

藏药二十五味儿茶丸降尿酸作用及对尿酸转运蛋白表达水平的影响

方聪¹, 陈兰英^{1,2*}, 李雪亮², 官紫祎², 周朦静¹, 张妮¹, 谢永艳¹

(1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004; 2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006)

摘要: **目的** 研究藏药二十五味儿茶丸对氧嗪酸钾联合次黄嘌呤诱导的大鼠高尿酸血症的防治作用。**方法** 60只大鼠随机分为空白组、模型组、别嘌醇组(10 mg/kg)和二十五味儿茶丸高、中、低剂量组(1、0.5、0.25 g/kg),除空白组外,其余各组皮下注射氧嗪酸钾(200 mg/kg)联合灌胃次黄嘌呤(300 mg/kg)建立高尿酸血症模型,1 h后灌胃给予相应药物,连续7 d。生化法测定血清尿酸(UA)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平,血清及肝组织中黄嘌呤氧化酶(XOD)活性;HE染色观察肾脏组织病理变化;免疫组化法测定肾脏有机阴离子转运蛋白1(OAT1)、有机阴离子转运蛋白3(OAT3)及尿酸盐阴离子转运体1(URAT1)的表达。**结果** 与空白组比较,模型组血尿酸水平、血清及肝脏组织XOD水平显著升高,肾脏组织出现病理损伤,肾脏组织OAT1及OAT3表达显著降低,URAT1表达显著升高。与模型组比较,二十五味儿茶丸高剂量组能明显降低血尿酸水平,抑制XOD活性,改善肾脏病理损伤,升高OAT1及OAT3的表达,抑制URAT1的表达。**结论** 二十五味儿茶丸可以有效治疗高尿酸血症并对肾脏有一定的保护作用,其降尿酸机制可能与抑制XOD活性,提高OAT1、OAT3的表达,抑制URAT1的表达有关。

关键词: 二十五味儿茶丸;高尿酸血症;有机阴离子转运蛋白1(OAT1);有机阴离子转运蛋白3(OAT3);尿酸盐阴离子转运体1(URAT1)

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)11-2374-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.11.003

Hypouricemic effects of Tibetan medicine Ershiwuwei Ercha Pills and influences on the expressions of uric acid transporters

FANG Cong¹, CHEN Lan-ying^{1,2*}, LI Xue-liang², GUAN Zi-yi², ZHOU Meng-jing¹, ZHANG Ni¹, XIE Yong-yan¹

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. The National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT: AIM To study the preventive and therapeutic effects of Tibetan medicine Ershiwuwei Ercha Pills on hyperuricemia induced by oteracil potassium and xanthoglobulin in rats. **METHODS** Sixty male rats randomly divided into blank group, model group, allopurinol group (10 mg/kg) and Ershiwuwei Ercha Pills high-dose, medium-dose, low-dose groups (1, 0.5, 0.25 g/kg) were subcutaneously injected with oteracil potassium (200 mg/kg) and xanthoglobulin gavage (300 mg/kg) to establish hyperuricemia model (except for the blank group), 1 h after which subsequent seven-day intragastrical medications started. Uric acid (UA), creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN) levels in serum, xanthine oxidase (XOD) activities in serum and liver tissue were detected by biochemistry method. HE staining was used to observe the pathological changes of kidney tissues. The renal expressions of organic anion transporters 1 (OAT1), organic anion transporters 3 (OAT3), urate anion

收稿日期: 2017-12-27

基金项目: 江西省民族传统药现代药现代科技与产业发展协同创新中心开放基金项目(JXXT201402007)

作者简介: 方聪(1988—),男,硕士生,从事中药药效评价与新药研究。Tel:(0791)87119611, E-mail:fangcong150@126.com

*通信作者: 陈兰英(1966—),女,博士,教授,从事中药药效评价与新药研究。Tel:(0791)87119611, E-mail:clyxy2513@163.com

