

基于肠道尿酸转运体 ABCG2 的芒果苷降尿酸作用机制分析

徐象威^{1,2}, 牛艳芬¹, 高丽辉¹, 李玲¹, 林华^{1*}

(1. 昆明医科大学 生物医学工程研究中心, 昆明 650500;
2. 永康市第一人民医院, 浙江 永康 321300)

[摘要] **目的:**探讨芒果苷对尿酸诱导的高尿酸血症小鼠血尿酸、肠道尿酸转运体三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2 [ATP-binding cassette superfamily G (White) member 2, ABCG2] mRNA 及蛋白表达的影响,初步探讨芒果苷降尿酸的作用机制。**方法:**昆明种小鼠 60 只,随机分为 6 组,每组 10 只,分为正常组,模型组,芒果苷(1.5, 3.0, 6.0 mg·kg⁻¹)组和阳性药苯溴马隆(25.0 mg·kg⁻¹)组,除正常组外,以腹腔注射的方式给予小鼠尿酸,诱导形成高尿酸血症模型,同时灌胃给予芒果苷及苯溴马隆,2 周后磷钨酸法检测小鼠血尿酸,逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)及蛋白免疫印迹法(Western blot)检测小鼠空肠、回肠部 ABCG2 mRNA 和蛋白的表达,并采用苏木素-伊红(HE)染色观察小鼠回肠病理学变化。**结果:**与正常组比较,模型组小鼠血尿酸显著升高,小鼠的空部、回肠部 ABCG2 mRNA 明显降低,小鼠的空部、回肠部 ABCG2 蛋白明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),病理变化不明显;灌胃给药 2 周后,与模型组比较,芒果苷(3.0, 6.0 mg·kg⁻¹)组小鼠血尿酸明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),芒果苷(1.5, 3.0, 6.0 mg·kg⁻¹)组小鼠的空部、回肠部 ABCG2 mRNA 表达均明显的上调,芒果苷(6.0 mg·kg⁻¹)组小鼠空肠部 ABCG2 蛋白明显下调,而在小鼠回肠部,芒果苷(3.0, 6.0 mg·kg⁻¹)组的 ABCG2 蛋白表达明显下调($P < 0.05$)。**结论:**芒果苷可明显降低高尿酸血症小鼠的血尿酸水平,并能使小鼠肠道 ABCG2 mRNA 和蛋白表达改变恢复至正常水平。

[关键词] 芒果苷; 高尿酸血症; 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2 (ABCG2) 转运体; 作用机制

[中图分类号] R22;R24;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)17-0145-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181733

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180620.1816.001.html>

[网络出版时间] 2018-06-22 11:08

Analysis of Hypouricemic Mechanism of Mangiferin Based on Intestinal Urate Transporter ABCG2

XU Xiang-wei^{1,2}, NIU Yan-fen¹, GAO Li-hui¹, LI Ling¹, LIN Hua^{1*}

(1. Biomedical Engineering Research Center of Kunming Medical University, Kunming 650500, China;
2. The First People's Hospital of Yongkang, Yongkang 321300, China)

[Abstract] **Objective:** To research the effect of mangiferin on serum uric acid and intestinal urate transporter ATP-binding cassette superfamily G (White) member 2 (ABCG2) gene and protein expressions in the hyperuricemic mice induced by urate. **Method:** A total of 60 Kunming mice were randomly divided into six groups, namely the normal group, the model group, the mangiferin (1.5, 3.0, 6.0 mg·kg⁻¹) groups and the positive drug benzbromarone (25.0 mg·kg⁻¹) group, with 10 mice in each group. Except for the normal group, the hyperuricemia model was induced by intraperitoneal injection with urate at a dosage of 150 mg·kg⁻¹. Meanwhile, mangiferin and benzbromarone were administered intragastrically. Two weeks later, the phosphotungstic acid method was used to detect the uric acid of mice; reverse transcription PCR and Western blot

