

牛蒡根多糖改善小鼠慢性高尿酸血症及肾损伤的作用机制研究

周在富¹, 王玉霞^{2*}, 陈道洪³, 任洪波³, 林泉松³

¹重庆化工职业学院, 重庆 401220;

²重庆医药高等专科学校, 重庆 401331; ³重庆科瑞制药(集团)有限公司, 重庆 400060

摘要:探讨牛蒡根多糖(*Arctium lappa* root polysaccharides, ALRP)对腺嘌呤联合高嘌呤饮食诱导的慢性高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)小鼠的治疗作用及其潜在分子机制。采用腺嘌呤联合高嘌呤饮食诱导建立 HUA 小鼠模型, 将 60 只 SPF 级雄性 ICR 小鼠随机分为正常对照组、模型组、非布司他阳性对照组、ALRP 低剂量组和 ALRP 高剂量组, 连续灌胃给药 28 d。测定小鼠体重、肾脏指数, 检测血清和尿液中尿酸(uric acid, UA)、肌酐(creatinine, Cr)水平及尿酸清除率(uric acid clearance rate, UACR)、尿酸/肌酐比值(U/C); 测定肾脏组织匀浆中氧化应激和炎症因子水平; HE 染色观察肾脏组织病理学变化; 通过宏基因组测序分析肠道菌群结构变化, 并采用靶向代谢组学检测粪便胆汁酸含量。结果表明, 与模型组相比, ALRP 各剂量组小鼠体重显著增加, 肾脏指数显著降低; 血清 UA、Cr 水平显著下降, UACR 显著升高, 尿液 U/C 显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 肾脏组织氧化应激水平显著降低, 炎症因子水平显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 肾脏组织病理学评分显著改善, 肾小管损伤和间质炎症程度减轻($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 肠道菌群 α 多样性增加, β 多样性显著改变, 有益菌丰度上升, 有害菌丰度下降; 粪便中次级胆汁酸含量显著增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。综上, ALRP 对慢性 HUA 小鼠具有显著的肾脏保护作用, 其机制可能与降低血尿酸水平、改善肾脏氧化应激和炎症状态、调节肠道菌群结构及促进胆汁酸代谢有关。

关键词:牛蒡根多糖; 慢性高尿酸血症; 肾脏保护; 肠道菌群; 胆汁酸代谢

中图分类号: R285.5; TS201.4

文献标志码: A

文章编号: 1001-6880(2026)8-1640-12

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2026.8.002

CSTR: 32307.14.1001-6880.2026.8.002

Mechanisms of *Arctium lappa* root polysaccharides in ameliorating chronic hyperuricemia and renal injury in mice

ZHOU Zai-fu¹, WANG Yu-xia^{2*},

CHEN Dao-hong³, REN Hong-bo³, LIN Quan-song³

¹Chongqing Chemical Industry Vocational College, Chongqing 401220, China; ²Chongqing Medical and

Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China; ³Chongqing Kerui Pharmaceutical (Group) Co., Ltd., Chongqing 400060, China

Abstract: This study aimed to investigate the therapeutic effects of *Arctium lappa* root polysaccharides (ALRP) on chronic hyperuricemia (HUA) mice induced by adenine combined with a high-purine diet and to explore the underlying molecular mechanisms. A HUA mouse model was established using this induction approach, and 60 SPF-grade male ICR mice were randomly divided into a normal control group, a model group, a positive control group (febuxostat), a low-dose ALRP group, and a high-dose ALRP group, with intragastric administration for 28 consecutive days. Body weight and renal index were measured, and serum and urinary levels of uric acid (UA) and creatinine (Cr), along with uric acid clearance rate (UACR) and the uric acid-to-creatinine ratio (U/C), were determined. Oxidative stress markers and inflammatory cytokine levels were assessed in renal tissue homogenates, and histopathological changes in kidney tissue were observed by HE staining. Gut microbiota structural changes were analyzed by metagenomic sequencing, and fecal bile acid content was measured by targeted metabolomics. The results showed that, compared with the model group, mice in both ALRP dose groups exhibited significantly increased body weight and significantly reduced renal index; serum UA and Cr levels were significantly decreased, UACR was

收稿日期: 2025-12-22 接受日期: 2026-04-28

基金项目: 重庆市科技攻关计划 (CSTC2011ggc10006-07)

* 通信作者 E-mail: axawyx@163.com

significantly elevated, and urinary U/C ratio was significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); renal oxidative stress and inflammatory cytokine levels were significantly reduced ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); histopathological scores of kidney tissue were significantly improved, with alleviated renal tubular damage and interstitial inflammation ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); gut microbiota α -diversity was increased, β -diversity was significantly altered, the abundance of beneficial bacteria was elevated, and that of harmful bacteria was decreased; and fecal secondary bile acid content was significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In conclusion, ALRP exert significant renoprotective effects in chronic HUA mice, and the underlying mechanisms may be related to the reduction of serum uric acid levels, improvement of renal oxidative stress and inflammatory status, modulation of gut microbiota composition, and promotion of bile acid metabolism.

Key words: *Arctium lappa* root polysaccharides; chronic hyperuricemia; renal protection; gut microbiota; bile acid metabolism

随着现代生活方式的改变及饮食结构的西化,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)发病率在全球范围内呈逐年上升趋势,并呈现年轻化特征。在中国, HUA 的总体患病率已高达 13.3%, 成为继高血压、高血糖、高血脂之后的“第四高”慢性代谢性疾病^[1]。HUA 是一种因体内嘌呤代谢紊乱导致的病理状态。具体表现为:在正常嘌呤饮食状态下,由于血清尿酸(serum uric acid, SUA)生成过多或肾脏排泄减少,引起空腹 SUA 水平异常升高(男性高于 420 $\mu\text{mol/L}$, 女性高于 360 $\mu\text{mol/L}$)^[2]。持续的高尿酸(uric acid, UA)状态不仅是痛风性关节炎发作的直接病因,更是慢性肾脏病、心血管疾病及代谢综合征发生发展的独立危险因素^[3]。尿酸盐晶体在肾脏的沉积,可诱发氧化应激与炎症反应,导致肾小管间质纤维化,最终引起肾功能衰竭^[4,5]。

目前,临床治疗 HUA 的一线药物主要包括抑制 UA 合成的别嘌醇、非布司他(febuxostat, FEB)以及促进 UA 排泄的苯溴马隆等^[6]。尽管这些药物疗效确切,但长期应用常伴随严重的毒副作用。例如,别嘌醇可能引发严重的超敏反应综合征, FEB 存在潜在的心血管死亡风险,而苯溴马隆则具有明确的肝毒性^[7]。因此,从“药食同源”的天然植物中筛选安全、高效且副作用小的活性成分,已成为防治 HUA 及肾脏损伤的研究热点^[8]。

牛蒡(*Arctium lappa* L.)隶属于菊科牛蒡属,广泛分布于中国东北、华北及西北地区,是传统中医治疗风热感冒、咽喉肿痛及痈疽疮毒的常用药材,其根部称为“牛蒡根”或“恶实根”,具有疏散风热、宣肺透疹、解毒利咽等功效^[9]。现代药理学研究证实,牛蒡根提取物具有显著的降糖、降脂、抗炎、抗氧化及免疫调节活性^[10]。牛蒡根多糖(*Arctium lappa* root polysaccharides, ALRP)作为牛蒡根的主要水溶性活性组分,不仅具有良好的抗氧化和免疫增强作用,还能作为益生元调节肠道微生态平衡,在代谢性

