

· 综 述 ·

单味中药降尿酸作用机制概述[※]

● 魏志林¹ 张 杰¹ 李华南^{2▲} 吴剑锋² 刘永乾³ 顾 兵⁴

摘 要 降尿酸是治疗痛风和高尿酸血症的基本方法,目前降尿酸作用途径主要是通过抑制黄嘌呤氧化酶、腺苷脱氨酶等合成酶的活性,或(且)影响肾脏尿酸转运蛋白(OAT1、OAT3、URAT1、GLUT9)等的表达,进而降低尿酸的水平。由于中药治疗高尿酸血症及痛风的作用机制尚不明确,因此本文通过检索中国知网、维普、万方、PubMed、Embase 等数据库,对相关文献进行筛选,总结了具有明确降尿酸作用机制的单味中药,并进行功效归类,有助于对其作用机制进一步研究,为防治痛风和高尿酸血症提供更可靠、更安全的中医治疗依据。

关键词 痛风;高尿酸血症;降尿酸;中药;作用机制

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是体内嘌呤代谢紊乱和尿酸排泄减少引起的以细胞外液尿酸盐异常、血清尿酸升高为特征的临床疾病^[1],嘌呤代谢异常引起的高尿酸血症与脂质代谢异常也密切相关^[2],在关节或组织发生急性炎症,则形成痛风。痛风(gouty arthritis, GA)是一种对尿酸单钠(Monosodium urate, MSU)晶体形成的反应而引起的炎症性关节炎^[3],其主要的产生机制是嘌呤代谢障碍和尿酸排泄减少,临床表现为关节红、肿、热、痛等症状及痛风石的形成,严重者则导致关节畸形、肾衰竭等后果。痛风和高尿酸血症的发病率随着时代的发展年年攀升,可能归因于多种因素,包括饮食、生活方式及药物使用的增加等

等,据数据显示,2017 年全球痛风患者估计为 744 万例(发病率 0.097%)^[4-5]。目前由于西药治疗的不良反应较明显,不能长期服用,而中药可以避免西药的一些缺点,所以中药逐渐成为研究者及临床医师研究的热点。本文主要摘述经实验证明具有降尿酸及明确作用机制的单味中药,并根据第十版《中药学》的功效进行分类,为临床提供更多更可靠的中药药物选择。

1 抑制黄嘌呤氧化酶等尿酸合成酶活性的单味中药

黄嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase, XOD)是一种多功能的钼黄素蛋白,诱导次黄嘌呤和黄嘌呤产生尿酸^[6]。在尿酸合成途径中,黄嘌呤氧化酶和腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)是影响尿酸生成的关键酶^[7],抑制尿酸生成是治疗痛风和高尿酸血症的重要途径。

1.1 清热药(如:栀子、马齿苋、生地黄、牡丹皮) 朱继孝等^[8]发现栀子提取物中的栀子苷和西红花苷-1 可以抑制细胞 XOD 的活性,进而降低血尿酸的浓度。马齿苋的甲醇提取物通过抑制肝脏 XOD 和黄嘌呤脱氢酶(Xanthine dehydrogenase, XDH)的活性来降低尿酸的作用^[9]。生地黄提取物(梓醇含量≥94.8%)能降低血尿酸水平,主要是抑制 XOD 及 ADA 的活性^[10]。牡丹皮的甲醇提取物对 XOD 具有较强的抑制作用^[11]。

1.2 利水渗湿药或解表药(如:泽泻、紫苏) 汪锦飘

※基金项目 国家中医药管理局第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目[No. 国中医药人教发(2017)24号];国家自然科学基金项目(No. 82060871; No. 81860857);江西省自然科学基金项目(No. 20202BAB206071);江西省教育厅科技技术研究项目(No. GJJ190582);江西中医药大学 2021 年大学生创新创业训练计划项目(No. 202110412138)

▲通讯作者 李华南,女,医学博士,副教授,主任中医师。研究方向:骨科慢性病的现代中医药诊治。E-mail: lihuanan1974@126.com

• 作者单位 1. 深圳平乐骨伤科医院(深圳市坪山区中医院)(广东 深圳 518001); 2. 江西中医药大学附属医院(江西 南昌 330006); 3. 江西中医药大学临床医学院(江西 南昌 330006); 4. 江西科技师范大学(江西 南昌 330006)

等^[12]采用泽泻乙醇提取物对氧嗪酸钾造模的大鼠进行实验,发现其能抑制肝脏 XOD 的活性进而降低血尿酸。紫苏提取物中的芹菜素、4',5,7-三甲氧基黄酮和木犀草素能通过抑制 XOD 的活性,从而降低血尿酸的浓度^[13]。

