

茶多酚抗高尿酸血症的实验研究

马思佳^{1,2}, 段灵¹, 董新海¹, 范杏丹¹, 李红卫¹

(¹厦门大学公共卫生学院, 厦门 361102; ²四川大学华西公共卫生学院, 成都 610041)

【摘要】目的 观察茶多酚 (TP) 对高尿酸血症大鼠体内尿酸水平的影响, 探讨其降低血尿酸作用的可能机制。

方法 取雄性 SD 大鼠 30 只, 分为空白对照、高尿酸血症模型、TP 低、中、高剂量 5 组, 每组 6 只。对模型组及 TP 干预组大鼠灌胃给以 15 g/kg·d 酵母膏、200 mg/kg·d 腺嘌呤及 30 mg/kg·d 氧嗪酸钾联合造模 30d; TP 干预组在造模 10d 后灌胃给予 TP, 连续 20d, 剂量分别为 100、200、300 mg/kg·d, 模型组继续灌胃造模剂, 空白组灌胃等量生理盐水。实验结束时, 测定血液和尿液中的尿酸 (UA)、肌酐 (Cr) 及尿素氮 (UN) 含量, 检测肝脏和血清中的黄嘌呤氧化酶 (XOD) 活性以及尿酸排泄分数 (FEUA)。**结果** 模型组血尿酸水平较空白对照组明显升高 ($P < 0.01$), TP 干预组血尿酸水平较模型组明显降低 (均 $P < 0.01$); 各组尿酸浓度及 24h 尿酸排泄量均无显著性差异 (均 $P > 0.05$); 模型组肝脏 XOD 活性明显高于空白对照组 ($P < 0.01$), TP 低剂量组显著低于模型组 ($P < 0.05$); TP 中剂量组 FEUA 较空白对照组和模型组相比, 显著升高 ($P < 0.005$)。**结论** TP 能降低酵母膏、腺嘌呤和氧嗪酸钾联合诱导的高尿酸血症大鼠血尿酸水平, 其作用机制可能与抑制肝脏 XOD 活性有关。[营养学报, 2014, 36(4): 351 - 355]

关键词: 茶多酚; 高尿酸血症; 尿酸; 黄嘌呤氧化酶

中图分类号: R151.2

文献标识码: A

文章编号: 0512-7955(2014)04-0351-05

THE EXPERIMENTAL STUDY ON EFFECTS OF TEA POLYPHENOLS AGAINST HYPERURICEMIA IN RATS

MA Si-jia^{1,2}, DUAN Ling¹, DONG Xin-hai¹, FAN Xing-dan¹, LI Hong-wei¹

(¹School of Public Health, Xiamen University, Xiamen 361102; ²West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】Objective To observe the effect of tea polyphenols on uric acid level in hyperuricemic rats, and to explore the possible mechanism. **Methods** Male SD rats were divided into normal control group, hyperuricemic model group and low dose, medium dose, high dose of tea polyphenols groups. The rats of model group and tea polyphenols groups were administered intragastrically with yeast 15g/(kg·d), adenine 200 mg/(kg·d) and Oxonic 30mg/(kg·d) for 30 days to establish the model of hyperuricemia. From the 10th day after modeling, the tea polyphenols groups were treated with 100, 200, 300 mg/(kg·d) of tea polyphenols by oral gavage for 20 days. The model and control groups were continually treated with modeling agent and saline, respectively. At the end of the experiment, biochemical parameters including uric acid (UA), urine nitrogen (UN) and creatinine (Cr) were tested. Meanwhile, the activity of xanthine oxidase (XOD) in liver and serum as well as FEUA were evaluated. **Results** The blood uric acid level of rats in model group was significantly higher than those of the controls ($P < 0.01$). The blood uric acid level in all TP groups was significantly lower than those of the model group (all $P < 0.01$). There was no significant difference in urine uric acid level among different groups (all $P > 0.05$). The activity of XOD in liver in model group was significantly higher than those of the controls ($P < 0.01$), and lower in low dose group than those of the model group ($P < 0.05$). The FEUA level of rats in medium group was higher than those of the controls and models ($P < 0.005$). **Conclusion** Tea polyphenols reduce blood uric acid level in rats with hyperuricemia and the related mechanism may be associated with its inhibition on the activity of XOD in liver. [ACTA NUTRIMENTA SINICA, 2014, 36(4): 351 - 355]

