

基于GRP78/CHOP-内质网应激轴探讨四妙散改善肥胖合并高尿酸血症大鼠足细胞凋亡的机制

王絮¹, 赵卓¹, 李佳韵¹, 姜旭², 侯影影², 李佳², 刘子玉^{2,3,4*}, 杨潇^{2,3,4*}

(1. 辽宁中医药大学, 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属第二医院, 沈阳 110034;

3. 辽宁省中医药研究院, 沈阳 110034;

4. 沈阳市免疫炎症性疾病中医新药研究与转化重点实验室, 沈阳 110034)

[摘要] 目的:探讨四妙散对肥胖合并高尿酸血症大鼠足细胞凋亡的干预作用及其可能机制。方法:将48只SPF级雄性SD大鼠随机分为正常组,模型组,四妙散低、中、高剂量组(1.09、2.19、4.37 g·kg⁻¹)及别嘌醇组(0.02 g·kg⁻¹)。除正常组外,其余各组采用高脂饲料诱导肥胖模型后,采用皮下注射氧嗪酸钾(0.5 g·kg⁻¹)联合灌胃腺嘌呤(0.1 g·kg⁻¹,以0.5%CMC-Na溶液混悬)以制备高尿酸血症动物模型,各给药组灌胃干预30 d。采用苏木素-伊红(HE)染色观察肾脏病理学改变;酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清尿酸(SUA)、肌酐(SCr)、尿蛋白及炎症因子水平;实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)、蛋白免疫印迹法(Western blot)及免疫组化(IHC)检测肾组织葡萄糖调节蛋白78(GRP78)/C/EBP同源蛋白(CHOP)信号通路及凋亡相关分子的表达。结果:与正常组比较,模型组大鼠体重、SUA、SCr、24 h尿蛋白定量(24 h UPT)、尿白蛋白/肌酐比值(ACR)、血脂[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]及血清炎症因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)]均显著升高($P<0.01$);肾脏病理损伤明显,足细胞标志蛋白Nephrin及抗凋亡蛋白Bcl-2 mRNA和蛋白表达显著降低($P<0.01$),而GRP78、磷酸化(p)-蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)/PERK、p-真核细胞起始因子2 α (eIF2 α)/eIF2 α 、激活转录因子4(ATF4)、CHOP及促凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)的表达均显著升高($P<0.01$)。与模型组比较,四妙散各剂量组及别嘌醇组上述指标均明显改善($P<0.05$, $P<0.01$),其中四妙散高剂量组效果最为显著。结论:四妙散可改善肥胖合并高尿酸血症大鼠的肾功能和足细胞损伤,其机制可能与抑制GRP78介导的PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP信号通路,减轻内质网应激诱导的足细胞凋亡有关。

[关键词] 四妙散;肥胖合并高尿酸血症;葡萄糖调节蛋白78(GRP78)/C/EBP同源蛋白(CHOP)信号通路;内质网应激轴;足细胞凋亡

[中图分类号] R289;R259;R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)16-0050-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260805

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260521.1702.008>

[网络出版日期] 2026-05-22 10:35:48



Simiaosan Reduces Podocyte Apoptosis in Obese Rats with Hyperuricemia via GRP78/CHOP-endoplasmic Reticulum Stress Axis

WANG Xu¹, ZHAO Zhuo¹, LI Jiayun¹, JIANG Xu², HOU Yingying², LI Jia²,
LIU Ziyu^{2,3,4*}, YANG Xiao^{2,3,4*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Shenyang 110847, China;

2. Liaoning Institute of TCM, Shenyang 110034, China;

3. The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of TCM, Shenyang 110034, China;

[收稿日期] 2026-03-10

[基金项目] 2025年青年岐黄学者培养项目[2026]9号;辽宁省“兴辽英才计划”医学名家项目(XLYC2412053);辽宁省自然科学基金面上项目(2024-MSLH-255)

[第一作者] 王絮,在读硕士,从事中医药防治内分泌与代谢疾病研究,E-mail:wangxuucc@163.com

[通信作者] *刘子玉,硕士,助理研究员,从事中医药防治内分泌与代谢疾病研究,E-mail:894458722@qq.com;

*杨潇,博士,主任医师,博士生导师,从事中医药防治内分泌与代谢疾病研究,E-mail:dfziran2023@163.com

4. *Shenyang Key Laboratory of Research and Transformation of Novel TCM for
Immune Inflammatory Diseases, Shenyang 110034, China)*

[Abstract] **Objective:** To investigate the intervention effect of Simiaosan on podocyte apoptosis in obese rats with hyperuricemia and decipher the potential mechanism. **Methods:** Forty-eight SPF-grade male SD rats were randomized into a control group, a model group, low-, medium-, and high-dose (1.09, 2.19, 4.37 g·kg⁻¹, respectively) Simiaosan groups, and an allopurinol (0.02 g·kg⁻¹) group. Except the control group, the other groups were fed a high-fat diet to induce an obesity model, followed by subcutaneous injection of potassium oxonate (0.5 g·kg⁻¹) combined with gavage of adenine (0.1 g·kg⁻¹ suspended in 0.5%CMC-Na solution) for the modeling of hyperuricemia. Each treatment group received intervention through gavage for 30 days. Renal pathological changes were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. The levels of serum uric acid (SUA), serum creatinine (Scr), urinary protein, and inflammatory factors were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of molecules related to the glucose-regulated protein 78 (GRP78)/C/EBP homologous protein (CHOP) signaling pathway and apoptosis in the renal tissue was determined by Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR), Western blot, and immunohistochemistry (IHC). **Results:** Compared with the control group, the model group showed increases in body weight, SUA, Scr, 24-hour urinary protein (24 h UPT), urinary albumin-to-creatinine ratio (ACR), blood lipids [triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], and serum inflammatory factors [interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α , and IL-6] ($P<0.01$). Furthermore, the model group exhibited obvious pathological injury in the renal tissue, with downregulated mRNA and protein levels of the podocyte marker protein nephrin and the anti-apoptotic protein B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) ($P<0.01$) and upregulated expression of GRP78, phosphorylated (p)-protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)/PERK, p-eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α)/eIF2 α , activating transcription factor 4 (ATF4), CHOP, and the pro-apoptotic protein Bcl-2-associated X protein (Bax) ($P<0.01$). Compared with the model group, all Simiaosan groups and the allopurinol group showed varying degrees of improvement in the above indicators ($P<0.05$, $P<0.01$), with the high-dose Simiaosan group showing the most significant effects. **Conclusion:** Simiaosan can improve renal function and alleviate podocyte injury in obese rats with hyperuricemia by inhibiting the GRP78-mediated PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signaling pathway and alleviating endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis.

