

基于抗高尿酸血症活性的鸡矢藤物质基础研究

毛长智¹, 李冬梅², 陆国寿^{2*}, 胡筱希², 谭晓², 何俊慧², 韦桂宁²(1.南宁市第三人民医院, 南宁 530003; 2.广西壮族自治区中医药研究院, 南宁 530022)

摘要: 目的 研究鸡矢藤提取物抗高尿酸作用的药效物质基础。方法 次黄嘌呤复制高尿酸小鼠模型, 观察鸡矢藤提取物对高尿酸血症小鼠血清尿酸水平的影响; 观察对脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 水平的影响, 对 DPPH 自由基的清除率。采用 HPLC-LTQ/Orbitrap MS 法快速鉴定鸡矢藤提取物的化学成分。结果 鸡矢藤提取物可显著降低次黄嘌呤诱导的高尿酸血症小鼠血清尿酸水平($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 可显著降低脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 水平($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 对 DPPH 自由基清除的 IC_{50} 为 $1.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。采用 HPLC-LTQ/Orbitrap MS 法从鸡矢藤提取物中分析鉴定出 14 个成分, 其中包括京尼平龙胆二糖甙、鸡矢藤次苷甲酯、鸡矢藤苷、京尼平苷、7,8-Dihydroiridoid、鸡矢藤次苷、天竺葵素-3-葡萄糖苷、芦丁、异槲皮素、紫云英苷、飞燕草素、大黄酚、大黄素、绿原酸。结论 应用高尿酸小鼠模型及 HPLC-LTQ/Orbitrap MS 法快速筛选鸡矢藤提取物中可能的活性成分, 可为鸡矢藤抗高尿酸药效物质基础研究提供一种快速、高效的方法学借鉴。

关键词: 鸡矢藤提取物; 液质联用技术; 高尿酸血症; 活性成分

中图分类号: R285.5; 917.101 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)20-2502-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.20.002

引用本文: 毛长智, 李冬梅, 陆国寿, 等. 基于抗高尿酸血症活性的鸡矢藤物质基础研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2502-2507.

Based on Anti-hyperuricemia of Extracts and Research on Substantial of *Paederia Scandens* (Lour.) Merr.

MAO Zhangzhi¹, LI Dongmei², LU Guoshou^{2*}, HU Xiaoxi², TAN Xiao², HE Junhui², WEI Guining²(1.Nanning Third People's Hospital, Nanning 530003, China; 2.Guangxi Institute of Chinese Medicine and Pharmaceutical Science, Nanning 530022, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the chemical constituents and the effects on anti-hyperuricemia of extracts from *Paederia scandens* (Lour.) Merr.. **METHODS** Hypoxanthine was used to replicate hyperuricemia in mice. The serum uric acid level in mice, the level of NO in LPS-induced macrophage RAW264.7 and DPPH free radical scavenging rate of total glycosides from *Paederia scandens* (Lour.) Merr. were detected. The chemical constituents of the total glycosides were identified by HPLC-LTQ/Orbitrap MS. **RESULTS** The extract of *Paederia scandens* (Lour.) Merr. significantly reduced the serum uric acid level of hypoxanthine-induced hyperuricemia mice($P<0.05$ or $P<0.01$); The NO level in LPS-induced RAW264.7 cells was significantly suppressed by the extract of *Paederia scandens* (Lour.) Merr. ($P<0.05$ or $P<0.01$); The IC_{50} of DPPH free radical scavenging was $1.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$; The chemical constituents of the total glycosides from *Paederia scandens* (Lour.) Merr. were mainly included genipin-1- β -D-gentiobioside, scandoside methyl ester, paederoside, geniposide, 7,8-Dihydroiridoid, scandoside, pelargonidin-3-glucoside, rutin, isoquercitrin, astragalin, delphinidin, chrysophanol, emodin, chlorogenic acid. **CONCLUSION** HPLC-LTQ/Orbitrap MS method was used for rapid screening of the possible active ingredients in the extracts of *Paederia scandens* (Lour.) Merr., which could provide a rapid and efficient methodological reference for the basic research of the anti-hyperuricemia substances of *Paederia scandens* (Lour.) Merr..

