

- [9] Sng J C, Taniura H, Yoneda Y. Histone modifications in kainate-induced status epilepticus[J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23(5): 1269-1282.
- [10] 陈 功, 江澄川, 杨 茹. 海马硬化型癫痫颞叶的病理学及 c-fos、c-jun 表达研究[J]. *中华神经外科*, 2005, 21(8): 464-467.
- [11] 刘 玲, 王维平, 刘宝军. 丹参对慢性癫痫模型大鼠脑电图及脑内 c-fos 和 GFAP 表达的影响[J]. *中成药*, 2006, 28(11): 1677-1679.
- [12] 黄运生, 陈宝田, 谢 炜, 等. 柴胡疏肝汤对戊四氮致痫大鼠海马及额叶皮质 c-fos 表达的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10(7): 662-665.
- [13] 姜广宇, 董 航, 廉晓宇, 等. 托吡酯对慢性癫痫大鼠海马区脑组织 c-fos、c-jun 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(15): 4189-4190.
- [14] 庞伟冰, 邱家琦, 林晓冰, 等. 痫宁喷雾剂对癫痫大鼠海马 c-fos 表达的影响[J]. *山西中医*, 2014, 30(3): 42-44.

## 车前子中毛蕊花糖苷及异毛蕊花糖苷降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及其机制

曾金祥<sup>1</sup>, 许兵兵<sup>1</sup>, 王 娟<sup>1</sup>, 毕 莹<sup>2</sup>, 王晓云<sup>1</sup>, 钟国跃<sup>1</sup>, 任 刚<sup>1</sup>, 朱继孝<sup>1\*</sup>, 李敏<sup>1</sup>, 朱玉野<sup>1</sup>

(1. 江西中医药大学中药资源与民族药研究中心, 江西 南昌 330004; 2. 南昌市第三医院, 江西 南昌 330009)

**摘要:**目的 探讨车前子中毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷对急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平的影响及作用机理。方法 口服氧嗪酸钾建立急性高尿酸血症模型, 80 只模型小鼠均分成模型组(生理盐水), 低、中、高剂量毛蕊花糖苷(50、100、200 mg/kg)组, 低、中、高剂量异毛蕊花糖苷(50、100、200 mg/kg)组与别嘌呤醇(10 mg/kg)组, 另设正常组(生理盐水)。连续灌胃 7 d, 观察急性高尿酸血症小鼠血清尿酸、肌酐、肝脏黄嘌呤氧化酶(XOD)的活性, 毛蕊花糖苷对肾脏转运蛋白 *Oat1*(有机阴离子转运体 1)、*Urat1*(尿酸盐阴离子转运体 1)及 *Glut9*(果糖转运体 9) mRNA 表达的影响。**结果** 与正常组相比, 模型组显著增高小鼠血清尿酸与肌酐含量和肝脏 XOD 活性, 并下调肾脏尿酸转运体 *Oat1* 的 mRNA 表达, 上调肾脏尿酸转运体 *Urat1* 及 *Glut9* 的 mRNA 表达。与模型组比较, 毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷均显著降低肌酐水平, 而毛蕊花糖苷有降尿酸活性。**结论** 毛蕊花糖苷降低血尿酸水平的作用机制可能为抑制 XOD 活性, 下调肾脏转运蛋白 *Urat1* 与 *Glut9* 的 mRNA 表达。而异毛蕊花糖苷能改善肾脏功能防止肾脏损伤, 具有轻微降血尿酸作用。

**关键词:** 车前子; 毛蕊花糖苷; 异毛蕊花糖苷; 高尿酸血症; 痛风

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2016)07-1449-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.07.003

## Hypouricemic effects of acteoside and isoacteoside from *Plantaginis Semen* on mice with acute hyperuricemia and their possible mechanisms

ZENG Jin-xiang<sup>1</sup>, XU Bing-bing<sup>1</sup>, WANG Juan<sup>1</sup>, BI Ying<sup>2</sup>, WANG Xiao-yun<sup>1</sup>, ZHONG Guo-yue<sup>1</sup>, REN Gang<sup>1</sup>, ZHU Ji-xiao<sup>1\*</sup>, LI Min<sup>1</sup>, ZHU Yu-ye<sup>1</sup>

