

中药调控炎症信号通路抗痛风性关节炎的研究进展

于栋华, 石云鹤, 梁玉琴, 齐研, 王宇, 刘树民, 于纯森*
(黑龙江中医药大学 中医药研究院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 痛风性关节炎(GA)是人体内嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄异常引起的一组代谢性疾病。其发病原因多与饮食结构、蛋白质、糖、脂肪过多摄入有关。临床表现为关节红肿热痛,严重影响患者日常生活,因此对抗GA药物的研究较为迫切。西药治疗GA的药物如秋水仙碱等,虽能在短期内缓解疼痛,但是长期使用不良反应明显;与西药相比,中医药治疗GA疗效确切,安全性强,更易被患者接受。现代医学研究认为炎症因子参与、抗氧化应激、细胞凋亡、肠道菌群失调等与GA的发病机制密切相关。经深入研究发现,单味中药及其复方可以调控Toll样受体/髓样分化因子88(TLRs/MyD88)信号通路、NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体、核转录因子- κ B(NF- κ B)等炎症信号通路,进一步干预下游的白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、NF- κ B抑制蛋白- α (I κ B- α)、胱天蛋白酶-1(Caspase-1)等细胞因子的表达,减少炎症因子水平,增加抗炎因子水平等发挥水平,从而发挥抗GA的作用。故对近年来中药及其复方调控炎症信号通路介导的炎症反应实验进行总结阐述,为寻找更多相关抗炎中药治疗GA提供新的思路 and 理论依据。

[关键词] 痛风性关节炎; 中药; 复方; 炎症; 信号通路; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R33;G353.11;R971+.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)07-0244-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222440

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20221205.1625.003.html>

[网络出版日期] 2022-12-06 09:41:02

Traditional Chinese Medicine Against Gouty Arthritis via Regulating Inflammatory Signaling Pathway: A Review

YU Donghua, SHI Yunhe, LIANG Yuqin, QI Yan, WANG Yu, LIU Shumin, YU Chunmiao*
(Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine,
Harbin 150040, China)

[Abstract] Gouty arthritis (GA) is a metabolic disease caused by disorders of purine metabolism and/or abnormal excretion of uric acid in the body. Its pathogenesis is mostly related to dietary structure as well as excessive intake of protein, sugar and fat, and the clinical manifestations are joint redness, swelling, heat and pain, which seriously affect the daily life of patients. Therefore, it is urgent to carry out research on anti-GA drugs. Western drugs for the treatment of GA, such as colchicine, can relieve pain in the short term, but with obvious side effects in long-term treatment. Traditional Chinese medicine has definite efficacy and high safety in the treatment of GA and is more acceptable to patients than western medicine. Modern medical research has concluded that inflammatory factors, oxidative stress, apoptosis and intestinal dysbacteriosis are closely related to the pathogenesis of GA. In-depth research has found that single traditional Chinese medicine and its compounds can regulate Toll-like receptors/myeloid differentiation factor 88 (TLRs/MyD88) signaling pathway, NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome, nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B) and

[收稿日期] 2022-07-30

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81803871,82074149)

[第一作者] 于栋华,博士,副研究员,从事中药药性理论及药效物质基础研究,E-mail:yudonghua1015@163.com

[通信作者] *于纯森,博士,副教授,从事中药保健食品研制与开发研究,E-mail:miao911@sina.com

other inflammatory signaling pathways, and further intervene in the downstream cytokines such as interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor- α (I κ B- α) and aspartate-specific cysteine protease 1 (Caspase-1) to reduce inflammatory factors and increase anti-inflammatory factors, thereby exerting the anti-GA role. Therefore, this paper summarized and elaborated the experiments of inflammatory response mediated by traditional Chinese medicines and their compounds via regulating inflammatory signaling pathways in recent years, which provides new ideas and theoretical basis for finding more related anti-inflammatory traditional Chinese medicines for the treatment of GA.

[Keywords] gouty arthritis; traditional Chinese medicine; compound; inflammation; signaling pathway; research progress

痛风性关节炎(GA)是成人中最常见的炎症性关节炎,主要致病原因为体内尿酸含量过高,单钠尿酸盐晶体(MSU)沉积于关节,触发促炎细胞因子的激活,进一步介导了炎症的发生^[1]。近年来,由于人们膳食结构的改变,摄入蛋白质、糖、脂肪过多,GA的患病率逐年增加,且呈现低龄化的趋势。西药治疗GA的药物有黄嘌呤氧化酶、苯溴马隆、秋水仙碱、非甾体抗炎药等,然而西药存在一定的不良反应(加重肾病、剥脱性皮炎、胃肠道出血、心肌梗死等)^[2-8]。

GA在中医药理论中归属于“痹症”“白虎风”“白虎历节”“历节”“热痹”等范围,传统中医学对其有悠久的历史,如《灵枢·贼风》曰:“言贼风邪气之伤人也,令人病焉,今有不离屏蔽……”;《素问·痹论》载:“风寒湿三气杂至,合而为痹也”。“痛风”一词由朱震亨提出,在其所著《格致余论》中载道:“彼痛风者,大率因血热已自沸腾。其后或涉冷水,或立湿地,或扇取凉,或卧当风,寒凉外搏,热血得寒,污浊凝涩,不得运行,所以作痛,痛则夜甚,发于阴也。”朱震亨描述了GA的症状特点,并提出了本病的病因病机,认为GA是人体正气不足,血热而风湿入侵,加之诸多诱因,脾气虚弱,瘀浊凝涩,留滞关节,发为痛风^[9]。

