

# 穿山龙总皂苷调控巨噬细胞M1/M2极化治疗痛风性关节炎的作用机制

周琦, 孙慧娟, 刘树民\*

(黑龙江中医药大学 中医药研究院, 研究生院, 黑龙江省高等学校中药基本理论研究科技创新团队,  
哈尔滨 150040)

**[摘要]** 目的: 阐明巨噬细胞 M1/M2 极化在尿酸钠晶体诱导大鼠痛风性关节炎(GA)模型中的作用, 揭示穿山龙总皂苷治疗 GA 的抗炎分子机制。方法: 雄性 SD 大鼠 72 只, 随机分为 4 组, 分别为正常组、模型组、穿山龙总皂苷组(160 mg·kg<sup>-1</sup>), 塞来昔布组(43.3 mg·kg<sup>-1</sup>), 每组 18 只。采用单尿酸钠晶体双侧注射大鼠踝关节方法建立大鼠 GA 模型。苏木素-伊红(HE)染色观察大鼠踝关节滑膜组织病理学改变。免疫组化法检测踝关节滑膜组织 CD68, 白细胞介素-4(IL-4), 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和转化生长因子-β<sub>1</sub>(TGF-β<sub>1</sub>) 蛋白表达的变化。结果: HE 染色结果显示模型组造模后第 3 天炎症最为明显, 疾病处于急性期。第 5 天炎症有所缓解, 第 8 天仍有炎症表现但接近正常组。穿山龙总皂苷组和塞来昔布组均可改善滑膜组织病理表现, 穿山龙总皂苷组效果更为明显。免疫组化结果显示, 与正常组比较, 给药 3 d、5 d 和 8 d 时模型组 CD68 和 iNOS 表达显著升高( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 给药 3 d 时穿山龙总皂苷可明显降低 CD68 和 iNOS 表达( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 给药 5 d 和 8 d 时穿山龙总皂苷可显著降低 CD68 和 iNOS 表达( $P < 0.01$ )。与正常组比较, 给药 3 d 时, 模型组 IL-4 和 TGF-β<sub>1</sub> 表达显著升高( $P < 0.01$ ), 给药 5 d 和 8 d 时, 模型组 IL-4 表达显著降低( $P < 0.01$ ), 给药 5 d 时, 模型组 TGF-β<sub>1</sub> 表达显著降低( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 给药 5 d 和 8 d 时, 穿山龙总皂苷可显著升高 IL-4 和 TGF-β<sub>1</sub> 表达( $P < 0.01$ )。结论: 穿山龙总皂苷可通过调控巨噬细胞 M1/M2 极化对 GA 发挥潜在治疗效果。

**[关键词]** 穿山龙总皂苷; 痛风性关节炎; 巨噬细胞; M1/M2 极化; CD68; 白细胞介素-4(IL-4); 诱导型一氧化氮合酶(iNOS); 转化生长因子-β<sub>1</sub>(TGF-β<sub>1</sub>)

**[中图分类号]** R2-0; R289; R33; R971+.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)24-0092-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20212340

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20211018.1437.005.html>

**[网络出版日期]** 2021-10-19 10:25

## Mechanism of Total Saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* to Treat Gouty Arthritis by Regulating M1/M2 Polarization of Macrophages

ZHOU Qi, SUN Hui-juan, LIU Shu-min\*

(Research Institute of Chinese Medicine, Graduate School, Technological Innovation Team of Basic Theory Study of Higher Education in Heilongjiang Province, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

**[Abstract]** **Objective:** To illustrate the effect of M1/M2 polarization of macrophages on gouty arthritis models induced with monosodium urate and reveal the molecular mechanism of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* to treat gouty arthritis. **Method:** A total of 72 male SD rats were randomly divided into four groups: normal group, model group, total saponin group (160 mg·kg<sup>-1</sup>), celecoxib group (43.3 mg·kg<sup>-1</sup>),

**[收稿日期]** 20210810(015)

**[基金项目]** 黑龙江省博士后落户科研启动金项目(LBH-Q19188); 黑龙江中医药大学杰出青年培育金项目(2019JC06); 黑龙江中医药管理局课题(ZHY202094); 黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2021H099)

