

槲皮素降尿酸作用机制研究进展

黄怡文

黑龙江省中医药科学院内分泌科，黑龙江 哈尔滨

收稿日期：2024年12月9日；录用日期：2025年1月7日；发布日期：2025年1月20日

摘要

高尿酸血症是人体内尿酸生成与排泄稳态失衡的一种常见代谢性疾病，与痛风、肾结石、高血压等疾病密切相关。随着人们生活质量的提高和高嘌呤饮食的频繁摄入，高尿酸血症的发病率越来越高，发病年龄越来越低。目前对于高尿酸血症的临床治疗，西药大多具有严重的副作用和局限性，因此需要寻求有效、安全的替代治疗方法。大量研究发现中药在治疗高尿酸血症方面具有良好的疗效性和安全性。槲皮素因其天然的黄嘌呤氧化酶抑制特性而引起广泛研究，有关其降尿酸机制的研究已多次出现在相关文献和基础研究中，因此本文对其研究进行了系统综述。

关键词

槲皮素，高尿酸血症，作用机制，研究进展

Research Progress on Mechanism of Quercetin Reducing Uric Acid

Yiwen Huang

Department of Endocrinology, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Dec. 9th, 2024; accepted: Jan. 7th, 2025; published: Jan. 20th, 2025

Abstract

Hyperuricemia acid is a common metabolic disorder with imbalance of uric acid production and excretion. It is closely related to gout, kidney stones and hypertension. With the improvement of People's quality of life and the frequent intake of high purine diet, the incidence of Hyperuricemia is higher and higher, and the age of onset is lower and lower. At present, Western medicine has serious side effects and limitations in the clinical treatment of Hyperuricemia, so it is necessary to seek effective and safe alternative therapies. A large number of studies have found that traditional Chinese medicine has good efficacy and safety in the treatment of Hyperuricemia. Quercetin is

widely studied because of its natural Xanthine oxidase inhibitory properties. The mechanism of quercetin in reducing uric acid has appeared in the relevant literature and basic research many times, therefore, this paper makes a systematic review of its research.

Keywords

Quercetin, Hyperuricemia, Mechanism of Action, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是人体内尿酸生成与排泄稳态失衡导致的一种常见代谢性疾病, 尿酸升高是其主要特征。如果血尿酸长期处于过高水平的状态, 高于其在血液中的饱和度, 将会以尿酸盐结晶的形式在关节腔、软组织、肾脏等器官和组织中析出并沉积, 从而发展为痛风。高尿酸血症是痛风发生的重要病理基础, 也是痛风患者的前期状态。一项数据显示, 高尿酸血症群体中约有 5%~19% 的患者会发生痛风。

高尿酸血症的发病机制较为复杂, 目前尚未完全阐述清楚。导致 HUA 的两大主要原因是尿酸生成过多和排泄不足。尿酸(UA)是人体内嘌呤核苷酸代谢的最终产物, 代谢过程极其复杂, 涉及到肝、肾、肠等多个器官。尿酸主要由广泛分布于肝脏的黄嘌呤氧化酶(XOD)催化合成, 然后经肾脏排出体外[1]。在大多数其他哺乳动物中, 尿酸可在尿酸盐氧化酶的催化下被进一步分解代谢[2], 然而, 人类由于在进化过程中尿酸盐氧化酶基因发生了功能性突变, 导致无法分解代谢尿酸。在正常生理情况下, 人体内尿酸的合成和排泄基本处于动态平衡状态。当人体内尿酸生成过多和或尿酸排泄出现障碍时, 尿酸含量越来越高, 不仅导致高尿酸血症, 还容易增加痛风、肾结石和高血压等疾病发生的风险。

