

痛风舒宁片治疗高尿酸血症的实验研究

彭宣灏¹, 孙江桥^{2*}

(1. 湖北洪湖市中医院, 湖北 洪湖 433200; 2. 湖北中医药大学, 武汉 430065)

[摘要] **目的:**探讨痛风舒宁片治疗高尿酸血症的药理作用。**方法:**痛风舒宁片低、中、高剂量(1.1, 2.2, 4.4 g·kg⁻¹)和别嘌醇片(40 mg·kg⁻¹)ig连续7 d后,建立尿酸致小鼠高尿酸血症模型,观测对血清尿酸的作用;痛风舒宁片低、中、高剂量(0.75, 1.50, 3.00 g·kg⁻¹)和别嘌醇片(20 mg·kg⁻¹)ig连续7 d,同时建立腺嘌呤+乙胺丁醇致大白鼠高尿酸血症模型,观察对血清尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cre)的作用,测定肾脏指数并进行肾脏病理组织学检查。**结果:**痛风舒宁片中、高剂量组小鼠血清UA分别为[(124.00 ± 57.33), (56.27 ± 42.24) μmol·L⁻¹],明显低于模型组[(310.50 ± 74.88) μmol·L⁻¹](*P* < 0.05, *P* < 0.01)。痛风舒宁片高剂量组大鼠血清UA为(86.10 ± 32.09) μmol·L⁻¹,明显低于模型组(137.70 ± 43.21) μmol·L⁻¹(*P* < 0.05);痛风舒宁片中、高剂量组Cre水平为[(45.80 ± 8.46), (48.50 ± 6.80) μmol·L⁻¹],明显低于模型组(59.60 ± 13.53) μmol·L⁻¹(*P* < 0.05, *P* < 0.05);痛风舒宁片低、中、高剂量能改善肾实质病变程度(*P* < 0.05, *P* < 0.01, *P* < 0.01)以及降低肾脏指数(*P* < 0.05, *P* < 0.05, *P* < 0.05)。**结论:**痛风舒宁片有显著的抗高尿酸血症的作用。

[关键词] 痛风舒宁片; 尿酸; 高尿酸血症

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0277-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121012.0934.025.html>

[网络出版时间] 2012-10-12 9:34

Experimental Study of Tongfeng Shuning Tablet for Treatment of Hyperuricemia

PENG Xuan-hao¹, SUN Jiang-qiao^{2*}

(1. Honghu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Honghu 433200, China;
2. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Tongfeng Shuning tablet (TST) on hyperuricemia in mice. **Method:** TST (1.1, 2.2, 4.4 g·kg⁻¹) and allopurinol tablet (40 mg·kg⁻¹) were given ig. for 7 d in mice. Hyperuricemia model in mice was established by uric acid (UA), and UA in serum was determined. TST (0.75, 1.50, 3.00 g·kg⁻¹) and allopurinol tablet (20 mg·kg⁻¹) were given ig. for 7 d in rats, meanwhile, hyperuricemia in rats was established by adenine and ethambutol. UA, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cre) in serum were determined, kidney weight index and histopathological changes were also observed. **Result:** Compared with the mice model UA [(310.50 ± 74.88) μmol·L⁻¹], UA levels in middle and high doses of TST were [(124.00 ± 57.33), (56.27 ± 42.24) μmol·L⁻¹] (*P* < 0.05, *P* < 0.01). The UA level in high dose of TST was 86.10 ± 32.09 μmol·L⁻¹ lower than that (137.70 ± 43.21 μmol·L⁻¹) of the rat model (*P* < 0.05). The level of Cre in middle and high dose of TST were [(45.80 ± 8.46), (48.50 ± 6.80) μmol·L⁻¹], lower than that [(59.60 ± 13.53) μmol·L⁻¹] in the rat model (*P* < 0.05, *P* < 0.05). All doses of TST could decrease the kidney weight index (*P* < 0.05, *P* < 0.05, *P* < 0.05) and relieve kidney histopathological damage (*P* < 0.05, *P* < 0.01, *P* < 0.01). **Conclusion:** TST had significant effect on hyperuricemia.

