

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.07.011

加味四妙散对尿酸钠诱导急性痛风性关节炎大鼠的疗效机制研究*

魏 潇 倪江东[△] 宋德业 郭双飞 朱 卫

(中南大学湘雅二医院骨科 湖南 长沙 410000)

摘要 目的:研究急性痛风性关节炎大鼠应用加味四妙散的疗效,并研究其作用机制。**方法:**将 60 只雄性 Wistar 大鼠按照随机数字法随机分为 5 组,每组各 12 只,分组情况为:空白对照组、模型对照组、低剂量组(8.875 g/kg·d)、中剂量组(17.750 g/kg·d)及高剂量组(35.500 g/kg·d)。模型建立后每天灌胃治疗,持续 3 d。计算并比较各组大鼠造模后 4 h、24 h、48 h、72 h 时踝关节的肿胀度。检测并比较各组大鼠血清白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及尿酸(UA)水平。**结果:**(1)造模 24 h 后,模型对照组大鼠关节肿胀度达到峰值,并且明显大于空白对照组,具有显著性差异($P<0.05$);模型对照组大鼠关节肿胀度明显大于各剂量组,同时高剂量组大鼠关节肿胀度明显小于中剂量组和低剂量组,均具有显著性差异($P<0.05$)。造模 48 h 后,各组大鼠关节肿胀度均继续下降,且各剂量组大鼠关节肿胀度明显小于模型对照组,均具有显著性差异($P<0.05$)。造模 72 h 后,各治疗组大鼠关节肿胀度均明显小于模型对照组,同时高剂量组大鼠关节肿胀度明显小于中剂量组和低剂量组,均具有显著性差异($P<0.05$)。(2)与空白对照组比较,模型对照组大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平均明显偏高,具有显著性差异($P<0.05$);与模型对照组、低剂量组比较,中剂量组和高剂量组大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平均明显偏低,具有显著性差异($P<0.05$)。**结论:**加味四妙散 35.500 g/kg 剂量能明显改善急性痛风性关节炎大鼠症状,减轻踝关节肿胀度,降低血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平,对急性痛风性关节炎大鼠具有治疗作用。

关键词:加味四妙散;急性痛风性关节炎;大鼠;疗效

中图分类号:R-33;R589.7;R242 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)07-1257-04

Study on the Therapeutic Mechanism of Jiawei Simiao Powder on Rats with Acute Gouty Arthritis Induced by Sodium Urate*

WEI Xiao, NI Jiang-dong[△], SONG De-ye, GUO Shuang-fèi, ZHU Wei

(Department of Orthopedics, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410000, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of Jiawei Simiao powder on acute gouty arthritis in rats, and study its mechanism. **Methods:** 60 male Wistar rats were randomly divided into five groups, 12 in each group. The grouping was as follows: blank control group, model control group, low dose group (8.875 g/kg·d), middle dose group (17.750 g/kg·d) and high dose group (35.500 g/kg·d). After model establishment, the rats were lavaged for three days. The swelling degree of ankle joint was calculated and compared at 4 h, 24 h, 48 h and 72 h after model establishment in rats of each group. The serum levels of interleukine-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and uric acid (UA) were measured and compared in each group. **Results:** (1)After 24 hours, the swelling degree of joint in the model group was reach the peak, and which was significantly higher than that in the blank control group, the difference was significant ($P<0.05$). The swelling degree of joint in model control group was significantly higher than that in each dose group, and the swelling degree of joint in high dose group was significantly lower than that in middle dose group and low dose group, the difference was significant ($P<0.05$). After 48 hours, the swelling degree of joint in each group continued to decrease, and the swelling degree of joint in each dose group was significantly lower than that in the model control group, the difference was significant ($P<0.05$). After 72 hours, the swelling degree of joint in each treatment group was significantly lower than that in the model control group, and the swelling degree of joint in the high dose group was significantly lower than that in the middle dose group and the low dose group, the difference was significant ($P<0.05$). (2) Compared with the blank control group, the serum levels of IL-1 β , TNF- α and UA in the model control group were significantly higher, the difference was significant ($P<0.05$). Compared with model control group and low dose group, the serum levels of IL-1 β , TNF- α and UA in middle dose group and high dose group were significantly lower, the difference was significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Jiawei Simiao powder 35.500 g/kg can significantly improve the symptoms of acute gouty arthritis rats, reduce ankle swelling, reduce serum levels of IL-1 β , TNF- α and UA, and it has therapeutic effect on acute gouty arthritis rats.

