平卧菊三七改善小鼠肾损伤型、衰老型多尿症及睡眠障碍

江先友，唐和斌，李玉桑*

（中南民族大学药学院肝脏与民族药理学研究室，湖北武汉 430074）

摘要：为探究平卧菊三七醇提取物（Ethanol extract of *Gynura procumbens* stems, EEGS）对小鼠多尿症和睡眠障碍的改善作用，本研究利用腺嘌呤、D-半乳糖分别构建小鼠肾损伤型、衰老型多尿症和睡眠障碍模型。一方面，测量尿量后，处死小鼠并取其肾脏和膀胱，利用 H&E、Masson 及免疫组化染色评估组织结构变化及水通道蛋白 2（Aquaporin 2, AQP2）表达。另一方面，检测小鼠睡眠率、睡眠潜伏期和睡眠时间。结果表明，EEGS 处理后肾损伤型、衰老型小鼠的肾损伤减少（肾小管评分为 3.25 和 2.75）；膀胱逼尿肌胶原纤维占比为 22.02%、15.44%；AQP2 表达在肾脏中分别上调 5.23 倍和 4.22 倍，在膀胱中分别上调 3.26 倍和 2.53 倍；小鼠 2 h 尿量分别减少 64.41%、51.06%。干预物导致的小鼠昏睡时间分别减少 52.24% 和 47.10%；小鼠睡眠率分别提高 3.00 倍和 6.00 倍；小鼠的睡眠潜伏期分别缩短 78.55% 和 72.73%。与模型组相比，EEGS 中活性成分绿原酸和对羟基肉桂酸均能改善小鼠多尿症和睡眠障碍。EEGS 能够显著改善中老年群体的肾损伤型、衰老型多尿症以及睡眠障碍。该研究为平卧菊三七新用途的研发提供了理论依据。

关键词：平卧菊三七；多尿症；睡眠障碍；水通道蛋白 2；绿原酸；对羟基肉桂酸

文章编号：1673-9078(2026)10-109-122 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.10.1177

Gynura procumbens Alleviates Renal Injury-induced Polyuria and Aging-induced Sleep Disorders in Murine Models

JIANG Xianyou[1], TANG Hebin, LI Yusang*

(Lab of Hepatopharmacology and Ethnopharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, South-Central Minzu University, Wuhan 430074, China)

Abstract: To investigate the regulatory effects of the ethanol extract of *Gynura procumbens* stems (EEGS) on polyuria and sleep disorders in mice, murine models of renal injury-induced polyuria and aging-induced sleep disorders were established using adenine and D-galactose, respectively. On the one hand, after urine output was measured, the mice were euthanized, and their kidneys and bladders were harvested. Histopathological changes and the expression of aquaporin 2 (AQP2) were evaluated using hematoxylin and eosin staining, Masson staining, and immunohistochemical staining. On the other hand, sleep rate, sleep latency, and sleep duration were measured. Experimental data indicated that after EEGS treatment, renal injury in renal injury- and aging-induced mice was reduced (renal tubular scores of 3.25 and 2.75, respectively); the collagen fiber proportions in the bladder detrusor muscle were 22.02% and 15.44%, respectively; and AQP2 expression was upregulated by 5.23- and 4.22-fold in the kidneys and by 3.26- and 2.53-fold in the bladder, respectively. The two-hour urine output was reduced by 64.41% and 51.06%, respectively; Pentobarbital sodium-induced hypnosis time was shortened by 52.24% and 47.10%, respectively; sleep rate was increased by 3.00-

收稿日期：2025-08-17；修回日期：2025-10-15；接受日期：2025-11-04

基金项目：国家自然科学基金项目（81673711）；中南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金项目（PTZ25025）

作者简介：江先友（1994-），男；硕士研究生；研究方向：新资源食品与功能性原料；E-mail：18202730972@163.com；唐和斌（1970-），男，博士，教授；研究方向：肝损伤机制及民族药物干预，皮肤创伤修复的民族药物药理学机制研究；E-mail：hbtang2006@mail.scuec.edu.cn

通讯作者：李玉桑（1972-），女，博士，教授；研究方向：肝癌在内肿瘤形成的病理学机制及抗肿瘤民族药物的干预研究，皮肤损伤机制及民族药物干预；E-mail：liys2006@mail.scuec.edu.cn

and 6.00-fold, respectively; and sleep latency was shortened by 78.55% and 72.73%, respectively. Compared with the model group, both chlorogenic and trans-*p*-coumaric acid (the active components of EEGS) were found to ameliorate polyuria and sleep disorders in mice. EEGS can significantly improve renal injury-induced polyuria and aging-induced sleep disorders in the middle-aged and elderly populations. This study provided a theoretical basis for the development of new applications of *G. procumbens*.

Key words: *Gynura procumbens*; polyuria; sleep disorders; aquaporin 2; chlorogenic acid; trans-*p*-coumaric acid

引文格式：

江先友,唐和斌,李玉桑.平卧菊三七改善小鼠肾损伤型、衰老型多尿症及睡眠障碍[J].现代食品科技,2026,42(10):109-122.

JIANG Xianyou, TANG Hebin, LI Yusang. *Gynura procumbens* alleviates renal injury-induced polyuria and aging-induced sleep disorders in murine models [J]. Modern Food Science and Technology, 2026, 42(10): 109-122.

夜尿症是一种因尿意中断睡眠而起床排尿的常见现象，好发于中老年人群[1]。目前，针对夜尿症，仍缺乏有效的动物模型。为此，本研究将夜尿相关表现归纳为“多尿”与“睡眠障碍”两个关键表型，并以此探究相关机制。

临床研究显示，慢性肾病[2]或因年龄增长[3,4]，致使肾功能减退或者肾小管重吸收能力降低，引发多尿症。水通道蛋白 2（Aquaporin 2, AQP2）主要表达于肾脏集合管主细胞顶膜以及膀胱尿路上皮伞细胞，参与尿液浓缩，其表达水平下调可直接导致多尿[5]。另外，慢性肾损伤与衰老可引发膀胱长期高容量负荷，使逼尿肌持续性被动扩张，进而激活成纤维细胞，促进胶原合成，并抑制胶原降解酶活性，致逼尿肌胶原过度沉积及结构紊乱[6]。睡眠障碍是多尿症患者的常见共病。慢性肾病患者中，睡眠障碍（包括失眠、嗜睡或昏睡）的发生率高达 50%~70%[7]。而衰老亦是诱发睡眠障碍的要因[8]。

作为常用于缓解多尿现象的化合物抗利尿激素类似物去氨加压素（Desmopressin, DDAVP），存在导致激素失衡及停用后复发率高的问题，甚至增加低钠血症、高血压、脑血栓等风险[9]。用于调节睡眠的褪黑素受体激动剂、食欲素受体拮抗剂、苯二氮䓬类受体激动剂等[10]，均存在导致日间嗜睡及精神功能减退等副作用。目前，尚缺乏能同时解决多尿症与睡眠障碍的理想方案。

平卧菊三七（*Gynura procumbens*）是一种药食同源的草本植物，广泛分布于东南亚各国及我国华南地区（如海南、广东、广西等地），在 2012 年被国家卫生和计划生育委员会列为新资源食品[11]，其具有延缓机体衰老，调节高血糖、高血压状态及肾脏功能的益处[12,13]。前期研究已证实，平卧菊三七及其活性成分绿原酸（Chlorogenic Acid, CA）、对羟基肉桂酸（Trans-*p*-coumaric Acid, t-*p*-CA）等对慢性肝病（包括脂肪肝炎、肝癌）、腺嘌呤（Adenine）所致肾损伤及肾性贫血均显示出积极作用[14]。因此，本研究旨在探究平卧菊三七改善多尿症与睡眠障碍的作用机制，为其作为一种功能性食品资源的开发提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

本研究所用平卧菊三七采集于中国海南省，全草由中国科学院武汉植物园张炳坤教授鉴定，标本存档于中南民族大学标本馆，编号为 20180927。取干燥的平卧菊三七茎段 0.5 kg，粉碎后备用。向粉末中加入 5 L 体积分数为 80% 的乙醇溶液（料液比 1:10，*m/V*），在 85 ℃加热回流条件下提取 1 h，提取结束后过滤并收集滤液。该提取过程重复 3 次，以确保活性成分充分溶出。合并 3 次所得滤液，在 50 ℃下经减压蒸发浓缩去除乙醇溶剂，所得浓缩液再经冷冻干燥，最终获得平卧菊三七醇提物（Ethanol extract of *Gynura procumbens* stems, EEGS）65 g[15]。其他试剂包括腺嘌呤，国药集团化学试剂有限公司；D-半乳糖（D-galactose, D-gal），上海麦克林生化科技有限公司；绿原酸与对羟基肉桂酸，上海源叶生物科技有限公司；去氨加压素，湖南中和药业股份有限公司；地西泮（Diazepam, DZP），济南永宁制药股份有限公司；AQP2 多克隆抗体，武汉三鹰生物技术有限公司；二抗山羊抗兔，武汉塞维尔生物科技有限公司；苏木素和伊红染色剂，南京建成科技有限公司；Masson 染色试剂盒，武汉塞维尔生物科技有限公司；DAB 显色剂，美国 AMERSCO 公司。

