◆网络药理学◆

基于数据挖掘和网络药理学探讨侯秀娟治疗无症状高尿酸血症的中药用药规律及作用机制

曹凤娇[1]，茹尘[2]，卢斯仪[2]，杜梦梦[2]，李媛[2]，钱唐亮[1]，侯秀娟[1]

1.北京中医药大学东方医院，北京 100078；2.北京中医药大学，北京 100029

［摘要］**目的：**运用数据挖掘技术对侯秀娟教授治疗痰湿内蕴证无症状高尿酸血症（HUA）中药处方进行归纳分析，总结中药治疗无症状HUA的配伍特点及用药规律，根据网络药理学分析方法预测核心药物在无症状HUA治疗中的潜在作用靶点及分子机制。**方法：**收集并筛选2018年1月—2023年9月期间北京中医药大学东方医院风湿病科门诊侯秀娟主任治疗痰湿内蕴证无症状HUA的病例资料与门诊处方。借助Microsoft Excel 2022、IBM SPSS Modeler 18.0等软件，针对纳入的处方展开频次统计、关联规则以及聚类分析。通过中药系统药理学数据库（TCMSP）平台，获取中药的化学成分及其潜在靶点并加以归纳剖析；利用人类孟德尔遗传（OMIM）数据库、GeneCards等数据库筛选HUA相关疾病的靶点，同时绘制韦恩图找出药物靶点与HUA靶点的交集靶点，运用蛋白质相互作用数据库（STRING）构建蛋白质相互作用网络，进而筛选出最终的核心作用靶点；并且在Metascape 网站探寻核心作用靶点富集的通路及其功能。**结果：**在所录入的389份处方中，共出现221种中药。按照出现频数从高到低排名，位列前8位的药物依次为葛根、山药、薏苡仁、牛膝、茯苓、车前草、白术、苍术，由这8味药构成的核心方剂被命名为“健脾降浊方”。有76个对应的化合物，以及237个相关作用靶点。在GeneCards、OMIM数据库中对HUA的靶点进行检索，经过合并并去除重复后，获得HUA相关靶点910个。将核心中药的靶点与HUA相关靶点进行映射，得出中药治疗HUA的关键靶点73个，核心方涉及76个化合物、237个相关作用靶点，HUA相关靶点90个，挖掘出中药与疾病的共同靶点73个、核心靶点15个；通过富集分析获取京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路157条，主要涵盖脂质和动脉粥样硬化信号通路、糖尿病中的AGE-RAGE信号通路、脉冲剪切力与动脉粥样硬化信号通路、磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B（PI3K/AKT）信号通路等。**结论：**无症状湿浊内蕴证HUA应以健脾泄浊为基本治法，核心方治疗无症状HUA具有多成分、核心靶点、多条通路相互协同的特点，可能与有白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子（TNF）、白细胞介素-1β（IL-1β）等靶点关系密切，主要通过PI3K/AKT、白细胞介素-17（IL-17）信号通路等发挥调控尿酸代谢、抑制炎性反应的作用。

［关键词］高尿酸血症；痰湿内蕴证；中药；数据挖掘；网络药理学；侯秀娟

［中图分类号］R259 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2025）09-0187-08

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2025.09.035

Exploration on Medication Rules and Mechanism of Chinese Medicinals of HOU Xiujuan in Treating Asymptomatic Hyperuricemia Based on Data Mining and Network Pharmacology

CAO Fengjiao[1], *RU Chen*[2], *LU Siyi*[2], *DU Mengmeng*[2], *LI Yuan*[2], *QIAN Tangliang*[1], *HOU Xiujuan*[1]

［收稿日期］2024-08-13
［修回日期］2025-02-28
［基金项目］国家中医药管理局“十二五”重点专科建设（预防保健科）项目
［作者简介］曹凤娇（1988-），女，主治医师，E-mail：yezi880602@163.com。

1. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: Objective: To generalize and analyze the Chinese medicinal prescriptions of Professor HOU Xiujuan for the treatment of asymptomatic hyperuricemia (HUA) with internal accumulation of phlegm-damp syndrome by using data mining techniques, to summarize the combination characteristics and medication rules of Chinese medicinals for the treatment of asymptomatic HUA, and to predict the potential targets of the core Chinese medicinals and molecular mechanisms in the treatment of asymptomatic HUA based on network pharmacological analysis methods. **Methods:** The data collection and screening was conducted on the case data and outpatient prescriptions of patients of asymptomatic HUA with internal accumulation of phlegm-damp syndrome, who were treated by Professor HOU Xiujuan in the Department of Rheumatology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine from January 2018 to September 2023. Frequency statistics, association rule analysis, and cluster analysis were performed on the included prescriptions by using Microsoft Excel 2022 and IBM SPSS Modeler 18.0 softwares. The Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) was used to obtain and summarize the chemical components and potential targets of Chinese medicinals; the Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) and GeneCards databases were used to screen for the targets of HUA-related diseases, and the Venn diagrams were drawn to find out the overlapping targets of Chinese medicinals and HUA, and the STRING database was used to construct a protein-protein interaction network, so as to screen the definitive core targets; and the pathways and functions of the core targets were explored in the Metascape website. **Results:** A total of 221 Chinese medicinals appeared in the 389 prescriptions recorded. The top 8 Chinese meidicinals, in decending order of frequency, were Puerariae Lobatae Radix, Dioscoreae Rhizoma, Coicis Semen, Achyranthis Bidentatae Radix, Poria, Plantaginis Herba, Atractylodis Macrocephalae Rhizoma, and Atractylodis Rhizoma. The core prescription consisting of such 8 Chinese medicinals was named as Jianpi Jiangzhuo Prescription. There were 76 corresponding compounds and 237 related targets. The targets of HUA were retrieved from GeneCards and OMIM databases, and 910 HUA-related targets were obtained after merging and removing the similar indicators. By mapping the targets of core Chinese medicinals to HUA-related targets, 73 key targets for the treatment of HUA with Chinese medicinals were obtained, and the core prescription involved 76 compounds, 237 related targets, and 90 HUA-related targets, which mined out 73 overlapping targets and 15 core targets of Chinese medicinals and diseases; 157 pathways were obtained by enrichment analysis from Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Such pathways mainly covered lipid and atherosclerosis signaling pathway, AGE-RAGE signaling pathway in diabetes mellitus, pulse shear force and atherosclerosis signaling pathway, and PI3K/AKT signaling pathway. **Conclusion:** The basic treatment for asymptomatic HUA with internal accumulation of phlegm-damp syndrome should be focused on strengthening the spleen and purgating turbidity. The core prescription for the treatment of asymptomatic HUA has the characteristics of multi-components, multi-core targets, and multiple pathways synergizing actions, which may be closely related to the targets such as IL-6, TNF, IL-1β, etc., primarily regulating the metabolism of uric acid and inhibiting inflammation through the signaling pathways such as PI3K/AKT, IL-17.

Keywords: Hyperuricemia; Internal accumulation of phlegm-damp syndrome; Chinese medicinals; Data mining; Network pharmacology; HOU Xiujuan

高尿酸血症(HUA)是因嘌呤代谢紊乱引发的慢性代谢性疾病，我国成人患病率达14.0%，存在显著性别差异[1]。根据2018年欧洲指南，该病可分为无症状期和有症状期[2]，30%～50%的无症状患者经影像

学检查已存在尿酸盐沉积或骨侵蚀[3]。无症状HUA不仅是痛风的早期阶段，更是心脑血管疾病及慢性肾脏病的独立危险因素[4-6]。目前国际对无症状HUA药物治疗尚存分歧。指南建议药物治疗阈值为血尿酸≥540 μmol/L，或≥480 μmol/L合并代谢性疾病/器官损害[7]。虽然别嘌醇被推荐为一线用药，但其严重过敏反应及肝肾毒性导致临床应用受限。近年来，中药凭借多靶点调控、不良反应少等优势，在降尿酸治疗中展现出独特价值[8]。临床观察显示，无症状HUA患者多伴肥胖、嗜食肥甘等湿浊内蕴证候。本研究通过数据挖掘分析北京中医药大学东方医院风湿科侯秀娟教授治疗痰湿内蕴证HUA的处方规律，结合网络药理学构建“中药-成分-靶点-疾病”多维网络，揭示核心药物治疗机制，为中药新药研发及临床治疗提供理论依据。

1 数据挖掘

1.1 资料来源 收集并筛选自2018年1月—2023年9月期间北京中医药大学东方医院风湿病科门诊侯秀娟主任针对痰湿内蕴证HUA的病案资料以及门诊处方，门诊处方完整且不重复。本研究已通过北京中医药大学东方医院医院学伦理委员会审批(JDF-IRB-2023051802)。

1.2 诊断标准

1.2.1 诊断标准 符合《痛风及高尿酸血症中西医结合诊疗指南》[9]诊断标准。正常嘌呤饮食状态下，非同日2次空腹血尿酸水平，男性及绝经期女性＞420 μmol/L(7 mg/dL)，非绝经期女性＞360 μmol/L(6 mg/dL)。

