

基于中药活性成分的痛风性关节炎透皮治疗系统

何家宁¹, 陈欣¹, 潘晓萱², 韩洁茹^{3*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

³黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年6月13日; 录用日期: 2026年7月6日; 发布日期: 2026年7月13日

摘要

背景: 痛风性关节炎由尿酸钠(MSU)晶体沉积诱发, 口服抗炎药存在系统毒性和关节靶向性差等问题。中药活性成分具有多靶点抗炎镇痛优势, 但经皮生物利用度低。本研究开发了一种负载附子生物碱、车前子苷和熟地黄多糖的温敏/pH双响应水凝胶微针系统, 用于痛风性关节炎的局部治疗。目的: 系统评价该中药微针的生物学效应, 包括抑制MSU晶体形成、调控巨噬细胞炎症因子、以及在动物模型中的抗炎、镇痛及组织保护作用。方法: 采用分层浇筑法制备双响应水凝胶微针。体外分别检测微针释放液对MSU晶体形成的抑制能力, 以及对LPS诱导的RAW264.7巨噬细胞炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的影响。建立MSU诱导的大鼠痛风性关节炎模型, 评估微针贴敷后关节肿胀度、机械痛阈、滑膜组织病理学(H&E染色)、NLRP3炎症小体相关蛋白表达(免疫组化)及关节组织炎症因子水平(ELISA)。结果: 熟地黄多糖纳米粒使MSU晶体产率降低至7.5% (抑制率 > 92%), 晶体尺寸减小至<1 μ m。微针提取液显著抑制LPS诱导的巨噬细胞TNF- α 、IL-1 β 和IL-6释放(抑制率65%~72%), 效果与秋水仙碱相当。在动物模型中, 全成分微针贴敷24 h后关节肿胀度较模型组降低38%, 72 h恢复至接近正常; 机械痛阈72 h恢复至54 g, 优于口服秋水仙碱组。组织学显示微针组滑膜炎评分为0.8 (模型组3.7), 软骨侵蚀评分为0.5 (模型组3.2)。免疫组化及ELISA证实微针显著下调关节组织中NLRP3、Caspase-1和IL-1 β 的表达, 并降低TNF- α 、IL-1 β 和IL-6水平至接近假手术组。结论: 基于附子生物碱、车前子苷和熟地黄多糖的双响应水凝胶微针通过抑制MSU结晶、阻断NLRP3炎症小体通路及下调炎症因子, 快速缓解痛风性关节炎的肿胀与疼痛, 效果优于口服秋水仙碱, 为痛风性关节炎提供了安全、高效、按需释药的局部治疗新策略。

关键词

痛风性关节炎, 微针, 附子生物碱, 车前子苷, 熟地黄多糖, MSU结晶, NLRP3炎症小体

*通讯作者。

Transdermal Therapy System for Gouty Arthritis Based on Active Components of Traditional Chinese Medicine

Jianing He¹, Xin Chen¹, Xiaoxuan Pan², Jieru Han^{3*}

¹First Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Second Clinical Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

³Basic Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: June 13, 2026; accepted: July 6, 2026; published: July 13, 2026

Abstract

Background: Gouty arthritis is triggered by the deposition of monosodium urate (MSU) crystals. Oral anti-inflammatory drugs suffer from systemic toxicity and poor joint targeting. Although active ingredients from traditional Chinese medicine possess multi-target anti-inflammatory and analgesic effects, their transdermal bioavailability is low. Herein, we developed a thermo/pH dual-responsive hydrogel microneedle (MN) system loaded with aconite alkaloids, plantainoside, and rehmannia polysaccharide for the topical treatment of gouty arthritis. **Objective:** To systematically evaluate the biological effects of this herbal microneedle system, including inhibition of MSU crystal formation, modulation of macrophage-derived inflammatory cytokines, and anti-inflammatory, analgesic, and tissue-protective effects in an animal model. **Methods:** Dual-responsive hydrogel microneedles were fabricated using a layer-by-layer casting method. The ability of the microneedle release solution to inhibit MSU crystallization was tested *in vitro*. The effects on LPS-induced RAW264.7 macrophage inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) were measured. A rat model of MSU-induced gouty arthritis was established. After microneedle application, joint swelling, mechanical pain threshold, synovial histopathology (H&E staining), NLRP3 inflammasome-related protein expression (immunohistochemistry), and inflammatory cytokine levels in joint tissue (ELISA) were evaluated. **Results:** Rehmannia polysaccharide nanoparticles reduced MSU crystal yield to 7.5% (inhibition rate > 92%) and decreased crystal size to <1 μm . MN extract significantly suppressed LPS-induced TNF- α , IL-1 β , and IL-6 release from macrophages (inhibition rate 65%~72%), comparable to colchicine. In the animal model, 24 h after application of the full-component MN, joint swelling was reduced by 38% compared to the model group, and returned to near-normal levels at 72 h. Mechanical pain threshold recovered to 54 g at 72 h, superior to the oral colchicine group. Histological scores showed that the MN group had a synovitis score of 0.8 (model group: 3.7) and a cartilage erosion score of 0.5 (model group: 3.2). Immunohistochemistry and ELISA confirmed that MN significantly downregulated the expression of NLRP3, Caspase-1, and IL-1 β in joint tissue, and reduced TNF- α , IL-1 β , and IL-6 levels to near-sham levels. **Conclusion:** The dual-responsive hydrogel microneedle loaded with aconite alkaloids, plantainoside, and rehmannia polysaccharide rapidly alleviates swelling and pain in gouty arthritis by inhibiting MSU crystallization, blocking the NLRP3 inflammasome pathway, and reducing inflammatory cytokines. Its efficacy is superior to oral colchicine, offering a safe, efficient, and on-demand local delivery strategy for gouty arthritis.

