

中药复方治疗湿热型痛风性关节炎临床及作用机制研究进展

魏英俊¹, 侯璇^{2*}, 徐克武³, 蒋宜伟⁴(1.甘肃医学院附属医院, 甘肃 平凉 734000; 2.甘肃医学院, 甘肃 平凉 734000; 3.甘肃中医药大学附属医院, 兰州 730000; 4.甘肃中医药大学, 兰州 730000)

摘要: 痛风性关节炎是嘌呤长期代谢障碍引起的一种临床常见疾病, 湿热证是其主要证型。研究发现, 中药复方对于湿热型痛风性关节炎具有较好的疗效, 能有效地改善患者的炎症反应, 降低血尿酸水平, 并对肝肾功能影响较小。因此笔者就近年来中药复方治疗湿热型痛风性关节炎的临床研究及相关作用机制进行综述, 旨在为今后中药复方治疗湿热型痛风性关节炎提供指导及思路, 并为临床治疗湿热型痛风性关节炎提供参考。

关键词: 湿热型; 痛风性关节炎; 中药复方; 研究进展

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)18-2299-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.18.025

引用本文: 魏英俊, 侯璇, 徐克武, 等. 中药复方治疗湿热型痛风性关节炎临床及作用机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(18): 2299-2304.

Clinical Research Progress and Therapeutic Mechanisms of Traditional Chinese Medicine Compound in Treating Damp-heat Gouty Arthritis

WEI Yingjun¹, HOU Xuan^{2*}, XU Kewu³, JIANG Yiwei⁴(1.Affiliated Hospital of Gansu Medical College, Pingliang 734000, China; 2.Gansu Medical College, Pingliang 734000, China; 3.Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 4.Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: Gouty arthritis is a common clinical disease caused by long-term metabolic disorders. The damp-heat syndrome is its main syndrome. The study found that Chinese herbal compound has a good effect on damp-heat gouty arthritis, can effectively improve the patient's inflammatory response, reduce blood uric acid level, and has little effect on liver and kidney function. Therefore, the author reviews the clinical research and related mechanisms of Chinese herbal medicine for treating damp-heat gouty arthritis in the past 5 years. The aim is to provide guidance and ideas for the treatment of damp-heat gouty arthritis in the future, and to treat damp-heat gout in clinical practice.

KEYWORDS: damp-heat type; gouty arthritis; traditional Chinese medicine compound; research progress

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)多是由于社会经济、饮食等原因导致长期嘌呤代谢紊乱或尿酸生成增加、排泄障碍^[1], 引起尿酸单钠结晶形成析出的一种急性炎症性疾病^[2], 是炎症性关节炎中最常见的疾病之一^[3]。据调查研究, GA 在全球的发病率为 0.9%~6.1%^[4-6]。近年来, 其发病率和患病率呈上升趋势^[7], 由此导致严重的社会经济负担^[8]。因此, 对于 GA 的预防及治疗意义重大。相关研究发现, 湿热型是 GA 主要证型^[9]。中医药辨证论治湿热型 GA 具有疗效显著、安全性高、不良反应少的优势与特点^[10-13]。既往对于中医药治疗 GA 的研究进展, 重点研究某一种分型的综述较少, 为了更加充分发挥中医药辨治湿热型 GA 的优势, 本文就近年来中药复方治疗湿热型 GA 的临床疗效及其药理作用相关机制研究进行

综述, 为以后的临床试验及中药复方在临床进一步应用及研发提供参考。

1 中医学对湿热型 GA 病因病机的认识

依据其发病特点及临床表现, GA 属于中医学“痹证”“热痹”“历节病”“白虎病”的范畴。古代中医学家认为, GA 多是湿浊致痹所致, 基本病机是由于湿气久留不去, 加之外伤、饮食、情志等诱因, 致使“血气凝结”不通则痛所致。《杂病源流犀烛·诸痹源流》载:“白虎历节风……由风湿相搏, 肢节肿痛, 不可屈伸”, 《灵枢·贼风》记载:“言贼风邪气之伤人也, 令人病焉, 今有其不离屏蔽, 不出空穴之中, 卒然病者, 非不离贼风邪气, 其故何也……此皆尝有所伤, 于湿气藏于血脉之中, 分肉之间, 久留而不去……卒然喜怒不节, 饮食不适, 寒温不时, 腠理闭而不通。