Key words: tea polyphenols; hyperuricemia; uric acid; xanthine oxidase

近年来, 大量调查研究表明, 高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 的患病率一直处于 10% ~

收稿日期 2013-09-18

作者简介 马思佳 (1989 -), 女, 硕士研究生, E-mail: masijiading@163.com; 通讯作者: 李红卫, E-mail: rocque@xmu.edu.cn

20%的高水平^[1]。HUA 是由于嘌呤代谢紊乱和/或尿酸(uric acid, UA)排泄减少所引起,以血 UA 升高为主要特征。当人体内血 UA 超过 420 $\mu\text{mol/L}$ 时,发生痛风性关节炎和肾脏 UA 结石的危险性大大增加^[2],据统计约有 5%~12%的 HUA 最终可发展为痛风^[3]。HUA 不仅是引起痛风的重要生化基础,而且与高血压、高脂血症、动脉粥样硬化、肥胖、胰岛素抵抗等代谢性疾病的的发生与发展密切相关^[4-6]。由此可见,HUA 已成为威胁人类健康的重要疾病。

茶多酚(tea polyphenols, TP)是茶叶中主要活性成分儿茶素、花青素、黄酮与黄酮醇类和酚酸类等多酚化合物的总称。TP 中最重要的成分儿茶素(catechins)是黄烷醇类,包括表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin-3-gallate, EGCG)、表儿茶素(L-epicatechin, EC)、表没食子儿茶素((-)-epigallocatechin, EGC)和表儿茶素没食子酸酯((-)-epicatechin gallate, ECG)等多种成分。其中 EGCG 含量最高,约占 TP 总量的 65%,是 TP 生物学活性的主要成分^[7]。有报道,饮茶为 HUA 的保护因素,但关于其降 UA 的作用却不尽相同,可能由于饮茶增加排尿使 UA 排泄增加和/或 TP 抑制 UA 生成。本研究通过 HUA 模型大鼠实施 TP 干预,探讨 TP 对体内 UA 水平的影响及其可能的机制。

1 材料与 方法

1.1 材料

1.1.1 动物:SPF 级 SD 大鼠 30 只,雄性,120~150g,由上海斯莱克实验动物公司提供,常规分笼饲养。实验开始前适应环境 1w,整个实验过程自由摄食和饮水。

1.1.2 仪器:台式低温高速离心机, H1850R 型;紫外可见分光光度计, T6 新世纪型;电子天平,电热恒温水浴箱,组织捣碎匀浆器,旋涡混合器,大鼠代谢笼等实验室其他设备。

1.1.3 试剂:酵母膏(北京双旋微生物培养基制品厂);腺嘌呤(adenine,纯度 98.0%,上海金穗生物科技);TP(纯度 98%,EGCG 占 50%~60%,EGC 占 15%~20%,ECG 占 10%~15%,EC 占 5%~10%,天津市精细化工研究所);氧嗪酸钾(oxonic acid potassium salt,纯度 98.0%,

国药集团化学试剂公司);测黄嘌呤氧化酶(XOD)、测 UA(比色法)、测肌酐(Cr 苦味酸法)、测尿素氮(UN,脲酶法)、(南京建成生物工程研究所)。其余均为国产分析纯。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及模型建立:据体重将大鼠随机分空白对照组(6 只)和 HUA 造模组(24 只),造模组按 15 g/(kg·d)酵母膏、200 mg/(kg·d)腺嘌呤及 30 mg/(kg·d)氧嗪酸钾的剂量灌胃。在第 10 日取尾血测血清 UA 浓度,根据 UA 水平将造模组大鼠再随机分为模型组和低、中、高剂量 TP 干预组,每组 6 只。模型组和 TP 干预组每天继续灌胃上述酵母膏、腺嘌呤溶液以及氧嗪酸钾。TP 干预组在灌胃液中加入 TP,剂量分别为 100、200、300 mg/(kg·d),空白对照组灌胃相同体积的生理盐水;实验再进行 20d,每日记录大鼠体重,根据体重调整灌胃量。

