

[文章编号] 1007-3949(2011)19-07-0589-04

• 实验研究 •

## 痛风康定颗粒的抗痛风作用研究

郑 楚, 唐金良, 杨冬业, 徐 勤

(桂林医学院, 广西桂林市 5410012)

[关键词] 痛风康定颗粒; 高尿酸; 痛风; 痛风性关节炎; 镇痛作用; 急性毒性

[摘 要] 目的 研究痛风康定颗粒对高尿酸血症小鼠的作用, 同时观察其对痛风性关节炎的作用、镇痛作用及其急性毒性, 为其临床应用提供依据。方法 将昆明种小鼠随机分成六组: 对照组、高尿酸血症模型组、痛风康定颗粒高、中和低剂量(12、6 和 3 g 药材/kg) 组及阳性药别嘌醇组。灌胃给药, 每日 1 次, 连续 10 天。小鼠腹腔注射次黄嘌呤制备高尿酸血症动物模型, 观察痛风康定颗粒对高尿酸血症小鼠血清尿酸的影响。同时, 观察痛风康定颗粒对尿酸钠致大鼠足跖肿胀的影响, 小鼠扭体法观察痛风康定颗粒的镇痛作用, 小鼠灌服给药的急性毒性。结果 12 g 药材/kg 痛风康定颗粒可显著降低高尿酸血症小鼠血清尿酸浓度, 对尿酸钠所致大鼠足跖肿胀程度有明显的抑制作用, 显著抑制血、关节腔组织前列腺素 E<sub>2</sub> 及关节液中白细胞的渗出, 显著降低醋酸引起的小鼠扭体反应次数 ( $P < 0.05$ ); 经灌胃给药的最大给药量为每公斤 121.50 g 药材。结论 痛风康定颗粒具有抗痛风作用, 口服应用具有较高的安全性。

[中图分类号] R28

[文献标识码] A

### The Effect of Tongfengkangding Granule on Anti-Gout

ZHENG Chu, TANG Jin-Liang, YANG Dong-Ye, and XU Qin

(Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541001, China)

[KEY WORDS] Tongfengkangding Granule; Hyperuricemia; Gout; Gouty Arthritis; Analgesia; Acute Toxicity Effect

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of Tongfengkangding granule (TG) on anti-gout and the acute toxicity effect. **Methods** Sixty Kunming mouse were randomly divided into six groups ( $n = 10$ ): the normal group, the hyperuricemia model group, high TG (12 g/kg), middle TG group (6 g/kg) and low TG group (3 g/kg), the allopurinol group (50 mg/kg). The treatment groups were orally administered once per day separately, the hyperuricemia model mouse was induced by injection of the pre-substance of hypoxanthine intraperitoneally. Serum uric acid level was determined, the effect of TG in rats with adjuvant arthritis induced by sodium urate, analgesic effect of TG in mouse with writhing test, and the acute toxicity effect of TG were investigated. **Results** The serum uric acid level was obviously decreased in hyperuricemia mouse treated with 12 g/kg TG ( $P < 0.05$ ), which could inhibit acute inflammation in model animals and had significant effect on analgesia, and obvious toxic reaction was not observed and the maximum dose was 121.50 g/kg for mice in acute toxicity experiment. **Conclusion** TG had a remarkable effect on hyperuricemia and anti-gout, and oral application had a high security.

痛风是人体内嘌呤的新陈代谢发生紊乱, 尿酸的合成增加或排出减少, 造成高尿酸血症, 血尿酸浓度过高时, 尿酸以钠盐的形式沉积在关节、软骨和肾脏中, 引起组织异物炎性反应代谢疾病。目前, 我国痛风患病率在一般人群达 0.84%, 约有 1200 万人<sup>[1,2]</sup>, 在美国, 2009 年痛风诊断病已达 2.13%, 65

岁人群为高发人群, 男性多于女性<sup>[3]</sup>。目前治疗痛风的药物以西药为主, 也取得一定的效果<sup>[4]</sup>, 但西药具有较为严重的毒副作用, 其临床使用受限, 而中药在抗痛风作用中发挥着极其重要的作用, 如苓丹痛风胶囊、益肾祛痛丸、复方伸筋胶囊、清痹通络药酒、强肾痛风定胶囊等药物对治疗痛风有一定疗效

