

茶黄素对高尿酸血症小鼠的降尿酸作用研究

吴淑慧¹, 於洪建^{2,3}, 於天³, 郑志刚², 柯达², 赵玲^{1*}

1. 武汉轻工大学 生物与制药工程学院, 湖北 武汉 430023

2. 无锡市世纪生物工程有限公司, 江苏 无锡 214000

3. 天津益倍元天然产物技术有限公司, 天津 300000

摘要:目的 研究茶黄素对高尿酸血症模型小鼠的降尿酸作用。方法 采用氧嗪酸钾诱导高尿酸血症小鼠模型, 茶黄素低、中、高剂量(6、20、60 mg/kg)和别嘌醇(10 mg/kg)连续 ig 给药 7 d, 检测高尿酸血症小鼠血清尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平, 评价茶黄素的降尿酸作用。结果 与对照组比较, 模型组小鼠血清 CRE、BUN、AST 和 ALT 水平显著升高; 与模型组相比, 茶黄素中、高剂量组小鼠血清 UA、CRE、BUN、AST、ALT 水平显著降低($P < 0.01$)。结论 茶黄素对于氧嗪酸钾诱导的高尿酸血症模型小鼠有良好的降尿酸作用。

关键词: 茶黄素; 高尿酸血症; 尿酸; 尿素氮; 肌酐

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)02-0226-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.003

Uric acid-lowering effect of theaflavin on hyperuricemia mice

WU Shu-hui¹, YU Hong-jian^{2,3}, YU Tian³, ZHENG Zhi-gang², KE Da², ZHAO Ling¹

1. School of Biology and Pharmaceutical Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China

2. Wuxi Century Biological Engineering Co., Ltd., Wuxi 214000, China

3. Tianjin Yibei Yuan Natural Product Technology Co., Ltd., Tianjin 300000, China

Abstract: Objective To study the reducing uric acid effect of theaflavins on hyperuricemia mice. **Methods** Hyperuricemia mice model was induced by potassium oxazinate. Theaflavins were fed to rats for 7 d with theaflavins at low, medium, and high doses (6, 20, and 60 mg/kg) and allopurinol (10 mg/kg) continuously. The serum uric acid (UA), urea nitrogen (BUN), creatinine (CRE), aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT) levels in mice were determined to evaluate the uric acid-lowering effect of theaflavins. **Results** Compared with the control group, the serum UA, BUN, CRE, AST, and ALT levels in mice of model group were significantly increased. Compared with the model group, the serum UA, BUN, CRE, AST, and ALT levels in mice of medium and high dose of theaflavins groups were significantly decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** Theaflavins have uric acid lowering effect on hyperoxalemia mice induced by potassium oxazinate.

Key words: theaflavin; hyperuricemia; uric acid; urea nitrogen; creatinine

高尿酸血症是由于嘌呤代谢异常或尿酸排出受阻导致的高尿酸为特征的代谢性疾病^[1], 而持续性的高尿酸水平可能会诱发痛风、关节炎等病症。目前, 中国居民高尿酸血症和痛风的患病率分别为 13.3% 和 1.1%^[2], 其中约 10% 的高尿酸血症患者会发展为痛风^[3]。研究表明, 高尿酸血症不仅是痛风的发病基础, 其还与慢性肾病、代谢综合症、糖尿病、高血压等疾病密切相关^[4-5]。目前对于高尿

酸血症的治疗主要从减少尿酸产生、促尿酸排泄和促尿酸氧化这 3 个方面着手。别嘌醇、非布司他、苯溴马隆等化学药虽然疗效确切, 但其毒副作用明显, 容易引起肝肾损害, 因而限制了其安全使用^[6]。茶黄素为茶叶中所提取的多酚类物质, 目前研究表明, 茶黄素具有抗氧化^[7]、抗炎^[8]、抗病毒、抗菌^[9]、抗肿瘤^[10-11]等生物活性。为进一步探究茶黄素的功效, 本实验通过氧嗪酸钾诱导小鼠高尿酸血症模

