

(19)中华人民共和国国家知识产权局



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107865873 A

(43)申请公布日 2018.04.03

(21)申请号 201610849526.6

(22)申请日 2016.09.23

(71)申请人 中国科学院生物物理研究所

地址 100101 北京市朝阳区大屯路15号中
科院生物物理所2408房间

(72)发明人 赫荣乔 陈茜茜 苏涛

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限
公司 11245

代理人 关畅 何叶喧

(51) Int. Cl.

A61K 31/675(2006.01)

A61P 3/00(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61P 19/06(2006.01)

A23L 33/10(2016.01)

权利要求书2页 说明书6页 附图7页

(54)发明名称

苯磷硫胺在制备药物中的应用

(57)摘要

本发明公开了一种苯磷硫胺在制备药物中的应用。本发明提供了一种苯磷硫胺的新用途，为苯磷硫胺在制备产品中的用途，所述产品的用途为降低异常升高的核糖水平和/或减少核糖蓄积后毒性和/或缓解核糖异常升高导致的内皮损伤和/或治疗核糖代谢失调引起的疾病和/或降低异常升高的糖基化终末产物水平和/或促进转酮醇酶活性。本发明对于抗异常核糖水平升高的药物研发以及治疗高尿酸血症具有重大的应用价值。

1. 苯磷硫胺在制备产品中的应用,所述产品的用途为如下(1)-(22)中的至少一种:

- (1) 降低异常升高的核糖水平;
- (2) 降低高尿酸血症患者的核糖水平;
- (3) 降低高尿酸血症患者尿液中的核糖水平;
- (4) 减少核糖蓄积后毒性;
- (5) 减少内源核糖蓄积后毒性;
- (6) 减少高尿酸血症患者体内由于核糖蓄积对机体的损伤;
- (7) 缓解核糖异常升高导致的内皮损伤;
- (8) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的内皮损伤;
- (9) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的主动脉内皮损伤;
- (10) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肝脏内皮损伤;
- (11) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肾脏内皮损伤;
- (12) 治疗核糖代谢失调引起的疾病;
- (13) 治疗核糖水平升高引起的疾病;
- (14) 降低异常升高的糖基化终末产物水平;
- (15) 降低高尿酸血症患者的糖基化终末产物水平;
- (16) 降低高尿酸血症患者血液中的糖基化终末产物水平;
- (17) 降低高尿酸血症患者肝脏中的糖基化终末产物水平;
- (18) 降低高尿酸血症患者肾脏中的糖基化终末产物水平;
- (19) 促进转酮醇酶活性和/或表达水平;
- (20) 促进高尿酸血症患者转酮醇酶活性和/或表达水平;
- (21) 促进高尿酸血症患者肝脏中转酮醇酶活性和/或表达水平;
- (22) 促进高尿酸血症患者肾脏中转酮醇酶活性和/或表达水平。

2. 一种产品,其活性成分为苯磷硫胺,所述产品的用途为(1)-(22)中的至少一种:

- (1) 降低异常升高的核糖水平;
- (2) 降低高尿酸血症患者的核糖水平;
- (3) 降低高尿酸血症患者尿液中的核糖水平;
- (4) 减少核糖蓄积后毒性;
- (5) 减少内源核糖蓄积后毒性;
- (6) 减少高尿酸血症患者体内由于核糖蓄积对机体的损伤;
- (7) 缓解核糖异常升高导致的内皮损伤;
- (8) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的内皮损伤;
- (9) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的主动脉内皮损伤;
- (10) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肝脏内皮损伤;
- (11) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肾脏内皮损伤;
- (12) 治疗核糖代谢失调引起的疾病;
- (13) 治疗核糖水平升高引起的疾病;
- (14) 降低异常升高的糖基化终末产物水平;
- (15) 降低高尿酸血症患者的糖基化终末产物水平;

- (16) 降低高尿酸血症患者血液中的糖基化终末产物水平;
 - (17) 降低高尿酸血症患者肝脏中的糖基化终末产物水平;
 - (18) 降低高尿酸血症患者肾脏中的糖基化终末产物水平;
 - (19) 促进转酮醇酶活性和/或表达水平;
 - (20) 促进高尿酸血症患者转酮醇酶活性和/或表达水平;
 - (21) 促进高尿酸血症患者肝脏中转酮醇酶活性和/或表达水平;
 - (22) 促进高尿酸血症患者肾脏中转酮醇酶活性和/或表达水平。
3. 如权利要求1所述的应用,或,权利要求2所述的产品,其特征在于:所述产品为药物或食品或保健品。
4. 苯磷硫胺的应用,为如下(a1)或(a2)或(a3):
- (a1) 降低异常升高的核糖水平;
 - (a2) 降低高尿酸血症患者的核糖水平;
 - (a3) 降低高尿酸血症患者尿液中的核糖水平。
5. 苯磷硫胺的应用,为如下(b1)或(b2)或(b3):
- (b1) 减少核糖蓄积后毒性;
 - (b2) 减少内源核糖蓄积后毒性;
 - (b3) 减少高尿酸血症患者体内由于核糖蓄积对机体的损伤。
6. 苯磷硫胺的应用,为如下(c1)-(c5)中任一种:
- (c1) 缓解核糖异常升高导致的内皮损伤;
 - (c2) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的内皮损伤;
 - (c3) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的主动脉内皮损伤;
 - (c4) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肝脏内皮损伤;
 - (c5) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肾脏内皮损伤。
7. 苯磷硫胺的应用,为如下(d1)或(d2):
- (d1) 治疗核糖代谢失调引起的疾病;
 - (d2) 治疗核糖水平升高引起的疾病。
8. 苯磷硫胺的应用,为如下(e1)-(e5)中任一种:
- (e1) 降低异常升高的糖基化终末产物水平;
 - (e2) 降低高尿酸血症患者的糖基化终末产物水平;
 - (e3) 降低高尿酸血症患者血液中的糖基化终末产物水平;
 - (e4) 降低高尿酸血症患者肝脏中的糖基化终末产物水平;
 - (e5) 降低高尿酸血症患者肾脏中的糖基化终末产物水平。
9. 苯磷硫胺的应用,为如下(f1)-(f4)中任一种:
- (f1) 促进转酮醇酶活性和/或表达水平;
 - (f2) 促进高尿酸血症患者转酮醇酶活性和/或表达水平;
 - (f3) 促进高尿酸血症患者肝脏中转酮醇酶活性和/或表达水平;
 - (f4) 促进高尿酸血症患者肾脏中转酮醇酶活性和/或表达水平。

苯磷硫胺在制备药物中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医药领域,具体涉及一种苯磷硫胺在制备药物中的应用。

背景技术

[0002] 自从1815年,法国化学家Chevreul ME发现糖尿病患者尿液的甜味是由葡萄糖所致,历时200年,糖尿病被认为是一组以慢性血葡萄糖(简称血糖)水平增高为特征的代谢病群,即葡萄糖代谢失调是糖尿病发生发展的最主要原因。非酶促糖基化产生的糖基化终末产物(advanced glycation end products,AGEs)具有较强的细胞毒性,在体内蓄积,使细胞代谢发生紊乱甚至死亡,是糖尿病并发症发生发展的主要原因。

