

综述

基于尿酸转运蛋白探讨中药黄酮类成分治疗高尿酸血症的作用机制

刘晓禹, 范姝媛, 白奉轩, 王宇, 于栋华, 柳长凤*

(黑龙江中医药大学中医药研究院, 哈尔滨 150040)

摘要: 随着社会的快速发展以及人们饮食习惯的改变, 高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的发病率逐年攀升。尿酸排泄不足是HUA的主要诱因, 中医药能够通过调控尿酸重吸收相关蛋白(URAT1、GLUT9、OAT4、OAT10)、尿酸分泌相关蛋白(ABCG2、OAT1、OAT2、OAT3、MRP4、NPT1、NPT4)等蛋白质降低尿酸水平, 从而缓解HUA。本文系统综述了中药黄酮类化合物对HUA相关转运蛋白的调控作用, 以期为黄酮类化合物防治HUA的机制研究、药物研发与临床应用提供理论依据。

关键词: 高尿酸血症; 尿酸转运蛋白; 中医药

The mechanism of traditional Chinese medicine flavonoids in treating hyperuricemia based on uric acid transporters

LIU Xiaoyu, FAN Shuyuan, BAI Fengxuan, WANG Yu, YU Donghua, LIU Changfeng*

(Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract: With the rapid development of society and changes in dietary habits, the incidence of hyperuricemia (HUA) is increasing year by year. Insufficient uric acid excretion is a primary factor contributing to HUA. Traditional Chinese medicine reduces uric acid levels by modulating uric acid reabsorption-related proteins (URAT1, GLUT9, OAT4, OAT10), uric acid secretion-related proteins (ABCG2, OAT1, OAT2, OAT3, MRP4, NPT1, NPT4) and other proteins, thereby alleviating HUA. This paper systematically reviews the research on the improvement of HUA related transporters of flavonoids in traditional Chinese medicine, aiming to provide theoretical support for the mechanism research, drug development and clinical application of flavonoids in the prevention and treatment of HUA.

Key Words: hyperuricemia; uric acid transporter; traditional Chinese medicine

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是临床常见的代谢性疾病, 是由嘌呤代谢异常导致血液中尿酸含量过高引起的^[1]。在我国传统医学中并没有“高尿酸血症”这一概念, 近代国医大师朱良春教授根据其病因机制, 将其归于“浊瘀痹”范畴^[2]。近年来, 世界各国HUA发病率逐年升高, 并且逐

渐趋于年轻化, 其发病还具有显著的性别、年龄、地域、职业和饮食差异的特点^[3,4]。由于大多数HUA患者没有明显症状^[5], 往往不能及时发现并进行治疗, 容易造成较为严重的后果, 还会伴随各类并发症的发生。有研究表明, HUA不仅可以引起痛风性疾病, 还与糖尿病、心血管疾病、高血

收稿日期: 2024-09-05

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81803871)

第一作者: E-mail: 2119488446@qq.com

*通信作者: E-mail: 365854733@qq.com

压、动脉粥样硬化、肥胖和慢性肾病的发病有一定的联系^[6], 严重威胁人类健康。目前临床上常用的作用于尿酸转运蛋白的药物主要有丙磺舒、苯溴马隆等, 然而长期服用这些药物容易产生不良反应^[7]。近年来, 中医药在治疗HUA方面显示出独特的优势, 有较高的安全性。黄酮类化合物是植物中重要的次生代谢产物。研究表明, 从天然草药中提取的黄酮类化合物可以通过调节尿酸转运蛋白的表达、减轻炎症反应和减少氧化应激等机制显著降低尿酸水平。因此, 本文从转运蛋白角度出发, 整理近年来中药黄酮类药物治疗HUA的研究报道并进行综述, 以期为中医药治疗HUA及相关疾病的深入研究提供借鉴。

1 尿酸转运蛋白

尿酸的生成和排泄是影响体内尿酸水平的两大因素, 其中尿酸排泄障碍是诱发HUA的主要原因。机体内70%的尿酸由肾脏排出, 一小部分则由肠道排出^[8]。在尿酸排泄过程中, 尿酸转运蛋白发挥关键作用。尿酸转运蛋白主要分为尿酸重吸收转运蛋白和尿酸分泌蛋白(表1), 这两类蛋白质通过复杂的相互作用, 共同参与尿酸的排泄过程, 从而维持机体内尿酸的代谢平衡。

1.1 尿酸重吸收转运蛋白

尿酸重吸收蛋白主要包括URAT1、GLUT9、OAT4和OAT10。URAT1位于近端肾小管上皮细胞的顶膜, 是维持尿酸水平的重要因素, 主要负责识别并转运介导尿酸盐转运的有机阴离子, 通过跨膜电位梯度将尿酸盐由近端小管细胞的顶端膜

转运到近端肾小管管腔^[9]。URAT1由*SLC22A12*基因编码(位于染色体11q13上), 共包含555个氨基酸残基, 包含12个跨膜结构域^[10]。研究表明, 在肾小管上皮细胞中, 尿酸能通过刺激URAT1的表达, 影响尿酸的重吸收, 提示HUA与URAT1的表达具有密切联系^[11]。而在敲除*URAT1*的表达后, 尿液中的尿酸与肌酐比值降低, 但血清尿酸水平没有发生明显变化, 表明除URAT1以外还有其他的转运蛋白在尿酸重吸收过程中发挥作用^[12]。然而URAT1的重要性体现在其强大的转运能力, 机体内大约90%的尿酸重吸收是由URAT1介导的^[13]。

