

“蓝色”活性因子缓解高尿酸血症功能研究进展

王露露¹, 孟鹏飞¹, 王焱鑫^{1,2}, 钟玉珍¹, 陈小龙¹, 何山³, 吴杭⁴, 李文军⁵, 芦晨阳^{1*}
(1. 宁波大学海洋学院, 浙江宁波 315832) (2. 中国石油大学(华东)化学化工学院, 山东青岛 266580)
(3. 中国科学院烟台海岸带研究所, 山东烟台 264003) (4. 北京大学宁波海洋药物研究院, 浙江宁波 315832)
(5. 安徽大学生命科学学院, 安徽合肥 230601)

摘要: 高尿酸血症是一种与尿酸代谢失调有关的代谢性疾病, 与心血管疾病、代谢紊乱和肾脏并发症风险升高密切相关。随着现代生活水平的提高和饮食习惯的改变, 已成为世界范围内常见的代谢性疾病。“蓝色”活性因子是指源于海洋生物的天然活性成分, 具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗高尿酸、抗癌、抗凝血的活性, 与现有临床药物相比, 具有缓解高尿酸血症功能的“蓝色”活性因子因其活性好、安全性高、不良反应低等优点, 近年来受到广泛关注。目前研究表明, 具有降尿酸功效的蓝色活性物质主要包括多糖、多酚、多肽和皂苷等。该文综述了尿酸的代谢途径、常见高尿酸血症功能模型, 以及“蓝色”活性因子缓解高尿酸血症的物质基础、功能活性和作用机制, 旨在为今后降尿酸功能性食品的研究与开发提供理论基础。

关键词: 高尿酸血症; 蓝色活性因子; 尿酸代谢; 功能模型; 作用机制
文章编号: 1673-9078(2026)06-21-34 **DOI:** 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.6.0472

Research Progress of Marine-derived Active Substances in
Alleviating Hyperuricemia

WANG Lulu¹, MENG Pengfei¹, WANG Yanxin^{1,2}, ZHONG Yuzhen¹, CHEN Xiaolong¹, HE Shan³, WU Hang⁴,
LI Wenjun⁵, LU Chenyang^{1*}
(1.School of Marine Sciences, Ningbo University, Ningbo 315832, China) (2.College of Chemistry and Chemical Engineering, China University of Petroleum (East China), Qingdao 266580, China)(3.Yantai Institute of Coastal Zone Research, Chinese Academy of Sciences, Yantai 264003, China) (4.Ningbo Institute of Marine Medicine, Peking University, Ningbo 315832, China)(5.School of Life Sciences, Anhui University, Hefei 230601, China)

Abstract: Hyperuricemia is a metabolic disease related to uric acid metabolism disorder and closely associated with an increased risk of cardiovascular diseases, metabolic disorders, and kidney complications. With the improvement of people's living standards and dietary habit change, hyperuricemia has become a globally prevalent metabolic disease. The "blue" active substances refer to marine organism-derived natural active compounds with anti-inflammatory, antibacterial, anti-oxidant, anti-hyperuricemia, anti-cancer, and anti-coagulant properties. Compared with clinical drugs, the "blue" active substances with anti-hyperuricemia activity have received widespread attention, owing to their advantages such as excellent activity, high safety, and few adverse effects. As various "blue" active substances, including polysaccharides, polyphenols, peptides and saponins, show anti-hyperuricemia

引文格式:
王露露,孟鹏飞,王焱鑫,等.“蓝色”活性因子缓解高尿酸血症功能研究进展[J].现代食品科技,2026,42(6):21-34.
WANG Lulu, MENG Pengfei, WANG Yanxin, et al. Research progress of marine-derived active substances in alleviating hyperuricemia [J]. Modern Food Science and Technology, 2026, 42(6): 21-34.

收稿日期: 2025-04-04 ; 修回日期: 2025-06-29 ; 接受日期: 2025-07-08
基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (32270115); 宁波市重点研发计划 (2024Z277)
作者简介: 王露露 (2000-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 抗炎活性因子的功能挖掘和机制解析, E-mail : 2311130049@nbu.edu.cn
通讯作者: 芦晨阳 (1988-), 男, 博士, 特聘研究员, 研究方向: 海洋来源活性物质挖掘、功能解析和应用开发, E-mail : luchenyang@nbu.edu.cn

activity. This article reviews the metabolic pathways of uric acid, functional models for screening and evaluation of uric acid-lowering substances, and the structure, function and mechanism of "blue" substances with anti-hyperuricemia activity, aiming to provide a theoretical basis for development of anti-hyperuricemia functional foods.

Key words: hyperuricemia; marine-derived active substances; uric acid metabolism; functional model; molecular mechanism

高尿酸血症是由嘌呤代谢紊乱、肾功能不全或遗传因素引起的代谢性疾病^[1]，临床上以血尿酸浓度高于 $410 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ($6.8 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$) 作为高尿酸血症的评价指标。血尿酸长期维持较高水平或肾脏出现病变都会导致尿酸盐的过饱和析出，沉积在关节、软组织等部位，不断刺激周围组织，引发炎症反应，导致关节红肿、疼痛、发热等，严重影响人们日常生活。有研究表明，高尿酸还会影响血管内皮细胞功能，促进动脉粥样硬化的形成，增加心血管疾病的发病风险^[2-4]；同时，也可能干扰胰岛素的正常作用，增加糖尿病的发病风险^[5,6]。在中国，高尿酸血症的总体患病率为 17.4%，其中高尿酸血症患者的痛风发病率为 8.64%^[7,8]，凸显出这一疾病的广泛影响。随着生活方式的变化，尤其是饮食结构的改变，近年来高尿酸血症的患病率呈上升趋势，已经成为继糖尿病之后的另一常见代谢性疾病。高尿酸血症的治疗和预防形势也非常严峻，迫切需要采取更加有效的治疗方法。

目前，临床上治疗高尿酸血症的常用药物包括非布司他、苯溴马隆和别嘌呤醇等，这些药物能够有效降低体内尿酸水平，缓解患者的症状。然而，尽管这些药物疗效显著，但患者在使用过程中常常会出现一些不良反应^[9,10]，特别是肝脏和肾脏等器官，易受药物的毒性影响，可能令患者在治疗过程中面临更多的健康风险。

为了解决这一问题，近年来海洋来源的“蓝色”活性因子，受到了越来越多学者的关注，“蓝色”活性因子是指从海洋生物中分离制备成的一类具有生物活性的小分子物质，如多糖、皂苷、多酚和多肽等。这些物质在体内和体外的研究中均表现出良好的黄嘌呤氧化酶 (Xanthine Oxidase, XOD) 抑制活性，具有显著的高尿酸血症缓解效果。更为重要的是，海洋来源的这些活性物质在许多研究中被证明具有较高的安全性，因此被认为是治疗高尿酸血症的潜在新型安全的活性物质。随着对这些物质研究的深入，未来有望为高尿酸血症的治疗提供更加安全和有效的替代方案。

1 高尿酸形成原因

尿酸分子式 $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$ ，化学名 2,6,8-三羟嘌呤，由嘧啶类及咪唑环组成，在嘌呤环 2,6,8 位发生氧化，呈微溶性，是嘌呤代谢的终末产物。在正常生理环境

条件下，尿酸会被电离成尿酸盐，这种尿酸盐在人体内不溶于水，一旦发生饱和、结晶或沉积，就会引起痛风。血液中的尿酸水平会随着尿酸的增加而升高，是高尿酸血症和痛风的一个重要指标。

1.1 尿酸形成

人体尿酸来源分内源性和外源性两种途径，前者主要在肝脏中由体内嘌呤分解代谢产生，约占总质量的 80%；后者由食物摄入的嘌呤分解代谢产生，约占 20%。

饮食中的嘌呤被人体吸收后，经过腺嘌呤脱氨酶的催化作用腺嘌呤转化为次黄嘌呤，随后在 XOD 的作用下进一步氧化为黄嘌呤。相比之下，鸟嘌呤的代谢途径更为直接，在鸟嘌呤脱氨酶的介导下可直接生成黄嘌呤，作为尿酸的前体。黄嘌呤在 XOD 的催化下最终转化为尿酸。在大多数哺乳动物体内，尿酸会被 *uox* 基因编码的尿酸氧化酶氧化为尿囊素，维持宿主相对较低的血清尿酸水平 ($60\sim120 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[11]；而人类和灵长类动物体内因 *uox* 基因功能缺失，无法有效降解尿酸，使其成为嘌呤代谢的最终产物。

1.2 尿酸排泄

人体尿酸主要通过两种方式排出体外，其中约 2/3 经由泌尿系统以尿液形式排出，1/3 则在消化道随粪便一同排出^[12]。

研究表明，尿酸在肾脏中的排泄过程主要受肾小管生理机能的调控^[13,14]。大部分尿酸在体内生成后通过肾脏的过滤功能进入肾小管，并在其中被重吸收，约一半的重吸收的尿酸在近曲小管的远端被转运到肾小管再次进行重吸收，最终随尿液排出体外；反之，当肾脏出现病变时，尿酸排泄减少，血液尿酸升高，就会引发高尿酸血症，乃至发生痛风。同时，由于约占总体积 98% 的尿酸是以盐离子形式存在，所以尿酸需借助转运蛋白才能完成跨膜运输。研究发现肾脏近曲小管中存在多种与尿酸转运相关的转运蛋白，分为尿酸盐排泄转运蛋白和尿酸盐重吸收转运蛋白。尿酸盐排泄转运蛋白包括有机阴离子转运体 (Organic Anion Transporter, OAT) 家族的 OAT1、OAT2、OAT3、多药耐药相关蛋白 4 (Multidrug Resistance-associated Protein 4, MRP4)、溶质载体 (Solute Carrier, SLC) 转运体家族的 SLC17A1、SLC17A3 和 ATP 结合盒亚家

