关黄柏多糖对大鼠痛风性肾病的改善作用及机制研究Δ

马永哲[1*]，王宇亮[1]，张　凯[1]，赵　宏[1,2]，沈　宇[1]，邱洪斌[3]，王朝兴[1]，孙诗晴[1]，姜振旭[1]，宋明明[1]，张　宇[1,2#]（1.佳木斯大学药学院，黑龙江 佳木斯　154007；2.黑龙江省新药创制与药效毒理评价重点实验室，黑龙江 佳木斯 154007；3.佳木斯大学公共卫生学院，黑龙江 佳木斯　154007）

中图分类号　R965；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）05-0555-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.05.08

摘　要　目的　研究关黄柏多糖（PAP）对大鼠痛风性肾病（GN）的改善作用，并通过丝裂原激活蛋白激酶p38（p38 MAPK）/核因子κB（NF-κB）/肿瘤坏死因子α（TNF-α）信号通路初步探讨其作用机制。**方法**　将60只大鼠按体重分层后随机分为正常组（水）、模型组（水）、别嘌醇组（阳性对照，20 mg/kg）和PAP高、中、低剂量组（100、50、25 mg/kg，以生药量计），每组10只。除正常组外，其余各组大鼠均采取1 500 mg/kg氧嗪酸钾和100 mg/kg腺嘌呤联合灌胃14 d构建GN模型。造模成功后，各组大鼠灌胃相应药物/水，每天1次，连续28 d。末次给药后，检测大鼠肾功能相关生化指标[尿酸、肌酐（Cr）、血尿素氮（BUN）、黄嘌呤氧化酶（XOD）]，观察大鼠肾组织病理形态学变化，检测大鼠肾组织中单核细胞趋化蛋白1（MCP-1）、TNF-α、白细胞介素6（IL-6）蛋白表达水平和p38 MAPK、NF-κB p65蛋白的磷酸化水平。**结果**　与正常组比较，模型组大鼠肾小管扩张，肾小球结构损坏，并伴有炎症浸润与纤维化；尿酸、Cr、BUN、XOD含量以及MCP-1、TNF-α、IL-6蛋白表达水平和p38 MAPK、NF-κB p65蛋白的磷酸化水平均显著升高（$P<0.05$或$P<0.01$）。与模型组比较，PAP各剂量组大鼠的肾组织病理症状均有不同程度改善；PAP高、中剂量组大鼠尿酸、Cr、BUN、XOD含量以及MCP-1、TNF-α、IL-6蛋白表达水平和p38 MAPK、NF-κB p65蛋白的磷酸化水平均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。**结论**　PAP具有抗GN的作用，其机制可能与抑制p38 MAPK/NF-κB/TNF-α信号通路的激活有关。

关键词　关黄柏多糖；痛风性肾病；炎症因子；丝裂原激活蛋白激酶p38；核因子κB；肿瘤坏死因子α

Improvement effect of *Phellodendron amurense* polysaccharides on gouty nephropathy in rats and its mechanism

MA Yongzhe[1], WANG Yuliang[1], ZHANG Kai[1], ZHAO Hong[1,2], SHEN Yu[1], QIU Hongbin[3], WANG Chaoxing[1], SUN Shiqing[1], JIANG Zhenxu[1], SONG Mingming[1], ZHANG Yu[1,2]（1. College of Pharmacy, Jiamusi University, Heilongjiang Jiamusi 154007, China; 2. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of New Drug Discovery and Efficacy Toxicology Evaluation, Heilongjiang Jiamusi 154007, China; 3. School of Public Health, Jiamusi University, Heilongjiang Jiamusi 154007, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the effects of *Phellodendron amurense* polysaccharides (PAP) on improving gouty nephropathy (GN) in rats, and to investigate its mechanism primarily by interfering the p38 mitogen-activated protein kinase (p38 MAPK)/nuclear factor-κB (NF-κB)/tumor necrosis factor-α (TNF-α). **METHODS** Sixty rats were randomly divided into normal group (water), model group (water), allopurinol group (positive control, 20 mg/kg), PAP high-dose, medium-dose and low-dose groups (100, 50, 25 mg/kg, by raw material) after being stratified by body weight, with 10 rats in each group. Except for the normal group, the other groups were induced to construct GN model by giving 1 500 mg/kg potassium oxazinate and 100 mg/kg adenine intragastrically for 14 days. After modeling, the rats in each group were given relevant medicine/water intragastrically, once a day, for consecutive 28 days. After the last medication, the levels of biochemical parameters related to renal function [uric acid, creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), xanthine oxidase (XOD)] were detected in rats, and the histopathological changes in the rat kidney were observed. The protein expressions of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), TNF-α and interleukin-6 (IL-6) as well as the phosphorylation levels of p38 MAPK and NF-κB p65 protein were determined in renal tissue of rats. **RESULTS** Compared with the normal group, the model group suffered from the dilatation of renal tubules, structural damage to glomeruli, accompanied by inflammatory infiltration and fibrosis; the contents of uric acid, Cr, BUN and XOD, the protein expressions of MCP-1,