KEYWORDS: extracts of *Paederia scandens* (Lour.) Merr.; HPLC-LTQ/Orbitrap MS; hyperuricemia; active ingredients

尿酸为机体内嘌呤代谢的终产物, 体内衰老细胞和食物(尤其是富含嘌呤的食物如动物内脏、海鲜等)在体内新陈代谢的过程中产生嘌呤, 嘌呤在肝脏中再次氧化为尿酸。高尿酸血症是由于饮食、疾病等原因引起嘌呤代谢紊乱所导致的。近

年研究表明, 高尿酸血症不仅是痛风最重要的生化基础, 而且与高血压、高脂血症、动脉粥样硬化、肥胖、胰岛素抵抗的发生密切相关^[1-3], 所以控制高尿酸血症对治疗痛风等严重代谢性疾病具有重要意义。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360653); 广西卫计委中医药科技专项课题(GZZX15-39); 广西中药质量标准研究重点实验室课题(桂中重自 201701)

作者简介: 毛长智, 男, 副主任药师 Tel: (0771)3183133 E-mail: 339581018@qq.com *通信作者: 陆国寿, 男, 副主任药师 Tel: (0771)5868986 E-mail: luguoshou@foxmail.com

鸡矢藤为茜草科植物鸡矢藤 *Paederia scandens* (Lour.) Merr.的干燥地上部分^[4], 壮药名为勾邓骂(Gaeudaekmaj)^[5], 瑶药名为缺解美(jaih nqaiv hmei)^[6]。《广西药用植物名录》《广西壮族自治区壮药质量标准》《中国瑶药学》均将其收录。壮医认为其通谷道, 除湿度, 祛风毒, 活血止痛, 用于肝脾肿大、食滞、胃痛、水肿、泄泻、痢疾、风湿骨痛、跌打损伤、瘰癧、痈疮、耳鸣。瑶医认为其祛风利湿, 清热解毒, 消肿, 化痰止咳, 消食化积。研究表明, 鸡矢藤具有抗尿酸作用^[7-9]。为探讨鸡矢藤抗尿酸作用的物质基础及其作用机制, 本研究在参考鸡矢藤药材传统用药方式(水煎服用)的基础上, 对鸡矢藤水提物进行进一步的分离纯化。采用次黄嘌呤复制高尿酸小鼠模型, 观察鸡矢藤提取物对高尿酸血症小鼠血清尿酸水平的影响; 观察鸡矢藤提取物对脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 水平的影响, 鸡矢藤提取物 DPPH 自由基的清除率, 观察其抗氧化活性。采用 HPLC-LTQ/Orbitrap MS 法快速鉴定鸡矢藤提取物的化学成分, 从而分析鸡矢藤提取物中抗高尿酸血症可能的活性成分, 为鸡矢藤的深度研究与开发提供实验依据。

1 材料与仪器

1.1 动物

SPF 级昆明种小鼠, ♂, 体质量 18~22 g, 由广西医科大学实验动物中心提供, 动物质量合格证号: SCXK(桂)2014-0002。

1.2 细胞株

小鼠巨噬细胞 RAW264.7 购自中国科学院上海生命科学研究细胞库。

1.3 药物与试剂

鸡矢藤药材由广西天天乐药业股份有限公司提供, 经广西中医药研究院饶伟源主任药师鉴定为茜草科鸡矢藤属植物鸡矢藤 *Paederia scandens*(Lour.) Merr.。鸡矢藤提取物由广西壮族自治区中医药研究院化学所制备; 别嘌醇片(上海信宜万象药业股份有限公司, 批号: 05161002); 脂多糖(LPS, 北京索莱宝科技有限公司, 批号: 818E035); 胎牛血清(澳洲 AusGeneX 公司, 批号: FBS00315-1); DMEM 培养基(美国 Hyclone 公司, 批号: AD1285463); 尿酸检测试剂盒(批号: 20170408)、NO 含量测定试剂盒(批号: 20180703)均购自南京建成生物工程研究所; CCK8 试剂盒

(日本同仁化学所, 批号: KM672); 柱层析硅胶(青岛海洋化工厂, 批号: 0110227); 乙腈、甲醇为色谱纯(德国 Merck 公司); 无水乙醇、乙酸乙酯、甲醇、香草醛、高氯酸等均为分析纯; 水为超纯水。

1.4 仪器

Q-Exactive 型液相色谱-线性轨道离子阱组合质谱系统(美国热电公司); 13960 型 iMark 酶标仪(日本 Bio-rad 公司); TDL-5000B 型低速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂); FA1004 型电子天平(上海精科天平仪器厂)。

2 方法

2.1 鸡矢藤提取物的提取及纯化

称取 50 g 鸡矢藤药材粉末, 每次 1 L 纯水煮沸 1 h, 共 2 次, 过滤, 浓缩, 得 6.26 g 浸膏, 加 50 mL 纯水溶解, 浓缩至约 25 mL, 加入 100 mL 无水乙醇, 醇沉后过滤, 取上清液, 蒸干, 得 2.96 g 样品, 乙醇溶解, 30 g 柱层析硅胶拌样, 蒸干残留溶剂, 放入层析柱, 使用乙酸乙酯洗脱, 每 20 mL 收集 1 个流分, 收集 5~25 流分, 合并, 样品备用。

