

实验研究

利湿活血方对高尿酸血症大鼠血尿酸
及抗氧化能力的影响

吴 丽 王林元 刘 畅 王小花 王成龙 王 淳 张建军

(北京中医药大学, 北京, 100029)

摘要 目的:探讨中药利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血尿酸及其抗氧化能力的影响。方法:将雄性 SD 大鼠随机分成空白组、模型组、四妙丸组、苯溴马隆组及利湿活血方(7.74 g/kg、3.87 g/kg、1.935 g/kg)组,共 7 组。除空白组,其余各组以酵母膏、腺嘌呤连续灌胃 14 d,制备高尿酸血症模型。建模成功后,各给药组灌胃给予相应药物,空白组和模型组给予等体积蒸馏水,连续 14 d。末次给药后,测定大鼠血清中血尿酸(UA)、丙二醛(MDA)含量,活性氧簇(ROS)水平及过氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、过氧化氢酶(CAT)的活性。结果:1)与空白组比较,模型组动物血清 UA 含量升高,差异有统计学意义($P < 0.001$);ROS 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.001$);MDA 含量显著升高($P < 0.01$);SOD、T-AOC 活性明显降低,差异有统计学意义($P < 0.001$)。2)与模型组比较,四妙丸组、苯溴马隆组及利湿活血方 7.74 g/kg、3.87 g/kg 组大鼠血清 UA 含量明显降低,苯溴马隆组、利湿活血方 7.74 g/kg 组差异有统计学意义($P < 0.001$ 、 $P < 0.01$);苯溴马隆组、利湿活血方 7.74 g/kg 组 MDA 含量降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);除四妙丸组外,各给药组 SOD 活性较模型组均显著升高($P < 0.001$);各给药组 ROS 均降低,苯溴马隆组差异有统计学意义($P < 0.001$),利湿活血方 7.74 g/kg、3.87 g/kg 组差异有统计学意义($P < 0.01$);四妙丸组、苯溴马隆组及利湿活血方 7.74 g/kg、3.87 g/kg 组大鼠血清 T-AOC 活性明显升高,苯溴马隆组差异有统计学意义($P < 0.001$),利湿活血方 7.74 g/kg 组差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论:中药利湿活血方从湿热壅盛、瘀血阻滞的病机出发,以清热利湿、化痰散结为治法,在降低高尿酸血症大鼠血清尿酸的同时,还能增强高尿酸血症大鼠的抗氧化和清除氧自由基的能力,减少脂质过氧化,达到较好的治疗效果。

关键词 高尿酸血症;抗氧化;UA;MDA;SOD;ROS;T-AOC;利湿活血方

Effects of Lishi Huoxue Formula on Blood Uric Acid and Antioxidant Capacity of Hyperuriceamia Rats

Wu Li, Wang Linyuan, Liu Chang, Wang Xiaohua, Wang Chenglong, Wang Chun, Zhang Jianjun

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To study the effects of Lishi Huoxue formula (LSHX) on blood uric acid and antioxidant capacity of hyperuriceamia rats. **Methods:** Male SD rats were randomly divided into 7 groups: blank group, model group, Simiao pill group, Benzbromarone group, and LSHX groups (7.74 g/kg, 3.87 g/kg and 1.935 g/kg). Except the blank group, the rest groups were administered with yeast extract and adeline intragastrically for two weeks to build hyperuriceamia models. After that, drugs were administered to the rats in corresponding group, and the blank group and model group were given distilled water for 14 days. Then the levels of UA, MDA, SOD, ROS, T-AOC, GSH-PX, CAT in serum were detected. **Results:** 1) Compared with the blank group, serum UA content of the model group increased greatly with significant difference ($P < 0.001$). ROS level increased too ($P < 0.001$), and also with the content of MDA ($P < 0.01$). On the other hand, the activity of SOD and T-AOC were obviously lower with significant difference ($P < 0.001$). 2) Compared with the model group, levels of serum UA in Simiao pill group, Benzbromarone group, LSHX 7.74 g/kg and LSHX 3.87 g/kg group were obviously lower, and the difference of Benzbromarone group and LSHX 7.74 g/kg group was statistically significant ($P < 0.001$, $P < 0.01$). The MDA content of Benzbromarone group and LSHX 7.74 g/kg group were significantly lower than that of the model group, with significant difference ($P < 0.05$). Except Simiaowan group, the SOD activity of the other groups was obviously higher, with significant difference ($P < 0.001$). Besides, the