近年来, 高尿酸血症的发病率越来越高, 发病年龄越来越低, 这是由于人们生活质量的提高以及高嘌呤饮食的频繁摄入所导致的[3]。根据 Butler 等[4]的报道, 美国高尿酸血症的患病率为 11.3%~47%, 欧洲为 11.9%~25.0%, 日本为 26.8%, 中国为 13.1%~13.3%, 因此高尿酸血症已成为威胁全人类身体健康的重要因素之一, 严重影响患者生活质量和幸福指数。大多数高尿酸血症患者是以血尿酸升高为唯一表现, 不易被察觉, 因此需要重视高尿酸血症, 及时发现, 及时控制, 及时治疗。在临床治疗上, 西医降尿酸药物的种类非常有限, 主要作用机制是抑制 XOD 活性和阻断肾小管重吸收、促进尿酸排泄, 虽然具有明显的治疗效果, 但是存在着一定的不良反应, 如过敏反应和损害肝肾等, 导致大多数患者依从性差, 只有 1/3~1/2 的患者长期服用西药治疗。别嘌醇是目前临床广泛应用的 XOD 抑制剂, 但具有诱发过敏综合征、史提芬强生症候群、肾毒性等不良作用[5], 很大程度上限制了别嘌醇的应用。

中药具有多成分、多效应、多环节、多通路、多靶点和不良反应小的优势, 因而被广泛研究。近年来, 大量文献和基础研究表明, 槲皮素(quercetin, Que)因其天然的黄嘌呤氧化酶抑制特性而具有降低血尿酸水平的作用, 可被用于预防和治疗高尿酸血症, 疗效显著且不良反应较小[6]。槲皮素是一种天然存在的、生物活性较强的黄酮类化合物, 广泛存在于蔬菜、水果和植物中, 尤其是在洋葱、豌豆、茴香叶、羽衣甘蓝、茼蒿、牛至、苹果、茯苓、吴茱萸、银杏和山楂等[7], 且容易提取分离。槲皮素因其具有多种生物活性而备受关注, 包括抗氧化、抗炎、抗过敏等作用。在国外发表的一项随机、双盲、安慰剂对照、

交叉实验[8]发现, 22 名年龄在 19 至 60 岁之间、血浆尿酸水平升高但无高尿酸血症的健康男性志愿者每天服用 50 mg 槲皮素, 28 天后, 血浆尿酸水平显著下降, 同时空腹血糖、尿酸排泄量和血压不受影响。这些结果表明, 槲皮素对高尿酸血症具有防治作用。本文将基于槲皮素治疗高尿酸血症机制的研究进展进行综述, 为槲皮素的进一步研究提供理论基础。

2. 槲皮素降尿酸的机制

2.1. 肝脏

人体内嘌呤大多数来自内源性因素, 通常是 DNA 和 RNA, 其余来自外来摄入的富含嘌呤的食物。嘌呤在肝脏中经过氧化代谢后生成尿酸的前体, 因此肝脏是尿酸的主要生成场所。在嘌呤代谢过程中, 肝脏的代谢功能和相关酶的活性直接影响尿酸的生成。部分尿酸也可在肝脏进一步分解或随胆汁排泄。

