

# 土茯苓复方制剂对氧嗪酸钾致高尿酸血症改善作用的研究

陈露滢, 杨继国, 邱晓斌, 谭凯元, 韦庆益, 袁尔东, 宁正祥  
(华南理工大学轻工与食品学院, 广东广州 510640)

**摘要:** 采用氧嗪酸钾灌胃建立高尿酸血症大鼠模型, 并考察一种土茯苓复方制剂的降尿酸效果。结果显示, 大鼠按照 1.5 g/(kg·d) 剂量连续灌胃氧嗪酸钾 30 d 可以建立高尿酸血症大鼠模型, 在第 15 d 和第 30 d 检测时, 模型动物的血清尿酸水平与正常对照组比较均有显著性差异, 并且血清尿素氮和肌酐未见病理性改变; 采用土茯苓复方制剂样品连续灌胃 30 d (在第 15 d 和第 30 d 检测), 样品大、小剂量均可以显著降低模型动物的血清尿酸、尿素氮含量; 而样品大剂量可以显著降低模型动物的血清肌酐水平。采用该土茯苓复方制剂样品连续灌胃后均可以不同程度地降低相应模型动物的血清尿酸、尿素氮和肌酐的含量。因此, 该土茯苓复方制剂对氧嗪酸钾致高尿酸血症有一定的改善作用。

**关键词:** 土茯苓复方制剂; 高尿酸血症; 氧嗪酸钾

文章编号: 1673-9078(2013)11-2649-2652

## Effect of *Smilax Glabra* Formulated Preparation on the Hyperuricemia Induced by Potassium Oxonate

CHEN Lu-ying, YANG Ji-guo, QIU Xiao-bin, TAN Kai-yuan, WEI Qing-yi, YUAN Er-dong, NING Zheng-xiang  
(College of Light Industry and Food Sciences, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

**Abstract:** The rat model of hyperuricemia was established by oral gavage with potassium oxonate, and the effect of a *Smilax Glabra* prescription on the hyperuricemia was studied. The rat model of hyperuricemia was established in accordance with 1.5 g/(kg·d) continuous intragastric dose by potassium oxonate for 30 d. When tested at the 15<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> d, serum uric acids in the model were significantly different to the normal control group, urea nitrogen and creatinine in the serum had no pathological change. After continuously oral gavage for 30 d with *Smilax Glabra* prescription (15<sup>th</sup> and 30<sup>th</sup> d tests), the serum uric acid and urea nitrogen were reduced in the corresponding model with different doses and the creatinine was significantly reduced with high doses. Therefore the *Smilax Glabra* prescription has a certain effect on potassium oxonate-induced hyperuricemia.

**Key words:** *Smilax Glabra* formulated preparation; hyperuricemia; potassium oxonate

随着社会的发展, 很多人都有这样或那样的压力出现, 而饮食的高营养、高蛋白、高嘌呤, 导致很多人出现关节疼痛等痛风症。人体内每天都会有尿酸产生, 同时也有等量尿酸排出体外, 以保持平衡状态。一旦体内酸碱失衡, 尿酸浓度就会增加形成高尿酸血症, 增加痛风发作的危险。近年来高尿酸血症和痛风的发病率日益增高, 已成为一种常见病。目前我国约有高尿酸血症者 1.2 亿, 约占总人口的 10%, 高发年龄为中老年男性和绝经后女性, 但近年来有年轻化趋势<sup>[1-2]</sup>。尿酸是人类嘌呤化合物的终末代谢产物。嘌呤代谢紊

收稿日期: 2013-07-15

基金项目: 国家自然科学基金(21002034)

通讯作者: 杨继国(1977-), 男, 博士, 副研究员, 主要从食品生物化学研究

乱导致高尿酸血症。在正常嘌呤饮食状态下, 非同日两次空腹血尿酸水平男性高于 420 mmol/L, 女性高于 360 mmol/L, 即称为高尿酸血症(HUA)<sup>[3]</sup>。高尿酸血症是痛风最重要的生化基础, 易于发生痛风性关节炎、痛风石沉积和关节畸形, 甚至会累及肾脏引起慢性间质性肾炎和尿酸性肾结石, 这已被多数学者公认。现代研究表明, 高尿酸血症与肥胖、高血压、高血糖、血脂紊乱、脂肪肝等多项代谢异常均有显著相关性<sup>[4-6]</sup>。

