

文章编号:1001-6880(2018)Suppl-0179-06

痛风康宁方对急性痛风性关节炎大鼠尿酸代谢酶及炎症因子的影响

王晨斌¹,周雪梅²,张碧溦¹,林 塷¹,田春雨¹,喇孝瑾¹,李继安^{1*}¹华北理工大学中医院,唐山 063210; ²河北省迁安市中医医院代谢病一科,迁安 064400

摘要:为了观察痛风康宁方对高尿酸血症并急性痛风性关节炎(AGA)模型大鼠血尿酸、尿酸代谢酶、相关炎症因子及踝关节病理改变的影响,将大鼠随机分为正常组、模型组、秋水仙碱组、痛风康宁低剂量组、痛风康宁中剂量组、痛风康宁高剂量组,除正常组外,其余各组大鼠采取联合黄嘌呤灌胃与腹腔注射尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾制备高尿酸血症大鼠模型,采用尿酸钠踝关节腔注射复制AGA大鼠模型。灌胃给药7天,观察各组大鼠踝关节病理改变情况以及血清尿酸、XOD、ADA、IL-6、IL-8、CRP的含量。实验结果表明,与模型组比较,痛风康宁方减轻了大鼠的关节肿胀程度,降低了血清中尿酸、XOD、ADA、IL-6、IL-8、CRP的含量,并显著抑制了受损踝关节炎症细胞的浸润及滑膜的增生。实验证明,痛风康宁方有明显的抗高尿酸血症、防治AGA的作用,其机制可能与抑制XOD和ADA活性、以及抑制血清中IL-6、IL-8、CRP等细胞因子的释放有关。

关键词:痛风康宁方;急性痛风性关节炎;高尿酸血症;黄嘌呤氧化酶;腺苷脱氨酶;白细胞介素-6;白细胞介素-8;超敏C反应蛋白

中图分类号:R259

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.S.027

Effects of Tongfeng Kangning Formula on Uric Acid Related Enzymes and Inflammatory Factors in Rats with Acute Gouty Arthritis

WANG Chen-bin¹, ZHOU Xue-mei², ZHANG Bi-wei¹, LIN Qian¹, TIAN Chun-yu¹, LA Xiao-jin¹, LI Ji-an^{1*}¹Department of Traditional Chinese Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China;²Metabolic Department, Qian'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan 064400, China

Abstract: This study observed the effects of Tongfeng Kangning Formula on blood uric acid and serum XOD, ADA, IL-6, IL-8 and CRP in rats with hyperuricemia and acute gouty arthritis (AGA), evaluate the therapeutic effect of Tongfeng Kangning Formula and explore its action mechanisms. 56 Wistar rats were randomly divided into 7 groups with 8 rats in each group: normal control group, model control group, the colchicine group, Tongfeng Kangning Formula groups of low, medium and high dose. Xanthine combined with intraperitoneal injection of oxazine acid potassium were used to establish rat model of hyperuricemia, and ankle cavity injection of uric acid sodium to used to establish AGA rat model. During the experiment, the degree of joint swelling in rats was observed before and after the drug intervention. The pathologic changes of ankle joint were observed via HE staining and ELISA was used to detect the contents of uric acid, XOD, ADA, IL-6, IL-8 and CRP in serum. Compared with model control group, the contents of blood uric acid and serum XOD, ADA, IL-6, IL-8 and CRP in rats of the Tongfeng Kangning Formula groups ($P < 0.05$), and the conditions regarding inflammatory cell infiltration and synovial hyperplasia were improved. Tongfeng Kangning Formula has significant anti-effect on hyperuricemia and acute gouty arthritis, and its therapeutic mechanism may be related to the inhibition of XOD and ADA activity and the decrease of serum IL-6, IL-8 and CRP.