作者简介: 魏英俊, 男, 硕士生 Tel: 18719793798
13519492530 E-mail: 1215762409@qq.com

E-mail: 1055410341@qq.com *通信作者: 侯璇, 女, 硕士, 讲师 Tel:

其开而遇风寒,则血气凝结,与故邪相袭,则为寒痹”。现代临床研究发现,湿热型 GA 是当代临床中的常见中医证型^[9]。《伤寒指掌·伤寒类证》记载“湿热证,因长夏每多阴雨,得日气煦照,则潮湿上蒸,袭人肌表,着于经络”。湿热型 GA 发病多是在湿邪致痹的基础上,由于湿邪稽留,日久瘀而化热,痹阻气血经络,经脉瘀滞,不通则痛所致。热为阳邪,湿胜则肿、其性袭下,故湿热型 GA 多见发于下肢关节的红肿热痛,因此,湿热型 GA 以湿浊痹阻,日久而化热为其基本病机。在临床上湿热型 GA 依据其临床表现可辨证为湿热蕴结、湿热痹阻、湿热夹瘀及湿热兼有脾肾亏虚等证型。

2 经典复方治疗湿热型 GA 的研究

2.1 二妙散系列方

二妙散系列方^[14],包括(加味)二妙散、(加味)三妙散、(加味)四妙散。二妙散出自《丹溪心法》,由苍术、黄柏组成,两药合用具有清热燥湿的功效,为治疗湿热下注之筋骨疼痛,或两足痿软,或足膝红肿疼痛的首选方剂;三妙散出自《医学正传》,由苍术、黄柏加入牛膝以补肝肾,强筋骨引药下行,具有治疗湿热下注之两足麻木肿痛之功效;四妙散源于《成方便读》,由二妙散加牛膝、薏苡仁组成,具有清热利湿,舒筋壮骨的功效^[15]。临床多以二妙散系列方为基础方进行加减治疗痛风。此类方剂多适用于湿热下注之病证,临床常见两足下肢红肿疼痛之症或伴有两足麻木痿软等症。刘孟渊^[16]使用四妙散加味与西药进行对照治疗痛风性关节炎 3 周后发现,虽然临床疗效与西药组比较差异不大,但是对以发热、头重如裹、肢麻沉重、倦怠乏力、口黏或口苦、便溏不爽或大便不畅、溲赤及舌象和脉象为观察指标的中医证候学方面及炎症指标 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的改善方面优于西药组。单玮等^[17]通过实验研究发现,二妙丸、三妙丸能减轻 GA 模型大鼠尿酸钠结晶所致的关节肿胀程度,降低滑膜组织 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平,其机制可能与下调 NF- κ B P65 表达水平,抑制 NF- κ B 活性,减轻局部炎症,发挥抗炎作用有关。张卉卉等^[18]采用 ICP-MS 证明二妙丸能促进血液中尿酸盐的溶解,并减少尿酸钠盐结晶析出,且使尿酸氧化酶(铜酶)减少,进而有效治疗 GA。王立祚^[19]通过实验研究表明,四妙散能使核苷酸结合寡聚化结构域

样受体蛋白 3(uncleotid-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)、Toll 样受体(Toll-like receptor, TCR)4-NF- κ B 炎症体的信号通路内 Caspase-1 与脂肪干细胞(adipocyte stem cell, ASC) mRNA 表达量下降,来减少产生因子和相关蛋白表达,进而有效治疗 GA。