1.2.2 辨证标准 符合《痛风及高尿酸血症中西医结合诊疗指南》[9]湿浊内蕴型辨证标准。主症：肢体困重，形体肥胖。次症：嗜食肥甘，口腻不渴，大便黏滞。舌脉：舌淡胖，或有齿痕，苔白腻，脉滑。具备主症2条，或主症1条、次症2条，结合舌脉可诊断。

1.3 纳入标准 符合HUA诊断标准及湿浊内蕴型辨证标准；病案资料完整，包括一般情况、舌脉、中西医诊断等信息，每名患者收集的处方不超过5张；年龄≥18岁的患者病案。

1.4 排除标准 诊断为继发性HUA的病案；未接受中药汤剂治疗，或仅接受中药代茶饮或外用药，泡洗药的病案；合并痛风性关节炎、尿酸盐性肾病及肾结石以及其他严重心、肝、肾、脑等重要器官病变患者病案。

1.5 数据录入与核对 2名研究人员将从筛选的处方及病案中提取并录入原始数据，确保筛选及录入过程中无遗漏或错误。研究团队将使用Excel软件建立数据信息库。将一般资料、现代医学诊断、合并疾病、临床症状、舌苔脉象以及中药处方等资料分置于不同的表格中。

1.6 数据规范化处理 根据最新版《中华人民共和国药典》《中华本草》，对处方中的中药名称进行标准化。对于不影响药性和疗效的制备方法，可省略不述。

1.7 数据分析 本研究运用多种数据分析方式针对中药药物数据库展开了深入探究[9]。起初，借助Excel对药物数据实施频数统计以及性味归经方面的分析，从而掌握整体情况。随后，运用IBM SPSS Modeler 18.0软件里的Apriori算法对药物之间的关联规则予以分析，并通过Cytoscape 3.8.0软件构建复杂网络，用以阐明药物之间的相互关联。再使用SPSS Statistics 25.0软件对于频数较高的药物进行系统聚类分析，通过上述分析手段，可全面而深入地探讨中药药物数据的多个层面。

2 网络药理学

2.1 核心药物的活性成分及靶点挖掘 通过TCMSP在线平台(http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php)来获取核心方的中药化学成分相关数据。依照口服生物利用度(OB)与类药性(DL)的指标，拣选出满足条件的候选化合物以及它们的靶点。紧接着，借助Uniprot数据库和NCBI(美国国家生物技术信息中心)数据库，把这些靶点转化成相应的基因，同时将物种设定为人类。

2.2 HUA相关靶点获取 通过在GeneCards数据库和人类孟德尔遗传数据库中使用“hyperuricemia”作为检索词，收集与之相关的靶点信息。

2.3 蛋白质相互作用网络(PPI)构建及核心靶点筛选 针对HUA相关的靶点以及核心药物的作用靶点展开筛选，并去除重复的部分，从而获取到中药复方用于治疗HUA的作用靶点。随后，将这些靶点数据导入String Version 11.5软件，选定“Homo sapiens”物种，构建蛋白质相互作用网络。最终，借助Cytoscape 3.8.0软件里的MCODE插件对PPI网络中连线密度较大的靶点加以分析，把它们认定为核心

作用靶点。

2.4 基因本体(GO)功能分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 运用DAVID6.8数据库，依据已知的药物－疾病交集基因列表进行分析，先将物种限制为“Homo Sapiens”，再设定显著性水平为$P<0.05$，执行Gene Ontology（GO）分析和基于KEGG通路的富集分析，以揭示相关的基因功能和信号通路。

3 结果

3.1 用药规律挖掘

3.1.1 用药统计 本项研究总共收集到389份处方，涵盖了221种药材。依据出现的频次进行排列，排名前10位的药物依次是葛根、山药、薏苡仁、牛膝、茯苓、车前草、白术、苍术、丹参以及土茯苓。其中，出现频次大于等于40次的药物总计34味。

表1 高频药物频数表

序号	中药	频数	序号	中药	频数
1	葛根	267	18	穿山龙	76
2	山药	239	19	石斛	76
3	薏苡仁	227	20	砂仁	71
4	牛膝	216	21	鸡血藤	70
5	茯苓	211	22	白芍	69
6	车前草	188	23	建曲	69
7	白术	171	24	甘草	53
8	苍术	169	25	麦冬	53
9	丹参	140	26	佩兰	51
10	土茯苓	123	27	川芎	50
11	豨莶草	122	28	防风	49
12	鸡内金	121	29	黄芪	49
13	芡实	96	30	当归	45
14	五味子	94	31	荷叶	45
15	车前子	92	32	酸枣仁	45
16	天麻	86	33	黄柏	44
17	海金沙	77	34	山茱萸	44