Key words: Tongfeng Kangning Formula; acute gouty arthritis; hyperuricemia; XOD; ADA; IL-6; IL-8; CRP

痛风(acute gouty)是由嘌呤代谢障碍引起的高尿酸血症和尿酸盐沉积所致,随着饮食结构和生活

习惯改变,其发病率呈上升趋势。临床表现为高尿酸血症、反复发作的关节炎、痛风石沉积、肾实质退行性病变等。急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)是痛风典型的表现形式,受累关节常出现红、肿、热以及剧烈疼痛,反复发作可致关节活动障

收稿日期:2017-12-08 接受日期:2018-11-30

基金项目:河北省国际科技合作计划项目(13392502D;14397705D)研究生创新项目(2017S47)

*通信作者 Tel:86-315-8805752;E-mail:lnyy@vip.sina.com

碍,严重影响患者的生活和工作。近年随着分子生物学的发展,对痛风的发病机制有了更加深入的认识,认为 AGA 的发生、发展与尿酸盐沉积激活 IL-6、IL-8、CRP 等细胞因子有关^[1,2]。目前,针对 AGA 以及预防 AGA 发作的一线药物有 NSAID、秋水仙碱和糖皮质激素(激素),虽然能够较快控制临床症状,改善关节活动功能,但上述药物的不良反应也在一定程度上限制其临床应用^[3,4]。本研究旨在通过联合黄嘌呤(HX)灌胃与腹腔注射尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾(OAPS)并关节局部注射 MSU 晶体诱导大鼠高尿酸血症并 AGA 模型,观察痛风康宁对其血清中尿酸、XOD、ADA、IL-6、IL-8、CRP 含量的影响,探讨该方治疗痛风的疗效及可能作用机理,为其临床运用提供客观的实验依据。

1 材料

1.1 动物

雄性 Wistar 大鼠 48 只,体重 200 ± 20 g。动物许可证号:SCXK-(军)2014-0001,购买于中国人民解放军军事医学科学院动物实验中心。大鼠饲养于华北理工大学 10000 级屏障环境动物实验室(SYXK(冀)2015-0038),室温 20 ℃,相对湿度 45%,光暗周期(12 h/12 h)。

1.2 药物及试剂

痛风康宁方药物组成:附子、麻黄、赤芍、百合、土茯苓、薏米、大黄按 2:2:3:6:4:3:1 比例配方。中药饮片均购自北京同仁堂有限责任公司,华北理工大学中医院田春雨副教授对饮片质量进行了鉴定。黄嘌呤(梯希爱(上海)化工发展有限公司,批号 GF01-FPPI),氧嗪酸钾(梯希爱(上海)化工发展有限公司,批号 T6GKM-TA),尿酸钠(美国 Sigma 公司,批号 A1022A),秋水仙碱片(西双版纳版纳药业有限责任公司,批号 160910),血尿酸试剂盒(南京建成生物科技有限公司公司,批号 20160505),黄嘌呤氧化酶试剂盒(南京建成生物科技有限公司公司,批号 20160503),腺苷脱氨酶试剂盒(南京建成生物科技有限公司公司,批号 20160503),IL-6 ELISA 试剂盒(南京建成生物科技有限公司公司,批号 11/2016),IL-8 ELISA 试剂盒(南京建成生物科技有限公司公司,批号 11/2016),CRP ELISA 试剂盒(南京建成生物科技有限公司公司,批号 11/2016)。

1.3 仪器

高精度紫外分光光度计(Thermo ND-2000C);超低温冰箱(Thermo DW-50W400A);Tecan 酶标仪 F50;M200 低温离心机 X1(Thermo Scientific Pico 17)。

2 方法

2.1 药物煎煮方法

附子、麻黄、赤芍、百合、土茯苓、薏米、大黄按 2:2:3:6:4:3:1。附子先煎,麻黄后下,其余药物加水浸泡 30 min,加水量以稍没过中药为度,武火煎煮至沸腾,然后转至文火维持 60 min,倒出药液,然后再加水煎煮,方法如前,将两次药液混合并浓缩,相当于 2.5 g 生药/mL,4 ℃ 冰箱中储存备用。

2.2 动物模型制备

参照文献^[5,6],采取黄嘌呤(HX)灌胃,联合尿酸酶抑制剂氧嗪酸钾(OAPS)大鼠腹腔注射制备高尿酸血症大鼠模型。用药剂量(HX 500 mg · kg⁻¹ 和 OAPS 100 mg · kg⁻¹);HX 大鼠灌胃体积为 1 mL · (100 g)⁻¹,大鼠腹腔注射体积为 0.5 mL · (100 g)⁻¹,每天 1 次。在联合给予高尿酸血症造模剂 5 天后,踝关节腔注射尿酸钠(MSU),用 1mL 注射针在大鼠右侧踝关节背后从 45° 方向插入至胫骨肌腱内侧,感觉有落空感后,将 0.2 mL 的尿酸钠溶液(2.5 mg/100 mL)注入踝关节腔,以关节囊对侧鼓起为注入标准。稍活动该关节,使药物扩散到关节各部位,建立急性关节炎模型。正常组于相同部位注射等体积无菌生理盐水。