[收稿日期] 20180320(013)

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金项目(2014Z064);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(2017FE468(-024))

[第一作者] 徐象威, 硕士, 药师, 从事肿瘤药理学研究, Tel:0871-65922743, E-mail:523130760@qq.com

[通信作者] *林华, 硕士, 实验师, 从事内分泌药理学研究, Tel:0871-65922743, E-mail:382339698@qq.com

were performed to detect jejunal and ileac ABCG2 mRNA and protein expressions of mice; and htoxylin eosin (HE) staining was adopted to observe the pathological change in ileum of mice. **Result:** Compared with the normal group, the model group showed a significant increase in blood uric acid, remarkable decrease in jejunal and ileac ABCG2 mRNA and protein expressions, and notable rise in jejunal and ileac ABCG2 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), without any significant pathological change; after 2 weeks of administration with mangiferin, mangiferin (3.0 , $6.0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) significantly lowered the serum uric acid compared with hyperuricemic mice; after administration with mangiferin (1.5 , 3.0 , $6.0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) to hyperuricemic mice, mangiferin significantly increased the ABCG2 mRNA expression in jejunum and ileum; However, mangiferin (1.5 , 3.0 , $6.0 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) significantly caused the down-regulation of ABCG2 protein in jejunum and ileum ($P < 0.05$). **Conclusion:** Mangiferin can obviously decrease the serum uric acid levels in hyperuricemic mice induced by urate, and restore ABCG2 mRNA and protein expressions of jejunum and ileum in hyperuricemic mice.

[**Key words**] mangiferin; hyperuricemia; ATP-binding cassette superfamily G (White) member 2 (ABCG2) transporter; mechanism

尿酸是嘌呤代谢的产物,是由次黄嘌呤、黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶的作用下生成,尿酸可在尿酸氧化酶作用下分解为水溶性的尿囊素排出体外。然而,人类在进化过程中,尿酸氧化酶基因缺失,尿酸成为人体嘌呤代谢的终末产物,致使人类易形成高尿酸血症^[1-2]。正常人体内尿酸池平均约为 1 200 mg,每天产生 750 mg,大部分以游离尿酸盐形式排出 500 ~ 1 000 mg,其中约 2/3 经肾脏排泄,1/3 经肠道排出。国内学者马朝等通过大鼠在体灌流实验研究表明,肠道既能分泌尿酸,又能重吸收尿酸^[3]。此外,痛风患者常常伴有肾功能异常,尿酸排泄障碍,约占 90%^[4],因而肠道排泄便成为机体消除尿酸的一条重要的代偿途径。三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2 [ATP-binding cassette superfamily G (White) member 2, ABCG2] 广泛分布在具有分泌和排泄功能的组织中,在肠道中高表达于肠上皮细胞,且空肠、回肠和结肠部均有表达,但 ABCG2 回肠部的表达高于空肠部和结肠部^[5]。日本学者 Hosomi 等^[5]在氧嗪酸钾诱导的大鼠高尿酸血症模型上,通过在体肠循环的方法研究表明 ABCG2 抑制剂依克立达能抑制肠道 ABCG2 分泌尿酸,在空肠、回肠和结肠有不同的抑制率,这与 ABCG2 在肠道不同部位的表达量相一致。ABCG2 基因敲除小鼠的血尿酸水平明显高于野生型小鼠,肠尿酸清除率与野生型小鼠比较,均显著地降低,这些均表明 ABCG2 是肠道消除尿酸的主要转运蛋白^[6]。芒果苷系四羟基吡酮的碳糖苷、属双苯吡酮类化合物,存在于多种植物中,资源非常丰富。本课题组前期研究发现芒果苷具有较强的降尿酸作用,其机制不仅与抑制尿酸生成有关^[7],还与促进尿酸的排泄有关^[8-9]。因此,本实验以肠道尿酸排

