

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.14.017

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-1 β 、TNF- α 表达的影响

刘亚飞^{*}, 陈哲², 涂胜豪²

1. 郑州大学第一附属医院, 河南省郑州市建设东路 1 号, 450000; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院

摘要 目的 探讨加味四妙方治疗高尿酸血症 (HUA) 合并急性痛风性关节炎 (GA) 的可能作用机制。方法 48 只 Wistar 大鼠随机分为空白组, 模型组, 加味四妙方低、中、高剂量组, 西药组, 每组 8 只。各组造模与灌胃同时进行。加味四妙方低、中、高剂量组分别给予加味四妙方 16.8、33.6、67.2 g/(kg·d) 灌胃, 西药组给予别嘌醇 0.09 g/kg + 秋水仙碱 0.05 mg/100 g 灌胃, 空白组及模型组给予 10 ml/kg 蒸馏水灌胃。各组连续给药 7 d。除空白组外, 其余各组腹腔注射 3% 氧嗪酸钾溶液建立 HUA 模型, 再于大鼠右踝关节腔内注射尿酸钠溶液诱导 GA 模型。观察大鼠踝关节周径变化, 检测大鼠血尿酸 (SUA)、C 反应蛋白 (CRP) 水平, 大鼠踝关节组织核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) mRNA、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 表达。结果 与空白组相比, 模型组大鼠踝关节周径明显增加, 血清 SUA、CRP 水平升高, 踝关节组织 NLRP3 mRNA 及 IL-1 β 、TNF- α 表达显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 加味四妙方组中、高剂量组和西药组大鼠踝关节周径缩小, 血清 SUA、CRP 水平降低, 踝关节组织 NLRP3 mRNA、IL-1 β 、TNF- α 表达均降低 ($P < 0.05$)。与加味四妙方高剂量组比较, 西药组血清 CRP 水平、踝关节组织 NLRP3 mRNA 表达显著降低 ($P < 0.05$)。结论 加味四妙方可缓解 HUA 合并 GA 关节肿胀, 降低血清 SUA 水平, 其作用机制可能与调控 NLRP3 炎性体及下游炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的分泌有关。

关键词 高尿酸血症; 急性痛风性关节炎; 加味四妙方; 炎症因子; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3

痛风是与嘌呤代谢紊乱直接相关, 以高尿酸血症 (HUA) 和单钠尿酸盐沉积为特征, 可并发肾脏病变等组织损伤的一种代谢性疾病^[1]。随着人们生活方式的改变和肥胖人群的增加, 痛风的发病率和并发症也在增加^[2-3]。治疗痛风常用的别嘌醇可引起严重的过敏反应, 并且不能用于肾功能不全患者^[4], 秋水仙碱的恶心、呕吐、腹痛、腹泻等副作用也被广泛报道^[5]。既往研究表明, 四妙丸及其相关方剂治疗高尿酸血症及痛风性关节炎可以降低血尿酸, 增加尿酸排泄, 减少关节肿胀, 降低关节液中白细胞 (WBC)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 6 (IL-6) 的表达^[6-8]。系统评价也证实, 四妙方加减可以降低痛风性关节炎患者血尿酸 (SUA)、C 反应蛋白 (CRP)、血沉 (ESR) 的表达^[9]。针对痛风的急性期炎症状态并

结合临床经验, 我们研制了加味四妙方, 临床观察发现其可能具有降低 SUA、抑制炎症因子的表达的作用。研究^[10]发现, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性体的活化, 可引起 IL-1 β 的表达上调, 是痛风性关节炎发作的关键环节。IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 是痛风性关节炎的主要炎症因子, 在单钠尿酸盐引起的痛风性关节炎中发挥关键作用^[11-12]。本研究观察加味四妙方降尿酸作用及抗炎机制, 为其治疗 HUA 合并急性痛风性关节炎 (GA) 提供更多的理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物

48 只 SPF 级雄性 Wistar 大鼠, 5 周龄, 体重 (130 $\pm$ 10) g, 由湖北省疾病预防控制中心提供, 实验动物生产许可证号: SCXK (鄂) 2008-0005。所有大鼠均饲养于华中科技大学同济医学院实验动物中心屏障系统。

基金项目: 国家自然科学基金 (81701601)

