

# 基于网络药理学和动物实验探讨加味四妙散治疗痛风性关节炎的作用

李华燕<sup>1,2</sup>, 苏培培<sup>1</sup>, 宋哲<sup>1</sup>, 刘瑞林<sup>1</sup>, 王鑫<sup>1,2</sup>, 杜明瑞<sup>1,2\*</sup>

(1. 河南中医药大学第一附属医院风湿免疫科, 河南郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南郑州 450046)

**摘要:** **目的** 基于网络药理学和动物实验探讨加味四妙散对痛风性关节炎(GA)的作用。**方法** 利用网络药理学筛选加味四妙散活性成分和靶点, 预测加味四妙散治疗GA的潜在靶点和作用机制。通过踝关节注射尿酸盐晶体混悬液建立GA大鼠模型, 给予加味四妙散高、中、低剂量(31.75、15.75、7.875 g/kg)进行干预, 测量大鼠踝关节肿胀度, 观察踝关节滑膜病理学变化, 检测关节滑膜组织TLR4、MyD88、TRAF6、NF- $\kappa$ B、p65、p-p65 mRNA和蛋白表达, 血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平。**结果** 网络药理学方法筛选出94个与加味四妙散治疗GA相关的核心靶点基因, 包括IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF等, 预测加味四妙散的作用机制可能与Toll样受体、NF- $\kappa$ B、NOD样受体等信号通路相关。动物实验结果表明, 加味四妙散可有效减轻GA大鼠踝关节肿胀度和滑膜组织的炎性病理损伤程度, 降低滑膜组织TLR4、MyD88、TRAF6、NF- $\kappa$ B、p-p65表达, 及血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 加味四妙散治疗痛风性关节炎具有多成分、多靶点、多环节、多通路的特点, 其抗炎机制可能与调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路有关。

**关键词:** 加味四妙散; 痛风性关节炎; 网络药理学; TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路

**中图分类号:** R285.5; R966

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2025)06-2058-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.06.045

痛风性关节炎(GA)是一种常见的代谢性风湿病, 急性发作时患者通常会出现受累关节红肿疼痛, 伴活动功能障碍<sup>[1]</sup>。研究显示, 我国GA患病率0.03%~10.47%<sup>[2-3]</sup>。中医药在治疗痛风性关节炎方面具有丰富经验和独特优势。四妙散出自于《成方便读》, 是痛风急性期治疗的代表方剂<sup>[4]</sup>。本团队结合多年临床实践, 优化药方比例形成了特色院内制剂“加味四妙散”, 此方在四妙散原方基础上加萆薢、土茯苓等, 增强通络除痹, 共奏清热化湿、除痹止痛之功。团队前期研究显示, 加味四妙散临床治疗GA的疗效显著, 但对其潜在机制的研究尚不够明确<sup>[5]</sup>。因此, 本研究旨在利用网络药理学方法筛选出加味四妙散的活性成分、靶点及相关信号传导途径, 并进行动物实验验证, 探讨加味四妙散对GA大鼠的影响及作用机制, 有助于深入了解该方剂的药理学特性, 指导临床用药。

## 1 材料

**1.1 动物** 60只SPF级SD雄性大鼠, 体质量180~220 g的, 购自斯贝福(北京)生物技术有限公司[实验动物生产许可证号SCXK(京)2019-0010], 饲养于河南中医药大学动物实验中心[实验动物使用许可证号SYXK(豫)2021-0015], 自由饮水和饮食, 环境温度(20 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C, 相对

湿度60%~70%, 12 h/12 h明暗周期。本动物研究经河南中医药大学实验动物伦理委员会审核通过(批准编号IACUC-202306033)。

**1.2 药物** 加味四妙散颗粒剂(由黄柏、苍术、薏苡仁、牛膝、白术、生地、萆薢、土茯苓组成), 由四川新绿色药业科技发展有限公司生产, 批号0061367883, 每1 g中药颗粒相当于15 g生药, 用生理盐水配制成给药溶液, 4 $^{\circ}$ C保存。秋水仙碱片(昆药集团股份有限公司, 国药准字H53021389); 尿酸钠(北京索莱宝科技有限公司, 货号1198-77-2), 参照文献[6]方法, 制备尿酸盐(MSU)晶体, 干燥、灭菌后收集于无菌EP管, 4 $^{\circ}$ C保存, 实验时用PBS溶液配制成50 mg/mL的MSU晶体混悬液。