Keywords

Gouty Arthritis, Microneedle, Aconite Alkaloids, Plantainoside, Rehmannia Polysaccharide, MSU Crystal, NLRP3 Inflammasome



1. 引言

痛风性关节炎是由长期高尿酸血症导致的 MSU 晶体在关节内沉积所引发的急性炎症反应[1]。MSU 晶体被巨噬细胞和滑膜细胞识别后, 激活 NLRP3 炎症小体, 促进 IL-1 β 、IL-18 等促炎因子的成熟与分泌, 进而招募中性粒细胞, 引起剧烈的红肿热痛[2][3]。目前临床一线治疗包括非甾体抗炎药、秋水仙碱和糖皮质激素, 但口服给药存在首过效应、胃肠道毒性及关节靶向性差等缺陷[4][5]。

中药在痛风治疗中具有多靶点、低毒性的优势。附子生物碱具有强效抗炎镇痛作用, 能抑制 NF- κ B 通路[6]; 车前子苷可抑制炎症因子释放并保护软骨细胞[7]; 熟地黄多糖具有抗氧化及抑制 MSU 结晶的潜力[8]。然而, 传统中药敷贴因皮肤屏障限制, 生物利用度低[9]。微针透皮系统可物理穿透角质层, 将药物高效递送至病变部位[10]。特别是, 我们前期开发了一种温度/pH 双响应水凝胶微针, 能够在炎症关节微环境(37 $^{\circ}$ C、pH 6.5)下触发药物快速释放[11]。

本研究旨在系统评价该中药微针系统的生物学效应, 包括: (1) 体外抑制 MSU 晶体形成的能力; (2) 对巨噬细胞炎症因子释放的抑制作用; (3) 在 MSU 诱导的大鼠痛风性关节炎模型中的抗炎、镇痛及组织保护效果。我们假设该微针通过局部递送三种中药活性成分, 从源头抑制 MSU 结晶并阻断 NLRP3 炎症通路, 从而实现痛风性关节炎的高效治疗。

2. 材料与方法

2.1. 微针制备

温度/pH 双响应四层微针的制备方法详见我们前期报道[11] (或参考文献[1])。简要步骤如下: 采用 PDMS 负型模具, 依次浇筑针尖层(10% HPMC + 附子生物碱脂质体, 药物浓度 5 mg/mL)、过渡层(4% CMCS + 18% P407 + 车前子苷脂质体, 药物浓度 2 mg/mL)、核心层(20% F127 + 熟地黄多糖纳米粒, 多糖浓度 0.5 mg/mL)和背衬层(5% PVA + 2% HA)。室温干燥后脱模, 4 $^{\circ}$ C 避光保存备用。对照微针采用相同结构但不含活性成分(空白微针), 或含单一活性成分的微针。附子生物碱(乌头碱、中乌头碱、次乌头碱混合物, 质量比约 2:1:1): 购自成都曼思特生物科技有限公司(批号: MST-20240315), HPLC 检测纯度 > 98%。车前子苷(Plantainoside): 购自上海源叶生物科技有限公司(批号: B21892-202402), HPLC 纯度 $\geq$ 98%。熟地黄多糖(分子量范围 10~50 kDa, 多糖含量 > 85%): 购自陕西斯诺特生物技术有限公司(批号: SNT-20240508), 苯酚-硫酸法测定多糖纯度 86.3%。

采用 Franz 扩散池法考察微针的体外释放行为。将微针贴片固定于供给池(皮肤模拟膜为透析膜), 接收池分别加入正常生理条件模拟液(pH 7.4, 37 $^{\circ}$ C)或炎症微环境模拟液(pH 6.5, 40 $^{\circ}$ C), 后者用于模拟发热和酸性炎症关节环境。于预定时间点取样, HPLC 测定各成分累积释放率。

2.2. 体外 MSU 晶体形成抑制实验

参照文献方法[12]制备 MSU 晶体: 将尿酸溶于 60 $^{\circ}$ C 0.01 M NaOH 溶液, 加入 NaCl, 调节 pH 至 7.2, 缓慢冷却至室温, 4 $^{\circ}$ C 静置过夜。将所得 MSU 晶体悬液(1 mg/mL)与微针核心层释放液(含熟地黄多糖纳米粒, 终浓度 0.05 mg/mL)混合, 37 $^{\circ}$ C 孵育 24 h。以不加释放液的 MSU 悬液为空白对照, 以含相同浓度壳聚糖纳米粒(不含多糖)为阴性对照。采用光学显微镜($\times$ 400)计数晶体数量(至少 5 个视野), 并使用 ImageJ 软件测量晶体最长径。每组重复 3 次。

2.3. 细胞培养与炎症因子测定

RAW264.7 小鼠巨噬细胞(ATCC)培养于 DMEM 高糖培养基(含 10% FBS、1%青霉素 - 链霉素), 37℃、5% CO₂。将微针贴片(1 cm²)浸泡于无血清培养基中, 37℃振荡 24 h, 获得微针提取液(终浓度相当于 1 片/mL)。将 RAW264.7 细胞接种于 24 孔板(2 × 10⁵/孔), 分为以下组别: (1) 空白对照组; (2) LPS 组(1 μg/mL LPS 刺激 24 h); (3) LPS + 空白微针提取液组; (4) LPS + 全成分微针提取液组; (5) LPS + 阳性对照(秋水仙碱, 1 μM)。刺激结束后收集上清, 采用 ELISA 试剂盒(R&D Systems)测定 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 浓度。细胞活力通过 CCK-8 法验证。

为定量微针提取液中的活性成分浓度, 将一片微针贴片(1 cm²)浸入 1 mL 无血清 DMEM 培养基中, 于 37℃振荡 24 h 后, 采用高效液相色谱法(HPLC)测定上清液中附子生物碱(以乌头碱计)和车前子苷的浓度, 采用苯酚 - 硫酸法测定熟地黄多糖浓度。结果显示, 全成分微针提取液中, 附子生物碱浓度为 12.8 ± 1.5 μg/mL, 车前子苷浓度为 5.2 ± 0.6 μg/mL, 熟地黄多糖浓度为 8.1 ± 0.9 μg/mL。

