

上中下通用痛风汤治疗高尿酸血症的实验研究

李欣, 邹佳宏, 秦昊, 周丽雅*

(长春中医药大学基础医学院, 长春 130117)

[摘要] **目的:**探讨上中下通用痛风汤治疗高尿酸血症的作用。**方法:**采用腺嘌呤和乙胺丁醇联用, ig, 连续 21 d, 建立高尿酸血症大鼠模型, 上中下通用痛风汤高、中、低剂量组分别给予上中下通用痛风汤 5, 10, 20 g·kg⁻¹, ig, 连续给药 21 d 后检测血清尿酸(UA)、黄嘌呤氧化酶(XOD)、腺苷脱氨酶(ADA)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cre)水平。**结果:**与模型组大鼠血清 UA (310.12 ± 22.23) μmol·L⁻¹比较, 上中下通用痛风汤高、中、低剂量组, 分别为(188.99 ± 20.82), (202.56 ± 19.77), (226.53 ± 29.83) μmol·L⁻¹水平显著降低($P < 0.05$), 且其降低 UA 效果高于别嘌呤醇组($P < 0.05$); 上中下通用痛风汤中剂量组 XOD 含量为(40.15 ± 0.74) U·L⁻¹, 明显低于模型组(49.19 ± 1.61) U·L⁻¹($P < 0.05$); 上中下通用痛风汤高、中剂量组 ADA 含量为(24.02 ± 0.32), (28.61 ± 1.78) U·L⁻¹, 明显低于模型组(34.36 ± 3.73) U·L⁻¹($P < 0.05$); 上中下通用痛风汤高、中、低剂量组血清 BUN 及 Cre 水平, 显著低于模型组($P < 0.05$)。**结论:**上中下通用痛风汤具有显著的抗高尿酸血症的作用, 可显著降低血尿酸水平和降低尿酸生成, 并对肾脏亦有保护作用。

[关键词] 上中下通用痛风汤; 高尿酸血症; 尿酸; 肾脏

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0284-04

[doi] 10.11653/syfy2013140284

Experimental Study on Upper Middle Lower Generic Gout Decoction in Hyperuricemia

LI Xin, ZOU Jia-hong, QIN Hao, ZHOU Li-ya*

(Changchun University of Chinese Medicine, College of Basic Medical Sciences, Changchun 130117, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effect of Upper middle lower generic gout decoction in the treatment of hyperuricemia. **Method:** Hyperuricemia rat model was established by administration of adenine and ethambutol, ig, for 21 days. High, middle, low dose groups were given upper middle lower generic gout decoction 5, 10, 20 g·kg⁻¹ continuously for 21 days, ig respectively. The concentration of uric acid (UA), xanthine oxidase (XOD), adenosine deaminase (ADA), blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cre) were detected in serum. **Result:** The content of UA of high, middle, low dose groups were (188.99 ± 20.82), (202.56 ± 19.77), (226.53 ± 29.83) μmol·L⁻¹ respectively, which was significantly lower than those of the model group (310.12 ± 22.23) μmol·L⁻¹, ($P < 0.05$), also distinctly lower than that of allopurinol group ($P < 0.05$). The XOD content of middle group was (40.15 ± 0.74) U·L⁻¹, which was significantly lower than that in the model group (49.19 ± 1.61) U·L⁻¹, ($P < 0.05$). ADA content of high and middle dose groups (24.02 ± 0.32), (28.61 ± 1.78) U·L⁻¹, respectively were obviously lower than those in the model group (34.36 ± 3.73) U·L⁻¹, ($P < 0.05$). Both BUN and Cre content of all the three dosage groups were significantly lower than those in the model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Upper middle lower generic gout decoction show better anti-hyperuricemia effect, and also significantly reduce the BUN level and downregulate the production of UA, meanwhile, it exerts

[收稿日期] 20130307(102)

[基金项目] 吉林省自然科学基金(201215152); 吉林省教育厅项目(吉教科合字[2012]第75号)

[第一作者] 李欣, 博士, 讲师, 从事中药药理研究, Tel: 0431-86172304, E-mail: xinxin211@sina.com

[通讯作者] *周丽雅, 硕士, 教授, 从事中医药防治代谢类疾病研究, Tel: 0431-86172303, E-mail: 1084261366@qq.com

protective effects on the kidney.

