

· 药理 ·

## 复方土茯苓颗粒对 HUA 痰湿体质大鼠模型相关理化指标及蛋白水平的影响

师晓毅<sup>1,2</sup>, 朱明敏<sup>1,2</sup>, 接力刚<sup>1</sup>, 张娴娴<sup>1</sup>, 张欢欢<sup>2</sup>, 孙维峰<sup>1\*</sup>

(1. 广州军区广州总医院, 广州 510010; 2. 广州中医药大学, 广州 510405)

**[摘要]** 目的:观察复方土茯苓颗粒对高尿酸血症(HUA)痰湿体质大鼠模型的相关理化指标及蛋白水平的影响,并探讨其相关的作用机制。方法:48 只大鼠随机分为正常组,模型组,西药组(非布司他,4 mg·kg<sup>-1</sup>),复方土茯苓颗粒低、中、高剂量组(1,2,4 g·kg<sup>-1</sup>),除正常组外,其余各组用高脂饲料联合次黄嘌呤 ig,氧嗪酸钾 ip 制备 HUA 痰湿体质大鼠模型,并给予相应药物干预;30 d 后测定各组大鼠行为学变化及血清中尿酸(UA),丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),甘油三脂(TG),低密度脂蛋白(LDL)和肾脏尿酸盐重吸收转运体 1(mURAT1)蛋白的水平及肝脏病理变化。结果:模型组大鼠血清中 UA,ALT,AST,TG,LDL 和 mURAT1 蛋白的水平均较正常组显著升高( $P < 0.05$ ),同时,复方土茯苓颗粒高剂量组大鼠血清中的 UA,ALT,AST,TG,LDL 和 mURAT1 蛋白的水平均比模型组要显著降低( $P < 0.05$ ),并且痰湿证评分明显改善( $P < 0.05$ ),复方土茯苓颗粒中剂量组大鼠血清中仅 AST,TG,LDL 水平与模型组比差异不大,余结果同复方土茯苓颗粒高剂量组,而复方土茯苓颗粒低剂量组与模型组无明显差别;而非布司他组仅血清 UA 水平与模型组比较显著降低( $P < 0.05$ ),其中血清 UA 水平与复方土茯苓颗粒高剂量组比较无明显差异;模型组肝脏病理显示一定的肝损害。结论:复方土茯苓颗粒能降低高尿酸血症痰湿证血清 UA 水平,与非布司他比较更能改善痰湿型体质、肝功能和血脂,其机制可能与抑制 mURAT1 蛋白表达水平有关。

**[关键词]** 复方土茯苓颗粒;高尿酸血症;痰湿体质;尿酸盐重吸收转运体

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0100-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016150100

## Effect of Compound Tufuling Granules on Physical and Chemical Indexes and Protein Levels in Hyperuricemia Rats with Syndrome of Phlegm-Dampness

SHI Xiao-yi<sup>1,2</sup>, ZHU Ming-min<sup>1,2</sup>, JIE Li-gang<sup>1</sup>, ZHANG Xian-xian<sup>1</sup>, ZHANG Huan-huan<sup>2</sup>, SUN Wei-feng<sup>1\*</sup>

(1. General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou 510010, China;

2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of compound Tufuling granules (CTG) on physical and chemical indexes and protein levels in hyperuricemia (HUA) rats with syndrome of phlegm-dampness. **Method:** Forty-eight rats were randomly divided into blank group, model group, western medicine group (febuxostat, 4 mg·kg<sup>-1</sup>), CTG low-dose group, CTG mid-dose group and CTG high-dose group (1, 2, 4 g·kg<sup>-1</sup>). The rats in all groups except blank group received high-fat diets combined with hypoxanthine by intragastric administration and potassium oxygen by intraperitoneal injecting to establish hyperuricemia (HUA) rat models with syndrome of phlegm-dampness, and then the rats were given with appropriate treatment. Thirty days later, the changes of

**[收稿日期]** 20150808(009)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81072915);广东省自然科学基金项目(s2012010009032);广东省科技计划重大专项(2012A080201012)

