

# 利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血清 NO、ET-1 含量及相关基因表达的影响

王淳 张建军 郑媛 刘畅 瞿研 王林元

**【摘要】 目的** 探讨中药利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血管内皮功能的保护作用及其机制。**方法** 将 70 只雄性 SD 大鼠随机分成空白组、模型组、苯溴马隆(阳性药)组、四妙丸组、利湿活血方组、拆方 I 组、拆方 II 组,共 7 组,每组 10 只。除空白组外,其余各组均以酵母膏、腺嘌呤连续灌胃 14 天,制备高尿酸血症模型。建模后,各给药组灌胃给予相应药物,空白组和模型组给予等体积蒸馏水,连续 14 天。末次给药后,测定各组大鼠血清一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)的含量,实时荧光定量 PCR 检测肾组织内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) mRNA、ET-1 mRNA 表达水平,制作主动脉病理切片,光镜下观察主动脉超微病理学的改变。**结果** 模型组大鼠血清尿酸(uric acid, UA)、ET-1 含量升高,NO 含量降低,与空白组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );阳性药(苯溴马隆)组、四妙丸组、利湿活血方组、拆方 I 组大鼠血清 UA 和 ET-1 含量明显降低,与模型组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );苯溴马隆组、四妙丸组、利湿活血方组、拆方 I 组、拆方 II 组实验动物血清 NO 含量均明显高于模型组( $P<0.05$ )。模型组大鼠肾组织 ET-1 mRNA 表达水平和空白组相比显著升高( $P<0.05$ );苯溴马隆组、利湿活血方组大鼠肾组织 ET-1 mRNA 表达水平与模型组相比显著降低( $P<0.05$ ),利湿活血方组与四妙丸组、拆方 I 组、拆方 II 组比较,ET-1 mRNA 表达水平明显降低( $P<0.05$ )。模型组大鼠肾组织 eNOS mRNA 表达水平和空白组相比,显著降低( $P<0.05$ );苯溴马隆组、利湿活血方组大鼠肾组织 eNOS mRNA 表达水平与模型组相比显著升高( $P<0.05$ )。主动脉病理变化以模型组损伤最为明显,各给药组均有不同程度的改善,以苯溴马隆组及利湿活血方组的改善最为明显。**结论** 中药利湿活血方从湿热壅盛、瘀血阻滞的病机出发,以清热利湿、化瘀散结为治法,在降低高尿酸血症大鼠血清尿酸的同时,减轻组织炎性反应,保护血管内皮舒缩功能,发挥综合作用,达到较好的治疗效果。其作用机制可能与下调 ET-1 mRNA 表达、上调 eNOS mRNA 表达有关。

**【关键词】** 高尿酸血症; 一氧化氮; 血清内皮素; eNOS mRNA; ET-1 mRNA; 利湿活血方

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2016.08.004

**Effects of Lishi Huoxue prescription on NO, ET-1 and the influence of related gene expression in the rat with hyperuricemia** WANG Chun, ZHANG Jian-jun, ZHENG Yuan, et al. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: WANG Lin-yuan, E-mail: wangly@bucm.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the endothelial protection and mechanism of Chinese medicine Lishi Huoxue prescription (LSHXF) in the rat model of hyperuricemia. **Methods** Male SD rats were randomly divided into 7 groups: normal group, model group, benzbromarone group, simiaowan group, Lishi

基金项目: 国家自然科学基金(81273632)

作者单位: 100029 北京中医药大学基础医学院(王淳、张建军、刘畅), 中药学院(瞿研、王林元); 西安红会医院药房(郑媛)

作者简介: 王淳(1970-), 博士, 副教授, 硕士生导师。研究方向: 中医药防治高尿酸血症和痛风。E-mail: chunwang\_2008@163.com

