

# 代谢组学技术在痛风类疾病研究中的应用进展

李红星<sup>1,2</sup>, 张信岳<sup>1,2</sup>, 武柠子<sup>1,2</sup>, 谷丽丽<sup>1,2</sup>, 鲁佳琪<sup>1,2</sup>, 张玲希<sup>1,2</sup>, 李钦<sup>1,2\*</sup> (1.杭州医学院黄龙科教中心, 杭州 310013; 2.浙江省神经精神疾病药物研究重点实验室, 杭州 310013)

**摘要:** 目的 对近年来代谢组学技术在痛风领域的相关研究进行综述, 以期对痛风今后更深入的研究提供思路 and 方向。  
**方法** 通过 PubMed 检索相关文献, 分析和总结代谢组学技术在嘌呤代谢、高尿酸血症和痛风相关疾病研究中的应用。  
**结果** 代谢组学技术被广泛应用于痛风类疾病的生物标志物发现、发病机制探索以及药物作用机制研究, 同时代谢组学技术与其他组学技术结合成为新的研究趋势。  
**结论** 代谢组学技术已经成为痛风等人类代谢疾病研究的重要工具, 未来将进一步推动痛风类疾病的相关研究。

**关键词:** 痛风; 嘌呤代谢; 高尿酸血症; 代谢组学

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)01-0122-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.01.020

引用本文: 李红星, 张信岳, 武柠子, 等. 代谢组学技术在痛风类疾病研究中的应用进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(1): 122-128.

## Application Progress of Metabonomics Technology in the Research of Gout Diseases

LI Hongxing<sup>1,2</sup>, ZHANG Xinyue<sup>1,2</sup>, WU Ningzi<sup>1,2</sup>, GU Lili<sup>1,2</sup>, LU Jiaqi<sup>1,2</sup>, ZHANG Lingxi<sup>1,2</sup>, LI Qin<sup>1,2\*</sup>  
(1.Huanglong Science and Education Center, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310013, China; 2.Key Laboratory of Neuropsychiatric Drug Research of Zhejiang Province, Hangzhou 310013, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To provide ideas and directions for more in-depth research on gout in the future by summarizing the related researches of metabonomics in the field of gout in recent years. **METHODS** The relevant literatures were searched by PubMed, and the applications of metabonomics in purine metabolism, hyperuricemia and gout-related diseases were analyzed and summarized. **RESULTS** Metabonomics technology was widely used in the discovery of biomarkers, the exploration of pathogenesis and the study of drug mechanism of gout diseases. In addition, the combination of metabolomics technology and other omics technologies had become a new research trend. **CONCLUSION** Metabonomics technology has become an important tool for the study of gout and other human metabolic diseases, which will further promote gout-related researches in the future.

**KEYWORDS:** gout; purine metabolism; hyperuricemia; metabonomics

痛风类疾病(嘌呤代谢紊乱、高尿酸血症、痛风性关节炎和痛风性肾病等)是一类患病率逐年升高且易反复发作的代谢性疾病。近年来, 全球范围内痛风的发病率为 0.5%~10.0%, 且呈上升趋势<sup>[1]</sup>。美国部分地区痛风的发病率在近 20 年内增加了至少 1 倍<sup>[2]</sup>。而作为全世界痛风发病率最高的地区之一, 中国台湾地区每 16 个人中就有 1 人患有痛风<sup>[3]</sup>。痛风的高发病率大大增加了各国医疗卫生事业的负担, 因此痛风的防治已经刻不容缓。

鉴于代谢特征是每个个体所独有的, 因此代谢物水平的波动和差异就能间接反映机体的状态和疾病的潜在机制<sup>[4]</sup>。目前, 代谢组学技术已经被越来越

多地用于研究包括痛风在内的多种人体代谢性疾病。本文通过对近年来代谢组学技术在嘌呤代谢、高尿酸血症和痛风相关疾病等方面的研究进行总结分析, 以期对今后的痛风机制研究、靶点发现以及药物开发提供思路和参考。

### 1 痛风类疾病概述

痛风是一类代谢性疾病, 主要与嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸代谢失衡有关, 当遗传变异或病理损伤等因素导致过多的嘌呤被代谢成尿酸或尿酸排泄减少时, 就会发展为高尿酸血症, 而过多的尿酸盐结晶沉积在关节腔、关节囊、肾脏等处时, 就会进一步发展发展为痛风相关疾病, 如痛风性关节炎、痛风性肾

基金项目: 浙江省神经精神疾病药物研究重点实验室资助项目(2019E10021); 浙江省中医药科技计划项目(2020ZB038); 浙江省医学科学院院所专项(C12002Y-04)

