

# 天然产物防治高尿酸血症的研究进展

董运海\*, 程倩, 张彦  
安琪酵母股份有限公司, 宜昌 443100

**摘要:**持续的高尿酸血症是痛风发生的直接病因。控制人体尿酸的过多产生和促进尿酸排泄是防治高尿酸血症的两种策略。目前临床上用到的抗高尿酸血症药物如别嘌醇等存在副作用, 使用受到限制。从天然产物中寻找安全、高效的降尿酸活性物质是目前的研究热点, 其中以黄酮类化合物的研究最为集中。本文综述了高尿酸血症的临床治疗药物现状, 以及近年来抗高尿酸血症的天然产物实验研究进展, 以为抗高尿酸血症的新药研究和保健食品开发提供参考。

**关键词:**高尿酸血症; 痛风; 天然产物; 黄酮类化合物

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.S.043

## Review on Natural Products Against Hyperuricemia

DONG Yun-hai\*, CHENG Qian, ZHANG Yan

Angel Yeast Co., Ltd., Yichang 443100, China

**Abstract:** Persistent hyperuricemia was the most common cause of gout, currently. There are two common strategies against hyperuricemia: regulating the excessive production or promoting urinary excretion of uric acid. Currently, clinical hypouricemic medicines, such as allopurinol, had notably side effects and those applications are obviously restricted. It had been a research focus to search for hypouricemic medicines with high efficiency and low toxicity from natural products, and the most intensive studies were about flavonoids compounds. Here we reviewed current situation of the clinical hypouricemic medicines, and experimental research progress of anti-hyperuricemic natural products, providing reference for the study on new drugs and development of health-care food against hyperuricemia.

**Key words:** hyperuricemia; gout; natural products; flavonoids compounds

高尿酸血症是由于嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少使血尿酸升高的病变。持续的高尿酸血症导致尿酸盐晶体在关节沉积, 是痛风发生的最直接病因<sup>[1]</sup>。大量研究表明, 高尿酸血症是代谢综合征、2型糖尿病、高血压、心血管疾病以及慢性肾病等疾病发生发展的独立危险因素<sup>[2]</sup>。

人体尿酸产生过多和尿酸排出异常减少是导致高尿酸血症的两种原因, 其中尿酸排泄过少是主要原因, 占发病人数的80%以上<sup>[3]</sup>。人体中尿酸的来源有外源性和内源性两种途径, 内源性尿酸占总尿酸来源的80%, 是体内嘌呤底物在黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)的作用下生成的终产物, 而外源性尿酸主要来源于食物。大约70%的尿酸通过肾脏排出体外, 该过程一般经过4步: 先经肾小球滤过, 肾小管重吸收, 分泌以及分泌后重吸收, 最后

通过尿液排出体外。由于体内尿酸多以盐形式存在, 穿越肾小管需通过多种蛋白通道的参与<sup>[4]</sup>。

高尿酸血症的纠正和长期管理是痛风治疗中的重要过程。目前临床上用到的抗高尿酸血症药物主要以西药为主, 但这些药物存在严重的过敏反应和肝肾损害等副作用。而从安全性好的、以中药为主的天然产物中寻找具有治疗高尿酸血症的有效成分已成为研究热点, 并已取得了一定的进展<sup>[5]</sup>。本文主要总结了目前治疗高尿酸血症的用药现状, 并综述了近年来各类天然产物在治疗高尿酸血症方面的研究进展。

### 1 临床药物治疗

根据人体高尿酸血症产生的原因, 降尿酸药物通常可分为抑制尿酸生成和促进尿酸排泄两大类。抑制尿酸生成的药物主要是XO抑制剂, 即以XO为药物作用靶点的药物, 目前临床上主要是别嘌醇和非布索坦。别嘌醇是嘌呤类似物, 能与氧化态的

