

· 综述 ·

抗急性痛风性关节炎天然产物药理研究进展

杨会军^{1,2}, 彭江云^{2*}, 陈艳林², 李兆福³, 刘维超², 狄朋桃², 吴晶金², 李玲玉²
(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 云南省中医医院, 昆明 650021;
3. 云南中医学院, 昆明 650500)

[摘要] 通过查阅近几年有关天然产物及其有效成分抗急性痛风性关节炎的药理作用及其机制相关研究的文献报道, 围绕尿酸盐结晶所致急性痛风性关节炎动物模型的发病机制, 对天然产物及其有效成分抗急性痛风性关节炎作用靶点和药理作用机制进行文献整理、分析和归纳。研究表明, 抗急性痛风性关节炎的天然产物有效成分主要有黄酮类、生物碱类、多酚类、皂苷类、香豆素类等, 通过抗炎、镇痛、抑制相关炎症介质的释放及其信号通路、抗氧化等作用机制及多个药物作用靶点发挥抗急性痛风性关节炎的作用。治疗急性痛风性关节炎的西药作用靶点较单一, 存在较严重副作用, 不利于控制急性痛风性关节炎的反复发作。中医运用天然药物防治急性痛风性关节炎拥有上千年历史和经验, 与西药相比, 抗急性痛风性关节炎天然药物具有多靶点, 低毒副作用的优势, 近年来越来越多的科研工作者运用实验药理学和分子生物学方法来研究天然产物及其有效成分抗急性痛风性关节炎的作用, 并取得喜人的研究成果。

[关键词] 急性痛风性关节炎; 天然产物; 有效成分; 黄酮类化合物; 生物碱类化合物; 药理研究

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0225-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2016030225

Review on Pharmacological Activities of Natural Products Against Acute Gouty Arthritis

YANG Hui-jun^{1,2}, PENG Jiang-yun^{2*}, CHEN Yan-lin², LI Zhao-fu³,
LIU Wei-chao², DI Peng-tao², WU Jing-jin², LI Ling-yu²
(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin 300193, China;
2. Yunnan Provincial Hospital of TCM, Kunming 650021, China;
3. Yunnan University of TCM, Kunming 650500, China)

[Abstract] Acute gouty arthritis (AGA) is a crystal joint disease caused by uric acid crystal deposition in the joints which was caused by purine metabolic disorder. By reviewing the literature reports in recent years on pharmacological effects and mechanism of natural products and their effective components against AGA, and focusing on the pathogenesis of urate crystal-induced acute gouty arthritis in animal models, we collected, summarized and analyzed the literature on targets and pharmacological action mechanism of natural products and their effective components against acute gouty arthritis. Studies have shown that the main effective components in natural products against acute gouty arthritis include flavonoids, alkaloids, polyphenols, saponins, and coumarin, etc. They fight against the acute gouty arthritis through anti-inflammatory, analgesic and inhibiting the release of inflammatory mediators as well as its related signaling pathways, antioxidant mechanism and multiple drug targets.

[收稿日期] 20150107(020)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30960476); 云南省自然科学基金项目(2011FZ262); 云南省教育厅科学研究基金项目(2012J016); 云南省卫生科技内设研究机构项目(2011WS0026)

[第一作者] 杨会军, 博士, 住院医师, 从事风湿免疫类疾病机制及中药防治研究, Tel: 18222021237, E-mail: yhj_16999@163.com

[通讯作者] * 彭江云, 硕士, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治风湿病的研究, Tel: 13099963399, E-mail: pengjiuyun@126.com

Targets for the treatment of acute gouty arthritis are single in western medicine, with more serious side effects, thus not conducive to control the recurrence of acute gouty arthritis. Natural products in traditional Chinese medicines have a thousand years of history and experience in prevention and treatment of acute gouty arthritis. Compared with the western medicine, natural medicine has shown great potential and advantages of multiple targets and few side effects for the acute gouty arthritis. In recent years, more and more researchers use experimental pharmacology and molecular biology method to study the effect of natural products and their effective components against acute gouty arthritis, and have achieved gratifying results.