泄的主要转运体 ABCG2 为靶点,探讨芒果苷对肠道尿酸转运体 ABCG2 mRNA 及蛋白表达的影响。

1 材料

1.1 动物 雄性昆明种小鼠,体质量 18 ~ 22 g,四川成都达硕生物科技有限公司,动物合格证号 SCXK(川)2013-0024,饲养条件室温为 (25 ± 2) °C,相对湿度 60% ~ 70%。动物实验研究获得昆明医科大学实验动物伦理委员会批准,编号 KYLL20160185。

1.2 药物与试剂 芒果苷(纯度 90.0%,陕西森弗生物技术有限公司,批号 20140408)。尿酸(美国 Sigma 公司,批号 BCBK8295);苯溴马隆(德国赫曼大药厂,批号 1204143);总 RNA 提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司,批号 K9530];逆转录试剂盒(美国 Thermo scientific 公司,批号 00143469);琼脂糖(上海生工生物工程公司,批号 WD1125S6013J);丙烯酰胺(美国 MP 公司,批号 R27318);ABCG2 多克隆抗体(美国 Proteintech 公司,批号 10051-1-AP); β -肌动蛋白(β -actin)多克隆抗体,二抗抗体(美国 Abmart 公司,批号分别为 M20010S, M21002S);PVDF 膜(德国 Milipore 公司,批号 P15000);尿酸测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20160319);伊红染色液,苏木素染色液(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号分别为 ZLI-9617, ZLI-9615)。

1.3 仪器 ND-1000 型核酸蛋白分析仪(美国 NanoDrop 公司);synergy2 型酶标仪(美国 Bio-Tek 公司);MyCyclerxing 型 PCR 仪,Powerpac 系列电泳仪,Mini-PROTEAN® Tetra 型电泳槽, Gel Doc XR + 型凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 实验分组及给药 小鼠 60 只随机分为 6 组, 每组 10 只, 分为正常组, 模型组, 芒果苷(1.5, 3.0, 6.0 mg·kg⁻¹)组和阳性药苯溴马隆(25.0 mg·kg⁻¹)组。正常组腹腔注射等量溶媒(磷酸盐缓冲液, pH 6.5), 模型组, 芒果苷各剂量组和苯溴马隆组腹腔注射尿酸(150.0 mg·kg⁻¹), 每天注射 2 次(间隔 6 h), 腹腔注射尿酸 2 周进行造模^[10-11]; 正常组和模型组灌胃给予等量溶媒(0.5% CMC-Na), 芒果苷各组灌胃给予不同剂量芒果苷, 阳性药组给予苯溴马隆。给药 2 周后, 小鼠眼球静脉丛取血, 离心取血清(3 600 r·min⁻¹, 10 min), 磷钨酸法检测血尿酸; 同时实验动物断颈处死, 分别取空肠、回肠组织一份置于液氮中冷冻, -80 ℃冰箱冻存备用; 一份置于 4% 多聚甲醛中固定, 做病理学检测。

2.2 逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测小肠 ABCG2 基因的表达 用 RNAsimple Total RNA Kit(离心柱型)试剂盒提取总 RNA 并定量, 取总 RNA 2 μg 逆转录合成 cDNA, 以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增, 扩增条件为 94 ℃预变性 2 min, 94 ℃变性 30 s, 59.6 ℃退火 30 s, 72 ℃延伸 2 min, 30 个循环, 72 ℃延伸 10 min, 扩增产物进行琼脂糖凝胶电泳[ABCG2(19 bp)上游引物 5'-ACTCAGTTTATCCGTGGCA-3', 下游引物 5'-GGTTGTTGTAGGGCTCACA-3'; β-actin(20 bp)上游引物 5'-AGCTGAGAGGGAAATCGTGC-3', 下游引物 5'-ACGGATGTCAACGTCACACTT-3']。将电泳后的琼脂糖凝胶置于凝胶成像仪进行成像, 采用 Quantity One 分析软件对各组条带的光密度值进行分析。

