

## · 综 述 ·

## 中药治疗痛风相关作用靶点研究进展

司 可 王颜刚

随着我国社会经济的发展和人民生活水平的提高,痛风的发病率逐年升高,根据最新研究结果显示,痛风患病率占我国总人口 1%~3%<sup>[1]</sup>,痛风在年轻人群中已显示出早发的趋势<sup>[2]</sup>。痛风是一种以高尿酸血症为特征的代谢性炎症性疾病,当血清尿酸浓度 > 420  $\mu\text{mol/L}$  时,尿酸的血液浓度达到饱和状态,可形成结晶沉积在关节滑膜、滑囊、软骨及其他组织中,引起急性关节炎,在严重情况时,甚至发生严重关节损伤和肾功能不全<sup>[3]</sup>。

## 1 中西医治疗痛风的临床现状

别嘌醇、非布司他和苯溴马隆等西药是临床上降低血清尿酸的常用代表药物<sup>[4]</sup>,研究表明,别嘌醇和非布司他可有效降低血清尿酸水平,但使用初期可能会增加急性痛风发作的频率,且其在痛风患者的心血管安全性方面争议颇多<sup>[5,6]</sup>。目前西药治疗常常伴随着胃肠道反应、超敏反应以及肝、肾功能损害等不良反应<sup>[7,8]</sup>,患者难以长期服用和耐受,且在停药后易复发。为此,近年来,临床用药常搭配中药来控制痛风,近期临床上发表的许多随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)表明中药在痛风治疗中取得了积极的成果。一项纳入 69 项 RCT 的荟萃分析表明,中药的清热祛湿法对痛风性关节炎的治疗效果好于西药:血清尿酸[SMD: -62.14, 95%CI (-78.12, -46.15)], C 反应蛋白[SMD: -4.21, 95%CI (-6.19, -2.23)], 红细胞沉降率[SMD: -6.23, 95%CI (-8.39, -4.06)], 并且在药物不良反应方面,清热祛湿药的不良反应比西药少[RR: 0.18, 95%CI (0.10, 0.32)]<sup>[9]</sup>。Wang S 等<sup>[10]</sup>研究发现,土茯苓根茎治疗高嘌呤饮食诱导的尿酸肾病型大鼠,明显逆转了尿酸盐诱导的肾损害,促进了尿酸排泄,并且改善了肾脏氧化应激和炎症反应。一组随机双盲多中心

的临床研究证明,应用防风祛痹丸治疗痰瘀痹阻兼气血两虚证痛风慢性期,可降低关节疼痛视觉模拟评分(visual analogue score, VAS)及血尿酸水平,改善关节功能,并且有较好的安全性<sup>[11]</sup>。朱伟勇<sup>[12]</sup>采用威灵仙痛风方对 85 例老年痛风性关节炎患者进行治疗,结果显示威灵仙痛风方疗效优于口服别嘌醇,并且可以显著降低患者血尿酸、血沉和 C 反应蛋白水平。张卓君等<sup>[13]</sup>观察萆薢分清丸联合别嘌醇治疗痛风患者 12 周后的临床疗效,发现在别嘌醇基础上联合应用萆薢分清丸可提高痛风患者的降尿酸达标率,降低炎症指标,且未增加不良事件发生率。可见,中药治疗痛风具有独特的临床疗效。

## 2 针对酶类的靶点抑制

2.1 黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD) 肝脏中的 XOD 是催化尿酸产生的关键酶,也是治疗高尿酸血症和痛风的重要靶酶<sup>[14]</sup>。2019 年《中国高尿酸血症与痛风诊疗指南》<sup>[15]</sup>中推荐 XOD 抑制剂别嘌醇和非布司他作为痛风患者降尿酸治疗的一线用药,虽然疗效显著,但一些不良反应如超敏反应和胃肠道症状限制了它们的临床应用。

近年来,李芮等<sup>[16]</sup>采用紫外分光光度法检测出金雀花根、石胡椒、山莓、爬岩香、三角风等醇提物及三角风、石胡椒、梓木皮等水提物具有显著的 XOD 抑制作用。土茯苓亦被报道在体内具有降低血尿酸效应,在体外具有 XOD 抑制活性<sup>[17]</sup>。其中,槲皮素、落新妇苷作为土茯苓的活性成分,前者可通过形成槲皮素-XOD 复合物致 XOD 构象发生变化,影响酶的催化功能,从而抑制尿酸的生成<sup>[18]</sup>;后者可抑制肝脏 XOD 活性,显著降低高尿酸血症小鼠的血清尿酸含量<sup>[19]</sup>。三妙丸(苍术、黄柏、牛膝)被证明通过抑制肝脏 XOD 来减少尿酸生成和下调肾脏尿酸盐转运蛋白来减少尿酸重吸收和增加尿酸排泄,从而产生双重的降尿酸血症作用<sup>[20]</sup>。Han B 等<sup>[21]</sup>研究发现,虎杖和桂枝配伍可抑制高尿酸血症大鼠肝脏中 XOD 的基因和蛋白表达,对降低尿酸有着较好的疗效。Meng X 等<sup>[22]</sup>通过分子对接分析和表面等离子共振技术揭示了黄芩苷对 XOD 的抑制作用。综上,中

基金项目: 2019-2021 山东省中西医结合重点资助项目(No. S190009280000)

作者单位: 青岛大学附属医院内分泌科(山东 266003)

