

茶多酚对果糖诱导的高尿酸血症大鼠 血尿酸水平的影响及机制

陈 刚¹, 贾 萍²

(1.重庆工商大学环境与资源学院, 重庆市天然药物研究重点实验室, 重庆 400067;

2.重庆医科大学附属第一医院中西医结合科, 重庆 400016)

摘 要: 目的: 观察茶多酚 (green tea polyphenols, GTP) 对果糖诱导的高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 大鼠血尿酸水平的影响, 并从调节尿酸产生和排泄途径探讨其药理机制。方法: 连续给予大鼠 10 g/100 mL 果糖溶液 8 周, 其中 5~8 周分别连续灌胃别嘌呤醇 (4 mg/(kg·d)) 或 GTP (75、150、300 mg/(kg·d)), 每天 1 次。磷钨酸法检测血尿酸水平, 比色法和 Western blot 法分别检测肝脏黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XOD) 活力及其表达水平, 免疫组织化学染色法检测肾脏中尿酸盐转运子 (urate transporter, UAT)、尿酸盐阴离子转运子 (urate-anion transporter, URAT) 1 和葡萄糖转运子 (glucose transporter, GLUT) 9 的表达水平。结果: 150、300 mg/(kg·d) GTP 显著降低了果糖诱导的 HUA 大鼠血尿酸水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。同时, 150、300 mg/(kg·d) GTP 显著降低了 HUA 大鼠肝脏 XOD 活力和表达水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 显著增强了肾脏 UAT 表达水平和降低了肾脏 URAT1 和 GLUT9 的表达水平 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 150、300 mg/(kg·d) GTP 可有效降低果糖诱导的 HUA 大鼠血尿酸水平, 其机制与减少尿酸产生和促进尿酸排泄密切相关。
关键词: 茶多酚; 果糖; 高尿酸血症; 黄嘌呤氧化酶; 尿酸转运子

Effect and Mechanism of Green Tea Polyphenols on Serum Level of Uric Acid in Rats with Fructose-Induced Hyperuricemia

CHEN Gang¹, JIA Ping²

(1. Chongqing Key Laboratory of Nature Medicine Research, College of Environment and Resources, Chongqing Technology and Business University, Chongqing 400067, China; 2. Department of Combination of Chinese and Western Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective: To investigate the effect of green tea polyphenols (GTP) on the serum level of uric acid in fructose-induced hyperuricemic rats, and explore the potential mechanism. Methods: Rats were fed with 10 g/100 mL fructose solution for 8 weeks to induce hyperuricemia. Meanwhile, allopurinol (API) at 4 mg/(kg·d) and GTP at 75, 150 or 300 mg/(kg·d) were intragastrically administered separately to the rats once daily during the fifth to eighth week. Uric acid level in serum was examined by the phosphotungstic acid method. Meantime, the activity and expression of xanthine oxidase (XOD) in liver were tested. In addition, the expression of urate transporter (UAT), urate-anion transporter (URAT) 1 and glucose transporter (GLUT) 9 in kidney were analyzed. Results: 150、300 mg/(kg·d) GTP significantly decreased the serum level of uric acid in fructose-induced hyperuricemic rats ($P < 0.05$, $P < 0.01$). At the same time, 150、300 mg/(kg·d) GTP markedly reduced the activity and expression of XOD in the live of hyperuricemic rats ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Finally, GTP markedly enhanced UAT expression and reduced the expression of URAT1 and GLUT9 in the kidney of hyperuricemic rats ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusion: 150、300 mg/(kg·d) GTP can decrease the serum level of uric acid in fructose-induced hyperuricemic rats through both reducing uric acid production and promoting uric acid excretion.