GLUT9是促进尿酸盐重吸收的重要转运体, 位于近端肾小管基底膜外侧, 主要在肾脏、肝脏、胎盘和软骨中表达^[14], 介导高容量的尿酸转运, 且具有特异性。GLUT9由*SLC2A9*基因编码, 根据氨基末端结构差异将其分为GLUT9-L(540个氨基酸)及GLUT9-S(512个氨基酸)两种亚型。GLUT9-L在近端小管低水平表达, 参与调节基底外侧膜尿酸的重吸收过程, 而GLUT9-S在远曲和集合管明确表达, 负责调控尿酸盐进出顶膜^[15]。此外, 研究发现, GLUT9在肠道中也有表达, 当特异性敲除肠道内*GLUT9*基因的表达后, 小鼠血清中尿酸水平明显升高^[16]。GLUT9还能够将胞外葡萄糖转化为胞内尿酸盐, 表明这种蛋白质可能在尿酸盐从血液中分泌到尿液的过程中起重要作用^[17]。此外, Toyoda等^[18]在采用体外瞬时过表达细胞系统探究GLUT12的尿酸转运活性的研究中证实, GLUT12也具有尿酸转运蛋白的功能, 其功能障碍会导致血尿酸水平升高, 但目前仍没有相关报道

表1 尿酸转运蛋白

转运蛋白	编码基因	分布	功能	作用部位
URAT1	<i>SLC22A12</i>	近端肾小管上皮细胞的顶膜	尿酸重吸收	肾脏
GLUT9	<i>SLC2A9</i>	近端肾小管基底膜外侧、肠细胞膜的顶部和基底外侧	尿酸重吸收	肾脏、肝脏、胎盘、肠道
OAT4、OAT10	<i>SLC22A11</i> 、 <i>SLC22A13</i>	近端肾小管的顶膜	尿酸重吸收	肾脏
ABCG2	<i>BCRP</i>	小肠上皮、近端肾小管的顶膜、肝脏小管膜	促进尿酸排泄	肠道、肾脏、肝脏、胎盘
OAT1、OAT2、OAT3	<i>SLC22A6</i> 、 <i>SLC22A7</i> 、 <i>SLC22A8</i>	近端肾小管的基底外侧膜	促进尿酸排泄	肾脏
MRP4	<i>ABCC4</i>	管状上皮细胞刷状缘	促进尿酸排泄	肾脏
NPT1、NPT4	<i>SLC17A1</i> 、 <i>SLC17A3</i>	近端肾小管的顶膜	促进尿酸排泄	肾脏、肝脏

URAT1: 尿酸阴离子转运体1(urate anion transporter 1); GLUT9: 葡萄糖转运蛋白9(glucose transporter 9); OAT1: 有机阴离子转运蛋白1(organic anion transporter 1); ABCG2: 三磷酸腺苷结合转运蛋白G2(ATP-binding cassette superfamily G member 2); MRP4: 多药耐药蛋白4(multidrug resistance protein 4); NPT1: 钠依赖性磷酸转运蛋白1(nicotinate phosphoribosyl transferase 1)

深入探索中药靶向GLUT12蛋白的研究。

OATs是溶质载体22(solute carrier 22, SLC22)转运蛋白家族的重要组成部分,在调节体液和组织之间(血液-中枢神经系统、血液-尿液、肠道-血液、血液-胆汁、血液-胎盘、脑脊液及血液等)的有机阴离子分子跨细胞运动中发挥作用^[19]。目前人类已经识别的OATs亚型主要包括OAT1、OAT2、OAT3等十几种,且各亚型的功能具有重叠性^[20]。研究表明,OAT4、OAT10在肾近端肾小管细胞的顶膜中表达,参与尿酸的重吸收过程,并且二者均在尿酸重吸收过程中发挥重要作用^[21,22]。此外,OAT10在小肠内也有表达,推测OAT10可能在肠道尿酸排泄过程中发挥一定作用^[23]。

1.2 尿酸分泌转运蛋白

尿酸分泌相关蛋白包括ABCG2、OAT1、OAT2、OAT3、MRP4、NPT1和NPT4。ABCG2属于ATP结合盒(ATP-binding cassette, ABC)转运蛋白超家族,是一种P-糖蛋白,主要存在于各种生理屏障(具有分泌和排泄功能的组织,如小肠上皮、肝脏小管膜、血管内皮细胞、肾小管上皮细胞,以及胎盘合体滋养细胞和乳腺腺泡上皮细胞)中^[24],通过调控潜在有毒的内源性和外源性物质的摄取、分布和排泄,在组织和细胞保护中发挥关键作用^[25]。当机体肾功能的年龄依赖性下降时,会导致严重的ABCG2功能障碍,从而进一步诱发尿酸性肾脏损伤^[26]。然而ABCG2只是众多能够排泄尿酸的肾脏转运蛋白之一,其在肾尿酸消除中的作用较小,主要调节肠道内尿酸稳态^[27]。研究表明,通过激活Wnt/ β -catenin通路^[28]、磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路^[29]和Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)-NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体信号通路^[30]也可以促进ABCG2的表达,从而增加尿酸排泄,改善HUA的炎性损伤。

OAT1作为第一个被发现的OATs亚型,与OAT2、OAT3一起参与尿酸盐分泌的第一步,即尿酸盐通过基底外侧膜从血液进入近端肾小管上皮细胞^[31]。不同的是,OAT2在转运过程中的作用远低于OAT1和OAT3,且相对独立,其表达水平还与年龄、性别和物种有关^[32]。近年来,OATs遥感和

信号理论备受关注,该理论认为OATs可通过远程信号传导与远处分子或细胞器关联,从而影响其功能,并且不同OATs间或与其他转运蛋白之间有串扰现象,通过中介因素影响彼此功能,共同作用于生理过程和内稳态^[33]。而OAT1和OAT3被认为是该遥感和信号网络中的枢纽,因此推测OAT1和OAT3在调节机体内尿酸稳态过程中发挥重要作用^[34]。

