DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.030

生地黄对高果糖诱导肾脏炎症的改善作用研究

陈燕[1,2],刘庆普[1,3],孟鑫宇[1,2],赵丽琴[1,2],靳永环[1,2],冯卫生[1,2],郑晓珂[1,2]
(1.河南中医药大学药学院,河南 郑州 450046;2.河南省中药开发工程技术研究中心,河南 郑州 450046;
3.河南省中药质量控制与评价工程技术研究中心,河南 郑州 450046)

摘要:目的 探讨生地黄对代谢综合征小鼠肾损伤的干预作用。方法 雄性ICR小鼠30%果糖水喂养12周建立代谢综合征小鼠模型,造模12周后,分别灌胃给予生地黄提取物(2、4 g/kg)、别嘌呤醇(0.005 g/kg,阳性对照)12周,期间继续30%果糖喂养。观察小鼠体质量、胰岛素敏感性,测定血清胰岛素、甘油三酯(Triglyceride,TG)、总胆固醇(Total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterin,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterin,LDL-C)、尿酸、肌酐,尿液尿酸、微量白蛋白水平。H&E染色观察肾脏组织形态学变化,免疫组织化学染色观察肾脏葡萄糖转运蛋白9(glucose transporter 9,GLUT9)、尿酸盐转运蛋白1(urate anion transporter 1,URAT1)水平,检测肾组织炎症细胞因子白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、白细胞介素18(interleukin-18,IL-18)、白细胞介素6(interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-alpha,TNF-α)水平,免疫荧光染色观察肾脏核因子κB(nuclear factor-κB,NF-κB)蛋白表达。结果 生地黄能够降低高果糖饮食小鼠体质量,改善胰岛素抵抗及血脂异常,降低血清尿酸水平,降低GLUT9、URAT1的表达,促进尿酸排泄,并降低血清肌酐和尿白蛋白水平、改善肾脏组织病理学改变,抑制NF-κB的激活,降低肾组织炎症细胞因子IL-1β、IL-18、IL-6和TNF-α的水平。结论 生地黄通过调控尿酸转运蛋白GLUT9、URAT1的表达,促进尿酸排泄,从而减轻高果糖饮食诱导的肾脏炎症。

关键词:生地黄;尿酸转运蛋白;果糖;肾脏炎症
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0164-08

Ameliorative Effect of Shengdihuang(Rehmanniae Radix) on High-fructose Induced Renal Inflammation in Mice

CHEN Yan[1,2],LIU Qingpu[1,3],MENG Xinyu[1,2],ZHAO Liqin[1,2],JIN Yonghuan[1,2],FENG Weisheng[1,2],ZHENG Xiaoke[1,2]
(1. School of Pharmacy,Henan University of Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China;
2. Henan Engineering Technology Research Center of Traditional Chinese Medicine Development,Zhengzhou 450046,Henan,China;
3. Henan Engineering and Technology Research Center for Quality Control and Evaluation of Traditional Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China)

Abstract:*Objective* To investigate the interventional effect of Shengdihuang(Rehmanniae Radix) on kidney damage in metabolic syndrome mice. *Methods* Male ICR mice were fed with 30% fructose solution for 12 weeks to establish a mouse model of metabolic syndrome. After 12 weeks of modeling,the mice were orally administered with extract of Shengdihuang(Rehmanniae Radix)(2、4 g/kg) and allopurinol(0.005 g/kg,positive control) for 12 weeks,and 30% fructose was continued during this period. The levels of body weight,insulin sensitivity,serum insulin,triglyceride(TG),total cholesterol(TC),high density lipoprotein cholesterin(HDL-C),low density lipoprotein cholesterin(LDL-C),uric acid,creatinine,urinary uric acid and albuminuria were measured. H&E staining was used to observed renal tissue histology,and immunohistochemistry staining was used to observe the expressions of glucose transporter 9(GLUT9) and urate anion transporter 1(URAT1) in kidney tissue. The levels of inflammatory cytokines interleukin-1β(IL-1β),interleukin-18(IL-18),interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor-alpha(TNF-α) in the renal tissue were detected. Immunofluorescence staining was used to observe the expression of nuclear factor-

基金项目:国家重点研发计划项目(2019YFC1708802);河南省高层次人才特殊支持计划"中原千人计划"-中原领军人才项目(ZYQR2018100);河南中医药大学博士科研基金项目(RSBSJJ2020-01)
作者简介:陈燕(1988-),女,河南焦作人,讲师,博士,研究方向:中药药效物质作用机制。
通讯作者:郑晓珂(1961-),女,河南开封人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中药物质基础及作用机制。E-mail:zhengxk.2006@163.com。

κB(NF-κB) in kidney tissue. *Results* Shengdihuang(Rehmanniae Radix) exhibits potential in reducing body weight, improving insulin resistance and blood lipid abnormalities, lowering serum uric acid levels, promoting uric acid excretion by down-regulating the expressions of GLUT9 and URAT1, decreasing the serum levels of creatinine and urinary albumin, ameliorating renal histopathological changes, inhibiting nuclear factor-κB(NF-κB) activation, and the attenuating levels of renal inflammatory cytokines IL-1β, IL-18, IL-6 and TNF-α in fructose-fed mice. *Conclusion* Shengdihuang(Rehmanniae Radix) can promote uric acid excretion by regulating the expressions of urate transport proteins GLUT9 and URAT1, thereby alleviating kidney inflammation in fructose-fed mice.

