

· 基础研究 ·

萆薢祛痛方对糖尿病痛风大鼠肾脏 HMGB1、FOXO3a 及肾脏病理的影响

李中南¹ 邢艳阳² 周媛媛² 窦德梅² 马淑红² 邢宇婷² 方朝晖¹

摘要 **目的** 观察萆薢祛痛方(简称萆薢方)对糖尿病痛风模型大鼠肾脏高迁移率簇 B1(HMGB1)、FOXO3a 及肾脏病理的影响。**方法** 以高脂饲料喂养联合小剂量链脲佐菌素 40 mg/kg 腹腔注射 1 次建立糖尿病模型。4 天后关节腔注射 5% 尿酸钠溶液 1 次,诱导痛风模型。模型成功后随机分为模型组、萆薢组(10 g/kg)、吡格列酮组(10 mg/kg)、吡嗪酰胺组(5 mg/kg)、吡格列酮组(10 mg/kg),每组 8 只。另选 8 只 SD 大鼠为正常组。给药组给予对应药物灌胃,正常组、模型组予等量生理盐水,共给药 21 天。21 天后取肾脏,做肾脏病理,采用 Western Blot 法测定 HMGB1 及 FOXO3a 变化。检测血糖(GLU)、血脂(TG、TC、LDL-C)、血尿酸(UA)水平。**结果** 与正常组比较,模型组 GLU、UA、TG、TC、LDL-C 水平及 HMGB1、FOXO3a 蛋白表达升高($P<0.01$)。与模型组比较,除吡嗪酰胺组 GLU 及 TG 外,各用药组 GLU、UA、TG、TC、LDL-C 水平及 HMGB1、FOXO3a 蛋白表达降低($P<0.05$, $P<0.01$),同时萆薢方组、吡格列酮组 TG 水平及吡格列酮组 TC 水平低于吡嗪酰胺组($P<0.05$),萆薢方组 HMGB1、FOXO3a 蛋白表达高于吡格列酮组($P<0.05$)。病理报告提示模型组肾脏病理损伤严重,而萆薢组的病变程度明显减轻,优于吡格列酮组和吡嗪酰胺组。**结论** 萆薢方有良好的降糖、调脂、降低血尿酸的疗效,可减轻肾脏病理损伤,对糖尿病痛风引起的肾脏病防治有重要意义。

关键词 萆薢祛痛方;糖尿病痛风大鼠;肾脏病理;高迁移率簇 B1; FOXO3a 因子

Effect of Biling Qutong Formula on HMGB1 and FOXO3a in Kidney and Renal Pathology of Diabetic Gout Rats LI Zhong-nan¹, XING Yan-yang², ZHOU Yuan-yuan², DOU De-mei², MA Shu-hong², XING Yu-ting², and FANG Zhao-hui¹ 1 Endocrinology Department, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei(230031); 2 Graduate School, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei(230012)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Biling Qutong Formula (BLQTF) on HMGB1 and FOXO3a in kidney and renal pathology of diabetic gout model rats. **Methods** The diabetic model was established by feeding with high-fat diet and combined with low-dose streptozotocin 40 mg/kg once a day. After 4 days, 5% sodium urate solution was injected into the joint cavity once to induce gout model. After successful model, the model rats were randomly divided into model group, BLQTF group (10 g/kg), indomethacin group (5 mg/kg), pioglitazone group (10 mg/kg), 8 rats in each group. Another 8 SD rats were recruited as normal group. The drug groups were given the corresponding drugs by gavage, the normal group and the model group were given the same amount of normal saline, continued to be administered for 21 days. After 21 days treatment, the kidneys were taken out to observe the pathological changes of renal tissue morphology by HE stain. The changes of high mobility group box 1 protein (HMGB1) and FOXO3a were measured by Western Blot. The blood glucose, TG, TC, LDL-C and blood uric acid (UA) were detected. **Results** Compared with the normal group, GLU, UA, TG, TC, LDL-C levels and HMGB1, FOXO3a protein

