白藜芦醇抑制PERK/eIF2α通路改善尿酸性肾病大鼠肾损伤的机制研究Δ

陈燕华[1*]，张继波[2#]，龙　利[2]，余建峰[2]，徐　敏[2]，刘　浩[2]（1.湖北省妇幼保健院中西医结合科，武汉　430070；2.湖北省第三人民医院中西医结合肾病风湿科，武汉　430033）

中图分类号　R692.5；R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）20-2679-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.20.09

摘　要　目的　探讨白藜芦醇通过抑制蛋白激酶R样内质网激酶（PERK）/真核翻译起始因子2α（eIF2α）通路改善尿酸性肾病（UAN）大鼠肾损伤的机制。**方法**　采用腺嘌呤+氧嗪酸钾灌胃的方式构建UAN大鼠模型，并将其分为UAN模型组、阳性对照组（别嘌醇10 mg/kg）、白藜芦醇组（100 mg/kg）、白藜芦醇+衣霉素组（白藜芦醇100 mg/kg+PERK激活剂衣霉素1 mg/kg），另设对照组（未造模），每组6只。各组大鼠灌胃、腹腔注射相应药液和（或）生理盐水，每天1次，连续28 d。检测各组大鼠肾功能相关指标（24 h尿蛋白定量和血清中尿酸、肌酐、血尿素氮）含量、炎症相关指标[白细胞介素6（IL-6）、IL-18、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、IL-10、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3（NLRP3）]水平；观察其肾组织病理改变，并进行肾小管损伤评分、炎症浸润评分和系膜基质增生程度评估；检测其肾组织内中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）、肾损伤分子1（KIM-1）mRNA的表达水平以及PERK/eIF2α通路相关蛋白的表达情况。**结果**　与对照组比较，UAN模型组大鼠肾小管损伤、炎症细胞浸润、系膜基质增生明显；其肾功能指标含量，IL-6、IL-18、TNF-α、NLRP3水平，肾小管损伤和炎症浸润评分，系膜基质增生程度，NGAL、KIM-1 mRNA的表达，PERK、eIF2α蛋白的磷酸化水平，以及活化转录因子4、C/EBP同源蛋白的表达均显著升高或上调，而IL-10水平显著降低（$P<0.05$）；与UAN模型组比较，白藜芦醇组和阳性对照组大鼠上述指标均显著改善（$P<0.05$）。衣霉素可显著逆转白藜芦醇对上述各定量指标的改善作用（$P<0.05$）。**结论**　白藜芦醇可减轻UAN大鼠肾组织炎症反应，改善肾小管损伤及肾功能；上述作用可能与抑制PERK/eIF2α通路介导的内质网应激有关。

关键词　白藜芦醇；尿酸性肾病；肾小管损伤；内质网应激；PERK/eIF2α通路

Mechanistic study on resveratrol alleviating renal injury in rats with uric acid nephropathy by inhibiting the PERK/eIF2α pathway

CHEN Yanhua[1], ZHANG Jibo[2], LONG Li[2], YU Jianfeng[2], XU Min[2], LIU Hao[2] (1. Dept. of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hubei Maternal and Child Health Hospital, Wuhan 430070, China; 2. Dept. of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Nephrology and Rheumatology, The Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan 430033, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the mechanism by which resveratrol improves renal injury in rats with uric acid nephropathy (UAN) through inhibition of the protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)/eukaryotic translation initiation factor 2α (eIF2α) pathway. **METHODS** A UAN rat model was established via oral administration of adenine plus potassium oxonate, and the rats were divided into a UAN model group, a positive control group (allopurinol 10 mg/kg), a resveratrol group (100 mg/kg), and a resveratrol+tunicamycin group [resveratrol 100 mg/kg+tunicamycin (PERK activator) 1 mg/kg]. A control group (without modeling) was also established, with 6 rats in each group. Rats in each group were administered the corresponding drug solution and/or normal saline via gavage or intraperitoneal injection once daily for 28 consecutive days. The contents of renal function-related parameters (24-hour urinary total protein, and uric acid, creatinine and blood urea nitrogen in serum), the levels of inflammation-related markers [interleukin-6 (IL-6), IL-18, tumor necrosis factor-α (TNF-α), IL-10, and nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3 (NLRP3)], and pathological changes in renal tissue were determined, and the score for tubular damage, the score for inflammatory infiltration, and the degree of mesangial proliferation were assessed. The mRNA expressions of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1), as well as the expressions of proteins associated with the PERK/eIF2α pathway, were measured in renal tissue from each group. **RESULTS** Compared with the control group, rats in the UAN model