**1.3 试剂** 苏木素-伊红(HE)染液、BCA试剂盒、RIPA裂解液(北京索莱宝科技有限公司, 货号G1003、PC0020BCA、R0010); IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  ELISA检测盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 货号70-EK301BHS、70-EK306HS、E-EL-R2856c); SYBR Green qPCR试剂盒、逆转录试剂盒(日本TOYOBO公司, 货号QPK-201、FSQ-101); TRIzol试剂(美国Thermo公司, 货号15596026); Toll样受体4(TLR4)、髓样分化因子

**收稿日期:** 2024-07-17

**基金项目:** 河南省自然科学基金项目(242300421521); 河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药学科拔尖人才项目(CZ0325-15)

**作者简介:** 李华燕(1998—), 女, 硕士生, 从事中医药防治风湿免疫疾病的研究。Tel: 13049152406, E-mail: 2424514335@qq.com

\* **通信作者:** 杜明瑞(1978—), 女, 博士, 硕士生导师, 副主任医师, 从事中医药防治风湿免疫的研究。Tel: 18638006639, E-mail: dumingrui@126.com

(MyD88)、TNF受体相关因子6 (TRAF6)、核转录因子- $\kappa$ B p65 (NF- $\kappa$ B p65)、磷酸化 p65 (p-p65) 的一抗 (美国 Affinity 公司, 货号 AF7017、AF5195、AF5376、AF5006、AF2006); 二抗 (美国 ImmunoWay 公司, 货号 RS0001、RS0002)。

1.4 仪器 实时聚合酶链式反应 (RT-PCR) 仪 (西安天隆科技有限公司); 酶标检测仪 (南京德铁生物科技有限公司); 成像系统、正置光学显微镜 (日本尼康公司); 电泳转印仪、垂直电泳槽 (美国 Bio-Rad 公司); 酶标仪 (美国 Thermo 公司); 化学发光成像系统 [莫纳 (武汉) 生物科技有限公司]。

## 2 方法

### 2.1 网络药理学

2.1.1 加味四妙散活性成分及靶点预测 利用中药系统药理学数据库分析平台 (TCMSP, <https://tcmsp-e.com/>) 检索黄柏、苍术、薏苡仁、牛膝、白术、生地、萆薢、土茯苓的活性成分及相应靶点, 以口服生物利用度  $\geq 30\%$ 、类药性  $\geq 0.18$  为筛选条件。

2.1.2 痛风性关节炎疾病靶点基因预测 通过 OMIM (<https://omim.org/>)、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>)、GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库, 检索关键词 “gout arthritis”, 整合结果并剔除重复基因, 获得痛风性关节炎的靶点基因信息。分析药物和疾病的靶点基因, 利用韦恩图来展示药物和疾病之间共有的靶点基因。使用 Cytoscape 3.8.2 软件, 以药物、成分和靶点作为节点, 它们之间的相互作用关系作为边, 构建药物、成分和靶点之间的作用网络。

2.1.3 蛋白质互作 (PPI) 网络构建 在 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 对交集靶点进行分析, 选择 “Homo sapiens” 物种, 设定置信度阈值为 0.7。将结果导入 Cytoscape 3.8.2 进行拓扑分析, 计算度值 (Degree) 并以节点大小和颜色反映, 获得 PPI 网络图。

2.1.4 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析 利用 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>) 对所获得的加味四妙散和痛风性关节炎的交集靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析, 预测此方治疗 GA 的作用机制, 结果以气泡图和柱状图展示。

### 2.2 动物实验

2.2.1 分组、造模及给药 60 只大鼠随机分为正常组、模型组、秋水仙碱组和加味四妙散高、中、低剂量组, 每组 10 只。参考文献 [7] 报道, 按照人与大鼠体表面积比例折算剂量, 加味四妙散高、中、低剂量组给药剂量分别为 31.75、15.75、7.875 g/kg (相当于人临床等效剂量的 2、1、0.5 倍), 秋水仙碱组给药剂量为 0.3 mg/kg, 其余大鼠给予等体积生理盐水, 每天灌胃 10 mL/kg, 持续 1 周。第 5 天给药 1 h 后, 参照 Coderre 法<sup>[8]</sup>, 于右侧踝关节腔内注射 0.1 mL MSU 晶体混悬液建立急性痛风性关节炎 (AGA) 大鼠模型, 正常组注射等体积无菌生理盐水。分

别于造模前及造模后 1、2、12、24、48 h 测定各组大鼠右侧踝关节的直径, 并计算其肿胀度。公式为踝关节肿胀度 = 造模后测定时间点直径 - 造模前直径。

2.2.2 HE 染色法观察大鼠踝关节滑膜组织病理形态 取大鼠右侧踝关节, 于 4% 多聚甲醛中固定处理 24 h 后, EDTA 脱钙液处理 30 d, 接着进行脱水、包埋、切片、脱蜡和 HE 染色等步骤, 最后于正置光学显微镜下观察大鼠踝关节滑膜组织病理形态学变化。