与西药不同,中医药以中医基础理论为指导,使用辨证论治,随证加减的方法,灵活结合运用中药方剂内服与中医外治,在GA的治疗中具有很高的临床应用价值。因此中药抗GA已经成为当代研究的一大热点。此前有研究表明,中药及其复方可以通过调控信号通路下游的炎性细胞因子抑制炎症的发生,从而减轻GA的症状。本文通过总结阐述近些年中药及其复方调控炎症信号通路治疗GA的实验性论文,对其中涉及的信号通路予以综述,并结合富集分析结果及GA发病机制,绘制GA相关

炎症信号通路作用机制图,旨在为中医药治疗GA提供参考依据和理论基础。

1 GA炎症相关的信号通路

目前已被证实与GA密切相关的信号通路包括Toll样受体(TLRs)/髓样分化因子88(MyD88)信号通路、NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体信号通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路、环氧合酶(COX)信号通路、NALP6信号通路、JANU激酶/转录激活子(JAK/STAT)信号通路、腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)/嘌呤受体P2X配体门控离子通道7(P2X7R)。所涉及的炎症因子包括①细胞因子:白细胞介素(IL)家族、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、NF- κ B、环氧化酶-2(COX-2)等。②免疫炎症反应细胞:肥大细胞、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等。③免疫球蛋白:IgG、载脂蛋白B(ApoB)、纤维蛋白原结合素、白蛋白等^[10]。

1.1 TLRs/MyD88信号通路 TLRs最初在研究果蝇胚胎发育过程中被发现并命名^[11],是免疫系统中重要的模式识别受体(PRRs)。Toll样受体都为I型跨膜蛋白,含有富含细胞外亮氨酸的重复序列和细胞内T淋巴细胞白细胞介素-1受体(TIR)结构域。在受到刺激时,这些受体与特定的含有TIR结构域的连接蛋白相互作用^[12]。MyD88为含有一个N末端死亡域和一个C末端Toll-interleukin1受体域的一种信号接收蛋白,在IL-1、NF- κ B和TLRs信号通路中起着至关重要的信号转导作用。在GA的发病过程中,MSU能类似于外援物质与单核巨噬细胞表面的蛋白结合并被TLRs识别,活化后的TLRs和MyD88形成复合物后,进一步激活TLRs/MyD88通路下游I κ B激酶级联反应,激活NF- κ B,启动与炎症免疫有关的IL-1 β 、IL-8、TNF等基因表达,产生大量的IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B等炎性细胞因子,从而实现炎症信号转导,最终导致GA发生^[13-15]。

1.2 NLRP3 炎症小体信号通路 炎症小体是一组激活胱天蛋白酶-1(Caspase-1)的细胞内多聚体蛋白复合物,由其PRR定义,PRR寡聚形成Caspase-1前体激活平台,以响应损伤相关分子模式(DAMPs)或病原体相关分子模式(PAMPs)。PRRs中有5个成员被证实可以形成炎症小体:核苷酸结合寡聚化域(NOD)、富含亮氨酸重复序列(LRR)的蛋白(NLR)家族成员NLRP1、NLRP3和NLRC4,以及黑色素瘤缺席2(AIM2)和pyrin^[16]。NLRP3炎症小体是最典型的NOD样受体蛋白(NLRs)成员,由NLRP3蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和Caspase-1组成^[17]。在GA的发病过程中,MSU被细胞膜及细胞质中的TLRs、NOD样受体可识别,随之激活TLRs、NLRP3炎症小体,进一步激活Caspase-1前体产生活化Caspase-1分子。活化Caspase-1分子可在细胞内将IL-1前体于天冬氨酸处裂解,形成活化的IL-1并释放至胞外。ASC作为桥梁将NLRP3、Caspase-1前体衔接起来,与Caspase-1前体作用,在IL-1前体的活化中不可缺少。成熟的IL-1趋化中性粒细胞进入MSU晶体堆积部位,使机体产生持续性炎症反应,进而引起GA的急性发作,同时可激活破骨细胞分化、作用于末梢神经,使对GA所致的疼痛更为敏感^[18]。

1.3 NF- κ B 信号通路 NF- κ B是可诱导二聚体转录因子的统称,由识别共同序列Motif的Rel家族DNA结合蛋白组成,是免疫系统中研究最为广泛的分子之一。NF- κ B可以在调节宿主炎症和免疫反应以及应对细胞应激时防止细胞凋亡。其可以被各种细胞因子(TNF- α 、IL-1、LPS、双链RNA、病毒等)直接激活,也可以刺激酶的表达[COX-2和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)等]^[19-21]。反过来还可以调控各种基因的表达[包括编码促炎细胞因子、黏附分子、趋化因子、生长因子、主要组织相容性复合体(MHC)]及中性粒细胞黏附和迁移所需的受体,这可能导致炎症反应放大和局部慢性炎症的持续性发展^[22]。NF- κ B信号通路的激活在几种炎症相关疾病中处于核心地位,这其中就包括了GA。在GA发病过程中,MSU晶体可以诱导I κ B- α 加速降解,进一步诱导NF- κ B相关炎性细胞因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和COX-2 mRNA表达水平增强。对NF- κ B信号通路相关基因的表达进行研究,这可能是评价GA治疗效果的重要指标。