[Key words] Tongfeng Shuning tablet; uric acid; hyperuricemia

[收稿日期] 20120328(271)

[第一作者] 彭宣灏, 硕士, 副主任药师, 从事中药新药研发, Tel:13872227866, E-mail:461850681@qq.com

[通讯作者] * 孙江桥, 硕士, 副教授, 从事中药药理学研究, Tel:15307166266, E-mail:issjq@yahoo.com.cn

痛风是长期嘌呤代谢障碍、血尿酸增高引起组织损伤的一种临床综合征。痛风舒宁片是我院研制的治疗痛风性关节炎的中药制剂,本文对该制剂降低尿酸和对肾脏的保护作用进行了药效学研究。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠,SPF 级,雄性,体重 18 ~ 20 g;Wistar 大鼠,SPF 级,雄性,体重 180 ~ 200 g;湖北省实验动物研究中心提供,实验动物许可证号 SCXK(鄂)2008-0005。动物在本实验中心适应性喂养 3 d 后进行实验。

1.2 药物与试剂 痛风舒宁片,由黄柏、土茯苓、苍术、薏苡仁、秦艽、片姜黄、羌活、独活、泽泻、木通、萆薢、山慈菇和牡丹皮组成(含生药 0.7 g/粒,批号 20100602,湖北洪湖市中医院研制),实验时用蒸馏水配成所需浓度;尿酸, Sigma 公司;腺嘌呤, Solarbio 公司;盐酸乙胺丁醇片,武汉中联集团四药药业有限公司,批号 20090901;别嘌醇片,广东彼迪药业有限公司,批号 20100103。尿酸(UA)测定试剂盒(批号 10-0612P),尿素氮(BUN)测定试剂盒(批号 10-0506 P)、肌酐(Cre)测定试剂盒(批号 10-0323P), (北京九强生物技术股份有限公司)。

1.3 仪器 TBA-120 型全自动生化仪(日本东芝)。

2 方法

2.1 尿酸致小白鼠高尿酸血症^[1-3] 72 只小鼠随机分为 6 组:正常对照组,模型组,痛风舒宁片低、中、高剂量组(含生药 1.1, 2.2, 4.4 g·kg⁻¹)和别嘌醇片组(40 mg·kg⁻¹), ig, 给药容积均为 20 mL·kg⁻¹,正常对照组、模型组给等容积蒸馏水,1 次/d,连续 7 d。末次给药 60 min 后,各组动物 ip 尿酸 250 mg·kg⁻¹,正常对照组 ip 等容积生理盐水,60 min 后,小鼠麻醉摘眼球取血,由湖北省中医院检验科检验血清 UA 水平。

2.2 腺嘌呤、盐酸乙胺丁醇致大鼠高尿酸血症^[4-6]

60 只大鼠随机分为 6 组:正常对照组,模型组,痛风舒宁片低、中、高剂量组(含生药 0.75, 1.50, 3.00 g·kg⁻¹)和别嘌醇片组(20 mg·kg⁻¹),每日上午 ig, 给药容积 10 mL·kg⁻¹。正常对照组、模型组(等容积蒸馏水);下午造模:腺嘌呤和盐酸乙胺丁醇(腺嘌呤 100 mg·kg⁻¹、盐酸乙胺丁醇 250 mg·kg⁻¹溶于 10 mL 蒸馏水中,按体重 10 mL·kg⁻¹) ig。1 次/d, 给药和造模连续 7 d。第 8 天,大鼠麻醉摘眼球取血,由湖北省中医院检验科检验血清 BUN, Cre, UA。取左肾测定肾重指数(mg·g⁻¹),右肾用 10% 甲醛固定,常规制片,HE 染色,观察组织形态学变化。肾病变程度分为 III 级:0 级:肾小管管腔完整,肾间质正

常,皮、髓质发育完好,肾小球形态正常;I 级:肾小管管腔有局灶性扩张,管腔有沉积物,间质有炎细胞浸润及增生,病变范围 < 15%;II 级:肾小管管腔有小片状扩张,管腔有红染沉积物,间质有炎细胞浸润及增生;病变范围 > 15%, ≤ 50%;III 级:肾小管管腔呈片状扩张,管腔有沉积物,间质有炎细胞浸润及增生;病变范围 > 50%。

