

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001959

吴茱萸碱衍生物纳米粒的多功能性药效学研究

杨 兰, 陈 冉, 施宇涛, 张景勤, 胡雪原

(重庆医科大学药学院、重庆高校药物工程研究中心, 重庆 400016)

【摘要】目的:研究吴茱萸碱丁酰基衍生物(evodiamine butyryl derivative, EAB)和吴茱萸碱丁酰基衍生物固体脂质纳米粒(evodiamine butyryl derivative-loaded lipid nanoparticles, EABLNs)在大鼠体内的多功能性药效学行为。**方法:**采用薄膜超声法制备 EABLNs, 对制剂的外观、粒径、电位和包封率进行检测。将 32 只 SD 雄性大鼠随机分为正常组、模型组、EAB 治疗组、EABLNs 治疗组, 每天监测大鼠的体重变化。治疗组先连续口服灌胃给药治疗 1 周后, 再口服灌胃次黄嘌呤并皮下注射氧嗪酸钾后成功造就了大鼠的高尿酸血症模型, 检测血清中尿酸(uric acid, UA)、血肌酐(serum creatinine, CR)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平, 并进行心、肝、脾、肺、肾、脑组织病理学检查。**结果:**电镜结果显示, EABLNs 制备成功。体重曲线结果显示不同组别对大鼠体重影响未见不同, 但 4 个组别在 7 个时间点上体质量有差异。生化指标结果显示, 模型组 UA、CR、BUN 水平明显高于其他各组, 差异有统计学意义($F=20.080$, $F=8.459$, $F=7.169$; $P=0.000$, $P=0.007$, $P=0.012$); 4 组间的血清 ALT、AST 水平均无统计学差异($F=1.701$, $F=3.528$; $P=0.244$, $P=0.068$)。4 组间的 TC、TG、LDL 和 HDL 水平均无统计学差异($F=3.069$, $F=0.398$, $F=0.191$, $F=3.291$; $P=0.091$, $P=0.758$, $P=0.899$, $P=0.079$)。病理组织学检查表明, 模型组的肾单位完整性被严重破坏, 而经 EABLNs 治疗后, 逆转了高尿酸血症对肾脏的损害, 且 EABLNs 不会对心、肝、脾、肺、脑造成病变。**结论:**EABLNs 首次被发现能用于治疗高尿酸血症及其所引发的并发症。

【关键词】吴茱萸碱丁酰基衍生物; 吴茱萸碱丁酰基衍生物固体脂质纳米粒; 药效学

【中图分类号】R944.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-08-19

Pharmacodynamics of multifunctional evodiamine butyryl derivative-loaded lipid nanoparticles

Yang Lan, Chen Ran, Shi Yutao, Zhang Jingqing, Hu Xueyuan

(Medicine Engineering Research Center, College of Pharmacy of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To study the pharmacodynamics of multifunctional evodiamine butyryl derivative(EAB) and evodiamine butyryl derivative-loaded lipid nanoparticles(EABLNs) in rats. **Methods:** EABLNs were prepared by the film ultrasound method; the appearance, particle size, potential, and encapsulation efficiency of EABLNs were measured. Thirty-two male Sprague-Dawley rats were randomly divided into normal group, model group, EAB treatment group, and EABLNs treatment group; the body weight changes of the rats were monitored daily. After continuous administration by oral gavage for 1 week, followed by administration of hypoxanthine by oral gavage and subcutaneous injection of potassium oxonate, the rat model of hyperuricemia was successfully established. The rats were tested for serum levels of uric acid(UA), creatinine(CR), urea nitrogen(BUN), total cholesterol(TC), triglyceride(TG), low-density lipoprotein(LDL), high-density lipoprotein(HDL), alanine aminotransferase(ALT), and aspartate aminotransferase(AST). Meanwhile, histopathological examinations were performed on the heart, liver, spleen, lung, kidney, and brain of the rats. **Results:** Electron microscopy showed that EABLNs were successfully prepared. Body weight curves showed that there were no differences(except for

the results measured at 7 time points) in body weight between the four different groups. Biochemical analysis showed that, the levels of UA, CR, and BUN were significantly higher in the model group than in the other three groups ($F=20.080$, $F=8.459$, $F=7.169$; $P=0.000$, $P=0.007$, $P=0.012$); there were no significant differences between the four groups in serum levels of ALT or AST ($F=1.701$, $F=3.528$; $P=0.244$, $P=0.068$), or serum levels of TC, TG, LDL, or HDL ($F=3.069$, $F=0.398$, $F=0.191$, $F=3.291$; $P=0.091$, $P=0.758$, $P=0.899$, $P=0.079$).