1.3 活血药(如:川芎、丹参) 川芎的甲醇提取物对 XOD 具有较强的抑制作用^[11]。Kim J K 等^[14]经动物造模实验研究发现丹参提取物能够抑制 XOD 的活性来降低血尿酸水平。

1.4 温里药(如:吴茱萸、茴香) 如呼梅等^[15]提取吴茱萸中的吴茱萸碱对已造模好的高尿酸血症鹤鹑进行实验,研究发现高剂量的吴茱萸碱可以抑制 XOD 和鸟嘌呤脱氨酶(guanine deaminase, GD)的活性,进而影响血尿酸水平。茴香中的有效成分黄酮苷类如槲皮苷、槲皮素-4'-O-β-D-葡萄糖苷、芹菜素-6-O-β-D-芦丁糖苷能抑制 XOD 的活性,进而降低血尿酸^[16]。

1.5 补虚药(如:龙眼) 龙眼的乙酰乙酯提取物中的有效成分原花青素 A2 和乙酰基香叶素 A 对 XOD 的活性具有明显的抑制作用^[17],进而降低尿酸的水平,可以作为降尿酸药物的最新研究。

2 影响肾脏尿酸转运蛋白表达的单味中药

人体内大部分的尿酸盐是从肾脏代谢排出,多种尿酸转运蛋白参与肾脏中近曲小管尿酸转运的过程,所以促尿酸排泄的药物把影响尿酸重吸收和分泌的尿酸转运蛋白作为主要的作用靶点。尿酸转运蛋白主要分两类:一类是促进尿酸盐重吸收,如尿酸盐阴离子转运体 1(Urate anion transporter 1, URAT1)、有机阴离子转运体 4(Organic anion transporter 4, OAT4)及葡萄糖转运体 9(Glucose transporter 9, GLUT9);另一类是促进尿酸排泄转运体,如有机阴离子转运蛋白 1(organic anion transporter 1, OAT1)、有机阴离子转运蛋白 3(organic anion transporter 3, OAT3)、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2(adenosine triphosphate-binding cassette transporter protein G2, ABCG2)等。通常 URAT1 和 OAT1、OAT3 一起,似乎是调节肾脏尿酸盐处理的主要转运蛋白^[18]。了解这些转运蛋白,对中药作用机制的研究也更具有价值。

2.1 清热药或止咳平喘药(如:秦皮、桑白皮) Zhou Y 等^[19]通过动物造模实验,建立次黄嘌呤与草酸钾结合的高尿酸血症大鼠模型,使用化学仪器分析研究发

现秦皮通过下调尿酸重吸收的 URAT1 和 GLUT9 的蛋白质和 mRNA 水平,提高血肌酐(Serum creatinine, SCr)和尿素氮((Blood Urea Nitrogen, BUN)水平,降低尿肌酐(Urine Creatinine, UCr)、血尿酸(Serum uric acid, SUA)和尿酸水平,从而缓解高尿酸血症及改善肾脏病变。桑白皮总黄酮提取物中的桑辛素及尿酸相关基因具有降低血尿酸水平和保护肾脏的作用,机制是通过降低白细胞介素 6(Interleukin-6, IL-6)、血清肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)、URAT1 mRNA 的表达,升高 OAT1 mRNA 的表达^[20]。

2.2 补虚药(如:山药、杜仲) Zhu L 等^[21]从山药中提取生物活性成分皂苷对由腺嘌呤和乙胺丁醇联合给药建立的慢性高尿酸血症小鼠模型进行实验,发现其不仅通过降低肾脏中 URAT1 mRNA、URAT1 和 GLUT9 蛋白的表达,并且升高 OAT1 和 OAT3 的蛋白表达,从而降低血尿酸。杜仲皮中的乙醇提取物能通过提高肾脏中 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 表达,降低了 URAT1 和 GLUT9 的 mRNA 水平,进而降低尿酸的水平和改善 HUA 的症状^[22]。

