·实验研究·

DOI:10.11656/j.issn.1673-9043.2026.07.09

东革阿里叶提取物调节肾脏尿酸转运体改善高尿酸血症作用研究*

李思一[1],潘具洁[1],温少诗[1],包瑞霞[1],车梓瑜[1],王丹[1],王涛[2]
(1.天津中医药大学中医药研究院,天津 301617;2.天津中医药大学研究生院,天津 301617)

摘要:[目的] 探究东革阿里叶提取物(ELL)调节高尿酸血症的药效及作用机制。**[方法]** 采用氧嗪酸钾联合腺嘌呤连续给药3周建立高尿酸血症小鼠模型,每周采血检测血清尿酸及肌酐水平;末次取材前装入小鼠代谢笼,收集24 h尿液,检测尿液尿酸水平并计算尿酸清除率(Cur);对肾脏进行苏木精-伊红(HE)染色分析肾脏组织病理情况;采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)、蛋白免疫印迹(Western blot)法研究肾脏中尿酸转运相关基因及蛋白表达情况。**[结果]** 随着高尿酸血症病情加重,小鼠体质量较正常组逐渐降低,饮食量减少而饮水量增加,ELL能够在200 mg/kg以上剂量下恢复体质量增长;造模1周后小鼠血清尿酸水平随即升高,且随着造模时间的增长尿酸清除率显著降低,ELL治疗后血尿酸与血肌酐水平显著降低,同时尿酸清除率与肌酐清除率明显上升;ELL还能够缓解肾脏病理损伤,改善肾脏功能;RT-PCR与Western blot结果表明ELL能够下调肾脏尿酸盐阴离子转运蛋白1(URAT1)和葡萄糖转运体9(GLUT9)的表达,上调有机阴离子转运体(OAT1)、钠-磷协同转运体1(NPT1)以及磷酸腺苷结合盒式蛋白超家族2(ABCG2)的表达。**[结论]** ELL能够有效降低伴肾功能损伤的高尿酸血症模型小鼠的血尿酸水平,其作用机制主要与调节肾脏尿酸转运体、抑制重吸收并促进排泄有关。

关键词:东革阿里叶提取物;高尿酸血症;尿酸盐转运体;肾脏排泄
中图分类号:R285.5 **文献标志码:**A
文章编号:1673-9043(2026)07-0821-09

高尿酸血症是一种以嘌呤紊乱为主要特征的代谢性疾病[1]。指成年人在正常嘌呤饮食情况下,非同日2次空腹血尿酸水平超过420 μmol/L[2]。现代饮食模式下,人们常长期摄入高嘌呤食物(如动物内脏、海鲜等)、高果糖食物(如果汁、含糖饮料等)及大量酒精,会导致尿酸生成与排泄之间失衡[3]。另外,高尿酸血症是糖尿病、高血压病、高脂血症、肥胖、心血管疾病等多种疾病的风险因子,已经逐渐成为不容忽视的危害人类健康的重大疾病[4]。

尿酸产生过多或排泄不足均可以导致高尿酸血症[5]。嘌呤在次黄嘌呤苷磷酸脱氢酶、腺嘌呤琥珀酸合成酶、次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶等代谢酶的作用下转化为次黄嘌呤,次黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶的作用下生成黄嘌呤,黄嘌呤最终被黄嘌呤氧化酶氧化为尿酸[6]。尿酸排泄主要依赖肾脏和肠道两大途径,其中肾脏是尿酸排泄的主要场所,约2/3的尿酸通过肾脏过滤后随尿液排出体外[7]。尿酸在肾脏的排泄过程包括肾小球滤过、近曲小管重吸收、分泌和分泌后重吸收4个环节[8]。目前治疗高尿酸血症的药物分为3类,分别为黄嘌呤氧化酶抑制剂、促进尿酸排泄药物及重组尿酸酶[9]。临床上常用的黄嘌呤氧化酶抑制剂主要有别嘌呤醇和非布司他,前者存在胃肠道反应、Stevens-Johnson综合征与严重超敏反应综合征等不良反应,而后者虽然效果较前者更好,但价格较高且对肝药酶活性增强更明显、心血管危害更多[10]。苯溴马隆是临床常用降尿酸药物,通过抑制肾小管对尿酸的重吸收,增加尿酸排泄,从而降低血中尿酸浓度。然而,苯溴马隆由于具有肝脏毒性问题而应用受限[11]。

*基金项目:国家自然科学基金项目(82304870);天津市卫生健康委员会项目(2024009);大学生创新创业训练计划项目(202510063002)。
作者简介:李思一(2001-),男,硕士研究生在读,主要从事中药药效物质基础研究。
通信作者:王涛,E-mail:wangtao@tjutcm.edu.cn;王丹,E-mail:wangdan0048@tjutcm.edu.cn。
引用格式:李思一,潘具洁,温少诗,等.东革阿里叶提取物调节肾脏尿酸转运体改善高尿酸血症作用研究[J].天津中医药大学学报,2026,45(7):821-829.

东革阿里是苦木科马来参属常绿小乔木，树高4~6 m，主要分布于马来西亚、印度尼西亚和越南等东南亚国家及地区[12]。东革阿里全株可以入药，传统药用部分主要来源于根部，其萃取物具有改善男性性功能、抗癌、抗疟疾、降血糖、降血压、降尿酸等多种药理作用。东革阿里的叶子也被认为具有一定药用价值，可以用于治疗疟疾、溃疡、性传播疾病、齿龈疾病及蚊虫叮咬[13]。此外，东革阿里的叶子还具有清热解毒、滋补强壮作用，水煮后口服可以退热、抗疟；外敷皮肤伤口有助消炎、促进愈合。本课题组前期研究发现东革阿里茎70%乙醇提取物具有降低血尿酸水平和预防肾脏病理改变的作用，且主要成分宽缨醇能够显著降低高尿酸血症小鼠血清尿酸水平，增加尿酸清除率[14]。东革阿里叶与根具有相似的活性成分，采收更具可持续性。然而，东革阿里叶提取物（ELL）改善高尿酸血症及其作用机制尚不明确。因此，本研究建立高尿酸血症小鼠模型，考察ELL对高尿酸血症动物体内尿酸水平的影响，进一步探究ELL对尿酸排泄方式的影响，明确其调节高尿酸血症的具体作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验药物 苯溴马隆（德国赫曼大药厂，J20130141）；东革阿里叶70%乙醇提取物由天津中医药大学中医药研究院中药化学实验室提供，其中主要成分宽缨酮含量经测定为1.13%，样品于常温、干燥条件下保存。

