

# 云南分心木提取物对小鼠高尿酸血症模型治疗作用研究

张伟<sup>1</sup>,陈雪洁<sup>1</sup>,刘蓉<sup>1</sup>,沈磊<sup>1</sup>,田新雁<sup>2\*</sup>,姜北<sup>1\*</sup><sup>1</sup>大理大学药物研究所;<sup>2</sup>大理大学基础医学院,大理 671000

**摘要:**为探究云南分心木提取物对高尿酸血症(HUA)小鼠模型的治疗作用,以联合氧嗪酸钾及腺嘌呤灌胃给药复制高尿酸血症小鼠为模型,对云南分心木水提物、醇提物及两种去除无机元素提取物的治疗作用进行考察。经过14天连续给药后,检测血清尿酸(UA)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)的含量、肝脏组织黄嘌呤氧化酶(XOD)的活力、肾脏组织中IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的水平,观察肾组织病理结构变化,评价不同提取物对HUA小鼠模型的治疗作用。结果显示,与模型组相比,云南分心木4种样品不同程度的降低UA、BUN、Cr的含量,降低XOD的活性,下调IL-1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 的水平,减轻病理结构变化,且醇提物的效果最为显著。表明云南分心木提取物,可通过调节肾功能、抑制XOD活性以及抗炎的作用,对HUA小鼠模型产生治疗作用。

**关键词:**云南分心木;提取物;高尿酸血症;肾功能

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)9-1463-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.9.003

## Therapeutic effect of Yunnan Diaphragma Juglandis Fructus extracts on hyperuricemia model in mice

ZHANG Wei<sup>1</sup>, CHEN Xue-jie<sup>1</sup>, LIU Rong<sup>1</sup>, SHEN Lei<sup>1</sup>, TIAN Xin-yan<sup>2\*</sup>, JIANG Bei<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Institute of Materia Medica of Dali University, Dali University;<sup>2</sup>Basic Medical College of Dali University, Dali University, Dali 671000, China

**Abstract:** The objective of this paper is to investigate the therapeutic effects of extract of Yunnan Diaphragma Juglandis Fructus (YN-DJF) on hyperuricemia (HUA) models in mice. The HUA models in mice were established by *i. g.* oxygen oxazine acid potassium and adenine, and the therapeutic effect of 4 YN-DJF extracts, including water extract, alcohol extract, and the water extracts with two different deionization treatments, were evaluated. After 14 days of continuous administration, the contents of UA, Cr, and BUN in serum, the XOD activity of liver tissue, and the level of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in kidney were tested, and the pathological structure changes of renal tissue were observed. The results showed that, compared with the model groups, 4 YN-DJF extracts performed different therapeutic levels by reducing the content of UA, Cr, and BUN, suppressing XOD activity, reducing IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  level, and alleviating pathological structural changes. Alcohol extract of YN-DJF was the most effective among all extracts. It proved that extracts of YN-DJF could be applied to treat HUA mouse by improving renal function, suppressing XOD activity, and anti-inflammatory effects.

**Key words:** Diaphragma Juglandis Fructus of Yunnan; extracts; hyperuricemia; renal function

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是一种尿酸(uric acid, UA)合成增加和(或)尿酸排泄减少所引起的代谢性疾病。高尿酸血症是引起痛风性关节炎,痛风性肾病等疾病的危险因素<sup>[1]</sup>。近年来,全球痛风的发病率持续提升<sup>[2-4]</sup>。目前对HUA治疗的

西药有别嘌醇、苯溴马隆和非布司他等,虽疗效尚可,但均伴有肝肾毒性、药疹及耐药性等副作用<sup>[5]</sup>。因此,探寻有效且毒副作用小的药物具有比较重要的意义。

核桃(*Juglans regia* L.)又名胡桃,为胡桃科(Juglandaceae)胡桃属(*Juglans* L.)植物,分心木(Diaphragma Juglandis Fructus, DJF),为核桃果实子房室的木质中隔,性平,无毒,具有健脾固肾的功效<sup>[6]</sup>。云南是我国核桃的起源地<sup>[7]</sup>,拥有独具特色

收稿日期:2021-03-30 接受日期:2021-07-12

基金项目:国家自然科学基金(81760646)

