

痛风性关节炎的发病机制及中医药治疗研究进展

章晓云¹, 曾浩², 李华南^{3*}, 李时斌², 陈锋², 王伟伟²

(1. 江西中医药大学, 南昌 330004;

2. 广西中医药大学 研究生学院, 南宁 530000;

3. 江西中医药大学 附属医院, 南昌 330006)

[摘要] 痛风性关节炎(GA)是一种以嘌呤代谢紊乱为基础的代谢性风湿病,以受累关节反复发作的红肿热痛及功能障碍为主要表现,可急性发作或慢性迁延。现代医学认为其与尿酸升高、炎症因子参与、抗氧化应激减弱、细胞凋亡、肠道菌群失调及骨代谢失衡等密切相关,但具体发病机制仍不明确。GA具有易诊难治,复发率较高的特点,严重降低患者的生活质量。目前西医治疗以服用秋水仙碱、皮质类固醇、非甾体抗炎药及选择性环氧合酶-2抑制剂等为主,短期疗效显著,然而长时间使用将带来严重的不良反应。中医药不仅安全性较高、不良反应少,而且可通过各活性成分多途径、多靶点作用于多个环节从而发挥协同治疗的功效,目前已受到广大学者的重视。基于此,该文系统查阅相关文献,从中医药调节炎症细胞因子、降低机体尿酸水平、维持肠道菌群稳定、提高抗氧化应激反应能力、调节细胞凋亡及骨代谢等方面进行详细综述,以期进一步阐明GA的发病机制,并为中医药防治GA的临床应用提供理论参考及科学依据。

[关键词] 痛风性关节炎; 中医药; 发病机制; 单钠尿酸盐; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R33;R289;R971+.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)11-0256-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221036

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220324.1411.006.html>

[网络出版日期] 2022-03-25 11:01

Pathogenesis of Gouty Arthritis and Intervention with Chinese Medicines: A Review

ZHANG Xiao-yun¹, ZENG Hao², LI Hua-nan^{3*}, LI Shi-bin², CHEN Feng², WANG Wei-wei²

(1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. Graduate College, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China;

3. Hospital Affiliated to Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

[Abstract] Gouty arthritis (GA) is the metabolic rheumatism caused by purine metabolism disorder, which can be acute or chronic. The main manifestations of GA include recurrent redness, swelling, heat pain, and dysfunction of the affected joints. According to the theory of modern medicine, GA is closely associated with the increase in uric acid, the participation of inflammatory cytokines, the weakening of antioxidant response, apoptosis, and the imbalance of intestinal flora and bone metabolism, whereas the specific pathogenesis remains unclear. GA is characterized by easy diagnosis, difficult treatment, and high recurrence rate, which seriously affects the life quality of patients. Colchicine, corticosteroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and selective cyclooxygenase-2 inhibitors are the commonly used western medicines for this disease, which

[收稿日期] 2022-01-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81860857,82060871);江西省自然科学基金项目(20202BAB206071);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ190582);2020年度江西省中医药管理局科技计划项目(2020B0333);江西省第二届国医名师邓运明名医工作室(赣中医药综合字[2021]12号)

[第一作者] 章晓云,在读博士,硕士生导师,副主任中医师,从事中医药在骨伤疾病中的临床与基础研究,E-mail:zhangxiaoyun520@126.com

[通信作者] *李华南,博士,教授,博士生导师,主任中医师,从事痛风的现代中医药诊治,E-mail:lihuanan1974@126.com

demonstrate remarkable short-term therapeutic effect. However, long-term use of these medicines will bring serious adverse reactions. Chinese medicines, with high safety and causing few adverse reactions, have a variety of active components which can act on multiple pathways and targets to exert synergistic effects, thus attracting wide attention. This paper systematically reviews the literature reporting the Chinese medicines in improving antioxidant response, reducing chondrocyte apoptosis, and regulating intestinal flora and bone metabolism, aiming to further clarify the pathogenesis of GA and provide a scientific basis for the clinical application of Chinese medicines in the prevention and treatment of GA.

[Keywords] gouty arthritis; traditional Chinese medicine; pathogenesis; monosodium urate; research progress

痛风性关节炎(GA)是一种由于嘌呤代谢紊乱、尿酸排泄减少或产生过多导致体内血尿酸水平升高,单钠尿酸盐(MSU)结晶在关节及其他结缔组织中沉积所引起的炎性疾病,在临床上较为常见^[1]。以受累关节反复发作的红肿热痛及功能障碍为主要表现,并随疾病的发展逐渐加重,不仅会造成关节畸形,而且可累及肾脏损伤,引发心脑血管疾病等,严重影响患者的身心健康和生活质量。随着人们生活水平的提高,蛋白质、脂肪以及糖的摄入量在显著增加,目前痛风患病率已高达3.9%,且呈逐年上升的趋势^[2]。

临床上对于GA主要有物理治疗、药物治疗及手术治疗等。由于其发病机制复杂、病因多种多样,尚无药物能彻底根治痛风。临床上主要以秋水仙碱、非甾体抗炎药、类固醇药物及选择性环氧合酶-2抑制剂等缓解GA急性发作,并予以非布司他、别嘌醇等抑制尿酸合成药物以及苯溴马隆等促尿酸排泄的药物来降低尿酸水平,然而这些药物因存在胃肠道反应、过敏性皮疹甚至损害肝肾功能等风险,在临床应用中受到一定限制^[3]。祖国传统医学对GA早有记载,将其归属于“痹证”“肢节痹”等范畴。而关于GA的治疗,历代医家也均有论述并创作了大量经典方剂,如桂枝芍药知母汤、四妙散、清热除痹汤等,并在长期临床应用中证实了其有效性及安全性,得到了广大医家及患者的认可。近年来,随着中医药在GA临床治疗中的广泛使用,同时对中医药防治GA的作用机制进行深入研究,人们发现中医药主要通过降尿酸、抗氧化、抗炎及保护肾脏等作用达到治疗GA的目的。基于此,笔者对近年来GA的发病机制及中医药干预研究进行梳理,从调节炎症细胞因子水平、提高抗氧化应激能力、维持肠道菌群稳定、调节细胞凋亡及骨代谢等方面揭示中药单体或中药复方防治GA的药理活性作用,为今后GA的防治提供新思路与方向。

1 西医对GA发病机制的认知

痛风主要有原发性与继发性两大类,其中原发性痛风大部分病因尚未阐明,仅有少数患者明确是因为酶缺陷(如次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷酸转换酶缺失)引起的,而继发性痛风是由于罹患肾脏疾病、血液系统疾病及药物使用所导致的。现代医学认为高尿酸血症是GA发作的关键因素,临床上根据病情严重程度可将其分为急性期,间歇期及慢性迁延期^[4]。急性GA患者机体长期处于高尿酸血症状态,随着时间推移MSU晶体逐渐析出沉积,主要分布在关节软骨,关节囊、关节滑膜及周围软组织上,然后刺激并诱导嗜中性粒细胞、单核-巨噬细胞、滑膜细胞等产生多种炎症激活因子,从而引起滑膜软组织红肿,白细胞渗出,关节软骨破坏等一系列急性炎症的发生。急性GA经过饮食控制或者治疗后,症状得到缓解,进入GA间歇期,但病情常在发作与缓解过程中反复交替。随着病情长时间的反复发作,从而进入GA的慢性迁延期,病变关节出现不同程度的畸形改变甚至残疾,严重影响患者的生活质量。在GA发作与缓解过程中,机体固有免疫应答和适应性免疫应答相互配合发挥作用,氧化应激能力及相应细胞增殖与凋亡情况改变均可影响GA病情的发生与发展,同时MSU沉积导致的骨代谢异常,高尿酸水平影响肠道菌群等因素也参与疾病的发生,见表1和图1。