1.4 COX 信号通路 COX是一种限速酶,含有2种同工酶,分别为COX-1和COX-2^[23]。COX-1有保

护胃肠道黏膜、调节肾血流量的作用,COX-2主要在机体炎症反应方面表达。多项研究表明,COX-2参与了GA的发病过程,其可由TNF、IL-1 β 等细胞因子刺激引起,代谢产物前列腺素E₂(PGE₂)可进一步加速炎症发展^[24]。有研究表明,COX-2水平与尿酸呈正相关,并且与GA患者的严重程度有关^[25]。COX-2是NF- κ B p65的下游炎性因子,当NF- κ B p65磷酸化被抑制时,COX-2的分泌会减少,进而阻碍炎症反应的过程^[26]。由此COX信号通路可能成为治疗GA的重要靶点。

1.5 NALP6 信号通路 NALP6是NALPs蛋白家族的成员之一,主要由热蛋白结构域(PYD)、NACHT结构域、NAD结构域、重复亮氨酸(LRR)4种结构组成。NALP6可以作为模式识别受体激活炎症信号通路,促进炎症反应,通过识别或结合某些病原体及其产物的常见PAMPs参与机体的免疫应答。在被MSU晶体激活后,NALP炎性体诱导Caspase-1前体转化为活性Caspase-1,进而将IL-1 β 前体切割成活性形式IL-1 β 。与趋化因子一起,IL-1 β 可以激活其他促炎细胞因子,包括肿瘤坏死因子TNF- α 和NF- κ B,对炎症反应的启动和传播至关重要^[27]。目前对NALP6治疗GA的作用机制研究较少,未来可将NALP6信号通路视为一个重要靶点给予研究。

1.6 其他炎症信号通路 Janus激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)信号通路是多种细胞因子表达的常见途径,与酪氨酸激酶相关受体结合以激活JAK,然后磷酸化STAT并触发周期相关蛋白和抗凋亡蛋白等靶基因的转录。JAK/STAT信号通路主要由酪氨酸激酶相关受体、传递信号的酪氨酸激酶JAK和产生效应的转录因子STAT组成^[28]。肖凡妮等^[29]研究JAK3/STAT5信号通路在GA发病过程的作用中发现,IL-2/JAK3/STAT5信号通路的激活可能是GA的发病机制之一,应对其进行深入研究。ATP不仅是能量的载体,还可作为刺激信号作用于P2X7R,促使IL-1 β 分泌^[30-33]。张永^[34]发现ATP参与了GA的发病过程,可能是引起GA发病的重要信号,其受体P2X7R的功能状态可能是决定GA能否发病的重要因素。

2 中药及其复方调控炎症反应信号通路抗GA

传统中医药在临床治疗诸多疾病中疗效显著,而中药是天然的化合物宝库,具有有效成分多、来源广、安全性有保障、成分结构稳定等优势。无论是单味还是中药复方制剂,在治疗痛风性关节炎方

面均有多靶点多角度、多层次的“整体”效应。本文以“中药”“痛风”“痛风性关节炎”“Chinese medicine”“Gouty arthritis”等为关键词。在中国知网、万方数据知识服务平台、重庆维普全文数据库、

中国生物医学文献服务系统、Pubmed及Elsevier等数据库组合查询近五年发表的相关文献,见表1。就中医药调控抗炎信号通路治疗GA的作用机制做总结,为进一步促进其临床应用提供参考。

表1 中药复方对GA相关信号通路的调控作用

Table 1 Regulatory effect of traditional Chinese medicine compound on GA-related signaling pathways