Δ **基金项目**　湖北省中医药管理局中医药科研项目（No. ZY2025L045）；湖北省时珍人才工程项目（No.鄂卫函〔2024〕256号）

＊**第一作者**　主治医师，硕士。研究方向：中西医结合疑难病诊治。E-mail：qycyaa@163.com

＃**通信作者**　副主任医师，硕士。研究方向：中西医结合肾脏病诊治。E-mail：dwaaa1@163.com

group exhibited marked tubular damage, inflammatory cell infiltration, and mesangial proliferation. The contents of renal function-related parameters, levels of IL-6, IL-18, TNF-α and NLRP3, scores for tubular damage and inflammatory infiltration, degree of mesangial proliferation, mRNA expressions of NGAL and KIM-1, and phosphorylation levels of PERK and eIF2α, as well as the expressions of activating transcription factor 4 and C/EBP homologous protein, were all significantly increased or upregulated, while IL-10 levels were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the UAN model group, the resveratrol group and the positive control group showed significant improvements in all of the aforementioned parameters ($P<0.05$). Tunicamycin could significantly reverse the beneficial effects of resveratrol on all quantitative parameters ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Resveratrol can reduce inflammatory responses in renal tissue of UAN rats, and improve tubular damage and renal function. These effects may be related to the inhibition of endoplasmic reticulum stress mediated by the PERK/eIF2α pathway.

KEYWORDS resveratrol; uric acid nephropathy; tubular damage; endoplasmic reticulum stress; PERK/eIF2α pathway

尿酸性肾病（uric acid nephropathy，UAN）是由体内尿酸（uric acid，UA）代谢紊乱引发的一类继发性肾脏疾病，严重者可进展为终末期肾病，对患者健康造成严重威胁[1]。近年来，UAN的发病率呈逐年上升趋势，已成为影响公众健康的重要疾病之一[2]。肾小管损伤作为UAN发病的关键环节，其机制复杂，涉及内质网应激、炎症反应等多个病理过程[3]。研究发现，内质网应激在肾小管损伤中发挥重要作用：当细胞受到刺激后，内质网稳态被打破，进而激活包含蛋白激酶R样内质网激酶（protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase，PERK）/真核翻译起始因子2α（eukaryotic translation initiation factor 2α，eIF2α）在内的一系列信号通路[4]。研究显示，激活的PERK/eIF2α通路可通过加剧内质网应激和炎症反应，进而加重肾小管损伤[5]。可见，寻找靶向该通路的有效干预措施成为UAN研究的重点之一。

白藜芦醇是一种天然的多酚类化合物，可通过调节肠道菌群组成、促进UA代谢来减轻高尿酸血症模型动物的肾脏损伤[6－7]。已有研究证实，该成分可抑制PERK/eIF2α通路，从而减轻内质网应激、抑制大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤细胞PC12凋亡[8]。基于上述研究基础，本研究拟构建UAN大鼠模型，初步探讨白藜芦醇对UAN大鼠肾小管损伤的影响，并探究该作用与PERK/eIF2α通路的关联，旨在为UAN的防治提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

Model 680型酶标仪、ChemiDoc MP型发光成像系统均购自美国Bio-Rad公司；AU5800型全自动生化分析仪购自美国Beckman Coulter公司；StepOnePlus型实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应（RT-qPCR）仪购自美国Applied Biosystems公司；BX53型显微镜购自日本Olympus公司。

1.2 主要药品与试剂

腺嘌呤（对照品，批号HY-B0152，纯度99.99%）、氧嗪酸钾（对照品，批号HY-17511，纯度99.94%）、白藜芦醇（对照品，批号HY-16561，纯度99.95%）、PERK激活剂衣霉素（对照品，批号HY-A0098，纯度99.88%）、别嘌醇（阳性对照药，批号HY-B0219R，纯度99.97%）均购自美国MCE公司；UA、肌酐（creatinine，Cre）、血尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）、24 h尿蛋白定量（24-hour urinary total protein，24 h-UTP）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）、IL-18、IL-10、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3（nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3，NLRP3）检测试剂盒（批号分别为ml076363、ml300870、ml076478、ml064267、ml064292、ml107045、ml037371、ml002953、ml059449）均购自上海酶联生物科技有限公司；兔抗磷酸化PERK（phosphorylated PERK，p-PERK）、PERK、磷酸化eIF2α（phosphorylated eIF2α，p-eIF2α）、eIF2α、活化转录因子4（activating transcription factor 4，ATF4）、C/EBP同源蛋白（C/EBP homologous protein，CHOP）、β-肌动蛋白（β-actin）单克隆抗体以及山羊抗兔免疫球蛋白G二抗（批号分别为3179、3192、3398、5324、11815、5554、4967、7074）均购自美国CST公司；TRIzol试剂和SYBR Green、苏木精-伊红（HE）染色、过碘酸希夫（periodic acid-Schiff，PAS）染色试剂盒（批号分别为15596026、QPK-201、G1120、G1281）均购自北京索莱宝科技有限公司；RT-qPCR引物由生工生物工程（上海）股份有限公司设计。