[Key words] Upper Middle Lower Generic Gout Decoction; hyperuricemia; uric acid; Kidney

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是嘌呤代谢异常引起的,致尿酸生成增多及(或)尿酸排泄减少所致的一种代谢性疾病。随着人们生活水平的不断提高、饮食结构和生活习惯的改变、摄入的富含蛋白质和嘌呤食物增多,高尿酸血症的发病率呈逐年上升趋势,发病年龄呈现低龄化^[1]。尿酸是核酸基嘌呤分解代谢的最终产物,在体内代谢受次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶、黄嘌呤转化酶和磷酸核糖焦磷酸酰胺转换酶等的调节而代谢成尿酸。别嘌呤是黄嘌呤氧化酶的抑制剂,是目前国内外治疗高尿酸血的主要药物^[2],该药物在体内的代谢时间长,易造成蓄积,出现过敏反应^[3]。上中下通用痛风汤来源于《丹溪心法》,是金元四大家之一朱震亨所创制。具有疏风宣湿、化痰祛瘀、通络消肿止痛之功。临床研究发现上中下通用痛风汤具有治疗痛风和痛风性肾病的作用^[4-5],由于痛风的发生与高尿酸血症密切相关,上中下通用痛风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。因而本研究观察上中下通用痛风汤对高尿酸血症大鼠尿酸及其产生的影响,同时,探讨其对高尿酸血症大鼠肾脏功能的影响,从而进一步分析其治疗高尿酸血症、痛风和痛风性肾病的机制。

1 材料

1.1 动物 Wistar大鼠60只,体重180~220g,雄性,购自吉林大学白求恩医学院动物实验中心,清洁级,许可证号SYXK(吉)2007-0011。

1.2 药物 上中下通用痛风汤组方:苍术10g,黄柏10g,制南星10g,木防己10g,威灵仙10g,羌活10g,桂枝10g,红花10g,白芷10g,桃仁10g,川芎10g,神曲10g,龙胆草6g。各药物加水浸泡30min,先加药量8倍的水,沸腾后煎40min,过滤取汁,再加6倍的水,沸腾后煎20min,合并2次滤液浓缩至含生药 $1\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷藏备用。

1.3 试剂 尿酸(UA)(批号20120601)、黄嘌呤氧化酶(XOD)(批号20120606)、腺苷脱氨酶(ADA)(批号201206018)、尿素氮(BUN)(批号20120601)和肌酐(Cre)(批号20120608)试剂盒,购自南京建成生物工程研究所;别嘌呤醇片(上海信谊万象药业股份有限公司,批号111101);腺嘌呤购自amresco,乙胺丁醇片购自北京双鹤药业股份有限

公司。

1.4 仪器 AEL200电子天平(日本岛津),紫外分光光度计(上海普析)。

2 方法

2.1 动物分组、给药及造模 雄性Wistar大鼠,体重(180~220)g,60只,随机分为6组:对照组、模型组、别嘌呤醇组 $20\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、上中下通用痛风汤高、中、低剂量组 $20,10,5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$,对照组及模型组分别给予等容积蒸馏水。每日上午ig药物或者对照溶液,下午造模^[6]:腺嘌呤和盐酸乙胺丁醇(腺嘌呤 $100\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、盐酸乙胺丁醇 $250\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)溶于10mL蒸馏水中,按体重 $10\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)ig,1次/d,连续21d。第21天,大鼠戊巴比妥麻醉后腹主动脉取血,分离血清备用。

2.2 血清UA、XOD、ADA、BUN和Cre水平的测定 末次药后1h从大鼠腹主动脉采血,在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱放置2h后, $3\text{000r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心5min,按试剂盒说明测定血清UA、XOD、ADA、BUN和Cre含量。

2.3 统计学处理 数据分析采用SPSS 13.0统计分析软件,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

3 结果

3.1 上中下通用痛风汤对高尿酸血症大鼠UA、XOD、ADA水平的影响 与对照组比较,模型组UA水平显著升高($P<0.01$),提示造模成功。与模型组比较,上中下通用痛风汤组高、中、低剂量UA水平明显降低($P<0.05$),且其降低UA的作用优于别嘌呤醇组($P<0.05$);上中下通用痛风汤中剂量组与模型组比较可明显降低XOD表达水平($P<0.05$),上中下通用痛风汤高、中剂量组均可降低ADA表达水平($P<0.05$),见表1。以上结果提示上中下痛风汤可降低尿酸水平,可能与降低XOD、ADA酶活性有关。

3.2 上中下通用痛风汤对高尿酸血症大鼠BUN、Cre水平的影响 与对照组比较,模型组BUN、Cre水平明显升高($P<0.01$)。与模型组比较,上中下通用痛风汤高、中、低剂量组BUN、Cre水平明显下降($P<0.05$);上中下通用痛风汤高剂量组比别嘌呤醇组BUN下降明显($P<0.05$),上中下通用痛风汤高、中、低剂量组Cre下降比别嘌呤醇组明显($P<0.05$),见表2。结果提示上

