

尿酸钠致急性痛风性关节炎模型大鼠与槲皮素的抗炎作用☆

黄敬群¹, 孙文娟², 王四旺¹, 朱妙章³, 李舒烨¹

Effect of quercetin on monosodium urate crystal-induced acute inflammation in gouty arthritis rats

Huang Jing-qun¹, Sun Wen-juan², Wang Si-wang¹, Zhu Miao-zhang³, Li Shu-ye¹

Abstract

BACKGROUND: Previous studies have shown that flavonoid quercetin has biological properties including antioxidative, anti-inflammatory and apoptosis-inducing activities. But its effect on monosodium urate crystal-induced inflammation in the rats required further investigation.

OBJECTIVE: To evaluate the effect of quercetin on monosodium urate crystal-induced acute inflammation in the rats model.

METHODS: Totally 72 male Sprague Dawley rats were randomly divided into six groups. Quercetin (100, 200, 400 mg/kg) and indomethacin (3.0 mg/kg) or equivalent distilled water was given orally once a day for 7 consecutive days throughout the experiment (model group and control group). At the 5th day, gouty arthritis model was established by intra-articular injection of 100 μ L (3.0 mg) of monosodium urate crystal suspension inside the ankle joint of the right hind limb at 1 hour after administration. Control group was without modeling. The inflammation was quantified by measuring the circumference of the joint with a tie line method. At the 7th day, the rats were killed for sampling at 1 hour after administration.

RESULTS AND CONCLUSION: The present study found that quercetin had a marked inhibitory effect on edema in the experimental gouty arthritis in a dose-dependent manner ($P < 0.01$), and improved the evolution of the histological signs of acute inflammation in the monosodium urate crystal arthritis in rats. In addition, the quercetin appeared to suppress neutrophil recruitment, interleukin-1 β , tumor necrosis factor- α , cyclooxygenase-2 and nitric oxide by suppressing monosodium urate crystal-induced chemokine production ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The suppression effect was equal to indomethacin. It is clearly indicated that quercetin exerts a strong anti-inflammatory effect and can be regarded as a useful tool for the treatment of acute gouty arthritis.

Huang JQ, Sun WJ, Wang SW, Zhu MZ, Li SY. Effect of quercetin on monosodium urate crystal-induced acute inflammation in gouty arthritis rats model. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(15): 2815-2819.
[http://www.crtcr.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 以往研究表明黄酮类化合物槲皮素具有抗氧化、抗炎和凋亡诱导等生物活性, 但是对于尿酸钠结晶诱导的痛风性关节炎大鼠的治疗作用未见文献报道。

目的: 验证槲皮素对尿酸钠结晶诱导的急性痛风性关节炎模型大鼠的治疗作用。

方法: 将 72 只雄性 SD 大鼠随机等分为 6 组: 分别每天灌胃 100, 200, 400 mg/kg 的槲皮素, 3.0 mg/kg 的吲哚美辛或等量蒸馏水(模型组和对照组), 连续 7 d。第 5 天给药后 1 h 向大鼠右后肢距小腿关节腔内注射 3.0 mg 尿酸钠混悬液制备痛风性关节炎模型, 对照组不建模。采用缚线法测定大鼠距小腿关节周径来评定炎症反应程度。第 7 天给药后 1 h 取材。

结果与结论: 结果表明, 槲皮素呈剂量依赖性抑制急性痛风性关节炎模型大鼠的距小腿关节肿胀程度($P < 0.01$), 并且能够显著改善大鼠距小腿关节的病理改变, 减轻尿酸钠结晶诱导的炎症因子白细胞介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 、环氧化酶 2、一氧化氮的水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且作用与吲哚美辛相当。说明槲皮素可通过减轻炎症反应治疗急性痛风性关节炎。

关键词: 槲皮素; 吲哚美辛; 痛风性关节炎; 尿酸钠; 炎症因子; 大鼠

缩略语注释: IL-1 β : interleukin-1 β , 白细胞介素 1 β ; TNF- α : tumor necrosis factor α , 肿瘤坏死因子 α ; COX-2: cyclooxygenase-2, 环氧化酶 2

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.15.034

黄敬群, 孙文娟, 王四旺, 朱妙章, 李舒烨. 尿酸钠致急性痛风性关节炎模型大鼠与槲皮素的抗炎作用[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(15): 2815-2819. [http://www.crtcr.org http://cn.zglckf.com]

¹Staff Room of Natural Medicines, Department of Pharmacy, ²Department of Basic Physiology, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China; ³Department of Pharmacy, Jilin Medical College, Jilin 132013, Jilin Province, China

