

DOI:10.11830/ISSN.1000-5013.202006021



柏薏颗粒对高尿酸血症大鼠的 初步药效学分析

张婷¹, 尹哲¹, 杨阳¹, 吴振², 王立强¹

(1. 华侨大学 医学院, 福建 泉州 362021;
2. 厦门大学 药学院, 福建 厦门 361102)

摘要: 针对高尿酸血症大鼠模型开展柏薏颗粒的初步药效学研究,探究其作用机制.将 72 只雄性大鼠随机分为空白组、模型组、柏薏颗粒高、中、低剂量组及非布司他阳性对照组,采用氧嗪酸钾灌胃给药法建立高尿酸血症大鼠模型,连续给药治疗 14 d,每天 1 次.采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)试剂盒测定血清尿酸(SUA)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平及肝脏黄嘌呤氧化酶(XOD)活性,并用免疫印迹法测定肾脏中有机阴离子转运体 1(OAT1)及葡萄糖转运体 9(GLUT9)的表达.结果表明:与模型组相比,柏薏颗粒可剂量依赖性降低 SUA 水平、肝脏 XOD 活性及 GLUT9 蛋白表达,并上调 OAT1 蛋白表达,且高剂量组与非布司他作用相当($P>0.05$);柏薏颗粒组与空白组大鼠血清中 Cr 和 BUN 浓度无显著性差异,表明柏薏颗粒无肾损伤;柏薏颗粒具有明显的降血尿酸作用,其机制可能与抑制 XOD 活性和肾脏 GLUT9 蛋白表达,并上调 OAT1 蛋白表达有关.

关键词: 柏薏颗粒;高尿酸血症;黄嘌呤氧化酶;药效学

中图分类号: R 971.1; R 285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-5013(2020)06-0791-06

Preliminary Pharmacodynamic Analysis of Baiyi Granules on Hyperuricemia Rats

ZHANG Ting¹, YIN Zhe¹, YANG Yang¹,
WU Zhen², WANG Liqiang¹

(1. School of Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China;
2. School of Pharmaceutical Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract: Based on the rat model of hyperuricemia, a preliminary study on the pharmacodynamics of Baiyi granule was carried out and its mechanism was explored. 72 male rats were randomly divided into control group, model group, Baiyi granule high, medium and low dose groups and febuxostat positive control group. The rats were induced hyperuricemia through intragastric administration of oxonic acid potassium salt, and then administrated drugs by gavage, once a day for 14 consecutive days. The levels of uric acid (SUA), serum creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN) and the xanthine oxidase (XOD) activity in liver were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits, and the organic anion transporter 1 (OAT1) and glucose transporter 9 (GLUT9) proteins expressions in kidney were determined by western blot. Compared with the

model group, Baiyi granules can reduce the SUA level and liver XOD activity as well as GLUT9 protein expression in a dose-dependent manner, and up-regulate the OAT1 protein expression, and the high-dose group has the same effect as febuxostat ($P>0.05$). There is no significant difference in the contents of Cr and BUN in serum between Baiyi granule groups and control group, which indicates that Baiyi granule has no renal injury. In addition, Baiyi granules have obvious effect on reducing SUA, and its mechanism may be related to the inhibition of XOD activity and the expression of GLUT9 protein in kidney, and the up-regulation of OAT1 protein expression.

Keywords: Baiyi granule; hyperuricemia; xanthine oxidase; pharmacodynamics

现代医学认为在正常的嘌呤饮食情况下,非同日两次空腹测定血尿酸水平,男性血尿酸水平高于 $420\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,女性高于 $360\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 即称为高尿酸血症(HUA)^[1]. 研究表明,高尿酸已成为冠心病、冠状动脉粥样硬化性心脏、病急性心肌梗死等疾病的独立危险因素^[2-6]. 目前,我国 HUA 患病人数已超过 1.2 亿,HUA 成为继高血压、高血脂、高血糖之后的常见代谢性疾病^[7]. 机体内尿酸水平的升高主要是由体内尿酸生成和排泄不平衡所致,而黄嘌呤氧化酶(XOD)是次黄嘌呤、黄嘌呤生成尿酸的关键限速酶,是研究降血尿酸机制的重要靶点^[8]. 柏薏颗粒的基本处方来源于医院制剂,用于治疗高尿酸血症、痛风性关节炎、痛风石等疾病. 在原方的基础上,加入草薢、土茯苓、山慈菇、白芥子等药材,具有清热除湿、健脾补肾、降浊止痛、活血通络等功效. 原方为汤剂,其推广和应用受到了限制. 因此,本文在已完成柏薏颗粒处方及工艺研究的基础上,建立 HUA 大鼠模型,探究柏薏颗粒降血尿酸的作用及机制.