表 1 上中下通用痛风汤对高尿酸血症大鼠 UA、XOD、ADA 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | UA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$ | XOD/ $U \cdot L^{-1}$ | ADA/ $U \cdot L^{-1}$ |
|----------|-----------------------|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 对照 | - | 169.73 \pm 26.88 | 27.75 \pm 0.93 | 23.86 \pm 1.92 |
| 模型 | - | 310.12 \pm 22.23 ¹⁾ | 49.19 \pm 1.61 ¹⁾ | 34.36 \pm 3.73 ¹⁾ |
| 别嘌呤醇 | 2×10^{-2} | 243.49 \pm 30.13 ²⁾ | 44.78 \pm 1.18 ²⁾ | 26.92 \pm 1.01 ²⁾ |
| 上中下通用痛风汤 | 20 | 188.99 \pm 20.82 ^{2,3)} | 45.52 \pm 0.6 | 24.02 \pm 0.32 ²⁾ |
| | 10 | 202.56 \pm 19.77 ^{2,3)} | 40.15 \pm 0.74 ²⁾ | 28.61 \pm 1.78 ²⁾ |
| | 5 | 226.53 \pm 29.83 ^{2,3)} | 46.98 \pm 0.66 | 32.57 \pm 1.63 |

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与别嘌呤醇组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 上中下通用痛风汤对高尿酸血症大鼠 BUN、Cre 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/ $g \cdot kg^{-1}$ | BUN/ $mmol \cdot L^{-1}$ | Cre/ $\mu mol \cdot L^{-1}$ |
|----------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 对照 | - | 267.51 \pm 19.72 | 81.6 \pm 12.28 |
| 模型 | - | 309.73 \pm 14.08 ¹⁾ | 207.63 \pm 17.34 ¹⁾ |
| 别嘌呤醇 | 2×10^{-2} | 297.37 \pm 11.8 | 165.74 \pm 13.59 ²⁾ |
| 上中下通用痛风汤 | 20 | 247.39 \pm 16.23 ^{2,3)} | 105.6 \pm 11.47 ^{2,3)} |
| | 10 | 278.95 \pm 18.07 ²⁾ | 131.12 \pm 14.94 ^{2,3)} |
| | 5 | 287.71 \pm 11.52 ²⁾ | 130.52 \pm 19.7 ^{2,3)} |

中下通用痛风汤可降低 BUN、Cre 水平,效果高于别嘌呤醇组。

4 讨论

高尿酸升高与痛风、肾脏疾病、动脉粥样硬化及冠心病、原发性高血压等呈正相关,严重威胁人类的健康。现代医学治疗高尿酸血症主要通过抑制尿酸生成和促进尿酸排泄,如别嘌呤醇、丙磺舒、痛风利仙等,但此类药物均有一定副作用。临床研究发现,中医中药治疗高尿酸血症有较好效果。

“高尿酸血症”一词在中医文献中并没有明确记载,有学者认为其属“湿毒”范畴^[7-8],从其临床来看,归属中医学“痛风”、“热痹”、“历节”等疾病。祖国医学在高尿酸血症的防治方面积累了一定经验,其疗效也显现出诸多优势^[9-10]。中医认为本病具有虚实两端特点,实者多为湿热瘀浊内蕴,虚者多为脾肾两亏或肝肾不足,因而临床多见虚实夹杂。先天肾气不足,气化、排泄水液的功能减弱,后天又过食肥甘厚味伤及脾胃致水湿运化失常,或年老肝肾气血生化不足,内湿稽留,湿浊内蕴是高尿酸血症产生的病理基础^[11]。本实验选用上中下通用痛风汤出自金元四大家之一朱震亨《丹溪心法》一书,以苍术、黄柏、龙胆草清热燥湿;羌活、桂枝、威灵仙、白芷祛风宣湿;木防己、制南星除湿化痰,行水消肿;桃

仁、红花、川芎活血化瘀,通络止痛;神曲消食导滞,具有疏风宣湿、化痰祛瘀、通络消肿止痛之功^[12],该方可改善高尿酸血症的痰湿瘀互结的病机。

尿酸是嘌呤代谢的产物,XOD 和 ADA 为嘌呤代谢生成尿酸的关键酶,是调控尿酸生成的关键环节。嘌呤核苷酸经过代谢生成嘌呤核苷(包括腺苷和鸟苷),其中腺苷继续在 ADA 催化下生成次黄嘌呤核苷。次黄嘌呤核苷和鸟苷在嘌呤核苷磷酸酶的催化下,分别转化成次黄嘌呤和鸟嘌呤。黄嘌呤经过 XOD 的氧化,转化为尿酸。ADA、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,可致血尿酸水平升高^[13-14]。由于 XOD、ADA 含量变化与人体尿酸水平密切相关,因此本文通过观察各给药组 XOD、ADA 含量的变化探讨上中下通用痛风汤治疗高尿酸血症的机理。实验结果显示,模型组 ADA、XOD 含量与对照组比较显著升高,表明大鼠高尿酸血症模型尿酸生成增多与体内 ADA、XOD 含量升高有关。上中下通用痛风汤组 UA 水平明显降低,且优于别嘌呤醇组;上中下通用痛风汤中剂量组与模型组比较可明显降低 XOD 表达水平,高、中剂量组均可降低 ADA 表达水平,提示上中下痛风汤降低尿酸水平,可能与降低 XOD、ADA 酶含量有关。