族G成员(ATP Binding Cassette Subfamily G Member 2, ABCG2),这些蛋白均与尿酸向肾脏近曲小管的排泄有关^[15]。尿酸盐重吸收转运蛋白包括葡萄糖转运蛋白9(Glucose Transporter 9, GLUT9)、尿酸盐转运蛋白1(Urate Transporter 1, URAT1)、OAT4、OAT10和Na⁺单羧酸转运蛋白(Sodium-coupled Monocarboxylate Transporter, SMCT),与肾小管腔上皮细胞对尿酸的重吸收有关^[16,17]。此外,尿酸是否能被完全排出,除了取决于肾脏功能外,还与尿液pH值有关。当水分摄取不足造成尿液排量减少、尿液酸碱度过低时(pH值低于5.5),尿酸在尿液中溶解性下降,从而沉积于肾脏内,继而引发高尿酸血症。

尿酸清除的肾外途径主要依靠肠道,并通过粪便排出体外。每日1/3左右的尿酸盐在肠道内降解^[18],表现出肠道在尿酸排泄中的重要作用。肠道微生态是肠道发挥尿酸降解功能的核心要素,由肠道尿酸转运蛋白、肠道屏障、肠道菌群及其代谢产物等组成,协同调节尿酸代谢^[19]。肠道菌群通过参与嘌呤代谢和尿酸分解调节尿酸水平^[20]。研究发现,高尿酸血症患者的肠道微生物群呈现失衡状态,比如在门水平,高尿酸血症群体的拟杆菌门和厚壁菌门丰度与健康群体存在显著差异^[21-23]。由于人类在长期进化过程中失去尿酸酶这一功能,因此肠道菌群发挥了代偿作用^[24]。肠道中某些共生细菌,如假单胞菌和乳酸菌,它们能够合成尿囊酶、尿囊素酶和尿酸酶,从而参与尿酸的分解^[25,26];此外,假单胞菌门、梭杆菌门和芽孢杆菌门等细菌能够直接利用嘌呤和尿酸作为能量来源^[27]。通过外源补充肠道益生菌可以达到降低尿酸的作用,比如鼠李糖拟杆菌和罗伊氏杆菌的补充可以有效缓解小鼠高尿酸血症^[28,29]。除肠道微生物外,发现许多尿酸转运蛋白分布在肠上皮细胞中,其中ABCG2和SLC2A9是关键的代表性蛋白,能够将血液中的尿酸转运到肠腔中。*abcg2*基因突变可导致尿酸排泄减少54%^[30],SNP rs2231142编码ABCG2变体与中国汉族男性痛风合并症(肾结石、慢性肾病)有着密切的关联^[31]。SLC2A9主要分布于空回肠上皮细胞顶部和基底外侧膜,在尿酸的肠道重吸收过程中发挥关键作用,*slc2a9*基因的缺失会导致血清尿酸水平显著上升。值得注意的是,肠道微生物群与尿酸转运蛋白之间存在复杂的互作关系,肠道菌群能够产生具有调控尿酸转运蛋白活性的代谢物,同时菌群结构的改变也能直接影响这些转运蛋白的功能。如银杏叶提取物通过改变肠道菌群结构上调ABCG2的表达^[32],鹅肌肽依赖于肠道菌群调节尿酸转运蛋白ABCG2、URAT1和GLUT9的表达^[33]。

2 高尿酸血症评价模型

为了更精准高效地筛选具有降尿酸功能的活性因子,有必要构建合适的功能模型进行筛选与评价。目前,常见的高尿酸血症评价模型可分为三类,分别是体外酶活评价模型、体外细胞评价模型和体内动物评价模型。

2.1 体外酶活评价模型

次黄嘌呤和黄嘌呤会在XOD的氧化作用下最终生成尿酸。因此,抑制XOD活性是降低尿酸水平的一种有效方法。目前,体外筛选XOD抑制剂的常见方法主要包括酶动力学法^[34]、高效液相色谱法、电化学生物传感法和紫外分光光度法等。在体外酶活性检测方法中,传统酶动力学法因环境敏感性较高而受限,高效液相色谱技术在检测通量方面存在不足,而电化学生物传感法则易受复杂基质效应干扰,因此,紫外分光光度法成为评价酶体外活性的首选方法。闫祯昕等^[35]选择牛奶来源的XOD,采用非布司他作为阳性对照药,在特定波长下检测以黄嘌呤为反应底物的尿酸生成水平,建立XOD抑制剂的体外筛选模型,同时在此模型的基础上进一步探究化合物CC18013对XOD活性的影响,证明其XOD抑制活性与非布司他相当^[36]。Zeng等^[37]基于XOD酶促反应,使用电化学生物传感方法检测其活性变化,评估了车前子提取物以及4种代表性单一化合物(毛蕊花糖苷、¹H-吡啶-3-甲醛、异毛蕊花糖苷和肉豆蔻酸)的XOD抑制效果。结果表明,车前子提取物可以显著抑制XOD活性,缓解高尿酸血症。该研究还证明,测量电子传递信号阻断活性,是评估XOD抑制作用的简单、灵敏和准确的方法。

2.2 体外高尿酸血症细胞模型

高尿酸血症细胞模型具有试剂用量少,实验周期短,易于操作等优势。高尿酸血症细胞模型的构建原理分为两种:(1)增加尿酸合成。如探究双酚A缓解高尿酸血症的作用机制中,以小鼠原代肝脏细胞为研究对象,通过黄嘌呤代谢实验评估双酚A对尿酸合成的影响。结果显示,相较于对照组,小鼠原代肝脏细胞在双酚A的作用下显著提高尿酸合成能力,说明高尿酸血症细胞模型的成功构建^[38]。(2)减少尿酸排泄。如陈嘉盛等^[39]以MDCK细胞(犬肾上皮细胞)为载体,以近曲小管S1段的人尿酸盐阴离子转运体1(Human Urate Anion Transporter 1, hURAT1)为靶点,以同位素标记法为检测策略,开发了一套细胞水

平的降尿酸化合物检测体系,以¹⁴C标记的尿酸为底物,通过液体闪烁计数法检测稳定表达hURAT1蛋白的细胞株对尿酸的转运活性,以及评估两种特异性hURAT1抑制剂苯溴马隆和丙磺舒对尿酸转运过程的抑制作用。

虽然动物来源的细胞模型已经较为成熟,但由于动物种属与人类差异太大,所以以动物细胞构建的高尿酸血症细胞模型,仍存在诸多缺陷。相比之下,人源细胞构建的高尿酸血症模型就较好地避免了这一类问题。人体内产生和外排尿酸的两个重要器官分别是肝脏和肾脏,所以在构建高尿酸血症细胞模型时通常采用人的肝细胞和肾细胞作为研究对象。刘丹等^[40]以LO2细胞(人正常肝细胞)为基础,以腺苷作为诱导物,建立了一种体外高尿酸血症肝细胞模型。将乳清蛋白肽应用于该模型,结果显示,与对照组相比,乳清蛋白肽处理组的尿酸水平显著下降,同时呈现剂量关系。Hou等^[41]采用HK-2细胞(人肾近曲小管细胞),以尿酸前体物腺苷为诱导剂,建立了肾脏细胞来源的高尿酸血症模型,并利用别嘌呤、丙磺舒和非布索坦,以及已报道的具有降尿酸功能的活性肽和氨基酸(谷胱甘肽、色氨酸)验证了该细胞模型的可靠性。此外,使用转录组测序(RNA Sequencing, RNA-seq)技术对高尿酸血症细胞模型进行了转录组分析,证明其可以作为快速有效的体外细胞模型,用于降尿酸活性化合物的高通量筛选。

尽管2D细胞已被广泛应用于众多生物医学的研究,但其通常仅代表细胞间的简单物理接触,缺乏组织结构和复杂性。类器官是利用特殊的3D培养技术诱导干细胞特异性分化所形成的“微型组织”,相较于2D细胞培养,其在细胞成分、功能特性以及遗传稳定性等方面更接近真实生理状态,因而能更有效地建立适用于大规模药物筛选的细胞模型系统。侯传丽^[42]采用3D培养技术,通过酶解法获取原代肝脏细胞,构建3D类器官培养体系,确保培养类器官在增殖分化上接近肝细胞的基本特征。通过优化肝类器官的传代培养体系实现其稳定扩增,再对其进行定向分化诱导,并检测肝脏功能相关基因在转录水平和蛋白水平的表达情况。通过RNA-seq技术进一步揭示肝脏类器官在分子水平上的关键基因和代谢通路差异,从而发现肝脏类器官在体外培养过程中表现出持续的增殖能力与显著的分化特性,其嘌呤代谢相关通路的核心基因呈现特异性高表达,为其后续用于降尿酸活性物质的高效筛选与评价奠定了重要的模型基础。

