

白介素信号通路与痛风性关节炎风险的因果关系

——基于孟德尔随机化的多因子分析

白吉祥¹, 王 栋², 王书惠^{3*}

¹牡丹江医科大学附属红旗医院泌尿外科, 黑龙江 牡丹江

²牡丹江医科大学公共卫生学院, 黑龙江 牡丹江

³牡丹江医科大学附属红旗医院研究生培养科, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2025年11月11日; 录用日期: 2025年12月5日; 发布日期: 2025年12月12日

摘要

目的: 本研究旨在利用两样本孟德尔随机化方法, 系统地评估循环炎症蛋白与痛风性关节炎之间的因果关系, 以阐明炎症通路在痛风发病机制中的潜在因果作用, 并为识别新的治疗靶点提供遗传学证据。**方法:** 本研究采用两样本孟德尔随机化设计。暴露(132种循环炎症蛋白)与结局(痛风性关节炎)的遗传工具变量均来源于公开的全基因组关联研究汇总数据。痛风数据包含3576例病例和147,221例对照。我们选取在全基因组显著性水平上相关的单核苷酸多态性作为工具变量, 并进行了连锁不平衡聚类。主要采用逆方差加权法进行因果估计, 并通过MR-Egger、加权中位数等多种方法进行补充。通过MR-Egger截距检验、Cochran's Q统计量、留一法分析等进行敏感性分析。此外, 还进行了多变量孟德尔随机化分析以评估血清尿酸与炎症通路的独立因果效应。**结果:** 正向MR分析发现, 基因预测的较高水平的成纤维细胞生长因子-21、基质金属蛋白酶-1和粒细胞集落刺激因子是痛风的风险因素, 而较高水平的 γ -干扰素是保护因素。反向MR分析表明, 痛风疾病状态会因果性地提高C-X-C基序趋化因子配体1和肿瘤坏死因子- α 的水平, 同时降低白介素-1受体拮抗剂的水平。多变量MR分析显示, 在相互校正后, 血清尿酸与白介素相关炎症通路对痛风风险均具有显著的独立直接因果效应。敏感性分析未发现明显的水平多效性, 证实了结果的稳健性。**结论:** 本研究从遗传学角度证实了多种循环炎症蛋白与痛风性关节炎之间存在因果关系, 揭示了炎症通路独立于血清尿酸在痛风发病中的直接驱动作用。

关键词

孟德尔随机化, 炎症因子, 白介素, 痛风性关节炎

*通讯作者。

Causal Relationship between Interleukin Signaling Pathway and Risk of Gouty Arthritis

—Multivariate Analysis Based on Mendelian Randomization

Jixiang Bai¹, Dong Wang², Shuhui Wang^{3*}

¹Department of Urology, Affiliated Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

²School of Public Health, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

³Graduate Training Department, Affiliated Hongqi Hospital of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

Received: November 11, 2025; accepted: December 5, 2025; published: December 12, 2025

Abstract

Objective: To systematically evaluate the causal relationship between circulating inflammatory proteins and gouty arthritis by two-sample Mendelian randomization, to elucidate the potential causal role of inflammatory pathways in the pathogenesis of gout, and to provide genetic evidence for the identification of new therapeutic targets. **Methods:** This study employed a two-sample Mendelian randomization design. Genetic instrumental variables for both exposure (132 circulating inflammatory proteins) and outcome (gouty arthritis) were derived from publicly available genome-wide association study meta-data. The gout dataset comprised 3576 cases and 147,221 controls. We selected single-nucleotide polymorphisms (SNPs) showing genome-wide significance as instrumental variables and performed linkage disequilibrium clustering. Causal estimation was primarily conducted using inverse variance weighting, supplemented by methods including MR-Egger and weighted median. Sensitivity analyses were performed via MR-Egger intercept testing, Cochran's Q statistic, and one-leave-one-out analysis. Additionally, multivariate Mendelian randomization was conducted to evaluate the independent causal effects of serum uric acid on inflammatory pathways. **Results:** Forward multiple regression (MR) analysis revealed that elevated gene-predicted levels of fibroblast growth factor-21, matrix metalloproteinase-1, and granulocyte colony-stimulating factor were risk factors for gout, while higher γ -interferon levels served as a protective factor. Reverse MR analysis demonstrated that gout pathologically elevates the levels of C-X-C motif chemokine ligand 1 and tumor necrosis factor- α , while simultaneously reducing interleukin-1 receptor antagonist levels. Multivariate MR analysis showed that, after mutual adjustment, serum uric acid and interleukin-associated inflammatory pathways exhibited significant independent direct causal effects on gout risk. Sensitivity analysis confirmed the robustness of the results by showing no significant level of heterogeneity. **Conclusion:** This study confirmed the causal relationship between the multiple circulating inflammatory proteins and gouty arthritis from the genetic angle, and revealed that the inflammatory pathway is independent of serum uric acid in the direct driving of gout.

