

基于网络药理学的新加白虎汤治疗痛风性关节炎的作用机制及抗炎作用初步验证

杜世拔, 李国政, 郑 靛, 卢微媛

海口市中医医院, 海南 海口 570216

摘要: 目的 基于网络药理学探讨新加白虎汤调控痛风性关节炎的作用机制, 并利用ELISA法初步验证其抗炎作用。方法 通过中药系统药理学分析平台BATMAN-TCM查找新加白虎汤的化学成分及靶点, 人类基因数据库GeneCards查找痛风性关节炎的相关疾病靶点。将新加白虎汤与痛风性关节炎的交集靶点输入STRING数据库构建蛋白相互作用(PPI)网络, 将得到的交集蛋白靶标基因输入Cytoscape中的ClueGo插件进行基因本体论(GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析。SD雄性大鼠随机分为对照组、模型组和新加白虎汤(20 g·kg⁻¹)组, 每天ig给药1次, 对照组和模型组ig等体积蒸馏水。除对照组外, 第5天给药后1 h, 于大鼠右踝关节背侧关节腔注射3%尿酸钠(MSU)溶液100 μL制备痛风性关节炎模型, 对照组注射生理盐水。检测大鼠足踝关节的肿胀率, ELISA法检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。结果 分析得到新加白虎汤与痛风性关节炎的共同靶点基因32个, PPI分析共得到前10个靶基因为IL6、TNF、INS、MAPK、IL1B、PTGS2、PPARG、MMP9、CCL2和SIRT1。GO分析与KEGG通路分析共得到新加白虎汤可能作用于痛风性关节炎的253个生物学过程和46条相关通路, 前5个生物学过程分别为凋亡信号通路的负调控、急性炎症反应、细胞对活性氧的反应、炎症反应的正调控、与免疫反应有关的细胞因子的产生; 前5个通路分别为IL-17信号通路、TNF信号通路、糖尿病的AGE-RAGE信号通路、HIF-1信号通路、C型凝集素受体信号通路。与模型组比较, 新加白虎汤组足踝关节肿胀率显著降低($P<0.05$), 血清IL-6、TNF-α水平显著降低($P<0.05$)。结论 新加白虎汤可能通过调节炎症反应、氧化应激、凋亡等对痛风性关节炎起到治疗作用, 新加白虎汤能够改善痛风性关节炎模型大鼠足踝关节肿胀率, 降低血清IL-6、TNF-α水平。

关键词: 新加白虎汤; 痛风性关节炎; 网络药理学; 炎症; 氧化应激; 凋亡

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)02-0266-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.009

Study on mechanism of Xinjia Baihu Decoction in treatment of gouty arthritis based on network pharmacology

DU Shiba, LI Guozheng, ZHENG Liang, LU Weiai

Haikou Traditional Chinese Medicine Hospital, Haikou 570216, China

Abstract: **Objective** To explore the mechanism of Xinjia Baihu Decoction in regulating gouty arthritis based on the network pharmacology platform, and verify the network pharmacology results by ELISA. **Methods** The related drug targets of Xinjia Baihu decoction were found by the systematic pharmacological analysis platform of traditional Chinese medicine (BATMAN-TCM), and the disease targets of gouty arthritis were found by human gene database GeneCards. The component-target network of Xinjia Baihu decoction was constructed by using STRING database and Cytoscape, and the action target, biological process and related pathway of Xinjia Baihu decoction in the treatment of gouty arthritis were analyzed. Male SD rats were randomly divided into control group, model group and Xinjia Baihu Decoction (20 g·kg⁻¹) group, ig once a day, control group and model group were given equal volume of distilled water. Except for control group, gout arthritis model was established by injecting 3% sodium urate (MSU) solution 100 μL into the dorsal joint cavity of the right ankle of rats one hour after day 5 administration, and normal saline was injected into the control group. The swelling rate of ankle joint was detected, and the levels of serum interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor -α (TNF-α) were detected by ELISA. **Results** Totally 32 common target genes of Xinjia Baihu decoction and gouty arthritis

收稿日期: 2021-05-12

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(20A200150)

第一作者: 杜世拔(1985—), 男, 本科, 主治医师, 研究方向为中医学。Tel: 13617559364 E-mail: dsb12s@163.com

were analyzed. PPI analysis showed that the top ten target proteins were *IL6*, *TNF*, *INS*, *MAPK*, *IL1B*, *PTGS2*, *PPARG*, *MMP9*, *CCL2* and *SIRT1*, GO analysis and KEGG pathway analysis revealed that Xinjia Baihu Decoction may have 253 biological processes and 46 related pathways that may act on gouty arthritis. The first five biological processes were negative regulation of apoptotic signaling pathway, acute inflammatory response, cellular response to reactive oxygen species, positive regulation of inflammatory response, cytokine production involved in immune response. The first five pathways were IL-17 signaling pathway, TNF signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic, HIF-1 signaling pathway, C-type lectin receptor signaling pathway. Compared with model group, the swelling rate of ankle joint in Xinjia Baihu Decoction group was significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of IL-6 and TNF- α in serum were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Xinjia Baihu decoction may have a therapeutic effect on gouty arthritis by regulating inflammation, oxidative stress, and apoptosis, and it is also confirmed that Xinjia Baihu decoction can improve the swelling rate of ankle joints in rats with gouty arthritis and reduces the levels of inflammatory factors IL-6 and TNF- α .