**[第一作者]** 周琦, 博士, 副研究员, 从事中药药理学研究, E-mail: zhouqijioejoe@163.com

**[通信作者]** \* 刘树民, 博士, 教授, 从事中药药性理论研究, E-mail: keji-liu@163.com

with 18 rats in each group. Gouty arthritis models were induced by injecting monosodium urate into ankle joints bilaterally. Histopathology changes of ankle joints were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. Immunohistochemistry method was used to detect the protein expression change of CD68, interleukin-4(IL-4), inducible nitric oxide synthase (iNOS) and transforming growth factor- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ). **Result:** HE staining results showed that the inflammation of the model group was most obvious on the third day after modeling, and the disease was in the acute stage. On day 5, the inflammation was alleviated, and on day 8, the inflammation was still present but close to normal. The total saponin group and celecoxib group could improve the pathological changes of synovial tissue, and the effect of total saponin group was more obvious. Immunohistochemical results were as follows. Compared with the normal group. The expression of CD68 and iNOS in the model group increased on the 3rd, 5th and 8th day of administration ( $P<0.01$ ). Compared with the model group, the total saponins group could reduce the expression of CD68 and iNOS ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ) on the 3rd day of administration, and significantly reduced them expression on the 5th and 8th days ( $P<0.01$ ). Compared with the normal group, IL-4 and TGF- $\beta_1$  expression were increased in the model group when the drug was given for three days( $P<0.01$ ). Total saponin group could enhance IL-4 expression( $P<0.05$ )and decreased the TGF- $\beta_1$  expression ( $P<0.01$ ). Compared with normal group, the expression of IL-4 in the model group decreased on the 5th and 8th day of administration ( $P<0.01$ ), and the expression of TGF- $\beta_1$  in the model group decreased on the 5th day of administration( $P<0.01$ ). Compared with the model group, the total saponins group could increase the expression of IL-4 and TGF- $\beta_1$  at 5 d and 8 d after administration ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** Total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* has the potential effect to treat gouty arthritis by regulating M1/M2 polarization.

**[Keywords]** total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma*; gouty arthritis; macrophages; M1/M2 polarization; CD68; interleukin-4(IL-4); inducible nitric oxide synthase (iNOS); transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )

痛风性关节炎(GA)是由于血液尿酸浓度过高,达到过饱和时形成单尿酸钠晶体(MSU)并沉积至关节囊、滑膜或骨质等组织引起的病损及炎症反应,表现为滑膜炎、骨及软骨损伤,伴疼痛、活动受限<sup>[1]</sup>。由于过食嘌呤含量比较高的食物和饮酒等不良饮食习惯及环境因素的影响,该病在我国及世界范围内呈现出高发趋势<sup>[2-3]</sup>。加之其易引发各种合并症,如高血压、心脏病等<sup>[4]</sup>,为该病的治疗提出了新的挑战<sup>[5]</sup>。目前用于治疗GA的西药如非甾体类抗炎药物、降尿酸药物以及黄嘌呤氧化酶抑制剂都有着不可避免的胃肠或心血管副作用,因而迫切需要开发安全有效的抗GA药物。穿山龙为薯蓣科植物穿龙薯蓣 *Dioscorea nipponica* 的干燥根茎,具有祛风除湿、活血止痛的功效,在临床上用于治疗GA疗效显著<sup>[6]</sup>。本课题组前期研究表明,穿山龙总皂苷可通过调控Toll样受体2(TLR2)/白细胞介素-1R(IL-1R)信号通路和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NALP3)炎性体调控炎症因子白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的产生和活化,从而达到治疗GA的目的<sup>[7-8]</sup>。近来研究发现,巨噬细胞M1/M2表型变化在该病发病过程中发挥关键作用,M1巨噬

细胞表型在GA发病中发挥促炎作用,M2巨噬细胞表型发挥抗炎作用,但其作用机制有待深入研究<sup>[9]</sup>。本研究试图从巨噬细胞M1/M2极化角度揭示穿山龙有效成分穿山龙总皂苷治疗痛风性关节炎的抗炎分子机制。

## 1 材料

**1.1 动物** 雄性SD大鼠72只,60日龄,SPF级,体重(200±20)g,购自北京维通利华公司。饲养于黑龙江中医药大学中医药研究院动物室,适应性喂养1周后开始实验。饲养条件为恒温(21±3)℃,相对湿度60%。动物合格证号SCXK(京)2020-1012。本实验经黑龙江中医药大学动物伦理委员会批准,实验动物伦理号为2020031203。

**1.2 药物** 穿山龙产地黑龙江,购自北京同仁堂药店,批号CT-873021,经黑龙江中医药大学药学院王振月教授鉴定为合格品;总皂苷为棕色粉末,由穿山龙经乙醇回流提取、大孔吸附树脂洗脱纯化后得到,主要含薯蓣皂苷等成分,总皂苷含量>50%,由黑龙江中医药大学中医药研究院提供。

**1.3 试剂** 微晶型尿酸钠结晶(美国Sigma公司,批号108K5309);CD68抗体,转化生长因子- $\beta_1$

(TGF- $\beta_1$ )抗体,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抗体,IL-4抗体(北京Bioass生物技术公司,批号分别为bs-0649R, bsm-33345M, bs-0162R, bs-0581R);塞来昔布(辉瑞制药有限公司,批号CW9116);苏木素-伊红(HE)染色液(珠海贝索生物技术有限公司,批号C201203)。

**1.4 仪器** LRH型生化培养箱(上海一恒仪器公司);R135型石蜡切片机(湖北Taiva公司);JK-6型生物组织摊烤片机(武汉俊杰电子有限公司);DM2000LED型显微镜(德国莱卡公司);10212440C型盖玻片,188105W载玻片(世泰实验器材公司)。

