DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.01.008

四妙剂治疗痛风及高尿酸血症的研究进展

孙蓬远[1,2],齐庆[2],邓天野[3],武艳梅[3],于静[2],高明利[2]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032;
3.通用技术辽油宝石花医院,辽宁 盘锦 124000)

摘要:四妙丸出自《成方便读》,具有清热利湿、消肿止痛之功效,临床广泛用于治疗痛风及高尿酸血症(hyperuricemia,HUA),安全性良好,黄柏:苍术:牛膝:薏苡仁最常用配伍比例为1∶1∶1∶2。研究证实,四妙剂可降低急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis,AGA)中C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products,RAGE)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)-α、白细胞介素(interleukin,IL)-6、IL-1β水平,抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3,NLRP3)/IL-1β、基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor,SDF)-1/趋化因子受体4(C-X-C motif chemokine receptor 4,CXCR4)信号通路,促进巨噬细胞M2极化,以减轻炎症反应、改善中医证候积分。四妙剂还可以通过降低黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase,XOD)、鸟嘌呤脱氨酶(guanine deaminase,GDA)、黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase,XDH)、腺苷脱氨酶(adenosine deaminase,ADA)的活性,减少尿酸合成;上调有机阴离子转运体(organic anion transporter,OAT)1、OAT3、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G2(adenosine triphosphate binding cassette transporter G member 2,ABCG2)的表达,下调葡萄糖转运体9(glucose transporter 9,Glut9)、尿酸转运体1(uric acid transporter 1,URAT 1)和PDZ结构域蛋白1(PSD-95-discs large-zonula occludens 1 domain containing 1,PDZK1)的表达,调节肠道菌群促进肾脏及肠道尿酸排泄,缩短血尿酸(serum uric acid,SUA)下降时间,减轻肾脏炎性细胞浸润、肾小管间质性肾纤维化和肾小球损伤。四妙剂在治疗痛风及HUA的同时,可能纠正糖、脂代谢异常,改善胰岛素抵抗(insulin resistance,IR),减缓动脉粥样硬化进展。网络药理学显示,四妙丸治疗痛风及HUA的关键成分为小檗红碱、表小檗碱、豆甾醇、谷甾醇,核心化合物为槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、黄芩素、β-谷甾醇,作用机制可能通过调节炎症、糖脂代谢相关信号传导通路实现。

关键词:四妙丸;痛风;高尿酸血症;综述
中图分类号:R259.89 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)01-0038-06

Research Progress of Simiao Pill(四妙丸) in Treatment of Gout and Hyperuricemia

SUN Pengyuan[1,2],QI Qing[2],DENG Tianye[3],WU Yanmei[3],YU Jing[2],GAO Mingli[3]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;
2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110032,Liaoning,China;
3. Genertec Liaoyou Gem Flower Hospital,Panjin 124000,Liaoning,China)

Abstract:Simiao Pill(四妙丸),from *Chengfang Biandu*,has the effect of clearing heat and removing dampness,reducing swelling and relieving pain,and is widely used in the treatment of gout and hyperuricemia(HUA),with good safety. The most commonly used compatibility ratio of Huangbai(Phellodendri Chinensis Cortex):Changzhu(Atractylodis Rhizoma):Niuxi(Achyranthis Bidentatae Radix):Yiyiren(Coicis Semen) is 1:1:1:2. The research has demonstrated that Simiao Formula can decrease the levels of C-reactive protein(CRP),erythrocyte sedimentation rate(ESR),receptor for advanced glycation end products(RAGE),cyclooxygenase-2(COX-2),tumor necrosis factor(TNF)-α,interleukin(IL)-6 and IL-1β in acute gouty arthritis(AGA). This is achieved through the inhibition of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3(NLRP3)/IL-1β,stromal cell-derived factor(SDF)-1/C-X-C motif chemokine receptor 4(CXCR4) signaling pathway,as well as romotion of macrophage M2 polarization,aiming to reduce inflammation and improve TCM syndrome scores. It can also decrease uric acid synthesis by inhibiting the activities of xanthine oxidase(XOD),guanine deaminase(GDA),xanthine dehydrogenase(XDH) and adenosine deaminase(ADA). It up-regulates the expressions of organic anion transporter(OAT)1,OAT3 and adenosine triphosphate binding cassette transporter G member 2(ABCG2),while down-regulating the expression of glucose transporter 9(GLUT9),uric acid transporter 1(URAT1) and PSD-95-discs large-zonula occludens 1 domain containing 1(PDZK1). Additionally,it regulates intestinal flora to enhance renal and intestinal excretion of uric acid. This intervention can reduce the time for decreasing the serum uric acid(SUA) levels,alleviate renal inflammatory cell infiltration,as well as tubu-

基金项目:国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函〔2022〕75号);辽宁省科学技术计划项目(2022-PJLH-04,2025JH2/101330101);盘锦市科技计划指导性计划项目(202102035)
作者简介:孙蓬远(1985-),女(蒙古族),辽宁北票人,主任中医师,博士在读,研究方向:中西医结合防治风湿病。
通讯作者:高明利(1962-),男,辽宁沈阳人,主任中医师,博士研究生导师,博士后合作导师,硕士,研究方向:中西医结合治疗风湿病。E-mail:gmllnzy@139.cn。

lointerstitial renal fibrosis and glomerular injury. While managing gout and hyperuricemia, Simiao Pill can potentially normalize abnormal glucose and lipid metabolism, enhance insulin resistance (IR) and decelerate the progression of atherosclerosis. Network pharmacology has revealed that the key components of Simiao Decoction in treating gout and HUA include berberine, epicberberine, stigmasterol and sitosterol; while the core compounds consist of quercetin, kaempferol, baicalein, baicalein and β-sitosterol. The mechanism of action may involve regulating signal transduction pathways associated with inflammation as well as glucose and lipid metabolism.