3.1.2 高频药物关联规则分析结果 基于IBM SPSS Modeler 18.0软件，把221味高频药物予以录入。随后运用Apriori算法针对这些药物的关联规则展开分析，从而得出中药在进行配伍组方时频率较高并且同时出现的药组以及药对。按照“后项→前项”的方式对关联规则结果予以展示，并依据支持度由高到低进行排序。结果显示在治疗HUA中药复方药物二阶关联规则中，薏苡仁-苍术支持度最高；在药物关联三阶分析中，薏苡仁-苍术-茯苓支持度最高，结果见表2、3。基于数据挖掘结果，绘制有关高频药物关联规则的可视化布局图。图中线条的粗细程度体现了药物之间配伍关系的强弱状况，即关系越强，线条就越粗。这种可视化的形式有利于直观地展现药物配伍的相互关联情况，见图1。

表2 2味中药药对关联规则

后项	前项	实例	支持度(%)	置信度(%)	药物组合提升度
薏苡仁	苍术	169	43.56	85.21	1.46
丹参	石斛	76	54.68	88.16	1.18
葛根	天麻	86	22.16	98.84	1.44
苍术	佩兰	51	13.14	82.35	1.89
茯苓	佩兰	51	13.14	82.35	1.51
薏苡仁	佩兰	51	13.14	98.04	1.68
山药	山茱萸	44	11.34	84.09	1.37

表3 3味中药药物组合关联规则

后项	前项	实例	支持度(%)	置信度(%)	药物组合提升度
薏苡仁	苍术 茯苓	123	31.70	83.73	1.43
薏苡仁	苍术 葛根	116	29.90	87.06	1.48
茯苓	苍术 白术	114	29.38	80.70	1.48
薏苡仁	苍术 白术	114	29.38	82.45	1.40
茯苓	白术 山药	113	29.12	82.30	1.51
茯苓	苍术 山药	110	28.35	80.90	1.48
薏苡仁	苍术 山药	110	28.35	85.45	1.46
薏苡仁	苍术 牛膝	106	27.31	92.45	1.58
薏苡仁	苍术 车前草	105	27.06	81.90	1.39
薏苡仁	土茯苓 葛根	93	23.96	82.79	1.41
车前草	白术 牛膝	87	22.42	80.45	1.66
葛根	土茯苓 山药	77	19.84	83.11	1.20
山药	芡实 葛根	75	19.32	80.00	1.29
薏苡仁	土茯苓 牛膝	75	19.32	82.60	1.41
葛根	土茯苓 牛膝	75	19.32	82.66	1.20
葛根	丹参 牛膝	70	18.04	87.14	1.26
山药	芡实 薏苡仁	63	16.71	82.53	1.33
薏苡仁	土茯苓 苍术	61	15.72	91.80	1.56
葛根	天麻 牛膝	60	15.46	100.00	1.45
山药	芡实 茯苓	60	15.46	85.00	1.37
薏苡仁	豨莶草 苍术	59	15.20	83.05	1.41

3.2 网络药理学结果

3.2.1 核心药物、HUA相关靶点 对侯秀娟主任处方中药的频数、组方规律进行综合分析，认为薏苡仁、苍术、茯苓、白术、山药、牛膝、车前草、葛

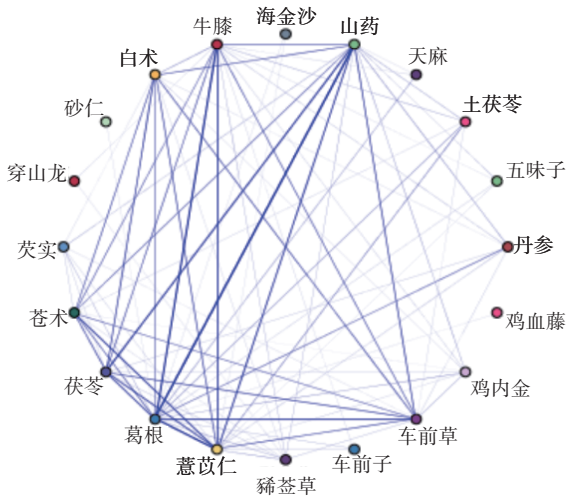


图1　核心药物网络药理学分析

根8味中药是治疗无症状HUA的核心药物，组成中药复方取名为“健脾降浊方”。对健脾降浊方的作用化合物及对应靶点蛋白数目进行筛选，其中薏苡仁9个，苍术9个，茯苓5个，白术7个，山药16个，牛膝20个，车前草10个，葛根4个，经过去重操作，我们总计获取到76个相关化合物以及237个作用靶点。于GeneCards和OMIM数据库展开检索之后，经过合并并去除重复项，得到了910个和HUA有关联的靶点。将核心中药靶点与HUA相关靶点映射得到中药治疗HUA的关键靶点73个，见图2。