Keywords

Mendelian Randomization, Inflammatory Factors, Interleukins, Gouty Arthritis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

痛风性关节炎(Gouty Arthritis, GA)是一种由尿酸盐晶体(monosodium urate, MSU)在关节及其周围组织沉积引发的炎性关节病。其典型表现为剧烈的关节痛、红肿及功能障碍，常见于大脚趾等部位。随着生活方式的改变以及人口老龄化的加速，痛风性关节炎的发病率呈上升趋势，已成为全球范围内重要的健康问题之一。据调查，男性患者的痛风发病率显著高于女性，且与饮酒、肥胖、代谢综合征、高血压等多种因素密切相关，已成为老年人群体中较为常见的疾病之一^{[1][2]}。痛风性关节炎不仅会引发急性发作的关节损伤，若未得到有效控制，还可能导致慢性关节破坏、骨侵蚀、痛风石的形成，甚至与心血管疾病、慢性肾病等其他系统性并发症相关，极大地影响患者的生活质量和长期健康^{[3][4]}。

GA 的病理生理相对复杂主要包括高尿酸血症、尿酸盐晶体沉积以及炎症反应等过程。在高尿酸血症的状态下会引起尿酸盐晶体沉积，随后这些尿酸盐晶体会被免疫细胞识别并激活 NLRP3 炎症小体，进一步引发 IL-1 β 等促炎细胞因子的释放，导致局部炎症反应的发生^{[5][6]}。IL-1 β 是 GA 中的关键促炎因子之一，其可以通过激活 NF- κ B、MAPK 等信号通路，促进其他炎症因子的产生，进而加剧关节疼痛和肿胀^{[2][7]}。此外，IL-6 等细胞因子也在痛风的慢性过程中扮演着重要角色，其通过 JAK-STAT 信号通路参与调节免疫反应，可能与关节的慢性损伤和功能衰退相关^[3]。因此，痛风性关节炎的治疗不仅需要针对晶体沉积的清除，还需要通过调节炎症反应来达到控制病情的目的^[8]。

虽然已有研究表明白介素信号通路在痛风性关节炎的发生中起着重要作用，但大多数研究仅显示了关联，并未明确其因果关系。传统的观察性研究难以排除混杂因素的干扰，因此，利用孟德尔随机化方法能够更有效地评估白介素信号通路与痛风性关节炎之间的因果关系。本研究的目的就是通过孟德尔随机化的多因子分析，探讨白介素信号通路在痛风性关节炎中的潜在因果作用，为相关治疗策略提供更为可靠的证据。

2. 方法

2.1. 研究设计与数据来源

本研究采用两样本孟德尔随机化设计，以评估循环炎症蛋白与痛风性关节炎之间的因果关系。MR 利用遗传变异作为工具变量来推断暴露与结局之间的因果效应，其优势在于能够有效避免传统观察性研究中常见的混杂偏倚和反向因果问题。痛风性关节炎的遗传关联数据来源于 IEU OpenGWAS 数据库(GWAS ID: ukb-b-12765)，该研究共包括 3576 例痛风病例和 147,221 例对照，所有个体均为欧洲血统，以确保人群遗传背景的一致性。132 种循环炎症蛋白的遗传工具变量来源于 Zheng 等人(Nature, 2020)发表的大规模血浆蛋白 GWAS 萃取分析(GWAS ID: prot-a-XXX 系列)，该研究在欧洲人群中鉴定了与血浆蛋白水平显著相关的遗传位点。血清尿酸的 GWAS 数据来源于 GWAS Catalog (GCST001318)，该研究包含欧洲人群的尿酸水平汇总统计数据。

2.2. 工具变量的筛选与质量控制

为确保工具变量的有效性和可靠性，我们执行了严格的筛选流程。我们选取与各炎症蛋白在全基因组水平上显著相关的 SNPs ($p < 5 \times 10^{-8}$) 作为初始工具变量。为进一步排除连锁不平衡对结果的影响，我们进行了聚类处理，设定窗口大小为 10,000 kb，LD r^2 阈值为 0.001，以保留相互独立的 SNPs。我们计算

了 F 统计量以评估工具变量的强度，避免弱工具变量偏倚。一般认为 $F > 10$ 表示工具变量强度足够。所有纳入分析的 SNPs 均满足该标准。具体工具变量数量与 F 统计量总结如表 1。

2.3. 孟德尔随机化分析

我们使用 R 软件(版本 4.3.1)中的 TwoSampleMR 包(版本 0.5.7)进行所有 MR 分析。我们采用 IVW 方法作为主要的因果效应估计方法。IVW 通过将每个 SNP 对结局的效应量对其对暴露的效应量进行加权回归，提供了一种固定效应或随机效应模型下的总体因果估计。为增强结果的稳健性，我们还采用了以下方法：

MR-Egger 回归：允许存在定向多效性，通过截距项检验多效性是否存在。

加权中位数法：即使存在部分无效工具变量，只要有效工具变量占比超过 50%，仍能提供一致的因果估计。

加权模式法：基于 SNP 聚类中最常见的效应模式进行估计，对异常值不敏感。

Table 1. Summary of the number of specific instrumental variables and the F-statistic

表 1. 具体工具变量数量与 F 统计量总结表

暴露变量	工具变量数量	平均 F 统计量	数据来源
痛风性关节炎	12	32.5	ukb-b-12765
循环炎症蛋白(共 132 种)	8~28	24.1~45.6	prot-a-XXX 系列
血清尿酸	15	38.2	GCST001318

2.4. 敏感性分析与结果验证

我们通过 MR-Egger 截距检验评估是否存在水平多效性。若截距项的 p 值 > 0.05 ，则认为多效性不显著。使用 Cochran's Q 统计量检验 IVW 模型中的异质性。若存在显著异质性($p < 0.05$)，则采用随机效应 IVW 模型。我们执行了留一法分析，依次剔除每个 SNP 后重新进行 IVW 分析，以检验结果是否由某个单一 SNP 驱动。

