

# 中药基于炎症反应减轻尿酸性肾病肾损害的实验研究概述

马贵婕

(黑龙江省中医药科学院 哈尔滨 150036)

摘要: 随着饮食习惯的改变, 高尿酸血症越来越常见, 尿酸性肾病是高尿酸血症临床常见的并发症, 近几年中医药在治疗尿酸性肾病具有多靶点作用和长期使用毒副作用少等特点, 本文就中药基于炎症反应减轻尿酸性肾病的实验研究进行简明综述。

关键词: 中药; 尿酸性肾病; 肾脏炎症

尿酸是人体嘌呤代谢的最终产物<sup>[1]</sup>, 由于各种原因导致机体内尿酸生成增加和(或)排泄障碍进而使体内尿酸水平超过生理水平则会导致高尿酸血症, 过高的尿酸水平会影响机体内多个器官功能。肾脏作为尿酸排泄的主要器官, 约 2/3 的尿酸都需经过肾脏排泄<sup>[2]</sup>, 长期过高的尿酸积聚在肾脏中会形成尿酸晶体并造成一系列的肾脏损害。现代医学研究发现炎症反应、氧化应激、肾素-血管紧张素系统的激活等都参与了尿酸性肾病的发生与进展<sup>[3-6]</sup>, 其中炎症反应是最重要的潜在因素。据研究发现长期高尿酸水平会诱导肾脏大量产生各种促炎因子和介质。在炎症反应中, NF- $\kappa$ B 被认为是炎症反应中重要的核转录因子<sup>[7]</sup>, NLRP3 炎症小体被认为是炎症反应的关键组成部分<sup>[8]</sup>, 在肾脏炎症中也被广泛研究。中药具有多靶点调节, 长期使用毒副作用较少的特点, 一直以来广受关注和研究, 笔者就中药、中药提取物及中药复方基于炎症反应减轻尿酸性肾病肾损伤的实验研究进行以下概述。

## 1. 中药及中药提取物

大黄具有清热泻下、凉血解毒、逐瘀通经的功效, 大黄酸是一种从大黄提取出的活性物质, 研究发现大黄酸可减少尿酸性肾病小鼠模型中的促炎细胞因子 IL-1、TNF- $\alpha$  和 PGE2 的表达, 减轻肾脏炎症<sup>[9]</sup>。虎杖具有清热解毒利湿、散瘀通经止痛的功效, 现代研究发现从虎杖根中提取的一种活性物质虎杖苷, 可以通过抑制 IkB- $\alpha$  的降解, 下调 NF- $\kappa$ B p65 的核易位, 进而抑制炎症因子的释放, 减轻尿酸性肾病小鼠模型中的肾脏炎症<sup>[10-11]</sup>。黄芩具有清热燥湿、凉血止血、泻火解毒的功效, 最近研究发现从黄芩中提取的一种黄酮类化合物黄芩苷, 可通过抑制 TLRs/NLRP3/NF- $\kappa$ B 和 PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B 通路, 在酵母混合物和氧酸钾诱导的尿酸性肾病小鼠中减轻肾脏炎症, 发挥肾保护作用<sup>[12]</sup>。鸡血藤具有活血舒筋活络的功效, 鸡血藤苷是从鸡血藤中提取出的活性物质, 研究发现鸡血藤苷干预后的尿酸性肾病大鼠模型中, MCP-1 和  $\alpha$ -SMA 的表达明显降低, 具有减轻炎症和肾纤维化的作用, 其机制可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 相关通路<sup>[13]</sup>。从牡丹花提取的总黄酮类化合物, 在尿酸性肾病大鼠实验中发现, 其可通过抑制 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 炎症小体的激活, 减轻炎症因子的释放<sup>[14-15]</sup>。褐藻多糖 (FPS) 是褐藻中提取的一种硫化异质多糖, 也是海坤肾喜胶囊中的主要提取物<sup>[16]</sup>, 研究发现褐藻多糖可通过调节 NF- $\kappa$ B、JNK 和 PI3K/Akt 通路发挥肾脏保护作用<sup>[17]</sup>。高良姜素是从高良姜提取出来的一种黄酮类化合物, 在尿酸刺激的 NRK-52E 细胞中发现, 其可通过抑制 NLRP3 炎症小体的形成和抑制 NF- $\kappa$ Bp65 的磷酸化, 最终减轻 TNF- $\alpha$ 、IL-18 和 IL-1 $\beta$  的释放<sup>[18]</sup>。

