

3 种降尿酸保健食品配方产品的功能及安全性初步评价

徐小玲^{1,2}, 吕晓君^{1,2}, 潘望平^{1,2}, 徐巾晶^{1,2}, 何开勇^{1,2*}

¹湖北省药品监督检验研究院; ²湖北省药品质量检测与控制工程技术研究中心, 武汉 430064

摘要:用前期研究建立的稳定可靠的动物造模方法诱导大鼠高尿酸血症模型,对3种保健食品配方产品进行功能及安全性评价。采用最大耐受量法(MTD)进行小鼠的急性毒性研究。大鼠造模1周后选取90只大鼠按血清尿酸水平随机分成9组,分别为模型对照组、阳性对照组1、阳性对照组2和受试物1~3组(设高、低2个剂量),每组10只继续给予高嘌呤饲料,上午按200 mg/kg灌胃给予造模剂氧嗪酸钾,下午灌胃给予受试物,连续灌胃30天。同时设空白对照组和阴性对照组。阳性对照组在实验开始两周后给予别嘌醇和苯溴马隆,剂量分别为10 mg/kg和5 mg/kg。第30天测定各组大鼠的血尿酸值及其他生化指标,并进行肝、肾的组织病理学检查。急性毒性试验结果显示,3种受试物均属无毒级。酵母粉饲料+氧嗪酸钾造模7天,造模组大鼠的血尿酸值与空白对照组比较,明显升高,造模成功。受试物2高剂量组、受试物3高剂量组、低剂量组均可显著降低大鼠血尿酸值,降尿酸功能为阳性。受试物1高、低剂量组有降低大鼠血尿酸值的趋势,但与模型对照组比较无统计学意义。本研究的剂量条件下,3种受试物对大鼠的肝脏和肾脏均无明显毒性作用。

关键词:保健食品;高尿酸模型;大鼠;血尿酸;急性毒性

中图分类号:R965.1

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2022)Suppl-0087-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2022.S.014

Evaluation of the function and safety of three formulas of urate-lowering health food products

XU Xiao-ling^{1,2}, LYU Xiao-jun^{1,2}, PAN Wang-ping^{1,2}, XU Jin-jing^{1,2}, HE Kai-yong^{1,2*}

¹Hubei Institute for Drug Control; ²Hubei Engineering Research Center for Drug Quality Control, Wuhan 430064, China

Abstract:To evaluate the function of three health food formula products on hyperuricemia rat model established by using the stable and reliable animal modeling method. The maximum tolerated dose (MTD) method was used to study the acute toxicity studies in mice. One week after the rats were modeled, 90 rats were selected and randomly divided into 9 groups according to their serum uric acid levels, model control group, positive control group 1, positive control group 2 and test group 1-3 (set high and low doses), 10 rats in each group. 200 mg/kg potassium oxazine was given by gavage in the morning, and the test substance or positive drug was given in the afternoon. Rats were intragastrically administered for 30 days. In addition, set up the blank control group and the negative control group. After a gavage period of two weeks, the positive control group was given 10 mg/kg of allopurinol and 5 mg/kg benzbromarone. The blood uric acid value and other biochemical indicators were measured on the 30th day, and the histopathological examination of liver and kidney was performed. The results of the acute toxicity test showed that three test substances are non-toxic. Yeast powder + potassium oxazine was used to build the model for 7 days, compared with the blank control group, the blood uric acid value of the model rats significantly increased, the asymptomatic hyperuricemia rat model were induced successfully. After a gavage period for 30 days, high-dose group of test substance 2, high-dose group and low-dose group of test substance 3 can significantly reduce the blood uric acid value in rats, and have showed positive effects in urate-lowering function. The high-dose group and low-dose group of test substance 1 tend to reduce the blood uric acid value, but there is no statistical significance compared with the model control group. Under the dosage conditions of this study, the three test substances had no toxic effects on liver and kidney of rats.

