孟星坚, 于晓然, 阴裴, 等. 结合网络药理学及实验验证探讨菊花复方治疗高尿酸血症的作用机制 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(15): 462−471. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025090041
MENG Xingjian, YU Xiaoran, YIN Pei, et al. Exploring the Mechanism of a Chrysanthemum Compound Formula in Treating Hyperuricemia by Integrating Network Pharmacology with Experimental Validation[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(15): 462−471. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025090041

·营养与保健·

结合网络药理学及实验验证探讨菊花复方治疗高尿酸血症的作用机制

孟星坚[1], 于晓然[1], 阴　裴[1], 佟　健[1], 刘　双[1], 王倩男[1], 高　峰[2], 毕云枫[1,*], 王和宇[1,*]
（1.吉林农业大学食品科学与工程学院, 吉林长春 130018;
2.吉林农业科技学院中药学院, 吉林吉林 132109）

摘　要: 目的：高尿酸血症（Hyperuricemia，HUA）是一种以代谢过程中尿酸水平异常升高为特征的疾病。本研究探讨了菊花复方（Chrysanthemum compound formula，CCF）在体外对黄嘌呤氧化酶（Xanthine oxidase，XOD）的抑制作用，并进一步阐明了其降尿酸机制。方法：通过体外实验验证 CCF 对 XOD 抑制活性，采用网络药理学方法，研究 CCF 治疗 HUA 的关键靶点、活性成分及信号通路，并对关键活性成分与 XOD 进行分子对接。动物实验中，构建 HUA 小鼠模型，分别灌胃给予不同剂量（100、150、200 mg/kg）的 CCF。测定小鼠血清中尿酸（Uric acid，UA）及肝脏中 XOD 水平，血清尿素氮（BUN）和肌酐（CRE）水平，采用 ELISA 检测肾脏组织中 TNF-α 和 IL-1β 水平，并进行肾脏组织病理学检查，另外通过 WB 检测尿酸转运蛋白及信号通路。结果：CCF 能够在体外抑制 XOD 活性，网络药理学分析表明，CCF 可能通过 NF-κB 信号通路有效治疗 HUA。槲皮素、山柰酚、木犀草素、β-谷甾醇和异鼠李素被确定为 CCF 中的关键活性成分，通过分子对接验证，这些成分能够与 XOD 稳定结合。通过体内小鼠实验表明 CCF 能够降低高尿酸血症小鼠的血清尿酸（P<0.001），缓解肾脏炎症，Western blot 结果显示，小鼠体内尿酸转运蛋白 URAT1、GLUT9 下调，小鼠体内尿酸转运蛋白 OAT1、ABCG2 上调（P<0.001 或 P<0.05），促进尿酸排泄。给药组小鼠 IκBα 上调，p-p65/p65 的比值下调。结论：CCF 可能通过 NF-κB 信号通路降低尿酸水平并减轻肾脏损伤，从而有效治疗高尿酸血症。

关键词: 菊花, 高尿酸血症, 分子对接, 网络药理学, NF-κB 通路
中图分类号: TS201.4　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)15−0462−10
DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025090041
本文网刊:

Exploring the Mechanism of a Chrysanthemum Compound Formula in Treating Hyperuricemia by Integrating Network Pharmacology with Experimental Validation

MENG Xingjian[1], YU Xiaoran[1], YIN Pei[1], TONG Jian[1], LIU Shuang[1], WANG Qiannan[1], GAO Feng[2], BI Yunfeng[1,*], WANG Heyu[1,*]
（1.College of Food Science and Technology, Jilin Agricultural University, Changchun 130018, China;
2.College of Traditional Chinese Medicine, Jilin Agricultural Science and Technology University, Jilin 132109, China）

Abstract: Objective: Hyperuricemia (HUA) is a metabolic disorder characterized by abnormally elevated serum uric-acid levels. This study investigated the inhibitory effect of a chrysanthemum compound formula (CCF) on xanthine oxidase (XOD) *in vitro* and further elucidated its urate-lowering mechanisms. Methods: The *in vitro* XOD inhibitory activity of CCF was first validated. Network pharmacology was then employed to identify key therapeutic targets, active ingredients,

收稿日期: 2025−09−05
作者简介: 孟星坚（1995−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 长白山新资源食品开发, E-mail: xingmxj@163.com。
*** 通信作者:** 毕云枫（1976−）, 男, 博士, 教授, 研究方向: 食品酶学、功能性食品开发, E-mail: yunfeng5609@sohu.com。
王和宇（1989−）, 男, 博士, 讲师, 研究方向: 功能性食品成分分析、保健食品研究与开发, E-mail: wangheyu@jlau.edu.cn。

and signaling pathways involved in CCF-mediated treatment of HUA. Key active constituents were subjected to molecular docking with XOD. In animal experiments, a HUA mouse model was established, and mice were orally administered CCF at three doses (100, 150, and 200 mg/kg). Serum uric acid (UA) and liver XOD activity were measured, along with blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (CRE). Renal levels of TNF-α and IL-1β were quantified by ELISA, and histopathological examination of kidney tissue was performed. Western blotting was used to analyze urate transporters and relevant signaling pathways. Results: CCF dose-dependently inhibited XOD activity *in vitro*. Network pharmacology indicated that CCF might exert therapeutic effects against HUA via the NF-κB signaling pathway. Quercetin, kaempferol, luteolin, β-sitosterol, and isorhamnetin were identified as the principal bioactive constituents; molecular docking confirmed their stable binding to XOD. *In vivo*, CCF significantly reduced serum UA levels in HUA mice (P<0.001) and alleviated renal inflammation. Western blot results showed down-regulation of the urate re-absorption transporters URAT1 and GLUT9, and up-regulation of the urate excretion transporters OAT1 and ABCG2 (P<0.001 or P<0.05), thereby promoting uric-acid excretion. In treated mice, IκBα expression increased, whereas the p-p65/p65 ratio decreased. Conclusion: CCF effectively reduces serum uric-acid levels and alleviates kidney damage, likely by modulating the NF-κB signaling pathway.

Key words: chrysanthemum; hyperuricemia; molecular docking; network pharmacology; NF-κB pathway

高尿酸血症（Hyperuricemia, HUA）是一种以尿酸代谢紊乱为特征的代谢性疾病，与心血管疾病（Cardiovascular disease, CVD）、慢性肾脏疾病（Chronic kidney disease, CKD）和代谢综合征密切相关[1-2]。现有的研究表明，高水平的尿酸可能通过增加氧化应激负担来增加非酒精性脂肪性肝病（Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）的风险[3]。目前，高尿酸血症已成为严重的公共卫生问题，其患病率也在逐步上升[4]。

黄嘌呤氧化酶（Xanthine oxidase, XOD）是尿酸（Uric acid, UA）代谢途径中的关键酶，已成为 UA 药物开发的靶点。一些抗高尿酸血症药物通过抑制 XOD 活性来减少 UA 的产生，包括别嘌呤醇、非布司他[5-6] 和托吡酯。这些药物可能会产生一些不良后果，如多发性关节炎、耐药、过敏和肝功能障碍[7]。血清尿酸浓度的升高会使机体长期处于炎症状态，并伴随着核因子-κB（Nuclear factor kappa-B, NF-κB）炎症小体信号通路的激活，从而引起肾脏组织的病理损伤[8]。抗炎药对治疗高尿酸血症肾病（Hyperuricemic nephropathy, HN）有影响[9]，长期使用糖皮质激素会导致感染等不良事件的风险增加[10]。非甾体抗炎药是痛风发作的一种非常常见的治疗方法，但不适用于患有肾损伤（Renal insufficiency, RI）和许多合并症的老年人患者[11]。因此，通过抑制 XOD 活性、增加尿酸的排泄及改善肾脏炎症可能是预防和减轻 HUA 的一种更安全、更有效、有前景的治疗策略。

