

## 菊苣干预高尿酸血症鹌鹑尿酸及相关代谢酶活性研究

黄胜男, 林志健, 张冰, 賡迪, 牛红娟, 朱春胜, 王雪洁, 孙博喻(北京中医药大学中药学院, 北京 100029)

**摘要:** **目的** 探讨菊苣对高尿酸血症(HUA)鹌鹑尿酸及相关代谢酶活性的影响, 阐释菊苣防治 HUA 的可能机制。**方法** 将 60 只鹌鹑, 按体质量随机分为 5 组, 即正常组, 模型组, 苯溴马隆组( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 菊苣高、低剂量组( $10, 5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 每组 12 只。除正常组喂饲鹌鹑普通饲料外, 其余各组均给予高嘌呤饲料(普通饲料拌入酵母干粉  $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )复制 HUA 模型。以菊苣治疗 28 d, 动态观察鹌鹑尿酸(uric acid, UA)水平及 UA 生成代谢酶活性的变化。**结果** 给药 7, 14, 21, 28 d, 菊苣高、低剂量组可显著降低鹌鹑 UA 水平 ( $P < 0.05$ ); 不同程度地抑制 UA 生成代谢酶 5'-核苷酸酶 (5'-NT)、腺苷脱氨酶(ADA)、嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)、鸟嘌呤脱氨酶(GD)、黄嘌呤氧化酶(XO)的活性( $P < 0.05, P < 0.01$ )。**结论** 菊苣可有效降低鹌鹑 HUA 模型 UA 水平, 可能与其降低 UA 代谢酶 5'-NT、ADA、PNP、GD、XO 的活性有关。

**关键词:** 高尿酸血症; 菊苣; 5'-核苷酸酶; 嘌呤核苷磷酸化酶; 腺苷脱氨酶; 鸟嘌呤脱氨酶; 黄嘌呤氧化酶

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2015)01-0009-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1003-9783.2015.01.003

### Effect of Chicory on Uric Acid and Uricopoiesis Metabolic Enzymes Activities of Hyperuricemia Quail

HUANG Shengnan, LIN Zhijian, ZHANG Bing, GENG Di, NIU Hongjuan, ZHU Chunsheng, WANG Xuejie, SUN Boyu(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of chicory on uric acid and uricopoiesis metabolic enzymes activities in hyperuricemia quail and to explore the possible mechanism of chicory in preventing and treating hyperuricemia.

**Methods** Sixty quails were evenly randomized into 5 groups according to the body weight, namely normal group, model group, benzbromarone ( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) group, high- and low-dosage chicory groups ( $10, 5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  respectively). Except for the normal group, the quails in other groups were given high purine diet (ordinary forage mixed with  $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  of yeast powder) to induce hyperuricemia (HUA) model. And then we observed the changes of serum uric acid level and activities of uricopoiesis metabolic enzymes dynamically during the chicory treatment for 28 days. **Results** On the chicory administration day 7, 14, 21 and 28, serum uric acid level of quail was decreased obviously, and the activities of uricopoiesis metabolic enzymes of 5'-nucleotidase (5'-NT), adenosine deaminase (ADA), purine nucleoside phosphorylase (PNP), guanine deaminase (GD), xanthine oxidase (XO) were inhibited to various degrees in chicory groups ( $P < 0.05, P < 0.01$  compared with the model group). **Conclusion** Chicory has the effect on lowering serum uric acid level in quail hyperuricemia model, which may be associated with reducing the activities of 5'-NT, ADA, PNP, GD, and XO.