[收稿日期] 2011-03-24

[作者简介] 郑楚, 副主任医师, 副教授, 主要从事心血管方面的研究, E-mail 为 Zhengchu999@163.com。通讯作者唐金良, 副主任医师, 主要从事心血管方面的研究, E-mail 为 tjlxzhuib@yahoo.com.cn。

且具有毒副作用比较小的特点<sup>[5-7]</sup>。痛风康定颗粒为壮族民间常用验方,由桑寄生、黑蚂蚁、鸡血藤等多味壮药组成,用于痛风及急、慢性痛风性关节炎等关节红肿疼痛、血尿酸增高者,但其作用及作用机制尚无报道。本研究采用次黄嘌呤致小鼠高尿酸血症法、尿酸钠(MSU)致大鼠足跖肿胀法观察痛风康定颗粒的抗痛风作用,小鼠扭体法观察痛风康定颗粒的镇痛作用,经灌胃给药的最大给药量观察该方剂的安全性,为该药的临床应用和进一步研究开发提供理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 仪器

FA1004 上皿天平、722 型分光光度计(上海精科);LD4-2 低速离心机(北京医用离心机厂);水浴箱(北京市医疗配件厂);岛津紫外 UV-2550(日本);CJ-8402 热板测痛仪(宁海白石电子医药仪器厂)。

### 1.2 药品与试剂

痛风康定颗粒,每克药膏相当于 8.56 g 药材量,自制,批号 20100815;别嘌醇片,重庆科瑞制药有限责任公司,批号 319002;罗通定,广州康和药业有限公司,批号 041001;MSU,用前以无菌生理盐水配制,美国 Sigma 公司;尿酸试剂盒,南京建成生物研究所,批号 20100820;次黄嘌呤, Sigma 公司;尿酸, Sigma 公司,批号 058k0722;氢氧化钠,广东光华化学厂有限公司,批号 20080110;氢氧化钾,天津市化学试剂三厂,批号 860805;甲醇,广东光华化学厂有限公司,批号 20090811。

### 1.3 动物

昆明种小鼠,雌雄皆用,体重  $20 \pm 2$  g;Wistar 大鼠,雄性,体重  $200 \pm 20$  g,均为 SPF 级,均由广西医科大学实验动物中心提供,动物合格证号为 SCXK 桂 2003-0003。饲养于  $20^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度  $60\% \pm 10\%$  环境中,每笼 10 只,颗粒饲料,自由饮水。

### 1.4 痛风康定颗粒对次黄嘌呤致高尿酸血症小鼠血清尿酸的影响<sup>[8]</sup>

选取体重  $18 \sim 22$  g 昆明种小鼠 60 只,雌雄各半,随机分为六组,每组 10 只,即对照组、模型组、阳性药别嘌醇(50 mg/kg)组、痛风康定颗粒高、中和低剂量(12 g 药材/kg、6 g 药材/kg 及 3 g 药材/kg)组。灌胃给药,1 次/天,对照组和模型组灌胃给予等容量蒸馏水连续 10 天。末次给药 1 h 后腹腔注射次黄嘌呤 10 mg/kg,1 h 后眼球取血,3000 r/min

离心 10 min,取上清液测血清尿酸含量。

### 1.5 痛风康定颗粒对尿酸钠致大鼠足跖肿胀的影响<sup>[8]</sup>

选取体重  $180 \sim 220$  g Wistar 雄性大鼠 60 只,随机分为六组,每组 10 只,即对照组、模型组、阳性药别嘌醇(20 mg/kg)组、痛风康定颗粒高、中和低剂量(12 g 药材/kg、6 g 药材/kg 及 3.0 g 药材/kg)组。灌胃给药,1 次/天,对照组和模型组灌胃给予等容量蒸馏水,连续 12 天。末次给药 1 h 后,于大鼠右后足跖皮下注射 0.15 mL MSU(100 g/L)致炎,分别于致炎前后测定右后足跖周径。观察和测定注射后第 1 h、3 h、5 h 及 7 h 大鼠右后足跖肿胀情况及其周径,计算其肿胀度。足跖肿胀度 =  $(t \text{ 时间周径} - t_0 \text{ 时间周径}) / t_0 \text{ 时间周径} \times 100\%$ 。