3 具有双重降尿酸作用的单味中药

有些中药不仅能抑制尿酸的生成,还可以促进尿酸的排泄,进而具有双重降尿酸的作用,其机制是既能抑制 XOD 等合成酶的活性,又能影响尿酸转运蛋白的表达。

3.1 清热药或利水渗湿药(如:土茯苓、茯苓、虎杖) 丁瑞等^[23]经过实验研究表明土茯苓(主要化学成分为黄酮类、黄酮苷类等)可以降低血尿酸的水平,对肾脏的损伤也有一定的保护作用,作用机制主要为抑制肝脏中 XOD 的活性,并下调 URAT1 及 GLUT9 mRNA 的表达,降低白细胞介素 1B(Interleukin-1B, IL-1B)与 TNF-α 的表达。茯苓水提取物不仅对 XOD 的活性具有抑制作用,还能通过下调肾脏组织中的尿酸转运体 1 的表达,同时上调有机阴离子转运体 1 和有机阳离子转运体 2 的表达,进而降低尿酸^[24]。虎杖中的活性成分维氏罗杰氏菌能够降低促炎性细胞因子白细胞介素 1β(Interleukin-1β, IL-1β)、IL-6 和 TNF-α 的水平,降低肝脏中 XOD 的活性,降低肾脏中 URAT1 和 GLUT9 的蛋白表达和升高 OAT1 的蛋白表达^[25],进而保护肾功能。

3.2 活血药或补虚药(如:水蛭、绞股蓝) 刘喜华等^[26]采用水蛭中的水蛭素分别对次黄嘌呤诱导的痛风模型小鼠及氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症小鼠进行

实验,发现其能抑制 XOD 的活性及降低 GLUT9 的表达,从而降低小鼠的血尿酸水平。绞股蓝中提取的绞股蓝总皂甙能够抑制 XOD、ADA 及 XDH 的活性,并降低 URAT1 和 GLUT9 表达,升高 OAT1 在肾脏中的表达,从而降低血尿酸和促进尿酸的排泄^[27]。

4 小结与展望

临床上高尿酸血症早期一般无症状,随着年龄增大及血尿酸水平的上升,暴露于高尿酸的持续时间延长,最终易进展为痛风。据统计,临床上 5%~15% 的高尿酸血症可进展为痛风^[28]。痛风在中医学上属于“痹证”“历节”“热痹”等范畴^[29]。《格致余论》曰:“痛风者……寒凉外搏,热血得寒,汗浊凝滞,所以作痛,夜则痛甚,行于阳也。”说明外因在致病过程中的重要性。《类证治裁》曰:“掣者为寒,肿者为湿,汗者为风,三气入于经络,营卫不行,正邪交战,故痛不止。”其阐释了风、寒、湿三气对机体造成的影响。现代医家对痛风的病因病机进行了更深入的探讨并进行了详细补充,根据“急则治其标,缓则治其本”的治疗原则^[30],将痛风分为急性期和间歇期,急性期多以湿热为主,可伴痰瘀互结,间歇期主要为肝脾肾不足^[31]。但痛风以急性期多见^[32],故其主要的治法为清热燥湿、泻火解毒,主要的治疗药物为清热利湿药及清热解毒药^[33]。

本研究的单味中药也趋向于清热解暑、祛湿、利水渗湿和活血类药物,说明在临床上这类中药对 GA 及 HUA 治疗有较好的效果,契合其病机。研究发现,降尿酸中药多数含生物碱类、黄酮类、皂苷类等活性成分,其主要作用机制是通过抑制 XOD 等尿酸合成相关酶的活性,进而减少尿酸的生成,且(或)影响肾脏中 OAT1 和 OAT3 的 mRNA 表达等促进尿酸的排泄,降低 URAT1 和 GLUT9 的 mRNA 等的表达,进而减少尿酸的重吸收,此类中药值得进一步深入研究。中药相对于常用的西药来说,具有不良反应少的优势,甚至对肾脏具有保护的作用,但是目前对于中药在高尿酸血症及痛风疾病中的研究尚未成熟,对具有止咳化痰、补益肝肾、补益脾胃等作用的药物的研究相对较少,现有的研究不能完全验证中医治疗 GA 及 HUA 的理论,针对这样的问题,可以结合生物信息学方法,专门对未开发或研究较少的中药进行实验研究。