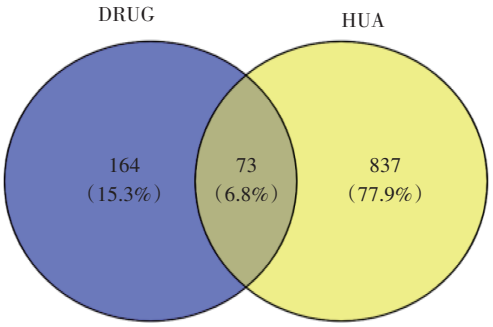


图2　核心方成分-疾病靶点韦恩图

3.2.2　PPI网络构建　将73个靶基因导入STRING平台，构建药物活性成分与靶点PPI网络图，采用Cytoscape 3.8.0软件中的的MCODE插件，提取出PPI网络中连线密度较高的靶点，得到主要作用靶点包括白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子（TNF）、TP53、白细胞介素-1β（IL-1β）、过氧化物酶体增殖物激活受体γ（PPARG）、基质金属蛋白酶9（MMP9）、前列腺素内过氧化物合酶2（PTGS2）、转化生长因子β1（TGF-β1）等靶点，表明这些基因在核心中药治疗HUA中具有关键作用。见图3。

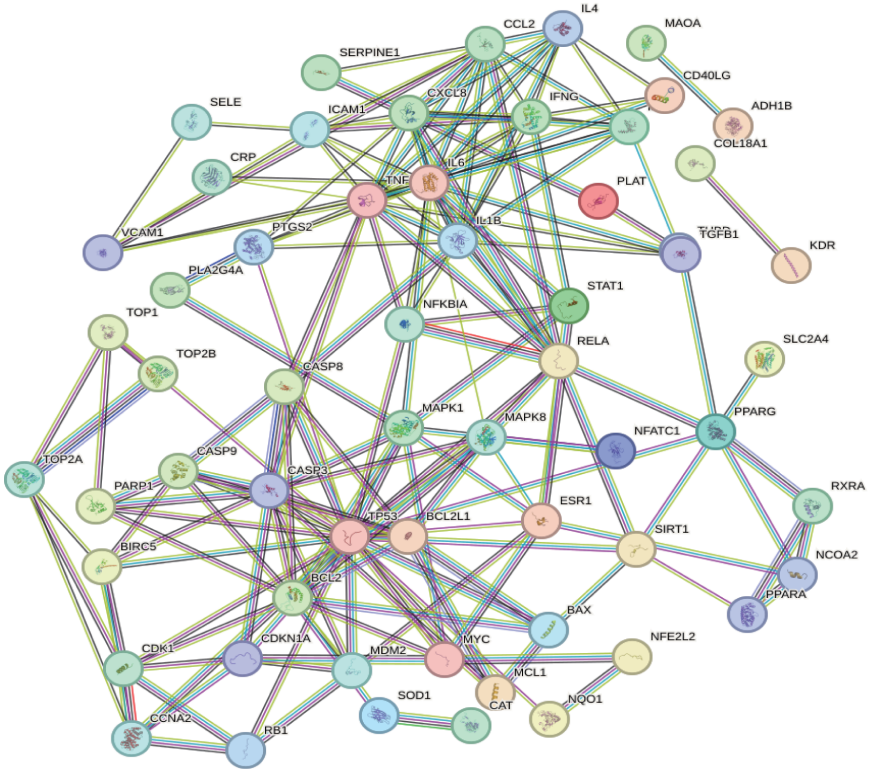


图3　核心方-HUA靶点蛋白互作网络

3.2.3　核心方-HUA靶点功能与通路的富集分析

运用GO以及KEGG通路分析，对73个关键靶点展开了全方位的评估。GO富集分析的结果表明，其主要涵盖了细胞应对氧化应激、脂多糖以及化学应激等生物过程(共计643个)。此外，还包括与受体配体活性和细胞因子活性等相关的分子功能(98个)，以及膜筏、膜微区等细胞成分(58个)。KEGG通路富集分析识别出了157条显著富集的信号通路，当中包含脂质和动脉粥样硬化信号通路、糖尿病中的AGE-RAGE信号通路、脉冲剪切力与动脉粥样硬化信号通路，还有PI3K/AKT信号通路等等。这些结果为进一步揭示73个关键靶点在生物学过程中的作用机制提供了重要线索。见图4。