1.2 实验动物

受试动物为 8 周龄、18~22 g 的 SPF 级昆明小鼠，由湖北省实验动物研究中心提供［生产许可证号：SCXK（鄂）2020-0018］，饲养于室温 25±1 ℃、明暗周期 12 h 的 SPF 级环境，可自由获取饮水饮食［中南民族大学实验动物中心使用许可证号：SCXK（鄂）2021-0089］。所有实验程序和动物处置均获中南民族大学科研伦理与科技安全委员会（许可证号：2023-SCUEC-074）批准。

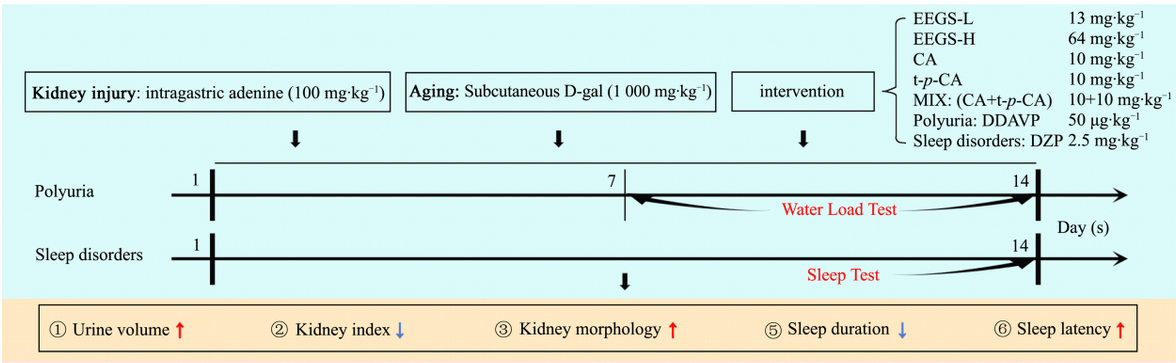


图 1 动物分组与干预方案

Fig.1 Animal grouping and intervention protocol

1.3 肾损伤小鼠多尿症模型的建立与干预研究

将 32 只小鼠随机均分为空白（Control）、腺嘌呤（Adenine）、EEGS 低（EEGS-L；13.00 mg·kg^{-1}）、高剂量（EEGS-H；64.00 mg·kg^{-1}）、绿原酸（CA；10.00 mg·kg^{-1}）、对羟基肉桂酸（t-*p*-CA；10.00 mg·kg^{-1}）、混合 MIX（CA+t-*p*-CA；10.00+10.00 mg·kg^{-1}）[16]、去氨加压素（DDAVP；50.00 μg·kg^{-1}）8 组。mg·kg^{-1}、μg·kg^{-1} 指每千克（动物体重）所给予的干预物质量。经 7 d 适应性饲养后，除空白组灌胃生理盐水外，其余组均灌胃 100.00 mg·kg^{-1} 腺嘌呤混悬液。2 h 后，空白组与腺嘌呤组再灌胃生理盐水，其余组灌胃相应干预物（所有干预物均使用生理盐水分散，制成混悬液，使用前摇匀），灌胃体积与小鼠体质量比为 0.01 mL·g^{-1}。每天各灌胃造模剂和干预物 1 次，持续 14 d。实验第 7、14 天进行小鼠水负荷实验。实验第 14 天，采集安乐死小鼠肾脏、膀胱组织，肾组织经 H&E 染色、膀胱组织经 Masson 染色后进行组织学观察与分析；此外，采用免疫组化染色技术检测肾组织及膀胱组织中 AQP2 的表达情况。

1.4 衰老小鼠多尿症模型的建立与干预研究

将另外 32 只小鼠均分为 Control、D-半乳糖（D-gal）、EEGS-L（13.00 mg·kg^{-1}）、EEGS-H（64.00 mg·kg^{-1}）、CA（10.00 mg·kg^{-1}）、t-*p*-CA（10.00 mg·kg^{-1}）、MIX（CA+t-*p*-CA；10.00+10.00 mg·kg^{-1}）、DDAVP（50.00 μg·kg^{-1}）8 组。经 7 d 适应性饲养后，除空白组小鼠灌胃生理盐水外，其余各组皮下注射剂量为 1 000.00 mg·kg^{-1} 的 D-gal 溶液（注射体积与小鼠体质量比为 0.01 mL·g^{-1}）。2 h 后，再次按 1.3 方式处置小鼠。

1.5 肾损伤小鼠睡眠障碍模型的建立与干预研究

将 240 只小鼠随机均分为 Control、Adenine、EEGS-L（13.00 mg·kg^{-1}）、EEGS-H（64.00 mg·kg^{-1}）、CA（10.00 mg·kg^{-1}）、t-*p*-CA（10.00 mg·kg^{-1}）、MIX（CA+t-*p*-CA；10.00+10.00 mg·kg^{-1}）、地西泮（DZP；2.50 mg·kg^{-1}）等 8 组。经 7 d 适应性饲养后，除空白组灌胃等体积生理盐水外，其余组均灌胃 100.00 mg·kg^{-1} 腺嘌呤混悬液。2 h 后，空白组与腺嘌呤组再灌胃生理盐水，其余组灌胃相应干预物（配置方法同 1.3），所有灌胃体积均为 0.01 mL·g^{-1}。每天各灌胃造模剂和干预物 1 次，持续 14 d。将各组小鼠再均分为 3 个实验亚组，分别进行睡眠时间延长试验、阈下催眠实验和睡眠潜伏期实验[17]。

1.6 衰老小鼠睡眠障碍模型的建立与干预研究

将 240 只小鼠随机均分为 Control、D-gal、EEGS-L（13.00 mg·kg^{-1}）、EEGS-H（64.00 mg·kg^{-1}）、CA（10.00 mg·kg^{-1}）、t-*p*-CA（10.00 mg·kg^{-1}）、MIX（CA+t-*p*-CA；10.00+10.00 mg·kg^{-1}）、DZP（2.50 mg·kg^{-1}）等 8 组。经 7 d 适应性饲养后，除空白组灌胃等体积生理盐水外，其余组均皮下注射 1 000 mg·kg^{-1} 的 D-gal 溶液（0.01 mL·g^{-1}）。2 h 后，所有组均按照 1.5 进行处理。

1.7 排尿量测量

实验第 7、14 天进行小鼠水负荷实验。实验前 18 h，小鼠禁食不禁水。所有小鼠按 0.02 mL·g^{-1} 腹腔注射生理盐水，用初始水位在 2 mL 刻度的 10 mL 量筒收集尿液，于水负荷后第 5、10、15、20、25、30、60、90、120 分钟等 9 个时间点记录尿量[18]。

1.8 肾脏大体观和肾、膀胱的组织结构分析

第 14 天，采集安乐死小鼠肾脏及膀胱，并清除其表面脂肪和血迹。对肾脏拍照、称重，计算肾脏指数。将肾脏与膀胱组织用纱布包裹，置于体积分数为 10% 的福尔马林溶液中固定 18 h，再经脱水、包埋、切片，制成 3 μm 厚切片，进行肾组织的 H&E 染色和膀胱组织的 Masson 染色，对其行组织学分析。依据肾小管扩张、变性以及上皮细胞肿胀等指标，用

0 至 3 分的评分标准，集三项参数评分之和，对肾小管损伤程度进行定量评估[19]。利用 ImageJ 软件对膀胱肌层 Masson 染色图像分色，保留胶原纤维层，获取二值图像，测量胶原纤维面积比例；使用 Directionality 插件，对图像进行方向性分析，获胶原纤维方向分布直方图[20,21]。

$$W=\frac{m_1}{m_0}\times 100\% \quad (1)$$

式中：

W——肾脏指数，%；

m_1——肾脏质量，g；

m_0——小鼠质量，g。

1.9 肾、膀胱的免疫组化染色

对肾和膀胱组织切片进行脱蜡、梯度酒精水化、纯水冲洗、抗原修复、内源性酶去除等预处理。之后，用山羊血清封闭组织，以 1:1 000 稀释度的 AQP2 一抗于 4 ℃过夜孵育，再用 1:500 稀释的山羊抗兔二抗在室温孵育 60 min，采用 DAB 显色（呈棕色）和苏木素复染（呈蓝色）。最后，用 TI-E 显微镜（日本 Nikon 公司）和 Nuance FX 多光谱成像系统（美国 PerkinElmer 公司）分析。

