

梁景珍,高映杰,叶文倩,等. 结合系统药理学与代谢组学探究黄芩素治疗高尿酸血症的作用机制 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(9): 1-11.

Liang JZ, Gao YJ, Ye WQ, et al. Combined with systematic pharmacology and metabonomics to explore the mechanism of Baicalein in the treatment of hyperuricemia [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(9): 1-11.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.09.001

结合系统药理学与代谢组学探究黄芩素治疗高尿酸血症的作用机制

梁景珍¹,高映杰¹,叶文倩¹,卫兵艳²,陈朝阳²,杨帆^{1*}

(1.山西医科大学药学院,太原 030001;2.山西医科大学动物实验中心,太原 030001)

【摘要】 目的 探究黄芩素治疗高尿酸血症的作用及机制。**方法** 采用酵母膏联合氧嗪酸钾的方法构建高尿酸血症小鼠模型。通过生化指标、病理改变、非靶代谢组学及网络药理学技术深入研究黄芩素治疗高尿酸血症的作用及潜在机制。**结果** 黄芩素能降低血清尿酸、肌酐和尿素氮的含量,减轻肾组织炎性损伤,上调尿酸排泄蛋白表达水平,下调尿酸重吸收蛋白表达水平。网络药理学筛选出 BCL2、SIRT1 和 XDH 等 9 个药物疾病相关靶点。代谢组学分析筛选出烟酸和烟酰胺代谢、咖啡因代谢和嘌呤代谢等 6 条关键代谢通路。**结论** 黄芩素可治疗高尿酸血症,减轻肾损伤,其作用机制可能与 SIRT1 和喹啉酸共调控的烟酸和烟酰胺代谢等途径有关。

【关键词】 黄芩素;高尿酸血症;网络药理学;代谢组学;分子对接

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 09-0001-11

Combined with systematic pharmacology and metabonomics to explore the mechanism of Baicalein in the treatment of hyperuricemia

LIANG Jingzhen¹, GAO Yingjie¹, YE Wenqian¹, WEI Bingyan², CHEN Zhaoyang², YANG Fan^{1*}

(1. School of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China.

2. Laboratory Animal Center, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001)

【Abstract】 Objective To explore the effect and mechanism of Baicalein in the treatment of hyperuricemia. **Methods** The mouse model of hyperuricemia was established by yeast extract combined with potassium oxazinate. The effect and potential mechanism of Baicalein in the treatment of hyperuricemia were studied by biochemical indexes, pathological changes, non-target metabonomics and network pharmacology. **Results** Baicalein could reduce the contents of serum uric acid, creatinine and blood urea nitrogen, reduce the inflammatory injury of renal tissue, up-regulate the expression level of uric acid excretion protein and down-regulate the expression level of uric acid reabsorption protein. Nine disease-related targets such as BCL2, SIRT1 and XDH were screened by network pharmacology. Six key metabolic pathways including nicotinic acid and nicotinamide metabolism, caffeine metabolism and purine metabolism were screened by metabonomics analysis. **Conclusions** Baicalein can treat hyperuricemia and reduce renal injury, and its mechanism may be related to the metabolic pathways of nicotinic acid and nicotinamide regulated by SIRT1 and quinolinate.

【Keywords】 Baicalein; hyperuricemia; network pharmacology; metabonomics; molecular docking

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金(82003770);山西省基础研究计划面上项目(202303021221129)。

【作者简介】 梁景珍(1997—),女,硕士研究生,研究方向:临床药理学。E-mail:1248295935@qq.com

【通信作者】 杨帆(1985—),女,副教授,硕士生导师,研究方向:临床药理学。E-mail:fanfan42@126.com

随着社会生活水平的提升,高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的患病率逐年呈上升趋势。当血液中尿酸含量蓄积超出正常水平时,可能导致尿酸盐结晶在关节、肾等组织沉积,进而引发痛风、高尿酸血症肾病和代谢综合征等并发症^[1-3]。目前,HUA 的治疗主要包括减少尿酸的产生和促进尿酸的排泄。然而,西医药物虽然能够达到降低尿酸的效果,但常常伴随着不良反应,并且长期使用可能对肾造成不同程度的损害。中医认为,高尿酸血症属于“痹证”,与脾虚湿滞有关。中医学指出,湿浊内蕴是本病的重要病机,而化湿祛浊法是治疗的关键^[4-5]。

黄芩素(Baicalein)是一种存在于黄芩中的黄酮类物质,具有广泛的药理活性和药用价值,其在中医药领域被广泛应用,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤和免疫调节等作用。研究表明,黄芩素能够缓解动脉粥样硬化的发展,并通过调节 Th17/Treg 平衡来抑制炎症细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-1 β)的产生,从而减少炎症介导的损伤^[6-7]。此外,它还通过多种信号传导途径(如 MAPKs 通路、IRS1/PI3K 信号)对糖尿病、高血脂和脂肪肝等代谢性疾病具有一定的治疗和调节作用^[8-11]。这些研究结果为进一步深入探究黄芩素的作用机制及其在代谢性疾病治疗中的应用潜力提供了重要参考。

目前,网络药理学和分子对接技术已被广泛应用于药物研发和中药复方的研究^[12-13]。这些方法可用于构建药物-靶点-疾病网络,以揭示靶点与疾病之间的相互作用,并预测药物与靶点的结合模式和亲和力。本研究基于网络药理学、分子对接技术以及肾非靶代谢组学综合分析,研究黄芩素治疗 HUA 作用、潜在靶点及差异代谢物的情况,从而探究其作用机制。该研究将为黄酮类化合物治疗高尿酸血症的基础研究和临床应用提供重要的指导,也为进一步研究中药多组分-多靶点-多作用途径的复杂性提供实验支持。

1 材料和方法

1.1 实验动物

雄性 SPF 级昆明种小鼠(18~22 g)40 只,6 周龄,由北京斯贝福生物技术有限公司提供[SCXK(京)2019-0010],饲养于屏障环境,室温保持在 20~26℃,相对湿度为 40%~70%,自由进食和饮水。实验动物饲养及观察于山西医科大学实验动物中

心[SYXK(晋)2019-0007],操作符合山西医科大学实验动物福利与伦理委员会的相关审批(SYDL2023019),动物实验方法和目的符合人类的道德伦理标准和国际惯例,实验动物饲养和实验过程中按实验动物 3R 原则给予人道关怀。