高尿酸血症可影响肾功能并造成肾损害。Padang 等^[15]对苏拉威西岛郊区 190 名慢性痛风患者研究发现,慢性痛风患者肾损害的发病率高达 86.13%,明显高于对照人群 7.14%,提示高尿酸血症与肾损害的发生率密切相关,是肾损害的又一危险因素。Cre 和 BUN 在一定程度上可反映肾小球滤过功能的损害程度。本实验观察上中下通用痛风汤对 BUN 和 Cre 的影响,结果提示上中下通用痛风汤高、中、低剂量组 BUN、Cre 水平明显下降,效果优于别嘌呤醇组。

综上,上中下通用痛风汤可通过下调 XOD、

ADA 降低血 UA,血 UA 的降低有助于减少肾脏的损伤;上中下通用痛风汤可降低 BUN、Cre 水平,降低高尿酸血症对肾功能的损伤,为高尿酸血症的治疗提供新的方案。但该方为复方制剂,作用机制复杂,发挥作用的具体有效成分的分析等问题尚未解决,还有待进一步发掘。

[参考文献]

[1] Choi H K, Curhan G. Gout; epidemiology and lifestyle choices[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2005, 17(3):341.

[2] Thomas B. Current management of gout in patients unresponsive or allergic to allopurinol[J]. *Joint Bone Spine*, 2004, 71:481.

[3] 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.

[4] 李莲花,于卓. 上中下痛风要方联合西药治疗痛风性肾病对照临床观察[J]. *实用中医内科杂志*, 2012, 26(4):45.

[5] 杨保林,丁岗. 芪桂痛风舒颗粒治疗痛风性关节炎 16 例疗效观察[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(2):276.

[6] 熊湘明,曲竹秋. 大鼠高尿酸血症模型的建立[J]. *天津中医学院学报*, 2001, 20(4):28.

[7] 薄敏敏,曹克光. 高尿酸血症及其肾损伤从络论治

[J]. *新中医*, 2008, 40(5):1.

[8] 邱晓堂. 张永杰治疗痛风性关节炎经验[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(4):301.

[9] 王天,孙维峰. 复方土茯苓颗粒对高尿酸血症肾病模型小鼠肾功能及 IL-1 β , IL-6 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(16):191.

[10] 李新强,王丽英. 中医药治疗高尿酸血症的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(3):226.

[11] 陆艳萍,舒荣,崔刘福. 补肾健脾利湿法治疗高尿酸血症临床观察[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2005, 11(7):557.

[12] 高玉中. 丹溪上中下通用痛风方治疗风湿类疾病举隅[J]. *江苏中医药*, 2010, 42(5):49.

[13] 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.

[14] 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.

[15] Padang C, Muirden K D, Schumacher H R, et al. Characteristics of chronic gout in Northern Sulawesi[J]. *J Rheumatol*, 2006, 33(9):1813.

[责任编辑 蔡仲德]

《天津中医药》2014 年征订启事

《天津中医药》(原名《天津中医》)创刊于 1984 年,是由天津市卫生局主管、天津中医药大学、天津中医药学会和天津中西医结合学会主办的综合性中医药学术期刊。本刊继承与发展并重,中医与中药兼顾,理论与实践并举,坚持中医特色,内容丰富,实用性强,是中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊、美国《化学文摘》(CA)俄罗斯《文摘杂志》(AJ)和波兰哥白尼索引(IC)源期刊、天津市一级期刊。2011 年被评为天津市优秀期刊、获得全国高校优秀科技期刊二等奖、第 3 届全国中医药优秀期刊奖。本刊设有专家论坛、名医精粹、博士之窗、临床论著、针灸与推拿、理论探讨、实验研究、中药研究、国际交流、留学生园地、科研动态、综述等专栏,以满足广大读者日益增长的需要。

本刊国内外公开发行,ISSN:1672-1519,CN:12-1349/R。国内邮发代号为 6-83,国外发行代号:1040-BM,2014 年每期定价 6.00 元,全年 6 期定价为 36 元。合订本 60 元。本刊编辑部也办理邮购。邮购地址:天津市南开区鞍山道 312 号《天津中医药》编辑部收,邮编:300193,电话:(022)59596310,传真:(022)59596595,E-mail:xuebaobj@tjutc.edu.cn;xuebaobj@126.com