### 1.6 痛风康定颗粒对痛风性关节炎模型大鼠前列腺素 E2 和白细胞的影响

取大鼠 60 只,分组、给药同 1.5,末次给药后,除对照组外,其余各组大鼠用 6 号灭菌注射针在大鼠右侧踝关节背侧将尿酸钠溶液 0.2 mL 注入关节腔,对照组给予等体积生理盐水,均造模 5 h 后,断头处死,取血浆,测定血浆前列腺素 E2(PGE2);打开关节腔取关节积液,涂片,进行白细胞计数;取少量关节腔周围组织,匀浆后测定组织中 PGE2。

### 1.7 痛风康定颗粒对醋酸致小鼠疼痛的影响<sup>[9]</sup>

选取体重  $18 \sim 22$  g 昆明种小鼠 50 只,雌雄各半,随机分为五组,每组 10 只,即对照组、阳性药罗通定(60 mg/kg)组、痛风康定颗粒高、中和低剂量(12 g 药材/kg、6 g 药材/kg 及 3 g 药材/kg)组,分别灌胃给药 1 次,对照组给等容量蒸馏水。末次给药 1 h 后每只小鼠腹腔注射 0.6% 醋酸溶液 0.2 mL。观察并记录注射醋酸后 15 min 内扭体(腹部内凹,躯干与后肢伸张,臀部高起)次数。

### 1.8 急性毒性实验

选取健康成年小鼠 40 只,观察 6 天,然后随机分为两组:对照组(给予等体积的蒸馏水)和痛风康定颗粒组,每组 20 只,雌雄各半。灌胃给予最大浓度、最大体积(20 mL/kg)痛风康定颗粒,相当于痛风康定颗粒 121.50 g 药材/kg,然后观察 14 天。观察小鼠的饮食情况、体重、毒性症状(包括外观行为、分泌物、排泄物等)和死亡情况,14 天后处死小鼠,解剖小鼠观察主要器官的状态。

### 1.9 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 痛风康定颗粒对次黄嘌呤致高尿酸血症小鼠血清尿酸的影响

与对照组比较,模型组小鼠血清尿酸含量明显升高( $P < 0.05$ ),说明造模成功。与模型组比较,痛风康定颗粒高剂量组能显著降低小鼠血清尿酸含量( $P < 0.05$ )。提示,痛风康定颗粒对次黄嘌呤致高尿酸血症小鼠血清尿酸有降低作用(表 1)。

### 2.2 痛风康定颗粒对尿酸钠致大鼠足跖肿胀度的影响

与对照组比较,模型组大鼠足跖肿胀度明显升高( $P < 0.01$ ),说明造模成功。与模型组比较,注射后 3 h,痛风康定颗粒中剂量组和低剂量组能显著抑制大鼠足跖肿胀( $P < 0.05$ );注射后 5 h,痛风康定颗粒高、中、低剂量组均能显著抑制大鼠足跖肿胀( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );注射后 7h,痛风康定颗粒

高剂量组能显著抑制大鼠足跖肿胀( $P < 0.05$ )。提示痛风康定颗粒对 MSU 所致大鼠足跖肿胀度有明显的抑制作用(表 2)。

表 1. 痛风康定颗粒对次黄嘌呤致高尿酸血症小鼠血清尿酸的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Table 1. The effect of Tongfengkangding granule on serum uric acid in hyperuricemia mice induced by hypoxanthine

分 组	血清尿酸 (mg/L)
对照组	38.36 ± 5.81 <sup>a</sup>
模型组	51.34 ± 13.94
别嘌醇组	23.16 ± 10.84 <sup>b</sup>
痛风康定颗粒高剂量组	36.81 ± 11.98 <sup>a</sup>
痛风康定颗粒中剂量组	42.79 ± 25.69
痛风康定颗粒低剂量组	39.43 ± 18.83

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与模型组比较。

表 2. 痛风康定颗粒对尿酸钠致大鼠足跖肿胀度的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ , %)

Table 2. The effect of Tongfengkangding granule on rat paw swelling induced by MSU

