

降尿酸复方抗痛风的药效学和急性毒性研究

王芳,曹静,李阳,白静,徐海波,国锦琳*

成都中医药大学 西南特色中药资源省部共建国家重点实验室 中药材标准化教育部重点实验室,成都 611137

摘要:降尿酸复方抗高尿酸血症的疗效研究并评价其在临床用药上的安全性。对实验动物使用氧嗪酸钾灌胃造模,用热板和化学刺激法来衡量药物的镇痛作用,用小鼠耳肿胀探讨抗炎效果,并解剖染色观察药物是否对主要脏器产生影响,临床用药安全性则采用更符合此研究实际情况的最大给药量实验来进行评价。结果表明此复方可明显降低模型大鼠血清中的尿素氮和尿酸的含量,不破坏主要脏器,且一定程度上减轻了高尿酸血症引发的肝、肾组织病变,还可以减少化学刺激痛模型小鼠的扭体次数,增加热板刺激痛实验中模型小鼠的痛阈值,明显地降低耳肿胀模型小鼠的耳肿胀度。因此降尿酸复方可明显降低体内尿酸含量,具有抗炎镇痛作用,急性毒性实验表明复方安全无毒。

关键词:降尿酸复方;药效学;急性毒性;高尿酸血症;抗炎镇痛

中图分类号:R965.1

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)4-0659-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.4.016

Study on pharmacodynamics and acute toxicity of antigout with antiuric acid compound

WANG Fang, CAO Jing, LI Yang, BAI Jing, XU Hai-bo, GUO Jin-lin*

Key Laboratory of Standardization of Chinese Medicine, Ministry of Education; Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province-Key Laboratory Breeding Base of Co-founded by Sichuan Province and MOST, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: In this paper, the efficacy and clinical safety of antiuric acid formula in the treatment of hyperuricemia and gout were studied. Uric acid enzyme inhibitor (potassium oxazine acid) was used to model, and analgesic, anti-inflammatory and safety experiments were carried out. The result shows that antiuric acid formula could significantly reduce the levels of uric acid and urea nitrogen in serum of model rats. To some extent, it can reduce the pathological changes of liver and kidney caused by hyperuricemia, reduce the number of writhing in mice induced by chemical stimulation of pain, increase the pain threshold of mice stimulated by hot plate, and obviously reduce the swelling degree of ears induced by xylene in mice. The maximum dosage test determined its edible safety. Therefore, antiuric acid formula can obviously reduce the content of uric acid in the body, has anti-inflammatory and analgesic effect, acute toxicity indicates that it is nontoxic.

Key words: uric acid-lowering compound; pharmacodynamics; acute toxicity; hyperuricemia; anti-inflammatory and analgesic

痛风和高尿酸血症是人类常见的代谢紊乱疾病,截至2017年,痛风已成为我国第二大代谢性疾病,仅次于糖尿病^[1-4]。我国部分地区普通人群高尿酸血症的患病率已经增至19%左右^[5,6]。临床常用的降低尿酸药物长期服用可能会对胃肠道和肝肾功能造成不良反应,整体调理、疗效持久、副作用小的

中医药治疗方药研究成为研究热点^[2]。Zhang^[7]、Huang^[8]、Zhao^[9]、Min^[10]、Zou^[11]等分别使用四四二合方加减、金匱肾气丸、通督活血汤、土精方、降酸消脂胶囊研究降尿酸能力,发现有明显的降尿酸活性。加味活血四妙汤、萆薢除痹汤、泄浊除痹汤等复方药剂均已表明具有降尿酸疗效^[12]。但上述处方均为药物成分,安全性方面的问题使其在研究后的发展上周期更长。课题组从成都中医药大学附属医院临床处方中首次整理发现了此疗效显著且药食同源的复方,以模型动物作为研究对象,研究此降尿

收稿日期:2019-11-25 接受日期:2020-04-01

基金项目:四川省青年科技创新团队(2019CXTD0055)

