

花色苷及其调控尿酸代谢的研究进展

刘亚, 汤奥星, 彭帮柱*
(华中农业大学食品科学技术学院 武汉 430070)

摘要 花色苷是一种广泛存在于花卉、蔬果中的天然食用功能性色素,具有多方面生理活性,对人体健康起到积极作用。最新的体内外实验表明花色苷还具有调控尿酸代谢作用,这为其多元化开发提供了新方向。本文系统归纳了花色苷的结构、成分分析、生理功能及尿酸合成代谢过程,探究花色苷调控尿酸代谢的作用机制,为其在健康食品与疾病调控方面的研究与开发提供参考。

关键词 花色苷; 成分分析; 尿酸代谢; 抑制作用; 黄嘌呤氧化酶

文章编号 1009-7848(2023)03-0365-11 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2023.03.037

花色苷(Anthocyanins)是从植物中提取的一种食用色素,具有多种生理活性^[1-2]。如黑米外种皮部位富含花色苷,赋予黑米特有的颜色,同时对人体健康起到一定的积极作用。近年来,体内外实验表明花色苷具有调控体内尿酸代谢的功效,受到国内外学者的广泛关注。由于人类和灵长类动物与其它啮齿类动物不同,体内无尿酸氧化酶,一旦体内尿酸代谢异常会导致含量偏高,无法将其分解为尿囊素排出^[3],因此,尿酸成为体内嘌呤物质分解代谢的终产物。当生成的尿酸长期处于过量状态时,就会转化成盐的形式堆积在关节、软骨等身体组织,引发器官组织肿胀和变形,导致患者剧烈疼痛,从而引起痛风性关节炎,临床定义为高尿酸血症(Hyperuricemia, HUA)^[4-5],它被称为 21 世纪的 20 大顽症之一。目前临床上治疗尿酸主要是通过服用药物,抑制嘌呤代谢通路中关键酶的活性,进而阻止嘌呤转化生成尿酸。然而,长期药物治疗会给患者身体健康带来潜在危害。研究者正在寻找可调控尿酸代谢的天然功能性成分。本文对花色苷的结构类型、成分吸收代谢及生理功能进行分析,综述临床药物和天然产物调控尿酸代谢的最新研究进展,探究花色苷调控尿酸代谢的机制,为相关功能保健食品的研究与开发提供参考。

收稿日期: 2022-03-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31972063); 柳州市科技计划重点项目(2019BK10601)

第一作者: 刘亚,女,硕士

通信作者: 彭帮柱 E-mail: bzpeng@mail.hzau.edu.cn

1 花色苷概述

1.1 结构与性质

花色苷是游离花青素被葡萄糖、半乳糖等糖苷在 3,5,7 碳位取代而形成的糖基化产物,具有与黄酮化合物相同的特征性骨架结构和生物合成途径,因此花色苷也被归为黄酮类化合物^[6]。

花青素 B 环上取代的 R₁、R₂ 基团不同,所形成的花青素种类也不同^[7]。花青素的基本结构如图 1 所示,常见的花青素主要有矢车菊素(R₁-OH, R₂-H)、芍药素(R₁-OCH₃, R₂-H)、天竺葵素(R₁-H, R₂-H)、飞燕草素(R₁-OH, R₂-OH)、矮牵牛素(R₁-OCH₃, R₂-OH)、锦葵素(R₁-OCH₃, R₂-OCH₃) 6 种类型。该种结构类型很少以游离状态存在,会在多个位点被单个或多个糖苷取代形成结构稳定的花色苷。另外,花色苷的糖基部分还会被部分芳香族化合物(羟基苯乙烯、羟苯酸等)或脂肪酸(乙酸、琥珀酸等)继续修饰^[8]。芳香族化合物修饰糖基促使花色苷颜色蓝移,并能进一步促进其结构稳定,而脂肪酸修饰糖基仅能增加花色苷结构的稳定性,对其颜色无改变^[9]。

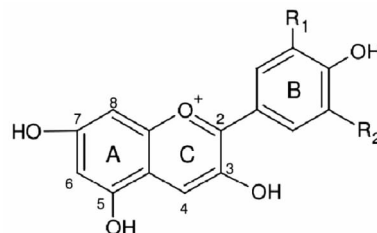


图 1 花青素基本结构

Fig.1 Basic structure of anthocyanin

花色苷外观呈紫红色粉末,在酸性环境中可稳定保存,在中性至碱性条件下稳定性差,生理活性降低,颜色由红变淡,最终转至蓝色。易溶于水和醇等极性溶剂,不溶于乙醚、氯仿,受热见光易分解。

1.2 成分分析

自然界中花色苷来源广泛,然而,仍存在大量新的花色苷待挖掘,不同种类花色苷的主要活性成分存在显著差异,这导致其生理功效显著不同^[10-11]。采用不同方法对花色苷进行提取、纯化和分析,可明确其主要活性成分,为探究其生理功效提供前提条件。

1.2.1 成分分析方法 目前花色苷的鉴定分析方法有很多,如层析法、电泳法、光谱鉴定法、高效液相色谱法(HPLC)、液相色谱质谱联用法(LC-MS)、核磁共振技术等^[12]。其中HPLC与LC-MS是使用较为广泛的方法。

HPLC法是通过外标法和内标法定性,比较样品和单体标准品的保留时间,鉴定样品成分。该方法可以同时样品进行定性和定量分析,应用范围广。然而,使用时需提供不同种类的单体标准品,成本较高,有一定的局限性。姚树龙^[13]采用HPLC法鉴定黑米皮中的花色苷成分,结果黑米皮提取物中存在芍药素-3-葡萄糖苷(P3G)和矢车菊素-3-葡萄糖苷(C3G),且C3G含量达33.61%。LC-MS法结合液相色谱和质谱的信息特点,通过样品的离子质荷比进行定性分析,克服了HPLC法需要标品的弊端,且仪器灵敏度较高,提高了对花色苷结构鉴定的准确性。另外,它可短时间内同时鉴别多种未完全分离的化合物,降低了花色苷分离提纯等前处理的要求。赵宇等^[14]运用HPLC-MS-IT-TOF技术鉴定出黑米花色苷主要有4种