XO 结合,竞争性抑制 XO 与天然嘌呤底物的结合,有效地抑制尿酸的形成,但该药经常需要使用较大的剂量,可能会引起威胁生命的超敏反应综合征等不良反应。非布索坦是新一代 XO 抑制剂,属于非嘌呤类 XO 抑制剂,由日本 Teijin 制药公司研发,可抑制 XO 的氧化态和还原态,抑制能力强于别嘌醇,可以作为别嘌醇的替代药物。而且,此药通过肝脏代谢,可避免别嘌醇的肾脏毒性和排泄引起的不良反应,该药目前已在国内上市,但价格昂贵,目前主要用于那些有轻中度肾功能不全的患者和使用别嘌醇治疗失败或不耐受的患者<sup>[6]</sup>。由于非嘌呤类 XO 抑制剂药物具有疗效好、不良反应少的特点,所以非嘌呤类 XO 抑制剂药物的开发是近年来治疗痛风病的研究热点<sup>[3]</sup>。

促进尿酸排泄药适用于尿酸排泄不足且肾功能良好的患者,也见于与 XO 抑制药物联合使用,提高降尿酸治疗效果<sup>[7]</sup>。此类药物的作用靶点主要是肾小管尿酸转运蛋白<sup>[1]</sup>。抑制尿酸盐阴离子转运体 (URAT1) 位于肾脏的近曲小管,负责肾中约 90% 的尿酸的重吸收。丙磺舒、苯溴马隆、苯磺唑酮等常见促尿酸排泄药的主要作用就是抑制 URAT1,从而抑制近端肾小管对尿酸盐的重吸收,以利尿酸排泄。苯溴马隆在中国广泛推荐使用,但在美国和欧洲部分地区禁用,主要原因是曾发现服用苯溴马隆后导致肝功能衰竭。

动物体内的尿酸可以通过尿酸氧化酶(简称尿酸酶)氧化成易溶于水的尿囊素,而高等哺乳动物在进化过程中丢失了该酶基因<sup>[3]</sup>。使用尿酸酶治疗,可以直接分解体内过多的尿酸,是痛风降尿酸治疗的新策略。目前已有几种该类药物在欧美获得批准上市,主要针对其他药物治疗无效的顽固性痛风或有大量痛风石沉积的患者<sup>[3]</sup>。但该类药作为生物制剂,不仅价格昂贵,而且具有抗原性,易引起超敏反应和耐药<sup>[8]</sup>,是目前痛风治疗的二线药物。

## 2 天然产物降尿酸

### 2.1 植物粗提物

目前中药对高尿酸血症的现代治疗研究不多,相关中成药也较少<sup>[2]</sup>。但已有的研究表明,某些中药制剂或中成药对痛风的治疗效果显著<sup>[9,10]</sup>。近年来,利用单味中药或天然产物治疗高尿酸血症的试验研究正逐渐趋于多元化。以中药为主的天然产物具有来源广泛、种类丰富且安全性好等特点,而从天

然产物中经过初步水或有机试剂提取得到的粗提物,往往就能表现出较高的体外或生理活性。

近年来,常见的粗提物来源有传统中草药(三七、虎杖、桂枝、金线莲等)和天然植物性食材(甘薯、黄秋葵、绿茶、薏苡等)。这些粗提物在体内实验中已被证明对模型动物表现出降血尿酸活性,而且如柠檬汁和青梅有效部位的提取物已经应用于人体试食,证明了其在高尿酸血症患者身上的生理活性<sup>[2,11]</sup>。研究人员将菊花油应用于随机、双盲、安慰剂对照的交叉对比人体实验,菊花油能有效降低高嘌呤膳食诱导的成年男性血尿酸升高<sup>[12]</sup>。植物粗提物通常在体外实验中表现出 XO 活性抑制能力,在体内实验中部分也能体现调节 XO 的表达<sup>[13]</sup>、促进尿酸排泄<sup>[2,14,15]</sup>等活性。粗提物的草本植物来源如三七、秋葵和金线莲等都具有抗氧化的药理活性,而且众多研究也表明天然植物提取物也具有显著的抗氧化活性<sup>[16,17]</sup>,粗提物的降尿酸能力与其抗氧化活性存在一定关联。

