

炎症症状的作用,但是主要是针对轻、中度的宫颈炎模型进行研究,而且宫颈炎并不是单一因素引起的炎症,可能还有很多微生物参与炎症的发展。后期,课题组将进一步研究美廉净凝胶对不同致病机理的大鼠宫颈炎的治疗作用,考察美廉净抗宫颈炎的药效学机制。

### 参考文献:

[1] 张春瓶. 浅谈宫颈炎的临床表现及治疗方案[J]. 中国保健营养, 2012, 22(22): 5071-5072.  
[2] 刘 玠, 翟春梅, 褚利娟. 中药凝胶剂在宫颈炎中的应用进展[J]. 中医药学报, 2011, 39(5): 88-90.  
[3] 吴红斌. 中医药治疗慢性宫颈炎概况[J]. 湖南中医杂志, 2008, 24(4): 112-114.  
[4] 罗廷顺, 高孟婷, 马芳芳, 等. 美洲大蠊药理作用及临床应用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2012, 40(10): 888-892.  
[5] Basseri H R, Ong S K, et al. Isolation and purification of an antibacterial protein from immune induced haemolymph of American cockroach, *Periplaneta americana* [J]. *J A-rthropod Borne Dis*, 2017, 10(4): 519-527.  
[6] Zhu J J, Yao S, Guo X, et al. Bioactivity-guided screening of wound-healing active co-nstituents from American cockroach (*Periplaneta americana*) [J]. *Molecules*, 2018, 23(1): 101-112.

[7] 陈俊雅, 李洪文, 吴道勋, 等. 美洲大蠊提取物 C II-3 抗炎作用及机制研究[J]. 大理大学学报, 2015, 14(2): 8-11.  
[8] 易剑峰. 杏香兔耳风对宫颈炎大鼠宫颈黏膜 PGE-2 及外周血 T 淋巴细胞亚群表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(11): 806-808.  
[9] 龙子江, 吕晓英, 王桐生, 等. 阴道及宫颈炎大鼠动物模型的研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2005, 24(4): 35-36.  
[10] 张 焯, 韩 霞, 钟海英. 白及胶对宫颈炎大鼠 EGF 及 EGFR 的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(5): 8-9.  
[11] 朱莹莹, 邱召娟, 支月芳, 等. 锡类散治疗慢性宫颈炎的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2006, 24(10): 1908-1909.  
[12] 陈 奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1103.  
[13] 易 玲, 易 莉, 汪 良. 野菊花总黄酮对宫颈炎模型大鼠 IL-1 $\beta$ 、PGE2 和 TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. 山西中医学院学报, 2014, 15(5): 24-26.  
[14] 谢俊大, 洪 纓, 杜守颖. 宫炎净对宫颈炎模型大鼠的保护作用及其机理研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(12): 33-35.  
[15] 吕 雁, 陈婉露. 逍遥丸对盆腔炎患者血清 SOD、MDA、白介素族指标及临床疗效的影响分析[J]. 中国当代医药, 2017(2): 73-75.

## 美花石斛醇提物对高尿酸血症小鼠的影响

张凯惠<sup>1</sup>, 许立拔<sup>2</sup>, 冯成晶<sup>1</sup>, 张渝偲<sup>1</sup>, 韦露玲<sup>1</sup>, 滕建北<sup>1\*</sup>

(1. 广西中医药大学, 广西南宁 530200; 2. 广西中医药大学壮瑶药重点实验室, 广西南宁 530200)

**摘要:** 目的 研究美花石斛醇提物对高尿酸血症小鼠的影响。方法 采用次黄嘌呤诱导小鼠急性高尿酸血症模型, 测定小鼠血清尿酸 (SUA) 及血清、肝脏的黄嘌呤氧化酶 (XOD)、腺苷脱氨酶 (ADA) 水平; 采用氧嗪酸钾复制慢性小鼠高尿酸血症模型, 测定小鼠 SUA 及血清肌酐 (SCr) 水平。结果 与正常组比较, 模型组小鼠 SUA 水平显著增加 ( $P<0.01$ ), SCr、XOD 和 ADA 水平均有不同程度的增加 ( $P<0.01$ ); 与模型组比较, 美花石斛醇提物给药组小鼠 SUA 水平显著减少 ( $P<0.01$ ), SCr 水平与 XOD 和 ADA 活性均有不同程度的减少 ( $P<0.01$ ), 肾脏组织病理损伤明显减轻。结论 美花石斛醇提物对高尿酸血症小鼠 SUA 水平具有较好的下调作用, 并对肾脏亦具有一定的保护作用。其降尿酸机制可能与抑制 XOD 和 ADA 活性有关。

