

泄浊除痹汤 2 种组方对高尿酸血症小鼠血尿酸的影响

孙维峰^{1*}, 张娴娴², 梁静¹, 徐伟¹

(1. 广州军区广州总医院中医科, 广州 5100100; 2. 广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] 目的: 精简处方, 便于开发治疗高尿酸血症的有效中药。方法: 采用尿酸生成的前体物质次黄嘌呤(hypoxanthine)为模型药物, 制备高尿酸血症动物模型, 对比观察泄浊除痹汤原处方 12 味药物(处方 1)及精简处方 5 味药物(处方 2)对血清尿酸水平的影响及对正常小鼠血清尿酸水平的影响。结果: 与高尿酸血症模型组比较, 处方 1 低、高剂量组与处方 2 低、高剂量组均能显著地降低小鼠血清尿酸水平, 两组间无显著性差异。2 处方高剂量组亦可降低正常小鼠血清尿酸水平, 组间比较无显著性差异。结论: 泄浊除痹汤原方和精简方对高尿酸血症小鼠均有明显的降低血尿酸作用, 相对于原方, 精简方更经济简便。

[关键词] 泄浊除痹汤; 高尿酸血症模型; 次黄嘌呤; 血清尿酸

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)10-0106-03

Effect of Different Compositions of Xiezhuo Chubi Decoction on Hyperuricemia in Mice

SUN Wei-feng¹, ZHANG Xian-xian², LIANG Jing¹, XU Wei¹

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, General Hospital of Guangzhou Command, Guangzhou 510010, China; 2. Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To condense the remedy and improve the therapeutic effect of Xiezhuo Chubi decoction experimentally, in order to provide reference for development of traditional Chinese medicine for hyperuricemia. **Method:** The mouse model of hyperuricemia was established by using hypoxanthine, then therapeutic effect of different compositions of Xiezhuo Chubi decoction on hyperuricemia was compared. **Result:** The uric acid in hyperuricemia mice was reduced significantly after treatment by Xiezhuo Chubi decoction. The high-dose group of two different compositions of Xiezhuo Chubi decoction could reduce the uric acid in normal mice. There was no significant difference between the two compositions. **Conclusion:** The different compositions of Xiezhuo Chubi decoction can reduce the uric acid on hyperuricemia in mice.

[Key words] Xiezhuo Chubi decoction; model of hyperuricemia; hypoxanthine; uric acid

我们在临床上用中药泄浊除痹汤治疗高尿酸血症已取得一定效果^[1], 动物试验证明本方有明显降低血清尿酸作用^[2]。为精简处方, 提高疗效, 便于开发治疗高尿酸血症的有效中药, 我们对本处方的合

理性进行研究, 把原处方 12 味药物减至 5 味, 并进行动物试验, 对比观察两种不同处方对高尿酸血症小鼠血清尿酸水平的影响, 为其临床使用提供实验依据。

1 材料

1.1 药物及试剂 次黄嘌呤(hypoxanthine), 天津市北洋化工厂出品, 批号 20031101; 尿酸试剂盒, 上海科华-东菱诊断用品公司出品, 批号 20060601。

泄浊除痹药物组成:

处方 1(原方) 药物组成: 土茯苓 15 g, 萆薢 10

[收稿日期] 20100304(001)

[基金项目] 全军十一五计划专项基金(2006062004); 广东省科技计划项目(2009B030801277)

[通讯作者] * 孙维峰, 男, 主任医师, 主要从事中西医结合风湿免疫疾病的研究, Tel: 020-36653520; E-mail: sunwf3@sina.com

g 生薏苡仁 10 g, 威灵仙 10 g, 木瓜 10 g, 山慈菇 10 g, 泽泻 10 g, 泽兰 10 g, 王不留行 10 g, 牛膝 10 g, 生蒲黄 10 g, 车前草 5 g。取上述药量 1 剂, 用蒸馏水浸泡 30 min 后, 煎煮 2 次, 取汁合并, 分别浓缩至每 1 mL 相当于 0.6 g 生药(低剂量组)及每 1 mL 相当于 2.4 g 生药(高剂量组)备用。

处方 2(新方)药物组成: 土茯苓, 萆薢, 山慈菇, 王不留行, 牛膝。按 3.5 1.8 1.5 1 1 比例配备药量, 用蒸馏水浸泡 30 min 后, 煎煮 2 次, 取汁合并, 分别浓缩至每 1 mL 相当于 0.44 g 生药(低剂量组)及每 1 mL 相当于 1.76 g 生药(高剂量组)备用。

1.2 仪器 日立-7150 型全自动生化分析仪, 日本日立公司出品。

1.3 动物 KM 小鼠, 雌雄各半, 体重(20 ± 2) g, 广东省医学实验动物中心提供[许可证号 SCXK(粤)2003-0002, 粤监证字 2007A006]。在整个实验过程中动物自然饮水和供给食物。

