

降尿酸天然生物活性物质作用机制研究进展

Research progress on the mechanism of uric acid-lowering natural bioactive compounds

蒋林宏¹ 杨锡洪^{1,2} 谢静雯¹ 解万翠^{1,2,3,4}

JIANG Lin-hong¹ YANG Xi-hong^{1,2} XIE Jing-wen¹ XIE Wan-cui^{1,2,3,4}

(1. 青岛科技大学海洋科学与生物工程学院, 山东 青岛 266042; 2. 山东省生物化学工程重点实验室, 山东 青岛 266042; 3. 青岛贯同生物科技有限公司, 山东 青岛 266002;

4. 尚好科技有限公司, 山东 青岛 266002)

(1. College of Marine Science and Biological Engineering, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao, Shandong 266042, China; 2. Key Laboratory for Biochemical Engineering of Shandong Province, Qingdao, Shandong 266042, China; 3. Qingdao Guantong Biotechnology Co., Ltd., Qingdao, Shandong 266002, China; 4. Shanghao Science and Technology Co., Ltd., Qingdao, Shandong 266002, China)

摘要:文章基于嘌呤代谢及尿酸的生成途径,概述天然生物活性物质的4种降尿酸方式及作用机制,重点分析了天然提取物、蛋白酶解物及多肽、益生菌等活性物质的降尿酸作用方式及研究成果,并对药食资源开发、医学辅助食品及抗痛风天然药物的研制前景进行展望。

关键词:生物活性物质;降尿酸;益生菌;肽;作用机制

Abstract: Based on purine metabolism and the pathway of uric acid, four kinds of uric acid-lowering modes and mechanisms of natural bioactive compounds were summarized, mainly analyzed the uric acid-lowering modes and research results of natural extracts, protein enzymatic hydrolysates, polypeptides, probiotics and other active compounds. It is provided guidance for the development of medicinal resources, medical auxiliary food and natural anti-gout drugs.

Keywords: bioactive compounds; uric acid-lowering; polypeptides; probiotics; mechanisms

尿酸($C_5H_4N_4O_3$)是灵长类动物体内嘌呤类物质代谢的终产物。人体内67%的尿酸是内源性尿酸;另外33%的尿酸是外源性尿酸,主要来源于人体摄入的富含

嘌呤或核蛋白类成分的食物^[1]。某些遗传基因的缺失或因疾病、药物治疗或高嘌呤类食物食用过多,会导致人体中尿酸排泄受阻或体内尿酸含量升高。当女性体内的血清尿酸浓度 ≥ 6.0 mg/dL或男性体内的血清尿酸浓度 ≥ 7.0 mg/dL时,就可确诊为高尿酸血症^{[2][3]}。尿酸的过度分泌或肾脏疾病会导致尿酸盐过饱和,进而析出尿酸盐结晶,这些晶体沉积在关节中,加剧炎症并引起痛风^[4]。它们还可沉积于肾脏和/或输尿管,导致肾脏疾病或肾功能衰竭^[5]。除此之外,高血压、心血管疾病、代谢综合征等危及生命的疾病也与高尿酸血症直接相关^[6-9]。降低体内血清尿酸浓度是治疗高尿酸血症最直接有效的方法,可通过阻止尿酸的合成和再吸收,以及促进尿酸的分解和排泄来实现^[10]。因此,了解尿酸在人体中的生成和代谢机制,是进行降尿酸治疗的必要前提。

现今,抗尿酸生成和促进尿酸排泄的药物已被广泛开发和使用。抗高尿酸血症药物具有明显的治疗效果,然而其副作用也不容小觑。随着研究探索的深入以及大量动物试验的验证,越来越多的生物活性物质被发现对降低体内血清尿酸浓度及调控氧化应激有显著的作用效果。天然生物活性物质是指来自生物体内、当与机体作用后会产生各种生物效应的物质^[11]。天然生物活性物质已逐步成为降尿酸成分的热门研究方向之一。通过综述降尿酸天然生物活性物质及其作用机制,能够有效扩大降尿酸药食资源的开发范围;同时明确多种降尿酸物质的不同作用机制,为今后相关降尿酸药物的研制提供理论基础。

基金项目:国家重点研发计划项目(编号:2018YFD0901105);国家自然科学基金项目(编号:31671825)

作者简介:蒋林宏,女,青岛科技大学在读硕士研究生。

通信作者:杨锡洪(1963—),男,青岛科技大学教授,博士。

E-mail: yangxihong63@163.com

解万翠(1969—),女,青岛科技大学教授,博士。

E-mail: xiewancui@163.com

收稿日期:2020-04-02

1 嘌呤代谢及降尿酸作用机制

1.1 嘌呤代谢及尿酸的生成途径

尿酸是一种有机化合物,是动物内源性产生的嘌呤代谢物^[1]。其中,黄嘌呤是中间代谢产物,可由次黄嘌呤核苷形成的次黄嘌呤被羟基化生成,也可由鸟嘌呤脱氨生成;黄嘌呤在胞质醇中被黄嘌呤氧化酶转化成尿酸;尿酸在非灵长类哺乳动物体内的过氧化物酶体中经尿酸酶转化生成尿囊素和 CO₂ (见图 1)^[12]。在硬骨鱼类体内可继续氧化生成尿囊酸^[1]。但是人类等其他灵长类动物体内缺乏尿酸酶,尿酸无法继续分解。当尿酸生成和排泄不平衡,体内血清尿酸浓度持续升高,就会引发高尿酸血症和痛风^{[3]1}。

