

胧月果汁/粗多糖对高尿酸血症小鼠血尿酸及肠道菌群的影响

张程程¹, 李 婷¹, 武青杭¹, 章检明¹, 周家郁², 吴 勇³, 刘大群^{1*}

(¹浙江省农业科学院食品科学研究所 农业农村部蔬菜采后保鲜与加工重点实验室(部省共建) 杭州 310021

²景宁畲族自治县鹤溪街道社区卫生服务中心 浙江丽水 323599

³景宁雅景花木合作社 浙江丽水 323599)

摘要 胧月是一种具有多种生理功能特性的可食用多肉植物。本研究利用高尿酸饲料(含 20%酵母膏和 4%氧嗪酸钾)建立高尿酸血症(HUA)小鼠模型,探究胧月果汁/粗多糖对 HUA 小鼠血尿酸及肠道菌群的影响。结果表明,胧月果汁/粗多糖可显著降低 HUA 小鼠血清中的尿酸浓度($P<0.05$),其血尿酸水平较模型组分别降低了 14.76%和 29.83%;同时,血清尿素氮水平较 HUA 小鼠分别下降了 22.56%和 18.05%,并改善肾小球肿胀、肾小管上皮细胞萎缩和炎性细胞浸润等肾脏病变情况。RT-qPCR 分析显示胧月果汁/粗多糖可抑制尿酸重吸收转运蛋白 URAT1 和 GLUT9 的表达,促进尿酸排泄转运蛋白 ABCG2 的表达,抑制尿酸重吸收,促进尿酸排泄。此外,胧月果汁/粗多糖还能抑制未分类的脱硫弧菌科和脱硫弧菌属等有害的硫酸盐还原菌,促进穆里巴库鲁姆菌属、拟普雷沃菌属和拟杆菌属等有益菌,表明胧月可调节 HUA 小鼠肠道菌群。本研究结果有利于多肉植物胧月的进一步开发利用,同时可为开发胧月相关的降尿酸功能性食品提供理论依据。

关键词 胧月; 高尿酸血症; 血尿酸; 肾损伤; 肠道菌群

文章编号 1009-7848(2025)01-0113-09 DOI: 10.16429/j.1009-7848.2025.01.011

高尿酸血症(Hyperuricemia, HUA)是一种常见的代谢性疾病,由嘌呤代谢异常导致尿酸生成过量和(或)排泄受阻,进而引发血尿酸增高^[1]。随着现代饮食结构的改变,高蛋白和高嘌呤食物摄入逐渐增加,HUA 及其导致的痛风、尿酸性肾病及肾功能衰竭等并发症也随之凸显,且发病年龄呈年轻化趋势^[2-3]。目前临床上用于治疗 HUA 的药物仍以黄嘌呤氧化酶抑制剂、尿酸盐阴离子转运蛋白抑制剂和重组尿酸酶等为主,其中尤以别嘌呤醇、非布司他最为常用^[4-5]。长期使用别嘌呤醇等西药治疗 HUA 时,会产生肝、肾损伤等副作用^[6-7]。食源性天然资源中存在丰富的黄酮类、皂苷类、萜类和多糖等活性因子,具有改善尿酸水平的作用^[8-9]。胧月(*Graptopetalum paraguayense*)是景天科,风车草属多肉植物,原产于墨西哥,有耐寒、抗旱、对高低、温及温差适应性强等特点,现广泛分布于热带及亚热带国家^[10]。胧月不仅可用作园林装饰、家庭观赏,还是一种药食两用的植物,具有抗氧化、抗

癌、抗炎、降血压等多种生理功能特性^[11-13]。在我国台湾等地,胧月可作为一种健康蔬菜被食用,常食可降低 HUA 患者血尿酸水平,因此具有很大的开发潜力。

高尿酸血症的发生、发展与肠道菌群失调密切相关。研究发现众多植物基天然产物可通过调节肠道菌群发挥改善代谢性疾病的作用^[14-15]。然而,目前关于多肉植物胧月对 HUA 及其肠道菌群的影响还未见研究报道。基于此,本研究利用高尿酸饲料饲喂小鼠,建立 HUA 小鼠模型,并采用胧月新鲜果汁、胧月多糖提取物对 HUA 小鼠进行干预,以别嘌呤醇作阳性对照。在此基础上,探讨多肉植物胧月对 HUA 小鼠血尿酸及肠道菌群的影响,为多肉胧月的开发利用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 动物、材料与试剂

ICR 雄性小鼠 40 只,SPF 级,7~8 周龄,体重(20±2)g,购自上海斯莱克实验动物有限公司,饲养于浙江省农业科学院动物实验中心。实验动物生产许可证号:SCXK(沪)2022-0004,使用许可证号:SYXK(浙)2020-0022。

多肉植物胧月由景宁雅景花木合作社提供。

收稿日期: 2024-01-07

基金项目: 浙江省科技特派员项目; 杭州市医药卫生科技项目(B20230030)

第一作者: 张程程,女,博士,副研究员

通信作者: 刘大群 E-mail: liudaqun@zaas.ac.cn

胧月新鲜果汁制备:新鲜胧月剥皮后,榨汁,纱布过滤除去滤渣,分装果汁冻存于-20℃冰箱保存备用。胧月粗多糖制备:新鲜胧月剥皮后,置于-80℃冰箱过夜,冷冻干燥后,磨成粉状。取5g粉末加入100mL开水,在100℃水浴中提取2h,冷却过滤,滤液中加入3倍体积95%乙醇沉淀后,8000r/min离心20min后,收集沉淀进行冷冻干燥,存于-20℃冰箱保存备用。

