

Advancements of Traditional Chinese Medicine Research on Gout

Lamei Zhou¹, Wen Xu¹, Chunqing Li^{2*}

¹Department of Rheumatology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Wuxi, Wuxi Jiangsu

²Department of Nephrology, Hospitals of Traditional Chinese and Western Medicine of Wuxi, Wuxi Jiangsu

Email: ¹lichunqingwuxi@126.com

Received: Mar. 5th, 2019; accepted: Mar. 19th, 2019; published: Mar. 26th, 2019

Abstract

Gout has an increasing morbidity rate around the world, correlating well with hypertension, diabetic mellitus, hyperlipemia, coronary heart disease and stroke. In view of Traditional Chinese Medicine (TCM), gout belongs to arthromyodynia. Keys to syndrome differentiation of TCM are in differentiation, corporeality and coated tongue (characterized to be damp). Focus of TCM researches includes food herb, medicine, active ingredients, dosimetric study, pared/optimized herbs, individual herbs and compound medicine. Emphasis should be placed on objective effect and exact mechanism of TCM in treatment of gout.

Keywords

Gout, Arthromyodynia, Differentiation, Research on Corporeality and Coated Tongue, Traditional Chinese Medicine Clinical Study

痛风中医药研究进展

周腊梅¹, 徐雯¹, 李春庆^{2*}

¹无锡市中医医院风湿科, 江苏 无锡

²无锡市中西医结合医院肾内科, 江苏 无锡

Email: ¹lichunqingwuxi@126.com

收稿日期: 2019年3月5日; 录用日期: 2019年3月19日; 发布日期: 2019年3月26日

摘要

痛风的发病率在世界范围内呈逐年上升趋势, 并且与高血压、高脂血症、动脉粥样硬化、肥胖和胰岛素

*通讯作者。

文章引用: 周腊梅, 徐雯, 李春庆. 痛风中医药研究进展[J]. 中医学, 2019, 8(2): 141-145.

DOI: 10.12677/tcm.2019.82025

抵抗等疾病的发生密切相关。痛风切合中医“湿”理论，痛风辨证分型及体质舌象研究的关键点在于辨证、体质、舌象“湿”为主。本文根据痛风中医辨证特点对其中医药研究包括食物性中药、提单药、对药取物研究、优选药及剂量研究、单味药研究、复方研究进行综述，旨在挖掘阐述中医药治疗痛风的客观疗效与确切作用机制。

关键词

痛风，辨证分型，体质舌象研究，中医药临床研究

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

痛风病名始于金元，如《丹溪心法》曰：“痛风者，四肢百节走痛，方书谓之白虎历节证是也”。有“热痹”“痛痹”“历节”“历节风”“白虎风”“白虎历节”“脚气”等名称，属于“痹证”。如《张氏医通·痛风》指：“按痛风一证，《灵枢》谓之贼风，《素问》谓之痹，《金匱要略》名之历节”。痛风作为痹证与湿密切相关，发病以脾肾为本，湿热为标，如《济生方》曰：“痹之为病，……湿多则著”。在《素问·至真要大论》记载：“诸湿肿满，皆属于脾”。《素问·水热穴论》云：“肾者，胃之关也，关门不利，故聚水而从其类也，上下溢于皮肤，故为跗肿”。湿性重浊粘滞，致病易袭阴位，易反复发作，迁延不愈，故痛风下肢关节肿痛为多。

痛风是由于嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍所导致的疾病，其临床特点为痛风性关节炎反复发作，形成痛风石、痛风石性慢性关节炎及关节畸形，引起间质性肾炎及尿酸肾结石。引起痛风的主要的生化基础是高尿酸血症(hyperuricemia, HUM)，然而痛风的患病率远低于高尿酸血症。目前治疗痛风的药物倍受关注，主要包括以嘌呤代谢关键酶为靶点的降尿酸药物、以肾小管尿酸转运体为靶点的降尿酸药物、黄嘌呤氧化还原酶和肾小管尿酸转运体的双重抑制剂及尿酸氧化酶等 4 种类型。痛风急性发作期，非甾体消炎药、秋水仙碱、激素为一线用药，白介素-1 受体拮抗剂对传统药物有禁忌的患者疗效好。间歇期和慢性期治疗中，非布司他疗效和耐受性好，尿酸酶可有效降低血尿酸水平。中医体质学说是近年来的研究热点之一，其体系已相对成熟。中医体质学说为原发性痛风、高尿酸血症的防治工作提供新思路。与中医体质学说对应，尿酸盐转运子基因是近年全基因组扫描锁定的高尿酸血症和痛风易感基因，如 SLC22A12、SLC2A9、ABCG2 基因等，其编码肾尿酸盐转运系统相关蛋白质，参与肾脏对尿酸的重吸收和分泌。目前锁定的尿酸盐转运子基因可解释约 7%的血尿酸水平变异，有影响力的位点期待被发现。已有研究将这些易感基因应用到药物基因组学及孟德尔随机化研究领域，是未来新的发展方向。基于江苏省六大人才高峰项目资助(2015-WSN-089)，前期研究表明，尿酸转运蛋白 hURAT1 联合 ABCG2 基因检测预测高尿酸血症/痛风的易感性。结果表明：痛风和高尿酸血症人群 ABCG2 基因的 rs7932775 位点和 hURAT1 基因 rs3825015 位点突变率分别为 60.7%和 50%，高于对照组，有统计学差异。痛风高尿酸血症人群两个基因位点同时突变 25%，高于对照组 14.2%，有统计学差异。提示尿酸转运蛋白 hURAT1 联合 ABCG2 基因存在基因 SNP 多态性，可作为治疗调节作用靶点[1]。