通讯作者: 王颜刚, Tel: 0532-82911740, E-mail: wangyg1966@126.com

@126.com

DOI: 10.7661/cjim.20210803.371

药具有许多能够有效抑制 XOD 活性的成分, XOD 抑制剂作为新兴靶点治疗痛风是未来研究的一个方向。

2.2 环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 和脂氧化酶 (lipoxygenase, LOX) 花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 是一种多不饱和  $\omega$ -6 脂肪酸, 由磷脂酶 A2 在炎症刺激下释放, 游离的 AA 通过 COX 和 LOX 代谢途径可代谢为前列腺素 (prostaglandins, PGs)、血栓素 (thromboxanes, TXs) 和白三烯 (leukotrienes, LTs) 等<sup>[23]</sup>。岳荣才等<sup>[24]</sup>曾报道过 AA 及其代谢产物是多种生物活性分子调节炎症的重要前体。健康志愿者在服用虎杖痛风颗粒后, 血液中 AA 代谢产物的浓度显示该药物可以抑制 COX 和 5-LOX 的活性, 减少炎症介质的释放, 从而缓解痛风症状<sup>[25]</sup>。黄连解毒汤 (由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成) 具有抗炎作用, Zeng H 等<sup>[26]</sup>首次发现了黄连解毒汤可以抑制源自不同 LOX 的类花生酸的生物合成以及一氧化氮产生和趋化因子的基因表达, 进一步发挥抗痛风炎症作用。有实验表明, 止痛膏提取物的抗炎作用可能与调节核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路而降低 COX-2 及其代谢产物 PGs 有关, 此外, 止痛膏提取物还显著抑制白三烯 B4 (leukotrienes B4, LTB4) 的产生, 表明其可以通过抑制 5-LOX 途径实现抗炎效果<sup>[27]</sup>。有文献报道, 植物来源的黄酮类、香豆素类、多酚类和生物碱类等类化合物均具有抑制 COX 和 LOX 活性的作用<sup>[28-31]</sup>。

2.3 血清基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) -3 据报道, 金属蛋白酶分为 MMPs 和聚集蛋白聚糖酶 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, ADAMTs), 其中, MMPs 家族中的 MMP-3 作为一种关节软骨降解酶, 已被证明具有降解多种细胞外基质成分的能力, 在关节软骨中可分解蛋白聚糖<sup>[32, 33]</sup>。MMP-3 的异常表达与许多疾病的病理发展有关, 如类风湿关节炎和骨关节炎。在一项针对痛风性大鼠的动物实验中发现, 当大鼠暴露于尿酸一钠 (monosodium urate, MSU) 晶体时, 血清中 MMP-3 和 ADAMT-4 的水平显著增加, 而加用 10% 或 20% 的中药三妙方后, MMP-3 和 ADAMT-4 的水平降低。推测三妙方可以通过干扰 MMP-3 和 ADAMT-4 的表达来阻止软骨基质降解, 从而保护关节中的软骨细胞<sup>[34]</sup>。此外, 消风冲剂 (Xiaofeng Granules, XFG) 可剂量依赖性地降低 MMP-3/TIMP-1 (金属蛋白酶组织抑制剂) 的比率并调节二者的平衡, 抑

制炎症和防止软骨基质成分缺失, 这可能是 XFG 抗痛风性关节炎活性的机制之一<sup>[35]</sup>。目前 MMP-3 在痛风性关节炎中的研究甚少, 未来仍需继续探索 MMP-3 的作用机制以及研发针对其机制发挥靶点抑制作用的抗痛风药物。

### 3 针对炎症反应的靶点抑制

3.1 炎症因子 有研究发现, MSU 晶体诱导炎症反应发生, 在中性粒细胞募集期间, 滑液和滑膜中可产生细胞因子、IL-6、IL-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等炎性介质<sup>[36]</sup>。炎症因子触发膜解, 进而导致关节损伤<sup>[37]</sup>。在一项穿山龙治疗 MSU 晶体所致的大鼠痛风性关节炎实验中发现, 给予穿山龙治疗后的大鼠体内 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-8 的含量减少, 而谷胱甘肽过氧化物酶和总超氧化物歧化酶的活性增加<sup>[38]</sup>。杨虹等<sup>[39]</sup>应用黄柏苍术汤治疗急性痛风性关节炎模型大鼠, 发现黄柏苍术高低剂量组的关节肿胀值明显小于模型组, 并且炎性因子的表达水平显著降低, 推测黄柏苍术汤可能通过抑制炎性细胞释放 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-8、IL-6 等炎性因子改善急性痛风性关节炎的炎症反应。

### 3.2 炎症通路

3.2.1 NOD 样受体信号通路 MSU 晶体可诱导 NOD 样受体 (NOD-like receptor, NLR) 激活, NLR 与凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC) 相互作用, 招募并激活前半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-1 (procaspase-1), 形成炎性小体, 其中 NLRP3 炎性小体是 IL-1 $\beta$  分泌最重要的机制<sup>[40]</sup>。马天红等<sup>[41]</sup>研究证明, 虎杖乙醇提取物对急性痛风性关节炎具有积极作用, 其调控机制可能是 NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) /ASC/caspase-1 轴。大黄酸也有相似的机制<sup>[42]</sup>, 5  $\mu$ g/mL 的大黄酸可显著降低 ASC 斑点至 36% ( $P=0.0011$ ), 降低 NLRP3 炎性小体至 37.5% ( $P=0.014$ ), 从而干扰 NLRP3 信号通路, 抑制 caspase-1 活性和 IL-1 $\beta$  的产生, 对治疗痛风性关节炎有着重要价值<sup>[43]</sup>。此外, 姜黄素被报道可以有效地抑制 NF- $\kappa$ B 信号传导和 NLRP3 炎性小体激活, 进一步下调 procaspase-1、caspase-1 和 IL-1 $\beta$ , 改善 MSU 晶体诱导的痛风性关节炎症状<sup>[43]</sup>。