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81273632)——基于 P38-NF- κ B-MCP-1 路径的消石利尿化痰法保护高尿酸血症大鼠血管内皮功能的研究

作者简介:吴丽(1990.08—),女,硕士研究生,研究方向:中医临床药学,E-mail:15811286527@163.com

通信作者:张建军(1965.08—),女,研究员,博士研究生导师,研究方向:基于中药基础理论的药效机理及物质基础研究,E-mail:zjj59@163.com;王淳(1970.02—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药治疗高尿酸血症和痛风,E-mail:chunwang_2008@163.com

ROS level of each drug group decreased, Benzbromarone group ($P < 0.001$), LSHX 7.74 g/kg and 3.87 g/kg groups ($P < 0.01$) dropped with great significance. Serum T-AOC activity of Simiao pill group, Benzbromarone group and LSHX 7.74 g/kg and LSHX 3.87 g/kg was obviously higher than that of the model group, and the difference between Benzbromarone group and the model group was statistically significant ($P < 0.001$), also between LSHX 7.74 g/kg and LSHX 3.87 g/kg groups and model group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusion:** The Chinese herbal compounds LSHX can reduce the hyperuricemia rat's blood uric acid, and improve antioxidant and free radical scavenging capacities in hyperuricemia rats by clearing dampness and heat and removing stasis and stagnation. The Chinese herbal compound LSHX has a great therapeutic effect.

Key Words Hyperuricemia; Antioxidant capacity; UA; MDA; SOD; ROS; T-AOC; LSHX

中图分类号: R285.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.01.034

高尿酸血症 (Hyperuricemia, HUA) 是血液中嘌呤代谢紊乱和 (或) 尿酸排泄减少所致的一种代谢性疾病^[1]。尿酸是重要的内源性抗氧化物质^[2]。但也有研究表明尿酸参与氧化应激反应。课题组针对高尿酸血症属于湿热浊瘀蕴阻的病机, 结合临床用药经验创制利湿活血方, 前期研究证实其具有确切的降低高尿酸血症模型大鼠血清尿酸的作用。我们旨在研究利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠抗氧化能力的影响。通过复制高尿酸血症模型, 观察实验动物血清血尿酸 (UA)、丙二醛 (MDA) 含量, 活性氧簇 (ROS) 水平及过氧化物歧化酶 (SOD)、总抗氧化能力 (T-AOC)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX)、过氧化氢酶 (CAT) 的活性, 探讨中医清热利湿、活血散结之治法对高尿酸血症模型大鼠抗氧化和清除氧自由基的能力的影响, 为临床治疗高尿酸血症及其并发症提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 药物及试剂 利湿活血方, 由北京中医药大学基础医学院临床中药室制备, 本方由金钱草、土茯苓、粉防己、黄柏、草薢、三七、川牛膝、赤芍、青风藤等组成, 其中金钱草、土茯苓、草薢、川牛膝、赤芍用水提取, 粉防己、黄柏、三七、青风藤用乙醇提取; 四妙丸, 6 g/袋, 吉林紫馨药业股份有限公司, 批号 130810; 苯溴马隆片/立加利仙, 50 mg/片, 生产企业为德国赫曼大药厂, 生产批号 1207036; 酵母膏, 国药集团化学试剂有限公司, 生产批号 20140216; 腺嘌呤, 国药集团化学试剂有限公司, 生产批号 20140901; UA 试剂盒, 中生北控股份有限公司, 生产批号 150729; MDA、SOD、T-AOC、GSH-PX、CAT 试剂盒, 北京华英生物技术研究所, 生产批号 20151228; ROS 试剂盒, 南京建成生物工程研究所, 生产批号 151016。

