

高萍,李晓娟,许宁,等. 田基黄对大鼠高尿酸血症模型干预效果的分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(8): 80-85.
Gao P, Li XJ, Xu N, et al. Effect of *Hypericum japonicum* on the hyperuricemia model in rats [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(8): 80-85.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.08.011

田基黄对大鼠高尿酸血症模型干预效果的分析

高萍^{1#}, 李晓娟^{2#}, 许宁¹, 李瑞生², 李兴杰², 李爱民^{1*}

(1. 青岛市第五人民医院风湿病科, 山东 青岛 266002;
2. 中国人民解放军总医院第五医学中心感染病医学部研究所, 北京 100039)

【摘要】 目的 探讨田基黄对高尿酸血症大鼠模型的干预作用效果。方法 选取72只SD大鼠,随机分为6组:对照组、模型组、田基黄低、中、高剂量组和非布司他组。除对照组外,其它各组大鼠均以氧嗪酸钾盐(250 mg/(kg·d))腹腔注射建立高尿酸血症模型,对照组则给予同剂量的生理盐水。连续造模4周后,非布司他组每天以0.01 g/kg剂量灌胃,田基黄低、中、高剂量组分别每天以0.16 g/kg、0.22 g/kg、0.27 g/kg剂量灌胃治疗。观察大鼠一般生活状态和外观的变化,比较血清生化指标:尿酸(uric acid, UA)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cre)、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, ALT)、谷草转氨酶(glutamic oxaloacetic transaminase, AST)和血清炎症因子:肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)、白细胞介素18(interleukin 18, IL-18)的变化情况,同时观察对比各组大鼠肾病理的变化情况。结果 模型组大鼠出现了明显的精神状态差,行动缓慢等一系列症状,而田基黄各剂量组均能够明显改善这些状态。模型组的血尿酸、肌酐、尿素氮的水平均显著升高($P<0.05$, $P<0.01$),田基黄能够显著降低模型组的血尿酸、肌酐与尿素氮水平($P<0.05$, $P<0.01$),并且改善程度也与剂量的增高成正比。模型组大鼠的血清炎症因子IL-17、IL-18和TGF- α 的水平均出现显著升高($P<0.05$, $P<0.01$),非布司他组的炎症因子均显著降低至正常水平($P<0.05$, $P<0.01$),而田基黄中剂量组与高剂量组的IL-17、IL-18和TGF- α 的水平均显著降低且具有统计学差异($P<0.05$, $P<0.01$)。病理结果显示:模型组大鼠的肾小球轻微萎缩,局部有少量炎性细胞浸润,肾小管的管腔明显增粗、上皮细胞变性坏死,肾间质纤维化;田基黄高剂量组肾间质纤维化明显改善,仅见少量炎性细胞浸润,肾小球和肾小管的结构基本恢复正常,接近非布司他组。结论 田基黄具有降低血尿酸的作用,并且可能通过抑制炎症反应对高尿酸血症模型大鼠的肾起到保护和治疗作用。

【关键词】 田基黄;高尿酸血症;动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2023)08-0080-06

Effect of *Hypericum japonicum* on the hyperuricemia model in rats

GAO Ping^{1#}, LI Xiaojuan^{2#}, XU Ning¹, LI Ruisheng², LI Xingjie², LI Aimin^{1*}

(1. Department of Rheumatology and Immunology, Fifth People's Hospital of Qingdao City, Qingdao 266002, China.
2. Department of Infectious Disease Medicine, Fifth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039)

【Abstract】 **Objective** To explore the therapeutic effect of *Hypericum japonicum* on the hyperuricemia rat model. **Methods** Seventy-two SD rats were randomly divided into six groups: a blank group, model group, low, medium, and high dose groups of *Hypericum japonicum*, and a Febrista group. Except in the blank group, the hyperuricemia model was established by intraperitoneal injection of 250 mg/(kg·d) potassium oxonate. The blank group was administered the same volume of normal saline as the control. After 4 weeks of continuous modeling, the Febrista group was treated at 0.01 g/(kg·d) administered by gavage, and the low, middle and high dose groups of *Hypericum japonicum* were treated at 0.16,