\*通信作者 Tel:86-872-2257259; E-mail:jiangbei@dali.edu.cn, txy-baoshan@163.com

的漾濞泡核桃 (*Juglans sigillata* Dode), 漾濞彝族自治县因此也享有“中国核桃之乡”的美誉, 2020 年产量达到 5.7 万吨, 综合产值 10 亿元以上, 成为当地经济支柱产业。本课题组作为国内最早从事相关研究的科研团队之一, 曾于 2009 - 2012 年间对云南漾濞泡核桃分心木进行了初步的研究, 并且从中分离鉴定包括没食子酸、大黄素、二氢槲皮素等近二十个成分, 首次对核桃分心木中所含化学成分有了初步的认识<sup>[8]</sup>。现代药理研究表明, 核桃分心木有补肾、抗氧化、抗菌、抗炎、调节免疫及抑制黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XOD) 等功效<sup>[9-11]</sup>, 但核桃分心木对高尿酸血症的作用迄今却尚未见有报道。本文通过云南产核桃分心木干预 HUA 小鼠模型实验, 探究分心木提取物对 HUA 的治疗作用。

## 1 材料与方

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

SPF 级昆明种雄性小鼠, 体重 18 ~ 22 g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司。实验动物生产许可证号 SCXK(湘)2019-0004。动物实验完全依照大理大学医学伦理委员会及大理大学药学院实验动物管理委员会的相关规定进行(批准文号: MECDU-202010-7)。

#### 1.1.2 药物和试剂

云南产分心木购于云南省大理市漾濞县。白介素 1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (批号: 20210312) 购于南京建成生物工程研究所; 尿酸 (UA)、肌酐 (Cr)、尿素氮 (BUN)、黄嘌呤氧化酶 (XOD)、总蛋白定量测试盒 (批号: 20201028) 购于南京建成生物工程研究所; 别嘌醇、腺嘌呤、氧嗪酸钾 (批号依次为 C1155486、C10984047、C11528491) 购于上海麦克林生化科技有限公司; 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na) (批号: F20080523) 购于上海国药集团化学试剂有限公司。

### 1.1.3 实验仪器

Varisoskan LUX 多功能酶标仪 (赛默飞世科尔科技有限公司); MCO-18AIC CO<sub>2</sub> 孵育箱 (日本三洋电器公司); Tissuelyser-L 多样品组织研磨仪 (上海净信实业发展有限公司); BX53F 正置显微镜 (Olympus 公司); T6 新世纪紫外可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限公司); H6 小鼠独立通气笼 (苏州市苏杭科技器材有限公司); Master-S30UVF 纯水机 (上海和泰仪器有限公司)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 供试样品的制备

取干燥供试品, 粉碎后过 120 目筛, 得分心木干粉。取干粉 200 g 置于蒸馏瓶中, 加入 500 mL 蒸馏水, 85 °C 回流提取 3 次, 冷却后过滤, 合并滤液, 浓缩冻干 (每 1 g 冻干粉折合生药 12.5 g) 得分心木水提物样品 DJF-W。将 DJF-W 样品分别用强酸性阳离子交换树脂 (FPC14Na) 和强酸性苯乙烯系阳离子交换树脂 (732 型) 处理, 得去离子样品 DJF-S1 和样品 DJF-S2。取分心木干粉按 1:3 (m/V) 比例加入 75% 乙醇, 冷浸提取 24 h, 以相同条件提取 5 次, 过滤, 浓缩冻干 (每 1 g 冻干粉折合生药 7.8 g) 得分心木醇提取物样品 DJF-E。

### 1.2.2 高尿酸血症小鼠模型的建立

依据文献<sup>[12,13]</sup>, 对昆明种雄性小鼠连续灌胃造模诱导剂氧嗪酸钾 (oxygen oxazine acid potassium, OXO) 及腺嘌呤 (adenine, Ade) 可构建小鼠高尿酸血症模型。结合文献<sup>[14,15]</sup> 并通过预实验对诱导剂剂量及诱导时间进行了探索, 结果显示以 OXO-250 mg/kg + Ade-100 mg/kg 的 CMC-Na 混悬液连续诱导 21 天, 模型组小鼠肾脏出现明显病变 (见图 1), 表面出现褶皱、体积变小、颜色明显变浅, 从第 8 天开始, 给予诱导剂之后灌胃别嘌醇 (10 mg/kg) 治疗, 连续 14 天, 别嘌醇组小鼠肾脏病变明显减轻 (见图 1)。小鼠体内存在尿酸酶, 影响高血尿酸的



图 1 肾脏变化情况

Fig. 1 The pathological condition of the renal

注: 从左到右依次为正常组、模型组、别嘌醇组。Note: From left to right, they are normal group, model group and allopurinol group.