3.2.2 Toll 样受体信号通路 由于持续的 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 激活与失控的炎症反应有关, 调控 TLR 的表达或 TLR 的下游信号是下调炎症的常见机制<sup>[44]</sup>。常见的控制靶点有

髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、含 Toll-IL-1 受体 (Toll-interleukin-1 receptor, TIR) 结构域的衔接蛋白、含 TIR 结构域的衔接分子 1 和 2 等<sup>[45]</sup>。在 MSU 晶体诱导的大鼠关节滑膜、组织中, 穿山龙可以通过调节 TIR 信号途径来实现其抗炎作用<sup>[46]</sup>。虎杖-桂枝配伍可显著降低外周血单核细胞 TIR4、MyD88、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 的 mRNA 和蛋白表达以及滑膜 NF- $\kappa$ B p65 的表达, 推断机制可能与其抑制 TLR4-MyD88-NF- $\kappa$ B 信号通路的异常激活有关<sup>[47]</sup>。

**3.2.3 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 信号通路** 哺乳动物中的 MAPKs 通过核转录因子、细胞骨架蛋白和酶的磷酸化参与并调节各种细胞活动, 包括增殖、分化、凋亡、炎症和免疫。MAPKs 包括 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK 和细胞外信号调节激酶<sup>[48]</sup>。其中, 转化生长因子  $\beta$  激活激酶 1 (TGF  $\beta$ -activated kinase 1, TAK1) 是 MAP3K 家族的成员之一, 活化的 TAK1 对 MSU 晶体诱导的炎症反应至关重要。研究发现, 白藜芦醇可以限制 TAK1 的活性及其下游信号通路的激活, 包括 NF- $\kappa$ B p65 的激活以及 p38 和 JNK 的磷酸化, 对痛风性关节炎具有潜在的疗效<sup>[49]</sup>。另有实验表明, 丝裂原活化激酶 (MAP kinase kinase, MKK) 3/6 可以激活 p38 MAPK 信号通路, 参与关节破坏和炎症反应的发生, 穿山龙抑制 MKK3/6 的磷酸化及其生物活性, 通过调控 p38 MAPK 途径对痛风性关节炎发挥治疗作用<sup>[50]</sup>。

**3.2.4 磷酸肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) - 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路** PI3K-Akt 信号通路通过影响下游信号分子的激活状态, 在抑制细胞凋亡方面起着关键作用。此外, PI3K-Akt 还参与滑膜炎症中的白细胞趋化作用和炎性因子分泌, 在痛风治疗中成为关键靶点<sup>[51]</sup>。穿山龙总皂苷被发现可抑制 rIL-1 $\beta$  诱导的成纤维样滑膜细胞中 PI3K 和 Akt 的磷酸化, 并且促进 Akt 蛋白降解, 通过抑制 PI3K-Akt 信号转导通路, 在痛风性关节炎的治疗中发挥潜在价值<sup>[51]</sup>。平凡<sup>[52]</sup>研究发现, 草薢除痹汤也能够下调 PI3K-Akt 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路, 进而降低 NLRP3 炎性体的表达, 干预炎症反应的发生。

有研究发现, 在黄腊果中, 治疗痛风的靶点有

MAPK12、TNF- $\alpha$ 、整合素  $\alpha$ -4 和磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 3-激酶催化亚基  $\gamma$  (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma, PIK3CG), 并且黄腊果能协同调节多种信号通路, 如 MAPK 信号通路、PI3K-Akt 信号通路、TLR 信号通路和 NLR 信号通路等<sup>[53]</sup>。由此, 中药可以从抑制炎症介质生成, 干扰炎症信号通路等多途径发挥抗痛风作用。

#### 4 针对尿酸转运蛋白的靶点治疗

人体每天有 90% 以上的尿酸在肾近曲小管的 S1 段被重吸收, 不足 10% 经尿液排出体外。位于近端肾小管上皮细胞的顶膜或基底膜中的尿酸转运蛋白可介导尿酸盐的重吸收和分泌, 尿酸转运蛋白分为尿酸盐重吸收转运蛋白和尿酸盐排泄转运蛋白两类, 前者包括尿酸盐阴离子转运体 1 (urate transporter 1, URAT1)、有机阴离子转运体 (organic anion transporter, OAT) 4 和葡萄糖转运体 9 (glucose transporter 9, GLUT9), 后者包括 OAT1 和腺苷三磷酸结合转运蛋白 G2 (adenosine triphosphate binding box transporter G2, ABCG2) 等<sup>[54]</sup>。位于顶膜上的转运蛋白 URAT1、OAT4 可将滤过的尿酸从肾小球滤液中重吸收入血, 而位于基底膜的 OAT1 可摄取血液中的尿酸并运输到肾小管上皮细胞中<sup>[55]</sup>。GLUT9 有两种不同的同工型, 一种是 GLUT9-L (位于基底膜), 另一种是 GLUT9-S9 (位于顶膜), 通过转运葡萄糖来加速尿酸的重吸收<sup>[56, 57]</sup>。在顶膜中表达的 ABCG2, 可消耗 ATP 为尿酸从肾小管细胞向内腔的排泄提供能量<sup>[58]</sup>。上述尿酸转运蛋白通过抑制尿酸重吸收, 增加尿酸分泌, 成为促尿酸排泄的主要作用靶点。目前, URAT1 抑制剂丙磺舒和苯溴马隆常用于治疗痛风, 然而, 它们的使用分别受到药物-药物相互作用和脱靶毒性的限制<sup>[59, 60]</sup>。临床上需要寻找更加安全有效的药物促进尿酸排泄, 中药则成为不错的选择。

