DOI:10.12441/spyswjs.20240930001 [文章编号] 1673-1689(2025)12-0082-13

百合-车前草复合固体饮料抗高尿酸血症的体内作用机制研究

李 峰[1] 黄佳伟[2,3] 郭晓文[2,3] 姜璐璐[1] 赵红岩[1] 李 强[1] 孙晨翔[1]
冯书营[1,2,3] 王茜茜[1,2,3*]

(1. 中原食品实验室,河南 漯河 462300; 2. 河南中医药大学医学院,河南 郑州 450046; 3. 河南省中医药特医食品工程研究中心,河南 郑州 450046)

摘要:【目的】探讨百合-车前草复合固体饮料对高尿酸血症的缓解作用及其潜在机制。**【方法】**采用网络药理学筛选活性成分、作用靶点及相关通路,基于蛋白-蛋白相互作用(PPI)网络筛选关键靶蛋白并进行分子对接,最后通过动物试验验证百合-车前草复合固体饮料对血清尿酸水平、肾功能指标及尿酸生成相关酶活性和肾脏尿酸转运体水平的影响。**【结果】**网络药理学分析结果表明,百合和车前草中共有9种活性成分,与高尿酸血症的交集靶点共计61个,其中有13个靶点与高尿酸血症的治疗密切相关,主要涉及NF-κB、PI3K-Akt等信号通路。将蛋白-蛋白相互作用网络筛选得到的连接度排名前4的靶蛋白与9个活性成分进行分子对接,其对接能均小于-5.0 kJ/mol,表明对接良好,提示其具有降尿酸潜力。动物试验结果表明,与模型组相比,百合-车前草复合固体饮料干预后可使尿酸浓度下降30.46%,并能明显降低肌酐和尿素氮水平,同时还降低了小鼠肾脏黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase,XOD)和腺苷脱氨酶(adenosine deaminase,ADA)的酶活力,降低了肾脏尿酸转运体1(urate transporter 1,URAT1)水平,提高了肾脏有机阴离子转运体1(organic anion transporter 1,OAT1)和ATP结合转运蛋白G超家族成员2(ATP-binding cassette sub-family G member 2,ABCG2)水平。**【结论】**百合-车前草复合固体饮料可通过"多成分-多靶点-多通路"协同调控,降低尿酸水平并改善肾功能相关指标,该研究可为降尿酸功能饮料的研发提供理论依据。

关键词:高尿酸血症;百合;车前草;网络药理学;分子对接;动物试验

Therapeutic Mechanisms of a *Lilium brownii-Plantago asiatica* L. Compound Solid Beverage Against Hyperuricemia

LI Feng[1] *HUANG Jiawei*[2,3] *GUO Xiaowen*[2,3] *JIANG Lulu*[1] *ZHAO Hongyan*[1] *LI Qiang*[1]
SUN Chenxiang[1] *FENG Shuying*[1,2,3] *WANG Qianqian*[1,2,3*]

(1. Food Laboratory of Zhongyuan, Luohe 462300, China; 2. School of Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Henan Engineering Research Center for Chinese Medicine Foods for Special Medical Purpose, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: [**Objective**] This study aims to investigate the ameliorative effects of a *Lilium brownii-Plantago asiatica* L. compound solid beverage on hyperuricemia and to elucidate its potential mechanisms. [**Method**] Network pharmacology was employed to screen the active constituents, potential targets, and related pathways. Key targets

基金项目:河南省重大科技专项项目(241112110700);河南省自然科学基金青年基金项目(242300420498);河南省科技攻关项目(252102311277)。

通信作者:王茜茜(1990—),女,博士,讲师,主要从事中药益生菌发酵及食药同源新资源挖掘与应用研究。E-mail:wangqianqian@hactcm.edu.cn

收稿日期:2024-09-30 **修回日期:**2024-12-02

were identified based on a protein-protein interaction (PPI) network. Molecular docking was conducted between the key proteins and active constituents. An animal experiment was performed to validate the effects of the compound solid beverage on serum uric acid levels, renal function indices, activities of uric acid-producing enzymes, and the levels of renal urate transporters. [**Result**] Network pharmacology analysis indicated that *Lilium brownii* and *Plantago asiatica* L. contain a total of 9 active constituents and had 61 common targets with hyperuricemia, among which 13 targets were closely related to the treatment of hyperuricemia, mainly involving the NF-κB and PI3K-Akt signaling pathways. Molecular docking between the top 4 connectivity degree-ranked target proteins identified from the protein-protein interaction network and the 9 active constituents showed binding energy below −5.0 kJ/mol, indicating favorable interactions and suggesting uric acid-lowering potential. The animal experiment showed that compared with the model group, the *Lilium brownii-Plantago asiatica* L. compound solid beverage reduced the serum uric acid concentration by 30.46% and lowered serum creatinine and blood urea nitrogen levels (P<0.05). In addition, the beverage also decreased renal xanthine oxidase (XOD) and adenosine deaminase (ADA) enzyme activities, downregulated the urate transporter 1 (URAT1) level, and upregulated organic anion transporter 1 (OAT1) and ATP-binding cassette sub-family G member 2 (ABCG2) levels in the renal tissue. [**Conclusion**] The *Lilium brownii-Plantago asiatica* L. compound solid beverage may lower uric acid levels and improve renal function-related indices through a multi-constituent, multi-target, and multi-pathway synergistic mechanism. The findings provide a theoretical basis for the development of uric acid-lowering functional beverages.

Keywords: hyperuricemia; *Lilium brownii*; *Plantago asiatica* L.; network pharmacology; molecular docking; animal experiment

高尿酸血症是一种由嘌呤代谢紊乱引发的代谢性内分泌疾病，其特征是血液中尿酸水平异常升高[1]。高尿酸血症可能引发多种疾病，如痛风、糖尿病、心血管疾病等[2]。近年来高尿酸血症的患病率迅速上升，逐渐发展为威胁人类健康的第二大代谢性疾病。调查研究表明，高尿酸血症在美国和日本的发病率分别高达20%和20%~25%，中国的高尿酸血症发病率也达到了13.3%[3-5]。

目前，临床上用于治疗高尿酸血症的药物主要有2种，分别为别嘌呤醇和苯溴马隆，但这2种药物在有效性和安全性上仍存在缺陷。别嘌呤醇是黄嘌呤氧化酶（xanthine oxidase，XOD）的竞争性抑制剂，通过抑制XOD可以减少尿酸的生成，进而降低血液中的尿酸水平。别嘌呤醇在临床用药中容易导致过敏反应，尤其是严重的皮肤不良反应[6]。苯溴马隆是一种促尿酸排泄类药物，通过抑制肾小管对尿酸的重吸收，帮助尿酸快速排出，从而有效降低体内的尿酸水平[7]，但是，苯溴马隆具有严重的肝毒性，长期用药患者应定期检查肝功能[8]。所以寻找更加安全有效的替代治疗方式已迫在眉睫。药食同源中药作为天然活性物质来源，具有毒副作用小、药物依赖性低等显著优势。

百合最早记载于《神农本草经》，并被国家卫生健康委员会列为首批公布的药食同源中药材之一[9]。百合中的主要药理活性成分为酚酸类、甾体皂苷类、多糖类[10]。百合科植物曾被报道具有较强的抗高尿酸作用，它通过增强尿酸的排泄，在高尿酸血症小鼠模型中能有效降低血清尿酸水平[11]。车前草作为可用于保健食品的中药，含有黄酮类、环烯醚萜类、苯乙醇苷类、甾醇类及三萜等多种活性成分，具有抗菌、抗炎、抗氧化以及利尿等多种功能活性[12-13]。有研究表明，车前草提取物中的大车前苷是降尿酸的有效活性成分之一[14]。此外，车前草可以通过抑制XOD和腺苷脱氨酶（adenosine deaminase，ADA）的酶活力，减少尿酸的合成，改善高尿酸血症[15]。然而，目前联合使用百合和车前草用于高尿酸血症的防治尚缺乏全面系统的研究。

网络药理学是一种基于生物信息学和系统生物学的药物研究方法，为药物研究提供了新的视角和方法[16]。网络药理学与分子对接技术相结合，为药物筛选和复杂疾病的机制探索提供了新思路，解决了“食药两用”天然植物的功效运用在传统研究中的成分、靶点以及途径相对单一的问