Keywords: Shengdihuang(Rehmanniae Radix); urate transport proteins; fructose; renal inflammation

代谢综合征是以肥胖、胰岛素抵抗、高尿酸血症、血脂异常等聚集发病的临床症候群,是一组在代谢上相互关联的危险因素的组合,这些因素与2型糖尿病、慢性肾病和心血管疾病的发生发展密切相关[1-2],目前已成为全球主要的公共健康问题之一。

果糖是一种主要用于食品生产的甜味剂,广泛存在于水果、蜂蜜等食物中,是蔗糖和高果糖玉米糖浆(high-fructose corn syrup, HFCS)的主要成分。随着食品工业的发展,HFCS在全世界范围内广泛应用于各种食品,特别是含糖饮料。研究显示,自1980年以来,HFCS的消耗量增加了近2000%[3]。近年来的研究发现,果糖的过量摄入与代谢综合征的大幅增加密切相关[4-5]。与其他糖的代谢不同,果糖在肝脏中的代谢不受限速酶的调控,因而当果糖大量摄入时,会导致肝脏中脂肪从头合成的增加和尿酸的过量产生,随之而来的高脂血症和高尿酸血症不仅是代谢综合征的主要特征,还是慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)发生发展的重要原因[6-7]。大量基础研究表明,过量果糖摄入可诱发代谢综合征的几乎所有特征,并伴随蛋白尿、肾功能损伤、肾脏炎症和局灶性肾小管间质损伤等[8-11]。

生地黄为玄参科植物地黄的干燥块根,《神农本草经》中列为上品,具有清热凉血、养阴生津的功效,临床上广泛应用于肾病的治疗[12]。现代药理研究发现生地黄具有调节血糖、血脂、抗炎及肾脏保护作用,对多种因素诱导的肾病动物模型具有较好干预作用[13-14],但目前关于生地黄对代谢综合征诱导肾脏炎症的干预作用尚未见报道。本文采用高果糖饮食诱导代谢综合征小鼠模型,探讨生地黄对高果糖饮食小鼠代谢综合征及肾损伤的干预作用,为生地黄的临床应用提供实验基础。

1 材料与方法

1.1 实验药物

生地黄饮片由河南省宛西制药股份有限公司提供。生地黄提取物提取流程:取生地黄饮片600 g,10倍量水煎煮3次,每次1 h,合并滤液,减压浓缩干燥得地黄提取物328.8 g,提取率为54.8%。别嘌呤醇购自Sigma-Aldrich,纯度≥99%。

1.2 动物

SPF级雄性ICR小鼠(7周龄)购自北京维通利华实验动物有限公司,许可证号:SCXK(京)2016-0006。动物实验经河南中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号:DWLLGZR202202104)。

1.3 试剂

果糖购自西王集团有限公司,尿酸、肌酐、甘油三酯、总胆固醇试剂盒购自南京建成生物工程研究所,尿微量白蛋白、胰岛素、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素18(interleukin-18, IL-18)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)检测试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,分化液、返蓝液、H&E染液购自武汉塞维尔生物科技有限公司。

1.4 仪器

微量移液器(Eppendoff,德国),血糖仪(Omron,日本),酶标仪(Bio-Rad,美国),ECLIPSE E100光学显微镜(尼康,日本)、ECLIPSE C1荧光显微镜(尼康,日本)。

1.5 实验方法

1.5.1 *动物实验* 雄性ICR小鼠(8周龄),体质量18~20 g,标准饮食,12 h明暗交替,温度:20~25 ℃,湿度40%~60%,适应性饲养1周后,随机分为2组:正常组(Control, $n=8$),高果糖组。正常组给予正常饮食和饮水,高果糖组给予正常饮食和30%果糖饮水[15]。造模12周后,进行口服葡萄糖耐量实验(oral glucose tolerance test, OGTT)[15],葡萄糖耐量异常者分为模型组(Fru, $n=8$)、生地黄低剂量组(Fru+SDH-L, $n=8$)、生地黄高剂量组(Fru+SDH-H, $n=8$)和别嘌呤醇组(Fru+Allp, $n=8$)。Fru+Allp组给药剂量选择基于文献报道[15-16]。Fru+SDH-L组每天上午9:00灌胃给予生地黄提取物2 g/kg,Fru+SDH-H组每天上午9:00灌胃给予生地黄提取物4 g/kg,Fru+Allp组每天上午9:00灌胃给予别嘌呤醇0.005 g/kg。正常组和Fru组每天上午9:00灌胃给予等体积的蒸馏水。给药12周,期间继续30%果糖喂养,每周记录体质量。

造模24周后,代谢笼收集24 h尿液,在4 ℃条件下,3000 r/min离心10 min,取上清,-80 ℃保存用于尿液中白蛋白、尿酸和肌酐的检测。实验动物经戊巴比妥钠麻醉后,眶静脉取血,在4℃条件下,3000 r/min离心10 min,吸取上层血清,于-80 ℃冰箱保存用于试剂盒检测。颈椎脱臼处死小鼠,迅速取出双侧肾脏,称重。取部分肾组织浸泡在4%多聚甲醛溶液中4 8h后,制备石蜡切片,用于HE染色。剩余肾组织于液氮速冻后,-80 ℃冰箱保存,用于western blot检测。

1.5.2 *葡萄糖耐量实验*(oral glucose tolerance test, OGTT) 造模24周后,小鼠禁食16 h,灌胃2 g/kg葡萄糖。0、15、30、60、90、120 min尾静脉取血,血糖仪检测血糖。

1.5.3 酶联免疫吸附实验(Enzyme - linked Immunosorbent Assay,ELISA) 采用 ELISA 试剂盒检测小鼠血清胰岛素、尿微量白蛋白、肾组织 IL - 1β、IL - 18、IL - 6、TNF - α 水平。操作步骤参照相应试剂盒的说明书:①将标准品或样品加入各孔,37 ℃孵育 90 min,弃去液体。②加入稀释好的生物素化抗体工作液,37 ℃孵育 60 min,弃去液体后洗涤 3 次。③加入酶结合工作液,37 ℃孵育 30 min,弃去液体后洗涤 5 次。④加入底物溶液,37 ℃避光孵育 15 min。⑤加入终止液,立即在 450 nm 波长处测量 OD 值。