作者介绍: 杨 兰, Email: 1670154703@qq.com,

研究方向: 药物新剂型与新技术。

通信作者: 胡雪原, Email: xueyuanhu96@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 30973645); 重庆市研究生科研创新资助项目(编号: CYS17172); 重庆医科大学大学生科学研究与创新实验资助项目(编号: 201724)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190108.0955.004.html>
(2019-01-09)

3.291; $P=0.091$, $P=0.758$, $P=0.899$, $P=0.079$). Histopathological examinations showed that the integrity of the renal units in the model group was seriously damaged, but the damage of the kidney induced by hyperuricemia was reversed by EABLNs, and EABLNs did not cause damage to the heart, liver, spleen, lung, or brain. **Conclusion:** It is the first time that EABLNs have been found to be feasible for the treatment of hyperuricemia and its complications.

【Key words】 evodiamine butyryl derivative; evodiamine butyryl derivative-loaded lipid nanoparticle; pharmacodynamic

高尿酸血症是指由嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄障碍引起血液尿酸水平 $>416 \mu\text{mol/L}$ 引起的疾病^[1]。高尿酸血症与诱发痛风、心血管疾病、代谢综合征^[2]、肾功能障碍^[3]和血脂异常^[4]等密切相关。控制尿酸水平可减少高尿酸血症人群发生痛风的危险, 甚至其他心脑血管和代谢性疾病的发生率^[5]。

吴茱萸碱(evodiamine, EA)具有广泛的抑癌活性^[6], 目前仅有极少量文献报道, EA 具有降尿酸的作用, 但药效并不显著^[7-8]。本文采用修饰化学结构的方法, 在 EA 的 N13 位引入丁酰基, 合成水溶性和渗透性均增强的吴茱萸碱丁酰基衍生物(evodiamine butyryl derivative, EAB)^[9]。采用纳米制剂技术, 将原料药包封进制剂中形成吴茱萸碱衍生物固体脂质纳米粒(evodiamine butyryl derivative-loaded lipid nanoparticles, EABLN)。前期研究成果显示, 将 EAB 制成纳米粒(即 EABLN)后可进一步促进 EAB 在胃肠道的吸收, 增加了药物的口服生物利用度^[9]。而且 EABLN 改善了 EAB 的药代动力学特性, 延长了 EAB 的半衰期及实现了缓释效应, 降低了药物的毒副作用^[10]。目前国内外暂无将 EABLN 用于治疗高尿酸血症及其并发症的研究报道。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 仪器 R7600-110 全自动生化分析仪(日本 HITACHI 公司); AB 204 S 电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 仪器公司); RE-2000 型旋转蒸发器(上海亚荣有限公司); SHZ-D(III) 型循环水式真空泵(巩义市予华仪器有限责任公司); G20 型医用离心机(北京白洋医疗器械有限公司); Nano-ZS90 型马尔文粒径测定仪(英国马尔文公司)。

1.1.2 试剂与试药 EA(武汉远城科技发展有限公司, 分子式 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$, 淡黄色粉末, 纯度 $>99.0\%$); EAB(实验室自制, 分子式 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, 淡黄色针状结晶, 质量分数 $>99.1\%$)。单硬脂酸甘油酯(成都科龙化工试剂厂); 注射用大豆卵磷脂(上海太伟药业有限公司); 羧甲基纤维素钠(CMC-Na, 国药集团化学试剂有限公司); 其余试剂为分析纯。肌酐(serum creatinine, CR)试剂盒(批号 141118003)、尿素氮(urea nitrogen,

BUN)试剂盒(批号 141218004)、尿酸(uric acid, UA)试剂盒(批号 141318005)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)试剂盒(批号 140218005)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)试剂盒(批号 140118005)、胆固醇(total cholesterol, TC)试剂盒(批号 141618003)、甘油三酯(triglyceride, TG)试剂盒(批号 141718005)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL)试剂盒(批号 14201803)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL)试剂盒(批号 142118004)均购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。

