

桑葚汁对高尿酸血症大鼠的影响

李思雨¹ 李嘉祯 苏娜 路晓明 张露*

西安培华学院 陕西西安 710125

【摘要】目的探讨桑葚汁对次黄嘌呤联合氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症大鼠的治疗作用。方法采用次黄嘌呤联合氧嗪酸钾诱导大鼠急性高尿酸血症模型,测定给药后大鼠血清尿酸(UA)肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)及血清黄嘌呤氧化酶(XOD)水平,结果与模型组比较,桑葚汁各剂量组均能降低高尿酸血症大鼠血清中UA、Cr、BUN的含量并降低血清XOD活性。结论桑葚汁可降低高尿酸血症大鼠UA水平,并对肾脏具有一定的保护作用。其降尿酸机制可能与抑制XOD活性有关。

【关键词】桑葚汁;高尿酸血症;黄嘌呤氧化酶;肌酐;尿素氮

Effect of mulberry juice on hyperuricemia rats

Siyu Li, Jiazhen Li, Na Su, Xiaoming Lu, Lu Zhang

Xi'an Peihua University Xi'an, Shaanxi 710125

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of mulberry juice on hyperuricemia induced by hypoxanthine combined with potassium oxyazine in rats. Methods Acute hyperuricemia model of rats was induced by hypoxanthine combined with potassium oxyazine. Serum uric acid (UA) creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN) and serum xanthine oxidase (XOD) levels of rats were determined after administration. The results were compared with those of model group. The contents of UA, Cr and BUN in serum and the activity of XOD in serum of hyperuricemia rats were decreased in all dosage groups of mulberry juice.

Conclusion Mulberry juice can reduce UA level in hyperuricemia rats and protect kidney to some extent. The mechanism of lowering uric acid may be related to the inhibition of XOD activity.

Keywords: mulberry juice; Hyperuricemia; Xanthine oxidase; Creatinine Ureanitrogen

高尿酸血症(Hyperurcemia)是一种常见的代谢性疾病,因为尿酸合成过多或者排泄过少造成尿酸浓度过高而引起的。尿酸是人体核酸中的嘌呤经过新陈代谢产生的最终代谢物,黄嘌呤氧化酶(XOD)是调控黄嘌呤代谢为尿酸的关键酶,在临床上,男性血尿酸浓度超过420 μmol/L或者女性血尿酸浓度超过350 μmol/L时,就可明确地诊断为高尿酸血症^[1]。

有报告表明,我国现有的高尿酸血症患者已经达到1.2亿人,而且年轻化趋势明显^[2]。高尿酸血症危害广泛,已有研究表明,高尿酸血症不仅易引发痛风和肾脏疾病,而且还是高血压、2型糖尿病、动脉粥样硬化)和冠心病等的危险因素。然而,现在针对高尿酸血症的治疗方法很少,主要是用降尿酸的药物进行治疗,比如别嘌呤(Allopurinol)和苯溴马隆(Benzbromarone)等^[3]。这些药物都是合成药,长期服用会引发一些副作用。因此,治疗高尿酸血症的关键是开发出既能降低尿酸又对患者无毒副作用的天然药物^[4]。

桑葚是一种“药食同源”的浆果,含有丰富的氨基酸、多糖、花青素、白藜芦醇等。桑葚具有滋阴补血、明目生津、润肠等功效,在《食疗本草》《随息居饮食谱》中均将其制为膏状冲服作饮品服用^[5]。已有研究发现桑葚提取物可改善糖脂代谢,具有良好的抗氧化、抗癌等作用。但目前桑葚在高尿酸血症方面的治疗还未见报道,因此,本研究将桑葚汁作用于高尿酸血症模型大鼠来探讨其对高尿酸血症的作用效果^[6],旨在为新型天然药物的开发提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

无特定病原体大鼠60只,雄性,体质量200~220g。所有大鼠适应性喂养1周后开始实验。黄嘌呤氧化酶XOD试剂盒、尿酸(UA)检测试剂盒、肌酐(Cr)检测试剂盒、尿素(Urea)检测试剂盒,均购自中生北控。Olympus AU400全自动生化分析仪。

1.2 桑葚汁的制备

将桑葚装入榨汁机中榨取。所得桑葚浆糊用3层纱布过滤2次。再对滤液进行离心(5000rpm, 4°C) 15min,离心后取上清液,得到桑葚原汁。取出部分桑葚原汁,使用灭菌后的蒸馏水,将桑葚汁稀释成高浓度、中浓度和低浓度冷藏备用。