1.2 降尿酸方法及作用机制

1.2.1 抑制关键酶活性 尿酸主要产生于肝脏中,在嘌呤代谢生成尿酸的整个过程中,催化并调控尿酸生成的两个关键酶是:腺苷脱氨酶(ADA)和黄嘌呤氧化酶(XO)^[13](见图1)。

ADA 属于巯基酶,是腺苷酸分解代谢过程中重要的催化酶之一,间接调控尿酸的生成。ADA 是一种参与嘌呤代谢的酶,其催化腺苷或 2'-脱氧腺苷水解脱氨成肌苷(又称为次黄嘌呤核苷)或 2'-脱氧肌苷^[14]。肌苷再经核苷磷酸化酶、XO 连续催化生成尿酸^[15]。研究^[16]表明,腺苷脱氨酶(ADA)也是治疗淋巴增生性疾病和癌症的潜在靶点。因此,ADA 抑制剂不但能够减少尿酸的产生,降低血清尿酸水平,还有一定的抗肿瘤功效。

XO 是尿酸合成最后一步的关键酶,是一个大小约为 300 kDa 的二聚体,在嘌呤代谢中直接调控尿酸的生成。其中,钼蝶呤中心 (Molybdopterin, Mo-pt) 是 XO 催化黄嘌呤形成尿酸反应的关键位点,能够特异性识别并与黄嘌呤和/或次黄嘌呤的含氮杂芳环结合,使 XO 的结构产

生变化^[17], 次黄嘌呤和黄嘌呤被连续催化氧化生成尿酸^[12]。在再氧化过程中还会产生过氧化氢(H_2O_2)和超氧自由基($O_2^- \cdot$), O_2 被超氧化物歧化酶催化而 $O_2^- \cdot$ 转化成 H_2O_2 。过量的 XO 活性导致尿酸在组织中储存, 尿酸又可与产生的活性氧结合调节炎症途径^[10]。因此, 通过抑制 XO 来抑制尿酸合成是降低机体尿酸水平、减少炎症产生的首要治疗方法。

综上,抑制关键酶的活性,可以降低机体的血清尿酸水平,同时也可减缓炎症,降低患肿瘤和心血管等疾病的风险^[18],是治疗高尿酸血症与痛风的重要手段。

1.2.2 促进尿酸排泄并抑制其在肾脏的重吸收 人体代谢产生的尿酸主要由肾脏(65%~75%)排出,剩余部分由肠道排出。尿酸排泄量减少将极大增加患高尿酸血症的风险^[19]。尿酸在肾脏中的排泄过程分为4步:肾小球滤过,肾近曲小管重吸收,肾小管分泌及分泌后重吸收^[10]。在生理pH下,约98%的尿酸是尿酸盐离子形式,需依赖尿酸转运蛋白实现尿酸的跨膜运输^[1]。目前已发现有两大类转运蛋白参与肾脏近曲小管尿酸的转运过程:尿酸盐排泄转运蛋白和尿酸盐重吸收转运蛋白^[20]。

OAT1 和 OAT3 尿酸转运蛋白参与肾小管细胞摄取尿酸^[10]。尿酸从肾小管细胞向管腔的排泄是通过 4 个转运蛋白进行的,分别是尿酸盐转运蛋白(UAT),多药耐药蛋白 4(MRP4/ABCC4),ABCG2 和钠依赖性磷酸转运蛋白^[21]。UAT 是一种 322 氨基酸蛋白,具有高度的选择性和电压敏感性,能够调节体内尿酸平衡^[22]。MRP4 是基因 ABCG4 编码的转运蛋白,一些有机阴离子如 cAMP、cGMP 和氨甲蝶呤通过 MRP4 分泌到肾小管腔中^[23]。

尿酸盐重吸收转运蛋白包括:尿酸阴离子转运蛋白 1 (URAT1)、有机阴离子转运蛋白 4(OAT4)和葡萄糖转运蛋白 9(GLUT9)^[21]。URAT1是肾近端小管中的尿酸转

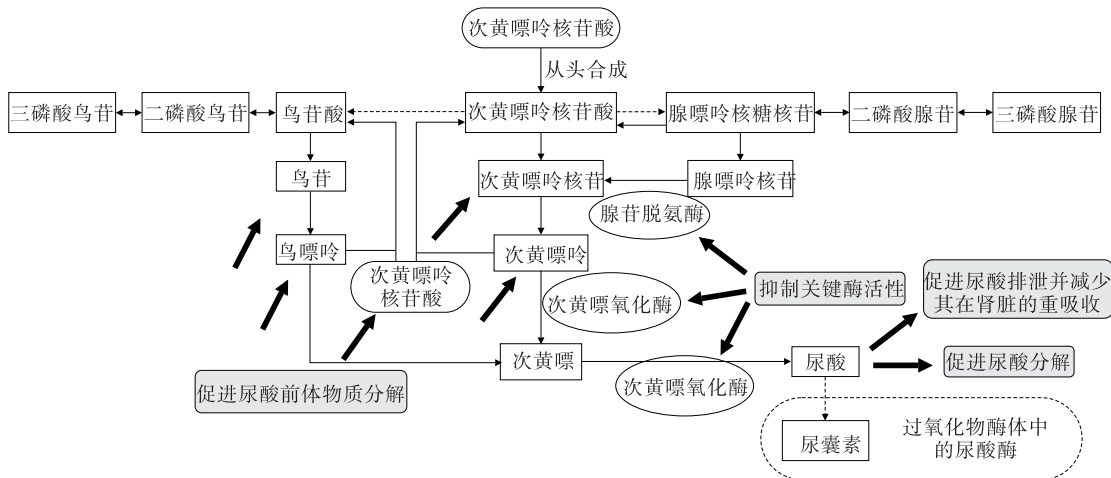


图 1 嘌呤代谢示意图^[12]