1.2 主要试剂与仪器

黄芩素(CAS491-67-8,纯度 98%)购于上海麦克林生化科技有限公司;别嘌呤醇(CAS315-30-0,纯度 98%)购自 Aladdin(C2215381);酵母膏(01-014)购自北京奥博星生物技术有限责任公司;氧嗪酸钾(CAS2207-75-2,纯度 98%)购自 Aladdin(E2124297);SIRT1 抗体购自 ABclonal 公司(A11267);尿酸(C012-2-1)、肌酐(C011-2-1)、尿素氮(C013-2-1)和黄嘌呤氧化酶(A002-1-1)检测试剂盒及蛋白定量试剂盒(A045-2)均由南京建成生物工程研究所(中国南京)提供;qPCR 实验试剂由北京聚合美生物科技有限公司提供。Agilent 1290 infinity LC 型超高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);AB Triple TOF 6600 高分辨质谱仪(美国 AB SCIEX 公司);ACQUITY UPLC BEH Amide 1.7 μ m, 2.1 mm $\times$ 100 mm column(美国 Waters 公司);高速冷冻离心机(KDC-140HR);SoftMax Pro 7 多功能酶标仪(美谷分子仪器(上海)有限公司);Stepone Real-Time PCR System(美国应用生物系统公司,ABI)。

1.3 实验方法

1.3.1 网络药理学方法和分子对接技术

从 TCMSp 数据库、Swiss Target Prediction 数据库和 ETCM 数据库来收集黄芩素的靶点信息,并对靶点名称进行标准化处理。通过 GeneCards、OMIM 和 DrugBank 数据库检索高尿酸血症相关的靶点,进行合并去重。然后,使用 Venn 网站绘制 Venn 图,得到黄芩素治疗高尿酸血症的潜在靶点。为了筛选核心靶点,将潜在靶点输入到 STRING 数据库得到蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,通过 Cytoscape 软件进行网络分析。将潜在靶点输入 DAVID 数据库进行通路富集分析,进一步探究黄芩素治疗高尿酸血症的作用机制。分子对接模拟研究采用 AotuDock Vina 和 PyMol 2.5 软件进行分析,以验证黄芩素与核心靶点的结合能力。

1.3.2 动物分组及造模给药

40 只昆明种小鼠适应性喂养 3 d,被随机分为对照组、模型组(HUA)、黄芩素组(Baicalcin, 50 mg/

kg)、别嘌呤醇组 (AP, 5 mg/kg), 每组 10 只。HUA 模型采用酵母膏 (30 g/kg) 联合氧嗪酸钾 (300 mg/kg) 的方式诱导, 上述试剂所采用的剂量均有相关文献参照^[14-17]。造模 1 周后, 每天按照小鼠体重进行相应剂量灌胃给药, 持续 14 d。实验结束后, 收集小鼠血清、肾组织和肝组织。动物模式图见图 1。

1.3.3 组织病理学检测

将小鼠部分肾组织用 4% 多聚甲醛进行固定。固定状态完好后, 进行石蜡包埋、脱水处理, 并切成切片, 进行苏木精和伊红染色 (HE)。随后, 在显微镜下以不同倍率对切片进行详细观察, 并对采集的图像进行分析。

1.3.4 生化指标检测

在低温离心机中, 以 3500 r/min 的速度离心血清样品 15 min, 以用于后续的生化指标检测。根据实验需求, 将测定血清中尿酸 (UA)、肌酐 (CRE) 和尿素氮 (BUN) 水平, 以及血清和肝中黄嘌呤氧化酶 (XOD) 的活性。

1.3.5 实时荧光定量 PCR 检测

用 RNA 提取剂从肾中分离 RNA, 并按照试剂说明书将 RNA 反转录为 cDNA。然后, 以 cDNA 为

模版进行 qPCR 实验, 反应体系为 20 μ L。引物序列如表 1 所示。基因表达利用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 公式进行计算, 以 GAPDH 作为内参。

1.3.6 蛋白印迹法

用 RIPA 缓冲液从冷冻肾中分离总蛋白, 采用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度, 蛋白变形、上样、电泳、分离、转膜和封闭, 加入 SIRT1 (1 : 1000) 一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 次日孵育二抗后在凝胶成像仪上进行显影, 采用 Image J 软件进行统计其表达量。

1.3.7 非靶代谢组学研究

取适量肾组织解冻后加入预冷甲醇/乙腈/水溶液 (2 : 2 : 1, v/v/v), 提取代谢物。在质谱分析过程中, 将代谢物在 50 μ L 乙腈和 50 μ L 水溶液中溶解, 于低温离心机 1400 r/min 离心 15 min, 将上层溶液取出, 进行 UHPLC-Q-TOF MS 分析。流动相组成 A: 水+25 mmol/L 乙酸铵+25 mmol/L 氨水, B: 乙腈, 梯度洗脱程序如下: 0~0.5 min, 95% B; 0.5~7 min, B 从 95% 线性变化至 65%; 7~8 min, B 从 65% 线性变化至 40%; 8~9 min, B 维持在 40%; 9~9.1 min, B 从 40% 线性变化至 95%; 9.1~12 min, B 维持在 95%; 整个分析过程中样品置于 4 $^{\circ}$ C 自动进样器