中药复方及有效成分	功效	调控通路	作用靶点	参考文献
桂枝芍药知母汤	祛风除湿、温经散寒、 滋阴清热	叔亮氨酸(TLE)/ MyD88 ↓	TLR2 ↓、TLR4 ↓、MyD88 ↓、IκB-β ↓、COX-2 ↓、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ) ↑、IκB-α ↑、NF-κB活化 ↓、炎症反应 ↓	[35-37]
通痹七物汤	健脾化湿、祛瘀清热	NLRP3炎症小体 ↓	NLRP3 ↓、Caspase ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、IL-6 ↓、炎症反应 ↓、组织损伤 ↓	[39]
桂枝芍药知母汤	祛风除湿、温经散寒、 滋阴清热	NLRP3炎症小体 ↓	氨基酸系统(ASC) ↓、Caspase-1 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、IL-6 ↓、Caspase-12 ↑、NF-κB ↓、炎症因子表达 ↓	[40-41]
加味四妙丸	通络除痹、清热燥湿	NF-κB ↓	IL-1β ↓、TLR4 ↓、TNF-α ↓ 炎症反应 ↓	[42]
栀黄止痛散	活血化痰、除湿消肿	COX ↓	COX-2 ↓、PGE ₂ ↓、TNF-α ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、MDA ↓、SOD活力 ↑、炎症反应 ↓、氧化应激损伤 ↓	[45]
白虎加桂枝汤	清热利湿、通络止痛	COX ↓	COX-2 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、NO ↓、关节肿胀 ↓、炎症反应 ↓	[46-47]
风湿祛痛胶囊	活血化痰、扶正祛邪、 通络止痛、燥湿驱痛	COX ↓	UA ↓、COX-2 ↓、炎症反应 ↓	[48]
补肾利湿中药复方	补肾利湿	NALP6 ↓、NALP6/ Caspase-1/IL-1β ↓	Caspase ↓、IL-1β ↓、IL-18 ↓、NF-κB ↓、IκB ↑、炎症损伤 ↓	[49-51]
雌性红菜蕨	祛寒除湿、活血化痰、 滋阴补肾、理气健脾	TLE/MyD88 ↓	TLR2 ↓、TLR4 ↓、MyD88 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、炎症反应 ↓	[38]
菊苣酸	清肝利胆、健胃消食、 利尿消肿	NF-κB ↓	IκB-α ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、COX-2 ↓、PGE ₂ ↓、炎症反应 ↓	[43]
鸡矢藤提取物	祛风活血、止痛消肿	NF-κB ↓	TNF-α ↓、IL-1β ↓ 炎症反应 ↓	[44]

2.1 调控 TLPs/MyD88 通路 桂枝芍药知母汤(桂枝、白芍、甘草、麻黄、生姜、白术、知母、防风、炮附子),由湖北中医药大学研制。该方出自《金匱要略中风历节病脉证并治篇》,具有祛风除湿、温经散寒、滋阴清热之功效,主治风寒湿痹日久,渐次化热伤阴之风湿历节,非常切合GA的病因病机,在临床治疗GA上取得很好的疗效^[35]。王永辉等^[36]研究了桂枝芍药知母汤对单钠尿酸盐(MSU)致GA模型大鼠关节滑膜组织中MyD88信号通路炎性信号表达的影响。实验表明,桂枝芍药知母汤能显著降低TLR2、TLR4、MyD88、核转录因子-κB抑制剂-β(IκK-β)蛋白及COX-2的含量,显著增加TGF-β₁含量及IκB-α、PPARγ蛋白表达水平。桂枝芍药知母汤还可以降低TLR2、TLR4受体及MyD88蛋白的表达,增加PPARγ、IκB-α表达,从而抑制了NF-κB活化,降低了Toll/MyD88信号通路炎性因子的表达,起到了治疗GA的目的。王永辉等^[37]又从细胞层面进行了研究,用MSU混悬液诱导大鼠巨噬细胞制备

GA巨噬细胞模型,给予桂枝芍药知母汤含药血清进行干预。实验结果表明,桂枝芍药知母汤能够显著降低巨噬细胞中MyD88、IκK-β信号衔接蛋白及TLR2、TLR4 mRNA表达,增加IκB-α蛋白表达,进而起到降低NF-κB活性,抑制巨噬细胞中炎性细胞因子IL-1β、IL-6和TNF-α的表达。以上实验证明,桂枝芍药知母汤可以通过调节Toll/MyD88信号通路Toll受体和MyD88蛋白表达,减少通路相关炎性因子的释放,缓解GA发生时的急性炎症反应。

菜蕨鲜根、叶子、成熟种子皆可入药,其功效为驱寒除湿、活血化痰、滋阴补肾、理气健脾,临床用于风寒湿痹等,具有防治风湿的理论基础。其中最常用的为雌性红菜蕨。梁再赋等^[38]发现雌性红菜蕨能够通过抑制GA大鼠模型滑膜组织中TLR2、TLR4、MyD88分子的表达进一步抑制TLRS/MyD88/IL-1β信号通路,降低IL-1β、TNF-α水平,减轻GA大鼠踝关节的炎症反应,从而达到治疗GA的目的。

2.2 调控NLRP3炎症小体 通痹七物方是根据根据中医“瘀毒互结学说”创制的治疗GA的临床经验方,具有健脾化湿、祛瘀清热的功效,可以降低患者的尿酸水平,降低炎症指标。范为民^[39]探讨了通痹七物方对GA的防治作用及可能的作用机制。发现通痹七物汤能够降低GA大鼠步态评分,降低滑膜组织中NLRP3、Caspase-1、IL-1 β 蛋白的表达量,降低血清中TNF- α 、IL-6的含量,减轻了病理组织的损伤,从而起到治疗GA的治疗作用。

