

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.09.003

车前子降尿酸作用机制研究进展

邓雨 于思明 陈瑞艳

【摘要】 随着社会进步, 膳食结构多样化发展, 导致人体体内血尿酸水平居高不下, 使得高尿酸血症、痛风和代谢综合征等发病率逐年上升。目前西医降尿酸疗效显著但存在一定不良反应, 因此开发降尿酸的天然产物逐渐成为研究热点。车前子作为利水渗湿类中药, 是临床治疗高尿酸血症和痛风的常用中药之一, 现代药理研究证实其主要化学成分通过抑制黄嘌呤氧化酶活性、抑制尿酸转运蛋白等机制降尿酸。该文对车前子化学成分和其降尿酸作用研究作一综述。

【关键词】 车前子; 尿酸; 高尿酸血症; 作用机制; 研究进展

Research progress on the mechanism of *Plantaginis semen* in reducing uric acid Deng Yu, Yu Siming, Chen Ruiyan. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Corresponding author, Chen Ruiyan, E-mail: 805160009@qq.com

【Abstract】 With social progress and diversified development of dietary structure, a high level of uric acid has been caused in human body, leading to an increase in the prevalence of hyperuricemia, gout and metabolic syndrome year by year. At present, the efficacy of western medicine in lowering uric acid is remarkable, but certain adverse reactions may be induced. Hence, the development of natural products of uric acid reduction has gradually become a research hotspot. As a clearing damp and promoting diuresis traditional Chinese medicine, *Plantaginis semen* is one of the commonly used Chinese medicines for the clinical treatment of hyperuricemia and gout. Modern pharmacological studies have confirmed the main chemical components can reduce uric acid level by inhibiting the activity of xanthine oxidase and suppressing uric acid transporter. In this article, the chemical components and uric acid-lowering effect of *Plantaginis semen* were reviewed.

【Key words】 *Plantaginis semen*; Uric acid; Hyperuricemia; Mechanism; Research progress

高尿酸血症(HUA)是多种因素导致体内尿酸合成增多和(或)排泄不足, 血液中尿酸水平高于溶解极限的代谢性疾病, 也是痛风、代谢综合征、慢性肾损伤和心血管疾病等的潜在危险因素^[13]。据统计报道, 我国大陆患有HUA的人群约占17.4%, 其中东北地区最高, 占24.6%, 整体呈年轻化趋势, 影响患者生活质量, 需要引起广泛重视^[2,4-5]。在临床HUA多以无症状或痛风前期征兆出现, 归属中医的“未病”“伏邪”或“尿酸浊”范畴, 因多食肥甘厚腻、劳逸失度等引发, 辩证有湿浊内蕴证和脾肾不足两种证型。治疗多从肝、脾、胃、肾等下手, 治法以祛湿化浊、清利湿热, 以及健脾益肾为主^[6]。中医药治疗HUA有一定疗效, 根据中医传承辅助平台数据挖掘, 显示土茯苓、萆薢、薏苡仁、苍术、牛膝、车前子等中药

使用频次较高^[7]。目前对于上述药物降尿酸机制研究虽有了开端, 但尚未完全清晰。本文对其中车前子的化学成分和降尿酸作用研究作一综述。

车前子为车前科植物车前(*Plantago asiatica* L)或平车前(*Plantago depressa* Willd)的成熟干燥种子。性寒, 味甘, 归肾、肝、肺、小肠经。具有清热利尿通淋、渗湿止泻、明目、祛痰等功效。多用于治疗热淋涩痛、水肿胀满、暑湿泄泻、目赤肿痛、痰热咳嗽等病症^[8]。现代药理学研究车前子具有利尿、调血脂、抗氧化、降血糖、降尿酸、抗痛风和肾脏保护等功效^[9]。

