

治疗痛风药物研究进展

徐 娜,陈海生(第二军医大学药学院天然药物化学教研室,上海 200433)

[摘要] 随着人们生活水平的提高,痛风的发病率不断上升并出现低龄化,寻找高效低毒的抗痛风药物成为当务之急。目前,对于痛风的常规治疗仍以西药为主,这些药物以不同的作用机制达到缓解或治疗痛风的目的,但临床发现它们都具有一定的毒副作用。近年来,越来越多的研究者着手于抗痛风天然药物的开发,其疗效与毒副作用尚待进一步的临床验证。本文对目前临床上常用的抗痛风药物及正在研发中的抗痛风药物进行了综述,总结痛风病不同分期的药物治疗特点,阐述各期药物治疗潜在危害和处理方法,归纳抗高尿酸血症或痛风的中药研究,为开发新型抗痛风药物提供有效途径,并对抗痛风新药的研发进行了展望。

[关键词] 痛风;抗痛风药;治疗进展;中药

[中图分类号] R971.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2013)01-0014-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.01.004

Advance in drug therapy of gout

XU Na ,CHEN Hai-sheng(Department of Phytochemistry , School of Pharmacy , Second Military Medical University , Shanghai 200433 , China)

[Abstract] With the development of the living standard , the incidence of gout was rising and the trend of patient age with gout getting younger. Developing high-effective and low-adverse anti-gout drugs was a priority of the research agenda. At present , conventional therapies of gout lean on western medicines. These drugs relieved or treated gout with different mechanisms , but all of them had different side-effects. Recently , more and more researchers started to develop traditional Chinese medicine to treat gout and their effectiveness and the side-effects need further clinical verification. The commonly used anti-gout drugs or new drugs under research including their treatment characteristics , potential hazards and their therapeutic principles at different clinical stages were summarized in this article , especially in some anti-hyperuricemia or anti-gout Chinese Medicine , which gave an effective way to develop new anti-gout drugs.

[Key words] gout; anti-gout drugs; advance therapeutics; Chinese Medicine

痛风(gout)是嘌呤类物质代谢紊乱,尿酸浓度持续增高导致尿酸盐结晶沉积软组织所致的一组代谢性疾病。临床上表现为高尿酸血症(hyperuricemia)、痛风性急性关节炎、痛风石沉积、特征性慢性关节炎和关节炎畸形,常累及肾,引发慢性间质性肾炎和肾尿酸结石,痛风性关节炎常为该综合征的首表现。痛风的生化标志是高尿酸血症,与高血压、高血脂、动脉粥样硬化、肥胖、胰岛素抵抗的发生密切相关,已成为威胁人类健康的严重代谢性疾病^[1]。近年来,全球痛风发病率明显增加,尤其在发达地区,我国富裕城区的痛风发病率明显高于农村^[2],痛风已逐渐成为一种富贵

病。然而,目前治疗高尿酸血症的药物有限,且毒副作用大,患者常常不能耐受。因此,随着高尿酸血症发病机制的研究不断深入,抗痛风药物的研究也日益受到关注。

1 痛风分类、分期及药物研发现状

痛风可分为原发性和继发性两大类。继发性痛风是由于某些疾病或药物导致尿酸排泄减少,从而形成高尿酸血症所致的痛风^[3]。原发性痛风发病因素主要有尿酸排泄减少和尿酸生成增多两个方面,通常是在遗传基础上,与环境因素密切相关的一组异质性疾病,遗传因素决定了个体对痛风的易感性,而多种环境因素可能是触发痛风发作的外部原因。原发性痛风一般分为无症状期、急性关节炎期、间歇期及慢性关节炎期。

