

积雪草苷对阿尔茨海默病模型大鼠海马组织中PPAR- γ 蛋白表达的影响^Δ

黄雅兰^{1,2*}, 黄江^{1,3}, 宋大强¹, 李晓冰¹, 张红¹, 章卓^{1#}(1.西南医科大学药学院药理教研室, 四川泸州 646000; 2.西南医科大学教务处, 四川泸州 646000; 3.西南医科大学附属中医院药剂科, 四川泸州 646000)

中图分类号 R285;R961 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4791-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.12

摘要 目的:考察积雪草苷对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠海马组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)蛋白表达的影响。方法:将SD大鼠随机分为假手术组、模型组、阳性对照组(多奈哌齐片, 1 mg/kg)和积雪草苷低、中、高剂量组(5、15、45 mg/kg), 每组10只。除假手术组外, 其余各组大鼠采用脑内注射 β -淀粉样肽1-42(A β ₁₋₄₂)复制AD模型。假手术组和模型组大鼠ig等体积生理盐水, 各给药组大鼠ig相应药物, 每天1次, 连续2周。采用Morris水迷宫实验检测大鼠空间记忆能力; 免疫组化检测海马组织中A β ₁₋₄₂沉积情况; 酶联免疫吸附法检测海马组织中白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)表达; Western blot法检测海马组织中PPAR- γ 蛋白表达情况。结果:与假手术组比较, 模型组大鼠空间记忆能力减弱, 表现为平均潜伏期延长、跨越原平台次数减少($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 海马组织中IL-6、TNF- α 和PPAR- γ 蛋白表达均增加, A β ₁₋₄₂大量沉积($P<0.01$)。与模型组比较, 各给药组大鼠空间记忆能力提高, 表现为平均潜伏期缩短、跨越原平台次数增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 海马组织中IL-6和TNF- α 表达减少, PPAR- γ 蛋白表达增加, A β ₁₋₄₂沉积减少($P<0.01$)。结论:积雪草苷可能通过促进海马组织PPAR- γ 蛋白的表达和抑制炎症因子IL-6、TNF- α 的表达来改善AD模型大鼠的空间记忆能力。

关键词 积雪草苷; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 炎症因子; 阿尔茨海默病; 大鼠

Effects of Asiaticoside on the Protein Expression of PPAR- γ in Hippocampal Tissue of Alzheimer Disease Model Rats

HUANG Yalan^{1,2}, HUANG Jiang^{1,3}, SONG Daqiang¹, LI Xiaobing¹, ZHANG Hong¹, ZHANG Zhuo¹(1.Pharmacology Teaching and Research Section, School of Pharmacy of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2.Dept. of Teaching Affairs, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3.Dept. of Pharmacy, the Affiliated TCM Hospital of Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of asiaticoside on peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR- γ) protein expression in hippocampal tissue of Alzheimer disease (AD) model rats. METHODS: SD rats were randomly divided into sham operation group, model group, positive control group (Donepezil tablets, 1 mg/kg) and asiaticoside low-dose, medium-dose and high-dose groups (5, 15, 45 mg/kg), with 10 rats in each group. Except for sham operation group, those groups were given intracerebral injection of A β ₁₋₄₂ to induce AD model. Sham operation group and model group were given constant volume of normal saline intragastrically, and treatment groups were given relevant medicine intragastrically, once a day, for consecutive 2 weeks. Spatial memory ability of rats was detected by Morris water maze test; A β ₁₋₄₂ deposition in hippocampus tissue was detected by immunohistochemical method; the expressions of IL-6 and TNF- α in hippocampus tissue were detected by ELISA; the protein expression of PPAR- γ in hippocampus tissue was detected by Western blot assay. RESULTS: Compared with sham operation group, spatial memory ability of rats was retarded in model group, manifesting as average incubation period was prolonged and the times of crossing original platform decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$); the expression of IL-6 and TNF- α in hippocampus tissue were increased while that of PPAR- γ was decreased, and A β ₁₋₄₂ deposition was greatly increased ($P<0.01$). Compared with model group, spatial memory ability of rats was improved in treatment groups, manifesting as average incubation period was shortened and the times of crossing original platform increased ($P<0.05$ or $P<0.01$); the expression of IL-6 and TNF- α in hippocampus tissue were decreased, while that of PPAR- γ was increased, and A β ₁₋₄₂ deposition was decreased ($P<0.01$). CONCLUSIONS: Asiaticoside can improve spatial memory ability of AD model rats by improving the expression of PPAR- γ in hippocampus tissue and inhibiting the expression of IL-6 and TNF- α .