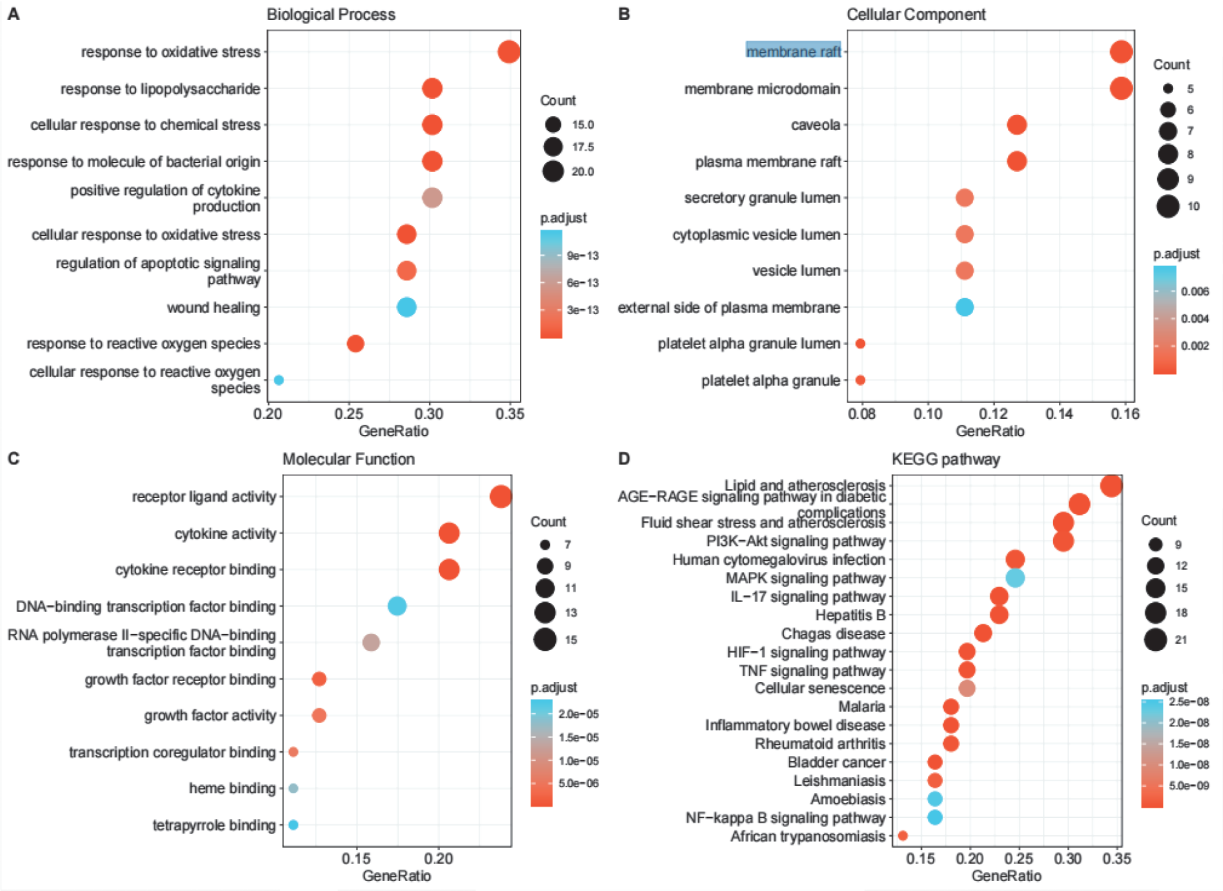


图4　关键靶点GO及KEGG富集分析

4　讨论

临床上，无症状HUA患者常见体型丰满，或有吸烟酗酒等不良嗜好，或偏好高糖高脂肪饮食。这种长期不良习惯可造成脾气受损，脾失健运，失去升清降浊的功能，导致痰湿浊质及瘀血瘀积滞留于血脉中，难以排出，日久沉积于关节造成浊瘀痹，沉积于肾脏造成肾功能损伤，沉积于血管造成动脉粥样硬化等。近年来大量体质学说研究也发现患者以痰湿体质多见[10]。现有大量文献及指南亦表明，无症状HUA期以湿浊内蕴为主证，应以健脾泄浊为基本治法，贯穿治疗始终，清除瘀滞，恢复脾胃功能，使分清泌浊之功能改善[9,11]。本研究通过数据挖掘方法分析侯秀娟主任治疗痰湿内蕴证无症状HUA的中药处方规律，经由复杂网络分析所得的核心处方(健脾降浊方)是：苍术、茯苓、白术、山药、薏苡仁、牛膝、车前草、葛根。此核心处方是平胃散与五苓散的加减方，用药以健脾祛湿降浊为主，配合现代药理学研究具有降尿酸功效的中药，如葛根能够对黄嘌呤氧化酶活性起到抑制作用[12]，车前草能够通过调控尿酸盐转运蛋白的表达，降低尿酸的重吸收，从而增加了尿酸的排泄[13]。