维持状态,结合文献<sup>[15,16]</sup>中给予诱导剂后尿酸含量随时间变化的趋势和对给予诱导剂后适合的给药时间的考察结果,结果表明:控制诱导剂和治疗药时间间隔1 h,末次给药后1 h取血检测尿酸含量时,模型组尿酸含量显著高于正常组。运用此方案研究分心木提取物降尿酸活性。

### 1.2.3 分心木提取物对高尿酸血症小鼠的影响

#### 1.2.3.1 动物分组、给药和处理

取110只昆明种雄性小鼠,分为11组(每组10只),分别为正常组(normal group)、模型组(model group)、别嘌醇组(allopurinol group,10 mg/kg);DJF-W高(H)、低(L)剂量组(2.1 g/kg);DJF-E高、低剂量组(2.1 g/kg);DJF-S1高、低剂量组(2.1 g/kg);DJF-S2高、低剂量组(2.1 g/kg)(均为冻干粉剂量)。除正常组外,其余各组小鼠分别灌胃诱导剂,正常组给予等体积的CMC-Na,连续21天。前7天在给予造模诱导剂后1 h,各组灌胃蒸馏水;第8天,在给予诱导剂后1 h,正常组继续灌胃蒸馏水、样品组给予相应样品溶液、别嘌醇组给予别嘌醇10 mg/kg,连续14天<sup>[17]</sup>。

#### 1.2.3.2 取材及生化指标测定

末次给药治疗后1 h,各组小鼠眼球后静脉丛取血,室温静置30 min后,3 500 rpm离心15 min,收集上层血清,置于-20℃备用,按照试剂盒说明书测定

尿酸(UA)、肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)的含量;取肝脏,按照试剂盒说明书测定黄嘌呤氧化酶(XOD)的活性;取肾组织用4℃生理盐水清洗,滤纸吸干后称重,每只小鼠取50 mg左右组织,按1:9的比例加入0.9%生理盐水,机械匀浆。3 500 rpm,4℃离心10 min后取上清液得10%的肾脏组织匀浆。按试剂盒说明书应用ELISA法测定肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的水平。

#### 1.2.3.3 肾组织形态学病变检测

取相同部位肾组织,经生理盐水冲洗后,常规取材、脱水、包埋、制片、HE染色后,在光学显微镜下观察并描述。

#### 1.2.4 数据处理

数据采用mean  $\pm$  SD在图像上表示,SPSS 20.0软件进行统计学分析,进行单因素方差分析(One-Way ANOVA)比较组间差异, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 实验结果

### 2.1 水提物样品元素差异分析

通过检测去离子样品和水提物样品中无机元素的含量,对比得出两种去离子样品无机元素去除率见表1,水提物、S1样品、S2样品三者之间无机元素含量存在差异。与S2样品相比,S1样本Zn、Ca、Mn、Cu、Mg元素的去除率较高,Fe和Cr较低。

表1 两种去离子样品无机元素的去除率

Table 1 Removal rate of inorganic elements in two deionized samples

元素 Element	Ca	Fe	Zn	Mg	Mn	Cu	Cr
DJF-S1(FPC14Na)	94.04%	6.33%	40.26%	98.14%	93.17%	69.22%	6.50%
DJF-S2(732)	89.16%	23.00%	25.85%	96.69%	81.02%	63.07%	7.47%

### 2.2 分心木提取物对高尿酸血症小鼠的降尿酸作用

分心木提取物对小鼠血清中UA水平以及肝脏中XOD活性的影响情况见图2。与正常组比较,模型组小鼠血清UA水平及肝脏XOD活性明显升高( $n = 10, P < 0.01$ );与模型组比较,阳性药别嘌醇显著降低小鼠血清UA水平及肝脏XOD活性( $n = 10, P < 0.01$ ),分心木各提取物各剂量均能不同程度的降低UA的水平和XOD的活性,其中分心木水提物高剂量及醇提物高剂量的效果最为显著( $n = 10, P < 0.01$ ),但均弱于别嘌醇;去离子样品的效

果相对较弱;各样本组的效应基本呈现一定的量效关系。

### 2.3 分心木提取物对高尿酸血症小鼠肾组织及炎症因子的影响

#### 2.3.1 肾脏功能指标

分心木提取物对小鼠血清中Cr和BUN水平的影响情况见图3。与正常组相比较,模型组小鼠血清Cr及BUN水平明显升高( $n = 10, P < 0.01$ );与模型组比较,阳性药别嘌醇显著降低小鼠血清Cr及BUN水平( $n = 10, P < 0.01$ ),分心木各提取物各剂量组均能不同程度的降低这两个指标,其中分