Δ **基金项目**　黑龙江省自然科学基金优秀青年项目（No.YQ2023H001）；黑龙江省教育厅科技创新团队建设计划（No.2021-KYYEF-0638）；黑龙江省省属高等学校基本科研项目（No.2022-KYYWF-0612）；黑龙江省北药与功能食品“双一流”特色学科项目（No.HLJTSXK-2022-03）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：天然药物活性成分筛选与新药开发。E-mail：3033133358@qq.com

＃**通信作者**　教授，硕士。研究方向：天然药物活性成分筛选与新药开发。E-mail：zhangyu@jmsu.edu.cn

TNF-α and IL-6 and the phosphorylation levels of p38 MAPK and NF-κB p65 protein were all increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the model group, the pathological symptoms of renal tissue in rats had been improved to varying degrees in different dose groups of PAP; the contents of uric acid, Cr, BUN and XOD, protein expressions of MCP-1, TNF-α and IL-6, the phosphorylation levels of p38 MAPK and NF-κB p65 protein in PAP high-dose and PAP medium-dose groups were all decreased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). **CONCLUSIONS** PAP exhibits an anti-GN effect, the mechanism of which may be associated with inhibiting the p38 MAPK/NF-κB/TNF-α signaling pathway.

KEYWORDS *Phellodendron amurense* polysaccharides; gouty nephropathy; inflammatory factors; p38 mitogen-activated protein kinase; nuclear factor-κB; tumor necrosis factor-α

痛风性肾病（gouty nephropathy，GN）又称尿酸性肾病，是由于血尿酸产生过多或排泄减少形成高尿酸血症所致的肾损害。GN的临床表现为尿酸结石、小分子蛋白尿、尿酸升高及肾小管功能损害等，给患者带来极大痛苦[1]。西医常用别嘌醇（allopurinol，AP）、苯溴马隆、秋水仙碱等治疗GN，但这些药物具有很强的副作用，主要表现为发热、肝毒性、脱发等[2－3]。因此，研究开发出安全有效、副作用小的抗GN药物有着重要意义。