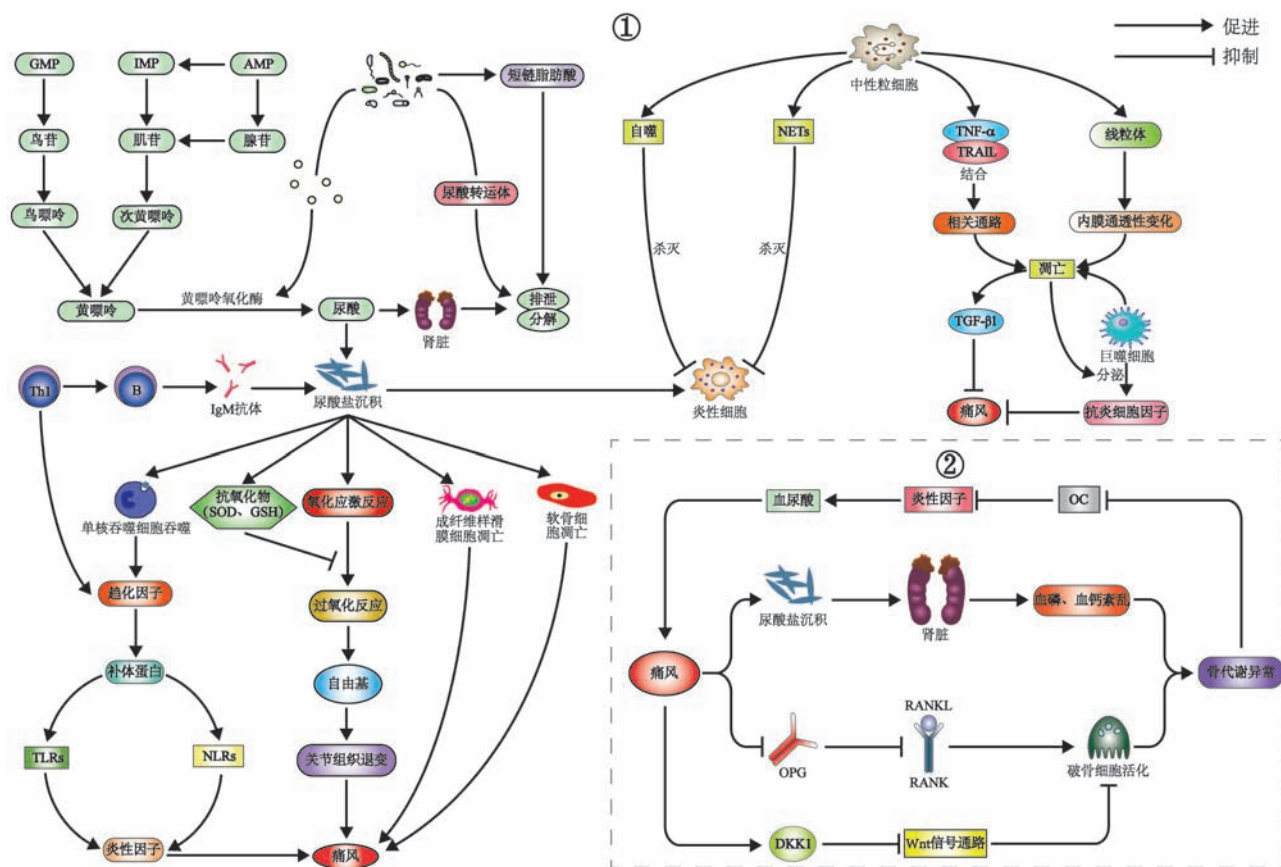
1.1 免疫炎症在GA发病中的作用机制

1.1.1 固有免疫 GA急性发作目前已被证实是由MSU晶体与局部机体组织间相互作用导致的,这其中涉及固有免疫及适应性免疫应答。固有免疫反应是树突细胞、肥大细胞、单核细胞、自然杀伤细胞(NK)及巨噬细胞等固有免疫细胞通过介导模式识别受体从而清除机体内病原体的过程。研究表明^[5]尿酸可作为病理因素参与免疫细胞的损伤,从而激活固有免疫和细胞免疫应答以促进CRP、IL-6、

表1 痛风性关节炎的发病机制

Table 1 Pathogenesis of gouty arthritis

途径	发病机制
固有免疫紊乱 ^[5-8]	引发白细胞聚拢;损害溶酶体等诱使趋化因子及组胺等大量释放,触发补体蛋白以促使C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子生成;触发相关免疫信号通路损伤
体液免疫紊乱 ^[9-15]	促使趋化因子和粒细胞集落因子(G-CSF)募集中性粒细胞;促使T细胞及抗原分泌干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-10(IL-10)及转化生长因子- β (TGF- β)等免疫炎症因子;免疫球蛋白M(IgM)抗体促使MSU沉积
肠道菌群失衡 ^[16-19]	肠道菌群影响尿酸、嘌呤的生成及排泄;诱发机体免疫炎症反应;影响肠道屏障功能的稳定
氧化应激 ^[20-27]	一氧化氮离子(NO $^{\cdot}$)、氢氧根(OH $^{\cdot}$)、过氧化物类离子(ROO $^{\cdot}$)及醇盐离子(RO $^{\cdot}$)明显增多,超氧化物歧化酶(SOD)及还原型谷胱甘肽(GSH)活性降低,NO $^{\cdot}$ 等与O $_2$ 相结合释放出过氧亚硝酸盐离子(ONOO $^{\cdot}$)从而破坏细胞的增生
细胞凋亡 ^[28-34]	中性粒细胞清除抑制,中性粒细胞对MSU晶体触发的炎症反应时间将大大延长,造成大量中性粒细胞募集并损伤周围组织
骨代谢异常 ^[35-41]	血钙、血磷等代谢紊乱;骨保护素(OPG)缺乏;血清骨钙素(OC)的过表达



注:图中①部分包含肠道菌群、免疫、细胞凋亡、氧化应激方面在痛风性关节炎中的作用机制;图②部分为痛风与骨代谢之间的相关性

图1 痛风性关节炎的发病机制

Fig. 1 Pathogenesis of gouty arthritis

TNF- α 等促炎细胞因子的生成。此外,MSU在被单核吞噬细胞吞噬后通常会引发白细胞聚拢,并损害溶酶体诱使趋化因子及组胺等大量释放,触发补体蛋白以促使炎症因子生成,从而引起促炎与抗炎因子的表达失衡;接下来通过模式识别受体、核苷酸结合寡聚化结构域受体及Toll样受体(TLRs)等识别后触发下游相关免疫信号通路,最终导致痛风炎

症反应的发生^[10]。HALL等^[7]将MSU注入斑马鱼幼体的脑室后,发现注射部位的IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子在注射后3h达到峰值,巨噬细胞以及中性粒细胞呈高表达并在6h后达到峰值。近年来,大量研究发现GA患者关节液中含有大量吞噬MSU晶体的单核巨噬细胞,这些细胞进一步与病灶局部相关物质发生炎症反应,从而引发受累关节红肿热

痛。此外,肥大细胞也在促进痛风炎症的发生发展过程中发挥着重要的作用。REBER等^[8]研究表明正常小鼠体内肥大细胞在MSU晶体的诱使下可生成大量IL-1 β 以促使关节炎的急性发病。因此,笔者认为固有免疫在炎症初期激发机体产生免疫应答,促使患者体内生成免疫因子并发挥吞噬作用,从而产生炎症细胞因子,在GA急性发作过程中至关重要。

1.1.2 适应性免疫 适应性免疫又称特异性免疫,主要由T细胞及B细胞介导,促使淋巴细胞增殖分化成效应细胞并消除抗原物质,从而发挥抗免疫损伤、消除肿瘤以及防治感染的作用。成熟的T细胞按抗原类型可分为CD4⁺T细胞与CD8⁺T细胞两种,而按照各亚群的功能又可分为细胞毒性(CTL)、辅助性(Th)及调节性T细胞(Treg)。目前固有免疫细胞已被证实在炎症初期中的炎症启动及诱导中起着重要作用,而在近期研究中指出Treg细胞、Th17细胞等在痛风病变过程中的动态演变与痛风炎症反应密切相关,主要表现在T细胞介导的细胞免疫及B细胞介导的体液免疫应答中^[13]。