Key words: Jiawei Simiao powder; Acute gouty arthritis; Rat; Efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R589.7; R242 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)07-1257-04

* 基金项目:湖南省科技创新项目(2018JJ1046)

作者简介:魏潇(1992-),男,硕士研究生,研究方向:骨科,E-mail: weiwork123@sohu.com

[△]通讯作者:倪江东(1962-),男,博士,主任医师,研究方向:骨科,E-mail: dongdong2012@126.com

(收稿日期:2018-11-03 接受日期:2018-11-27)

前言

痛风是一种临床常见的全身性疾病,是由体内嘌呤代谢紊乱或尿酸排泄障碍而引起尿酸盐沉积于关节囊、软骨、滑囊、骨质或其他关节组织所致^[1-3]。急性痛风性关节炎的常见发病部位在足部和踝部的第一跖趾关节,临床特征主要为关节部位红、肿、热、痛,特征性的关节炎,刀割、咬噬样疼痛等^[4-6]。尿酸钠诱导急性痛风性关节炎大鼠是人急性痛风性关节炎的理想动物模型,在临床和科研上被广泛用于急性痛风性关节炎治疗与发病机制的研究^[7-9]。目前,急性痛风性关节炎的发病率呈上升趋势,威胁着人们的生活健康。急性痛风性关节炎会引起尿酸(uric acid, UA)水平的明显升高,还会由于严重破坏关节组织导致炎性介质的大量释放,从而引起血清白介素-1 β (interleukine-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎性因子水平急剧增高^[10-12]。因此研究急性痛风性关节炎治疗后 UA 水平和炎性因子水平的变化对评价急性痛风性关节炎的疗效及预后有重要意义。加味四妙散是由黄柏、苍术、泽泻、泽兰、丹皮、赤芍、淮牛膝、土茯苓、川草薢、绵茵陈及薏苡仁等多种中药成分制成的散剂,具有清热解毒、活血凉血、泻浊消肿、通络止痛之功效^[13]。本实验通过研究加味四妙散治疗急性痛风性关节炎大鼠的效果,探讨加味四妙散治疗急性痛风性关节炎大鼠的作用机制,研究结果如下。

1 资料与方法

1.1 实验动物及药物

Wistar 大鼠购自中南大学,合格证号:SYXK(湘)2015-0017,共 60 只,SPF 级,雄性,体重 150-180 g,平均体重(166.25 $\pm$ 8.40)g,2 月龄。饲养条件:温度 18-23 $^{\circ}$ C、相对湿度 40%-70%、每日光照 12 h,大鼠自由摄食和饮水。

加味四妙散,其中药成分具体为:黄柏 15 g、泽泻 15 g、苍术 15 g、泽兰 15 g、丹皮 15 g、赤芍 15 g、淮牛膝 15 g、土茯苓 30 g、川草薢 30 g、绵茵陈 30 g、薏苡仁 30 g,依照中药传统方法煎煮,分装,4 $^{\circ}$ C 保存备用。

1.2 主要仪器及试剂

低温高速离心机,购自美国 sigma 公司;TBA-120 型全自动生化分析仪,购自日本东芝公司;PT-3502B 型多功能酶标仪,购自北京普天新桥技术有限公司;TS-2102C 型恒温摇床,购自上海天呈实验仪器制造有限公司;超低温冰箱,购自海尔集团。

尿酸钠,购自上海士锋生物科技有限公司;戊巴比妥钠,购自上海哈灵生物试剂检测中心;大鼠 IL-1 β 、TNF- α 及尿酸 UA 检测试剂盒,均购自北京绿源博德生物科技有限公司。

1.3 急性痛风性关节炎大鼠模型的建立

依照参考文献^[14],从 Wistar 大鼠右侧踝关节腔内注射 0.2 mL 浓度为 25 g/L 的尿酸钠混悬液,然后于注射药物后 24 h 观察动物踝关节,踝关节处有明显的红肿、大鼠跛行,且碰触踝关节时大鼠有“吱吱”的痛苦叫声,判定为急性痛风性关节炎模型建立成功。

