

不同品种大黄 降尿酸、抗炎和泻下作用比较研究*

王红娟¹, 吕小旭¹, 邹家栋², 王芳¹, 张旭东³

1 甘肃医学院, 甘肃 平凉 744000; 2 平凉市妇幼保健院, 甘肃 平凉 744000;

3 平凉旭阳科技有限责任公司, 甘肃 平凉 744000

[摘要] 目的: 研究不同品种大黄降尿酸、抗炎和泻下的作用。方法: 选取体质量相近的Wistar大鼠90只, 通过次黄嘌呤及氧嗪酸钾建立急性高尿酸血症模型, 应用角叉菜胶建立足肿胀模型和复方地芬诺酯建立便秘模型, 给予药用、掌叶及唐古特大黄高(5 g/kg)、低剂量(1.25 g/kg)水提物, 实验另设空白组、阴性对照组和阳性对照组。通过检测给药前后大鼠血液中尿酸值考察降尿酸作用, 通过大鼠足肿胀度和足组织液总蛋白含量考察抗炎作用, 通过6 h内首次黑便时间、总黑便次数和大鼠结肠内Na⁺-K⁺-ATP酶活力含量考察泻下作用。结果: 大黄具有降尿酸作用, 其效果依次为掌叶大黄、药用大黄和唐古特大黄, 3种大黄之间存在差异($P < 0.05$); 大黄有一定的抗炎作用, 其效果依次为唐古特大黄、掌叶大黄和药用大黄, 3种大黄之间存在差异($P < 0.05$); 大黄具有泻下作用, 其效果依次为唐古特大黄、掌叶大黄和药用大黄, 3种大黄之间存在差异($P < 0.05$)。结论: 大黄水提取物有较强的降尿酸、抗炎和泻下作用, 不同品种之间药理作用存在一定差别, 临床应区别用药。

[关键词] 尿酸; 抗炎; 泻下; 大黄; 总蛋白; Na⁺-K⁺-ATP酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2024)01-0013-04

Comparative Studies on Uric acid-lowering, Anti-inflammatory, and Purgative Effects of Different Varieties of *Dahuang*

WANG Hongjuan¹, LYU Xiaoxu¹, ZOU Jiadong², WANG Fang¹, ZHANG Xudong³

1 Gansu Medical College, Pingliang 744000, China;

2 Pingliang City Maternal and Child Health Care Hospital, Pingliang 744000, China;

3 Pingliang Xuyang Technology Co., LTD, Pingliang 744000, China

Abstract To compare uric acid(UA)-lowering, anti-inflammatory, and purgative effects of different varieties of *Dahuang* (*rhubarb*, *Rhei Radix et Rhizoma*). Methods: All 90 Wistar rats of similar body mass were selected, and prepared into the models with acute hyperuricaemia via hypoxanthine and potassium oxonate, foot swelling models were established through the application of carrageenan gum, constipation models were built up via compound diphenoxylate, and they were given aqueous extract of rhubarb for medicinal use (*Rheum officinale* Baill.), *Zhangye* rhubarb (*Rheum palmatum* L.) and Tangut rhubarb (*Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf.) in high dose (5 g/kg) and low dose (1.25 g/kg), a blank group, negative control group and positive control group were also set up in the experiment. To survey uric acid-lowering effects by detecting UA in the blood of rats, to explore anti-inflammatory effects by observing rat foot swelling and measuring the contents of total protein in foot tissue fluid, and to investigate the purgative effects by observing the time of first dark stool within six hours, total number of dark stool, and the contents and activity of colon Na⁺-K⁺-ATP enzyme. Results: Rhubarb could significantly lower the levels of UA, ranking in the order of effects: *Zhangye* rhubarb, rhubarb for medicinal use and Tangut rhubarb, and there was a significant difference ($P < 0.05$); rhubarb owns certain anti-inflammatory effects, ranking in the order of effects: Tangut rhubarb, *Zhangye* rhubarb and rhubarb for medicinal use, the differences existed between three kinds of rhubarb ($P < 0.05$); rhubarb possesses purgative effects, and it ranked in the sequences: Tangut rhubarb, *Zhangye* rhubarb and rhubarb for medicinal use, noticeable differences existed between three kinds of rhubarb ($P < 0.05$). Conclusion: Aqueous extract of rhubarb has stronger effects of lowering UA, resisting inflammation and purgative effects, certain differences exist in pharmaceutical effects between different varieties of rhubarbs, and it should be differentiated in clinical practice.

