

降尿酸方治疗尿酸性肾病疗效及对 NLRP3 信号通路的影响

姚卫国¹, 刘琨¹, 周海珊², 杨宏杰², 李时佳³

(1.上海健康医学院附属金山区中心医院肾内科,上海 201599; 2.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院内分泌科,上海 200437; 3.上海市静安区闸北中心医院中医科,上海 200070)

[摘要] 目的:探讨降尿酸方对尿酸性肾病患者的疗效,及对核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)信号通路的影响。方法:将168例尿酸性肾病患者以随机数字表法分为观察组(降尿酸方联合非布司他片治疗)和对照组(非布司他片治疗)各84例。比较两组临床疗效及治疗前后中医证候积分、肾功能指标、血脂、载脂蛋白A1、载脂蛋白B、NLRP3信号通路水平变化,观察不良反应情况。结果:治疗后,总有效率观察组91.67%,对照组80.95%,观察组疗效优于对照组($P<0.05$);治疗后,两组中医证候积分、肾功能指标、血脂、载脂蛋白、NLRP3信号通路水平均有所改善($P<0.05$),且组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组不良反应发生情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:降尿酸方可能通过NLRP3信号通路治疗尿酸性肾病,可改善患者肾功能、血脂及载脂蛋白水平,安全性高。

[关键词] 降尿酸方;尿酸性肾病;核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3信号通路;血脂;载脂蛋白

[中图分类号] R277.52 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0257-358X(2023)06-0570-06

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2023.06.007

Effect of Jiang Niaosuan Formula(降尿酸方) on Uric Acid Nephropathy and NLRP3 Signaling Pathway

YAO Weiguo¹, LIU Kun¹, ZHOU Haishan², YANG Hongjie², LI Shijia³

(1.Department of Nephrology, Jinshan District Central Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201599, China; 2.Department of Endocrinology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 3.Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Jing'an District Zhabei Central Hospital, Shanghai 200070, China)

[收稿日期] 2022-11-14

[基金项目] 上海市卫生健康委员会科研资助项目(编号:202040217);上海市金山区基层中医药适宜技术推广项目(编号:JSZY-SYJS-202008);上海市名中医学学术经验研究工作室建设项目(编号:SHGZS-202237)

[作者简介] 姚卫国(1984—),男,江西吉安人,医学硕士,主治医师,主要从事中西医结合防治肾病研究。电话:13611795408;邮箱:saynever2004@163.com。

[通信作者] 李时佳(1985—),女,黑龙江哈尔滨人,医学硕士,主治医师,主要从事中西医结合防治肾病研究。邮箱:254390636@qq.com。

Abstract Objective: To investigate the effect of Jiang Niaosuan Formula(降尿酸方) on uric acid nephropathy and its effect on NOD-like receptor protein 3(NLRP3) signaling pathway. **Methods:** A

total of 168 patients with uric acid nephropathy were divided into observation group(Jiang Niaosuan Formula combined with Febuxostat) and control group(Febuxostat) by random number table method,with 84 cases in each group. The clinical efficacy and the changes of traditional Chinese medicine(TCM) syndrome score, renal function index,blood fat,apolipoprotein A1,apolipoprotein B and NLRP3 signaling pathway before and after treatment were compared between the two groups,and the adverse reactions were observed. **Results:** After treatment,the total effective rate was 91.67% in the observation group and 80.95% in the control group. The curative effect of the observation group was better than that of the control group($P<0.05$). After treatment,TCM syndrome score,renal function index,blood fat,apolipoprotein and NLRP3 signaling pathway levels in the two groups were improved($P<0.05$),and the differences between groups were statistically significant ($P<0.05$). After treatment,there was statistical significance in the occurrence of adverse reactions between the two groups($P<0.05$). **Conclusion:**Jiang Niaosuan Formula may treat uric acid nephropathy through NLRP3 signaling pathway,and can improve renal function,blood fat and apolipoprotein level in patients with uric acid nephropathy with high security.