Keywords: Simiao Pill (四妙丸); gout; hyperuricemia; review

痛风是一种因原发性或继发性嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排出减少,血尿酸(serum uric acid, SUA)增高,导致单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)结晶沉积在关节或软组织,引起的自限性炎症性晶体性关节炎,可伴有高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)性肾病(hyperuricemia nephropathy, HN)等并发症[1],属于中医学风湿病"痹证""痹病"范畴[2]。

"痛风"作为病名最早见于南朝·陶弘景《名医别录·上品》[3]。元·朱丹溪首次设立专门章节对"痛风"的病因病机做了具体的论述,此时的"痛风"指广义的痹证,与现代医学的"痛风"差别显著[4]。明·龚廷贤的"一切痛风肢体痛者,……所以膏粱之人多食煎、炒、炙、酒肉,热物蒸脏腑,所以患痛风"描述[5]与现代医学对"痛风"的认识颇为相似。

痛风典型发作时临床表现为关节区的红、肿、热、痛,所以部分古代医家认为湿热蕴结为本病的主要病机。龚廷贤认为"痛属火,肿属湿"。明·张景岳描述痛风的临床表现为"病变部位红肿潮热,久则骨蚀",并归纳其病因病机为内外合邪,"外是阴寒水湿,今湿邪袭人皮肉筋脉;内由平素肥甘过度,湿壅下焦;寒与湿邪相结郁而化热,停顿肌肤"[6],指出痛风发病与饮食肥甘导致脾失健运、湿郁化热有关。清·林佩琴认为"痛风,痛痹之一症也,……初因风寒湿郁痹阴分,久则化热致痛,至夜更剧"[7]。现代医家同样认为湿热蕴结是痛风的主要病机[8-11],并提出清热利湿的治法[12-15],以四妙丸为基础方加减治疗痛风及HUA[10,16-17],汤剂、散剂应用较为广泛,统称为"四妙剂"。本文总结了四妙剂治疗痛风及HUA的现代研究,以期为四妙剂的临床应用提供依据。

1 四妙剂治疗痛风及HUA的临床研究

临床研究证实,四妙剂可改善痛风炎症反应及中医证候、降低SUA水平保护肾功能、改善糖脂代谢。

1.1 四妙剂可改善痛风炎症反应及中医证候 急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)治疗贵在快速控制关节炎症和疼痛,秋水仙碱、非甾体抗炎药和糖皮质激素均被推荐,但因不良反应[18-20],患者依从性不佳。

四妙剂联合非甾体抗炎药治疗AGA,可明显减轻关节肿痛,显著降低红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)水平[21],大幅度提高关节活动度[22]。亓国锋等[14]发现四妙剂辅助秋水仙碱可通过降低糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)、环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、ESR的水平减轻AGA炎症反应和疼痛程度。四妙剂联合降尿酸药物[23-25]治疗AGA时,可明显降低患者血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α、白细胞介素(interleukin, IL)-6、超敏C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症因子水平以改善微炎状态。袁晓等[26]发现四妙剂可有效降低AGA患者CRP水平、关节疼痛和红肿评分,同时发现加用四妙剂后,可明显降低因关节疼痛加重加用糖皮质激素治疗的比例。杜明瑞等[13]应用四妙剂治疗AGA患者后,ESR、IL-1β水平及核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)、胱天蛋白酶(caspase, CASP)-1表达水平均明显降低,提示四妙剂可能抑制NLRP3/IL-1β信号通路减轻痛风的炎症反应。四妙剂还可以显著降低关节红肿灼热、发热口渴、小便黄、苔黄腻等中医证候积分[25-28]。

1.2 四妙剂可降低痛风及HUA患者SUA水平,保护肾功能 HUA是痛风发生发展的必要生化基础,SUA水平越高,痛风发生风险越高。MSU也可沉积在泌尿系统,导致急、慢性HN[20]。

四妙剂治疗3周后,AGA患者SUA水平显著降低[21]。李满林[28]应用四妙剂联合别嘌醇治疗HN患者,发现SUA下降较单用别嘌醇提前出现,血肌酐(serum creatinine, SCr)水平下降,说明四妙剂可能缩短SUA下降时间,减少MSU对肾脏的损害。四妙剂联合别嘌醇[23]治疗HN合并肾衰竭,患者肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、血白蛋白(serum albumin, ALB)升高程度和尿β2-微球蛋白(β2-microglobulin, β2-MG)、α1-微球蛋白(α1-microglobulin)、24 h尿蛋白定量(24 hour urine protein, 24 h Upro)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、SCr、SUA下降程度均优于单用别嘌醇,说明四妙剂与降尿酸药物联合能更好地降低SUA,延缓肾衰竭进展。杨朔等[24]发现四妙剂联合非布司他治疗后,患者SCr、SUA、BUN、24 h Upro、胱抑素C(cystatin C, CysC)、β2-MG、尿N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, NAG)和XOD水平显著低于单用非布司他组,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)水平显著高于单用非布司他组,提示加用四妙剂更有助于降低SUA、减轻肾功能损伤。四妙剂与非布司他在降尿酸方面可能存在协同作用,四妙剂在保护HN肾功能时有独立于降低尿酸水平的机制;同时,四妙剂不仅能够通过降低SUA水平减轻NLRP3炎症小体活化,还可能直接抑制NLRP3炎症小体通路活化进而保护肾脏[29]。

1.3 四妙剂可改善痛风及HUA患者的糖、脂代谢 糖尿病患者肾小球缺氧,乳酸生成增加,与尿酸竞争性排泄,尿酸排泄减少,从而导致HUA的发生[30],2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)人群中合并HUA的患病率最高[31],SUA已成为慢性肾脏病、T2DM的危险因素[32-34]。谢小超等[35]应用四妙剂联合糖尿病饮食、二甲双胍缓释片治疗HUA合并T2DM后,患者SUA、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)均显著降低,表明四妙剂可能在治疗HUA的同时纠正T2DM的糖代谢异常。四妙剂还能降低T2DM伴AGA患者SUA水平,减少秋水仙碱对肾脏的不良反应,同时降低痛风6个月内的再发率[12]。