无症状HUA可能导致疾病的一个潜在机制是刺

激炎症。虽然尿酸盐通常被视为典型的抗氧化剂，但最新研究发现，结晶态和可溶性尿酸盐或许能够激活各种炎症相关的生化信号通路[14]。尿酸可能与慢性炎症紊乱有潜在作用相关，大量研究证实，尿酸水平异常与肥胖、高血压、代谢综合征、糖尿病、肾脏病及心血管疾病之间存在明显关联[15]。同时，溶解性尿酸和尿酸盐结晶均可激活天生免疫和适应性免疫反应，并通过表观遗传学调控等途径进一步放大代谢性炎症反应[16]。PPI网络显示，核心药物起效的关键蛋白中IL-6、TNF、IL-1β等都属于促炎性细胞因子。IL-6介导促炎和抗炎两种不同的诱导细胞信号转导的途径，具有促炎和抗炎的双重作用[17]，下调IL-6表达能够有效抑制炎症反应[18]。当前，测量血清IL-6水平被广泛用于评估机体炎症情况及组织受损程度[19]。研究表明，HUA患者血清尿酸水平升高与炎症标记物有关，如白细胞、C-反应蛋白和循环型免疫细胞因子，如IL-6、白细胞介素-1受体拮抗剂(IL-1Ra)、TNF或白细胞介素-18(IL-18)[20]。刘圳奋等[21]研究成果表明，在高尿酸状态(也就是关节损害的早期阶段)中，TNF-α和IL-6这两类炎症促进因子呈现出显著的致炎作用。这一发现突显了炎性细胞因子于关节损害里的关键地位。TNF-α可作为免疫系统的关键靶点，其自身也是一种重要的炎性因子，也可促IL-6、IL-10等细胞因子的产生，从而进一步加重炎症反应[22]，其也可调控NF-κB途径，促进IL-6、IL-1β、PTGS2等下游炎症因子的分泌[23]。

KEGG富集分析的结果显示，该靶点被多条信号通路所调控。核心药物或许通过以下若干信号通路来发挥治疗功效：脂质代谢与动脉粥样硬化通路、糖尿病中的AGE-RAGE通路、脉冲剪切力与动脉粥样硬化通路，还有PI3K/AKT信号通路。抑制炎症反应对于治疗无症状HUA起着关键作用，经典的PI3K-AKT信号通路能够引发一连串的炎症级联反应，与细胞内多种信号转导包括炎症信号等密切相关，刺激多种炎性细胞因子，与无症状HUA及其并发症相关，同时PI3K/AKT是一条与转运蛋白表达相关的重要信号通路有研究[24]发现在人肾皮质近曲小管上皮细胞模型中，尿酸可激活PI3K/AKT信号通路诱导尿酸转运蛋白URAT1和GLUT9的表达升高加重HUA，经给予AKT抑制剂后，测得尿酸水平有所降低。近些年来，IL-17信号通路被视作一条重要的炎症信号通路。IL-17借助促进前炎症因子的分泌以及中性粒细胞的活化，进而诱发局部组织的炎症反应[25]。实验研究表明，IL-17与其受体结合并激活下游途径，可诱导促炎细胞因子的表达而引起炎症反应，如IL-6和TNF-α诱导的炎症[26]。

综上，本研究通过数据挖掘及网络药理学技术得出侯秀娟主任治疗无症状HUA的核心方由薏苡仁、苍术、茯苓、白术、山药、牛膝、车前草、葛根组成，其核心方治疗无症状HUA的可能靶点有IL6、TNF、IL1B等，主要通路涵盖PI3K/AKT信号通路、IL-17信号通路等，发挥了调节尿酸代谢以及抑制炎症反应的作用。

[参考文献]

[1] ZHANG M，ZHU X X，WU J，et al. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults：findings from two nationally representative cross-sectional surveys in 2015-16 and 2018-19[J]. Front Immunol，2022，12：791983.

[2] RICHETTE P，DOHERTY M，PASCUAL E，et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence- based recommendations for the diagnosis of gout[J]. Ann Rheum Dis，2020，79(1)：31-38.