1.3 指标检测

1.3.1 尿液中各项指标测定:末次灌胃后,所有动物上代谢笼,禁食不禁水,收集 24h 尿液,记录尿量,3500 r/min 离心后取尿液上清,用试剂盒测尿中 Cr、UN、UA 含量。根据尿 UA 浓度和尿量计算各组大鼠 24h UA 排泄量,同时进行体重校正。根据血、尿中 UA、Cr 浓度计算各组大鼠 UA 排泄分数(FEUA)。

$$\text{FEUA}(\%) = (\text{血 Cr} \times \text{尿 UA}) / (\text{血 UA} \times \text{尿 Cr}) \times 100$$

1.3.2 血清中各项指标的测定:各组收完 24h 尿液后,乙醚麻醉,腹主动脉取血,血样室温下放置 1 h 后 3500 r/min 离心 10 min,分离血清,用试剂盒测定血清中 Cr、UN、UA 及 XOD 水平。

1.3.3 其他各项指标测定:腹主动脉取血后,快速取大鼠肝脏,用冷生理盐水反复冲洗,取 0.5g 肝尖组织按组织重量:生理盐水体积比 1:9 加上 9 倍体积的预冷生理盐水,冰水浴制成 10%肝组织匀浆,2500 r/min,离心 10 min,取上清液测肝脏总蛋白水平及 XOD 活性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件。大鼠体重用重复测量数据的方差分析,其他计量资料正态数据,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组均数采用方差分析进行两两比较。非正态数据采用中位数(四分位数间距)表示,多组数据采用非参数检验,校正检验水准

后进行两两比较。统计检验概率水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 体重增长情况 (图 1)

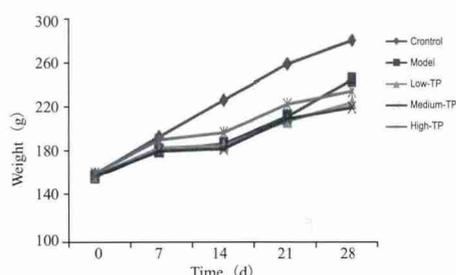


Fig.1 Changes of body weight in rats

各组大鼠体重总体上随时间呈上升趋势, 时间因素对体重的影响差异具统计学意义 ($F=644.95, P<0.001$), 分组对体重的影响差异有统计学意义 ($F=8.58, P<0.001$), 可认为不同处理对大鼠体重产生影响, 其中空白组分别与模型组、TP 各剂量组比差异有统计学意义 (均 $P<0.001$), 而模型组和 TP 干预组间体重差异无统

计学意义 ($P>0.05$)。时间与分组间存在交互效应 ($F=16.05, P<0.001$), 表明各组大鼠体重随时间增长趋势不同, 模型组及 TP 干预组体重增长较慢。可能由于造模药物剂量较大, 对摄食有抑制作用, 因而体重增长相对缓慢。

2.2 血清中的 UA 水平 (表 1)

模型组血清 UA 水平与空白对照组比, 明显升高 ($P<0.01$), 提示造模成功。低、中、高剂量 TP 组血 UA 水平与模型组比明显降低, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$), 且中剂量组血 UA 水平低于空白对照组, 与高剂量组和低剂量组比均有统计学意义 (均 $P<0.01$)。

Table 1 Serum uric acid in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Group	Uric acid ($\mu\text{mol/L}$)
Control	385.93 \pm 44.14
Model	450.02 \pm 29.62 ^a
Low-TP	386.39 \pm 41.17 ^b
Medium-TP	314.46 \pm 14.18 ^{abc}
High-TP	390.08 \pm 30.05 ^{bd}

^a $P<0.01$ vs control group; ^b $P<0.01$ vs model group; ^c $P<0.01$ vs low-dose group; ^d $P<0.01$ vs medium-dose group

2.3 大鼠尿中的 UA 水平 (表 2)

Table 2 Urinary uric acid in rats ($n=6$)

Group	Urinary volume (ml/24h, $\bar{x} \pm s$)	Urinary uric acid ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)	Uric acid excretion ($\mu\text{mol}/24\text{h})\text{M}(\text{Q})$	Uric acid excretion ($\mu\text{mol}/100\text{g}\cdot24\text{h})\text{M}(\text{Q})$
Control	31.93 \pm 9.46	760.71 \pm 240.37	26.35 (15.42)	7.92 (5.90)
Model	33.16 \pm 6.71	814.64 \pm 50.34	26.32 (11.28)	10.03 (2.30)
Low-TP	31.90 \pm 9.90	861.91 \pm 174.86	27.62 (12.22)	9.96 (3.00)
Medium-TP	27.50 \pm 3.50	842.17 \pm 118.25	21.92 (10.73)	8.38 (4.1)
High-TP	34.33 \pm 12.94	1018.87 \pm 386.40	22.33 (53.95)	9.32 (25.00)

