

加味四妙方抗高尿酸血症及痛风性关节炎药效学分析

曾宛平, 尹莲, 时乐, 潘红英, 宋恒文, 梁玉琼, 徐立*
(南京中医药大学药学院, 南京 210046)

[摘要] **目的:**考察加味四妙方抗高尿酸血症及痛风性关节炎的作用。**方法:**SD大鼠60只随机分为空白组、模型组、别嘌醇组($60\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、加味四妙方高、中、低剂量组($24, 12, 6\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)6组($n=10$)。除空白组外,其他组喂食次黄嘌呤饲料,喂饲后第1,3,5天sc氧嗉酸钾复制高尿酸血症模型,于喂饲后第1天ig给药,连续5d。检测血尿酸(UA),尿UA水平及血液、肝脏黄嘌呤氧化酶(XO)活性。新西兰兔40只随机分为模型组、秋水仙碱组($0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、加味四妙方高、中、低剂量组($12, 6, 3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)5组($n=8$)。连续ig给药5d后,各组家兔膝关节注射尿酸钠结晶(MSU)诱导痛风性关节炎模型。检测关节肿胀度,关节液白细胞计数(WBC),白细胞介素- 1β (IL- 1β),白细胞介素-6(IL-6)水平及关节囊、滑膜组织病变程度。**结果:**高尿酸血症模型大鼠与空白组比较,血UA,尿UA及血液XO,肝脏XO均明显上升($P<0.01$);加味四妙方高、中、低剂量组能降低高尿酸血症模型大鼠血UA,尿UA($P<0.01, P<0.05$),且能显著降低血液XO($P<0.01$)。对由MSU引起的家兔膝关节肿胀,在致炎后1,3,5h,痛风模型家兔与空白组比较,关节液WBC及IL- $1\beta, \text{IL-6}$ 含量均明显上升($P<0.01$);加味四妙方高、中剂量组能抑制其肿胀度($P<0.01, P<0.05$),显著降低关节液WBC及IL- $1\beta, \text{IL-6}$ 含量($P<0.01, P<0.05$),且高剂量组能减轻关节组织病变程度($P<0.05$)。**结论:**加味四妙方对高尿酸血症模型大鼠有降UA作用,并对痛风模型家兔有良好的抗炎作用,其作用机制可能与降低XO活性,抑制关节IL- $1\beta, \text{IL-6}$ 合成与释放有关。

[关键词] 加味四妙方; 高尿酸血症; 痛风性关节炎; 黄嘌呤氧化酶; 白细胞介素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)13-0129-05

[收稿日期] 20131104(011)

[基金项目] 江苏省教育厅高校产业化推进项目(JH09-32)

[第一作者] 曾宛平,在读硕士,从事中药药理研究, Tel:13814087604, E-mail:keikal26@gmail.com

[通讯作者] *徐立,教授,硕士生导师,从事心血管及代谢性疾病研究, Tel:025-85811247, E-mail:xuliglp@126.com

- [3] Sutherland G R, McNaughton B. Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2000, 10(2):180.
- [4] Chee M W, Chuah Y M. Functional neuroimaging and behavioral correlates of capacity decline in visual short-term memory after sleep deprivation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(22):9487.
- [5] Kahn-Greene E T, Killgore D B, Kamimori G H, et al. The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults [J]. *Sleep Med*, 2007, 8(3):215.
- [6] 顾晓苏, 顾永健, 施建生, 等. 刺五加皂苷对大鼠海马脑片长时程增强效应的影响[J]. *江苏医药*, 2005, 31(5):373.
- [7] 韩春霞, 李廷利, 郭冷秋. 刺五加水煎剂改善睡眠作用研究[J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(10):2084.
- [8] 韩春霞, 李廷利, 郭冷秋. 刺五加根水提液对大鼠睡眠时相的影响[J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(5):148.
- [9] 张茹, 李廷利, 刘晓岩, 等. 刺五加对睡眠剥夺大鼠学习记忆及海马LTP的影响[J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(1):63.
- [10] Walker M P. The role of sleep in cognition and emotion [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1156(3):168.
- [11] Lisa Marshall, Jan Born. The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation [J]. *Trends Cogn Sci*, 2007, 11(10):442.
- [12] Guan Z, Peng X, Fang J. Sleep deprivation impairs spatial memory and decreases extracellular signal regulated kinase phosphorylation in the hippocampus [J]. *Brain Res*, 2004, 1018(1):38.
- [13] Palchykova S, Winsky-Sommerer R, Meerlo P, et al. Sleep deprivation impairs object recognition in mice [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2006, 85(3):263.
- [14] Eun Young Kim, Ghada S Mahmoud, Lawrence M Grover. REM sleep deprivation inhibits LTP *in vivo* in area CA1 of rat hippocampus [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 388(3):163.