Huang Jing-qun^{*}, Doctor, Pharmacist in charge, Staff Room of Natural Medicines, Department of Pharmacy, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
Huangjq70@163.com

Corresponding author: Wang Si-wang, Master, Professor, Doctoral supervisor, Staff Room of Natural Medicines, Department of Pharmacy, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China
wangsiw@fmmu.edu.cn

Received: 2011-09-07
Accepted: 2011-11-20

0 引言

急性痛风性关节炎是由于血液尿酸增高, 尿酸盐结晶沉积在关节囊、滑膜、软骨、骨质等关节组织, 刺激关节而引起的关节滑膜及周围组织病损及炎症反应^[1-2]。目前治疗药物如非类固醇类抗炎药普遍具有难以承受的不良不良反应如骨髓抑制、肝细胞损害、胃肠道出血等^[3-4]。因此, 从天然产物中发现能够治疗痛风性关节炎的高效低毒药物具有重要意义。黄酮类化合物槲皮素(quercetin, 3,3',4',5,7-pentahydroxyflavone)作

为一个典型的多酚类化合物, 广泛存在于苹果、洋葱、西兰花等水果蔬菜中, 具有抗菌、抗炎、抗氧化、降尿酸和凋亡诱导等生物活性^[5-7]。有研究表明, 槲皮素对大鼠慢性佐剂性关节炎具有明显的抗炎作用, 能够显著降低腹腔巨噬细胞产生的白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等炎性递质的水平^[8]。

实验通过建立尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎模型, 观察槲皮素给药后对大鼠距小腿关节肿胀度、病理组织形态学演变以及血清、肝脏、脾脏和滑膜中IL-1 β 、TNF- α 、环氧化酶

解放军第四军医大学,¹药理学天然药物教研室,³基础部生理学教研室,陕西省西安市 710032;²吉林医药学院药理学系,吉林省吉林市 132013

黄敬群☆, 男, 1970 年生, 黑龙江省哈尔滨市人, 汉族, 2006 年解放军第四军医大学医学博士, 主管药师, 主要从事中药药理研究。Huangjq70@163.com

通讯作者: 王四旺, 硕士, 教授, 博士生导师, 解放军第四军医大学药理学天然药物教研室, 陕西省西安市 710032 wangsiw@fmmu.edu.cn

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2012)15-02815-05

收稿日期: 2011-09-07
修回日期: 2011-11-20
(20110720017/
WLM·G)

2(cyclooxygenase-2, COX-2), NO 等炎症因子的影响。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 于 2011-03/06 在解放军第四军医大学药理学天然药物教研室完成。

材料:

实验动物: 健康雄性 SD 大鼠 72 只, 清洁级, 体质量 (200±20) g, 由解放军第四军医大学实验动物中心提供, 动物合格证号: SCXK(军)字第 2007-007 号。大鼠分笼饲养, 自由饮食, 饲养环境室温 22~24 ℃, 自然光照。

主要试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
槲皮素(纯度>98%)	陕西慈缘生物技术有限公司
吲哚美辛肠溶片(25 mg/片)	山西云鹏制药有限公司
尿酸钠(U2875-5G)	美国 Sigma 公司
IL-1β、TNF-α、COX-2 ELISA 检测试剂盒	美国 R&D 公司进口分装
NO 试剂盒(化学法)	南京建成生物工程研究所
Sartorius 电子分析天平	德国赛多利斯天平公司
Biofuge Primo R 多用途台式高速离心机	德国 Heraeus 公司
FJ-200 高速分散均质机	上海标本模型厂
680 酶标仪	美国伯乐 Bio-rad 公司

实验方法:

分组与造模: 大鼠适应性饲养 7 d 后按随机数字表法分为 6 组, 即对照组, 模型组, 吲哚美辛组, 槲皮素低、中、高组, 每组 12 只。

各组大鼠仰卧固定, 碘伏消毒右后肢距小腿关节, 用 6 号注射针在大鼠右后肢距小腿关节背后从 45°方向插入至胫骨肌腱内侧, 感觉有落空感后, 注入体积分数 3.0% 的尿酸钠溶液 100 μL, 以关节囊对侧鼓起为注入标准, 制备急性痛风性关节炎模型^[9-10]。对照组右后肢距小腿关节注射等体积生理盐水。

给药方法: 用蒸馏水溶解配制 100, 200, 400 mg/kg 的槲皮素和 3.0 mg/kg 的吲哚美辛, 根据每次给药前的动物体质量调整剂量。大鼠每天上午 9:00 灌胃给药, 连续 7 d。正常对照组和模型组给予蒸馏水灌胃, 连续 7 d。第 5 天给药后 1 h 造模。