在中国具有悠久历史的“药食同源”（Medicinal food homology, MFH）物质，是指兼具营养价值与药用功效的天然物质，这类物质在保障安全性前提下，对多种疾病的预防与辅助治疗具有积极作用[12−13]。本研究前期通过测定 XOD 抑制率，从近百种 MFH 中筛选出了具有潜在抗高尿酸血症作用的药材，并将其配伍为菊花复配方（Chrysanthemum compound formula, CCF），包括菊花、玉米须、金银花、蒲公英和桑叶。菊花（*Chrysanthemum morifolium* Ramat.）中主要成分为黄酮类化合物、酚酸、萜烯和类固醇及多糖，具有抗炎、抗氧、抗高血压作用[14]；玉米须（*Stigma maydis*）含有多种生物活性成分如十字纤维、多糖、黄酮类化合物、有机酸、皂苷、生物碱和其他化学物质[15]，具有降糖、利尿和肾保护活性[16]；金银花（*Lonicera japonica* Thunb.）含有多种化学物质包括黄酮类、环烯醚萜、洛甘宁、苏白苷、皂苷，在肝保护、降血脂和抗痛风方面具有潜力[17−18]；蒲公英（*Taraxacum mongolicum* Hand.-Mazz.）具有的活性成分大多为酚酸和黄酮，包括绿原酸、槲皮素、木犀草素、原儿茶酸己糖苷、咖啡酸、咖啡酸衍生物等[19]，具有肝胆保护和抗氧化能力[20]；桑叶（*Morus alba* L.）主要成分为黄酮及酚酸[21]，具有肾-肝保护、降血糖和脂质调节特性[22−23]。

网络药理学能够从中药固有的“多靶点、系统调控”的角度出发，分析疾病的发病机制，是研究中药可靠而有效的途径[24]。由于 CCF 活性成分众多，需要研究其多组分协同作用的机制，本研究借助网络药理学初步预测活性化合物及其疾病靶点，并推测影响的生物过程及参与的信号通路，并运用分子对接验证预测活性化合物结果、构建别嘌呤醇和次黄嘌呤诱导的高尿酸血症模型小鼠验证相关通路，进一步验证网络药理学结果，探讨 CCF 治疗 HUA 的可能作用机制。

1　材料与方法

1.1　材料与仪器

菊花、玉米须、金银花、蒲公英、桑叶　长春中医药大学附属医院；别嘌呤醇（Allopurinol, ALL）、氧嗪酸钾（Potassium oxonate, PO）、次黄嘌呤（Hypoxanthine, HX）、黄嘌呤、XOD　上海元业生物技术有限公司；0.5% 羧甲基纤维素钠（Sodium carboxymethyl cellulose, CMC-Na）　上海阿拉丁生化科技股份有限公司；UA 试剂盒、XOD 试剂盒、尿素氮（BUN）试剂盒、血清肌酐（CRE）试剂盒　南京建成生物工程研究所；肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、白细胞介素-1β（IL-1β）检测试剂盒　上海酶联生物技术有

限公司; NF-κB、磷酸化核因子 κB(p-NF-κB)、核因子 κB 抑制蛋白 α(IκBα)、抑制性 κB 激酶 β(IKKβ)、磷酸化抑制性 κB 激酶 β(p-IKKβ)、OAT1、ABCG2、URAT1 抗体 AFFINITY 公司; GLUT9 抗体 ABCAM 公司; 雄性 KM/6 小鼠(SPF, 18~22 g) 购自北京华富康生物科技有限公司(实验动物生产合格许可证编号: SCXK(京)2024-0003)。

HH-1 恒温水浴锅 镇江净信仪器公司; RT-6100 酶标仪 Rayto 生命科学股份有限公司; Eclipse Ni-U 生物显微镜 日本 Nikon 精机有限公司; SCG-W2000 化学发光成像仪、SVE-2 垂直电泳仪、SVT-2 转印电泳仪 武汉赛维尔生物科技有限公司; D3024R 台式高速冷冻离心机 大龙兴创实验仪器(北京)股份公司; FD-1B 冷冻干燥机 南通天翎仪器有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 CCF 的制备 准备干燥的菊花、玉米丝、金银花、蒲公英和桑叶各 20 g, 将混合物按 1∶15(干燥药材∶水)的比例稀释, 提取液在 100 ℃ 水浴中保持 3 h。过滤完成后, 将滤液浓缩至约 250 mL, 然后将其冷冻真空干燥。

1.2.2 XOD 抑制率 本文对测定 XOD 抑制率的方法作了一些修改[25]。反应体系为 pH7.5 的磷酸缓冲液(120 μL), XOD 溶液(30 μL, 0.1 U/mL)和 50 μL 不同浓度的 CCF 或别嘌呤醇溶液, 37 ℃, 15 min 孵育反应混合液。在反应混合物中加入黄嘌呤溶液(60 μL, 0.5 mmol/L), 在 25 ℃ 下启动反应 20 min, 空白对照、样品对照组和别嘌呤醇阳性对照同时进行。每个样品重复 3 次。XOD 活性通过使用酶标仪在 295 nm 波长下测定吸光度值计算。抑制率计算公式如下:

$$I(\%) = \frac{(A-B)-(C-D)}{A-B} \times 100$$

式中: I 表示抑制率, %; A: 包含 XOD 的空白组; B: 不包含 XOD 的空白对照组; C: 包含 XOD 的样品组; D: 不包含 XOD 的样品对照组。

1.2.3 筛选潜在的生物活性化合物和靶点及构建草药-成分-靶点网络 通过 TCMSP(https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php)数据库, 预测菊花、玉米丝、金银花、蒲公英和桑叶的有效成分(口服功效(Oral Bioavailability, OB)≥30%, 药物相似度(Drug-Likeness, DL)≥0.18)及活性成分基因靶点。将化合物和预测靶点输入到 Cytoscape 3.9.1 软件中, 构建草药-成分-靶点网络。

1.2.4 筛选 HUA 的潜在疾病靶点 在 OMIM(https://omim.org/)和 GeneCards(https://www.Genecards.org/)数据库中以“Hyperuricemia”为关键词收集 HUA 靶点。删除 2 个数据库中的重复项以获得最终的 HUA 靶点。

1.2.5 CCF 核心靶点的筛选 将药物和疾病靶基因导入 Venny 平台, 获得共同靶基因。然后将这些共同靶基因导入 STRING 数据库(https://string-db.org), 选择的生物体为“Homo sapiens”, 置信度设为 0.4, 为中等置信度。根据度值, 将下载的 tsv 文件导入 Cytoscape 3.7.1 软件进行绘图, 最终得到核心目标点图。

1.2.6 分子对接验证 为了验证网络药理学筛选结果, 选取 XOD 和度值前 5 位的化合物进行分子对接。在 PDB 中找到 XOD(3BDJ)蛋白结构(https://www.rcsb.org), 并下载其三维结构 PDB 格式文件。使用 Pymol 软件去除水和配体。从 PubChem 数据库中下载化合物的 SDF 文件, 并转换为 mol2 格式。使用 AutoDock Tools 1.5.6 软件, 运行 AutoDock Vina, 将 XOD 与化合物进行组合, 并使用 Pymol 软件对对接结果进行可视化分析。

1.2.7 GO 富集分析和 KEGG 途径分析 将 CCF 和 HUA 共同基因导入 DAVID(https://davidbioinformatics.nih.gov/)数据库, 获取基因本体(Gene Ontology, GO)富集分析的数据信息, 以及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)的数据信息。根据 *P* 值筛选排名前 20 的 KEGG 通路, 并根据基因数量选取排名前 10 的 GO, 在 Bioinformation ATLAS 网站(http://www.bioinformatics.com.cn/)上绘制图形。

1.2.8 TRRUST 富集分析 将 CCF 和 HUA 共同基因导入 TRRUST(https://www.grnpedia.org/trrust/)数据库, 查询基因的关键调控因子, 在 Bioinformation ATLAS 网站(http://www.bioinformatics.com.cn/)上绘制图形。