[责任编辑 聂淑琴]

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.201413000

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140513.1518.014.html>

[网络出版时间] 2014-05-13 15:18

Pharmacological Analysis of Modified Simiao Powder on Gouty Arthritis and Hyperuricemia

ZENG Wan-ping, YIN Lian, SHI Le, PAN Hong-ying, SONG Heng-wen, LIANG Yu-qiong, XU Li*
(College of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the effects of Modified Simiao powder on gouty arthritis and hyperuricemia. **Method:** Sixty SD rats were randomly divided into 6 groups: the control group, model group, 24, 12, 6 g·kg⁻¹ Modified Simiao powder groups and allopurinol group, 10 rats in each group. The rat hyperuricemia model was established by hypoxanthine and oteracil potassium, the level of serum and urinary uric acid, the activity of serum and liver xanthine oxidase were detected. Forty rabbits were randomly divided into 5 groups: the model group, 12, 6, 3 g·kg⁻¹ Modified Simiao powder groups and colchicine group ($n = 8$). Rabbit acute gouty arthritis model was established by monosodium urate (MSU) intraarticular injection, the joint swell and articular lesions degree, white blood cell count, interleukin (IL)-1 β and IL-6 in synovia were also measured. **Result:** Modified Simiao powder 24, 12, 6 g·kg⁻¹ ig could significantly reduce the serum and urinary uric acid level in hyperuricemic rat ($P < 0.01$, $P < 0.05$), together with decreasing liver xanthine oxidase activity ($P < 0.01$). Modified Simiao powder 12, 6 g·kg⁻¹ ig could obviously restrain the joint swelling degree in the gouty arthritis modeling rabbits 1, 3, 5 h after modeling ($P < 0.01$, $P < 0.05$). White blood cell (WBC), IL-1 β and IL-6 levels were also decreased significantly after administration ($P < 0.01$, $P < 0.05$), meanwhile, 12 g·kg⁻¹ ig could significantly reduce the articular lesions degree ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Simiao powder could obviously decrease urea acid (UA) of hyperuricacidemia modeling rats, and anti-inflammatory of gouty arthritis modeling rabbit. The mechanisms of its effects may lie in decreasing xanthine oxidase (XO) activity and restraining the synthesis of IL-1 β , IL-6 in joint.

[Key words] Modified Simiao powder; hyperuricemia; gouty arthritis; xanthine oxidase; interleukin

四妙方源于清代张秉成《成方便读》，该方以黄柏清热燥湿为君，苍术燥湿健脾为臣，配以薏苡仁祛湿利痹，牛膝补肝肾、强筋骨为佐、使，具有清热除湿、宣痹通络的功效^[1]。现代药理研究表明黄柏具有抗菌、抗炎、调节免疫等作用^[2]，苍术具有抗菌、抗炎等作用^[3]，薏苡仁具有解热、镇静、镇痛等作用^[4]，牛膝具有抗肿瘤、抗炎、镇痛、调节免疫等作用^[5]。临床显示四妙方能迅速缓解痛风性关节炎急性炎症反应，同时降低血尿酸水平，既可治疗痛风性关节炎急性发作，又可降低高尿酸血症的血尿酸水平，提示其具有多靶点效应^[6]。在四妙方基础上，加味土茯苓等组成的加味四妙方，为目前中医临床治疗急性痛风性关节炎的常用方^[7]，具有明显的治疗作用。为进一步探讨加味四妙方的作用机制，本研究通过建立大鼠高尿酸血症模型及家兔痛风性

关节炎模型，观察其降尿酸及抗炎作用，探讨其疗效及作用机制，为加味四妙方临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 SD大鼠(清洁级)，雄性，体重(200 ± 20) g；新西兰兔，体重2.0 ~ 2.5 kg，雄性。由扬州大学比较医学中心提供，实验动物生产许可证号SYXK(苏)2007-0001。