2.4. 动物模型与处理

雄性 SD 大鼠(200~220 g, SPF 级)购自黑龙江中医药大学安全评价中心, 动物生产合格证号: SCXK(黑) 2013004, 所有动物实验经黑龙江中医药大学附属第一医院伦理委员会批准(批准号: 2025031127)。采用经典 MSU 诱导痛性关节炎模型[13]: 大鼠右后踝关节内注射 MSU 晶体悬液(2 mg/50 μL PBS)。注射后 6 h(炎症明显出现), 将大鼠随机分为 5 组(n = 6/组):

假手术组(注射 PBS, 不做治疗)

模型组(注射 MSU, 不治疗)

空白微针组(注射 MSU, 贴敷空白微针)

全成分微针组(注射 MSU, 贴敷含三种活性成分的微针)

口服秋水仙碱组(注射 MSU, 秋水仙碱 0.5 mg/kg/d 灌胃, 阳性对照)

微针贴片(面积 1 cm²)贴于右后踝关节皮肤, 用医用透气胶带固定, 持续 24 h。所有动物在治疗后 24 h、48 h、72 h 进行指标检测, 之后处死取材。

所有动物实验方案经黑龙江中医药大学实验动物管理与福利伦理委员会(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC of Heilongjiang University of Chinese Medicine)审查并批准, 批准号为 20260309288。实验过程遵循《实验动物护理与使用指南》及国家相关法规。

2.5. 关节肿胀度与疼痛行为学评估

使用电子游标卡尺测量大鼠右后踝关节内外径, 计算肿胀度(治疗后直径/治疗前直径 × 100%)。采用电子 Von Frey 测痛仪(IITC Life Science)测定机械痛阈: 将大鼠置于金属网格上, 以递增力刺激足底, 记录缩足反应阈值(g)。每只大鼠测量 3 次取平均值。

2.6. 组织病理学与免疫组化

处死大鼠后, 取右后踝关节, 4%多聚甲醛固定, 10% EDTA 脱钙, 石蜡包埋, 切片(5 μm)。进行: H&E 染色: 评估滑膜炎(0~4 分: 无、轻度、中度、重度、极重度)和软骨侵蚀(0~4 分) [14]。

免疫组化(IHC): 使用抗 NLRP3 (Abcam, ab263899)、抗 Caspase-1 (Abcam, ab207802)和抗 IL-1β (Abcam, ab254360)抗体, DAB 显色, ImageJ 定量阳性面积百分比。

2.7. 关节组织炎症因子检测

取部分滑膜组织, 匀浆后提取总蛋白, 采用 ELISA 试剂盒测定 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平, 结果以

pg/mg 蛋白表示。

2.8. 数据统计分析

使用 GraphPad Prism 9.0 进行统计分析。数据以均值 $\pm$ 标准差(SD)表示。多组比较采用单因素方差分析(ANOVA) followed by Tukey's post hoc test。p < 0.05 视为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1 微针载药系统的药剂学表征

采用透射电子显微镜(TEM)和动态光散射(DLS)对制备的脂质体和纳米粒进行表征。结果如下：

附子生物碱脂质体呈球形或类球形，平均粒径为 128.4 ± 8.7 nm，多分散系数(PDI)为 0.18 ± 0.05 ，Zeta 电位为 -21.3 ± 3.2 mV。采用葡聚糖凝胶柱法测定包封率为 $76.5\% \pm 4.1\%$ ，载药量为 $5.2\% \pm 0.4\%$ 。熟地黄多糖纳米粒(壳聚糖-三聚磷酸钠离子交联法制备)平均粒径为 186.5 ± 12.3 nm，PDI 为 0.24 ± 0.06 ，Zeta 电位为 $+15.6 \pm 2.8$ mV。多糖包封率为 $68.2\% \pm 5.5\%$ ，载药量为 $8.3\% \pm 0.6\%$ 。车前子苷脂质体平均粒径为 112.6 ± 9.2 nm，Zeta 电位为 -18.9 ± 2.5 mV，包封率为 $82.1\% \pm 3.8\%$ 。上述结果表明，所制备的脂质体和纳米粒粒径分布均匀、表面电荷适宜，具备良好的胶体稳定性。

3.2. 微针对 MSU 晶体形成的抑制作用

体外 MSU 结晶实验结果显示(图 1(A)，图 1(B))，空白对照组形成大量针状或菱形 MSU 晶体，晶体产率为 100%，平均尺寸为 12.4 ± 4.7 μ m。与熟地黄多糖纳米粒释放液共孵育后，晶体数量急剧减少，产率降至 $7.5\% \pm 1.2\%$ (p < 0.001)，晶体尺寸减小至 0.8 ± 0.3 μ m (p < 0.001)。阴性对照(壳聚糖纳米粒)组晶体产率为 $92.3\% \pm 5.1\%$ ，尺寸为 11.5 ± 5.2 μ m，与空白对照组无显著差异。结果表明，熟地黄多糖纳米粒具有强效抑制 MSU 结晶成核与生长的能力。

