复方排石汤剂对草酸钙肾结石模型大鼠保护作用实验研究

狄俊俊[1]，方宗潮[1]，黄敏聪[2]

1. 台州市中西医结合医院，浙江 台州 317200；2. 杭州医学院，浙江 杭州 310000

［摘要］**目的：**观察复方排石汤对草酸钙肾结石模型大鼠的药效，并初步探索其可能机制。**方法：**将42只雄性SD大鼠随机分为6组，即正常对照组、模型对照组、阳性对照组、复方排石汤剂低（0.26 g·mL^{-1}）、中（0.52 g·mL^{-1}）、高（1.03 g·mL^{-1}）剂量组。采用乙二醇和氯化铵试剂联合诱导SD大鼠草酸钙肾结石实验模型，造模同时正常对照组及模型对照组给予饮用水灌胃，阳性对照组给予25%枸橼酸钾溶液灌胃，复方排石汤高、中、低剂量组分别给予复方排石汤剂低、中、高剂量灌胃，干预28 d。试验期间通过观测大鼠体质量等一般体征，检测大鼠血清尿素氮（BUN）、肌酐（SCr）、血钙（Ca^{2+}）以及尿液中尿素氮、肌酐含量及肾组织病理变化程度；评价肾组织中p38 MAPK信号通路的激活［p38磷酸化程度（p-p38/p38）、转化生长因子-β_1（TGF-β_1）、P47-phox水平］情况。**结果：**4周后，模型对照组大鼠血清SCr和BUN水平较正常对照组升高（$P<0.05$）。与模型对照组比较，阳性对照组大鼠给予枸橼酸钾治疗后血清SCr、BUN水平降低（$P<0.05$）；复方排石汤剂中剂量组和复方排石汤剂高剂量组大鼠血清SCr、BUN水平降低（$P<0.05$），复方排石汤剂低剂量组大鼠血清SCr、BUN水平有所降低，但差异无统计学意义（$P>0.05$）。4周后，模型对照组大鼠尿Ca^{2+}和尿草酸含量较正常对照组升高（$P<0.05$），血Ca^{2+}浓度未见显著改变（$P>0.05$）。与模型对照组比较，阳性对照组大鼠尿Ca^{2+}和尿草酸含量降低（$P<0.05$）；复方排石汤剂中剂量组和复方排石汤剂高剂量组大鼠尿Ca^{2+}和尿草酸含量降低（$P<0.05$），复方排石汤剂低剂量组大鼠尿草酸含量降低（$P<0.05$）。4周后，模型对照组大鼠外周血NEUT比例较正常对照组升高（$P<0.05$），LYMPH比例较正常对照组降低（$P<0.05$）。与模型对照组比较，阳性对照组大鼠NEUT比例降低（$P<0.05$），LYMPH比例升高（$P<0.05$）；复方排石汤剂中剂量组和复方排石汤剂高剂量组大鼠NEUT比例降低（$P<0.05$），LYMPH比例升高（$P<0.05$）。模型对照组大鼠肾脏组织p-p38/p38、TGF-β_1、P47-phox水平较正常对照组升高（$P<0.05$）。与模型对照组比较，阳性对照组和复方排石汤剂高剂量组大鼠肾脏p-p38/p38、TGF-β_1、P47-phox水平均降低（$P<0.05$），复方排石汤剂中剂量组仅P47-phox水平降低（$P<0.05$），复方排石汤剂低剂量仅TGF-β_1水平降低（$P<0.05$）。显微镜下观察：模型对照组大鼠肾组织中草酸钙结晶的形成明显，阳性对照组、复方排石汤剂各剂量组草酸钙结晶形成较少。**结论：**复方排石汤剂对草酸钙肾结石模型大鼠具有良好的保护作用，其机制可能与抑制MAPK通路p38磷酸化有关。

［关键词］肾结石；草酸钙；复方排石汤；肾功能；p38 MAPK信号通路

［中图分类号］R285.5；R692.4　　［文献标志码］A　　［文章编号］0256-7415（2025）02-0176-06

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.02.031

Experimental Study on Compound Paishi Decoction for Calcium Oxalate Kidney Stone Model Rats

DI Junjun[1], *FANG Zongchao*[1], *HUANG Mincong*[2]