1.4 实验动物分组及干预措施

将 60 只雄性 Wistar 大鼠按照随机数字法随机分为 5 组,

每组各 12 只,分组情况如下:(1)空白对照组:正常 Wistar 大鼠,于右侧踝关节处注射入 0.2 mL 生理盐水,而后灌胃给予生理盐水,2 mL/次,2 次/d;(2)模型对照组:建立急性痛风性关节炎模型,建模后灌胃给予生理盐水,2 mL/次,2 次/d;(3)低、中、高剂量组:建立急性痛风性关节炎大鼠模型,建模后分别以 8.875 g/kg·d、17.750 g/kg·d、35.500 g/kg·d 的剂量灌胃给予加味四妙散,建立相应的低、中、高剂量组,2 mL/次,2 次/d,持续 3 d。

1.5 观测指标

1.5.1 一般情况 由同一位观察者在治疗期间,每日观察各组大鼠的一般身体状况,具体包括:有无跛行、后肢单足行走、饮食、行为、日常状况等。

1.5.2 检测指标 由同一位操作者于造模前和造模后 4 h、24 h、48 h、72 h 时测定各组大鼠右侧踝关节同一部位处的周长,计算大鼠踝关节肿胀度,计算公式为:大鼠踝关节的肿胀度=造模后大鼠右侧踝关节同一部位处的周长-造模前大鼠右侧踝关节同一部位处的周长。计算并比较各组大鼠造模后 4h、24 h、48 h、72 h 时踝关节的肿胀度。

治疗结束后,采集大鼠血液 5 mL,以 2000 rpm 转速离心 15 min,分离血清,检测并比较各组大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平。大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平的检测均使用双抗夹心酶联免疫(Elisa)检测试剂盒,所有操作均严格按照试剂盒所附说明书进行。

1.6 数据处理

本实验所得数据应用 SPSS22.0 软件进行分析,其中计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,实施 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况

空白对照组大鼠在整个实验过程中,均未观察到异常情况;模型对照组和各剂量组大鼠在造模 4 h 后逐渐有不同程度的跛行出现,在造模 24 h 后的跛行情况达到峰值,并有单足行走出现;在造模 48 h 后,各剂量组大鼠跛行情况逐渐减少,并且以中剂量组和高剂量组大鼠效果最为明显,其跛行程度相比于模型对照组明显减少;在造模 72 h 后各组跛行基本上缓解,高剂量组大鼠环境最为明显。

2.2 加味四妙散对急性痛风性关节炎大鼠关节肿胀度的影响

造模 4 h 后,各组大鼠关节肿胀度均明显大于空白对照组,具有显著性差异($P<0.05$)。造模 24 h 后,模型对照组大鼠关节肿胀度达到峰值,并且该组大鼠关节肿胀度明显大于空白对照组,具有显著性差异($P<0.05$);模型对照组大鼠关节肿胀度明显大于各剂量组,同时高剂量组大鼠关节肿胀度明显小于中剂量组和低剂量组,均具有显著性差异($P<0.05$)。造模 48 h 后,各组大鼠关节肿胀度均继续下降,各剂量组下降更加明显,且各剂量组大鼠关节肿胀度明显小于模型对照组,均具有显著性差异($P<0.05$)。造模 72 h 后,模型对照组大鼠关节肿胀度明显下降,各治疗组大鼠关节肿胀度均明显小于模型对照组,同时高剂量组大鼠关节肿胀度明显小于中剂量组和低剂量组,均具有显著性差异($P<0.05$)。见表 1。

表 1 加味四妙散对急性痛风性关节炎大鼠关节肿胀度的影响($\bar{x} \pm s, \text{cm}$)Table 1 Effect of Jiawei Simiao powder on swelling degree of joint in rats with acute gouty arthritis ($\bar{x} \pm s, \text{cm}$)