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项(No. JDZX2012004); 国家自然科学基金资助项目(No. 81774286)

作者单位: 1. 安徽中医药大学第一附属医院内分泌科(合肥 230031); 2. 安徽中医药大学研究生部(合肥 230012)

通讯作者: 李中南, Tel: 0551-62850012, E-mail: LZN5151307@sohu.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20191214. 265

expression were increased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, with the exception of the indomethacin group GLU and TG, the levels of GLU, UA, TG, TC, LDL-C, and HMGB1, FOXO3a protein expression decreased in each medication group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Meanwhile, the levels of TG in BLQTF group, the pioglitazone group and the levels of TC in the pioglitazone group were lower than those of the indomethacin group ($P < 0.05$), and the protein expressions of HMGB1 and FOXO3a in the BLQTF group were higher than in the pioglitazone group ($P < 0.05$). The pathological report indicated that the renal pathological damage in the model group was serious, while the degree of lesions in biling group was significantly reduced, which was better than that of the pioglitazone group and the indomethacin group. **Conclusion** BLQTF has good effects of lowering blood glucose, regulating lipids and lowering blood uric acid, which can reduce the pathological damage of kidney and has important significance for the prevention and treatment of kidney diseases caused by diabetic gout.

KEYWORDS Biling Qutong Formula; diabetic gout rat; renal pathology; high mobility group box 1 protein; FOXO3a

糖尿病与痛风都是体内代谢异常引起的疾病,两者有共同的发病基础,据统计,糖尿病合并高尿酸血症占 25%,合并痛风占 1%^[1-3]。二病并存加重了对肾脏的损害,最终导致肾衰竭^[4]。尿酸盐作为炎症物质能激活血小板,促进血小板聚集和血栓形成,促进脂代谢紊乱^[3,4]。因此痛风、糖尿病、高脂血症必须同步管控。高迁移率簇 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1) 是 HMG 家族成员中一个典型的核内非组蛋白,它通过活化细胞的主动分泌和受损坏死细胞的被动释放 2 种方式进入细胞外,介导炎症反应,是一种重要的炎症介质和促炎性细胞因子^[5]。有报道痛风患者中 HMGB1 有异常高表达,可能直接参与了痛风的炎症反应过程^[3]。糖尿病早期患者血清中发现 HMGB1 的水平升高,并参与了糖尿病的发展过程^[6]。叉头转录因子 FOXO3a 在肥胖和胰岛素抵抗糖尿病之间起重要连接作用,参与了多种生理活动,在其发病机制中起到非同小可的作用,而高血糖可促进 FOXO3a 的表达,对糖尿病导致的其他器官损害中有极大影响,在诸多应急反应中发挥重要作用^[7]。目前对糖尿病合并痛风的相关文献及有效药物报道较少,有关中药的应用更为少见。本研究重点观察中药萆薢方对糖尿病痛风大鼠肾脏 HMGB1 及 FOXO3a 及肾脏病理的影响,对血糖、血脂、尿酸的作用,探讨了萆薢方作用机制。

材料与方法

1 实验动物 取清洁级健康 SD 雄性大鼠 48 只,体重 (200±20) g,购自于安徽医科大学动物实验中心,许可证号: SCXK (皖) 2017001。室温保持在 20~25℃,相对湿度 40%~60%,室内通风良好,每日光照

10~12 h,大鼠饮食、活动正常,皮毛光泽,反应灵敏。

2 药物与试剂 萆薢祛痛方由萆薢 15 g 土茯苓 20 g 黄柏 10 g 怀牛膝 15 g 泽泻 15 g 车前草 15 g 当归 10 g 威灵仙 15 g 虎杖 15 g 苍术 10 g 薏仁 20 g 廬虫 10 g 组成(安徽中医药大学第一附属医院药物制剂中心提供);盐酸吡格列酮 (30 mg/片,江苏德源药业股份有限公司,批号: H20110048);吡嗪美辛片 (25 mg/片,上海新黄河制药有限公司,产品批号: 01717004);HMGB1 (美国 CST 公司,批号: 000013,货号: 3935S);FOXO3a (美国 Bioworld 公司,批号: AA66135,货号: BS3574);尿酸钠 (上海源叶生物科技有限公司,批号: S16N8146625);吐温 80 (上海源叶生物科技有限公司,批号: M19A6K2526);链脲佐菌素 (STZ,美国 Sigma 公司,批号: 20160805426)。