1. Taizhou Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Taizhou Zhejiang 317200, China; 2. Hangzhou Medical College, Hangzhou Zhejiang 310000, China

［收稿日期］2024-04-08
［修回日期］2024-10-15
［基金项目］温岭市科技项目（2019S0180023）
［作者简介］狄俊俊（1985-），男，主管中药师，E-mail：herrydjj@163.com。

Abstract: **Objective**: To observe the therapeutic effect of Compound Paishi Decoction on calcium oxalate kidney stone model rats, and to explore its possible mechanism. **Methods**: A total of 42 male SD rats were randomly divided into six groups: the normal control group, the model control group, the positive control group, the low-, medium- and high-dose groups (0.26 g·mL^{-1}, 0.52 g·mL^{-1}, 1.03 g·mL^{-1}) of Compound Paishi Decoction. The experimental model SD rats with calcium oxalate kidney stone were induced by ethylene glycol and ammonium chloride reagent, and the models were simultaneously treated with low-, medium- and high-doses of Compound Paishi Decoction by continuous instillation for 28 days. During the experiment, the body weight and other general signs of rats were observed, and the contents of blood urea nitrogen (BUN), creatinine (SCr) and blood calcium (Ca^{2+}) in serum, and urea nitrogen and creatinine in urine as well as the pathological changes of renal tissue were detected. The activation of p38 MAPK signaling pathway [p38 phosphorylation degree (p-p38/p38), transforming growth factor-β_1 (TGF-β_1), P47-phox levels] in renal tissue were evaluated. **Results**: After four weeks, serum SCr and BUN levels in the model control group were increased when compared with those in the normal control group ($P<0.05$). Compared with those in the model control group, serum SCr and BUN levels in the positive control group were significantly decreased after potassium citrate treatment ($P<0.05$); serum SCr and BUN levels in the medium-dose group and the high-dose group of Compound Paishi Decoction were significantly decreased ($P<0.05$), and serum SCr and BUN levels in the low-dose Compound Paishi Decoction group were decreased, but there was no significant difference ($P>0.05$). After four weeks, the contents of urinary Ca^{2+} and urinary oxalate in the model control group were increased when compared with those in the normal control group ($P<0.05$), but the concentration of blood Ca^{2+} was not significantly changed ($P>0.05$). Compared with those in the model control group, the contents of urine Ca^{2+} and urinary oxalate in the positive control group were decreased ($P<0.05$); the contents of urinary Ca^{2+} and urinary oxalate in the medium-dose group and the high-dose group of Compound Paishi Decoction were decreased ($P<0.05$), and the contents of urinary oxalate in the low-dose group were decreased ($P<0.05$). After four weeks, the NEUT ratio in peripheral blood of rats in the model control group was increased when compared with that in the normal control group ($P<0.05$), and the LYMPH ratio was decreased when compared with that in the normal control group ($P<0.05$). Compared with that in the model control group, the NEUT ratio in the positive control group was decreased ($P<0.05$), and the LYMPH ratio was increased ($P<0.05$). The NEUT ratio in the medium-dose group and high-dose group of Compound Paishi Decoction was respectively decreased ($P<0.05$) and the LYMPH ratio was increased ($P<0.05$). The levels of p-p38 /p38, TGF-β_1 and P47-phox in kidney tissue in the model control group were increased when compared with those in the normal control group ($P<0.05$). Compared with those in the model control group, the levels of p-p38 /p38, TGF-β_1 and P47-phox in kidney tissue in the positive control group and the high-dose group of Compound Paishi Decoction were decreased ($P<0.05$). Only P47-phox level in the medium-dose group of Compound Paishi Decoction was decreased ($P<0.05$), and only TGF-β_1 level in the low-dose group of Compound Paishi Decoction was decreased ($P<0.05$). According to the observation under microscope, calcium oxalate crystals formed obviously in kidney tissue of rats in the model control group, but less calcium oxalate crystals formed in the positive control group and the Compound Paishi Decoction groups. **Conclusion**: Compound Paishi Decoction has a good protective effect on calcium oxalate kidney stone model rats, and its mechanism may be related to inhibiting the phosphorylation of p38 in MAPK pathway.

