

## 海参皂苷Holothurin A和Echinaside A对肥胖小鼠尿酸代谢的影响

巨盛楠, 徐慧静, 王玉明, 李兆杰, 薛长湖, 张恬恬

### Effects of Holothurin A and Echinaside A from Sea Cucumber on Uric Acid Metabolism in Obese Mice

JU Shengnan, XU Huijing, WANG Yuming, LI Zhaojie, XUE Changhu, and ZHANG Tiantian

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020120278>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 白藜芦醇对高脂诱导肥胖小鼠生长性能及肝脏糖脂代谢、能量代谢的影响

Effect of Resveratrol on Growth Performance, Hepatic Glycolipid Metabolism and Energy Metabolism in Mice Fed with High Fat Diet  
食品工业科技. 2018, 39(19): 302-308

#### 大豆活性肽对肥胖小鼠降脂作用的研究

Study on the Lipid-lowering Effect of Soybean Active Peptide on Obese Mice  
食品工业科技. 2021, 42(3): 310-314,319

#### 大豆不溶性膳食纤维对高脂饮食诱导小鼠肥胖的预防作用

Preventive Effect of Soybean Insoluble Dietary Fiber on High Fat Diet Induced Obesity in Mice  
食品工业科技. 2020, 41(23): 295-301,314

#### 海参皂苷Echinaside A的酶解及其产物结构鉴定与溶血毒性

Enzymatic hydrolysis of sea cucumber saponin Echinaside A and identification of its product structure and hemolytic activity  
食品工业科技. 2018, 39(10): 95-99,109

#### 两株植物乳杆菌联合抑制高脂诱导小鼠肥胖的形成

Two *Lactobacillus plantarum* Combined to Inhibit the Formation of Obesity Induced by High Fat in Mice  
食品工业科技. 2019, 40(19): 286-290

#### 翅果油对高脂饮食小鼠的降脂减肥作用

The Prevention Effect of *Elaeagnus mollis* Oil on High-fat Diet Induced Obesity in Mice  
食品工业科技. 2020, 41(5): 293-298



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

巨盛楠, 徐慧静, 王玉明, 等. 海参皂苷 Holothurin A 和 Echinaside A 对肥胖小鼠尿酸代谢的影响 [J]. 食品工业科技, 2021, 42(21): 385–391. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020120278

JU Shengnan, XU Huijing, WANG Yuming, et al. Effects of Holothurin A and Echinaside A from Sea Cucumber on Uric Acid Metabolism in Obese Mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(21): 385–391. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020120278

# 海参皂苷 Holothurin A 和 Echinaside A 对肥胖小鼠尿酸代谢的影响

巨盛楠<sup>1</sup>, 徐慧静<sup>1,2</sup>, 王玉明<sup>1,3</sup>, 李兆杰<sup>1</sup>, 薛长湖<sup>1,3</sup>, 张恬恬<sup>1,\*</sup>

(1. 中国海洋大学食品科学与工程学院, 山东青岛 266003;

2. 永嘉县市场监督管理局, 浙江温州 325100;

3. 青岛海洋科学与技术试点国家实验室, 山东青岛 266237)

**摘要:** Holothurin A (HA) 和 Echinaside A (EA) 是海参中含量较高的两种皂苷, 本研究分析了 HA 和 EA 对 db/db 肥胖小鼠血尿酸、尿酸代谢相关酶活性及肾脏尿酸代谢相关转运体 mRNA 表达的影响。将 db/db 小鼠按体重分成模型组、HA 组、EA 组, 每组 8 只, C57/BL6 小鼠为对照组, HA 组、EA 组饲料分别添加 0.07% 两种海参皂苷单体, 喂养 2 周。结果显示, 相比对照组小鼠, 模型组小鼠表现为血清尿酸水平显著升高, 海参皂苷 HA 与 EA 分别降低血尿酸 12.7% 和 18.1% ( $P < 0.05$ ), 并显著改善肾脏肾小球组织结构病理学变化。实验结果表明, 海参皂苷对 db/db 肥胖小鼠肝脏黄嘌呤氧化酶和腺苷脱氨酶的活性无显著影响 ( $P > 0.05$ ), 但显著上调肾脏尿酸代谢相关转运体 GLUT9、OAT1、OCTs、OCTNs 的 mRNA 表达水平 ( $P < 0.05$ )。海参皂苷 HA 和 EA 可能通过调控肾脏尿酸代谢相关转运体改善尿酸代谢异常, 其中 EA 改善效果优于 HA。该研究成果为膳食海参皂苷预防尿酸代谢异常提供理论依据。

**关键词:** 海参皂苷, 尿酸代谢, 嘌呤代谢, 肥胖, 小鼠

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2021)21-0385-07

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2020120278



本文网刊:

## Effects of Holothurin A and Echinaside A from Sea Cucumber on Uric Acid Metabolism in Obese Mice

JU Shengnan<sup>1</sup>, XU Huijing<sup>1,2</sup>, WANG Yuming<sup>1,3</sup>, LI Zhaojie<sup>1</sup>, XUE Changhu<sup>1,3</sup>, ZHANG Tiantian<sup>1,\*</sup>

(1. College of Food Science and Engineering, Ocean University of China, Qingdao 266003, China;

