

龚晓红,李松伟,李桓,等. 基于 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路探讨高尿酸血症合并非酒精性脂肪肝机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(11): 10-16.

Gong XH, Li SW, Li H, et al. Mechanism of hyperuricemia combined with nonalcoholic fatty liver based on the PI3K/Akt/NF-κB signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(11): 10-16.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.11.002

基于 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路探讨高尿酸血症合并非酒精性脂肪肝机制

龚晓红^{1,3}, 李松伟^{2,3}, 李 桓^{1,3*}, 武上雯³, 陆超群², 陈一鸣⁴

(1.河南中医药大学,郑州 450046;2.河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院),郑州 450002;
3.河南中医药大学第一附属医院,郑州 450000;4.江苏省泗阳康达医院,江苏 宿迁 223798)

【摘要】 目的 基于 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路研究高尿酸血症合并非酒精性脂肪肝(HUA-NAFLD)的发病机制。**方法** 64 只 SD 大鼠,随机分为空白组、高尿酸血症(HUA)组、非酒精性脂肪肝(NAFLD)组、HUA-NAFLD 组,每组 16 只,分别于 8、12 周末取材,对大鼠血清生化指标进行检测;苏木素-伊红(HE)和油红 O 染色法观察肝组织病理变化和脂质沉积情况;蛋白免疫印迹(Western blot)法对肝组织 PI3K/Akt 和 NF-κB 信号通路中相关蛋白进行检测。**结果** 与其余三组比较,HUA-NAFLD 组大鼠肝指数明显升高($P<0.05$),肝细胞出现大量脂肪空泡,肝索结构模糊,肝组织病变更重。与空白组比较,NAFLD 组高密度脂蛋白(HDL)水平降低,HUA 组尿酸(UA)、低密度脂蛋白(LDL)水平升高,HUA-NAFLD 组 HDL 水平降低,总胆固醇(TC)、UA、LDL 甘油三酯(TG)水平升高($P<0.05$);与 HUA 组比较,NAFLD 组肌酐(UREA)水平降低($P<0.05$);与 HUA-NAFLD 组比较,HUA 组 TC、TG、LDL 水平降低,NAFLD 组 UA、TG、LDL 降低($P<0.05$)。Western blot 结果显示,与空白组比较,NAFLD 组 AKT、p65 磷酸化水平显著升高,HUA-NAFLD 组 AKT、PI3K、p65、IκkB 磷酸化水平显著升高($P<0.05$);与 HUA-NAFLD 组比较,HUA、NAFLD 组 AKT、p65 磷酸化水平显著下降,HUA 组 IκkB 磷酸化水平显著下降($P<0.05$);与 HUA 组比较,NAFLD 组 p65 磷酸化水平显著升高($P<0.05$)。**结论** HUA-NAFLD 组较单个疾病组生化指标异常更加明显,肝病变程度更重,PI3K/Akt/NF-κB 信号通路可能在 HUA、NAFLD,以及 HUA-NAFLD 发病过程中发挥重要作用。

【关键词】 高尿酸血症;非酒精性脂肪肝;PI3K/Akt 信号通路;NF-κB 信号通路

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 11-0010-07

Mechanism of hyperuricemia combined with nonalcoholic fatty liver based on the PI3K/Akt/NF-κB signaling pathway

GONG Xiaohong^{1,3}, LI Songwei^{2,3}, LI Huan^{1,3*}, WU Shangwen³, LU Chaoqun², CHEN Yiming⁴

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China. 2. Henan Provincial Hospital of Chinese Medicine (the Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002.
3. the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000.
4. Jiangsu Province Siyang Kangda Hospital, Suqian 223798)

【Abstract】 Objective To study the pathogenesis of hyperuricemia combined with nonalcoholic fatty liver disease

[基金项目] 国家自然科学基金(81874465);河南省自然科学基金(222300420228);中医药科学研究专项课题(20-21ZYZD16, 2022ZY1015,2021JDZY010);河南中医药大学科研创新项目(2021KYCX003);河南省科技攻关项目(222102310392);河南省科技计划联合基金项目(222301420089);河南省中医药拔尖人才项目(2022ZYBJ10)。