通讯作者: 王林元(1961-), 博士, 副教授, 硕士生导师。研究方向: 中药新技术新制剂研究与应用。E-mail: wangly@bucm.edu.cn

Huoxue prescription group, decomposed recipes I group and decomposed recipes II group. Hyperuricemia rat model was established by yeast and high purine two weeks. If the rat model was successful, the appropriate drugs administered to the rats of the administration group, the normal group and model group were given distilled water volume, for 14 days. After the last time of administration, the content of NO and ET-1 in serum were detected by radiomunoassay, real time fluorescence quantitative PCR detection was used to detect the expression level of renal tissue eNOS mRNA and ET-1 mRNA. The change of aorta ultra-structural pathology was observed. **Results** Compared with the normal group, the content of UA and ET-1 in model group was increased, the NO content was decreased, the results had significant difference ( $P<0.05$ ); compared with model group, the level of UA and ET-1 in Benzbromarone group, Simiaowan group, *Lishi Huoxue* prescription group, decomposed recipes I group were obviously reduced, the results had significant difference ( $P<0.05$ ); the content of NO in benzbromarone group, *Simiaowan* group, *Lishi Huoxue* prescription group, decomposed recipes I group, decomposed recipes II group was obviously higher than that in model group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); compared with the normal group, the level of ET-1 mRNA and eNOS mRNA of model group were significant differences ( $P<0.05$ ), there were significant difference ( $P<0.05$ ) between *Lishi Huoxue* prescription group and model group on level of ET-1 mRNA and eNOS mRNA. *Lishi Huoxue* prescription group compared with decomposed recipes I and II group, the expression of ET-1 mRNA of *Simiaowan* group was significantly reduced, the result had significant difference ( $P<0.05$ ). Compared with the mode group, the expression of eNOS mRNA of *Lishi Huoxue* prescription group was obviously increased, the result had significant difference ( $P<0.05$ ). The most obvious pathological changes of aortic injury were in model group, there were different degrees of improvement in each dose groups, benzbromarone group and *Lishi Huoxue* prescription group improved the most obvious. **Conclusions** The Chinese herbal compounds of *Lishi Huoxue* prescription which is based on dampness-heat and blood stasis. The treatment is clearing away heat and promoting blood circulation. The medicine can reduce the serum uric acid of the hyperuricemia rats, reduce the inflammatory response, and protect vascular endothelial function, achieve the better therapeutic effect. The mechanism may be related to down-regulated the expression of ET-1 mRNA, up-regulated the expression of eNOS mRNA.

**【Key words】** Hyperuricemia; Nitric oxide; Endothelin-1; Endothelial nitric oxide synthase mRNA; Endothelin-1 mRNA; *Lishi Huoxue* prescription

高尿酸血症是血液中嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少所致的一种代谢性疾病<sup>[1]</sup>。主要是由于遗传性和(或)获得性原因引起的尿酸(uric acid, UA)产生过多,或肾脏排出减少,从而导致体内尿酸盐浓度呈现出超饱和状态。高尿酸血症是导致动脉粥样硬化和冠心病等各类心血管疾病和慢性肾脏病的独立危险因素<sup>[2-5]</sup>,已日渐成为常见病。课题组针对高尿酸血症属于湿热浊瘀蕴阻的病机,结合临床用药经验创制利湿活血方,经前期研究,证实其具有降低高尿酸血症模型大鼠血清尿酸的作用。本研究将利湿活血方进行拆方,将全方与两个拆方进行比较。通过实时荧光定量 PCR 观察实验动物血清内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、一氧化氮(nitric oxide, NO)含量,光镜下观察主动脉病理形态以及肾组织中 ET-1 mRNA 和一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS) mRNA 的表

达,探讨中医清热利湿、活血散结之治法对高尿酸血症模型大鼠血管内皮功能的保护作用及其发挥作用的可能机制,为临床治疗高尿酸血症提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 药物及试剂

利湿活血方(简称 LSHXF)(由金钱草 6 g、土茯苓 3 g、防己 3 g、黄柏 3 g、萆薢 3 g、三七 2 g、川牛膝 3 g、赤芍 3 g、青风藤 3 g 组成)、拆方 I(由金钱草 6 g、土茯苓 3 g、防己 3 g、黄柏 3 g、萆薢 3 g、青风藤 3 g 组成)、拆方 II(由三七 2 g、川牛膝 3 g、赤芍 3 g 组成)由北京中医药大学基础医学院临床中药室提取制备;苯溴马隆(商品名:立加利仙,江苏昆山龙灯瑞迪制药有限公司,生产批号:206894);酵母膏(国药集团化学试剂有限公司,生产批号:

20120216);腺嘌呤(国药集团化学试剂有限公司,生产批号:20140901)。尿酸试剂盒(南京建成生物研究所,生产批号:20130824);内皮素放免试剂盒(北京华英生物技术研究所,批号:20140220);一氧化氮测定试剂盒(北京华英生物技术研究所,批号:20131225)。超纯 RNA 提取(Trizol Reagent Invitrogen Life Technologies),目录号:15596-026;反转录:[RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo),目录号:#K1622];定量 PCR 试剂盒[FastStart Universal SYBR Green Master (Roche) Roche],目录号:04-913-914-001];引物由 Invitrogen Biotechnology Co.,LTD 中国公司合成。