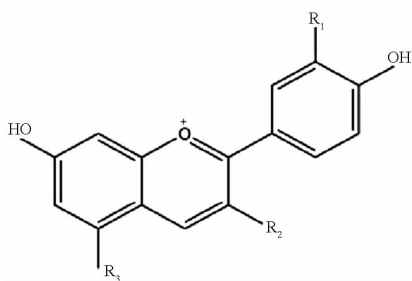


图2 主要花色苷单体的结构式

Fig.2 Structural formula of main anthocyanin monomers

单体成分:飞燕草色素-3-葡萄糖苷、飞燕草色素-3-芸香糖苷、矢车菊素-3-芸香糖苷和C3G。Zhu等^[15]利用HPLC-MS/MS技术检测鉴定出黑米皮中的C3G、矢车菊素-3,5-二葡萄糖苷、矢车菊素-3-芸香糖苷、芍药素-3-芸香糖苷、芍药素-3-葡萄糖苷等5种花色苷组分,其中C3G为其主要组分,含量高达81.99%。

1.2.2 成分合成途径 不同来源花色苷的生物合成途径在植物中是通用的,然而,不同植物物种合成的花色苷种类不同,这是因为其修饰程度不同。

花色苷类物质的合成部位主要在植物的细胞质,植物将合成酶经由蛋白结构域的相互作用形成超级分子复合体,该复合体与内质网膜共同负责花色苷的生物合成^[17]。花色苷的生物合成途径是植物类黄酮合成途径的一部分,主要由丙二酰CoA和p-香豆酰CoA转化而来。如图3所示,首先,前体物质苯丙氨酸通过次生代谢物合成途径转化为香豆酰CoA,然后,在不同酶的催化下生成花青素的重要前体物质香橙素(DHK),这是植物类黄酮物质的主要代谢过程。DHK继续被黄烷酮-3'-羟化酶(F3'H)和黄烷酮-3'5'-羟化酶(F3'5'H)催化生成二氢槲皮素(DHQ)和二氢杨梅黄酮(DHM)。DHK、DHQ、DHM通过各种合成修饰,经过进一步的氧化反应、糖基化反应、脱水反

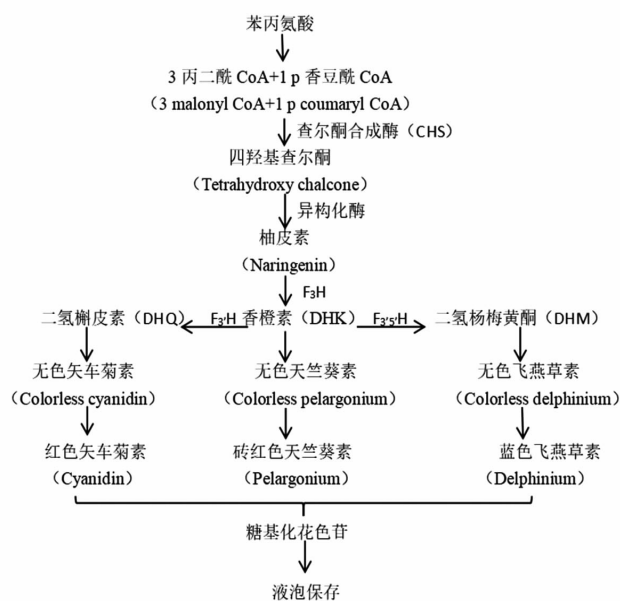


图3 花色苷的体内生物合成途径^[16]

Fig.3 The biosynthesis pathway of anthocyanins *in vivo*^[16]

应生成不同颜色的花青素^[18-19]。这些初步合成的花青素在不同位置被修饰,增加自身的稳定性,修饰基团和修饰程度各异。而后,通过体内相应的转移酶转移至液泡部位保存。

1.2.3 成分吸收和代谢 花色苷发挥的生理功效与其主要活性成分在体内的吸收代谢密切相关。目前,生物体吸收花色苷主要有两种途径:一是进入体内的花色苷被胃肠直接吸收;二是结肠对花色苷降解产物的二次吸收^[20]。花色苷在胃中可以稳定存在,以糖苷形式被吸收。而在小肠环境中花色苷结构不稳定,加上微生物、酶的作用被快速代谢,以代谢物形式被利用^[21]。另外,前期被小肠降解的产物进入结肠,被二次吸收后,结构发生实质性改变,在周围环境或微生物作用下被水解为花色苷元形式,再通过被动扩散吸收或微生物分解,进一步降解为酚酸。由此可见,花色苷进入小肠后,几乎被快速吸收或降解。值得注意的是,肠道菌群在花色苷吸收代谢过程中发挥着重要作用。Keppler 等^[22]建立猪盲肠体外模型试验,分析肠道菌群对花色苷结构的影响,结果显示:花色苷结构发生裂解,生成的苷元在 pH=7 条件下继续裂解,

生成醛和酚酸。另外,矢车菊素类花色苷和酰基化的花色苷经人粪便菌群作用后发生降解,降解产物被结肠上皮细胞吸收后进入血液循环^[23]。

去甲基化和葡萄糖醛酸化是当前花色苷的 2 种主要代谢途径^[24]。研究人员在前期研究天竺葵素类花色苷具有调控糖脂代谢的基础上^[25-26],研究了天竺葵素类花色苷的吸收代谢机制及其体内生物利用度,通过 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术分析天竺葵素-3-O-芸香糖苷(Pg3R)和天竺葵素-3-O-葡萄糖苷(Pg3G)的体内代谢物^[27],结果表明,Pg3R 是去甲基化代谢,而 Pg3G 以葡萄糖醛酸化代谢为主,且 Pg3R 的生物利用度比 Pg3G 高 4 倍,说明糖苷的结构差异对花色苷的生物利用度及其代谢物具有显著的影响。

黑米中主要花色苷单体 C3G 的去甲基化和葡萄糖醛酸化过程主要发生在小肠和肝脏,生成相应的醛、酸和酚酸类物质。相应的代谢过程总结如图 4 所示。由于 C3G 进入体内会被迅速代谢,因此真正在体内发挥生理功能可能是其代谢产物。