距小腿关节肿胀度: 造模前 1 h 及造模后 2, 4, 8, 12, 24, 48 h 用缚线法测取右后肢距小腿关节同一部位周径, 计算肿胀率^[11]: 肿胀率

(%)=(致炎后距小腿关节周径-致炎前距小腿关节周径)/致炎前距小腿关节周径×100%。

病理组织形态学观察: 每组随机取 4 只大鼠, 造模后 48 h 用体积分数 3% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 腹腔注射麻醉后脱颈处死, 分别取其距小腿关节于体积分数 4% 中性甲醛溶液固定, 剥取滑膜后常规脱水、透明、包埋、切片, 并进行苏木精-伊红染色, 光镜下观察距小腿关节病理组织学变化^[12-14]。

ELISA 法检测炎症因子水平: 取每组剩余的 8 只大鼠, 造模后 48 h 用体积分数 3% 戊巴比妥钠 (40 mg/kg) 腹腔注射麻醉后腹静脉取血, 室温下放置 1 h 后, 3 500 r/min 离心 12 min, 取上清-70 ℃冰箱冻存待测。取血后脱颈处死各组大鼠, 以右后肢距小腿关节为中心上下 0.5 cm 处剪断, 取下受试关节及周围软组织, 在冰盘上切开距小腿关节囊, 快速切取滑膜组织, 称质量, 按 1:9 加生理盐水稀释, 匀浆, 4 ℃条件下 8 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 再以 12 000 r/min 离心 30 min, 分装于 Ep 管中, 于 -70 ℃冰箱保存待测^[15-16]。迅速取出肝脏、脾脏称质量, 按 1:9 加生理盐水稀释, 匀浆, 4 ℃条件下 8 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 再以 12 000 r/min 离心 40 min, 上清液分装于 Ep 管中, 于 -70 ℃冰箱保存待测^[9]。采用 ELISA 法和比色法测定 IL-1β、TNF-α、COX-2 及 NO 水平, 严格按照试剂盒说明书进行。

主要观察指标: 大鼠距小腿关节的肿胀程度、病理学改变, 及大鼠血清、关节滑膜、肝脏、脾脏炎症因子的表达。

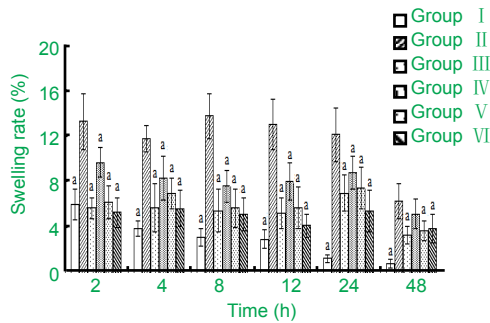
统计学分析: 采用 SPSS 13.0 软件进行数据分析。所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间均数比较采用单因素方差分析, 两组间均数比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 实验共纳入 72 只大鼠全部进入结果分析, 无脱失。

2.2 槲皮素对尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎距小腿关节肿胀度的影响 尿酸钠诱导的急性痛风性关节炎模型大鼠距小腿关节肿胀度在造模后均明显增加, 模型组与对照组相比, 各时间点差异均有显著性意义 (*P* < 0.01), 说明造模成功, 见图 1。各造模组距小腿关节在 8~24 h 肿胀最为明显, 48 h 肿胀开始明显减轻。在造模后 2~24 h, 与模型组比较, 槲皮素低、中、

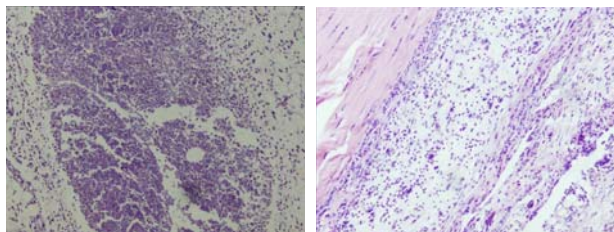
高剂量组和吲哚美辛组距小腿关节肿胀度均显著降低 ($P < 0.01$)。



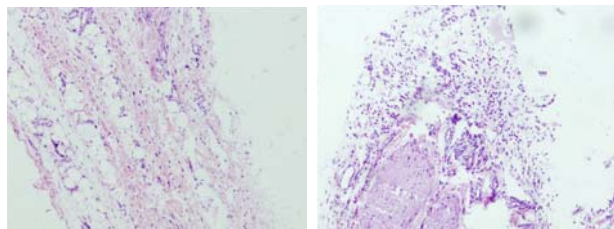
Group I: Control rats; group II: monosodium urate crystal-induced rats; group III: Indomethacin (3.0 mg/kg body weight) treated monosodium urate crystal-induced rats; group IV: Quercetin (100 mg/kg body weight) treated monosodium urate crystal-induced rats; group V: Quercetin (200 mg/kg body weight) treated monosodium urate crystal-induced rats; group VI: Quercetin (400 mg/kg body weight) treated monosodium urate crystal-induced rats. ^a $P < 0.01$, vs. group II