2.3 体内高尿酸血症动物模型

高尿酸血症的模型动物主要包括禽类、啮齿类和

灵长类^[43]。灵长类动物与人类在多个方面具有高度的相似性,理论上是最优的造模动物。Tang等^[44]给予成年雄性恒河猴200 mg·kg⁻¹肌苷腹腔注射,8小时内测定血清尿酸水平,并通过实时荧光定量PCR和Western Blot技术检测肝脏中XOD和嘌呤核苷磷酸化酶(Purine Nucleoside Phosphorylase, PNP)的表达以及肾脏中URAT1、OAT4和ABCG2的表达。结果显示,与对照组相比,肌苷注射在30 min内显著提高了恒河猴血尿酸水平、肝脏中 pnp 和 xod 基因的mRNA水平,而别嘌呤醇和非布索坦处理均可以降低受试猴的血尿酸升高,构建了高重现性的急性高尿酸血症灵长类动物模型。但是,由于灵长类动物价格昂贵,故实际研究少之又少。

研究发现,多种禽类动物也可诱导或自发产生高尿酸血症,包括鸡、鹌鹑、鸭、鹅、孔雀和鹰隼等。禽类高尿酸血症模型可见“脾虚湿盛”症的特点^[45],其诱发型高尿酸血症主要呈现血尿酸水平异常增高,并伴有代谢紊乱及多器官功能受损;其自发型高尿酸血症多以痛风性关节炎为典型特征,病变多累及下肢关节或心、肝、肾等重要器官及输尿管等组织。禽类体内缺乏尿酸酶,若短期内大量摄入外源性尿酸及其前体,可显著升高尿酸水平。常用的造模剂有酵母、豆粕、次黄嘌呤等。其中,酵母因其富含蛋白质和核苷酸,是当前最常用的促尿酸生成诱导剂,过量摄入可造成血尿酸升高。如张冰课题组选取迪法克、白羽、龙城品系雌雄鹌鹑为实验对象,在其饲料中添加15 g·kg⁻¹的酵母粉进行干预。结果显示,血尿酸在饲养7~14 d后开始升高,维持180 d左右,停用造模剂14 d血尿酸呈现下降趋势。进一步研究表明,酵母引起的鹌鹑高尿酸血症可能与激活磷酸戊糖通路和黄嘌呤氧化酶,抑制糖酵解途径等尿酸生成关键酶相关^[46-48]。然而,由于禽类饲养管理相对困难,以及鹌鹑等还未完全建立专业的微生物控制标准及分级(目前已有SPF级鸡),在一定程度上阻碍了禽类模型的临床应用转化^[49]。

啮齿类动物在种属上与人类具有较高的同源性,生理生化特性较为接近,且饲养管理便捷,故啮齿类成为目前最具代表性的高尿酸血症造模动物^[50]。为解决啮齿类动物在尿酸酶上与人类存在的差异,实验研究中常通过联合应用氧嗪酸钾等抑制剂阻断尿酸酶的作用进行造模。此外,成年雄鼠尿酸水平相对稳定、生理机能完善,因此是目前主要的造模对象^[51],包括SD大鼠、ICR小鼠、Wiser大鼠和昆明小鼠等。另外,有报道指出,利用家蚕、树鼯、斑马鱼等均也成功建立了高尿酸血症模型^[52-54]。

表 1 高尿酸血症动物模型及其建模方式
Table 1 Hyperuricemia model and their modeling methods

造模方式	模型动物	造模方法 / 周期	文献
抑制尿酸分解 多方式 联合干预	ICR 小鼠	300 mg·kg ⁻¹ 氧嗪酸钾, 腹腔注射 14 d	[57]
	C57BL6 小鼠, 6 周龄	50 mg·kg ⁻¹ 腺嘌呤 +125 mg·kg ⁻¹ 氧嗪酸钾, 灌胃 21 d	[58]
	C57BL6 小鼠, 7~8 周龄	2% 尿酸 +3% 氧嗪酸钾, 饲喂 30 d	[59]
	昆明小鼠, 5 周龄	500 mg·kg ⁻¹ 黄嘌呤灌胃 +100 mg·kg ⁻¹ 氧嗪酸钾, 腹腔注射 28 d	[60]
	KM 小鼠, 1 月龄	500 mg·kg ⁻¹ 次黄嘌呤 +1 000 mg·kg ⁻¹ 氧嗪酸钾, 灌胃 7 d	[61]
		30 g·kg ⁻¹ 酵母膏灌胃 +300 mg·kg ⁻¹ 氧嗪酸钾腹腔注射, 14 d	[62]
	SD 大鼠, 6-8 周龄	100 mg·kg ⁻¹ 腺嘌呤 +1000 mg·kg ⁻¹ 氧嗪酸钾, 灌胃 19 d	[63]
	Wister 大鼠	5% 果糖 +100 mg·kg ⁻¹ 腺嘌呤 +250 mg·kg ⁻¹ 盐酸乙胺丁醇, 灌胃 21 d	[64]
	岭南黄鸡, 28 日龄	10% 酵母浸粉 +0.4% 腺嘌呤; 饲喂 6 周	[65]
	野生型 AB 品系斑马鱼	黄嘌呤钠盐 10 μmol·L ⁻¹ + 氧嗪酸钾 200 μmol·L ⁻¹ ; 培养用水中添加 24 h	[66]
基因改造		黄嘌呤钠盐 0.5 mmol·L ⁻¹ + 氧嗪酸钾 10 mmol·L ⁻¹ ; 培养用水中添加 20 h	[67]
	SD 大鼠	基因重组尿酸酶	[68]
		基因敲除尿酸酶	[69,70]
		基因敲除 <i>slc2a9</i>	[71]
	C57BL6 小鼠	基因敲除肝特异性 <i>slc2a9</i>	[72]
		基因敲除肠特异性 <i>slc2a9</i>	[73]
		基因敲除肾特异性 <i>slc2a9</i>	[74]
	FVB 小鼠	基因敲除 <i>abcg2</i>	[75]

高尿酸血症动物模型的造模手段主要有五种，分别是灌胃、饲喂、腹腔注射、皮下注射和基因敲除。由于饲喂法无法准确保证每一只动物的实际药物摄入量，腹腔注射法存在诱发腹膜炎等副作用，所以灌胃法是主要的造模手段^[55]。高尿酸血症动物模型的造模原理主要包括：（1）直接补充外源性尿酸。通过在小鼠中腹腔注射尿酸的方法提高尿酸水平；（2）补充尿酸前体物质。通过补充次黄嘌呤、黄嘌呤、酵母和糖类等增强尿酸合成；（3）抑制尿酸排泄。通过大量摄入腺嘌呤，引起肾功能损伤，引发尿酸水平升高，构建高尿酸血症模型；（4）抑制尿酸酶活性。以氧嗪酸钾抑制尿酸酶活性，高度模拟人类无尿酸酶的情况，构建高尿酸血症动物模型；（5）联合给药。由于单药方式排泄快，难以建立稳定的动物模型，因此造模时常选择联合给药方式。如 Wen 等^[56]采用腺嘌呤和氧嗪酸钾联合给药进行造模。目前常用的高尿酸血症的造模原理、造模手段和模型动物在表 1 中进行了简要描述。

3 “蓝色”降尿酸活性物质

3.1 多糖类活性物质

多糖又名聚糖，是由大量单糖通过糖苷键结合而

成的高分子化合物，一般超过 10 个单糖。海洋多糖类降尿酸活性物质的主要来源于海洋动物和海洋植物（表 2）。

海参是多糖类降尿酸活性物质的主要来源之一。海参是棘皮动物门海参纲动物的统称，富含多糖，其含量约占干海参有机物总质量的 6% 以上^[76]。海参多糖可以分为两种：一种是海参岩藻多糖（Holothurian Fucan, HF），另一种是海参糖胺聚糖（Holothurian Glycosaminoglycan, HG）。张灏等^[77]从菲律宾刺参中提取海参多糖，发现摄食整只海参和海参多糖均可以显著降低模型小鼠的血尿酸含量，分别降低了 16.10%（*P* < 0.05）与 20.70%（*P* < 0.01），其作用机制可能与抑制肝脏组织中黄嘌呤氧化酶和腺苷脱氨酶（Adenosine Deaminase, ADA）的活性有关，同时修复了肾脏功能。海参多糖的降尿酸机制被认为与其上调小鼠肾脏中的有机阳离子转运体（Organic Cation Transporters, OCTs）表达、提高肾脏代谢机能有关。有研究者检测了氧嗪酸钾诱导高尿酸血症模型大鼠和慢性肾功能衰竭模型大鼠中肾脏 OCTs 的表达量，发现两者均有不同程度下降^[78,79]。张灏^[80]研究发现海参多糖可有效上调肾脏的 OCT1、OCT2 和 OCTN1s 的 mRNA 表达上调（*P* < 0.01），分别升高了 11.90%、25.00%、54.70%。

