

中医药调控 NLRP3 炎性小体治疗痛风研究进展*

马小杰¹, 李大可²

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250000; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250000

摘要: 中医药治疗痛风可通过调控 Nod 样受体蛋白 3 (nod-like receptor pyrin domain 3, NLRP3) 炎性小体介导的白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-18 而发挥关键作用, 但也存在以下问题: (1) 中药复方治疗痛风效果显著, 但其成分复杂, 未能确定其具体起效的活性成分; (2) 中医药多采用调控 NLRP3 炎性小体以治疗痛风, NLRP3 炎性小体存在双向调节作用, 但其具体作用机制尚未清楚。今后, 应利用现代实验技术分析中药复方的具体活性成分及其药理学作用, 进一步研究 NLRP3 炎性小体, 明确其作用机制。此外, 中医药在控制炎症、降低尿酸、改善关节活动功能方面有明显优势, 将 NLRP3 炎性小体作为治疗靶点, 可为痛风提供一种新的治疗思路。

关键词: 痛风; NLRP3 炎性小体; 中医药

DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2023.08.0250

中图分类号: R259.897 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-5028(2023)08-1265-07

Research Progress of the Regulation of NLRP3 Inflammatory
Corpuscles with TCM in the Treatment of Gout

MA Xiaojie¹, LI Dake²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, China, 250000; 2. Affiliated Hospital of
Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, China, 250000

Abstract: TCM plays a crucial role in treating gout by regulating Interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-18 mediated by nod-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammatory corpuscles, but there are also the following problems: (1) TCM compound has a significant therapeutic effect on gout, but its components are complex and the specific active components that take effect have not been determined; (2) TCM often uses NLRP3 inflammatory corpuscles to treat gout. What's more, NLRP3 inflammatory corpuscles have a bidirectional regulatory effect, but their specific mechanism of action is not yet clear. Therefore, in the future, modern experimental techniques should be used to analyze the specific active components and pharmacological effects of TCM compound formulas, further study NLRP3 corpuscles, and clarify its mechanism of action. In addition, TCM has significant advantages in controlling inflammation, reducing uric acid, and improving joint activity. Using NLRP3 inflammatory corpuscles as a treatment target can provide a new treatment approach for gout.

Keywords: gout; NLRP3 inflammatory corpuscles; TCM

痛风是一种常见的代谢性关节炎, 发病率呈逐渐升高趋势, 严重影响患者日常生活及工作。西医治疗痛风多采用抗炎止痛类药物, 中医药治疗痛风更具有优势。研究发现, 尿素、胆固醇结晶及无菌颗粒等物质可以通过内吞作用进入细胞内, 破坏溶酶体膜的稳定性并激活溶酶体蛋白酶, 进一步激活半胱氨酸天冬氨酸特异蛋白酶 (cysteinyl aspartate specific proteinase-1, Caspase-1), 形成 Nod 样受体蛋白 3 (nod-like receptor pyrin domain 3, NLRP3) 炎性小体, 促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 分泌, 加重对机体造成损害^[1]。本文就中医药

粒等物质可以通过内吞作用进入细胞内, 破坏溶酶体膜的稳定性并激活溶酶体蛋白酶, 进一步激活半胱氨酸天冬氨酸特异蛋白酶 (cysteinyl aspartate specific proteinase-1, Caspase-1), 形成 Nod 样受体蛋白 3 (nod-like receptor pyrin domain 3, NLRP3) 炎性小体, 促进白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 分泌, 加重对机体造成损害^[1]。本文就中医药

* 基金项目: 山东省自然科学基金面上项目 (ZR2020MH352)

调控 NLRP3 炎性小体治疗痛风的研究进行系统整理,为治疗痛风提供新思路。

1 痛风的中西医概述

痛风是一种与代谢和遗传因素有关的以血尿酸升高、局部关节肿痛为主要表现和特征的晶体性关节炎^[2],主要是由于嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排出减少,导致血尿酸水平超过人体血清的溶解度,引起单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)结晶沉积于关节、软骨等而引起的一系列炎症性临床表现。痛风的主要临床表现为关节红、肿、热、痛^[3],最常见的症状为第一跖跗关节肿痛,如不及时治疗,可有痛风石出现,日久会引起骨质破坏及肾功能不全^[4]。大量研究表明,肥胖、慢性肾脏疾病、代谢综合征、高血压、2 型糖尿病、脂肪性肝病及心血管疾病等与高尿酸血症和痛风的发生密切相关^[5-11]。西医治疗痛风急性期采用非甾体药物等抗炎止痛以缓解疼痛;缓解期主要目标为降低血尿酸水平,药物主要通过抑制尿酸生成或促进尿酸排泄两种途径发挥作用^[3,12]。西药治疗痛风疗效较好,但会出现腹泻、恶心、呕吐、出血等胃肠道不良反应及肾脏功能损害等^[13]。

