

· 综述 ·

中药在痛风疾病中的应用及其作用机制研究进展

魏蔼玲¹, 袁明昊¹, 刘娟汝¹, 刘红梅¹, 叶强¹, 刘雨诗¹, 张存艳¹, 李美凤^{1,2*}, 郭力^{1*}

(1. 成都中医药大学药学院, 西南特色中药资源国家重点实验室, 成都 611137;

2. 成都中医药大学公共卫生学院, 成都 611137)

[摘要] 痛风是仅次于糖尿病的第2大代谢类疾病,在全球范围内发病率较高,痛风作为一种常见且复杂的关节炎类疾病,如果不及及时得到治疗,将会损伤关节,严重时还会发生肾结石甚至是肾衰竭,危及生命。虽然西药在治疗痛风领域中也取得了显著的成果,但是西药在治疗痛风时常常伴随胃肠道反应、肝脏损伤等不良反应,且在停药后易复发,使得根治痛风成为一个难题。我国传统中药应用于痛风已有较为悠久的历史,中药具有多成分多靶点的特点,不仅能通过抑制尿酸产生相关酶的活性而降低尿酸(UA)生成,亦能通过促进尿酸排泄而降低尿酸,除降尿酸作用外大部分应用于痛风邻域的中药还能有效缓解关节炎症;中药药性温和,在发挥痛风治疗作用时不良反应的发生率明显低于西药,部分中药甚至能够在发挥作用的同时对肾脏具有保护作用,所以中药有望解决根治痛风这一难题。近年来,国内外对应用于痛风邻域的中药进行了大量研究,通过对近10年中药在痛风疾病中的应用研究进行总结,并对作用机制和物质基础进行归纳分析,以期能够为中药防治痛风相关研究提供参考。

[关键词] 痛风; 中药; 作用机制; 物质基础

[中图分类号] G353.11;R289;R971+.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)19-0225-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201939

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200729.1640.006.html>

[网络出版日期] 2020-7-29 17:17

Research Progress on Application and Mechanism of Traditional Chinese Medicine in Gout

WEI Ai-ling¹, YUAN Ming-hao¹, LIU Juan-ru¹, LIU Hong-mei¹, YE Qiang¹, LIU Yu-shi¹,

ZHANG Cun-yan¹, LI Mei-feng^{1,2*}, GUO Li^{1*}

(1. School of Pharmacy, State Key of Characteristic Chinese Medicine Resources in Southwest China,

Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611137, China;

2. School of Public Health, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Gout is the second largest metabolic disease after diabetes, with a high incidence worldwide. Gout is a common and complex arthritic disease that, if left untreated, can damage joints and, in severe cases, lead to kidney stones and even life-threatening kidney failure. Although western medicine has also made significant achievements in the treatment of gout, it is often accompanied by gastrointestinal reactions, liver injury and other adverse reactions, and is prone to relapse after drug withdrawal, making the radical treatment of gout a difficult problem. Traditional Chinese medicine (TCM) used in gout have relatively long history, TCM has the characteristics of multiple ingredients targets, not only can produce related enzyme activity by inhibiting

[收稿日期] 20191231(020)

[基金项目] 四川省中药化合物资源共享平台项目(2019JDPT0032);成都中医药大学中药学学科特色创新科研团队项目(CXTD2018012)

[第一作者] 魏蔼玲,在读硕士,从事药物化学成分与质量标准化应用研究,E-mail:1220213735@qq.com

[通信作者] *郭力,博士,教授,从事中药化学成分及质量标准化研究,E-mail:gli64@sina.com;

*李美凤,硕士,讲师,从事药食两用资源的化学成分研究,E-mail:20132016@cdutcm.edu.cn

the uric acid(UA) and lowering uric acid generation, also can reduce uric acid by promoting uric acid excretion, except the uric acid reduction most applied in gout neighborhood of TCM can effectively reduce joint inflammation. TCM is mild, and the incidence of adverse reactions in the treatment of gout is significantly lower than that of western medicine. Some TCM can even play a role while protecting the kidney, so TCM is expected to solve the problem of treating gout. In recent years, a large number of studies have been conducted on the application of TCM in the gout neighborhood at home and abroad. By summarizing the studies on the application of TCM in the gout disease in the past 10 years, the mechanism of action and material basis have been summarized and analyzed, in the hope of providing references for the studies on the prevention and treatment of gout by TCM.

[Key words] gout; traditional Chinese medicine; mechanism; material basis

痛风(Gout)是一种晶体性关节炎,主要由嘌呤代谢失常或尿酸排泄异常,尿酸盐结晶沉积于关节、组织中引起^[1]。据统计,全球痛风总发病率为0.1%~10%^[2],我国的痛风发病率也高达1.3%,且逐年升高,已成为仅次于糖尿病的第2大代谢类疾病^[3]。

目前治疗痛风的西药普遍存在不良反应,例如急性痛风性关节炎常用的抗炎药秋水仙碱,被报道具有广泛的毒性^[4];非甾体抗炎药也存在胃肠道、肾脏毒性等不良反应^[5];别嘌呤醇是一种抗黄嘌呤氧化酶(XOD)活性的药物,会引起严重的超敏反应,也受限于肾功能不全者^[6],临床实验表明,尽管别嘌呤醇具有较好的依从性,但大约40%~50%的患者单独使用别嘌呤醇达不到尿酸的目标水平^[7]。不仅如此,目前西药应用于痛风的治疗大多只能控制病情,停药后易复发,且常伴随前列腺增生、慢性肾病、肾结石、急性肾功能不全等并发症^[8-12],还会引起各种代谢综合征,如高血脂症、肥胖症、糖尿病等^[13-14],使得痛风的根治成为一个难题。而诸多临床研究证明,单味中药及中药复方能够作用与血清白细胞介素(IL),白细胞等炎症相关因子缓解关节炎,并且可通过降低尿酸生成相关酶的活性以及促进尿酸排泄降低血清尿酸,安全性高,部分中药还具有保护肝肾组织的作用^[15-17]。

