜类化合物、生物碱类等^[56]。车前子多糖可抑制肾损伤和炎症反应，抑制肾间质炎症浸润，改善肾脏间质纤维化，其可能作用机制在于抑

制 NLRP3 炎症小体信号通路；车前子多糖抑制了炎症细胞因子如 IL-6、TNF- α 、转化生长因子- β (TGF- β) 的表达，它们可以改善 NLRP3、ASC 和 Caspase-1 蛋白过表达所引起的尿酸性肾病；且车前子多糖对于降低尿酸性肾病大鼠的尿酸有良好作用，也可降低尿酸性肾病大鼠 24 h 尿蛋白、Scr 和 BUN，从而保护肾功能。^[57]

5 小结与展望

高尿酸血症可通过尿酸盐结晶沉积于肾小管及间质导致直接肾损伤，或通过诱导炎症反应、氧化应激或纤维化等途径，导致肾功能损害。目前，降尿酸药物主要包括黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌醇和非布司他，尿酸重吸收抑制剂苯溴马隆等^[58]。这些药物均有一定程度的肝肾功能损伤风险，且单一的西药治疗难以达到根治效果，联合用药又会增加不良反应。研究^[59]显示，单纯降尿酸治疗并不能减缓肾小球滤过率的下降和肾功能的减退，且易造成尿酸水平波动。从中医学角度，尿酸性肾病的病机为本虚标实、正虚邪实、虚实夹杂，本虚为先天不足、脾肾亏虚，标实为湿热浊瘀交阻。尿酸性肾病病程较长，在治疗上重视扶正祛邪，使邪去正不伤；采用辨证论治的方法，一人一方，标本兼治，临床疗效显著且稳定。中药大多为天然植物，毒副作用较少，且单味中药及中药复方可通过调控多条相关通路抗氧化应激、抗炎症反应、抑制纤维化、保护内皮细胞，从而保护肾功能。因此，深入研究中药保护尿酸性肾病肾功能的作用机制，对于探索降尿酸及保护肾功能新靶点及新型药物的开发研究具有积极作用。但尿酸性肾病存在中医病名不明确，病因病机、辨证分型和疗效评价标准不统一等问题。结合现代医学研究进展，近年的一些研究初步揭示了中药治疗尿酸性肾病的机制，但存在研究深度不足、研究角度局限、对于经典名方治疗尿酸性肾病的研究较少的问题，需要进一步开展研究。