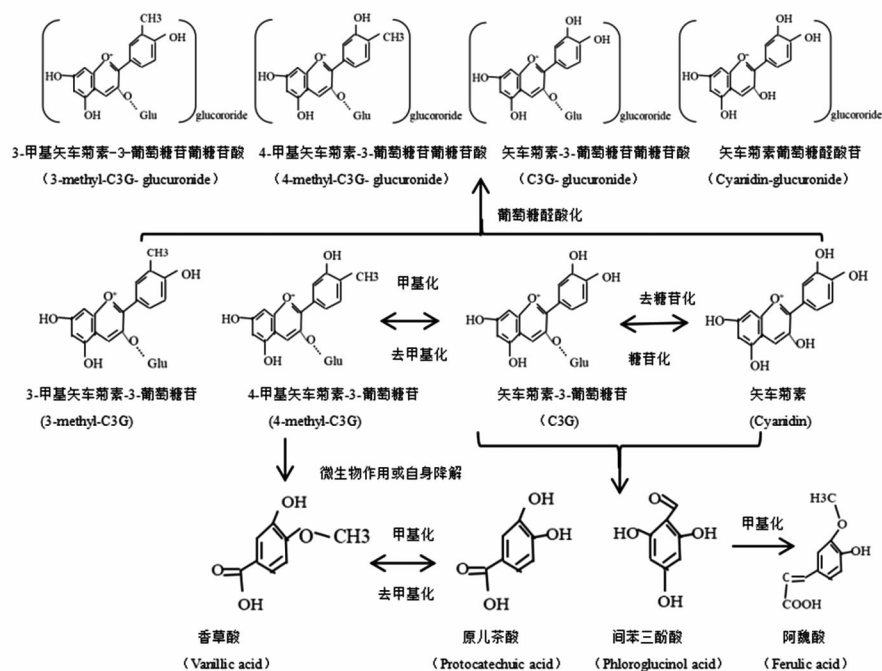


图 4 矢车菊素-3-葡萄糖苷的代谢过程^[24]

Fig.4 Metabolic process of cyanidin-3-glucoside^[24]

1.3 生理功能

花色苷不论是以原型还是以代谢产物形式,都具有显著的生理功能。

1.3.1 减轻动物细胞氧化物刺激及清除自由基作用 人和动物体在代谢过程中会产生活性氧(ROS),对体内免疫系统和细胞信号转导至关重要^[28]。当自由基在体内蓄积超过机体的生理抗氧化负荷时,将会攻击生物大分子物质,造成体内重要的酶和基因活性物质的损伤和失衡,导致氧化损伤。氧化损伤是诱导人体众多退行性疾病发生和发展的主要因素。花色苷的酚羟基结构对ROS等有较强的捕获作用,具有显著的抗氧化效果。

张名位等^[29]发现黑大豆皮中提取的花色苷对羟自由基($\cdot\text{OH}$)和超氧阴离子(O_2^-)具有显著的清除效果。在亚油酸氧化、脂质体和大鼠肝微粒体系统中,Amorini等^[30]发现C3G和矢车菊素具有 α -生育酚相似的抗氧化活性。体内实验同样可以证实花色苷的抗氧化活性。陈起萱等^[31]给兔分别喂养含胆固醇、猪油和不同品种来源的米粉混合饲料,然后,测定兔体内ROS水平、血清和肝TAC指标,结果表明黑米和红米组的肝ROS水平较白米组显著降低。研究者用纯化过的花色苷提取物饲喂连续12周饮食中缺乏维生素E的大鼠,发现大鼠体内血浆的抗氧化能力显著提高,过氧化物和8-羟基脱氧鸟嘌呤核苷的水平显著降低,该结果在一定程度上证明富含花色苷的饮食能够有效降低因缺乏维生素E而造成的脂质过氧化和DNA损伤等危害。

1.3.2 减轻肝脏损伤作用 机体肝损伤源于自由基,花色苷可通过清除自由基对肝脏起保护作用。

葛红娟^[32]建立急性酒精性肝损伤模型,证实黑大豆种皮中花色苷提取物可明显改善急性酒精性肝损伤引起的肝脏组织病理学变化,并能在一定程度上预防痴呆、脑受损症状。同样,于良^[33]利用小鼠急性肝损伤模型分析C3G对肝脏损伤的保护作用,结果表明C3G可有效抑制 CCl_4 诱导的肝细胞坏死和凋亡,减轻肝脏肿胀及维持其它各项指标正常作用。

1.3.3 降血脂作用 花色苷还具有降血脂作用。秦玉等^[34]探讨黑米花色苷对小鼠体内胆固醇代谢

和肠道菌群的影响,结果表明:黑米花色苷能减轻高脂高胆固醇诱导的高胆固醇血症小鼠体重,降低血清甘油三酯和总胆固醇水平,同时提高外排相关基因的表达,维持肠道菌群相对丰度。有学者将黑米皮提取物过大孔树脂纯化后给予雄性大鼠,结果发现黑米花色苷具有降低血清总胆固醇和游离脂肪酸作用,并推测花色苷降血脂作用的机制主要是源于其良好的抗氧化活性^[11]。

1.3.4 抗癌作用 抗癌作用是花色苷生理功能中研究最广泛的,也是当前的研究热点之一。Meier等^[35]研究发现食品中矢车菊素和飞燕草素含量极微时,具有显著的抑制肿瘤细胞增殖功效。王丽等^[36]通过体外结合及激酶实验发现C3G是一种高效、低毒的小分子蛋白激酶(TOPK)抑制剂,可通过靶向抑制激酶活性,阻止患者体内结直肠癌细胞的发展。另外,C3G还可通过改善结肠炎,减轻肠黏膜反复损伤,避免诱发肠癌。

1.3.5 其它生理功能 除此之外,花色苷还具有其它改善人体健康的生理功能。它可减轻血管脆弱引起的血液循环紊乱,另外,还有降血糖,控制糖尿病,改善肠道免疫功能,预防心肌损伤,保护生殖损伤,降低血清尿酸水平等作用。