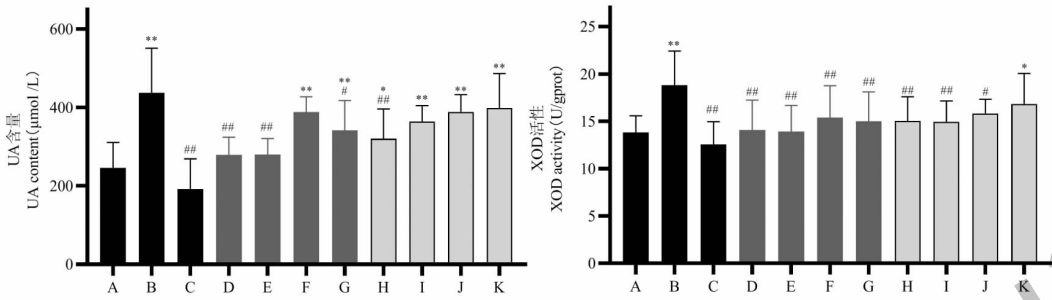


图2 分心木提取物对HUA小鼠模型血清UA和肝脏XOD的影响

Fig. 2 Effect of the extracts of DJF on the serum UA and XOD activity of the liver in HUA mice

注:A:正常组;B:模型组;C:别嘌醇组;D:DJF-W(H)组;E:DJF-E(H)组;F:DJF-S1(H)组;G:DJF-S2(H)组;H:DJF-W(L)组;I:DJF-E(L)组;J:DJF-S1(L)组;K:DJF-S2(L)组;别嘌醇剂量为10 mg/kg,分心木提取物高、低剂量为2、1 mg/kg;与正常组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,## $P < 0.05$ ,### $P < 0.01$ ;下同。Note:A:Normal group;B:Model group;C:Allopurinol group;D:DJF-W(H) group;E:DJF-E(H) group;F:DJF-S1(H) group;G:DJF-S2(H) group;H:DJF-W(L) group;I:DJF-E(L) group;J:DJF-S1(L) group;K:DJF-S2(L) group. The dose of allopurinol was 10 mg/kg;the high dose and low dose of DJF extracts were 2 and 1 mg/kg. Compared with the normal group,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;Compared with the model group,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;the same below.

心木醇提取物高、低剂量的效果最为显著( $n = 10, P < 0.01$ ),但弱于别嘌醇;水提物的降低效果次之,

去离子样品效应最弱,各样本组的效应基本呈现一定的量效关系。

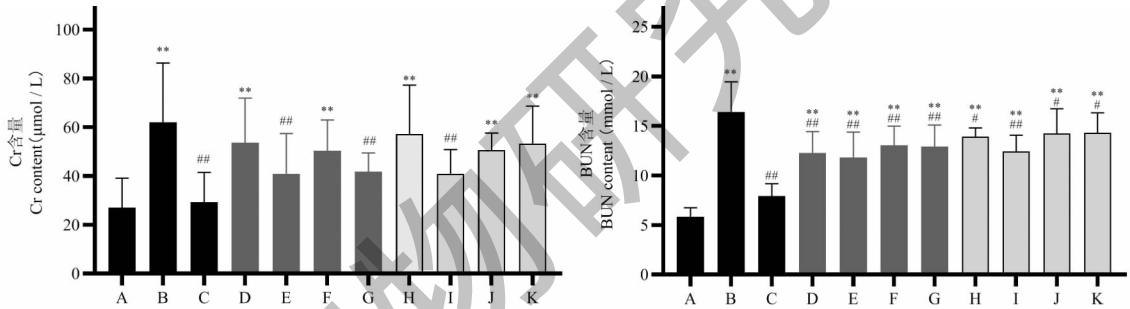


图3 分心木提取物对HUA小鼠模型Cr和BUN水平的影响

Fig. 3 Effect of the extracts of DJF on the level of Cr and BUN in HUA mice

### 2.3.2 肾组织炎症因子的测定

分心木提取物对小鼠肾脏组织中IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平的影响情况见图4。与正常组相比较,模型组小鼠肾脏组织中IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平明显升高( $n = 10, P < 0.01$ );与模型组比较,阳性药别嘌醇显