2.2 鸡矢藤提取物对高尿酸血症的影响及其抗氧化活性

2.2.1 鸡矢藤提取物对次黄嘌呤诱导的高尿酸血症小鼠尿酸水平的影响^[10] 小鼠 60 只, ♂, 随机分为 6 组, 每组 10 只, 即正常对照组、模型对照组、阳性对照组(别嘌醇片 50 mg·kg⁻¹)、鸡矢藤提取物高、中、低剂量组(20, 10, 5 mg·kg⁻¹)。灌胃给药, 每日 1 次, 正常对照组和模型对照组灌胃给予等容量生理盐水, 连续 10 d。末次给药 1 h 后腹腔注射次黄嘌呤 600 mg·kg⁻¹, 1 h 后眼球取血, 3 000 r·min⁻¹离心 10 min, 取上清液, 磷钨酸比色法测尿酸水平。

2.2.2 鸡矢藤提取物对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 活性及 NO 水平的影响 将待测细胞传至 96 孔培养板中, 每孔接种细胞约 8 000 个, 为了保证检测的准确性, 每个细胞做 6 个复孔。次日将孔中培养基弃去, 每孔加入不同浓度的含药培养基 100 μL, 放入 5% CO₂, 37 °C 恒温培养箱培养 24 h。待检测的时候弃去原培养基, 将 CCK-8 试剂与无血清的 DMEM 按 1:10 配制工作液, 向每孔加入 100 μL 工作液, 放入 37 °C 恒温培养箱孵育 1~2 h, 放入全波长酶标仪检测波长为 450 nm 的吸光度。以药物浓度为横坐标, 吸光度值为纵坐标, 做细胞活力曲线。

将 RAW264.7 细胞种于 6 孔板, 每孔 3×10^5 个细胞。细胞贴壁后加入 $200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ LPS 刺激 4 h, 再加入不同浓度的鸡矢藤提取物(1.56, 3.13, 6.25, $12.50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)处理。模型组不加药, 设置空白组作为阴性对照。培养 24 h 后, 取细胞上清液测定 NO 含量。试验方法参考 NO 测定试剂盒(微板法)。

2.2.3 鸡矢藤提取物对 DPPH 自由基的清除率 称取 25.4 mg 的 DPPH, 使用无水乙醇溶解, 定容于 100 mL 量瓶, 备用, 使用时稀释 10 倍; 样品设 6 个浓度梯度: 10.0, 5.0, 2.5, 1.3, 0.6, $0.3 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。将每种供试品溶液分别取 20 μL 加到 96 孔板中, 再在每个孔中平行加入 180 mL DPPH 溶液, 充分混匀, 将 96 孔板放置在避光环境下反应 30 min。在波长 515 nm 处测定吸光度(A)。计算清除率, 清除率 $=[1-(A_i-A_j)/A_0] \times 100\%$ 。

2.3 鸡矢藤提取物的成分分析

2.3.1 色谱条件 采用 Thermo Hypersil GOLD C_{18} (2.1 mm $\times$ 100 mm, 1.9 μm)色谱柱, 柱温为 25 $^{\circ}\text{C}$, 以乙腈为流动相 A, 以 0.1%甲酸水溶液为流动相 B, 梯度洗脱: 0~22 min, 10% $\rightarrow$ 95%A; 22~25 min, 95%A; 25~40 min, 95% $\rightarrow$ 10%A。流速为 $0.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 进样量为 2 μL 。

2.3.2 质谱条件 ESI 离子源, 正离子检测方式, 全扫描采集, 质量扫描范围 120~1 000 m/z , 分辨率为 70 000, 喷涂电压 3.2 kV, 毛细管温度 320 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.3.3 供试品溶液的制备 精密称取鸡矢藤提取物 0.237 7 g 置于 25 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 制成 $4.8 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 供试品溶液。

2.3.4 数据整理 查询国内外鸡矢藤及其同科属植物化学成分研究相关文献报道, 同时借助 Scifinder 和 Reaxys 数据库, 收集整理了鸡矢藤药材中各类化学成分数据。利用液质联用仪采集数据后, 提取各色谱峰的质谱图, 根据准分子离子($\text{M}+\text{H}^+/\text{M}^+$)等信息判断并得到一级质谱精确相对分子质量, 与文献数据库进行对比, 对各色谱峰进行初步推测。筛选信噪比较好的二级质谱图, 以获取色谱峰的二级质谱信息, 并获得化合物相应的碎片离子, 根据离子的裂解情况, 并结合文献数据进一步对比推测化学成分。