Figure 1 Schematic illustration of purine metabolism

运体,有助于腔内尿酸从原代膜进入近端小管细胞; GLUT9 位于基底侧,促进尿酸从上皮细胞进入血液^[10](见图 2)。尿酸的重吸收分为两步:① 从肾小管腔至肾小管上皮细胞(借助 URAT1),② 通过肾小管上皮基底膜吸收到血液中(借助 GLUT9)^[24]。在这两个步骤中,URAT1 和 GLUT9 促进尿酸的重吸收。Augustin 等^[25]发现转运蛋白 GLUT-9 能够转运己糖和尿酸两种物质。Anzai 等^[26]报告了转运蛋白 GLUT-9 是尿酸盐的外排转运蛋白,促进尿酸从上皮细胞进入血液。Reginato 等^[27]证实转运蛋白 URAT1 不但能够排出乳酸并交换尿酸进入细胞,还是排尿酸药和抗尿酸药的靶点。

通过调控尿酸转运蛋白的表达,促进尿酸排泄并抑制其在肾脏的重吸收,减少尿酸在血液中的积累,利于降低血清尿酸水平^[21]。

1.2.3 促进尿酸前体物质分解 由图 1 可知,尿酸的前体物质包括嘌呤、核苷酸、核苷、肌苷等,这些物质再由相关的催化酶转化生成尿酸。通过分解这些前体物质,可以降低其在代谢过程中的含量,减少血液中最终产物——尿酸的生成,从而达到降尿酸的作用。

1.2.4 促进尿酸分解 人体中缺少可以将尿酸进一步氧化成尿囊素的尿酸氧化酶,导致尿酸无法继续分解而在体内积累^[12]。若血清尿酸水平持续升高,极易引发高尿酸血症。当体内尿酸浓度过饱和时,会有尿酸钠晶体(NaU)析出,继而引发炎症。通过服用或注射能够降解尿酸的生物活性物质,分解血液中的尿酸,减少尿酸的产生,可以有效降低血清中尿酸含量^{[3]6}。

2 天然生物活性物质降尿酸作用

天然生物活性物质种类繁多,来源广泛,是开发降尿酸物质的重要资源。依据不同天然生物活性物质降尿酸作用机制的区别,对降尿酸生物活性物质进行分类汇总。目前具有降尿酸功能活性的天然生物活性物质主要包

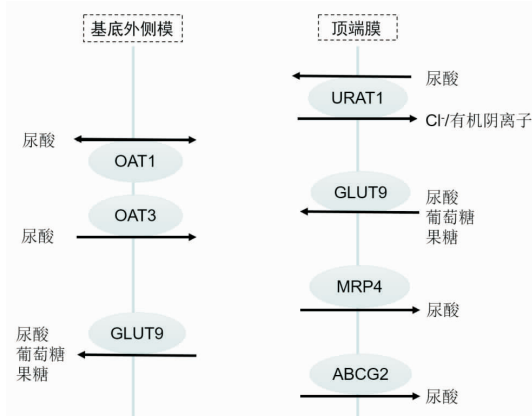


图 2 尿酸转运蛋白^[21]

Figure 2 Uric acid transporter

括:天然提取物、蛋白酶解物及多肽、益生菌等。

2.1 天然提取物

2.1.1 抑制关键酶活性的天然提取物 天然提取物广泛存在于各种天然植物中。体外试验和动物试验^[28]表明,多酚、黄酮、皂苷类提取物能够显著抑制尿酸合成关键酶的催化活性,具有良好的降尿酸效果。

史坤等^[29]从葛根中提取到的葛根素能抑制 XO 的催化活性,还可加速尿酸随尿液排出体外,显著减低大鼠血清尿酸水平。Wang 等^[30]利用分子模拟和多光谱技术,证实存在于水果和蔬菜中的山奈酚是一种有效的 XO 抑制剂。试验结果表明,山奈酚与 XO 形成 XO-山奈酚的静态络合物,形成疏水作用力,与 XO 发生构象交替,并与 XO 口袋中的某些氨基酸残基结合,抑制了 XO(见图 3)。周琦等^[31]从药材穿山龙中提取的穿山龙总皂苷(Rhizoma Dioscoreae Nipponicae)可抑制血清 XO 和 ADA 活性,显著降低高尿酸血症小鼠血清尿酸值。芥子酸是一种酚酸,通常存在于食用植物(如柠檬、桔子、芒果、苹果、草莓、覆盆子、洋葱、花椰菜、大蒜、大米和燕麦等)中^[32]。Ishaq 等^[33]发现芥子酸能够进入 XO 的活性部位并阻断底物的进入,对 XO 有较强的抑制作用;体内试验结果表明,芥子酸不仅具有抑制血清和肝脏中 XO 的作用,而且在 50,100 mg/kg · BW 时能显著降低血清和尿液尿酸水平。Mehmood 等^[34]从甜菊中提取出富含黄酮和绿原酸的甜菊渣提取物(Stevia Residue Extract, STVRE),能与别嘌呤醇协同抑制 XO。AFM 结果预测 STVRE 能与 XO 结合并改变其结构,阻止底物与 XO 的进入。通过果糖-PO 诱导的高尿酸血症小鼠模型中进一步证实,用别嘌呤醇补充 STVRE 可降低尿酸水平、抑制 XO 活性、改善氧化应激和炎症反应。Li 等^[35]发现含有