2.2.3 ELISA 法检测血清炎症因子水平 大鼠末次给药后 1 h, 腹腔注射麻醉, 抽取腹主动脉血液, 经低温高速离心后分离血清, 于 -80 °C 冷冻保存。采用 ELISA 法测定白细胞介素 (IL) -1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子 (TNF) - $\alpha$  水平, 并通过测定吸光度计算样品浓度。

2.2.4 蛋白印迹法检测滑膜组织 TLR4、MyD88、TRAF6、p65 和 p-p65 蛋白表达 取大鼠滑膜组织, 冰上裂解后, 离心后取上清, 测定蛋白浓度。制备电泳凝胶, 蛋白样本上样并进行电泳分离, 经转膜、封闭后, 依次加一抗 (1 : 1 000)、二抗 (1 : 10 000) 进行孵育。最后, 利用 ECL 化学发光法对其进行显像和图像获取, 并采用 QuickChem 5200 化学发光成像系统分析相关蛋白的表达。

2.2.5 RT-qPCR 检测滑膜组织 TLR4、MyD88、TRAF6、NF- $\kappa$ B mRNA 表达 用 TRIzol 法从大鼠关节滑膜中提取总 RNA, 逆转录成 cDNA。设置 PCR 仪的反应程序并进行 PCR 扩增, 每组 3 个复孔。以  $\beta$ -actin 为内参, 根据  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算目标基因的相对表达。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

基因	序列 (5'→3')	长度/bp
TLR4	正向 TCCACAAGAGCCGAAAGTT	126
	反向 TGAAGATGATGCCAGAGCGG	
MyD88	正向 GAGCAGTGTCCCACAGACAA	98
	反向 AGTAGCAGATGAAGCGCTCG	
TRAF6	正向 CGCCAAAATGGAAACGCAGA	88
	反向 TGCTTCATCTCGGCAACTT	
NF- $\kappa$ B	正向 TGTATTTCACGGGACCTGGC	110
	反向 CAGGCTAGGGTCACGCTATG	

2.2.6 统计学分析 通过 SPSS 25.0 软件进行处理, 数据以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较正态分布的数据采用单因素方差分析, 非正态分布则采用非参数检验方法。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 网络药理学

3.1.1 加味四妙散靶点基因与 GA 疾病相关靶点的交集基因 通过 TCMSP 数据库检索加味四妙散的药物成分, 共获得有效活性成分 129 个, 其中黄柏 37 个、牛膝 20 个、薏苡仁 9 个、苍术 9 个、白术 7 个、萆薢 2 个、土茯苓 15 个、赤芍 30 个, 对应靶点基因 210 个。以 “gouty arthritis” 为关键词, 通过 GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库分别获得 GA 相关靶点 1 169、52、206 个, 剔除重复基因, 得到 1 303 个靶点基因。应用 Venny 软件绘制韦恩图, 获得 94 个加味四妙散与 GA 共有的靶点基因, 见图 1。

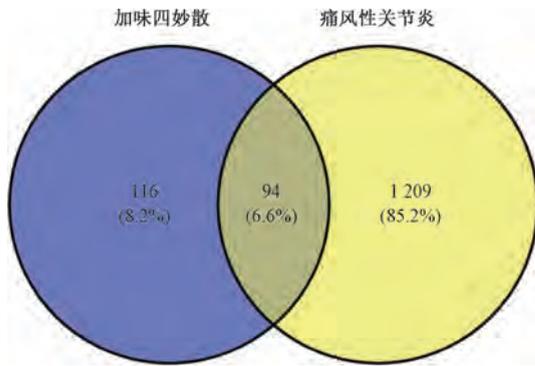


图1 药物-疾病交集基因韦恩图

3.1.2 “药物-活性成分-靶点”网络构建 “药物-活性成分-靶点”网络有153个节点和642条边，其中9个药物节点、50个活性成分节点、94个靶基因节点。Degree排序前10的活性成分为槲皮素 (MOL000098)、汉黄芩素 (MOL000173)、β-谷甾醇 (MOL000358)、豆甾醇 (MOL000449)、黄芩素 (MOL002714)、山柰酚 (MOL000422)、薯蓣皂苷元 (MOL000546)、柚皮素 (MOL004328)、鞣花酸 (MOL001002) 和 黄连素 (MOL001454)，即该方改善GA的主要活性成分，见图2。