MRP4在近曲小管尿酸盐分泌中发挥作用,通过消耗ATP将尿酸盐从细胞排出到肾小管腔中,从而促进尿酸排泄^[35]。研究发现,敲低鸡肾脏中的MRP4表达后会导致尿酸盐输出减少^[36]。然而MRP4基因多态性与人类HUA之间没有显著关联,目前关于MRP4与尿酸稳态之间潜在关联的研究发现,在39个MRP4单核苷酸多态性中,只有rs4148500与高尿酸血症有相关性^[37],其参与维持人类体内尿酸稳态的机制尚不清楚。

NPT1和NPT4分别由SLC17A1和SLC17A3基因编码,位于近端小管的顶膜并介导肾近端小管尿酸盐分泌^[38]。研究表明,SLC17A1的突变体rs1165196可以通过影响NPT1的表达促进尿酸盐转运,降低痛风发生的风险^[39]。而NPT4则与OAT1、OAT3一起发挥功能,当尿酸被OAT1、OAT3摄取到肾小管细胞中后,细胞内的NPT4会将其排泄到肾小管腔中,参与调节尿酸代谢^[40]。

2 中医药黄酮类成分治疗HUA的作用机制

2.1 黄酮

黄酮类化合物以2-苯基色原酮为基本母核,其结构特点是具有由两个苯环(A环和B环)通过中央三碳链(C环)相互连接而成的C6-C3-C6结构,主要分布于高等植物中,具有抗炎、抗氧化等作用。黄酮型黄酮类化合物中可能对HUA具有防治作用的是芹菜素、木犀草素以及白杨素等。

芹菜素主要存在于虎杖、车前等中药中,是一种天然的类黄酮,具有抗氧化和抗炎、抗纤维化等活性。研究表明,芹菜素能够抑制URAT1和GLUT9对尿酸的重吸收,促进尿酸经肾脏排泄,从而显著改善氧嗪酸钾和腺嘌呤诱导的HUA肾病小鼠的肾脏损伤以及炎症水平^[41]。此外,通过分子对接实验也证实了芹菜素与URAT1和GLUT9分别存在2个较强的结合位点,从而通过调节尿酸转运蛋白

水平改善尿酸代谢,减轻肾损伤^[42]。研究表明,中药车前子^[43]、虎杖^[44]以及中药复方穿山龙复方^[45]、桑虎排酸祛浊方^[46]等均为临床治疗HUA的常用药物,且具有良好的作用效果。

木犀草素主要存在于天然药物金银花、野菊花、紫苏等中药中,具有抗炎抗氧化等药理作用。余惠凡等^[47]发现,木犀草素可以通过回调ABCG2、OAT3、OAT1尿酸转运蛋白的表达量,促进尿酸的排泄,缓解HUA介导的肾损伤。另一项研究表明,木犀草素和木犀草素-4'-O-葡萄糖苷还可以降低mURAT1水平以及白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的水平来改善炎症损伤,缓解尿酸钠晶体引起的足肿胀和炎症反应^[48]。据研究,含有木犀草素的中药紫苏叶^[49]以及复方菊明^[50]对HUA具有良好的治疗效果,可用于临床中HUA的防治。

白杨素是一种存在于木蝴蝶、西番莲、蜂蜜、蜂胶和蘑菇中的黄酮类化合物,具有抗癌、抗氧化、抗炎、抗焦虑和保肝作用。它能够显著下调高果糖玉米糖浆诱导的HUA大鼠肾脏中GLUT9和URAT1蛋白的水平,从而抑制尿酸重吸收,降低体内尿酸水平^[51]。据研究,木蝴蝶^[52]、蜂胶配伍姜黄^[53]均可以降低HUA模型小鼠尿酸水平,进而发挥抗HUA的作用。

综上,芹菜素、木犀草素和白杨素等黄酮类化合物可以抑制尿酸重吸收,促进尿酸排泄,从而改善HUA。然而,不同黄酮类化合物对转运蛋白的调节作用存在差异,可能与它们的化学结构和作用靶点有关。未来研究可深入探讨其结构-活性关系,以开发更有效的治疗药物。

2.2 黄酮醇

黄酮醇是黄酮类化合物中比较常见的一类,它在黄酮基本结构的3位上被羟基取代,具有抗炎、抗病毒等多种生物活性。研究表明,在黄酮醇型黄酮中,槲皮素以及山奈酚等具有防治HUA的作用。

槲皮素广泛存在于毛茛苳、菊苳、虎杖、黄芪、槐花、山楂、柴胡等中药中,具有抗炎、抗纤维化等作用。据研究,槲皮素能够显著降低HUA小鼠的血清尿酸、肌酐、尿素氮水平,并通过抑制肾脏及肠道中GLUT9的表达,增加ABCG2蛋白的表达,从而抑制HUA小鼠体内尿酸的重吸

收,并促进其分泌^[54]。同时,毛茛苳^[55]、菊苳-葛根-桑叶配方^[56]、小柴胡汤^[57]、菊苳复方^[58]等中药及复方均可以降低高尿酸环境中的血清尿酸水平,并改善尿酸代谢,缓解肾功能损伤。

山奈酚是一种广泛存于山奈、槐米、银杏叶等中草药和其他天然植物中的黄酮类化合物,具有抗氧化和抗炎等药理功效。研究表明,HUA模型小鼠肾脏中ABCG2和OAT1的蛋白表达显著下调,GLUT9蛋白表达显著上调。经山奈酚干预后,上述蛋白质的异常表达得到明显改善,提示山奈酚能够通过调节肾脏尿酸转运蛋白的表达发挥治疗HUA的作用^[59]。此外,槐米^[60]、银杏叶^[61]等富含山奈酚的中药被证明同样具有调节尿酸的作用。