2.3 分组及给药

选取 Wistar 雄性大鼠 48 只为实验对象,适应性喂养 1 周后,随机抽取 8 只作为正常对照组,灌胃等体积蒸馏水,腹腔注射等体积生理盐水。其余 40 只为造模组,称重、编号,随机分为模型组、秋水仙碱组、痛风康宁低剂量组、痛风康宁中剂量组、痛风康宁高剂量组,每组各 8 只大鼠。其中秋水仙碱组予 0.27 mg · (kg · d)⁻¹,痛风康宁方生药量低剂量组 7.5 g · (kg · d)⁻¹,痛风康宁中剂量组 15 g · (kg · d)⁻¹,痛风康宁高剂量组 30 g · (kg · d)⁻¹,灌胃给药 7 d。正常组和模型组均予等体积 0.9% 氯化钠灌胃。高尿酸血症造模 5 天后,建立急性痛风性关节炎模型。采用三用游标卡尺,分别于造模前和造模后 30 min、1、2、4、8、12、24、48 h 测量大鼠右踝关节的直径(mm),连续测量 3 次,结果取平均值。7 天后,腹腔麻醉,腹主动脉采集血清后以颈椎脱臼法处死大鼠。

2.4 血尿酸及血清中 XOD、ADA、IL-6、IL-8、CRP 水平检测

急性痛风性关节炎造模 48 h 后各组大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛溶液麻醉, 腹主动脉取血, 室温静置 1 h, 3 000 rpm, 离心 15 min, 吸取上清液置于-80 ℃超低温冰箱保存备检。取其踝关节置 10% 甲醛溶液固定, 纵向沿中间切开成两半, 放入脱钙剂中。脱钙后常规石蜡包埋, 切片, 经 HE 染色后, 用常规显微镜检查大鼠踝关节组织病理切片。血尿酸及血清中 XOD、ADA、IL-6、IL-8、CRP 水平的检测严格按照 ELISA 试剂盒说明书的具体操作步骤进行, 反应终止后采用酶标仪检测吸光度, 依据样品标准曲线计算血尿酸及血清中 XOD、ADA、IL-6、IL-8、CRP 水平水平。

2.5 统计学处理

所有数据采用 SPSS 17.0 进行统计学处理。计

表 1 各组大鼠在造模前后踝关节直径比较 ($\bar{x} \pm s$) mm

组别 Control	n	造模前 Before	造模后 After				
			1 h	8 h	12 h	24 h	48 h
对照 Control	8	4.92 ± 0.318	5.04 ± 0.216	4.90 ± 0.244	5.01 ± 0.271	4.97 ± 0.180	5.10 ± 0.251
模型 Model	8	4.62 ± 0.484	5.94 ± 0.412 *	6.67 ± 0.558 *	6.70 ± 0.455 *	6.88 ± 0.299 *	6.46 ± 0.393 *
秋水仙碱 Colchicine group	8	4.80 ± 0.811	5.05 ± 0.658	5.30 ± 0.640 * #	5.31 ± 0.822 * #	6.19 ± 0.456 * #	5.82 ± 0.630 * #
痛风康宁低剂量 Low dose	8	4.89 ± 0.538	5.41 ± 0.596 *	6.27 ± 0.809 *	5.56 ± 0.809 * #	5.73 ± 0.532 * #	5.51 ± 0.388 * #
痛风康宁中剂量 Medium dose	8	4.50 ± 0.644	5.61 ± 0.651 *	6.48 ± 0.875 *	6.10 ± 0.0569 * #	5.51 ± 0.554 * #	5.43 ± 0.509 * #
痛风康宁高剂量 High dose	8	4.81 ± 0.456	5.47 ± 0.935 *	6.52 ± 0.269 *	6.13 ± 0.344 * #	5.49 ± 0.300 * #	5.61 ± 0.0353 * #
F		0.764	0.29	8.252	5.129	13.172	5.827
P		0.148	0.147	0.009	0.001	0	0

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; 与模型组比较, # $P < 0.05$ 。

Note: Compared with normal control group, * $P < 0.05$; Compared with model group, # $P < 0.05$.