**关键词:** 美花石斛; 高尿酸血症; 黄嘌呤氧化酶; 腺苷脱氨酶; 肌酐

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2021)02-0488-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.02.038

收稿日期: 2019-06-21

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81360640); 广西自然科学基金项目 (2016GXNSFAA380072); 壮瑶药协同创新中心 (桂教科研 [2013] 20); 广西壮瑶药重点实验室 (桂科基字 [2014] 32); 广西重点学科壮药学 (桂教科研 [2013] 16)

作者简介: 张凯惠 (1992—), 硕士生, 初级药师, 从事生药品质与生物技术应用工作。Tel: 15677169235, E-mail: 947621999@qq.com

\* 通信作者: 滕建北 (1972—), 博士, 教授, 从事生药品质与生物技术应用工作。Tel: 18577822391, E-mail: 670219238@qq.com

痛风是一种嘌呤及尿酸代谢障碍引起的疾病,为临床难治性疾病之一,而高尿酸血症是引起痛风的重要生化基础和最危险的因素<sup>[1]</sup>。亦有研究表明5%~12%的高尿酸血症患者因为长期不愈终发展为痛风<sup>[2]</sup>。高尿酸血症的主要发病原因有尿酸生成增多和尿酸排泄减少两条途径,其中尿酸经肾排泄量减少是引发痛风的主要原因,占患者总数的80%~85%<sup>[3]</sup>。目前对高尿酸血症的西药治疗包括别嘌醇、苯溴马隆非布司他和丙磺舒等,虽疗效尚可,但靶点较单一,副作用较大,患者难以耐受,依从性亦较差<sup>[4-5]</sup>。故探寻有效且毒副作用小的中药有着比较重要的意义。

美花石斛 *Dendrobium loddigesii* Rolfe 为兰科植物石斛重要的基原植物,其药用部位为茎<sup>[6]</sup>。石斛在2 000年前的《神农本草经》中便有载,并被列为上品<sup>[7]</sup>。主要分布于广西、贵州、广东和云南等省。其性味甘、微寒,归胃、肾经,具清热、补肾阴之功效。用于治疗治疗胃阴不足,病后虚热不退,目暗不明等症<sup>[6]</sup>。现在对于石斛的药理学研究主要集中在缓解糖尿病及其并发症、增强免疫,抗肿瘤、抗炎、保护心血管、改善胃肠功能等方面<sup>[8]</sup>。而对于高尿酸血症的研究却未见报道,本研究进行美花石斛乙醇提取物对次黄嘌呤诱导急性高尿酸血症模型小鼠尿酸水平及血清和肝脏的黄嘌呤氧化酶、腺苷脱氨酶活性影响,以及对氧嗪酸钾致慢性高尿酸血症模型小鼠尿酸及肌酐水平的影响研究,探讨美花石斛乙醇提取物降尿酸机制,以期对抗高尿酸血症药物的新药研发提供依据。

## 1 材料

1.1 动物 KM小鼠,SPF级,雄性,18~22 g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,生产许可证号SCXK(湘)2016-0002。饲养于广西中医药大学实验动物中心标准动物实验室,自由摄食饮水。适应性饲养3 d后进行试验。

1.2 药物及试剂 美花石斛采自广西百色市德保县燕垌乡下钦村,经广西中医药大学朱华教授鉴定为兰科植物美花石斛 *Dendrobium loddigesii* Rolfe; 别嘌醇片(上海信宜万象药业股份有限公司,批号05180302); 氧嗪酸钾(上海麦克林生化科技有限公司,批号C10237039); 次黄嘌呤(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号J1817203); 4%多聚甲醛(合肥白鲨生物科技有限公司,批号1804895); 羧甲基纤维素钠(CMC-Na,国药集团化学试剂有限公司,批号20160704); 尿酸(UA)、黄嘌呤氧化酶(XOD)、腺苷脱氨酶(ADA)、肌酐(Cr)、考马斯亮蓝等检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号分别为20181229、20190104、20190103、20180813、20181229)。