痛风和HUA患者常合并高脂血症,25%~60%的痛风患者合并高甘油三酯血症[36]。四妙剂治疗HN 1个月后[24],患者血清总胆固醇(serum total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平显著低于饮食疗法、对症治疗联合非布司他组,提示四妙剂可以纠正HN的脂质代谢异常。颈动脉内膜-中层厚度(intima-media thickness, IMT)反映全身大血管早期动脉粥样硬化的病变情况,四妙剂治疗3个月能缩小老年HUA患者颈动脉IMT[37],推测四妙剂可减缓动脉粥样硬化进展,有助于减少HUA患者心脑血管事件风险。AGA合并

T2DM 及脂肪肝患者嘌呤能离子通道型受体 7(purinergic ligand - gated ion channel 7 receptor,P2X7R)、NLRP3、血清纤维连接蛋白(fibronectin,FN)水平明显升高,应用四妙剂治疗后[27],能有效降低患者 FPG、餐后 2 h 血糖(two - hour postprandial plasma,2hPG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)、TG、TC、LDL - C 水平,抑制 P2X7R、NLRP3、FN 的高表达,降低受控衰减参数(controlled attenuation parameter,CAP)、肝脏硬度(liver stiffness measurement,LSM)水平,推测四妙剂能有效调节 AGA 合并 T2DM 患者糖脂代谢紊乱,改善胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)、延缓并逆转肝脂肪变性发展进程。

2 四妙剂治疗痛风及 HUA 的基础研究

基础研究同样证实,四妙剂可改善痛风炎症反应、降低 SUA 水平保护肾功能、改善糖脂代谢。

2.1 *四妙剂可改善痛风模型炎症反应* 四妙剂可以显著改善 AGA 模型关节炎症、步态评分[38-41]、关节炎组织学评分[40];同时,显著降低血清 CRP[38]、IL - 1β[40]、IL - 6、TNF - α[42-43],关节液中 IL - 1β、IL - 6、TNF - α[39],踝关节组织中 IL - 1β、TNF - α 等炎症因子水平发挥抗炎消肿作用,并呈浓度依赖性[38]。基质细胞衍生因子 - 1(stromal cell - derived factor - 1,SDF - 1)/CXC 型趋化因子受体 4(CXC chemokine receptor - 4,CXCR4)通路可以促进炎症细胞趋化发挥促炎作用,在多种炎性疾病中高表达[44-46]。四妙剂可显著降低痛风模型关节液中丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平、升高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD),降低滑膜软骨组织 SDF - 1 含量和 SDF - 1、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMP) - 3、MMP - 9、MMP - 13 表达[39],推测四妙剂可能通过抑制 SDF - 1/CXCR4 信号通路而降低关节炎症反应。巨噬细胞在炎症的发生、发展与消退过程中发挥重要作用[47]。四妙剂可以显著提高血清 IL - 10 表达,降低关节滑膜组织诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)表达、提高精氨酸酶 1(arginase 1,Arg - 1)表达[40],提示四妙剂可能通过抑制 MSU 诱导的巨噬细胞 M1 极化、促进巨噬细胞 M2 极化,对抗痛风炎症发生发展。痛风的发生与 NLRP3 炎症小体激活诱导的炎症级联反应高度相关[48]。刘亚飞等[38]发现,四妙剂中、高剂量组可以降低痛风模型踝关节组织 NLRP3 mRNA 的表达,表明四妙剂可以通过下调 NLRP3 的表达减少其下游炎症因子的分泌。四妙剂[49]还可以通过抑制脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)/Toll 样受体 4(Toll - like receptor 4,TLR4)/核转录因子 κB(nuclear transcription factor κB,NF - κB)信号传导以减少 HUA 大鼠 IL - 6、IL - 8 和 TNF - α 分泌,减轻关节炎症。体外实验显示,四妙剂[50]可减少 MSU 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞 TNF - α、IL - 1β 分泌,同时显著降低巨噬细胞中人核因子 NF - κB 抑制蛋白 α 含量,降低 NF - κB 与 DNA 结合活性,推测四妙剂可通过抑制 NF - κB 的活化而降低促炎介质表达;四妙剂[51]可通过显著减少 MSU 晶体诱导的 THP - 1 细胞中IL - 1β 释放来减轻痛风炎症。同时,四妙剂的含药血清[52]明显抑制软骨细胞中促炎介质的活化和 MSU 诱导的软骨细胞蛋白聚糖的降解。

2.2 *四妙剂可降低痛风及 HUA 模型 SUA 水平,保护肾功能* 四妙剂有显著的降尿酸作用[38,41-43,49,53-66],并可升高尿尿酸[49,55-56,59,62]、肠道尿酸[67-68]、粪便尿酸[49,60]、尿肌酐、尿酸排泄分数(fraction excretion of uric acid,FEUA)、单位体积肾小球滤过尿酸(excretion of uric acid per volume of glomerular filtration,EurGF)水平[43,49,59,62],同时 SCr、BUN 水平均明显下降[42,53,56-57,61,69],高剂量组可改善 HUA、AGA 模型肾小球萎缩、颗粒样变性,肾小管扩张、肾小管上皮细胞空泡变性、炎细胞浸润、胶原纤维沉积[43,53,55,57,62,65-66],减少管腔内尿酸盐结晶等组织形态学异常[57]。