目前西医药治疗高尿酸血症主要有促进尿酸的排泄药物(如丙磺舒, 苯磺唑酮等)和抑制尿酸生成的黄嘌呤氧化酶抑制剂(别嘌呤醇, 秋水仙碱等), 但都有不同程度的副作用<sup>[7]</sup>。现代中医一致认为高尿酸血症的病机特点为脾肾亏虚, 湿浊、痰瘀交阻, 临床上采用中医辨证、分期或分型进行治疗, 同时在基础研究方面

对单味中药提取物(土茯苓<sup>[8]</sup>、白艾<sup>[9]</sup>、菊苣<sup>[10]</sup>等)、中药复方(痛风止痛散<sup>[11]</sup>、痛肾宁<sup>[12]</sup>等)及其作用机制做了大量研究,取得一定的进展,其疗效也已显出诸多优越性。结合高尿酸血症的发病机理认识,本研究拟定了一个土茯苓复方,并在利用氧嗪酸钾构建大鼠高尿酸血症模型的基础上考察该复方制剂对高尿酸血症的改善作用,以寻找防治高尿酸血症的中药制剂。

## 1 实验材料

### 1.1 实验动物

健康雄性SD大鼠,北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证编号:[SCXK(京)2012-0001]。

### 1.2 试剂及仪器

AU5421全自动生化分析仪(OLYMPUS)。

土茯苓复方(土茯苓、车前草、菊苣、薏苡仁、泽泻、葛根),口服液,拟定人体保健用总生药量20g/天。

氧嗪酸钾,济南诚汇双达化工有限公司产品,批号:12042001,以0.1% CMC-Na配制成浓度为0.15 g/mL混悬液,每次配制3d用量,4℃保存备用。

别嘌呤醇, Tokyo chemical industry Co., Ltd 产品,批号:MYRYA-IR,以0.1% CMC-Na配制成浓度为2.7 mg/mL混悬液,每次配制3d用量,4℃保存备用。

蒸馏水、生理盐水。

### 1.3 分组及给药

试验用动物在实验环境下适应3~5d后,按体重随机分为正常对照组,模型组,别嘌呤醇组,样品大剂量组、样品小剂量组。样品灌胃剂量,根据《保健食品评价技术规范》(2003年版),以人体推荐量的5倍为其中小剂量组,30倍为大剂量组。

正常对照组每天灌胃同体积饮用水,其余每组大鼠每天上午灌胃氧嗪酸钾1.5 g/(kg·d)<sup>[13]</sup>;模型对照组下午灌胃给予同体积生理盐水;别嘌呤醇组下午灌胃给予别嘌呤醇;样品组下午灌胃给予稀释至同体积的

不同剂量的受试样品。共给药30d,具体方案如表1所示。

表1 分组与服用方案

Table 1 Proposal of group and dosage

组别	动物数量	造模剂/治疗药/中草药制样品	剂量
正常对照组	15	-	同体积饮用水
模型组	15	氧嗪酸钾	1.5 g/kg
模型组+别嘌呤醇	15	氧嗪酸钾+别嘌呤醇	1.5 g/kg+
样品小剂量	15	氧嗪酸钾+样品	1.5 g/kg+
样品大剂量	15	氧嗪酸钾+样品	1.5 g/kg

### 1.4 检测指标

#### 1.4.1 监测动物一般状况

每周监测动物体重。

#### 1.4.2 血清尿酸(UA)、尿素氮(BUN)与肌酐(CR)检测

灌胃15d、30d后,大鼠禁食19~21h,乙醚麻醉,眼眶取血,要求取血在15min内完成,然后测定其血清尿酸、尿素氮和肌酐。

### 1.5 统计处理

采用SPSS 13.0统计软件单因素方差分析(one-way ANOVA)统计,LSD检验比较两组间差异,结果均以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果与讨论