(1. Research Center of Chinese Medicine Resource and National Medicine, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Nanchang No. 3 Hospital, Nanchang 330009, China)

收稿日期: 2015-12-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(81260630); 江西省卫生厅项目(2015B047)

作者简介: 曾金祥(1974—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药药效物质基础与生物传感研究。Tel: (0791) 87119065, E-mail: zjinxiang@163.com

\* 通信作者: 朱继孝(1981—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药有效成分与作用机理研究。Tel: (0791) 87119062, E-mail: zhuji81@sina.com

**ABSTRACT: AIM** To explore the hypouricemic effects of acteoside and isoacteoside from *Plantaginis Semen* on mice with acute hyperuricemia and their possible mechanisms. **METHODS** Eighty mice were orally administered potassium oxonate to induce the acute hyperuricemic model. These model mice were assigned to model (saline), low-, middle- and high-dose acteoside (50, 100, 200 mg/kg), low-, middle- and high-dose isoacteoside (50, 100, 200 mg/kg), and allopurinol (10 mg/kg) groups. Another ten mice were designated as the normal group (saline). After successive gastric perfusion for seven days, the serum levels of uric acid and creatinine were measured in acute hyperuricemic mice. The effect of acteoside on hepatic xanthine oxidase (XOD) activity was determined. And the mRNA levels of renal urate transporter 1 (*Urat1*), glucose transporter 9 (*Glut9*), and organic anion transporter 1 (*Oat1*) in the kidney of acute hyperuricemic mice were analyzed by semi-quantitative RT-PCR method. **RESULTS** Compared with the normal group, uric acid and creatinine levels were obviously increased, and the activity of hepatic XOD was enhanced in hyperuricemia mice in the model group. Furthermore, the mRNA expression of *Oat1* was obviously down-regulated, and the mRNA expressions of *Urat1* and *Glut9* were obviously up-regulated in the model group. Compared with the model group, both acteoside and isoacteoside could significantly reduce the serum creatinine level, while acteoside had hypouricemic effect. **CONCLUSION** Acteoside reduces uric acid level in serum by a possible mechanism of not only inhibiting the activity of hepatic XOD, but also down-regulating the mRNA expressions of *Urat1* and *Glut9*. Isoacteoside can slightly reduce uric acid level in serum to improve renal function and prevent renal injury.

**KEY WORDS:** *Plantaginis Semen*; acteoside; isoacteoside; hyperuricemia; gout

痛风是指因长期嘌呤代谢障碍、尿酸盐晶体沉积引起的反复发作性疾病。近年来,痛风及高尿酸血症在全球范围内已越发常见。高尿酸血症及痛风具有严重毒副作用及并发症,包括肾功能不全、心脑血管疾病、高血压、糖尿病、慢性肾病以及代谢综合征等<sup>[1]</sup>,其能够导致一系列症状,导致生活质量显著下降,从而影响机体功能和身心健康<sup>[2]</sup>。

临床研究表明,将血清尿酸水平降低至6 mg/dL以下,能够实现致病血清尿酸盐晶体溶解,从而能够解除痛风及其并发症<sup>[3]</sup>。然而,许多尿酸降脂药物如别嘌呤醇、非布索坦、苯溴马隆及丙磺舒等虽然疗效尚可,但存在严重的副作用<sup>[4]</sup>。因此,从传统药用植物中寻找更安全、更有效的抗痛风药物已刻不容缓,已有研究表明天然产物更安全、有效<sup>[5-6]</sup>。