传统中医认为“痛风”属风湿热痹之证,湿邪之气留而不去,蓄久化热,注于关节,导致气血闭塞,血脉不畅,至此发作^[17-18]。认为湿、热、痰、瘀、虚是痛风的5个重要病理环节^[19],痛风急性期患者可见红肿热痛,多由寒湿郁热化毒而成,治疗应以清热解毒、利湿化痰、活血祛瘀为主;间歇期多以脏腑气血不足,导致痰、瘀等病理产物为主,治疗应以补益肝肾、健脾化湿、舒经通络通痹为主。通过对历代的270首方药进行多变量统计^[18],发现历代医家选

择治疗痛风的药物,多集中在清热活血、滋补肝肾、健脾泻浊、利水渗湿及温里药。1994年国家中医药管理局发布行业标准《中医病证诊断疗效标准》,将痛风分为4种证型,分别为湿热蕴结、痰浊阻滞、瘀热阻滞和肝肾阴虚型,分别选择四妙散、凉血四物汤、六安煎、枸杞地黄汤加减以治疗。本文根据中药功效将单味中药分为利水渗湿、清热、祛风湿、活血通络以及其他类中药,结合国内外大量关于单味中药及中药复方在痛风邻域的临床及实验研究,综述了近10年间单味中药及中药复方在痛风疾病治疗方面的应用及其作用机制。以期为后续中药在痛领域的研究提供方向和参考。

1 痛风的发病机制

高尿酸血症是导致痛风的主要原因,体内尿酸含量升高的原因有2种,一是尿酸生成增多,二是尿酸排泄减少。尿酸生成过程中涉及到多种酶反应,例如腺嘌呤脱氢酶(ADA),鸟嘌呤脱氢酶(GDA),XOD等,当酶活性受到抑制,尿酸的生成就会被阻碍。尿酸排泄过程中涉及到诸多转运蛋白,例如尿酸盐重吸收转运子1(URAT1),主要参与尿酸在肾近曲小管的重吸收;人尿酸盐转运蛋白1(hOAT1),人尿酸盐转运蛋白3(hOAT3),主要参与尿酸的重吸收;多药物抵抗蛋白4(MRP4),主要参与肝脏及肾脏对尿酸的代谢^[19]。

当体内尿酸含量过高,尿酸则形成尿酸盐结晶沉积在关节、组织之中,通过激活NOD样受体,Toll样受体(TLR)等,进而激发炎症细胞、炎症因子等,导致急性关节炎^[20]。2017年美国风湿病学会(ACR)发布了一项与痛风有关的全基因组关联研究结果,显示了9个基因与痛风疾病相关:SLC2A9, ABCG2, GCKR, MLXIPL, SLC17A1-SLC17A4, SLC16A9, SLC22A12, PDZK1 和 TRIM46,且9个基因均与血清尿酸水平相关^[21]。

2 单味中药在治疗痛风中的研究进展

2.1 利水渗湿药

2.1.1 草薢 谭唱^[22]研究发现,草薢能够降低模型组小鼠的尿酸,并且具有抗炎作用,其降低尿酸的机制为下调尿酸转运相关基因 URAT1 mRNA 表达,减少尿酸在肾脏的重吸收,上调 OAT1 mRNA 表达进而增加转运蛋白促进尿酸的分泌。其抗炎机制为显著降低急性痛风性关节炎大鼠模型血清 IL-1 及 IL-6 水平。此外,草薢的降尿酸作用可能与抑制黄嘌呤氧化酶的活性有关^[23]。陈光亮^[24]还发现草薢总皂苷除可降低 IL-1 和 IL-6 外,还可以降低关节液白细胞,NO,IL-8,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),前列腺素(PGE)等因子的含量,抑制炎症反应的发生。王红艳^[25]发现草薢可抑制 TLR/髓样分化因子(MyD)88/核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路的传导,减轻此通路介导的炎症反应,且进一步表明抑制上述通路信号传导的机制为抑制了此通路中 NOD 样受体蛋白 3(NALP3)炎性体装配和活化。

2.1.2 车前草、车前子 车前草提取物可通过抑制黄嘌呤氧化酶活性与腺苷脱氨酶活性,并下调肾脏 URAT1 mRNA 的表达来降低尿酸^[26];车前子则具有利尿作用,可促进尿素、氯化物,尿酸的排泄^[27],下调肾组织中 NLRP3,凋亡相关点样蛋白(ASC)和半胱氨酸蛋白酶(Caspase)-1 的表达,降低炎症因子 IL-12 水平,从而减轻炎症反应^[28-29]。王娟等^[30]采用电化学生物传感法,在车前子中共筛选出 7 个黄嘌呤氧化酶抑制剂成分,分别为木犀草素、毛蕊花糖苷、金圣草黄素、吡啶-3-甲醛、圣草酚,(*E*)-3,4-二羟基苯亚甲基丙酮及二(2-乙基己基)-苯-1,2-羧酸酯,为车前子的痛风治疗作用提供了物质基础。

陈静等^[31]联用车前子茶和常规西医疗法治疗急性痛风性关节炎,发现车前子联用西药治疗组患者治疗后的尿酸盐(UA)水平,C 反应蛋白(CRP)水平、关节疼痛评分和关节肿胀评分均明显低于仅使用常规西药治疗组患者,为车前子治疗痛风提供了有力的临床证据。

2.1.3 肾茶 又名猫须草,民间长期用于治疗慢性肾炎、膀胱炎等疾病^[32],赵雪梅等^[33]发现,肾茶的乙酸乙酯提取物可以抑制黄嘌呤氧化酶的活性,从而降低尿酸的生成,蓝伦礼^[34]的研究表明肾茶醇提取物能有效降低高尿酸血症小鼠以及痛风性肾病大鼠血清尿酸、尿素氮、肌酐水平,并且可以调节小鼠肾脏尿酸转运蛋白有机阴离子家族成员 OAT1 的表达,下调肾损伤蛋白中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋

白(NGAL),基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)的表达,其醇提取物能降低高尿酸血症小鼠组织 TIMP-1,URAT1 蛋白的表达。黄幼霞等^[35]的研究也表明肾茶可显著降低高尿酸血症小鼠的尿酸水平。

综上所述,目前研究发现部分利水渗湿药能够降低尿酸、减轻炎症反应,对痛风性关节炎具有明确的治疗作用,且对其作用机制也有较深入的研究。但还是稍显不足,需要发掘更多的利水渗湿药为痛风患者提供更多的选择,服务于临床,而且目前大多数研究仅限于实验动物,此类药物在临床上应用的相应研究较少。此外,大部分药物发挥药效的物质基础尚未发现也有待进一步研究。