1.2 药物与试剂 加味四妙方由黄柏 *Phellodron chinense* Schneid.，苍术 *Atractylodes chinensis* (DC.) Koidz.，牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl.，薏苡仁 *Coix lacrymajobi* L. var. *mayuen* (Roman.) Stapf，土茯苓 *Smilax glabra* Roxb. 组成，经南京中医药大学药学院中药鉴定教研室吴德康教授鉴定。提取工艺为95%乙醇提取，药渣再用70%乙醇提取，两部分提取液合并浓缩为生药3.2 g·mL⁻¹，4℃保存，临用前

用蒸馏水配制成所需浓度,由南京中医药大学中药化学教研室提供,质控标准为每 1 g 生药含量不得少于盐酸小檗碱 2.20 mg,落新妇苷 0.25 mg。别嘌醇片(广东彼迪药业有限公司,批号 H44021368),秋水仙碱(西双版纳版业有限责任公司,批号 H53021369),氧嗪酸钾(Sigma-Aldrich 公司,批号 SI13704234),次黄嘌呤(南京鼎润生物技术有限公司,批号 201205),生理盐水(山东华鲁制药有限公司,批号 B08110807),甲醛(广东汕头市西陇化工厂,批号 04110702),微晶型尿酸钠(Sigma-Aldrich 公司,批号 1198-77-2),吐温-80(上海大众药业有限公司,批号 0210113),尿酸(UA)试剂盒(上海复星长征医学科学有限公司,批号 D1203021),黄嘌呤氧化酶(XO)试剂盒(南京建成生物有限公司,批号 20121001),白细胞介素-1 β (IL-1 β , ELISA 试剂盒,批号 ZACABZAC02),白细胞介素-6(IL-6, ELISA 试剂盒,批号 ZACABZAC01),均为 Shanghai ExCell Biology Inc。

1.3 仪器 日立 7020 全自动生化分析仪(日立仪器有限公司),BioTek 酶标仪(美国 BioTek 公司)。

2 方法

2.1 大鼠高尿酸血症模型^[8-9]

2.1.1 模型制备 取 SD 大鼠 60 只单笼饲养,禁食 12 h 后,10 只大鼠作为空白组喂食普通饲料,其余大鼠喂食次黄嘌呤饲料(100 g·mL⁻¹)。于禁食后的第 1,3,5 天,大鼠备皮,消毒,sc 氧嗪酸钾(用羊毛脂石蜡按质量比 3:2 在 70 °C 下混合而成的溶剂配制成 200 mg·kg⁻¹)1 mL·kg⁻¹,空白组给予等体积溶剂,复制高尿酸血症模型。

2.1.2 动物分组及给药 造模大鼠随机分为模型组、别嘌醇组(60 mg·kg⁻¹)、加味四妙方高、中、低剂量组(24,12,6 g·kg⁻¹)5 组($n=10$)。sc 1 h 后,各组大鼠分别 ig 给药,每天 1 次,连续 5 d。正常组及模型组大鼠给予等体积(10 mL·kg⁻¹)蒸馏水。

2.1.3 指标检测 末次给药 3 h 后,各组大鼠眼眶静脉丛取血并收集 24 h 尿液,全自动生化仪测定血 UA,尿 UA 水平。处死大鼠解剖取肝脏,XO 试剂盒测定血液 XO,肝脏 XO 活性。

2.2 家兔痛风性关节炎模型^[10]

2.2.1 动物分组及给药 取家兔 40 只随机分为模型组、秋水仙碱组(0.3 mg·kg⁻¹)、加味四妙方高、中、低剂量组(12,6,3 g·kg⁻¹)5 组($n=8$)。禁食 12 h 后,各组分别 ig 给药,每天 1 次,连续 5 d。模型组家兔给予等体积(10 mL·kg⁻¹)蒸馏水。

2.2.2 模型制备 末次给药后 1 h,每只家兔右膝关节脱毛消毒,轻弯曲膝关节,用 6 号针头于膝关节腔内注射 0.3 mL 尿酸钠结晶(MSU)混悬液(取 1 000 mg MSU 加 9 mL 生理盐水,再加 1 mL 吐温-80,加热搅拌,配制成 10 mL MSU 混悬液,100 g·L⁻¹)致家兔痛风性关节炎模型。