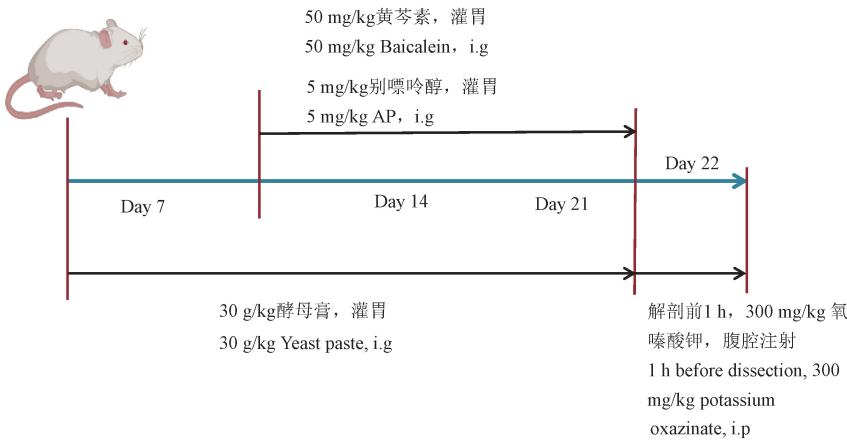


图 1 动物模式图
Figure 1 Animal model diagram

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequence

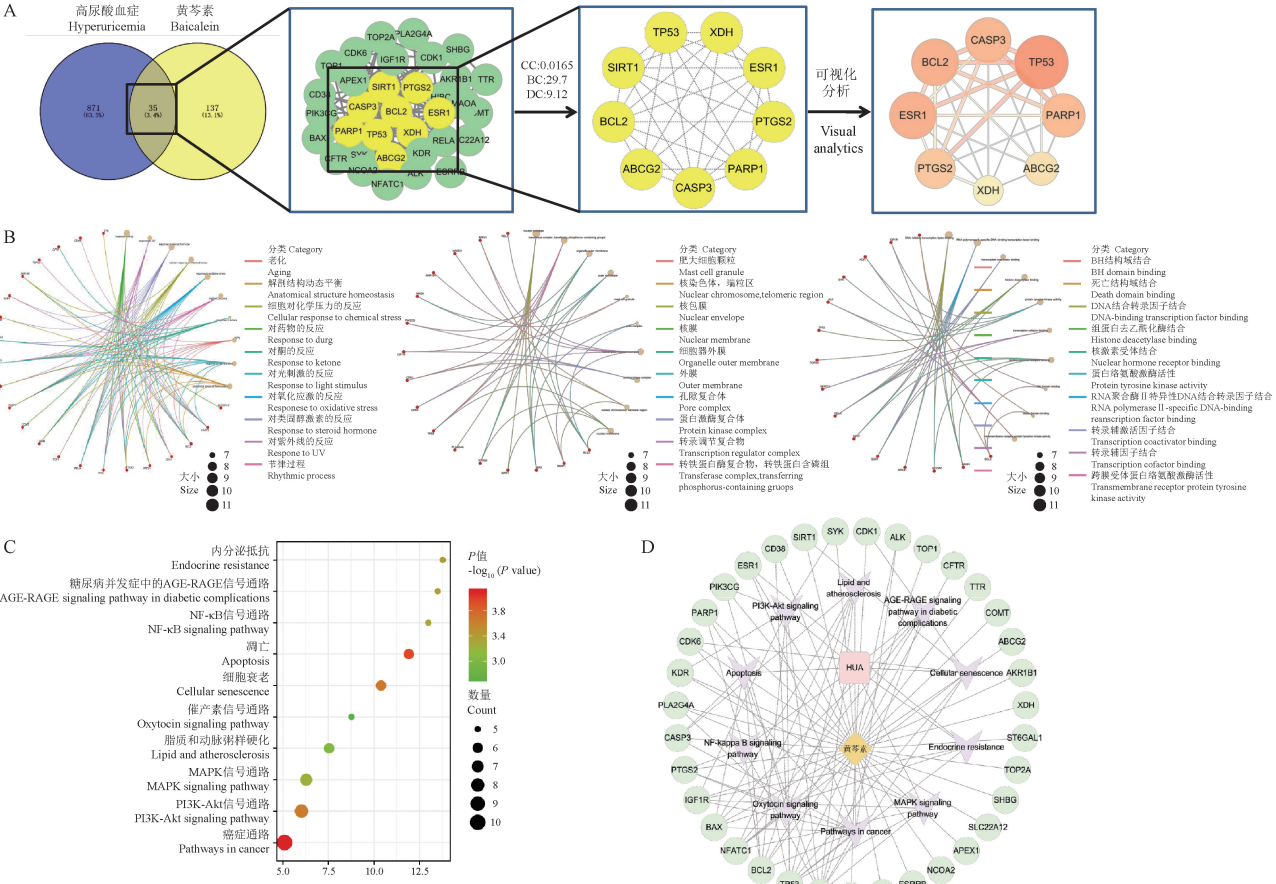
基因 Gene	上游引物 (5' -3') Forward primer (5' -3')	下游引物 (5' -3') Reverse primer (5' -3')
ABCG2	GTTTGGA CTCAAGCACAGCGAATG	CCGAGGCTGATGAATGGAGAAGATG
OAT1	TTTCCCGCACAATGGCACAGAG	CCGATGAGAGCACACAAGGTTCC
GLUT9	ATGTGGA CTCAATGCGATCTGGTTCT	TGTTTCAATTCTCCCGTGCTCAG
URAT1	GACCTTGGACCCGATGTCTTCTCG	CGTGCGGTGGACTCTGTAAGC
SIRT1	GTTACATATTCACGGTGCTGAGG	TCACTTTTCATCTTCCAAGGGTTCTTC
GAPDH	GTTGTCTCTCTGCGACTTCA	TGGTCCAGGGTTTCTTACTCC

中。电喷雾电离(ESI)正离子和负离子模式条件设置如下:离子源温度为 600 ℃,喷雾电压(ISVF)±5500 V,气帘气(CUR)30 psi,一级质荷比检测范围在 60~1000 Da,二级离子质荷比检测范围在 25~1000 Da,碰撞能量为(35±15) eV,IDA 动态排除同位素离子范围为 4 Da,每次扫描采集 10 个碎片图谱。

采用 R 包 ropls 进行数据处理和多元数据分析,采用置换检验(Permutation test)对模型进行检验。根据变量的投影重要度(VIP)值>1 和 $P<0.05$ 筛选差异代谢物,利用 MetaboAnalyst 6.0 (<https://www.metaboanalyst.ca/>)对代谢物进行代谢途径富集分析,找到与疾病相关的代谢通路。

1.4 统计学方法

利用 GraphPad Prism 8.0 对每组数据进行单因素方差分析,所有数据均以平均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,认为 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。



注:A:核心靶点;B:GO 富集分析;C:KEGG 富集分析;D:药物-靶点-通路-疾病网络。

图 2 网络药理学分析

Note. A, Core target. B, GO enrichment analysis. C, KEGG enrichment analysis. D, Drug-target-pathway-disease network.

Figure 2 Network pharmacological analysis

2.2 分子对接验证

根据网络药理学研究的结果,将核心靶点 TP53、XDH、ESR1、PTGS2、ABCG2、PARP1、CASP3、BCL2、SIRT1 作为受体蛋白与黄芩素配体进行分子对接,结果见表 3。为了进一步分析黄芩素与核心靶点的结合能力,使用 Pymol 2.5 软件进行可视化分析,结果见图 3。

2.3 生化指标及肾病理分析

如图 4A 所示,与对照组相比,HUA 组 UA 水平升高($P<0.01$),表明成功构建了高尿酸血症模型。与 HUA 组相比,黄芩素和 AP 组 UA 水平均有所降低($P<0.05$)。BUN 和 CRE 是衡量肾功能的指标,其在血清中的水平升高反映肾受到了损伤。如图 4B、4C 所示,与对照组相比,HUA 组 CRE 和 BUN 水

表 2 核心靶点的拓扑信息
Table 2 Topology information of core targets

序号 Number	基因 Gene name	介度中心性 BC	接近中心性 CC	自由度中心性 Degree
1	TP53	171.4356144	0.023809524	25
2	BCL2	83.40531136	0.022222222	21
3	ESR1	186.1817183	0.022222222	21
4	CASP3	54.3483128	0.021276596	20
5	PARP1	41.94995005	0.020408163	19
6	SIRT1	54.22628483	0.020833333	18
7	PTGS2	128.2415085	0.020408163	17
8	ABCG2	55.79358974	0.018181818	13
9	XDH	104.0511433	0.018181818	11

表 3 黄芩素与核心靶点分子对接结果
Table 3 Results of docking of baicalein with core target molecules

基因名称 Gene name	PDB ID	配体 Ligand	结合能/(kcal/mol) Binding energy
BCL2	4LXD	黄芩素 Baicalein	-8.7
SIRT1	4IF6		-8.0
XDH	2E1Q		-8.0
ABCG2	6HZM		-7.8
PTGS2	5IKR		-7.4
TP53	1XQH		-7.1
PARP1	2RIQ		-7.1
CASP3	1QX3		-6.6
ESR1	1SJ0		-6.3