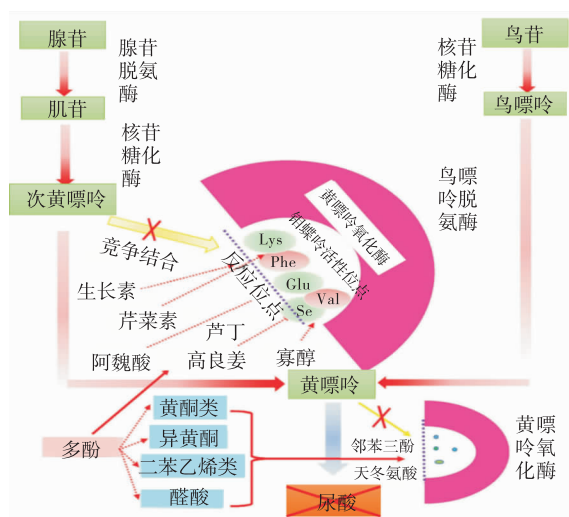


图 3 多酚的 XO 抑制机制^[10,27]

Figure 3 Xanthine oxidase inhibitory mechanism of polyphenols

槲皮素、紫杉醇等黄酮类化合物的芹菜种子水提取物(Celery Seed Aqueous Extract,CSAE)和芹菜种子油提取物(Celery Seed Oil Extract,CSOL)对高尿酸血症小鼠的XO活性有抑制作用,同时可以降低活性氧水平。在通过关节内注射尿酸单钠晶体诱导的急性痛风性关节炎大鼠中,CSAE和CSOL的治疗减轻了踝关节的肿胀并减少了踝关节周围的炎性细胞浸润。

2.1.2 促进尿酸排泄的天然提取物 天然提取物还能通过调控尿酸转运体蛋白的表达,促进尿酸排泄,达到降尿酸的作用。Zhang等^[36]从紫薯中分离出富含花青素的紫薯提取物(Anthocyanin-Rich Purple Sweet Potato Extract,APSPE),不仅能抑制小鼠肝脏XO活性,还影响相关转运蛋白mURAT1、mGLUT9、mOAT1和mOCTN2的mRNA表达,有效降低高尿酸血症小鼠血清尿酸水平(见图2、3)。Chen等^[37]研究发现柠檬水溶性提取物(Lemon Water Soluble Extract,LET)影响高尿酸血症小鼠中mABCG2和mGLUT9 mRNA的表达,但对健康小鼠没有影响。此外,LET中的柠檬酸钾通过下调mABCG2 mRNA和上调mGLUT9 mRNA降低高尿酸血症小鼠的尿酸水平。Wu等^[38]从中药牛尾菜提取出riparoside B和timosaponin J两种甾体皂苷,这两种皂苷不但能够有效抑制XO的活性,还可以有效减少阴离子转运蛋白mURAT1的表达,对高尿酸血症小鼠具有较强的降尿酸作用。Lee等^[39]通过体外和体内试验研究调查了益智种子提取物(Alpinia Oxyphylla Seed Extract,AE)的抗高尿酸血症作用以及潜在的作用机制。在PO诱导的高尿酸血症大鼠中,AE能抑制表达hURAT1的卵母细胞摄取尿酸,而不抑制XO活性;此外,AE增加OAT1的表达,而降低肾脏中URAT1和炎性细胞因子的蛋白质含量。这些研究结果表明AE可通过增强肾脏分泌并抑制尿酸重吸收促进尿酸排泄。Zhu等^[40]用慢性高尿酸血症大鼠模型证实,从合欢根茎提取的合欢皂甙能够下调URAT1 mRNA、URAT1和GLUT9蛋白的表达,上调OAT1和OAT3蛋白的表达,具有明显的抗高尿酸血症作用。

此外,水柳皂苷、紫草酸等被报道能够显著抑制XO活性;槲皮素、落新妇苷、木犀草素等已被证实能够调控尿酸转运蛋白及其mRNA的表达,具有显著的降尿酸作用。然而,黄酮类、皂苷类等活性成分需经分离纯化后得到,工艺复杂,提取率低,具有一定的局限性^[41-42]。

2.2 蛋白酶解物及多肽

近年来,蛋白酶解物及多肽已针对降尿酸功效进行研究,部分蛋白酶解物和多肽已被证明具有一定的降尿酸功效^[43]。蛋白酶解物及多肽不仅免疫原性弱^[41],安全易吸收,毒副作用小且操作简单,易制备,广泛应用于保健食品、化妆品等众多领域。