1.1.3 实验动物 清洁级 SD 雄性大鼠 32 只, 体质量 $230 \sim 270 \text{ g}$, 由重庆医科大学实验动物中心提供[许可证号: SCXK(渝)2017-0001]。所有大鼠均饲养在标准条件下[12 h 光/暗循环, $(24 \pm 2)^\circ\text{C}$ 环境温度, $(55 \pm 5)\%$ 相对湿度], 可自由获得标准饮食和饮水。本实验已获得实验动物伦理委员会的审查同意, 且所有实验动物最终采用乙醚麻醉处死。

1.2 方法

1.2.1 EABLN 的制备和表征 采用薄膜超声法制备 EABLN^[10]。称取适量 EAB、卵磷脂、单硬脂酸甘油酯, 待其充分溶解于无水乙醇后旋蒸除去溶剂, 形成均匀的薄膜。加入处方量的聚山梨酯-80 溶液, 超声至薄膜完全脱落, 即得乳白色 EBDLN 混悬液。采用马尔文粒径仪测定 EABLN 的粒径和电位。

1.2.2 EABLN 形态的观察 取少量制备好的 EABLN, 滴至铺有碳膜的铜网上, 再滴加 2% 的磷钨酸钠负染 1 min。自然晾干后, 在透射电子显微镜下观察纳米粒形态。

1.2.3 EAB 混悬液的制备 称取一定量的 EAB, 加入 0.5% 的 CMC-Na 水溶液中, 超声后形成均匀分散的 EAB 混悬液。

1.2.4 大鼠降尿酸实验 实验前将 32 只 SD 雄性大鼠适应性喂养 1 周后再随机分为 4 组, 即正常组、模型组、EAB 治疗组、EABLN 治疗组, 每组 8 只, 实验期间所有大鼠自由饮食饮水, 且每天同一时刻监测每只大鼠的体质量。各治疗组大鼠按 10 mg/kg 分别灌胃 2 mL EAB 混悬液和 EABLN 制剂, 同时灌胃模型组和正常组大鼠 2 mL 的生理盐水, 每天 1 次, 共 7 d。

1.2.5 高尿酸血症造模 第 7 天给药 1 h 后, 各治疗组和模型组共 24 只大鼠进行高尿酸血症造模。24 只大鼠按 500 mg/kg 一次性分别灌胃 2 mL 次黄嘌呤后, 再按 100 mg/kg 分别皮下注射氧嗪酸钾 1 mL。正常组一次性灌胃 2 mL 生理盐水。

1.2.6 血清生化指标检测 造模后 3 h 从大鼠眼眶后静脉丛取血 1.5 mL, 放置 30 min 后, 离心并分离得到血清, 通过

全自动生化分析仪检测血清中 UA、CR、BUN、TC、TG、LDL、HDL、ALT、AST 水平(分别采用酶比色法、微板法、脲酶法、氧化酶法、氧化酶法、直接法、直接法、紫外比色法、紫外比色法测定)。

1.2.7 病理组织学检查 处死大鼠,解剖取出心、肝、脾、肺、肾、脑进行组织病理学检查。将以上各部分离体组织用生理盐水冲洗干净后立即固定于 4% 甲醛溶液,石蜡包埋,切片,苏木精-伊红(hematoxylin eosin, HE)染色,200 倍光镜下观察大鼠心、肝、脾、肺、肾、脑组织的病理学变化。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism 7.0 统计软件分析所有数据,数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。重复测量资料采用重复测量方差分析,其他数据多组间采用方差分析,实验组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 形态观察及粒径、电位、包封率分析

测定 EABL 的平均粒径为 (240.00 ± 5.21) nm,平均电位为 (23.51 ± 2.10) mV,平均包封率为 $(87.31 \pm 1.63)\%$ 。纳米粒的外观完整呈长杆状,结果如图 1 所示。

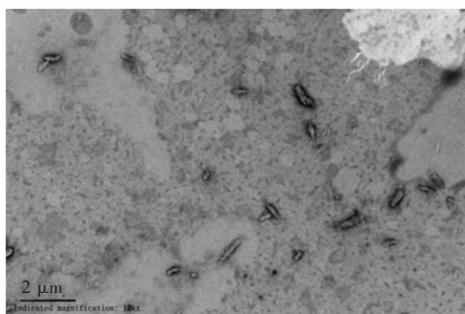


图 1 EABL 的透射电镜图

2.2 大鼠体质量变化

每天测量各组大鼠的体质量,结果显示不同组别大鼠的体质量无统计学差异($F=3.619, P=0.0523$),不同时间点下大鼠的体质量有统计学差异($F=2926.174, P=0.000$),时间点与组别间未见交互作用($F=0.999, P=0.584$)。因此,不同组别对大鼠体质量影响未见不同,但 4 个组别在 7 个时间点上体质量有差异(图 2)。