2.2 清热药

2.2.1 土茯苓 研究表明,土茯苓总黄酮提取物能缓解急性痛风性关节炎小鼠的关节肿胀度,减轻炎症,其作用与土茯苓总黄酮能降低 IL-1 β ,IL-6,TNF- α 水平以及 NOD 样受体热蛋白结构域 3(NLRP3),ASC,Caspase-1 蛋白表达量有关^[36],亦有研究表明除抗炎作用外,土茯苓还具有降低尿酸的作用^[37]。临床上,安巍巍^[38]给予湿热蕴结型急性痛风性关节炎患者以土茯苓单味汤剂,观察治疗前后的疗效对比,发现相比于对照组(单用依托考昔),治疗组(土茯苓单味汤剂联合依托考昔)具有更好的疗效,能进一步降低白细胞,血沉,CRP,尤其是血尿酸含量,进一步证明了土茯苓的降尿酸及抗痛风性关节炎作用。徐婷婷等^[39]采用分光光度法体外测定土茯苓不同提取部位的黄嘌呤氧化酶抑制活性,发现活性部位存在于乙酸乙酯提取物中,其中黄酮类化合物为其活性的主要物质基础,表儿茶素、落新妇苷、槲皮苷和柚皮苷均具有较强的抑制作用,为土茯苓的作用提供了物质基础。郭璐等^[40]通过网络药理学探讨土茯苓对痛风的作用机制,共筛选出 11 个潜在活性成分,除落新妇苷、槲皮素、薯蓣皂苷元等已有相关活性报道外,还有 4,7-二羟基-5-甲氧基-6-甲基-8-甲酰基黄烷、顺式-二氢槲皮素,(-)-花旗松素等,其药效学及作用机制有待进一步验证,此外,预测 39 个关键靶点,如丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)1,RELA,前列腺素内过氧化物酶 2(PTGS2)等,体现了土茯苓治疗痛风具有多成分、多靶点及多通路的特点,将所得到的靶点通过基因本体(GO)富集化分析得到与痛风相关的通路,如酪氨酸激酶受体 2(ErbB)信号通路,TLR 信号通路,B 和 T 细胞受体信号通路,MAPK 信号通路等,为进一步

的科学验证提供思路。

2.2.2 秦皮 有研究显示,秦皮总香豆素能够通过抑制黄嘌呤氧化酶活性而显著降低急性高尿酸血症小鼠的血清尿酸水平,虽然疗效不如别嘌呤醇好,但相较于别嘌呤醇,秦皮不会影响肝肾的正常功能^[41],这也印证了中药的安全性好的观点。除降尿酸作用外,秦皮总香豆素亦能显著降低痛风性关节炎大鼠血清中IL-1 β , IL-8和TNF- α 的含量,从而抑制痛风性关节炎大鼠病变关节局部炎性白细胞浸润及毛细血管扩张,并且相较于秋水仙碱组,无不良反应^[42]。药代动力学研究发现秦皮中的香豆素类化合物(如七叶苷、秦皮苷、七叶素、秦皮素等),在高尿酸血症大鼠中表现的浓度-时间曲线(AUC)和最大血药浓度(C_{max})均高于空正常组大鼠,同时血浆清除率(CL)较正常组大鼠低^[43],提示高尿酸血症大鼠对香豆素类成分的吸收较好,有利于治疗。

2.2.3 大黄 大黄在临床中外用治疗痛风性关节炎的例子已有较多报道^[44],对高尿酸性痛风、痛风性关节炎和痛风性肾病都有改善^[45],最新研究表明,大黄酸对NLRP3炎性小体介导的痛风性关节炎反应具有潜在的治疗作用,通过抑制ASC斑点与NLRP3炎性小体复合物的形成和组装,从而抑制IL-1 β , TNF- α 炎症因子的释放,抑制Caspase-1蛋白的表达^[46],提示大黄酸是大黄治疗痛风的物质基础之一。

2.2.4 其他清热药 除上述研究相对较多的清热药物外,还有部分清热药物对痛风具有一定的防治作用,例如,研究表明中药葛根中的葛根素,能够抑制XOD的活性,从而降低高尿酸血症模型大鼠的血清尿酸^[47],栀子的乙酸乙酯提取部位和水液部位,亦可通过抑制XOD活性,降低急性高尿酸血症模型小鼠的血清尿酸^[48-49],从而发挥痛风治疗作用;体外研究表明:金银花中的酚酸类成分和黄酮类成分具有抑制XOD活性的作用,其中3,4-二咖啡酰奎宁酸甲酯、槲皮素和木犀草素抑制作用最强^[50],提示金银花有着潜在的痛风防治作用。

上述药物的抗痛风作用已经在动物实验得到了证实,大黄的抗痛风作用更是在临床研究中得到了证明,且发挥抗痛风作用的有效成分也得到了较深入的研究,而其他抗痛风清热药的临床效果有待验证。

2.3 祛风湿药

2.3.1 虎杖 现代药理研究表明,虎杖能够抑制黄

嘌呤氧化酶的活性,减少尿酸的合成^[51],其中含有的虎杖苷能够抑制URAT1基因的上升趋势,从而抑制尿酸的重吸收,并且可以增加OAT1和OAT3的mRNA表达,保证了尿酸的正常排泄^[52],此外,虎杖苷还具有降低血清中TNF- α , IL-1 β 和IL-6浓度,发挥抗炎作用^[53]。朱春霞等^[54]以MSU刺激人单核细胞(THP-1)细胞,模拟体外痛风性炎症模型,然后分组分别用虎杖苷、桂皮醛、虎杖苷-桂皮醛给药,测定各组细胞的TLR2, TLR4, 髓样分化因子88(MyD88), NF- κ B及TRIF mRNA表达,以及上述基因所对应的蛋白,结果发现虎杖苷-桂皮醛可能通过抑制TLRs/MyD88通路发挥抗炎作用,从而抑制痛风性炎症。赵东梅^[55]对虎杖抗高尿酸血症有效成分群进行成分分离,得到具有抑制黄嘌呤氧化酶活性的化合物,主要有决明酮-8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、大黄素-1-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、大黄素-8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷和大黄素甲醚-8-O- β -D-吡喃葡萄糖苷,并发现具有促进尿酸排泄的虎杖苷和白藜芦醇。