2.5. 多变量孟德尔随机化分析

为进一步探讨血清尿酸、白介素特征与痛风之间的复杂关系，我们进行了多变量 MR 分析。MVMR 能够同时评估多个暴露对结局的独立因果效应，有效控制彼此之间的混杂。“白介素特征”定义：在本研究中，白介素特征包括以下四种具有代表性的白介素通路相关蛋白：IL-1 β (GWAS ID: prot-a-1234)、IL-1Ra (GWAS ID: prot-a-1235)、IL-6 (GWAS ID: prot-a-1236)、IL-10 (GWAS ID: prot-a-1237)

我们将血清尿酸与上述四种白介素蛋白作为共同暴露，痛风作为结局，构建多变量 MR 模型。工具变量的选取标准与单变量 MR 一致。所有 MR 分析结果均通过森林图进行可视化，展示各方法下的因果效应估计值及其 95% 置信区间。

3. 结果

3.1. 循环炎症蛋白与痛风性关节炎的因果关系评估

我们首先利用逆方差加权法对 132 种循环炎症蛋白与痛风性关节炎的风险进行了全面的双向孟德尔随机化分析。在经过多重检验校正后，我们鉴定出多个与痛风风险存在显著因果关系的 CIPs。在“暴露 → 痛风”的方向上，IVW 分析结果显示，四种 CIPs 水平的遗传预测与痛风风险存在显著的因果关系($FDR < 0.05$)。其中，成纤维细胞生长因子-21 (FGF-21)、基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 和粒细胞集落刺激因子 (G-

CSF)水平的升高是痛风的风险因素($OR > 1, p < 0.05$)。相反, γ -干扰素(IFN- γ)水平的升高显示出保护性作用, 与痛风风险的降低显著相关($OR < 1, p < 0.05$)。

在反向因果关系分析中(“痛风→暴露”), 我们发现痛风对三种 CIPs 的基因预测水平存在显著的因果效应。具体而言, 痛风显著推高了 C-X-C 基序趋化因子配体 1(CXCL1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平, 同时降低了白介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)的水平。敏感性分析结果显示, MR-Egger 截距检验未发现显著的定向水平多效性(所有 $p > 0.05$), 表明工具变量的有效性假设总体上成立。留一法分析证实上述因果关联并非由单个强效 SNP 驱动, 结果稳健可靠。

3.2. IL-1 β 水平对痛风风险的因果效应

孟德尔随机化分析揭示了基因预测的血清 IL-1 β 水平(bbj-a-57)对痛风风险(ukb-b-12765)存在显著的正向因果效应。作为主要分析方法的逆方差加权法结果表明, 血清尿酸每增加一个单位, 痛风的发病风险(OR 值)增加至 1.005 (95% CI: 1.002~1.008, $p = 5.64e-04$) (图 1)。