著降低小鼠肾脏组织中IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平( $n = 10, P < 0.01$ ),分心木各提取物各剂量组均能不同程度的降低这两个指标,其中云南分心木醇提取物高、低剂量的效果最为显著( $n = 10, P < 0.01$ ),且强于别嘌醇;水提取物效应的效果次之,去离子样品最

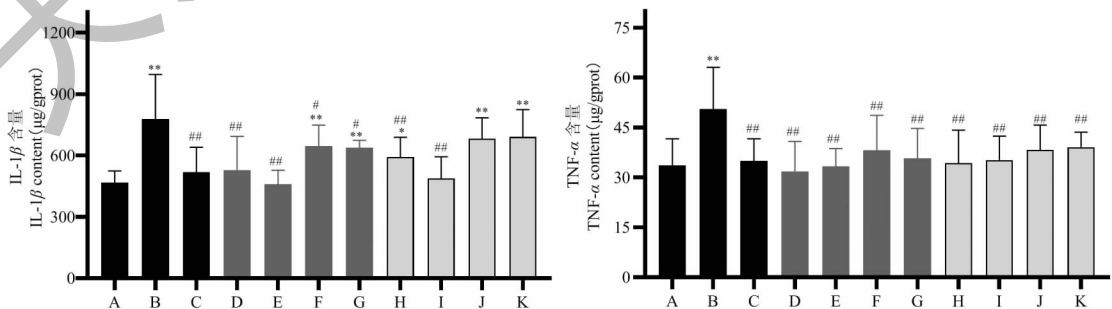


图4 分心木提取物对HUA小鼠模型IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平的影响

Fig. 4 Effect of the extracts of DJF on the level of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in HUA mice

弱,各样本组的效应基本呈现一定的量效关系。

### 2.3.3 肾组织形态学病变检测

分心木提取物对小鼠肾脏形态学的影响如图5。将肾组织切片用HE染色,于400倍数不同视野下对各组进行图片采集,镜下显示正常组( $n=5$ )肾小管边界清晰,小管上皮细胞排列整齐,紧密。模型组( $n=5$ )有炎症细胞浸润,较多细胞出现肿胀,肾小管扩张明显且细胞边界不明显,较多的肾小管坏死,肾小球严重损伤,表明氧嗪酸钾和腺嘌呤可对肾

脏结构造成严重的破坏。与模型组相比,阳性药组( $n=5$ )炎症细胞浸润明显减少,肾小管扩张程度减轻,细胞形态正常,表明别嘌醇的治疗效果明显;分心木各提取物组( $n=5$ )表现不同程度的病理变化,其中图E病变程度最轻,图D次之,余下各组具有明显的结构破坏,表明分心木高剂量的水提取物及醇提取物可有效减轻肾脏结构的损伤,其余剂量样品治疗效果相对较差。