题[17-18]。网络药理学研究表明，百合科植物对高尿酸血症有潜在的治疗作用，其主要活性成分为皂苷和黄酮类化合物[19]。随着现代分析技术的发展，多种车前草活性成分被鉴定出，但其潜在的有效成分和药理机制有待深入研究[20]。

本研究利用网络药理学多层次分析了百合和车前草的活性成分，及其作用于高尿酸血症的关键靶点、生物学功能和信号通路，并用分子对接技术进行验证。同时，通过建立氧嗪酸钾和次黄嘌呤诱导的高尿酸血症小鼠模型，探讨了百合-车前草复合固体饮料治疗高尿酸血症的作用效果及机制，以期将百合和车前草联合应用于保健食品以及高尿酸血症的临床治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

百合、车前草：河南张仲景大药房股份有限公司；次黄嘌呤和氧嗪酸钾：上海阿拉丁生化科技股份有限公司；苯溴马隆：常州康普药业有限公司；别嘌呤醇：广州白云山医药集团股份有限公司；羧甲基纤维素钠：北京索莱宝科技有限公司；尿酸、肌酐、尿素氮检测试剂盒：南京建成科技有限公司；小鼠 OAT1、URAT1、ABCG2 ELISA 试剂盒：上海酶联生物科技有限公司。

1.2 仪器与设备

多功能酶标仪：1550 型，美国赛默飞世尔科技公司；高速冷冻离心机：5810R 型，德国 Eppendorf 公司；循环水式多用真空泵：SHZ-D（Ⅲ）型，杭州振和科学仪器有限公司；旋转蒸发器：RE-500 型，西安仪贝尔仪器设备有限公司；真空冷冻干燥机：CTFD-12S 型，青岛永合创信电子科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 百合和车前草活性成分及作用靶点分析

在中药系统药理学数据库和分析平台输入百合、车前草，根据筛选条件生物利用度≥30%、药物相似性≥0.18[21]，对百合和车前草中的活性成分进行筛选。将获得的活性成分信息输入到 PubChem 数据库中，获取活性成分的 SMILES 号，利用 SwissADME 数据库获得活性成分在药物治疗方面的潜在价值。使用 Swiss Target Prediction 数据库预测百合和车前草活性成分的相关作用靶点，筛选条件为 Homo sapien>0.1、Probability>0.1，再通过 UniProt 数据库筛选，得到百合和车前草的作用靶点。

1.3.2 交集靶点库的建立

在 OMIM 和 GeneCard 数据库中，以“hyperuricemia”为检索词，获得高尿酸血症靶点信息，对结果进行去重后，通过在线工具 Venny 2.1 绘制韦恩图，得到交集靶点库。

1.3.3 百合和车前草活性成分与高尿酸血症靶点网络的构建

使用 Cytoscape 3.10.2 软件对交集靶点进行可视化分析，靶点网络中的节点和边表示百合和车前草活性成分和高尿酸血症靶点之间的关系，通过连接度筛选核心活性成分。

1.3.4 蛋白-蛋白相互作用网络（PPI）分析

将交集靶点导入 String 数据库，获得 PPI 关系，应用 Cytoscape 3.10.2 软件对结果进行分析，通过参数连接度、介度和紧密度筛选关键靶蛋白。

1.3.5 百合和车前草交集靶点的 GO 和 KEGG 分析

在 DAVID 平台进行基因本体（Gene Ontology，GO）功能和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）通路富集分析，利用微生信在线生物信息学分析、可视化云平台绘图，以进行通路可视化分析。

1.3.6 构建活性成分-交集靶点-信号通路网络

利用百合和车前草活性成分与高尿酸血症的交集靶点，得到干预高尿酸血症的信号通路，将其导入 Cytoscape 3.10.2 软件，构建百合和车前草活性成分-交集靶点-信号通路网络。

1.3.7 分子对接验证

根据 PPI 网络分析筛选获取关键靶点，接着使用软件 AutoDock 将百合和车前草的所有活性成分分别与其进行分子对接，获取最低结合能，并通过 PyMOL 软件对分子对接结果进行可视化分析[22]。

1.3.8 百合-车前草复合固体饮料的制备

将百合、车前草按质量比 1∶1 混合，按料液比 1 g∶20 mL 加入蒸馏水，浸泡 2 h，然后用热浸法提取 2 h。上述步骤重复 2 次，将所得溶液混合均匀，旋转蒸发浓缩，离心取上清液，真空冷冻干燥，粉碎，加入质量分数 5% 木糖醇进行调味，得到百合-车前草复合固体饮料，于-20 ℃避光密封保存。

1.3.9 高尿酸血症小鼠模型的构建

KM 小鼠：雄性，7 周龄，体质量（30±2）g，购自

北京华阜康生物科技股份有限公司，许可证号：SCXK（京）2024-0003。试验前，小鼠适应1周，饲养在温度为（25±2）℃、湿度为（55±10）%、12 h/12 h光/暗循环的房间中。所有动物试验操作均符合河南中医药大学实验动物中心的动物伦理标准（批准文号：IACUC-202407021）。

小鼠根据体质量随机分为5组（n=8）：对照组、模型组、别嘌呤醇组、苯溴马隆组、百合-车前草组。根据文献[23]的方法并稍加修改，将氧嗪酸钾和次黄嘌呤溶于含0.5 g/dL羧甲基纤维素钠的生理盐水中，除对照组外，通过腹腔注射300 mg/kg氧嗪酸钾至小鼠体内，灌胃500 mg/kg次黄嘌呤，连续造模28 d，诱导高尿酸血症模型。造模1 h后，灌胃药物干预：给予对照组以及模型组含0.5 g/dL羧甲基纤维素钠的生理盐水；给予别嘌呤醇组小鼠35 mg/kg别嘌呤醇，作为阳性对照之一；给予苯溴马隆组小鼠10 mg/kg苯溴马隆，作为另一阳性对照。基于作者所在实验室前期研究，给予百合-车前草组小鼠1.2 g/kg百合-车前草复合固体饮料。第28天，小鼠灌胃药物干预1 h后，用质量分数3%的戊巴比妥钠麻醉，然后采集血液和组织。

1.3.10　生化分析

将血液于4 ℃、3 000 r/min离心15 min，获得血清。血清中尿酸、肌酐、尿素氮浓度及ADA和XOD酶活力按照试剂盒说明书进行测定。

1.3.11　ELISA分析

用酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒测定肾脏中URAT1、OAT1和ABCG2的水平。

1.4　数据统计分析

动物试验验证结果以平均值±标准差表示，采用IBM SPSS Statistics 22对数据进行统计分析，3组及以上数据的比较使用单因素方差分析的Duncan检验，2组数据比较采用独立样本t检验。P<0.05代表数据之间具有统计学差异。用GraphPad Prism 8.0绘图。

2　结果与讨论

2.1　网络药理学分析

2.1.1　筛选出的百合和车前草活性成分及对应靶点

通过TCMSP数据库和SwissADME类药性五原则进行筛选，百合和车前草的活性成分一共有9个，其中活性成分来自百合的编号分别为B1、B2、B3、B4、B5，来自车前草的编号分别为C1、C2、C3、C4，见表1。来自百合的这5个活性成分与使用土茯苓-百合治疗痛风的网络药理学分析得到的结果是一致的[24]。使用Swiss Target Prediction数据库查询百合和车前草中9种活性成分的潜在作用靶点，并用UniProt数据库对靶标进行匹配，最终获得百合和车前草活性成分的作用靶点共357个。

2.1.2　高尿酸血症相关靶点及交集靶点库结果

结合OMIM数据库和GeneCard数据库获取高尿酸血症相关作用靶点，整理后共获得868个疾病靶点，其中与百合和车前草的交集靶点共61个，见图1。

2.1.3　百合和车前草活性成分与高尿酸血症靶点网络的构建结果

如图2所示，将交集靶点导入Cytoscape 3.10.2软件，构建百合和车前草活性成分干预高尿酸血症的活

表1　百合和车前草的活性成分

Table 1　Active constituents of *Lilium brownii* and *Plantago asiatica* L.