[作者简介] 龚晓红(1991—),女,博士研究生,研究方向:中医药防治风湿免疫疾病。E-mail:984051513@qq.com

[通信作者] 李桓(1986—),博士,主治医师,研究方向:中医药防治风湿免疫疾病。E-mail:442059122@qq.com

(HUA-NAFLD) based on the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway. **Methods** Sixty-four SD rats were randomly divided into blank, HUA, NAFLD and HUA-NAFLD groups with 16 rats in each group. Samples were collected at weeks 8 and 12. Serum biochemical indexes were measured. Pathological changes and lipid deposition in liver tissue were observed by hematoxylin-eosin staining and oil red O staining. Relevant proteins in PI3K/Akt and NF- κ B signaling pathways in liver tissues were measured by Western blot. **Results** Compared with the other three groups, the liver index of rats in the HUA-NAFLD group was increased significantly ($P<0.05$) with a large number of fat vacuoles in hepatocytes, a blurred structure of the hepatic cord, and more severe liver histopathology. Compared with the blank group, UA and LDL levels in the HUA group were increased, HDL levels in the NAFLD group were decreased, UA, TC, TG and LDL levels in the HUA-NAFLD group were increased, and HDL levels were decreased ($P<0.05$). Compared with the HUA-NAFLD group, TC, TG, and LDL levels were decreased in the HUA group, and UA, TG, and LDL levels in the NAFLD group were decreased ($P<0.05$). Compared with the blank group, AKT and p65 phosphorylation levels in the NAFLD group were increased significantly, AKT, PI3K, p65 and I κ B phosphorylation levels in the HUA-NAFLD group were increased significantly. Compared with the HUA-NAFLD group, AKT and p65 phosphorylation levels in the HUA-NAFLD group were decreased significantly ($P<0.05$). The I κ B phosphorylation level was decreased significantly in the HUA group. Compared with the HUA group, the p65 phosphorylation level in the NAFLD group was significantly increased ($P<0.05$). **Conclusions** Compared with the single disease group, the HUA-NAFLD group had more abnormal biochemical indexes and more severe liver lesions. The PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway might play a major role in the pathogenesis of HUA, NAFLD and HUA-NAFLD.

[Keywords] hyperuricemia; nonalcoholic fatty liver disease; PI3K/Akt signaling pathway; NF- κ B signaling pathway

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

高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 是以血液中尿酸水平增高为特征的一种代谢性疾病, 是嘌呤代谢异常所致的代谢紊乱, 严重者可发展为痛风^[1]。非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是肝组织脂肪堆积导致的病理改变, 可表现为肝细胞脂肪变性和脂肪性肝炎, 疾病发展末期会形成肝硬化, 有的发展为肝癌^[2-3]。近年来, 我国人民生活水平不断得到提高, 研究发现 NAFLD 和 HUA 患病率都呈现增高的趋势^[1, 4]。研究发现二者不仅与血脂紊乱、肥胖、高血压、2 型糖尿病等疾病相关, 而且还是心血管等疾病的重要危险因素^[5]。HUA 与 NAFLD 二者之间关系紧密^[6]。研究发现 HUA 人群中 NAFLD 的患病率显著高于非 HUA 人群, NAFLD 的病变程度也与血尿酸水平密切相关^[7-8]。

PI3K/Akt 和 NF- κ B 信号通路在免疫和炎症反应中发挥着重要作用^[9-10]。研究发现该信号通路分别与 HUA 和 NAFLD 发病密切相关^[11-15], 但尚无基于该通路探索高尿酸血症合并非酒精性脂肪肝 (hyperuricemia with nonalcoholic fatty liver disease, HUA-NAFLD) 机制的相关研究。本实验通过 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路探讨 HUA、NAFLD 及 HUA-NAFLD 之间关系, 探讨其发病机制, 为未来研究该病药物治疗靶点提供一定理论依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

雄性 SPF 级 SD 大鼠 72 只, 体重 (200 $\pm$ 10)g, 购自济南朋悦实验动物繁育有限公司 [SCXK (鲁) 2019-0003]。在河南省中医院 (河南中医药大学第二附属医院) 中心实验室 IVC 系统动物室 [SYXK (豫) 2016-0009] 饲养。光照为昼夜各 12 h, 自由饮食, 湿度 60%~70%, 温度 20~25℃。本实验通过河南省中医院实验动物伦理委员会审批 (AF/SC-21/01.0), 遵守 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

氧嗪酸钾 (美国 sigma 公司, 批号 STBJ5376); 高酵母高脂饲料: 48.5% 的基础饲料 + 10% 糖、脂肪、酵母提取物, 10.4% 蛋白质, 2% 胆固醇和 5% 蛋黄粉等; 高脂饲料: 58.5% 基础饲料 + 10% 糖、脂肪, 10.4% 蛋白质, 2% 胆固醇和 5% 蛋黄粉等 (江苏省协同医药生物工程有限公司提供); 羧甲基纤维素钠 (郑州派尼化学试剂厂, 批号 20191107); 油红 O 染液、苏木素染液、分化液、返蓝液 (Servicebio 公司); HE 试剂盒 (武汉赛维尔生物科技有限公司, 货号 G1076); 兔抗大鼠 GAPDH 抗体 (CST 公司, 货号 4970S); 一抗兔抗大鼠 PI3K (p85)、AKT、p-PI3K (p-p85)、p-Akt、p65、p-p65、I κ B、p-I κ B 抗体