[Keywords] Simiaosan; obesity with hyperuricemia; glucose-regulated protein 78 (GRP78)/C/EBP homologous protein (CHOP) signaling pathway; endoplasmic reticulum stress axis; podocyte apoptosis

随着饮食和生活方式的改变,肥胖已成为严重的公共卫生问题,其与多种并发症相关联^[1]。同时,高尿酸血症(HUA)已成为仅次于糖尿病的常见代谢性疾病,其主要机制为尿酸生成过多和/或排泄减少^[2]。目前中国HUA的患病率为13.3%,且在年轻群体中呈上升趋势^[3]。现已明确肥胖与HUA存在因果关系,超重/肥胖等危险因素会显著增加血清尿酸(SUA)水平,并增加慢性肾脏疾病的风险^[4-6]。然而,对于该类患者,临床现有减重药物对超重/肥胖伴HUA患者的SUA水平无显著影响^[3],同时降尿酸药物可能会引发过敏反应、心血管不良反应、肝毒性和肾脏超敏反应^[7]。因此,探索疾病机制及开发安全有效的治疗方案已成为该研究领域的重要课题。

作为附着于肾小球基底膜外表面的特化上皮细胞,足细胞在滤过屏障中起到关键作用^[8],其损伤会导致肾小球屏障破坏,这是HUA患者的典型病理特征。因此,抑制足细胞损伤是延缓肥胖合并HUA疾病进展的关键治疗靶标。近年来研究发现,内质网应激(ERS)可通过未折叠蛋白反应(UPR)通路参

与肾小球内皮细胞功能障碍^[9]。葡萄糖调节蛋白78 (GRP78)和C/EBP同源蛋白(CHOP)是ERS主要的标志物,UPR通过上调GRP78分子伴侣来结合未折叠或错误折叠的蛋白质,恢复蛋白质稳态^[10]。随着ERS持续或加重,ERS通路介导CHOP表达上调,进而调控下游凋亡相关基因^[11]。因此,GRP78和CHOP信号的动态平衡构成了ERS应答的核心调控节点。相关研究表明,CHOP与GRP78作为ERS的关键中介可减少脂质积累^[12]。研究证实,抑制GRP78/CHOP信号通路缓解ERS可有效改善足细胞凋亡,减轻蛋白尿并改善肾功能,从而延缓DKD的病理进程^[13]。然而,该通路是否是肥胖合并HUA发生发展的关键调控机制尚不明确。

四妙散出自医家张秉承的《成方便读》,是治疗湿热下注的经典名方。其清利湿热的功效切中肥胖合并HUA的核心病机。已有研究表明,四妙散及其有效成分可以缓解HUA^[14-16]。然而,目前未有四妙散通过调控ERS改善足细胞凋亡的相关报道。基于此,本研究以GRP78/CHOP-ERS信号通路为切入点,探讨四妙散对肥胖合并HUA大鼠足细胞凋亡

的机制,以期为四妙散防治肥胖合并HUA提供新的科学依据。

1 材料

1.1 动物 SPF级健康雄性SD大鼠48只,体质量200~220 g,年龄6~8周,购自辽宁长生生物技术有限公司,合格证号SCXK(辽)2020-0001,饲养于辽宁中医药大学附属第二医院实验动物中心,动物实验设施许可证号SYXK(辽)2023-0004。实验前将动物放置室内1周适应环境,温度(25 ± 2)℃,相对湿度(55 ± 5)%,标准大鼠饲料喂养,自由进食,饮用纯净水。

1.2 伦理 本研究严格遵循动物实验伦理原则,通过辽宁中医药大学研究院(辽宁中医药大学附属第二医院)审批,伦理编号LZYY250210。

1.3 药物 四妙散由黄柏15 g、苍术15 g、牛膝10 g、薏苡仁30 g组成,由亳州三峰中药饮片有限公司提供(批号分别为225120601、2512243、2510221、226010901),经辽宁中医药大学附属第二医院内分泌科主任杨潇主任医师鉴定符合2025年版《中华人民共和国药典》标准。取上述中药饮片,加8倍量蒸馏水浸泡2 h,待其充分润透,以武火煮沸后用文火煎煮30 min,适当补加水量,继续煎煮30 min。煎液用消毒纱布滤过,滤液浓缩至生药质量浓度为1.09、2.19、4.37 g·kg⁻¹的药液,置4℃冰箱中保存备用。腺嘌呤、氧嗪酸钾(上海源叶生物科技有限公司,批号分别为S18009-500g、2207-75-2 BR);别嘌呤[阿拉丁试剂(上海)有限公司,批号A105386];羧甲基纤维素钠(德国Sigma-Aldrich公司,批号21904-2506)。

1.4 试剂 苏木素、伊红染液(武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,批号分别为E-IR-R117B、E-IR-R117A);白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒、山羊抗兔免疫球蛋白(Ig)G H&L[辣根过氧化物酶(HRP)]、山羊抗小鼠IgG H&L(HRP)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(SCr)、尿酸检测试剂盒及TRIzol裂解液(上海碧云天生物技术有限公司,货号及批号分别为PI303、PT516、PI328、P0948-200 μ l、P0946-200 μ l、S0219S、S0211S、S0213S、S0291S、S0231S、R0016);肾病蛋白(Nephrin)抗体、GRP78抗体、激活转录因子4(ATF4)抗体、CHOP抗体、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)抗体、Bcl-2、磷酸化(p)-真核细胞起始因子2 α (eIF2 α)抗

体、eIF2 α 抗体、 β -肌动蛋白(β -actin)抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号分别为22912-1-AP、66574-1-Ig、60035-1-Ig、66741-1-Ig、60267-1-Ig、68103-1-Ig、68023-1-Ig、11170-1-AP、66009-1-Ig);p-蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)抗体、PERK抗体(江苏亲科生物研究中心有限公司,批号分别为#DF7576、#AF5304);HiFi Script gDNA Removal cDNA Synthesis Kit反转录试剂盒、MagicSYBR Mixture聚合酶链式反应(PCR)扩增试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司,批号分别为CW2582M、CW3008M);尿微量白蛋白(MALB)试剂盒(苏州格锐思生物科技有限公司,批号G1240W96)。

1.5 仪器 EG1150H型石蜡包埋机、Biocut型切片机(德国Leica公司);SN252013型酶标仪(美国伯腾仪器有限公司);THZ-82型水浴振荡器(常州智博瑞公司);WIX-miniPRO4型垂直电泳槽、WIX-miniBLOT型转印槽北京韦克斯公司);Tanon-5200型显影仪(上海Tanon公司);M8数字扫描显微成像系统(德国Preciponit公司);ABI 7500型实时荧光定量PCR(Real-time PCR)仪(美国ABI公司)。