* 通讯作者: bxl410482@126.com

1.2 药物

加味四妙方组成: 苍术 12 g, 黄柏 12 g, 牛膝 12 g, 薏苡仁 30 g, 土茯苓 30 g, 萆薢 12 g, 车前草 12 g, 白芥子 12 g, 大黄 6 g, 白术 15 g, 山楂 12 g, 由华中科技大学同济医学院附属同济医院提供。中药浸泡 30 min 之后, 煎煮 2 次, 混合之后再利用旋转蒸发仪浓缩至 4.2 g/ml。

1.3 主要试剂与仪器

单钠尿酸盐 (Sigma 公司, 批号: 02018CB), 称取 1 g 加 40 ml 生理盐水, 再加 10 ml 吐温 80 (Sigma 公司, 批号: 096K00781), 加热搅拌, 配成 50 ml 浓度为 20 g/L 的单钠尿酸盐溶液; 秋水仙碱 (昆药集团股份有限公司, 批号: 07LJ); 别嘌醇片 (广东彼迪药业有限公司, 批号: 20130301); 氧嗪酸钾 (Sigma 公司, 批号: SI13704234), 将 3 g 氧嗪酸钾晶体溶解于 97 ml 0.9% 氯化钠溶液中配成 3% 氧嗪酸钾溶液; 1.0% 戊巴比妥钠溶液 (Sigma 公司, 批号: WS20090920); 人 IL-1 β ELISA 试剂盒 (批号: 131009-002a)、人 TNF- α ELISA 试剂盒 (批号: 131009-103a), 北京欣博盛公司; Trizol RNA 提取试剂盒 (批号: AK3601)、逆转录试剂盒 (批号: AK7528), 大连 Takara 公司。

实时荧光定量 PCR 仪 (Thermo 公司, 型号: StepOnePlus); 全能酶标仪 (美国伯腾仪器有限公司, 型号: Synergy2); CS 系列全自动生化分析仪 (长春迪瑞医疗科技股份有限公司, CS-700 型); 离心机 (Thermo 公司, 型号: Heraeus Multifuge X1R)。

1.4 动物分组、造模及给药

48 只大鼠适应性喂养 1 周后, 按随机数字表法分为空白组, 模型组, 加味四妙方低、中、高剂量组, 西药组, 每组 8 只。各组大鼠造模与灌胃同时进行。加味四妙方低、中、高剂量组分别给予加味四妙方 16.8、33.6、67.2 g/(kg·d) 灌胃, 西药组给予别嘌醇 0.09 g/kg + 秋水仙碱 0.05 mg/100 g 灌胃, 空白组及模型组给予 10 ml/kg 蒸馏水灌胃, 各组连续给药 7 d。中剂量是人与大鼠的等效剂量。除空白组外, 其余各组参照文献 [13-14] 建立大鼠 HUA 合并 GA 模型, 3% 氧嗪酸钾溶液每次 1 ml/100 g 腹腔注射, 每天 2 次 (9:00, 17:00), 连续注射 7 天, 构建 HUA 模型。与空白组相比, 模型组大鼠的血尿酸升高, 差异具有统计学意义, 视为造模成功 [14]。然后各组大鼠用 1.0% 戊

巴比妥钠溶液 5 ml/kg 腹腔注射麻醉, 选取大鼠右侧踝关节后侧沿大腿内侧为穿刺点, 将注射器插入至关节腔 (有明显落空感), 将浓度为 20 g/L 的尿酸钠溶液 0.05 ml 一次性注入关节腔内 [13]。注射后大鼠出现跛行, 关节肿胀, 不能负重视为 GA 模型造模成功 [13]。空白组每日 9:00 及 17:00 腹腔注射等体积 0.9% 氯化钠溶液, 相同穿刺点关节腔内注射等体积的 0.9% 氯化钠溶液。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 关节周径 各组大鼠于 GA 造模后 24 h 缚线法测量右侧踝关节同一部位周径, 评估关节肿胀程度。

1.5.2 血清 SUA、CRP 含量 末次灌胃后 2 h, 大鼠腹主动脉取血, 超高速低温离心机 (离心半径 9.6 cm) 4℃、3000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 采用全自动生化分析仪检测。

