



李玲,女,博士,研究员,博士生导师,云南省中青年学术和技术带头人,云南省代谢性疾病药物基础研究创新团队带头人,云南省药理学学会副理事长,昆明医科大学研究生教育专家咨询委员会委员. 国务院特殊津贴获得者,云南省政府特殊津贴获得者,云南省“十一五”科技计划执行先进个人;昆明医科大学“伍达观”教育基金一等奖获得者. 1985年以来一直从事防治心脑血管疾病及代谢性疾病药物的基础研究与开发工作,主持和参与国家及省部级科研项目20余项,主持多项新药研发工作. 在国内外学术刊物如 *Eur J Pharmacol*、*Clin Chim Acta*、*Chem-Biol Interact*、*J Pharm Pharmacol* 等发表论文90余篇,SCI收录37篇. 获云南省自然科学一等奖1项、二等奖2项;申请国家发明专利11项,授权8项,专利及研究成果转让各1项.

促尿酸排泄药物的研究现状及展望

尿酸(uric acid, UA)是嘌呤代谢的产物,由次黄嘌呤、黄嘌呤在黄嘌呤氧化酶的作用下生成的,再经尿酸氧化酶氧化成为水溶性的尿囊素而排出体外. 然而,人类在进化过程中尿酸氧化酶基因缺失,致使尿酸不能进一步分解成尿囊素,因而,在人类极易形成高尿酸血症. 近年研究发现高尿酸血症不仅是痛风发病最重要的生化基础,还与代谢紊乱综合征密切相关,是心血管疾病、高血压、肾脏疾病等独立的危险因素^[1,2],已成为严重威胁人类健康的代谢性疾病,联合国将其列为了21世纪的20大顽症之一.

尿酸的稳态依赖于尿酸生成和排泄的平衡,任何原因引起尿酸生成增多和/或排泄减少均可导致高尿酸血症. 肾脏作为尿酸盐排泄的主要器官,体内2/3的尿酸经肾脏排泄,涉及肾小球的滤过、肾小管的重吸收、再分泌和分泌后的再吸收,其中尿酸在肾近端小管重吸收和分泌的平衡对于维持血尿酸的稳态起着至关重要的作用,本文就影响肾脏尿酸重吸收和分泌的关键分子—尿酸转运蛋白及其促尿酸药物的研究现状作一简介.

1 肾脏尿酸转运蛋白——尿酸重吸收和再分泌的关键分子

尿酸是一种弱酸,生理条件下以有机阴离子的形式存在,为一种极性分子,需借助膜运载蛋白进行跨膜转运. 研究发现在肾脏近端小管上皮

细胞存在多个尿酸跨膜转运蛋白,尿酸盐阴离子转运蛋白(urate-anion transporter, URAT1)是最先报到与肾脏尿酸排泄有关的转运蛋白,该转运蛋白属可溶性载体家族22(solute carrier family 22)成员,由SLC22A12编码,主要分布于肾皮质近端小管上皮细胞刷状缘膜上,含12个跨膜结构域,是一个完整的跨膜蛋白,介导了尿酸与乳酸、氯离子等有机和无机阴离子的交换,将尿酸从小管液中摄取至小管细胞内,URAT1基因突变将导致低尿酸血症^[3],URAT1基因敲除小鼠也表现出尿酸排除增加和低尿酸血症,提示URAT1是影响血尿酸水平的重要转运蛋白^[4]. 临床使用的苯溴马隆和丙磺舒即是典型的以URAT1为靶点的促尿酸排泄药. 有机阴离子转运体4(organic anion transporter 4, OAT4)由SLC22A11编码,与URAT1有42%的同源性,主要分布于人肾脏和胎盘,在肾皮质近端小管上皮细胞刷状缘膜上作为有机阴离子/二羧酸交换子被细胞内的二羧酸激活而转运尿酸,是一种低亲合力的尿酸转运蛋白^[5,6]. OAT10由SLC22A13编码,高表达于肾脏,也是一低亲合力的尿酸转运蛋白,以H⁺依赖方式转运尿酸^[7]. 生理条件下,OAT4和OAT10对尿酸的重吸收贡献有多大尚无定论,目前认为URAT1占主导地位.