郭红辉等^[37]研究发现黑米花色苷提取物能大大改善果糖引起的胰岛素抵抗作用,改善大鼠的胰岛素敏感性。针对面包中富集花色苷可有效降低碳水化合物的消化率及血糖指数GI值这一发现,研究人员提出花色苷可能通过调节相关淀粉酶活性,管理餐后高血糖的发生。金缘等^[38]探讨C3G对小鼠肠道免疫系统的影响,结果表明C3G可有效提高肠道消化酶活性,促进肠道吸收,刺激小鼠体内肠道T细胞数量的增加,促进合成抗体,提高肠道免疫能力。李博研^[39]研究发现C3G可通过线粒体途径改善染氟H9C2大鼠心肌细胞的增殖活力,抑制细胞凋亡,从全新角度解读了C3G对预防和保护正常心脏功能的重要作用。另外,姚紫兰^[40]建立雄性生殖损伤模型,通过体内实验得出C3G对致雄性生殖损伤因子具有良好的拮抗作用。Zhang等^[41]设计HUA小鼠尿酸水平实验,初步的研究表明:紫薯花色苷通过抑制小鼠体内XO活性,有效调控HUA小鼠血清尿酸水平。

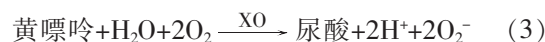
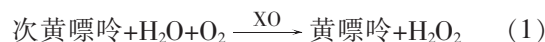
2 花色苷对尿酸代谢的调控作用

2.1 尿酸合成过程

尿酸的合成受多种生物活性酶的调控。其中,黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase, XO)是尿酸合成和代谢调控中的重要酶,是一种复合型的钼黄素蛋白酶。据相关报道,XO 首次发现于鲜牛乳中,又相继在大鼠的肝脏和肾脏中发现 XO。孙其恺^[42]研究认为人体血清中的 XO 主要源于肝细胞。也有研究者认为 XO 发挥催化作用的主要部位在肝脏^[43]。

XO 由两个催化活性相互独立且结构对称的亚基结构单元构成,整体形状近似蝴蝶体。每个亚基结构单元主要由钼喋呤中心(Mo-pt)、铁硫中心(Fe/S)和黄素腺嘌呤二核苷酸辅因子(FAD)构成,其中 Mo-pt 是 XO 的活性中心,也是 XO 催化作用的关键位点^[44]。次黄嘌呤(Hypoxanthine)在 XO 作用下生成黄嘌呤(Xanthine),继续作用产生尿酸,并伴随产生过氧自由基(ROO·),这一过程可

用如下方程式反映:



根据方程可知,黄嘌呤和 O_2 同时作为 XO 催化过程的底物参与反应,生成尿酸和 O_2^- ,属于典型的双底物反应,该过程遵循双底物反应中的乒乓机制^[45]。具体过程为:XO 钼喋呤中心上的 Mo-OH 首先亲核攻击底物,氧先转移至底物上,XO 构型发生改变,氧化态 XO 的钼 Mo(VI)=S 被还原成钼 Mo(IV)-SH,然后形成反应中间体,如图 5 中 A→B→C。再通过继续氧化作用(D 途径)释放尿酸。产生的电子经 Fe/S 和 FAD 等步骤传递给分子氧,产生 O_2^- 和 $\text{ROO}\cdot$,并与 H^+ 结合释放过氧化氢(H_2O_2),同时钼[IV]再次被氧化成钼[VI],活性中心恢复,酶也恢复原有构型,并继续循环下一轮反应。

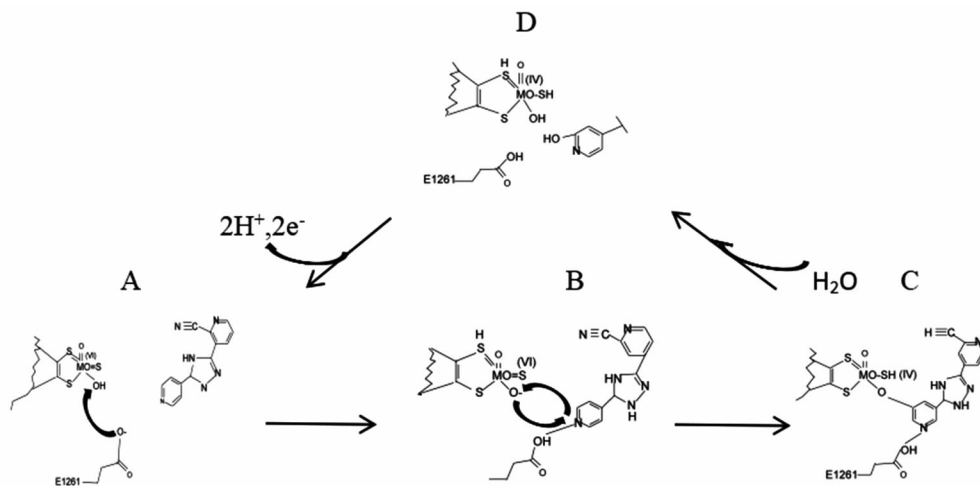


图 5 XO 结合底物的催化反应过程^[45]

Fig.5 Catalytic reaction process of XO binding substrate^[45]

2.2 尿酸代谢过程

2.2.1 尿酸的正常代谢 尿酸是由体内嘌呤类物质产生,嘌呤是体内重要的内源性物质,同时存在于部分食品(如海鲜、动物内脏、啤酒)中,以嘌呤核苷酸形式存在,参与生物体的能量供给和新陈代谢。嘌呤进入体内后通过尿酸代谢外排。正常人体尿酸代谢主要分为两种途径:尿酸合成与尿酸排泄^[46]。当人体每日的尿酸合成与尿酸排泄水平

相当时,属于尿酸代谢正常。

尿酸合成与嘌呤代谢通路上的关键酶有关,主要包括嘌呤合成与嘌呤降解^[47]。嘌呤合成途径有两条:一是从头合成途径,利用磷酸核糖、三磷酸腺苷(ATP)等物质,经酶促反应催化生成嘌呤核苷酸,继续经酶催化生成嘌呤;二是从头合成途径过程产生的嘌呤与中间物质焦磷酸-5-磷酸核糖经酶催化反向合成对应的嘌呤核苷酸,称为补

救合成途径。据研究,补救合成途径对痛风的形成至关重要^[48]。嘌呤降解是指嘌呤核苷酸经酶催化分解,生成的碱基可重新参与补救合成途径,产生嘌呤核苷酸或是被核苷酸酶催化,再经脱氨酶和黄嘌呤氧化酶作用转化生成尿酸。