表 2 具有降尿酸功能的海洋源多糖

Table 2 Marine-derived polysaccharide with anti-hyperuricemia activity					
多糖	多糖提取方式	作用剂量	评价模型	效果	文献
浒苔多糖	将浒苔干粉按 1:45(g·mL ⁻¹) 料液溶于超纯水，60℃下 60 kHz 超声提取 45 min，离心取上清，乙醇沉淀 24 h，沉淀经中性蛋白酶脱蛋白，透析后柱层析纯化	300 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	次黄嘌呤和氧尿酸钾联用诱导的高尿酸血症小鼠模型	血清尿酸、血尿酸氮水平↓	降低 URAT2 表达和增加 ABCG1、OAT1 和 NPT9 的表达 [93]
褐藻岩藻多糖	将海藻切片切碎，然后在 70℃下按 1:10 料液比用去离子水搅拌 12 h，离心取上清，将上清液与氯化钙混合，离心，乙醇沉淀褐藻聚糖	150、300 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	腺嘌呤、酵母膏和氧尿酸钾联用诱导的高尿酸血症小鼠模型	血清尿酸、血尿酸氮、肌酐水平↓	通过激活小肠中的 AMPK/AKT/CREB 通路上调 ABCG2 的表达 [94]
石莼多糖	将粉末按 1:40 料液比用蒸馏水浸泡 2 次，60℃45 kHz 下超声提取，乙醇沉淀 24 h。沉淀经中性蛋白酶（50 000 U/g）脱蛋白 2 h，透析后柱层析纯化	300 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	次黄嘌呤和氧尿酸钾联用诱导的高尿酸血症小鼠模型	血清尿酸、血尿酸氮、肌酐水平↓；XOD 活性↓	上调 ABCG2 和 OAT1 以及下调 URAT1 和 GLUT9 [95]
海带多糖	将鼠尾藻干粉按 1:20 料液溶于蒸馏水，300 W 超声处理 10 min，pH 值为 4.0，90℃，加入三氯乙酸除去蛋白，加入活性炭脱色处理，乙醇沉淀 12 h，过滤干燥	100、150、200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	腺嘌呤诱导的高尿酸血症小鼠模型	血清尿酸水平↓；ADA 和 XOD 活性↓	下调 URAT1 表达 [96]
岩藻黄质		150、300 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	次黄嘌呤和氧尿酸钾联用诱导的高尿酸血症小鼠模型	血清尿酸水平↓；XOD 活性↓	ABCG2 和 OAT1 蛋白表达升高，GLUT9 和 URAT1 蛋白表达下调 [97]
海带褐藻多糖硫酸酯	将浒苔干粉按 1:45 料液溶于超纯水，80 W 超声处理 40 min，pH 值为 4.0，55℃，酶解 3.5 h（纤维素酶 2.5%、果胶酶 2.0%、和木瓜蛋白酶 1.0%）离心取上清，乙醇沉淀，柱层析纯化	100、150、200 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	腺嘌呤诱导的高尿酸血症小鼠模型	血清尿酸水平↓；血清谷丙转氨酶↓；超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性↑；ADA 和 XOD 活性↓	下调 URAT1 和 OAT4 蛋白的表达达量，降低 NF-κB 蛋白表达 [92]

藻类是多糖类降尿酸活性物质的主要植物来源之一,包括褐藻、绿藻和红藻等,其中具有降尿酸功能的多糖主要来源于褐藻。褐藻提取的岩藻多糖是一类结构多样、含硫酸化岩藻糖的同多糖和杂多糖^[81]。研究发现,岩藻多糖可以调节尿酸暴露的 HK-9 细胞中的 NF- κ B 信号通路^[82]。Xue 等^[83]和 Zhang 等^[84]研究表明,岩藻多糖能够有效降低 XOD 的活性,并通过调节肾脏尿酸转运蛋白的表达来维持血清尿酸浓度的稳态。海带属(隶属于褐藻)内含丰富的海藻酸钠、昆布多糖等,具有固、散、软、化痰、消除痹、减轻水肿等作用。李晶^[85]研究了不同剂量海带多糖对高尿酸血症模型小鼠的效果,发现海带多糖各剂量组(250、500、1 000 mg·kg⁻¹·d⁻¹)均能不同程度地抑制氧嗪酸钾引起的小鼠血尿酸升高,特别是高剂量和中剂量组可以将小鼠血尿酸含量分别降低 43.03%、35.89% ($P < 0.01$),呈现极显著的降尿酸功能,说明海带多糖可有效改善氧嗪酸钾诱发的高尿酸血症。研究发现海带中的多糖被硫酸基团修饰,海带褐藻多糖硫酸酯(Fucoidan from *Laminaria Japonica*, FL)结构复杂,生长易受地区 and 环境的限制,是由高度支链化的 2,4-硫酸化的 1,3- α -L-岩藻糖聚合成的天然多糖类物质^[86,87],含有岩藻糖、半乳糖和 α -L-半乳糖等组分^[88,89],具有抗炎、抗突变、抗血栓和免疫调节等多种生物学功能^[90,91]。张大艳^[92]研究了不同剂量的海带褐藻多糖硫酸酯(100、150、200 mg·kg⁻¹·d⁻¹)对腺嘌呤诱导的高尿酸血症小鼠的作用,发现各剂量组的海带褐藻多糖硫酸酯处理均显著降低小鼠血清尿酸水平 ($P < 0.01$),特别是中剂量组(150 mg·kg⁻¹·d⁻¹),改善肝脏 ADA 和 XOD 表达水平异常,拮抗腺嘌呤的毒副作用,对肾脏和肝脏损伤有一定的缓解效果。

3.2 多酚类活性物质

多酚因具有多个酚基团而得名,具有增强免疫、抗氧化、抗菌消炎、降血脂等多种生理活性,在医药和食品等领域有着广泛的应用前景^[98]。

多酚类活性物质的降尿酸机制可分为五种:(1)抑制 XOD 活性。多酚类活性物质可有效降低 XOD 的酶活性,通过调控次黄嘌呤向黄嘌呤的氧化转化过程来抑制尿酸合成。由于其分子结构中带有许多电负性基团,这些基团能够与 XOD 形成稳定的相互作用;(2)恢复尿酸转运体的表达平衡。多酚类活性物质可以增强尿酸排泄相关转运蛋白的活性,抑制尿酸重吸收转运蛋白的功能,改善尿酸代谢异常,缓解高尿酸血症;(3)使紊乱的糖代谢和脂代谢恢复正常。多酚类活性物质可通过恢复糖代谢和脂代谢紊乱,降低机体尿酸水平;(4)调节肠道菌群。高尿酸血症的发生与肠道微生物生态失衡密切相关,临床数据显示许多高尿酸血症

患者常出现肠道微生态平衡失调、有益菌属丰度下降的现象。通过外源补充多酚类活性物质可以改善肠道菌群结构,促进有益菌增殖,稳定机体血尿酸水平,缓解高尿酸血症;(5)抑制炎症反应。尿酸浓度上升会促使尿酸盐结晶沉积,而尿酸盐晶体通过影响免疫细胞、激活 Toll 样受体和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 受体(NOD-like Receptor Thermal Protein Domain Associated Protein 3, NLRP3),直接导致炎症因子分泌紊乱,引发器官病变。多酚类活性物质通过调控炎症信号通路,缓解过度炎症反应造成的生理机能损害,改善尿酸代谢途径,控制尿酸水平。

多酚类活性物质多来源于植物性原料,因此海藻是海洋多酚的主要来源。褐藻富含由间苯三酚(Phloroglucinol)低聚物组成的褐藻多酚(Phlorotannins),占褐藻干总质量的 15%;红藻和绿藻含有大量的类黄酮、溴苯酚和酚酸。海藻多酚表现出较强的抗氧化能力,Zhong 等^[99]检测了八种海藻的总酚含量,并采用 2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸(2,2'-Azinobis-3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonate, ABTS)自由基清除试验、2,2-二苯基-1-三硝基胍基(2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH)自由基清除试验和铁还原抗氧化能力(Ferric Reducing Antioxidant Power, FRAP)试验,评价了海藻多酚化合物的抗氧化能力,结果发现褐藻总多酚含量为 1 044 μ g GAE/g_{fw},显著高于其他藻类,其抗氧化能力最强(ABTS 为 958 μ g AAE/g_{fw}, DPPH 为 510 μ g AAE/g_{fw}, FRAP 为 170 μ g AAE/g_{fw}, $P < 0.05$)。鼠尾藻是褐藻门的大型海藻,李晶^[85]以腹腔注射氧嗪酸钾诱导构建小鼠高尿酸血症模型,并施以鼠尾藻多酚与别嘌呤醇联合使用,发现鼠尾藻多酚的加入可以增强别嘌呤醇的 XOD 抑制率,降低别嘌呤醇的使用剂量,减轻药物毒副作用。研究者推测,鼠尾藻多酚可以通过与 XOD 活性中心的金属钼离子络合,阻止了底物黄嘌呤与酶的结合。

3.3 多肽类活性物质

活性肽是一种安全性高、易被人体吸收的活性物质,在机体内能够发挥抑制肿瘤生长^[100]、抗氧化^[101]、抵抗病原微生物^[102]、减轻疼痛^[103]以及调控免疫系统功能^[104]等多种重要的生理作用,其肽链长短不一,分子结构具有多样性,在降尿酸方面显示出巨大潜力。活性肽的制备方法有化学合成法、化学水解法、酶解法、微生物发酵法、基因工程等^[105]。

酶解法是通过蛋白酶高效的水解对应的底物,从而释放具有尿酸降低功能的多肽片段^[106,107]。由于此方法具有反应条件温和、产物安全性高、生产能耗低和酶解过程可控性高等特点^[108],因此成为制备降尿酸活性肽的首选方法。酶解法常用的蛋白酶有木瓜蛋