抑制尿酸生成

在人体内嘌呤代谢过程中涉及多种酶参与, 其中腺苷脱氨酶(ADA)和 XOD 是嘌呤代谢和尿酸生成的两个关键酶。ADA 分布广泛, 存在于动物和人类体内的肝脏、盲肠、小肠黏膜和骨骼肌组织等中。ADA 可促进腺苷脱氨酶将腺嘌呤核苷转化为次黄嘌呤核苷, 次黄嘌呤核苷进一步经过酶类催化转变为次黄嘌呤, 最终在 XOD 的作用下被氧化为尿酸。XOD 广泛存在于各种动物及人体内, 主要在肝脏, 其次是小肠。XOD 是一种脱氢酶, 可以将电子转移到烟酰胺腺嘌呤二核苷酸, 其作用是催化嘌呤的两个终端分解代谢反应, 即氧化黄嘌呤为次黄嘌呤, 再氧化次黄嘌呤, 最终生成尿酸, 这个过程可直接调节体内尿酸水平的变化。XOD 和 ADA 活性的升高可以促进这些核酸的降解和代谢, 导致尿酸生成增多。Zhang C 等[9]研究表明槲皮素能抑制 XOD 催化的尿酸的形成, 实验中槲皮素对 XOD 活性表现出与别嘌呤醇相似的抑制能力, 表明槲皮素是一种有效的 XOD 抑制剂。另一研究[10]也验证了这一说法, 研究通过酶动力学分析、荧光分析和分子对接的方法, 发现槲皮素以混合型方式对 XOD 催化的尿酸和超氧自由基生成具有可逆性抑制作用, 分子对接证实, XOD 具有一个高亲和力的槲皮素结合位点, 位于 XOD 的黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)结构域的异六恶嗪环中。也有研究证明槲皮素还通过抑制 ADA 的活性降低尿酸水平。姚芳芳[11]等人采用嘌呤+盐酸乙胺丁醇灌胃法构建高尿酸血症大鼠研究发现, 槲皮素组中高尿酸血症大鼠血尿酸水平均有不同程度的降低, 血清和肝脏中 XOD 和 ADA 活性也降低, 实验结果显示, 槲皮素在 10.0 和 20.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量时, 血尿酸水平处于最低, 基本降到正常水平, 且血清和肝脏中 XOD 的活性与血尿酸水平的趋势基本一致。上述研究均证明槲皮素可以通过抑制 XOD 和 ADA 的活性, 从而抑制尿酸的生成。

2.2. 肾脏

人体内 70%尿酸经肾脏排泄, 通过肾脏的肾小球滤过、肾小管重吸收和分泌功能处理后, 其中大约 90%尿酸会被重吸收到血液中, 10%则会通过尿液排出体外。研究发现, 96%的槲皮素在大鼠肾脏中代谢[12]。长期从膳食中摄入槲皮素后, 肾脏中的槲皮素浓度明显高于血浆[13]。因此, 肾脏可以被认为是槲皮素的尿酸排泄和肾脏保护作用的主要靶标。

2.2.1. 促进尿酸排泄

肾脏是人体重要的尿酸排泄器官。由于尿酸主要以尿酸盐离子形式存在, 不能自由通过细胞膜, 所以尿酸在近端肾小管中的重吸收和分泌过程需要依赖转运蛋白来实现。尿酸盐转运蛋白主要包括尿酸盐重吸收转运蛋白和尿酸盐分泌转运蛋白两大类。尿酸盐重吸收转运蛋白均位于肾脏近曲小管上, 主要为 URAT1、GLUT9、OAT10 和 OAT4, 其中 URAT1 在肾脏大量表达, 位于肾皮质近曲小管上皮细胞管腔

膜侧,可在肾近曲小管内重吸收约 50%尿酸,被认为是调节尿酸水平的主要转运蛋白。尿酸盐分泌转运蛋白主要有 OAT1 和 OAT3、ABCG2、NPT1 和 NPT4 及 MRP4 等。近年来研究发现,槲皮素不仅可以抑制参与尿酸盐生成的酶活性降低血清尿酸盐水平,还能通过调节分泌转运蛋白和重吸收转运蛋白的表达,抑制尿酸重吸收,促进肾脏的排泄,从而降低血尿酸水平。Hu Q H [14]等研究表明,浓度为 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 槲皮素显著降低果糖喂养诱导高尿酸血症和肾损伤大鼠血清尿酸盐水平,同时减少肾脏 rSLC2A9v2 和 rRST 蛋白和 mRNA 水平,增加肾脏 rOAT1、rUAT、rOCT1 和 rOCT2 蛋白和 mRNA 水平,从而改善高尿酸血症和肾损伤。在其另一项研究[15]中,结果显示槲皮素通过上调 OAT1、OCT1 和 OCT2、OCTN1、OCTN2 蛋白,下调 GLUT9、URAT1 蛋白及尿调节蛋白 UMOD 的表达水平而降低血尿酸水平。