Figure 1 Effect of quercetin on monosodium urate crystal-induced ankle joint edema in the rats ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)
图1 槲皮素对尿酸钠致大鼠距小腿关节肿胀度的影响

2.3 槲皮素对尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎病理学改变的影响 关节腔内注射尿酸钠结晶后的大鼠病理学检查显示, 各组大鼠在关节滑膜衬里表现出急性炎症反应, 见图2。



a: Model group: massive leukocyte infiltration with foci of tissular necrosis, hemorrhage and vascular thrombosis
b: Quercetin (100 mg/kg body weight) group: prominent infiltration and vascular congestion and thrombosis



c: Quercetin (400 mg/kg body weight) group: mild infiltration of scattered leukocytes
d: Indomethacin (3.0 mg/kg body weight) group: mild infiltration of scattered leukocytes

Figure 2 Histological features of synovial tissues in various groups (Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$)

图2 各组大鼠滑膜组织的病理改变(苏木精-伊红染色, $\times 100$)

模型组可见大量白细胞浸润伴随病灶组织坏死、出血和血管栓塞; 槲皮素低剂量组可见白细胞显著浸润和血管充血; 槲皮素中、高剂量组和吲哚美辛组可见分散

的白细胞轻度浸润。这说明造模48 h后, 模型组关节滑膜炎炎症无显著减轻, 经槲皮素或吲哚美辛治疗的大鼠, 组织炎症损伤较轻。

2.4 槲皮素对尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎炎症因子的影响 见表1。

表1 槲皮素对尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎炎症因子水平的影响
Table 1 Effect of quercetin on levels of inflammatory mediators in monosodium urate crystal-induced rats ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Group	Dose (mg/kg)	Interleukin-1 β (pg/L)	Tumor necrosis factor- α (ng/L)
Serum			
Control	–	1 050.06 $\pm$ 80.25 ^b	127.24 $\pm$ 14.11 ^b
Model	–	1 282.88 $\pm$ 111.29	145.35 $\pm$ 7.17
Indomethacin	3.0	932.59 $\pm$ 109.31 ^b	113.86 $\pm$ 11.97 ^b
Quercetin	100	1 005.52 $\pm$ 112.79 ^b	126.15 $\pm$ 13.71 ^b
Quercetin	200	1 095.77 $\pm$ 97.49 ^b	125.88 $\pm$ 16.11 ^b
Quercetin	400	994.81 $\pm$ 135.65 ^b	121.94 $\pm$ 15.43 ^b
Liver			
Control	–	834.48 $\pm$ 102.25 ^a	100.03 $\pm$ 9.21 ^b
Model	–	980.27 $\pm$ 97.60	116.62 $\pm$ 11.12
Indomethacin	3.0	944.39 $\pm$ 83.71	102.87 $\pm$ 5.60 ^b
Quercetin	100	914.63 $\pm$ 67.83	100.30 $\pm$ 5.81 ^b
Quercetin	200	819.46 $\pm$ 63.04 ^b	87.56 $\pm$ 8.04 ^b
Quercetin	400	814.42 $\pm$ 71.92 ^b	81.20 $\pm$ 11.75 ^b
Spleen			
Control	–	1 072.75 $\pm$ 86.16 ^b	104.92 $\pm$ 7.14 ^b
Model	–	1 355.87 $\pm$ 166.14	122.71 $\pm$ 7.96
Indomethacin	3.0	1 028.93 $\pm$ 70.95 ^b	108.83 $\pm$ 10.57 ^a
Quercetin	100	1 079.75 $\pm$ 55.33 ^b	109.44 $\pm$ 5.08 ^b
Quercetin	200	1 092.74 $\pm$ 89.69 ^b	102.24 $\pm$ 10.22 ^b
Quercetin	400	934.01 $\pm$ 70.41 ^b	93.12 $\pm$ 8.49 ^b
Synovial membrane			
Control	–	1 095.13 $\pm$ 162.52 ^b	146.88 $\pm$ 5.39 ^b
Model	–	1 361.10 $\pm$ 146.10	167.92 $\pm$ 11.57
Indomethacin	3.0	1 157.01 $\pm$ 109.56 ^b	149.78 $\pm$ 8.81 ^b
Quercetin	100	1 061.41 $\pm$ 109.90 ^b	146.43 $\pm$ 9.28 ^b
Quercetin	200	1 120.61 $\pm$ 107.92 ^b	144.03 $\pm$ 6.85 ^b
Quercetin	400	1 108.72 $\pm$ 120.97 ^b	146.20 $\pm$ 6.82 ^b