1.5.3 大鼠踝关节组织 NLRP3 mRNA 表达 腹主动脉取血后失血法处死大鼠, 取右踝关节囊, 少量生理盐水冲洗关节腔, 收集关节液、滑膜等周围软组织, 制成匀浆, 超高速低温离心机 (离心半径 9.6 cm) 4℃、3000 r/min 离心 10 min, 留取上清, 提取踝关节组织总 RNA, 用吸光度法检测各样本 RNA 的浓度和纯度; 逆转录反应: 用逆转录的 cDNA 做模板, 进行 RT-PCR 扩增。反应条件为: 95℃ 30 s, 1 个循环; 95℃ 5 s、60℃ 30 s, 40 个循环; 95℃ 15 s、60℃ 1 min、95℃ 15 s, 1 个循环。引物由 Takara 公司合成, 引物序列如下: NLRP3: 正向引物 5'-GTCATCGGGTGGAGTCACTGTC-3', 反向引物 5'-AAGTGAGGTGGCTGTTACCAAA-3'; β -actin: 正向引物 5'-TGCCACCCAGCACAATGAA-3', 反向引物 5'-CTAAGTCATAGTCCGCCTAGAAGCA-3'。RT-PCR 法检测各组 NLRP3 mRNA 表达。每个标本的相对 RNA 含量通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算。

1.5.4 大鼠踝关节组织 IL-1 β 和 TNF- α 含量 失血法处死大鼠, 沿踝关节正中切开直至暴露出踝关节腔, 可见关节腔中有一层淡黄色的滑膜组织, 用手术刀片切取少量关节囊、滑膜等周围软组织, 放入 EP 管, 浸入液氮中速冻。取出 5 mg 组织, 加入 300 μ l RIPA 裂解液在冰上进行匀浆, 收集匀浆液, 4℃、12000 r/min 离心 20 min (离心半径 9.6 cm), 收集上清液放入预冷的 EP 管用于检测。采用 ELISA 法检测 IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 操作按照说明书进行。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料符合正态分布的以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 使用单因素方差分析, 不符合正态分布的数据以中位数和四分位间距, 即 $M (Q_{25} \sim Q_{75})$ 表示, 用非参数检验, 两两比较使用 Kruskal-Wallis 检验。以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

实验过程中空白组大鼠无死亡, 模型组死亡 2 只, 加味四妙方低剂量组死亡 1 只, 加味四妙方中剂量组死亡 2 只, 加味四妙方高剂量组死亡 3 只, 西药组死亡 1 只。

2.1 各组大鼠关节周径比较

表 1 示, 与空白组比较, 模型组大鼠关节周径明显增大 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 加味四妙方各剂量组和西药组大鼠关节周径均明显减小 ($P < 0.05$)。加味四妙方各剂量组及西药组之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 各组大鼠血清 SUA、CRP 含量比较

表 1 示, 与空白组比较, 模型组血清 SUA、CRP 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 加味四妙方各剂量组及西药组血清 SUA、CRP 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 与西药组比较, 加味四妙方各剂量组血清 SUA 水平比较差异无统计学

意义 ($P > 0.05$)。与加味四妙方低剂量组比较, 加味四妙方中剂量组及西药组血清 CRP 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 与加味四妙方中剂量组比较, 加味四妙方高剂量组血清 CRP 水平显著升高 ($P < 0.05$); 与加味四妙方高剂量组比较, 西药组血清 CRP 水平显著降低 ($P < 0.05$)。

2.3 各组大鼠踝关节组织 NLRP3 mRNA 表达比较

表 2 示, 与空白组比较, 模型组大鼠踝关节组织 NLRP3 mRNA 表达显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 加味四妙方中、高剂量组及西药组均显著降低 ($P < 0.05$); 与加味四妙方中剂量组、高剂量组比较, 西药组踝关节组织 NLRP3 mRNA 表达显著降低 ($P < 0.05$)。