(Immunoway 公司, 货号 YM3503、YT0185、YP0765、YP0006、YT3108、YP0191、YT2303、YP0637); SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒(上海雅酶生物医药科技有限公司, 货号 PG113); RIPA 组织裂解液(北京索莱宝科技有限公司, 货号 R0010); BCA 蛋白浓度测定试剂盒、ECLPlus 超敏发光液、蛋白上样缓冲液(北京索莱宝科技有限公司, 货号 PC0020、PE0010、P1040); PVDF 膜(德国 Millipore 公司, 货号 IPVH00010)。脱水机、包埋机、病理切片机、组织摊片机(湖北惠达仪器有限公司); 冰冻切片机(Thermo 公司); 正置光学显微镜成像系统(日本尼康)。

1.3 实验方法

1.3.1 HUA-NAFLD 模型制备、分组及给药

将 72 只 SD 大鼠随机分为空白组(Blank group)、HUA 组、NAFLD 组、HUA-NAFLD 组, 每组 16 只。参照文献^[16-17]对 3 个模型组进行造模: 空白组予普通饲料喂养; NAFLD 组予高脂饲料喂养; HUA 组予氧嗪酸钾乳悬液 100 mg/(kg·d) 皮下注射; HUA-NAFLD 组予高酵母高脂饲料喂养+氧嗪酸钾乳悬液 100 mg/(kg·d) 皮下注射; 空白组和 NAFLD 组皮下注射等量生理盐水。所有大鼠均自由饮水、进食, 记录其精神状态、体重、饮食情况。于第 6 周末每组随机处死 2 只进行检测, 模型成功后继续原饲料喂养, 并分别于第 8 周和第 12 周末取材(每组 8 只)。

1.3.2 大鼠体重、肝指数计算

大鼠麻醉后, 对肝组织进行分离, 生理盐水漂洗 2 遍, 滤纸吸干后称重, 记录重量并计算肝指数。大鼠肝指数(%) = 肝重量/体重×100%。

1.3.3 生化指标检测

半自动生化分析仪检测血清中尿酸(uric acid, UA)、肌酐(creatinine, CREA)、尿素氮(urea, UREA)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)数值。

1.3.4 HE 和油红 O 染色法观察肝组织病理变化

取 0.5 cm×0.5 cm×0.5 cm 大小的肝组织, 固定液固定 24 h, 石蜡包埋, 切约 4 μm 厚的切片。HE 染色后, 每张切片选取 3 个视野在光学显微镜下观

察肝病理学改变。制作肝冰冻切片, 入油红染 O 液浸染 8~10 min, 60% 异丙醇分化, 苏木素复染, 返蓝液返蓝, 然后封片, 显微镜下镜检。

1.3.5 Western blot 检测肝组织 PI3K/Akt 和 NF-κB 信号通路中相关蛋白

取肝组织 100 mg, 加入匀浆珠和裂解液进行匀浆和裂解。裂解完全后收集上清, 检测蛋白浓度。加入 5×蛋白上样缓冲液, 沸水浴 15 min 变性。经凝胶电泳分离蛋白, 转膜, 封闭液封闭, 加入一抗 AKT、p-Akt、PI3K、p-PI3K、p65、p-p65、IκκB、p-IκκB 均按照 1:1 000 进行稀释, 4℃ 孵育过夜, PBST 洗膜 10 min 3 次, 加入二抗(1:10 000), 室温孵育 2 h, PBST 洗膜 10 min 3 次, 洗去二抗。加入 ECL 溶液充分反应, 暗室曝光, 显影。目标条带的灰度值采用 Image J 软件进行分析。

1.4 统计学方法

采用 Graph prism 8.0.2 软件进行统计分析, 以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料, 若符合正态分布, 则采用单因素方差进行组间比较, 采用 LSD 检验进行组内比较, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

