

本文引用:郭玉星,朱珊莹,康佩芝,刘文龙,易法银,邵先舫,熊辉,刘永利,毛果. 痛风清热方对急性痛风性关节炎大鼠滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(5): 673-677.

痛风清热方对急性痛风性关节炎大鼠滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 的影响

郭玉星^{1,2},朱珊莹¹,康佩芝²,刘文龙¹,易法银^{1*},邵先舫^{3*},熊辉¹,刘永利³,毛果²

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙 410006;

3.常德市第一中医医院,湖南常德 415100)

[摘要] 目的 观察不同剂量痛风清热方对急性痛风性关节炎模型大鼠的踝关节滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 炎症因子表达的影响。**方法** 选取 SD 雄性大鼠 72 只,随机分为 6 组,正常对照组、模型组、秋水仙碱组及痛风清热方高、中、低剂量组,每组 12 只。模型组、痛风清热方各剂量组及秋水仙碱组按经典 Coderre 大鼠动物模型造模,正常对照组在相应部位注射等量生理盐水。痛风清热方高、中、低剂量组分别予以 60、30、15 g/kg 痛风清热方混悬液灌胃干预,秋水仙碱组予以 0.09 g/kg 秋水仙碱悬浊液灌胃。于造模前、造模后 4、8、12、24、48 h 测量踝关节周径,测定受试踝关节肿胀指数;于造模后 48 h 取受试踝关节滑膜组织;采用 HE 染色观察踝关节滑膜组织病理变化;采用 ELISA 法检测组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 的含量。**结果** 与正常对照组相比,模型组呈现明显的关节炎病理变化,在光镜下可见不同程度的滑膜上皮脱落、血管增生以及大量炎症细胞浸润;而痛风清热方各剂量组和秋水仙碱组则病理变化较少。与正常对照组比较,模型组、痛风清热方各剂量组、秋水仙碱组造模后 4、8、12、24、48 h 关节肿胀指数明显升高 ($P<0.05$);与模型组比较,痛风清热方各剂量组及秋水仙碱组造模后 4、8、12、24、48 h 关节肿胀指数各有不同程度降低 ($P<0.05$),其中秋水仙碱组肿胀指数降低最明显,其次为痛风清热方高剂量组 ($P<0.05$)。与正常对照组比较,模型组、痛风清热方各剂量组及秋水仙碱组大鼠滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 水平均增高 ($P<0.05$);与模型组比较,痛风清热方各剂量组及秋水仙碱组大鼠滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 水平均降低 ($P<0.05$),其中秋水仙碱组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 水平降低最显著,其次为痛风清热方高剂量组 ($P<0.05$)。**结论** 痛风清热方对大鼠痛风性关节炎具有明显消肿作用。其作用可通过降低滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 炎症因子的表达,从而改善局部组织炎症作用,而且随着痛风清热方剂量的增加,其作用越强。

[关键词] 痛风清热方;痛风性关节炎;踝关节肿胀指数;TNF- α ;IL-1 β ;IL-18

[中图分类号]R255.6 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.05.004

The Effect of Tongfeng Qingre Recipe on TNF- α , IL-1 β and IL-18 in Synovium Tissue of Rats with Acute Gouty Arthritis

GUO Yuxing^{1,2}, ZHU Shanying¹, KANG Peizhi², LIU Wenlong¹, YI Fayin^{1*}, SHAO Xianfang^{3*},
XIONG Hui¹, LIU Yongli³, MAO Guo²

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Affiliated Hospital of Hunan Institute of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China; 3. Changde First Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changde, Hunan 415100, China)

[Abstract] Objective To observe the effects of different doses of Tongfeng Qingre Recipe on the expression of inflammatory factor TNF- α , IL-1 β and IL-18 in the synovium of ankle joint of rats suffering acute gouty arthritis. **Methods** 72 male SD rats were randomly divided into 6 groups, including normal control group, model group, colchicine group and Tongfeng Qingre

[收稿日期]2020-12-16

[基金项目]国家自然科学基金项目(81574005);湖南省自然科学基金项目(2019JJ50352);湖南省中医科研计划项目重点课题(201913);湖南省中医药研究院院级重点课题(201807);长沙市科技计划项目(kq2004057)。

[作者简介]郭玉星,男,副主任医师,博士,研究方向:骨病筋伤的防治研究。

[通讯作者]*易法银,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:1219463135@qq.com;邵先舫,男,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:826389265@qq.com。