收稿日期: 2020-08-08

作者简介: 吴淑慧, 女, 硕士研究生, 研究方向为天然药物的开发与利用。E-mail: wushuhui1212@163.com

*通信作者: 赵玲, 女, 硕士生导师, 副教授, 研究方向为天然药物的开发与利用。E-mail: zhaolingcpu@126.com

型,观察茶黄素对模型小鼠血清尿酸含量及其他生化指标的影响,比较不同剂量茶黄素对高尿酸血症模型小鼠的降尿酸作用。

1 材料

1.1 动物

SPF级雄性ICR小鼠,体质量18~22g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,实验动物许可证号:SCXK(京)2019-0010。适应性饲养1周,整个实验过程中自由饮水摄食。

1.2 仪器

ELx800酶标仪,美国Bio-Tek;H-1850R型台式高速冷冻离心机;电子天平,梅特勒-托利多仪器上海有限公司;电热恒温水浴锅,上海精宏实验设备有限公司。

1.3 药品与试剂

氧嗪酸钾购自武汉远成共创科技有限公司,批号:O0164;羧甲基纤维素钠(CMC-Na)购自国药集团化学试剂有限公司;别嘌呤醇购自上海宝曼生物科技有限公司,批号:20180309;尿酸(UA)、尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)、天冬氨酸氨基转氨酶(AST)、丙氨酸氨基转氨酶(ALT)试剂盒购自南京建成生物工程研究所;茶黄素(质量分数为60%)购自无锡市世纪生物工程有限公司,批号:SP200302。

2 方法

2.1 动物分组、模型制备及给药

将48只ICR雄性小鼠随机分为对照组、模型组、别嘌呤醇组(阳性对照)及茶黄素低、中、高剂量(6、20、60 mg/kg)组,每组8只。用生理盐水将CMC-Na配制成0.5%的乳状液,再加入氧嗪酸钾配成终质量浓度为12 mg/mL乳悬液。除对照组外,其余各组每天定时(9:00时)ip氧嗪酸钾乳悬液,给药剂量为120 mg/kg,连续7d以制备高尿酸血症模型。造模第7天,给药1h后,对小鼠进行眼内眦静脉采血,3500 r/min离心15 min分离血清。使用尿酸试剂盒测定血尿酸值,与对照组相比其余各组小鼠血尿酸值显著升高($P<0.01$),表明高尿酸血症小鼠造模成功。造模成功后,对照组和模型组ig等体积生理盐水,别嘌呤醇组ig别嘌呤醇10 mg/kg,茶黄素低、中、高剂量组分别ig给予茶黄素6、20、60 mg/kg,连续给药7d。

2.2 小鼠一般情况观察及体质量测定

每天观察小鼠的一般情况,并在每天给药前

对小鼠进行称重,计算每只小鼠的体质量相对变化率。

体质量相对变化率=每日体质量/实验开始时体质量

2.3 小鼠肝脏和肾脏指数的测定

小鼠颈脱臼处死,取其肝脏和肾脏进行称量,计算各组小鼠的肝脏和肾脏指数。

肝(肾)脏指数=肝(肾)脏质量/体质量

2.4 小鼠血清UA、BUN、CRE、AST、ALT水平测定

末次给药1h后,对各组小鼠进行摘眼球取血,低温静置1h后,3500 r/min离心15 min分离血清,按照试剂盒检测说明书操作,测定各组小鼠血清中UA、BUN、CRE、AST、ALT水平。

2.5 数据分析

采用SPSS 23.0统计软件对数据进行统计学处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 表示有统计学差异, $P<0.01$ 表示有显著统计学差异。