1.2 实验动物 SPF 级雄性 SD 大鼠, 体重 (250 ± 10) g, 周龄 8 周, 由斯贝福 (北京) 生物技术有限公司提供, 生产许可证号: SCXK (京) 2014-0006。

1.3 实验仪器 日本日立 7160 全自动生化仪; 紫外分光光度计: UV-7504pc; 台式高速冷冻离心机 Neofuge15R; Heal Force。

1.4 动物分组及处理 取 70 只雄性 SD 大鼠, 适应性饲养 7 d 后 (室温 $16 \sim 22^\circ\text{C}$, 湿度 $65\% \sim 70\%$, 自由进食饮水), 随机均分成空白组、模型组、四妙丸组、苯溴马隆组及利湿活血方 7.74 g/kg、3.87 g/kg、1.935 g/kg 组共 7 个组。除空白组外, 其余 6 组给予酵母膏 10 g/(kg·d)、腺嘌呤 100 mg/(kg·d) 连续灌胃 14 d, 以制备高尿酸血症大鼠模型。建模成功后, 空白组和模型组给予等体积蒸馏水, 四妙丸组每天灌胃四妙丸 1.6 g/kg (相当于成人每日临床用量 8 倍), 苯溴马隆组灌胃苯溴马隆 10 mg/(kg·d) (相当于成人每日临床用量的 7 倍); 利湿活血方各组剂量按生药分别为 7.74 g/kg、3.87 g/kg、1.935 g/kg (相当于成人每日临床用量 16 倍、8 倍、4 倍) 灌胃, 连续 14 d。

1.5 检测指标 末次给药 2 h 后, 各组大鼠 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉, 腹主动脉取血, 分离血清, 用比色法测定大鼠血清 UA、MDA 的含量和 SOD、GSH-PX、T-AOC、CAT 的活性, 用化学荧光法测 ROS 水平。

1.6 统计学方法 采用统计软件 SPSS 20.0 进行统计分析, 定量资料数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。各组数据先进行正态性检验和方差齐性检验, 若数据符合正态分布, 方差齐, 则采用 One-way ANOVA 分析, 组间比较用 LSD 法; 若数据不符合正态分布或方差不齐, 则用采用非参数的统计方法, 组间比较用 Mann-Whitney 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血清 UA 含量的影响 与空白组比较, 模型组动物血清 UA 含量升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。与模型组比较, 各给药组血清 UA 明显降低, 四妙丸组

差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 苯溴马隆组差异有显著统计学意义 ($P < 0.001$); 利湿活血方 7.74 g/kg 组差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 利湿活血方 3.87 g/kg 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结果见表 1。

表 1 利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血清 UA 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	UA($\mu\text{mol/L}$)
空白组	—	117.47 $\pm$ 5.71
模型组	—	154.63 $\pm$ 6.55 ***
四妙丸组	1.60	138.26 $\pm$ 13.62▲
苯溴马隆组	0.01	122.26 $\pm$ 8.02▲▲▲
利湿活血方组	7.74	132.99 $\pm$ 8.90▲▲
	3.87	139.96 $\pm$ 7.99▲
	1.935	150.76 $\pm$ 16.92

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$,▲▲▲ $P < 0.001$ 。

2.2 利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血清 SOD、T-AOC 活性及 MDA 含量的影响 与空白组相比,模型组血清 SOD 和 T-AOC 的活性显著降低 ($P < 0.001$),而血 MDA 的水平显著升高 ($P < 0.01$)。与