目前发现CD4⁺T细胞中的Th17细胞可通过释放IL-17以促使趋化因子和粒细胞集落刺激因子发挥募集中性粒细胞的功能^[10]。此外Tregs通过调节IL-10及TGF- β 等炎症因子表达,从而减少效应T细胞的活化以及CD80、CD86等树突状细胞共刺激因子的表达水平,因此机体大部分免疫性疾病都与缺陷的Tregs有关^[11]。DAI等^[12]在实验中发现MSU诱导的GA大鼠在急性发作期体内IL-17在12 h后上升到高峰,并发现Treg/Th17细胞的比值在整个发作期内均明显低于正常组,且当比值处于最低水平时大鼠踝关节最为肿胀,这表明Treg/Th17细胞占比的失衡与GA的发作紧密相关。此外T细胞对核转录因子- κ B(NF- κ B)受体激活剂配体(RANKL)的作用与GA的骨质破坏程度有关,当RANKL的表达水平升高后,RANKL拮抗剂骨保护素受到抑制,此时渗透在炎症反应环境中的T细胞加快了骨质破坏^[17]。

B淋巴细胞应答,其关键效应因子由浆细胞生成,因此又称为体液免疫应答。目前发现机体免疫系统在T细胞与B细胞之间的相互作用下被激活,而B细胞主要为机体提供免疫效应功能。如在Th1型细胞释放的细胞因子刺激下,B细胞将促使T细胞及抗原分泌IFN- γ 及IL-12。同样B细胞所分泌的IgM抗体能促使MSU沉积。KANEVETS等^[14]使

用MSU刺激有B细胞缺陷的大鼠后发现其体内并无MSU沉淀,但对照组结果呈阳性,这证实了B细胞分泌的抗体与机体感知MSU信号密切相关。此外,有研究在痛风石病理切片中发现CD20⁺B细胞的数量在纤维血管区明显增多,说明B细胞免疫参与了痛风石的发生发展^[19]。总之,B细胞与T细胞相互作用产生相关细胞因子与GA急性发作密切相关,但到目前为止免疫炎症引起GA发病的各环节机制尚未明确,还需更深层次的研究。

1.2 肠道菌群在GA发病中的作用机制 肠道作为人体最大的免疫器官,有各式各样数以亿计的微生物在此定植,被称为肠道菌群。各肠道菌群彼此制衡,相依相辅,与宿主构成互利共生的关系。而肠道作为食物消化吸收的重要环节,其主要表现为肠道菌群将食物分解成单糖后再由小肠上皮细胞吸收入血。若肠道菌群失衡,则直接迁移至肠外组织,并产生小分子参与血液循环,最终干预肠道TLRs信号通路引起风湿免疫性疾病。目前已证实肠道菌群可通过参与尿酸、嘌呤的生成及排泄,从而诱发机体免疫炎症反应,与GA的发生发展密切相关。

健康人体内约有2/3的尿酸在经过肾脏代谢后随尿液一起排出,剩余1/3则经过肠道排出。在这过程中,由肠道菌群分泌的尿酸转运蛋白将尿酸从血液中运输至肠腔,经乳杆菌属和假单胞菌属等分解或由肠腔直接排出体外。同样,某些由肠道菌群分泌产生的活性酶(如乳酸杆菌及假单胞菌属)通过产生短链脂肪酸促进肠内尿酸分解,从而加快尿酸的排泄。有学者在研究中发现高尿酸血症大鼠体内肠道菌群结构发生紊乱,具体表现为乳杆菌、链球菌等具有吸收分解嘌呤及尿酸功能的菌属明显减少,而可将嘌呤转变为尿酸的变形杆菌数量明显增多^[16]。此外,ICHIDA等^[17]也发现回肠中人腺苷三磷酸结合盒转运体G2(ABCG2)等尿酸转运蛋白表达活性显著增强,且当富含核苷酸及嘌呤的食物经过肠道时,大肠埃希菌可通过分泌出黄嘌呤脱氢酶将其转化成尿酸,此时若阻断尿酸转运至肠道可导致血尿酸水平升高,这都表明肠道菌群改变对尿酸的调控至关重要。同样,GA作为一种早期诱导的免疫应答反应,目前发现MSU晶体是诱发以及加重炎症反应发生的重要介质,其能引起白细胞趋化并分泌出大量炎性物质,从而造成痛风急性发作。而在调控机体对MSU晶体诱发的炎症反应过程中,肠道菌群结构改变引起的乙酸盐、丙酸盐及

丁酸盐等短链脂肪酸,以及脂多糖(LPS)含量变化起着至关重要的作用。研究发现丁酸盐调控G蛋白偶联受体及相关炎症信号通路的表达活性以减少促炎细胞因子的分泌,若肠道菌群失衡导致丁酸盐减少时将明显促进炎症反应的发生^[18]。XU等^[19]也在实验中证实了在变形菌门的作用下,痛风大鼠的肠上皮及肾脏内皮的通透性会明显增加,并出现肠道营养较差的情况,并进一步加剧LPS转运至血液循环中,最终促使GA的急性发作。

1.3 氧化应激(OS)在GA发病中的作用机制 除炎症反应过程以外,OS是痛风的另一早期事件。正常情况下机体保持在一个稳定且缓慢的氧化平衡状态,当受到某些因素刺激后将引起氧化浓度反应性增高,并在相关作用因子如活性氧(ROS)的诱使下发生OS反应,最终造成局部或全身系统性损伤。目前发现在这过程中T淋巴细胞亚群的紊乱、致炎性细胞因子的激活及细胞组织学的病理性丢失等都与OS后自由基大量释放密切相关,这表明氧化应激与自身免疫性疾病的发病密切相关^[20]。而痛风作为常见的免疫性炎症疾病,有多项免疫因子参与其中。研究表明持续的高尿酸状态及MSU晶体的析出,可使机体氧化与抗氧化平衡被破坏,从而导致机体处于OS状态,大量的氧自由基参与了痛风炎症的病理生理过程^[21]。因此,GA急性发作可能与OS有关。在近年来的研究中也基本证实了这一观点。

目前发现,MSU晶体在关节腔中积聚、析出后诱使OS增加,释放出大量ROS、一氧化氮(NO)及丙二醛(MDA)等氧化物,并同时抑制SOD、GSH等抗氧化物的表达活性,从而加重关节损伤,促使关节出现红肿热痛、活动受限等不适^[22]。同样,在痛风患者滑膜细胞中可发现大量过氧化氢酶,触发的炎症反应由氧化应激导致,因为NO⁻、OH⁻、ROO⁻以及RO⁻明显增多,若NO⁻等与O₂相结合会释放出ONOO⁻从而破坏细胞增生,造成结缔组织以及关节组织结构的退变^[23]。此外,SOD作为氧自由基清除剂,通过促使自由基歧化抑制脂质过氧化从而发挥保护细胞的功效,其水平的高低与过氧化引起的炎症反应有关。任广伟等^[24]发现痛风患者在接受非布司他治疗后晚期氧化蛋白产物(AOPP)等OS指标呈下降趋势,而SOD水平逐渐升高,说明随着痛风患者病情的缓解,机体内OS反应在逐渐减轻。研究表明^[25]机体氧化相关因子水平降低,SOD活性升高可降低大鼠体内的尿酸水平,从而改善高尿酸

血症。当尿酸水平降低后,机体关节腔内形成MSU晶体的机率也随着下降,从而降低GA的急性发作。临床研究表明^[26]机体OS水平与血尿酸水平呈正比,在急性GA发病过程中发挥着重要作用,OS反应降低可有效降低血尿酸水平,从而明显降低炎症反应水平,并改善临床症状。沈斯瑶等^[27]也证实了中晚期痛风患者AOPP等指标明显增高,同时还发现痛风合并骨质破坏的患者体内SOD的保护作用在OS后明显降低,而OS的终末产物增多,进一步表明OS推动了痛风合并骨破坏的进展。