2.4 统计方法

统计学分析采用 SPSS 16.0 统计软件, 实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 各组间采用 One-way ANOVA 进行统计学分析, 显著性界值 $P=0.05$ 。

3 结果

3.1 鸡矢藤提取物对次黄嘌呤诱导的小鼠急性高尿酸血症的影响

和正常对照组比较, 模型组小鼠血清尿酸水平显著增高, 差异有统计学意义($P<0.01$)。和模型组比较, 鸡矢藤提取物高、中、低剂量组小鼠血清尿酸水平显著降低, 差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表 1。

表 1 鸡矢藤提取物对次黄嘌呤诱导小鼠急性高尿酸血症的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab. 1 Effect of the extract of *Paederia scandens* (Lour.) Merr. on serum level of uric acid of hyperuricemia mode mice induced by hypoxanthine($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	血清尿酸含量/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常对照组	—	$161.38 \pm 11.93^{2)}$
模型组	—	396.90 ± 37.54
别嘌醇片组	10	$276.17 \pm 48.40^{2)}$
鸡矢藤提取物高剂量	20	$284.75 \pm 40.23^{2)}$
鸡矢藤提取物中剂量	10	$289.66 \pm 42.12^{2)}$
鸡矢藤提取物低剂量	5	$325.79 \pm 53.58^{1)}$

注: 与模型组比较, $^{1)}P<0.05$, $^{2)}P<0.01$ 。

Note: Compared with the model group, $^{1)}P<0.05$, $^{2)}P<0.01$.

3.2 鸡矢藤提取物对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 活力的影响

与空白组相比, 不同浓度的鸡矢藤提取物作用 RAW264.7 细胞 24 h 后, 对细胞的活力无显著影响, 其 $\text{IC}_{50}>125 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。结果见表 2。

表 2 鸡矢藤提取物对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 活力的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab. 2 Effect of the extract of *Paederia scandens* (Lour.) Merr. on activity of RAW264.7 macrophages($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

鸡矢藤提取物浓度/ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	吸光度	抑制率/%
0(空白组)	1.577 ± 0.041	—
0.25	1.556 ± 0.048	1.36
0.5	1.551 ± 0.140	1.67
1	1.599 ± 0.038	2.83
2	1.544 ± 0.116	2.10
4	1.544 ± 0.140	2.09
8	1.542 ± 0.075	2.24
16	1.539 ± 0.148	3.65
32	1.510 ± 0.052	4.26
64	1.499 ± 0.040	4.98
128	1.498 ± 0.047	5.02

3.3 鸡矢藤提取物对 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 分泌 NO 的影响

加入 LPS($200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)刺激, 与空白组相比, NO 含量显著增高($P<0.01$); 给予不同浓度($1.062 5 \sim 12.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)的鸡矢藤提取物可以显著降低 NO 的含量($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见图 1。

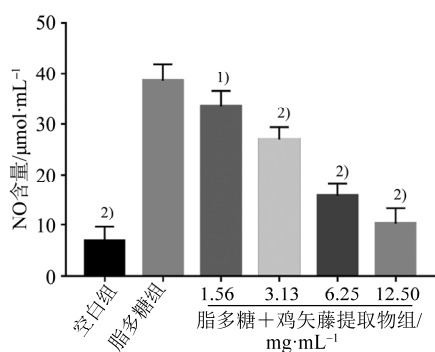


图 1 鸡矢藤提取物对脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 分泌 NO 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
与脂多糖组比较, 1) $P<0.05$, 2) $P<0.01$ 。

Fig. 1 Effect of the extract of *Paederia scandens* (Lour.) Merr. on the level of NO secretion induced by LPS in mouse RAW264.7 macrophages ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
Compared with LPS group, 1) $P<0.05$, 2) $P<0.01$.

3.4 鸡矢藤提取物对 DPPH 自由基的清除率

随着浓度的增高, 鸡矢藤提取物对 DPPH 自由基的清除率逐渐增高, 在 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时清除率达到 94.76%。IC₅₀ 为 $1.4 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。结果见图 2。

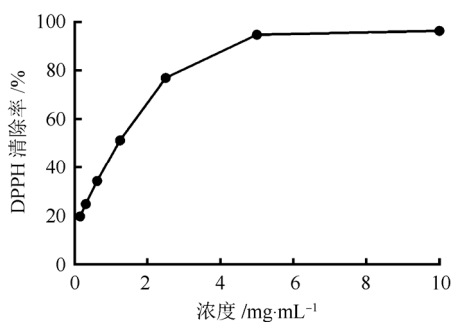


图 2 鸡矢藤提取物对 DPPH 自由基的清除率 ($n=6$)