## 1.2 动物

SPF 级健康雄性 SD 大鼠,体质量( $250 \pm 10$ ) g,周龄 8 周,由斯贝福(北京)实验动物科技有限公司提供。合格证编号:SCXK(京)2011-0004。

## 1.3 实验仪器与设备

紫外分光光度计(UV-7504 pc);台式高速冷冻离心机 Neofuge 15R(Heal Force);荧光定量 PCR 仪(7300 Real Time PCR System,生产商:ABI);超净工作台(SW-CJ-1FD,生产商:苏净安泰);普通光学显微镜(日本 OLYMPUS 公司生产)。

## 1.4 动物分组及给药

取雄性 SD 大鼠,适应性喂养 7 天后(室温  $16 \sim 22^\circ\text{C}$ ,湿度 65% ~ 70%,自由饮水进食),按随机数字表法分成正常组、模型组、苯溴马隆(阳性药)组、四妙丸组、LSHXF 组、拆方 I 组、拆方 II 组共 7 个组。除空白组外,其余各组以酵母膏  $10 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,腺嘌呤  $100 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 灌胃,连续 14 天,制备高尿酸血症模型。建模成功后,苯溴马隆组灌胃苯溴马隆  $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ (相当于成人临床用量的 7 倍);LSHXF 组剂量按生药  $3.47 \text{ g}/\text{kg}$ ,拆方 I 组生药量  $2.8 \text{ g}/\text{kg}$ ,拆方 II 组生药量  $1.06 \text{ g}/\text{kg}$ ,四妙丸组  $1.6 \text{ g}/\text{kg}$ (分别相当于成人每天用量 8 倍);空白组和模型组给予等体积蒸馏水,连续 14 天。

## 1.5 检测指标

末次给药后 2 小时,各组动物行水合氯醛麻醉,腹主动脉取血,分离血清,测定大鼠血清 NO、ET-1 的含量;取肾组织,完成称重后,实时荧光定量 PCR 检测肾组织 eNOS mRNA、ET-1 mRNA 表达水平根据 Real Time-PCR 原始统计结果,按照  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  相对定量计算公式,即  $F = 2^{-[\text{(对照目的基因平均CT值}-\text{对照内标基因平均CT值}) - \{\text{(待测样品目的基因平均CT值}-\text{待测样品内标基因平均CT值})\}]}$ ,按照此公

式计算出各样品的目的基因的相对定量结果,将其他各个样品与对照样本(M4 为对照样本)相比较,计算出目的基因 mRNA 转录水平的差异;另取主动脉胸腹段,行常规病理切片 HE 及 Masson 染色,光镜观察主动脉组织形态改变。

## 1.6 统计学处理

所有结果均采用统计软件 SPSS 20.0 进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,各组数据先进行正态性检验和方差齐性检验,若数据符合正态分布,方差齐,组间两两比较用单因素方差分析 LSD 法;若数据不符合正态分布或方差不齐,则用秩和检验,组间比较用 Mann-Whitney 法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 利湿活血方及其拆方对高尿酸血症模型大鼠血清 UA 含量的影响

模型组动物血清 UA 含量升高,与空白组比较,差异有显著性( $P < 0.05$ )。苯溴马隆组、四妙丸组、LSHXF 组、拆方 I 组大鼠血清 UA 含量与模型组比较,明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );LSHXF 组与拆方 II 组比较,血清 UA 含量降低明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

## 2.2 利湿活血方及其拆方对高尿酸血症模型大鼠血清 ET-1、NO 含量的影响

模型组动物血清 ET-1 含量高于空白组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );苯溴马隆组、四妙丸组、LSHXF 组、拆方 I 组大鼠血清 ET-1 含量较模型组均明显降低( $P < 0.05$ ),拆方 II 组有降低趋势,但无统计学意义。LSHXF 组与拆方 II 组比较显著降低( $P < 0.05$ );模型组大鼠血清 NO 含量低于空白组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );苯溴马隆组、四妙丸组、LSHXF 组、拆方 I 组、拆方 II 组大鼠血清 NO 含量明显高于模型组( $P < 0.05$ );四妙丸组与 LSHXF 组比较,大鼠血清 NO 含量升高显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