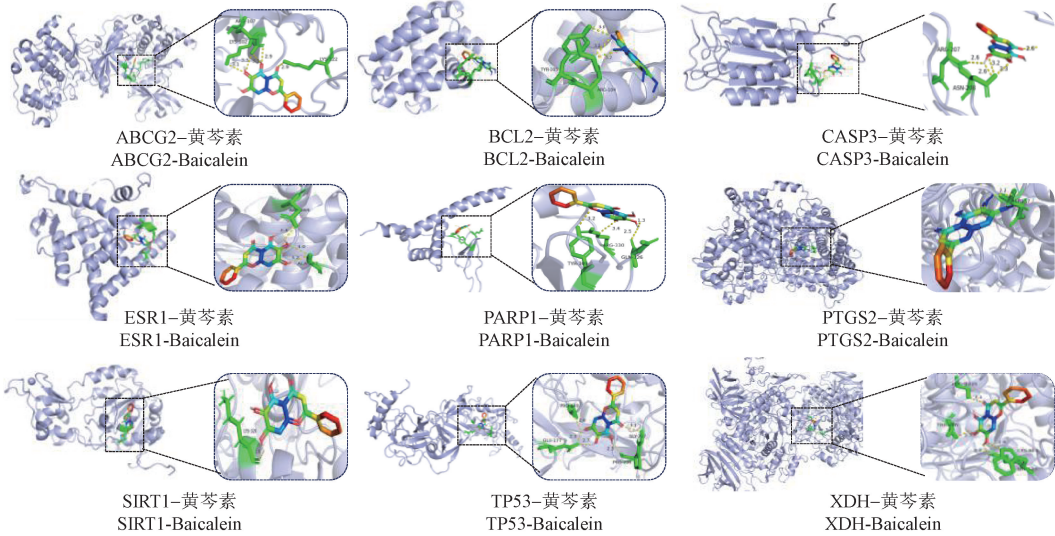


图 3 分子对接结果可视化图

Figure 3 Visualization of molecular docking results

平升高($P<0.01$)。然而,与 HUA 组相比,黄芩素和 AP 组 CRE 和 BUN 水平均有所降低($P<0.05$)。这些结果表明黄芩素具有降低尿酸水平的作用,并对肾具有一定的保护作用。此外,从图 4D、4E 结果可知,与对照组相比,HUA 组血清和肝中 XOD 的活性均升高($P<0.01$)。与 HUA 组相比,黄芩素和 AP 组血清和肝中 XOD 的活性均有所降低($P<0.05$),表明黄芩素对 XOD 的活性具有一定的抑制作用。根据肾组织 HE 染色结果(图 4F),观察到对照组、黄芩素组和 AP 组肾没有明显损伤和炎症细胞浸润,而 HUA 组小鼠肾组织伴有明显炎症细胞浸润。

2.4 黄芩素对 HUA 小鼠肾尿酸转运体表达水平的影响

与对照组相比,HUA 组显示肾中尿酸排泄蛋白 ABCG2 和 OAT1 的表达水平显著下调($P<0.01$),而尿酸重吸收蛋白 GLUT9 和 URAT1 的表达水平显著上调($P<0.01$)。黄芩素组能够在一定程度上上调

尿酸排泄蛋白的表达水平,并下调尿酸重吸收蛋白的表达水平($P<0.05$),见图 5。

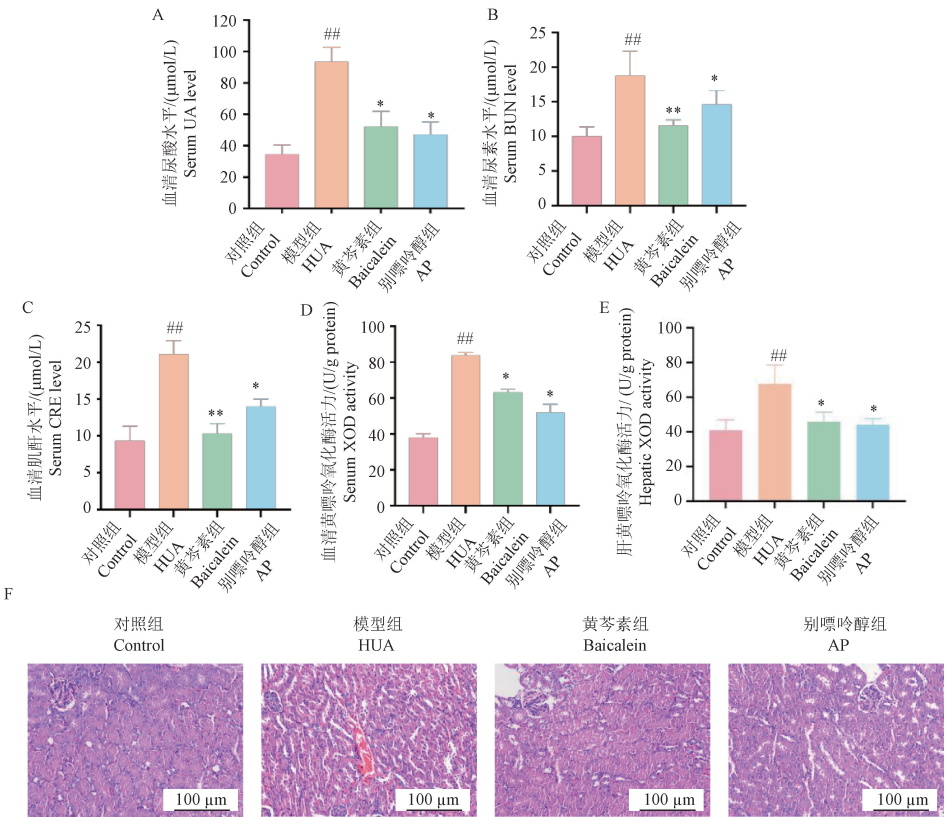
2.5 黄芩素对 HUA 小鼠肾组织 SIRT1 mRNA 及蛋白表达水平的影响

从图 6A 中可以看出,与对照组相比,HUA 组 SIRT1 mRNA 表达显著下降($P<0.01$),而与 HUA 组相比,黄芩素组能显著上调 SIRT1 mRNA 的表达($P<0.05$)。Western blot 结果显示与 qPCR 结果一致(图 6B)。

2.6 代谢组学分析

2.6.1 多元统计分析

采用 OPLS-DA 方法对小鼠肾组织代谢物进行分析,绘制了 OPLS-DA 图和模型验证图(见图 7A~7C)。结果显示,对照组、HUA 组和黄芩素组在正负离子模式下均呈现明显的分离,表明代谢物发生了显著的变化。此外,经过 100 次随机置换检验后,观察到 $R^2>Q^2$ 值且 $Q^2>0.5$,这表明该模型具有较好



注:A:尿酸含量;B:尿素氮含量;C:肌酐含量;D:血清黄嘌呤氧化酶活性;E:肝黄嘌呤氧化酶活性;F:HE染色分析。与对照组相比, ^{##} $P<0.01$;与模型组相比, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$ 。

图4 黄芩素治疗HUA的药效学研究($\bar{x}\pm s, n=10$)

Note. A, Uric acid content. B, Urea nitrogen content. C, Creatinine content. D, Serum xanthine oxidase activity. E, Liver xanthine oxidase activity. F, HE staining analysis. Compared with the Control group, ^{##} $P<0.01$. Compared with the HUA group, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$.

