

山楂叶总黄酮对高尿酸血症大鼠血尿酸及 血管内皮细胞功能的影响

张知贵*, 杨华

(乐山职业技术学院, 四川 乐山 614000)

[摘要] 目的:探讨山楂叶总黄酮(FHL)对高尿酸血症大鼠血尿酸及血管内皮细胞功能影响。方法:以腺嘌呤合乙胺丁醇法建立高尿酸血症大鼠模型。FHL 3 个剂量组分别给予 FHL 3.0, 6.0, 12.0 mg·kg⁻¹ ip, 连续给药 2 周后检测血尿酸(UA)、黄嘌呤氧化酶(XOD)、血管内皮素 1(ET-1)及一氧化氮(NO)水平。结果:FHL 中、高剂量 UA[(36.61 ± 3.12), (34.72 ± 2.95) μmol·L⁻¹]明显低于模型组[(44.38 ± 4.71) μmol·L⁻¹](P < 0.01), XOD[(44.03 ± 3.52), (42.25 ± 3.14) U·L⁻¹]明显低于模型组[(52.14 ± 5) U·L⁻¹](P < 0.01); FHL 组中、高剂量 NO[(15.08 ± 2.75), (16.15 ± 2.78) μmol·L⁻¹]明显高于模型组[(12.34 ± 2.91) μmol·L⁻¹](P < 0.05, P < 0.01); FHL 低、中、高剂量组 ET-1[(180.16 ± 36.48), (175.67 ± 32.34), (166.15 ± 28.71) ng·L⁻¹]明显低于模型组[(218.93 ± 45.12) ng·L⁻¹](P < 0.05, P < 0.05, P < 0.01)。结论:FHL 能调节 XOD 的活性,从而调节血 UA 的水平,减轻尿酸造成的血管内皮细胞功能损伤;FHL 能升高 NO 水平、降低 ET-1 水平,从而防治高尿酸血症导致的血管内皮细胞功能损伤。

[关键词] 山楂叶总黄酮;高尿酸血症大鼠;尿酸;黄嘌呤氧化酶;血管内皮素 1;一氧化氮

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0259-03

[DOI] CNKI:11-3495/R.20120411.0913.016 **[网络出版时间]** 2012-04-11 9:18

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120411.0918.016.html>

[收稿日期] 20120201(142)

[通讯作者] *张知贵,副教授,从事生物学研究, Tel:15182296668, E-mail:347187827@qq.com

及 AI 指数。FHL 改善高脂血症大鼠血脂紊乱的作用可能与其对载脂蛋白的调节有关;FHL 高、中剂量组能降低全血黏度(高切、中切、低切)、血浆黏度及 HCT,说明 FHL 对高脂血症大鼠的血液流变学有显著的改善作用,这可能是其治疗高脂血症取得较好疗效的作用途径之一。通过本研究表明 FHL 具有调节大鼠血脂紊乱及改善高脂血症大鼠血液黏稠的作用,这正是山楂“消食健胃、行气散瘀”功能的机制。

[参考文献]

[1] 中国药典.一部[S].2005:22.
[2] 王芳.山楂叶总黄酮的药理作用[J].浙江中医药大学学报,2010,34(2):295.
[3] 徐叔云,卞如濂,陈修,等.药理实验方法学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2005:1201.
[4] Kullo I J, Bailey K R, Mc Connell J P, et al. Low-density lipoprotein particle size and coronary atherosclerosis in subjects belonging to hypertensive sibships [J]. Am J

Hypertens, 2004, 17(9):845.
[5] Osto E, Matter C M, Kouroedov A, et al. C-jun N-terminal kinase 2 deficiency protects against hypercholesterolemia induced endothelial dysfunction and oxidative stress [J]. Circulation, 2008, 118(20):2073.
[6] Szapiel S V, Elson N A, Fulmur J D, et al. American thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. AM J Respir Crit Care Med, 2002, 165(3):277.
[7] 向甄,杨继庆,刘永英.健康成人血液流变学与血脂相关性的实验研究[J].中国医学物理学杂志,2006,23(4):271.
[8] 尹黎明,石元刚.大蒜燕麦及其复合物对高脂大鼠血脂水平和血液流变特性的影响[J].第三军医大学学报,2005,27(6):541.
[9] 黄雪萍.绞股蓝总苷与辛伐他汀治疗原发性高脂症的疗效比较[J].临床医药,2006,15(6):46.