### 2.1 动物一般状态监测

灌胃后,除正常对照组,其余各组动物出现倦怠等情况,未出现动物死亡。

### 2.2 降尿酸保健食品对动物体重的影响

动物体重随着饲养时间延长,逐渐增长,各组动物体重比较未见显著性差异。

表2 降尿酸土茯苓复方制剂对动物体重的影响( $\bar{x} \pm s$ )/g

Table 2 The effect of *Smilax Glabra* formulated preparation on rat weight

组别	N	实验前	治疗1周	治疗2周	治疗3周	治疗4周
正常对照组	15	286±14	326±20	354±24	369±27	392±33
模型组	15	291±9	330±12	360±19	370±26	400±40
别嘌呤醇组	15	290±13	322±20	352±24	366±28	387±29
样品小剂量组	15	288±14	317±19	344±22	358±23	377±26
样品大剂量组	15	287±12	319±17	344±24	361±29	382±29

注:与模型组比较, \*P<0.05。

## 2.3 灌胃 15 d 后血清尿酸、尿素氮、肌酐检测

表 3 尿酸保健食品灌胃 15 d 对动物尿酸、尿素氮和肌酐的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 The effect of gavage of *Smilax Glabra* formulated preparation on uric acid, urea nitrogen and creatinine after 15 d

组别	动物数量	尿酸 /( $\mu\text{mol/L}$ )	尿素氮 /( $\mu\text{mol/L}$ )	肌酐 /( $\mu\text{mol/L}$ )
正常对照组	15	133.8 $\pm$ 25.0	8.2 $\pm$ 0.8	29.3 $\pm$ 3.0
模型组	14	256.4 $\pm$ 41.3**	6.7 $\pm$ 0.6**	31.0 $\pm$ 3.3
别嘌呤醇组	15	31.8 $\pm$ 10.3###	6.2 $\pm$ 0.9	27.9 $\pm$ 2.2###
样品小剂量组	15	207.8 $\pm$ 21.9###	5.8 $\pm$ 0.9###	31.5 $\pm$ 2.6
样品大剂量组	15	173.2 $\pm$ 32.1###	5.2 $\pm$ 0.8###	26.1 $\pm$ 1.9###

注:造模组与正常对照组比较, \*\*P<0.01; 土茯苓复方样品组与模型组比较, #P<0.05, ###P<0.01。

试验 15 d 后,与正常对照组比较,模型组血清尿酸含量均显著升高 (P<0.01),样品大、小剂量组及别嘌呤醇组与模型组比较,血清尿酸含量均显著下降 (P<0.01),其中样品小剂量组下降 19%,样品大剂量下降 32%,相同样品灌胃后呈现一定的剂量依赖性。

与正常对照组比较,模型组血清尿素氮含量显著降低 (P<0.01);样品大、小剂量组和别嘌呤醇组与相应的模型组比较,血清尿酸含量均显著下降 (P<0.01),其中样品小剂量组下降 13%,样品大剂量下降 22%,相同样品灌胃后呈现一定的剂量依赖性。

与正常对照组比较,模型组血清肌酐含量没有显著变化 (P>0.05);样品小剂量组血清肌酐无显著变化,而大剂量组血清肌酐含量显著下降 (P<0.05 或 P<0.01),且相同样品灌胃后呈现一定的剂量依赖性。

## 2.4 灌胃 30 d 血清尿酸、尿素氮、肌酐检测

表 4 降尿酸保健食品灌胃 30 d 对动物尿酸、尿素氮和肌酐的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 The effect of gavage of *Smilax Glabra* formulated preparation on uric acid, urea nitrogen and creatinine after 30 d

组别	动物数量	尿酸 /( $\mu\text{mol/L}$ )	尿素氮 /( $\mu\text{mol/L}$ )	肌酐 /( $\mu\text{mol/L}$ )
正常对照组	15	96 $\pm$ 12	5.8 $\pm$ 0.8	29.9 $\pm$ 3.3
模型组	14	204 $\pm$ 29***	7.0 $\pm$ 1.0**	31.7 $\pm$ 2.8
别嘌呤醇组	15	26 $\pm$ 6###	5.9 $\pm$ 0.8###	30.2 $\pm$ 3.4
样品小剂量组	15	176 $\pm$ 22###	6.3 $\pm$ 0.8#	30.8 $\pm$ 2.6
样品大剂量组	15	148 $\pm$ 22###	5.1 $\pm$ 0.8###	25.4 $\pm$ 1.0###