*通信作者 Tel:86-013981938406; E-mail: guo596@163.com

酸复方的药效学与安全性,为后续降尿酸保健食品与健康食品开发奠定基础。

1 材料与仪器

1.1 主要试剂和药品

降尿酸复方由葛根、乌梅、昆布、芹菜、薏仁组成,由上海天源植物制品有限公司水提喷雾干燥折合 15:1 的提取率完成,推荐使用剂量为一日 2 g;阿司匹林肠溶片(云南白药集团股份有限公司),别嘌呤片(合肥久联制药有限公司),氧嗪酸钾和尿素氮含量检测试剂盒(索莱宝生物科技有限公司),大、小鼠普通饲料(成都达硕实验动物有限公司),肌酐测定和尿酸检测试剂盒(南京建成生物工程研究所),阿拉伯胶和重铬酸钾(成都市科隆化学品有限公司),苏木素染液和伊红染液(珠海贝索生物技术有限公司),多聚甲醛(成都市科龙化学品有限公司)。

1.2 主要仪器

转轮式切片机(徕卡微系统股份公司),包埋机 BMJ-III、全自动封闭式组织脱水机 TSJ-II、病理组织漂烘仪 PHY-III(常州市中威电子仪器有限公司),冷冻离心机 AllegraX-22R(美国贝克曼库尔特有限公司),RB-200 智能热板仪(成都泰盟软件有限公司),Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件(美国 Media Cybernetics 公司),全波长多功能酶标仪(赛默飞世尔科技公司),数码显微镜 BA400Digital(麦克奥迪实业集团有限公司),万分之一电子天平 Quintix224-1CN(赛多利斯科学仪器有限公司),2mm 打孔器(海德创业生物科技有限公司)。

1.3 实验动物

六十只的 Wistar 大鼠,雌雄各三十只,一百八十只的昆明种小鼠,雌雄各九十只,大鼠与小鼠均为 SPF 级别。成都达硕实验动物有限公司提供实验所需动物(许可证号:SCXK(川)2015-030),饲养室条件:室温(20±2)℃,饲养室内 50%~60% 相对湿度,自由饮食普通饲料及水。

2 方法

2.1 降尿酸复方对大鼠高尿酸血症的影响

将重量在 180~220 g 的 60 只大鼠,随机分为 6 组,包括正常对照组(等量的生理盐水)、模型对照组(等量的生理盐水)、阳性对照组(0.027 g/kg 别嘌呤片悬浮液)、降尿酸复方低、中、高剂量组(0.18、0.36、0.72 g/kg,分别为临床剂量等效、2 倍、4 倍),每组 10 只,使用 5% 阿拉伯胶溶液灌胃正常

对照组,0.75 g/kg 氧嗪酸钾灌胃造模实验组^[4,13]。各组按上述给药方案连续给药 4 周,后按试剂盒操作测定大鼠血清中尿酸、肌酐、尿素氮的水平。肝、肾组织病理切片采用 HE 染色法进行染色,光学显微镜 400 倍镜下观察并拍照记录,察看各组织病理变异情况。

2.2 降尿酸复方的抗炎实验

昆明种小鼠 50 只,随机分为 5 组:降尿酸复方低、中、高剂量组、阳性对照组和正常对照组,每组 10 只,其中正常对照组灌胃等体积的蒸馏水,阳性对照组灌胃 0.25 g/kg 阿司匹林悬浮液,低、中、高剂量降尿酸复方组分别灌胃 0.26 g/kg(临床等效剂量)、0.52 g/kg(临床等效剂量的 2 倍)、1.04 g/kg(临床等效剂量的 4 倍),连续给药一周,20 μL 二甲苯涂抹小鼠右耳正反两面,1 h 后处死小鼠,用打孔器在小鼠两耳相同部位打下耳片,称重并计算各组小鼠的耳肿胀度和药物的抑制率^[4,14]。