URAT1、OAT4和OAT10均是将尿酸转运至肾小管上皮细胞内,而对于尿酸如何由小管细胞内进入血液的过程,研究甚少. 最近研究发现由SLC2A9编码的葡萄糖转运家族成员9(glucose

transporter 9, GLUT9) 负责了这一转运过程, 以电压依赖方式将尿酸从细胞内分泌至细胞间质和外周血管中, 该蛋白的转运功能并不依赖于 Na^+ , 而当细胞外 K^+ 浓度升高时, 其转运功能增强, 故又称为电势驱动尿酸转运蛋白 1 (voltage driven urate transporter 1, URATv1) [8,9]。动力学研究表明 GLUT9 是一高容量的尿酸转运蛋白, 细胞外的葡萄糖能促进 GLUT9 介导的尿酸外流 [10]。基因敲除小鼠实验发现 $\text{Glut9}^{-/-}$ 小鼠形成的高尿酸血症较 $\text{Urat1}^{-/-}$ 、 $\text{Oat1}^{-/-}$ 和 $\text{Oat3}^{-/-}$ 小鼠更为严重, 提示 GLUT9 在尿酸的重吸收中起着更关键的作用, 是一非常有前景的治疗靶点 [9]。

除尿酸的重吸收外, 尿酸在肾脏的分泌更为复杂, 涉及较多的转运蛋白。分布于肾脏近端小管基底膜的另外两个转运蛋白 OAT1 和 OAT3 均属于有机阴离子家族成员, 分别由 SCL22A6 和 SCL22A8 编码, 其功能与 GLUT9 相反, 介导了尿酸分泌的第一步, 其转运功能不依赖于 Na^+ 梯度, pH、氯化铵、 α -酮戊二酸、水杨酸等均影响 OAT1 和 OAT3 介导的尿酸转运 [4,11]。

多药耐药蛋白 4 (multidrug resistance protein 4, MRP4) 是 ATP 结合盒转运蛋白超家族成员, 由 ABCG4 基因编码, 为一有机阴离子流出泵, 主要分布于肾近端小管的管腔侧和肝细胞的基底膜上。Van Aubel 等学者采用高表达人 MRP4 的 HEK-293 细胞实验研究表明 MRP4 以 ATP 依赖方式介导了尿酸的转运, 且具有多个底物结合位点, 能同时单向转运尿酸、cAMP 和 cGMP [12]。最新研究发现 ATP 结合盒转运蛋白超家族另一成员 BCRP (ABCG2) 也与尿酸分泌有关, 该转运蛋白最早发现于多柔比星抵抗的乳腺癌细胞, 由 ABCG2 基因编码。2009 年 Woodward 等 [13] 通过高表达人 ABCG2 蛋白的爪蟾卵细胞和 LLC-PK1 细胞实验证实 ABCG2 是一种尿酸分泌蛋白, 以 ATP 依赖方式和尿酸浓度依赖方式介导尿酸的转运。Matsuo 等 [14] 对 739 名日本人受试者数量性状遗传位点分析显示, 该蛋白功能缺失影响了尿酸排泄, 使血清尿酸浓度上升, 引发高尿酸血症。

钠依赖性磷酸转运蛋白 1 和 4 (sodium-dependent phosphate transport protein 1, NPT1/4) 分别由 SLC17A1 和 SLC17A3 编码, 表达于肾近端小管刷状缘膜上, NPT1 最初鉴定为 Na^+ 依赖性的磷酸转运体, 但转运效率并不高, 后 Uchino 等研究证实它是一电压敏感性的有机阴离子转运体, 与尿酸的分泌有关 [15], NPT4 与 NPT1 类似, 也是电压敏感性的有机阴离子转运体, 参与了包括尿酸在内的有

机阴离子的分泌 [13], 见图 1。

由此可见, 肾脏尿酸转运系统非常复杂, 涉及较多的转运蛋白, 这些转运蛋白调控着血尿酸的浓度, 使其维持在一定的范围内, 任何一个转运蛋白的基因突变和/或多态, 都会使其蛋白表达量或功能异常, 最终导致血液尿酸浓度异常 [17]。