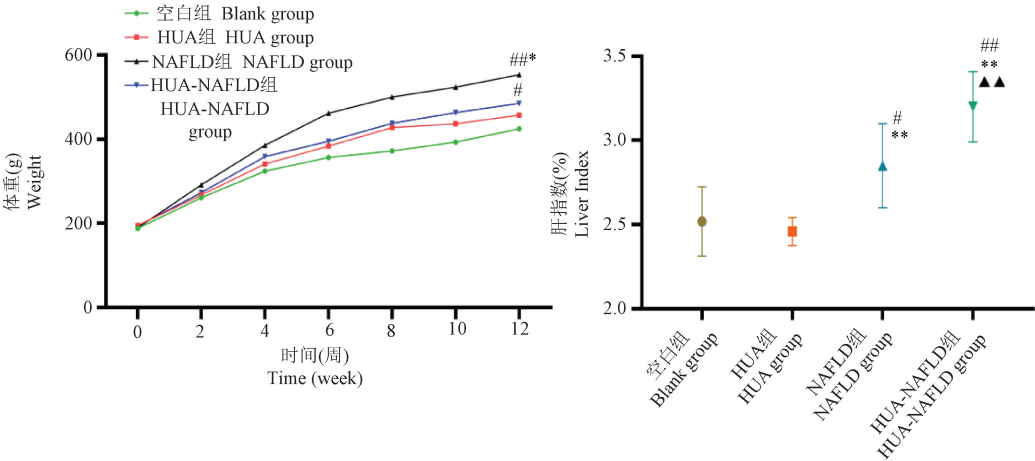
2 结果

2.1 大鼠体重及肝指数变化

由图 1 可知, 各组大鼠体重均随时间推移而增加; 在第 12 周末, 与空白组比较, NAFLD、HUA-NAFLD 组大鼠体重升高($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与 HUA 组比较, HUA-NAFLD 组大鼠体重升高($P < 0.05$)。与空白组比较, NAFLD、HUA-NAFLD 组大鼠肝指数升高($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与 HUA 组比较, NAFLD、HUA-NAFLD 组大鼠肝指数升高($P < 0.01$); 与 NAFLD 组比较, HUA-NAFLD 组大鼠肝指数升高($P < 0.01$)。

2.2 各组大鼠血清生化指标比较

由图 2 可知, HDL 随时间推移而下降, 其余指标随时间推移均升高。由表 1 可知, 在第 12 周末, 与空白组比较, HUA 组 UA、LDL 水平升高, NAFLD 组 HDL 水平降低, HUA-NAFLD 组 UA、TC、TG、LDL 水平升高, HDL 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与 HUA 组比较, NAFLD 组 UREA 水平降低($P < 0.05$); 与 HUA-NAFLD 组比较, HUA 组 TC、TG、LDL 水平降低, NAFLD 组 UA、TG、LDL 降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。



注:第 12 周末,与空白组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$;与 HUA 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 NAFLD 组比较, ▲▲ $P<0.01$ 。

图 1 体重和肝指数比较

Note. At the end of 12 weekends, compared with the Blank group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$. Compared with the HUA group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with the NAFLD group, ▲▲ $P<0.01$.

Figure 1 Comparison of body weight and liver index

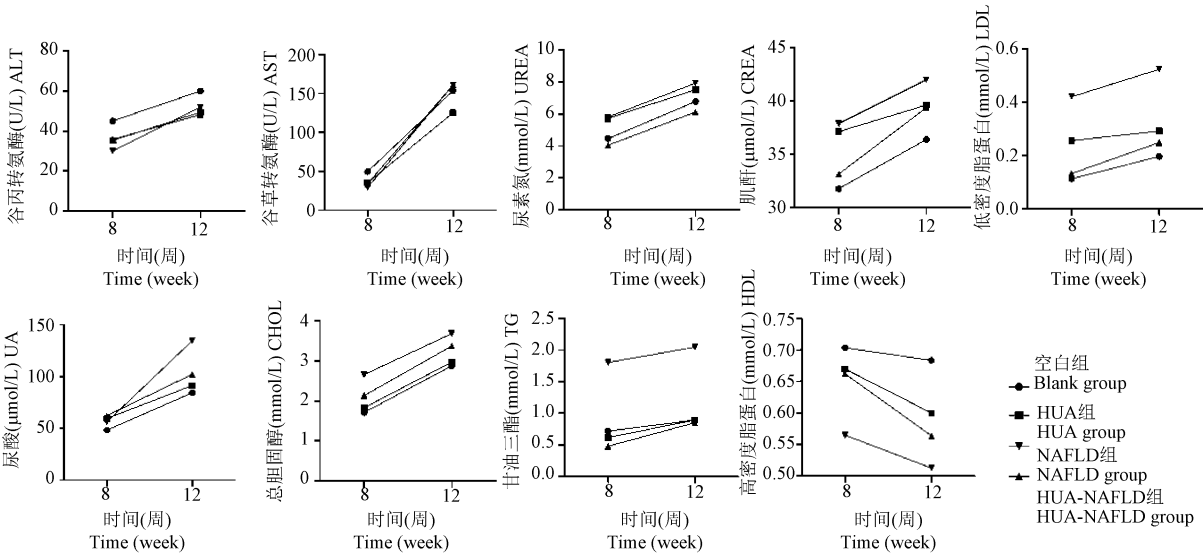


图 2 生化指标比较

Figure 2 Comparison of biochemical indexes

表 1 各组生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of biochemical indexes in each group