总体而言,基于中药成分多、功效多的特点,中药可以为防治 GA 及 HUA 提供多方面、多角度的治疗方案,进一步实现有效防治 GA 及 HUA 的发生发展。

参考文献

- [1] 都兴范,孟楠,李亚洁,等.柞蚕蛹虫草代谢物组分分析及对高尿酸血症的作用[J].菌物学报,2021,40(1):1-9.
- [2] ZHANG S,ZHUANG J,YUE G,et al.Lipidomics to investigate the pharmacologic mechanisms of ginkgo folium in the hyperuricemic rat model[J].J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2017,1060:407-415.
- [3] LI Q,LI X,WANG J, et al.Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: a systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements[J].BMJ Open,2019,9(8):e26677.
- [4] DEHLIN MATS,JACOBSSON LENNART,RODDY EDWARD.Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors[J].Nature Reviews Rheumatology,2020,16(7):380-390.
- [5] MATTIUZZI CAMILLA,LIPPI GIUSEPPE.Recent updates on worldwide gout epidemiology[J].Clinical Rheumatology,2020,39(4):1061-1063.
- [6] OJHA R,SINGH J,OJHA A,et al.An updated patent review: xanthine oxidase inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout (2011-2015) [J].Expert Opin Ther Pat,2017,27(3):311-345.
- [7] DALBETH N,STAMP L.Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system[J].Ann Rheum Dis,2014,73(9):1598-1600.
- [8] 朱继孝,李雪激,曾金祥,等.栀子中有效成分对 A549 细胞 XOD 活性及其 mRNA 表达的影响研究[J].中医药通报,2015,14(1):65-68.
- [9] CHENG LC,MURUGAIYAH V,CHAN KL.Flavonoids and phenylethanoid glycosides from Lippia nodiflora as promising antihyperuricemic agents and elucidation of their mechanism of action[J].J Ethnopharmacol,2015,176:485-493.
- [10] 刘静,刘梅,杨波,等.地黄提取物对高尿酸血症小鼠的影响[J].中国药物应用与监测,2015,12(6):347-350.
- [11] 许洪波,周瑞,谢培,等.27 种中草药的黄嘌呤氧化酶抑制活性筛选[J].时珍国医国药,2017,28(3):547-548.
- [12] 汪锦飘,刘永茂,何志超,等.泽泻乙醇提取物对氧嘌呤盐致大鼠高尿酸血症模型的影响[J].中成药,2017,39(3):605-608.
- [13] WANG Z,KWON SH,HWANG SH,et al.Competitive binding experiments can reduce the false positive results of affinity-based ultrafiltration-HPLC: A case study for identification of potent xanthine oxidase inhibitors from Perilla frutescens extract[J].J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2017,1048:30-37.
- [14] J-K KIM,KIM W-J,HYUN J-M,et al.Salvia plebeia Extract Inhibits Xanthine Oxidase Activity In Vitro and Reduces Serum Uric Acid in an Animal Model of Hyperuricemia[J].Planta Med,2017,83(17):1335-1341.
- [15] 呼梅,刘金伟,宋英,等.吴茱萸碱对鹌鹑高尿酸血症的影响研究[J].中药药理与临床,2014,30(5):38-40.
- [16] 杨德俊,姚香草,许重远,等.红茴香小分子化合物降尿酸活性及 ADMET 性质的分子对接[J].中国临床药理学杂志,2018,34(23):2750-2752.
- [17] SHEUS-Y,FU Y-T,HUANG W-D,et al.Evaluation of Xanthine Oxidase Inhibitory Potential and In vivo Hypouricemic Activity of Dimocarpus longan Lour. Extracts[J].Pharmacogn Mag,2016,12(Suppl 2):206-212.
- [18] NIGAMS-K,BHATNAGAR V.The systems biology of uric acid transporters:the role of remote sensing and signaling[J].Curr Opin Nephrol Hypertens,2018,27(4):305-313.

[19] ZHOU Y, ZHANG X, LI C, et al. Research on the pharmacodynamics and mechanism of Fraxini Cortex on hyperuricemia based on the regulation of URAT1 and GLUT9[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:434-442.

[20] 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[J]. *中草药*, 2019, 50(5): 1175-1181.

[21] ZHU L, DONG Y, NA S, et al. Saponins extracted from *Dioscorea collettii* rhizomes regulate the expression of urate transporters in chronic hyperuricemic rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93:88-94.

[22] FANG C, CHEN L, HE M, et al. Molecular mechanistic insight into the anti-hyperuricemic effect of *Eucommia ulmoides* in mice and rats[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1):112-119.

[23] 丁 瑞, 洪 权, 耿晓东, 等. 土茯苓治疗小鼠高尿酸血症的机制研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(2):97-100.

[24] 张双金, 周 燕, 魏玉辉, 等. 茯苓水提取物对高尿酸血症大鼠 rURAT1 rOAT1 和 rOCT2 表达的影响[J]. *西部医学*, 2016, 28(12):1648-1651.

[25] SU Q, SU H, NONG Z, et al. Hypouricemic and Nephroprotective Effects of an Active Fraction from *Polyrhachis Vicina* Roger On Potassium Oxonate-Induced Hyperuricemia in Rats[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(1):220-233.