## 2 方法

**2.1 动物分组、造模与给药** 雄性SD大鼠72只,随机分为正常组、模型组、穿山龙总皂苷组和塞来昔布组,每组18只。其中,穿山龙总皂苷组给予药物剂量为 $160\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,塞来昔布组给与药物剂量为 $43.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ [10],正常组和模型组给予等体积生理盐水灌胃。用灭菌蒸馏水配成 $25\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的MSU混悬液,取混悬液0.2 mL一次性踝关节腔注射造成实验性GA模型。造模方法及穿山龙总皂苷给药剂量参照文献[11-12]进行。注射后1 h开始给药,给药时间分别为3,5,8 d时取材,正常组按上述方法注射等体积生理盐水。取材时给予大鼠10%水合氯醛溶液麻醉。于踝关节正中纵行切开皮肤,用手术刀分离取出滑膜层组织。将取出的踝关节滑膜组织用10%甲醛溶液固定,经脱水、透明、蜡浸、脱水、包埋,制成蜡块,待用。

**2.2 HE染色观察大鼠踝关节滑膜组织病理学变化** 大鼠踝关节滑膜组织经固定、脱水、透明、浸蜡、切片,HE染色后,置于光学显微镜下观察病理变化。

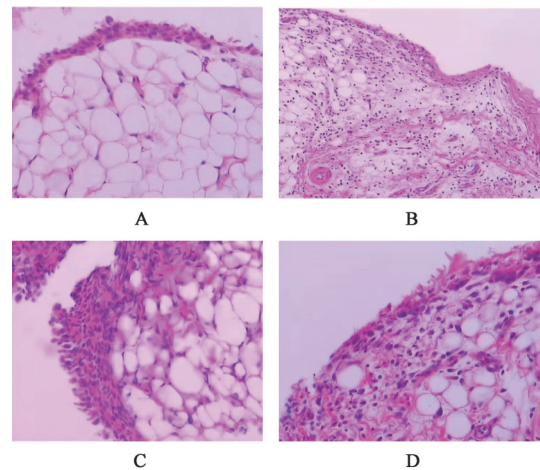
**2.3 免疫组化检测大鼠踝关节滑膜组织中CD68, IL-4, iNOS和TGF- $\beta_1$ 蛋白表达** 免疫组化检测严格按照免疫组化试剂盒说明书进行。采用Image J 1.52a图像分析软件计算平均积分吸光度AA,对关节滑膜组织中CD68, IL-4, iNOS和TGF- $\beta_1$ 的表达情况进行定量分析。

**2.4 统计学方法** 本文所有数据采用SPSS 22.0软件进行统计分析处理,计算结果均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用Dunnett's T检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对大鼠踝关节滑膜组织的影响** 给药后3 d,正常组滑膜细胞排列有序,未观察到炎性细胞浸润。细胞没有发生肿胀。与正常组比较,模型组中

滑膜细胞形态杂乱,炎性细胞浸润明显,滑膜细胞形态肿胀,血管发生瘀血。与模型组比较,穿山龙总皂苷组和塞来昔布组炎性细胞减少,血管瘀血减轻。给药后5 d,与正常组比较,模型组细胞形态发生改变,炎性细胞浸润,比第3天有所减轻。与模型组比较,穿山龙总皂苷组和塞来昔布组炎性细胞减少,血管瘀血减轻。给药后8 d,与正常组比较,模型组仍有少量炎性细胞存在。与模型组比较,穿山龙总皂苷组和塞来昔布组炎性细胞显著降低,血管瘀血消失。见图1~3。



A. 正常组; B. 模型组; C. 穿山龙总皂苷组; D. 塞来昔布组(图2~7同)

图1 给药3 d时穿山龙总皂苷对大鼠踝关节滑膜组织病理学的影响(HE,  $\times 400$ )

Fig. 1 Effect of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae* Rhizoma on histopathology of synovial tissue of ankle joint in rat on 3<sup>rd</sup> day of administration (HE,  $\times 400$ )

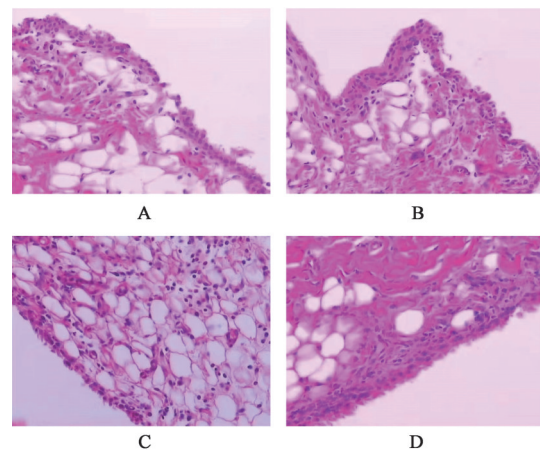


图2 给药5 d时穿山龙总皂苷对大鼠踝关节滑膜组织病理学的影响(HE,  $\times 400$ )