[0003] 体内核糖过度蓄积能否导致相关疾病,值得高度重视,其理由是:(1)2型糖尿病患者尿核糖显著高于正常对照,提示其血中的核糖水平也相对较高;(2)核糖与葡萄糖一样,广泛存在与机体内的各个组织器官;(3)核糖能够迅速导致蛋白质糖基化,生成AGEs,相比之下,葡萄糖则明显较慢;(4)相同条件下,蛋白质核糖糖基化产物的细胞毒性远较葡萄糖的产物强;(5)核糖容易透过血脑屏障,引起中枢神经系统蛋白质糖基化和AGEs的累积。

[0004] 老年痴呆也可以称为3型糖尿病,血糖升高是痴呆的危险因素之一,尤其是糖尿病人体内的糖化血红蛋白升高后危害更大。研究发现,按照每千克体重腹腔注射2g核糖到小鼠体内,发现小鼠血清蛋白和脑内蛋白质的糖基化水平提高了,并且提高了脑内Tau蛋白磷酸化水平,脑内的海马区的星型胶质细胞激活,小鼠的空间记忆能力出现损伤。而用相同浓度的葡萄糖则没有检测到AGEs的明显蓄积。所以,这不仅提示我们,AGEs在脑内积累导致认知功能损伤,并且相比较葡萄糖,核糖诱导蛋白质产生AGEs的能力更强,生成的产物毒性更大。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种苯磷硫胺在制备药物中的应用。

[0006] 本发明提供了一种苯磷硫胺的新用途,为苯磷硫胺在制备产品中的应用,所述产品的用途为如下(1)-(22)中的至少一种:

[0007] (1)降低异常升高的核糖水平;

[0008] (2)降低高尿酸血症患者的核糖水平;

[0009] (3)降低高尿酸血症患者尿液中的核糖水平;

[0010] (4)减少核糖蓄积后毒性;

[0011] (5)减少内源核糖蓄积后毒性;

[0012] (6)减少高尿酸血症患者体内由于核糖蓄积对机体的损伤;

[0013] (7)缓解核糖异常升高导致的内皮损伤;

[0014] (8)缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的内皮损伤;

[0015] (9)缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的主动脉内皮损伤;

[0016] (10)缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肝脏内皮损伤;

- [0017] (11) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肾脏内皮损伤;
- [0018] (12) 治疗核糖代谢失调引起的疾病;
- [0019] (13) 治疗核糖水平升高引起的疾病;
- [0020] (14) 降低异常升高的糖基化终末产物水平;
- [0021] (15) 降低高尿酸血症患者的糖基化终末产物水平;
- [0022] (16) 降低高尿酸血症患者血液中的糖基化终末产物水平;
- [0023] (17) 降低高尿酸血症患者肝脏中的糖基化终末产物水平;
- [0024] (18) 降低高尿酸血症患者肾脏中的糖基化终末产物水平;
- [0025] (19) 促进转酮醇酶活性和/或表达水平;
- [0026] (20) 促进高尿酸血症患者转酮醇酶活性和/或表达水平;
- [0027] (21) 促进高尿酸血症患者肝脏中转酮醇酶活性和/或表达水平;
- [0028] (22) 促进高尿酸血症患者肾脏中转酮醇酶活性和/或表达水平。
- [0029] 本发明还保护一种产品,其活性成分为苯磷硫胺,所述产品的用途为(1)-(22)中的至少一种:
- [0030] (1) 降低异常升高的核糖水平;
- [0031] (2) 降低高尿酸血症患者的核糖水平;
- [0032] (3) 降低高尿酸血症患者尿液中的核糖水平;
- [0033] (4) 减少核糖蓄积后毒性;
- [0034] (5) 减少内源核糖蓄积后毒性;
- [0035] (6) 减少高尿酸血症患者体内由于核糖蓄积对机体的损伤;
- [0036] (7) 缓解核糖异常升高导致的内皮损伤;
- [0037] (8) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的内皮损伤;
- [0038] (9) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的主动脉内皮损伤;
- [0039] (10) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肝脏内皮损伤;
- [0040] (11) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肾脏内皮损伤;
- [0041] (12) 治疗核糖代谢失调引起的疾病;
- [0042] (13) 治疗核糖水平升高引起的疾病;
- [0043] (14) 降低异常升高的糖基化终末产物水平;
- [0044] (15) 降低高尿酸血症患者的糖基化终末产物水平;
- [0045] (16) 降低高尿酸血症患者血液中的糖基化终末产物水平;
- [0046] (17) 降低高尿酸血症患者肝脏中的糖基化终末产物水平;
- [0047] (18) 降低高尿酸血症患者肾脏中的糖基化终末产物水平;
- [0048] (19) 促进转酮醇酶活性和/或表达水平;
- [0049] (20) 促进高尿酸血症患者转酮醇酶活性和/或表达水平;
- [0050] (21) 促进高尿酸血症患者肝脏中转酮醇酶活性和/或表达水平;
- [0051] (22) 促进高尿酸血症患者肾脏中转酮醇酶活性和/或表达水平。
- [0052] 以上任一所述产品具体为药物或食品或保健品。
- [0053] 本发明还保护苯磷硫胺的应用,为如下(a1)或(a2)或(a3):
- [0054] (a1) 降低异常升高的核糖水平;

- [0055] (a2) 降低高尿酸血症患者的核糖水平；
- [0056] (a3) 降低高尿酸血症患者尿液中的核糖水平。
- [0057] 本发明还保护苯磷硫胺的应用,为如下 (b1) 或 (b2) 或 (b3) :
- [0058] (b1) 减少核糖蓄积后毒性；
- [0059] (b2) 减少内源核糖蓄积后毒性；
- [0060] (b3) 减少高尿酸血症患者体内由于核糖蓄积对机体的损伤。
- [0061] 本发明还保护苯磷硫胺的应用,为如下 (c1) - (c5) 中任一种：
- [0062] (c1) 缓解核糖异常升高导致的内皮损伤；
- [0063] (c2) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的内皮损伤；
- [0064] (c3) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的主动脉内皮损伤；
- [0065] (c4) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肝脏内皮损伤；
- [0066] (c5) 缓解高尿酸血症患者核糖升高导致的肾脏内皮损伤。
- [0067] 本发明还保护苯磷硫胺的应用,为如下 (d1) 或 (d2) :
- [0068] (d1) 治疗核糖代谢失调引起的疾病；
- [0069] (d2) 治疗核糖水平升高引起的疾病。
- [0070] 本发明还保护苯磷硫胺的应用,为如下 (e1) - (e5) 中任一种：
- [0071] (e1) 降低异常升高的糖基化终末产物水平；
- [0072] (e2) 降低高尿酸血症患者的糖基化终末产物水平；
- [0073] (e3) 降低高尿酸血症患者血液中的糖基化终末产物水平；
- [0074] (e4) 降低高尿酸血症患者肝脏中的糖基化终末产物水平；
- [0075] (e5) 降低高尿酸血症患者肾脏中的糖基化终末产物水平。
- [0076] 本发明还保护苯磷硫胺的应用,为如下 (f1) - (f4) 中任一种：
- [0077] (f1) 促进转酮醇酶活性和/或表达水平；
- [0078] (f2) 促进高尿酸血症患者转酮醇酶活性和/或表达水平；
- [0079] (f3) 促进高尿酸血症患者肝脏中转酮醇酶活性和/或表达水平；
- [0080] (f4) 促进高尿酸血症患者肾脏中转酮醇酶活性和/或表达水平。
- [0081] 以上任一所述“异常升高的核糖水平”为高于正常人的核糖水平,具体可为由高尿酸血症引起的核糖水平升高。
- [0082] 以上任一所述“糖基化终末产物水平”为高于正常人的糖基化终末产物水平,具体可为由高尿酸血症引起的糖基化终末产物水平升高。
- [0083] 以上任一所述核糖具体可为D-核糖。
- [0084] 以上任一所述“核糖代谢失调引起的疾病”或“核糖水平升高引起的疾病”具体可为高尿酸血症或高尿酸血症引起的内皮损伤。
- [0085] 糖尿病病人容易伴随发生高尿酸血症,本发明通过实验证明,补充苯磷硫胺,有利于降低体内由于糖代谢紊乱导致的异常核糖水平升高,减少糖基化终末产物 (AGEs) 的增加;有利于减少AGEs导致的炎症发生并缓解异常核糖水平升高诱导的内皮损伤,有利于保护血管。本发明对于抗异常核糖水平升高的药物研发以及治疗高尿酸血症具有重大的应用价值。