2 方法

2.1 分组、造模及给药 将48只SPF级健康雄性大鼠随机分成正常组、模型组、四妙散低剂量组、四妙散中剂量组、四妙散高剂量组、别嘌呤组,每组8只。正常组予以普通饲料喂养,其余各组给予高脂饲料10周后,测量大鼠的体质量,当模型组较正常组平均体质量高出20%时,表明肥胖模型已经成功构建^[17]。肥胖模型成功构建后,除正常组外,其余组采用皮下注射氧嗪酸钾(0.5 g·kg⁻¹)联合灌胃腺嘌呤[0.1 g·kg⁻¹,以0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液混悬]连续造模30 d以制备HUA动物模型^[18]。成人体质量按60 kg计算,按照大鼠换算系数公式,相应组别大鼠灌胃四妙散低、中、高剂量(1.09、2.19、4.37 g·kg⁻¹)及别嘌呤(0.02 g·kg⁻¹),本研究中的所有动物均在实验终点按计划实施安乐死并进行取样。

2.2 大鼠一般状况及生化指标检测 观察各组大鼠的一般状态,如大鼠精神状态、毛发、饮水量、进食量、活动情况,记录大鼠的体质量。在给药第30天,收集各组大鼠尿液,使用自动生化分析仪,计算尿白蛋白/肌酐比值(ACR)水平和24 h尿蛋白定量(24 h UPT)。药物干预30 d后,大鼠腹腔注射0.1%戊巴比妥钠溶液(50 mg·kg⁻¹),待大鼠麻醉进行腹主动脉采血。将收集血液的样本静置后取上

清,用自动生化分析仪测定各组肾功能相关指标:SUA、SCr、TG、TC、LDL-C。

2.3 苏木素-伊红(HE)染色法检测大鼠肾脏病理学变化 肾脏组织用4%多聚甲醛固定后,置于二甲苯、梯度乙醇中脱水、透明、石蜡包埋。切片机切片后进行染色,切片脱蜡、苏木素染色5 min、分化返蓝、伊红染液染色5 min,再次脱水封片,镜下观察染色情况。

2.4 ELISA检测大鼠血清TNF- α 、IL-1 β 及IL-6含量 大鼠血清经3 000 r·min⁻¹离心10 min(离心半径2.5 cm)后,严格参照ELISA试剂盒说明书操作,依次进行孵育与洗涤,最终于450 nm波长下测定吸光度A,并计算血清中TNF- α 、IL-1 β 及IL-6的含量。

2.5 Real-time PCR检测Nephrin、GRP78、PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP、Bax、Bcl-2 mRNA表达 以提取的RNA为模板,遵照试剂盒说明书逆转录合成cDNA。取产物进行Real-time PCR,热循环条件如下:95℃预变性2 min;之后按95℃15 s、60℃40 s的程序扩增40个循环。基因表达量的计算采用2^{- $\Delta\Delta C_t$} 相对定量法,引物由生工生物工程(上海)有限公司提供,具体引物信息详见表1。

表1 引物序列
Table 1 Primer sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
β -actin	上游 GAGTACAACCTTCTTGCAGC	189
	下游 CATCACACCCTGGTGCC	
Nephrin	上游 TGAAGTACGAATGGACCCCT	172
	下游 TGTAGGAAACGGGTGTTGTG	
GRP78	上游 TTGCCATTCAAGGTGGTTGA	148
	下游 TCTTTCCCAAATACGCCTCG	
PERK	上游 CTTGCTCCCACATCGGATAC	204
	下游 GATTACTAAGGACCTGCCGC	
eIF2 α	上游 ACAGTGCTTCCAAGAGAACC	149
	下游 GCTTTTGGGAGGTCAAAGGA	
ATF4	上游 TATTAGAGGCAGCAGAGCCT	112
	下游 GTTTCGTGAAGAGCGCCAT	
CHOP	上游 GAGTCTAATACGTCGATCATACC	101
	下游 CTTCTTCTGGAACACTCTCTC	
Bax	上游 TAGCAAAGTGGTGCTCAAGG	139
	下游 GGAAAGGAGGCCATCCCAG	
Bcl-2	上游 GGATAACGGAGGCTGGGATG	181
	下游 GCATATTTGTTTGGGGCAGG	

2.6 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测Nephrin、GRP78、PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP、Bax、Bcl-2蛋白表达 采用BCA法完成肾组织蛋白定量。取等量总蛋白行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,然后通过湿转电泳法将其转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜。用含5%脱脂牛奶的封闭液室温孵育以封闭背景。随后依次加入Nephrin(1:2 000)、GRP78(1:25 000)、PERK(1:1 000)、p-PERK(1:2 000)、eIF2 α (1:30 000)、p-eIF2 α (1:30 000)、ATF4(1:2 000)、CHOP(1:3 500)、Bax(1:10 000)、Bcl-2(1:30 000)、 β -actin(1:60 000),4℃孵育过夜;次日经TBST洗涤后,加入HRP标记兔二抗(1:500)、鼠二抗(1:500)室温孵育1.5 h。增强化学发光法(ECL)发光液孵育膜并置于凝胶成像仪中显影,采集图像后运用分析软件计算目的条带灰度值。

2.7 免疫组化法检测GRP78、CHOP、Nephrin的表达 肾组织经石蜡包埋后切片。切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化后,浸入柠檬酸盐缓冲液中进行抗原修复。为消除非特异性染色,依次用H₂O₂阻断内源性过氧化物酶,并用封闭液于37℃孵育1 h。随后加GRP78(1:1 000)、CHOP(1:600)、Nephrin(1:3 000)工作液,4℃孵育过夜;次日复温后加兔二抗(1:500)、鼠二抗(1:500)37℃湿盒中放置1 h。最后通过二氨基联苯胺(DAB)显色、苏木素复染、盐酸乙醇分化、梯度乙醇脱水、二甲苯透明后,中性树胶封固,镜检拍照。

2.8 统计学分析 采用SPSS 18.0软件进行数据分析,计量资料的统计描述依据其正态性检验结果,正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异的比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 四妙散对肥胖合并HUA大鼠一般情况及生化指标水平的影响 实验观察到,正常组大鼠毛色光亮、反应敏捷、进食正常,模型组大鼠精神萎靡、活动减少、弓背蜷缩,被毛干枯凌乱失去光泽,出现显著的食欲减退,但后期饮水量异常增加,同时伴有体质量增长。经药物干预后一般状态有所改善。与正常组比较,模型组大鼠体质量显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠体质量显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$),其中高剂量组效果最佳。见表2。与正常组比较,模型组大鼠SUA、SCr、TG、TC、LDL-C、24 h UPT和ACR均显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,