2.3 统计学方法 实验数据采用 SPSS 13.0 统计软件。多组计量资料组间比较采用方差分析,等级资料采用 Ridit 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对尿酸致高尿酸血症小鼠血清尿酸水平的影响 与模型组比较,痛风舒宁片中、高剂量组和别嘌醇组对血清尿酸水平均有显著的抑制作用($P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 痛风舒宁片对尿酸致小鼠高尿酸血症血清 UA 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	n	血清 UA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
正常对照	-	11	196.91 ± 39.55 ²⁾
模型	-	12	310.50 ± 74.88
痛风舒宁	1.1	12	262.25 ± 70.45
	2.2	12	124.00 ± 57.33 ¹⁾
	4.4	11	56.27 ± 42.24 ²⁾
别嘌醇	0.04	10	17.11 ± 30.41 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

3.2 对嘌呤 + 乙胺丁醇致大鼠高尿酸血症的影响

3.2.1 对高尿酸血症模型大鼠血清 UA 及肾功能的影响 与模型组比较,痛风舒宁片各剂量对 BUN 水平无明显作用,中、高剂量 Cre 显著下降($P < 0.05$)。高剂量组和别嘌醇组 UA 显著下降($P < 0.05$)。见表 2。

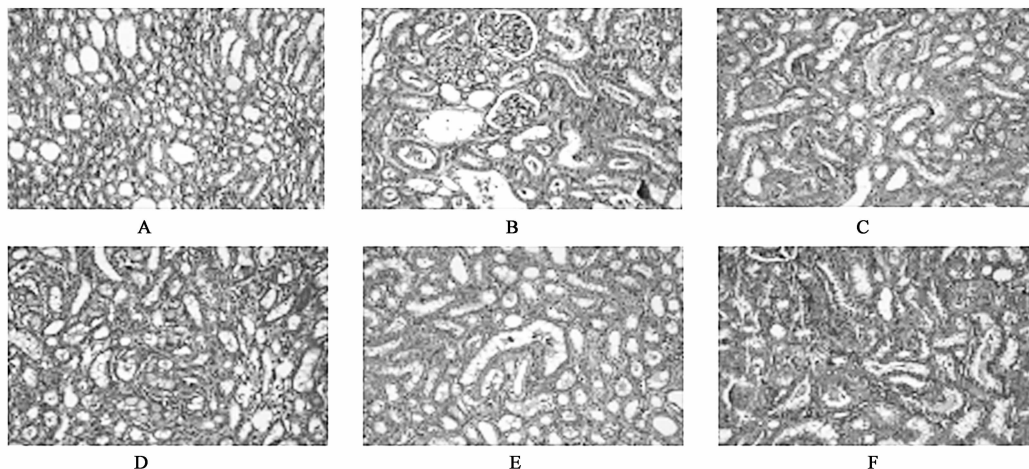
3.2.2 对高尿酸血症模型大鼠肾指数的影响 与模型组比较,痛风舒宁片低、中、高剂量组和别嘌醇组对肾脏指数有显著抑制作用($P < 0.05$)。见表 2。

3.2.3 对高尿酸血症模型大鼠肾脏病变的影响

正常对照组:肾小管管腔完整,肾间质正常,皮、髓质发育完好,肾小球形态正常。模型组:皮质和髓质肾小管呈大片状扩张,管壁变薄,部分肾小管腔内有血细胞沉积,间质有大量淋巴细胞、单核细胞浸润,小灶性纤维化较多。痛风舒宁片低、中、高剂量组:肾小管管腔完整,皮质肾小管呈小片状扩张,髓质肾小管呈局灶状扩张,部分肾小管腔内有血细胞沉积,间质有少量淋巴细胞、单核细胞浸润,个别区域有小灶性纤维化。别嘌醇组:皮质肾小管呈片状扩张,髓质肾小管呈小片状扩张,间质有少量淋巴细胞、单核细胞浸润。各组大鼠肾病变见表 3,图 1。