1.5.4 HE 染色 4% 多聚甲醛固定小鼠肾组织 48 h,随后进行脱水,透明,浸蜡。浸蜡结束后,进行石蜡包埋、切片。石蜡切片脱蜡至水,随后进行苏木素染色、分化、返蓝。接着切片脱水,入伊红染液中染色。最后,脱水封片,显微镜下拍照,采集图像。

1.5.5 免疫组织化学 对石蜡切片进行脱蜡处理,阻断内源性过氧化物酶活性。BSA 封闭后,孵育一抗 4 ℃过夜。加入二抗,室温条件下孵育 1 h 后,滴加 DAB 显色液,流水冲洗切片终止显色。复染细胞核后脱水封片。Image - Pro plus 软件分析数据。

1.5.6 免疫组织荧光 石蜡切片脱蜡至水后,将组织切片置于 EDTA 抗原修复缓冲液(pH 8.0)中,放入微波炉内进行抗原修复。进行自发荧光淬灭,BSA 封闭后,孵育一抗 4 ℃过夜。加入二抗,避光室温孵育 1 h 后,复染细胞核。封片后荧光显微镜下观察。

1.6 统计学分析方法

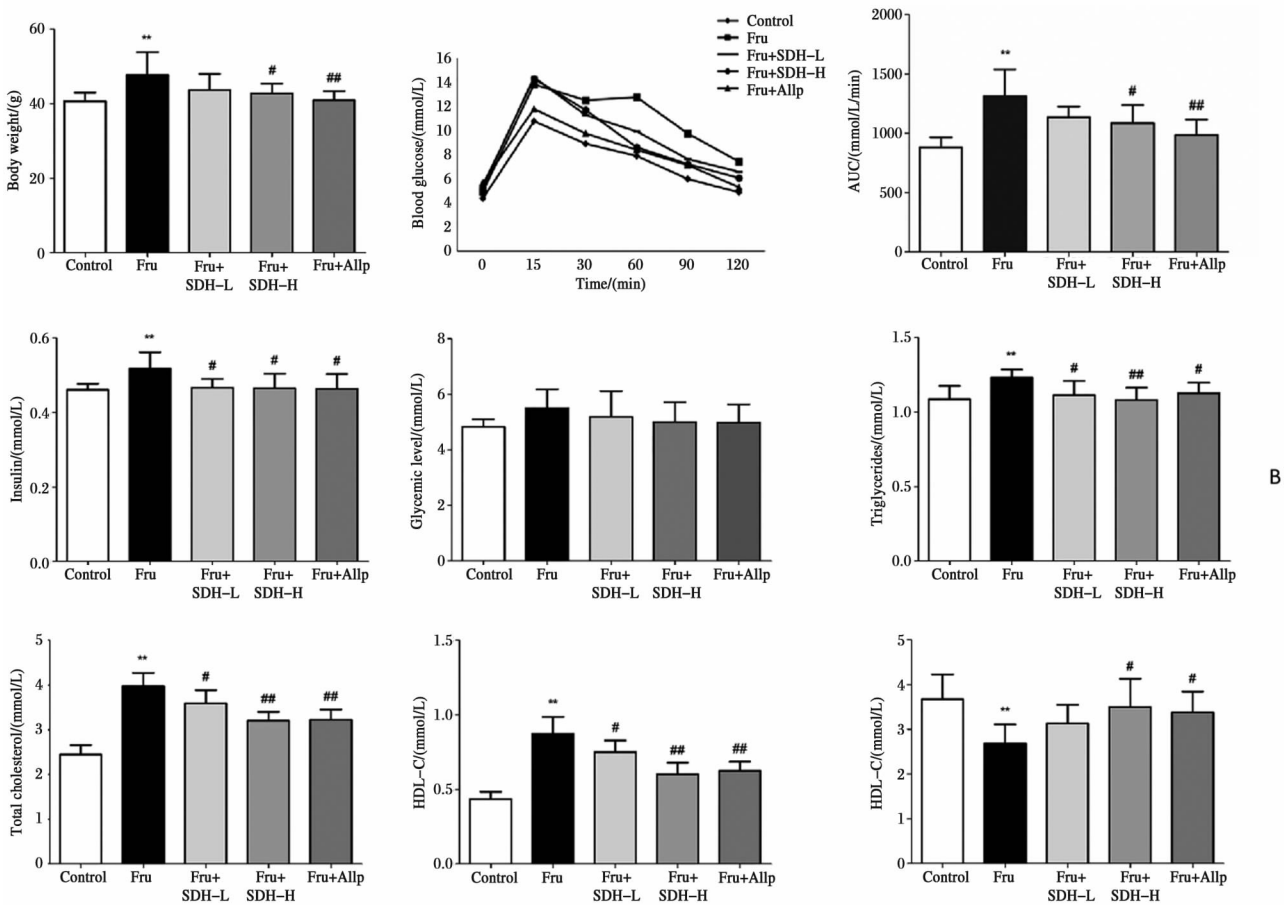
实验数据以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,Graphpad 5.0 进行单因素方差分析(One - Way ANOVA)统计处理。$P < 0.05$ 表示具有差异显著性统计学意义,$P < 0.01$ 表示具有差异极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 生地黄对高果糖饮食小鼠糖脂代谢的影响