氧嗉酸钾,上海源叶生物科技有限公司;酵母膏,北京索莱宝科技有限公司;别嘌呤醇,美国Sigma公司;高尿酸饲料(含20%酵母膏和4%氧嗉酸钾),北京科澳协力饲料有限公司;尿酸试剂盒、黄嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase, XOD)活性检测试剂盒,南京建成生物工程研究所;Trizol试剂,宝生物工程(大连)有限公司;逆转录试剂盒、Power SYBR® Master Mix, Invitrogen公司。

1.2 仪器与设备

SCIENTZ-18N冷冻干燥机,宁波新芝生物科技股份有限公司;HH-1数显恒温水浴锅,上海力辰邦西仪器科技有限公司;Spectra MAX 190酶标仪,美国Molecular Devices公司;7020型全自动生化分析仪,日本Hitachi公司;iQTM5多重实时荧光定量PCR仪,美国Bio-Rad公司;Tanon-2500凝胶成像仪,上海天能科技有限公司;NovaSeq 6000测序仪,美国Illumina公司。

1.3 方法

1.3.1 动物实验设计 小鼠饲养于SPF级动物房中,12h明暗轮换采光(8:00~20:00照明),室温保持在(23±3)℃,相对湿度保持在45%~65%。适应性喂养1周后,将其随机分成5组,每组8只。

实验组别设计为:正常对照组(Con),摄入普通饲料,每日灌胃生理盐水;高尿酸模型组(Model),摄入高尿酸饲料,每日灌胃生理盐水;阳性对照组(Positive),摄入高尿酸饲料,每日灌胃别嘌呤醇(10mg/kg);新鲜果汁组(Juice),摄入高尿酸饲料,每日灌胃新鲜果汁;粗多糖组(Polysaccharide),摄入高尿酸饲料,每日灌胃粗多糖(400mg/kg)。各组灌胃体积均为0.1mL/10g,持续灌胃6周。实验结束前1d,收集小鼠粪便置于-80℃保存,用于肠道菌群分析。

1.3.2 采集血液和组织样品 小鼠处死前禁食8~12h,眼眶取血后,颈椎脱臼处死。解剖取小鼠肝、肾组织置于液氮速冻;取部分肾组织用生理盐水清洗后,置于10%多聚甲醛溶液中固定;血液样品室温放置2h后,3500r/min离心10min,取上清液为血清样品。

1.3.3 尿酸、肌酐、尿素氮检测 血清中的尿酸、肌酐、尿素氮含量水平使用东芝全自动生化分析仪测定,尿液中的尿酸含量水平使用尿酸检测试剂盒测定。

1.3.4 肾脏组织病理学 将经过10%多聚甲醛溶液固定后的肾脏组织,常规石蜡包埋后,用苏木素与伊红(H&E)染色,光学显微镜下观察。

1.3.5 RT-qPCR分析 采用RT-qPCR技术,以Mouse-β-Actin为内参基因,测定小鼠肾脏组织中肾尿酸相关转运蛋白URAT1、GLUT9和ABCG2表达量的变化。称取约100mg肾脏组织加入1mL Trizol试剂进行总RNA提取,逆转录生成cDNA用于RT-qPCR分析。各个基因的相对表达水平以2^(-Ct内参基因-Ct目的基因)进行统计分析。

表1 实时荧光定量PCR引物序列

Table 1 Primer sequences for RT-qPCR

基因名称	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')	长度/bp
β-Actin	CAGCCTTCCTTCTTGGGTAT	TGGCATAGAGGTCTTTACGG	100
GLUT9	GCCATGAAAGCCTTCCAAACA	TGATAATGACCGTGATGACCTG	163
URAT1	ACCTTGGACCCGATGTTCTT	CGTGGCGTTGGACTCTGTAA	116
ABCG2	TCAGCCTCGGTATTCATCTT	AAATCCGCAGGTTGTTGTAG	150

1.3.6 细菌16S rDNA基因测序分析 采用粪便DNA基因组提取试剂盒提取粪便样品中的DNA,并用1%琼脂糖凝胶电泳检测基因组DNA的浓

度、纯度和完整性,采用16S rDNA V3-V4区的通用引物341F(5'-CCTACGGGNGGCWGCAG-3')和805R(5'-GACTACHVGGGTATCTAATCC-3')对质

检合格的 DNA 样品进行扩增,高通量测序委托杭州联川生物技术股份有限公司完成。首先将获得的原始数据进行质控、过滤等处理以获得高质量有效序列,再使用 ASVs (Amplicon Sequence Variants) 构建类 OUTs (Operational taxonomic units), 根据 ASVs 序列文件采用 SILVA (Release 138, <https://www.arb-silva.de/documentation/release-138/>) 数据库进行物种注释及后续分析,研究多肉植物胧月对 HUA 小鼠肠道菌群的影响。