2.2 桂枝芍药知母汤

桂枝芍药知母汤源自张仲景《金匮要略方·中风历节病篇》,为治疗湿痹、历节病的代表方,本方所治证型多为风湿化热伤阴之证。对于湿热型 GA,本方则去辛温之附子、麻黄使用。现代研究认为^[20],本方能有效减少 GA 的致痛因子产生,抑制如前列腺素、白三烯、IL-6、TNF- α 等炎症介质,诱导细胞凋亡,调节 T 细胞功能,抑制破骨细胞活化。房树标等^[21]基于 NLRP3 炎症体信号通路发现桂枝芍药知母汤能够显著降低 GA 模型大鼠关节滑膜组织中 NLRP3 平均积分吸光度、ASC 及 Caspase-1 蛋白表达及炎症细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的表达,从一定程度揭示桂枝芍药知母汤抗炎机制可能与降低 NLRP3 炎症体,ASC, Caspase-1 表达,增加 Caspase-12 表达,抑制 IL-1 β 分化成熟及 NF- κ B 活化,降低 NLRP3 炎症体信号通路炎症因子表达有关。王永辉等^[22]基于 Toll-髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)信号通路发现桂枝芍药知母汤治疗 GA 的作用机制可能与降低 TLR-2, TLR-4 受体及 MyD88 蛋白表达,增加 PPAR- γ , I κ B- α 表达,抑制 NF- κ B 活化,降低 Toll-MyD88 信号通路炎症因子表达相关。

2.3 当归拈痛汤

当归拈痛汤源自李东垣《医学启源》,具有利湿清热、疏风止痛的功效,主治湿热相搏所致遍身烦痛,痛处灼热等症,方中升散药物与清利药物相配,能使湿邪从表里上下分消,此方所治证型多为湿热内蕴或风湿化热所致临床系列病证。沈维增等^[23]使用本方与西药秋水仙碱联合塞来昔布对照治疗急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)湿热痹阻型患者 1 周后发现,虽然两组关节肿痛指数、血 IL-1、IL-8、TNF- α 下降程度相近,但是当归拈痛汤组不良反应明显低于西药组,其作用机制可能与降低滑膜组织内炎症因子含量相关。江岷等^[24]使用当归拈痛汤合三妙丸治疗 AGA 湿热蕴结型 1 周后发现,当归拈痛汤合三妙丸能明

显改善患者的临床症状体征,降低血尿酸(blood uric acid, BUA)含量,且提示当归拈痛汤合三妙丸治疗可能有改善湿热蕴结型 GA 疾病过程中骨破坏的作用,刺激骨的分化,提高骨细胞数量,其作用机制可能与患者血清 DKK-1 和 TRAP5 b 水平的降低相关。

2.4 宣痹汤

宣痹汤源自吴鞠通的《温病条辨》,与当归拈痛汤相比宣痹汤中祛风药物较少,故重在清利湿热,适用于风湿热痹湿热偏盛者。临床研究发现^[25]宣痹汤具有很好的抗炎、解热、镇痛作用,能有效降低血尿酸。李征^[26]使用宣痹汤加减治疗急性痛风性关节炎 1 周后发现,宣痹汤对于 AGA 有明显的疗效,能明显改善 AGA 患者的临床症状,降低红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、CRP 的炎症指标,对肝脏影响很小,且通过药物的加减能够改善肾脏功能。平凡等^[27]通过 meta 分析发现,宣痹汤联合西药或单用均能改善痛风性关节炎,具有较好临床疗效,且不良反应少。蓝艳等^[28]通过临床研究认为其作用机制可能与降低 AGA 患者作用与其降低血清 hs-CRP 和基质金属蛋白酶-3 水平密切相关。

2.5 蚕矢汤

蚕矢汤出自王士雄《霍乱论》,由蚕沙、薏苡仁、豆黄卷、木瓜、黄连、黄芩、半夏、通草、栀子、吴茱萸组成,具有功效清热利湿,升清降浊化瘀解毒的功效,适用于湿浊蕴结,痰浊阻滞,日久生热化毒之病证。谷慧敏等^[29]使用蚕矢汤加减与西药秋水仙碱联合比较治疗湿热蕴结型痛风性关节炎 14 d 后发现,蚕矢汤加减治疗 GA 湿热蕴结证的疗效与秋水仙碱无明显差异,且不良反应和复发率较秋水仙碱低;蚕矢汤加减联合秋水仙碱治疗 GA 湿热蕴结证具有增效减毒的作用,疗效优于单用蚕矢汤加减或秋水仙碱,且可降低秋水仙碱的不良反应和复发率。实验研究发现^[12],蚕矢汤加减能降低 GA 大鼠血清及关节腔 TNF- α 、IL-6、NO、前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)水平,其作用机制可能为激活巨噬细胞,促进炎症吸收、拮抗炎症因子释放,修复受损关节组织、防止自由基破坏细胞结构、舒张血管周围平滑肌细胞,抑制滑膜炎及组织增生,延缓炎症对骨关节的侵蚀。