附图说明

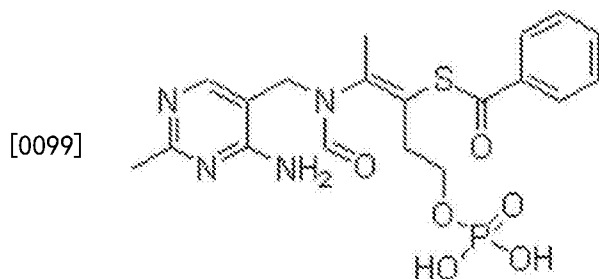
- [0086] 图1为高效液相色谱检测实验组大鼠第三周尿液中核糖浓度色谱图。
- [0087] 图2为高效液相色谱检测对照组大鼠第三周尿液中核糖浓度色谱图。
- [0088] 图3为各组大鼠每周尿液中核糖浓度变化情况。
- [0089] 图4为第三周大鼠尿液中的尿核糖和尿尿酸相关性分析结果。
- [0090] 图5为大鼠血清、肝脏、肾脏中糖基化终末产物 (AGEs) 的表达情况。
- [0091] 图6为大鼠血清、肝脏、肾脏中转酮醇酶 (TK) 的表达情况和酶活力测定结果。
- [0092] 图7为采用免疫荧光的方法检测大鼠肾脏中转酮醇酶 (TK) 的表达情况
- [0093] 图8为采用免疫荧光的方法检测大鼠肝脏中转酮醇酶 (TK) 的表达情况。
- [0094] 图9为采用免疫组化检测大鼠主动脉、肾脏、肝脏中糖基化终末产物 (AGEs) 的表达情况。
- [0095] 图10为大鼠主动脉、肾脏、肝脏的HE染色结果。

具体实施方式

[0096] 以下的实施例便于更好地理解本发明,但并不限定本发明。下述实施例中的实验方法,如无特殊说明,均为常规方法。下述实施例中所用的试验材料,如无特殊说明,均为自常规生化试剂商店购买得到的。以下实施例中的定量试验,均设置三次重复实验,结果取平均值。以下实施例中的Sprague-Dawley (SD) 大鼠均饲养于无病原体的专用IVC鼠笼中,提供SPF级鼠饲料和无菌饮用水,所有动物实验均依照美国国立卫生研究院 (NIH) 颁布的实验动物饲养与使用守则,并经中国科学院生物物理研究所生物学研究道德委员会的批准 (SYXK2015-10)。

[0097] Sprague-Dawley (SD) 大鼠:北京维通利华实验动物技术有限公司。

[0098] 苯磷硫胺:西安瑞林生物科技有限公司。苯磷硫胺的分子式为 $C_{19}H_{23}N_4O_6PS$,CAS号:22457-89-2,结构式如下:



[0100] 正常饲料(大鼠):北京科澳协力饲料有限公司。

[0101] 2%酵母饲料:在正常饲料中加入酵母提取物,酵母提取物占总饲料的质量分数为2%。

[0102] 1%苯磷硫胺饲料:在正常饲料中加入苯磷硫胺,苯磷硫胺占总饲料的质量分数为1%。

[0103] 2%酵母饲料加1%苯磷硫胺饲料:在正常饲料中加入酵母提取物和苯磷硫胺,酵母提取物占总饲料的质量分数为2%,苯磷硫胺占总饲料的质量分数为1%。

[0104] 酵母提取物:Oxoid公司,货号LP0021B。

- [0105] 大鼠代谢笼DXL-D:江苏苏杭科技器材有限公司。
- [0106] Anti-AGEs抗体:TransGenic公司。
- [0107] Anti-TK抗体、Anti- β -actin抗体:Sigma公司。
- [0108] 转酮醇酶(TK)酶联免疫试剂盒:TSZ Biosciences,上海酶联生物科技有限公司。
- [0109] MOPBA试剂:Sigma公司,货号:197556-5G。
- [0110] 核糖:Amresco公司,货号:2544C517-0.5KG。
- [0111] 实施例1、苯磷硫胺的应用
- [0112] 1、将8周雄性SD大鼠40只(体重200g)随机分成对照组和实验组,每组20只,对照组的大鼠用大鼠正常饲料喂食3周,实验组的大鼠用2%酵母饲料喂食3周。
- [0113] 2、完成步骤1后,在第4周时将对照组的大鼠随机分为对照组A和对照组B,每组10只,对照组A的大鼠继续用大鼠正常饲料喂食至第8周,对照组B的大鼠用1%苯磷硫胺饲料喂食至第8周;完成步骤1后,在第4周时将实验组的大鼠随机分为实验组A和实验组B,每组10只,实验组A的大鼠继续用2%酵母饲料喂食至第8周,实验组B的大鼠用2%酵母饲料加1%苯磷硫胺饲料喂食至第8周。
- [0114] 3、在步骤1和步骤2的喂养过程中,用大鼠代谢笼DXL-D收集大鼠尿液,每周采用高效液相色谱(HPLC)检测大鼠尿液中的D-核糖浓度及第3周大鼠尿液中尿酸浓度(尿酸浓度为涿州福瑞临床检验所检测)。
- [0115] 高效液相色谱检测样品制备:取400 μ l尿液样本置于Eppendorff管中,加入600 μ l MOPBA试剂;混匀后,70 $^{\circ}$ C水浴1.5h。水浴完冷却到室温,加入2mol/L的盐酸水溶液150 μ l,涡旋振荡,离心(13000r/min,室温,10min),取上清用0.22 μ m的尼龙膜过滤后用于高效液相色谱检测。
- [0116] 标准品制备:称取D-核糖,用纯水配制成0.1mol/L母液。将D-核糖母液分别按照浓度(0,0.01,0.02,0.04,0.08mmol/L)用纯水稀释,稀释后检测。样品浓度(x),D-核糖标准曲线方程: y (紫外吸光度)=6752x+1005。
- [0117] 高效液相色谱检测条件如下所示:
- [0118] LC-20A高效液相色谱仪UV-HPLC,SPD-M20A二极管阵列检测器(日本岛津公司)。
- [0119] 色谱柱:LiChrospher 100RP-18(250mm \times 4.6mm \times 5 μ m,德国Merck公司);
- [0120] 流动相为B液或由A液和B液组成的混合液;
- [0121] A液:10mmol/L己烷磺酸钠水溶液,用磷酸调pH=2.5;
- [0122] B液:50%(体积分数)乙腈水溶液,配制后超声脱气30min。
- [0123] 时间程序:B液:42%-60%(线性上升);15min;
- [0124] B液:100%;5min;
- [0125] B液:42%;5min;
- [0126] 上述百分数均为体积百分数。
- [0127] 流速:1ml/min;进样量:20 μ l;检测波长:271nm;柱温:45 $^{\circ}$ C。
- [0128] 第3周时喂食2%酵母饲料的实验组大鼠尿液中D-核糖检测的色谱图如图1所示,喂食正常饲料的对照组大鼠尿液中D-核糖检测的色谱图如图2所示。图1和图2中,横坐标为保留时间(min),纵坐标为紫外吸光度(mAU)。图1和图2中D-核糖的保留时间与标准品的保留时间基本一致,D-核糖标准品的保留时间为6.5min,在相同条件下出峰位置为 \pm 0.1min