Groups	n	4 h after model establishment	24 h after model establishment	48 h after model establishment	72 h after model establishment
Blank control group	12	0.19± 0.07	0.13± 0.04	0.07± 0.02	0.04± 0.01
Model control group	12	0.61± 0.08*	0.67± 0.09* [△]	0.54± 0.05* [△]	0.39± 0.05* [△]
Low dose group	12	0.59± 0.07*	0.54± 0.07 ^{#△}	0.43± 0.06 ^{#△}	0.30± 0.05 ^{#△}
Middle dose group	12	0.58± 0.09*	0.47± 0.06 ^{#△}	0.34± 0.04 ^{#△}	0.21± 0.04 ^{#△}
High dose group	12	0.60± 0.08*	0.41± 0.04 [#]	0.24± 0.02 [#]	0.12± 0.02 [#]

Note: compared with the blank control group, *P<0.05; compared with the model control group, [#]P<0.05; compared with the high dose group, [△]P<0.05.

2.3 加味四妙散对急性痛风性关节炎大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平的影响

与空白对照组比较,模型对照组大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平均明显偏高,具有显著性差异(P<0.05);与模型对照

组、低剂量组比较,中剂量组和高剂量组大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平均明显偏低,具有显著性差异(P<0.05);高剂量组与空白对照组间比较,无显著性差异(P>0.05)。见表 2。

表 2 加味四妙散对急性痛风性关节炎大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平的影响($\bar{x} \pm s$)Table 2 Effects of Jiawei Simiao powder on serum levels of IL-1 β , TNF- α and UA in rats with acute gouty arthritis ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	UA(umol/L)
Blank control group	12	72.75± 5.84	10.39± 1.14	146.73± 38.20
Model control group	12	153.90± 9.12* [△]	34.80± 4.62* [△]	263.92± 54.61* [△]
Low dose group	12	148.36± 8.73 [△]	31.69± 3.81 [△]	258.34± 57.46 [△]
Middle dose group	12	100.69± 6.52 ^{#△}	19.85± 1.73 ^{#△}	196.47± 51.19 ^{#△}
High dose group	12	73.38± 5.74 [#]	11.24± 1.20 [#]	150.21± 40.34 [#]

Note: compared with the blank control group, *P<0.05; compared with the model control group, [#]P<0.05; compared with the high dose group, [△]P<0.05.

3 讨论

目前,急性痛风性关节炎的发病机制仍尚不明确,主要认为是由于患者关节内尿酸浓度过高形成尿酸盐微晶体沉积,从而触发机体自身免疫功能反应,导致急性炎症反应的出现^[15-17]。急性痛风性关节炎具有持续发作时间短、发作症状严重、易夜间发作、单关节严重的红肿热痛等临床特点,对人们的日常生活和工作造成严重的影响^[18-20]。目前临床上治疗急性痛风性关节炎主要应用秋水仙碱、非甾体类抗炎药等药物,虽具有明确的治疗效果,但常常并发有肝肾功能损伤、胃肠道反应等不良反应^[21]。因此选择治疗效果良好、不良反应轻的药物对急性痛风性关节炎具有重要的临床意义。祖国传统医学认为,急性痛风性关节炎为湿热证之痹症,属本虚标实证,是由嗜酒致脏腑功能失调、姿食肥甘厚味,脾失健运,肾失气化,湿浊内生,痹阻关节,郁而化热而致,其病昼静夜发,彻髓酸疼不歇,如虎之啮,故其治疗应以通络止痛、清热利湿为原则^[22-23]。加味四妙散是由黄柏、苍术、泽泻、泽兰、丹皮、赤芍、淮牛膝、土茯苓、川草薢、绵茵陈及薏苡仁等多种中药成分制成的散剂,方中黄柏具有泻火解毒、清热燥湿之功效,苍术、薏苡仁具有清热渗湿、健脾利水之功效,泽泻具有泻热、渗湿、利水之功效,丹皮具有活血行瘀、清热凉血之功效,土茯苓具有舒筋通络、解毒利湿的功能,泽兰具有行水消肿、活血化瘀等作用,赤芍则可起到清热凉血、散瘀止痛,川草薢具有通利关节、降泄浊毒之功效,绵茵陈具有清热