**[第一作者]** 师晓毅,硕士,从事风湿病的治疗与研究工作,Tel:020-88653518,E-mail:644232786@qq.com

**[通讯作者]** \*孙维峰,主任医师,教授,博士生导师,从事风湿病的治疗与研究工作,Tel:020-88653520,E-mail:sunwf3@sina.com

behavioristics and serum uric acid (UA), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), protein levels of renal urate reabsorption transporter 1 (mURAT1) and liver pathology of all the rats were detected. **Result:** In model group, the levels of UA, ALT, AST, TG, LDL and mURAT1 protein levels were significantly higher than those in blank group ( $P < 0.05$ ). In CTG high-dose group, the levels of UA, ALT, AST, TG, LDL and mURAT1 protein levels were significantly lower than those in model group ( $P < 0.05$ ), and the scores of syndrome of phlegm-dampness were significantly improved ( $P < 0.05$ ). The difference was not significant in levels of AST, TG, and LDL between CTG mid-dose group and model group, but the effects on other levels in mid-dose group were similar with those in CTG high-dose group. There was no significant difference between CTG low-dose group and model group. In western medicine group, only the level of UA was significantly lower than that of model group ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference in the level of UA between western medicine group and CTG high-dose group. Liver damages were observed in liver pathology of model group. **Conclusion:** CTG may reduce the level of serum uric UA in HUA rats with phlegm-dampness, improve the constitution of phlegm-dampness, liver function and blood lipids as compared with the western medicine, and the mechanism may be associated with down-regulating the protein levels of renal mURAT1.

[**Key words**] compound Tufuling granules; hyperuricemia; phlegm-dampness constitution; urate-aniontransporter-1

高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 是由多种机制参与的体内嘌呤代谢紊乱所引起的血尿酸 (uric acid, UA) 失衡状态, 是痛风性关节炎发作的基础<sup>[1]</sup>, 有研究表明 HUA 与高血压、高血脂、高甘油三酯血症以及心脑血管病呈正相关的关系<sup>[2]</sup>。新型降尿酸药物不断面世, 如拉布立酶等<sup>[3]</sup>, 其注射疗法虽有效但价格高昂, 而且可能发生严重的过敏及输液反应, 由于尿酸转运蛋白是 HUA 和其他代谢紊乱的纽带, 目前也是较热的降尿酸药物的研究靶点<sup>[4]</sup>, 其中针对肾脏尿酸盐重吸收转运体 1 (urate-aniontransporter-1, mURAT1) 抑制剂的药物却仍限于传统的苯溴马隆等, Lesinurad (RDEA-594), RDEA-3170 (RDEA-684) 等新型 URAT1 抑制剂尚处于临床研究阶段<sup>[5]</sup>, 大量阅读文献发现通过抑制肾脏 mURAT1 同时又可从体质方面全方位改善高尿酸血症的中药复方制剂研究甚少。因临床发现 HUA 最常见的体质类型为痰湿型<sup>[6]</sup>, 痰湿体质是无症状 HUA 的危险因素<sup>[7]</sup>, 因 HUA 患者常有先天肝肾不足, 后天恣食肥甘厚腻, 损伤脾胃, 痰浊内生, 内外相加, 久之则形成痰湿体质。复方土茯苓颗粒为广州军区广州总医院孙维峰教授所创的降尿酸经验方泄浊除痹汤化裁而来, 疗效确切<sup>[8]</sup>, 并且临床观察中发现, 复方土茯苓颗粒对痰湿证的 HUA 患者的病情改善较为明显。因此, 本研究旨在通过动物实验来探讨复方土茯苓颗粒对 HUA 痰湿证大鼠体质相关理化结果及 mURAT1 蛋白表达水平的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级雄性 SD 大鼠 48 只, 体重 (200 ± 10) g, 由南方医科大学实验动物中心提供, 合格证号 SCXK(粤)2014-0024。