肾脏是人体尿酸排泄的重要组织器官,正常人每日产生的大部分尿酸由此排出,其余尿酸通过肠道和胆道排出。肾脏中尿酸排泄主要受肾小球和肾小管中相关尿酸转运体蛋白所调控。

2.2.2 尿酸的异常代谢 尿酸合成通路涉及磷酸核糖焦磷酸合成酶(PRPS)、腺嘌呤磷酸核糖转移酶(APRT)、黄嘌呤氧化酶(XO)等多种酶参与,通过调控关键生物酶作用维持人体正常的嘌呤合成与代谢。当生物酶作用异常,导致嘌呤代谢紊乱时,会直接引起体内尿酸的代谢异常。研究发现,许多痛风患者体内会出现 PRPS 活性异常高的现象,造成嘌呤从头合成途径加快,生成大量尿酸。另外,当受外界因素影响,经常摄入高嘌呤食物,或由于内在因素体内合成及遗传物质氧化分解异常时,会促进 XO 等关键酶活性,导致尿酸水平升高。

尿酸排泄通路涉及基因编码的相关尿酸转运体蛋白调控作用。当人体尿酸合成超出排泄负荷时,肾小管对其发挥重吸收作用,以尿酸盐形式汇集在肾脏,并经血液运输至全身,在四肢及关节处蓄积引发痛风性关节炎。另有部分患者体内编码相关转运体的基因发生突变,导致肾小管重吸收增加,血清尿酸水平调节紊乱,最终导致高尿酸血症。

2.3 尿酸代谢的调控作用

尿酸代谢异常会引发痛风,并逐渐导致高尿酸血症。通过抑制相关生物酶活性,可对尿酸代谢通路产生调控作用。目前调控尿酸代谢的手段主要通过药物调控和天然产物调控。

多年来,别嘌呤醇一直作为治疗痛风类疾病的临床药物,依靠抑制关键酶活性,降低尿酸生成发挥药效。然而,别嘌呤醇的服用对肝、肾损伤患者有显著副作用,对于一般患者产生恶心、发烧、过敏、肝肾功能异常等不良反应。另外,别嘌呤醇在抑制 XO 的同时,对嘌呤代谢通路上的其它种类酶也有一定影响,造成体内嘌呤代谢紊乱,甚者

出现危及生命的别嘌呤醇超敏综合征疾病^[49-50]。另一种药物非布索坦是一类苯基杂环羧酸类化合物,通过占据酶的活性空腔阻止底物与酶结合,减少尿酸生成^[51]。非布索坦的使用效果较别嘌呤醇更好,临床使用中不会干扰正常的嘌呤代谢通路及与其它相应的酶反应,更适合于痛风患者的长期治疗。该药物价格高昂,长期使用会给部分患者带来经济负担,且相关的药物研究表明,非布索坦在治疗初期会加大痛风发作频率及力度,并伴随恶心、关节疼痛等症状^[52]。对此,不少学者逐渐将目光转向自然界中的天然产物,试图寻找高效、低毒的营养调控因子。

近年来,随着研究的深入,发现越来越多的天然活性成分对尿酸代谢有一定的调控作用。这些天然物质成分不但可用于高尿酸血症和痛风等疾病调控,还能减缓 ROS 对机体的氧化应激损伤,从而降低一系列炎症所致慢性疾病的发生、发展。

Wang 等^[53]发现来源于葡萄籽中的原花青素具有调控 HUA 小鼠血清尿酸水平作用,而后发现姜黄素可以调节果糖诱导的尿酸代谢异常,并对大鼠的肾脏内皮细胞功能障碍具有一定的保护作用^[54]。另外,Lin 等^[55]发现白藜芦醇可降低血清尿酸水平,并对尿酸代谢异常引起的肾功能损伤具有较强的修复作用。黄酮多酚类物质的降尿酸功效主要是源于对 XO 的抑制作用。20 世纪 90 年代末,Cos 等^[56]推测黄酮化合物 C5、C7 位的羟基及 C2、C3 之间的双键,是发挥抑制 XO 催化作用的关键基团。最新研究发现黄酮类化合物能够占据 XO 结构的疏水空腔,阻止底物进入活性中心与酶结合,进而抑制酶的活性^[57]。

与其它黄酮多酚类物质一样,花色苷对许多慢性代谢性疾病具有调控作用,而在调控尿酸代谢方面鲜有研究报道。有文献记载,花色苷分子结构含有大量的酚羟基,可通过减少脂质过氧化来降低体内尿酸水平^[58]。另一研究发现,芦丁联合花青素的复配剂,对果汁稳定性表现出超强的抗氧化作用^[59]。基于此,刘剑等^[60]通过体外细胞毒性试验分析芦丁联合花青素对高尿酸诱导的氧化损伤肾细胞是否有修复效果,结果表明:芦丁与花青素对损伤细胞均有一定的修复作用,且两者联用时修复效果更好。另外,研究人员对紫薯花色苷干预

HUA 小鼠尿酸水平进行研究,发现紫薯花色苷通过抑制 XO 的活性,有效降低 HUA 小鼠体内尿酸水平,并表现有预防肾脏损伤作用^[6]。

3 花色苷调控尿酸代谢存在的问题及展望

3.1 存在问题

初步研究证实花色苷具有体外抑制 XO 作用,可减少机体氧化应激损伤。然而,关于花色苷调控尿酸代谢仍有许多问题需要探讨:

1) 在体外抑制 XO 试验中,由于测定方案和手段的不同,同一活性物质对相同生化指标的测定结果可能会出现差异,因此需确立一套标准的评价体系。另外,现有花色苷调控尿酸代谢的研究仅局限于粗提物,缺乏其中一种或多种单体的活性成分解析,且花色苷在体内调控尿酸代谢的方式、结构、通路尚不明确,代谢产物的类型及活性利用有待考察。后续研究应基于标准的评价体系,探究花色苷对尿酸代谢调控的相关机制。同时,应结合花色苷的体内生物可及性和生物利用度探究其体内吸收和代谢情况。

2) 花色苷通过清除 XO 催化合成尿酸过程产生的自由基,从而对肾脏起保护作用。然而,关于花色苷预防肾脏氧化应激损伤的作用缺乏系统性研究,是未来研究值得攻克的难点。

3) 花色苷较差的稳定性和较低的生物利用度,使其在实际应用中受到限制。一般而言,通过结构修饰提高稳定性,易破坏花色苷的固有特性,且存在一定的安全性能隐患。在确保花色苷各性质不受影响的前提下,未来可尝试将其与生物大分子物质(如多糖、蛋白质等)结合,从全新视角解决花色苷的稳定性和体内生物利用度问题。