如图 1 所示,与 Control 组相比,Fru 组小鼠体质量水平显著升高($P < 0.01$)。与 Fru 组相比,Fru + SDH - L 组和 Fru + Allp 小鼠体质量均显著降低($P < 0.05$)。与 Control 组相比,Fru 组小鼠空腹血糖水平没有明显升高,但 AUC 和血清胰岛素水平明显升高。与 Fru 组相比,给予地黄和别嘌呤醇能够显著降低小鼠 AUC 和胰岛素水平($P < 0.05$)。

与 Control 相比,Fru 组小鼠血清甘油三酯(Triglyceride,TG)、总胆固醇(Total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterin,LDL - C)的水平显著升高($P < 0.01$),高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterin,HDL - C)的水平显著降低($P < 0.01$)。与 Fru 组相比,



注:** 与 Control 比较,$P < 0.01$;# 与 Fru 比较,$P < 0.05$;## 与 Fru 比较,$P < 0.01$。

图 1 生地黄对高果糖饮食小鼠糖脂代谢的影响($n = 8$,$\bar{x} \pm s$)

生地黄和别嘌呤醇能够显著降低小鼠血清 TG、TC、LDL－C 水平($P<0.01$),显著升高小鼠 HDL－C 水平($P<0.05$)。

2.2 生地黄对高果糖饮食小鼠血清尿酸、尿酸排泄及尿酸转运蛋白的影响

如插页XXX图 2 所示,与 Control 组相比,Fru 组小鼠血清尿酸水平显著升高($P<0.01$);与 Fru 组相比,Fru + SDH－L、Fru + SDH－H 和 Fru + Allp 组小鼠血清尿酸水平均显著降低($P<0.05$)。与 Control 组相比,Fru 组尿液中尿酸水平显著降低($P<0.01$),且尿酸排泄分数(Uric acid excretion fraction,FE_{UA})显著降低($P<0.01$);与 Fru 组相比,Fru + SDH－L、Fru + SDH－H 组小鼠尿液中尿酸水平显著升高($P<0.05$),FE_{UA}水平显著升高($P<0.05$),Fru + Allp 组小鼠尿液中尿酸和 FE_{UA}水平差异无统计学意义。

与 Control 组相比,Fru 组小鼠肾脏葡萄糖转运蛋白 9(glucose transporter 9,GLUT9)、尿酸盐转运蛋白 1(urate anion transporter 1,URAT1)表达显著升高($P<0.01$);与 Fru 组相比,Fru + SDH－L、Fru + SDH－H 组 GLUT9、URAT1 表达显著降低($P<0.01$),别嘌呤醇组二者表达差异无统计学意义。

2.3 生地黄对高果糖饮食小鼠肾脏损伤的影响

与 Control 组相比,Fru 组小鼠血清肌酐、尿白蛋白水平均显著升高($P<0.01$),与 Fru 组相比,Fru + SDH－L、Fru + SDH－H、和 Fru + Allp 组小鼠血清肌酐、尿白蛋白水平均显著降低($P<0.05$)。HE 染色结果显示,Control 组小鼠肾小球和肾小管结构清晰,未见炎症细胞聚集浸润现象,Fru 组小鼠肾小管上皮细胞胞浆出现空泡,伴有大量炎症细胞浸润,Fru + SDH－H 和 Fru + Allp 组小鼠炎症细胞浸润情况得到改善。见插页XXXI图 3。

2.4 生地黄对高果糖饮食小鼠肾脏炎症细胞因子水平和 NF－κB 蛋白表达的影响

与 Control 组相比 Fru 组小鼠肾脏组织 IL－1β、TNFα、IL－6 和 IL－18 的水平均显著升高($P<0.01$);与 Fru 相比,Fru + SDH－H、Fru + Allp 组小鼠肾脏 IL－1β、TNFα、IL－6 和 IL－18 水平均显著降低($P<0.05$)。免疫荧光染色结果显示,Fru 组小鼠肾脏核因子 κB(nuclear factor－κB,NF－κB)被激活并易位至细胞核,而 Fru + SDH－L、Fru + SDH－H 和 Fru + Allp 组小鼠 NF－κB 核转位受到抑制。见插页XXXII图 4。

3 讨论

临床研究证实过量的果糖摄入与代谢综合征发病率的增加呈正相关[17－19]。大量基础研究也表明,过量的果糖摄入能诱发代谢综合征的几乎所有特征,包括胰岛素抵抗、高尿酸血症、脂代谢紊乱、炎症反应等[20－23]。胰岛素抵抗是代谢综合征的典型特征,胰岛素抵抗时,机体会分泌更多的胰岛素以维持糖代谢的平衡[24]。我们的研究发现,24 周的高果糖饮食诱导小鼠出现胰岛素抵抗及血清胰岛素水平增加,但此时小鼠空腹血糖水平与对照组相比差异无统计学意义,这提示胰岛素抵抗可能发生在高血糖之前,这与 Oudot 等的报道一致[25]。给予生地黄和别嘌呤醇后,生地黄和别嘌呤醇能够增加高果糖饮食小鼠胰岛素敏感性,改善糖代谢紊乱。

与其他糖的代谢不同,果糖在代谢的过程中没有限速酶的限制,因此,过量的果糖摄入导致肝脏脂肪从头合成的增加和嘌呤代谢的激活,引起血脂和血尿酸水平的升高[6]。在本研究中,高果糖饮食诱导小鼠体质量升高、血脂紊乱和血尿酸水平升高、尿酸排泄降低,这与现有的报道一致[8]。给予生地黄及别嘌呤醇后,模型小鼠血脂、体质量及血尿酸水平均显著降低。值得注意的是,我们发现生地黄能够促进尿酸排泄,而别嘌呤醇却并不能够促进尿酸的排泄,这提示生地黄可能是通过促进尿酸排泄从而降低血尿酸水平。而别嘌呤醇是黄嘌呤酶抑制剂,可能是通过抑制尿酸合成降低血尿酸水平。