2.2.2. 对肾脏的保护作用

高尿酸血症是导致慢性肾脏病的重要因素,且患有高尿酸血症合并肾损害的病人越来越多。一些研究发现,槲皮素通过抗氧化作用对肾缺血和再灌注肾损伤具有显著的保护作用。Yao F [16]等通过灌胃法构建高尿酸血症和肾损伤大鼠模型,研究结果显示,与对照组相比,槲皮素组在降低血清尿酸水平的同时,还能降低尿素氮(SUN)、肌酐(SCr)、丙二醛(MDA)的水平,提高血清超氧化物歧化酶(SOD)的活性,认为槲皮素对大鼠肾脏起保护作用可能与降低血尿酸水平和提高机体抗氧化能力有关。赵悦[17]通过观察不同浓度尿酸对体外培养的大鼠肾小管上皮细胞形态变化、转化生长因子 $\beta 1$ 量的变化的研究,发现对比尿酸干预组,槲皮素保护组的细胞形态改变明显缓解,产生的转化生长因子 $\beta 1$ 量均减少,说明槲皮素不仅有降低血尿酸水平、改善尿酸代谢的作用,还能减轻高尿酸盐沉积对肾脏组织损伤。此外研究发现,高尿酸血症所致的肾损伤不完全是由尿酸盐的肾脏沉积作用导致的,非沉积高尿酸血症也可导致肾损伤。彭艳[18]等研究比较对照组和通过氧嗪酸钾诱导制备高尿酸血症肾损伤大鼠模型组,通过肾脏病理研究和尿酸盐特异染色——De Galantha 染色后发现模型组肾功能受损但无尿酸盐沉积,表明在尿酸盐未沉积于肾脏的情况下,高尿酸血症也可对肾脏造成损伤;通过槲皮素的治疗后,血尿酸水平降低的同时,肾脏中 IL-6、TNF- α 、MDA 水平呈下降趋势,SOD 活性明显提高,推测槲皮素在降尿酸、抗炎、抗氧化的过程中可能对肾脏具有一定的保护作用。

2.3. 肠道

肠道既是尿酸分布的重要场所,也是尿酸清除的重要器官,肠道尿酸排泄异常和肠道菌群失调可能是促进 HUA 发生的重要原因。健康个体的放射性同位素研究显示,约 1/3 的尿酸是从肠道排出的,在肾病患者中,这一比例上升至 2/3。小肠还是许多类黄酮糖苷的主要吸收位点,槲皮素在此部位易被吸收发挥降尿酸作用。

2.3.1. 调节肠道尿酸转运蛋白

肠道尿酸转运蛋白在促进肠道尿酸排泄中发挥重要作用,ABCG2 和 SLC2A9 是其中较为重要的两个尿酸转运体蛋白,是将尿酸转运至肠腔内排除体外或者经肠道细菌分解代谢的重要蛋白。ABCG2 编码尿酸转运蛋白 ABCG。ABCG2 是一种高容量尿酸盐分泌转运蛋白,在肾脏和肠道中大量存在,在尿酸排泄过程中发挥重要作用。一项全基因组关联研究表明,ABCG2 中至少有 28 个基因位点与 HUA 有关,被确定为介导肾脏和肾外尿酸盐排泄的尿酸盐排泄因子[19]。减少 ABCG2 的表达不仅会影响尿酸经肾脏排泄途径,还会影响肠道中的尿酸排泄,使肾脏的尿酸负荷加重,从而导致肾脏损伤的发生。一项研究[20]发现,在 644 例男性高尿酸血症门诊患者中,75.6%的患者存在 ABCG2 功能障碍;研究者还进行了动物实验,小鼠被敲除 ABCG2 基因后,肠道中尿酸排泄能力明显降低,而血清尿酸水平升高。YANO 等[21]发