来源	活性成分编号	化合物名称	生物利用度/%	药物相似性指数
百合	B1	异海松酸	36.20	0.28
	B2	3-去甲基秋水仙碱	39.34	0.57
	B3	26-*O*-*β*-*D*-吡喃葡萄糖苷-3*β*，26-二羟基胆甾烯-16，22-二氧代-3-*O*-*α*-*L*-吡喃鼠李糖苷-（1→2）-*β*-D-吡喃葡萄糖苷	32.43	0.80
	B4	26-*O*-*β*-*D*-吡喃葡萄糖苷-3*β*，26-二羟基-5-胆甾烯-16，22-二氧代-3-*O*-*α*-*L*-吡喃鼠李糖苷-（1→2）-*β*-*D*-吡喃葡萄糖苷	35.11	0.81
	B5	26-*O*-*β*-*D*-吡喃葡萄糖苷-3*β*，26-二羟基胆甾烯-16，22-二氧代-3-*O*-*α*-*L*-吡喃鼠李糖苷-（1→2）-*β*-*D*-吡喃葡萄糖苷	32.43	0.80
车前草	C1	二甲基黄酮	30.97	0.27
	C2	黄芩素	33.52	0.21
	C3	6-羟基-木犀草素	46.93	0.28
	C4	木犀草素	36.16	0.25

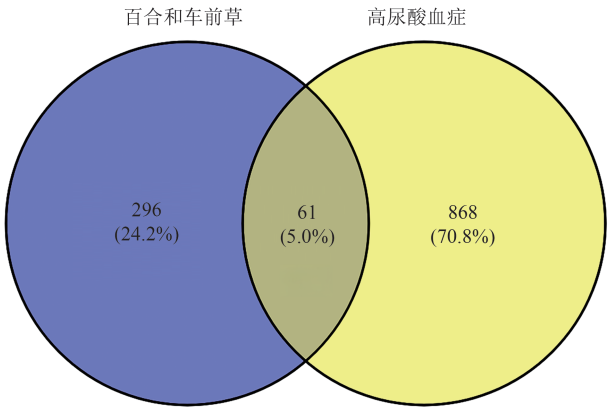


图 1　百合和车前草活性成分与高尿酸血症相关靶点韦恩图

Fig. 1　Venn diagram of targets shared by the active constituents of *Lilium brownii* and *Plantago asiatica* L. and hyperuricemia

性成分-交集靶点-高尿酸血症相互作用网络。该网络共涉及72个节点、241条边。72个节点中包含百合和车前草的9个潜在活性成分节点，以及61个相关作用靶点节点。该网络的平均连接度为5.886，平均介度为31.136，平均紧密度为0.007。根据≥平均连接度筛选排名前6的活性成分，得到C2（连接度：27.000）、C1（连接度：25.000）、C3（连接度：24.000）、C4（连接度：21.000）、B1（连接度：20.000）以及B4（连接度：20.000），这些即为百合和车前草的核心活性成分。

2.1.4　PPI网络构建

通过将61个交集靶点导入String数据库构建PPI网络图，见图3。使用Cytoscape 3.10.2软件对其进行进一步分析，结果发现该网络共有60个节点、408条边。其网络连接度阈值为13.600，介度阈值为54.867，紧密度阈值为0.009，将连接度、介度以及紧密度均大于等于相应阈值的靶点作为关键作用靶点，共筛选出13个关键靶蛋白，分别为TNF、ESR1、PPARG、TP53、PTGS2、XDH、ABCG2、SIRT1、PARP1、ICAM1、MAPK1、HMGCR以及REN。

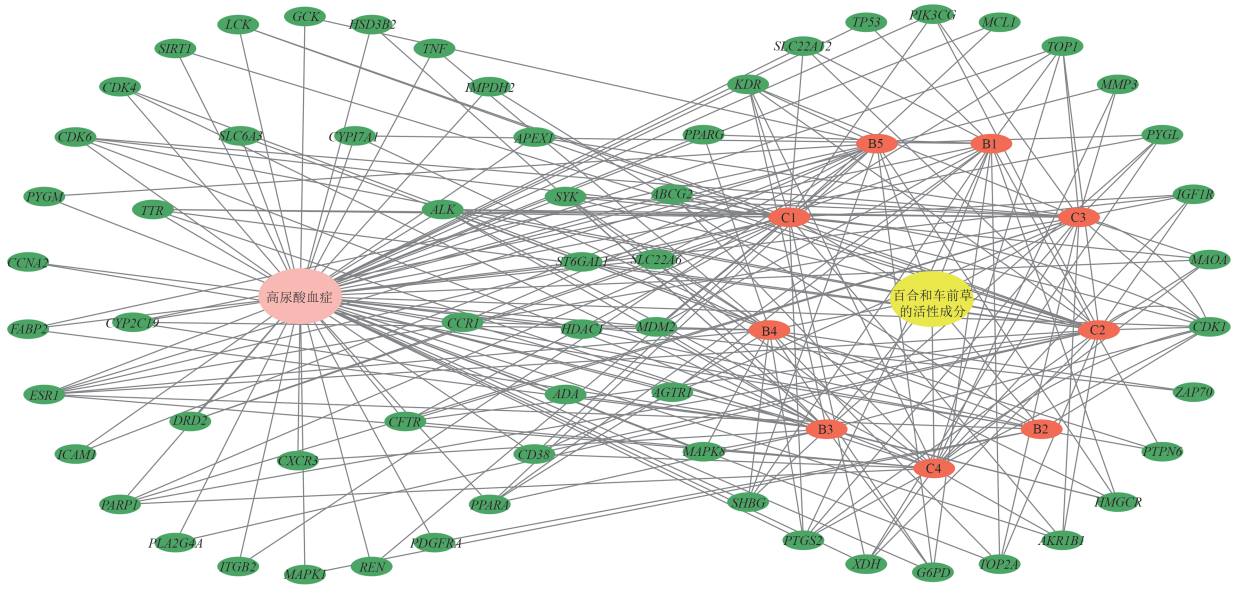


图 2　百合和车前草干预高尿酸血症的活性成分-交集靶点-高尿酸血症相互作用网络

Fig. 2　Active constituent-common target-hyperuricemia interaction network of intervention in hyperuricemia by *Lilium brownii* and *Plantago asiatica* L.

2.1.5　GO与KEGG分析

为了阐明百合和车前草在干预高尿酸血症基因功能及信号通路中的作用，使用DAVID数据库对百合和车前草干预高尿酸血症的61个交集靶点进行GO分析。共得到356条GO条目，其中涉及生物过程（biological process，BP）、细胞组成（cellular component，CC）、分子功能（molecular function，MF）的GO条目分别有252、32、72条。选取BP、CC和MF中排名前10的富集条目（P<0.01），将结果可视化。如图4（a）所示，GO分析结果表明，BP涉及对异型生物质刺激的反应（response to xenobiotic stimulus）、凋亡过程的负调控（negative regulation of

