

复方伸筋胶囊对高尿酸血症小鼠降尿酸作用机制研究

覃红敏¹, 刘晓素¹, 李凯凭¹, 李莹², 沈燕^{1*}

¹贵州省人民医院肾内科, 贵州 贵阳

²贵州民族大学数信学院, 贵州 贵阳

收稿日期: 2025年2月3日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月12日

摘要

目的: 探讨贵州民族药复方伸筋胶囊对高尿酸血症小鼠尿酸代谢的调控作用及其潜在机制, 为其临床应用提供科学依据并揭示其作用机制的分子基础。方法: 采用氧嗪酸钾腹腔注射诱导小鼠建立高尿酸血症模型, 随机分为空白对照组、模型组、别嘌醇组、复方伸筋胶囊低、中、高剂量组(每组8只)。复方伸筋胶囊按照低、中、高剂量分别以24.5 mg/kg、49 mg/kg、98 mg/kg灌胃, 每日1次, 共7天。别嘌醇组予10.5 mg/kg灌胃, 空白组和模型组予生理盐水灌胃。检测血清尿酸(UA)、黄嘌呤氧化酶(XO)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平。结果: 复方伸筋胶囊各剂量组与模型组相比, 小鼠血清尿酸水平显著降低($P < 0.05$), 其中高剂量组降尿酸作用明显; 肝脏及血清中XO浓度明显下降, 尤以高剂量组降幅最显著($P < 0.05$)。复方伸筋胶囊对肾功能指标(Scr、BUN)无显著影响($P > 0.05$)。结论: 复方伸筋胶囊能够通过抑制XO活性显著降低高尿酸血症小鼠的血清尿酸水平, 同时未见明显肝肾毒性, 具有潜在的临床应用价值。

关键词

复方伸筋胶囊, 高尿酸血症, 黄嘌呤氧化酶

Study on the Mechanism of Uric Acid-Lowering Effects of Compound Shenjin Capsules in Hyperuricemia Mice

Hongmin Qin¹, Xiaosu Liu¹, Kaiping Li¹, Ying Li², Yan Shen^{1*}

¹Department of Nephrology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang Guizhou

²School of Data Science and Information Engineering, Guizhou Minzu University, Guiyang Guizhou

Received: Feb. 3rd, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 12th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 覃红敏, 刘晓素, 李凯凭, 李莹, 沈燕. 复方伸筋胶囊对高尿酸血症小鼠降尿酸作用机制研究[J]. 药物资讯, 2025, 14(2): 114-120. DOI: 10.12677/pi.2025.142014

Abstract

Objective: To investigate the regulatory effects and potential mechanisms of Guizhou ethnic medicine compound Shenjin Capsules on uric acid metabolism in a mouse model of hyperuricemia, providing scientific evidence for its clinical application and elucidating its molecular basis. **Methods:** A hyperuricemia model was established in mice by intraperitoneal injection of potassium oxonate. The mice were randomly divided into six groups: control group, model group, allopurinol group, and low-, medium-, and high-dose Shenjin Capsule groups (8 mice per group). Shenjin Capsules were administered via gavage at doses of 24.5 mg/kg, 49 mg/kg, and 98 mg/kg, respectively, once daily for 7 days. The allopurinol group received 10.5 mg/kg by gavage, while the control and model groups received physiological saline. Serum uric acid (UA), xanthine oxidase (XO), creatinine (Scr), and blood urea nitrogen (BUN) levels were measured. **Results:** Compared with the model group, all Shenjin Capsule groups exhibited significantly reduced serum UA levels ($P < 0.05$), with the high-dose group demonstrating the most pronounced effect. Hepatic and serum XO levels also decreased significantly, particularly in the high-dose group ($P < 0.05$). No significant effects on renal function markers (Scr and BUN) were observed ($P > 0.05$). **Conclusion:** Compound Shenjin Capsules significantly lower serum UA levels in hyperuricemic mice by inhibiting XO activity, with no apparent hepatotoxicity or nephrotoxicity, suggesting potential clinical application value.

