

NLRP3信号通路与痛风性关节炎的关系及中医药治疗的研究进展

谭志康^{1*}, 朱 英^{2#}

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学附属瑞康医院针灸科, 广西 南宁

收稿日期: 2024年12月20日; 录用日期: 2025年2月5日; 发布日期: 2025年2月14日

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的药物等的研究较为迫切。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。近年来, 业界开展了大量研究探索中医药通过调控NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NLRP3)信号通路治疗GA的作用机制。但目前尚缺乏关于中医药调控NLRP3通路进而治疗GA的全面系统的总结。本文简单阐述了NLRP3炎症信号通路与GA发生发展的关系和中医对痛风性关节炎的认识及诊疗经验, 并总结了中药有效成分、中药复方及其制剂、中医外治干预NLRP3炎症小体治疗GA的最新研究报道, 以期对GA发病机制及药物治疗的深入研究提供新思路, 为临床上运用中医药防治GA提供依据。

关键词

痛风性关节炎, 中医药, 信号通路, 研究进展

The Relationship between NLRP3 Signaling Pathway and Gouty Arthritis and the Research Progress of Chinese Medicine Treatment

Zhikang Tan^{1*}, Ying Zhu^{2#}

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 谭志康, 朱英. NLRP3 信号通路与痛风性关节炎的关系及中医药治疗的研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(2): 530-538. DOI: 10.12677/tcm.2025.142079

²Department of Acupuncture, Ruikang Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning GuangxiReceived: Dec. 20th, 2024; accepted: Feb. 5th, 2025; published: Feb. 14th, 2025

Abstract

Gouty arthritis (GA) is a metabolic disorder of purine metabolism and/or abnormal uric acid excretion in the body. The etiology is related to excessive intake of diet, protein, sugar and fat. Clinical manifestations of joint redness, swelling, heat and pain, seriously affect the daily life of patients, so anti-GA drug research is more urgent. Western medicine for the treatment of GA, such as colchicine, can relieve pain in a short time, but the adverse reactions of long-term use are obvious. Compared with Western medicine, traditional Chinese medicine in treating GA is more effective, safer and more acceptable to patients. In recent years, many researches have been carried out to explore the mechanism of TCM treating GA by regulating the signal pathway of NOD receptor thermoprotein domain related protein 3 (NLRP3). However, there is still a lack of a comprehensive and systematic summary of TCM regulation of NLRP3 pathway to treat GA. In this paper, the relationship between NLRP3 inflammatory signaling pathway and the development of GA, the understanding of TCM and the experience of diagnosis and treatment of gouty arthritis were briefly discussed. And it summarized the latest research reports on the effective components of Chinese herbal medicine, Chinese herbal compound and its preparation, TCM external treatment intervention NLRP3 inflammatory body treatment of GA. It is expected to provide a new idea for the further study of pathogenesis and drug treatment of GA, and provide a basis for the prevention and treatment of GA with TCM.

Keywords

Gouty Arthritis, Chinese Medicine, Signal Pathway, Research Progress

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)是一种常发生于成年人身上的炎症性关节炎, 主要原因是人体内尿酸含量过高, 单钠尿酸盐晶体(monosodium urate, MSU)沉积在关节处, 激活促炎细胞因子, 从而介导了炎症的发生[1]。其主要表现为受累的关节会出现反复发作的红肿热痛、功能障碍, 并随疾病的发展而逐渐加重。其临床特点是: 受影响的关节有周期性的红、热、痛和功能障碍, 随着病情的进展, 这种症状会逐渐加重。伴随着人们生活品质的持续提升, 对蛋白质、脂肪和糖的摄取也越来越多, 如今, 痛风的患病率已达 3.9%, 并有年轻化的趋势[2]。

现代医学治疗 GA 的药物有秋水仙碱、糖皮质激素、非甾体抗炎药等抗炎镇痛药, 然而此类药物的长期服用会对身体造成存在一定的不良反应, 如消化道出血或溃疡、加重肝肾功能的损害、血小板减少或凝血功能障碍、心肌梗死等[3]-[6]。研究显示, NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (nod-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体通过对炎症、免疫反应和细胞凋亡的调控, 与 GA 的发生存在着直接或间接的关系[7] [8]。已有前者的研究结果表明, 中药不仅可以通过干预 NLRP3 炎症小体防治 GA, 并且具有疗效好、毒副作用小等优势[9]。同时, 由于中医药具有“简、便、廉”的特点,

可以有效地减轻患者沉重的经济负担和严重的社会负担。中医药还具有多生物活性成分、多靶点、多通路协同、高效价廉和副作用少的治疗优势[10], 中医药在抗痛风领域的研究, 目前仍存在很多空白, 很可能成为未来该领域的热点。本文通过查阅中药及复方以及中医外治调控 NLRP3 信号通路治疗 GA 的文章, 将其进行分析、整理, 以期阐明运用中药单体及复方干预影响 NLRP3 信号通路相关靶蛋白的表达治疗 GA 的作用机制, 为中医药在防治 GA 方面的应用提供参考依据和理论基础。