1.2.9 动物实验 实验前对小鼠进行驯化 1 周。饲养环境 21~24 ℃, 湿度 50%, 明暗循环 12 h, 饲喂标准日粮, 自由取水。实验动物经吉林农业大学实验动物福利与伦理委员会批准(伦理审查受理号: 20231016002)。适应喂养 7 d 后, 将小鼠随机分为 6 组, 每组 6 只小鼠: 对照组(NC)、HUA 模型组(HUA)、别嘌呤醇组(ALL)、CCF 低剂量组(SL)、CCF 中剂量组(SM)、CCF 高剂量组(SH)。NC 组以 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)灌胃作为平行对照, 其余 5 组以 300 mg/kg PO 和 300 mg/kg HX 灌胃建立 HUA 小鼠模型[26], 连续造模 7 d。参考 LEE 等[27] 和 WANG 等[28] 的给药剂量, 及避免给药剂量过大, 确定本实验阳性组及 CCF 治疗组给药剂量: 5 mg/kg ALL, 100 mg/kg SL, 150 mg/kg SM, 200 mg/kg SH, 阳性组及 CCF 治疗组小鼠分别灌胃 0.5% CMC-Na 溶解的 ALL 和 CCF, HUA 组和 NC 组小鼠灌胃等量的 0.5% CMC-Na, 干预持续 21 d。在最后一次治疗后 2 h 从后眦静脉抽血, 采集的血样凝固 1 h, 然后 3500 r/min 离心 10 min, 分离血清。从小鼠身上摘取肾脏和肝脏组织。然后用生理盐水彻

底冲洗，用滤纸轻轻拍干。随后，将左肾固定在 4% 多聚甲醛溶液中，血清样本、右肾和肝脏保存在 −80 ℃。

1.2.10　生化检测　切取肝肾组织，加入 10 倍体积的生理盐水。将所得液浆在 4 ℃ 下混合，然后在 2500 r/min 下离心 10 min。检测试剂盒用于检测血清尿酸水平，肝脏 XOD 活力，血清尿素氮（BUN）、肌酐（CRE）水平及肾脏 TNF-α、IL-1β 水平。

1.2.11　肾脏组织病理学分析　将固定在 4% 多聚甲醛溶液中的肾组织用一系列不同浓度的乙醇溶液脱水。然后将它们包埋在石蜡块中。随后制备 5 μm 厚的切片，依次用苏木精和伊红溶液对切片进行 H&E 染色[26]。在 Nikon 生物显微镜下进行观察，放大倍数为 20×，提供 100 μm 比例尺。

1.2.12　Western Blot 分析　用预冷磷酸盐缓冲液洗涤肾组织后，加入十倍体积的蛋白裂解缓冲液，用磨珠研磨，在冰上裂解，得到总蛋白溶液。用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒检测蛋白浓度。制胶机组装完成后，加入制备好的 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶。固化后，开始电泳。将聚偏氟乙烯膜用乙醇活化后，慢慢粘在凝胶上，然后依次粘上转移滤纸和转移海绵。用 5 mL、5% 脱脂牛奶阻断液将膜阻断 30 min，用一抗和二抗孵育，用 TBST 洗脱。膜与电化学发光试剂反应后，在化学发光成像仪中曝光显影[26]。使用 ImageJ 对每个条带进行分析。

1.3　数据处理

所有数据均以均数±标准差（SD）表示。采用 GraphPad Prism 8.0.2 进行单因素方差分析（ANOVA）并作图，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果与分析

2.1　CCF 对体外 XOD 抑制率的影响

XOD 是控制嘌呤核苷酸在体内最终代谢为 UA 的酶[29]。如图 1 所示，对 CCF 和 ALL 体外 XOD 抑制率进行检测，结果显示二者均对 XOD 呈现浓度依赖性抑制。此结果证实 CCF 能有效抑制 XOD 活性，其作用机制可能与降低酶与底物的结合能力有关，从而为调控尿酸代谢提供潜在途径。

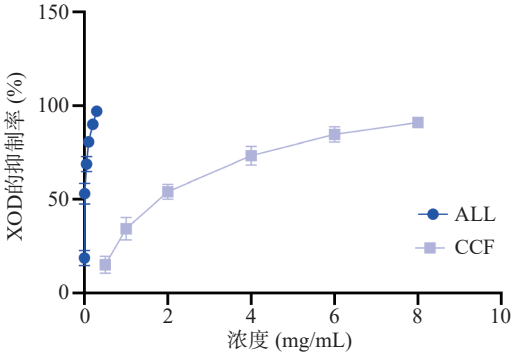


图 1　CCF 对体外 XOD 抑制率的影响

Fig.1　Effect of CCF on *in vitro* XOD inhibitory rate

2.2　预测 CCF 和高尿酸血症的靶点基因

从 TCMSP 数据库中共获得 43 种主要活性化合物，其中菊花 17 种，玉米须 10 种，金银花 12 种，蒲公英 11 种，桑叶 6 种，共有 242 个 CCF 主要活性化合物靶点基因。此外，本研究通过 GeneCards 和 OMIM 基因数据库收集到 906 个高尿酸血症靶基因（图 2A）。

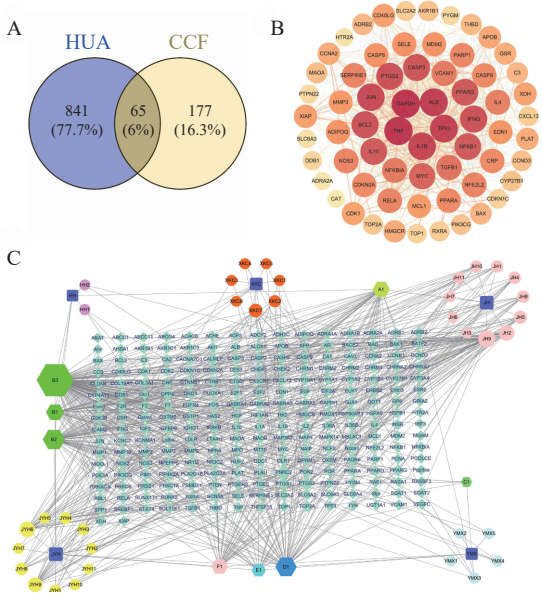


图 2　CCF 活性化合物与 HUA 共有靶点的维恩图（A）、CCF 活性化合物的蛋白质相互作用网络（B）和药用植物-活性成分-作用靶点网络（C）

Fig.2　Venn diagram of CCF active compounds and HUA cross targets (A), protein interaction network of CCF active compounds (B), and medicinal plant-active ingredient-action target network (C)

注：不同颜色圆形代表不同药材的活性成分，不同颜色六边形代表不同药材中相同的活性成分，绿色菱形代表靶点基因，紫色正方形为药材。

2.3　PPI 网络分析与药用植物-成分-靶点网络构建

为探讨 CCF 在高尿酸血症中的作用机制，将 CCF 靶点与高尿酸血症靶点结合，按 Degree 值排序。交叉目标 PPI 网络可视化如图 2B 所示，该网络由 65 个节点和 857 条边组成。获得的前 5 位靶点包括肿瘤坏死因子（TNF）、甘油醛磷酸脱氢酶（GAPDA）、白蛋白（ALB）、肿瘤蛋白 P53（TP53）和白细胞介素 1β（IL-1β），提示它们可能是 CCF 在治疗 HUA 中发挥重要作用的靶点。为了探索 CCF 治疗 HUA 中靶基因与活性成分之间的更多联系，构建一个药用植物-成分-靶点网络（图 2C）。根据 Degree 值对活性成分进行排序，排名前五的分别是槲皮素、山奈酚、木犀草素、β-谷甾醇和异鼠李素。CCF 中不同药材具有不同的多靶点作用活性成分，也存在一些共同的能协同作用于靶基因的活性成分。