**1.2 药物及试剂** 复方土茯苓颗粒 (专利号 ZL 200710032363.3, 药物组成为土茯苓、萹薹、山慈菇、王不留行和牛膝, 由广州军区总医院药剂科提供, 每包 10 g, 批号 13K05002), 非布司他 (江苏万邦生化医药股份有限公司, 批号 1402704), 氧嗪酸钾和次黄嘌呤 (美国 Sigma 公司, 批号分别为 STBC1486V, WXBB0387V), 其他试剂为国产分析纯。D12492 高脂饲料 (SPF 级, 由广东省医学实验动物中心提供)。

**1.3 仪器** Micro-17R 型高速低温离心机 (美国 Thermo 公司), LS-3050 型全自动生物组织脱水机 (沈阳市龙首电子仪器有限公司), BM-VII 型生物组织包埋机及 AS-325 型轮转切片机 (孝感市宏业医用仪器有限公司), DK-S22 型水浴锅 (上海精宏公司), BX-51 型正置荧光显微镜 (日本 Olympus 公司), 7150 型全自动生化检测仪 (日本日立公司), XHF 型高速分散器 (宁波新芝生物科技股份有限公司), T6 型紫外-可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限责任公司), Chemi Doc XRS 型化学发光成像系统 (美国 Bio-Rad 公司)。

## 2 方法

**2.1 分组及给药** 所有大鼠适应性喂养 3 d 后按随机数字表法分成 6 组, 分别为正常组、模型组、西

药组、复方土茯苓颗粒低、中、高剂量组。正常组以普通饲料喂养,其余组使用高脂饲料喂养,并参照文献[9-10]造模,给药量  $30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 1 次/d, 次黄嘌呤  $500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  *ig* 和氧嗪酸钾(一种尿酸酶抑制剂,以消除实验大鼠体内尿酸酶的影响)  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  *ip* 以诱导痰湿型 HUA 模型。均自然饮水。造模周期 30 d,造模剂给药隔天 1 次,持续至实验结束。在实验的第 15 天开始,给予造模剂 0.5 h 后,复方土茯苓颗粒低、中、高剂量组分别按 1, 2, 4  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  的剂量(按成人剂量以体表面积换算法换算)给予复方土茯苓颗粒溶液 *ig*, 西药组给予非布司他按剂量  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  *ig*, 模型组与正常组均以适量生理盐水 *ig*。治疗药物每天 1 次,共治疗 15 d。

**2.2 观察大鼠行为学变化和一般情况** 行为学测试采用旷场实验,在第 30 天所有造模与治疗给药结束后立即开始进行。

旷场实验(open-field 法):(参考 Katz 方法)用于测定大鼠的探究活动和情绪反应。将大鼠置于敞箱底面的中心方格内,以动物穿越底面的格数(四爪均进入的方格方可记数)记录为水平运动次数,以后肢直立次数(两前爪腾空或攀附箱壁)记录为垂直运动次数。室内暗光,安静,每次实验后均将粪便尿液清除干净。每只动物测定 1 次,每次测定 3 min。穿行数 < 10 次的将不纳入统计。

次要指标参考:包括精神状态、致病饮食、饮水量、治疗过程、毛色光泽、小便颜色、肛周是否黏附污秽、排泄物气味。

**2.3 标本采集** 在治疗的第 15 天给药治疗 3 h 后通过心脏采血 3 mL,  $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  离心 15 min 分离血清,  $-20 \text{ }^\circ\text{C}$  保存待测;采血后颈部脱臼处死大鼠,于冰台快速分取肝脏、肾脏等组织,液氮冷冻后置于  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  条件下保存。

**2.4 血清指标检测** 以全自动生化分析仪测定血清中 UA, 丙氨酸氨基转移酶(ALT), 天门冬氨酸氨基转移酶(AST), 甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL)的水平。