1.4 细胞凋亡在GA发病中的作用机制 MSU晶体在关节腔内长期积聚,大量中性粒细胞涌入受累关节的滑膜中,并在摄取MSU晶体后释放TNF- α 、IL-6及前列腺素(PGE)等炎性介质,炎性细胞在关节内局部浸润加剧,从而引发疼痛及全身反应。目前发现MSU晶体通过下调前凋亡胱天蛋白酶(Caspase)-3的表达活性以抑制自发性及TNF- α 诱导的中性粒细胞凋亡,此时中性粒细胞对MSU晶体触发的炎症反应时间将大大延长,从而造成大量中性粒细胞募集并损伤周围组织。大量研究表明GA特征表现为关节炎症和不受控制的关节软骨细胞凋亡^[28],GA患者关节腔内的炎症反应促使关节软骨破坏加剧,而关节软骨破坏同时又进一步引起机体炎症反应,从而形成恶性循环,这一过程可能与中性粒细胞及软骨细胞凋亡之间存在着一定的关系。因此,加快中性粒细胞的清除如凋亡、自噬以及中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)等均可杀灭炎症细胞,抑制关节软骨细胞凋亡,加快炎症的消退并减轻关节软骨破坏情况,从而达到改善GA患者全身或者局部的炎症反应及关节红肿热痛的作用。

与其他血细胞不同,中性粒细胞在成熟后24 h内即开始自发性凋亡并由巨噬细胞吞噬。清除凋亡的中性粒细胞可促使巨噬细胞分泌抗炎因子;同样,凋亡的中性粒细胞在发生“自相残杀”后也将促使TGF- β 等抗炎因子的生成并最终缓解GA的急性发作^[29]。目前发现痛风患者关节液中TGF- β_1 呈高浓度水平,而TGF- β_1 被证实免疫反应及炎症的调控中起着关键作用,其与中性粒细胞及巨噬细胞清除凋亡细胞密切相关,当患者血清内TGF- β_1 受损时,其痛风急性发作也就越剧烈^[30]。此外,在一项MSU诱使炎症发生的动物实验中发现TGF- β_1 干预后,动物模型体内的细胞募集能力明显下降,若中和TGF- β_1 将造成严重的中性粒细胞呼吸爆发^[31]。研究表明^[32]MSU晶体通过激活中性粒细胞释放

TNF- α 、IL-6 和 IL-8, 促进趋化募集, 引发 NETs 形成。摄取 MSU 晶体后的中性粒细胞发挥外捕作用, 不仅通过自杀方式降低粒细胞密度, 降解 MSU 晶体, 而且利用网状结构封装 MSU, 防止被再吞噬, 有效地减少其诱导炎症的潜力^[33]。GA 患者关节软骨基质分泌减少与软骨细胞凋亡相关, 当抑制软骨细胞凋亡时, GA 患者踝关节肿胀度下降, 炎症反应降低^[34]。因此, 笔者认为中性粒细胞募集作为炎症反应的重要效应细胞, 当发生增殖或异常凋亡时通常会加快炎症的发展, 而软骨细胞凋亡与关节软骨破坏, 病变关节畸形改变密切相关, 若能调控中性粒细胞及软骨细胞的激活及凋亡, 可通过抑制 MSU 晶体介导的炎症及软骨破坏而发挥特异性治疗作用, 对 GA 患者炎症的自发性消散至关重要。

1.5 骨代谢异常在 GA 发病中的作用机制 MSU 晶体沉积在关节滑膜表面, 其可降低成骨细胞的活力, 同时促进破骨细胞的活化, 从而促进骨吸收加快, 进而导致皮质破裂, 最终进展为骨侵蚀, 尤其是慢性及反复发作的 GA 患者^[35]。研究表明^[36]痛风石渗入底层骨骼是 GA 患者关节损伤发展的主要机制, MSU 晶体沉积主要存在于关节内或关节软骨表面, 从而导致软骨损伤, 软骨损伤后 MSU 晶体与软骨下骨的局部接触, 最终导致 MSU 在骨内逐渐沉积, 影响机体骨代谢。对 20 例慢性痛风患者进行影像学研究表明, GA 患者病变关节局部 MSU 晶体的大小与骨侵蚀直接相关, 这类患者容易在病变部位出现骨赘, 而骨赘形成多发生在骨侵蚀发生的部位, 这可能与 MSU 晶体影响机体的骨代谢密切相关^[37]。因此, 笔者认为痛风石中 MSU 晶体成分在骨侵蚀形成中发挥着关键作用, 其从破坏软骨开始, 逐渐沉积至骨内, 从而导致机体骨代谢异常, 降低骨稳态正平衡。

OC 被认为是反应骨代谢的关键标志物^[38]。目前发现无论患者关节软骨有无损伤发生, 其关节腔积液以及血清中 OC 的浓度较正常值均有显著变化, 且合并关节软骨损伤的骨关节炎患者体内 OC 的水平要明显高于关节软骨未损伤者, 这说明 OC 的异常变化可能与骨关节炎患者关节软骨发生损伤有关。但骨代谢标志物参与痛风的研究并不多见, 主要集中在痛风患者体内存在明显的骨代谢异常以及骨量改变, 而这可能与痛风患者急性发作时 MSU 沉积在肾脏引发的血钙、血磷等代谢紊乱有关; 此外若缺乏 OPG, 破骨细胞的活性将得到增强, 促使骨吸收加剧并最终造成骨质发生变化^[39]。马

伟凤等^[40]研究中发现, GA 合并骨质疏松的患者及单纯骨质疏松患者体内血清 OC 浓度明显比正常值要高, 且前者血清 OC 浓度要明显大于单纯骨质疏松患者, 由此推测出血清 OC 的过表达推动了 GA 的发病。芮金兵等^[41]也发现 GA 患者体内 CRP、白细胞介素-16(IL-16)及红细胞沉降率(ESR)等炎症指标较高尿酸血症患者明显增高, 且随着炎症指标的增高, 患者血清内 OC、I 型胶原 C 端交联肽(CTX1)及 I 型原胶原 N 端前肽(PINP)等骨代谢标志物水平相应的升高, 进一步证实骨代谢参与了炎症反应。就目前而言, 在大部分痛风患者体内均可发现骨代谢紊乱, IL-6、痛风石及 MSU 等均可能参与了痛风患者体内的骨代谢, 及时监测可能对痛风患者的早期骨质破坏及药物使用具有一定的指导意义。

2 中医药防治痛风性关节炎

GA 在中医学中归属于“痹症”范畴。中医认为, GA 是在内外因共同作用下形成的。内因责于脾肝肾等脏腑亏虚, 痰湿内生; 外因为感受痰、湿、浊等邪气, 加之机体劳累、嗜食肥甘厚味及情志损伤等, 内外合邪造成气机阻滞、脉络瘀阻, 日久化热而发为痹病, 故 GA 属本虚标实之证, 治疗当以清热除湿、活血消瘀、滋补肝肾等为原则。目前中医药已被广泛应用于 GA 的治疗中, 其作用机制主要集中在调节炎症细胞因子水平、降低尿酸水平、抗氧化应激反应、维持肠道菌群稳态、调节机体细胞凋亡及骨代谢等方面, 见表 2 和图 2。

2.1 调节炎症细胞因子水平 机体尿酸水平升高后引起 MSU 晶体在关节组织周围积聚, 分泌大量促炎因子, MMP-3、COX-2 以及 PGE₂ 等表达活性明显增强, 抗炎因子受到抑制, 进一步促使中性粒细胞激活并转运至关节腔内, 并最终导致早期关节炎及损伤的发生。此外 TLRs、NF- κ B 及 MyD88 等信号通路均能与炎症小体协同促使 IL-1 β 的表达, 从而加剧炎症反应。随着中医药调节炎症因子水平干预 GA 研究的不断深入, 目前发现中医药在调节细胞免疫应答、炎症因子及趋化因子等方面发挥着重要的作用。

黄连素, 是黄连中的异喹啉生物碱, 目前发现其可通过抑制 NLRP3/TLRs 信号通路以干预 GA 小鼠体内 MyD88、TLR7 及 NF- κ B p65 等蛋白的表达, 并最终达到下调 TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平的作用, 从而缓解关节炎的进展^[42]。此外, 虎杖醇提取物^[43]、鼠麴草醇提取物^[44]以及葛根素^[45]等均可抑制 GA 动物模型体内 NLRP3/ASC/Caspase-1 的表达水