关黄柏为芸香科植物黄檗*Phellodendron amurense* Rupr.的干燥树皮，其性寒，味苦，归肾、膀胱经，具有清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮之功效[4]。关黄柏常用于湿热泻痢、黄疸尿赤、热淋涩痛、疮疡肿毒，其药性与中医清热解毒、祛风除痹、利水除湿的治疗理念相符，是治疗GN的理想药材。关黄柏主要含有生物碱类、内酯类、酚酸类、萜类、香豆素类、多糖类等化学成分，其中关黄柏多糖（*P.amurense* polysaccharides，PAP）被证实具有抗炎作用，可降低大鼠血清炎症细胞因子水平[5]。而GN的发展与炎症反应息息相关，其发生机制可能为丝裂原激活蛋白激酶p38（p38 mitogen-activated protein kinase，p38 MAPK）被激活，进而激活核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB），刺激单核细胞趋化蛋白1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）的形成，促使肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）等炎症细胞因子分泌，最终导致肾小管萎缩、间质纤维化等[6]。鉴于此，本研究以PAP为研究对象，对其抗GN作用进行探讨，并围绕p38 MAPK/NF-κB/TNF-α信号通路，初步探索其可能的作用机制，为PAP抗GN的深入研究奠定基础。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有：FA-2004型电子天平（上海舜宇恒平科学仪器有限公司），RE-2000A型旋转蒸发仪（上海亚荣生化仪器厂），DL-5-B型高速离心机（上海安亭科学仪器厂），FDU-1200型冷冻干燥机、765型紫外-可见分光光度计（上海仪电分析仪器有限公司），VERTEX-70型红外光谱仪（德国Bruker公司），Prox型扫描电镜（荷兰Phenom公司），1260 Ⅱ型高效液相色谱仪（美国Agilent公司），H1650R型高速冷冻离心机（长沙高新技术产业开发区湘仪离心机仪器有限公司），DM750型生物显微镜（德国Leica公司），ABS型酶标仪[美谷分子仪器（上海）有限公司]，DYY-6C型电泳仪（北京六一仪器厂）。

1.2 主要药品与试剂

关黄柏药材（批号2111001）购自佳木斯市宜顺康医药大药房，性状及外观符合2020年版《中国药典》（一部）规定，经佳木斯大学药学院王丽红教授鉴定为芸香科植物黄檗*P.amurense* Rupr.的干燥树皮，标本保存于佳木斯大学药学院（标本号为103080201230821）。

甘露糖（批号D0651Z01504）、鼠李糖（批号O27GS165538）、葡萄糖醛酸（批号R09J11H115178）、半乳糖醛酸（批号K07J12B133073）、葡萄糖（批号S22J12H137237）、半乳糖（批号Z22J9H64187）、木糖（批号D17N9S74410）、阿拉伯糖（批号Z23D11H135480）、岩藻糖（批号M15HB178211）标准品及木瓜蛋白酶（批号N08GS166292）均购自上海源叶生物科技有限公司；氧嗪酸钾（批号P137112）、腺嘌呤（批号A108804）购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司；别嘌醇片（批号1220010，规格 0.1 g）购自广州白云山医药集团有限公司、苏木精-伊红（HE）染液购自武汉塞维尔生物科技有限公司；尿酸、肌酐（creatinine，Cr）、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、黄嘌呤氧化酶（xanthine oxidase，XOD）试剂盒（批号分别为C012-1-1、C011-2-1、C013-2-1、A002-1-1）均购自南京建成生物工程研究所；鼠源p38 MAPK多克隆抗体购自武汉博欧特生物科技有限公司；鼠源磷酸化p38 MAPK（p-p38 MAPK）多克隆抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司；兔源NF-κB p65、磷酸化NF-κB p65（p-NF-κB p65）多克隆抗体均购自深圳市豪地华拓生物科技有限公司；兔源MCP-1、TNF-α、IL-6多克隆抗体均购自英国Abcam公司；兔源甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）单克隆抗体购自碧云天生物技术有限公司；辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白G二抗购自美国Jackson公司；三氯甲烷、乙腈、甲醇为色谱纯，其余试剂均为分析纯，水为实验室自制双蒸水。

1.3 动物

本研究所用动物为健康SPF级雄性SD大鼠，共60只，体重约200 g，6～8周龄，购于辽宁长生生物技术股

份有限公司，动物生产许可证号为SCXK（辽）2020-0001。大鼠购入后，饲养于SPF级实验室。大鼠先在适宜温度和湿度条件下适应性饲养1周，期间自由摄取食物和水。本实验经佳木斯大学生物与医学伦理委员会批准，批准编号为JMSU-2022061001。

2 方法

2.1 PAP的制备及结构特征考察

取干燥关黄柏药材饮片，用90%乙醇回流3次除去脂肪油和色素；药渣阴干后加15倍量（kg/L）水回流提取3次，每次2 h。提取液浓缩后加入98%乙醇得到粗制PAP，提取率为4.41%。采用木瓜蛋白酶对粗制PAP进行脱蛋白处理，并用大孔吸附树脂AB-8脱色后，得精制PAP。通过红外光谱、紫外光谱、扫描电镜探究PAP结构特征；用1-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮（PMP）衍生化后，采用高效液相色谱法测定其单糖组成及比例[7-8]。