耳肿胀度 = 右耳片重 - 左耳片重

抑制率 = [(正常组平均肿胀度 - 给药组平均肿胀度) / 正常组平均肿胀度] × 100%

2.3 降尿酸复方镇痛实验

小鼠化学刺激痛:分组情况以及各组的给药方式和给药剂量同 2.2 中的描述,连续给药七天,按给药顺序腹腔注射 200 μL 0.6% (质量分数)冰醋酸溶液,记录 15 min 内小鼠扭体情况,表现为腹部内凹,腹前壁紧贴隆底、臀部歪扭和后肢伸张,呈一种特殊姿势,记录扭体次数及持续的时间并计算镇痛率^[4,14]。

镇痛率 = [(正常组平均扭体次数 - 给药组

平均扭体次数) / 正常组平均扭体次数] × 100%

小鼠热板刺激痛:昆明种小鼠 50 只,喂养 3 天后,在 30 s 内,将 50 只雌性小鼠按痛阈值,分组情况以及各组的给药方式和给药剂量同“2.2”中的描述。连续七天灌胃,最后一次灌胃前,检测小鼠痛阈值,灌胃后记录小鼠 0.5、1、1.5、2 h 时的痛阈值^[14]。

2.4 复方急性毒性实验

最终选择使用最大给药量实验来评价复方的临床安全性,是因为小鼠给药体积与药物浓度限制无法测量半数致无量。使用蒸馏水溶解并确定此复方最大给药量实验浓度为 1 g/mL,此浓度为复方能溶且可顺利通过小鼠灌胃针头的最大浓度。

将 18~22 g 重量的 20 只健康昆明种小鼠,随

机分成正常组和药物组,其中每组内重量趋势大致一致,雌雄鼠只数相同。实验前,小鼠禁食 12 h(不禁水),实验的 24 h 内,药物组小鼠灌胃降尿酸复方 2 次,间隔 8 h,给药浓度是 1 g/mL,以每只小鼠的体重为依据,灌胃的最大给药体积是 0.4 mL/10 g(临床等效剂量的 160 倍),完成给药后,连续观察 3 天^[15],未观察到有小鼠死亡或明显中毒症状,经过解剖未在肝脏,心脏,脾脏等主要脏器上观察到病变。

按照上述预实验分组与给药情况进行最大给药量实验,观察并记录两周内小鼠精神及健康状况,包括毛色、饮食、体重、活动和有无死亡等情况^[16]。

2.5 数据统计

实验结果以平均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用单因素方差分析比较组间差异,具有统计学上显著差异的指标为 $P < 0.05$,均使用 SPSS 21.0 软件进行统计分析处理。

3 实验结果

表 1 模型大鼠药物灌胃后肌酐、血尿酸、尿素氮水平($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of JNSFF on serum biochemical indexes($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Doses (mg/kg)	肌酐含量 Creatinine content ($\mu\text{mol/L}$)	血清尿酸含量 Serum uric acid content ($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮含量 Urea nitrogen content (mg/L)
正常组 Control	-	73.27 \pm 37.00	127.38 \pm 9.30 **	2.66 \pm 0.82 **
模型组 Model group	-	78.47 \pm 38.31	261.84 \pm 19.74 ##	12.19 \pm 2.89 ##
高剂量复方 JNSFF-H	720.00	71.72 \pm 37.58	100.71 \pm 9.08 **	7.34 \pm 2.07 **
中剂量复方 JNSFF-M	360.00	74.82 \pm 35.42	112.06 \pm 13.62 **	8.75 \pm 1.25 *
低剂量复方 JNSFF-L	180.00	74.03 \pm 38.01	154.61 \pm 9.08 **	8.91 \pm 2.03
别嘌呤组 Allopurine group	27.00	72.66 \pm 34.56	81.42 \pm 10.89 **	3.28 \pm 0.78 **

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

Note: Compared with model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with control, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