3 主要仪器 血糖监测仪 (美国强生公司,型号: 稳豪型);自动制冰机 型号: AF-10 意大利 SCOTSMAN 公司,电泳仪 (上海天能科技有限公司,型号: EPS300);电泳槽 (上海民仪电子有限公司,型号: VE180) 高速台式冷冻离心机 (安徽嘉文仪器装备有限公司,型号: JW-3021HR);微量移液器 (德国艾本德股份公司,型号: Research plus);全自动生化分析仪 (日本株式会社,型号: 日立 7600);凝胶成像分析系统 (北京科创锐新生物公司,型号: K8160) 水平摇床 (海门市其林贝尔仪器制造公司,型号: TS1000)

4 模型制备 取清洁级健康 SD 雄性大鼠 48 只,适应性喂养 1 周,室内温度保持在 25℃左右,分为正常对照组及模型组。造模前禁食 12 h。按随机数字表法选出 8 只作为正常组,予基础饲料喂养。其余作为实验模型组,给予高脂饲料进食 (蛋白质 15%、脂

肪 20%、碳水化合物 50%、胆固醇 5%、猪油 10%)。高脂饲料喂养 4 周后,禁食 10 h,实验模型组一次性腹腔注射 STZ 40 mg/kg,临用前以 pH 4.5 的 0.1 mol/L 柠檬酸—柠檬酸钠缓冲液新鲜配制,72 h 后尾静脉取血测血糖,以血糖 ≥ 16.7 mmol/L,为糖尿病大鼠造模成功^[8]。

另取 250 mg 尿酸钠结晶,加 0.9% 氯化钠注射液 45 mL,再加 5 mL 吐温 80,加热搅拌配成 5% 的尿酸钠溶液。糖尿病成模后第 4 天,除正常组,每只实验大鼠均选右踝关节外侧后方为穿刺点,针口斜面超前上方与胫骨成 45° 穿入踝关节腔,以 4 号针头向关节腔注入 0.2 mL 尿酸钠溶液 1 次,以关节鼓起为注入标准,诱导痛风模型^[9]。24 h 后模型成功。将成模的大鼠按随机数字表法分为模型组、吡格列酮组、草苈方组、吡格列酮组,每组 10 只,立即按人与大鼠单位体重折算系数^[7],给予草苈方 (10 g/kg)、吡格列酮 (10 mg/kg)、吡格列酮 (10 mg/kg) 灌胃,相当于临床用量 5 倍,连续灌胃 21 天。正常组、模型组予生理盐水。观察各组大鼠进食饮水量、精神状态、体形毛色,期间剔除造模未成功大鼠 3 只,动物打斗死亡 2 只,足部破溃死亡 3 只,最终每组 8 只大鼠。

5 检测指标及方法

5.1 血糖、血脂、尿酸检测 大鼠灌胃 21 天,末次给药后禁食 10 h,以 3% 戊巴比妥钠按 10 mg/kg 腹腔注射麻醉,立即腹主动脉取血,测定血糖 (glucose, GLU)、血脂 (TG、TC、LDL-C)、血尿酸 (uric acid, UA),送安徽中医药大学第一附属医院生化室,采用酶法测定上述指标。

5.2 肾脏病理检测 取出肾脏,放置 10% 福尔马林液中保存,常规病理切片,厚度为 5 μ m,选用 HE 染色,光学显微镜下 ($\times 400$) 观察肾组织形态的病理变化。