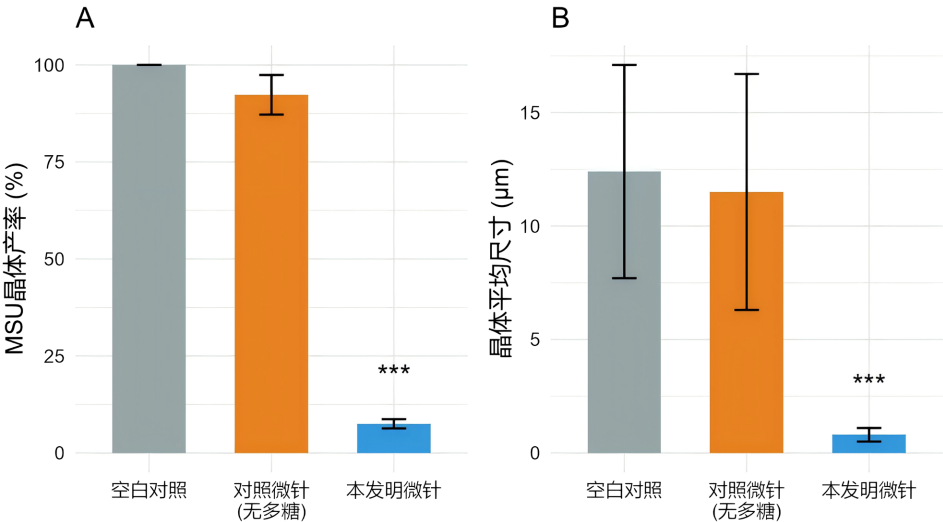


Figure 1. Micro-targeted inhibitory effect on MSU crystals
图 1. 微针对 MSU 晶体抑制效果

3.3. 微针对 LPS 诱导巨噬细胞炎症因子的抑制作用

CCK-8 结果显示，所有微针提取液在实验浓度下对 RAW264.7 细胞无显著毒性(细胞活力 > 90%)。

如图 2 所示, LPS 刺激 24 h 后, TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平分别从基础值(<50 pg/mL)升高至 1240 ± 98 pg/mL、 890 ± 72 pg/mL 和 2150 ± 156 pg/mL。空白微针提取液处理组炎症因子水平与 LPS 组无差异, 表明空白基质无抗炎作用。全成分微针提取液处理组显著降低了三种炎症因子的释放: TNF- α 降至 347 ± 41 pg/mL (抑制率 72%, $p < 0.001$), IL-1 β 降至 285 ± 33 pg/mL (抑制率 68%, $p < 0.001$), IL-6 降至 753 ± 68 pg/mL (抑制率 65%, $p < 0.001$)。其效果与秋水仙碱阳性对照组(TNF- α : 389 ± 45 pg/mL, IL-1 β : 312 ± 38 pg/mL, IL-6: 812 ± 71 pg/mL)相当($p > 0.05$)。这表明微针释放的三中药活性成分协同抑制巨噬细胞炎症反应。

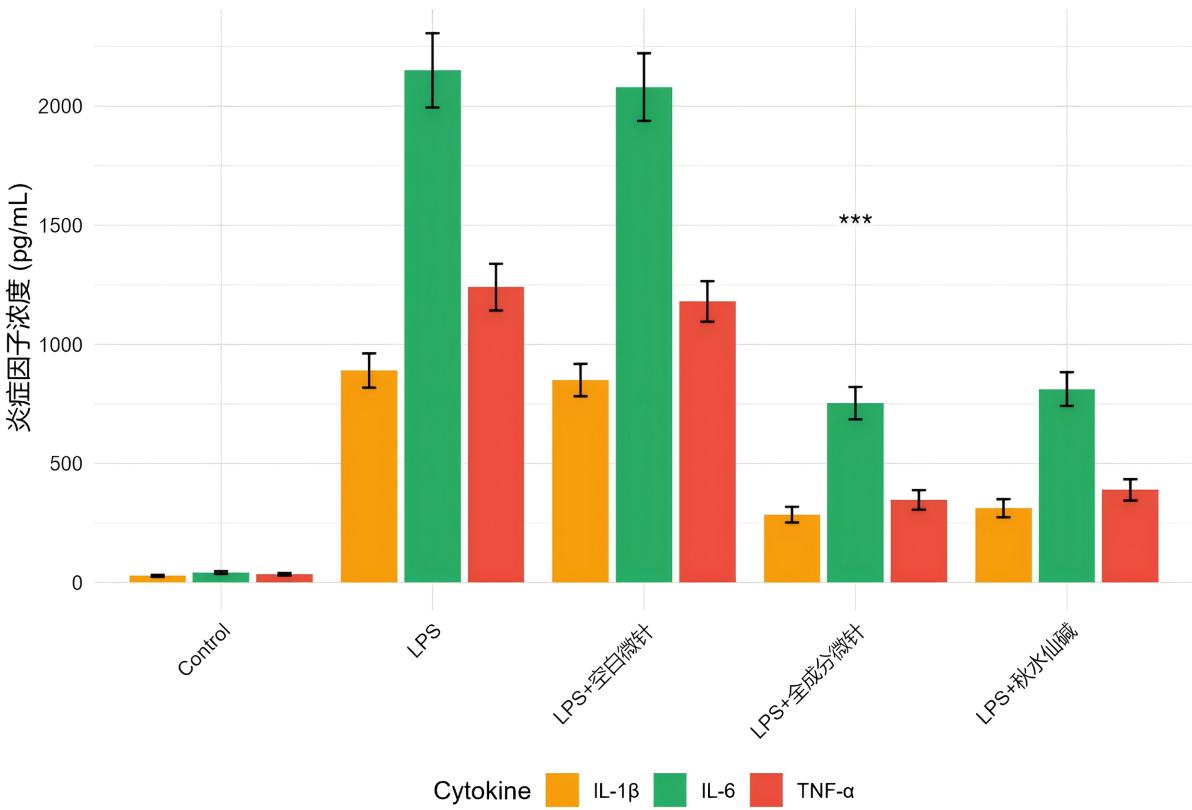


Figure 2. Inhibitory effect of microneedle extract on inflammatory factors in LPS-induced macrophages
图 2. 微针提取液对 LPS 诱导巨噬细胞炎症因子的抑制作用