Group	Cyclooxygenase-2 (μ g/L)	Nitric oxide
		(μ mol/L)
Serum		
Control	0.71 $\pm$ 0.13 ^b	3.02 $\pm$ 0.74 ^b
Model	1.21 $\pm$ 0.39	3.97 $\pm$ 0.27
Indomethacin	0.62 $\pm$ 0.28 ^b	2.13 $\pm$ 0.41 ^b
Quercetin	0.84 $\pm$ 0.19 ^a	2.54 $\pm$ 0.58 ^b
Quercetin	0.81 $\pm$ 0.13 ^a	2.46 $\pm$ 0.31 ^b
Quercetin	0.83 $\pm$ 0.13 ^a	2.35 $\pm$ 0.22 ^b
		(μ mol/g)
Liver		
Control	1.48 $\pm$ 0.25 ^a	0.06 $\pm$ 0.02 ^a
Model	1.82 $\pm$ 0.21	0.08 $\pm$ 0.01
Indomethacin	1.47 $\pm$ 0.27 ^a	0.06 $\pm$ 0.02 ^a
Quercetin	1.47 $\pm$ 0.14 ^b	0.06 $\pm$ 0.02 ^b
Quercetin	1.45 $\pm$ 0.19 ^b	0.06 $\pm$ 0.02 ^a
Quercetin	1.46 $\pm$ 0.12 ^b	0.06 $\pm$ 0.01 ^b
		(μ mol/g)
Spleen		
Control	1.20 $\pm$ 0.09 ^b	0.17 $\pm$ 0.03 ^a
Model	1.45 $\pm$ 0.15	0.22 $\pm$ 0.04
Indomethacin	1.25 $\pm$ 0.10 ^a	0.17 $\pm$ 0.02 ^b
Quercetin	1.12 $\pm$ 0.17 ^b	0.19 $\pm$ 0.05
Quercetin	1.13 $\pm$ 0.12 ^b	0.15 $\pm$ 0.04 ^b
Quercetin	1.12 $\pm$ 0.07 ^b	0.15 $\pm$ 0.02 ^b
		(μ mol/g)
Synovial membrane		
Control	2.13 $\pm$ 0.16 ^a	0.36 $\pm$ 0.12 ^b
Model	2.42 $\pm$ 0.27	0.56 $\pm$ 0.13
Indomethacin	2.16 $\pm$ 0.18 ^a	0.37 $\pm$ 0.10 ^b
Quercetin	2.13 $\pm$ 0.14 ^a	0.44 $\pm$ 0.12
Quercetin	1.96 $\pm$ 0.15 ^b	0.26 $\pm$ 0.04 ^b
Quercetin	1.68 $\pm$ 0.23 ^b	0.25 $\pm$ 0.08 ^b

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, vs. model group

与对照组比较, 模型组血清、肝脏、脾脏和滑膜中 IL-1 β 、TNF- α 、COX-2、NO 水平都显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。槲皮素(100, 200, 400 mg/kg)和吲哚美辛(3.0 mg/kg)能够显著降低这些炎症因子水平($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 并接近正常水平。

3 讨论

大鼠关节腔内注入尿酸钠晶体造成急性痛风性关节炎病变模型, 其病理表现与临床极为相似: 中性粒细胞侵入关节腔, 积聚在关节液和滑膜, 其中一小部分活跃的细胞吞噬尿酸单钠结晶并且释放趋化和扩大炎症反应的介质。同时关节滑膜衬里增生和肥厚, 关节液量增加^[17-18]。实验发现, 槲皮素能够显著抑制急性痛风性关节炎模型大鼠距小腿关节肿胀度, 并呈剂量相关性, 这表明槲皮素给药后能够显著减少模型大鼠关节腔内关节液的容积, 减轻炎症反应。

急性痛风性关节炎或发作期的变化主要是滑膜炎性细胞浸润、尿酸沉积、组织局部坏死, 早期尿酸盐结晶从沉着的滑膜上脱落进入滑液中, 滑液中的蛋白质立即吸附于结晶的表面, 并为滑膜细胞、多核白细胞、单核白细胞、巨噬细胞所吞噬, 滑膜表面充血水肿, 炎细胞浸润^[19]。从病理组织学观察分析, 炎细胞浸润反映了病理组织免疫反应的激烈程度^[17]。实验中病理切片显示, 在大鼠急性痛风性关节炎模型中, 可见滑膜大面积充血、肿胀、坏死及炎细胞浸润。而槲皮素可明显改善急性痛风性关节炎模型大鼠的炎细胞浸润, 明显减轻滑膜组织的损坏, 改善血管扩张充血, 具有明显的抗炎作用, 且中、高剂量组与临床常用西药吲哚美辛疗效相似, 从而表明槲皮素具有抑制痛风性关节炎炎症反应的药效学基础。