表 2 中医药对痛风性关节炎的防治机制

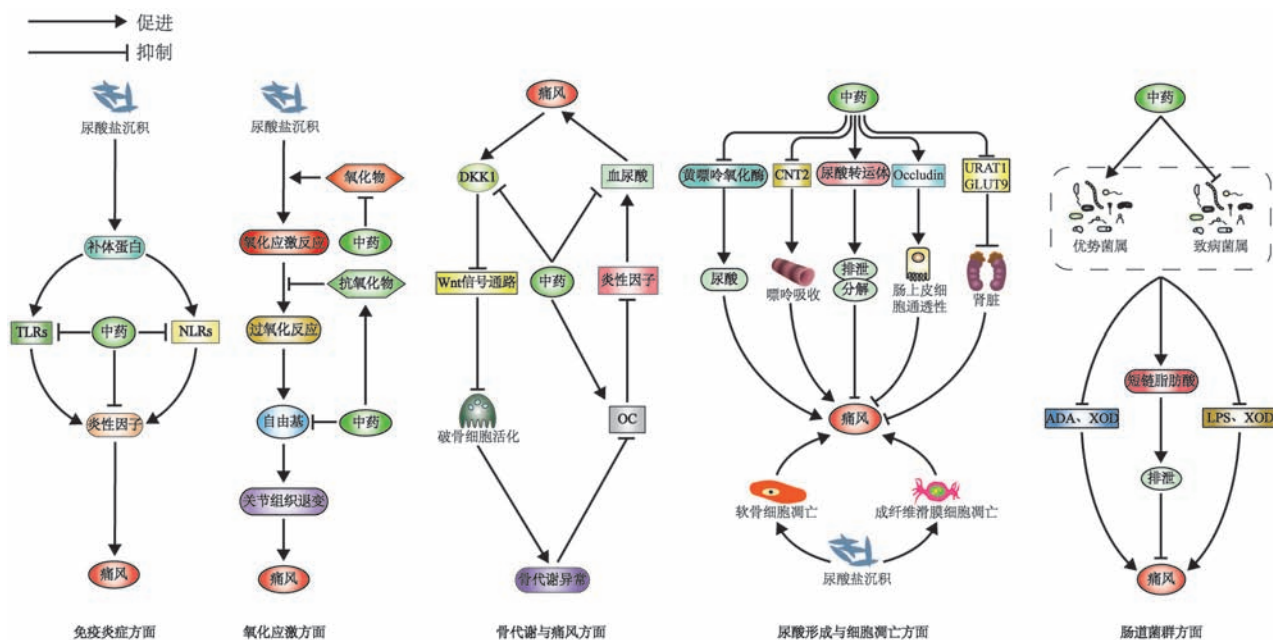
Table 2 Prevention and treatment mechanism of traditional Chinese medicine(TCM)on gouty arthritis

作用途径	研究对象	药物	作用机制
调节炎症细胞因子水平	小鼠	黄连素 ^[42]	干预 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)/TLRs 信号通路,下调髓样分化因子 88(MyD88)、TLR7、NF-κB p6、TNF-α 及 IL-6 等表达水平
	小鼠	虎杖醇提物 ^[43] 、 鼠麴草醇取物 ^[44] 、 葛根素 ^[45]	抑制 NLRP3/凋亡相关斑点样蛋白(ASC)/Caspase-1 的表达,减少 NLRP3 活性,阻断 TNF-α、IL-6 分泌
	人体	宣痹汤 ^[46]	降低 hs-CRP 及基质金属蛋白酶-3(MMP-3)水平,抑制炎症细胞积聚浸润
	大鼠	萆薢方 ^[47]	抑制环氧化酶-2(COX-2)及前列腺素 E ₂ (PGE ₂)的生成
降低机体尿酸水平	小鼠	毛蕊花糖苷 ^[48]	降低黄嘌呤氧化酶的水平,抑制葡萄糖转运蛋白 9(GLUT9)、尿酸转运蛋白(URAT1)等表达
	人体	樱桃提取物 ^[49]	促进新型阳离子转运体 1(OCT1)、肉碱转运蛋白 2(OCTN2)等表达,参与肉毒碱的转运及有机阳离子的吸收
	人体	痛风停 ^[50]	促进尿酸盐转运体(UAT)的表达;抑制黄嘌呤氧化酶(XOD)及 hURAT1 基因的表达,增强 T 基因表达
	大鼠	祛湿涤浊汤 ^[51]	下调 XOD 的表达,减少 MSU 沉积,增强 ABCG2 及 OCT1 的表达,抑制肾脏中 URAT1、GLUT9 的活性
维持肠道菌群稳定性	大鼠	菊苣提取物 ^[52]	增加高尿酸血症大鼠粪便尿酸排泄量(FUA)含量,促进肠道尿酸排泄;降低高尿酸血症大鼠血清二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸、LPS 水平,改善其肠道组织形态的病理改变,降低肠道β-防御素 1(DEFB1)表达水平,促进肠道分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)分泌,改善肠道菌群结构,减少条件致病菌大肠埃希菌、粪肠球菌含量,增加有益菌双歧杆菌的数量
	人体	健脾泄浊方 ^[53]	抑制拟杆菌,增加乳酸杆菌、双歧杆菌,产生短链脂肪酸促进尿酸分解并排泄
	大鼠	桑黄乙醇 ^[54]	下调腺苷脱氨酶(ADA)、XOD 的表达,增加肠道 Lactobacillus 菌属数量
	大鼠	桑抹茶 ^[55]	促使肠道拟杆菌、乳杆菌的增生,发挥抑制 LPS 浓度及 XOD 活性的作用
提高抗氧化应激能力	小鼠巨噬细胞	白藜芦醇 ^[56]	触发核因子 E ₂ 相关因子 2(Nrf2)/血红素氧合酶-1(HO-1)信号通路,提升机体醌氧化还原酶 1(NQO1)、SOD、Nrf2 的表达,抑制 ROS 及 MDA 蛋白的活性
	小鼠	木瓜提取物 ^[57]	提高 GSH-Px、SOD 表达,下调 MDA 活性
	大鼠	梔黄止痛散 ^[58]	干预 Nrf-2/HO-1/NF-κB 信号通路发挥抗炎症以及氧化应激反应
	人体	桃红四物汤 ^[59]	抑制 3-硝基酪氨酸(3-NT)、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHDG)等氧化应激标志物及 IL-1β、IL-18 及 TNF-α 等炎症因子的水平
调节机体细胞凋亡	大鼠	香芹酚 ^[34]	降低 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)及 IL-1β、PGE ₂ 等水平,提高 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)表达活性
	大鼠滑膜细胞	虎杖痛风颗粒 ^[61]	刺激 MSU 以加快成纤维样滑膜细胞(FLS)凋亡的发生,并较少其增殖、分化,抑制效应分子释放
	大鼠	桂枝芍药知母汤 ^[62]	抑制致痛因子的释放,下调白三烯、TNF-α 的水平,调节 T 细胞,阻止破骨细胞的活化
调节机体骨代谢	人体	丹参多酚酸盐 ^[64]	提高 OC 水平,下调抗酒石酸性磷酸酶-5b(TRACP-5b)、8-异前列腺素(8-isoPG)的表达,加快微循环以改善骨代谢
	人体	当归拈痛汤合三妙丸 ^[65]	降低人 Dickkopf 相关蛋白-1(DKK-1)、TRACP-5b 的表达水平,刺激骨的分化,促使骨细胞分泌并改善骨破坏

平,并减少 NLRP3 的活性以阻断 TNF-α、IL-6 等的分泌,改善关节症状。蓝艳等^[46]采用宣痹汤治疗湿热型 GA 后发现宣痹汤对炎症细胞积聚浸润起到抑制作用,经治疗后患者血清内 hs-CRP 及 MMP-3 水平显著降低,临床症状得到缓解。周媛媛等^[47]发现萆薢方对痛风模型大鼠血清中的 COX-2 有一定的抑制作用,并且能有效减少 PGE₂ 的生成,从而发挥