桂枝芍药知母汤具有祛风除湿、温经散寒、滋阴清热之功效,房树标等^[40-41]从基于NLRP3炎症小体信号通路开展了动物及细胞方面的实验,实验发现,桂枝芍药知母汤能够显著降低模型大鼠关节滑膜组织中NLRP3、ASC及Caspase-1蛋白表达及炎症细胞因子IL-1 β 、TNF- α 、IL-6的表达,从一定程度揭示桂枝芍药知母汤抗炎机制可能与降低NLRP3炎症小体、ASC、Caspase-1表达,增加Caspase-12表达,抑制IL-1 β 分化成熟及NF- κ B活化,降低NLRP3炎症小体信号通路炎症因子表达有关。桂枝芍药知母汤能够显著降低模型大鼠巨噬细胞中NLRP3 mRNA、ASC蛋白表达及炎症细胞因子IL-1 β 、TNF- α 、IL-6表达,说明桂枝芍药知母汤的抗炎机制可能与降低NLRP3炎症小体与ASC表达、增加Caspase-12表达、抑制IL-1 β 分化成熟及NF- κ B活化、降低NLRP3炎症小体信号通路炎症因子表达有关。与秋水仙碱不同的是,桂枝芍药知母汤能够增加Caspase-12表达,负反馈抑制NLRP3炎症小体信号通路炎症因子表达,这可能是桂枝芍药知母汤治疗GA的新的抗炎机制。在加入NALP3受体抑制剂时,桂枝芍药知母汤仍能降低模型大鼠巨噬细胞中TNF- α 、NF- κ B表达,这提示桂枝芍药知母汤还可能通过另外的信号通路发挥抗炎作用。

2.3 调控NF- κ B通路 加味四妙散(黄柏、苍术、薏米、川牛膝、土茯苓、山慈菇等)是浙江中医药大学教授范永升教授结合临床经验总结出的经验方,在经典方“四妙丸”的基础上增加了土茯苓和山慈菇等多味中药。具有通络除痹、清热燥湿的功效。袁晓等^[42]对加味四妙散治疗GA的作用机制进行了实验研究,采用MSU注射后膝关节的方法制作GA大鼠模型,发现加味四妙散可以使后膝关节肿胀指数明显下降,滑膜组织炎症改变明显减轻,滑膜组织TLR4、NF- κ B、磷酸化(p)-NF- κ B蛋白表达量和TLR4 mRNA表达量均显著下调,关节腔冲洗液中IL-1 β 、TNF- α 含量显著下降。该实验证明,加味四

妙散可以通过抑制TLP4/NF- κ B信号通路,从而抑制IL-1 β 、TNF- α 的产生,起到抗炎、镇痛的作用。

菊苣酸是菊苣和紫锥菊中极为重要的免疫活性成分之一。近年来的药理研究表明,菊苣酸具有增强免疫功能和抗炎作用。WANG等^[43]研究发现菊苣酸能够显著抑制I κ B- α 的降解和NF- κ B信号通路的激活,并降低MSU刺激的THP-M细胞中其下游炎症基因IL-1 β 、TNF- α 、COX-2和PGE₂的水平。这说明菊苣酸可能是避免GA发作的一种新型药物。

鸡矢藤为茜草科植物鸡矢藤的全草,具有祛风活血,止痛消肿之功效。临床上用于风湿筋骨痛,跌打损伤等。MA等^[44]发现鸡矢藤抗GA的作用机制尚不明确,故使用了GA模型大鼠,重点研究了鸡矢藤提取物对GA中炎症细胞因子TNF- α 、IL-1 β 的诱导作用以及NF- κ B的活性,以探讨其在GA大鼠中的抗炎机制。实验结果表明,鸡矢藤提取物通过降低TNF- α 、IL-1 β mRNA的表达水平,降低TNF- α 、IL-1 β 的蛋白含量,抑制NF- κ B信号通路,从而减轻GA的炎症反应,达到治疗GA的目的。

2.4 调控COX通路 梔黄止痛散(梔子、大黄、乳香、没药、木香、姜黄、赤芍、白芷、天花粉、白蔹等)由河南省立医院药学部制剂室研制。为治疗关节炎及关节损伤的中药复方,有活血化瘀、除湿消肿的功效,在临床上可外敷用于GA。杜敏等^[45]通过将尿酸钠注射踝关节腔中建立GA模型并观察大鼠步态及关节肿胀程度,探讨梔黄止痛散对GA大鼠的作用机制。发现梔黄止痛散可抑制GA大鼠COX信号通路的活化,降低COX-2、PGE₂蛋白及mRNA表达,降低GA大鼠血清中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等细胞因子的表达水平和MDA含量,升高SOD活力。梔黄止痛散可以显著抑制GA大鼠的炎症反应和氧化应激损伤,改善GA大鼠关节组织病变。

白虎加桂枝汤(石膏、知母、甘草、粳米、桂枝),具有清热利湿、通络止痛的功效,在临床上用于治疗GA^[46]。周建华等^[47]发现白虎加桂枝汤可以通过抑制炎症因子COX-2、IL-1 β 、TNF- α 及NO的表达,有效控制大鼠踝关节肿胀情况。白虎加桂枝汤值得临床推广。

风湿驱痛胶囊(乌梢蛇、川黄柏、蜂房、苍术、金钱白花蛇、威灵仙等十九味药材组成),具有活血化瘀、扶正祛邪、通络止痛、燥湿驱痛的功效,临床上可用于痹症、关节炎等。孙晓雨等^[48]发现风湿祛痛胶囊能有效的抑制GA关节症状,降低尿酸的浓