多项研究证实,过量的果糖摄入会引发尿酸转运蛋白表达异常[16,21]。URAT1 和 GLUT9 是位于肾小管,调控尿酸重吸收的蛋白,在果糖诱导的代谢综合征动物模型中,一方面尿酸的过量产生会诱发高尿酸血症,另一方面 URAT1 和 GLUT9 表达异常所致的尿酸排泄减少也是果糖代谢综合征动物模型血尿酸升高的重要原因[25－26]。在本研究中,生地黄能够降低高果糖所致的 URAT1 和 GLUT9 的过量表达,提示生地黄可能是通过降低 URAT1 和 GLUT9 的表达抑制尿酸重吸收,进而降低血尿酸水平。

持续的高尿酸血症是加剧炎症反应的原因之一[27－28],果糖诱导的代谢综合征模型小鼠表现出尿白蛋白升高、肾功能受损和肾脏炎症[10,15]。在本研究中,高果糖喂养的小鼠尿白蛋白、血肌酐水平升高,生地黄及别嘌呤醇能够降低尿白蛋白、血肌酐水平。通过 HE 染色,我们直观观察到了高果糖饮食小鼠肾组织出现明显的炎症细胞聚集和浸润,而生地黄及别嘌呤醇均能够改善这些病理改变,这些结果说明生地黄能够改善果糖代谢综合征小鼠肾损伤。同时,HE 染色的结果也提示我们生地黄具有较好抗炎作用。

炎症反应在 CKD 进展中起着重要作用[29－30],NF－κB 的激活是导致肾脏炎症反应的重要原因。当 NF－κB 被激活时,会转位至细胞核,促进炎症细胞因子 TNF－α、IL－6、IL－18 的过度产生[31－32]。在本研究中,高果糖喂养的小鼠肾组织 NF－κB 被激活并易位至细胞核,且肾脏 IL－1β、IL－18、TNF－α 和 IL－6 水平显著升高。生地黄能够抑制 NF－κB 的激活,并降低肾脏 IL－1β、IL－18、TNF－α 和 IL－6 水平。以上的结果说明,生地黄通过减轻肾脏炎症改善果糖代谢综合征小鼠肾损伤。

综上所述,生地黄可能是通过抑制尿酸转运蛋白 URAT1 和 GLUT9 的表达,促进尿酸排泄,从而减轻肾脏炎症,改善高果糖饮食诱导的肾损伤。本研究为生地黄的临床应用提供实验基础。

参考文献

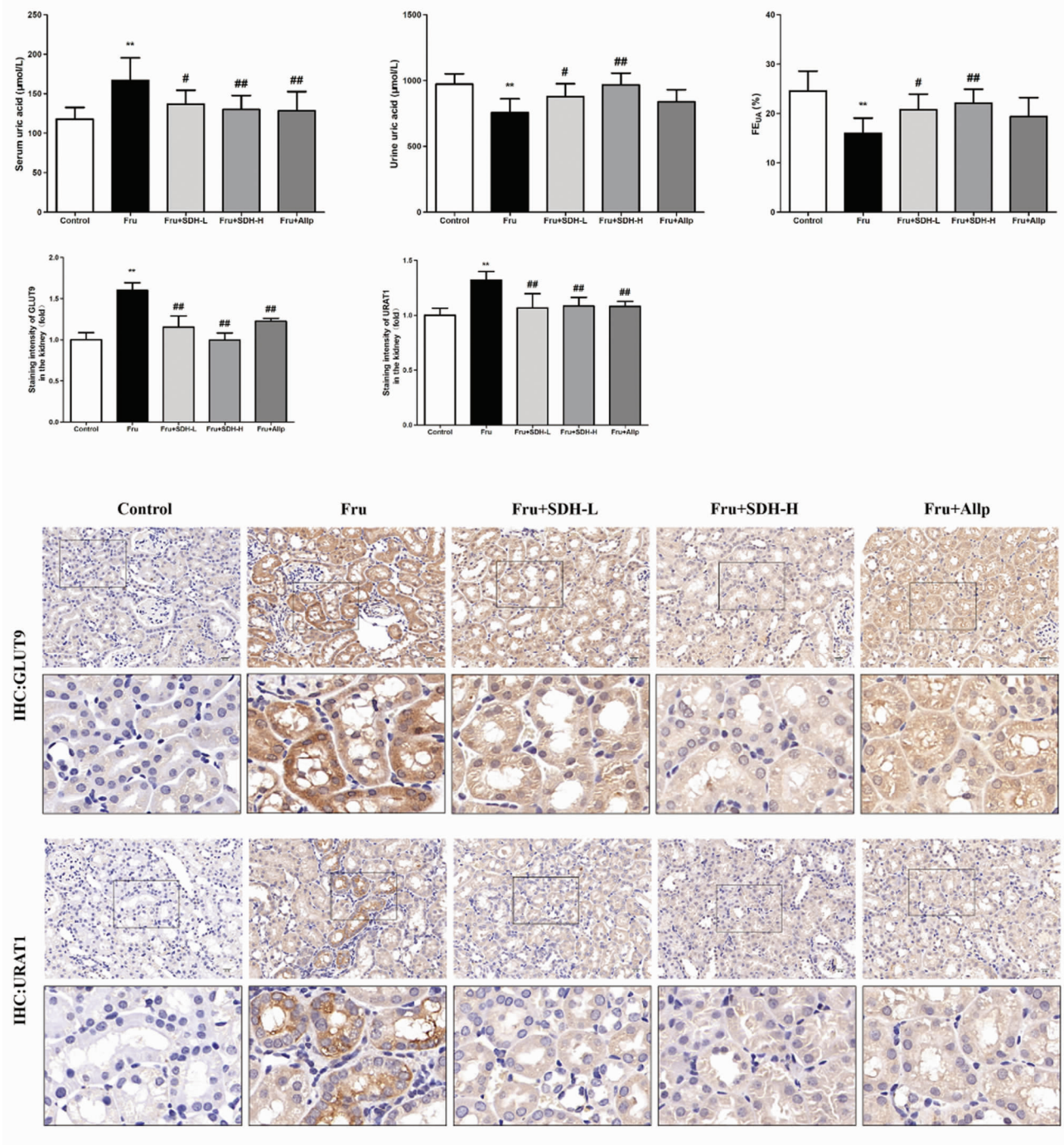
[1] MC C E,MONAGHAN M,SREENIVASAN S. Pathophysiology of the metabolic syndrome [J]. Clin. Dermatol,2018,36: 14－20.