车前子具有清热、利湿、通淋、祛瘀的功效, 赵等人的研究发现在尿酸性肾病大鼠模型中, 车前子水煎液治疗后可减轻血尿酸的增加, 下调 NLRP3/ASC/Caspase-1 的激活, 抑制下游炎症因子的释放, 减轻肾脏炎症延缓肾脏损伤<sup>[19]</sup>。萆薢能通淋化浊除湿, 其水提

物可调节血清 MCP-1 蛋白合成及肾组织中 TNF- $\alpha$ 、MCP-1、ICAM-1 的表达, 减轻尿酸性肾病大鼠的肾脏炎症反应, 保护肾脏功能<sup>[20]</sup>。

## 2. 中药复方

四物汤可通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活下调 IL-1 $\beta$  的表达, 调节肾脏炎症, 此外还可抑制肝脏黄嘌呤氧化酶的活性降低尿酸水平<sup>[21]</sup>。萆薢除痹汤在尿酸性肾病动物及细胞模型中都表现出减轻尿酸性肾病炎症反应, 其机制可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 并下调 MCP-1 和 ICAM-1 炎症介质的表达<sup>[22]</sup>。化湿泄浊祛瘀汤可下调尿酸性肾病模型大鼠中 IL-1 $\beta$  和 MCP-1 的表达, 缓解肾脏炎症<sup>[23]</sup>。四砂丸在高果糖诱导的高尿酸血症伴肾损害大鼠中, 逆转了 Sirt1 蛋白的下降, 抑制了 NF- $\kappa$ B/NLRP3 炎症小体的激活, 从而减轻了肾脏炎症, 改善了肾功能<sup>[24]</sup>。五苓散在尿酸性肾病动物模型中, 表现出抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 抑制 NLRP3 炎症小体合成, 下调 IL-1 $\beta$  分泌, 减轻肾脏炎症反应<sup>[25]</sup>。右归饮在尿酸性肾病大鼠模型中, 可抑制 ROS/NF- $\kappa$ B 通路的激活, 下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的表达, 减轻肾脏炎症<sup>[26]</sup>。威草胶囊在临床上对尿酸性肾病的治疗表现出显著疗效, 此外, 动物及细胞实验结果表明威草胶囊能通过抑制 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 炎症小体, 发挥抗炎作用, 改善肾功能<sup>[27]</sup>。降尿酸复方可有效改善高尿酸大鼠的尿酸水平, 显著抑制肾组织中的 NLRP3 炎症小体和 IL-1 的表达, 改善高尿酸水平下的肾脏炎症状态, 发挥肾脏保护作用<sup>[28]</sup>。肾康降酸颗粒可显著降低尿酸性肾病大鼠中的血尿酸, 肌酐及尿素氮水平, 以剂量依赖性降低肾组织中的肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、转化生长因子- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1) 的表达<sup>[29]</sup>。

## 3. 结语

随着饮食及生活方式的改变, 代谢性疾病越来越多见, 高尿酸血症及其临床常见并发症尿酸性肾病也随之多见。由于现有降尿酸的西药所存在毒副作用, 及近几年来中药在连床上降尿酸的良好效果, 探讨发掘中药对尿酸性肾病的治疗及其相关药理机制显得尤为重要, 相信未来会有越来越多的疗效机理明确的中药在防治尿酸性肾病中发挥更大的作用。