1.4 数据处理 各组测定的实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异用 *t* 检验进行显著性分析。

2 方法和结果

2.1 对高尿酸血症小鼠血清尿酸水平的影响

参照文献方法^[2], 取 KM 小鼠 48 只, 体重(20 ± 2) g, 随机分为 6 组, 即正常对照组、高尿酸血症模型组、处方 1 低、高剂量组(15, 60 g · kg⁻¹ · d⁻¹)和处方 2 低、高剂量组(9.375, 37.5 g · kg⁻¹ · d⁻¹), 每组 8 只。按以上药物剂量每日 ig 药物高容积为 25 mL · kg⁻¹, 对照组 ig 等体积生理盐水, 连用 7 d, 高尿酸血症模型组正常饲养。第 8 天 ig 后 0.5 h, 每只小鼠按 625 mg · kg⁻¹ ip 次黄嘌呤, 正常对照组 ip 等体积生理盐水, 0.5 h 后眼眶取血, 分离血清测定血清尿酸值。高尿酸血症模型组造模后 0.5 h 眼眶取血测定血清尿酸值以作对照。结果见表 1。与高尿酸血症模型组比较, 处方 1 低、高剂量组与处方 2 低、高剂量组均能显著地降低小鼠血清尿酸水平, 两组间无显著性差异。

2.2 泄浊除痹汤对正常小鼠血清尿酸水平的影响

取 KM 小鼠 40 只, 体重(20 ± 2) g, 随机分为 5 组, 即正常对照组、处方 1 低、高剂量组(15, 60 g · kg⁻¹ · d⁻¹)和处方 2 低、高剂量组(9.375, 37.5 g · kg⁻¹ · d⁻¹), 每组 8 只。按以上药物剂量每日 ig 给药, 对照组 ig 等体积生理盐水, 连用 7 d。第 8 天 ig 后 0.5 h, 眼眶取血, 分离血清测定血清尿酸值。

表 1 泄浊除痹汤两种处方对高尿酸血症小鼠血清尿酸水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 / g · kg ⁻¹	血清尿酸 / μmol · L ⁻¹
正常对照组	-	199.23 ± 56.16
模型组	-	672.46 ± 86.32
处方 1	15	512.33 ± 48.44 ¹⁾
	60	239.58 ± 38.42 ²⁾
处方 2	9.375	561.23 ± 52.46 ¹⁾
	37.5	263.12 ± 37.33 ²⁾

注: 与高尿酸血症模型组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01。

与正常空白对照组比较, 处方 1 高剂量组及处方 2 高剂量组均可降低动物血清尿酸水平, 处方 1 低剂量组及处方 2 低剂量组改变不明显, 结果见表 2。

表 2 泄浊除痹汤两种处方对正常小鼠血清尿酸水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 / g · kg ⁻¹	血清尿酸 / μmol · L ⁻¹
正常对照	-	199.23 ± 52.16
处方 1	15	188.46 ± 44.22
	60	132.33 ± 42.62 ¹⁾
处方 2	9.375	203.22 ± 38.42
	37.5	149.34 ± 39.12 ¹⁾

注: 与正常对照组比较¹⁾ *P* < 0.05。

3 讨论

高尿酸血症是痛风的重要生化基础。血尿酸水平与传统心血管疾病危险因素密切相关^[3], 代谢综合征的患病率亦随血尿酸值的升高而升高^[4]。临床上无症状高尿酸血症十分常见, 潜在危险性很大。尽管目前已有抑制尿酸生成与促进排泄的化学药物, 如别嘌呤醇、苯溴马隆等, 但此类药物均有较大副作用, 因此, 从天然资源中寻找新型抗痛风和高尿酸血症药物依然是药学研究的一个热点。

高尿酸血症的病机为素体脾肾亏虚, 运化失职, 滋生痰浊, 内蕴化热, 久则入络为瘀, 或兼感受外邪, 伤食伤胃, 浊邪凝聚, 痰瘀相并而发病。泄浊除痹汤以泄浊祛邪, 化湿清热, 活血化瘀为法拟方, 系纯中药复方汤剂, 临床上用于降低血尿酸有明显疗效。精减后新处方(处方 2)由土茯苓、萆薢、王不留行、牛膝、山慈菇 5 味中药组成, 该方基本保持了原处方的功效, 方中用土茯苓泄浊解毒, 健脾除湿, 通利关节, 故

(下转第 112 页)

六味地黄颗粒对哮喘大鼠气道炎症的抑制作用 及对肺组织干扰素- γ 信使 RNA 表达的影响

王力宁^{*}, 王英, 黄小琪, 陈晶, 梁丽英, 李志峰, 陈平兰, 欧海玲, 文亦磊
(广西中医学院第一附属医院, 南宁 530023)

