

槲皮素防治高尿酸血症的药理作用研究进展

唐芳, 何姗*, 欧琴

重庆市大足区人民医院 内分泌科, 重庆 402360

摘要: 高尿酸血症是造成痛风关节炎的独立危险因素。临床治疗高尿酸血症主要是降酸剂, 但长期使用具有一些严重的不良反应。槲皮素属于黄酮醇类化合物, 具有多种药理作用, 可通过降低尿酸产生、促进尿酸盐排泄、减轻炎症反应、降低氧化应激反应、调控肠道菌群、降低肾脏损伤发挥防治高尿酸血症的作用。总结了槲皮素防治高尿酸血症的药理作用研究进展, 为槲皮素的临床应用提供依据。

关键词: 槲皮素; 高尿酸血症; 尿酸产生; 尿酸盐排泄; 炎症反应; 氧化应激反应; 肠道菌群; 肾脏损伤

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)09-2453-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.09.043

Research progress on pharmacological effects of quercetin in preventing and treating hyperuricemia

TANG Fang, HE Shan, OU Qin

Department of Endocrinology, The People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China

Abstract: Hyperuricemia is an independent risk factor for gouty arthritis. The main clinical treatment for hyperuricemia is acid lowering agents, but long-term use has some serious adverse reactions. Quercetin belongs to flavonol compounds and has various pharmacological effects. Quercetin can prevent and treat hyperuricemia by reducing uric acid production, promoting urate excretion, alleviating inflammatory reactions, reducing oxidative stress reactions, regulating gut microbiota, and reducing kidney damage. This article summarizes the research progress on pharmacological effects of quercetin in preventing and treating hyperuricemia, providing support for the clinical application of quercetin.

Key words: quercetin; hyperuricemia; uric acid production; urate excretion; inflammatory reaction; oxidative stress reaction; intestinal flora; kidney damage

高尿酸血症是由于肾脏中尿酸排泄量降低或尿酸产生过多引起, 是造成痛风关节炎的独立危险因素, 显著增加肾脏、神经、心脑血管等相关疾病的发病风险^[1]。临床治疗高尿酸血症主要是降酸剂, 常用药物包括别嘌醇、苯溴马隆、秋水仙碱等, 但长期使用具有一些严重的不良反应^[2]。槲皮素广泛存在于多种植物的茎皮、种子、果实中, 属于黄酮醇类化合物。现代药理研究表明, 槲皮素具有抗炎、抗氧化、止咳平喘、祛痰、调血脂、降血压、扩张动脉血管、抗血小板聚集、促进血流灌注、抗高尿酸血症等多种药理作用, 临床可用于多种心脑血管疾病、呼吸道疾病的治疗^[3]。Nutmakul^[4]将槲皮素作

为膳食补充剂用于高尿酸血症和痛风性关节炎, 对作用机制进行探讨, 更多地从疾病病理角度去阐述了槲皮素可能的作用机制。槲皮素可通过降低尿酸产生、促进尿酸盐排泄、减轻炎症反应、降低氧化应激反应、调控肠道菌群、降低肾脏损伤发挥防治高尿酸血症的作用。本文总结了槲皮素防治高尿酸血症的药理作用研究进展, 为槲皮素的临床应用提供依据。

1 降低尿酸产生

尿酸盐是嘌呤代谢途径的最终产物, 磷酸腺苷(AMP)通过腺苷脱氨酶(ADA)、磷酸腺苷脱氨酶(AMPD)两种不同的方式促使肌苷的形成, 肌苷

收稿日期: 2024-06-26

基金项目: 重庆市大足区科技发展项目(DZKJ2022JSYJ-KWXM1030)

作者简介: 唐芳(1989—), 女, 护师, 本科, 研究方向为内分泌等疾病。E-mail: 501330418@qq.com

*通信作者: 何姗(1993—), 女, 护师, 本科, 研究方向为内分泌等疾病。E-mail: 413640488@qq.com

通过嘌呤核苷磷酸化酶进一步转化为次黄嘌呤，次黄嘌呤转化为黄嘌呤，黄嘌呤通过黄嘌呤氧化还原酶（XOD）进一步转化为尿酸盐，XOD 是嘌呤代谢和尿酸盐产生的关键酶^[5]。