[**Key words**] acute gouty arthritis; nature products; active component; flavonoids; alkaloids; pharmacological studies

急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)是一种起病急骤,患者常于深夜或清晨被撕裂样、咬噬样关节剧痛惊醒,以第一跖趾关节灼热、肿痛受累多见的临床疾病。AGA 是痛风的最基本类型,也是痛风最常见的首发症状,发病基础为尿酸盐微晶体沉积并刺激关节囊、滑膜、软骨、骨质等关节及周围组织,导致单核巨噬细胞和滑膜成纤维细胞分泌白细胞介素-1,8,6(IL-1,IL-8,IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和前列腺素 E₂(prostaglandinE₂,PGE₂)等炎性介质诱发的免疫反应,其中白介素-1 β (interleukin-1 β ,IL-1 β)是调节炎症免疫反应的核心因子^[1-2]。其发病呈年轻化并有逐年上升趋势,并且与肥胖、高血压、冠心病、高脂血症、动脉硬化、糖尿病和胰岛素抵抗等发病关系密切^[3-4]。AGA 的发作常常给患者及家人带来身心极大的痛苦,严重影响社会工作和家庭生活,治疗主要依赖于秋水仙碱、非甾体类消炎药、糖皮质激素,长期用药则副作用对机体损伤严重。目前,从资源物种丰富的以中药为主的天然产物中,寻找治疗 AGA 的安全性好的有效部位或成分已成为研究的热点内容,并取得了一些新进展。本文主要围绕尿酸盐结晶诱导的 AGA 动物模型的发病机制,基于文献研究对以中药为主的天然产物有效部位或成分治疗急性痛风性关节炎的作用靶点、药理作用及其机制进行总结和分析。

1 尿酸盐诱导 AGA 动物模型的发病机制

Perez-Ruiz 等^[5]研究发现,尿酸钠晶体能够刺激关节液、血液中的单核细胞及吞噬细胞大量释放 IL-1 β 和 TNF- α 。目前,AGA 动物模型的制备,实验动物多选大鼠,将微晶尿酸钠结晶(MSU)用蒸馏水配成混悬液,在大鼠的踝关节腔注射,造成短时间内局部尿酸钠沉积刺激关节滑膜、软骨等组织诱发关节炎。在尿酸钠(MSU)诱导的 AGA 动物模型中,IL-1 β 和 TNF- α 属于前炎症网链的一级细胞因子,是调节炎症的始动因素和重要的调节剂,在中性

粒细胞和巨噬细胞的趋化、激活过程中起重要作用,可起到加速炎症的进程的作用,促进前列腺素 E₂(PGE₂),5-羟色胺(5-HT),白三烯(leukotriene,LT)和氧自由基等其他炎性介质的释放,增加胶原酶等中性蛋白酶的产生,从而降解软骨基质,导致软骨吸收和骨破坏^[6]。同时,前列腺素 E₂,5-羟色胺,白三烯等都是重要的致痛因子,在 AGA 发作中可能呈爆发式释放和增加,引发剧烈疼痛。此外,IL-1 β ^[7-8]能够激活下游的信号通路,基质细胞衍生因子 SDF-1 及其受体 CXCR4 结合,激活磷脂酰肌醇激酶(PI3K)-G 蛋白偶联信号通路中的关键酶,进而激活 Ca²⁺ 激活蛋白激酶 C(PKC),最终导致转录因子核转录因子 κ B(nuclear factor κ B,NF- κ B)的激活,造成炎症反应过程的不断级联放大。

