

五子承气汤对大鼠高尿酸血症的影响

袁兴卫¹, 牟科媛¹, 周文生¹, 曾凡寿¹, 李丽^{2*}

(1. 广西玉林市卫生学校附属医院, 广西 玉林 537000;

2. 广西中医药大学药学院, 广西南宁 530001)

[摘要] 目的:研究五子承气汤对高尿酸血症大鼠的影响。方法:将雄性SD大鼠60只随机分为6组,即:正常组、模型组、五子承气汤高、中、低剂量组(104,52,26 g·kg⁻¹)、阳性对照苯溴马隆(10 mg·kg⁻¹)组,采用腺嘌呤(100 mg·kg⁻¹, ig, qd × 28 d)和氧嗪酸钾(250 mg·kg⁻¹, ip, 1次/周,连续4周)制备高尿酸血症大鼠模型。造模4周后,检测各组大鼠尿酸(UA),血尿酸(UA),血黄嘌呤氧化酶(XOD),血肌酐(SCr),尿素氮(BUN)。结果:与正常组相比,模型组大鼠的尿UA显著降低,血UA, XOD, Cre及BUN明显升高,差异具有显著性($P < 0.01$);五子承气汤低、中、高剂量组尿UA分别为(146.3 ± 22.5), (202.2 ± 53.8), (218.1 ± 62.6) μmol·L⁻¹,显著高于模型组(89.8 ± 27.1) μmol·L⁻¹ ($P < 0.01$, $P < 0.05$);血UA分别为(207.3 ± 42.5), (177.1 ± 50.5), (158.0 ± 49.0) μmol·L⁻¹,显著低于模型组(285.0 ± 54.1) μmol·L⁻¹ ($P < 0.01$, $P < 0.05$);五子承气汤还显著降低高尿酸血症大鼠血清XOD活性,显著降低SCr, BUN含量($P < 0.01$, $P < 0.05$)。结论:五子承气汤明显促进尿UA排泄,降低血UA含量,抑制血清XOD活性,改善肾功能,对大鼠高尿酸血症有一定的防治作用。

[关键词] 五子承气汤; 高尿酸血症; 尿酸; 黄嘌呤氧化酶

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)23-0194-03

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014230194

Effects of Wuzi Chengqi Decoction on Hyperuricemia Rats

YUAN Xing-wei¹, MU Ke-yuan¹, ZHOU Wen-sheng¹, ZENG Fan-shou¹, LI Li²

(1. The affiliated Hospital of Guangxi Yulin Health School, Yulin 537000, China;

2. Pharmaceutical School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Wuzi Chengqi decoction on hyperuricemia rats.

Method: Sixty SD male rats were divided randomly into 6 groups: normal control, model control, positive control, Wuzi Chengqi decoction high, middle and low dose groups (104, 52, 26 g·kg⁻¹). The hyperuricemia rat models induced by adenine (100 mg·kg⁻¹, ig, qd × 28 d) and potassium oxonate (250 mg·kg⁻¹, ip, qw × 4 weeks). High, middle and low dose groups were given Wuzi Chengqi decoction 104, 52 and 26 g·kg⁻¹, ig respectively. After 4 weeks of modeling, the rats in each group of serum uric acid (UA), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), xanthine oxidase (XOD), urinary UA and renal indices were examined. **Result:** Compared with normal group, UA in urine was decreased, while UA, XOD, Cre and BUN in serum were increased significantly ($P < 0.01$). The content of urine uric acid of low, middle and high dose groups were (146.3 ± 22.5), (202.2 ± 53.8), (218.1 ± 62.6) μmol·L⁻¹ respectively, which was significantly higher than those of the model group (89.8 ± 27.1) μmol·L⁻¹ ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The content of serum uric acid of low, middle and high dose groups were (207.3 ± 42.5), (177.1 ± 50.5), (158.0 ± 49.0) μmol·L⁻¹ respectively, which was significantly lower than those of the model group (285.0 ± 54.1) μmol·L⁻¹ ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Wuzi Chengqi decoction also could significantly inhibited the serum XOD activity, decrease the content of serum