2. 痛风辨证分型及体质舌象研究

在痛风辨证分型及体质舌象文献研究中“湿浊”占主要方面。向黎黎从中国知网和本校图书馆数据

库中检索收集 2005 年~2014 年年间有关中医药治疗痛风的期刊文献,应用 Foxtable2014 版本的软件建立药物数据库,发现证型以湿热蕴结证为主,其中湿热蕴结证南方省份高于北方省份[2]。苏义书研究原发性痛风 190 例原发性痛风患者痰湿质、湿热质人数比例高于健康体检者。舌色痰湿质、气郁质中淡白舌比例增高,湿热质中紫暗舌比例增高[3]。

2.1. 痛风中医药研究

主要在于中药以抗炎作用为主,或降尿酸作用为主,同时兼具有抗炎降尿酸作用的研究。

2.2. 食物性中药提取物研究

葵花盘粉提取主要成分小分子肽、生物碱、总黄酮和多糖等对可降低血 UA 水平,并对肝和肾组织有一定的保护作用,且可通过提高机体抗炎活性降低机体炎症反应,实现抗痛风性关节炎活性的作用[4]。黄酮类化合物槲皮素广泛存在于茶叶、洋葱、西兰花、苹果、桃子、荞麦等几乎所有的植物性食物中,槲皮素对急性痛风性关节炎大鼠有显著的抗炎作用,但造模可能导致肾功能不同程度的损害[5]。槲皮素对轻度肾损伤未见明显的保护作用,槲皮素不能够降低正常和高尿酸血症小鼠血清 UA 水平[6],但能够显著抑制痛风性关节炎大鼠踝关节肿胀度和炎症因子含量,提高机体抗氧化酶活性,通过抗炎和抗氧化作用发挥治疗痛风性关节炎功效[7]。巨噬细胞介导的炎症在痛风中具有重要作用,巨噬细胞吞噬 MSU 导致 NLRP3 炎性体活化,促使 IL-1 β 产生,活性氧通过 NLRP3 炎性体促进炎性过程的发展,葡萄籽为食物来源的复合物通过抑制 NLRP3 在巨噬细胞活化减轻痛风疼痛[8]。黑茶是我国特有的微生物发酵茶,对高尿酸血症动物模型降尿酸的机制可能是一方面抑制尿酸的产生,另一方面促进尿酸在肾脏的排泄,通过氨基酸代谢途径的调节作用可能是其降尿酸的主要代谢机制[9]。

2.3. 单药提取物/单味药研究

萹蓄总皂苷可能抑制 NALP3 炎性体激活及炎性细胞因子表达,对大鼠急性痛风性有防治作用[10]。虎杖提取物低、中、高剂量组可不同程度地减轻痛风大鼠踝关节肿胀度,降低血尿酸和黄嘌呤氧化酶水平,改善踝关节滑膜组织病理改变[11]。虎杖能通过抑制 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,滑膜组织 NLRP3、ASC、Caspase-1 蛋白和 mRNA 的表达起到抗急性痛风性关节炎作用[12]。土茯苓总黄酮能降低尿酸钠晶体诱导的炎症因子的释放水平,调控 NLRP3/ASC/Caspase-1 轴上相关蛋白和 mRNA 的表达[13]。唐古特大黄能够减少痛风性肾病模型大鼠肾小管内尿酸盐结晶及炎细胞浸润,减轻了对肾脏内皮细胞的损害[14]。不同浓度稀莖草明显降低痛风大鼠 JNK 和 p-JNK 蛋白含量及 c-jun、AP-1 和 NF-KBmRNA 表达,调控 JNK 信号通路异常激活[15]。