1 实验材料

1.1 药品与试剂

柏薏颗粒(实验室自制);非布司他(江苏万邦生化医药集团有限责任公司);氧嗪酸钾(深圳市博美生物科技有限公司);肌酐(Cr)试剂盒、尿素氮(BUN)试剂盒、黄嘌呤氧化酶(XOD)试剂盒、尿酸(SUA)试剂盒(江苏省南京建成生物工程研究所);二奎啉甲酸(BCA)试剂盒(北京索莱宝生物科技有限公司);有机阴离子转运体 1(OAT1)抗体(北京博奥森生物技术有限公司);葡萄糖转运体 9(GLUT9)抗体(武汉三鹰生物科技有限公司);蛋白磷酸酶抑制剂复合物($100\times$)、Western 一抗稀释液、Western 二抗稀释液、十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)蛋白上样缓冲液($5\times$)、SDS-PAGE 电泳液($10\times$)、ZD304 型快速 SDS-PAGE 凝胶制备试剂盒、Western 快速转膜缓冲液($10\times$)30 min 转膜(电转液)、彩色预染蛋白质中分子量标准($1\sim180\text{ kDa}$)、脱脂奶粉(北京庄盟国际生物基因科技有限公司);聚偏氟乙烯(PVDF)膜(安徽省合肥市 bioshap 生物科技有限公司);特超敏 ELC 化学发光试剂盒(上海市碧云天生物科技有限公司);质量分数为 10%的水合氯醛(上海源叶生物科技有限公司);乙醚(北京益利精细化学品有限公司);羧甲基纤维素钠(天津市福晨化学试剂厂);无水乙醇(上海国药集团).

1.2 实验仪器

1200 型高效液相色谱仪(二极管阵列检测器)、UV 紫外可见分光光度计(美国安捷伦公司);BSA124S 型电子天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司);KQ-500E 型超声仪(江苏省昆山市超声仪器有限公司);涡旋仪(江苏省海门其林贝尔公司);5430R 型低温离心机(上海安亭科学仪器厂);InfiniteM200 型多功能酶标仪(瑞士帝肯公司);DYY-74 型电泳仪(北京市六一仪器厂);TS-1 型摇床、JR92-IIDN 型超声波细胞破碎仪(浙江省宁波新芝生物科技股份有限公司);发光成像仪(北京市大龙仪器有限公司);制冰机(江苏省常熟市雪科电器公司);超低温冰箱(上海市赛默飞公司).

1.3 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量为(200 ± 25) g(福建省闽侯县吴氏实验动物贸易有限公司).

2 实验方法

2.1 溶液的配制

人体柏薏颗粒的每日用量为 90 g,以成人体质量 70 kg 为基准,可换算出大鼠临床等效剂量为 8.10

$\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 分别以等效剂量的 4 倍、2 倍和 1 倍进行柏薏颗粒高($32.40 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、中($16.20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)和低($8.10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)剂量给药. 取 8 g 羧甲基纤维素钠, 加蒸馏水, 加热搅拌, 溶解后定容至 $1\,000 \text{ mL}$, 获得质量浓度为 $8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的羧甲基纤维素钠; 称取适量氧嗪酸钾溶于羧甲基纤维素钠溶液中, 制得氧嗪酸钾溶液, 以 $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量给药. 称取适量非布司他溶于羧甲基纤维素钠溶液中, 制得非布司他溶液, 以 $3.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量给药.