车前子作为最为流行的民间草药,在中国及亚洲其他国家广泛应用。毛蕊花糖苷及其同分异构体异毛蕊花糖苷是车前子中主要的两大苯乙醇苷类化合物<sup>[7]</sup>,并且广泛存在于其他药用植物之中<sup>[8-10]</sup>,其结构如图1所示。毛蕊花糖苷和(或)异毛蕊花糖苷具有多种生物活性,如抗氧化活性、抗溶血活性、血管紧张素转化酶抑制剂活性、抗高血压活性等<sup>[11]</sup>。此外,有研究表明毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷具有相似的生物效应,如抗氧化<sup>[11]</sup>、抗蛋

白质糖化<sup>[12]</sup>以及免疫增强作用<sup>[7]</sup>。有研究表明,玄参中毛蕊花糖苷能够降低体内尿酸水平<sup>[13-14]</sup>。毛蕊花糖苷降尿酸的作用与机理尚未得到充分研究,而异毛蕊花糖苷的降尿酸作用亦未见报道。

作为车前子中两种主要的苯乙醇苷类化合物,毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷具有类似的生物学效应。本研究旨在探讨毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷的降尿酸效果及其可能的降尿酸机制。此研究结果可以为车前子作为高尿酸血症和痛风的治疗提供依据,同时可为抗痛风药物的设计与开发提供参考。

## 1 实验材料

1.1 药材 车前子购自江西九江,经江西中医药大学中药资源与民族药研究中心钟国跃研究员鉴定为车前草 *Plantago asiatica* L. 的干燥成熟种子。

毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷(自制,经UV、IR、NMR鉴定并确认结构,含有量>98%,具体方法同前期已发表工作<sup>[15]</sup>)。

1.2 动物 90只雄性昆明种小白鼠(湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,实验动物许可证号SCXK[湘]2011-0003),SPF级,体质量18~22 g,实验期间室温(24±2)℃,光暗周期为12 h/12 h。

1.3 试剂 别嘌呤醇(批号1061767673,美国Sigma公司);氧嗪酸钾盐(批号101469031,美国

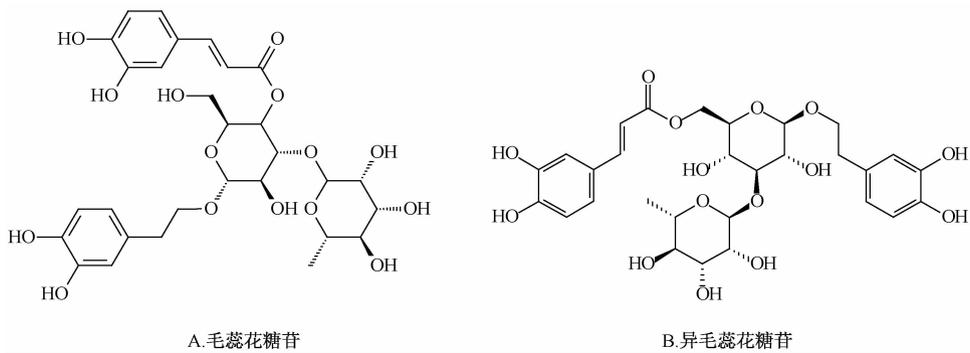


图1 毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷的结构

Fig. 1 Structures of acteoside and isoacteoside

Sigma 公司); 尿酸测定试剂盒 (批号 20150428, 南京建成生物工程研究所); XOD 试剂盒 (批号 20150320, 南京建成生物工程研究所); 考马斯亮蓝蛋白测试盒 (批号 20150318, 南京建成生物工程研究所); 肌酐测定试剂盒 (批号 20150320, 南京建成生物工程研究所); 动物组织总 RNA 提取试剂盒 (普洛麦格 [北京] 生物科技有限公司); M-MLV 反转录酶 (批号 0000141839, 美国 Promega 公司); 引物 (天根生化科技 [北京] 有限公司); 琼脂糖 (批号 101320829, 西格玛奥利奇 [上海] 贸易有限公司); 其余试剂均为分析纯; 水为双蒸水。