Key words: health food; hyperuricemia model; rats; blood uric acid; acute toxicity

收稿日期:2022-02-14

接受日期:2022-03-17

基金项目:湖北省科技条件资源管理与服务专项(2019BFC593)

* 通信作者 E-mail:13971376736@139.com

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)在我国发生率非常高,在人群中能达到13%左右,且患病率仍有不断升高的趋势。高尿酸血症不仅会引起痛风,同样会损害肾脏及心脑血管等组织器官,目前证明与慢性肾脏病、代谢综合征、冠心病的发生有关,其危害的广泛性使高尿酸血症被看成是继高血压、高血脂和高血糖“三高”之后的第四个重要的危险因素^[1,2]。HUA病程的发展通常分为无症状的高尿酸血症、急性痛风性关节炎、间歇性痛风和慢性进行性痛风4个阶段^[3],对于“无症状的高尿酸血症”,各国的诊疗指南都提倡进行非药物治疗^[4],采用改良生活习惯及食疗为主,这与我国保健食品定义相符。保健食品属于食品,以调节机体功能、改善机体健康状况或降低疾病发生风险为目的,适合“无症状高尿酸血症”等亚健康状况人群。

《保健食品注册管理办法》鼓励以传统养生保健理论为指导的新功能产品的研发和申报,目前降尿酸功能并未纳入我国保健食品功能目录中,主要原因是没有合适的高尿酸动物模型,也未制定降尿酸功能保健食品的相关评价方法,故没有此类保健食品获得批准上市。我国是传统的中草药大国,据报道有降尿酸功能的中草药众多,其中很多均在卫计委公布的药食同源或可用于保健食品的中药名单中,具有良好的保健食品开发应用前景。建立降尿酸保健食品评价方法,首先要建立稳定可靠的动物评价模型。现有报道的高尿酸模型都是疾病和急性病变模型,伴随有痛风及肾脏等脏器病变^[5,6],主要用于药品的药效学研究。本项目采用前期研究建立的无症状高尿酸血症动物模型,对3种不同配方的降尿酸保健产品进行功能及安全性评价,为建立降尿酸保健食品的评价方法提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 样品来源

葛苓膏1号(由土茯苓、薏苡仁、葛根、荷叶等组成),批号20191111,成人每日推荐量0.97g/(kg·d);葛苓膏2号(由土茯苓、薏苡仁、葛根、荷叶、车前草等组成),批号20191113,成人每日推荐量0.23g/(kg·d);均由湖北金鹰生物科技有限公司提供。白藜芦醇固体饮料(由姜黄、茯苓、绞股蓝、蒲公英、白茅根、高良姜、菊苣、葵花盘、莲房、沙棘叶、葡萄籽提取物等组成),批号20191025,委托武汉健民集团生产。阳性对照1:别嘌醇片(规格

0.1g/片,批号20190701,合肥久联制药有限公司);阳性对照2:苯溴马隆片(规格50mg/片,批号1808975,德国赫曼大药厂)。

1.1.2 实验动物

SPF级昆明小鼠60只,雌雄各半,体重:18~22g,购自武汉生物制品研究所有限责任公司,质量合格证号NO.42000400004183。SPF级SD大鼠130只,雄性,体重200~220g,北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物生产许可证号为SCXK(京)2019-0010,质量合格证号NO.1103241911031378。饲养条件:实验动物饲养于屏障环境,实验动物使用许可证号:SYXK(鄂)2019-0009。光照为12h明暗交替,温度20~26℃,相对湿度40%~70%。基础饲料和10%的酵母粉饲料,均由武汉市万千佳兴生物科技有限公司提供。本研究所涉及的动物实验经湖北省药品监督检验研究院伦理委员会审查批准,编号湖北药检(福)第2021001。

1.1.3 仪器

ML303/02电子天平、XS6001S动物秤,瑞士梅特勒托利多仪器公司;Avanti J-E大容量离心机,贝克曼库尔特公司;AU-400生化分析仪,日本奥林巴斯公司。