2 抗 AGA 天然产物有效部位或成分的作用靶点

天然产物广泛存在自然界中,来源广泛、物种丰富,近年来研究抗 AGA 作用天然产物的有效成分主要有黄酮类、生物碱类、皂苷类、多酚类和香豆素类等。黄酮类成分槲皮素^[9-10](quercetin,3,3,4,5,7-pentahydroxyflavone)广泛存在植物的花、叶、果实中,如西兰花、洋葱、苹果等蔬菜水果和丹皮、槐米、仙鹤草、余甘子、桑叶、银杏叶、绞股蓝、三七等 100 多种中药,具有抗炎、抗氧化等活性。辣椒素(capsaicin)是食用辣椒果实中的辣味物质,其主要成分为辣椒碱,抗炎、镇痛作用显著。吴茱萸碱(evodiamine)^[11]为芸香科植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa* 疏毛吴茱萸的干燥近成熟果实的主要代表成分。黄柏为芸香科(Rutaceae)植物黄树皮(*Phellodendron chinense*)的干燥树皮,黄柏含有以小檗碱为主的生物碱类化学成分^[12],盐黄柏和清炒黄柏则小檗红碱为主^[13]。绞股蓝皂苷(gyenoside,GYP)^[14]为葫芦科植物绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* 的全草的主要有效成分。薯蓣科植物穿龙薯蓣和柴黄姜的根茎的主要有效成分为穿山龙总

皂苷 (total saponins from *Dioscoreae nipponicae*, RDN)^[8]。绿原酸^[15] (chlorogenic acid, CA) 是来源于金银花、葵花籽、茵陈、杜仲叶、茶叶等多种天然产物的多酚类有效成分。白藜芦醇 (resveratrol)^[16] 也是多酚类化合物,广泛存在于决明子、藜芦、虎杖、桑椹等中药,以及花生、葡萄等植物中。秦皮^[17] 为木犀科植物苦枥白蜡树 *Fraxinus rhynchophylla*,白蜡树 *F. chinensis* 的干燥树皮的有效成分为秦皮总香豆素。黄酮类化合物葛根素^[18] 为豆科植物野葛

Pueraria lobata 或甘葛藤 *P. thomsonii* 的干燥根的主要提取物。黄酮类化合物芦丁 (rutin)^[19-20] 在自然界分布广泛,是槐米、苦荞、连翘、夏枯草、红枣、益母草等天然植物中的一种有效成分。花青素^[21] (anthocyanidin) 亦属于黄酮类化合物,主要存在樱桃、西红柿、葡萄、茄子等富含红色、紫色和蓝色色素的水果和蔬菜中。天然药物抗 AGA 的作用机制复杂,目前研究较多的抗 AGA 天然产物的有效部位或成分及作用靶点见表 1。

表 1 天然产物有效部位及成分治疗痛风性关节炎的作用靶点

Table 1 Targets of flavonoids monomer isolated from Chinese materia medica for AGA treatment

作用靶点	槲皮素	穿山龙皂苷	辣椒素	绞股蓝皂苷	樱桃花青素	秦皮总香豆素	绿原酸	虎杖提取物	芦丁
IL-1 β	↓	↓	↓	↓		↓	↓	↓	
IL-6					↓		↓		
IL-8						↓		↓	
TNF- α	↓		↓		↓	↓	↓	↓	
5-HT				↓					
PGE ₂					↓				
SDF-1		↓							
CXCR4		↓							
PI3K		↓							
PKC		↓							
NF- κ B		↓							
PPAR- γ								↑	
COX-2	↓								
NO	↓				↓				↓
MDA	↓								↓
SOD	↑								↑
CAT	↑								↑
GSH-Px	↑								↑

注:“↑”表示上调或增加;“↓”表示下调或减少。

3 天然产物抗 AGA 的药理作用及其机制

3.1 抗炎作用

车前子^[22] 为车前科植物车前 *Plantago asiatica* 或平车前 *P. depressa* 的干燥成熟种子,其颗粒剂水溶液可以减轻 MSU 所致的 AGA 小鼠模型的关节肿胀和炎症反应。豨莶草^[23] 为菊科植物豨莶 *Siegesbeckia orientalis*, 腺梗豨莶 *S. pubescens* 或毛梗豨莶 *S. glabrescens* 的干燥地上部分,其水提物和醇提物皆能减轻 MSU 诱导的 AGA 小鼠关节肿胀,且醇提物较水提物作用优而毒性低。甲壳素在自然界中广泛存在于甲壳动物的外壳、植物及真菌类细胞壁中,是含量最丰富的天然有机物质之一。壳寡糖^[24] (chitooligosaccharide, COS) 可能