网络出版日期: 2018-01-16

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20180116.1355.002.html>

transporter 1 (URAT1) were determined by immunohistochemistry. **RESULTS** Compared with the blank group, the model group demonstrated significant rise in blood level of uric acid, elevation of serum and tissue XOD levels, the kidney impairment was revealed by remarkable kidney OAT1 and OAT3 expressions reduction, and URAT1 expression increase as well. The Ershiwuwei Ercha Pills high-dose group showed its superiority to the model group in terms of significant blood uric acid level reduction, XOD activity inhibition, expression increase of OAT1 and OAT3, and expression inhibition of URAT1. **CONCLUSION** The mechanism of Ershiwuwei Ercha Pills as an antihyperuricemic medication and an enhancer of renal function may be associated with its capacity in inhibiting XOD activity, upregulating the expressions of renal OAT1, OAT3 and decreasing the expression of renal URAT1. **KEY WORDS:** Ershiwuwei Ercha Pills; hyperuricemia; organic anion transporters 1 (OAT1); organic anion transporters 3 (OAT3); urate anion transporter 1 (URAT1)

高尿酸血症是一种与生活方式密切相关的代谢疾病,由遗传因素和环境因素的相互作用导致,它不仅能发展成痛风,导致关节和肾实质病变,还与冠心病、高血压、中风、糖尿病、肥胖症、代谢综合征等慢性疾病有关^[1-2]。痛风发生的最重要生化基础是血尿酸异常升高^[3],目前相关治疗药物主要有抑制尿酸生成的别嘌醇、非布司他,以及促进尿酸排泄的丙磺舒和苯溴马隆,但该类药物会导致肾损伤、泌尿结石等不良反应的发生从而使疾病加重^[4]。西医中的“痛风”与藏医中的“叱乃”相似,藏医认为叱乃是人固有的血隆、赤巴、培根等物质在内部或外在因素影响下发生紊乱而产生,藏药对其急性期疗效明显^[5]。二十五味儿茶丸是西藏多家藏医院研制而成的治疗痛风的药物,疗效显著,收载于藏族药部颁第一册^[6],但对其作用机理暂不明确,本实验研究该制剂对氧嗪酸钾联合次黄嘌呤所致高尿酸血症大鼠尿酸、黄嘌呤氧化酶、相关尿酸转运体的影响,以揭示其治疗高尿酸血症的作用机制。

1 材料

1.1 动物 SD大鼠(SPF)级60只,体质量180~200g,雄性,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物合格证号SCXK(湘)2016-0002。

1.2 试药 二十五味儿茶丸由儿茶、诃子、毛诃子、余甘子、西藏棱子芹、黄精、天冬、喜马拉雅紫茉莉、蒺藜、乳香、决明子、黄葵子、宽筋藤、萆薢、铁粉(制)、渣驯膏、铁棒锤、麝香、藏菖蒲、木香、水牛角、珍珠母、甘肃棘豆、扁刺蔷薇、秦艽花25味药材组成,由青海省藏医院制剂室提供。别嘌醇片(上海信宜万象药业股份有限公司,批号05160902);氧嗪酸钾(批号101802701)、次黄嘌呤(批号1002328184)(美国Sigma公司);尿酸测定试剂盒(批号20170402)、

黄嘌呤氧化酶测定试剂盒(批号20170511)(南京建成生物工程研究所);免疫组化试剂盒(康为世纪生物科技有限公司,批号10217);Anti-OAT1(英国Abcam公司,批号GR104971-12);Anti-OAT3(美国Affinity公司,批号#7585d99);Anti-URAT1(美国Abbiotec公司,批号16111401)。

1.3 仪器 SpectraMax i3型多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司);BS124S型分析天平(德国Sartorius公司);RM2016型石蜡切片机(德国Leica公司);TDL-5C型低速台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

2 方法

2.1 造模、分组及给药 采用皮下注射氧嗪酸钾(200 mg/kg)联合灌胃次黄嘌呤(300 mg/kg)建立高尿酸大鼠模型。采用随机数表法将大鼠随机分为空白组、模型组、别嘌醇组(10 mg/kg)及二十五味儿茶丸高(1 g/kg)、中(0.5 g/kg)、低(0.25 g/kg)剂量组,每组10只,各组造模后1 h灌胃给予相应药物,模型组、空白组灌胃0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液,1次/d,连续7 d。给药后2 h眼眶静脉丛采血并分离血清,立即处死大鼠后解剖取肝脏,-80℃下保存备用;另取肾脏组织,4%多聚甲醛固定。

2.2 血清代谢指标及黄嘌呤氧化酶检测 检测尿酸(UA)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、黄嘌呤氧化酶(XOD)水平。