**Keywords:** Hyperuricemia; Chicory; 5'-nucleotidase; Purine nucleoside phosphorylase; Adenosine deaminase; Guanine deaminase; Xanthine oxidase

随着人民生活环境和饮食结构的变化, 我国高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)的患病率呈逐年上升趋势

势, 特别是在经济发达的城市和沿海地区, HUA 患病率接近西方发达国家水平<sup>[1]</sup>。尿酸(uric acid, UA)

收稿日期: 2014-08-20

作者简介: 黄胜男, 女, 博士研究生, 研究方向: 中药防治代谢性疾病研究。Email: huangsn1112@126.com。通讯作者: 张冰, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药防治代谢性疾病研究。Email: zhangbing6@263.net。

基金项目: 教育部高等学校博士学科点专项科研基金(20130013120001, 20120013130002); 北京中医药大学科研创新团队(2011-CXTD-014); 北京中医药大学自主课题(2013-QNJSZX008)。

是人类嘌呤代谢的终末产物,食物中的嘌呤经过嘌呤分解、嘌呤物质之间相互转化、反馈性调节嘌呤合成等生物反应过程生成 UA。5'-核苷酸酶(5' nucleotidase, 5'-NT)、腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)、鸟嘌呤脱氨酶(guanine deaminase, GDA)、黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)、嘌呤核苷磷酸化酶(purine nucleoside phosphorylase, PNP)是嘌呤分解途径上的关键酶<sup>[2]</sup>,其活性直接或间接影响 UA 的生成速度。中药菊苣系维吾尔族习用药材,为菊科植物菊苣的根,其性味苦寒,具有清肝利胆、健胃消食、利水消肿之功效,现代药理学研究表明,菊苣具有降尿酸、降脂保肝、调节糖代谢、改善消化功能、提高机体免疫等作用。本研究将探讨菊苣对 HUA 鹌鹑 5'-NT、ADA、PNP、GD、XO 活性的影响,阐释菊苣防治 HUA 的可能机制。

## 1 材料与方

**1.1 动物** 迪法克鹌鹑,雄性,38 d 龄,体质量(160 ± 10)g,购自北京市种禽场德岭鹌鹑分厂,实验室适应性饲养 7 d 后用于实验。

**1.2 试剂** 酵母干粉,英国 OXOID 公司,批号:1213550-02;XOD 检测试剂盒(批号:20140315),ADA 检测试剂盒(批号:20140305),5'-NT 检测试剂盒(批号:20140303),均为南京建成生物工程研究所生产;Guanine(批号:G-0506)、Xanthine oxidase(批号:1001669570),Sigma 公司;次黄嘌呤,中国医药集团上海试剂公司,批号:991027;肌苷,上海生工生物工程有限公司,批号:IB0534;苯溴马隆片,德国赫曼大药厂,批号:1212067;菊苣水提取物,北京中医药大学中药学院提供。

**1.3 主要仪器** CX4 型全自动生化仪,美国 BECKMAN 公司;酶标仪,美国 Biotek Epoch 仪器有限公司;752 紫外可见分光光度计,上海光谱仪器有限公司。

**1.4 分组、模型复制及给药** 取鹌鹑 60 只,按体

量随机分为 5 组,即正常组,模型组,苯溴马隆组(20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),菊苣高、低剂量组(10, 5 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),每组 12 只。除正常组喂饲鹌鹑普通饲料外,其余各组均给予高嘌呤饲料(普通饲料拌入酵母干粉 15 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,食后补充普通饲料)<sup>[3]</sup>,自由饮水。正常组和模型组灌胃自来水,其余各组灌胃相应药物,实验周期为 28 d。在给药第 0, 7, 14, 21 和 28 天分别颈静脉取血 1 次,取血前禁食不禁水 12 h。

**1.5 检测指标** 全自动生化仪检测血清尿酸(UA)、甘油三酯(TG)、葡萄糖(GLU)水平;按照试剂盒说明书并参考文献方法<sup>[4-5]</sup>检测血液中 UA 代谢相关酶 5'-NT、ADA、PNP、GDA、XO 的活性。

**1.6 统计学处理方法** 采用 SPSS 17.0 进行统计学分析,实验数据以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间差异两两比较,方差齐时,采用 LSD-t 检验;方差不齐时,采用 Tamhane's T2 检验。