治疗痛风的作用。总之,大量中药被证实具有抑制痛风初期炎症发作的功效,其有效避免了炎症因子的过度分泌及炎症细胞聚集,在改善症状及减缓炎症的发展中发挥着重要作用。

2.2 降低机体血尿酸水平 尿酸水平升高被认为是诱发 GA 的最直接原因,而尿酸是嘌呤化合物的最终代谢产物。目前发现嘌呤在人体内主要以嘌



注: CNT2 为小肠浓度型核苷转运体; Occludin 为肠道紧密连接蛋白
图2 中医药对痛风性关节炎的防治机制

Fig. 2 Prevention and treatment mechanism of TCM on gouty arthritis

呤核苷酸的形式存在,其在水解作用下形成腺嘌呤和鸟嘌呤,并经过脱氨生成黄嘌呤,最后经过氧化形成尿酸。尿酸在人体内主要由肾脏及肠道排泄,经过分泌、滤过及重吸收等过程并最终参与转运。尿酸若长时间处于高浓度水平,将造成 MSU 晶体大量沉淀在肾小管及肾间质中,从而导致肾组织损害。因此,通过中药调节嘌呤代谢以减少尿酸生成或促使其排泄也是目前防治 GA 的有效方法之一。

毛蕊花糖苷,属于车前子苯乙醇苷类化合物的一种,曾金祥等^[48]在高尿酸血症小鼠实验中发现,毛蕊花糖苷可降低黄嘌呤氧化酶的水平并抑制 GLUT9 及 URAT1 等尿酸转运蛋白的表达,有效减少尿酸的生成且加快其排泄。ZHOU 等^[49]研究证实了樱桃提取物通过促进 OCT1、OCTN2 等转运体的表达以参与肉毒碱的转运及有机阳离子的吸收,有效促进尿酸的排泄。刘正奇等^[50]研究发现苗药痛风停通过上调人肾小管上皮细胞 UAT、URAT1 基因的表达水平,从而发挥减少尿酸生成以及加快尿酸排泄的作用。此外,丁坤等^[51]研究发现祛湿涤浊汤具有下调 XOD 的表达以减少 MSU 沉积的作用,同时还能增强 ABGC2 以及有机阳离子转运体 1 的表达,抑制肾脏中 URAT1、GLUT9 的活性,最终阻止尿酸重吸收并加快 MSU 的排泄。综上,目前越来越多的中药被证实具有促进尿酸排泄及保护肾脏的功能,针对尿酸诱发痛风急性发作的机制加快中

药新药的开发,这可能是防治高尿酸血症以及 GA 的有效手段。

2.3 维持肠道菌群稳定 如前所述,肠道菌群在高尿酸血症以及痛风发作中扮演着重要的角色,目前有众多研究将维持肠道菌群稳态作为防治高尿酸血症及 GA 的靶点之一。中药口服进入人体后主要由肠道吸收并暴露在肠道微生物中,对肠道菌群种类的数目及分布造成影响;同样,肠道菌群在机体与中药之间扮演着媒介的作用,其能释放多种生物活性因子及酶类来促进药物有效成分的代谢与吸收。此时中药分子结构经历脱氢及脱糖基等一系列过程并最大程度的发挥其药效作用。随着细菌组学、基因组学等高通量测序技术的快速发展,目前越来越多的中药被证实可通过调控肠道菌群发挥改善肠道炎症、增加尿酸分解以达到降低尿酸的作用。

菊苣提取物,一种优质的益生元,其能下调高尿酸血症大鼠体内嘌呤代谢酶的活性,并降低小肠浓度型核苷转运体(CNT2)mRNA 的表达水平,发挥抑制肠道嘌呤吸收的作用;此外研究还发现菊苣提取物能增加高尿酸血症大鼠 FUA 含量,促进肠道尿酸排泄,降低 DAO、D-乳酸、LPS 水平,改善其肠道组织形态的病理改变,降低 DEFB1 异常升高,促进 sIgA 分泌,改善肠道上皮细胞的通透性,从而抑制粪肠球菌等致病菌属的生成,促使双歧杆菌的增

多,最终发挥维持肠道屏障功能、调节肠道菌群稳态,以加快体内血尿酸排泄的作用^[52]。孟博文^[53]发现痛风患者在接受健脾泄浊方治疗后,体内拟杆菌水平明显下降,而乳酸杆菌、双歧杆菌的表达活跃,有效产生短链脂肪酸以促进肠内尿酸分解并加快其排泄,最终降低体内尿酸水平。李醒等^[54]在实验中发现桑黄乙醇提取物能够显著降低高尿酸血症大鼠体内的血尿酸水平,其作用机制可能与桑黄乙醇提取物通过下调ADA及XOD的表达水平及增加肠道Lactobacillus菌属数量有关。朱发伟等^[55]也证实了桑抹茶通过促使拟杆菌、乳杆菌等肠道优势菌群的增生,发挥抑制血清LPS浓度及XOD活性的作用以降低高尿酸血症动物模型体内的血尿酸水平。综上,药物口服作为胃肠道生物群的重要组成部分,针对肠道菌群紊乱在GA发病中的作用机制加以中药干预,有助于靶向肠道菌群调节高尿酸血症,降低GA发病率。

2.4 提高抗氧化应激反应能力 MSU在关节及其他结缔组织内积聚后诱使炎症反应发生,OS加重,释放大量的ROS、NO及MDA等氧化物,此时SOD、GSH等抗氧化物表达明显受到抑制,进一步加重关节炎症反应及损伤。因此,OS反应与GA的发病密切相关。近年来有越来越多的研究证实了中药单体或复方能够通过提高抗OS能力以缓解GA的发作,而这主要集中在增强抗氧化酶表达活性、下调氧化物水平及介导抗氧化信号传导通路等方面。白藜芦醇是毛叶藜芦中的一种多酚化合物,目前研究发现白藜芦醇可通过触发Nrf2/HO-1信号传导通路以提升机体NQO1、SOD以及Nrf2的表达水平,并抑制ROS以及MDA蛋白的活性,以此发挥调控氧化物质的作用,缓解痛风炎症中的OS反应^[56]。同样,在GA动物实验中发现,木瓜提取物能够显著提高GSH-Px、SOD表达水平并下调MDA的活性,有效发挥抗OS的作用,大大缓解关节炎症性损伤的程度^[57]。卢晓郎等^[58]研究发现梔黄止痛散汤在高剂量时与秋水仙碱治疗GA的作用相似,其作用机制可能是通过干预Nrf-2/HO-1/NF- κ B信号通路发挥抗炎及OS反应有关。谢克恭等^[59]采用桃红四物汤治疗GA后发现患者在接受连续14 d的治疗后体内3-NT、8-OHdG等OS标志物及IL-1 β 、IL-18、TNF- α 等炎症因子水平明显下降,临床症状得到明显好转。

2.5 调节机体细胞凋亡 细胞凋亡,一个经过严密调控,将细胞由机体组织清除的过程,又称程序化

细胞死亡。目前GA被定义为自身免疫性疾病,在其发病的病理过程中,细胞凋亡的病理演变与GA病情的进展密切相关。近年来研究发现中性粒细胞凋亡可杀灭炎症细胞,从而加快炎症的消退并维持机体内环境稳态。此外,FLS因其能分泌大量细胞因子并具有类似于肿瘤细胞的内源性活化作用,其凋亡障碍在自身免疫性疾病发病中的作用机制已受到广大学者的关注^[60]。同样,软骨细胞凋亡也会影响GA患者体内关节软骨基质的生成。总之,当细胞凋亡有缺陷时,机体细胞将呈现出一种异常的积聚及生存状态,若给予靶向治疗调节机体细胞凋亡,可能是防治GA的有效手段。香芹酚,一种存在于大量天然植物中的单萜酚,有研究发现其能够降低GA大鼠体内Bcl-2及IL-1 β 、PGE₂等炎症因子水平,并提高Bax表达活性,通过抑制炎症反应以及软骨细胞凋亡以缓解病情进一步发展,且呈现出剂量依赖性^[34]。袁佳沁等^[61]在实验中发现,虎杖痛风颗粒能够通过刺激MSU以加快FLS凋亡的发生,并减少其增殖、分化,从而抑制效应分子释放,最终发挥改善GA大鼠体内炎症微环境的作用。此外,现代药理学表明^[62]桂枝芍药知母汤能够显著抑制GA患者体内致痛因子的释放,并下调炎症因子如白三烯、TNF- α 的表达水平,通过调节T细胞以发挥阻止破骨细胞的活化,最终诱使细胞凋亡的发生。尽管目前发现多种细胞凋亡参与了滑膜关节炎症反应的发生,但是国内外对于此方面的研究尚不充分,若能明确中性粒细胞、FLS及软骨细胞等在GA炎症微环境中的生物学行为,将对GA发病机制的完善带来重要意义。