2.2 PAP抗GN作用考察

2.2.1 分组、造模与给药

大鼠适应性喂养1周后，将其按体重分层后随机分为6组，即正常组（Con组）、模型组（Mod组）、AP组和PAP高、中、低剂量组（PAP-H、PAP-M、PAP-L组），每组10只。除Con组外，其余各组大鼠均采取1 500 mg/kg氧嗪酸钾和100 mg/kg腺嘌呤联合灌胃14 d构建大鼠GN模型[9]。经检测，所有大鼠均造模成功，表现为尿酸、尿蛋白含量均显著升高[10]。造模成功后，PAP-H、PAP-M、PAP-L组大鼠分别灌胃100、50、25 mg/kg PAP（以生药量计，分别为成人临床用量的2、1、0.5倍等效剂量）；AP组大鼠灌胃20 mg/kg AP（成人临床等效剂量）；Con组和Mod组大鼠灌胃等体积水；每日给药1次，连续28 d。

2.2.2 大鼠血清中肾功能相关生化指标含量检测

末次给药24 h后，于大鼠眼部取血，然后以4 500 r/min离心15 min，取上层血清，按试剂盒说明书操作检测血清中尿酸、Cr、BUN、XOD含量。

2.2.3 大鼠肾组织病理形态学观察

取血后将大鼠处死，取出肾脏。取部分大鼠肾脏，用磷酸盐缓冲液（phosphate buffered saline，PBS）冲洗后于10%多聚甲醛溶液中固定，然后制备石蜡切片（厚度4 μm），进行常规HE染色后，用显微镜观察大鼠肾组织病理形态学变化。

2.2.4 大鼠肾组织中p38 MAPK/NF-κB/TNF-α信号通路相关蛋白表达检测

采用Western blot法进行检测。取部分大鼠肾组织，用PBS洗涤后，加入蛋白裂解液充分研磨并超声破碎，冰浴30 min，然后在4 ℃下以14 000 r/min离心15 min，取上清液，加入上样缓冲液混匀，煮沸10 min。按照一定比例配制电泳溶液、制胶，待浓缩胶凝固后将胶板固定于电泳槽中，上样孔中加入5 μL蛋白样品，在100 V电压下电泳40 min，然后湿法转至PVDF膜，加入5%脱脂奶粉在37 ℃下封闭90 min；加入p38 MAPK、p-p38 MAPK、NF-κB p65、p-NF-κB p65、MCP-1、TNF-α、IL-6、GAPDH一抗（稀释比例均为1∶1 000），4 ℃孵育过夜；TBST洗膜4次、每次5 min，加入二抗，先室温摇床30 min，再在37 ℃下孵育1 h；TBST洗膜4次、每次5 min，ECL显影、曝光，采用光密度扫描仪计算条带积分光密度。以各目标蛋白与内参蛋白（GAPDH）条带积分光密度的比值表示目标蛋白的表达水平，以p-p38 MAPK和p38 MAPK、p-NF-κB p65和NF-κB p65蛋白表达的比值分别表示p38 MAPK、NF-κB p65蛋白的磷酸化水平。