2. Yongjia Market Supervision and Administration Bureau, Wenzhou 325100, China;

3. Pilot National Laboratory for Marine Science and Technology (Qingdao), Qingdao 266237, China)

**Abstract:** Holothurin A (HA) and Echinaside A (EA) are two major saponins in sea cucumbers. In the present study, the effects of HA and EA on uric acid metabolism were evaluated by determining the level of serum uric acid, the activity of uric acid metabolism-related enzymes and the mRNA expression of renal transporters in db/db mice. The db/db mice were divided into 3 groups ( $n=8$ ), including model, HA and EA groups, according to the body weight. C57/BL6 mice was used as the control group. The mice in HA and EA groups were supplemented with 0.07% HA and EA for 2 weeks, respectively. Results showed that the mice in the model group showed a significant increase in serum uric acid levels compared with the control group. Dietary intervention with HA and EA significantly reduced the serum uric acid level by 12.7% and 18.1%, respectively ( $P < 0.05$ ), and significantly alleviated the pathological changes of renal tissue represented by glomeruli. Mechanism studies showed that no significant difference was observed in the activities of liver xanthine oxidase and adenosine deaminase among the four groups ( $P > 0.05$ ). The mRNA expression of transporters, including GLUT9, OAT1, OCTs and OCTNs, were significantly elevated after administration with HA and EA ( $P < 0.05$ ). HA and EA may alleviate

收稿日期: 2021-01-04

基金项目: 国家重点研发计划“蓝色粮仓科技创新”重点专项(2018YFD0901103); 国家自然科学基金(31571771)。

作者简介: 巨盛楠(1997-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品营养学和分子营养学, E-mail: 578882208@qq.com。

\* 通信作者: 张恬恬(1989-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 食品营养学和分子营养学, E-mail: zhangtiantian@ouc.edu.com。

hyperuricemia by regulating the mRNA expression of renal uric acid metabolism-related transporters, in which EA is better than the HA. The obtained results may provide theoretical basis for dietary sea cucumber saponins to prevent abnormal uric acid metabolism.

**Key words:** sea cucumber saponin; uric acid metabolism; purine metabolism; obesity; mice

随着膳食结构和饮食生活习惯的变化,肥胖人群的比率呈逐年上升趋势。除糖、脂代谢异常外,肥胖患者存在明显的尿酸代谢紊乱<sup>[1-3]</sup>。尿酸代谢异常通常表现为体内尿酸水平升高<sup>[4-6]</sup>,临床治疗困难,目前不能完全置治愈。因此,有必要筛选安全有效、天然来源的功能性食品成分预防肥胖引起的尿酸代谢异常。

尿酸代谢异常与肝脏尿酸合成增多及肾脏尿酸分泌减少密切相关<sup>[4]</sup>。皂苷是一类苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的糖苷。文献报道皂苷具有改善肾脏损伤的作用,但并没有深入研究皂苷对尿酸代谢的影响<sup>[7-8]</sup>。海参成分复杂,皂苷是海参的主要次级代谢产物<sup>[9]</sup>。海参皂苷结构上具有明显区别于陆地来源皂苷的硫酸酯化基团。前期研究发现海参总皂苷可显著降低高嘌呤饮食诱导的小鼠血尿酸水平<sup>[10-11]</sup>。Hollothurin A(HA)和 Echinaside A(EA)是海参总皂苷中含量较高的两种单体<sup>[12-15]</sup>。二者结构相似,均为海参烷型三萜皂苷,其母核的 20 位 C 原子上链有 6 个碳原子的侧链,但 HA 侧链上存在环氧结构<sup>[15]</sup>。目前关于 HA 与 EA 在体内调节尿酸代谢的构效关系尚未报道。

db/db 小鼠是一种自发肥胖性代谢综合征模型<sup>[16-17]</sup>,本研究比较海参皂苷单体 HA 和 EA 对 db/db 肥胖小鼠尿酸代谢的影响,为海参皂苷的开发利用提

供科学依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材料与仪器

SPF 级雄性 C57/BL6 小鼠、db/db 小鼠体重(20±2)g 南京君科生物工程有限公司;海参皂苷单体 HA 和 EA 均由中国海洋大学食品科学与人类健康实验室提供,纯度为 91%,结构如图 1 所示;尿酸、尿素氮、肌酐、黄嘌呤氧化酶、腺苷脱氨酶试剂盒 南京建成生物技术有限公司;伊红 上海试剂三厂;苏木精 上海蓝季科学发展有限公司;MMLV 逆转录酶 美国 Promega 公司;dNTP 大连宝生物工程有限公司;RNAase inhibitor 美国 Roche 公司;EvaGreen 2X qPCR MasterMix 爱必梦生物科技有限公司;Random Primer 上海生工生物工程股份有限公司;其他的生化试剂 均为国产分析纯。

Spark 10M 型酶标仪 瑞士帝肯公司;UV-2550 型分光光度计 上海元析仪器有限公司;Neofuge 23R 型台式离心机 上海力新仪器有限公司;BH-200 型光学显微镜 舜宇光学科技有限公司;H-7000 型透射电镜 日本日立公司;IQ5 型 Realtime PCR 仪 美国 Bio-Rad 公司。