2.3.2 豨薟草 豨薟草为菊科植物,性味苦辛寒,归于肝肾经,能祛风除湿、通经活络。早在唐代《新修本草》对其已有著录,徐轶尔等^[56]采用尿酸钠建立急性痛风性关节炎大鼠模型,发现豨薟草提取能降低模型大鼠血清中IL-1, IL-8和TNF- α 水平,同时发现豨薟草提取液可以降低JNK和p-JNK蛋白的表达,抑制转录因子c-Jun, AP-mRNA的表达,结果表明豨薟草提取物能改善痛风性关节炎症状,其可能机制是调控JNK信号通路异常激活。陈方挺等^[57]同样采用尿酸钠造成急性痛风性关节炎大鼠模型,发现豨薟草醇提物可缓解模型大鼠足趾肿胀程度,促进血清中抗炎因子IL-10释放,提示豨薟草的抗炎作用与促进IL-10释放有关。徐轶尔等^[58]还发现豨薟草水提物可通过抑制TLR4信号通路异常激活,从而抑制炎症反应,结果显示豨薟草给药组大鼠血清中炎症因子TNF- α , IL-1和IL-8含量明显降低,同时MyD88, 肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF)6, TBK1和NF- κ B mRNA的表达均被抑制。

2.3.3 秦艽 秦艽为龙胆科植物,《神农本草经》记载其味苦、平,性微寒,可祛风湿、舒筋络、清虚热、利湿退黄,研究表明秦艽的提取物能够促进以腺嘌呤和乙胺丁醇导致的高尿酸模型大鼠的尿液排泄,并且能够明显升高OAT1和OAT3的蛋白表达,降低URAT1蛋白表达,从而降低模型组大鼠的血尿酸^[59]。高祥祥等^[60]发现秦艽提取物对尿酸钠

诱导的痛风性关节炎大鼠表现出较好的治疗效果,表现为大鼠关节肿胀度降低,其机制与下调TNF- α , IL-1 β 和IL-6炎性因子水平有关。徐果等^[61]研究发现秦艽利散口服液,可以缓解蛋清所致小鼠足跖肿胀程度,且对冰醋酸所致小鼠的扭体反应具有明显的抑制作用,验证了秦艽抗炎和镇痛作用,进一步证明了秦艽在治疗痛风疾病方面的作用。

2.3.4 鼠曲草 鼠曲草系菊科鼠曲草属植物,主要含黄酮类、三萜类、咖啡酰奎宁酸类化合物^[62],张伟^[63]发现鼠曲草提取物的正丁醇部位和乙酸乙酯部位对高尿酸血症小鼠有显著降尿酸作用,同时具有体外黄嘌呤氧化酶抑制活性,因此以活性为导向,分离得到17个具有较强体外酶抑制活性的化合物,这17个化合物为多羟基黄酮、查耳酮和咖啡酰奎宁类化合物。黄晓佳等^[64]发现鼠曲草总黄酮可以降低醋酸致疼痛小鼠血清中的TNF- α , IL-6, NO的含量,也能抑制小鼠腹腔巨噬细胞TNF- α , IL-6, 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)基因表达。表明鼠曲草除了可降低尿酸外,还能减轻痛风性关节炎的疼痛和炎症。

综上所述,祛风湿类中药抗痛风作用确切,已有较多的研究为其抗痛风疗效的发挥提供了基础,但是,此类药物在临床上的应用报道较少,所以,后续研究可以注重临床疗效的研究,为此类药物的临床疗效提供更多的证据。

2.4 活血通络药

2.4.1 银杏叶 刘丹等^[65]通过网络药理学筛选出银杏叶提取物有39个潜在活性成分,以黄酮类和萜类成分为主,并发现银杏叶中有24个活性化合物所对应的靶点与49个痛风治病基因相关,其作用靶点包括URAT1转运蛋白、三磷酸腺苷结合转运蛋白G超家族成员2抗体(ABCG2)转运蛋白、NALP3炎性小体和黄嘌呤氧化酶等,通过转运尿酸、抑制尿酸生成和抑制炎症因子发挥抗痛风作用。程虹毓等^[66]通过氧嗪酸钾,造成高尿酸血症小鼠模型,发现银杏叶提取物可以降低模型小鼠尿酸水平,其机制可能为抑制XOD的活性。陈丕平等^[67]研究发现银杏叶提取物确能明显减少慢性高尿酸血症患者的尿蛋白排出,尤以代表肾小管功能的尿 α_1 -微球蛋白(U- α_1 -MG)和代表肾小球轻度损害的尿微量白蛋白(U-Alb)的改善最为明显,从而保护了肾脏;同时银杏叶提取物也能降低血脂和血黏度,这也有助于肾损害的改善。

2.4.2 红花 红花为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* 的干燥花,其主要功效为活血化瘀^[68]。于思慧等^[69]研究发现,红花中部分黄酮类化合物具有抑制黄嘌呤氧化酶活性的作用,通过对红花中黄酮类成分进行黄嘌呤氧化酶抑制活性的筛选,共筛选出7个对黄嘌呤氧化酶具有较好抑制作用的化合物,其中槲皮素、杨梅素和木犀草素的抑制活性明显。针对红花的临床研究亦发现红花注射液用于治疗急性痛风性关节炎^[70],与秋水仙碱组一样可显著降低患者血清尿酸浓度,且与秋水仙碱组70%患者出现严重的胃肠道反应相比,红花注射液组未见明显副作用,除此之外,采用红花注射液与秋水仙碱联合给药治疗急性痛风患者5 d后,治疗效果明显优于单用秋水仙碱组,说明红花注射液能降低患者血清尿酸水平,可用于临床辅助治疗急性痛风患者。