3.2 大鼠血尿酸水平、黄嘌呤氧化酶(XOD)及腺苷脱氨酶(ADA)活性

3.2.1 血尿酸水平

与正常对照组相比, 模型组血尿酸水平显著增加($P < 0.05$)。与模型组大鼠相比, 秋水仙碱组及痛风康宁低剂量组、痛风康宁中剂量、痛风康宁高剂量大鼠血尿酸水平明显降低($P < 0.05$)。秋水仙碱组与痛风康宁低剂量组、痛风康宁中剂量、痛风康宁

高剂量组比较无明显差异。结果见表 2。

3 结果

3.1 大鼠造模前后踝关节直径比较

与对照组相比, 模型组大鼠踝关节注射 MSU 晶体后明显发生肿胀, 踝关节直径均增加($P < 0.01$); 与模型组大鼠相比, 秋水仙碱组、痛风康宁低剂量组、痛风康宁中剂量组、痛风康宁高剂量组大鼠在造模后踝关节直径均降低($P < 0.05$)。秋水仙碱组、与痛风康宁低剂量组、痛风康宁中剂量组、痛风康宁高剂量组比较差异无统计学意义。结果见表 1。

与对照组相比, XOD、ADA 活力显著提高($P < 0.01$)。与模型组大鼠相比, 秋水仙碱组及痛风康宁低剂量组、痛风康宁中剂量、痛风康宁高剂量大鼠 XOD、ADA 活力明显降低($P < 0.01$)。秋水仙碱组与痛风康宁低剂量组、痛风康宁中剂量、痛风康宁高剂量组组间比较无明显差异。结果见表 3。

表 2 大鼠血尿酸水平比较($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ Table 2 Comparison of serum uric acid levels in rats ($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

组别 Group	n	血尿酸 Serum uric acid
对照 Control	8	183.19 ± 15.460
模型 Model	8	$291.97 \pm 71.218^*$
秋水仙碱 Colchicine group	8	$195.52 \pm 31.973^{*\#}$
痛风康宁低剂量 Low dose	8	$199.14 \pm 38.565^{*\#}$
痛风康宁中剂量 Medium dose	8	$189.51 \pm 32.757^{*\#}$
痛风康宁高剂量 High dose	8	$180.48 \pm 20.824^{*\#}$
F		3.475
P		0.008

注:与对照组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, # $P < 0.05$ 。

Note: Compared with normal control group, * $P < 0.05$; Compared with model group, # $P < 0.05$.

表 3 大鼠 XOD 及 ADA 活性比较($\bar{x} \pm s$) (U/L)Table 3 Comparison of XOD and ADA in rats ($\bar{x} \pm s$) (U/L)

组别 Group	n	XOD	ADA
对照 Control	8	48.70 ± 4.868	28.77 ± 2.063
模型 Model	8	$71.74 \pm 4.761^*$	$46.30 \pm 7.315^*$
秋水仙碱 Colchicine group	8	$63.56 \pm 3.171^{*\#}$	$33.78 \pm 4.598^{*\#}$
痛风康宁低剂量 Low dose	8	$64.60 \pm 6.753^{*\#}$	$38.81 \pm 5.793^{*\#}$
痛风康宁中剂量 Medium dose	8	$61.23 \pm 5.705^{*\#}$	$37.14 \pm 6.627^{*\#}$
痛风康宁高剂量 High dose	8	$64.33 \pm 5.241^{*\#}$	$35.21 \pm 6.296^{*\#}$
F		7.160	9.018
P		0.000	0.000

注:与对照组比较, * $P < 0.01$;与模型组比较, # $P < 0.01$ 。

Note: Compared with normal control group, * $P < 0.01$; Compared with model group, # $P < 0.01$.