各组大鼠 24h 尿量、尿 UA 浓度及 24h 尿 UA 排泄量差异均无统计学意义, 模型组及 TP 干预组经体重校正后 24h 尿 UA 排泄量均高于空白对照组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 即造模剂和 TP 干预对大鼠肾脏 UA 排泄无明显影响。

2.4 血清、肝脏中 XOD 活性 (表 3)

Table 3 Xanthine oxidase activity in rat liver and serum ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Group	XOD activity	
	Liver(U/g prot)	Serum(U/ml)
Control	22.33 \pm 3.68	42.82 \pm 5.19
Model	28.67 \pm 2.15 ^b	60.14 \pm 12.58 ^a
Low-TP	25.14 \pm 2.07 ^c	58.98 \pm 15.99 ^a
Medium-TP	25.37 \pm 4.04	63.89 \pm 18.46 ^b
High-TP	26.20 \pm 2.69 ^a	60.55 \pm 14.87 ^a

^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$ vs control group; ^c $P<0.05$ vs model group

与空白对照组比, 模型组肝脏 XOD 活性升高,

具有统计学意义 ($P<0.01$), 与模型组比, 低剂量 TP 能明显抑制模型组肝脏 XOD 活性 ($P<0.05$), 而 TP 中、高剂量组肝脏 XOD 活性均低于模型组, 尽管未见统计学差异 ($P>0.05$), 但表现出一定的抑制作用。模型组及 TP 干预组血清 XOD 活性均明显高于空白对照组, 但 TP 干预组及模型组血中 XOD 活性差异无统计学意义。

2.5 血和尿 Cr、UN 的变化 (表 4)

模型组及 TP 干预组血 Cr 水平均高于空白对照组, 其中 TP 低、中剂量组差异显著 ($P<0.01$)。模型组大鼠尿 Cr 水平高于空白对照组, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), TP 各剂量组尿 Cr 水平均较模型组低, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。TP 各剂量组及模型组血 UN 水平维持在高水平, 与空白对照组比均显著增高 ($P<0.01$), 而尿液

中 UN 变化不规律, 表现为模型组低于其余四组, 但各组间差异不具有统计学意义。

Table 4 Creatinine and urea nitrogen levels in serum and urine in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Group	Cr ($\mu\text{mol/L}$)		UN ($\mu\text{mol/L}$)	
	Serum	Urine	Serum	Urine
Control	139.53 \pm 47.44	1282.54 \pm 204.74	7.21 \pm 1.97	77.33(207.67)
Model	183.57 \pm 21.10 ^a	1560.74 \pm 417.38	17.79 \pm 4.16 ^b	57.00(29.25)
Low-TP	195.99 \pm 30.25 ^b	763.28 \pm 353.04 ^{ac}	16.08 \pm 3.96 ^b	112.83(179.08)
Medium-TP	216.32 \pm 53.42 ^b	946.18 \pm 453.36 ^c	15.03 \pm 3.49 ^b	79.33(377.67)
High-TP	186.04 \pm 38.67 ^a	1023.2 \pm 667.36 ^c	21.19 \pm 9.13 ^b	61.67(144.33)

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs control group; ^c $P < 0.05$ vs model group

2.6 大鼠 FEUA 的改变 (表 5)

根据各组大鼠血、尿中 UA 和 Cr 计算出的 FEUA 显示, TP 各剂量组 UA 排泄均较模型组和空白组高, 中剂量组分别与模型组和空白组比, 差异均有统计学意义 ($P < 0.005$)。

Table 5 FEUA in different groups ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Group	FEUA
Control	0.27(0.19)
Model	0.34(0.22)
Low-TP	0.60(1.35)
Medium-TP	1.16(1.42) ^{ab}
High-TP	0.80(1.68)