注:造模组与正常对照组比较, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001;

保健品样品与模型组 2(造模 7 h 取材)比较, #P<0.05, ###P<0.01, ###P<0.001。

试验 30 d 后,与正常对照组比较,模型组血清尿酸含量显著升高 (P<0.01),样品大、小剂量组和与相应的模型组比较,血清尿酸含量均显著下降 (P<0.01),其中样品小剂量组下降 13%,样品大剂量下降 27%,相同样品灌胃后呈现一定的剂量依赖性。

与正常对照组比较,模型组血清尿素氮含量显著升高 (P<0.01);样品大、小剂量组与相应的模型组比较,血清尿素氮含量均显著下降 (P<0.05 或 P<0.001),其中样品小剂量组下降 10%,样品大剂量下降 27%,相同样品灌胃后呈现一定的剂量依赖性。

与正常对照组比较,模型组血清肌酐含量均没有显著变化 (P>0.05);样品小剂量组样品血清肌酐含量没有显著变化,而大剂量组血清肌酐含量显著下降 (P<0.01)。

研究表明,大鼠按照 1.5 g/(kg·d)剂量连续灌胃氧嗪酸钾 30 d 可建立高尿酸血症大鼠模型,在较短时间内能使尿酸明显升高,而且可以维持较长时间,且肾功能在较长时间内无损害,大鼠健康状态良好,体重平稳增长。第 15 d 和第 30 d 检测,取材点为末次给氧嗪酸钾 2 h、7 h 和 14 h 后,模型动物血清尿酸水平与正常对照组比较均有显著性差异,且血清尿素氮和肌酐未见病理性改变。本研究所考察的土茯苓复方样品在连续灌胃 30 d (第 15 d 和第 30 d 检测)均可以不同程度显著降低相应模型动物血清尿酸、尿素氮和肌酐含量,对由氧嗪酸钾致高尿酸血症有一定的改善作用。

本研究的中药复方中,土茯苓具有除湿、解毒、通利关节之功效,含有多糖、薯蓣皂苷、二氢黄酮(落新妇苷、黄杞苷)等活性成分;菊苣具有清热解毒,利尿消肿等功效,含有糖类、生物碱类、三萜类等物质,其中菊苣多糖是菊苣降尿酸的活性成分,且药材中菊苣多糖的含量不低于 43%<sup>[4]</sup>;薏苡仁性味甘、淡,健脾利湿,主要活性成分包括酯类、糖类及内酰胺类等;这些单味药的多糖、黄酮、生物碱等活性成分,是该复方发挥降尿酸等作用的物质基础,而且从研究结果来看,还呈现出一定的剂量依赖性,但是由于中药复方成分的复杂性,其具体的药效物质基础和量效关系还难以阐明,降尿酸作用的分子机理还需进一步研究。

## 3 结论

3.1 本研究采用氧嗪酸钾灌胃建立高尿酸血症大鼠模型,并考察了一种土茯苓复方制剂的降尿酸效果,

研究结果显示:大鼠按照 1.5 g/(kg·d)剂量连续灌胃氧嗪酸钾 30 d 可建立高尿酸血症大鼠模型,第 15 d 和第 30 d 检测时,模型动物血清尿酸水平与正常对照组比较均有显著性差异,且血清尿素氮和肌酐未见病理性改变;采用土茯苓复方制剂样品连续灌胃 30 d (第 15 d 和第 30 d 检测)均可以不同程度降低相应模型动物血清尿酸、尿素氮和肌酐含量。因此,该土茯苓复方制剂对氧嗪酸钾致高尿酸血症有一定的改善作用。