## 2.3 利湿活血方及其拆方对高尿酸血症模型大鼠肾组织 ET-1 mRNA、eNOS mRNA 表达的影响

用上述方法,对 7 组肾组织分别进行 2 个目的基因的 PCR 定量测定。检测结果提示:模型组大鼠肾组织 ET-1 mRNA 表达水平和空白组相比显著升高( $P < 0.05$ );苯溴马隆组、LSHXF 组大鼠肾组织 ET-1 mRNA 表达水平与模型组相比显著降低



( $P<0.05$ ); LSHXF 组与四妙丸组、拆方 I、拆方 II 组比较,可明显下调 ET-1 mRNA 的表达,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。模型组大鼠肾组织 eNOS mRNA 表达水平与空白组相比,显著降低( $P<0.05$ );苯溴马隆组、LSHXF 组大鼠肾组织 eNOS mRNA 表达水平与模型组比较,显著升高( $P<0.05$ )。LSHXF 组与四妙丸组、拆方 I、拆方 II 组比较,可明显上调 eNOS mRNA 表达( $P<0.05$ )。见表 1。

2.4 利湿活血方及其拆方对高尿酸血症模型大鼠主动脉血管内皮细胞形态的影响

HE 染色:光镜下可见:正常组主动脉壁结构完整,层次清晰,内膜表面完整光滑,中膜可见数层排列整齐厚薄均匀弹力膜平滑肌细胞。模型组内皮细胞水肿、脱落,中膜平滑肌细胞排列紊乱,内皮大量炎性细胞浸润。苯溴马隆(阳性药)组、四妙丸组、LSHXF 组、拆方 I 组、拆方 II 组与模型组相比,内皮细胞病变情况有不同程度的缓解。其中,阳性药及 LSHXF 组的改善最为明显,而拆方 II 组的内皮细胞肿胀较为明显,拆方 I 组、拆方 II 组内皮细胞

损伤的改善仅次于苯溴马隆组及 LSHXF 组。见图 1。

Masson 染色:光镜下可见:正常组大鼠主动脉内膜胶原含量极少,弹力纤维完整,排列规则;模型组内膜明显增厚,内部大量蓝染胶原纤维,弹力纤维明显减少,排列紊乱,扭曲断裂;四妙丸组、LSHXF 组及拆方 I 组、拆方 II 组有一定的抑制血管胶原纤维作用;LSHXF 组及苯溴马隆组主动脉血管内膜及中膜蓝染的胶原纤维较之模型组明显减少,着色轻,弹力纤维排列基本整齐。见图 2。

3 讨论

血管内皮细胞(endothelial cell, EC)受损的始动因素为细胞内皮的激活,而高尿酸血症极易导致尿酸盐结晶沉积于关节周围组织,激活细胞外多条信号调节蛋白激酶通路,从而损伤血管内皮。EC 能合成和释放多种血管活性因子,NO 作为血管舒张因子,能够抑制血小板聚集并抑制其黏附到内皮细胞表面,抑制血管损伤后的内膜增生<sup>[6]</sup>,维持血管舒

