

中药治疗痛风的作用机制研究进展

颜家兴¹, 王茜¹, 朱英², 廖子龙², 邓凯烽¹, 高倩倩¹, 陈日兰^{2*}

(1. 广西中医药大学, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 南宁 530011)

[摘要] 痛风是我国第二大代谢类疾病,会引起关节组织损伤及多种慢性疾病,严重影响人类生活健康。嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄异常引发的尿酸升高是其发病的生化基础,西医治疗主要采用控制炎症类药物如秋水仙碱、非甾体抗炎药,降尿酸类药物非布司他、苯溴马隆等,其效果明显,但存在停药后易复发及不良反应较多等问题。中药治疗痛风历史悠久,具有多途径、多靶点、多层次对症治疗的优势,通过降尿酸、抗炎、抗氧化、保护肾脏等发挥治疗作用,其疗效明显且不良反应率低。近年来,有关中药对痛风动物模型的作用机制研究较多,笔者在回顾近年来相关文献的基础上,对痛风发病机制、中药作用机制及其相关实验设计等进行了系统的梳理,从调节炎症因子水平、抑制氧化反应、降尿酸、调节信号通路等方面对中药治疗痛风的作用机制研究进行总结与分析,以期对痛风治疗药物的研发提供参考。

[关键词] 痛风; 中医药(TCM); 作用机制; 药效评价; 高尿酸血症; 抗炎; 抗氧化

[中图分类号] R22;R971;R28;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)12-0226-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210498

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210111.1355.002.html>

[网络出版日期] 2021-1-12 10:18

Research Progress on Mechanism of Traditional Chinese Medicines in Treating Gout

YAN Jia-xing¹, WANG Qian¹, ZHU Ying², LIAO Zi-long², DENG Kai-feng¹,

GAO Qian-qian¹, CHEN Ri-lan^{2*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China;

2. Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

[Abstract] Gout is the second largest metabolic disease in China, which can cause joint tissue damage and a variety of chronic diseases, and seriously affect human life and health. The increase in uric acid caused by disorder of purine metabolism or abnormal uric acid excretion is the biochemical basis of its pathogenesis. Western medical treatment mainly uses anti-inflammatory drugs such as colchicine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and uric acid lowering drugs such as febuxostat and benzbromarone, which have obvious effects, but there are problems such as easy to recurrence after drug withdrawal and more adverse reactions. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history in the treatment of gout, and has the advantages of multi-channel, multi-target, and multi-level symptomatic treatment. It exerts therapeutic effects through lowering uric acid, anti-inflammatory, anti-oxidation, and protecting the kidneys. Its curative effect is obvious and the adverse reaction rate is low. In recent years, there have been many studies on the mechanism of TCM for gout animal models. Based on the review of relevant literature in recent years, this article has systematically sorted out the pathogenesis of gout, the mechanism of TCM for gout and related experimental design. The paper summarized and analyzed the mechanism of TCM in the treatment of gout from the aspects of regulating the level of inflammatory factors, inhibiting oxidation reaction, reducing uric acid and regulating signaling pathway, so

[收稿日期] 20201113(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81460763,81960908)

[第一作者] 颜家兴,在读硕士,从事针灸防治痛症的实验研究,E-mail:517449987@qq.com

[通信作者] * 陈日兰,主任医师,教授,硕士生导师,从事针灸防治痛症的实验研究,E-mail:lanlan10000@163.com

as to provide reference for the research and development of drugs for gout.

[Key words] gout; traditional Chinese medicine (TCM); mechanism; pharmacodynamic evaluation; hyperuricemia; anti-inflammatory; anti-oxidant

痛风是一种以尿酸水平升高为特征的代谢性风湿病,全球患病率约10%,发病率逐年增长且呈低龄化趋势^[1-2]。单钠尿酸盐(MSU)晶体诱导的炎症反应是痛风的病理基础,其与尿酸排泄异常所致的高尿酸血症(HUA)直接相关,除早期关节炎症损害,严重者可伴发肾脏病变及多种慢性疾病如高血压、糖尿病等^[3-4]。针对痛风治疗,西药效果明显,如秋水仙碱、非甾体抗炎药可快速控制关节炎症及疼痛,非布司他可抑制尿酸合成,苯溴马隆能促进尿酸排泄,但停药后易复发,长期使用还可引起胃肠道反应及肝肾功能损害等^[5]。中药治疗痛风有着大量的临床实践,并逐步形成了较为成熟的诊治手段,在控制患者病情发展、减少复发、降低不良反应率等方面有着独特优势^[6],可发挥机制互补、减毒增效的作用。

痛风属中医“痹证”“历节病”范畴^[7],中医诊断其为脾虚湿热瘀阻,其病机为脾失健运为本,湿热痰瘀阻滞为标,嗜食肥甘厚腻,久之脾失健运,湿浊内生,外邪侵袭,内外合病,湿热痰邪客于筋骨,证见关节红肿疼痛,痹阻日久,损及肝肾,表现为水肿、乏力、少尿无尿等^[8-9]。中药在协助西药发挥降尿酸、抗炎、抗氧化等作用的同时,还可减少西药治疗带来的不良反应,通过有效清除患者体内的湿、热、痰、毒之邪,并调和机体脏腑阴阳,从而达到协同的效果^[10-13];此外,痛风的临床证型诸多,其症状复杂多样,西医缺乏较为有效的治疗方法,中药治疗从整体出发,通过辨证论治,发现多数患者属本虚标实,对于复杂的病情判断较为准确,作用疗效更为突出^[14]。近年来国内外学者研究发现,中药在降尿酸、抗炎和改善关节功能方面作用较好,并且中药多靶点的治疗途径也为其安全性、有效性提供了保障,因此,中药的开发成为痛风治疗药物研发中值得考虑的选项。本文拟对中药复方、单味中药、中药有效成分治疗痛风及其作用机制的研究情况进行系统梳理,以为痛风治疗药物的研发提供参考。

1 痛风模型的制备方法^[15]

1.1 痛风性关节炎(GA)模型 通过在动物关节腔注射MSU溶液,诱使关节局部单核巨噬细胞、中性粒细胞等产生多种炎症因子和炎症介质而触发炎

症反应,表现为发病关节及周围软组织的红肿疼痛,疾病进一步发展还可出现关节畸形及痛风石^[16],该造模方法是筛选痛风抗炎药物作用的常用方法之一,具有操作简单、模型稳定、与临床症状吻合度高的特点;另外,还有在动物背部皮下注射MSU造模,以引起气泡囊内炎性变化,该方法可用于痛风抗炎药物的筛选,但步骤较为复杂,采用较少,与临床症状中度吻合。