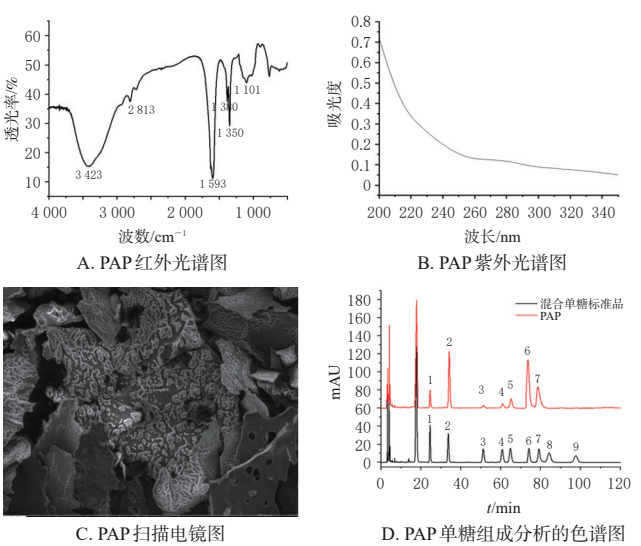
2.3 统计学方法

使用GraphPad 8.0软件进行统计学分析。数据采用$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 PAP的制备与结构特征测定结果

红外光谱分析结果表明，PAP含有糖类特征吸收峰，可确定为多糖类化合物。紫外光谱分析结果显示，在紫外可见光谱范围内无吸收峰，表明纯化后的PAP不含有蛋白质和核酸。扫描电镜观察结果显示，PAP呈块状，表面粗糙，结构排列松散，部分带有孔洞。对比混合单糖标准品的保留时间，并根据峰面积计算，可知PAP由甘露糖、鼠李糖、葡萄糖醛酸、半乳糖醛酸、葡萄糖、半乳糖及木糖共7种单糖组成，7种单糖组成的摩尔比为2.00∶12.09∶1.00∶1.63∶2.99∶10.55∶10.44。结果见图1。



A. PAP红外光谱图　B. PAP紫外光谱图

C. PAP扫描电镜图　D. PAP单糖组成分析的色谱图

1：甘露糖；2：鼠李糖；3：葡萄糖醛酸；4：半乳糖醛酸；5：葡萄糖；6：半乳糖；7：木糖；8：阿拉伯糖；9：岩藻糖。

图1 关黄柏多糖的结构表征鉴定情况

3.2 PAP对大鼠血清中肾功能相关生化指标的影响

与Con组比较，Mod组大鼠血清中尿酸、Cr、BUN、XOD含量均显著升高（$P<0.05$或$P<0.01$）；与Mod组比较，AP组和PAP-H、PAP-M组大鼠血清中尿酸、Cr、

BUN、XOD含量均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）。结果见表1。

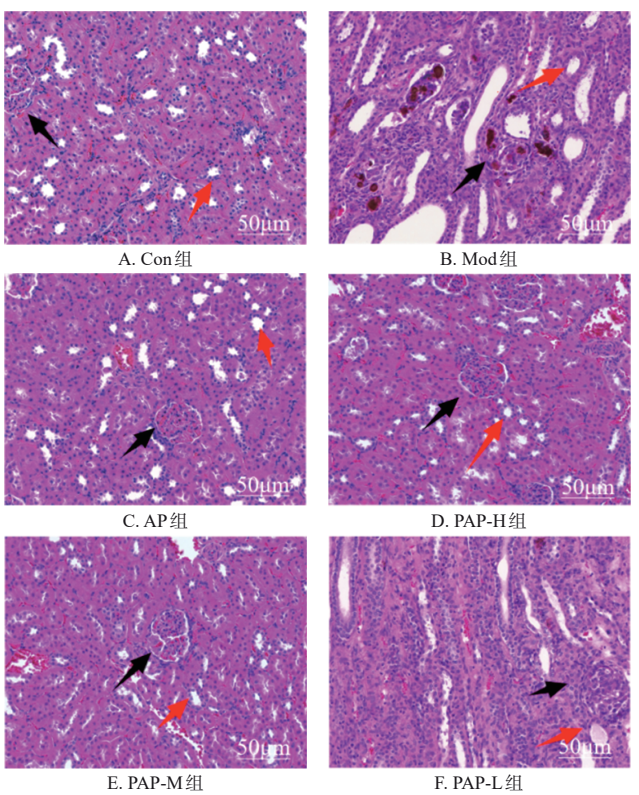
表1　各组大鼠血清中尿酸、Cr、BUN、XOD含量检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）