## 2 结果

**2.1 各组鹌鹑血清 UA 水平比较** 造模 7, 14, 21, 28 d 时,模型组鹌鹑 UA 显著升高,与正常组比较,差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。菊苣高剂量组在给药 7, 14, 21 d 时有明显降低 UA 的作用,与模型组比较,差异有显著性意义( $P < 0.05$ );菊苣高剂量组 28 d 时有降低 UA 的趋势,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );菊苣低剂量组在给药 7, 14, 21 d 时,有降低 UA 的趋势,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );菊苣低剂量组在 28 d 时,有明显的降低 UA 的作用,与模型组比较,差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。菊苣高、低剂量组均有降低 UA 的作用,与苯溴马隆组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 对鹌鹑 HUA 模型 UA 生成代谢酶活性的影响

**2.2.1 对 5'-NT 活性的影响** 第 7, 14 天时,模型组鹌鹑 5'-NT 活性明显升高,与正常组比较,差异有显著性意义( $P < 0.05$ );21、28 d 时,有升高趋势,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );给药 7 d 时,菊苣高

表 1 对各组 UA 水平的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

Table 1 Comparison of quail UA level in all groups

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	UA/μmol·L <sup>-1</sup>				
		0 d	7 d	14 d	21 d	28 d
正常组	-	258 ± 64.90	202.53 ± 50.12	190.72 ± 60.45	194.60 ± 45.37	214.03 ± 54.61
模型组	-	247.81 ± 47.49	273.77 ± 78.73 <sup>Δ</sup>	283.03 ± 95.50 <sup>Δ</sup>	285.30 ± 128.10 <sup>Δ</sup>	316.74 ± 152.52 <sup>Δ</sup>
苯溴马隆组	0.02	224.10 ± 69.87	212.64 ± 57.32	207.92 ± 0.37*	205.36 ± 48.83	206.96 ± 38.97*
菊苣高剂量组	10	247.99 ± 83.04	207.40 ± 72.89*	206.21 ± 67.74*	201.03 ± 30.81*	243.82 ± 55.33
菊苣低剂量组	5	215.24 ± 50.14	216.95 ± 43.18	244.25 ± 56.01	215.39 ± 38.36	210.89 ± 37.49*

注:与正常组比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较, \* $P < 0.05$ 。

剂量组和苯溴马隆组 5'-NT 活性均明显降低, 与模型组比较, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 其余时间点有降低的趋势, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 菊苣低剂量组在给药第 7, 14, 21, 28 天时均有降低 5'-NT 的趋势, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 对各组 5'-NT 活性的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

Table 2 Comparison of quail 5'-NT activity in all groups

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	5'-NT/U·L <sup>-1</sup>			
		7 d	14 d	21 d	28 d
正常组	-	5.28 ± 2.82	5.35 ± 2.46	5.71 ± 2.78	4.84 ± 1.95
模型组	-	9.75 ± 2.16 <sup>Δ</sup>	7.77 ± 2.57 <sup>Δ</sup>	7.12 ± 2.98	5.16 ± 1.14
苯溴马隆组	0.02	5.31 ± 4.08*	6.83 ± 1.26	6.83 ± 1.26	4.03 ± 2.08
菊苣高剂量组	10	4.44 ± 3.00**	6.24 ± 2.11	6.24 ± 2.17	4.09 ± 1.62
菊苣低剂量组	5	6.68 ± 2.96	5.83 ± 1.64	5.67 ± 1.42	4.10 ± 1.74

注: 与正常组比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ; 与模型组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

**2.2.2 对 PNP 活性的影响** 模型组在 21 和 28 d 时, PNP 活性明显升高, 与正常组比较, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ); 菊苣低、高剂量组在给药 21 和 28 d 时, 鹌鹑 PNP 活性均明显降低, 与模型组比较, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 菊苣高、低剂量组降低 PNP 活性作用均有优于苯溴马隆组的趋势, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 3 对各组 PNP 活性的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