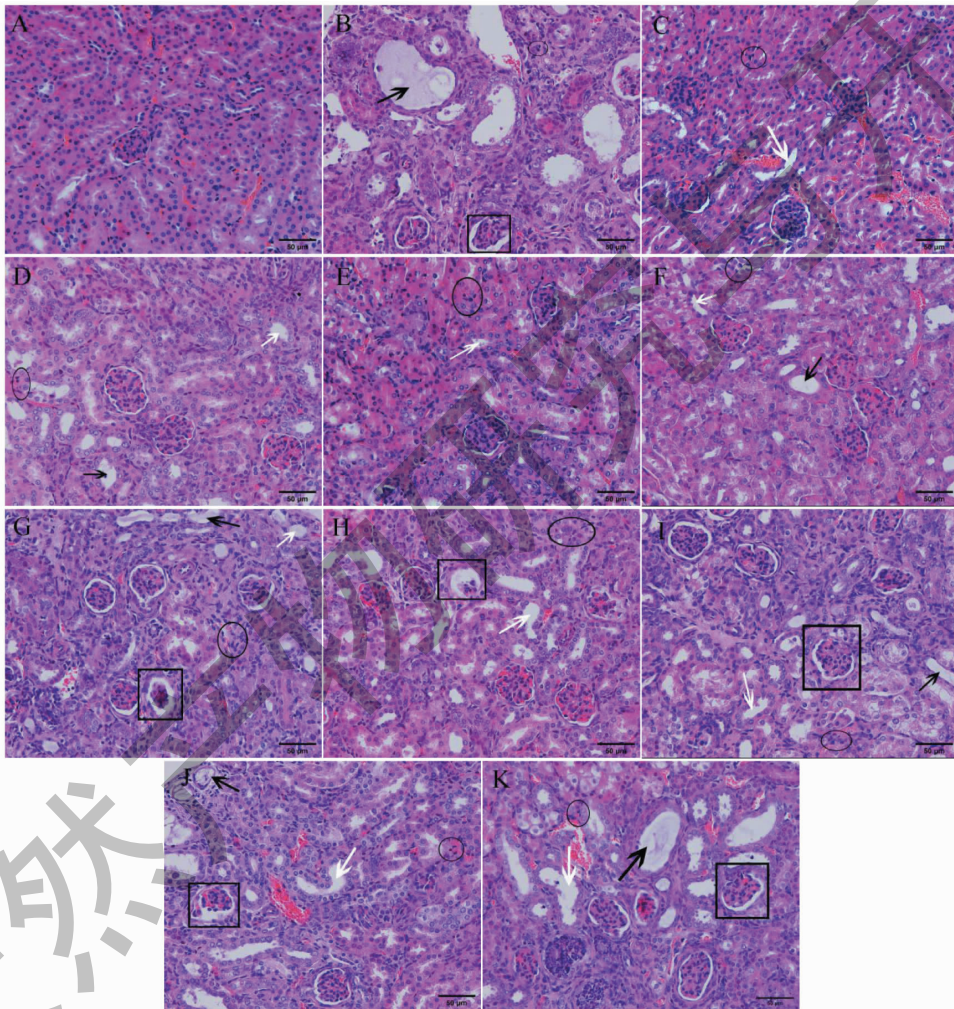


图5 小鼠肾脏病理切片( $\times 400$ ,标尺:50  $\mu\text{m}$ )

Fig. 5 Pathological section of mouse renal ( $\times 400$ ,scale:50  $\mu\text{m}$ )

注:黑色箭头指肾小管坏死;白色箭头指肾小管扩张;黑色圆圈指炎症细胞浸润;黑色方框指肾小球损伤。Note: The black arrows indicate renal tubular necrosis; The white arrows indicate renal tubules dilate; The black circles indicate inflammatory cell infiltration; The black box indicates glomerular injury.

## 3 讨论与结论

尿酸(UA)是嘌呤类化合物代谢的终产物,黄嘌呤氧化酶是其代谢过程中的关键酶,因此其活力可以作为评价机体生成尿酸能力的关键性指标<sup>[18]</sup>。

肾脏是人类代谢UA的主要器官,UA易形成尿酸结晶在肾脏中沉积,可引发尿酸性肾损伤(uric acid nephropathy,UAN)<sup>[19]</sup>;并且可刺激强烈的炎症反应,使得肾脏结构和功能异常<sup>[20]</sup>。

人类在不断进化的过程中尿酸酶的基因突变导致尿酸酶失活,使得尿酸成为了嘌呤类化合物代谢的最终产物。与人类不同,啮齿类动物可将尿酸通过尿酸酶进一步分解,更易排出体外<sup>[21]</sup>。本研究给予昆明种小鼠氧嗪酸钾和腺嘌呤,通过增加来源和抑制去路的方式联合干预血尿酸水平,严格控制给予诱导剂后的取血时间,复制出既血尿酸水平显著升高且有肾损伤的动物模型,接近人类患有高尿酸血症的状态。

传统民族民间医药记载,分心木有固涩收敛、健脾固肾等功效<sup>[6]</sup>。近年来,分心木用途日趋广泛,研究也越来越多。Jing 等<sup>[11]</sup>对分心木中的成分进行了体外抑制 XOD 活性的探究,结果表明部分其成分具有良好的抑制活性。结合抑制 XOD 活性和炎症反应是治疗 HUA 引发肾损伤的有效靶点以及分心木的药用记载和现代研究,本课题组进行了分心木对高尿酸血症小鼠治疗作用的探究。结果表明,与模型组相比,分心木醇提物 2 g/kg 组的小鼠肝脏中 XOD 的活性水平明显下调;血清中的 UA 含量也明显下降。XOD 是生成 UA 的关键控速酶,直接决定 UA 的生成量,表明云南分心木醇提物可以通过抑制 XOD 的活性,起到降低血 UA 含量的作用。尿酸结晶及游离态的尿酸可协同影响炎症因子的表达,直接影响促炎症细胞因子白介素 1 $\beta$ (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等其他炎症因子的生成,IL-1 $\beta$  生成过量时可诱导肾小球硬化及系膜细胞发生增殖<sup>[22]</sup>,大量的 TNF- $\alpha$  也会加剧炎症反应。云南分心木醇提物组的小鼠肾脏组织的炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和血清中 Cr、BUN 的含量明显低于模型组,表明分心木醇提物有清除炎症因子的功效且优于别嘌醇,也可下调间接表现肾功能的指标 Cr、BUN<sup>[23]</sup>,改善肾脏的功能。

