

本文引用:李雅云,李艳,朱关保,吴正治,谢梦洲.基于代谢组学技术探讨除湿化浊降酸方对高尿酸血症小鼠的降尿酸作用机制[J].湖南中医药大学学报,2023,43(6):1006-1013.

基于代谢组学技术探讨除湿化浊降酸方对高尿酸血症小鼠的降尿酸作用机制

李雅云^{1,2},李艳³,朱关保³,吴正治^{3*},谢梦洲^{1,2*}

1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室,湖南长沙410208;
3.深圳大学第一附属医院,广东深圳518035

〔摘要〕目的 基于代谢组学技术探讨除湿化浊降酸方对高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)小鼠的降尿酸作用机制。方法 将32只雄性昆明小鼠随机分为正常组、模型组、除湿化浊降酸方组(中药组)、别嘌醇组,每组8只。除正常组外,其余各组小鼠每日喂食15%酵母粉添加饲料复制HUA模型,持续9周。在造模同时,除湿化浊降酸方组每日给予除湿化浊降酸方水提液28.05 g/kg灌胃,别嘌醇组每日以别嘌醇5 mg/kg灌胃。9周后取材,计算小鼠肝脏指数和肾脏指数,检测血尿酸(serum uric acid, SUA)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)水平,测定肝脏组织黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase, XOD)活性,采用HE染色法观察小鼠肾脏组织病理变化,采用非靶向代谢组学技术分析HUA小鼠血清代谢谱,结合多元统计学方法筛选差异代谢物,通过KEGG富集分析获得差异代谢通路。结果 与正常组比较,模型组SUA、BUN、SCr指标均有显著升高($P<0.01$),模型组小鼠肾脏组织可见少量肾小管上皮细胞水样变性,胞质疏松淡染。与模型组比较,中药组SUA、BUN、SCr指标均有显著降低($P<0.01$),别嘌醇组SUA、SCr指标降低($P<0.05$)。与模型组比较,中药组抑制XOD活性效果显著($P<0.01$),中药组、别嘌醇组小鼠肾脏组织损伤均有不同程度改善。利用非靶向代谢组学技术进行分析,模型组与正常组之间筛选出48种HUA差异代谢物,中药组治疗后部分代谢物趋势出现逆转。通过将筛选出的差异代谢物进行富集通路分析发现与甘油磷脂、谷胱甘肽等代谢通路相关。结论 除湿化浊降酸方降尿酸作用可能与其抑制XOD活性有关,治疗HUA作用可能与甘油磷脂、谷胱甘肽代谢通路有关。

〔关键词〕 除湿化浊降酸方;高尿酸血症;代谢组学;甘油磷脂;谷胱甘肽

〔中图分类号〕R285.5

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.06.007

Mechanism of action of Chushi Huazhuo Jiansuan Formula on uric acid-lowering in hyperuricemic mice based on metabolomics

LI Yayun^{1,2}, LI Yan³, ZHU Guanbao³, WU Zhengzhi^{3*}, XIE Mengzhou^{1,2*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Provincial Key Laboratory of TCM Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. The First Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518035, China

〔Abstract〕 Objective To explore the mechanism of action of Chushi Huazhuo Jiansuan Formula on uric acid-lowering in hyperuricemic mice based on metabolomics. Methods The total of 32 male Kunming mice were randomly divided into normal group, model group, Chushi Huazhuo Jiansuan Formula group (Chinese medicine group) and allopurinol group, with 8 mice in each group. Except normal group, the mice in other groups were fed with 15% yeast powder daily for 9 weeks to establish the HUA model. At the same time of modeling, Chinese medicine group was given 28.05 g/kg of water extract of Chushi Huazhuo Jiansuan Formula by gastric irrigation and allopurinol group was given 5 mg/kg of allopurinol by gastric irrigation daily. The samples were taken after 9 weeks, the liver index and kidney index of mice were calculated, the levels of serum uric acid (SUA), blood urea

〔收稿日期〕2023-05-14

〔基金项目〕国家科技部重大新药创制项目(2017ZX09301001);湖南省重点研发计划(2021—2022年)项目(第二批)(2022SK2018);深圳市科创委基础研究(面上项目)(JCYJ20220530150408018)。

〔第一作者〕李雅云,女,硕士研究生,研究方向:四诊客观化。

〔通信作者〕* 谢梦洲,女,教授,博士研究生导师,E-mail:xiemz64@163.com;吴正治,男,教授,博士研究生导师,E-mail:szwz001@163.com。

nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) were measured, and the activity of xanthine oxidase (XOD) in liver tissue was determined. HE staining was used to observe the pathological changes of kidney tissue in mice, non-targeted metabolomics technology was used to analyze the serum metabolic spectrum of HUA mice, multivariate statistical method was combined to screen differential metabolites, and KEGG enrichment analysis was performed to obtain differential metabolic pathways. **Results** Compared with normal group, the indexes of SUA, BUN, and SCr in model group were significantly higher ($P<0.01$), and watery degeneration in a small amount of renal tubular epithelial cells and loose and pale cytoplasm were observed in the mice kidney tissues of model group. Compared with model group, the indexes of SUA, BUN and SCr in Chinese medicine group were significantly lower ($P<0.01$), and the indexes of SUA and Scr in allopurinol group were lower ($P<0.05$). Compared with model group, Chinese medicine group had a significant effect on inhibiting XOD activity ($P<0.01$) and the kidney tissue damages of mice in Chinese medicine group and allopurinol group were improved at different degree. Non-targeted metabolomics was used for analysis, the total of 48 kinds of HUA differential metabolites were screened between model group and normal group and the trend of some metabolites in Chinese medicine group reversed after treatment. Through the enrichment pathway analysis of the screened differential metabolites, it was found that they were related to the metabolic pathways such as glycerophospholipid and glutathione. **Conclusion** The effects of Chushi Huazhuo Jiangsuan Formula on uric acid-lowering may be related to its inhibition of XOD activity, and its therapeutic effects on hyperuricemia may be related to the metabolic pathways of glycerophospholipid and glutathione.

[**Keywords**] Chushi Huazhuo Jiangsuan Formula; hyperuricemia; metabolomics; glycerophospholipid; glutathione

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)指机体出现嘌呤代谢紊乱,造成尿酸分泌过多或肾脏排泄功能障碍,引起血尿酸(serum uric acid, SUA)水平持续升高的代谢性疾病^[1-2]。随着社会经济的快速发展,人们生活方式和饮食结构随之发生改变,HUA的患病率持续升高,中国成年人HUA的患病率为8.4%~13.3%,中老年男性和绝经后女性为高发人群,且年轻化趋势正在加剧^[3]。

越来越多研究表明^[4-5],HUA除引发痛风性关节炎外,还增加了高血压、糖尿病、慢性肾脏病和心血管疾病的患病风险。目前,临床上常用的降尿酸药物主要为抑制尿酸生成药(如别嘌醇、非布司他等)和促进尿酸排泄药(如丙磺舒、苯溴马隆等),都存在恶心、腹泻、肝肾毒性等多种副作用^[6-7]。因此,寻找一种安全、有效、依从性良好的药物对于HUA的治疗具有重要意义。大量临床实践证实中医药在治疗HUA中具有多效、作用靶点广泛、毒副作用小等西医无法比拟的优势^[8-9]。

目前,代谢组学技术已经运用到HUA的尿酸含量测定、生物标志物发现、HUA药物作用机制研究等方面^[10]。而将代谢组学方法应用于中医药的研究中,能够为中药复方的物质基础与作用机制研究以及中医证候的认识提供强有力的技术支持^[11]。基于此,本研究通过自主喂食15%酵母粉添加饲料方式建立HUA小鼠模型,探讨除湿化浊降酸方对HUA模型小鼠的药效作用,从血清代谢组学角度探讨除

湿化浊降酸方治疗HUA的作用机制,以期为临床防治HUA提供新的理论支撑。

1 实验材料

1.1 实验动物

SPF级雄性昆明小鼠32只,体质量22~25g,购买于广东省医学实验动物中心[许可证号SCXK(粤)2022-0002],实验方案由中科产业控股(深圳)有限公司动物福利伦理委员会审核通过(编号:20220082)。动物饲料购买于江苏省协同医药生物工程有限责任公司,产品名称为辐射灭菌实验动物加工饲料,主要内容为15%酵母粉添加饲料(批号:20220927)。

1.2 药品及试剂

除湿化浊降酸方为吴正治教授专利配方,由高良姜、余甘子、茯苓等10余味药物组成,实验室自制。按原方比例称取各药材,加入10倍水浸泡30min,加热回流提取2次,每次1.5h,滤过,合并滤液,减压浓缩至3.85g/mL,冷冻保存。

别嘌醇片(合肥久联制药有限公司,批号:20211102);异氟烷(深圳市瑞沃德生命科技有限公司,批号:20220301);尿酸检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20221013);肌酐测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20221015);尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)含量检测试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号:20221014);黄嘌呤氧

化酶(xanthine oxidase, XOD)活性检测试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,批号:20221017)。

1.3 主要仪器

全波长全自动多功能酶标仪(广州动克生物仪器有限公司,型号:SpectraMax i3x);低温离心机(美国 Sigma 公司,型号:1-16K);组织研磨仪(武汉赛维尔生物科技有限公司,型号:KZ-III-F);台式快速离心浓缩干燥器(太仓市华美生化仪器厂,型号:LNG-T88)。