1.3 仪器 Infinite M200pro型酶标仪(瑞士TECAN公司); BL-2000F型电子天平(天津丹纳赫西特传感工业控制有限公司); SIM-F140AY65-PC型制冰机(日本大阪松下电器产业株式会社); BSA224S型电子分析天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司); HWS-28型电热恒温水浴锅

(上海齐欣科学仪器有限公司); DZTW型电子调温电热套(北京永光明医疗仪器有限公司); Centrifuge 5424 R型冷冻离心机(德国艾本德股份公司); RE-5205型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂); 恒温恒湿箱(上海一恒科学仪器有限公司); Direct-Q 5 UV-R型纯水仪(美国默克密理博公司)。

## 2 方法

2.1 药液制备 取美花石斛鲜品,于烘箱45℃烘干后粉碎,过2号筛,按照参考文献[9],加10倍量70%乙醇浸泡1 h,加热回流提取2次,2 h/次,合并续滤液,旋转蒸发仪回收乙醇,水浴锅蒸干成浸膏,取适量浸膏,加0.3% CMC-Na,充分混匀成混悬液,依次配制成高(156 mg/mL)、中(78 mg/mL)、低(39 mg/mL)质量浓度的药液(药物浓度及剂量按生药计),临用现配。

### 2.2 分组、给药及造模

2.2.1 对急性高尿酸血症小鼠的影响<sup>[10]</sup> 取KM小鼠60只,随机分为6组,正常组、模型组、美花石斛醇提物低、中、高剂量组(780、1 560、3 120 mg/kg)(中剂量按2020年版《中国药典》石斛人用量12 g/d计算),别嘌醇片组(10 mg/kg),每组10只。按照20 mL/kg灌胃给药,每天1次,连续7 d,正常组与模型组给予等体积0.3% CMC-Na。第7天灌胃给药后1 h,除正常组腹腔注射等体积生理盐水外,模型组与各给药组小鼠腹腔注射给予次黄嘌呤溶液(100 mg/mL, 10 mL/kg)诱导急性高尿酸血症模型,同时撤去饲料,禁食不禁水。造模后0.5 h,均摘眼球采血,4℃静置2 h,置于冷冻离心机4℃,3 500 r/min离心15 min,取上层澄清液分别测定SUA水平以及XOD和ADA活性,于冰台快速分离肝脏,匀浆器匀浆后测定XOD、ADA活性。

2.2.2 对慢性高尿酸血症小鼠的影响实验 参考文献[11],取KM小鼠60只,随机分为6组,正常组、模型组、美花石斛醇提物低、中、高剂量组(780、1 560、3 120 mg/kg),别嘌醇片组(10 mg/kg),每组10只。除正常组外,各组小鼠均每天腹腔注射给予氧嗪酸钾(250 mg/kg, 10 mL/kg)以复制慢性高尿酸血症模型,并于造模后1 h,灌胃给予各组小鼠相应的药物治疗,正常组与模型组给予等量0.3% CMC-Na溶液,每天1次,连续给药14 d。末次给药后1 h,均摘眼球采血,4℃静置2 h,于冷冻离心机4℃,3 500 r/min离心15 min,取上层澄清液分别测定SUA、SCr,于冰台快速分离肾脏,4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,伊红-苏木素(HE)染色,用于组织病理学检测。

2.3 统计学分析 实验数据用SPSS 21.0统计分析,用( $\bar{x} \pm s$ )表示,数据符合正态分布和方差齐性,多组间比较采用One-Way ANOVA检验,组间两两比较采用LSD检验;数据不符合正态分布和/或方差齐性,多组间比较采用Kruskal-Wallis H分析,组间两两比较采用Mann-Whitney U分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 3 结果

3.1 对急性高尿酸血症小鼠的影响 如表1~2显示,与正常组比较,模型组尿酸水平升高 ( $P<0.01$ )。与模型组比较,美花石斛低、中、高剂量组均可降低高尿酸血症小鼠的尿酸水平 ( $P<0.01$ ),尿酸抑制率分别为39.34%、29.45%、