2.4.3 姜黄 研究发现姜黄具有降尿酸作用,姜黄醇提取物能够降低次黄嘌呤和氧嗪酸钾所诱导的高尿酸模型小鼠的黄嘌呤氧化酶活性,降低血清尿酸,并且能够促进尿液尿酸的排泄,提示姜黄醇提取物具有双重降尿酸作用^[71]。同时又有研究^[72]发现姜黄提取物通过抑制NF- κ B信号通路、趋化因子、环氧合酶-2(COX-2)的表达抑制关节炎模型小鼠的炎症反应,能够缓解痛风性关节炎的炎症反应。

2.4.4 其他活血通络药 牛膝总皂苷和萆薢总皂苷合用,对大鼠和家兔急性痛风性关节炎模型均具有显著效果,可改善关节肿胀,减少炎细胞浸润,降低局部组织炎症因子和细胞因子的水平揭示着牛膝总皂苷亦有一定的痛风治疗作用^[24]。刘艳等^[73]研究发现,丹参可显著降低高尿酸血症模型小鼠的血清尿酸水平,同时丹参给药组小鼠尿液尿酸显著升高,而对黄嘌呤氧化酶活性作用微弱,提示丹参可能通过促进尿酸排泄而降低尿酸水平。

综上所述,目前的研究已经证明了大多数活血通络药在痛风模型动物中能够发挥较好的抗痛风作用,但是关于其发挥抗痛风作用的有效化学成分报道较少,后续的研究可以注重此类药物发挥抗痛风作用的药效物质基础研究。

2.5 其他类中药 除上述内容中重点介绍的四类中药外,还有其他类中药亦被证明对痛风类疾病具备一定的治疗作用。研究表明,杜仲叶的乙酸乙酯和正丁醇部位,能够降低血清尿酸、肌酐、尿素氮水平,其机制可能和降低XOD活性相关^[74];吴

茺萸中的吴茺萸碱,有着更加广泛的作用,可抑制 ADA, GDA 和 XOD 活性,并且对肝脏丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)活性有着显著影响,进而降低血清尿酸,发挥痛风防治作用,并且无肝脏副作用,表明中药的安全性良好。

3 中药复方在治疗痛风中的研究进展

中医学无“痛风”之病名,中医对痛风病因病机的认识,认为以“风、寒、湿”为主,《黄帝内经·素问·痹论》指出:“所谓痹者,各以其时重感于风寒湿者也。”中医学称之为“痹证”,与现代高尿酸血症导致

痛风性关节炎有异曲同工之处。近代对于痛风的治疗,大都以清热、祛湿、泻浊为主,或者辅之以活血祛瘀药、行经通络药以改善痹证,若湿热停滞于脾导致脾失健运,则加味健脾化湿药;若久病导致肝肾亏虚,则加味补肝肾药。在中医治疗痛风疾病的发展进程中,二妙丸、桂枝芍药汤等均是古籍中的经典名方,随着近代学者通过建立动物模型等对痛风的研究不断增多,对痛风的认识愈发深入,在此基础上涌现出许多组方,在临床上均取得了较好疗效。常用于痛风治疗的中药复方的药理作用、作用机制总结见表1。

表1 中药复方对痛风疾病治疗作用及其机制

Table 1 Therapeutic effect and mechanism of traditional Chinese medicine (TCM) compounds on gout

复方	复方组成	模型	药理作用	作用机制	参考文献
草薢除痹汤	草薢、苍术、泽泻、车前子、稀莩草等11味中药	高尿酸血症小鼠模型;高尿酸血症大鼠模型	降低血清尿酸浓度,缓解急性痛风性关节炎	下调 URAT1 mRNA,上调 OAT1 mRNA 的表达以此降低尿酸的重吸收,增加尿酸的排泄;调控 TLR/MyD88/NF-κB 炎症通路相关因子的表达和释放,上游抑制 TLR2, TLR4, MyD88, NF-κB 的表达,下游抑制 IL-1β, IL-8, IL-6 的表达	[22,25,77]
桂枝芍药知母汤	桂枝、芍药、知母、白术、防风、附子、麻黄、生姜和甘草	高尿酸血症大鼠模型;临床痛风患者	降低模型大鼠血清尿酸、肌酐和尿素氮的含量,并且能缓解痛风患者关节的疼痛、肿胀等情况	抗炎作用机制为降低 Toll-MyD88 和 NLRP3 2 条炎症性信号通路炎症因子的表达	[78-81]
大秦芩汤	秦艽、羌活、防风、白芷、当归、白芍等组成	痛风性关节炎患者	快速缓解患者不适症状及改善关节功能;降低血尿酸、改善血沉,炎症反应	降低炎症因子 IL-1β, TNF-α 等的水平	[15,82]
复方稀莩草胶囊	稀莩草、苍术、威灵仙、土茯苓、金钱草、秦艽、丹参和汉防己	高尿酸血症大鼠模型	降低模型大鼠尿酸浓度,改善痛风性肾损伤,减少肾小管炎症细胞浸润和细胞水肿现象	降低关节滑膜中炎症因子 IL-1β, IL-8 含量	[83-84]
二妙丸	苍术和黄柏组成	高尿酸血症大鼠模型;MSU 诱导的痛风性关节炎大鼠模型	降低模型大鼠血清尿酸和肌酐含量,改善 MSU 诱导的关节疼痛;降低模型大鼠的关节肿胀度和炎症现象	调节嘌呤,嘧啶,色氨酸三羧酸循环和酪氨酸的代谢,改善高尿酸血症;抑制 IL-1β, TNF-α 释放,主要是干扰了基质金属蛋白酶-3(MMP-3)和蛋白聚糖酶-4(ADAMTS-4)的表达,同时增强了金属蛋白酶(TIMPs)1 和 3 的表达	[85-86]
复方土茯苓	土茯苓、草薢、姜黄、稀莩草、延胡索、薏苡仁、桑寄生和玉米须	痛风患者	降低血清尿酸含量、白细胞数目,降低肝肾损伤及停药后复发的形成	增加尿酸排泄,抑制抑制单钠尿酸盐的形成	[87]
五苓散	泽泻、猪苓、茯苓、白术和桂皮	MSU 诱导的痛风性关节炎大鼠模型	利尿、抗炎	抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路减少炎症反应,抑制由 MSU 诱导的软骨细胞的关节炎炎症细胞中 IL-1β, TNF-α, COX-2 及金属蛋白酶的表达	[88-89]
健脾渗湿方	白术、绵草薢、土茯苓、薏苡仁苍术、黄柏等	高尿酸血症大鼠模型;痛风患者	降低模型大鼠血清尿酸、肌酐和尿素氮;缓解痛风性关节炎患者的关节疼痛、肿胀和痛风石等症状,并且对早期肾损伤具有预防作用	降低体内 XOD 活性,升高抗炎因子 IL-4, IL-10 等的水平,降低炎症因子 IL-1, IL-6, IL-18, TNF-α 的水平,从而改善炎症反应;另一方面下调 URAT1 和葡萄糖转运体 9(GLUT9)的表达,促进尿酸排泄,降低患者血清尿酸	[90-92]