Keywords

Compound Shenjin Capsules, Hyperuricemia, Xanthine Oxidase

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

高尿酸血症(Hyperuricemia, HUA)是一种由嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄障碍引起的代谢性疾病,其特征是血清尿酸水平升高,常被认为是痛风的前期病变[1],并与高血压、糖尿病、慢性肾病等多种代谢性疾病密切相关[2]。近年来,高尿酸血症的患病率呈显著上升趋势[3],已成为影响人类健康的重要公共卫生问题。在高尿酸血症发病机制中,黄嘌呤氧化酶(XO)是催化嘌呤代谢生成尿酸的关键酶[4],故抑制其活性可有效减少体内尿酸生成,此为治疗高尿酸血症的主要策略。

目前市场上用于治疗高尿酸血症的药物主要用别嘌醇,苯溴马隆等,此类药物能有效抑制 XO 活性,但因其长期使用可能伴随一定的毒副作用,尤其是肝肾功能的损害,在临床使用中受到一定的限制。因此,迫切需要寻找具有较好安全性且有效的天然药物来调节尿酸水平。

复方伸筋胶囊作为一种贵州特有的彝医药,纯中药制剂,具有清热除湿、活血通络的功效,用于湿热淤阻所致痛风引起的关节红肿,热痛等。在临床治疗痛风所致的关节红肿过程中观察到该药具有一定的降尿酸作用,但具体效果及机制不清。

本研究拟利用高尿酸血症小鼠模型,系统探讨复方伸筋胶囊对尿酸代谢的调控作用及其潜在机制,以为临床应用提供科学依据。这一研究不仅有助于丰富复方伸筋胶囊的药理研究,还可能为高尿酸血症的治疗提供新的思路和方法。

2. 材料与方法

2.1. 实验动物

2.1.1. 动物

SPF 级 ICR 雄性小鼠 48 只, 体重 18~22 g, 由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供, 动物合格证 SCXK(京) 2019-0010, 动物饲养于贵州医科大学实验动物中心, 采用屏障系统饲养, 饲养条件为室温 20℃~25℃, 相对湿度 40%~70%, 自由采食和饮水。适应性饲养 1 周, 所有实验操作均严格按照中国关于实验动物使用和护理的相关法律法规和指南进行。符合中华人民共和国卫生部《动物实验伦理管理条例》(NO 55, 2001)和贵州医科大学实验动物管理条例规定。

2.1.2. 药物

别嘌醇片, 购买自合肥久联制药有限公司; 复方伸筋胶囊, 购买自贵州高原彝药有限公司。

2.1.3. 试剂与仪器

小鼠黄嘌呤氧化酶 ELASE 试剂盒(上海科博瑞生物科技公司); 氧嗪酸钾盐(LGM Pharma 公司, 美国)。ELISA 酶标仪(通用酶标仪, 美国, 型号: B20-Tek E 型); 台式高速冷冻离心机(BECKMAN COULTER, 型号: DDY-7C)。

2.2. 方法

2.2.1. 分组与模型制备

48 只小鼠随机分为空白对照组、模型组、别嘌醇组, 复方伸筋胶囊低剂量、中剂量、高剂量组, 每组 8 只。空白对照组每天给予蒸馏水 10 ml/kg 灌胃。其余各组小鼠均采用腹腔注射氧嗪酸钾(300 mg/kg/d), 使用前将氧嗪酸钾溶于 0.9%生理盐水中, 连续 7 天。在造模第 7 天经小鼠尾静脉取血 100~200 μ l, 提取血清并通过 ELISA 检测血清中尿酸浓度, 若造模组血清尿酸值高于正常组均值的 20%, 提示高尿酸血症模型大鼠造模成功, 可进行下一步实验。