疾病防治中显示出广阔的应用前景。Jia 等^[11]的最新研究发现,牛蒡多糖能够显著减轻 D-半乳糖致衰老小鼠的肝脏和肾脏氧化应激损伤。该研究证实,牛蒡多糖通过抑制条件致病菌 *Desulfovibrio* 的生长并富集有益菌 *Muribaculum*, 进而上调肠道紧密连接蛋白和黏蛋白的表达,有效修复受损的肠道免疫屏障,从而阻断肠源性毒素向远端器官的易位。这一发现提示,牛蒡多糖可能具备通过肠道-肾脏轴干预代谢性肾脏疾病的潜力。

近年来,“肠-肾轴”理论的提出为 HUA 的机制研究提供了新视角。研究表明,肠道菌群参与了体内约 1/3 UA 的肠道外排与降解过程;同时,肠道菌群失调会破坏肠黏膜屏障,导致内毒素入血,进而激活免疫炎症反应,加重肾脏损伤^[12]。鉴于多糖类成分是调节肠道菌群的关键物质,本课题组推测 ALRP 可能通过重塑“肠道菌群-宿主代谢”的交互作用,改善机体整体代谢环境,从而发挥降 UA 及肾保护作用。然而,目前关于 ALRP 对 HUA 的具体干预效果及其是否通过“肠-肾轴”发挥作用,尚缺乏系统性的实验证据。鉴于此,本研究拟建立腺嘌呤联合高嘌呤饮食诱导的慢性 HUA 小鼠模型,系统评估 ALRP 降低 SUA 及改善肾脏病理损伤的药效。在此基础上,本研究通过胆汁酸靶向代谢组学和宏基因组测序,从代谢谱及肠道菌群结构两方面揭示 ALRP 改善 HUA 的潜在机制,为牛蒡资源的深度开发提供科学支撑。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

1.1.1 材料与动物

牛蒡干燥根购自成都荷花池药材市场,经鉴定为牛蒡 *Arctium lappa* L. 的干燥根。

60 只 SPF 级雄性 ICR 小鼠, 6~8 周龄, 体重 25 ± 2 g, 购自维通利华实验动物技术有限公司(动物生产许可证号:SCXK(京)2021-0011)。所有小鼠饲

养于新疆医科大学动物实验中心屏障环境动物房, 温度 23 ± 2 °C, 相对湿度 $55\% \pm 10\%$, 12 h/12 h 昼夜交替, 自由摄食饮水。本研究所有动物实验操作均严格遵守新疆医科大学动物伦理委员会的相关规定(伦理审批号:240522-02)。

1.1.2 试剂及仪器

FEB(纯度 >98%, 批号:S25189, 上海源叶生物科技有限公司);腺嘌呤(批号:A8626, 美国 Sigma-Aldrich 公司);酵母膏(批号:LP0021, 英国 Oxoid 公司);UA、肌酐(creatinine, Cr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)测定试剂盒(批号:20240812、20240815、20240818, 南京建成生物工程研究所);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)测定试剂盒(批号:20240901、20240902、20240905、20240910, 南京建成生物工程研究所);肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)检测试剂盒(批号:AK17655、ER01TV2V3688、A110H30345、Z5KBHNN0744, 武汉伊莱瑞特生物科技公司);Soil DNA Kit(批号:ODL241105, 美国 Omega Bio-tek 公司);色谱级甲醇、乙腈、甲酸(批号:245670002144、2300088930113、2546770069342, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

UltiMate 3000 UHPLC-Q Exactive HF-X 高分辨液质联用仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);Illumina MiSeq 测序平台(美国 Illumina 公司);SpectraMax M5 多功能酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);Sorvall ST 8R 冷冻离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);Eclipse Gi-L 光学显微镜(日本 Nikon 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 牛蒡根多糖的制备

取干燥牛蒡根, 粉碎过筛, 通过水提醇沉法制备粗多糖。简述如下: 药材粉末经石油醚脱脂后, 按料液比 1:20(g/mL)加入蒸馏水, 80 °C 回流提取 2 次, 每次 2 h。合并提取液, 减压浓缩, 加入 4 倍体积无水乙醇醇沉过夜(4 °C)。离心收集沉淀, 复溶后经 Seavage 法脱蛋白、透析(截留分子量 3 500 Da)、冷冻干燥, 得淡黄色絮状 ALRP。ALRP 的得率为 4.85%。苯酚-硫酸法测定结果显示总糖含量为

89.42% $\pm$ 1.25%; 考马斯亮蓝法测定未检出明显蛋白吸收峰。ALRP 的重均分子量为 1.24×10^4 Da, 各单糖的摩尔比为果糖:葡萄糖:阿拉伯糖:半乳糖 = 18.6:2.4:0.8:0.5。表明 ALRP 可能主要是一种以果糖为骨架的菊粉型多糖。

1.2.2 分组、造模及给药

适应性喂养 1 周后, 将小鼠按体重随机分为 5 组($n = 12$): 正常对照(control, Con)组、模型(model, Mod)组、FEB 阳性对照组(10 mg/kg)、ALRP 低剂量组(low-dose ALRP, ALRP-L; 100 mg/kg)以及 ALRP 高剂量组(high-dose ALRP, ALRP-H; 200 mg/kg)。除 Con 组给予普通饲料外, 其余各组小鼠均给予含 10% 酵母膏的高嘌呤饲料喂养, 并每日上午腹腔注射腺嘌呤混悬液(100 mg/kg), 连续造模 4 周, 以构建慢性 HUA 模型, SUA 水平较正常对照组升高 $\geq 50\%$ ($P < 0.01$) 视为造模成功。造模期间, 每日下午进行药物干预。FEB 组、ALRP-L 组及 ALRP-H 组分别灌胃给予相应剂量的药物溶液(溶于蒸馏水), Con 组和 Mod 组灌胃给予等体积蒸馏水。每周称量小鼠体重, 根据体重调整给药体积(10 mL/kg)。ALRP 的低剂量依据参考文献报道确定, 高剂量为向上浮动两倍^[11]。

1.2.3 样本采集与处理

实验结束后, 所有小鼠采用过量异氟烷吸入进行安乐死。安乐死确认后, 立即进行心脏采血, 收集血液于预冷含肝素的 EP 管中, 4 °C, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, -80 °C 保存备用。取出双侧肾脏, 用生理盐水冲洗后以滤纸吸干, 称量肾脏重量, 按下式计算肾脏指数: 肾脏指数 = 肾脏重量(g)/体重(g) $\times$ 100%。一部分置于 10% 福尔马林溶液中固定, 用于病理学检查; 另一部分置于液氮中速冻, -80 °C 保存。同时, 取出小鼠结肠组织内容物, 置于液氮中速冻, -80 °C 保存, 用于肠道菌群宏基因组测序和粪便代谢组学分析。

1.2.4 指标检测

血清中检测 UA、Cr 的含量, 并计算尿酸清除率(uric acid clearance rate, UACR)。尿液中检测 UA、Cr 的含量, 并计算尿酸/肌酐比值(UA/Cr, U/C)。肾脏组织匀浆中检测 MDA、SOD 活性、GSH-Px 活性、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 MCP-1 的含量。所有指标均采用相应的试剂盒或生化分析方法进行检测。

1.2.5 肾脏组织病理学观察

取部分肾脏组织, 用 10% 福尔马林溶液固定 24

h 以上,然后进行常规脱水、透明、浸蜡和包埋制备石蜡切片,切片厚度 4 μm。采用 HE 染色法对肾脏组织切片进行染色,在光学显微镜下观察肾小球、肾小管和肾间质的形态学变化,包括肾小球的硬化程