3.3 大鼠的血清 IL-6、IL-8、CRP 水平

与对照组相比,模型组大鼠的血清 IL-6、IL-8、CRP 水平均增高($P < 0.01$)。与模型组大鼠相比,

秋水仙碱组、痛风康宁低剂量组、痛风康宁中剂量组、痛风康宁高剂量组的血清 IL-6、IL-8、CRP 水平均降低($P < 0.01$)。见表 4

表 4 各组大鼠血清 IL-6、IL-8、CRP 水平($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum IL-6, IL-8 and CRP levels in rats of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	n	IL-6 (ng · L ⁻¹)	IL-8 (ng · L ⁻¹)	CRP (mg · L ⁻¹)
对照 Control	8	13.11 ± 7.084	0.25 ± 0.004	1.66 ± 0.603
模型 Model	8	$25.92 \pm 10.076^*$	$0.31 \pm 0.007^*$	$3.21 \pm 0.723^*$
秋水仙碱 Colchicine group	8	$14.52 \pm 3.525^{*\#}$	$0.26 \pm 0.003^\Delta$	$1.78 \pm 0.034^{*\#}$
痛风康宁低剂量 Low dose	8	$13.33 \pm 5.984^{*\#}$	$0.26 \pm 0.007^\Delta$	$1.65 \pm 0.781^{*\#}$
痛风康宁中剂量 Medium dose	8	$15.84 \pm 7.993^{*\#}$	$0.26 \pm 0.007^\Delta$	$1.78 \pm 1.016^{*\#}$
痛风康宁高剂量 High dose	8	$18.11 \pm 2.385^{*\#}$	$0.26 \pm 0.007^\Delta$	$1.92 \pm 0.784^{*\#}$
F		5.080	2.976	4.082
P		0.001	0.015	0.003

注:与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $^*P < 0.01$;与对照组比较, $^*P < 0.01$ 。

Note: Compared with normal control group, $\Delta P < 0.05$, $^*P < 0.01$; Compared with model group, $^*P < 0.01$.

3.4 大鼠踝关节病理

如图1所示,正常组滑膜表面光滑,滑膜细胞单层,排列整齐,未见炎细胞浸润。模型组滑膜表面粗糙,明显肿胀、充血、肥厚,滑膜细胞多层,增生活跃,

可见大量炎性细胞浸润。秋水仙碱、及风康宁方低、中、高剂量组滑膜肿胀、充血程度及滑膜细胞增生较模型组减轻,未见明显炎细胞浸润。见图1

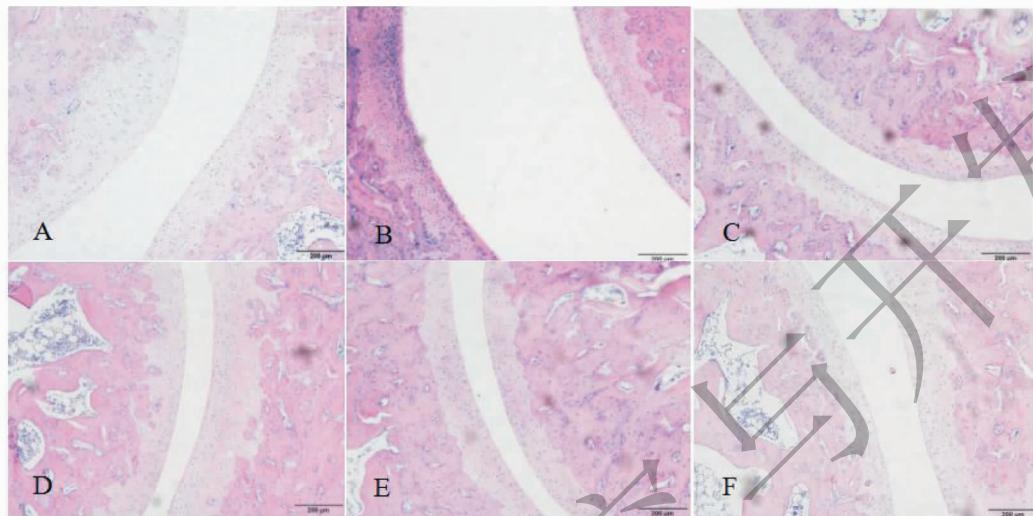


图1 大鼠踝关节组织病理学变化(HE染色,100x)

Fig. 1 The pathologic changes of ankle joint (HE staining,100x)

注:正常组(A);模型组(B);秋水仙碱组(C);低剂量组(D);中剂量组(E);高剂量组(F)。

Note:Normal group (A);Model group (B);Colchicine group (C);Tongfeng Kangning Formula groups of low dose (D);Tongfeng Kangning Formula groups of medium dose (E);Tongfeng Kangning Formula groups of low dose (F).