1.2 HUA模型 通过酵母饲料喂养或腹腔注射、灌胃氧嗪酸钾、次黄嘌呤、腺嘌呤、乙胺丁醇等药物,单种或多种方法联合制备,可抑制尿酸分解与排泄,使尿酸生成增多,临床表现为非同日两次空腹血尿酸水平男性高于 $420\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,女性高于 $360\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[17]。国际上常采用腹腔注射氧嗪酸钾制备用于评价药物抗HUA作用的模型,其与临床病证特点中度吻合,但具有一定的时效性;喂养酵母饲料造模方法简便、成本较低、稳定性高、与临床症状中度吻合,适用于降尿酸药物的筛选;酵母膏灌胃制备的模型适用于抗HUA药物机制的研究,其简便易行,但存在较严格的时效性,且模型与临床表现低度吻合;酵母膏、腺嘌呤联合氧嗪酸钾灌胃的方法稳定性强、可重复性好,且造模时间短、与临床中度吻合,但由于酵母膏灌胃体积大,模型死亡率较高;酵母膏灌胃加末次腹腔注射氧嗪酸钾制备模型的成功率高、可重复性好、死亡率低,但存在造模时限长的问题,与临床症状中度吻合;黄嘌呤、乙胺丁醇灌胃及腹腔注射尿酸制备的模型与临床症状中度符合,均可用于药物治疗HUA的作用机制研究,但前者存在一定的时效性和不稳定性,后者形成的模型维持时间较短,且有可能因为尿酸对腹腔的刺激,引起小鼠的扭体反应。

1.3 痛风性肾病(GN)模型 通过灌胃腺嘌呤联合酵母膏或乙胺丁醇、喂养腺嘌呤饲料等方式,使得动物尿酸分解排泄障碍,早期表现为间歇性蛋白尿,多伴有肾小管浓缩功能减退,晚期可进展为肾功能不全^[5]。国际上常用含5%氧嗪酸钾和1%尿酸的饲料喂养,该模型与临床症状吻合度高、重复性好,可用于评价药物的抗HUA和痛风的作用;腺嘌呤联合酵母膏灌胃的模型可以用于GN发病机制的研究,具有吻合度高的特点;腺嘌呤联合乙胺丁醇

灌胃及腺嘌呤饲料喂养制备的模型与临床表现吻合度较高,均可用于药物对HUA及GN作用机制的研究,具有较严格的时效性,且后者对于动物进食情况不易控制,存在模型血尿酸个体差异大等问题。

1.4 中医病证模型 通过检索痛风常见证型,发现湿热蕴结证最多,肝肾阴虚证其次^[18]。其中湿热蕴结证表现为关节红肿疼痛,尿黄短赤,心烦不安,大便黏腻;肝肾阴虚证表现为关节肿胀变形,缠绵而痛,步履艰难,口干发热,不欲饮食,肌肤干燥,潮热盗汗^[14]。在关节腔注射MSU制备的GA模型中,造模后大鼠右踝关节红肿疼痛,爬行困难,烦躁不安,小便黄赤,大便溏泻或黏腻,症状表现符合中医的湿热蕴结证型,吻合度高达90%^[19]。在腹腔注射氧嗪酸钾联合关节注射MSU制备的HUA合并GA小鼠中,造模后小鼠踝关节肿胀发热,行走困难,毛色无光,干燥脱落,摄食量减少,检测肝肾功能指标异常,均符合中医的肝肾阴虚证型,吻合度可达80%^[20]。但目前对于HUA,GN类中医病证模型及其他中医证型模型的研究较少甚至空白。总之,目前国内外痛风的治疗形势较为严峻,其发病机制的研究及治疗药物的筛选依赖于高质量的模型建立,虽然痛风的造模方法居多,但模型复制与临床病证特点仍存在一定的差距,有待于今后更加深入地研究。

2 中药治疗痛风的作用机制研究

目前,中药已被广泛应用于痛风治疗的实验研究中,大部分实验选择大鼠、小鼠为研究对象,由于痛风的发展较为复杂,实验周期一般设计在2~35 d,其中GA模型的实验周期在14 d内,HUA和GN模型的实验周期在35 d以内,其作用机制主要集中在降低尿酸水平、抑制炎症反应、抗氧化应激、调节信号通路等方面,详细实验总结见表1~3^[21-122]。

2.1 调节炎症细胞因子水平 尿酸升高导致MSU晶体沉积于关节组织周围,早期表现为关节炎症及损伤,促炎性因子的释放和抗炎性因子的失活在炎症反应中发挥重要作用,炎性因子的释放过量可诱导大量的中性粒细胞浸润到关节腔,并刺激中性粒细胞激活,从而使组织发生炎症反应。另外,还有研究显示,基质金属蛋白酶-3(MMP-3),脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)的失活及环氧化酶-2(COX-2)水平的急剧上升,前列腺素E₂(PGE₂)的合成与释放,均可导致或加重炎症发展^[21-23]。核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体蛋白3(NLRP3)是

NOD样受体之一,由多种炎性蛋白构成,包括NOD样受体(NLR)家族蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)。ASC是NLRP3蛋白和Caspase-1之间的连接体,有研究发现,NLRP3蛋白与ASC相互作用,可激活Caspase-1,形成NLRP3炎性复合体,诱导其下游产物Caspase-1,白细胞介素(IL)-1 β ,肿瘤坏死因子(TNF)- α 的释放^[24]。此外,炎症反应的触发还与跨膜蛋白Toll样受体(TLRs)在细胞膜上介导多种受体信号通路的转化有关,MSU与单核巨噬细胞表面的蛋白白细胞分化抗原(CD)14/16结合,从而激活TLRs,TLRs被激活后通过其胞浆区与衔接蛋白髓样分化因子88(MyD88)结合促使IL-1受体相关激酶1(IRAK-1)磷酸化,IRAK-1在磷酸化状态下可与TNF受体关联因子6(TRAF6)结合,最终激活核转录因子- κ B(NF- κ B)释放一系列炎性因子,导致炎症反应发生。此外,TLRs/MyD88/NF- κ B信号通路与NLRP3炎性体可协同促进IL-1 β 基因的表达,加速炎症反应^[25-26]。

基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是CXC家族趋化蛋白,与CXC型趋化因子受体4(CXCR4)结合对细胞内磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号转导和炎症反应发挥着重要作用,SDF-1/CXCR4信号通路会激活G蛋白偶联受体介导的信号通路中的关键酶PI3K,Akt是PI3K下游主要效应分子,在PI3K/Akt信号通路中,PI3K可通过激活Ca²⁺来启动蛋白激酶C(PKC),加快NF- κ B释放,从而不断级联放大炎症反应过程^[27-28]。此外,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)为经典的炎症信号通路之一,由细胞外信号调节激酶(ERK),c-Jun氨基末端激酶(JNK),p38 MAPK,ERK5/大丝裂原活化蛋白激酶1(BMK1)构成并参与介导炎性因子的合成和释放。当JNK被激活时可迅速进入细胞核内,激活转录因子c-Jun及活化蛋白1(AP-1),参与细胞的凋亡,并与炎症的发生密切相关^[29-30]。总之,在炎症发展的过程中,多种中药可通过降低相关炎性因子水平、调节多条信号通路来发挥治疗痛风的作用。

小檗碱又名黄连素,是黄连中的一种异喹啉生物碱,具有抗菌、抗炎等药理作用,小檗碱可下调GA小鼠NLRP3,TLR3,TLR7,MyD88,NF- κ B p65蛋白表达,其作用机制是通过阻断NLRP3/TLRs信号通路,降低IL-2,IL-6,TNF- α 水平,抑制关节炎症反应^[31]。此外,黄芪甲苷^[32]、草薢总皂苷^[33]、淫羊藿苷^[34]均可以通过降低IL-1,IL-6,IL-1 β ,TNF- α ,转化

表 1 中药复方治疗痛风的实验研究

Table 1 Summary of experimental research on treatment of gout with Chinese herbal compound