1.3 实验动物

SPF级雄性SD大鼠（体重200～220 g）购自武汉万千佳兴生物科技有限公司，动物生产许可证号为SCXK（鄂）2021-0011。所有动物均饲养于温度22～25 ℃、相对湿度40%～60%、每12 h明暗循环的动物房内，自由摄食、饮水。本实验方案经该公司动物伦理委员会批准（文件编号：202503174）。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

取大鼠26只，通过灌胃腺嘌呤+氧嗪酸钾混悬液（以0.5%羧甲基纤维素钠溶液配制，腺嘌呤和氧嗪酸钾的剂量分别为100、300 mg/kg）每天1次、连续4周的方式构建UAN大鼠模型[9]；另取大鼠8只，同步灌胃等体积

0.5%羧甲基纤维素钠溶液，作为对照组。造模结束后，随机取对照组和造模大鼠各2只验证造模情况：若造模大鼠血清UA含量较对照组升高≥2倍且肾组织可见明显的肾小管扩张、炎症细胞浸润等病理改变，则判定造模成功[9]。

取余下24只造模大鼠，随机分为UAN模型组、阳性对照组、白藜芦醇组、白藜芦醇+衣霉素组，每组6只。阳性对照组大鼠灌胃别嘌醇10 mg/kg[10]，每天1次，同时腹腔注射等体积生理盐水；白藜芦醇组大鼠灌胃白藜芦醇100 mg/kg[11]，每天1次，同时腹腔注射等体积生理盐水；白藜芦醇+衣霉素组大鼠灌胃白藜芦醇100 mg/kg 1 h后，再腹腔注射衣霉素1 mg/kg[12]，每天1次；对照组、UAN模型组大鼠灌胃并腹腔注射等体积生理盐水，每天1次；各组均连续干预28 d。别嘌醇、白藜芦醇、衣霉素药液均以0.5%羧甲基纤维素钠溶液配制。

2.2 样本采集及处理

末次给药结束前1 h，将大鼠置于代谢笼中，收集其24 h（末次给药前1 h至末次给药后23 h）尿液，用于24 h-UTP检测。收集尿液后，将大鼠麻醉并采集其腹主动脉血，离心后收集血清，用于肾功能指标含量检测。采血后，将各组大鼠处死，迅速取出其双侧肾脏，将左肾组织于－80 ℃下保存，用于炎症相关指标水平检测及RT-qPCR、Western blot实验；将右肾组织以多聚甲醛固定后，用于HE和PAS染色观察。

2.3 大鼠肾功能、炎症相关指标含量/水平检测

取“2.2”项下各组大鼠尿液样品，按照相应试剂盒说明书方法操作，使用全自动生化分析仪检测其24 h-UTP；取“2.2”项下各组大鼠血清和冻存的肾组织样品，按照对应试剂盒说明书方法操作，使用酶标仪检测其血清中肾功能指标（UA、Cre、BUN）含量以及肾组织中炎症相关指标（IL-6、IL-18、TNF-α、IL-10、NLRP3）水平。

2.4 大鼠肾组织病理损伤观察

取“2.2”项下各组大鼠经固定的肾组织，经脱水、透明、石蜡包埋后制备组织切片（厚度4 μm）；取上述切片适量，经脱蜡、水化后，依次进行苏木精、伊红染色；经脱水后，封片，使用显微镜观察其肾小管结构和炎症细胞浸润情况，并进行肾小管损伤评分和炎症浸润评分。肾小管损伤评分标准如下：肾小管结构完整，上皮细胞排列紧密，无变性坏死，记0分；＜25%的肾小管上皮细胞肿胀、空泡变性，偶见蛋白管型，记1分；25%～50%的肾小管上皮细胞坏死、脱落，管腔扩张，可见蛋白管型，记2分；＞50%的肾小管结构受损，呈广泛坏死或间质纤维化，记3分；肾小管几乎完全坏死，并伴间质纤维化或钙化，记4分[9]。炎症浸润评分标准如下：无炎症细胞浸润，记0分；少量淋巴细胞/单核细胞浸润，记1分；中等数量的炎症细胞浸润，并偶见中性粒细胞，记2分；大量炎症细胞聚集，并伴间质水肿或纤维化，记3分[9]。

另取上述切片适量，依次进行碘酸氧化、希夫试剂染色，再经脱水后封片，使用显微镜观察其系膜基质增生情况，并采用ImageJ软件计算系膜基质增生面积占肾小球总面积的百分比，以评估系膜基质增生程度。