2.2 分组与造模

将 72 只雄性大鼠随机分为 6 组, 分别为空白组、模型组、柏薏颗粒低剂量组(简称低剂量组)、柏薏颗粒中剂量组(简称中剂量组)、柏薏颗粒高剂量组(简称高剂量组)、非布司他阳性对照组(简称非布司他组). 空白组灌胃给予生理盐水, 其余各组灌胃给药 OA 溶液, 建立 HUA 大鼠模型; 连续造模 7 d 后, 乙醚麻醉, 尾静脉取血检测血尿酸值; 确定造模成功后, 开始治疗给药. 除空白组和模型组给予相应体积的生理盐水外, 其余各组灌胃给予相应剂量的药物. 连续给药 14 d, 每天给药一次, 每 7 d 称量大鼠的体质量并观察变化趋势, 同时, 还需观察大鼠的活动状态、精神状态、毛发色泽、饮食及大小便情况.

2.3 尿酸浓度的测定

末次灌胃给药后, 禁食 12 h, 正常饮水, 腹腔注射 0.8 mL 的水合氯醛($10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)麻醉后, 心脏取血, 静置 2 h, 于 $3\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min ($4\text{ }^{\circ}\text{C}$), 分离血清, 测定血清中的尿酸浓度($c(\text{SUA})$).

2.4 肌酐和尿素氮浓度的测定

肌酐和尿素氮是肾小球滤过功能的重要指标, 当肾小球受损时, 滤过率降低, 血清中的 Cr, BUN 浓度升高. 使用 Cr 试剂盒与 BUN 试剂盒测定血清中的肌酐浓度($c(\text{Cr})$)和尿素氮浓度($c(\text{BUN})$).

2.5 黄嘌呤氧化酶活性的测定

称取 1.0 g 大鼠肝脏组织, 按体质量(mg): 体积(μL)= $1:10$ 的比例, 加入预冷生理盐水, 采用冰水浴, 在低温条件下进行机械匀浆, 制备肝匀浆, 于 $3\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min ($4\text{ }^{\circ}\text{C}$), 取上清液. 使用 XOD 试剂盒测定黄嘌呤氧化酶活性.

2.6 OAT1 及 GLUT9 蛋白表达的测定

称取 0.1 g 肾脏组织, 按体质量(mg): 体积(μL)= $1:10$ 的比例, 加入组织蛋白(RIPA)裂解液及磷酸蛋白酶复合抑制剂混合液, 将组织匀浆在冰上裂解 30 min , 提取组织蛋白, 于 $3\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min ($4\text{ }^{\circ}\text{C}$), 取上清液, 采用 BCA 法测定肝脏匀浆的蛋白浓度. 用已知浓度的蛋白溶液稀释上样缓冲液($V(\text{蛋白溶液}):V(\text{上样缓冲液})=4:1$), 沸水浴条件下使蛋白变性. 按照试剂盒的使用说明, 配制电泳分离胶及浓缩胶, 待胶凝固后, 拔出梳子, 以避免气泡产生. 按每孔 $30 \mu\text{g}$ 上样 SDS-PAGE 电泳, 在目的蛋白泳动至距胶下缘 1 cm 以上结束电泳. 根据标准蛋白分子量位置, 切下目的蛋白及内参相对应位置的电泳胶, 采用湿转法进行转膜, 转膜后加入质量浓度为 $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 的脱脂奶粉, 室温条件下封闭 1 h ; 加入一抗溶液后置于摇床上, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜, 用杂交膜(TBST)冲洗液洗膜 3 次, 每次 10 min ; 加入二抗溶液后置于摇床上, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下孵育 8 h , 用 TBST 冲洗液洗膜 3 次, 每次 10 min ; 加入化学发光试剂, 在发光成像仪上显影, 用 Image J 软件进行处理, 分析胶片的上目标条带的灰度值, 观察柏薏颗粒对 OAT1 和 GLUT9 蛋白表达的影响.

3 实验结果

3.1 大鼠的体表状态

经观察发现大鼠的活动正常, 精神状况无明显异常; 毛发有光泽, 外形无明显变化; 饮食正常, 尿便未出现明显异常现象. 与空白组相比, 模型组、柏薏颗粒低、中、高剂量组及非布司他组大鼠体质量的差异不具有统计学意义($P>0.05$), 说明柏薏颗粒对大鼠的正常生长代谢没有明显影响. 大鼠体质量的变化情况, 如图 1 所示. 图 1 中: m 为大鼠的体质量.