2.2.2. 给药方法与取材

复方伸筋胶囊一日总药量为 4.8 g, 按照成人标准重量 60 kg 计算, 根据人与小鼠体质量确定小鼠等效剂量中剂量(49 mg/kg)、低剂量(24.5 mg/kg)和高剂量(98 mg/kg)。别嘌醇取等效剂量 10.5 mg/kg, 空白对照组和模型组予 10 ml/kg 的生理盐水灌胃, 各组连续给药 7 d, 1 次/d。

2.2.3. 检测指标与方法

在第 7 天给药 2 小时后眼球取血后处死小鼠, 分离血清测小鼠用药后血尿酸、血肌酐、尿素氮、黄嘌呤氧化酶浓度, 留取肾组织样本。

2.3. 统计分析

采用 SPSS 19.0 软件进行。计量资料以均值 $\pm$ 标准差(Mean $\pm$ SD)形式表示。多组间差异采用单因素方差分析(ANOVA)进行检验; 两组间的比较使用独立样本 t 检验。对于不同时间点的数据, 采用重复测量方差分析(Repeated Measures ANOVA)。在方差齐性条件下, 各组间两两比较使用 LSD 检验; 若方差不齐, 则采用 Tamhane's T^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义的判断标准。

3. 结果

3.1. 各组小鼠血尿酸比较

模型组与空白组比较, 血尿酸升高明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示高尿酸血症小鼠造模成

功；使用药物治疗后，用药组血尿酸水平均明显下降($P < 0.05$)；复方伸筋胶囊高剂量组降尿酸作用与别嘌醇相当($P > 0.05$)，见表 1。

Table 1. Effect of compound Shenjin Capsules on the uric acid level in serum samples of mice with hyperuricemia (mean $\pm$ SD)
表 1. 复方伸筋胶囊对高尿酸小鼠血清样品中尿酸水平的影响(mean $\pm$ SD)

组别	剂量(mg/kg)	血清尿酸($\mu\text{mol/L}$)
空白对照组	-	283.46 $\pm$ 58.86
模型组	-	613.9 $\pm$ 129.65 ^{##}
复方伸筋胶囊低剂量组	24.5	325.60 $\pm$ 85.83 ^{**}
复方伸筋胶囊中剂量组	49	124.99 $\pm$ 55.93 ^{**}
复方伸筋胶囊高剂量组	98	89.44 $\pm$ 45.86 ^{**}
阳性组(别嘌醇)	10.5	78.88 $\pm$ 47.38 ^{**}

与正常对照组相比：^{##} $P < 0.01$ ；与模型组相比：^{**} $P < 0.01$ 。

3.2. 各组小鼠肝脏 XO 浓度比较

与空白组比较，模型组肝脏黄嘌呤氧化酶(Xanthine Oxidase, XO)浓度升高明显，差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组相比，别嘌醇组肝脏 XO 浓度明显下降，接近正常值。复方伸筋胶囊低、中、高剂量组肝脏 XO 浓度也较模型组明显下降，以高剂量组下降明显。有趣的是，高剂量组肝脏 XO 的浓度与别嘌醇组接近(见表 2)。提示复方伸筋胶囊具有降低高尿酸小鼠肝脏中黄嘌呤氧化酶活性的作用。

Table 2. Effect of compound Shenjin Capsules on the activity of Xanthine Oxidase (XO) in the liver of mice with hyperuricemia
表 2. 复方伸筋胶囊对高尿酸小鼠肝脏中黄嘌呤氧化酶(XO)活性的影响

组别	剂量(mg/kg)	肝脏黄嘌呤氧化酶活性(U/L)
空白对照组	-	20.24 $\pm$ 2.68
模型组	-	39.05 $\pm$ 4.29 ^{##}
复方伸筋胶囊低剂量组	24.5	26.55 $\pm$ 4.07 ^{**}
复方伸筋胶囊中剂量组	49	24.44 $\pm$ 4.58 ^{**}
复方伸筋胶囊高剂量组	98	22.04 $\pm$ 3.87 ^{**}
阳性组(别嘌醇)	10.5	21.85 $\pm$ 3.52 ^{**}