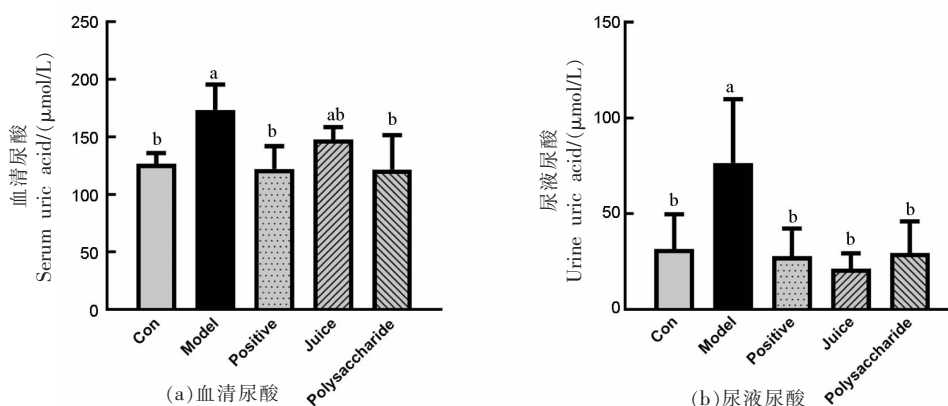
1.4 数据处理

实验结果以“平均值±标准差”表示,采用 IBM SPSS Statistics 21 软件进行单因素方差分析 (One-way ANOVA), $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 胧月果汁/粗多糖对 HUA 小鼠体内尿酸含量的影响

血清尿酸含量升高是 HUA 的特征指标^[1]。如图 1a 所示,与 Con 组相比,Model 组小鼠血清尿酸含量升高 36.83%,说明饲喂高尿酸饲料(含 20%酵母膏和 4%氧嗪酸钾)可使小鼠产生 HUA^[16]。对比 Model 组,灌胃胧月果汁/粗多糖的小鼠血清尿酸浓度明显下降,其中 Juice 组和 Polysaccharide 组小鼠的血清尿酸浓度分别降低了 14.76% 和 29.83%,表明多肉胧月具有缓解高尿酸血症的作用。此外,采用胧月果汁/粗多糖干预后,小鼠尿液中的尿酸水平较 Model 组亦显著降低 ($P < 0.05$),如图 1b 所示。



注:不同字母表示数据间有显著差异 ($P < 0.05$),下同。

图 1 小鼠血清与尿液中的尿酸含量

Fig.1 Uric acid content in serum and urine of mice

2.2 胧月果汁/粗多糖对 HUA 小鼠血清肌酐、尿素氮含量的影响

血清肌酐和尿素氮含量是评价肾功能的重要指标^[17]。与 Model 组比较,灌胃胧月果汁可降低 HUA 小鼠血清肌酐含量,然而无显著性差异(图 2a)。此外,如图 2b 所示,Model 组小鼠血清尿素氮含量较 Con 组显著升高,表明 HUA 小鼠的肾脏受到了损伤;灌胃胧月果汁/粗多糖可明显逆转 HUA 小鼠血清尿素氮含量的升高 ($P < 0.05$),推测多肉胧月可改善 HUA 引起的肾损伤。

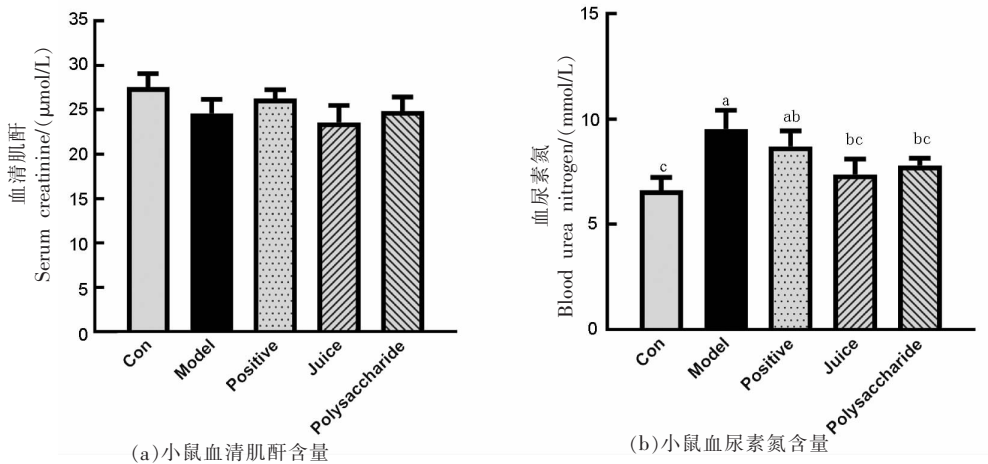
2.3 胧月果汁/粗多糖对 HUA 小鼠肾脏组织形态的影响

高尿酸血症会引发肾小球萎缩、肾间质纤维

化等并发症^[4]。对各组小鼠肾脏组织进行病理切片检查,结果显示 Model 组小鼠肾脏出现了肾小球肿胀、肾小管上皮细胞萎缩和炎性细胞浸润等病变情况。如图 3 所示,经过别嘌呤醇和多肉胧月处理后,小鼠肾脏病变情况较 Model 组有明显改善,推测胧月可缓解高尿酸血症引发的肾损伤,具有保护肾脏的作用。

2.4 胧月果汁/粗多糖对 HUA 小鼠肾脏中 GLUT9、URAT1 和 ABCG2 表达的影响

如图 4a 和 4b 所示,与 Con 组对比,Model 组小鼠肾脏中尿酸转运体 URAT1 及 GLUT9 表达水平显著提高 ($P < 0.05$);如图 4c 所示,ABCG2 表达水平较 Con 组明显下降 ($P < 0.05$)。结果表明,给予