Keywords: Kidney stones; Calcium oxalate; Compound Paishi Decoction; Kidney function; p38 MAPK signaling path

肾结石为常见多发病，长期肾结石的肉眼血尿会给患者造成贫血，突发的肾绞痛给病人带来痛苦，大的肾结石则可致肾实质性纤维化[3-4]。早期肾结石经常引起肾脏和输尿管积水、尿路感染、血尿等并发症，这些并发症长期可能导致肾功能衰退，也是造成慢性肾病发展至终末期肾衰竭的风险因素。目前对于肾结石的病因、发病机制尚未完全清楚。有研究发现肾结晶的初步形成可损伤肾小管上皮细胞，导致产生大量的活性氧(ROS)。ROS的过度产生会激活MAPK信号通路，反馈诱导结石的形成，加剧肾结石病情[5-8]。目前临床治疗肾结石的方法有传统开放取石、体外震波碎石术、输尿管软镜技术、经皮肾镜取石等[9-10]，虽具有快速、有效、微创等优点，但也存在着容易出现术中及术后出血、术后发热、结石残留、血尿等缺点，且不能减少尿石症的复发。中医药治疗肾结石，多基于辨证施治的原则，应用中药汤剂口服为主，具有治愈率较高、恢复快、无创伤的特点[11-14]。复方排石汤来源于台州市中西医结合医院，方由鸡内金、枸杞子、醋延胡索、滑石、瞿麦、广金钱草、海金沙、生地黄、甘草、炒车前子、萹蓄、夏枯草、泽泻等组成，适用于泌尿系结石辨证属湿热下注型，对单发、体积小(< 0.5 cm× 0.5 cm)的结石疗效较好。

本课题拟采用肾结石动物模型进行复方排石汤剂治疗肾结石的药效学试验研究，并拟从肾结石的形成机制和p38MAPK信号通路反应两个方面进行复方排石汤剂的药效作用机制研究，为复方排石汤剂的临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SD鼠，SPF级，雄性，8周龄，购买于浙江唯通利华实验动物技术有限公司[许可证号：SCXK(浙)2019-0001]。

1.1.2 药物与试剂 复方排石汤处方：泽泻、鸡内金、枸杞子、滑石、生地黄、海金沙各10 g，萹蓄、瞿麦、广金钱草、夏枯草各20 g，甘草、醋延胡索各6 g，炒车前子10 g。均由台州市中西医结合医院提供，所购药物均为合格的中药材。该药材先用冷水浸泡30 min，随后进行水煎提取，并浓缩成每毫升含有1.03 g生药的药液。乙二醇(批号：G2128091)、氯化铵(批号：2018086)，阿拉丁公司；RIPA裂解液(批号：A90525)、PMSF酶抑制剂(批号：ST506)、ECL超敏化学发光液(批号：P0018FS)、彩色预染蛋白质分子量标准(批号：P0068)，上海碧云天生物技术有限公司；p38(8690S)、p-p38(4511S)、TGF-β_1(3711S)、α-Tubulin(2148S)及HRP标记山羊抗兔IgG(7074S)，美国Cell Signaling Technology公司；P47-phox(ab166930)，美国abcam公司；钙测定试剂盒(批号：60143012)，德国DiaSys；枸橼酸钾(批号：20190913)购自中国华康药业有限公司。

1.1.3 仪器 检测项目涉及的主要仪器包括：ADVIA2120全自动血细胞分析仪，德国西门子；HITACHI 7180全自动生化仪，日本Hitachi公司；Fresco17冷冻离心机，美国Thermo Fisher公司；PA225D型电子天平，德国Sartorius公司；Synergy HT型多功能酶标仪，美国Bio-Tek公司；化学发光成像系统6000exp型，上海勤翔科学仪器有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 分组 大鼠接收后对其进行编号标记，适应性喂养3 d后再次称重，采用SPSS软件根据体质量将42只大鼠随机分为6组(每组7只)：正常对照组、模型对照组、阳性对照组、复方排石汤剂低剂量组、复方排石汤剂中剂量组和复方排石汤剂高剂量组，药物浓度依次为0.26 g·mL^{-1}、0.52 g·mL^{-1}和1.03 g·mL^{-1}。