模型组相比,除四妙丸组外,各给药组 SOD 活性均显著升高($P < 0.001$);四妙丸组 T-AOC 活性显著升高($P < 0.05$);苯溴马隆组 T-AOC 活性显著升高($P < 0.001$);利湿活血方 7.74 g/kg 组 T-AOC 活性显著升高($P < 0.01$);利湿活血方 3.87 g/kg 组 T-AOC 活性显著升高($P < 0.05$);苯溴马隆组和利湿活血方 7.74 g/kg 组的血清 MDA 水平,与模型组相比显著降低($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血清 ROS 水平及 GSH-PX、CAT 活性的影响 与空白组相比,模型组血清 ROS 水平显著升高($P < 0.001$);与模型组相比,四妙丸组 ROS 水平显著降低($P < 0.05$);苯溴马隆组 ROS 水平显著降低($P < 0.001$);利湿活血方 7.74 g/kg 组 ROS 水平显著降低($P < 0.01$);利湿活血方 3.87 g/kg 组 ROS 水平显著降低($P < 0.01$);利湿活血方 1.935 g/kg 组 ROS 水平显著降低($P < 0.05$);本实验中,各实验组 GSH-PX 的活力差异无统计学意义,且各组大鼠血清中 CAT 活性相比,差异无统计学意义。见表 3。

表 2 利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血清 SOD、T-AOC 活性及 MDA 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	SOD(U/mL)	T-AOC(U/mL)	MDA(nmol/mL)
空白组	—	93.44 $\pm$ 2.12	9.52 $\pm$ 0.38	4.46 $\pm$ 0.29
模型组	—	82.76 $\pm$ 2.28 ***	8.62 $\pm$ 0.86 ***	5.15 $\pm$ 0.69 **
四妙丸组	1.60	84.00 $\pm$ 2.78	9.23 $\pm$ 0.43▲	4.95 $\pm$ 0.49
苯溴马隆组	0.01	92.79 $\pm$ 1.69▲▲▲	9.50 $\pm$ 0.47▲▲▲	4.69 $\pm$ 0.39▲
利湿活血方组	7.74	92.62 $\pm$ 0.45▲▲▲	9.26 $\pm$ 0.47▲▲	4.65 $\pm$ 0.29▲
	3.87	89.86 $\pm$ 1.12▲▲▲	9.24 $\pm$ 0.35▲	4.97 $\pm$ 0.19
	1.935	89.68 $\pm$ 2.20▲▲▲	9.06 $\pm$ 0.24	5.13 $\pm$ 0.37

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$,▲▲▲ $P < 0.001$ 。

表 3 利湿活血方对高尿酸血症模型大鼠血清 ROS 水平及 GSH-PX、CAT 活性的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	ROS(荧光强度/mL)	GSH-PX(U/mL)	CAT(U/mL)
空白组	—	256.70 $\pm$ 16.58	980.88 $\pm$ 11.10	63.10 $\pm$ 2.88
模型组	—	281.04 $\pm$ 13.26 ***	948.59 $\pm$ 45.53	61.48 $\pm$ 2.67
四妙丸组	1.60	264.21 $\pm$ 11.90▲	923.53 $\pm$ 31.50	58.83 $\pm$ 2.67
苯溴马隆组	0.01	259.07 $\pm$ 6.95▲▲▲	945.92 $\pm$ 27.22	60.74 $\pm$ 2.53
利湿活血方组	7.74	260.48 $\pm$ 5.07▲▲	925.30 $\pm$ 21.01	60.69 $\pm$ 7.60
	3.87	261.61 $\pm$ 16.02▲▲	919.46 $\pm$ 26.65	59.44 $\pm$ 3.61
	1.935	264.18 $\pm$ 10.23▲	929.34 $\pm$ 34.28	58.61 $\pm$ 2.45