2.2.1 抑制关键酶活性的蛋白酶解物 已有研究表明,蛋白酶解物能通过抑制关键酶活性达到降尿酸功效。刘洋^[44]制备的海洋鱼蛋白酶解物具有显著降尿酸活性,能够有效抑制大鼠体内XO活性,降低大鼠肝脏细胞中ADA和XO两种酶的mRNA表达量,有效减少高尿酸血症模型小鼠的血清肌酐及尿素氮含量,具有一定的肾脏保护作用。He等^[45]用Alcalase 2.4 L酶解制备金枪鱼肉水解产物(Tuna Flesh Hydrolysate,TPH),使用重量百分含量80%乙醇水溶液分离TPH,得到富含小肽(<1 000 Da)的乙醇可溶性级分(ESF)具有很高的XO抑制作用。

2.2.2 抑制XO活性的多肽 一些报道证实多肽能够抑制XO活性。Li等^[46]从去酚核桃粉水解物(Dephenolized Walnut Meal Hydrolysates,DWMH)中纯化出两种抗高尿酸血症肽:WPPKN和ADIYTE。分子模拟结果显示,WPPKN进入疏水通道后阻碍黄嘌呤与XO之间的相互作用;而ADIYTE位于B链表面,阻止底物进入疏水通道,显示出较高的体外XO抑制活性。Li等^[47]还发现含Trp的核桃蛋白衍生肽能够有效抑制XO,而且增加Trp的数量能显著增强含Trp肽的XO抑制活性。与别嘌呤醇类似,Trp与XO的关键残基Glu802,Leu873,Ser876,Arg880,Phe914,Phe1009,Thr1010,Val1011,Leu1014,Ala1078,Ala1079和钼蝶呤MOS3004具有活性相互作用,使得含Trp的肽具有高XO抑制活性。Nongonierma等^[48]发现Trp和含有Trp的二肽(Arg-Trp,Trp-Val,Val-Trp,Lys-Trp和Ile-Trp)能有效抑制XO活性。分子对接结果表明Ile-Trp可以进入XO活性位点的疏水通道,阻碍黄嘌呤与XO钼蝶呤中心的结合,起到抑制XO催化活性的作用。

2.2.3 促进尿酸排泄的多肽 有研究指出,多肽既能够抑制XO活性,又能够促进尿酸排泄。Wan等^[49]比较了刺参酶解产物(Enzymatic Hydrolysates of A. japonicas,EH-JAP)和白刺参酶解产物(Enzymatic Hydrolysates of A. leucoprocta,EH-LEU)的抗高尿酸血症和抗炎作用。通过EH-JAP和EH-LEU治疗显著降低高尿酸血症小鼠的血清尿酸水平以及PRPS、PNP和XO的mRNA水平,表明EH-JAP和EH-LEU通过影响多个靶点抑制尿酸的产生。模型组通过促进尿酸再吸收和减少肾脏尿酸分泌而抑制尿酸排泄,而用EH-JAP和EH-LEU治疗可恢复这些刺激效应,促进尿酸排泄。EH-JAP在抑制尿酸生物合成和促进尿酸排泄方面优于EH-LEU。

蛋白酶解物及多肽来源广泛,制取方便,是降尿酸保健品和药物的潜在来源。目前的研究结果表明,降尿酸效果比较好的是海洋生物多肽和植物多肽。随着科学技术发展,越来越多分离纯化方法被开发运用,可以更好地提高多肽的纯度,扩大多肽的应用范围,为降尿酸多肽的药用提供了良好的技术基础。

2.3 益生菌

与肾脏相似,肠道在降尿酸过程中也起着重要作用。人体中的尿酸约 30% 由肠道直接排出或被肠道菌群分解^[10]。益生菌既是人类肠道重要的生理菌群,具有增强人体免疫力、缓解过敏反应、降低血清胆固醇等作用;又能够减少尿酸的产生与积累,缓解炎症反应,具有降尿酸的功效。

2.3.1 抑制 XO 活性的益生菌 一些研究表明,益生菌可以抑制 XO 活性,减少黄嘌呤和尿酸的产生。Chen 等^[50]发现的乳杆菌 MFE-21 和醋杆菌 MFE-25 的发酵提取物表现出高 XO 抑制活性,曲霉 MFE-120 具有高尿酸酶活性,且 MFE-25 在治疗模型中具有优异的降尿酸作用,MFE-120 和 MFE-25 在预防模型中均可显著降低尿酸。陈晓真等^[51]发现鼠李糖乳杆菌 121 的代谢产物具有 XO 抑制活性。

2.3.2 分解尿酸前体物质的益生菌 部分益生菌可以分解嘌呤、核苷酸、核苷、肌苷等尿酸前体物质,从而减少体内尿酸的生成,降低体内尿酸含量。金方等^[5]首次筛选出能够降解核苷酸与核苷的干酪乳杆菌 ZM15 (CGMCC No.13980),并通过高尿酸血症大鼠证实具有降低血清尿酸的作用。Li 等^[52]分离到的乳酸菌 DM9218 可以通过降解肌苷和鸟苷来防止高果糖诱导的肝损伤并延缓尿酸的积累。

2.3.3 分解尿酸的益生菌 研究证实,益生菌还能够分解尿酸,减少尿酸在体内积累。Bai 等^[53]将尿毒症患者的血清与保加利亚乳酸杆菌进行共同培养,再经定向诱导和复合突变后,筛选出能够有效分解尿酸和尿毒症毒素的乳酸杆菌 DUC3-17。