Fig. 2 Effect of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae* Rhizoma on histopathology of synovial tissue of ankle joint in rat on 5<sup>th</sup> day of administration (HE,  $\times 400$ )

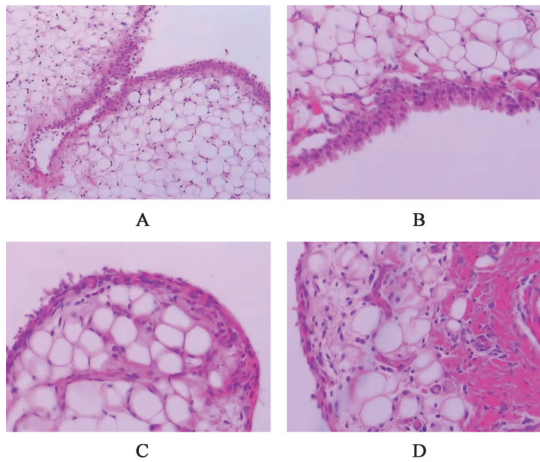


图3 给药8 d时穿山龙总皂苷对大鼠踝关节滑膜组织病理学的影响 (HE, ×400)

Fig. 3 Effect of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* on histopathology of synovial tissue of ankle joint in rat on 8<sup>th</sup> day of administration (HE, ×400)

**3.2 对大鼠踝关节滑膜组织 CD68 蛋白表达的影响** 与正常组比较,模型组 CD68 蛋白在给药 3, 5, 8 d 时表达均显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较,穿山龙总皂苷和塞来昔布可显著降低其表达 ( $P < 0.01$ )。见图 4, 表 1。

**3.3 对关节滑膜组织 IL-4 蛋白表达的影响** 与正常组比较, IL-4 蛋白表达在给药 3 d 模型组中显著升高 ( $P < 0.01$ ), 穿山龙总皂苷和塞来昔布可进一步升高其表达 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。与正常组比较, 在给药 5, 8 d 模型组中均显著降低 ( $P < 0.01$ ), 穿山龙总皂苷和塞来昔布可升高其表达 ( $P < 0.01$ )。见图 5, 表 2。

**3.4 对关节滑膜组织 iNOS 蛋白表达的影响** 与正常组比较, 模型组中 iNOS 蛋白在给药 3, 5, 8 d 时表达均显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 穿山龙总皂苷组和塞来昔布组给药 3 d 时 iNOS 蛋白表达均显

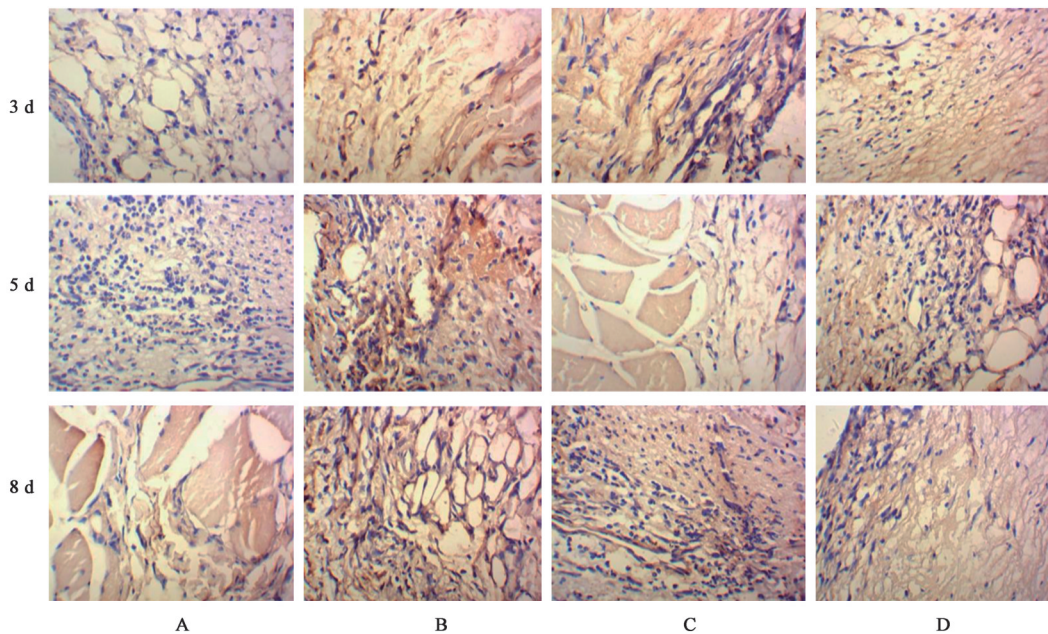


图4 穿山龙总皂苷对痛性关节炎大鼠模型踝关节滑膜组织 CD68 蛋白表达的影响 (免疫组化, ×200)

Fig. 4 Effect of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* on CD68 protein expression in ankle synovial tissue of GA rats (IHC, ×200)

