

## · 实验研究 ·

基于肠道尿酸转运体探讨土藤草汤对高尿酸血症模型大鼠降尿酸的作用机制<sup>※</sup>王雪敏<sup>1</sup> 黄淑琼<sup>1</sup> 廖 钰<sup>1</sup> 卢澄仪<sup>1</sup> 杨雅岚<sup>1</sup> 杨 岚<sup>1</sup> 徐林锦<sup>1</sup> 覃秋福<sup>1</sup> 卜祥伟<sup>2▲</sup>

**摘要 目的:**通过观察土藤草汤对高尿酸血症模型大鼠肠道尿酸转运体的影响,探讨土藤草汤治疗高尿酸血症的机制。**方法:**将30只雄性SD大鼠随机分为正常对照组、模型组、阳性药组、土藤草汤高剂量组、土藤草汤低剂量组,除正常对照组外,其他组用腺嘌呤和酵母建立高尿酸血症模型;正常对照组及模型组每日予蒸馏水10 mL·kg<sup>-1</sup>灌胃,阳性药组每日予别嘌醇23.33 mg·kg<sup>-1</sup>灌胃,土藤草汤高剂量组、土藤草汤低剂量组每日分别按22.4 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、11.2 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃给予土藤草汤,连续干预4 w,分别在治疗前、治疗3 w、4 w后称量各组大鼠体质量,进行大鼠眼眶内眦静脉取血检测血尿酸水平,并在治疗4 w后摘取十二指肠检测各组大鼠的肠道尿酸盐转运体(UAT)和浓度型核苷转运体(CNTs)中CNT2的信使核糖核酸(mRNA)转录水平。**结果:**治疗前,与正常组比较,模型组及各治疗组尿酸水平明显升高( $P<0.05$ ),提示造模成功;与正常组比较,治疗3 w、4 w后模型组血尿酸水平明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );与模型组比较,各治疗组治疗4 w尿酸水平明显降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。与正常对照组比较,模型组CNT2 mRNA转录水平显著升高( $P<0.01$ ),UAT mRNA转录水平显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,各治疗组CNT2 mRNA转录水平明显降低( $P<0.01$ ),UAT mRNA转录水平明显升高( $P<0.01$ )。**结论:**土藤草汤可显著降低HUA模型大鼠血尿酸水平,其作用机制可能与其作用于肠道尿酸转运体CNT2和UAT两个靶点有关,即有效抑制HUA大鼠肠道尿酸转运体CNT2的mRNA转录表达而减少嘌呤核苷酸在肠道的重吸收,提高HUA大鼠肠道尿酸转运体UAT的mRNA转录表达而增加尿酸随尿液排出。

**关键词** 高尿酸血症;土藤草汤;肠道尿酸转运体;CNT2;UAT

高尿酸血症(hypemricemia, HUA)是嘌呤代谢紊乱引起的代谢异常综合征。日常饮食下,非同日2次血尿酸水平 $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ 即可诊断为HUA<sup>[1]</sup>。其主要危害为可引发痛风性关节炎及尿酸性肾病。随着社会发展,人们生活方式及饮食结构改变,我国HUA的患病率逐年增高,并呈年轻化趋势,已成为仅次于糖尿病的第二大代谢性疾病<sup>[2]</sup>。随其发病率的升高,HUA给越来越多人带来生活困扰。

尿酸需要依赖尿酸转运体通过细胞膜,故尿酸转运体表达异常可导致血尿酸(serum Uric Acid, sUA)升高,继而引发HUA。在机体sUA水平的稳态调节中,

尿酸转运体发挥重要作用。目前,西医学临床常用的降尿酸药有抑制尿酸生成药和促进尿酸排泄药两大类,由于药物品种相对较少,且可伴肝肾毒性、严重过敏反应等不良反应,临床治疗有局限性。土藤草汤是孟凤仙教授的经验方<sup>[3]</sup>,由土茯苓、虎杖、忍冬藤、大血藤、金钱草、黄柏、没药、白芷等中药组成,具有清热解毒、利湿泻浊、荡涤痰瘀的作用,对高尿酸血症具有较好的疗效。研究显示,传统中药及复方有明确的降尿酸作用,临床治疗HUA有一定优势,但由于其作用机制复杂,临床推广应用受限。因此,深入研究中医药治疗HUA的机制具有重要意义。