**2.5 蛋白质免疫印迹(Western blot)法测定大鼠肾脏 mURAT1 的蛋白表达水平** 参照文献[11-12], 取肾脏皮层组织 0.1 g, 提取肾皮层蛋白。在肾组织中加入裂解液 1 mL, 继之加入苯甲基碘酰氯(PMSF)溶液  $10 \text{ } \mu\text{L}$  匀浆, 匀浆液在  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  条件下  $1 \text{ } \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 20 min, 取上清液, 用考马斯亮蓝法测量蛋白浓度, 并统一稀释至  $3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。所提取的蛋白经 12% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-

PAGE)电泳分离后,在 300 mA 条件下将蛋白转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上(100 min)。在 5% 脱脂奶粉封闭 2 h 后,用一抗 mURAT1(1:2 000)和内参甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)(1:5 000)在  $4 \text{ }^\circ\text{C}$  条件下孵育过夜。PVDF 膜经 0.5% TBST 溶液洗 5 次,每次 5 min。继之 PVDF 膜再与辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(1:10 000)进行反应,室温摇床轻摇 3~4 h 后再用 0.5% 洗膜缓冲液(TBST)溶液洗膜 5 次,每 10 min。在膜上加入 TMB 显色液,显示的条带扫描后用 Image J 软件分析。

**2.6 苏木素-伊红(HE)染色** 肝组织经常规脱水、石蜡包埋、切片,HE 染色后,普通光镜下观察肝组织病理学变化。

**2.7 统计学分析** 采用 SPSS 18.0 软件进行数据统计,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间差异性比较用单因素方差分析,组间两两比较方差齐时采用 LSD 检验,方差不齐时采用 T3 法检验,显著性检验水平  $\alpha = 0.05$ , 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 对痰湿型 HUA 大鼠一般情况的影响

**3.1.1 对大鼠治疗后旷场实验的影响** 模型组大鼠的穿行数及直立数均少于正常组,差异明显( $P < 0.05$ ),说明造模后大鼠符合痰湿证懒动怠倦,反应迟钝的特点。非布司他组与模型组比较,其穿行数与直立数无显著改善,说明非布司他组不能明显改善痰湿证的相关症状。复方土茯苓颗粒中、高剂量组与模型组比较穿行数与直立数均明显增多( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 复方土茯苓颗粒对大鼠治疗后旷场实验的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )  
Table 1 Effects of compound Tufuling granules on open field test of after treatment in rats( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	穿行数	直立数
正常	-	$76.13 \pm 7.86$	$19.50 \pm 3.16$
模型	-	$45.38 \pm 6.55^{1)}$	$12.00 \pm 2.39^{1)}$
非布司他	$4 \times 10^{-3}$	$55.88 \pm 6.85$	$10.38 \pm 3.46$
复方土茯苓颗粒	1	$56.13 \pm 5.38$	$11.13 \pm 2.42$
	2	$69.25 \pm 4.40^{2)}$	$18.25 \pm 2.66^{2)}$
	4	$78.38 \pm 6.12^{2)}$	$20.38 \pm 3.96^{2)}$

注:与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ (表 2, 图 1 同)。

**3.1.2 对大鼠体征表现的影响** 模型组大鼠与正常组比较精神状态较萎靡,体毛较干枯、发黄、光泽度差,食欲减少,粪尿较稀、气味较大,符合痰湿证的一般表现。复方土茯苓中、高剂量组大鼠和模型组

比较精神状态、毛色、食欲、二便情况等均明显改善,余治疗组与模型组一般情况相仿。

**3.2 对痰湿型 HUA 大鼠血清 UA, 肝功能, 血脂水平的影响** 模型组大鼠血清 UA, ALT, AST, TG 和 LDL 水平明显高于正常组大鼠 ( $P < 0.05$ ), 表明造模方法有效, 实验大鼠经氧嗪酸钾腹腔注射和次黄