1.2.2 造模与给药 正常对照组大鼠实验全程自由饮用正常饮用水。实验第1～28天，模型对照组、各给药组大鼠均自由饮用1%乙二醇水溶液+每天按每只2 mL灌胃给予2%氯化铵以诱导肾结石大鼠模型。正常对照组和模型对照组大鼠均按10 mL·kg^{-1}体积给予饮用水灌胃，阳性对照组按10 mL·kg^{-1}给药体积灌胃给予25%枸橼酸钾溶液；复方排石汤剂低剂量组、中剂量组和高剂量组大鼠分别按10 mL·kg^{-1}给药体积灌胃给予相应剂量的复方排石汤。

1.3 指标检测

1.3.1 大鼠血清肌酐、尿素氮检测 末次给药后，从颈静脉丛采集血液样本，并将样本存放于无抗凝剂的真空采血管中。样本在凝固后，以2 500 r·min^{-1}的速度离心20 min分离血清。采用生化仪检测尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)以及血钙(Ca^{2+})。

1.3.2 大鼠尿钙及尿草酸检测 末次给药后采用大鼠代谢笼收集大鼠尿液，采用生化仪检测尿Ca^{2+}，采用尿草酸检测试剂盒测定尿草酸含量。

1.3.3 大鼠外周血血液学检测 末次给药后，从颈静脉丛采血，样本盛于EDTA-K2真空抗凝管，检测中性粒细胞计数(NEUT)、NEUT比例、淋巴细胞数(LYMPH)、LYMPH比例等指标。

1.3.4 组织病理学观察 大鼠麻醉后摘取肾脏组织，取病变部位组织置于10%福尔马林试剂中，石蜡包埋后切片，苏木素-伊红(HE)染色试剂盒染色，显微镜下进行组织学观察。

1.3.5 肾脏组织蛋白检测 摘取部分肾脏组织，使用预冷的磷酸盐缓冲(PBS)溶液洗涤3次后，剪碎后加入800 μL RIPA裂解液，置于冰上裂解30 min后，离心收集上清液即为总蛋白于-80 ℃保存，BCA法测定总蛋白浓度。经5×loading buffer 98 ℃煮沸变性后的蛋白样品经10%聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳分离后转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜。5%脱脂奶粉TBST缓冲溶液于摇床上室温封闭1 h，经TBST洗膜3次后分别加入抗p38、p-P38、TGF-β_1、47phox和α-Tublin抗体(1∶1 000)4 ℃孵育过夜。TBST洗膜3次后加入HRP标记的山羊抗兔IgG二抗(1∶2 000)，于室温孵育1 h，经TBST洗涤后使用ECL发光试剂盒进行显影。使用Image J软件对图像中蛋白条带进行灰度值分析。目的蛋白相对含量=目的条带灰度值/内参条带灰度值，以评价复方排石汤对MAPK通路的影响。

1.4 统计学方法 采用SPSS22.0软件进行数据统计，应用Graphpad Prism 8.0软件作图。计量资料数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。选用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行显著性分析，采用最小显著性差异法(LSD)比较组间差异。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清SCr、BUN水平比较 见表1。4周后，模型对照组大鼠血清SCr、BUN水平显著升高($P<0.05$)，表明本研究复制的肾结石模型是成功的。与模型对照组比较，阳性对照组血清SCr、BUN水平显著降低($P<0.05$)；复方排石汤剂中剂量组和复方排石汤剂高剂量组血清SCr、BUN水平显著降低($P<0.05$)，复方排石汤剂低剂量组血清SCr、BUN水平有所降低，但差异无统计学意义($P>0.05$)。提示中、高剂量复方排石汤能够改善肾结石模型大鼠的肾脏损伤。

表1 各组大鼠血清SCr、BUN水平比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	SCr/(μmol·L^{-1})	BUN/(mmol·L^{-1})
正常对照组	37.9±7.90	5.0±0.05
模型对照组	59.6±8.50①	8.0±1.20①
阳性对照组	47.8±6.00②	6.9±0.90②
复方排石汤剂低剂量组	52.1±8.30	7.5±1.30
复方排石汤剂中剂量组	48.6±8.40②	6.9±1.60②
复方排石汤剂高剂量组	47.8±6.40②	6.8±0.40②