Fig. 2 Effect of the extract of *Paederia scandens* (Lour.) Merr. on DPPH clearance ($n=6$)

3.5 鸡矢藤提取物成分分析

鸡矢藤提取物样品 HPLC-LTQ/Orbitrap MS 总离子流图见图 3, 共分析鉴定得到了 14 种成分, 见表 3。

3.5.1 环烯醚萜类成分 共鉴别出 6 个环烯醚萜类化合物(京尼平龙胆二糖甙、鸡矢藤次苷甲酯、鸡矢藤苷、京尼平苷、7,8-Dihydroiridoid、鸡矢藤次苷)^[11-13], 以 3 号峰的鉴别为例来说明环烯醚萜类成分的结构鉴定过程, 在保留时间 7.73 min 下, 根据准分子离子峰 m/z [M+H]447.350 4, 计算分子式为 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_{11}\text{S}$, 正离子模式下, 二级碎片 m/z 285.076 5 是准分子离子峰脱去 1 分子葡萄糖残基产生的, m/z 165.054 5 是葡萄糖残基的碎片离子, m/z 193.049 9 是由 m/z 285.076 5 的二级碎片离子的相应位置断裂形成的。根据参考文献及二

级质谱碎片信息^[11], 鉴定该化合物为鸡矢藤苷, 裂解方式见图 4。

3.5.2 黄酮类成分 共鉴别出 5 个黄酮类成分(天竺葵素-3-葡萄糖苷、芦丁、异槲皮素、紫云英苷、飞燕草素)^[14-17], 以 4 号峰天竺葵素-3-葡萄糖苷为例来说明黄酮类化合物的裂解规律, 在保留时间 7.97 min 下, 根据准分子离子峰 m/z [M]433.115 5, 计算其分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_{10}^+$, 二级碎片 m/z 271.060 3 是准分子离子峰脱去 1 分子葡萄糖产生的。根据参考文献及二级质谱碎片信息^[16], 鉴定该化合物为天竺葵素-3-葡萄糖苷, 裂解方式见图 5。

3.5.3 醌类及苯丙素类 共鉴别出 2 个醌类成分(大黄酚、大黄素)及 1 个苯丙素类成分(绿原酸)^[18-20], 以 8 号峰大黄酚为例来说明醌类化合物的裂解规律, 在保留时间 11.63 min 下, 根据准分子离子峰 m/z [M+H] 255.063 7, 计算其分子式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_4$, 二级碎片 m/z 240.039 6 是准分子离子峰

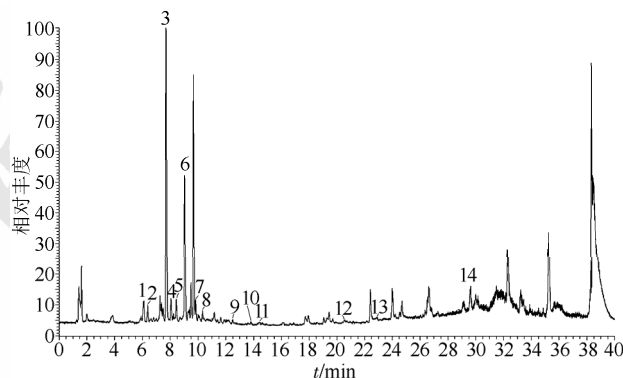


图 3 鸡矢藤提取物总离子流图

Fig. 3 Total ion current chromatograms of *Paederia scandens* (Lour.) Merr. extractive

表 3 鸡矢藤提取物化学成分

Tab. 3 Chemical components of *Paederia scandens* (Lour.) Merr. extractive

序号	保留时间/min	MS1	MS2	名称
1	6.34	550.624 3	439, 207	京尼平龙胆二糖甙
2	6.77	404.191 9	240, 127	鸡矢藤次苷甲酯
3	7.73	447.350 4	285, 193, 175	鸡矢藤苷
4	7.97	433.115 5	271	天竺葵素-3-葡萄糖苷
5	8.39	611.143 9	417, 283	芦丁
6	9.32	355.172 6	193	绿原酸
7	10.36	464.122 6	301	异槲皮素
8	11.63	255.063 7	237, 227	大黄酚
9	12.48	387.105 9	207	京尼平苷
10	13.65	285.076 2	240, 211, 183	大黄酸
11	13.78	392.196 1	167, 149	7,8-Dihydroiridoid
12	21.09	448.259 9	285	紫云英苷
13	23.41	304.300 1	177	飞燕草素
14	29.63	391.284 5	149	鸡矢藤次苷