[3] WANG P，SMITH S E，GARG R，et al. Identification of monosodium urate crystal deposits in patients with asymptomatic hyperuricemia using dual energy CT[J]. RMD Open，2018，4(1)：e000593.

[4] KUO C F，GRAINGE M J，MALLEN C，et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis：case-control study[J]. Ann Rheum Dis，2016，75(1)：210-217.

[5] COLANTONIO L D，SAAG K G，SINGH J A，et al. Gout is associated with an increased risk for incident heart failure among older adults：the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke（REGARDS）cohort study[J]. Arthritis Res Ther，2020，22(1)：86.

[6] BARDIN T，RICHETTE P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia：an update on prevalence and treatment options[J]. BMC Med，2017，15(1)：123.

[7] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志，2020，36(1)：1-13.

[8] 曹慧雅，李凯文，李阁，等. 健脾祛湿中药治疗高尿酸血症的作用机制研究进展[J]. 中南药学，2022，20(9)：2110-2116.

[9] 刘维. 痛风及高尿酸血症中西医结合诊疗指南[J]. 中医杂志，2023，64(1)：98-106.

[10] 李显红，陈刚毅. 原发性高尿酸血症患者中医体质分布及其相关指标研究[J]. 新中医，2018，50(4)：96-98.

[11] 姜泉，韩曼，唐晓颇，等. 痛风和高尿酸血症病证结合诊疗指

南[J]. 中医杂志，2021，62(14)：1276-1288.
[12] 邢志华，马誉畅，李新萍，等. 葛根素及其衍生物抗炎、抗痛风作用研究进展[J]. 中国中药杂志，2017，42(19)：3703-3708.
[13] 曾金祥，毕莹，魏娟，等. 车前草提取物降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及机理研究[J]. 时珍国医国药，2013，24(9)：2064-2066.
[14] JOOSTEN L A B，CRIŞAN T O，BJORNSTAD P，et al. Asymptomatic hyperuricaemia：a silent activator of the innate immune system[J]. Nat Rev Rheumatol，2020，16(2)：75-86.
[15] JOHNSON R J，BAKRIS G L，BORGHI C，et al. Hyperuricemia，Acute and Chronic Kidney Disease，Hypertension，and Cardiovascular Disease：Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation[J]. Am J Kidney Dis，2018，71(6)：851-865.
[16] 赵雅茜，陈桃，孙蕊，等. 无症状高尿酸血症的诊治争议[J]. 中国临床新医学，2021，14(11)：1068-1071.
[17] CASELLA G，GARZETTI L，GATTA A T，et al. IL4 induces IL6-producing M2 macrophages associated to inhibition of neuroinflammation in vitro and in vivo[J]. J Neuroinflammation，2016，13(1)：139.
[18] QIAN Y，HAN J，ZHOU L，et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor（EGFR）reduces lipopolysaccharide（LPS）-induce dactivation andinflammatory cytokines in hepatic stellate cells invitro[J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research，2018，24：5533-5541.
[19] YU Y，JIA T Z，CAI Q，et al. Regulation of cytokine gene expression in immunity and diseases regulation of IL-6 in immunity and diseases[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology，2016，5(4)：79-88.
[20] RUGGIERO C，CHERUBINI A，BLE A，et al. Uric acid and inflammatory markers[J]. Eur Heart J，2006，27(10)：1174-1181.
[21] 刘圳奋，马红霞，李秀宁，等. 痛风性关节炎与高尿酸血症炎性细胞因子水平比较[J]. 西部中医药，2014，27(8)：157-158.
[22] LI J，ZHANG H B，HUANG W L，et al. TNF-α inhibitors with antioxidative stress activity from natural products[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry，2012，12(13)：1408-1421.
[23] CHATZANTONI K，MOUZAKI A. Anti-TNF-α antibody therapies in autoimmune diseases[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry，2006，6(16)：1707-1714.
[24] ZHANG Y，TAN X，LIN Z，et al. Fucoidan from Laminaria japonica Inhibits Expression of GLUT9 and URAT1 via PI3K/Akt，JNK and NF-κB Pathways in Uric Acid-Exposed HK-2 Cells[J]. Mar Drugs，2021，19(5)：238.
[25] 韩晶雪，刘鹏，刘毓，等. 基于网络药理学研究“丹参-姜黄”药对降尿酸作用机制[J]. 中华中医药学刊，2021，39(3)：172-176，269-271.
[26] GU C，WU L，LI X. IL-17 family：cytokines，receptors and signaling[J]. Cytokine，2013，64(2)：477-485.

（责任编辑：吴凌，郭雨驰）