1.2 实验动物 雄性昆明小鼠，6~8周龄，体质量26~28 g，购于北京维通利华实验动物技术有限公司。饲养于天津中医药大学动物实验中心，环境设施符合《中华人民共和国卫生部实验动物环境设施标准》二级标准，合格证号为SCXK（京）2019-0010。实验前适应性喂养1周，自由饮水、摄食，每日12 h交替照明，室温（25±2）℃，湿度50%~60%。实验过程符合天津中医药大学动物实验伦理学标准，伦理批准号：TCM-LAEC2021026。

1.3 实验试剂 氧嗪酸钾盐（货号：STBD5759V，美国Sigma公司）；腺嘌呤（货号：WXBB0585V，美国Sigma公司）；三溴乙醇（货号：MKBW8881V，美国Sigma公司）；SYBR Green PCR Master Mix（货号：1410200，美国Applied Biosystems公司）；High Capacity cDNA Reverse Transcription试剂盒（货号：1510035，美国Applied Biosystems公司）；引物（上海鼎国生物技术有限公司）；Pierce®BCA蛋白定量试剂盒（货号：OC185091，美国Thermo Fisher SCIENTIFIC公司）；RIPA裂解液[货号：BB26DB0003，生工生物工程（上海）股份有限公司]；兔抗β-actin多克隆抗体（货号：GR16329-1，英国Abcam公司）；兔抗URAT1多克隆抗体（货号：14937-1-AP，武汉三鹰生物技术有限公司）；兔抗GLUT9多克隆抗体（货号：Q2361577，美国Millipore公司）；兔抗OAT1多克隆抗体（货号：GR108302-2，英国Abcam公司）；兔抗ABCG2多克隆抗体（货号：42078，德国CST公司）；兔抗NPT1多克隆抗体（货号：20751-1-AP，武汉三鹰生物技术有限公司）；辣根酶标记山羊抗兔免疫球蛋白G（lgG，货号：ZB-2301，中杉金桥）。

1.4 实验仪器 千分之一电子天平（上海民桥精密科学仪器有限公司）；十万分之一电子天平（德国赛多利斯公司）；酶标仪（美国Thermo公司）；Real-Time PCR system实时荧光定量PCR仪（美国Applied Biosystems公司）；基因扩增仪（美国Perkin Elmer仪器公司）；显微镜（日本奥林巴斯）。

1.5 动物实验方法 将小鼠按照体质量随机分为空白组、模型组、50 mg/kg苯溴马隆组、400/200/100 mg/kg ELL组，每组12只。模型组、苯溴马隆组、ELL组均口服给予氧嗪酸钾（200 mg/kg）联合腺嘌呤（75 mg/kg）建立模型，给药体积为20 mL/kg（采用氧嗪酸钾联合腺嘌呤诱导，旨在快速建立一种伴有肾功能损伤背景的稳定高尿酸血症小鼠模型，以模拟临床常见复杂情况）。

每日上午9点开始灌胃给药，空白组和模型组给予等量生理盐水，苯溴马隆组和ELL组分别给予对应药物，1 h后除空白组给予等量生理盐水，其余各组均给予造模药物（氧嗪酸钾200 mg/kg+腺嘌呤75 mg/kg），连续给药3周。

在取材前1 d将小鼠装入代谢笼中收集24 h尿样。24 h后取出小鼠，灌胃给药，随后采取禁食状态下小鼠血样。阿佛丁麻醉小鼠，解剖，灌流液灌流，取出肾脏，左肾放入福尔马林溶液中固定，右肾放入液氮中冷冻，-80 ℃保存。

1.6 血浆及尿液尿酸处理方法 取10 μL样品，加入9倍体积0.3 mol/L高氯酸，涡旋混匀，冰浴30 min后离心（4 ℃，12 000 r/min，10 min，离心半径10 cm）。吸取上清，加入1/4（v∶v）的0.8 mol/L磷酸氢二钠（Na_2HPO_4），混匀，离心（4 ℃，12 000 r/min，10 min，离心半径10 cm）。吸取上清，加入9倍体积乙腈，混匀，离心（4 ℃，14 000 r/min，10 min，离心半径

10 cm)，吸取100 μL上清采用超高效液相色谱(UPLC)法测定。计算尿酸清除率：Cur =Uv×Uur÷Sur(Sur为血尿酸，Uur为尿液尿酸，Uv为尿液体积)。

1.7 UPLC色谱条件 色谱柱：ACQUITY UPLC BEH Amide(1.7 μm，2.1 mm×50 mm)。流动相：0.1%乙酸水溶液/乙腈=10/90，*v*/*v*。流速：0.3 mL/min。柱温：30 ℃。检测波长：285 nm。进样量：10 μL。

1.8 实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR) 称取30 mg肾组织置于离心管中，加300 μL Trizol，超声破碎成组织匀浆，提取RNA。用NanoDrop 2000测定所提总RNA的含量和纯度，按照High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kits说明进行反转录，合成cDNA，-80 ℃保存。合成的cDNA根据SYBR GREEN PCR MASTER MIX说明书配制20 μL反应体系进行RT-PCR。反应条件：95 ℃预变性10 min，95 ℃变性15 s，60 ℃退火60 s，72 ℃延伸5 min，共40个循环。应用$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算各基因相对含量，内参基因为GAPDH。引物序列见表1。

表1 基因名称及序列

基因名称	5'-3'
GAPDH	上游引物：AACTTTGGCATTGTGGAAGG
	下游引物：GGATGCAGGGATGATGTTCT
OAT1	上游引物：GTTGCTCCCCTACTGCTGATGGCTT
	下游引物：AGATTCGGGTCGTCCTTGCTTGTCC-3
URAT1	上游引物：TCTCCACGTTGTGCTGGTTC
	下游引物：GGATGTCCACGACACCAATGA
GLUT9	上游引物：CTCCTACTGCTTCCTCGTCT
	下游引物：GGTTCTGTTCTTGGTCTCCG
NPT1	上游引物：GCTGCTTTAGTCATTGTGTG
	下游引物：AGGTAAGTCTGCCTCGTTCT
ABCG2	上游引物：TTCAGGTTATGTGGTTCAAGATG
	下游引物：AGGAAGAGGATGGAAGGGTCAGT