参考文献：

- [1] ZHANG M, ZHU X, WU J, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: Findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015-16 and 2018-19[J]. Front Immunol, 2022, 12: 791983.
- [2] LIN B, SHAO L, LUO Q, et al. Prevalence of chronic kidney disease and its association with metabolic diseases: a cross-sectional survey in Zhejiang province, Eastern China[J]. BMC Nephrol, 2014, 15: 36.
- [3] SU H Y, YANG C, LIANG D, et al. Research advances in the mechanisms of hyperuricemia-induced renal injury[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 5817348.
- [4] TSUKAMOTO S I, WAKUI H, TAMURA K. Effects of uric acid-lowering therapy on the kidney (HTR-2023-0096.R2)[J]. Hypertens Res, 2023, 46(6): 1447-1449.
- [5] 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]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9221.
- [6] KUWABARA M, KODAMA T, AE R, et al. Update in uric acid, hypertension, and cardiovascular diseases[J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(7): 1714-1726.
- [7] ADOMAKO E A, MOE O W. Uric acid transport, transporters, and their pharmacological targeting[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2023, 238(2): e13980.
- [8] LIPKOWITZ M S. Regulation of uric acid excretion by the kidney[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2012, 14(2): 179-188.
- [9] WU S, KONG M, SONG Y, et al. Ethnic disparities in bidirectional causal effects between serum uric acid and kidney function: Trans-ethnic mendelian randomization study[J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21108.
- [10] KUMAGAI T, OTA T, TAMURA Y, et al. Time to target uric acid to retard CKD progression[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(2): 182-192.
- [11] MIAKE J, HISATOME I, TOMITA K, et al. Impact of hyper- and hypo-uricemia on kidney function[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(5): 1258.
- [12] ZHEN H, GUI F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction[J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(4): 325-330.
- [13] SANCHEZ-LOZADA L G, RODRIGUEZ-ITURBE B, KELLEY E E, et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations[J]. *Am J Hyperten*, 2020, 33(7): 583-594.
- [14] LIANG W Y, ZHU X Y, ZHANG J W, et al. Uric acid promotes chemokine and adhesion molecule production in vascular endothelium via nuclear factor-kappa B signaling[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(2): 187-194.
- [15] LI S, SUN Z, ZHANG Y, et al. COX-2/mPGES-1/PGE2 cascade activation mediates uric acid-induced mesangial cell proliferation[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 10185-10198.
- [16] RYU E S, KIM M J, SHIN H S, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(5): F471-F480.
- [17] ANDERS H J, LI Q, STEIGER S. Asymptomatic hyperuricaemia in chronic kidney disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(6): 928-938.
- [18] 姜威,徐旻,陈以平.陈以平教授辨治痛风性关节炎经验撷菁[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(3): 192-194.
- [19] 孟元,高彦彬,王雨,等.高彦彬教授从络病论治慢性尿酸性肾病经验[J]. *世界中医药*, 2020, 15(16): 2470-2473, 2477.
- [20] MEI Y, DONG B, GENG Z, et al. Excess uric acid induces gouty nephropathy through crystal formation: A review of recent insights[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 911968.
- [21] 李明慧,观金,代睿欣,等.活血利湿降浊方调控尿酸转运体及炎症改善高尿酸血症肾病的研究[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(1): 150-155.
- [22] 王慧超,张威,李铁军.痛风泄浊方对高尿酸血症的治疗机制[J]. *中医药信息*, 2018, 35(4): 59-63.
- [23] YANG L, CHANG B, GUO Y, et al. The role of oxidative stress-mediated apoptosis in the pathogenesis of uric acid nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1): 616-622.
- [24] 徐梅秀,薛丕良,黄芳,等.基于NADPH/ROS/ERK信号通路探讨肾康降酸颗粒对高尿酸血症大鼠肾小管上皮细胞损伤的作用机制[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(10): 1066-1072.
- [25] 魏文静,高欣,雷焯,等.降浊四妙散通过降低血尿酸水平及抑制NLRP3炎症小体对大鼠高尿酸血症及其肾损伤的改善作用研究[J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(8): 1436-1441.
- [26] 吴燕升,李东东,王传旭,等.矢志方对不同病程高尿酸血症大鼠氧化应激的改善作用[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1): 487-492.
- [27] 王骆冰.复方矢志方对老年尿酸性肾病患者氧化应激的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(18): 4556-4558.
- [28] SONG X, SUN Z, CHEN G, et al. Matrix stiffening induces endothelial dysfunction via the TRPV4/microRNA-6740/endothelin-1 mechanotransduction pathway[J]. *Acta Biomater*, 2019, 100: 52-60.
- [29] TSUPRYKOV O, CHAYKOVSKA L, KRETSCHMER A, et al. Endothelin-1 overexpression improves renal function in eNOS knockout mice[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(4): 1474-1490.
- [30] COELHO S C, BERILLO O, CAILLON A, et al. Three-month endothelial human Endothelin-1 overexpression causes blood pressure elevation and vascular and kidney injury[J]. *Hypertension*, 2018, 71(1): 208-216.
- [31] 李亚芹,韩璇,刘文敏.当归补血汤对高尿酸血症大鼠肾组织NO、NOS、ET及PAI-1水平的影响[J]. *山东医药*, 2010, 50(12): 32-34.
- [32] 李宇轩,李笑,于学成,等.当归拈痛汤对高尿酸血症性肾病小鼠肾脏保护作用的研究[J]. *陕西中医*, 2019, 40(9): 1155-1157, 1225.
- [33] 郭亚芳,丁铃,乔春萍,等.降尿酸方对高尿酸血症肾病大鼠内皮功能的影响[J]. *世界中医药*, 2022, 17(7): 965-969, 976.
- [34] MISAWA T, TAKAHAMA M, KOZAKI T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 454-460.
- [35] JOOSTEN L A, NETEA M G, MYLONA E, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3237-3248.
- [36] TEODORO T B, FERNANDA M F, MATHEUS C, et al. Soluble Uric Acid Activates the NLRP3 Inflammasome[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 39884.
- [37] WANG J, BU X, QIU X, et al. Qinling liquid ameliorates renal immune inflammatory damage via activating autophagy through AMPK/Stat3 pathway in uric acid nephropathy[J]. *Cytokine*, 2023, 163: 156120.
- [38] 相瑞阳,张正菊,杨蕾,等.秦苓液对尿酸性肾病大鼠肾组织NLRP3信号途径的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(5): 872-879.
- [39] 李东东,刘伟伟,周子正,等.基于TLR4/NF- κ B信号通路的降尿酸方对尿酸性肾病大鼠肾功能和尿酸盐结晶的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(9): 56-61.
- [40] 曹文洁,黄林生,刘丽,等.甘草黄酮醇降尿酸及抑制氧化应激作用及其机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(4): 448-454.
- [41] 谭珊,郭振宇,陈程,等.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[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(1): 16-21.
- [42] 张永怡,吴家超,李水萍,等.民族药肾茶的化学成分与药理作用研究进展[J]. *中医药学报*, 2021, 49(1): 112-120.
- [43] 南京中医药大学. *中药大辞典*[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2006: 3081-3082.