3.2 本中药复方所用药物均是药食同源中药,适合长期使用,所以本配方可为保健配方,用于痛风的预防和控制,具有较好的市场前景。

#### 参考文献

- [1] Zeng Q, Wang Q, Chen R, et al. Primary gout in Shantou: a clinical and epidemiological study [J]. Chin Med J, 2003, 116: 66-69
- [2] Liu C S, Li T C, Lin C C. The epidemiology of hyperuricemia in child of Taiwan aborigines [J]. J Rheumatol, 2003, 30: 841-845
- [3] 中国医师协会心血管内科医师分会.无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J].中国医学前沿杂志,2010,2(3):49-55  
China Medical Association cardiovascular department of Internal Medicine Doctor Association. Asymptomatic hyperuricemia with cardiovascular disease diagnosis and treatment recommendations Chinese expert consensus [J]. Journal of Chinese Medical Frontiers, 2010, 2(3): 49-55
- [4] 刘淑芬.高尿酸血症与血管内皮损伤的基础与临床研究[D].北京:北京协和医院,2011  
LIU Shu-fen. Basic and clinical study of hyperuricemia and Vascular Endothelial Dysfunction [D]. Beijing: Peking Union Medical College Hospital, 2011
- [5] Zoccali C, Maio R, Mallamaci F, et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17: 1466-1471
- [6] Lu ZS, Lu ZH, Lu H, et al. Association between hyperuricemia and hypertension in a Chinese population at a high risk of hypertension [J]. Blood Press, 2009, 18: 268-272
- [7] 朱深银,周远大,杜冠华.防治痛风药物的研究进展[J].医药导报,2006,25(8):803-806  
ZHU Shen-yin, ZHOU Yuan-da, DU Guan-hua. Research progress in prevention and treatment of gout drug [J]. Herald of Medicine, 2006, 25(8): 803-806
- [8] 马通军.大鼠高尿酸血症模型的建立与降尿酸中药的筛选[D].天津:天津医科大学,2003  
MA Tong-jun. Establishment of rat hyperuricemia model and screening traditional Chinese medicine for hypouricemic [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2003
- [9] 林伟青.白艾提取液对高尿酸血症大鼠的实验研究[D].南昌:江西医学院,2005  
LING Wei-qing. Experimental study of BaiAi Extraction on hyperuricemia rats [D]. Nanchang: Jiangxi Medical College, 2005
- [10] 孔悦,张冰,刘小青,等.菊苣提取物对高尿酸血症动物模型的作用及机制研究[J].现代中西医结合杂志,2003,12(11): 1138-1139  
KONG Yue, ZHANG Bing, LIU Xiao-qing, et al. Effect and mechanism study of Cichorii extracts on hyperuricemic model quail [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2003, 12(11): 1138-1139
- [11] 刘金元,陈沛嘉,杨冬娣.痛风止痛散治疗急性痛风性关节炎的实验研究[J].吉林中医药,2005,25(3):52-53  
LIU Jin-yuan, CHEN Pei-jia, YANG Dong-di. Experimental research on treatment of acute gouty arthritis by using tongfengzhitongsan [J]. Jilin Journal of Chinese Traditional Patent Medicine, 2005, 25(3): 52-53
- [12] 熊湘明.痛肾宁防治实验性高尿酸血症肾损害作用的研究[D].天津:天津医科大学,2002  
XIONG Xiang-ming. The Mechanism Research of Prevention and Cure of Tongshening on Experimental Hyperuricemia and Hyperuricemic Renal Impairment [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2002
- [13] 杨桂梅,黄胜华,连希艳,等.大鼠高尿酸血症模型的建立[J].实验动物科学,2011,38(3):25-28  
YANG Gui-mei, HUANG Sheng-hua, LIAN Xi-yan, et al. Establishment of Hyperuricemia Model in SPF SD Rats [J]. Laboratory animal science. 2011, 38(3): 25-28
- [14] 庄红艳,张冰,刘小青,等.菊苣药材中菊苣多糖的含量测定研究.中成药,2011,33(1):114-117  
ZHUANG Hong-yan, ZHANG Bing, LIU Xiao-qing, et al. Assay of Herba Cichorii polysaccharide content [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2011, 33(1): 114-117