综上,槲皮素和山奈酚等黄酮醇类化合物及相关中药复方在临床应用中表现出良好的降尿酸效果,并且二者既可以促进肾脏中ABCG2的表达,又能够抑制GLUT9的表达,从而发挥抑制尿酸重吸收以及促进尿酸排泄的双重作用,这种双重作用增强了其对整体尿酸盐稳态的影响。然而,黄酮醇类化合物是否均具有这种双重降尿酸的作用有待进一步挖掘。

2.3 异黄酮

异黄酮型黄酮类化合物的结构特点是B环连接在C3位上,其主要存在于豆科植物中,具有抗氧化、调节内分泌、改善骨质疏松和抗肿瘤等多种生物活性。据研究,异黄酮中的葛根异黄酮具有良好的降尿酸效果。

葛根异黄酮是从葛根中分离得到的黄酮类成分,具有抗炎、抗肿瘤、神经保护、调节血糖血脂等生物活性。研究发现,葛根异黄酮能显著降低HUA小鼠血清和尿液中尿酸、尿素氮、肌酐的含量以及环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、TNF- α 、IL-1 β 等肾脏炎症因子的水平,其机制可能与抑制GLUT9蛋白表达有关^[62]。临床中常用的治疗HUA的方剂葛根菊苳茯苓方^[63]以及葛根芩连汤^[64]疗效佳且安全性高,具有调节机体代谢及尿酸转运蛋白水平的作用,而这两种方剂中都含有葛根,葛根中的葛根异黄酮或许在其中发挥积极作用。

综上,异黄酮在调节机体尿酸代谢及尿酸转运蛋白方面具有重要意义,为治疗HUA提供了新的思

路和潜在药物来源。但目前对于异黄酮调节尿酸转运蛋白表达的研究较少,无法明确该类化合物防治HUA的共同点。因此,未来需要更多研究来明确异黄酮治疗HUA的作用机制及临床应用价值,挖掘更多安全有效的药物,更好地服务于临床治疗。

2.4 黄酮苷

黄酮苷型黄酮类化合物由黄酮母核与糖结合而成,糖基连接在黄酮母核的不同位置上,广泛分布于黄芩、淫羊藿等中药之中,具有降压、抗菌等多种生物活性。实验证明,黄芩素、蒙花苷等黄酮苷型黄酮类化合物具有防治HUA的作用。

黄芩素主要分布于中药黄芩、车前草中,具有抗氧化、抗炎和抗高血压等活性。研究发现,黄芩素能够改善氧嗪酸钾诱导的HUA小鼠肾脏中GLUT9和URAT1的异常升高,并能以可逆方式抑制GLUT9的表达,表明黄芩素能通过调节尿酸重吸收转运蛋白水平缓解HUA的发生发展^[65]。研究表明,黄芩清热除痹胶囊^[66]、大柴胡汤^[67]以及中药车前草^[68]是临床治疗HUA的常用药,疗效显著,且含丰富的黄芩素成分。

蒙花苷是从中药野菊花、薄荷、醉鱼草中提取的天然黄酮苷类有效成分,具有抗炎、抗氧化、抗肺纤维化等药理作用。据研究,蒙花苷能够降低HUA模型大鼠血清中尿酸及尿素氮的含量,并通过上调ABCG2、OAT1、OAT3蛋白含量,促进尿酸排泄,缓解HUA^[69]。目前,关于含蒙花苷成分治疗HUA的中药研究较少,未来可做进一步研究。

综上,黄芩素和蒙花苷等黄酮苷类化合物及其相关中药和复方在临床治疗中具有显著疗效,为黄酮苷类化合物在防治HUA方面提供了有力证据。在研究中还发现,黄酮苷类化合物可能通过改善氧化应激水平发挥治疗HUA的作用^[65,69],未来可进一步探索HUA机体内氧化应激水平与尿酸转运蛋白之间是否存在关联,从而不断完善黄酮苷类化合物治疗HUA的作用机制。

2.5 二氢黄酮

二氢黄酮基本母核为2-苯基色原酮,是在黄酮醇结构基础上,C2-C3位的双键经过氢化后形成的。其在自然界中广泛存在,具有抗菌、抗炎、抗纤维化、抗氧化等多种生理活性。研究发现,二氢黄酮类化合物中的柚皮素具有防治HUA的

作用。

柚皮素多见于龙胆、秦艽、枳实、菝葜、蒲黄、荞麦等中药之中,具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、抗肿瘤等多种生物活性。Yang等^[70]发现,柚皮素可以通过抑制PI3K/AKT信号通路降低GLUT9的表达,并通过增加PDZ结构域蛋白1的丰度来增强ABCG2的表达,抑制炎症因子(IL-6、TNF- α)的释放,表明柚皮素能显著改善肾脏中的尿酸排泄,并通过减少炎性细胞因子的分泌来减缓炎症,从而改善HUA。研究发现,含有柚皮素成分的中药秦艽^[71]、菝葜^[72]对HUA具有良好的治疗作用,存在一定的开发应用潜力。

综上,柚皮素调节尿酸转运蛋白的机制与炎症通路密切相关,证明了二氢黄酮类化合物在防治HUA方面具有重要潜力。然而,关于二氢黄酮类化合物通过调控炎症通路来调节尿酸转运蛋白的作用机制仍需进一步验证。因此,未来应利用先进技术手段寻找更多具有调节尿酸代谢作用的二氢黄酮类化合物,并深入探究其机制,明确作用靶点,指导临床合理用药。

2.6 查尔酮

查尔酮是在异黄酮结构基础上,C环的某个双键被氢化,形成了相对饱和的结构状态。其主要存在于红花、甘草等中药材中,具有多种药理活性,如抗肿瘤、抗氧化、抗菌、抗胃溃疡等。在查尔酮型黄酮中,根皮素被证明可能对防治HUA有效。