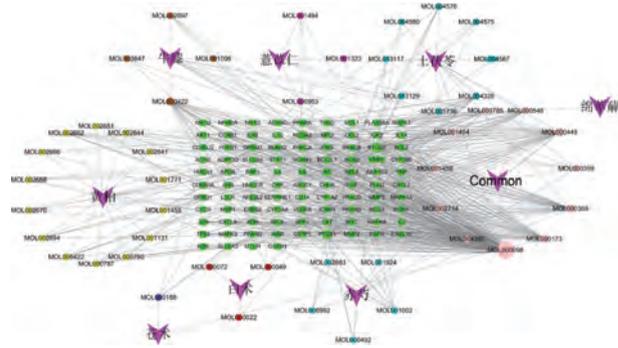


图2 “药物-活性成分-靶点”网络

3.1.3 PPI网络构建 通过STRING数据库分析获得靶点基因，并借助Cytoscape 3.8.2绘制PPI网络，该网络有91个节点和1514条边。其中Degree值排序前5的核心靶点

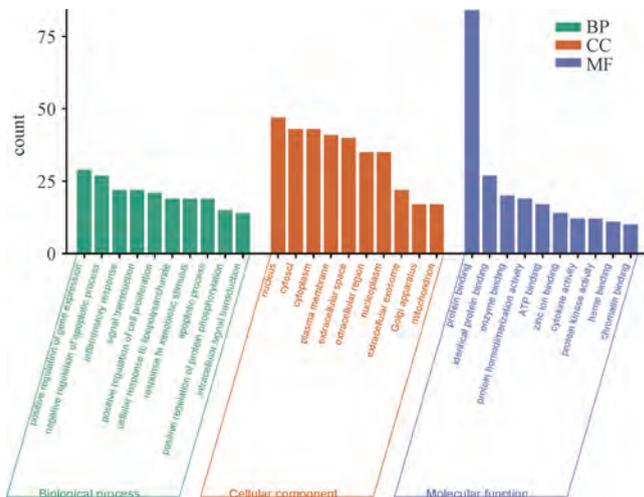


图4 GO和KEGG富集分析结果

基因包括IL-6、IL-1β、TNF、Akt、抑癌基因，这些靶点可能是加味四妙散治疗GA的关键靶点，见图3。

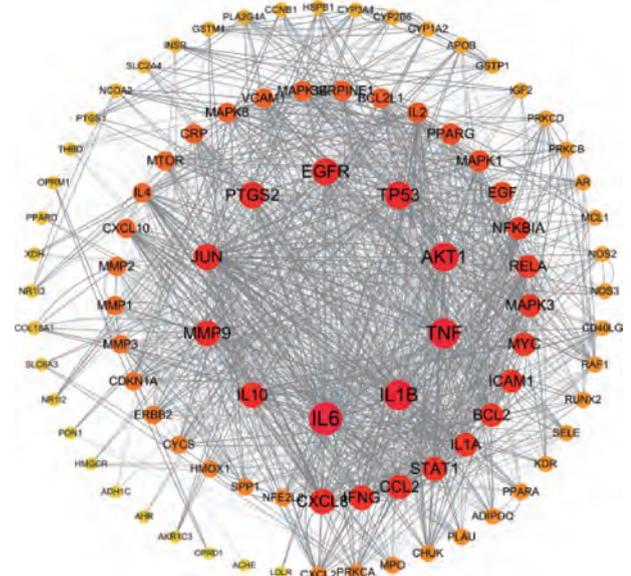
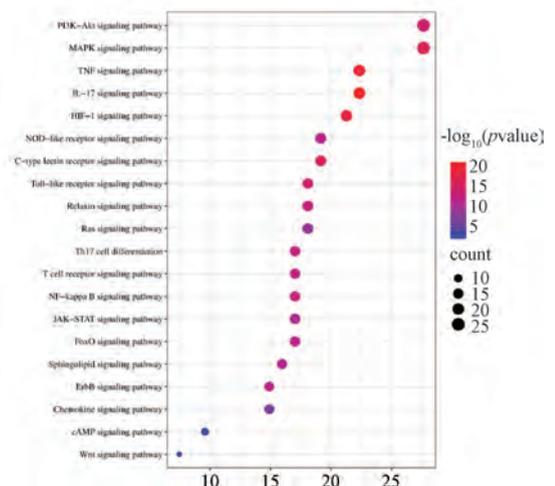