[责任编辑 何伟]

近年来随着人民生活水平的提高,饮食结构的改变,高蛋白、高果糖摄入日益增多,导致高尿酸血症(HUA)的发病率逐年升高。HUA 不仅导致痛风、慢性间质性肾炎和尿酸肾结石形成,而且大量流行病学研究显示,HUA 还是高血压、代谢综合征和心血管疾病发生和死亡的独立危险因素^[1-3]。其原因与 HUA 存在慢性炎性反应,导致内皮功能障碍相关。山楂具有消食健胃、行气散瘀的功效,临床医家常用于治疗高尿酸血症所致痛风性关节炎^[4-5];山楂叶主要的化学成分是总黄酮,大量的研究证明 FHL 具有抗动脉粥样硬化、抗氧化作用,从而保护血管内皮细胞功能^[6]。本研究探讨 FHL 对高尿酸血症大鼠的血尿酸及血管内皮细胞功能的影响。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠,雄性,体重 180 ~ 220 g。购自成都中医药大学动物实验中心。合格证号 SCXK(渝)2004-45。

1.2 试剂与药物 山楂叶总黄酮(FHL)(临沂爱康药业有限公司,批号 423706);血尿酸(UA)检测试剂盒(长春汇力生物技术有限公司,批号 13502);95%乙醇、三氯甲烷、正丁醇、甲醇均为分析纯(天津市科密欧化学试剂有限公司);黄嘌呤氧化酶(XOD)试剂盒、一氧化氮(NO)试剂盒(南京建成生物研究所,批号 011037,20100341);腺嘌呤(上海生工生物工程有限公司,批号 2735C11);盐酸乙胺丁醇(广东华南药业有限公司,批号 010125);血管内皮素 1(ET-1)试剂盒(北京普尔伟生物科技有限公司,批号 20100319)。

1.3 仪器 AU600 型全自动生化分析仪(日本 Olympus),AE-200 型电子分析天平(瑞士),DDL-5 离心机(上海安亭科学仪器厂)。

2 方法

2.1 造模及给药 50 只大鼠按体重随机分为 5 组,每组 10 只,分别为空白组,模型组,FHL 高、中、低剂量组。除空白组外均给予腺嘌呤和盐酸乙胺丁醇混悬液(将腺嘌呤、盐酸乙胺丁醇溶于蒸馏水中,配制成 1%腺嘌呤、2.5%盐酸乙胺丁醇的混悬液),ig 制造大鼠 HUA 模型。FHL 3 个组分别以 3.0, 6.0,12.0 mg·kg⁻¹ ip,空白组和模型组给予生理盐水 10 mL·kg⁻¹。连续 2 周。大鼠每周称体质量 2 次,调整给药剂量。

2.2 生化指标检测 第 15 天分批给药后 2 h 于大鼠眼眶后静脉丛采血 3 mL,室温下自然凝血 1 h 后,3 000 r·min⁻¹离心 15 min,分离血清,于 -80 ℃冻

存备用。ET-1 采用放射免疫法;UA,NO 用全自动生化分析仪按试剂盒说明书检测。

2.3 统计学处理 数据分析采用 SPSS 16.0 统计分析软件,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 HUA 大鼠 UA, XOD 水平的影响 与空白组比较,模型组 UA 水平显著升高(*P* < 0.01),表明造模成功。与模型组比较,FHL 组中、高剂量 UA, XOD 水平明显降低(*P* < 0.01),见表 1。

表 1 FHL 对 HUA 大鼠 UA, XOD 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	UA/μmol·L ⁻¹	XOD/U·L ⁻¹
空白	-	28.12 ± 3.47 ¹⁾	37.43 ± 3.73 ¹⁾
模型	-	44.38 ± 4.71	52.14 ± 5.36
FHL	3.0	41.45 ± 3.74	48.62 ± 4.27
	6.0	36.61 ± 3.12 ¹⁾	44.03 ± 3.52 ¹⁾
	12.0	34.72 ± 2.95 ¹⁾	42.25 ± 3.14 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾*P* < 0.01。

3.2 对 HUA 大鼠 NO, ET-1 水平的影响 与空白组比较,模型组 NO 水平明显降低、ET-1 水平明显升高(*P* < 0.01)。与模型组比较,FHL 组中、高剂量 NO 明显升高(*P* < 0.05, *P* < 0.01);FHL 各剂量组 ET-1 水平明显下降(*P* < 0.05, *P* < 0.01),见表 2。

表 2 FHL 对 HUA 大鼠 NO, ET-1 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	NO/μmol·L ⁻¹	ET-1/ng·L ⁻¹
空白	-	18.02 ± 3.77 ²⁾	148.35 ± 33.28 ²⁾
模型	-	12.34 ± 2.91	218.93 ± 45.12
FHL	3.0	13.34 ± 2.63	180.16 ± 36.48 ¹⁾
	6.0	15.08 ± 2.75 ¹⁾	175.67 ± 32.34 ¹⁾
	12.0	16.15 ± 2.78 ²⁾	166.15 ± 28.71 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾*P* < 0.05, ²⁾*P* < 0.01。