2.3 蛋白免疫印迹(Western blot)检测小肠 ABCG2 蛋白的表达 在 10% 的 SDS-聚丙烯酰胺凝胶上, 每孔加入蛋白样品 50 μg, 进行电泳(压缩胶 60 V, 30 min; 分离胶 110 V, 80 min); 然后进行湿转膜(260 mA 转膜 70 min 至 PVDF 膜上); 5% 脱脂奶粉室温封闭 2 h; 特异性一抗(1:1 000)封闭 4 ℃过夜, TBST 洗膜 3 次, 每次 15 min; 二抗 IgG-HRP(1:5 000)室温封闭 1 h, TBST 洗膜 3 次, 每次 15 min。将 PVDF 膜置于化学发光成像仪进行成像, 采用 Image Lab 分析软件对各组条带的光密度值进行分析。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 软件对实验数据予以分析, 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 Student's *t*-检验进行统计学分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对高尿酸血症小鼠血尿酸含量的影响 与正常组比较, 小鼠腹腔注射尿酸后体内血尿酸水平增高($P < 0.01$), 表明高尿酸血症小鼠模型复制成功。灌胃给予芒果苷 2 周, 与模型组比较, 芒果苷(3.0, 6.0 mg·kg⁻¹)明显降低小鼠血尿酸水平($P < 0.05$); 苯溴马隆组也显著降低了小鼠的血尿酸($P < 0.01$)。见表 1。

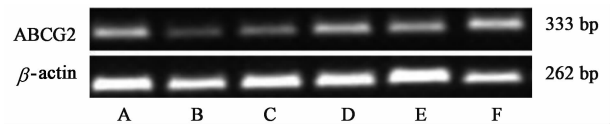
表 1 芒果苷对高尿酸血症小鼠血尿酸含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 1 Effect of mangiferin on serum uric acid in hyperuricemic mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	尿酸/μmol·L ⁻¹
正常	-	77.39 ± 12.59
模型	-	148.40 ± 32.58 ²⁾
芒果苷	1.5	143.90 ± 21.16
	3.0	76.11 ± 11.85 ⁴⁾
	6.0	106.20 ± 11.75 ³⁾
苯溴马隆	25.0	101.10 ± 21.28 ³⁾

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2, 3 同)

3.2 对高尿酸血症小鼠空肠部 ABCG2 mRNA 表达的影响 与正常组比较, 模型组小鼠空肠部 ABCG2 mRNA 表达显著减少($P < 0.05$); 与模型组比较, 芒果苷(1.5, 3.0, 6.0 mg·kg⁻¹)给药组小鼠空肠部 ABCG2 mRNA 的表达明显上调($P < 0.05$); 而苯溴马隆组小鼠空肠部 ABCG2 mRNA 表达没有显著变化。见图 1, 表 2。

3.3 对高尿酸血症小鼠回肠部 ABCG2 mRNA 表达的影响 与正常组比较, 模型组小鼠回肠部 ABCG2 mRNA 表达明显减少($P < 0.05$)。与模型组比较, 芒果苷(1.5, 3.0, 6.0 mg·kg⁻¹)给药组小鼠回肠部 ABCG2 mRNA 的表达明显上调($P < 0.05$); 而苯溴马隆组小鼠回肠部 ABCG2 mRNA 表达没有显著变化。见表 2, 图 2。