1.1.4 试剂

氧嗪酸钾(批号B09M9D55408)由源叶生物科技有限公司提供;总胆固醇(total cholesterol, TC,批号141621010)、甘油三酯(triglycerides, TG,批号141721007)、白蛋白(albumin, ALB,批号148321006)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST,批号140221007)、丙氨酸氨基转移酶(alkaline phosphatase, ALT,批号148321006)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP,批号140321007)、肌酐(creatinine, Crea,批号141121019)、尿素(UREA,批号141321009)、尿酸(uric acid, UA,批号141221010)、总蛋白(total Protein, TP,批号140820009)、血糖(glucose, GLU,批号141421004)、总胆红素(total Bilirubin, TBIL,批号140621010)、肌酸磷酸激酶(creatinine kinase, CK,批号142521011)检测试剂盒均由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供。

1.2 方法

1.2.1 小鼠急性毒性试验

采用最大耐受量法(MTD),小鼠灌胃体积均为20mL/kg,葛苓膏1号使用原液(浓度1.16g/mL),一日灌胃2次;葛苓膏2号使用原液(浓度1.23g/

mL),一日灌胃1次;白藜芦醇固体饮料最大可灌胃浓度为0.75 g/mL,一日灌胃1次。3种受试物剂量分别为人体推荐量的48、107、100倍。灌胃前16 h动物禁食不禁水,灌胃间隔4 h。灌胃后连续观察14天,并记录动物中毒症状和死亡情况。试验开始和结束时称量动物体重。根据小鼠急性毒性试验结果确定后续功能评价试验的剂量。

1.2.2 受试物功能及安全性评价试验

1.2.2.1 分组及造模

大鼠造模第0天尾静脉采血测定血清尿酸值,根据尿酸水平淘汰超出均值 $\pm 20\%$ 的大鼠,将剩余的120只大鼠随机分为3组,空白对照组和阴性对照组各10只分别给予维持饲料,造模组100只给予10%酵母粉饲料并灌胃给予造模剂氧嗉酸钾200 mg/kg(灌胃体积10 mL/kg)。造模1周后,检测大鼠血清尿酸值。

1.2.2.2 受试样品给予

造模1周后造模组根据血尿酸水平选取90只大鼠随机分为9组,分别为模型对照组(MC)、阳性对照组1、阳性对照组2和受试物6个组,每组10只继续给予10%酵母粉饲料,上午按10 mL/kg灌胃给予造模剂氧嗉酸钾,下午灌胃给予受试物或阳性对照;空白对照组和阴性对照组给予维持饲料,空白对照组(BC)给予等体积蒸馏水,阴性对照组(NC)给予等体积0.5% CMC。受试物1(葛苓膏1号,T1)设高、低剂量分别为5 g/kg BW、2.5 g/kg BW(T1-H,T1-L),相当于人体推荐量的5、2.5倍剂量;受试物2(葛苓膏2号,T2)设高、低剂量分别为6.9、2.3 g/kg BW(T2-H,T2-L),相当于人体推荐量的30、10倍;受试物3(白藜芦醇固体饮料,T3)设高、低剂量分别为4.5、1.5 g/kg BW(T3-H,T3-L),相当于人体推荐量的30、10倍剂量。受试物灌胃两周后,阳性

对照组开始给予别嘌呤醇(PC1)和苯溴马隆(PC2),剂量分别为10 mg/kg和5 mg/kg,相当于人体体面积的等效剂量(人体推荐量分别为1.67 mg/(kg·d)和0.83 mg/(kg·d))。各组大鼠灌胃体积为10 mL/kg BW。连续灌胃30天。每周按动物体重调整一次灌胃量。

1.2.2.3 检测指标

实验期间,每周第1天称动物体重。实验结束时,禁食12 h以上,尾静脉采血测定血清尿酸值,称体重,1%戊巴比妥钠(0.5 mL/100g BW)麻醉,腹主动脉采血,血清用于测定血清中的TC、TG、ALB、AST、ALT、ALP、Crea、UREA、UA、TP、GLU、TBIL、CK,全自动生化分析仪检测。取各实验组大鼠的肝脏、肾脏,用于进行组织病理学检查。