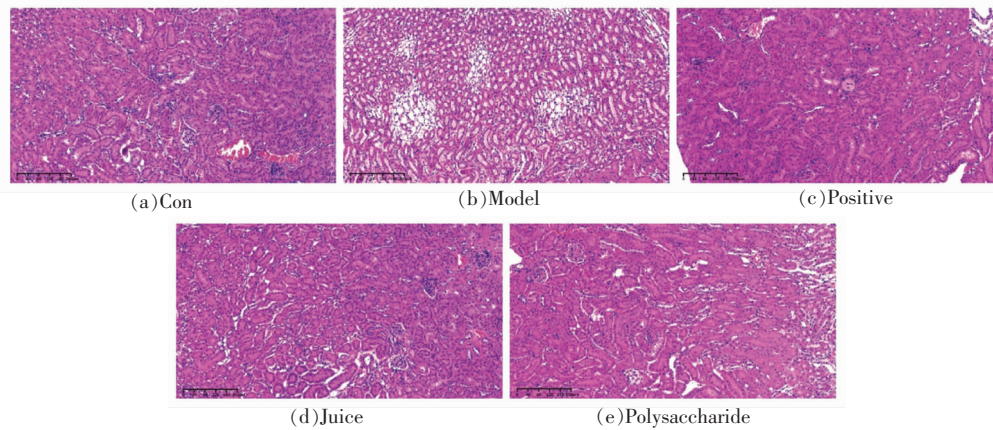


(a)小鼠血清肌酐含量

(b)小鼠血尿素氮含量

图 2 小鼠血清肌酐、尿素氮含量

Fig.2 Serum creatinine and blood urea nitrogen contents in mice



(a)Con

(b)Model

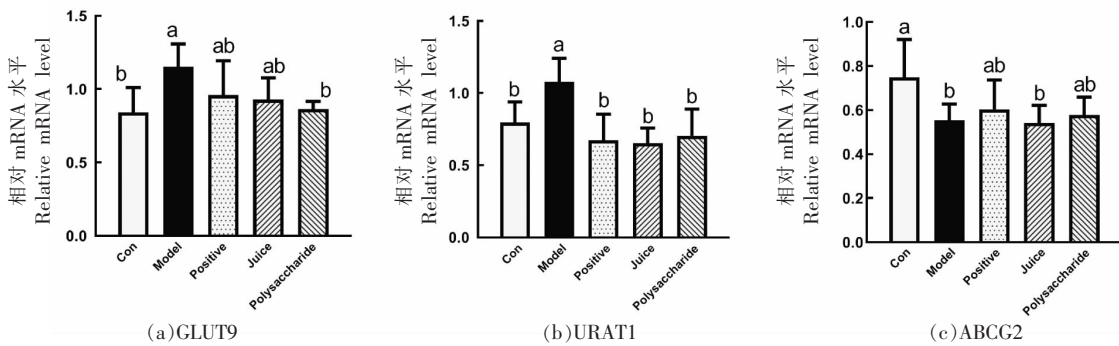
(c)Positive

(d)Juice

(e)Polysaccharide

图 3 小鼠肾脏组织形态图(H&E 染色)

Fig.3 Pathological changes of kidney in mice (H&E staining)



(a)GLUT9

(b)URAT1

(c)ABCG2

图 4 胧月果汁/粗多糖对 HUA 小鼠肾脏中 GLUT9、URAT1 和 ABCG2 表达的影响

Fig.4 Effect of *Graptopetalum paraguayense* juice/crude polysaccharide on relative expression of GLUT9, URAT1 and ABCG2 in kidney

HUA 小鼠胧月果汁/粗多糖可显著下调肾脏 U-RAT1 及 GLUT9 的表达($P<0.05$),上调 ABCG2 表达水平。

2.5 胧月果汁/粗多糖对 HUA 小鼠肠道菌群的影响

对小鼠肠道菌群测序数据进行多样性分析,

结果如图 5 所示。由 α 多样性分析可知, Model 组小鼠 OTU 数目和 Shannon 指数均显著低于 Con 组 ($P < 0.05$), 说明 HUA 小鼠肠道菌丰富度与多样性均发生明显下降; 而由图 5a 和 5b 可知, Juice 组和 Polysaccharide 组小鼠的 OTU 数目和 Shannon 指数均高于 Model 组, 表明灌胃胧月果汁/粗多糖能提高 HUA 小鼠肠道菌群的丰富度与多样性。此外, 对测序数据基于 Unweighted_unifrac 距

离算法进行主坐标分析 (Principal co-ordinates analysis, PCoA)。如图 5c 所示, Model 组小鼠与 Con 组发生了明显分离, 提示 HUA 或可引发肠道菌群结构的失调; 经过别嘌呤醇干预后, 小鼠肠道菌群与 Model 组差异仍较小, 相似度较高; HUA 小鼠经胧月果汁/粗多糖灌胃干预后, 小鼠的肠道菌群结构与 Model 组发生了明显的偏离, 说明多肉胧月可调节 HUA 小鼠的肠道菌群结构。