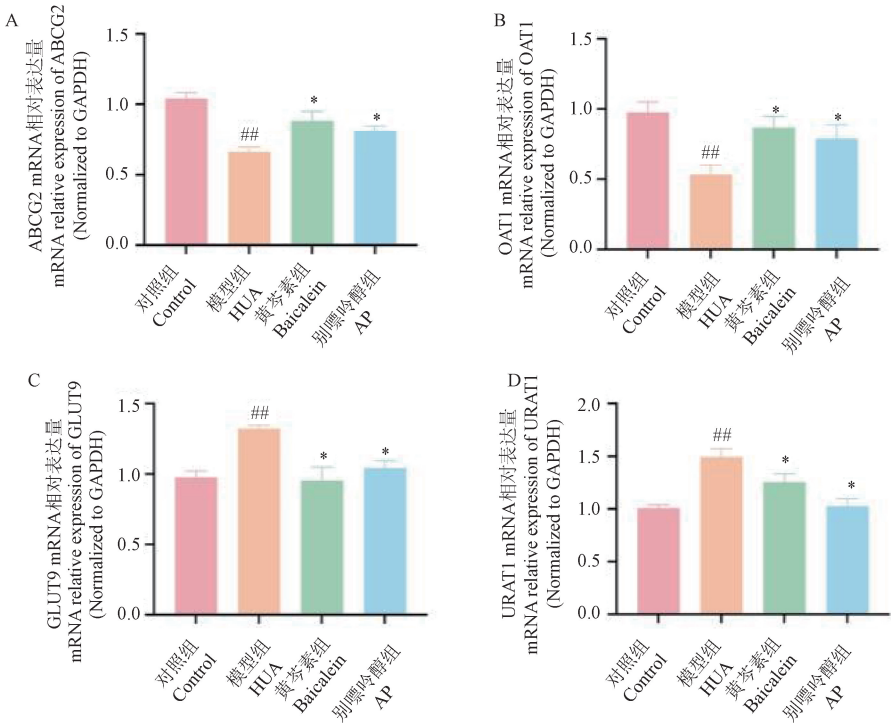
Figure 4 Pharmacodynamics of Baicalein in the treatment of HUA

的解释和预测能力。

2. 6. 2 差异代谢物和代谢通路分析

根据 VIP>1、P<0.05 的标准,将对照组和 HUA 组进行比较,筛选出 48 个差异代谢物。进一步与黄芩素组进行比较后,发现黄芩素治疗高尿酸血症存在 1,4-丁炔二醇、己二酸、枸橼酸、乙醇酸酯、海藻氨酸、L-糖精、喹啉酸、芥子醇、5-羟基黄酮 9 个潜

在差异代谢物,其中黄芩素组 4 个代谢物相较与 HUA 组上调,5 个代谢物相较与 HUA 组下调(详见表 4 和图 7D、7E)。为了深入了解这些代谢物的功能和相关途径,利用 Metaboanalyst 6.0 的 Joint Pathway Analysis Module 对 9 个核心靶点和 9 个差异代谢物的代谢途径进行分析,结果见图 7F。图 8 所示,根据 impact>0.05 的标准,筛选得到影响 HUA

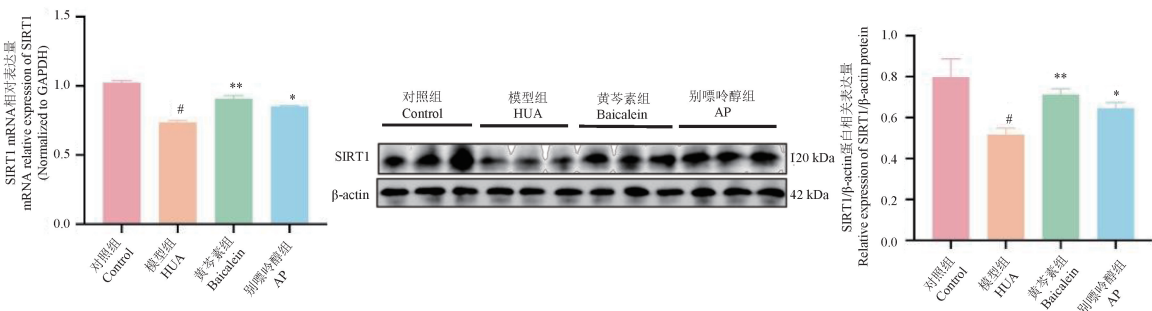


注:A;ABCG2 mRNA 的表达;B;OAT1 mRNA 的表达;C;GLUT9 mRNA 的表达;D;URAT1 mRNA 的表达。与对照组相比,##P<0.01;与模型组相比,*P<0.05。

图 5 尿酸转运体 mRNA 的表达水平(̄±s,n=3)

Note. A, Expression of ABCG2 mRNA. B, Expression of OAT1 mRNA. C, Expression of GLUT9 mRNA. D, Expression of URAT1 mRNA. Compared with the Control group, ##P<0.01. Compared with the HUA group, *P<0.05.