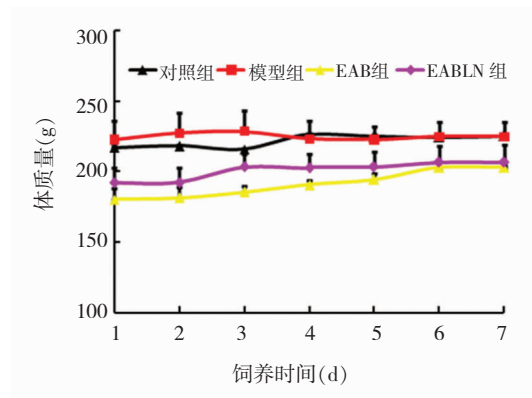


图 2 大鼠的体质量变化

2.3 血清生化指标

各组大鼠 UA、CR、BUN、ALT、AST 水平比较见表 1。模型组与各组大鼠比较,UA、CR、BUN 水平升高,差异有统计学意义($F=20.080, F=8.459, F=7.169; P=0.000, P=0.007, P=0.012$);表明大鼠经灌胃次黄嘌呤并皮下注射氧嗪酸钾后,成功造成了高尿酸模型的大鼠(血清 UA>416 $\mu\text{mol/L}$ 表示造模成功^[10])。模型组、EAB 治疗组、EABL 治疗组的血清尿酸水平分别为对照组的 7.80、5.69、4.36 倍。两两比较结果显示,模型组的血清尿酸水平较对照组明显增加,差异有统计学意义($P=0.020$),EAB 治疗组和 EABL 治疗组的血清尿酸水平较模型组明显降低($P=0.041, P=0.003$),而且 EABL 治疗组的血清尿酸水平较 EAB 治疗组明显降低,差异有统计学意义($P=0.048$)。

模型组、EAB 治疗组和 EABL 治疗组血清 CR 水平为对照组的 1.94、1.73、1.54 倍。两两比较结果显示,模型组的血清 CR 水平较对照组明显增加($P=0.023$),而 EABL 治疗组的血清 CR 水平较模型组明显降低($P=0.045$)。模型组、EAB 治疗组和 EABL 治疗组血清 BUN 水平为对照组的 2.68、2.20、2.07 倍。两两比较结果显示,模型组的血清 BUN 水平较对照组明显增加($P=0.016$),而 EABL 治疗组的血清 CR 水平较模型组明显降低,差异有统计学意义($P=0.044$)。4 组间的血清 ALT、AST 水平平均无统计学差异($F=1.701, P=0.244; F=3.528, P=0.068$)。

各组大鼠 TC、TG、HDL、LDL 水平比较见表 2,4 组间的 TC、TG 和 LDL 水平平均无统计学差异($F=3.069, P=0.091; F=0.398, P=0.758; F=0.191, P=0.899$)。虽然治疗组的 HDL 水平较模型组和正常组均有所增长,但 4 组间无统计学差异($F=3.291, P=0.079$)。

表 1 大鼠肾功及肝功比较

组别	UA($\mu\text{mol/L}$)	CR($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照组 ($n=8$)	98.27 $\pm$ 5.96	16.00 $\pm$ 0.50	2.68 $\pm$ 0.48	57.33 $\pm$ 5.01	189.33 $\pm$ 31.53
模型组 ($n=8$)	768.63 $\pm$ 32.80 ^a	31.00 $\pm$ 2.58 ^a	7.19 $\pm$ 0.32 ^a	49.00 $\pm$ 6.09	142.33 $\pm$ 17.16
EAB 组 ($n=8$)	560.10 $\pm$ 28.07 ^{ab}	27.67 $\pm$ 2.69 ^a	5.91 $\pm$ 0.80 ^a	41.00 $\pm$ 3.61	141.00 $\pm$ 7.94
EABL 组 ($n=8$)	429.20 $\pm$ 19.74 ^{abc}	24.67 $\pm$ 1.11 ^{ab}	5.56 $\pm$ 0.48 ^{ab}	38.33 $\pm$ 4.62	144.00 $\pm$ 8.32
<i>F</i> 值	20.080	8.459	7.169	1.701	3.528
<i>P</i> 值	0.000	0.007	0.012	0.244	0.068