通过升高白细胞和降低血清 IL-1 β 水平,而发挥抗 MSU 致 AGA 大鼠踝肿胀的炎症作用。黄酮类化合物槲皮素^[25-26] 能够抑制二甲苯致小鼠耳廓肿胀,抑制 AGA 模型大鼠踝关节肿胀度。吴茱萸碱^[11] (evodiamine) 能够抑制 MSU 所致 AGA 大鼠足肿胀,并具有降尿酸的作用。盐黄柏、生黄柏和炒黄柏均能降低 MSU 所致的 AGA 大鼠踝关节肿胀,也均能够明显降低高尿酸血症模型大鼠的尿酸和肌酐水平^[12],黄柏与黄连组合可增加降尿酸的作用和抗痛风的能力^[27]。拟黑多刺蚁^[28] (*Polyrhachis vicina roger*) 为蚁科动物的全身,其乙醇提取物石油醚部位的主要成分不饱和脂肪酸,能减轻 MSU 所致的大

鼠足跖肿胀和二甲苯所致的小鼠耳廓肿胀;并能降低次黄嘌呤所致的高尿酸血症小鼠的尿酸水平。葛根素^[18]可以增加 NO 由组织向血液中释放,降低血液中白细胞及淋巴细胞、中性粒细胞数,减轻炎症水平,降低 AGA 大鼠的关节肿胀。金刚藤^[29]是百合科植物菝葜 *Smilax china* 的根茎,其醇提物能降低醋酸所致的腹腔毛细血管通透性,并减轻二甲苯诱导的耳廓肿胀,可以通过抑制 MSU 所致的肿胀足渗出液中 PGE₂ 的释放来缓解足跖肿胀。

3.2 镇痛作用 槲皮素^[26]和拟黑多刺蚁^[28]乙醇提取物能够减少醋酸所致小鼠扭体反应次数和延长热板致痛小鼠痛阈时间,提高小鼠热板的痛阈值,起到镇痛作用。绞通过 5-HT 致痛小鼠模型研究发现,股蓝总皂苷具有镇痛作用,其机制与抑制受体 5-HT_{1B} 有密切关系^[14]。灯盏花又名灯盏细辛、东菊花,是菊科植物三葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* 的干燥全草,黄酮类化合物灯盏花素为其有效成分之一,临床研究表明灯盏花素注射液能够减轻急性痛性关节炎患者的疼痛症状^[30]。大血藤^[31]又称为“血藤”,为大血藤科藤本植物大血藤 (*Sargentodoxa cuneata* 的干燥藤茎、根,具有抗炎镇痛的作用,临床对 AGA 患者用大血藤外敷配合中药内服治疗,能有效缓解 AGA 患者的症状,明显缩短疼痛时间^[32]。土茯苓,别名土革薜,为百合科植物光叶菝葜 *Smilax glabra* 的干燥根茎,其黄酮类成分具有抗炎、镇痛作用^[33],黄酮类有效成分中的的表儿茶素、落新妇苷、槲皮苷、柚皮素等能够较强抑制黄嘌呤氧化酶活性^[34],常用于 AGA 的临床治疗。藏药桑当^[35]有提高中枢单胺类神经递质 5-HT 及多巴胺 (DA) 的含量和降低外周 5-HT 和 DA 含量的趋势,通过提高痛阈而发挥中枢镇痛的作用,通过减少 MSU 所致 AGA 大鼠踝周围组织匀浆中 TNF- α , IL-1 β , IL-6 的含量,从而发挥抗 AGA 的作用。

3.3 抑制炎症介质的释放 黄酮类化合物槲皮素^[25-26]抗 AGA 的机制可能是抑制炎症因子 IL-1 β , TNF- α , PGE₂ 和一氧化氮 (NO) 水平。穿山龙^[36]水液能抑制白细胞的生成和减少炎症介质 IL-1 β 的分泌,抵抗 MSU 所致 AGA 大鼠的关节炎,改善大鼠关节滑膜的病理改变,其有效部位可能是水提取物的 30% 醇洗脱部分^[37]。辣椒素^[38]能减轻 MSU 诱导的炎症因子 IL-1 β , TNF- α 水平,抑制 AGA 模型大鼠距小腿关节肿胀度。绞股蓝皂苷^[14]能够减轻 MSU 诱导的大鼠足肿胀,降低血清中 IL-1 β 水平和游离 5-HT 浓度。余甘子^[39]是大戟科叶下珠属植物