白酶、风味蛋白酶、中性蛋白酶、菠萝蛋白酶和胰蛋白酶等,探究的关键因素包括料液比、加酶量、酶解温度、酶解时间和 pH 值等^[109]。海洋鱼蛋白肽和胶原蛋白肽与人体肌肉蛋白的氨基酸组成比例接近,容易被人体吸收,因此是最常见的海洋降尿酸活性肽来源^[110,111]。邹琳^[112]以鲣鱼作原料,采用酶解法制备降尿酸活性肽,发现中性蛋白酶在保持 XOD 活性高抑制率(26.52%)的同时,其水解度、氮回收率也均为最高,达到 97.56% 和 94.99%。Murota 等^[113]发现鲨鱼软骨水提取物中含有降尿酸活性的多肽,其中酪氨酸-亮氨酸-天冬氨酸-天冬酰胺-酪氨酸(YLDNY)和丝氨酸-脯氨酸-脯氨酸-酪氨酸-色氨酸-脯氨酸-酪氨酸(SPPYWPY)等多肽均可有效降低 XOD 活性、维持高尿酸小鼠正常血尿酸水平,其中口服 YLDNY 的效果更为显著($P < 0.01$)。赵谋明等^[114]在单因素试验发现采用中性蛋白酶与胰酶协同(中性蛋白酶:胰酶质量比=6:4)水解秋刀鱼时,所得产物的 XOD 抑制率达到 39.24%,降尿酸活性最为显著,其肽段分子量分布结果显示,酶解液中具有尿酸代谢调节功能的活性组分主要集中在 3 kDa 以下的小分子肽段。任娇艳等^[115]以柴鱼为原料制备柴鱼蛋白肽,并以抗氧化活性和蛋白质回收率为指标对酶解工艺进行优化,用离子交换层析法和凝胶层析法对酶解液进行分离纯化,最后用基质辅助激光解吸电离飞行时间(MALDI-TOF-MS)串联质谱和反相高效液相色谱(RP-HPLC)对分离组分进行结构鉴定。结果表明,木瓜蛋白酶为柴鱼蛋白的最佳水解用酶,抗氧化活性最佳组分的分子量集中在 378.83 Da,推测可能含有赖氨酸、亮氨酸和脯氨酸。此外,还发现柴鱼水解物具有抑制 XOD 活性作用,可以显著降低高尿酸血症大鼠的尿酸水平。盛周煌^[116]利用液相色谱-质谱联用(LC-MS/MS)从罗非鱼皮胶原蛋白酶解液中鉴定得到序列为苏氨酸-丝氨酸-脯氨酸-色氨酸的活性肽,将其灌胃给高尿酸血症小鼠后,发现模型小鼠的血尿酸水平显著降低,其中高剂量组($450 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)效果最明显。除此之外,也有报道发现海洋鱼胶原蛋白肽和刺参酶解液具有降尿酸功效。Wan 等^[117]比较了海参(EH-JAP)和海地瓜酶解物(EH-LEU)的降尿酸和抗炎活性,发现 EH-JAP 和 EH-LEU 均可以降低高尿酸血症模型小鼠的血尿酸水平,分别为 41.04% 和 39.95% ($P < 0.05$),下调 *prps*、*pnp* 和 *xod* 等尿酸合成关键基因的 mRNA 水平,且 EH-JAP 较 EH-LEU 具有更好的降尿酸活性。

微生物发酵法是通过优选出能产生蛋白酶的发酵菌种对底物蛋白进行水解,获取具有生物活性的肽段。在微生物发酵过程中,常选用具有高效蛋白水解能力的菌株,主要包括酵母菌、细菌和霉菌等。Murota 等^[118]采用食品级地衣芽孢杆菌对鲨鱼软骨进行发酵处理,

通过生物酶解技术制备具有降尿酸功能的活性肽提取物。但由于高效产酶菌种数量有限,降尿酸活性肽的制备受其制约,且部分产酶菌及其次级代谢产物具有潜在的生物毒性,同时发酵过程难以精准调控,所以使用微生物发酵法制备海洋降尿酸活性肽仍存在较大局限性。

此外,在海洋降尿酸活性肽的制备中,Fmoc 合成法也有较多应用。Li 等^[119]从鲣鱼酶解物(Bonito Hydrolysates, BH)中鉴定出三肽色氨酸-蛋氨酸-亮氨酸(WML)和六肽脯氨酸-甘氨酸-丙氨酸-半胱氨酸-丝氨酸-天冬酰胺(PGACSN),随后利用 Fmoc 合成法对其进行了化学合成,使用氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症大鼠模型评估其活性。结果发现,与模型组($212 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)相比,BH 处理($95.40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)大鼠的血尿酸水平显著降低,甚至低于阳性药别嘌呤醇处理组($114.30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。此外,BH 减轻了氧嗪酸钾引起的肾功能损害。BH 中分离得到两个降尿酸肽 WML 和 PGACSN,其中疏水肽 WML 比亲水肽 PGACSN 更容易进入 XOD 的活性位点,推测是由于疏水相互作用的贡献。尽管固相合成法能够高效合成活性肽,但存在效益低、产物纯度低等问题,使其难以实现大规模工业化生产。表 3 列出了部分具有降尿酸功能的海洋源活性肽。

3.4 糖苷类活性物质

皂苷是一类甾体或三萜的糖苷类化合物,其主链为疏水性三萜或甾醇,亲水性碳水化合物链是皂苷的特征^[126]。皂苷广泛分布于陆生高等植物中,在动物界较少发现皂苷。文献报道,海参皂苷是海参体内重要的次生代谢物^[127],其分子结构中特有的硫酸酯基团显著区别于陆生皂苷的基团,可以改善高尿酸诱导的肾脏损伤。徐慧静等^[128]利用酵母建立高尿酸血症小鼠模型,在不同剂量的海参总皂苷(添加为总质量的 0.05%、0.10%)和除皂苷残余物(添加总质量的 2.76%)处理下,模型小鼠的肝脏 XOD 和 ADA 活性均表现出不同程度抑制作用,其活性分别降低了 26.30% ($P < 0.01$), 28.60% ($P < 0.01$) 与 35.40% ($P < 0.01$),有效减少尿酸合成,显著降低血尿酸含量 ($P < 0.01$),且对小鼠的肾功能无明显损伤。Holothurin A (HA) 和 Echinoid A (EA) (图 1) 是海参总皂苷中含量较高的两种单体^[129-132],巨盛楠等^[133]研究分析了 HA 和 EA 饲喂(添加量为总质量的 0.07%) 2 周对肥胖小鼠血尿酸含量和尿酸代谢相关酶活性以及肾脏中尿酸代谢相关转运体 mRNA 表达的影响,结果显示,相较于模型组,海参皂苷 HA 与 EA 处理将小鼠血尿酸水平分别降低了 12.70% 和 18.10%,显著上调肾脏中尿酸代谢相关转运体 GLUT9、OAT1、OCTs、OCTNs 的 mRNA 表达水平,其中 EA 的效果要优于 HA。

表 3 具有降尿酸功能的海洋源活性肽

Table 3 Marine-derived peptides with anti-hyperuricemia activity				
生物活性肽	酶解方式	作用剂量/(mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	评价模型	效果
	pH 值为 7.0, 55 ℃, 0.25%(m/m) 碱性蛋白酶	83	氧嗪酸钾诱导高尿酸血症大鼠模型	血清和肝脏 XOD 活性↓ XOD 中与 Phe-914 的两个氢键和一个 π-π 堆积相互作用 [120]
金枪鱼肽			体外 XOD 酶活抑制反应	XOD 抑制率 43.51% [121]
			无痛风且血清尿酸不显著升高的男性受试者	血清尿酸水平↓ 抑制次黄嘌呤磷酸核糖转移酶表达 [122]
鳀鱼肽	pH 值为 8.1, 60.2 ℃, 添加碱性蛋白酶 500 U·g ⁻¹ , 5 h	150、300、600	氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症小鼠模型	血清尿酸和肌酐水平↓; ADA 和 XOD 活性↓; 下调 mURAT1-mRNA 和 mGLUT9-mRNA 的表达; 上调 mOAT1-mRNA 和 mABCG2-mRNA 的表达 [123]
远东拟沙丁鱼肽	pH 值为 9.0, 60 ℃, 0.15%(m/m) 碱性蛋白酶, 4 h	150、300、600	酵母膏和氧嗪酸钾联用诱导的高尿酸血症小鼠模型	XOD 活性↓; 血清尿酸、尿素氮和肌酐水平↓ 下调 mURAT1 和 mGLUT9 的 mRNA 表达量; 上调 mABCG2 的 mRNA 表达量 [124]
海洋鱼抗痛风肽	pH 值为 7.0, 55 ℃, 0.29%(m/m) 混合酶(中性蛋白酶占 56%, 胰酶占 44%), 5.99 h	83、250	氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症大鼠模型	尿素氮和肌酐水平↓; ADA 和 XOD 的 mRNA 表达量↓ 抑制相关酶 mRNA 和蛋白水平表达 [125]
鲨鱼软骨碱性蛋白酶消化物	pH 值为 8.0, 60 ℃, 以 0.04%(体积比)碱性蛋白酶(液态), 4 h	5、15、50	氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症大鼠模型	血清尿酸水平↓ [113]
罗非鱼皮胶原蛋白肽	pH 值为 8.0, 48 ℃, 3.2% (m/m) 复合蛋白酶, 6 h	50、150、450	腺嘌呤诱导的高尿酸血症小鼠模型	血清尿酸水平↓; 血清谷丙转氨酶↓; 超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性↑; ADA 和 XOD 活性↓ 下调 mURAT1-mRNA 的表达 [116]
刺参酶解产物	pH 值为 4.8, 55 ℃, 4% 混合酶(胰蛋白酶与碱性蛋白酶的比为 2:1)	150	次黄嘌呤、酵母膏和氧嗪酸钾联用诱导的高尿酸血症小鼠模型	血清尿酸、尿素氮、血清肌酐水平↓ 下调促炎因子转录; 上调抗炎因子转录; 抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路的激活 [117]