复方或中成药	给药剂量/g·kg ⁻¹	模型	疗程/d	药效评价或机制
桂枝芍药知母汤 ^[81]	4,8,16	注射 MSU 致 GA 大鼠	7	可负反馈抑制 TLR-MyD88 信号通路炎性因子转录表达,减轻炎症反应
梔黄止痛颗粒 ^[82]	1,2.5,5	注射 MSU 致 GA 大鼠	7	在下调 NLRP3, IL-1 β , ASC, Caspase-1 表达方面呈剂量递增趋势,其药效与秋水仙碱类似
清热通络方 ^[83]	1.91,3.82,7.64	注射 MSU 致 GA 大鼠	7	显著改善关节炎症反应,可为以 TLR2 信号通路为靶点进行新药研究提供方向
通痹七物方 ^[84]	0.8,1.6,3.2	注射 MSU 致 GA 大鼠	7	中剂量在下调 NLRP3, Caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达方面最明显,可能与作用靶点的量效相关
茜花胶囊 ^[85]	1.666 9	注射 MSU 致 GA 大鼠	14	有抑制 MSU 在关节腔沉积的可能,但与注射药物中某些有效部位是否相关及作用机制尚不明确
蚕矢汤 ^[86]	0.68,1.36,2.04	注射 MSU 致 GA 大鼠	7	可显著改善 GA 大鼠的一般情况、步态、关节肿胀程度
防己黄芪汤 ^[87]	2.73,5.46,10.92	灌胃氧嗪酸钾致 HUA 小鼠	7	除具有直接的肾脏保护作用,还可通过降低尿酸水平间接保护肾脏
祛湿涤浊汤 ^[88]	11.7,23.4,46.8	灌胃腺嘌呤和氧嗪酸钾致 HUA 大鼠	28	具有抑制尿酸生成和促进尿酸排泄的双重作用,存在剂量依赖性
苍术白虎汤 ^[89]	1.5,3,6	灌胃腺嘌呤和乙胺丁醇致 HUA 小鼠	14	中、高剂量组可明显降低 IL-1 β 和 TGF- β_1 含量从而抑制炎症反应,延缓肾脏纤维化进程
通痹降浊汤 ^[90]	18,36	灌胃腺嘌呤、氧嗪酸钾、酵母膏致 HUA 大鼠	14	可显著降低血清 BUN 及尿酸水平,从而减轻肾脏病理改变,且无明显剂量依赖性
痛风宁 ^[91]	15.3	灌胃乙胺丁醇和注射氧嗪酸钾致 HUA 大鼠	21	治疗时间与尿酸代谢成正相关
复方土茯苓颗粒 ^[92]	1,2,4	高脂饲料喂养和灌胃次黄嘌呤、氧嗪酸钾致痰湿型 HUA 模型	15	呈量效关系降低尿酸水平,且高剂量可改善肝功能、血脂及一般状况,疗效优于非布司他
驱风止痛散 ^[93]	1.6,3.2,6.4	灌胃腺嘌呤和酵母粉致 GN 大鼠	28	减少肾间质纤维化相关炎性细胞因子的生成,延缓肾纤维化进程
健脾清热利浊汤 ^[94]	3,6,12	灌胃腺嘌呤和乙胺丁醇致 GN 大鼠	28	具有促进肾脏对尿酸排泄、抑制肾脏对尿酸重吸收的双重作用
复方青秦颗粒 ^[95]	0.094,0.189,0.377	灌胃腺嘌呤和 0.1% 酵母饲料喂养致 GN 大鼠	18	高剂量能明显减轻肾小管萎缩、尿酸盐结晶和炎症细胞浸润等病变,疗效优于别嘌醇
益肾健脾泄浊汤 ^[96]	1.47,2.93,5.86	灌胃腺嘌呤和 10% 酵母饲料喂养致 GN 大鼠	21	中剂量在降低肾脏指数,尿酸,Cr 及改善肾脏外观及病理方面效果最佳
蠲痹历节清方 ^[97]	1.1,2.2,4.4	注射氧嗪酸钾联合 MSU 致 HUA 合并 GA 大鼠	2	呈剂量趋势改善关节炎症,其表现作用与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 激动剂吡格列酮相似
加味四妙方 ^[98]	16.8,33.6,67.2	注射氧嗪酸钾联合 MSU 致 HUA 合并 GA 大鼠	7	浓度依赖性发挥抗炎作用,与抑制 NLRP3 炎性体表达相关
当归拈痛汤 ^[99]	14.2	灌胃腺嘌呤、乙胺丁醇联合注射 MSU 致 HUA 合并 GA 大鼠	7	对肾脏水肿、充血情况改善良好,具有减少炎症对器官组织的损伤,并可逐步改善关节功能
忍冬藤痛风颗粒 ^[100]	7.088,14.175,28.350	灌胃腺嘌呤、乙胺丁醇联合注射 MSU 致 HUA 合并 GA 大鼠	7	中、高剂量可明显降低肝脏 XOD 活性,从而降低尿酸水平改善关节炎症,其作用机制可能与降低 MMP-3 和 Lp-PLA2 水平有关

生长因子- β_1 (TGF- β_1) 等炎性因子水平来改善关节症状。鼠麴草醇提取物^[35]、虎杖醇提物^[36]、葛根素^[37]均可下调 GA 动物模型中 NLRP3/ASC/Caspase-1 蛋白表达,通过下调 NLRP3 炎性体表达,减少细胞因子 IL-6 和 TNF- α 等的生成,改善关节炎症反应。穿山龙总皂苷^[38]呈剂量依赖性地改善 GA 大鼠关节炎及症状,其机制是通过阻断 SDF-1/CXCR4 和

PI3K/Akt 信号通路,抑制其下游基因对 GA 大鼠关节腔内炎性因子的激活作用。豨薟草水提物^[39]、穿山龙醇提物^[40]可抑制 GA 大鼠炎性因子分泌,其机制与抑制 MAPK/JNK 通路有关。红藤虎杖复方^[41]、酸脂清胶囊^[42]通过上调抗炎性因子 IL-10 或 TGF- β_1 活性,抑制炎性因子生成,减轻关节炎症反应。同时,痛风停^[43]、加味三妙丸^[44]可改善 GA 动物模型的

表 2 单味中药治疗痛风的实验研究总结

Table 2 Summary of experimental research on treatment of gout with single Chinese medicine