注：①与正常对照组比较，$P<0.05$；②与模型对照组比较，$P<0.05$

2.2 各组大鼠血Ca^{2+}、尿Ca^{2+}及尿草酸水平比较 见表2。4周后，模型对照组尿Ca^{2+}和尿草酸含量较正常对照组升高($P<0.05$)，血Ca^{2+}浓度未见显著改变($P>0.05$)。与模型对照组比较，阳性对照组尿Ca^{2+}和尿草酸含量显著降低($P<0.05$)；复方排石汤剂中剂量组和复方排石汤剂高剂量组尿Ca^{2+}和尿草酸含量显著降低($P<0.05$)，复方排石汤剂低剂量组尿草酸含量显著降低($P<0.05$)。提示复方排石汤剂能够显著改善肾结石模型大鼠的结石程度。

表2 各组大鼠血Ca^{2+}、尿Ca^{2+}及尿草酸水平比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	血Ca^{2+}/(mmol·L^{-1})	尿Ca^{2+}/(mmol/24 h)	尿草酸/(mmol/24 h)
正常对照组	1.90±0.30	0.30±0.00	22.90±3.50
模型对照组	2.20±0.20	0.50±0.00①	31.10±3.30①
阳性对照组	2.10±0.50	0.40±0.00②	25.20±3.90②
复方排石汤剂低剂量组	2.00±0.20	0.40±0.00	25.80±2.30②
复方排石汤剂中剂量组	1.90±0.30	0.40±0.10②	24.00±3.30②
复方排石汤剂高剂量组	1.90±0.30	0.40±0.00②	23.80±3.40②

注：①与正常对照组比较，$P<0.05$；②与模型对照组比较，$P<0.05$

2.3 各组大鼠血液NEUT、LYMPH比例水平比较 见表3。4周后，模型对照组外周血NEUT比例较正常对照组升高($P<0.05$)，LYMPH比例较正常对照组降低($P<0.05$)，提示造模大鼠体内存在一定程度的炎症反应。与模型对照组比较，阳性对照组NEUT比例降低($P<0.05$)，LYMPH比例升高($P<0.05$)；复方排石汤剂中剂量组和复方排石汤剂高剂量组NEUT比例降低($P<0.05$)，LYMPH比例升高($P<0.05$)。提示复方排石汤剂能够显著改善肾结石模型大鼠体内的炎症情况。

2.4 各组大鼠肾组织p38 MAPK通路相关指标变化比较 见表4。Weastern Blot检测结果显示：正常对

照组大鼠肾脏组织p-p38/p38、TGF-β_1和P47-phox蛋白表达较低。模型对照组肾脏组织p-p38/p38、TGF-β_1、P47-phox水平较正常对照组升高（$P<0.05$）。与模型对照组比较，阳性对照组和复方排石汤剂高剂量组肾脏p-p38/p38、TGF-β_1、P47-phox水平均降低（$P<0.05$）；复方排石汤剂中剂量组仅P47-phox水平降低（$P<0.05$）；复方排石汤剂低剂量仅TGF-β_1水平降低（$P<0.05$）。结果表明复方排石汤剂能够在一定程度上抑制肾结石模型大鼠肾脏组织p38 MAPK通路。

表3　各组大鼠血液NEUT、LYMPH比例水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	NEUT/%	LYMPH/%
正常对照组	10.60±2.60	86.20±2.90
模型对照组	22.70±7.60①	74.10±7.60①
阳性对照组	14.00±2.80②	81.70±3.40②
复方排石汤剂低剂量组	17.60±5.90	78.40±5.60
复方排石汤剂中剂量组	13.20±3.40②	83.00±3.40②
复方排石汤剂高剂量组	12.90±5.20②	83.30±5.00②

注：①与正常对照组比较，$P<0.05$；②与模型对照组比较，$P<0.05$

表4　各组大鼠肾组织p38 MAPK通路相关指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	p-p38/p38	TGF-β_1	P47-phox
正常对照组	0.31±0.01	0.85±0.01	0.67±0.04
模型对照组	0.91±0.04①	0.85±0.03①	0.67±0.05①
阳性对照组	0.73±0.04②	0.66±0.03②	0.45±0.03②
复方排石汤剂低剂量组	0.91±0.04	0.74±0.02②	0.75±0.06
复方排石汤剂中剂量组	0.84±0.03	0.87±0.05	0.46±0.03②
复方排石汤剂高剂量组	0.69±0.04②	0.62±0.02②	0.39±0.03②