作者简介: 李红星, 男, 硕士生 Tel: 15956330680 E-mail: LHX3715@163.com \*通信作者: 李钦, 女, 硕士, 副研究员 Tel: (0571)8821613 E-mail: liqin@zjams.com.cn

病和尿石症等<sup>[5-7]</sup>，见图 1。

其中，痛风性关节炎发作时会产生剧烈疼痛，同时伴有红肿和发热，长期反复发作还会导致关节严重畸形甚至残疾<sup>[8-9]</sup>。目前，痛风类疾病的临床诊断方法包括超声检查<sup>[10]</sup>、关节滑液检查<sup>[11]</sup>和成像检查<sup>[11]</sup>等。然而，在痛风类疾病实际发作过程中，血清尿酸水平可能因个体差异会保持在正常范围内<sup>[12]</sup>。此外，发病时症状的间歇性和不典型性以及与其他疾病表征的相似性也都为其临床诊断带来了巨大挑战<sup>[13]</sup>。目前批准上市的治疗痛风类疾病的药物大多具有一定的不良反应，如引起过敏反应或产生肝毒性等。因此，寻找精准的生物诊断标志物、探究发病机制和挖掘靶点开发新药已经成为当下痛风研究中的重点。

## 2 代谢组学技术概述

代谢组学通过检测生物样品中所有小分子代谢物(<1 000 kDa)的变化，展示了生物体内发生的变化。代谢组学主要包括非靶向代谢组学和靶向代谢组学，非靶向代谢组学通过检测整个代谢物谱，找出差异显著的代谢物，以确定与特定疾病状态或表型相关的代谢特征，而靶向代谢组学通常是在非靶

向代谢组学研究后，对其中感兴趣的某一类代谢物进行定量分析<sup>[14-15]</sup>。

近年来，基于核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)、质谱(mass spectrum, MS)与液相色谱(liquid chromatography, LC)、气相色谱(gas chromatography, GC)联用的分析技术已经成为主流的鉴定和定量代谢物的平台<sup>[16-18]</sup>。通过样品制备、仪器分析、数据预处理、多元变量统计分析及后续的功能与通路分析就能实现整套代谢组学研究，进而揭示机体生理功能变化、及早诊断与筛查疾病、探究疾病机制和发现药物新靶点<sup>[19]</sup>，见图 2。目前，代谢组学技术在痛风等多种人体代谢疾病研究中的应用已经日益广泛。

## 3 代谢组学技术在痛风相关疾病研究中的应用

### 3.1 代谢组学技术在嘌呤代谢相关研究中的应用

嘌呤与高尿酸血症、痛风、肾脏疾病的发生发展密切相关<sup>[20-21]</sup>。频繁摄取高嘌呤的食物以及其他原因引起的嘌呤代谢紊乱都会使血清尿酸水平升高，导致高尿酸血症和痛风性关节炎等，并可能成为肾脏疾病和其他代谢综合征的危险诱因<sup>[22-24]</sup>。