1.1 原发性痛风的分期治疗

1.1.1 无症状期的处理 主要是饮食治疗和注意避免诱发因素如酗酒等,同时积极治疗肥胖、高血

[基金项目] 上海市中药现代化专项资助(09dZ1974000);上海市重点学科建设项目(B906)。

[作者简介] 徐 娜(1985-)女,硕士研究生。E-mail: woshixuna1986@163.com。

[通讯作者] 陈海生。Tel: (021) 81871250 ,E-mail: haisheng@ hot-mail.com。

压、高血脂症、糖尿病等。

1.1.2 急性发作期的药物治疗 急性期药物治疗的主要目的是控制症状,常用药主要有秋水仙碱、解热镇痛药、糖皮质激素和其他镇痛药。

1.1.2.1 秋水仙碱 秋水仙碱是从秋水仙的球茎和种子中提取出的一种生物碱。为治疗痛风急性发作的首选药,它可以抑制尿酸盐结晶引起的白细胞增加,具有消炎止痛的作用,但副作用很大,常见不良反应有恶心、呕吐、腹泻、痉挛性腹痛。由于秋水仙碱的治疗剂量与中毒剂量十分接近,近年来正逐渐被其他抗痛风药物取代。

1.1.2.2 非甾体类抗炎药(NSAIDs) 其作用机制主要通过抑制环氧化酶(cyclo-oxygenase, COX),减少花生四烯酸的代谢产物(前列腺素)的产生,从而发挥抗炎、解热、镇痛的功效。一般只短期内缓解疼痛,能缓解关节的红、肿、热、痛等炎性症状,改善某些肌肉、骨骼和关节的功能,并可有效地防止水肿。传统的非甾体类抗炎药主要有吲哚美辛、萘普生等,它们因COX-1受到抑制,易引起胃肠道出血、肾脏损伤、充血性心力衰竭等多方面的副作用。新的NSAIDs主要选择性抑制COX-2,胃肠道不良反应降低一半,而临床疗效不亚于非选择性NSAIDs^[4]。目前临床上常用药主要是昔布类如塞来昔布、罗非昔布、依托考昔(etoricoxib)等,但这类药物在心血管方面的副作用十分显著,因此非甾体类抗炎药的应用受到了巨大限制。

1.1.2.3 糖皮质激素或促肾上腺皮质激素 严重急性痛风发作,伴有较重全身症状,而秋水仙碱或NSAIDs治疗无效或不能耐受者,用这类药物全身给药效果良好,但容易引起肾脏疾病、胃肠道溃疡和出血、皮肤炎症等不良反应,撤药后易发生反弹,不易长期使用^[5]。

1.1.2.4 氨基葡萄糖(glucosamine) 选择性作用于骨性关节炎,具有治疗与修复结缔组织、消炎止痛作用,其消炎止痛作用与非甾体类消炎药相似^[6],但无胃出血等不良反应,且耐受性良好,它能降低痛风等引起的骨关节炎、关节肿胀与疼痛、关节僵硬等症状,显著改善患者的生活质量。

1.1.2.5 IL-1抑制剂 尿酸钠诱导关节组织巨嗜细胞分泌产生白细胞介素-1(IL-1 α , IL-1 β),诱导其它巨嗜细胞释放肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)等炎性介质产生炎症反应。IL-1受体拮抗剂就是针对炎性细胞因子治疗的一类新型抗痛风药物^[7]。Rilonacept是由美国食品药品监督管理局在2008年批准上市的IL-1受体拮抗剂;IL-1 β 抗体Canakinumab于2009年被批准上市;

另外还有Anakinra,实验表明它们对急性痛风具有良好的治疗效果^[8-10]。IL-1抑制剂适用于一些不能耐受传统抗痛风药的人群,但是此类药物研发成本很高,给药方式局限,其可行性受到质疑。

1.1.3 间歇期和慢性期痛风的药物治疗 上述控制急性期炎症的药物大多不能降低血尿酸水平,因此急性发作控制后必须积极寻找引起高尿酸血症的原因,使血尿酸维持正常水平,以免导致急性痛风的慢性化和并发症的发生,旨在长期有效的使血尿酸水平<6 mg/dl,进行长期的降尿酸治疗,预防尿酸盐的进一步沉积造成关节及肾脏损害,预防痛风急性发作。降低尿酸的药物主要包括促进尿酸排泄和抑制尿酸生成的药物。

