

抗高尿酸血症天然产物的药理研究进展

杨会军^{1,2}, 陈艳林¹, 彭江云^{1*}¹ 云南省中医医院, 昆明 650021; ² 天津中医药大学研究生院, 天津 300193

摘要:以中药为主的天然产物有效部位或成分通过降低黄嘌呤氧化酶或/和腺苷脱氨酶活性而减少尿酸生成, 或者调控表达异常的尿酸盐转运体而促进尿酸的排泄, 从而发挥抗高尿酸血症的药理作用。本文综述了抗高尿酸血症的天然产物相关实验研究, 阐述了以中药为主的天然产物有效部位或成分治疗高尿酸血症的药理机制, 以期对抗高尿酸血症的新药研究和痛风的中医药治疗提供参考。

关键词: 高尿酸血症; 天然产物; 药理作用; 研究进展

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2015.08.029

Review on Pharmacological Activities of Natural Products Against Hyperuricemia

YANG Hui-jun^{1,2}, CHEN Yan-lin¹, PENG Jiang-yun^{1*}¹ Yunnan provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China;² Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Many natural products, mainly from Chinese herbs, showed significant anti-hyperuricemia activity through decreasing the generation of uric acid by reducing the activity of xanthine oxidase or/and adenosine deaminase, and promoting the excretion of uric acid by regulating the expression of urate transporter. Here we reviewed the experimental research on pharmacological effect of anti-hyperuricemic natural products, expounding the pharmacological mechanism of treating hyperuricemia with the ingredients or the effective parts of natural products, providing reference for the study on anti-hyperuricemic new drugs and Chinese medicine treatment of gout.

Key words: hyperuricemia; natural products; pharmacological activity; research progress

高尿酸血症 (Hyperuricemia, HUA) 是由于基因和尿酸调控网络异常, 导致嘌呤代谢产生的尿酸在肾脏、肠道等重吸收和分泌障碍导致的疾病^[1]。高尿酸血症是痛风的发病基础, HUA 患者常伴有代谢综合征^[2]。高尿酸血症与肥胖、高脂血症、高血压、冠心病、胰岛素抵抗、糖尿病肾损伤的发生密切相关^[3], 是心血管疾病的重要危险因素^[4], 高血清尿酸水平是 ST 段抬高心肌梗死住院患者发病率和病死率的独立预测因素^[5]。此外, 高尿酸血症发病率日趋增高, 年轻化趋势明显, 造成的社会与经济负担不断加重, 而抗 HUA 的西药存在严重过敏反应、肝肾损害等副作用。因此, 从来源广泛、种类丰富且安全性好的以中药为主的天然产物中, 寻找具有多环节、多层次、多靶点治疗 HUA 的有效部位或有效成分已成为研究热点, 并在 HUA 的治疗研究方面取得了一定的进展。本文围绕 HUA 的发病机制对天

然药物治疗 HUA 的药理作用及其机理研究进展进行综述。

1 高尿酸血症的发病机制

高尿酸血症的发生主要取决于尿酸代谢的两方面。一方面是影响嘌呤代谢的重要酶, 导致尿酸生成增多; 另一方面是主要存在于肾脏负责尿酸排泄的尿酸盐转运蛋白和有机阴离子转运体, 以及改善高尿酸血症肾损伤的有机阳离子转运体等, 造成尿酸排泄减少。

1.1 关键酶控制尿酸生成

黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XOD) 在动物和人体中广泛分布, 主要存在于肝脏和小肠中, 连续氧化次黄嘌呤和黄嘌呤产生尿酸, 直接调控尿酸的生成。腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 在盲肠、肠黏膜、肾脏、骨骼和肌肉组织等广泛分布, 为腺苷酸分解代谢的重要酶之一, 催化腺苷生成肌酐, 再经核苷磷酸化酶转化为次黄嘌呤和黄嘌呤, 被 XOD 氧化生成尿酸^[6,7], 间接调控尿酸的生成。XOD 和 ADA 都是调控尿酸生成的关键酶^[8,9]。

收稿日期: 2014-12-02 接受日期: 2015-03-09

基金项目: 国家自然科学基金 (30960476); 云南省自然科学基金 (2011FZ262); 云南省教育厅科学研究基金 (2012J016)