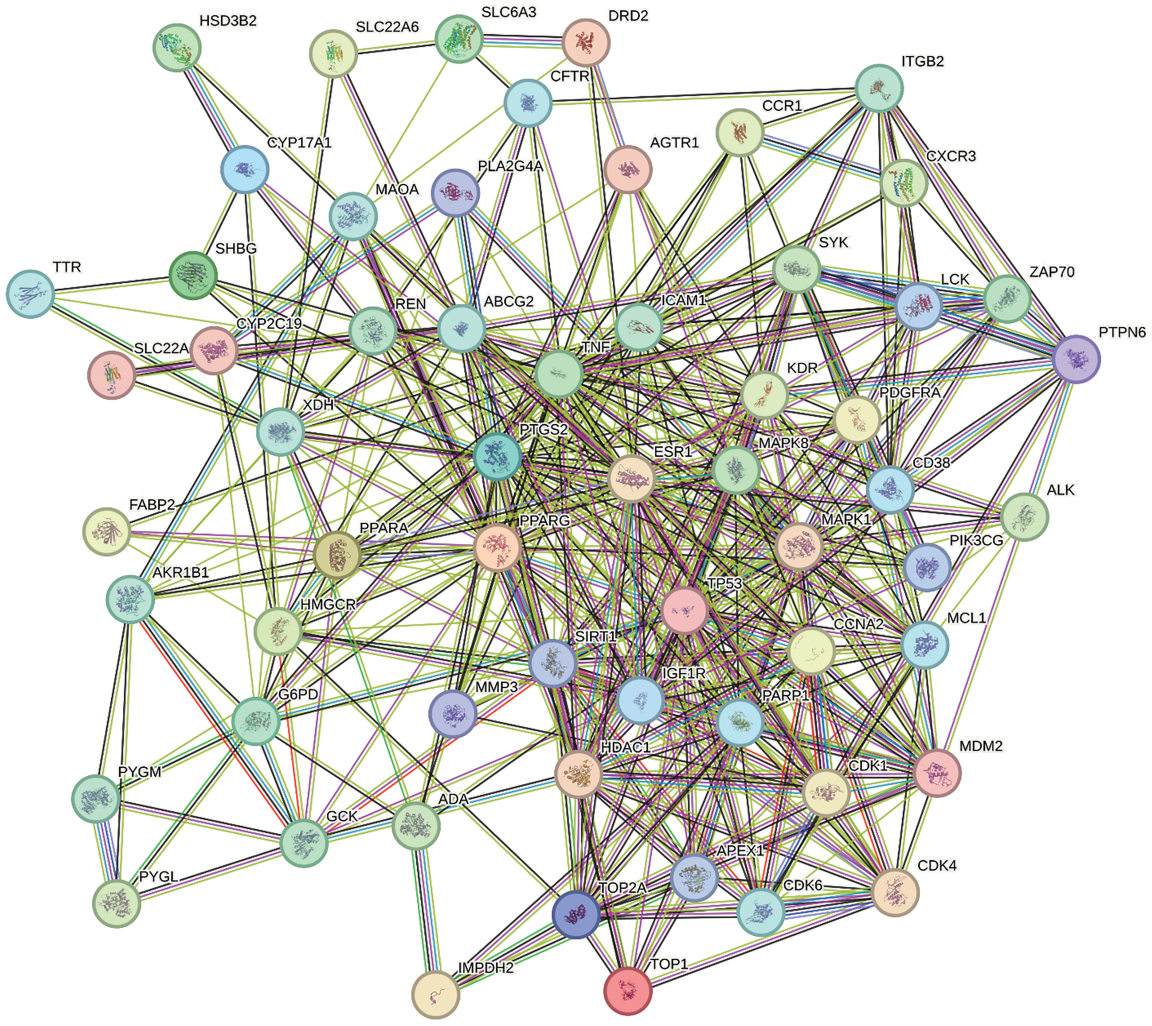


图 3　交集靶点的 PPI 网络图

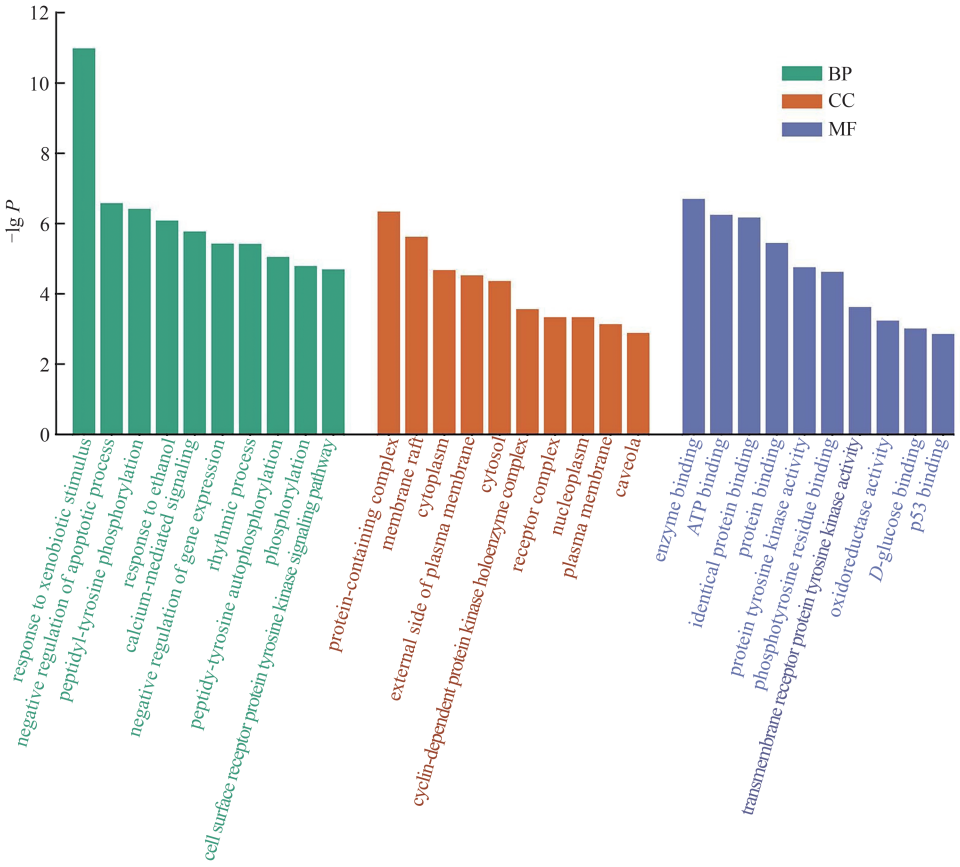
Fig. 3　PPI network of common targets

apoptotic process）以及肽酰酪氨酸磷酸化（peptidyl-tyrosine phosphorylation）等；CC 涉及含蛋白质复合体（protein-containing complex）、膜筏（membrane raft）以及细胞质（cytoplasm）等；MF 涉及酶结合（enzyme binding）、ATP 结合（ATP binding）以及同一蛋白质结合（identical protein binding）等。

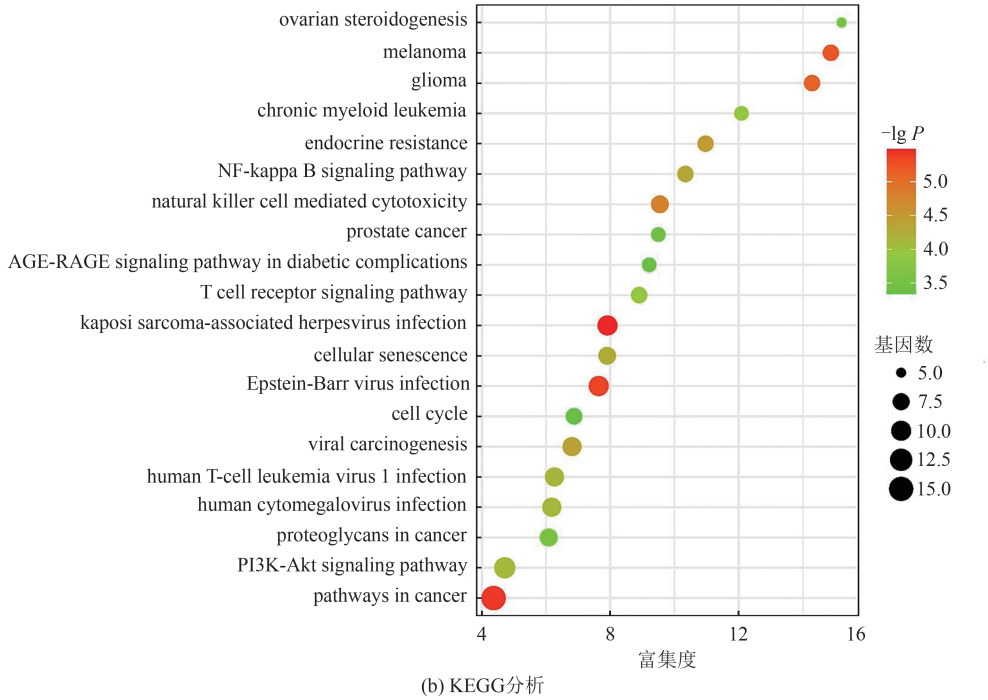
使用 DAVID 数据库对 61 个交集靶点进行 KEGG 信号通路分析，共富集到 101 条信号通路，根据 *P* 值获取排名前 20 的信号通路。如图 4（b）所示，其信号通路主要涉及 NF-κB（NF-kappa B signaling pathway）、PI3K-Akt（PI3K-Akt signaling pathway）以及糖尿病并发症中的 AGE-RAGE（AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications）等。其中，NF-κB 信号通路是炎症反应的重要调控轴，抑制该通路可减轻炎症因子的释放与组织损伤，从而保护肾脏免受损害；PI3K-Akt 信号通路参与细胞代谢与转运蛋白表达调控，抑制该通路中可下调尿酸转运相关蛋白质 GLUT9 的表达，减少尿酸重吸收，进而缓解高尿酸血症[25]。