Key words: Xinjia Baihu Decoction; gouty arthritis; network pharmacology; inflammation; oxidative stress; apoptosis

痛风性关节炎是一种代谢性疾病,其特征是高尿酸血症以及滑膜和其他组织中炎性尿酸钠(MSU)晶体的沉淀和沉积,并伴有极度疼痛。如果治疗不当,将有损害骨骼的风险^[1]。有研究表明,痛风性关节炎在21世纪将会成为排在糖尿病之后的第二大代谢疾病^[2-3],其引发的疼痛和功能障碍显著降低了痛风性关节炎患者的生活质量,已经构成了日益严重的家庭经济和社会负担^[4]。

新加白虎汤出自《重订通俗伤寒论》,由白虎汤加薄荷、荷叶、竹叶、桑枝、滑石、朱砂组成,针对痛风性关节炎关节部位红肿热痛的特征具有良好的清热作用。有研究表明^[5]加味白虎汤能够通过降低机体炎性反应以及C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎性因子水平,有效抑制急性痛风性关节炎患者的炎性反应,但新加白虎汤治疗急性痛风性关节炎机制尚不明确,需要进一步探索。

中药复方治疗疾病疗效确切,具有多成分、多靶点、多途径的特点,但具体作用的分子机制很难确定,通过网络药理学^[6]预测中药活性成分、作用靶点及作用机制,能够节约药物开发成本,同时也为中药的机制研究提供新思路^[7-8]。因此本研究基于网络药理学平台分析新加白虎汤的主要活性成分和潜在靶标,以期阐释其可能作用于痛风性关节炎的分子机制。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级SD大鼠30只,体质量(200±20)g,由广东省医学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号SCXK(粤)2015-0001。本研究经海口市中医医院医学伦理委员会审核,编号HKSZY-2018-L105。

1.2 药物及主要试剂

石膏、知母、粳米、甘草、薄荷、荷叶、竹叶、桑枝、滑石、朱砂中药饮片由海口市中医医院中药房

提供,并出具合格报告。中药饮片参照《重订通俗伤寒论》中新加白虎汤药材比例配伍,用5倍于药材的纯净水浸泡30 min,然后用武火将药材煎至沸腾后转文火煎30 min,过滤药渣后倒入量杯,如此反复2次,将2次药液混合浓缩后得到含生药1 g·mL⁻¹的药液备用。大鼠TNF- α 试剂盒(批号200823)、白细胞介素-6(IL-6)试剂盒(批号200732),购自上海酶联生物科技有限公司。MUS购自美国Sigma公司。

1.3 主要仪器

CTK120C低温高速离心机,耀天机械(东莞)有限公司;M5多功能酶标仪,美国Molecular Devices有限公司。

2 方法

2.1 新加白虎汤的成分-靶点网络构建

在研究中药分子机制的在线生物信息学分析工具BATMAN-TCM中输入新加白虎汤的组成药材以搜集其化学成分及靶点,将得到的数据建立新加白虎汤的化学成分-靶点数据库,输入Cytoscape 3.7.0软件以建立新加白虎汤的成分-靶点网络。

2.2 蛋白相互作用(PPI)网络构建

通过GeneCards(<http://www.genecards.org/>)数据库获取痛风性关节炎相关的疾病基因,在EXCEL中分别罗列新加白虎汤与痛风性关节炎的靶点后筛选出两者的交集靶点。将交集靶点数据输入STRING数据库中,设置物种仅限于人(homo sapiens),置信度得分>0.4,构建PPI网络,并寻找PPI网络的核心靶点。

2.3 靶点的生物学功能及通路分析

将“2.2”项中得到的新加白虎汤-痛风性关节炎交集蛋白靶标基因输入Cytoscape中的ClueGo插件进行基因本体论(gene ontology, GO)分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路分析,仅考虑 $P < 0.05$ 的生物学过程和富集通路,分析新加白虎