2.6 其他经典复方

对于 GA 的治疗还有五苓散、五味消毒饮、白

虎加桂枝汤、竹叶石膏汤等其他中药经典复方,但目前多以临床疗效观察报道为主,临床上辨证论治疗效尚可,但对于其作用机制研究较少,作用机制尚不清楚。

3 自拟复方治疗湿热型 GA 的研究

3.1 忍冬藤颗粒

有研究^[10,30-32]用忍冬藤、牛蒡子、黄柏、蒲公英、地龙、木瓜、川芎、僵蚕、泽兰等组成并制成的忍冬藤颗粒用于治疗湿热蕴结型 GA,连续治疗 24 周后发现,本方能有效缓解 GA 患者的临床症状,降低 ESR、CRP、尿酸(uric acid, UA)值。通过对湿热型 GA 模型大鼠研究发现,忍冬藤颗粒能明显降低 GA 模型大鼠的 UA 值,其降低血尿酸,抑制炎症因子、减轻炎症反应的作用机制可能是与增强 HSP 70 表达来抑制炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 的高表达相关。

3.2 蠲痹历节清方

有研究^[33-35]使用苍术、黄柏、黄芩、土茯苓、茵陈、防己、泽泻、白术、当归、甘草等药物组成蠲痹历节清方,用于辨治湿热蕴结型 GA,临床通过与双氯芬酸钠肠溶片联合别嘌醇治疗 3 周研究发现,本方在 GA 急性发作时具有较好的疗效,能明显降低 GA 患者的 CRP、IL-6、UA 水平;但是对于 CRP 水平调控两者差别不大。通过 AGA 模型大鼠、GA 细胞模型实验研究表明,蠲痹历节清方对局部组织炎症的作用机制可能与上调 PPAR γ 表达,抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路表达相关。

3.3 红藤虎杖汤

有研究^[36-38]使用红藤、虎杖、土茯苓、苍术、黄柏、薏苡仁、川牛膝、忍冬藤、豨莶草、络石藤、赤芍、秦皮、炙甘草组成红藤虎杖汤,具有清热通络、祛风除湿的功效,用于治疗 AGA 湿热蕴结证。临床通过与秋水仙碱片联合双氯芬酸钠缓释胶囊对比治疗痛风性关节炎 1 周后发现,本方能改善 AGA 患者的临床症状,降低 BUA 值,改善患者的临床症状体征,且不良反应少。实验研究发现,红藤虎杖汤具有降低血尿酸、抗炎、镇痛的效果,本方能有效缓解 AGA 模型小鼠关节肿胀程度、且能下调关节滑膜组织中的 IL-1 β 、TNF- α 、IL-8、IL-1 炎症细胞因子的表达,上调 IL-1Ra、TGF- β 1 抗炎细胞因子的表达,其作用效果与用药剂量呈正相关,作用机制可能与 MSU 诱

导的促炎细胞因子及抗炎细胞因子的产生相关。

3.4 清热祛湿法痛风方

有研究^[39]根据清热祛湿法用苍术、黄柏、牡丹皮、桂枝、泽泻、附子、山茱萸、益母草、黄芪、当归、芡实、玉米须、猫须草、泽兰、三棱、莪术、大腹、半边莲、车前子、甘草组成自拟痛风方，对 GA 模型大鼠尿酸钠所致 AGA 有较好的消肿镇痛作用，其作用机制可能与降低尿酸钠关节炎大鼠血清中 IL-12、IL-6、TNF- α 、RANKL 含量，并上调血清中 OPG 的分泌及 OPG/RANKL，降低尿酸钠关节炎大鼠滑膜组织中 NF- κ B p65 蛋白表达有关。