2.3 肝组织黄嘌呤氧化酶(XOD)活性检测 取部分肝脏组织,根据试剂盒说明书操作步骤加入生理盐水以制备肝脏匀浆,检测其XOD活性。

2.4 肾脏组织病理学检查 采用苏木精-伊红(HE)染色,肾脏组织以10%甲醛固定,石蜡包埋等处理后切片,然后在显微镜下观察其病理形态。

2.5 肾皮质 OAT1、OAT3、URAT1 蛋白表达水平检测 采用免疫组化法, 阴性对照采用磷酸盐缓冲液 (PBS) 替代一抗, 其余根据免疫组化试剂盒说明书操作步骤进行处理。各组织切片随机选取 3 个视野进行拍照, 通过 Imagine Pro-Plus 软件进行分析, 结果以平均吸光度表示。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 19.0 软件进行处理, 数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验 (正常组与模型组) 或单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠血清尿酸水平的影响 表 1 显示, 造模前各组血清尿酸水平无显著差异 ($P > 0.05$)。造模第 7 天与空白组比较, 模型组尿酸值显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 别嘌醇组血清尿酸值显著降低 ($P < 0.01$), 二十五味儿茶丸高剂量组亦然 ($P < 0.05$), 但中、低剂量组无显著差异 ($P > 0.05$)。

表 1 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠血清尿酸水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 1 Effects of Ershiwuwei Ercha Pills on serum uric acid level in hyperuricemic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	造模前/ (μmol·L ⁻¹)	造模第 7 天/ (μmol·L ⁻¹)
空白组	-	62.08 ± 16.78	74.07 ± 13.10
模型组	-	56.67 ± 7.19	487.33 ± 44.29**
别嘌醇组	0.01	61.86 ± 18.41	334.99 ± 63.10##
二十五味儿茶丸高剂量组	1	70.44 ± 25.46	404.79 ± 83.97#
二十五味儿茶丸中剂量组	0.5	61.39 ± 13.48	470.36 ± 65.51
二十五味儿茶丸低剂量组	0.25	58.26 ± 12.60	512.33 ± 84.53

注:与空白组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$

3.2 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠血清肌酐、尿素氮水平的影响 表 2 显示, 与空白组比较, 模型组肌酐及尿素氮显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 别嘌醇组血清肌酐及尿素氮显著降低 ($P < 0.01$), 二十五味儿茶丸高剂量组有下降趋势, 但无显著差异 ($P > 0.05$)。

3.3 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠血清及肝脏组织 XOD 水平的影响 表 3 显示, 与空白组比较, 模型组 XOD 水平显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 别嘌醇组其水平显著降低 ($P < 0.01$), 二十五味儿茶丸高剂量组亦然 ($P < 0.01$), 但中、低剂量组无显著差异 ($P > 0.05$)。

3.4 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠肾脏病理变化的影响 图 1 显示, 空白组肾小球正常, 肾小球与肾小管结构清晰, 无炎症; 模型组肾小球萎

表 2 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠血清肌酐、尿素氮水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 2 Effects of Ershiwuwei Ercha Pills on serum creatinine and urea nitrogen levels in hyperuricemic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	肌酐/ (μmol·L ⁻¹)	尿素氮/ (mg·dL ⁻¹)
空白组	-	38.80 ± 3.52	14.40 ± 2.74
模型组	-	67.67 ± 13.59**	26.52 ± 7.00**
别嘌醇组	0.01	49.70 ± 8.71##	16.28 ± 3.58##
二十五味儿茶丸高剂量组	1	58.10 ± 9.08	27.81 ± 8.50
二十五味儿茶丸中剂量组	0.5	64.40 ± 12.92	27.75 ± 6.65
二十五味儿茶丸低剂量组	0.25	72.44 ± 13.48	37.03 ± 11.32

注:与空白组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.01$

表 3 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠血清及肝脏组织 XOD 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 3 Effects of Ershiwuwei Ercha Pills on serum and hepatic tissue XOD levels in hyperuricemic rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	血清/ (U·L ⁻¹)	肝脏/ (U·g prot ⁻¹)
空白组	-	21.71 ± 2.87	16.46 ± 3.89
模型组	-	30.30 ± 3.17**	19.54 ± 1.66*
别嘌醇组	0.01	15.04 ± 2.85##	12.63 ± 1.25##
二十五味儿茶丸高剂量组	1	25.86 ± 2.03##	14.98 ± 2.17##
二十五味儿茶丸中剂量组	0.5	26.82 ± 5.09	18.00 ± 2.50
二十五味儿茶丸低剂量组	0.25	28.46 ± 4.60	18.25 ± 3.29