与正常对照组相比：^{##} $P < 0.01$ ；与模型组相比：^{**} $P < 0.01$ 。

3.3. 各组小鼠血清 XO 浓度比较

与空白组比较，模型组血清 XO 浓度明显升高，差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组相比，别嘌醇组血清 XO 浓度明显下降，接近正常值。复方伸筋胶囊低、中、高剂量组血清 XO 浓度也较模型组明显下降，以高剂量组下降明显(见表 3)。提示复方伸筋胶囊具有降低高尿酸血症小鼠血清 XO 活性的作用。

Table 3. Effect of compound Shenjin Capsules on the activity level of Xanthine Oxidase (XO) in the serum of mice with hyperuricemia (mean $\pm$ SD)
表 3. 复方伸筋胶囊对高尿酸小鼠血清中黄嘌呤氧化酶(XO)活性水平的影响(mean $\pm$ SD)

组别	剂量(mg/kg)	血清黄嘌呤氧化酶活性(U/L)
空白对照组	-	7.63 $\pm$ 1.52
模型组	-	12.83 $\pm$ 5.37 ^{##}
复方伸筋胶囊低剂量组	24.5	9.86 $\pm$ 2.41 [*]
复方伸筋胶囊中剂量组	49	8.13 $\pm$ 2.90 [*]

续表

复方伸筋胶囊高剂量组	98	7.61 ± 3.32*
阳性组(别嘌醇)	10.5	7.64 ± 2.52**

与正常对照组相比：##P < 0.01；与模型组相比：*P < 0.05，**P < 0.01。

3.4. 各组小鼠血肌酐水平比较

与对照组相比，模型组和各治疗组比较，血肌酐差异无统计学意义(均 P > 0.05) (见表 4)。

Table 4. Effect of compound Shenjin Capsules on serum Creatinine (sCr) in mice with hyperuricemia (mean ± SD) (n = 8)

表 4. 复方伸筋胶囊对高尿酸小鼠血清肌酐(sCr)的影响(mean ± SD) (n = 8)

组别	剂量(mg/kg)	血清肌酐(μmol/L)
空白对照组	-	30.40 ± 6.15
模型组	-	36.06 ± 17.36 ^{NS}
复方伸筋胶囊低剂量组	24.5	35.67 ± 15.94 ^{NS}
复方伸筋胶囊中剂量组	49	35.63 ± 9.81 ^{NS}
复方伸筋胶囊高剂量组	98	34.40 ± 5.71 ^{NS}
阳性组(别嘌醇)	10.5	34.46 ± 9.77 ^{NS}

与正常对照组相比：NS 无统计学意义；与模型组相比：NS 无统计学意义。

3.5. 各组小鼠血清谷丙转氨酶比较

与对照组相比，模型组和各治疗组比较，血清谷丙转氨酶差异无统计学意义(均 P > 0.05) (见表 5)。

Table 5. Effect of compound Shenjin Capsules on serum alanine aminotransferase in mice with hyperuricemia (mean ± SD) (n = 8)

表 5. 复方伸筋胶囊对高尿酸小鼠血清谷丙转氨酶的影响(mean ± SD) (n = 8)

组别	剂量(mg/kg)	血清谷丙转氨酶(U/L)
空白对照组	-	15.56 ± 2.99
模型组	-	17.50 ± 3.29 ^{NS}
复方伸筋胶囊低剂量组	24.5	19.27 ± 2.87 ^{NS}
复方伸筋胶囊中剂量组	49	18.54 ± 3.79 ^{NS}
复方伸筋胶囊高剂量组	98	19.82 ± 3.84 ^{NS}
阳性组(别嘌醇)	10.5	20.21 ± 3.25 ^{NS}