图 1 痛风类疾病发病机制  
Fig. 1 Pathogenesis of gout

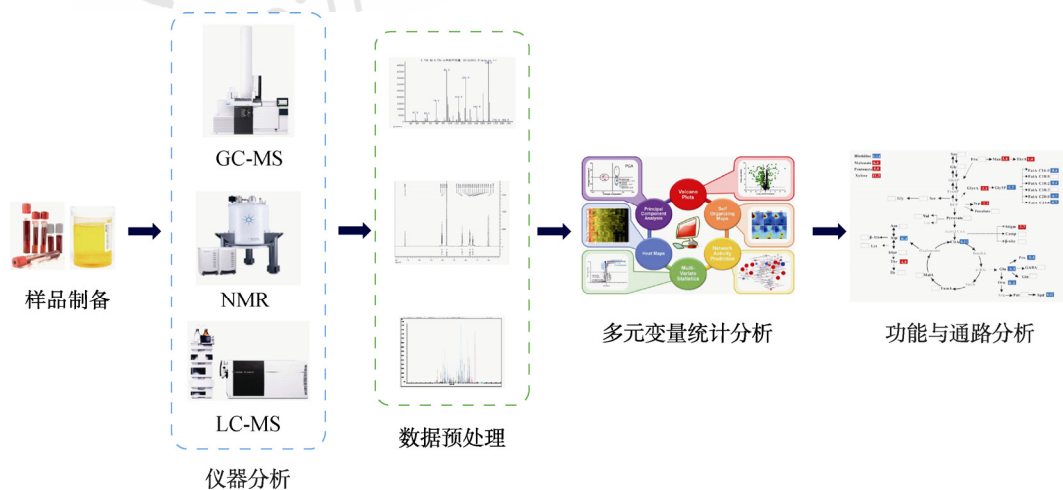


图 2 代谢组学工作流程  
Fig. 2 Workflow of metabolomics

**3.1.1 代谢组学技术在嘌呤饮食研究中的应用**  
研究表明, 过量摄入嘌呤会增加高尿酸血症和痛风发生的风险<sup>[25-26]</sup>。因此, 通过饮食控制防止摄入过多的嘌呤对于高尿酸血症和痛风的防治具有重要意义。Kaneko 等<sup>[27]</sup>利用 HPLC, 测定了 270 种食品中嘌呤的含量, 为临床医师和患者在痛风和高尿酸血症的饮食治疗上更好地提供了嘌呤含量参考和指导。

**3.1.2 代谢组学技术在嘌呤含量检测中的应用**  
鉴于嘌呤的重要生物学意义, 有必要建立快速、高效、灵敏的检测方法用于实际检测。Liu 等<sup>[28]</sup>基于 96 孔固相萃取板-超高效液相色谱-三重四极杆质谱技术, 建立了一种同时测定生物样品中 23 种嘌呤的新方法, 并利用大鼠和人的血液样本进行了验证。此方法为大规模定量分析内源性嘌呤类化合物提供了新的技术方案。Yuan 等<sup>[29]</sup>利用超高效液相色谱-紫外光谱-四极杆飞行时间质谱技术鉴定了人体尿液中腺嘌呤、次黄嘌呤、鸟嘌呤、黄嘌呤、脱氧腺苷、腺苷、肌苷、鸟苷、黄苷、尿酸和肌酐的含量。该方法有望成为高尿酸血症及痛风患者体内嘌呤监测的有力工具。

目前, 无论是在内源性嘌呤还是外源性嘌呤的相关研究, 基于质谱和色谱技术的代谢组学技术都应用得较为广泛。在此基础上建立的高效快捷的检测方法也在不断优化和应用。不管是从源头上控制嘌呤摄入从而预防痛风类疾病的发生, 还是通过检测嘌呤水平辅助临床诊断, 这些工作都具有重要的意义。

### 3.2 代谢组学技术在高尿酸血症研究中的应用

尿酸是嘌呤代谢的终产物, 内源性尿酸生成增加(与基因缺陷和变异有关<sup>[30]</sup>)和尿酸排泄减少(与肾排泄功能缺陷有关<sup>[31]</sup>)都会打破尿酸代谢平衡, 导致高尿酸血症。高尿酸血症会进一步发展为痛风相关疾病, 加剧肾脏损伤和诱发心脑血管疾病, 因此高尿酸血症的早诊断与早治疗至关重要。

**3.2.1 代谢组学技术在尿酸含量测定中的应用**  
血液和尿液样本中的尿酸水平是高尿酸血症诊断的直接证据。然而, 在传统的色谱/质谱分析方法中, 样品的预处理阶段必不可少且费时费力。Sun 等<sup>[32]</sup>利用氮化石墨和中空纤维制备了一种新型混合基质膜, 并结合固相微萃取技术和气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)技术, 分析了血清和尿液中尿酸的水平。该方法

高效、快捷、经济且绿色(无溶剂), 值得进一步推广。

**3.2.2 代谢组学技术在高尿酸血症生物标志物发现中的应用**  
对于包括高尿酸血症在内的各种代谢疾病, 生物标志物对于其临床诊断意义重大, 而代谢组学技术通过高通量鉴定代谢物和分析含量变化就能完成疾病进程中差异代谢物的筛选, 进而指导相关疾病的大规模筛查, 见表 1。

Yang 等<sup>[33]</sup>就采用基于超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱(ultra performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight/mass spectrometry, UPLC-QTOF/MS)的脂质组学方法分析了高尿酸血症大鼠的血清代谢物变化, 鉴定出 13 个潜在生物标志物, 它们主要参与甘油磷脂代谢途径和糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白生物合成途径, 对于高尿酸血症的临床诊断和筛查具有重要指导意义。Zhang 等<sup>[34]</sup>采用核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H-nuclear magnetic resonance, <sup>1</sup>H-NMR)技术分析了痛风患者的血清代谢谱, 与健康人相比, 脂肪酸、甘油三酯、 $\alpha$ -葡萄糖、 $\beta$ -葡萄糖、丙氨酸、赖氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苏氨酸和酪氨酸等代谢物存在显著差异。Huang 等<sup>[35]</sup>利用基于 GC-MS 技术的代谢组学技术研究了高尿酸血症小鼠的尿液代谢谱, 寻找可以诊断肾损害生物标志物。最终鉴定出 33 种代谢物, 主要涉及排泄功能调节和能量代谢途径, 并与尿酸水平异常和肾损伤密切相关, 这些结果有助于更好地了解高尿酸血症与肾脏损伤的关系, 同时为相关生物标志物的开发提供了理论依据。