表 1 各组大鼠 UA、ET-1、NO、ET-1 mRNA、eNOS mRNA 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	UA ( $\mu\text{mol/L}$ )	ET-1 (pg/mL)	NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	ET-1 mRNA	eNOS mRNA
空白组	10	102.988 $\pm$ 11.481	76.123 $\pm$ 2.475	35.889 $\pm$ 0.540	14.287 $\pm$ 0.418	20.696 $\pm$ 0.078
模型组	10	199.450 $\pm$ 15.368 <sup>a</sup>	106.511 $\pm$ 3.648 <sup>a</sup>	29.691 $\pm$ 0.363 <sup>a</sup>	16.609 $\pm$ 0.082 <sup>a</sup>	16.532 $\pm$ 0.059 <sup>a</sup>
苯溴马隆组	10	139.212 $\pm$ 6.275 <sup>b</sup>	85.346 $\pm$ 4.696 <sup>b</sup>	32.090 $\pm$ 0.508 <sup>b</sup>	15.124 $\pm$ 0.044 <sup>b</sup>	19.808 $\pm$ 0.046 <sup>b</sup>
四妙丸组	10	144.909 $\pm$ 12.121 <sup>b</sup>	90.460 $\pm$ 4.216 <sup>b</sup>	35.889 $\pm$ 0.540 <sup>bc</sup>	16.440 $\pm$ 0.109 <sup>c</sup>	16.731 $\pm$ 0.126 <sup>c</sup>
LSHXF 组	10	135.542 $\pm$ 5.352 <sup>b</sup>	86.953 $\pm$ 4.258 <sup>b</sup>	33.745 $\pm$ 0.916 <sup>b</sup>	15.398 $\pm$ 0.031 <sup>b</sup>	19.937 $\pm$ 0.039 <sup>b</sup>
拆方 I 组	10	142.218 $\pm$ 8.322 <sup>b</sup>	90.421 $\pm$ 3.916 <sup>b</sup>	34.007 $\pm$ 0.745 <sup>b</sup>	16.173 $\pm$ 0.038 <sup>c</sup>	16.704 $\pm$ 0.161 <sup>c</sup>
拆方 II 组	10	170.390 $\pm$ 8.322 <sup>c</sup>	91.522 $\pm$ 4.233 <sup>c</sup>	34.522 $\pm$ 0.518 <sup>b</sup>	16.569 $\pm$ 0.025 <sup>c</sup>	16.573 $\pm$ 0.155 <sup>c</sup>

注:与空白组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与 LSHXF 组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

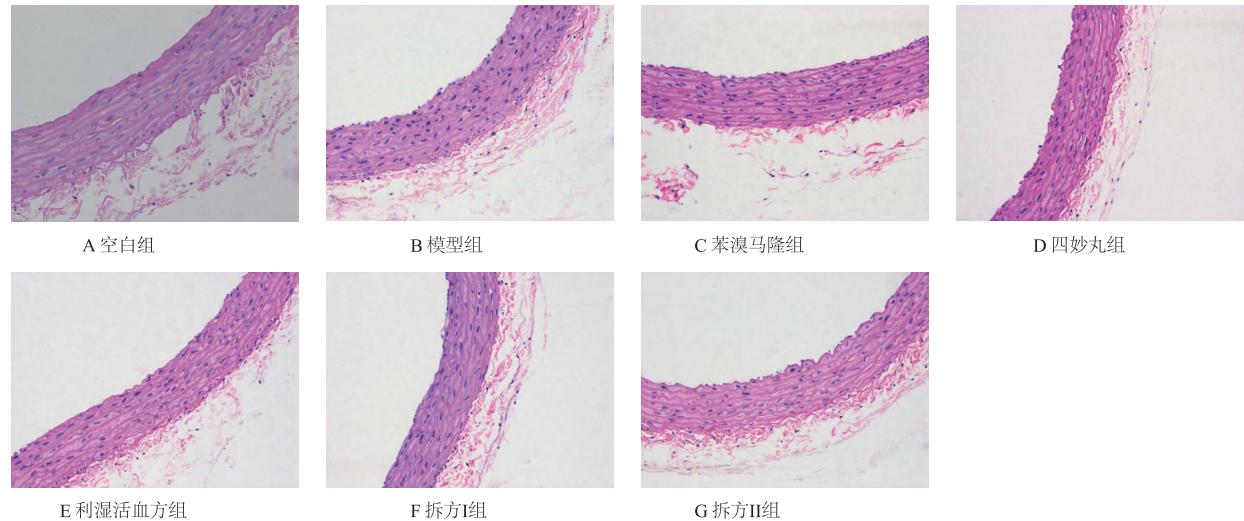


图 1 各组大鼠主动脉 HE 染色病理图( $\times 200$ )