表1 穿山龙总皂苷对痛性关节炎大鼠模型踝关节滑膜组织 CD68 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 1 Effect of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* on CD68 protein expression in ankle synovial tissue of GA rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	CD68		
		3 d	5 d	8 d
正常		0.533±0.011	0.569±0.006	0.335±0.005
模型		0.655±0.032 <sup>1)</sup>	0.597±0.004 <sup>1)</sup>	0.470±0.037 <sup>1)</sup>
穿山龙总皂苷	160	0.375±0.027 <sup>2)</sup>	0.540±0.002 <sup>2)</sup>	0.293±0.023 <sup>2)</sup>
塞来昔布	43.3	0.219±0.023 <sup>2)</sup>	0.342±0.033 <sup>2)</sup>	0.330±0.034 <sup>2)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

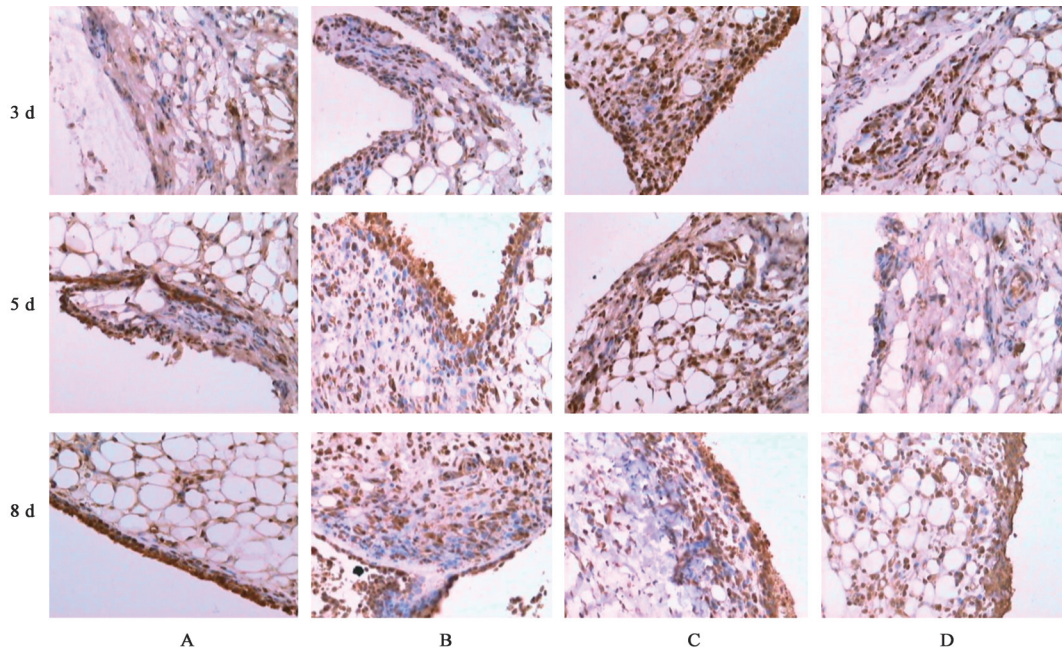


图5 穿山龙总皂苷对痛风性关节炎大鼠模型踝关节滑膜组织IL-4蛋白表达的影响(免疫组化,×200)

Fig. 5 Effect of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* on IL-4 protein expression in ankle synovial tissue of GA rats (IHC, ×200)

表2 穿山龙总皂苷对痛风性关节炎大鼠模型踝关节滑膜组织IL-4蛋白表达的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 2 Effect of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* on IL-4 protein expression in ankle synovial tissue of GA rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	IL-4		
		3 d	5 d	8 d
正常		0.254±0.002	0.354±0.002	0.433±0.003
模型		0.356±0.035 <sup>1)</sup>	0.196±0.013 <sup>1)</sup>	0.144±0.013 <sup>1)</sup>
穿山龙总皂苷	160	0.366±0.023 <sup>2)</sup>	0.445±0.021 <sup>3)</sup>	0.425±0.001 <sup>3)</sup>
塞来昔布	43.3	0.374±0.004 <sup>3)</sup>	0.285±0.019 <sup>3)</sup>	0.355±0.029 <sup>3)</sup>

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup> $P<0.05$ ,<sup>3)</sup> $P<0.01$ (表3,4同)。

著降低( $P<0.05$ ),穿山龙总皂苷组和塞来昔布组给药5 d和8 d时iNOS蛋白表达显著降低( $P<0.01$ )。见图6,表3。

**3.5 对关节滑膜组织TGF- $\beta_1$ 蛋白表达的影响** 与正常组比较,模型组TGF- $\beta_1$ 蛋白表达在给药3 d时显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,穿山龙总皂苷TGF- $\beta_1$ 蛋白表达显著降低( $P<0.01$ ),而塞来昔布组TGF- $\beta_1$ 蛋白表达显著升高( $P<0.01$ )。与正常组比较,模型组TGF- $\beta_1$ 在给药5 d时显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,穿山龙总皂苷组和塞来昔布组给药5 d和8 d时TGF- $\beta_1$ 蛋白表达明显升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。见图7,表4。