中药提取物	给药剂量 /g·kg ⁻¹	模型	疗程/d	药效评价或机制
三脚风炉水提取物 ^[101]	0.5	注射 MSU 致 GA 大鼠	7	时间依赖性减轻踝关节肿胀及 GA 发作次数,且耐药性低和副作用少
稀莪草水提取物 ^[102]	2	注射 MSU 致 GA 大鼠	7	提前 1 周给药可明显改善滑膜组织中炎性细胞浸润,减轻滑膜细胞增生,其机制与抑制 JNK 通路有关
短穗兔耳草醇提取物 ^[103]	0.8, 1.6, 3.2	注射 MSU 致 GA 大鼠	7	在改善关节病理形态及肿胀度方面高剂量效果最佳,与抑制 TLRs/MyD88/NF-κB 通路及 NLRP3 炎性体表达有关
红花寄生醇提取物 ^[104]	1, 2, 4	注射 MSU 致 GA 大鼠	10	可抑制关节肿胀及炎症反应、促进尿酸排泄,药效指标无明显剂量依赖关系
东革阿里醇提取物 ^[105]	0.04, 0.08	灌胃氧嗪酸钾致 HUA 大鼠	21	具有稳定的降低尿酸并抑制尿酸升高的作用
水芹醇提取物 ^[106]	3, 4.5, 6	灌胃腺嘌呤和氧嗪酸钾致 HUA 大鼠	14	可预防和改善与 HUA 相关的血脂异常,有助于减少相关心血管疾病的发生
虎杖醇提取物 ^[107]	0.54, 1.08, 2.16	灌胃腺嘌呤和注射氧嗪酸钾致 HUA 大鼠	21	呈剂量依赖性降低尿酸, Cr 和 BUN 水平
鸡矢藤醇提取物 ^[108]	0.2	灌胃腺嘌呤和注射氧嗪酸钾致 GN 大鼠	14	对体外尿酸所致的肾小管上皮细胞损害具有保护作用且影响其尿酸转运蛋白生成,具有地域依赖性
车前子水煎液 ^[109]	0.27, 0.81, 1.62	灌胃腺嘌呤和喂养酵母饲料致 GN 大鼠	28	中、高剂量在改善肾脏水肿、充血及肝肾功能方面疗效最佳且毒副作用低
猫须草水提取物 ^[110]	1.5, 3, 6	灌胃腺嘌呤和喂养酵母饲料致 GN 大鼠	30	在减轻肾小管、肾间质损伤和改善炎性细胞浸润、局灶性纤维化方面,高剂量疗效最佳
赤苍藤茎叶水提取物 ^[111]	1.3, 2.6, 5.2	灌胃氧嗪酸钾联合注射 MSU 致 HUA 合并 GA 小鼠	7	可促进尿酸代谢、抗炎及保护肾功能,存在剂量依赖性

表 3 中药有效成分治疗痛风的实验研究

Table 3 Summary of experimental research on treatment of gout with effective components of Chinese medicine

有效成分或有效部位	给药剂量/g·kg ⁻¹	模型	疗程/d	药效评价或机制
黄芩苷 ^[112]	0.015, 0.030, 0.06	注射 MSU 致 GA 大鼠	7	对二甲苯所致的耳廓肿胀及乙酸所致的扭体反应有明显抑制作用,对热板法的镇痛效果短暂
青藤碱 ^[113]	0.025, 0.05, 0.1	注射 MSU 致 GA 大鼠	7	可抑制炎性细胞因子的恶性循环,局部效果更佳,与剂量成正比
牛膝总皂苷 ^[114]	0.02, 0.06, 0.2	注射 MSU 致 GA 大鼠	5	呈时间及剂量依赖性改善关节症状,与抑制 NLRP3 炎性体表达有关
萆薢总皂苷 ^[115]	0.03, 0.1, 0.3	注射 MSU 致 GA 大鼠	7	显著改善炎性细胞浸润,使关节肿胀度减少,缓解组织充血水肿,效果与秋水仙碱类似
白芍总苷 ^[116]	0.075, 0.15, 0.3	注射 MSU 致 GA 大鼠	5	具有良好疗效和安全性,可抑制炎症反应从而降低关节肿胀度
水蛭素 ^[117]	0.2, 0.4, 0.8	腹腔注射次黄嘌呤 HUA 小鼠	35	中、高剂量在促进尿酸排泄、抑制肾小管重吸收方面效果显著
芒果苷 ^[118]	0.001 5, 0.003, 0.006	灌胃氧嗪酸钾致 HUA 大鼠	10	显著降低尿酸水平,对嘌呤代谢酶的作用有一定的选择性
栀子苷 ^[119]	0.025, 0.05, 0.1	灌胃氧嗪酸钾致 HUA 大鼠	10	降尿酸作用显著,是一种潜在的预防和治疗 HUA 的多靶点药物,低剂量下未显示出明显毒性
茶多酚 ^[120]	0.15, 0.3, 0.6	灌胃氧嗪酸钾致 HUA 小鼠	7	降尿酸效果不及别嘌醇明显,但毒副作用低,低剂量组可见肾脏轻度病理组织学改变
茯苓多糖 ^[121]	0.5, 1, 2	灌胃氧嗪酸钾和乙胺丁醇致 HUA 大鼠	7	促尿酸排泄作用显著,呈剂量递增趋势,机制与上调 OAT1 蛋白,下调 URAT1 蛋白有关
玉米须总黄酮 ^[122]	0.000 5, 0.001, 0.002	灌胃腺嘌呤和乙胺丁醇致 GN 大鼠	14	尿酸排泄、肾损伤改善与剂量呈正相关

炎症反应,缓解关节病变程度,其机制与抑制 TLRs/MyD88/NF-κB 信号通路,下调下游蛋白酶活性对炎性因子的转录有关。萆薢方^[45]、四物四藤汤^[46]、十五味乳鹏散^[47]通过抑制 GA 大鼠中 COX-2 的活性,

从而减少PGE₂合成与释放,减缓炎症发展。宣痹汤^[48]、强筋健骨胶囊^[49]可显著降低滑膜组织中MMP-3或Lp-PLA2释放量,抑制炎症细胞聚集浸润,改善关节病变。综上分析,多种中药通过抑制痛风早期的炎症反应,防止炎性细胞聚集及炎症因子的过度释放,对关节功能的改善及阻止疾病进一步发展具有重要意义。

2.2 抗氧化应激反应 MSU在关节组织中沉积、析出诱发炎症反应,导致氧化应激增加,大量氧化物[活性氧(ROS),丙二醛(MDA),一氧化氮(NO)等]的释放增多,抗氧化物[超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),还原型谷胱甘肽(GSH)等]的失活,均会加重关节组织的损伤。细胞沉默信息调节因子1(SIRT1)是一种去乙酰化酶,为微小核糖核酸(RNA)-34a(miR-34a)的重要靶基因,广泛参与机体炎症反应及氧化应激等过程。其可下调NF- κ B p65蛋白的乙酰化水平从而抑制其对炎症因子的转录和表达;受到氧化反应刺激后,SIRT1还可通过去乙酰化调节NF- κ B p53蛋白来抵御氧化应激反应对细胞造成的损伤。说明SIRT1信号通路的传导在抗炎、抗氧化中起着重要作用^[50-51]。此外,核转录因子E₂相关因子2(Nrf2)在调节体内氧化应激自我保护与炎症因子的转录中发挥重要作用,Nrf2被激活后可协同细胞质锚定蛋白1(Keap1)在细胞核内与抗氧化反应元件(ARE)相结合,激活醌氧化还原酶1(NQO1)和血红素加氧酶-1(HO-1)下游的Ⅱ相代谢酶及抗氧化物水平的表达,从而发挥抗氧化作用,减轻机体损伤^[52-53]。

白藜芦醇是存在于毛叶藜芦中的多酚化合物,具有抗炎、抗氧化等药理作用。有研究表明,白藜芦醇作用于GA细胞后可显著上调Nrf2,NQO1,HO-1蛋白表达及SOD水平,Keap1蛋白及ROS,MDA水平表达显著降低,其机制是通过激活Nrf2/HO-1信号通路,发挥对氧化物质的调控,减轻氧化应激反应^[54]。槲皮素^[55]、木瓜提取物^[56]均可上调GA动物模型中SOD和GSH-Px活性,降低MDA水平,通过抗氧化作用改善关节组织损伤。秦艽具有祛风湿止痹痛的功效,在骨性疾病中应用居多,其醇提物可上调GA大鼠SIRT1和p53蛋白乙酰化(Ac-p53)表达,下调miR-34a和p53蛋白表达,发挥对抗氧化物质的调控,减轻机体氧化损伤,其机制与调节SIRT1/p53信号通路有关^[57]。还有研究发现,橙皮苷甲基查尔酮^[58]、抗风蟾(东北雌性红萝卜)^[59]可以激活Nrf2/HO-1信号通路,增加SOD水