1.10 睡眠实验

本部分实验在末次给予干预物 30 min 后，分别实施：（1）直接观察 30 min 内的睡眠状态；（2）戊巴比妥钠 50 mg·kg^{-1}（i.p.），记录翻正反射消失（Loss of Righting Reflex, LORR）至恢复（Recovery of Righting Reflex, RORR）为睡眠时间；（3）戊巴比妥钠阈下剂量 45 mg·kg^{-1}（i.p.），30 min 内 LORR ≥60 s 判入睡，计算入睡率；（4）戊巴比妥钠 50 mg·kg^{-1}（i.p.），测 LORR 潜伏期。全程以 60 s 未翻正为入睡标准，RORR 为觉醒标志，量化镇静－催眠作用。

$$N=\frac{n_1}{n_0}\times 100\% \quad (2)$$

式中：

N——睡眠率，%；

m_1——睡眠小鼠只数；

m_0——样本小鼠只数。

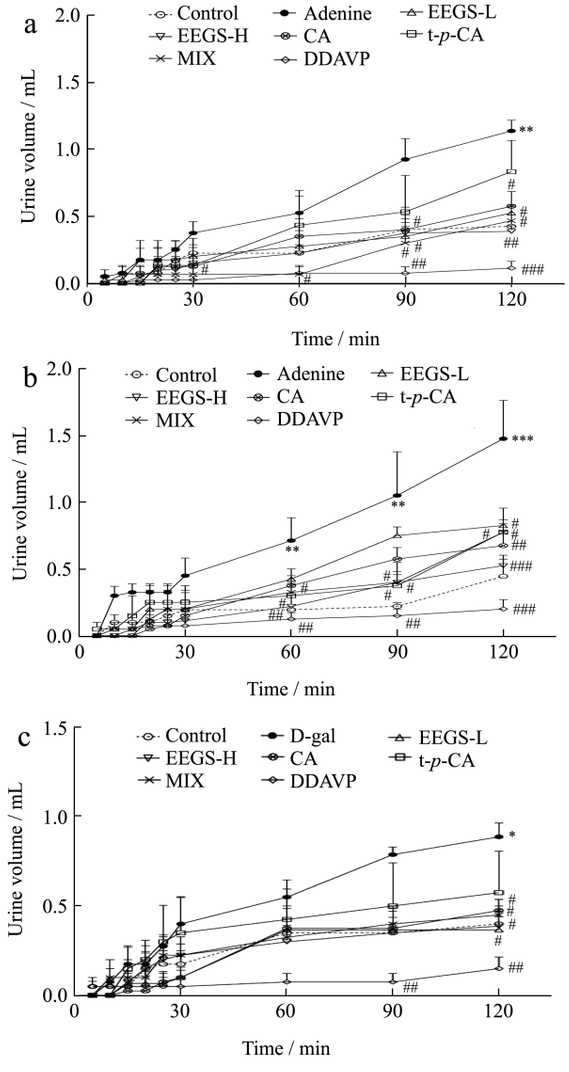
1.11 统计学分析

除睡眠率外，本实验其余数据均以平均值 ± 标准误差（Mean±SEM）表示。统计分析中，睡眠率使用 Fisher's 精确检验，其他数据采用 One/Two-way ANOVA 进行 Tukey 检验。取 $P<0.05$ 表示其具有统计学差异。

2 结果与讨论

2.1 EEGS能改善肾损伤小鼠和衰老小鼠的尿量增多

如图 2 所示，在腺嘌呤诱导的肾损伤模型中，第 7 天时腺嘌呤组小鼠 120 min 内的排尿量较空白组显著增加（1.14 mL vs 0.43 mL，$P<0.01$）。各干预组均显示出不同程度的利尿抑制效果，其中 DDAVP 的抑尿作用最强（0.11 mL），EEGS-H 和 MIX 亦表现出显著效果（分别为 0.39 mL 和 0.47 mL），EEGS-L 与 CA 组排尿量也低于模型组（0.53 mL 和 0.58 mL，均 $P<0.05$）。至第 14 天，腺嘌呤组 0~60 min 排尿量显著高于空白组（0.71 mL vs 0.20 mL，$P<0.01$）。该时间段中，DDAVP、EEGS-H、MIX 及 t-*p*-CA 处理组均能有效减少排尿（0.13、0.22、0.33 和 0.30 mL）；而在 0~120 min 时段，CA 与 EEGS-L 也表现出持续抑尿作用（0.68 mL 和 0.83 mL，均 $P<0.05$）。



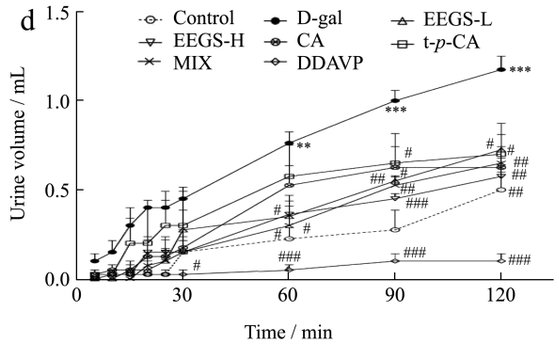


图 2 EEGS 及其活性成分对小鼠排尿量的影响

Fig.2 The effect of EEGS and its active components on urine output in mice (*n*=4)

注：肾损伤型（a 为第 7 天、b 为第 14 天）、衰老型（c 为第 7 天、d 为第 14 天）小鼠排尿量图。图中数据以 Mean ± SEM 表示，“**，***”表示与空白组相比，$P<0.01$，$P<0.001$。“#，##，###”表示与模型组相比，$P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$。

在 D-gal 诱导的衰老模型中，第 7 天时 D-gal 组 120 min 内排尿量显著高于空白组（0.89 mL vs 0.40 mL，$P<0.05$）。各干预物均能有效降低排尿量，为 DDAVP（0.15 mL）、EEGS-L（0.37 mL）、EEGS-H（0.39 mL）、MIX（0.45 mL）至 CA（0.48 mL）。第 14 天时，D-gal 组 0~60 min 排尿量显著高于空白组（0.76 mL vs 0.23 mL，$P<0.01$），该时段内 DDAVP（0.05 mL）和 EEGS-L、EEGS-H 和 MIX（0.35、0.36 和 0.30 mL）均表现出显著的抑尿作用。在 0~90 min 内，CA 与 t-*p*-CA 组的排尿量分别为 0.63 mL 与 0.65 mL，同样显著低于模型组（均 $P<0.05$）。

综合而言，DDAVP、EEGS-H 及 MIX 在两类模型中均呈现出最为优异的排尿抑制效应，EEGS-L、CA 和 t-*p*-CA 亦具备一定作用。DDAVP 作为一种缓解多尿现象的常用化合物（相关研究表明，其可使患者的日排尿量由 5 L 降至 1.7 L）[22]，但其激素属性导致长期使用易引发电解质紊乱等风险。相比之下，EEGS 作为一种天然食品，具备较好的食用安全性，适宜日常食用。EEGS-H 使小鼠 2 h 的尿量降低至模型组的 64.41%（肾损伤）、51.06%（衰老），其表现优于单一 CA、t-*p*-CA 成分，甚至优于 MIX。这反映出 EEGS 通过多靶点协同作用发挥更显著的生物学效应，同时提示有必要研究 EEGS 中异绿原酸 A、异绿原酸 B、3- 反式对香豆酰奎宁酸等其他成分是否有助于改善多尿症[15]。这为进一步开发针对尿量调节的特定食品配方提供科学依据。

2.2 EEGS能改善肾损伤小鼠和衰老小鼠的肾脏形态学异常

如图 3 所示，腺嘌呤诱导的模型组小鼠肾脏颜色泛白、体积较小、包膜脱落，皮质层变薄，髓质与肾盂之间界限不清。肾脏指数升高至 0.99（$P<0.001$），显著高于空白组的 0.61。在给予 EEGS-H、MIX、EEGS-L、CA、t-*p*-CA 和 DDAVP 干预后，小鼠肾脏宏观形态出现改善。其中，EEGS-H 和 MIX 干预的小鼠肾脏颜色更红润，体积有所恢复，髓质与肾盂结构清晰可辨（肾脏指数分别为 0.67 和 0.73）。EEGS-L 和 CA 干预组中也可见肾脏颜色转红润，但髓质与肾盂分界仍不清晰（指数均为 0.69）。而 t-*p*-CA 和 DDAVP 组虽然颜色有所改善，但肾脏表面较为粗糙，髓质与肾盂界限模糊（指数分别为 0.68 和 0.75）。

如图 3 所示，在 D-gal 诱导的衰老模型中，模型组小鼠肾脏体积略大，肾盂肿大且颜色偏白。相比模型组，各干预组肾脏形态均有所恢复。EEGS-H 和 MIX 干预后的肾脏颜色红润、结构较为清晰；EEGS-L、CA 和 t-*p*-CA 干预组颜色改善但肾盂与髓质界限仍欠清晰；DDAVP 组肾脏则出现轻度萎缩，髓质与肾盂分界模糊。

肾脏宏观形态能直观反映其功能状态。在腺嘌呤与 D-gal 诱导的模型中，肾脏颜色泛白，体积异常（或缩小或肿大），肾髓质与肾盂分界模糊。这些形态学特征表明肾脏结构受损严重。EEGS-H 和 MIX 组的肾脏颜色、体积等指标均趋于正常。该作用可能与 CA、t-*p*-CA 等成分的协同效应有关，涉及抑制炎症反应、减轻肾小管扩张及肾小球损伤等机制[23]。EEGS-H 的效果优于 MIX 组，提示在 EEGS-H 中可能存在其他未被充分识别的活性成分，共同增强其肾脏保护能力。DDAVP 未能改善肾脏结构损伤，因此长期应用受限[24]。而平卧菊三七展现出显著的肾脏保护特性，提示其优越的应用潜力。

2.3 EEGS改善肾损伤小鼠和衰老小鼠肾脏的组织结构异常

如图 4 所示，对于肾损伤模型，空白组小鼠肾脏组织结构正常，肾小管评分为 0。与之相比，模型组小鼠肾组织出现大量炎性细胞浸润，肾小球广泛萎缩和坏死，肾小管评分显著升高至 8.00（$P<0.001$）。经 EEGS-H、MIX、EEGS-L、CA 和 t-*p*-CA 干预后，各处理组肾小管评分均显著下降（$P<0.05$）。其中，EEGS-H 和 MIX 处理组的肾脏炎症浸润明显减轻，结构基本恢复，其肾小管评分分别为 3.25 和 4.00。EEGS-L、CA 和 t-*p*-CA 组也显示出炎症减少和肾小管轻度扩张等改善，其肾小管评分分别为 5.75、5.0 和 6.00。而 DDAVP 组肾组织仍存在大量炎性浸润、肾小球萎缩坏死及肾小管上皮细胞坏死，其肾小管评分为 6.50，与模型组相比无显著差异。