1.4 仪器 5430R 型高速离心机 (德国 Eppendorf 公司); RORMA-86C 型超低温冰箱 (美国 Thermo 公司); BS223S 型电子分析天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司); HH3-11-2 型电热恒温水浴箱 (上海博迅实业有限公司); C1000 Touch 型 PCR 扩增仪 (美国 Bio-Rad 公司); UV-1800 紫外可见分光光度计 (日本 Shimadzu 制作所)。

## 2 实验方法

2.1 毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷对小鼠急性高尿酸血症 (HYP) 的影响

2.1.1 小鼠分组及给药 将小鼠随机分为 9 组, 每组 10 只, 分别为空白组 (对照组), 急性高尿酸血症组 (模型组), 别嘌醇组 (阳性药物组), 毛蕊花糖苷低、中、高剂量组, 异毛蕊花糖苷低、中、高剂量组。其中, 空白组和模型组给药剂量为 15 mL/kg (生理盐水), 别嘌醇 (混悬于 0.8% CMC-Na 中) 为 10 mg/kg<sup>[16]</sup>, 毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷低、中、高剂量组分别为 50、100、200 mg/kg, 以上各组连续给药 7 d, 每天 1 次, 第 7 天于造模后 0.5 h 给药。

2.1.2 小鼠急性高尿酸血症 (HYP) 模型的建立

氧嗪酸钾盐能够抑制小鼠体内尿酸分解, 常作为尿酸酶抑制剂的化学诱导剂, 用于建立小鼠 HYP 模型<sup>[17]</sup>。第 7 天在给药前 0.5 h, 按照 450 mg/kg 给药剂量对小鼠腹腔注射混悬于 0.8% CMC-Na 中的氧嗪酸钾盐溶液, 空白组腹腔注射相同体积 0.8% CMC-Na 溶液<sup>[18]</sup>。按“2.1.1”项下方法给药 0.5 h 后, 采用小鼠眼眶后静脉丛取血, 全血于 5 000 r/min、4 °C 下离心 10 min, 小心吸取上层血清, 分装后放置于 4 °C 冰箱备用。同时, 在冰台上快速分取小鼠肾脏与肝脏组织块, 分别放置于 -70 °C 冰箱中冷冻保存。

2.1.3 采用尿酸测定试剂盒检测血清尿酸水平 分别取待测血清 (测定管)、50 mg/L 尿酸标准液 (标准管)、蒸馏水 (空白管) 各 0.2 mL, 加入钨酸蛋白沉淀剂 2.0 mL, 混匀 10 min, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上述上清液 1.6 mL, 加入 CUT 试剂及磷钨酸试剂各 0.5 mL, 混匀 10 min, 按照试剂盒说明书方法步骤测定计算血清尿酸值。

2.1.4 采用肌酐测定试剂盒检测血清肌酐水平 取血清 0.2 mL, 加入钨酸蛋白沉淀剂 2 mL, 充分混匀, 3 500 r/min 离心 10 min, 取上清液。分别取上清液 (测定管)、50 μmol/L 肌酐标准品 (标准管)、双蒸水 (空白管) 各 1.6 mL, 加入苦味酸溶液及 0.75 mol/L 氢氧化钠溶液各 0.5 mL, 充分混匀, 37 °C 水浴 10 min 后流水冷却, 按照试剂盒说明书方法步骤测定计算血清肌酐值。

2.1.5 肝脏黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XOD) 活性测定 肝脏组织块称重后, 按照质量体积比 (1:9) 加入预冷的生理盐水, 制成 10% 匀浆, 2 500 r/min 离心 10 min, 小心吸取上清液, 按照蛋白定量测定试剂盒及 XOD 测定试剂盒说明

书方法步骤测定蛋白含量及黄嘌呤氧化酶活性。

2.1.6 RT-PCR法测定肾脏 *Oat1*、*Urat1* 及 *Glut9* 转运体 mRNA 的表达 每组分别取 10 个 0.02 g 肾脏样品,按照动物组织总 RNA 提取试剂盒说明书方法步骤提取总 RNA。取 1  $\mu$ L, DPEC 水稀释后,分别在 260、280 nm 波长下测定吸光度值 (*A*),以  $A_{260}/A_{280}$  确定总 RNA 的纯度。同时,总 RNA 采用 1.2% 琼脂糖凝胶电泳,置于凝胶影像分析仪观察其完整性。