3.2 柏薏颗粒对血清尿酸浓度的影响

不同组别的血清尿酸浓度, 如图 2 所示. 图 2 中: 与空白组相比, “*”表示 $P<0.01$; 与模型组相比, “△△”表示 $P<0.01$. 由图 2 可知: 与空白组相比, 模型组的血清尿酸浓度极显著升高($P<0.01$), 说明采用 OA 灌胃给药法造模成功; 与模型组相比, 柏薏颗粒低、中、高剂量组的血清尿酸浓度均显著下

降($P<0.01$),说明柏薏颗粒具有降尿酸的作用,且随着给药剂量的增加,尿酸浓度逐渐下降,柏薏颗粒降尿酸作用呈剂量依赖性;高剂量组与非布司他组降尿酸效果明显($P<0.01$).

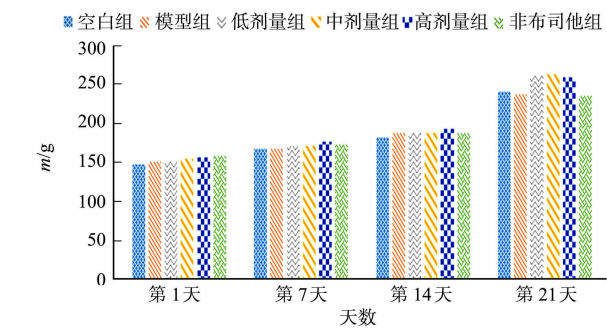


图1 大鼠体质量的变化情况
Fig.1 Weight changes of rat

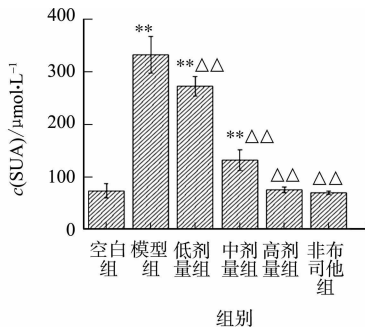


图2 不同组别的血清尿酸浓度
Fig.2 Serum uric acid concentration in different groups

3.3 柏薏颗粒对血清肌酐和尿素氮浓度的影响

柏薏颗粒对血清肌酐浓度和尿素氮浓度的影响,分别如图3,4所示.由图3,4可知:各组肌酐浓度和尿素氮浓度之间的差异不显著,说明柏薏颗粒对HUA模型大鼠具有明显的肾脏保护作用,柏薏颗粒无肾损伤,适合长期服用.

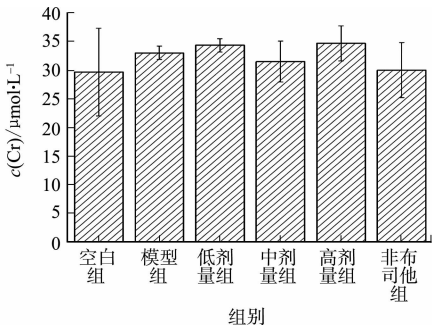


图3 柏薏颗粒对血清肌酐浓度的影响
Fig.3 Effect of Baiyi granules on serum creatinine concentration

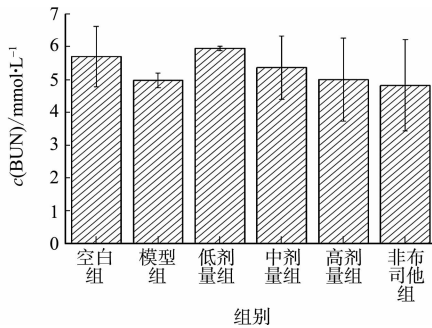


图4 柏薏颗粒对血清尿素氮浓度的影响
Fig.4 Effect of Baiyi granules on serum urea nitrogen concentration

3.4 柏薏颗粒对HUA大鼠肝脏中黄嘌呤氧化酶活性的影响

HUA大鼠肝脏中的黄嘌呤氧化酶活性($z(XOD)$),如表1所示.表1中:与模型组相比,“**”表示 $P<0.01$.实验结果用平均值±标准偏差($\bar{x} \pm s$)表示,平行实验12组.由表1可知:与模型组比较,柏薏颗粒中、高剂量组均能显著抑制肝脏中的XOD活性($P<0.01$),从而抑制尿酸的生成,降低体内尿酸浓度,发挥治疗高尿酸血症的作用;柏薏颗粒低剂量组也能抑制XOD的活性,但效果不显著;柏薏颗粒中、高剂量组的降尿酸效果与非布司他组相当,效果显著.