4 讨论

综述可知, 利水渗湿、祛风湿、清热和活血通络类药物的单味中药以及上述几类药物组成的复方对痛风均有较好的治疗效果, 在一定程度上也印证了中医对痛风疾病的病因病机的认识, 表明中医对痛风治疗以清热、祛湿、泻浊为主是切实可行的。上述药物及复方的降尿酸作用主要通过抑制黄嘌呤氧化酶等尿酸合成相关酶的活性, 进而减少尿酸的生成, 且(或)可增加负责尿酸排泄的肾脏阴离子转运蛋白 OAT1, OAT3 的表达促进尿酸的排泄; 减少尿酸重吸收相关蛋白 URAT1 的表达, 使尿酸的重吸收减少。抗炎作用主要通过抑制 TLRs/MyD88 通路, 调控 JNK 通路的异常激活等; 降低关节滑膜中的 IL-1, IL-6, IL-18, TNF- α 等炎症因子。与常用的西药相比中药具有更少的不良反应, 以及更低的不良反应发生率, 部分中药在发挥痛风治疗作用的同时还可保护肾脏, 充分证明了中药在痛风治疗中具有作用靶点多、安全、有效的优点。但目前对于中药在痛风疾病中的研究还存在以下不足, 现有研究对于活血化瘀、舒筋通络、祛瘀化痰、补益肝肾等药物的研究相对较少, 现有研究不能完全验证中医治疗痛风的理论, 针对此问题, 可以结合生物信息学方法对研究较少或者未研究的中药进行痛风治疗作用的预测, 例如通过网络药理学, 对某单一药物或复方的主要成分进行筛选, 预测成分对应的基因靶点, 与痛风疾病相关的基因靶点进行综合分析, 评估相应药物及复方的痛风治疗作用; 目前大部分中药仅限于粗提物的药效研究, 具体药效物质基础尚不明确, 但中药在国际推进行程中受阻的原因之一即是具体药效物质基础不明确, 对此, 可进一步深入挖掘; 大多数研究仅停留在药效作用研究, 其药效的具体作用机制研究较少, 更加深入的药理机制研究具有较大的难度, 但是对药理机制的研究可使其药效作用更加具有可信度, 并且可推进中药国际化进程; 中药治疗痛风的毒理学研究少, 临床大范围推广应用受到限制。但是已有的较多研究表明中药在临床应用具有明显的痛风治疗作用, 并且具有较好的安全性, 如果能够完善中药的毒理学研究, 使得更多的中药能够进入临床应用, 可充分发挥中医药在痛风治疗领域的优势。

本文通过综述中药及中药复方在痛风疾病中的应用、机制及不足, 厘清了目前国内外关于中药应用于痛风领域的研究现状, 并对下一步的研究方向提供了参考, 随着后续研究的深入完善, 中药有

望解决根治痛风这一难题。

[参考文献]

- [1] DALBETH N, COLLIS J, GREGORY K, et al. Tophaceous joint disease strongly predicts hand function in patients with gout [J]. *Rheumatology*, 46 (12):1804-1807.
- [2] KUO C F, GRAINGE M J, ZHANG W Y, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11 (11) : 649-662.
- [3] CHEN Y, TANG Z, HUANG Z, et al. The prevalence of gout in mainland China from 2000 to 2016: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Public Health*, 2017, 25(5):521-527.
- [4] FINKELSTEIN Y, AKS S E, HUTSON J R, et al. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug [J]. *Clin Toxicol*, 2010, 48(5):407-414.
- [5] ZAVODOVSKY B V, SIVORDOVA L E. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chronic inflammatory rheumatic diseases [J]. *Ter Arkhiv*, 2018, 90(8):101-106.
- [6] KUMAR S, NG J, GOW P. Benzbromarone therapy in management of refractory gout [J]. *N Z Med J*, 2005, 118(1217):1528.
- [7] CARLO A S, CRISTINA R, LEONARDO P, et al. Change gout: how to deal with this "silently-developing killer" in everyday clinical practice [J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(8):1411-1417.
- [8] HANDE K R, NOONE R M, STONE W J. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency [J]. *Am J Med*, 1984, 76(1):47-56.
- [9] LI W M, NELLY P, SU-SHIN L, et al. Risk of incident benign prostatic hyperplasia in patients with gout: a retrospective cohort study [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018, 21:277-286.
- [10] BORGHI C, ROSEI E A, BARDIN T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(9):1729-1742.
- [11] DE VERA M A, RAHMAN M M, BHOLE V, et al. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: a population-based study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69 (6):1162-1164.
- [12] KUO C F, YU K H, SEE L C, et al. Risk of myocardial