2. NLRP3 信号通路

NLR [nucleotide-binding domain (NOD)-like receptor]蛋白家族是一类蛋白质家族, 由多种氨基酸组成, 包括 20 多种不同的蛋白质, 它们负责细胞信号的传递、调节细胞增殖、抑制细胞凋亡、维持细胞形态等。这类蛋白在人体中扮演着极其重要的角色, 对于维持人体的正常功能有着十分重要的意义[10]。N 端的结构域负责催化离子通道的打开, C 端的结构域负责催化离子通道的关闭, NLR 蛋白是由 n-末端效应产生的多种功能域组成的, 每个功能域又可划分为不同的亚族。其中, NLRP3 的 n 端效应结构域包含吡啶结构域(pyrin domain containing 3, PYD3), 其结构域布局为 PYD-NACHT-NAD-LRR。该结构域中含有一个三螺旋结构, 位于 N 端的二级结构由两个 α 螺旋构成。此外, 该结构域还具有一个吡啶环, 其外围有一个二硫键[11]。研究发现, 由于 NLRP3 蛋白中缺少 Caspase 募集结构域(caspase activation and recruitment domain, CARD), 因此炎症因子无法释放。此外, 这种缺陷可以通过抑制 NLRP3 蛋白中的 RNA 结合蛋白来改善, 从而缓解 NLRP3 介导的炎症反应, 只有凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein, ASC)的存在才能使 PYD 与 ASC 相互作用, 并募集 procaspase-1, 从而激活细胞凋亡[12]。细胞中的 IL-1 β 会激活 NLRP3 炎性小体, 而尿酸结晶、二氧化硅、胆固醇晶体等颗粒物质也可能激活该小体。此外, 还有一些微生物、病毒, 也可能激活 NLRP3 炎性小体, 随后会发起组装多蛋白复合物 NLRP3-ASC-procaspase-1 [13]。NLRP3 信号通路的激活有两个步骤, 第一步是 NLRP3 激活后, NLRP3 炎性小体复合体的形成。NLRP3 激动剂如晶粒、造孔毒素、尼日利亚菌素等可刺激巨噬细胞, 使巨噬细胞活化, 并与其配体结合, 从而活化 NLRP3; 第二步是 NLRP3 mRNA 的转录和翻译[14] [15], 这需要 NF- κ B (nuclear transcription factor- κ B)的作用。下游依赖性核因子- κ B (NF- κ B)是一种核转录因子, 它能够激活细胞内的 DNA 修复和细胞周期的调节, 从而影响 NLRP3 mRNA 的转录和翻译。它还可以调节 NLRP3 mRNA 的稳定性和翻译效率, 从而影响细胞内炎症反应和细胞死亡。因此, NF- κ B 在 NLRP3 mRNA 转录和翻译中发挥着重要作用, 这也是 NLRP3 炎症小体形成中关键的一步。NF- κ B 的途径通过 TLR (Toll-like receptor)和细菌配体在机体的细胞膜上发生相互作用, 在多种信号之间的级联反应之下发生活化, 从而提高 pro-IL-1 β 和 NLRP3 的表达[16]。而沉默信息调节因子 2 相关酶 I (SIRT1)/NLRP3 信号通路、自噬等对 NLRP3 的激活有一定的调节作用[17]。

3. NLRP3 信号通路与痛风性关节炎

NLRP3 炎性小体是 IL-1、IL-18 活化的重要调控分子, 其与 LPS 共同激活 NLRP3 炎性小体, 进而诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1 (Caspase-1)自身活化, 进而激活 IL-1、IL-18 等炎症因子[18]。研究表明 NLRP3 基因的遗传变异与痛风的发病风险密切相关[19]。二水焦钙磷酸盐(CPPD)可导致假性 GA 的发生, 且与 NLRP3 炎症小体活化有关[20]。研究表明, NLRP3 炎性小体的活化是引起痛风发病的中心环节, 而抑制三磷酸腺苷(ATP)引起的 NLRP3-Caspase-1-IL-1 β 通路的活化, 对减轻大鼠 GA 的炎症具有明显的效果[21]。有研究发现, NLRP3 炎性小体可被 MSU 直接或间接活化, 同时, 关节中的 MSU 作为危险信号分子可被 TLRs 识别进而激活 NF- κ B, 从而促进机体与炎症免疫有关的细胞因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-6 等的分泌与表达[22]; 最后产生成熟体白细胞介素-1 β (IL-1 β), 引发 GA [23]。