组别 Groups	UREA (mmol/L)	UA (μmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
空白组 Blank group	6.79±0.27	84.38±8.50	2.88±0.14	0.90±0.034	0.68±0.038	0.20±0.02
HUA 组 HUA group	7.53±0.25	133.80±6.00##	2.97±0.18*	0.89±0.061**	0.6±0.03036	0.29±0.02**
NAFLD 组 NAFLD group	6.13±0.28▲**	106.00±11.31**	3.38±0.16	0.85±0.053**	0.56±0.022#	0.25±0.01**
HUA-NAFLD 组 HUA-NAFLD group	7.95±0.41	153.60±9.48##	3.69±0.14##	2.05±0.18##	0.51±0.02##	0.53±0.03##

注:与空白组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$;与 HUA-NAFLD 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与 HUA 组比较, ▲ $P<0.05$ 。
Note. Compared with the Blank group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$. Compared with the HUA-NAFLD group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with the HUA group, ▲ $P<0.05$.

2.3 肝组织病理变化

HE 染色显示,空白组大鼠肝细胞分布均匀,排列整齐,大小匀称,肝窦正常,无细胞核偏移和脂肪变性;HUA-NAFLD 组大鼠肝细胞出现大量脂肪空泡,呈明显气球样变,大量脂肪空泡将细胞核挤向一侧,肝索结构模糊;NAFLD 组肝细胞细胞质中出现广泛脂肪空泡,但较 HUA-NAFLD 组明显减少,细胞核未发生偏移;HUA 组肝细胞细胞质中可见少量脂肪空泡,肝索结构尚清楚(见图 3)。油红 O 染色显示,空白组肝油红 O 切片中未观察到红色脂滴;HUA 组第 12 周末肝油红 O 切片中可观察到微小的红色脂粒;NAFLD 组肝组织可见弥漫红色脂滴,红色脂滴较 HUA-NAFLD 组偏小;HUA-NAFLD 组可

见明显增多的较大的红色脂滴,呈颗粒状和弥漫性(见图 4)。

2.4 肝组织 PI3K/Akt 和 NF-κB 信号通路中相关蛋白的表达水平

Western blot 结果显示:与空白组比较,NAFLD 组 p-Akt/Akt、p-p65/p65 水平显著升高, HUA-NAFLD 组 p-Akt/Akt、p-PI3K/PI3K、p-p65/p65、p-IκkB/IκkB 水平显著升高 ($P<0.05$, $P<0.01$);与 HUA-NAFLD 组比较,HUA、NAFLD 组 p-Akt/Akt、p-p65/p65 水平显著下降, HUA 组 p-IκkB/IκkB 水平显著下降 ($P<0.05$, $P<0.01$);与 HUA 组比较, NAFLD 组 p-p65/p65 水平显著升高 ($P<0.05$) (见图 5)。