度、肾小管的萎缩和扩张程度以及间质纤维化程度等。根据评分标准(见表 1),对肾脏组织的病理损伤程度进行半定量评分^[13]。

表 1 肾脏病理学评分标准
Table 1 Scoring criteria for renal pathology

评分 Score	肾小球损伤 Glomerular injury	肾小管损伤 Tubular injury	间质炎症 Interstitial inflammation
0 分	正常	正常	无炎症
1 分	轻微肿胀	轻微扩张	轻微炎症细胞浸润
2 分	系膜细胞增生	上皮细胞脱落	局灶性炎症
3 分	节段性硬化	管腔狭窄	弥漫性炎症
4 分	弥漫性硬化	管腔闭塞	广泛性炎症

1.2.6 肠道菌群宏基因组测序

利用 Soil DNA Kit 提取盲肠内容物总基因组 DNA,检测 DNA 浓度和纯度。合格的 DNA 利用超声波破碎成约 350 bp 的片段,经末端修复、加 A 尾、加接头等步骤构建测序文库。文库质检合格后,利用 Illumina NovaSeq 6000 平台进行 PE150 双端测序。原始数据经 fastp 剪切低质量序列,并利用 Bowtie2 比对去除小鼠基因组序列,获得有效数据。使用 MEGAHIT 软件进行组装,Prodigal 预测编码基因,构建非冗余基因集。利用 DIAMOND 软件将基因集比对至 NR 数据库进行物种注释,比对至 GO 和 KEGG 等数据库进行功能注释。计算 α 多样性,利用主坐标分析(principal co-ordinates analysis, PCoA)评估 β 多样性,并采用 LEfSe 分析筛选组间在物种和功能层面的显著差异标志物。肠道菌群测序由杭州联川生物技术股份有限公司完成。

1.2.7 粪便靶向胆汁酸代谢组学分析

精密称取小鼠粪便样本 30 mg,加入含同位素内标的甲醇提取液,经高通量研磨、超声提取及高速离心(14 000 r/min,4 ℃)后,取上清液过 0.22 μm 滤膜。采用 UPLC-MS/MS 系统(ExionLC AD 联用 QTRAP 6500+)进行检测,色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC HSS T3 C₁₈(100 mm × 2.1 mm,1.8 μm),以 0.01% 甲酸水溶液(含 5 mmol/L 乙酸铵)(流动相 A)-乙腈(流动相 B)为流动相进行梯度洗脱:0 ~ 3 min,15% B→30% B;3 ~ 9 min,30% B→60% B;9 ~ 14 min,60% B→95% B;14 ~ 15 min,95% B;15 ~ 15.1 min,95% B→15% B;15.1 ~ 18 min,

15% B。流速为 0.35 mL/min,柱温 40 ℃,进样量 5 μL。

质谱采用 ESI 负离子源,在多反应监测(multiple reaction monitoring,MRM)模式下进行信号采集。利用 SCIEX OS 软件对原始数据进行峰积分,采用内标法结合标准曲线计算各胆汁酸的绝对含量。胆汁酸代谢组学分析由杭州联川生物技术股份有限公司完成。

1.3 数据处理

实验数据采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。若方差齐性,组间两两比较采用 LSD 检验;若方差不齐,采用 Tamhane's T2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 ALRP 对小鼠一般情况的影响

本研究通过腺嘌呤联合高嘌呤饮食诱导小鼠建立 HUA 模型,并观察 ALRP 对小鼠一般情况的影响。结果显示(见图 1),与 Con 组相比,Mod 组小鼠体重在实验期间显著下降($P < 0.01$)。FEB、ALRP-L 和 ALRP-H 组的小鼠体重下降程度均显著低于模型对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),表明 ALRP 能有效缓解由 HUA 引起的体重减轻。Con 组小鼠肾脏红润、表面光滑;而 Mod 组小鼠肾脏体积显著增大,色泽苍白,且肾脏指数显著升高($P < 0.01$),提示腺嘌呤导致肾脏肿大与损伤。与 Mod 组相比,FEB、ALRP-L 和 ALRP-H 组小鼠肾脏外观形态有所恢复,

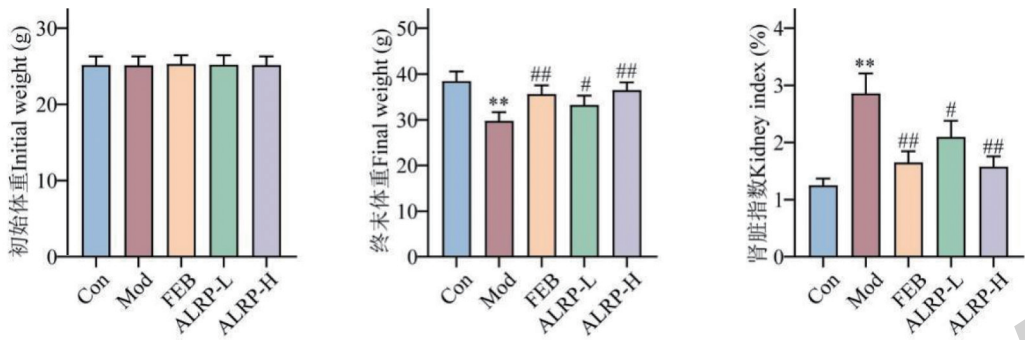


图1 各组小鼠体重及肾脏指数的测定结果($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 1 Determination results of body weight and kidney index in mice of each group($\bar{x} \pm s, n = 12$)

注:与 Con 组比较, ** $P < 0.01$; 与 Mod 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, 下同。Note: Compared with Con group, ** $P < 0.01$; Compared with Mod group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, the same below.

肾脏指数显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 说明 ALRP 能够减轻 HUA 小鼠的肾脏肿大。

2.2 ALRP 对慢性 HUA 小鼠肾功能的影响

持续性 HUA 可通过氧化应激和炎症反应损害肾小球滤过屏障, 诱导肾小球硬化和纤维化, 最终导致肾功能进行性下降^[14]。SUA 与血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 是评价 HUA 严重程度及肾功能状态

的核心指标, UACR 则是衡量肾脏 UA 排泄效能的关键参数^[15]。结果如图 2 所示, 与 Con 组相比, Mod 组小鼠 SUA、SCr 显著升高 ($P < 0.01$), 而 UACR 显著降低 ($P < 0.01$); 与 Mod 组相比, FEB、ALRP-L 和 ALRP-H 组 SUA、SCr 水平均显著降低, UACR 显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 表明 ALRP 能够有效改善慢性 HUA 小鼠的肾功能损伤。

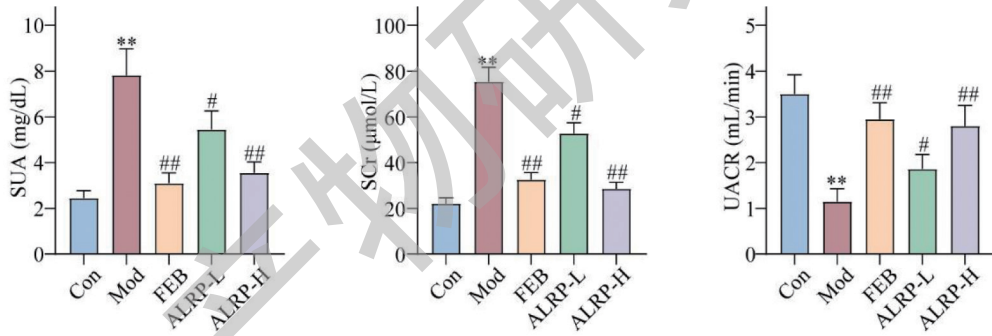


图2 各组小鼠 SUA、SCr 及 UACR 水平($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 2 Levels of SUA, SCr and UACR in each group($\bar{x} \pm s, n = 12$)