嘌呤 *ig* 后, 呈高尿酸血症状态。与模型组比较, 复方土茯苓颗粒高剂量组血清 UA, ALT, AST, TG 和 LDL 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 复方土茯苓颗粒中剂量组大鼠血清 UA, ALT 水平明显降低 ( $P < 0.05$ ), 非布司他组大鼠血清 UA 水平明显降低 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 复方土茯苓颗粒对 HUA 大鼠治疗后 UA, 肝功能, 血脂水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Table 2 Effects of compound Tufuling granules on UA, liver function and blood lipid level of after treatment in HUA rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	UA/ $mmol \cdot L^{-1}$	ALT/ $U \cdot L^{-1}$	AST/ $U \cdot L^{-1}$	TG/ $mmol \cdot L^{-1}$	LDL/ $mmol \cdot L^{-1}$
正常	-	52.50 $\pm$ 9.06	48.00 $\pm$ 8.94	89.88 $\pm$ 11.48	0.37 $\pm$ 0.07	0.42 $\pm$ 0.09
模型	-	604.25 $\pm$ 80.42 <sup>1)</sup>	120.38 $\pm$ 18.02 <sup>1)</sup>	121.63 $\pm$ 12.16 <sup>1)</sup>	0.65 $\pm$ 0.15 <sup>1)</sup>	0.78 $\pm$ 0.11 <sup>1)</sup>
非布司他	$4 \times 10^{-3}$	110.75 $\pm$ 23.55 <sup>2)</sup>	123.25 $\pm$ 20.93	120.88 $\pm$ 17.67	0.64 $\pm$ 0.11	0.77 $\pm$ 0.10
复方土茯苓颗粒	1	608.63 $\pm$ 48.78	123.13 $\pm$ 19.42	117.63 $\pm$ 15.86	0.69 $\pm$ 0.10	0.83 $\pm$ 0.13
	2	408.00 $\pm$ 34.16 <sup>2)</sup>	78.38 $\pm$ 12.61 <sup>2)</sup>	105.63 $\pm$ 7.69	0.55 $\pm$ 0.13	0.64 $\pm$ 0.11
	4	93.00 $\pm$ 15.16 <sup>2)</sup>	59.75 $\pm$ 7.83 <sup>2)</sup>	93.00 $\pm$ 8.11 <sup>2)</sup>	0.45 $\pm$ 0.09 <sup>2)</sup>	0.45 $\pm$ 0.08 <sup>2)</sup>

**3.3 对痰湿型 HUA 大鼠 mURAT1 蛋白表达水平的影响** 与正常组比较, 模型组肾脏 mURAT1 蛋白表达水平提高 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 复方土茯苓颗粒中、高剂量组显著抑制 mURAT1 的蛋白表达水平 ( $P < 0.05$ ), 而复方土茯苓颗粒低剂量组对肾脏 mURAT1 的蛋白表达无显著影响。见图 1。

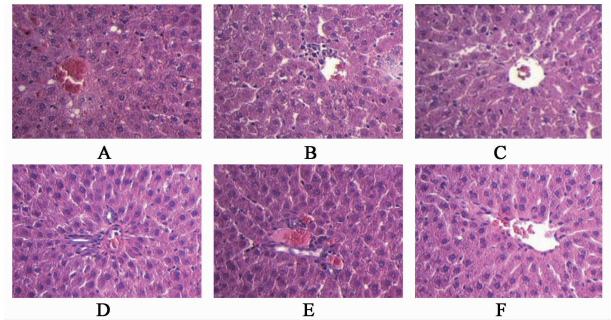
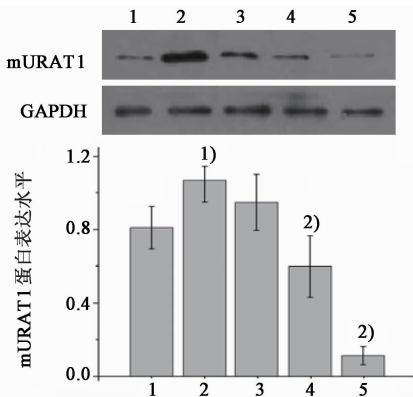


图 2 复方土茯苓颗粒对 HUA 大鼠肝脏组织病理学的影响 (HE,  $\times 200$ )

Fig. 2 Effects of compound Tufuling granules on liver tissue pathology in HUA rats (HE,  $\times 200$ )



