

植物雌激素防治高尿酸血症及其并发症的研究进展

朱子成, 潘具洁, 陈蓓蓓, 包瑞霞, 王 丹, 吴昱铮, 陈 倩, 王 涛*

天津中医药大学 中医药研究院, 天津 301617

摘 要: 高尿酸血症是一种慢性代谢性疾病, 现有的临床治疗药物主要以控制尿酸水平为目标。植物雌激素是一类存在于植物中的具有弱雌激素作用的杂环多酚类化合物, 可以通过抑制黄嘌呤氧化酶、促进尿酸排泄转运蛋白的表达和活性、抑制尿酸重吸收蛋白表达、改善肠道菌群多样性防治高尿酸血症, 同时防治高尿酸血症并发症高血压、动脉粥样硬化和代谢相关脂肪性肝病。总结了植物雌激素防治高尿酸血症及其并发症的研究进展, 为植物雌激素防治高尿酸血症的临床应用提供参考。

关键词: 植物雌激素; 高尿酸血症; 黄嘌呤氧化酶; 尿酸排泄转运蛋白; 尿酸重吸收蛋白; 肠道菌群; 高血压; 动脉粥样硬化; 代谢相关脂肪性肝病

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)04-1059-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.04.039

Research progress on phytoestrogens in prevention and treatment of hyperuricemia and its complications

ZHU Zicheng, PAN Jujie, CHEN Beibei, BAO Ruixia, WANG Dan, WU Yuzheng, CHEN Qian, WANG Tao

Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Hyperuricemia is a chronic metabolic disease, and existing clinical treatment drugs mainly aim to control uric acid levels. Phytoestrogens are a class of heterocyclic polyphenolic compounds that exist in plants and have weak estrogenic effects. Phytoestrogens can prevent and treat hyperuricemia by inhibiting xanthine oxidase, promoting the expression and activity of uric acid excretion transporter, inhibiting the expression of uric acid reabsorption protein, improving the diversity of intestinal flora, and preventing and treating hyperuricemia complications such as hypertension, arterial atherosclerosis and metabolism related fatty liver disease. This article summarizes the research progress on phytoestrogens in prevention and treatment of hyperuricemia and its complications, providing reference for the clinical application of phytoestrogens in prevention and treatment of hyperuricemia.

Key words: phytoestrogens; hyperuricemia; xanthine oxidase; hypertension; uric acid excretion transporter; uric acid reabsorption protein; intestinal flora; arterial atherosclerosis; metabolism related fatty liver disease

由于人类在进化过程中尿酸酶基因的沉默, 尿酸无法进一步转化为水溶性更强的尿囊素, 导致人体血尿酸维持在较高的水平。正常人体中尿酸的生成与排泄处于动态平衡, 一旦尿酸的生成增多和/或排泄减少, 将导致体内尿酸积累, 引起高尿酸血症。临床上将男性体内血尿酸水平高于 $420 \mu\text{mol/L}$ 、女性血清尿酸浓度高于 $360 \mu\text{mol/L}$ 定义为高尿酸血症^[1]。流行病学调查显示, 2018—2019 年我国成人居民高尿酸血症患病率为 14.0%, 其中男性的患病率为 24.5%, 而女性的发病率仅为 3.6%^[2], 表现出

明显的性别差异。横断面研究显示, 女性患高尿酸血症的发病率由绝经前的 6.2% 增长至绝经后的 11.8%^[3]。雌激素已被证实可抑制尿酸生成^[4]、促进尿酸排泄^[5-6], 但是在临床上采用激素疗法会出现缺血性卒中、头痛等不良反应^[7], 甚至有发生子宫癌、乳腺癌、卵巢癌等风险^[8]。

植物雌激素是一类存在于植物中的具有弱雌激素作用的杂环多酚类化合物, 按照其基本结构的不同可分为: 以 3-苯基苯并二氢吡喃为基本结构的异黄酮类, 代表化合物有大豆异黄酮、葛根异黄酮、

收稿日期: 2025-01-02

基金项目: 天津市中医药重点领域科研项目 (2024009); 新疆维吾尔自治区科技计划项目 (2022LQ04007)

作者简介: 朱子成 (2001—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药治疗高尿酸血症的药效及机制研究。E-mail: zczcc0320@163.com