KEYWORDS Asiaticoside; PPAR- γ ; Inflammation factor; Alzheimer disease; Rat

^Δ 基金项目:泸州市科技局-泸州医学院联合课题(No.2013LZLY-J52)

* 助理研究员, 硕士。研究方向:分子药理学。E-mail:363041626@qq.com

通信作者:副教授, 硕士。研究方向:分子药理学。E-mail:zhuozhang100@163.com

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)是配体活化的核转录因子,具有调节糖脂代谢和抑制炎症基因表达的作用。PPAR- γ 的激活能促进神经细胞的分化和成熟,参与神经细胞程序性凋亡过程,并且与神经细胞的炎症和氧化应激亦有关^[1]。 β -淀粉样蛋白(A β)诱导的炎症与氧化应激是引起阿尔茨海默病(AD)发病的重要原因。A β 由39~43个氨基酸组成,聚集态

Aβ可以导致神经细胞凋亡,损伤神经细胞^[2]。正常生理条件下,脑中的PPAR-γ表达水平较低,而AD患者脑中PPAR-γ表达水平会明显升高^[3]。积雪草苷(Asiaticoside)是积雪草的提取物,具有抗炎和抑制神经细胞凋亡等作用^[4],主要用于治疗炎症、神经损伤等。Aβ₁₋₄₂是Aβ的全肽段,积雪草苷对大鼠脑内注射Aβ₁₋₄₂后PPAR-γ蛋白表达的影响尚不清楚。鉴于此,本研究采用脑内注射Aβ₁₋₄₂诱导AD大鼠模型,观察积雪草苷对AD模型大鼠海马组织中PPAR-γ蛋白以及炎症因子白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)表达的影响,为阐明积雪草苷改善AD大鼠空间学习能力的机制提供参考。

1 材料

1.1 仪器

ZH-蓝星B型大鼠脑立体定位仪(淮北正华生物仪器设备有限公司);MT-200型大鼠Morris水迷宫视频跟踪分析系统(成都泰盟科技有限公司);SpectraMaxM3型酶标仪(美国MDS公司);PAC300型垂直型电泳槽与转膜仪(美国Bio-Rad公司)。

1.2 药品与试剂

积雪草苷(成都普思生物科技股份有限公司,批号:20151012,纯度:98%);盐酸多奈哌齐片[卫材(中国)药业有限公司,批号:150107,规格:10 mg/片];兔Aβ₁₋₄₂多克隆一抗、羊抗兔二抗(北京博奥森生物技术有限公司);IL-6、TNF-α酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(晶美生物工程有限公司);PPAR-γ、β-actin兔抗鼠一抗(英国Abcam公司);其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

SPF级SD大鼠60只,♀♂各半,12月龄,体质量300~400 g,由西南医科大学动物实验中心提供[生产许可证号:SCXK(川)2013-17,使用许可证号:SCXK(川)2013-065]。

2 方法

2.1 AD大鼠模型的制备

3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉大鼠,将大鼠俯卧固定于脑立体定位仪上,头顶部正中切口,暴露前囟。参照大鼠脑立体定向图谱(AP:3.5 mm,ML:2.0 mm,H:2.7 mm)^[5]处为穿刺点,钻开颅骨,将5 μl质量浓度为2 μg/μl的凝聚态Aβ₁₋₄₂缓慢注入海马1区(CA1),假手术组大鼠注入等量无菌生理盐水,注入时间和留针时间均为5 min。局部消毒后缝合皮肤。

2.2 分组与给药

60只SD大鼠随机分为假手术组、模型组、阳性对照组(多奈哌齐片,1 mg/kg)^[6]和积雪草苷低、中、高剂量组(5、15、45 mg/kg)^[7],每组10只。假手术组大鼠按照“2.1”项下方法进行假手术,其余各组大鼠均按照“2.1”项下方法进行造模。给药组大鼠于造模前2 h开始ig给药,每天上午给药1次,连续2周;假手术组和模型组大鼠ig等体积生理盐水。