痛风在中国古代文献中亦有记载,最早见于朱丹溪的《格物余论》^[14],但与现在所说的“痛风”相比有明显的区别。广义上的痛风应归属于《黄帝内经》中的“痹证”^[15]或《金匱要略》中的“历节病”^[16]等。近代著名国医大师朱良春根据其湿浊瘀滞的病机特点为其提出了新的命名——“浊瘀痹”^[17-18]。《素问·太阴阳明论》云:“伤于湿者,下先受之。”^[19],故本病的初发症状为下肢脚趾的红肿热痛,病机以脾失健运、肝肾亏虚为本,湿热痰瘀阻滞为标^[20],亦形成本虚标实之证。由于患者先天禀赋不足,加之嗜食肥甘厚味、饮食不节,易损伤肝脾肾三脏功能,脾失健运,湿浊内生,郁久化热,外受风寒湿邪侵袭,内外合病,湿热痰邪攻注筋骨关节而导致痹症发生。中医从整体观念出发,运用辨证论治方法,调整人体阴阳,达到平衡状态^[21]。近几年,大量研究发现中药在抗炎、降尿酸有明显优势,且不良反应相对较少^[22]。

2 流行病学研究

由于人们的生活水平不断提高及生活方式的改变,导致嘌呤的摄入量大幅度升高,血尿酸水平急剧

变化,促使国内外痛风发病率不断增长^[23]。近来文献报道中表明,痛风的患病率有以下特点:患病率逐年升高,发病人群趋于年轻化,存在性别和地区明显差异^[24-26]。目前,全球痛风发病率大约为 7.9%^[27],发达国家的发病率明显高于发展中国家。根据我国流行病学统计结果发现,我国痛风患病率为 0.86%~2.20%,其中男性占 0.83%~1.98%,女性占 0.07%~0.72%,男女发病比例为 20:1^[28]。

3 NLRP3 炎性小体

炎性小体是由 Tschopp 研究小组最先发现并提出定义,是一种由巨噬细胞产生并激活的并由细胞质模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)参与组成的复合物^[29],可感知微生物和内源性危险信号,通过各种病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)和损伤相关分子模式(damage related molecular patterns, DAMP)进行信号转导^[30-31]。目前,NLRP3 炎性小体是科研领域中研究较多的炎性小体之一,是参与自身免疫的重要成员之一。NLRP3 炎性小体由传感器 NLRP3 模式识别受体、适配器接头凋亡相关斑点蛋白(apoptosis associated speck-like protein containing a CARD domain, ASC)和效应分子前 Caspase-1 构成的蛋白复合物。NLRP3 与衔接蛋白 ASC 结合,可激活 Caspase-1 并作用于 IL-1 β 和白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)等细胞因子前体,促进促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 等的生产及分泌,导致细胞的热休克死亡及周身炎症反应^[32-33]。各种免疫细胞反应中均可见 NLRP3 炎性小体的存在,如中性粒细胞、淋巴细胞及抗原提呈细胞等。关于激活 NLRP3 炎性小体的机制研究说法过多,多数研究者认为其激活主要与离子流、线粒体功能障碍、活性氧基团(reactive oxygen species, ROS)的产生以及溶酶体损伤有关^[34-36]。

4 痛风与 NLRP3 炎性小体的关系

痛风性关节炎的发病与血尿酸水平的升高和炎症反应密切相关,其信号转导通路主要有 NLRP3 信号通路、Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)信号通路、嘌呤受体 P2X7 信号通路及丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路等^[37]。在痛风发病过程中起关键作用的是 NLRP3 炎性小体的激活及细胞因子 IL-1 β 的产