除湿之功效,淮牛膝具有强筋骨、补肝肾之功效,可引药下行入下焦以发挥疗效,诸药相互协同,共同发挥清热解毒、活血凉血、泻浊消肿、通络止痛之功效^[24-25]。本实验通过研究加味四妙散治疗急性痛风性关节炎大鼠的效果,探讨加味四妙散治疗急性痛风性关节炎大鼠的作用机制,以期为临床治疗急性痛风性关节炎提供一定的启发。

本研究结果显示,模型大鼠在造模 24 h 后的关节肿胀度达到峰值,高剂量组大鼠在造模 48 h、72 h 后的关节肿胀度下降均明显优于中剂量组和低剂量组,具有显著性差异(P<0.05)。提示加味四妙散 35.500 g/kg 剂量能够明显改善急性痛风性关节炎大鼠的关节肿胀度。这可能是由于加味四妙散中多种中药成分具有协同作用,发挥清热解毒、活血凉血、泻浊消肿、通络止痛的作用,对急性痛风性关节炎具有较好的治疗效果,从而有效缓解急性痛风性关节炎大鼠的关节肿胀程度^[26]。另外本研究中模型大鼠在 24 h 时关节肿胀度达到峰值,这为临床治疗急性痛风性关节炎提供了一定的指导思路,临床上可在患者发病 24 h 时有针对性的给予药物治疗,能够极大的减轻患者的痛苦,具有较好的治疗效果。本研究结果显示,中剂量组和高剂量组大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平相比于模型对照组、低剂量组,均明显偏低,差异具有统计学意义(P<0.05)。提示加味四妙散 35.500 g/kg 剂量能够明显降低急性痛风性关节炎大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平。急性痛风性关节炎主要为关节滑液内中性粒细胞发生的募集反应,促使单核吞噬细胞分泌

IL-1 β 、TNF- α 等多种炎性细胞因子和促炎性细胞因子,引发中性粒细胞、单核吞噬细胞及多种炎症细胞聚集,从而触发炎症级联反应,加剧痛风症状^[27-29]。加味四妙散中多种中成药成分能够减少炎细胞浸润来发挥抗炎作用,从而使血清 IL-1 β 、TNF- α 等炎性因子水平下降。急性痛风性关节炎的主要临床表现为 UA 水平升高,加味四妙散能够通过抑制次黄嘌呤氧化酶与黄嘌呤氧化酶,来促进 UA 排泄、减少 UA 生成,从而使 UA 水平降低^[30]。

综上所述,加味四妙散 35.500 g/kg 剂量能明显改善急性痛风性关节炎大鼠症状,减轻踝关节肿胀度,降低血清 IL-1 β 、TNF- α 及 UA 水平,对急性痛风性关节炎大鼠具有治疗作用。

参考文献(References)