*通信作者: 王 涛 (1973—), 男, 教授, 主要从事中药代谢性疾病调控研究。E-mail: wangtao@tjutcm.edu.cn

槲皮素等；以苯丙素为基本结构的木脂素类，代表化合物为木脂素；以苯骈 α -吡喃酮为基本结构的香豆素类，代表化合物为秦皮总香豆素；以异戊二烯为基本结构的萜类，代表化合物为人参皂苷。植物雌激素可直接或间接作用于雌激素受体，激活雌激素信号通路，且不影响体内其他激素的代谢过程^[9]。植物雌激素在体内一方面能够与雌激素受体结合，发挥雌激素样作用来弥补雌激素的不足，另一方面内源性雌激素竞争性地与雌激素受体结合，形成雌激素受体复合物，占据受体结合部位，阻止体内雌激素分子与受体结合，因而有效减弱靶细胞对雌激素的应答，起到抗雌激素作用^[10]。植物雌激素的生物活性多样，在抗炎^[11]、调血脂^[12]、降血糖^[13]方面有较好的临床应用，还可以起到模拟、干扰、双向调节内分泌水平的生理作用，在替代雌激素作用的同时还能防止雌激素诱发的不良反应。

高尿酸血症是一种慢性代谢性疾病，长期积累高水平的尿酸会引起炎症和氧化应激的增加，可能导致胰岛素抵抗和血脂异常的发生，进而加速心血管等与其相关的代谢性疾病的发展^[14]。现有的临床治疗药物主要以控制尿酸水平为目标，对尿酸诱发的其他疾病没有治疗作用，甚至加重心血管疾病、肝脏损害的风险^[15-16]。植物雌激素不仅可以降低血尿酸水平，还对心血管疾病、代谢性疾病等表现出良好的治疗作用，能够有效控制尿酸加剧的疾病进程，比单纯的降尿酸治疗或药物联用具有更广泛、更安全的作用效果。这些综合调节作用与高尿酸血症及其并发症的病理机制契合，符合临床需求，对其开展深入研究有助于开发新型高尿酸血症治疗药物。植物雌激素可以通过抑制黄嘌呤氧化酶、促进尿酸排泄转运蛋白的表达和活性、抑制尿酸重吸收蛋白表达、改善肠道菌群多样性防治高尿酸血症，同时防治高尿酸血症并发症高血压、动脉粥样硬化和代谢相关脂肪性肝病。本文总结了植物雌激素防治高尿酸血症及其并发症的研究进展，为植物雌激素防治高尿酸血症的临床应用提供参考。

1 抑制黄嘌呤氧化酶

尿酸主要在肝脏、肠道和血管内皮中产生^[17]，是人体嘌呤代谢的终产物。细胞中的 5-磷酸核糖在一系列酶的作用下分解，产生嘌呤碱基，包括腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤和黄嘌呤。黄嘌呤氧化酶是嘌呤代谢的限速酶，催化次黄嘌呤氧化成黄嘌呤，并进一步催化黄嘌呤氧化成转化为尿酸，并伴随着

自由基的生成。氧化应激会导致机体内黄嘌呤氧化酶增多，如在晚期心力衰竭、肺部疾病、败血症、中毒等缺氧状态下，腺嘌呤核苷三磷酸（ATP）的产生受到限制，细胞能量降低，导致细胞膜上的钙离子重新分布，升高的胞质钙离子激活黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶转化，从而促进尿酸的生成^[18]。

研究发现 ig 100 mg/kg 槲皮素可显著降低高尿酸血症小鼠血清尿酸水平，改善超氧化物歧化酶、谷胱甘肽的活性。分子对接结果显示槲皮素可与黄嘌呤氧化酶的谷氨酸 802、精氨酸 880 和苏氨酸 1010 残基形成氢键，抑制黄嘌呤氧化酶的活性^[19]。ig 给予 12 mg/kg 芦丁可以改善鹌鹑的痛风症状和炎症表达，进一步研究发现芦丁可以降低黄嘌呤氧化酶活性，抑制活性氧产生和 NOD 样受体蛋白 3（NLRP3）炎性小体激活，同时发挥降尿酸作用^[20]。在高尿酸血症小鼠模型中，ig 500 mg/kg 葛根异黄酮后可以降低血尿酸、肾脏黄嘌呤氧化酶和 GLUT9 的蛋白表达^[21]，说明葛根异黄酮可以通过抑制肾脏尿酸的生成和重吸收来达到降低血尿酸的作用。白藜芦醇、橙皮苷在体外试验中具有良好的黄嘌呤氧化酶抑制效果，室温下 IC₅₀ 分别为 261.22、97.08 $\mu\text{mol/L}$ ，是黄嘌呤氧化酶的竞争性抑制剂。二者能与黄嘌呤氧化酶的氨基酸残基结合形成复合物，结合位点位于钼蝶呤辅因子或黄素腺嘌呤二核苷酸结构域的异噁嗪环附近^[22]，与黄嘌呤氧化酶底物黄嘌呤竞争结合位点，并改变黄嘌呤氧化酶的构象，直接降低其活性。有研究发现，ig 220 mg/kg 秦皮总香豆素能显著降低急性高尿酸血症小鼠的血尿酸，降低肝脏黄嘌呤氧化酶活性^[23]。以上研究证明植物雌激素能通过抑制黄嘌呤氧化酶活性和蛋白表达来减少体内尿酸的生成，达到降尿酸的效果。