上述研究结果表明,一些益生菌具有降尿酸功效,证实用益生菌进行降尿酸治疗是切实可行的。益生菌降低血清尿酸水平的能力可能是高尿酸血症发生的重要影响因素,而肠道菌群失调可能加速高尿酸血症的发生。此外,目前对降尿酸益生菌的文献报道和应用研究较少,通过益生菌或益生菌产物治疗高尿酸血症及痛风的代谢通路仍是未知,值得研究人员继续深入地探索。

3 总结及展望

天然生物活性物质来源广泛,易制取,且毒副作用小,可作为缓解和治疗高尿酸血症及痛风的潜在药物或保健品,前景广阔。通过综述内容可以看出,许多生物活性物质具有与降尿酸药物相似的抗高尿酸血症活性,目前关于降尿酸天然提取物的研究内容最多,且种类丰富;降尿酸蛋白酶解物及多肽、益生菌的研究内容相对较少,是值得继续开发的领域。这些物质能够抑制关键酶活性,促进尿酸排泄并抑制其在肾脏的再吸收,促进尿酸前体物质分解,促进尿酸分解,在降低人体内血清尿酸水平

中发挥着重要作用。但目前对天然生物活性物质的研究仍处于初级阶段,很多天然提取物及其活性成分尚未明确;一些降尿酸成分的体内作用途径及相关作用靶点的研究也不够全面;关于肠道对尿酸的清除机制尚不清楚;缺乏对降尿酸益生菌次级代谢产物的相关研究等,诸多方面都需要研究者继续深入研究探索,不断完善降尿酸天然生物活性物质的理论研究,利于降尿酸食品、药品的研发。此外,还需要对降尿酸天然生物活性物质的种类进行更加全面的扩展。陆生动物的蛋白酶解物及多肽的降尿酸功效也是值得研究的领域;在益生菌方面,除了乳酸菌外,其他细菌、真菌类微生物也值得研究。在目前研究的基础上,还可以设计新的降尿酸饮食指南,为高尿酸血症和痛风患者提供饮食上的参考。

参考文献

- [1] FAM A G. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome[J]. *Journal of Rheumatology*, 2002, 29(7): 1 350-1 355.
- [2] HOCHBERG M C, SILMAN A J, SMOLEN J S, et al. *Rheumatology*[M]. 3rd ed. New York: Mosby, 2003: 6-18.
- [3] 黎青勇. 核桃源降尿酸肽靶向抑制黄嘌呤氧化酶活性的构效机制研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2018.
- [4] GIBSON T. Hyperuricemia, gout and the kidney[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2012, 24(2): 127-131.
- [5] 金方, 杨虹. 降血清尿酸益生菌株的筛选和降血清尿酸机理的探索[J]. *微生物学通报*, 2018, 45(8): 154-166.
- [6] RULE A D, BERGSTRALH E J, MELTON L J, et al. Kidney stones and the risk for chronic kidney disease[J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2009, 4(4): 804-811.
- [7] VUPPUTURI S, SOUCIE J M, MCCLELLAN W, et al. History of kidney stones as a possible risk factor for chronic kidney disease[J]. *Annals of Epidemiology*, 2004, 14(3): 222-228.
- [8] KRAMER H M, CURHAN G. The association between gout and nephrolithiasis: The national health and nutrition examination survey III, 1988-1994[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2002, 40(1): 37-42.
- [9] FESSEL W J. Renal outcomes of gout and hyperuricemia[J]. *The American Journal of Medicine*, 1979, 67(1): 74-82.
- [10] MEHMOOD A, ZHAO Lei, WANG Cheng-tao, et al. Management of hyperuricemia through dietary polyphenols as a natural medicament: A comprehensive review[J]. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 2017, 59(9): 1 433-1 455.
- [11] 中国口腔清洁护理用品工业协会. 牙膏生产技术概论: 上册[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2014: 140.
- [12] 方北曙, 李翠莲, 黄中培, 等. 牛乳中黄嘌呤氧化酶研究综述[J]. *食品与机械*, 2006, 22(1): 93-96.