2.2.3 指标检测 于致炎前精密测量每只家兔右膝关节周径,致炎后 1,3,5 h 测定膝关节周径变化,并计算肿胀度(致炎后膝关节周径-致炎前膝关节周径)及变化率(肿胀度/致炎前膝关节周径×100%)。致炎 5 h 后处死家兔,手术刀切开膝关节,用 3 mL 无菌生理盐水冲洗关节腔,收集冲洗液进行 WBC 及 IL-1 β ,IL-6 酶联免疫吸附试验。取关节囊、滑膜组织固定于 10% 福尔马林内,进行病理组织学检查。模型组另收集左侧未造模膝关节腔关节液和关节囊、滑膜组织,以此作为空白组进行检验。

2.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行数据处理,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠高尿酸血症的影响

3.1.1 对高尿酸血症大鼠血、尿 UA 水平的影响 模型组与空白组相比,血、尿 UA 水平显著升高($P < 0.01$)。加味四妙方高、中、低剂量组均能降低高尿酸血症模型大鼠血、尿 UA 水平($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表 1。

3.1.2 对高尿酸血症大鼠血液、肝脏 XO 水平的影响 模型组与空白组相比,血液、肝脏 XO 水平显著升高($P < 0.01$)。加味四妙方高、中、低剂量组与模型组相比,均能显著降低高尿酸血症模型大鼠血液 XO 水平($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 加味四妙方对高尿酸血症大鼠血清、尿液 UA 水平的影响($\bar{x} \pm s, n=10$) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	UA	
		血	尿
空白	-	181 ± 76 ²⁾	794 ± 685 ²⁾
模型	-	764 ± 221	4 967 ± 2 927
别嘌醇	0.06	79 ± 41 ²⁾	591 ± 805 ²⁾
加味四妙方	24	413 ± 172 ²⁾	1 698 ± 836 ²⁾
	12	489 ± 140 ²⁾	1 732 ± 652 ²⁾
	6	529 ± 204 ¹⁾	2 085 ± 1 596 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2~5 同)。

3.2 对家兔痛风性关节炎的影响

3.2.1 对痛风家兔膝关节肿胀度的影响 致炎 1 h 后,加味四妙方高剂量组与模型组相比,能显著降低

表 2 加味四妙方对高尿酸血症大鼠血清、
肝脏 XO 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	血清 XO /U·L ⁻¹	肝脏 XO /U·g ⁻¹
空白	-	64.68 ± 17.19 ²⁾	14.24 ± 1.44 ²⁾
模型	-	84.06 ± 8.47	19.92 ± 4.24
别嘌醇	0.06	17.02 ± 2.94 ²⁾	13.85 ± 4.57 ²⁾
加味四妙方	24	63.70 ± 11.16 ²⁾	15.17 ± 6.33
	12	63.95 ± 13.71 ²⁾	15.23 ± 6.22
	6	67.17 ± 8.10 ²⁾	16.46 ± 6.72

表 3 加味四妙方对痛风家兔膝关节肿胀度及变化率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	膝关节肿胀度/cm			膝关节肿胀度变化率/%		
		1 h	3 h	5 h	1 h	3 h	5 h
模型	-	2.48 ± 0.82	3.48 ± 0.83	4.18 ± 0.88	12.99 ± 5.14	18.09 ± 5.63	21.86 ± 6.72
秋水仙碱	3 × 10 ⁻⁴	0.91 ± 0.68 ²⁾	2.08 ± 0.86 ²⁾	2.56 ± 0.68 ²⁾	4.54 ± 3.43 ²⁾	10.28 ± 4.46 ²⁾	12.63 ± 3.63 ²⁾
加味四妙方	12	0.98 ± 0.87 ²⁾	1.73 ± 1.02 ²⁾	2.69 ± 0.78 ²⁾	5.02 ± 4.65 ²⁾	8.79 ± 5.97 ²⁾	13.35 ± 4.50 ²⁾
	6	1.33 ± 0.85 ¹⁾	2.14 ± 1.08 ¹⁾	2.84 ± 1.04 ¹⁾	6.92 ± 4.73 ¹⁾	11.26 ± 6.58 ¹⁾	14.81 ± 6.37 ¹⁾
	3	1.63 ± 0.73	2.86 ± 1.10	3.80 ± 1.01	8.44 ± 3.85	14.81 ± 5.96	19.54 ± 5.21