取总 RNA 8  $\mu$ L,进行反转录,合成 cDNA (参照 Promega 反转录酶使用说明书方法)。引物序列和 PCR 扩增反应条件参照文献[19-20]。正反引物序列(正向 $\rightarrow$ 反向)分别为 *Gapdh* (5'-TGAGCCCGGTGCTGAGTATCT-3', 5'-CAGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3'), *Oat1* (5'-ACGGGAAACAAGAAGAGGG-3', 5'-AAGAGAGGTATGGAGGGTA G-3'), *Urat1* (5'-GCTACCAGAATCGGCACGCT-3'; 5'-CACCGGGAAGTCCACAATCC-3'), *Glut9* (5'-ACTCCTACTGCTTCCTCGTCTT-3', 5'-GCTGATTCTGCATGGGTTC-3')。PCR 反应体系总体积为 40  $\mu$ L, *Gapdh*、*Oat1*、*Urat1* 和 *Glut9* 基因 PCR 反应扩增条件为 95  $^{\circ}$ C 预变性 2 min, 90  $^{\circ}$ C 变性 30 s, 58  $^{\circ}$ C 退火 35 s, 72  $^{\circ}$ C 延伸 45 s, 共 35 个循环, 72  $^{\circ}$ C 延伸 10 min, 所得 PCR 扩增产物放置于 -20  $^{\circ}$ C 冰箱保存。

PCR 扩增产物经 1.2% 琼脂糖凝胶电泳以及溴化乙啶染色,凝胶影像分析仪成像后对所得条带进

表 1 毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷和别嘌呤醇对 HYP 小鼠尿酸、肌酐及 XOD 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Tab. 1 Effects of acteoside, isoacteoside and allopurinol on uric acid, creatinine and XOD in HYP mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	血清尿酸/(mg·L <sup>-1</sup> )	血清肌酐/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )	XOD 活性/(U·g <sup>-1</sup> )
空白组	-	28.73 $\pm$ 3.13	71.33 $\pm$ 6.30	22.30 $\pm$ 0.87
模型组	-	54.81 $\pm$ 2.88 <sup>++</sup>	100.38 $\pm$ 7.39 <sup>++</sup>	33.50 $\pm$ 2.40 <sup>++</sup>
别嘌呤醇组	10	24.28 $\pm$ 3.25 <sup>**</sup>	54.31 $\pm$ 4.53 <sup>**</sup>	21.73 $\pm$ 0.32 <sup>**</sup>
毛蕊花糖苷低剂量组	50	43.41 $\pm$ 3.24 <sup>**</sup>	48.12 $\pm$ 6.87 <sup>**</sup>	30.93 $\pm$ 1.05 <sup>*</sup>
毛蕊花糖苷中剂量组	100	37.13 $\pm$ 3.81 <sup>**</sup>	46.33 $\pm$ 5.35 <sup>**</sup>	28.49 $\pm$ 0.98 <sup>**</sup>
毛蕊花糖苷高剂量组	200	27.35 $\pm$ 2.74 <sup>**</sup>	41.25 $\pm$ 4.21 <sup>**</sup>	23.45 $\pm$ 1.12 <sup>**</sup>
异毛蕊花糖苷低剂量组	50	52.26 $\pm$ 4.38	85.94 $\pm$ 5.37 <sup>*</sup>	33.47 $\pm$ 0.94
异毛蕊花糖苷中剂量组	100	51.92 $\pm$ 4.49	64.63 $\pm$ 7.39 <sup>**</sup>	32.48 $\pm$ 1.27
异毛蕊花糖苷高剂量组	200	51.01 $\pm$ 3.64	58.78 $\pm$ 6.96 <sup>**</sup>	31.54 $\pm$ 1.70 <sup>*</sup>