3.2 展望

花色苷作为一种天然产物,来源丰富,生理活性广泛,对预防和调控代谢性综合征和慢性疾病起重要作用。花色苷调控尿酸代谢的作用可能不同于传统药物,其无毒副作用,在未来的食品加工中具有广阔的发展空间和市场前景。

目前关于花色苷调控尿酸代谢的研究大多集中在紫薯、葡萄籽等植物来源,研究对象较为狭窄。黑米在我国传统饮食中占据重要地位,其种皮富含花色苷,具有多种生理活性。当前关于黑米花

色苷调控尿酸代谢方面未见系统研究。从长远角度看,研究其对尿酸代谢的调控作用十分必要,可有针对性地开发黑米类产品。

除了上述对尿酸代谢的调控外,未来可以尝试将花色苷从疾病调控扩大到饮食调控,重点分析花色苷对食品中有毒、有害物质暴露的调控作用,实现对其营养功能的发现。

参 考 文 献

- [1] KONG J M, CHIA L S, GOH N K, et al. Analysis and biological activities of anthocyanins [J]. *Phytochemistry*, 2003, 64(5): 923-933.
- [2] DE PASCUAL-TERESA S, SANTOS-BUELGA C, RIVAS-GONZALO J C. LC-MS analysis of anthocyanins from purple corn cob [J]. *Journal of the Science of Food & Agriculture*, 2002, 82(9): 1003-1006.
- [3] 许超, 张芳. 肾小管上皮细胞尿酸相关转运蛋白的研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(3): 202-204.
XU C, ZHANG F. Research progress of uric-related transporter in renal tubular epithelial cells [J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2013, 17(3): 202-204.
- [4] YUAN H E, HU Y Q, ZHU Y Z, et al. Metformin ameliorates high uric acid-induced insulin resistance in skeletal muscle cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 443: 138-145.
- [5] ABDULLAHI A, HAMZAH R U, JIGAM A A, et al. Inhibitory activity of xanthine oxidase by fractions *Crateva adansonii*[J]. *Journal of Acute Disease*, 2012, 1(2): 126-129.
- [6] 李杏. 不同品种蓝莓花色苷结构与含量的差异及抗氧化活性比较研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2016.
LI X. Comparative study on structure and content of anthocyanins and antioxidant activity of different varieties of Blueberry[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2016.
- [7] ZHU F. Anthocyanins in cereals: Composition and health effects[J]. *Food Res Int*, 2018, 109: 232-249.
- [8] TRUONG V D, DEIGHTON N, THOMPSON R T, et al. Characterization of anthocyanins and anthocyanidins in purple-fleshed sweetpotatoes by HPLC-DAD/ESI-MS/MS[J]. *Journal of Agricultural and Food*

- Chemistry, 2010, 58(1): 404–410.
- [9] KIM H W, KIM J B, CHO S M, et al. Anthocyanin changes in the Korean purple-fleshed sweet potato, Shinzami, as affected by steaming and baking[J]. Food Chemistry, 2012, 130(4): 966–972.
- [10] 戚金金. 食用植物果实中花色苷的成分鉴定与提取物抗氧化活性的初步研究[D]. 南京: 南京师范大学, 2016.
- QI J J. Identification of anthocyanins in fruits of edible plants and preliminary study on antioxidant activity of extracts[D]. Nanjing: Nanjing Normal University, 2016.
- [11] 高品, 吕晓玲, 王璐瑶, 等. 不同花色苷代表性成分的分离鉴定及体外抗氧化活性[J]. 食品工业科技, 2018, 39(12): 73–78.
- GAO P, LÜ X L, WANG L Y, et al. Study on the isolation and identification of representative components of different anthocyanins and their antioxidant activities[J]. Science and Technology of Food Industry, 2018, 39(12): 73–78.
- [12] PEDRO A C, GRANATO D, ROSSO N D. Extraction of anthocyanins and polyphenols from black rice (*Oryza sativa* L.) by modeling and assessing their reversibility and stability – ScienceDirect[J]. Food Chemistry, 2016, 191: 12–20.
- [13] 姚树龙. 黑米花色苷类成分对胆固醇吸收的影响及机制研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2014.
- YAO S L. Effect and Mechanism of anthocyanins and black rice on cholesterol absorption[D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2014.
- [14] 赵宇, 吕晓玲, 王超, 等. HPLC-ESI-MS/MS 鉴定几种提取物的主要花色苷成分[J]. 中国食品添加剂, 2016(7): 181–186.
- ZHAO Y, LÜ X L, WANG C, et al. Determination of the main components of anthocyanins in different extracts by HPLC-ESI-MS/MS[J]. China Food Additives, 2016(7): 181–186.
- [15] ZHU Y S, SUN H J, HE S D, et al. Metabolism and prebiotics activity of anthocyanins from black rice (*Oryza sativa* L.) *in vitro*[J]. PloS one, 2018, 13(4): e0195754.
- [16] 祝钦泷. 彩叶草(*Solenostemon scutellarioides*)叶色形成相关的花色素苷生物合成途径的分子调控研究[D]. 重庆: 西南大学, 2007.
- ZHU Q L. Studies on the molecular regulation of anthocyanin biosynthesis related to leaf color of *Solenostemon scutellarioides*[D]. Chongqing: Southwest University, 2007.
- [17] 李玉阔. 软枣猕猴桃果实花色苷合成与调控的分子机制[D]. 武汉: 华中农业大学, 2020.
- LI Y K. Molecular mechanism of anthocyanin biosynthesis and regulation in *actinidia arguta* [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2020.
- [18] 张龙, 李卫华, 姜淑梅, 等. 花色苷生物合成与分子调控研究进展[J]. 园艺学报, 2008, 35(6): 909–916.
- ZHANG L, LI W H, JIANG S M, et al. Progress of molecular basis of biosynthesis and transcriptional regulation of anthocyanins[J]. Acta Horticulturae Sinica, 2008, 35(6): 909–916.
- [19] NESI N, JOND C, DEBEAUJON I, et al. The Arabidopsis TT2 gene encodes an R2R3 MYB domain protein that acts as a key determinant for proanthocyanidin accumulation in developing seed [J]. The Plant cell, 2001, 13(9): 2099–2114.
- [20] 刘学铭, 廖森泰, 肖更生, 等. 花青素的吸收与代谢研究进展[J]. 中草药, 2007, 422(6): 953–957.
- LIU X M, LIAO S T, XIAO G S, et al. Advances in studies on absorption and metabolism of anthocyanins[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2007, 422(6): 953–957.
- [21] HE J, WALLACE T C, KEATLEY K E, et al. Stability of black raspberry anthocyanins in the digestive tract lumen and transport efficiency into gastric and small intestinal tissues in the rat[J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2009, 57(8): 3141–3148.
- [22] KEPLER K, HUMPHREYS H U. Metabolism of anthocyanins and their phenolic degradation products by the intestinal microflora[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, 13(17): 5195–5205.
- [23] TALAVERA S, FELGINES C, TEXIER O, et al. Anthocyanins are efficiently absorbed from the small intestine in rats[J]. Journal of Nutrition, 2004, 134(9): 2275–2279.
- [24] 胡睿智, 贺宇佳, 何子煜, 等. 矢车菊素-3-葡萄糖苷的吸收、代谢及生理功能研究进展[J]. 动物营养学报, 2019, 31(5): 2052–2062.
- HU R Z, HE Y J, HE Z Y, et al. Advance in absorption, metabolism and biological functions of cyanidin-3-glucoside[J]. Chinese Journal of Animal