炎症小体是细胞内多聚体蛋白复合物,其核心成分为多种蛋白质,如 Caspase-1 等,并以信号通路的形式发挥作用。炎症小体具有活化 Caspase-1 前体的能力,即 PRR 寡聚,其与宿主细胞的炎症反应信号通路相关联。当多个病原菌侵染时,炎症小体会被活化并形成,从而对病原菌相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMPs)或损害相关分子模式(damage-related molecular pattern, DAMPs)作出反应。在现代研究中,PRRs 成员的功能和形成炎症小体的机制被广泛认可。研究发现,有 5 种 PRRs 可以形成炎症小体,其中核苷酸结合寡聚化域(NOD)、富含亮氨酸重复序列的蛋白(NLR)家族成员 NLRP3 和 NLRC4 是炎症小体形成的重要调控因子。而黑色素瘤缺席 2 (AIM2)和 pyrin 则是另外一种重要的炎症小体形成调控因子[24]。在这些成员中,最典型的是 NOD 样受体蛋白(NLRs)家族,如 NLRP3 炎症小体。这些蛋白可以通过激活多种信号通路来调节免疫应答。它们还可以与多种细胞因子相互作用,共同调节宿主的炎症反应。此外,Caspase-1 在其介导的信号传导中也发挥重要作用[25]。在 GA 发生后,TLRs、NOD 样受体等可与 MSU 结合,随后激活 TLRs、NLRP3 炎症小体,激发 Caspase-1 的前体,使其与 Caspase-1 分子结合。这一过程是在细胞内被活化的 Caspase-1 分子于天冬氨酸处裂解,然后 IL-1 被活化并释放至胞外。ASC 可以衔接起 NLRP3 与 Caspase-1 前体,这一步在 IL-1 前体的活化中至关重要。MSU 晶体堆积区域被成熟的 IL-1 趋化中性粒细胞入侵,人体就会产生持续性的炎症反应,从而导致 GA 急性发作。与此同时,还可将破骨细胞分化、作用于末梢神经,GA 所导致的疼痛也因此变得更为敏感[26]。

4. 中医对痛风性关节炎的认识及诊疗经验

4.1. 中医对痛风性关节炎的认识

痛风,中医上没有确切的疾病名称,按其临床症状可分为“痛痹”“脚气”“白虎历节”等。中医对痛风的认识最早见于《灵枢·贼风》篇:“言贼风邪气之伤人也……此皆尝有所伤于湿气,藏之于血脉之中分肉之间,久留而不去……”。这说明,早期中医将痛风归因于风寒侵袭人体关节,久久不能祛除,属中医学“痹证”的范畴。金元四大家之一的朱丹溪,在《格致余论》中的“痛风”一章中,写道:“痛风,多因血液过热而沸腾,或入冰冷之水,或入沼泽之水,夜间疼痛更重,故行于阴也。”其认为痛风是由外感的风寒湿热或血热所致。在此基础上,有学者根据经验提出不同的看法。李娟[27]等人提出,“阳化气,阴成形”是痛风发病的核心环节,阳虚者,因脾肾虚,运化水分的能力下降,导致湿气滞留,无法排出体外,而阴虚者,积聚痰液,或饮水,湿气入骨,使关节肌肉不畅,导致疼痛。刘海云[28]认为,痛风是由毒邪引起的一种痹,在它的急性发作阶段,是由湿热、浊毒、瘀毒、瘀毒所引起的,其病因病机可以分为风,寒,湿,热,痰,燥,瘀毒。而慢性阶段的主要表现为脾肾不足,内毒潜伏。除了湿、痰、瘀、浊、毒之外,冯波[29]提出,痛风在急性期,由于寒留经络,气血不畅,在恢复期因脾气、肾阴不足,导致湿邪不能散,故采用辛甘、苦温的治疗方法。朴勇洙[30]认为,痰浊和瘀滞是痛风的根源,而湿气和痰浊是痛风的诱发因素,湿气和痰浊相互影响,最终形成痛风。综上,痛风的病因和病机可以总结为:风,寒,湿,热,痰,瘀等外因,脾,胃,肝,肾亏虚是其内因,外邪在其血络和筋脉中滞留,从而形成痛风。

《中医病证诊断疗效标准》[31]将其划分为湿热蕴结、瘀热阻滞、痰浊阻滞、肝肾阴虚 4 种。在该疾病中,男性的发生率比女性要高,李壮等[32]对 316 名在急性期的男性痛风患者进行了调查,并对其症状信息展开了统计分析,最终得到了 5 个主要的证型,分别为:痰热内蕴型、热毒炽盛型、脾肾亏虚型、肝肾亏虚型及阳虚湿盛型。唐兆安[33]根据朱良春和崔公让的临床经验,认为痛风应从肝脏入手,急性期的湿热痹阻证治宜清热利湿,通络止痛;瘀毒蕴结证治宜祛邪通络,解毒止痛;痰浊痹阻证治宜化痰祛浊,通络止痛;慢性间歇期的脾虚血瘀证健脾化湿,活血通络。总之,痛风分型无外乎虚与实,虚为脾、肝、肾亏虚,实为瘀毒留滞,急多为实,缓多为虚,两者之间往往存在着一定的联系。