一、车前子的化学成分

车前子的主要化学成分有苯乙醇苷类、环烯醚萜类、黄酮类、甾体和三萜类化合物、生物碱

类和多糖类^[9-10]。苯乙醇苷类主要由咖啡酸、苯乙醇苷元、糖基组成,化合物包含各种车前草苷、毛蕊花糖苷和大车前苷类等。环烯醚萜类包括普通环烯醚萜苷、4-去甲基环烯醚萜苷和其他结构,化合物有京尼平苷酸等多种。黄酮类包含黄酮、黄酮醇及二氢黄酮等,化合物有木犀草苷和异槲皮素等。甾体类化合物有 β -谷甾醇、豆甾醇、胡萝卜苷,三萜类化合物有熊果酸、齐墩果酸。生物碱类包含吲哚类和胍类生物碱等。多糖类主要由阿拉伯糖、木糖、甘露糖、核糖、半乳糖醛酸、半乳糖和岩藻糖共7种单糖组成^[11]。据现有文献报道,车前子多依赖毛蕊花糖苷发挥降尿酸作用,其他成分作用有待进一步研究^[12]。

二、车前子降尿酸作用机制研究

1. 抑制黄嘌呤氧化酶活性

黄嘌呤氧化酶(XOD)在人体血尿酸的生物合成中扮演重要角色,参与催化嘌呤分解代谢的2个终端反应,使次黄嘌呤转化为黄嘌呤进而转化为血尿酸^[13]。车前子通过体内的化学成分(如毛蕊花糖苷和苯乙醇苷类等)抑制XOD活性,增强机体抗氧化作用,使嘌呤分解代谢过程受阻,血尿酸水平明显降低^[14-15]。邹家栋等^[16]研究发现,车前草及车前子水和醇提取物均有降低尿酸作用,通过抑制XOD使黄嘌呤和次黄嘌呤不能正常催化为血尿酸。李晶等^[17]研究车前不同部位对XOD抑制率的比较,发现车前子、车前草以及车前废弃植株对XOD活性抑制率分别是51.93%、49.78%和42.60%。皮璟渔等^[18]实验研究车前子中苯乙醇苷提取物作用,发现其对血尿酸以及XOD活性有明显抑制作用。Zhao等^[19]研究车前子治疗痛风性肾病的作用机制,发现别嘌呤醇和车前子高剂量组大鼠血尿酸、血尿素氮、血清肌酐水平和XOD含量均有明显降低,表明车前子降尿酸的同时还具有肾脏保护作用。王娟等^[20]通过电化学生物传感法,研究车前子中具有抑制XOD活性的化合物,筛选出抑制XOD活性较强的7个成分,木犀草素、毛蕊花糖苷和金圣草黄酮的抑制率达半数以上。因此,证明车前子在抑制XOD活性、发挥降尿酸作用方面有良好的开发前景,但目前研究较多的是毛蕊花糖苷成分,其他成分有待进一步完善。有研究通过电子转移信号阻断活性的方式,以评价车前子的主要活性成分是否具有抑制XOD作用,证实毛蕊花糖苷是具有较强XOD抑制作用的天然

产物之一^[21]。上述实验研究均直接或间接地证实车前子可以通过抑制XOD来降低血尿酸水平,用于临床治疗HUA和痛风等疾病。

2. 抑制尿酸转运蛋白表达

尿酸是极性分子,无法自由穿过细胞膜,需要依赖尿酸转运蛋白来完成排泄^[22]。尿酸盐阴离子转运蛋白1(URAT1)存在于近端小管上皮细胞顶膜上,与近端小管腔内氯离子或有机阴离子交换尿酸,通过从近端肾小管的上皮细胞重吸收尿酸来维持其水平。车前子可以抑制URAT1的表达,阻断尿酸的重吸收,以此来促进尿酸排泄^[23]。有研究发现URAT1和磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)是车前子治疗HUA的两个重要靶点,不同剂量的车前子均可下调URAT1的mRNA表达,而高剂量车前子可抑制PI3K/Akt信号通路活性^[24]。有报道证明车前子通过PI3K/Akt信号通路治疗痛风性肾病^[19]。杨海艳等^[25]研究发现,大车前苷通过抑制相关炎症通路、上调OTA1和降低葡萄糖转运蛋白9(GLUT9)水平等途径发挥降尿酸作用,对急性HUA小鼠有保护作用。褚梦真等^[26]通过对祛湿类中药研究,发现车前子醇提取物和毛蕊花糖苷有降尿酸的双重作用,两者均可抑制XOD活性和下调URAT1蛋白的表达,而毛蕊花糖苷作为车前子的主要成分,还可下调GLUT9蛋白表达。曾金祥等^[27]观察车前子醇提取物对小鼠血尿酸水平的影响及其作用机制,发现提取物组较模型组血尿酸、血尿素氮、血清肌酐水平、XOD、腺苷脱氨酶活性以及肾脏mURAT1 mRNA表达均明显降低。车前子醇提取物可能通过抑制腺苷脱氨酶活性,阻止体内黄嘌呤和次黄嘌呤的过多合成,不仅减少血尿酸的生成增多,还可进一步提高机体的抗炎能力。孙红等^[28]通过探讨车前子、土茯苓和泽泻三味中药对HUA模型大鼠降尿酸作用及其机制,证实车前子和土茯苓均能降低肾脏URAT1表达,以达到降尿酸的目的。曾金祥等^[29]研究车前子中毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷的降尿酸作用,发现两个提取物组小鼠血尿酸水平较模型组明显下降,但两者有明显差异。毛蕊花糖苷组小鼠血尿酸水平较其他组明显降低,可能通过抑制XOD活性、调节相关尿酸转运蛋白等机制发挥降尿酸作用。另外,两者都能明显降低血清肌酐水平,可能通过抗氧化、清除活性氧自由基作用来保护肾脏,改善肾功能,促进尿酸排泄。