度,抑制 COX-2 的活性,达到治疗 GA 的目的。

2.5 调控 NALP6 通路 补肾利湿中药复方是由熟地黄、山药、怀牛膝、车前子等多种中草药组成的中药复方。隋方宇等^[49]改良复合氧嗪酸钾和 MSU 造模方法制作 GA 大鼠模型。发现经补肾利湿中药复方干预的中药中剂量组,其大鼠滑膜组织病理学改变减轻,体内尿酸值明显下降,血清 Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 表达水平显著下降;滑膜组织内 NALP6 蛋白的表达明显下调。表明阻断 NALP6/Caspase-1/IL-1 β 这一炎症信号通路是补肾利湿中药复方防治 GA 的重要机制之一。隋方宇等^[50]就 NALP6 信号转导通路在 GA 发病过程中的作用机制进行了探讨,利用慢病毒转染技术干扰 NALP6 蛋白的基因表达,实验证明, NALP6 炎性反应信号转导通路参与了大鼠 GA 的发病过程,并且通过能够干扰 NALP6 基因表达的慢病毒转染技术能保护 GA 成纤维样滑膜细胞的炎性损伤。随后该学者又从细胞角度进一步揭示补肾利湿法中药复方含药血清对 NALP6 信号转导通路的调控作用机制^[51]。在大鼠成纤维样滑膜细胞培养基中加入 MSU 刺激建立 GA 模型,将筛选出的最适合大鼠滑膜细胞生存的含药血清加入培养基中进行细胞实验。结果表明补肾利湿法中药复方含药血清可以下调 NALP6 mRNA,下调 NALP6、NF- κ B 蛋白表达,上调 I κ B 蛋白表达,降低 Caspase-1 活性,降低 IL-1 β 含量。由此可知,补肾利湿法中药复方可通过抑制“NALP6/Caspase-1/IL-1 β ”这一炎症信号转导通路来防治 GA。

综上所述,相关抗炎中药及其复方在抑制 GA 发病时,主要是通过抑制 TLR/MyD88、NLRP3 炎症小体、NF- κ B 通路、COX 通路、NALP6 信号通路中下游炎症细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 、I κ B- α 、Caspase-1、NF- κ B 等的表达,减轻炎症反应,发挥抗 GA 的作用。GA 相关炎症信号通路作用机制图见图 1。

3 问题与展望

在对中药及复方抗 GA 的炎性通路研究中还存在一些问题:(1)GA 在中医层面属于痹症范畴,病机较为复杂,传统医学认为湿毒之邪流注关节筋骨之间,痹阻经络,不通则痛,因而发病。在以往的研究中,多数医者、学者根据其临床表现分为急性期与缓解期。通过综述发现中药及复方大多通过清热解毒、祛湿泄浊法治疗急性期,很少见于缓解期。因此后续研究可将重点集中于中药及复方对缓解

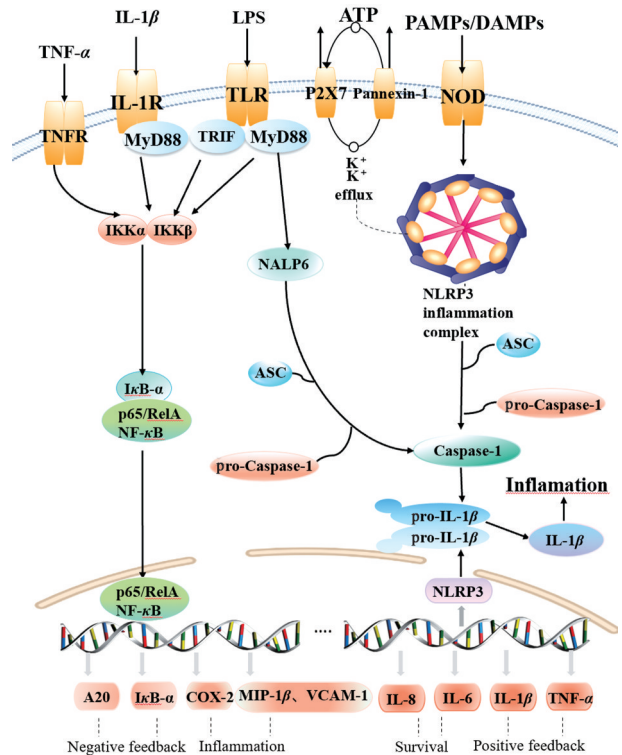


图 1 GA 相关炎症信号通路作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of GA-related inflammatory signaling pathways

期 GA 的治疗,深入中药及复方抗 GA 的现有研究,开拓未知研究。(2)中药及复方治疗 GA 的信号通路并不是独立存在的,目前国内外相关文献也多对某一通路的作用机制进行研究,对信号通路之间交互联系研究较少,后续将继续总结整理,完善相关炎症信号通路联合治疗 GA 的作用机制,为临床应用提供更系统完整的理论依据。(3)国内外研究多将 HUA 与 GA 联系在一起研究,然而有一部分 HUA 患者并不会出现痛风的症状,推测还存在其他启动 GA 的信号分子。此方面的信号通路研究少之又少。这需要大批的学者投入到研究中。(4)中医药与西药不同的点在于中药多靶点多成分,且中医药随证加减,可与多种中草药配伍。多数经验方只有临床观察,其作用机制却不明确,中医药为我国之瑰宝,应该有文化自信,在中医基础理论的领导下,运用现代科学技术和方法,深入挖掘中医药的价值,使其更好地应用于中医药治疗 GA 中来。