生。NLRP3 炎性小体在激活前必须被启动,启动包括两个信号^[38]:信号 1 是由核转录因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 激活途径介导,诱导了功能性炎性小体成分的表达,如 NLRP3;信号 2 是由尿酸钠晶体提供,触发炎性小体的组装。MSU 晶体与质膜的相互作用促进了一种细胞反应,这种反应目前尚不清楚,但是 NLRP3 激活的标志,还有钾通过离子通道流出和线粒体扰动,导致线粒体活性氧的产生和释放到细胞质中^[39]。临床研究发现,NLRP3 炎性小体及其下游炎症因子的异常表达是导致痛风患者产生炎症反应和免疫反应的重要因素之一^[40-41]。实验研究证实,在急性痛风小鼠模型中,NLRP3 缺失的小鼠不能对 MSU 晶体产生反应且无法产生具有活性的 IL-1 β 。正常情况下,孤立 MSU 结晶不会引发痛风,沉积的 MSU 晶体可以被 TLRs 识别,促进 NLRP3 寡聚和炎性小体组装,适配器蛋白 ASC 被招募到炎性小体中,导致 Caspase-1 的蛋白水解活化,活跃的 Caspase-1 促进 pro-IL-1 β 、pro-IL-18 的蛋白裂解,并进一步成熟为具有生物学活性的 IL-1 β 、IL-18^[42],增加 IL-1 β 和 IL-18 的分泌。Caspase-1 还促进 gasdermin D 的裂解,生成 N 端裂解产物,在质膜上齐聚,导致焦化孔的形成,这些孔破坏了细胞质膜的完整性,并可能有助于的炎症介质的释放。此外,ROS 在 NLRP3 激活中的作用不可或缺。MSU 晶体通过激活线粒体外膜透化作用损伤线粒体 DNA 并抑制其自噬,产生的过量 ROS 活化 NLRP3 炎性小体,从而诱导炎症扩增^[43]。虽然 IL-1 β 的激活和 NLRP3 炎性小体在痛风中的介导作用已有大量研究,但涉及 MUS 触发 NLRP3 激活的上游通路尚未完全了解。有研究发现^[44-45],抑制细胞中 NLRP3 炎性小体的产生可使炎症得到改善。因此,针对 NLRP3 发挥效应时需募集 ASC 和 Caspase-1 的特性而研发的选择性拮抗剂,可能对迅速控制炎症有帮助。

5 中医药对 NLRP3 炎性小体的调控作用

5.1 电针治疗 多项研究^[46]证明,电针能够缓解痛风发作时的临床症状,通过降低炎症因子的表达量,从而达到抑制炎症反应的目的。邱丽^[47]、焦童茜等^[48]通过电针急性痛风性关节炎大鼠模型的“足三里”“三阴交”等穴位发现,NLRP3 炎性小体的激活受到抑制可能与 IL-1 β 和 IL-18 的表达量减少、炎症反应得到有效缓解有关。在电针治疗痛风

性关节炎的临床研究中证明,电针治疗痛风性关节炎能明显抑制 NLRP3、Caspase-1、ASC 蛋白及 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的表达,但在研究中也发现,NLRP3 mRNA 表达水平增高^[49-50],因此,NLRP3 mRNA 的表达量研究存在争议,可能具有双向调控作用,需进一步研究。

5.2 单味药及其提取物 在大量痛风性关节炎的大鼠实验研究中发现,萆薢总皂苷^[51]、牛膝总皂苷^[52]、土茯苓总黄酮^[53]、三脚风炉水提物^[54]、山核桃叶黄酮单体^[55]、千斤拔提取物^[56]、猫须草水提物^[57]、短穗兔耳草提取物^[58]、白头翁皂苷^[59]、鼠麴草醇提取物^[60]、虎杖醇提取物^[61]、葛根素^[62]、牡丹花总黄酮^[63]、异落新妇苷^[64]等中药提取物均可抑制 NLRP3 炎性体轴活化,通过抑制 NLRP3 的激活,从而降低 NLRP3、ASC、Caspase-1 的表达,减少其下游炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等的生成和释放,改善关节炎炎症反应,缓解疼痛。在使用脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和 MSU 晶体刺激 THP 建造的急性痛风性关节炎细胞模型中运用豨薟草醇提取物^[65]治疗后发现,IL-1 β 的产生及活化需要 TLRs 与 NLRP3 炎性小体共同作用,NLRP3 炎性小体是无活性的前体 IL-1 β 转化成有活性的 IL-1 β 关键因素。其作用机制可能为通过抑制 NLRP3 炎性小体活化,使 NF- κ B 信号通路受到抑制,故 NLRP3 mRNA、NLRP3 及 IL-1 β 蛋白表达水平都明显下调,减少炎症因子的产生与释放。研究证明,药物通过抑制 NLRP3 炎性小体,影响 NF- κ B 信号通路,减少 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子的释放。