注:a,与对照组比较, $P<0.05$;b,与模型组比较, $P<0.05$;c,与 EAB 组比较, $P<0.05$

表 2 大鼠血脂比较 (mmol/L)

组别	TC	TG	HDL	LDL
对照组 (n=8)	1.16 ± 0.16	1.05 ± 0.10	0.57 ± 0.12	0.40 ± 0.037
模型组 (n=8)	1.33 ± 0.12	0.80 ± 0.15	0.69 ± 0.07	0.43 ± 0.023
EAB 组 (n=8)	1.67 ± 0.14	0.81 ± 0.12	0.98 ± 0.11	0.44 ± 0.010
EABLN 组 (n=8)	1.46 ± 0.17	1.12 ± 0.13	0.81 ± 0.12	0.38 ± 0.013
F 值	3.069	0.398	3.291	0.191
P 值	0.091	0.758	0.079	0.899

2.4 病理学分析

对照组肾组织结构清晰,肾单位完整性好,无明显病变(图 3)。高尿酸血症模型组的肾小球固有细胞严重减少甚至消失,明显可见肾小球基底膜空泡样变性。肾小球发生玻璃样变,系膜区增宽(图中黑色箭头指示病变部位)。EAB 治疗组仅有轻微病变,偶可见肾小球萎缩或纤维化。EABLN 治疗

组肾组织几乎无明显病变。

对照组、模型组、EAB 治疗组和 EABLN 治疗组的心、肝、脾、肺、脑的组织结构正常,无明显病变(图 4)。

3 讨论

EA 是具有众多药理功效的一种吡啶喹啉类生物碱^[12-13],但由于 EA 的水溶性极差、生物利用度极低^[14],导致 EA 较少被用于降尿酸。本课题组研究发现,EA 经结构改变为 EAB 之后,其水溶性和渗透性均大大增强^[15],且将 EAB 做成 EABLN 后,其口服生物利用度提高,治疗高尿酸血症及其并发症的效果良好。

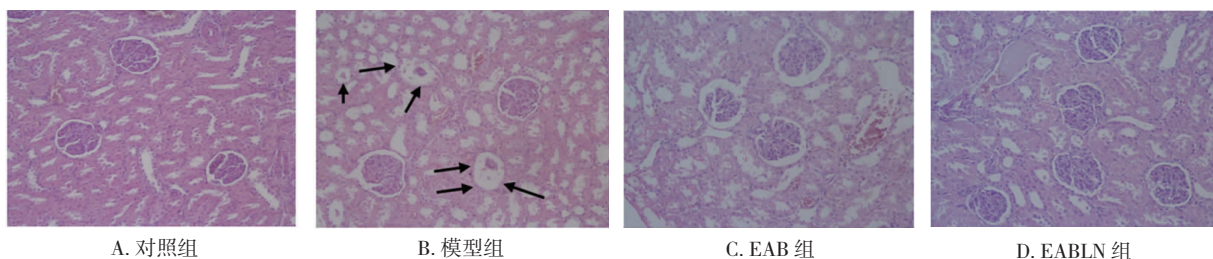


图 3 各组大鼠的肾组织病理观察 (200 ×)