Figure 5 Expression level of uric acid transporter mRNA

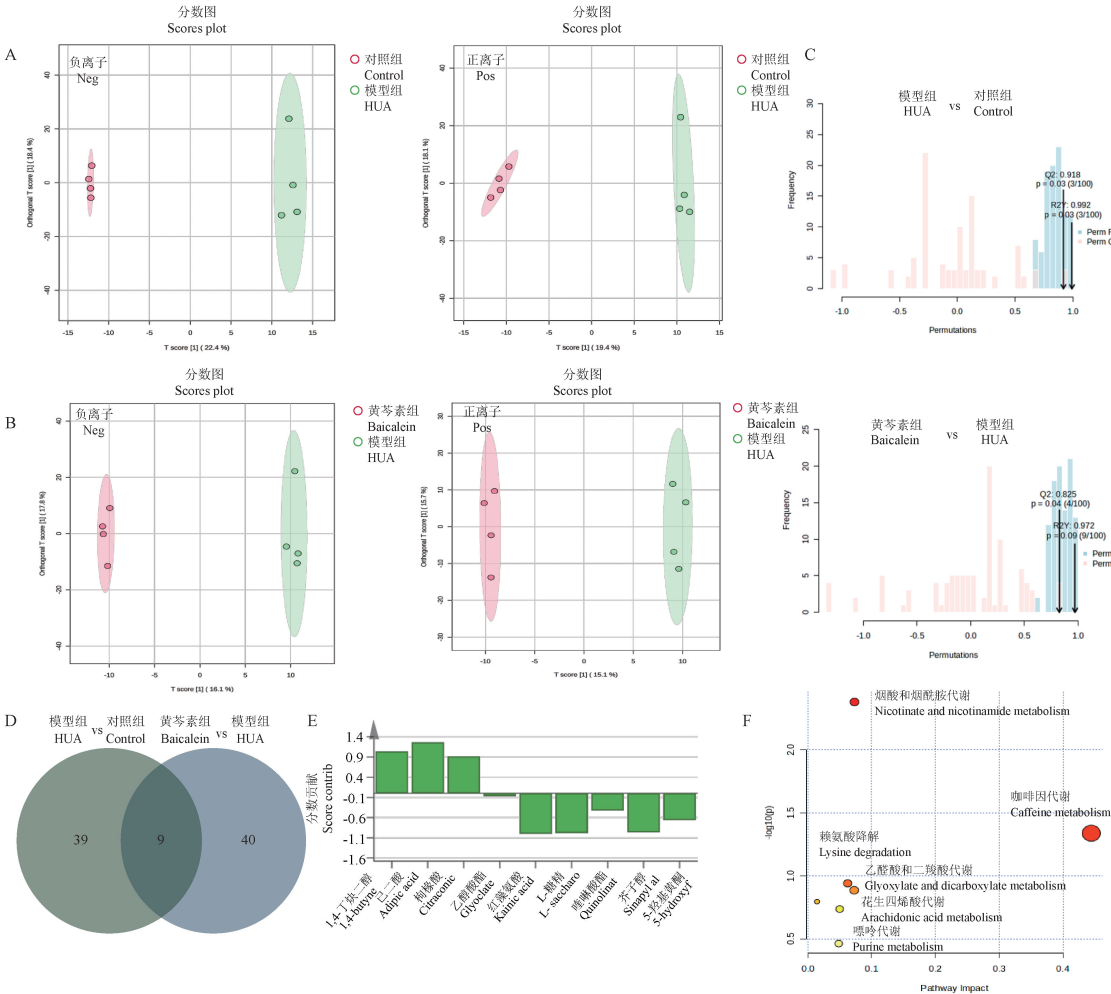


注:A;SIRT1 mRNA 的表达;B;SIRT1 蛋白表达。与对照组相比,#P<0.05;与模型组相比,*P<0.05,**P<0.01。

图 6 SIRT1 mRNA 及蛋白表达水平(̄±s,n=3)

Note. A, Expression of SIRT1 mRNA. B, SIRT1 protein expression. Compared with the Control group, #P<0.05. Compared with the HUA group, *P<0.05, **P<0.01.

Figure 6 mRNA and protein expression levels of SIRT1



注:A:对照组与模型组的 OPLS-DA 图;B:黄芩素组与模型组的 OPLS-DA 图;C:模型验证图;D:差异代谢物交集图;E:显著差异代谢物;F:代谢通路图。

图 7 代谢组学分析

Note. A, OPLS-DA diagrams of the Control group and the HUA group. B, OPLS-DA diagram of Baicalein group and HUA group. C, Model verification diagram. D, Differential metabolites intersection map. E, Significant difference in metabolites. F, Metabolic pathway map.

Figure 7 Metabonomic analysis

表 4 肾差异代谢物筛选结果

Table 4 Screening results of renal differential metabolites

序号 Number	代谢物 Metabolites	变量投影重要度 VIP	P 值 P value	差异倍数 Fold change	趋势 Trend	离子模式 Ion mode
1	1,4-丁二醇 1,4-butyne diol	1.20405042	0.013404993	1.592048247	↑	-
2	己二酸 Adipic acid	1.679576794	0.012890623	1.276533308	↑	-
3	枸橼酸 Citraconic acid	1.650465175	0.009899641	1.852886443	↑	-
4	乙二醇酯 Glycolate	3.919179847	0.008237816	0.736181652	↓	-
5	红藻氨酸 Kainic acid	2.21348127	6.08393E-06	0.211560459	↓	-
6	L-糖精 L-saccharopine	6.183121445	0.000526119	0.264359556	↓	-
7	喹啉酸酯 Quinolinat	4.686148641	0.029254875	1.249903751	↑	-
8	芥子醇 Sinapyl alcohol	2.729199582	0.000889441	0.25265791	↓	-
9	5-羟基黄酮 5-hydroxyflavone	1.013715027	0.046490131	0.797367255	↓	+

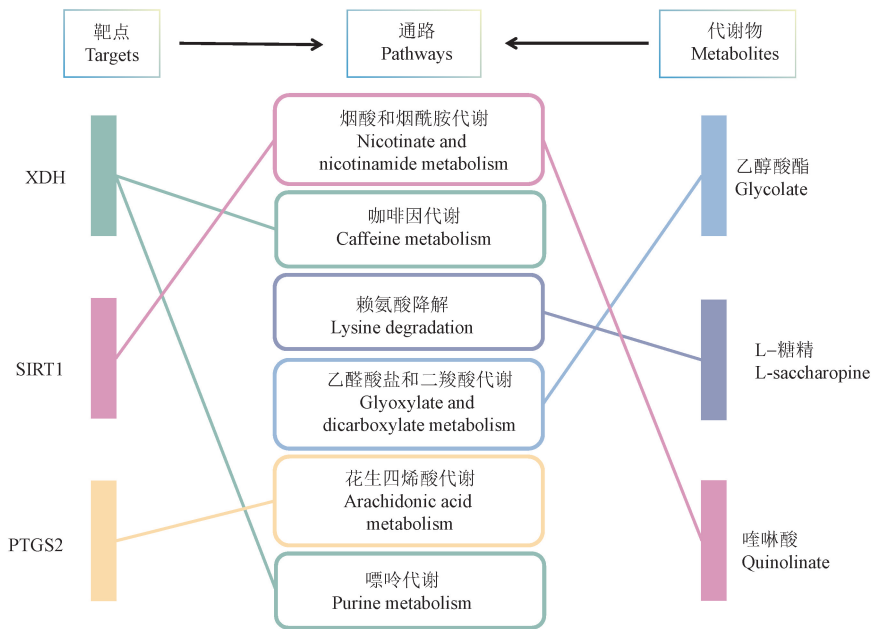


图 8 联合通路分析:靶点和代谢物
Figure 8 Joint pathway analysis: targets and metabolites

小鼠的主要代谢通路,包括咖啡因代谢、烟酸和烟酰胺代谢、赖氨酸降解、乙醛酸和二羧酸代谢、花生四烯酸代谢和嘌呤代谢。其中,烟酸和烟酰胺代谢通路富集了喹啉酸代谢物和 SIRT1 基因。这表明黄芩素可能通过调控基因和调节代谢物紊乱治疗高尿酸血症。