[收稿日期] 20140720

[基金项目] 广西自然科学基金项目(2011GXNSFA018210)

[第一作者] 袁兴卫, 硕士, 副主任医师, 从事内科临床研究, Tel:18177501891; E-mail: mky1891@163.com

[通讯作者] * 李丽, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 从事中药药理研究, Tel:0771-3137585; E-mail: lilygxnn@sohu.com

SCr and BUN ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Wuzi Chengqi decoction has good preventive and therapeutic effect on hyperuricemia rats induced by adenine and potassium oxonate.

[**Key words**] Wuzi Chengqi decoction; hyperuricemia; uric acid; xanthine oxidase

高尿酸血症是由于嘌呤代谢紊乱引起的,尿酸生成过多及(或)肾脏排泄尿酸减少所致的一种代谢性疾病^[1]。随着人民生活水平的提高和饮食结构的改变,特别是富含蛋白质和嘌呤的食物摄入增加,本病发病率逐年增加,而运用西药降低血尿酸因其毒副作用较多,且对伴有肾功能不全的患者具有很大的局限性^[2,3]。由于中医药治疗高尿酸血症、痛风疗效确切,毒副反应少,显示出较大优势,逐渐受到人们的关注。五子承气汤来源于广西少数民族民间用药,由牛蒡子、葶苈子、栀子、萹瓜蒌仁、枳实、大黄等多味中药组成。具有通便利尿、清热通络、化瘀固本的功效。该药方已在临床上用于治疗痛风性肾病伴慢性肾功能不全,具有显著疗效。五子承气汤是否通过调节机体尿酸代谢进而发挥治疗痛风作用,尚不清楚。本实验观察该方对高尿酸血症大鼠尿酸及肾功能的影响,并初步探讨其作用机制,为其临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 SD大鼠,60只,雄性,体重220 g~250 g,购自广西医科大学实验动物中心,合格证号SYXK(桂)2009-0002。

1.2 药物及试剂 五子承气汤组方:牛蒡子12 g,葶苈子10 g,栀子9 g,莱菔子12 g,瓜蒌仁12 g,大黄9 g,枳实9 g,厚朴8 g,黄芪18 g,当归9 g,甘草6 g。将大黄、厚朴、黄芪及甘草粉碎,过80目筛网研成粉末,常规消毒(100℃烤15 min)。另将牛蒡子、葶苈子、栀子、莱菔子、瓜蒌仁、枳实及当归加水浸泡30 min,先加药量8倍的水,沸腾后煎60 min,过滤取汁,再加6倍的水,沸腾后煎40 min,合并2次滤液浓缩至120 mL,加入上述药粉拌匀,4℃冰箱冷藏备用。临用时用蒸馏水配制。苯溴马隆(BEN,昆山龙灯瑞迪制药有限公司,批号130426);氧嗪酸钾盐(potassium oxonate, Aldrich Chemical Company,批号130210),腺嘌呤(adenosine, Amresco公司进口分装,批号130410),尿酸(uric acid, UA)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)试剂盒(批号20130702),黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)试剂盒(批号20130620),上述试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.3 仪器 16K台式离心机(珠海黑马仪器公

司),TU-1901紫外-可见分光光度计(北京普析仪器公司)。

2 方法

2.1 高尿酸血症大鼠模型的建立 选用促进尿酸生成的尿酸前体物质腺嘌呤和尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾联合应用的造模方法建立高尿酸血症大鼠模型^[4-5]。造模大鼠*ig*给予腺嘌呤(100 mg·kg⁻¹),每天1次,连续4周;并于每周末在*ig*给予腺嘌呤同时,对造模大鼠*ip*氧嗪酸钾(250 mg·kg⁻¹,给药容积为10 mL·kg⁻¹),每周1次,共4周。