汤作用于痛风性关节炎的潜在生物学功能及相关通路。

2.4 分组、造模及给药方法

SD雄性大鼠30只随机分为对照组、模型组和新加白虎汤(20 g·kg⁻¹,经预试验筛选确定)组,每组10只。每天ig给药1次,给药体积100 mL·kg⁻¹,对照组和模型组ig等体积蒸馏水。第5天给药后1 h开始造模,造模方法参考文献报道^[9]:在大鼠右踝关节背侧以45度角方向用1 mL灭菌注射器针头穿入至胫骨肌腱内侧,将3% MUS溶液100 μL注入到关节腔,同时对对照组注射100 μL生理盐水。

2.5 大鼠足踝关节肿胀率比较

分别于造模前与造模后2、4、8、12、24、48 h测量大鼠右后肢小腿足踝关节同一部位(用记号笔标

记)周径,计算大鼠足踝关节的肿胀率。

肿胀率=(造模后足踝关节周径-造模前足踝关节周径)/造模前足踝关节周径

2.6 酶联免疫吸附试验(ELISA)

造模后48 h,将大鼠用3%戊巴比妥钠ip麻醉后取腹主动脉血置于离心管中,于4℃、3 000 rmin⁻¹离心10 min,吸取上层血清至新的离心管得到血清样本。试剂盒法检测血清IL-6、TNF-α水平。

3 结果

3.1 新加白虎汤成分-靶标网络

从BATMAN-TCM数据库中共得到新加白虎汤相关的49种成分与695个靶标基因,使用Cytoscape 3.7.0软件构建成分-靶点网络,见图1。目标网络有745个节点和2 659条边,与节点相连的