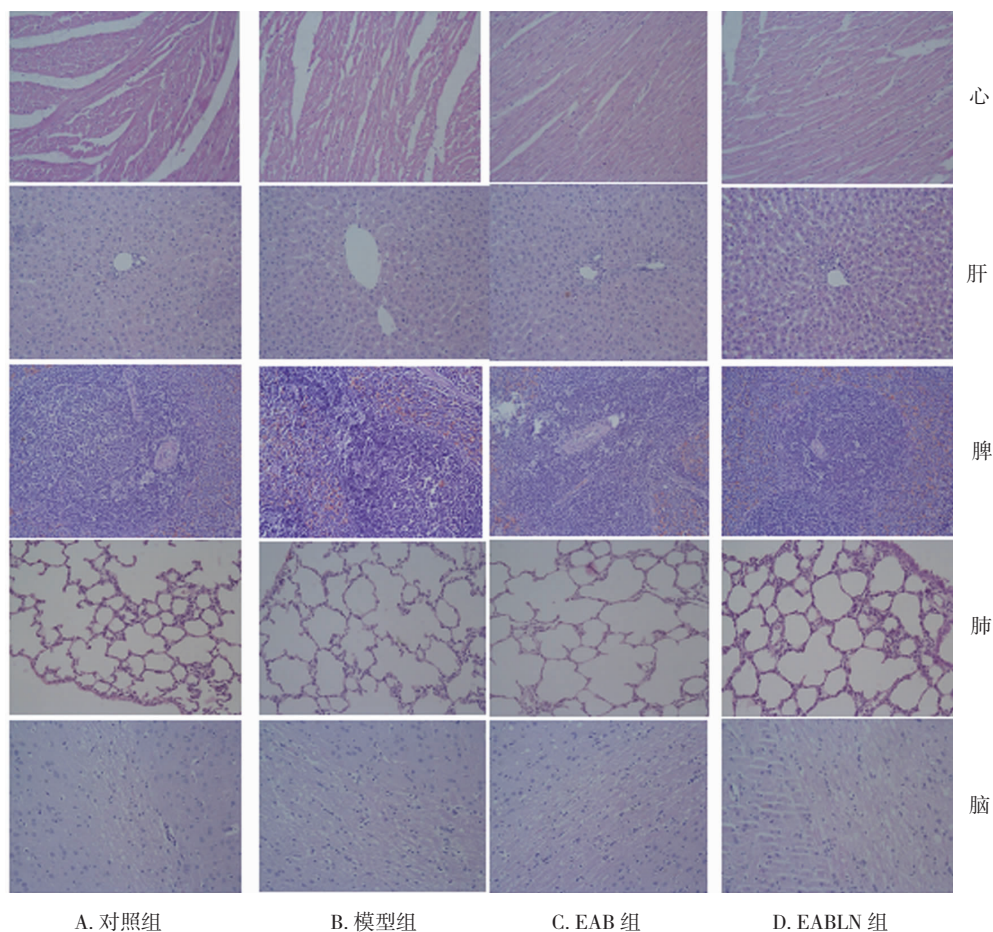


图 4 各组大鼠的心、肝、脾、肺、脑组织病理观察 (200 ×)

本研究以降低 UA 水平作为药效指标。与此同时,血中 UA、BUN、CR 一起作为检测肾小球滤过功能的重要指标,有助于较早期地诊断肾脏的病变^[6]。肾脏的 HE 染色结果进一步证实了高尿酸血症对肾脏的严重损害,肾小球固有细胞减少甚至消失,明显可见肾小球基底膜空泡样变性,导致肾单位结构完整性丧失。

本研究的体质量曲线表明,EABLN 不会对大鼠的体质量造成较大的变化。UA 水平结果表明,EAB 和 EABLN 对尿酸的降低均有积极作用,但 EABLN 对高尿酸血症大鼠血清尿酸水平的降低效果更好。同时,模型组血清中较高的 CR 水平和 BUN 水平表明肾功能损害是由高尿酸血症引起的,且经 EAB 或 EABLN 治疗后,能降低血清 CR 水平和 BUN 水平,从而逆转高尿酸血症引起的肾排泄功能损害。血清中 TG、TC、HDL 和 LDL 的结果表明,高尿酸血症大鼠经 EAB 或 EABLN 治疗后,不仅不会损害正常大鼠的血脂水平,反而对 HDL 水平具有良好的保护作用。HE 染色结果表明,高尿酸血症确实对大鼠肾脏造成了严重的病理性损伤,经 EABLN 治疗后,这种损伤程度降低或逆转了对肾脏的损害。与此同时,未见 EABLN 对大鼠的心、肝、脾、肺、脑有损害作用。

文献报道血脂指标中 TG、TC 和 HDL 与 UA 水平均有相关性,TC、TG 均随着血 UA 增加而增高。肥胖是高尿酸血症的重要危险因素,而且高甘油三酯血症和高胆固醇血症与高尿酸血症的联系密切^[9]。文献报道血脂谱中 TC、TG、LDL 水平与血清 UA 呈正相关,而 HDL 水平与血清 UA 呈负相关^[17]。HDL 俗称“血管清道夫”,是冠心病的保护因子,运载周围组织中的胆固醇,再转化为胆汁酸或直接通过胆汁从肠道排出。本研究显示,高尿酸血症大鼠经 EABLN 治疗后,随着血清 UA 的降低,TC、TG、LDL 水平与正常组相比并无显著变化,反而增大了 HDL 水平,这有利于对高尿酸血症大鼠血脂水平的保护,也有效降低了高尿酸血症进一步恶化为痛风的风险。