1.9 蛋白免疫印迹(Western blot)法 称取30 mg肾组织于离心管中，加入RIPA蛋白裂解液，剪碎冰浴超声成匀浆，离心(4 ℃，12 000 r/min，10 min，离心半径10 cm)，取上清，采用BCA法测定样品蛋白浓度，定量。加入1 μL上样缓冲液，100 ℃金属浴加热5 min，使蛋白充分变性，置于-20 ℃冰箱保存备用。SDS-PAGE电泳法分离蛋白。制胶，上样，进行电泳，电泳结束后使用湿转法并将蛋白转移至PVDF膜上，封闭，4 ℃静置过夜孵育一抗，一抗孵育结束后，用TBST洗膜3次，每次10 min。用辣根过氧化酶标记法孵育二抗1 h，二抗孵育结束后，用TBST洗膜3次，每次10 min。使用ECL法发光显影。Image J分析各泳道蛋白灰度值，然后用目的蛋白灰度值与β-actin的比值进行统计学分析。

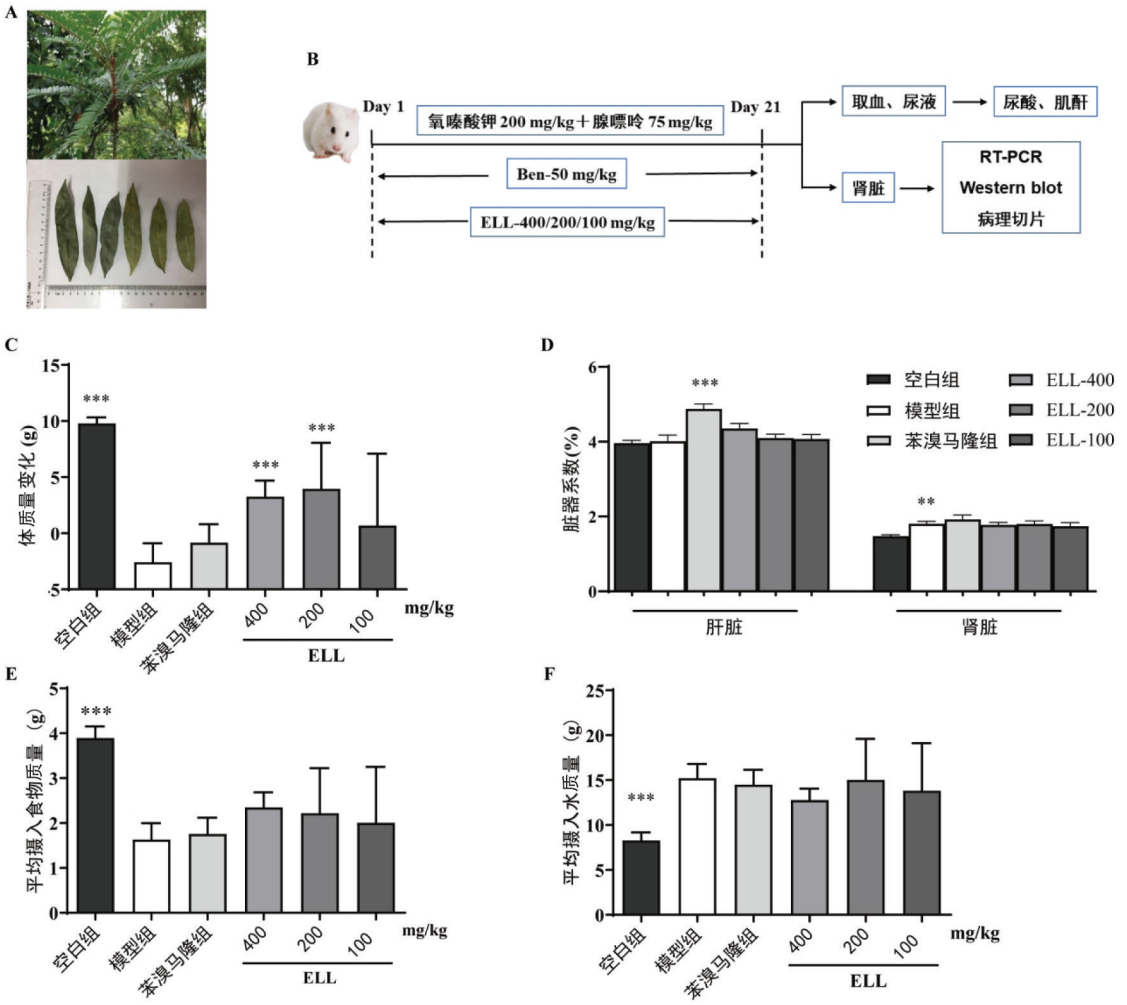
1.10 苏木精-伊红(HE)染色检测小鼠肾脏病理组织形态 将小鼠肾脏放在福尔马林(4%多聚甲醛溶液)中固定，常规石蜡包埋，5 μm切片。切片进行常规二甲苯脱蜡，乙醇至水逐级洗涤，吸干后进行染色。盐酸乙醇分化30 s，50 ℃温水浴5 min，经伊红染色再进行常规脱水，最后进行封片，在400倍光学显微镜下观察肾脏组织病理形态。