2.4 各组大鼠踝关节组织 IL-1 β 、TNF- α 含量比较

表 2 示, 与空白组比较, 模型组大鼠踝关节组织 IL-1 β 、TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 加味四妙方各剂量组及西药组 IL-1 β 、TNF- α 水平均显著降低 ($P < 0.05$); 与加味四妙方低、中剂量组比较, 加味四妙方高剂量组、西药组大鼠踝关节组织 IL-1 β 水平显著降低 ($P < 0.05$); 与加味四妙方高剂量组比较, 西药组大鼠踝关节组织 IL-1 β 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 加味四妙方各剂量组与西药组 TNF- α 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠关节周径及血清 SUA、CRP 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	关节周径 (cm)	SUA ($\mu\text{mol/L}$)	CRP (ng/ml)
空白组	8	2.95 $\pm$ 0.09	143.76 $\pm$ 16.20	413.75 $\pm$ 30.79
模型组	6	4.08 $\pm$ 0.07*	508.75 $\pm$ 21.17*	828.26 $\pm$ 45.69*
加味四妙方低剂量组	7	3.55 $\pm$ 0.09 Δ	416.27 $\pm$ 12.75 Δ	648.38 $\pm$ 22.83 Δ
加味四妙方中剂量组	6	3.53 $\pm$ 0.06 Δ	368.13 $\pm$ 7.61 Δ	517.50 $\pm$ 24.62 Δ [▲]
加味四妙方高剂量组	5	3.56 $\pm$ 0.08 Δ	367.25 $\pm$ 10.02 Δ	635.13 $\pm$ 16.43 Δ [#]
西药组	7	3.50 $\pm$ 0.07 Δ	331.28 $\pm$ 11.17 Δ	511.13 $\pm$ 19.98 Δ ^{▲&}

注: SUA, 尿酸; CRP, C 反应蛋白; 与空白组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$; 与加味四妙方低剂量组比较, $\Delta P < 0.05$; 与加味四妙方中剂量组比较, $\Delta P < 0.05$; 与加味四妙方高剂量组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 2 各组大鼠踝关节组织 NLRP3 mRNA 表达及 IL-1 β 、TNF- α 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	NLRP3 mRNA ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	IL-1 β (ng/L)	TNF- α (ng/L)
空白组	8	1.00 $\pm$ 0.19	61.88 $\pm$ 9.67	57.25 $\pm$ 13.77
模型组	6	3.52 $\pm$ 0.07*	173.75 $\pm$ 22.17*	178.50 $\pm$ 28.36*
加味四妙方低剂量组	7	3.28 $\pm$ 0.21	142.02 $\pm$ 1.90 Δ	131.13 $\pm$ 19.61 Δ
加味四妙方中剂量组	6	2.67 $\pm$ 0.45 Δ	140.88 $\pm$ 15.81 Δ	140.88 $\pm$ 15.81 Δ
加味四妙方高剂量组	5	2.73 $\pm$ 0.15 Δ	124.63 $\pm$ 7.25 Δ [▲]	133.13 $\pm$ 13.61 Δ
西药组	7	2.21 $\pm$ 0.28 Δ ^{#&}	122.38 $\pm$ 16.42 Δ [▲]	118.50 $\pm$ 19.00 Δ

注: NLRP3, 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3; IL-1 β , 白细胞介素 1 β ; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; 与空白组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta P < 0.05$; 与加味四妙方低剂量组比较, $\Delta P < 0.05$; 与加味四妙方中剂量组比较, $\Delta P < 0.05$; 与加味四妙方高剂量组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3 讨论

痛风属于传统中医学“痹证”范畴。急性痛风性关节炎的病因为感受湿热之邪，劳逸不当，久病体虚。病机特点主要为湿、热、痰、瘀等滞留肢体筋脉、关节、肌肉，经脉闭阻，不通则痛。治宜清热燥湿，化痰散瘀通络。加味四妙方中黄柏、苍术、薏苡仁、牛膝为四妙丸原方，其中黄柏清热燥湿，泻火解毒，主入下焦；苍术主入脾胃，内燥脾湿，又散外湿，二药相伍，为治疗湿热痹证之要药；薏苡仁清热利湿，健脾舒筋；牛膝补肝肾，强筋骨，祛风湿，引药下行，四药合用是主治下肢湿热引起的足膝关节红肿热痛的常用方剂；土茯苓、车前草利湿泄浊，驱湿邪由小便而出，开湿浊排泄通道；萆薢祛风利湿，分清泻浊；白芥子化痰湿，散结消肿，通络止痛；大黄清热泻火，凉血逐瘀，驱湿邪由大便而出；白术健脾益气，燥湿利水，减少痰湿内生；山楂消食化瘀。诸药合用，共奏清热燥湿、健脾化湿、利水渗湿、化痰逐瘀的功效。