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$,▲▲▲ $P < 0.001$ 。

3 讨论

尿酸是人体中一种很重要的内源性抗氧化剂^[3]。但是尿酸水平持续升高可加强体内的氧化应激反应^[4]。近年有研究发现尿酸对自由基的清除能力是有限的,血清尿酸水平升高可能促进氧化应激损伤增加,导致机体氧化-还原平衡系统破坏,同时高血尿酸也会导致慢性肾脏疾病、高血压、冠状动脉和心脏疾病、脑血管病、糖尿病等病的发生、发展^[5-6]。高尿酸血症的发生发展与机体氧化应激存在着密切关系。有研究发现血清尿酸水平升高可能促进氧化应激损伤增加,使机体抗氧化能力降低^[7-8]。

正常生理条件下,机体活性氧的产生与抗氧化防御系统保持动态平衡,某些内源性或者外源性因

素刺激使机体产生大量的活性氧,过量的活性氧自由基会导致细胞损伤,甚至凋亡、坏死^[9-10]。机体内存在大量生物活性酶,能将体内的活性氧自由基清除,进而减少对细胞的损伤。细胞内抗氧化酶主要包括 SOD、GSH-PX 等,它们协同完成细胞内抗氧化作用。SOD 对机体的氧化与抗氧化平衡起着至关重要的作用,它主要分布于线粒体基质和胞质中,此酶能清除超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$),保护细胞免受损伤,被认为是 $O_2^{\cdot-}$ 的清除剂,是机体防御过氧化损害的关键酶之一。GSH-PX 是机体的又一重要抗氧化酶,对体内的过氧化物可以发生催化还原的作用。MDA 是活性氧自由基引起的脂质过氧化过程中生成的一种醛类物质,其含量反映机体过氧化程度及受活性氧自由基攻击损伤的严重程度。T-AOC 主要是机体防御系统非酶促体系抗氧化物质和酶促体系小分子量抗氧化物质的总和^[11],其可有力的清除机体的活性氧自由基,是抗氧化系统的综合性指标^[12]。氧化应激是指机体 ROS 产生过多或机体抗氧化能力降低,使得氧化系统和抗氧化系统失衡,从而损伤体内的细胞和组织,导致机体急性损伤和潜在性损伤的病理过程^[13]。机体 ROS 大量形成,导致保护细胞膜的能力下降,使细胞膜处于脂质过氧化状态。过氧化氢作为很重要的 ROS,可以穿透大部分细胞膜,使其毒性增强^[14]。过氧化氢虽然不是自由基,但却是很重要的活性氧,可以穿透大部分细胞膜,使其毒性更强。CAT 可以把机体内过多的过氧化氢分解转化,生成水和羟自由基。

中医学认为高尿酸血症的形成与湿浊蕴结、浊毒滞留、痰瘀互阻关系密切。课题组根据高尿酸血症发病的病因病机特点,结合临床用药经验,创制出中药利湿活血方,其中金钱草清热祛湿,利尿消石,与黄柏合用增强清热除湿功效;三七与川牛膝、赤芍配伍用以活血通脉,化瘀消肿;土茯苓、粉防己、萆薢、青风藤同用,利尿除湿,通利经络。共奏清热利尿除湿、活血化痰散结之功,与病机甚为合拍。前期研究证实其对高尿酸血症模型既能降低血清尿酸,又能保护血管内皮功能及肾功能^[15]。本实验研究显示:利湿活血方在降低高尿酸血症模型大鼠血清尿酸的同时,能升高大鼠血清 SOD 和 T-AOC 的活性,降低 ROS 水平,减少 MDA 的含量。研究显示,高尿酸血症的老年男性或实验动物中,GSH-PX 含量在一定范围内随尿酸的含量而升高,但随着尿酸的进一步升高,GSH-PX 含量下降^[16-17]。利湿活血方在影响 GSH-PX 和 CAT 方面,结果不显著。分析