1.11 统计学分析 结果中的数据为实际成功获取的有效测量值。每组初始动物数为12只，个别时间节点因采血失败或尿液收集不全导致数据缺失。所有数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。两组间比较采用独立样本*t*检验。多组间比较采用单因素方差分析，若满足方差齐性(经Levene检验)，则采用Tukey's HSD法进行事后两两比较；若方差不齐，则采用Games-Howell法。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ELL改善高尿酸血症 东革阿里的小叶对生或近对生，呈长卵状或披针形，有31~51枚，长约3~12.5 cm，宽0.5~3.5 cm，先端渐尖，基部楔形(图1A)。为了探究ELL对高尿酸血症的疗效，采用氧嗪酸钾联合腺嘌呤构建了高尿酸血症小鼠模型，以苯溴马隆作为阳性对照，分别给予HUA小鼠400、200、100 mg/kg ELL，21 d后取材(图1B)。在给药期间，模型组与苯溴马隆组小鼠体质量不断下降，ELL 400 mg/kg和ELL 200 mg/kg能够部分缓解体质量减轻，而ELL 100 mg/kg的效果并不显著(图1C)。与空白组相比，模型组小鼠肾脏脏器系数显著升高；与模型组相比，苯溴马隆组小鼠肝脏脏器系数显著升高(图1D)。另外，高尿酸血症小鼠的摄食量显著降低而摄水量显著升高，苯溴马隆及ELL都未能改善其饮食与饮水(图1E、图1F)。

2.2 ELL促进肾脏肌酐和尿酸清除率 肾脏是尿酸排泄的主要途径，肾功能异常会显著影响尿酸排泄量，导致尿酸异常累积。在造模期间每隔1周采血检测血清尿酸及肌酐水平。与空白组相比，模型组小鼠血尿酸水平显著升高。造模1周后，模型组小鼠血尿酸水平约为空白组2~3倍，后续不再继续升高。与模型组相比，苯溴马隆组小鼠血尿酸水平在给药后显著下降，ELL不同剂量也都表现出良好

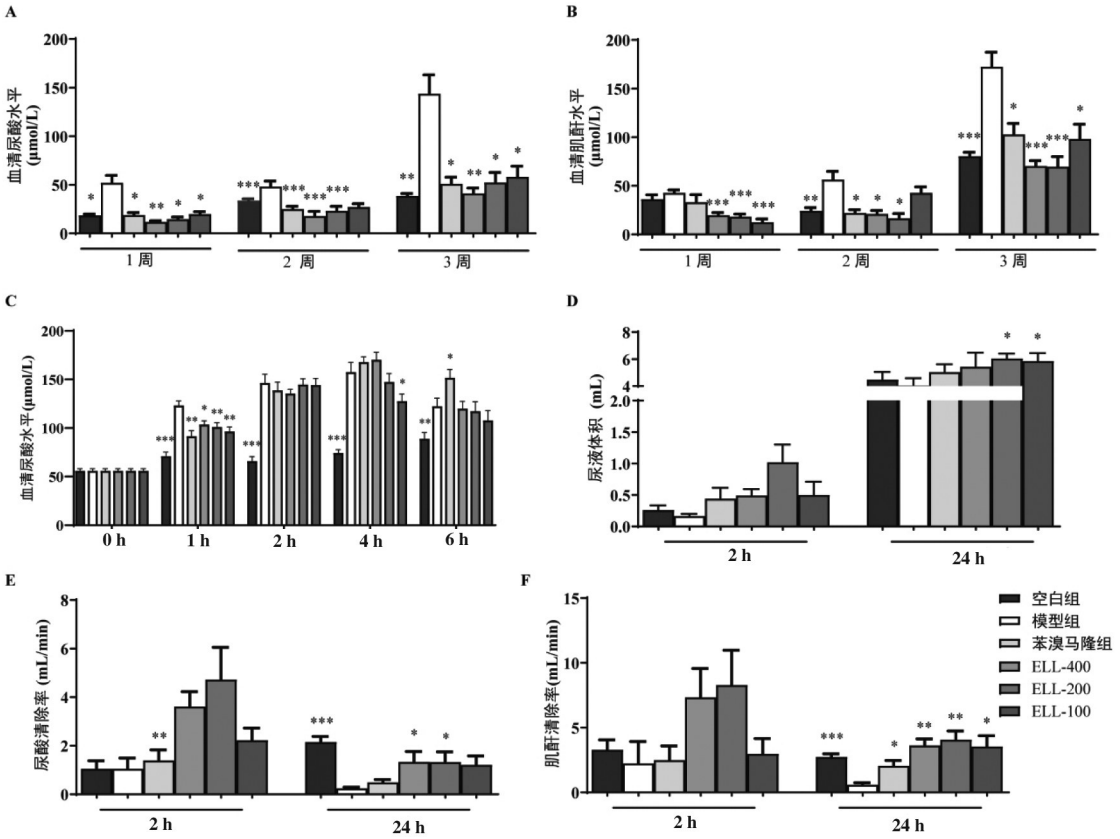


注：图A，东革阿里小叶；图B，高尿酸血症小鼠造模方法及东革阿里给药实验示意图；图C，小鼠体质量变化图；图D，小鼠肝脏、肾脏脏器系数；图E，平均摄食量；图F，平均饮水量。与模型组比较，**P<0.01，***P<0.001。

图1　ELL对高尿酸血症小鼠体质量、饮食、饮水量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

的降尿酸效果。其中ELL降尿酸的作用随给药剂量增大而增强，具有明显的量效关系（图2A）。同时检测了血清肌酐水平，与尿酸不同的是，肌酐在造模两周后开始显著高于空白组，苯溴马隆同样可以改善血清肌酐水平升高，而ELL只有200、400 mg/kg能够降低血清肌酐（图2B）。口服给予氧嗪酸钾后，与空白组相比，各时间点模型组小鼠血清尿酸水平均显著升高，在给予氧嗪酸钾4 h后达到峰值，随后下降。各剂量ELL在1 h后均可显著降低血清尿酸水平，而在2~6 h的抑制作用逐渐减弱（图2C）。造模21 d后用代谢笼收集小鼠尿液，ELL组的24 h尿液体积显著升高（图2D）。与空白组相比，模型组小鼠的24 h尿酸和肌酐清除率均显著下降；与模型组相比，苯溴马隆组小鼠的肾脏清除率有升高趋势，其中2 h尿酸清除率具有显著性；ELL-400、200 mg/kg剂量组的24 h尿酸清除率与肌酐清除率显著升高，具有明显的剂量依赖性（图2E、图2F）。