以内,可以认定为同一物质。

[0129] 4、第8周后,大鼠摘眼球取血,得到血清,取血后杀掉大鼠,用生理盐水进行灌流,清除组织中的血液,灌流30分钟后,在冰上取大鼠的肝脏、肾脏。分别提取血清、肝脏和肾脏的总蛋白,进行Western blottig检测大鼠血清、肝脏和肾脏中糖基化终末产物(AGEs)和转酮醇酶表达情况,用大鼠转酮醇酶(TK)酶联免疫试剂盒检测大鼠肝脏、肾脏中转酮醇酶活力。另取相同大鼠肝脏、肾脏、主动脉,4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,进行免疫荧光、免疫组化、HE染色。

[0130] 结果如图3-图10所示。图3为大鼠每周尿液中D-核糖浓度变化情况(D-核糖相对水平为各时间点,各组大鼠尿液中D-核糖浓度除以正常饲料饲喂大鼠尿液中D-核糖浓度的比值)。图4为第三周大鼠尿液中的尿核糖和尿酸相关性分析结果。图5为大鼠血清、肝脏、肾脏中糖基化终末产物(AGEs)的表达情况。图6为大鼠血清、肝脏、肾脏中转酮醇酶(TK)的表达情况和酶活力测定结果。图7为采用免疫荧光的方法检测大鼠肾脏中转酮醇酶(TK)的表达情况。图8为采用免疫荧光的方法检测大鼠肝脏中转酮醇酶(TK)的表达情况。图9为采用免疫组化检测大鼠主动脉、肾脏、肝脏中糖基化终末产物(AGEs)的表达情况,其中,a-d为各组别大鼠主动脉的检测结果,e-h为各组别大鼠肾脏的检测结果,i-l为各组别大鼠肝脏的检测结果。图10为大鼠主动脉、肾脏、肝脏的HE染色结果,其中,a-d为各组别大鼠主动脉的检测结果,e-h为各组别大鼠肾脏的检测结果,i-l为各组别大鼠肝脏的检测结果。结果表明,喂食2%酵母饲料后,大鼠尿液中尿酸水平显著高于($p < 0.001$)对照组(图3),并且与尿中D-核糖水平具有正相关性(图4),说明酵母饲料喂养可以引起大鼠高尿酸血症;异常升高的D-核糖浓度可以被苯磷硫胺降低(图3),说明苯磷硫胺可以降低体内D-核糖浓度;喂食酵母饲料后大鼠血液、肝脏、肾脏中的糖基化终末产物(AGEs)表达异常升高,异常升高的糖基化终末产物(AGEs)表达可以被苯磷硫胺降低(图5);同时,苯磷硫胺显著激活($p < 0.001$)体内转酮醇酶(TK)的表达量(图6);通过免疫荧光分析,苯磷硫胺可以增加大鼠肝脏、肾脏中TK的表达量(图7、图8);同时,免疫组化分析表明,高尿酸血症中存在糖基化终末产物(AGEs)升高,并且可以被苯磷硫胺缓解(图9);HE染色证明了大鼠高尿酸血症中内皮损伤程度被苯磷硫胺缓解(图10),提示苯磷硫胺可以通过激活TK酶,减低体内核糖水平,缓解高尿酸血症中内皮损伤的程度。