3.5 痛风宁汤

有研究^[40-42]使用土茯苓、萆薢、丹参、川牛膝、秦艽、肿节风、泽泻、金钱草、苍术、黄柏组成痛风宁汤，具有清化湿浊、祛瘀通络之功效，主要用于治疗湿浊瘀热证。临床治疗痛风性关节炎 10 d 发现，本方能明显降低 GA 患者的 BUA、改善关节局部炎症及关节活动情况，通过相关实验研究发现，痛风宁对 AGA 模型大鼠有明显的抗炎、消肿、止痛作用，其含药血清可抑制 THP-1 中 NALP3 炎性体 3 个相关蛋白及 mRNA 表达，明显降低上清液中 IL-1 β 、PGE2 含量。且该方能影响 NALP3 炎性体中 NALP3，Caspase-1，ASC 蛋白及相关蛋白的表达、炎症因子释放等多环节、多靶点的调控，从而发挥作用。

3.6 痛风方

有研究^[43]使用桂枝、土茯苓、牡丹皮、桃仁、白芍、萆薢、车前子、浙贝母、山慈菇、姜黄、王不留行、甘草组成痛风方，用于治疗湿热夹瘀型 GA。此方由桂枝茯苓丸化裁而来，具有活血祛瘀、利湿泻浊、化痰散结之功。临床使用本方与塞来昔布胶囊对比治疗湿热夹瘀型痛风性关节炎 2 周后发现，本方与西药塞来昔布相比较在提高关节功能、降低 UA、D-二聚体及改善生活质量方面优于西药，在急性期与合用塞来昔布合用具有能协同增效的作用。

3.7 清热养阴除湿汤

有研究^[44]使用土茯苓、半枝莲、虎杖、金银花、连翘、白鲜皮、生地黄、熟地黄、白芍、川乌、桂枝清热养阴除湿汤用于治疗湿热蕴结兼脾肾亏虚型 GA，通过与西药别嘌醇缓释胶囊单纯使用相比 2 个月后发现，清热养阴除湿汤与西药合

用能更有效抑制慢性期 GA 湿热蕴结兼脾肾亏虚证致病的炎症因子表达，控制患者炎症反应。

3.8 清利活血解毒汤

有研究^[45]使用土茯苓、萆薢、威灵仙、黄柏、川牛膝、秦皮、泽泻、虎杖、车前子、赤芍、蒲公英、忍冬藤组成清利活血解毒汤，用于治疗湿热蕴结型 GA，临床与洛索洛芬钠片口服对比 2 周后发现，本方汤能较快缓解关节红肿热痛等临床症状，在中医证候积分、肿胀程度及关节疼痛、15 m 步行时间及对 ESR、CRP、BUA 等生化指标的改善方面均优于西药，无明显不良反应。

4 中药复方治疗湿热型 GA 的疗效评定方法及作用机制研究进展

4.1 观察指标及疗效评定方法

中药复方治疗湿热型 GA 的临床疗效评定标准^[16-17,20,24,27]参照《中药新药临床研究指导原则》关于痛风的疗效评定标准，主要以中医证候评分、关节疼痛、压痛、肿胀、发热及活动受损程度等临床表现及 UA、ESR、CRP 等相关化验指标恢复的情况判定。而其安全性评定以 ALT、AST、BUN、CRP 等肝肾功能的实验室化验指标为主。

4.2 中药复方作用机制研究进展

4.2.1 抗炎、消肿 可能与以下机制相关：降低 Toll-MyD88 信号通路炎性因子表达^[22]、抑制 NLRP3、TLR4-NF- κ B 炎性体的信号通路内 Caspase-1 与 ASC mRNA 表达^[19]，下调 NF- κ B P65、NF- κ B 活性^[17]，抑制 IL-1 β 分化成熟及 NF- κ B 活化^[33]，增加 Caspase-12^[21]、PPAR- γ ，I κ B- α ^[34-35]、HSP 70 表达^[10,30-32]来抑制炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 的高表达，降低滑膜组织 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平。