植物粗提物来源丰富,而且获取相对容易,是未来开发天然抗痛风或降尿酸药物以及保健食品的重要原料。但目前抗痛风或高尿酸的植物粗提物的功效评价以动物实验为主,应用于临床实验以及其中功效成分分离鉴定的研究报道依然较少,距离植物提取物在药物和保健食品上的应用仍然很远,相关研究有待进一步深入。

### 2.2 黄酮类化合物

天然植物药中的黄酮类化合物很早就被鉴定为是其活性成分。黄酮类化合物已被证明具有抗氧化、抗病毒、抗癌、抗炎、抗过敏等活性,同样其在防治痛风或高尿酸血症方面也获得了巨大关注<sup>[18]</sup>,是目前抗高尿酸血症研究最多的天然化合物。众多天然植物药的总黄酮提取物或者一些黄酮类化合物单体均被证明具有降血尿酸的生理活性。

研究表明,普遍的黄酮类化合物对 XO 活性有抑制作用,且不同类型的黄酮类化合物对 XO 活性的抑制能力不同。黄酮分子通过占据 XO 活性中心,竞争性抑制 XO 与嘌呤类底物的结合。分子中赖以维持平面结构的 C2, C3 双键对其抑制 XO 的能力必不可少,而两个苯环上合适位置的羟基对其抑制能力产生影响<sup>[18]</sup>。目前的研究结果表明,木犀草素在 C5、C7、C3' 和 C4' 上各有一个羟基,具有最低的 IC<sub>50</sub> 值(约为 0.75 μmol/L),即最高的 XO 抑制活性。研究者已从菊花中富集到了 10% 木犀草素含

量的菊花提取物,并应用于临床研究,证明其能降低人体的血尿酸水平<sup>[19]</sup>。不同类型的黄酮类化合物对 XO 活性的抑制能力不同,木犀草素、芹菜素等黄酮最强,其次为槲皮素、山奈酚等黄酮醇类,橙皮素、甘草素等二氢黄酮,大豆异黄酮、染料木素等异黄酮类较弱,黄芩苷、槲皮苷等黄酮糖苷活性低于其苷元<sup>[20]</sup>。近年来,黄酮类化合物中的一些单体已通过动物模型实验证明了其生理活性<sup>[21,22]</sup>。

一些黄酮类化合物不仅能有效抑制 XO 活性,也具有促进尿酸排泄能力。研究表明,属于黄酮醇类的类胡萝卜素可以有效抑制 URAT1,从而抑制尿酸盐的重吸收,促进尿酸排泄<sup>[23]</sup>。槲皮素、柚皮素、木犀草素、大豆异黄酮等也被证明具有促进尿酸排泄能力<sup>[20,24]</sup>。茶树根总黄酮能显著增加高尿酸血症模型小鼠的尿尿酸水平<sup>[25]</sup>。

黄酮类化合物是一类重要的植物次生代谢产物,普遍存在于植物各个部位,如根、树皮、叶、果实、花等,种类繁多、结构庞大。近年来,很多研究者从天然植物中分离提取出总黄酮,体外实验表明总黄酮提取物同样能抑制 XO 活性<sup>[26,27]</sup>,并且有一些已应用于体内动物实验。总黄酮提取物能明显降低高尿酸血症模型动物的血尿酸水平,动物肝脏或血液中的 XO 活性均被不同程度地抑制<sup>[25,28]</sup>。

### 2.3 其它化合物

叶黄素,属于类胡萝卜素,是一种优良的抗氧化剂。研究表明,适当剂量的叶黄素可降低高脂膳食大鼠血尿酸水平,进一步分析发现其能有效抑制模型大鼠的肝脏 XO 活性。最新的研究表明,牛磺酸和绿茶多酚均能有效降低高尿酸血症大鼠的血清 XO 活性,并且能调节尿酸盐转运子的表达,从而促进尿酸的排泄<sup>[29,30]</sup>。来源于硫磺菌的齿孔酸对 XO 有竞争性抑制作用,体内模型实验表明,齿孔酸能有效降低血清和肝脏 XO 活性,并降低血清尿酸水平<sup>[31]</sup>。海带多糖在体外和体内实验中对 XO 有明显的抑制作用,并且能显著降低高尿酸血症小鼠的血清尿酸水平<sup>[32]</sup>。Li 等<sup>[33]</sup>将酱油应用于高尿酸血症模型大鼠,经 30 天喂养,发现血清尿酸水平和血清 XO 活性均明显降低。经分离鉴定,在酱油中分离得到的单体化合物 flazin 具有很强的 XO 活性抑制能力(IC<sub>50</sub>约 0.51 mmol/L)。另外,研究者们从核桃壳、薏苡和车前子中得到提取物,应用于高尿酸血症模型大鼠,证明了它们的降血尿酸生理活性<sup>[16,34,35]</sup>。将这些提取物中进一步分离鉴定,发现