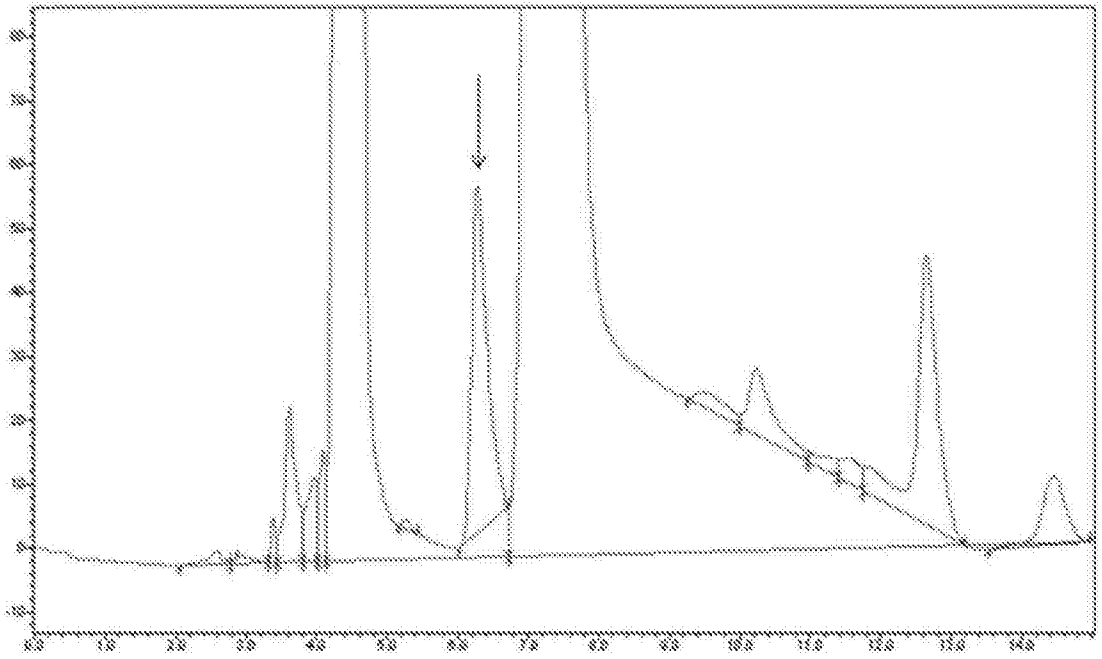


图1

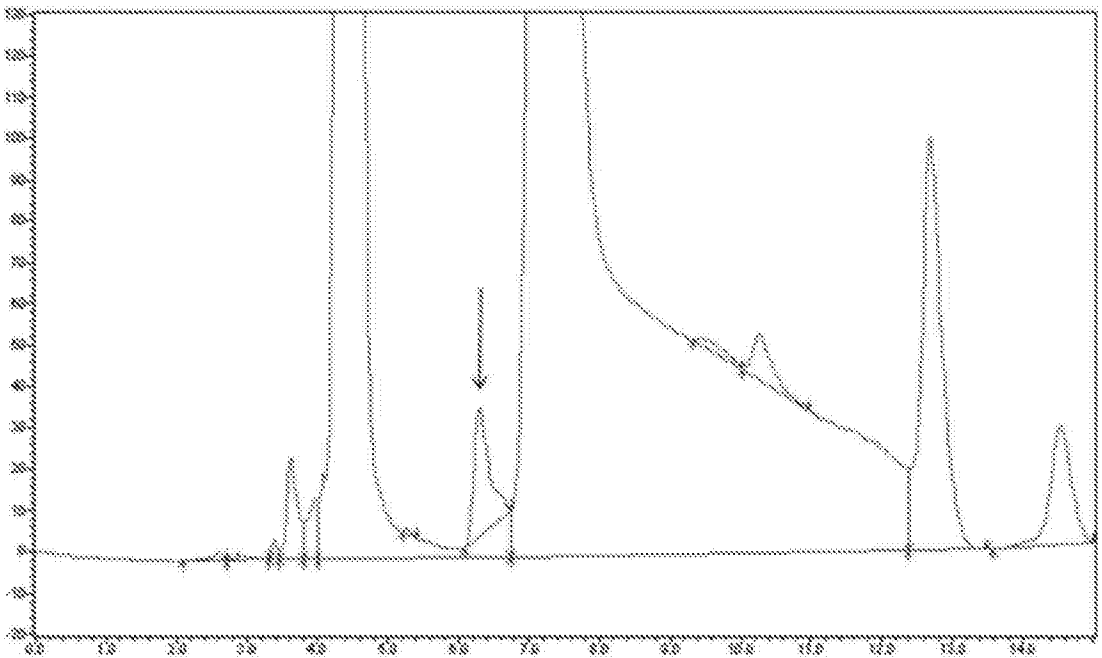


图2

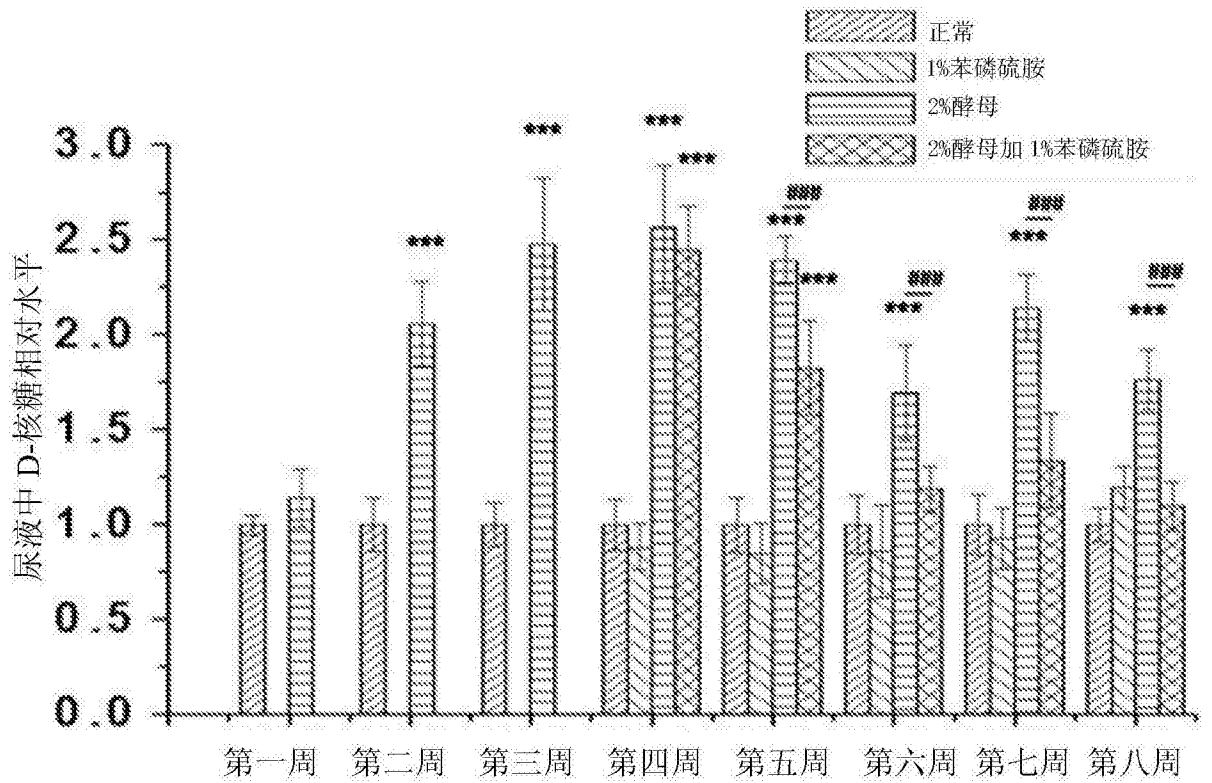