1.2.2.4 统计学处理

对上述观察指标及检测项目进行综合分析。数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS软件进行统计分析,分别分析模型对照组与空白对照组、受试物组的差异显著性。统计方法采用One-way ANOVA,方差齐性采用Dunnett多重分析,方差不齐采用Dunnett's T3多重分析。

1.2.2.5 结果判定

模型对照组的血清尿酸高于空白对照组,差异有显著性可判定造模成功。受试物组的血清尿酸值低于模型对照组,差异有显著性,可判定该受试样品动物降尿酸功能实验结果阳性。

2 结果

2.1 小鼠急性毒性

灌胃给予受试物后所有动物中枢神经系统及躯体运动、自主神经系统、呼吸、循环、毛色、行为、分泌物、排泄物正常,未见明显中毒症状,无动物死亡。试验期间,小鼠体重正常增长,结果见表1。

表1 受试物急性毒性试验结果

Table 1 Acute toxicity test results of the test substance

受试物 Test substance	性别 Sex	剂量 Dose (g/kg)	动物数 Number of animal	小鼠体重 Body weight of mice(g)		死亡动物数 Number of dead animals	MTD (g/kg)
				初重 Initial weight	终重 Final weight		
				T1	雌		
	雄	46.4	10	20.2 \pm 0.4	33.5 \pm 2.3	0	
T2	雌	24.6	10	19.6 \pm 0.5	29.4 \pm 1.2	0	>24.6

续表 1 (Continued Tab. 1)

受试物 Test substance	性别 Sex	剂量 Dose (g/kg)	动物数 Number of animal	小鼠体重 Body weight of mice (g)		死亡动物数 Number of dead animals	MTD (g/kg)
				初重 Initial weight	终重 Final weight		
				T3	雄		
	雌	15	10	19.1 ± 0.6	30.7 ± 1.6	0	
	雄	15	10	19.1 ± 0.6	34.4 ± 2.2	0	

2.2 大鼠体重

实验过程中,各组大鼠体重正常增长,受试物

组、模型组大鼠体重与空白对照组比较差异均无显著性($P > 0.05$),结果见表2。

表2 受试物对大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 2 Effects of test substances on body weight in rat ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	第0天 Day 0	第6天 Day 6	第13天 Day 13	第20天 Day 20	第27天 Day 27	第30天 Day 30
BC	293.4 ± 9.0	335.0 ± 18.8	387.3 ± 44.7	411.9 ± 31.2	438.0 ± 36.1	352.7 ± 21.6
NC	298.5 ± 16.4	337.2 ± 30.3	378.4 ± 35.6	403.4 ± 30.5	435.4 ± 52.6	450.1 ± 46.0
MC	304.7 ± 19.3	347.7 ± 20.3	390.7 ± 27.5	426.4 ± 35.4	456.0 ± 39.6	466.4 ± 36.5
T1-H	304.2 ± 17.2	351.5 ± 20.1	399.0 ± 33.4	435.4 ± 42.4	456.0 ± 39.6	465.0 ± 30.2
T1-L	297.3 ± 20.5	334.5 ± 27.1	373.3 ± 46.6	412.0 ± 45.4	457.0 ± 42.1	462.7 ± 38.1
T2-H	302.6 ± 11.7	344.8 ± 18.6	384.0 ± 24.8	416.2 ± 27.4	439.5 ± 42.8	449.8 ± 31.4
T2-L	298.4 ± 11.0	343.5 ± 17.2	385.5 ± 25.1	417.0 ± 34.1	447.7 ± 41.8	460.6 ± 39.8
T3-H	307.2 ± 15.2	355.8 ± 19.6	402.5 ± 26.1	435.4 ± 29.8	457.7 ± 37.1	468.3 ± 24.8
T3-L	296.3 ± 20.7	343.2 ± 28.1	381.4 ± 36.9	427.2 ± 49.0	445.3 ± 42.8	455.1 ± 32.5
PC1	301.3 ± 12.3	352.0 ± 11.8	397.9 ± 19.8	432.9 ± 23.6	461.3 ± 24.1	472.7 ± 36.8
PC2	299.7 ± 9.5	343.5 ± 18.7	383.2 ± 28.0	419.6 ± 34.7	447.3 ± 37.5	459.0 ± 27.1