根皮素在中药桑白皮、藏药俄色叶以及水果中含量丰富,具有抗氧化和抗炎等活性。Liu等^[73]发现,根皮素显著降低了尿酸诱导的IL-1 β 等炎症因子的表达。此外,通过采用小干扰RNA敲低GLUT9表达后发现,其对人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cell, HUVEC)炎症的影响与根皮素对尿酸处理的HUVEC的影响相似,提示根皮素主要通过抑制HUVEC中GLUT9介导的尿酸转运降低尿酸水平。目前,针对含根皮素成分的中药治疗HUA的研究尚显匮乏,后续可深入探索以填补空缺。

综上,根皮素可以通过抑制尿酸重吸收参与调节机体的尿酸代谢过程,为查尔酮类化合物改善HUA提供了理论基础。但仍需加强对查尔酮类化

合物的研究, 深入探索其防治HUA的作用机制, 寻找更多有效成分, 丰富治疗手段, 为中医药治疗HUA提供更多选择。

2.7 总黄酮

总黄酮是一类广泛存在于中药中的黄酮类化合物, 它是多种黄酮类化合物的集合, 包括黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、异黄酮等; 具有抗氧化、抗炎、调节血脂、降低血压、改善血管内皮功能等诸多功效。研究发现, 中药桑黄总黄酮、藤茶总黄酮、牡丹花总黄酮、玉米须总黄酮等均具有良好的降尿酸效果。

Chen等^[74]发现, 桑黄总黄酮可以通过靶向TLR4-NLRP3信号通路, 促进ABCG2的表达, 从而降低HUA模型小鼠血清尿酸、肌酐水平以及肝脏黄嘌呤氧化酶和腺苷脱氨酶含量, 达到降低尿酸水平、改善HUA肾损伤的作用。李佳川等^[75]发现, 藤茶总黄酮能显著降低TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等炎症因子的表达, 抑制炎症反应, 并通过调节尿酸盐转运蛋白URAT1、GLUT9和ABCG2的表达, 维持HUA大鼠的尿酸代谢平衡。此外, 牡丹花总

黄酮^[76]、玉米须总黄酮^[77]、桑白皮总黄酮^[78]等提取物均可降低机体内尿酸水平, 其机制主要是通过调节GLUT9、OAT1、URAT1尿酸转运蛋白表达量, 进而促进尿酸分泌, 缓解HUA大鼠诱导的肾功能损伤。

综上, 桑黄、藤茶等总黄酮可通过调节尿酸转运蛋白表达, 发挥促进尿酸排泄、抑制炎症反应等作用, 从而降低机体尿酸水平, 改善HUA介导的肾组织损伤。总黄酮类物质成分复杂, 其发挥作用可能涉及多种成分协同作用, 因此明确具体有效成分及其作用机制是未来研究的关键。同时, 还需考虑其在体内的生物利用度、安全性等问题, 以推动在临床中的应用。

3 结语与展望

综上所述, 中药黄酮类成分在治疗HUA及其并发症方面具有重要意义, 并展示出中医药多途径、多靶点的特点(表2)。研究发现, 黄酮类化合物不仅能通过调节尿酸转运蛋白来发挥降尿酸作用, 还能通过靶向PI3K/AKT^[70]、NF- κ B/ERK^[73]、

表2 中医药黄酮成分调控尿酸转运蛋白防治HUA作用机制总结

中药单体成分	来源	作用靶点	作用机制	参考文献
芹菜素	虎杖、车前、毛菊苣	URAT1↓、GLUT9↓、OAT1↑	促进尿酸排泄、抑制尿酸重吸收	[41,42]
木犀草素	金银花、野菊花、桑叶、紫苏	ABCG2↑、OAT1↑、OAT3↑、URAT1↓	促进尿酸排泄、抑制尿酸重吸收	[47,48]
白杨素	木蝴蝶、蜂蜜和蜂胶	URAT1↓、GLUT9↓、OAT1↑、ABCG2↑	促进尿酸排泄、抑制尿酸重吸收	[51]
槲皮素	毛菊苣、菊苣、虎杖、桑叶、槐花、山楂、柴胡	GLUT9↓、ABCG2↑	促进尿酸排泄、抑制尿酸重吸收	[54]
山奈酚	山奈、槐米、银杏叶	ABCG2↑、OAT1↑、GLUT9↓	促进尿酸排泄、抑制尿酸重吸收	[59]
葛根异黄酮	葛根	GLUT9↓	抑制尿酸重吸收	[62]
黄芩素	黄芩、木蝴蝶、大车前	GLUT9↓、URAT1↓	抑制尿酸重吸收	[65]
蒙花苷	野菊花、薄荷、醉鱼草	ABCG2↑、OAT1↑、OAT3↑	促进尿酸排泄	[69]
柚皮素	龙胆、秦艽、枳实、菝葜、蒲黄、荞麦	GLUT9↓、ABCG2↑	促进尿酸排泄、抑制尿酸重吸收	[70]
根皮素	桑叶、俄色叶	GLUT9↓	抑制尿酸重吸收	[73]
桑黄总黄酮	桑黄	ABCG2↑	促进尿酸排泄	[74]
藤茶总黄酮	藤茶	URAT1↓、GLUT9↓、ABCG2↑	促进尿酸排泄、抑制尿酸重吸收	[75]
牡丹花总黄酮	牡丹	GLUT9↓、OAT1↑	促进尿酸排泄、抑制尿酸重吸收	[76]
玉米须总黄酮	玉蜀黍	URAT1↓、GLUT9↓	抑制尿酸重吸收	[77]
桑白皮总黄酮	桑白皮	URAT1↓、OAT1↑	促进尿酸排泄、抑制尿酸重吸收	[78]