2.1.6　活性成分-交集靶点-信号通路网络构建结果

将根据 *P* 值筛选出的前 20 条 KEGG 信号通路与 61 个交集靶点导入 Cytoscape 3.10.2 软件进行分析，构建活性成分-交集靶点-信号通路网络。由图 5 可知，百合和车前草的 9 个活性成分对应的 61 个交集靶点与高尿酸血症密不可分，说明百合和车前草可能通过多种活性成分以及多条信号通路干预高尿酸血症。



(a) GO分析



(b) KEGG分析

图 4　百合和车前草干预高尿酸血症交集靶点的富集分析

Fig. 4　Enrichment analysis of common targets in the intervention of *Lilium brownii* and *Plantago asiatica* L. in hyperuricemia

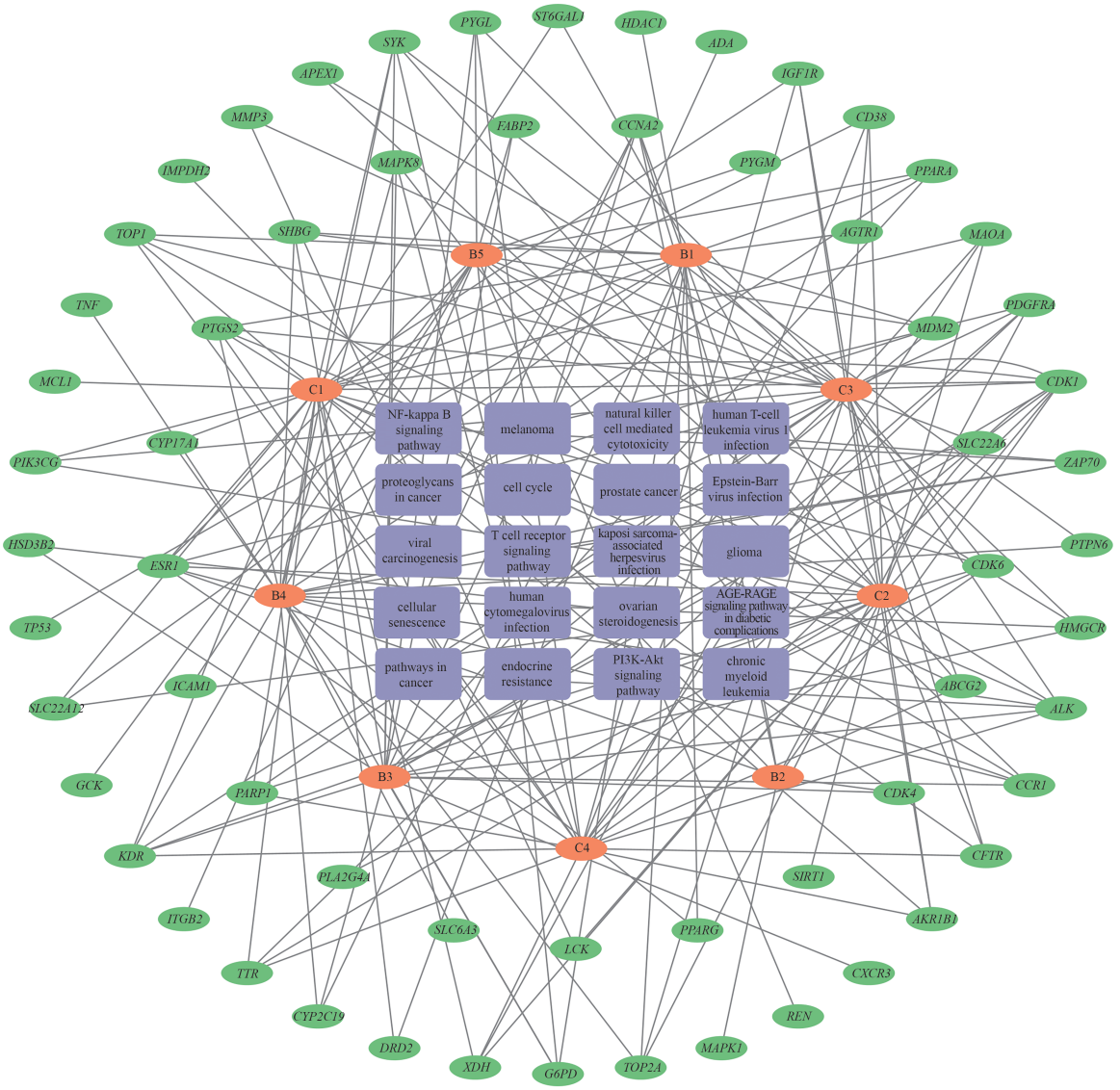


图 5　活性成分-交集靶点-信号通路网络

Fig. 5　Active constituent-common target-pathway network

2.2　分子对接验证结果

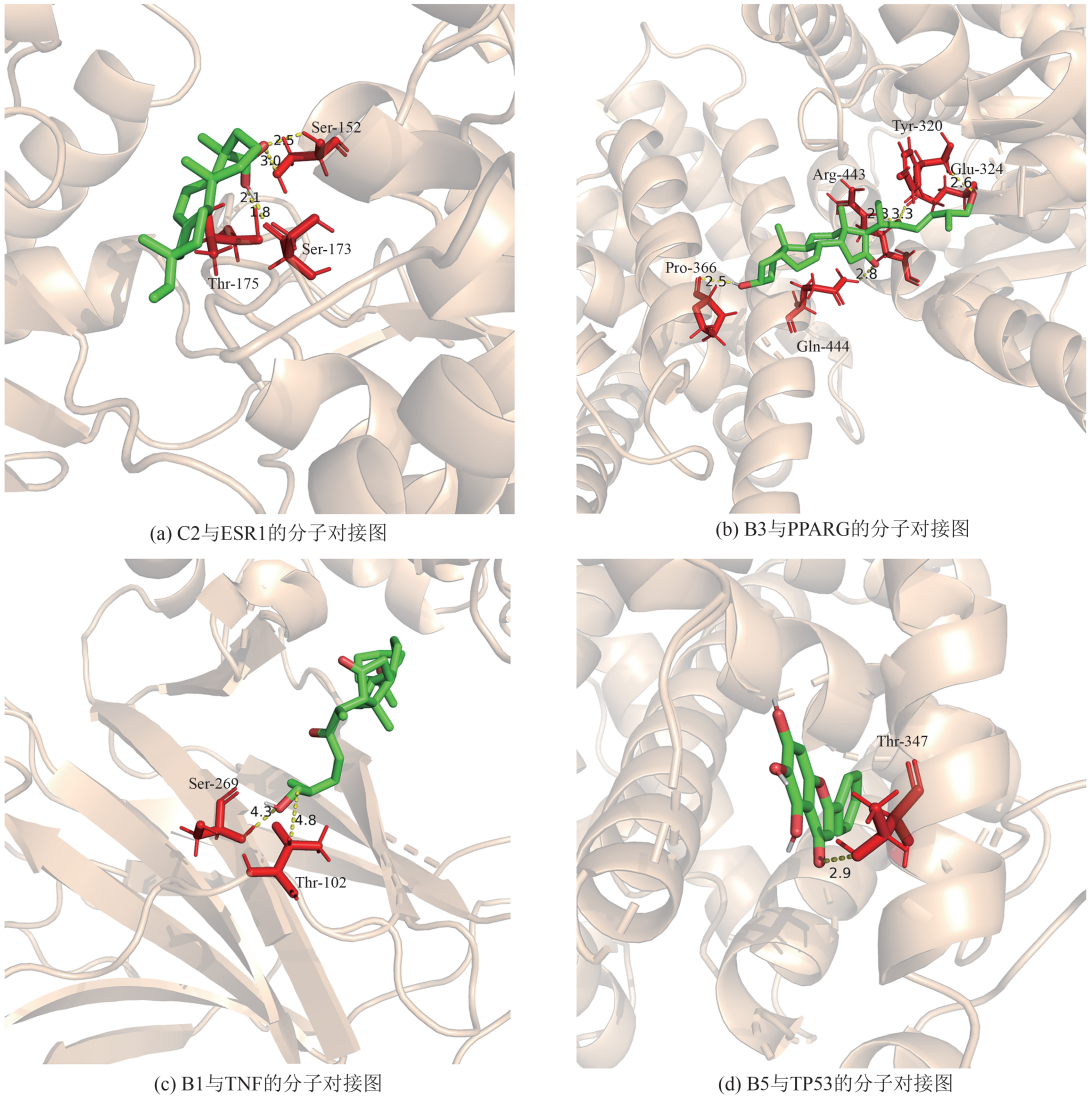
通过PPI分析结果进行筛选，一共得到13个关键靶蛋白，其中连接度排名前4的分别为ESR1（PDB ID：4q50）、PPARG（PDB ID：8zfo）、TNF（PDB ID：6n4x）、TP53（PDB ID：6rz3）。将它们与百合和车前草的9种潜在活性成分进行分子对接，验证网络药理学分析的可靠性，以别嘌呤醇和苯溴马隆作为对照。结合能<-5.0 kJ/mol代表活性成分与靶蛋白的对接效果良好[26]。如表2所示，百合和车前草的9个活性成分与关键靶蛋白的结合能均<-5.0 kJ/mol，且均优于别嘌呤醇，部分活性成分优于苯溴马隆。关键靶蛋白中，ESR1与C2、PPARG与B3、TNF与B1、TP53与B5的对接效果最好。