3 结果与分析

3.1 小鼠体质量增长情况

图1显示,各组小鼠在实验期间,体质量相对变化率总体呈增长趋势,但与对照组相比,各组间均无统计学差异,说明别嘌呤醇和茶黄素对小鼠生长无明显影响。

3.2 小鼠肝脏、肾脏指数比较

与对照组相比,模型组小鼠肝脏指数($P<0.05$)和肾脏指数有所升高,说明高尿酸血症对小鼠脏器

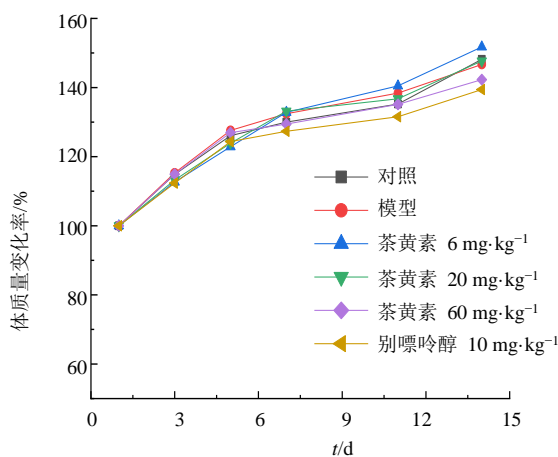


图1 各组小鼠体质量相对变化率

Fig.1 Relative change rate of body weight of mice in each group

具有不良影响。与模型组相比，茶黄素各组小鼠肝脏指数和肾脏指数有降低趋势，说明茶黄素具有保护高尿酸血症小鼠肝脏和肾脏损伤的作用。结果见表 1。

3.3 各组小鼠血清中 UA 水平比较

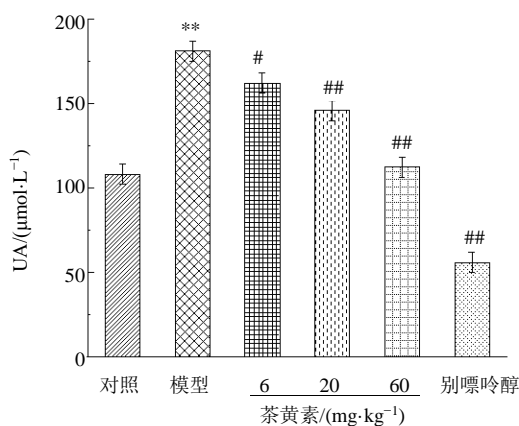
图 2 显示，与对照组相比，模型组小鼠血清 UA

水平显著增加 ($P < 0.01$)；与模型组相比，茶黄素低、中、高剂量组小鼠血清 UA 值分别降低 10.53% ($P < 0.05$)、19.43% ($P < 0.01$) 和 38.03% ($P < 0.01$)，别嘌呤醇组小鼠血清 UA 值降低 69.15% ($P < 0.01$)。结果表明，不同剂量茶黄素对高尿酸血症小鼠均有良好的降 UA 效果，且表现出剂量相关性。

表 1 茶黄素对高尿酸血症小鼠脏器指数的影响 ($\bar{X} \pm s, n = 8$)
Table 1 Effect of theaflavins on organ coefficient of hyperoxalemia mice ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	肝脏指数/%	肾脏指数/%
对照	—	7.500 7 ± 0.007 1	2.093 9 ± 0.000 9
模型	—	8.229 1 ± 0.007 8*	2.179 8 ± 0.002 9
茶黄素	6	8.227 8 ± 0.007 9	2.119 9 ± 0.003 9
	20	8.124 7 ± 0.004 3	2.042 7 ± 0.003 7
	60	7.830 5 ± 0.006 2	2.188 7 ± 0.004 0
别嘌呤醇	10	7.401 6 ± 0.013 4#	2.019 2 ± 0.001 8

与对照组比较：* $P < 0.05$ ；与模型组比较：# $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group



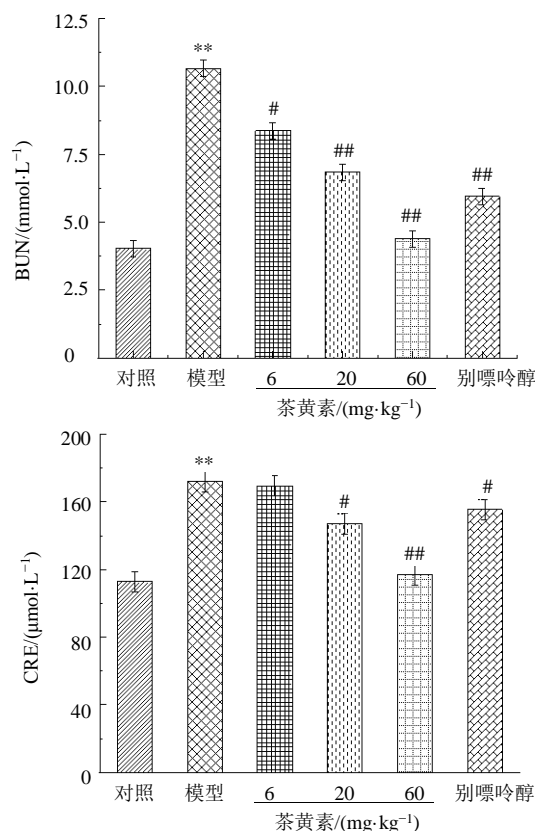
与对照组比较：** $P < 0.01$ ；与模型组比较：# $P < 0.05$ ## $P < 0.01$
** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group