5.3 Western Blot 检测肾组织 HMGB1 及 FOXO3a 蛋白表达 取 100 mg 肾组织,打碎离心,加入 RIPA 细胞裂解液,冰上裂解,离心收集上清液,提取细胞蛋白。BCA 法测定细胞总蛋白浓度,各孔取 10~20 mL 蛋白样,于 30% 聚丙烯酰胺凝胶,电泳进

行蛋白分离 (浓缩胶所用电压为 80 mV,时间为 30 min;分离胶所用电压为 120 mV,时间为 60 min),将分离后的蛋白电转移 (300 mA 恒电流转膜, HMGB1 转膜 30 min, FOXO3a 转膜 95 min) 至 PVDF 膜。将 PVDF 膜放置到预先准备好的 Western 洗涤液中,加入 Western 封闭液,摇床上缓慢摇动,封闭 2 h。4 $^{\circ}$ C 缓慢摇动孵育过夜。次日用 PBST 洗膜 3 次,每次 10 min,后分别加入 HMGB1 抗体属性为兔抗 1:1 000 稀释的 HRP; FOXO3a 抗体属性为兔抗 1:500 稀释的 HRP,室温孵育 2 h,加入 PBCT 洗膜,10 min,洗膜 3 次。按照相应比例 1:1 500 用二抗稀释液 HRP,室温孵育 2 h,再用洗涤液 PBST,洗涤 3 次,每次 10 min。按 ECL 试剂盒说明进行显影。采用北京科创锐生物凝胶图成像系统的分析系统进行分析。

5.4 相关性分析 用 *Pearson* 方法分析相关系数。

6 统计学方法 应用 SPSS 21.0 软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

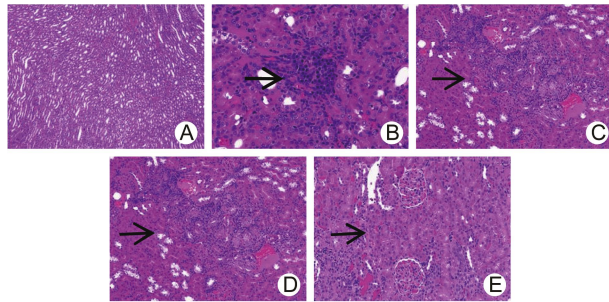
1 各组 GLU、UA、TG、TC、LDL-C 水平比较 (表 1) 与正常组比较,模型组 GLU、UA、TG、TC 及 LDL-C 水平升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较,除吡格列酮组 GLU 及 TG 外,各用药组 GLU、UA、TG、TC 及 LDL-C 水平降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),同时草苈方组、吡格列酮组 TG 水平及吡格列酮组 TC 水平低于吡格列酮组 ($P < 0.05$)。

2 各组大鼠肾脏病理结果比较 (图 1) 正常组肾组织结构正常,肾小管间质未见异常病变,肾小球囊腔未见异常物质;模型组大鼠肾脏病理损伤较重,肾小球体积增大,肾小管间质充血肿胀,空泡样变性,有大量炎细胞浸润。予草苈方后病变程度明显减低,肾小管见少量炎细胞浸润。而吡格列酮组、吡格列酮组肾小管间质内有轻度充血,弥散炎细胞浸润,肾小管上皮空泡样变性,部分肾小管萎缩,改善程度弱于草苈组。