四妙剂可抑制 HUA 大鼠血清、肝脏及肠道黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase,XOD)、鸟嘌呤脱氨酶(guanine deaminase,GDA)、黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase,XDH)、腺苷脱氨酶(adenosine deaminase,ADA)的活性[42-43,54-55,59-60,63-64,69-70],减少尿酸合成。四妙剂显著上调 HUA、痛风模型肾脏有机阴离子转运体(organic anion transporter,OAT)1[54,56,59,64]、OAT3、ABCG2 的表达[43,53,56],下调葡萄糖转运体 9(glucose transporter 9,Glut9)、尿酸转运体 1(uric acid transporter 1,URAT 1)和 PDZ 结构域蛋白 1(PSD - 95 - discs large - zonula occludens 1 domain containing 1,PDZK1)的表达[43,49,53-54,56],促进尿酸的转运与分泌,增强肾脏尿酸排泄。四妙剂下调肠道中 GLUT9[60,70]的表达,上调 PDZK1、ABCG2[49,60,67,70]的表达,以促进肠道尿酸排泄;下调浓缩核苷转运蛋白 2(concentrated nucleoside transporter 2,CNT2)[60]的表达,以减少嘌呤核苷从肠道转运到血液中。肠道菌群影响肠道嘌呤代谢、尿酸分解和排泄[71]。四妙剂可以改变肠道菌群组成,减少尿酸吸收和生成的有害菌群,增加肠道尿酸排泄,发挥抗 HUA 的作用[61,70,72]。四妙丸调控肠液尿酸排泄的主要部位在空肠、回肠[68]。

肾小管间质纤维化是慢性 HN 的病理特点,上皮 - 间充质转化(epithelial - mesenchymal transition,EMT)在肾小管间质性肾纤维化的进展中起重要作用[73]。SHUI G 等[69]发现四妙剂可通过下调肾组织中波形蛋白、胶原 3、纤连蛋白和 α 平滑肌肌动蛋白(α - smooth muscle actin,α - SMA)的表达,上调 E - 钙黏蛋白(E - adherin)的表达,抑制慢性 HN 小鼠肾小管上皮细胞 EMT,从而改善慢性 HN 小鼠肾脏组织纤维化。同时,肾组织中 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis - associated speck - like protein containing a CARD,ASC)、Caspase - 1 和 IL - 1β 的基因表达水平也明显下降,IL - 1β 和转化生长因子(transforming growth factors,TGF) - β1 的分泌减少,推测四妙剂可能通过 NLRP3/IL - 1β/TGF - β1 信号转导抑制 EMT。肾脏 CD40 的表达可以介导肾小管细胞凋亡,刺激产生多种细胞因子,参与肾间质纤维化的过程[74]。四妙剂干预后,肾小管上皮中 CD40 的表达量明显降低,呈剂量依赖型[66]。四妙剂可显著升高血清 SOD 活力和微量还原型谷胱甘肽(reduced glutathione,GSH)水平,显著降低氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione,GSSG)和 MDA 水平[55];同时,显著升高肾脏 SOD、GSH、线粒体融合蛋白(mitofusion,MFN)1、MFN2、视神经萎缩相关蛋白 1(optic atrophy 1,OPA1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator - activated receptor - γ,PPARγ)辅助活化因子 - 1α 水平,降低线粒体动力相关蛋白 1(dynamin - related protein 1,DRP1)、MDA 水平[55,59],推测四妙剂能够改善 HUA 小鼠氧化应激状态,增加肾组织抗氧化能力、改善肾脏的线粒体功能,减少 HN 风险。四妙丸[75]上调高果糖喂养 HUA 大鼠肾小球沉默调节蛋白 1(silencing information regulator 1,Sirt1)水平,抑制 NF - κB/NLRP3 炎性小体活化,进一步降低肾小球的 IL - 1β 水平;显著提高肾小球肾内蛋白、足蛋白和 CD2 相关蛋白水平,降低尿白蛋白水平,改善高果糖喂养大鼠炎性细胞浸润和肾小球损伤。四妙剂同时能降低预示肾小球滤过膜受损的血清 α1 - 微球蛋白[57]。

2.3 *四妙剂可改善痛风及 HUA 模型的糖脂代谢* 四妙剂可降低痛风糖尿病大鼠血糖[65,76],连续给药 21 d 后,大鼠骨骼肌组织去乙酰化酶(sirtuin,SIRT)3 的蛋白含量明显增加,推测四妙剂可通过上调骨骼肌组织中 SIRT3 的表达量,应对氧化应激,控制炎症因子高表达,提高胰岛素敏感性[76]。

四妙剂能显著降低 HUA 合并高脂血症大鼠 TC、TG 水平，升高 HDL 水平[63]；还可以降低高果糖喂养大鼠 SUA、TG、TC、口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）、胰岛素水平，改善代谢综合征状态[75]。SHAN B X 等[62]发现四妙剂可缓解高果糖联合氧酸钾诱导的 HUA 大鼠肝细胞脂肪变性，血浆非靶向代谢组学分析显示，四妙剂可改善 HUA 所致三羧酸代谢紊乱、调节嘌呤代谢，并部分调控受扰的脂质代谢途径。