一项针对牛尾菜与别嘌醇联合治疗高尿酸血症小鼠的动物实验表明, 与单独使用别嘌醇比较, 两种成分联合给药具有更好的降尿酸活性, 下调了肾 URAT1 和 GLUT9 水平以及上调了 OAT1, 充分地发挥降尿酸的作用<sup>[61]</sup>。桑葚苷被报道具有潜在的肾脏保护机制, 可能是桑葚苷下调高尿酸血症小鼠 GLUT9 和 URAT1 的 mRNA 和蛋白水平, 上调 OAT1、有机阳离子和肉碱转运蛋白的 mRNA 和蛋白水平, 为治疗高尿酸血症伴肾功能不全提供了科学依据<sup>[62]</sup>。曾金祥等<sup>[63]</sup>提取中药车前子中的毛蕊花糖苷, 观察

给药前后高尿酸血症大鼠的血清尿酸、XOD 活性、URAT1、GLUT9 mRNA 表达水平,证实车前子的单体成分毛蕊花糖苷可以通过抑制 URAT1、GLUT9 而促进尿酸排泄。Zhang Y 等<sup>[64]</sup>利用山药的提取成分——薯蓣皂苷干预高尿酸血症大鼠,证实薯蓣皂苷具有下调 GLUT9 同时上调 OAT1、ABCG2 表达的作用,此外,薯蓣皂苷的代谢产物剑麻皂素可以通过 URAT1 途径显著抑制尿酸重吸收,增加尿酸排泄。

综上,推测中药可以针对酶类、尿酸转运蛋白、炎症因子及相关信号通路等途径进行靶点抑制和治疗,通过消除炎症,减少尿酸生成和促进尿酸排泄等方式达到预防和治疗痛风的目的。

### 5 多靶点配伍的中药治疗

由于高尿酸血症和痛风成因的复杂性,单靶点、高选择性的中药可能会出现疗效受限等缺点,目前网络药理学有与中医学理论相结合的趋势,有望将传统的“一个靶点,一种药物”的用药法则转换为“多靶点、多组分”的治疗策略<sup>[65]</sup>。中药及其复方具有整体性、多组分、多靶点协同作用的特点,故中药治疗痛风和高尿酸血症也应多靶点配伍进行。

四妙丸由苍术、黄柏、牛膝、薏苡仁组成,常用于治疗高尿酸血症和痛风。胡庆华等<sup>[66]</sup>发现,四妙丸可显著降低高尿酸血症小鼠的血清尿酸水平,并且有效地逆转由草酸盐引起的 URAT1、GLUT9 和蛋白质水平的变化,从而增强小鼠肾脏尿酸盐排泄的能力。此外,四妙丸上调高果糖喂养大鼠肾小球的沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, Sirt1) 蛋白水平,抑制 NF- $\kappa$ B/NLRP3 炎性小体活化,进一步降低肾小球的 IL-1 $\beta$  水平,改善痛风导致的肾脏损伤<sup>[67]</sup>。另有研究表明<sup>[35]</sup>,由四妙丸制成的 XFG,可以有效地抑制痛风性关节炎发作,含 XFG 成分的血清对软骨细胞中促炎介质的活化具有明显的抑制作用,并且可以抑制 MSU 诱导的软骨细胞蛋白聚糖的降解。

双七痛风胶囊内含金钱草、芦根,有解热消肿之用。在服用双七胶囊后,实验证明,高尿酸血症小鼠的血尿酸、肌酐和血尿素氮水平显著降低,同时尿液中的尿酸、肌酐和尿酸排泄分数 (fraction excretion of uric acid, FEUA) 显著升高,双七痛风胶囊以剂量依赖的方式恢复肾脏转运蛋白的表达并调节 mRNA 水平,从而防止高尿酸血症的发生<sup>[68]</sup>。此外,高、中剂量双七痛风胶囊可以显著减少 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的释放,起到减轻痛风关节炎性特征的作用<sup>[69]</sup>。

丹溪痛风汤药物组成有天南星、苍术、黄柏、川芎、神曲、白芷、桃仁、防己、威灵仙、羌活、桂

枝、红花、龙胆草,有散风邪以温通,行瘀滞以祛肿痛,泻蕴热以清泄之用<sup>[70]</sup>。有研究发现,丹溪痛风汤合升降散配合中药外敷治疗急性痛风性关节炎,血尿酸、红细胞沉降率、C 反应蛋白水平较治疗前均明显降低,且用药安全性较高<sup>[71]</sup>。王晓跃等<sup>[72]</sup>用丹溪痛风方联合活血止痛膏治疗 60 例急性痛风性关节炎患者,发现炎症介质 TNF- $\alpha$  和 IL-6 显著降低,且关节疼痛的缓解时间缩短。周丽雅等<sup>[73,74]</sup>的多项研究表明丹溪疼痛汤对痛风有较好的抗炎镇痛作用,其作用机制可能与降低炎症信号通路 TLR4、MyD88 的表达以及降低炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-17 水平和 Th17 细胞有关。