Keywords uric acid; anti-inflammatory effects; purge; *Dahuang*; total protein; Na⁺-K⁺-ATP enzyme

大黄为蓼科植物掌叶大黄(*Rheum palmatum* L.)、唐古特大黄(*Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf.)

及药用大黄(*Rheum officinale* Baill.)的干燥根及根茎^[1]。掌叶大黄主产于甘肃、青海等地, 多为

栽培,产量占大黄的大部分;唐古特大黄主产于青海、甘肃等地,野生或栽培;药用大黄主产于四川、贵州等地,栽培或野生,产量较少^[2]。大黄具有活血凉血,泻下攻积,清热泻火,活血化瘀及止血的功效^[3]。近年来,对大黄药理作用的研究主要集中在抗炎、泻下和解热等方面^[4-8],也有将大黄作为临床治疗痛风性肾病常用药物的研究^[9]。本研究对不同品种大黄降尿酸、抗炎和泻下作用进行了探讨,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 270只Wistar大鼠,雌雄各半,体质量180~220g,由中国农业科学院兰州兽医研究所动物实验中心提供,动物生产许可证号:(甘)2015-0001。饲养于甘肃医学院机能实验室动物房,给予正常饲料喂养,自由饮水,适应性喂养1周。

1.2 药物及试剂 掌叶大黄为栽培品,由平凉旭阳科技有限责任公司提供;唐古特大黄为野生品,采自六盘山地区;药用大黄购买于安徽省万生中药饮片有限公司。3种大黄经甘肃医学院程亚青教授鉴定为蓼科植物掌叶大黄、唐古特大黄及药用大黄的干燥根及根茎。氧嗪酸钾(武汉远成共创科技有限公司,批号:00164);次黄嘌呤(武汉远成共创科技有限公司,批号:00174);苯溴马隆(德国赫曼大药厂,批号:1681550);尿酸测定试剂盒(上海复星长征医学科学有限公司,批号:D18010231);醋酸地塞米松(浙江仙琚制药股份有限公司,批号:160332);角叉菜胶(Ruibio公司,批号:FV17049M);复方地芬诺酯(新乡市常乐制药有限公司,批号:17110251);通便灵胶囊(贵州百灵企业集团正鑫药业有限公司,批号:20161102);印度墨水(福州飞净生物科技有限公司,批号:180320);超微量 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶检测试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:A070-2);总蛋白测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:A045-2)。

1.3 实验仪器 CS系列全自动生化分析仪(长春迪瑞医疗科技股份有限公司);BS224S型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);GJ8301-A型12号大鼠直形灌胃针(浙江省宁海县电子医药仪器厂);5 mL一次性使用GJ8301-A型人体静脉血样采集容器(浏阳市三力医用科技发展有限公司);H-1650R型台式高速冷冻离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);TDL-40B型台式离心机(上海安亭科学仪器厂制造);SP-756P型紫外可见分光光度计(上海光谱仪器有限公司制造);HH-6型数显恒温水浴锅(国华电器有限公司);PV200型足趾肿胀

仪(成都泰盟软件公司)。

1.4 方法

1.4.1 药物配置与分组 3个品种大黄分别用蒸馏水煎煮2次,合并煎煮液,浓缩成1 g/mL溶液。共分为药用大黄、掌叶大黄和唐古特大黄高(5 g/kg)、低剂量(1.25 g/kg)组^[9]。

1.4.2 不同品种大黄降尿酸作用 将90只Wistar大鼠分为空白组、阴性对照组、阳性对照组,每组10只,除空白组外其余各组大鼠灌胃次黄嘌呤1 g/kg,同时皮下注射氧嗪酸钾250 mg/kg,建立大鼠急性高尿酸血症模型^[10-11]。造模1 h后,称重并按“1.4.1”项下不同剂量灌胃,阴性对照组灌胃等体积生理盐水,阳性对照组灌胃苯溴马隆0.01 g/kg,给药2 h后,各组大鼠断头采血,测定血尿酸含量。

1.4.3 不同品种大黄抗炎作用 将90只Wistar大鼠分为空白组、阴性对照组、阳性对照组,每组10只,大鼠称重并测定正常鼠爪体积,按“1.4.1”项下不同剂量灌胃,阴性对照组灌胃等体积生理盐水,阳性对照组灌胃醋酸地塞米松0.02 g/kg,各组灌胃30 min后在大鼠右后脚跖(除空白组外)注射1%角叉菜胶混悬液0.1 mL/只,造模。测定30、60、120、240、360 min后大鼠右后足容积,计算肿胀度^[6]。剪下右足,称重,按重量(g):体积(mL)=1:9的比例加入9倍量生理盐水,冰水浴条件下机械匀浆后按照考马斯亮蓝法测定大鼠足组织液中总蛋白含量^[12]。