Table 3 Comparison of quail PNP activity in all groups

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	PNP/U·L <sup>-1</sup>			
		7 d	14 d	21 d	28 d
正常组	-	10.17 ± 2.00	10.67 ± 2.88	10.93 ± 1.74	10.73 ± 2.43
模型组	-	10.42 ± 2.55	12.55 ± 2.65	11.25 ± 2.66 <sup>Δ</sup>	13.30 ± 3.11 <sup>Δ</sup>
苯溴马隆组	0.02	10.64 ± 1.79	11.54 ± 2.60	11.27 ± 3.17	11.41 ± 3.87
菊苣高剂量组	10	10.41 ± 1.31	11.01 ± 2.85	9.67 ± 1.70**	10.42 ± 1.95*
菊苣低剂量组	5	10.28 ± 1.25	11.28 ± 3.53	10.12 ± 3.19**	10.17 ± 1.61*

注: 与正常组比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ; 与模型组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

**2.2.3 对 GD 活性的影响** 在 7, 14, 21, 28 d 时, 模型组鹌鹑 GD 活性有增高的趋势, 但与正常组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 苯溴马隆组和菊苣低剂量组 GD 活性在给药 28 d 时明显降低, 与模型组比较, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**2.2.4 对 ADA 活性的影响** 在 7 和 14 d 时, 模型组鹌鹑 ADA 活性显著升高, 与正常组比较, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ); 但在 21 d 和 28 d 时, 模型组鹌鹑 ADA 活性虽有升高趋势, 与正常组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。菊苣高剂量组在给药 7、28 d 时, 与模型组比较, ADA 活性明显降低, 差异有显

表 4 对各组 GD 活性的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

Table 4 Comparison of quail GD activity in all groups

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	GD 活性/U·L <sup>-1</sup>			
		7 d	14 d	21 d	28 d
正常组	-	7.16 ± 1.88	4.68 ± 1.77	5.48 ± 1.66	5.67 ± 1.44
模型组	-	7.73 ± 2.54	4.99 ± 2.33	5.78 ± 3.46	5.96 ± 1.86
苯溴马隆组	0.02	6.04 ± 2.04	5.41 ± 2.07	7.70 ± 2.69	4.20 ± 0.76*
菊苣高剂量组	10	6.02 ± 2.24	4.35 ± 1.73	5.76 ± 2.00	5.18 ± 1.79
菊苣低剂量组	5	7.35 ± 3.09	4.27 ± 1.95	4.99 ± 2.49	4.49 ± 0.54*

注: 与模型组比较, \* $P < 0.05$ 。

著性意义( $P < 0.05$ ); 在 14、21 d 时, 有降低趋势, 但无统计学意义( $P > 0.05$ ); 菊苣低剂量组在给药 7, 14, 21, 28 d 时, ADA 均有降低趋势, 但与模型组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 5。

表 5 对各组 ADA 活性的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

Table 5 Comparison of quail ADA activity in all groups

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	ADA/U·mL <sup>-1</sup>			
		7 d	14 d	21 d	28 d
正常组	-	15.95 ± 4.10	10.55 ± 3.71	12.88 ± 4.19	17.31 ± 5.66
模型组	-	22.47 ± 8.65 <sup>Δ</sup>	14.69 ± 2.98 <sup>Δ</sup>	13.61 ± 3.96	20.22 ± 4.96
苯溴马隆组	0.02	17.66 ± 4.69	13.69 ± 2.53	12.64 ± 3.02	15.43 ± 5.41*
菊苣高剂量组	10	14.44 ± 5.09*	14.02 ± 4.69	13.19 ± 2.48	15.41 ± 5.59*
菊苣低剂量组	5	18.18 ± 7.31	14.22 ± 2.86	13.15 ± 3.24	17.04 ± 8.07

注: 与正常组比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ; 与模型组比较, \* $P < 0.05$ 。

**2.2.5 对 XO 活性的影响** 在 7 d 时, 模型组鹌鹑 XO 活性明显升高, 与正常组比较, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 其余时间点虽有升高趋势, 但无统计学意义( $P > 0.05$ )。给药 7 d 时, 各给药组 XO 活性明显降低, 与模型组比较, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 其余时间点 XO 有降低趋势, 但与模型组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 6。

表 6 对各组 XO 活性的影响( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=12$ )