[26] 刘喜华, 赵应学, 周元明, 等. 水蛭素抗痛风作用及其机制研究[J]. *中草药*, 2018, 49(6): 1365-1370.

[27] PANG M, FANG Y, CHEN S, et al. Gypenosides Inhibits Xanthine Oxidoreductase and Ameliorates Urate Excretion in Hyperuricemic Rats Induced by High Cholesterol and High Fat Food (Lipid Emulsion)[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:1129-1140.

[28] 葛均波, 徐永健. *内科学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:790-794

[29] 陈 琳, 周 静, 马武开, 等. 中医治疗痛风性关节炎的研究进展[J]. *风湿病与关节炎*, 2020, 9(5):73-76.

[30] 谢招虎, 解 静, 李兆福, 等. 痛风性肾病中西医结合治疗研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(12):2937-2940.

[31] 丁明辉, 王玉天, 朱跃兰. 从湿瘀论治痛风经验[J]. *环球中医药*, 2019, 12(10):1519-1521.

[32] 韩世范, 曹 妍, 贾小越, 等. 中医治疗脾肾两虚型痛风的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(21):3355-3356.

[33] 李君霞, 王茂杰, 黄闰月, 等. 痛风中医证型的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(12):2956-2958.

(收稿日期: 2020-11-25)
(本文编辑: 蒋艺芬)

(上接第 68 页)

以期未来可将这一治疗手段应用于急性脑梗死的抢救治疗中。笔者团队将在后续的研究中探索相关机制, 如电针联合再灌注如何通过钙超载、炎症、氧化应激等途径改善缺血性脑梗死的神经元凋亡。

参考文献

[1] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204):1145-1158.

[2] SESHADRI S, BEISER A, KELLY-HAYES M, et al. The lifetime risk of stroke: Estimates from the Framingham study. *Stroke*, 2006, 37(2):345-350.

[3] EMBERSON J, LEES KR, LYDEN P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 384:1929-1935.

[4] LONGAEZ, WEINSTEINPR, CARLSONS, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniotomy in rats[J]. *Stroke*, 1989, 20(1):84-91.

[5] 郭 义. *实验针灸学*[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008:414-417.

[6] ZAUSINGER S, HUNGERHUBER E, BAETHMANN A, et al. Neurological impairment in rats after transient middle cerebral artery occlusion: a comparative study under various treatment paradigms[J]. *Brain Res*, 2000, 863:94-105.

[7] SHEN PF, KONG L, NI LW, et al. Acupuncture intervention in ischemic stroke: a randomized controlled prospective study[J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(4):685-93.

[8] 牟 蛟, 傅立新, 卢引明, 等. 醒脑开窍针刺法配合语言康复治疗脑梗死致运动性失语 30 例临床观察[J]. *中医杂志*, 2010, 51(5):428-431.

[9] 倪丽伟, 申鹏飞, 张智龙, 等. “醒脑开窍”与非经非穴针刺对脑梗塞急性期神经功能影响的多中心随机对照研究[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(5):894-897.

[10] 熊 杰, 陶 盟, 张果忠, 等. 应用醒脑开窍针刺法对急性脑梗死超早期患者神经功能缺损的影响[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(37):4-5.

[11] WANG C, WU Z, LI N, et al. Clinical curative effect of electric acupuncture on acute cerebral infarction: a randomized controlled multicenter trial [J]. *J Tradit Chin Med*, 2014, 34(6):635-640.

[12] MAN SC, HUNG BH, NG RM, et al. A pilot controlled trial of a combination of dense cranial electroacupuncture stimulation and body acupuncture for post-stroke depression[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14:255.

[13] ZHANG H, KANG T, LI L, et al. Electroacupuncture reduces hemiplegia following acute middle cerebral artery infarction with alteration of serum NSE, S-100B and endothelin[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(3): 216-221.

[14] YU KW, LIN CL, HUNG CC, et al. Effects of electroacupuncture on recent stroke inpatients with incomplete bladder emptying: a preliminary study[J]. *Clin Interv Aging*, 2012, 7:469-474.

[15] HSING WT, IMAMURA M, WEAVER K, et al. Clinical effects of scalp electrical acupuncture in stroke: a sham-controlled randomized clinical trial[J]. *J Altern Complement Med*, 2012, 18(4):341-346.

[16] HSIEH RL, WANG LY, LEE WC. Additional therapeutic effects of electroacupuncture in conjunction with conventional rehabilitation for patients with first-ever ischaemic stroke[J]. *J Rehabil Med*, 2007, 39(3):205-211.

(收稿日期: 2021-07-02)
(本文编辑: 黄明愉)