2.3　ELL改善肾脏外观形态及组织结构　正常小鼠肾脏表面完整且有光泽感，模型组肾脏水肿，表面皱缩，颜色发白，推测可能是血管堵塞导致的长时间缺血或肾小球炎症损伤。苯溴马隆能够一定程度改善肾脏形态，但效果微弱。ELL在各剂量下均可以明显恢复肾脏外观（图3A）。模型组肾小管边缘界限模糊不清，细胞大小不一，呈不规则排列，部分细胞坏死脱落，大量细胞发生浸润，肾小管及集合管管腔扩张，部分管腔内出现蛋白性物质。苯溴马隆组肾小管边缘界限清晰完整，细胞大小均一，排列规则，细胞浸润及管腔扩张减少。ELL组肾小管边缘界限清晰完整，细胞排列和肾小管及集合管结构完整性有所改善，同时管腔内未出现蛋白性



注：图A，给药期间小鼠每周血清尿酸水平；图B，给药期间小鼠每周血清肌酐水平；图C，造模及给药0、1、2、4、6 h后血清尿酸水平；图D，造模3周后小鼠2、24 h尿液体积；图E，2、24 h尿酸清除率；图F，2、24 h肌酐清除率。与模型组比较，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001。

图2　ELL对高尿酸血症小鼠血尿酸、血肌酐水平及肾脏清除率的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

物质（图3B）。

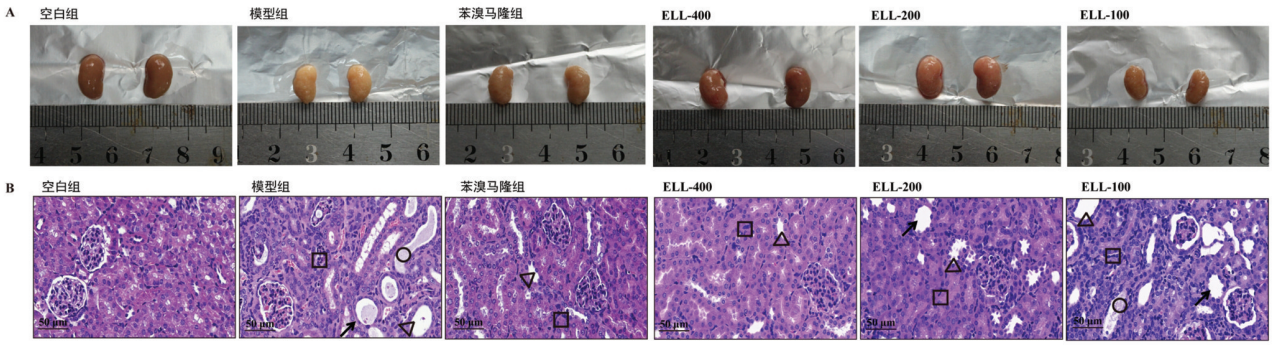
2.4　促进肾脏尿酸外排并抑制重吸收转运体表达　肾脏尿酸重吸收主要依赖URAT1和GLUT9，外排主要通过ABCG2、OAT和NPT（图4A）。与空白组相比，模型组小鼠肾脏OAT1、OAT2、OAT3、NPT4、ABCG2、URAT1基因水平均显著下调（P<0.01），GLUT9基因表达显著上调（P<0.01）（图4B-4H）。与模型组相比，苯溴马隆对OAT1、OAT2、OAT3、NPT4基因无明显调节作用，但可以显著上调ABCG2、下调GLUT9基因表达（图4F、图4G）；ELL-400、200 mg/kg剂量能够有效上调OAT1、OAT2、OAT3、NPT4及ABCG2基因表达，且对GLUT9的下调作用呈剂量依赖性（图4B-4G）。

Western blot结果显示，与空白组相比，模型组URAT1、GLUT9蛋白表达显著升高，OAT1、NPT1、ABCG2蛋白表达显著降低（P<0.05）（图4I、图4J）。与模型组相比，苯溴马隆可以显著降低URAT1、GLUT9蛋白表达（P<0.05），并使OAT1蛋白表达升高2~3倍，但对NPT1、ABCG2无明显调节作用（图4I、图4J）；ELL-400 mg/kg可以显著降低URAT1、GLUT9蛋白表达（P<0.05），显著上调OAT1、NPT1、ABCG2蛋白表达（P<0.05）。ELL-200 mg/kg可以显著降低URAT1蛋白表达（P<0.05），显著上调OAT1、NPT1、ABCG2蛋白表达（P<0.05）。ELL-100 mg/kg可以显著降低URAT1蛋白表达（P<0.05），显著上调NPT1蛋白表达（P<0.05）（图4I、图4J）。