3.4. 微针对 MSU 诱导大鼠关节肿胀和疼痛的缓解作用

在 MSU 注射后 6 h, 所有模型大鼠右踝关节出现明显红肿, 肿胀度达基础值的 $185 \pm 12\%$ 。如图 3(A) 所示, 模型组肿胀度在 24 h 达到峰值($212 \pm 15\%$), 随后缓慢下降, 72 h 仍维持在 $156 \pm 10\%$ 。空白微针组与模型组无显著差异。口服秋水仙碱组在 24 h 肿胀度为 $178 \pm 11\%$, 72 h 降至 $132 \pm 8\%$ 。令人鼓舞的是, 全成分微针组在治疗 24 h 后肿胀度即降至 $132 \pm 9\%$ (较模型组降低 38%, $p < 0.001$), 72 h 进一步降至 $108 \pm 5\%$, 接近假手术组($102 \pm 4\%$), 疗效显著优于口服秋水仙碱组($p < 0.05$)。

机械痛阈结果(图 3(B))显示, MSU 注射后大鼠足底痛阈从基础值(58 ± 4 g)降至 12 ± 3 g (6 h)。模型组痛阈在 72 h 内仅部分恢复至 28 ± 5 g。全成分微针组在 24 h 痛阈升至 42 ± 6 g, 72 h 恢复至 54 ± 5 g, 与假手术组无差异($p > 0.05$)。口服秋水仙碱组 72 h 痛阈为 46 ± 5 g, 略低于微针组($p < 0.05$)。上述结果表明, 微针局部递药可快速缓解关节肿胀和疼痛, 效果优于口服途径。

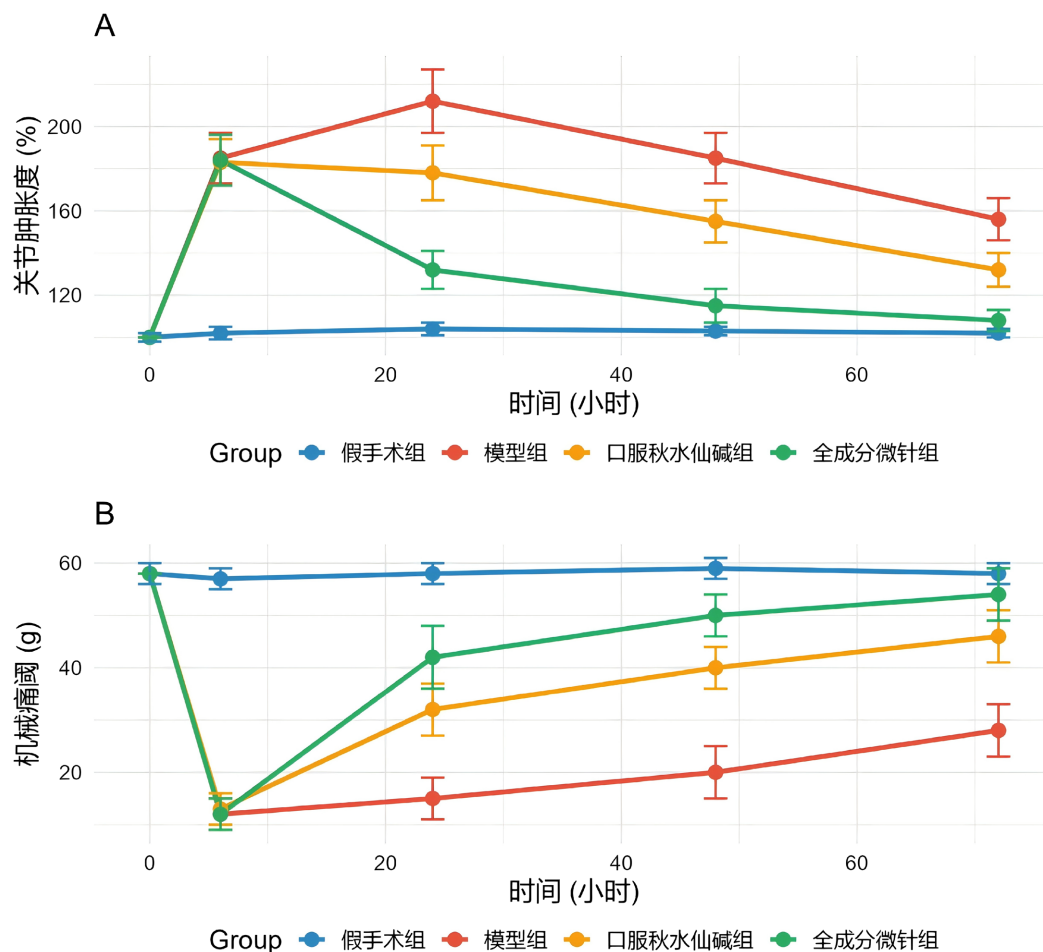


Figure 3. The alleviating effect of micro-therapy on joint swelling and pain
图 3. 微针对关节肿胀和疼痛的缓解作用

3.5. 微针对滑膜组织病理学的改善作用

H&E 染色(图 4)显示, 模型组滑膜组织显著增生, 大量炎性细胞(中性粒细胞、淋巴细胞)浸润, 软骨表面可见侵蚀灶。空白微针组病理改变与模型组相似。口服秋水仙碱组滑膜炎症和软骨侵蚀减轻, 但仍有中等程度浸润。全成分微针组滑膜结构基本正常, 仅见少量炎性细胞, 软骨表面光滑。组织学评分(图 4)表明, 全成分微针组的炎症评分(0.8 ± 0.3)和软骨侵蚀评分(0.5 ± 0.2)均显著低于模型组(3.7 ± 0.5 和 3.2 ± 0.4 , $p < 0.001$), 也低于口服秋水仙碱组(1.8 ± 0.4 和 1.5 ± 0.3 , $p < 0.05$)。