3 四妙剂网络药理学研究

网络药理学和分子对接技术显示[77]四妙丸治疗 HUA 的 50 个主要靶点，涉及 TNF、IL－17 和细胞凋亡等抗炎、抗凋亡多种信号通路；5 个关键靶点蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）1、IL－6、原癌基因（Protoc gene－oncogene c－Jun，JUN）、CASP3 和 TNF 与四妙丸关键成分小檗红碱、表小檗碱、豆甾醇、谷甾醇具有良好的结合活性。四妙丸的核心化合物[78]槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、黄芩素、β－谷甾醇与 AGA 的核心靶点肿瘤蛋白 p53（tumor protein P53，TP53）、FN1、雌激素受体 1（estrogen receptor 1，ESR1）、细胞周期蛋白依赖性激酶（cyclin dependent kinase，CDK）2、热休克蛋白 A5（heat shock protein A5，HSPA5）稳定结合，京都基因与基因组百科全书富集分析显示，四妙丸可以调节与 AGA 相关的 TNF、IL－17、p53 和缺氧诱导因子（hypoxia－inducible factor，HIF）信号通路。四妙丸[79]通过汉黄芩素、吴茱萸次碱和小檗碱等 16 个有效成分作用于 TNF、IL－4、ESR1 等 11 个靶点，参与免疫和炎症反应、基因转录及表达、细胞因子活性及一氧化氮生物合成过程、配体外在凋亡信号通路和细胞增殖。四妙丸[58]的生物活性成分与痛风有 19 个相同的靶点，4 种潜在活性化合物（槲皮素、β－谷甾醇、豆甾醇、汉黄芩素）与调控 NF－κB、TNF、糖尿病并发症中的晚期糖基化终产物－晚期糖基化终末产物受体（advanced glycation end products－receptor for advanced glycation end products，AGE－RAGE）、NOD 样受体、流体剪切应力与动脉粥样硬化、HIF－1、磷脂酰肌醇 3－激酶（phosphatidylinositol 3－kinase，PI3K）/AKT 信号通路的靶标 IL－6、前列腺素内过氧化物合酶 1（prostaglandin endoperoxide synthase 1，PTGS1）、过氧化物酶体增生激活受体 γ（peroxisome proliferative activated receptor gamma，PPARG）、B 淋巴细胞瘤－2（B－cell lymphoma－2，Bcl－2）具有良好的结合能力，也验证了四妙丸调节糖、脂代谢的功效。

4 四妙剂治疗痛风及 HUA 的文献研究

复杂网络分析显示 AGA 核心处方为四妙丸，四项关联中药物组合亦多在四妙丸的基础上加减而成[80－81]。四妙丸加味方主治病名频数分析显示[82]，AGA 为其高频适应证，在治疗 AGA 时黄柏∶苍术∶牛膝∶薏苡仁最常用配伍比例为 1∶1∶1∶2。

系统性回顾[83]显示，四妙剂可以降低 AGA 患者 SUA、CRP、ESR 水平。Meta 分析[84]显示四妙丸能缓解 AGA 临床症状、降低 SUA 水平，同时避免了西药产生的胃肠道反应。网状 Meta 分析评价常见中药方剂治疗 AGA 的疗效及安全性时发现[85]，四妙剂降低 ESR、CRP、疼痛视觉模拟评分等急性炎症表现优于其他药物，并且聚类分析显示四妙剂的安全性较高。

5 小结与展望

中药复方可通过抑制炎症与氧化应激反应、减少尿酸生成、促进尿酸排泄与重吸收等多靶点、多效应、多层次来发挥抗痛风的作用[86]。用药规律研究显示，痛风核心处方为四妙丸加土茯苓、萆薢[80]。

四妙丸出自清·张秉成的《成方便读》，该方是在《丹溪心法》二妙散的基础上加川牛膝、薏苡仁水泛为丸而成。《丹溪心法》中，由黄柏、苍术组成的二妙散可“治筋骨疼痛因湿热者”。四妙丸原方有云：“以邪之所凑，其气必虚，若肝肾不虚湿热决不流入筋骨。牛膝补肝肾强筋骨，领苍术黄柏，入下焦而祛湿热也，再加苡仁，……苡仁独入阳明，去湿热而利筋络”[87]。《本草征要》曰：“苍术为湿家要剂”。《长沙药解》言：“黄柏，泄己土之湿热”。《神农本草经》述牛膝“主寒湿痿痹，四肢拘挛，膝痛不可屈伸，逐血气，伤热火烂”。《神农本草经》云：薏苡仁“主筋急拘挛，不可屈伸，风湿痹”。苍术与薏苡仁配伍，健运中州、化湿渗湿，加入黄柏进一步燥湿，并且清下焦之热邪，牛膝通经络、止痹痛的同时，引诸药下行。所以，四妙丸具有清热利湿之功效，可用于湿热下注之痛风[82]。

从基础实验、临床研究、网络药理学及文献研究中均显示四妙剂治疗痛风及 HUA 可以通过抗炎、抗氧化应激、调节肠道菌群、调控多种炎症信号通路、改善线粒体功能发挥抗炎止痛、降低 SUA 水平、防止肾功能损伤和调节糖脂代谢紊乱等多层次治疗作用。现代药理学研究发现，苍术醇提取物[88]抑制 NF－κB、iNOS、COX－2 的表达发挥抗炎作用。黄柏的主要代谢产物小檗红碱[89]通过下调 HUA 小鼠肾脏组织中 GLUT9 和 URAT1 的表达，上调 OAT1/3 和 ABCG2 的表达发挥降尿酸的作用。薏苡仁提取物[90]可以降低 IL－1β、TNF－α 等促炎细胞因子水平，并增加 SOD 等抗氧化酶的活性。牛膝总皂苷降低 AGA 模型关节液中 IL－1β、IL－18、IL－6 水平以及 NALP3、Caspase－1 的含量[91]，发挥逐瘀止痛的功效[92]。四妙丸[93]可以通过改善肠道微生物群及其代谢物显著改善 IR 和肝脏脂肪积累。网络药理学研究也表明，四妙丸通过多成分、多靶点、多种生物学功能和多信号通路治疗痛风和 HUA，并可兼顾肾脏和代谢系统相关并发症的治疗。