### 1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及饲料配制 将雄性 db/db 小鼠按体重随机分成 3 组,分别是模型组、海参皂苷 HA 组

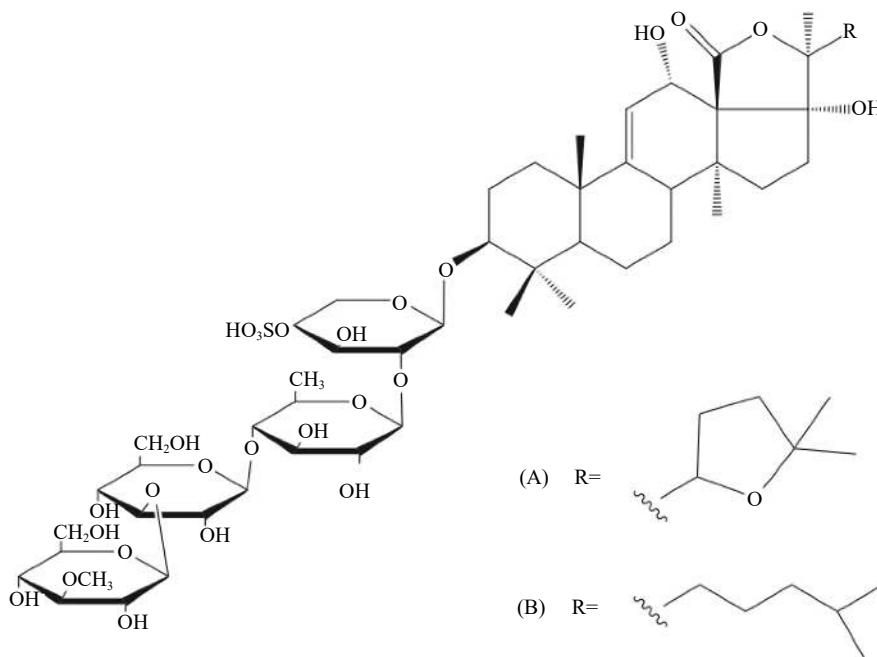


图 1 海参皂苷 Holothurin A 与 Echinaside A 结构

Fig.1 Structure of Holothurin A and Echinaside A

注: (A): Holothurin A; (B): Echinaside A。

(HA)、海参皂苷 EA 组(EA), 每组 8 只, C57/BL6 小鼠为正常对照组。动物饲料配方以 AIN-93 配方为基础并加以调整, 海参皂苷 HA 和 EA 组在模型组饲料的基础上减少玉米淀粉的添加量, 再分别添加 0.07% 的海参皂苷单体 HA 和 EA, 饲料成分如表 1 所示。

表 1 动物实验饲料的成分  
Table 1 Compositions of experimental diets

原料(g/100 g)	对照组	模型组	HA组	EA组
干酪素	20	20	20	20
玉米淀粉	30	30	29.93	29.93
蔗糖	10	30	30	30
大豆油	10	5.0	5.0	5.0
猪油	—	5.0	5.0	5.0
混合矿物质(AIN-76)	3.5	3.5	3.5	3.5
混合维生素(AIN-76)	1.0	1.0	1.0	1.0
重酒石酸胆碱	0.25	0.25	0.25	0.25
纤维素	5.0	5.0	5.0	5.0
DL-蛋氨酸	0.3	0.3	0.3	0.3
海参皂苷HA	—	—	0.07	—
海参皂苷EA	—	—	—	0.07

1.2.2 动物实验 各组小鼠在环境温度(23±2) °C、相对湿度 65%±15% 的条件下自由地进食和饮水, 适应性喂养 2 周, 每日记录其体重及摄食量。干预 2 周后称重, 眼球取血, 致死, 立即解剖并迅速地取出肝脏、肾脏, 称重后经液氮速冻保存于-80 °C 冰箱备用。解剖过程中取 2 份肾脏组织分别迅速投入 10% 中性甲醛和 4% 戊二醛溶液中固定, 用于制备切片。

1.2.3 肾脏生化指标测定 血液在室温静置 30 min 后, 离心(2000×g, 15 min)后得到血清, 按照试剂盒说明分别测定血清尿酸水平、血清肌酐水平、血清尿素氮水平。

1.2.4 肝脏酶活测定 取小鼠肝脏匀浆取上清液, 通过比色法测定肝脏黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase, XOD)和腺苷脱氨酶(Adenosine Deaminase, ADA)的活性, 按照试剂盒说明书测定。

1.2.5 肾脏切片光学显微镜观察 将 10% 中性甲醛固定的肾皮质由石蜡包埋制成 4 μm 切片, 经苏木精、伊红染色后于光学显微镜下观察和拍照。

1.2.6 肾脏切片透射电镜观察 用 4% 戊二醛溶液固定的肾皮质制备切片, 于电镜下观察肾小球的形态结构。

1.2.7 肾脏尿酸代谢相关基因 mRNA 测定

1.2.7.1 总 RNA 提取 取 0.1 g 肾脏, 采用 Trizol 法<sup>[18]</sup>, 提取组织总 RNA, 测定 260、280 nm 下吸光值 A, 计算 A<sub>260</sub> 与 A<sub>280</sub> 的比值在 1.9~2 之间以保证 RNA 的高纯度, 再通过 1.2% 琼脂糖电泳结果验证肾脏 RNA 未被降解。

1.2.7.2 RT-qPCR 检测基因表达量 取 1 μg 肾脏总 RNA, 依照逆转录试剂盒的说明书进行逆转录, 将

得到的肾脏 cDNA 稀释到合适的浓度后, 用 real-time qPCR(RT-qPCR)方法进行测定。PCR 条件为: 总反应体系为 25 μL, 各反应物的用量, 参照试剂盒(EvaGreen 2X qPCR MasterMix)说明书进行操作。目的基因产物的专一性验证通过 PCR 扩增结束后进行溶解曲线分析。目的基因 mRNA 表达量测定时以 18s mRNA 表达量作为内参, 并且将对照组设为 100%。

所使用引物序列均经过 BLAST 验证, 并由上海生工生物工程有限公司合成, 具体引物序列如下表 2 所示。

表 2 RT-qPCR 引物  
Table 2 Primers sequences used for RT-qPCR

基因	上/下游引物
18s	5'-GTTGGTGGAGCGATTTGTCTG-3' 5'-TGCTCAATCTCGGGTGGC-3'
GLUT9	5'-ACTCCTACTGCTTCTCTCGTCTT-3' 5'-GCTGATTTCTGCATGGGTTC-3'
OAT1	5'-GCTTTCCTTCCCGCACAA-3' 5'-GGTTCCTCACTCAGTCACGATG-3'
OCT1	5'-TACCAATAGCGGCATCA-3' 5'-GACAAGCGAGGGTCACATT-3'
OCT2	5'-ACAGGTTTGGGCGGAAGT-3' 5'-CCAGGCATAGTTGGGTGAA-3'
OCTN1	5'-GTTCCCTGTGGTGGTTTA-3' 5'-GTTTCATCTTTGCGGCTTTC-3'
OCTN2	5'-ATTCTACGAAGCCTCAGTTGC-3' 5'-GAGATAGTCCAAAATAGCCAC-3'