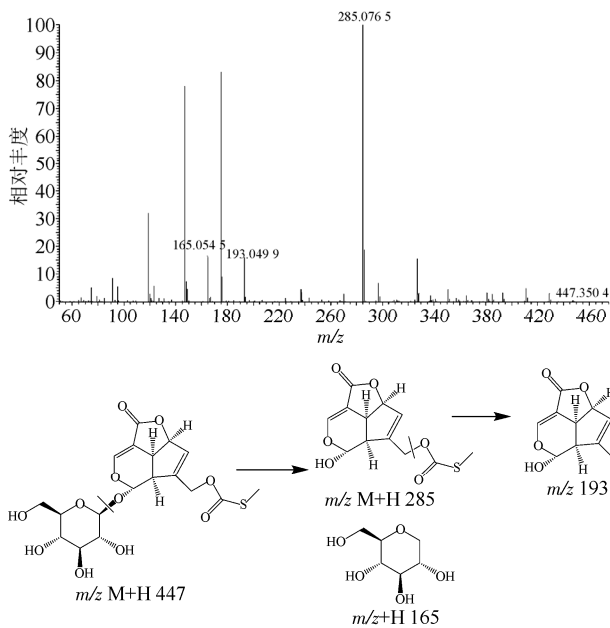


图4 鸡矢藤苷的质谱裂解途径

Fig. 4 MS fragmentation pathway of paederoside

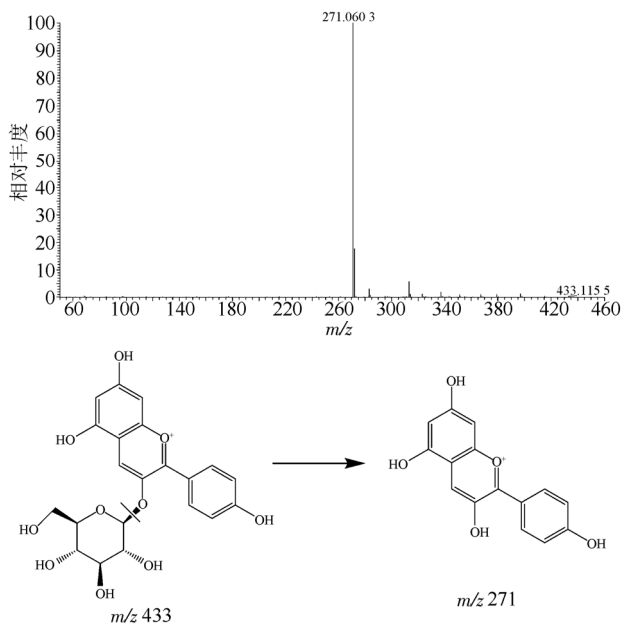


图5 天竺葵素-3-葡萄糖苷的质谱裂解途径

Fig. 5 MS fragmentation pathway of pelargonidin-3-glucoside

失去1分子 CH_3 产生的, 二级碎片 m/z 227.096 1 是准分子离子峰失去中性 CO 产生的, 二级碎片 m/z 209.058 4、 m/z 181.064 7 是失去侧链取代基产生的。根据参考文献及二级质谱碎片信息^[18-19], 鉴定该化合物为大黄酚, 裂解方式见图 6。

4 讨论

尿酸是体内嘌呤代谢终产物, 当尿酸在体内蓄积过多时引发高尿酸血症。在高尿酸血症诱发的多种疾病的病理学过程中, 氧化应激反应发挥

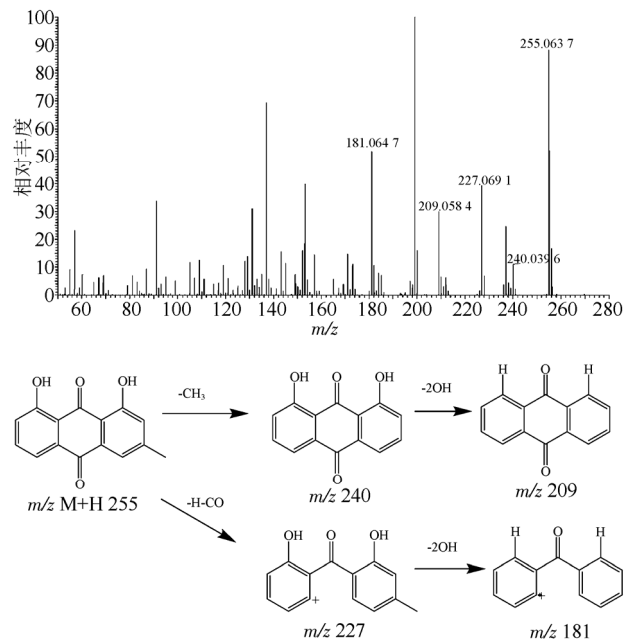


图6 大黄酚的质谱裂解途径

Fig. 6 MS fragmentation pathway of chrysophanol

重要作用, 可通过调控细胞外调节蛋白激酶、丝裂原活化蛋白激酶、核转录因子 κB 等系列信号通路, 导致炎症因子形成炎症反应的级联效应, 加剧并延长机体炎症反应过程, 最终造成组织损伤乃至器官功能障碍^[21-29]。