Key words: green tea polyphenols; fructose; hyperuricemia; xanthine oxidase; urate transporters

DOI:10.7506/spkx1002-6630-201723035

中图分类号: R589.7

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2017) 23-0219-05

收稿日期: 2016-09-16

基金项目: 重庆市科委前沿与应用基础研究计划一般项目 (cstc2016jcyj0475); 重庆市教委科学技术研究项目 (KJ1400626)

作者简介: 陈刚 (1974—), 男, 副研究员, 博士, 主要从事高尿酸血症与痛风的发病机制与药物防治研究。

E-mail: licoriceh@ctbu.edu.cn

引文格式:

陈刚, 贾萍. 茶多酚对果糖诱导的高尿酸血症大鼠血尿酸水平的影响及机制[J]. 食品科学, 2017, 38(23): 219-223.

DOI:10.7506/spkx1002-6630-201723035. <http://www.spkx.net.cn>

CHEN Gang, JIA Ping. Effect and mechanism of green tea polyphenols on serum level of uric acid in rats with fructose-induced hyperuricemia[J]. Food Science, 2017, 38(23): 219-223. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-201723035. <http://www.spkx.net.cn>

尿酸是嘌呤碱代谢终产物。黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)是调控黄嘌呤代谢为尿酸的关键酶,而尿酸的排泄则主要受到肾脏尿酸转运子的调节,如尿酸盐转运子(urate transporter, UAT)、尿酸盐阴离子转运子(urate-anion transporter, URAT)和葡萄糖转运子(glucose transporter, GLUT) 9等^[1]。近年来,随着人们生活水平的提高以及饮食结构的改变,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的发病率呈逐年上升的趋势^[2]。HUA不仅是痛风的生化基础,还与代谢综合征、糖尿病、慢性肾病、高血压、冠心病等疾病的发生发展密切相关^[3],因此,如何有效防治HUA已成为全社会关注的公共健康课题。

茶多酚(green tea polyphenols, GTP)是茶叶中酚类化合物及其衍生物的总称,主要包括表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)、没食子儿茶素没食子酸酯(gallocatechin gallate, GCG)、表没食子儿茶素(epigallocatechin, EGC)、表儿茶素没食子酸酯(epicatechin gallate, ECG)、咖啡碱(caffeine, CAF)、表儿茶素(epicatechin, EC)及儿茶素(catechin, C)等^[4]。GTP被认为是茶叶的主要活性部位,具有减肥、降血脂、抗癌、抗骨质疏松、抗放射损伤等药理活性^[5],但是针对GTP对HUA影响的研究至今鲜见报道。本研究用果糖诱导的大鼠HUA模型,观察GTP对HUA大鼠血尿酸水平的影响,并从尿酸产生和排泄途径探讨其作用机制,为阐明GTP治疗HUA的药理作用和研发新的降尿酸健康产品提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 动物、材料与试剂

Wistar大鼠,雄性,体质量200~220 g,购自重庆医科大学实验动物中心(动物合格证号:SCXK(渝)2002-0001)。所有动物适应性喂养1周后开始实验。

别嘌呤醇(allopurinol, API) 重庆青阳药业有限公司;绿茶 重庆云岭茶叶科技有限责任公司;尿酸试剂盒、XOD试剂盒、BCA蛋白测定试剂盒 南京建成生物工程研究所;GTP各成分标准品、果糖 美国Sigma公司;XOD、URAT1、GLUT9、UAT、 β -肌动蛋白等抗体 美国Santa Cruz公司;聚偏氟乙烯膜、Western blotting试

剂盒 美国Millipore公司;免疫组织化学染色试剂盒(二步法) 北京中杉金桥生物技术有限公司;其他试剂均为国产分析纯。

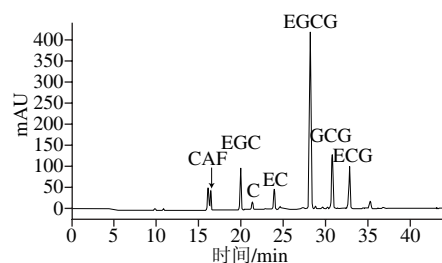
1.2 仪器与设备

Infinite M200型全标仪 美国Bio-Tek公司;ChemiDoc XRS成像系统 美国Bio-Rad公司;RC24型高速冷冻离心机 美国Thermo Scientific Sorvall公司;1100型高效液相色谱仪 美国Agilent公司;Milli-Q型纯水系统 美国Millipore公司。