余甘子 *yfflanthusemblica* 的成熟果实,余甘子提取物正丁醇和乙酸乙酯部位通过抑制血清和局部组织的炎症介质 (PGE₂ 和 TNF- α) 释放而减轻 AGA 模型大鼠的炎症反应。秦皮总香豆素^[17]通过抑制大鼠血清 IL-8, IL-1 β , TNF- α 的表达水平,减轻 AGA 模型大鼠的足肿胀。绿原酸^[40]能降低氧嗉酸钾诱导高尿酸血症 (HUA) 小鼠的血尿酸水平,并减轻 MSU 所致大鼠炎性关节肿胀,机制与抑制促炎细胞因子 IL-1 β , IL-6, TNF- α 的生成有关。白藜芦醇^[41]能够降低 MSU 诱导的 AGA 大鼠关节液中 IL-1 和趋化因子 CXCL10 的表达,减轻大鼠踝关肿胀和病理组织炎性细胞的浸润。虎杖^[42-43]为蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* 的干燥根茎和根,虎杖提取物改善 MSU 诱导 AGA 大鼠的炎症,降低血清 PGE₂; 抑制 LPS 刺激下外周血单核细胞 IL-1 β mRNA 和 IL-8 mRNA 表达,降低 AGA 家兔关节液中细胞因子 IL-1 β , IL-8 和 TNF- α 的含量,抑制炎症反应、病变关节的免疫细胞汇集和破坏性血管翳形成。樱桃冻干粉能够减轻 MSU 所致的 AGA 大鼠爪足肿胀,其机制可能与樱桃中花青素抑制促炎因子 IL-6 和 TNF- α 的生成,降低组织中炎症因子 PGE₂ 和 NO 水平有关^[21]。

3.4 信号通路 穿山龙皂苷^[8]能够降低 MSU 诱导的 AGA 模型大鼠 IL-1 β , CXCR4, PI3K, PKC 和 NF- κ B 表达水平,通过抑制 IL-1 β 的产生而影响基质细胞衍生因子 SDF-1 及其受体 CXCR4 (SDF-1/CXCR4), PI3K/PKC 及 NF- κ B 信号转导通路的激活达到治疗 AGA 的目的。虎杖提取物^[44]能够增强 MSU 所致 AGA 家兔滑膜组织过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR- γ) 的蛋白表达和 PPAR- γ mRNA 复制,从而竞争性抑制 NF- κ B, 激活蛋白 1 (activatorprotein1, AP-1), Janus 激酶-信号转导子及转录激活子 (JAK-STAT) 等炎症信号通路途径的活化^[45], 阻断所调控炎症因子的生成,抑制炎症细胞分泌 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 等,消除炎症细胞及介质的集聚^[46], 发挥抗 AGA 的作用。

3.5 抗氧化作用 黄酮类化合物芦丁^[20]和槲皮素^[47-48]均能够减轻 MSU 致 AGA 模型大鼠踝肿胀,提高体内超氧化物歧化酶 (superoxidedismutase, SOD), 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathioneperoxidase, GSH-P_x) 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的活性和降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和 NO 的水平,显著抑制 AGA 大鼠踝肿胀,通过提高机体抗氧化酶活性和降低机体脂质过氧化程度的抗氧化作用,发挥