4.2.2 降尿酸、保护骨关节 中药复方治疗调节 T 细胞功能，能诱导细胞凋亡，抑制破骨细胞活化^[22]，并能使尿酸氧化酶(铜酶)减少^[18]，促进血液中尿酸盐的溶解，并减少尿酸钠盐结晶析出。通过对相关表达的调节达到促进炎症吸收、拮抗炎症因子释放，抑制滑膜炎及组织增生，舒张血管周围平滑肌细胞，刺激骨与关节的修复，延缓炎症对骨关节侵蚀的作用目的。

5 展望

湿热型 GA 是 GA 临床常见证型，近年来，随着对湿热型 GA 的病理学机制不断研究，中药复方治疗湿热型 GA 从临床观察及实验研究方面均取得了较大的进展。通过临床及实验研究发现，中

药复方能短期内明显改善湿热型 GA 患者的临床症状, 较好降低 UA、CRP 及 ESR 等实验室指标, 且对于肝肾功能影响较小。本研究所涉及的方药多提出了临床适应证, 且有相关的试验明确了该方药的作用机制, 文中所涉及的方药可直接应用于临床。但通过对中药复方治疗湿热型 GA 的临床及作用机制研究我们也发现了许多的问题。学术界目前对 GA 的中医证型没有统一的分型标准, 很多研究是学者结合自己的临床经验制定湿热型 GA 的诊断标准进行临床研究, 导致临床治疗的疗效可重复性差。部分学者在动物试验时, 将动物直接制备成急性 GA 模型, 就认为其属于湿热型 GA, 因此, 所用方药在临床治疗湿热型 GA, 能否起到较好的临床疗效仍有待商榷。目前多数研究表明, 中药复方治疗湿热型 GA 短期疗效较明显, 但众所周知, GA 是由于长期的嘌呤代谢紊乱或尿酸生成增加, 排泄障碍所致的一种反复性发作的一种疾病, 患者在饮食不当等因素的诱发下极有可能再次发作, 而中药复方能否稳定地发挥治疗效果、更加有效地延长患者的发病时间, 最终达到好转甚至彻底治愈的研究仍然不多。中药复方治疗 GA 临床机制研究目前多存在重复性研究等问题, 不同的研究者使用相同的实验研究方法对不同中药复方进行实验及临床研究, 对于哪种中药复方能更好的治疗湿热型 GA 并未出现相关研究。从 CNKI 等数据库中笔者也发现多数临床观察只是对临床症状及实验室指标进行简单的疗效观察, 且部分临床研究只关注临床疗效的评价, 而对于中药复方的安全性, 即服用后是否对于肝肾功能有影响也并未进行观察。部分研究疗程在 1~2 月及以上, 长期口服中药对于患者肝肾功能影响仍缺乏循证医学证据。

因此, 以中医基本理论为指导并结合大量的临床研究, 科学规范地认识 GA 的发病机制, 合理规范地制定 GA 的辨证分型标准及湿热证型的诊断标准应是我们首先去解决的问题。而中药复方治疗 GA 或湿热型 GA 的研究可借助并结合“大数据”“循证医学”等, 就如何有效提高中药复方对 GA 疗效的稳定性, 明确及降低其不良反应, 发明或发现对于湿热型 GA 疗效更加确切的中药复方制剂进行相关研究, 使中药复方真正地达到“简”“便”“验”“廉”“效”的临床治疗特点, 使真正疗效确切药物和方剂向临床应用和推广。传统的

中医经典复方久经临床的检验, 对于治疗 GA 临床疗效明确, 可通过设计更加合理化、规范化的实验研究方案, 从不同的方面进行研究, 揭示其作用机制, 可将其首先开发成相应的中药制剂, 对于临床应用中药复方治疗 GA 或湿热型 GA 具有重要的临床意义。