↑: 上调; ↓: 下调

TLR4-NLRP3^[74]等通路干预转运蛋白的表达,从而降低肾脏等相关组织因高尿酸引发的炎症损伤,减少炎症因子水平,提示未来可深入挖掘调控尿酸转运蛋白的上游靶点及通路,为通过调控尿酸转运蛋白缓解HUA的机制研究提供新的探索方向。此外,许多研究发现,某些黄酮类药物虽不能靶向调控尿酸转运蛋白的表达,但该药物与相应靶点可能存在未知的间接作用。因此,需进一步探索其机制,不断完善中医药治疗HUA的整体脉络体系。

目前,中药黄酮类化合物防治HUA的研究仍存在不足:首先,目前的实验探索大多集中在动物及细胞层面,由于人体的生理环境更为复杂,黄酮类化合物在人体内对尿酸转运蛋白的作用效果、剂量、可能的不良反应等都需要进一步通过大规模的临床试验来验证;其次,中药黄酮类药物存在一定的自身局限,如生物利用度较低、水溶性较差等;此外,关于尿酸转运蛋白的研究侧重于ABCG2、GLUT9、URAT1以及OATs等经典靶点,对MRP4、NPT1和NPT4等蛋白质的研究较少。未来可应用分子对接模拟、基因敲除动物模型以及多组学等先进技术手段深入挖掘其机制,并结合临床试验提高其可信度;深入探索更多高效溶解黄酮类药物、改善利用度的新剂型,提高药物的利用率。另外,在实际临床治疗中,HUA患者可能同时患有其他疾病,如高血压、糖尿病等,因此还可以考虑黄酮单体成分与其他药物的联合使用,展现中医药的独特优势,为中医药的临床应用提供参考。

作者贡献声明:

刘晓禹:设计论文框架,起草论文,绘制图表,论文修改;

范姝媛、白奉轩:资料查询,论文修改;

王宇、于栋华:指导论文撰写与修改;

柳长风:拟定写作思路,指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

[1] 申林强, 邓鑫杰, 章淑薇, 等. 高尿酸血症和痛风的发病机制及中医药干预作用. 中国民间疗法, 2021, 29(15):

120-125

- [2] 聂采利. 高尿酸血症的中医治疗心得体会[N]. 大众健康报, 2021-09-02(035)[2024-06-07]. <https://link.cnki.net/doi/10.28213/n.cnki.ndzjk.2021.002323>
- [3] Song J, Jin C, Shan Z, et al. Prevalence and risk factors of hyperuricemia and gout: a cross-sectional survey from 31 provinces in mainland China. *J Transl Int Med*, 2022, 10(2): 134-145
- [4] 张超, 常岭迪, 冯伟, 等. 高尿酸血症发病机制与治疗策略的研究进展. 空军军医大学学报, 2024, 45(10): 1184-1190
- [5] 张囡囡, 张有涛, 吴晓青, 等. 大黄茯苓泽泻合剂对无症状高尿酸血症合并高脂血症患者的中医证候积分影响分析. 中外医疗, 2024, 43(24): 188-192
- [6] Saito Y, Tanaka A, Node K, et al. Uric acid and cardiovascular disease: a clinical review. *J Cardiol*, 2021, 78(1): 51-57
- [7] 辛家东, 高建东. 基于尿酸转运蛋白调控机制探讨中药改善高尿酸血症的研究进展. 上海中医药杂志, 2023, 57(2): 14-20
- [8] Keenan RT. The biology of urate. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(3): S2-S10
- [9] Hou Z, Ma A, Mao J, et al. Overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of URAT1 inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023, 19(12): 895-909
- [10] 刘璐, 青玉凤, 周京国. 尿酸盐转运蛋白1在高尿酸血症/痛风中的研究进展. 医学综述, 2016, 22(6): 1070-1073
- [11] Zhang Y, Tan X, Lin Z, et al. Fucoidan from *Laminaria japonica* inhibits expression of GLUT9 and URAT1 via PI3K/Akt, JNK and NF- κ B pathways in uric acid-exposed HK-2 cells. *Mar Drugs*, 2021, 19(5): 238
- [12] Tátrai P, Erdő F, Dörnyei G, et al. Modulation of urate transport by drugs. *Pharmaceutics*, 2021, 13(6): 899
- [13] Yuan Q, Cheng Y, Sheng R, et al. A brief review of natural products with urate transporter 1 inhibition for the treatment of hyperuricemia. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1-16
- [14] Wu S, Li C, Li Y, et al. SLC2A9 rs16890979 reduces uric acid absorption by kidney organoids. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 11: 1268226
- [15] Lüscher BP, Albrecht C, Stieger B, et al. Glucose transporter 9 (GLUT9) plays an important role in the placental uric acid transport system. *Cells*, 2022, 11(4): 633
- [16] DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, et al. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 4642
- [17] Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans. *PLoS Med*,