图3 PPI网络

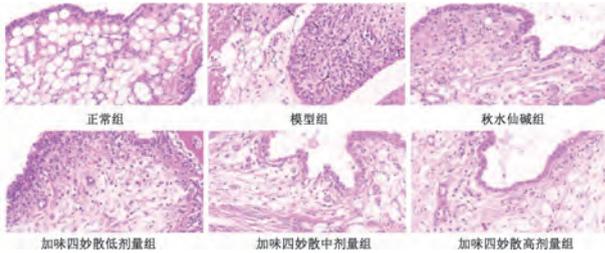
3.1.4 GO和KEGG富集分析 GO分析富集了382条功能条目，包括302条生物过程、33条细胞组成和47条分子功能。其中，生物过程涉及基因表达、细胞凋亡、炎症反应、信号转导等方面；细胞组成涉及核、胞质溶胶、线粒体、细胞质等方面；分子功能涵盖蛋白质、酶、蛋白质同源二聚化、细胞因子、蛋白激酶活性等方面。

KEGG分析得到152条通路，涉及PI3K-Akt、MAPK、TNF、IL-17、Toll样受体 (TLRs)、NF-κB、NOD样受体 (NLRs) 等信号通路，说明药物作用的关键靶点与氧化应激、信号转导、抗炎性等通路密切相关。其中，与抗炎最相关的为TLRs和NF-κB信号通路。调节TLR4、MyD88、TRAF6、NF-κB表达和炎症因子释放，在调节痛风炎症反应和信号转导过程中起重要作用，靶向抑制TLRs/NF-κB信号通路可能是加味四妙散治疗GA的潜在机制，见图4。



### 3.2 动物实验验证

**3.2.1 加味四妙散对 AGA 大鼠踝关节滑膜组织病理学的影响** 正常组大鼠踝关节滑膜组织形态正常, 无炎症浸润及增生; 与正常组比较, 模型组大鼠滑膜组织的形态结构紊乱, 可见大量以中性粒细胞为主的炎性细胞增殖和浸润, 并伴结缔组织增生, 呈现炎性病理损害; 与模型组比较, 秋水仙碱组和加味四妙散各剂量组滑膜组织炎性浸润、增生等炎性病理损害均有不同程度的减轻, 以加味四妙散高剂量组和秋水仙碱组最明显, 见图 5。



注: 箭头表示炎性细胞增殖、浸润; 三角形表示结缔组织增生。  
图 5 各组大鼠踝关节滑膜组织病理形态 (HE, ×400)

**3.2.2 加味四妙散对 AGA 大鼠踝关节肿胀度的影响** 与正常组比较, 模型组大鼠踝关节肿胀度于造模后 12、24、48 h 升高 ( $P < 0.01$ ), 并于 24 h 达到峰值; 与模型组比较, 秋水仙碱组和加味四妙散中、高剂量组踝关节肿胀度于造模后 24、48 h 降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 加味四妙散低剂量组也呈现下降的趋势 ( $P > 0.05$ ), 见图 6。

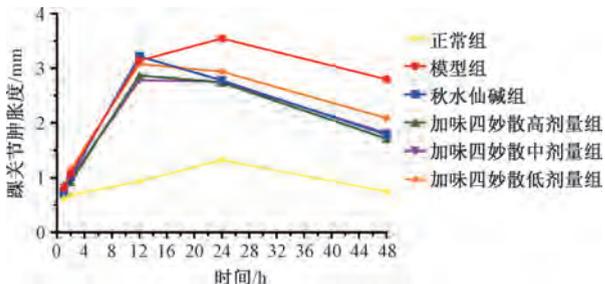
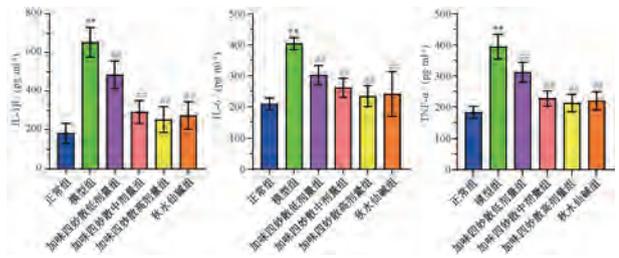


图 6 各组大鼠踝关节肿胀度变化 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

**3.2.3 加味四妙散对 AGA 大鼠血清炎症因子水平的影响** 与正常组比较, 模型组大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 秋水仙碱组和加味四妙散各剂量组大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平降低 ( $P < 0.01$ ), 见图 7。