【基金项目】 山东省青岛市市南区科技局公共领域科技支撑计划项目(2016-3-031-YY)。

【作者简介】 高萍(1982—),女,硕士,主治医师,研究方向:中医药治疗风湿免疫性疾病。E-mail:yoyogaoping@126.com

李晓娟(1980—),女,硕士,研究方向:实验动物模型。E-mail:xlily55@163.com [#]共同第一作者

【通信作者】 李爱民(1969—),女,硕士,主任医师,研究方向:风湿免疫性疾病。E-mail:lamfsk@163.com

0.22, and 0.27 g/(kg·d) by gavage, respectively. Changes in general living conditions and the appearance of rats, serum biochemical indicators (UA, BUN, Cre, ALT, and AST) and serum proinflammatory factors (TNF- α , IL-17, and IL-18) were observed and compared. Changes in the renal pathology of rats were also observed and compared. **Results** Each dose of *Hypericum japonicum* improve a series of symptoms, such as a poor mental state and slow movement of rats. *Hypericum japonicum* also significantly reduced the serum levels of uric acid, creatinine, and urea nitrogen in the model group, and the improvement was dependent on dose. IL-17, IL-18 and TGF- α levels in medium and high dose groups of *Hypericum japonicum* were decreased significantly. Pathological observations also showed that *Hypericum japonicum* improved atrophy of the glomerulus and swelling of the renal tubular lumen, and renal interstitial fibrosis was significantly improved with only a small number of infiltrating inflammatory cells. The improvement of the renal status was dependent on dose. **Conclusions** *Hypericum japonicum* reduces blood uric acid and may elicit protective and therapeutic effects in the kidney of hyperuricemia model rats by inhibiting inflammatory reactions.

【Keywords】 *Hypericum japonicum*; hyperuricemia; animal model

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

近年来,人群中高尿酸血症的发病率逐年增多,已成为我国第二大代谢性疾病^[1-2]。高尿酸血症不仅是急性痛风性关节炎等痛风性疾病的生化基础,而且可能是心血管疾病和多种代谢性疾病(如高血压、脂肪肝等)发生发展的独立危险因素^[3]。同时其发病年龄又呈年轻化趋势,因其临床症状不明显而常被忽视,致使治疗延误^[4],已严重危害广大人民群众的健康。目前临床上常用非布司他、别嘌醇等治疗高尿酸血症,但长期服用这些药物会对肝肾功能产生一定的副作用。而中医学认为,高尿酸血症形成的主因为湿浊毒、血瘀、痰凝,因此中医临床以“清热解毒、利湿化痰”作为治疗该病的主要治则^[5]。田基黄又名地耳草(*Hypericum japonicum*,文后缩写 HJ),民间别名为小元宝草、雀舌草等。该药系我国传统中药,性味甘、微苦、凉、微平,归肝、胆、大肠经,具有清热解毒、活血消肿、散瘀止痛、利湿退黄的功效^[6]。现代研究发现田基黄具有抗病毒、抑菌、增强免疫、保肝、抑制肿瘤和防治心血管系统疾病等多项药理学作用^[7]。因此为了探讨田基黄是否对高尿酸血症具有干预作用,本实验构建高尿酸血症大鼠模型,观察田基黄对高尿酸大鼠模型的生化指标、炎症因子以及肾的影响,以期为临床高尿酸血症治疗提供新的理论支持和思路。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选取 SPF 级雄性 SD 大鼠,体重为 180~200 g,72 只,购自北京科宇动物养殖中心[SCXK(京)2018-0010],饲养于解放军总医院第五医学中心动物实验中心[SYXK(军)2017-0016],温度 22~25℃,相

对湿度 40%~70%,光照 12 h,动物自由饮水,采食全价鼠料,实验条件满足动物需求,适应性喂养 1 周后进行实验。本实验通过了解放军总医院第五医学中心动物伦理委员会审查(IACUC-2022-0002),同时严格遵循实验动物 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