**3.2.3 代谢组学技术在抗高尿酸血症药物作用机制研究中的应用**  
研究表明, 部分天然植物(中草药)对于高尿酸血症具有良好的治疗效果, 其中, 代谢组学技术就被用来探究药物影响的代谢途径和可能的作用机制。

Wang 等<sup>[36]</sup>采用基于 <sup>1</sup>H-NMR/MS 的代谢组学技术研究了中草药秦皮的抗高尿酸血症作用和作用机制。通过分析大鼠血浆、肾脏和尿样, 共鉴定出了 26 个主要生物标志物, 涉及氨基酸代谢、脂质代谢、嘌呤代谢和碳水化合物代谢等多种代谢途径。Chen 等<sup>[37]</sup>采用超高效液相色谱-电喷雾-四重飞行时间质谱技术对卷柏作用于高尿酸血症大鼠后的尿液进行了代谢组学分析、主成分分析和正交偏最小二乘判别分析鉴定出 18 个涉及色氨酸代谢、酪氨酸代谢、赖氨酸甲基化、嘧啶代

表 1 高尿酸血症生物标志物的发现

Tab. 1 Discovery of biomarkers of hyperuricemia

研究对象	技术方法	样本来源	特征代谢物	代谢通路	参考文献
大鼠	UPLC-QTOF/MS	血清	$\alpha$ -亚麻酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、硬脂酸等	甘油磷脂代谢和糖基磷脂酰肌醇锚定蛋白生物合成途径	[33]
成人	<sup>1</sup> H-NMR	血清	甘油三酯、 $\alpha$ -葡萄糖、 $\beta$ -葡萄糖、丙氨酸、赖氨酸等	脂质代谢、碳水化合物代谢、氨基酸代谢途径	[34]
小鼠	GC-MS	尿液	2-羟丁酸、甘氨酸、2-氨基-3-羟基丁酸、 $\alpha$ -葡萄糖等	排泄功能调节和能量代谢途径	[35]

谢、嘌呤代谢、三羧酸循环和脂肪酸代谢等途径的生物标志物。Bian 等<sup>[38]</sup>采用 UHPLC-QTOF/MS 技术对菊苣降尿酸作用进行了非靶向代谢组学分析,结果显示菊苣可能是通过调节糖基磷脂酰肌醇、肌醇磷酸、甘油磷脂等脂质代谢途径来降低尿酸水平的。Zhao 等<sup>[39]</sup>利用 GC-MS 联用技术研究了熟制普洱茶治疗高尿酸血症小鼠后的代谢差异,结果显示差异代谢物集中在氨基酸代谢途径。

通过结合 NMR、MS、LC 和 GC 等技术,代谢组学技术已经被成功应用于高尿酸血症的临床标志物筛选和药物治疗作用机制的研究中,将进一步帮助高尿酸血症患者早日确诊而赢得治疗时间,同时对于相关治疗高尿酸血症的药物开发也具有重要的推动意义。

### 3.3 代谢组学技术在痛风相关疾病研究中的应用

当尿酸代谢失衡加剧后,血液中的尿酸水平进一步升高,过量的尿酸会沉积在关节囊、软骨和其他组织,进而发展为痛风相关疾病,如痛风性关节炎、痛风性肾病和尿石症等<sup>[40]</sup>。随着发病率的逐渐升高,探究更完整的发病机制并寻找潜在的治疗靶点成为研究人员日益关注的焦点,而代谢组学技术就是研究该类问题的有力手段。