Table 6 Comparison of quail XO activity in all groups

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	XO/U·L <sup>-1</sup>			
		7 d	14 d	21 d	28 d
正常组	-	5.16 ± 2.06	5.73 ± 1.42	5.84 ± 0.65	4.47 ± 0.71
模型组	-	7.81 ± 3.39 <sup>Δ</sup>	6.71 ± 1.46	6.68 ± 1.45	4.85 ± 1.65
苯溴马隆组	0.02	4.94 ± 1.30*	6.51 ± 1.31	6.35 ± 1.29	4.45 ± 0.63
菊苣高剂量组	10	5.47 ± 0.91*	6.19 ± 1.20	6.15 ± 1.35	4.62 ± 0.71
菊苣低剂量组	5	5.40 ± 1.07*	6.10 ± 1.09	6.11 ± 1.22	4.58 ± 1.31

注: 与正常组比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ; 与模型组比较, \* $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

UA 是人类嘌呤代谢的终产物, 多个代谢酶参与了嘌呤代谢过程, 当它们出现异常时, 会影响 UA 的

生成。例如, 嘌呤从头合成途径的限速酶—酰胺磷酸核糖基转移酶(ATase)活性增高时, 从头合成途径被激活, 为嘌呤分解反应提供了更多原料, 使 UA 生成增多<sup>[6]</sup>。次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)是嘌呤补救合成的关键酶, 它的缺陷导致核苷类物质不能转化为核苷酸, 使嘌呤物质唯一的去向是生成 UA, 同时, 生成的 GMP、IMP 减少, 减弱了对嘌呤从头合成的负反馈作用, 使从头合成途径被激活, UA 值异常升高<sup>[7]</sup>。PNP 和 XO 是嘌呤分解途径上的关键酶, PNP 催化嘌呤核苷转化为嘌呤, XO 催化次黄嘌呤、黄嘌呤生成 UA, 均已被证实是研究降 UA 药物的重要靶点, XO 抑制剂(如别嘌醇、非布索坦)已广泛用于临床, PNP 抑制剂(ULODESINE)不仅能有效降低 UA, 还能降低血液中黄嘌呤和次黄嘌呤的含量, 是一种较为安全、耐受性良好的降 UA 药物<sup>[8]</sup>。本课题组前期研究<sup>[9]</sup>发现, 高嘌呤饮食诱导鹌鹑出现 HUA, 观察到糖酵解途径关键酶三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)被抑制, XO、GD 活性增高, 说明该模型的特点可能是抑制了糖酵解途径, 激活了磷酸戊糖通路, 促进了嘌呤代谢, XO、GD 活性增加, UA 生成增多。以上表明, 嘌呤代谢酶是影响 UA 水平的重要因素, 尤其是嘌呤分解代谢途径(即 UA 生成代谢途径)是 UA 生成的直接途径, 相关的一系列酶可能成为降 UA 药物的潜在靶点。

本研究以酵母为造模剂, 塑造鹌鹑 HUA 模型(禽类与人类的嘌呤核苷酸代谢途径相似, 都以 UA 为终产物排出体外), 酵母中含有大量蛋白质、氨基酸和核酸, 恰好模拟了人类摄入高嘌呤饮食形成 HUA 状态。结果显示, 与正常组比较, 模型组鹌鹑 5'-NT、ADA 活性在造模 7 d 和 14 d 明显升高( $P < 0.05$ ), 21 d 和 28 d 趋于正常; PNP 活性在 7 d 和 14 d 有升高趋势( $P > 0.05$ ), 21 d 和 28 d 则明显高于正常组( $P < 0.05$ ); XO 活性在第 7 天明显高于正常组( $P < 0.05$ ), 14 和 28 d 有升高趋势( $P > 0.05$ ); GD 在模型复制期间无明显变化。说明高嘌呤饮食引起嘌呤分解产生 UA 这一过程处于活跃状态, 一系列 UA 代谢酶被激活, 表现为 5'-NT、ADA、XO 先被激活, 随后 PNP 也被激活, GD 的活性变化不明显。形成这一现象的原因可能是造模剂酵母中含有较高含量的嘌呤类物质, 包括嘌呤核苷酸、嘌呤核苷以及嘌呤, 它们进入体内后, 嘌呤核苷酸最易被 5'-NT 催化生成嘌呤核苷, 此时 5'-NT 活性升高, 同时, ADA