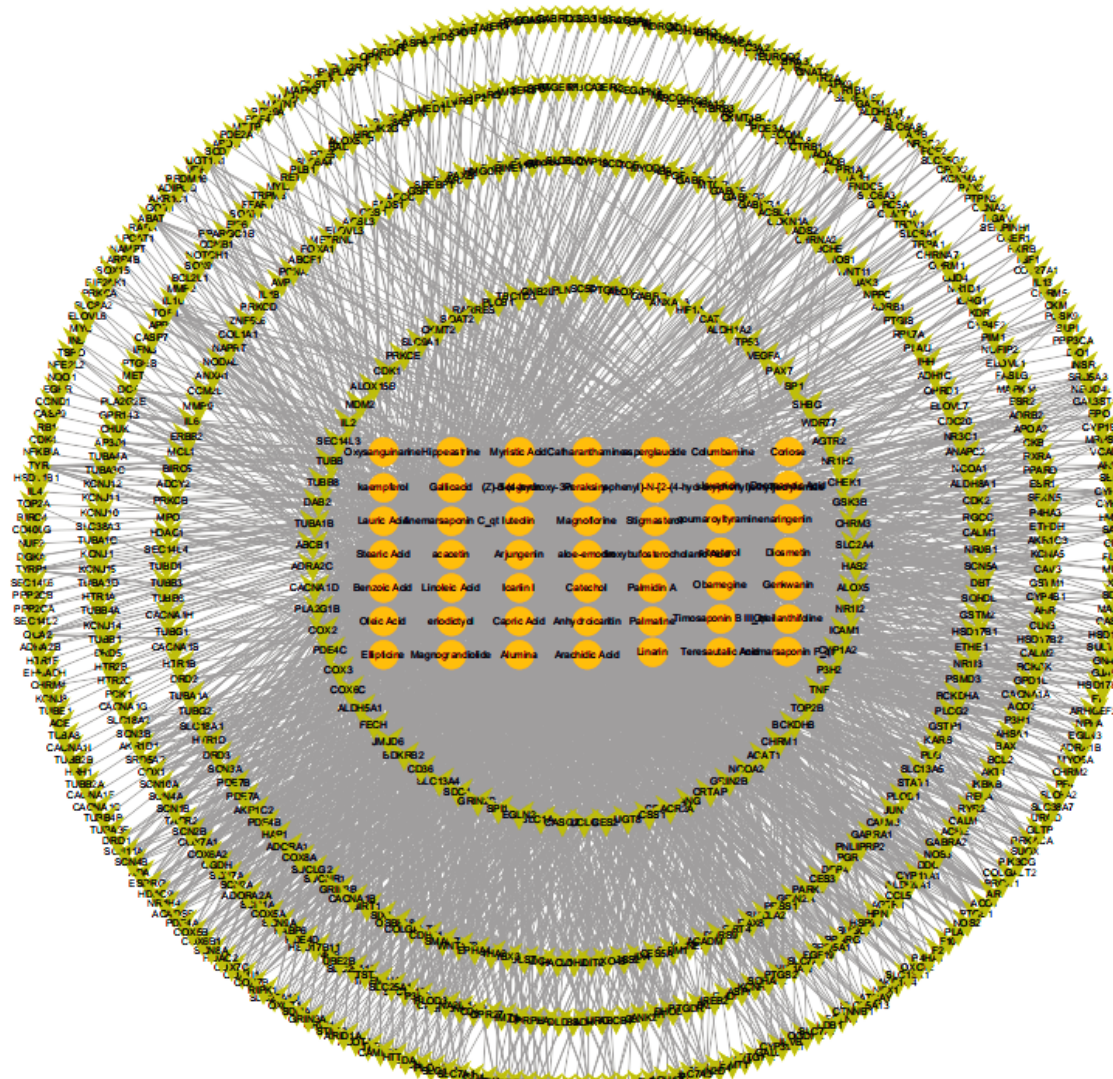


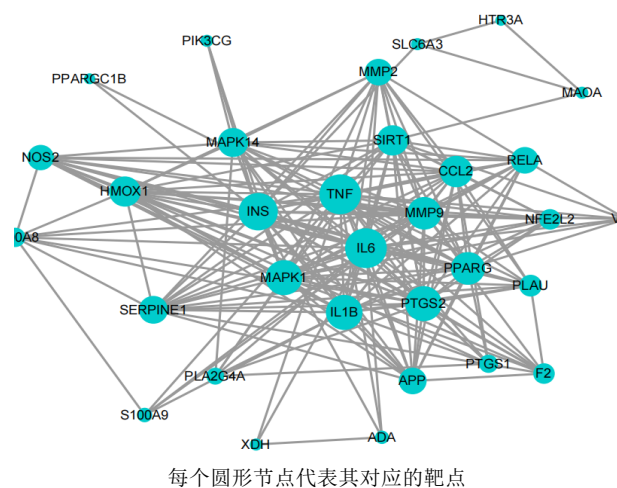
图1 新加白虎汤成分-靶点网络图
orange inner ring - ingredients; green outer circle - target

Fig. 1 Composition target network of Xinjiabaihu Decoction

边数量与此节点的度呈正比,边越多代表节点的度就越大,节点也越重要。度值排名靠前的成分为癸酸(capric acid)、二十二烷酸(docosanoic acid)、花生酸(arachidic acid)、肉豆蔻酸(myristic acid)、月桂酸(lauric acid)。

3.2 新加白虎汤-痛风性关节炎PPI网络及核心靶点

通过 GeneCards 数据库得到痛风性关节炎的 179 个疾病相关基因,利用 EXCEL 函数筛选出新加白虎汤与痛风性关节炎的共同靶点基因 32 个,将 32 个共同基因输入 STRING,得到 32 个节点、208 个边的 PPI 网络,见图 2。与节点相连的边数量与此节点的度呈正比,边越多代表节点的度就越大,节点也就越重要,新加白虎汤在痛风性关节炎发展过程中可能发挥重要作用的前 10 个靶基因分别是 *IL-6*、*TNF*、胰岛素(insulin, *INS*)、丝裂原激活蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase 1, *MAPK1*)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , *IL-1 β*)、前列腺素 G/H 合成酶 2(prostaglandin G/H synthase 2, *PTGS2*)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, *PPAR γ*)、基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, *MMP9*)、趋化因子 2(C-C motif chemokine 2, *CCL2*)和 NAD 依赖性蛋白脱乙酰酶 sirtuin-1 (NAD-dependent protein deacetylase sirtuin-1, *SIRT1*)。



每个圆形节点代表其对应的靶点
Each circular node represents its corresponding target

图 2 新加白虎汤-痛风性关节炎 PPI 网络

Fig. 2 Xinjiaibaihu Decoction-gouty arthritis PPI network

3.3 新加白虎汤-痛风性关节炎共同靶点 GO 与 KEGG 富集分析

将 32 个新加白虎汤-痛风性关节炎交集靶点上传到 Cluego, 设置 $P < 0.05$, 得到 GO 富集分析的 253 个生物学过程(图 3), 其中前 5 个生物学过程分别为

凋亡信号通路的负调控(negative regulation of apoptotic signaling pathway)、急性炎症反应(acute inflammatory response)、细胞对活性氧的反应(cellular response to reactive oxygen species)、炎症反应的正调控(positive regulation of inflammatory response)、与免疫反应有关的细胞因子的产生(cytokine production involved in immune response)。KEGG 通路分析得到 46 条相关通路, 见图 4, 其中前 5 个通路分别为 IL-17 信号通路(IL-17 signaling pathway)、TNF 信号通路(TNF signaling pathway)、糖尿病的 AGE-RAGE 信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic)、HIF-1 信号通路(HIF-1 signaling pathway)、C 型凝集素受体信号通路(C-type lectin receptor signaling pathway)。