1.3 方法

1.3.1 GTP的制备与检测

依据文献[7]所述方法制备GTP,提取率为15.6%,并用高效液相色谱法检测GTP中主要成分含量,结果如图1所示。主要成分含量为(g/100 g GTP):EGCG 42.46 ± 0.73 、GCG 13.48 ± 0.48 、ECG 11.68 ± 0.12 、EGC 8.02 ± 0.07 、EC 4.36 ± 0.04 、C 1.41 ± 0.24 、CAF 4.96 ± 0.16 。



CAF.咖啡碱;EGC.表没食子儿茶素;C.儿茶素;EC.表儿茶素;EGCG.表没食子儿茶素没食子酸酯;GCG.没食子儿茶素没食子酸酯;ECG.表儿茶素没食子酸酯。

图1 GTP成分的高效液相色谱图

Fig. 1 High performance liquid chromatography chromatogram of GTP

1.3.2 大鼠HUA模型的建立与分组

60只大鼠随机分成6组,每组10只,具体为对照组、HUA组、API组、GTP组(低、中、高剂量)。对照组给予正常饮水,其他各组均给予10 g/100 mL果糖溶液,连续饮用8周。从第5周开始分别灌胃给予API(4 mg/(kg·d))和不同剂量的GTP(75、150、300 mg/(kg·d)),连续4周。末次灌胃给药1 h后,大鼠麻醉处死、取材进行相关检测。

1.3.3 血尿酸含量的测定

麻醉大鼠后腹主动脉取血,4℃静置过夜,4 000 r/min

离心20 min, 取上清液, 血尿酸含量测定按照试剂盒说明书进行。

1.3.4 XOD活力的测定

取大鼠肝脏组织于玻璃匀浆器中, 在冰浴条件下按1:9 (m/V) 的比例加入生理盐水反复匀浆, 4℃、12 000 r/min离心20 min, 取上清液, XOD活力测定按照试剂盒说明书进行。

1.3.5 XOD相对表达量的测定

大鼠肝脏总蛋白提取方法按文献[7]所述, 取大鼠肝脏组织液氮速冻后加入RIPA裂解液和蛋白酶抑制剂充分匀浆, 4℃、12 000 r/min离心20 min, 取上清液。取等量蛋白进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转移蛋白至聚偏氟乙烯膜, 5%脱脂奶粉封闭, 4℃条件下与XOD抗体或 β -肌动蛋白抗体共同孵育过夜, 再与相应的二抗在室温条件下共同孵育1 h, 滴加ECL试剂后成像系统检测分析信号。以XOD条带吸光度与 β -肌动蛋白条带吸光度的比值表征XOD相对表达量。

1.3.6 肾脏尿酸转运子表达量的测定

取大鼠肾脏组织于10 g/100 mL多聚甲醛缓冲液中室温条件下固定24 h, 石蜡包埋、切片。切片脱蜡至水, 免疫组化检测按照试剂盒说明书进行, 显微镜分析阳性染色的吸光度, 每张切片取5个视野的平均吸光度用于URAT1、GLUT9和UAT表达量的统计分析。

1.4 数据统计分析

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, 用SPSS 18.0软件进行统计学处理。

2 结果与分析

2.1 GTP对HUA大鼠血尿酸含量和XOD活力的影响

表1 GTP对HUA大鼠血尿酸水平和肝脏XOD活力的影响
Table 1 Effect of GTP on uric acid level in serum and XOD activity in liver of hyperuricemic rats