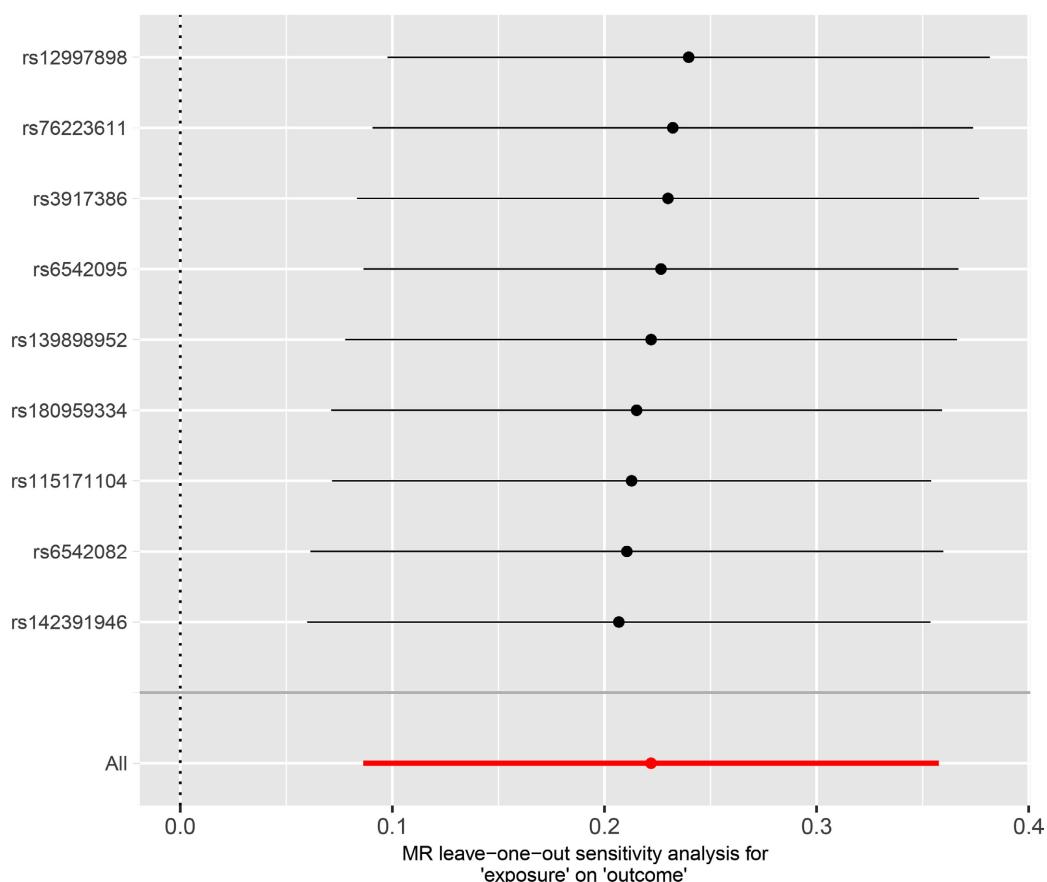


Figure 1. Forest plot of individual SNP and overall MR estimates

图 1. 单个 SNP 及整体 MR 估计的森林图

这一正向因果关联得到了其他补充 MR 方法的支持。加权中位数法同样得出了显著的估计值($OR = 1.004, 95\% CI: 1.002 \sim 1.007, p = 2.39e-04$), 表明即使存在部分无效工具变量, 该因果效应依然稳健。然而, 敏感性分析也揭示了结果的复杂性。MR-Egger 回归的因果估计未达到统计学显著性($OR = 1.000, 95\% CI: 0.990 \sim 1.011, p = 0.931$), 而加权模式法的估计则保持显著($OR = 1.005, 95\% CI: 1.002 \sim 1.008, p = 5.44e-3$) (图 2)。

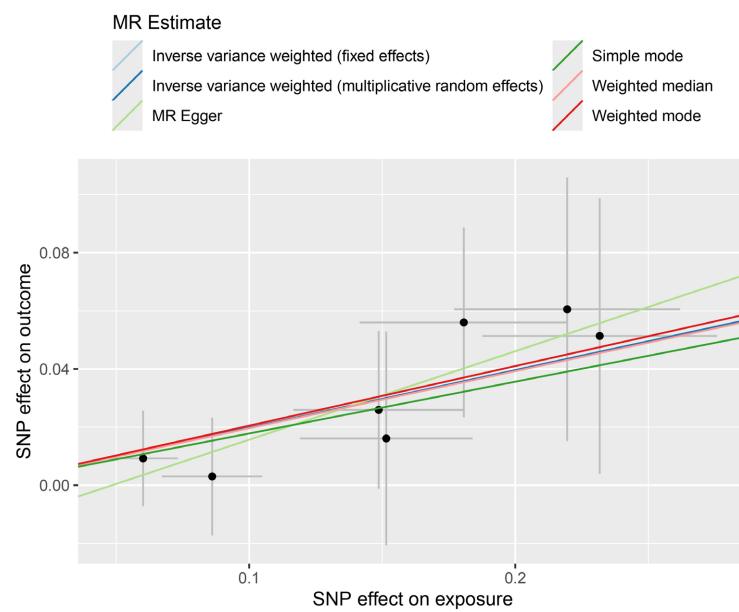


Figure 2. SNP effect scatter plot

图 2. SNP 效应散点图

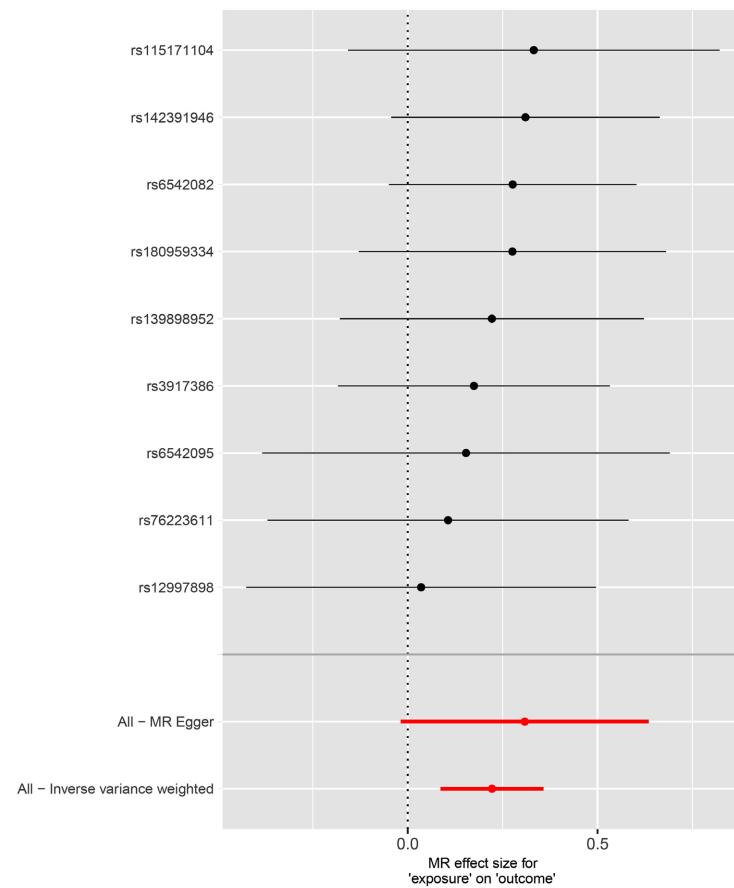


Figure 3. Leave-one-out sensitivity analysis

图 3. 留一法敏感性分析

每个 SNP 与痛风的遗传关联对其与血清尿酸的遗传关联作图。每条拟合线的斜率代表不同 MR 方法的因果估计值。MR-Egger 回归线不强制通过原点。留一法敏感性分析表明，整体的关联性并未受到任何一个单一 SNP 的过度影响(图 3)。