1. 正常组; 2. 模型组; 3. 复方土茯苓颗粒  $1 g \cdot kg^{-1}$  组; 4. 复方土茯苓颗粒  $2 g \cdot kg^{-1}$  组; 5. 复方土茯苓颗粒  $4 g \cdot kg^{-1}$  组

图 1 复方土茯苓颗粒对 HUA 大鼠 mURAT1 蛋白表达水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

Fig. 1 Effects of compound Tufuling granules on expression level of mURAT1 protein in HUA rats ( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

**3.4 对痰湿型 HUA 大鼠肝脏组织病理学的影响** 正常组和药物组肝细胞排列整齐, 肝小叶规则, 细胞呈多边形, 中央有大而圆的核, 细胞质均匀, 肝细胞内无脂滴沉积; 模型组大鼠肝细胞胞质中未见大小不等的脂滴空泡, 小叶内及汇管区少量炎症细胞浸润, 有个别肝细胞发生坏死。见图 2。

#### 4 讨论

HUA 可引起痛风发作, 有研究表明有越高的尿酸水平 ( $> 100 mg \cdot L^{-1}$ ) 发展为痛风的可能性越大<sup>[13]</sup>, 并且实验证明血清尿酸水平升高与代谢综合征的特性密切相关<sup>[14]</sup>, 可预测心血管事件死亡率和发病率增加的风险<sup>[15-16]</sup>, 一项包括 177 570 例患者参与的大型队列研究确定升高的尿酸为终末期肾脏疾病的一个新的独立危险因素 (风险比, 2.14)<sup>[17]</sup>。目前关于 HUA 的危害及防治的重要性虽已达成专家共识<sup>[18]</sup>, 但仍得不到及时治疗。这部分是因为多数的 HUA 患者不太可能发展痛风, 并且还因为别嘌呤醇治疗的可能的副作用<sup>[19]</sup>, 目前新型降尿酸药物非布司他比较于传统药物, 其肝肾损害等副作用虽然较小, 但价钱昂贵, 未能大范围应用。HUA 的患病

率似乎在近几十年不断升高,当务之急是评估 HUA 的危害,并重新审视忽视治疗的后果,寻找较好的治疗策略<sup>[20-21]</sup>。

近年来,中医药在治疗代谢性疾病方面逐渐得到重视。近现代医家认为 UA 在无症状期可归为中医的“浊瘀痹”、“尿酸浊”等范畴,发展为痛风时方属“痹证”、“白虎历节”<sup>[22-23]</sup>。其发生与先天禀赋不足、脏腑功能失调、饮食习惯等有关,胖人多发,食肉饮酒会诱发加重,病机多为肝肾亏虚,脾胃失调,引起湿热痰瘀互阻,若肝失疏泄,肾司二便功能失调,不能化气利水,则导致湿热痰浊内蕴,形成 HUA,入关节则发为痛风,蚀脏腑则致心、脑、肾等脏器损害<sup>[24]</sup>。

师晓毅等<sup>[6]</sup>发现 HUA 最常见的体质类型为痰湿型,广州军区广州总医院孙维峰教授根据此型多发的特点,以利湿泄浊、化痰祛瘀为立法,独创复方土茯苓颗粒,其由原经验方“泄浊除痹方”精简提纯而来,含有土茯苓、萆薢、山慈菇、王不留行和牛膝 5 味中药。方中土茯苓为君药,泄浊解毒、健脾除湿、通利关节;萆薢为臣药,利湿浊、祛风湿;佐以山慈菇清热解毒、消痈散结,王不留行活血通络,牛膝活血通经、补肝肾。诸药合用,共奏利湿泄浊、化痰祛瘀之功。此前的研究初步表明,泄浊除痹方可改善 HUA 的部分中医临床症状,对与痰湿阻滞相关的症状改善作用显著<sup>[25]</sup>。