A. 正常组; B. 模型组; C. 芒果苷 1.5 mg·kg⁻¹组; D. 芒果苷 3.0 mg·kg⁻¹组; E. 芒果苷 6.0 mg·kg⁻¹组; F. 苯溴马隆组(图 2~5 同)

图 1 各组小鼠空肠部 ABCG2 mRNA 的表达

Fig. 1 Expression of jejunum ABCG2 mRNA in each group mice

3.4 对高尿酸血症小鼠空肠部 ABCG2 蛋白表达的影响 与正常组相比较, 模型组小鼠空肠部 ABCG2

表 2 芒果苷对高尿酸血症小鼠空、回肠部 ABCG2 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 2 Effect of mangiferin on mRNA expression of jejunum and ileum ABCG2 in hyperuricemic mice ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	空肠部	回肠部
正常	-	0.68 ± 0.05	0.62 ± 0.05
模型	-	0.38 ± 0.09 ¹⁾	0.50 ± 0.08 ¹⁾
芒果苷	1.5	0.67 ± 0.10 ³⁾	0.60 ± 0.05 ³⁾
	3.0	0.59 ± 0.13 ³⁾	0.70 ± 0.10 ³⁾
	6.0	0.53 ± 0.06 ³⁾	0.65 ± 0.04 ³⁾
苯溴马隆	25.0	0.58 ± 0.19	0.59 ± 0.11

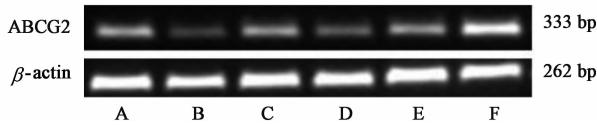


图 2 各组小鼠回肠部 ABCG2 mRNA 表达

Fig. 2 Expression of ileum ABCG2 mRNA in each group mice

蛋白表达明显上调 ($P < 0.05$)。与模型组比较,芒果苷 (6.0 mg·kg⁻¹) 给药组的 ABCG2 蛋白表达水平明显下调 ($P < 0.05$), 趋向于正常组 ABCG2 蛋白表达水平; 苯溴马隆组小鼠空肠部 ABCG2 蛋白表达也明显下调 ($P < 0.05$)。见图 3, 表 3。

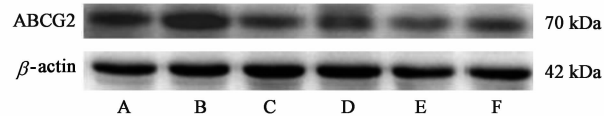


图 3 各组小鼠空肠部 ABCG2 蛋白表达电泳

Fig. 3 Expression of jejunum ABCG2 protein in each group mice by electrophoresis

表 3 芒果苷对高尿酸血症小鼠空、回肠部 ABCG2 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Table 3 Effect of mangiferin on protein expression of jejunum and ileum ABCG2 in hyperuricemic mice ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	空肠部	回肠部
正常	-	1.40 ± 0.22	1.48 ± 0.18
模型	-	1.81 ± 0.24 ¹⁾	1.86 ± 0.19 ¹⁾
芒果苷	1.5	1.61 ± 0.54	1.59 ± 0.38
	3.0	1.46 ± 0.55	1.28 ± 0.36 ³⁾
	6.0	1.32 ± 0.35 ³⁾	1.32 ± 0.32 ³⁾
苯溴马隆	25.0	1.48 ± 0.24	1.32 ± 0.13 ³⁾

3.5 对高尿酸血症小鼠回肠部 ABCG2 蛋白表达的影响 与正常组比较, 模型组小鼠回肠部 ABCG2 蛋白表达明显上调 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 芒果苷 (1.5, 3.0, 6.0 mg·kg⁻¹) 给药组的 ABCG2 蛋白表达水平明显下调 ($P < 0.05$), 趋向于正常组 ABCG2 蛋白表达水平; 苯溴马隆组小鼠空肠部 ABCG2 蛋白

表达也明显下调 ($P < 0.05$)。见表 3, 图 4。

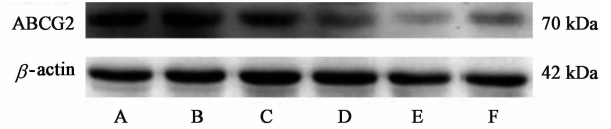


图 4 各组小鼠回肠部 ABCG2 蛋白表达电泳

Fig. 4 Expression of ileum ABCG2 protein in each group mice by electrophoresis

3.6 对高尿酸血症小鼠肠道组织的影响 各组小鼠回肠部经 HE 染色后, 小肠绒毛结构完整, 未见脱落或缺损, 固有层未见血管充血, 也未见水肿及炎细胞浸润, 肌层完整, 说明高尿酸血症及受试样品没有造成小肠黏膜组织结构改变, 从而不影响小肠的吸收功能。见图 5。