[2] MA Q,ZHANG Y,ZHANG D,et al. The relationship between dietary inflammatory index and all－cause and cardiovascular disease－related mortality in adults with metabolic syndrome: a cohort study of NHANES [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2025,15:1417840.

[3] BOMBACK A S, DEREBAIL V K, SHOHAM D A, et al. Sugar - sweetened soda consumption, hyperuricemia, and kidney disease [J]. Kidney Int, 2010, 77: 609 - 616.
[4] SOCHA B A, SAKOWICZ A, GAJ Z, et al. Intestinal fructose transporters GLUT5 and GLUT2 in children and adolescents with obesity and metabolic disorders [J]. Adv Med Sci, 2024, 69(2): 349 - 355.
[5] VARGAS M A, GONZALEZ M, TORRES O, et al. Assessing the impact of concurrent high - fructose and high - saturated fat diets on pediatric metabolic syndrome: A review [J]. World J Clin Pediatr, 2024, 13(2): 91478.
[6] PAN Y, KONG L D. High fructose diet - induced metabolic syndrome: Pathophysiological mechanism and treatment by traditional Chinese medicine [J]. Pharmacol Res, 2018, 130: 438 - 450.
[7] ANDRES A, ORLICKY D J, CICERCHI C, et al. High Fructose Corn Syrup Accelerates Kidney Disease and Mortality in Obese Mice with Metabolic Syndrome [J]. Biomolecules, 2023, 13(5): 780.
[8] FAN C Y, WANG M X, GE C X, et al. Betaine supplementation protects against high - fructose - induced renal injury in rats [J]. J. Nutr. Biochem, 2014, 25: 353 - 362.
[9] LANASPA M A, ANDRES H A, ORLICKY D J, et al. Ketohexokinase C blockade ameliorates fructose - induced metabolic dysfunction in fructose - sensitive mice [J]. J. Clin. Invest, 2018, 128: 2226 - 2238.
[10] DUYGU YÜKSEL, MEHMET BAEMEZ, FAHRIYE KAN. The protective effect of boric acid against high fructose - induced liver and kidney damage in rats. [J]. Biological trace element research, 2025 (prepublish): 1 - 10.
[11] WANG W R, YANG Y Z, XING Y, et al. The trans - differentiation promotion of parietal epithelial cells by magnesium isoglycyrrhizinate to improve podocyte injury induced by high fructose consumption [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156242.
[12] 朱勤,陈洪宇. 慢性肾病蛋白尿之中医证治概略[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(7): 540 - 541.
[13] ZHU J H, WANG L, MA Z X, et al. Rehmannia glutinosa Libosch and Cornus officinalis Sieb herb couple ameliorates renal interstitial fibrosis in CKD rats by inhibiting the TGF - β1/MAPK signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt B): 117039.
[14] BIAN Z, ZHANG R, ZHANG X, et al. Extraction, structure and bioactivities of polysaccharides from Rehmannia glutinosa: A review [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 305: 116132.
[15] SHEN J Y, YANG X L, MENG Z Q, et al. Protodioscin ameliorates fructose - induced renal injury via inhibition of the mitogen activated protein kinase pathway [J]. Phytomedicine, 2016, 23: 1504 - 10.
[16] YANG Y, ZHANG D M, LIU J H, et al. Wuling San protects kidney dysfunction by inhibiting renal TLR4/MyD88 signaling and NLRP3 inflammasome activation in high fructose - induced hyperuricemic mice [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 169: 49 - 59.
[17] BRIL F, KALAVALAPALLI S, LOMONACO R, et al. Insulin resistance is an integral feature of MASLD even in the presence of PNPLA3 variants [J]. JHEP Rep, 2024, 6(7): 101092.
[18] AGARWAL V, DAS S, KAPOOR N, et al. Dietary Fructose: A Literature Review of Current Evidence and Implications on Metabolic Health [J]. Cureus, 2024, 16(11): e74143.
[19] BAHARUDDIN B. The Impact of Fructose Consumption on Human Health: Effects on Obesity, Hyperglycemia, Diabetes, Uric Acid, and Oxidative Stress With a Focus on the Liver [J]. Cureus, 2024, 16(9): e70095.
[20] LUBAWY M, FORMANOWICZ D. High - Fructose Diet - Induced Hyperuricemia Accompanying Metabolic Syndrome - Mechanisms and Dietary Therapy Proposals [J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(4): 3596.
[21] ZHANG N, ZHOU J, ZHAO L, et al. Ferulic acid supplementation alleviates hyperuricemia in high - fructose/fat diet - fed rats via promoting uric acid excretion and mediating the gut microbiota [J]. Food Funct, 2023, 14(3): 1710 - 1725.
[22] CHEN L, XU T, WANG J, et al. Siwu tablet attenuates high fructose - induced glomerular podocyte senescence in rats through increasing Nup155 to promote INO80 mRNA nuclear export [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 337(Pt 2): 118878.
[23] FADHUL T, PARK S H, ALI H, et al. Fructose - Induced Metabolic Dysfunction Is Dependent on the Baseline Diet, the Length of the Dietary Exposure, and Sex of the Mice [J]. Nutrients, 2024, 17(1): 124.
[24] SELLAMI E, EVANGELISTA P H, JORDAO T C, et al. High fructose rewires gut glucose sensing via glucagon - like peptide 2 to impair metabolic regulation in mice [J]. Mol Metab, 2025, 93: 102101.
[25] ZHOU Z, XU M, BIAN M, et al. Anti - hyperuricemia effect of Clerodendranthus spicatus: a molecular biology study combined with metabolomics [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 15449.
[26] CHANG Y H, CHIANG Y F, CHEN HY, et al. Anti - Inflammatory and Anti - Hyperuricemic Effects of Chrysin on a High Fructose Corn Syrup - Induced Hyperuricemia Rat Model via the Amelioration of Urate Transporters and Inhibition of NLRP3 Inflammasome Signaling Pathway [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(4): 564.
[27] QIAN Y, ZHANG Y, CHEN Y, et al. Linarin attenuates hyperuricemic nephropathy by modulating Nrf2/Keap1 and TLR4/NF - κB signaling pathways: Linarin attenuates hyperuricemic nephropathy [J]. Phytomedicine, 2025, 139: 156440.
[28] WANG Y, LI K, YAN S, et al. Clerodendranthus spicatus [Orthosiphon aristatus (Blume) Miq.] maintains uric acid homeostasis via regulating gut microbiota and restrains renal inflammation in hyperuricemic nephropathy [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1485861.
[29] CHAN C W, LIN B F. Folate Deficiency Enhanced Inflammation and Exacerbated Renal Fibrosis in High - Fat High - Fructose Diet - Fed Mice [J]. Nutrients, 2023, 15(16): 3616.
[30] ZHANG C, YANG Y. Targeting toll - like receptor 4 (TLR4) and the NLRP3 inflammasome: Novel and emerging therapeutic targets for hyperuricaemia nephropathy[J]. Biomol Biomed, 2023, 24(4): 688 - 697.
[31] LIAO L, TAO P, XU Q, et al. TRIM6 Promotes ROS - Mediated Inflammasome Activation and Pyroptosis in Renal Tubular Epithelial Cells via Ubiquitination and Degradation of GPX3 Protein [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(2): 58.
[32] HANAOKA H, AOKI T, KOSAKA T, et al. Chronic kidney disease and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: a potential pathogenic link [J]. Immunol Med., 2025, 31: 1 - 10.