2 促进尿酸排泄转运蛋白的表达和活性

人体产生的尿酸主要通过肾脏、肠道排泄，其中肾脏排泄占 70%，肠道排泄占 30%^[24]。三磷酸腺苷结合盒式蛋白超家族 2（ABCG2）又称乳腺癌耐药蛋白，是一种低亲和力、高容量的尿酸盐分泌转运蛋白^[25]，分布于肾小管上皮细胞刷状缘膜侧^[26]，负责将肾脏尿酸盐分泌到肾小管腔排出。ABCG2 既能参与肾脏的尿酸排泄，也能在肾外参与肠道尿酸排泄。ABCG2 功能障碍会导致尿酸排泄减少，是诱发高尿酸血症的常见机制^[27]。促进 ABCG2 的表达、增强 ABCG2 的活性是提高尿酸肾脏和肠道排泄尿酸的主要机制之一。

大豆异黄酮和葛根素可以提高 ABCG2 蛋白和 mRNA 的表达水平,提高 ABCG2 活性。有研究表明,30 $\mu\text{mol/L}$ 大豆苷元可以通过鸡异生素受体结合位点调控 *Abcg2* 基因启动子,上调 *Abcg2* mRNA 表达^[28]。在 Caco-2 细胞中,染料木黄酮暴露导致细胞对 BODIPY-哌唑嗪(ABCG2 底物)的摄取量呈剂量相关性降低^[29],说明染料木黄酮增强了 ABCG2 的活性,刺激了 ABCG2 介导的外排功能。100 mg/L 葛根素能够增加 HK-2 细胞内 ABCG2 蛋白和 mRNA 表达^[30],这可能是葛根素调节高尿酸血症患者血尿酸水平的重要分子机制之一。

3 抑制尿酸重吸收蛋白表达

分布在肾小管上皮细胞的尿酸转运蛋白主要负责尿酸的重吸收和分泌,其中尿酸重吸收转运蛋白主要包括尿酸盐阴离子转运蛋白 1 (URAT1) 和葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT9)。URAT1 由 *SLC22A12* 基因编码,主要位于肾近端小管细胞的顶端膜,负责将尿酸从肾小管腔重吸收至肾小管上皮细胞^[31]。GLUT9 由 *SLC2A9* 基因编码,分布在肾近端小管细胞基底外侧膜上,负责将尿酸盐重吸收至肾小管间质,进入循环系统^[32],抑制 URAT1 和 GLUT9 能减少肾脏对尿酸的重吸收,从而降低血尿酸。

有研究表明,ig 400 mg/kg 槲皮素能显著降低高尿酸血症小鼠的血尿酸,其机制与增加肾脏和肠道的 ABCG2 表达,抑制肾脏和肠道 GLUT9 的蛋白表达有关^[33]。另有文献报道,ig 100 mg/kg 槲皮素能显著降低高尿酸血症小鼠血清尿酸、肌酐和血尿素氮浓度,降低小鼠肾脏 URAT1、GLUT9 的 mRNA 和蛋白表达^[34]。ig 10 mg/kg 甘草素可以显著降低急性高尿酸血症小鼠的血尿酸水平,增加尿酸排泄量,降低血清肌酐、尿素氮的含量,并具有一定的肾脏保护作用。体外研究发现甘草素对 URAT1 具有较强的抑制作用,IC₅₀ 为 14.54 $\mu\text{mol/L}$ ^[35],说明甘草素可能是通过抑制 URAT1 对尿酸的重吸收达到降低血尿酸的作用。在 D-半乳糖诱导的衰老小鼠模型中,小鼠体内血清尿酸水平显著增加^[36],而 ig 40 mg/kg 白藜芦醇能显著降低 D-半乳糖诱导的衰老小鼠的血清尿酸水平,有效改善肝、肾组织病理损伤。同时体外研究表明,在小鼠肾小管上皮细胞中,白藜芦醇可有效抑制 GLUT9 介导的尿酸摄取(IC₅₀=68.77 $\mu\text{mol/L}$)^[37]。