表2　百合和车前草活性成分与关键靶蛋白的分子对接结合能

Table 2　Molecular docking binding energy between active constituents of *Lilium brownii* and *Plantago asiatica* L. and key target proteins　　单位：kJ/mol

活性成分	活性成分与关键靶蛋白的分子对接结合能			
	ESR1	PPARG	TNF	TP53
B1	-7.2	-7.7	-8.0	-7.5
B2	-7.1	-7.7	-7.4	-6.8
B3	-6.4	-8.5	-7.7	-7.6
B4	-7.7	-6.7	-6.9	-7.4
B5	-7.2	-7.1	-6.5	-8.9
C1	-7.0	-7.3	-7.0	-7.5
C2	-7.9	-8.0	-7.2	-7.1
C3	-7.2	-7.5	-7.3	-6.9
C4	-7.0	-8.0	-7.9	-7.6
别嘌呤醇	-5.3	-5.3	-5.2	-5.0
苯溴马隆	-6.7	-7.0	-7.7	-6.7

通过 PyMOL 软件将 C2 与 ESR1、B3 与 PPARG、B1 与 TNF、B5 与 TP53 的分子对接结果进行可视化，见图 6。C2 与 ESR1 的 Ser-152、Ser-173 和 Thr-175 位置形成了氢键；B3 与 PPARG 的 Tyr-320、Glu-324、Arg-443、Gln-444 和 Pro-366 位置形成了氢键；B1 与 TNF 的 Ser-269 和 Thr-102 位置形成了氢键；B5 和 TP53 的 Thr-347 位置形成了氢键。结果表明，百合和车前草的活性成分与高尿酸血症的部分关键靶点有较强的亲和能力。



(a) C2与ESR1的分子对接图　(b) B3与PPARG的分子对接图

(c) B1与TNF的分子对接图　(d) B5与TP53的分子对接图

图 6　百合和车前草活性成分与部分关键靶蛋白的分子对接结果

Fig. 6　Molecular docking results of active constituents in *Lilium brownii* and *Plantago asiatica* L. with partial key target proteins

2.3　动物试验验证

2.3.1　小鼠血清中尿酸、肌酐和尿素氮水平

各组小鼠血清中尿酸、肌酐和尿素氮浓度见表 3。模型组小鼠血清中，尿酸浓度为（250.98±35.65）μmol/L，显著高于对照组的（92.78±9.80）μmol/L（$P<0.05$），表明氧嗪酸钾和次黄嘌呤诱导的高尿酸血症小鼠模型构建成功。百合-车前草组小鼠血清中尿酸浓度较模型组下降了 30.46%，但高于 2 个阳性对照组。血清中肌酐及尿素氮水平是评估肾脏过滤性能的重要指标，血清中肌酐及尿素氮水平升高表明小鼠肾脏出现损伤。百合-车前草组小鼠血清中肌酐浓度为（26.22±7.17）μmol/L，尿素氮浓度为（4.16±0.63）mmol/L，均低于 2 个阳性对照组，且明显低于模型组。结果表明，百合-车前草具有一定的降尿酸作用且对肾功能的影响较小，对肾脏具有潜在的保护作用。

表3　小鼠血清中尿酸、肌酐和尿素氮浓度

Table 3　Concentrations of uric acid, creatinine, and urea nitrogen in mouse serum

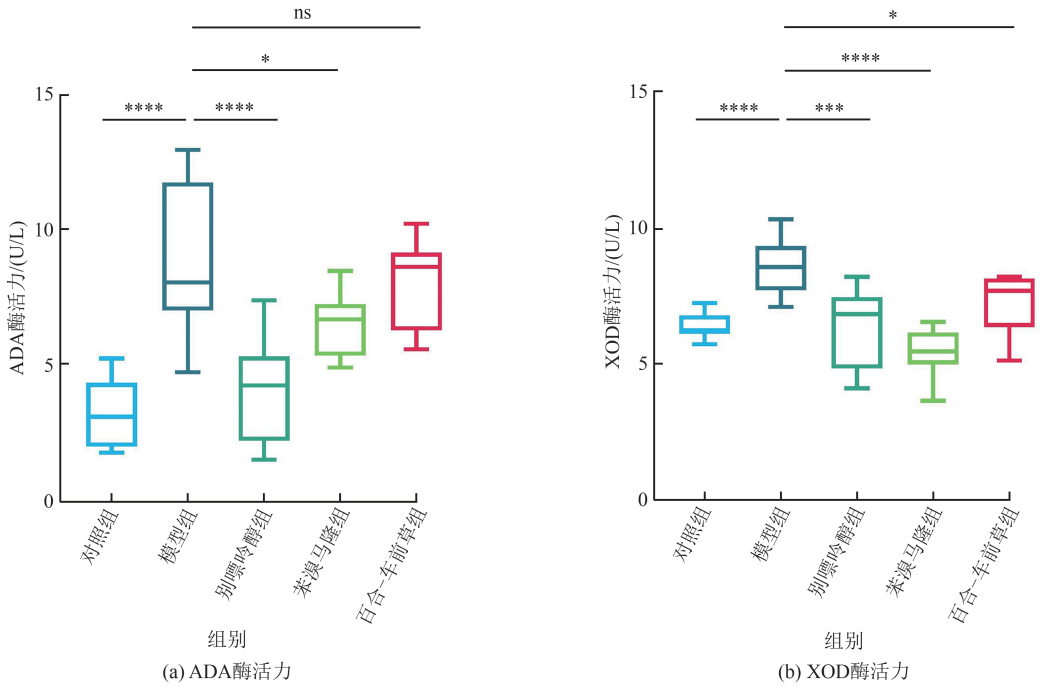
组别	尿酸浓度/（μmol/L）	肌酐浓度/（μmol/L）	尿素氮浓度/（mmol/L）
对照组	92.78±9.80^{c}	23.01±5.99^{b}	4.19±1.07^{c}
模型组	250.98±35.65^{a}	33.68±4.06^{a}	6.40±0.71^{a}
别嘌呤醇组	157.28±58.21^{b}	28.61±9.84^{ab}	5.35±0.74^{b}
苯溴马隆组	141.25±34.21^{b}	29.50±8.70^{ab}	4.88±0.44^{bc}
百合-车前草组	174.52±24.19^{b}	26.22±7.17^{ab}	4.16±0.63^{c}