组别	尿酸/(μmol/L)	Cr/(μmol/L)	BUN/(mmol/L)	XOD/(U/L)
Con组	38.27±2.91	58.60±1.56	7.21±0.61	13.84±0.91
Mod组	141.61±2.84[a]	72.41±2.77[b]	16.93±0.41[a]	37.67±0.84[a]
AP组	68.91±3.22[c]	60.16±3.12[d]	7.64±0.52[c]	19.34±1.22[c]
PAP-H组	72.17±3.13[c]	62.29±1.79[d]	9.42±0.43[c]	20.68±1.13[c]
PAP-M组	83.56±2.97[d]	64.76±4.23[d]	10.45±0.47[d]	23.16±0.97[d]
PAP-L组	93.15±2.74	68.13±2.91	12.11±0.64	28.87±0.74

a：与Con组比较，$P<0.01$；b：与Con组比较，$P<0.05$；c：与Mod组比较，$P<0.01$；d：与Mod组比较，$P<0.05$。

3.3　PAP对大鼠肾组织病理形态学的影响

Con组大鼠肾小管排列整齐，肾小球完整，无坏死、纤维化、炎症浸润等现象；与Con组比较，Mod组大鼠肾小管扩张，肾小球结构损坏，并伴有炎症浸润和纤维化；经AP及不同剂量PAP干预后，大鼠肾损害均有所改善，且在不同剂量PAP中以高剂量PAP的效果最佳。结果见图2。



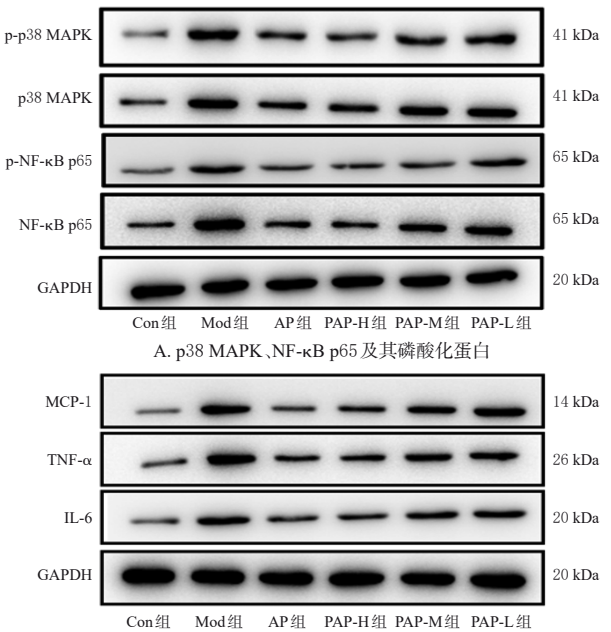
A. Con组　B. Mod组　C. AP组　D. PAP-H组　E. PAP-M组　F. PAP-L组

注：黑色箭头所指为肾小球；红色箭头所指为肾小管。

图2　各组大鼠肾组织病理形态学观察显微图（HE染色）

3.4　PAP对大鼠肾组织中p38 MAPK/NF-κB/TNF-α信号通路相关蛋白表达的影响

与Con组比较，Mod组大鼠肾组织中MCP-1、TNF-α、IL-6蛋白表达水平和p38 MAPK、NF-κB p65蛋白的磷酸化水平显著升高（$P<0.01$）；与Mod组比较，AP组和PAP-H、PAP-M组大鼠肾组织中MCP-1、TNF-α、IL-6蛋白表达水平和p38 MAPK、NF-κB p65蛋白的磷酸化水平均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$），PAP-L组大鼠肾组织中TNF-α蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$）。结果见图3、表2。



A. p38 MAPK、NF-κB p65及其磷酸化蛋白

B. MCP-1、TNF-α、IL-6蛋白

图3　各组大鼠肾组织中p38 MAPK/NF-κB/TNF-α信号通路相关蛋白检测的电泳图

表2　各组大鼠肾组织中p38 MAPK/NF-κB/TNF-α信号通路相关蛋白表达水平检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）