4.2. 中医治疗痛风性关节炎的治疗经验总结

GA 发病是毒、热、湿、痰、瘀、虚, 认为六者由内伤外感所致, 且相互夹杂。细分内外、明辨六因互结是辨证施治的关键, 脾肾亏虚, 水湿运化不利是根本。中医治疗痛风分为三个阶段: 急性期、缓解期和慢性期[34]。急性期可通过化痰祛湿和“通因通用”等方法来治疗。间歇期虚实夹杂, 需补虚泻实兼顾; 以补脾益肾、化瘀解毒为主, 可使用桂枝芍药知母汤、玉屏风加味合宣痹降浊方等方剂进行治疗, 同时可使用“虫蚁搜剔”之法和土茯苓水巩固治疗, 效果显著[35]。慢性期以正虚为主, 治以温阳健脾, 补益肝肾。因此也可通过化用经方来化瘀清热、活血通痹[36] [37]。

中医治疗 GA 的优势不在于单纯降低血尿酸, 而是以其辨证论治的诊治特征和中医理论为基础, 对具有不同证型的痛风患者进行个体化治疗, 抑制尿酸的合成, 并且促进肾脏对尿酸的排泄和清理痛风患者关节腔内尿酸盐的结晶沉淀, 既能控制好尿酸, 又能保护和改善肝肾的功能以改变患者的机体状态为基本点, 足够疗程后, 血尿酸的水平很少反弹, 数值能相对稳定[38] [39]。在此基础上, 根据中医的整体观和辨证论治的理论, 对病人的疾病特征进行全面的研究, 并对病人的体质、饮食习惯、生活工作环境等因素进行全面的分析, 采取“标本兼治”“虚实兼顾”“内外结合”的方法, 重点是调整机体状态的平衡, 使病人的身体状况恢复到阴阳平衡状态, 这就是“阴平阳秘, 精神乃治”。

5. 中医药调控 NLRP3 信号通路治疗痛风性关节炎

5.1. 中药有效成分

从现有的研究可知, 中药单体调控 NLRP3 信号通路治疗 GA 的相关报道较少, 本文主要总结了牛膝、土茯苓、虎杖、白芷等中药单体。中药单体及其有效成分通过抑制该信号通路的炎症反应的减少中性粒细胞的募集以及循环血液中下游炎症因子的释放, 从而改善关节的局部环境, 促进巨噬细胞清除吞噬尿酸盐晶体, 研究前景广阔。牛膝具有活血化瘀、强筋骨、补肝肾的功效, 其主要活性成分为牛膝皂苷, 常用于治疗腰膝酸痛、下肢无力等病症。不同文献对痛风用药规律进行了系统的分析, 结果表明, 在常见处方中, 牛膝的使用频率排名前 5 位[40] [41]。那莎等[42]通过在大鼠踝关节腔内注射尿酸钠溶液造模, 检测大鼠肿胀关节浸出液 IL-1 β 、IL-18、IL-6 水平, 免疫组化法检测大鼠踝关节 IL-1 β 的表达, Westernblot 法检测滑膜组织中 NLRP3 炎性体相关蛋白变化, 发现牛膝总皂苷能抑制细胞因子 IL-1 β 的表达和降低大鼠关节浸出液 IL-1 β 、TNF- α 水平, 抑制 NLRP3 炎性体的装配以及 caspase-1 的激活[43], 调节下游炎症因子表达, 缓解痛风急性发作的症状, 防治急性痛风性关节炎。中药黄酮类化合物药理作用最为广泛, 多项研究表明黄酮类化合物有降尿酸效果, 土茯苓黄酮类成分可能是治疗痛风的有效成分[44]。金晓敏[45]等发现, 土茯苓总黄酮可通过下调 NLRP3 炎性小体通路, 下调其下游炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、NLRP3、ASC、Caspase-1 等, 减轻痛风炎症。虎杖的作用主要是祛风利湿, 散瘀定痛, 活血通经。马天红等[46]通过在小鼠踝关节注射尿酸钠晶体造模, Westernblot 法测定滑膜组织中 NLRP3, ASC, caspase-1 蛋白表达情况, 发现虎杖醇提物能够有效降低关节滑膜 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平, 且探明虎杖醇提物能降低 GA 小鼠炎症水平, 其抗炎作用与抑制关节滑膜 NLRP3/ASC/caspase-1 轴蛋白和 mRNA 表达水平相关。元明慧等[47]造模后通过检测运用白芷提取物欧前胡素干预后, 发现欧前胡素能明显减轻 MSU 诱导大鼠左踝关节肿胀, 改善滑膜组织中炎性浸润, 明显降低滑膜组织中 NLRP3、IL-1 β 、caspase-1、IL-6、TNF- α 等蛋白的表达, 表现出较好的改善痛风性关节炎作用。这些实验结果表明中药单味药提取物治疗 GA, 与 NLRP3 信号通路密切相关。

以上研究表明, 中药单体的活性成分不仅可以通过 NLRP3 信号通路抑制炎症反应, 降低尿酸的水平, 同时还可以改善滑膜组织中炎性浸润, 促进尿酸盐晶体的分解, 这些成果对于研究中药单体有效成分靶向精准治疗 GA 具有临床指导意义。