注：同列小写字母代表数据之间具有统计学差异（P<0.05）。

2.3.2　小鼠血清中ADA和XOD的酶活力

尿酸生产过剩和排泄不足可能会破坏血清尿酸稳态，从而导致高尿酸血症[27-28]。XOD、黄嘌呤脱氢酶（xanthine dehydrogenase，XDH）和ADA是参与尿酸合成的关键代谢酶。其中XOD是参与尿酸代谢的关键酶，负责催化黄嘌呤和次黄嘌呤转化为尿酸，也是高尿酸血症的治疗靶点[29]。ADA促进腺嘌呤核苷转化为次黄嘌呤核苷，次黄嘌呤核苷可进一步转化为次黄嘌呤，XOD和XDH随后将次黄嘌呤转化为黄嘌呤，黄嘌呤最终被氧化为尿酸[30]。

如图7所示，百合-车前草组小鼠血清ADA酶活力为7.96 U/L，低于模型组（8.86 U/L），但两者无统计学差异；百合-车前草组小鼠血清XOD酶活力为7.28 U/L，显著低于模型组（8.61 U/L）（P<0.05）。结果表明，百合-车前草复合固体饮料能够一定程度上通过抑制XOD和ADA的酶活力来抑制尿酸的合成，从而降低血清尿酸水平。



(a) ADA酶活力　　(b) XOD酶活力

ns—差异不显著；*—差异显著（P<0.05）；***—差异极显著（P<0.001）；****—差异极其显著（P<0.000 1）。

图7　小鼠血清中尿酸代谢酶的酶活力

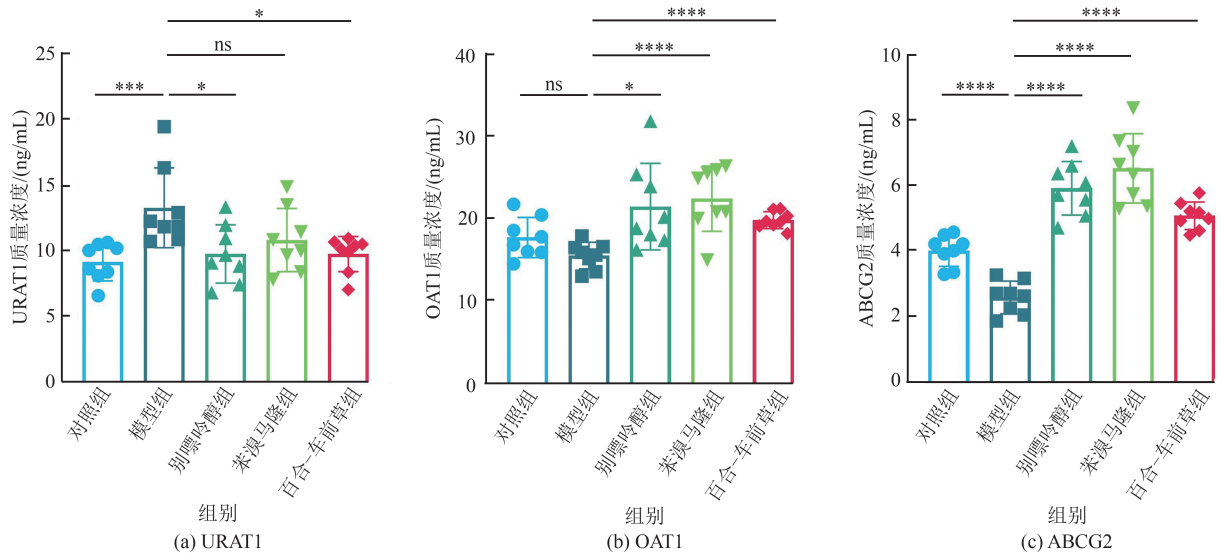
Fig. 7　Enzyme activities of uric acid metabolic enzymes in mouse serum

2.3.3　小鼠肾脏中URAT1、OAT1和GLUT9的质量浓度

据报道，约90%的原发性高尿酸血症病例是由尿酸排泄不足引起的。大约70%的尿酸排泄由肾脏途径介导，其余30%由肠道途径介导[31]。在肾脏中，尿酸主要被URAT1和葡萄糖转运体9（glucose transporter 9，GLUT9）转运至血液中，参与重吸收，最终通过ABCG2和有机阴离子转运体1/3（OAT1/OAT3）进行排泄[32]。此外，ABCG2和GLUT9也参与尿酸的肠道排泄[33]。

如图8所示，与对照组相比，模型组小鼠肾脏的URAT1质量浓度极显著升高（P<0.001），ABCG2质量浓度极其显著降低（P<0.000 1）。百合-车前草组小鼠肾脏中URAT1质量浓度为9.71 ng/mL，显著低于模型组（13.25 ng/mL）（P<0.05），与别嘌呤醇组（9.72 ng/mL）相近，但低于苯溴马隆

组（10.78 ng/mL）。与模型组相比，别嘌呤醇组、苯溴马隆组和百合-车前草组高尿酸小鼠肾脏OAT1和ABCG2的质量浓度显著增加，且均具有统计学差异。结果表明，百合-车前草复合固体饮料可能是通过促进尿酸排泄并减少尿酸重吸收来治疗高尿酸血症。



ns—差异不显著；*—差异显著（P<0.05）；***—差异极显著（P<0.001）；****—差异极其显著（P<0.000 1）。

图 8　小鼠肾脏中与尿酸转运和排泄相关的蛋白质的质量浓度

Fig. 8　Mass concentrations of uric acid transport and excretion-related proteins in mouse renal tissue

3　结论

高尿酸血症是一种危害人体健康的代谢性疾病，全球发病人数日益增加，并能引起多种并发症。网络药理学分析结果表明，百合和车前草中共有9个活性成分。百合和车前草与高尿酸血症的交集靶点共61个，能干预高尿酸血症的有13个关键靶点，并能够通过NF-κB和PI3K-Akt等信号通路进行干预。根据蛋白-蛋白相互作用网络分析结果，筛选出了4个关键靶蛋白，且百合和车前草的代表活性成分与其结合较好，具有潜在的降尿酸功能。动物试验结果表明，百合-车前草复合固体饮料可通过抑制XOD和ADA的酶活力来抑制尿酸的形成，促进尿酸排泄并减少尿酸重吸收，从而降低小鼠尿酸水平，并可有效改善肾损伤。本研究探讨了联合使用百合和车前草来缓解高尿酸血症的潜在作用机制，为后续深入挖掘其功效成分及开发相关功能食品奠定了基础。后期可通过研究NF-κB和PI3K-Akt等信号通路进一步阐明百合和车前草抗高尿酸血症的具体作用机制。

参考文献

[1] BARDIN T，RICHETTE P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions [J]. Current Opinion in Rheumatology，2014，26(2)：186-191.

[2] Bellomo G. The relationship between uric acid，allopurinol，cardiovascular events，and kidney disease progression：a step forward [J]. American Journal of Kidney Diseases：the Official Journal of the National Kidney Foundation，2015，65(4)：525-527.

[3] CHEN-XU M，YOKOSE C，RAI S K，et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends：the national health and nutrition examination survey，2007-2016[J]. Arthritis & Rheumatology，2019，71(6)：991-999.

[4] HISATOME I，LI P L，MIAKE J，et al. Uric acid as a risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease [J]. Circulation Journal，2021，85(2)：130-138.

[5] Li Y，Shen Z，Zhu B，et al. Demographic，regional and temporal trends of hyperuricemia epidemics in mainland China from 2000 to 2019：a systematic review and meta-analysis[J]. Global Health Action，2021，14(1)：1874652.

[6] HALEVY S，GHISLAIN P D，MOCKENHAUPT M，et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel [J]. Journal of the American Academy of

Dermatology，2008，58(1)：25-32.