非布司他(江苏万邦生化医药集团有限责任公司,批号:H20130058);田基黄(地耳草)中药颗粒(华润三九医药股份有限公司,批号:2108002C);大鼠血清尿酸、肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、谷草转氨酶生化检测试剂盒(北京九强生物技术股份有限公司);大鼠血清白细胞介素 17(IL-17)、白细胞介素 18(IL-18)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)ELISA 试剂盒(上海酶联)。涡旋仪(大龙兴创实验仪器(北京)有限公司, MX-S);全自动生化分析仪(深圳市库贝尔生物科技有限公司, iChem-340);酶标仪(上海科华, ST-360)。

1.3 实验方法

1.3.1 造模及给药

在常规饲料适应性喂养 1 周后,将 72 只 SD 大鼠按体重随机分为 6 组(12 只/组):对照组、模型组、田基黄低、中、高剂量组和非布司他组,除对照组外,其他各组大鼠均以氧嗪酸钾盐(250 mg/(kg·d))溶于 1%羧甲基纤维素钠混悬液腹腔注射,建立高尿酸血症模型,对照组则给予同剂量的生理盐水作为对照,每天注射 1 次,连续造模 4 周后,检测血尿酸,若血尿酸数值>120 μ mol/L,则造模成功。自造模成功第 1 天起,非布司他组每天以 0.01 g/kg 剂量灌胃,田基黄低、中、高剂量组分别每天以 0.16 g/kg、0.22 g/kg、0.27 g/kg 剂量灌胃(根据 2010 年版《中华人民共和国药典》中推荐的用药剂量,计算

大鼠的等效剂量,最终确定药物用量),对照组和模型组大鼠每天灌胃生理盐水,持续 6 周。

1.3.2 标本采集

造模过程中每天需观察各组大鼠状态,每周称 1 次体重。用药过程中需每天观察大鼠的一般状态和外观情况,于造模 4 周后以及给药实验结束前 1 d 将全部大鼠禁食 12 h,使用毛细采血管经大鼠眶后静脉丛采全血 2 mL,室温静置 0.5 h,3000 r/min 离心 10 min,取上清置于 1.5 mL 离心管中,造模 4 周的血样用于检测血尿酸数值。用药治疗后的血清分为两份备用。一份血清使用全自动生化仪检测血尿酸、尿素氮、肌酐、谷丙转氨酶、谷草转氨酶,并记录分析。一份血清使用 ELISA 法检测 TNF- α 、IL-17、IL-18 的变化结果,并记录分析。

1.3.3 肾组织病理学观察

采集血样后,取各组大鼠的双侧肾组织,置于 10% 甲醛溶液中固定,进行常规 HE 染色,光镜下观察各组大鼠肾组织病理学的变化情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。各组大鼠血清尿酸、肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、谷草

转氨酶,血清 IL-7、IL-8 和 TNF- α 水平均符合正态分布,以平均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间样本均数对比采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般状态结果

在造模阶段,对照组大鼠状态良好,活动灵活,反应灵敏,模型组大鼠的精神状态则随着造模的过程明显变差,行动缓慢,毛发出现炸毛状态,饮水量和排尿量较对照组明显增加,且粪便颜色变浅呈灰白色,并且出现拉稀的情况。两组大鼠的体重均增加,但是模型组大鼠的体重增加程度显著低于对照组大鼠。4 周造模结束后,模型组血尿酸数值均大于 120 $\mu\text{mol/L}$,且显著高于对照组,显示造模成功(见表 1)。在用药之后,田基黄各治疗组大鼠的状况则均有好转的趋势,粪便颜色逐渐趋于正常色,饮水量与排尿量也明显减少,其中田基黄高剂量组大鼠的状态恢复的最为正常,与非布司他组的恢复状态最为相近。

2.2 田基黄对血清生化指标的影响

如表 2 所示,与对照组相比,模型组的血尿酸、

表 1 各组大鼠造模过程体重和尿酸对比结果

Table 1 Comparative results of body weight and uric acid during modeling of rats in each group

组别 Groups	体重(g) Body weight				尿酸($\mu\text{mol/L}$) UA
	0 d	7 d	14 d	21 d	28 d
对照组 Control group	171.45 \pm 7.76	247.65 \pm 10.48	286.40 \pm 7.91	328.16 \pm 9.84	70.01 \pm 9.44
模型组 Model group	173.76 \pm 14.17	231.98 \pm 13.91	261.84 \pm 12.51	285.45 \pm 11.41*	259.55 \pm 30.18**

注:和对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

Note. Compared with the control group,* $P<0.05$,** $P<0.01$.