Recipe high-dose, medium-dose and low-dose groups, with 12 rats in each group. The model group and the high, medium and low dose groups and the colchicine group were established the classic Coderre models of the rats, however, rats from the normal control group was given normal saline in the corresponding parts for same dose of the formula utilized in other groups. The high, medium and low dose Tongfeng Qingre Recipe group received intragastric administration of Tongfeng Qingre Recipe traditional Chinese medicine turbid liquid of different dose of 60, 30, 15 g/kg. The colchicine group received intragastric administrated of 0.09 g/kg colchicine turbid liquid. The ankle circumference and the swelling index of the ankle was measured before and 4, 8, 12, 24 and 48 hours after the establishment of the model. Synovial tissue of the ankles was collected 48 hours after modeling. HE staining was used to observe ankle joint synovial tissue pathological changes, and the content of TNF- α , IL-1 β and IL-18 in the synovium of ankle joint were determined by ELISA. **Results** Compared with the normal control group, the model group showed obvious pathological changes of arthritis. Under the light microscope, the model group showed different degrees of synovium epithelial detachment, vascular proliferation and a large number of inflammatory cell infiltration, while the Tongfeng Qingre Recipe group of different dose and colchicine group showed less pathological changes. Compared with the normal control group, the swelling index of the model group, Tongfeng Qingre Recipe group of different dose and colchicine group increased significantly at 4, 8, 12, 24 and 48 hours after modeling ($P<0.05$). Compared with the model group, the joint swelling index in the Tongfeng Qingre Recipe group of different dose and colchicine group decreased at 4, 8, 12, 24 and 48 hours after modeling ($P<0.05$), and the swelling index of the colchicine group decreased most obviously, followed by the Tongfeng Qingre Recipe high-dose group ($P<0.05$). Compared with the normal control group, the levels of TNF- α , IL-1 β and IL-18 in the synovium of the model group, Tongfeng Qingre Recipe group of different dose and colchicine group were significantly higher ($P<0.05$). Compared with the model group, the levels of TNF- α , IL-1 β and IL-18 in synovium of rats in the Tongfeng Qingre Recipe group of different dose and colchicine group were lower ($P<0.05$). The levels of TNF- α , IL-1 β and IL-18 in colchicine group decreased most significantly, followed by the Tongfeng Qingre Recipe high-dose group ($P<0.05$). **Conclusion** Tongfeng Qingre Recipe has obvious detumescence effect on gouty arthritis in rats. Its effect can be achieved by reducing the expression of TNF- α , IL-1 β and IL-18 and other inflammatory factors in local tissues, and the effect is stronger with the increase of the dose of Tongfeng Qingre Recipe.

[**Keywords**] Tongfeng Qingre Recipe; gouty arthritis; swelling index of the ankle; TNF- α ; IL-1 β ; IL-18

急性痛风性关节炎是痛风急性发作的首发症状,其典型的临床表现为急性发作的、剧烈的关节红、肿、热、痛。而随着生活水平的提高、饮食结构的改变,我国急性痛风性关节炎的发病率呈明显上升趋势,发病年龄逐渐年轻化^[1]。中国痛风诊疗指南提出,高剂量秋水仙碱能有效缓解痛风急性期患者的临床症状,但其胃肠道不良反应发生率较高,从而导致部分患者因不良反应而停药^[2]。因此,从传统中医药角度出发,发掘疗效确切、不良反应少的方药组成具有重要意义。中医药治疗急性痛风性关节炎由来已久且疗效确切^[3-4],但其作用机制仍有待于进一步的阐释。通过前期临床疗效观察发现,痛风清热方治疗急性痛风性关节炎可以显著改善临床症状,具有确切疗效、不良反应少的优点^[4-6]。本文主要研究了痛风清热方对急性痛风性关节炎大鼠踝关节滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 炎性因子的影响,并从不同剂量进行分析。通过实验研究,进一步探讨痛风清热方治疗急性痛风性关节炎的作用机制,以及剂量高低对痛风清热方治疗急性痛风性关节炎的影响。

1 材料

1.1 动物

健康 2 月龄 SPF 级 SD 雄性大鼠 72 只(动物合格证号:SCXK(鄂)2015-0018),体质量 200~220 g。购于湖北省实验动物研究中心。饲养于湖南中医药大学 SPF 级动物实验中心,分笼饲养,环境温度 21~25 °C,空气湿度 50%~60%。所有实验均按湖南中医药大学研究院附属医院伦理委员会和国际动物福利标准的指导方针进行^[7]。