蛋白浓度=(测量OD值-对照OD值)/(标准OD值-空白OD值)×标准品浓度(0.536)

1.4.4 不同品种大黄泻下作用 将90只Wistar大鼠分为空白组、阴性对照组、阳性对照组,每组10只,实验当日大鼠禁食不禁水12 h,灌胃复方地芬诺酯(10 mg/kg)建立大鼠便秘模型^[13]。建模1 h后,称重按“1.4.1”项下不同剂量灌胃,空白组和阴性对照组灌胃等体积生理盐水,阳性对照组灌胃通便灵胶囊1 g/kg,20 min后各组大鼠灌胃印度墨水,每只0.3 mL,并将大鼠置于笼架上,笼内铺滤纸观察粪便性状。6 h后断头处死大鼠,打开腹腔,取全段结肠,矢状剖开,生理盐水冲洗干净,滤纸吸干,放入液氮迅速冷冻后,研磨匀浆。按超微量 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 试剂盒操作方法,取0.1 g结肠测定 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶^[14]。

$\text{ATPase} = (\text{测量OD值} - \text{对照OD值}) / (\text{标准OD值} - \text{空白OD值}) \times 0.1 \times 6 \times 7.8$

1.5 统计学方法 采用SPSS 19.0软件分析数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 尿酸变化情况 与阴性对照组比较,不同品种大黄高、低剂量可降低尿酸值,差异有统计学意义($P < 0.01$)。掌叶大黄高剂量组降低尿酸效果优于唐古特大黄和药用大黄高剂量组($P < 0.05$)。掌叶大黄和药用大黄高、低剂量相比差异有统计学意义($P < 0.05$),而唐古特大黄高、低剂量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 大鼠足组织液总蛋白变化情况 与阴性对照组比较,不同品种大黄高、低剂量均有抗炎作用,差异有统计学意义($P < 0.05$)。唐古特大黄抗炎效果最好($P < 0.05$)。同种大黄不同剂量抗炎效果比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 大鼠足肿胀度变化情况 注射1%角叉菜胶混悬液0.1 mL后,在30~360 min,大鼠足趾肿胀明显。与阴性对照组比较,唐古特大黄减轻大鼠足

趾肿胀效果最好($P < 0.05$),其次为掌叶大黄和药用大黄。见表3。

2.4 大鼠泻下情况 与阴性对照组比较,不同品种大黄灌胃后大鼠首次黑便时间缩短($P < 0.05$)。其中唐古特大黄组大鼠首次黑便时间最短,高剂量组总黑便次数最多,其次为掌叶大黄和药用大黄($P < 0.05$)。掌叶大黄和唐古特大黄高、低剂量比较差异有统计学意义($P < 0.05$),药用大黄高、低剂量比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

2.5 大鼠肠道 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活力 与阴性对照组比较,不同品种大黄高、低剂量均有降低 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活力的作用,差异有统计学意义($P < 0.05$)。唐古特大黄降低 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活力的作用强于掌叶大黄($P < 0.05$)。相同品种大黄高、低剂量比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。3种大黄降低 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活力的作用强度依次为唐古特大黄、掌叶大黄和掌叶大黄。见表5。

表1 各组大鼠血尿酸含量($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	剂量(g/kg)	尿酸($\mu\text{mol/L}$)
空白组	10	-	37.30 ± 4.62*
阴性对照组	10	-	964.92 ± 86.38
阳性对照组	10	0.01	511.01 ± 72.15*
掌叶大黄高剂量组	10	5.00	327.63 ± 33.19** Δ
掌叶大黄低剂量组	10	1.25	415.12 ± 17.58*
药用大黄高剂量组	10	5.00	371.31 ± 30.16** Δ
药用大黄低剂量组	10	1.25	422.54 ± 35.64*
唐古特大黄高剂量组	10	5.00	418.91 ± 50.58*
唐古特大黄低剂量组	10	1.25	438.11 ± 94.29*

注:*表示与阴性对照组比较, $P < 0.01$;#表示与相同品种大黄低剂量组比较, $P < 0.05$; Δ 表示与相同剂量唐古特大黄组比较, $P < 0.05$;-表示等体积生理盐水