图3

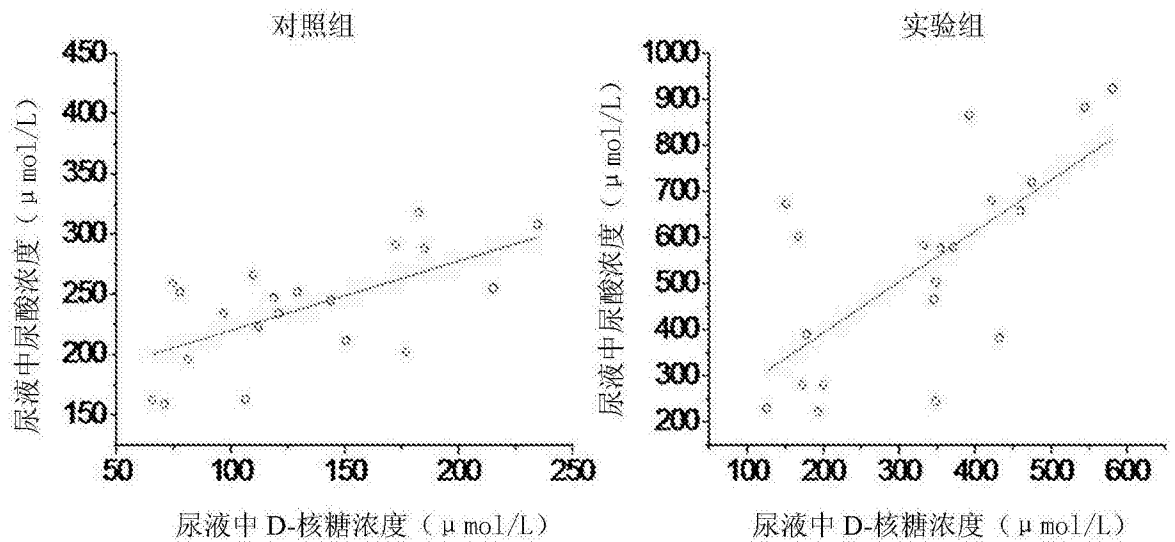


图4

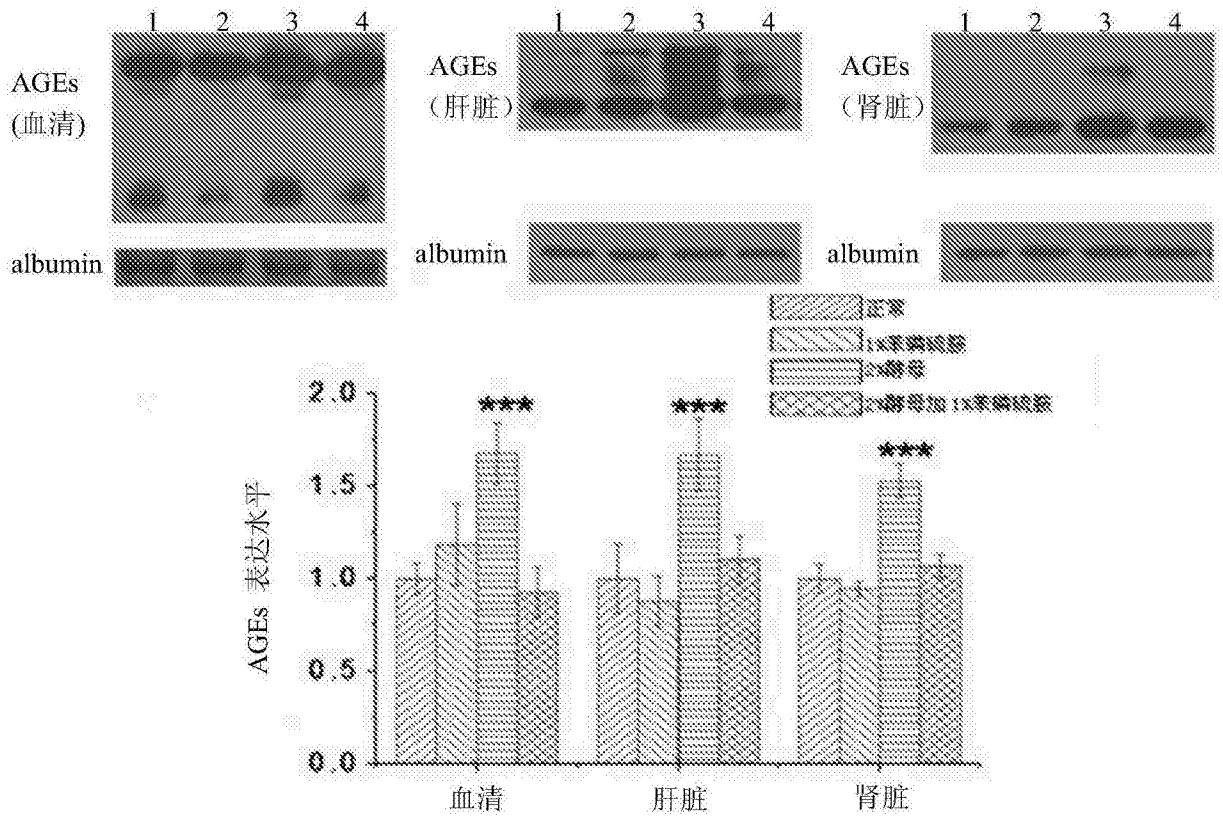


图5