研究^[1,14]发现，单钠尿酸盐晶体及其诱发的 NLRP3 炎性体活化与痛风性关节炎的发生密切相关。基于 NLRP3 和 Caspase 募集结构域 8 (CARD-8) 的功能突变，有学者推测 NLRP3 炎性体的突变可能使 NLRP3 炎性体成为痛风的易感基因和基因标志物^[7]。NLRP3 炎性体各基因、蛋白表达及其相关联的致炎与抗炎性因子在 GA 患者中表达异常，提示 NLRP3 炎性体在 GA 患者的炎症反应中发挥重要作用^[15]。本研究结果显示，与空白组比较，模型组的关节周径明显增加，SUA 及 CRP 升高，提示 HUA 合并 GA 模型造模成功。与模型组相比，不同浓度的加味四妙方组可以显著性地缩小关节周径，降低 SUA、CRP，提示加味四妙方可能通过抑制急性痛风性关节炎的炎症因子，降尿酸，从而发挥抗炎消肿作用。

进一步研究发现，与空白组相比，模型组大鼠踝关节组织 NLRP3 mRNA 表达升高，IL-1 β 、TNF- α 含量显著增加，而且我们既往细胞实验表明单钠尿酸盐晶体可以诱导人急性单核细胞白血病细胞分泌 IL-1 β 、TNF- α ^[9]，再次表明造模成功。与模型组相比，加味四妙方中、高剂量组以及西药组均可以降低大鼠踝关节组织 NLRP3 mRNA 的表达，但是加味四妙方中剂量组、高剂量组疗效不及西药组。与模型组相比，加味四妙方各剂量组均可以降低大鼠踝关节组织 IL-1 β 、TNF- α 含量，表明加味

四妙方可以减轻关节炎症。加味四妙方高剂量组和西药组在降低 IL-1 β 方面优于加味四妙方低、中剂量组，表明加味四妙方的抗炎作用具有浓度依赖性。

本研究的不足之处：本研究通过关节周径、SUA、CRP 判断关节炎症，缺乏组织病理学结构的结果；本研究探索了 NLRP3 mRNA 的变化，但 NLRP3 炎性体及其上游的调控机制有待进一步深入研究。

综上所述，加味四妙方治疗 HUA 合并 GA 可能通过降尿酸，下调 NLRP3 mRNA 的表达从而减少其下游炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的分泌，降低 CRP 的表达，从而减轻关节肿胀。

参考文献

- [1] NUKI G, DOHERTY M, RICHELLE P. Current management of gout: practical messages from 2016 EULAR guidelines [J]. Pol Arch Intern Med, 2017, 127(4): 267-277.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-920.
- [3] KUO CF, GRAINGE MJ, ZHANG W, et al. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors [J]. Nat Rev Rheumatol, 2015, 11(11): 649-662.
- [4] RAMASAMY SN, KORB-WELLS CS, KANNANGARA DR, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases [J]. Drugs, 2013, 36(10): 953-980.
- [5] GIOUROKAKIS M, DRYER M. Unapproved drugs: the drug information pharmacists' perspective [J]. J Pharm Pract, 2013, 26(2): 112-119.
- [6] HUA J, HUANG P, ZHU CM, et al. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of modified simiao decoction in hyperuricemic mice [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 142(1): 248-252.
- [7] HU QH, JIAO RQ, WANG X, et al. Simiao pill ameliorates urate underexcretion and renal dysfunction in hyperuricemic mice [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(3): 685-692.
- [8] 曾宛平, 尹莲, 时乐, 等. 加味四妙方抗高尿酸血症及痛风性关节炎药效学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(13): 129-133.
- [9] LIU YF, HUANG Y, WEN CY, 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; 6037037. doi: 10.1155/2017/6037037.
- [10] DALBETH N, MERRIMAN TR, STAMP LK. Gout [J].