3. 调节肠道菌群

机体约三分之一的尿酸由肾外途径——肠道代谢,对有肾脏损害或痛风等患者来说,肠道代谢途径至关重要,可以有效减轻肾脏负担,降低体内血尿酸水平。肠道菌群内相关细菌利用尿酸酶促进肌苷水解,降解嘌呤;或产生 XOD 分解嘌呤核苷酸;还可通过离子偶联转运体等来降低血尿酸浓度,缓解 HUA 症状^[30]。有研究表明,车前子多糖通过抑制炎症因子释放,改善大鼠肠道菌群失调,有效改善膜性肾病大鼠的肾脏损害^[31]。另外,车前子中毛蕊花糖苷通过干预 HUA 大鼠代谢途径,抑制酶活性,调控抗炎、抗氧化等相关代谢产物,以及参与神经递质调控等途径降低尿酸^[30]。

4. 利尿作用

车前子具有利尿通淋、渗湿止泻功效,可分清降浊使水湿从二便分消,能促进尿酸、尿素及氯化钠等的排泄^[32]。李潮等^[33]研究车前子对大鼠尿液和电解质排泄量的影响,生品和盐炙品两者均促大鼠的尿液排泄,但盐炙品对尿液电解质排泄效果更强,推测其可能和车前子苯乙醇苷类中毛蕊花糖苷有关。曾梦楠等^[34]研究比较葶苈子、车前子和薏苡仁三种中药利尿作用,发现三者均明显增加大鼠尿量,且车前子作用较长效,通过影响钠氯转运及肾脏水通道蛋白表达发挥利尿作用,且对肾脏无明显损害。

5. 调节脂质代谢

有研究表明 HUA、血脂异常和代谢综合征相互影响,导致代谢状态进一步恶化^[35]。饶媛等^[36]研究发现,血尿酸水平与甘油三酯、总胆固醇和 LDL 呈正相关,与 HDL 呈负相关,证实血脂是 HUA 的危险因素之一,二者密切相关。有研究表明车前子通过增强 HUA 大鼠内源性物质代谢、保肝护肝、调节脂质代谢等机制,缓解氧酸钾诱导的 HUA,其中京尼平苷酸发挥重要作用,可能是车前子治疗 HUA 的潜在机制^[24,37-38]。

6. 肾脏保护

Yang 等^[24]研究发现,苯溴马隆和车前子组对比模型组,血尿酸、血清肌酐、甘油三酯和 TNF- α 水平均降低,证实车前子在降尿酸、抗炎、调脂和肾脏保护等方面有效。相关研究发现车前子提取物可能通过下调相关蛋白的表达,抑制炎症因子释放或减少肾组织细胞凋亡,对大鼠有一定的肾脏保护作用^[39-40]。