5.2. 中药复方及制剂

研究发现中药复方及制剂通痹七物方、蠲痹历节清方、加味黄芪桂枝五物汤、加味三妙丸等均通过 NLRP3 信号通路的传导发挥防治 GA 的作用。通痹七物方具有健脾化湿、祛瘀清热之功, 临床上观察该方具有降尿酸、止痛, 减少复发等作用。范为民[48]通过给大鼠膝关节腔注射 MSU 结晶溶液造模, 进行步态评分、检测 TNF- α 、IL-6、NLRP3、Caspase-1、IL-1 β , 研究发现, 小鼠关节软骨中 NLRP3, Caspase-1, IL-1 β , TNF- α , IL-6 水平明显降低。为中药复方调控 NLRP3 信号通路治疗 GA 提供一定的研究借鉴意义。蠲痹历节清方具有清热、利湿、散瘀功效, 可显著缓解痛风性关节炎所带来的疼痛, 降低尿酸。郭玉星等[49]以 MSU 晶体为切入点, 利用 MSU 晶体刺激巨噬细胞, 建立痛风动物模型, 并给予 NF- κ B 拮抗剂、蠲痹历节清方大鼠含药血清和过氧化物酶增殖因子活化受体 gamma 激动剂进行干预。三组大鼠血清中 TNF- α 、白介素-1 β 和白介素-6 的含量较大鼠明显下降; 中药治疗后, 大鼠血清中 PPAR γ 水平明显增高, 而 TLR4 水平明显下降。因此, 可推测出该方是通过 NLRP3 调控巨噬细胞 PPAR γ , 进而调控 TNF- α 及其他炎性因子, 从而发挥治疗痛风的作用。加味黄芪桂枝五物汤具有活血补气、祛风止痛、温经散寒的功效。康佳莹[50]等通过在大鼠右踝关节腔内注射微晶型尿酸钠溶液造模, 采用酶联免疫吸附法检测血清中 NLRP3、IL-33 和 TGF- β 1 水平、PCR 检测 NLRP3 表达, 结果发现, 加味黄芪桂枝五物汤能通过下调 NLRP3 表达, 上调保护性细胞因子转化生长因子- β 1 表达, 有效地改善了关节的肿胀度, 这说明它的作用机制与 NLRP3 信号通路有着非常密切的关系。加味三妙丸是在二妙丸的基础上添加了土茯苓、川牛膝, 全方仅有四味, 却能互相配合, 具有清热利湿、活血化瘀的功效, 符合中医学治疗痛风的治疗原则。张晓熙[51]等从 NLRP3 炎症小体及 NF- κ B 信号途径出发, 探索了加味三妙丸对 GA 的防治效果及其机理, 发现加味三妙丸不仅能降低 NLRP3 炎症小体及 Caspase-1 的表达, 还能抑制 IL-1 β 相关受体的激活, 降低 TLR2、TLR4 及 NF- κ B 信号途径的蛋白水平, 两者之间存在着协同作用, 联合抑制 IL-1 β 的生成, 起到了抗炎的效果, 并证实 MyD88 可通过激活 NF- κ B, 协同诱导 IL-1 β 产生, 且与 NLRP3 通路关系密切。

综上, 具有活血止痛、祛瘀清热、祛风化湿为主要功效的中药复方及制剂应用于 GA 的治疗, 效果明显, 与 GA 在中医中的病机方向一致。通过对 NLRP3 信号的调控作用降低炎症因子, 抑制或促进相关细胞因子的表达, 增强巨噬细胞清除吞噬尿酸盐晶体的能力, 为运用此类药物治疗 GA 分子机制的研究奠定了一定的基础。

5.3. 中医外治

针灸治疗 GA 患者的疗效已被证明[52]。张惠森[53]等采用双侧足三里, 太溪, 阳陵泉, 梁丘, 合谷, 曲池, 阿是穴进行针刺, 同时取双侧足三里, 太溪, 合谷, 曲池温针灸, 对 51 例膝关节湿热郁结的痛风病人进行治疗, 有效降低了 IL-1 β 、IL-18、CRP 水平, 取得了较好的疗效。肖艺等[54]以泽泻, 大黄, 黄柏, 地骨皮, 木通, 蜈蚣为主药作为中药热奄汤, 外用于治疗痛风的湿热痹阻症患者, 并取三阴交、阴陵泉、足太阴脾经的荥穴(大都)、阿是穴针刺, 抑制了 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 的表达。位会娜[55]通过观察小鼠模型发现, 与模型组比较, 电针可有效逆转 GA 模型组小鼠患侧踝关节组织中 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 蛋白表达。提示针刺作为外界刺激能够通过调节 NLRP3 信号通路, 能下调 NLRP3、Caspase-1、IL-1 β , 减轻关节疼痛、肿胀及功能障碍等症状, 对治疗 GA 有良好的效果, 且无其他不良反应。谯童茜[56]等通过左膝关节腔注射尿酸钠晶体混悬液法建立 GA 大鼠模型后, 用 Western blot 法检测大鼠左膝关节滑膜 Cathepsin-B 的表达, 研究发现, 电针治疗 GA 可能是通过降低 Cathepsin-B 的活性来抑制 NLRP3 炎症小体的激活。这种抑制作用可以通过下调 Caspase-1 的生物活性来实现, 而这一过程会减少 IL-1 β 和 IL-18 等炎性因子的生成, 从而减轻痛风性关节炎急性发作期间的炎症反应。说明电针治疗 GA 与 NLRP3