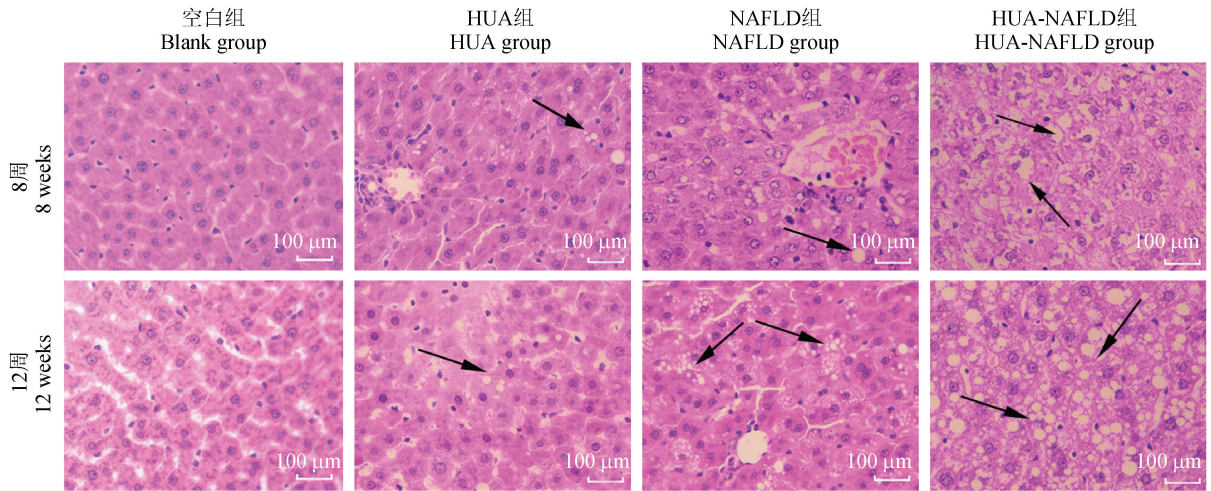


图 3 肝组织 HE 染色
Figure 3 HE staining of liver tissue

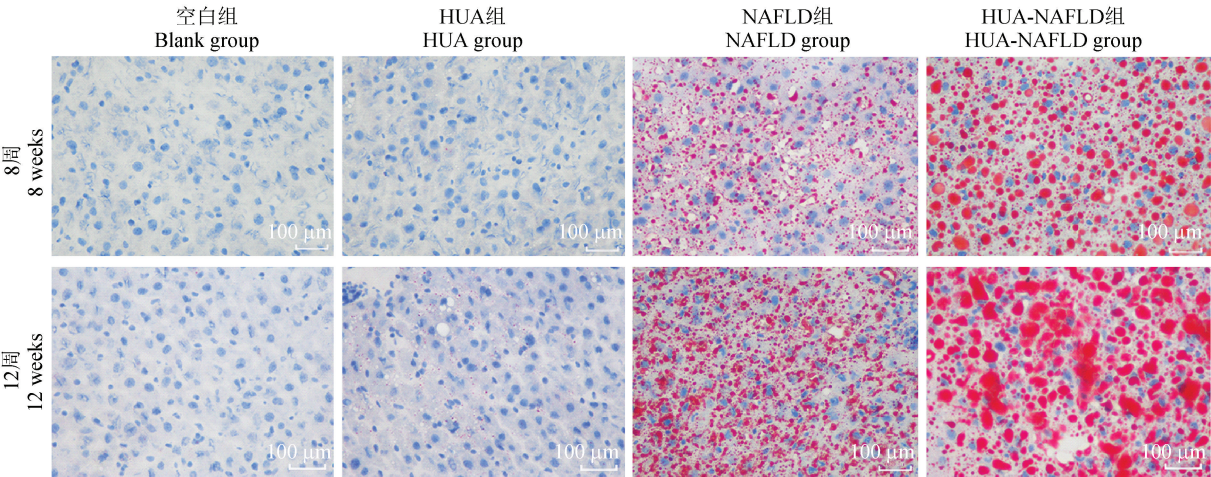
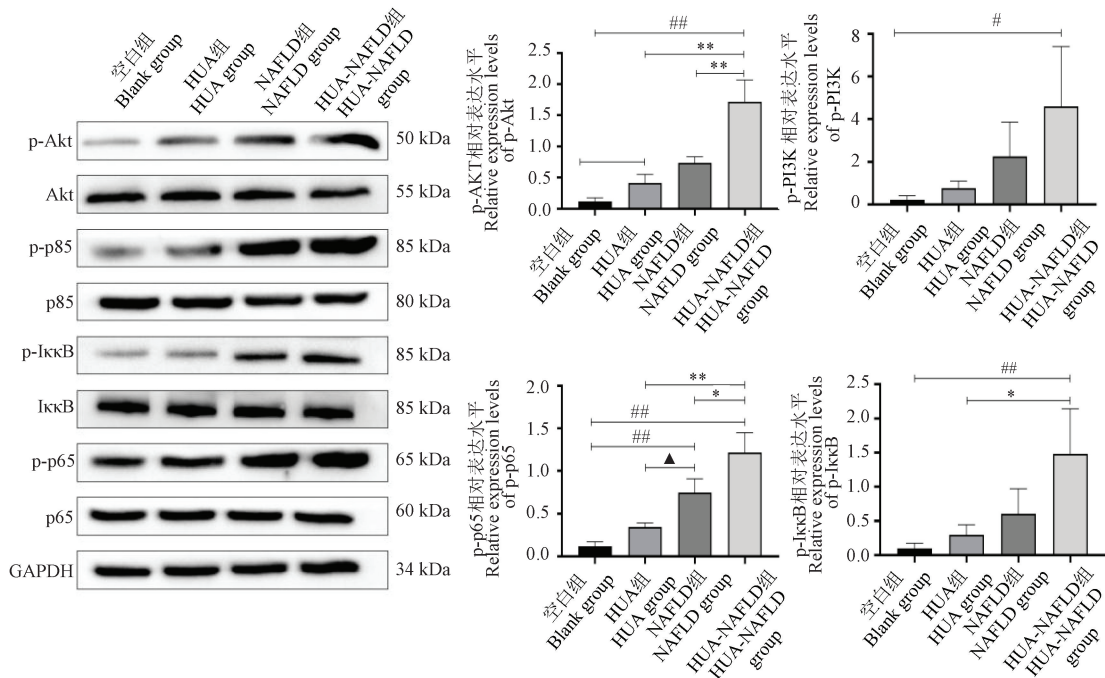