平,降低MDA和ROS水平,提示其通过调控相关信号通路来改善氧化物质水平,发挥对机体的保护作用。此外,痛风康宁方^[60]、资生肾气丸^[61]等还可缓解机体氧化应激状态,使关节免受损伤。综上分析,多种中药及其有效成分可通过调节抗氧化信号通路、提高抗氧化酶活性、降低氧化物水平等多个角度抑制氧化应激,发挥治疗的痛风作用。

2.3 降尿酸作用 尿酸升高是痛风发病的生化基础,约10%的尿酸在嘌呤代谢中生成,而黄嘌呤氧化酶(XOD)在尿酸生成中发挥着关键作用,其通过催化次黄嘌呤、黄嘌呤产生尿酸^[62]。尿酸的排泄主要经肾脏和肠道,通过滤过、重吸收、分泌等过程参与转运,10%的尿酸通过肾小球滤过最终从尿液中排出,90%的尿酸经过肾小管的重吸收最后入血^[63],而转运蛋白在肾小管重吸收和分泌过程中发挥至关重要的作用,固定在肾小管上皮细胞上的转运蛋白包括尿酸盐转运体1(URAT1),葡萄糖转运体9(GLUT9),有机阴离子转运体(OATs),三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G2(ABCG2),有机阳离子转运体(OCTs),肉碱/有机阳离子转运体(OCTNs)等。其中URAT1将尿酸通过阴离子交换方式重吸收至肾近曲小管上皮细胞内;GLUT9主要负责近曲小管顶膜尿酸盐的重吸收,通过影响重吸收机制调控机体尿酸平衡;OAT1和OAT3主要表达于肾小管上皮细胞基底外侧膜,参与肾小管周毛细血管向肾小管上皮细胞内转运尿酸的过程;ABCG2大量存在于肾近曲小管刷状缘膜上,转运嘌呤核苷酸类似物,其突变不仅影响肾脏尿酸排泄能力,还导致肠道排泄的尿酸减少^[64-65];而OCT1和OCT2能介导多种有机阳离子的吸收和重吸收,OCTN1和OCTN2通过转运肉毒碱及有机阳离子参与尿酸的重吸收过程^[66]。长期的高尿酸水平,可引起MSU结晶在肾小管及肾间质沉积引发肾组织的损伤,早期肾损害敏感指标包括 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG),N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG),尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)等,这些指标的水平变化能及时反映肾脏生理功能和损伤程度^[67]。因此,通过中药干预机制保护肾脏功能,也是防治痛风的有效手段之一。

毛蕊花糖苷是车前子中的一种苯乙醇苷类化合物,具有抗氧化、降尿酸等药理作用,实验研究表明该成分可降低HUA小鼠尿酸水平,其机制是通过抑制XOD活性,下调URAT1和GLUT9蛋白表达,从而减少尿酸生成,促进尿酸排泄^[68]。杜仲醇提物^[69]、花青素^[70]作用于HUA和GN动物模型时,可

提高ABCG2、OAT1和OAT3蛋白表达,通过调控肾脏对尿酸的重吸收机制,加快尿酸排泄。牛蒡根总黄酮^[71]、青风藤总生物碱^[72]等均可降低HUA动物模型的肾损伤敏感指标,通过保护肾脏功能来防治痛风。绞股蓝皂苷^[73]、西伯利亚蓼醇提取物^[74]均可下调URAT1和GLUT9蛋白表达,影响尿酸重吸收机制,调控机体尿酸平衡,发挥对痛风动物模型的肾脏保护作用。芹菜素^[75]、樱桃提取物^[76]可上调HUA动物模型OCT1、OCT2、OCTN1和OCTN2蛋白的表达,介导多种有机阳离子的吸收和重吸收、肉毒碱的转运,参与机体对尿酸的排泄过程。萆薢除痹汤^[77]、痹清胶囊^[78]通过抑制XOD氧化生成尿酸,缓解MSU诱导的急性痛风性关节炎。痛风安液^[79]、五子承气汤^[80]能有效治疗痛风,其机制与改善肾损伤指标,减轻肾脏水肿及炎症反应有关。综上分析,较多中药可通过减少尿酸生成、促进尿酸排泄、保护肾脏功能等途径发挥治疗痛风的作用,体现了中医“治病求本”的理论内涵。

3 小结与展望

在中医理论指导下,经过长期的应用实践,中医学为治疗痛风储备了大量疗效确切、安全性高、价廉易得的中药品种。痛风发病机制复杂,结合中医对痛风病因病机的分析,发现中药治疗痛风常用到清热祛湿、益气活血、补益肝肾类药物。近年来的研究也表明,中药复方、单体及有效成分均可通过抑制炎症与氧化应激反应、减少尿酸生成、促进尿酸排泄与重吸收来发挥抗痛风作用,提示中药配伍使用发挥了多靶点、多效应、多层次的优势,这也是其防病治病的一大特点,可弥补西医治疗的不足。

痛风的研究靶点从前些年的炎症机制,逐渐转向氧化应激和尿酸的分泌重吸收调控机制方面;早期实验研究多集中在GA模型制备及急性期关节炎的治疗,后期研究转向HUA及GN的动物模型制备及肾脏损伤治疗。由于痛风的发病过程复杂,除关节组织的损伤和炎症外,还可引起其他并发症及慢性疾病,因此,多靶点治疗作用的中药将成为未来研究的方向,同时,可加大复合型动物模型及中医病证模型的研究,将有利于进一步展开痛风及其并发症的治疗研究。另外,中药有效成分具有化学结构式明确、作用机制可循的优点,结合现代研究方法明确其精准药效作用的化学成分结构,对中药的疗效及安全性评估至关重要;中药治疗痛风的信号通路集中于TLRs/MyD88/NF- κ B,而SDF-1/

CXCR4、PI3K/Akt、MAPK/JNK等信号通路的报道尚不多见,基于信号通路对药物治疗机制的研究具有重要意义,更深入地研究或寻找新的信号通路将有利于多方位探索中药治疗痛风的作用靶点。建议后续可从软骨细胞凋亡、关节血液流变学、疼痛介质、线粒体自噬等角度探讨中药对痛风的调控机制,这能为痛风治疗途径的拓展提供理论依据。

【参考文献】

- [1] MBUYI N, HOOD C. An update on gout diagnosis and management for the primary care provider[J]. Nurse Pra, 2020, 45(10): 16-25.
- [2] 李志军. 痛风及高尿酸血症的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2020, 18(1): 5-6.
- [3] RICHETTE P, DOHERTY M, PASCUAL E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(1): 31-38.
- [4] LI X, MENG X R, TIMOFEEVA M, et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies[J]. BMJ, 2017, 357: j2376.
- [5] 徐东, 朱小霞, 曾学军, 等. 痛风诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(6): 421-426.
- [6] 舒建龙, 李凤珍, 覃裕旺. 痛风病理及临床中西医结合治疗的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 218-227.
- [7] 杨仓良. 痛风中医病名探究[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(9): 50-53.
- [8] 李君霞, 王茂杰, 黄闰月, 等. 痛风中医证型的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(12): 2956-2958.
- [9] 袁晓, 陈夏凉. 中医对急性痛风性关节炎的认识[J]. 湖北中医杂志, 2019, 41(3): 62-66.
- [10] 徐风, 杨东辉, 尚明英, 等. 中药药效物质的“显效形式”, “叠加作用”和“毒性分散效应”——由中药体内代谢研究引发的思考[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(4): 688-703.
- [11] 张仲博, 史栋梁, 杜旭召, 等. 加味萆薢胜湿汤治疗急性痛风性关节炎湿热痹阻证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 65-70.
- [12] 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 (Baltimore), 2017, 96(11): e6315.