5.3 中药复方 中药复方在痛风中的应用越来越广泛,其在抗炎、降尿酸和改善关节症状等方面有明显优势^[66]。实验研究一般以大鼠为研究对象,制备痛风性关节炎模型,研究中药复方对 NLRP3 炎性小体及其相关炎症因子的抑制调控作用。

5.3.1 实验研究 桂枝芍药知母汤出自《金匱要略》,在临床上常用于治疗痛风性关节炎,具有祛风湿、通阳散寒、清热的作用。现代药理研究表明^[67-68],桂枝芍药知母汤有较强的抗炎镇痛作用。房树标等^[69]通过大鼠痛风模型研究发现,桂枝芍药知母汤能够明显改善大鼠的痛风症状,明显降低 NLRP3 炎性小体、ASC 及 Caspase-1 表达量,高剂量组可明显抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的分泌,但 Caspase-12 表达量明显增加。有研究表明,

Caspase - 12 表达量增加可以抑制 NLRP3 炎性小体的激活。实验证明,桂枝芍药知母汤抑制炎症可能是通过 Caspase - 12 表达量增加抑制 NLRP3 炎性小体与 NF - κ B 活化,进而减少 IL - 1 β 分化成熟,抑制炎性信号通路的活化^[70]。贾萍等^[71]通过实验研究发现,高剂量豨桐丸能明显降低尿酸钠晶体诱导的大鼠痛风性关节炎中 NLRP3 炎性小体、TNF - α 、IL - 1 β 、IL - 6 水平。白虎加桂枝汤的功效为清热利湿、通络止痛,是治疗湿热痹证的经典方药,临床治疗湿热偏盛型痛风效果明显。刘伟伟等^[72]通过实验研究发现,白虎加桂枝汤通过抑制 NLRP3 炎性小体激活,降低高尿酸血症合并痛风性关节炎大鼠模型中 NLRP3、Caspase - 1、TNF - α 、IL - 6、IL - 1 β 等炎性因子水平,并且升高 IL - 10 等抑炎性因子水平,使炎症反应得到明显缓解。四妙散清利湿热、通络止痛,明显改善血尿酸水平,为治疗痛风的妙药。刘亚飞等^[73]在加味四妙方治疗高尿酸血症合并急性痛风性关节炎中的实验中,发现 NLRP3 mRNA、IL - 1 β 、TNF - α 表达均降低,其作用机制可能与调控 NLRP3 炎性体及下游炎性因子 IL - 1 β 和 TNF - α 的分泌有关。健脾化湿亦为痛风的常用治疗原则,在通痹七物方^[74]治疗痛风性关节炎大鼠的研究中发现,中剂量药物对 NLRP3、Caspase - 1、IL - 1 β 蛋白表达抑制最明显,可能与作用靶点的量效有关。清热养阴除湿丸^[75]、蠲痹历节清方^[76]等中药复方具有明显的抗炎作用,可抑制 NLRP3 蛋白及 mRNA 表达,降低炎性因子 IL - 1 β 、IL - 18、TNF - α 的含量。加味三妙丸防治 THP - 1 细胞痛风性关节炎的研究发现^[77],中药能明显降低 NLRP3、NF - κ B、ASC、Caspase - 1 蛋白表达,抑制 pro - IL - 1 β 的产生,减少 IL - 1 等炎性因子的分泌,表明加味三妙丸能通过抑制 NF - κ B 信号通路及 NLRP3 炎性小体活化,减少 Caspase - 1、pro - IL - 1 β 的表达,从而抑制炎症反应。

5.3.2 临床研究 中药复方在治疗痛风性关节炎方面临床应用较为广泛,大量研究发现其与 NLRP3 炎性小体之间关系较为密切。杨磊等^[78]采用加味四妙散治疗急性痛风性关节炎,结果显示,加味四妙散可抑制 NLRP3 炎性小体的生成和活化。近年来,大量研究发现,中药复方可通过抑制 NLRP3 炎性小体与 Caspase - 1 表达,从而降低细胞因子 IL - 1 β 和 IL - 18 水平,达到抗炎、降低尿酸的效果^[79 - 81]。黄正桥等^[82]通过采用不同实验技术探讨蠲痹汤治