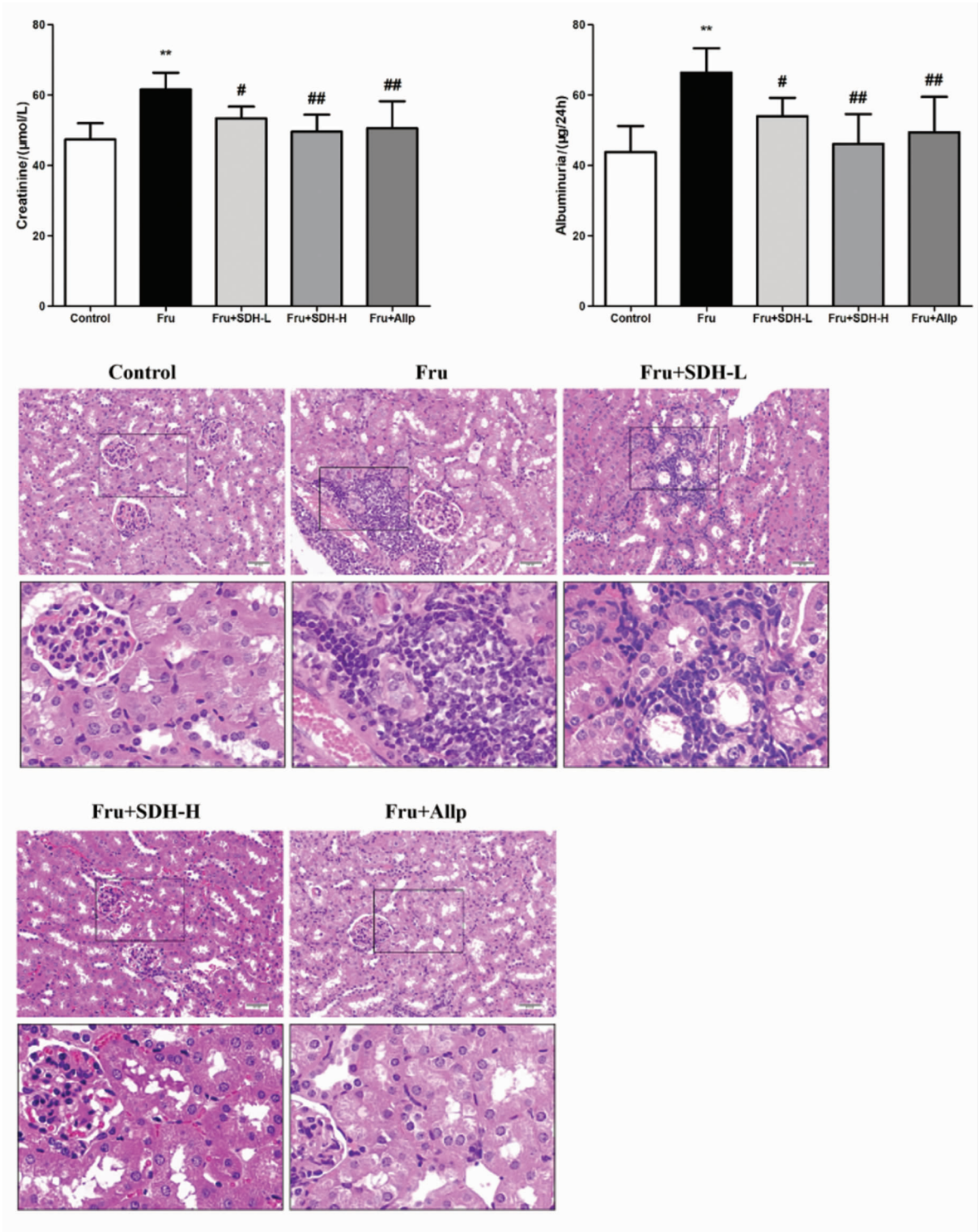
生地黄对高果糖诱导肾脏炎症的改善作用研究

（正文见 164－168 页）



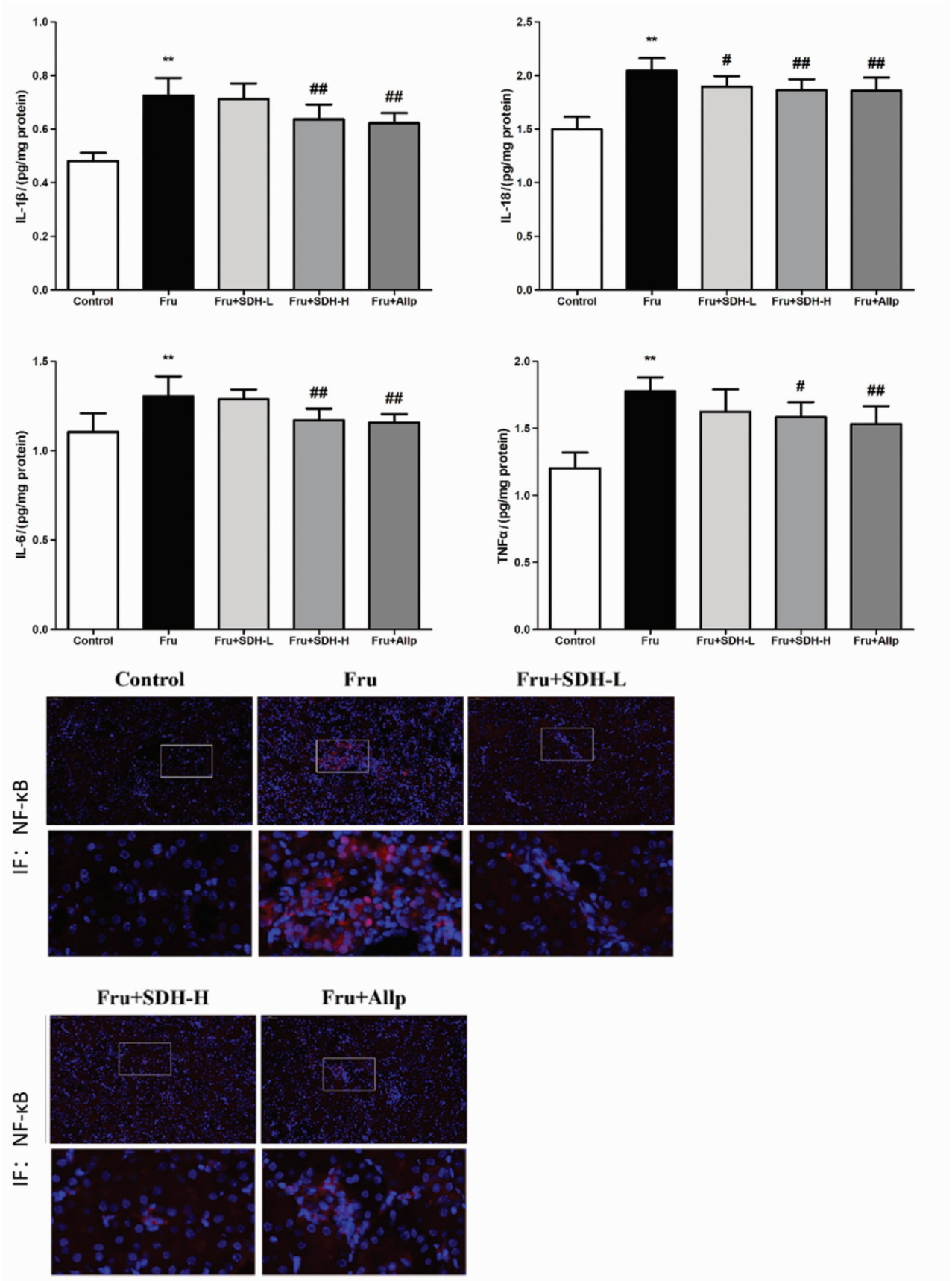
注：＊＊与 Control 比较，$P<0.01$；#与 Fru 比较，$P<0.05$；##与 Fru 比较，$P<0.01$。

图 2　生地黄对高果糖饮食小鼠血清尿酸、尿酸排泄及尿酸转运蛋白的影响（$n=8$，$\bar{x}\pm s$）



注：＊＊与 Control 比较，$P<0.01$；#与 Fru 比较，$P<0.05$；##与 Fru 比较，$P<0.01$。

图 3 生地黄对高果糖饮食小鼠肾脏损伤的影响（$n=8$，$\bar{x}\pm s$）



注：＊＊与 Control 比较，$P<0.01$；#与 Fru 比较，$P<0.05$；##与 Fru 比较，$P<0.01$。

图 4 生地黄对高果糖饮食小鼠肾脏炎症细胞因子水平和 NF－κB 蛋白表达的影响（$n=8$，$\bar{x}\pm s$）