图 2 茶黄素对高尿酸血症小鼠血清 UA 水平的影响 ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

Fig. 2 Effect of theaflavins on uric acid in serum of hyperoxalemia mice ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

3.4 各组小鼠血清 BUN 和 CRE 水平比较

图 3 显示，与对照组相比，模型组小鼠血清 BUN 和 CRE 水平显著升高 ($P < 0.01$)；与模型组相比，茶黄素低剂量组小鼠血清 BUN 水平显著降低 ($P < 0.05$)，CRE 水平无显著性变化，茶黄素中剂量组小鼠血清 BUN ($P < 0.01$) 和 CRE ($P < 0.05$) 水平降低，茶黄素高剂量组小鼠血清 BUN 和 CRE 水平均显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组相比，别嘌呤醇组



与对照组比较：** $P < 0.01$ ；与模型组比较：# $P < 0.05$ ## $P < 0.01$
** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group

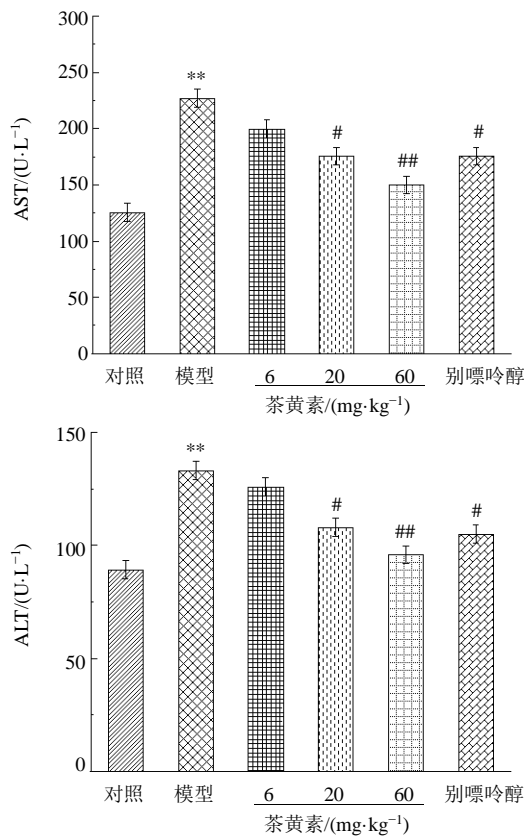
图 3 茶黄素对高尿酸血症小鼠血清 BUN 和 CRE 水平的影响 ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

Fig. 3 Effect of theaflavins on CRE and BUN in serum of hyperoxalemia mice ($\bar{X} \pm s, n = 8$)

小鼠血清 CRE ($P < 0.05$) 和 BUN ($P < 0.01$) 水平显著降低。

3.5 各组小鼠血清 AST 和 ALT 水平比较

图 4 显示, 与对照组相比, 模型组小鼠血清 AST、ALT 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 茶黄素中剂量组小鼠血清 AST 和 ALT 水平降低 ($P < 0.05$), 茶黄素高剂量组小鼠血清 AST 和 ALT 水平显著降低 ($P < 0.01$), 茶黄素低剂量组小鼠血清 AST 和 ALT 水平无显著性差异; 别嘌呤醇组小鼠血清 AST 和 ALT 水平降低 ($P < 0.05$)。



与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$
** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group

图 4 茶黄素对高尿酸血症小鼠血清 AST 和 ALT 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 4 Effect of theaflavins on AST and ALT in serum of hyperoxalemia mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