2 实验方法

2.1 HUA 小鼠造模及分组给药

32 只小鼠适应性饲养 1 周。随机分为正常组、模型组、除湿化浊降酸方组(中药组)、别嘌呤醇组,每组 8 只。正常组小鼠普通饲料喂养,每日蒸馏水灌胃;其余 3 组每日喂食 15%酵母添加饲料复制 HUA 模型^[2]。9 周后,检测正常组与模型组小鼠血清尿酸值,若差异具有统计学意义($P<0.05$),则视为造模成功。成人除湿化浊降酸方给药剂量为 185 g/d,按小鼠与成人的体表面积换算公式计算得每日除湿化浊降酸方给药剂量为 28.05 g/kg。别嘌呤醇组为 5 mg/kg,正常组和模型组灌胃同等体积的蒸馏水,灌胃体积为 10 mL/kg。每日给药 1 次,连续给药 9 周。

2.2 标本采集

给药 9 周后,各组小鼠禁食不禁水 12h 后,异氟烷呼吸麻醉,眼球取血,静置 1 h,3000 r/min 离心 15 min,离心半径 13.5 cm,取上清液,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。取血后,断颈处死小鼠,于冰台上快速分取肝脏和肾脏组织,称重,计算脏器指数(脏器指数=脏器质量/体质量 $\times 100\%$),用生理盐水冲洗干净后,滤纸吸干多余水分,将肝脏装入冻存管 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。左肾纵切一部分放置于 4%多聚甲醛溶液中固定,剩余部分装入冻存管中,再放入液氮速冻, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。

2.3 SUA、肾功能指标及肝脏 XOD 活性检测

按试剂盒说明测定小鼠血清中 SUA、血肌酐(serum creatinine, SCr)、BUN 值。

肝脏 XOD 活性测定:取 0.1 g 小鼠肝脏组织,加入指定试剂 1 mL,组织研磨仪 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下离心收取上清液,放置冰上待测。按试剂盒说明书测定肝脏

XOD 活性。

2.4 肾组织病理学观察

将各组的小鼠肾脏用 4%多聚甲醛溶液固定后,切成 2 mm 厚度组织片,石蜡包埋,采用 HE 染色,在显微镜下对肾脏病理变化进行观察。

2.5 液相色谱与质谱条件

色谱条件:进样足 3 μL 样本经 HSS T3 色谱柱(100 mm \times 2.1 mm, 1.8 μm)分离后进入质谱检测。流动相 A 为 95%水+5%乙腈(含 0.1%甲酸),流动相 B 为 47.5%乙腈+47.5%异丙醇+5%水(含 0.1%甲酸)。正负离子模式下,进行梯度洗脱。流速为 0.40 mL/min,柱温为 40 $^{\circ}\text{C}$ 。

质谱条件:样品质谱信号采集采用正负离子扫描模式,质量扫描范围为 70~1050 m/z。鞘气压力为 344.75 kPa,辅助气压力为 89.635 kPa,辅助气加热温度为 425 $^{\circ}\text{C}$,正模式离子喷雾电压设置为 3500 V,负模式离子喷雾电压设置为 -3500 V ,离子传输管温度为 325 $^{\circ}\text{C}$ 。一级质谱分辨率 60 000,二级质谱分辨率 7500,采用 DDA 模式采集数据。

2.6 数据处理与多元统计分析

上机完成后,采用美吉公司软件对正常组、模型组、中药组质谱数据进行预处理。使用 ropls (R packages)、scipy(Python)等软件进行主成分分析(principal component analysis, PCA)和有监督的正交偏最小二乘判别分析(orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA),筛选同时符合 VIP>1、 $P<0.05$ (校正后)、FC>1.2 或<0.8 三种条件的离子为差异代谢物。将差异代谢物导入 KEGG Compound(Release 2017-05-01)、KEGG Pathway(Release 2017-05-01)进行代谢通路分析。

2.7 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据统计学分析。实验数据以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,多组间比较采用单因素方差(ANOVA)分析,满足方差齐性用 LSD 法,不满足方差齐性则选用 Dunnett' T3 检验。以 $P<0.05$ 为数据有统计学意义。

3 结果

3.1 各组小鼠肝脏指数、肾脏指数比较

与正常组比较,模型组小鼠肝脏指数、肾脏指数明显升高($P<0.01$)。与模型组比较,各组小鼠肝

脏指数无统计学差异($P>0.05$);别嘌呤醇组小鼠肾脏指数明显降低($P<0.01$),中药组小鼠肾脏指数降低($P<0.05$)。详见表1。

表1 各组小鼠肝脏指数、肾脏指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	肝脏指数	肾脏指数
正常组	8	3.05±0.12	1.02±0.05
模型组	8	3.68±0.11 ^{##}	1.44±0.19 ^{##}
中药组	8	3.61±0.20	1.27±0.10*
别嘌呤醇组	8	3.49±0.26	1.04±0.12**

注:与正常组相比,^{##} $P<0.01$;与模型组相比,** $P<0.01$,* $P<0.05$ 。

3.2 各组小鼠 SUA 比较

与正常组比较,模型组 SUA 浓度显著升高($P<0.01$),表明本实验 HUA 模型建立成功。与模型组比较,中药组、别嘌呤醇组 SUA 浓度均有显著降低($P<0.01$)。详见表2。