信号通路密切相关。微创针刀联合 rHuEPO 治疗痛风性关节炎疗效显著, 可有效下调关节滑膜液 NLRP3、TGF-1 水平, 降低疼痛反应, 改善贫血症状, 从而改善关节功能和提高临床疗效[57]。

综上, 中医外治法作为一种重要的治疗手段, 可通过调控 NLRP3 信号来减少炎性因子, 同时还可以抑制或增强相关细胞因子的表达, 从而缓解 GA 的加重。

6. 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, 如: (1) 中药有效成分、中药复方及制剂、中医外治治疗 GA 的信号通路并不是独立存在的, 在其基础研究和临床研究中也发现很多涉及到多个炎症信号通路的联合作用, 这些信号通路之间也存在交互联系, 然而现有的研究大多集中在单一通路上, 而对于各通路间的相互关系却鲜有报道。因此, 后续将进一步对该领域的研究成果进行归纳和梳理, 完善其与炎性信号通路的相互关系, 以期为其在 GA 中的临床应用提供更为系统和完备的理论基础。(2) 传统医学认为痹症的湿、毒流注筋骨关节之间, 病机较复杂, 邪阻经络, 不通则痛。以往对该病的研究, 多根据临床表现分为急性期和缓解期。经过对其进行了回顾性研究后发现, 绝大多数的中药及复方都是以祛风化湿、清热解毒的方法来对急性期进行治疗, 但是在缓解期却很少出现。因此, 未来可以将重点放在对缓解期 GA 的治疗上, 通过深入研究中药及复方抗 GA 的现有研究, 去探索更多未知的研究领域。通过研究更多有效的中药及复方, 进一步提高中药及复方在 GA 治疗中的作用。(3) 中医与现代医学的区别是: 中药具有多靶点、多成分的特点, 而且中药可以根据病症进行增加或删减, 能和多种中药进行配伍。大部分的验方都是通过临床试验观察得到的, 但是它们的作用机理并不清楚。中医药是我们民族瑰宝, 它的发展也要建立在我们自己的文化自信上, 在中医基础理论的指导下, 充分运用现代科学技术, 挖掘出中医的价值, 并将其应用到临床实践中去。综上所述, 虽然中医药对 NLRP3 通路的调节作用尚存在诸多缺陷, 但也为临床提供了一个新的治疗思路。随着研究的深入和科学技术的进步, 我们对中医药调控 NLRP3 信号通路的认识也将会不断深入, 中医药通过调控 NLRP3 信号通路延缓 GA 进展也将具有广阔的发展前景。

参考文献

- [1] Schlesinger, N. (2011) Difficult-to-Treat Gouty Arthritis. *Drugs*, **71**, 1413-1439. <https://doi.org/10.2165/11592290-000000000-00000>
- [2] Mbuyi, N. and Hood, C. (2020) An Update on Gout Diagnosis and Management for the Primary Care Provider. *The Nurse Practitioner*, **45**, 16-25. <https://doi.org/10.1097/01.npr.0000696896.83494.fe>
- [3] Serafini, T.A. and Emerling, D.E. (2010) Tranilast Suppresses Inflammation Induced by Monosodium Urate (MSU) Crystals in Vivo. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**, 664.
- [4] Mandal, A.K., Mercado, A., Foster, A., Zandi-Nejad, K. and Mount, D.B. (2017) Uricosuric Targets of Tranilast. *Pharmacology Research & Perspectives*, **5**, e00291. <https://doi.org/10.1002/prp2.291>
- [5] Heitel, P., Gellrich, L., Heering, J., Goebel, T., Kahnt, A., Proschak, E., et al. (2018) Urate Transporter Inhibitor Lesinurad Is a Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Modulator (sPPAR γ M) in Vitro. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 13554. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31833-4>
- [6] Mandal, A., Emerling, D., Serafini, T., et al. (2010) Tranilast Inhibits Urate Transport Mediated by URAT1 and GLUT9. *Arthritis & Rheumatology*, **62**, 164.
- [7] Yu, C., Zhang, C., Kuang, Z. and Zheng, Q. (2020) The Role of NLRP3 Inflammasome Activities in Bone Diseases and Vascular Calcification. *Inflammation*, **44**, 434-449. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01357-z>
- [8] Tseng, H., Samuel, S.G., Schroder, K., Lévesque, J. and Alexander, K.A. (2022) Inflammasomes and the IL-1 Family in Bone Homeostasis and Disease. *Current Osteoporosis Reports*, **20**, 170-185. <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00729-8>
- [9] 唐秀松, 赵心怡, 陈静, 等. 基于细胞焦亡理论探讨中医药防治类风湿关节炎研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(19): 231-240.