2.3 ALRP 对小鼠肾脏组织氧化应激及炎症因子的影响

氧化应激与炎症是 HUA 肾损伤的关键机制^[16]。结果如图 3 所示, 与 Con 组相比, Mod 组小鼠肾组织中 MDA 含量显著升高 ($P < 0.01$), SOD 和 GSH-Px 活性显著降低 ($P < 0.01$), TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及 MCP-1 等促炎因子的含量显著升高 ($P < 0.01$), 提示尿酸盐结晶沉积激活了肾脏局部的炎症信号通路。给予 ALRP 干预后, 上述病理改变得到显著逆转。与 Mod 组相比, ALRP 各剂量组小鼠肾组织 MDA 含量显著降低, 抗氧化酶活性显著回

升 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 同时, 肾内炎症因子水平明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果表明, ALRP 可能通过增强肾脏抗氧化能力并抑制炎症反应, 从而减轻 HUA 诱导的肾脏损伤。

2.4 ALRP 对小鼠尿液 UA、Cr 及 U/C 的影响

尿液中 UA 及 Cr 的排泄量直接反映了肾脏的滤过与分泌功能, 是评价抗 HUA 药物是否具有促排泄作用的重要依据^[17]。本研究检测了各组小鼠 24 h 尿液中尿酸 (urinary uric acid, UUA) 和肌酐 (urinary creatinine, UCr) 的含量, 并计算 U/C。结果如图 4 所示, 与 Con 组相比, Mod 组小鼠的 UUA、UCr 水平

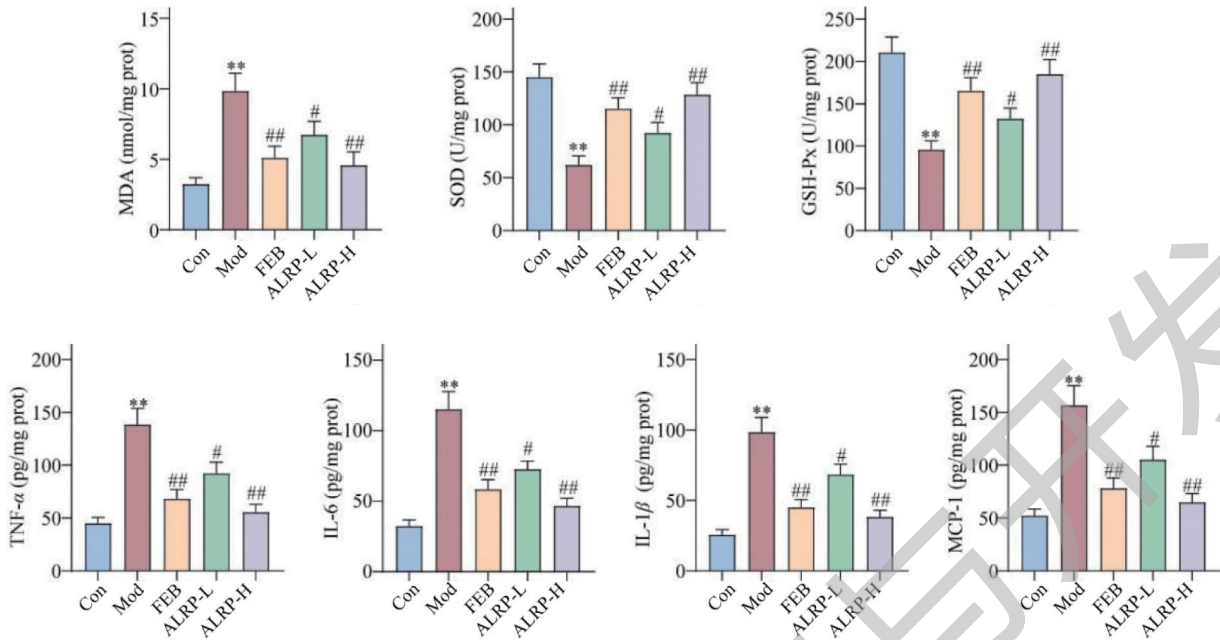


图3 各组小鼠肾脏组织氧化应激和炎症因子指标水平($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 3 Levels of oxidative stress and inflammatory cytokines markers in kidney tissues of each group($\bar{x} \pm s, n = 12$)

和U/C较Con组显著降低($P < 0.01$)。与Mod组相比,FEB及ALRP各剂量组的UUA、UCr水平和U/C均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果表明,ALRP能够有效修复受损的肾小管功能,通过增加UA和Cr的尿液排泄量来降低体内的UA负荷。

2.5 ALRP对小鼠肾脏病理组织学的影响

显微镜下观察显示(见图5),Con组小鼠肾脏结构清晰完整。肾小球形态规则,毛细血管网分布均匀;肾小管排列紧密整齐,上皮细胞形态正常;肾间质未见充血、水肿或炎性细胞浸润。相比之下,Mod组小鼠肾组织呈现出严重的病理损伤特征。镜下可见弥漫性的肾小管病变;肾小管上皮细胞出现肿胀、空泡变性甚至坏死脱落,肾间质显著增宽。病

理评分结果显示,Mod组肾小管损伤及间质炎症评分均较Con组显著升高($P < 0.01$)。FEB及ALRP各剂量组肾组织内的管型数量明显减少,肾小管扩张程度减轻,上皮细胞形态趋于恢复,间质炎性浸润显著缓解,病理评分显著低于Mod组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。其中,ALRP-H组的组织形态改善最为明显。结果表明,ALRP能够有效减轻HUA引起的肾小管上皮细胞损伤及间质炎症反应,保护肾脏组织结构的完整性。

2.6 ALRP对小鼠肠道菌群多样性及群落结构的影响

2.6.1 肠道菌群α多样性分析

α多样性分析主要反映样本内部微生物群落的

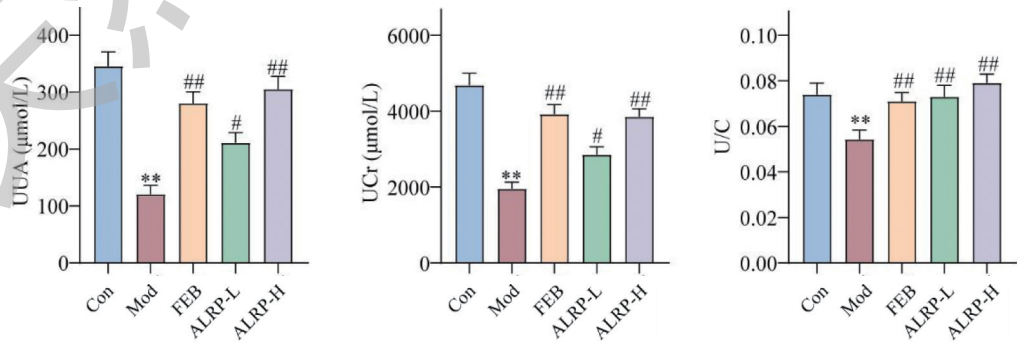


图4 各组小鼠UUA、UCr水平和U/C比值($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 4 Levels of UUA,UCr and U/C in each group($\bar{x} \pm s, n = 12$)