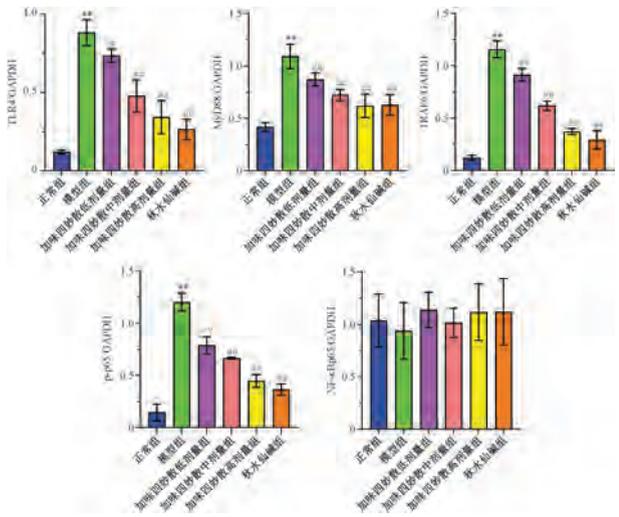
**3.2.4 加味四妙散对 AGA 大鼠滑膜组织 TLR4、MyD88、TRAF6、p65 和 p-p65 蛋白表达的影响** 与正常组比较, 模型组大鼠滑膜组织 TLR4、MyD88、TRAF6 和 p-p65 蛋白表达升高 ( $P < 0.01$ ), p65 蛋白表达无明显变化 ( $P > 0.05$ ); 与模型组比较, 秋水仙碱组和加味四妙散各剂量组大鼠滑膜组织 TLR4、MyD88、TRAF6 和 p-p65 蛋白表达降低 ( $P < 0.01$ ), p65 表达无明显变化 ( $P > 0.05$ ), 见图 8~9。

**3.2.5 加味四妙散对 AGA 大鼠滑膜组织 TLR4、MyD88、TRAF6 和 NF- $\kappa$ B mRNA 表达的影响** 与正常组比较, 模型组大鼠滑膜组织 TLR4、MyD88 和 TRAF6 mRNA 表达升高



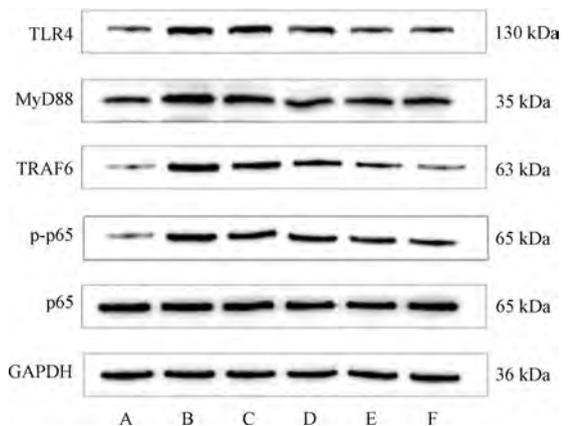
注: 与正常组比较, \*\*  $P < 0.01$ ; 与模型组比较, #  $P < 0.01$ 。

图 7 各组大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )



注: 与正常组比较, \*\*  $P < 0.01$ ; 与模型组比较, #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ 。

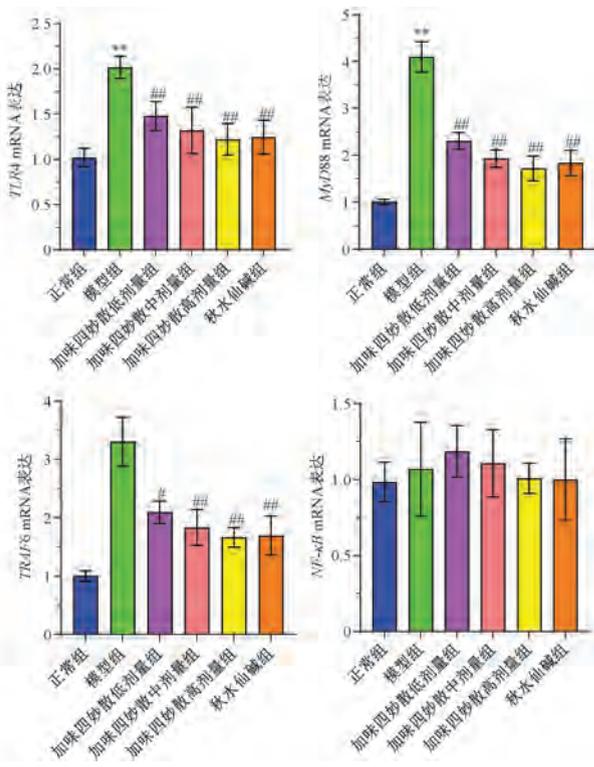
图 8 各组大鼠滑膜组织 TLR4、MyD88、TRAF6、p65 和 p-p65 蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 3$ )



注: A 为正常组, B 为模型组, C~E 分别为加味四妙散低、中、高剂量组, F 为秋水仙碱组。

图 9 各组大鼠滑膜组织 TLR4、MyD88、TRAF6、p65 和 p-p65 蛋白印迹图

( $P < 0.01$ ), 而 NF- $\kappa$ B mRNA 表达无明显变化 ( $P > 0.05$ ); 与模型组比较, 秋水仙碱组和加味四妙散各剂量组大鼠滑膜组织 TLR4、MyD88、TRAF6 mRNA 表达降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 见图 10。