- Nutrition, 2019, 31(5): 2052–2062.
- [25] LI Y T, BAO T, CHEN W. Comparison of the protective effect of black and white mulberry against ethyl carbamate-induced cytotoxicity and oxidative damage[J]. Food Chemistry, 2018, 243: 65–73.
- [26] SU H M, XIE L H, XU Y, et al. Pelargonidin-3-O-glucoside derived from wild raspberry exerts anti-hyperglycemic effect by inducing autophagy and modulating gut microbiota[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 68(46): 13025–13037.
- [27] XIE L H, MO J L, NI J D, et al. Structure-based design of human pancreatic amylase inhibitors from natural anthocyanin database for type 2 diabetes[J]. Food & Function, 2020, 11(4): 2910–2923.
- [28] VALKO M, LEIBFRITZ D, MONCOL J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease[J]. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 2007, 39(1): 44–84.
- [29] 张名位, 郭宝江, 池建伟, 等. 黑米皮抗氧化活性物质的提取与分离工艺研究[J]. 农业工程学报, 2005, 21(6): 135–139.
- ZHANG M W, GUO B J, CHI J W, et al. Technology for extraction and separation of antioxidative substances from black rice pericarp [J]. Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering, 2005, 21(6): 135–139.
- [30] AMORINI A M, FAZZINA G, LAZZARINO G, et al. Activity and mechanism of the antioxidant properties of cyanidin-3-O-beta-glucopyranoside[J]. Free Radical Research, 2001, 35(6): 953–966.
- [31] 陈起莹, 凌文华, 马静, 等. 黑米和红米对兔主动脉脂质斑块面积和血脂的影响[J]. 卫生研究, 2000, 29(3): 170–172.
- CHEN Q X, LING W H, MA J, et al. Effects of black and red rice on the formation of aortic plaques and blood lipids in rabbits[J]. Journal of Health Research, 2000, 29(3): 170–172.
- [32] 葛红娟. 黑大豆种皮提取物对酒精性肝损伤的干预作用[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- GE H J. Intervention effect of black soybean seed coat extract on alcoholic liver injury[D]. Changchun: Jilin University, 2015.
- [33] 于良. 矢车菊素-3-O-葡萄糖苷对氧化应激引起肝损伤的保护作用研究[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2021.
- YU L. Study on protective effect of cyanidin-3-O-glucoside against oxidative stress-induced liver damage[D]. Haerbin: Northeast Forestry University, 2021.
- [34] 秦玉, 凌文华. 黑米花色苷提取物胶囊对高血脂病人的降血脂作用[J]. 食品科学, 2008, 29(10): 540–542.
- QIN Y, LING W H. Effect of anthocyanin-rich extract from black rice on patients with hyperlipidemia [J]. Food Science, 2008, 29(10): 540–542.
- [35] MEIERS S, KEMENY M, WEYAND U, et al. The anthocyanidins cyanidin and delphinidin are potent inhibitors of the epidermal growth-factor receptor[J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2001, 49(2): 958–962.
- [36] 王丽, 刘锋瑞, 刘亚娟, 等. 矢车菊素-3-O-葡萄糖苷(C3G)通过靶向TOPK抑制结直肠癌细胞的增殖[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(12): 1101–1108.
- WANG L, LIU F R, LIU Y J, et al. Cyanidin-3-O-glucoside inhibits proliferation of colorectal cancer cells by targeting TOPK[J]. Chinese Journal of Cellular and molecular immunology, 2019, 35(12): 1101–1108.
- [37] 郭红辉, 凌文华. 黑米花色苷研究进展[J]. 食品研究与开发, 2008, 29(3): 133–136.
- GUO H H, LING W H. Research progress on black rice anthocyanins[J]. Food Research and Development, 2008, 29(3): 133–136.
- [38] 金缘, 张左勇, 刘淑芸, 等. 黑米矢车菊素-3-O-葡萄糖苷及其月桂酸酰化物对小鼠肠道免疫功能的影响[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(14): 5742–5750.
- JIN Y, ZHANG Z Y, LIU S Y, et al. Effects of black rice cyanidin-3-O-glucoside and laurate on intestinal immune function in mice[J]. Journal of Food Safety and Quality, 2021, 12(14): 5742–5750.
- [39] 李博研. 矢车菊素-3-O-葡萄糖苷通过线粒体途径改善氟中毒大鼠心肌损伤的机制研究[D]. 沈阳: 沈阳医学院, 2021.
- LI B Y. Study on the mechanism of cyanidin-3-O-glucoside ameliorating myocardial injury in rats with fluorosis through mitochondrial pathway[D]. Shenyang: Shenyang Medical College, 2021.
- [40] 姚紫兰. 矢车菊素-3-O-葡萄糖苷对3-氯-1,2-丙二醇暴露下小鼠生殖损伤的保护作用[D]. 广州: 暨南