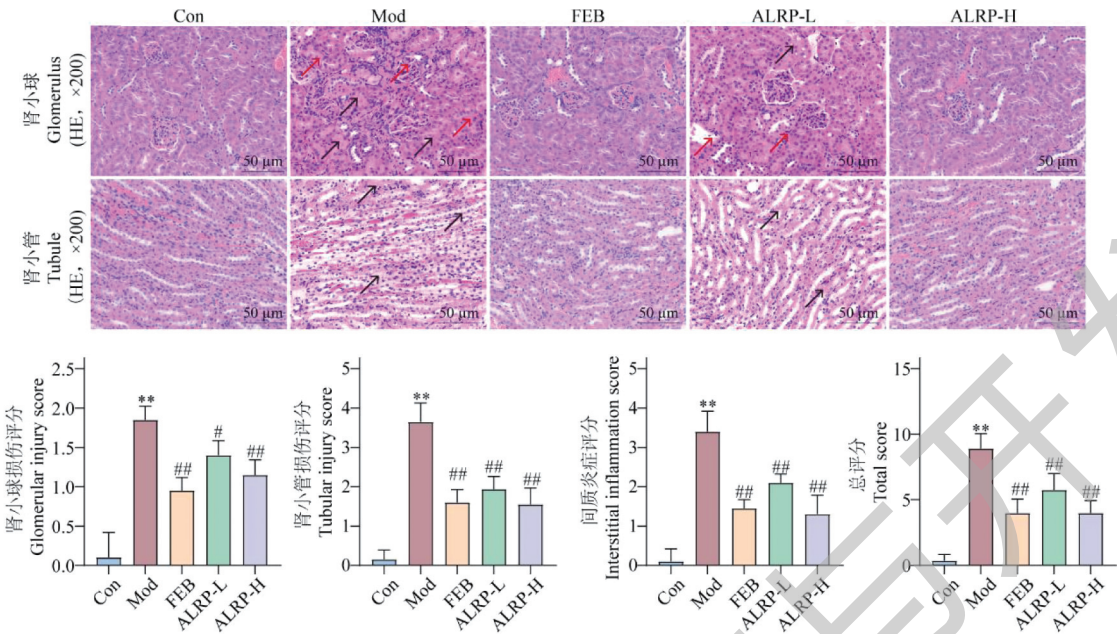


图5 各组小鼠肾脏病理损伤评分($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 5 Pathological scores of kidney tissues in each group($\bar{x} \pm s, n = 3$)

注:红色箭头表示肾小管扩张/坏死,黑色箭头表示间质炎症浸润。Note: Red arrows indicate renal tubular dilation/necrosis; black arrows indicate interstitial inflammatory infiltration.

物种丰富度及多样性^[18]。本研究基于物种注释结果计算了各组小鼠的 Chao1 指数、Shannon 指数及 Simpson 指数(见表 2)。结果显示,与 Con 组相比, Mod 组小鼠的 Chao1 指数和 Shannon 指数均呈显著下降趋势($P < 0.01$),而 Simpson 指数显著升高($P < 0.01$)。这表明腺嘌呤诱导的 HUA 破坏了肠道

微生态的稳定性,导致肠道内物种总数减少,且部分优势菌过度增殖。与 Mod 组相比, ALRP-H 组的 Chao1 指数和 Shannon 指数显著回升($P < 0.01$), Simpson 指数显著下降($P < 0.01$)。结果提示, ALRP 能够有效逆转 HUA 引起的肠道菌群多样性降低,恢复肠道微生物生态系统的物种丰富度与平衡。

表 2 各组小鼠肠道菌群 α 多样性指数($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 α diversity index of gut microbiota in each group($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别 Group	α 多样性指数 α diversity index		
	Chao1	Shannon	Simpson 指数
Con	685.40 $\pm$ 45.20	4.85 $\pm$ 0.32	0.08 $\pm$ 0.02
Mod	410.20 $\pm$ 35.60**	3.20 $\pm$ 0.45**	0.25 $\pm$ 0.05**
ALRP-H	620.50 $\pm$ 42.10##	4.55 $\pm$ 0.35##	0.10 $\pm$ 0.02##

2.6.2 肠道菌群结构及物种差异分析

采用 PCoA 与 NMDS 分析评估各组菌群的群落结构差异。结果显示(见图 6A、6B), Con、Mod 与 ALRP-H 组小鼠菌群样本在空间上呈显著的独立聚类,且模型拟合度好,表明 ALRP 干预促使 HUA 小鼠的肠道菌群整体结构发生特异性的迁移与重塑^[19]。

物种堆叠图(见图 6C、6D)直观展示了各组间

优势菌群比例的演变,提示 ALRP 干预有效调节了肠道微生物的物种构成。为明确具体的响应菌群,采用热图聚类分析 ALRP-H 组与 Mod 组之间的差异物种(见图 6E、6F)。在属水平上,与 Mod 组相比, ALRP-H 组显著回调 *Alistipes*、*Bacteroides* 及 *Paramuribaculum* 等菌属的丰度。在种水平上, ALRP 干预显著提升了 *Ligilactobacillus murinus*、*Alistipes* sp. 及 *Paramuribaculum intestinale* 等益生菌或产短链

脂肪酸菌种的相对丰度,显著抑制 *Bacteroides acidifaciens*、*Duncaniella dubosii* 以及 *Alloprevotella* sp. 等。综

上所述,ALRP 可能通过富集有益共生菌并竞争性抑制有害菌生长,从而改善 HUA 引发的肠道菌群失调。

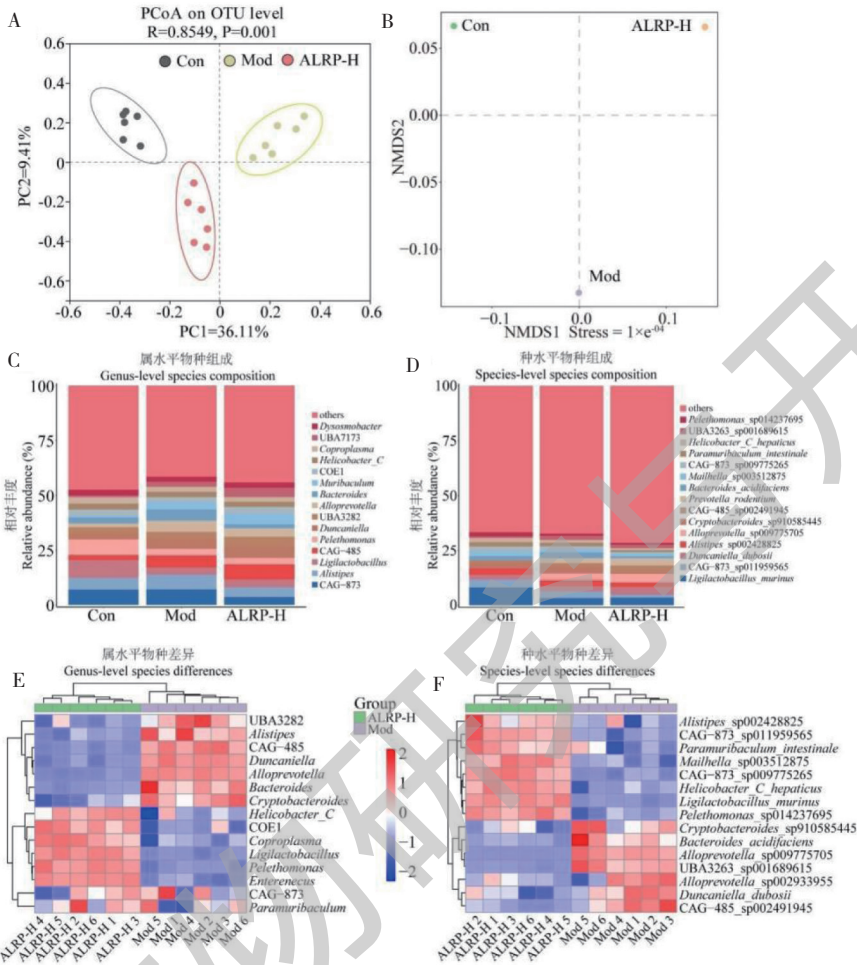


图6 ALRP对HUA小鼠肠道菌群群落结构及物种组成的影响

Fig. 6 Effect of ALRP on community structure and species composition of gut microbiota in hyperuricemic mice