3　讨论

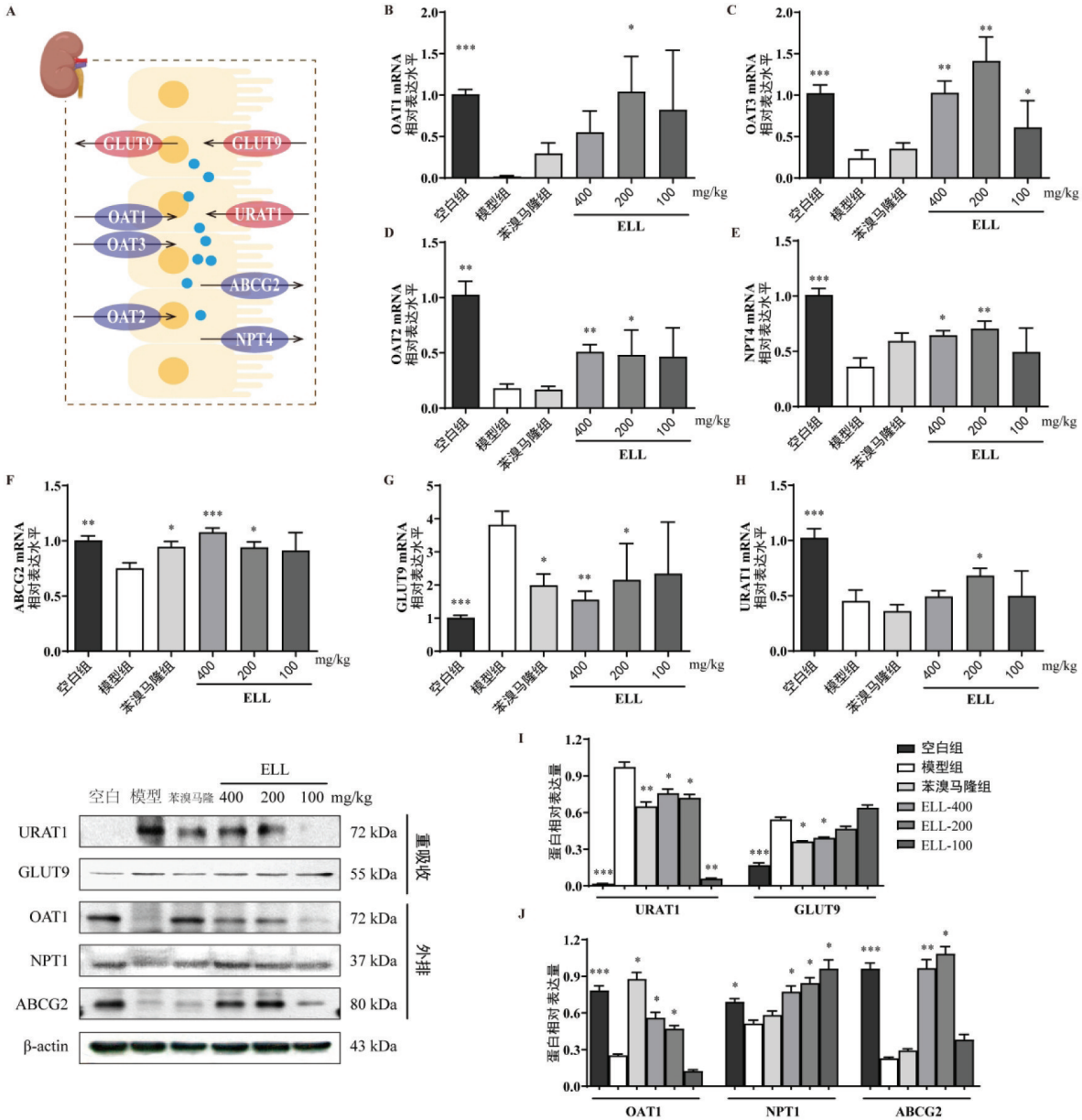
综上所述，ELL能够有效降低伴有肾功能损伤的高尿酸血症模型小鼠的血尿酸水平，其作用机制主要与调节肾脏尿酸转运体、抑制重吸收并促进排泄有关。

肾脏是调节血清尿酸水平的枢纽，其对尿酸的处理涉及肾小球滤过、肾小管重吸收、分泌及分泌后重吸收等一系列精细过程[15]。本研究的核心发现在于ELL通过对肾脏近曲小管上皮细胞“重吸收-分泌”转运体网络的双向调节，重建了尿酸的排泄通道。尿酸重吸收主要发生在近曲小管，其中URAT1（SLC22A12）和GLUT9（SLC2A9）是关键的限



注：图A，小鼠肾脏外观照片；图B，小鼠肾脏HE染色。↗，肾小管边缘模糊不清，细胞坏死；△，管腔扩张；○，蛋白性物质；□，细胞浸润。

图3　小鼠肾脏外观及HE染色病理切片（×400）



注：图A，尿酸肾脏转运体功能；图B-H，OAT1、OAT3、OAT2、NTP4、ABCG2、GLUT9和URAT1的mRNA水平；图I，URAT1、GLUT9在小鼠肾脏中的蛋白表达；图J，OAT1、NPT1、ABCG2在小鼠肾脏中的蛋白表达。与模型组比较，*P<0.05，**P<0.01，***P<0.001。

图4　ELL通过调节高尿酸血症小鼠肾脏尿酸转运体促进尿酸排泄（$\bar{x}\pm s$，n=6）

速分子。URAT1位于肾小管上皮细胞膜，负责将尿液中的尿酸转运进入上皮细胞，是维持体内高尿酸水平的主要驱动力[16]。本研究结果显示，模型组小鼠URAT1蛋白表达显著上调，这可能与高尿酸环境下的底物诱导效应或炎症因子刺激有关。ELL治疗显著下调了URAT1表达，从源头上减少了尿酸的重吸收。GLUT9位于基底膜，负责将细胞内的尿酸转运回血液，完成重吸收的最后一步[17]。ELL对GLUT9的下调作用切断了尿酸回归体循环的路径，进一步巩固了降尿酸效果。这种对重吸收侧的双重阻断，与目前临床一线药物苯溴马隆的作用机制（主要抑制URAT1）部分重合，但展现了更加广泛的靶点覆盖。相较于单纯抑制重吸收，促进分泌对于伴有肾功能损伤的高尿酸血症尤为关键。OAT1位于基底膜，负责将血液中的尿酸摄入肾小管细胞，是分泌过程的起始步骤[18]。在腺嘌呤诱导的肾损伤模型中，OAT1表达通常受到抑制。研究结果表明，ELL能够显著恢复OAT1的表达。ABCG2是位于管腔膜的高容量尿酸外排泵，其功能缺陷是痛风发病的重要遗传基础[19]。ELL显著上调了ABCG2和NPT1的表达，表明其增强了细胞将尿酸主动“泵”入尿液的能力。综上所述，ELL的作用机制并非单一靶点的拮抗，而是构建了一种“抑制摄入、促进外排”的有利梯度，从而在分子水平解释了其显著提升尿酸清除率和降低血尿酸的药效基础。

本研究的剂量设置（最高400 mg/kg）具有明确的文献安全性参考：已有研究显示，东革阿里乙醇提取物在每日200 mg/kg剂量下对大鼠未显示出毒性，其显著肝脏毒性仅在剂量超过1 200 mg/kg时才出现[20]。这表明，本研究采用的剂量上限远低于已知的毒性阈值。其次，在本研究为期3周的给药周期内，研究人员对动物进行了严密的一般状态观察。在包括最高剂量（ELL-400 mg/kg）在内的所有给药组中，均未观察到任何提示急性毒性的明显迹象，如腹泻、严重活动抑制、毛发凌乱或异常死亡。更为积极的是，如图1C、图1D所示，与模型组持续的体质量下降相比，ELL各剂量组均显示出缓解体质量下降趋势的作用，这间接表明动物对药物耐受性良好，未出现全身性消耗反应。这些间接观察和文献依据不能替代直接、系统的毒理学评价。未来将进一步通过规范的临床前毒理学研究，全面评估ELL对肝脏及其他主要脏器的潜在影响。