疗湿热瘀阻型痛风与 NLRP3 炎性小体表达的研究发现,NLRP3、Caspase - 1 mRNA 表达水平量有所升高,IL - 1 β 、IL - 8 表达水平均明显下降,作用原理可能为蠲痹汤在抑制炎症的过程中下调 NLRP3 表达的负调控因子,从而减少 Caspase - 1 的活化、NLRP3 炎性小体激活,抑制 IL - 1 β 前体的生成,减少 IL - 1 β 细胞因子的生成。曹诗丹等^[83]在研究清热除痹方治疗痛风性关节炎实验中亦发现,Caspase - 1 及 NLRP3 mRNA 表达升高,ASC mRNA、ASC、Caspase - 1 蛋白、IL - 1 β 、IL - 8 表达水表达降低,再次说明在中药治疗痛风抑制炎症的过程中,NLRP3 mRNA 可能具有负向调控作用^[84]。国内各大研究发现,痛风患者的 NLRP3 炎性小体在 mRNA、蛋白水平及抗炎因子的表达均为异常^[85]。

6 结语

随着人民生活水平不断提高及不健康饮食习惯的存在,导致痛风发病率持续上升,若未给予及时治疗,会产生不可逆的组织破坏、骨侵蚀、关节疼痛僵硬及肾脏损害,给患者带来不便,影响生活质量。目前,对于痛风的治疗,西药以抗炎止痛、降低尿酸为主;中药通过辨证论治,而发挥降尿酸、抗炎的作用,缓解痛风症状,避免复发。近来研究发现,NLRP3 炎性小体在中医药治疗痛风中具有重要作用,其通过抑制 NLRP3 炎性小体的组成及其下游炎性因子 IL - 1 β 、IL - 18 的表达来缓解痛风炎症,但也存在许多需要解决的问题:(1)中药复方治疗痛风效果显著,但其成分复杂,未能确定其具体起效的活性成分;(2)中药多采用调控 NLRP3 炎性小体治疗痛风,NLRP3 炎性小体存在双向调节作用,但其具体作用机制尚未清楚,仍需进一步探究。

总之,中医药在调控 NLRP3 炎性小体治疗痛风中具有诸多特色和优势,通过现代实验技术为中医药治疗痛风提供有力的药理学及临床证据,为中医药研究治疗痛风提供理论指导,进一步研究 NLRP3 炎性小体,有望成为痛风预防和治疗的新药物靶点。

参考文献:

[1] HORNUNG V,BAUERNFEIND F,HALLE A,et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization[J]. Nat Immunol,2008,9(8):847 - 856.
[2] 陈丁鹏,李华南,甘斌,等. 痛风炎症发作与消散调控

机制研究进展[J]. 医学综述,2021,27(10):1891 – 1896.

[3] 申晨,郭锦晨. 中药复方治疗痛风作用机制的研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2022,11(8):77 – 80.

[4] 刘维,曾苹,吴越,等. 痛风性关节炎中西医诊疗概况[J]. 风湿病与关节炎,2021,10(5):62 – 65,72.

[5] TUNG Y C, LEE S S, TSAI W C, et al. Association between gout and incident type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study [J]. Am J Med, 2016, 129 (11): 1217 – 1219.

[6] THOTTAM G E, KRASNOKUTSKY S, PILLINGER M H. Gout and metabolic syndrome: a tangled web [J]. Curr Rheumatol Rep, 2017, 19(10):60.

[7] ABELES A M, PILLINGER M H. Gout and cardiovascular disease: crystallized confusion[J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(2):118 – 124.

[8] ROUGHLEY M J, BELCHER J, MALLEN C D, et al. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta – analysis of observational studies [J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1):90.

[9] EVANS P L, PRIOR J A, BELCHER J, et al. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta – analysis of cohort studies[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1):136.

[10] RICHELLE 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.

[11] LI X, MENG X R, TIMOFEEVA M, et al. Serum uric acid levels and multiple health outcomes: umbrella review of evidence from observational studies, randomised controlled trials, and Mendelian randomisation studies [J]. BMJ, 2017, 27(12):j3799.