表 1 各组 GLU、UA、TG、TC、LDL-C 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GLU (mmol/L)	UA (Umol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常	8	5.76 $\pm$ 0.80	73.2 $\pm$ 7.31	0.43 $\pm$ 0.12	1.87 $\pm$ 0.25	0.54 $\pm$ 0.11
模型	8	17.05 $\pm$ 3.14 [*]	144.20 $\pm$ 25.35 [*]	2.16 $\pm$ 1.10 [*]	3.10 $\pm$ 1.10 [*]	1.15 $\pm$ 0.74 [*]
草苈方	8	13.01 $\pm$ 2.51 Δ	90.18 $\pm$ 22.04 $\Delta\Delta$	1.54 $\pm$ 1.06 $\Delta\Delta\Delta$	1.64 $\pm$ 0.24 $\Delta\Delta$	0.51 $\pm$ 0.07 $\Delta\Delta$
吡格列酮	8	12.71 $\pm$ 2.18 Δ	96.38 $\pm$ 14.20 $\Delta\Delta$	0.97 $\pm$ 0.29 $\Delta\Delta\Delta$	1.42 $\pm$ 0.26 $\Delta\Delta\Delta$	0.45 $\pm$ 0.14 $\Delta\Delta$
吡格列酮+草苈方	8	15.19 $\pm$ 1.28	92.86 $\pm$ 17.25 $\Delta\Delta$	2.18 $\pm$ 1.67	1.96 $\pm$ 0.46 Δ	0.65 $\pm$ 0.25 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较,^{*} $P < 0.01$;与模型组比较, Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$;与吡格列酮组比较, Δ $P < 0.05$



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为吡格列酮组;D 为吡嗪美辛组;E 为萆薢方组;箭头所指为病变及改善情况

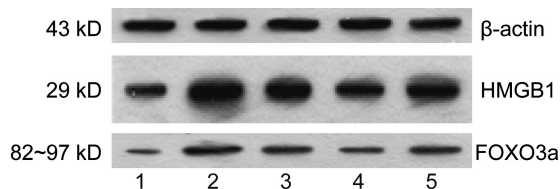
图 1 各组大鼠肾脏病理结果比较 (HE, ×400)

3 各组大鼠 HMGB1、FOXO3a 蛋白表达比较 (表 2, 图 2) 与正常组比较, 模型组肾组织 HMGB1、FOXO3a 相对表达量升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各药物组 HMGB1、FOXO3a 相对表达量下降 ($P < 0.01$), 吡格列酮组疗效优于萆薢组 ($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠 HMGB1、FOXO3a 蛋白表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HMGB1	FOXO3a
正常	8	0.42 ± 0.03	0.32 ± 0.02
模型	8	1.11 ± 0.04*	1.05 ± 0.05*
萆薢方	8	0.74 ± 0.04 [△] [▲]	0.72 ± 0.03 [△] [▲]
吡格列酮	8	0.59 ± 0.06 [△]	0.49 ± 0.01 [△]
吡嗪美辛	8	0.76 ± 0.04 [△]	0.74 ± 0.03 [△]

注: 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, [△] $P < 0.01$; 与吡格列酮组比较, [▲] $P < 0.05$



注: 1 为正常组; 2 为模型组; 3 为萆薢方组; 4 为吡格列酮组; 5 为吡嗪美辛组

图 2 HMGB1、FOXO3a 蛋白电泳图

4 相关性分析 高血糖与高 UA、LDL-C 均具有相关性, 相关系数分别为 $r = 0.429$ 、 $r = 0.453$ ($P < 0.05$); 高血糖与 HMGB1 和 FOXO3a 具有显著相关性, 相关系数分别为 $r = 0.792$ 、 $r = 0.784$ ($P < 0.01$); 高尿酸与 HMGB1 及 FOXO3a 具有相关性, 相关系数为 $r = 0.633$ 、 $r = 0.640$ ($P < 0.05$)。

讨论

目前糖尿病合并痛风的患病率不断上升, 二者关系密切, 都是体内代谢异常引起的疾病。脂代谢紊乱也常贯穿于糖尿病中。二病的发生发展中炎症因子具

有重要作用。炎症因子与脂肪内分泌有关, 氧化应激可引起胰岛素抵抗, B 细胞结构功能障碍, 它们之间相互作用, 严重危害人类的生存和生活质量^[1-3]。探寻其发病机制, 研究中药解决糖尿病痛风及并发症问题一直是笔者研究的重点课题。