1.3 分组建模及给药

适应性饲养1周后将大鼠随机分成空白组、模型组、阳性药(别嘌呤)组、桑葚汁低剂量高剂量组(200 mg/kg)、桑葚汁中剂量组(400 mg/kg)、桑葚汁低剂量组(600 mg/kg)6组,每组用苦味酸标记,所有大鼠均给予正常饮食。空白组生理盐水灌胃14天,造模组、阳性药组、高中低剂量组均采用次黄嘌呤+氧嗪酸钾联合灌胃14天进行造模。14天后造模成功后,除空白组外均给予相应的药物干预治疗28天。每天给药前进行大鼠体重的测量,根据大鼠体重确定给药量。

1.4 大鼠血液指标检测

给药28天后,末次给药后禁食不禁水,采用眼球取血的方式,取血置于离心机,4000r/min离心10min,取上层血清使用全自动生化分析仪检测尿酸(UA)、尿素(BUN)、肌酐(Cr)和黄嘌呤氧化酶(XOD)水平。

1.5 数据统计方法

采用SPSS13.0统计软件对数据进行统计学分析。各组大鼠体质量、大鼠血清检测指标水平以平均值±标准差的形式表示,组间比较采用单因素方差分析。以p<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 桑葚汁对高尿酸血症大鼠尿酸水平的影响

由表1可知,与空白对照组相比,模型组的尿酸、肌酐、尿素,当灌胃给药28天后,低剂量给药组大鼠的尿酸、肌酐、尿素水平均低于模型组;高剂量给药组大鼠的尿酸、肌酐、尿素水平均远低于模型组(p<0.01)且与空白对照组无显著性差异。

表 1 桑葚汁对高尿酸血症大鼠血清尿酸水平的影响

组别	N	剂量 (mg/kg)	血清尿酸 (umol/L)
空白组	10	—	62.29 ± 6.76
模型组	10	—	136.31 ± 7.52 ^{***}
阳性药物组	10	7.03	106.87 ± 9.81 ^{##}
高剂量组	10	10.22	108.20 ± 10.37 ^{##}
中剂量组	10	5.61	112.15 ± 13.2 ^{##}
低剂量组	10	1.25	118.43 ± 9.55 [#]

注：与空白组比较^{***}p < 0.01，与模型组比较^{##}p < 0.01，[#]p < 0.05。

与空白对照组相比具有显著性差异 (p < 0.01)，与模型组相比，桑葚汁的高、中、低剂量都具有显著性差异 (p < 0.01)。

2.2 桑葚汁对高尿酸血症大鼠血清肌酐和尿素氮水平的影响。

从表 2 可知，与空白组相比，模型组的血清中肌酐含量明显偏高且

表 2 桑葚汁对高尿酸血症大鼠血清肌酐和尿素氮水平的影响

组别	N	剂量 (mg/kg)	肌酐 Cr (umol/L)	尿素氮 BUN (mmol/L)
空白组	10	—	20.45 ± 2.01	20.19 ± 2.81
模型组	10	—	28.33 ± 1.93 ^{***}	24.33 ± 3.02 ^{***}
阳性药物组	10	7.03	27.01 ± 2.39	24.91 ± 2.51
高剂量组	10	10.22	25.12 ± 2.51 ^{##}	19.76 ± 1.96 ^{##}
中剂量组	10	5.61	27.59 ± 2.13	20.33 ± 2.31
低剂量组	10	1.25	27.76 ± 1.92	20.87 ± 2.62

注：与空白组比较^{***}p < 0.01，与模型组比较^{##}p < 0.01。

而和模型组相比较，阳性药 (别嘌呤) 组、高剂量组薏仁木瓜组这两组明显低于模型组低，且具有统计学意义 (p < 0.05)。

2.3 桑葚汁高尿酸血症大鼠血清 XOD 活性的影响

从表 3 可知，模型组大鼠的血清 XOD 活性较空白组的 XOD 活性高；

表 3 桑葚汁对高尿酸血症大鼠血清 XOD 活性的影响

组别	N	剂量 (mg/kg)	XOD 活性 (U/L-1)
空白组	10	—	66.31 ± 10.13
模型组	10	—	69.25 ± 7.12
阳性药物组	10	7.03	54.13 ± 3.92 ^{##}
高剂量组	10	10.22	54.51 ± 4.39 ^{##}
中剂量组	10	5.61	65.73 ± 11.32 [#]
低剂量组	10	1.25	56.85 ± 9.12 [#]

注：与模型组比较^{##}p < 0.01，[#]p < 0.05。

参考文献：

[1] 吴芃, 王亮, 李海涛, 乔攀爽, 张奥, 周虹. 高尿酸血症模型的建立及降尿酸药物的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37 (07): 1283-1294.