表 4 加味四妙方对痛风家兔关节液 WBC 及 IL-1β, IL-6 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	WBC/×10 ⁹ /L	IL-1β/ng·L ⁻¹	IL-6/μg·L ⁻¹
空白	-	8.13 ± 3.27 ²⁾	50.23 ± 22.55 ²⁾	119.43 ± 12.73 ²⁾
模型	-	16.75 ± 4.86	269.49 ± 105.38	196.27 ± 65.17
秋水仙碱	3 × 10 ⁻⁴	9.50 ± 3.02 ²⁾	95.88 ± 12.97 ²⁾	90.79 ± 39.13 ²⁾
加味四妙方	12	9.75 ± 2.31 ²⁾	104.98 ± 53.52 ²⁾	119.72 ± 20.59 ²⁾
	6	10.88 ± 5.14 ¹⁾	141.15 ± 84.23 ¹⁾	134.03 ± 15.05 ¹⁾
	3	12.29 ± 3.73	155.40 ± 65.34	152.44 ± 71.64

3.2.3 对痛风家兔关节囊、滑膜组织病变的影响

结果表明,模型组关节滑膜组织可见大量炎细胞浸润及纤维蛋白渗出,伴充血、水肿,滑膜细胞及血管增生,有不同程度的变性、坏死。加味四妙方高、中、低剂量组关节病变均有不同程度的减轻,高剂量组滑膜组织基本正常,仅见少量炎细胞浸润和纤维蛋白渗出。表明加味四妙方能减轻 MSU 诱导的家兔痛风性关节炎关节囊及滑膜组织病变、坏死。

4 讨论

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是一种结晶性关节炎,由于体内嘌呤代谢异常,导致高尿酸血症(hyperuricemia),使尿酸钠在关节腔内沉积形成结晶,造成关节肿胀、变形^[11]。高尿酸血症是 GA 最重要的生化基础,且发展成 GA 的机率 and 血尿酸值或高尿酸血症持续时间呈正比^[12]。故本文采用

膝关节肿胀度并抑制其变化率($P < 0.01$);中剂量组膝关节肿胀度及变化率低于模型组,有一定的差异($P < 0.05$)。致炎 3,5 h 后,加味四妙方高、中剂量组与模型组相比,能降低膝关节肿胀度上升趋势并抑制其变化率($P < 0.01, P < 0.05$)。见表 3。

3.2.2 对痛风家兔关节液 WBC 及 IL-1β, IL-6 水平的影响 模型组与空白组相比,关节液 WBC 及 IL-1β, IL-6 水平显著升高($P < 0.01$)。加味四妙方高剂量组与模型组相比, WBC 及 IL-1β, IL-6 水平明显降低($P < 0.01$);中剂量组 WBC 及 IL-1β, IL-6 含量低于模型组($P < 0.05$)。见表 4。

大鼠高尿酸血症模型及家兔痛风性关节炎模型来探讨加味四妙方治疗 GA 的疗效和部分作用机制。尿酸钠是日常饮食及内生性嘌呤之最终产物,嘌呤经 XO 代谢后产生 UA^[13]。实验结果可见,加味四妙方可降低高尿酸血症模型大鼠血、尿 UA 水平,同时对血液中 XO 活性具有抑制作用,但未见有明显的量效关系。分析认为,加味四妙方可能通过抑制 XO 活性,干扰次黄嘌呤转变成黄嘌呤而后形成尿酸的过程,导致体内尿酸浓度下降,其机制与别嘌醇相似。此外,加味四妙方给药 1 h 即可明显减轻痛风模型家兔关节肿胀度,且有一定的量效关系,可使炎症部位升高的白细胞数和 IL-1β, IL-6 水平明显下降,高剂量的加味四妙方还能使关节囊、滑膜组织的病变程度减轻,且疗效与秋水仙碱相近。分析认为,加味四妙方可能通过抑制炎症因子活性以防治其异