1.2 药物

痛风清热方组成:土茯苓 20 g,紫花地丁 15 g,穿山甲 10 g,生大黄 10 g,黄柏 10 g,秦艽 10 g,白芥子 10 g,山慈菇 10 g,芒硝 10 g,炒苍术 10 g,秦皮 15 g,茵陈 10 g,蒲公英 10 g,菝葜 10 g,甘草 6 g。中药饮片由湖南中医药大学附属常德医院药剂科进行煎煮、浓缩至原药浓度 3 g/mL,使用时溶于蒸馏水,根据需要配制成相应浓度悬混液。秋水仙碱片 0.5 mg/片(批号:H53021389,昆明制药集团股份有限公司),将其研成细粉末溶于蒸馏水,配置成含

药浓度为 1.1 mg/mL 悬浊液。

1.3 主要试剂与仪器

IL-1 β (批号:ELK1272)、IL-18(批号:ELK2270)、TNF- α (批号:ELK1396)ELISA 试剂盒均购自科鹿(武汉)生物科技有限责任公司;无水乙醇(批号:1009218)、二甲苯(批号:10023418)、氨水(批号:10002018)、中性树胶(批号:10004160)均购自国药集团化学试剂有限公司;苏木素染液(批号:AS1055A)、伊红染液(批号:AS1094)均购自艾仕帮药物保健控股有限公司。

酶标仪(型号:DR-200Bs,无锡华卫德朗仪器有限公司);台式离心机(型号:TGL-16c,上海安亭科学仪器厂);冷冻离心机(型号:TGL-16,湖南湘仪实验室仪器);制冰机(型号:IMS-20,常熟市雪科电器有限公司);恒温培养箱(型号:GNP9160,上海精宏实验设备有限公司);脱水机(型号:JT-12K)、包埋机(型号:JB-P5)、冻台(型号:JB-L5)、组织摊片机(型号:JK-5)均购自武汉俊杰电子有限公司;病理切片机(型号:RM2016,上海徠卡仪器有限公司);烤箱(型号:DHG-9123A,上海一恒科学仪器有限公司);载玻片及盖玻片(型号:10212432C,江苏世泰实验器材有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组及模型建立

将 72 只 SD 雄性大鼠饲养 1 周后,采用随机数字表法分为 6 组,即正常对照组、模型组、秋水仙碱组及痛风清热方高、中、低剂量组,每组 12 只。模型组、痛风清热方各剂量组和秋水仙碱组按经典 Coderre 大鼠动物模型造模^[9],第 5 天灌胃之前,在左侧踝关节腔中注入浓度为 25 mg/mL 的尿酸钠溶液 0.2 mL,正常对照组的大鼠则于相应部位注入等量的生理盐水。

2.2 给药

根据低、中、高剂量组用药量比 1:2:4 的比例,痛风清热方低剂量组以每日 15 g/kg(约相当于成人临床日用量按体表面积折算的等效剂量),中剂量组以每日 30 g/kg,高剂量组以每日 60 g/kg 的灌胃剂量进行中药混悬液灌胃;秋水仙碱组以每日 0.09 g/kg 的剂量予以秋水仙碱悬浊液灌胃;而正常对照组、模型组分别给予等容积的蒸馏水灌胃。每日灌胃 1 次,

连续灌胃 7 d。从灌胃的第 5 天开始行踝关节造模,造模后继续灌胃 2 d。

2.3 观察指标及检测方法

2.3.1 踝关节肿胀指数测量 分别于造模前和造模后 4、8、12、24、48 h 采用不锈钢带表卡尺、2~3 mm 宽纸条测量各组大鼠左后足踝关节下 0.5 mm 处的周径。对踝关节肿胀指数进行测定^[9],关节肿胀指数=(造模后周长-造模前周长)/造模前周长。整个实验过程均由同一个人操作(尽量保证测量的准确性),每组重复 3 次,取平均值。