2.3 Morris水迷宫实验考察大鼠的空间学习记忆能力

末次给药后30 min后,各组大鼠均进行Morris水迷宫检测。将平台放于第一象限,大鼠放入水迷宫中,观察大鼠运动轨迹和寻找平台时间,考察大鼠的空间学习能力。(1)定位航行实验:每天早上进行航行实验1次,每次各个象限训练1次,取平均值,连续4 d,记录大鼠寻找并爬上平台所需时间(即逃避潜伏期);(2)空间搜索实验:第5天撤除平台,记录2 min内大鼠跨过平台相应位置的次数(即跨越原平台次数)。

2.4 免疫组化检测大鼠海马组织中Aβ₁₋₄₂沉积

大鼠麻醉后甲醛灌注,取海马组织在4%多聚甲醛溶液中继续固定24 h以上,石蜡切片。常规脱蜡,滴加3%过氧化氢液10 min;滴加5%牛血清蛋白(BSA)封闭液,室温孵育20

min;滴加兔Aβ₁₋₄₂多克隆一抗(1:500),4℃过夜;滴加羊抗兔二抗(1:2 000),室温孵育40 min;二氨基联苯胺(DAB)显色;苏木素复染2 min,适量中性树脂封片,观察Aβ₁₋₄₂表达情况。切片上阳性反应物量是由图片上黄色染色的深浅与面积共同反映的,用Image-Pro Plus 6.0软件测量图片上黄色部分的累积光密度(IOD)值,该值越大表明Aβ₁₋₄₂沉积越多。

2.5 ELISA法检测大鼠海马组织中IL-6、TNF-α水平

取大鼠右侧海马组织50 mg,匀浆,离心(4℃,1 500×g,10 min)后取上清按相应ELISA说明书操作,检测大鼠海马组织中IL-6、TNF-α水平。

2.6 Western blot法检测大鼠海马组织中PPAR-γ蛋白表达水平

将10 mg海马组织加入含有蛋白酶抑制剂的100 μl细胞裂解液中裂解10 min,然后在4℃条件下以12 000×g离心10 min,取上清。二喹啉甲酸(BCA)法测定蛋白浓度,确定加样量。样品煮沸10 min,4℃条件下以12 000×g离心3 min。配好8%分离胶和4%浓缩胶后缓慢加样,先恒流(10 mA/胶)30 min,后改为恒压(100 V)电泳。然后将十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶蛋白转移至膜上,在电压100 V下电泳80 min。加入PPAR-γ兔抗鼠一抗,4℃过夜。TBST洗膜后加羊抗兔二抗(1:2 000)孵育1 h,在凝胶成像系统中显影。以β-actin为内参,蛋白条带吸光度值采用Image-Pro-Plus 6.0软件测定,以PPAR-γ吸光度与β-actin吸光度的比值来表示PPAR-γ的相对表达水平。

2.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用SNK法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 积雪草苷对大鼠空间学习记忆能力的影响

与假手术组比较,模型组大鼠从水迷宫实验的第2天起平均潜伏期明显延长,跨越原平台次数明显减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠平均潜伏期缩短均明显缩短,跨越平台次数明显增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),结果见表1。

表1 各组大鼠空间学习记忆能力测定结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Tab 1 The spatial learning and memory ability of rats in each group($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	平均潜伏期,s				跨越原平台次数
	第1天	第2天	第3天	第4天	
假手术组	96.06±10.11	75.47±7.14	29.76±5.18	28.54±2.99	35.71±5.77
模型组	101.25±9.54	95.70±9.21*	84.65±8.14**	65.74±5.31**	11.23±3.21**
积雪草苷低剂量组	98.71±9.12	88.75±9.21*	55.24±5.22**	47.31±8.21**	25.75±2.18**
积雪草苷中剂量组	98.75±7.57	83.21±8.21*	51.42±4.57**	38.25±5.61**	28.55±3.14**
积雪草苷高剂量组	99.21±8.47	80.51±7.31*	47.59±3.11**	35.55±4.67**	29.13±3.21**
阳性对照组	99.71±8.27	77.21±4.89*	37.51±3.77**	31.72±4.76**	31.52±4.57**

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

Note: vs. sham operation group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$; vs. model group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.2 积雪草苷对大鼠海马组织中Aβ₁₋₄₂沉积的影响

与假手术组比较,模型组大鼠海马组织中Aβ₁₋₄₂大量沉积($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠海马组织中Aβ₁₋₄₂沉积量减少($P < 0.01$),结果见表2、图1。