注:与空白组比较, <sup>++</sup>  $P < 0.01$ ; 与模型组比较, <sup>\*</sup>  $P < 0.05$ , <sup>\*\*</sup>  $P < 0.01$

3.2 毛蕊花糖苷对 HYP 肾脏转运蛋白 *Oat1*、*Urat1* 及 *Glut9* mRNA 表达的影响 毛蕊花糖苷对 HYP 小鼠肾脏转运蛋白 *Oat1*、*Urat1* 及 *Glut9* mRNA 的表达影响结果见表 2 与图 2。与空白组相比,模型组能够显著下调肾脏 *Oat1* mRNA 的表达,显著上调 *Urat1* 及 *Glut9* mRNA 的表达 ( $P < 0.01$ )。

行吸光度分析。计算待测基因与 *Gapdh* 的比值,得到待测基因的相对表达值。

2.2 统计分析 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理,实验结果用  $\bar{x} \pm s$  表示;采用单因素方差法进行组间比较分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

3.1 毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷对 HYP 小鼠血清尿酸水平及 XOD 活性与血清肌酐水平的影响 与空白组相比,模型组小鼠血清尿酸水平显著升高 ( $P < 0.01$ )。与模型组相比,阳性药物别嘌呤组 (10 mg/kg) 能极显著降低 HYP 小鼠血清尿酸水平 ( $P < 0.01$ ); 毛蕊花糖苷低、中、高剂量组均可显著降低 HYP 小鼠血清尿酸,与给药剂量呈正相关 ( $P < 0.01$ ),实验结果与相关报道一致<sup>[13]</sup>; 异毛蕊花糖苷各剂量能够略微降低 HYP 小鼠血清尿酸,但无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),结果见表 1。

XOD 是尿酸生成的关键酶,抑制其活性可有效降低体内尿酸水平。由表 1 可知,模型组小鼠肝脏 XOD 活性显著高于空白组 ( $P < 0.01$ ); 与模型组相比,别嘌呤醇组极显著降低 HYP 小鼠肝脏 XOD 活性 ( $P < 0.01$ ); 毛蕊花糖苷低、中、高剂量组均可显著降低 HYP 小鼠肝脏 XOD 活性 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),表明毛蕊花糖苷对 XOD 具有明显抑制活性,而异毛蕊花糖苷给药组对 HYP 小鼠肝脏 XOD 活性的抑制作用并不明显(除高剂量组  $P < 0.05$ , 其余  $P > 0.05$ )。

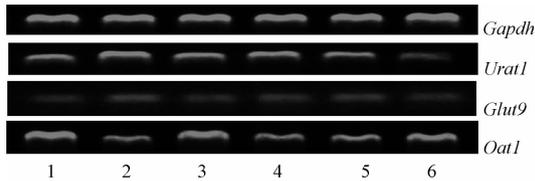
与模型组相比,毛蕊花糖苷低、中、高剂量组并不能明显上调肾脏 *Oat1* mRNA 的表达 ( $P > 0.05$ ),但能够极显著下调肾脏 *Urat1* mRNA 的表达 ( $P < 0.01$ ),同时高剂量组能够显著下调肾脏 *Glut9* mRNA 的表达 ( $P < 0.01$ )。

表2 毛蕊花糖苷和别嘌呤醇对 HYP 小鼠 *Oat1*、*Urat1* 及 *Glut9* mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Tab.2 Effects of acteoside and allopurinol on the mRNA expressions of *Oat1*, *Urat1* and *Glut9* in HYP mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	<i>Urat1</i>	<i>Glut9</i>	<i>Oat1</i>
空白组	-	0.77 ± 0.09	0.15 ± 0.05	1.08 ± 0.07
模型组	-	1.08 ± 0.06 **	0.29 ± 0.06 **	0.73 ± 0.08 **
别嘌呤醇组	10	0.71 ± 0.09 **	0.16 ± 0.05 **	1.03 ± 0.08 **
毛蕊花糖苷低剂量组	50	0.90 ± 0.09 **	0.22 ± 0.08	0.72 ± 0.14
毛蕊花糖苷中剂量组	100	0.80 ± 0.11 **	0.21 ± 0.06	0.74 ± 0.08
毛蕊花糖苷高剂量组	200	0.57 ± 0.10 **	0.18 ± 0.05 **	0.76 ± 0.10