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,## $P < 0.01$

缩, 肾小管扩张; 别嘌醇组仅有部分肾小管扩张, 肾小球结构清晰; 二十五味儿茶丸高、中剂量组部分肾小管扩张, 较模型组有改善, 低剂量无明显改善。

3.5 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠肾脏有机阴离子转运体 1 (OAT1) 表达的影响 图 2 显示, OAT1 主要表达于大鼠肾脏近曲小管, 在各组大鼠肾脏中均有表达, 空白组大鼠肾脏组织细胞内 OAT1 蛋白呈阳性表达。图 3 显示, 与空白组比较, 模型组 OAT1 表达显著减少 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 别嘌醇组及二十五味儿茶丸高、中剂量组其表达均显著升高 ($P < 0.01$), 低剂量组无明显变化 ($P > 0.05$)。

3.6 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠肾脏有机阴离子转运体 3 (OAT3) 水平的影响 图 4 显示, OAT3 主要表达于肾脏近曲小管, 在各组大鼠肾脏中均有表达。图 3 显示, 与空白组比较, 模型组 OAT3 表达显著减少 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 别嘌醇组及二十五味儿茶丸高、中剂量组其水平均显著升高 ($P < 0.01$), 低剂量组无明显变化 ($P > 0.05$)。

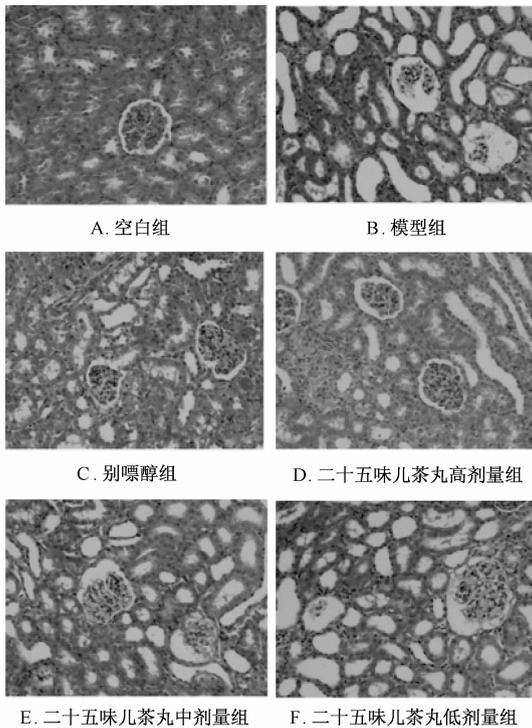


图1 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠肾脏病理变化的影响 (HE, ×200)

Fig. 1 Effects of Ershiwuwei Ercha Pills on renal pathological changes of hyperuricemic rats (HE, ×200)

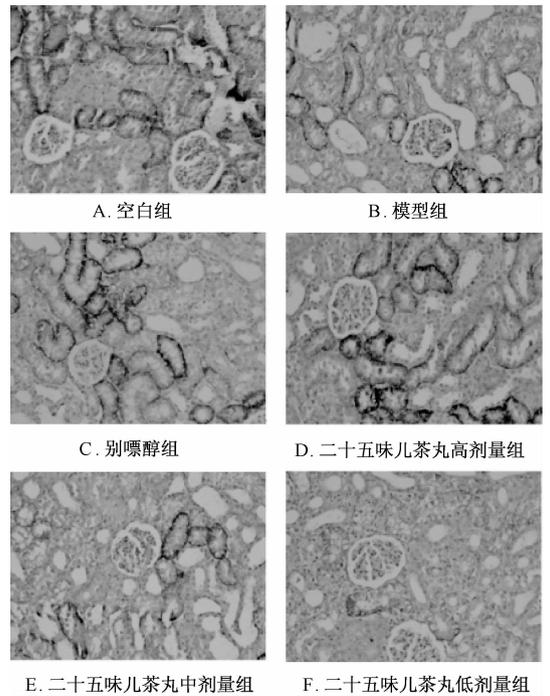
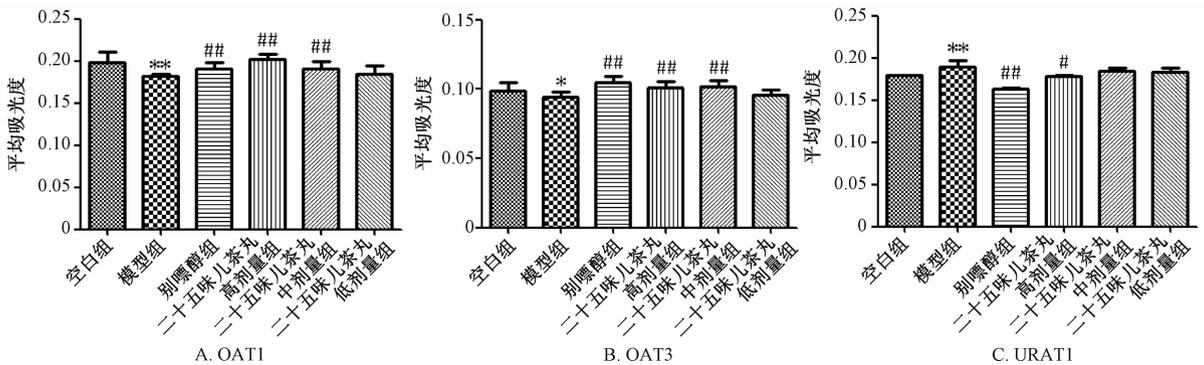