3.4 痛风性关节炎模型大鼠足踝关节肿胀率的比较

结果如表 1 所示, 与对照组比较, 模型组足踝关节肿胀率显著升高($P < 0.01$), 提示造模成功。与模型组比较, 新加白虎汤组足踝关节肿胀率显著降低($P < 0.05$), 提示新加白虎汤具有缓解痛风性关节炎大鼠足踝关节肿胀率的作用。

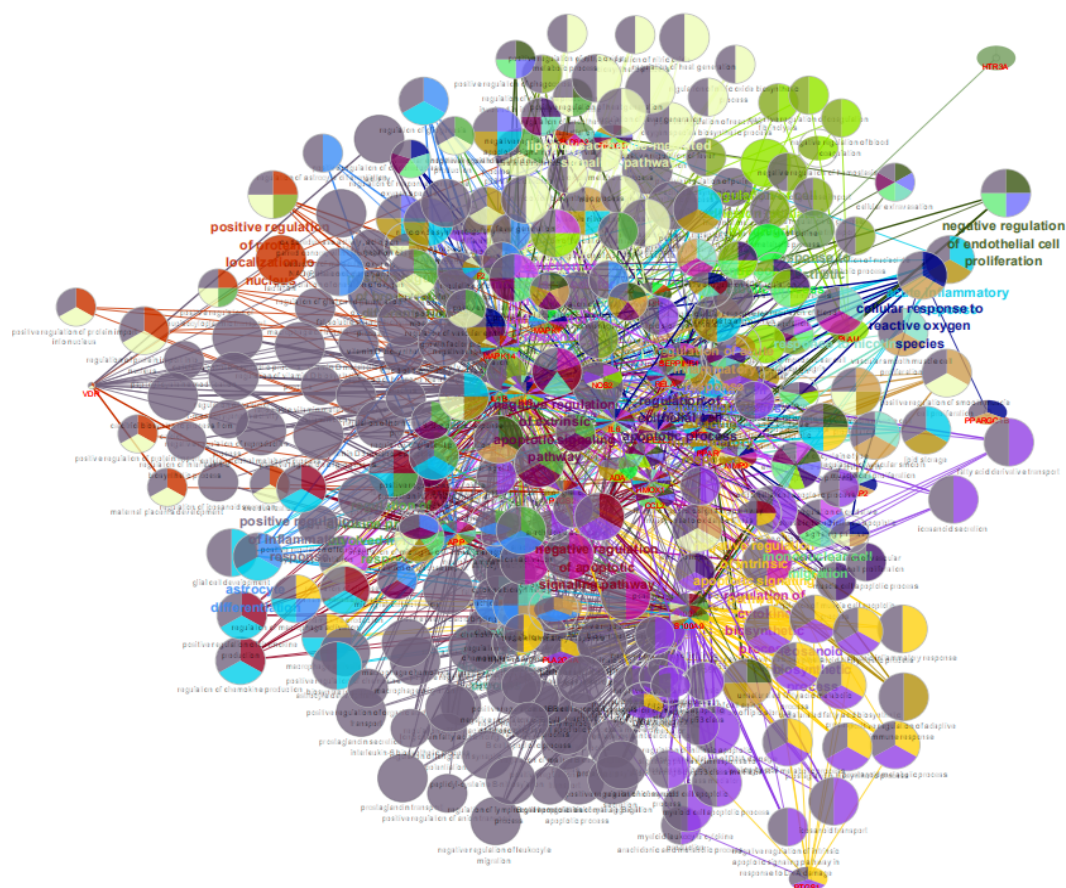
3.5 新加白虎汤对痛风性关节炎模型大鼠 IL-6、TNF- α 水平的影响

结果如表 2 所示, 与对照组比较, 模型组血清 IL-6、TNF- α 水平显著增加($P < 0.01$); 与模型组比较, 新加白虎汤组 IL-6、TNF- α 水平显著降低($P < 0.05$)。

4 讨论

目前临床上针对痛风性关节炎的治疗主要集中在缓解临床症状方面, 西医多用秋水仙碱、非甾体抗炎药、糖皮质激素等, 相比之下中医药治疗痛风性关节炎具有多靶点的优势。痛风性关节炎在中医学中属“痹证”“历节病”等范畴, 《素问·痹论》有云:“风、寒、湿三气杂至, 合而为痹”, 现代医家将其病机分为脏腑积热, 毒攻骨节与热毒煎熬, 酿生痰瘀两类, 与热、毒、痰、瘀等病理因素密切相关^[10-11]。新加白虎汤为清肝胃、辛凉心肺法代表方, 方中白虎汤为君, 辛凉泄热, 甘寒增液, 臣以芦笋灯芯化燥金之气, 益元通燥金之郁, 利小便下泄, 佐以竹叶桑枝通气泄热, 使以荷叶陈米清热和胃, 全方共奏辛凉解郁, 清解表里之功^[12], 是痛风性关节炎的对症之方。