* 通讯作者 Tel: 86-013099963399; E-mail: pengjiangyun@126.com

1.2 离子转运蛋白调控尿酸排泄

人体内的尿酸主要经由肾脏排泄^[10],肾近端小管对尿酸重吸收和分泌对尿酸排泄起重要作用,约2/3的尿酸随尿液经肾脏代谢,最终经尿排出体外的尿酸为滤过量的10%^[11]。目前研究证实,因肾近端小管对尿酸的重吸收增加和/或分泌减少导致的HUA占原发性高尿酸的90%以上^[12]。肾皮质近曲小管上皮细胞刷状缘的SLC22A12基因编码的电中性的尿酸盐/阴离子交换体(urate anion exchanger 1, SLC22A12/URAT1)、肾小管上皮细胞基底膜的SLC22A家族的有机阴离子转运体OATs(organic anion transporter, SLC22A6/OAT1、SLC22A8/OAT3)、肾小管上皮细胞顶膜和基底膜的葡萄糖转运体9(glucose transporter 9, SLC2A9/GLUT9)是在肾脏负责尿酸重吸收和分泌的重要尿酸盐转运蛋白,其中URAT1和GLUT9对尿酸的重吸收起重要作用,而OAT1、OAT3在肾小管分泌尿酸过程中发挥重要作用^[13-15]。尿调节素(UMOD)是肾小管细胞合成的糖蛋白,正常人每日的分泌量为20~70 mg,是尿液中含量最多的蛋白^[16],家族型高尿酸血症肾病与该蛋白的基因突变有关^[17],在HUA及肾损伤中发挥重要作用。SLC22A基因家族有机阳离子/肉毒碱转运体(OCTNs)主要在人肾脏表达,有机阳离子转运体(OCTs)是主要位于人肾脏、肝脏的转运体,介导有机阳离子和肉毒碱在肾脏的转运和排泄^[18-21]而改善肾功能。上述离子转运体和尿调素在啮齿类动物鼠体内同样表达,并与尿酸转运和高尿酸血症的肾功能有密切关系,可以作为筛选抗HUA药物的作用靶点。

2 抗HUA的天然产物的药理作用及其机理

2.1 抑制尿酸代谢酶的活性

姜黄^[22]为姜科植物姜黄*Curcuma longa* L.的根茎,其醇提物可以降低血清尿酸(SUA)水平,抑制肝脏组织内的XOD的活性抑制尿酸生成,促进尿酸(UUA)的肾脏排泄。穿山龙^[23,24](*Rhizoma diocoreae nipponicae*, RDN)是薯蓣科薯蓣属穿龙薯蓣的根茎,穿山龙总皂苷会抑制尿酸酶抑制剂奥替拉西钾诱导HUA小鼠的XOD和ADA的活性而抑制尿酸的生成。芒果苷^[25,26]降低氧嗪酸钾诱导的急性HUA小鼠模型的血尿酸水平,与抑制XOD的活性有关,并不影响小鼠的肝肾功能。中国传统的海洋食用和药用资源海参中含有脑苷脂、皂苷、多糖等多种具有生物活性的物质。从叶瓜参(*Cueumaria*

frondosa Gunneru)中提取得到海参脑苷脂及其主要结构单元神经酰胺^[27],能够降低肝脏XOD mRNA和ADA mRNA的表达量,从而抑制了尿酸生成的相关酶XOD与ADA的活性,明显改善了酵母浸粉诱导小鼠的高尿酸血症。海参皂苷、海参多糖、菲律宾刺参(*Pearsonothuria graeffei*)整参均可显著抑制酵母浸膏粉诱导的HUA小鼠的肝脏XOD和ADA的活性,改善小鼠的高尿酸血症^[8,28]。黄酮类物质葛根素^[29]为豆科植物野葛根部提取获得,采用酵母膏与氧嗪酸钾混合灌胃构建HUA大鼠模型,以葛根素为主要成分的葛根提取物抑制XOD活性而抑制尿酸生成,增加尿液中尿酸的溶解度,促进尿酸排泄,从而有效降低血尿酸水平。虎杖^[30]为蓼科植物虎杖*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc.的干燥根茎和根,其提取物能抑制腺嘌呤+乙胺丁醇法构建HUA大鼠模型的XOD活性,降低血尿酸水平。岩白菜素具有抑制氧嗪酸钾诱导的HUA小鼠的黄嘌呤氧化酶的活性^[31],从而抑制尿酸的生成。月腺大戟^[32]能降低氧嗪酸钾所致HUA小鼠的血清、肝脏中的尿酸水平和抑制肝脏XOD活性,增加尿液中尿酸水平,其抗痛风的作用可能通过抑制肝脏XOD活性介导。蛹虫草^[33]*Cordyceps militaris* (L.) Link,别名北冬虫夏草、蛹草菌、北虫草、蛹草等,属虫草菌科虫草属,蛹虫草醇提取物的石油醚和正丁醇萃取部位,能降低盐酸乙胺丁醇联合酵母所致HUA小鼠的血清中尿酸、肌酐水平及黄嘌呤氧化酶活性,抑制尿酸生成。