2.6 调节机体骨代谢 GA患者体内处于一种微炎症环境中,长期在这种情况下破骨细胞的增殖与分化异常活跃,通常引发骨形成减少。而经过更深层次的研究,目前GA患者发生骨量丢失、骨代谢异常的机制主要与以下几点有关:①大量MSU晶体积聚在肾脏,造成血钙、血磷代谢紊乱;②DKK-1通过抑制Wnt通路向胞内传输抑制骨形成,促使破骨细胞增殖、分化,这是造成骨质破坏的关键因素;③GA患者机体处于微炎症环境中,缺乏能够下调破骨细胞活性的骨保护素(OPG)。总之,破骨细胞活性的异常增强将打破骨代谢平衡,促使骨质破坏。因此,针对GA患者体内高转换的骨代谢状态,指导合理用药,有利于缓解GA进一步进展。有学者发现中药能阻止破骨细胞的活化,减少尿酸氧化酶及尿酸钠盐晶体的生成以加快机体中MSU的稀释溶解,

最终发挥促使骨与组织关节炎的修复重建,改善炎性反应对骨关节的侵蚀损害^[63]。同样,霍河水^[64]也证实了丹参多酚酸盐能够提高GA患者体内的OC水平,并下调TRACP-5b、8-isoPG的表达活性,加快微循环并改善骨代谢,显著降低患者体内尿酸的浓度,从根本上改善患者体内嘌呤代谢的紊乱情况。江崛等^[65]研究发现当归拈痛汤合三妙丸能够降低湿热蕴结型急性GA患者血清内DKK-1、TRAP5b表达的水平,以此刺激骨的分化,促使骨细胞分泌并改善骨破坏,最终降低体内尿酸浓度。笔者认为骨代谢异常与GA发病密切相关,这为今后GA的防治提供了新的研究方向。然而这一领域的研究仍然存在不足,骨代谢的动态平衡与GA骨质破坏之间的关系,未来还需进行更多研究。

3 总结与展望

现今GA的发病率越来越高,亟需有效的干预手段。但其病因多种多样,发病机制复杂,目前的西药通常是针对GA发病机制中的某个具体环节进行干预,因此难以有效治疗GA。中医提倡治未病。在中医理论指导下,可对GA病情采取针对性的治疗,提高病情转愈的效率,同时可预防GA的发生。目前中药发挥治疗GA的作用机制主要集中在提高机体免疫降低炎性细胞因子,降低机体尿酸水平,维持肠道菌群稳定、提高抗氧化应激能力、调节细胞凋亡及骨代谢等方面发挥作用。随着研究的深入,学者们开始关注中药调节线粒体自噬、疼痛介质及关节血液流变学等在GA发生发展中的作用机制,但目前对于此方面的研究报告较少,今后还需要更多的研究进一步明确中药与GA之间的作用机制。同样,目前关于中药调控信号通路防治GA主要集中在TLRs/MyD88/NF- κ B上,而基于信号通路在药理作用研究中的重要意义,更深层次地探索及研究其他相关信号通路能够多方位的挖掘中药防治GA的效应靶点,从而准确把握疾病,以利于更加科学、有效地指导靶向用药治疗。

近年来,随着中药与GA相关性研究的广泛开展,基于中药单体或中药复方具有多途径、多靶点的特性,目前已研发出大量通过促使各活性成分靶向作用于多个环节从而发挥协同治疗作用的中药新药,这给GA患者的治疗带来了新的方向及希望。但中医药治疗GA的过程中仍然存在一些不足,如:①在中医治病体系里,中医认为人体是一个复杂而动态的系统,更注重内外环境的平衡,如何在整体观念的指导下进行辨证论治是目前治疗过程GA的

关键难点所在;②现代医学背景下,中药质量不明确,中药毒理学及药效学无法得到科学分析,中药成分之间是否发生拮抗或协同作用尚未得知等问题均阻碍了中药及其复方在GA治疗中的应用。③中药煎服方式不同影响药效,同时汤剂携带不方便,而且保存时间有限,影响患者对中药使用的依从性和持续性,虽然剂型改良及中成药的使用一定程度弥补了这一缺陷,但市场上治疗GA的中成药较少,无法满足市场的需求。

【参考文献】

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(6): 410-413
- [2] MBUYI N, HOOD C. An update on gout diagnosis and management for the primary care provider[J]. Nurse Pract, 2020, 45(10): 16-25.
- [3] 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.
- [4] 吕尚. 基于代谢组学的白头翁皂苷B4抗痛风性关节炎(GA)机制研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [5] ZHA X, YANG B, XIA G, et al. Combination of uric acid and pro-inflammatory cytokines in discriminating patients with gout from healthy controls[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 1413-1420.
- [6] HE Y, YANG Q, WANG X, et al. Inhibition of triggering receptor expressed on myeloid cell-1 alleviates acute gouty inflammation [J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 5647074.
- [7] HALL C J, SANDERSON L E, LAWRENCE L M, et al. Blocking fatty acid-fueled mROS production within macrophages alleviates acute gouty inflammation[J]. J Clin Invest, 2018, 128(5): 1752-1771.
- [8] REBER L L, MARICHAL T, SOKOLOVE J, et al. Contribution of mast cell-derived interleukin-1 β to uric acid crystal-induced acute arthritis in mice [J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(10): 2881-2891.
- [9] 潘显阳, 陶金辉, 李向培. 痛风性关节炎发病的炎性机制研究进展[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(7): 1167-1171.
- [10] LEMENN G, JABLONSKA A, CHEN Z. The effects of post-translational modifications on Th17/Treg cell differentiation [J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2022, 1869(6): 119223.
- [11] SAKAGUCHI S, MIKAMI N, WING J B, et al. Regulatory T cells and human disease [J]. Annu Rev Immunol, 2020, 38: 541-566.

