

# 葵花盘抗高尿酸血症的潜在机制研究

齐磊<sup>1\*</sup> 李刚<sup>1</sup> 张莹<sup>2</sup> 董艳梅<sup>1</sup> 李省三<sup>1</sup> 程宇<sup>1</sup> 薛海峰<sup>1</sup> 王明霞<sup>1</sup>

(1.齐齐哈尔医学院公共卫生学院 黑龙江省齐齐哈尔市 161006 2.齐齐哈尔华医院营养科 黑龙江省齐齐哈尔市 161006)

**摘要:** 目的: 我国高尿酸血症呈明显上升和年轻化趋势, 中国高尿酸血症的总体患病率为 13.3%。研究显示葵花盘提取物中含有多种有机成分, 可能发挥抗高尿酸血症的作用, 因此, 本研究利用代谢组学方法探索葵花盘提取物对高尿酸血症的影响及潜在机制。方法: SPF 级昆明小鼠给予酵母膏联合氧嗪酸钾构建高尿酸血症模型, 同时给予葵花盘提取物, 连续干预 14 天后, 留取小鼠血清。利用 UPLC-MS/MS 进行血清代谢组学研究, 探讨葵花盘抗高尿酸血症的可能机制。结果: 模型组与对照组比较显著升高了 Glycerophosphocholine、Xanthine 和 Hypoxanthine 代谢物的水平, 而葵花盘提取物能够显著缓解酵母膏和氧嗪酸钾联合处理所导致的上述代谢物的升高。结论: 葵花盘提取物可发挥抗高尿酸血症作用。葵花盘提取物可能通过调节胆碱代谢和嘌呤代谢发挥抗高尿酸血症的作用。

**关键词:** 高尿酸血症; 葵花盘; 尿酸; 代谢组学

尿酸是腺嘌呤和鸟嘌呤的脱氨基和氧化过程的终产物, 并以尿酸盐阴离子在血液中循环。当肾脏排泄尿酸受阻时导致高尿酸血症的发生。目前, 已有研究显示, 血液中尿酸水平与痛风发病存在因果关系, 主要由于嘌呤代谢紊乱引起血液中尿酸水平升高。血液中尿酸值大于 7 mg/dL 被认为是体液过饱和的指标。当机体持续处于尿酸过饱和状态将导致单钠尿酸盐结晶并沉积在关节、肌腱和组织中, 导致急性炎症的短暂和复发发作<sup>[1]</sup>。痛风是最常见的炎症性关节炎, 全球发病率和患病率持续上升<sup>[2]</sup>。根据《2021 中国高尿酸血症及痛风趋势白皮书》显示, 我国高尿酸血症呈明显上升和年轻化趋势, 中国高尿酸血症的总体患病率为 13.3%, 患病人数约为 1.77 亿, 痛风总体发病率为 1.1%, 患病人数约为 1.466 万<sup>[3]</sup>。研究显示, 血清尿酸的循环水平与许多血管危险因素呈正相关, 包括血压、血脂、肾功能和其他代谢特征等<sup>[4]</sup>。前瞻性流行病学研究显示, 血清尿酸水平升高与 2 型糖尿病、冠心病、缺血性中风、心力衰竭的风险升高有关<sup>[5]</sup>。因此, 优化体内尿酸水平减少疾病负担, 也减少并发症的发展尤为重要。目前, 对体内尿酸稳态的控制是治疗高尿酸血症和痛风的关键策略<sup>[6]</sup>。

向日葵又称朝阳花, 属于桔梗目菊科向日葵属, 由于其具有耐盐碱、耐旱等特征, 加之极具观赏、药用、油用的价值, 在我国种植面积达 85 万公顷, 位居世界第六位、广泛种植于内蒙古、河北、吉林等地<sup>[7]</sup>。葵花盘本身具有丰富的生物活性物质, 近年来在抗氧化、抗肿瘤、抑菌、抗痛风研究中表现出良好的药理作用<sup>[8]、[9]</sup>。在抗高尿酸血症研究提示, 通过提取葵花盘有效活性成分进行解析得到葵花盘主要提取的有效成分包含: 挥发油、果胶、黄酮、生物碱、绿原酸、多糖、粗蛋白等, 上述成分中能够增加小鼠体内白细胞介素 10 的含量, 有效发挥抑制炎症反应, 抑制黄嘌呤氧化酶的活性作用<sup>[10]</sup>。但目前为止, 葵花盘抗高尿酸血症的具体机制尚未见详细报道。

近年来采用基于超高效液相色谱串联质谱技术的非靶代谢组学方法, 可以通过检测生物样本, 如血液、尿液、唾液等绘制药物或外源化学物暴露后的代谢图谱。借助这一高通量高灵敏度的工具, 揭示药物对疾病治疗作用的机制。到目前为止, 未见利用代谢组学方法检测葵花盘提取物干预对小鼠痛风影响的报道。本项研究利用动物模型方法, 观察葵花盘提取物干预后痛风模型小鼠体内代