[2] 高天舒, 胡伟凤, 肖愉箫, 苏晓语, 李嘉琦, 贾昱晗, 王星, 陈真. 黄嘌呤氧化酶抑制剂的研究进展[J]. 药学研究, 2022, 第 41 卷 (9): 605-610.

[3] 郑岩良. 苯溴马隆联合别嘌呤醇治疗痛风性关节炎缓解期患者的效果[J]. 中国民康医学, 2021, 33 (17): 17-18.

[4] 李雪晨, 姜楠, 杨亚军, 闫祯昕, 张露, 陈冬婷, 田金英, 肖志艳, 叶菲. 化合物 CC18013 抗高尿酸血症作用的实验研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30 (16): 1460-1465.

[5] 王艳萍. 桑葚功能成分及其开发利用研究进展[J]. 食品安全导刊, 2021 (33): 108-110.

[6] 沈尚竹, 赵亚丽, 王冰茜, 魏莉. 薏苡仁方对高尿酸血症动物模型的降尿酸作用[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33 (05): 599-606.

[7] 陈建新, 刘刚, 杨麟, 陈亮, 池凤蓀, 唐璐, 谭婧. 5 种方法制备高尿酸血症大鼠模型的实验研究[J]. 广州中医药大学学报, 2021, 38 (11): 2456-2462.

[8] 梁圆, 蔡毅, 朱意麟, 梁大龙, 陈福来, 黎瑾. 桑寄生提取物对黄嘌呤氧化酶抑制活性及对高尿酸血症小鼠的降尿酸作用[J]. 时珍国医国药, 2022, 33 (01): 75-78.

3 讨论与结论

尿酸是人类嘌呤化合物的终末代谢产物，人体内的嘌呤代谢紊乱容易导致血液中尿酸增多，进而引起一种代谢性疾病称为高尿酸血症。过量的 UA 在体内长期蓄积，会导致尿酸盐结晶析出，沉积在肾及关节等部位，引起痛风及肾脏疾病，因此维持 UA 在正常水平对预防痛风及其他疾病具有重要的临床意义^[7]。

研究结果显示，模型组 UA、Cr、BUN 含量及 XOD 活性较空白组显著增加，提示造模成功^[8]。本实验造模方法在相关文献及预实验的基础上，将酵母和腺嘌呤按照一定比例混入饲料中喂养大鼠。腺嘌呤属于高嘌呤物质，而酵母富含蛋白质、核苷酸、B 族维生素和酶等多种物质，可在体内水解合成包含嘌呤碱类、嘧啶碱类等含氮有机碱、磷酸等尿酸的前体物质，当机体摄入大量的酵母膏及腺嘌呤时，便会干扰机体正常的嘌呤代谢，致使 XOD 活性增强，从而使血清尿酸升高。桑葚汁高、中、低各剂量组及阳性组均可以显著降低尿酸水平。XOD 是参与体内嘌呤类化合物代谢的关键酶，广泛存在于人体中，主要分布于肝脏中，随着机体高嘌呤饮食摄入的增多，其活性逐渐升高，从而使肝细胞膜的通透性增加，导致细胞中 XOD 进入血液循环，活性升高。次黄嘌呤在 XOD 的催化下生成黄嘌呤，再进一步经 XOD 的氧化而转化生成 UA，因此，抑制 XOD 活性是治疗高尿酸血症的重要靶点。桑葚汁高、中、低各剂量组以阳性组血清 XOD 活性显著下降，桑葚汁可通过抑制血清 XOD 活性来降低 UA 水平。血清 Cr 和 BUN 是评判肾功能的重要指标，模型组大鼠血清 Cr 显著升高，提示该模型对肾脏有一定的损伤，可能是由于尿酸盐沉积于肾脏引发的，桑葚汁各剂量组较模型组血清 Cr 均有所下降，表明桑葚汁对肾脏有一定的保护作用。

综上所述，桑葚可以降低血清中尿酸水平，促进肾脏对尿酸的排泄的作用，对肾组织具有一定的保护作用，但桑葚汁作为天然降尿酸药物的作用机制有待进一步研究。

作者简介：李思雨 (2000-)，女，陕西延安人，西安培华学院本科在读，研究方向：医学检验技术。

基金：西安培华学院 2022 年校级大学生创新创业训练计划项目“发酵桑葚汁的制备及其对痛风模型大鼠降尿酸功能机制的研究” (PHDC2022080)