表 2 田基黄对各组大鼠血清生化指标的影响

Table 2 Effect of HJ on serum biochemical indexes of rats in each group

组别 Groups	生化指标 Biochemical indexes				
	尿酸($\mu\text{mol/L}$) UA	肌酐($\mu\text{mol/L}$) Cre	尿素氮(mmol/L) BUN	谷丙转氨酶(U/L) ALT	谷草转氨酶(U/L) AST
对照组 Control group	68.39 \pm 10.22	15.45 \pm 0.84	6.40 \pm 1.11	67.36 \pm 16.34	91.93 \pm 6.37
模型组 Model group	253.20 \pm 35.76**	17.62 \pm 2.32*	8.04 \pm 1.43*	69.40 \pm 7.39	87.88 \pm 13.24
非布司他组 Febrista group	67.54 \pm 11.34##	15.53 \pm 1.03#	7.05 \pm 1.54#	67.71 \pm 12.16	87.40 \pm 10.31
田基黄低剂量组 HJ low dose group	150.76 \pm 21.08**	18.18 \pm 1.45**	8.24 \pm 1.33*	69.31 \pm 9.54	91.14 \pm 8.94
田基黄中剂量组 HJ med dose group	96.74 \pm 12.65##	17.73 \pm 1.34*	7.17 \pm 1.08#	65.36 \pm 11.75	86.93 \pm 7.43
田基黄高剂量组 HJ high dose group	71.46 \pm 11.57##	16.07 \pm 1.04#	7.16 \pm 0.98#	69.12 \pm 10.81	85.56 \pm 8.19

注:和对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;和模型组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

Note. Compared with the control group,* $P<0.05$,** $P<0.01$. Compared with the model group,# $P<0.05$,## $P<0.01$.

肌酐、尿素氮水平显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$); 非布司他组血尿酸、肌酐与尿素氮水平均不具有统计学差异; 田基黄低剂量血尿酸、肌酐与尿素氮水平升高且具有统计学差异 ($P < 0.05, P < 0.01$); 中剂量组的肌酐具有统计学差异 ($P < 0.05$); 高剂量组的血尿酸、肌酐与尿素氮水平均不具有统计学差异。与模型组相比, 非布司他组的血尿酸、肌酐与尿素氮水平均降低具有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$); 田基黄低剂量组的血尿酸水平降低具有统计学差异 ($P < 0.05$); 中剂量组的血尿酸和尿素氮水平降低且具有统计学差异 ($P < 0.05, P < 0.01$); 高剂量的血尿酸、肌酐与尿素氮水平降低且具有统计学差异。各组血清 ALT、AST 指标均不具有统计学差异。

2.3 田基黄对血清炎症因子的影响

与对照组相比, 模型组大鼠血清 IL-17、IL-18 和

TGF- α 的水平均出现了显著升高 ($P < 0.01$)。非布司他组的血清 IL-17、IL-18 和 TGF- α 的水平均不具有统计学差异; 田基黄低剂量的血清 IL-17、IL-18 和 TGF- α 的水平均出现显著升高且具有统计学意义 ($P < 0.01, P < 0.05$); 中剂量组和高剂量的 IL-17、IL-18 和 TGF- α 的水平均不具有统计学差异。与模型组相比, 非布司他组的血清 IL-17、IL-18 和 TGF- α 的水平均降低且具有统计学差异 ($P < 0.01, P < 0.05$); 田基黄低剂量组的 IL-17 水平具有统计学差异 ($P < 0.05$); 而中剂量组与高剂量组的 IL-17、IL-18 和 TGF- α 的水平均显著降低且具有统计学差异 ($P < 0.01, P < 0.05$) (表 3)。