2.3 大鼠血生化指标检测结果

尾静脉采血检测 UA 结果显示:(1)与空白对照组比较,造模 1 周给受试物之前,模型组血 UA 显著升高($P < 0.01$);给予受试物 30 天即实验结束时,模型组血 UA 仍显著升高($P < 0.05$),均可说明模型成立;(2)实验结束时,与模型对照组比较,葛苓膏 1 号高剂量组、白藜芦醇固体饮料高、低剂量组和苯溴马隆阳性组血 UA 均降低,差异有显著性意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);(3)与模型对照组比较,葛苓膏 1 号高、低剂量组,葛苓膏 2 号低剂量组均有降低的趋势,但无统计学上的差异;(4)别嘌醇阳性组血 UA 与模型组比较,有降低的趋势,但差异均无显著性意义,结果见表 3。

实验结束时,腹主动脉采血检测其它生化指标

的结果显示:(1)与空白对照组比较,葛苓膏 1 号高剂量组、葛苓膏 2 号高剂量组、血 CREA 测定值均轻度升高,差异有显著性意义($P < 0.05$),但与模型对照组比较,差异无显著性意义,提示 CREA 的升高可能与造模有关。(2)与空白对照组比较,葛苓膏 2 号低剂量组的 AST 值及均明显降低,差异有显著性意义($P < 0.05$),无特殊临床意义。(3)与空白对照组比较,模型对照组、葛苓膏 1 号高剂量组、葛苓膏 2 号低剂量组的 ALT 值均明显降低,差异有显著性意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但无特殊临床意义;(4)与空白对照组比较,各实验组的 ALB、ALP、GLU、TG、TBIL、CK 差异均无显著性意义,结果见表 4 和表 5。

表3 受试物对大鼠血UA的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 3 Effects of test substances on blood UA in rats($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别 Group	剂量 Dose	给予受试物前 Before administration	给予受试物30天 30 days after administration substances
BC	-	100.3 ± 11.4	90.3 ± 9.2
NC	-	100.9 ± 11.8	95.0 ± 10.0
MC	-	148.5 ± 24.6 ^{ΔΔ}	114.4 ± 15.5 ^Δ
T1-H	5 g/kg	145.7 ± 24.5 ^{ΔΔ}	84.5 ± 20.4
T1-L	2.5 g/kg	147.6 ± 19.0 ^{ΔΔ}	102.1 ± 27.3
T2-H	6.9 g/kg	146.7 ± 21.1 ^{ΔΔ}	72.0 ± 16.3 ^{**}
T2-L	2.3 g/kg	148.6 ± 25.2 ^{ΔΔ}	86.9 ± 17.2
T3-H	4.5 g/kg	146.3 ± 23.1 ^{ΔΔ}	71.6 ± 8.4 ^{**}
T3-L	1.5 g/kg	146.1 ± 18.9 ^{ΔΔ}	80.2 ± 18.7 [*]
PC1	10 mg/kg	149.4 ± 25.9 ^{ΔΔ}	106.3 ± 24.8
PC2	5 mg/kg	148.1 ± 24.9 ^{ΔΔ}	81.9 ± 15.5 [*]

注:与空白对照组比较,^Δ $P < 0.05$;与模型对照组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

Note:Compared with BC,^Δ $P < 0.05$;Compared with MC,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$.