与正常对照组相比：NS 无统计学意义；与模型组相比：NS 无统计学意义。

4. 讨论

尿酸主要在肝脏、肠道和血管内皮中合成，是食物中外源性嘌呤(100~200 mg/天)和内源性嘌呤(500~600 mg/天)代谢的终产物。内源性嘌呤来源于受损、死亡和凋亡的细胞，其中核酸、腺嘌呤和鸟嘌呤被降解为尿酸[5]。嘌呤核苷酸的生成有两种途径：从头合成(de novo synthesis)产生新的嘌呤，以及补救途径(salvage pathway)重新利用嘌呤。这些核苷酸最终被代谢为黄嘌呤，并通过黄嘌呤氧化酶(XO)的作用转化为尿酸。黄嘌呤氧化酶(XO)在嘌呤代谢中通过催化黄嘌呤和次黄嘌呤生成尿酸，是尿酸生成的关键酶[6]。氧嗪酸钾通过竞争性抑制 XO 的尿酸氧化酶活性，导致尿酸排泄受阻并增加血尿酸水平，从而成功诱导高尿酸血症模型[7]。在本研究中，模型组小鼠血尿酸水平显著升高，同时伴随肝脏和血清 XO 活性显著增加，验证了模型的成功构建。别嘌醇[8] [9]是一种经典的 XO 抑制剂，通过抑制 XO 的活性，阻断黄嘌呤代谢为尿酸的过程，从而降低血尿酸水平。在本研究中，别嘌醇组小鼠作为本研究的阳性对

对照组,血尿酸水平显著降低,且肝脏和血清中 XO 活性明显受到抑制,这结果为实验提供了一个可靠的参考基准。同时通过比较复方伸筋胶囊与阳性对照组的效果,我们可以很好地判断其他干预措施是否具有类似的降尿酸作用。

近年来,中药在高尿酸血症治疗中的潜在作用受到越来越多的关注[10]-[12]。国内外研究表明,某些中药及其活性成分能够通过抑制 XO 活性、促进尿酸排泄[7] [13]。例如,黄芩、山萘酚等药材中的活性成分已被证实对尿酸代谢有显著影响[14] [15]。复方伸筋胶囊作为贵州省民族医药的经典方剂,主要用于治疗风湿性关节炎、肌肉关节疼痛等症状。其主要成分包括虎杖、伸筋草、三角风(常春藤)、香樟根、飞龙掌血、大血藤、茯苓、泽泻、透骨香(白株树)、牡丹皮、山茱萸、山药等,已在抗炎、镇痛和改善痛风所致的关节炎方面显示出良好的临床效果。通过长期临床实践证明,复方伸筋胶囊具有一定的降尿酸作用,但其具体机制不清。在本研究中发现,复方伸筋胶囊在不同剂量组均表现出降尿酸作用,尤其是高剂量组。表明复方伸筋胶囊能够有效抑制尿酸生成。在对肝脏及血清 XO 活性检测中观察到,用药后,小鼠肝脏和血清 XO 活性在复方伸筋胶囊显著下降,且高剂量组与别嘌醇组无统计学差异。提示复方伸筋胶囊可能通过抑制 XO 活性,从源头减少尿酸生成,发挥降尿酸作用。随后我们进行了肝功能和肾功能评估,结果显示复方伸筋胶囊在治疗高尿酸血症的过程中未对肝脏和肾脏造成显著损伤,与正常组和阳性对照组(别嘌醇组)相比无明显差异,表明药物具有良好的安全性。这为其在高尿酸血症治疗中的进一步开发与应用提供了有力的支持,同时也为患者的长期使用提供了安全保障。