目前,国内外用于治疗高尿酸血症的药物大多会对机体产生严重的不良反应^[1],因此亟须研发另一种高效低毒的降尿酸药物来对抗高尿酸血症的发生。本研究首次制备了 EABLN,并将它用于治疗高尿酸血症及其并发症。这拓展了 EA 在临床上的应用,并使 EABLN 为治疗高尿酸血症提供有效的参考价值。

本研究证实 EABLN 是一种安全有效降低血尿酸的药物制剂,这对于治疗高尿酸血症有巨大的帮

助。本研究中还未来探讨 EABLN 降低血尿酸的药理学机制,因此本课题组今后可能会从基因水平和蛋白表达水平来进一步研究,找出 EABLN 对这 2 方面的调控与降尿酸之间的联系,以进一步找到药物起效的靶点。

参 考 文 献

- [1] 刘永贵,赵丽嘉,崔艳丽,等. 抗高尿酸血症药物研究进展[J]. 现代药物与临床,2015,30(3):345-350.
- [2] Khanna D,Fitzgerald JD,Khanna PP,et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout. Part 1:systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. Arthritis Care Res (Hoboken),2012,64(10):1431-1446.
- [3] Gil MS,Cho J,Thambi T,et al. Bioengineered robust hybrid hydrogels enrich the stability and efficacy of biological drugs[J]. J Control Release,2017,267:119-132.
- [4] Cibičková L,Langová K,Vaverková H,et al. Correlation of uric acid levels and parameters of metabolic syndrome[J]. Physiol Res,2017,66(3):481-487.
- [5] 周 茹,张 明. 痛风、高尿酸血症与肥胖及脂代谢紊乱的关系[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(5):554-557.
- [6] Mohan V,Agarwal R,Singh RP. A novel alkaloid,evodiamine causes nuclear localization of cytochrome-c and induces apoptosis independent of p53 in human lung cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun,2016,477(4):1065-1071.
- [7] 陶兆燕,程 媛,唐 熠,等. 吴茱萸碱对高尿酸血症动物模型的影响[J]. 中药与临床,2014,5(2):69-71.
- [8] 宋 英,盛 蓉,李 涓,等. 吴茱萸碱治疗痛风的药效学研究[J]. 中药药理与临床,2011,27(6):17-19.
- [9] 杨 兰,万 坤,杨建波,等. 吴茱萸碱丁酰衍生物固体脂质纳米粒的体外释放及在体胃肠吸收研究[J]. 中国药理学通报,2018,34(5):724-728.
- [10] 杨 兰,万 坤,杨建波,等. 吴茱萸碱衍生物纳米粒体内药动学和生物等效性研究[J]. 中草药,2018,49(9):2114-2118.
- [11] Li L,Teng M,Liu Y,et al. Anti-gouty arthritis and antihyperuricemia effects of sunflower(*Helianthus annuus*) head extract in gouty and hyperuricemia animal models[J]. Biomed Res Int,2017,2017:5852076.
- [12] 晏声蕾,胡江波,王 薛,等. 吴茱萸碱油包水型复合纳米乳的药代动力学和在体肠吸收[J]. 第二军医大学学报,2017,38(2):249-252.
- [13] 石海莲,郑沁乐,吴大正. 吴茱萸碱对肥胖并发血管肥厚的作用研究[J]. 中国药理学通报,2011,27(12):1687-1692.
- [14] Hu J,Chen D,Jiang R,et al. Improved absorption and *in vivo* kinetic characteristics of nanoemulsions containing evodiamine-phospholipid nanocomplex[J]. Int J Nanomedicine,2014,9:4411-4420.
- [15] 万 坤. 吴茱萸碱衍生物 EVB 的合成及其纳米粒的初步评价[D]. 重庆:重庆医科大学,2014.
- [16] 陈锡铖. 金丝草水提物降低慢性肾炎小鼠血肌酐、尿素氮活性及成分研究[D]. 福州:福建农林大学,2013.
- [17] Zhu C,Cui R,Gao M,et al. The associations of serum uric acid with obesity-related acanthosis nigricans and related metabolic indices[J]. Int J Endocrinol,2017,2017:5438157.

(责任编辑:唐秋姗)