现代社会中,人们常常同时进食高脂、高嘌呤饮食,这就导致高脂血症与 HUA 常合并存在,并且痰湿体质较多。孙健龙等<sup>[9]</sup>用高脂饮食喂养大鼠结果出现典型的脾虚痰湿证候,且血清总胆固醇、甘油三酯明显增高。刘涛等<sup>[10]</sup>用高脂饮食喂养大鼠,结果大鼠体重明显增加,运动迟缓,并具有肥胖、脂肪肝,高脂血症及肝功能异常等特点,认为同样符合痰湿证的表现。痰湿体质实际上是代谢综合征一类疾病滋生的共同土壤,甚至具有基因易感性<sup>[26]</sup>,并非单一对应某一种,其中最常见于 HUA,高脂血症<sup>[9]</sup>。本课题采用高脂饲料喂养联合次黄嘌呤、氧嗪酸钾的方法构建痰湿体质 HUA 大鼠模型,从结果来看,造模是成功的。

在本实验造模过程中,为减轻大鼠肾功能损伤,采取了间隔给予造模剂的方法<sup>[27]</sup>。实验结果表明,经造模后,模型组大鼠血清中 UA, ALT, AST, TG, LDL 和 mURAT1 蛋白的水平均较正常组显著升高,宏观表现符合痰湿证表现,说明该痰湿型 HUA 模型造模成功。同时,复方土茯苓颗粒高剂量组大鼠血

清中的 UA, ALT, AST, TG, LDL 和 mURAT1 的水平均比模型组要显著偏低,并且痰湿证相关表现有明显改善,复方土茯苓颗粒中剂量组大鼠血清中仅 AST, TG, LDL 水平与模型组比差异不大,非布司他组仅血清 UA 水平与模型组比较显著降低。这些结果说明复方土茯苓颗粒能有效降低尿酸,并且呈一定的量效关系。与非布司他组比较,复方土茯苓颗粒高剂量组还可在肝功能、血脂、大鼠的一般状况方面改善痰湿型高尿酸血症,其中高剂量组与西药非布司他降尿酸效应类似。笔者的前期实验发现泄浊除痹汤可通过下调 URAT1 基因的表达,抑制尿酸盐重吸收过程而达到促进尿酸排泄作用<sup>[28]</sup>。本实验表明复方土茯苓颗粒不仅显著降低血清尿酸水平,而且还有护肝、降血脂的作用,并能显著抑制 HUA 大鼠 mURAT1 蛋白的过度表达,与之前的研究结果相同。mURAT1 是重要的尿酸转运体,在肾脏尿酸重吸收过程中起重要作用<sup>[29]</sup>。在病理结果中,笔者观察到模型组大鼠存在一定的肝损伤,这可能与造模剂有一定关系,但并没观察到脂肪肝等变化,考虑与造模时间不够长有关系。总之,本研究证实了复方土茯苓颗粒降低 HUA 痰湿证模型血清 UA 水平,与非布司他比较更能改善大鼠痰湿型体质、肝功能和血脂,具有一定的优越性,并提示可能抑制该模型动物肾脏近曲小管细胞对尿酸的重吸收作用,这说明 mURAT1 可作为复方土茯苓颗粒干预痰湿型 HUA 大鼠的作用靶标。笔者将会对复方土茯苓颗粒治疗 HUA 的临床和机制进行深入研究,为该药的进一步推广奠定基础。

#### [参考文献]

- [1] 张琳,闫雅更,董凤利,等. 代谢综合征各组分对无症状高尿酸血症发生痛风的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 42(6): 587-589.
- [2] 管秀多,曹蕾. 探讨高尿酸血症与临床常见疾病的关系[J]. 疾病监测与控制杂志, 2014, 12(8): 793-794.
- [3] Lopez-Olivo M A, Pratt G, Palla S L, et al. Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(3): 481-492.
- [4] 张冰清,张昀,曾学军. 尿酸转运蛋白是治疗高尿酸血症的新靶点[J]. 基础医学与临床, 2014, 34(11): 1582-1585.
- [5] 刘永贵,赵丽嘉,崔艳丽,等. 抗高尿酸血症药物研究进展[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(3): 345-349.
- [6] 师晓毅,孙维峰. 高尿酸血症的相关体质研究进展