其控制和缓解 AGA 炎症的药理效应。

4 总结与展望

我国天然产物资源丰富、来源广泛,特别是在传统中医理论指导下的中药天然产物的临床广泛应用,取得了丰富的经验和可靠的疗效,对节约资源、保障民生,推动经济社会和卫生健康事业的发展具有重要的作用。从天然产物特别是中药活性成分中筛选抗 AGA 作用的单体成分,探讨其作用机制,寻找新的治疗靶点,是目前开发天然药物防治急性痛风性关节炎研究的热点,意义重大且可行性强。既往报道^[49]乳香脂酸(三萜酸)、丁香苷(酚苷类)、醉茄素 A(甾体内酯)、紫草酸等有效成分具有抗急性痛风性关节炎作用。但大部分天然药物的有些活性成分尚未明确,应进一步加强对其活性成分和作用机制的研究。本文简述了尿酸盐结晶诱导 AGA 动物模型的发病机制,并对近年来报道的具有抗 AGA 作用的天然产物及其有效部位或成分的作用靶点及作用机制进行了归纳和总结,以供从天然药物中筛选治疗急性痛风性关节炎的活性成分、寻找新的抗 AGA 的治疗靶点作为借鉴。此外,天然产物的分离、纯化、鉴定、结构修饰、结构改造和分子生物学、分子药理学等技术的不断发展,为进一步明确天然产物的活性成分,不断深化研究药物的作用机制,开发安全有效的抗 AGA 的天然产物新药提供可靠依据。黄酮类、多酚类、生物碱类、皂苷类、酚苷类、香豆素类等天然产物成分作为安全、有效的天然抗急性痛风性关节炎制剂的研发必将取得突破性进展,潜藏了巨大的开发价值,具有深远的社会意义。

[参考文献]

[1] 汪洋,温成平,谢志军. 急性痛风性关节炎的中医药治疗研究进展[J]. 中国中医急症, 2011, 20(11): 1809-1810.

[2] Nathalie B, Alexander S. Mechanisms of inflammation in gout[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(2): 206.

[3] Pillinger M H, Goldfarb D S, Keenan R T. Gout and its comorbidities[J]. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2010, 68(3): 199-203.

[4] Ito H, Abe M, Mifune M, et al. Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27817.

[5] Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites A M, et al. Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty

bouts[J]. *Nephron*, 2000, 86(3): 287-291.

[6] Mythilypriya R, Sachdanandam P S, 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[J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 179(2/3): 335-343.

[7] Pope R M, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout[J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(10): 3183-3188.

[8] 周琦,张宁,卢芳,等. 穿山龙总皂苷对痛风性关节炎大鼠关节炎滑膜 IL-1 β 及其信号转导通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(6): 52-55.

[9] 孙涓,余世春. 槲皮素的研究进展[J]. *现代中药研究与实践*, 2011, 25(3): 85-88.

[10] Kawabata K, Kawai Y, Terao J. Suppressive effect of quercetin on acute stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in Wistar rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(5): 374-380.

[11] 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): 17-20.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 286.

[13] 廉莲,贾天柱. 黄柏及其炮制品的抗痛风作用研究[J]. *安徽农业科学*, 2011, 39(15): 8911-8912, 8932.

[14] 史坤,王娜,尚小玉,等. 绞股蓝提取物对痛风性关节炎大鼠的镇痛作用[J]. *营养学报*, 2013, 35(6): 594-598.

[15] 刘颖,郭明晔,白根本. 绿原酸的研究进展[J]. *中药材*, 2012, 35(7): 1180-1185.

[16] 安梅,周瑾,陈晓宇. 白藜芦醇药理学作用的研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2014, 4(4): 242-246.

[17] 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.

[18] 马越,吕圭源,陈素红. 葛根提取物抗痛风性关节炎作用及机制初探[J]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22(3): 241-244.

[19] 李玉山. 芦丁的资源、药理及主要剂型研究进展[J]. *氨基酸与药物资源*, 2013, 35(3): 13-16.

[20] 黄敬群,宋扬,赵鹏,等. 芦丁治疗急性痛风性关节炎的实验研究[J]. *华南国防医学杂志*, 2013, 27(8): 533-539.

[21] 韩文婷,衣卫杰. 樱桃冻干粉对大鼠痛风性关节炎作用的研究[J]. *现代预防医学*, 2013, 40(17): 3173-3175, 3179.

[22] 费洪新,韩玉生,廖婷,等. 车前子对小鼠急性痛风性关节炎的影响[J]. *黑龙江科学*, 2014, 5(5): 9-11.