表2 各组小鼠 SUA 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清尿酸/($\mu\text{mol/L}$)
正常组	8	87.30±16.84
模型组	8	239.72±65.27 ^{##}
中药组	8	101.83±9.21**
别嘌呤醇组	8	149.54±21.79**

注:与正常组相比,^{##} $P<0.01$;与模型组相比,** $P<0.01$ 。

3.3 各组小鼠 SCr、BUN 比较

与正常组比较,模型组小鼠的 SCr、BUN 均显著升高($P<0.01$)。与模型组比较,中药组 SCr、BUN 均显著降低($P<0.01$),别嘌呤醇组 SCr 显著降低($P<0.01$)。详见表3。

表3 各组小鼠 SCr 和 BUN 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SCr/($\mu\text{mol/L}$)	BUN/($\mu\text{g/mL}$)
正常组	8	16.61±2.89	136.30±8.89
模型组	8	42.75±2.89 ^{##}	199.60±20.33 ^{##}
中药组	8	23.93±2.58**	108.4±15.10**
别嘌呤醇组	8	27.17±8.84**	186.8±40.65

注:与正常组相比,^{##} $P<0.01$;与模型组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

3.4 各组小鼠肝脏 XOD 结果

与正常组比较,模型组的肝脏 XOD 值明显升高($P<0.01$);与模型组比较,中药组抑制肝脏 XOD 活性效果显著($P<0.01$),别嘌呤醇组肝脏 XOD 值有统计学差异($P<0.05$),详见表4。

表4 各组小鼠肝脏 XOD 值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	XOD 值
正常组	8	40.40±3.75
模型组	8	53.89±3.49 ^{##}
中药组	8	44.39±3.96**
别嘌呤醇组	8	46.45±3.87*

注:与正常组相比,^{##} $P<0.01$;与模型组相比,** $P<0.01$,* $P<0.05$ 。

3.5 各组小鼠肾脏 HE 染色结果

正常组小鼠肾组织皮质中肾小球分布均匀,肾小球中细胞数量以及基质均匀,肾小管上皮细胞圆润、饱满,刷状缘排列整齐规则,髓质未见明显异常;与正常组相比,模型组小鼠肾组织可见少量肾小管上皮细胞水样变性,胞质疏松淡染;与模型组相比,中药组、别嘌呤醇组肾脏损伤均有不同程度改善,各组小鼠肾脏组织均可见皮质中肾小球分布均匀,肾小管上皮细胞圆润、饱满,刷状缘排列整齐规则,髓质未见明显异常(见图1)。结果表明,除湿化浊降酸方在一定程度上对肾脏有保护作用。

3.6 PCA 分析

模型组与正常组阳离子、阴离子模式下 PCA 图可以观察到样本均落在 95% 置信区间内,两种模式下模型组与正常组样本落点无重叠,组间样本呈分离趋势,表明造模后 HUA 小鼠体内的代谢模式有变化,后续可进一步分析。详见图2。

中药组与模型组阳离子、阴离子模式下 PCA 图可以观察到样本均落在 95% 置信区间内。两种模式下,中药组与模型组组间样本落点无重叠,组内样本聚集度可,组间样本均呈分离趋势,表明中药组与模

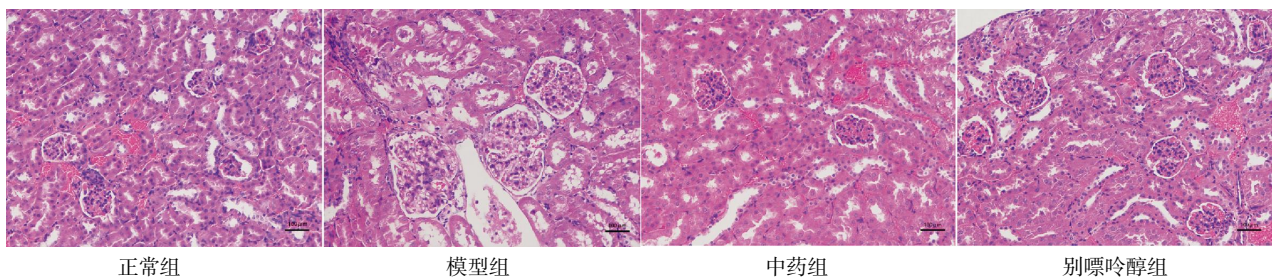


图1 各组小鼠 HE 染色结果($\times 200$, bar=100 μm)

型组间有代谢差异。详见图 3。

3.7 OPLS-DA 分析

模型组与正常组 OPLS-DA 图中观察到两组间呈明显的分离趋势,表明 HUA 小鼠模型建立成功,详见图 4。置换检验结果显示 $R^2Y=0.99$, $Q^2=0.747$,表明模型具有较好的预测能力,未发生过拟合。

中药组与模型组 OPLS-DA 结果与 PCA 结果相一致。OPLS-DA 图显示,两种模式下两组间样本都发生明显的分离,详见图 5。置换检验结果为 $R^2Y=$