- Lancet, 2016, 388(10055): 2039-2052.
- [1] RU LB. Intracellular innate immunity in gouty arthritis: role of nalp3 inflammasome [J]. Immunol Cell Biol, 2009, 88(1): 20-23.
 - [2] LANDIS RC, HASKARD DO. Pathogenesis of crystal-induced inflammation [J]. Curr Rheumatol Rep, 2001, 3(1): 36-41.
 - [3] CODERRE TJ, WALL PD. Ankle joint urate arthritis in rats provides a useful tool for the evaluation of analgesic and anti-arthritis agents [J]. Pharmacol Biochem Behav, 1988, 29(3): 461-466.
 - [4] 吕军, 吕芳, 方和金, 等. 高尿酸血症并急性痛风性关节炎大鼠模型的建立 [J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(27): 11-16.
 - [5] 黄火高, 孙运峰, 胡明, 等. 大鼠急性痛风性关节炎模型的建立及特点 [J]. 军事医学科学院院刊, 2005, 29(6): 538-542.
 - [6] KINGSBURY SR, CONAGHAN PG, MCDERMOTT MF. The role of the nlrp3 inflammasome in gout [J]. J Inflamm Res, 2011, 4: 39-49. doi: 10.2147/JIR.S11330.
 - [7] MIAO ZM, ZHAO SH, YAN SL, et al. NALP3 inflammasome functional polymorphisms and gout susceptibility [J]. Cell Cycle, 2009, 8(1): 27-30.
 - [8] 党万太, 周京国, 谢文光, 等. NLRP3 炎性体在痛风性关节炎患者炎症反应中的机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(3): 373-377, 382.
 - [9] LIU YF, TU SH, 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; 406816. doi: 10.1155/2014/406816.

Effects of Modified Simiao Decoction (加味四妙方) on the Expression of NLRP3 mRNA, IL-1 β , TNF- α in Ankle Joints Tissue of Hyperuricemia Model Rats Combined with Acute Gouty Arthritis

LIU Yafei¹, CHEN Zhe², TU Shenghao²

1. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052; 2. Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism of *Modified Simiao Decoction* (加味四妙方) on hyperuricemia (HUA) and acute gouty arthritis (GA). **Methods** A total of 48 male Wistar rats were randomly divided into a control group, a model group, a *Modified Simiao Decoction* low dose group, medium dose group, high dose group, and a western medicine group with 8 rats in each group. The low, medium, high dose group of *Modified Simiao Decoction* were respectively given 16.8、33.6、67.2 g/(kg·d) by gavage, and the western medicine group was given 0.09 g/kg allopurinol plus colchicine 0.05 mg/100 g. The control group and model group were given intragastric administration with 10 ml/kg distilled water. All groups were continuously administered for 7 days. Except for the control group, rats were injected intraperitoneally with 3% potassium oxazide solution to establish the HUA model, and then the sodium urate solution was injected into the right ankle joint cavity of rats to induce the GA model. The changes of rat ankle joint diameter, the levels of blood uric acid (SUA) and C-reactive protein (CRP), and the nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) mRNA of ankle joint tissue were detected. Interleukin 1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor α (TNF- α) expression were observed. **Results** Compared with the control group, ankle circumference, level of serum SUA and CRP, and expression of NLRP3 mRNA, IL-1 β and TNF- α in ankle tissue were significantly increased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the ankle joints circumference, serum SUA and CRP levels, expression of NLRP3 mRNA, IL-1 β , and TNF- α in the ankle tissue were significantly decreased in the medium and high dose group of *Modified Simiao Decoction*, and the western medicine group ($P < 0.05$). Compared with *Modified Simiao Decoction* high dose group, the serum CRP level and the expression of NLRP3 mRNA in ankle joint tissue in the western medicine group were significantly reduced ($P < 0.05$). **Conclusion** *Modified Simiao Decoction* can relieve joint swelling of HUA combined with GA and reduce level of SUA. Its mechanism may be related to the regulation of the secretion of NLRP3 inflammasome and downstream inflammatory factors IL-1 β and TNF- α .

Keywords hyperuricemia; acute gouty arthritis (GA); *Modified Simiao Decoction* (加味四妙方); inflammatory factors; nucleotide binding oligomerization domain-like receptor protein 3

(收稿日期: 2019-10-08; 修回日期: 2020-04-07)

编辑: 王利芬