如图 4 所示，衰老模型中空白组肾单位结构完整，其肾小管评分为 0。模型组小鼠则出现肾小球萎缩、囊腔扩大及肾小管损伤，其肾小管评分升至 6.75（$P<0.001$）。EEGS-H、MIX 和 CA 处理显著降低肾小管评分（$P<0.05$），EEGS-H 和 MIX 组肾脏结构恢复较好，其肾小管评分分别为 2.75 和 3.75，CA 组也可见肾小管扩张减轻，评分为 4.00。而 t-*p*-CA 和 DDAVP 组改善效果不显著，仍存在明显炎症、肾小球坏死及上皮细胞损伤，肾小管评分均为 6.50（$P>0.05$）。

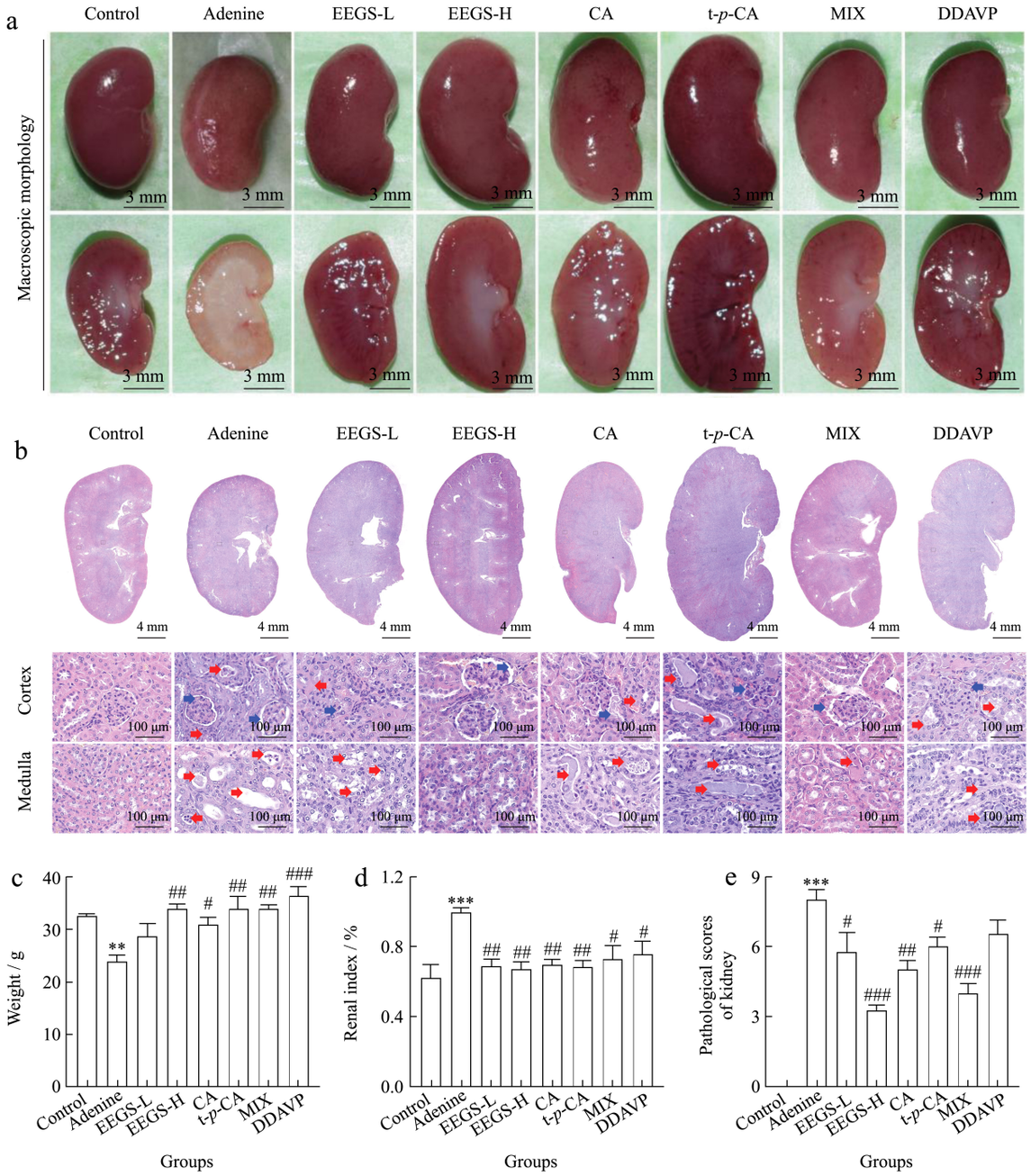


图 3 EEGS 及其活性成分对肾损伤小鼠肾脏的影响

Fig.3 The effect of EEGS and its active components on the kidneys of mice with kidney injury (*n*=4)

注：a 为肾脏大体观代表图。图中的标尺长度为 2 mm。b 为肾脏 H&E 染色代表图。其中肾组织切片全图和放大图（20×）的标尺长度分别为 4 mm 和 200 μm。图中蓝色箭头表示肾小球萎缩，红色箭头表示肾小管扩张。c 为体质量图；d 为肾脏指数图；e 为 b 图肾组织病理学评分。图中数据以 Mean ± SEM 表示，“*，**，***”表示与空白组相比，$P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$。“#，##，###”表示与模型组相比，$P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$。图 4 同。

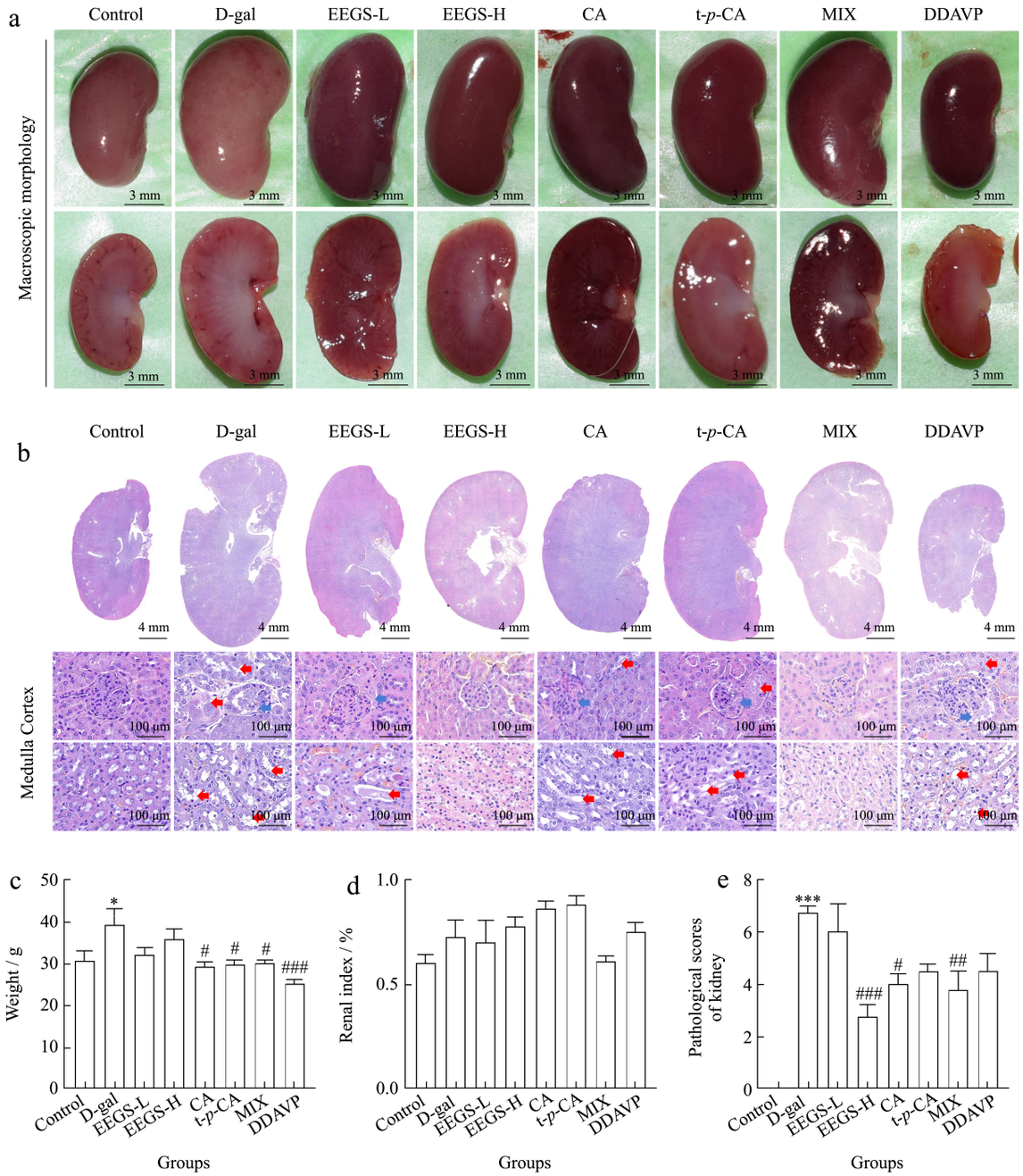


图 4 EEGS 及其活性成分对衰老小鼠肾脏的影响

Fig.4 The effect of EEGS and its active components on the kidneys of aging mice (*n*=4)