3.5 柏薏颗粒对OAT1和GLUT9蛋白表达的影响

HUA大鼠肾脏匀浆中OAT1和GLUT9的蛋白条带图,如图5所示.柏薏颗粒对OAT1和GLUT9蛋白表达的影响,分别如图6,7所示.图6,7中:与空白组相比,“**”表示 $P<0.01$;与模型组相比,“△”表示 $P<0.05$,“△△”表示 $P<0.01$;k(OAT1),k(GLUT9)分别表示OAT1,GLUT9蛋白相对表达水平.

由图6,7可知:与模型组相比,柏薏颗粒高剂量组能显著地降低肾脏GLUT9蛋白相对表达水平($P<0.05$),柏薏颗粒中、低剂量组也有降低GLUT9蛋白相对表达水平的作用,但无显著差异,非布司他组极显著降低肾脏GLUT9蛋白相对表达水平($P<0.01$);与模型组相比,柏薏颗粒高、中剂量组均

表1 HUA大鼠肝脏中的黄嘌呤氧化酶活性 ($\bar{x} \pm s, n=12$)	
Tab.1 XOD activity in HUA rat liver ($\bar{x} \pm s, n=12$)	
组别	$z(XOD)/\text{nk} \cdot \text{g}^{-1}$
空白组	207.54 ± 9.67
模型组	270.22 ± 17.17
低剂量组	234.55 ± 20.67
中剂量组	$174.87 \pm 2.33^{**}$
高剂量组	$155.03 \pm 6.50^{**}$
非布司他组	$149.86 \pm 5.50^{**}$

能显著上调肾脏 OAT1 蛋白表达水平, 柏薏颗粒高剂量组上调 OAT1 蛋白表达的作用与非布司他组相当($P<0.01$), 但柏薏颗粒低剂量组对 OAT1 作用的差异无统计学意义. 这说明柏薏颗粒的降尿酸机制与抑制肾脏 GLUT9 蛋白的表达减少尿酸重吸收, 以及上调 OAT1 蛋白表达促进尿酸的分泌有关.