## References:

- [1] M. Jin, F. Yang, I. Yang, Y. Yin, J.J. Luo, H. Wang, X.F. Yang, Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases, FRONT BIOSCI-LANDMRK, 17 (2012) 656-69.
- [2] 马伊雯, 陈海冰, 不同人群的尿酸排泄现状及尿酸排泄增加的研究进展, 医学研究杂志, 47 (2018) 162-165.
- [3] X. Liu, Y. Qiu, D. Li, J. Tan, X. Liang, W. Qin, Effectiveness of Drug Treatments for Lowering Uric Acid on Renal Function in Patients With Chronic Kidney Disease and Hyperuricemia: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, FRONT

PHARMACOL, 12 (2021) 690557.

[4] H. Yanai, H. Adachi, M. Hakoshima, H. Katsuyama, Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease, INT J MOL SCI, 22 (2021).

[5] S. Wang, L. Zhang, D. Hao, L. Wang, J. Liu, Q. Niu, L. Mi, X. Peng, J. Gao, Research progress of risk factors and early diagnostic biomarkers of gout-induced renal injury, FRONT IMMUNOL, 13 (2022) 908517.

[6] A. Srivastava, A.D. Kaze, C.J. McMullan, T. Isakova, S.S. Waikar, Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD, AM J KIDNEY DIS, 71 (2018) 362–370.

[7] T.H. Lin, J. Pajarinen, L. Lu, A. Nabeshima, L.A. Cordova, Z. Yao, S.B. Goodman, NF- $\kappa$ B as a Therapeutic Target in Inflammatory-Associated Bone Diseases, ADV PROTEIN CHEM STR, 107 (2017) 117–154.

[8] E. Latz, T.S. Xiao, A. Stutz, Activation and regulation of the inflammasomes, NAT REV IMMUNOL, 13 (2013) 397–411.

[9] Z. Meng, Y. Yan, Z. Tang, C. Guo, N. Li, W. Huang, G. Ding, Z. Wang, W. Xiao, Z. Yang, Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of rhein in hyperuricemic mice, PLANTA MED, 81 (2015) 279–85.

[10] L. Chen, Z. Lan, Polydatin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation by inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome activation via the AMPK/SIRT1 pathway, FOOD FUNCT, 8 (2017) 1785–1792.

[11] L. Chen, Z. Lan, Q. Lin, X. Mi, Y. He, L. Wei, Y. Lin, Y. Zhang, X. Deng, Polydatin ameliorates renal injury by attenuating oxidative stress-related inflammatory responses in fructose-induced urate nephropathic mice, FOOD CHEM TOXICOL, 52 (2013) 28–35.

[12] H. Xiang, H. Lei, Z. Liu, Y. Liu, Y. Li, Y. Qiu, L. Xu, Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets: Mechanisms of baicalin and baicalein against hyperuricemic nephropathy, TOXICOL APPL PHARM, 424 (2021) 115594.

[13] W. Zhu, M. Pang, L. Dong, X. Huang, S. Wang, L. Zhou, Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of iridoid glycosides from *Paederia scandens* (LOUR.) MERRILL (Rubiaceae) on uric acid nephropathy rats, LIFE SCI, 91 (2012) 369–376.

[14] 白莉, 魏湘萍, 李宁, 张晓萍, 刘广运, 苗明三, 牡丹花总黄酮对痛风性肾病小鼠模型的肾脏保护作用, 中药药理与临床, 38 (2022) 90–94.

[15] 白莉, 刘广运, 张晓萍, 苗明三, 牡丹花总黄酮对高尿酸血症大鼠降尿酸作用, 中国实验方剂学杂志, 28 (2022) 38–45.

[16] 周蓓蓓, 刘萃, 李长贵, 付正菊, 褐藻多糖对大鼠尿酸性

肾病的影响, 青岛大学医学院学报, 52 (2016) 64–67+70.