0.969, $Q^2=0.749$,结果说明模型稳定且有效,可用于后续筛选差异代谢物。

3.8 差异代谢物筛选

采用单维分析和多维分析相结合的办法,筛选出组间差异代谢物。筛选的标准为 OPLS-DA 模型第一主成分的 VIP 值 >1 , t 检验的 $P < 0.05$, $FC > 1.2$ 或 $FC < 0.8$,共筛选出 80 种差异代谢物。

模型组与正常组比较共筛选出 48 种差异代谢物,其中 35 种代谢物上调,包括次黄嘌呤、1-环己烯-1-羧酸、戊烯内酯 D、2-苯乙醇葡萄糖苷酸等;13

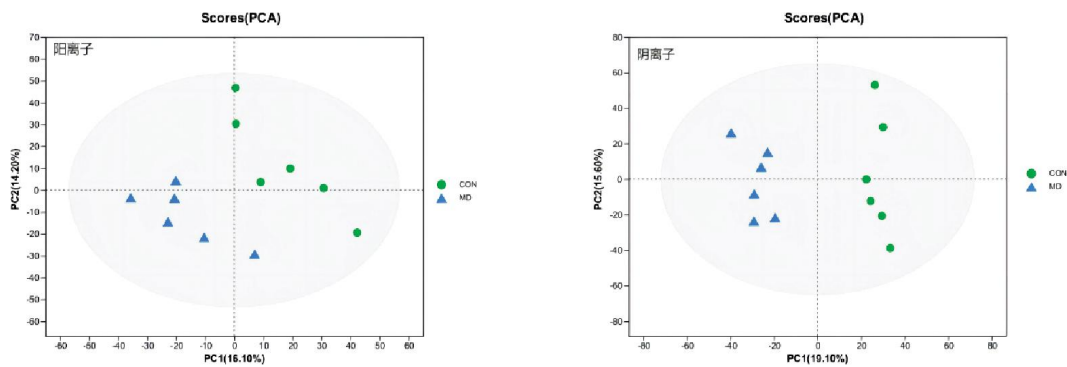


图 2 模型组与正常组两种模式下 PCA 图

注:图中绿色圆形 CON 代表正常组样本,蓝色三角形 MD 代表模型组样本。

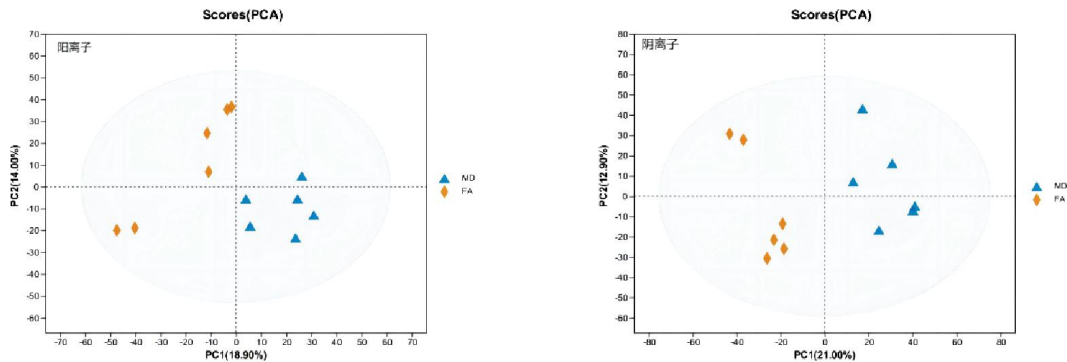


图 3 中药组与模型组两种模式下 PCA 图

注:图中蓝色三角形 MD 代表模型组样本,黄色菱形 FA 代表中药组样本。

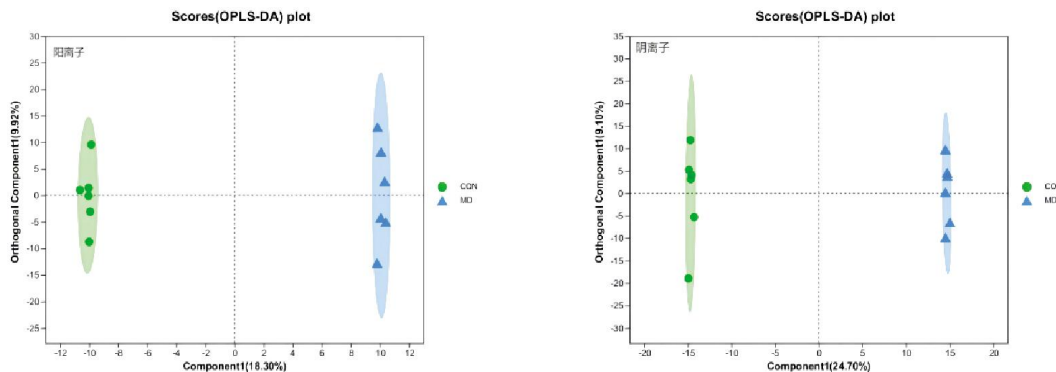


图 4 模型组与正常组 OPLS-DA 图

注:图中绿色圆形 CON 为正常组样本,蓝色三角形 MD 为模型组样本。

种代谢物下调,包括 PE(18:1(11Z)/20:5(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z))、枇杷甲素、5'-脱氧-5'-氟尿苷、氨甲环酸、牛磺脱氧胆酸等。中药组与模型组比较共筛选出32种差异代谢物,其中26种代谢物上调,包括黄嘌呤、3-吡啶羧酸葡萄糖苷酸、4-羟基雄烯二酮葡萄糖苷酸等;6种代谢物下调,包括6-甲氧基梅林、精胺等。