现与对照组相比, 5/6 肾切除术组小鼠的回肠中 ABCG2 的表达明显增加, 虽然尿酸排泄减少, 但血清尿酸水平并未明显升高, 因此研究者认为 ABCG2 在肠道可能发挥了肾外代偿功能以维持血尿酸水平。SLC2A9 对嘌呤代谢过程中血尿酸的调节机制较为复杂, 相关研究较少。GLUT9 是由 SLC2A 编码的尿酸转运蛋白, 除了肾脏, 还在小肠中高度表达。研究表明, SLC2A9 基因突变是目前影响 HUA 发病的最大的异常易感位点[22]。GLUT9 基因缺陷的小鼠血尿酸升高[23]。槲皮素可通过调节肠道尿酸转运蛋白, 降低尿酸, 以延缓高尿酸血症的进展。陈海青[24]等利用 CRISPR/Cas9 技术敲除尿酸酶基因建造 HUA 小鼠模型, 发现高剂量槲皮素通过抑制肝脏和肠道中 GLUT9 的表达, 增加 ABCG2 蛋白的表达, 显著降低小鼠血清尿酸水平, 表明槲皮素降尿酸的机制可能与调节肾脏和肠道中的 GLUT9 和 ABCG2 表达有关。

2.3.2. 调节肠道菌群

越来越多的证据表明, 肠道菌群参与嘌呤氧化代谢过程, 肠道菌群的失调与 HUA 之间存在密切的关系。研究报道, 肠道菌群能在肠道内进行尿酸代谢, 其机理是将尿酸进行氧化、分解成尿酸盐氧化酶[25]。一项动物实验发现, 大量肠道厌氧菌分解尿酸, 将其转化为黄嘌呤或乳酸以及短链脂肪酸(SCFAs)、醋酸酯和丁酸酯, 从而降低尿酸水平[26]。人体内的大肠埃希菌可分泌 XOD, 变形杆菌同样也可以分泌 XOD [27], 使嘌呤转化为尿酸。乳酸菌可促进嘌呤在肠道吸收, 从而降低尿酸水平[28]。人类肠道中常见的乳杆菌和假单胞菌能够合成多种尿酸代谢酶, 从而分解代谢尿酸, 最后形成尿素排出体外, 起到降尿酸的作用。最新研究发现[29], 乳酸菌株植物乳植杆菌 06CC2 可通过增加了肠道 ABCG2 转运蛋白的表达从而发挥降尿酸的作用。肠道菌群的结构改变也被认为是血尿酸水平升高的主要原因。大量研究表明, 与正常人对比, 高尿酸血症患者体内肠道菌群明显出现了变化。Just 等[30]发现 HUA 小鼠肠道菌群结构发生了变化, 包括乳酸菌科在内的优势菌群相对丰度降低, 而乳酸梭菌和丁酸梭菌的相对丰度增加。任科雨等[31]发现 HUA 患者在肠道菌群中, 拟杆菌、大肠杆菌数量增多, 双歧杆菌、乳酸菌数量减少。曹统[32]通过构建尿酸氧化酶基因敲除原发性高尿酸血症小鼠, 研究结果显示, 与高尿酸组比较, 每天灌胃益生菌(双歧杆菌和乳酸杆菌)的 HUA 小鼠肠道中双歧杆菌和乳杆菌的数量明显增加, 血清尿酸、黄嘌呤氧化酶活性水平明显降低, 但数值仍高于正常组, 且肠道菌群对尿酸的分解水平显著升高, 肠道转运蛋白 ABCG2/BCRP 表达水平代偿性增加。槲皮素被证明通过调节肠道菌群而发挥降尿酸作用。Li 等[33]研究表明槲皮素通过改变鸡盲肠微生物群的结构和功能以及增加鸟乳杆菌的丰度来降低 HUA 模型肉鸡的血清尿酸水平; 菌株表征表明, 槲皮素促进了 CML180 鸟乳杆菌的生长, 并提高了其粘附性、疏水性和共聚集能力; 还发现 CML180 鸟乳杆菌的表达蛋白 Nhy69 具有很强的嘌呤核苷水解活性, 通过降解尿酸生成的前体物质嘌呤核苷以抑制尿酸的生成。在动物实验中, 有学者[34]通过使用高果糖饮食构建 HUA 模型后, 发现高尿酸血症肠道菌群中厚壁杆菌与拟杆菌的比例显著增加。张晨宇[35]采用灌胃腺嘌呤($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)联合灌胃乙胺丁醇($250\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的方法复制高尿酸血症小鼠模型, 结果显示: 模型组中厚壁菌门、变形菌的菌群丰度明显上升, 槲皮素治疗后呈明显下降趋势; 肠道菌群热图提示模型组属水平的 *Flexispira*、其在门、纲、目、科水平呈上升的趋势, 而槲皮素治疗后均有明显下降的趋势, 从中得出结论: 槲皮素可以改变高尿酸血症小鼠肠道菌群的结构, 同时也降低血尿酸水平。