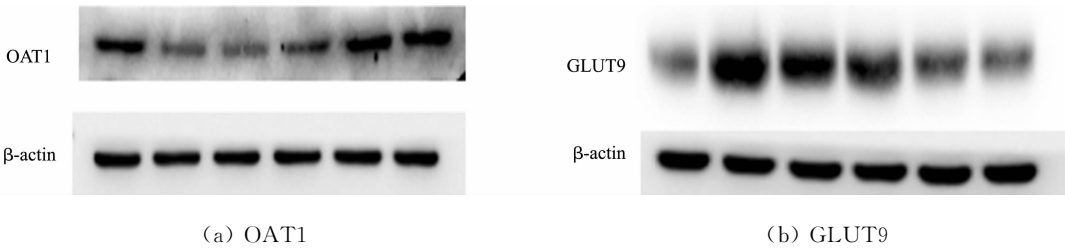


图 5 免疫印迹法蛋白条带图

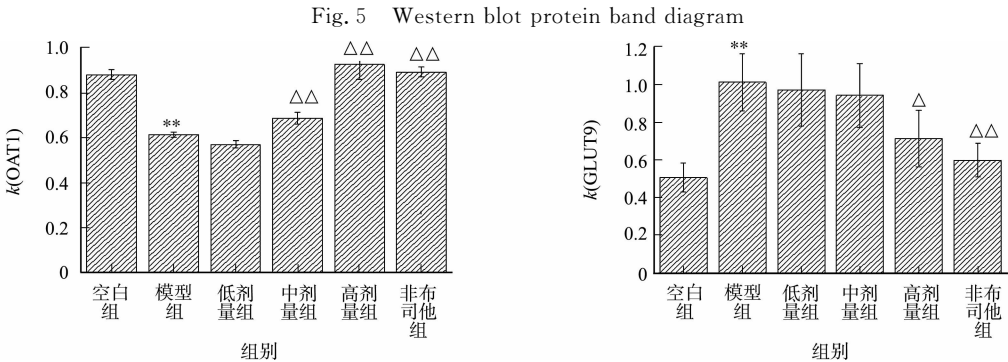


图 6 柏薏颗粒对 OAT1 蛋白表达的影响

Fig. 6 Effect of Baiyi granules on OAT1 protein expression

图 7 柏薏颗粒对 GLUT9 蛋白表达的影响

Fig. 7 Effects of Baiyi granules on GLUT9 protein expression

4 讨论

目前, 医学上多采用西药对 HUA 持续降酸治疗, 主要有别嘌醇、非布司他、丙磺舒、苯溴马隆等. 这些化学药物虽然及时治疗效果明显, 但临床上长期服用都有较为明显的不良反应, 病情具有反复性, 且患者依从性较差^[9-11], 因此, 亟需开发一种药效持久、不良反应少的新药物. 根据中医学理论, 中医药在治疗高尿酸血症方面具有多成分、多靶点、多途径、持久温和、长期服用不良反应少等优点. 柏薏颗粒组方来源于国内医院的临床经验方, 可显著降低大鼠 SUA 浓度, 具有明显的降尿酸作用. 肾小球的滤过功能决定了血清中 Cr 的浓度, 人体内蛋白质以 BUN 的形式代谢, 产生最终末产物. 各种肾病变均可使血液中 Cr 和 BUN 水平升高, 而连续 14 d 服用柏薏颗粒, 大鼠血清中的 Cr 和 BUN 浓度无明显变化, 表明柏薏颗粒对大鼠无肾损伤. 后期可对柏薏颗粒进行急性毒性实验考察, 进一步验证其安全性.

在高尿酸血症的造模方法中, OA 造模法最为常见, 该法简单易行且模型稳定. OA 为尿酸酶抑制剂, 其结构与尿酸的嘌呤环相似, 可竞争性地与尿酸酶结合, 抑制体内尿酸的降解过程, 能明显升高大鼠体内血尿酸浓度, 与人体内的嘌呤代谢过程相似. 由于大鼠体内存在尿酸酶, 可将体内尿酸进一步分解为尿囊素等物质排出体外. 因此, 建模成功后, 随着时间的延续, 大鼠体内的尿酸浓度有降低的趋势.

正常状态下, 人体内尿酸的生成和排泄基本上保持动态平衡. XOD 是尿酸生成的关键酶, XOD 活性升高或嘌呤代谢酶缺陷导致嘌呤利用障碍是尿酸水平升高的主要原因. 研究表明, 90% 的原发性高尿酸血症的病因与尿酸在肾脏的排泄减少有关^[12]. 尿酸的排泄要经过肾小球滤过、近端小管重吸收、近端小管分泌及近端小管分泌后重吸收 4 个步骤^[13], 涉及到多种尿酸转运蛋白, 主要分为尿酸重吸收蛋白 (如尿酸阴离子转运体 1 (URAT1)、GLUT9), 以及尿酸分泌蛋白 (如有机阴离子转运体 (OATs)、尿酸转运体 (UAT)、多药耐药蛋白 4 (MRP4) 等). 大多数有机阴离子转运蛋白 (OAT) 家族的成员是有机阴离子交换转运体, 其介导某种阴离子进入细胞的同时, 释放另一种阴离子到细胞外. OAT1 介导细胞外有机阴离子与细胞内的 α -酮戊二酸交换, 能够转运尿酸. 黄嘌呤、次黄嘌呤、皮质酮类激素和维生素盐酸盐等内源性化合物能够抑制 OAT1, 减少尿酸分泌. GLUT9 主要在人体肝、肾中表达, 其转运活性可能

受胞内己糖浓度的影响,与 URAT1 协同完成对肾小管滤过的尿酸盐的重吸收.肾脏表达的 GLUT9 介导尿酸重吸收,独立于其他已知的尿酸转运体,寻找有效的 GLUT9 抑制剂是促尿酸排泄的另一重要靶点^[14-17].实验结果表明,柏薏颗粒可显著抑制 GLUT9 表达,并上调 OAT1 蛋白表达,表明其降尿酸机制可能与这两个尿酸转运体有关.后期实验可增设柏薏颗粒对其他蛋白和因子的影响,以完善柏薏颗粒降尿酸的物质基础.