Keywords Jiang Niaosuan Formula;uric acid nephropathy;NLRP3 signaling pathway;blood fat;apolipoprotein

尿酸性肾病是机体嘌呤代谢紊乱导致血尿酸排泄减少或大量产生,尿酸结晶沉积于肾脏,引起的肾脏持续性炎症细胞浸润、肾小管上皮细胞损伤以及肾间质纤维化等一系列肾脏病变^[1-2]。患者以小管间质性肾炎、高尿酸血症及肾纤维化为主要特征^[3]。目前,尿酸性肾病发病机制尚待明确,中医学认为本病是由脾肾不足、血瘀湿浊所致,因此主要采取补益脾肾、化痰祛瘀的治疗原则^[4-5]。降尿酸方是根据活血通络、化痰降浊法总结的经验方,具有祛湿、化痰、散结之功效。前期已有研究证实,降尿酸方可改善尿酸性肾病患者血尿酸水平、肾功能,缓解临床症状^[6],但其具体机制尚待明确。研究发现,核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)在炎症相关疾病中起重要作用,且NLRP3信号通路参与了尿酸性肾病的发生发展^[7]。基于此,本研究通过观察降尿酸方对尿酸性肾病患者NLRP3信号通路的影响,探讨降尿酸方治疗尿酸性肾病的分子机制。

1 资料

1.1 一般资料

将2019年1月至2022年1月上海健康医学院附属金山区中心医院肾内科收治的168例尿酸性肾病患者以随机数字表法分为观察组和对照组各84例。观察组男53例,女31例,平均年龄(49.4 ± 3.3)岁;对照组男50例,女34例,平均年龄(49.7 ± 3.9)岁。

两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准(伦理批号:jszxy202012)。

1.2 诊断标准

疾病诊断参照《尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[8]中相关标准。

证型判定参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]中湿热浊瘀、脾肾两虚证型诊断标准。主症:胸腹痞闷、四肢沉重、关节灼热肿痛、下肢或颜面浮肿、纳呆、便溏尿多;次症:面色萎黄、口唇紫暗;舌脉:舌质紫暗、苔白腻,脉细涩。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:①符合诊断与证型标准;②肾小球滤过率(GFR)为45~60 mL/min,血肌酐(SCr)为150~200 $\mu\text{mol/L}$;③年龄18~65岁;④签署知情同意书。

排除标准:①合并造血系统、心血管系统不可控疾病者;②服用噻嗪类利尿剂引起的继发性高尿酸血症;③合并蛋白尿、血尿等泌尿系统疾病;④合并精神疾病或正在服用抗精神疾病类药物;⑤合并恶性肿瘤者;⑥对本研究所涉及药物不耐受者;⑦妊娠期或哺乳期者。

2 方法

2.1 治疗方法

所有研究对象均建立健康饮食习惯,如低嘌呤饮

食、多饮水,以碱化尿液,确保尿液pH为6.5~7.0。

对照组:口服非布司他片(杭州朱养心药业有限公司,国药准字H20130009,规格:每片40mg)40mg,日1次。连续治疗12周。

观察组:在对照组基础上联合降尿酸方中药配方颗粒治疗,组成:党参30g,苍术15g,黄柏12g,知母12g,炒薏苡仁30g,牛膝12g,威灵仙30g,土茯苓30g,虎杖30g,猫爪草15g,野葡萄藤15g,桃仁12g,红花6g,川芎15g,桂枝9g,山慈菇6g。每日1包,分2次服用。4周为1个疗程,共治疗3个疗程。

2.2 观察指标

2.2.1 中医证候积分及疗效判定

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]进行中医证候评分及疗效评估。治愈:治疗结束时,临床症状、体征均消失,证候积分减少率 $\geq 90\%$;显效:症状、体征显著改善,积分减少率 $\geq 60\%$ 但 $< 90\%$;好转:临床症状与体征缓解,积分减少率 $\geq 30\%$ 但 $< 60\%$;无效:未达到上述标准者。

总有效率=(治愈+显效+好转)/该组例数 $\times 100\%$ 。

2.2.2 肾功能

于治疗前后采用放射免疫法检测尿微量白蛋白排泄率(UAER);采用BK-400生化分析仪检测尿素氮(BUN)、血尿酸(SUA)、SCr及尿 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -MG)水平。

2.2.3 血脂及载脂蛋白

于治疗前后抽取空腹静脉血5mL,离心半径13.5cm,以1200r/min,离心5min,分离血清。采用BK-400生化分析仪检测甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B(ApoB)水平。

2.2.4 NLRP3信号通路

于治疗前后抽取空腹静脉血5mL,离心半径

13.5cm,以1200r/min,离心5min,分离血清。采用酶联免疫吸附法检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平。采用RNA提取试剂盒提取血清RNA,反转录后进行反转录聚合酶链反应(RT-PCR)实验。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法测定各组NLRP3、胱天蛋白酶1(Caspase-1)相对表达量,内参为 β 肌动蛋白(β -actin)。引物序列见表1。

2.2.5 不良反应情况

观察比较两组患者治疗过程中的胃肠道反应、头晕、皮疹等不良反应发生情况。

2.3 统计学方法

采用SPSS 22.0进行统计分析,计数资料用例数和百分数表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