#### 4 讨论

GA属于中医学“痹证”范畴,治疗多以祛风除湿,通络止痛为主<sup>[13]</sup>。穿山龙具有祛风除湿、活血

通络的功效,在临床上被广泛用于治疗GA<sup>[14-15]</sup>。其有效成分穿山龙总皂苷主要含薯蓣皂苷、伪原薯蓣皂苷和甲基原薯蓣皂苷等甾体皂苷,具有较强的抗炎活性<sup>[12]</sup>。近来研究表明,巨噬细胞M1/M2表型变化与GA发病相关,但其具体作用机制不详。本研究试图从该角度揭示穿山龙总皂苷治疗GA的作用机制。

GA的发作是由MSU触发的。MSU与巨噬细胞相互作用并释放一系列的炎症因子尤其是IL-1。进而诱发嗜中性粒细胞向滑膜组织游走<sup>[16]</sup>。招募的巨噬细胞倾向于被极化为M1型,并促进NALP3炎性体的活化和前炎症因子的产生,如IL-1 $\beta$ ,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), CD68和iNOS,导致GA恶化<sup>[17-18]</sup>。因此,通过抑制M1型极化和NALP3炎性体的活化降低炎症因子的产生治疗GA是非常理想

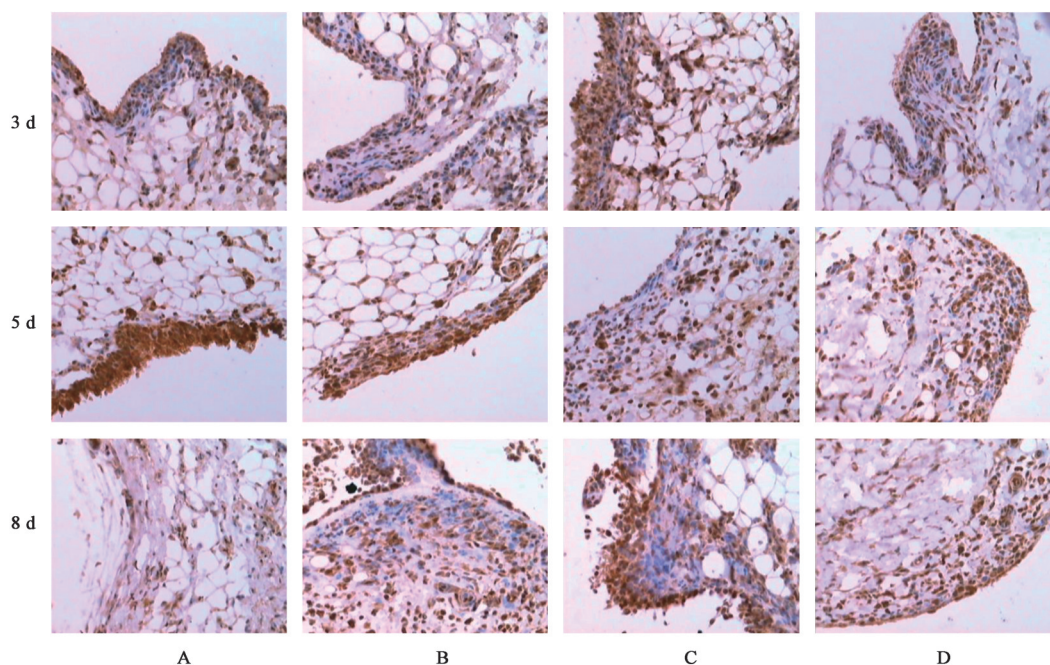


图6 穿山龙总皂苷对痛风性关节炎大鼠模型踝关节滑膜组织iNOS蛋白表达的影响(免疫组化,×200)

Fig. 6 Effect of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* on iNOS protein expression in ankle synovial tissue of GA rats (IHC, ×200)

表3 穿山龙总皂苷对痛风性关节炎大鼠模型踝关节滑膜组织iNOS蛋白表达的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 3 Effect of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* on iNOS protein expression in ankle synovial tissue of GA rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	iNOS		
		3 d	5 d	8 d
正常		0.376±0.004	0.314±0.004	0.377±0.002
模型		0.406±0.002 <sup>1)</sup>	0.470±0.033 <sup>1)</sup>	0.426±0.021 <sup>1)</sup>
穿山龙总皂苷	160	0.383±0.003 <sup>2)</sup>	0.239±0.024 <sup>3)</sup>	0.375±0.007 <sup>3)</sup>
塞来昔布	43.3	0.377±0.011 <sup>2)</sup>	0.247±0.008 <sup>3)</sup>	0.384±0.017 <sup>3)</sup>

的策略<sup>[19]</sup>。与此同时,其他的调控因子如IL-4和IL-10使得巨噬细胞向M2型极化,从而释放大量抗炎因子如IL-4和TGF-β<sub>1</sub><sup>[20]</sup>。