分 组	1 h	3 h	5 h	7 h
对照组	9.31 ± 3.54	9.46 ± 2.55 <sup>b</sup>	8.94 ± 3.72 <sup>b</sup>	9.21 ± 2.98 <sup>b</sup>
模型组	16.23 ± 8.16	23.71 ± 10.91	31.49 ± 5.99	30.24 ± 6.13
别嘌醇组	9.97 ± 6.95	11.33 ± 6.43 <sup>a</sup>	17.10 ± 10.41 <sup>b</sup>	18.66 ± 12.06 <sup>a</sup>
痛风康定颗粒高剂量组	12.10 ± 7.43	17.61 ± 4.73	21.94 ± 7.32 <sup>b</sup>	22.86 ± 7.39 <sup>a</sup>
痛风康定颗粒中剂量组	11.82 ± 6.38	13.79 ± 7.01 <sup>a</sup>	19.58 ± 7.86 <sup>b</sup>	22.59 ± 10.62
痛风康定颗粒低剂量组	11.51 ± 5.44	13.53 ± 5.42 <sup>a</sup>	23.95 ± 5.97 <sup>a</sup>	23.37 ± 7.74

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与模型组比较。

### 2.3 痛风康定颗粒对痛风性关节炎模型大鼠 PGE2 及白细胞的影响

与对照组比较,模型组大鼠血、关节腔组织 PGE2 及关节液中白细胞显著升高( $P < 0.01$ ),说明造模成功。与模型组比较,痛风康定颗粒高剂量组能显著抑制痛风性关节炎大鼠血中、关节腔组织 PGE2 及关节液中白细胞的渗出( $P < 0.05$ ),痛风康定颗粒中剂量组能显著抑制痛风性关节炎大鼠血中 PGE2( $P < 0.05$ )。提示痛风康定颗粒可影响 MSU 所致关节炎大鼠血及关节腔组织 PGE2 含量及关节液中白细胞的渗出(表 3)。

### 2.4 痛风康定颗粒对醋酸致小鼠疼痛的影响

与对照组比较,痛风康定颗粒高、低剂量组均可显著降低醋酸引起的扭体反应次数( $P < 0.05$ )。提示痛风康定颗粒具有镇痛作用(表 4)。

表 3. 痛风康定颗粒对痛风性关节炎大鼠血、关节组织中 PGE2 及关节液中白细胞的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Table 3. The effect of Tongfengkangding granule on blood and joint tissue PGE2 and synovial fluid leukocyte in gouty arthritis rats

分 组	血 PGE2 (ng/L)	关节组织 PGE2 (ng/L)	白细胞 ( $\times 10^3$ 个/L)
对照组	16.17 ± 1.70 <sup>b</sup>	48.82 ± 6.41 <sup>b</sup>	35.36 ± 6.54 <sup>b</sup>
模型组	20.41 ± 2.64	59.43 ± 7.32	46.81 ± 9.27
别嘌醇组	17.69 ± 1.76 <sup>a</sup>	50.85 ± 6.72 <sup>a</sup>	36.97 ± 8.50 <sup>a</sup>
痛风康定颗粒高剂量组	18.03 ± 2.22 <sup>a</sup>	51.59 ± 8.07 <sup>a</sup>	38.53 ± 7.33 <sup>a</sup>
痛风康定颗粒中剂量组	16.76 ± 5.24 <sup>a</sup>	58.54 ± 7.72	42.08 ± 8.00
痛风康定颗粒低剂量组	19.72 ± 2.33	55.23 ± 7.15	42.82 ± 6.61

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与模型组比较。

表 4. 痛风康定颗粒对醋酸致小鼠疼痛的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )  
**Table 4. The effect of Tongfengkangding granule on mice pain induced by acetic acid**

分 组	扭体次数
对照组	27.1 ± 6.2
罗通定组	15.8 ± 9.2 <sup>b</sup>
痛风康定颗粒高剂量组	19.8 ± 7.2 <sup>a</sup>
痛风康定颗粒中剂量组	23.8 ± 16.5
痛风康定颗粒低剂量组	19.8 ± 8.7 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与对照组比较。

2.5 痛风康定颗粒的急性毒性

灌胃后 10 min, 对照组和痛风康定颗粒组小鼠均出现嗜睡、行动迟缓现象, 3 ~ 6 h 恢复正常。14 天内所有小鼠无死亡发生, 饮食、外观、行为、分泌物、排泄物均无异常, 对小鼠体重的正常增长无显著影响。14 天后处死小鼠, 与对照组比较, 痛风康定颗粒组小鼠心、肝、肺等主要脏器大小、颜色、质地均无异常, 痛风康定颗粒的小鼠最大给药量为 121.50 g 药材/kg, 相当于临床用量的 210 倍, 痛风康定颗粒在一定剂量范围内应用是安全的。