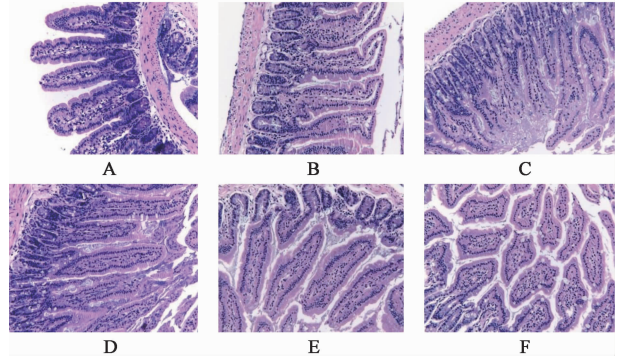


图 5 芒果苷对高尿酸血症小鼠肠道组织的影响 (HE, ×200)

Fig. 5 Effect of mangiferin on on intestinal tissue of in hyperuricemic mice (HE, ×200)

4 讨论

高尿酸血症动物模型是研究高尿酸血症发病机制及寻找防治药物研究的重要基础^[12-14]。本实验采用腹腔注射尿酸造成慢性高尿酸血症模型, 通过直接补充外源性尿酸来增加体内尿酸水平, 避免了因尿酸生成增多而造成高尿酸血症, 以此模型来观察芒果苷对尿酸排泄的影响, 以及芒果苷对肠道尿酸转运体 ABCG2 的影响, 以探讨芒果苷对肠道尿酸排泄的作用及机制。

陈光亮等^[15]研究中发现, 在腹腔注射外源性的尿酸后, 小鼠血清尿酸水平明显升高, 可以形成高尿酸血症动物模型。本实验采用腹腔注射尿酸 150 mg·kg⁻¹, 每天 2 次, 共 2 周, 成功复制出高尿酸血症小鼠模型, 与上述文献报道相一致。灌胃给予芒果苷后, 显著地降低了尿酸所致的高尿酸血症小鼠的血尿酸水平, 提示芒果苷可能是通过促进体内尿酸的排泄, 从而降低了血尿酸水平。

尿酸排泄主要有 2 个途径: ①2/3 尿酸是通过

肾脏排除体外;②1/3的尿酸经过肠道排出体外,在肾脏尿酸排泄障碍时,肠道尿酸排泄将起关键性的作用。ABCG2转运蛋白是一个重要的单向转运蛋白,在肠道上皮细胞大量表达。本实验观察到尿酸诱导的高尿酸血症小鼠空、回肠部 ABCG2 mRNA 表达水平下调,而 ABCG2 蛋白表达量增加,提示基因和蛋白表达水平不一致。LI 等^[16]学者在研究尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症小鼠肾脏 ABCG2 的表达时也发现类似结果;Huls 等^[17]学者在缺血性损伤的小鼠上也观察到 ABCG2 的 mRNA 水平表达下调,然而其 mABCG2 蛋白水平却相对表达上调^[18],这是由于小鼠缺血性的损伤,导致体内有害物质积累,致使 ABCG2 蛋白水平表达产生适应性的上调,泵出体内有害物质,保护体内组织免受伤害^[19]。在本实验模型组中 ABCG2 蛋白表达的升高,可能是由于持续的尿酸注射,导致小鼠肠道上的 ABCG2 蛋白产生适应性的上调,以增加尿酸的排泄,这可能与 ABCG2 蛋白是一个多功能的药物外排转运蛋白有关^[20-21]。不同剂量的芒果苷能将高尿酸引起的 ABCG2 mRNA 表达下调和 ABCG2 蛋白表达上调恢复到正常水平,提示芒果苷的降尿酸作用与肠道转运体 ABCG2 的改变有关。然而,由于 ABCG2 蛋白在生物体是一个多功能蛋白,且作用机制复杂,芒果苷是否通过调节 ABCG2 蛋白的功能以促进尿酸的肠道排泄,尚需进一步的实验验证。