2.3.2 HE 染色观察踝关节滑膜组织病理变化 干预结束后,将提取的踝关节滑膜组织进行脱水、浸蜡,并且包埋、切片后,再用 HE 染色对切片进行染色,最后镜下观察病理学变化并显微采图。

2.3.3 ELISA 检测踝关节滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 含量 干预结束后,将滑膜组织标本置于适量液氮下研磨粉碎,再加入适量的生理盐水,匀浆后 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径 15 cm,取其上清液待测;采用 ELISA 法,严格按照说明书进行操作。测出吸光度值后,以测得的吸光度值(OD)为纵坐标,标准品的浓度为横坐标,绘制出标准品的回归线性曲线并得出相应的曲线方程。将所测得的各样本的 OD 代入到方程中,计算出各样本的含量作为所测指标含量。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件处理数据,数据以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。组间比较采用 *One-Way ANOVA* 单因素方差分析,方差齐时选择 *LSD* 检验,方差不齐时选择 *Dunnnett T3* 检验;不满足正态性时选择顺序和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠踝关节肿胀指数比较

与正常对照组相比,模型组、痛风清热方各剂量组及秋水仙碱组各时刻肿胀指数均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),提示各造模大鼠踝关节明显肿胀,造模成功;与模型组相比,痛风清热方各剂量组与秋水仙碱组 4、8、12、24、48 h 肿胀指数均有不同程度降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与秋水仙碱组比较,痛风清热方各剂量组肿胀指数稍高,差异有统计学意义($P<0.05$);与痛风清热方低剂量组

表 1 各组大鼠踝关节肿胀指数比较($\bar{x}\pm s, n=12$)

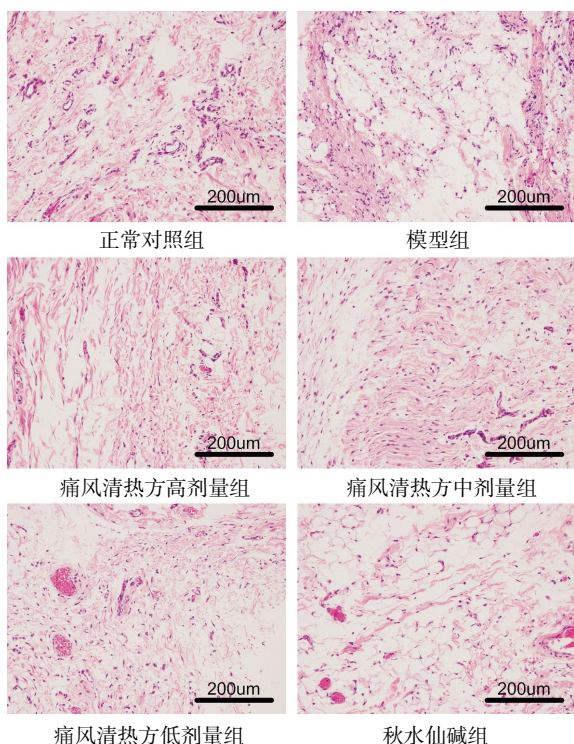
组别	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
正常对照组	0.030±0.002	0.029±0.009	0.029±0.008	0.033±0.003	0.030±0.001
模型组	0.132±0.038*	0.243±0.029*	0.390±0.035*	0.341±0.040*	0.307±0.041*
痛风清热方高剂量组	0.092±0.038* ^{▲●*}	0.194±0.041* ^{▲●*}	0.235±0.061* ^{▲●*}	0.186±0.061* ^{▲●*}	0.138±0.065* ^{▲●*}
痛风清热方中剂量组	0.109±0.039* ^{▲●}	0.207±0.063* ^{▲●}	0.251±0.050* ^{▲●}	0.242±0.069* ^{▲●}	0.195±0.036* ^{▲●}
痛风清热方低剂量组	0.124±0.028* [▲]	0.212±0.041* [▲]	0.273±0.045* [▲]	0.258±0.047* [▲]	0.211±0.053* [▲]
秋水仙碱组	0.073±0.025* [#]	0.152±0.038* [#]	0.207±0.032* [#]	0.164±0.046* [#]	0.116±0.042* [#]

注:与正常对照组相比,* $P<0.05$;与模型组相比,[#] $P<0.05$;与秋水仙碱组相比,[▲] $P<0.05$;与痛风清热方低剂量组相比,[●] $P<0.05$;与痛风清热方中剂量组相比,* $P<0.05$

相比,痛风清热方中、高剂量组肿胀指数均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与痛风清热方中剂量组相比,痛风清热方高剂量组肿胀指数降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