表2 痛风舒宁片对嘌呤、乙胺丁醇致大鼠高尿酸血症 BUN, Cre, UA, 肾指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	BUN/ $mmol \cdot L^{-1}$	Cre/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	UA/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	肾指数/ $mg \cdot g^{-1}$
正常对照	-	6.52 ± 0.72 ²⁾	39.00 ± 10.42 ²⁾	85.00 ± 28.17 ²⁾	3.43 ± 0.19 ²⁾
模型	-	9.48 ± 3.24	59.60 ± 13.53	137.70 ± 43.21	6.16 ± 0.78
痛风舒宁	0.75	9.26 ± 2.02	51.10 ± 11.66	134.20 ± 55.04	5.03 ± 0.75 ¹⁾
	1.50	9.85 ± 1.45	45.80 ± 8.46 ¹⁾	112.00 ± 39.13	5.34 ± 0.42 ¹⁾
	3.00	9.31 ± 2.15	48.50 ± 6.80 ¹⁾	86.10 ± 32.09 ¹⁾	5.44 ± 0.55 ¹⁾
别嘌醇	0.02	10.78 ± 4.36	53.90 ± 30.52	65.70 ± 21.53 ¹⁾	5.00 ± 0.13 ¹⁾



A. 正常对照组; B. 模型组; C. 痛风舒宁 0.75 $g \cdot kg^{-1}$ 组; D. 痛风舒宁 1.50 $g \cdot kg^{-1}$ 组; E. 痛风舒宁 3.00 $g \cdot kg^{-1}$ 组; F. 别嘌醇 0.02 $g \cdot kg^{-1}$ 组

图1 痛风舒宁片对高尿酸血症大鼠肾组织病变的影响 (HE, ×200)

表3 各组大鼠肾病变程度 (n = 10) 只

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	各组大鼠肾病变程度分级			
		0	I	II	III
正常对照	-	10	0	0	0
模型	-	0	0	0	10
痛风舒宁	0.75	0	3	3	4 ¹⁾
	1.50	0	7	3	0 ²⁾
	3.00	0	3	7	0 ²⁾
别嘌醇	0.02	0	4	3	3 ²⁾

4 讨论

高尿酸血症属代谢性疾病,近年来发病率逐年增高,并难以根治,反复发作常并发痛风、痛风性肾病和肾功能衰竭等疾病,严重威胁人类的健康。尿酸是核酸基嘌呤分解代谢的最终产物,有内源性、外源性之分。内源性嘌呤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。外源性是食物中的嘌呤在体内代谢成尿酸。尿酸主要由肾脏以尿液排出。若体内产生尿酸过多或由肾(尿液)

排出少,则引起血尿酸升高而成高尿酸血症^[7]。建立高尿酸血症动物模型是研究治疗该病药物的常用方法。直接注射尿酸可复制高尿酸血症的动物模型。本实验采用直接给小鼠腹腔注射尿酸建立高尿酸血症模型,并观察到痛风舒宁片可显著地降低高尿酸血症小鼠血清尿酸水平,并具有一定的量效关系,表明痛风舒宁片有明显的抗尿酸血症的作用。腺嘌呤是一种含氮杂环嘌呤类化合物,给大量腺嘌呤后,磷酸核糖焦磷酸和/或谷酰胺增加,体内谷酰胺磷酸核糖焦磷酸转移酶、黄嘌呤氧化酶活性增加,尿酸合成加速,增加血中尿酸含量。乙胺丁醇可抑制尿酸排泄,增加尿酸在体内的蓄积,从而增加体内血清尿酸水平。尿酸在血中呈过饱和状态而形成结晶,沉积于肾间质及髓质,刺激局部,引起肾小管-间质化学反应,间质可见炎性细胞浸润及纤维化^[8]。本实验采用腺嘌呤 + 乙胺丁醇灌胃,诱发大鼠高尿酸血症模型,结果显示痛风舒宁片在降低大鼠血清 UA, Cre 水平的同时,还能降低模型大鼠肾脏指数,改善高尿酸血症引起的大鼠肾脏组织的病变,对肾