2.2 分组及给药 雄性SD大鼠60只,随机分为6组,即:正常组、模型组、五子承气汤高、中、低剂量组(104,52,26 mg·kg⁻¹)、阳性对照苯溴马隆(10 mg·kg⁻¹)组。除正常组外,各组大鼠均按**2.1**方法制备高尿酸血症大鼠模型。造模第5 d起,用药组每天上午*ig*造模的,下午*ig*给药1次,正常组及模型组给予等量生理盐水,直至造模结束。

2.3 指标检测 于造模第27天清晨将大鼠放入代谢笼,次日晨收取24 h尿,记尿量,新鲜尿样以3 000 r·min⁻¹离心15 min,取上清,通过全自动生化分析仪检测尿尿酸。第28天禁食12 h后,大鼠*ip*3%戊巴比妥钠(1 mL·kg⁻¹)麻醉,腹主动脉采血,在室温下自然凝血1 h,3 500 r·min⁻¹离心5 min,取上清通过全自动生化分析仪测定血清UA, BUN, 肌酐(SCr),另取100 μL血清按试剂盒说明检测XOD含量。

2.4 统计学方法 实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS13.0统计软件分析,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对高尿酸血症大鼠血UA,尿UA及血清XOD的影响 与正常组相比,模型组大鼠的尿UA显著降低,血UA, XOD明显升高,差异有显著性。 $P < 0.01$,提示造模成功。与模型组相比,五子承气汤各剂量可显著升高大鼠尿UA含量($P < 0.05$, $P < 0.01$);而显著降低大鼠血UA含量($P < 0.05$, $P < 0.01$);五子承气汤中、高剂量可显著降低大鼠血清XOD活性($P < 0.01$),见表1。

3.2 对高尿酸血症大鼠肾功能的影响 与正常组相比,模型组大鼠的Cr, BUN明显升高,差异有显著

表1 五子承气汤对高尿酸血症大鼠尿UA、血UA及血清XOD的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	尿UA /μmol·L ⁻¹	血UA /μmol·L ⁻¹	血XOD /U·L ⁻¹
正常	10	-	240.7 ± 82.7	99.4 ± 24.4	31.2 ± 2.7
模型	8	-	89.8 ± 27.1 ¹⁾	285.0 ± 54.1 ¹⁾	56.4 ± 5.6 ¹⁾
BEN	9	0.01	229.9 ± 41.8 ³⁾	134.6 ± 47.4 ³⁾	39.4 ± 1.2 ³⁾
五子承气汤	8	26	146.3 ± 22.5 ²⁾	207.3 ± 42.5 ²⁾	52.6 ± 8.4
	10	52	202.2 ± 53.8 ³⁾	177.1 ± 50.5 ³⁾	45.8 ± 9.6 ³⁾
	9	104	218.1 ± 62.6 ³⁾	158.0 ± 49.0 ³⁾	42.2 ± 6.4 ³⁾

注:与正常组比较¹⁾P < 0.01;与模型组比较²⁾P < 0.05,³⁾P < 0.01(表2同)

性(P < 0.01)。与模型组相比,五子承气汤组低、中、高剂量均可显著降低高尿酸血症大鼠的Cre含量(P < 0.01, P < 0.05);五子承气汤中、高剂量可显著降低高尿酸血症大鼠的BUN含量(P < 0.05)。见表2。

表2 五子承气汤对高尿酸血症大鼠血清中SCr和BUN的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	SCr /μmol·L ⁻¹	BUN /mmol·L ⁻¹
正常	10	-	56.5 ± 5.8	5.9 ± 0.6
模型	8	-	250.4 ± 126.3 ¹⁾	33.1 ± 16.7 ¹⁾
BEN	9	0.01	145.31 ± 27.1 ³⁾	17.2 ± 3.0 ³⁾
五子承气汤	8	26	198.2 ± 89.7	27.0 ± 17.4
	10	52	151.0 ± 19.8 ²⁾	21.3 ± 2.5 ²⁾
	9	104	89.3 ± 12.4 ³⁾	15.1 ± 2.1 ³⁾