常调控,使滑膜组织炎症因子含量下降从而抑制其增生,缓解滑膜细胞的炎症反应及组织破坏,使痛风家兔关节病变有所减轻,继而影响炎症的发生、发展,以达抗炎消肿的目的,从而抑制痛风家兔的关节肿胀^[14]。

以上结果表明,加味四妙方治疗高尿酸血症及痛风性关节炎的药效学特征,主要表现在对痛风性关节炎急性发作期能减轻关节及软组织水肿,缓解炎症反应,具有起效快,作用强的特点。同时加味四妙方还具有一定的降尿酸作用,作为一黄嘌呤氧化酶抑制剂能阻断尿酸的生成,可达标本兼治之效^[15]。目前临床治疗 GA 仍以西医为主,急性期应用秋水仙碱等抗炎药物抑制炎症介质的释放,间歇期首选别嘌醇抑制 XO 活性,能有效降低血尿酸,然而却因增加肾负担及造成过敏性症候群等副作用而使其应用受到限制^[16]。因此,寻求高效而无明显副作用的抗痛风性关节炎的药物受到重视。加味四妙方降尿酸作用虽不及别嘌醇,但在抗炎作用上则与秋水仙碱相近。本实验室进行的安全性评价研究,未见加味四妙方具有明显毒副作用。据此认为,加味四妙方不仅可同时应用在痛风性关节炎急性发作期与间歇期,也可长期服用以降低尿酸水平,防治痛风性关节炎的复发,避免长期高尿酸血症所造成的并发症,如慢性痛风石痛风、尿酸性肾病变及尿酸结石等^[17],是值得进一步开发研究的经典中药方剂。

[参考文献]

[1] 胡宇哲. 二妙丸与四妙丸的组方及功能比较[J]. 吉林中医药, 2007, 27(6):48.
 [2] 徐涛. 中药黄柏的现代药理作用研究[J]. 中国中医药咨讯, 2010, 34(2):111.
 [3] 赵子剑,肖胜男,赵永新,等. 苍术药理作用的文献再评价[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(7):607.
 [4] 吴岩,原永芳. 薏苡仁的化学成分和药理活性研究进展[J]. 华西药理学杂志, 2010, 25(1):111.

[5] 沈舒,王琼. 李友宾牛膝的化学成分和药理作用研究进展[J]. 海峡药学, 2011, 23(11):1.
 [6] 刘孟渊. 加味四妙散治疗高尿酸血症及急性痛风性关节炎的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(4):675.
 [7] 尹莲,史欣德,钱祖稀. 加味四妙丸治疗痛风的处方筛选研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2006, 8(6):27.
 [8] 徐立,时乐. 灌服与喂饲次黄嘌呤复制大鼠持续性高尿酸血症模型方法初探[J]. 中国药理学通报, 2008(12):1671.
 [9] 徐立,时乐,赵芳,等. 大鼠急性高尿酸血症模型的复制方法初探[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(7):976.
 [10] 李宝龙,韩玉生,刘旭,等. 丹溪痛风加减方对 MSU 致家兔急性痛风性关节炎的防治作用[J]. 中医学报, 2011, 39(3):45.
 [11] 黄雪芳. 四妙散加味治疗痛风性关节炎临床应用[J]. 中外医疗, 2012, 31(4):139.
 [12] 蒋明, Yu D, 林孝义, 等. 中华风湿病学[M]. 北京: 华夏出版社, 2004:1221.
 [13] 钱芸娟,郝文科. 高尿酸血症对肾损害的防治[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2008, 2(4):397.
 [14] Lee H S, C H Lee. Inhibition of cyclooxygenase 2 expression by diallyl sulfide on joint inflammation induced by urate crystal and IL-1beta[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2009, 17(1):91.
 [15] 时乐,徐立,谭秋薇,等. 加味四妙方有效部位群抗实验性痛风作用的研究[J]. 实验动物与比较医学, 2007, 27(4):236.
 [16] 时乐,徐立,尹莲. 四种不同加味四妙散抗实验性痛风作用的比较[J]. 南京中医药大学学报, 2005, 21(2):106.
 [17] 刘佳,李文. 原发性痛风及尿酸肾结石危险因素分析[J]. 中国现代医生, 2007, 45(7):1673.

[责任编辑 聂淑琴]