炎症因子在痛风性关节炎的发生、发展过程中发挥关键作用^[20]。关节腔内的尿酸盐结晶被白细胞吞噬后, 细胞膜破裂, 炎细胞释放 IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子, 激活 COX-2 合成前列腺素 E2, 使炎症进一步扩大, 组织被溶解侵蚀, 从而表现出急性痛风性关节炎的典型症状^[21]。现代生物学研究证实, IL-1 β 和 TNF- α 是前炎症网链中的一级细胞因子, 能加速炎症进展, 释放炎性物质如前列腺素、白三烯和氧自由基等, 促进胶原酶和其他中性蛋白酶的产生, 导致软骨基质崩解、软骨吸收和骨破坏^[22-23]。COX-2 是前列腺素合成过程中一个重要的限速酶, 在细胞受到刺激后迅速合成, 它将花生四烯酸代谢成各种前列腺素产物。前列腺素引发滑膜炎反应、软骨基质的崩解, 进一步使细动脉和毛细血管扩张, 通透性增加^[24-25]。NO 是一种新型的细胞信使分子和氧自由基, 作为一种炎性递质直接参与类风湿关节炎炎症反应的病理过程, 是加速关节软骨破坏的重要递

质^[25-29]。基于 IL-1 β 、TNF- α 、COX-2 及 NO 等在痛风性关节炎的发病中所起的重要作用, 在治疗痛风性关节炎时, 设法抑制这些致炎因子的产生, 阻断或抑制由它所介导和激发的炎症过程, 对缓解病情有积极意义。

炎症因子是由淋巴细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和其他细胞在炎症部位分泌的小分子蛋白组成, 并作为化学信使在细胞间参与免疫和炎症反应^[9]。肝脏是人体内最大的实质性腺体, 是体内新陈代谢的重要器官和重要的解毒器官, 也是许多化学性物质的重要靶点^[30]。脾脏是机体最大的免疫器官, 含有大量的淋巴细胞和巨噬细胞, 是机体细胞免疫和体液免疫的中心^[31]。因此, 测定大鼠血清、肝脏、脾脏和关节滑膜中的炎症因子水平有助于阐明槲皮素的抗炎作用机制。

实验结果表明, 槲皮素能够显著抑制痛风性关节炎大鼠距小腿关节肿胀度; 明显改善急性痛风性关节炎模型大鼠的炎细胞浸润, 减轻滑膜组织的损坏, 改善血管扩张充血; 抑制炎症递质 IL-1 β 、TNF- α 、COX-2 和 NO 水平。槲皮素表现出的很强的抗炎作用, 可能成为新的治疗急性痛风性关节炎的有效药物。