2.4　分子对接

XOD 是形成尿酸的关键酶。因此，选择关键靶

点数量最多的前 5 个化合物与 XOD 分子进行对接研究。槲皮素、山柰酚、木犀草素、β-谷甾醇、异鼠李素与 XOD 分子的对接分数均小于−8 kcal/mol（表 1）。如图 3 所示，其中槲皮素可与 AGR60 及 LEU216 形成氢键；山柰酚与 LEU404 和 ILE264 形成氢键；木犀草素与 VAL259 及 LYS249 形成氢键；β-谷甾醇可与 ALA301 和 SER347 形成氢键；而异鼠李素则与 AGR60 及 HIS82 形成氢键，通过强疏水相互作用促进最佳对接。综上所述，这五种化合物可以稳定地与 XOD 结合，并可能在 CCF 改善 HUA 的过程中发挥重要作用。

表 1 CCF 中活性化合物与 XOD 之间的结合能
Table 1 Binding energy between active compounds in CCF and XOD

活性化合物	结合能(kcal/mol)
槲皮素	−8.4
山柰酚	−8.8
木犀草素	−8.5
β-谷甾醇	−8.4
异鼠李素	−9.2

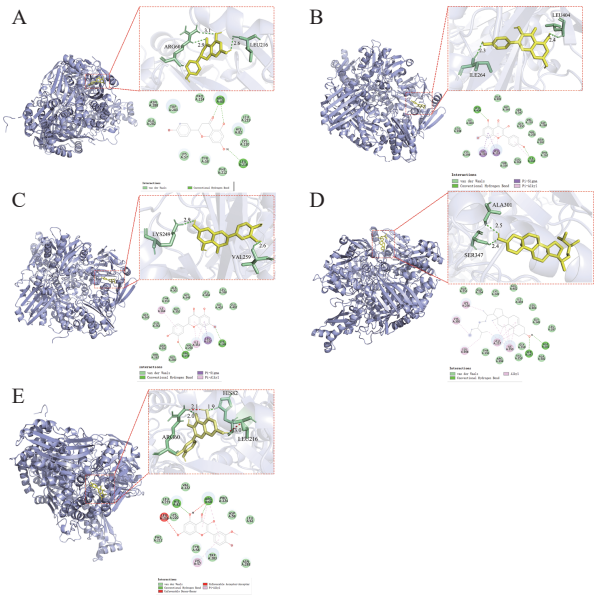


图 3 XOD 的分子相互作用

Fig.3 Molecular interactions with XOD

注：A：槲皮素，B：山柰酚，C：木犀草素，D：β-谷甾醇，E：异鼠李素。

2.5 GO 富集分析和 KEGG 途径分析

为了进一步阐明 CCF 治疗 HUA 的潜在机制，对 65 个潜在靶点进行了 GO 富集分析和 KEGG 富集分析。共有 355 个生物过程（Biological processes, BP）项、39 个细胞组成（Cellular components, CC）项和 56 个分子功能（Molecular functions, MF）项显著富集（$P<0.05$）。根据基因数量选择 BP、CC 和 MF 的前 10 项（图 4A）。确定的主要 BP 包括炎症反应、转录调节、凋亡过程、信号转导和细胞对脂多糖的反应。炎症反应与促炎细胞因子的产生密切相关。主要的 CC 包括细胞质、胞浆、细胞核、

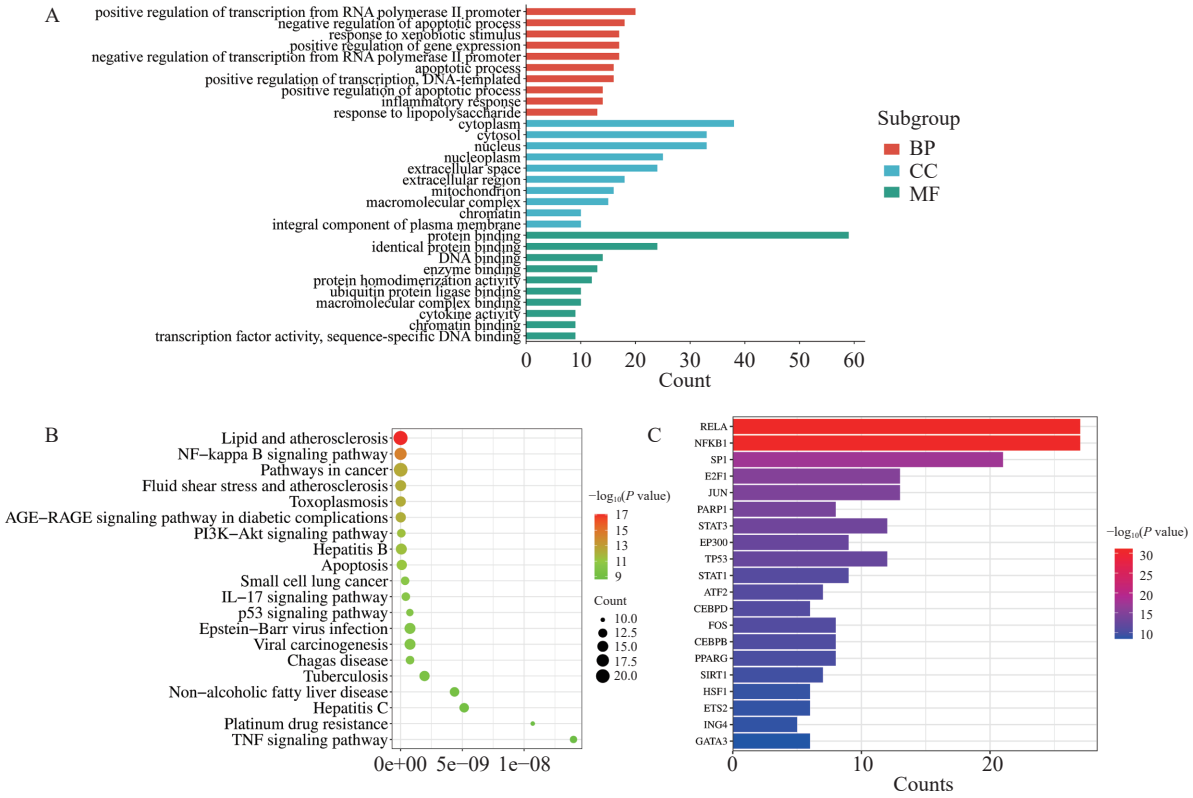


图 4 关键基因进行的 GO、KEGG 通路和 TRRUST 富集分析

Fig.4 GO, KEGG pathway, and TRRUST enrichment analyses of hub genes

注：A：GO 富集分析，B：KEGG 关键通路网络，C：TRRUST 富集分析。

核质、细胞外空间。细胞外空间是炎症介质和信号分子发挥作用的地方。此外，主要的 MF 是蛋白质结合、DNA 结合、酶结合、蛋白质同二聚化活性和大分子复合物结合。本研究通过 KEGG 通路富集分析鉴定出 184 条通路（P<0.05），根据 P 值筛选排名前 20 的 KEGG 通路，如图 4B 所示。结果表明，这些靶点主要富集于与代谢性疾病（如脂质代谢和动脉粥样硬化、糖尿病）、炎症通路（NF-κB 通路、p53 信号通路、IL-17 信号通路）以及与肝脏相关的通路（丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病、乙型肝炎）。GO 和 KEGG 分析都突出了 NF-κB 是炎症通路中最富集的蛋白。此外，在人工注释的转录调控网络数据库（Transcriptional Regulatory Relationships Unraveled by Sentence-based Text mining，TRRUST）富集分析中发现，交集基因受到 NF-κB 在内的许多转录因子的调控，见图 4C。结合 PPI 网络、GO 和 KEGG 富集分析，推测 NF-κB 通路可能是 CCF 治疗 HUA 的潜在通路，因此本文选择 NF-κB 通路进行进一步验证。

2.6　CCF 对高尿酸血症小鼠血清 UA、肝脏 XOD 抑制活性的影响

由图 5A 可知，HUA 组的 UA 水平极显著高于 NC 组（P<0.001），说明 HUA 模型建立成功。与 HUA 组相比，SL、SM 和 SH 的 UA 水平极显著降低（P<0.001），表明 CCF 缓解了 HUA。在小鼠肝脏 XOD 活力的测定中（图 5B），与 HUA 组相比，SL、SM 和 SH 组 XOD 活力分别降低了 44.4%、49.5% 和 37.6%，表明 CCF 能够抑制 XOD 活力，进而缓解 HUA。