[12] GELBER A C. Treatment guidelines in gout[J]. Rheum Dis Clin N Am, 2022, 48(3):659 – 678.

[13] 徐东,朱小霞,曾学军,等. 痛风诊疗规范[J]. 中华内科杂志,2020,59(6):421 – 426.

[14] 秦涛,孟庆良. 痛风中医病名考辨[J]. 中医研究, 2021,34(6):49 – 53.

[15] 陆妍,孟凤仙,刘慧. 中医痛风相关病名的演变与发展[J]. 世界中医药,2015,10(4):609 – 612.

[16] 方勇飞. 痛风病名考据[J]. 风湿病与关节炎,2021, 10(11):53 – 55.

[17] 邹耀武. 从痰浊瘀毒辨治痛风性关节炎[J]. 光明中医,2021,36(15):2608 – 2609.

[18] 黄志彬,彭克坚,吴小茶. 朱良春痛风方的临床应用研究[J]. 医学食疗与健康,2021,19(14):1 – 3.

[19] 王梦琪,贺娟.《黄帝内经》“伤于湿者,下先受之”解析[J]. 现代中医临床,2021,28(3):39 – 42.

[20] 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.

[21] 刘靖晗,黄继勇,罗慧佳. 痛风患者中医证型及特点分析[J]. 时珍国医国药,2020,31(3):643 – 645.

[22] 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.

[23] 杨雪芳,朱昕,王苗慧,等. 基于 CiteSpace 对高尿酸血症与痛风发病机制研究的可视化分析[J]. 中国医药科学,2022,12(2):46 – 49.

[24] 杨丽华,刘晓丽,蒋雅琼,等. 我国痛风的患病率及危险因素[J]. 医学研究杂志,2019,48(12):4 – 6,10.

[25] 李志军. 痛风及高尿酸血症的诊断与治疗[J]. 中华全科医学,2020,18(1):5 – 6.

[26] MBUYI N, HOOD C. An update on gout diagnosis and management for the primary care provider [J]. Nurse Pract, 2020, 45(10):16 – 25.

[27] XIA Y, WU D, WANG H, et al. Global, regional, and national burden of appendicitis, 1990 – 2017: a systematic analysis of the global burden of disease study[J]. Rheumatology (Oxford), 2020, 59(7):1529 – 1538.

[28] 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.

[29] SCHRODER K, TSCHOPP J. The inflammasomes [J]. Cell, 2010, 140(6):821 – 832.

[30] WANG L, HAUENSTEIN A V. The NLRP3 inflammasome: mechanism of action, role in disease and therapies [J]. Mol Aspects Med, 2020, 76:100889.

[31] GUO H T, CALLAWAY J B, TING J P Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics[J]. Nat Med, 2015, 21(7):677 – 687.

[32] LEHMANN S, ESCH E, HARTMANN P, et al. Expression profile of pattern recognition receptors in skeletal muscle of SOD1 (G93A) amyotrophic lateral sclerosis (ALS) mice and sporadic ALS patients[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2018, 44(6):606 – 627.

[33] LI S, WU Y Q, YANG D X, et al. Gasdermin D in peripheral myeloid cells drives neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Exp Med, 2019, 216(11):2562 – 2581.

[34] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y H, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13):3328.

[35] KIM S K, CHO E J, PARK K Y. Anti – inflammatory effect of artemisinin on uric acid – induced NLRP3 in-