4 讨论

痛风属于中医的“痹证”范畴,其发生与体质因素、气候条件、生活环境及饮食等有着密切的关系。明·《景岳全书》认为,“外而感者以阴寒水湿……,令湿邪袭人皮肉筋脉……;自内而致者以肥甘过度,酒醴无节……,致令热壅下焦走注足胫”。从该病邪聚下肢足趾,表现为红肿热痛的病因病机分析,这些沉聚的邪气与湿邪、浊毒致病具有一致性。其是由于先天禀赋不足,脾肾亏虚气化不及,加之后天饮食肥甘、腥膻太过,而生湿、生浊。痛风的发作即是湿浊毒邪日久滞留肢体筋脉、关节、肌肉,加之外感风寒(热)湿之邪气或外伤,导致经脉闭阻或郁而化热,不通则痛^[7,8]。痛风康宁方以化浊解毒、温阳通络立法,方中附子、麻黄一宣一补,熟附得麻黄,补中有发,麻黄得附子,宣中有补,二者相配宣肺、温阳使湿浊得以宣散而解。现代药理研究附子-麻黄相配有较好的镇痛抗炎效果。土茯苓、薏苡仁可解毒利湿化浊、通利关节,使浊邪从小便而解,现代药理也表明其有明显降尿酸作用。赤芍散瘀止痛,具有抗

炎活性,其提取物可降低血尿酸。百合有清热养阴之功效,而且现代药理研究亦证实,百合有秋水仙碱样作用,能抑制白细胞趋化,从而减轻痛风性关节炎的炎症,大黄通泄解毒,使浊毒从大便而解。全方寒温并用、宣降并举、攻补兼施,内化湿浊而外通瘀闭,恰对其病机,所以实验效果明显。

痛风是由单钠尿酸盐(MSU)沉积所致的晶体相关性关节病,与嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少所致的高尿酸血症直接相关。黄嘌呤氧化酶(XOD)及腺苷脱氨酶(ADA)的是尿酸代谢的关键酶。XOD可连续氧化黄嘌呤、次黄嘌呤生成尿酸,直接调控体内尿酸水平的变化;而ADA可催化腺嘌呤核苷分解为次黄嘌呤核苷,而后经核苷磷酸化酶催化生成次黄嘌呤,再经XOD的氧化作用最终生成尿酸。XOD和ADA活性的升高会明显促进这些核酸的分解代谢,使尿酸生成增加^[9,10]。从本实验看,造模组XOD和ADA水平明显升高,血尿酸水平与之具有一致性。随着药物治疗其血尿酸及XOD和ADA水平明显下降。由此说明,痛风康宁方降低高尿酸血症可能是通过降低XOD和ADA实现的。