血液流经肾小球时会形成原尿，原尿经近端小管、远端小管及集合管重吸收后生成尿液[25]。由此可见，肾脏组织结构的异常将直接影响尿液生成。模型组中大量炎性细胞浸润与组织结构的异常导致尿液重吸收障碍。已有文献报道，不同剂量的 CA 能将高尿酸肾病大鼠肾小管评分从模型组的 1.5 分降到 1 分以下[26]。这与本研究中 CA 在不同模型均能降低肾小管评分的结果相符。本实验中 EEGS-H 与 MIX、CA 处理能显著降低肾小管损伤评分，促进肾脏结构恢复。功能恢复能力上，EEGS-H 优于 MIX，更优于 CA。这暗示 EEGS 多成分协同作用优势。其保护机制可能涉及抑制 XOD 生成、下调 β-catenin 与 COX-2 表达及促进血管再生等[23]。而 DDAVP 虽能增强尿液重吸收，但对肾脏炎症与结构损伤改善有限[27]。这进一步体现平卧菊三七作为新资源食品缓解肾脏功能损伤、促进恢复的优势。

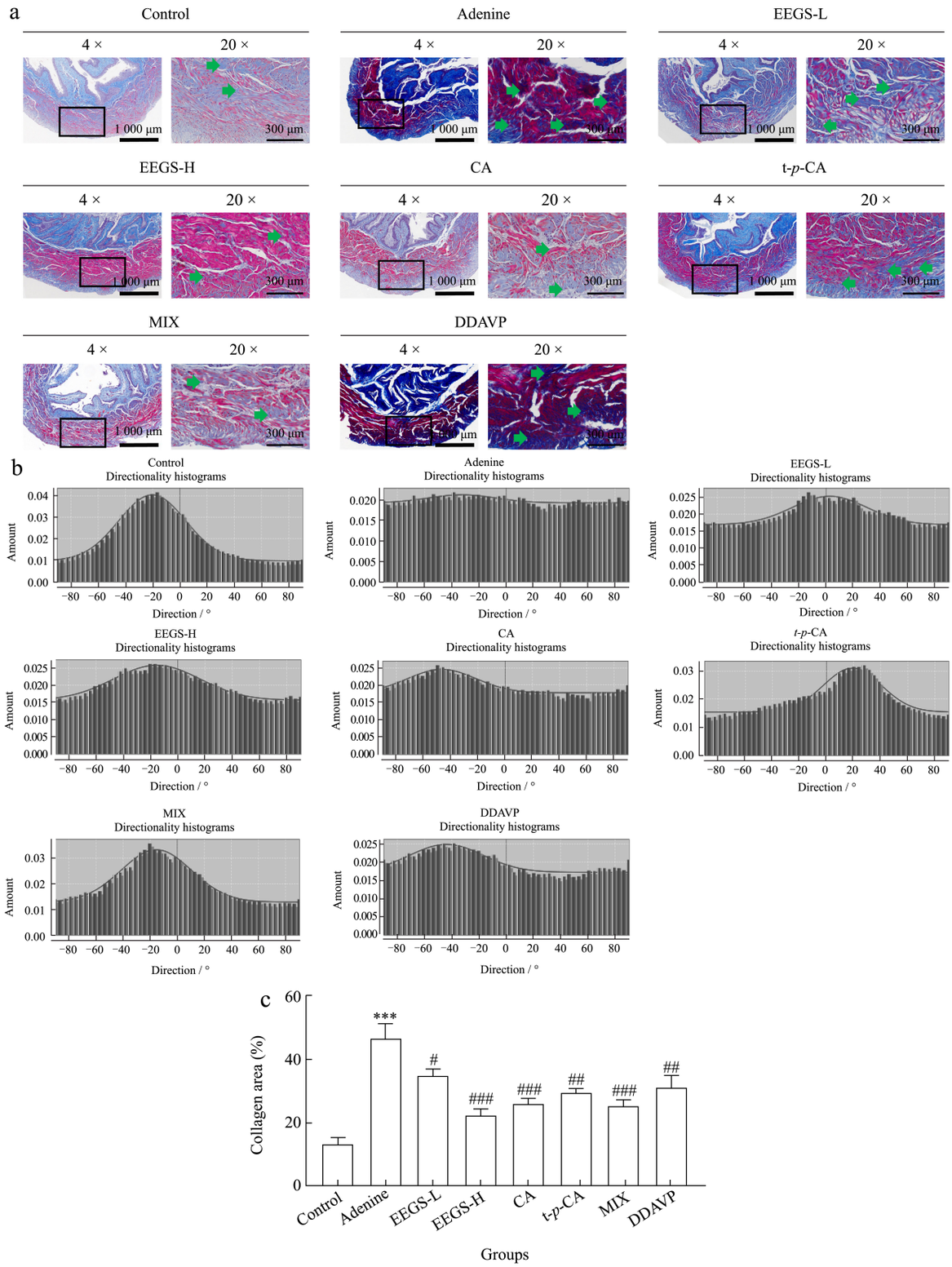


图 5 EEGS 及其活性成分对肾损伤小鼠膀胱胶原的影响

Fig.5 The effect of EEGS and its active components on bladder collagen in mice with kidney injury (*n*=4)

注：a 为小鼠膀胱逼尿肌的 masson 染色代表图；b、c 分别为定量分析中方向分布直方图和肌胶原纤维占比。标尺长度分别为 1 000 μm（4×）和 300 μm（20×）；图中绿色箭头指向胶原纤维。图中数据以 Mean ± SEM 表示，“***”表示与空白组相比，$P<0.001$。“#，##，###”表示与模型组相比，$P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$。图 6 同。

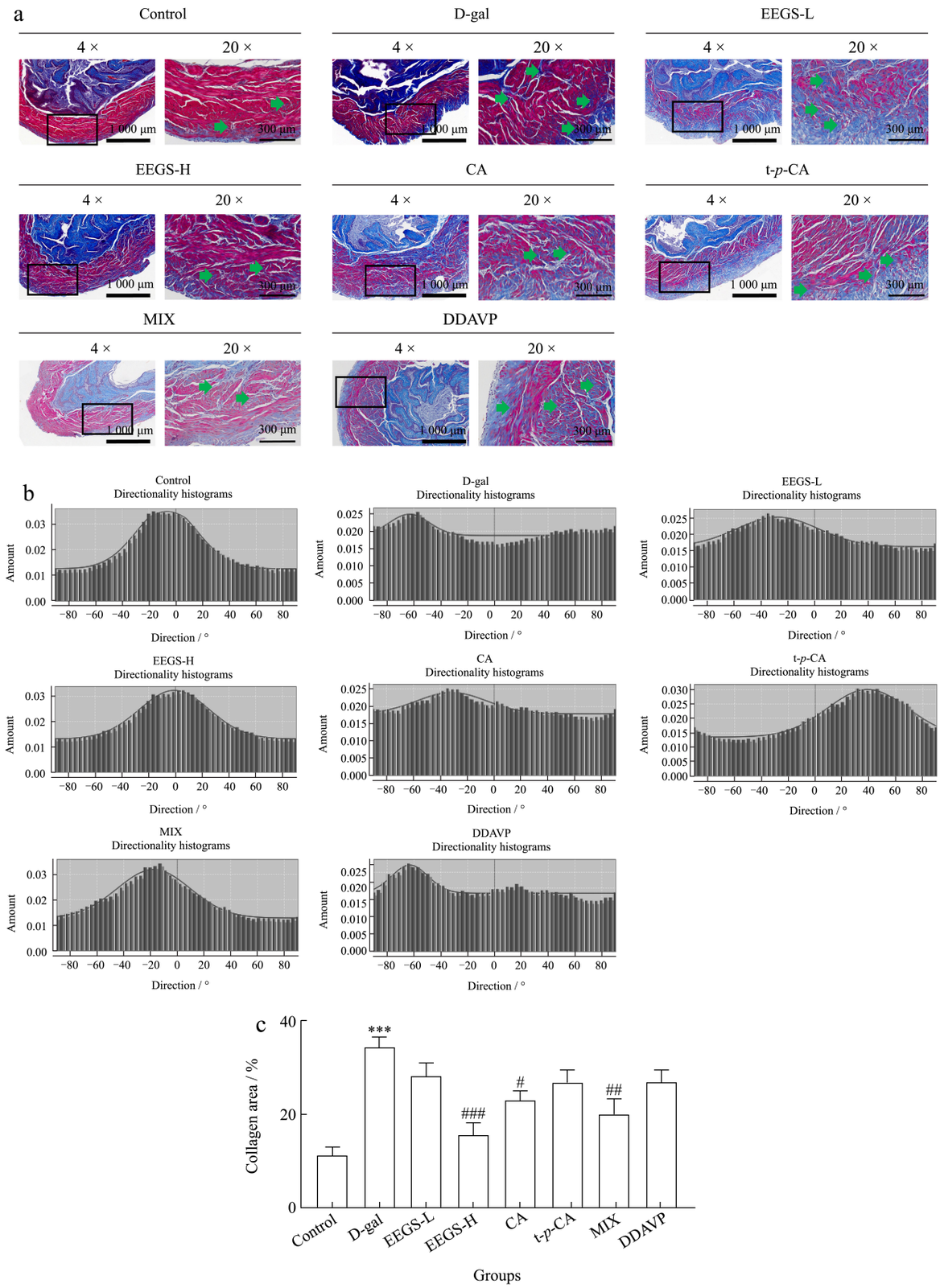


图 6 EEGS 及其活性成分对衰老型小鼠膀胱胶原的影响

Fig.6 The effect of EEGS and its active components on bladder collagen in aging mice (*n*=4)