组别	血尿酸含量/ (g/L)	肝脏XOD活力/ (nmol/(min·mg pro))
对照组	2.14±0.25	2.82±0.31
HUA组	3.75±0.36***	4.70±0.36***
API组	2.01±0.21***	2.83±0.31***
GTP低剂量组	3.57±0.31	4.62±0.32
GTP中剂量组	3.15±0.28 [#]	4.35±0.33 [#]
GTP高剂量组	2.91±0.29 ^{##}	3.99±0.29 ^{##}

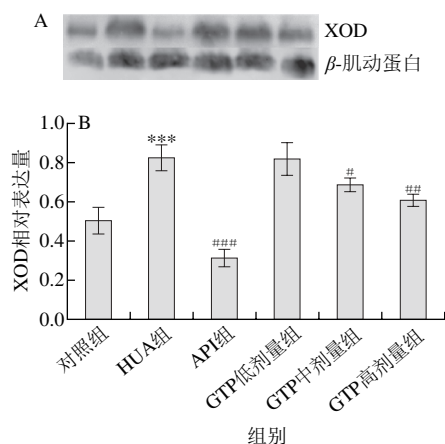
注: ***.与对照组相比差异高度显著 ($P<0.001$); #.与HUA组相比差异显著 ($P<0.05$); ##.与HUA组相比差异极显著 ($P<0.01$); ###.与HUA组相比差异高度显著 ($P<0.001$)。

由表1可知, 与对照组比较, 饮用10 g/100 mL果糖溶液8周使模型组大鼠血尿酸水平高度显著升高 ($P<0.001$)。在给予10 g/100 mL果糖溶液的同时

连续4周灌胃给予API后, 大鼠血尿酸水平高度显著低于HUA组 ($P<0.001$)。同时, 连续4周灌胃给予150、300 mg/(kg·d) GTP后, 大鼠血尿酸水平也明显降低, 与HUA组比较有显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$); 但灌胃75 mg/(kg·d) GTP后大鼠血尿酸水平与HUA组比较无统计学差异。

与对照组相比较, 饮用10 g/100 mL果糖溶液导致了大鼠肝脏XOD活力高度显著增加 ($P<0.001$)。灌胃给药API后, 大鼠肝脏XOD活力与HUA组大鼠相比较高度显著降低 ($P<0.001$)。灌胃给予150、300 mg/(kg·d) GTP后, 大鼠肝脏XOD活力与HUA组大鼠相比也显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 且呈现出明显的剂量依赖性。

2.2 GTP对HUA大鼠肝脏XOD相对表达水平的影响



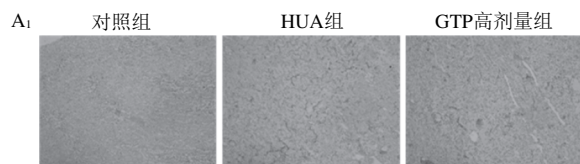
A. Western blot法检测肝脏XOD表达水平; B. XOD相对表达量分析 ($n=3$)。***.与对照组相比差异高度显著 ($P<0.001$); #.与HUA组相比差异显著 ($P<0.05$); ##.与HUA组相比差异极显著 ($P<0.01$); ###.与对照组相比差异高度显著 ($P<0.001$)。下同。