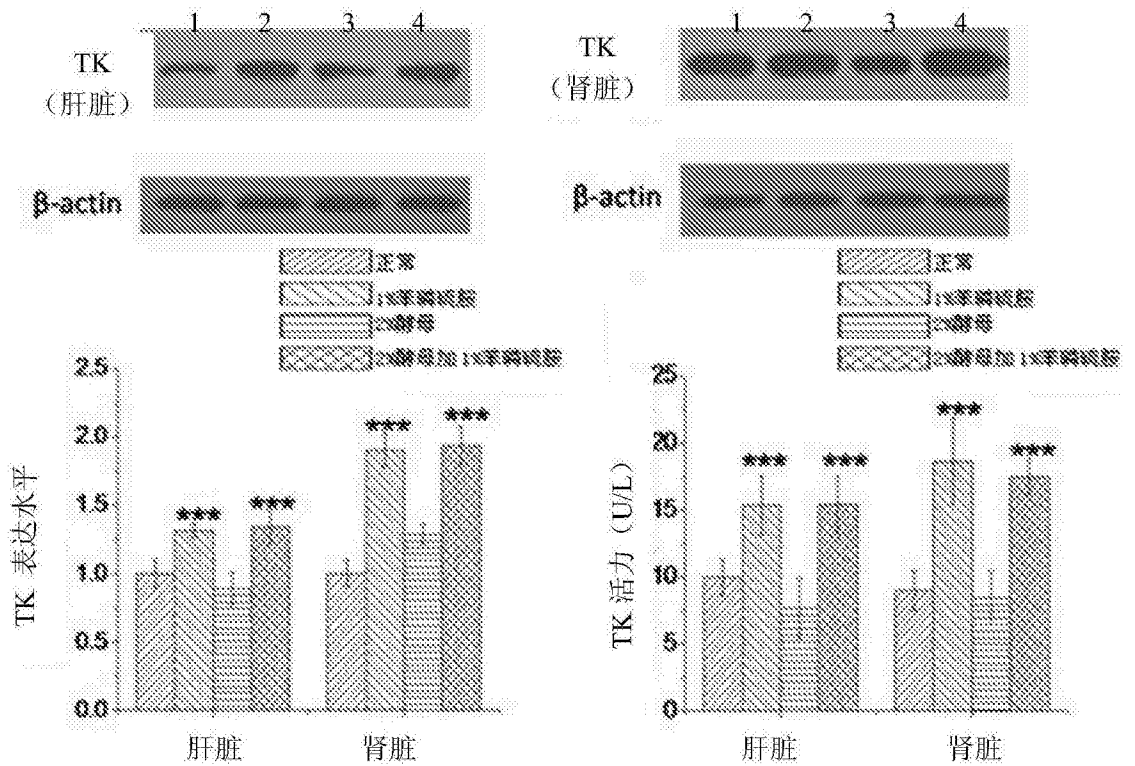


图6

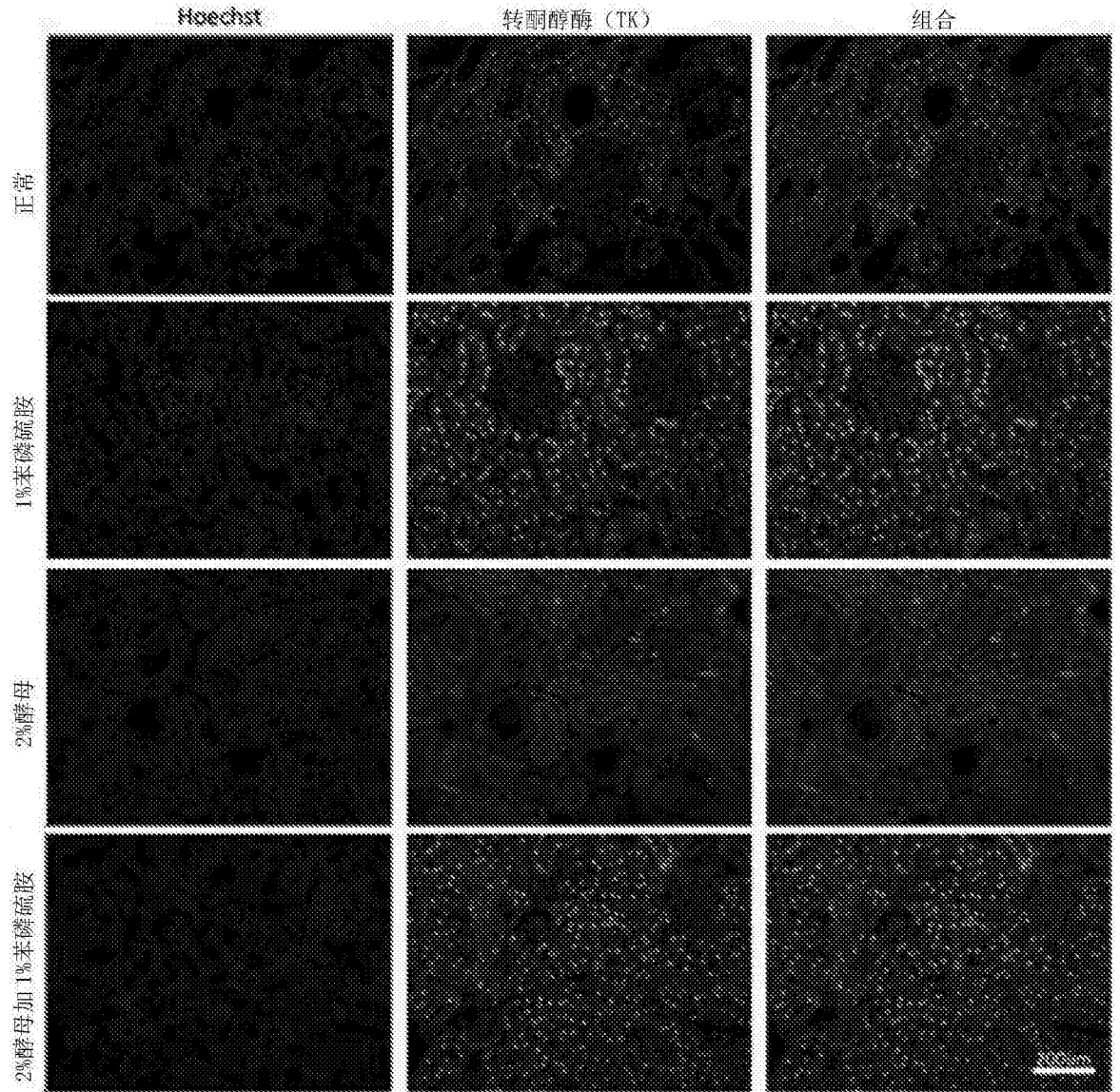


图7

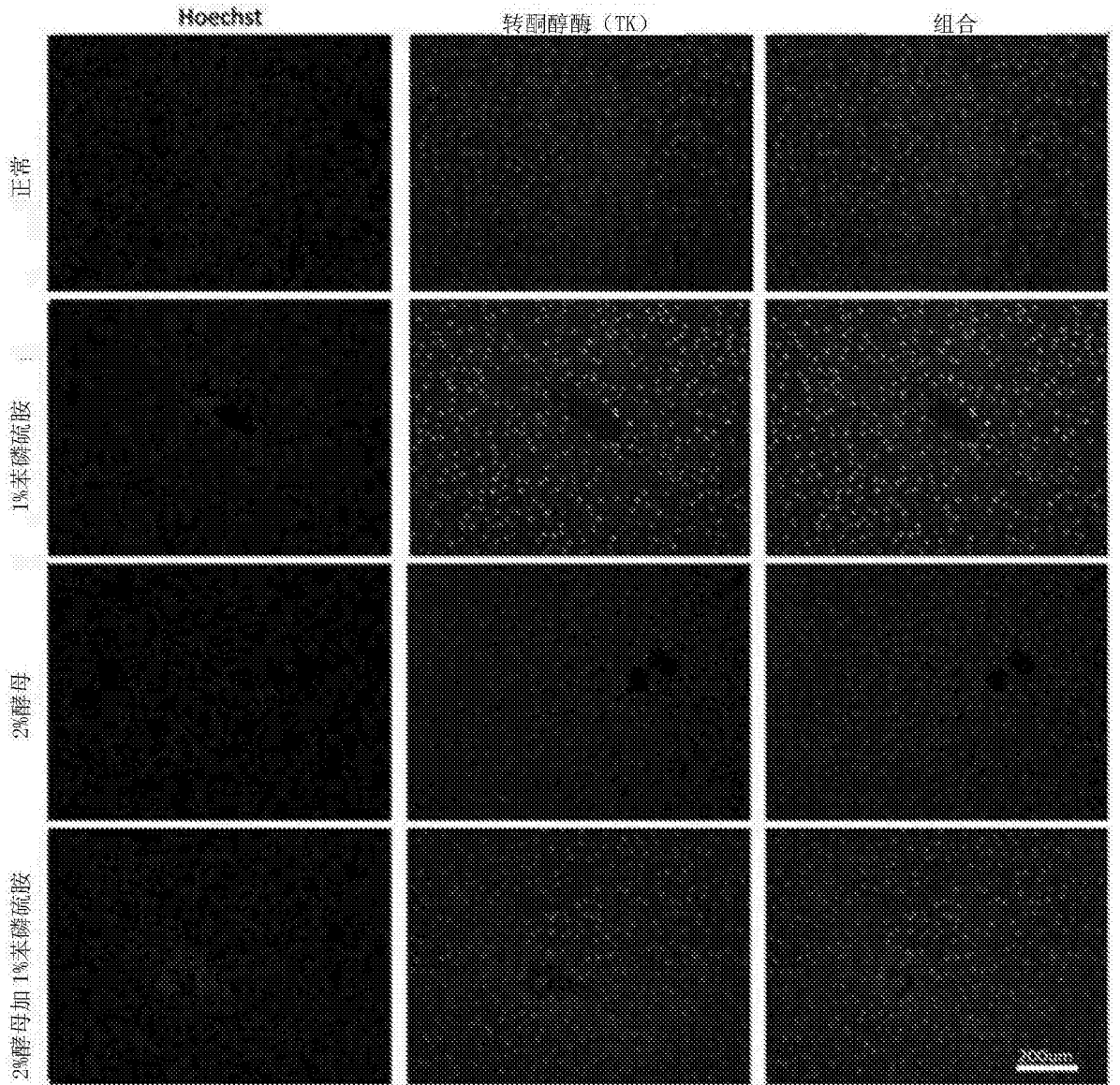