[参考文献]

[1] KUO C F, See L C, LUO S F, et al. Comment on: Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality: reply [J]. *Rheumatology*, 2010, 49(7):141-146.

[2] Puig J G, Martínez M A. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(2):187-191.

[3] MA Z, LONG L H, LIU J, et al. Montmorillonite adsorbs uric acid and increases the excretion of uric acid from the intestinal tract in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(11):1499-1504.

[4] 苗志敏. 痛风病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:71-76.

[5] Hosomi A, Nakanishi T, Fujita T, et al. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e30456.

[6] Sekine T, Watanabe N, Hosoyamada M, et al. Expression cloning and characterization of a novel multispecific organic anion transporter[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(30):18526-18529.

[7] NIU Y, LU W, GAO L, et al. Reducing effect of

mangiferin on serum uric acid levels in mice[J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(9):1177-1182.

[8] YANG H, GAO L, NIU Y, et al. Mangiferin inhibits renal urate reabsorption by modulating urate transporters in experimental hyperuricemia [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(10):1591-1598.

[9] NIU Y, LIU J, LIU H Y, et al. Hypouricaemic action of mangiferin results from metabolite norathyriol via inhibiting xanthine oxidase activity [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9):1680-1686.

[10] 李振坤,李玲,牛艳芬,等.高尿酸对小鼠肾脏尿酸盐重吸收转运体基因表达的影响[J].*中药药理与临床*,2015,31(4):27-30.

[11] LI Z K, NIU Y F, GAO L H, et al. Regulatory effect of mangiferin on kidney function and in serum uric acid through hyperuricemia model mice experiment[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10(4):6405-6412.

[12] Iwatani M, Wasada T, Iwamoto Y, et al. Insulin sensitizer and urate metabolism [J]. *Nihon Rinsho*, 2000, 58(2):430-434.

[13] 施琬,李钟,顾祖莲,等.虎杖-桂枝药对配伍对大鼠慢性高尿酸血症和肾、肠尿酸转运体表达的影响[J].*中国实验方剂学杂志*,2016,22(2):107-112.

[14] 周珂,刘忠第,谭勇,等.高尿酸血症和非酒精性脂肪肝异病同治规律及分子机制预测[J].*中国实验方剂学杂志*,2017,23(1):206-212.

[15] 陈光亮,徐叔云.高尿酸血症动物模型研究进展[J].*中国药理学通报*,2004,20(4):369-373.

[16] LI J M, ZHANG X, WANG X, et al. Protective effects of cortex fraxini coumarines against oxonate-induced hyperuricemia and renal dysfunction in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 666(1):196-204.

[17] Huls M, Brown C D A, Windass A S, et al. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(2):220-225.

[18] Huls M, van den Heuvel J J, Dijkman H B, et al. ABC transporter expression profiling after ischemic reperfusion injury in mouse kidney [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(12):2186-2193.

[19] Matsson P, Pedersen J M, Norinder U, et al. Identification of novel specific and general inhibitors of the three major human ATP-binding cassette transporters P-gp, BCRP and MRP2 among registered drugs [J]. *Pharm Res*, 2009, 26(8):1816-1831.

[20] Poguntke M, Hazai E, Fromm M F, et al. Drug transport by breast cancer resistance protein[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, 6(11):1363-1384.

[21] Nozaki Y, Kusuhara H, Kondo T, et al. Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(3):1162-1170.

[责任编辑 周冰冰]