穿虎祛痛合剂包含穿山龙、虎杖、忍冬藤、威灵仙、土茯苓、防风、川牛膝、川芎、薏苡仁、甘草,具有祛风除湿、通络清热之功效,在一项随机双盲对照试验中<sup>[75]</sup>,176 例患者给予穿虎祛痛合剂联合秋水仙碱进行抗痛风治疗,与单用秋水仙碱比较,联合用药降低了不良反应的发生率 [2.27% vs 28.41%, 95%CI (0.01, 0.26)],且血天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、肌酐和尿酸水平较低。此外,联合用药可显著改善小鼠的痛风症状,推测与肝脏 XOD 和肾脏 URAT1 活性的降低有关<sup>[76]</sup>。

涂裕鼎等<sup>[77]</sup>观察土茯苓萆薢汤治疗痛风性关节炎的疗效,与单用西药组比较,土茯苓萆薢汤联合西药治疗总有效率达 95.2%。一项关于加味桂枝附子汤联合依托考昔治疗寒湿痹阻型急性痛风性关节炎的试验表明,两者联合治疗后的尿酸、肌酐、血沉及炎症因子水平均显著下降<sup>[78]</sup>。此外,白虎加桂枝汤加减治疗对急性痛风性关节炎有较高的疗效,且明显降低了不良反应的发生率,有效改善了关节功能<sup>[79]</sup>。罗晓光等<sup>[80]</sup>观察临床统计数据发现,甘草附子汤能够迅速改善寒湿痹阻型急性痛风性关节炎症状,可有效降低 C 反应蛋白水平,且具有良好的镇痛作用。中药复方的君、臣、佐、使反映了药物的多靶点治疗原则,临床用药应当充分利用优势药物,协同配合佐使药物,进行中药的多靶点配伍治疗。

总之,痛风在不同的时期中,其疾病表现形式不同,各项靶点抑制的有效性和疾病缓解程度也不一致,或许可以针对痛风的不同分期选择合适的中药进行配伍和抑制治疗,达到疾病的缓解效果,并且药物组分的种类和剂量也应该根据分期和个体差异有不同的侧重和调整。经过多年临床实践和对文献的复习,张钟爱等<sup>[81]</sup>提出从高尿酸血症、急性痛风、慢性痛风、痛风并发症 (痛风肾、痛风石等) 中医治疗的变

化路径, 痛风急性期有骤然发作和关节剧烈疼痛肿胀的炎性特征, 治疗目标主要控制急性痛风性关节炎的发作, 减轻症状和患者痛苦。对应的中药可选择对炎症反应的有靶点抑制作用的中药组分, 如直接抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-8 等炎症因子生成以及通过间接调节酶类和调控 MAPK、TLR 等信号通路发挥抗痛风性关节炎的作用。无症状期和慢性期的痛风患者主要降低体内的血尿酸水平, 防止痛风进一步发展和再次发作, 对应的中药可选择对尿酸合成和排泄有靶点抑制作用的组分, 例如抑制 XOD 的活性使尿酸生成减少以及下调尿酸转运蛋白 URAT1、OAT4 等水平促进尿酸排泄。对于已产生痛风并发症的患者在应用上述降尿酸药物的同时还可以加用碱化尿液的中药进行辅佐治疗。

中药复方的多组分决定了其作用的多靶点, 然而, 有关复方制剂的研究较少, 且对其作用机制的阐述较初浅, 多种药物之间的疗效是几种单药疗效的叠加, 还是有协同作用的效果, 以及不同药理作用搭配在一起是否会使药效有所改变, 目前尚未可知。此外, 中医治疗痛风尚缺乏统一的诊疗标准和客观对照作用, 对使用剂量研究较少, 中药的毒理作用是临床关注的重点, 需进一步加强药物毒理实验, 同时开展规范的临床试验, 以确保临床用药的安全有效。

尽管中药已知的作用靶点使其成为抗痛风和高尿酸血症的研究热点, 临床上仍需寻找新的靶点, 研究作用于多个靶点的药物, 挖掘中药治疗的新配方, 根据痛风的不同分期选用合适的靶点进行配伍和抑制治疗, 为今后的痛风治疗提供科学的理论依据和新的用药选择。