2.5 大鼠肾组织中肾小管损伤指标mRNA表达检测

采用RT-qPCR法检测各组大鼠肾组织中中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（neutrophil gelatinase-associated lipocalin，NGAL）和肾损伤分子1（kidney injury molecule-1，KIM-1）mRNA的表达水平。取“2.2”项下各组大鼠冻存的肾组织适量，采用TRIzol法提取其总RNA，再按照逆转录试剂盒说明书方法将其逆转录为cDNA。以所得cDNA为模板，采用SYBR Green法进行RT-qPCR扩增。反应体系（20 μL）包括：Master Mix 10 μL，正、反向引物各0.8 μL，cDNA 2 μL，无核酶水6.4 μL。反应条件如下：95 ℃预变性30 s；95 ℃变性5 s，57 ℃退火/延伸30 s，循环37次。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算NGAL、KIM-1 mRNA的表达水平，结果以对照组为参照进行归一化处理。NGAL的正、反向引物序列分别为5′-GATGTTGTTATCCTTGAGGCCC-3′、5′-CACTGACTACGACCAGTTTGCC-3′，扩增产物大小为132 bp；KIM-1的正、反向引物序列分别为5′-CTGGAATGGCACTGTTGACATCC-3′、5′-GCAGATGCCAACATAGAAGCCC-3′，扩增产物大小为141 bp；GAPDH的正、反向引物序列分别为5′-GGCATGGACTGTGGTCATGA-3′、5′-TTCACCACCATGGAGAAGGC-3′，扩增产物大小为122 bp。

2.6 大鼠肾组织中PERK/eIF2α通路相关蛋白表达检测

采用Western blot法检测各组大鼠肾组织中PERK/eIF2α通路相关蛋白的表达情况。取“2.2”项下各组大鼠冻存的肾组织适量，以RIPA裂解液裂解提取其总蛋白，以BCA法测定蛋白浓度后，再将蛋白于95 ℃下加热变性。取等量变性蛋白，进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离并转移至聚偏二氟乙烯膜上，以5%脱脂奶粉于室温下封闭1 h；洗膜后，依次加入p-PERK、PERK、p-eIF2α、eIF2α、ATF4、CHOP、β-actin（内参）一抗（稀释比例均为1∶1 000），于4 ℃下孵育过夜；洗膜后，加入相应二抗（稀释比例为1∶5 000），于室温下孵育2 h；洗膜后，以ECL试剂显影、成像。使用ImageJ软件分析各蛋白条带灰度值，以p-PERK与PERK、p-eIF2α与eIF2α的灰度值比值表示PERK、eIF2α蛋白的磷酸化水平，以ATF4与β-actin、CHOP与β-actin的灰度值比值表示ATF4、CHOP蛋白的表达水平。

2.7 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。数据经正态性分布检验（Shapiro-Wilk检验）及方差齐性检验

（Levene检验）后，符合正态分布且方差齐的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用SNK-q检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 白藜芦醇对UAN大鼠肾功能指标的影响

与对照组比较，UAN模型组大鼠24 h-UTP和血清中UA、Cre、BUN含量均显著升高（$P<0.05$）；与UAN模型组比较，白藜芦醇组和阳性对照组大鼠上述指标含量均显著降低（$P<0.05$）；与白藜芦醇组比较，白藜芦醇+衣霉素组大鼠上述指标含量均显著升高（$P<0.05$）。结果见表1。

表1 各组大鼠肾功能指标比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	24 h-UTP/（mg/24 h）	UA/（μmol/L）	Cre/（μmol/L）	BUN/（mmol/L）
对照组	8.26±1.24	125.68±38.65	49.86±11.02	5.87±0.85
UAN模型组	50.12±4.88[a]	452.33±39.62[a]	124.36±14.03[a]	16.20±1.03[a]
白藜芦醇组	15.89±2.16[b]	210.32±35.66[b]	70.24±10.36[b]	9.02±0.97[b]
阳性对照组	17.16±2.54[b]	197.65±34.29[b]	76.98±12.05[b]	8.96±0.89[b]
白藜芦醇+衣霉素组	33.25±3.15[c]	322.15±37.12[c]	91.05±13.08[c]	12.03±1.02[c]
F	128.450	156.320	98.760	145.890
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与UAN模型组比较，$P<0.05$；c：与白藜芦醇组比较，$P<0.05$。

3.2 白藜芦醇对UAN大鼠肾组织中炎症相关指标的影响

与对照组比较，UAN模型组大鼠肾组织中IL-6、IL-18、TNF-α、NLRP3水平均显著升高，IL-10水平显著降低（$P<0.05$）；与UAN模型组比较，白藜芦醇组和阳性对照组大鼠上述指标均显著改善（$P<0.05$）；与白藜芦醇组比较，白藜芦醇+衣霉素组上述指标则被显著逆转（$P<0.05$）。结果见表2。