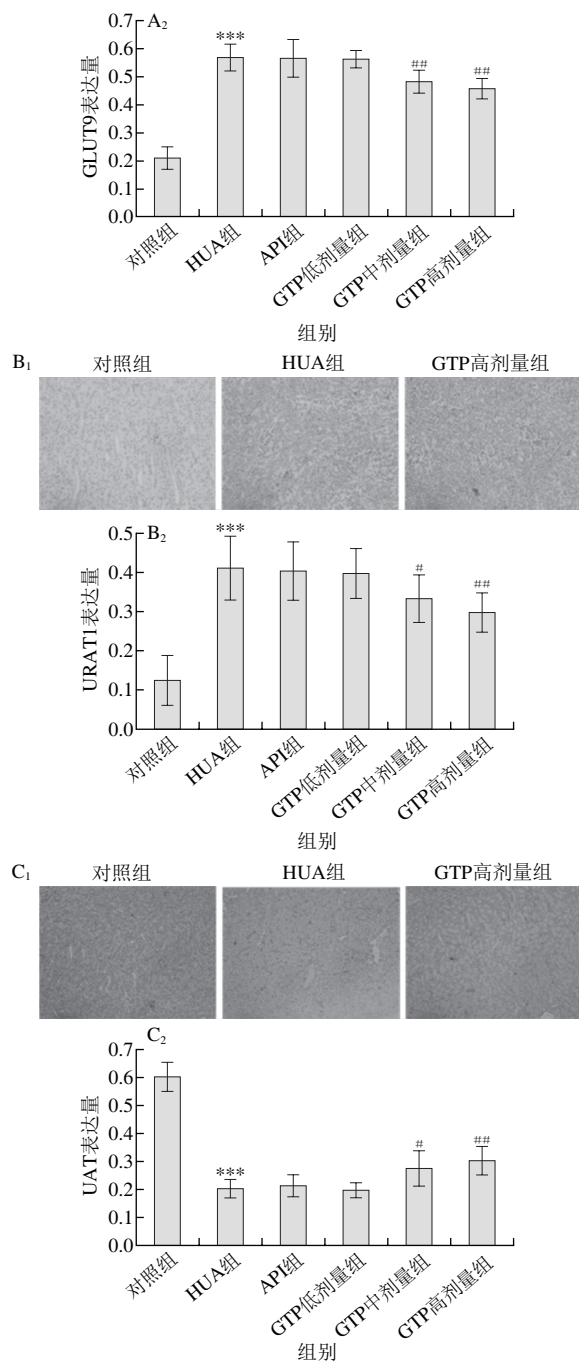
图2 GTP对HUA大鼠肝脏XOD相对表达水平的影响

Fig. 2 Effect of GTP on XOD relative expression in liver of fructose-induced hyperuricemic rats

如图2所示, 与对照组比较, 饮用10 g/100 mL果糖溶液高度显著诱导了大鼠肝脏中XOD的表达 ($P<0.001$)。给予API灌胃后使大鼠肝脏XOD表达降低, 与HUA组相比差异高度显著 ($P<0.001$)。灌胃150、300 mg/(kg·d) GTP后, 大鼠肝脏XOD表达与HUA组相比也显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

2.3 GTP对HUA大鼠肾脏URAT1、GLUT9、UAT表达水平的影响





A₁、B₁、C₁分别为免疫组化检测GLUT9、URAT1和UAT表达；A₂、B₂、C₂分别为GLUT9、URAT1和UAT切片阳性染色的吸光度分析。

图3 GTP对果糖诱导的HUA大鼠肾脏URAT1 (A)、GLUT9 (B) 和 UAT (C) 表达水平的影响

Fig. 3 Effect of GTP on expression of URAT1 (A), GLUT9 (B) and UAT (C) in kidney of fructose-induced hyperuricemic rats

由图3可知,与对照组比较,饮用10 g/100 mL果糖溶液诱导了大鼠肾脏URAT1和GLUT9表达高度显著升高 ($P<0.001$),同时也导致了UAT表达高度显著降低 ($P<0.001$)。灌胃给予150、300 mg/(kg·d) GTP后,大鼠肾脏URAT1和GLUT9表达水平均显著减少 ($P<0.05$, $P<0.01$),而UAT表达量明显增

加,与HUA组大鼠比较差异显著 ($P<0.05$, $P<0.01$)。给予API治疗后大鼠肾脏URAT1、GLUT9、UAT的表达与HUA组大鼠比较无统计学差异。

3 讨论

本研究应用饮用10 g/100 mL果糖溶液诱导的HUA大鼠模型,发现150、300 mg/(kg·d) GTP可显著降低HUA大鼠血尿酸水平 ($P<0.05$, $P<0.01$),同时150、300 mg/(kg·d) GTP还显著降低了肝脏XOD的表达和活力 ($P<0.05$, $P<0.01$),以及明显减少了肾脏中URAT1、GLUT9表达和增加了UAT表达 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