#### 参 考 文 献

- [1] Liu R, Han C, Wu D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, doi:10.1155/2015/762820.
- [2] Kim JW, Kwak SG, Lee H, et al. Prevalence and incidence of gout in Korea: data from the national health claims database 2007–2015[J]. Rheumatol Int, 2017, 37 (9): 1499–1506.
- [3] Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options[J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6 (1): 30–38.
- [4] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组. 中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (3): 235–248.
- [5] Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy[J]. Rheumatology (Oxford), 2014, 53 (11): 1920–1926.
- [6] Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, et al. Assessment of cardiovascular risk in older patients with gout initiating febuxostat versus allopurinol: population-based cohort study[J]. Circulation, 2018, 138 (11): 1116–1126.
- [7] Chen CH, Chen CB, Chang CJ, et al. Hypersensitivity and cardiovascular risks related to allopurinol and febuxostat therapy in Asians: a population-based cohort study and meta-analysis[J]. Clin Pharmacol Ther, 2019, 106 (2): 391–401.
- [8] Park HJ, Yun J, Kang DY, et al. Unique clinical characteristics and prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2019, 7 (8): 2739–2749.
- [9] Xiao N, Chen H, He SY, et al. Evaluating the efficacy and adverse effects of clearing heat and removing dampness method of traditional Chinese medicine by comparison with Western medicine in patients with gout[J]. Evid Based Complement Alternat Med, doi: 10.1155/2018/8591349.
- [10] Wang S, Fang Y, Yu X, et al. The flavonoid-rich fraction from rhizomes of *Smilax glabra* Roxb. ameliorates renal oxidative stress and inflammation in uric acid nephropathy rats through promoting uric acid excretion[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 111: 162–168.
- [11] 唐晓娟, 姜泉, 胡镜清, 等. 防风祛痹丸治疗痰瘀痹阻兼气血两虚证痛风慢性期随机对照双盲多中心 II 期临床研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36 (9): 986–990.
- [12] 朱伟勇. 威灵仙痛风方对老年痛风性关节炎患者疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30 (21): 3706–3707.
- [13] 张卓君, 孙颖, 杨晓凌, 等. 萆薢分清丸联合别嘌醇治疗痛风患者高尿酸血症的临床疗效和安全性 [J]. 复旦学报 (医学版), 2020, 47 (2): 245–250.
- [14] Yisireyili M, Hayashi M, Wu H, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates stress-induced hyperuricemia, glucose dysmetabolism, and prothrombotic state in mice[J]. Sci Rep, 2017, 7 (1): 1266.

- [ 15 ] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南 (2019) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36 (1): 1-13.
- [ 16 ] 李芮, 马良会, 王栋, 等. 9 种通络祛风中药提取物对黄嘌呤氧化酶的体外抑制活性研究 [J]. 中国药房, 2020, 31 (6): 677-682.
- [ 17 ] Liang G, Nie Y, Chang Y, et al. Protective effects of *Rhizoma smilacis* Glabrae extracts on potassium oxonate- and monosodium urate-induced hyperuricemia and gout in mice[J]. Phytomedicine, 2019, 59: 152772.
- [ 18 ] Zhang C, Wang R, Zhang G, et al. Mechanistic insights into the inhibition of quercetin on xanthine oxidase[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 112: 405-412.
- [ 19 ] Huang L, Deng J, Chen G, et al. The anti-hyperuricemic effect of four astilbin stereoisomers in *Smilax glabra* on hyperuricemic mice[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238: 111777.
- [ 20 ] Wang X, Wang CP, Hu QH, 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.
- [ 21 ] Han B, Zhu CX, Shi W, et al. Effect of *Rhizoma polygoni* cuspidati and *Ramulus cinnamomi* compatibility on uric acid metabolism and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in rats with hyperuricemia[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23 (7): 535-542.
- [ 22 ] Meng X, Mao Z, Li X, et al. Baicalein decreases uric acid and prevents hyperuricemic nephropathy in mice[J]. Oncotarget, 2017, 8 (25): 40305-40317.
- [ 23 ] Mojgan Masoodi MEAK. Comprehensive lipidomics analysis of bioactive lipids in complex regulatory networks[J]. Analyt Chemistry, 2010, 82 (19): 8176-8185.
- [ 24 ] Yue R, Zhao L, Hu Y, et al. Metabolomic study of collagen-induced arthritis in rats and the interventional effects of Huanglian Jiedu Tang, a traditional Chinese medicine[J]. Evid Based Complement Alternat Med, doi:10.1155/2013/439690.
- [ 25 ] Wang YF, Wu WJ, Zhang M, et al. Inhibiting cyclooxygenase and 5-lipoxygenase activities is an anti-inflammatory mechanism of Huzhang Gout Granule[J]. China J Integr Med, 2009, 7 (10): 963.
- [ 26 ] Zeng H, Liu X, Dou S, et al. Huang-Lian-Jie-Du-Tang exerts anti-inflammatory effects in rats through inhibition of nitric oxide production and eicosanoid biosynthesis via the lipoxygenase pathway[J]. J Pharm Pharmacol, 2009, 61 (12): 1699-1707.
- [ 27 ] Peng SY, Liu Y, Bao XH, et al. Inhibition of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 pathways by pain-relieving plaster in macrophages[J]. Pharm Biol, 2011, 49 (7): 716-726.
- [ 28 ] Hanakova Z, Hosek J, Kutil Z, et al. Anti-inflammatory activity of natural geranylated flavonoids: cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitory properties and proteomic analysis[J]. J Nat Prod, 2017, 80 (4): 999-1006.
- [ 29 ] Shen FQ, Wang ZC, Wu SY, et al. Synthesis of novel hybrids of pyrazole and coumarin as dual inhibitors of COX-2 and 5-LOX[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27 (16): 3653-3660.
- [ 30 ] Paszkiewicz M, Budzyńska A, Róalska B, et al. The immunomodulatory role of plant polyphenols[J]. Adv Hygiene Exp Med, 2012, 66: 637-646.
- [ 31 ] Makkar F, Chakraborty K. Previously undescribed antioxidative azocinyl morpholinone alkaloid from red seaweed *Gracilaria opuntia* with anti-cyclooxygenase and lipoxygenase properties[J]. Nat Prod Res, 2018, 32 (10): 1150-1160.
- [ 32 ] Shimoda M, Khokha R. Metalloproteinases in extracellular vesicles[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2017, 1864 (11 Pt A): 1989-2000.
- [ 33 ] Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis[J]. Int J Exp Pathol, 2009, 90 (5): 463-479.
- [ 34 ] Zhu F, Yin L, Ji L, et al. Suppressive effect of Sanmiao Formula on experimental gouty arthritis by inhibiting cartilage matrix degradation: an *in vivo* and *in vitro* study[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 30: 36-42.
- [ 35 ] Shi L, Zhao F, Zhu F, et al. Traditional Chinese medicine formula "Xiaofeng Granules" suppressed gouty arthritis animal models and inhibited the proteoglycan degradation on chondrocytes induced by monosodium urate[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 191: 254-263.
- [ 36 ] Max Hamburger MHSB. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and