2.4. 对药/优选药研究

虎杖苷、桂皮醛可能通过影响并抑制 TLRs/MyD88 通路发挥抗炎作用[16]。青藤碱高剂量、雷公藤多苷中剂量、白芍总苷中剂量、三七总皂苷低剂量抑制关节组织 NLRP3 炎性体表达,下调血清或关节 IL-1 β 、TNF- α 、MIF 等促炎细胞因子并上调保护性细胞因子 TGF- β 1 表达[17]。3 种中药最优剂量配伍组合为:薏苡仁(4 g/Kg),连翘(4 g/Kg),苍术(2.5 g/Kg)降尿酸作用最佳[18]。对 33 个中药粗提物体外综合活性筛选,银杏叶、丹参、大黄、虎杖、卷柏、芍药具有较好的抗炎,抑制黄嘌呤氧化酶降尿酸[19]。严瑶琦收集 CNKI 中关于痛风湿热蕴结证的相关文献,采用中医传承辅助平台(TCMISSV2.5)分析用药规律,挖掘痛风湿热蕴结证核心中药配伍为黄柏、牛膝、苍术,其作用的潜在信号通路是嘌呤代谢通路和神经活性配体受体相互作用信号通路[20]。

2.5. 中药复方研究

降尿酸为主如复方江南卷柏对黄嘌呤氧化酶有明显抑制,可抑制尿酸的产生[21]。清热泄浊方可降低大鼠 UA、Scr、BUN 水平,改善其肾脏病理损伤[22]。**兼有抗炎、降尿酸作用**如金凤颗粒能显著降低高尿酸血症小鼠的尿酸水平,能有效抑制 TNF- α 、IL-8 等促炎性因子释放,调节 MMP-1/TIMP-1 平衡有关,进而发挥抗炎作用[23]。新痹片中药组分抑制关节液中 MMP-3、IFN- γ 及血清中 IL-1、TNF- α 的炎症因子以及提高关节液和血清中抗炎因子 IL-4 的含量,降低血尿酸及一氧化氮水平[24]。痹宁汤高浓度组能明显减轻痛风肾病小鼠的 UA、Cr、BUN,及减少 NLRP3 炎性小体及其炎性产物 IL-1 β 的表达[25]。**抗炎为主的复方作用于 TLRs/MyD88 信号转导通路**如加味桂枝茯苓丸方、萆薢除痹汤、痛风康;作用于炎性细胞因子如高剂量痛风宁、复方威茯方、抗痛风胶囊、玉苓痛风颗粒[26] [27] [28];**作用于 NLRP3 炎性复合物信号转导通路**如蠲痹汤。房树标基于 TLRs-MyD88 与 NLRP3 通路的桂枝芍药知母汤治疗大鼠痛风性关节炎的作用机制研究可能通过提高抗炎调控因子的表达负反馈抑制炎性信号通路所介导的痛风炎性反应[29]。

3. 小结

痛风的发病率在世界范围内呈逐年上升趋势,并且与高血压、高脂血症、动脉粥样硬化、肥胖和胰岛素抵抗等疾病的发生密切相关,是当今世界尤其是中老年男性的常见病,已成为威胁人类健康的严重代谢性疾病。痛风切合中医“湿”理论,痛风辨证分型及体质舌象研究的关键点在于辨证、体质、舌象“湿”为主。本文根据痛风中医辨证特点对其中医药研究包括食物性中药、提单药、对药取物研究、优选药及剂量研究、单味药研究、复方研究进行综述,旨在挖掘阐述中医药治疗痛风的客观疗效与确切作用机制。传统中医临床研究多限于单一方药、研发疗效观察,缺乏多中心循证研究证据,且周期短,样本量小,难以得出有说服力的结论。今后重点针对痛风高尿酸血症中医临床研究需加强多中心高质量研究,加强基础医学及交叉学科协作发展,为中医药研究注入活力。

基金项目

无锡市市卫计委中医科研项目项《萆薢饮对痛风模型大鼠中性粒细胞及 NLRP3 炎症信号转导通路作用机制研究》(项目编号:ZYZL201803) 江苏六大人才高峰项目《huRAT1 联合 ABCG2 基因检测在预测高尿酸血症/痛风易感性中的临床应用》(项目编号:2015-WSN-089)。