HMGB1 在体内广泛分布, 正常情况下存在于细胞核中, 近年来有报道认为 HMGB1 可能是导致肾脏损害的潜在因素, 它主要表达与肾组织的系膜细胞、血管内皮细胞核肾小管上皮细胞的胞核内, 在痛风高尿酸血症中有明显表达^[5]。在新诊断 2 型糖尿病患者中 HMGB1 活性升高, 提示 HMGB1 的炎症作用在糖尿病中已显现^[6]。本研究注意到造模后模型组大鼠 HMGB1 显著升高, 与正常组比较差异明显。予萆薢方后, HMGB1 指标明显下降, 与模型组比较差异显著。再次说明 HMGB1 参与糖尿病痛风的发病过程, 是重要的炎症介质, 萆薢方可显著降低 HMGB1 的高表达, 同时降血糖、降尿酸。

FOXO3a 属于叉头蛋白 FOXO 家族成员之一, 在调节机体多种病理生理过程中如血管生成、活性氧代谢、免疫反应及转录活性, 调控下游基因等方面有重要作用。而高血糖、高血脂可以促进 FOXO3a 的过表达并影响其他器官损害^[7]。目前已证实该指标在应激反应中发挥重要作用, 是引起动脉硬化的危险因素^[10,11]。FOXO3a 作为高糖条件下晶状体上皮细胞氧化应激和细胞稳态的敏感指标, 在高脂饮食诱发的肥胖大鼠心肌中 FOXO3a 的表达增加。在糖尿病脂肪组织中 FOXO3a 的表达水平明显升高^[11,12]。本次研究发现在糖尿病痛风模型动物中肾组织 FOXO3a 的蛋白表达水平明显升高。用药后萆薢组表达显著下降, 提示 FOXO3a 参与糖尿病痛风的发病过程, 萆薢方可显著干预上述过程, 下调肾组织 FOXO3a 高表达。这可能是萆薢方降血糖、降尿酸, 调节血脂、纠正胰岛素抵抗, 减低炎症因子, 保护肾脏的作用机制之一。

肾脏是机体内对氧化应激高度敏感的器官之一, 长期高尿酸血症可引起肾脏氧化应激导致肾动脉硬化, 肾皮质血管收缩, 肾血流降低, 直接导致肾脏炎症损伤。反复发作的痛风、糖尿病是肾功能下降和肾衰竭进展的独立危险因素^[4]。在本研究中与正常组比较, 模型组的肾脏病理损伤较重, 肾小管间质充血肿胀, 有大量炎细胞浸润, 纤维组织增生。予萆薢方后病变程度明显减低, 肾小管见有少量炎细胞浸润; 吡格列酮组、吡嗪美辛组肾小管内有较多炎细胞浸润, 部分上皮空泡变性。证实萆薢方有消除炎症、修复受损肾组

织的作用。改善程度优于西药组,提示本方可修复受损肾脏细胞,减轻炎症因子的作用。

已知吡格列酮属于胰岛素增敏剂^[13],有效减少肝脏及外周血液的胰岛素抵抗,改善 β 细胞功能,减少肝糖的输出,从而达到持久控制血糖的目的。吡格列酮还可有效预防 β 细胞的减少,降低体内胆固醇和游离脂肪酸水平,从而达到降脂的作用,减轻胰岛细胞的脂毒性^[12]。近来研究发现吡格列酮还能够显著降低 UA 水平,这可能与吡格列酮降低血糖、改善胰岛素抵抗有关,也可能与其独立于降糖作用外的抗氧化应激作用有关^[13,14]。同时证实吡格列酮可通过减少肾小球基底膜厚度,减轻肾小球系膜细胞增生,进而保护肾小球滤过膜的电荷和分子屏障,这在形态学层面上可以解释吡格列酮能够降低血尿酸^[14]。吡啶美辛为非甾体类抗炎镇痛药,可能通过抑制环氧化酶的代谢,阻止前列腺素的合成过程,产生抗炎镇痛效应^[15]。本研究发现该药还有一定调节血脂,降低尿酸的疗效。