使用显微镜观察大鼠肝、肾组织病理切片(400 \times),正常组均未出现明显的自发性病变;模型组病变相对严重,肝门管区和血窦有轻微的炎性细胞浸润,部分肝细胞有不同程度的变性;阳性对照组和药物组有轻微肝细胞变性或炎性细胞浸润,与模型组相比肾脏病变较轻,各组无明显差异,见图 1 与图 2。

3.2 降尿酸复方抗炎实验

阳性药物组、复方低、中、高剂量组与正常组相比具有抗炎效果,肿胀度指标具有显著差异($P < 0.01$),显示该复方一定程度上抑制小鼠耳肿胀,具体数据见下表。

3.1 降尿酸复方对大鼠高尿酸血症的影响

在血肌酐水平上看,各组含量均无明显变化,推断肌酐的含量可能与高尿酸血症没有直接的关联。

在大鼠血尿酸指标上看,相较于正常对照组,模型组大鼠尿酸的含量明显更高且具有显著性($P < 0.01$),表明本次实验的高尿酸血症模型造模成功。相较于模型组,降尿酸复方低、中、高剂量三组血尿酸水平显著更低($P < 0.01$),此结果表明该药物具有降血清尿酸作用。别嘌呤作为阳性药物,给予别嘌呤后大鼠血清尿酸的含量明显降低,且从表 1 可以看出其降尿酸作用更强。

在尿素氮水平上看,药物中、高剂量组均有降低血清尿素氮含量的作用。与正常组相比,模型组大鼠显著更高($P < 0.01$),且模型组大鼠尿素氮水平显著高于复方中剂量组($P < 0.05$)和高剂量组($P < 0.01$),低剂量组可能由于浓度低达不到作用效果,未表现出显著差异。

3.3 降尿酸复方镇痛实验

小鼠化学刺激实验结果表明:复方低、中、高剂量组能显著减少小鼠的扭体次数($P < 0.01$),一定程度上影响扭体反应潜伏期,但效果不如阳性药物组明显,具体数据见表 3。

小鼠热板刺激痛实验,由表 4 可知,低剂量组小鼠在灌胃药物后的第 60 min 时,表现出明显增加的痛阈值,90 min 和 120 min 时的痛阈值,与给药前相比具有显著差异($P < 0.01$);阿司匹林组、中、高剂量组随时间增加,小鼠的痛阈值都有明显地增加($P < 0.01$)。说明降尿酸复方可以明显的使小鼠的痛阈值增加,具有镇痛作用。

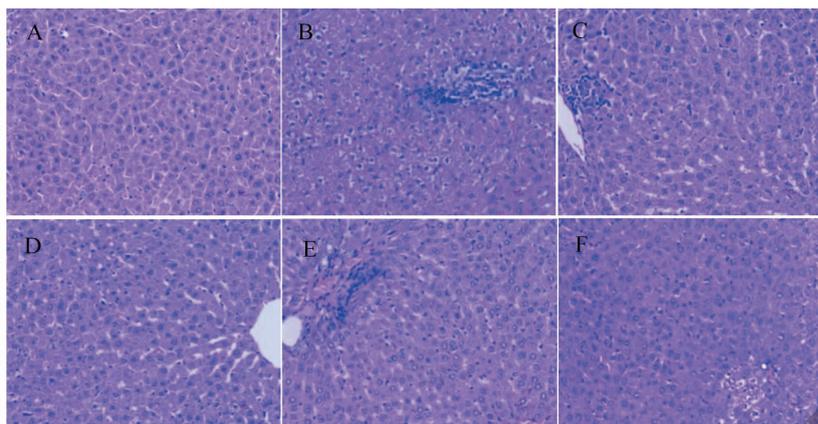


图1 模型大鼠灌胃复方后肝组织切片

Fig. 1 Effect of JNSFF on liver tissue of hyperuricemia rats

注:A:正常组;B:模型组;C:别嘌呤组;D:低剂量组;E:中剂量组;F:高剂量组,下同。Note:A:Control;B:Model;C:Allopurine;D:Low dose;E:Middle dose;F:High dose, the same below.