### 1.3 数据统计处理

数据重复测定三次, 取平均值, 结果用平均值±标准差示, 采用 oneway ANOVA 进行统计分析,  $P < 0.05$  表示有显著差异。

## 2 结果与分析

### 2.1 海参皂苷 HA 与 EA 对小鼠生化指标的影响

由图 2A 可知, 相比对照组小鼠, 模型组小鼠表现为血清尿酸含量显著升高( $P < 0.05$ )。与模型组比较, HA 组和 EA 组均可显著降低( $P < 0.05$ )小鼠血清尿酸水平, HA 组降低了 12.7%, EA 组降低了 18.1%, 其中 EA 组降低血尿酸水平更为显著, 而受试物组与对照组并无显著差异( $P > 0.05$ )。文献报道尿酸升高的同时肌酐及尿素氮水平也会升高<sup>[19-20]</sup>。由图 2B 可知, 模型组小鼠与对照组小鼠血清肌酐水平并没有显著差异( $P > 0.05$ )。相比对照组小鼠, 模型组小鼠尿素氮水平显著降低( $P < 0.05$ )(图 2C)。模型组血清肌酐及尿素氮的结果与文献报道不一致<sup>[19-20]</sup>, 可能是由于小鼠品系来源并非绝对严格对照。db/db 小鼠是由 C57/BL KsJ 小鼠近亲交配衍化而来, 而对照小鼠选用的是 C57/BL6 小鼠。由图 2C 可知, HA 和 EA 可显著降低模型小鼠尿素氮水平( $P < 0.05$ ), 与相关研究结果一致<sup>[10-11]</sup>。

### 2.2 海参皂苷 HA 与 EA 对肝脏黄嘌呤氧化酶(XOD)和腺苷脱氨酶(ADA)活性的影响

酶活实验结果表明(图 3), 海参皂苷 HA 与

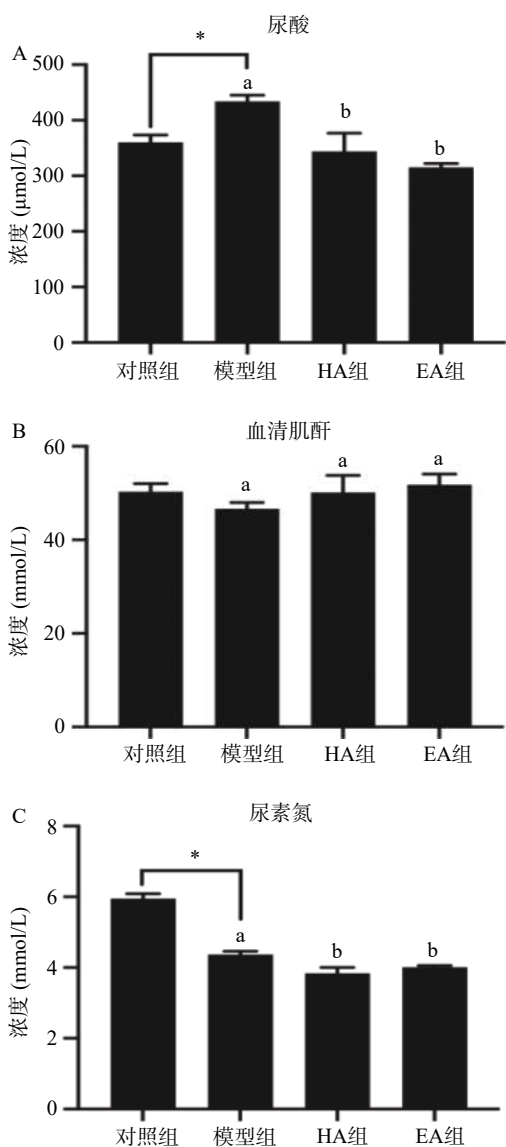


图2 海参皂苷 HA 和 EA 对血清尿酸、肌酐及尿素氮水平的影响(n=8)

Fig.2 Effects of HA and EA on serum uric acid, creatinine and blood urea nitrogen in mice(n=8)

注: \*表示模型组与对照组差异显著  $P < 0.05$ ; 不同小写字母表示差异显著  $P < 0.05$ ; 图3、图6~8同。

EA 干预 2 周对 db/db 肥胖小鼠肝脏黄嘌呤氧化酶和腺苷脱氨酶的活性均无显著影响 ( $P > 0.05$ ), 而众多研究证明 XOD 和 ADA 是尿酸合成过程的关键酶, 抑制 XOD 与 ADA 的活性可以有效降低血清尿酸水平<sup>[21-22]</sup>。前期研究发现海参中的活性成分如海参多糖、海参皂苷均可以通过抑制 XOD 及 ADA 活性降低高嘌呤饮食诱导的小鼠血尿酸水平<sup>[10-11]</sup>。

### 2.3 海参皂苷 HA 与 EA 对小鼠肾脏组织形态学的影响

2.3.1 小鼠肾脏组织光学显微镜观察结果 肾脏是尿酸排泄的重要场所之一, 人体的 2/3 尿酸经肾脏排出<sup>[23]</sup>。由图4可知, 在 400 倍的光镜下, 对照组正常小鼠肾小球边界清晰、肾小囊体积均匀(图4-A); 模型组小鼠肾小球整体体积胀大, 膜扩张, 边界模糊, 肾小囊体积明显变小, 肾小球内的毛细血管膨胀, 并与