[参考文献]

[1] SCHLESINGER N. Difficult-to-treat gouty arthritis [J]. *Drugs*, 2011, 71(11): 1413-1439.
[2] WANG X, WANG C P, HU Q H, et al. The dual actions of Sanmiao wan as a hypouricemic agent:

- Down-regulation of hepatic XOD and renal mURAT1 in hyperuricemic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(1):107-115.
- [3] MANDAL A, EMERLING D, SERAFINI T, et al. Tranilast inhibits urate transport mediated by URAT1 and GLUT9 [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (Suppl 10):164.
- [4] DALBETH N, MERRIMAN T R, STAMP L K. Gout [J]. *Lancet*, 2016, 388(10055):2039-2052.
- [5] HEITEL P, GELLRICH L, HEERING J, et al. Urate transporter inhibitor lesinurad is a selective peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulator (sPPAR γ M) *in vitro* [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1-11.
- [6] STAMP L K, MERRIMAN T R, SINGH J A. Expert opinion on emerging urate-lowering therapies [J]. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2018, 23 (3) : 201-209.
- [7] MANDAL A K, MERCADO A, FOSTER A, et al. Uricosuric targets of tranilast [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5(2):e00291.
- [8] SERAFINI T A, EMERLING D E. Tranilast suppresses inflammation induced by monosodium urate (MSU) crystals *in vivo* [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(3):664.
- [9] 赵娅娅, 照日格图, 宋泽冲, 等. 中医治疗痛风性关节炎的研究进展 [J]. *新疆中医药*, 2022, 40(1):81-84.
- [10] 王红梅, 杨中华, 张明, 等. 急性痛风性关节炎的炎症机制研究进展 [J]. *国外医学: 老年医学分册*, 2005, 3:124-127.
- [11] ANDERSON K V, JÜRGENS G, NÜSSEIN-VOLHARD C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: Genetic studies on the role of the Toll gene product [J]. *Cell*, 1985, 42 (3) : 779-789.
- [12] MCGETTRICK A F, O'NEILL L A J. The expanding family of MyD88-like adaptors in Toll-like receptor signal transduction [J]. *Molecul Immunol*, 2004, 41 (6/7):577-582.
- [13] SCOTT P, MA H, VIRIYAKOSOL S, et al. Engagement of CD14 mediates the inflammatory potential of monosodium urate crystals [J]. *J Immunol*, 2006, 177(9):6370-6378.
- [14] CHEN C J, SHI Y, HEARN A, et al. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(8):2262-2271.
- [15] TORRES R, MACDONALD L, CROLL S D, et al. Hyperalgesia, synovitis and multiple biomarkers of inflammation are suppressed by interleukin 1 inhibition in a novel animal model of gouty arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(10):1602-1608.
- [16] KONG R, SUN L, LI H, et al. The role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of rheumatic disease [J]. *Autoimmunity*, 2022, 55(1):1-7.
- [17] WANG C Y, GUO X C, ZHANG J P. Research advances in NLRP3 inflammasome-related regulatory mechanisms [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2015, 37(5):618-622.
- [18] CHURCH L D, COOK G P, MCDERMOTT M F. Primer: Inflammasomes and interleukin 1 β in inflammatory disorders [J]. *Nat Clin Pract Rheum*, 2008, 4(1):34-42.
- [19] BARNES P J, KARIN M. Nuclear factor- κ B—a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases [J]. *NEJM*, 1997, 336(15):1066-1071.
- [20] CHEN X, JI B, HAN B, et al. NF- κ B activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response [J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(2):448-457.
- [21] BALDWIN A S. Series introduction: The transcription factor NF- κ B and human disease [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(1):3-6.
- [22] 周琦, 刘树民, 董婉茹. “TLR2/4-NF- κ B”信号转导通路在痛风性关节炎发病中的作用机制 [J]. *中国药师*, 2016, 19(9):1733-1736.
- [23] KIHARA Y. Introduction: Druggable lipid signaling pathways [J]. *Drug Lipid Signal Path*, 2020, doi: 10.1007/978-3-030-50621-6_1.
- [24] ARAÚJO A C, WHEELOCK C E, HAEGGSTRÖM J Z. The eicosanoids, redox-regulated lipid mediators in immunometabolic disorders [J]. *ARS*, 2018, 29 (3) : 275-296.
- [25] 朱琳, 陈鹏, 孙玄静, 等. 血清、滑液中 IL-1 β 和 COX-2 水平在痛风性关节炎中的动态变化及临床意义 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(3):168-172.
- [26] 杜瑞平, 云伏雨, 张兴夫, 等. 甘氨酸对奶山羊乳腺炎性应答的调节及其作用机制研究 [J]. *动物营养学报*, 2019, 31(7):3110-3122.
- [27] TERKELTAUB R. Gout. Novel therapies for treatment of gout and hyperuricemia [J]. *ARS*, 2009, 11 (4) : 1-11.
- [28] 管庚秀, 秦颖超, 朱超, 等. JAK/STAT 信号通路在肠黏膜再生及调节辅助性 T 细胞应答中的研究进展 [J]. *中国畜牧兽医*, 2022, 49(6):2079-2087.
- [29] 肖凡妮, 简桂林, 青玉凤, 等. Janus 激酶 3/信号转导和转录激活子 5 信号通路在原发性痛风性关节炎中的