组别	p-p38 MAPK/p38 MAPK	p-NF-κB p65/NF-κB p65	MCP-1/GAPDH	TNF-α/GAPDH	IL-6/GAPDH
Con组	0.42±0.03	0.27±0.02	0.18±0.03	0.33±0.03	0.13±0.02
Mod组	0.87±0.04[a]	0.69±0.05[a]	0.69±0.04[a]	0.82±0.03[a]	0.48±0.03[a]
AP组	0.57±0.04[b]	0.37±0.04[b]	0.21±0.02[b]	0.42±0.04[b]	0.15±0.04[b]
PAP-H组	0.61±0.05[b]	0.42±0.04[b]	0.31±0.04[b]	0.44±0.04[b]	0.16±0.03[b]
PAP-M组	0.75±0.03[c]	0.49±0.03[b]	0.54±0.03[c]	0.63±0.03[b]	0.34±0.02[c]
PAP-L组	0.84±0.04	0.65±0.05	0.67±0.04	0.68±0.03[c]	0.41±0.04

a：与Con组比较，$P<0.01$；b：与Mod组比较，$P<0.01$；c：与Mod组比较，$P<0.05$。

4　讨论

过量的尿酸沉积在肾脏产生非特异性炎症反应，引发肾小球与肾小管损伤、间质纤维化，导致肾脏损伤[11]。本研究参照丁坤等[9]的研究方法，采用氧嗪酸钾联合腺嘌呤构建GN模型，以AP为阳性对照药物，对PAP进行药效学评价。本研究结果显示，与Mod组比较，各给药组大鼠肾组织病理形态学变化得到改善，炎症浸润减轻、纤维化情况得到缓解，血清中尿酸、Cr、BUN、XOD含量均显著下降，这提示PAP具有抗GN的作用。

GN的发展与炎症反应密切相关[12]。高尿酸可刺激p38 MAPK，使其激活为p-p38 MAPK，p-p38 MAPK进一步激活NF-κB p65，使NF-κB p65发生磷酸化，p-NF-κB p65由细胞质转位至细胞核中，刺激MCP-1的形成，进而激活下游的炎症因子信号通路，产生大量IL-1β、TNF-α等炎症细胞因子，刺激纤维细胞的生长，最终导

致间质纤维化[13-15]。TNF-α又能通过相关信号通路促使IL-1β、IL-8等细胞因子分泌及中性粒细胞出现吞噬活性并释放氧自由基和蛋白水解酶，导致炎症反应加剧[16]。本研究结果显示，经PAP干预后大鼠肾组织中MCP-1、TNF-α、IL-6蛋白表达水平和p38 MAPK、NF-κB p65蛋白的磷酸化水平均显著降低，这提示PA可通过下调p38 MAPK/NF-κB/TNF-α信号通路相关蛋白的表达，改善GN的症状，减缓GN的发展。

综上所述，PAP具有抗GN的作用，其机制可能与抑制p38 MAPK/NF-κB/TNF-α信号通路的激活有关，但其具体作用机制还需深入研究。

参考文献

[1] 刘赫，潘红梅，赵春燕，等. 清热泄浊方联合尿毒清颗粒对痛风性肾病合并肾衰竭患者肾纤维化及微炎症状态的影响[J]. 中国医院用药评价与分析，2023，23(7)：796-799.
LIU H，PAN H M，ZHAO C Y，et al. Effects of heat-clearing and turbidity-expelling formula combined with niaoduqing granules on renal fibrosis and micro-inflammation state in patients with gouty nephropathy complicated with renal failure[J]. Eval Anal Drug Use Hosp China，2023，23(7)：796-799.

[2] TAKANO Y，HASE-AOKI K，HORIUCHI H，et al. Selectivity of febuxostat，a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase[J]. Life Sci，2005，76(16)：1835-1847.

[3] MURAKAMI T，OCKINGER J，YU J J，et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2012，109(28)：11282-11287.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：153.
Chinese Pharmacopoeia Commission. The pharmacopoeia of the People's Republic of China：part Ⅰ[M]. 2020 edition. Beijing：China Medical Science and Technology Press，2020：153.