3.3 白藜芦醇对UAN大鼠肾组织病理损伤的影响

与对照组比较，UAN模型组大鼠肾组织可见明显的肾小管损伤、炎症细胞浸润、系膜基质增生，其肾小管损伤评分、炎症浸润评分以及系膜基质增生程度均显著升高（$P<0.05$）；与UAN模型组比较，白藜芦醇组和阳性对照组大鼠肾组织上述病理损伤均有不同程度改善，其肾小管损伤评分、炎症浸润评分以及系膜基质增生程度均显著降低（$P<0.05$）；与白藜芦醇组比较，白藜芦醇+衣霉素组大鼠肾组织上述病理损伤有所加重，其肾小管损伤评分、炎症浸润评分以及系膜基质增生程度均显著升高（$P<0.05$）。结果见图1、表3。

表2 各组大鼠肾组织中炎症相关指标比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	IL-6/（pg/mg）	IL-18/（pg/mg）	TNF-α/（pg/mg）	IL-10/（pg/mg）	NLRP3/（ng/mg）
对照组	29.33±6.39	31.69±9.02	22.65±6.84	59.65±8.45	18.36±6.54
UAN模型组	157.48±14.36[a]	145.25±13.16[a]	131.65±15.16[a]	17.65±6.98[a]	78.69±15.62[a]
白藜芦醇组	48.36±10.12[b]	68.98±10.12[b]	39.32±9.15[b]	40.69±5.98[b]	34.36±7.69[b]
阳性对照组	54.65±8.65[b]	75.64±11.15[b]	49.12±9.68[b]	37.69±6.99[b]	37.69±8.54[b]
白藜芦醇+衣霉素组	87.21±9.78[c]	97.65±12.65[c]	81.65±7.36[c]	28.69±7.66[c]	50.32±4.16[c]
F	146.570	81.509	112.313	31.581	38.718
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

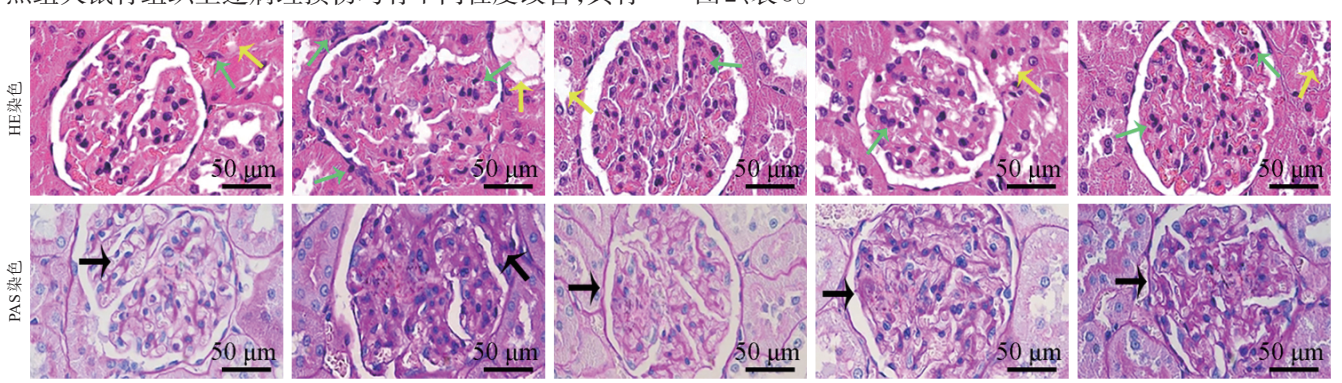
a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与UAN模型组比较，$P<0.05$；c：与白藜芦醇组比较，$P<0.05$。

3.4 白藜芦醇对UAN大鼠肾小管损伤指标mRNA表达的影响

与对照组比较，UAN模型组大鼠肾组织中NGAL、KIM-1 mRNA的表达均显著上调（$P<0.05$）；与UAN模型组比较，白藜芦醇组和阳性对照组大鼠肾组织中NGAL、KIM-1 mRNA的表达均显著下调（$P<0.05$）；与白藜芦醇组比较，白藜芦醇+衣霉素组大鼠上述mRNA的表达均显著上调（$P<0.05$）。结果见表4。

3.5 白藜芦醇对UAN大鼠PERK/eIF2α通路相关蛋白表达的影响

与对照组比较，UAN模型组大鼠肾组织中PERK、eIF2α蛋白的磷酸化水平和ATF4、CHOP蛋白的表达水平均显著升高（$P<0.05$）；与UAN模型组比较，白藜芦醇组和阳性对照组大鼠肾组织中PERK、eIF2α蛋白的磷酸化水平和ATF4、CHOP蛋白的表达水平均显著降低（$P<0.05$）；与白藜芦醇组比较，白藜芦醇+衣霉素组大鼠肾组织PERK、eIF2α蛋白的磷酸化水平和ATF4、CHOP蛋白的表达水平均显著升高（$P<0.05$）。结果见图2、表5。