2.4 EEGS抑制肾损伤小鼠和衰老小鼠逼尿肌胶原的过度沉积与方向紊乱

如图 5 所示，空白组小鼠逼尿肌胶原纤维排列有序，胶原纤维沉积率为 12.93%。与之相比，腺嘌呤组小鼠逼尿肌中胶原纤维沉积显著增加（46.28%，$P<0.001$），且排列紊乱。各干预组均显示出一定的改善作用：EEGS-H、MIX、EEGS-L、CA、t-*p*-CA 和 DDAVP 干预后，胶原纤维沉积均显著减少（均 $P<0.05$）。从组织形态上看，EEGS-H 和 MIX 组胶原纤维排列较为有序，沉积率分别为 22.02% 和 24.87%；而 EEGS-L、CA、t-*p*-CA 和 DDAVP 组虽沉积有所下降（分别为 34.52%、25.64%、28.95% 和 30.85%），但纤维排列仍相对紊乱。

图 6 所示，空白组逼尿肌胶原纤维沉积率为 11.14%，结构整齐。D-gal 组则出现严重沉积（34.32%，$P<0.001$）和排列紊乱。EEGS-H、MIX 和 CA 的干预显著降低沉积率（均 $P<0.05$），且 EEGS-H 和 MIX 组纤维排列较为有序，沉积率分别为 15.44% 和 19.86%，CA 组为 22.78%，排列仍有待改善。其余干预组（EEGS-L、t-*p*-CA 和 DDAVP）沉积率分别为 28.03%、26.77% 和 26.76%，与模型组相比无显著差异（$P<0.05$）。

膀胱主要承担尿液的贮存与排泄功能。逼尿肌胶原纤维的过度沉积与排列紊乱会降低膀胱顺应性，进而影响其收缩舒张功能[5]。实验室前期研究表明，EEGS 及其活性单体能显著降低腺嘌呤致肾损伤大鼠的肾脏胶原沉积率，其中 EEGS-H 组效果尤为突出，胶原沉积率从模型组的 37% 降至 25.7%[23]。与前期结果一致，EEGS-H 和 MIX 对逼尿肌胶原纤维的改善作用最为显著，该趋势与 2.3 项肾脏组织结构变化相吻合。CA 在两种模型中均具有调节作用，而 EEGS-L、t-*p*-CA 和 DDAVP 仅对肾损伤模型产生积极影响。结果提示，平卧菊三七对肾损伤模型中逼尿肌胶原异常的改善效果，可能与胶原重塑有关[28]。EEGS 整体作用优于单一活性成分，体现了其多组分协同作用的优势。DDAVP 仅对肾损伤模型中逼尿肌胶原异常有效，可能在于尿量程度的不同：肾损伤引起尿量增多是导致逼尿肌胶原纤维异常的原因之一，DDAVP 通过大幅降低尿量缓解胶原异常；衰老模型的尿量虽多，但尚未达到引起结构性损伤的阈值，因此 DDAVP 的干预未见效果[6]。这反映了平卧菊三七在膀胱结构复原方面的应用潜力。

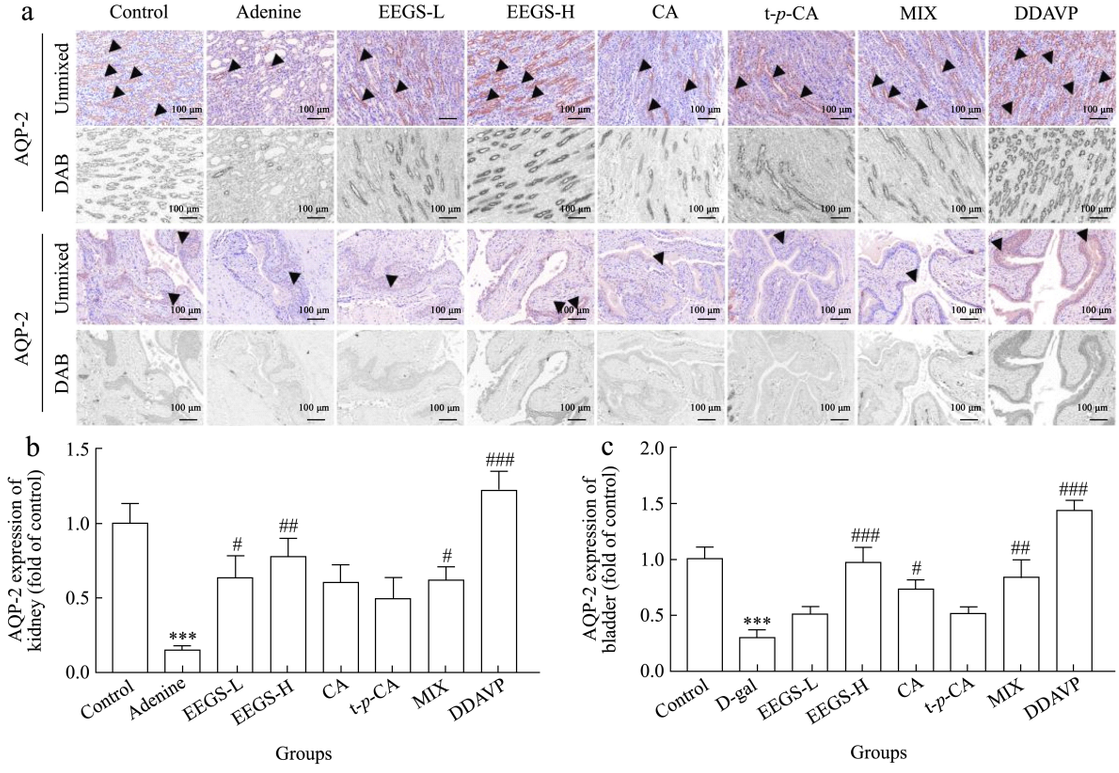


图 7 EEGS 及其活性成分对肾损伤小鼠肾和膀胱组织中 AQP2 表达的影响

Fig.7 The effect of EEGS and its active components on the expression of AQP2 in renal and bladder tissues of mice with kidney injury (*n*=4)

注：a 为肾和膀胱中 AQP2 免疫组化染色代表图（20×；标尺长度为 100 μm）；b、c 分别为肾和膀胱组织中 AQP2 多光谱定量图。黑色箭头指向 AQP2 表达部位。图中数据以 Mean ± SEM 表示，“*，**，***”表示与空白组相比，$P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$。“#，##，###”表示与模型组相比，$P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$。图 8 同。

2.5 EEGS抑制肾损伤小鼠和衰老小鼠肾、膀胱组织中AQP2下调

如图 7 所示，在腺嘌呤诱导的肾损伤模型中，与空白组（肾与膀胱 AQP2 表达量均为 100.00%）相比，模型组小鼠肾和膀胱中的 AQP2 表达均显著降低（肾 14.80%；膀胱 29.90%；均 $P<0.001$）。相比模型组，EEGS-H、MIX 和 DDAVP 均能够显著上调肾组织（分别为 77.45%、61.70% 和 122.10%）与膀胱组织（分别为 97.68%、84.05% 和 143.10%）中 AQP2 的表达（均 $P<0.05$）。此外，EEGS-L 和 CA 也分别显著提高肾（63.18%）和膀胱（73.68%）中的 AQP2 表达水平（$P<0.05$），而 t-*p*-CA 则未引起显著变化。

从图 8 所示的 D-gal 衰老模型结果来看，与空白组相比，模型组小鼠肾和膀胱的 AQP2 表达同样显著下调（肾 26.45%；膀胱 30.73%；均 $P<0.05$）。相比模型组，EEGS-H、MIX 和 DDAVP 处理显著提升肾（111.71%、95.88% 和 208.73%）和膀胱（77.63%、85.25% 和 105.89%）组织中 AQP2 的表达（均 $P<0.05$）。EEGS-L 仅对肾组织 AQP2 表达有显著上调作用（63.48%，$P<0.05$），CA 和 t-*p*-CA 则未表现出显著效果。

AQP2 作为关键水通道蛋白，介导肾脏集合管和膀胱伞细胞的尿液重吸收。肾损伤及衰老进程中，AQP2 表达下调导致尿液浓缩功能障碍，引发多尿症[29,30]。DDAVP 虽能使 AQP2 的表达上调，但未修复肾脏与膀胱组织结构损伤[31]。EEGS-H 通过多种活性成分的协同作用，实现了优于 MIX 及单体组分的整体作用，在显著改善肾脏与膀胱组织形态的同时，使 AQP2 表达超过了模型组 2 倍。这提示 EEGS-H 中的活性成分可能参与 AQP2 的表达调控，进而促进尿液重吸收。这为开发以平卧菊三七为天然来源之功能性食品提供了科学依据。