4 参考文献

- [1] Gentle MJ. Sodium urate arthritis: effects on the sensory properties of articular afferents in the chicken. *Pain*. 1997;70(2-3): 245-251.
- [2] Cao SX, Zhu J, Zhang SY, et al. *Sichuan Zhongyi*. 2011;29(3): 68-70.
曹世霞, 祝捷, 张三印, 等. 秦皮总香豆素对急性痛风性关节炎大鼠模型 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 的影响[J]. *四川中医*. 2011;29(3):68-70.
- [3] Martin WJ, Herst PM, Chia EW, et al. Sesquiterpene dialdehydes inhibit MSU crystal-induced superoxide production by infiltrating neutrophils in an in vivo model of gouty inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(5):616-621.
- [4] Zeng LB, Zhang XL. *Zhongguo Bingli Shengli Zazhi*. 2010;26(11): 2274-2278, 2283.
郑力搏, 张晓岚. 质子泵抑制剂预防非甾体类抗炎药相关性胃病的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*. 2010;26(11):2274-2278, 2283.
- [5] Khanna D, Sethi G, Ahn KS, et al. Natural products as a gold mine for arthritis treatment. *Curr Opin Pharmacol*. 2007;7(3):344-351.
- [6] Kawabata K, Kawai Y, Terao J. Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in Wistar rats. *J Nutr Biochem*. 2010;21(5):374-380.
- [7] Yao FF, Zhang R, Fu RJ, et al. Shipin Kexue. 2011;32(5):287-290.
姚芳芳, 张锐, 傅瑞娟, 等. 槲皮素和芹菜素对高尿酸血症大鼠血尿酸及抗氧化能力的影响[J]. *食品科学*. 2011;32(5):287-290.
- [8] Mamani-Matsuda M, Kauss T, Al-Kharrat A, et al. Therapeutic and preventive properties of quercetin in experimental arthritis correlate with decreased macrophage inflammatory mediators. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(10):1304-1310.
- [9] Sabina EP, Rasool M, Mathew L, et al. 6-Shogaol inhibits monosodium urate crystal-induced inflammation - An in vivo and in vitro study. *Food Chem Toxicol*. 2010;48(1):229-235.
- [10] Wang AH, Wang ZM, Tian XM, et al. *Zhonghua shiyong Zhongxiyi Zazhi*. 2010;5:11-12.
王爱华, 王智明, 田雪梅, 等. 清热逐风合剂对大鼠急性痛风性关节炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-4 的影响[J]. *中华实用中西医杂志*. 2010; 5:11-12.
- [11] Luo Y, Yuan Y, Li CG, et al. *Zhongguo Dongmai Yinghua Zazhi*. 2008;16(10):767-770.
罗艳, 袁鹰, 李长贵, 等. 普罗布考对实验性大鼠急性痛风性关节炎的防治[J]. *中国动脉硬化杂志*. 2008;16(10):767-770.
- [12] Chen GL, Lu HX, Wang YY, et al. *Zhongyao yaoli yu Linchuang*. 2010;26(1):34-37.
陈光亮, 吕红霞, 王媛媛, 等. 草薢牛膝总皂苷对尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎的防治作用[J]. *中药药理与临床*. 2010;26(1):34-37.
- [13] Liu YZ, Huang ZY, Zhang HC, et al. *Guangzhou Zhongyiyao Daxue Xuebao*. 2003;20(4):285-288.
刘友章, 黄真炎, 张惠臣, 等. 痛风康对急性痛风性关节炎病理改变的影响[J]. *广州中医药大学学报*. 2003;20(4):285-288.

- [14] Ma Y, Yan HY, Liu M, et al. Zhongguo Yaofang. 2008;19(6):411-414.
马颖, 颜海燕, 刘梅, 等. 鸡矢藤提取物对尿酸钠晶体诱导大鼠急性痛风性关节炎影响的研究[J]. 中国药房, 2008, 19(6):411-414.
- [15] Zhang YF, Yang J, Qian XQ, et al. Zhongguo Zhongyi Jizheng. 2009;18(6):956-957.
张永锋, 杨晋, 钱小奇, 等. 悉通颗粒对大鼠痛风性关节炎TNF- α 、TGF β 1 及TGF β R1的影响[J]. 中国中医急症, 2009, 18(6):956-957.
- [16] Zhou M, Li M, Han YS, et al. Zhongguo Shiyang Fangjixue Zazhi. 2008;14(12):47-48.
周敏, 李萌, 韩玉生, 等. 痹清胶囊对痛风性关节炎大鼠关节滑膜组织中5-羟色胺、钾离子含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(12):47-48.
- [17] Miguélez R, Palacios I, Navarro F, et al. Anti-inflammatory effect of a PAF receptor antagonist and a new molecule with antiproteinase activity in an experimental model of acute urate crystal arthritis. J Lipid Mediat Cell Signal. 1996;13(1):35-49.
- [18] Sabina EP, Rasool M. An in vivo and in vitro potential of Indian ayurvedic herbal formulation Triphala on experimental gouty arthritis in mice. Vascu Pharmacol. 2008;48(1):14-20.
- [19] Jiang H, HuiQH, Chen YZ, et al. Zhongguo Zhongyiyao Xinxizazhi. 2005;12(3):30-32.
姜宏, 惠祁华, 陈咏真, 等. 痛风平对实验性急性痛风性关节炎炎症消肿镇痛作用的研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(3):30-32.
- [20] Giacomelli R, Cipriani P, Matucci Cerinic M, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis soon inhibits TNF α production without decreasing TNF α mRNA levels. An in vivo and in vitro study. Clin Exp Rheumatol. 2002;20(3):365-372.
- [21] Inokuchi T, Moriwaki Y, Tsutsui H, et al. Plasma interleukin (IL)-18 (interferon-g-inducing factor) and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18. Cytokine. 2006;33(1):21-27.
- [22] Mythilypriya R, Sachdanandam PS, Sachdanandam P. Ameliorating effect of Kalpaamruthaa, a Siddha preparation in adjuvant induced arthritis in rats with reference to changes in proinflammatory cytokines and acute phase proteins. Chem Biol Interact. 2009;179(2-3):335-343.
- [23] Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. Arthritis Rheum. 1999;42(6):1209-1218.
- [24] Lee HS, Lee CH, Tsai HC, et al. Inhibition of cyclooxygenase 2 expression by diallyl sulfide on joint inflammation induced by urate crystal and IL-1 β . Osteoarthritis Cartilage. 2009;17(1):91-99.
- [25] Naraba H, Murakami M, Matsumoto H, et al. Segregated coupling of phospholipases A2, cyclooxygenases, and terminal prostanoid synthases in different phases of prostanoid biosynthesis in rat peritoneal macrophages. J Immunol. 1998;160(6):2974-2982.
- [26] Armour KE, Van' Thof RJ, Grabowski PS, et al. Evidence for a pathogenic role of nitric oxide in inflammation-induced osteoporosis. J Bone Miner Res. 1999;14:2137-2142.
- [27] Farrell AJ, Blake DR, Palmer RM, et al. Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 1992;51(11):1219-1222.
- [28] Miyasaka N, Hirata Y. Nitric oxide and inflammation arthritides. Life Sci. 1997;61(21):2073-2081.
- [29] Ueki Y, Miyake S, Tominaga Y, et al. Increased nitric oxide levels in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1996;23(2):230-236.
- [30] Qi YP, Zhao HZ, Qin S. Heilongjiang Xumu Shouyi. 2010;8:132-133.
齐艳萍, 赵好战, 秦思. 化学性肝损伤小鼠血清及肝脏组织学变化[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2010, 8:132-133.
- [31] Liu J. Yiyao yu Baojian. 2010;7:31.
柳君. 脾脏, 人体最大的免疫器官[J]. 医药与保健, 2010, 7:31.