^a $P < 0.005$ vs control group; ^b $P < 0.005$ vs model group

3 讨论

UA 是嘌呤代谢的终产物, 由次黄嘌呤、黄嘌呤在 XOD 作用下生成^[8]。嘌呤主要来源于食物、细胞中嘌呤核苷酸的分解及体内的合成。由于人类在进化过程中的基因突变, 失去编码尿酸酶的功能基因, 缺乏尿酸氧化酶, 不能将 UA 分解成可溶性的尿囊素而排出体外, 因此, 体内嘌呤分解代谢的终产物仅为 UA^[9]。正常情况下约 2/3 的 UA 通过肾脏排泄, 约 1/3 经肠道排出, 2% 左右在自身机体细胞内参与代谢^[10]。当人体 UA 生成过多和/或排泄较少时, 就造成 HUA。随着生活水平不断提高, HUA 发病率呈增高趋势。

关于 HUA 的动物造模方法主要包括补充 UA 前体物质 (酵母、腺嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤等)^[11-12]、补充外源性 UA^[13]、抑制 UA 酶活性 (如氧嗪酸钾) 以及抑制肾脏 UA 排泄 (乙胺丁醇、烟酸等)^[14-17]。本实验选用雄性 SD 大鼠, 联合应用酵母膏、腺嘌呤和氧嗪酸钾溶液灌胃以制备慢性 HUA 大鼠模型。造模 30d 后, 模型组血 UA 水平显著高于空白对照组, 提示 HUA 模型建立成功。

TP 干预组在第 20 日, 血 UA 水平较模型组明

显降低, 表明 TP 能降低 HUA 大鼠体内血 UA 水平。同时, TP 干预组 24h UA 排泄量与空白对照组和模型组相比差异不大, 可推断 TP 干预组体内 UA 水平降低的原因主要与其合成受到抑制有关。

XOD 是嘌呤类物质代谢为 UA 过程中最重要的酶, 该酶活性增强可加速 UA 生成。在生物体内, XOD 有两种存在形式: 氧化酶和脱氢酶, 在 HUA 和痛风患者体内, 其氧化型水平增加, 促进了 UA 的产生^[18-19]。因此, 对 HUA 和痛风患者来说, 抑制体内 XOD 活性, 避免 UA 过量产生具有重要的意义^[20]。TP 是一种很强的天然抗氧化剂, 有研究表明^[21-22], TP 在体内外都能有效清除活性氧 (ROS)、NO 等, 提高小鼠体内超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 降低脂质过氧化 (LPO) 和脂褐质含量^[23-24]。此外, 体外研究显示, 绿茶 TP 能抑制组织细胞中 XOD 活性, 从而防止病理条件下自由基的爆发性增加^[25]。本实验以肝脏及血清中 XOD 活性为指标探讨 TP 降低体内 UA 的机制。结果, 模型组肝脏及血清中 XOD 活性均升高, 支持 HUA 动物模型建立成功。同时, TP 干预组均表现出 XOD 活性被抑制的趋势, 其中低剂量 TP 能显著抑制肝脏 XOD 活性。从而减少了 HUA 大鼠体内 UA 的生成, 降低体内 UA 水平。

血清 Cr 和 UN 浓度作为检测指标用以反映动物肾功能情况。本研究给造模剂 30d 后, 模型组和 TP 干预组血 Cr、血 UN 浓度均高于空白对照组, 同时, TP 干预组尿 Cr 浓度均低于空白对照组。这反映出造模剂对肾功能造成了损害, Cr 和 UN 通过肾脏排泄减少, 在血中堆积浓度升高。

FEUA 反映 UA 清除率与 Cr 清除率之比, 指经肾小球滤过的 UA 最终从尿中排出百分比^[26]。TP 干预组大鼠尿 UA 浓度及 24h UA 排泄量与空白对照组和模型组比差异无统计学意义, 即未观察到明显的促进 UA 排泄。但 FEUA 结果却表明, TP 干

预组肾脏 UA 排泄较空白对照组增多,甚至有比模型组还高的趋势。其原因可能是此期肾功能损害严重,肾脏 UA 排泄下降的速度远慢于 Cr 清除率下降速度^[27],两者比值增高,使 FEUA 增高。

综上,TP 能降低酵母膏、腺嘌呤和氧嗪酸钾联合诱导的 HUA 大鼠体内血 UA 水平,其作用机制可能与抑制肝脏 XOD 活性有关。至于其确切的降 UA 作用机制以及是否对 UA 盐转运蛋白的表达产生影响,还有待进一步的研究。本研究也为 TP 应用于 HUA 患者的可能性提供了依据。

[参 考 文 献]