[7] 曹静雯，刘霞，宋圆华. 苯溴马隆治疗痛风伴高尿酸血症的临床效果及对血清IL-1β和NALP3的影响[J]. 解放军医药杂志，2019，31(3)：64-67.
CAO J W，LIU X，SONG Y H. Clinical effectiveness of benzbromarone in treatment of patients with gout associated by hyperuricemia and its effects on serum IL-1β and NALP3[J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese PLA，2019，31(3)：64-67.(in Chinese)

[8] 刘鹏，靳京，孟晓燕，等. 高尿酸血症及其治疗药物与肾脏疾病相关性的研究进展[J]. 药物评价研究，2021，44(9)：2013-2019.
LIU P，JIN J，MENG X Y，et al. Research progress on relationship between hyperuricemia and its therapeutic drugs and kidney diseases[J]. Drug Evaluation Research，2021，44(9)：2013-2019.(in Chinese)

[9] 谢景，唐雪阳，郝婧，等. 不同产地百合药材化学成分与气候因子的相关性研究[J]. 中国现代中药，2020，22(12)：2053-2058.
XIE J，TANG X Y，HAO J，et al. Correlation analysis between climate factors and main components of *Lilium* with different areas[J]. Modern Chinese Medicine，2020，22(12)：2053-2058.(in Chinese)

[10] 何丹，张海潮，李世慧，等. 百合化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊，2022，40(12)：205-212，303.
HE D，ZHANG H C，LI S H，et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Baihe (*Lilii bulbus*) and predictive analysis on quality markers[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine，2022，40(12)：205-212，303.(in Chinese)

[11] Liang G，Nie Y，Chang Y，et al. Protective effects of Rhizoma smilacis glabrae extracts on potassium oxonate- and monosodium urate-induced hyperuricemia and gout in mice [J]. Phytomedicine：International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology，2019，59：152772.

[12] 杨亚军，周秋贵，曾红，等. 车前草化学成分及新生物活性研究进展[J]. 中成药，2011，33(10)：1771-1776.
YANG Y J，ZHOU Q G，ZENG H，et al. Research progress on chemical constituents and new biological activities of *Plantago asiatica*[J]. Chinese Traditional Patent Medicine，2011，33(10)：1771-1776.(in Chinese)

[13] 吕露阳，张志锋，王庆颖，等. 全草类药食同源中药安全性评价研究进展[J]. 中草药，2021，52(15)：4722-4730.
LYU L Y，ZHANG Z F，WANG Q Y，et al. Research progress on safety evaluation of medicine and food homology of whole herb categories of Chinese materia medica[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs，2021，52(15)：4722-4730.(in Chinese)

[14] 钱莺，傅旭春，王建平，等. 车前草降血尿酸有效成分提取工艺的研究[J]. 浙江大学学报(理学版)，2010，37(5)：560-562，567.
QIAN Y，FU X C，WANG J P，et al. Study on extraction process of active ingredients with hypouricuria effect from *Plantaginis* herba[J]. Journal of Zhejiang University (Science Edition)，2010，37(5)：560-562，567.(in Chinese)

[15] 曾金祥，毕莹，魏娟，等. 车前草提取物降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及机理研究[J]. 时珍国医国药，2013，24(9)：2064-2066.
ZENG J X，BI Y，WEI J，et al. The research of *Plantago asiatica* L. herbs extracts reduce the level of uric acid in hyperuricemia mice and it's mechanism[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research，2013，24(9)：2064-2066.(in Chinese)

[16] LUO T T，LU Y，YAN S K，et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula：methodology，application and prospective [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine，2020，26(1)：72-80.

[17] 王腾飞，段瑞斌，杨佳丽，等. 基于网络药理学和分子对接探讨毛建茶干预高脂血症的作用机制[J]. 食品科学，2023，44(9)：7-14.
WANG T F，DUAN R B，YANG J L，et al. Using network pharmacology and molecular docking to explore the mechanism by which *Dracocephalum rupestre* hance tea intervenes in hyperlipidemia[J]. Food Science，2023，44(9)：7-14.(in Chinese)

[18] 唐光甫，桂艳玲，满海乔，等. 红曲桔霉素致毒机理的网络药理学分析[J]. 食品与生物技术学报，2023，42(2)：90-96.
TANG G F，GUI Y L，MAN H Q，et al. Toxicity mechanism of citrinin in *Monascus* analyzed by network pharmacology [J]. Journal of Food Science and Biotechnology，2023，42(2)：90-96.(in Chinese)

[19] YAN M G，ZHENG X M，LIN Y S，et al. Effects of *Smilax china* L. extracts on hyperuricemia chicken model *via* inhibiting xanthine oxidase activity [J]. Poultry Science，2024，103(8)：103887.

[20] WEN S Y，WEI B Y，MA J Q，et al. Phytochemicals，biological activities，molecular mechanisms，and future prospects of *Plantago asiatica* L.[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2023，71(1)：143-173.

[21] AHMAD A V D，ALI S A，YASAR Q，et al. Integrative network pharmacology，molecular docking，and dynamic simulation analysis of a polyherbal formulation for potential therapeutic impact on prostate cancer [J]. Heliyon，2024，10(14)：e34531.

[22] ZHANG Z Y，CHENG J M，ZHOU X P，et al. Integrated network pharmacology and molecular docking to investigate the potential mechanism of Tufuling on Alzheimer's disease[J]. Heliyon，2024，10(16)：e36471.

[23] YONG T Q，LIANG D L，CHEN S D，et al. Caffeic acid phenethyl ester alleviated hypouricemia in hyperuricemic mice through inhibiting XOD and up-regulating OAT3 [J]. Phytomedicine，2022，103：154256.

[24] 李云鹤，郭冬梅，庞静，等.“土茯苓-百合”药对治疗痛风的网络药理学研究[J]. 中医临床研究，2023，15(30)：139-146.
LI Y H，GUO D M，PANG J，et al. A study on Tufuling-Baihe couplet medicinals in the treatment of gout based on network pharmacology[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine，2023，15(30)：139-146.(in Chinese)

[25] YANG B D，XIN M L，LIANG S F，et al. Naringenin ameliorates hyperuricemia by regulating renal uric acid excretion *via* the PI3K/AKT signaling pathway and renal inflammation through the NF-κB signaling pathway[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2023，71(3)：1434-1446.

[26] 包哲隈，胡舒楠，杨兰珠，等. 基于网络药理学探讨黄芪甲苷作为保健食品对慢性萎缩性胃炎调节作用[J]. 食品与发酵工业，2024，50(12)：284-291.
BAO Z W，HU S N，YANG L Z，et al. Intervention of astragaloside IV on chronic atrophic gastritis based on network pharmacology [J]. Food and Fermentation Industries，2024，50(12)：284-291.(in Chinese)

[27] WU Z Y，WANG C X，YANG F，et al. Network pharmacology，molecular docking，combined with experimental verification to explore the role and mechanism of Shizhifang decoction in the treatment of hyperuricemia[J]. Heliyon，2024，10(3)：e24865.

[28] AN Y T，HAO J，LI J，et al. The inhibitory effect of lotus leaf extract on hyperuricemia and its potential mechanism[J]. Acupuncture and Herbal Medicine，2021，1(2)：122-129.

[29] PANG M X，FANG Y Y，CHEN S H，et al. Gypenosides inhibits xanthine oxidoreductase and ameliorates urate excretion in hyperuricemic rats induced by high cholesterol and high fat food (lipid emulsion) [J]. Medical Science Monitor，2017，23：1129-1140.

[30] 朱春胜，张冰，林志健，等. 菊苣降尿酸有效成分及机制研究[J]. 中草药，2017，48(5)：957-961.
ZHU C S，ZHANG B，LIN Z J，et al. Uric acid-lowering active ingredients and mechanism of *Cichorium intybus* [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs，2017，48(5)：957-961.(in Chinese)

[31] MAESAKA J，FISHBANE S. Regulation of renal urate excretion：a critical review [J]. American Journal of Kidney Diseases，1998，32(6)：917-933.

[32] MEHMOOD A，ZHAO L，ISHAQ M，et al. Anti-hyperuricemic potential of *Stevia* (*Stevia rebaudiana* Bertoni) residue extract in hyperuricemic mice[J]. Food & Function，2020，11(7)：6387-6406.

[33] XU X X，LI C H，ZHOU P，et al. Uric acid transporters hiding in the intestine[J]. Pharmaceutical Biology，2016，54(12)：3151-3155.

（责任编辑：张馨文）