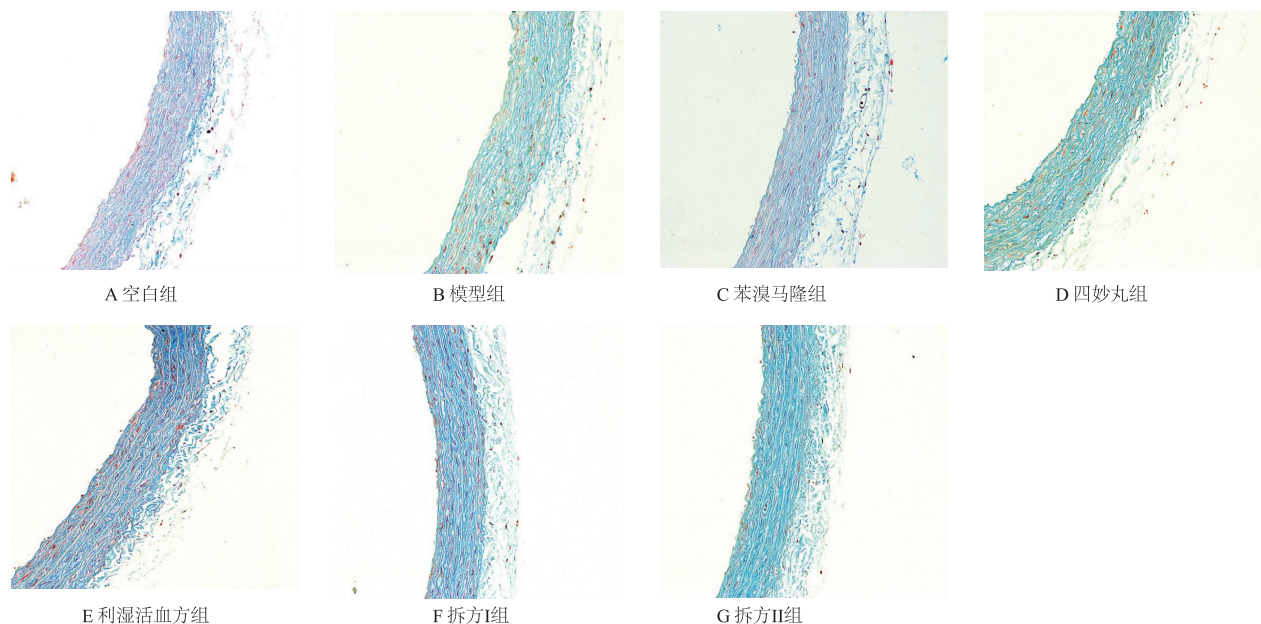


图2 各组大鼠主动脉 Masson 染色病理图( $\times 200$ )

张, NO 生成减少标志内皮细胞功能失调。已知一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)是合成 NO 的关键酶, NOS 分为 3 种:神经元型一氧化氮合酶(neural nitric oxide synthase, nNOS)、eNOS 和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)。nNOS 主要存在于神经系统中, iNOS 主要存在于巨噬细胞、肝细胞、神经胶质细胞中, eNOS 主要存在于血管内皮细胞中。eNOS 是通过扩张血管、抑制血小板、白细胞黏附、聚集等机制起到对内皮细胞的保护作用<sup>[7-8]</sup>。ET-1 对维持基础血管张力与心血管系统稳态、促血管平滑肌细胞增殖和调节有关活性物质释放起到重要作用, 可引起各种血管收缩。正常生理情况下, 活性因子间相互协调、相互拮抗, 共同参与调节血管的收缩和舒张, 对血管稳态起着重要的调节作用<sup>[9]</sup>。研究表明, 血管内皮功能损伤早期, 细胞缺血缺氧, 表现为 EC 合成并释放 ET-1, ET-1 mRNA 表达增加, 同时加速内源性 eNOS mRNA 的降解, 下调 eNOS mRNA<sup>[10]</sup> 表达, 引起内皮依赖性血管舒张功能障碍<sup>[11]</sup>。

中医学认为高尿酸血症形成的主要原因多为先天禀赋不足、正气亏虚, 加之平素嗜食膏粱厚味, 过度劳倦, 或复感外邪, 或情思不顺, 导致邪滞经脉, 气血运行不畅。日久脏腑功能失调, 湿毒内停, 蕴久化热, 久蕴不解, 酿生浊毒。浊毒久滞下焦, 留恋于肾, 煎熬肾中津液, 日久结出砂石, 壅滞气机, 成为有形之害<sup>[12-13]</sup>。此皆为湿浊、热毒、血瘀所患。

本病病机本虚标实, 治疗应以祛湿通络, 泄浊解毒为主要治疗原则。四妙丸(苍术、黄柏、川牛膝、薏苡仁)为治疗下焦湿热的基本方, 功能清热祛湿, 主治湿热盛于下焦之腰腿痛<sup>[14]</sup>。本实验以四妙丸为基础加减, 根据高尿酸血症发病的病因病机特点, 结合临床用药经验, 以清热利湿、活血化瘀为治疗大法<sup>[15]</sup>, 创制出中药利湿活血方, 清利湿热促进尿酸代谢, 消除病因, 活血化瘀减轻血管内皮损伤, 保护机体。方中金钱草清热祛湿、利尿, 与黄柏合用增强清热燥湿功效; 三七与川牛膝配伍用以活血通脉, 化瘀消肿; 土茯苓淡渗利湿, 通利经络。全方配伍, 切中病机, 标本兼治, 既能治疗高尿酸血症, 而且能够保护血管内皮功能<sup>[11]</sup>。