- flammasome activation through blocking interaction between NLRP3 and NEK7 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(2): 338–345.
- [36] LIANG R, CHEN W, FAN H N, et al. Dihydroartemisinin prevents dextran sodium sulphate – induced colitis through inhibition of the activation of NLRP3 inflammasome and p38 MAPK signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106949.
- [37] 欧阳香, 丁婷, 杨海艳, 等. 痛风性关节炎发病机制相关信号通路的研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(4): 234–240.
- [38] SWANSON K V, DENG M, TING J P Y. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477–489.
- [39] 张智, 王业辉. 关节镜下清理术联合中药熏洗治疗痛风性膝关节炎的临床疗效观察 [J]. *广州医药*, 2018, 49(2): 104–108.
- [40] 施合欢, 金雯丽, 柴文新, 等. 针灸治疗痛风性关节炎研究进展 [J]. *新中医*, 2018, 50(3): 29–32.
- [41] SO A K, MARTINON F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(11): 639–647.
- [42] ZHONG Z Y, LIANG S, SANCHEZ – LOPEZ E, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 198–203.
- [43] LIU H J, PAN X X, LIU B Q, et al. Grape seed – derived procyanidins alleviate gout pain via NLRP3 inflammasome suppression [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 74.
- [44] MULLARD A. NLRP3 inhibitors stoke anti – inflammatory ambitions [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(6): 405–407.
- [45] 李跃兵, 张泓, 李铁浪, 等. 电针对大鼠急性痛风性关节炎抗炎机制研究 [J]. *中国中医急症*, 2015, 24(5): 781–783.
- [46] 张心蕊, 王培, 黎金凤, 等. 电针与单纯针刺治疗急性痛风性关节炎对尿代谢组织的影响 [J]. *北京中医药*, 2018, 37(12): 1188–1191.
- [47] 邱丽, 唐成林, 黄思琴, 等. 电针对急性痛风性关节炎大鼠滑膜巨噬细胞 M 1/M 2 极化分型的影响 [J]. *针刺研究*, 2018, 43(12): 767–772.
- [48] 譙童茜, 唐成林, 邱丽, 等. 基于 NLRP3 炎性小体通路探讨电针对急性痛风性关节炎大鼠组织蛋白酶 B 的影响 [J]. *针刺研究*, 2021, 46(4): 295–300.
- [49] 高莉, 付春爱, 袁延鑫. 电针对湿热蕴结型痛风性膝关节炎 NLRP3 炎性体的影响 [J]. *世界中医药*, 2019, 14(11): 3045–3049, 3053.
- [50] 张增富, 古婷博, 董先惠. 电针对湿热瘀阻型痛风性膝关节炎 NLRP3 炎性体的影响 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(15): 2321–2324.
- [51] 王璐, 那莎, 陈光亮. 萆薢总皂苷对大鼠急性痛风性关节炎 NALP3 炎性体信号通路的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(3): 354–360.
- [52] 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.
- [53] 金晓敏, 张晓熙, 郭璐, 等. 基于 NLRP3 炎性体轴探讨土茯苓总黄酮对痛风性关节炎的作用和机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(4): 90–95.
- [54] 陈学智, 吕惠卿, 陈建治, 等. 三脚风炉水提物对痛风性关节炎大鼠 NLRP3 炎性体及炎症因子的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(2): 173–176, 181.
- [55] 陈伟圣, 孙棱, 祖宇瑶, 等. 基于分子对接方法研究山核桃叶黄酮单体对痛风性关节炎中 NLRP3 炎症信号通路的作用 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2019, 43(6): 605–612.
- [56] 薛舒月, 田涵文, 石小敏, 等. 千斤拔提取物对急性痛风性关节炎模型大鼠治疗效果及抗炎机制研究 [J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(2): 94–100.
- [57] 符静泉, 戴莉琳, 韦曼莉, 等. 猫须草水提物对痛风性肾病大鼠的肾脏保护作用 [J]. *中药材*, 2020, 43(11): 2784–2788.
- [58] 单佳铃, 欧阳香, 程虹毓, 等. 藏药短穗兔耳草提取物对急性痛风性关节炎大鼠 TLR/MyD88/NF – κ B 和 NALP3 信号通路的影响研究 [J]. *中药材*, 2020, 43(3): 716–720.
- [59] 侯燕. 白头翁皂苷通过 NALP3 炎性体信号通路抑制大鼠痛风性关节炎急性发作的研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [60] 黄蕾, 杨全伟, 夏俊锋, 等. 鼠鞠草对大鼠痛风性关节炎的治疗作用及其机制 [J]. *医药导报*, 2020, 39(11): 1477–1481.
- [61] 马天红, 盛涛, 田崇梅, 等. 虎杖醇提物通过 NLRP3/ASC/caspase – 1 轴干预小鼠急性痛风性关节炎的作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(3): 546–552.
- [62] 张羽, 钟晓鸣, 杨静, 等. 葛根素对痛风性关节炎小鼠炎性相关细胞因子表达的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(10): 903–907, 913.
- [63] 白莉, 刘广运, 魏湘潭, 等. 牡丹花总黄酮对痛风性肾病大鼠 NLRP3 炎性小体及炎症因子表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(9): 43–51.
- [64] 姚燕箐, 汪焱, 徐文静, 等. 异落新妇苷通过调节 NL-

RP3 炎性小体和 NF - κ B 信号通路减轻尿酸钠诱导的小鼠急性痛风性关节炎机制研究[J]. 浙江中医药大学学报,2022,46(9):929 - 935,944.