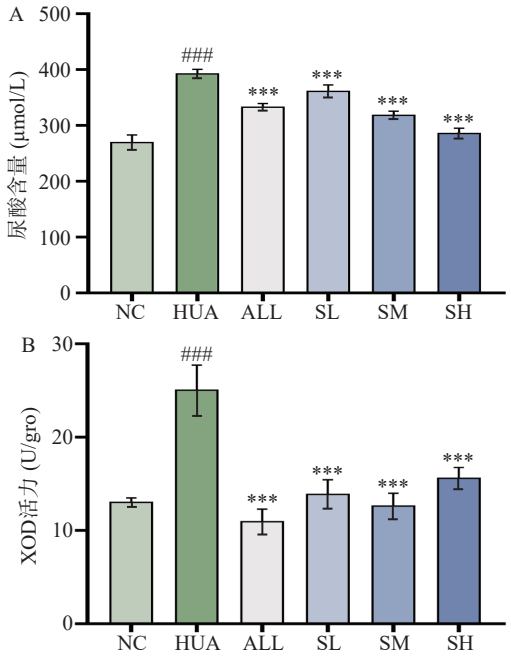


图 5　各组小鼠血清尿酸含量（A）和肝脏 XOD 活力（B）

Fig.5　Serum uric acid levels (A) and liver XOD activity levels (B) of each group of mice

注：与 HUA 组相比，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001；与 NC 组相比，#P<0.05，##P<0.01，###P<0.001。

2.7　CCF 对高尿酸血症小鼠 CRE、BUN 水平及肾组织炎症因子的影响

如图 6A、图 6B 所示，与 NC 组相比，HUA 组 CRE 和 BUN 水平极显著升高（P<0.001）。与 HUA 组相比，SL、SM 和 SH 的 BUN 和 CRE 水平均极显著降低（P<0.001）。如图 6C、图 6D 所示，HUA 组

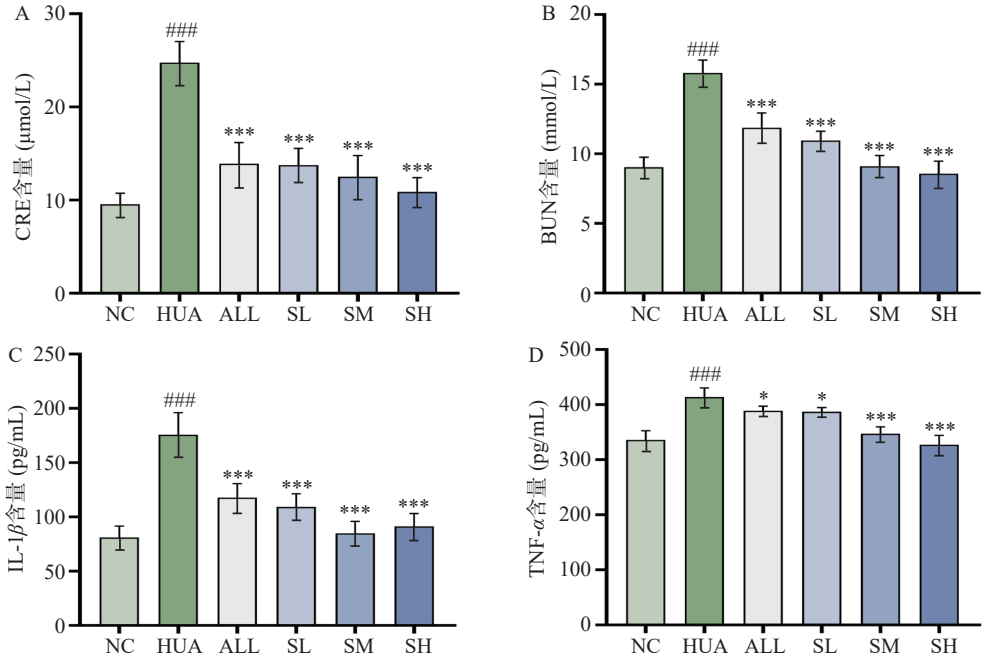


图 6　CCF 对血清生化指标和肾脏中炎症细胞因子 ELISA 检测结果的影响

Fig.6　Effects of CCF on serum biochemical markers and inflammatory cytokine ELISA in the kidney

注：A：CRE，B：BUN，C：IL-1β，D：TNF-α；与 HUA 组相比，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001；与 NC 组相比，#P<0.05，##P<0.01，###P<0.001。

IL-1β 和 TNF-α 水平极显著高于 NC 组(P<0.001)，表明 HUA 增加了肾组织中炎症因子的水平。然而，不同剂量 CCF 处理 HUA 小鼠时，IL-1β 和 TNF-α 水平不同程度降低(P<0.05, P<0.001)，提示 CCF 可能减少炎症细胞因子的分泌，改善肾损伤。

2.8 CCF 对肾组织病理改变的影响

为了研究 CCF 对高尿酸血症小鼠肾组织的影响，采用 H&E 染色法观察肾组织。对照小鼠肾组织肾小球和肾小管结构正常，无炎症现象(图 7)。与 NC 组相比，HUA 组肾脏出现严重形态学病变，包括肾小管上皮细胞胞浆疏松，中度水肿变性，排列不规则，肾管腔内肾小管上皮细胞部分脱离，部分肾小管可见管型，肾间质血管扩张充血，肾间质可见分散的炎性细胞浸润。与 HUA 组相比，CCF 组和 ALL 组的症状有所改善。因此，分析表明，CCF 治疗成功地减轻了高尿酸血症小鼠肾脏的病理改变。

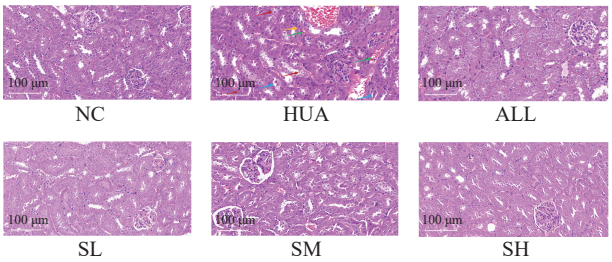


图 7 CCF 对肾脏 H&E 染色的影响

Fig.7 Effects of CCF on kidney H&E staining

注：比例尺=100 μm(红色箭头表示肾小管上皮细胞的水肿和变性；蓝色箭头表示管型；绿色箭头表示扩张和充血；黄色箭头表示淋巴细胞)。

2.9 CCF 对高尿酸血症小鼠尿酸转运蛋白产生的影响

一般情况下，通过增加具有尿酸排泄功能的 ATP 结合盒输出蛋白 2(ATP-binding cassette transporter, ABCG2)、有机阴离子转运蛋白 1(Organic anion transporter 1, OAT1)和减少具有尿酸重吸收功能的蛋白葡萄糖转运蛋白 9(Glucose transporter 9, GLUT9)、尿酸阴离子转运蛋白 1(Urate transporter 1, URAT1)，加速 UA 的排泄[30−32]。因此，本文进一步检测了 URAT1、GLUT9、OAT1 和 ABCG2 的蛋白表达。与 NC 组比较，HUA 组小鼠肾组织中 URAT1 和 GLUT9 水平极显著升高，OAT1 和 ABCG2 水平极显著降低(图 8)(P<0.001)。与 HUA 组相比，ALL 和 CCF 干预降低了 URAT1 和 GLUT9 的蛋白表达水平，同时逆转了 OAT1 和 ABCG2 蛋白表达的下调。上述结果表明，CCF 通过调节肾脏尿酸转运蛋白的表达来降低 UA 水平。