3 结果

3.1 两组临床疗效比较

观察组治愈41例,显效27例,好转9例,总有效率91.67%;对照组治愈29例,显效24例,好转15例,总有效率80.95%。两组疗效比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

3.2 两组中医证候积分比较

治疗后,两组患者各项中医证候积分均较治疗前降低($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表1 引物序列

引物	序列(5'-3')
NLRP3上游	GCTGCTCTTGAATTCCTCA
NLRP3下游	GGCAACGGATGAGTCTTT
Caspase-1上游	CCAGGACATTAATAAGCAAAGTGT
Caspase-1下游	CCAAAAACCTTTACAGAAGAATCTC
β -actin上游	ACTCTTCCAGCCTTCCCTCC
β -actin下游	CGTACAGGTCTTTCGGATG

注:NLRP3、Caspase-1、 β -actin分别为核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3、胱天蛋白酶1、 β 肌动蛋白。

表2 两组尿酸性肾病患者临床疗效比较

组别	例数	治愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照组	84	29	24	15	16	80.95
观察组	84	41	27	9	7	91.67 [#]

注:与对照组比较, $\chi^2=4.081$,[#] $P=0.043$ 。

3.3 两组肾功能指标水平比较

治疗后,两组UAER、BUN、SUA、SCr、 β 2-MG水平显著下降($P < 0.05$),且观察组低于对照组($P < 0.05$)。见表4、表5。

3.4 两组血脂及载脂蛋白水平比较

治疗前,两组TG、LDL-C、HDL-C、ApoA1、ApoB水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,

两组TG、LDL-C、ApoB水平显著下降,而HDL-C、ApoA1水平显著上升,且相较于对照组,观察组TG、LDL-C、ApoB水平更低,HDL-C、ApoA1水平更高($P < 0.05$)。见表6、表7。

3.5 两组NLRP3信号通路水平比较

治疗前,两组NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗

表3 两组尿酸性肾病患者中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	四肢沉重		关节灼热肿痛		下肢或颜面浮肿	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	84	4.79 \pm 0.97	1.78 \pm 0.42 [#]	4.51 \pm 1.23	1.84 \pm 0.23 [#]	4.26 \pm 0.91	1.91 \pm 0.32 [#]
观察组	84	4.73 \pm 0.94	1.23 \pm 0.11 [#]	4.45 \pm 1.01	1.29 \pm 0.17 [#]	4.21 \pm 0.88	1.36 \pm 0.22 [#]
<i>t</i> 值		0.407	11.611	0.346	17.625	0.362	12.981
<i>P</i> 值		0.684	<0.001	0.731	<0.001	0.718	<0.001

注:与同组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。

表4 两组尿酸性肾病患者尿素氮(BUN)、血尿酸(SUA)、血肌酐(SCr)水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BUN/(mmol/L)		SUA/(μ mol/L)		SCr/(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	84	7.64 \pm 0.63	6.71 \pm 0.47 [#]	567.84 \pm 57.79	278.96 \pm 31.18 [#]	149.23 \pm 21.05	108.44 \pm 11.34 [#]
观察组	84	7.59 \pm 0.60	6.06 \pm 0.45 [#]	566.73 \pm 54.21	233.52 \pm 27.84 [#]	149.77 \pm 19.40	95.03 \pm 10.22 [#]
<i>t</i> 值		0.527	9.155	0.128	9.963	0.173	8.051
<i>P</i> 值		0.599	<0.001	0.898	<0.001	0.863	<0.001

注:与同组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。

表5 两组尿酸性肾病患者尿微量白蛋白排泄率(UAER)、 β 2-微球蛋白(β 2-MG)水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	UAER/(mg/24 h)		β 2-MG/(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	84	259.09 \pm 23.42	138.62 \pm 16.93 [#]	3.37 \pm 0.43	2.63 \pm 0.34 [#]
观察组	84	258.74 \pm 22.36	114.39 \pm 13.52 [#]	3.44 \pm 0.41	2.01 \pm 0.29 [#]
<i>t</i> 值		0.099	10.251	1.081	12.716
<i>P</i> 值		0.921	<0.001	0.282	<0.001

注:与同组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。

表6 两组尿酸性肾病患者血脂水平比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	例数	TG		HDL-C		LDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	84	3.07 \pm 0.61	2.28 \pm 0.47 [#]	1.69 \pm 0.31	2.09 \pm 0.32 [#]	7.54 \pm 0.98	3.99 \pm 0.71 [#]
观察组	84	3.02 \pm 0.64	1.67 \pm 0.43 [#]	1.38 \pm 0.28	2.11 \pm 0.37 [#]	7.61 \pm 1.01	3.21 \pm 0.78 [#]
<i>t</i> 值		0.518	8.776	0.375	6.801	0.456	6.778
<i>P</i> 值		0.605	<0.001	0.708	<0.001	0.649	<0.001