[摘要] 目的: 探讨滋阴补肾代表方六味地黄颗粒对过敏性大鼠哮喘模型气道炎症的作用及其对肺组织干扰素- γ (IFN- γ) 信使 RNA(mRNA) 表达的影响。方法: 将 SPF 级 SD 雄性大鼠 160 只均衡下随机分成 8 组, 除生理盐水组和空白对照组外, 其余各组均以卵蛋白(OVA) 辅以氢氧化铝凝胶为佐剂注射致敏, 2 周后雾化吸入 2% OVA 激发哮喘, 建立哮喘模型。从实验第 8d 开始, 给药组地塞米松、布地奈德雾吸给药, 六味地黄颗粒 ig 给药, 生理盐水组予生理盐水替代 OVA 进行 ip 和雾吸。空白对照组不予干预。造模时间为 28d, 取材后高倍镜下观察各组大鼠气道及肺组织的病理学改变, 采用绝对荧光定量 RT-PCR 检测肺组织中 IFN- γ mRNA 表达。结果: 大鼠气道病理切片观察哮喘模型组的气道上皮细胞脱落较空白对照组和六味地黄颗粒治疗组高 ($P < 0.05$); 哮喘模型组大鼠肺组织 IFN- γ mRNA 水平低于空白对照组 ($P < 0.05$); 六味地黄颗粒治疗组大鼠肺组织 IFN- γ mRNA 水平均高于哮喘模型组、六味地黄颗粒辅助地塞米松组、地塞米松组、生理盐水组 ($P < 0.05$); 六味地黄颗粒治疗组大鼠肺组织 IFN- γ mRNA 水平与布地奈德组、六味地黄颗粒辅助布地奈德组相比无显著差异。结论: 过敏性大鼠哮喘模型造模成功; 六味地黄颗粒具有减轻哮喘气道慢性炎症的作用, 其治疗哮喘的作用机制之一可能是通过上调 IFN- γ mRNA 水平, 抑制哮喘的炎症性病变。

[关键词] 哮喘; 六味地黄颗粒; 实验研究; 干扰素- γ ; 信使 RNA

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)10-0108-05

支气管哮喘(简称哮喘)以气道慢性炎症、气道高反应性及气道重塑为特征。近年来有逐年增加的趋势, 越来越受到人们关注。据报道^[1], 在我国城区儿童哮喘的患病率为 1.97%, 较 10 年前明显增加。我国传统医学在运用补肾法治疗哮喘方面颇有研究^[2], 笔者选择儿科鼻祖钱乙创制的滋阴补肾名方六味地黄丸颗粒剂配合糖皮质激素气道吸入, 观察其对哮喘大鼠气道炎症的作用及对肺组织中的干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ) mRNA 表达的影响, 旨在从基因水平上探讨六味地黄颗粒治疗哮喘的作用机制。

1 材料与方

1.1 动物 选用 SPF 级 SD 雄性大鼠 160 只, 4 ~6

周龄, 体重(150 \pm 20) g。上海斯莱克动物实验中心提供。动物许可证号 SCXK(沪) 2007-0005。

1.2 药物与剂量 六味地黄颗粒: 根据钱乙《小儿药证直诀》中六味地黄丸的组方, 即熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、白茯苓, 按 8 4 4 3 3 3 比例制成免煎中药饮片颗粒剂, 每包含生药 10 g。由江阴天江药业有限公司生产(批号 0903027)。温开水调制每毫升含生药 1 g。地塞米松磷酸钠注射液 400 mg/L, 郑州羚锐制药股份有限公司生产(批号 0807292)。吸入用布地奈德混悬液 0.5 g \cdot L⁻¹, 由 Astra Zeneca pty Ltd 公司生产(批号 305597)。

1.3 试剂与仪器 卵清蛋白由恒因生物有限公司提供(批号 T2360); 氢氧化铝凝胶(分析纯)由天津市博迪化工有限公司提供(批号 08060940); RNAstore 样本保存液由天根生物(北京)科技有限公司生产; TIANScript cDNA 第一链合成试剂盒由天根生物(北京)科技有限公司生产。压缩雾化吸入机由德国百瑞有限公司生产(型号 ARI-1205); 核酸扩增实时荧光检测系统由中山大学达安基因股份有限公司提供(型号 DA7600); 荧光定量 PCR 检测系统由北京东胜创新生物科技有限公司提供(型号 CFD-3200)由冷冻高速离心机, 德国 Eppendorf 生产

[收稿日期] 20100115(006)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(30760318); 广西自然科学基金立项课题(桂科自 0728182); 国家教育部重点课题(207088)

[通讯作者] * 王力宁, 大学本科, 教授, 主任医师, 研究方向: 小儿哮喘与反复呼吸道感染的防治研究, Tel: 0771-5848435; Fax: 0771-5862294; E-mail: wln21@126.com