本研究HE染色结果表明,给药后第3天模型组炎症最为明显,为GA炎症急性期;第5天炎症有所减轻;第8天仍有少量炎细胞浸润,但接近于正常组,推测炎症可能进入慢性期。免疫组化结果表明,穿山龙总皂苷可有效降低M1型巨噬细胞相关因子CD68和iNOS表达。这说明其可通过抑制巨噬细胞M1型极化达到治疗GA的作用;与正常组比较,给药3 d时,模型组IL-4和TGF-β<sub>1</sub>表达升高,这表明随着炎症因子的增加抗炎因子也增加,试图抵抗炎症,但也进一步扩大了炎症反应。可能是由于在GA的急性发病期,在M1型巨噬细胞增多的同时,M2型巨噬细胞的含量亦有所提升,从而抵抗这种炎症反应。这与HE染色结果中第3天炎症最为

明显,为炎症急性期相一致。穿山龙总皂苷可进一步升高IL-4表达,降低TGF-β<sub>1</sub>表达。这可能由于穿山龙总皂苷具有多种药理成分,对这两种抗炎因子的表达调控在此处的调节作用并未显示出同样的作用趋势。与正常组比较,给药5 d和8 d时,模型组TGF-β<sub>1</sub>和IL-4表达降低。这可能是随着炎症的缓解,抗炎因子在模型组中的表达量有所降低。穿山龙总皂苷可升高其表达,这表明在GA炎症缓解过程中,穿山龙总皂苷可增加M2型巨噬细胞表达发挥其治疗作用。以上研究表明,在GA发病病程中,穿山龙总皂苷通过降低M1型巨噬细胞表达达到其治疗作用。但对于M2型巨噬细胞表型的调控,却在病程的不同阶段显示出不同的调节作用,但总体趋势是促进M2型极化。

由于GA具有病程长、反复发作且具有合并症等特点。西药在急性期对其抗炎发挥显著疗效,然

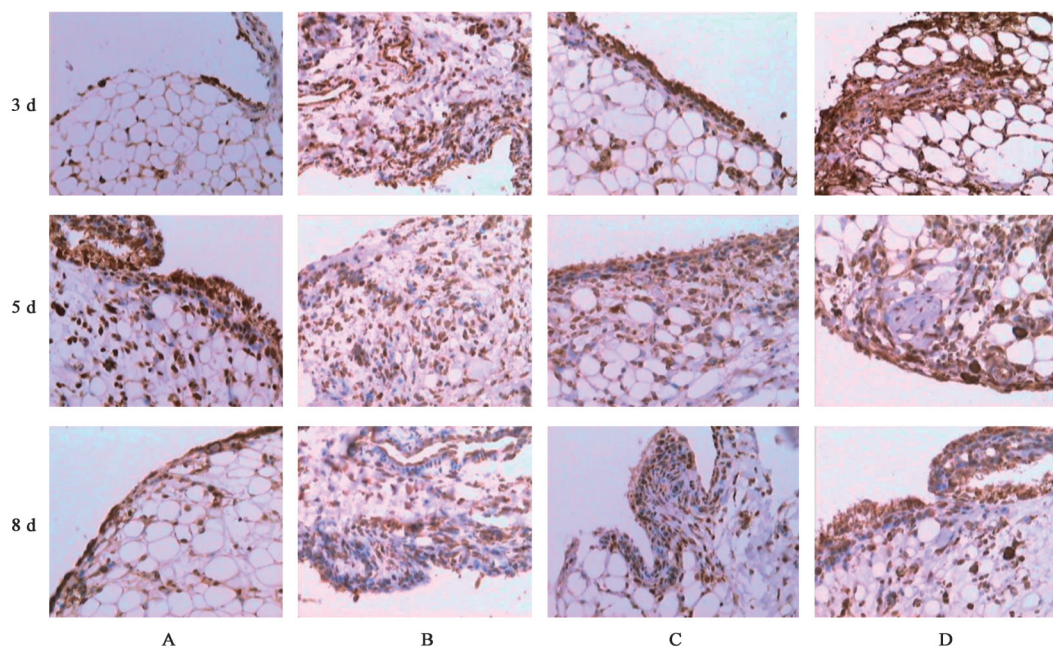


图7 穿山龙总皂苷对痛风性关节炎大鼠模型踝关节滑膜组织TGF- $\beta_1$ 蛋白表达的影响(免疫组化,  $\times 200$ )

Fig. 7 Effect of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* on TGF- $\beta_1$  protein expression in ankle synovial tissue of GA rats (IHC,  $\times 200$ )