微量元素生理生化功能非常广泛,是机体正常活动的基础<sup>[24]</sup>。例如,锌元素是机体必需的营养素和必要的还原剂<sup>[25]</sup>,也可在生殖和泌尿系统中发挥重要作用<sup>[26]</sup>。课题组前期研究结果显示,云南分心木含有 Cu、Zn、Fe、Mn、Mg 等多种微量元素,为了验证云南分心木中的微量元素对治疗 HUA 是否有作用,本研究将分心木水提物去除无机元素后的样品同水提物进行了药效学对比,结果显示,强酸性阳离子交换树脂(FPC14Na)处理的去离子提取物 DJF-S1 中锌元素的去除效果明显高于强酸性苯乙烯系阳离子交换树脂(732 型)处理的去离子提取物 DJF-S2,同剂量下 DJF-S1 样品对 HUA 小鼠的治疗

效果弱于 DJF-S2 样本,且两种去离子样本对 HUA 小鼠的治疗效果均弱于 DJF-W 样本,表明分心木中富含的锌元素可能是治疗高尿酸血症的重要成分,本研究为深入研究微量元素作用于高尿酸血症的机制提供方向。

综上所述,分心木醇提物具有改善肾功能、抑制 XOD 活性的作用以及抗炎的功效,一定程度上可降低高尿酸血症小鼠的尿酸水平。目前西药治疗 HUA 有一定的优势,但不可忽视它的不良反应,而植物药在安全性高、多靶点协同治疗方面有明显优势,本文研究结果为后续的机制研究提供了重要的线索,明确了研究方向,对后期寻找高效低毒的有效成分提供了依据,同时也为分心木的开发利用提供了新的思路。

#### 参考文献

- Zheng M, Ma JW. Research progress in the genetics of hyperuricaemia and gout [J]. Hereditas (遗传), 2016, 38: 300-313.
- Singh G, Lingala B, Mithal A. Gout and hyperuricaemia in the USA: prevalence and trends [J]. Rheumatology (Oxford, UK), 2019, 58: 2177-2180.
- Pascart T, Lioté F. Gout: state of the art after a decade of developments [J]. Rheumatology (Oxford, UK), 2019, 58(1): 27-44.
- Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis [J]. BioMed Res Int, 2015: 762820.
- Sun GY. Advances in pathogenesis and drug therapy of hyperuricemia [J]. Cont Med Educ (继续医学教育), 2020, 34(12): 86-88.
- Jing YC, Zhao HX, Hong B. Research progress of Diaphragma Juglandis Fructus [J]. J Pharm Res (药学研究), 2014, 33(3): 167-169.
- Lu B. Characteristics and quality of *Juglans sigillata* [J]. Nonwood For Res (经济林研究), 2009, 27: 137-140.
- Yang MZ, Tian XY, Xiao CJ, et al. Chemical constituents and bioactivity studies of Diaphragma Juglandis Fructus [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2012, 24: 1707-1711.
- Zhang X, Cao LJ, Chen CY, et al. Research progress in the development and utilization of diaphragm of *Juglans regia* [J]. Hubei Agr Sci (湖北农业科学), 2015, 54: 5793-5797.
- Li ZZ, Hu ZW. Research progress and development status of Diaphragma Juglandis Fructus [J]. Mod Agr Sci Technol (现代农业科技), 2017(20): 138-139.
- Jing YC. Studies on the chemical constituents and activities of Diaphragma Juglandis Fructus [D]. Jinan: University of Ji-