## 1 材料

**1.1 实验动物** 雄性SPF级SD大鼠30只,体质量(200±10)g,购自厦门大学实验动物中心,实验动物生产许可证号:SCXK(闽)2018-0003。所有大鼠饲养于厦门大学实验动物中心屏障环境,环境温度22~

※基金项目 厦门大学“大学生创新创业训练计划”校级创新训练项目(No.2021X1074)

▲通信作者 卜祥伟,男,主治医师,医学博士。研究方向:中医药防治内分泌代谢病的临床及基础研究。E-mail:bxw@xmu.edu.cn

·作者单位 1.厦门大学医学院(福建 厦门 361102);2.中国中医科学院广安门医院(北京 100053)

24 °C,湿度 50% ~ 60%。

### 1.2 药物及试剂

1.2.1 药物 土藤草汤药物组成:虎杖 100 g,土茯苓 100 g,忍冬藤 150 g,大血藤 50 g,金钱草 50 g,黄柏 50 g,没药 50 g,白芷 50 g。一煎加水 4000 mL 浸泡 10 min,武火煮沸后文火煮 40 min 过滤取药液;二煎加水 3000 mL,武火煮沸后文火再煮 30 min 过滤取药液;将两次药液混合后浓缩蒸馏成 250 mL。

别嘌醇片(0.01 g/粒,批号:20200802,国药准字:H20033683),购自世贸天阶制药江苏有限责任公司。

1.2.2 试剂 腺嘌呤 Adenine,高纯 98%(LOT:S09S10D97125,上海源叶生物科技有限公司);酵母浸膏(批号:20200419,上海博微生物科技有限公司);鸡蛋黄粉(河南万邦实业有限公司);蔗糖(河南万邦实业有限公司);普通饲料购自厦门大学实验动物中心;水合氯醛(批号:20150303,国药集团化学试剂有限公司);尿酸试剂盒(批号:YX-W-A509,上海优选生物科技有限公司);30% 丙烯酰胺(批号:BL513B, Biosharp);十二烷基硫酸(批号:S8010, Solarbio);乙醇(批号:10009218,国药集团);RNA 提取试剂盒(批号:RN03,艾德莱生物技术有限公司);逆转录试剂盒(批号:FSQ-101, TOYOBO);Agarose(批号:1110GR100, Biofrox);50×TAE(批号:T1060-500, Solarbio);4S Green Plus Nucleic Acid [批号:EA26BA0029,生物工程(上海)股份有限公司];DNA polymerase(批号:AP231, TransStart);Trans2K Maker(批号:BM101, TransStart)。

1.3 主要仪器 Infinite M200 Pro 多功能酶标仪[帝肯(上海)贸易有限公司];水浴锅(厦门精艺兴业科技有限公司);电子天平(杭州友恒称重设备有限公司);微波炉(广东格兰仕微波炉电器制造有限公司);移液枪(Eppendorf);PH计(上海仪电科学仪器有限公司);振荡仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);离心机(SCILOGEX)。

## 2 方法

2.1 分组与造模 健康雄性SD大鼠30只,适应性喂养1 w。随机取6只大鼠作为正常对照组,正常喂养。剩余24只大鼠根据参考文献<sup>[4]</sup>并结合课题组前期实验研究进行造模,每日予腺嘌呤按 100 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>灌胃,同时配合 10% 酵母饲料喂养,连续 18 d。18 d后从大鼠眼眶内眦静脉取血检测 sUA 水平,结果显示 sUA 水平明显升高,与正常组比较差异具有统计学意

义(P<0.05),表明 HUA 模型大鼠造模成功。将造模成功大鼠随机抓取分组:模型组、阳性药组、土藤草汤高剂量组、土藤草汤低剂量组,每组 6 只。

2.2 药物干预 临床 60 kg 成人高尿酸血症患者每日常规服用 250 mg 别嘌醇,根据参考文献<sup>[5]</sup>并结合课题组前期实验研究进行给药,阳性药组及土藤草汤高、低剂量组给药剂量分别相当于临床 60 kg 成人每公斤体重日用量的 5.6、11.2、5.6 倍。故造模成功后,正常组及模型组每日予蒸馏水 10 mL·kg<sup>-1</sup>灌胃;阳性药组每日予别嘌醇 23.33 mg·kg<sup>-1</sup>灌胃;土藤草汤高剂量组、土藤草汤低剂量组分别按 22.4 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>、11.2 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>(按生药量计算)灌胃给予土藤草汤。各组大鼠每日灌胃 1 次,连续干预 4 w。