图2 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠肾脏 OAT1 表达的影响 (免疫组化, ×200)

Fig. 2 Effects of Ershiwuwei Ercha Pills on renal OAT1 expression in hyperuricemic rats (immunohistochemistry, ×200)



注: 与空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

图3 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠肾脏 OAT1、OAT3、URAT1 表达的影响

Fig. 3 Effects of Ershiwuwei Ercha Pills on renal OAT1, OAT3 and URAT1 expressions in hyperuricemic rats

3.7 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠肾脏尿酸转运体 URAT1 水平的影响 图5显示, URAT1 主要表达于肾脏近曲小管, 在各组大鼠肾脏中均有表达。图3显示, 与空白组比较, 模型组 URAT1 表达显著增加 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 别嘌醇组及二十五味儿茶丸高剂量组其表达显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 中、低剂量组无明显变化 ($P > 0.05$)。

4 讨论

高尿酸血症是血尿酸水平在体内持续性升高或者血尿酸盐过饱和的一种病理状态。作为一种多系统累及的疾病, 可导致痛风、尿酸肾损伤, 并能加重动脉粥样硬化、胰岛素抵抗等疾病, 尿酸和尿酸盐结晶在肾脏沉积, 引起的肾小管梗阻、氧化应激、炎症反应等, 继而造成尿酸性肾损伤, 在慢性肾脏病时比较常见, 是导致其恶化的重要危险因素^[7]。藏药平衡尿酸、清流泄浊等作用主要是通

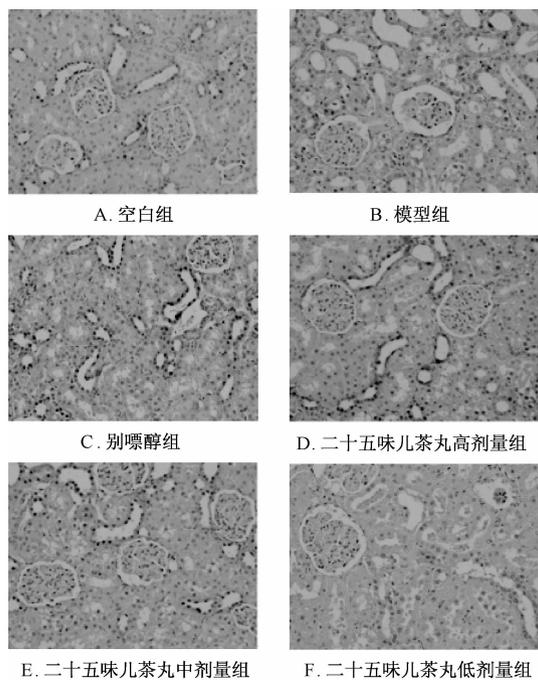


图4 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠肾脏 OAT3 表达的影响 (免疫组化, ×200)

Fig. 4 Effects of Ershiwuwei Ercha Pills on renal OAT3 expression in hyperuricemic rats (immunohistochemistry, ×200)