表4 受试物对大鼠ALT、AST、ALB、CREA、UREA的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 4 Effects of test substances on ALT,AST,ALB,CREA,UREA in rats($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别 Group	剂量 Dose	ALT	AST	ALB	CREA	UREA
BC	-	53.4 ± 10.2	189.1 ± 45.9	31.5 ± 0.96	26.8 ± 2.3	5.9 ± 0.7
NC	-	50.4 ± 11.4	160.7 ± 32.2	30.5 ± 1.2	28.4 ± 4.2	6.1 ± 0.9
MC	-	37.4 ± 4.7 ^{ΔΔ}	170.8 ± 24.2	32.3 ± 1.1	30.1 ± 3.6	5.2 ± 0.7
T1-H	5 g/kg	40.8 ± 8.5 ^Δ	167.9 ± 37.3	31.4 ± 1.5	32.4 ± 4.3 ^Δ	5.2 ± 0.5
T1-L	2.5 g/kg	43.4 ± 4.4	158.5 ± 20.1	31.4 ± 0.9	30.6 ± 3.3	5.6 ± 0.6
T2-H	6.9 g/kg	44.7 ± 10.5	167.3 ± 27.8	31.7 ± 0.9	32.2 ± 2.9 ^Δ	5.3 ± 0.8
T2-L	2.3 g/kg	40.8 ± 7.5 ^Δ	145.1 ± 31.1 ^Δ	31.4 ± 1.2	30.1 ± 3.0	5.3 ± 0.8
T3-H	4.5 g/kg	44.2 ± 8.3	163.4 ± 25.4	30.9 ± 2.1	30.4 ± 4.1	5.6 ± 0.8
T3-L	1.5 g/kg	46.5 ± 6.5	172.4 ± 31.4	31.9 ± 0.8	30.9 ± 5.7	5.5 ± 1.1
PC1	10 mg/kg	50.3 ± 15.4	179.5 ± 62.3	31.9 ± 0.9	29.4 ± 5.1	5.9 ± 0.7
PC2	5 mg/kg	42.2 ± 6.7	157.3 ± 28.0	33.2 ± 1.9	27.1 ± 3.0	5.5 ± 0.8

注:与空白对照组比较,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$ 。

Note:Compared with BC,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$ 。

表5 受试物对大鼠GLU、TG、ALP、TBIL、CK的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 5 Effects of test substances on GLU,TG,ALP,TBIL,CK in rats($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别 Group	剂量 Dose	ALT	AST	ALB	CREA	UREA
BC	-	11.9 ± 1.3	0.45 ± 0.19	109.4 ± 13.7	0.30 ± 0.18	10.4 ± 5.1
NC	-	12.1 ± 1.3	0.42 ± 0.17	114.7 ± 29.1	0.24 ± 0.12	5.9 ± 1.5
MC	-	11.2 ± 1.3	0.48 ± 0.23	87.7 ± 14.5	0.0 ± 0.0	11.0 ± 3.3
T1-H	5 g/kg	12.7 ± 1.3	0.46 ± 0.27	96.1 ± 19.3	0.07 ± 0.11	11.8 ± 4.7
T1-L	2.5 g/kg	11.0 ± 1.3	0.36 ± 0.14	109.4 ± 14.9	0.11 ± 0.10	9.67 ± 2.3
T2-H	6.9 g/kg	11.8 ± 1.1	0.28 ± 0.12	111.7 ± 18.3	0.06 ± 0.07	8.5 ± 2.6
T2-L	2.3 g/kg	12.1 ± 1.0	0.43 ± 0.18	102.2 ± 20.1	0.04 ± 0.07	7.1 ± 3.3
T3-H	4.5 g/kg	11.8 ± 1.3	0.44 ± 0.17	101.5 ± 20.0	0.04 ± 0.05	11.1 ± 3.7

续表 5(Continued Tab. 5)

组别 Group	剂量 Dose	ALT	AST	ALB	CREA	UREA
T3-L	1.5 g/kg	11.5 ± 0.9	0.42 ± 0.13	104.8 ± 20.4	0.15 ± 0.08	15.9 ± 13.9
PC1	10 mg/kg	12.1 ± 1.8	0.47 ± 0.19	98.1 ± 20.8	0.04 ± 0.05	9.2 ± 6.4
PC2	5 mg/kg	12.4 ± 1.4	0.34 ± 0.14	112.4 ± 40.4	0.11 ± 0.10	6.1 ± 2.5