2.10 CCF 对 NF-κB 信号通路的影响

基于网络药理学结果和小鼠炎症因子 TNF-α 和 IL-1β 的测定，提示 CCF 可能通过 NF-κB 信号通路改善 HUA。因此，在 CCF 对 HUA 的影响研究中，本文选择 NF-κB 信号通路进行验证。采用 Western blot 检测 p-NF-κB p65、NF-κB p65、IκBα、IKKβ 和 p-IKKβ 蛋白水平(图 9)。在 NF-κB 信号通路中，比例 p-NF-κB/NF-κB 代表 NF-κB 的活化程度，结果显示，HUA 组 p-NF-κB p65/NF-κB p65 比值极显著高于 NC 组(P<0.001)。SL 剂量组小鼠、SM 剂量组小鼠、SH 剂量组小鼠经过 CCF 的治疗，p-NF-κB p65/NF-κB p65 比值均极显著降低(P<0.001)。与 HUA

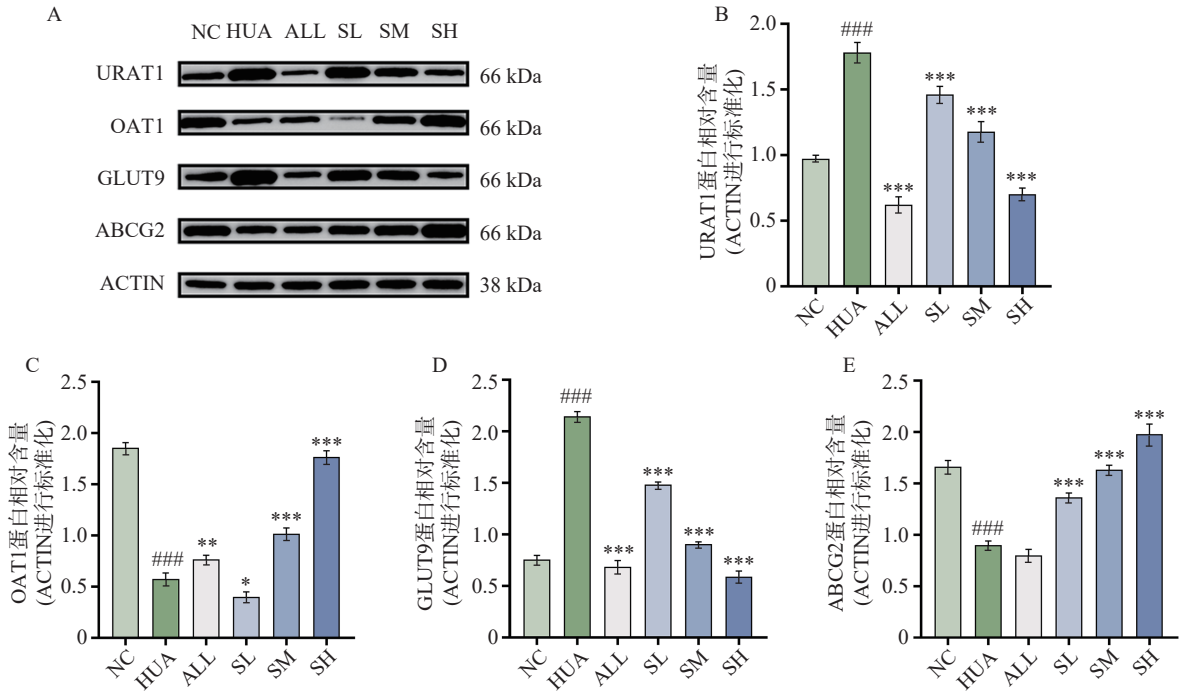


图 8 CCF 对肾脏中蛋白质表达的影响

Fig.8 Effects of CCF on protein expressions in the kidney

注：与 HUA 组相比，*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001；与 NC 组相比，#P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001。

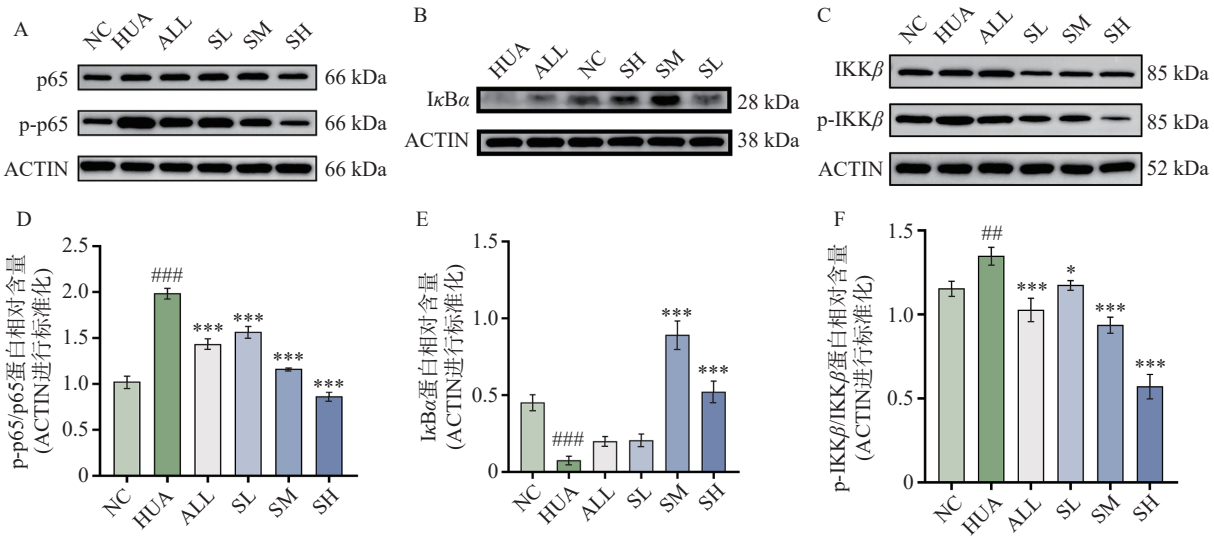


图 9　CCF 对 NF-κB 信号通路中蛋白质表达的影响

Fig.9　Effects of CCF on the expression of proteins in the NF-κB signaling pathway

注：与 HUA 组相比，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001；与 NC 组相比，#P<0.05，##P<0.01，###P<0.001。

组相比，CCF 剂量组逆转了 IκBα 的下调。CCF 剂量组小鼠，p-IKKβ/IKKβ 比值不同程度降低（P<0.05，P<0.001）。上述结果表明，CCF 可能通过调节 NF-κB 信号通路，降低炎症因子的表达，改善肾脏炎症。

3　讨论与结论

已有研究表明，HUA 可诱导肝脏脂肪堆积[33]、心肌病和内皮功能障碍[34−35]。杜仲叶中的环烯醚萜和黄酮类化合物通过 PI3K-AKT 通路[36] 改善 HUA、肾损伤和炎症。铁皮石斛六方秘方调节 HUA 大鼠尿酸转运相关转运蛋白，抑制 LPS/TLR4/NF-κB 信号通路，减少相关炎症因子的分泌[37]。

当内源性和外源性嘌呤核苷酸在肝脏分解代谢时，黄嘌呤氧化还原酶分解次黄嘌呤，产生不可逆的产物黄嘌呤和尿酸，这是由于进化过程中缺乏嘌呤酶[38]。体外研究表明，CCF 对 XOD 的抑制有剂量依赖效应。并且通过体内小鼠实验表明，CCF 干预显著抑制 HUA 小鼠肝脏 XOD 水平，同时降低 UA 水平。这表明 CCF 可能通过抑制 XOD 活力来改善 HUA。