目前, 高尿酸血症已成为全球公共卫生问题之一, 不仅与痛风的发生有关, 而且还是心血管疾病、慢性肾病等疾病的重要危险因素。高尿酸血症的发病机制并非单一作用, 而是多种因素相互作用的结果, 单一作用机制的降尿酸药物难以达到最佳治疗效果, 且存在着严重不良反应, 因此多环节、多靶点的中医药物治疗具有巨大潜力。目前对槲皮素的研究不够充分, 未来需要更多研究者进一步探究其参与降尿酸作用的机制和靶点, 以研发出更安全、更高效、更多靶点的新药物, 为全世界的高尿酸血症患者提供更好的生活保障, 提高其幸福指数。

参考文献

- [1] Dalbeth, N., Merriman, T.R. and Stamp, L.K. (2016) Gout. *The Lancet*, **388**, 2039-2052. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00346-9)
- [2] Petreski, T., Ekart, R., Hojs, R. and Bevc, S. (2020) Hyperuricemia, the Heart, and the Kidneys—To Treat or Not to Treat? *Renal Failure*, **42**, 978-986. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2020.1822185>
- [3] Koo, B.S., Jeong, H., Son, C., Kim, S., Kim, H.J., Kim, G., *et al.* (2021) Distribution of Serum Uric Acid Levels and Prevalence of Hyper- and Hypouricemia in a Korean General Population of 172,970. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **36**, S264-S272. <https://doi.org/10.3904/kjim.2020.116>
- [4] Butler, F., Alghubayshi, A. and Roman, Y. (2021) The Epidemiology and Genetics of Hyperuricemia and Gout across Major Racial Groups: A Literature Review and Population Genetics Secondary Database Analysis. *Journal of Personalized Medicine*, **11**, Article No. 231. <https://doi.org/10.3390/jpm11030231>
- [5] Zhu, C., Xu, Y., Liu, Z., Wan, X., Li, D. and Tai, L. (2018) The Anti-Hyperuricemic Effect of Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) on Hyperuricemic Mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **97**, 168-173. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.013>
- [6] Takahama, U., Koga, Y., Hirota, S. and Yamauchi, R. (2011) Inhibition of Xanthine Oxidase Activity by an Oxathiolanone Derivative of Quercetin. *Food Chemistry*, **126**, 1808-1811. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.12.009>
- [7] Dabeek, W.M. and Marra, M.V. (2019) Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans. *Nutrients*, **11**, Article No. 2288. <https://doi.org/10.3390/nu11102288>
- [8] Shi, Y. and Williamson, G. (2016) Quercetin Lowers Plasma Uric Acid in Pre-Hyperuricaemic Males: A Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Cross-Over Trial. *British Journal of Nutrition*, **115**, 800-806. <https://doi.org/10.1017/s0007114515005310>
- [9] Zhang, C., Wang, R., Zhang, G. and Gong, D. (2018) Mechanistic Insights into the Inhibition of Quercetin on Xanthine Oxidase. *International Journal of Biological Macromolecules*, **112**, 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.190>