4 改善肠道菌群多样性

高尿酸血症患者机体肠道菌群与正常人之间

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^[38]。肠道菌群可能通过促进嘌呤和尿酸的分解代谢,降低嘌呤和尿酸在肠道的吸收,从而缓解高尿酸血症的发展进程^[39]。

在使用高果糖饮食诱导的高尿酸血症小鼠中,肠道菌群中厚壁杆菌与拟杆菌丰度的比例显著增加^[40]。ig 400 mg/kg 槲皮素减轻高尿酸血症小鼠肾脏组织的病理损伤,还能显著降低小鼠厚壁菌门、变形菌门肠道菌群丰度,尤其是胃螺杆菌样菌属的水平^[41],虽然目前对这几种菌群如何调控尿酸的具体机制尚不明确,但槲皮素能够改变肠道菌群的多样性,降低血尿酸。乳酸杆菌中的核糖核苷水解酶可将核苷水解为核碱基,从而通过降解嘌呤核苷和减少肠道对嘌呤的吸收,降低小鼠血清中的尿酸水平^[42-43]。每天在食物中加入 100 mg/kg 白藜芦醇可显著降低高脂食物喂养的小鼠体内血清、粪便和盲肠内容物中尿酸水平,同时白藜芦醇可显著改变高脂饲喂小鼠的肠道微生物群结构,大大增加乳酸杆菌科、乳酸杆菌属和乳酸杆菌的丰度^[44]。以上研究表明植物雌激素具有改善肠道菌群多样性的功能,这对降低高尿酸血症患者的血尿酸具有重要意义。

5 防治高尿酸血症并发症

5.1 高血压

有研究表明血清尿酸与高血压发生的风险显著正相关^[45]。其机制之一是尿酸会诱导氧化应激,降低内皮细胞中一氧化氮的功能,激活血浆肾素和肾内血管紧张素活性,从而导致肾脏血管收缩、缺血和肾脏氧化应激,进一步引发免疫系统的激活,导致肾脏血管持续收缩和盐敏感性高血压^[46]。20 $\mu\text{mol/L}$ 人参皂苷 Rb₁ 可以与雌激素受体特异性结合,激活雌激素受体 β ,并诱导细胞中超氧化物歧化酶的上调,发挥减轻氧化应激、保护血管内皮细胞的作用^[47]。ig 给药 80 mg/kg 染料木素可以抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,降低高血压大鼠左心室质量、循环中血管紧张素转换酶的活性和血管紧张素 II 的浓度,从而达到降血压的效果^[48]。这些植物雌激素同时也具有降尿酸效果,有望应用于临床对高尿酸血症并发高血压的治疗。

5.2 动脉粥样硬化

在动脉粥样斑块的形成过程中,尿酸会使更多的巨噬细胞被诱导分化为泡沫细胞,泡沫细胞和巨噬细胞分泌炎症细胞因子,进一步募集单核巨噬细胞,形成坏死核心,加剧动脉粥样硬化的发生、发

展^[49]。有研究表明,共刺激信号分子 OX40/OX40L 参与了炎症的发生、发展,与动脉粥样硬化有关^[50],ig 给药 45 mg/kg 染料木素可以降低动脉粥样硬化的 ApoE^{-/-}小鼠脾脏和血液中 T 细胞 OX40 的 mRNA 和蛋白表达,显著减少动脉粥样硬化斑块的形成,并降低血清中促炎细胞因子的水平^[51],可见体内外研究均表明植物雌激素具有延缓血尿酸升高引起的动脉粥样硬化的发展的应用前景。