3 讨论

HUA 主要是由于体内尿酸合成增多或排泄减少而导致的代谢性疾病。本实验构建了 21 d 的小鼠高尿酸血症模型,观察到小鼠尿酸、肌酐、尿素氮含量和黄嘌呤氧化酶活性升高,以及肾组织炎症及尿酸转运体表达异常的情况。尿酸超过正常水平被认为是高尿酸血症的特征,而肌酐和尿素氮是常用于评估肾损伤的指标,其含量升高与肾损害密切相关。尿酸的合成受黄嘌呤氧化酶的调控,其活性异常表达会导致尿酸含量升高。研究表明,近曲小管中尿酸转运体异常表达会减少尿酸排泄^[18-19]。当尿酸排泄受阻时,尿酸转运体表达异常,导致尿酸排泄减少并在肾中积聚。然而,在给予黄芩素后,观察到尿酸、肌酐和尿素氮含量的降低,黄嘌呤氧化酶活性受到抑制,肾组织炎症的减轻以及尿酸转运体表达恢复正常。这表明黄芩素能够治疗高尿酸血症并对肾损伤具有一定的保护作用。

中药的复杂性和多样性赋予了其与机体相互

作用的复杂性和多变性,因此对中药进行系统、整体的分析具有重要的意义和价值。网络药理学是一种有助于揭示中药成分、靶点和疾病之间相互作用关系的方法。通过网络药理学分析,发现了 TP53、XDH、ESR1、PTGS2、ABCG2、PARP1、CASP3、BCL2 和 SIRT1 9 个核心靶点,可作为后续研究的一个重要依据。

代谢组学是一种通过检测生物体在外界刺激下代谢产物异常变化的方法,以揭示生物体对刺激作出响应的机制^[20-21]。研究结果显示,黄芩素能够通过调节 1,4-丁炔二醇、己二酸、枸橼酸、乙醇酸酯、红藻氨酸、L-糖精、喹啉酸、芥子醇、5-羟基黄酮 9 个差异代谢物的异常来发挥治疗作用。此外,黄芩素还能够调控烟酸和烟酰胺代谢、咖啡因代谢、赖氨酸降解、乙醛酸和二羧酸代谢、花生四烯酸代谢和嘌呤代谢 6 条代谢通路。网络药理学结合代谢组学综合分析揭示了由 SIRT1 和喹啉酸共同富集的烟酸和烟酰胺代谢途径,进而发挥治疗高尿酸血症的作用。

烟酸和烟酰胺代谢通路富集了喹啉酸代谢物和 SIRT1 基因。烟酸和烟酰胺是 NAD 的前体,而喹啉酸是色氨酸代谢产物,其代谢过程依赖 NAD 作为辅酶。因此,烟酸和烟酰胺的代谢状态可能影响喹啉酸的代谢。喹啉酸(Quinolate)是一种属于吡啶羧酸类有机化合物,含有带有羧酸基团的吡啶环结

构。在动物体内,喹啉酸作为 NMDA 受体激动剂发挥作用,并可能与神经退行性疾病有关^[22-23]。研究表明,在肾功能不全患者中,喹啉酸的含量在血液和脑脊液中显著增加。血液透析可以降低喹啉酸的含量^[24-25]。SIRT1 基因编码的酶 SIRT1 在细胞内调节 NAD 水平和烟酸代谢,从而影响细胞生理过程。SIRT1 属于去乙酰化酶家族的酶,其活性依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸。它在机体衰老和炎症过程中扮演着重要的角色。其活性和表达受到烟酸和烟酰胺供应和代谢状态的调控。研究表明,SIRT1 在肾病综合征大鼠肾组织中,SIRT1 的 mRNA 和蛋白表达量均显著降低,上调 SIRT1 表达,可改善肾病综合征大鼠肾损伤^[26-27]。本研究也发现,模型组肾组织中 SIRT1 的 mRNA 和蛋白表达量均显著降低,且黄芩素显著上调了 SIRT1 的表达,表明黄芩素可能是通过这一途径治疗高尿酸血症并对肾损伤有一定保护作用。

综上,动物实验证实黄芩素可通过降低尿酸,影响尿酸转运蛋白和排泄蛋白从而治疗高尿酸血症,且对高尿酸血症引起肾损伤具有一定的改善作用。网络药理学联合代谢组学综合分析,推测出黄芩素治疗 HUA 的机制可能与 SIRT1 基因表达和调节代谢物紊乱有关,为进一步深入开发阐释黄芩素治疗高尿酸血症的药效及机制提供一定的科学依据。

参考文献:

- [1] 周涵,梁伟. 慢性肾脏病与高尿酸血症[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(6): 374-378.
ZHOU H, LIANG W. Chronic kidney disease and hyperuricemia [J]. J Clin Intern Med, 2023, 40(6): 374-378.
- [2] COSTA-BAUZA A, GRASES F. 7-methylxanthine inhibits the formation of monosodium urate crystals by increasing its solubility [J]. Biomolecules, 2023, 13(12): 1769.
- [3] 朱丽华,蒋翠花,张健,等. 不同程度肝肾损伤的高尿酸血症大鼠模型研究[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10): 1-8.
ZHU L H, JIANG C H, ZHANG J, et al. Hyperuricemia rat models with various degrees of hepatic and renal injuries [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(10): 1-8.
- [4] 伍朝春,黄政德,庞羽,等. 中西医健康管理无症状高尿酸血症临床观察[J]. 光明中医, 2022, 37(8): 1336-1339.
WU C C, HUANG Z D, PANG Y, et al. Clinical observation on health management of integrated traditional Chinese and western medicine in asymptomatic hyperuricemia population [J]. Guangming J Chin Med, 2022, 37(8): 1336-1339.
- [5] 陈静,徐鹏,黎创,等. 从“湿”辨治高尿酸血症及其并发症

理论探析[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(7): 1810-1815.

CHEN J, XU P, LI C, et al. Exploration on the differentiation and treatment of hyperuricemia and its complications from the perspective of pathogenic damp [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2023, 40(7): 1810-1815.