1.1.3.1 促进尿酸排泄的药物 此类药物主要通过抑制近端肾小管对尿酸的重吸收而促进尿酸排泄。最大缺点是能引起尿酸盐晶体在尿路的沉积,引发肾绞痛和肾功能损害。适用于血尿酸增高,肾功能尚好,每日尿酸排出不多的患者。由于使用该类药物的患者尿中尿酸浓度增加,因此在服药期间应多饮水,服用碱性药物碱化尿液。主要有磺酰类化合物丙磺舒;苯溴香豆酮类苯溴马隆。

苯溴马隆(benzbromarone):其作用机制与丙磺舒相似,但在肾功能不全患者中比丙磺舒更有效,主要不良反应为胃肠道症状,欧洲临床研究发现,苯溴马隆有引起爆发性肝炎的危险^[11]。

氯沙坦(losartan):兼有降尿酸作用的药物,是一种既能降压又能改善和纠正高尿酸血症的药物,属于非肽类血管紧张素受体(AT1)拮抗剂,其降低血尿酸的机制为阻断尿酸重吸收的阴离子交换途径,从而阻断尿酸在近曲小管的重吸收比例达40%,使尿酸排泄增加。这类药作用靶点为肾近曲小管上尿酸盐转运体,是降尿酸药研发的重要靶标。

1.1.3.2 抑制尿酸生成的药物 适用于尿酸生成过多者或不适于使用促进尿酸排泄药者。常用的药物有:

别嘌醇(allopurinol):其基本药理作用是竞争性抑制黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD),阻断次黄嘌呤和黄嘌呤转化为尿酸,发挥降低血尿酸浓度的作用,有肝脏、骨髓毒性和变态反应等不良反应。

奥昔嘌呤(oxypurinol):为别嘌醇的活性代谢物,对黄嘌呤氧化酶有更强的抑制作用,适用于别嘌醇治疗无效的患者。

非布索坦(februxostat):是一种新型的非嘌呤类

选择性黄嘌呤氧化酶抑制剂,通过抑制 XOD 的活性来减少尿酸生成,其抑制 XOD 的 IC_{50} 值为 14 nmol/L ,活性明显高于别嘌呤醇(IC_{50} 为 $59 \mu\text{mol/L}$);在轻微、中度的肝肾损伤的测试组中的 AUC 并未显著改变,肝肾损伤患者亦可服用本品,对大部分患有高尿酸血症和痛风的患者安全有效。本品不良反应大多轻微,常见的有腹泻、疼痛、头痛、关节及肌肉骨骼系统症状,有关研究显示服用非布索坦的患者有较高的心血管事件发生率^[12,13]。

1.1.3.3 尿酸氧化酶 因人体内缺乏此酶,不能将嘌呤代谢产生的尿酸氧化分解为极易溶于水的尿囊素随尿排出体外。通过补充尿酸氧化酶将体内尿酸分解为尿囊素排出体外而降尿酸,这是高尿酸血症治疗的又一策略,目前主要有重组黄曲霉菌氧化酶、聚乙二醇(PEG)化重组尿酸氧化酶。两者均有快速、强大的降尿酸作用,主要用于重度高尿酸血症、难治性痛风、有痛风石并可能逐渐溶解的患者。因降尿酸作用快,易诱发痛风急性发作,这类药具抗原性,易引起超敏反应和耐药。例如,拉布立酶是一种黄曲霉尿酸酶,但是由于其容易引起超敏反应,价格昂贵,因此其临床广泛使用受到了限制^[14]。PEG 重组尿酸氧化酶,目前正处于临床试验阶段,该药通过对尿酸酶进行 PEG 修饰,延长尿酸酶半衰期,维持其稳定性从而降低血清中尿酸的含量,治疗高尿酸血症。

1.1.3.4 雌激素 一般男性发生痛风的危险性是女性的 20 倍,发病明显早于女性,这是因为雌激素对尿酸有清除作用,如:雌二醇和乙烯雌酚,具有促进肾脏排出尿酸的作用,患高尿酸血症的绝经后妇女应用激素替代治疗,亦可降低血尿酸水平。

1.1.3.5 促尿酸肠道排泄药 痛风患者的肠道对尿酸的分解排出会代偿性增加,当血尿酸急剧升高或严重的肾功能不全时,进入肠道的尿酸量显著增加,超出肠道排出的能力,此时服用活性炭类吸附剂,可吸附尿酸等有害物质,促进肠道尿酸的排泄,如爱西特(medicinal charcoal capsules)等。