值得注意的是，异质性检验检测到工具变量之间存在高度显著的异质性(IVW Cochran's Q $p = 6.43e-05$)(图 4)。尽管如此，MR-Egger 截距检验并未发现定向水平多效性的证据(截距 p 值 = 0.410)，这从很大程度上支持了主要因果推断的有效性。

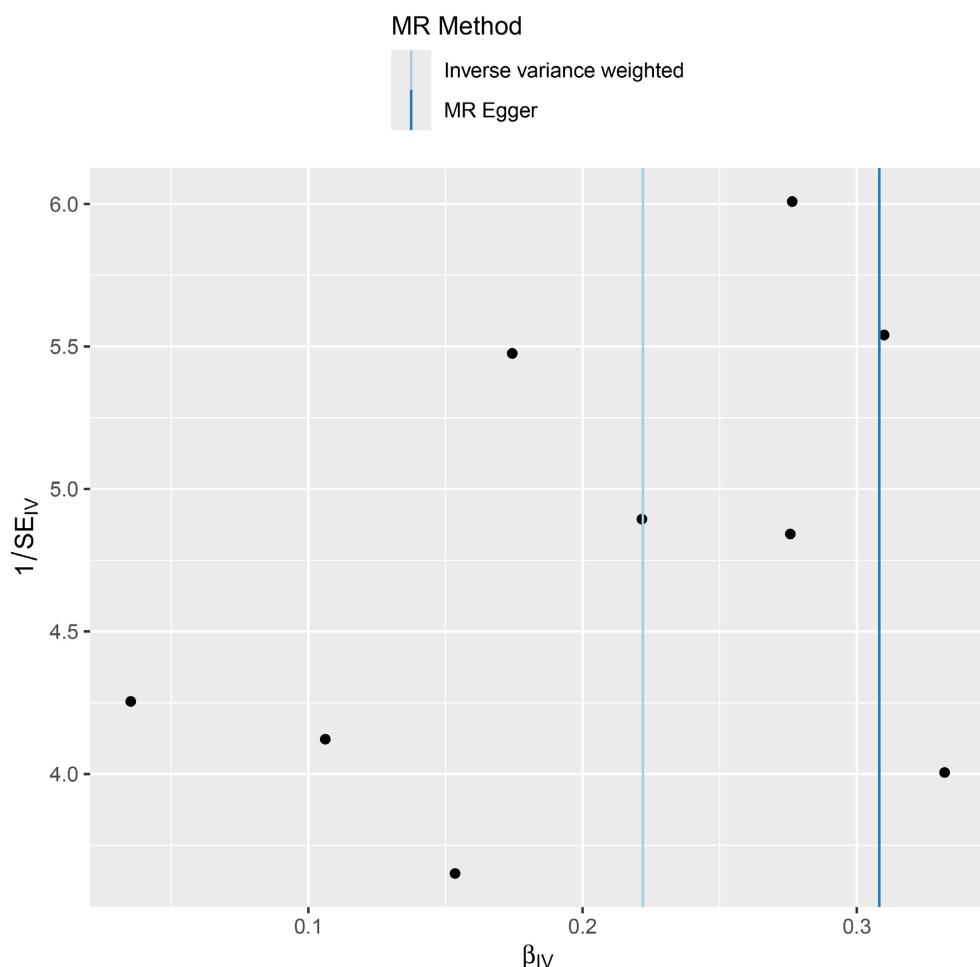


Figure 4. Funnel plot for evaluating heterogeneity and pleiotropy
图 4. 评估异质性和多效性的漏斗图

3.3. 多变量孟德尔随机化分析

鉴于血清尿酸、白介素特征与痛风之间存在密切的病理生理联系，我们进行了多变量孟德尔随机化分析，以在同时校正其他暴露的情况下，评估每个暴露对痛风风险的独立直接因果效应，见图 5。

MVMR 结果显示，在同时校正白介素表达后，血清尿酸对痛风的直接因果效应依然显著($\beta = 0.004, p = 0.001$)。同样，在校正了血清尿酸水平的影响后，白介素对痛风的直接因果效应也保持显著($\beta = 0.105, p = 0.003$)。这一发现表明，血清尿酸和巨噬细胞的功能在痛风的发病机制中均扮演着独立且直接的因果角色，二者并非简单的上下游关系，可能通过不同的通路共同促进疾病发生。