如文献所述，高尿酸血症动物模型种类多样，各有侧重。本研究采用的“氧嗪酸钾联合腺嘌呤”方式能够快速建立稳定高尿酸血症模型，但其核心病理更接近“慢性肾病继发高尿酸血症”[21]。这一肾脏毒性背景使得难以清晰剥离高尿酸本身与腺嘌呤肾脏毒性各自对病理表型的贡献，从而在一定程度上干扰了对药物作用靶点的精准解读。本研究所用模型在诱导高尿酸血症的同时，也引起了由腺嘌呤主导的肾小管损伤。因此，模型组观察到的体质量减轻和显著肾功能不全主要反映了腺嘌呤的毒性。尽管如此，ELL展现出了明确的降尿酸功效，其机制与特异性调节肾脏尿酸转运体网络密切相关，即通过下调URAT1和GLUT9以减少重吸收，并上调OAT1、NPT1和ABCG2以促进排泄。这表明ELL在具有肾损伤背景的高尿酸血症状态下，仍然能够有效纠正尿酸的运输失衡。未来研究需要在单纯性高尿酸血症模型（如氧嗪酸钾单用模型）中进行交叉验证，以期更加精确地阐明ELL针对尿酸代谢本身的作用。

本研究观察到阳性对照药苯溴马隆虽然能够显著降低模型小鼠的血清尿酸水平（图2A），但在提升尿酸清除率（Cur）方面仅呈现趋势而未出现统计学意义（图2E）。经典的高尿酸血症筛选模型（如单纯氧嗪酸钾模型）通常对单一靶点的促排泄药（如苯溴马隆）非常敏感，能够清晰显示其强效。苯溴马隆作为强效的URAT1选择性抑制剂，其促尿酸排泄作用极其依赖近端肾小管结构的完整性与功能状态[22]。然而，本研究所采用的“氧嗪酸钾联合腺嘌呤”模型，其核心特征之一便是腺嘌呤诱导的显著肾小管损伤（图3），构建了“高尿酸血症叠加明确肾小管损伤”的复合病理状态。这一背景模拟了大量临床患者[尤其是慢性肾脏病（CKD）合并高尿酸血症]的实际情况，其肾脏的排泄功能储备与转运体微环境已然受损。在此背景下，苯溴马隆作为主要通过抑制URAT1来发挥作用的单靶点药物，其药效的发挥可能由于肾小管结构损伤和功能代偿能力下降而受到限制，从而表现为药效的“钝化”。这并非模型失效，而是模型成功模拟了复杂临床病理并对药物作用提出了更高要求的体现。它意味着，一个能够在此模型中有效促进尿酸排泄的药物，需要具备以下1种或多种特性：1）更强的肾脏亲和性或保护作用，以克服肾损伤环境。2）多靶点协同作用，能够同时调控尿酸排泄的多个环节（重吸收与排泄），以应对可能存在的单一通路功能不全。在

此背景下，ELL展现出的全面改善作用（显著降低血尿酸、提升Cur及肌酐清除率、改善病理）则更具意义。与苯溴马隆的单靶点（URAT1）作用模式不同，ELL可以同时下调多个重吸收转运体（URAT1、GLUT9），并上调多个排泄转运体（OAT1、NPT1、ABCG2，图4）。这种多靶点、网络式的调节策略，可能使其在肾小管局部结构损伤的环境中，通过“多点协同”克服单一通路存在的功能障碍，从而更加有效地重塑尿酸转运平衡，最终在功能层面实现Cur的显著提升。此外，ELL所展现的肾脏病理改善作用（图3），可能为恢复正常的排泄功能创造更有利的微环境。因此，苯溴马隆的相对“弱效”与ELL的“强效”对比，不仅验证了模型的相关性，更揭示了ELL作为一种多组分、多靶点天然提取物，在应对复杂病理状态时可能具有的独特优势与临床潜力。

东革阿里的传统药用部位为根，但本研究首次在体内模型中证实，其叶提取物同样具有改善高尿酸血症肾病的显著效果，并初步揭示了其多靶点作用特征，结合文献报道叶与根在化学成分类别上的相似性[23]，本研究为东革阿里叶这一可再生资源的药用价值开发提供了新的实验依据。要明确其与根提取物的相对优劣，未来需要设计严格的头对头比较实验，对比两者的主要活性成分含量、药效强度、毒性谱及经济成本。且中药药性归属、系统的安全性、清晰的活性物质基础均有待通过更深入、更全面的化学、药理学及毒理学研究予以阐明。正如在合欢皮研究中示范的，对于成分复杂的中药/天然药物，应采用整合网络毒理学与网络药理学的策略，系统预测其“效-毒”两重性[24]。且本研究主要提供了转运体在表达层面的调控证据。未来研究需要通过建立体外细胞功能实验（如尿酸摄取/外排实验），以直接证实ELL对URAT1、GLUT9、ABCG2等转运体功能活性的抑制或促进作用，从而在功能层面最终明确其作用机制。未来的工作应着力于弥补上述不足，遵循中药现代化研究的规范路径，稳步推进其向结构明确、机制清晰、安全可控的候选药物或保健品原料转化，这将是后续研究的明确方向。

参考文献：

[1] ZHANG Y X, WAN H, SHAN G Y, et al. Hyperuricemia increases susceptibility to chronic kidney injury exacerbation via autophagic flux blockade-mediated ammonia death pathway[J]. Journal of Advanced Research, 2025, 53: 104128.

[2] 方宁远，吕力为，吕晓希，等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识(2023年版)[J]. 中国实用内科杂志，2023，43(6)：461-480.

[3] WANG Q, ZHENG Y, PEI J, et al. From plateau to plains: Unraveling the diet-exercise paradox in uric acid homeostasis through a comprehensive comparative study[J]. Clinical Rheumatology, 2025, 44(9): 3687-3695.

[4] LIU Y, PENG B, LI D, et al. Hyperuricemia exacerbates acetaminophen hepatotoxicity via JNK activation and mitophagy reduction[J]. Biochemical Pharmacology, 2025, 231: 116589.