2.4 大鼠组织病理学检查

空白对照组(BC)、阴性对照组(NC)、模型对照组(MC)、阳性对照组及各受试物组(T)除个别大鼠

肝脏内出现少量炎性细胞浸润,为动物自发性病理变化,病理检查结果表明:各实验组均未见肝脏和肾脏的病理变化。典型病理结果见图 1、2。

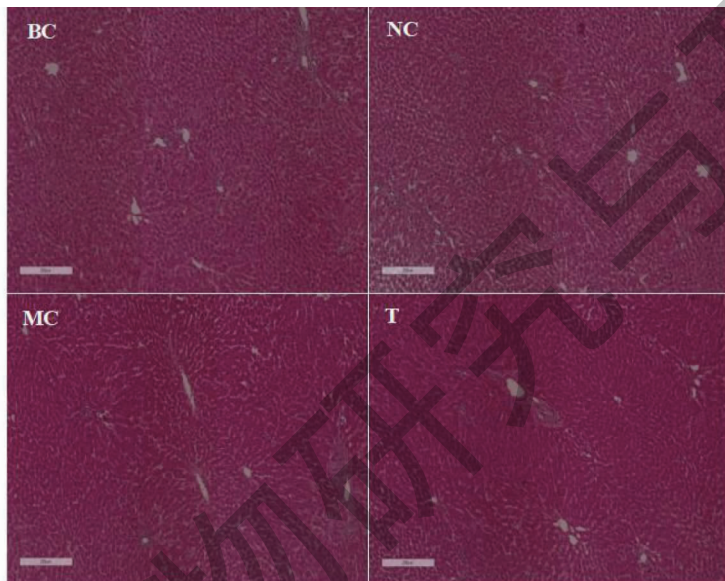


图 1 大鼠肝脏组织病理变化(×200)

Fig. 1 Pathological changes of liver tissue of rats(×200)

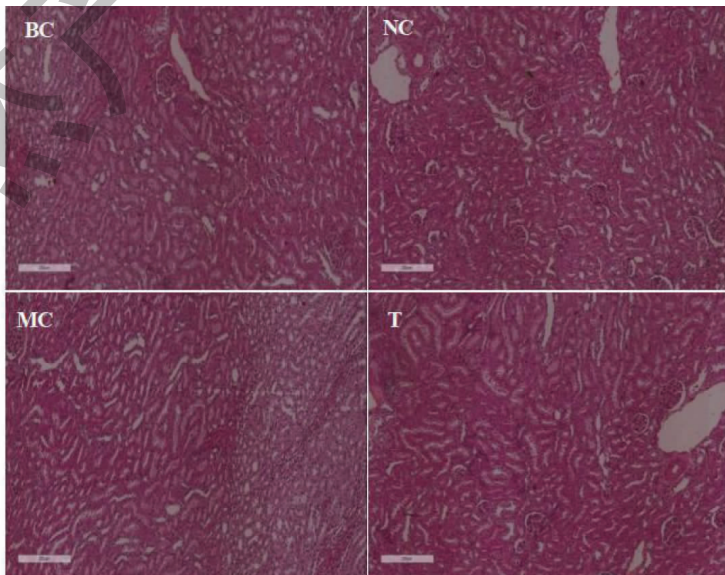


图 2 大鼠肾脏组织病理变化(×200)

Fig. 2 Pathological changes of the kidneys of rats(×200)

3 讨论与结论

现有研究中常用的高尿酸血症模型动物有小鼠、大鼠和禽类^[7-9]。禽类体内不含尿酸酶,但禽类种属与人类相差较远,实验室饲养困难,指标不易测定,限制了禽类高尿酸血症模型的应用。尿酸酶基因敲除模型小鼠生存时间短,实用价值较低^[10]。本研究采用的酵母粉饲料和氧嗪酸钾组合诱导的大鼠高尿酸模型,模型组造模7天和实验结束时血尿酸值与空白对照组比较均显著升高,说明造模成功。空白对照组和模型组实验结束时尿酸值跟造模7天比较,均有所降低,可能与大鼠的年龄有关。