三、总结和展望

随着生活水平提高,HUA 患病率不断增多,呈年轻化、低龄化趋势,是我国经济发展和国民健康的重大隐患之一,影响国民的生活质量。普及 HUA 和痛风等疾病危害,宣传健康饮食和生活习惯,注意监测血尿酸水平,将其控制在理想范围,是防治 HUA 的关键环节。从降尿酸机制入手开发适应证广泛、不良反应更小的西药,以及对降尿酸作用的中药成分进行分析研究,开发出高效、价廉的中成药等,是当下的研究热点之一。车前子作为利水渗湿类中药,可能通过抑制 XOD 活性、下调相关尿酸转运蛋白、调节肠道菌群、利尿、调节脂质代谢和肾脏保护等多途径降低血尿酸水平,其参与降尿酸作用的成分和机制有待进一步深入探讨,以期研发出安全高效的降尿酸天然产物,为 HUA 和痛风患者带来福音。

参 考 文 献

- [1] Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res*, 2020, 12 (7): 3167-3181.
- [2] 李晓敏,陈泽娜,古洁若.高尿酸血症的现状不容忽视. *新医学*, 2016, 47 (3): 137-141.
- [3] Wang H, Zhang H, Sun L, et al. Roles of hyperuricemia in metabolic syndrome and cardiac-kidney-vascular system diseases. *Am J Transl Res*, 2018, 10 (9): 2749-2763.
- [4] Huang J, Ma Z F, Zhang Y, et al. Geographical distribution of hyperuricemia in mainland China: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Glob Health Res Policy*, 2020, 5 (1): 52.
- [5] 黄叶飞,欧嘉勇,刘琪,等.不同运动频次对高尿酸血症患者痛风发作影响的研究. *新医学*, 2018, 49 (5): 355-358.
- [6] 倪青.高尿酸血症和痛风病证结合诊疗指南. *世界中医药*, 2021, 16 (2): 183-189.
- [7] 徐朝辉,朱刚,刘传森,等.基于数据挖掘对中医药治疗无症状高尿酸血症的组方用药规律分析. *中药药理与临床*, 2021, 37 (4): 204-208.
- [8] 国家药典委员会.《中国药典》2020年版四部通则(草案).北京:中国医药科技出版社,2019.
- [9] 徐硕,徐文峰,梁晓丽,等.车前子的化学成分及生物活性研究进展. *西北药学杂志*, 2019, 34 (4): 567-570.
- [10] 李冲冲,龚苏晓,许凌,等.车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析. *中草药*, 2018, 49 (6): 1233-1246.
- [11] 赵宏,柴桂芳,王秋红,等.一种车前子多糖的分离纯化及单糖组成分析. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20 (19): 97-100.
- [12] 王娟,许兵兵,曾金祥,等.车前子醇提取物与毛蕊花糖苷对