- 2008, 5(10): e197
- [18] Toyoda Y, Takada T, Miyata H, et al. Identification of GLUT12/SLC2A12 as a urate transporter that regulates the blood urate level in hyperuricemia model mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(31): 18175-18177
- [19] Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, et al. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol Rev*, 2015, 95(1): 83-123
- [20] Lee W, Ha JM, Sugiyama Y. Post-translational regulation of the major drug transporters in the families of organic anion transporters and organic anion-transporting polypeptides. *J Biol Chem*, 2020, 295(50): 17349-17364
- [21] Zhang J, Wang H, Fan Y, et al. Regulation of organic anion transporters: role in physiology, pathophysiology, and drug elimination. *Pharmacol Ther*, 2021, 217: 107647
- [22] Bahn A, Hagos Y, Reuter S, et al. Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10 (SLC22A13). *J Biol Chem*, 2008, 283(24): 16332-16341
- [23] Xu X, Li C, Zhou P, et al. Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharm Biol*, 2016, 54(12): 3151-3155
- [24] 杨丽娟, 董秋梅, 吴昊. ABCG2和SLC2A9在高尿酸血症和痛风发病中作用的研究进展. *基础医学与临床*, 2023, 43(9): 1467-1471
- [25] Kowal J, Ni D, Jackson SM, et al. Structural basis of drug recognition by the multidrug transporter ABCG2. *J Mol Biol*, 2021, 433(13): 166980
- [26] Ohashi Y, Kuriyama S, Nakano T, et al. Urate transporter ABCG2 function and asymptomatic hyperuricemia: a retrospective cohort study of CKD progression. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(2): 134-144.e1
- [27] Eckenstaler R, Benndorf RA. The role of ABCG2 in the pathogenesis of primary hyperuricemia and gout—an update. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6678
- [28] Zhang Q, Fang H, Zhu Z. NRBP1 modulates uric acid transporter ABCG2 expression by activating the Wnt/ β -catenin pathway in HK-2 cells. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2023, 43(2): 204-212
- [29] Liu L, Zhao T, Shan L, et al. Estradiol regulates intestinal ABCG2 to promote urate excretion via the PI3K/Akt pathway. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, 18(1): 63
- [30] Chen M, Lu X, Lu C, et al. Soluble uric acid increases PDZK1 and ABCG2 expression in human intestinal cell lines via the TLR4-NLRP3 inflammasome and PI3K/Akt signaling pathway. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 20
- [31] 张凯, 付冰冰, 孙晓鹏. 尿酸分泌相关转运蛋白研究进展. *中国医药科学*, 2020, 10(14): 40-43
- [32] 陆汝江, 李玲, 高丽辉. 有机阴离子转运蛋白在肾脏尿酸排泄中的作用研究进展. *国际药学研究杂志*, 2019, 46(6): 405-410
- [33] Nigam SK, Granados JC. OAT, OATP, and MRP drug transporters and the remote sensing and signaling theory. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2023, 63: 637-660
- [34] Granados JC, Nigam SK. Organic anion transporters in remote sensing and organ crosstalk. *Pharmacol Ther*, 2024, 263: 108723
- [35] Xu L, Shi Y, Zhuang S, et al. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 100852-100862
- [36] Bataille AM, Goldmeyer J, Renfro JL. Avian renal proximal tubule epithelium urate secretion is mediated by Mrp4. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295(6): R2024-R2033
- [37] Ristic B, Sivaprakasam S, Narayanan M, et al. Hereditary hemochromatosis disrupts uric acid homeostasis and causes hyperuricemia via altered expression/activity of xanthine oxidase and ABCG2. *Biochem J*, 2020, 477(8): 1499-1513
- [38] Sun H, Wu Y, Bian H, et al. Function of uric acid transporters and their inhibitors in hyperuricaemia. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 667753
- [39] Chiba T, Matsuo H, Kawamura Y, et al. NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal under-excretion gout. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(1): 281-287
- [40] 李慧娟, 刘德敏, 蒋玲雪, 等. 中医药调控痛风性肾病尿酸转运蛋白的肾保护机制研究. *中医药信息*, 2024, 41(5): 7-12,18
- [41] Li Y, Zhao Z, Luo J, et al. Apigenin ameliorates hyperuricemic nephropathy by inhibiting URAT1 and GLUT9 and relieving renal fibrosis via the Wnt/ β -catenin pathway. *Phytomedicine*, 2021, 87: 153585
- [42] Liu T, Gao H, Zhang Y, et al. Correction: Liu et al. apigenin ameliorates hyperuricemia and renal injury through regulation of uric acid metabolism and JAK2/STAT3 signaling pathway. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 16(6): 819
- [43] 邹家栋, 张苏州, 李彦科, 等. 车前子和车前草降尿酸作用比较研究. *甘肃科技纵横*, 2021, 50(8): 109-111
- [44] 胡庆庆. 虎杖抗高尿酸血症功能组分的分离鉴定及其机制研究[D]. 无锡: 江南大学, 2023
- [45] 徐晓敏, 李姗姗, 卢芳. 穿山龙复方水煎液对痛风性关节炎合并高尿酸血症诱导痛风性肾病大鼠肾脏的保护作用. *药物评价研究*, 2022, 45(4): 663-672
- [46] 曾少婕. 桑虎排酸祛浊方治疗高尿酸血症合并高脂血症(痰浊瘀阻型)的临床观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022
- [47] 余惠凡, 黄林生, 韩俊祥, 等. 木犀草素对高尿酸血症小鼠降尿酸作用及其机制研究. *时珍国医国药*, 2021, 32(5): 1071-1074
- [48] Lin Y, Liu PG, Liang WQ, et al. Luteolin-4'-O-glucoside and its aglycone, two major flavones of *Gnaphalium*