2.4 田基黄对各组大鼠肾组织病理学变化的影响

对照组大鼠肾组织结构正常 (图 1A), 肾小球和肾小管的结构均很清晰, 未见明显异常; 模型组

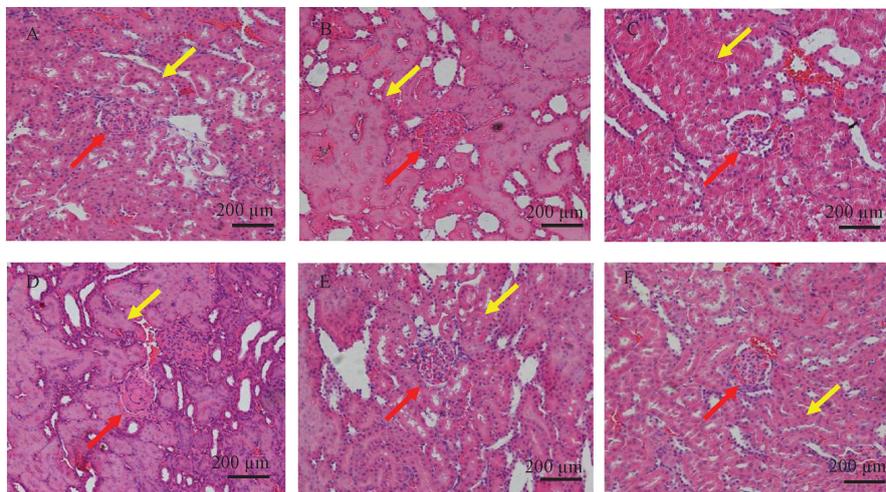
表 3 田基黄对各组大鼠血清炎症因子的影响

Table 3 Effect of HJ on inflammatory factors of rats in each group

组别 Groups	炎症因子 Inflammatory factors		
	白介素 17 (pg/mL) IL-17	白介素 18 (pg/mL) IL-18	肿瘤坏死因子 α (pg/mL) TNF- α
对照组 Control group	41.10 \pm 4.51	133.21 \pm 11.43	142.50 \pm 12.89
模型组 Model group	60.78 \pm 4.77**	204.38 \pm 13.72**	297.32 \pm 33.37**
非布司他组 Febriesta group	40.96 \pm 3.89##	132.62 \pm 12.26##	143.14 \pm 14.45##
田基黄低剂量组 HJ low dose group	55.21 \pm 8.23**#	164.03 \pm 15.52*	258.05 \pm 24.82**
田基黄中剂量组 HJ med dose group	45.85 \pm 5.31##	157.88 \pm 14.66#	195.94 \pm 18.34##
田基黄高剂量组 HJ high dose group	43.39 \pm 7.51##	138.96 \pm 16.87##	150.22 \pm 15.51##

注: 和对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 和模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with the model group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.



注: A: 对照组; B: 模型组; C: 非布司他组; D: 田基黄低剂量组; E: 田基黄中剂量组; F: 田基黄高剂量组。红箭头: 肾小球; 黄箭头: 肾小管。

图 1 田基黄对各组大鼠肾组织病理学的影响

Note. A, Control group. B, Model group. C, Febriesta group. D, HJ low dose group. E, HJ med dose group. F, HJ high dose Ggroup. Red arrow, Glomerulus. Yellow arrow, Renal tubule.

Figure 1 Effect of HJ on renal histopathology of rats in each group

大鼠肾小球轻微萎缩,局部有少量炎性细胞浸润,肾小管的管腔明显增粗肿胀、上皮细胞变性坏死,排列紊乱,肾间质有明显纤维化形成(图 1B);非布司他组大鼠肾间质纤维化明显改善,仅见少量炎性细胞浸润,肾小球和肾小管基本恢复正常的结构状态(图 1C)。而田基黄各剂量组的肾小球和肾小管状态较模型组有好转,中剂量组的状态有明显好转,高剂量组的肾小球与肾小管的结构状态已经恢复到接近于非司他布组(图 1D~1F)。