2.2 调控肾脏尿酸盐转运蛋白

草薢^[34,35]为薯蓣科植物绵草薢*Dioscorea septemloba* Thunb.和福州薯蓣*D. futschauensis* Uline ex R. Kunth的干燥根茎,其提取物草薢总皂苷(*total saponin of Dioscorea*, TSD)能降低氧嗪酸钾联合乙胺丁醇复制HUA大鼠的URAT1的mRNA和蛋白的高表达,减少尿酸的重吸收,提高尿酸(UUA)、24 h尿酸(24 h UUA)、尿肌酐(CCr)、尿酸清除率(Cur)、尿酸排泄分数(FEUA)、单位肾小球滤过尿酸排泄(EurGF)等尿酸排泄指标,促进尿酸排泄,从而降低SUA水平。栀子^[36]是茜草科植物栀子(*Gardenia jasminoides Ellis*)的干燥成熟果实,其提取物栀子苷使氧嗪酸钾盐诱导HUA小鼠的肾脏URAT1、GLUT9的mRNA和蛋白表达显著下降和OAT1的mRNA和蛋白表达增加,从而介导尿酸盐的转运,调节尿酸在肾小管的重吸收和分泌,增加小鼠24 h尿酸排泄量,维持体内尿酸水平的稳定。穿山龙总皂苷^[23]通过增加奥替拉西钾诱导HUA小鼠的肾脏

SLC22A6/OAT1 mRNA 的表达从而促进尿酸的排泄。芒果苷^[37]显著降低氧嗉酸钾构建的 HUA 小鼠的血清尿酸水平,提高 24 h 尿液尿酸和肌酐排泄量以及尿酸排泄分数,具有促进肾脏尿酸排泄作用,其机制为芒果苷下调 URAT1 和 GLUT9 mRNA 及蛋白的表达,上调 OAT1 mRNA 及蛋白表达,抑制肾脏尿酸重吸收和增加尿酸分泌。车前草^[38]又名猪耳草、车轮菜、钱串草等,为车前科植物车前 *Plantago asiatica* L. 或平车前 *Plantago Willd.* 的干燥全草,车前子^[39]为其成熟果实,车前子醇提物及车前草醇提物能降低氧嗉酸钾盐诱导的急性 HUA 小鼠血清尿酸水平和肌酐浓度,有效下调小鼠肾脏 URAT1 mRNA 的表达,促进尿酸的排泄。秦艽^[40]为龙胆科植物秦艽 *Gentiana macrophylla* Pall. 或小秦艽 *G. dahurica* Fisch. 的干燥根,其醇提物能够降低腺嘌呤加乙胺丁醇灌胃法复制的 HUA 模型大鼠的血尿酸,增加大鼠 24 h 尿量和尿酸排泄量,其作用可能通过降低 HUA 大鼠 URAT1 的蛋白表达和上调 OAT1、OAT3 蛋白的表达实现的。异香豆素类化合物岩白菜素^[41]显著降低氧嗉酸钾诱导的 HUA 小鼠血清中尿酸、肌酐和尿素氮水平,提高 24 h 尿液尿酸和肌酐排泄量以及尿酸排泄分数,显著下调高尿酸血症小鼠肾脏的 URAT1 和 GLUT9 的 mRNA 和蛋白表达水平。

2.3 改善高尿酸血症的肾损伤

绞股蓝^[42]为葫芦科植物绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino 的根茎或全草,其提取物绞股蓝皂苷能够增加体液尿酸溶解度,保护肾脏功能,促进尿酸排泄,降低血尿酸水平;可能抑制尿酸生成,但对酵母膏与氧嗉酸钾联合构建 HUA 大鼠的 XOD 活性未见影响。芒果苷^[38]在降低血清尿酸水平的同时,能够降低血清肌酐、尿素氮及 UMOD 水平,恢复肾脏 UMOD 水平和 UMOD mRNA 表达,提高 HUA 小鼠尿液 UMOD 水平,上调肾脏有机阳离子和肉毒碱转运体(mOCT1、mOCT2、mOCTN1 和 mOCTN2)表达水平,改善 HUA 导致的肾功能受损,促进肾脏转运体等有机离子转运尿酸的功能恢复正常,为 HUA 及其肾损伤的治疗提供了有力的证据。