[5] HAN Q Q, REN Q D, GUO X, et al. Punicalagin attenuates hyperuricemia via restoring hyperuricemia-induced renal and intestinal dysfunctions[J]. Journal of Advanced Research, 2025, 69: 449-461.

[6] MILETI L N, BALEJA J D. The role of purine metabolism and uric acid in postnatal neurologic development[J]. Molecules, 2025, 30(4): 839.

[7] NEI S, MATSUSAKI T, KAWAKUBO H, et al. Lactiplantibacillus plantarum 06CC2 enhanced the expression of intestinal uric acid excretion transporter in mice[J]. Nutrients, 2024, 16(17): 3042.

[8] DAI Y, LEE C H. Transport mechanism and structural pharmacology of human urate transporter URAT1[J]. Cell Research, 2024, 34(11): 776-787.

[9] MCCARTY K L, GAFFO A L, DIAZ-TORNE C. Gout therapy updated[J]. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 2025, 17: 1759-1770.

[10] WALLER A, JORDAN K M. Use of febuxostat in the management of gout in the United Kingdom[J]. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 2017, 9(2): 55-64.

[11] ZHANG Z, SHI X, WU T, et al. Discovery of multi-target anti-gout agents from Eurycoma longifolia Jack through phenotypic screening and structural optimization[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 7430.

[12] EISSA M A, FARAG M A, SALEH D O, et al. Metabolome classification of Tongkat Ali(Eurycoma longifolia jack) and its commercial products via UHPLC-QTOF-MS-MS and its protective effect against 5-flurouracil-induced testicular toxicity in male rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2025, 337(Pt 2): 118904.

[13] 叶丹妮，王林元，费文婷，等. 新外来中药马来西亚人参东革阿里的文献研究及中药药性探讨[J]. 中国中药杂志，2024，49(18)：5095-5101.

[14] BAO R, CHEN Q, LI Z, et al. Eurycomanol alleviates hyperuricemia by promoting uric acid excretion and reducing

purine synthesis[J]. Phytomedicine, 2022, 96: 153850.

[15] KUMAR A U A, BROWNE L D, LI X, et al. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohort study[J]. PLOS ONE, 2018, 13(5): e0198197.

[16] BENN C L, PINKY D, RACHEL G, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments[J]. Frontiers in Medicine, 2018, 5: 160.

[17] TIN A, MARTEN J, HALPERIN KUHNS V L, et al. Target genes, variants, tissues and transcriptional pathways influencing human serum urate levels[J]. Nature Genetics, 2019, 51(10): 1459-1474.

[18] JIANG Z, CAO J, SU H, et al. Exercise serum regulates uric acid transporters in normal rat kidney cells[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 18086.

[19] BORIĆ-BILUŠIĆ A A, BOŽINA N, LALIĆ Z, et al. Loss of function ABCG2 c. 421C>A(rs2231142) polymorphism increases steady-state exposure to mycophenolic acid in stable renal transplant recipients: An exploratory matched cohort study[J]. Advances in Therapy, 2023, 40(2): 601-618.

[20] SHAHEED R, KEVIN C, HYE Y, et al. Review on a traditional herbal medicine, Eurycoma longifolia Jack(Tongkat Ali): Its traditional uses, chemistry, evidence-based pharmacology and toxicology[J]. Molecules, 2016, 21(3): 331.

[21] 李仕雄，段为钢，云宇. 高尿酸血症模型动物的研究进展[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2025, 34(5): 545-550.

[22] YU Z, HU T, SU J, et al. Molecular mechanism of drug inhibition of URAT1[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 6551.

[23] 李正，王剑丽，阮静雅，等. 东革阿里叶中酚类成分的分离与鉴定[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(12): 1071-1077.

[24] 梁雨璐，张洁，李忆红，等. 整合网络毒理学和网络药理学的合欢皮抗焦虑毒效机制探究[J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1411-1424.

（收稿日期：2026-03-15）
（本文编辑：高树明）

Eurycoma longifolia jack leaf extract alleviates hyperuricemia by regulating renal urate transporters

LI Siyi[1], PAN Jujie[1], WEN Shaoshi[1], BAO Ruixia[1], CHE Ziyu[1], WANG Dan[1], WANG Tao[2]

(*1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China*)

Abstract: [Objective] To investigate the therapeutic efficacy and underlying mechanisms of Eurycoma longifolia jack leaf extract (ELL) in regulating hyperuricemia. **[Methods]** A mouse model of hyperuricemia was established via continuous 3-week co-administration of potassium oxonate and adenine. Serum uric acid (SUA) and creatinine levels were monitored weekly. Mice were placed in metabolic cages 24 h before sacrifice to collect urine for uric acid quantification and calculation of uric acid clearance (Cur). Renal histopathology was assessed by HE staining. RT-PCR and Western blot were employed to analyze the expression of urate transporter-related genes and proteins in kidney tissues. **[Results]** Progressive hyperuricemia led to decreased body weight, reduced food intake, and increased water consumption compared with normal controls. ELL at a dose of more than 200 mg/kg restored weight gain. After 1 week of modeling, SUA levels surged, accompanied by increased urine volume but decreased uric acid excretion. Cur declined significantly over time. ELL treatment markedly reduced SUA and serum creatinine while elevating Cur and creatinine clearance rate (Ccr). HE staining revealed that ELL alleviated renal pathological damage and improved kidney function. Molecular analyses demonstrated that ELL downregulated renal URAT1 (urate-anion transporter 1) and GLUT9 (glucose transporter 9) expression while upregulating OAT1 (organic anion transporter 1), NPT1 (Na-dependent phosphate cotransporter 1), and ABCG2 (ATP-binding cassette superfamily G member 2). **[Conclusion]** ELL lowered SUA levels in hyperuricemia mice by enhancing Cur and Ccr and protected renal tissue. The mechanism involved dual modulation of urate transporters: inhibiting reabsorption via downregulation of URAT1/GLUT9 and promoting excretion via upregulation of NPT1/OAT1/ABCG2.

Keywords: Eurycoma longifolia jack leaf extract; hyperuricemia; urate transporter; renal excretion