A.对照组 B.UAN模型组 C.白藜芦醇组 D.阳性对照组 E.白藜芦醇+衣霉素组

绿色箭头：炎症细胞浸润；黄色箭头：肾小管损伤；黑色箭头：系膜基质增生。

图1 各组大鼠肾组织病理损伤的显微图

表3　各组大鼠肾组织肾小管损伤评分、炎症浸润评分以及系膜基质增生程度比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

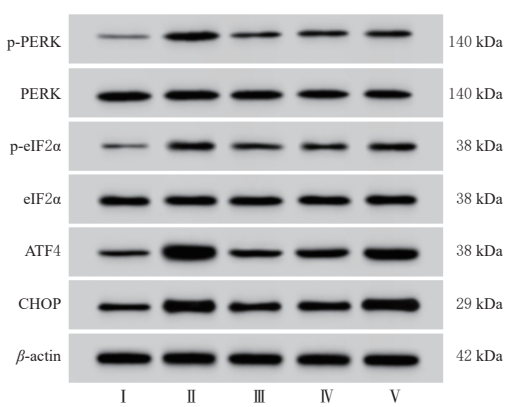
组别	肾小管损伤评分/分	炎症浸润评分/分	系膜基质增生程度/%
对照组	0.49±0.09	0.35±0.07	8.65±1.12
UAN模型组	3.10±0.24[a]	2.47±0.21[a]	44.32±3.28[a]
白藜芦醇组	1.39±0.15[b]	1.02±0.14[b]	15.89±1.64[b]
阳性对照组	1.35±0.16[b]	1.06±0.11[b]	17.02±1.53[b]
白藜芦醇+衣霉素组	2.06±0.17[c]	1.97±0.18[c]	31.65±2.66[c]
F	26.237	26.516	51.474
P	<0.001	<0.001	<0.001

a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与UAN模型组比较，$P<0.05$；c：与白藜芦醇组比较，$P<0.05$。

表4　各组大鼠肾组织中NGAL、KIM-1 mRNA表达情况比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	NGAL mRNA	KIM-1 mRNA
对照组	1.02±0.14	1.01±0.12
UAN模型组	2.32±0.19[a]	2.49±0.18[a]
白藜芦醇组	1.45±0.16[b]	1.50±0.14[b]
阳性对照组	1.57±0.17[b]	1.56±0.11[b]
白藜芦醇+衣霉素组	1.85±0.18[c]	1.97±0.18[c]
F	50.222	72.717
P	<0.001	<0.001

a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与UAN模型组比较，$P<0.05$；c：与白藜芦醇组比较，$P<0.05$。



Ⅰ：对照组；Ⅱ：UAN模型组；Ⅲ：白藜芦醇组；Ⅳ：阳性对照组；Ⅴ：白藜芦醇+衣霉素组。

图2　各组肾组织中PERK/eIF2α通路相关蛋白表达的电泳图

表5　各组肾组织中PERK/eIF2α通路相关蛋白表达情况比较（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	p-PERK/PERK	p-eIF2α/eIF2α	ATF4	CHOP
对照组	0.12±0.04	0.19±0.05	0.30±0.07	0.48±0.09
UAN模型组	0.87±0.09[a]	0.80±0.07[a]	1.74±0.14[a]	1.65±0.15[a]
白藜芦醇组	0.34±0.06[b]	0.47±0.06[b]	0.67±0.08[b]	0.79±0.09[b]
阳性对照组	0.37±0.07[b]	0.51±0.07[b]	0.71±0.10[b]	0.84±0.07[b]
白藜芦醇+衣霉素组	0.61±0.08[c]	0.69±0.07[c]	1.24±0.16[c]	1.48±0.13[c]
F	104.305	125.328	107.613	111.366
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a：与对照组比较，$P<0.05$；b：与UAN模型组比较，$P<0.05$；c：与白藜芦醇组比较，$P<0.05$。

4　讨论

UAN是一种常见的继发性肾脏疾病，尽管目前临床针对UAN主要采用降UA药物干预，但长期使用常伴随胃肠道反应、肝功能损伤等不良反应；同时，临床实践显示，降UA药物治疗虽能降低患者UA，但难以逆转已经存在的肾小管损伤[10,13]。可见，寻找安全、有效的UAN治疗药物具有重要的临床意义。