痛风的急性发作是由于高尿酸盐结晶并沉积在滑膜、软骨及关节周围,当遭遇寒冷、创伤及饮酒等理化因素后,MSU 结晶体在细胞分子水平引起炎症级联反应。如细胞膜 Toll 样受体在感受到相关体内、外的危险信号后,与衔接蛋白和半胱氨酸蛋白酶-1 (Caspase-1)相连接,共同形成存在于细胞质的多蛋白复合体,被称作“炎性体”。炎性体能介导 Caspase-1 的活化,激活 TNF- α 、IL-1 β 在内的多种细胞因子,导致局部炎症反应加剧而引发痛风的急性发作^[11]。IL-6 是关节炎症中主要的前炎症因子,通过增强 NF- κ B 的效应,并且诱导其他细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 的产生并发挥致病作用。IL-6 在关节炎的软骨及滑膜中呈过量表达,关节内局部高水平的 IL-6 可能与软骨损伤、滑膜损伤和增强关节炎性反应有关。IL-8 主要由单核-巨噬细胞、中性粒细胞产生,其生物学活性主要是趋化中性粒细胞、嗜酸(碱)性粒细胞、淋巴细胞等到炎症局部引起炎症或变态反应。有研究表明 IL-8 的表达与尿酸盐晶体产生呈依赖性关系,MSU 晶体可刺激滑膜内皮细胞、外周血单核细胞和中性粒细胞,导致 IL-8 释放并持续稳定升高达到非正常水平。有研究认为 IL-8 是中性粒细胞介导的关节滑膜炎症的起始,其对局部组织炎症起重要作用是由于其不能被血清灭活,故能在局部积累并持续发挥作用。CRP 是血浆蛋白的一种,可被 IL-6、IL-8 所诱导,当机体存在炎症或组织损伤时肝细胞会生成急性时相蛋白如 CRP,进而激活免疫球蛋白加剧炎症反应^[13,14]。由上述分析可以看出,血清中细胞因子 IL-6、IL-8 及 CRP 均参与了急性痛风的发病过程,而抑制其表达水平,可以一定程度抑制其炎症反应。

本实验表明,痛风康宁方明显降低急性痛风性关节炎模型大鼠血尿酸水平,抑制受损关节的肿胀,降低血清中 XOD 和 ADA 水平,并抑制了血清中细胞因子 IL-6、IL-8 及 CRP 的表达。由此说明,痛风康宁方不仅可降低血尿酸水平,抑制急性痛风性关节炎的发作,而且,其抑制炎症反应与降低 IL-6、IL-8 及 CRP 有关。

参考文献

- Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory dis-orders [J]. *Semin Immunol*, 2009, 21: 242-253.
- Terkeltaub R. Update on gout; new therapeutic strategies and options [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(1): 30-38.
- Edwards NL, So A. Emerging therapies for gout [J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2014, 40: 375-387.
- Zeng XJ(曾学军). Interpretation of the Chinese guideline for the management of bout in 2010 [J]. *Chin J Parc Intern Med*(中国实用内科), 2012, 32: 438-441.
- Huang HG(黄火高), Sun YF(孙运峰), Hu M(胡明), et al. Characteristics ofm onosod tun urate m onohydrate crystal induced acute arthritis [J]. *Bull Acad Mil Med Sci*(军事医学科学院刊), 2005, 29: 538-542.
- Lyu J(吕军), Lyu F(吕芳), Fang HJ(方和金), et al. Study of acute gouty arthritis and hyperuricemia rat model [J]. *Chin J Mod Med*(中国现代医学杂志), 2013, 23(27): 11-16.
- Yang LS(杨良山), Zhong Q(钟琴). Review on on etiology and pathogenesis of gout arthritis [J]. *Rheu & Arthrit*(风湿病与关节炎), 2014, 8: 53-56.
- Yang BL(杨保林), Ding G(丁岗). Hyperuricemia treatment by traditional Chinese medicine [J]. *Chin Med Mod Dis Ed China*(中国中医药现代远程教育), 2010, 8(9): 20-21.
- Oliveira EPD, Burini RC. High plasma uric acid concentration: causes and consequences [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4(1): 12.
- Kong Y(孔悦), Zhang B(张冰), Liu XQ(刘小青), et al. Changes in the activity of xanthine oxidase in the quail model of hyperuricemia [J]. *J Beijing Univ TCM*(北京中医药大学学报), 2004, 27(6): 38-40.
- Dalbeth N, Lauterio TJ, Wolfe HR. Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout [J]. *Clin Ther*, 2014, 36: 1465-1479.
- Yu J(于静), Li W(李薇), Gao ML(高明利), et al. Experimental study on the efficacy of GA rats' serum cytokines IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8 by Bishongxiaosan [J]. *CJGMCM*(光明中医), 2011, 26: 1125-1126.
- Kumon Y, Suehiro T, Nishiya K, et al. Ferritin correlates with C-reactive protein and acute phase serum amyloid A in synovialfluid, but not in serum [J]. *Int J Exp Clin Invest*, 1999, 6: 130-135.
- Dessein PH, Joffe Bh Stanwix AE. High sensitivity C-reactive protein as a disease activity marker in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol*, 2004, 31: 1095-1097.