速溶芦笋粉改善小鼠睡眠的研究

黄云祥*, 彭友舜, 王曼, 郑旭静

(河北省芦笋工程技术研究中心, 河北 秦皇岛 066600)

[摘要] 目的: 观察速溶芦笋粉对小鼠睡眠的改善作用。方法: 18~22 g 健康雄性昆明种小鼠, 随机分为 5 组, 每组 10 只, 皂苷含量为 15% 速溶芦笋粉低、中、高剂量组 (85, 170, 510 mg·kg⁻¹)、空白对照组、阳性对照组 (酸枣仁皂苷 360 mg·kg⁻¹), 连续 ig 30 d 后, 进行戊巴比妥钠阈下剂量催眠试验、戊巴比妥钠睡眠潜伏期试验、延长戊巴比妥钠睡眠时间试验, 观察对小鼠睡眠的影响。结果: 速溶芦笋粉具有协同戊巴比妥钠阈下剂量催眠作用、可显著缩短戊巴比妥钠睡眠潜伏期、显著延长戊巴比妥钠睡眠时间。结论: 速溶芦笋粉具有改善睡眠的作用。

[关键词] 速溶芦笋粉; 睡眠; 芦笋皂苷

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0280-03

Effect of Asparagus Instant Powder on Sleep Improvement in Mice

HUANG Yun-xiang*, PENG You-shun, WANG Man, ZHENG Xu-jing
(Hebei Asparagus Engineering Research Center, Qinhuangdao 066000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Asparagus instant powder (AIP) on sleep in mice. **Method:** Healthy KM male mice with the body weight of 18-22 g were divided into groups randomly. Then the mice were gavaged with AIP (containing 15% saponins) of low, middle and high doses (85, 170, 510 mg·kg⁻¹); control group (water) and positive control (Jujuboside 360 mg·kg⁻¹) respectively. The treatment was lasted for 30 days, the sleep-producing test was carried out by sub-threshold dose of sodium pentobarbital, and the incubation period test with sodium pentobarbital and the sleep extending test with sodium pentobarbital were also conducted. **Result:** AIP showed good sleep-producing action in sub-threshold dose test of sodium pentobarbital, could significantly shorten the incubation period induced by sodium pentobarbital, and could significantly prolong

[收稿日期] 20120711(444)

[基金项目] 科技部农业成果转化资金项目(2010GB2A200024)

[通讯作者] * 黄云祥, 高级农艺师, 从事农产品深加工研究, Tel:13803385016, E-mail: changshengkj@126.com

脏有一定的保护作用。痛风舒宁片抗高尿酸血症的作用为其临床应用提供了一定的实验依据。

[参考文献]

- [1] 陈光亮, 孙秀霞, 王钦茂, 等. 小鼠高尿酸血症动物模型的研究[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(3): 350
- [2] 陈光亮, 段玉光, 李莉, 等. 加味四妙汤对高尿酸血症和痛风性关节炎防治作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(3): 48.
- [3] 韩宏妮, 姬艳波, 陈立忠, 等. 痛风合剂治疗高尿酸血症及急性痛风性关节炎的实验研究[J]. 中国中医骨伤杂志, 2010, 18(1): 9.
- [4] 熊湘明, 曲竹秋. 大鼠高尿酸血症模型建立[J]. 天津

中医学院学报, 2001, 20(4): 28.

- [5] 黄胜光, 谭宁, 周汝云. 除湿化痰方防治大鼠高尿酸血症的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(8): 692.
- [6] 李翎, 方永奇, 邹衍衍. 贞草痛风胶囊治疗高尿酸血症的药效研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(7): 48.
- [7] 陈心智, 黄晓巍, 欧喜燕. 痛风安胶囊对高尿酸血症大鼠的尿酸水平影响的实验研究[J]. 长春中医药大学学报, 2007, 23(2): 8.
- [8] 周小舟, 张盛光. 腺嘌呤所致大鼠慢性肾功能衰竭的机理研究[J]. 基础医学与临床, 1997, 17(1): 54.

[责任编辑 何伟]