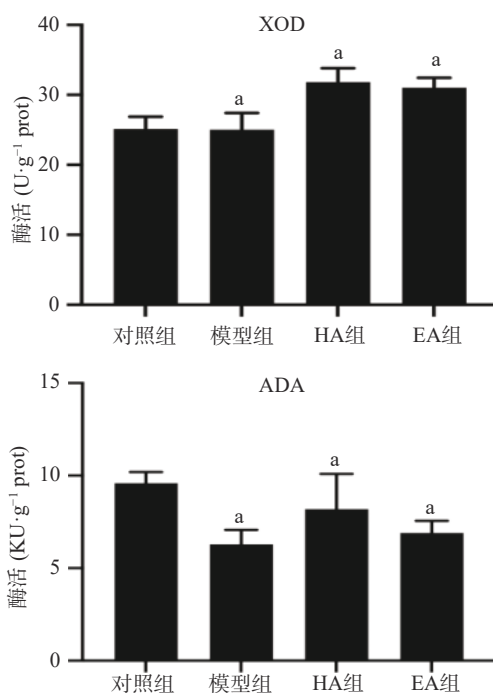


图3 海参皂苷 HA 和 EA 对肝脏 XOD 和 ADA 活性的影响(n=8)

Fig.3 Effects of HA and EA on hepatic XOD and ADA activity in mice(n=8)

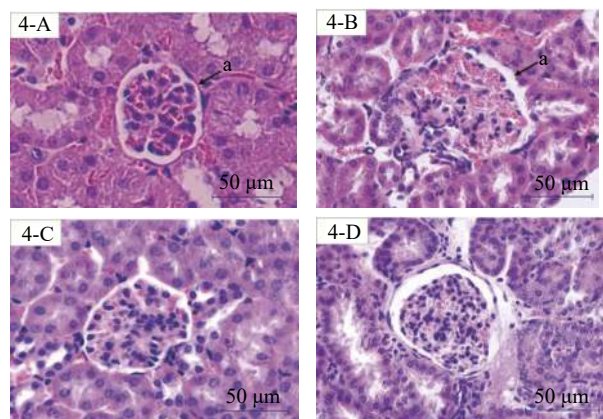


图4 HE 染色下小鼠肾脏切片光学显微镜观察(400×)

Fig.4 Optical microscope of HE staining renal cortex(400×)

注: a: 肾小囊; 4-A: 对照组; 4-B: 模型组; 4-C: HA 组; 4-D: EA 组。

肾小囊粘连(图4-B), 这与 Kosugi 等<sup>[24]</sup>的研究结果相似; HA 组与 EA 组的小鼠, 肾小球体积均一、边界清晰, HA 组与 EA 组肾小囊均一且毛细血管有所恢复(图4-C、4-D), 相较模型组病理变化得到改善, 与 Strippoli 等<sup>[25]</sup>的研究中肾脏病理改善情况一致。

2.3.2 小鼠肾脏组织电镜观察结果 在 10000 倍电镜下, 观察小鼠肾小球结构, 正常小鼠的肾小球基底膜厚度均匀, 足突分布均匀(图5-A); 模型组小鼠肾小球内皮细胞三层细微结构出现部分消失, 足突出现了融合现象, 孔窗结构模糊(图5-B)。海参皂苷 HA 和 EA 组对足突融合均有所改善, 其中 HA 组足突均匀分布, 孔窗结构有所恢复, 但足突融合情况仍存在(图5-C); EA 组孔窗结构恢复清晰, 足突融合情

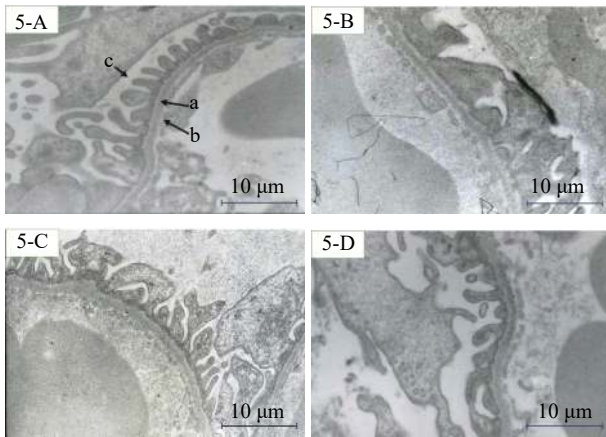


图 5 小鼠肾小球电镜观察(10000×)

Fig.5 Electron microscopic of glomerular in mice(10000×)

注: a: 基底膜; b: 窗孔结构; c: 足突; 5-A: 对照组; 5-B: 模型组; 5-C: HA 组; 5-D: EA 组。

况得到很大程度地改善(图 5-D)。电镜观察结果表明肥胖小鼠的肾小球结构,在喂食海参皂苷 HA 和 EA 后,针对足突融合现象均有不同程度的改善,且 EA 效果优于 HA。

## 2.4 海参皂苷 HA 和 EA 对肾脏尿酸代谢相关转运体 mRNA 表达的影响

2.4.1 海参皂苷 HA 和 EA 对葡萄糖转运蛋白 GLUT9 mRNA 表达的影响 由图 6 可知,与对照组比较,模型组小鼠肾脏 GLUT9 mRNA 表达略有下降,但无显著性变化( $P>0.05$ );与模型组比较,HA 与 EA 均可显著上调小鼠肾脏 GLUT9 mRNA 表达,且 EA 组与 HA 组相比更为显著( $P<0.05$ )。目前许多研究发现尿酸代谢与尿酸转运蛋白密切相关,尿酸转运相关蛋白包括尿酸重吸收相关蛋白与尿酸分泌相关蛋白<sup>[26]</sup>。其中葡萄糖转运蛋白(GLUT9)是主要的尿酸盐重吸收转运蛋白<sup>[27-28]</sup>,分布在近端肾小管,对尿酸稳态有重要作用<sup>[29]</sup>。研究发现敲除 GLUT9 基因的小鼠,体内尿酸水平明显升高<sup>[30]</sup>。此结果表明海参皂苷 HA 和 EA 在促进肾脏对尿酸的重吸收方面有显著作用,且 EA 显著优于 HA。