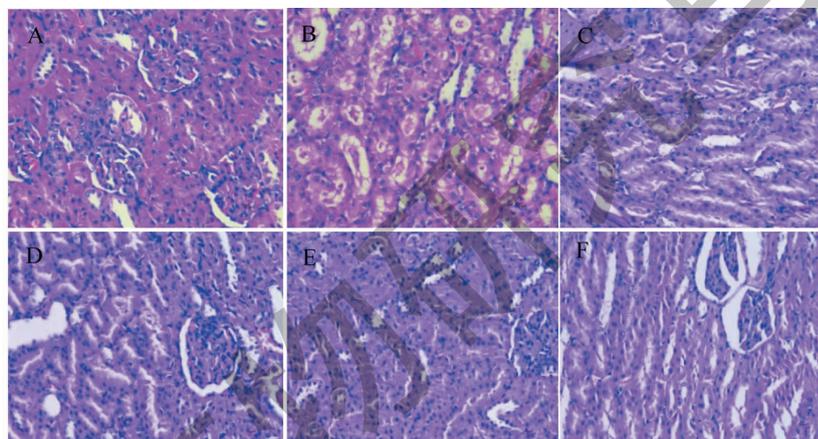


图2 模型大鼠灌胃复方后肾组织切片

Fig. 2 Effect of JNSFF on renal tissue of hyperuricemia rats

表2 降尿酸复方的抗炎作用($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Effect of JNSFF on inflammatory response in mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Dose (mg/kg)	抑制率 Ratio of inhibition (%)	肿胀度 Swelling degree (mg)
空白对照 Control	-	-	0.31 ± 0.09
JNSFF-H	1040.00	51.99	0.15 ± 0.08 *
JNSFF-M	520.00	48.47	0.16 ± 0.08 *
JNSFF-L	260.00	47.25	0.16 ± 0.09 *
阿司匹林组 Aspirin group	250.00	54.79	0.14 ± 0.04 *

注:与正常组比较, * $P < 0.01$ 。

Note: Compared with control, * $P < 0.01$.

3.4 复方急性毒性实验

与正常组相比,药物组的小鼠活跃程度明显下降,精神状态不佳,在1 h后,出现觅食行为,第二

天,药物组的小鼠活动自由,14天内,无死亡情况发生,也未发现明显中毒症状。对这次实验的小鼠进行解剖,观察其主要脏器,如肝脏、心脏、脾、肺和肾,

表3 降尿酸复方对小鼠化学刺激痛的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Effect of JNSFF on pain response in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Doses (mg/kg)	抑制率 Inhibition ratio (%)	扭体次数 Torsional body number	扭体反应潜伏期 Torsional body reaction latency (min)
空白对照 Control	-	-	35.30 ± 4.70	15.42 ± 2.22
JNSFF-H	1040.00	59.49	14.30 ± 2.30 *	14.33 ± 2.23
JNSFF-M	520.00	52.69	16.70 ± 2.10 *	14.33 ± 2.88
JNSFF-L	260.00	36.26	22.50 ± 4.00 *	15.58 ± 2.20
阿司匹林组 Aspirin group	250.00	62.61	13.20 ± 3.60 *	14.08 ± 1.43

注:与正常组比较, * $P < 0.01$ 。

Note: Compared with control, * $P < 0.01$.