[5] 张宏伟，王嘉琪，张婕，等. 盐炙关黄柏拆分组分对佐剂型关节炎大鼠的影响研究[J]. 时珍国医国药，2017，28(7)：1577-1580.
ZHANG H W，WANG J Q，ZHANG J，et al. Effects of fractions of Cortex Phellodendri processed with salt on adjuvant arthritis rats[J]. Lishizhen Med Mater Med Res，2017，28(7)：1577-1580.

[6] 陈燊，张史昭，唐国良. 痛风胶囊对实验性IgA肾病合并高尿酸血症大鼠血尿酸水平及肾组织MCP-1表达的影响[J]. 中国中医药科技，2009，16(4)：247，258-259.
CHEN S，ZHANG S Z，TANG G L. Effects of Tongfeng capsule on serum trioxypurine level and renal MCP-1 expression of rats with IgA nephrosis combined hyperuricemia[J]. Chin J Tradit Med Sci Technol，2009，16(4)：247，258-259.

[7] SHENG K J，WANG C L，CHEN B T，et al. Recent advances in polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.)：isolation，structures and bioactivities[J]. Food Chem，2021，358：129883.

[8] 施文婷. 益智糖聚物的分离纯化、结构鉴定及抗阿尔茨海默病活性研究[D]. 广州：广东药科大学，2020.
SHI W T. Isolation，purification，structural identification and anti-Alzheimer's disease activity of saccharides from *Alpinia oxyphylla*[D]. Guangzhou：Guangdong Pharmaceutical University，2020.

[9] 丁坤，曹文富，张永越，等. 祛湿涤浊汤对高尿酸血症大鼠尿酸转运蛋白的影响[J]. 中国病理生理杂志，2019，35(8)：1514-1520.
DING K，CAO W F，ZHANG Y Y，et al. Effect of Qushidizhuo decoction on urate transporters in hyperuricemia rats[J]. Chin J Pathophysiol，2019，35(8)：1514-1520.

[10] ZHANG D Y，LIU H Z，LUO P，et al. Production inhibition and excretion promotion of urate by fucoidan from *Laminaria japonica* in adenine-induced hyperuricemic mice[J]. Mar Drugs，2018，16(12)：472.

[11] 程媛，张礼，唐熠，等. 苏萸痛风方通过ROS/TXNIP/NLRP3信号通路抗痛风性关节炎的作用机制[J]. 中国药房，2022，33(19)：2343-2347.
CHENG Y，ZHANG L，TANG Y，et al. Mechanism of Suyu tongfeng prescription in the treatment of gouty arthritis through ROS/TXNIP/NLRP3 signaling pathway[J]. China Pharm，2022，33(19)：2343-2347.

[12] 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.

[13] 曹静，刘海波，安琪，等. 二甲双胍缓解小鼠放射性皮炎引起的病理性疼痛：基于抑制p38 MAPK/NF-κB信号通路[J]. 南方医科大学学报，2023，9(10)：1815-1820.
CAO J，LIU H B，AN Q，et al. Metformin alleviates pathologic pain in mice with radiation dermatitis by inhibiting p38 MAPK/NF-κB signaling pathway[J]. J South Med Univ，2023，9(10)：1815-1820.

[14] NICOTRA L，LORAM L C，WATKINS L R，et al. Toll-like receptors in chronic pain[J]. Exp Neurol，2012，234(2)：316-329.

[15] 孟燕，徐玉洁，张宝徽，等. 党参多糖不同组分的抗炎活性及机制研究[J]. 中国药房，2020，31(11)：1348-1352.
MENG Y，XU Y J，ZHANG B H，et al. Study on the anti-inflammatory activity and mechanism of different components from *Codonopsis radix* polysaccharides[J]. China Pharm，2020，31(11)：1348-1352.

[16] HALIM C，MIRZA A F，SARI M I. The association between TNF-α，IL-6，and vitamin D levels and COVID-19 severity and mortality：a systematic review and meta analysis[J]. Pathogens，2022，11(2)：195.

（收稿日期：2023-09-27　修回日期：2024-01-27）
（编辑：林　静）