- [23] 蒋芳萍,傅旭春,白海波. 豨莶草的小鼠急性毒性及抗小鼠急性痛风性关节炎作用[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(12): 1289-1291.
- [24] 梁瑜,赵永娟,杨志宏,等. 海洋活性物质壳寡糖对尿酸钠致痛风性关节炎的影响[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(17): 3269-3271.
- [25] 黄敬群,孙文娟,王四旺,等. 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.
- [26] 黄敬群,宋扬,赵鹏. 槲皮素对急性痛风性关节炎的抗炎、镇痛实验研究[J]. 海峡药学, 2013, 25(7): 64-67.
- [27] 沈德凤,刘悦,赵岩,等. 黄连黄柏协同抗痛风作用研究[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(26): 10620-10621.
- [28] 韦桂宁,苏启表,曾宪彪,等. 拟黑多刺蚁乙醇提取物石油醚部位抗痛风作用及物质基础研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 99-103.
- [29] 邓家刚,郑作文,黄丽贞. 金刚藤醇提取物抗痛风作用的实验研究[J]. 科学技术与工程, 2009, 9(6): 1393-1396.
- [30] 王瑞,罗鹏,宋平. 灯盏花素注射液在痛风性关节炎急性发作期的治疗应用[J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(1): 142-143.
- [31] 赵秀梅,柯洪琴,于慧斌. 大血藤药理作用与临床应用研究进展[J]. 中医导报, 2014, 20(11): 41-43.
- [32] 凌家艳,薛莎,沈霖. 大血藤外敷配合中药内服治疗急性痛风性关节炎 64 例[J]. 中国中医急症, 2013, 22(6): 1036-1037.
- [33] 秦汝兰,黄田玉,高璐. 土茯苓中总黄酮提取方法及药理作用[J]. 通化师范学院学报, 2010, 31(2): 39-42.
- [34] 徐婷婷,承志凯,尹莲,等. 土茯苓抑制黄嘌呤氧化酶活性的物质基础研究[J]. 中药材, 2012, 35(4): 582-586.
- [35] 李会芳,程生辉,孙晓波,等. 藏药桑当抗痛风作用机制的初步研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 441-442.
- [36] 吕婧,苗志敏,阎胜利,等. 穿山龙治疗急性痛风性关节炎的效果[J]. 青岛大学医学院学报, 2009, 45(4): 389-394.
- [37] 姚丽,刘树民. 穿山龙治疗急性痛风性关节炎有效部位的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(8): 1724-1726.
- [38] 符涛,付玉梅,江庆萍,等. 辣椒素对大鼠痛风性关节炎的作用[J]. 中药材, 2014, 37(3): 491-494.
- [39] 岑志芳,张继平,李海燕,等. 余甘子提取物对尿酸钠诱导大鼠急性痛风性关节炎的作用研究[J]. 中国药房, 2011, 22(47): 4425-4427.
- [40] Meng Z Q, Tang Z H, Yan Y X, et al. Study on the anti-gout activity of chlorogenic acid: improvement on hyperuricemia and gouty inflammation[J]. Am J Chin Med, 2014, 42(6): 1471-1483.
- [41] Wang P, Ding H, Sun X F, et al. The effect of resveratrol on rats acute gouty arthritis[J]. Prog Mod Biomed, 2014, 14(15): 2871-2874.
- [42] 王斌,侯建平,李敏,等. 虎杖提取物对急性痛风性关节炎大鼠血清 PGE₂ 水平的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(2): 944-945.
- [43] 侯建平,李敏,王斌,等. 虎杖对人外周血单个核细胞炎症因子基因表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 74-77.
- [44] 侯建平. 虎杖提取物对尿酸钠致痛风性关节炎兔滑膜组织 PPAR- γ 的影响[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 76-79.
- [45] 罗瀚文,汪晖,王林龙,等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 在骨关节炎发生机制中的作用研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(5): 872-875.
- [46] 乔万海,屈莉,古长维. PPAR 对多器官功能障碍综合征大鼠炎症反应的影响[J]. 临床急诊杂志, 2010, 11(3): 151-153.
- [47] 黄敬群,孙文娟,王四旺,等. 槲皮素对大鼠痛风性关节炎抗炎抗氧化活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 169-173.
- [48] 黄敬群,孙文娟,朱妙章,等. 槲皮素治疗大鼠急性痛风性关节炎的实验研究[J]. 西北药学杂志, 2012, 27(2): 135-138.
- [49] 桂璇,黄宝康. 抗痛风性关节炎的天然药物研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 628-632.

[责任编辑 周冰冰]