高尿酸血症发病机制主要为尿酸生成关键酶如黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)变异导致的尿酸生成过多和尿酸转运体病变引起的尿酸排泄障碍^[11]。葛苓膏主要由土茯苓、薏苡仁、葛根、荷叶等组成,土茯苓、薏苡仁、葛根均为药食同源的中药材,2号在1号方的基础上减少了土茯苓的用量,增加了车前草。据报道葛根中的葛根素通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性,增加尿液中尿酸的溶解度,从而有效降低高尿酸大鼠的血清尿酸水平^[12,13]。白藜芦醇固体饮料富含白藜芦醇,配方中的茯苓、绞股蓝、蒲公英、白茅根、高良姜、菊苣、沙棘为药食同源的中药,姜黄、绞股蓝为可用于保健食品的中药名单。据报道白藜芦醇有抑制黄嘌呤氧化酶减少了体内尿酸生成的作用,菊苣发挥降尿酸的药效成分可能与其含有的绿原酸、秦皮甲素、菊苣酸、异绿原酸B和异绿原酸A等化学成分有关^[14]。本次研究的葛苓膏2号方和白藜芦醇固体饮料成分安全,降低高尿酸血症大鼠尿酸值作用显著,有较好的保健食品开发和应用前景。该项研究为降尿酸保健食品的功能及安全性评价提供了方法,有利于促进保健食品行业及中医药产业的发展。

参考文献

- 1 Sun ZR. Research progress of hyperuricemia[J]. J Yunnan Minzu Univ; Nat Sci(云南民族大学学报:自科版), 2021, 30(2):135-142.
- 2 Wu DH. Treatment of hyperuricemia[J]. Zhonglaonian Bao-

- jian(中老年保健), 2021, 4:13-15.
- 3 Chinese Medical Association, et al. Guidelines for primary diagnosis and treatment of gout and hyperuricemia(2019)[J]. Chin J Gen Pract(中华全科医师杂志), 2020, 19:293-303.
- 4 Wu DH. Comparative analysis of previous gout and hyperuricemia guidelines in different countries[J]. Chin J Rheumatol(中华风湿病学杂志), 2013, 17:346-349.
- 5 Wang CY, Li ZL, Ye YS. Dose study on the acute model of wistar rat hyperuricemia induced by potassium oxonate[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2018, 34(5):141-143.
- 6 Pei YX, Liu YJ, Zhang D. Establishment of a hyperuricemia mouse model with renal damage[J]. Chin J Comp Med(中国比较医学杂志), 2018, 28(9):46-54.
- 7 Tao H, Yan J, Lin QF. The progress in rodent models of hyperuricemia[J]. Lab Anim Sci(实验动物科学), 2014, 31(4):60-62.
- 8 Li M, Yang DB, Mei L, et al. Screening and characterization of purine nucleoside degrading lactic acid bacteria isolated from Chinese sauerkraut and evaluation of the serum uric acid lowering effect in hyperuricemic rats[J]. PLoS one, 2014, 9(9):e105577.
- 9 Ren YY. Establishment of experimental chicken hyperuricemia model[J]. J Huaibei Vocat Tech Coll(淮北职业技术学院学报), 2010, 12(5):133-135.
- 10 Lu J, Hou X, Yuan X, et al. Knockout of the urate oxidase gene provides a stable mouse model of hyperuricemia associated with metabolic disorders[J]. Kidney Int, 2018, 93(1):69-80.
- 11 Zhou H, Wang H, Liu T, et al. Protective role of α -lipoic acid in hyperuricemia-induced endothelial dysfunction[J]. Exp Ther Med, 2017, 13:3037-3054.
- 12 Shi K, Zhang SR, Shang XY. Effect of puerarin on serum uric acid in hyperuricemic rats[J]. Food Sci Technol(食品科技), 2014, 39(2):216-220.
- 13 Zhou J, Sun C, Li F. Action and mechanism of oxidative stress mediated by TXNIP in diseases[J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2018, 34(1):19-22.
- 14 Li L, et al. Research progress of xanthine oxidase inhibitors derived from Chinese herbal medicine[J]. J Chin Med Mater(中药材), 2006, 29:1386-1389.