26.83%。与正常组比较,模型组可提高血清和肝脏 XOD、ADA 水平 ( $P<0.01$ ),美花石斛低、中、高剂量组对高尿酸血症小鼠的血清和肝脏 XOD、ADA 均有抑制作用 ( $P<0.01$ )。

表1 美花石斛对高尿酸血症小鼠尿酸与血清 XOD、ADA 活性的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量 ( $g\cdot kg^{-1}$ )	尿酸/ ( $\mu mol\cdot L^{-1}$ )	尿酸抑制率/ %	XOD/ ( $U\cdot L^{-1}$ )	ADA/ ( $U\cdot L^{-1}$ )
正常组	—	53.27±7.28	—	26.05±1.08	3.21±0.76
模型组	—	337.05±72.28 <sup>▲▲</sup>	—	28.45±1.32 <sup>▲▲</sup>	7.94±1.14 <sup>▲▲</sup>
别嘌醇组	0.01	98.29±28.16 <sup>**</sup>	70.84	15.28±0.64 <sup>**</sup>	4.04±1.22 <sup>**</sup>
美花石斛低剂量组	0.78	204.44±47.37 <sup>**</sup>	39.34	18.25±1.56 <sup>**</sup>	4.88±1.50 <sup>**</sup>
美花石斛中剂量组	1.56	237.78±32.54 <sup>**</sup>	29.45	20.51±1.02 <sup>**</sup>	5.29±1.58 <sup>**</sup>
美花石斛高剂量组	3.12	246.62±40.55 <sup>**</sup>	26.83	21.76±3.33 <sup>**</sup>	4.46±1.44 <sup>**</sup>

注:与正常组比较,▲▲ $P<0.01$ ;与模型组比较,\*\* $P<0.01$ 。

表2 美花石斛对高尿酸血症小鼠肝脏 XOD、ADA 活性的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/ ( $g\cdot kg^{-1}$ )	XOD/ ( $U\cdot g\ prot^{-1}$ )	ADA/ ( $U\cdot g\ prot^{-1}$ )
正常组	—	17.67±1.56	9.76±0.56
模型组	—	21.75±2.87 <sup>▲▲</sup>	13.20±1.20 <sup>▲▲</sup>
别嘌醇组	0.01	15.82±2.00 <sup>**</sup>	10.28±0.62 <sup>**</sup>
美花石斛低剂量组	0.78	16.75±1.57 <sup>**</sup>	10.41±1.11 <sup>**</sup>
美花石斛中剂量组	1.56	18.04±1.61 <sup>**</sup>	10.07±1.54 <sup>**</sup>
美花石斛高剂量组	3.12	19.64±1.16 <sup>**</sup>	10.10±1.55 <sup>**</sup>

注:与正常组比较,▲▲ $P<0.01$ ;与模型组比较,\*\* $P<0.01$ 。

3.2 对慢性高尿酸血症小鼠的影响 如表3显示,与正常组比较,模型组尿酸水平升高 ( $P<0.01$ )。与模型组比较,美花石斛低、中、高剂量组均可降低高尿酸血症小鼠的尿酸水平 ( $P<0.01$ ),尿酸抑制率分别为35.33%、33.98%、31.43%。与正常对照组比较,模型组 SCr 水平升高 ( $P<0.01$ ),美花石斛给药组的 SCr 水平比较模型组下降 ( $P<0.01$ )。

表3 美花石斛 70% 醇提物对高尿酸血症小鼠尿酸与 SCr 水平的影响 ( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

组别	剂量/ ( $g\cdot kg^{-1}$ )	尿酸/ ( $\mu mol\cdot L^{-1}$ )	尿酸抑制率/ %	肌酐/ ( $\mu mol\cdot L^{-1}$ )
正常组	—	84.14±10.70	—	8.58±4.89
模型组	—	138.40±14.66 <sup>▲▲</sup>	—	17.19±8.78 <sup>▲▲</sup>
别嘌醇组	0.01	82.10±12.20 <sup>**</sup>	40.68	9.27±4.04 <sup>**</sup>
美花石斛低剂量组	0.78	89.51±15.49 <sup>**</sup>	35.33	8.64±2.76 <sup>**</sup>
美花石斛中剂量组	1.56	91.37±8.92 <sup>**</sup>	33.98	10.73±1.42 <sup>**</sup>
美花石斛高剂量组	3.12	94.90±14.36 <sup>**</sup>	31.43	10.24±3.44 <sup>**</sup>