网络药理学结果表明, 新加白虎汤调控痛风性关节炎的潜在靶基因主要有 *IL6*、*TNF*、*INS*、*MAPK1*

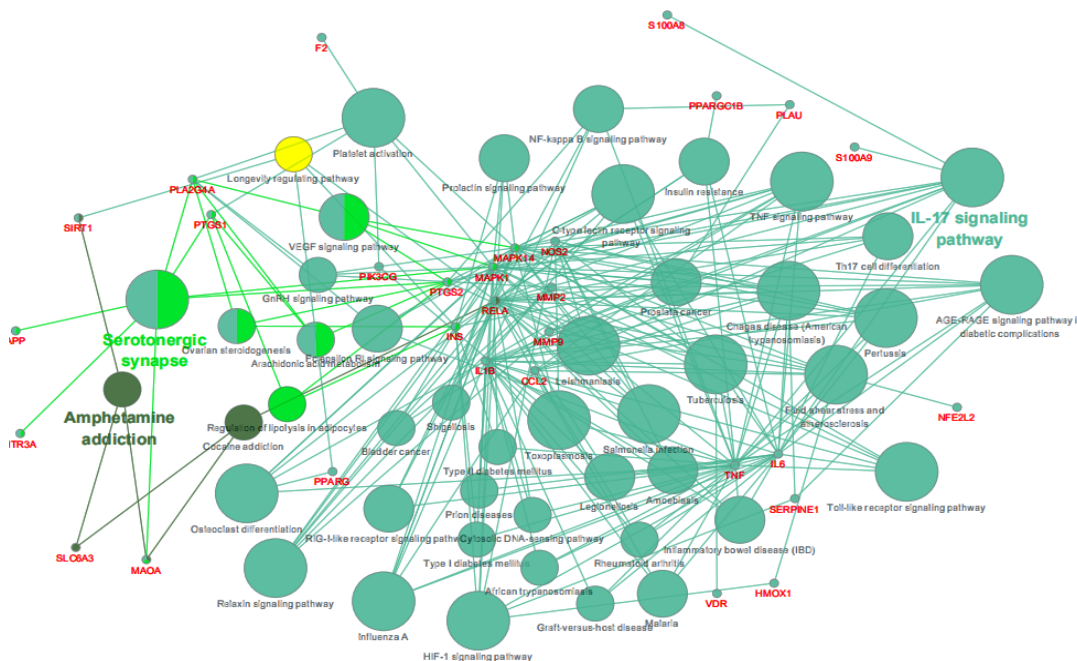


不同的颜色代表不同的功能组;节点的连线表示功能组之间的共有的基因;节点的大小表示其重要性

Different colors represent different functional groups; lines of nodes represent genes shared between functional groups; size of a node indicates its importance

图3 新加白虎汤-痛风性关节炎共同靶点GO分析结果

Fig. 3 GO analysis of common targets of Xinjiabaihu Decoction and gout arthritis



不同的颜色代表不同的功能组;节点的连线表示功能组之间的共有的基因;节点的大小表示其重要性

Different colors represent different functional groups; lines of nodes represent genes shared between functional groups; size of a node indicates its importance

图4 新加白虎汤-痛风性关节炎共同靶点KEGG分析结果

Fig. 4 KEGG analysis of common targets of Xinjiabaihu Decoction and gout arthritis

表1 痛风性关节炎模型大鼠足踝关节肿胀率的比较($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 1 Comparison of swelling rate of ankle joints in rats with gouty arthritis ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	足踝关节肿胀率/%					
		2 h	4 h	8 h	12 h	24 h	48 h
对照	—	4.79±1.06	3.66±1.48	3.32±1.42	2.92±0.47	2.49±0.42	1.94±0.44
模型	—	13.34±3.76**	12.38±4.97**	11.69±3.97**	10.53±2.69**	7.86±1.17**	5.98±0.92**
新加白虎汤	20	7.85±1.48 [#]	7.04±2.49 [#]	5.81±1.57 [#]	5.06±1.34 [#]	4.58±0.42 [#]	3.58±0.58 [#]

与对照组比较:** $P<0.01$;与模型组比较:[#] $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group表2 新加白虎汤对痛风性关节炎模型大鼠 IL-6、TNF- α 水平的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)Table 2 Effect of Xinjia Baihu Decoction on IL-6 and TNF- α levels in gouty arthritis model rats ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	TNF- α /(ng·L ⁻¹)
对照	—	209.94±30.83	84.84±6.83
模型	—	305.16±31.08**	156.76±12.47**
新加白虎汤	20	246.77±21.49 [#]	116.69±13.76 [#]

与对照组比较:** $P<0.01$;与模型组比较:[#] $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group