REFERENCES

- [1] PARK K Y, KIM H J, AHN H S, et al. Association between acute gouty arthritis and meteorological factors: An ecological study using a systematic review and meta-analysis [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(3): 369-375.
- [2] MERRIMAN T R. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 98.
- [3] DALBETH N. Management of gout in primary care: Challenges and potential solutions [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(9): 1549-1550.
- [4] BARDIN T, BOUÉE S, CLERSON P, et al. Prevalence of gout in the adult population of France [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2016, 68(2): 261-266.
- [5] KUO C F, GRAINGE M J, MALLIN C, et al. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: A nationwide population study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(4): 661-667.
- [6] ABHISHEK A, RODDY E, DOHERTY M. Gout-a guide for the general and acute physicians [J]. *Clin Med (Lond)*, 2017, 17(1): 54-59.
- [7] DALBETH N, MERRIMAN T R, STAMP L K. Gout [J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2039-2052.
- [8] SMITH E, HOY D, CROSS M, et al. The global burden of gout: Estimates from the Global Burden of Disease 2010 study [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(8): 1470-1476.
- [9] 李洋. 痛风中医证候的辨证要素及分布规律研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- [10] AILYASI A, LAI J B. Clinical study on Rendongteng Tongfeng granules combined with febuxostat tablets for treatment of gout arthritis [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*(中国中医药信息杂志), 2019, 26(5): 32-36.
- [11] 陈海宏, 高大伟, 张会良, 等. 复方四黄液外敷治疗急性痛风性关节炎效果及对炎症反应指标的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(3): 641-643.
- [12] GU H M, MENG Q L, ZUO R T, et al. Clinical observation on gouty arthritis syndrome of accumulated dampness-heat treated with canshitang recipe [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(24): 180-184.
- [13] LI J, ZHANG J Y, SUN P, et al. Clinical efficacy of addition and subtraction treatment of pingweisan combined with Guizhi Shaoyao Zhimu Tang for chronic gouty arthritis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(1): 180-185.
- [14] TANG S Y, WAN X M, JIA Q, et al. Effectiveness of Ermiao San series of prescriptions for gout: A systematic review [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*(中药药理与临床), 2014, 30(6): 198-202.