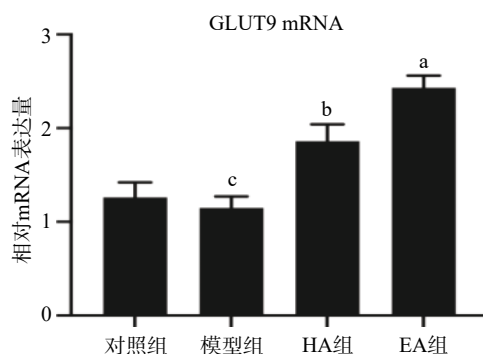


图 6 海参皂苷 HA 和 EA 对肾脏 GLUT9 mRNA 表达的影响(n=8)

Fig.6 Effects of HA and EA on kidney GLUT9 mRNA level in mice(n=8)

2.4.2 海参皂苷 HA 和 EA 对有机阴离子转运体 1 (OAT1)mRNA 表达的影响 由图 7 可知,模型组小鼠肾脏 OAT1 mRNA 表达较对照组显著降低 47.4% ( $P<0.05$ );干预海参皂苷 HA 和 EA 后,均可显著( $P<0.05$ )上调模型小鼠肾脏 OAT1 mRNA 表达,与模型组相比分别上调了 20.1% 和 127.6%,表明 EA 组在调节 OAT1 mRNA 表达方面优于 HA 组。OAT1 属于尿酸盐有机阴离子转运体(OAT)家族,是与尿酸分泌和排泄密切相关的转运体,负责转运有机阴离子<sup>[12, 31]</sup>。有研究表明,高尿酸血症大鼠模型 OAT1 蛋白表达显著下降<sup>[32]</sup>,与本文模型组小鼠结果一致。该结果表明 HA 与 EA 可以促进肾脏对尿酸的排泄,且 EA 效果显著优于 HA。

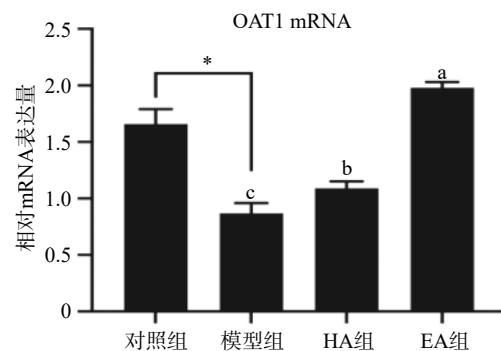


图 7 海参皂苷 HA 和 EA 对肾脏 OAT1 mRNA 表达的影响(n=8)

Fig.7 Effects of HA and EA on kidney OAT1 mRNA level in mice(n=8)

2.4.3 海参皂苷 HA 和 EA 对有机阳离子转运体(OCTs)和肉碱/有机阳离子转运体(OCTNs)mRNA 表达的影响 由图 8A、8B 可知,模型组小鼠相较对照组 OCT1、OCT2 mRNA 表达均显著性下降( $P<0.05$ ),HA 和 EA 均可显著上调模型小鼠肾脏 OCT1、OCT2 mRNA 表达( $P<0.05$ ),其中 HA 组与 EA 组无显著性差异( $P>0.05$ )。由图 8C、8D 可知,与对照组相比,模型组小鼠 OCTN1 与 OCTN2 mRNA 并无显著差异( $P>0.05$ ),EA 组可显著上调模型小鼠肾脏 OCTN1 与 OCTN2 mRNA 表达量( $P<0.05$ ),而 HA 对模型小鼠并无显著上调作用( $P>0.05$ )。有机阳离子转运体(OCT)家族与肉碱/有机阳离子转运体(OCTN)家族也是影响尿酸代谢的一个重要因素。研究表明,慢性肾功能衰竭的大鼠体内 OCT2 及 OCTN2 转运蛋白表达量下降,从而引起肾脏有机阳离子重吸收和分泌受损<sup>[33-34]</sup>。EA 可同时上调 OCTs 及 OCTNs mRNA 的表达,而 HA 仅显著上调 OCTs 的 mRNA 表达,表明 EA 可以通过调控 OCT 尿酸盐有机阳离子转运体及 OCTN 肉碱/有机阳离子转运体调节尿酸代谢。