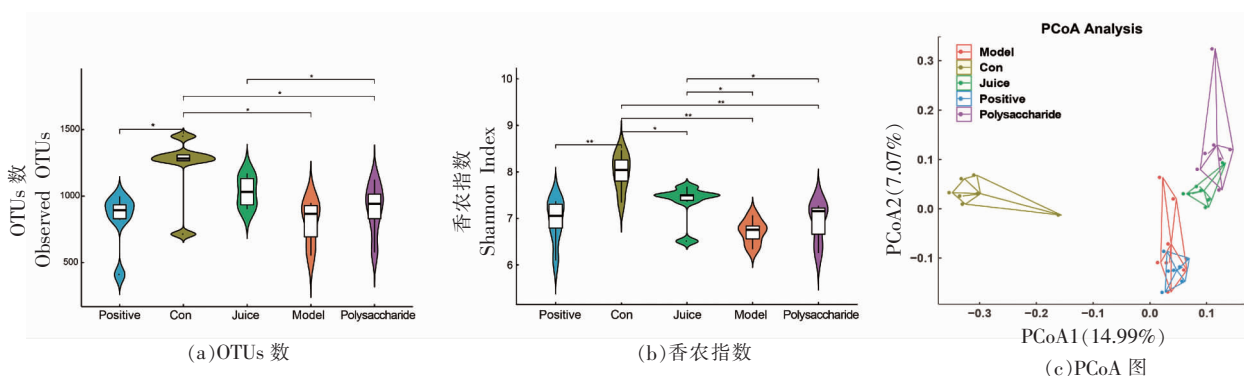


图 5 胧月果汁/粗多糖对 HUA 小鼠肠道菌群多样性的影响

Fig.5 Effect of *Graptopetalum paraguayense* juice/crude polysaccharide on gut microbiota diversity in mice

如图 6a 所示, 在门水平, 各组小鼠的优势肠道菌群均是厚壁菌门 (Firmicutes) 和拟杆菌门 (Bacteroidetes)。其中 Con 组、Polysaccharide 组和 Juice 组小鼠肠道中的厚壁菌门和拟杆菌门的相对丰度均占总丰度的 90% 以上, Model 组和 Positive 组 (灌胃别嘌呤醇) 中厚壁菌门和拟杆菌门的相对丰度之和分别下降至 83.57% 和 84.63%。在 Model 组中, 脱硫杆菌门 (Desulfobacterota) 的相对丰度较 Con 组显著增加 (11.68% vs 0.92%); 而灌胃胧月果汁/粗多糖可明显降低 HUA 小鼠中脱硫杆菌门的相对丰度 (4.76% vs 2.81% vs 11.68%)。在属水平上, 各组小鼠肠道微生物组成主要是未分类的 Muribaculaceae 科 (Muribaculaceae_unclassified)、穆里巴库鲁姆菌属 (*Muribaculum*)、拟普雷沃菌属 (*Alloprevotella*)、未分类的脱硫弧菌科 (Desulfovibrionaceae_unclassified)、毛螺菌属 (*Lachnospiraceae_NK4A136_group*)、脱硫弧菌属 (*Desulfovibrio*)、拟杆菌属 (*Bacteroides*)、副杆菌属 (*Parabacteroides*) 和另枝菌属 (*Alistipes*), 其中未分类的 Muribaculaceae 科、穆里巴库鲁姆菌属为主要优势菌群 (图 6b)。与 Con

组相比, Model 组小鼠未分类的 Muribaculaceae 科、未分类的脱硫弧菌科和脱硫弧菌属等菌群的相对丰度增加, 而毛螺菌属 NK4A136 组、另枝菌属和阿克曼菌属 (*Akkermansia*) 等菌群的相对丰度减少。与 Model 组相比, 灌胃胧月果汁/粗多糖可提高 HUA 小鼠中的穆里巴库鲁姆菌属、拟普雷沃菌属和拟杆菌属等细菌的丰度, 降低未分类的脱硫弧菌科和脱硫弧菌属等细菌的丰度。

3 讨论与结论

为探究胧月的降尿酸功效, 本研究利用高尿酸饲料 (含 20% 酵母膏 + 4% 氧嗪酸钾) 构建 HUA 小鼠模型。实验结果显示, 与正常小鼠比较, Model 组小鼠的血清尿酸、尿液尿酸和尿素氮水平明显升高; 灌胃胧月果汁/粗多糖的 HUA 小鼠血清尿酸和尿液尿酸水平明显低于 Model 组, 提示胧月可以降低小鼠的血清尿酸水平, 具有缓解高尿酸血症的作用。