4 讨论

血管内皮细胞功能损伤是发生高血压、代谢综合征和心血管疾病的早期重要环节,有学者提出血管内皮功能损伤可能是高尿酸血症致病的关键。研究发现健康人血清 UA 水平与血 NO 水平呈昼夜变化规律,二者负相关^[7];单纯高尿酸血症者内皮依赖性血管舒张功能明显受损,且受损程度与血清 UA 水平成反比^[8];HUA 大鼠血 NO 代谢产物下降,降低血清尿酸浓度后血 NO 代谢产物的浓度得以提高,UA 能够阻断血管内皮生长因子(VEGF)诱导的 NO 生成^[9]。UA 增高可直接及间接导致血管内皮功能障碍。UA 水平可直接影响血管内皮功能,血 UA 本身直接沉积于血管壁,直接损伤血管内膜^[10];

血 UA 的代谢过程中伴随着氧自由基的生成,氧自由基生成增加可使血管内皮细胞生成的 NO 淬灭,使血管收缩功能增强,舒张功能降低^[11];血 UA 增高,易沉积于小动脉壁,从而抑制血管内皮细胞的 NO 合酶基因表达,使内皮细胞合成和释放 ET-1 增加,引起血管内皮正常的抗凝、抗细胞黏附、抗氧化功能降低^[12]。本研究表明,与空白组相比,模型组 ET-1 水平明显升高、NO 水平明显降低,说明了 HUA 可导致血管内皮功能损伤;FHL 中、高剂量能明显升高 NO 水平,FHL 低、中、高剂量组可降低 ET-1 水平,提示 FHL 可以防治 HUA 导致的血管内皮功能损伤。

UA 是嘌呤代谢的产物,XOD 为嘌呤代谢生成尿酸过程中的一个关键酶,在 UA 生成过程中发挥着重要的作用,是调控 UA 生成的关键环节,嘌呤核苷酸经过代谢,转化为黄嘌呤,最终经过黄嘌呤氧化酶的氧化,转化为 UA。XOD 活性增强则嘌呤在体内分解代谢也增强,UA 的生成即会增加,可致血 UA 水平升高^[13]。本研究表明,FHL 中、高剂量组能明显降低 XOD 水平及血 UA 水平,提示 FHL 降低血 UA 的机制可能是通过调节 XOD 的代谢实现的。

综上,FHL 可通过下调 XOD 降低血 UA,血 UA 的降低有助于减少血管内皮功能的损伤;FHL 能升高 HUA 大鼠血清 NO 水平、降低 ET-1 水平,可以防治 HUA 导致的血管内皮细胞功能损伤。

[参考文献]

- [1] 王森,赵冬,王薇,等.北京地区 1359 名非糖尿病人群心血管病危险因素与胰岛素抵抗的关系研究[J].中华流行病学杂志,2010,31(4):366.
- [2] Kishnan E, Kwok C K, Schumacher H R, et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome [J]. Hypertension,2007,49

(2):298.

- [3] 李岩,赵冬,刘静,等.高尿酸血症与新发颈动脉粥样硬化斑块的关系[J].中华内科杂志,2008,47(11):906.
- [4] 秦佰焰,张波.益肾利湿化痰汤治疗急性痛风性关节炎[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(19):279.
- [5] 廖承建.三妙散加味联合丙磺舒治疗急性痛风性关节炎 81 例疗效观察[J].新中医,2005,37(7):31.
- [6] 杨宇杰,王春民,党晓伟.山楂叶总黄酮对高脂血症大鼠血管功能损伤的保护作用[J].中草药,2007,38(11):1687.
- [7] Kanabrocki E L, Third J L, Ryan M D, et al. Circadian relationship of serum uric acid and nitric oxide [J]. JAMA,2000,283(17):2240.
- [8] Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, et al. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia[J]. Am J Cardiol,2005,96(11):1576.
- [9] Khosla U M, Zharikov S, Fineh J L, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction[J]. Kidney Int,2005,67(5):1739.
- [10] 刘剑,雷寒,覃数,等.血尿酸与冠心病的关系[J].中华心血管病杂志,2003,32(8):604.
- [11] Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al. Serum uric acid and for development of hypertension and impaired fasting glucose or type2 diabetes in Japanese male office workers[J]. Erop J Epide,2003,15(6):523.
- [12] Maxwell A J, Bruinsma K A. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity; Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol,2001,38(7):1850.
- [13] 苏友新,赖震,郑良朴.痛风宁颗粒对鸡痛风模型血清黄嘌呤氧化酶活性的影响[J].福建中医药,2006,37(2):41.

[责任编辑 何伟]