脑苷脂是神经鞘糖脂的一种, 又名酰基鞘氨醇己糖苷, 是酰基鞘氨醇上以糖苷键结合一分子己糖而成的化合物。海参来源的脑苷脂具有特殊的分子结构, 包括糖基和神经酰胺两部分。董喆等^[134]研究发现从海参中提取的脑苷脂及神经酰胺能够缓解酵母浸粉饮食诱发的小鼠高尿酸血症。结果显示, 这两种活性成分能够显著降低肝脏 XOD 和 ADA 的基因表达水平, 从而有效抑制机体尿酸合成途径, 缓解了酵母浸粉诱导的小鼠高尿酸血症。

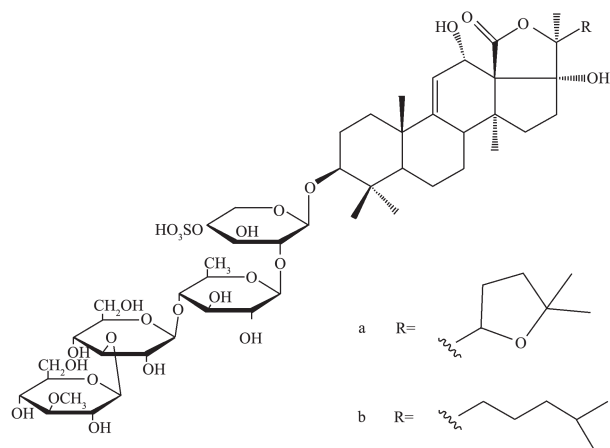


图 1 海参皂苷 Holothurin A 和 Echinaside A 的结构

Fig.1 The structure of Holothurin A and Echinaside A

注: (a) Holothurin A; (b) Echinaside A。

4 总结与展望

海洋来源的“蓝色”活性因子通过抑制 XOD、ADA 等关键酶的活性以抑制尿酸合成, 或通过对尿酸盐转运蛋白和有机阴离子的调控促进尿酸排泄, 呈现出良好的降尿酸活性。从目前的研究来看, 多糖类、活性肽类等“蓝色”活性因子均呈现不同程度的降尿酸功能, 但相关研究仍局限于实验室阶段, 其药理毒理特性、剂量效应关系及安全性评价仍需通过更完善的实验模型进行系统研究。此外, 由于“蓝色”活性因子结构复杂, 分离纯化困难, 目前对其提取与纯化工工艺尚未形成标准化体系, 商业化生产还不够成熟。未来, 一方面对“蓝色”活性因子的安全性进行全面评估, 以确保其在临床应用中的安全性和有效性; 另一方面通过揭示蓝色活性因子从原料到加工过程中的变化规律、影响因素, 建立相应的提纯技术。这些“蓝色”活性因子将在功能性食品和药品等领域发挥更大作用, 为人类健康事业做出更大贡献。

参考文献

[1] WANG J, CHEN Y, ZHONG H, et al. The gut microbiota as a target to control hyperuricemia pathogenesis: Potential

mechanisms and therapeutic strategies [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2022, 62(14): 3979-3989.

[2] KUWABARA M, KODAMA T, AE R, et al. Update in uric acid, hypertension, and cardiovascular diseases [J]. Hypertension Research, 2023, 46(7): 1714-1726.

[3] KUWABARA M, HISATOME I, AE R, et al. Hyperuricemia, a new cardiovascular risk [J]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2025, 35(3): 103796.

[4] ZHANG J F, DIERCKX R, MOHEE K, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: an updated systematic review and meta-analysis [J]. Esc Heart Failure, 2017, 4(1): 40-45.

[5] JIANG J, ZHANG T, LIU Y, et al. Prevalence of diabetes in patients with hyperuricemia and gout: a systematic review and meta-analysis [J]. Current Diabetes Reports, 2023, 23(6): 103-117.

[6] DU L, ZONG Y, LI H, et al. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2024, 9(1): 212.

[7] HUANG J Y, MA Z F, ZHANG Y T, et al. Geographical distribution of hyperuricemia in mainland China: a comprehensive systematic review and meta-analysis [J]. Global Health Research and Policy, 2020, 5(1): 52.

[8] ZHANG M, ZHU X, WU J, et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015-16 and 2018-19 [J]. Frontiers in Immunology, 2022, 12: 791983.

[9] MASIOR M N, ROSTKOWSKA O M, FURMAŃCZYK-ZAWISKA A, et al. DRESS syndrome: renal involvement in two cases—a comprehensive analysis and literature review of improved diagnosis and treatment [J]. The American Journal of Case Reports, 2024, 25: e942315-1.

[10] DAN M, JEDWAB M, PELED M, et al. Allopurinol-induced toxic epidermal necrolysis [J]. International Journal of Dermatology, 2010, 23(2): 142-144.

[11] KRATZER J T, LANASPA M A, MURPHY M N, et al. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(10): 3763-3768.

[12] YANAI H, ADACHI H, HAKOSHIMA M, et al. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(17): 9221.

[13] 陈德健.急性痛风性关节炎中医证候分布及相关理化指标变化规律的研究[D].广州:广州中医药大学,2015.

[14] 陈维佳.治疗痛风的中药筛选及作用机制研究[D].长春:吉林大学,2017.

[15] 辛家东,周嘉宝,吴志远,等.尿酸排泄及其相关转运蛋白在高尿酸血症中的研究进展[J].中国全科医学,2023,26(15):1916-1922.

[16] BIAN M J, DU X Y, WANG P W, et al. Combination of ginsenoside Rb1 and Rd protects the retina against bright light-induced degeneration [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 6015.

[17] 王聪,陈建华.高尿酸血症及尿酸盐转运蛋白研究进展[J].药物资讯,2021,10(3):147-151.

- [18] SORENSEN L B, LEVINSON D J. Origin and extrarenal elimination of uric acid in man [J]. *Nephron*, 1975, 14(1): 7-20.
- [19] DANG K, ZHANG N, GAO H, et al. Influence of intestinal microecology in the development of gout or hyperuricemia and the potential therapeutic targets [J]. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 2023, 26(10): 1911-1922.
- [20] WANG J, CHEN Y, ZHONG H, et al. The gut microbiota as a target to control hyperuricemia pathogenesis: Potential mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(14): 3979-3989.
- [21] SONG S, LOU Y, MAO Y, et al. Alteration of gut microbiome and correlated amino acid metabolism contribute to hyperuricemia and Th17-driven inflammation in Uox-KO mice [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 804306.
- [22] SINGH A K, DURAIRAJAN S S K, IYASWAMY A, et al. Elucidating the role of gut microbiota dysbiosis in hyperuricemia and gout: Insights and therapeutic strategies [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2024, 30(40): 4404-4410.
- [23] WANG L M, WANG P, TEKA T, et al. ¹H NMR and UHPLC/Q-Orbitrap-MS-Based metabolomics combined with 16S rRNA gut microbiota analysis revealed the potential regulation mechanism of nuficerine in hyperuricemia rats [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(47): 14059-14070.
- [24] WU X W, LEE C C, MUZNY D M, et al. Urate oxidase: primary structure and evolutionary implications [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1989, 86(23): 9412-9416.
- [25] YUN Y, YIN H, GAO Z, et al. Intestinal tract is an important organ for lowering serum uric acid in rats [J]. *Plos One*, 2017, 12(12): 190-194.
- [26] CRANE J K, NAEHER T M, BROOME J E, et al. Role of host xanthine oxidase in infection due to enteropathogenic and Shiga-toxigenic *Escherichia coli* [J]. *Infection and Immunity*, 2013, 81(4): 1129-1139.
- [27] KASAHARA K, KERBY R L, ZHANG Q, et al. Gut bacterial metabolism contributes to host global purine homeostasis [J]. *Cell Host & Microbe*, 2023, 31(6): 1038-1053.
- [28] 赵雪婷.鼠李糖乳酪杆菌NCUH061012及其发酵胡萝卜缓解高尿酸血症作用与机制研究[D].南昌:南昌大学,2024.
- [29] KUO Y W, HSIEH S H, CHEN J F, et al. *Lactobacillus reuteri* TSR332 and *Lactobacillus fermentum* TSF331 stabilize serum uric acid levels and prevent hyperuricemia in rats [J]. *PeerJ*, 2021, 9: e11209.
- [30] NAKAMURA M, FUJITA K, TOYODA Y, et al. Investigation of the transport of xanthine dehydrogenase inhibitors by the urate transporter ABCG2 [J]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2018, 33(1): 77-81.
- [31] ZHANG K, LI C. ABCG2 gene polymorphism rs2231142 is associated with gout comorbidities but not allopurinol response in primary gout patients of a Chinese Han male population [J]. *Hereditas*, 2019, 156(1): 1-7.
- [32] KIM J K, CHOI M S, KIM J Y, et al. Ginkgo biloba leaf extract suppresses intestinal human breast cancer resistance protein expression in mice: Correlation with gut microbiota [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021, 140(2021): 111712.
- [33] HAN J J, WANG Z Y, LU C Y, et al. The gut microbiota mediates the protective effects of anserine supplementation on hyperuricaemia and associated renal inflammation [J]. *Food & Function*, 2021, 12(19): 9030-9042.
- [34] AO G Z, ZHOU M Z, LI Y Y, et al. Discovery of novel curcumin derivatives targeting xanthine oxidase and urate transporter 1 as anti-hyperuricemic agents [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2017, 25(1): 166-174.
- [35] 闫祯昕,尹非,李雪晨,等.黄嘌呤氧化酶抑制剂筛选体系的建立[J].*中国药理学通报*,2019,35(10):1471-1477.
- [36] 李雪晨,姜楠,杨亚军,等.化合物CC18013抗高尿酸血症作用的实验研究[J].*中国新药杂志*,2021,30(16):1460-1465.
- [37] ZENG J X, WANG J, ZHANG S W, et al. Antigout effects of plantago asiatica: Xanthine oxidase inhibitory activities assessed by electrochemical biosensing method [J]. *Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine*, 2018, 2018(9): 1-11.
- [38] MA L, HU J, LI J, et al. Bisphenol A promotes hyperuricemia via activating xanthine oxidase [J]. *Faseb Journal*, 2018, 32(2): 1007-1016.
- [39] 陈嘉盛,吴婷,丘玉昌,等.以hURAT1为靶点的排尿酸药物体外细胞筛选模型的建立和应用[J].*生命科学研究*,2016,20(3):248-254.
- [40] 刘丹,任娇艳,梁明.高尿酸血症细胞模型的构建及其在降尿酸肽筛选中的应用[J].*现代食品科技*,2017,33(8):72-79.
- [41] HOU C L, LIU D, WANG M, et al. Novel xanthine oxidase-based cell model using HK-2 cell for screening antihyperuricemic functional compounds [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2019, 136(5): 135-145.
- [42] 侯传丽.基于新型高尿酸模型评价食源性肽、黄酮降尿酸功效及其调控机制研究[D].广州:华南理工大学,2021.
- [43] 谭文彬,李佳.不同造模方法建立高尿酸血症动物模型的述评[J].*解放军医学院学报*,2024,45(1):12-17.
- [44] TANG D H, WANG C Y, HUANG X, et al. Inosine induces acute hyperuricaemia in rhesus monkey (*Macaca mulatta*) as a potential disease animal model [J]. *Pharmaceutical Biology*, 2021, 59(1): 175-182.
- [45] 林志健,刘小青,张冰,等.基于指标量化的高尿酸血症鹌鹑模型中医证候分型研究[J].*中华中医药杂志*,2011,26(5):1072-1076.
- [46] 杨红莲,张冰,刘小青,等.雌性鹌鹑高尿酸血症模型研究[J].*辽宁中医杂志*,2009,36(1):6-8.
- [47] 刘小青,张冰,胡京红.鹌鹑高尿酸血症模型建立及菊苣提取物对其影响的实验研究[J].*中国中西医结合杂志*,2003,23(1):44-47.
- [48] 张冰,刘小青,胡京红,等.鹌鹑高血尿酸高甘油三酯血症模型塑造[J].*中国病理生理杂志*,2003,9(8):141-143.
- [49] 岳义松,张雯,谢逸菲,等.高尿酸血症实验动物模型研究进展[J].*中国药理学通报*,2023,39(2):201-206.
- [50] 程雅欣,李佳.高尿酸血症和痛风动物模型及其建立方法的研究进展[J].*中国实验动物学报*,2023,31(2):251-256.
- [51] 王琳,沈嘉艳,谢招虎,等.高尿酸血症动物模型研究进展[J].*中国实验动物学报*,2023,31(1):112-119.
- [52] LINNERTZ T, SUNG Y J, ROLLAND L, et al. Uricase-deficient larval zebrafish with elevated urate levels demonstrate suppressed acute inflammatory response to monosodium urate crystals and prolonged crystal persistence [J]. *Genes*, 2022, 13(12): 2179.