- [6] 胡青,颜微微,王文广,等. 黄芩素通过抑制 NF- κ B/STAT3/ERK 信号通路改善过敏性鼻炎小鼠的炎症反应[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(1): 165-170.
HU Q, YAN W W, WANG W G, et al. Baicalein improves the inflammatory response of allergic rhinitis mice by inhibiting NF- κ B/STAT3/ERK signaling pathway [J]. Chin J Gerontol, 2024, 44(1): 165-170.
- [7] 李子元,许慧龙,秦东,等. 黄芩苷和黄芩素对高尿酸血症肾病的影响[J]. 肾脏病学, 2023, 28(6): 315-327.
LI Z Y, XU H L, QIN D, et al. Effect of baicalin and baicalin on hyperuricemia nephropathy [J]. Nephrology, 2023, 28(6): 315-327.
- [8] 杜红丽,张晨宇,赵清. 黄芩素通过调节 HIF-1 α /VEGF 信号通路抑制类风湿关节炎大鼠的炎症反应和病理性血管生成[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(12): 2213-2219.
DU H L, ZHANG C Y, ZHAO Q. Baicalein inhibits inflammatory response and pathological angiogenesis in rheumatoid arthritis rats by regulating HIF-1 α /VEGF signaling pathway [J]. Chin J Pathophysiol, 2022, 38(12): 2213-2219.
- [9] PU P, WANG X, SALIM M, et al. Baicalein, a natural product, selectively activating AMPK α (2) and ameliorates metabolic disorder in diet-induced mice [J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 362(1/2): 128-138.
- [10] GAO L, ZHOU F, WANG K X, et al. Baicalein protects PC12 cells from A β ₂₅₋₃₅-induced cytotoxicity via inhibition of apoptosis and metabolic disorders [J]. Life Sci, 2020, 248: 117471.
- [11] 邱华明,李子祥,金源卿,等. 2 型糖尿病气阴两虚证大鼠尿液代谢组学研究[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(6): 722-732.
QIU H M, LI Z X, JIN Y Q, et al. Urine metabolomics in type 2 diabetes rats with qi Yin deficiency syndrome [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(6): 722-732.
- [12] 张格第,刘庚鑫,罗富里,等. 基于网络药理学研究肾衰方治疗 CKD 心肌损伤的作用机制[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(7): 17-25.
ZHANG G D, LIU G X, LUO F L, et al. Mechanism of Shenshuai Recipe in treating chronic kidney disease-related myocardial injury based on network pharmacology [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(7): 17-25.
- [13] QU P, DU S, WANG W, et al. Treatment of gouty arthritis with traditional Chinese medicine decoction: Meta-analysis, network pharmacology analysis, and molecular docking [J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(1): e36722.
- [14] 袁瑞英,普珍,王敏竹,等. 藏党参提取物对酵母菌联合氧嗪酸钾致高尿酸血症小鼠的保护作用研究[J]. 中医药导

报, 2022, 28(10): 6-11.

YUAN R Y, PUZHEN, WANG M Z, et al. Study on the protective effect of Zangdangshen[*Codonopsis thalictrifolia* wall. var. *mollis*(Chipp.) L. T. Shen]Extract on hyperuricemia mice induced by yeast extract paste combined with potassium oxonate [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2022, 28(10): 6-11.

[15] 程雅欣, 李佳. 高尿酸血症和痛风动物模型及其建立方法的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 251-256.

CHENG Y X, LI J. Animal models of hyperuricemia and gout: established methods and research progress [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(2): 251-256.

[16] 宋丽, 王跃, 田飞, 等. 黄芩素通过抑制氧化应激与凋亡改善小鼠心肌重构的作用研究 [J]. 湖北民族大学学报(医学版) , 2022, 39(3): 1-7.

SONG L, WANG Y, TIAN F, et al. Effects of baicalein on myocardial remodeling in mice by inhibiting oxidative stress and apoptosis [J]. J Hubei Minzu Univ Med Ed, 2022, 39(3): 1-7.

[17] 徐俊涛, 王莹, 马飞, 等. 黄芩素通过抑制 NF-κB 通路对小鼠烧伤愈合的促进作用 [J]. 中成药, 2022, 44(8): 2496-2503.

XU J T, WANG Y, MA F, et al. Effects of baicalein on promoting burn healing in mice *via* inhibiting NF-κB pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(8): 2496-2503.

[18] 蒲强红, 林茂, 吴珊, 等. 尿酸转运体 BCRP 与 GLUT9 基因多态性与吡嗪酰胺致高尿酸血症的相关性研究 [J]. 中国处方药, 2023, 21(9): 13-16.

PU Q H, LIN M, WU S, et al. Urate transporters *BCRP* GLUT9 gene polymorphisms and pyrazinamide induced hyperuricemia [J]. J China Prescr Drug, 2023, 21(9): 13-16.

[19] 努尔玛娜提·胡安别克, 周子虔, 王春, 等. 秋菊丸化学成分鉴定及靶向 GLUT9-OAT3 尿酸转运体介导慢性高尿酸血症大鼠尿酸代谢和肾保护的机制研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(6): 1201-1213.

NURMANATI J, ZHOU Z Q, WANG C, et al. Chemical composition identification of Qiuju Pills and mechanism of targeting GLUT9-OAT3 uric acid transporter mediating uric acid metabolism and renal protection in chronic hyperuricemia rats [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(6): 1201-1213.

[20] 赵昶瀚, 尹聪, 高继宁. 中医诊治慢性肾脏病中代谢组学的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(1): 160-162.

ZHAO C L, YIN C, GAO J N. Research progress of metabonomics in traditional Chinese medicine in the diagnosis and treatment of chronic kidney disease [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2024, 22(1): 160-162.

[21] 苏海燕, 刘俊宏, 王柏清, 等. 基于代谢组学探讨中医肾虚证物质基础研究概况 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(5): 172-177.

SU H Y, LIU J H, WANG B Q, et al. Overview of basic research of TCM kidney deficiency syndrome based on metabolomics [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2024, 31(5): 172-177.

[22] HAMED A, HOSSEIN J, FATEMEH H S, et al. The protective effects of hesperidin as an antioxidant against quinolinic acid-induced toxicity on oligodendroglia cells: an *in vitro* study [J]. Mult Scler Relat Disord, 2024, 82: 105401.

[23] 邓寒冰, 李春琴, 张粲, 等. 基于 NLRP3/caspase-1 研究电针刺激对脑卒中大鼠小胶质细胞形态转换及神经元凋亡的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(2): 51-57.

DENG H B, LI C Q, ZHANG C, et al. Electroacupuncture stimulation regulates the morphological transformation and neuronal apoptosis of microglia in rats following stroke *via* NLRP3/caspase-1 signaling [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(2): 51-57.

[24] 张楠楠, 赵瑞鹏, 施建华. 喹啉酸磷酸核糖转移酶与疾病的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(11): 1725-1727.

ZHANG N N, ZHAO R P, SHI J H. Research progress of quinolinic acid phosphoribosyltransferase and diseases [J]. Chin J Lab Diagn, 2021, 25(11): 1725-1727.

[25] ZHAO B, LI M, LI B, et al. The action mechanism by which C1q/tumor necrosis factor-related protein-6 alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic mice [J]. Neural Regen Res, 2024, 19(9): 2019-2026.

[26] VÁZQUEZ-LIZARRAGA R, MENDOZA-VIVEROS L, CID-CASTRO C, et al. Hypothalamic circuits and aging: keeping the circadian clock updated [J]. Neural Regen Res, 2024, 19(9): 1919-1928.

[27] LI H Q, YANG H F, QIN Z B, et al. Colchicine ameliorates myocardial injury induced by coronary microembolization through suppressing pyroptosis via the AMPK/SIRT1/NLRP3 signaling pathway [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1): 23.

[收稿日期] 2024-01-28