肾脏在尿酸排泄过程中具有重要作用。尿酸在肾小球滤过后, 可通过肾近端小管重吸收, 再由远端小管释放到尿液中, 排出体外^[18]。尿酸的重吸

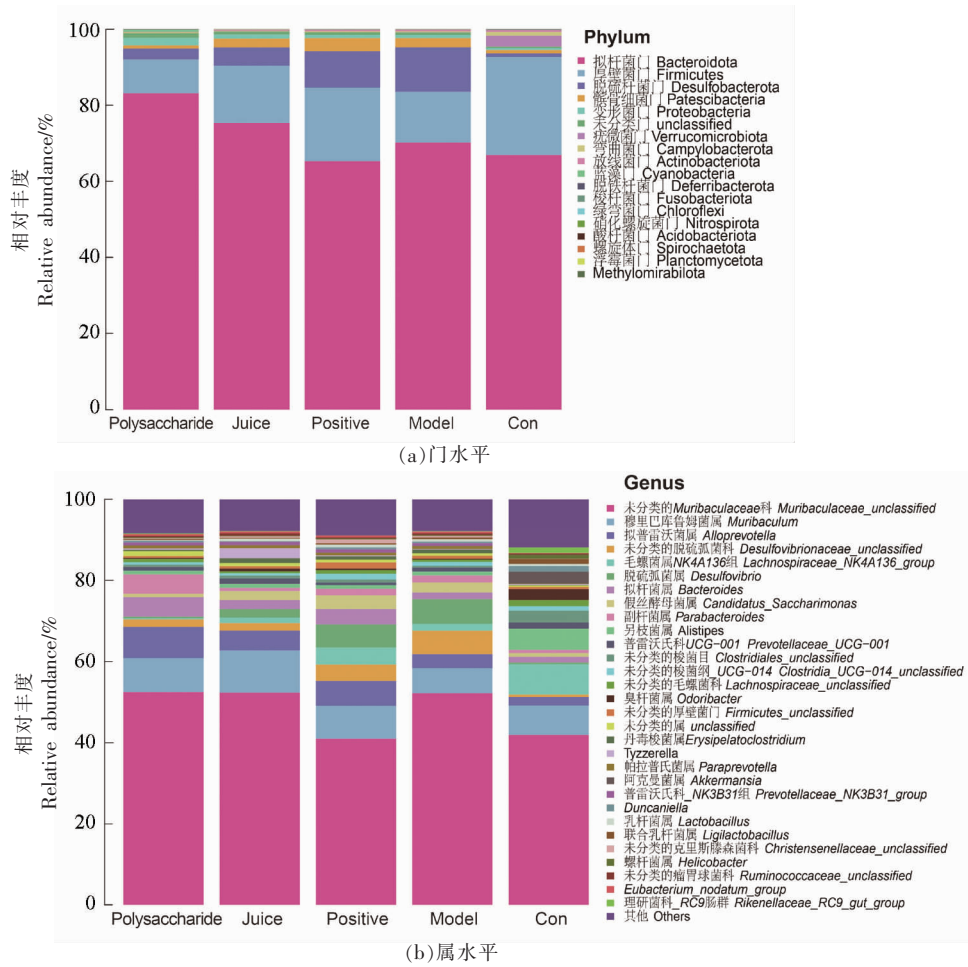


图 6 朥月果汁/粗多糖对 HUA 小鼠肠道菌群组成的影响

Fig.6 Effect of *Graptopetalum paraguayense* juice/crude polysaccharide on composition of gut microbiota in mice

收和排泄过程需多种尿酸转运蛋白共同协调,以维持体内尿酸平衡^[19]。在这些尿酸转运蛋白中,尿酸转运体 1(URAT1)主要参与尿酸在肾近端小管的重吸收,通过与阴离子交换实现对尿酸的重吸收^[20];果糖转运体 9(GLUT9)是一种介导尿酸在肾小管上皮细胞向肾间质转运的基外膜蛋白,是尿酸重吸收过程中的重要载体,可将尿酸重吸收入血液;腺苷三磷酸结合盒转运体 G2(ABCG2)是一种位于肾小管上皮基底膜和顶膜的半转运蛋白,可介导尿酸外排^[21]。本研究发现,与 Con 组比较,Model 组小鼠肾脏组织中尿酸转运体 URAT1、GLUT9 表达水平显著上调,ABCG2 表达水平明显下调,说明 HUA 小鼠体内的尿酸转运蛋白发生了功能障碍;与模型组比较,灌胃朥月果汁/粗多糖的 HUA 小鼠肾组织中 URAT1、GLUT9 的表达呈

不同程度的下调,而 ABCG2 表达水平显著上调。以上结果说明,多肉朥月可通过调节 URAT1、GLUT9 和 ABCG2 等尿酸转运蛋白的表达水平,抑制尿酸重吸收,促进尿酸排泄,降低血清尿酸水平。此外,在 HUA 患者中尿酸盐晶体易在肾脏蓄积导致肾功能受损,引发肾小球的滤过能力下降,使血清尿素氮水平上升^[22]。本研究发现,在持续灌胃朥月新鲜果汁和粗多糖提取物 6 周后,HUA 小鼠的血清尿素氮含量显著下降;此外,H&E 染色结果也表明朥月果汁/粗多糖能显著改善 HUA 小鼠的肾小球肿胀、肾小管上皮细胞萎缩和炎性细胞浸润等病变情况。由此可推测,多肉朥月或可改善肾脏损伤,促进尿酸的排泄。