3.3 积雪草苷对大鼠海马组织中IL-6、TNF-α和PPAR-γ蛋白表达的影响

与假手术组比较,模型组大鼠海马组织中IL-6、TNF-α和PPAR-γ蛋白表达明显增加($P < 0.01$);与模型组比较,阳性对

照组和积雪草苷各剂量组大鼠海马组织中IL-6、TNF- α 表达明显减少,PPAR- γ 蛋白表达明显增加($P < 0.01$),结果见表2、图2。

表2 各组大鼠海马组织中IL-6、TNF- α 和PPAR- γ 蛋白表达水平测定结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab 2 The levels of IL-6, TNF- α and protein expression of PPAR- γ in hippocampus tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	IL-6, pg/ml	TNF- α , pg/ml	PPAR- γ / β -actin	A β_{1-42}
假手术组	480.40 \pm 22.31	381.17 \pm 33.71	0.92 \pm 0.11	2.73 \pm 0.07
模型组	1 250.56 \pm 58.77**	1 490.97 \pm 80.57**	1.15 \pm 0.05**	32.51 \pm 3.10**
积雪草苷低剂量组	780.55 \pm 51.22**	810.56 \pm 32.67**	1.25 \pm 0.07**	15.70 \pm 1.07**
积雪草苷中剂量组	750.51 \pm 41.30**	742.38 \pm 27.55**	1.29 \pm 0.03**	11.72 \pm 1.30**
积雪草苷高剂量组	670.14 \pm 37.89**	680.24 \pm 54.71**	1.38 \pm 0.09**	10.57 \pm 3.19**
阳性对照组	725.61 \pm 32.47**	691.23 \pm 25.19**	1.32 \pm 0.05**	5.11 \pm 2.47**

注:与假手术组比较, ** $P < 0.01$;与模型组比较, ** $P < 0.01$

Note: vs. sham operation group, ** $P < 0.01$; vs. model group, ** $P < 0.01$

0.01

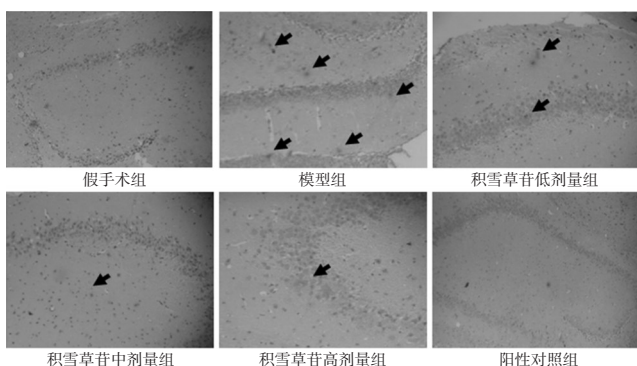


图1 各组大鼠海马组织中A β_{1-42} 表达的免疫组化图($\times 200$)

Fig 1 Immunohistochemistry plot of the expression of A β_{1-42} in hippocampus tissue of rats in each group ($\times 200$)

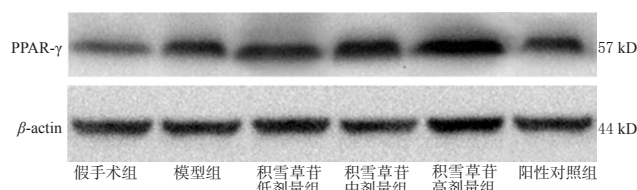


图2 各组大鼠海马组织中PPAR- γ 蛋白表达的电泳图

Fig 2 Electrophoretogram of the protein expression of PPAR- γ in hippocampus tissue of rats in each group

4 讨论

目前认为,炎症反应可能是导致AD患者脑内病理特征形成和发展的因素之一,而A β 是造成炎症反应的原因之一。A β 沉积可以造成小胶质细胞激活,启动信号反应途径,产生炎症因子如IL-1、IL-6、TNF- α 等,最终导致神经元凋亡或死亡^[8]。本研究通过在脑内注射A β_{1-42} 模拟经典的大鼠AD模型。结果证实,积雪草苷干预后大鼠平均潜伏期缩短、跨越原平台次数增加,这提示积雪草苷可以改善脑内注射A β_{1-42} 后大鼠空间学习能力。由于学习记忆能力与海马功能有关,本实验进一步观察了大鼠海马组织内中A β_{1-42} 沉积情况。结果显示,积雪草苷干预后大鼠海马组织中A β_{1-42} 沉积明显减少,这提示积雪草苷可能通过减少A β_{1-42} 沉积从而改善大鼠的学习记忆能力。多奈哌齐片属于胆碱酯酶抑制剂,可以单独或者与其他药物联合应用治疗AD^[9],效果显著,因此在本研究中以其为阳性对照药。研究结果显示,积雪草苷在改善大鼠学习记忆能力的作用上与多奈哌齐片相似,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