- infarction among patients with gout: a nationwide population-based study [J]. *Rheumatology*, 2013, 52(1):111-117.
- [13] 陆春梅. 痛风病人不同嘌呤摄入量分析[D]. 青岛: 青岛大学, 2013.
- [14] ROBINSON P C. Gout-an update of aetiology, genetics, co-morbidities and management [J]. *Maturitas*, 2018, 118:67-73.
- [15] 黄有翰, 朱坚, 林天旭. 大秦苳汤加减治疗急性痛风性关节炎的疗效观察[J]. *中医药学报*, 2013, 41(3): 115-116.
- [16] 郑启艳, 孙鲁英, 赵庆, 等. 补肾泄浊法对比别嘌醇治疗痛风性肾病疗效及安全性的Meta分析[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(8):947-953.
- [17] XIE Z, WU H, JING X, et al. Hypouricemic and arthritis relapse-reducing effects of compound tufuling oral-liquid in intercritical and chronic gout [J]. *Medicine*, 2017, 96(11):6315.
- [18] 田卢峰. 痛风中医古方用药规律研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2006.
- [19] 郑旭, 王杰. 痛风的发病机制及其诊断治疗[J]. *中国科技信息*, 2008, (16):195-196.
- [20] 杨雪芳, 王永昌, 王苗慧, 等. 痛风的发病机制与药物治疗研究进展[J]. *中医药导报*, 2014, 20(6):89-92.
- [21] PUNZI L, SCANU A, SPINELLA P, et al. One year in review 2018: gout[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37: 1-11.
- [22] 谭唱. 萆薢除痹汤对于高尿酸血症模型血清尿酸及小鼠肾脏尿酸转运盐蛋白OAT1、URAT1 mRNA表达的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [23] 朱立然. 萆薢总皂苷对高尿酸血症大鼠尿酸转运蛋白表达的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2013.
- [24] 陈光亮. 萆薢牛膝总皂苷防治痛风及其机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2005.
- [25] 王红艳. 基于TLR/MyD88/NF- κ B通路探讨萆薢除痹汤对痛风性关节炎大鼠的分子作用机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [26] 曾金祥, 毕莹, 魏娟, 等. 车前草提取物降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及机理研究[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(9):2064-2066.
- [27] 李淑芸. 车前子对治疗痛风的临床体会[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(A3):168.
- [28] 周忠光. 车前子配方颗粒抑制急性痛风性关节炎IL-12的实验研究[C]. 中国中西医结合学会风湿病专业委员会. 全国第十二届中西医结合风湿病学术会议论文汇编. 中国中西医结合学会风湿病专业委员会: 中国中西医结合学会, 2014:192.
- [29] 赵宏, 柴桂芳, 刘颖斐, 等. 车前子水煎液对痛风性肾病大鼠的肾保护作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(20):108-114.
- [30] 王娟, 许兵兵, 曾金祥, 等. 车前子中黄嘌呤氧化酶抑制剂成分的电化学生物传感筛选研究[J]. *药物分析杂志*, 2017, 37(7):1215-1222.
- [31] 陈静, 孙闵. 联用车前子茶和常规西医疗法治疗急性痛风性关节炎的效果研究[J]. *当代医药论丛*, 2015, 13(24):7-9.
- [32] 张平. 肾茶的研究进展[J]. *中国野生植物资源*, 2000, 32(5):16-9.
- [33] 赵雪梅, 谭昌恒, 张辉, 等. 猫须草提取物对黄嘌呤氧化酶的抑制作用[J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(3): 45-47.
- [34] 蓝伦礼. 肾茶对高尿酸血症及痛风性肾病肾损害的保护作用及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [35] 黄幼霞, 蔡英健, 吴宝花. 肾茶对小鼠血尿酸水平的影响[J]. *世界临床药物*, 2016, 37(11):744-747.
- [36] 金晓敏, 张晓熙, 郭璐, 等. 基于NLRP3炎性体轴探讨土茯苓总黄酮对痛风性关节炎的作用和机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(4):90-95.
- [37] 罗六保, 谢志鹏. 紫外分光光度法测定中药中黄嘌呤氧化酶抑制活性研究[J]. *化学世界*, 2009, 50(5): 273-275.
- [38] 安巍巍. 土茯苓治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的效果观察[J]. *当代医药论丛*, 2018, 16(12):166-167.
- [39] 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): 582-585.
- [40] 郭璐, 夏道宗, 骆叶姣, 等. 基于网络药理学探讨土茯苓治疗痛风的作用机制[J]. *中草药*, 2019, 50(6): 1413-1418.
- [41] 曹瑞竹, 张三印, 代勇, 等. 秦皮总香豆素降低小鼠急性高尿酸血症血尿酸水平及机理研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(2):362-363.
- [42] 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.
- [43] WANG Y A, ZHAO M, YE H, et al. Comparative pharmacokinetic study of the main components of cortex fraxini after oral administration in normal and hyperuricemic rats[J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, doi: 10.1002/bmc.3934.
- [44] 龚勋, 陈岗. 大黄外用治疗痛风性关节炎的研究现状[J]. *江西中医药*, 2017, 48(4):78-80.
- [45] 杨秀飞, 黄传兵, 徐慧敏, 等. 大黄治疗痛风的作用机