- [1] 李蓉.尿酸平对大鼠高尿酸血症模型的实验研究[D].黑龙江:黑龙江中医药大学,2004:1-88.
- [2] Landau D, Tovbin D, Shalev H. Pediatric urolithiasis in southern Israel: the role of uricosuria[J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 14: 1105 - 1110.
- [3] 张敏,宋秀霞,姜涛.高尿酸血症与代谢综合征的相关性分析[J].中国现代医学杂志,2008,18:623-625.
- [4] Wortmann RL. Gout and hyperuricemia[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2002,14:281-286.
- [5] Zavaroni I, Mazza S, Fantuzzi M, et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia[J]. *J Intern Med*, 1993,234:25-30.
- [6] Cigolini M, Targher G, Tonoli M, et al. Hyperuricaemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1995, 19: 92 - 96.
- [7] 韩春明,唐东蕾,郑浩,等.茶多酚对 D-半乳糖诱导大鼠肾脏损害的保护作用及其机制[J].营养学报,2010,32:165-169.
- [8] 刘洋.壳寡糖对小鼠高尿酸血症动物模型的治疗作用研究[D].青岛:中国海洋大学,2009:1-60.
- [9] 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,2004,4:369-373.
- [10] 蔡东联.实用营养学[M].北京:人民卫生出版社,2006:401-414,424-430.
- [11] 奚九一,赵兆琳,鲁培基,等.高尿酸血症肾病的实验动物模型研究[J].上海中医药杂志,2001,(10):10-12.
- [12] 何立群,聂永红,邹士林.新型高尿酸血症性肾病动物模型的建立[J].上海实验动物科学,2001,(1):22-24.
- [13] 陈光亮,孙秀霞,王钦茂,等.小鼠高尿酸血症模型的研究[J].中国药理学通报,2001,17:350-352.
- [14] Stavric B, Johnson WJ, Grice HC. Uric acid nephropathy: an experimental model[J]. *Proc Soc Exp Biol Med*,1969, 130:512-516.
- [15] Chao LL, Xiu CQ, Zhi YP, et al. Activation of ATP-sensitive potassium channels protects vascular endothelial cells from hypertension and renal injury induced by hyperuricemia[J]. *J Hypertens*, 2008, 26: 2326 - 2338.
- [16] Sánchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295: F1134 - F1141.
- [17] 杨维杰,徐厚谦,金华,等.不同中医治法对高尿酸血症大鼠模型血清尿酸水平的影响比较[J].中医儿科杂志,2007,3:25-27.
- [18] Lespade L, Bercion S. Theoretical study of the mechanism of inhibition of xanthine oxydase by flavonoids and gallic acid derivatives[J]. *J Phys Chem B*, 2010, 114: 921 - 928.
- [19] Suzuki I, Yamauchi T, Onuma M, et al. Allopurinol, an inhibitor of uric acid synthesis--can it be used for the treatment of metabolic syndrome and related disorders? [J]. *Drugs Today(Bare)*,2009,45:363-378.
- [20] 夏道宗.青梅有效部位防治高尿酸血症和痛风的作用及机制研究[D].杭州:浙江大学,2010:1-60.
- [21] Lee SR, Im KJ, Suh SI, et al. Protective effect of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate and other antioxidants on lipid peroxidation in gerbil brain homogenates[J]. *Phytother Res*, 2003, 17: 206 - 209.
- [22] Nakagawa T, Yokozawa T. Direct scavenging of nitric oxide and superoxide by green tea[J]. *Food Chem Toxicol*, 2002,40:1745-1750.
- [23] 吉宁,李宁.茶多酚的健康促进作用及分子机制研究进展[J].国外医学:卫生学分册,2007,(4):249-253.
- [24] Aucamp J, Gaspar A, Hara Y, et al. Inhibition of xanthine oxidase by catechins from tea (*Camellia sinensis*) [J]. *Anticancer Res*, 1997, 17: 4381 - 4385.
- [25] 高文波,翁国斌.绿茶多酚抗氧化作用及其机制研究进展[J].国际药学研究杂志,2009,36:332-361.
- [26] 徐晓辰.山东沿海地区健康成年人尿酸排泄分数正常值建立及分析[D].山东:青岛大学,2009:1-30.
- [27] Emmerson BT, Row PG. Editorial: An evaluation of the pathogenesis of gouty kidney[J]. *Kidney Int*, 1975, 8: 65 - 71.