注：①与正常对照组比较，$P<0.05$；②与模型对照组比较，$P<0.05$

2.5　各组大鼠肾组织变化比较　见图1。显微镜下观察：正常对照组大鼠肾脏内未观察到草酸钙结晶的沉积，其肾小管细胞的排列整齐，结构明晰，没有发现扩张现象，肾小球的形状保持正常，未出现任何病理学上的变化。相比之下，模型对照组大鼠中草酸钙结晶的形成十分明显。阳性对照组和复方排石汤剂各剂量组草酸钙结晶形成较少，表明复方排石汤剂能够减少肾结石模型大鼠肾脏内草酸钙结晶沉积。

3　讨论

中医学将肾结石归属于淋证、石淋等范畴。《黄帝内经》将淋证病因归结为以气不足、热有余为主。其发病机制为湿热下注、灼炼津液、水热互结、尿质凝聚、水道瘀积，故治疗时应遵循利尿排石的原则[14]。复方排石汤方中萹蓄、瞿麦善于清利膀胱湿热，有去淋浊、利小便、通癃闭之功效，为君药。车前子清肺热利膀胱，滑石利窍除热，清三焦之湿热，共助君药清热利水之力，为臣药。泽泻利水渗湿泄热，地黄清热养阴生津，两味相伍，利湿而不伤阴，共为佐药。夏枯草清热泻火，延胡索行气止痛，枸杞子滋补肝肾，甘草益气和中，制约苦寒药清利太过，并缓急止痛，为佐使药。加金钱草、海金沙、鸡内金以化石通淋。全方相合，共成清热利湿、通淋排石之剂。

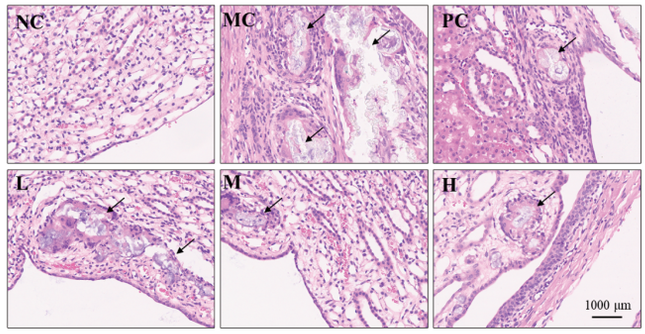


图1　各组大鼠肾组织（×200）

本研究通过复制草酸钙结石大鼠模型，观察复方排石汤剂对草酸钙结石大鼠的药理作用及氧化应激的影响，并检测大鼠肾脏组织P38磷酸化程度、TGF-β_1和P47-phox蛋白表达，探讨复方排石汤剂的作用机制和靶点。本研究结果显示，模型组大鼠的肾脏组织中草酸钙结晶沉积明显，参考SCr、BUN、血Ca^{2+}、尿Ca^{2+}和尿草酸等生化指标变化，表明大鼠肾脏结石模型成功复制，与相关文献报道类似[15]。经复方排石汤剂和枸橼酸钾干预后，大鼠体质量、相关生化指标及肾脏病理结构均有所改善、结石沉积明显减少，表明排石冲剂能防治肾结石引起的肾脏损伤[16]。大量相关研究结果表明，肾上皮细胞氧化应激及炎症损伤是肾结石形成的关键环节，也是结石容易复发的原因之一[17-19]。p38MAPK是各种细胞外信号刺激细胞内信号传递的共同通路，可被多种因素激活[20-22]。通过激活的p38MAPK信号通道，触发下游效应，包括白细胞介素等炎症介质的产生，这不仅导致白细胞的集聚和全身性的炎症响应；同时，

这些释放的炎症介质能够进一步触发并激活p38 MAPK通道，促进更多的氧化应激和炎症反应的形成。这样形成了一个相互作用的循环，炎症介质和p38 MAPK信号通道互为因果，相互促进。复方排石汤剂能够显著降低大鼠肾脏组织p38磷酸化程度，下调TGF-β_1和P47-phox蛋白表达，可能是复方排石汤剂能够有效改善肾结石的作用机理。

综上，复方排石汤剂能够抑制肾结石模型大鼠肾脏炎症，减少草酸钙的沉积及肾小管的损伤，具有良好的抗肾结石作用，其作用机制可能与抑制p38 MAPK信号通路有关。

[参考文献]

[1] 杨超，李鹏飞，张路霞. 大气污染及气候因素对肾脏疾病的影响及其生物学机制研究进展[J]. 解放军医学杂志，2022，47(1)：72-77.