- 制研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(4): 54-57.
- [46] CHANG W C, CHU M T, HSU C Y, et al. Rhein, an anthraquinone drug, suppresses the NLRP3 inflammasome and macrophage activation in urate crystal-induced gouty inflammation [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1): 135-151.
- [47] 史坤, 张荣涛, 尚小玉, 等. 葛根提取物对高尿酸血症大鼠血尿酸的影响[J]. *食品科技*, 2014, 39(2): 216-220.
- [48] 朱继孝, 朱玉野, 罗光明, 等. 栀子提取物降低小鼠急性高尿酸血症血尿酸水平及机理研究[J]. *安徽农业科学*, 2011, 39(36): 22317-22318.
- [49] 朱继孝, 曾金祥, 罗光明, 等. 栀子降尿酸有效部位研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(14): 159-161.
- [50] 李英, 陈君, 李萍. 金银花中酚酸类和黄酮类成分的黄嘌呤氧化酶抑制活性[J]. *中国药科大学学报*, 2011, 42(5): 407-411.
- [51] 闫云霞, 杨中林, 萧伟, 等. 虎杖降尿酸作用初步研究[J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(8): 7-9.
- [52] 吴杲, 吴汉斌, 蒋红. 虎杖苷的降尿酸作用及其机制研究[J]. *药学学报*, 2014, 49(12): 1739-1742.
- [53] 高友光, 林献忠, 曾振华, 等. 虎杖苷对脓毒症急性肾损伤大鼠炎症反应和氧化应激的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2017, 33(6): 584-587.
- [54] 朱春霞, 顾祖莲, 杨博, 等. 虎杖苷-桂皮醛对MSU诱导的THP-1细胞痛风性关节炎模型的影响及机制[J]. *中药材*, 2017, 40(7): 1710-1713.
- [55] 赵东梅. 虎杖抗高尿酸血症有效成分群的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [56] 徐轶尔, 于雪峰, 陈水林, 等. 基于JNK信号通路探讨豨莶草对痛风性关节炎影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(10): 1340-1345.
- [57] 陈方挺, 傅旭春, 蒋芳萍, 等. 豨莶草对大鼠急性痛风性关节炎治疗作用[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2017, 27(6): 478-481.
- [58] 徐轶尔, 于雪峰, 陈水林, 等. 基于TLR4信号通路探讨豨莶草对痛风性关节炎影响[J]. *中医药学报*, 2017, 45(6): 28-31.
- [59] 刘颖, 郑立运, 崔立然. 秦艽抗大鼠高尿酸血症作用机制研究[J]. *中国医学创新*, 2013, 10(22): 143-144.
- [60] 高祥祥, 王海峰, 张红. 秦艽对尿酸钠痛风模型大鼠的保护作用[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(4): 141-144.
- [61] 徐果, 陈剑鸿, 王显凤, 等. 秦艽利散口服液对急性痛风性关节炎模型小鼠的治疗作用[J]. *医药导报*, 2018, 37(S1): 6-7.
- [62] WEI Z, CHUN-ZHEN W U, FAN S Y. Chemical constituents from *Gnaphalium affine* and their xanthine oxidase inhibitory activity[J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(5): 347-353.
- [63] 张伟. 鼠麴草降尿酸活性成分研究[D]. 上海: 上海医药工业研究院, 2017.
- [64] 黄晓佳, 李永金, 李静, 等. 鼠麴草总黄酮抑制疼痛模型小鼠炎症因子产生而致镇痛作用[J]. *食品科学*, 2014, 35(21): 240-243.
- [65] 刘丹, 朱靖博, 王永华, 等. 基于网络药理学的银杏叶提取物治疗痛风潜在作用机制初探[J]. *中草药*, 2016, 47(15): 2693-2700.
- [66] 程虹毓, 朱继孝. 银杏叶提取物降尿酸及对黄嘌呤氧化酶抑制作用研究[J]. *中医药通报*, 2013, 12(2): 61-63.
- [67] 陈丕平, 唐霞珠, 王路宁, 等. 银杏叶提取物对慢性高尿酸血症肾病的疗效[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2001, 2(11): 644-645.
- [68] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 151.
- [69] 于思慧, 宋慧鹏, 高雯, 等. 红花中黄酮类成分对黄嘌呤氧化酶抑制活性的研究[J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26(9): 23-26.
- [70] 李明波, 杨强, 陈小英. 红花注射液治疗急性痛风性关节炎的临床研究[J]. *中国医药科学*, 2011, 1(8): 123-124.
- [71] 殷华峰, 戴平, 陈旅翼, 等. 姜黄降尿酸作用的实验研究[J]. *药学与临床研究*, 2011, 19(2): 134-135.
- [72] FUNK J L, FRYE J B, OYARZO J N, et al. Efficacy and mechanism of action of turmeric supplements in the treatment of experimental arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(11): 3452-3464.
- [73] 刘艳, 孟兆青, 张春风, 等. 丹参降尿酸作用初步实验研究[J]. *海峡药学*, 2013, 25(1): 27-29.
- [74] 柴建新. 杜仲叶黄酮提取物的体外活性及其对大鼠高尿酸血症的防治作用[D]. 南昌: 南昌大学, 2012.
- [75] 陶兆燕. 吴茱萸碱及其制剂治疗痛风的主要药效学和机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [76] 呼梅, 刘金伟, 宋英, 等. 吴茱萸碱对鹌鹑高尿酸血症的影响研究[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(5): 38-40.
- [77] 苏振明. 草薢除痹汤治疗痛风性关节炎湿热蕴结证的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [78] 武士杰. 桂枝芍药知母汤治疗痛风的作用机制研究[D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2014.
- [79] 王永辉, 房树标, 李艳彦, 等. 基于Toll-MyD88信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(21):

- 121-126.
- [80] 房树标,王永辉,李艳彦,等. 基于NLRP3炎性体信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(9): 91-95.
- [81] 何晓红,徐侦雄,何羿婷. 加味桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎30例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19):326-328.
- [82] 张杰. 加减大秦苳汤对AA大鼠血清IL-1 β 、TNF- α 及VEGF水平的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2007.
- [83] 李登宇. 复方豨莶草胶囊对大鼠高尿酸血症及痛风性肾损伤的影响的实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2007.
- [84] 于雪峰,孙贵才,樊祥伟. 复方豨莶草胶囊对急性痛风性关节炎滑膜致炎性因子表达的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(7):28-29.
- [85] WEI Z, XU C, LIU S, et al. Metabonomics study of the effects of traditional Chinese medicine formula Ermiaowan on hyperuricemic rats[J]. J Sep Sci, 2017, 41(2):560-570.
- [86] ZHU F G, YIN L, JI L L, et al. Suppressive effect of Sanmiao formula on experimental gouty arthritis by inhibiting cartilage matrix degradation: an *in vivo* and *in vitro* study [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 30: 36-42.
- [87] XIE Z J, WU H X, JING X Q, et al. Hypouricemic and arthritis relapse-reducing effects of compound tufuling oral-liquid in intercritical and chronic gout: a double-blind, placebo-controlled, multicenter randomized trial [J]. Medicine, 2017, 96(11):6315.
- [88] YOU M A, CHO K W, KANG D G, et al. Oryeongsan (Wulingsan), a traditional Chinese herbal medicine, induces natriuresis and diuresis along with an inhibition of the renin - angiotensin - aldosterone system in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(3): 780-785.
- [89] NAM J S, JAGGA S, SHARMA A R, et al. Anti-inflammatory effects of traditional mixed extract of medicinal herbs (MEMH) on monosodium urate crystal-induced gouty arthritis [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(8):561-575.
- [90] 吴晶金,李玲玉,彭江云. 健脾渗湿方对高尿酸血症大鼠肾保护作用的机制研究[J]. 中医药导报, 2017, 23(6):25-27.
- [91] 毛古燧. 健脾泄浊法对痛风患者血清URAT1、GLUT9水平的影响及机制研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2017.
- [92] 贾建云. 健脾泄浊法对原发性痛风性关节炎的疗效及血清IL-18、TGF- β 的影响[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2016.

[责任编辑 孙丛丛]