- [13] 夏璇,李文杰,张磊,等. 芪苈化浊汤对发作间歇期和慢性期痛风的疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020,26(23):120-124.
- [14] 刘靖哈,黄继勇,罗慧佳. 痛风患者中医证型及特点分析[J]. 时珍国医国药, 2020,31(3):643-645.
- [15] 康乐,苗明三,刘慧娟,等. 基于痛风病临床病症特点的动物模型分析[J]. 中国中药杂志, 2018,43(22):4547-4552.
- [16] WALLACE S L, ROBINSON H, MASI A T, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout[J]. Arthritis Rheum, 1977, 20(3):895-900.
- [17] 朱小霞,曹灵,邹和建. 痛风的诊断及进展[J]. 内科理论与实践, 2020,15(4):232-235.
- [18] 刘振葳,曲凡,牛莉,等. 痛风中医证候学研究现状[J]. 中华中医药杂志, 2019,34(6):2626-2628.
- [19] 尹明,向黎黎,熊辉,等. 痛风性关节炎湿热蕴结证大鼠模型建立的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2015,35(2):6-10,73.
- [20] 吴美音,陈淑宁,高洁,等. 菊苣、葛根、桑叶配方对高尿酸合并关节炎小鼠的降尿酸和痛风性关节炎的干预效果[J]. 食品工业科技, 2020,41(16):308-313.
- [21] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010,14(6):416-419.
- [22] DIENST M, SEIL R, GÖDDE S, et al. Arthroscopy for diagnosis and therapy of early osteoarthritis of the hip[J]. Orthopade, 1999,28(9):812-818.
- [23] MITROULI I, KAMBAS K, RITIS K. Neutrophils, IL-1 β , and gout: is there a link? [J]. Semin Immunopathol, 2013,35(4):501-512.
- [24] RU L B. Intracellular innate immunity in gouty arthritis: role of NALP3 inflammasome[J]. Immunol Cell Biol, 2010,88(1):20-23.
- [25] QING Y F, ZHANG Q B, ZHOU J G, et al. Changes in toll like receptor (TLR) 4-NF- κ B-IL-1 β signaling in male gout patients might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis[J]. Rheumatol Int, 2014,34(2):213-220.
- [26] WANG X, DING D, XUE Y, et al. Role of TLR4/NF- κ B pathway for early change of synovial membrane in knee osteoarthritis rats[J]. China J Orthop Trauma, 2019,32(1):68-71.
- [27] CHANG H C, HUANG P H, SYU F S, et al. Critical involvement of atypical chemokine receptor CXCR7 in allergic airway inflammation[J]. Immunology, 2018, 154(2):274-284.
- [28] 于栋华,刘磊,卢芳,等. 穿山龙总皂苷对白介素-1 β 诱导大鼠成纤维样滑膜细胞PI3K/Akt的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(23):199-202.
- [29] DAVIES C, TOURNIER C. Exploring the function of the JNK (c-Jun N-terminal kinase) signalling pathway in physiological and pathological processes to design novel therapeutic strategies[J]. Biochem Soc Trans, 2012,40(1):85-89.
- [30] LI L L, CHEN J T, LIN L, et al. Quzhou Fructus Aurantii extract suppresses inflammation via regulation of MAPK, NF- κ B, and AMPK signaling pathway[J]. Sci Rep, 2020,10(1):1593.
- [31] 蹇睿,杨敏,郑书林. 小檗碱对小鼠痛风性关节炎模型中NLRP3/TLRs的调控作用[J]. 重庆医科大学学报, 2020,45(2):251-256.
- [32] 杨大兴,单延具,张欣亮,等. 黄芪甲苷对尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎的防治作用及炎症反应机制研究[J]. 河北医药, 2020,42(15):2245-2249.
- [33] 祁芹,何祥,王刚,等. 草薢总皂苷抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020,25(3):257-264.
- [34] 李利生,史源泉,龚其海. 淫羊藿苷抗尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017,23(11):134-138.
- [35] 黄蕾,杨全伟,夏俊峰,等. 鼠麴草对大鼠痛风性关节炎的治疗作用及其机制[J]. 医药导报, 2020,39(11):1477-1481.
- [36] 马天红,盛涛,田崇梅,等. 虎杖醇提物通过NLRP3/ASC/Caspase-1轴干预小鼠急性痛风性关节炎的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2019,44(3):546-552.
- [37] 张羽,杨静,董建玲,等. 葛根素对痛风性关节炎小鼠炎症相关细胞因子表达的影响[J]. 免疫学杂志, 2020,36(10):903-907,913.
- [38] 周琦,张宁,卢芳,等. 穿山龙总皂苷对痛风性关节炎大鼠关节滑膜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):52-57.
- [39] 徐轶尔,于雪峰,陈水林,等. 基于JNK信号通路探讨豨薟草对痛风性关节炎影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017,23(10):1340-1345.
- [40] LU F, LIU L, YU D H, et al. Therapeutic effect of Rhizoma Dioscoreae Nipponicae on gouty arthritis based on the SDF-1/CXCR 4 and p38 MAPK pathway: an *in vivo* and *in vitro* study[J]. Phytother Res, 2014, 28(2):280-288.
- [41] 郑德勇,刘峻承. 红藤虎杖复方免煎剂对急性痛风性关节炎模型小鼠细胞因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020,38(1):177-180,284.
- [42] 朱金凤,吴萍. 酸脂清胶囊对实验大鼠急性痛风性关节炎模型IL-10和IL-1Ra的影响[J]. 世界中医药, 2014,9(1):78-80.