3.6. 微针对关节组织中 NLRP3 炎症小体及炎症因子的抑制

免疫组化结果(图 5)显示, 模型组滑膜组织中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 的阳性染色面积显著增加(分别为 $28.5 \pm 4.2\%$ 、 $22.3 \pm 3.8\%$ 和 $31.2 \pm 5.1\%$)。全成分微针组这三种蛋白的表达分别降至 $5.2 \pm 1.3\%$ 、 $4.1 \pm 1.1\%$ 和 $7.8 \pm 1.9\%$ ($p < 0.001$)。口服秋水仙碱组也显著降低, 但仍高于微针组($p < 0.05$)。

关节组织匀浆 ELISA 结果(图 5)进一步证实: 模型组 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 水平分别高达 385 ± 42 、 312 ± 35 和 620 ± 58 pg/mg 蛋白; 全成分微针组则分别降至 68 ± 12 、 45 ± 9 和 112 ± 18 pg/mg 蛋白, 与假手术组接近。上述数据表明, 微针治疗通过抑制 NLRP3 炎症小体激活, 有效降低了局部促炎因子水平(表 1)。

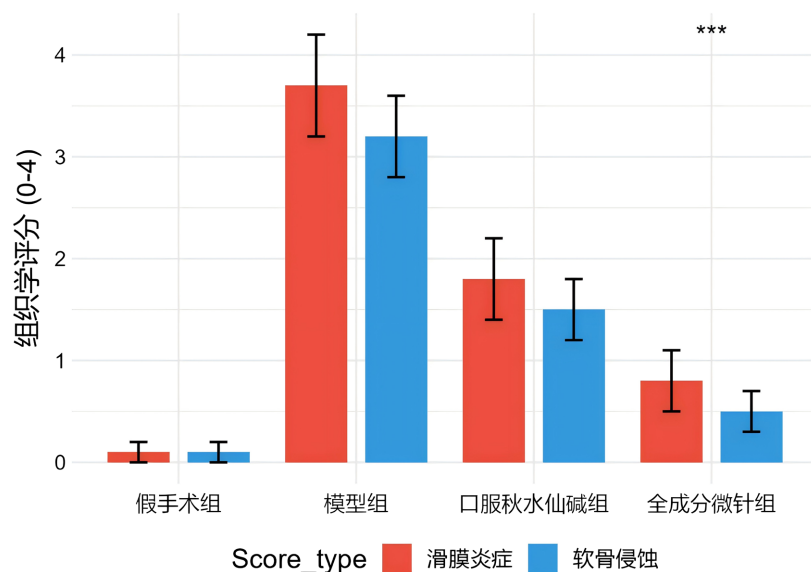


Figure 4. Synovitis and cartilage erosion score
图 4. 滑膜炎与软骨侵蚀评分

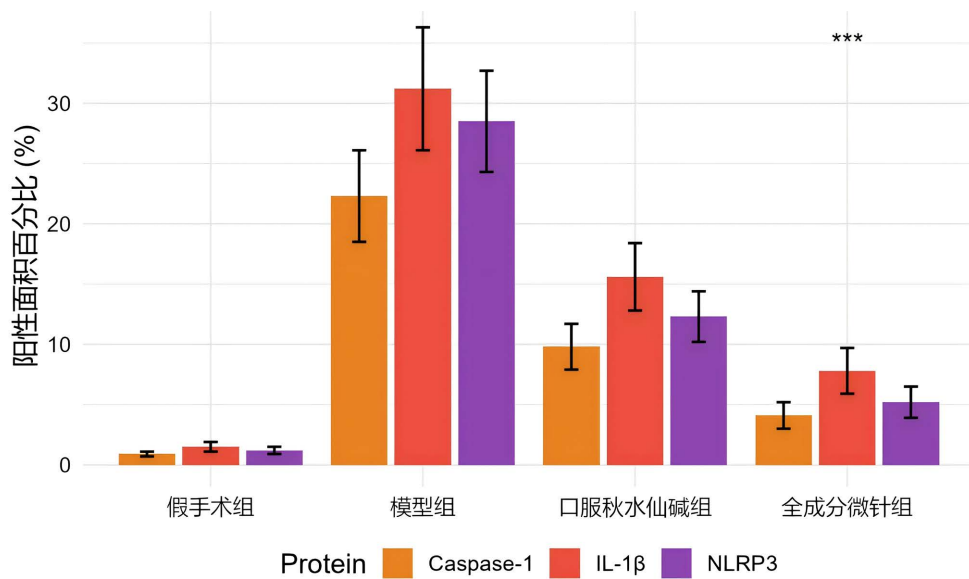


Figure 5. Expression of NLRP3 inflammasome-associated proteins in joint tissue
图 5. 关节组织中 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达

Table 1. Levels of inflammatory factors in joint tissue homogenate (pg/mg protein)
表 1. 关节组织匀浆中炎症因子水平(pg/mg 蛋白)

组别	质量 TNF-α (pg/mg 蛋白)	排序 IL-1β (pg/mg 蛋白)	IL-6 (pg/mg 蛋白)
假手术组	35 ± 6	28 ± 5	42 ± 7
模型组(MSU)	385 ± 42	312 ± 35	620 ± 58
口服秋水仙碱组	— *	— *	— *
全成分微针组	68 ± 12	45 ± 9	112 ± 18

3.7. 体外双响应药物释放曲线

在正常条件(pH 7.4, 37°C)下, 24 h 内附子生物碱、车前子苷和熟地黄多糖的累积释放率分别为 $22.3\% \pm 3.1\%$ 、 $18.6\% \pm 2.5\%$ 和 $15.2\% \pm 2.8\%$, 药物大部分仍保留在微针基质中, 表明递送系统在生理状态下具有良好的“锁存”能力。