原因,可能与动物血清尿酸含量未达到更高的程度有关,或与进行实验的采血时间点有关,需进一步研究。

抗氧化是所有需氧生物体的一个必要过程,抗氧化剂的作用包括降低可能导致的细胞毒性、诱变性甚至致癌性^[18-19]。综合分析,利湿活血方能降低血清尿酸,提升高尿酸血症大鼠的抗氧化和清除氧自由基的能力,减少脂质过氧化,对于治疗高尿酸血症及其氧化损伤引起的并发症的防治显示出一定的优势,可为临床论治提供思路和借鉴。

致谢:感谢本校基础医学院科研实验中心李伟老师在实验方面的大力帮助。

参考文献

- [1] 徐立,时乐,赵芳,等.大鼠急性高尿酸血症模型的复制方法初探[J].中国药理学通报,2007,23(7):976-978.
- [2] 史坤,张泽生,张民,等.苹果多酚对高尿酸血症大鼠抗氧化能力的影响[J].现代生物医学进展,2010,10(18):3460-3463.
- [3] Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant-and radical-caused aging and cancer; a hypothesis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1981, 78(11): 6858-6862.
- [4] Homayounfar S, Ansari M, Kashani KM. Evaluation of independent prognostic importance of hyperuricemia in hospital death after acute myocardial infarction[J]. Saudi Med J, 2007, 28(5): 759-761.
- [5] 王莉.尿酸与氧化应激关系的研究进展[J].现代预防医学,2012,39(12):3111-3112,3115.
- [6] Riegersperger M, Covic A, Goldsmith D. Allopurinol, uric acid and oxidative stress in cardiorenal disease[J]. Int Urol Nephrol, 2011, 43(2): 441-449.
- [7] 徐玉龙,刘兆阳,丁琪.血尿酸水平与氧化应激在急性脑梗死发生中的关系探讨[J].卒中与神经疾病,2010,17(1):9-11,19.
- [8] Kurra V, Eräranta A, Jolma P, et al. Hyperuricemia, oxidative stress, and carotid artery tone in experimental renal insufficiency[J]. Am J Hypertens, 2009, 22(9): 964-970.
- [9] Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 279(6): L1005-1028.
- [10] Sreekumar R, Unnikrishnan J, Fu A, et al. Effects of caloric restriction on mitochondrial function and gene transcripts in rat muscle[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 283(1): E38-43.
- [11] Grobner W, Walter S I. Treatment of hyperuricemia and gout[J]. Med Monatsschr Pharm, 2005, 28(5): 159-164.
- [12] Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2009, 2(6): 556-562.
- [13] Xie L, Zhu X, Hu Y, et al. Mitochondrial DNA oxidative damage triggering mitochondrial dysfunction and apoptosis in high glucose-induced HRECs[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(9): 4203-4209.

(下接第 141 页)

碍及亚硝酸钠所致小鼠记忆巩固障碍,与空白对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

然而,目前对安神补心胶囊改善睡眠作用机制的研究主要在动物行为学方面,而对其在中枢神经递质影响方面的报道鲜为少见。通过干预检测中枢神经递质的含量,从而探讨其改善睡眠的作用机制已成为中药研究的重要途径。相关研究表明,与睡眠密切相关的神经递质有 5-HT、GABA、神经肽 S(NPS)、神经肽 Y(NPY)、多巴胺(DA)等^[13-17],其中 5-HT 和 GABA 是大脑中枢主要调节睡眠的神经递质。本研究结果表明,安神补心胶囊组能明显降低小鼠大脑 5-HT 含量及提高小鼠大脑 GABA 含量,与空白对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。根据该结果可提示安神补心胶囊能改善睡眠的作用机制可能与抑制减少大脑 5-HT 的合成及刺激增加大脑 GABA 的分泌有关。

参考文献

- [1] 黄兆胜. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:385-386.
- [2] 吴普. 神农本草经[M]. 上海:第二军医大学出版社,2012:88-89.
- [3] 王燕丽,刘茂顺. 安神补心胶囊治疗不寐证疗效观察[J]. 北京中医,1998,17(6):59-60.
- [4] 曹长江. 安神补心胶囊治疗心悸失眠的临床观察[J]. 辽宁中医学院学报,2003,5(3):240-241.
- [5] 李贵海,邵陆. 安神补心胶囊药效学实验观察[J]. 中成药,1997,19(6):31-32.
- [6] 崔淑芳,陈学进. 实验动物学[M]. 4 版. 上海:第二军医大学出版社,2013:201-202.