- [13] 闻洁, 孙超, 李飞. 中药活性成分降尿酸作用机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018(1): 19-22.
- [14] BALDISSERA M D, SOUZA C F, DOLESKI P H, et al. Serum adenosine deaminase and xanthine oxidase activities in silver catfish naturally infected with *Ichthyophthirius multifiliis*: The influence of these enzymes on inflammatory and oxidative status[J]. Journal of Fish Diseases, 2018, 41(2): 263-268.
- [15] KAMINSKY Y, KOSENKO E. AMP deaminase and adenosine deaminase activities in liver and brain regions in acute ammonia intoxication and subacute toxic hepatitis[J]. Brain Res, 2010, 1 311: 175-181.
- [16] ZHANG Xin-guo, SUN Qiao-yun, TANG Peng, et al. A new mixed inhibitor of adenosine deaminase produced by endophytic *Cochliobolus* sp. from medicinal plant seeds[J]. Folia Microbiologica, 2020, 65(2): 1-10.
- [17] HARRISON R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now? [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2002, 33(6): 774-797.
- [18] CANTU-MEDELLIN N, KELLEY EE. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reactive species generation: A process in critical need of reevaluation[J]. Redox Biology, 2013, 1(1): 353-358.
- [19] OLIVEIRA E P D, BURINI R C. High plasma uric acid concentration: Causes and consequences[J]. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2012, 4(1): 12.
- [20] MANDAL A K, MOUNT D B. The molecular physiology of uric acid homeostasis[J]. Annual Review of Physiology, 2015, 77(77): 323-345.
- [21] XU Liu-qing, SHI Ying-feng, ZHUANG Shou-gang, et al. Recent advances on uric acid transporters[J]. Oncotarget, 2017, 8(59): 100 852-100 862.
- [22] LEAL-PINTO E, TAO W, RAPPAPORT J, et al. Molecular cloning and functional reconstitution of a urate transporter/channel[J]. Journal of Biological Chemistry, 1997, 272(1): 617-625.
- [23] HOQUE M T, CONSEIL G, COLE S P C. Involvement of NHERF1 in apical membrane localization of MRP4 in polarized kidney cells[J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2009, 379(1): 60-64.
- [24] 刘璐, 青玉凤, 周京国. 尿酸盐转运蛋白 1 在高尿酸血症/痛风中的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(6): 36-39.
- [25] AUGUSTIN R, CARAYANNOPOULOS M O, DOWD L O, et al. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GUT9): Alternative splicing alters trafficking [J]. Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(16): 16 229-16 236.
- [26] ANZAI N, ICHIDA K, JUTABHA P, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in Humans[J]. Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(40): 26 834-26 838.
- [27] REGINATO A M, MOUNT D B, YANG I, et al. The genetics of hyperuricaemia and gout[J]. Nat Rev Rheumatol, 2012, 8(10): 610-621.
- [28] KIM D W, CURTIS-LONG M J, YUK H J, et al. Quantitative analysis of phenolic metabolites from different parts of *Angelica keiskei* by HPLC-ESI MS/MS and their xanthine oxidase inhibition[J]. Food Chemistry, 2014, 153(15): 20-27.
- [29] 史坤, 张荣涛, 尚小玉, 等. 葛根提取物对高尿酸血症大鼠血清尿酸的影响[J]. 食品科技, 2014, 39(2): 216-220.
- [30] WANG Ya-jie, ZHANG Guo-wen, PAN Jun-hui, et al. Novel insights into the inhibitory mechanism of kaempferol on xanthine oxidase[J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2015, 63(2): 526-534.
- [31] 周琦, 张翀, 于栋华, 等. 穿山龙总皂苷对高尿酸血症的降尿酸及细胞抗炎作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1 444-1 448.
- [32] NICIFOROVIC N, ABRAMOVIC H. Sinapic acid and its derivatives: Natural sources and bioactivity[J]. Comprehensive Reviews in Food Science & Food Safety, 2014, 13(1): 34-51.
- [33] ISHAQ M, MEHMOOD A, REHMAN AU, et al. Antihyperuricemic effect of dietary polyphenol sinapic acid commonly present in various edible food plants[J]. Journal of Food Biochemistry, 2020, DOI: 10.1111/jfbc.13111.
- [34] MEHMOOD A, ZHAO Lei, WANG Cheng-tao, et al. Stevia residue extract increases intestinal uric acid excretion via interactions with intestinal urate transporters in hyperuricemic mice[J]. Food & Function, 2019, 10(12): 7 900-7 912.
- [35] LI Shao-peng, LI Lan-zhou, YAN Han, et al. Anti-gouty arthritis and anti-hyperuricemia properties of celery seed extracts in rodent models[J]. Molecular Medicine Reports, 2019, 20(5): 4 623-4 633.
- [36] ZHANG Zi-cheng, SU Guan-hua, LUO Chun-li, et al. Effects of anthocyanins from purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L. cultivar Eshu No. 8) on the serum uric acid level and xanthine oxidase activity in hyperuricemic mice[J]. Food & Function, 2015, 6(9): 3 045-3 055.
- [37] CHEN Lin, LI Ming, WU Jin-long, et al. Effect of lemon water soluble extract on hyperuricemia in a mouse model[J]. Food & Function, 2019, 10(9): 6 000-6 008.
- [38] WU Xiao-hui, ZHANG Jun, WANG Shu-qing, et al. Riparoside B and timosaponin J, two steroidal glycosides from *Smilax riparia*, resist to hyperuricemia based on URAT1 in hyperuricemic mice[J]. Phytomedicine, 2014, 21(10): 1 196-1 201.
- [39] LEE Y S, SUNG Y Y, YUK H J, et al. Anti-hyperuricemic effect of *Alpinia oxyphylla* seed extract by enhancing