- [12] DAI X J, TAO J H, FANG X, et al. Changes of Treg/Th17 ratio in spleen of acute gouty arthritis rat induced by MSU crystals [J]. *Inflammation*, 2018, 41 (5): 1955-1964.
- [13] HARRE U, DERER A, SCHOM C, et al. T cells as key players for bone destruction in gouty arthritis? [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(6): 135.
- [14] KANEVETS U, SHAMA K, DRESSER K, et al. A role of IgM antibodies in monosodium urate crystal formation and associated adjuvanticity [J]. *J Immunol*, 2009, 182(4): 1912-1918.
- [15] DALBETH N, POOL B, GAMBLE G D, et al. Cellular characterization of the gouty tophus: A quantitative analysis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (5): 1549-1556.
- [16] 赵越, 黄闰月, 陈秀敏, 等. 肠道微生态与风湿免疫病关系的研究进展 [J]. *免疫学杂志*, 2019, 35(9): 823-828.
- [17] ICHIDA K, MATSUO H, TAKADA T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 764.
- [18] 张锦涛, 伊曼, 李志嘉, 等. 丁酸盐在炎症反应中作用机制的研究进展 [J]. *免疫学杂志*, 2015, 12(31): 1101-1104.
- [19] XU D, LV Q, WANG X, et al. Hyperuricemia is associated with impaired intestinal permeability in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(4): G484-G492.
- [20] HAN J, XIE Y, SUI F, et al. Zisheng Shenqi decoction ameliorates monosodium urate crystal-induced gouty arthritis in rats through anti-inflammatory and anti-oxidative effects [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 (3): 2589-2597.
- [21] 游智骁. 超氧化物歧化酶(SOD)在原发性痛风性关节炎患者中的表达及其临床意义 [D]. 南充: 川北医学院, 2020.
- [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] 胡亚彬, 杨青, 张传玉, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网和氧化应激在痛风发病机制中的作用 [J]. *国际免疫学杂志*, 2018, 41(6): 690-694.
- [24] 任广伟, 李明明, 杨洪娟, 等. 非布司他对维持性血液透析伴高尿酸血症患者血管内皮功能、氧化应激反应的影响及安全性评价 [J]. *河北医药*, 2018, 40 (15): 2251-2255.
- [25] 方佳. 异落新妇苷在高尿酸血症和急性痛风性关节炎动物模型中治疗效果研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [26] 郭思彤. 驱风止痛散对痛风性肾病及急性痛风性关节炎的保护作用及机制研究 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [27] 沈斯瑶, 张静雯, 邱红霞, 等. 氧化应激因子、甲状腺激素和血尿酸水平与痛风病情相关性研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(5): 588-591.
- [28] LIANG H, DENG P, MA Y F, et al. Advances in experimental and clinical research of the gouty arthritis treatment with traditional Chinese medicine [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8698232.
- [29] 张玉蓉, 卞瑶, 徐连洁, 等. 中性粒细胞在急性痛风性关节炎中的作用 [J]. *江苏医药*, 2021, 47(9): 955-958.
- [30] ZENG M, DANG W, CHEN B, et al. IL-37 inhibits the production of pro-inflammatory cytokines in MSU crystal-induced inflammatory response [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(9): 2251-2258.
- [31] SIL P, HAYES C P, REAVES B J, et al. P2Y6 Receptor antagonist MRS2578 inhibits neutrophil activation and aggregated neutrophil extracellular trap formation induced by gout-associated monosodium urate crystals [J]. *J Immunol*, 2017, 198(1): 428-442.
- [32] SCHETT G, SCHAUER C, HOFFMANN M, et al. Why does the gout attack stop? A roadmap for the immune pathogenesis of gout [J]. *RMD Open*, 2015, 1 (Suppl 1): e000046.
- [33] GARCIA-GONZALEZ E, GAMBERUCCI A, LUCHERINI O M, et al. Neutrophil extracellular traps release in gout and pseudogout depends on the number of crystals regardless of leukocyte count [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(10): 4920-4928.
- [34] 刘安宁, 张高生, 黄晶, 等. 香芹酚对大鼠痛风性关节炎中血清炎症因子及软骨细胞凋亡的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(6): 531-534.
- [35] HUANG Z, XIE N, ILLES P, et al. From purines to purinergic signalling: Molecular functions and human diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1): 162.
- [36] SHI D, CHEN J Y, WU H X, et al. Relationship between urate within tophus and bone erosion according to the anatomic location of urate deposition in gout: A quantitative analysis using dual-energy CT volume measurements [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(51): e18431.
- [37] PECHERSTORFER C, SIMON D, UNBEHEND S, et

- al. A Detailed analysis of the association between urate deposition and erosions and osteophytes in gout [J]. *ACR Open Rheumatol*, 2020, 2(10): 565-572.
- [38] HARSOFF T, SIKJAER T, MOSEKILDE L, et al. Correlations between changes in undercarboxylated osteocalcin and muscle function in hypoparathyroidism [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2016, 14(3): e38440.
- [39] 刘威, 王海荣, 李雪. 骨钙素与风湿免疫疾病的关系研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(20): 4022-4026.
- [40] 马伟凤, 王亮, 张妍, 等. 痛风性关节炎合并骨质疏松患者骨钙素及I型胶原交联C-末端肽水平[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(23): 5916-5918.
- [41] 芮金兵, 王燕茹, 史伟, 等. 慢性痛风性关节炎患者骨代谢的水平及其临床意义[J]. *江苏医药*, 2021, 47(6): 562-565, 571.
- [42] 蹇睿, 杨敏, 郑书林. 小檗碱对小鼠痛风性关节炎模型中NLRP3/TLRs的调控作用[J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(2): 251-256.
- [43] 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.
- [44] 黄蕾, 杨全伟, 夏俊锋, 等. 鼠麴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.
- [45] 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.
- [46] 蓝艳, 柳占元, 谢丽福. 宣痹汤对急性痛风性关节炎患者血清超敏C反应蛋白和基质金属蛋白酶-3水平的影响[J]. *中国现代医生*, 2014, 52(17): 76-78.
- [47] 周媛媛, 李中南. 萆薢方对糖尿病痛风模型大鼠PGE₂/COX-2水平的影响[J]. *江西中医药大学学报*, 2020, 32(1): 83-86.
- [48] 曾金祥, 许兵兵, 王娟, 等. 车前子中毛蕊花糖苷及异毛蕊花糖苷降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及其机制[J]. *中成药*, 2016, 38(7): 1449-1454.
- [49] ZHOU J, LI F. Wudang cherry ameliorates urate underexcretion and renal dysfunction in hyperuricemic mice [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2017, 31(10): 991.
- [50] 刘正奇, 钟琴. 苗药痛风停汤对人肾小管上皮细胞hUAT/hURAT1基因表达的影响[J]. *湖南中医杂志*, 2016, 32(2): 167-169.
- [51] 丁坤, 曹文富, 张永越, 等. 祛湿涤浊汤对高尿酸血症大鼠尿酸转运蛋白的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(8): 1514-1520.
- [52] 王雨, 林志健, 边猛, 等. 维药菊苣提取物对高尿酸血症状态下肠道屏障的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 1718-1723.
- [53] 孟博文. 健脾泄浊法对痛风患者NLRP3及肠道微生物生态影响的研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [54] 李醒, 褚夫江, 蒋诗林, 等. 桑黄乙醇提取物对大鼠尿酸代谢及肠道微生物影响的初步研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(1): 177-182.
- [55] 朱发伟, 楼招欢. 桑抹茶对高尿酸血症模型大鼠血尿酸水平及肠道菌群的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(8): 1084-1088.
- [56] 冯佳, 黄侠, 李赫宇, 等. 白藜芦醇抑制单钠尿酸盐诱导RAW264.7巨噬细胞氧化损伤的机制[J]. *药学报*, 2020, 55(10): 2368-2374.
- [57] ZHANG R, ZHAN S, LI S, et al. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of extracts from *Chaenomeles sinensis* (Thouin) Koehne in hyperuricemic mice [J]. *Food Funct*, 2018, 9(11): 5778-5790.
- [58] 卢晓郎, 周一飞, 余洋, 等. 基于Nrf-2/HO-1/NF- κ B通路探讨梔黄止痛散汤对急性痛风性关节炎大鼠的保护作用[J]. *中国药师*, 2019, 22(12): 2168-2172, 2182.
- [59] 谢克恭, 黄可, 石宇, 等. 桃红四物汤对急性痛风性关节炎患者外周血炎症因子、氧化应激的表达及生活质量的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(12): 2602-2605.
- [60] ZHU X, SONG Y, HUO R, et al. Cyr61 participates in the pathogenesis of rheumatoid arthritis by promoting proIL-1 β production by fibroblast-like synoviocytes through an Akt-dependent NF- κ B signaling pathway [J]. *Clin Immunol*, 2015, 157(2): 187-197.
- [61] 袁佳沁, 王一飞, 华亮, 等. 清热利湿通络法对大鼠滑膜细胞痛风模型细胞凋亡及细胞周期的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(11): 5791-5794.
- [62] 武士杰, 周然, 王永辉. 桂枝芍药知母汤对急性痛风性关节炎大鼠抗炎作用机制的探讨[J]. *光明中医*, 2015, 30(1): 37-40.
- [63] 魏英俊, 侯璇, 徐克武, 等. 中药复方治疗湿热型痛风性关节炎临床及作用机制研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(18): 2299-2304.
- [64] 霍河水. 丹参多酚酸盐联合激素治疗对痛风性关节炎患者尿酸及骨代谢和血液高凝状态的影响[J]. *慢性病学杂志*, 2018, 19(4): 481-482, 485.
- [65] 江岷, 唐润科. 当归拈痛汤合三妙丸对湿热蕴结型痛风性关节炎的疗效观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(21): 169-172.

[责任编辑 孙丛丛]