各给药组以上指标均显著降低($P<0.01$),其中,四妙散高剂量最为显著。见表3。

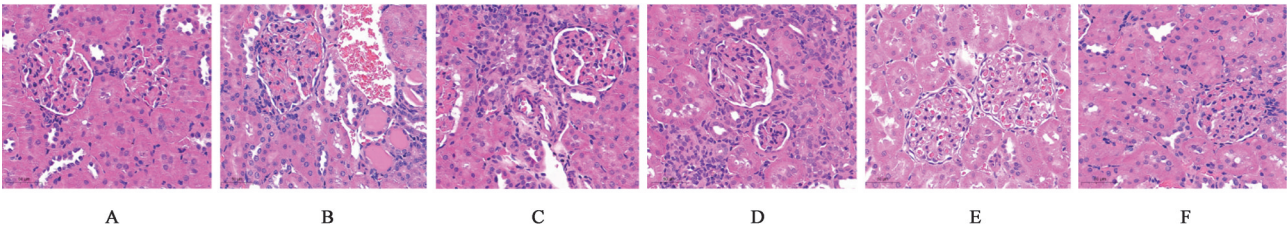
表2 四妙散对肥胖合并HUA大鼠体质量的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)
Table 2 Effect of Simiaosan on body mass in rats of obesity combined with HUA ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	体质量/g
正常组		416.926±13.461
模型组		543.006±18.622 ¹⁾
四妙散低剂量组	1.09	463.999±12.817 ³⁾
四妙散中剂量组	2.19	464.175±16.617 ³⁾
四妙散高剂量组	4.37	456.736±11.192 ³⁾
别嘌醇组	0.02	458.810±11.859 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P<0.01$;与模型组比较²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$ (表3-表7同)

表3 四妙散对肥胖合并HUA大鼠生化指标的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)
Table 3 Effect of Simiaosan on biochemical indexes in rats of obesity combined with HUA ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SUA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SCr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	24 h UPT/mg	ACR/mg·g ⁻¹	TG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	TC/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	LDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
正常组		39.523±2.306	20.411±2.450	3.745±0.204	8.762±0.383	0.619±0.018	2.750±0.046	0.381±0.031
模型组		168.535±8.258 ¹⁾	93.977±2.955 ¹⁾	8.125±0.135 ¹⁾	40.235±0.809 ¹⁾	1.314±0.028 ¹⁾	3.931±0.038 ¹⁾	0.755±0.033 ¹⁾
四妙散低剂量组	1.09	116.808±7.603 ³⁾	79.996±2.245 ³⁾	6.801±0.223 ³⁾	36.427±0.409 ³⁾	1.121±0.032 ³⁾	3.588±0.037 ³⁾	0.669±0.034 ³⁾
四妙散中剂量组	2.19	92.405±5.238 ³⁾	65.928±2.970 ³⁾	6.286±0.179 ³⁾	32.876±0.540 ³⁾	1.145±0.014 ³⁾	3.495±0.035 ³⁾	0.642±0.036 ³⁾
四妙散高剂量组	4.37	59.308±3.659 ³⁾	52.835±2.885 ³⁾	5.257±0.131 ³⁾	24.900±0.599 ³⁾	0.910±0.029 ³⁾	3.150±0.041 ³⁾	0.532±0.026 ³⁾
别嘌醇组	0.02	102.287±8.934 ³⁾	73.047±3.109 ³⁾	6.679±0.098 ³⁾	35.427±0.943 ³⁾	1.187±0.049 ³⁾	3.523±0.025 ³⁾	0.690±0.039 ³⁾



注:A. 正常组;B. 模型组;C. 四妙散低剂量组;D. 四妙散中剂量组;E. 四妙散高剂量组;F. 别嘌醇组(图2和图3同)
图1 四妙散对肥胖合并HUA大鼠肾脏组织病理学改变的影响(HE,×400)

Fig. 1 Effect of Simiaosan on pathological changes of kidney tissue in rats of obesity combined with HUA (HE, ×400)

表4 四妙散对肥胖合并HUA大鼠IL-1 β 、TNF- α 、IL-6含量的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)
Table 4 Effect of Simiaosan on contents of IL-1 β , TNF- α and IL-6 in rats of obesity combined with HUA ($\bar{x}\pm s, n=8$) ng·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	IL-1 β	TNF- α	IL-6
正常组		22.871±4.393	238.803±43.213	34.924±6.264
模型组		102.345±18.053 ¹⁾	484.432±29.250 ¹⁾	142.512±21.613 ¹⁾
四妙散低剂量组	1.09	84.805±42.052	433.780±29.367 ²⁾	131.564±18.166
四妙散中剂量组	2.19	70.442±15.303 ²⁾	395.909±29.374 ³⁾	120.315±16.494
四妙散高剂量组	4.37	38.767±13.436 ³⁾	331.384±21.929 ³⁾	99.520±14.963 ³⁾
别嘌醇组	0.02	37.091±9.412 ³⁾	280.945±37.577 ³⁾	70.729±7.078 ³⁾

3.4 四妙散对肥胖合并HUA大鼠肾脏组织Nephrin、GRP78、PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP、Bax、Bcl-2 mRNA表达的影响 与正常组比较,模型组

3.2 四妙散对肥胖合并HUA大鼠肾脏组织病理学改变的影响 正常组肾组织结构正常,未见明显病变;模型组出现典型的肾小球系膜细胞弥漫性增生、肾小管上皮细胞排列紊乱伴空泡变性及炎症细胞浸润病理损伤。经四妙散各剂量及别嘌醇干预后,上述病理改变均呈现不同程度的改善,但四妙散低剂量对改善炎症浸润效果不显著。见图1。

3.3 四妙散对肥胖合并HUA大鼠IL-1 β 、TNF- α 、IL-6含量的影响 与正常组比较,模型组大鼠血清中IL-1 β 、TNF- α 、IL-6含量显著升高($P<0.01$);与模型组比较,四妙散高剂量组、别嘌醇组中IL-1 β 、TNF- α 、IL-6炎症因子水平明显降低($P<0.01$),四妙散低剂量组TNF- α 明显降低($P<0.05$),四妙散中剂量组IL-1 β 、TNF- α 明显降低($P<0.05, P<0.01$)。见表4。

大鼠肾脏组织中Nephrin、Bcl-2 mRNA的表达显著降低($P<0.01$),GRP78、PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP、Bax mRNA的表达水平显著升高($P<0.01$);与模型

组比较,四妙散中、高剂量组 Nephrin mRNA 表达水平明显升高($P<0.05$, $P<0.01$);四妙散中、高剂量组和别嘌醇组 Bcl-2 蛋白的水平明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),GRP78、PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP、Bax 蛋白的表达水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。见表 5。