本文所做相关检测说明,糖尿病与高尿酸有密切关系,二者均是血管病变的高危因素。而血糖血脂与肥胖、胰岛素抵抗密切相关。高血糖与 HMGB1 呈显著相关性,提示高血糖可能通过活化巨噬细胞、单核细胞,参与炎症的发生发展,高血糖 FOXO3a 密切相关说明高血糖可促使 FOXO3a 的高表达,与胰岛素抵抗关系密切^[10,11]。高尿酸与 HMBG1 同步升高,提示尿酸盐是重要的炎症因子,HMBG1 也是一种重要的炎性介质和促炎细胞因子,二者结合,致炎症反应过程加重^[16]。本次所做的肾脏病理,印证了高血糖、高尿酸加重了对肾脏的损害,而草薺祛痛方不仅有良好的控制血糖、调节血脂的作用,还能明显降低血尿酸,降低 HMGB1、FOXO3a 的高表达。表明本方通过多途径、多靶点控制炎症因子,纠正了胰岛素抵抗。

笔者在长期的临床实践中注意到糖尿病痛风都是由于摄食膏粱厚味甘美之品过多,损伤脾胃,使脾失健运聚湿成痰,久之成毒成瘀血,侵犯肌肉关节,肾脏、血脉,导致多种慢性并发症的发生发展。其病机特点是湿浊毒瘀互结致病情反复发作,治则上强调健脾祛湿,泻浊解毒,通络止痛。草薺方中苍术、黄柏健脾清热解湿;土茯苓、草薺、泽泻、薏苡仁健脾利湿泻浊;虎杖活血镇痛;威灵仙祛风湿、通经络、止疼痛;当归、牛膝、土鳖虫活血止痛,引湿下行,共奏健脾泻浊解毒,化瘀通络止痛之功。药理研究证实当归提取物抑制脂多糖诱导的单核巨噬细胞释放 HMGB1 并呈剂量依赖性,部分可通过干扰 HMGB1 的细胞质的转位实现^[17]。当

从虎杖中分离提取的大黄 6-O-B-D 葡萄糖苷,能够抑制脓毒症小鼠 HMGB1 的释放。并有抑制血小板聚集,降血脂,降血糖,抗炎镇痛作用,还能够抑制黄嘌呤氧化酶的活性^[17,18]。怀牛膝有降脂,降尿酸,改善微循环及高凝状态,薏苡仁、苍术降低血糖,提高免疫功能。土鳖虫扩血管,降血小板聚集,并有抗血栓,抗炎镇痛的作用^[17]。土茯苓能够减轻由高尿酸血症引起的过氧化氢酶活性增强的氧化应激反应,发挥抗炎作用。其水提物能降低胆固醇,甘油三酯及尿酸的疗效^[19,20]。草薺水提物能下调高尿酸血症大鼠血清中单核细胞趋化蛋白-1 和肾脏中肿瘤坏死因子、细胞间黏附分子和血管细胞黏附因子-1 的基因表达,提高抗炎作用,对高尿酸血症引起的痛风性关节炎有一定缓解作用。草薺制剂有较强的降血糖,降尿酸及消炎镇痛疗效^[20,21];黄柏树皮含小檗碱,有降血糖,降血压,抗菌消炎及降尿酸疗效^[22]。

综上,草薺方有良好的降血糖,降尿酸,调节血脂的疗效,可干预糖尿病痛风大鼠肾脏 HMGB1 及 FOXO3a 的高表达,减轻肾脏病理损伤,可能有保护肾脏、延缓肾脏病的发生发展的作用。