A β 造成的炎症反应包含了炎症因子TNF- α 和IL-6的释放,也涉及了PPAR- γ 的激活。TNF- α 和IL-6作为两个重要的炎症因子,主要由中枢活化的小胶质细胞和血源性巨噬细胞产生。已有研究显示,AD患者脑脊液、皮质中IL-6表达明显增加,这与AD患者的老年斑呈现强烈的相关性(老年斑的形成与A β 沉积有关),提示IL-6可能参与了A β 沉积^[10]。TNF- α 是介导AD患者脑内炎症性病理反应的关键性因子,也能促进小胶质细胞释放其他炎症因子,在AD患者海马各区表达明显增加^[11]。本实验结果显示,A β_{1-42} 脑内注射后大鼠海马组织中炎症因子TNF- α 、IL-6表达明显增加,积雪草苷干预后二者表达明显减少,这提示积雪草苷能够抑制炎症因子的生成。

PPAR- γ 具有抑制炎症生成的作用,可能参与了AD的发生发展。在A β 诱导下AD患者早期脑中PPAR- γ 蛋白水平提高,这提示在AD早期PPAR- γ 增加以抑制A β 产生的炎症反应,从而产生一定代偿保护效应;之后PPAR- γ 不再增加,失代偿后炎症损伤加重^[12]。本实验结果显示,A β_{1-42} 脑内注射后模型组大鼠海马组织中PPAR- γ 蛋白表达明显增加,这提示A β_{1-42} 脑内注射后可刺激PPAR- γ 蛋白的表达。积雪草苷干预后大鼠海马组织中PPAR- γ 蛋白表达进一步增加,这提示积雪草苷可能通过进一步诱导PPAR- γ 蛋白的生成从而产生抗炎作用。

综上,积雪草苷可能通过诱导PPAR- γ 蛋白生成、抑制TNF- α 和IL-6的释放,从而产生抗炎作用、减少A β_{1-42} 沉积、改善大鼠的空间学习记忆能力。

参考文献

- [1] Shie FS, Nivison M, Hsu PC, *et al.* Modulation of microglial innate immunity in Alzheimer's disease by activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(6):643.
- [2] Cai Z, Zhao B, Ratka A. Oxidative stress and β -amyloid protein in Alzheimer's disease[J]. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(4):223.
- [3] Liu J, Wang LN, Jia JP. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists for Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drugs Aging*, 2015, 32(1):57.
- [4] Hossain S, Hashimoto M, Katakura M, *et al.* Medicinal value of asiaticoside for Alzheimer's disease as assessed using single-molecule-detection fluorescence correlation spectroscopy, laser-scanning microscopy, transmission electron microscopy, and in silico docking[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(15):118.
- [5] Cai Z, Hussain MD, Yan LJ. Microglia, neuroinflammation, and β -amyloid protein in Alzheimer's disease[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(5):307.
- [6] 石秋艳,张琪,孙鹏,等.多奈哌齐对血管性痴呆大鼠海马CA1区NF- κ B及COX-2表达的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2010, 27(12):2.
- [7] 黄强,朱小区,吴春明,等.积雪草苷对非酒精性脂肪肝大鼠氧化应激的影响[J]. *江苏中医药*, 2016, 48(3):81.
- [8] 方芳,蒋安杰,晏勇,等.炎症因子及脂质代谢在阿尔茨海默病和血管性痴呆中的临床意义[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(24):3 632.
- [9] 雷四英.阿立哌唑/利培酮联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(2):253.
- [10] Zhang YY, Fan YC, Wang M, *et al.* Atorvastatin attenu-

芹菜素对氧嗪酸钾盐致高尿酸血症小鼠的降尿酸及肾保护作用机制研究^Δ

缪明星^{1*}, 王星¹, 陆琰¹, 王欣^{2#} (1. 中国药科大学药学院, 南京 210009; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院药剂科, 南京 210008)

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4794-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.13