- [10] Yu, Y., Xiong, Y., Tong, S., Li, Y., Cai, R., Zhang, X., *et al.* (2025) Inhibitory Activity of Quercetin, Rutin, and Hyperoside against Xanthine Oxidase: Kinetics, Fluorescence, and Molecular Docking. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, **26**, 513-524. <https://doi.org/10.2174/0113892010297269240427055003>
- [11] 姚芳芳, 张锐, 傅瑞娟, 等. 槲皮素对高尿酸血症大鼠黄嘌呤氧化酶和腺苷脱氨酶活性的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2011, 46(2): 248-251.
- [12] Graf, B.A., Ameho, C., Dolnikowski, G.G., Milbury, P.E., Chen, C. and Blumberg, J.B. (2006) Rat Gastrointestinal Tissues Metabolize Quercetin. *The Journal of Nutrition*, **136**, 39-44. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.39>
- [13] Bieger, J., Cermak, R., Blank, R., de Boer, V.C.J., Hollman, P.C.H., Kamphues, J., *et al.* (2008) Tissue Distribution of Quercetin in Pigs after Long-Term Dietary Supplementation. *The Journal of Nutrition*, **138**, 1417-1420. <https://doi.org/10.1093/jn/138.8.1417>
- [14] Hu, Q., Wang, C., Li, J., Zhang, D. and Kong, L. (2009) Allopurinol, Rutin, and Quercetin Attenuate Hyperuricemia and Renal Dysfunction in Rats Induced by Fructose Intake: Renal Organic Ion Transporter Involvement. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **297**, F1080-F1091. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90767.2008>
- [15] Hu, Q., Zhang, X., Pan, Y., Li, Y. and Kong, L. (2012) Allopurinol, Quercetin and Rutin Ameliorate Renal NLRP3 Inflammasome Activation and Lipid Accumulation in Fructose-Fed Rats. *Biochemical Pharmacology*, **84**, 113-125. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.03.005>
- [16] Yao, F., Zhang, R., Fu, R., *et al.* (2011) Preventive and Therapeutic Effects of Quercetin on Hyperuricemia and Renal Injury in Rats. *Journal of Hygiene Research*, **40**, 175-177.
- [17] 赵悦. 槲皮素对尿酸损伤肾小管上皮细胞保护的研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 哈尔滨医科大学, 2014.
- [18] 彭艳, 邱慧磊, 史为伍, 等. 槲皮素对非沉积高尿酸血症肾损伤的保护作用[J]. 中医药学报, 2013, 41(3): 63-66.
- [19] Matsuo, H., Takada, T., Ichida, K., Nakamura, T., Nakayama, A., Ikebuchi, Y., *et al.* (2009) Common Defects of ABCG2, a High-Capacity Urate Exporter, Cause Gout: A Function-Based Genetic Analysis in a Japanese Population. *Science Translational Medicine*, **1**, 5ra11. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000237>
- [20] Ichida, K., Matsuo, H., Takada, T., Nakayama, A., Murakami, K., Shimizu, T., *et al.* (2012) Decreased Extra-Renal Urate Excretion Is a Common Cause of Hyperuricemia. *Nature Communications*, **3**, Article No. 764. <https://doi.org/10.1038/ncomms1756>
- [21] Yano, H., Tamura, Y., Kobayashi, K., Tanemoto, M. and Uchida, S. (2013) Uric Acid Transporter ABCG2 Is Increased in the Intestine of the 5/6 Nephrectomy Rat Model of Chronic Kidney Disease. *Clinical and Experimental Nephrology*,