通过网络药理学科学分析发现槲皮素、山奈酚、木犀草素、β-谷甾醇和异鼠李素可能是 CCF 缓解高尿酸血症的关键活性成分。异鼠李素被称为 3'-O-甲基槲皮素，它是一种黄酮醇，经过 O-甲基化，是槲皮素在哺乳动物体内发现的代谢物之一。异鼠李素通过直接抑制肝脏中 XOD 的活性来抑制 UA 的产生，导致高尿酸血症模型小鼠血浆和肝脏尿酸水平显著降低[39]。槲皮素是日常饮食中含量最多的类黄酮之一，能够可逆抑制 XOD，促进尿酸排泄，保护肾脏[40−41]。山奈酚是一种在水果和蔬菜中发现的类黄酮，通过抑制 NF-κB 的活化和 ERK-1/2、p38 和 JNK[42] 的磷酸化，保护肝脏和肾脏。β-谷甾醇抑制 XOD 的活性及调节尿酸转运蛋白的表达，对高尿酸血症肾病具有明确肾保护作用[43]。木犀草素和木犀草素-4-O-葡萄糖苷通过减少尿酸转运蛋白和抑制 XOD 活性，增强 UA 排泄来改善 HUA。此外，木犀草素和木犀草素-4-O-葡萄糖苷通过降低 IL-1β 和 TNF-α 水平改善炎症症状[44]。这些物质具有抑制体内 XOD 活性和治疗 HUA 的潜力。通过分子对接，这些物质可以很好地与 XOD 结合，进一步说明槲皮素、山奈酚、木犀草素、谷甾醇、异鼠李素在 CCF 改善 HUA 过程中的重要作用。

肾脏是 UA 清除的主要途径，在调节 UA 稳态中起关键作用。经肾小球滤过后，10% 的 UA 通过尿液排出体外，其余部分由近端小管重新吸收。在近端小管中，UA 的转运不是单向的，而是双向的，包括重吸收和分泌[45]。在近端小管中，负责 UA 重吸收的主要蛋白是 URAT1 和 GLUT9，其中 GLUT9 是基侧膜分泌 UA 的主要蛋白。尿酸的分泌由位于近端小管上皮细胞顶膜的 ABCG2 和位于基底侧膜的 OAT1 介导，OAT1 将 UA 从间质转运到细胞[46]。综上所述，UA 在近端小管的重吸收或分泌主要依赖于转运蛋白[47]。在本研究中，URAT1 和 GLUT9 在 HUA 模型小鼠肾脏中显著上调。相反，CCF 逆转了这些异常趋势。此外，CCF 也逆转了 OAT1 和 ABCG2 的下调，总的来说，CCF 可能通过调节尿酸转运蛋白来抑制 UA 的增加。

大量研究表明，炎症在 HUA 的过程中存在，并已成为其关键特征[48−49]。单钠尿酸盐（Monosodium urate，MSU）和血清 UA 均可导致肾脏炎症性损伤，肾功能受损是 HUA 的主要原因之一[50]，MSU 在肾脏引起的免疫细胞失调可能刺激 HUA 的发生及其并发症，血清 UA 通过刺激驻留的巨噬细胞募集循环免疫细胞，在损伤部位诱导炎症反应[51]。在实验模型中，中度高尿酸血症已被证明与肾小管损伤和巨噬细胞浸润的表现以及炎症介质表达增加有关，可通过治疗炎症反应，从而减轻 HUA 相关的组织损伤，并

伴随血清尿酸浓度的下降[52]。NF-κB 通路在调节促炎细胞因子的产生、白细胞募集、细胞存活等方面发挥着重要作用,其中 NF-κB 转录因子是 NF-κB 通路的重要组成部分,可诱导多种过程中靶基因的表达。UA 上调 NF-κB 信号通路,IKKβ 可通过激活 NF-κB 二聚体,诱导免疫细胞激活 IκBα 的磷酸化,随后向细胞核释放活性 NF-κB,导致 TNF-α、IL-6、IL-1β 等促炎因子的释放,最终导致肾脏损害[8,11,51,53−55]。研究发现,CCF 降低了 CRE、BUN 和炎症因子水平,肾脏组织病理学检查也显示 CCF 减轻了炎症细胞浸润。本研究通过体内实验证实了网络药理学的结果。与模型组比较,药物干预后 IκBα 上调,p-NF-κB p65/NF-κB p65 下调,炎症因子 TNF-α、IL-1β 均不同程度下调。CCF 可能通过调节 NF-κB 通路下调炎症因子,从而改善 HUA 相关的组织损伤及降低 UA 含量。

综上所述,研究结果表明,CCF 可以通过抑制 XOD,调节 GLUT9、URAT1、OAT1 和 ABCG2 转运蛋白,以及通过 NF-κB 途径下调炎症因子 TNF-α 和 IL-1β,从而提高肾脏 UA 排泄,改善高尿酸血症。本研究通过网络药理学、分子对接和小鼠实验为 CCF 治疗药物的开发提供理论基础。此外,本研究在探索 CCF 对高尿酸血症的保护机制方面取得了初步进展,成功验证了 NF-κB 信号通路的作用。这一发现为 HUA 提供了一个潜在的治疗靶点,并为 HUA 的治疗策略的发展提供了帮助。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] SO A, THORENS B. Uric acid transport and disease[J]. Journal of Clinical Investigation, 2010, 120(6): 1791−1799.
[2] BORGHI C, COSENTINO E, BRAGAGNI A. Hyperuricemia and mortality in heart failure: Is it time to change the route[J]. European Journal of Internal Medicine, 2020, 72: 40−41.
[3] WIJARNPREECHA K, PANJAWATANAN P, LEKUTHAI N, et al. Hyperuricaemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis[J]. Liver International, 2017, 37(6): 906−918.
[4] SONG J, JIN C, SHAN Z, et al. Prevalence and risk factors of hyperuricemia and gout: A cross-sectional survey from 31 provinces in China's mainland[J]. Journal of Translational Internal Medicine, 2022, 10(2): 134−145.
[5] MIYATA H, TAKADA T, TOYODA Y, et al. Identification of febuxostat as a new strong ABCG2 inhibitor: Potential applications and risks in clinical situations[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 518.
[6] TAO H L, MO Y S, LIU W B, et al. A review on gout: Looking back and looking ahead[J]. International Immunopharmacology, 2023, 117: 109977.
[7] ULLAH Z, YUE P, MAO G, et al. A comprehensive review on recent xanthine oxidase inhibitors of dietary based bioactive substances for the treatment of hyperuricemia and gout: Molecular mechanisms and perspective [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 278(Pt 3): 134832.
[8] LIU P, MA G, WANG Y, et al. Therapeutic effects of traditional Chinese medicine on gouty nephropathy: Based on NF-κB signaling pathways[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 158: 114199.
[9] LI Q, LIU P, WU C, et al. Integrating network pharmacology and pharmacological validation to explore the effect of Shi Wei Ru Xiang powder on suppressing hyperuricemia[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 298: 115679.
[10] GEORGE M D, BAKER J F, WINTHROP K, et al. Risk for serious infection with low-dose glucocorticoids in patients with rheumatoid arthritis: A cohort study[J]. Annals of Internal Medicine, 2020, 173(11): 870−878.
[11] MEI Y S, DONG B Z, 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.
[12] ZHANG J, ZHU Y H, SI J P, et al. Metabolites of medicine food homology-derived endophytic fungi and their activities[J]. Current Research in Food Science, 2022, 5: 1882−1896.
[13] NG C Y J, BUN H H, ZHAO Y, et al. TCM "medicine and food homology" in the management of post-COVID disorders[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1234307.
[14] LIU Y, LU C, ZHOU J, et al. *Chrysanthemum morifolium* as a traditional herb: A review of historical development, classification, phytochemistry, pharmacology and application[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 330: 118198.
[15] GUO Q, MA Q, XUE Z, et al. Studies on the binding characteristics of three polysaccharides with different molecular weight and flavonoids from corn silk (*Maydis stigma*)[J]. Carbohydrate Polymers, 2018, 198: 581−588.
[16] HASANUDIN K, HASHIM P, MUSTAFA S. Corn silk (*Stigma maydis*) in healthcare: A phytochemical and pharmacological review[J]. Molecules, 2012, 17(8): 9697−9715.
[17] SHANG X, PAN H, LI M, et al. *Lonicera japonica* Thunb.: Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 138(1): 1−21.
[18] YANG X, YU A, HU W, et al. Extraction, purification, structural characteristics, health benefits, and application of the polysaccharides from *Lonicera japonica* Thunb.: A review [J]. Molecules, 2023, 28(12).
[19] CHEN H J, INBARAJ B S, CHEN B H. Determination of phenolic acids and flavonoids in *Taraxacum formosanum* Kitam by liquid chromatography-tandem mass spectrometry coupled with a post-column derivatization technique[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2012, 13(1): 260−285.
[20] LIU Y, SHI Y, ZOU J, et al. Extraction, purification, structural features, biological activities, modifications, and applications from *Taraxacum mongolicum* polysaccharides: A review[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 259(Pt 2): 129193.
[21] PENG C-H, LIN H-T, CHUNG D-J, et al. Mulberry leaf extracts prevent obesity-induced NAFLD with regulating adipocytokines, inflammation and oxidative stress[J]. Journal of Food and Drug Analysis, 2018, 26(2): 778−787.
[22] HE X, FANG J, RUAN Y, et al. Structures, bioactivities and future prospective of polysaccharides from *Morus alba* (white mulberry): A review[J]. Food Chemistry, 2018, 245: 899−910.
[23] MA G, CHAI X, HOU G, et al. Phytochemistry, bioactivities and future prospects of mulberry leaves: A review[J]. Food Chemistry, 2022, 372: 131335.
[24] ZHANG P, ZHANG D, ZHOU W, et al. Network pharmacology: Towards the artificial intelligence-based precision traditional Chinese medicine[J]. Brief Bioinform, 2023, 25(1): bbad518.
[25] XU G, WU L, YANG H, et al. Eupatilin inhibits xanthine