注:与正常组比较,▲▲ $P<0.01$ ;与模型组比较,\*\* $P<0.01$ 。

3.3 对小鼠肾脏组织病理改变的影响 如图1显示,正常组肾脏组织结构正常,未见明显病理性改变。模型组与美花石斛组均可见不同程度的病理性改变,肾小球萎缩,肾小管扩张较明显,并未见尿酸盐结晶沉积。与模型组比较,美花石斛各剂量组肾脏病理性改变的程度均有所减轻。

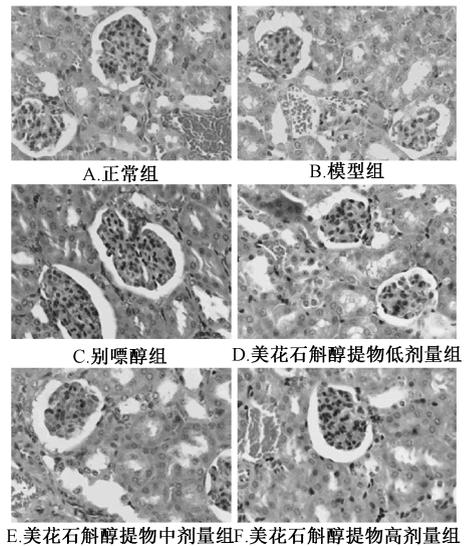


图1 小鼠肾脏组织病理改变 (HE,  $\times 400$ )

### 4 讨论

高尿酸血症与痛风、尿酸性肾病、高血压、心血管疾病等有着紧密的联系<sup>[12]</sup>,故抗痛风新药的研发有着十分重要的意义。临床研究发现,中医中药治疗高尿酸血症有较好效果<sup>[13]</sup>,高尿酸血症在中医中并无明确的记载,从临床上看属中医中的“历节”“痛痹”等症,其因过食高粱厚味,致湿热内蕴,兼外感风寒,侵袭经络,气血津液运行受阻,致湿热煎熬成痰、瘀凝脉络使关节红肿灼痛;亦有先天禀赋不足,年老体虚、脾肾功能失调,脾失健运、肾失气化,分清别浊失司、蕴久化热、湿热内生、聚痰留瘀而致风湿痰瘀、痹阻经络<sup>[14-15]</sup>。美花石斛其性味甘、微寒,具清热、补肾阴之效。本实验以上述理论为基础,对其降尿酸作用进行研究。

本实验模型分别采用次黄嘌呤和氧嗪酸钾盐为化学诱导剂复制高尿酸血症模型,氧嗪酸的结构与尿酸的嘌呤环类似,可竞争地与尿酸酶结合,从而抑制尿酸酶的活性,形成高尿酸血症模型,模型简便、重复性好,但其不能反

映减少尿酸生成药物的降尿酸作用<sup>[10]</sup>；次黄嘌呤为尿酸生成的前体物质可以复制较稳定的模型，小鼠血清尿酸在给药0.5 h后达到高峰，高尿酸状态可维持24 h。因雌激素可使血尿酸水平明显下降<sup>[16-17]</sup>，可能会导致造模不稳定，故选择雄鼠进行实验。

本实验研究结果表明，美花石斛70%乙醇提取物可显著降低由次黄嘌呤诱导的急性高尿酸血症小鼠及由氧嗪酸钾复制的慢性高尿酸血症小鼠血尿酸水平；可降低模型小鼠的血清肌酐水平，肌酐水平是评价肾功能的一个重要指标，一般肾功能受损会导致肌酐排泄障碍，可引起血清肌酐水平升高<sup>[18]</sup>。说明美花石斛醇提物对小鼠肾功能具有一定的保护作用，可减少甚至逆转高尿酸血症对肾脏造成的损伤，改善小鼠肾功能，进而可能会促进小鼠肾脏对尿酸的排泄；可显著抑制模型小鼠血清与肝脏黄嘌呤氧化酶、腺苷脱氨酶活性，黄嘌呤氧化酶为体内核酸代谢的重要酶，可将体内黄嘌呤与次黄嘌呤氧化后生成尿酸，尿酸产生过多、肾脏尿酸排泄障碍将导致高尿酸血症的发生<sup>[19]</sup>。腺苷脱氨酶亦是核苷代谢中重要的酶类，属巯基酶，其先催化腺嘌呤核苷转化为次黄嘌呤核苷，再经核苷磷酸化酶作用转化为次黄嘌呤，终代谢产物为尿酸，而摄入过多嘌呤类食物，腺苷脱氨酶、黄嘌呤氧化酶活性均可能异常升高，使尿酸生成增多<sup>[20]</sup>，故认为美花石斛可通过减少尿酸的生成降低小鼠血清尿酸水平。