2.6 EEGS改善肾损伤小鼠和衰老小鼠的睡眠障碍

在干预后 30 min 内，所有组小鼠均未睡眠，表明干预物无直接诱导睡眠作用。与空白组（睡眠潜伏期：6.27 min；睡眠时间：34.91 min）相比，腺嘌呤组小鼠的睡眠潜伏期（10.63 min）和睡眠时间（77.10 min）均显著延长。与模型组相比，各干预组呈现出多样化的改善效果：EEGS-H 和 MIX 不仅显著提高睡眠率（分别为 80%、70%）。还大幅缩短睡眠潜伏期（甚至显著低于空白组）和睡眠时间（见表 1）；DZP 可显著提升睡眠率并缩短潜伏期；CA 和 t-*p*-CA 则显著缩短睡眠潜伏期和睡眠时间；而 EEGS-L 仅对睡眠时间有显著缩短作用。

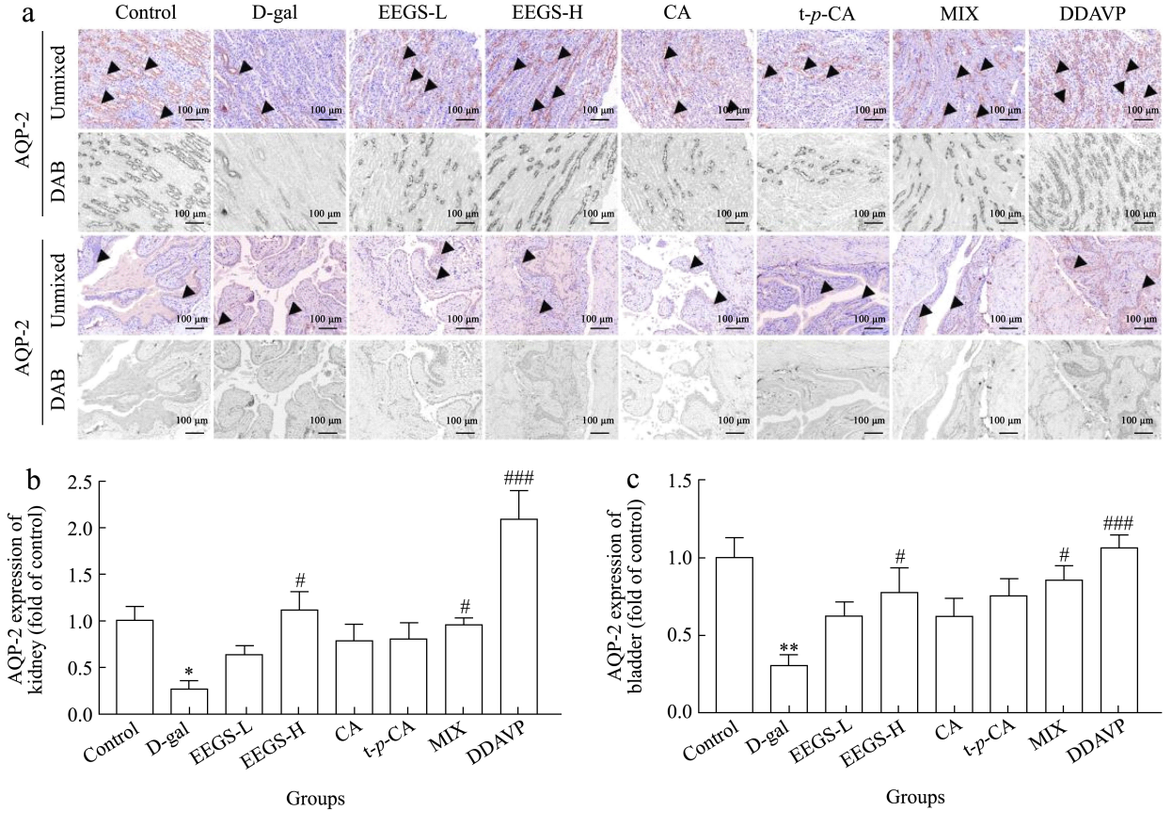


图 8 EEGS 及其活性成分对衰老小鼠肾和膀胱组织中 AQP2 表达的影响

Fig.8 The effect of EEGS and its active components on the expression of AQP2 in renal and bladder tissues of aging mice (*n*=4)

表 1 EEGS及其活性成分对肾损伤小鼠睡眠率、睡眠潜伏期、睡眠时间的影响

Table 1 The effect of EEGS and its active components on sleep onset, sleep latency, and sleep duration in mice with kidney injury (*n*=10)

组别	睡眠率/%	睡眠潜伏期/min	睡眠时间/min
Control	20	6.27 ± 0.35	34.91 ± 2.88
Adenine	20	$10.63 \pm 1.45^{**}$	$77.10 \pm 6.64^{***}$
EEGS-L	40	7.68 ± 1.72	$47.38 \pm 4.98^{\#\#\#}$
EEGS-H	$80^{***, \#\#\#}$	$2.28 \pm 0.50^{*, \#\#\#}$	$36.82 \pm 3.13^{\#\#\#}$
CA	60	$3.78 \pm 0.52^{\#\#\#}$	$46.36 \pm 3.23^{\#\#\#}$
t-*p*-CA	50	$4.88 \pm 0.67^{\#\#}$	62.45 ± 8.46
Mix	$70^{*, \#}$	$3.47 \pm 0.62^{\#\#\#}$	$37.60 \pm 5.21^{\#\#\#}$
DZP	$80^{***, \#\#\#}$	$2.13 \pm 0.32^{*, \#\#\#}$	$88.14 \pm 3.97^{***}$

注：表中睡眠率以百分比形式表示，睡眠潜伏期和睡眠时间以 Mean ± SEM 表示。“*，**，***”表示与空白组相比，$P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$。“#，##，###”表示与模型组相比，$P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$。

表 2 EEGS及其活性成分对衰老小鼠睡眠率、睡眠潜伏期、睡眠时间的影响

Table 2 The effect of EEGS and its active components on sleep onset, sleep latency, and sleep duration in aging mice (*n*=10)

组别	睡眠率/%	睡眠潜伏期/min	睡眠时间/min
Control	20	5.93 ± 0.69	29.98 ± 2.41
D-gal	10	$10.34 \pm 0.68^{***}$	$64.89 \pm 5.67^{**}$
EEGS-L	20	$5.20 \pm 0.55^{\#\#}$	48.53 ± 10.96
EEGS-H	$70^{*, \#}$	$2.82 \pm 0.33^{*, \#\#\#}$	$34.33 \pm 2.65^{\#}$
CA	40	$4.04 \pm 0.56^{\#\#\#}$	43.3 ± 4.25
t-*p*-CA	40	$5.44 \pm 1.13^{\#\#\#}$	56.40 ± 7.92
Mix	40	$3.93 \pm 0.53^{\#\#\#}$	36.98 ± 2.09
DZP	$90^{***, \#\#\#}$	$1.52 \pm 0.27^{***, \#\#\#}$	$100.21 \pm 8.54^{***}$

注：表中睡眠率以百分比形式表示，睡眠潜伏期和睡眠时间以 Mean ± SEM 表示。“*，**，***”表示与空白组相比，$P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$。“#，##，###”表示与模型组相比，$P<0.05$，$P<0.01$，$P<0.001$。

从表 2 所示的 D-gal 衰老模型结果来看，与空白组相比（睡眠潜伏期：10.63 min；睡眠时间：34.91 min），模型组小鼠睡眠潜伏期和睡眠时间均显著延长。相比模型组，EEGS-H 处理可显著提高睡眠率（70%），并同时缩短睡眠潜伏期和睡眠时间（甚至低于空白组）；DZP 可显著提升睡眠率并减少潜伏期（见表 2）；MIX、EEGS-L、CA 和 t-*p*-CA 则主要显著缩短睡眠潜伏期。

肾损伤可致使肾脏代谢能力下降，延缓戊巴比妥钠的清除进程，进而造成睡眠时间延长[32]。EEGS 使小鼠的睡眠潜伏期较肾损伤和衰老模型组分别显著缩短 78.55% 和 72.73%；同时将睡眠率提升至超过模型组的 3.00 倍和 6.00 倍，并将异常延长的睡眠时间恢复至接近空白组水平。这些结果提示 EEGS 具有“促进入睡而不影响日间清醒”的特性。一项对照实验表明，每日服用 500 mg 的 CA，5 d 后受试者的睡眠潜伏期从 15.6 min 缩短至 8.7 min[33]。另有研究指出，CA 可通过调节免疫功能和改善肠道菌群恢复睡眠剥夺小鼠认知，推测其改善睡眠的机制之一与此有关[34]。本实验中，MIX 的表现优于 CA。而实验室前期研究显示，t-*p*-CA 可通过促进 CA 吸收、调节神经递质平衡及协同肝肾代谢等多条途径，共同发挥改善抑郁症的作用。这可能解释 MIX 的增效作用[15,16]。EEGS-H 优于 MIX。结合 2.1 项中提到的 EEGS 所含的异绿原酸 A、异绿原酸 B 等活性成分[15]，已有研究报道这两类成分具有改善焦虑和高尿酸血症性肾病的活性[35,36]，据此推测它们也可能参与改善睡眠障碍，这或许是 EEGS 优于 MIX 的原因之一。相比之下，DZP 作为典型苯二氮䓬类化合物，通过持续增强 GABA 能神经抑制实现镇静效果[37]，易导致日间嗜睡等不良反应。后续研究可深入探讨 EEGS 中活性成分对睡眠－觉醒相关受体及信号通路的影响，为其应用于改善躯体不适伴发睡眠障碍提供科学依据。

3 结论

在多尿与睡眠障碍相关领域，尚缺乏系统性研究，也未见能够同时改善这两类问题的功能性成分报道。本研究首次发现平卧菊三七具备上述潜能。其中所含的绿原酸与对羟基肉桂酸组合可协同有效减少尿量、改善肾脏功能、调节膀胱组织中胶原纤维的排列与沉积，并缩短过长的睡眠时间，效果接近 EEGS-H，体现出天然成分在多靶点协同调节方面的优势。平卧菊三七提取物通过促进水通道蛋白 AQP2 的表达、修复肾脏与膀胱结构，从而减少尿量；同时通过调节睡眠－觉醒平衡改善睡眠质量，且不会引起过度镇静，为开发兼具减少尿量、器官保护与生理性睡眠调节功能的功能性食品提供了潜在的原料选择。本研究尚存在一定局限，如绿原酸和对羟基肉桂酸的浓度变化和其配比变化等因素对多尿症、睡眠障碍的影响规律，仍需要详细解析，为将其研制成优质膳食提供科学依据与应用路径。

参考文献

[1] WANG Y, HU H, XU K, et al. Prevalence, risk factors, and symptom bother of nocturia: a population-based survey in China [J]. World Journal of Urology, 2015, 33(5): 677-683.