Zhang 等^[6]研究证实 1.5~4.5 mmol/L 槲皮素呈剂量相关性降低尿酸的生成，其机制为插入 XOD 活性腔中，形成复合物，继而显著抑制 XOD 活性，发挥显著抗尿酸作用。Li 等^[7]发现 100 mg/kg 槲皮素可显著降低高尿酸血症小鼠血尿酸、丙二醛（MDA）的水平，改善超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽（GSH）的活性，通过与活性位点结合后抑制 XOD 的水平，显著降低肾动脉血管中血尿酸的重吸收。Tumova 等^[8]使用尿酸干预人脐静脉内皮细胞，促使细胞中 ADA、嘌呤核苷磷酸化酶（PNP）和黄嘌呤氧化还原酶（XOR）活性明显升高，使用 300 μmol/L 槲皮素可抑制 ADA、PNP、XOR 的活性，继而显著降低细胞中尿酸水平。Huang 等^[9]研究证实，200 mg/kg 槲皮素可通过抑制 XO 在体内的表达以显著降低高尿酸血症小鼠血清尿酸水平，在体外无降尿酸作用。姚芳芳等^[10]使用 2.5~50 mg/kg 槲皮素治疗高尿酸血症大鼠，10、20 mg/kg 槲皮素降低大鼠尿酸水平作用最明显，该剂量下能显著降低血清和肝组织匀浆中 ADA、XOD 的水平，表明槲皮素可通过降低 ADA、XOD 水平以降低尿酸的分泌。有研究结果显示，槲皮素的抑制作用低于别嘌呤醇，从洋葱固体废物中分离出的槲皮素的 IC₅₀ 值为（10.50±0.06）μg/mL，而别嘌呤醇的 IC₅₀ 值为（6.50±0.05）μg/mL^[11]。

2 促进尿酸盐排泄

肾有机离子转运蛋白（OAT）和尿调节蛋白（UMOD）在肾尿酸盐排泄和功能中起重要作用，肾 OAT1、OAT3、尿酸转运蛋白（UAT）、葡萄糖转运蛋白 9（GLUT9）和 RST 的失调可能增加尿酸盐重吸收和尿酸盐沉积^[12]。

Hu 等^[13]使用槲皮素治疗链脲佐菌素诱导的高尿酸血症大鼠，结果显示，25、50、100 mg/kg 槲皮素能增加大鼠的体质量和降低尿液中葡萄糖、蛋白质的水平，降低血清中尿素氮（BUN）、肌酐（Scr）的水平，上调肾组织中 OAT、UAT 基因和蛋白的水平，下调 GLUT9、RST 基因和蛋白的水平，通过调节肾转运蛋白的水平以促进尿酸排泄。Hu 等^[14]使用 25、50、100 mg/kg 槲皮素能显著降低高尿酸血症小鼠血清尿酸、尿酸盐和肌酐排泄量、尿酸排泄

分数，改善小鼠肾 UAT、GLUT9、OAT1 和有机阳离子/肉碱转运蛋白（mOCT1、mOCT2、mOCTN1 和 mOCTN2）的 mRNA 和蛋白的表达，结果证实槲皮素可通过阻止尿调节蛋白（UMOD）的表达以促进尿酸排泄，发挥肾保护作用。Wang 等^[15]使用槲皮素治疗镉诱导的高尿酸血症大鼠，50、100 mg/kg 槲皮素能可大大提高大鼠的体质量和肾质量，降低尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶/尿肌酐（NAG/Cr）活性和尿视黄醇结合蛋白（RBP）、β2 微球蛋白（β2-MG）的水平，减轻肾小管肾脂沉积，降低肾组织中 XOR 的活性，调控肾组织中转运相关蛋白的表达，通过激活 AMP 依赖的蛋白激酶-过氧化物酶体增殖物激活受体 α/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1β（AMPK-PPARα/PGC-1β）信号通路以降低肾脂质的积累，降低肾毒性。