- 实验性高尿酸血症小鼠的比较研究. 中国新药与临床杂志, 2016, 35 (9): 653-659.
- [13] Cicero A F G, Fogacci F, Cincione R I, et al. Clinical effects of xanthine oxidase inhibitors in hyperuricemic patients. *Med Princ Pract*, 2021, 30 (2): 122-130.
- [14] 万茵, 张阿惜, 陈雪洋, 等. 体外模拟消化对车前子来源毛蕊花苷抑制黄嘌呤氧化酶活性的影响. *食品科学*, 2017, 38 (17): 8-13.
- [15] 梁巧静, 梁维萍, 李琼, 等. 土茯苓抗痛风作用研究进展. *世界中医药*, 2018, 13 (11): 2937-2940.
- [16] 邹家栋, 张苏州, 李彦科, 等. 车前子和车前草降尿酸作用比较研究. *甘肃科技纵横*, 2021, 50 (8): 109-111.
- [17] 李晶, 刘雯, 陈超, 等. 车前三个不同部位中主要化学成分含量差异及其黄嘌呤氧化酶体外抑制作用比较. *实用中西医结合临床*, 2018, 18 (7): 174-176.
- [18] 皮璟渔, 苏昱, 李娅, 等. 大粒车前子苯乙醇苷提取物的精制及降尿酸作用. *食品工业科技*, 2016, 37 (12): 339-344.
- [19] Zhao H, Gao Q, Kong L Z, et al. Study on network pharmacological analysis and preliminary validation to understand the mechanisms of *Plantaginis semen* in treatment of gouty nephropathy. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8861110.
- [20] 王娟, 许兵兵, 曾金祥, 等. 车前子中黄嘌呤氧化酶抑制剂成分的电化学传感器筛选研究. *药物分析杂志*, 2017, 37 (7): 1215-1222.
- [21] Zeng J X, Wang J, Zhang S W, et al. Antigout effects of *Plantago asiatica*: xanthine oxidase inhibitory activities assessed by electrochemical biosensing method. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 1364617.
- [22] 刘孟渊. 中药干预尿酸转运蛋白及基因表达的研究进展. *上海中医药杂志*, 2018, 52 (8): 93-97.
- [23] Xu L, Shi Y, Zhuang S, et al. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget*, 2017, 8 (59): 100852-100862.
- [24] Yang F, Shi W, Wang L, et al. Lipidomics study of the therapeutic mechanism of *Plantaginis semen* in potassium oxonate-induced hyperuricemia rat. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21 (1): 175.
- [25] 杨海艳, 曾庆雅, 欧阳香, 等. 大车前苷对氧嗪酸钾诱导小鼠急性高尿酸血症模型的影响. *中国药理学通报*, 2021, 37 (12): 1709-1715.
- [26] 褚梦真, 张冰, 林志健, 等. 祛湿类单味中药对尿酸代谢的研究. *中国中药杂志*, 2019, 44 (7): 1485-1490.
- [27] 曾金祥, 魏娟, 毕莹, 等. 车前子醇提物降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及机制研究. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19 (9): 173-177.
- [28] 孙红, 王少明, 庄捷, 等. 土茯苓等中药抑制 URAT1 表达及降尿酸作用筛选研究. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17 (4): 403-407.
- [29] 曾金祥, 许兵兵, 王娟, 等. 车前子中毛蕊花糖苷及异毛蕊花糖苷降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及其机制. *中成药*, 2016, 38 (7): 1449-1454.
- [30] 文馨月, 唐雪阳, 何丹, 等. 中药调节肠道菌群与代谢产物改善高尿酸血症研究进展. *中国中药杂志*, 2021, 46 (24): 6387-6394.
- [31] 赵宏, 陈晨, 赵岩, 等. 车前子多糖对膜性肾病大鼠肾损伤和肠道菌群的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 (22): 92-99.
- [32] 王新苗, 顾成娟, 吴浩然, 等. 商陆、葶苈子、车前子治疗肝硬化腹水经验——全小林三味小方撮萃. *吉林中医药*, 2020, 40 (9): 1134-1136.
- [33] 李潮, 于欢, 温柔, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合加权法和响应面法的盐车前子炮制工艺优选及其利尿作用考察. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26 (20): 124-131.
- [34] 曾梦楠, 李苗, 张贝贝, 等. 葶苈子、薏苡仁、车前子的利尿功效比较. *中成药*, 2018, 40 (1): 40-46.
- [35] Yazdi F, Baghaei M H, Baniasad A, et al. Investigating the relationship between serum uric acid to high-density lipoprotein ratio and metabolic syndrome. *Endocrinology Diabetes Metab*, 2022, 5 (1): e00311.
- [36] 饶媛, 刘宏艺, 梁结玲, 等. 东莞市茶山镇成年人血脂异常与高尿酸血症的关系. *新医学*, 2020, 51 (9): 718-723.
- [37] Sun X, Lan J, Tong R, et al. An integrative investigation on the efficacy of *Plantaginis semen* based on UPLC-QTOF-MS metabolomics approach in hyperlipidemic mice. *Biomed Pharmacother*, 2019, 115: 108907.
- [38] Kho M C, Park J H, Han B H, et al. *Plantago asiatica* L ameliorates puromycin aminonucleoside-induced nephrotic syndrome by suppressing inflammation and apoptosis. *Nutrients*, 2017, 9 (4): 386.
- [39] 赵宏, 柴桂芳, 刘颖斐, 等. 车前子水煎液对痛风性肾病大鼠的肾保护作用及机制. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24 (20): 108-114.
- [40] 王涛, 高玉伟, 王兴华, 等. 车前子提取物对膜性肾病大鼠肾脏的保护作用及其机制. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47 (5): 1194-1200.

(收稿日期: 2022-01-05)

(本文编辑: 杨江瑜)