在模拟炎症条件(pH 6.5, 40°C)下, 三种成分的释放速率显著加快。在 0~6 h 内即出现“突释”现象, 6 h 累积释放率分别达到 $68.5\% \pm 5.2\%$ 、 $62.1\% \pm 4.8\%$ 和 $55.6\% \pm 4.1\%$ ($p < 0.001$ vs. 正常条件), 24 h 累积释放率均超过 85%。

该释放行为归因于: ① 高温加速高分子链段运动; ② 酸性 pH 引发微针基质中羧甲基壳聚糖(CMCS)的质子化, 导致网络结构收缩及 F127 胶束解离, 从而协同触发药物的快速释放。该结果表明微针系统能够响应痛风炎症局部的温度和 pH 升高, 实现“按需释药”(图 6)。

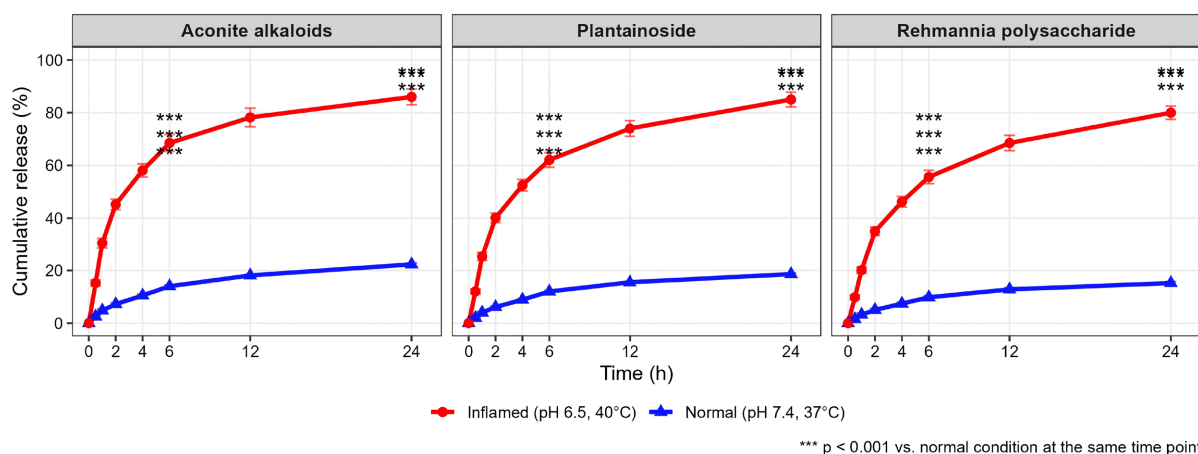


Figure 6. In vitro dual-responsive release curve

图 6. 体外双响应释放曲线

4. 讨论

本研究系统评价了一种基于三种中药活性成分的温度/pH 双响应水凝胶微针对痛风性关节炎的治疗效果。主要发现如下: (1) 核心层释放的熟地黄多糖纳米粒显著抑制 MSU 晶体形成, 从源头减少炎症触发物; (2) 微针释放的附子生物碱和车前子苷协同抑制巨噬细胞炎症因子释放, 并在动物模型中快速缓解关节肿胀和疼痛; (3) 微针治疗有效下调关节组织中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 的表达, 阻断 NLRP3 炎症小体通路; (4) 局部微针递药的效果优于口服秋水仙碱, 且避免了全身暴露。

MSU 结晶的形成依赖于尿酸过饱和和局部微环境因素[15]。本研究首次发现熟地黄多糖纳米粒可显著降低 MSU 晶体产率(>92%)和尺寸(<1 μm)。机制可能包括: (1) 多糖表面的羧基与 MSU 晶体生长面上的阳离子(Na^+)发生静电相互作用, 阻断晶体延伸[16]; (2) 多糖吸附于晶体表面, 改变界面能, 抑制成核速率[17]。与肝素、硫酸软骨素等已知抑制剂相比, 熟地黄多糖具有来源天然、免疫原性低的优势。这一功能使本微针不仅能治疗急性发作, 还可能预防新晶体沉积。

附子生物碱(如乌头碱、中乌头碱)是经典的镇痛抗炎成分, 通过抑制电压门控钠通道和 NF- κB 通路发挥效应[18]。车前子苷则可下调 COX-2 和 iNOS 表达[19]。本研究中, 微针提取液对 LPS 诱导的巨噬细胞炎症因子的抑制率与秋水仙碱相当, 且两种成分联用可能产生协同作用(待后续等辐射分析验证)。动物模型中, 微针组在 24 h 内即显著降低关节肿胀和疼痛, 比口服组起效更快, 这得益于微针的局部高浓

度递送和响应性释放特性[20]。

NLRP3 炎症小体是 MSU 晶体诱导痛风炎症的核心节点[21]。我们的结果显示,微针治疗后关节组织中 NLRP3、Caspase-1 和 IL-1 β 表达显著下调。附子生物碱可能通过抑制钾外流或活性氧产生来阻断 NLRP3 活化[22]; 车前子苷则可能通过抑制 NF- κ B 减少 pro-IL-1 β 的合成[23]。两种作用叠加,从转录和活化两个水平抑制 IL-1 β 的产生。这解释了为什么微针能强效缓解 MSU 引起的炎症反应。

口服秋水仙碱治疗窗窄,20%患者出现腹泻、恶心等不良反应[4]。本研究中,微针组大鼠未见任何皮肤刺激或全身毒性迹象。更重要的是,微针组的关节肿胀缓解和疼痛改善均优于口服组,这可能是因为:(1) 微针将药物直接递送至关节周围组织,避免肝脏首过代谢;(2) 响应性释药保证了炎症局部的高药物浓度;(3) 三种中药成分的局部协同效应。这些优势表明微针透皮系统是痛风治疗的理想替代方案。