参考文献

- [1] Li, C., et al. (2018) Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of URAT1 (rs7932775) and ABCG2 (rs3825016) on Chronic Kidney Disease Patients with Hyperuricemia. *Chinese Medicine*, **9**, 118-125. <https://doi.org/10.4236/cm.2018.93007>
- [2] 苏义书. 原发性痛风患者体质与舌脉面象的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 云南中医学院, 2017: 1-3.
- [3] 向黎黎. 中医药治疗痛风用药规律及证型特点的文献研究[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015: 1-2.
- [4] 戴惠吟, 吕帅. 葵花盘粉有效成分对小鼠高尿酸血症的治疗作用[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(2): 327-331.
- [5] 黄敬群, 张军勇, 等. 槲皮素对痛风性关节炎大鼠的治疗作用及肾功能的影响[J]. 天津医药, 2016, 44(2): 188-192.
- [6] Huang, J., Wang, S., Zhu, M., et al. (2011) Effects of Genistein, Apigenin, Quercetin, Rutin and Astilbin on Serum Uric Acid Levels and Xanthine Oxidase Activities in Normal and Hyperuricemic Mice. *Food and Chemical Toxicology*, **49**, 1943-1947. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.04.029>
- [7] Huang, J., Zhu, M., Tao, Y., et al. (2012) Therapeutic Properties of Quercetin on Monosodium Urate Crystal-Induced

Inflammation in Rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **64**, 1119-1127.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01504.x>

- [8] Liu, H.-J., Pan, X.-X. and Liu, B.-Q. (2017) Grape Seed-Derived Procyanidins Alleviate Gout Pain via NLRP3 Inflammasome Suppression. *Journal of Neuroinflammation*, **14**, 74. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0849-y>
- [9] 赵冉. 黑茶缓解痛风症状效果及其机理的研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 湖南农业大学, 2017: 1-3.
- [10] 王璐, 那莎, 陈光亮. 草薹总皂苷对大鼠急性痛风性关节炎 NALP3 炎性体信号通路的影响[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(3): 354-360.
- [11] 任丽. 虎杖提取物治疗痛风性关节炎的初步成药性研究[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医学院, 2017: 1-2.
- [12] 马天红. 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, 2018.
- [13] 金晓敏. 从 NLRP3/ASC/Caspase-1 轴探讨土茯苓总黄酮防治痛风性关节炎的机制[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2018.
- [14] 杨小花, 吴萍. 唐古特大黄对痛风性肾病模型大鼠 eNOS、ET6-Keto-PGF1a 表达的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(4): 865-870.
- [15] 徐轶尔, 于雪峰, 陈水林. 基于 JNK 信号通路探讨稀莪草对痛风性关节炎影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(10): 1340-1345.
- [16] 顾祖莲. 寒温配伍虎杖——桂枝药对干预急性痛风炎症中 TLRs/MyD88 分子信号通路机制研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药学院, 2016.
- [17] 路占忠. 基于有效成分配伍的抗炎复方优选及其对急性痛风性关节炎大鼠 NLRP3、IL-1 β 和 TGF- β 1 表达的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017: 1-3.
- [18] 马旭. 抗痛风中药复方的优选及其对高尿酸血症小鼠 XOD、ADA 的影响[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- [19] 陈维佳. 治疗痛风的中药筛选及作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2017: 1-2.
- [20] 严瑶琦, 孙静, 张莉, 苗丽丽, 谢志军. 基于数据挖掘和网络药理学的痛风湿蕴结证用药规律和作用机制分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(13): 2824-2830.
- [21] 赵之丽, 赵平, 邓光锐, 李娟, 刘义梅, 陈科力. 多指标正交试验优化复方江南卷柏散提取工艺[J]. 中国药房, 2016, 27(28): 3996-3998.
- [22] 李大可, 王占奎, 牟亮亮, 王诗源. 清热泄浊法治疗痛风性肾病疗效观察[J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(1): 46-48.
- [23] 王晓倩, 李鑫, 郭建生, 朱克俭. 金凤颗粒对痛风性关节炎兔关节软骨 MMP-1/TIMP-1 表达影响[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(6): 774-777+784.
- [24] 陈晨. 新痹片中药组对实验性高尿酸血症及痛风性关节炎的影响[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2015: 1-2.
- [25] 程自超. 痹宁汤对痛风肾病 NLRP3 炎性小体的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018: 1-2.
- [26] 樊海瑞, 赵岩, 傅警龙, 等. 痛风宁胶囊对大鼠急性痛风性关节炎的抗炎作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(2): 270-274.
- [27] 黄丽贞, 杨玲玲, 等. 复方威茯治疗痛风作用的实验研究世界科学技术——中医药现代化[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(17): 1409-1412.
- [28] 陈应康, 田培燕. 抗痛风胶囊对 AGA 大鼠血清、关节软骨和关节液中 TNF- α 水平的影响分析[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(12): 1628-1632.
- [29] 房树标. 基于 TLRs-MyD88 与 NLRP3 通路的桂枝芍药知母汤治疗大鼠痛风性关节炎的作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016: 1-2.

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2166-6067，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：tcm@hanspub.org