## 3 结论

本研究对海参皂苷单体 HA 与 EA 在体内调节尿酸代谢的构效关系进行了较为系统的评价。补充海参皂苷 HA 与 EA 后,db/db 肥胖小鼠血尿酸水平

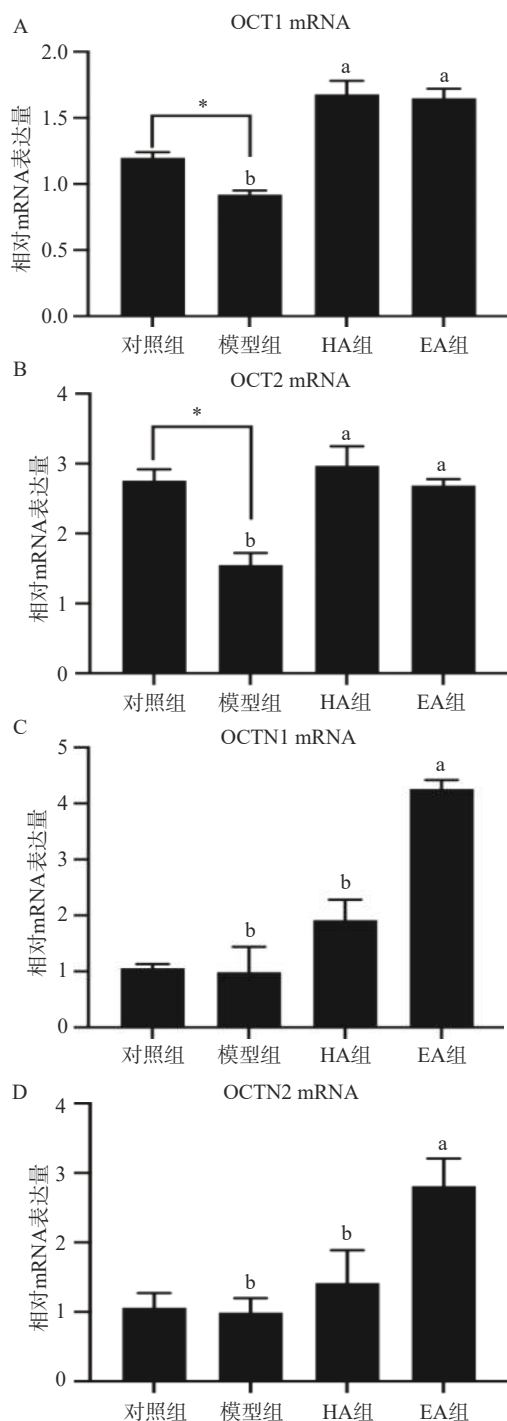


图8 海参皂苷 HA 和 EA 对肾脏 OCTs 和 OCTNs mRNA 表达的影响(n=8)

Fig.8 Effects of HA and EA on kidney OCTs and OCTNs mRNA levels in mice(n=8)

分别降低 12.7% 和 18.1%; 肾脏肾小球组织结构病理学变化有了明显改善; 海参皂苷对肥胖小鼠肝脏中 XOD 及 ADA 酶活无显著影响 ( $P>0.05$ ), 但显著上调肾脏尿酸代谢相关转运体的 mRNA 表达水平 ( $P<0.05$ )。海参皂苷单体 HA 与 EA 可能通过同时调控尿酸代谢重吸收转运体 GLUT9 与分泌相关转运体 OAT1、OCTs、OCTNs 等改善肥胖小鼠尿酸代谢异常, 并显著改善肾脏组织结构病理学变化, 其中 EA 改善效果优于 HA。由于本研究选用 db/db 肥胖

小鼠, 其具有严重的糖尿病症状, 高血糖可以通过影响肾脏的微循环来间接影响肾功能。因此, 海参皂苷直接影响尿酸代谢, 还是通过影响糖代谢进而改善尿酸代谢, 需进一步开展实验加以验证。本研究成果将为膳食海参皂苷预防尿酸代谢异常提供理论依据。

参考文献

[1] 刘英, 曾勇. 高尿酸血症与肥胖[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(1): 11-13. [Liu Y, Zeng Y. Hyperuricemia and obesity[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2016, 21(1): 11-13.]

[2] 李悦, 杨超前, 张肖, 等. 肥胖与高尿酸血症的相关研究现状[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(98): 128-129. [Li Y, Yang C Q, Zhang X, et al. Current status of research on obesity and hyperuricemia[J]. World Latest Medicine Information, 2019, 19(98): 128-129.]

[3] Xiang L, Zhang H, Wei J, et al. Metabolomics studies on db/db diabetic mice in skeletal muscle reveal effective clearance of overloaded intermediates by exercise[J]. Analytica Chimica Acta, 2017: 130-139.

[4] Ali N, Perveen R, Rahman S, et al. Prevalence of hyperuricemia and the relationship between serum uric acid and obesity: A study on Bangladeshi adults[J]. PLoS One, 2018, 13(11): 1-12.

[5] Han T, Meng X, Shan R, et al. Temporal relationship between hyperuricemia and obesity, and its association with future risk of type 2 diabetes[J]. International Journal of Obesity, 2018, 42(7): 1336-1344.

[6] Song P, Wang H, Xia W, et al. Prevalence and correlates of hyperuricemia in the middle-aged and older adults in China[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 4314.

[7] 张晓利, 胡威利, 吴银, 等. 柴胡皂苷 A 对糖尿病大鼠肾结构和功能的保护作用及机制研究[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(7): 1347-1353. [Zhang X L, Hu W L, Wu Y, et al. Protective effects of saikosaponin A on renal structure and function in rats with diabetes mellitus and its mechanism[J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 37(7): 1347-1353.]

[8] 吴江立, 安然, 常宏. 三七总皂苷对高血脂金黄地鼠脏器的影响[J]. 河北中医药学报, 2020, 35(2): 9-11. [Wu J L, An R, Chang H. Effect of panax notoginsenosidum on organs of hyperlipidemia golden hamster[J]. Journal of Hebei Traditional Chinese Medicine and Pharmacology, 2020, 35(2): 9-11.]

[9] Yao L, Lu J, Wang J, et al. Advances in biosynthesis of triterpenoid saponins in medicinal plants[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2020, 18(6): 417-424.

[10] 张灏, 徐慧静, 高旖旎, 等. 海参皂苷及多糖对小鼠高尿酸血症的影响[J]. 食品科学, 2013, 34(15): 219-222. [Zhang H, Xu H J, Gao Y N, et al. Effects of sea cucumber saponins and polysaccharides on hyperuricemia in mice[J]. Food Science, 2013, 34(15): 219-222.]