表 5 四妙散对肥胖合并 HUA 大鼠肾脏组织 Nephrin、GRP78、PERK、eIF2 α 、ATF4、CHOP、Bax、Bcl-2 mRNA 表达的影响($\bar{x}\pm s$, $n=3$)
Table 5 Effect of Simiaosan on mRNA expressions of Nephrin, GRP78, PERK, eIF2 α , ATF4, CHOP, Bax and Bcl-2 in rats kidney of obesity combined with HUA ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	Nephrin	GRP78	PERK	eIF2 α
正常组		1.009±0.171	1.001±0.073	1.000±0.024	1.000±0.049
模型组		0.440±0.019 ¹⁾	1.830±0.080 ¹⁾	1.611±0.074 ¹⁾	1.661±0.068 ¹⁾
四妙散低剂量组	1.09	0.578±0.016	1.670±0.086	1.387±0.058 ³⁾	1.487±0.058 ²⁾
四妙散中剂量组	2.19	0.668±0.006 ²⁾	1.422±0.029 ³⁾	1.215±0.033 ³⁾	1.392±0.046 ³⁾
四妙散高剂量组	4.37	0.825±0.063 ³⁾	1.175±0.037 ³⁾	1.062±0.070 ³⁾	1.206±0.066 ³⁾
别嘌醇组	0.02	0.613±0.022	1.474±0.027 ³⁾	1.316±0.063 ³⁾	1.386±0.078 ³⁾

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ATF4	CHOP	Bax	Bcl-2
正常组		1.070±0.118	1.000±0.043	1.000±0.054	1.000±0.051
模型组		2.008±0.087 ¹⁾	2.006±0.030 ¹⁾	1.860±0.059 ¹⁾	0.448±0.010 ¹⁾
四妙散低剂量组	1.09	1.678±0.079 ²⁾	1.580±0.072 ³⁾	1.492±0.0723 ³⁾	0.529±0.025
四妙散中剂量组	2.19	1.543±0.177 ³⁾	1.448±0.160 ³⁾	1.300±0.017 ³⁾	0.575±0.050 ²⁾
四妙散高剂量组	4.37	1.397±0.089 ³⁾	1.149±0.062 ³⁾	1.167±0.039 ³⁾	0.763±0.048 ³⁾
别嘌醇组	0.02	1.478±0.056 ³⁾	1.442±0.030 ³⁾	1.488±0.042 ³⁾	0.614±0.023 ³⁾

3.5 四妙散对肥胖合并 HUA 大鼠肾脏组织 Nephrin、GRP78、PERK、p-PERK、eIF2 α 、p-eIF2 α 、ATF4、CHOP、Bax、Bcl-2 蛋白表达的影响 与正常组比较,模型组大鼠肾脏组织中 Nephrin 和 Bcl-2 蛋白的表达水平显著降低($P<0.01$),GRP78、p-PERK/PERK、p-eIF2 α /eIF2 α 、ATF4、CHOP、Bax 蛋白的表

达水平显著升高($P<0.01$);与模型组比较,四妙散低、中、高剂量组和别嘌醇组中 Nephrin、Bcl-2 表达水平显著升高($P<0.01$);GRP78、CHOP、p-PERK/PERK、p-eIF2 α /eIF2 α 、ATF4、Bax 蛋白的表达水平明显降低($P<0.05$, $P<0.01$),其中四妙散高剂量组的效果最佳。见表 6、图 2。

表 6 四妙散对肥胖合并 HUA 大鼠肾脏组织 Nephrin、GRP78、PERK、p-PERK、eIF2 α 、p-eIF2 α 、ATF4、CHOP、Bax、Bcl-2 蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Table 6 Effect of Simiaosan on Nephrin, GRP78, PERK, p-PERK, eIF2 α , p-eIF2 α , ATF4, CHOP, Bax and Bcl-2 proteins in rats kidney of obesity combined with HUA ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	Nephrin/ β -actin	GRP78/ β -actin	p-PERK/PERK	p-eIF2/eIF2 α
正常组		0.856±0.006	0.167±0.007	0.160±0.009	0.783±0.037
模型组		0.316±0.006 ¹⁾	0.923±0.052 ¹⁾	0.970±0.046 ¹⁾	0.749±0.033 ¹⁾
四妙散低剂量组	1.09	0.445±0.003 ³⁾	0.799±0.036 ³⁾	0.783±0.037 ³⁾	0.433±0.020
四妙散中剂量组	2.19	0.633±0.008 ³⁾	0.633±0.030 ³⁾	0.749±0.033 ³⁾	0.672±0.034 ²⁾
四妙散高剂量组	4.37	0.720±0.005 ³⁾	0.416±0.019 ³⁾	0.433±0.020 ³⁾	0.433±0.020 ³⁾
别嘌醇组	0.02	0.575±0.007 ³⁾	0.724±0.038 ³⁾	0.672±0.034 ³⁾	0.672±0.034 ²⁾

组别	剂量/g·kg ⁻¹	ATF4/ β -actin	CHOP/ β -actin	Bax/ β -actin	Bcl-2/ β -actin
正常组		0.305±0.014	0.301±0.023	0.225±0.014	0.959±0.068
模型组		1.065±0.046 ¹⁾	0.936±0.078 ¹⁾	1.057±0.074 ¹⁾	0.247±0.017 ¹⁾
四妙散低剂量组	1.09	0.772±0.036 ³⁾	0.800±0.064	0.853±0.056 ²⁾	0.490±0.034 ³⁾
四妙散中剂量组	2.19	0.644±0.031 ³⁾	0.538±0.044 ³⁾	0.756±0.050 ²⁾	0.894±0.070 ³⁾
四妙散高剂量组	4.37	0.393±0.019 ³⁾	0.406±0.030 ³⁾	0.457±0.027 ³⁾	0.946±0.065 ³⁾
别嘌醇组	0.02	0.626±0.031 ³⁾	0.566±0.047 ³⁾	0.753±0.050 ³⁾	0.876±0.065 ³⁾