其中如香豆酸、香豆醛和毛蕊花苷等化合物具有较强的 XO 活性抑制能力。同黄酮类化合物相似,香豆酸、香豆醛和毛蕊花苷等化合物都具有碳碳双键平面以及相邻的苯环结构,猜测此类化合物与黄酮类化合物具有类似的 XO 活性抑制机制。

## 3 总结与展望

我国天然产物资源丰富、来源广泛,天然产物的临床应用已取得了丰富的经验和可靠的疗效。目前治疗高尿酸血症的临床药物在副作用和使用禁忌等方面都有一定的缺陷,而天然来源的产物在这方面具有明显优势。因此,从天然产物中筛选获取活性成分,是目前防治痛风或高尿酸血症的研究热点,意义重大且可行性强。但目前治疗高尿酸血症的天然产物研究尚处于初级阶段,多种活性成分和作用机制尚未明确,功效评价仍以动物模型实验为主。黄酮类化合物是目前研究最多的降尿酸天然活性物质,许多单体或总黄酮化合物已通过体外和体内实验证明其活性,部分已开展了临床研究。黄酮类化合物有可能成为首先应用于防治高尿酸血症的天然产物。通过对天然产物有效成分的提取、鉴定、药理机制的以及相关临床研究,仍是开发安全有效的天然药物和保健食品原料的必要途径。

### 参考文献

- 1 Chen Q(陈晴), *et al.* Advances in hyperuricemia drugs for gout treatment[J]. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2017, 33: 853-856.
- 2 Xia DZ(夏道宗). Study on the effective fractions from *Prunus mume* to treat hyperuricemia and gout and their mechanisms[D]. Hangzhou: Zhejiang University (浙江大学), 2010.
- 3 Xin YW(辛雅雯), *et al.* Advances in research of gout and its therapeutic drugs[J]. *Chin J Med Chem* (中国药物化学杂志), 2012, 22: 416-423.
- 4 An YT(安雅婷), *et al.* Pathogenesis and pharmacotherapy for hyperuricemia[J]. *Tianjin Pharmacy* (天津药学), 2015, 27: 72-75.
- 5 Yang HJ(杨会军), *et al.* Review on pharmacological activities of natural products against hyperuricemia[J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2015, 27: 1483-1486.
- 6 Zhan P(展鹏), *et al.* Recent advances in novel non-purine selective inhibitors of xanthine oxidase for the treatment of hyperuricemia and gout[J]. *Chin J Med Chem* (中国药物化学杂志), 2012, 22: 403-415.