由于柏薏颗粒由多味中药材组成,因此,相较于化学药物,柏薏颗粒的作用机制相对复杂,有的药物能够抑制尿酸的生成,有的药物具有促进尿酸排泄的作用,有的药材可协同保肝益肾,而各味药材的具体作用机制及影响权重尚不明确,需进行进一步的研究.此外,高尿酸血症病人在病情发作期常伴随着红肿热痛等急性期症状,而本组方中加入了黄柏、苍术、薏苡仁、川牛膝等多味可减轻炎症反应的中药材,可能对痛风急性期的红肿热痛也具有一定的治疗效果,有待实验进一步证实.

参考文献:

[1] 何青.高尿酸血症[M].北京:人民卫生出版社,2016.

[2] SOLTANI Z,RASHEED K,KAPUSTA D R,*et al.* Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: Is it time for reappraisal? [J]. *Curr Hypertens Rep*,2013,15(3):175-181. DOI:10.1007/s11906-013-0344-5.

[3] 吕雪霞,胡吉东.高尿酸血症患病率调查及临床影响分析[J].*临床检验杂志(电子版)*,2020,9(1):34-35.

[4] 杨丽华,刘晓丽,蒋雅琼,等.我国痛风的患病率及危险因素[J].*医学研究杂志*,2019,48(12):4-10.

[5] 尹相林,姚嵩坡,李兴洲,等.痛风和高尿酸血症发病的危险因素[J].*中国老年学杂志*,2020,40(10):2041-2044.

[6] CHEN J H,CHUANG S Y,CHEN H J,*et al.* Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: A Chinese cohort study[J]. *Arthritis Care and Research*,2009,61(2):225-232. DOI:10.1002/art.24164.

[7] 郭立新.无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识解读[J].*中国实用内科杂志*,2011,31(4):271-273.

[8] 陈晓婷,陈海冰.高尿酸血症患者黄嘌呤氧化酶活性及影响因素分析[J].*中华内分泌代谢杂志*,2019,35(12):1050-1054. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.12.010.

[9] 肖峰.非布司他与别嘌醇治疗痛风的疗效及其安全性分析[J].*中国社区医师*,2018,34(3):56-58. DOI:10.3969/j.issn.1007-614x.2018.3.33.

[10] 许博洋,苏晓乐,乔晞.降尿酸治疗在控制慢性肾脏病进展方面的作用[J].*国际泌尿系统杂志*,2017,37(5):798-800. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2017.05.046.

[11] HOSOYA T,SASAKI T,HASHIMOTO H,*et al.* Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese male hyperuricemic patients with or without gout: An exploratory, phase 2a, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Pharm Ther*,2016,41(3):298-305. DOI:10.1111/jcpt.12392.

[12] RICHETTE P,BARDIN T. Gout[J]. *Lancet*,2010,375(9711):318-328. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60883-7.

[13] 李裕明,闵洁,陈璐璐.促进尿酸排泄药物的疗效与安全性评价[J].*药品评价*,2015,12(7):45-49. DOI:10.3969/j.issn.1672-2809.2015.07.012.

[14] XU Liuqing,SHI Yingfeng,ZHUANG Shougang,*et al.* Recent advances on uric acid transporters[J]. *Oncotarget*,2017,8(59):100852-100862. DOI:10.18632/oncotarget.20135.

[15] 程远磊,李飞.尿酸转运蛋白的研究现状[J].*湖北医药学院学报*,2017,36(5):470-473. DOI:10.13819/j.issn.1006-9674.2017.05.022.

[16] TAN P K,LIU Sha,GUNIC E,*et al.* Discovery and characterization of verinurad, a potent and specific inhibitor of URAT1 for the treatment of hyperuricemia and gout[J]. *Scientific Reports*,2017,7(1):665. DOI:10.1038/s41598-017-00706-7.

[17] OTANI N,OUCHI M,HAYASHI K,*et al.* Roles of organic anion transporters (OATs) in renal proximal tubules and their localization[J]. *Anatomical Science International*,2017,9(2):200-206. DOI:10.1007/s12565-016-0369-3.

(责任编辑:钱筠 英文审校:刘源岗)