#### 3.3.1 代谢组学技术在痛风标志物发现中的应用

通过生物标志物筛查痛风性关节炎、痛风性肾病等痛风相关疾病将大大提高诊断效率,提高患者生活质量。近年来的一些研究为找到准确的痛风标志物提供了可能,见表 2。

Liu 等<sup>[41]</sup>建立了高效液相色谱-二极管阵列检

测法检测人体尿液中的马尿酸、尿嘧啶、苯丙氨酸、色氨酸、尿酸、肌酐以及 9 种嘌呤类化合物的代谢物靶标分析方法。该方法对痛风的识别和预测能力分别能达到 100%和 85.0%。Li 等<sup>[42]</sup>采用 GC-MS 技术对痛风患者的尿液进行代谢组学分析,鉴定出了 30 种特征代谢物,主要与嘌呤核苷酸合成、氨基酸代谢、嘌呤代谢、脂质代谢等途径有关,为进一步筛选最终的靶点和生物标志物提供了可能。Luo 等<sup>[43]</sup>采用多不饱和脂肪酸代谢谱分析了急性痛风患者的血浆样本,结果显示急性痛风患者的血清中炎症因子白三烯 B<sub>4</sub> 含量显著增加,同时介导白三烯 B<sub>4</sub> 合成的 5-脂氧合酶和介导白三烯 B<sub>4</sub> 代谢的 CYP4F3 的转录水平显著升高,提示 5-脂氧合酶可能是潜在的痛风治疗靶点。Zhang 等<sup>[34]</sup>采用 <sup>1</sup>H-NMR 技术,通过主成分分析和正交偏最小二乘判别分析分析了痛风患者的血清代谢谱,寻找痛风的潜在病理生理机制和易感标记物,最终发现变化显著的代谢物主要集中在脂肪代谢、碳水化合物代谢、氨基酸代谢和能量代谢途径。Cui 等<sup>[44]</sup>采用毛细管离子色谱-串联质谱 (capillary ion chromatography-mass spectrometry-mass spectrometry, CIC-MS/MS) 技术比较分析了痛风患者、高尿酸血症患者和健康人的唾液代谢物,其中 49 种代谢物在痛风患者组和健康对照组间存在显著差异,26 种代谢物在痛风组和高尿酸血症组间存在显著差异。

然而,特征代谢物的发现并不意味着可以立刻应用于临床检测。未来的研究将进一步验证这

表 2 痛风生物标志物的发现

Tab. 2 Discovery of biomarkers of gout

研究对象	技术方法	样本来源	特征代谢物	代谢通路	参考文献
成人	HPLC-DAD	尿液	马尿酸、尿嘧啶、苯丙氨酸、色氨酸、尿酸、肌酐以及 9 种嘌呤类化合物	-	[40]
成人	GC-MS	尿液	天冬氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、羟 5-嘌呤核苷酸合成、氨基酸代谢、嘌呤代谢、脂质代谢等途径	-	[41]
成人	多不饱和脂肪酸代谢谱	血浆	白三烯 B <sub>4</sub>	-	[42]
成人	<sup>1</sup> H-NMR	血清	苯丙氨酸、谷氨酰胺、天冬氨酸、脂肪酸、脂肪代谢、碳水化合物代谢、氨基酸代谢、不饱和脂质、 $\alpha$ -葡萄糖、 $\beta$ -葡萄糖等	和能量代谢途径	[34]
成人	CIC-MS/MS	唾液	尿酸、草酸和 L-同型半胱氨酸等	-	[44]

些已发现的生物标志物在监测痛风相关疾病发作和疗效方面的可靠性和实用性。

**3.3.2 代谢组学技术在抗痛风药物机制研究中的应用** 当前,开发安全有效的抗痛风药物已经成为亟待解决的问题。Lyu 等<sup>[45]</sup>采用 UPLC-QTOF-MS/MS 技术,对白头翁皂苷 b4 干预后的急性痛风大鼠血清进行了非靶向性代谢组学分析,鉴定到 32 个潜在生物标志物,主要集中在花生四烯酸、鞘磷脂和甘油磷脂代谢途径,揭示了白头翁皂苷 b4 潜在的抗痛风机制。Wang 等<sup>[46]</sup>基于 UHPLC-QTOF/MS 的代谢组学方法,对中药方剂痛风方(由附子、川乌、土茯苓、地黄和甘草等组成)治疗痛风大鼠后的血浆进行分析,结果显示 14 种代谢物的水平趋于正常,主要涉及脂肪酸代谢、胆汁酸代谢、氨基酸代谢和能量代谢途径,提示痛风方可能通过调控这些代谢途径实现抗痛风作用。

综上,通过分析代谢物的动态变化特征来反映生物机体功能变化,代谢组学已成为痛风靶点发现和抗痛风药物机制研究的有力手段,未来必将进一步助力相关药物开发与上市。

#### 4 代谢组学技术与其他组学技术结合在痛风类疾病研究中的应用

多组学技术通过高通量分析不同层次分子(核酸、蛋白、代谢物等)的变化,可以更加系统全面地挖掘它们之间的相互作用和探究机体的整体功能变化,为疾病机制阐释、靶点发现和药物开发提供了新的方向和思路。