综上所述,我们认为复方伸筋胶囊能够通过抑制黄嘌呤氧化酶活性实现降尿酸作用,且其不良反应小,值得在临床上进一步推广使用。但其具体机制有待进一步明确。

基金项目

贵州省科技计划项目,黔科合支撑[2019]2780 号;贵州省科技计划项目,黔科合支撑[2021]一般 068。

参考文献

- [1] Dalbeth, N., Gosling, A.L., Gaffo, A. and Abhishek, A. (2021) Gout. *The Lancet*, **397**, 1843-1855. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00569-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00569-9)
- [2] Bardin, T. and Richette, P. (2017) Impact of Comorbidities on Gout and Hyperuricaemia: An Update on Prevalence and Treatment Options. *BMC Medicine*, **15**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0890-9>
- [3] Pascart, T. and Lioté, F. (2018) Gout: State of the Art after a Decade of Developments. *Rheumatology*, **58**, 27-44. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key002>
- [4] Gao, T., Xu, J., Xiao, Y., Li, J., Hu, W., Su, X., et al. (2022) Therapeutic Effects and Mechanisms of N-(9,10-Anthraquinone-2-Ylcarbonyl) Xanthine Oxidase Inhibitors on Hyperuricemia. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 950699. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.950699>
- [5] El Ridi, R. and Tallima, H. (2017) Physiological Functions and Pathogenic Potential of Uric Acid: A Review. *Journal of Advanced Research*, **8**, 487-493. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2017.03.003>
- [6] White, W.B. (2018) Gout, Xanthine Oxidase Inhibition, and Cardiovascular Outcomes. *Circulation*, **138**, 1127-1129. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.036148>
- [7] Oh, D., Kim, J.R., Choi, C.Y., Choi, C., Na, C., Kang, B.Y., et al. (2019) Effects of Chondrot on Potassium Oxonate-Induced Hyperuricemic Mice: Downregulation of Xanthine Oxidase and Urate Transporter 1. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **19**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2415-2>
- [8] Stamp, L.K. and Dalbeth, N. (2018) Prevention and Treatment of Gout. *Nature Reviews Rheumatology*, **15**, 68-70. <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0149-7>
- [9] 方宁远, 吕力为, 吕晓希, 等. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识(2023 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(6): 461-480.
- [10] Chen, J., Zheng, Y., Gong, S., Zheng, Z., Hu, J., Ma, L., et al. (2023) Mechanisms of Theaflavins against Gout and Strategies for Improving the Bioavailability. *Phytomedicine*, **114**, Article ID: 154782. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154782>

-
- [11] Oh, K.K., Adnan, M. and Cho, D.H. (2021) Network Pharmacology Study on *Morus alba* L. Leaves: Pivotal Functions of Bioactives on RAS Signaling Pathway and Its Associated Target Proteins against Gout. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 9372. <https://doi.org/10.3390/ijms22179372>
- [12] Li, S., Li, L., Yan, H., Jiang, X., Hu, W., Han, N., *et al.* (2019) Anti-Gouty Arthritis and Anti-Hyperuricemia Properties of Celery Seed Extracts in Rodent Models. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 4623-4633. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10708>
- [13] Zhang, Y., Jin, L., Liu, J., Wang, W., Yu, H., Li, J., *et al.* (2018) Effect and Mechanism of Dioscin from *Dioscorea Spongiosa* on Uric Acid Excretion in Animal Model of Hyperuricemia. *Journal of Ethnopharmacology*, **214**, 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.004>
- [14] Jung, S.M., Schumacher, H.R., Kim, H., Kim, M., Lee, S.H. and Pessler, F. (2007) Reduction of Urate Crystal-Induced Inflammation by Root Extracts from Traditional Oriental Medicinal Plants: Elevation of Prostaglandin D2 Levels. *Arthritis Research & Therapy*, **9**, R64. <https://doi.org/10.1186/ar2222>
- [15] Li, N., Chen, S., Deng, W., Gong, Z., Guo, Y., Zeng, S., *et al.* (2023) Kaempferol Attenuates Gouty Arthritis by Regulating the Balance of Th17/Treg Cells and Secretion of IL-17. *Inflammation*, **46**, 1901-1916. <https://doi.org/10.1007/s10753-023-01849-8>