- [43] 安阳, 钟琴, 刘正奇, 等. 苗药痛风停对痛风性关节炎模型大鼠TLRs/MyD88通路及相关炎症因子的影响[J]. 贵州中医药大学学报, 2020, 42(1): 21-26.
- [44] 张晓熙, 邢梦雨, 赵鑫钰, 等. 基于NLRP3炎症体轴和NF- κ B信号通路探讨加味三妙丸防治痛风性关节炎的作用及机制[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(10): 1130-1137.
- [45] 周媛媛, 李中南. 萆薢方对糖尿病痛风模型大鼠PGE₂、COX-2水平的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2020, 32(1): 83-86.
- [46] 杨雪芳, 王永昌, 张永东, 等. 加味四物四藤汤不同提取方法对大鼠急性痛风性关节炎的作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 147-151.
- [47] 寇毅英, 李永芳, 杨梅, 等. 十五味乳鹏散对尿酸钠致大鼠急性痛风性关节炎COX-2、PGE₂水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 117-120.
- [48] 蓝艳, 柳占元, 谢丽福. 宣痹汤对急性痛风性关节炎患者血清超敏C反应蛋白和基质金属蛋白酶-3水平的影响[J]. 中国现代医生, 2014, 52(17): 76-78.
- [49] 谢人明, 范引科, 张红, 等. 强筋健骨胶囊对急性痛风模型炎症因子的影响[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(2): 165-167.
- [50] HUANG F, SHENG X X, ZHANG H J. DUSP26 regulates podocyte oxidative stress and fibrosis in a mouse model with diabetic nephropathy through the mediation of ROS [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 515(3): 410-416.
- [51] XU R Y, WANG X W, DENG Y Z, et al. Resveratrol attenuates myocardial hypoxia/reoxygenation-induced cell apoptosis through DJ-1-mediated SIRT1-p53 pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 514(2): 401-406.
- [52] LI W, KONG A N. Molecular mechanisms of Nrf2-mediated antioxidant response [J]. Mol Carcinog, 2010, 48(2): 91-104.
- [53] YADAV U, KUMAR P, RAI V, et al. NQO1 gene C609T polymorphism (dbSNP: rs1800566) and digestive tract cancer risk: a meta-analysis [J]. Nutr Cancer, 2018, 70(4): 557-568.
- [54] 冯佳, 黄侠, 李赫宇, 等. 白藜芦醇抑制单钠尿酸盐诱导RAW264.7巨噬细胞氧化损伤的机制[J]. 药学学报, 2020, 55(10): 2368-2374.
- [55] 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.
- [56] ZHANG R, ZHAN S Y, LI S Y, et al. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of extracts from *Chaenomeles sinensis* (Thouin) Koehne in hyperuricemic mice [J]. Food Funct, 2018, 9(11): 5778-5790.
- [57] 杨彬, 黄俊卿, 孟庆良, 等. 秦艽醇提物对痛风性关节炎大鼠氧化应激损伤及miR-34a/Sirt1轴的影响研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5): 64-69.
- [58] RUIZ-MIYAZAWA K W, PINHO-RIBEIRO F A, BORGHI S M, et al. Hesperidin methylchalcone suppresses experimental gout arthritis in mice by inhibiting NF- κ B activation [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(25): 6269-6280.
- [59] 田驰, 汲泓, 张瑞君. 抗风湿·东北雌性红萝卜浓缩超微原粉对AGA大鼠模型抗氧化作用及对Nrf2通路的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(8): 44-47.
- [60] 林槲, 王晨斌, 王亚, 等. 痛风康宁方对急性痛风性关节炎大鼠血清炎症因子及氧化应激的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2710-2713.
- [61] 韩洁茹, 解颖, 陈飞, 等. 资生肾气丸对痛风大鼠GSH、NF- κ B表达水平的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3178-3181.
- [62] SO A, DUMUSC A, NASI S. The role of IL-1 in gout: from bench to bedside [J]. Rheumatology (Oxford), 2018, 57(suppl1): 12-19.
- [63] TAN P K, FARRAR J E, GAUCHER E A, et al. Coevolution of URAT1 and uricase during primate evolution: implications for serum urate homeostasis and gout [J]. Mol Biol Evol, 2016, 33(9): 2193-2200.
- [64] WANG Y, LIN Z, ZHANG B, et al. Chicory (*Cichorium intybus* L.) inhibits renal reabsorption by regulating expression of urate transporters in fructose-induced hyperuricemia [J]. J Tradit Chin Med Sci, 2019, 6(1): 84-94.
- [65] 李保林, 王建辉, 蔡唐彦, 等. 痛风宁含药血清对尿酸诱导HK-2中尿酸盐转运体的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(21): 53-59.
- [66] CHEN Y S, CHEN C J, YAN W, et al. Anti-hyperuricemic and anti-inflammatory actions of vaticaffinol isolated from *Dipterocarpus alatus* in hyperuricemic mice [J]. Chin J Nat Med, 2017, 15(5): 330-340.
- [67] RODDY E, CHOI H K. Epidemiology of gout [J]. Rheum Dis Clin N Am, 2014, 40(2): 155-175.
- [68] 曾金祥, 许兵兵, 王娟, 等. 车前子中毛蕊花糖苷及异毛蕊花糖苷降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及其机制[J]. 中成药, 2016, 38(7): 1449-1454.
- [69] FANG C, CHEN L Y, HE M Z, et al. Molecular mechanistic insight into the anti-hyperuricemic effect of *Eucommia ulmoides* in mice and rats [J]. Pharm

- Biol, 2019, 57(1):112-119.
- [70] QIAN X Y, WANG X, LUO J, et al. Hypouricemic and nephroprotective roles of anthocyanins in hyperuricemic mice [J]. Food Funct, 2019, 10 (2): 867-878.
- [71] 王露, 权利娜, 赵博, 等. 牛蒡根总黄酮对高尿酸血症小鼠的影响[J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2019, 49(5):723-728.
- [72] 曹沛莹, 陈维佳, 宗颖, 等. 青风藤总生物碱提取工艺及抗痛风作用研究[J]. 吉林农业大学学报, 2020, doi:10.13327/j. jilau. 2020. 5628.
- [73] PANG M X, FANG Y Y, CHEN S H, et al. Gypenosides inhibits xanthine oxidoreductase and ameliorates urate excretion in hyperuricemic rats induced by high cholesterol and high fat food (lipid emulsion)[J]. Med Sci Monit, 2017, 23:1129-1140.
- [74] 王晓云, 王洪玲, 张亚梅, 等. 西伯利亚蓼醇提取物对高尿酸血症小鼠尿酸生成和排泄的影响研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(5):626-631.
- [75] 缪明星, 王星, 陆琰, 等. 芹菜素对氧嗪酸钾盐致高尿酸血症小鼠的降尿酸及肾保护作用机制研究[J]. 中国药房, 2016, 27(34):4794-4797.
- [76] ZHOU J, LI F. Wudang cherry ameliorates urate underexcretion and renal dysfunction in hyperuricemic mice[J]. Chin J Pharm Toxicol, 2017, 31(10):1010-1011.
- [77] 平凡, 谭唱, 颜至昭, 等. 萆薢除痹汤抗实验性痛风作用机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9):129-132.
- [78] 周敏, 雒晓鸣, 张巍, 等. 痹清胶囊对鸡高尿酸血症模型尿酸代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12):35-36.
- [79] 易艳东, 林世和, 徐宏峰, 等. 痛风安液对高尿酸血症小鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17):134-137.
- [80] 牟科媛, 袁兴卫, 周文生. 用五子承气汤对痛风性肾病并慢性肾功能衰竭大鼠进行灌胃对其肾功能的影响[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(3):197-200.
- [81] 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.
- [82] 周子朋, 郑福增, 孟庆良, 等. 基于 NALP3 炎性体信号通路研究槲黄止痛颗粒治疗大鼠痛风性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8):140-147.
- [83] 段姮妃, 段荔, 谢招虎, 等. 基于 TLRs 及其信号通路探讨清热通络方对大鼠急性痛风性关节炎的作用机制研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11):2610-2612.
- [84] 范为民. 通痹七物方对痛风性关节炎 NLRP3 炎症小体、线粒体自噬蛋白的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(7):769-774.
- [85] 黄锐, 袁毅, 袁渊, 等. 茜花胶囊对急性痛风性关节炎大鼠症状和炎症的影响[J]. 中成药, 2019, 41(8):1973-1976.
- [86] 谷慧敏, 孟庆良, 左瑞庭, 等. 蚕矢汤加减对痛风性关节炎大鼠血清及关节液中 TNF- α 、IL-6、NO、PGE₂ 的影响[J]. 中药材, 2017, 40(12):2946-2949.
- [87] 王星, 薛宁, 李洪雷, 等. 防己黄芪汤对高尿酸血症小鼠降尿酸及肾保护作用机制的研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(21):5248-5255.
- [88] 丁坤, 曹文富, 张永越, 等. 祛湿涤浊汤对高尿酸血症大鼠尿酸转运蛋白的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(8):1514-1520.
- [89] 李宇轩, 宋林, 于学成, 等. 苍术白虎汤对高尿酸血症性肾病小鼠作用机制的研究[J]. 四川中医, 2019, 37(2):44-47.
- [90] 冉云, 闫秀川, 李玲, 等. 通痹降浊汤治疗高尿酸血症大鼠的药效学观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(8):1441-1444.
- [91] 蔡唐彦, 肖艳, 郭洁梅, 等. 痛风宁对高尿酸血症模型大鼠肾脏尿酸盐转运体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16):79-86.
- [92] 师晓毅, 朱明敏, 接力刚, 等. 复方土茯苓颗粒对 HUA 痰湿体质大鼠模型相关理化指标及蛋白水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15):100-105.
- [93] 郭思彤, 许立拔, 梁小玲, 等. 驱风止痛散对酵母联合腺嘌呤致痛风性肾病的作用及机制[J]. 现代医药卫生, 2019, 35(3):342-344, 349.
- [94] 张二飞, 殷紫, 杨礼白. 健脾清热利浊汤对痛风性肾病大鼠模型肾脏功能的影响[J]. 中成药, 2020, 42(9):2459-2463.
- [95] 高双荣, 马卫国, 商学征, 等. 复方青秦对痛风性肾病大鼠肾组织病理学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(10):183-186.
- [96] 沈嘉艳, 杨琦, 刘念, 等. 益肾健脾泄浊汤对痛风性肾病模型大鼠肾功能及肾脏病理改变的影响[J]. 云南中医学院学报, 2020, 43(1):1-6.
- [97] 郭玉星, 熊辉, 易法银, 等. 蠲痹历节清方对改良痛风性关节炎模型大鼠滑膜的 TLR4、NF- κ B、PPAR γ 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(23):126-133.
- [98] 刘亚飞, 陈哲, 涂胜豪. 加味四妙方对高尿酸血症合并急性痛风性关节炎模型大鼠踝关节组织 NLRP3 mRNA 及 IL-1 β 、TNF- α 表达的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(14):1268-1272.