和 IL1B 等。同时, PPI 网络的结果也表明这些靶点之间存在着密切的相互关系, 然而这些靶点之间的相互作用机制尚不清楚。由 GO 与 KEGG 富集分析结果可以推测, 新加白虎汤的相关靶基因可能通过调节炎症反应、氧化应激、凋亡等相关生物学功能和通路对痛风性关节炎起到治疗作用。

在痛风性关节炎发病过程中, 有效抑制炎症因子的产生并阻断其炎症过程具有积极意义^[13]。MSU 沉积在痛风性关节炎的发病过程中是一个重要的环节, 能够激活炎症细胞的趋化性, 加快炎症级联反应, 以及促进炎症细胞因子和介质的合成和释放, 从而加速炎症的进展^[14]。已有研究表明, IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症细胞因子在痛风性关节炎的发病过程中起重要作用, 其中, IL-1 β 被认为是 MSU 诱导炎症的关键因子, 在痛风性关节炎组织中含丰富, 在炎症细胞的持续浸润和诱导组织破坏中起直接作用^[15]。IL-6 在痛风性关节炎急性期明显增加, 可作为评估疾病活动性和严重性的指标^[16], TNF- α 不仅直接引起炎症反应, 而且刺激 IL-1 β 和 IL-6, 从而进一步加速炎症的发展^[17]。MAPK1 能够接受多种细胞外刺激信号同时介导炎症反应, 是炎症评价的指标之一^[18]。本研究实验结果表明新加白虎汤具有缓解痛风性关节炎大鼠足踝关节

肿胀率的作用, 并且 ELISA 结果表明新加白虎汤组 IL-6、TNF- α 水平较模型组显著降低, 证实了新加白虎汤能够改善痛风性关节炎模型大鼠足踝关节肿胀率, 降低炎症因子 IL-6、TNF- α 的水平, 同时验证了网络药理学结果, 表明新加白虎汤可能通过调控炎症因子起到治疗痛风性关节炎的作用。

此外, 氧化应激已被证明参与包括痛风性关节炎在内的自身免疫性疾病的发病及病理过程, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)蓄积是机体发生氧化应激的关键因素^[19-20], 而自由基则参与痛风性关节炎滑膜炎与骨质破坏过程, 破坏软骨细胞、降解胶原和蛋白聚糖等, 产生并加剧了关节炎临床症状^[21]。痛风性关节炎患者关节滑膜组织中大量炎症细胞聚集并产生多种炎症因子, 促进关节滑膜、软骨炎症增生, 使软骨下骨质破坏加重, 滑膜腔体积缩小从而导致缺氧状态明显, 进而使细胞代谢过程产生的 ROS 等有害自由基持续升高, 触发恶性循环, 产生高水平的氧化应激^[22-23]。氧化应激与炎症反应两者既相互作用, 同时又都作为新加白虎汤治疗痛风性关节炎的可能机制, 其具体作用有待进一步研究。

本研究结果表明, 新加白虎汤可能通过调控 IL6、TNF 等多个靶点以及调节炎症反应、氧化应激、凋亡等多个生物学功能或途径对痛风性关节炎起到治疗作用。同时证实了新加白虎汤能够改善痛风性关节炎模型大鼠足踝关节肿胀率, 降低炎症因子 IL-6、TNF- α 的水平。但本研究仍有不足之处, 比如实验检测指标较少, 未探讨具体通路等, 今后会在进一步研究中补充完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fang Z H, Waizy H. Current concepts in the treatment of gouty arthritis [J]. Orthop Surg, 2013, 5(1): 6-12.
- [2] 尹磊, 林丽雅, 李学峰. 急性痛风性关节炎中西医