- nan( 济 南 大 学 ), 2015.
- 12 Guan J, Huang XQ, Dong JL, et al. A novel mouse model of hyperuricemia and gouty nephropathy [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133:2012-2014.
  - 13 Liu XY, Zhu XJ, Guo J, et al. The effect of different strains on mouse hyperuricemia model [J]. Prog Mod Biomed (现代生物医学进展), 2011, 11:4824-4827.
  - 14 Wen SS, Wang D, Yu HY, et al. The time-feature of uric acid excretion in hyperuricemia mice induced by potassium oxonate and adenine [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (15): 1-12.
  - 15 Zhang Y, Jin LJ, Liu JC, et al. Effect and mechanism of dioscin from *Dioscorea spongiosa* on uric acid excretion in animal model of hyperuricemia [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 214: 29-36.
  - 16 Wang CY, Li ZL, Ye YS, et al. Study and evaluation of potassium oxonate-induced acute hyperuricemia animal model [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Clin Med (中药药理与临床), 2019, 35:176-180.
  - 17 Wang T, Sun WF. Effects of fufang tufuling granules on IL-1 $\beta$ , IL-6 in the mouse uratic renal injury [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2012, 18 (16): 191-194.
  - 18 Gu FL, Han BX, Chen NF, et al. Mechanism of lowering uric acid and renoprotective function of ethanol extract from *Pteridium aquilinum* in hyperuricemia mice [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2018, 30:629-633.
  - 19 Lu H, Chen XW, Yao H, et al. Pharmacological effect and cellular mechanism of galangin on uric acid nephropathy [J]. Cent South Pharm (中南药学), 2020, 18:1098-1102.
  - 20 Isaka Y, Takabatake Y, Takahashi A, et al. Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31:890-896.
  - 21 Jin SR, Qin XH. Overview of experimental animal model of gout and hyperuricemia [J]. Acta Lab Anim Sci Sin (中国实验动物学报), 2005, 13 (1): 55-58.
  - 22 Meng ZQ, Yan YX, Tang ZH, et al. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of rhein in hyperuricemia mice [J]. Planta Med, 2015, 81:279-285.
  - 23 Huang JQ, Wang SW, Zhu MZ, et al. Effects of genistein, apigenin, quercetin, rutin and astilbin on serum uric acid levels and xanthine oxidase activities in normal and hyperuricemic mice [J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49:1943-1947.
  - 24 Guo HF, Qiao J, Wei XY. Research on clinical application of human trace elements and detection technology [J]. World Latest Med Inform (世界最新医学信息文摘), 2019, 19 (5): 148-149.
  - 25 Fu Y, Zhao Y, Wang P, et al. Role of zinc in tumor, kidney and myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. Health Prot Prom (现代养生), 2021, 21 (2): 28-33.
  - 26 Zhang SQ, Zhang Y, Peng N, et al. Pharmacokinetics and bio-distribution of zinc-enriched yeast in rats [J]. Sci World J, 2014:217142.

## Coelin 通过调节脂肪生成和增加脂肪组织的能量消耗来改善代谢失调

在发展中国家,肥胖症和相关的代谢性疾病正以惊人的速度上升。据世卫组织称,自1975年以来,肥胖症的流行率增加了两倍,超过19亿成人和3.4亿儿童和青少年属于超重或肥胖类别。关于肥胖症的治疗,其中一个备受关注的代谢紊乱的解决方案是找出有能力减少肥胖和增加胰岛素敏感性的天然分子。

来自印度中央药物研究所的 Gaikwad 团队,近日利用 CFPMA 模型(使用已知抗脂肪生成化合物的共同特征药理模型)确定了新的抗血脂和抗脂肪生成的化合物——Coelogen (CLN), CLN 是从贝母兰的乙醇提取物中分离出的一种菲衍生物。通过进一步的体外实验结果显示,CLN 对 3T3-L1 和 C3H10T1/2 细胞的脂肪生成有明显的抑制作用,能使细胞周期停滞在间期的 G1 阶段,并抑制有丝分裂的 DNA 克隆扩展,以调节脂肪生成。CLN 还具有提高成熟脂肪细胞胰岛素敏感性的作用。在细胞外通量评估研究中,它增加了脂肪细胞的氧化呼吸和能量消耗。在体内,CLN 可以逆转 HFD 引起的血脂异常以及 C57BL/6 小鼠的胰岛素抵抗,促进 eWAT 中涉及改善线粒体功能和脂肪酸氧化的基因的表达。CLN 恢复了 HFD 喂养小鼠的能量消耗并提高了能量利用能力。该研究明确了 CLN 可作为有效的分子药效团,用于开发有效的治疗药物,以治疗肥胖、胰岛素抵抗和其他代谢紊乱。相关研究发表在《Pharmacological Research》杂志上。

胡乃华编译自: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661821003601>

原文标题: Coelogen ameliorates metabolic dyshomeostasis by regulating adipogenesis and enhancing energy expenditure in adipose tissue