1.1.3.6 中药与天然产物 我国医学对高尿酸血症、痛风的临床治疗积累了一定的经验,近年来,由于中医药天然药物治疗痛风疗效确切,方法多而毒副反应少,显示出较大的优势,越来越受到人们的关注。目前从中草药及天然药物中寻找新型抗痛风和高尿酸血症药物成为药学研究的一个热点。

Tian 等^[15]对短葶山麦冬水提取物及其有效部位抗炎活性研究中发现,短葶山麦冬具有显著体

内外抗炎活性,其主要活性部位和成分为总皂苷和 Lm-3,单次灌胃给予短葶山麦冬水提取物(336 和 672 mg/kg),总皂苷(23.2 mg/kg),主要成分 Lm-3(4.6 mg/kg)采用二甲苯诱导小鼠耳廓肿胀和角叉菜胶或组胺诱导小鼠足跖肿胀模型,结果显示三组分均明显抑制组胺致小鼠足跖肿胀;Lm-3(0.01、0.1、1 $\mu\text{mol/L}$)体外显著抑制 TNF- α 或 PMA 诱导的 HL-60 与 ECV304 细胞的粘附作用,提示其抗炎机制可能与调节蛋白激酶 C 通路等有关,结果证明短葶山麦冬具有显著体内外抗炎活性,为其临床应用于治疗炎症性疾病提供药理学依据。姚佳等^[16]对大叶秦艽(*Gentiana macrophylla* Pal1)、麻花秦艽(*G. straminea* Maxim)、粗茎秦艽(*G. crassicaulis* Duthie ex Burk)、甘南秦艽(*G. ananensis*)、黄管秦艽(*G. officinalis* H. Smith)和管花秦艽(*G. siphonantha* Maxim ex Kusnez) 6 种秦艽镇痛和抗炎活性进行了比较,6 种秦艽醇提取物(6.0 g/kg)对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响,考察其抗炎效果,抑制率最高可达 60.59%,镇痛实验中,注射粗茎秦艽组小鼠扭体次数比对照组减少 10 次,与生理盐水对照组对比具有极显著差异($P < 0.01$),其余组小鼠扭体次数在 5~7 次,得出结论:他们均有较强的镇痛、抗炎活性,这与中药秦艽“祛风湿、止痹痛”功能一致。廉莲等^[17]以黄柏及其不同炮制品的提取物灌胃,观察黄柏样品(盐制黄柏、清炒黄柏、水煎液)对大鼠的血清尿酸、肌酐浓度及关节肿胀指数,以及对急性痛风性关节炎模型大鼠关节肿胀度的影响;结果显示:各样品灌胃组的血尿酸水平为:生黄柏($114.03 \pm 40.05 \text{ U/L}$)、盐黄柏($95.55 \pm 24.29 \text{ U/L}$)、炒黄柏($118.25 \pm 35.68 \text{ U/L}$)与秋水仙碱对照组($100.10 \pm 41.24 \text{ U/L}$)相当或低于对照组,说明三个提取物均有较好的降尿酸作用,以盐黄柏效果最好,其降尿酸水平优于秋水仙碱对照组,使尿酸水平降至近空白对照组($93.45 \pm 22.35 \text{ U/L}$);24 h 后生黄柏、盐黄柏、炒黄柏组的大鼠足趾肿胀度分别为 0.314、0.329、0.322,相对阳性对照组的 0.351,足趾肿胀度明显减小,消炎效果优于秋水仙碱组。因此,黄柏及其不同炮制品均能明显降低高尿酸血症模型大鼠的尿酸和肌酐水平,抑制急性痛风性关节炎模型大鼠的关节肿胀。以上实例都是单味药,处于基础研究阶段。

常见抗高尿酸血症的中药及其有效成分很多,如买麻藤、肉桂细枝、木通科植物串果藤(*Sino-franchetia chinensis*)茎的甲醇提取物,全缘黄连木和腺叶忍冬乙酸乙酯提取物的 XOD 半数抑制浓度