注：与正常组比较，\*\* $P < 0.01$ ；与模型组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ 。

图 10 各组大鼠滑膜组织 *TLR4*、*MyD88*、*TRAF6*、*NF-κB* mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 5$ )

#### 4 讨论

中医认为，GA 属于痹证范畴，“湿、热、浊、瘀”为其病机特点<sup>[9]</sup>。多由于饮食不节、嗜酒、劳倦、外感等因素影响，日久脾虚不运，湿热、痰浊内生，导致湿热蕴结痹阻脉道及关节，不通则痛<sup>[10]</sup>。痛风反复发作，肝脾肾亏虚，湿热痰浊之邪流注关节，损及筋脉骨节，可发展成慢性痛风性关节炎<sup>[11]</sup>。痛风急性期多为湿热证，以清热化湿，除痹消肿为治法。加味四妙散中黄柏、苍术、白术、薏苡仁清热化湿，牛膝、土茯苓、萆薢通络除痹止痛，生地清热凉血、化瘀通痹，全方共奏清热利湿、化瘀利浊、除痹通络之功效。

网络药理学结果显示，加味四妙散活性成分以黄酮类化合物最为关键，如槲皮素、汉黄芩素、山柰酚、小檗碱。槲皮素可抑制环氧合酶-2、黄嘌呤氧化酶（XOD）活性，并影响多条炎症信号途径<sup>[12-13]</sup>；汉黄芩素通过调节 *NF-κB*、*XOD*、*COX-2*、*IL-1β* 等表达，改善氧化应激和炎症反应<sup>[14-15]</sup>；黄芩素能调节活性氧、*NF-κB* 和 *XOD*，抑制炎症细胞因子和趋化因子表达<sup>[16]</sup>；山柰酚抑制 *XOD* 活性、*IL-17*、*IL-1β* 和前列腺素  $E_2$  的产生，改善痛风炎症<sup>[17]</sup>；小檗碱抑制炎症因子、弹性蛋白酶的活性，调节胰岛素抵抗和肠道菌群代谢，缓解痛风炎症<sup>[18]</sup>。PPI 网络表明，*IL-6*、*IL-1β*、*TNF-α* 等可能是其治疗 GA 的核心靶点基因。GO 和 KEGG 分析显示，加味四妙散治疗 GA 的生物过程涵盖基因表达、炎症反应、信号转导等，可能与 *TLRs*、*NF-κB*、*NLRs*、*IL-17* 等信号通路有关。推测加味四妙散可能通过干

预 *TLRs*/*NF-κB*、*NLRs* 信号通路，减轻炎症反应，降低炎症因子水平，具有多成分、多靶点、多通路的特点。

*TLR4*/*NF-κB* 信号通路和 *NLRs* 信号通路是 GA 急性发作的关键调节途径<sup>[19]</sup>。*TLR4* 和 *NLRs* 可作为模式识别受体识别 MSU 晶体，激活 *MyD88*、*TRAF6* 和 *NOD* 样受体蛋白 3（*NLRP3*）炎症小体，促进下游 *NF-κB* 活化和入核，启动免疫炎症相关基因表达，释放 *IL-1β*、*IL-6*、*TNF-α* 等促炎因子，引发痛风炎症反应<sup>[20]</sup>。*IL-1β*、*TNF-α* 和 *IL-6* 与痛风炎症和疼痛密切相关，可再次驱动痛风发作引发级联炎症反应，介导组织和细胞炎症损伤<sup>[21-22]</sup>。课题组前期研究证实，加味四妙散抗痛风的作用可能是通过调节 *NLRP3*/*IL-1β* 信号通路实现的，但对 *TLR4*/*NF-κB* 信号通路的潜在机制尚不够明确<sup>[5,23-24]</sup>。本研究动物实验结果表明，加味四妙散可减轻 AGA 大鼠滑膜组织炎症病理损伤和踝关节肿胀度，降低了滑膜组织 *TLR4*、*MyD88*、*TRAF6* mRNA 和蛋白表达，*p-p65* 蛋白表达，以及血清 *IL-1β*、*IL-6*、*TNF-α* 水平，提示加味四妙散可能通过调控 *TLR4*/*NF-κB* 信号通路，抑制炎症因子生成，缓解 GA 大鼠症状。