本研究以腺嘌呤+氧嗪酸钾灌胃的方式构建UAN大鼠模型，可模拟人类UAN病理特征，是目前UAN研究的常用造模方法[9,14]。本研究结果显示，UAN模型组大鼠24 h-UTP和血清中UA、Cre、BUN含量均较对照组显著升高，且肾组织可见明显的肾小管损伤、炎症细胞浸润、系膜基质增生等病理改变，提示UAN模型构建成功，为后续探究白藜芦醇的抗UAN作用奠定了基础。

白藜芦醇作为一种天然的抗炎物质，在多种肾损伤相关疾病中表现出积极作用：在慢性肾脏疾病中，白藜芦醇可调节肠道菌群、抑制炎症通路（如Toll样受体4/核因子κB通路）和改善线粒体自噬，从而减轻肠屏障功能障碍和认知损伤[15-16]。Zhang等[17]研究还发现，白藜芦醇可通过抑制NLRP3炎症小体和Toll样受体4/核因子κB通路来减轻高脂饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠的肾脏炎症、纤维化和UA转运蛋白异常表达，进而改善肾脏病理损伤。与上述研究相似，本研究结果显示，经白藜芦醇干预后，大鼠24 h-UTP和血清中UA、Cre、BUN含量均显著降低，且肾小管损伤、炎症细胞浸润等病理改变均有所改善，其肾小管损伤评分、炎症浸润评分以及系膜基质增生程度均显著降低，提示白藜芦醇可改善UAN大鼠的肾功能并减轻肾组织病理损伤。此外，本研究对大鼠炎症相关指标进行了检测，结果显示，UAN模型组大鼠肾组织中促炎因子（IL-6、IL-18、TNF-α）和炎症相关蛋白（NLRP3）水平均较对照组显著升高，抗炎因子（IL-10）水平则较对照组显著降低；经白藜芦醇干预后，大鼠肾组织中上述促炎因子和炎症相关蛋白水平均显著降低，抗炎因子水平显著升高，提示该成分可减轻UAN大鼠肾组织的炎症反应。

研究指出，NGAL和KIM-1是肾小管损伤的特异性标志物，其mRNA表达水平可反映肾小管损伤程度[18]。本研究结果显示，与对照组比较，UAN模型组大鼠肾组织中NGAL、KIM-1 mRNA的表达均显著上调，提示UAN大鼠存在肾小管损伤，与病理观察结果一致；经白藜芦醇干预后，大鼠肾组织中NGAL、KIM-1 mRNA的表达均显著下调，结合病理观察结果提示，该成分对UAN大鼠的肾小管损伤具有明显的改善作用。

据报道，PERK/eIF2α是与内质网应激相关的重要通路，当发生内质网应激时，PERK被激活，进而磷酸化eIF2α，导致ATF4等转录因子表达上调，最终促进CHOP等促凋亡蛋白的表达，加速细胞损伤[19]。研究表明，PERK/eIF2α通路的过度激活与多种肾脏疾病相关：在六价铬诱导的肾脏损伤中，活化的PERK/eIF2α/ATF4/CHOP通路可激活未折叠蛋白反应，促进氧化应激、炎症反应和细胞凋亡介导的肾小管损伤和肾小球功能障

碍[5]；在肾毒性体外模型中，活化的PERK/eIF2α/ATF4/CHOP通路可触发内质网应激，从而导致肾小管上皮细胞损伤[20]。本研究结果显示，与对照组比较，UAN模型组大鼠肾组织中PERK、eIF2α蛋白的磷酸化水平和ATF4、CHOP蛋白的表达水平均显著升高，表明UAN大鼠肾组织中PERK/eIF2α通路被激活，与上述肾损伤疾病相关研究[5,20]的结果一致；经白藜芦醇干预后，大鼠肾组织中上述蛋白磷酸化/表达水平均显著降低，提示该成分可抑制PERK/eIF2α通路的激活。为进一步探究PERK/eIF2α通路与白藜芦醇肾保护作用的关联，本研究以PERK激活剂衣霉素+白藜芦醇联合干预UAN大鼠，结果显示，衣霉素可显著逆转白藜芦醇对UAN大鼠肾损伤的改善作用，提示白藜芦醇的上述作用可能是通过抑制PERK/eIF2α通路而实现的。

综上所述，白藜芦醇可减轻UAN大鼠肾组织炎症反应，改善其肾小管损伤及肾功能；上述作用可能与抑制PERK/eIF2α通路介导的内质网应激有关。但本研究仅设计单一剂量，难以阐明白藜芦醇的剂量依赖效应，故后续拟设置多个剂量梯度，系统评估其肾保护作用的量效关系。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Ma L S, Shen R Q, Jiao J, et al. Gasdermin D promotes hyperuricemia-induced renal tubular injury through RIG-Ⅰ/caspase-1 pathway[J]. iScience, 2023, 26(12): 108463.