除肾脏排泄外,人体约有 1/3 的尿酸在肠道代谢或经肠道菌群分解代谢并随粪便排出^[23]。近

年研究显示, 肠道菌群结构失调与高尿酸血症的发生发展密切相关。本研究结果表明, HUA 小鼠经胧月果汁/粗多糖干预后, 其肠道菌群的丰富度与多样性均升高。同时 PCoA 分析也证明了胧月果汁/粗多糖组小鼠的肠道菌群结构与 Model 组发生了明显的偏离, 暗示多肉胧月可调节 HUA 小鼠的肠道菌群结构。在属水平, 研究发现 HUA 小鼠肠道内的未分类的脱硫弧菌科和脱硫弧菌属等菌群的相对丰度较 Con 组明显增加, 而毛螺菌属 NK4A136 组、另枝菌属和阿克曼菌属等有益菌群的相对丰度减少。未分类的脱硫弧菌科和脱硫弧菌属于硫酸盐还原菌, 其不仅能抑制肠道内丁酸盐的产生, 还会消耗肠道内已有的丁酸盐, 与结肠炎、代谢综合征等疾病的发生发展密切相关^[24]。也有研究报道未分类的脱硫弧菌科和脱硫弧菌属与 HUA 的发生成正相关^[25-26]。本研究结果表明胧月果汁/粗多糖可下调未分类的脱硫弧菌科和脱硫弧菌属等硫酸盐还原菌的丰度, 上调穆里巴库鲁姆菌属、拟普雷沃菌属和拟杆菌属等细菌的丰度。研究表明, 拟普雷沃菌属和拟杆菌属能抑制肠道内有害菌的定植, 对维持肠道稳态和保持肠道黏膜的完整性有重要作用^[27-28]。穆里巴库鲁姆菌属是肠道内具有抗炎作用的有益菌, Wei 等^[29]也报道高糖醛酸寡糖可通过上调 HUA 小鼠肠道中的穆里巴库鲁姆菌属发挥降尿酸作用。

本研究结果显示胧月果汁/粗多糖可降低 HUA 小鼠血清尿酸水平, 其作用可能是通过抑制尿酸重吸收转运蛋白 URAT1 和 GLUT9 表达, 促进尿酸排泄转运蛋白 ABCG2 的表达, 从而抑制尿酸的重吸收, 促进尿酸排泄。此外, 胧月还可通过改善 HUA 小鼠肾脏损伤并调节肠道菌群。本实验结果可以为多肉植物胧月的综合开发利用提供一定的理论基础。

参 考 文 献

- [1] BARDIN T, RICHETTE P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions[J]. *Current Opinion in Rheumatology*, 2014, 26(2): 186-191.
- [2] HANSILDAAR R, VEDDER D, BANIAAMAM M, et al. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout[J]. *The Lancet Rheumatology*, 2021, 3(1): e58-e70.
- [3] ZHANG M, ZHU X 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*, 2021, 12: 791983.
- [4] LI L J, ZHANG Y P, ZENG C C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia[J]. *American Journal of Translational Research*, 2020, 12(7): 3167-3181.
- [5] BECKER M A, SCHUMACHER H R, WORTMANN R L, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2005, 353(23): 2450-2461.
- [6] YANG N, CAO B. Low-dose febuxostat exhibits a superior renal-protective effect and non-inferior safety profile compared to allopurinol in chronic kidney disease patients complicated with hyperuricemia: A double-centre, randomized, controlled study[J]. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2022, 47(12): 2214-2222.
- [7] OKAMOTO K. Inhibitors of xanthine oxidoreductase[J]. *Nihon Rinsho Japanese Journal of Clinical Medicine*, 2008, 66(4): 748-753.
- [8] FENG S, WU S J, XIE F, et al. Natural compounds lower uric acid levels and hyperuricemia: Molecular mechanisms and prospective[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2022, 123: 87-102.
- [9] 张瑛毓, 付劭, 范海茹, 等. 具有降尿酸功效的食品研究进展[J]. *中国食物与营养*, 2020, 26(1): 50-53.
- [10] ZHANG Y Y, FU M, FAN H R, et al. Research progress on food with uric acid lowering effects[J]. *Food and Nutrition in China*, 2020, 26(1): 50-53.
- [10] 宋正达, 朱洪武, 陈梅香. 景天科多肉胧月在立体绿化中的应用研究[J]. *绿色科技*, 2015(3): 90-91.
- [10] SONG Z D, ZHU H W, CHEN M X. The research on the application of Crassulaceae fleshiness *Graptopetalum paraguayense* in three-dimensional landscaping[J]. *Journal of Green Science and Technology*, 2015(3): 90-91.
- [11] AI L, CHUNG Y C, JENG K C G, et al. Antioxidant hydrocolloids from herb *Graptopetalum paraguayense* leaves show anti-colon cancer cells and anti-neuroinflammatory potentials[J]. *Food Hy-*