分别为 20 mg/L 和 35.2 mg/L,二妙丸、野菊花、泽兰、虎杖水提取物^[18];芹菜籽的醇提取物^[19,20];从葡萄籽提取的原花青素,植物提取的黄酮类如槲皮素、木犀草素、桑黄素、紫槲皮苷、白藜三醇^[21-25];苯酞类如川芎嗪,正丁基苯酞、苯丙素苷;香豆素类,均可降低高尿酸血症模型小鼠血液尿酸水平^[26-30];从而达到抗痛风的目的。苍术、金钱草、萹薹等提取物通过促尿酸排泄从而降低体内尿酸含量。

在民间及中药临床上常用一些复方进行综合治疗高尿酸血症及痛风,效果更显著。薛莎等^[31],探讨由江阴制药厂生产的上市药物,伸筋草、车前子、秦皮、络石藤等中药组方(简称伸秦组方)对高尿酸血症小鼠的影响及作用机制。实验采取联合使用腺嘌呤、乙胺丁醇、酵母膏连续灌胃给药,制备小鼠高尿酸血症模型,同时给予西药(别嘌呤醇、苯溴马隆)和中药伸秦组方进行对照,26 d 后检测各组小鼠的血清尿酸值和黄嘌呤氧化酶(XOD)、腺苷脱氨酶(ADA)的活性并取肾脏做组织切片,在光镜下观察其组织变化。结果显示,伸秦组方能降低小鼠血尿酸(与模型组比, $P < 0.01$),在抑制 ADA 和 XOD 活性方面优于其余各组($P < 0.01$),ADA 活性分别为:空白组(0.347 U/mgprot),模型组(0.434 U/mgprot),别嘌呤醇(0.556 U/mgprot),苯溴马隆(0.502 U/mgprot),中药伸秦组方(0.344 U/mgprot),以上数据表明,中药组小鼠肾脏中尿酸结晶较西药组少,肾脏损害较小,综上可以得出结论,伸秦组方可以治疗高尿酸血症和痛风,并有良好的肾脏保护作用,效果优于传统西药。杨和金等^[32]对处于基础研究阶段,由山慈菇、七叶莲茎叶、黄柏等 8 味中药组成的复方制剂痛风液,进行了痛风性关节炎的实验研究。为了验证该制剂的临床疗效,并将其开发成中药新药,实验采用微晶型尿酸钠诱导的大鼠、小鼠、家兔急性痛风性关节炎模型;结果:痛风液 3 个剂量组大鼠关节组织中的 IL-1 β 和 TNF- α 水平有降低趋势,血尿酸水平介于模型组与对照组之间;在不同时间点对尿酸盐诱导的小鼠足肿胀均有显著抑制作用;使家兔关节腔中的白细胞数量明显减少。表明痛风液对微晶型尿酸钠所致的急性炎症具有显著的改善,有抗痛风性关节炎作用,效果优于传统西药吲哚美辛。另外还有痛风颗粒等复方中药,具有抑制 XOD 酶的活性,利尿和促进尿酸的排泄,改善肾功能等作用。

这些中药提取物,中药复方疗效明显,毒副作用不明确,为高尿酸血症和痛风的治疗提供新的方案。

根据文献及本课题组研究发现芹菜籽提取物具有显著抗痛风作用。前期研究发现:芹菜籽中主要成分有苯酞类如芹菜甲素、芹菜乙素、新蛇床内酯等;黄酮类如柯伊利素、芹菜素、木犀草素及其葡萄糖苷等;香豆素类如伞形花内酯、佛手柑内酯等。苯酞类、黄酮类和香豆素类化合物均对黄嘌呤氧化酶有不同程度的抑制作用,芹菜籽提取物可以降低高尿酸血症大鼠血清中尿酸的含量以及对肾功能损害有一定的保护作用^[33]。