- [99] 姚璐莎,王莘智. 当归拈痛汤对急性痛风性关节炎大鼠关节肿胀及组织炎症因子影响[J]. 四川中医, 2018,36(12):37-39.
- [100] 谢兴文,王春亮,徐世红,等. 忍冬藤痛风颗粒对痛风性关节炎模型大鼠 MMP-3 和 Lp-PLA2 的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2016,24(2):6-8,13.
- [101] 陈学智,吕惠卿,陈建治,等. 三脚风炉水提取物对痛风性关节炎大鼠 NLRP3 炎症体及炎症因子的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2019,43(2):173-176,181.
- [102] 郑春雨,于雪峰,陈水林,等. 豨莶草水提取物对痛风性关节炎大鼠 JNK 信号通路影响[J]. 中国组织工程研究,2018,22(36):5816-5820.
- [103] 单佳铃,欧阳香,程虹毓,等. 藏药短穗兔耳草提取物对急性痛风性关节炎大鼠 TLR/MyD88/NF- κ B 和 NALP3 信号通路的影响研究[J]. 中药材,2020,doi: 10.13863/j.issn1001-4454.2020.03.038.
- [104] 杨兴鑫,彭小骥,胡海波,等. 红花寄生对尿酸钠诱导急性痛风性关节炎大鼠的干预作用[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2019,21(3):535-540.
- [105] 巢传琦,雷雪萍,范春林,等. 东革阿里乙醇提取物对氧嗪酸钾致高尿酸血症大鼠尿酸的影响[J]. 中药材,2017,40(3):711-713.
- [106] 袁丽,陈欣,周龙甫,等. 水芹提取物降低高尿酸血症大鼠血尿酸水平及机制研究[J]. 中国新药杂志, 2020,29(22):2597-2604.
- [107] 叶茂高. 虎杖对高尿酸血症大鼠肾小管尿酸转运蛋白表达的影响[J]. 浙江中医杂志,2019,54(12): 917-919.
- [108] 胡寒. 鸡矢藤提取物对痛风性肾病的保护作用及机制研究[D]. 上海:中国医药工业研究总院,2018.
- [109] 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.
- [110] 符静泉,戴莉琳,韦曼莉,等. 猫须草水提取物对痛风性肾病大鼠的肾脏保护作用[J]. 中药材,2020,doi: 10.13863/j.issn1001-4454.2020.11.034.
- [111] 许崇瑶,韦贵云,朱丹,等. 赤苍藤茎叶水提取物抗痛风作用的实验研究[J]. 中国药房,2019,30(24):3418-3422.
- [112] 文学平,刘德俊,裴忆雪,等. 黄芩苷抗急性痛风性关节炎的实验研究[J]. 中药材,2017,40(8):1952-1955.
- [113] 肖敬,冯双燕,李昆英,等. 青藤碱对痛风性关节炎大鼠模型滑膜组织白细胞介素-6 影响实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2018,20(12):44-47.
- [114] 那莎,段陈方圆,王璐,等. 牛膝总皂苷对大鼠急性痛风性关节炎的防治作用及机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2017,22(9):966-971.
- [115] 王璐,那莎,陈光亮. 萆薢总皂苷对大鼠急性痛风性关节炎 NALP3 炎症体信号通路的影响[J]. 中国药理学通报,2017,33(3):354-360.
- [116] 李振彬,马旭,杨静,等. 白芍总苷治疗大鼠急性痛风性关节炎的作用及对血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 新医学,2017,48(6):380-384.
- [117] 吴林秀,梁红,赵应学,等. 水蛭素对高尿酸血症大鼠尿酸盐转运体 OAT1、URAT1、GLUT9 表达的影响[J]. 中草药,2020,51(22):5776-5780.
- [118] 林华,袁丽仙,高丽辉,等. 芒果苷对高尿酸血症小鼠血尿酸及嘌呤代谢相关酶表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(2):55-59.
- [119] 胡庆华,朱继孝,李宁,等. 栀子苷对氧嗪酸钾盐致小鼠高尿酸血症的作用及其机制研究[J]. 中南药学, 2013,11(10):721-725.
- [120] 任群利,廖成成,刘建国,等. 茶多酚对高尿酸血症小鼠尿酸水平及肝肾组织的影响[J]. 现代农业科技, 2020(13):200-202,206.
- [121] 邓末娇,闫洁熙,王沛,等. 茯苓多糖对高尿酸血症大鼠肾小管转运体 rURAT1、rOAT1 和 rOCT2 表达的影响[J]. 西部中医药,2019,32(6):10-14.
- [122] 律广富,仇志凯,常诗卓,等. 玉米须总黄酮提取物对痛风性肾病大鼠肾脏尿酸排泄的影响[J]. 中成药, 2018,40(6):1373-1376.

[责任编辑 刘德文]