3 讨论与展望

天然产物抗高尿酸血症的药理作用主要是通过抑制尿酸生成和促进尿酸排泄两条途径完成的,具有多环节、多层次、多靶点的调控机制。如穿山龙皂苷、岩白菜素等不仅抑制黄嘌呤氧化酶活性抑制尿酸生成,而且调控尿酸盐转运体的表达来促进尿酸排泄;芒果苷除了调控尿酸盐转运体的表达直接

促进尿酸排泄外,还上调有机阳离子转运体、肉毒碱转运体和尿调节素的表达通过改善受损肾功能达到促尿酸排泄的作用;天然产物抗 HUA 的药理作用及其机制在血清生理生化及基因、蛋白等分子生物学层面都得到了证实。

传统医学临床广泛使用以中药为主的天然产物的历史悠久,积累了丰富的经验,有利于天然产物的研究,我国天然产物资源丰富,抗高尿酸血症的天然药物的开发潜力巨大、前景广阔。发挥天然药物多环节、多层次、多靶点综合药理作用的优势,通过对其有效单体的提取、鉴定及药理机制的阐明,仍是开发安全效优的天然药物的有效途径。目前,抗高尿酸血症的天然药物的研究尚属处于初级阶段,较多药物活性成分尚未明确。应进一步加强对抗 HUA 天然药物活性成分及药理机制的深入研究,开发具有抗 HUA 和痛风的安全有效的新型药物。

参考文献

- 1 Mandal A, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Ann Rev Physiol*, 2014, Accepted.
- 2 Kim SC, et al. Risk of incident diabetes in patients with gout: A cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67: 273-280.
- 3 Ito H, et al. Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in Patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 2011, 6: e27817.
- 4 Katsiki N, et al. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13: 19-20.
- 5 Gazi E, et al. The association between serum uric acid level and heart failure and mortality in the early period of ST-elevation acute myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2014, 42: 501-508.
- 6 Kaminsky Y, Kosenko E. AMP deaminase and adenosine deaminase activities in liver and brain regions in acute ammonia intoxication and subacute toxic hepatitis. *Brain Res*, 2010, 1311: 175-181.
- 7 Belle LP, et al. An in vitro comparison of a new vinyl chalcogenide and sodium selenate on adenosine deaminase activity of human leukocytes. *Chem Biol Interact*, 2011, 3: 141-145.
- 8 Xu HJ (徐慧静), et al. The effect of dietary sea cucumber saponin on hyperuricemia in mice. *Chin Pharm Bull* (中国药理学通报), 2011, 8: 1064-1067.
- 9 Yao FF (姚芳芳), et al. Effect and mechanism study of the same doses of quercetin and apigenin on hyperuricemic rats. *Mod Prevent Med* (现代预防医学), 2012, 6: 1365-1367.
- 10 Wu XR (吴新荣), et al. Evaluation of sensorimotor function in experimental cerebral ischemia. *Chin Pharm Bull* (中国药理学通报), 2010, 11: 1414-1417.
- 11 Anzai N, et al. Renal urate handling: clinical relevance of re-