来自本文课题的更多信息--

作者贡献: 黄敬群进行实验设计。实验实施为黄敬群、孙文娟、李舒辉, 实验评估为王四旺、朱妙章, 资料收集为黄敬群, 黄敬群成文, 朱妙章审校, 王四旺对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 实验过程中对动物处置符合动物伦理学标准, 并经解放军第四军医大学实验动物委员会批准实施。

本文创新性:

提供证据: 检索维普期刊全文数据库、中国学术期刊全文数据库、ScienceDirect 数据库中 2011-03 前发表的文章, 检索关键词: “槲皮素、痛风性关节炎、尿酸钠、炎症因子”或“quercetin, gouty arthritis, monosodium urate, inflammatory mediator”, 未见与文章密切相关的研究。

创新点说明: 文章通过制备尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎模型, 观察槲皮素对急性痛风性关节炎模型大鼠的治疗作用并初步探讨其作用机制, 为其应用和深入研究提供实验依据。目前国内外尚未见相关文献报道。

Mesh 词表词汇实用例句: “细胞培养技术-Cell Culture Techniques”

例句: Six kinds of plant cell culture techniques, the important influence factor and its adjustment in the process of producing the plant secondary metabolites by plant cell culture, are elaborated in this paper, putting forward some rationalization suggestions for going deep into researches at the same time.
译文: 本文重点阐述了 6 种植物细胞培养技术和植物细胞培养生产植物次生代谢物过程中的重要影响因素及其调控, 同时对前述两个方面的深入研究提出了合理化建议。

例句: Cell culture technique *in vitro* had been used to study the growth condition of MC3T3-E1 osteoblast line on the surface of cementum treated with various methods.

译文: 应用体外细胞培养技术观察 MC3T3-E1 成骨细胞株在不同处理的牙骨质表面的生长状况。

例句: Cell culture techniques were utilized to study the effects of the polysaccharide PY3 from *Porphyra yezoensis* on murine

immunocytes and human tumor cell K562 *in vitro*.

译文: 采用细胞培养技术测定从条斑紫菜中得到的多糖 PY3 对小鼠免疫细胞及人肿瘤细胞 K562 生长的影响。

例句: The study was to observe the biological effects of recombinant human bone morphogenetic protein on the proliferation, alkaline phosphatase activity and osteocalcin of dental pulp cells by cell culture technique,

3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay, enzyme kinetic method and radioimmunoassay.

译文: 通过细胞培养技术、噻唑盐比色测定、酶动力学方法和放射免疫技术, 了解人重组骨形成蛋白-1 对体外培养的人牙髓细胞增殖、碱性磷酸酶活性及骨钙素表达的影响。

英文主题词	Cell Culture Techniques
英文注释	A technique for maintaining or growing CELLS <i>in vitro</i> . Cultures of dispersed cells derived directly from fresh TISSUES are called primary cell cultures. Cultures may also derive from established CELL LINE usually stored frozen.
中文主题词	细胞培养技术
中文注释	一种用于体外细胞维持或生长的技术。直接取自新鲜组织的分散细胞培养被称为原始细胞培养。培养物也可能取自冷冻保存的已建立细胞株。