在当今社会HUA发病率逐年增高且年轻化趋势明显的背景下^[8],HUA发病机制研究和治疗药物研发成为当前热门研究领域^[9],因此也制备出多种HUA动物模型^[10]。尽管高果糖饮食与人类HUA高发病率是否相关,至今仍争论不休^[11-12],但饮用10 g/100 mL果糖溶液饲喂的大鼠却已成为现在被广泛应用于建立HUA模型的方法之一^[13]。在肝脏,吸收的果糖被果糖激酶快速代谢成为1-磷酸果糖。接着醛缩酶B催化1-磷酸果糖最终代谢为脂肪酸和二氧化碳。果糖代谢为1-磷酸果糖过程中消耗大量的三磷酸腺苷为二磷酸腺苷,致使一磷酸腺苷和肌苷酸水平增加。后两者会生成次黄嘌呤和黄嘌呤,最终在XOD作用下代谢为尿酸^[14-15]。本实验中,饲喂大鼠10 g/100 mL果糖溶液8周后,大鼠血尿酸水平比对照组大鼠高度显著增高 ($P<0.001$)。给予临床常用的降尿酸药物API治疗4周,大鼠血尿酸水平显著降低 ($P<0.05$, $P<0.01$),接近对照组大鼠尿酸水平。这一结果再次证明,饮用10 g/100 mL果糖溶液饲喂大鼠能够形成稳定的、与人类HUA病理特征相似的HUA动物模型。

尿酸是嘌呤碱代谢终产物,XOD是介导黄嘌呤代谢为尿酸的关键酶^[16]。在人体中,XOD主要存在于肝脏,少量存在于肠道等其他组织器官,所以,肝脏是机体尿酸的主要“生产车间”^[17]。文献证实,调控肝脏XOD活性或者表达可显著降低血尿酸水平^[18];临床常用的治疗HUA药物如API、非布司他,均是XOD抑制剂^[19-20]。在证实了GTP可降低10 g/100 mL果糖溶液诱导的HUA大鼠血尿酸水平之后,本课题组观察了GTP对肝脏XOD表达与活性的影响,从调控尿酸产生的角度探讨GTP降尿酸的潜在机制。结果发现,饲喂大鼠10 g/100 mL果糖溶液8周后,大鼠肝脏XOD活力和表达量均高度显著高于对照组 ($P<0.001$)。给予API后,HUA大鼠肝脏XOD活力和表达均高度显著降低 (均为 $P<0.001$)。上述发现与其他文献报道的研究结果一致^[21-22]。同时,本实验还发现给予GTP治疗后,大鼠肝脏XOD活力和表达也显著降低,与HUA组大鼠比较有显著差异 ($P<0.05$, $P<0.01$)。这些结果表明,GTP降低10 g/100 mL果糖溶液诱导HUA大鼠血尿酸水平、抑制肝脏XOD活性和表达,从而减少尿酸产生密切相关。