2.6.3 肠道菌群功能基因预测分析

为了揭示 ALRP 调节肠道菌群的潜在功能机制,基于宏基因组数据进行了 GO 和 KEGG 功能富集分析。GO 功能富集分析结果显示(见图 7A), ALRP-H 组在多个基础生物学过程中的基因丰度均显著高于 Mod 组,与 DNA 结合(DNA binding)、翻译(translation)、核糖体结构成分(structural constituent of ribosome)、ATP 结合(ATP binding)以及跨膜转运(membrane/plasma membrane)相关的基因在 ALRP-H 组中显著富集。这表明 Mod 组小鼠的肠道菌群代谢活性受到抑制,而 ALRP 干预有效恢复了菌群的基础生长代谢与物质转运能力。

KEGG 通路富集分析进一步揭示了代谢通路的显著变化(见图 7B)。与 GO 结果一致,ALRP-H 组

在多条关键代谢通路上的基因丰度显著高于 Mod 组。其中包括代谢通路(metabolic pathways)、次级代谢产物的生物合成(biosynthesis of secondary metabolites)以及环境适应相关的双组分系统(two-component system)。综上,功能预测结果提示 ALRP 能够逆转 Mod 组菌群功能的抑制状态,重新激活肠道微生态的代谢网络。

2.7 粪便靶向胆汁酸代谢组学分析

既往研究表明,腺嘌呤诱导的 HUA 可破坏肠肝循环,导致肠道胆汁酸池耗竭^[20]。本研究采用靶向代谢组学技术检测了各组小鼠粪便中的胆汁酸谱变化。PCA 结果显示(见图 7C),Mod 组与 ALRP-H 组的样本在 PC1 轴(解释度 69.72%)方向上呈显著的聚类分离,表明两组间的胆汁酸代谢轮廓存在本质

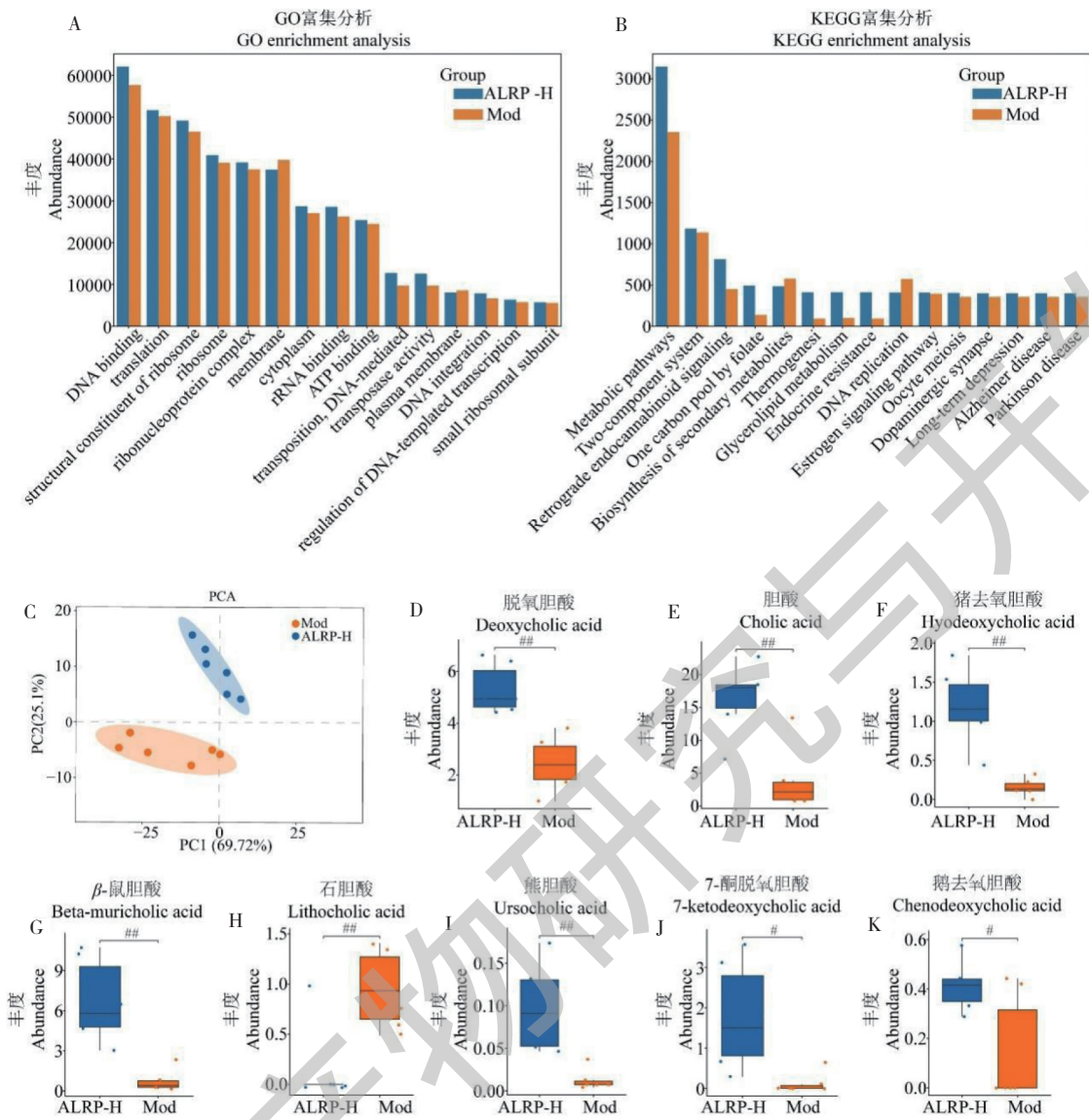


图7 ALRP 对 HUA 小鼠肠道菌群功能预测及粪便胆汁酸代谢的影响

Fig. 7 Effect of ALRP on gut microbiota function prediction and fecal bile acid metabolism in hyperuricemic mice

差异。进一步的差异代谢物定量分析显示 (见图 7D-K), ALRP 干预导致胆汁酸谱特异性重塑。与 Mod 组相比, ALRP-H 组粪便中多种胆汁酸含量均出现显著升高, 包括初级胆汁酸胆酸 (cholic acid, CA) 和鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA), 以及次级胆汁酸脱氧胆酸 (deoxycholic acid, DCA)、猪脱氧胆酸 (hyodeoxycholic acid, HDCA) β -鼠胆酸 (β -muricholic acid, β -MCA) 和熊胆酸 (ursocholic acid, UCA)。而具有较强细胞毒性的疏水性石胆酸 (lithocholic acid, LCA) 在 ALRP-H 组中的含量较 Mod 组显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。综上所述, ALRP 通过重塑肠道菌群, 调节 HUA 引起的胆

汁酸代谢紊乱。

2.8 肠道菌群、胆汁酸代谢与肾脏相关指标的相关性分析

为了深入探讨肠道菌群、胆汁酸代谢与 HUA 及肾损伤指标之间的潜在联系, 本研究采用 Spearman 相关性分析及 Mantel Test 进行了综合评估 (见图 8)。热图分析结果显示, SUA、SCr、肾损伤总分、氧化应激产物 MDA、促炎因子 ($\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、IL-1 β) 以及毒性次级胆汁酸 LCA 之间呈现显著的正相关关系。相反, 这些病理指标与肾脏保护性指标 (UACR、UUA、UCr)、抗氧化酶 (SOD、GSH-Px) 以及主要胆汁酸 (如 CA、CDCA、DCA、HDCA、Beta-MCA、