注:TC、HDL-C、LDL-C分别为甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇。与同组治疗前比较,[#] $P < 0.05$ 。

后,两组 NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、IL-1 β 水平平均下降,且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表 8。

3.6 两组不良反应情况比较

治疗期间,观察组和对照组不良反应发生率分别为 3.57%和 11.90%,两组不良反应情况比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 9。

4 讨论

研究表明,非布司他是一类高选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,具有较好的降尿酸作用,并可保护肾功能^[10],但单一用药往往难以达到较好的治疗效果。中医学无尿酸性肾病病名相关记载,多根据临床表现将其归于痹病、淋证等范畴。尿酸性肾病内因为先天禀赋不足,肾气亏虚,加之情志失调、复感外邪,内外相因,导致风寒湿热留滞于经络关节,痰浊内生,气血运行不畅,随之病损至肾,肾虚脾弱,最终致病^[11]。故中医多以祛痰、行瘀、化湿为治疗原则。

降尿酸方具有化痰祛瘀、清热利湿、通络消肿之

功效。方中苍术具有健脾燥湿之功;知母、黄柏则可清热燥湿;炒薏苡仁祛湿热、利筋络;牛膝具有强筋骨、补肝肾的作用;党参则可健脾祛邪不伤正;威灵仙祛风湿、通经络;土茯苓可祛湿、解毒;虎杖可利湿、清热、解毒、活血,配桂枝可通利关节;桃仁、红花、川芎活血化瘀、行气止痛;辅以猫爪草、野葡萄藤、山慈菇解毒化痰散结。诸药合用,可奏化痰降浊、活血通络之功^[12-14]。本研究结果显示,相较于单纯非布他司治疗,降尿酸方联合非布他司治疗能更明显地改善临床症状,疗效更佳。ApoA1 是 HDL-C 的主要载脂蛋白,可清除动脉内皮细胞和成纤维细胞中的游离胆固醇;ApoB 是 LDL-C 主要载脂蛋白,可调节周围组织胆固醇代谢^[15]。本研究结果显示,联合治疗对患者血脂及 Apo 水平改善效果更优,这可能与薏苡仁、虎杖具有降血脂作用有关。此外,观察组不良反应发生率更低,说明降尿酸方联合非布他司治疗安全性更高。

表 7 两组尿酸性肾病患者载脂蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$, g/L)

组别	例数	载脂蛋白 A1		载脂蛋白 B	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	84	0.94 \pm 0.29	1.18 \pm 0.27 [#]	1.37 \pm 0.35	1.14 \pm 0.33 [#]
观察组	84	0.91 \pm 0.27	1.34 \pm 0.30 [#]	1.39 \pm 0.32	0.91 \pm 0.30 [#]
<i>t</i> 值		0.694	3.633	0.387	4.727
<i>P</i> 值		0.489	<0.001	0.701	<0.001

注:与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$ 。

表 8 两组尿酸性肾病患者 NLRP3 信号通路水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	NLRP3 mRNA		Caspase-1 mRNA		白细胞介素 -1 β /(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	84	26.85 \pm 1.81	23.92 \pm 2.01 [#]	30.21 \pm 4.58	27.09 \pm 2.34 [#]	79.58 \pm 7.01	39.02 \pm 4.24 [#]
观察组	84	26.92 \pm 1.73	21.54 \pm 1.64 [#]	30.14 \pm 4.47	25.67 \pm 2.23 [#]	79.44 \pm 6.72	34.57 \pm 3.35 [#]
<i>t</i> 值		0.256	8.409	0.101	4.026	0.132	7.548
<i>P</i> 值		0.798	<0.001	0.921	<0.001	0.895	<0.001

注:NLRP3、Caspase-1 分别为核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3、胱天蛋白酶 1。
与同组治疗前比较,[#] $P<0.05$ 。

表 9 两组尿酸性肾病患者不良反应情况比较

组别	例数	胃肠道反应/例	头晕/例	皮疹/例	总发生率/%
对照组	84	4	2	4	11.90
观察组	84	2	0	1	3.57 [#]