- 表达及其临床意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2022, 26(1):27-31.
- [30] KANNEGANTI T D, LAMKANFI M, KIM Y G, et al. Pannexin-1-mediated recognition of bacterial molecules activates the cryopyrin inflammasome independent of Toll-like receptor signaling [J]. *Immunity*, 2007, 26(4):433-443.
- [31] DI VIRGILIO F. Liaisons dangereuses: P2X7 and the inflammasome [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(9):465-472.
- [32] LIU - BRYAN R, SCOTT P, SYDLASKE A, et al. Innate immunity conferred by toll-like receptors 2 and 4 and myeloid differentiation factor 88 expression is pivotal to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation [J]. *ARS*, 2005, 52(9):2936-2946.
- [33] DI VIRGILIO F. Purinergic mechanism in the immune system: A signal of danger for dendritic cells [J]. *Purinerg Signal*, 2005, 1(3):205-209.
- [34] 张永. ATP-P2X7R 信号通路调控急性痛风性关节炎发作的机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2015.
- [35] 王兰. 桂枝芍药知母汤治疗痛风临床观察[J]. *中医学报*, 2011, 26(8):997-998.
- [36] 王永辉, 房树标, 李艳彦, 等. 基于 Toll-MyD88 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(21):121-126.
- [37] 王永辉, 房树标, 李艳彦, 等. 桂枝芍药知母汤对尿酸钠诱导的大鼠巨噬细胞 Toll-MyD88 信号通路炎性信号表达的影响[J]. *中医学报*, 2017, 32(5):784-788.
- [38] 梁再赋, 索德宝, 冯晓明, 等. 雌性红茛菪对急性痛风性关节炎模型大鼠抗炎作用及激活 TLR/MyD88/IL-1 β 信号通路作用机制的研究[J]. *风湿病与关节炎*, 2022, 11(4):1-6.
- [39] 范为民. 通痹七物方对痛风性关节炎 NLRP3 炎症小体、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.
- [40] 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.
- [41] 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对尿酸钠诱导大鼠巨噬细胞炎性信号表达的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(4):472-476.
- [42] 袁晓, 范永升, 谢冠群, 等. 基于“TLR4/NF- κ B”信号通路研究“加味四妙丸”治疗急性痛风性关节炎大鼠的作用机制[J]. *浙江中医药大学学报*, 2017, 41(1):17-24.
- [43] WANG Q, LIN B, LI Z, et al. Cichoric acid ameliorates monosodium urate-induced inflammatory response by reducing NLRP3 inflammasome activation via inhibition of NF- κ B signaling pathway[J]. *eCAM*, 2021, doi:10.1155/2021/8868527.
- [44] MA Y, ZHOU L L, YAN H Y, et al. Effects of extracts from *Paederia scandens* (LOUR.) MERRILL (Rubiaceae) on MSU crystal-induced rats gouty arthritis[J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(4):669-683.
- [45] 杜敏, 汪利合, 李慧英. 梔黄止痛散外敷治疗痛风性关节炎疼痛的临床研究[J]. *风湿病与关节炎*, 2017, 6(11):21-23.
- [46] 黄豪杰, 周建华, 杨鸿川. 白虎加桂枝汤治疗急性痛风性关节炎患者的疗效观察[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(4):495-499.
- [47] 周建华, 张雷, 黄豪杰, 等. 白虎加桂枝汤对急性痛风性关节炎大鼠关节肿胀度及炎症因子影响的研究[J]. *新中医*, 2020, 52(24):18-20.
- [48] 孙晓丽, 周亚伟, 刘永, 等. 风湿祛痛胶囊对大鼠急性痛风性关节炎及环氧合酶(COX-2)的影响[J]. *人参研究*, 2018, 30(1):28-30.
- [49] 隋方宇, 韩洁茹, 周雪明, 等. 补肾利湿法中药复方对大鼠痛风性关节炎 NALP6 信号传导通路调控作用的研究[J]. *上海中医药杂志*, 2019, 53(2):81-85.
- [50] 隋方宇, 姜德友, 韩洁茹, 等. NALP6 信号转导通路在痛风性关节炎发病过程中的作用机制[J]. *世界中医药*, 2019, 14(9):2276-2279.
- [51] 隋方宇, 韩洁茹, 解颖, 等. 补肾利湿法中药复方含药血清对痛风性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞 NALP6 信号转导通路调控作用机制的研究[J]. *上海中医药杂志*, 2022, doi: 10.16305/j.1007-1334.2022.2104005.

[责任编辑 孙丛丛]