5.3 代谢相关脂肪性肝病

高尿酸血症能显著增加代谢相关脂肪性肝病和胰岛素抵抗的风险^[52-53]。有研究表明,尿酸可直接诱导肝细胞的脂肪堆积、胰岛素抵抗和胰岛素信号转导受损^[54-55],而植物雌激素对预防和治疗肥胖、减少脂肪堆积有重要作用,能延缓代谢相关脂肪性肝病的发展^[56]。在高脂饮食饲养诱发的代谢相关脂肪性肝病小鼠中,食物中补充 64 mg/kg 染料木素可以改善代谢相关脂肪性肝病,恢复肝脏形态,减少肝脏脂肪变性。血栓素 A2 通路在代谢相关脂肪性肝病中异常活跃,可能通过损害胰岛素敏感性来加速代谢相关脂肪性肝病的进展^[57]。染料木素能直接靶向抑制环氧合酶-1 的活性及其下游血栓素 A2 的生物合成^[58],抑制胰岛素抵抗来缓解高尿酸血症引起的代谢相关脂肪性肝病。

6 结语

由于人们生活节奏和饮食习惯的变化,高尿酸血症的发病率逐年增长,已成为仅次于糖尿病的第 2 大代谢性疾病。高尿酸血症患者常伴随着痛风性关节炎或痛风性肾损害,同时高尿酸血症还是许多其他疾病(心血管疾病、代谢相关脂肪性肝病等)的风险因素,严重危害到人类生命健康安全。

高尿酸血症虽然临床表型为血尿酸升高,但在尿酸水平升高的背后存在着多种病理因素。据目前文献报道,其病理机制可能与肝脏慢性炎症、肠菌失衡、肾脏损伤、内分泌紊乱等多种因素有关。多个临床研究表明,单纯通过抑制黄嘌呤氧化酶减少尿酸产生不能有效降低高尿酸血症并发症的发生率^[59]。临床需要在降低尿酸水平的同时有效去除其他病理因素,延缓并发症的发生、发展,实现高尿酸血症的“标本兼治”,而植物雌激素在治疗高尿酸血症的同时也能有效预防因尿酸升高而引发各项并发症的风险,其作用靶点见图 1。

植物雌激素广泛存在于药食同源植物中,如黑豆中富含丰富的大豆异黄酮,其能够增加胰岛素敏

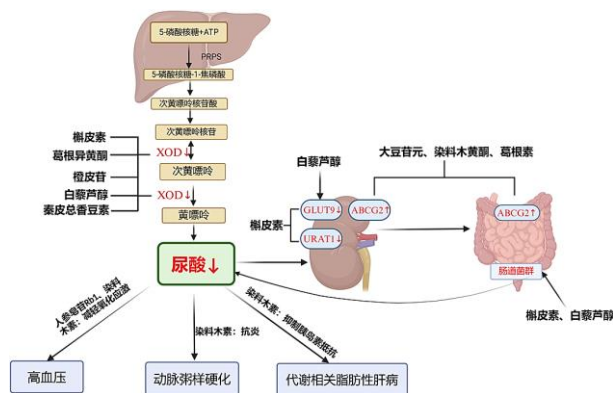


图 1 植物雌激素对高尿酸血症及其并发症的作用
Fig. 1 Role of phytoestrogens in hyperuricemia and its complications

感性,促进葡萄糖的利用和代谢,有助于降低血糖水平,对糖尿病患者有辅助治疗作用,还可以降低胆固醇水平,减少心血管疾病的风险;甘草素主要来源于甘草,对肝脏具有保护作用,并具有抗氧化活性,能清除自由基,保护细胞免受氧化应激损伤;食用葛根能调节女性体内雌激素平衡,其中的葛根异黄酮具有调节内分泌的作用能,同时还具有抗癌、预防动脉粥样硬化、改善骨质疏松症等作用。与药物治疗相比,饮食干预对高尿酸血症患者具有更好的依从性和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bardin T, Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26: 186-191.
- [2] Zhang M, Zhu X, Wu J, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: Findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015-16 and 2018-19 [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 791983.
- [3] 安平,王安平,闫文华,等.中老年男性及绝经前后女性中血尿酸水平与代谢综合征的关系 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(12): 1031-1037.
- [4] Budhiraja R, Kayyali U S, Karamsetty M, et al. Estrogen modulates xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase activity by a receptor-independent mechanism [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2003, 5(6): 705-711.
- [5] Takiue Y, Hosoyamada M, Kimura M, et al. The effect of female hormones upon urate transport systems in the mouse kidney [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2011, 30(2): 113-119.
- [6] Liu L, Zhao T, Shan L, et al. Estradiol regulates intestinal