注:与对照组比较,[#] $\chi^2=4.085$,[#] $P=0.042$ 。

“炎症小体”这一概念主要用于描述免疫细胞激活或其胞质中一类介导 Caspase-1 活化的大分子复合物。近年来,炎症小体对炎性相关疾病的影响成为临床研究热点。NLRP3 炎症小体主要由 NLRP3、接头蛋白 ASC 以及前体蛋白 Caspase-1 组成。既往研究发现,代谢性疾病患者 NLRP3 炎症小体表达水平显著上升^[16]。IL-1 β 作为 NLRP3 炎症小体下游因子,在 NLRP3 信号通路中起着关键作用^[17]。研究表明,活化的 NLRP3 可促进 Caspase-1 和 IL-1 β 表达,进而导致近端肾小管细胞的核因子- κ B 活化,核因子- κ B 可促进肾小管间质纤维化和巨噬细胞浸润,最终引起肾损伤^[18-19]。既往已有研究证实,NLRP3 信号通路在尿酸性肾病发生发展中起着关键作用^[7],因此本研究以 NLRP3 作为探讨指标之一,结果显示,通过降尿酸方联合非布他司治疗,尿酸性肾病患者 NLRP3 信号通路水平改善效果更为显著,这也提示联合治疗可能通过 NLRP3 信号通路治疗尿酸性肾病。

综上所述,降尿酸方可能通过 NLRP3 信号通路治疗尿酸性肾病,并可改善患者血脂水平及载脂蛋白水平,且安全性高。但本研究也存在样本量较小、远期疗效未监测等不足,仍需后续研究进一步深入探讨。

[参考文献]

- [1] 李晓倩,纪伟,瞿伟. 尿酸性肾病中西医研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2021,35(10):136-139.
- [2] ISAKA Y,TAKABATAKE Y,TAKAHASHI A,et al. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2016,31(6):890-896.
- [3] KO J,KANG H J,KIM D A,et al. Uric acid induced the phenotype transition of vascular endothelial cells via induction of oxidative stress and glycocalyx shedding[J]. *FASEB J*,2019,33(12):13334-13345.
- [4] 贾元萍,王莹之,牛诗翔,等. 调补脾肾中药治疗慢性尿酸性肾病的系统评价[J]. 海南医学院学报,2021,27(22):1737-1744.
- [5] 包能,于翔,顾鸣佳,等. 孔薇治疗慢性尿酸性肾病经验[J]. 山东中医杂志,2020,39(10):1089-1091,1096.
- [6] 李东东,刘伟伟,周子正,等. 基于 TLR4/NF- κ B 信号通路的降尿酸方对尿酸性肾病大鼠肾功能和尿酸盐结晶的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2021,28(9):56-61.
- [7] 高红梅,黄新梅,曹文琼,等. 探讨 NLRP3/IL-1 β 信号通路在高尿酸性肾病中的作用[J]. 中国医学创新,2021,18(26):58-61.
- [8] 中华中医药学会肾病分会. 尿酸性肾病的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志,2008,42(1):23-25.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:124-129.
- [10] 何志红,易建伟,袁峰,等. 非布司他治疗尿酸性肾病的临床疗效观察[J]. 现代医院,2016,16(9):1260-1262,1266.
- [11] 朱辟疆,刁金因. 尿酸性肾病的中西医结合研究和治疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(1):74-77.
- [12] 杜霄壤,吴欣,吴孟晋,等. 降尿酸方联合别嘌醇片治疗尿酸性肾病的临床研究[J]. 西部中医药,2020,33(1):1-4.
- [13] 王毅兴,王维淳,高建东,等. 降尿酸方联合别嘌醇治疗尿酸性肾病的临床研究[J]. 上海中医药杂志,2018,52(8):44-46,57.
- [14] 徐太静,张志坚,丁一. 别嘌醇联合自拟降尿酸方治疗慢性尿酸性肾病的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2017,18(1):63-65.
- [15] 徐杭芳,王舟,华燕吟,等. 2型糖尿病尿蛋白排泄率与载脂蛋白 A1、B 水平相关性的临床观察[J]. 浙江临床医学,2004,6(4):259-260.
- [16] DING T,WANG S F,ZHANG X Y,et al. Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome[J]. *Phytomedicine*,2018(41):45-53.
- [17] LEGRAND-POELS S,ESSER N,L'HOMME L,et al. Free fatty acids as modulators of the NLRP3 inflammasome in obesity/type 2 diabetes[J]. *Biochem Pharmacol*,2014,92(1):131-141.
- [18] 邵晓妮,吴美薇,黑亚南,等. 慢性高尿酸血症肾病模型大鼠尿液和肾脏的代谢组学研究[J]. 中国药理学通报,2020,36(11):1607-1614.
- [19] 毛逸鸣,王怡. 糖尿病肾脏病进展因素的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志,2020,40(4):763-766.