### 2.3 观察指标

2.3.1 体质量 分别在治疗前、治疗 3 w、4 w 后称量大鼠体质量。

2.3.2 sUA 水平 分别在治疗前、治疗 3 w、4 w 后进行大鼠眼眶内眦静脉取血,采用全自动生化仪检测大鼠 sUA 水平。

2.3.3 肠道尿酸转运体 UAT、CNT2 mRNA 转录水平 干预 4 w 后,处死大鼠,摘取十二指肠,采用 Real-Time PCR 技术检测大鼠小肠组织尿酸盐转运体(human urate transporter, UAT)和浓度型核苷转运体(concentrative nucleoside transporter, CNTs)中 CNT2 的信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)。

2.4 统计分析 所有数据以平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用单因素方差分析,以 P<0.05 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

3.1 各组大鼠一般情况 各组大鼠毛发光泽度正常,排便正常,活动无异常,未出现打架、撕咬等情况。

3.2 土藤草汤对大鼠体质量的影响 正常对照组大鼠的体质量稳步增加;与正常对照组比较,模型组及各治疗组体质量较轻,生长速度较缓。见表 1。

表 1 土藤草汤对大鼠体质量的影响( $\bar{x} \pm s, g$ )

组别	治疗前	治疗 3 w 后	治疗 4 w 后
正常对照组	245.17±7.00	336.50±11.59	399.50±25.63
模型组	220.67±20.96 <sup>#</sup>	290.83±16.41 <sup>##</sup>	372.83±32.31
阳性药组	249.83±7.68 <sup>**</sup>	271.67±20.05	355.00±14.63
土藤草汤高剂量组	242.33±6.38 <sup>*</sup>	297.00±25.93	329.67±50.23
土藤草汤低剂量组	246.33±11.02	277.33±31.21	343.00±35.17

注:与正常对照组比较,<sup>#</sup>P<0.05,<sup>##</sup>P<0.01;与模型组比较,<sup>\*</sup>P<0.05,<sup>\*\*</sup>P<0.01

**3.3 土藤草汤对大鼠sUA水平的影响** 治疗前,与正常对照组比较,模型组及各治疗组sUA水平明显升高( $P<0.05$ ),说明HUA大鼠造模成功;与模型组比较,各治疗组sUA水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

与正常对照组比较,治疗3 w、4 w后模型组sUA水平明显升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );与模型组比较,各治疗组治疗4 w后sUA水平明显降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),且土藤草汤高剂量组的sUA水平明显低于土藤草汤低剂量组( $P<0.05$ )。见表2。

表2 土藤草汤对大鼠sUA水平的影响( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )

组别	治疗前	治疗3 w后	治疗4 w后
正常对照组	70.15±4.23	75.56±13.65	73.25±8.46
模型组	105.23±24.01 <sup>#</sup>	123.56±14.47 <sup>##</sup>	102.22±13.45 <sup>#</sup>
阳性药组	106.29±30.47 <sup>#</sup>	113.85±14.71	72.86±8.62 <sup>**▲</sup>
土藤草汤高剂量组	103.42±10.24 <sup>#</sup>	112.29±25.38	75.41±10.04 <sup>**▲</sup>
土藤草汤低剂量组	105.25±19.45 <sup>#</sup>	115.65±12.82	85.15±12.01 <sup>*</sup>

注:与正常对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与土藤草汤低剂量组比较,<sup>▲</sup> $P<0.05$

**3.4 土藤草汤对大鼠肠道尿酸转运体mRNA转录水平的影响** 与正常对照组比较,模型组CNT2 mRNA转录水平显著升高( $P<0.01$ ),UAT mRNA转录水平显著降低( $P<0.01$ )。与模型组比较,各治疗组CNT2 mRNA转录水平明显降低( $P<0.01$ ),UAT mRNA转录水平明显升高( $P<0.01$ ),且土藤草汤高剂量组对CNT2 mRNA、UAT mRNA转录水平的改善明显优于土藤草汤低剂量组( $P<0.05$ )。见表3。