- 治疗研究进展 [J]. 河北医药, 2017, 39(5): 751-756, 759.
- Yin L, Lin L Y, Li X F. Progress in the treatment of acute gouty arthritis with traditional Chinese and western medicine [J]. Hebei Med J, 2017, 39(5): 751-756, 759.
- [3] 范琳, 孟明华, 刘翠翠. 应用神经刺激仪行臂丛神经阻滞麻醉临床研究 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(5): 28-30.
- Fan L, Meng M H, Liu C C. Application nerve Stimulator for brachial plexus anesthesia clinical research [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2014, 17(5): 28-30..
- [4] Rider T G, Jordan K M. The modern management of gout [J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(1): 5-14.
- [5] 林慧, 李志敏, 陆志夫. 加味白虎汤联合秋水仙碱治疗急性痛风性关节炎的效果及对患者炎症因子水平的影响 [J]. 中国医药, 2020, 15(8): 1292-1296.
- Lin H, Li Z M, Lu Z F. Effect of modified Baihu Decoction combined with colchicine on acute gouty arthritis and the effect of inflammatory factors in patients [J]. China Med, 2020, 15(8): 1292-1296.
- [6] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. «网络药理学评价方法指南»解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- Niu M, Zhang S Q, Zhang B, et al. Interpretation of Network Pharmacology Evaluation Method Guidance [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [7] 张青, 徐月, 彭伟, 等. 分子对接结合网络药理学研究桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎的分子作用机制 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4673-4684.
- Zhang Q, Xu Y, Peng W, et al. Molecular docking combined with network pharmacology to study molecular mechanism of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction in treatment of rheumatoid arthritis [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(18): 4673-4684.
- [8] 李丽婷, 邱海燕, 刘迷迷, 等. 基于系统药理学的白芍-甘草药对作用机制分析 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2101-2114.
- Li L T, Qiu H Y, Liu M M, et al. Herb pair Paeoniae Radix Alba-Glycyrrhizae Radix et Rhizoma: Mechanism analysis by systemic pharmacology approach [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(9): 2101-2114.
- [9] 黄敬群, 孙文娟, 王四旺, 等. 槲皮素对大鼠痛风性关节炎抗炎抗氧化活性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 169-173.
- Huang J Q, Sun W J, Wang S W, et al. Studies on the anti-inflammatory and antioxidant activity of quercetin in rats with gouty arthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2012, 18(2): 169-173.
- [10] 杨良山, 钟琴. 痛风性关节炎中医病因病机研究综述 [J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(8): 53-56.
- Yang L S, Zhong Q. A review of the etiology and pathogenesis of gouty arthritis in traditional Chinese medicine [J]. Rheum Arthritis, 2014, 3(8): 53-56.
- [11] 杨振博, 张肖敏, 赵梦慧. 中医药治疗痛风研究概述 [J]. 光明中医, 2020, 35(15): 2425-2428.
- Yang Z B, Zhang X M, Zhao M H. Summary of research on traditional Chinese medicine in the treatment of gout [J]. Guangming J Chin Med, 2020, 35(15): 2425-2428.
- [12] 沈元良. «通俗伤寒论»名方讲用 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018.
- Shen Y L. «Popular Treatise on Febrile Diseases» Famous Prescriptions [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine. 2018.
- [13] Yao R M, Geng Z H, Mao X, et al. Tu-Teng-Cao extract alleviates monosodium urate-induced acute gouty arthritis in rats by inhibiting uric acid and inflammation [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 3095624.
- [14] Cronstein B N, Sunkureddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis [J]. J Clin Rheumatol, 2013, 19(1): 19-29.
- [15] Cao Y. Icarin alleviates MSU-induced rat GA models through NF- κ B/NALP3 pathway [J]. Cell Biochem Funct, 2021, 39(3): 357-366.
- [16] 周广宇, 郭嘉隆, 毕黎琦. 关节炎患者血清及关节液白细胞介素6表达水平分析 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2004, 30(5): 772-774.
- Zhou G Y, Guo J L, Bi L Q. Interleukin-6 levels in serum and synovial fluid in patients with arthritis [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2004, 30(5): 772-774.
- [17] Yokose K, Sato S, Asano T, et al. TNF-alpha potentiates uric acid-induced interleukin-1beta (IL-1beta) secretion in human neutrophils [J]. Mod Rheumatol, 2018, 28(3): 513-517.
- [18] 王玉天. 从数据挖掘和网络药理学探讨"湿瘀"理论与清热利湿方治疗痛风性关节炎作用机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- Wang Y T. Discussion on the theory of "damp and blood stasis" and the mechanism of Qingre Lishi prescription in the treatment of gouty arthritis from data mining and network pharmacology [D]. Beijing: Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [19] Phull A R, Nasir B, Haq I U, et al. Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis [J]. Chem Biol Interact, 2018, 281: 121-136.
- [20] Smallwood M J, Nissim A, Knight A R, et al. Oxidative stress in autoimmune rheumatic diseases [J]. Free Radic

- Biol Med, 2018, 125: 3-14.
- [21] Baskol G, Demir H, Baskol M, et al. Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis [J]. Cell Biochem Funct, 2006, 24 (4): 307-311.
- [22] Mateen S, Moin S, Khan A Q, et al. Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis [J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0152925.
- [23] 郑欣, 杜小正, 李梦莘, 等. Keap1-Nrf2/ARE 信号传导通路氧化应激和类风湿关节炎的相关性 [J]. 现代免疫学, 2020, 40(4): 341-344.
- Zheng X, Du X Z, Li M S, et al. et al. Correlation of Keap1-Nrf2/ARE signaling pathway with oxidative stress and rheumatoid arthritis [J]. Curr Immunol, 2020, 40(4): 341-344.

【责任编辑 兰新新】