3.2 各组大鼠踝关节滑膜组织病理改变情况

正常对照组见滑膜上皮排列完整,滑膜下血管分布正常,无血管增生,无炎症细胞浸润;模型组见滑膜上皮脱落,甚至消失不见,有血管增生,可见大量炎症细胞浸润,呈现明显的关节炎病理变化,提示造模成功;与模型组对比,秋水仙碱组与痛风清热方各剂量组滑膜上皮相对完整,滑膜细胞增生及炎症细胞浸润减轻,血管增生减少。见图 1。

图 1 各组大鼠踝关节滑膜组织 HE 染色结果($\times 200$)

3.3 各组大鼠踝关节滑膜组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平比较

与正常对照组比较,模型组、痛风清热方各剂

组及秋水仙碱组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平均增高,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,痛风清热方各剂量组、秋水仙碱组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与秋水仙碱组比较,痛风清热各剂量组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平稍高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与痛风清热方低剂量组相比,痛风清热方中、高剂量组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平均下降,差异有统计学意义($P<0.05$);与痛风清热方中剂量组相比,痛风清热方高剂量组 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平均下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠踝关节滑膜组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 表达水平的比较($\bar{x}\pm s, n=12, \text{pg/mL}$)

组别	TNF- α	IL-1 β	IL-18
正常对照组	40.85±4.84	53.35±5.71	23.65±3.16
模型组	161.85±9.07*	133.38±9.71*	81.85±5.12*
痛风清热方高剂量组	84.81±7.63* ^{▲●*}	87.85±7.38* ^{▲●*}	31.04±2.87* ^{▲●*}
痛风清热方中剂量组	104.11±6.84* ^{▲●}	101.10±6.43* ^{▲●}	44.80±5.23* ^{▲●}
痛风清热方低剂量组	146.21±8.72* [▲]	126.51±8.74* [▲]	65.84±6.53* [▲]
秋水仙碱组	69.87±4.58* [#]	61.79±7.36* [#]	28.11±3.98* [#]

注:与正常对照组相比,* $P<0.05$;与模型组相比,[#] $P<0.05$;与秋水仙碱组相比,[▲] $P<0.05$;与痛风清热方低剂量组相比,[●] $P<0.05$;与痛风清热方中剂量组相比,* $P<0.05$

4 讨论

痛风性关节炎是尿酸盐结晶沉积于关节及组织而导致损伤和炎性反应的过程,其急性发作而引起的剧烈疼痛严重影响了人们的正常生活,随着病情严重程度的增加,还可能导致残疾,更进一步地加重则可引起心血管、肾脏疾病,最终影响生命健康。关于痛风急性发作期,及早有针对性地使用秋水仙碱、非甾体类抗炎药及糖皮质激素可有效达到抗炎镇痛的效果,从而提高患者生活质量。但上述药物均易引起胃肠道等不良反应,只能通过剂量的减少甚

至停药来避免^[10-12]。因此,积极发展中医学疗效佳、不良反应少、安全性高的特色,协助现代医学对急性痛风性关节炎的诊治显得尤为重要。

本实验选取的痛风清热方(曾用名:痛风一号方、痛风康方)是在四妙散、五味消毒饮的基础上加减化裁而成,作为是湖南中医药大学附属常德医院的协定方,已在临床使用十余年,对于预防与治疗急性痛风性关节炎有明显的临床疗效^[13-15]。实验结果表明,痛风清热方可明显改善大鼠局部组织肿胀,减轻炎性细胞浸润,并降低滑膜组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 炎性因子表达水平($P<0.05$),从而达到抗炎镇痛的效果,这与前期文献研究结果是相符的^[4-6,13-15]。研究^[16-18]表明,TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 等多种炎性因子在痛风的发生发展过程中发挥着重要作用,痛风性关节炎中沉积的尿酸盐结晶可刺激机体 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 等多种炎性因子的释放,炎性因子则进一步引起炎症细胞的浸润,从而产生炎症级联反应,诱发痛风性关节炎的急性发作^[19-21]。因此,本实验进一步确定了 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 等炎性因子在急性痛风性关节炎中的作用。从实验结果还可看出,随着痛风清热方剂量的升高,其抗炎镇痛的效果也逐渐增加,但对量效关系的探讨还需进一步的实验研究。有研究^[22]表明,四妙散加减治疗痛风性关节炎较秋水仙碱有一定优势,且不良反应发生率较低,因此,后期可以研究痛风清热方剂量的进一步增加是否引起疗效的增加,甚至较秋水仙碱更具优势。