表3 土藤草汤对大鼠肠道尿酸转运体mRNA转录水平的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CNT2	UAT
正常对照组	1.00±0.20	1.00±0.06
模型组	2.60±0.16 <sup>#</sup>	0.28±0.13 <sup>#</sup>
阳性药组	1.38±0.49 <sup>▲</sup>	0.76±0.11 <sup>▲</sup>
土藤草汤高剂量组	1.49±0.29 <sup>▲</sup>	0.62±0.10 <sup>▲</sup>
土藤草汤低剂量组	2.05±0.26 <sup>*</sup>	0.43±0.08 <sup>*</sup>

注:与正常对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P<0.01$ ;与土藤草汤低剂量组比较,<sup>▲</sup> $P<0.05$

## 4 讨论

HUA是嘌呤代谢异常引起血清尿酸水平过高的一类疾病。高血尿酸和尿酸盐沉积等因素诱发痛风急性炎症反应。尿酸是一种弱有机酸,作为人体嘌呤代谢的天然产物,约2/3源于内源性因素(如核酸分解代谢等),剩余1/3由所摄入的嘌呤含量丰富的食物生

成<sup>[6]</sup>。在人体的尿酸代谢中,尿酸约有2/3经肾脏途径排出,其余通过肠道等途径排出<sup>[7]</sup>。尿酸需要依赖尿酸转运体通过细胞膜,尿酸转运体表达异常可导致sUA升高,继而引发HUA。在机体sUA水平的稳态调节中,尿酸转运体发挥重要作用。目前已有研究表明,肾脏的URAT1、GLUT9、OAT4/10等尿酸重吸收转运蛋白,以及ABCG2、OAT1/3、MRP4、NPT1/4等尿酸分泌转运蛋白可调控尿酸重吸收与转运,从而有效降低sUA水平<sup>[8]</sup>。肾尿酸的重吸收主要由URAT1和GLUT9两个尿酸转运子介导。肾脏是目前公认的尿酸主要调节器官,治疗HUA及痛风主要聚焦于肝肾功能,临床用药多从肾脏的尿酸排泄入手,实际上肠道兼具调节尿酸生成和尿酸排泄的双重功能。尿酸从十二指肠、空肠到回肠呈现依次降低的高分布状态,正常大鼠sUA水平与肠道尿酸水平呈正相关,肠道中的总尿酸是血清中的2倍;尿酸从十二指肠到回肠末端碱性环境中被优选,经肠壁的合成和分泌及降解和重吸收后下消化道尿酸水平明显降低<sup>[9]</sup>。Yano等<sup>[10]</sup>发现,肠道是尿酸排泄的主要途径,回肠处尿酸转运蛋白ABCG2表达显著升高。Yun等<sup>[9]</sup>发现,肠道尿酸转运蛋白参与尿酸排泄,如GLUT9、UAT、URAT1、ABCG2等。因此本实验把焦点从肾脏调整转向于尚未被广泛关注的肠道尿酸转运体,进一步探究肠道降尿酸的机制。

本实验选用雄性SD大鼠,这是因为啮齿类动物具有与人类相似的生理、生化特性,选择雄性大鼠可避免雌性激素分泌波动对实验造成干扰<sup>[11]</sup>。药物干预造模中叠加使用腺嘌呤和酵母饲养复制HUA模型,增加尿酸前体物质和尿酸摄入以促进尿酸生成,该模型sUA稳定可持续且简便易于推广,联合造模具有缩短模型复制时间、降低模型动物的死亡率、延长模型维持时间的优势<sup>[4]</sup>。

肠道的尿酸盐转运蛋白与不以尿酸为底物的转运蛋白及相关支架蛋白共同参与维持机体尿酸的动态平衡。部分尿酸盐的转运蛋白在肠道表达,负责尿酸在肠道的转运。除此之外,小肠上皮细胞还分布着许多不以尿酸为底物的转运蛋白及相关支架蛋白<sup>[12]</sup>。目前已有广泛研究表明,ABCG2主要负责介导肠道尿酸排泄。CNT2属于浓缩型核苷转运蛋白(concentrative nucleoside transporter proteins, CNT)家族成员,由SLC22A8基因编码,主要表达于十二指肠、空肠、回肠上皮细胞顶膜<sup>[13]</sup>,以主动转运方式依赖Na<sup>+</sup>梯度,以核苷-钠离子1:1方式转运核苷酸及核苷酸类似物进入