3 讨论

痛风和高尿酸血症作为一种代谢性疾病,主要通过抑制尿酸生成和促进尿酸排泄作为治疗手段,非布司他是黄嘌呤氧化酶抑制剂,可明显降低血清尿酸水平^[8-9]。但是由于高尿酸血症和痛风多与慢性病相互共存,需要患者长期服药致使其依从性较差,不仅会出现不良反应,且痛风还会反复发作^[10]。因此研究者考虑使用中药配方对疾病进行治疗,汤双齐等^[11]研究表明加味四妙汤能减少湿热质高尿酸血症模型大鼠血清 UA、ET-1、TXB₂ 的含量,增加 NO 的含量。其他研究者发现田基黄对其他脏器纤维化,炎症等症状有相对好的治疗作用,李雪萍等^[12]研究发现地耳草总黄酮通过抑制促纤维化相关因子 bFGF 和 TNF- α 和炎症细胞因子 IL-2 的分泌,从而缓解肾纤维化。马冬梅等^[13]研究发现田基黄提取物对 CCL₄ 化学诱导肝纤维化大鼠模型有显著的护肝作用,并显示可能与抗氧化、抗炎以及抑制 TGF- β_1 蛋白表达机制有关。目前均未见田基黄对高尿酸血症以及肾作用的报道。

因此,本实验构建高尿酸血症大鼠模型,观察田基黄对高尿酸大鼠模型的生化指标、炎症因子以及肾病理结构的影响,实验结果表明,首先从各组大鼠的生活状态上观察到田基黄各剂量组均能够明显改善模型组大鼠出现的一系列精神状态差的情况,并且其改善程度与剂量的增高成正比。其中田基黄高剂量组大鼠恢复的状态与非布司他组的恢复状态最为相近。血液生化指标中模型组的血尿酸、肌酐、尿素氮的水平均显著升高,高尿酸对肾功能的损伤不容忽视,血清肌酐、尿素氮是衡量肾功能的指标^[14],说明肾功能受到不同程度的损害。而田基黄能够明显降低模型组的血尿酸、肌酐与尿素氮水平,并且改善程度也与剂量的增高成正比,说明田基黄对肾起到一定的保护作用。且模型组

大鼠的血清炎症因子 IL-17、IL-18 和 TGF- α 的水平均出现显著升高,非布司他组能够使这些炎症因子均显著降低至正常水平,而田基黄低剂量组的效果虽然不显著,但中剂量组与高剂量组的 IL-17、IL-18 和 TGF- α 的水平均显著降低且具有统计学差异,据报道炎症反应与高尿酸血症具有密切相关性,在高尿酸血症形成的过程中,血管内膜可出现大量单核细胞浸润,并且释放 IL-6、TNF- α 等炎症因子,从而加剧炎症反应和血管内皮功能失调^[15],而非布司他是通过抑制炎症反应从而治疗高尿酸血症^[16],因此我们可以推断田基黄在抑制炎症因子水平方面具有一定作用,从而抑制炎症反应达到缓解治疗高尿酸血症的各项指标症状。病理结果显示田基黄各剂量组的肾小球和肾小管状态较模型组均有不同程度的好转,尤其高剂量组肾小球与肾小管的结构状态已经恢复到近似正常的结构状态,且接近于非司他布组,因此进一步提示田基黄有可能对肾炎症反应的改善具有一定的作用,后续可进行深入研究。

综上所述,本实验初步证实田基黄颗粒具有显著降低血尿酸水平,同时可能通过抑制炎症因子发挥抗炎效果,从而有效改善肾功能,达到治疗高尿酸血症的作用。为今后深入研究田基黄颗粒及其有效成分对高尿酸血症治疗的药理学作用,以及在临床上对痛风等疾病的治疗作用提供可靠依据。

参考文献:

- [1] 朱丽华, 蒋翠花, 张健, 等. 不同程度肝肾损伤的高尿酸血症大鼠模型研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10): 1-8.
- [2] Bove M, Cicero AF, Veronesi M, et al. An evidence-based review on urate-lowering treatments: implications for optimal treatment of chronic hyperuricemia [J]. Vasc Health Risk Manag, 2017, 13: 23-28.
- [3] 王靖宇, 常宝成. 高尿酸血症/痛风流行病学特点及危险因素 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36(2): 78-81, 88.
- [4] 刘颖, 刘红艳, 梁新华. 泼尼松联合碳酸氢钠及别嘌醇治疗 IgA 肾病合并高尿酸血症临床疗效评价 [J]. 中国药业, 2017, 26(2): 50-52, 53.
- [5] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56(3): 235-248.
- [6] 欧淑芬, 谭沛, 徐冰, 等. 田基黄成分及药理应用研究进展 [J]. 药学研究, 2015, 34(5): 296-299.
- [7] 张雪珂, 陈勇, 胡琳珍, 等. 地耳草化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1660-1668.
- [8] Alshahawey M, Shahin SM, Elsaid TW, et al. Effect of febuxostat on the endothelial dysfunction in hemodialysis