图 4 肝组织油红 O 染色
Figure 4 Oil red O staining of liver tissue



注:与空白组比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$;与HUA-NAFLD组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$;与HUA组比较, ▲ $P<0.05$ 。

图 5 肝组织 PI3K/Akt 和 NF-κB 信号通路中相关蛋白的表达水平

Note. Compared with the Blank group, # $P<0.05$, ## $P<0.01$. Compared with the HUA-NAFLD group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$. Compared with the HUA group, ▲ $P<0.05$.

Figure 5 Expression levels of related proteins in PI3K/Akt and NF-κB signaling pathways in liver tissue

3 讨论

HUA 和 NAFLD 都属于代谢性疾病范畴,目前临床上主要应用降尿酸与降脂保肝等药物联合来治疗 HUA-NAFLD^[1]。由于西药作用单一,副作用明显,使得患者依从性降低,特别是无症状 HUA 患者,给临床用药增加了难度^[8]。HUA 与 NAFLD 在临床中常相伴发生,但二者在疾病的发生和发展中是否互相影响,目前在其作用机制方面研究尚浅,应当加深其研究程度。高尿酸血症是脂肪性肝病和其他代谢并发症患者的常见疾病,目前被认为是代谢功能障碍的生物标志物。已有研究表明,高脂饮食会导致血浆甘油三酯和胆固醇显著升高,同时增加尿酸浓度^[18],精确阐明尿酸升高在 NAFLD 发生的具体机制可能有助于将降尿酸治疗作为预防 NAFLD 的新靶点。另一方面,若尿酸的升高其实是机体对 NAFLD 所产生疾病效应的一种自我保护,对 NAFLD 患者进行外源性补充尿酸也许可以变成治疗 NAFLD 的一种新思路。

在 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路中,AKT 作为一

种丝氨酸氨酸激酶,是 PI3K/Akt 信号传导通路下游的重要靶激酶,经过 PI3K 磷酸化激活后可进一步使其下游信号传导细胞因子 IκKs 磷酸化^[10,19]。IκK 属于丝/苏氨酸蛋白激酶复合体,一般情况下,NF-κB 与 IκB 结合存在于胞质中,磷酸化后的 IκK 可通过泛素化或磷酸化激活 IκB,使之与 NF-κB 解离,从而使 NF-κB 发生核转位^[20]。NF-κB 是一种转录因子,在炎症进展过程中发挥核心作用,其激活后可诱发机体产生 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子-α 等炎症因子,诱发炎症反应^[9,21]。大量研究显示,PI3K/Akt/NF-κB 信号通路与 HUA 和 NAFLD 的发生有密切联系。谢婷妃^[14]研究发现高尿酸环境可使 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路相关蛋白表达水平上调,引发炎症细胞因子水平升高,导致人肾小管上皮细胞损伤。抑制 PI3K/Akt 和 NF-κB 信号通路可降低 HUA 模型鼠 UA、CREA、UREA,改善大鼠肾组织病理形态学改变,保护 HUA 模型鼠肾损伤^[13,22]。抑制该通路还可以降低肝中 TC、TG 含量,改善肝细胞脂肪变性和炎细胞浸润,从而减轻 NAFLD 产生的效应^[12,15,21]。因此,PI3K/Akt/NF-κB 信号通路的