细胞,是促进嘌呤和嘧啶核苷酸在肠吸收的主要蛋白<sup>[14]</sup>。富集型核苷转运蛋白CNT家族包括CNT1、CNT2和CNT3等,CNT1主要用于嘧啶核苷的转运,CNT2主要促进嘌呤核苷的转运,CNT3具有广泛的底物选择性<sup>[15]</sup>。嘌呤核苷的吸收转运是由表达于肠上皮细胞顶端膜的CNT尤其是CNT2吸收富集至肠上皮细胞内,再由表达于细胞基底膜侧的ENT顺浓度梯度扩散至体内入血的<sup>[16]</sup>。CNT2是肠道摄入嘌呤核苷的核心转运体,控制着尿酸生成的前体物质外源性嘌呤核苷的摄入<sup>[17]</sup>。小肠顶端膜的肠道浓度型核苷转运蛋白2(CNT2)主要将由食物摄入的嘌呤核苷酸吸收入血,随后嘌呤核苷酸在肝内黄嘌呤氧化酶作用下快速降解成终末产物尿酸。白云飞<sup>[16]</sup>通过实验发现,与正常组比较,模型组小肠CNT2的mRNA相对表达量增加,提示HUA模型大鼠HUA的发生与小肠CNT2 mRNA相对表达增加存在病理联系。周月等<sup>[18]</sup>采用分子对接技术虚拟筛选与hCNT2结合的菊苣小分子化合物,得到23个得分较高的化合物,表明肠道嘌呤转运蛋白可能是菊苣降尿酸的作用靶点。前期文献研究表明,CNT2表达增多与HUA的发生存在联系,而通过调节CNT2的表达可能降低sUA水平。本次实验发现,与正常对照组比较,模型组CNT2 mRNA转录水平显著升高( $P<0.01$ ),说明HUA大鼠的肠道中CNT2表达水平上升,嘌呤核苷酸在肠道重吸收入血增多,进而引发sUA水平升高。与模型组比较,土藤草汤高剂量组和低剂量组CNT2 mRNA转录水平明显降低( $P<0.01$ ),说明土藤草汤能够有效抑制HUA大鼠肠道尿酸转运体CNT2的mRNA转录表达,从而减少嘌呤核苷酸在肠道的吸收,进而在一定程度上降低HUA的sUA水平。且从CNT2的mRNA转录表达水平量比较可知,土藤草汤高剂量组抑制CNT2的mRNA转录表达的效果较土藤草汤低剂量组好。

尿酸盐为极性分子,不能自由通过细胞膜脂质双分子层,其重吸收与分泌依赖离子通道。尿酸转运蛋白UAT是一种特异性分泌型尿酸转运体,主要在肾脏和肠道表达。根据相关研究报道,尿酸盐转运体UAT为电压敏感性离子通道,贯穿于细胞膜的脂质双分子层中,胞浆外侧分布有尿酸盐转运体上的结合位点,且其第1、2跨膜螺旋之间有2个由6个氨基酸组成的肽链连接的 $\beta$ 片层,而尿酸盐的结合位点则是由第2、3跨膜 $\alpha$ -螺旋胞浆侧形成的发夹样结构<sup>[19]</sup>。UAT与半乳糖凝集素(Galectins)家族具有高度同源性,人galectin 9即hUAT,其mRNA在肠道表达也较为丰富,发挥

着与在肾脏相似的分泌功能,因此认为hUAT在调节全身尿酸盐的稳态中起重要作用<sup>[20]</sup>。研究<sup>[21-22]</sup>表明,UAT蛋白表达水平过低是原发性HUA的重要发病机制,肾近端小管上皮细胞内的尿酸盐50%由UAT介导分泌到管腔,经肾脏排出体外。肠道中30%的尿酸经肠黏膜上皮细胞UAT介导分泌至肠腔,再经细菌酶解后排出体外<sup>[23]</sup>。既往降尿酸机制的实验研究发现,苗药痛风停高剂量组可上调UAT基因表达来降尿酸<sup>[24]</sup>;咖啡酸可以上调UAT mRNA的转录水平,降低sUA水平<sup>[25]</sup>;与模型组相比,中药复方组能显著上调UAT蛋白和UAT的mRNA的表达量,增加尿酸排泄从而降低尿酸<sup>[26]</sup>。前期文献研究表明,UAT表达减少与HUA的发生存在一定的联系,通过上调UAT表达可降低sUA含量。本次实验发现,与正常对照组比较,模型组UAT mRNA转录水平显著降低( $P<0.01$ ),说明患有HUA大鼠的肠道中UAT表达水平下降,通过转运随尿液排出的尿酸减少,进而导致sUA水平升高。与模型组比较,土藤草汤高剂量组和低剂量组UAT mRNA转录水平明显升高( $P<0.01$ ),说明土藤草汤能够有效提高HUA大鼠肠道尿酸转运体UAT的mRNA转录表达,从而增加尿酸随尿液排出,进而在一定程度上降低HUA的sUA水平。且从UAT的mRNA转录表达水平量来看,土藤草汤高剂量组提高UAT的mRNA转录表达的效果较土藤草汤低剂量组好。