3.9 KEGG 代谢通路分析

KEGG 通路富集分析是指对选择的代谢集进行富集分析,分析差异代谢物参与的主要代谢途径与信号通路。通过对正常组、模型组、中药组代谢集进行富集分析,结果显示(见图6),与正常组比较,模型组有甘油磷脂等代谢通路被富集($P<0.05$);与模型组比较(见图7),中药组有谷胱甘肽等代谢通路被富集($P<0.05$)。

4 讨论

HUA 在中医文献中并无对应病证名。部分医家根据疾病在晚期的关节症状,将它归类为“痹病”“历节”等^[13]。本实验研究用除湿化浊降酸方为吴正治教授专利配方,针对 HUA,证属脾失健运、湿浊内生者。该方由高良姜、余甘子、茯苓等药物组成。该方功效为健脾利湿,化浊降酸。高良姜作为本方君药,是一种药食两用药材,有散寒止痛、温中止呕功效,其主要化学成分为挥发油类、黄酮类等,具有抗炎镇痛、抗氧化等方面药理作用^[14-15]。有学者^[16]研究高良姜不同提取物对次黄嘌呤所诱导的小鼠 HUA 的影响,结果显示,高良姜不同提取物通过抑制高尿酸血症小鼠 XOD 活性发挥降尿酸作用^[17-18]。