- patients: a randomized, placebo-controlled, double-blinded study [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(5): 452-459.
- [9] Sabán-Ruiz J, Alonso-Pacho A, Fabregate-Fuente M, et al. Xanthine oxidase inhibitor febuxostat as a novel agent postulated to act against vascular inflammation [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2013, 12(1): 94-99.
- [10] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 高尿酸血症和痛风病证结合诊疗指南 (2021-01-20) [J]. *世界中医药*, 2021, 16(2): 183-189.
- [11] 汤双齐, 何希俊. 加味四妙汤对湿热质高尿酸血症模型大鼠血清生化指标的影响 [J]. *中国药业*, 2019, 28(16): 22-24.
- [12] 李雪萍, 刘伟伟, 刘兴隆, 等. 地耳草总黄酮对慢性肾衰竭大鼠肾纤维化相关因子的影响 [J]. *成都中医药大学学报*, 2018, 41(2): 21-24.
- [13] 马冬梅, 高雅, 郭丹, 等. 田基黄提取物抗 CCl₄ 诱导大鼠肝纤维化的作用及其机制研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(11): 1890-1897.
- [14] 陶慧, 覃媛媛, 蒙健军, 等. 抑酸复合茶对高尿酸血症模型大鼠肾功能的影响及降尿酸作用机制研究 [J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(8): 160-162, 176.
- [15] 蔡珊珊, 龙元, 刘宁, 等. 急性尿酸升高对大鼠脂质过氧化、炎症反应及血管内皮功能的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(14): 1469-1472.
- [16] Nishizawa T, Taniura T, Nomura S. Effects of febuxostat on platelet-derived microparticles and adiponectin in patients with hyperuricemia [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(8): 887-892.

[收稿日期]2022-12-06

(上接第 79 页)

参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 食品安全国家标准 小鼠精原细胞或精母细胞染色体畸变试验: GB 15193.8—2014[S]. 2014.
- [2] Nagano M, Ryu BY, Brinster CJ, et al. Maintenance of mouse male germ line stem cells *in vitro* [J]. *Biol Reprod*, 2003, 68(6): 2207-2214.
- [3] 胡卫, 张茨, 廖文彪, 等. 改良消化富集法提高精原干细胞富集效率的实验研究 [J]. *中国男科学杂志*, 2009, 23(6): 11-13.
- [4] 费文婷, 侯燕, 王玉杰, 等. 玛咖对免疫抑制-脾虚证小鼠能量代谢及免疫调节机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 1874-1880.
- [5] 费文婷, 侯燕, 王玉杰, 等. 玛咖性温健脾功效及对脾虚证小鼠物质、能量代谢的影响 [J]. *环球中医药*, 2019, 12(2): 171-176.
- [6] 李宗源, 陈红映, 于泽玥, 等. 玛咖保肝通便及调节肠道菌群的作用研究 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(20): 2851-2859.
- [7] 李明利, 边宝林, 王宏洁, 等. 玛咖不同提取物和单体对小鼠脾淋巴细胞增殖及诱导 IL-2 和 TNF- α 的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(23): 97-103.
- [8] 张静, 陈萌, 赵君, 等. 玛咖水提物在 PC12 细胞对抗化学性缺氧损伤中作用 [J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(3): 309-312.
- [9] 张静, 李慧, 周雯, 等. 玛咖粉对小鼠的抗疲劳作用及其机制研究 [J]. *卫生研究*, 2013, 42(6): 1046-1049.
- [10] 姚文环, 谢玮, 杨非, 等. 玛咖咀嚼片的急性、亚急性和遗传毒性研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(13): 2102-2106.

[收稿日期]2022-11-17