中医辨证将现代医学的HUA归类为“湿毒”“尿浊”“浊瘀”,伴发痛风则称“历节”“痹证”,病位在脾、肾、肝、肠等,围绕湿、毒、虚、瘀、热、浊发生病变。赵智强<sup>[27]</sup>认为,sUA升高及沉积多由饮食不节、脾胃运化失调、酿生湿浊痰饮所致,在间歇期多表现为脾肾不足、湿毒留恋,在急性发作期多表现为湿热瘀毒、留结筋骨,晚期多表现为痰浊瘀毒、蕴结成核,留著骨节。王雨等<sup>[28]</sup>则通过“肠-肾”途径,分别以健脾祛湿药菊苣、参苓白术散为示例药物,对其降尿酸、祛沉积的防治痛风病作用进行系统观察。针对HUA“浊”“毒”“瘀”“热”郁滞中下焦的核心病机特点,孟凤仙教授提出经验方土藤草汤<sup>[29]</sup>。方中土茯苓解毒除湿,通利关节;虎杖清热解毒,散瘀止痛,利湿化痰;忍冬藤疏风通络,清热解毒;大血藤活血通络,祛风败毒;金钱草清热解毒,散瘀利湿;黄柏泻火解毒,通利下焦湿热;没药善走脏腑经络,散瘀止痛;白芷燥湿排浊,祛风止痛。诸药配伍以达清热解毒、利湿泄浊、化痰通络的功效,使“浊”“毒”“瘀”“热”邪去正安。本实验发现,土藤草汤能够有效抑制HUA大鼠肠道尿酸转运体

CNT2的mRNA转录表达而减少嘌呤核苷酸在肠道的吸收,并有效提高HUA大鼠肠道尿酸转运体UAT的mRNA转录表达而增加尿酸随尿液排出。

综上所述,本研究以肠道尿酸转运体为切入点,通过观察土藤草汤干预后HUA大鼠肠道UAT、CNT2转录水平变化,探讨土藤草汤对HUA大鼠肠道尿酸转运体的影响。结果表明,土藤草汤可作用于转运体CNT2和UAT两个靶点,在减少肠道重吸收的同时增加尿酸排泄,从而降低血清中尿酸的含量。本实验证实了土藤草汤通过调节肠道尿酸转运体的表达改善尿酸排泄从而降低HUA模型大鼠sUA水平,为临床应用土藤草汤提供理论依据。

本实验有关肠道尿酸转运体UAT、CNT2的蛋白表达水平尚未探究,此外更多相关的肠道尿酸转运体以及尿酸转运机制和肠道的降尿酸机制仍需深入探讨。未来的研究需要以肠道为靶点,进一步寻找肠道尿酸转运蛋白的确切作用及机制,为HUA和痛风患者提供更为广泛有效的治疗方案。

### 参考文献

[1]中华医学会内分泌学会中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J].中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):1-13.  
 [2]高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组.中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J].中华内科杂志,2017,56(3):235-248.  
 [3]张红红,卜祥伟,张建萍,等.土藤草汤治疗热毒壅盛、瘀浊内阻型急性痛风性关节炎的效果[J].中国医药导报,2019,16(16):116-119.  
 [4]周子正,徐琳,高建东.高尿酸血症动物模型研究进展[J].医学综述,2020,26(8):1462-1466.  
 [5]沈志明.复方土藤草汤治疗慢性痛风及尿酸性肾损害的临床和实验研究[D].北京:北京中医药大学,2016.  
 [6]KANG D H, CHEN W. Uric acid and chronic kidney disease: new understanding of an old problem[J]. Semin Nephrol, 2011, 31(5): 447-452.  
 [7]王洁敏,顾乐怡.尿酸转运蛋白的基因组学及临床实验研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(7):650-653.  
 [8]辛家东,周嘉宝,吴志远,等.尿酸排泄及其相关转运蛋白在高尿酸血症中的研究进展[J].中国全科医学,2023,26(15):1916-1922.  
 [9]YUN Y, YIN H, GAO Z, et al. Intestinal tract is an important organ for lowering serum uric acid in rats [J]. PLoS One, 2017, 12 (12) : e0190194.  
 [10]YANO H, TAMURA Y, KOBAYASHI K, et al. Uric acid transporter ABCG2 is increased in the intestine of the 5/6 nephrectomy rat model of chronic kidney disease [J]. Clin Exp Nephrol, 2014, 18(1): 50-55.  
 [11]王琳,沈嘉艳,谢招虎,等.高尿酸血症动物模型研究进展[J].中国实验动物学报,2023,31(1):112-119.