注: 与空白组比较, \*\*  $P < 0.01$ ; 与模型组比较, \*\*  $P < 0.01$



1. 空白组 2. 模型组 3. 别嘌呤醇组 4. 毛蕊花糖苷低剂量组 5. 毛蕊花糖苷中剂量组 6. 毛蕊花糖苷高剂量组  
1. blank group 2. model group 3. allopurinol group 4. acteoside low dose group 5. acteoside medium dose group 6. acteoside high dose group

图2 毛蕊花糖苷和别嘌呤醇对 HYP 小鼠 *Oat1*、*Urat1* 及 *Glut9* mRNA 表达的影响

Fig.2 Effects of acteoside and allopurinol on the mRNA expressions of *Oat1*, *Urat1* and *Glut9* in HYP mice

#### 4 讨论

降尿酸是当前高尿酸血症与痛风防治的首要方法。本研究结果表明,毛蕊花糖苷具有降尿酸作用,其作用机制可能是通过抑制肝脏 XOD 活性;异毛蕊花糖苷有一定降尿酸作用,但降尿酸能力远低于毛蕊花糖苷,其对 XOD 也无明显抑制作用,所以推测异毛蕊花糖苷降尿酸作用并不通过 XOD 抑制途径。

促进尿酸的排泄以降低体内血尿酸质量浓度同样是痛风防治的重要途径与机制。已有研究表明固定在肾小管上皮细胞上的转运蛋白 *Oat1* 和 *Urat1* 及 *Glut9* 对尿酸的排泄起重要作用,其中 *Oat1* 调控尿酸分泌, *Urat1* 影响尿酸重吸收, *Glut9* 则通过影响尿酸重吸收机制调控机体尿酸平衡,故而相关药物通过对上述蛋白表达进行调控是其促进尿酸排泄量的主要手段<sup>[21]</sup>。由本实验结果可知,抑制肾脏尿酸重吸收、促进尿酸分泌使尿酸排泄增加是毛蕊花糖苷降尿酸的另一重要机制,而异毛蕊花糖苷的降尿酸效果与此机制无明显关联性。

肾功能损伤可导致机体肌酐水平升高。本实验

中,毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷各剂量组均能够降低 HYP 小鼠体内的肌酐水平,表明毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷均能逆转 HYP 对小鼠造成的肾脏损伤。这是因为毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷均具有很好的抗氧化活性,可以有效清除活性氧自由基而减少肾脏损伤,从而改善小鼠肾脏功能促进尿酸排泄。因此改善肾功能促进尿酸排泄是异毛蕊花糖苷具有较弱降尿酸效果的可能机制。另外,毛蕊花糖苷不同剂量组肌酐水平显著低于异毛蕊花糖苷相应剂量组肌酐水平,原因可能是毛蕊花糖苷不仅能有效清除活性氧自由基,而且能有效抑制 XOD 活性从而减少活性氧自由基生成量,进一步减少肾脏细胞损伤。

本实验中,虽然异毛蕊花糖苷仅具有很弱的降尿酸效果,但中药材提取物的大量成分往往具有多成分多靶点协同作用特点、多成分单靶点药效叠加特征及毒性分散效应<sup>[22]</sup>。因此,本实验结果在一定程度上证明了中药作用特点的正确性,同时也提示这些作用特点是中药新药开发必须考虑的重要因素。

#### 参考文献:

[1] Abeles A M. Hyperuricemia, gout, and cardiovascular disease: an update[J]. *Curret Rheumatol Rep*, 2015, 17(3): 13.  
[2] Smith H S, Braken D, Smith J M. Gout: current insights and future perspectives[J]. *J Pain*, 2011, 12(11): 1113-1129.  
[3] Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout[J]. *Adv Ther*, 2015, 32(1): 31-41.  
[4] Castrejon I, Toledano E, Rosario M P, et al. Safety of allopurinol compared with other urate-lowering drugs in patients with gout: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(7): 1127-1137.  
[5] Liu Y, Liu S, Liu Z Q. Screening and determination of potential xanthine oxidase inhibitors from *Radix salvia Miltiorrhizae* using ultrafiltration liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, 923-