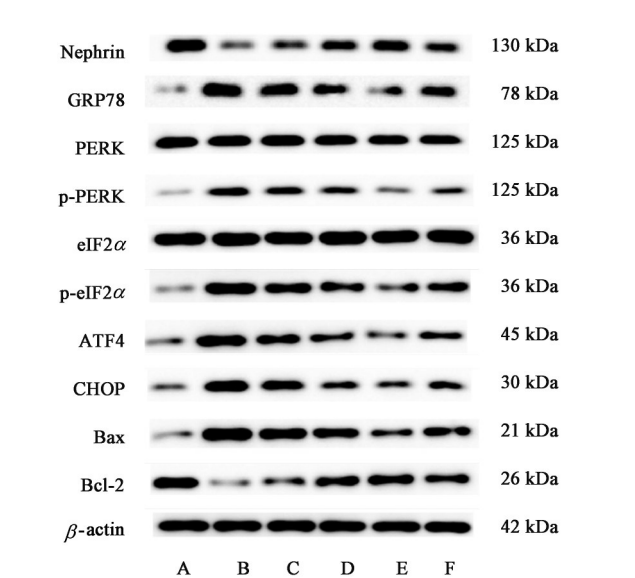


图2 大鼠肾脏组织 Nephrin、GRP78、PERK、p-PERK、eIF2α、p-eIF2α、ATF4、CHOP、Bax、Bcl-2 蛋白表达电泳
Fig. 2 Electrophoresis of Nephrin, GRP78, PERK, p-PERK, eIF2α, p-eIF2α, ATF4, CHOP, Bax, Bcl-2 proteins expression in rat kidney tissue

3.6 四妙散对肥胖合并HUA大鼠肾脏组织GRP78、CHOP、Nephrin表达的影响 与正常组比

较,模型组大鼠肾脏组织中GRP78、CHOP蛋白的表达显著增强($P<0.01$),Nephrin蛋白的表达显著减弱($P<0.01$);与模型组比较,四妙散低、中、高剂量组和别嘌醇组大鼠肾脏组织中GRP78、CHOP蛋白的表达明显减弱($P<0.05, P<0.01$),Nephrin蛋白的表达显著增强($P<0.01$),且四妙散高剂量组的效果较佳。见图3、表7。

4 讨论

肥胖合并HUA作为一种复杂的代谢紊乱性疾病,有研究表明,肥胖患者尿酸肾脏清除率降低,同时脂肪组织和黄嘌呤氧化酶活性增加会促进尿酸合成^[19]。HUA是肾损伤的独立危险因素,并能促进慢性肾脏病的进展^[20],肥胖合并HUA诱发的肾脏并发症已成为影响该类患者生活质量的重要因素,近年来备受关注^[21]。中医学认为,饮食不节损伤脾胃,脾失健运,聚湿为浊,外泛形体;湿浊内蕴,久则累及于肾,肾失开阖,浊毒无以排泄。二者交互积而化热,湿热下注,气机阳滞为本病主要致病特点。四妙散作为经典名方,临床广泛应用于湿热下注诸证^[22]。本研究通过构建肥胖合并HUA大鼠模型,

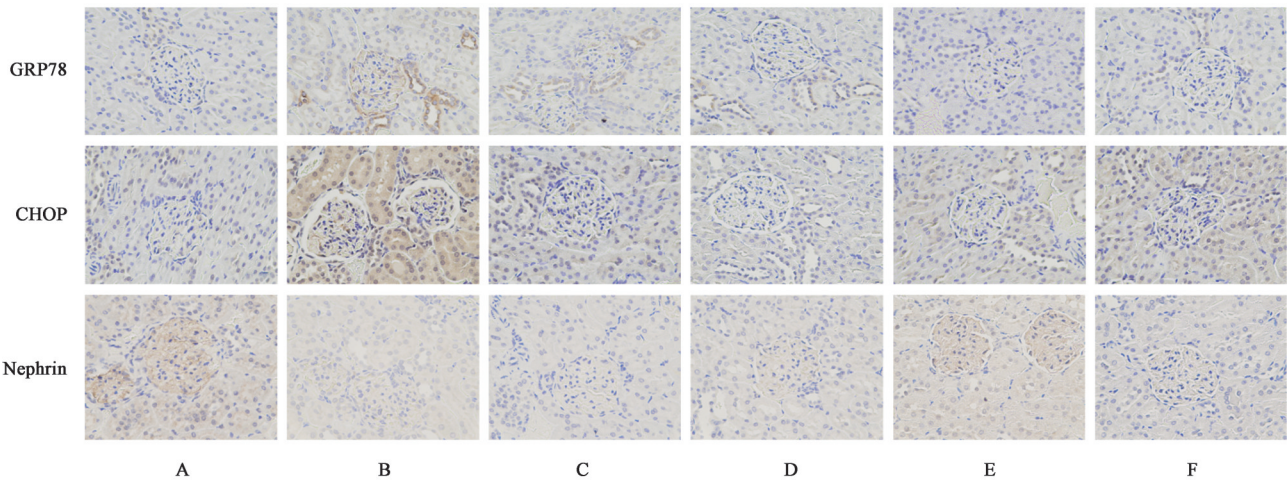


图3 四妙散对肥胖合并HUA大鼠肾脏组织GRP78、CHOP、Nephrin蛋白定位表达的影响(免疫组化,×400)
Fig. 3 Effect of Simiaosan on GRP78, CHOP, Nephrin protein localization expression in rats renal tissues of obesity combined with HUA (IHC, ×400)

表7 四妙散对肥胖合并HUA大鼠肾脏组织蛋白定位表达的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	GRP78	CHOP	Nephrin
正常组		6.229±0.553	7.827±0.353	67.350±3.511
模型组		55.475±3.012 ¹⁾	62.983±1.456 ¹⁾	10.869±0.806 ¹⁾
四妙散低剂量组	1.09	48.608±1.271 ²⁾	54.038±3.894 ³⁾	18.683±1.268 ³⁾
四妙散中剂量组	2.19	38.592±3.947 ³⁾	46.284±1.853 ³⁾	25.685±1.698 ³⁾
四妙散高剂量组	4.37	25.462±0.628 ³⁾	37.201±2.023 ³⁾	41.840±2.529 ³⁾
别嘌醇组	0.02	34.772±2.329 ³⁾	46.776±1.034 ³⁾	20.070±0.723 ³⁾

探讨四妙散的干预作用发现,经四妙散干预后,模型大鼠SUA、SCr、24 h UPT、ACR、TC、TG、LDL-C均显著降低,肾脏病理改变显著好转,可见足细胞损伤明显恢复,以高剂量组效果最为显著,呈现剂量依赖。提示其在治疗肥胖合并高尿酸引起的肾损伤中具有潜在效力,进一步挖掘其具体干预机制有望为临床防治肥胖合并HUA引起的肾损伤提供实验依据。