机体产生的尿酸约70%通过肾脏排泄,剩下的30%通过消化道排泄^[23]。血尿酸几乎全部以原型经肾小球滤过,但滤过的尿酸98%~100%在肾小管被重吸收,然后再分泌入肾小管,最后通过尿液排出体外^[24]。URAT1和GLUT9是两个介导尿酸在肾小管重吸收的重要转运子,主要表达于肾小管上皮细胞。肾小管中的尿酸通过肾小管上皮细胞顶膜上的URAT1转运至上皮细胞内^[25],然后通过肾小管上皮细胞中的GLUT9转运至肾间质^[26]。最近一种新的降尿酸药物Zurampic片剂(Lesinurad, URAT1抑制剂)在美国被批准上市,突显了调控肾脏尿酸转运子功能在维持机体尿酸稳态中的重要作用^[27-29]。UAT在肾脏丰富表达于近端小管曲段和升段,重吸收入血液的尿酸将近50%由其介导分泌入管腔,随尿液排出体外^[30]。因此,UAT被公认为维持机体血尿酸稳态的重要调节因素。在本研究中,与正常饮水的对照组大鼠比较,给予10 g/100 mL果糖溶液8周后大鼠肾脏URAT1和GLUT9均出现表达量高度显著提高($P<0.001$),而UAT表达量则高度显著降低($P<0.001$)。这些结果提示饮用10 g/100 mL果糖溶液诱导了大鼠肾脏尿酸代谢紊乱,即重吸收增加、分泌减少,最终导致了血尿酸水平的显著升高。给予GTP治疗后,HUA组大鼠肾脏中URAT1和GLUT9表达均明显减少($P<0.05$, $P<0.01$),而且UAT表达量显著增加($P<0.05$, $P<0.01$)。上述结果提示GTP可通过减少尿酸重吸收和增强尿酸分泌而降低HUA大鼠血尿酸水平。

4 结 论

本研究结果表明,150、300 mg/(kg·d) GTP可降低10 g/100 mL果糖溶液诱导的HUA大鼠血尿酸水平,其机制既与抑制XOD介导的尿酸产生有关,也与调控URAT1和GLUT9介导的尿酸重吸收和UAT介导的尿酸分泌密切相关。并且本研究证实了GTP具有降低HUA大鼠血尿酸水平的作用,并从尿酸产生和排泄两个途径阐明了其药理机制,为利用GTP研发新的降尿酸保健产品提供了实验依据。

参考文献:

- MANDAL A K, MOUNT D B. The molecular physiology of uric acid homeostasis[J]. Annual Review of Physiology, 2015, 77: 323-345. DOI:10.1146/annurev-physiol-021113-170343.
- 宋薇,刘精东.高尿酸血症和痛风的流行病学及影响因素研究进展[J].江西医药,2013,48(5): 459-461. DOI:10.3969/j.issn.1006-2238.2013.05.042.
- KUWABARA M. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and hypertension[J]. Pulse (Basel), 2016, 3(3/4): 242-252. DOI:10.1159/000443769.
- CHEN Z M, LIN Z. Tea and human health: biomedical functions of tea active components and current issues[J]. Journal of Zhejiang University: Science B, 2015, 16(2): 87-102. DOI:10.1631/jzus.B1500001.
- KIM H S, QUON M J, KIM J A. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate[J]. Redox Biology, 2014, 2: 187-195. DOI:10.1016/j.redox.2013.12.022.
- 侯冬岩,回瑞华,李铁纯,等.高效液相色谱法对绿茶中茶多酚含量的测定[J].食品科学,2010,31(24): 305-307. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20100305.
- 欧阳文,朱晓艾,苏磊,等.番石榴叶中广寄生苷和番石榴苷的降糖作用[J].食品科学,2016,37(7): 168-174. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201607031.
- MERRIMAN T R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout[J]. Arthritis Research & Therapy, 2015, 17: 98. DOI:10.1186/s13075-015-0609-2.
- DALBETH N, MERRIMAN T. Crystal ball gazing: new therapeutic targets for hyperuricaemia and gout[J]. Rheumatology, 2009, 48: 222-226. DOI:10.1093/rheumatology/ken460.
- 孟笑玮,樊克涛,代向东,等.高尿酸血症动物模型的实验研究[J].天津中医药,2015,32(10): 614-617. DOI:10.11656/j.issn.1672-1519.2015.10.09.
- DOHERTY M. New insights into the epidemiology of gout[J]. Rheumatology, 2009, 48(Suppl 2): 2-8. DOI:10.1093/rheumatology/kep086.
- WHITE J S. Comment on: new insights into the epidemiology of gout[J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(3): 613-614. DOI:10.1093/rheumatology/kep349.
- CHEN L, YIN H, LAN Z, et al. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of *Smilax china* L.[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 135(2): 399-405. DOI:10.1016/j.jep.2011.03.033.
- ANGELOPOULOS T J, LOWNDES J, ZUKLEY L, et al. The effect of high-fructose corn syrup consumption on triglycerides and uric acid[J]. Journal of Nutrition, 2009, 139(Suppl 6): 1242-1245. DOI:10.3945/jn.108.098194.
- RHO Y H, ZHU Y, CHOI H K, et al. The epidemiology of uric acid and fructose[J]. Seminars in Nephrology, 2011, 31(5): 410-419. DOI:10.1016/j.semnephrol.2011.08.004.
- KUMAR R, KUMAR D, SHARMA S, et al. Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey[J]. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2011, 21(7): 1071-1108. DOI:10.1517/13543776.2011.577417.
- LANASPA M A, SANCHEZ-LOZADA L G, CICERCHI C, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver[J]. PLoS ONE, 2012, 7(10): e47948. DOI:10.1371/journal.pone.0047948.
- RICHETTE P, FRAZIER A, BARDIN T. Impact of anti-inflammatory therapies, xanthine oxidase inhibitors and other urate-lowering therapies on cardiovascular diseases in gout[J]. Current Opinion in Rheumatology, 2015, 27(2): 170-174. DOI:10.1097/BOR.0000000000000149.
- FRAMPTON J E. Febuxostat: a review of its use in the treatment of hyperuricaemia in patients with gout[J]. Drugs, 2015, 75(4): 427-438. DOI:10.1007/s40265-015-0360-7.
- BURNS C M, WORTMANN R L. Gout therapeutics: new drugs for an old disease[J]. Lancet, 2011, 377: 165-177. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60665-4.
- HU Q H, WANG C, LI J M, et al. Allopurinol, rutin, and quercetin attenuate hyperuricemia and renal dysfunction in rats induced by fructose intake: renal organic ion transporter involvement[J]. American Journal of Physiology, 2009, 297(4): 1080-1091. DOI:10.1152/ajprenal.90767.2008.
- CHEN G, JIA P. Allopurinol decreases serum uric acid level and intestinal glucose transporter-5 expression in rats with fructose-induced hyperuricemia[J]. Pharmacological Reports, 2016, 68(4): 782-786. DOI:10.1016/j.pharep.2016.04.014.
- KUSHIYAMA A, TANAKA K, HARA S, et al. Linking uric acid metabolism to diabetic complications[J]. World Journal of Diabetes, 2014, 5(6): 787-795. DOI:10.4239/wjcd.v5.i6.787.
- MARANGELLA M. Uric acid elimination in the urine. pathophysiological implications[J]. Contributions to Nephrology, 2005, 147: 132-148. DOI:10.1159/000082551.
- ENOMOTO A, KIMURA H, CHAIROUNGDU A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels[J]. Nature, 2002, 417: 447-452. DOI:10.1038/nature742.
- 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]. The Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(40): 26834-26838. DOI:10.1074/jbc.C800156200.
- HOY S M. Lesinurad: first global approval[J]. Drugs, 2016, 76(4): 509-516. DOI:10.1007/s40265-016-0550-y.
- PEREZ-RUIZ F, SUNDY J S, MINER J N, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: results of a phase 2, randomised, double-blind study in patients with gout with an inadequate response to allopurinol[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2016, 75(6): 1074-1080. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207919.
- GUPTA A, SHARMA P K, MISRA A K, et al. Lesinurad: a significant advancement or just another addition to existing therapies of gout?[J]. Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, 2016, 7(4): 155-158. DOI:10.4103/0976-500X.195897.
- LIPKOWITZ M S, LEAL-PINTO E, COHEN B E, et al. Galectin 9 is the sugar-regulated urate transporter/channel UAT[J]. Glycoconjugate Journal, 2002, 19(7/8/9): 491-498. DOI:10.1023/B:GLYC.0000014078.65610.2f.