[2] GEROGE Z F, ALEXANDER H F, MILLER C D, et al. Polyuria in patients with lower urinary tract symptoms: Prevalence and etiology [J]. Neurourology and Urodynamics, 2023, 42(1): 256-262.

[3] FANG Y, ATHENA Y G, STEVEN T H, et al. The ageing kidney: Molecular mechanisms and clinical implications [J]. Ageing Research Reviews, 2020, 63: 101151.

[4] MICHELLE G, ELIZABETH T T, PAUL G, et al. Rate of decline in kidney function with age: a systematic review [J]. BMJ Open, 2024, 14(11): e089783.

[5] ROBERT A F, SATHISH K M, HANNE B M. Advances in aquaporin-2 trafficking mechanisms and their implications for treatment of water balance disorders [J]. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2020, 319(1): C1-C10.

[6] DI X P, JIN X, AI J Z, et al. YAP/Smad3 promotes pathological extracellular matrix microenviroment-induced bladder smooth muscle proliferation in bladder fibrosis progression [J]. MedComm, 2022, 3(4): e169.

[7] ADAM O, VALENTINA F O, JOSE H R, et al. Sleep characteristics in early stages of chronic kidney disease in the HypnoLaus cohort [J]. Sleep, 2016, 39(4): 945-953.

[8] MARIANA F, MATTEO A, FRANCESCA C, et al. Prevalence of sleep disorders in geriatrics: an exploratory study using sleep questionnaires [J]. Geriatric Nursing, 2024, 60: 107-113.

[9] NARESH M, TARIG O, PRAVIN G, et al. Refractory polyuria secondary to cerebral salt wasting successfully treated with DDAVP and hypertonic saline [J]. Interdisciplinary Neurosurgery, 2020, 22: 100814.

[10] 王玉平.中国成人失眠诊断与治疗指南(2023版)[J].中华神经科杂志,2024,57(56):560-584.

[11] TAN H L, CHAN K G, PRIYIA P, et al. Gynura procumbens: An overview of the biological activities [J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 52.

[12] MUHAMMAD A J, SANIA A, MONIRA A, et al. Phytochemical and biological investigation of an indigenous plant of bangladesh, Gynura procumbens (Lour.) Merr.: Drug discovery from nature[J]. Molecules, 2023, 28(10): 4186.

[13] NUTDA S, VOLALUCK S, YUE H N, et al. Topical Gynura procumbens as a novel therapeutic improves wound healing in diabetic mice [J]. Plants (Basel), 2021, 10(6): 1122.

[14] HUANG X L, LI X J, QIN Q F, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of active ingredients in the essential oils from Gynura procumbens, a traditional medicine and a new and popular food material [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019, 239: 111916.

[15] WANG C, HUANG X L, MU Y M, et al. Synergistic effects of trans-p-coumaric acid isolated from the ethanol extract of Gynura procumbens in promoting intestinal absorption of chlorogenic acid and reversing alcoholic fatty liver disease [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 295: 115407.

[16] ZHAI S Y, GU H W, WANG C, et al. Gynura procumbens and selected metabolites: Amelioration of depressive-like behaviors in mice and risperidone-induced hyperprolactinemia in rats [J]. Biomedical Pharmacotherapy, 2024, 173: 116361.

[17] SHAO J, HENG X, QU L, et al. Ginsenoside Rg5/Rk1 ameliorated sleep via regulating the GABAergic/serotoninergic signaling pathway in a rodent model [J]. Food and Function, 2020, 11(2): 1245-1257.

[18] 陈少丽,陈德兴,陈佳靓,等.五苓散中桂枝的配伍对水负荷和阳虚模型小鼠利水作用的影响[J].上海中医药杂志,2014:78-80,84.

[19] MUSTAFA E, CEVAT A, ZEYNEP F E, et al. Quercetin ameliorates methotrexate-induced renal damage, apoptosis and oxidative stress in rats [J]. Renal Failure, 2015, 37(9): 1492-1497.

[20] JULIANA Y B, LINDSAY N C, JEFFREY E H, et al. Early detrusor application of botulinum toxin a results in reduced bladder hypertrophy and fibrosis after spinal cord injury in a rodent model [J]. Toxins (Basel), 2022, 14(11): 777.

[21] ZHANG Y, YU H, LI J. microRNA-181a-5p promotes fibroblast differentiation of mesenchymal stem cells in rats with pelvic floor dysfunction [J]. Clinics (Sao Paulo), 2024, 79: 100428.

[22] LILIANA B, ISABELLA M, CLAUDIA B, et al. SUN-410 central diabetes insipidus refractory to oral desmopressin (DDAVP) [J]. Journal of the Endocrine Society, 2019, 3: 410.

[23] LI T T, WEN L Y, MENG S S, et al. Oral administration of ethanol extract from Gynura procumbens stems corrects kidney injury and renal anemia in chronic kidney disease [J]. Frontiers in Pharmacology, 2024, 15: 1476735.

[24] THOMSON T T, BRENT T T, CHANG Y-J, et al. Experience of medical treatment with desmopressin and imipramine in children with severe primary nocturnal enuresis in Taiwan [J]. Research Reports in Urology, 2019, 11: 283-289.

[25] HE J, CAO Y, ZHU Q, et al. Renal macrophages monitor and remove particles from urine to prevent tubule obstruction [J]. Immunity, 2024, 57(1): 106-123.

[26] ZHOU X, ZHANG B, ZHAO X, et al. Chlorogenic acid supplementation ameliorates hyperuricemia, relieves renal inflammation, and modulates intestinal homeostasis [J]. Food and Function, 2021, 12(12): 5637-5649.

[27] ANDREAS K, NIKLAS R, CRISPIANA C, et al. Desmopressin use in major cardiac surgery is associated with renal impairment: a retrospective single-center analysis[J]. BMC Anesthesiology, 2024, 24(1): 357.

[28] XUE N, LIU Y, JIN J, et al. Chlorogenic acid prevents UVA-

induced skin photoaging through regulating collagen metabolism and apoptosis in human dermal fibroblasts [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23; 6941.

[29] EMMA T B O, SØREN B P, METTE M R, et al. The G$\beta\gamma$-subunit interacts directly with aquaporin-2 (AQP2) and regulates its membrane targeting [J]. The FASEB Journal, 2018, 282(39): 28721-28732.

[30] YOU J K, SEHYUN O, JEONG H L, et al. Impact of ring finger protein 20 and its downstream regulation on renal tubular injury in a unilateraln ephrectomy mouse model fed a high-fat diet [J]. Nutrients, 2023, 15(23): 4959.

[31] YUTAKA K, TERUMASA N, YASUNOBU I, et al. Camostat mesilate, a serine protease inhibitor, exerts aquaretic effects and decreases urinary exosomal AQP2 levels [J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2022, 150(4): 204-210.

[32] CAO X L, PENG X M, LI G B, et al. Chaihu-Longgu-Muli decoction improves sleep disorders by restoring orexin-A function in CKD mice [J]. Frontiers in Endocrinology (Lausanne), 2023, 14: 1206353.

[33] PARK I, OCHIAI R, OGATA H, et al. Effects of subacute ingestion of chlorogenic acids on sleep architecture and energy metabolism through activity of the autonomic nervous system: a randomised, placebo-controlled, double-blinded cross-over trial [J]. British Journal of Nutrition, 2017, 117(7): 979-984.

[34] ZHU H, SHEN F, WANG X, et al. Chlorogenic acid improves the cognitive deficits of sleep-deprived mice via regulation of immunity function and intestinal flora [J]. Phytomedicine, 2024, 123: 155194.

[35] GOU J T, Li H Y, CHENG C, et al. Isochlorogenic acid A ameliorated lead-induced anxiety-like behaviors in mice by inhibiting ferroptosis-mediated neuroinflammation via the BDNF/Nrf2/GPX4 pathways [J]. Food and Chemical Toxicology, 2024, 190: 114814.

[36] TANG G Y, LI S, XU Y, et al. Renal herb formula protects against hyperuricemic nephropathy by inhibiting apoptosis and inflammation [J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154812.

[37] KEVIN P, WADE T, SIMON D, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline [J]. Canadian Family Physician, 2018, 64(5): 339-351.