- ABCG2 to promote urate excretion via the PI3K/Akt pathway [J]. *Nutr Metab* (Lond), 2021, 18(1): 63.
- [7] Ahmad S R, Rosendale N. Sex and gender considerations in episodic migraine [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2022, 26(7): 505-516.
- [8] Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone replacement therapy in cancer survivors - Review of the literature [J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 63-78.
- [9] Patra S, Gorai S, Pal S, *et al.* A review on phytoestrogens: Current status and future direction [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(7): 3097-3120.
- [10] 张百红, 岳红云. 植物雌激素的激素样作用机制研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(9): 1444-1446.
- [11] de Almeida M M A, Souza C D S, Dourado N S, *et al.* Phytoestrogen agathisflavone ameliorates neuroinflammation-induced by LPS and IL-1 β and protects neurons in cocultures of glia/neurons [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4): 562.
- [12] 李从文, 魏云林. 植物雌激素的特性及其应用研究进展 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(3): 1264-1269.
- [13] 薛琛, 杨帆, 文祖会, 等. 植物活性成分降血糖功效及作用机理研究进展 [J]. *药物化学*, 2021, 9(4): 137-143.
- [14] Liu C W, Chen J H, Tseng G S, *et al.* Association between low-grade inflammation and left ventricular diastolic dysfunction in patients with metabolic syndrome and hyperuricemia [J]. *Acta Cardiol Sin*, 2020, 36(5): 483-492.
- [15] Bai Y, Wu B, Gou L, *et al.* Cardiovascular safety evaluation of febuxostat and allopurinol: Findings from the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18): 6089.
- [16] Azevedo V F, Kos I A, Vargas-Santos A B, *et al.* Benzbromarone in the treatment of gout [J]. *Adv Rheumatol*, 2019, 59(1): 37.
- [17] Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, *et al.* Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9221.
- [18] McCord J M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury [J]. *N Engl J Med*, 1985, 312(3): 159-163.
- [19] 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.
- [20] Wu H, Wang Y, Huang J, *et al.* Rutin ameliorates gout via reducing XOD activity, inhibiting ROS production and NLRP3 inflammasome activation in quail [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114175.
- [21] 李桐, 梁宝月, 刘晗, 等. 葛根异黄酮抑制 XOD 和 GLUT9 分别发挥减少尿酸生成、促进尿酸排泄双重途径的机制 [J]. *海南医学院学报*, 2024, 30(2): 94-99.
- [22] 李昕卓, 郑丽丽, 艾斌凌, 等. 黄嘌呤氧化酶多酚抑制剂的筛选及其作用机制 [J]. *食品研究与开发*, 2020, 41(9): 12-19.
- [23] 曹瑞竹, 张三印, 代勇, 等. 秦皮总香豆素降低小鼠急性高尿酸血症血尿酸水平及机理研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(2): 362-363.
- [24] Hyndman D, Liu S, Miner J N. Urate handling in the human body [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2016, 18(6): 34.
- [25] Matsuo H, Takada T, Ichida K, *et al.* Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: A function-based genetic analysis in a Japanese population [J]. *Sci Transl Med*, 2009, 1(5): 5ra11.
- [26] Woodward O M, Köttgen A, Coresh J, *et al.* Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(25): 10338-10342.
- [27] 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.
- [28] Zhang Y J, Huang J H, Li X X, *et al.* Identification of functional transcriptional binding sites within chicken Abcg2 gene promoter and screening its regulators [J]. *Genes* (Basel), 2020, 11(2): 186.
- [29] Schexnayder C, Stratford R E. Genistein and glyceollin effects on ABCC2 (MRP2) and ABCG2 (BCRP) in Caco-2 cells [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2015, 13(1): ijerph13010017.
- [30] 张洪长, 张莹, 律广富, 等. 葛根素对人肾近曲小管上皮细胞 ABCG2 表达影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50(3): 74-77.
- [31] Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, *et al.* Molecular identification of a renaurate anion exchanger that regulates blood urate levels [J]. *Nature*, 2002, 417: 447-452.
- [32] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(6): 1791-1799.
- [33] 陈海青, 周璇, 王秀秀. 槲皮素治疗高尿酸血症的机制研究 [J]. *光明中医*, 2019, 34(9): 1340-1344.
- [34] 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(5): 593-606.
- [35] 王泽, 慈小燕, 崔涛, 等. 不同药性成分对 OAT4、URAT1 抑制作用及对急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平的影响 [J]. *中草药*, 2019, 50(5): 1157-1163.