表4 降尿酸复方对小鼠热板刺激痛的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 4 Effect of JNSFF on pain response in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Group	剂量 Doses (mg/kg)	药前痛阈值 The pain threshold before administration (s)	药后痛阈值 The pain threshold after administration (s)			
			0.5 h	1 h	1.5 h	2 h
空白对照 Control	-	15.42 ± 2.22	14.16 ± 2.58	15.23 ± 1.23	15.31 ± 1.63	16.02 ± 1.35
JNSFF-H	1040.00	14.33 ± 2.23	25.36 ± 1.03 *	32.02 ± 0.80 *	32.65 ± 1.15 *	33.01 ± 1.48 *
JNSFF-M	520.00	14.33 ± 2.88	24.77 ± 2.42 *	31.62 ± 0.77 *	32.07 ± 1.10 *	29.65 ± 0.78 *
JNSFF-L	260.00	15.58 ± 2.20	15.52 ± 2.23	23.64 ± 2.01 *	34.11 ± 1.68 *	23.69 ± 2.34 *
阿司匹林组 Aspirin group	250.00	14.08 ± 1.43	34.23 ± 2.59 *	37.41 ± 1.47 *	34.79 ± 2.40 *	24.67 ± 2.11 *

注:与正常组比较, * $P < 0.01$ 。

Note: Compared with control, * $P < 0.01$.

均未发现异常状况。观察期间小鼠体重变化如图3所示,可以看出,给药后第2天,正常组小鼠的体重增长率高于复方药物组,可能是复方药物组给药量

太大,小鼠消化负担加重,影响其正常饮食,一天缓冲适应后,两组小鼠的体重增长趋向一致。

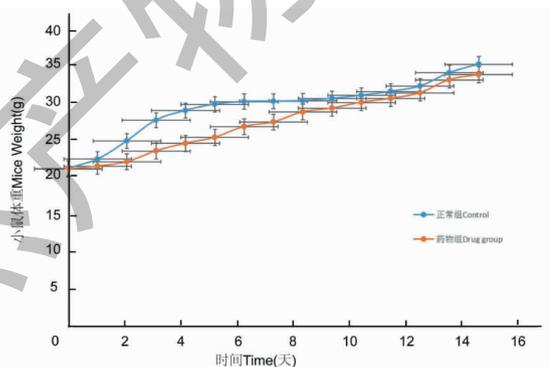


图3 小鼠体重变化图

Fig. 3 Change of mice weight

最大给药量实验中,降尿酸复方的最大给药量为40 g/kg(小鼠),临床上此复方推荐用量为29 mg/kg(成人),使用下述计算公式如下:

$$\text{最大给药量倍数} = \frac{\text{成人平均体重}(700000\text{g})}{\text{成人每日用量}(g)} \times \frac{\text{每只小鼠最大给药量}(g)}{\text{小鼠平均体重}(g)}$$

通过该公式计算,降尿酸复方的小鼠最大给药量能达到成人用量的1379倍。

4 讨论

近年来降尿酸复方的研究不断增加,Wang等^[16]以成人十倍剂量降尿酸复方与西药组分别灌胃SD大鼠,发现降尿酸复方能健脾补肾、化痰祛瘀,具有多元靶点的降尿酸作用,减轻模型大鼠氧化

应激及炎症损伤。Liu^[17]报道了平卧菊三七复方片剂通过抗炎止痛发挥抗痛风药理作用,具有显著降尿酸作用及一定程度的护肾效果。Wang等^[18]使用刘延庆教授长期临床运用的复方水煎剂,以10 g/(kg·d)剂量给药,研究表明该复方能明显降低痛风相关免疫炎症因子(IFN- γ 、IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-13、TNF- α)的水平,对痛风相关的炎症因子具有明显的抑制作用,短期肝肾毒性检测未见明显的肝肾组织损伤。大多数已报道的降尿酸复方均有涉及肾脏损伤,但未具体给出较为全面的安全性研究。此实验研究了受试复方作用于高尿酸血症模型动物的疗效并评价其在临床用药上的安全性,结果表明受试复具有明显降尿素氮和尿酸作用,不损伤肝肾组织,且一定程度上减轻了高尿酸血症引起的肝、肾组织病变,还可以减少模型小鼠的扭体次数,增加痛阈值,明显降低小鼠耳肿胀的肿胀度,综上所述,降尿酸复方可以明显降低体内尿酸含量,抑制炎症,缓解疼痛。