- [53] ZHANG X L, XUE R Y, CAO G L, et al. Silkworms can be used as an animal model to screen and evaluate gouty therapeutic drugs [J]. *Journal of Insect Science*, 2012, 12(1): 4.
- [54] TANG D H, YE Y S, WANG C Y, et al. Potassium oxonate induces acute hyperuricemia in the tree shrew (*tupaia belangeri chinensis*) [J]. *Experimental Animals*, 2017, 66(3): 209-216.
- [55] 邱广楠,李紫东,苗明三.基于数据挖掘的高尿酸血症动物模型应用特点分析[J].*中药新药与临床药理*,2023,34(2):222-227.
- [56] WEN S S, WANG D, YU H Y, et al. The time-feature of uric acid excretion in hyperuricemia mice induced by potassium oxonate and adenine [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(15): 5178.
- [57] 袁小玲,龚志强,李本杰,等.基于TLR4/NF- κ B/NLRP3通路探讨肾茶饮抗高尿酸血症的作用及机制[J].*中药材*,2024,(5):1277-1281.
- [58] 朱现菊,吕秋兰,胡鹤鸣.高尿酸血症小鼠模型构建及其对肠屏障损伤的影响[J].*青岛大学学报(医学版)*,2024,60(4):508-512.
- [59] 项婷,陈秋霞,张伟梁,等.脾虚证对高尿酸血症小鼠肠道尿酸排泄的影响[J].*中国中西医结合消化杂志*,2024,32(8):700-706.
- [60] 沈金红,徐小斌,赵岩.石竹、玉竹对高尿酸血症小鼠的降尿酸疗效及对肾脏尿酸盐转运体表达的影响[J].*中药材*,2024, 47(8):2077-2080.
- [61] 何曦萌,徐黎青,朱春霖,等.次黄嘌呤联合氧嗪酸钾构建高尿酸血症小鼠模型探讨[J].*医学理论与实践*,2021,34(4):541-543.
- [62] 徐冬月,马雅鸽,牛若楠,等.核桃粕多酚提取物预防高尿酸血症的作用及机制[J].*食品工业科技*,2024,45(24):328-338.
- [63] 任艳爽,张岩钊,姜昱卿,等.基于转录组学初探胰高血糖素样肽/胰高血糖素双受体激动剂Mazdutide对高尿酸血症大鼠的降尿酸作用[J].*中国医学前沿杂志(电子版)*,2024,16(7):36-46.
- [64] 李琪,幸鸿雁,李伟坤,等.秦艽根和玉米须提取物对高尿酸血症大鼠的治疗效果研究[J].*生物化工*,2024,10(3):54-56.
- [65] 匡红艳,程太平,胡建兵,等.鸡持续高尿酸血症模型的制备方法研究[J].*四川动物*,2008,27(4):554-558.
- [66] 张瑛毓,普布多吉,卢聪,等.基于黄嘌呤氧化酶活性抑制和斑马鱼高尿酸血症模型的降尿酸功效食药材筛选[J].*食品工业科技*,2021,42(12):334-339.
- [67] 魏连会,董艳,石杰,等.汉麻仁多肽对高尿酸血症斑马鱼的降尿酸作用及其氨基酸序列分析[J].*中国油脂*,2025,50(2):57-62.
- [68] CAI L, LI Q, DENG Y, et al. Construction and expression of recombinant uricase-expressing genetically engineered bacteria and its application in rat model of hyperuricemia [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2020, 45(5): 1488-1500.
- [69] LU J, HOU X, YUAN X, et al. Knockout of the urate oxidase gene provides a stable mouse model of hyperuricemia associated with metabolic disorders [J]. *Kidney International*, 2018, 93(1): 69-80.
- [70] LU J, SUN M S, WU X J, et al. Urate-lowering therapy alleviates atherosclerosis inflammatory response factors and neointimal lesions in a mouse model of induced carotid atherosclerosis [J]. *Febs Journal*, 2019, 286(7): 1346-1359.
- [71] PREITNER F, BONNY O, LAVERRIÈRE 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.
- [72] PREITNER F, LAVERRIÈRE-LOSS A, METREF S, et al. Urate-induced acute renal failure and chronic inflammation in liver-specific Glut9 knockout mice [J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2013, 305(5): 786-795.
- [73] DEBOSCH B J, KLUTH O, FUJIWARA H, et al. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9 [J]. *Nature Communications*, 2014, 5(1): 4642.
- [74] AUBERSON M, STADELMANN S, STOUDMANN C, et al. SLC2A9 (GLUT9) mediates urate reabsorption in the mouse kidney [J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2018, 470(12): 1739-1751.
- [75] ICHIDA K, MATSUO H, TAKADA T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia [J]. *Nature Communications*, 2012, 3(1): 764.
- [76] 王洪涛,付学军,申京宇,等.海参多肽、多糖综合提取工艺条件的优化[J].*食品与生物技术学报*,2006,25(6):83-86.
- [77] 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.
- [78] ALDERMAN M, REDFERN J S. Serum uric acid-a cardiovascular risk factor? [J]. *Therapeutische Umschau Revue Thérapeutique*, 2004, 61(9): 547-552.
- [79] 张洋,马坤岭.糖尿病肾病动物模型研究进展[J].*东南大学学报(医学版)*,2012,31(3):351-355.
- [80] 张灏.海参及其活性成分改善小鼠高尿酸血症的作用及机制[D].青岛:中国海洋大学,2014.
- [81] ZUEVA A O, USOLTSEVA R V, MALYARENKO O S, et al. Structure and chemopreventive activity of fucoidans from the brown alga *Alaria angusta* [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 225: 648-657.
- [82] ZHANG Y, TAN X, LIN Z, et al. Fucoidan from *Laminaria japonica* inhibits expression of GLUT9 and URAT1 via PI3K/Akt, JNK and NF- κ B pathways in uric acid-exposed HK-2 Cells [J]. *Marine drugs*, 2021, 19(5): 238.
- [83] XUE M, DU R, ZHOU Y, et al. Fucoidan supplementation relieved kidney injury and modulated intestinal homeostasis in hyperuricemia mice [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2024, 72(49): 27187-27202.
- [84] ZHANG D, LIU H, LUO P, et al. Production inhibition and excretion promotion of urate by fucoidan from *Laminaria japonica* in adenine-induced hyperuricemic mice [J]. *Marine Drugs*, 2018, 16(12): 472.
- [85] 李晶.鼠尾藻和海带多糖与多酚对黄嘌呤氧化酶抑制作用及对高尿酸血症小鼠降尿酸效果研究[D].青岛:中国海洋大学,2015.
- [86] JIN J O, PARK H Y, XU Q, et al. Ligand of scavenger receptor class A indirectly induces maturation of human blood dendritic cells via production of tumor necrosis factor- α [J]. *Blood*, 2009, 113(23): 5839-5847.
- [87] BILAN M I, GRACHEV A A, SHASHKOV A S, et al. Structure of a fucoidan from the brown seaweed *Fucus serratus* L [J]. *Carbohydrate Research*, 2006, 341(2): 238-245.
- [88] 马浩,夏亚穆.褐藻多糖硫酸酯的生物活性及应用前景[J].*化学与生物工程*,2013,30(1):7-10.
- [89] COSTA L S FIDELIS G P, CORDEIRO S L, et al. Biological