UCA 等)呈现显著的负相关关系。Mantel Test 网络分析进一步揭示了特定肠道菌属与宿主代谢表型之间的内在联系。连线分析表明,关键有益菌属 *Alistipes* 和 *Ligilactobacillus* 与机体健康状态呈现高度一致性。这两个菌属与有益胆汁酸(如 CA、CDCA、Beta-MCA 等)、抗氧化酶活性(SOD、GSH-Px)及 UA

排泄指标呈显著正相关(粗红线),而与 SUA、肾损伤评分及炎症因子呈显著负相关。这表明 *Alistipes* 和 *Ligilactobacillus* 的丰度增加可能通过促进有益胆汁酸的合成与排泄,进而改善机体的抗氧化能力并减轻肾脏炎症。

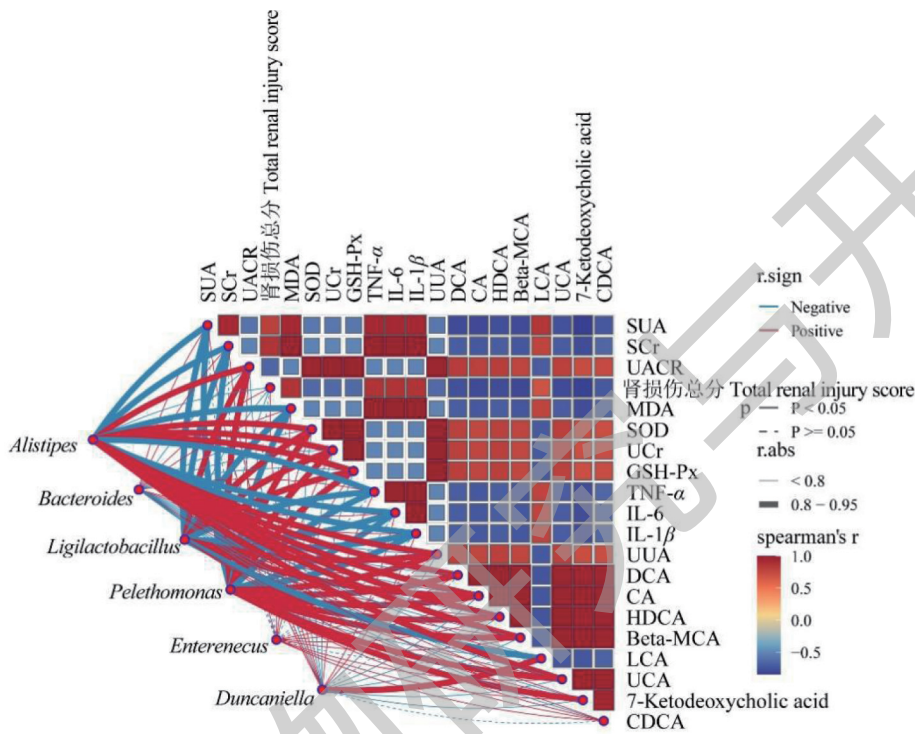


图 8 肠道菌群、胆汁酸代谢与关键病理生理指标的相关性分析

Fig. 8 Correlation analysis of gut microbiota, bile acid metabolism, and key pathophysiological indices.

3 讨论与结论

HUA 及其并发的肾脏损伤已成为全球性代谢负担。然而,尽管 FEB 等黄嘌呤氧化酶抑制剂疗效显著,但其伴随的心血管风险与肾毒性问题,使其长期应用的安全性受到挑战。植物多糖因其低毒性及多靶点调节特性,在代谢病防治中展现出独特优势^[21]。Wang 等^[22]研究证实,从桑黄中分离的多糖能够通过重塑肠道微生态系统,上调有益菌丰度并调节色氨酸及短链脂肪酸等代谢途径,从而有效降低大鼠血 UA 水平并减轻肾脏损伤。Deng 等^[23]发现豆腐柴的小分子果胶能改善肠道微生态结构,通过协同调节肾脏 UA 排泄与重吸收相关蛋白的表达,并抑制炎症小体介导的级联信号通路,从而发挥显著的降 UA 及抗炎效应。本研究证实,ALRP 能显著降低腺嘌呤诱导的 HUA 小鼠 SUA 水平并改善其肾功能。与以往仅关注肾脏转运体的视角不同,本

研究通过揭示 ALRP 恢复肠道微生态代谢活性、调节胆汁酸谱的机制,阐明了其通过肠道菌群-胆汁酸轴发挥远端护肾作用的新路径。

肾小管内 2,8-二羟基腺嘌呤的异位沉积是肾损伤的起始。晶体沉积导致的物理阻塞及其诱导的氧化应激与炎症级联反应,是驱动 HUA 肾病进展的关键病理机制^[24]。本研究发现,ALRP 干预显著抑制了肾组织 MDA 的产生,恢复了 SOD 和 GSH-Px 等抗氧化酶活性,并下调了 TNF-α、IL-1β 等促炎因子的表达。这种抗氧化与抗炎的双重效应,有效阻断了“晶体刺激-炎症小体激活-组织纤维化”的恶性循环。与其他菊科植物多糖(如菊粉)相比,ALRP 在改善肾小管上皮细胞形态及减少管型形成方面表现出显著的组织保护作用,提示其可能通过改善机体整体的氧化还原稳态,增强了肾脏对尿酸盐结晶的耐受与清除能力^[25]。

“肠-肾轴”理论认为,肠道微生态的稳态对于维持肾脏功能至关重要。菌群分析显示,ALRP 对肠道菌群的调节主要体现为益生菌富集与代谢功能复苏。在物种层面,ALRP 特异性增加了 *Ligilactobacillus murinus* 和 *Alistipes* 的丰度。*Ligilactobacillus* 属细菌已被证实可完全转化肌苷和鸟苷,并能将 50% 的 UA 降解为其他代谢产物^[26]; *Alistipes indistinctus* 可激活肠上皮细胞的过氧化物酶体增殖物激活受体,显著增强肠道 UA 排泄能力^[27]。Mod 组小鼠肠道菌群在 DNA 结合、翻译、核糖体结构及基础代谢通路上的基因丰度普遍受到抑制,呈现出一种代谢休眠或功能衰退状态;而 ALRP 干预显著回升了这些基础功能的基因丰度。这表明 ALRP 并非单纯抑制某些致病菌,而是通过提供可利用的碳源,重新激活了肠道菌群的生长代谢活力,使其恢复到活跃的物质能量交换状态,从而为宿主提供更丰富的次级代谢产物。与本研究结论相类似,Cao 等^[28]发现青钱柳多糖能够特异性富集 *Parabacteroides* 和 *Roseburia* 等有益菌群,同时降低致炎菌群丰度,显著增强了机体的 UA 排泄能力并缓解了肾脏炎症。

胆汁酸是连接菌群与宿主代谢的重要桥梁。HUA 诱导的胆汁酸谱特异性改变及其病理意义,已成为近年来的研究热点^[29]。与既往报道中降低次级胆汁酸促进疾病发展的观点相似,本研究发现 HUA 模型导致了小鼠肠道胆汁酸池的耗竭。胆汁酸多样性的丧失可能导致 TGR5 和 FXR 等胆汁酸受体信号传递受阻,进而影响糖脂代谢及能量稳态^[30]。研究表明,FXR 激活可抑制肝脏脂质合成并改善胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗与 UA 代谢紊乱密切相关^[31]。此外,TGR5 激活可促进 GLP-1 分泌,改善代谢综合征相关的 HUA^[32]。因此,ALRP 通过重塑胆汁酸池,可能间接改善了机体整体代谢状态,从而有利于 UA 稳态的维持。