摘要 目的: 研究芹菜素对氧嗪酸钾盐致高尿酸血症小鼠的降尿酸及肾保护作用机制。方法: 将50只小鼠按体质量随机分为正常组、模型组、别嘌呤醇组(5 mg/kg)与芹菜素低、高剂量组(40、80 mg/kg), 每组10只。除正常组外, 其余各组小鼠ig氧嗪酸钾250 mg/kg复制高尿酸血症模型, 造模后1 h, 各给药组小鼠ig相应药物, 正常组和模型组小鼠ig等体积生理盐水, 每天1次, 连续7 d。测定各组小鼠血尿酸、尿尿酸、24 h尿肌酐水平和肾脏转运体相关蛋白(mURAT1、mOCT1、mOCT2、mOCTN1、mOCTN2)表达水平。结果: 与正常组比较, 模型组小鼠血尿酸、尿尿酸、mURAT1水平显著升高, mOCT1、mOCT2、mOCTN1、mOCTN2水平和24 h尿肌酐水平显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$); 与模型组比较, 芹菜素低、高剂量组及别嘌呤醇组小鼠血尿酸、尿尿酸、mURAT1水平显著降低, 24 h尿肌酐水平、mOCT1、mOCT2、mOCTN1和mOCTN2水平显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。结论: 芹菜素能降低氧嗪酸钾盐致高尿酸血症小鼠的尿酸水平, 保护肾脏; 其作用机制可能与下调小鼠肾脏中mURAT1水平, 上调mOCTN1、mOCTN2、mOCT1及mOCT2水平相关。

关键词 芹菜素; 高尿酸血症; 肾保护作用; 肾脏转运体相关蛋白; 机制; 小鼠

Mechanism Study on Effects of Apigenin on Reducing Uric Acid and Renal Protection in Oteracil Potassium-induced Hyperuricemia Mice

MIAO Mingxing¹, WANG Xing¹, LU Yan¹, WANG Xin² (1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the mechanism of the effects of apigenin on reducing uric acid and renal protection in oteracil potassium-induced hyperuricemia mice. METHODS: 50 mice were randomly divided into normal group, model group, allopurinol group (5 mg/kg), apigenin low-dose and high-dose groups (40, 80 mg/kg), with 10 mice in each group. Except for normal group, other groups were given oteracil potassium 250 mg/kg intragastrically to induce hyperuricemia model; 1 h after modeling, treatment groups were given relevant medicine intragastrically, and normal group and model group were given constant volume of normal saline intragastrically, once a day, for consecutive 7 d. Blood uric acid, urine uric acid and 24 h creatinine levels, the expression of kidney transporter associated protein (mURAT1, mOCT1, mOCT2, mOCTN1 and mOCTN2) were all determined in each group. RESULTS: Compared with normal group, blood uric acid, urine uric acid and mURAT1 levels of model group were significantly increased, while the expressions of mOCT1, mOCT2, mOCTN1 and mOCTN2, 24 h creatinine were significantly decreased ($P < 0.01$ or $P < 0.001$). Compared with model group, blood uric acid, urine uric acid and mURAT1 levels of apigenin low-dose and high-dose groups, allopurinol group were significantly decreased, while 24 h creatinine, the expressions of mOCT1, mOCT2, mOCTN1 and mOCTN2 were increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$ or $P < 0.001$). CONCLUSIONS: Apigenin can reduce uric acid level of oteracil potassium-induced hyperuricemia mice and protect kidney, the mechanism of which may be associated with down-regulating the expression of mURAT1 and up-regulating the expressions of mOCTN1, mOCTN2, mOCT1 and mOCT2.

KEYWORDS Apigenin; Hyperuricemia; Renal protection; Kidney transporter associated protein; Mechanism; Mice

ates the production of IL-1 β , IL-6, and TNF- α in the hippocampus of an amyloid β 1-42-induced rat model of Alzheimer's disease[J]. *Clin Interv Aging*, 2013, 8(8): 103.

[11] Yang YM, Shang DS, Zhao WD, et al. Microglial TNF-

^Δ 基金项目: 中国药科大学中央高校基本科研业务费项目(No. ZJ16197)

* 讲师, 硕士。研究方向: 药动学。电话: 025-86185307。E-mail: mmx0224@cpu.edu.cn

通信作者: 主管药师。研究方向: 药理学与药房管理。电话: 025-83304616。E-mail: 20031269@qq.com

α -dependent elevation of MHC class I expression on brain endothelium induced by amyloid-beta promotes T cell transendothelial migration[J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(11): 2295.

[12] Landreth GE, Heneka MT. Anti-inflammatory actions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2001, 22(6): 937.

(收稿日期: 2016-07-13 修回日期: 2016-09-20)

(编辑: 林静)