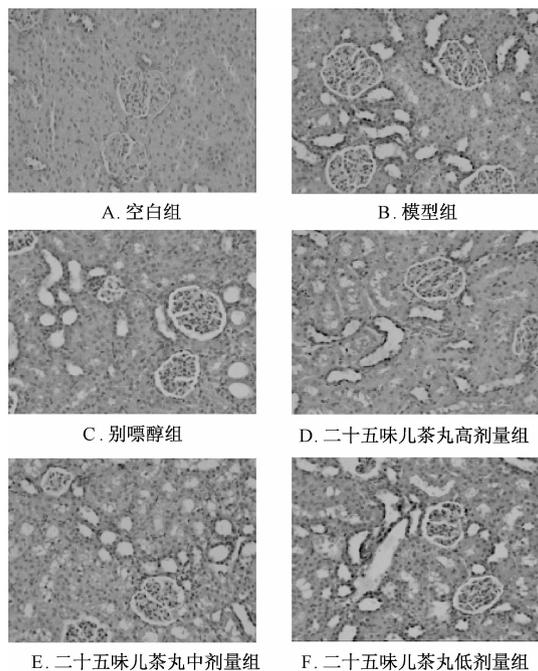


图5 二十五味儿茶丸对高尿酸血症大鼠肾脏 URAT1 表达的影响 (免疫组化, ×200)

Fig. 5 Effects of Ershiwuwei Ercha Pills on renal URAT1 expression in hyperuricemic rats (immunohistochemistry, ×200)

过平衡血隆、赤巴、培根3种物质^[8]。前期研究发现藏药二十五味儿茶丸可以通过减少白细胞和中性粒细胞数目、抑制炎症因子的释放来达到缓解和抑制急性痛性关节炎炎症反应^[9]，但对于其降尿酸作用尚无相关报道，故本实验主要开展该方面的研究。

尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾及尿酸前体物质次黄嘌呤是高尿酸动物模型常用药物，文献^[10-12]报道，氧嗪酸钾常用剂量为100~300 mg/kg，而次黄嘌呤为50~500 mg/kg。经过前期预实验，本实验最终确定采用皮下注射氧嗪酸钾(200 mg/kg)联合灌胃次黄嘌呤(300 mg/kg)的造模方法，通过抑制大鼠体内尿酸酶来减少尿酸分解，补充外源性尿酸前体物质，从而增加其尿酸生成，建立尿酸生成增多伴尿酸排泄障碍的高尿酸血症模型。同时发现，二十五味儿茶丸能显著降低高尿酸血症大鼠尿酸水平，改善肾脏病理损伤，并具有一定的肾脏保护作用。

高尿酸血症的发病机制与尿酸生成增多与尿酸排泄减少密切相关。尿酸是人体嘌呤代谢的最终产物，嘌呤代谢关键酶黄嘌呤氧化酶(XOD)、5'-核苷酸酶(5'-NT)、腺嘌呤脱氨酶(ADA)等缺陷会导致嘌呤利用障碍或嘌呤氧化酶活性增强，使得尿酸生成增加^[13]，非嘌呤基的前体首先生成次黄嘌呤核苷酸，然后在5'-NT、ADA的作用下转变为次嘌呤核苷，鸟嘌呤核苷酸转变成鸟嘌呤核苷后，可经鸟嘌呤脱氨酶的催化作用产生黄嘌呤、次黄嘌呤核苷和黄嘌呤，然后经黄嘌呤氧化酶(XOD)的氧化而生成尿酸^[14]。本实验发现，二十五味儿茶丸对尿酸生成代谢酶5'-NT、ADA活性无显著影响，但可明显抑制尿酸生成过程的关键酶XOD的活性，从而减少尿酸生成。

目前发现，由尿酸生成增多引起的高尿酸血症较少见，人体内的尿酸大部分经肾脏排泄，近曲肾小管对尿酸的重吸收增加或分泌减少是其排泄减少的重要原因^[15]。尿酸在肾脏中的转运主要是通过近曲小管上皮细胞刷状缘侧和基底外侧膜上的一些有机阴离子转运蛋白(URAT1、OAT1和OAT3等)^[16-17]，其中肾脏SLC22基因家族有机阴离子转运体(OATs)可调节肾脏尿酸排泄，有机阴离子转运体1(OAT1)、有机阴离子转运体(OAT3)是影响尿酸盐排泄的重要转运体^[18]；尿酸盐阴离子转运体1(URAT1)通过介导尿酸、乳酸等有机阴离子，以及氯等无机阴离子交换，将尿酸由肾小