已报道的降尿酸复方大多为非药食同源成分,如土茯苓、淡竹叶、王不留行、车前子、粉萆薢、虎杖等药物,其中土茯苓肝肾阴亏者慎服,淡竹叶体虚有寒者、孕妇禁服,粉萆薢肾阴亏虚、遗精滑精者慎用等。虽然配伍发挥减毒增效作用,但是长期服用还是具有安全隐患。安全性评价实验结果可以看出本研究受试复方毒性极小或不具有毒性。最大给药量实验测得降尿酸复方的最大给药量可达到相当于成人用量的1379倍,远超出100倍的安全指标(实验小鼠的最大耐受剂量达到成人口服剂量的100倍以上),且从复方成分来源上看,复方中的葛根、乌梅、昆布、芹菜和薏仁均为药食同源物,不含有毒性或毒性较大成分,正常的服用降尿酸复方在理论上是不会出现明显的中毒现象,可以认为它是安全、无毒、可靠的。

本研究表明降尿酸复方能抗炎镇痛,具有良好降尿酸效果,并且此复方中成分均可药食两用,经过最大给药量实验表明此复方相较于其他降尿酸复方或药物正常使用的安全性更高。课题组后期将深入降尿酸复方质量控制指标的研究,为降尿酸复方治疗高尿酸血症和痛风提供指控标准。

综上,该降尿酸复方安全无毒,具有镇痛消炎和降尿酸作用,后续有开发为保健食品和健康食品的潜力。

参考文献

- 1 Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models, and tissue-culture studies[J]. Clin Exp Nephrol, 2004, 8(2): 75-88.
- 2 Guo LX. Discussion on the treatment of hyperuricemia from "Chinese expert consensus for hyperuricemia and gout treatment" [J]. Drug Eval(药品评价), 2014, 14(1): 21-23.
- 3 Xing ZH, Bao R, Jiang JW, et al. Synthesis of apigenin-samarium complex and its anti-hyperuricemia in mice[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2018, 30: 1695-1700.
- 4 Cao J. Preliminary study on the construction of JNSFF quality control method based on spectrum-efficacy relationship[D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine(成都中医药大学), 2019.
- 5 Zeng Y, Chen Y, Peng YH, et al. Prevalence and influencing factors of hyperuricemia in physical examination population in Nanchong City[J]. World Latest Med Inform(世界最新医学信息文摘), 2019, 19(66): 18-20.
- 6 Zou HQ, Sun SZ. Further improving the prevention and treatment of hyperuric acid nephropathy[J]. J Clin Nephrol(临床肾脏病杂志), 2011, 11(2): 52.
- 7 Zhang HX, Ma ZH, Shi ZQ, et al. Treatment of primary gouty nephropathy with "four four two formulas" [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2011, 17: 248-250.
- 8 Huang G, Ye YP. Evaluation of the efficacy of Jinqi Shenqi Pill in the treatment of gouty nephropathy [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2016, 34: 2808-2810.
- 9 Zhao SJ. Clinical efficacy of traditional Chinese medicine decoction in treating dampness, heat and stagnation of gout and pharmacological action of total flavonoids extracted from monarch extract[J]. Capit Food Med(首都食品与医药), 2019, 26(20): 187-188.
- 10 Zhai CY, Fu TT, Huang XH, et al. Clinical observation on prevention and treatment of gout by soil essence[J]. J Chin Med Mater(中药材), 2019(9): 2192-2195.
- 11 Zou RZ, Zou W, Huang LX, et al. Study on the effects of Jiangzhi Xiaozhi Capsule on blood uric acid and xanthine oxidase in rats[J]. J New Chin Med(新中医), 2019, 51(10): 1-4.
- 12 Li KB, Yu SW. Progress in traditional Chinese medicine treatment and research of uric acid nephropathy [J]. Chin Med Mod Dis Edu China(中国中医药现代远程教育), 2018, 16(9): 158-160.