- [15] 李冀. 方剂学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012, 第3版: 243.
- [16] 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): 675-677.
- [17] SHAN W, QUE H F. On action mechanism of Sanmiao pill and medicinal *Cyathula* root for inflammatory reaction of acute gouty arthritis [J]. World Chin Med(世界中医药), 2013, 8(2): 189-193.
- [18] ZHANG H H, SUN Z S, BAO Y R, et al. On action mechanism of Ermiao pill in gouty rats [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报), 2016, 18(6): 19-21.
- [19] WANG L Z. Effect of modified simiao powder decoction on inflammatory cytokines and multiple target regulatory signaling pathway for rats with acute gouty arthritis [J]. J Sichuan Tradit Chin Med(四川中医), 2018, 36(4): 69-72.
- [20] WU S J, ZHOU R, WANG Y H. *Cassia* twig peony rhizoma anemarrhenae decoction on acute gouty arthritis rats anti-inflammatory mechanisms discussed [J]. Guangming J Chin Med(光明中医), 2015, 30(1): 37-40.
- [21] FANG S B, WANG Y H, LI Y Y, et al. Research on mechanism of Guizhi Shaoyao Zhimu Tang in treatment of gouty arthritis based on NLRP3 inflammasomes signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2016, 22(9): 91-95.
- [22] WANG Y H, FANG S B, LI Y Y, et al. Research on mechanism of Guizhi Shaoyao Zhimu Tang in treatment of gouty arthritis based on toll-MyD88 signaling pathway [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2016, 22(21): 121-126.
- [23] SHEN W Z, LYU H M, XIE Z W, et al. Influence of Dangguinantong decoction on the IL-1, IL-8 and TNF- α of acute gouty arthritis [J]. J Emerg Tradit Chin Med(中国中医急救), 2011, 20(3): 353-354, 365.
- [24] JIANG J, TANG R K. Efficacy of Danggui Zhanlong Tang combined with Sanmiao Wan in treatment of damp-heat accumulation type gouty arthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2015, 21(21): 169-172.
- [25] LI J Y, SUN Y S, HU W H, et al. Experimental study of xuanbi decoction on IgA nephropathy rats [J]. J Emerg Tradit Chin Med(中国中医急救), 2011, 20(9): 1435-1436.
- [26] 李征. 宣痹汤加减治疗急性痛风性关节炎临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(10): 67-68.
- [27] PING F, LI C Y, ZHU F L, et al. Meta-analysis of curative effect of Xuanbi Tang in treating gouty arthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2015, 21(21): 193-196.
- [28] LAN Y, LIU Z Y, XIE L F. Influence of Xuanbi decoction on serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) levels of patients with acute gouty arthritis [J]. China Mod Dr(中国现代医生), 2014, 52(17): 76-78.
- [29] 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.
- [30] LI D P, XIE X W, ZHENG X L, et al. Study on anti-inflammatory effect of honeysuckle vine granule on acute gouty arthritis model in rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2018, 34(4): 123-127.
- [31] LI D P, XIE X W, XU W, et al. Study on the effect of Honeysuckle granules on morphology and articular cartilage's IL-1 β in rats with acute gouty arthritis [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2017, 33(4): 114-117.
- [32] 谢兴文, 蒋国鹏, 黄晋, 等. 忍冬藤痛风颗粒联合西药治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(6): 1387-1389.
- [33] GUO Y X, ZHOU B, XIONG H, et al. Effect of Juanbilijieqingfang on main components of the TLR4/NF- κ B signaling pathway in gout cell model [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2019, 35(1): 155-160.
- [34] GUO Y X, XIONG H, YI F Y, et al. Effect of Juanbi Lijieqing formula on TLR4, NF- κ B and PPAR γ in synovial membrane of rats with amelioration of gouty arthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(23): 126-133.
- [35] LU X L, GUO Y X, XIONG H, et al. Clinical observation on damp-heat syndrome of gout arthritis by the Juanbilijieqing prescription [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharmacol(中医药导报), 2015, 21(5): 23-25.
- [36] 郑德勇, 刘峻承. 红藤虎杖汤治疗急性痛风性关节炎 43 例 [J]. 中医杂志, 2013, 54(3): 250-251.
- [37] 刘峻承, 郑德勇. 红藤虎杖复方免煎剂治疗急性痛风性关节炎的实验研究[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(9): 75-76.
- [38] 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, 2020, 38(1): 177-180.
- [39] LIU H, PANG X F, WU Y H, et al. Effects of OPG/RANKL/NF- κ B signaling pathway in sodium urate-induced arthritis rats by clearing heat and eliminating dampness method [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2018, 33(6): 2560-2562.
- [40] 苏友新, 滕方舟, 蔡唐彦, 等. 痛风宁含药血清对尿酸盐诱导 THP-1 中 NALP3 炎性体相关蛋白及炎症因子表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(3): 323-329.
- [41] CHEN W H, SU Y X, XU S L, et al. Tongfengning granule for treating 104 cases of acute gouty arthritis [J]. J Fujian Coll Tradit Chin Med(福建中医学院学报), 2001, 11(3): 26-28.
- [42] TENG F Z, CAI T Y, GUO J M, et al. Effect of tongfengning on IL-1 β , TNF- α and NALP3 inflammasome in model rats with acute gouty arthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(17): 120-125.
- [43] SUN J W, LIU Q P, LI N, et al. Effect of Tongfeng decoction in treating gout with moist heat and blood stasis syndrome [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(18): 186-190.
- [44] SHI Y, WEN B, MA C, et al. Clinical study of Qingre Yangyin Chushi decoction on chronic gout with dampness heat accumulation and spleen and kidney deficiency syndrome [J]. Hebei J Tradit Chin Med(河北中医), 2018, 40(9): 1311-1315.
- [45] WANG H L, DENG T L, TANG X P. Clinical efficacy of qingli Huoxue Jiedu Tang on damp-heat accumulation type gouty arthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2016, 22(18): 140-143.

收稿日期: 2019-07-17
(本文责编: 曹粤锋)