[17] Y. Zhang, X. Tan, Z. Lin, F. Li, C. Yang, H. Zheng, L. Li, H. Liu, J. Shang, Fucoidan from *Laminaria japonica* Inhibits Expression of GLUT9 and URAT1 via PI3K/Akt, JNK and NF- $\kappa$ B Pathways in Uric Acid-Exposed HK-2 Cells, MAR DRUGS, 19 (2021).

[18] H. Lu, H. Yao, R. Zou, X. Chen, H. Xu, Galangin Suppresses Renal Inflammation via the Inhibition of NF- $\kappa$ B, PI3K/AKT and NLRP3 in Uric Acid Treated NRK-52E Tubular Epithelial Cells, BIOMED RES INT, 2019 (2019) 3018357.

[19] 赵宏, 柴桂芳, 刘颖斐, 李洋, 肖洪彬, 匡海学, 车前子水煎液对痛风性肾病大鼠的肾保护作用及机制, 中国实验方剂学杂志, 24 (2018) 108–114.

[20] 苏筠霞, 李建华, 刘天喜, 肖祖容, 刘明龙, 魏玉辉, 萆薢水提物对尿酸性肾病大鼠 TNF- $\alpha$ 、MCP-1 和 ICAM-1 表达的影响, 中成药, 35 (2013) 1088–1091.

[21] R. WANG, C. MA, F. ZHOU, L. KONG, Siwu decoction attenuates oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice, CHIN J NAT MEDICINES, 14 (2016) 499–507.

[22] 江雪纯, 平凡, 张谨枫, 汪悦, 萆薢除痹汤对大鼠尿酸性肾病防治作用的影响, 中国实验方剂学杂志, 22 (2016) 103–108.

[23] 伍新林, 刘利华, 刘桃丽, 万建新, 谢红波, 李俊彪, 张瑜, 化湿泄浊祛瘀汤对尿酸性肾病大鼠肾组织 MCP-1、IL-1 $\beta$  表达的影响, 中药材, 38 (2015) 1705–1709.

[24] C.H. Ma, L.L. Kang, H.M. Ren, D.M. Zhang, L.D. Kong, Simiao pill ameliorates renal glomerular injury via increasing Sirt1 expression and suppressing NF- $\kappa$ B/NLRP3 inflammasome activation in high fructose-fed rats, J ETHNOPHARMACOL, 172 (2015) 108–117.

[25] Y. Yang, D.M. Zhang, J.H. Liu, L.S. Hu, Q.C. Xue, X.Q. Ding, L.D. Kong, Wuling San protects kidney dysfunction by inhibiting renal TLR4/MyD88 signaling and NLRP3 inflammasome activation in high fructose-induced hyperuricemic mice, J ETHNOPHARMACOL, 169 (2015) 49–59.

[26] 金文敏, 孙治华, 秦飞, 右归饮对痛风性肾病大鼠活性氧/核因子- $\kappa$ B 信号通路的调节及肾脏保护作用研究, 中国中西医结合肾病杂志, 22 (2021) 106–110+189.

[27] J. Hu, H. Wu, D. Wang, Z. Yang, L. Zhuang, N. Yang, J. Dong, Weicao capsule ameliorates renal injury through increasing autophagy and NLRP3 degradation in UAN rats, INT J BIOCHEM CELL B, 96 (2018) 1–8.

[28] 王毅兴, 吴燕升, 张春燕, 高建东, 降尿酸复方对高尿酸血症大鼠氧化应激及肾脏炎症状态的影响, 上海中医药大学学报, 32 (2018) 80–85.

[29] 隋淑梅, 徐梅秀, 肾康降酸颗粒对尿酸性肾病大鼠肾组织 TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ <sub>1</sub> 表达的影响, 中医药信息, 28 (2011) 20–22. 作者简介: 马贵婕 (1996–), 女, 湖北十堰人, 硕士研究生。