全基因组关联研究表明 *ALDH16A1* 是痛风易感基因位点之一,与血清尿酸水平升高和痛风的发生发展存在相关性<sup>[47]</sup>。Charkoftaki 等<sup>[48]</sup>对 *ALDH16A1* 基因敲除小鼠进行了肾脏转录组学和血浆代谢组学分析,RNA-SEQ 数据显示细胞脂质代谢过程被上调,3 个尿酸转运蛋白发生改变,超高效液相色谱-质谱分析也显示 *ALDH16A1* 基因敲除小鼠脂质谱发生了变化。这些工作将帮助研究者更好地了解痛风的遗传调控机制。

痛风类疾病发病机制复杂,涉及的环节和通路多样,多组学技术可以更加全面地探究其深层次的作用机制,未来定会成为一个更有利的研究痛风的工具。

#### 5 问题与展望

痛风类疾病作为一类终身代谢性疾病,不仅给患者的身心带来了巨大痛苦,也加重了各国公共卫生事业的负担。目前,在痛风类的机制研究、

临床诊断以及药物开发应用等各方面都存在不同程度的问题。在机制研究方面,越来越多的证据表明痛风类疾病的发生发展是遗传因素和环境因素共同作用的结果,然而想系统全面地阐释其中的细节仍然存在巨大的挑战。此外,痛风与其他代谢综合征等共患疾病之间的因果关系和相互影响也有待进一步研究<sup>[49]</sup>。在临床诊断方面,个体的代谢差异也为筛查和确诊带来了难题。例如,不是所有的高尿酸血症患者都会出现尿酸晶体沉积的情况,而沉积的晶体也存在临床检测特征不明显的问题,同时尿酸晶体优先沉积的位置也存在个体差异,这些问题目前都无法得到科学的解释<sup>[23]</sup>。在药物的开发应用方面,目前上市的抗痛风药物包括别嘌醇、非布索坦、丙磺舒、苯溴马隆等都具有一定的不良反应,如皮疹、肝毒性和诱发尿结石等<sup>[50-51]</sup>。因此开发安全有效的抗痛风药物迫在眉睫。

对于痛风相关研究而言,迫切需要新的研究思路和技术提供支持,而代谢组学技术无疑是一种高效快捷的研究手段。近年来,代谢组学技术在痛风领域应用的实例越来越多,借助该技术,人们找到了更精准的临床诊断标志物,发现了更多的潜在药物靶点,也揭示了更多抗痛风药物的潜在作用机制,使人们对痛风类疾病的研究和了解越来越深入和系统,也为开发更安全的抗痛风药物提供了理论支持与指导。虽然代谢组学只能告诉人们机体最终发生了什么,但是目前多组学技术联用已经成为研究的新热潮,将从生命活动的不同阶段为人们揭示更多的奥秘。我们相信未来代谢组学通过与其他组学技术结合,将会更好地推动痛风类疾病的研究,为广大患者带去福音。

#### REFERENCES

- [1] PASCART T, LIOTÉ F. Gout: state of the art after a decade of developments[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2019, 58(1): 27-44.
- [2] ELFISHAWI M M, ZLEIK N, KVRGIC Z, et al. The rising incidence of gout and the increasing burden of comorbidities: A population-based study over 20 years[J]. *J Rheumatol*, 2018, 45(4): 574-579.
- [3] KUO C F, GRAINGE M J, SEE L C, et al. Epidemiology and management of gout in Taiwan: A nationwide population study[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 13. Doi: 10.1186/s13075-015-0522-8.
- [4] WILKINS J M, TRUSHINA E. Application of metabolomics in Alzheimer's disease[J]. *Front Neurol*, 2017(8): 719. Doi: 10.3389/fneur.2017.00719.