尿酸是人体内嘌呤代谢的最终产物,主要通过

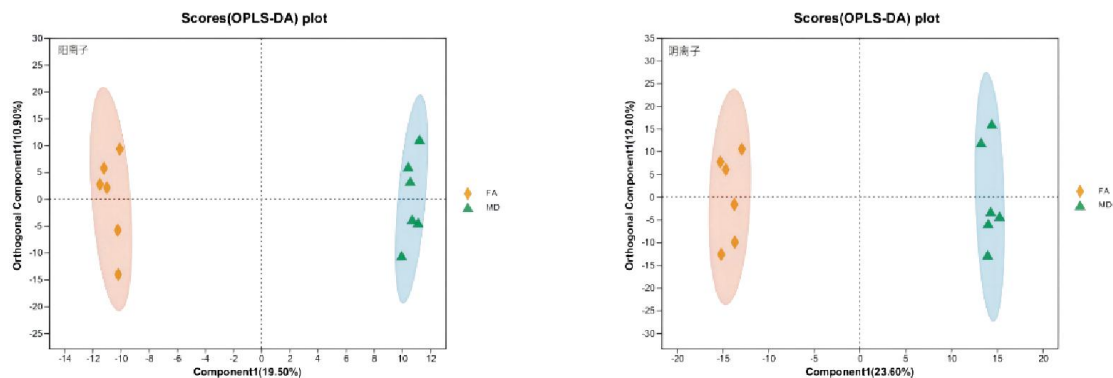


图5 中药组与模型组 OPLS-DA 图

注:图中红色菱形 FA 为中药组样本,绿色三角形 MD 模型组样本。

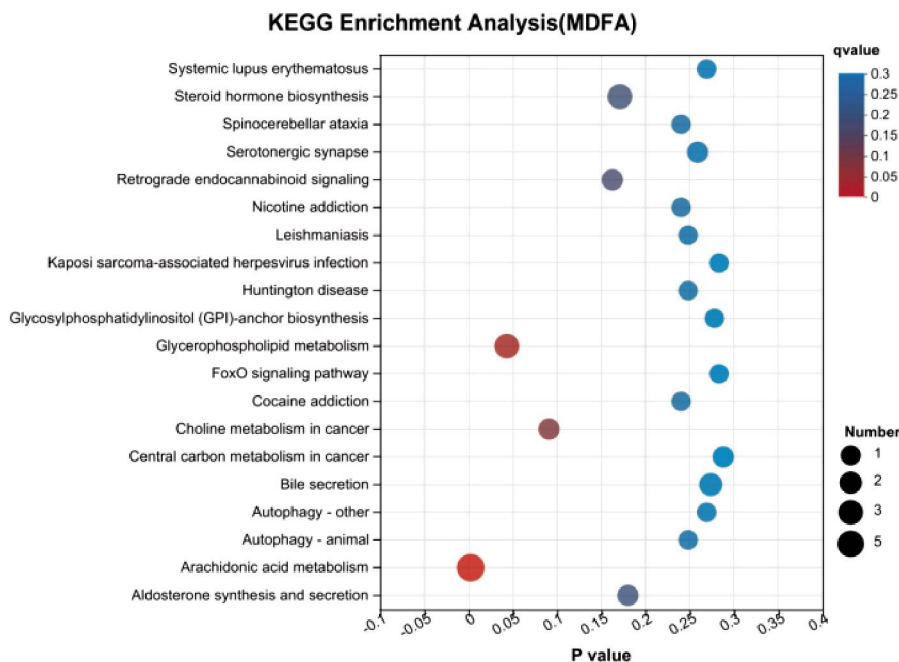


图6 模型组与正常组富集通路气泡图

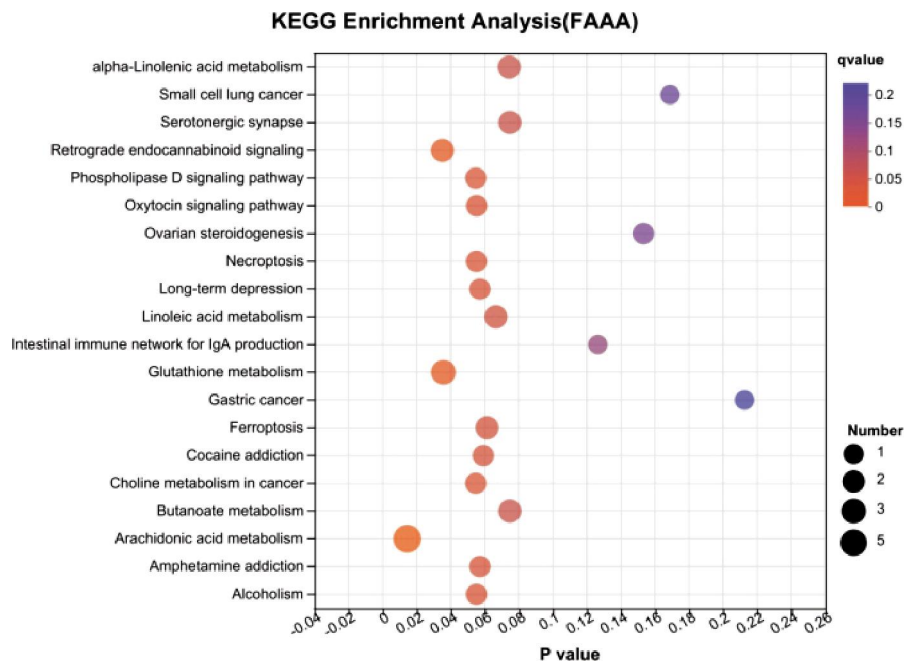


图 7 中药组与模型组富集通路气泡图

肝脏产生。人体内尿酸的来源分为内源性和外源性。它通过食物摄入部分,占人体尿酸总量的 20%。此外,尿酸通过氨基酸、磷酸核糖和其他小分子的合成和核酸分解代谢,占人体尿酸总量的 80%。嘌呤代谢过程中,由于某些关键酶基因的遗传缺陷,导致酶失去活性或失去功能,从而使尿酸的生成量大幅增加^[13-14]。

SCr 和 BUN 是评价肾功能的主要指标,与正常组比较,模型组小鼠 SCr 和 BUN 水平明显升高,表明模型组小鼠肾功能出现异常。与模型组比较,中药组 SCr、BUN 水平显著降低。结合中药组小鼠肾脏组织病理结果,提示中药组能改善肾脏组织的病理变化,进一步表明其对肾脏有保护作用。

在人体嘌呤代谢过程中,黄嘌呤氧化酶(XOD)在 HUA 发病中占有重要地位。因此,通过抑制 XOD 活性从而减少尿酸的产生是对抗 HUA 的重要途径^[19-20]。本实验研究结果显示,模型组小鼠肝脏 XOD 活性显著升高,各给药组显著抑制了肝脏 XOD 活性。这提示除湿化浊降酸方可能通过抑制肝脏 XOD 的活性而减少嘌呤的代谢及尿酸的生成,从而达到治疗 HUA 的目的。

甘油磷脂代谢的重要环节是磷脂酶的合成,其含量的减少可导致大量磷脂代谢产物的积累,导致肥胖、糖尿病等疾病的发生^[21]。相关文献^[22-23]表明, HUA 与甘油磷脂代谢通路密切相关,推测尿酸可激

活磷脂酶,加速磷脂酶催化甘油磷脂水解,抑制模型大鼠血清中磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱含量,影响甘油磷脂代谢。本研究结果显示,富集在甘油磷脂代谢通路上的 PS(18:1(9Z)/22:2(13Z,16Z))、3-磷酸甘油、PS(18:1(11Z)/20:0)差异代谢物在除湿化浊降酸方干预后趋势发生逆转,水平与正常组趋向一致,提示除湿化浊降酸方可能通过影响甘油磷脂代谢从而影响机体尿酸水平。