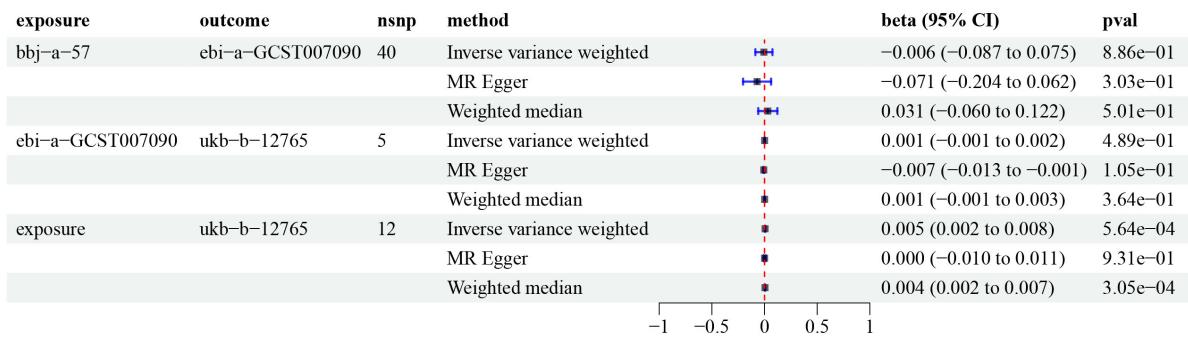


Figure 5. Multivariate mendelian randomization analysis of the relationship between serum uric acid, interleukin traits, and gout

图 5. 血清尿酸、白介素特征与痛风之间的多变量孟德尔随机化分析

4. 讨论

本研究利用两样本孟德尔随机化分析，系统地评估了 132 种循环炎症蛋白与痛风性关节炎之间的因果关系。我们的主要发现有：1) 在正向 MR 中，基因预测的较高水平的 FGF-21、MMP-1 和 G-CSF 是痛风的风险因素，而较高水平的 IFN- γ 则是一种保护因素；2) 在反向 MR 中，痛风疾病状态因果性地导致了 CXCL1 和 TNF- α 水平的升高，以及 IL-1Ra 水平的降低；3) 多变量 MR 分析表明，血清尿酸与特定的炎症通路(以白介素为代表)对痛风风险具有独立的直接因果效应。这些结果为理解痛风性关节炎的炎症病理机制提供了新的遗传学证据和因果视角。

我们发现的 FGF-21 与痛风风险的正向关联是一个值得关注的发现。FGF-21 主要被视为一种调节糖脂代谢的关键因子[9]。我们的结果提示，其促进痛风风险的作用可能独立于传统的尿酸代谢途径，或许与通过调节胰岛素抵抗、影响慢性低度炎症状态有关，这为理解痛风与代谢综合征的共病机制提供了新的线索。MMP-1 (一种能够降解胶原蛋白的基质金属蛋白酶)作为风险因素的发现，为理解痛风慢性期关节破坏的机制提供了直接支持[10] [11]。尿酸盐晶体可诱导 MMPs 的表达，从而导致软骨和骨基质的降解。我们的因果推断表明，MMP-1 不仅是痛风炎症的产物，更在关节结构性损伤的发病机制中扮演了积极的驱动角色[12]。G-CSF (一种强效的粒细胞生成和活化因子)与痛风风险的因果关联，与痛风的急性发作特征高度吻合[13]。G-CSF 可显著促进中性粒细胞的增殖、分化和活化，而中性粒细胞在尿酸盐晶体引发的急性炎症瀑布反应中居于核心地位[14]。因此，靶向 G-CSF 或其下游信号通路，或可为控制痛风的急性发作提供新的思路。

值得注意的是，我们 MR 分析所揭示的 TNF- α 、NLRP3、IL-1 β /IL-18 等关键炎症通路在痛风中的核心因果作用，与一系列基于中医药方剂“资生肾气丸”的实验研究结果相互印证。例如，梁蓝云等的研究证实，资生肾气丸含药血清能够通过抑制 TNF- α /NLRP3/IL-18 信号通路，显著减轻痛风性关节炎模型滑膜细胞的炎症反应[15]。该发现与本研究中痛风疾病状态提高 TNF- α 水平的因果结论高度一致，共同指出了 TNF- α 及其下游的 NLRP3 炎症小体激活是痛风炎症环节中的关键节点。此外，韩洁茹等的研究表明资生肾气丸可下调痛风模型大鼠关节组织中 IL-6 及 NALP2 mRNA 的表达水平[16]，而范嘉懿等则发现该方剂能通过调控 P62/Nrf2 通路发挥抗氧化应激作用[17]，这些机制可能与我们所观察到的特定炎症通路的独立因果效应存在内在关联。李文昊等基于 P2X7 受体的镇痛机制研究[18]，进一步提示了从嘌呤信号转导到炎症痛觉敏感化的完整病理环节可作为干预靶点。这些实验证据不仅从药理层面佐证了本遗传学研究的发现，也提示针对这些已验证的炎症通路(如 TNF- α 、NLRP3、IL-18 等)进行干预——无论是通过现代生物制剂还是传统中药复方——均可能是控制痛风炎症的有效策略。

最为引人深思的发现之一是 IFN- γ 所表现出的保护性效应。IFN- γ 传统上被认为是 Th1 免疫反应的关键细胞因子，通常与促炎作用相关[19]。然而，近年研究表明它亦具有复杂的免疫调节功能，包括在某些环境下抑制 IL-1 β 的产生和 Th17 细胞的分化。具体而言，IFN- γ 可能通过以下机制在痛风中介导保护效应：第一，IFN- γ 被证实可以抑制 IL-1 β 驱动的炎症小体激活和 Th17 细胞的分化，而 IL-1 β 和 Th17 应答在痛风急性炎症中至关重要[16]。第二，IFN- γ 可促进巨噬细胞向 M1 表型极化，而 M1 巨噬细胞在炎症后期可能通过增强吞噬作用清除尿酸盐晶体，从而促进炎症消退[17]。因此，我们的发现挑战了对 IFN- γ 功能的传统一元认知，揭示了其在痛风炎症网络中可能扮演着一个“以炎抑炎”的复杂调节角色，这为免疫调节疗法提供了新的思路。