综上所述,ALRP 多糖对腺嘌呤致 HUA 小鼠的治疗作用是系统性的,通过抗氧化和抗炎机制直接保护肾脏,激活肠道菌群的代谢潜能,重塑菌群结构,并调节胆汁酸代谢谱,从而通过“肠-肾”代谢轴改善机体的系统性稳态。尽管本研究从整体动物水平阐明了 ALRP 的作用机制,但仍存在一定局限性,受限于大分子多糖在体内复杂的生物转化过程,本研究尚未在离体细胞模型中深入探讨 ALRP 及其肠道代谢产物对特定信号通路的直接分子对接机制。未来研究将结合肠道体外发酵技术及细胞共培养模

型,进一步筛选并验证 ALRP 介导的关键效应分子及其作用靶点。本研究为解释植物多糖治疗代谢性疾病的复杂机制提供了新的视角,并为牛蒡资源的高值化开发提供了科学依据。

数据可用性声明: 本篇论文的关联数据可在 ScienceDB 数据库 (<https://doi.org/10.57760/sciencedb.nprd.00114>) 中访问获取。

参考文献

- 1 Fang HQ, Jiang P, Wang YJ, et al. Guidelines for dietary therapy of hyperuricemia and gout in adults (2024 edition) [J]. J Hyg Res (卫生研究), 2024, 53: 352-356.
- 2 Liu W. Guideline for diagnosis and treatment of gout and hyperuricemia with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. J Tradit Chin Med (中医杂志), 2023, 64: 98-106.
- 3 Liu P, Jin J, Meng XY, et al. Research progress on relationship between hyperuricemia and its therapeutic drugs and kidney diseases [J]. Drug Eval Res (药物评价研究), 2021, 44: 2013-2019.
- 4 Du L, Zong Y, Li H, et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9: 212.
- 5 Zhang W, Chen XJ, Liu R, et al. Therapeutic effect of Yunnan Diaphragma Juglandis Fructus extracts on hyperuricemia model in mice [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2021, 33: 1463-1469.
- 6 Stack AG, Dronamraju N, Parkinson J, et al. Effect of intensive urate lowering with combined verinurad and febuxostat on albuminuria in patients with type 2 diabetes: a randomized trial [J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77: 481-489.
- 7 Strilchuk L, Fogacci F, Cicero AF. Safety and tolerability of available urate-lowering drugs: a critical review [J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18: 261-271.
- 8 Wang T, Li L, Liu L, et al. Overview of pharmacodynamical research of traditional Chinese medicine on hyperuricemic nephropathy: from the perspective of dual-regulatory effect on the intestines and kidneys [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1517047.
- 9 Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2025.
- 10 Chan YS, Cheng LN, Wu JH, et al. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock) [J]. Inflammopharmacology, 2011, 19: 245-254.
- 11 Jia XY, Liu HM, Yin GL, et al. *Arctium lappa* L. polysaccha-

- rides alleviate oxidative stress and inflammation in the liver and kidney of aging mice by regulating intestinal homeostasis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 280:135802.
- 12 Zhang SJ, Liu XQ, Zhong YX, et al. Association between gut microbiota and hyperuricemia: insights into innovative therapeutic strategies [J]. *Chin J Biotechnol (生物工程学报)*, 2025, 41:2290-2309.
 - 13 Jia T, Olauson H, Lindberg K, et al. A novel model of adenine-induced tubulointerstitial nephropathy in mice [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14:116.
 - 14 Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, et al. Uric acid and hypertension: an update with recommendations [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33:583-594.
 - 15 Hisatome I, Li P, Miake J, et al. Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease-Japanese guideline on the management of asymptomatic hyperuricemia [J]. *Circ J*, 2021, 85:130-138.
 - 16 Luo YF, Long M, Wu X, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in kidney disease: molecular mechanisms, pathogenic roles, and emerging small-molecule therapeutics [J]. *Front Immunol*, 2025, 16:1703560.
 - 17 Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:12394.
 - 18 Nearing JT, Douglas GM, Hayes MG, et al. Microbiome differential abundance methods produce different results across 38 datasets [J]. *Nat Commun*, 2022, 13:342.
 - 19 Anderson MJ, Walsh DCI. PERMANOVA, ANOSIM, and the Mantel test in the face of heterogeneous dispersions: what null hypothesis are you testing? [J]. *Ecol Monogr*, 2013, 83:557-574.
 - 20 Liu ZH. Study on the correlation between bile acid profile and hyperlipidemia, hyperuricemia, and establishment of fatty liver prediction [D]. Lanzhou: Lanzhou University (兰州大学), 2025.
 - 21 Ren L, Dang L, Wang D, et al. Natural polysaccharides in the prevention of hyperuricemia: source, classification, mechanism, application in food industry [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 286:138421.
 - 22 Wang YN, Qian XY, Chen LZ, et al. Protective effects of polysaccharide SH-P-1-1 isolated from *Phellinus igniarius* on hyperuricemia and gout via intestinal microecosystem regulation [J]. *Front Nutr*, 2025, 12:1717561.
 - 23 Deng LL, He R, Mao JX, et al. Modulation of NLRP3 inflammasome and uric acid metabolism by small molecule pectin from *Premna ligustroides* Hemsl leaves: implications for hyperuricemia management [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 331:148214.
 - 24 Taguchi K, Okada A, Hamamoto S, et al. Proinflammatory and metabolic changes facilitate renal crystal deposition in an obese mouse model of metabolic syndrome [J]. *J Urol*, 2015, 194:1787-1796.
 - 25 Wang JJ, Jiang MZ, Li XH, et al. Inulin supplementation alleviates ochratoxin A-induced kidney injury through modulating intestinal microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72:18682-18696.
 - 26 Rodriguez JM, Garranzo M, Segura J, et al. A randomized pilot trial assessing the reduction of gout episodes in hyperuricemic patients by oral administration of *Ligilactobacillus salivarius* CECT 30632, a strain with the ability to degrade purines [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1111652.
 - 27 Xu YX, Liu LD, Zhu JY, et al. *Alistipes indistinctus*-derived hippuric acid promotes intestinal urate excretion to alleviate hyperuricemia [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32:366-381.
 - 28 Cao YT, Hu WB, Yu CL, et al. *Cyclocarya paliurus* polysaccharides alleviate hyperuricemia in mice by regulating gut microbiota to enhance uric acid excretion [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 322:147029.
 - 29 Shi CY, Yue J, Liu CJ, et al. Research progress in the amelioration of hyperuricemia by gut microbiota [J]. *Acta Microbiol Sin (微生物学报)*, 2026, 66:547-559.
 - 30 Sayin SI, Wahlström A, Felin J, et al. Gut microbiota regulates bile acid metabolism by reducing the levels of tauro-beta-muricholic acid, a naturally occurring FXR antagonist [J]. *Cell Metab*, 2013, 17:225-235.
 - 31 Sun H, Yang L, Sun Y, et al. Dysregulated bile acid metabolism as a novel player in gout progression: emerging therapeutic strategies [J]. *Front Endocrinol*, 2025, 16:1676017.
 - 32 Patoulis D, Papadopoulos C, Doumas M. Serum uric acid lowering mediated by glucagon-like peptide-1 receptor agonists: emerging considerations [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88:4239.