- [10] Carneiro, L., Magalhaes, J., Tattoli, I., Philpott, D. and Travassos, L. (2007) Nod-Like Proteins in Inflammation and Disease. *The Journal of Pathology*, **214**, 136-148. <https://doi.org/10.1002/path.2271>
- [11] Ting, J.P., Lovering, R.C., Alnemri, E.S., Bertin, J., Boss, J.M., Davis, B.K., *et al.* (2008) The NLR Gene Family: A Standard Nomenclature. *Immunity*, **28**, 285-287. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.005>
- [12] Davis, B.K., Wen, H. and Ting, J.P. (2011) The Inflammasome NLRs in Immunity, Inflammation, and Associated Diseases. *Annual Review of Immunology*, **29**, 707-735. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101405>
- [13] Jo, E., Kim, J.K., Shin, D. and Sasakawa, C. (2015) Molecular Mechanisms Regulating NLRP3 Inflammasome Activation. *Cellular & Molecular Immunology*, **13**, 148-159. <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.95>
- [14] Bauernfeind, F.G., Horvath, G., Stutz, A., Alnemri, E.S., MacDonald, K., Speert, D., *et al.* (2009) Cutting Edge: NF- κ B Activating Pattern Recognition and Cytokine Receptors License NLRP3 Inflammasome Activation by Regulating NLRP3 Expression. *The Journal of Immunology*, **183**, 787-791. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901363>
- [15] Pu, Z.C., Han, C.Z., Zhang, W.W., *et al.* (2019) Systematic Understanding of the Mechanism and Effects of Arctigenin Attenuates Inflammation in Dextran Sulfate Sodium-Induced Acute Colitis through Suppression of NLRP3 Inflammasome by SIRT1. *American Journal of Translational Research*, **11**, 3992-4009.
- [16] Wang, T., Wang, J., Sun, T. and Li, Y. (2021) Amelioration of Juglanin against LPS-Induced Activation of NLRP3 Inflammasome in Chondrocytes Mediated by Sirt1. *Inflammation*, **44**, 1119-1129. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01407-6>
- [17] Mangan, M.S.J., Olhava, E.J., Roush, W.R., Seidel, H.M., Glick, G.D. and Latz, E. (2018) Erratum: Targeting the NLRP3 Inflammasome in Inflammatory Diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*, **17**, 688-688. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.149>
- [18] Zhang, Q., Qing, Y., He, Y., Xie, W. and Zhou, J. (2017) Association of NLRP3 Polymorphisms with Susceptibility to Primary Gouty Arthritis in a Chinese Han Population. *Clinical Rheumatology*, **37**, 235-244. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3900-6>
- [19] Renaudin, F., Orliaguet, L., Castelli, F., Fenaille, F., Prignon, A., Alzaid, F., *et al.* (2020) Gout and Pseudo-Gout-Related Crystals Promote Glut1-Mediated Glycolysis That Governs NLRP3 and Interleukin-1 β Activation on Macrophages. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 1506-1514. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217342>
- [20] Li, X., Liu, Y., Luo, C. and Tao, J. (2022) Z1456467176 Alleviates Gouty Arthritis by Allosterically Modulating P2X7R to Inhibit NLRP3 Inflammasome Activation. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 979939. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.979939>
- [21] Reber, L.L., Marichal, T., Sokolove, J., Starkl, P., Gaudenzio, N., Iwakura, Y., *et al.* (2014) Contribution of Mast Cell-Derived Interleukin-1 β to Uric Acid Crystal-Induced Acute Arthritis in Mice. *Arthritis & Rheumatology*, **66**, 2881-2891. <https://doi.org/10.1002/art.38747>
- [22] 刘丽兰, 关宝生, 张淑红, 等. 痛风炎症反应中 NLRP3 炎性体的激活机制[J]. 中医临床研究, 2022, 14(6): 128-130, 136.
- [23] Kong, R., Sun, L., Li, H. and Wang, D. (2021) The Role of NLRP3 Inflammasome in the Pathogenesis of Rheumatic Disease. *Autoimmunity*, **55**, 1-7. <https://doi.org/10.1080/08916934.2021.1995860>
- [24] Wang, C.Y., Guo, X.C. and Zhang, J.P. (2015) Research Advances in NLRP3 Inflammasome-Related Regulatory Mechanisms. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, **37**, 618-622.
- [25] Church, L.D., Cook, G.P. and McDermott, M.F. (2008) Primer: Inflammasomes and Interleukin 1 β in Inflammatory Disorders. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, **4**, 34-42. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0681>
- [26] 李满意, 娄玉钤. 痛风的源流及历史文献复习[J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(6): 57-62.
- [27] 王宏, 李娟, 杨小黎, 等. 基于“阳化气, 阴成形”理论探讨痛风的中医证治[J]. 四川中医, 2020, 38(6): 50-53.
- [28] 刘海云, 于静, 姜兆荣, 等. 金明秀教授从“毒”论治痛风性关节炎经验总结[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(8): 1072-1074, 1078.
- [29] 冯波, 陆定其, 胡文秀, 等. 王新昌运用温法治疗痛风经验介绍[J]. 新中医, 2020, 52(15): 198-200.
- [30] 朴勇洙, 张京, 任慧, 等. 国医大师卢芳运用丹溪痛风方治疗痛风经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(8): 715-718.
- [31] 国家中医药管理局发布中华人民共和国中医药行业标准——《中医病证诊断疗效标准》[J]. 中医药管理杂志, 1994(6): 2.
- [32] 李壮, 侯堃. 316 例男性急性痛风性关节炎中医证候分类研究[J]. 中医杂志, 2019, 60(1): 47-50.
- [33] 唐兆安, 王莘智. 从肝论治痛风[J]. 中医研究, 2019, 32(5): 4-5.
- [34] 张艳珍, 张红红, 王洁, 等. 1 张艳珍分期论治痛风性关节炎的经验总结[J]. 中国当代医药, 2022, 29(29): 123-126.