[65] 冯佳,刘义,郝润璇,等. 稀莶草醇提物调控 TLRs/NF - κ B 通路及 NLRP3 炎性小体干预痛风性关节炎的机制研究[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(3):264 - 269.

[66] 王诗源,孟庆岩,颜培正,等. 中药复方治疗急性痛风性关节炎临床研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2019,43(1):107 - 109.

[67] 房莉萍. 从桂枝芍药知母汤探析急性痛风性关节炎的治疗[J]. 中国中医急症,2011,20(8):1367,1376.

[68] 何力. 桂枝芍药知母汤加味治疗急性痛风性关节炎 45 例疗效观察[J]. 四川中医,2015,33(2):103 - 104.

[69] 房树标,王永辉,李艳彦,等. 基于 NLRP3 炎性体信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(9):91 - 95.

[70] SALEH M, MATHISON J C, WOLINSKI M K, et al. Enhanced bacterial clearance and sepsis resistance in caspase - 12 - deficient mice [J]. Nature, 2006, 440 (7087):1064 - 1068.

[71] 贾萍,陈刚. 稀桐丸对大鼠痛风性关节炎的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(1):96 - 101.

[72] 刘伟伟,刘秋玉,周子正,等. 白虎加桂枝汤对高尿酸血症并急性痛风性关节炎大鼠抗炎作用机制探究[J]. 中华中医药杂志,2019,34(5):2254 - 2259.

[73] 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 - 1 β 、TNF - α 表达的影响[J]. 中医杂志,2020,61(14):1268 - 1272.

[74] 范为民. 通痹七物方对痛风性关节炎 NLRP3 炎性小体、线粒体自噬蛋白的影响[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(7):769 - 774.

[75] 温博,马丛,张秦,等. 清热养阴除湿丸调控焦亡通路治疗痛风的作用机制[J]. 世界中医药,2022,17(12):1712 - 1718.

[76] 赵远航. 蠲痹历节清方对急性痛风性关节炎大鼠炎症因子及 NLRP3 炎症体的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学,2022.

[77] 张晓熙,邢梦雨,赵鑫钰,等. 基于 NLRP3 炎性体轴和 NF - κ B 信号通路探讨加味三妙丸防治痛风性关节炎的作用及机制[J]. 浙江中医药大学学报,2019,43(10):1130 - 1137.

[78] 杨磊,郑粤文,王雅乐,等. 加味四妙散对急性痛风性关节炎患者 NLRP3 炎症信号通路的影响[J]. 深圳中西医结合杂志,2021,31(17):4 - 8.

[79] 曹彩金. 银山丹方治疗湿热蕴结型急性痛风性关节炎的临床研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2019.

[80] 陈文锦. 独活寄生汤调节 NLRP3/NF - κ B 信号通路治疗膝关节关节炎的机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2018.

[81] 黄梦玲. 知黄痛风汤的指纹图谱及对痛风的药效学研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2018.

[82] 黄正桥,朱莹,宋洪娟. 蠲痹汤对痛风湿热瘀阻证老年患者 NLRP3 炎性体的影响[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(4):696 - 700.

[83] 曹诗丹,徐伟,孙维峰,等. 基于 caspase 1/IL - 1 β 信号转导通路探讨清热除痹方治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. 西部中医药,2019,32(8):79 - 81.

[84] 何孟霖. 龙胆苦苷对急性痛风性关节炎的疗效及其机制的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2022.

[85] EDEY M E, BROUGH D, ALLAN S M. Acid - dependent interleukin - 1 (IL - 1) cleavage limits available pro - IL - 1 β for caspase - 1 cleavage[J]. J Biol Chem, 2015, 290(42):25374 - 25381.

收稿日期:2023 - 02 - 13

作者简介:马小杰(1996 -),女,山东烟台人,硕士研究生。

通信作者:李大可,E - mail:806073907@qq.com

(编辑:倪婷婷)