利益冲突: 本文不存在任何利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 彭彩碧,崔少国,李雪峰,等. 痛风合并糖代谢异常的危险因素分析[J]. 郧阳医学院学报, 2009, 28(6): 618-619.
- [2] 曾小峰,陈耀龙. 2016 中国痛风诊疗指南[J]. 浙江医学, 2017, 39(21): 1823-1832.
- [3] 赵华,李中南. 糖尿病合并痛风的中西医研究进展[J]. 河南中医, 2011, 31(12): 1460-1462.
- [4] 李中南,邢艳阳,周媛媛,等. 草薺祛痛方对糖尿病痛风大鼠骨骼肌组织 SIRT3 蛋白表达及 URAT1 mRNA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 25-31.
- [5] 曾小燕,谢勇,傅颖璐,等. 中药单体抑制高迁移簇蛋白 B1 致炎活性的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2016, 56(4): 76-81.
- [6] 姚迪,陆卫平,周莉,等. 高迁移率族蛋白 B1 在糖尿病肾病中的表达及意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(1): 60-64.
- [7] 陈娟,李伟,孙子林. 叉头转录因子与糖尿病及其并发症的相关研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(10): 946-948.
- [8] 燕娟,郭巍伟,梁执群,等. 2 型糖尿病大鼠模型的建立及其验证[J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(4): 5-6.

- [9] 徐淑云, 卞如濂, 陈修主编. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 202-203.
- [10] 张亚楠, 陈保民. FOXO3 转录因子与机体氧化应激损伤的研究进展[J]. 医学研究生报, 2016, 29(3): 327-331.
- [11] Raju I, Kannan K, Abraham EC. FoxO3a serves as a biomarker of oxidative stress in human lens epithelial cells under conditions of hyperglycemia[J]. PLoS One, 2013, 8(6): 67126.
- [12] 李玉秀, 曾静波, 孙琦, 等. 罗格列酮和二甲双胍对小鼠脂肪组织转录因子 FoxO3a 蛋白表达的影响[J]. 基础医学与临床, 2008, 28(3): 260-263.
- [13] 黄思帆, 宋海曲. 吡格列酮对早期 2 型糖尿病患者糖脂代谢及胰岛功能指标的影响[J]. 中外医疗, 2017, 36(33): 120-121, 124.
- [14] 彭湾湾, 曾姣娥. 吡格列酮、胰岛素对初诊 2 型糖尿病患者血尿酸及 1, 5-脱水葡萄糖醇的影响[J]. 长江大学学报(自科版), 2016, 13(12): 5-7, 3.
- [15] 王英慧. 金黄散外敷联合吲哚美辛治疗急性痛风性关节炎临床观察[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(10): 665-667.
- [16] 沈丽娟, 陆曙. 高迁移率族蛋白 B1 及其中药抑制剂治疗心血管疾病的研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(1): 176-180.
- [17] 黄春林, 朱晓新主编. 中药药理与临床手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 35-37, 186-187, 423-424, 563-567, 570-571, 577-578, 774-777.
- [18] 汪俊, 李中南, 李莉, 等. 萆薢方对糖尿病痛风模型大鼠血糖、血尿酸的影响及其抗炎作用的研究[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(2): 117-119, 96.
- [19] 郭淑云, 张薇, 张琰, 等. 土茯苓水提物对高尿酸血症模型小鼠血清尿酸和甘油三酯、胆固醇的影响[J]. 中国药房, 2011, 22(47): 4439-4440.
- [20] 刘金畅, 王涛. 萆薢、土茯苓治疗高尿酸血症研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(1): 79-81.
- [21] 叶红芳, 黄平, 应华忠, 等. 四妙合萆薢渗湿汤对急性痛风性关节炎的 IL-1 β 、PGE₂ 的影响的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(2): 158-159, 162.
- [22] 杨澄, 朱继孝, 王颖, 等. 盐制对黄柏抗痛风作用的影响[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(2): 66-69.
- (收稿: 2019-01-25 在线: 2020-02-02)
责任编辑: 汤 静

欢迎订阅 2020 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine(《中国结合医学杂志》)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Medica (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。2018 年 6 月底科睿唯安公布 2017 年本刊 SCI 影响因子为 1.445。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 60.00 元/期,全年定价:720.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62874291; E-mail: cjm_en@cjm.cn; 网址: http://www.cjm.cn。