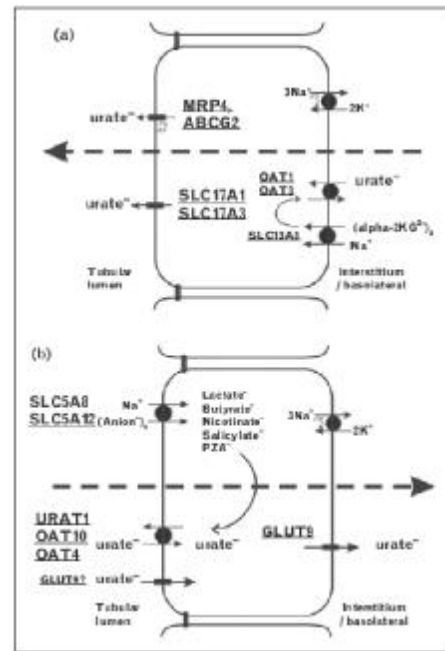


图 1 肾近端小管尿酸转运

Fig. 1 Uric acid transshipment by renal proximal tubules

2 促尿酸排泄药物的研究现状

近年随着尿酸转运蛋白的不断发现, 结构和功能的阐明, 促尿酸排泄药物的研究日益活跃。Wempe 等学者以 URAT1 为靶点, 促尿酸排泄药苯溴马隆为先导进行了大量的结构改造工作, 期望能设计、合成较高活性的 URAT1 抑制剂 [18]; 天然产物中也报道了多种类型的化合物对尿酸转运蛋白有不同的调控作用, 如研究报道黄酮类化合物槲皮素 50、100 mg/kg 灌胃给药能明显降低氧嗪酸钾所致高尿酸血症小鼠肾脏 URAT1 和 GLUT9 的基因和蛋白表达水平, 增加 OAT1 的基因和蛋白表达水平, 提示槲皮素通过下调尿酸重吸收转运蛋白和上调尿酸分泌蛋白的表达, 从而降低高尿酸血症动物的尿酸水平 [19]; 秦皮香豆素类化合物七叶亭和七叶苷灌胃给药 20、40 mg/kg 仅能上调肾 OAT1 的基因和蛋白的表达, 不影响 URAT1 和 GLUT9 的表达, 秦皮素则特异性地抑制肾脏 U-

RAT1 的表达, 而秦皮苷则对肾 URAT1、GLUT9 和 OAT1 皆有影响^[20]。然而, 遗憾的是目前促尿酸排泄药物的设计仍以 URAT1 为主, 靶点单一。

3 展望

高尿酸血症已成为严重危害人类健康的代谢性疾病, 发病率日趋升高, 目前上市的降尿酸药物非常有限, 尤其是促尿酸排泄药物, 仅有苯溴马隆、丙磺舒和苯磺唑酮, 这些药物均是上世纪 60~80 年代研制的药物, 几十年来没有重大突破, 相信随着肾脏尿酸转运蛋白的不断发现, 为高尿酸血症的治疗提供了新的靶点, 必将促进新型促尿酸排泄药物的研究和开发。虽然, 目前促尿酸排泄药的设计仍然主要以 URAT1 为靶点, 但相信 GLUT9、ABCG2 等其它影响肾脏尿酸重吸收和分泌的转运蛋白也将成为药物设计的新靶点。

[参考文献]

- [1] PUIG J G AND MARTINEZ M A. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20: 187 - 191.
- [2] EDWARDS N L. The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease [J]. *Cleve Clin J Med* 2008, 75(Suppl 5): 13 - 16.
- [3] ENOMOTO A, KIMURA H, CHAROUNGDU A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels [J]. *Nature*, 2002, 417: 447 - 452.
- [4] ERALY S A, VALLON V, RIEG T, et al. Multiple organic anion transporters contribute to net renal excretion of uric acid [J]. *Physiol Genomics*, 2008, 33: 180 - 192.
- [5] EKARATANAWONG S, ANZAI N, JUTABHA P, et al. Human organic anion transporter 4 is a renal apical organic anion/dicarboxylate exchanger in the proximal tubules [J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, 94: 297 - 304.
- [6] HAGOS Y, STEIN D, UGELE B, et al. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 430 - 439.
- [7] BAHN A, HAGOS Y, REUTER S, et al. Identification of a new urate and high affinity nicotinate transporter, hOAT10 (SLC22A13) [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (24): 16 332 - 16 341.
- [8] ANZAI N, ICHIDA K, JUTABHA P, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 26 834 - 26 838.
- [9] ANZAI N, JUTABHA P, KIMURA T, et al. Urate transport: relationship with serum urate disorder [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2011, 7: 123 - 131.
- [10] CAULFIELD M J, MUNROE P B, O'NEILL D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans [J]. *PLoS Med*, 2008, 5: 197.
- [11] NAOHIKO A N, JUTABHA P, AMONPATUMRAT-TAK-AHASHI S, et al. Recent advances in renal urate transport: characterization of candidate transporters indicated by genome-wide association studies [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(1): 89 - 95.
- [12] VAN AUBEL R A, SMEETS P H, VAN DEN HEUVEL JJ, et al. Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288: 327 - 333.
- [13] WOODWARD O M, KTTGENB M, CORESH J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2009, 106 (25): 10 338 - 10 342.
- [14] MASTSUO H, TAKADA T, ICHIDA K, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: A function-based genetic analysis in a Japanese population [J]. *Sci Transl Med*, 2009, 1(5): 5 - 11.
- [15] UCHINO H, TAMAI I, YAMASHITA K, et al. P-aminopyruvic acid transport at renal apical membrane mediated by human inorganic phosphate transporter NPT1 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 270: 254 - 259.
- [16] JUTABHA P, ANZAI N, KITAMURA K, et al. Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285: 35 123 - 35 132.
- [17] MOUNT D B. The kidney in hyperuricemia and gout [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22(2): 216 - 223.
- [18] WEMPE M F, JUTABHA P, QUADE B, et al. Developing potent human uric acid transporter 1 (hURAT1) inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2011, 54: 2 701 - 2 713.
- [19] HU Q H, ZHANG X, WANG X, et al. Quercetin regulates organic ion transporter and uromodulin expression and improves renal function in hyperuricemic mice [J]. *Eur J Nutr*, 2012, 51(5): 593 - 606.
- [20] 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(1-3): 196 - 204.

(2013-01-12 收稿)