催化腺嘌呤核苷生成次黄嘌呤核苷, 随着建模时间的延长, 食物中摄入的外源性嘌呤核苷和上述途径产生的嘌呤核苷类物质逐渐积累, 引起 PNP 活性升高, 催化嘌呤核苷转变为次黄嘌呤, 最后在 XO 作用下, 生成 UA。XO 是调控 UA 生成的最终环节, 其活性对 UA 的生成至关重要。另外, 本实验中 GD 活性无明显变化, 可能是由于造模剂中含有鸟嘌呤核苷类物质较少, 或是生成的鸟嘌呤又经补救合成途径形成鸟嘌呤核苷, 大部分 UA 是由次黄嘌呤在 XO 作用下形成, 仅有少量是通过 GD 催化鸟嘌呤产生的。

根据上述实验结果, 高嘌呤饮食诱导的 HUA 动物模型中, XO、PNP、5'-NT、ADA 对 UA 生成的贡献较大, GD 影响相对较小, 因此, 也可以推测, XO、PNP、5'-NT、ADA 可能成为降 UA 药物的作用靶点。事实证明, 别嘌醇、非布索坦可抑制 XO 活性, 临床用于治疗 HUA; ULODESINE 作为 PNP 抑制剂用于治疗 HUA, 已进入 II 期临床研究<sup>[2]</sup>。

本课题组长期从事对菊苣的研究, 现已观察到菊苣对多种实验动物(小鼠、大鼠、鹌鹑)、多种造模剂(酵母、果糖、复合高脂饲料等)诱导的 HUA 及糖脂尿酸交互紊乱都有调节作用<sup>[9-10]</sup>, 其降 UA 的作用机理与抑制磷酸-戊糖通路和糖酵解途径的物质代谢, 间接减少 UA 的生成有关; 研究显示, 菊苣能降低 XO、ADA 活性, 说明菊苣可能也直接作用于嘌呤分解代谢途径, 抑制 UA 代谢酶活性。本实验发现, 菊苣能不同程度地抑制嘌呤分解途径上多个 UA 生成代谢酶(5'-NT、ADA、PNP、GD)的活性, 通过抑制 5'-NT 的活性, 减少了食物中嘌呤核苷酸物质向嘌呤核苷转化; 抑制 ADA 活性, 减少腺嘌呤核苷转化为次黄嘌呤核苷; 抑制 PNP 活性, 进一步抑制了嘌呤核苷类物质向嘌呤转化; 抑制 XO 活性, 直接抑制了 UA 生成反应; 而且, 菊苣抑制上述酶活性的作用强度与酶活性相关, 当酶活性明显升高时, 抑制作用较强; 当酶活性趋于正常时, 抑制作用较弱, 使酶活性趋向正常状态。此外, 课题组前期实验考察了菊苣的给药剂量为 2.5, 5, 10, 15  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  时的降尿酸作用效果, 结果显示, 当给药剂量为 2.5  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  时, 降 UA 作用不明显( $P > 0.05$ ); 当给药剂量为 15  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  时, 其降 UA 作用与 10  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  相当, 因此, 本实验设计了有明显疗效的两个剂量(10, 5  $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 但是, 通过重复实验, 都显示这两个剂量区间的量效关系并不明显, 其原因尚待探讨。

参考文献:

- [1] 阎胜利, 赵世华, 李长贵, 等. 山东沿海居民高尿酸血症及痛风五年随访研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27: 548-522.
- [2] Ishikawa T, Aw W, Kaneko K, et al. Metabolic interactions of purine derivatives with human ABC transporter ABCG2: Genetic testing to assess gout risk[J]. *Pharmaceuticals*, 2013, 6(11): 1347-1360.
- [3] 林志健, 刘小青, 高新颜, 等. 高嘌呤食饵诱导的鹌鹑尿酸及糖脂代谢紊乱模型的发病特点与病理机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(12): 2458-2460.
- [4] 崔云龙, 嵇志珍, 姚桂玲, 等. 分光光度法测定红细胞嘌呤核苷磷酸化酶[J]. 武警医学, 1993, 4(1): 18-20.
- [5] 杨金良. 鸟嘌呤脱氨酶速率法测定及在肝病中的应用[J]. 陕西医学检验, 1993, 8(4): 199-200.
- [6] Takashi Y, Makiko Y, Maki K. Feedback inhibition of amidophosphoribosyl transferase regulates the rate of cell growth via purine nucleotide, DNA, and protein[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(24): 21285-21291.
- [7] Dauphinot L, Mockel L, Cahu J, et al. Transcriptomic approach to Lesch-Nyhan disease[J]. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2014, 33(4-6): 208-217.
- [8] Gras J. ULODESINE[J]. *Drugs of the Future*, 2014, 39 (2): 123-128.
- [9] 孔悦, 张冰, 刘小青, 等. 菊苣提取物对高甘油三酯、高尿酸并高血糖血症大鼠影响的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2005, 2(6): 379-380.
- [10] 萨翼, 张冰, 刘小青, 等. 菊苣提取物对鹌鹑血尿酸血脂的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(4): 227-229.

(编辑: 宋威)

## 应用 <sup>1</sup>H-NMR 研究高果糖对白脂肪组织代谢组的影响

杨永霞<sup>1</sup>, 郑凌云<sup>1</sup>, 陈阿丽<sup>2</sup>, 王亚玲<sup>1,3</sup>, 王琳琳<sup>1,3</sup>, 韩智慧<sup>1,3</sup>(1.广东药学院基础学院, 广东 广州 510006; 2. 广东药学院中山校区医药化工学院, 广东 中山 528458; 3.广东药学院中药学院, 广东 广州 510006)

**摘要:** **目的** 采用基于核磁共振的代谢组学方法研究高果糖喂养对白脂肪代谢组的影响。**方法** 选取 16 只 Wistar 大鼠, 将其适应 1 周后随机分为正常对照组和模型组, 每组 8 只。采用 100 g·L<sup>-1</sup> 果糖水饲喂 8 周建立胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)模型, 对照组给予与模型组等体积的纯净水。8 周末取大鼠白脂肪组织, 运用主成分方法(principal component analysis, PCA)对白脂肪组织水溶性提取液的核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H-NMR)谱进行分析。**结果** 与正常对照组比较, 模型组大鼠的白脂肪组织代谢组明显变化, 其中丙氨酸、氧化三甲胺/甜菜碱、胆碱和丙三醇含量升高, 乳酸、脂质、谷氨酸、甘油磷脂胆碱/磷脂胆碱和不饱和脂类含量降低, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 采用核磁共振代谢组学方法研究高果糖对白脂肪代谢组的影响, 阐明了 IR 状态下白脂肪组织提取液的代谢特征及其相应生化代谢过程的改变。

**关键词:** 高果糖; 胰岛素抵抗; 代谢组学; 核磁共振氢谱

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2015)01-0013-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1003-9783.2015.01.004

### Application of <sup>1</sup>H-NMR Spectroscopy for Investigating Effects of High Fructose on Metabonome of White Adipose Tissues of Rats

YANG Yongxia<sup>1</sup>, ZHENG Lingyun<sup>1</sup>, CHEN Ali<sup>2</sup>, WANG Yaling<sup>1,3</sup>, WANG Linlin<sup>1,3</sup>, HAN Zhihui<sup>1,3</sup>(1. School of Basic Courses, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006 Guangdong, China; 2. School of Medicinal Chemical Industry, Zhongshan Campus, Guangdong Pharmaceutical University, Zhongshan 528458 Guangdong, China; 3. College of Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

**Abstract: Objective** To study the metabolomics changes of white adipose tissues in insulin resistance rats induced by

收稿日期: 2014-08-14

作者简介: 杨永霞, 女, 副教授, 研究方向: 代谢组学与药物毒理学。Email: sheepma@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金(21005022)。