- [5] PUNZI L, SCANU A, SPINELLA P, et al. One year in review 2018: Gout[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(1): 1-11.
- [6] PASCUAL E, ADDADI L, ANDRÉS M, et al. Mechanisms of crystal formation in gout—a structural approach[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(12): 725-730.
- [7] ROBINSON P C. Gout—An update of aetiology, genetics, co-morbidities and management[J]. *Maturitas*, 2018(118): 67-73.
- [8] RICHETTE P, PEREZ-RUIZ F, DOHERTY M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: What should we target?[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2014, 10(11): 654-661.
- [9] YU K H, CHEN D Y, CHEN J H, et al. Management of gout and hyperuricemia: Multidisciplinary consensus in Taiwan[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(4): 772-787.
- [10] NORKUVIENE E, PETRAITIS M, APANAVICIENE I, et al. An optimal ultrasonographic diagnostic test for early gout: A prospective controlled study[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(4): 1417-1429.
- [11] OGDIE A, TAYLOR W J, WEATHERALL M, et al. Imaging modalities for the classification of gout: Systematic literature review and meta-analysis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(10): 1868-1874.
- [12] DOHERTY M, JANSEN T L, NUKI G, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured?[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(11): 1765-1770.
- [13] SCIRÈ C A, ROSSI C, PUNZI L, et al. Change gout: How to deal with this “silently-developing killer” in everyday clinical practice[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(8): 1411-1417.
- [14] GIKA H, VIRGILIOU C, THEODORIDIS G, et al. Untargeted LC/MS-based metabolic phenotyping (metabonomics/metabolomics): The state of the art[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019(1117): 136-147.
- [15] RIBBENSTEDT A, ZIARRUSTA H, BENSKIN J P. Development, characterization and comparisons of targeted and non-targeted metabolomics methods[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0207082. Doi: 10.1371/journal.pone.0207082.
- [16] HE K, LIANG X, WEI T, et al. A metabolomics study: CdTe/ZnS quantum dots induce polarization in mice microglia[J]. *Chemosphere*, 2020(246): 125629. Doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.125629.
- [17] LUO L, KANG J Z, HE Q, et al. A NMR-based metabonomics approach to determine protective effect of a combination of multiple components derived from naodesheng on ischemic stroke rats[J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1831. Doi: 10.3390/molecules24091831.
- [18] REISDORPH N A, WALMSLEY S, REISDORPH R. A perspective and framework for developing sample type specific databases for LC/MS-based clinical metabolomics[J]. *Metabolites*, 2019, 10(1): 8. Doi: 10.3390/metabo10010008
- [19] MCGARRAH R W, CROWN S B, ZHANG G F, et al. Cardiovascular metabolomics[J]. *Circ Res*, 2018, 122(9): 1238-1258.
- [20] LI R, YU K, LI C. Dietary factors and risk of gout and hyperuricemia: A meta-analysis and systematic review[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2018, 27(6): 1344-1356.
- [21] NICOLAE I, TAMPA M, ENE C D, et al. Correlations between related-purine derivatives and renal disorders in patients with psoriasis vulgaris[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(2): 1012-1019.
- [22] CUI D L, LIU S Y, TANG M H, et al. Phloretin ameliorates hyperuricemia-induced chronic renal dysfunction through inhibiting NLRP3 inflammasome and uric acid reabsorption[J]. *Phytomedicine*, 2020(66): 153111. Doi: 10.1016/j.phymed.2019.153111.
- [23] DALBETH N, MERRIMAN T R, STAMP L K. Gout[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2039-2052.
- [24] FENG Y, SUN F, GAO Y, et al. Taurine decreased uric acid levels in hyperuricemic rats and alleviated kidney injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 489(3): 312-318.
- [25] SCHIAVO L, FAVRÈ G, PILONE V, et al. Low-purine diet is more effective than normal-purine diet in reducing the risk of gouty attacks after sleeve gastrectomy in patients suffering of gout before surgery: A retrospective study[J]. *Obes Surg*, 2018, 28(5): 1263-1270.
- [26] ZHANG Y, CHEN C, CHOI H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks[J]. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(9): 1448-1453.
- [27] KANEKO K, AOYAGI Y, FUKUUCHI T, et al. Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperuricemia[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(5): 709-721.
- [28] LIU C X, GU C Y, HUANG W, et al. Targeted UPLC-MS/MS high-throughput metabolomics approach to assess the purine and pyrimidine metabolism[J]. *J Chromatogr B*, 2019(1113): 98-106.
- [29] YUAN Y, JIANG M, ZHANG H Y, et al. Simultaneous quantification of urinary purines and creatinine by ultra high performance liquid chromatography with ultraviolet spectroscopy and quadrupole time-of-flight mass spectrometry: Method development, validation, and application to gout study[J]. *J Sep Sci*, 2019, 42(15): 2523-2533.
- [30] MAJOR T J, DALBETH N, STAHL E A, et al. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(6): 341-353.
- [31] ZHAO T, LV X, CAO L, et al. Renal excretion is a cause of decreased serum uric acid during acute gout[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(9): 1723-1727.
- [32] SUN Y P, CHEN J, QI H Y, et al. Graphitic carbon nitrides modified hollow fiber solid phase microextraction for extraction and determination of uric acid in urine and serum coupled with gas chromatography-mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015(1004): 53-59.
- [33] YANG F, LIU M, QIN N, et al. Lipidomics coupled with pathway analysis characterizes serum metabolic changes in response to potassium oxonate induced hyperuricemic rats[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 112. Doi: 10.1186/s12944-019-1054-z.
- [34] ZHANG Y, ZHANG H, CHANG D, et al. Metabolomics approach by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy of serum reveals progression axes for asymptomatic hyperuricemia and gout[J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 111. Doi: 10.1186/s13075-