- uric acid excretion in the kidney[J]. *Phytomedicine*, 2019, 62: 152975.
- [40] ZHU Li-ran, DONG Yi-fan, NA Sha, et al. Saponins extracted from *Dioscorea collettii* rhizomes regulate the expression of urate transporters in chronic hyperuricemia rats[J]. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, 2017, 93: 88-94.
- [41] METHATHAM T, BOONCHUEN P, JAREE P, et al. Antiviral action of the antimicrobial peptide ALFPm3 from *Penaeus monodon* against white spot syndrome virus[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2017, 69: 23-32.
- [42] LEE H, VILIAN A E, KIM J Y, et al. Design and development of caffeic acid conjugated with *Bombyx mori* derived peptide biomaterials for anti-aging skin care applications[J]. *RSC Advances*, 2017, 7(48): 30 205-30 213.
- [43] AMEER K, SHAHBAZ H M, KWON J H. Green extraction methods for polyphenols from plant matrices and their byproducts: A review[J]. *Comprehensive Reviews in Food Science & Food Safety*, 2017, 16(2): 295-315.
- [44] 刘洋. 海洋鱼抗痛风肽的制备及其作用机理研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2014: 43-50.
- [45] HE Wei-wei, SU Guo-wan, SUN Dong-xiao, et al. In vivo anti-hyperuricemic and xanthine oxidase inhibitory properties of tuna protein hydrolysates and its isolated fractions[J]. *Food Chemistry*, 2019, 272: 453-461.
- [46] LI Qing-yong, KANG Xiao-yan, SHI Chuan-chao, et al. Moderation of hyperuricemia in rats via consuming walnut protein hydrolysate diet and identification of new antihyperuricemic peptides[J]. *Food & Function*, 2018, 9(1): 107-116.
- [47] LI Qing-yong, SHI Chuan-chao, WANG Min, et al. Tryptophan residue enhances in vitro walnut protein-derived peptides exerting xanthine oxidase inhibition and antioxidant activities[J]. *Journal of Functional Foods*, 2019, 53: 276-285.
- [48] NONGONIERMA A B, MOONEY C, SHIELDS D C, et al. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV and xanthine oxidase by amino acids and dipeptides[J]. *Food Chemistry*, 2013, 141(1): 644-653.
- [49] WAN Hai-tao, HAN Jiao-jiao, TANG Sha-sha, et al. Comparisons of protective effects between two sea cucumber hydrolysates against diet induced hyperuricemia and renal inflammation in mice[J]. *Food & Function*, 2020, 11(1): 1 074-1 086.
- [50] CHEN Rong-jane, CHEN Mei-huei, CHEN Yen-lin, et al. Evaluating the urate-lowering effects of different microbial fermented extracts in hyperuricemic models accompanied with a safety study[J]. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2017, 25(3): 597-606.
- [51] 陈晓真, 陈彦霖, 许薰尹, 等. 新颖的鼠李糖乳杆菌菌株及其用于抑制黄嘌呤氧化酶及治疗痛风的代谢产物: 中国, 201510519096.7[P]. 2016-04-20.
- [52] LI Ming, YANG Dian-bin, MEI Lu, et al. Screening and characterization of purine nucleoside degrading lactic acid bacteria isolated from Chinese sauerkraut and evaluation of the serum uric acid lowering effect in hyperuricemic rats[J]. *Plos One*, 2014, 9(9): e105577.
- [53] BAI Yun-huan, JIANG Ya-fen, JIANG Yun-sheng. *Lactobacillus bulgaricus* mutants decompose uremic toxins[J]. *Ren Fail*, 2014, 36: 790-794.

(上接第 188 页)

- [14] GARCIA-VIGURRA C, BRIDLE P. Influence of structure on colour stability of anthocyanins and flavylum salts with ascorbic acid[J]. *Food Chemistry*, 1999, 64(1): 21-26.
- [15] 黄群, 王希希, 宋洪波, 等. 食盐添加量对海藻粉鸡肉糜品质的影响[J]. *食品与机械*, 2019, 35(5): 185-190.
- [16] ZHANG Fu-sheng, ZHAO Jun, CHEN Fang, et al. Effects of high hydrostatic pressure processing on quality of yellow peaches in pouch[J]. *Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering*, 2011, 27(6): 337-343.
- [17] ZHOU Lin-yan, WANG Yuan-yuan, HU Xiao-song, et al. Effect of high pressure carbon dioxide on the quality of carrot juice[J]. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 2009, 10(3): 321-327.
- [18] PRATIBHA S, KALPANA K, SUDHIR K. Effect of storage on β -carotene content and microbial quality of dehydrated carrot products[J]. *Food Bioscience*, 2013(2): 39-45.
- [19] 王海鸥, 扶庆权, 陈守江, 等. 预处理方式对真空冷冻干燥苹果片品质的影响[J]. *食品与机械*, 2018, 34(11): 126-130.
- [20] 马先英, 赵世明, 林艾光. 不同干燥方法对胡萝卜复水性及品质的影响[J]. *大连水产学院学报*, 2006, 21(2): 68-71.
- [21] 周美琪, 周其德, 田赛莺, 等. 低盐腌制对缙云梅干菜加工品质的影响[J]. *核农学报*, 2018, 32(8): 1 562-1 571.
- [22] 陈小雷, 胡王, 凌俊, 等. 风干鲮鱼腌制过程适宜加盐量的研究[J]. *食品科技*, 2014, 39(8): 127-131.
- [23] 刘大群, 陈文烜, 华颖. 低盐条件下 CO₂置换对汉逊德巴利酵母生长及渍菜品质的影响[J]. *现代食品科技*, 2015, 31(12): 307-312.
- [24] 王聘, 郜海燕, 毛金林, 等. 低盐化在腌渍菜中的研究进展[J]. *保鲜与加工*, 2011, 11(4): 38-42.
- [25] 汪莉莎, 陈光静, 郑炯, 等. 大叶麻竹笋腌制过程中品质变化规律[J]. *食品与发酵工业*, 2013, 39(10): 73-77.