- hyperuricemia[J]. *Postgrad Med*, 2011, 123 (6): 33–36.
- [37] Feng D, Ling WH, Duan RD. Lycopene suppresses LPS-induced NO and IL-6 production by inhibiting the activation of ERK, p38MAPK, and NF- $\kappa$ B in macrophages[J]. *Inflammat Res*, 2010, 59 (2): 115–121.
- [38] Zhou Q, Yu DH, Zhang N, et al. Anti-inflammatory effect of total saponin fraction from *Dioscorea nipponica* Makino on gouty arthritis and its influence on NALP3 inflammasome[J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25 (9): 663–670.
- [39] 杨虹, 罗干, 熊梓汀, 等. 黄柏苍术汤对急性痛风性关节炎鼠模型抗炎作用的研究[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49 (1): 104–107.
- [40] Alberts BM, Bruce C, Basnayake K, et al. Secretion of IL-1beta from monocytes in gout is redox independent[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 70.
- [41] Ma T, Sheng T, Tian C, et al. Effect of ethanolic extract of *Polygonum cuspidatum* on acute gouty arthritis in mice through NLRP3/ASC/caspase-1 axis[J]. *China Mater Med*, 2019, 44 (3): 546–552.
- [42] Chang WC, Chu MT, Hsu CY, et al. Rhein, an anthraquinone drug, suppresses the NLRP3 inflammasome and macrophage activation in urate crystal-induced gouty inflammation[J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47 (1): 135–151.
- [43] Li X, Xu DQ, Sun DY, et al. Curcumin ameliorates monosodium urate-induced gouty arthritis through Nod-like receptor 3 inflammasome mediation via inhibiting nuclear factor-kappa B signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (4): 6718–6728.
- [44] Kondo T, Kawai T, Akira S. Dissecting negative regulation of Toll-like receptor signaling[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33 (9): 449–458.
- [45] Joosten L, Abdollahi-Roodsaz S, Dinarello C, et al. Toll-like receptors and chronic inflammation in rheumatic diseases: new developments[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12 (6): 344–357.
- [46] Zhou Q, Lin FF, Liu SM, et al. Influence of the total saponin fraction from *Dioscorea nipponica* Makino on TLR2/4-IL1R receptor signal pathway in rats of gouty arthritis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 274–282.
- [47] 李钟, 韩彬, 黄惠珠, 等. 虎杖-桂枝药对配伍对急性痛风性关节炎大鼠 TLR4/MyD88 信号转导通路的影  
响[J]. *广州中医药大学学报*, 2015, 32 (6): 1040–1046, 1145.
- [48] Kim EK, Choi EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89 (6): 867–882.
- [49] Li H, Ou G, He Y, et al. Resveratrol attenuates the MSU crystal-induced inflammatory response through the inhibition of TAK1 activity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 62–68.
- [50] Lu F, Liu L, Yu DH, et al. Therapeutic effect of *Rhizoma dioscoreae* Nipponicae on gouty arthritis based on the SDF-1/CXCR 4 and p38 MAPK pathway: an *in vivo* and *in vitro* study[J]. *Phytother Res*, 2014, 28 (2): 280–288.
- [51] 于栋华, 刘磊, 卢芳, 等. 穿山龙总皂苷对白介素-1 $\beta$ 诱导大鼠成纤维样滑膜细胞 PI3K/AKT 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18 (23): 199–202.
- [52] 平凡. 萆薢除痹汤经 PI3K/AKT/mTOR 通路调控 NLRP3 炎性体干预尿酸性肾病的机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [53] Hua QQ, Liu Y, Liu CH, et al. Revealing synergistic mechanism of multiple components in *Stauntonia brachyanthera* Hand.-Mazz. for gout by virtual screening and system pharmacological approach[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 91: 103118.
- [54] Wang Z, Cui T, Ci X, et al. The effect of polymorphism of uric acid transporters on uric acid transport[J]. *J Nephrol*, 2019, 32 (2): 177–187.
- [55] Burckhardt G. Drug transport by organic anion transporters (OATs) [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136 (1): 106–130.
- [56] Kimura T, Takahashi M, Yan K, et al. Expression of SLC2A9 isoforms in the kidney and their localization in polarized epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e84996.
- [57] Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans[J]. *PLoS Med*, 2008, 5 (10): e197.
- [58] Woodward OM, Kottgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (25): 10338–10342.
- [59] Wu L, Chen Y, Liu H, et al. Emodin-induced hepatotoxicity was exacerbated by probenecid through inhibiting UGTs and MRP2[J]. *Toxicol Appl*