- [35] 王耀光, 赵景峰, 张诗元, 等. 王耀光教授治疗痛风性关节炎临床经验总结[J]. 天津中医药, 2022, 39(6): 706-709.
- [36] 仇湘中, 沈琳玲, 戎宽, 等. 仇湘中教授治疗痛风性关节炎的经验总结[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(4): 79-81.
- [37] 袁飞侠, 梅晴晴, 张华东, 等. 李济仁治疗痛风性关节炎经验总结与延展[J]. 北京中医药, 2021, 40(4): 334-337.
- [38] 黄宝怡, 叶仁群, 梁奇参. 苓降酸煮散联合非布司他片治疗脾虚湿蕴型高尿酸血症临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(12): 2793-2798.
- [39] 孙淳, 王秀娟, 刘华一, 等. 运脾化浊法治疗脾虚型高尿酸血症回顾性研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(1): 38-42.
- [40] 徐熠, 徐玲玲, 刘静, 等. 中药治疗慢性痛风性关节炎的规律及其 Logistic 回归分析[J]. 世界临床药物, 2013, 34(8): 469-471.
- [41] 佟金秋, 马宝东, 陈岩松. 痛风内治法用药规律系统综述[J]. 实用中医内科杂志, 2013, 27(10): 1-2.
- [42] 那莎, 段陈方圆, 王璐, 等. 牛膝总皂苷对大鼠急性痛风性关节炎的防治作用及机制研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 22(9): 966-971.
- [43] 孙雪莲, 刘渊, 周红海. 牛膝总皂苷对兔膝关节软骨组织形态变化及关节液中 IL-1 β 、TGF- β 1 含量的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3): 321-326.
- [44] 马锐, 吴胜本. 中药黄酮类化合物药理作用及作用机制研究进展[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(5): 286-290.
- [45] 金晓敏, 张晓熙, 郭璐, 等. 基于 NLRP3 炎性体轴探讨土茯苓总黄酮对痛风性关节炎的作用和机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(4): 90-95.
- [46] 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.
- [47] 元明慧, 姜禹辰, 廉丽花, 等. 白芷提取物及其活性成分欧前胡素改善痛风性关节炎[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(9): 1416-1420.
- [48] 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.
- [49] 郭玉星, 熊辉, 易法银, 等. 蠲痹历节清方对痛风细胞模型中 PPAR γ 、TLR4、NF- κ B 的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(12): 2825-2830.
- [50] 康佳莹, 吴芸, 顾文燕. 加味黄芪桂枝五物汤对急性痛风性关节炎大鼠 NLRP3、IL-33 和 TGF- β 1 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(11): 1989-1992.
- [51] 张晓熙, 邢梦雨, 赵鑫钰, 等. 基于 NLRP3 炎性体轴和 NF- κ B 信号通路探讨加味三妙丸防治痛风性关节炎的作用及机制[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(10): 1130-1137.
- [52] Richette, P., Doherty, M., Pascual, E., Barskova, V., Becce, F., Castaneda, J., et al. (2020) 2018 Updated European League against Rheumatism Evidence-Based Recommendations for the Diagnosis of Gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79, 31-38. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215315>
- [53] 张慧森, 刘健, 温石磊, 等. 温针灸治疗膝关节痛风性关节炎湿热蕴结证患者的疗效及对关节疼痛、关节功能和血清炎症指标的影响[J]. 河北中医, 2021, 43(7): 1170-1173.
- [54] 肖艺, 周芬, 宋清, 等. 针刺联合中药外敷治疗急性痛风性关节炎湿热痹阻证的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(1): 71-76.
- [55] 位会娜, 曾丹怡, 尹诚语, 等. 电针干预急性痛风性关节炎小鼠 NLRP3 表达及镇痛作用研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(4): 249-257.
- [56] 谯童茜, 唐成林, 邱丽针, 等. 基于 NLRP3 炎性小体通路探讨电针对急性痛风性关节炎大鼠组织蛋白酶 B 的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(4): 295-300.
- [57] 贺前松, 马萍, 陈瑶, 等. 微创针刀联合 rHuEPO 注射治疗痛风性关节炎的临床疗效及对 TGF-1、NLRP3 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(22): 5540-5544.