表4 穿山龙总皂苷对痛风性关节炎大鼠模型踝关节滑膜组织TGF- $\beta_1$ 蛋白表达的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 4 Effect of total saponins from *Dioscoreae Nipponicae Rhizoma* on TGF- $\beta_1$  protein expression in ankle synovial tissue of GA rats ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	TGF- $\beta_1$		
		3 d	5 d	8 d
正常		0.357±0.003	0.254±0.003	0.310±0.008
模型		0.508±0.006 <sup>1)</sup>	0.235±0.012 <sup>1)</sup>	0.296±0.013
穿山龙总皂苷	160	0.474±0.017 <sup>3)</sup>	0.495±0.009 <sup>3)</sup>	0.640±0.015 <sup>3)</sup>
塞来昔布	43.3	0.544±0.021 <sup>3)</sup>	0.464±0.012 <sup>3)</sup>	0.334±0.022 <sup>2)</sup>

存在肝肾损伤等不良反应<sup>[21]</sup>。中药由于具有多靶点的作用特点,在提高有效性的同时,降低了安全性。本研究从巨噬细胞表型变化角度揭示了穿山龙总皂苷治疗GA的作用机制,其相关研究有待深入。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

[1] 段连香,陈杰,刘子洋,等.二黄膏外敷联合西医常规疗法治疗急性痛风性关节炎临床研究[J].中国中医药信息杂志,2021,28(7):1-5.  
[2] KOTO R, NAKAJIMA A, HORIUCHI H, et al. Factors associated with achieving target serum uric acid level and occurrence of gouty arthritis: a retrospective observational study of Japanese health insurance claims data [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2020, 30 (2):157-168.

[3] LIU Y F, XIANG G L, CHEN Z, et al. Long non-coding RNA HOTAIR knockdown alleviates gouty arthritis through miR-20b upregulation and NLRP3 downregulation[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(3), 332-344.  
[4] GIANOPOULOS G, ANGELIDIS C, DEFTEREOS S. Gout and arrhythmias: in search for causation beyond association[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(1):41-47.  
[5] FIELDS T R. The challenges of approaching and managing gout[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2019, 45(1):145-157.  
[6] OU-YANG S H, JIANG T, ZHU L, et al. *Dioscorea nipponica* Makino: a systematic review on its ethnobotany, phytochemical and pharmacological profiles[J]. *Chem Cent J*, 2018, 12(1):57.  
[7] ZHOU Q, LIN F F, LIU S M, et al. Influence of the total saponins from *Dioscoreae nipponicae* Rhizoma Makino on TLR2/4-IL1R receptor signal pathway in

- rats of gouty arthritis[J]. *Ethnopharmacol*, 2017, 206: 274-282.
- [ 8 ] ZHOU Q, YU D H, ZHANG N, et al. Anti-inflammatory effect of total saponins from *Dioscorea nipponica* Makino on gouty arthritis and its influence on NALP3 inflammasome [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25: 663-670.
- [ 9 ] 周琦, 孙慧娟, 于栋华, 等. 巨噬细胞 M1/M2 型极化在不同疾病中的作用机制[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(11): 1052-1056.
- [ 10 ] 苏友新, 陈宝军, 赵富强, 等. 痛风宁颗粒对急性痛风性关节炎模型大鼠膝关节 PGE-2、IL-8 及  $\text{I}\kappa\text{B}-\alpha$ 、IKK- $\alpha$  的影响[J]. *福建中医药*, 2013, 44(3): 55-57.
- [ 11 ] DESAI J, STEIGER S, ANDERS H J. Molecular pathophysiology of gout[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(8): 756-768.
- [ 12 ] 周琦, 张宁, 卢芳, 等. 穿山龙总皂苷对痛风性关节炎大鼠关节炎滑膜 IL-1 $\beta$  及其信号转导通路的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(6): 52-57.
- [ 13 ] 亓国锋, 楚天舒, 刘谓, 等. 加味四妙汤辅助治疗痛风性关节炎对 RAGE、COX-2 水平变化研究[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(1): 3.
- [ 14 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 中国医药科技出版社, 2015: 267-268.
- [ 15 ] WANG X, WANG Y G. Progress in the treatment of gout using western and Chinese medicine [J]. *Chin J Integr Med*, 26(1): 8-13.
- [ 16 ] SO A K, MARTIONO F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets[J]. *Nat Rev*, 2017, 13: 639-647.
- [ 17 ] 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.
- [ 18 ] LIU Y Z, TANG H L, LIU X X, et al. Frontline science: reprogramming COX2, 5-LOX, and CYP4A-mediated arachidonic acid metabolism in macrophages by salidroside alleviates gouty arthritis [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(1): 11-24.
- [ 19 ] DESAI J, STEIGER S, ANDERS H J. Molecular pathophysiology of gout[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(8): 756-768.
- [ 20 ] 贾瑞, 惠毅, 闫曙光, 等. 巨噬细胞 M1/M2 型极化与免疫炎症性疾病关系的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, doi:22. 1126. R. 20210416. 1722. 012. html.
- [ 21 ] 陈绍华, 赵啸, 徐浩, 等. 痛风的中西医研究进展[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2021, doi: 11. 5699. R. 20210430. 1306. 004.

[责任编辑 孙丛丛]