- [7] 汪卫东,李桂侠,洪兰,等. 失眠症的创新中医心理治疗—TIP 睡眠调控技术简介[J]. 世界中医药,2014,9(2):253-256,260.
- [8] 李优,应豪睿,汪小琳,等. 原发性失眠症证候及证候要素分布特点的文献研究[J]. 世界中医药,2015,10(1):120-122.
- [9] 张景行. 睡眠医学发展呈现强劲势头[J]. 广东医学,2007,28(1):1-3.
- [10] 赵忠新,张照环. 应给予睡眠更多的关注[J]. 中华神经科杂志,2011,44(8):513-515.
- [11] 王洁,许洁睿. 中医药治疗失眠研究进展[J]. 中医学报,2010,25(3):563-564.
- [12] 王志华,吴符火. 安神补心胶囊药效学试验研究[J]. 今日科技,2000(9):31-32.
- [13] Jouvett M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle[J]. Ergebnisse Der Physiologie Biologischen Chemie Und Experimentellen Pharmakologie,1972,1804(64):166-307.
- [14] Lee RS, Steffensen SC, Henriksen SJ. Discharge profiles of ventral tegmental area GABA neurons during movement, anesthesia, and the sleep-wake cycle[J]. Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience,2001,21(5):1757-1766.
- [15] 张研,解军波,张彦青. 镇静催眠药物的主要作用机制研究进展[J]. 中国药房,2011,22(41):3906-3908.
- [16] Kohlmeier KA, Burns J, Reiner PB, et al. Substance P in the descending cholinergic projection to REM sleep-induction regions of the rat pontine reticular formation: anatomical and electrophysiological analyses[J]. Eur J Neurosci,2002,15(1):176-196.
- [17] Ueno T, Tomita J, Tanimoto H, et al. Identification of a dopamine pathway that regulates sleep and arousal in *Drosophila*[J]. Nat Neurosci,2012,15(11):1516-1523.

(2016-04-03 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 137 页)

- [14] Jiménez-Cervantes C, Martínez-Esparza M, Pérez C, et al. Inhibition of melanogenesis in response to oxidative stress; transient downregulation of melanocyte differentiation markers and possible involvement of microphthalmia transcription factor[J]. J Cell Sci,2001,114(Pt12):2335-2344.
- [15] 郑媛,张建军,王淳,等. 消石利尿化痰法对高尿酸血症大鼠血清 UA、NO、ET-1、TXB2 及 6-keto-PGF1a 的影响[J]. 中医学报,2015,43(1):15-18.
- [16] 芮磊,刘甲兴. 老年男性高尿酸血症引起氧化应激和血管内皮损伤的研究[J]. 临床军医杂志,2010,38(4):539-542.

- [17] 王莉,马玲,姚华,等. 单纯酵母饲料和氧嗪酸联合酵母暴露高尿酸血症肾病大鼠模型的建立及其抗氧化活力变化的比较研究[J]. 环境与健康杂志,2012,29(7):612-614.
- [18] Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology[J]. Toxicology,2000,153(1-3):83-104.
- [19] Mates JM, Perez C, Blanca M. Chemical and biological activity of free radical 'scavengers' in allergic diseases[J]. Clin-Chim-Acta,2000,296(1/2):1-15.

(2016-03-21 收稿 责任编辑:张文婷)