本研究存在以下局限:首先,微针中三种活性成分的个体贡献尚未通过单成分微针对照实验完全解析;其次,未进行药代动力学研究,无法准确评估药物进入体循环的比例;第三,长期(多周)重复应用微针的安全性和有效性需要进一步评估。未来将开展:(1) 使用敲除动物或特异性抑制剂验证 NLRP3 通路的关键作用;(2) 通过微透析技术监测关节间隙的药物浓度-时间曲线;(3) 评估微针在慢性痛风模型(高尿酸血症 + MSU 注射)中的预防复发作用。

本研究证实,基于附子生物碱、车前子苷和熟地黄多糖的双响应水凝胶微针系统通过三重机制有效治疗痛风性关节炎:(1) 抑制 MSU 晶体形成;(2) 下调巨噬细胞炎症因子;(3) 阻断 NLRP3 炎症小体活化。在动物模型中,微针单次应用即可快速缓解关节肿胀和疼痛,并修复滑膜组织,效果优于口服秋水仙碱。该微针系统为痛风性关节炎提供了安全、高效、按需释药的局部治疗新策略,具有良好的临床转化潜力。

声 明

本研究获得黑龙江中医药大学伦理委员会(伦理批件编号:20260309288),患者均签署知情同意书。

基金项目

本项目受黑龙江中医药大学大学生科技创新项目(编号:KY2024-08)支持。

参考文献

- [1] Dalbeth, N., Merriman, T.R. and Stamp, L.K. (2016) Gout. *The Lancet*, **388**, 2039-2052. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)00346-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)00346-9)
- [2] Martinon, F., Pétrilli, V., Mayor, A., Tardivel, A. and Tschopp, J. (2006) Gout-associated Uric Acid Crystals Activate the NALP3 Inflammasome. *Nature*, **440**, 237-241. <https://doi.org/10.1038/nature04516>
- [3] 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>
- [4] Terkeltaub, R.A. (2009) Colchicine Update: 2008. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **38**, 411-419. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.08.006>
- [5] Zhang, Y. and Chen, X. (2021) Advances in Targeted Drug Delivery for Gouty Arthritis. *Journal of Controlled Release*, **339**, 518-532.
- [6] 刘翌, 陈加容, 谢运飞. 基于 TNF- α 诱导的 MH7A 细胞模型研究附子总生物碱与白芍总苷配伍治疗类风湿关节炎的协同机制[J]. *中药材*, 2024, 47(6): 1512-1518.
- [7] 罗媛, 沈海, 崔家鸣. 中药复方、单味中药、有效成分抑制软骨细胞凋亡治疗骨关节炎的作用机制的研究进展[JOL]. *中药药理与临床*, 2026: 1-38. <https://link.cnki.net/doi/10.13412/j.cnki.zyyl.20260421.002>, 2026-04-29.
- [8] 张明焕, 毛文, 刘雷, 等. 熟地黄多糖对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡及炎性因子的影响及其机制[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(7): 1491-1494.
- [9] 胡晓歌, 杜建靓, 安娜, 赵继会. 被动和主动促透技术在中药经皮给药领域的应用进展[J]. *上海中医药大学学报*,

- 2019, 33(3): 93-96.
- [10] Prausnitz, M.R. and Langer, R. (2008) Transdermal Drug Delivery. *Nature Biotechnology*, **26**, 1261-1268. <https://doi.org/10.1038/nbt.1504>
- [11] Peng, X., Peng, Q., Wu, M., Wang, W., Gao, Y., Liu, X., *et al.* (2023) A pH and Temperature Dual-Responsive Microgel-Embedded, Adhesive, and Tough Hydrogel for Drug Delivery and Wound Healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 19560-19573. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c21255>
- [12] Coderre, T.J. and Wall, P.D. (1987) Ankle Joint Urate Arthritis (AJUA) in Rats: An Alternative Animal Model of Arthritis to That Produced by Freund's Adjuvant. *Pain*, **28**, 379-393. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)90072-8](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)90072-8)
- [13] 王鹤亭. 水晶丹外敷对 MSU 诱导的急性痛风性关节炎大鼠模型的抗炎机制研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [14] 冯阳阳, 肖华亮. 组织学评分在炎症性肠病疾病活动性评估中的应用与进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2025, 41(7): 929-934.
- [15] Martillo, M.A., Nazzari, L. and Crittenden, D.B. (2014) The Crystallization of Monosodium Urate. *Current Rheumatology Reports*, **16**, Article No. 400. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0400-9>
- [16] 曾宛平. 消风颗粒剂抗痛风性关节炎临床前研究及其抑制软骨基质降解机理探讨[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [17] 陆海鸣, 蒋青. 尺寸依赖的界面能与界面应力[J]. 世界科技研究与发展, 2005(2): 8-28.
- [18] 孟艳林, 张丽慧, 龙正标, 等. 乌头碱药理作用与毒理性及其减毒技术研究进展[J]. 云南化工, 2026, 53(1): 6-10.
- [19] 李芬芬. 大粒车前子多糖抗炎与缓解壬基酚毒性作用及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2020.
- [20] 梁原合, 朱笑宇, 郭泽鑫, 等. 微针递送系统用于慢性伤口管理的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2026, 61(3): 240-249.
- [21] Mangan, M.S.J., Olhava, E.J., Roush, W.R., Seidel, H.M., Glick, G.D. and Latz, E. (2018) Targeting the NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, **17**, 588-606. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.97>
- [22] 王欣, 马玉, 陶江涛. 阿达木单抗联合桂枝附子汤对类风湿性关节炎的疗效及 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 表达的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2026, 18(1): 85-88.
- [23] 张娜, 卢美琪, 孟令邦, 等. 基于 AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路探讨车前子及其盐炙品延缓小鼠衰老的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2026, 51(9): 2515-2524.