综上所述，本研究通过网络药理学预测加味四妙散治疗 GA 的有效成分、潜在靶点和作用机制，并以 GA 大鼠模型验证所识别的关键靶点和主要通路，发现加味四妙散治疗 GA 的作用机制可能与调控 *TLR4*/*NF-κB* 信号通路有关，可为其临床应用和后续研究提供了科学依据。

#### 参考文献：

- Neilson J, Bonnon A, Dickson A, et al. Gout: diagnosis and management-summary of NICE guidance[J]. *BMJ*, 2022, 378: o1754.
- 杨丽华, 刘晓丽, 蒋雅琼, 等. 我国痛风的患病率及危险因素[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(12): 4-6.
- Zhu B, Wang Y, Zhou W, et al. Trend dynamics of gout prevalence among the Chinese population, 1990-2019: A joinpoint and age-period-cohort analysis[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 1008598.
- 姜 泉, 韩 曼, 唐晓颇, 等. 痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2021, 62(14): 1276-1288.
- 杜明瑞, 赵 哲, 李华燕, 等. 基于 *NLRP3*/*IL-1β* 信号通路探讨清热利湿化浊法（加味四妙散）对湿热痹阻型慢性痛风性关节炎的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(11): 133-140.
- 刘建鑫, 揭珊珊, 赵雨坤, 等. 急性痛风性关节炎小鼠模型制备方法的改良[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(5): 714-717.
- 黄继汉, 黄晓晖, 陈志扬, 等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2004, 9(9): 1069-1072.
- Coderre T J, Wall P D. Ankle joint urate arthritis in rats provides a useful tool for the evaluation of analgesic and anti-arthritic agents[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1988, 29(3): 461-466.

- [ 9 ] 刘 维. 痛风及高尿酸血症中西医结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2023, 64(1): 98-106.
- [ 10 ] 李华燕, 杜明瑞. 探讨《金匱要略》痛风的病因病机及其方药的临床应用[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(12): 51-54.
- [ 11 ] 李青璇, 汤小虎, 汪宗清, 等. 慢性痛风性关节炎的中医治疗进展[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(6): 65-68.
- [ 12 ] Tumova S, Shi Y, Carr I M, *et al.* Effects of quercetin and metabolites on uric acid biosynthesis and consequences for gene expression in the endothelium[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 191-201.
- [ 13 ] Feng W, Zhong X Q, Zheng X X, *et al.* Study on the effect and mechanism of quercetin in treating gout arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 111: 109112.
- [ 14 ] Khan N M, Haseeb A, Ansari M Y, *et al.* Wogonin, a plant derived small molecule, exerts potent anti-inflammatory and chondroprotective effects through the activation of ROS/ERK/Nrf2 signaling pathways in human osteoarthritis chondrocytes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 106: 288-301.
- [ 15 ] Huang Y, Guo L, Chitti R, *et al.* Wogonin ameliorate complete Freund's adjuvant induced rheumatoid arthritis *via* targeting NF- $\kappa$ B/MAPK signaling pathway[J]. *Biofactors*, 2020, 46(2): 283-291.
- [ 16 ] Dinda B, Dinda S, DasSharma S, *et al.* Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 131: 68-80.
- [ 17 ] Li N, Chen S, Deng W, *et al.* Kaempferol attenuates gouty arthritis by regulating the balance of Th17/Treg cells and secretion of IL-17 [ J ]. *Inflammation*, 2023, 46 ( 5 ): 1901-1916.
- [ 18 ] 甘 斌, 李华南, 章晓云, 等. 中药单体治疗痛风性关节炎研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5848-5852.
- [ 19 ] 刘建鑫, 揭珊珊, 陈 冰, 等. 基于 NLRP3 炎性小体和 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路探讨黄连解毒汤治疗急性痛风性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 1-7.
- [ 20 ] 于栋华, 石云鹤, 梁玉琴, 等. 中药调控炎症信号通路抗痛风性关节炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(7): 244-251.
- [ 21 ] 朱克强, 王 晨, 惠晓艳, 等. 肿瘤坏死因子  $\alpha$  在痛风性关节炎发病机制中的作用研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42(6): 638-641.
- [ 22 ] Liu W, Peng J, Wu Y, *et al.* Immune and inflammatory mechanisms and therapeutic targets of gout: An update[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110466.
- [ 23 ] 杜明瑞, 宋 哲, 李华燕, 等. 加味四妙散对急性痛风性关节炎大鼠 miR-223-3p 与 NLRP3/IL-1 $\beta$  信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(14): 63-70.
- [ 24 ] 杜明瑞, 赵 哲, 李 秦, 等. 加味四妙散对湿热痹阻型慢性痛风性关节炎炎症因子的影响及相关性分析[J]. 中医药信息, 2024, 41(5): 56-63.