1.2 继发性痛风治疗 继发性痛风的治疗须注意三点:妥善处理原发疾病,如血液病化疗方案应个体化;药物干扰肾小管排泄者需停用强效利尿剂等;用治疗原发性痛风的方法进行治疗,通常采用尿酸生成抑制药,保持充足尿量以碱化尿液。当尿液 pH 值为 6.75 时,尿液中的尿酸 90% 呈游离状态,易于排出;而当尿液 pH 值为 4.75 时,尿液中的尿酸 90% 呈结合状态的尿酸盐,易沉积于肾脏并损害肾脏。因此,碱化尿液有利于促进尿酸排出,是降低血尿酸、预防痛风发病的一种有效方法。对有肾实质损害的继发性痛风,宜酌情减少别嘌呤用量,因其代谢产物氧嘌呤会加重肾损害。严重肾损害者可考虑透析治疗。

2 展望

虽然临床已有一些防治痛风的西药,使痛风的症状得到控制,但更多的临床资料表明,由于现有药物的限制,不良反应以及该病治疗药物品种少,导致药物选择受限,使痛风没有得到很好的预防和治疗。因此,从中药天然药物中探索开发高效低毒治疗痛风的新药是目前研究的一个热点。

芹菜作为食品,广受大家欢迎,其种子芹菜籽含有防治痛风的活性成分,对其进行深入研究具有深远的意义。因此,可以通过高通量筛选,继续探索发现类似于芹菜籽等有降尿酸或者黄嘌呤氧化酶抑制活性的天然植物,并从植物中提取分离抗痛风活性成分,通过分离得到这些高活性的单体或者有效组分,是开发高效低毒防治痛风新药的一个有效途径。

【参考文献】

- [1] Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type diabetes mellitus: the urate redox shuttle [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2004, 1 (1): 10.
- [2] Miao Z, Li CG, Chen Y, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of eastern China [J]. *J Rheumatol*,