- Pharmacol, 2018, 359: 91–101.
- [ 60 ] Zhang MY, Niu JQ, Wen XY, et al. Liver failure associated with benzbromarone: a case report and review of the literature[J]. World J Clin Cases, 2019, 7 ( 13 ): 1717–1725.
- [ 61 ] Wu XH, Wang CZ, Wang SQ, et al. Anti-hyperuricemia effects of allopurinol are improved by *Smilax riparia*, a traditional Chinese herbal medicine[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162: 362–368.
- [ 62 ] Wang CP, Wang Y, Wang X, et al. Mulberroside a possesses potent uricosuric and nephroprotective effects in hyperuricemic mice[J]. Planta Med, 2011, 77 ( 8 ): 786–794.
- [ 63 ] 曾金祥, 许兵兵, 王娟, 等. 车前子中毛蕊花糖苷及异毛蕊花糖苷降低急性高尿酸血症小鼠血尿酸水平及其机制 [J]. 中成药, 2016, 38 ( 7 ): 1449–1454.
- [ 64 ] Zhang Y, Jin L, Liu J, et al. Effect and mechanism of dioscin from *Dioscorea spongiosa* on uric acid excretion in animal model of hyperuricemia[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 214: 29.
- [ 65 ] 庄延双, 蔡宝昌, 张自力. 网络药理学在中药研究中的应用进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37 ( 1 ): 5.
- [ 66 ] Hu QH, Jiao RQ, Wang X, et al. Simiao Pill ameliorates urate underexcretion and renal dysfunction in hyperuricemic mice[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128 ( 3 ): 685–692.
- [ 67 ] Ma CH, Kang LL, Ren HM, et al. Simiao Pill ameliorates renal glomerular injury via increasing Sirt1 expression and suppressing NF-kappaB/NLRP3 inflammasome activation in high fructose-fed rats[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 172: 108–117.
- [ 68 ] Kodithuwakku ND, Feng YD, Zhang YY, et al. The molecular insight into the antihyperuricemic and renoprotective effect of Shuang Qi Gout Capsule in mice[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 163: 278–289.
- [ 69 ] Kodithuwakku ND, Pan M, Zhu YL, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of Chinese medicine SQ Gout Capsules and its modulation of pro-inflammatory cytokines focusing on gout arthritis[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150 ( 3 ): 1071–1079.
- [ 70 ] 武好霞, 郭颖, 刘珊, 等. 周彩云教授论治痛风性关节炎急性期经验浅析 [J]. 陕西中医, 2017, 38 ( 5 ): 654–655.
- [ 71 ] 白永权, 覃东亮, 兰剑, 等. 丹溪痛风汤合升降散配合中药外敷治疗急性痛风性关节炎的效果研究 [J]. 中国医学创新, 2019, 16 ( 1 ): 77–80.
- [ 72 ] 王晓跃, 黄伟斌, 许冬青, 等. 丹溪痛风方联合活血止痛膏治疗不同中医辨证急性痛风性关节炎患者的临床效果 [J]. 中国药物经济学, 2020, 15 ( 5 ): 112–114, 121.
- [ 73 ] 周丽雅, 柴晶美, 杨阿龙, 等. 上中下通用痛风汤对大鼠急性痛风性关节炎模型 TLR/MyD88 信号通路影响的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24 ( 5 ): 604–606.
- [ 74 ] 周丽雅, 邹佳宏, 李欣. 上中下通用痛风汤治疗急性痛风性关节炎及对 Th17 细胞的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20 ( 9 ): 199–202.
- [ 75 ] Wang Y, Wang L, Li E, et al. Chuanhu Anti-gout Mixture versus colchicine for acute gouty arthritis: a randomized, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial[J]. Int J Med Sci, 2014, 11 ( 9 ): 880–885.
- [ 76 ] You W, Wang J, Zou Y, et al. Modified Chuanhu Anti-gout Mixture, a traditional Chinese medicine, protects against potassium oxonate-induced hyperuricemia and renal dysfunction in mice[J]. J Int Med Res, 2019, 47 ( 5 ): 1927–1935.
- [ 77 ] 涂裕鼎, 王燕. 土茯苓萆薢汤治疗痛风性关节炎疗效观察 [J]. 世界最新医学信息文摘 ( 连续型电子期刊 ), 2019, 19 ( A0 ): 354, 356.
- [ 78 ] 欧凡, 郭健, 刘婷. 加味桂枝附子汤联合依托考昔治疗寒湿痹阻型急性痛风性关节炎的疗效 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40 ( 1 ): 122–125.
- [ 79 ] 乔晓涵, 王玲. 白虎加桂枝汤加减治疗急性痛风性关节炎疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2019, 11 ( 9 ): 77–80.
- [ 80 ] 罗晓光, 曾萍萍, 闫兵, 等. 甘草附子汤治疗寒湿痹阻型急性痛风性关节炎的临床观察 [J]. 光明中医, 2018, 33 ( 4 ): 528–530.
- [ 81 ] 张钟爱, 钱伟. 从湿论治痛风病的体会 [J]. 江苏中医药, 2006, 27 ( 4 ): 28.

( 收稿: 2021-02-04 在线: 2021-09-16 )

责任编辑: 段碧芳  
英文责编: 张晶晶