谷胱甘肽由谷氨酸、甘氨酸和半胱氨酸组成。本研究结果显示,谷胱甘肽代谢通路上差异代谢物标志物有氧化谷胱甘肽、焦谷氨酸、L-谷氨酸。文献显示^[24]谷胱甘肽通过影响血清 BUN 水平来缓解肾脏损伤。结合本研究 HUA 小鼠肾脏组织病理结果,表明谷胱甘肽对肾脏有保护作用。与模型组小鼠相比,除湿化浊降酸方干预后,差异代谢物氧化谷胱甘肽水平下降,提示本方可能通过调节谷胱甘肽代谢起作用。

综上所述,除湿化浊降酸方能够显著降低 XOD 活性,其发挥抗尿酸作用可能与甘油磷脂、谷胱甘肽代谢通路有关。未来将进一步对该方进行深入机制研究,为其临床应用提供科学试验依据。

参考文献

- [1] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 高尿酸血症和痛风病证结合诊疗指南(2021-01-20)[J]. 世界中医药, 2021, 16(2): 183-189.

- [2] 张永琪, 陈杰伟, 叶博闻, 等. 四妙丸上调高尿酸血症大鼠小肠 ABCG2 表达促进肠道尿酸排泄的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 33-39.
- [3] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(25): 1927-1936.
- [4] 周启蒙, 赵晓悦, 梁宇, 等. 治疗高尿酸血症相关药物研究新进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(10): 929-936.
- [5] 黄清华, 严采馨, 林翠婷, 等. 降尿酸药物对高尿酸血症合并多系统并发症的影响研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(9): 957-960.
- [6] FRANCIS-SEDLAK M, LAMOREAUX B, PADNICK-SILVER L, et al. Characteristics, comorbidities, and potential consequences of uncontrolled gout: An insurance-claims database study[J]. *Rheumatology and Therapy*, 2021, 8(1): 183-197.
- [7] SATTUI S E, GAFFO A L. Treatment of hyperuricemia in gout: Current therapeutic options, latest developments and clinical implications[J]. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2016, 8(4): 145-159.
- [8] 庞敏霞, 方颖莹, 陈素红, 等. 高尿酸血症的危害及中药防治特点的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 340-344.
- [9] 彭红诚, 卢建东. 中医药治疗高尿酸血症研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(2): 419-424.
- [10] 李红星, 张信岳, 武柠子, 等. 代谢组学技术在痛风类疾病研究中的应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(1): 122-128.
- [11] 赵珊, 王鹏程, 冯健, 等. 代谢组学技术及其在中医药研究中的应用[J]. 中草药, 2015, 46(5): 756-765.
- [12] 劳文艳, 赵建, 郭豫, 等. 辣木叶等配方提取物对酵母膏诱导小鼠高尿酸血症的影响[J]. 北京联合大学学报, 2020, 34(3): 83-88.
- [13] 张嫻嫻. 泄浊除痹方治疗高尿酸血症疗效分析及对 URAT1 的影响[D]. 广州: 广州中医药大学.
- [14] 李洪福, 李永辉, 王勇, 等. 高良姜化学成分及药理活性的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 236-244.
- [15] 薛雪梅, 徐鑫, 尹超, 等. 高良姜不同提取物降尿酸及对黄嘌呤氧化酶抑制作用的实验研究[J]. 长江大学学报(自科版), 2017, 14(24): 1-3, 22, 83.
- [16] 熊远果, 沈瑶, 张洪. 高良姜药理活性研究新进展[J]. 中南药学, 2017, 15(10): 1418-1421.
- [17] 孙琳, 王桂侠, 郭蔚莹. 高尿酸血症研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(4): 1034-1038.
- [18] 马金魁, 张宏斌. 高尿酸血症及治疗药物的研究进展[J]. 广东医学, 2018, 39(S2): 262-267.
- [19] 陈娜, 李化, 孟晶, 等. 番红花去柱头花部黄酮提取物抗高尿酸血症的活性及其作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1): 148-159.
- [20] 李晴晴, 杨滨, 陈娜, 等. 西红花新药部位颗粒剂对大鼠高尿酸血症的药效及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(23): 6431-6437.
- [21] YAN, SHEN. Characterization of glycerophospholipid molecular species in muscles from three species of cephalopods by direct infusion-tandem mass spectrometry[J]. *Chemistry and Physics of Lipids*, 2020, 226: 104848.
- [22] QIN N K, JIANG Y, SHI W J, et al. High-throughput untargeted serum metabolomics analysis of hyperuricemia patients by UPLC-Q-TOF/MS[J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2021, 2021: 5524772.
- [23] YANG F, SHI W J, WANG L T, et al. Lipidomics study of the therapeutic mechanism of Plantaginis semen in potassium oxonate-induced hyperuricemia rat[J]. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 2021, 21(1): 1-14.
- [24] 彭琳秀, 谢彤, 单进军. 基于气相色谱-质谱联用的抗结核药致肾损伤代谢组学及谷胱甘肽治疗作用研究[J]. 分析化学, 2020, 48(9): 1160-1168.

(本文编辑 苏维)