表2 各组大鼠足组织液总蛋白含量($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	给药剂量(g/kg)	总蛋白(g/L)
空白组	10	-	1.31 ± 0.20*
阴性对照组	10	-	2.68 ± 0.26
阳性对照组	10	0.02	1.59 ± 0.33*
掌叶大黄高剂量组	10	5.00	1.88 ± 0.23* Δ
掌叶大黄低剂量组	10	1.25	1.96 ± 0.17*
药用大黄高剂量组	10	5.00	1.98 ± 0.35* Δ
药用大黄低剂量组	10	1.25	2.13 ± 0.10*
唐古特大黄高剂量组	10	5.00	1.61 ± 0.23*
唐古特大黄低剂量组	10	1.25	1.83 ± 0.27*

注:与阴性对照组比较,*表示 $P < 0.05$,**表示 $P < 0.01$;与相同剂量唐古特大黄组比较, Δ 表示 $P < 0.05$;-表示等体积生理盐水

表3 各组大鼠足肿胀度变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	剂量(g/kg)	正常足容积(mL)	足肿胀度(mL)				
				30 min	60 min	120 min	240 min	360 min
阴性对照组	10	-	1.19 ± 0.12	0.32 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.41 ± 0.04	0.45 ± 0.03	0.49 ± 0.04
阳性对照组	10	0.02	1.24 ± 0.11	0.20 ± 0.01*	0.26 ± 0.02*	0.32 ± 0.02*	0.35 ± 0.02*	0.38 ± 0.03*
掌叶大黄高剂量组	10	5.00	1.24 ± 0.15	0.25 ± 0.01*	0.30 ± 0.03*	0.34 ± 0.03*	0.37 ± 0.04*	0.41 ± 0.04*
掌叶大黄低剂量组	10	1.25	1.27 ± 0.18	0.29 ± 0.01	0.32 ± 0.02*	0.37 ± 0.03	0.39 ± 0.04*	0.42 ± 0.04*
药用大黄高剂量组	10	5.00	1.14 ± 0.17	0.29 ± 0.01 Δ	0.32 ± 0.04*	0.37 ± 0.04 Δ	0.40 ± 0.03*	0.44 ± 0.04 Δ
药用大黄低剂量组	10	1.25	1.25 ± 0.16	0.30 ± 0.02	0.34 ± 0.03	0.39 ± 0.04	0.41 ± 0.03	0.42 ± 0.04*
唐古特大黄高剂量组	10	5.00	1.23 ± 0.12	0.21 ± 0.02*	0.28 ± 0.02*	0.32 ± 0.03*	0.36 ± 0.04*	0.37 ± 0.04*
唐古特大黄低剂量组	10	1.25	1.21 ± 0.13	0.29 ± 0.01	0.30 ± 0.02*	0.35 ± 0.03*	0.38 ± 0.04*	0.40 ± 0.04*

注:*表示与阴性对照组比较, $P < 0.01$; Δ 表示与相同剂量唐古特大黄组比较, $P < 0.05$;-表示等体积生理盐水

表4 各组大鼠6 h内首次黑便时间和总黑便次数($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	给药剂量(g/kg)	6 h内首次黑便时间(min)	6 h内总黑便次数(次)
空白组	10	-	56.44 ± 5.27*	6.20 ± 0.24*
阴性对照组	10	-	281.23 ± 8.55	0.80 ± 0.04
阳性对照组	10	1.00	223.84 ± 18.17*	4.00 ± 0.59*
掌叶大黄高剂量组	10	5.00	195.13 ± 20.15** [△]	3.70 ± 0.35** [△]
掌叶大黄低剂量组	10	1.25	222.98 ± 17.45 [△]	2.50 ± 0.69 [△]
药用大黄高剂量组	10	5.00	220.35 ± 11.22* ^{△△}	2.80 ± 0.97 [△]
药用大黄低剂量组	10	1.25	235.32 ± 9.26* ^{△△}	2.20 ± 0.89 [△]
唐古特大黄高剂量组	10	5.00	175.35 ± 10.14** [#]	4.70 ± 0.78** [#]
唐古特大黄低剂量组	10	1.25	202.21 ± 8.76*	3.60 ± 0.67*

注:与阴性对照组比较,*表示 $P < 0.05$;与相同品种大黄低剂量组比较,#表示 $P < 0.05$;与相同剂量唐古特大黄组比较, Δ 表示 $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ 表示 $P < 0.01$;-表示等体积生理盐水