4 讨论

目前对高尿酸血症的治疗主要通过抑制尿酸生成和(或)促进尿酸排泄,常用的有别嘌醇、丙磺舒等,但不良反应较多^[6]。临床研究发现,中医药治疗高尿酸血症疗效确切,毒副作用少,有较好的应用前景^[7]。五子承气汤由牛蒡子、葶苈子、沙苑子、栀子、瓜蒌子、大黄等多味中药组成。方中牛蒡子辛苦寒,解热利尿、润肠通便功效;葶苈子苦寒辛,润肺平喘,利尿消肿;沙苑子性温,补肾、固精、养肝,既能治疗病因,抗利尿防止方中的药利尿过度;栀子苦寒,归心肝脾胃三焦经,清热利湿,消肿止痛;瓜蒌子清热化痰,散结润肠通便;大黄攻积导滞,泻火解毒,活血化瘀。该方具有通便利尿、清热通络、化瘀固本的功效。

本实验选用尿酸氧化酶抑制剂氧嗪酸钾和促进UA生成增加的腺嘌呤,阻止UA氧化分解,使其在体内大量堆积,造成血UA的升高进而形成高尿酸血症大鼠模型。与目前常用的其他模型相比,该模型死亡率较低,形成时间较短,是研究该疾病的较理

想模型^[8-9]。UA是嘌呤代谢的产物,XOD是人体内嘌呤代谢的限速酶,在UA的产生过程中起着非常重要的作用,是调控UA生成的关键环节^[9]。XOD活性增强,则嘌呤在体内分解代谢也增强,尿酸的生成即会增加,可导致血尿酸水平增高^[10]。研究结果显示,五子承气汤各剂量能促进尿UA排泄,降低血清UA水平,显著抑制高尿酸血症大鼠血清XOD的活性,表明五子承气汤可能通过抑制血清XOD活性及促进尿UA排泄,从而降低血UA水平。血清Cre和BUN含量的高低是衡量肾功能的重要指标,五子承气汤各剂量能降低大鼠的Cre及BUN含量,说明五子承气汤还可减轻高尿酸血症大鼠的肾损害。研究结果为五子承气汤临床治疗高尿酸血症及痛风性肾病提供了实验依据。但该方为复方制剂,具体有效成分可能比较复杂,作用机制的分析还有待进一步探究。

[参考文献]

[1] 李欣,邹佳宏,秦昊,等. 上中下通用痛风汤治疗高尿酸血症的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(14):284.

[2] 彭宣灏,孙江桥. 痛风舒宁片治疗高尿酸血症的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(23):277.

[3] 郭丽萍,王睿. 高尿酸血症的流行病学特点和药物应用[J]. 中国药物应用与监测,2006,4:24.

[4] 陈晓红,赵志刚,魏丽荣. 别嘌醇的不良反应文献分析及探讨[J]. 实用药物与临床,2010,13(2):149.

[5] 孔锡容,张光荣. 尿酸性肾病中药治疗十年研究进展. 江西中医药,2007,38(291),71.

[6] Haidari F, Rashidi M R, Keshavarz S A, et al. Effects of onion on serum uric acid levels and hepatic xanthine dehydrogenase / xan-thine oxidase activities in hyperuricemic rats[J]. Pak J Biol Sci,2008,11(14):1779.

[7] 熊湘明,曲竹秋,贾锡莲. 大鼠高尿酸血症肾损害模型的建立[J]. 中国比较医学杂志,2005,15(4):206.

[8] Toblli J E, DeRosa G, Lago N. Potassium citrate administration a meliorates tubulointerstitial lesions in rats with uric acid nephropathy [J]. Clin Nephrol,2001,55(1):59.

[9] Pauff J M, Hille R. Inhibition studies of bovine xanthine oxidase by luteolin, silibinin, quercetin, and curcumin [J]. J Nat Prod,2009,72(4):725.

[10] 王医平,杨晓航,贾文鹏. 加味四妙汤对高尿酸血症大鼠血尿酸及尿酸生成相关酶的影响[J]. 陕西中医学院学报,2011,34(4):74.

[责任编辑 聂淑琴]