- [36] Kong S Z, Li J C, Li S D, *et al.* Anti-aging effect of chitosan oligosaccharide on d-galactose-induced subacute aging in mice [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(6): 181.
- [37] Li L, Li Y, Luo J, *et al.* A novel inhibitor of GLUT9, ameliorates liver and kidney injuries in a D-galactose-induced ageing mouse model via the regulation of uric acid metabolism [J]. *Food Funct*, 2021, 12(18): 8274-8287.
- [38] 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.
- [39] Crane J K. Role of host xanthine oxidase in infection due to enteropathogenic and Shiga-toxigenic *Escherichia coli* [J]. *Gut Microbes*, 2013, 4: 388-391.
- [40] Silva J C P, Mota M, Martins F O, *et al.* Intestinal microbial and metabolic profiling of mice fed with high-glucose and high-fructose diets [J]. *Proteome Res*, 2018, 17(8): 2880-2891.
- [41] 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.
- [42] Li M, Wu X, Guo Z, *et al.* Lactiplantibacillus plantarum enables blood urate control in mice through degradation of nucleosides in gastrointestinal tract [J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 153.
- [43] Yamada N, Iwamoto C, Kano H, *et al.* Evaluation of purine utilization by *Lactobacillus gasseri* strains with potential to decrease the absorption of food-derived purines in the human intestine [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2016, 35: 670-676.
- [44] Zhou Y, Zeng Y, Wang R, *et al.* Resveratrol improves hyperuricemia and ameliorates renal injury by modulating the gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2024, 16(7): 1086.
- [45] Yazdi F, Shakibi M R, Baniasad A, *et al.* Hyperuricaemia and its association with other risk factors for cardiovascular diseases: A population-based study [J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2022, 5(6): e387.
- [46] Sanchez-Lozada L G, Rodriguez-Iturbe B, Kelley E E, *et al.* Uric acid and hypertension: An update with recommendations [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(7): 583-594.
- [47] Chang X, Zhang T, Zhang W, *et al.* Natural drugs as a treatment strategy for cardiovascular disease through the regulation of oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5430407.
- [48] Poasakate A, Maneesai P, Rattanakanokchai S, *et al.* Genistein prevents nitric oxide deficiency-induced cardiac dysfunction and remodeling in rats [J]. *Antioxidants* (Basel), 2021, 10(2): 237.
- [49] Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric acid in inflammation and the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12394.
- [50] Liu D M, Yan J C, Wang C P, *et al.* The clinical implications of increased OX40 ligand expression in patients with acute coronary syndrome [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 397(1-2): 22-26.
- [51] Wei J, Yao Z, Li H, *et al.* Genistein alleviates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by interrupting the OX40/OX40L pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(5): 1658-1665.
- [52] Sun Q, Zhang T, Manji L, *et al.* Association between serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease: An updated systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Epidemiol*, 2023, 15: 683-693.
- [53] Krishnan E, Pandya B J, Chung L, *et al.* Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: A 15-year follow-up study [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(2): 108-116.
- [54] Wan X, Xu C, Lin Y, *et al.* Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism [J]. *J Hepatol*, 2016, 64(4): 925-932.
- [55] Yu W, Xie D, Yamamoto T, *et al.* Mechanistic insights of soluble uric acid-induced insulin resistance: Insulin signaling and beyond [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2023, 24(2): 327-343.
- [56] 于澄元, 樊薛津, 庄朋伟, 等. 植物雌激素类中药诱导白色脂肪组织棕色化的研究进展 [J]. *中南药学*, 2023, 21(1): 161-168.
- [57] Dai Y, Xu R, Chen J, *et al.* Thromboxane A2/thromboxane A2 receptor axis facilitates hepatic insulin resistance and steatosis through endoplasmic reticulum stress in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(7): 967-986.
- [58] Wang W, Chen J, Mao J, *et al.* Genistein ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by targeting the thromboxane A2 pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(23): 5853-5859.
- [59] 方宁远, 吕力为, 吕晓希, 等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 (2023 年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(6): 461-480.

[责任编辑 解学星]