以上文献虽然证实了四妙剂治疗痛风及 HUA 的部分作用机制及疗效，但是对于四妙剂仍知之甚少，缺乏深层次研究，未来仍需要更系统的研究指导四妙剂的精准使用。

参考文献

[1] SHEKELLE P G，NEWBERRY S J，FITZGERALD J D，et al. Management of gout：a systematic review in support of an American college of physicians clinical practice guideline[J]. Ann Intern Med，2017，166(1)：37－51.
[2] 王承德，沈丕安，胡荫奇. 实用中医风湿病学[M]. 2 版. 北京：人民卫生出版社，2009：286.
[3] 陶弘景. 名医别录[M]. 北京：人民卫生出版社，1986：71.
[4] 朱婉华，顾冬梅，蒋恬，等. 浊瘀痹——痛风中医病名探讨[J]. 中医杂志，2011，52(17)：1521－1522.
[5] 龚廷贤. 龚廷贤医学全书[M]. 北京：中国中医药出版社，1999：371.
[6] 张介宾. 景岳全书－上册[M]. 北京：人民卫生出版社，2007：719－720.
[7] 林珮琴. 类证治裁[M]. 北京：人民卫生出版社，2005：305.
[8] 赵蕊，周学平，周仲瑛. 周仲瑛从湿热浊毒入络论治难治性痛风[J]. 中医杂志，2022，63(13)：1215－1218，1222.
[9] 董思颖，孟翔鹤，王济. 国医大师王琦辨湿热体质论治疾病的临床思路[J]. 中华中医药杂志，2021，36(4)：2089－2091.
[10] 张健哲，关雪峰，刘元禄，等. 刘元禄论治痛风性关节炎经验撷英[J]. 时珍国医国药，2020，31(8)：1994－1995.
[11] 李君霞，王茂杰，黄闰月，等. 痛风中医证型的研究进展[J]. 中华中医药学刊，2018，36(12)：2956－2958.
[12] 孙守芳，逄雯丽，谢小超，等. 苓草四妙汤加减治疗 2 型糖尿病伴痛风急性发作临床观察[J]. 中华中医药学刊，2023，41(12)：231－234.
[13] 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.

[14] 亓国锋,楚天舒,刘谓,等. 加味四妙汤辅助治疗痛风性关节炎对 RAGE、COX-2 水平变化研究[J]. 中华中医药学刊,2021,39(1):11-13.
[15] 牛朝阳,李鹏超,孟庆良. 清利泄浊祛痛汤联合西药治疗急性痛风性关节炎湿热蕴结证疗效观察[J]. 南京中医药大学学报,2020,36(3):322-325.
[16] 师建平,张志芳. 米子良运用治未病思想论治痛风经验[J]. 中华中医药杂志,2020,35(10):5042-5045.
[17] 赵正奇,叶超,王泽然,等. 叶新苗针药结合治疗痛风性关节炎经验[J]. 中华中医药杂志,2019,34(4):1537-1539.
[18] WALLACE S L,ROBINSON H,MASI A T,et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout[J]. Arthritis Rheum,1977,20(3):895-900.
[19] NEOGI T,JANSEN TLTA,DALBETH N,et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis,2015,74(10):1789-1798.
[20] 徐东,朱小霞,邹和建,等. 痛风诊疗规范[J]. 中华内科杂志,2023,62(9):1068-1076.
[21] 姚琦,慈元,姜泳,等. 四妙散结合塞来昔布治疗湿热蕴结型痛风性关节炎临床观察[J]. 中华中医药学刊,2017,35(2):367-369.
[22] SHI X D,LI G C,QIAN Z X,et al. Randomized and controlled clinical study of modified prescriptions of Simiao Pill in the treatment of acute gouty arthritis[J]. Chin J Integr Med,2008,14(1):17-22.
[23] 张蔚,廖晓琴,邓术一,等. 益肾四妙汤加减治疗痛风性肾病合并肾衰竭的疗效及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(17):70-75.
[24] 杨朔,胡俊华,王亚娟,等. 痛风克汤治疗痛风性肾病的临床疗效及对肾功能的影响分析[J]. 中药材,2022,45(3):740-742.
[25] 周莲婷,赵威,蒙向欣. 中药痛风方治疗湿热蕴结型急性痛风性关节炎的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报,2023,40(6):1394-1398.
[26] 袁晓,范永升,谢冠群,等. 加味四妙丸联合西药治疗急性痛风性关节炎 28 例临床研究[J]. 中医杂志,2017,58(24):2107-2110.
[27] 石红宾,李中南,陈明月,等. 萆苓祛痛方对 2 型糖尿病合并痛风性关节炎患者 P2X7R、NLRP3、FN 及肝脂肪变性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(21):132-139.
[28] 李满林. 加味四妙散治疗痛风性肾病(脾肾两虚、湿热内蕴证)临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2018.
[29] 水光兴,叶炯,李莎罗,等. 四妙丸对高尿酸血症肾病患者肾功能及 NLRP3 炎症小体活化的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(10):878-881.
[30] 陈柔柔,李娜,赫荣波,等. 新诊断 2 型糖尿病合并高尿酸血症患者的临床特征及肠道菌群变化[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2022,42(8):1125-1132,1141.
[31] MANTOVANI A,RIGOLON R,PICHIRI I,et al. Hyperuricemia is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes[J]. J Endocrinol Invest,2016,39(2):159-167.
[32] GONÇALVES D L N,MOREIRA T R,DA SILVA L S. A systematic review and meta-analysis of the association between uric acid levels and chronic kidney disease[J]. Sci Rep,2022,12(1):6251.