综上所述，实验表明美花石斛提取物可降低高尿酸血症小鼠的血尿酸水平，其作用机制为抑制小鼠黄嘌呤氧化酶、腺苷脱氨酶的活性，从而减少尿酸的生成；美花石斛亦可改善小鼠肾脏功能，进而可能促进尿酸的排泄；实验亦证明，在中医药理论的指导下，进行中药新功能的探索研究是可行的。

#### 参考文献：

[1] 张凯惠, 滕建北, 王美琪. 生药提取物治疗痛风应用概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(3): 1-4.  
[2] 展鹏, 刘涛, 刘新泳. 以黄嘌呤氧化酶为靶点的新型非嘌呤类抗痛风及高尿酸血症药物研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2012, 22(5): 403-415.  
[3] 辛雅雯, 曾正英, 陈国良. 痛风治疗药物及其研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2012, 22(5): 416-423.  
[4] 杨媛, 李静, 甄健存, 等. 抗痛风药别嘌醇、苯溴马隆及秋水仙碱不良反应报告分析[J]. 中国医院药杂

志, 2013, 33(15): 1296-1297.  
[5] 唐莉, 朱浩. 别嘌醇片致剥脱性皮炎死亡1例[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(1): 82-84.  
[6] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典: 2020年一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.  
[7] 顾观光. 神农本草经重辑[M]. 杨鹏举, 校注. 北京: 学苑出版社, 2002: 51.  
[8] 张雪琴, 赵庭梅, 刘静, 等. 石斛化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(13): 3174-3182.  
[9] 谢唐贵, 兰保强, 李燕婧, 等. 铁皮石斛益胃作用的谱效关系[J]. 广西医学, 2018, 40(6): 670-674; 680.  
[10] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 113-117.  
[11] Wu X H, Ruan J L, Zhang J, et al. Pallidifloside D, a saponin glycoside constituent from *Smilax riparia*, resist to hyperuricemia based on URAT1 and GLUT9 in hyperuricemic mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 2014: 201-205.  
[12] Kutzing M K, Firestein B L. Altered uric acid levels and disease states[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324(1): 1-7.  
[13] 李欣, 邹佳宏, 秦昊, 等. 上中下通用痛风汤治疗高尿酸血症的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 284-287.  
[14] 康艺, 蒋力生. 饮食养生对痛风病的防治意义[J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(3): 14-16.  
[15] 汪锦飘, 刘永茂, 何志超, 等. 泽泻乙醇提取物对氧嗪酸钾盐致大鼠高尿酸血症模型的影响[J]. 中成药, 2017, 39(3): 605-608.  
[16] Alderman M, Redfern J S. Serum uric acid— a cardiovascular risk factor? [J]. *Ther Umsch*, 2004, 61(9): 547-552.  
[17] Noriko I, Yasuo M, Kazuyoshi M, et al. Prognostic significance of occult bone marrow micrometastases of breast cancer detected by quantitative polymerase chain reaction for cytokeratin 19 mRNA[J]. *Jpn J Cancer Res*, 2000, 91(9): 918-924.  
[18] 曾金祥, 魏娟, 毕莹, 等. 车前子醇提物降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 173-177.  
[19] Roddy E, Zhang W, Doherty M. The changing epidemiology of gout[J]. *Nat Clin Pract Rheum*, 2007, 3(8): 443-449.  
[20] Pang M, Fang Y, Chen S, et al. Gypenosides inhibits xanthine oxidoreductase and ameliorates urate excretion in hyperuricemic rats Induced by high cholesterol and high fat food (lipid emulsion) [J]. *Med Sci Monitor*, 2017, 2017: 1129-1140.