[2] Zhang Y J, Li Q Q, Shi S F, et al. Clinical and pathological characteristics in elderly patients with IgA nephropathy [J]. Clin Kidney J, 2023, 16(11): 1974-1979.

[3] Kan S Y, Hou Q, Yang R X, et al. Inhibition of HDAC6 with CAY10603 alleviates acute and chronic kidney injury by suppressing the ATF6 branch of UPR[J]. Arch Biochem Biophys, 2024, 756: 110009.

[4] Shi C, Zhang Q L, Li Y F, et al. Polyethylene glycol loxenatide protects diabetic kidneys by inhibiting GRP78/PERK/eIF2α pathway, and improves cardiac injury by suppressing TLR4/NF-κB inflammatory pathway[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1): 704.

[5] Alanazi S T, Salama S A, Althobaiti M M, et al. Ferulic acid ameliorates chromium-induced nephrotoxicity: modulation of PERK/eIF2α/ATF4/CHOP, Nrf2, and inflammatory signaling[J]. Biol Trace Elem Res, 2025, 203(11): 5974-5986.

[6] Abdollahi S, Vajdi M, Meshkini F, et al. Resveratrol may mildly improve renal function in the general adult population: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. Nutr Res, 2023, 113: 1-13.

[7] Zhou Y Q, Zeng Y P, Wang R J, et al. Resveratrol improves hyperuricemia and ameliorates renal injury by modulating the gut microbiota[J]. Nutrients, 2024, 16(7): 1086.

[8] Luo Y P, Hu N, Zhao Y, et al. Resveratrol-mediated activation of SIRT1 inhibits the PERK-eIF2α-ATF4 pathway and mitigates bupivacaine-induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. Exp Ther Med, 2023, 26(3): 433.

[9] Yin W, Wang J H, Liang Y M, et al. Neferine targeted the NLRC5/NLRP3 pathway to inhibit M1-type polarization and pyroptosis of macrophages to improve hyperuricemic nephropathy[J]. Curr Mol Med, 2025, 25(1): 90-111.

[10] 朱彦蓉，谢和兵，龚春香，等. 十味乳香散通过调控线粒体自噬对痛风性肾炎大鼠肾损伤的保护作用[J]. 中成药，2024，46(9)：2923-2930.

[11] Xiao B X, Ma W J, Zheng Y, et al. Effects of resveratrol on the inflammatory response and renal injury in hyperuricemic rats[J]. Nutr Res Pract, 2021, 15(1): 26-37.

[12] Shu S Q, Wang H, Zhu J F, et al. Reciprocal regulation between ER stress and autophagy in renal tubular fibrosis and apoptosis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(11): 1016.

[13] Ng D K, Matheson M B, Schwartz G J, et al. Effectiveness of allopurinol on uric acid and pediatric chronic kidney disease severity in the chronic kidney disease in children study[J]. Kidney Med, 2025, 7(7): 101021.

[14] Zhao J, Fu Y, Qiu H B. Effect and mechanism of Plantaginis Semen polysaccharides on intestinal microecology in rats with hyperuricemia[J]. Front Microbiol, 2025, 16: 1555734.

[15] Shao B B, Nong Y F, Lin Y S, et al. Study on the influence and mechanism of resveratrol on cognitive impairment in chronic kidney disease rats through regulating gut microbiota and the TLR4/NFκB pathway[J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 6049-6060.

[16] Zheng C M, Hou Y C, Tsai K W, et al. Resveratrol mitigates uremic toxin-induced intestinal barrier dysfunction in chronic kidney disease by promoting mitophagy and inhibiting apoptosis pathways[J]. Int J Med Sci, 2024, 21(13): 2437-2449.

[17] Zhang X M, Nie Q, Zhang Z M, et al. Resveratrol affects the expression of uric acid transporter by improving inflammation[J]. Mol Med Rep, 2021, 24(2): 564.

[18] Wu Z F, Tan W, Wang C X, et al. TAX1BP1 regulates the apoptosis of renal tubular epithelial cells in ischemia/reperfusion injury via the NF-κB/PMAIP1 signaling pathway[J]. Inflamm Res, 2025, 74(1): 9.

[19] Shi Y N, Yan B Z, Huang R X, et al. Quercetin alleviated cadmium-induced oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and autophagy in chicken kidneys[J]. Environ Pollut, 2025, 385: 127058.

[20] Karaman E F, Abudayyak M, Guler Z R, et al. Effects of Zearalenone on endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via global and gene-specific histone modifications and miRNA-mediated p53-signaling pathway in HEK-293 cells[J]. Chem Biol Interact, 2025, 418: 111585.

（收稿日期：2026-05-29 修回日期：2026-09-30）

（本文责编：张元媛）