oxidase in vitro and attenuates hyperuricemia and renal injury *in vivo*[J]. Food and Chemical Toxicology, 2024, 183: 114307.
[26] QI X, GUAN K, LIU C, et al. Whey protein peptides PEW and LLW synergistically ameliorate hyperuricemia and modulate gut microbiota in potassium oxonate and hypoxanthine-induced hyperuricemic rats[J]. Journal of Dairy Science, 2023, 106(11): 7367−7381.
[27] LEE Y S, KIM S H, YUK H J, et al. DKB114, a mixture of chrysanthemum indicum linne flower and *Cinnamomum cassia* (L.) J. presl bark extracts, improves hyperuricemia through inhibition of xanthine oxidase activity and increasing urine excretion [J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1381.
[28] WANG X, DONG L, DONG Y, et al. Corn silk favonoids ameliorate hyperuricemia via PI3K/AKT/NF-*κ*B pathway[J]. J Agric Food Chem, 2023, 71(24): 9429−9440.
[29] MAIUOLO J, OPPEDISANO F, GRATTERI S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion[J]. International Journal of Cardiology, 2016, 213: 8−14.
[30] BIBERT S, HESS S K, FIRSOV D, et al. Mouse GLUT9: Evidences for a urate uniporter[J]. American Journal of Physiology-renal Physiology, 2009, 297(3): 612−619.
[31] KUKAL S, GUIN D, RAWAT C, et al. Multidrug efflux transporter ABCG2: Expression and regulation[J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2021, 78(21-22): 6887−6939.
[32] OHASHI Y, TOYODA M, SAITO N, et al. Evaluation of ABCG2-mediated extra-renal urate excretion in hemodialysis patients[J]. Scientific Reports, 2023, 13(1): 93.
[33] XIE D, ZHAO H, LU J, et al. High uric acid induces liver fat accumulation via ROS/JNK/AP-1 signaling[J]. American Journal of Physiology-endocrinology and Metabolism, 2021, 320(6): E1032−E1043.
[34] WEI X, ZHANG M, HUANG S, et al. Hyperuricemia: A key contributor to endothelial dysfunction in cardiovascular diseases[J]. Faseb Journal, 2023, 37(7): e23012.
[35] XU C, WU M, YU W, et al. High uric acid orchestrates ferroptosis to fromote cardiomyopathy via ROS-GPX4 signaling[J]. Antioxid Redox Signal, 2024, 41(16-18): 1134−1149.
[36] GONG M, ZHANG H, LIU X, et al. Effect of *Eucommia ulmoides* leaves on hyperuricemia and kidney injury induced by a high-fat/high-fructose diet in rats[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2022, 25(4): 527−535.
[37] CHEN X, GE H Z, LEI S S, et al. Dendrobium officinalis six nostrum ameliorates urate under-excretion and protects renal dysfunction in lipid emulsion-induced hyperuricemic rats[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 132: 110765.
[38] BORTOLOTTI M, POLITO L, BATTELLI M G, et al. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks[J]. Redox Biology, 2021, 41: 101882.
[39] ADACHI S I, KONDO S, SATO Y, et al. Anti-hyperuricemic effect of isorhamnetin in cultured hepatocytes and model mice: Structure-activity relationships of methylquercetins as inhibitors of uric acid production[J]. Cytotechnology, 2019, 71(1): 181−192.
[40] ZHANG C, WANG R, ZHANG G W, et al. Mechanistic insights into the inhibition of quercetin on xanthine oxidase[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 112: 405−412.
[41] HU Q H, ZHANG X, WANG X, et al. Quercetin regulates organic ion transporter and uromodulin expression and improves renal function in hyperuricemic mice[J]. European Journal of Nutrition, 2012, 51(5): 593−606.
[42] ALRUMAIHI F, ALMATROODI S A, ALHARBI H O A, et al. Pharmacological potential of kaempferol, a flavonoid in the management of pathogenesis via modulation of inflammation and other biological activities[J]. Molecules, 2024, 29(9): 2007.
[43] 孙璐. 结合代谢组学和网络药理学研究 *β*-谷甾醇治疗高尿酸血症肾病的作用及机制[D]. 晋中：山西医科大学, 2025. [SUN Lu. Integrating network pharmacology and metabolomics to explore the potential mechanism of *β*-sitosterol against hyperuricemia nephropa[D]. Jinzhong: Shanxi Medical University, 2025.]
[44] LIN Y, LIU P G, LIANG W Q, et al. Luteolin-4'-O-glucoside and its aglycone, two major flavones of *Gnaphalium affine* D. Don, resist hyperuricemia and acute gouty arthritis activity in animal models[J]. Phytomedicine, 2018, 41: 54−61.
[45] CHUNG S, KIM G H. Urate transporters in the kidney: What clinicians need to know[J]. Electrolyte Blood Press, 2021, 19(1): 1−9.
[46] RISTIC B, SIKDER M O F, BHUTIA Y D, et al. Pharmacologic inducers of the uric acid exporter ABCG2 as potential drugs for treatment of gouty arthritis[J]. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 15(2): 173−180.
[47] MANDAL A K, MOUNT D B. The molecular physiology of uric acid homeostasis[J]. Annual Review of Physiology, 2015, 77: 323−345.
[48] LIN G, YU Q, XU L, et al. Berberrubine attenuates potassium oxonate- and hypoxanthine-induced hyperuricemia by regulating urate transporters and JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. European Journal of Pharmacology, 2021, 912: 174592.
[49] YANG B, XIN M, LIANG S, et al. Naringenin ameliorates hyperuricemia by regulating renal uric acid excretion via the PI3K/AKT signaling pathway and renal inflammation through the NF-*κ*B signaling pathway[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(3): 1434−1446.
[50] CHEN Y, LI C, DUAN S, et al. Curcumin attenuates potassium oxonate-induced hyperuricemia and kidney inflammation in mice[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 118: 109195.
[51] LI D, YUAN S, DENG Y, et al. The dysregulation of immune cells induced by uric acid: Mechanisms of inflammation associated with hyperuricemia and its complications[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1282890.
[52] BALAKUMAR P, ALQAHTANI A, KHAN N A, et al. Mechanistic insights into hyperuricemia-associated renal abnormalities with special emphasis on epithelial-to-mesenchymal transition: Pathologic implications and putative pharmacologic targets[J]. Pharmacological Research, 2020, 161: 105209.
[53] LAWRENCE T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2009, 1(6): a001651.
[54] SHISHODIA S, AGGARWAL B B. Nuclear factor-kappaB activation: A question of life or death[J]. Journal of Molecular Biology, 2002, 35(1): 28−40.
[55] NETEA M G, van de VEERDONK F L, van der MEER J W, et al. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines [J]. Annual Review of Immunology, 2015, 33: 49−77.