足细胞损伤在高尿酸相关肾损伤中起重要作用,导致白蛋白排泄增加^[23]。足细胞是附着于肾小球基底膜外侧的终末分化上皮细胞,其细胞结构及裂孔隔膜,对于保障肾小球滤过屏障具有决定性作用^[24-25]。Nephrin作为足细胞特异性蛋白,是裂孔膜的核心组成部分^[26],其表达下降是足细胞损伤的早期事件,可导致细胞骨架紊乱、足突融合,最终引发蛋白尿产生及随后的肾损伤^[27]。相关研究指出,四妙散可改善HUA肾病患者的临床症状^[28]。本研究结果亦显示,经四妙散干预后足细胞标志蛋白Nephrin表达显著增加,肾脏病理情况改善,肾脏组织系膜细胞增生减轻、炎症细胞浸润减少及肾小管空泡样变减弱,这与既往研究结果保持一致。

HE等^[29]研究发现ERS参与HUA诱导的肾损伤。现有研究表明,内质网是真核细胞中的动态细胞器,由与核膜相连的扁平囊泡网络构成^[30],参与调控蛋白质稳态、脂质代谢及糖异生等多项关键生理功能^[31]。当机体受到外界不良因素刺激时,蛋白质折叠与加工出现异常,导致未折叠蛋白在内质网腔内堆积,进而引发ERS^[32]。肾脏的蛋白质合成量约占体质量的42%^[33],大量的蛋白质合成意味着肾脏对ERS高度敏感。当高糖、高脂及氧化应激等不利因素刺激肾脏时,会触发ERS,引发级联反应,导致脂质合成及代谢紊乱,进而引起多种肾脏疾病^[34-36]。GRP78是内质网分子伴侣,在ERS激活时与内质网膜上的应激感应蛋白解离,进而促进蛋白质的正确折叠、组装、转运及修饰^[37-38]。在严重的ERS条件下,GRP78与PERK解离,PERK发生二聚化及自身磷酸化,进而磷酸化eIF2 α ,上调ATF4蛋白表达^[39]。该过程是UPR的关键环节,并与细胞凋亡和自噬相关基因的调控密切相关^[40]。CHOP作为ERS介导凋亡的关键因子^[41]。可通过下调抗凋亡蛋白Bcl-2、上调促凋亡蛋白Bax,增强细胞对凋亡的敏感性^[37]。研究表明,在糖尿病肾病中,血清GRP78、CHOP浓度显著升高。另有研究表明,在肥胖大鼠中,PERK作为ERS的标志物,其磷酸化水平

升高^[42],抑制PERK可减少ATF4表达,从而下调脂肪生成^[43]。ATF4作为转录因子,可上调包括CHOP在内的多个促凋亡基因表达。可见GRP78/CHOP-ERS轴介导的足细胞凋亡可能是靶向肥胖合并HUA的潜在干预机制。本研究结果表明,与正常组比较,模型组中p-PERK、p-eIF2 α 及ATF4的蛋白水平均显著上升,下游效应分子CHOP的表达大幅增加,经四妙散干预后,ERS标志蛋白GRP78表达下降,PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP信号通路的活化被有效抑制,同时Bcl-2水平升高而Bax表达降低,凋亡平衡得以改善。研究发现小檗碱作为四妙散组成中黄柏的活性成分之一^[43],可通过抑制ERS及其下游的GRP78/CHOP等凋亡通路,显著减轻足细胞凋亡与损伤,并在急性肾损伤、慢性肾病等多种模型中发挥肾脏保护作用^[44-45],与课题组研究结果一致。

综上所述,四妙散可能通过调控GRP78/CHOP-ERS轴,抑制肥胖合并HUA的足细胞凋亡,缓解肾损伤,改善肾功能。然而,该方中各成分如何作用于该通路的具体分子靶点尚未明。今后研究将进一步深入探索四妙散中具体何种活性成分起主导作用,以及是否存在其他信号途径协同作用,以期为该方临床推广应用提供更为充分的科学基础。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] PERDOMO C M, COHEN R V, SUMITHRAN P, et al. Contemporary medical, device, and surgical therapies for obesity in adults[J]. *Lancet*, 2023, 401(10382): 1116-1130.
- [2] SONG S, LOU Y, MAO Y, et al. Alteration of gut microbiome and correlated amino acid metabolism contribute to hyperuricemia and Th17-driven inflammation in Uox-KO mice[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 804306.
- [3] LIU S, LIN X, TAO M, et al. Efficacy and safety of orlistat in male patients with overweight/obesity and hyperuricemia: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 77.
- [4] HE H, GUO P, HE J, et al. Prevalence of hyperuricemia and the population attributable fraction of modifiable risk factors: Evidence from a general population cohort in China[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 936717.
- [5] RAN Z, XUE X, HAN L, et al. Decrease in serum urate level is associated with loss of visceral fat in male gout patients[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 724822.
- [6] YANG H, YING J, ZU T, et al. Insights into renal damage in hyperuricemia: Focus on renal protection (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2025, 31(3): 59.
- [7] LIANG L, MENG Z, ZHANG F, et al. *Lactobacillus gasseri* LG08 and *Leuconostoc mesenteroides* LM58 exert preventive