- 18, 50-55. <https://doi.org/10.1007/s10157-013-0806-8>
- [22] Zhang, M., Lin, L. and Liu, H. (2018) Acute Effect of Soy and Soy Products on Serum Uric Acid Concentration among Healthy Chinese Men. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, **27**, 1239-1242.
- [23] DeBosch, B.J., Kluth, O., Fujiwara, H., Schürmann, A. and Moley, K. (2014) Early-Onset Metabolic Syndrome in Mice Lacking the Intestinal Uric Acid Transporter Slc2a9. *Nature Communications*, **5**, Article No. 4642. <https://doi.org/10.1038/ncomms5642>
- [24] 陈海青, 周璇, 王秀秀. 槲皮素治疗高尿酸血症的机制研究[J]. 光明中医, 2019, 34(9): 1340-1344.
- [25] Sorensen, L.B. (1965) Role of the Intestinal Tract in the Elimination of Uric Acid. *Arthritis & Rheumatism*, **8**, 694-706. <https://doi.org/10.1002/art.1780080429>
- [26] Liu, Y., Jarman, J.B., Low, Y.S., Augustijn, H.E., Huang, S., Chen, H., *et al.* (2023) A Widely Distributed Gene Cluster Compensates for Uricase Loss in Hominids. *Cell*, **186**, 3400-3413.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.06.010>
- [27] Roxon, J.J., Ryan, A.J. and Wright, S.E. (1966) Reduction of Tartrazine by a Proteus Species Isolated from Rats. *Food and Cosmetics Toxicology*, **4**, 419-426. [https://doi.org/10.1016/s0015-6264\(66\)80583-7](https://doi.org/10.1016/s0015-6264(66)80583-7)
- [28] Yamada, N., Iwamoto, C., Kano, H., Yamaoka, N., Fukuuchi, T., Kaneko, K., *et al.* (2016) Evaluation of Purine Utilization by *Lactobacillus gasseri* Strains with Potential to Decrease the Absorption of Food-Derived Purines in the Human Intestine. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **35**, 670-676. <https://doi.org/10.1080/15257770.2015.1125000>
- [29] Nei, S., Matsusaki, T., Kawakubo, H., Ogawa, K., Nishiyama, K., Tsend-Ayush, C., *et al.* (2024) *Lactiplantibacillus plantarum* 06CC2 Enhanced the Expression of Intestinal Uric Acid Excretion Transporter in Mice. *Nutrients*, **16**, Article No. 3042. <https://doi.org/10.3390/nu16173042>
- [30] Just, S., Mondot, S., Ecker, J., Wegner, K., Rath, E., Gau, L., *et al.* (2018) The Gut Microbiota Drives the Impact of Bile Acids and Fat Source in Diet on Mouse Metabolism. *Microbiome*, **6**, Article No. 134. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0510-8>
- [31] 任科雨, 勇春明, 金延春, 等. 青岛地区高尿酸血症患者的肠道菌群分析[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(12): 1649-1651, 1656.
- [32] 曹统. 益生菌对高尿酸血症小鼠血清尿酸水平的影响及机制[D]: [博士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [33] Li, D., Zhang, M., Teng Zhu La, A.L., Lyu, Z., Li, X., Feng, Y., *et al.* (2023) Quercetin-Enriched *Lactobacillus aviarius* Alleviates Hyperuricemia by Hydrolase-Mediated Degradation of Purine Nucleosides. *Pharmacological Research*, **196**, Article ID: 106928. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106928>
- [34] Silva, J.C.P., Mota, M., Martins, F.O., Nogueira, C., Gonçalves, T., Carneiro, T., *et al.* (2018) Intestinal Microbial and Metabolic Profiling of Mice Fed with High-Glucose and High-Fructose Diets. *Journal of Proteome Research*, **17**, 2880-2891. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00354>
- [35] 张晨宇. 槲皮素对高尿酸血症小鼠炎症因子及肠道菌群的影响[D]: [硕士学位论文]. 开封: 河南大学, 2021.