本研究体内药理学研究表明, 鸡矢藤提取物可显著抑制由次黄嘌呤诱导的高尿酸血症小鼠血清尿酸水平, 具有抗高尿酸血症的作用; 可显著降低 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞 RAW264.7 的 NO 水平, 具有显著的抗氧化活性。通过 HPLC-LTQ/Orbitrap MS 分析, 从鸡矢藤提取物中鉴定出 6 个环烯醚萜类化合物, 分别为京尼平龙胆二糖甙、鸡矢藤次苷甲酯、鸡矢藤苷、京尼平苷、芦丁、7,8-Dihydroiridoid、鸡矢藤次苷。环烯醚萜类化合物为天然存在的植物次生代谢产物, 多以苷类形式存在, 在生物转化作用下, 环烯醚萜苷类化合物体内主要以原型、苷元及 I、II 相代谢产物形式存在, 具有多种药理活性。鸡矢藤提取物中, 京尼平苷在类风湿性关节炎大鼠中可以下调致炎因子 $\text{IL-1}\beta$ 和 $\text{TNF-}\alpha$ 的水平, 能通过 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 途径抑制 LPS 诱导的星形胶质细胞活化, 并抑制致炎细胞因子水平, 具有良好的抗炎作用^[30-31]。芦丁在体内代谢形成槲皮素后, 可影响黄嘌呤氧化酶的活性, 显著降低血清中尿酸的水平^[32]。因此, 苷类化合物是鸡矢藤抗尿酸的活性组分, 其中主要活性成分为京尼平苷、芦丁、大