图8

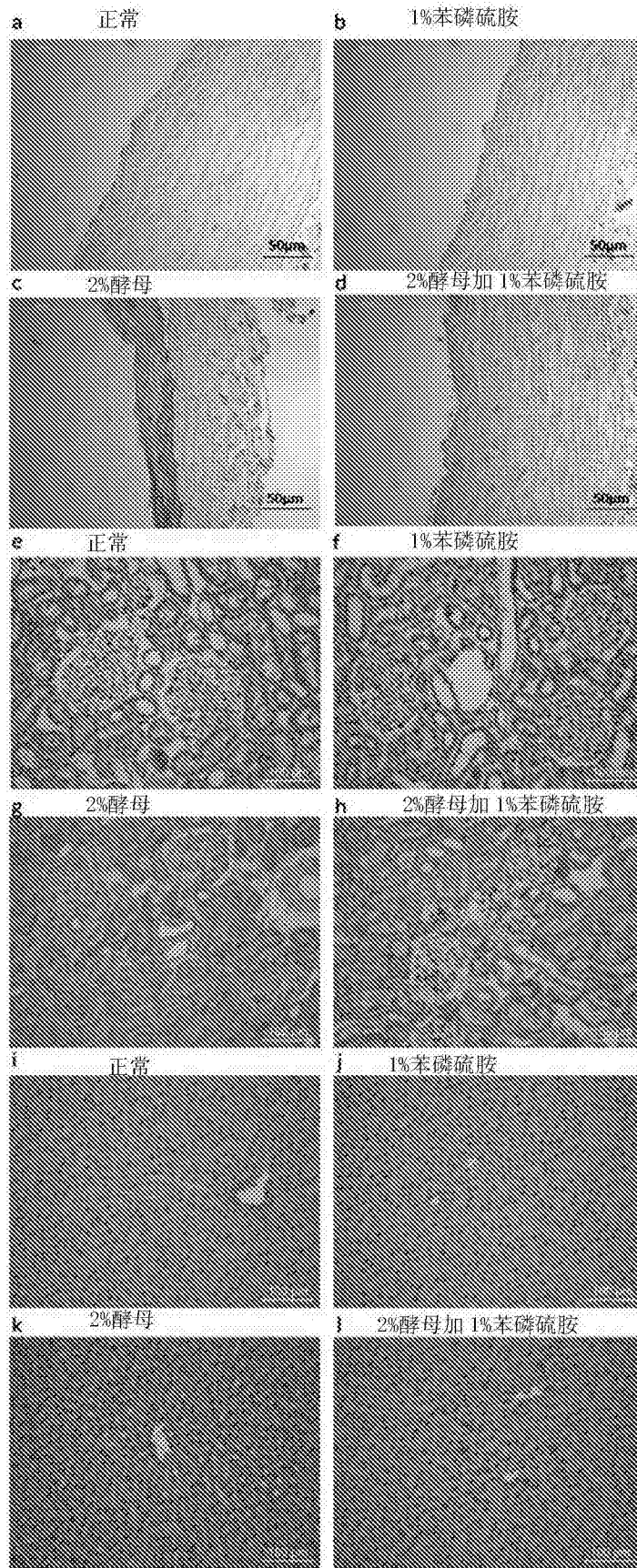


图9

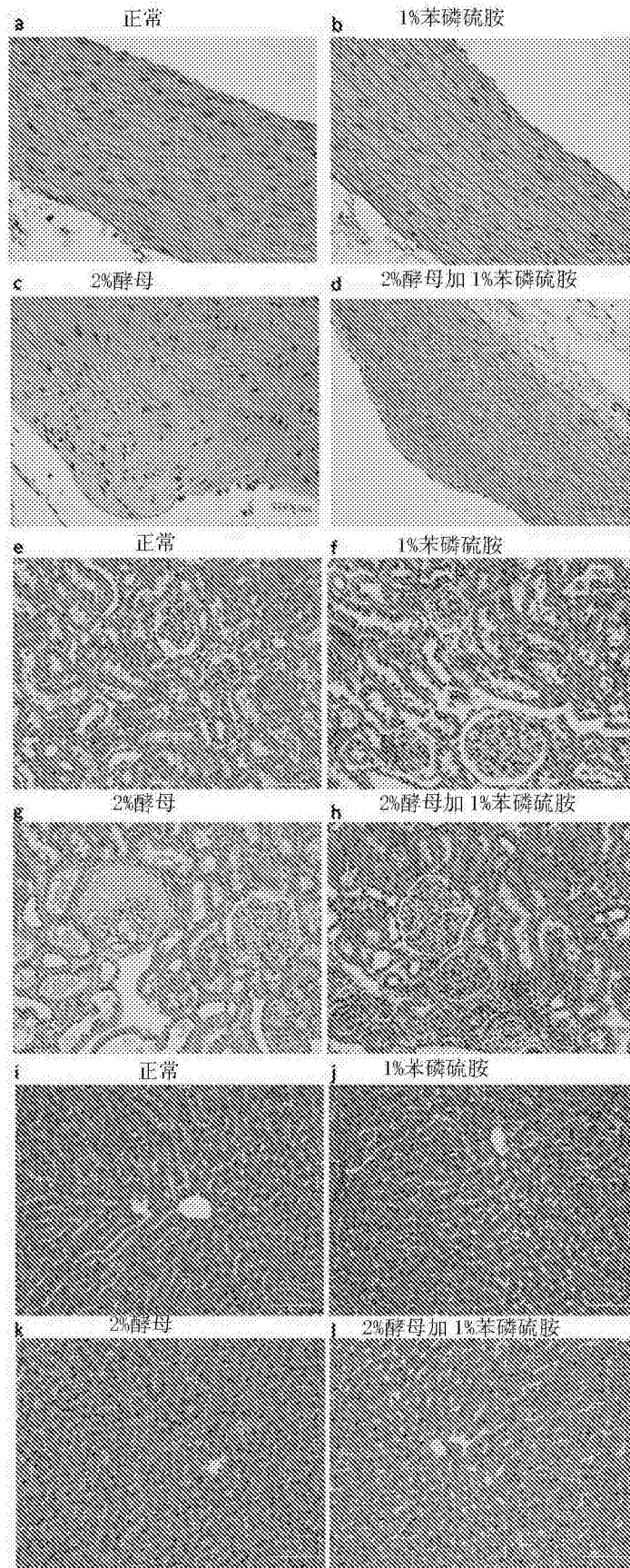


图10