3 减轻炎症反应

3.1 抑制炎症因子的分泌

高尿酸血症可引起机体发生轻度炎症反应，大量炎症因子参与炎症反应进程能造成肾组织损伤，通过阻断或抑制炎症因子的分泌对缓解高尿酸血症病情具有积极意义^[16]。

1 项槲皮素治疗高尿酸血症小鼠的实验中，100 mg/kg 槲皮素可显著降低小鼠血清中 IL-1β、TNF-α、IL-6 和单核细胞趋化蛋白 1（MCP-1）的水平，进一步减轻肾小管肿大、萎缩、色素沉着、间质结缔组织增生，也证实了槲皮素的抗炎活性^[7]。张晨宇^[17]研究表明，400 mg/kg 槲皮素能降低高尿酸血症小鼠血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α 的水平，继而降低肾小球中大量炎症细胞浸润和病理改变，体现了槲皮素的抗炎活性。1 项槲皮素用于高尿酸血症肾损伤大鼠的实验中，150 mg/kg 槲皮素能显著降低血浆、肾脏组织中 TNF-α、IL-6 的水平，显著降低尿酸盐在肾组织上沉积，延缓肾小球基底膜增厚，结果证实槲皮素可通过降低炎症反应以减轻肾组织的炎性损伤^[18]。

3.2 抑制 NOD 样受体蛋白 3（NLRP3）炎症小体激活

NLRP3 炎症小体激活可促进 IL-1β、IL-18 的成熟和分泌，引发进一步的促炎反应，参与高尿酸血症的发生、发展^[19]。Hu 等^[13]研究证实，25、50、100 mg/kg 槲皮素可阻断高尿酸血症大鼠 NLRP3 炎症小体的激活，进而降低血清和肾组织中 IL-1β、IL-18 的水平，显著降低血清 Scr、BUN 的水平，提

示槲皮素可显著降低肾功能炎性损伤。

4 降低氧化应激反应

氧化应激是高尿酸血症的早期事件之一,由活性氧(ROS)和促炎细胞因子触发,在嘌呤代谢途径过程中,XO可将次黄嘌呤氧化成黄嘌呤,并进一步氧化为尿酸,促使H₂O₂和超氧自由基分泌,在铁的存在下将超氧自由基转化为羟基自由基,进一步产生ROS,加剧局部氧化应激损伤^[20]。彭艳等^[18]研究结果表明,150 mg/kg 槲皮素能降低高尿酸血症肾损伤大鼠的肾组织中尿酸盐结晶的含量,减轻系膜细胞增生,主要通过降低血浆、肾脏组织中MDA和提高SOD的水平发挥抗氧化作用。姚芳芳等^[21]研究证实,10 mg/kg 槲皮素有助于降低高尿酸血症大鼠血尿酸,提高血清和肝组织中SOD、总抗氧化能力(T-AOC)的水平,降低MDA的水平,结果证实了槲皮素的抗氧化活性。

5 调控肠道菌群

高尿酸血症患者机体肠道菌群与正常人肠道菌群存在明显差异,肠道菌群失衡是导致高尿酸血症的重要原因^[22]。研究显示,400 mg/kg 槲皮素可减轻ig 腺嘌呤联合乙胺丁醇诱导的高尿酸血症小鼠肾组织的病理损伤,显著降低小鼠硬壁菌门、变形菌门肠道菌群丰度,尤其是降低 *Flexispira* 属的水平,改变肠道菌群的多样性^[17]。

6 降低肾脏损伤

肾组织是尿酸代谢的重要部位,大量的尿酸盐聚集可加重肾组织损伤,引起肾功能降低^[23]。1项槲皮素治疗高尿酸血症小鼠的研究证实,400 mg/kg 槲皮素可显著降低小鼠尿酸的水平,有助于降低肾小管病理损伤^[17]。彭艳等^[18]使用槲皮素治疗氧嗪酸诱导的高尿酸血症肾损伤大鼠,150 mg/kg 槲皮素能降低尿酸和尿蛋白、血尿素氮、血肌酐的水平,降低大鼠肾脏组织尿酸盐结晶的含量,结果证实槲皮素可通过降低尿酸以对肾损伤发挥保护作用。

7 结语

槲皮素可通过降低尿酸产生,促进尿酸盐排泄,减轻炎症反应,降低氧化应激反应,调控肠道菌群,降低肾脏损伤,发挥防治高尿酸血症的作用。目前槲皮素用于高尿酸血症的研究以动物实验为主,用于临床试验的研究较少,在人体的作用机制还需进一步研究探讨。槲皮素几乎不溶于水,如何提高药物的生物利用度为该药的制药提出更高的要求。目前虽有含槲皮素的相关保健品上市,但尚