黄酚等^[33]。且它们都有良好的抗炎、抗氧化应激的作用。因此其抗高尿酸作用的分子靶点可能存在于抗氧化活性方面,可通过调节影响尿酸合成的关键酶或相关分子通路来实现,具体的分子机制还有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] FEIG D I. Hyperuricemia and hypertension [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2012, 19(6): 377-385.
- [2] ROZHKOVA T A, AMELIUSHKINA V A, IAROVAIA E B, et al. The hyperuricosuria in patients with high content of triglycerides: the combination of genetic and environmental factors and tactics of treatment [J]. Klin Lab Diagn, 2012(6): 3-8.
- [3] HRNCIAR J, AVDICOVA M, GABOR D, et al. Prevalence of metabolic syndrome, insulin resistance, and microvascular angina pectoris in 500 consecutive patients referred to coronarography [J]. Endo, 2013, 47(1): 33-38.
- [4] 广西壮族自治区中医药研究所. 广西药用植物名录[M]. 南宁: 广西人民出版社, 1986: 393-394.
- [5] 覃迅云. 中国瑶药学[M]. 北京: 民族出版社, 2002: 775.
- [6] YAN H Y, MA Y, LIU M, et al. Effect of extracts of *Paederia scandens* on mouse hyperuricemia induced by yeast and potassium oxonate [J]. Acta Univ Med Anhui(安徽医科大学学报), 2007, 42(6): 676-678.
- [7] YAN H Y, MA Y, LIU M, et al. Effect of extracts of *Paederia scandens* on mouse hyperuricemia induced by yeast and potassium oxonate [J]. Acta Univ Med Anhui(安徽医科大学学报), 2007, 42(6): 676-678.
- [8] JIN H, PANG M Q, SU Y, et al. Preventive and therapeutic effects of iridoid glycosides from *Paederia scandens* on uric acid nephropathy in rats [J]. Acta Univ Med Anhui(安徽医科大学学报), 2011, 46(10): 1026-1028.
- [9] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 641-651.
- [10] WANG A X, GE G B, QI X Y, et al. Rapid profiling and target analysis of principal components in Fuling Decoctions by UFLC-DAD-ESI-MS [J]. Fitoterapia, 2010, 81(6): 662-667.
- [11] LI L Y, WANG Y, LIU M J, et al. Analysis of chemical components in Zhizi Jinhua Wan by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(14): 1-11.
- [12] LU C C, WANG J H, FANG D M, et al. Analyses of the iridoid glucoside dimers in *Paederia scandens* using HPLC-ESI-MS/MS [J]. Phytochem Anal, 2013, 24(4): 407-412.
- [13] ZENG M G, ZHANG K, LUO L. Qualitative analysis of major constituents of *Wahlenbergia marginata* (Thunb.) A.DC by HPLC-DAD-Q-TOF-MS [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2017, 37(11): 1023-1027.
- [14] WANG D, CAI T, WU Z J, et al. Analysis of the chemical compositions in Jinqiancao granule by HPLC-ESI-Q-TOF-MS [J]. China Pharm(中国药房), 2016, 27(12): 1651-1654.
- [15] HAN H, QIN G W, WANG Y L, et al. Qualitative analysis of anthocyanins in blueberry [J]. Food Industry(食品工业), 2017, 38(8): 257-261.
- [16] HE H H, DU X, JIN H H, et al. HPLC fingerprint of *Ginkgo biloba* extracts and the structural identification of common peaks by LC-MS [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2017, 37(6): 1107-1112.
- [17] JING Y K, SONG X, CHAI X, et al. Quantitation and qualification of eleven components in Weichang An pills by ultra-performance liquid chromatography-UV-tandem mass spectrometry [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2012, 32(7): 1165-1170.
- [18] MA X H, SHEN S L, HAN F M, et al. The electrospray ionization-mass spectra of Radix et Rhizoma Rhei Anthraquinones [J]. J Hubei Univ Nat Sci(湖北大学学报 自然科学版), 2006, 28(4): 403-406.
- [19] WEI W F, CHEN H C, LIU Y, et al. Preliminary study on serum pharmacokinetics of leaves of *Acanthopanax senticosus* base on UPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2017, 48(7): 1306-1313.
- [20] TASAKI E, SAKURAI H, NITAO M, et al. Uric acid, an important antioxidant contributing to survival in termites [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179426. Doi:10.1371/journal.pone.0179426.
- [21] TASAKI E, SAKURAI H, NITAO M, et al. Uric acid, an important antioxidant contributing to survival in termites [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179426.
- [22] KUTZING M K, FIRESTEIN B L. Altered uric acid levels and disease states [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2008, 324(1): 1-7.
- [23] SCHWARZSCHILD M A, ASCHERIO A, BEAL M F, et al. Inosine to increase serum and cerebrospinal fluid urate in Parkinson disease: a randomized clinical trial [J]. JAMA Neurol, 2014, 71(2): 141-150.
- [24] LU N, DUBREUIL M, ZHANG Y, et al. Gout and the risk of Alzheimer's disease: a population-based, BMI-matched cohort study [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(3): 547-551.
- [25] LATOURTE A, BARDIN T, RICHETTE P. Uric acid and cognitive decline: a double-edge sword [J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30(2): 183-187.
- [26] JOHNSON R J, BAKRIS G L, BORGHI C, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the national kidney foundation [J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(6): 851-865.
- [27] FOODY J, TURPIN R S, TIDWELL B A, et al. Major cardiovascular events in patients with gout and associated cardiovascular disease or heart failure and chronic kidney disease initiating a xanthine oxidase inhibitor [J]. Am Health Drug Benefits, 2017, 10(8): 393-401.
- [28] MANDAL A K, MOUNT D B. The molecular physiology of uric acid homeostasis [J]. Annu Rev Physiol, 2015(77): 323-345.
- [29] SU Q, SU H, NONG Z, et al. Hypouricemic and nephroprotective effects of an active fraction from polyrhachis vicina roger on potassium oxonate-induced hyperuricemia in rats [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(1): 220-233.
- [30] ZHANG L, YE Q, X Z L. Inhibition effects of geniposide on LPS induced astrocyte activation and inflammation response [J]. Northwest Pharm J(西北药学杂志), 2018, 33(2): 200-203.
- [31] FANG J, CHEN Y P, YANG Y F, et al. The medicinal serum of Yi-shen Ruan-jian san antagonized the effect of aristolochic acid on human proximal tubular epithelial cells *in vitro* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2017, 42(9): 708-711.
- [32] SELLOUM L, REICHL S, MÜLLER M, et al. Effects of flavonols on the generation of superoxide anion radicals by xanthine oxidase and stimulated neutrophils [J]. Arch Biochem Biophys, 2001, 395(1): 49-56.
- [33] HOU J P, WANG Y, MENG J G, et al. Study on the effective parts of *Polygonum cuspidatum* for lowering uric acid level of mice with experimental hyperuricemia [J]. Mod Tradit Chin Med(现代中医药), 2011, 31(3): 49-51.

收稿日期: 2018-12-03

(本文责编: 蔡珊珊)