3 讨 论

痛风又称高尿酸血症, 嘌呤代谢障碍, 属于关节炎的一种。尿酸是嘌呤代谢的终产物, 正常情况下, 体内尿酸生成和排泄保持动态平衡, 使尿酸维持在较低水平。溶解状态的尿酸, 作为活性氧包括由氧和超氧化氮衍生的过氧亚硝酸盐的清除剂, 对人体有利<sup>[10]</sup>。当嘌呤代谢紊乱, 尿酸的合成增加或排出减少, 造成高尿酸血症, 血尿酸浓度过高时, 尿酸以钠盐的形式沉积在关节、软骨和肾脏中, 引起组织异物炎性反应, 引起的痛风性关节炎反复发作、痛风石沉积、痛风石性慢性关节炎和关节畸形, 常累及肾脏引起慢性间质性肾炎和尿酸肾结石形成, 严重危害着人类健康。

目前药物治疗高尿酸血症的两个主要途径为: ①减少尿酸生成的药物作用靶点—主要为黄嘌呤氧化酶抑制剂; ②增加尿酸排泄的药物作用靶点—主要为固定在肾小管上皮细胞上的尿酸转运蛋白。近年来, 越来越多的尿酸转运蛋白的发现, 为高尿酸血症提供了新的治疗靶点, 为探讨高尿酸血症发病机制提供新的依据。痛风康定颗粒由桑寄生、黑蚂蚁、鸡血藤等多味壮药组成, 本研究结果表明, 痛风康定

颗粒实验所用剂量能够显著降低高尿酸血症血清尿酸水平和显著抑制关节肿胀, 能显著抑制痛风性关节炎大鼠血、关节腔组织 PGE2 及关节液中白细胞的渗出, 能显著降低醋酸所致小鼠扭体反应次数, 具有镇痛作用, 提示痛风康定颗粒对治疗痛风具有一定的疗效。本研究中, 有的测试指标高剂量组疗效不及低剂量组, 这可能与药物作用靶点的双向调节有关, 调节靶点由正相关蛋白和负相关蛋白组成, 不同浓度的药物, 显示出不同的药效, 维持体内生理环境的动态平衡。痛风康定颗粒是如何起作用, 可能是通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性, 减少尿酸的生成, 或者通过对肾小管上皮细胞上的尿酸转运蛋白的影响, 增加尿酸排泄, 或者两者兼之, 都是有待进一步研究。另外, 通过急性毒性实验, 证实痛风康定颗粒的服用是安全的。痛风康定颗粒具有抗痛风作用, 且使用安全, 将具有良好的开发前景。

[参考文献]

[1] 张忠辉. 痛风与高尿酸血症的进展 [J]. 重庆医学, 2007, 36 (10): 985-986.  
[2] 陈纪国, 杨岫岩. 原发性痛风 304 例临床分析 [J]. 中国现代医学杂志, 1997, 7 (2): 33-35.  
[3] Brook RA, Forsythe A, Smeeding JE, et al. Chronic gout: epidemiology, disease progression, treatment and disease burden [J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26 (12): 2 813-821.  
[4] 左晓霞, 罗 卉, 游运辉. 爱西特治疗痛风并高尿酸血症的临床研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13 (22): 117-118.  
[5] 王 淳, 高学敏, 张建军. 苓丹痛风康胶囊抗痛风作用的实验研究 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23 (8): 742-744.  
[6] 孙晓波, 李会芳, 代竹青. 藏方猫乳儿散的抗痛风作用的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2005, 21 (5): 47-48.  
[7] 张白嘉, 刘亚欧, 黄 利, 等. 双黄痛风胶囊抗痛风性关节炎作用研究 [J]. 中国药房, 2008, 19 (36): 2 816-817.  
[8] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 第二版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006; 641-646.  
[9] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 第二版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006; 241.  
[10] Pillinger MH, Goldfarb DS, Keenan RT. Gout and its comorbidities [J]. Bull NYU Hosp Jt Dis, 2010, 68 (3): 641-646.

(此文编辑 文玉珊)