表5 各组大鼠肠道 Na^+/K^+ -ATP酶活力($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	剂量(g/kg)	Na^+/K^+ -ATP酶 [U/(mg·h)]
空白组	10	-	5.62 ± 0.15*
阴性对照组	10	-	6.51 ± 0.20
阳性对照组	10	1.00	3.95 ± 0.17**
掌叶大黄高剂量组	10	5.00	4.13 ± 0.15** [△]
掌叶大黄低剂量组	10	1.25	4.98 ± 0.17** [△]
药用大黄高剂量组	10	5.00	4.45 ± 0.12** ^{△△}
药用大黄低剂量组	10	1.25	5.02 ± 0.24** ^{△△}
唐古特大黄高剂量组	10	5.00	3.54 ± 0.15** [#]
唐古特大黄低剂量组	10	1.25	4.19 ± 0.16**

注:与阴性对照组比较,*表示 $P < 0.05$,**表示 $P < 0.01$;与相同品种大黄低剂量组比较,#表示 $P < 0.05$;与相同剂量唐古特大黄组比较, Δ 表示 $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ 表示 $P < 0.01$;-表示等体积生理盐水

3 讨论

本研究结果显示,大黄有降尿酸作用,其中以掌叶大黄的作用最强,而甘肃省种植大黄主要为掌叶大黄,这为大黄品质的优选提供了依据;大黄具有一定抗炎作用,但是各品种大黄高、低剂量之间无差异,可能原因是测量时间短,同时还与大黄中具有抗炎活性的指标成分不显著有关,还需找出相关抗炎指标成分进一步分析。泻下研究预实验中,用地芬诺酯建立大鼠便秘模型,初次用量50 mg/kg,6 h观察黑便不明显,解剖发现大鼠胃极度膨大,可能因为复方地芬诺酯剂量过大,导致胃肠长时间不能有效蠕动进行排便,因此不断调整剂量为10 mg/kg,与文献报道有一定差别^[12]。本研究结果显示,3种大黄均有显著泻下作用,唐古特大黄效果较优。但本实验所选样品单一,还需对大黄不同品种质量进行比较研究。

综上所述,大黄作为甘肃省的“道地药材”,现主要以掌叶大黄为主,其次为唐古特大黄。本研究对不同品种大黄降尿酸、抗炎和泻下作用进行

比较研究,评价3种大黄的治疗效果,使其能够指导临床用药,发挥不同品种大黄的治疗优势,促进大黄的进一步开发利用。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:23-24.
- [2] 康延国. 中药鉴定学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:67-71.
- [3] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:6752-6753.
- [4] 张如,魏江存,马家宝,等. 大黄的炮制对生大黄、熟大黄5种游离蒽醌含量的影响测定[J]. 西部中医药,2021,34(12):25-31.
- [5] 罗培,徐象珍,谭正怀. 大黄游离蒽醌致泻作用机制研究[J]. 中药药理与临床,2013,29(3):88-90.
- [6] 杨伟鹏,王怡薇,王彦礼,等. 不同炮制方法对大黄泻下、解热、抗炎作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(13):117-119.
- [7] 曾海生,周歧骥,覃洪含,等. 生、熟大黄对大承气汤泻下作用的比较研究[J]. 西部中医药,2021,34(2):18-21.
- [8] 李俊,胡家才. 大黄对尿酸性肾病大鼠肾脏CTGF和HGF的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2010,11(9):761-764.
- [9] 吴晓青,胡昌江,赵玲,等. 生、熟大黄泻下作用及其机制研究[J]. 中药材,2014,37(9):1562-1565.
- [10] 杜霄壤,吴欣,吴孟晋,等. 降尿酸方联合别嘌醇片治疗尿酸性肾病的临床研究[J]. 西部中医药,2020,33(1):1-4.
- [11] 濮尊琴. 降尿酸中药组合物活性成分筛选及其制剂工艺研究[D]. 镇江:江苏大学,2017.
- [12] 王志旺,郭政,马丹,等. 甘南栽培唐古特大黄抗炎作用及机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(1):158-161.
- [13] 赵天文,汤晗霄,黄文静,等. 加味增液汤对复方地芬诺酯诱导的便秘小鼠的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2017,22(8):866-869.
- [14] 李燕,隋峰,刘亮亮,等. 大黄各炮制品提取物泻下作用的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(17):151-154.

收稿日期:2023-09-05

*基金项目:2019年甘肃省高等学校创新能力提升项目(2019B-200)。

作者简介:王红娟(1984—),女,硕士学位,讲师。研究方向:中药化学和中药质量控制。E-mail:181922169@qq.com。