- [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(35): 3988-3990.
- [7] 芦环玉, 黄鹂, 原嘉民, 等. 无症状高尿酸血症与中医体质关系的研究[J]. 时针国医国药, 2014, 25(2): 441-444.
- [8] 王天, 孙维峰. 复方土茯苓颗粒治疗高尿酸血症患者疗效分析[J]. 华南国防医学杂志, 2012, 26(2): 128-129.
- [9] 孙健龙, 吴雷, 许顺归, 等. 脾虚痰湿大鼠模型成模因素研究[J]. 长江大学学报, 2010, 7(3): 170-171.
- [10] 刘涛, 徐秋玲, 杨叔禹. 高脂饮食诱导痰湿证动物模型的建立与评价[J]. 长春中医药大学学报, 2009, 25(3): 333-335.
- [11] 吕耀中, 庆华, 王星, 等. 二妙丸水提取物对高尿酸血症小鼠尿酸失衡及其相关基因和蛋白水平的影响[J]. 中草药, 2010, 42(3): 418-423.
- [12] Hu Q H, Jiao R Q, Wang X, et al. Simiao pill ameliorate urate underexcretion and renal dysfunction in hyperuricemic mice [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(3): 685-692.
- [13] Duskin-Bitan H, Cohen E, Goldberg E, et al. The degree of asymptomatic hyperuricemia and the risk of gout. A retrospective analysis of a large cohort [J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(4): 549-553.
- [14] Cohen E, Krause I, Fraser A, et al. Hyperuricemia and metabolic syndrome: lessons from a large cohort from Israel [J]. Isr Med Assoc J, 2012, 14(11): 676-680.
- [15] Feig D I, Kang D H, Johnson R J. Uric acid and cardiovascular risk [J]. N Engl J Med, 2008, 359(17): 1811-1821.
- [16] Zoppini G, Targher G, Bonora E. The role of serum uric acid in cardiovascular disease in type 2 diabetic and non-diabetic subjects: a narrative review [J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(11): 881-886.
- [17] Hsu C Y, Iribarren C, McCulloch C E, et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up [J]. Arch Intern Med, 2009, 169(4): 342-350.
- [18] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-920.
- [19] Gutiérrez-Macías A, Lizarralde-Palacios E, Martínez-Odrizola P, et al. Fatal allopurinol hypersensitivity syndrome after treatment of asymptomatic hyperuricaemia [J]. BMJ, 2005, 331(7517): 623-624.
- [20] Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(5): 694-700.
- [21] Zhu Y, Pandya B J, Choi H K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008 [J]. Am J Med, 2012, 125(7): 679-687.
- [22] 田华, 顾冬梅. 朱良春教授治疗痛风性关节炎经验介绍 [J]. 新中医, 2010, 42(9): 132-133.
- [23] 全小林, 刘文科. 论膏浊病 [J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 816-817.
- [24] 睦蕴慧, 殷海波, 石白. 从中医“治未病”探讨高尿酸血症及痛风的防治 [J]. 北京中医药, 2013, 32(1): 44-46.
- [25] 张娴娴, 孙维峰, 徐伟, 等. 泄浊除痹方对高尿酸血症患者中医临床症状的影响 [J]. 中医杂志, 2011, 52(22): 1925-1926.
- [26] 李英帅, 王济, 李玲孺, 等. 痰湿体质的遗传特征与研究模式探析 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9): 2721-2723.
- [27] 陈瞳, 崔凌凌, 王希波, 等. 高尿酸血症大鼠模型的建立及其肾脏损伤观察 [J]. 山东医药, 2013, 53(43): 29-31.
- [28] 张娴娴, 孙维峰, 徐伟, 等. 泄浊除痹方对高尿酸血症小鼠尿酸及 URAT1 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 144-147.
- [29] Sun W F, Zhu M M, Li J, et al. Effects of Xie-Zhuo-Chu-Bi-Fang on miR-34a and URAT1 and their relationship in hyperuricemic mice [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 161: 163-169.

[责任编辑 周冰冰]