缺乏槲皮素相关的药物制剂,还需加快槲皮素药物制剂的研发,为早日开展临床药物试验奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Latourte A, Dumurgier J, Paquet C, et al. Hyperuricemia, gout, and the brain-An update [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23(12): 82.
- [2] Liu L, Wang D, Liu M, et al. The development from hyperuricemia to gout: Key mechanisms and natural products for treatment [J]. *Acupunct Herb Med*, 2022, 2(1): 25-32.
- [3] 李阳杰, 曹瑞梅, 毛雅君, 等. 槲皮素的结构修饰及生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(5): 1636-1653.
- [4] Nutmakul T. A review on benefits of quercetin in hyperuricemia and gouty arthritis [J]. *Saudi Pharm J*, 2022, 30(7): 918-926.
- [5] Wang W, Pang J, Ha E H, et al. Development of novel NLRP3-XOD dual inhibitors for the treatment of gout [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30(4): 126944.
- [6] Zhang C, Wang R, Zhang G W, et al. Mechanistic insights into the inhibition of quercetin on xanthine oxidase [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 112: 405-412.
- [7] Li W H, Chen X R, Li F, et al. Quercetin ameliorates hyperuricemic nephropathy by repressing uric acid synthesis and reabsorption in mice and cells [J]. *eFood*, 2024, 5(2): e139.
- [8] Tumova S, Shi Y, Carr I M, et al. Effects of quercetin and metabolites on uric acid biosynthesis and consequences for gene expression in the endothelium [J]. *Free Radical Bio Med*, 2021, 162: 191-201.
- [9] Huang J Q, Wang S W, Zhu M Z, et al. Effects of genistein, apigenin, quercetin, rutin and astilbin on serum uric acid levels and xanthine oxidase activities in normal and hyperuricemic mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(9): 1943-1947.
- [10] 姚芳芳, 张锐, 傅瑞娟, 等. 槲皮素对高尿酸血症大鼠黄嘌呤氧化酶和腺苷脱氨酶活性的影响 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2011, 46(2): 248-251.
- [11] Nile S H, Nile A S, Keum Y S, et al. Utilization of quercetin and quercetin glycosides from onion (*Allium cepa* L.) solid waste as an antioxidant, urease and xanthine oxidase inhibitors [J]. *Food Chem*, 2017, 235: 119-126.
- [12] Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 764.
- [13] Hu Q H, Zhang X, Pan Y, et al. Allopurinol, quercetin and rutin ameliorate renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation in fructose-fed rats [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(1): 113-125.

- [14] Hu Q H, Zhang X, Wang X, *et al.* Quercetin regulates organic ion transporter and uromodulin expression and improves renal function in hyperuricemic mice [J]. *Eur J Nutr*, 2012, 51: 593-606.
- [15] Wang J, Pan Y, Hong Y, *et al.* Quercetin protects against cadmium-induced renal uric acid transport system alteration and lipid metabolism disorder in rats [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2012, 2012, 12(1): 548430.
- [16] Ponticelli C, Podestà M A, Moroni G. Hyperuricemia as a trigger of immune response in hypertension and chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(5): 1149-1159.
- [17] 张晨宇. 槲皮素对高尿酸血症小鼠炎症因子及肠道菌群的影响 [D]. 开封: 河南大学, 2021.
- [18] 彭艳, 邱慧磊, 史为伍, 等. 槲皮素对非沉积高尿酸血症肾损伤的保护作用 [J]. *中医药学报*, 2013, 41(3): 63-66.
- [19] Kim S K. The mechanism of the NLRP3 inflammasome activation and pathogenic implication in the pathogenesis of gout [J]. *Int J Rheum Dis*, 2022, 29(3): 140.
- [20] Liu N, Xu H, Sun Q, *et al.* The role of oxidative stress in hyperuricemia and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 1470380.
- [21] 姚芳芳, 张锐, 傅瑞娟, 等. 槲皮素和芹菜素对高尿酸血症大鼠血尿酸及抗氧化能力的影响 [J]. *食品科学*, 2011, 32(5): 287-290.
- [22] Yu D, Meng X, de Vos W M, *et al.* Implications of gut microbiota in complex human diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12661.
- [23] Su H, Yang C, Liang D, *et al.* Research advances in the mechanisms of hyperuricemia-induced renal injury [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020(1): 5817348.

[责任编辑 解学星]