- cent advances. *Curt Rheumatol Rep*, 2005, 7: 227-234.
- 12 So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*, 2010, 120: 1791-1799.
 - 13 Enomoto A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*, 2002, 417: 447-452.
 - 14 Yang HJ(杨会军), et al. Study overview of urate transporter proteins in primary gout and hyperuricemia. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2013, 9: 1891-1894.
 - 15 Vitart V, et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet*, 2008, 40: 437-442.
 - 16 Lhotta K. Uromodulin and chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*, 2010, 33: 393-398.
 - 17 Calado J, et al. A novel heterozygous missense mutation in the UMOD gene responsible for familial juvenile hyperuricemic nephropathy. *BMC Med Genet*, 2005, 6: 5-9.
 - 18 Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev*, 2010, 62: 1-96.
 - 19 Karbach U, et al. Localization of organic cation transporters OCT1 and OCT2 in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2000, 279: 679-687.
 - 20 Komazawa H, et al. Renal uptake of substrates for organic anion transporters Oat1 and Oat3 and organic cation transporters Oct1 and Oct2 is altered in rats with adenine-induced chronic renal failure. *J Pharm Sci*, 2013, 102: 1086-1094.
 - 21 Nies AT, et al. Organic cation transporters (OCTs, MATEs), in vitro and in vivo evidence for the importance in drug therapy. *Handb Exp Pharm*, 2011, 201: 105-167.
 - 22 Yin HF(殷华峰), et al. Experimental study on the anti-hyperuricemia effect of turmeric. *Pharm Clin Res*(药学与临床研究), 2011, 2: 134-135.
 - 23 Zhou Q(周琦), et al. Study on uric acid reducing effect of total saponins from Rhizoma Dioscoreae Nipponicae in treating hyperuricemia and in vitro study of its anti-inflammatory effect. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药杂志), 2013, 5: 1444-1448.
 - 24 Hu QH, et al. Simiao pill ameliorates urate under excretion and renal dysfunction in hyperuricemic mice. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128: 685-692.
 - 25 Niu Y, et al. Reducing effect of mangiferin on serum uric acid levels in mice. *Pharm Biol*, 2012, 50: 1177-1182.
 - 26 Niu YF(牛艳芬), et al. Effects of mangiferin on uric acid levels and the function of the liver/renal in oxonate-induced hyperuricemic rats. *Chin Pharm Bull*(中国药理学通报), 2012, 11: 1578-1581.
 - 27 Dong Z(董喆), et al. The effects of cerebroside and ceramide from sea cucumber on hyperuricemia in mice. *Chin J Marine Drugs*(中国海洋药物), 2013, 6: 65-71.
 - 28 Zhang H(张灏), et al. Effect of sea cucumber saponins and polysaccharides in hyperuricemic mice. *Chin Food Sci*(食品科学), 2013, 15: 219-222.
 - 29 Shi K(史坤), et al. Effect of puerarin on serum uric acid in hyperuricemic rats. *Food Sci Technol*(食品科技), 2014, 2: 216-220.
 - 30 Hou JP(侯建平), et al. Study of Polygonum cuspidatum extract on anti-hyperuricemia in rats and mice. *West J Tradit Chin Med*(西部中医药), 2012, 5: 21-24.
 - 31 Nazir N, et al. Evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of Bergenin and its derivatives obtained by chemoenzymatic synthesis. *Eur J Med Chem*, 2011, 46: 2415-2420.
 - 32 Xu J(徐娇), et al. Anti-gout activity of ethanol extracts of Euphorbia ebracteolata Hayata. *J Chin Med Mater*(中药材), 2014, 2: 315-317.
 - 33 Hu F(胡芳), et al. Experimental study on the treatment of hyperuricemia in Cordyceps militaris. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2013, 8: 1779-1782.
 - 34 Chen GL(陈光亮), et al. Effect of total saponin of Dioscorea on chronic hyperuricemia and expression of URAT1 in rats. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2013, 14: 2348-2353.
 - 35 Chen GL(陈光亮), et al. Effect of total saponin of Dioscorea on uric acid excretion indicators in chronic hyperuricemia rats. *Chin J Integr Tradit West Med*(中国中西医结合杂志), 2014, 1: 75-80.
 - 36 Hu QH(胡庆华), et al. Effect of jasminoidin on potassium oxonate-induced hyperuricemia in mice and its mechanism. *Central South Pharm*(中南药学), 2013, 10: 721-725.
 - 37 Hu QH(胡庆华), et al. Mangiferin promotes uric acid excretion and kidney function improvement and modulates related renal transporters in hyperuricemic mice. *Acta Pharm Sin*(药学报), 2010, 10: 1239-1246.
 - 38 Zeng JX(曾金祥), et al. The research of Plantago asiatica L. herbs extracts reduce the level of uric acid in hyperuricemia mice and its mechanism. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2013, 9: 2064-2066.
 - 39 Zeng JX(曾金祥), et al. Research on Plantaginis semen extracts reduce level of uric acid in hyperuricemia mice and its mechanism. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2013, 9: 173-177.
 - 40 Liu Y(刘颖), et al. Study on the mechanism of action of Radix Gentianae macrophyllae on hyperuricemia rats. *Med Innov Chin*(中国医学创新), 2013, 22: 143-144.
 - 41 Zhou HX(周宏星), Chen XS(陈玉胜). Anti-hyperuricemic activity of bergenin and its mechanism. *J Anhui Med Univ*(安徽医科大学学报), 2014, 1: 63-67.
 - 42 Shi k(史坤), et al. Effect of gypenoside on serum uric acid of hyperuricemic rats. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2014, 8: 1285-1289.