谢改变, 并利用代谢组学方法, 阐述葵花盘潜在抗高尿酸血症的机制, 为葵花盘应用到高尿酸血症和痛风治疗中提供科学依据。

## 1 材料方法:

### 1.1 实验设计

SPF 级 7 周龄雄性昆明小鼠适应性喂养 1 周, 随机分为对照组、模型组和葵花盘提取物干预组, 每组 12 只。上午模型组与葵花盘提取物组每天均灌胃 0.5% 羧甲基纤维素钠溶解的酵母膏 (20 g/Kg), 对照组给予等量 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液; 下午对照组和模型组给予生理盐水灌胃, 葵花盘提取物干预组采用葵花盘提取物 (1g/Kg, 10ml/Kg)。葵花盘提取物制备过程: 10 g 葵花盘通过用 300 mL 的 20 % 乙醇进行提取, 200 °C 提取 1 小时<sup>[11]</sup>。在处理第 12 天时为增加高尿酸血症模型效果, 对模型组和葵花盘提取物组下午灌胃前 1 小时加用 3% 的氧嗪酸钾 (OXO, 300 mg/Kg)。干预 14 天后, 安乐死小鼠, 收集血液和脏器, 80 °C 以备后用。

### 1.2 代谢组学方法及数据分析

在对照组和葵花盘提取物组随机抽取 5 只动物, 模型组抽取 4 只动物进行血清代谢组学分析。代谢组学由百趣生物医学科技有限公司开展检测。实验参数和步骤同前期研究<sup>[12]</sup>。采用超高效液相色谱仪 (ThermoFisherScientific) 对目标化合物进行分离, 采用 ThermoQExactiveHFX 质谱仪采集一级和二级质谱数据。正离子和负离子模式获得原始数据经过 ProteoWizard 软件转换为 mzXML 格式, 再进行峰识别、峰提取、峰对齐和积分处理。随后与 BiotreeDB (2.1) 二级质谱数据看匹配代谢物。采用 SIMCA (V16.0.2) 软件对数据进行对主转换及多元分析建模。OPLS-DA 模型第一主成分的变量投影重要度 (Variable Importance in the Projection, VIP) 大于 1 认为变量重要程度相对较大。差异代谢物的筛选标准:  $p < 0.05$  且  $VIP > 1$ 。

### 1.3 统计分析

数据应用 SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 进行分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  认为有统计学意义。

## 2 结果:

OPLS-DA 进行两组比较, 在正离子模式下模型组与对照组比较有 17 个差异代谢物, 葵花盘提取物与对照组比有 28 个差异代谢物, 模型组与葵花盘提取物组比较有 24 个差异代谢物。其中代谢物经过韦恩图交互比较发现, 正离子模式下共有代谢物为

Glycerophosphocholine。与对照组比，模型组显著升高 Glycerophosphocholine 水平，葵花盘提取物能够显著降低模型所导致的 Glycerophosphocholine 升高。负离子模式下模型组与对照组比较有 17 个差异代谢物，葵花盘提取物组与对照组比较有 14 个差异代谢物，模型组与葵花盘提取物组比较有 20 个差异代谢物。共有代谢产物为 Xanthine 和 Hypoxanthine，与对照组比较，Xanthine 和 Hypoxanthine 两个代谢物在模型组均出现显著升高，葵花盘提取物能够显著降低酵母膏和氧嗪酸钾所导致的 Xanthine 和 Hypoxanthine 水平的升高。

### 3 讨论：

代谢组学在中药领域得到了广泛的应用，包括药材质量评价、化学成分分析、毒性机理研究、药理学机制研究等。本研究通过构建高尿酸血症小鼠后给予葵花盘提取物干预，利用代谢组学方法解析葵花盘抗高尿酸血症的潜在机制。

通过比较，在正负离子模式下发现三个代谢物可能作为葵花盘抗高尿酸血症的主要通路产物，包括 Glycerophosphocholine、Xanthine 和 Hypoxanthine。Glycerophosphocholine 是一个在人体中自然存在的磷脂代谢的中间体，存在于细胞并遍及人体，结构上由胆碱、甘油、磷酸组成，被公认为胆碱的来源。Glycerophosphocholine 在机体内酶的作用下分解成胆碱和甘油磷酸酯。主要作用包括保护胆碱的新陈代谢作用，保证乙酰胆碱和卵磷脂在神经膜合成，改善血液循环 [13]；本研究中，表现为模型组小鼠血清中 Glycerophosphocholine 显著升高，提示引起了胆碱代谢紊乱，而葵花盘提取物能够有效的缓解这一效应。但需要进一步探索甘油磷酸胆碱在高尿酸血症中的价值，以明确葵花盘提取物是否可以通过靶向胆碱代谢发挥抗高尿酸作用。Xanthine 和 Hypoxanthine 是尿酸代谢的前体物质，黄嘌呤氧化酶在机体代谢中将 Xanthine 和 Hypoxanthine 催化成为尿酸。Xanthine 和 Hypoxanthine 在体内的稳态体现了嘌呤代谢情况。研究显示，Xanthine 和 Hypoxanthine 代谢紊乱提示与黄嘌呤氧化酶缺乏症、高尿酸血症、痛风和胎儿缺氧等疾病有关。Xanthine 和 Hypoxanthine 的堆积可导致尿酸升高，最后形成高尿酸血症。本项研究与对照组比较，Xanthine 和 Hypoxanthine 在模型组中显著升高，而葵花盘提取物组能够显著降低 Xanthine 和 Hypoxanthine 含量，提示葵花盘提取物可能通过调节嘌呤代谢通路发挥拮抗高尿酸血症的作用。