- 7 Khanna D, *et al.* 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout. Part 1; systematic non-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64: 1431-1446.
- 8 Chen GL(陈光亮), *et al.* Research progress in medicine for treating gout and hyperuricemia [J]. *Chin J Clin Pharm Therap*(中国临床药理学与治疗学), 2017, 22:104-109.
- 9 Guo Y, *et al.* Chinese herbal formulas Si-Wu-Tang and Er-Miao-San synergistically ameliorated hyperuricemia and renal impairment in rats induced by adenine and potassium oxonate [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37:1491-1502.
- 10 Chen J, *et al.* Effect of a traditional Chinese medicine prescription Quzhuotongbi decoction on hyperuricemia model rats studied by using serum metabolomics based on gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016, 1026:272-278.
- 11 Wang H, *et al.* Lemon fruits lower the blood uric acid levels in humans and mice[J]. *Scientia Horticulturae*, 2017, 220:4-10.
- 12 Ueda T, *et al.* Chrysanthemum flower oil inhibits diet-induced serum uric acid elevation in adult male subjects [J]. *Nutrafoods*, 2015, 14:151-158.
- 13 Han B, *et al.* Effect of *Rhizoma Polygoni Cuspidati* and *Ramulus Cinnamomi* compatibility on uric acid metabolism and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in rats with hyperuricemia[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23:535-542.
- 14 Zhang ZC, *et al.* Effects of anthocyanins from purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L. cultivar Eshu No. 8) on the serum uric acid level and xanthine oxidase activity in hyperuricemic mice[J]. *Food Funct*, 2015, 6:3045-3055.
- 15 Honda S, *et al.* Administered chrysanthemum flower oil attenuates hyperuricemia; mechanism of action as revealed by DNA microarray analysis [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2014, 78:655-661.
- 16 Zhao M, *et al.* In vitro and in vivo studies on adlay-derived seed extracts: phenolic profiles, antioxidant activities, serum uric acid suppression, and xanthine oxidase inhibitory effects [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62:7771-7778.
- 17 Tung YT, *et al.* Antioxidative phytochemicals from *Rhododendron oldhamii* Maxim. leaf extracts reduce serum uric acid levels in potassium oxonate-induced hyperuricemic mice[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15:423.
- 18 Hoorna DECV, *et al.* Accurate prediction of xanthine oxidase inhibition based on the structure of flavonoids [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 45:111-118.
- 19 Hirano M, *et al.* Luteolin-rich chrysanthemum flower extract suppresses baseline serum uric acid in Japanese subjects with mild hyperuricemia[J]. *Integr Mol Med*, 2017, 4:1-5.
- 20 Mo SF, *et al.* Hypouricemic action of selected flavonoids in mice; structure-activity relationships [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30:1551-1556.
- 21 Meng X, *et al.* Baicalein decreases uric acid and prevents hyperuricemic nephropathy in mice [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 40305-40317.
- 22 Huang JQ(黄敬群), *et al.* Effects of genistein, apigenin, quercetin, rutin and astilbin on xanthine oxidase activities and serum uric acid levels in hyperuricemic mice [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*(中国药理学通报), 2011, 27:561-565.
- 23 Yu Z, *et al.* Morin(3,5,7,2',4'-pentahydroxyflavone) exhibits potent inhibitory actions on urate transport by the human urate anion transporter (hURAT1) expressed in human embryonic kidney cells [J]. *Drug Metab Dispos*, 2007, 35:981-986.
- 24 Chen YS(陈玉胜). Study on anti-hyperuricemia activity of soybean isoflavone [J]. *Soybean Science* (大豆科学), 2013, 32:279-282.
- 25 Yu XY(余雄英), *et al.* Study on the active fractions about anti-gout of tee root [J]. *Journal of Jiangxi University of TCM* (江西中医药大学学报), 2015, 27:52-56.
- 26 Chai JX(柴建新). The antioxidant activity in vitro and therapeutic effects on hyperuricemia racts of the flavonoids from *Eucommia Ulmoides Oliv.* [D]. Nanchang: Nanchang University(南昌大学), 2012.
- 27 Wang CL(王昌禄), *et al.* Hypouricemic action of total flavonoids from *Toona Sinensis* leaves [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine* (辽宁中医杂志), 2011, 38: 1933-1935.
- 28 Wang K(王珂), *et al.* The preventive and therapeutic effects of mulberry leaf flavonoids on adenine induced hyperuricemia and kidney injury in rats [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2012, 24:172-175.
- 29 Feng Y, *et al.* Taurine decreased uric acid levels in hyperuricemic rats and alleviated kidney injury [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 489:312-318.
- 30 Chen G, *et al.* Green tea polyphenols decreases uric acid level through xanthine oxidase and renal urate transporters in hyperuricemic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 175:14-20.
- 31 Zhang L(张琳), *et al.* Effects of eburicoic acid in xanthine oxidase activity of hyperuricemia [J]. *Biotic Resources* (生物资源), 2017, 39:102-107.