- [1] Han J, Xie Y, Sui F, et al. Zisheng Shenqi decoction ameliorates monosodium urate crystal-induced gouty arthritis in rats through anti-inflammatory and anti-oxidative effects [J]. Mol Med Rep, 2016, 14 (3): 2589-2597
- [2] Nabieva DA, Aripov AN. The detection of proteomic markers and immunologic profile and their relationship with metabolic parameters in patients with gout[J]. Klin Lab Diagn, 2017, 62(8): 485-489
- [3] Roman YM. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts: Perspectives on the Epidemiology of Gout and Hyperuricemia[J]. Hawaii J Med Public Health, 2019, 78(2): 71-76
- [4] Wilson L, Saseen JJ. Gouty Arthritis: A Review of Acute Management and Prevention[J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(8): 906-922
- [5] Yuan X, Fan YS, Xu L, et al. Jia-Wei-Si-Miao-Wan alleviates acute gouty arthritis by targeting NLRP3 inflammasome [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(1): 63-71
- [6] Luo Y, Wang L, Peng A, et al. Metabolic profiling of human plasma reveals the activation of 5-lipoxygenase in the acute attack of gouty arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58(2): 345-351
- [7] 李欣, 邹佳宏, 秦昊, 等. 上中下通用痛风汤对尿酸钠诱导急性痛风性关节炎的抗炎镇痛研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8): 1842-1844
- [8] Dai XJ, Tao JH, Fang X, et al. Changes of Treg/Th17 Ratio in Spleen of Acute Gouty Arthritis Rat Induced by MSU Crystals[J]. Inflammation, 2018, 41(5): 1955-1964
- [9] Löffler C, Sattler H, Löffler U, et al. Size matters: observations regarding the sonographic double contour sign in different joint sizes in acute gouty arthritis[J]. Z Rheumatol, 2018, 77(9): 815-823
- [10] 宋哲, 路占忠, 李振彬, 等. 四妙勇安方水提物对大鼠急性痛风性关节炎的治疗作用及其对外周血 IL-1 β 、TNF- α 和 MIF 水平的影响[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(5): 20-23
- [11] Joosten LA, Crişan TO, Azam T, et al. Alpha-1-anti-trypsin-Fc fusion protein ameliorates gouty arthritis by reducing release and extracellular processing of IL-1 β and by the induction of endogenous IL-1Ra [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(6): 1219-1227
- [12] Zhou W, Wang Y, Wu R, et al. MicroRNA-488 and -920 regulate the production of proinflammatory cytokines in acute gouty arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 203
- [13] 董伟光, 赵娇娇, 等. 中医药治疗痛风性关节炎研究进展[J]. 陕西中医, 2015, 36(4): 505-508
- [14] Murunikara V, Rasool M. Trikatu, a herbal compound that suppresses monosodium urate crystal-induced inflammation in rats, an experimental model for acute gouty arthritis [J]. Cell Biochem Funct, 2014, 32(1): 106-114
- [15] 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
- [16] 肖岚, 李江涛, 李强, 等. 非布司他对急性痛风性关节炎患者血清 SUA 水平及氧化应激的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(8): 1548-1551
- [17] Liu Y, Zhao Q, Yin Y, et al. Serum levels of IL-17 are elevated in patients with acute gouty arthritis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(3): 897-902
- [18] 嘉士健, 谢小英, 袁菱梅, 等. 放血排毒配合加味四妙散治疗急性痛风性关节炎临床观察[J]. 四川中医, 2016, 34(1): 75-78
- [19] Muangchan C, Bhurihirun T. An investigation of the independent risk factors that differentiate gout from pseudogout in patients with crystal-induced acute arthritis: a cross-sectional study [J]. Rheumatol Int, 2018, 38(1): 89-95
- [20] Luo G, Yi T, Zhang G, et al. Increased circulating Th22 cells in patients with acute gouty arthritis: A CONSORT-compliant article[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(42): e8329
- [21] Lee HP, Huang SY, Lin YY, et al. Soft coral-derived lemmalol alleviates monosodium urate-induced gouty arthritis in rats by inhibiting leukocyte infiltration and iNOS, COX-2 and c-Fos protein expression [J]. Mar Drugs, 2013, 11(1): 99-113
- [22] 林健祥, 叶仲欢, 曾素娥, 等. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎疗效观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(4): 639-640
- [23] 纵瑞凯, 刘健, 黄传兵, 等. 黄芩清热除痹胶囊配合外敷治疗急性痛风性关节炎的临床观察[J]. 陕西中医, 2016, 37(9): 1187-1189
- [24] 赵鹏飞, 汪利合, 李慧英, 等. 加味四妙散对兔膝关节炎 IL-6 和 bFGF 的影响[J]. 中医学报, 2015, 30(8): 1166-1169
- [25] 项晓伟, 唐吉平, 周利, 等. 中医综合疗法治疗急性痛风性关节炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(12): 2296-2298
- [26] 居建伟. 加味四妙汤对急性痛风性关节炎患者血清白介素 -6、8 和基质金属蛋白酶 -3 水平的影响及疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(18): 114-116
- [27] Choi ST, Song JS. Serum Procalcitonin as a Useful Serologic Marker for Differential Diagnosis between Acute Gouty Attack and Bacterial Infection[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(5): 1139-1144
- [28] Pavelka K. Treat to target in gouty arthritis [J]. Vnitr Lek, 2018, 64 (2): 185-190
- [29] Hall CJ, Sanderson LE, Lawrence LM, et al. Blocking fatty acid-fueled mROS production within macrophages alleviates acute gouty inflammation[J]. J Clin Invest, 2018, 128(5): 1752-1771
- [30] 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