本项研究首次利用代谢组学方法，在建立高尿酸血症动物模型并给予葵花盘提取物，探讨了葵花盘提取物可能通过调节胆碱代谢通过和嘌呤代谢通路发挥抗高尿酸血症。实验存在一些局限性，首先葵花盘提取物为混合成分，本项研究中无法直接证实目标化合物的靶向抗高尿酸血症作用，其次，胆碱代谢和嘌呤代谢通路中相关基因和蛋白变化水平目前尚未检测，可在未来实验中进一步探索。

### 4 结论

葵花盘提取物可发挥抗高尿酸血症作用。葵花盘提取物可能通

过调节胆碱代谢和嘌呤代谢发挥抗高尿酸血症的作用。

### 参考文献：

- [1]L. Chen, H. Yin, Z. Lan, S. Ma, C. Zhang, Z. Yang, P. Li, and B. Lin, Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of Smilax china L. *Journal of Ethnopharmacology* 135 (2011) 399–405.
  - [2]C.-F. Kuo, M.J. Grainge, W. Zhang, and M. Doherty, Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature Reviews Rheumatology* 11 (2015) 649–662.
  - [3]CBNDData: 《2021 中国高尿酸血症及痛风趋势白皮书》
  - [4]D.I. Feig, D.H. Kang, and R.J. Johnson, Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 359 (2008) 1811–21.
  - [5]A. Efstathiadou, D. Gill, F. McGrane, T. Quinn, and J. Dawson, Genetically Determined Uric Acid and the Risk of Cardiovascular and Neurovascular Diseases: A Mendelian Randomization Study of Outcomes Investigated in Randomized Trials. *J Am Heart Assoc* 8 (2019) e012738.
  - [6]J.H. Tayar, M.A. Lopez-Olivo, and M.E. Suarez-Almazor, Febuxostat for treating chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev* 11 (2012) Cd008653.
  - [7]郭树春,李素萍,孙瑞芬,于海峰,聂惠,温馨雨,王海霞,李丽君,牟英男,乔慧蕾,梁晨,张勇,张晓蒙,苗红梅,和张艳芳,世界及我国向日葵产业发展总体情况分析. *中国种业* (2021) 10–13.
  - [8]张燕丽, 葵花盘绿原酸的提取及体外降血糖的研究, 长春工业大学, 2021.
  - [9]戴惠吟, 吕帅, 王德利, 李丹, 张师桃, 刘嘉凝, 刘阳, 刘小波, and 李婉南, 葵花盘粉有效成分对小鼠高尿酸血症的治疗作用. *吉林大学学报(医学版)* 44 (2018) 327–331+466.
  - [10]滕美玉, 葵花盘提取物抗痛风及抗高尿酸血症活性研究, 吉林大学, 2017.
  - [11]L. Li, M. Teng, Y. Liu, Y. Qu, Y. Zhang, F. Lin, and D. Wang, Anti-Gouty Arthritis and Antihyperuricemia Effects of Sunflower (*Helianthus annuus*) Head Extract in Gouty and Hyperuricemia Animal Models. *Biomed Res Int* 2017 (2017) 5852076.
  - [12]齐磊,李瑜鹏,董艳梅,等.草甘膦暴露对小鼠睾丸代谢物的影响. *中文科技期刊数据库(引文版)医药卫生*, 2022(11):0248–0250.
  - [13]Z. Wang, J. Hazen, X. Jia, E. Org, Y. Zhao, L.J. Osborn, N. Nimer, J. Buffa, M.K. Culley, D. Krajcik, B.H. van den Born, K. Zwiderman, B.S. Levison, M. Nieuwdorp, A.J. Lusis, J.A. DiDonato, and S.L. Hazen, The Nutritional Supplement L-Alpha Glycerylphosphorylcholine Promotes Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 22 (2021).
- 课题编号：齐齐哈尔医学科学院面上资助项目（项目编号：QMSI2019M-05）
- 作者简介:通讯作者：齐磊(1990—)，女，汉族，内蒙古呼伦贝尔人，博士研究生，讲师，从事营养与食品卫生相关研究工作。