[12]李秋睿,李玲,林华.肠道尿酸排泄及相关转运体的研究进展[J].国际药学研究杂志,2019,46(4):261-265.  
 [13]YONG T Q, CHEN S D, XIE Y Z, et al. Hypouricemic effects of ganoderma applanatum in hyperuricemia mice through OAT1 and GLUT9 [J]. Front Pharmacol, 2018, 8:996-1007.  
 [14]PASTOR-ANGLADA M, PEREZ-TORRAS S. Who is who in adenosine transport[J]. Front Pharmacol, 2018, 9:627-636.  
 [15]YAMAMURA T, NARUMI K, OHATA T, et al. Characterization of deoxyribonucleoside transport mediated by concentrative nucleoside transporters [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 558: 120-125.  
 [16]白云飞.基于肠道嘌呤转运蛋白CNT2探讨菊苣提取物降尿酸作用机制[D].北京:北京中医药大学,2018.  
 [17]TATANI K, HIRATOCHI M, SHIMIZU K, et al. Hyperuricemic effects of novel concentrative nucleoside transporter 2 inhibitors through suppressing intestinal absorption of purine nucleosides [J]. Eur J Pharmacol, 2012, 690(1/3):183.  
 [18]周月,张冰,林志健,等.基于分子对接技术虚拟筛选菊苣与肠道CNT2结合的化学成分研究[J].中国中药杂志,2016,41(21):3962-3967.  
 [19]LIPKOWITZ M S, LEAL-PINTO E, COHEN B E, et al. Galectin 9 is the sugar-regulated urate transporter/channel UAT [J]. Glycoconj J, 2004, 19(7/8/9): 491-498.  
 [20]朱立然,陈光亮.尿酸转运蛋白研究进展[J].中国临床药理学与治疗学,2012,17(11):1289-1294.  
 [21]LIU B R, PRITSKER K, FIRESTEIN G S, et al. TLR2 signaling in endothelial cells drives calcium pyrophosphate dihydrate and monosodium urate crystal-induced nitric oxide generation [J]. Immunol, 2005, 174(8): 5016-5023.  
 [22]ENOMOTO A, KIMURA H, CHAIROUNGDU A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels [J]. Nature, 2002, 417: 447-452.  
 [23]叶德邵,赵东宝.尿酸盐转运体在原发性高尿酸血症中的研究进展[J].中华风湿病学杂志,2012,16(4):271-273.  
 [24]曹跃朋,马武开,刘正奇,等.苗药痛风停汤对高尿酸血症大鼠降尿酸机制研究[J].世界中医药,2021,16(15):2240-2244.  
 [25]YIN WAN, WANGFEN, ZOUBIN, et al. Molecular mechanism underlying the ability of caffeic acid to decrease uric acid levels in hyperuricemia rats [J]. Journal of Functional Foods, 2019, 57: 150-156.  
 [26]刘涛.薏仁木瓜化浊汤对高尿酸血症小鼠的降尿酸作用及其机制研究[D].广州:广东药科大学,2020  
 [27]赵智强.略论痛风、高尿酸血症的中医病因病机与治疗[J].中医药学报,2009,37(5):46-47.  
 [28]王雨,褚梦真,李文静,等.基于“肠-肾”途径的健脾祛湿中药抗痛风病研究[J].世界中医药,2021,16(1):13-19.  
 [29]张承承,孟凤仙,卜祥伟,等.孟凤仙教授治疗痛风病的经验总结[J].中国医药导报,2019,16(22):123-125,130.

(收稿日期:2023-05-31)

(本文编辑:黄明愉)