- effect on the development of hyperuricemia by repairing antioxidant system and intestinal flora balance [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1211831.
- [8] MORITO N, USUI T, ISHIBASHI S, et al. Podocyte-specific transcription factors: Could MafB become a therapeutic target for kidney disease? [J]. *Intern Med*, 2023, 62(1): 11-19.
- [9] LV J, YU H, DU S, et al. Targeting endoplasmic reticulum stress: An innovative therapeutic strategy for podocyte-related kidney diseases [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 95.
- [10] BONSIGNORE G, MARTINOTTI S, RANZATO E. Endoplasmic reticulum stress and cancer: Could unfolded protein response be a druggable target for cancer therapy? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1566.
- [11] ZHAO J Y, WU Y B. Huaier extract attenuates acute kidney injury to chronic kidney disease transition by inhibiting endoplasmic reticulum stress and apoptosis via miR-1271 upregulation [J]. *Biomed Res Int*, 2020, doi: 10.1155/2020/9029868.
- [12] CAI X, BAO L, DAI X, et al. Quercetin protects RAW264. 7 macrophages from glucosamine-induced apoptosis and lipid accumulation via the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7545-7553.
- [13] CAI Y, LIU Y, WANG S, et al. Exploration of the renoprotective effect of Yi-Shen-Hua-Shi granules on db/db mice and the mechanism of podocyte apoptosis based on the GRP78/CHOP signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1586333.
- [14] 李佳, 李佳韵, 王絮, 等. 基于 NOX4/TGF- β /Smads 信号通路探讨四妙散改善高尿酸血症大鼠肾脏纤维化的作用机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2026, doi: 21. 1546. R. 20260209. 0912. 002.
- LI J, LI J Y, WANG X, et al. Mechanism of Simiao San in improving renal fibrosis in hyperuricemia rats based on NOX4/TGF- β /Smads signaling pathway [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2026, doi: 21. 1546. R. 20260209. 0912. 002.
- [15] WU G, WANG X, DONG H, et al. Coix seed oil alleviates hyperuricemia in mice by ameliorating oxidative stress and intestinal microbial composition [J]. *Nutrients*, 2025, 17(10): 1679.
- [16] WU G, DONG H, LI T, et al. Dietary oligosaccharides isolated from coix seed mitigate hyperuricemia through modulation of lipid metabolites and intestinal homeostasis [J]. *J Agric Food Chem*, 2025, 73(7): 4078-4093.
- [17] WANG X, FENG L, LU Y, et al. miR-122/PPAR β axis is involved in hypoxic exercise and modulates fatty acid metabolism in skeletal muscle of obese rats [J]. *Heliyon*, 2024, 10(4): e26572.
- [18] LIU M, SHEN J, CHEN X, et al. Evaluating renal injury characteristics in different rat models of hyperuricemia and elucidating pathological molecular mechanisms via serum metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1433991.
- [19] ARAÚJO INTCHASSO ADOTEY S A, ZHANG Q, CHEN M, et al. Correlation between Chinese visceral adiposity index and serum uric acid levels in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1479662.
- [20] XIONG C, DENG J, WANG X, et al. Pharmacologic targeting of BET proteins attenuates hyperuricemic nephropathy in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 636154.
- [21] JIN L, YE H, PAN M, et al. Kruppel-like factor 4 improves obesity-related nephropathy through increasing mitochondrial biogenesis and activities [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1200-1207.
- [22] QIN X, SUN K, XU W, et al. An evidence-based guideline on treating lumbar disc herniation with traditional Chinese medicine [J]. *J Evid Based Med*, 2024, 17(1): 187-206.
- [23] ASAKAWA S, SHIBATA S, MORIMOTO C, et al. Podocyte injury and albuminuria in experimental hyperuricemic model rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, doi: 10.1155/2017/3759153.
- [24] XI G, LAMBA S A, MYSH M, et al. Oxidative stress contributes to slit diaphragm defects caused by disruption of endocytosis [J]. *Kidney Int Rep*, 2024, 9(2): 451-463.
- [25] LIU Y, ZOU M, WANG Y. The lipid-oxidative stress axis: Novel therapeutic targets for podocytopathy [J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 12505-12532.
- [26] TIAN X, BUNDA P, ISHIBE S. Podocyte endocytosis in regulating the glomerular filtration barrier [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 801837.
- [27] RAMASAMY C, NEELAMEGAM K, RAMACHANDRAN S, et al. Podocyte cell-specific Nrpl is required for blood pressure and renal homeostasis in male and female mice: Role of sex-specific differences [J]. *Physiol Genomics*, 2024, 56(10): 672-690.
- [28] 邓承龙, 刘倩, 欧阳美萍, 等. 基于“态靶辨证”分析四妙散加减对高尿酸血症肾病的作用 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(34): 138-141.
- DENG C L, LIU Q, OUYANG M P, et al. Analysis of the effect of modified Simiao San on hyperuricemic nephropathy based on "state-target syndrome differentiation" [J]. *China Med Herald*, 2020, 17(34): 138-141.
- [29] HE L, FAN Y, XIAO W, et al. Febuxostat attenuates ER stress mediated kidney injury in a rat model of hyperuricemic nephropathy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(67): 111295-111308.
- [30] ZHANG J, GUO J, YANG N, et al. Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in liver injury [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12): 1051.
- [31] LEMMER I L, WILLEMSSEN N, HILAL N, et al. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders [J]. *Mol Metab*, 2021, 47: 101169.
- [32] PATEL J, PARAB S B, DOSHI G M. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response in ischemic nephropathy: Pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies [J]. *Pathol Res Pract*, 2026, 279: 156367.
- [33] MADHUSUDHAN T, WANG H, DONG W, et al. Defective

- podocyte insulin signalling through p85-XBP1 promotes ATF6-dependent maladaptive ER-stress response in diabetic nephropathy[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6496.
- [34] LIU Z, NAN P, GONG Y, et al. Endoplasmic reticulum stress-triggered ferroptosis via the XBP1-Hrd1-Nrf2 pathway induces EMT progression in diabetic nephropathy[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 164: 114897.
- [35] HABSHI T, SHELKE V, KALE A, et al. Role of endoplasmic reticulum stress and autophagy in the transition from acute kidney injury to chronic kidney disease[J]. J Cell Physiol, 2023, 238(1): 82-93.
- [36] ZHOU X, LI Z, REN F, et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in renal lipid metabolism[J]. Exp Cell Res, 2025, 446(1): 114463.
- [37] SAPTARSHI N, PORTER L F, PARAOAN L. PERK/EIF2AK3 integrates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis, oxidative stress and autophagy responses in immortalised retinal pigment epithelial cells[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 13324.
- [38] PAZI M B, BELAN D V, KOMAROVA E Y, et al. Intranasal administration of GRP78 protein (HSPA5) confers neuroprotection in a lactacystin-induced rat model of Parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(7): 3951.
- [39] LUO Y, HU N, ZHAO Y, et al. Resveratrol-mediated activation of SIRT1 inhibits the PERK-eIF2 α -ATF4 pathway and mitigates bupivacaine-induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. Exp Ther Med, 2023, 26(3): 433.
- [40] PANDA D K, BAI X, ZHANG Y, et al. SCF-SKP2 E3 ubiquitin ligase links mTORC1/ER stress/ISR with YAP activation in murine renal cystogenesis[J]. J Clin Invest, 2022, 132(24): e153943.
- [41] TANG S, WU X, DAI Q, et al. Vitamin D receptor attenuate ischemia-reperfusion kidney injury via inhibiting ATF4[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 158.
- [42] KIM G, LEE J, HA J, et al. Endoplasmic reticulum stress and its impact on adipogenesis: Molecular mechanisms implicated[J]. Nutrients, 2023, 15(24): 5082.
- [43] KO J, KIM J Y, KYOUNG CHAE M, et al. PERK mediates oxidative stress and adipogenesis in Graves' orbitopathy pathogenesis[J]. J Mol Endocrinol, 2021, 66(4): 313-323.
- [44] YARMOHAMMADI F, HAYES A W, KARIMI G. The therapeutic effect of berberine against different diseases: A review on the involvement of the endoplasmic reticulum stress[J]. Phytother Res, 2022, 36(8): 3215-3231.
- [45] WANG B, XU X, HE X, et al. Berberine improved aldosterone-induced podocyte injury via inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress pathways both *in vivo* and *in vitro*[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(1): 217-228.
- [责任编辑 周冰冰]