- [44] PARKER J L, KATO T, KUTEYI G, et al. Molecular basis for selective uptake and elimination of organic anions in the kidney by OAT1[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2023, 30(11): 1786-1793.
- [45] MUSIAŁ K, STOJANOWSKI J, MIŚKIEWICZ-BUJNA J, et al. KIM-1, IL-18, and NGAL, in the machine learning prediction of kidney injury among children undergoing hematopoietic stem cell transplantation—A pilot study[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(21): 15791.
- [46] AABERG-JESSEN C, SØRENSEN M D, MATOS A L S A, et al. Co-expression of TIMP-1 and its cell surface binding partner CD63 in glioblastomas[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 270.
- [47] 蓝伦礼. 肾茶对高尿酸血症及痛风性肾病肾损害的保护作用及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [48] 陈冲, 曾臣红, 张斯琪, 等. 草薢的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(18): 3488-3496.
- [49] 苏筠霞, 李建华, 刘天喜, 等. 草薢水提物对尿酸性肾病大鼠 TNF- α 、MCP-1 和 ICAM-1 表达的影响[J]. *中成药*, 2013, 35(5): 1088-1091.
- [50] 韩思琪, 哈伟, 师彦平. 大黄及其有效成分抗炎作用的研究进展[J]. *中草药*, 2023, 54(1): 303-316.
- [51] 杨秀飞, 黄传兵, 徐慧敏, 等. 大黄治疗痛风的作用机制研究进展[J]. *湖北中医杂志*, 2018, 40(4): 54-57.
- [52] CHANG W C, CHU M T, HSU C Y, et al. Rhein, an anthraquinone drug, suppresses the NLRP3 inflammasome and macrophage activation in urate crystal-induced gouty inflammation [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1): 135-151.
- [53] 林思, 秦慧真, 邓玲玉, 等. 虎杖苷药理作用及机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(22): 241-250.
- [54] SHI X, ZHUANG L, ZHAI Z, et al. Polydatin protects against gouty nephropathy by inhibiting renal tubular cell pyroptosis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2023, 26(1): 116-123.
- [55] 卢美琪, 徐万爱, 于欢. 车前子的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2024[2024-05-10]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20240422.201>.
- [56] 徐硕, 徐文峰, 梁晓丽, 等. 车前子的化学成分及生物活性研究进展[J]. *西北药学杂志*, 2019, 34(4): 567-570.
- [57] ZHAO H, XU J, WANG R, et al. Plantaginins Semen polysaccharides ameliorate renal damage through regulating NLRP3 inflammasome in gouty nephropathy rats[J]. *Food Funct*, 2021, 12(6): 2543-2553.
- [58] 姜平, 吴心瑶, 杜星辰, 等. 基于数据挖掘、网络药理学的中医药治疗痛风遣方用药规律和作用机制[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(4): 72-82.
- [59] BADVE S V, PASCOE E M, TIKU A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(26): 2504-2513.

编辑: 张立艳

收稿日期: 2023-08-09