[33] LEE K W,SHIN D. Concurrent presence of high serum uric acid and inflammation is associated with increased incidence of type 2 diabetes mellitus in Korean adult population[J]. Sci Rep,2022,12(1):11000.
[34] 宋华隆,高鹰. 血尿酸水平与 2 型糖尿病发病风险的关联队列研究[J]. 中国全科医学,2023,26(15):1831-1839.
[35] 谢小超,龚敏,陈文文,等. 苓萆四妙汤联合西药治疗脾肾两虚、浊毒内阻证 2 型糖尿病合并高尿酸血症临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2021,36(9):5686-5688.
[36] EMMERSON B. Hyperlipidaemia in hyperuricaemia and gout[J]. Ann Rheum Dis,1998,57(9):509-510.
[37] 程时杰,李雅琴,姚丹. 加味四妙散对老年高尿酸血症患者血尿酸及颈动脉 IMT 的影响[J]. 中药药理与临床,2015,31(5):121-123.
[38] 刘亚飞,陈哲,涂胜豪. 加味四妙方对高尿酸血症合并急性痛风性关节炎模型大鼠踝关节组织 NLRP3 mRNA 及 IL-1β、TNF-α 表达的影响[J]. 中医杂志,2020,61(14):1268-1272.
[39] 黄春荟,杜世拔,翟锐锐. 加味四妙丸介导 SDF-1/CXCR4 信号通路对痛风性关节炎的治疗作用[J]. 中国老年学杂志,2023,43(7):1707-1710.
[40] 贾萍,陈刚,杨娟,等. 四妙丸对大鼠痛风性关节炎发展的影响及调控巨噬细胞极化研究[J]. 中华中医药杂志,2022,37(6):3498-3502.
[41] 周厚明,姚真荣,项婷,等. 加味四妙散对急性痛风性关节炎大鼠模型疗效的影响[J]. 中药材,2018,41(6):1486-1488.
[42] 易艳东,林世和,徐宏峰,等. 痛风安液对高尿酸血症小鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(17):134-137.
[43] 沈倩,李贺,雷珊珊,等. 铁皮石斛四妙方对高尿酸血症模型大鼠的降尿酸作用及机制研究[J]. 中国现代应用药学,2019,36(2):157-163.
[44] MIKAMI S,NAKASE H,YAMAMOTO S,et al. Blockade of CXCL12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis[J]. J Pharmacol Exp Ther,2008,327(2):383-392.
[45] DE KLERCK B,GEBOES L,HATSE S,et al. Pro-inflammatory properties of stromal cell-derived factor-1 (CXCL12) in collagen-induced arthritis[J]. Arthritis Res Ther,2005,7(6):1208-1220.
[46] ZGRAGGEN S,HUGGENBERGER R,KERL K,et al. An important role of the SDF-1/CXCR4 axis in chronic skin inflammation[J]. PLoS One,2014,9(4):93665.
[47] ZHAO J N,WEI K,JIANG P,et al. Inflammatory response to regulated cell death in gout and its functional implications[J]. Front Immunol,2022,13:888306.
[48] PASCART T,LIOTÉ F. Gout: state of the art after a decade of developments[J]. Rheumatology (Oxford),2019,58(1):27-44.
[49] CHEN X,GE H Z,LEI S S,et al. *Dendrobium officinalis* six nostrum ameliorates urate under-excretion and protects renal dysfunction in lipid emulsion-induced hyperuricemic rats[J]. Biomed Pharmacother,2020,132:110765.
[50] 贾萍,陈刚,秦文熠,等. 四妙丸调控尿酸钠晶体诱导的巨噬细胞表达促炎介质和核因子-κB 活化机制研究[J]. 时珍国医国药,2019,30(11):2567-2570.
[51] LIU Y F,TU S H,CHEN Z,et al. Effects of modified Simiao decoction on IL-1 β and TNF-α secretion in monocytic THP-1 cells with monosodium urate crystals-induced inflammation[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2014,2014:406816.
[52] SHI L,ZHAO F L,ZHU F F,et al. Traditional Chinese Medicine Formula "Xiaofeng granules" suppressed gouty arthritis animal models and inhibited the proteoglycan degradation on chondrocytes induced by monosodium urate[J]. J Ethnopharmacol,2016,191:254-263.
[53] 叶文静,杨文奎,符芸瑜,等. 健脾渗湿解毒汤对高尿酸血症大鼠的作用及机制探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2024,30(1):41-45.
[54] 张婷,尹哲,杨阳,等. 柏薏颗粒对高尿酸血症大鼠的初步药效学分析[J]. 华侨大学学报(自然科学版),2020,41(6):791-796.
[55] 王钐,张悦怡,刘田园,等. 四妙散改善高尿酸血症和肾损伤以及调节肾脏线粒体相关蛋白的作用研究[J]. 中草药,2023,54