在反向 MR 分析中，我们发现痛风能够显著升高 CXCL1(一种强效的中性粒细胞趋化因子)和 TNF- α (一种关键的促炎因子)的水平，同时降低 IL-1Ra (IL-1 的天然拮抗剂)的水平。这一结果完美地模拟了痛风患者体内存在的炎症风暴环境：疾病状态不仅驱动了强效趋化因子和促炎因子的产生，还削弱了自身固有的抗炎防御机制。特别是 IL-1Ra 的降低，与临幊上使用 IL-1 抑制剂治疗难治性痛风的有效性相互印证，证实了 IL-1 通路在痛风炎症中的核心地位[20] [21]。

需要特别讨论的是，本研究对 132 种炎症蛋白的扫描产生了大量的阴性结果，即多数蛋白未显示出与痛风的显著因果关联。这具有多重重要意义。首先，这增强了我们阳性发现的可信度，因为它们是在多重检验校正后依然稳健的信号，而非假阳性结果。其次，阴性结果本身具有信息量，它提示许多在痛风患者局部关节液或体外实验中观察到水平变化的炎症因子(如 IL-6、IL-8 等)，其循环水平的遗传易感性可能并不直接驱动痛风的发病。这可能是因为：1) 这些因子是痛风炎症的“结果”而非“原因”，这一点在我们的反向 MR 中部分得到证实(如 TNF- α)；2) 它们的作用更具组织特异性，主要局限于关节腔，其全身循环水平的变化不足以引发疾病；3) 其遗传调控工具变量的效力有限，导致统计功效不足。这些阴性结果帮助我们更精准地聚焦于真正具有因果驱动潜力的核心炎症通路。

一个值得注意的结果是，在本研究中，IL-1 β 本身并未在多重检验校正后显示出与痛风的显著因果关联。这与传统观点似乎相悖，但可能由以下原因解释：IL-1 β 的作用极具局灶性和瞬时性，其主要在关节局部被 NLRP3 炎症小体激活并发挥作用，而循环系统中的水平可能无法准确反映其在靶组织的活性。此外，其遗传工具变量的解释力度可能有限。尽管如此，其下游因子(如 IL-1Ra)的改变以及 MVMR 中白介素通路的独立效应，均间接支持了该通路的重要性。

我们的多变量 MR 分析结果具有重要的临床意义。在同时校正血清尿酸水平后，特定的白介素相关通路对痛风的因果效应依然显著，这强有力地证明炎症通路并非仅仅是高尿酸血症的被动下游事件，而是与高尿酸血症并行、独立地驱动痛风发病的因果路径。这一发现为痛风的治疗策略提供了关键启示：在降尿酸治疗之外[22] [23]，针对特定炎症通路的靶向治疗(如 IL-1Ra 的补充或模拟物、G-CSF 信号阻断等)可能为患者，尤其是对降尿酸治疗反应不佳或处于急性期的患者，提供独立的治疗获益[24]。

本研究的优势在于采用孟德尔随机化方法，有效规避了传统观察性研究中的混杂偏倚和反向因果问题；使用了大规模 GWAS 汇总数据，保证了统计效能；并通过一系列严谨的敏感性分析和多变量分析，确保了结果的稳健性。

然而，本研究也存在一些局限性。首先，所有遗传数据均来源于欧洲人群，结论的外推性(例如亚洲或非洲人群)需进一步验证。其次，尽管我们尽力排除了水平多效性，但残余多效性的可能性无法被完全排除。再次，MR 分析估计的是一种终身暴露的累积效应，其效应大小不能直接等同于短期临床干预的效果。

综上所述，本研究通过孟德尔随机化分析，确立了特定循环炎症蛋白(如 FGF-21，MMP-1，G-CSF，IFN- γ)与痛风性关节炎之间的因果关系，并揭示了痛风疾病状态对系统性炎症环境(如 CXCL1，TNF- α ，

IL-1Ra)的反向调控作用。更重要的是，我们证实了炎症通路在独立于血清尿酸之外的直接致病角色。这些发现不仅深化了对痛风炎症机制的理解，更重要的是，为我们指明了FGF-21、G-CSF、MMP-1等作为潜在新型治疗靶点的方向。未来的研究应致力于在更多样化的人群中验证这些发现，并深入探索这些因子在痛风中的具体分子机制，以推动新的靶向预防和治疗策略的开发。