在高尿酸血症中, 血清尿酸的升高, 是导致血管内皮功能损伤的根本原因, 清热利湿泄浊, 有助于促进尿酸的代谢和排泄, 与活血化瘀法同用, 可标本兼治, 取得较为显著的效果。以清热利湿为主的拆方 I, 在降低 UA 含量, 缓解血管内皮损伤方面效果较优; 以活血化瘀为主的拆方 II, 降低 UA 含量效果不明显, 且在缓解血管内皮损伤方面效果亦不显著; 说明消除致病的始动因素——尿酸, 才是解决问题的关键。利湿活血方在降 UA、缓解血管内皮损伤方面效果优于两个拆方, 具有协同增效作用, 在降低 ET-1 含量以及 ET-1 mRNA 表达、促进 eNOS mRNA 表达方面整体优于四妙丸。但在升高 NO 含量方面不及四妙丸, 说明二者在缓解血管内

皮损伤方面可能有不同的作用特点。利湿活血方以清热利湿泄浊为主,活血化瘀散结为辅,既降低 UA 含量,又能对高尿酸血症模型动物的血管内皮损伤发挥保护作用,从而维持血管壁形态结构的完整,功效全面而显著,治法有鲜明的特色,表现出较为明显的优势。其作用机制可能与下调 ET-1 mRNA 的表达、上调 eNOS mRNA 表达有关。

### 参 考 文 献

- [1] 徐立,时乐,赵芳,等. 大鼠急性高尿酸血症模型的复制方法初探[J]. 中国药理学通报,2007,23(7):976-978.
- [2] Hediger MA,Johnson RJ,Miyazaki H,et al. Molecular physiology of urate transport[J]. Physiology(Bethesda),2005,(20):125.
- [3] 张源明,苏莎莎,木胡牙提. 1027 例新疆汉族和维吾尔族住院患者代谢综合征及其代谢因子与慢性肾损害相关性研究[J]. 中华流行病学杂志,2008,29(5):493-496.
- [4] Johnson RJ,Kang DH,Feig D,et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease[J]. Hypertension,2003,(41):1183-1190.
- [5] Mazzali M,Hughes J,KM YG,et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism[J]. Hypertension,2001,(38):1101-1106.
- [6] 杨海玉,曾玉杰,黄占军,等. 高尿酸血症对血管内皮功能影响的观察[J]. 中国实用内科杂志,2004,24(5):289-290.
- [7] Samdani AF,Dawson TM,Dawson VL. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia[J]. Stroke,1997,28(6):1283-1288.
- [8] Huang PL. Neuronal and endothelial nitric oxide synthase gene knockout mice[J]. Braz J Med Biol Res,1999,32(11):1353-1359.
- [9] Ruschitzka FT,Nall G,Lascher TF. The endothelium in coronary artery disease[J]. Cardiology,1997,(88):3.
- [10] Wen HK,Jun TH,Zheng FB,et al. p38 MAPK dependent eNOS up regulation is critical for 17 $\beta$ -estradiol mediated cardio protection following trauma-hemorrhage[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2008,294(6):2627-2636.
- [11] 王淳,高学敏,张建军. 苓丹痛风康胶囊抗痛风作用的实验研究[J]. 中华中医药杂志,2008,23(8):742-744.
- [12] 赵智强. 略论痛风、高尿酸血症的中医病因病机与治疗[J]. 中医药学报,2009,37(5):46-47.
- [13] 王淳,高学敏,钟赣生,等. 痛风的中医病因病机及治法探讨[J]. 北京中医药大学学报,2007,30(S):20-22.
- [14] 梁汝庆,郑桂芝,孔祥亮. 二妙散到四妙丸的用药规律初探[J]. 中医药学刊,2004,22(12):2337-2338.
- [15] 王淳,王林元,杨琦,等. 消石利尿化瘀法对高尿酸血症大鼠血清白介素-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 及白介素-4 的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,25(9):2607-2609.

(收稿日期: 2015-10-21)

(本文编辑: 董历华)