(13): 4177 - 4185.
[56] 蔡唐彦,肖艳,郭洁梅,等. 痛风宁对高尿酸血症模型大鼠肾脏尿酸盐转运体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(16):79 - 86.
[57] 魏瑶,吴珍,杨玉姣,等. 加味四妙丸对高尿酸血症小鼠的降尿酸及肾脏保护作用研究[J]. 中药材,2021,44(9):2184 - 2188.
[58] XU H C,WU J L,WANG S Q,et al. Network pharmacology and *in vivo* experiments reveal the pharmacological effects and molecular mechanisms of Simiao Powder in prevention and treatment for gout [J]. BMC Complement Med Ther,2022,22(1): 152.
[59] HUA J,HUANG P,ZHU C M,et al. Anti - hyperuricemic and nephroprotective effects of Modified Simiao Decoction in hyperuricemic mice[J]. J Ethnopharmacol,2012,142(1): 248 - 252.
[60] GE H Z,JIANG Z T,LI B,et al. *Dendrobium officinalis* six nostrum promotes intestinal urate underexcretion *via* regulations of urate transporter proteins in hyperuricemic rats[J]. Comb Chem High Throughput Screen,2023,26(4): 848 - 861.
[61] 张光际,刘剑华,沈阳. 四妙衍生方对高尿酸模型大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国药业,2022,31(20): 45 - 49.
[62] SHAN B X,CHEN T,HUANG B X,et al. Untargeted metabolomics reveal the therapeutic effects of Ermiao Wan categorized formulas on rats with hyperuricemia [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 281: 114545.
[63] 梁少瑜,曾永长,李仲秋,等. 四妙散及其加减方对高尿酸合并高脂血症大鼠的影响及机理探讨[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(3): 347 - 350.
[64] 梁少瑜,曾永长,俞励平,等. 基于尿酸转运蛋白的四妙散改良方降尿酸作用及机理探讨[J]. 中药材,2016,39(11): 2610 - 2614.
[65] 李中南,邢艳阳,周媛媛,等. 萆苓祛痛方对糖尿病痛风大鼠肾脏 HMGB1、FOXO3a 及肾脏病理的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(8): 955 - 960.
[66] 尉万春,李伟,刘文毅,等. 活血四妙汤对高尿酸血症大鼠早期肾损害肾组织 CD40 表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2015,30(5): 1748 - 1752.
[67] 张永琪,陈杰伟,叶博闻,等. 四妙丸上调高尿酸血症大鼠小肠 ABCG2 表达促进肠道尿酸排泄的作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(22):33 - 39.
[68] 陈杰伟,戴号,叶博闻,等. 四妙丸对高尿酸血症大鼠肠道尿酸排泄影响的研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(3): 375 - 378.
[69] SHUI G,CAI Z,WANG F,et al. Simiao pill inhibits epithelial mesenchymal transition in a mouse model of chronic hyperuricemic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. BMC Complement Med Ther. 2022,22(1):278.
[70] 张英杰,毛骁,肖艳,等. 痛风宁对高尿酸血症脾虚湿盛证模型小鼠肠道菌群及肠道尿酸代谢的影响[J]. 中医杂志,2023,64(21):2232 - 2240.
[71] BUSH K T,SINGH P,NIGAM S K. Gut - derived uremic toxin handling *in vivo* requires OAT - mediated tubular secretion in chronic kidney disease[J]. JCI Insight,2020,5(7): 133817.
[72] LIN X Y,WANG M Z,HE Z X,et al. Gut microbiota mediated the therapeutic efficiency of Simiao decoction in the treatment of gout arthritis mice[J]. BMC Complement Med Ther,2023,23(1): 206.
[73] BALAKUMAR P,ALQAHTANI A,KHAN N A,et al. Mechanistic insights into hyperuricemia - associated renal abnormalities with special emphasis on epithelial - to - mesenchymal transition: Pathologic implications and putative pharmacologic targets [J]. Pharmacol Res,2020,161: 105209.
[74] HALLER S T,KALRA P A,RITCHIE J P,et al. Effect of CD40 and sCD40L on renal function and survival in patients with renal artery stenosis[J]. Hypertension,2013,61(4): 894 - 900.
[75] MA C H,KANG L L,REN H M,et al. Simiao pill ameliorates renal glomerular injury *via* increasing Sirt1 expression and suppressing NF - κB/NLRP3 inflammasome activation in high fructose - fed rats [J]. J Ethnopharmacol,2015,172: 108 - 117.
[76] 李中南,邢艳阳,周媛媛,等. 萆苓祛痛方对糖尿病痛风大鼠骨骼肌组织 SIRT3 蛋白表达及 URAT1 mRNA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(21): 25 - 31.
[77] 曾丽莹,邓伊健,陈洁瑜,等. 基于网络药理学和分子对接探讨四妙丸治疗高尿酸血症的作用机制[J]. 南方医科大学学报,2021,41(4): 579 - 587.
[78] FAN Y H,LIU W,JIN Y,et al. Integrated molecular docking with network pharmacology to reveal the molecular mechanism of Simiao Powder in the treatment of acute gouty arthritis[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2021,2021: 5570968.
[79] 张燕. 基于网络药理学探究四妙丸治疗痛风的有效成分和作用机制[D]. 保定: 河北大学,2020.
[80] 郭锦晨,王茎,周桥,等. 3 种风湿病关节炎处方用药规律的比较[J]. 中成药,2021,43(6): 1583 - 1588.
[81] 孙宇洁,付书璠,李慧,等. 近 30 年中医药治疗痛风临床用药规律数据挖掘研究[J]. 中药药理与临床,2020,36(4): 208 - 213.
[82] 梁欣仪,梅志刚,闻晓东. 基于数据挖掘的四妙丸类方临床应用配伍规律分析[J]. 中草药,2022,53(2): 507 - 518.
[83] LIU Y F,HUANG Y,WEN C Y Z,et al. The effects of modified Simiao decoction in the treatment of gouty arthritis: a systematic review and meta - analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2017,2017: 6037037.
[84] 周倩仪,卢露,崔家康,等. 四妙散对比西药治疗痛风及影响血尿酸降解速度的 Meta 分析与系统评价[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(7): 1356 - 1360.
[85] 方锦颖,刘明煊,黄正慧,等. 常见中药方剂治疗急性痛风性关节炎疗效及安全性的网状 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(12):175 - 184.
[86] 颜家兴,王茜,朱英,等. 中药治疗痛风的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(12): 226 - 236.
[87] 张秉成编著,杨威校注. 成方便读[M]. 北京: 中国中医药出版社,2002: 89.
[88] HOSSEN M J,AMIN A,FU X Q,et al. The anti - inflammatory effects of an ethanolic extract of the rhizome of *Atractylodes lancea*, involves Akt/NF - κB signaling pathway inhibition[J]. J Ethnopharmacol,2021,277: 114183.
[89] LIN G S,YU Q X,XU L Q,et al. Berberrubine attenuates potassium oxonate - and hypoxanthine - induced hyperuricemia by regulating urate transporters and JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Eur J Pharmacol,2021,912: 174592.
[90] ZHANG C F,ZHANG W F,SHI R Y,et al. *Coix Lachryma* - jobi extract ameliorates inflammation and oxidative stress in a complete Freund's adjuvant - induced rheumatoid arthritis model[J]. Pharm Biol,2019,57(1): 792 - 798.
[91] 那莎,段陈方圆,王璐,等. 牛膝总皂苷对大鼠急性痛风性关节炎的防治作用及机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2017,22(9): 966 - 971.
[92] 李军鸽,王永春,赵莹,等. 温经汤中牛膝的酒炙工艺及炮制前后药效学对比研究[J]. 中国现代应用药学,2023,40(1): 18 - 24.
[93] CHEN Y M,ZHU L J,HU W X,et al. Simiao Wan modulates the gut microbiota and bile acid metabolism during improving type 2 diabetes mellitus in mice[J]. Phytomedicine,2022,104: 154264.