基金项目

牡丹江市科技计划项目(HT2022NS073)。

参考文献

- [1] Choi, H.K., Mount, D.B. and Reginato, A.M. (2005) Pathogenesis of Gout. *Annals of Internal Medicine*, **143**, 499-516. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00009>
- [2] Szekanecz, Z., Szamosi, S., Kovács, G.E., Kocsis, E. and Benkő, S. (2019) The NLRP3 Inflammasome-Interleukin 1 Pathway as a Therapeutic Target in Gout. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **670**, 82-93. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.01.031>
- [3] McDermott, M., Kingsbury, S. and Conaghan, (2011) The Role of the NLRP3 Inflammasome in Gout. *Journal of Inflammation Research*, **4**, 39-49. <https://doi.org/10.2147/jir.s11330>
- [4] Przygońska, K., Pacewicz, M., Sadowska, W., Poznański, J., Bal, W. and Dadlez, M. (2019) His6, His13, and His14 Residues in A β 1-40 Peptide Significantly and Specifically Affect Oligomeric Equilibria. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 9449. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45988-1>
- [5] Bisz, E., Podchorodecka, P., Li, H., Ochędzan-Siodłak, W., An, J. and Szostak, M. (2022) Sequential Iron-Catalyzed C(sp₂)-C(sp₃) Cross-Coupling of Chlorobenzamides/Chemosselective Amide Reduction and Reductive Deuteration to Benzylic Alcohols. *Molecules*, **28**, Article No. 223. <https://doi.org/10.3390/molecules28010223>
- [6] Julião, I., Carvalho, S.D., Patrício, V. and Raimundo, A. (2017) Primary Malignant Melanoma of the Cervix: A Rare Disease. *BMJ Case Reports*, **2017**, bcr-2017-219361. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-219361>
- [7] Mitroulis, I., Kambas, K. and Ritis, K. (2013) Neutrophils, IL-1 β , and Gout: Is There a Link? *Seminars in Immunopathology*, **35**, 501-512. <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0361-0>
- [8] Mikuls, T.R. (2022) Gout. *New England Journal of Medicine*, **387**, 1877-1887. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2203385>
- [9] Fisher, F.M. and Maratos-Flier, E. (2016) Understanding the Physiology of FGF21. *Annual Review of Physiology*, **78**, 223-241. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105339>
- [10] Martinon, F., Pétrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A. and Tschoopp, J. (2006) Gout-Associated Uric Acid Crystals Activate the NALP3 Inflammasome. *Nature*, **440**, 237-241. <https://doi.org/10.1038/nature04516>
- [11] Liu-Bryan, R. and Terkeltaub, R. (2012) The Growing Array of Innate Inflammatory Ignition Switches in Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **64**, 2055-2058. <https://doi.org/10.1002/art.34492>
- [12] So, A.K. and Martinon, F. (2017) Inflammation in Gout: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Nature Reviews Rheumatology*, **13**, 639-647. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.155>
- [13] Hu, X. and Ivashkiv, L.B. (2009) Cross-Regulation of Signaling Pathways by Interferon- γ : Implications for Immune Responses and Autoimmune Diseases. *Immunity*, **31**, 539-550. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.002>
- [14] Johnson, R.J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L.G., Shafiu, M., Sundaram, S., Le, M., et al. (2013) Sugar, Uric Acid, and the Etiology of Diabetes and Obesity. *Diabetes*, **62**, 3307-3315. <https://doi.org/10.2337/db12-1814>
- [15] 梁蓝云, 范嘉懿, 陈欣, 等. 基于 TNF- α /NLRP3/IL-18 信号通路探讨资生肾气丸含药血清干预痛风性关节炎模型滑膜细胞作用机制[J]. 山东中医药大学学报, 2025, 49(6): 779-786.
- [16] 韩洁茹, 张静, 李文昊, 等. 资生肾气丸对痛风模型大鼠 IL-6、NALP2 mRNA 表达水平的影响[J]. 中医药学报, 2021, 49(6): 23-28.
- [17] 范嘉懿, 高一煊, 梁蓝云, 等. 资生肾气丸对尿酸钠诱导大鼠滑膜细胞中 P62/Nrf2 通路调控机制的研究[J]. 世界中医药, 2025, 20(3): 404-410.
- [18] 李文昊, 任鹏鹏, 韩洁茹, 等. 基于嘌呤配体 P2X 门控离子通道型受体 7 的资生肾气丸镇痛机制研究[J]. 世界中医药, 2023, 18(17): 2452-2456.
- [19] Cabantous, S., Poudiougou, B., Traore, A., Keita, M., Cisse, M.B., Doumbo, O., et al. (2005) Evidence That Interferon- γ Plays a Protective Role during Cerebral Malaria. *The Journal of Infectious Diseases*, **192**, 854-860.

<https://doi.org/10.1086/432484>

- [20] Davies, N.M., Holmes, M.V. and Davey Smith, G. (2018) Reading Mendelian Randomisation Studies: A Guide, Glossary, and Checklist for Clinicians. *BMJ*, **362**, k601. <https://doi.org/10.1136/bmj.k601>
- [21] Tran, T.H., Pham, J.T., Shafeeq, H., Manigault, K.R. and Arya, V. (2013) Role of Interleukin-1 Inhibitors in the Management of Gout. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **33**, 744-753. <https://doi.org/10.1002/phar.1265>
- [22] 司书成, 刘红艳, 吴柳柳. 孟德尔随机化研究规范化要点[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(10): 940.
- [23] Burgess, S., Davey Smith, G., Davies, N.M., Dudbridge, F., Gill, D., Glymour, M.M., et al. (2019) Guidelines for Performing Mendelian Randomization Investigations: Update for Summer 2023. *Wellcome Open Research*, **4**, Article No. 186. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15555.1>
- [24] 刘明, 高亚, 杨珂璐, 等. 孟德尔随机化研究的报告规范(STROBE-MR)解读[J]. 中国循证医学杂志, 2022, 22(8): 978-987.