[2] 司可，王颜刚. 尿酸排泄昼夜节律与尿酸结石[J]. 中华风湿病学杂志，2021，25(10)：711-714.

[3] 陈孝红，赵红. 肾结石的中西医结合治疗研究进展[J]. 光明中医，2017，32(1)：154-157.

[4] 高永磊，张青川. 肾结石的中西医结合治疗进展[J]. 世界最新医学信息文摘，2018，18(48)：32-33.

[5] KHAN S R. Reactive oxygen species as the molecular modulators of calcium oxalate kidney stone formation：evidence from clinical and experimental investigations[J]. Journal of Urology，2013，189(3)：803-811.

[6] SENER T E，SENER G，CEVIK O，et al. The Effects of Melatonin on Ethylene Glycol-induced Nephrolithiasis：Role on Osteopontin mRNA Gene Expression[J]. Urology，2017，99287.

[7] 邱瑾. 肾结石发病机制的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志，2020，40(4)：750-753.

[8] 王博涵. 透明质酸通过p38MAPK和JNK信号通路影响肾小管上皮细胞粘附性在尿石形成中的机制研究[D]. 武汉：华中科技大学，2013.

[9] 顾李牧. 微创经皮肾镜取石术联合输尿管软镜对复杂性肾结石的临床疗效观察[J]. 泌尿外科杂志(电子版)，2021，13(4)：74-76.

[10] 师保健，许岩芳. 输尿管软镜取石术和经皮肾镜碎石术治疗1～2 cm肾结石临床对比分析[J]. 中外医疗，2021，40(32)：84-87.

[11] 唐琪琳，年莉. 中医药治疗肾结石的现代研究概况[J]. 西部中医药，2020，33(3)：146-150.

[12] 顾伟，李顺清，陈铭勇，等. 中医药治疗石淋病研究进展[J]. 云南中医中药杂志，2022，43(7)：85-88.

[13] 刘海华，张兆林，林唐唐，等. 赣南地区肾结石患者中医体质探析[J]. 中国中医药现代远程教育，2022，20(5)：42-44.

[14] 王世麒，黄政凯，林志健，等. 中西医治疗尿酸性肾结石的研究进展[J]. 医学综述，2021，27(20)：4086-4091.

[15] AFKARI R，FEIZABADI M M，ANSARI-MOGHADAM A，et al. Simultaneous use of oxalate-degrading bacteria and herbal extract to reduce the urinary oxalate in a rat model：A new strategy[J]. Int Braz J Urol，2019，45(6)：1249-1259.

[16] 陈伟栋，张燕敏，熊飞，等. 排石冲剂对草酸钙肾结石大鼠p47phox和TGF-β_1表达的影响[J]. 医药导报，2019，38(9)：1173-1178.

[17] 高小民. EZH2抑制剂3-DZNeP在草酸诱导的肾小管上皮细胞损伤中的作用和机制研究[D]. 上海：中国人民解放军海军军医大学，2021.

[18] 何春燕，张宁南，杨敏，等. 肠道与泌尿系统的微生物对肾结石发病机制影响的研究进展[J]. 微生物学通报，49(9)：3967-3978.

[19] 田良，唐金娥. 肾结石患者术后感染的病原菌分布特征及感染的影响因素[J]. 中国病原生物学杂志，2022，17(3)：340-343.

[20] 高洁，常相帝，刘益涛，等. 富马酸二甲酯对肾草酸钙结石大鼠肾功能和氧化应激的影响及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志，2021，31(22)：5-9.

[21] 陈曙辉，任毅轩，曹继刚. 基于网络药理学探析金钱草作为石淋要药治疗肾结石的作用机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2021，22(4)：340-344，377.

[22] 韩晗. 基于p38MAPK信号通路探讨排石冲剂干预草酸钙结石形成的机制[D]. 武汉：湖北中医药大学，2019.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)