管的管腔重吸收入肾小管上皮细胞内,这也是维持人类血尿酸水平的重要通道^[19];近年有研究显示,果糖转运体9 (Glut9) 也与尿酸水平密切相关^[20]。本实验发现,二十五味儿茶丸对大鼠肾脏 mGlut9 基因无显著影响,但可通过提高高尿酸血症大鼠肾脏 OAT1、OAT3 表达、抑制 URAT1 表达来降低血尿酸水平。

二十五味儿茶丸对氧嗪酸钾联合次黄嘌呤诱导的高尿酸血症大鼠具有明显的降尿酸作用,同时对其肾脏有一定保护作用,其作用机制可能与抑制尿酸合成酶 XOD 活性,促进 OAT1、OAT3 表达,抑制 URAT1 表达有关。本实验结果有助于揭示该制剂抗高尿酸血症的科学内涵,为相关临床应用奠定实验基础。

参考文献:

[1] Krishnan E. Interaction of inflammation, hyperuricemia and the prevalence of hypertension among adults free of metabolic syndrome: NHANES 2009 – 2010 [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000157.

[2] Kuwabara M. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and hypertension [J]. *Pulse (Basel)*, 2016, 3(3-4): 242-252.

[3] Wortmann R L. Gout and hyperuricemia [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2002, 14(3): 281-286.

[4] Grewal H K, Martinez J R, Espinoza L R. Febuxostat: drug review and update [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(5): 747-758.

[5] 索朗欧珠, 次旦朗杰. 吡乃(痛风)病的藏医特色诊疗方案 [J]. *中国民族医药杂志*, 2011, 17(7): 23, 44.

[6] 郑彩霞, 龙楨楨, 乔媛媛, 等. 一测多评法同步测定藏族药二十五味儿茶丸中的 6 种成分 [J]. *华西药学杂志*, 2015, 30(5): 592-595.

[7] 林静, 丁小强, 滕杰, 等. 慢性肾脏病患者的心血管疾病危险因素及其治疗现状 [J]. *上海医学*, 2014, 37(5): 368-372.

[8] 于福山, 东继芳. 藏医药治疗痛风 120 例临床体会 [J]. *中国民族民间医药*, 2015, 24(18): 2-3.

[9] 陈兰英, 周星, 骆瑶, 等. 二十五味儿茶丸对痛风性关节炎大鼠炎症反应的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(9): 128-133.

[10] Hou C W, Lee Y C, Hung H F, et al. Longan seed extract reduces hyperuricemia via modulating urate transporters and suppressing xanthine oxidase activity [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(5): 979-991.

[11] 徐立, 时乐. 次黄嘌呤和尿酸酶抑制剂在大鼠高尿酸血症模型复制中的应用 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(10): 2349-2350.

[12] 施琬, 李钟, 顾祖莲, 等. 虎杖-桂枝药对配伍对大鼠慢性高尿酸血症和肾、肠尿酸转运体表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(2): 107-112.

[13] 黄胜男, 林志健, 张冰, 等. 菊苣干预防高尿酸血症鹌鹑尿酸及相关代谢酶活性研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(1): 9-13.

[14] 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.

[15] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(6): 1791-1799.

[16] Hu Q H, Zhang X, Wang Y, et al. Mangiferin promotes uric acid excretion and kidney function improvement and modulates related renal transporters in hyperuricemic mice [J]. *Acta Pharm Sin*, 2010, 45(10): 1239-1246.

[17] Esparza M N, García N V. Hypouricemia and tubular transport of uric acid [J]. *Nefrologia*, 2011, 31(1): 44-50.

[18] Kojima R, Sekine T, Kawachi M, et al. Immunolocalization of multispecific organic anion transporters, OAT1, OAT2, and OAT3 in rat kidney [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(4): 848-857.

[19] Shibasaki K, Kimura M, Ikarashi R, et al. Uric acid concentration in saliva and its changes with the patients receiving treatment for hyperuricemia [J]. *Metabolomics*, 2012, 8(3): 484-491.

[20] Dalbeth N, House M E, Gamble G D, et al. Population specific influence of SLC2A9 genotype on the acute hyperuricaemic response to a fructose load [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(11): 1868-1873.