- 2008 , 35 (9) : 1859.
- [3] 江 瀛,徐领域. 痛风的药物治疗进展[J]. 海峡药学, 2010 , 22 (1) : 100.
- [4] Howard SS , Donna BY , Joshua MS. Gout: Current Insights and Future Perspectives [J]. *Journal of Pain* , 2011 , 12 (11) : 1113.
- [5] Emmerson BT. The management of gout[J]. *Clinical Biochemistry* , 1997 , 30 (3) : 253.
- [6] Miguez R , Palacios L , Navarru F , *et al.* Anti-inflammatory effect of a PAF receptor antagonist and a new molecule with anti-proteinase activity in an experimental model of acute urate crystal arthritis[J]. *Lipid Mediat Cell Sissn* , 1996 , 13 (1) : 35.
- [7] Tausche AK , Richter K , Giassler A , *et al.* Severe gouty arthritis refractory to anti-inflammatory drugs: treatment with anti-tumor necrosis factor alpha as a new therapeutic option [J]. *Ann Rheum Dis* , 2004 , 63 (10) : 1351.
- [8] Schumacher HR , Sundry JS , Terke LR , *et al.* Placebo controlled study of rilonacept for gout flare prophylaxis during initiation of urate lowering therapy [J]. *Arthritis Rheum* , 2009 , 60 (4) : 410
- [9] So A , Meulemeester MD , Pikhak A , *et al.* Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter , phase II , dose-ranging study [J]. *Arthritis Rheum* , 2010 , 62(10) : 3064.
- [10] Singh D , Huston KK. IL-1 inhibition with anakinra in a patient with refractory gout [J]. *J Clin Rheumatol* , 2009 , 15 (7) : 366.
- [11] 朱深银,周远大,杜冠华. 防治痛风药物的研究进展[J]. *医药导报* 2006 25(8) : 803.
- [12] Takano Y , Haze-Aoki K , Horiuchi H , *et al.* Selectivity of febuxostat , a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase [J]. *Life sci* , 2005 , 76: 1835.
- [13] Burns CM , Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease [J]. *New Drug Class* , 2011 , 377 : 165.
- [14] Mohamed DA , Al-Okbi SY. Evaluation of anti-gout activity of some plant food extracts [J]. *Polish Journal Of Food and Nut* , 2008 , 58 (3) : 389.
- [15] Tian YQ , Kou JP , Li LZ , *et al.* Anti-inflammatory effect of aqueous extract from *Radix Liriope muscari* and its major active fraction and component [J]. *Chinese Journal of Natural Medicines* , 2011 , 9 (3) : 0222.
- [16] 姚 佳,曹晓燕,王结之. 6 种秦艽镇痛和抗炎活性的比较 [J]. *现代生物医学进展* , 2010 , 10(24) : 4642.
- [17] 廉 莲,贾 天. 黄柏及其炮制品的抗痛风作用研究[J]. *安徽农业科学* , 2011 , 39(15) : 8911.
- [18] Kong LD , Yang C , Ge F. *et al.* A Chinese herbal medicine *Ermiao* wall reduces serum uric acid level and inhibits liver xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase in mice [J]. *J Ethnopharmacol* , 2004 , 93 (23) : 325.
- [19] Powanda MC , Rainsford KD. A toxicological investigation of a celery seed extract having anti-inflammatory activity [J]. *Inflammopharmacology* , 2010 , 19 (4) : 227.
- [20] 全国辉,张 懿,张瑶楠. 芹菜籽提取物对高尿酸血症大鼠的影响[J]. *食品科学* , 2008 , 29 (6) : 641.
- [21] Ahamd NS , Farinn M , Najmi MH , *et al.* Pharmacological basis for use of *Pistacia integerrima* leaves in hyperuricemia and gout [J]. *J Ethnopharmacol* , 2008 , 117 (3) : 478.
- [22] Umamaheswari M , Asokkuar K , Sivashanmugam AT , *et al.* In vitro xanthine oxidase inhibitory activity of the fractions of *Erythrina stricta roxb* [J]. *J Ethnopharmacol* , 2009 , 124(3) : 646.
- [23] Murugaiyah V , Chan KL. Mechanisms of antihyperuricemic effect of *Phyllanthus niruri* and its lignan constituents [J]. *J Ethnopharmacol* , 2009 , 124 (2) : 233.
- [24] Chien SC , Yang CW , Tseng YH , *et al.* *Lonicera hypoglauca* inhibits xanthine oxidase and reduces serum uric acid in mice [J]. *Planta Med* , 2009 , 75 (4) : 302.
- [25] Maitraie D , Hung CF , Tu HY , *et al.* Synthesis , anti-inflammatory and antioxidant activities of 18B-glycyrrhetic acid derivatives as chemical mediators and xanthine oxidase inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem* 2009 , 17 (7) : 2785.
- [26] Wang Y , Zhu JX , Kong LD , *et al.* Administration of procyanidins from grape seeds reduces serum uric acid levels and decreases hepatic xanthine dehydrogenase/oxidase activities in oxonate-treated mice [J]. *Basic Clin Pharmacology & Toxicology* , 2004 , 94 (5) : 232.
- [27] Zhu JX , Wang Y , Kong LD , *et al.* Effects of *Biota orientalis* extract and its flavonoid constituents quercetin and rutin on serum uric acid levels in oxonate-induced mice and xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase activities in mouse liver [J]. *J Ethnopharmacol* , 2004 , 93 (1) : 133.
- [28] Yoshizumi K , Nishioka N , Tsuji T. Xanthine oxidase inhibitory activity and hypouricemia effect of propolis in rats [J]. *Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* , 2005 , 125 (3) : 315.
- [29] Lin HC , Tsai SH , Chen CS , *et al.* Structure-activity relationship of coumarin derivatives on xanthine oxidase-inhibiting and free radical-scavenging activities [J]. *Biochem Pharmacol* 2008 , 75: 1416.
- [30] Odontuya GJ , Hault RS , Houghton PJ. Structure-activity relationship for antiinflammatory effect of luteolin and its derived glycosides [J]. *Phytother Res* , 2005 , 19 , 782.
- [31] 薛 莎,朱琼洁,马 威. 伸秦组方对高尿酸血症小鼠的影响 [J]. *中国药物经济学* 2010 , 2 : 87.
- [32] 杨和金,苏 梅,赵春梅,等. 痛风液抗痛风性关节炎的实验研究[J]. *中草药* , 2010 , 9 (41) : 1504.
- [33] 陈海生,乔丽名,刘建国,等. 芹菜籽黄酮类和香豆素类化合物在制备防治痛风药物的用途,中国发明专利 ZL 200710062800.6.

[收稿日期]2012-02-09

[修回日期]2012-05-21