- 924: 48-53.
- [ 6 ] Umamaheswari M, Asokkumar K, Sivashanmugam A T, *et al.* *In vitro* xanthine oxidase inhibitory activity of the fractions of *Erythrina stricta* Roxb [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124 (3): 646-648.
- [ 7 ] Huang D F, Tang Y F, Nie S P, *et al.* Effect of phenylethanoid glycosides and polysaccharides from the seed of *Plantago asiatica* L. on the maturation of murine bone marrow-derived dendritic cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 620 (1-3): 105-111.
- [ 8 ] Yue T H, Hock A H, Kiang L C, *et al.* Phenylethanoid glycosides isolated from *Paraboea paniculata* [J]. *Nat Prod Commun*, 2012, 7(6): 775-778.
- [ 9 ] Ali I, Sharma P, Suri K A, *et al.* *In vitro* antifungal activities of amphotericin B in combination with acteoside, a phenylethanoid glycoside from *Colebrookea oppositifolia* [J]. *J Med Microbiol*, 2011, 60(Pt 9): 1326-1336.
- [10] Wu A Z, Zhai Y J, Zhao Z X, *et al.* Phenylethanoid glycosides from the stems of *Callicarpa peii* (hemostatic drug) [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84(3): 237-241.
- [11] Chen C H, Lin Y S, Chien M Y, *et al.* Antioxidant and anti-hypertensive activities of acteoside and its analogs [J]. *Bot Stud*, 2012, 53(4): 421-429.
- [12] Liu Y H, Lu Y L, Han C H, *et al.* Inhibitory activities of acteoside, isoacteoside, and its structural constituents against proteinglycation *in vitro* [J]. *Bot Stud*, 2013, 54 (1): 1-9.
- [13] Huang C G, Shang Y J, Zhang J, *et al.* Hypouricemic effects of phenylpropanoid glycosides acteoside of *Scrophularia ningpoensis* on serum uric acid levels in potassium oxonate-pretreated mice [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 36(1): 149-157.
- [14] 尚雁君, 李医明, 蒋山好, 等. 玄参中苯丙素苷 Acteoside 对小鼠高尿酸血症的影响 [J]. 解放军药学报, 2006, 22 (1): 30-32.
- [15] 曾金祥, 毕莹, 许兵兵, 等. 车前子化学成分研究 [J]. 中药材, 2015, 38(5): 985-987.
- [16] 曾金祥, 许兵兵, 李敏, 等. 藏药短管兔耳草醇提取物降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(21): 2489-2493.
- [17] Chen G L, Wei W, Xu S Y. Effect and mechanism of total saponin of *Dioscorea* on animal experimental hyperuricemia [J]. *Am J Chin Med*, 2006, 34(1): 77-85.
- [18] 王娟, 许兵兵, 曾金祥, 等. 畜药半边风醇提取物降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(3): 334-338.
- [19] Wang X, Wang C P, Hu Q H, *et al.* The dual actions of Sanmiao wan as a hypouricemic agent: down-regulation of hepatic XOD and renal mURAT1 in hyperuricemic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(1): 107-115.
- [20] Hu Q H, Jiao R Q, Wang W, *et al.* Simiao pill ameliorates urate underexcretion and renal dysfunction in hyperuricemic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(3): 685-692.
- [21] 吴新荣, 臧路平, 刘志刚. 抗高尿酸血症药物作用靶点研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(11): 1414-1417.
- [22] 徐风, 杨东辉, 尚明英, 等. 中药药效物质的“显效形式”、“叠加作用”和“毒性分散效应”——由中药体内代谢研究引发的思考 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2014, 16(4): 688-703.