[11] 徐慧静, 张灏, 刘春花, 等. 摄食海参皂苷对小鼠高尿酸血症的影响[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(8): 1064-1067. [Xu H J, Zhang H, Liu C H, et al. The effect of dietary sea cucumber saponin on hyperuricemia in mice[J]. Chinese Pharmacological

- Bulletin, 2011, 27(8): 1064–1067.]
- [ 12 ] Zhao Y C, Xue C H, Zhang T T, et al. Saponins from sea cucumber and their biological activities[J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2018, 66(28): 7222–7237.
- [ 13 ] Li R, Zhang L Y, Li Z J, et al. Characterization and absorption kinetics of a novel multifunctional nanoliposome stabilized by sea cucumber saponins instead of cholesterol[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(2): 642–651.
- [ 14 ] Han X Q, Zhang L Y, Ding L, et al. Synergistic effect of sea cucumber saponins and EPA-enriched phospholipids on insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice[J]. *Food & Function*, 2019, 10: 3955–3964.
- [ 15 ] Song S, Zhang L, Cao J, et al. Characterization of metabolic pathways and absorption of sea cucumber saponins, hlothurin A and echinoside A, *in vitro* and *in vivo*[J]. *Journal of Food Science*, 2017, 82(8): 1961–1967.
- [ 16 ] 曾文英, 辛传伟, 余霞丽, 等. 消渴平合剂对 db/db 小鼠肾组织 P38MAPK-FN 表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2020, 27(2): 183–185. [Zeng W Y, Xin C W, Yu X L, et al. Effects of xiaokeping mixture on expressions of P38MAPK-FN in kidney of db/db mice[J]. *Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology*, 2020, 27(2): 183–185.]
- [ 17 ] Hayashino Y, Okamura S, Tsujii S, et al. Association of serum uric acid levels with the risk of development or progression of albuminuria among Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study[J]. *Acta Diabetologica*, 2016, 53(4): 599–607.
- [ 18 ] Rio D C, Ares M J, Hannon G J, et al. Purification of RNA using TRIzol (TRI reagent)[J]. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2010(6): pdb.prot5439.
- [ 19 ] Zhang Y, Jin L, Liu J, et al. Effect and mechanism of dioscin from *Dioscorea spongiosa* on uric acid excretion in animal model of hyperuricemia[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018, 214: 29–36.
- [ 20 ] 陈光亮, 武松, 那莎, 等. 葶苈皂苷对慢性高尿酸血症大鼠尿酸排泄指标的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(1): 75–80. [Chen G L, Wu S, Na S, et al. Effect of total saponin of dioscorea on uric acid excretion indicators in chronic hyperuricemia rats[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2014, 34(1): 75–80.]
- [ 21 ] Rock K L, Kataoka H, Lai J J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2013, 9(1): 13–23.
- [ 22 ] Borges F, Fernandes E, Roleira F. Progress towards the discovery of xanthine oxidase inhibitors[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2002, 9(2): 195–217.
- [ 23 ] 李丹丹, 刘佳佳, 刘军军, 等. 黄芪多糖联合二甲双胍对衰老 2 型糖尿病小鼠肾组织糖原代谢及超微结构的影响[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(4): 827–829. [Li D D, Liu J J, Liu J J, et al. Effects of astragalus polysaccharides combined with metformin on glycogen metabolism and ultrastructure of kidney tissue in aged type 2 diabetic mice[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2019, 30(4): 827–829.]
- [ 24 ] Kosugi T, Nakayama T, Heinig M, et al. Effect of lowering uric acid on renal disease in the type 2 diabetic db/db mice[J]. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 2009, 297(2): 481–488.
- [ 25 ] Strippoli G F, Di Paolo S, Cincione R, et al. Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy[J]. *Journal of Nephrology*, 2003, 16(4): 487–499.
- [ 26 ] 陆汝江, 李玲, 高丽辉. 有机阴离子转运蛋白在肾脏尿酸排泄中的作用研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2019, 46(6): 405–410. [Lu R J, Li L, Gao L H. The roles of organic anion transporters in the renal excretion of uric acid: Research advances[J]. *Journal of International Pharmaceutical Research*, 2019, 46(6): 405–410.]
- [ 27 ] Zeng J X, Xu B B, Li M, et al. Effect of *Lagotis breviflora* Maxim. extract in reducing uric acid level in hyperuricemia mice and its mechanism[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2015, 24(21): 2489–2493.
- [ 28 ] 王雨, 林志健, 聂安政, 等. 菊苣提取物对高尿酸血症大鼠肾脏葡萄糖转运体 9 表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2017(5): 958–963. [Wang Y, Lin Z J, Nie A Z, et al. Effect of Chinese herb chicory extract on expression of renal transporter Glut9 in rats with hyperuricemia[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2017(5): 958–963.]
- [ 29 ] Long W, Panwar P, Witkowska K, et al. Critical roles of two hydrophobic residues within human glucose transporter 9 (hSLC2A9) in substrate selectivity and urate transport[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2015, 290(24): 15292–15303.
- [ 30 ] Preitner F, Bonny O, Laverriere A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(36): 15501–15506.
- [ 31 ] T Yong, S Chen, Y Xie, et al. Hypouricemic effects of *Armillaria mellea* on hyperuricemic mice regulated through OAT1 and CNT2[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2018, 46(3): 1–15.
- [ 32 ] Liu N, Wang L, Yang T, et al. EGF receptor inhibition alleviates hyperuricemic nephropathy[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2015, 26(11): 2716–2729.
- [ 33 ] Hu Q H, Jiao R Q, Wang X, et al. Simiao pill ameliorates urate under excretion and renal dysfunction in hyperuricemic mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010, 128(3): 685–692.
- [ 34 ] Wang C P, Wang X, Zhang X, et al. Morin improves urate excretion and kidney function through regulation of renal organic ion transporters in hyperuricemic mice[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2010, 13(3): 411–427.