4 讨论

随着现代生活水平的提高, 人们的饮食习惯也随之改变, 对高糖、高蛋白、高嘌呤食物的摄入量显著增加, 导致高尿酸血症和痛风的发病率随之升高^[12]。高尿酸血症主要是由于尿酸生成增多或排泄减少所致。氧嗪酸钾是一种尿酸酶抑制剂, 可以特

异性地阻断尿酸分解, 增加血清尿酸含量, 造成高尿酸血症^[13]。因此本实验选择氧嗪酸钾诱导高尿酸血症小鼠模型, 模型组小鼠血 UA 值高于对照组 40.3%, 表示此法造模成功。

本实验结果显示, 与模型组相比, 茶黄素各剂量对高尿酸血症小鼠均有降低 UA 值效果, 60 mg/kg 茶黄素可将血 UA 值降至正常范围, 说明 60 mg/kg 茶黄素对高尿酸血症小鼠的降尿酸效果最好。CRE 和 BUN 水平用来反映肾脏功能^[14], AST 和 ALT 水平用来反映肝脏功能情况^[15], 与对照组相比, 模型组小鼠血清 CRE、BUN、AST 和 ALT 水平显著升高, 说明高尿酸血症会对小鼠的肝肾产生不良影响; 与模型组相比, 低剂量茶黄素对血清 CRE、BUN、AST 和 ALT 水平无显著性差异, 20、60 mg/kg 茶黄素能显著降低血清 CRE、BUN、AST 和 ALT 水平, 说明茶黄素具有保护高尿酸血症小鼠肝脏和肾脏的作用。

本研究显示, 茶黄素有良好的降尿酸效果, 对高尿酸血症小鼠还具有肝和肾的保护作用, 其具体作用机制还需进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱春霞. 虎桂药对有效组分配伍干预高尿酸血症及其肾保护作用机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- [2] Liu R, Han C, Wu D, *et al.* Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2015(2015): 762820.
- [3] Vitart V, Rudan I, Hayward C, *et al.* SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(4):437-442.
- [4] Davide G, Livia F, Giovambattista D, *et al.* Chronic hyperuricemia, uric acid deposit and cardiovascular risk [J]. *Curr Pharm Design*, 2013, 19(13): 2432-2438.
- [5] Doherty M, Jansen T L, Nuki G, *et al.* Gout: why is this curable disease so seldom cured [J]. *Annals Rheum Dis*, 2012, 71(11): 1765-1770.
- [6] Abeles A M, Pillinger M H. The CARES scare: Febuxostat and the risk of cardiovascular disease [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(6): 1023-1024.
- [7] Leung L K, Su Y L, Chen R Y, *et al.* Theaflavins in black tea and catechins in green tea are equally effective

- antioxidants [J]. *J Nutr*, 2001, 131(9):2248-2251.
- [8] 周 盈, 黄 倩, 张 甜, 等. TFDG 对 IL-1 β 体外诱导大鼠软骨细胞炎性损伤的保护作用研究 [J]. 茶叶科学, 2017, 37(3): 290-298.
- [9] 李湘澈, 刘叔文, 杨 洁. 茶黄素衍生物抗甲型流感病毒的作用研究 [J]. 中草药, 2013, 44(17): 2437-2441.
- [10] Shao J P, Meng Q Y, Li Y Y. Theaflavins suppress tumor growth and metASTasis via the blockage of the STAT3 pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9(1): 4265-4275.
- [11] 郑艳超, 於 天, 郑志刚, 等. 茶黄素生物活性与开发应用的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(23): 6095-6101.
- [12] Lai S, Mariotti A, Coppola B, *et al.* Uricemia and homocysteinemia: nontraditional risk factors in the early stages of chronic kidney disease -Preliminary data [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(7): 1010-1017.
- [13] 沈桂芹, 于世家. 尿酸排泄不良型高尿酸血症动物模型的建立 [J]. 中国比较医学杂志, 2017, 27(8): 55-59.
- [14] 白云凯, 刘 惠, 肖 桦, 等. 代谢综合征肾损伤观察 [J]. 昆明医学院学报, 2002, 23(1): 69-71.
- [15] 王 灿, 苗志敏, 李长贵, 等. 人体血尿酸水平对血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平的影响 [J]. 山东医药, 2010, 50(29): 1-3.

[责任编辑 刘东博]