- activities of sulfated polysaccharides from tropical seaweeds [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2010, 64(1): 21-28.
- [90] ZHANG J J, ZHANG Q B, WANG J, et al. Analysis of the monosaccharide composition of fucoidan by precolumn derivation HPLC [J]. Chinese Journal of Oceanology and Limnology, 2009, 27(3): 578-582.
- [91] MARAIS M F, JOSELEAU J P. A fucoidan fraction from *Ascophyllum nodosum* [J]. Carbohydrate Research, 2001, 336(2): 155-159.
- [92] 张大艳.海带褐藻多糖硫酸酯降尿酸作用机制的初步研究[D]. 广州:广东海洋大学,2017.
- [93] LI X, GAO X, ZHANG H, et al. The anti-hyperuricemic effects of green alga *Enteromorpha prolifera* polysaccharide via regulation of the uric acid transporters *in vivo* [J]. Food and Chemical Toxicology, 2021, 158: 112630.
- [94] SUN L, LIU Q, ZHANG Y, et al. Fucoidan from *Saccharina japonica* alleviates hyperuricemia-induced renal fibrosis through inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(30): 11454-11465.
- [95] LI X, CHEN Y, GAO X, et al. Antihyperuricemic effect of green alga *Ulva lactuca* ulvan through regulating urate transporters [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2021, 69(38): 11225-11235.
- [96] ZHANG D, LIU H, LUO P, et al. Production inhibition and excretion promotion of urate by fucoidan from *Laminaria japonica* in adenine-induced hyperuricemic mice [J]. Marine Drugs, 2018, 16(12): 472.
- [97] CHAU Y T, CHEN H Y, LIN P H, et al. Preventive effects of fucoidan and fucoxanthin on hyperuricemic rats induced by potassium oxonate [J]. Marine Drugs, 2019, 17(6): 343.
- [98] LIANG J, YAN H, PULIGUNDLA P, et al. Applications of chitosan nanoparticles to enhance absorption and bioavailability of tea polyphenols: A review [J]. Food Hydrocolloids, 2017, 69: 286-292.
- [99] ZHONG B, ROBINSON N A, WARNER R D, et al. LC-ESI-QTOF-MS/MS characterization of seaweed phenolics and their antioxidant potential [J]. Marine Drugs, 2020, 18(6): 331-339.
- [100] ZHAO Y, JIANG H, YU J, et al. Engineered histidine-rich peptides enhance endosomal escape for antibody-targeted intracellular delivery of functional proteins [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2023, 62(38): e202304692.
- [101] WEN C, ZHANG J, ZHANG H, et al. Plant protein-derived antioxidant peptides: Isolation, identification, mechanism of action and application in food systems: A review [J]. Trends in Food Science & Technology, 2020, 105: 308-322.
- [102] ZHANG Q Y, YAN Z B, MENG Y M, et al. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential [J]. Military Medical Research, 2021, 8: 1-25.
- [103] GUO L, ZHANG S, ZHANG C, et al. Novel analgesic peptide derived from cinobufacini injection suppressing inflammation and pain via ERK1/2/COX-2 pathway [J]. International Immunopharmacology, 2024, 141: 112918.
- [104] ZOU H, WANG H, ZHANG Z, et al. Immune regulation by fermented milk products: the role of the proteolytic system of lactic acid bacteria in the release of immunomodulatory peptides [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2024, 64(28): 10498-10516.
- [105] FENG L, WANG Y, YANG J, et al. Overview of the preparation method, structure and function, and application of natural peptides and polypeptides [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 153: 113493.
- [106] SU X L, DONG C, ZHANG J L, et al. Combination therapy of anti-cancer bioactive peptide with Cisplatin decreases chemotherapy dosing and toxicity to improve the quality of life in xenograft nude mice bearing human gastric cancer [J]. Cell and Bioscience, 2014, 7(4): 1-13.
- [107] LIU X, ZHANG L, LAI B, et al. Harnessing protein hydrolysates and peptides for hyperuricemia management: insights into sources, mechanisms, techniques, and future directions [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2024, 72(34): 18758-18773.
- [108] 阮晓慧,韩军岐,张润光,等.食源性生物活性肽制备工艺、功能特性及应用研究进展[J].食品与发酵工业,2016,42(6):248-253.
- [109] 朱凤仙,戴志远,张燕平,等.酶解制备水产动物活性肽研究进展[J].食品研究与开发,2008,29(11):159-162.
- [110] KRISTINSSON H G, RASCO B A. Fish protein hydrolysates: production, biochemical, and functional properties [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2000, 40(1): 43-81.
- [111] WU C, HU Q, PENG X, LUO J, ZHANG G. Marine fish protein peptide regulating potassium oxonate-induced intestinal dysfunction in hyperuricemia rats helps alleviate kidney inflammation [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2023, 71(1): 320-330.
- [112] 邹琳.鲮鱼黄嘌呤氧化酶抑制肽的酶解制备及功能活性评价[D].杭州:浙江大学,2019.
- [113] MUROTA I, TAGUCHI S, SATO N, et al. Identification of antihyperuricemic peptides in the proteolytic digest of shark cartilage water extract using *in vivo* activity-guided fractionation [J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2014, 62(11): 2392-2397.
- [114] 赵谋明,徐巨才,刘洋,等.秋刀鱼制备黄嘌呤氧化酶抑制肽的工艺优化[J].农业工程学报,2015,31(14):291-297.
- [115] 任娇艳,张榕,杨继国,等.柴鱼蛋白肽的酶法制备、分离纯化及结构鉴定[J].现代食品科技,2015,31(9):155-161.
- [116] 盛周煌.罗非鱼皮胶原蛋白降尿酸活性肽的研究[D].广州:华南理工大学,2018.
- [117] WAN H T, HAN J J, TANG S S, et al. Comparisons of protective effects between two sea cucumber hydrolysates against diet induced hyperuricemia and renal inflammation in mice [J]. Food & Function, 2020, 11(1): 1074-1086.
- [118] MUROTA I, TAMAI T, BABA T, et al. Uric acid lowering effect by ingestion of proteolytic digest of shark cartilage and its basic fraction [J]. Journal of Food Biochemistry, 2010, 34(1): 182-194.
- [119] LI Y, KANG X, LI Q, et al. Anti-hyperuricemic peptides derived from bonito hydrolysates based on *in vivo* hyperuricemic model and *in vitro* xanthine oxidase inhibitory activity [J]. Peptides, 2018, 107: 45-53.
- [120] HE W, SU G, SUN-WATERHOUSE D, et al. *In vivo* anti-hyperuricemic and xanthine oxidase inhibitory properties of tuna

- protein hydrolysates and its isolated fractions [J]. Food Chemistry, 2019, 272: 453-461.
- [121] 李桂芬,何定芬,郑霖波,等.响应面法优化金枪鱼蛋白抗痛风活性肽制备工艺[J].浙江海洋大学学报(自然科学版),2020, 39(1):41-50.
- [122] KUBOMURA D YAMADA M, MASUI A. Tuna extract reduces serum uric acid in gout-free subjects with insignificantly high serum uric acid: A randomized controlled trial [J]. Biomedical Reports, 2016, 5(2): 254-258.
- [123] 韦柳益.扁舵鲹鱼XOD抑制肽的制备及其降尿酸功效研究[D].广州:广东海洋大学,2022.
- [124] 詹苏泓.远东拟沙丁鱼XOD抑制肽的制备及其降尿酸功效研究[D].广州:广东海洋大学,2022.
- [125] 刘洋.海洋鱼抗痛风肽的制备及其作用机理研究[D].广州:华南理工大学,2014.
- [126] MUGFORD S T, OSBOURN A. Saponin synthesis and function [J]. Isoprenoid Synthesis in Plants and Microorganisms, 2012, 2012: 405-424.
- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] 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(7): 3955-3964.
- [130] 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.
- [131] SONG S, ZHANG L, CAO J, et al. Characterization of metabolic pathways and absorption of sea cucumber saponins, Holothurin A and Echinaside A, *in vitro* and *in vivo* [J]. Journal of Food Science, 2017, 82(8): 1961-1967.
- [132] ZHAO Y C, XUE C H, ZHANG T T, et al. Saponins from sea cucumber and their biological activities [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2018, 66(28): 7222-7237.
- [133] 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.
- [134] 董喆,丁宁,崔洁,等.海参脑苷脂及神经酰胺对小鼠高尿酸血症的改善作用[J].中国海洋药物,2013,32(6):65-71.