本实验为急性痛风性关节炎拓展了治疗方案,更深层次地探讨了痛风清热方的方药机理与效应途径,为提高中医临床疗效、减少药物不良反应提供了有效帮助,但炎性因子爆发炎症反应的上游路线颇多,痛风清热方如何干预具体靶点将是本实验下一步的主要研究方向。

参考文献

[1] 谷丽梅.非布司他治疗痛风伴高尿酸血症疗效观察[J].中国卫生标准管理,2016,7(7):106-107.
 [2] 曾小峰.2016 中国痛风诊疗指南[J].中华内科杂志,2016,55(11):892-899.
 [3] 向黎黎,熊 辉,陆小龙,等.中药治疗痛风用药规律的文献研究[J].中医正骨,2015,27(12):46-49.
 [4] 郭玉星,邵先舫,易法银,等.邵先舫教授治疗急性痛风性关节炎经验[J].湖南中医药大学学报,2019,39(9):1097-1099.

[5] 郭玉星,周 彪,熊 辉,等.蠲痹历节清方对痛风细胞模型中TLR4/NF- κ B 信号通路主要元件的影响[J].中药药理与临床,2019,35(1):155-160.
 [6] 郭玉星,熊 辉,易法银,等.蠲痹历节清方对改良痛风性关节炎模型大鼠滑膜的 TLR4,NF- κ B,PPAR γ 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(23):126-133.
 [7] 郭 昊.医学研究实验动物伦理和福利状况调查:以药学和中药学期刊载文分析为例[J].医学与哲学,2020,41(4):24-27,34.
 [8] 郭玉星,熊 辉,陆小龙,等.改良痛风性关节炎大鼠模型的复制[J].云南中医学院学报,2017,40(2):18-23.
 [9] 吕凯露,夏有兵,程 洁,等.刺血疗法对急性痛风性关节炎大鼠局部 IL-1 β 、IL-10 启动子甲基化的影响[J].南京中医药大学学报,2017,33(5):509-514.
 [10] CONWAY N, SCHWARTZ S. Diagnosis and management of acute gout[J]. Medicine and Health, Rhode Island, 2009, 92(11):356-358.
 [11] FARUQUE L I, EHTESHAMI-AFSHAR A, WIEBE N, et al. A systematic review and meta-analysis on the safety and efficacy of febuxostat versus allopurinol in chronic gout[J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2013, 43(3): 367-375.
 [12] 刘杨从,李 妍,张 耕.18 例苯溴马隆不良反应/事件分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(6):507-510.
 [13] 肖群飞,邵先舫.痛风康方治疗急性痛风性关节炎的临床研究[J].中医药导报,2016,22(7):93-95.
 [14] 肖 潇.痛风清热方治疗痛风性关节炎急性期(湿热蕴结证)的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2018.
 [15] 戴斌玉,邵先舫,郭玉星,等.痛风清热方治疗急性痛风性关节炎(湿热蕴结型)的疗效观察及对血清炎性因子的影响[J].山西医药杂志,2020,49(7):775-777.
 [16] 滕方舟,蔡唐彦,郭洁梅,等.痛风宁对急性痛风性关节炎模型大鼠 IL-1 β 、TNF- α 及 NALP3 炎性体的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(17):120-125.
 [17] 赖爱云,徐 健,陶 丽.TNF- α 在痛风性关节炎患者炎症反应中的变化及意义[J].河北医药,2019,41(3):388-391.
 [18] 向黎黎,杨 卓,熊 辉,等.蠲痹历节清方对急性痛风性关节炎动物模型消肿抗炎疗效的实验研究[J].湖南中医杂志,2019,35(11):133-135.
 [19] 徐晓辰,丁焕发,刘淑娟,等.血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18 及 TNF- α 水平在急性痛风性关节炎镇痛治疗不同时间动态变化的研究[J].中国医学创新,2016,13(24):4-10.
 [20] 周 彪,郭玉星,陆小龙,等.蠲痹历节清方对大鼠痛风性关节炎关节肿胀指数和滑膜组织中炎症因子的影响[J].云南中医学院学报,2017,40(3):15-18,32.
 [21] 尤 卓,熊 辉,吴海金,等.蠲痹历节清方对急性痛风性关节炎大鼠的影响及其作用机制[J].中医正骨,2018,30(2):1-6,15.
 [22] 李 萍,王银洁,曹 义.四妙散加减对比秋水仙碱治疗痛风疗效和安全性的 Meta 分析[J].中国中医急症,2019,28(3):449-452.