激活可能使肝肾功生化指标改变,加重肝肾组织病理改变,从而发挥其疾病效应。

本研究结果发现,与 HUA-NAFLD 组比较,HUA 组 TC、TG、LDL 水平降低,NAFLD 组 UA、TG、LDL 降低。HE 结果显示,HUA-NAFLD 组大鼠肝细胞出现大量脂肪空泡,呈明显气球样变,大量脂肪空泡将细胞核挤向一侧,肝索结构模糊;油红 O 染色显示,HUA-NAFLD 组可见明显更多的大红色脂滴,呈颗粒状和弥漫性,病变程度较 NAFLD 组和 HUA 组更加严重。Western blot 结果显示,与空白组比较,NAFLD 组、HUA-NAFLD 组 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路中相关蛋白的磷酸化水平显著升高;与 HUA 组比较,NAFLD 组 p65 磷酸化水平显著升高;与 HUA、NAFLD 组比较,HUA-NAFLD 组 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路相关蛋白磷酸化水平也显著升高。

综上所述,通过对空白组、HUA、NAFLD 以及 HUA-NAFLD 模型鼠的生化指标、肝病理及 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路进行探究,本研究发现 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路可能在 HUA、NAFLD 以及 HUA-NAFLD 发病过程中发挥重要作用,对该病的发病机制及治疗靶点可提供实验依据。

参考文献:

[1] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.

[2] Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis [J]. N Engl J Med, 2017, 377(21): 2063-2072.

[3] Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [J]. JAMA, 2015, 313(22): 2263-2273.

[4] 范建高, 曾静. 非酒精性脂肪性肝病的流行现状与危害 [J]. 中华消化杂志, 2020, 40(9): 577-580.

[5] 梅丽萍, 孙星达, 李彬. 高尿酸血症与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究进展 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 26(8): 620-623.

[6] 厉有名. 非酒精性脂肪性肝病与高尿酸血症相互关系的研究现状及展望 [J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(2): 89-91.

[7] Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study [J]. J Hepatol, 2009, 50(5): 1029-1034.

[8] Sandra S, Lesmana CRA, Purnamasari D, et al. Hyperuricemia as an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression evaluated using controlled attenuation parameter-transient elastography: lesson learnt from tertiary

referral center [J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1): 424-428.

[9] Li Q, Verma IM. NF- κ B regulation in the immune system [J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(10): 725-734.

[10] Martini M, de Santis MC, Braccini L, et al. PI3K/AKT signaling pathway and cancer: an updated review [J]. Ann Med, 2014, 46(6): 372-383.

[11] 丁云录, 欧喜燕, 李驰坤, 等. 清肝降浊方基于 TLR4/NF- κ B 信号通路治疗非酒精性脂肪肝病作用机制研究 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(11): 1489-1492.

[12] 衣朝雷, 陈威. 调肝祛脂方介导 PI3K/Akt-mTOR 通路干预非酒精性脂肪肝的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2013, 20(2): 119-121, 104.

[13] 撒利建. 乌索酸对高尿酸血症大鼠 ICAM-1、CRP、NF- κ B 表达的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.

[14] 谢婷妃. 尿酸诱导 HK-2 细胞炎症损伤中 PI3K/AKT/NF- κ B 表达的影响 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.

[15] 熊建团, 顾铃毓, 王青青, 等. TLR4/NF- κ B 信号通路对 CBS^{+/+} 小鼠非酒精性脂肪性肝病的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(7): 1227-1232.

[16] Xu K, Liu S, Zhao X, et al. Treating hyperuricemia related non-alcoholic fatty liver disease in rats with resveratrol [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 110: 844-849.

[17] 蔡兆斌, 赵旭, 赵鹏杰, 等. 不同方法建立高尿酸合并非酒精性脂肪肝模型的对比研究 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(9): 1234-1238.

[18] Elseweidy MM, Elesawy AE, Sobh MS, et al. Ellagic acid ameliorates high fructose-induced hyperuricemia and non-alcoholic fatty liver in Wistar rats: focusing on the role of C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 and ATP citrate lyase [J]. Life Sci, 2022, 305: 120751.

[19] Zha L, Chen J, Sun S, et al. Soyasaponins can blunt inflammation by inhibiting the reactive oxygen species-mediated activation of PI3K/Akt/NF- κ B pathway [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e107655.

[20] Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B [J]. Nat Med, 2005, 11(2): 183-190.

[21] 张新, 陈文娜, 宋因, 等. 基于分子互作网络探讨丹菱片干预 PI3K/AKT/NF- κ B/TNF 通路防治非酒精性脂肪肝病的机制 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(11): 1324-1332.

[22] 杜彭, 陈明, 兰颖, 等. 微 RNA-181 靶向磷酸酶张力蛋白基因调控磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶信号通路在高尿酸血症大鼠肾损伤中的作用 [J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(8): 530-535, C8.