- 018-1600-5.
- [35] HUANG C C, LOU B S, HSU F L, et al. Use of urinary metabolomics to evaluate the effect of hyperuricemia on the kidney[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014(74): 35-44.
- [36] WANG Y, ZHAO M, XIN Y, et al. <sup>1</sup>H NMR and MS based metabolomics study of the therapeutic effect of Cortex Fraxini on hyperuricemic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016(185): 272-281.
- [37] CHEN W J, WU Y, BI R B, et al. Therapeutic effects of *Selaginella tamariscina* on the model of acute gout with hyperuricemia in rats based on metabolomics analysis[J]. *Chin J Chem*, 2017, 35(7): 1117-1124.
- [38] BIAN M, LIN Z J, WANG Y, et al. Bioinformatic and metabolomic analysis reveal intervention effects of chicory in a quail model of hyperuricemia[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2018(2018): 1-13.
- [39] ZHAO R, CHEN D, WU H L. Effects of Pu-erh ripened tea on hyperuricemic mice studied by serum metabolomics[J]. *J Chromatogr B*, 2017(1068, 1069): 149-156.
- [40] DALBETH N, CHOI H K, JOOSTEN L A B, et al. Gout[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019(5): 1-17.
- [41] LIU Y, YU P, SUN X, et al. Metabolite target analysis of human urine combined with pattern recognition techniques for the study of symptomatic gout[J]. *Mol Biosyst*, 2012, 8(11): 2956-2963.
- [42] LI Q, WEI S, WU D, et al. Urinary metabolomics study of patients with gout using gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Biomed Res Int*, 2018(2018): 3461572. Doi: 10.1155/2018/3461572.
- [43] LUO Y, WANG L, PENG A, et al. Metabolic profiling of human plasma reveals the activation of 5-lipoxygenase in the acute attack of gouty arthritis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2019, 58(2): 345-351.
- [44] CUI L, LIU J, YAN X M, et al. Identification of metabolite biomarkers for gout using capillary ion chromatography with mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(21): 11737-11743.
- [45] LYU S, DING R W, LIU P, et al. LC-MS analysis of serum for the metabolomic investigation of the effects of pulchinoside b4 administration in monosodium urate crystal-induced gouty arthritis rat model[J]. *Molecules*, 2019, 24(17): 3161. Doi: 10.3390/molecules24173161.
- [46] WANG Y M, BI C H, PANG W T, et al. Plasma metabolic profiling analysis of gout party on acute gout arthritis rats based on UHPLC-Q-TOF/MS combined with multivariate statistical analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5753. Doi: 10.3390/ijms20225753.
- [47] LI Z, ZHOU Z, HOU X, et al. Replication of gout/urate concentrations GWAS susceptibility loci associated with gout in a Han Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4094. Doi: 10.1038/s41598-017-04127-4.
- [48] CHARKOFTAKI G, CHEN Y, HAN M, et al. Transcriptomic analysis and plasma metabolomics in Aldh16a1-null mice reveals a potential role of ALDH16A1 in renal function[J]. *Chem Biol Interact*, 2017(276): 15-22.
- [49] JOHNSON R J, LANASPA M A, GAUCHER E A. Uric acid: A danger signal from the RNA world that may have a role in the epidemic of obesity, metabolic syndrome, and cardiorenal disease: Evolutionary considerations[J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31(5): 394-399.
- [50] LIN C W, HUANG W I, CHAO P H, et al. Risk of cutaneous adverse reactions associated with allopurinol or febuxostat in real-world patients: A nationwide study[J]. *Int J Clin Pract*, 2019, 73(5): e13316. Doi: 10.1111/ijcp.13316.
- [51] YE X L, WU J, TANG K, et al. Benzbromarone as a possible cause of acute kidney injury in patients with urolithiasis: Two case reports[J]. *Medicine*, 2019, 98(15): e15214. Doi: 10.1097/MD.00000000000015214.

收稿日期: 2020-02-05  
(本文责编: 李艳芳)