- 大学, 2020.
- YAO Z L. The protective effect of cyanidin-3-O-glucoside on reproductive injury in mice exposed to 3-chloro-1, 2-propanediol[D]. Guangzhou: Jinan University, 2020.
- [41] ZHANG Z C, SU G H, LUO C L, et al. Effects of anthocyanins from purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L. cultivar Eshu No. 8) on the serum uric acid level and xanthine oxidase activity in hyperuricemic mice[J]. Food & Function, 2015, 6(9): 3045-3055.
- [42] 孙其恺. 黄嘌呤氧化酶(XOR)在肝癌干细胞中的功能及其相关机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2019.
- SUN Q K. The function and mechanism of xanthine oxidoreductase (XOR) in hepatocellular carcinoma stem cells[D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2019.
- [43] MCCORD J M, FRIDOVICH I. The reduction of cytochrome c by milk xanthine oxidase[J]. Journal of Biological Chemistry, 1968, 243(21): 5753-5760.
- [44] KUMAR R, DARPAN, SHARMA S, et al. Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey[J]. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2011, 21(7): 1071-1108.
- [45] PAUFF J M, HILLE R. Inhibition studies of bovine xanthine oxidase by luteolin, silibinin, quercetin and curcumin[J]. Journal of Natural Products, 2009, 72(4): 725-731.
- [46] 张子程. 紫薯花色苷干预尿酸代谢异常的分子机制研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2019.
- ZHANG Z C. Molecular mechanism of anthocyanins from purple sweet potato in attenuating abnormal uric acid metabolism[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2019.
- [47] ADACHI S I, YOSHIZAWA F, YAGASAKI K. Assay systems for screening food and natural substances that have anti-hyperuricemic activity: uric acid production in cultured hepatocytes and purine bodies-induced hyperuricemic model mice[J]. Cytotechnology, 2017, 69(3): 435-442.
- [48] MAIUOLO J, OPPEDISANO F, GRATTERI S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion[J]. International Journal of Cardiology, 2016, 213: 8-14.
- [49] 赵莹, 张启虹, 冯明声, 等. 降尿酸药物黄嘌呤氧化酶抑制剂的研究进展[J]. 药学进展, 2009, 33(2): 11-17.
- ZHAO Y, ZHANG Q H, FENG M S, et al. Advances in the research of xanthine oxidase inhibitors for lowering urate[J]. Progress in Pharmacy, 2009, 33(2): 11-17.
- [50] HARE J M, MANGAL B, BROWN J, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2008, 51(24): 2301-2309.
- [51] NADWA E H, MORCOS G N B, SALAMA N M, et al. Comparing the effects of febuxostat and allopurinol in an animal model of metabolic syndrome[J]. Pharmacology, 2021, 106(9/10): 564-572.
- [52] LAL B, IQBAL A, BUTT N F, et al. Efficacy of high dose allopurinol in reducing left ventricular mass in patients with left ventricular hypertrophy by comparing its efficacy with febuxostat - a randomized controlled trial[J]. Journal of Pakistan Medical Association, 2018, 68(10): 1446-1450.
- [53] WANG Y, ZHU J X, KONG L D, et al. Administration of procyanidins from grape seeds reduces serum uric acid levels and decreases hepatic xanthine dehydrogenase/oxidase activities in oxonate-treated mice[J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2004, 94(5): 232-237.
- [54] ZHANG D M, LI Y C, XU D, et al. Protection of curcumin against fructose-induced hyperuricaemia and renal endothelial dysfunction involves NO-mediated JAK-STAT signalling in rats[J]. Food Chemistry, 2012, 134(4): 2184-2193.
- [55] LIN S Y, ZHANG G W, LIAO Y J, et al. Inhibition of chrysin on xanthine oxidase activity and its inhibition mechanism[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2015, 81: 274-282.
- [56] COS P, YING L, CALOMME M, et al. Structure-activity relationship and classification of flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase and superoxide scavengers[J]. Journal of Natural Products, 1998, 61(1): 71-76.
- [57] ZHANG C, ZHANG G W, LIAO Y J, et al. Myricetin inhibits the generation of superoxide anion by reduced form of xanthine oxidase[J]. Food Chemistry, 2017, 221: 1569-1577.
- [58] 杨扬. 紫薯花色苷干预淀粉消化与改善高果糖高脂

- 诱导代谢综合征的机制研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2021.
- YANG Y. Mechanism of anthocyanins from purple sweet potato in slowing starch digestion and alleviating high-fructose/ high-fat induced metabolic syndrome[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2021.
- [59] DIWAN V, BROWN L, GOBE G C. The flavonoid rutin improves kidney and heart structure and function in an adenine-induced rat model of chronic kidney disease[J]. *Journal of Functional Foods*, 2017, 33: 85-93.
- [60] 刘剑, 周瑜桥, 徐梦姣, 等. 芦丁与花青素对肾细胞高尿酸损伤的修复效果探究[J]. *中国细胞生物学学报*, 2020, 42(10): 1732-1737.
- LIU J, ZHOU Y Q, XU M J, et al. The repair effect of rutin and anthocyanin on renal cells damaged by high uric acid[J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2020, 42(10): 1732-1737.
- [61] YANG Y, ZHANG Z C, ZHOU Q, et al. Hypouricemic effect in hyperuricemic mice and xanthine oxidase inhibitory mechanism of dietary anthocyanins from purple sweet potato (*Ipomoea batatas* L.)[J]. *Journal of Functional Foods*, 2020, 73: 104151.

Research Progress on Anthocyanins and Their Regulation of Uric Acid Metabolism

Liu Ya¹, Tang Aoxing¹, Peng Bangzhu^{1*}

(College of Food Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070)

Abstract Anthocyanin is a natural edible functional pigment widely found in flowers, vegetables and fruits. It has various physiological activities and has a positive effect on human health. The latest *in vivo* and *in vitro* experimental studies show that anthocyanins can also regulate uric acid metabolism, which provides a new direction for its diversified development. This article systematically summarizes the structure, component analysis, physiological function and uric acid synthesis and metabolism process of anthocyanins, and explored the mechanism of anthocyanins regulation of uric acid metabolism, so as to provide reference for the research and development of healthy food and disease regulation.

Keywords anthocyanin; component analysis; uric acid metabolism; inhibitory effect; xanthine oxidase