- affine* D. Don, resist hyperuricemia and acute gouty arthritis activity in animal models. *Phytomedicine*, 2018, 41: 54-61
- [49] 张蕾, 郝婧玮, 景云荣, 等. 紫苏叶对高尿酸血症模型小鼠的影响. *江苏农业科学*, 2020, 48(12): 156-159
- [50] 佟海宁, 陈素红, 方慧, 等. 复方菊明对高嘌呤饲料饲喂 SHR致高血压伴高尿酸血症模型大鼠降压作用的研究. *中国民族民间医药*, 2023, 32(15): 23-28
- [51] Chang YH, Chiang YF, Chen HY, et al. Anti-inflammatory and anti-hyperuricemic effects of chrysin on a high fructose corn syrup-induced hyperuricemia rat model via the amelioration of urate transporters and inhibition of NLRP3 inflammasome signaling pathway. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(4): 564
- [52] 尹铭珂, 李良, 吕耀中, 等. 木蝴蝶醇提物对高尿酸血症小鼠的降尿酸及肾保护作用. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(14): 57-63
- [53] 陈璇, 任泽明, 童晔玲, 等. 蜂胶配伍姜黄抗高尿酸血症实验研究. *新中医*, 2016, 48(02): 233-235
- [54] 陈海青, 周璇, 王秀秀. 槲皮素治疗高尿酸血症的机制研究. *光明中医*, 2019, 34(09): 1340-1344
- [55] 祖越, 李国栋, 张程亮, 等. 维药毛菊苣活性成分及其药理作用研究进展. *中药药理与临床*, 2021, 37(5): 229-234
- [56] 吴美音, 陈淑宁, 高洁, 等. 菊苣、葛根、桑叶配方对高尿酸合并关节炎小鼠的降尿酸和痛风性关节炎的干预效果. *食品工业科技*, 2020, 41(16): 308-313
- [57] 杨镜, 邵治国. 小柴胡汤治疗尿酸性肾病经验举隅. *光明中医*, 2024, 39(16): 3235-3237
- [58] 穆卡然·艾买江. 菊苣复方调控“肠-肾”轴抗高尿酸血症肾功能损伤机制研究[D]. 成都: 西南民族大学, 2023
- [59] Huang Y, Li C, Xu W, et al. Kaempferol attenuates hyperuricemia combined with gouty arthritis via urate transporters and NLRP3/NF- κ B pathway modulation. *iScience*, 2024, 27(11): 111186
- [60] Jiang S, Song D, Zhao H, et al. Bioactivity and component analysis of water extract of *Sophora japonica* against hyperuricemia by inhibiting xanthine oxidase activity. *Foods*, 2022, 11(23): 3772
- [61] 宋向飞, 雷雅坤, 刘宁, 等. 药食同源花叶类植物对高尿酸血症的疗效及机理研究进展. *华北农学报*, 2021, 36(S1): 195-201
- [62] 李桐, 梁宝月, 刘晗, 等. 葛根异黄酮抑制XOD和GLUT9分别发挥减少尿酸生成、促进尿酸排泄双重途径的机制. *海南医学院学报*, 2024, 30(2): 94-99
- [63] 宋纪显, 陈琦, 陈捷, 等. 葛根菊苣茯苓方对高尿酸血症大鼠的作用与机制研究. *中国中医基础医学杂志*, 2024, 30(3): 447-452
- [64] 陈巧, 曾嘉, 范少玲, 等. 葛根芩连汤加四妙丸联合黄连素治疗湿热型肥胖高尿酸血症的临床效果. *临床医学*, 2021, 41(5): 112-114
- [65] Chen Y, Zhao Z, Li Y, et al. Baicalein alleviates hyperuricemia by promoting uric acid excretion and inhibiting xanthine oxidase. *Phytomedicine*, 2021, 80: 153374
- [66] 张先恒, 刘健, 韩琦, 等. 黄芩清热除痹胶囊通过PTEN/PI3K/AKT信号通路改善痛风性关节炎大鼠的炎症反应及尿酸、脂质代谢失衡. *南方医科大学学报*, 2024, 44(8): 1450-1458
- [67] 杨宁, 梅莉芳, 黄煌. 黄煌应用柴胡类方治疗风湿病验案4则. *江苏中医药*, 2024, 56(11): 51-54
- [68] 刘佩, 史玉聪, 邓力, 等. 车前草治疗痛风及高尿酸血症机制探讨. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(10): 172-175
- [69] 钱永帅, 黄林生, 娄锐, 等. 蒙花苷体内外降尿酸作用及对高尿酸血症小鼠尿酸转运蛋白的影响. *中药药理与临床*, 2023, 39(02): 53-58
- [70] Yang B, Xin M, Liang S, et al. Naringenin ameliorates hyperuricemia by regulating renal uric acid excretion via the PI3K/AKT signaling pathway and renal inflammation through the NF- κ B signaling pathway. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(3): 1434-1446
- [71] 李琪, 幸鸿雁, 李伟坤, 等. 秦艽根和玉米须提取物对高尿酸血症大鼠的治疗效果研究. *生物化工*, 2024, 10(3): 54-56,60
- [72] 金伟丽. 菝葜中黄嘌呤氧化酶抑制剂的筛选、结构鉴定及其抑制机理初探[D]. 南昌: 江西农业大学, 2018
- [73] Liu S, Yuan Y, Zhou Y, et al. Phloretin attenuates hyperuricemia-induced endothelial dysfunction through co-inhibiting inflammation and GLUT 9-mediated uric acid uptake. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(10): 2553-2562
- [74] Chen D, Jiang C, Lu H. Study on the mechanism of *Phellinus igniarius* total flavonoids in reducing uric acid and protecting uric acid renal injury *in vitro*. *Heliyon*, 2023, 9(1): e12979
- [75] 李佳川, 李思颖. 基于分子对接技术的藤茶总黄酮对高尿酸血症肾功能损伤保护机制研究. *中草药*, 2021, 52(3): 727-735
- [76] 白莉, 刘广运, 张晓萍, 等. 牡丹花总黄酮对高尿酸血症大鼠降尿酸作用. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(18): 38-45
- [77] 黄宇涵, 徐莎, 房伟, 等. 玉米须总黄酮抗大鼠高尿酸血症及肾脏保护作用. *郑州大学学报(医学版)*, 2024, 59(1): 45-50
- [78] 党院霞, 梁丹灵, 周欣欣, 等. 基于分子对接技术的桑白皮总黄酮对高脂血症并高尿酸血症大鼠肾保护作用研究. *中草药*, 2019, 50(5): 1175-1181