- drocolloids, 2017, 73: 51–59.
- [12] WU S C, SU Y S, CHENG H Y. Antioxidant properties of *Lactobacillus*-fermented and non-fermented *Graptopetalum paraguayense* E. Walther at different stages of maturity[J]. Food Chemistry, 2011, 129(3): 804–809.
- [13] CHEN S J, CHANG C T, CHUNG Y C, et al. Studies on the inhibitory effect of *Graptopetalum paraguayense* E. Walther extracts on the angiotensin converting enzyme[J]. Food Chemistry, 2007, 100(3): 1032–1036.
- [14] 金钗, 徐明智. 肠道菌群与高尿酸血症及痛风的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(8): 980–984.
- JIN C, XU M Z. Association between gut microbiota and hyperuricemia and gout[J]. Chinese Journal of Microecology, 2019, 31(8): 980–984.
- [15] PAN L B, HAN P, MA S R, et al. Abnormal metabolism of gut microbiota reveals the possible molecular mechanism of nephropathy induced by hyperuricemia[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2020, 10(2): 249–261.
- [16] WANG R Y, LIN F, YE C, et al. Multi-omics analysis reveals therapeutic effects of *Bacillus subtilis*-fermented *Astragalus membranaceus* in hyperuricemia via modulation of gut microbiota[J]. Food Chemistry, 2023, 399: 133993.
- [17] 白莉, 刘广运, 张晓萍, 等. 牡丹花总黄酮对高尿酸血症大鼠降尿酸作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 38–45.
- BAI L, LIU G Y, ZHANG X P, et al. Effect of total flavonoids in flower of *Paeonia suffruticosa* on uric acid in rats with hyperuricemia[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2022, 28(18): 38–45.
- [18] 王琨, 吴珊珊, 黎攀, 等. 茯苓对高尿酸血症大鼠肾损伤及肠道菌群的影响[J]. 食品科学, 2022, 43(21): 171–179.
- WANG K, WU S S, LI P, et al. Effect of *Poria cocos* on renal injury and gut microbiota in hyperuricemic rats[J]. Food Science, 2022, 43(21): 171–179.
- [19] SO A, THORENS B. Uric acid transport and disease[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2010, 120(6): 1791–1799.
- [20] HAMADA T, ICHIDA K, HOSYOYAMADA M, et al. Uricosuric action of losartan via the inhibition of urate transporter 1 (URAT 1) in hypertensive patients[J]. American Journal of Hypertension, 2008, 21(10): 1157–1162.
- [21] MATSUO H, NAKAYAMA A, SAKIYAMA M, et al. ABCG2 dysfunction causes hyperuricemia due to both renal urate underexcretion and renal urate overload[J]. Scientific Reports, 2014, 4: 3755.
- [22] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al. Gout[J]. The Lancet (London, England), 2021, 397(10287): 1843–1855.
- [23] LIPKOWITZ M S. Regulation of uric acid excretion by the kidney[J]. Current Rheumatology Reports, 2012, 14(2): 179–188.
- [24] 刘辰雷. 肠道内硫酸盐还原菌的多样性分析[D]. 上海: 上海交通大学, 2013.
- LIU C L. Analysis of the diversity of sulfate reducing bacteria in gut[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2013.
- [25] YU Y R, LIU Q P, LI H C, et al. Alterations of the gut microbiome associated with the treatment of hyperuricaemia in male rats[J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 2233.
- [26] LIN X Y, SHAO T J, WEN X H, et al. Combined effects of MSU crystals injection and high fat-diet feeding on the establishment of a gout model in C57BL/6 mice[J]. Advances in Rheumatology (London, England), 2020, 60(1): 52.
- [27] TAN H Z, ZHAO J X, ZHANG H, et al. Novel strains of *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides ovatus* alleviate the LPS-induced inflammation in mice[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2019, 103(5): 2353–2365.
- [28] LI Y M, LI L, TIAN J H, et al. Insoluble fiber in barley leaf attenuates hyperuricemic nephropathy by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids[J]. Foods, 2022, 11(21): 3482.
- [29] WEI B Q, REN P F, XUE C H, et al. Guluronate oligosaccharides exerts beneficial effects on hyperuricemia and regulation of gut microbiota in mice[J]. Food Bioscience, 2023, 54: 102885.

Effects of *Graptopetalum paraguayense* Juice/ Crude Polysaccharide on Serum Uric Acid and Gut Microbiota in Hyperuricemic Mice

ZHANG Chengcheng¹, LI Ting¹, WU Qinghang¹, ZHANG Jianming¹, ZHOU Jiayu², WU Yong³, LIU Daqun^{*}

¹Food Science Institute, Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Key Laboratory of Postharvest Preservation and Processing of Vegetables (Co-construction by Ministry and Province), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Hangzhou 310021

²Community Health Service Center of Hexi Street in Jingning She Autonomou County, Lishui 323599, Zhejiang

³Jingning Yajing Flower and Wood Cooperative, Lishui 323599, Zhejiang)

Abstract *Graptopetalum paraguayense* is an edible succulent with multiple physiological properties. In this study, hyperuricemia (HUA) mouse model was established using hyperuricemia diet (containing 20% yeast extract and 4% potassium oxyazinate), and the effects of *Graptopetalum paraguayense* juice/ crude polysaccharide on serum uric acid and gut microbiota in HUA mice were investigated. The results showed that the serum uric acid content of HUA mice was decreased significantly ($P < 0.05$), as evidenced by 14.76% and 29.83% reduction after *Graptopetalum paraguayense* juice/ crude polysaccharide treatment. Moreover, the blood urea nitrogen content of HUA mice was also decreased 22.56% and 18.05%, respectively. Additionally, *Graptopetalum paraguayense* juice/ crude polysaccharide could also attenuate the glomerulus tumidness, renal tubule epithelial cell atrophy and inflammatory cell infiltration of HUA mice; it also inhibited the expression of URAT1 and GLUT9, promoted the expression of ABCG2, thereby promoting the excretion of uric acid. Moreover, *Graptopetalum paraguayense* juice/crude polysaccharide decreased the abundances of *Desulfovibrionaceae unclassified* and *Desulfovibrio*, and increased the abundances of beneficial bacteria including *Muribaculum*, *Alloprevotella* and *Bacteroides*. These results of our study are conducive to the development and utilization of *Graptopetalum paraguayense*, and also can provide theoretical reference for the development of *Graptopetalum paraguayense* related uric acid lowering functional food.

Keywords *Graptopetalum paraguayense*; hyperuricemia; serum uric acid; renal damage; gut microbiota