

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2021.01.013

抑炎中药及其提取物治疗痛风急性发作研究进展

顾雯靓 牛晓亚

民航总医院中医科, 北京 100123

关键词 痛风; 中草药提取物; 炎症因子; 综述

中图分类号 R259 **文献标志码** A

痛风是由于长期的高尿酸血症致使单钠尿酸盐晶体在关节腔等软组织间隙沉积引起的全身性炎症疾病, 病理基础主要是嘌呤代谢紊乱和炎症小体激活。其中痛风急性发作期多表现为快速发生的严重疼痛和关节肿胀, 多在 6~12 h 内达到高峰, 大多为晶体性炎症反应^[1]。目前研究表明痛风急性发作期的病理机制与机体免疫炎症调节相关, 包括炎症小体介导的调控作用和炎性细胞因子的激活^[2]。因此, 阻断炎症因子的释放对于痛风急性发作期的治疗具有重要临床意义。目前痛风急性发作期的治疗以糖皮质激素、非甾体抗炎药或秋水仙碱为主, 存在胃肠道不良反应的风险^[3]。近年来研究发现中草药提取物干预痛风急性发作效果显著, 可弥补传统西药毒副作用大的缺陷^[4]。现本文对具有阻断炎症因子释放作用的中草药及其单药提取物进行综述, 以期为临床治疗痛风急性发作提供参考。

1 解表药

1.1 葛根—葛根素

葛根为豆科植物野葛的干燥根, 具有解肌退热、透疹、生津止渴、升阳止泻的功效。葛根素是豆科植物野葛或甘葛藤的主要活性成分, 属于异黄酮类化合物。动物实验证实葛根素能够抑制急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)模型大鼠 Toll 样受体 4(TLR4)-核转录因子- κ B(NF- κ B)炎症信号通路, 减少关节腔中白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的释放, 使关节滑膜组织 TLR4、NF- κ B 表达量减少, 进而减轻大鼠急性痛风性关节炎的炎症反应^[5]。另有研究^[6-7]发现, 以葛根素为配体, 以稀有金属为配位中心, 通过控制反应条件设计合成葛根素-钆配合物和葛根素-铈配合物, 这两种物质均对大鼠急性痛风性关节炎的关节肿胀具有抑制作用, 其中葛根素-钆配合物能够降低急性痛风性关节炎大鼠血清、肝脏

及滑膜中的前列腺素 E₂(PGE₂)、IL-1 β 和 TNF- α 水平, 抗炎作用强于葛根素。

2 清热药

2.1 黄芩—黄芩苷

黄芩是唇形科黄芩属多年生草本植物, 以根入药, 具有清热燥湿、泻火解毒、止血安胎的功效。黄芩苷是从黄芩根中提取分离的一种黄酮类化合物, 具有抑制黄嘌呤氧化酶活性、抗急性痛风性关节炎的作用。文学平等^[8]研究发现黄芩苷各剂量组均对痛风急性发作期大鼠的关节肿胀具有显著抑制作用, 其中黄芩苷高剂量组大鼠血清 IL-1 β 、IL-18 含量显著降低, 且组织病理学观察显示黄芩苷组和秋水仙碱组大鼠踝关节炎性细胞浸润减少, 提示黄芩苷有望成为抑制 AGA 的有效药物。

2.2 土茯苓—土茯苓总黄酮

土茯苓为百合科植物光叶菝葜的干燥根茎, 具有解毒除湿去热、通利关节的功效。金晓敏等^[9]研究发现土茯苓总黄酮提取物能够显著降低痛风急性发作期小鼠踝关节的肿胀程度, 并且能降低滑膜组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平以及核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1)等含量, 进而得出土茯苓总黄酮具有抗痛风性关节炎作用的结论, 其作用机制与抑制 NLRP3 炎症小体轴有关。

2.3 黄花蒿—青蒿素

黄花蒿是双子叶植物纲、菊科、蒿属一年生草本植物, 含挥发油, 并含青蒿素、黄酮类化合物, 具有清热解暑、截疟凉血的功效。从黄花蒿中提取的青蒿素已被证实是有效的抗疟疾药物。近年来有研究发现青蒿素在调节炎症性疾病中具有重要作用。有学者采用单钠尿酸盐(MSU)晶体诱导急性痛风性关节炎模型, 发现青蒿素所处理的巨噬细胞 NLRP3、caspase-

1 和 IL-1 β 表达明显抑制,揭示青蒿素通过显著抑制 Nima 相关蛋白激酶 7 (NEK7) 在 NLRP3 通路中的激活达到减少炎症活动的作用^[10]。此外,研究还发现青蒿素对脂多糖(LPS)和 MSU 晶体刺激的巨噬细胞内 K⁺ 的流出有抑制作用,其可抑制 MSU 晶体诱导的急性痛风性关节炎小鼠的足踝肿胀。

2.4 黄连—黄连碱

黄连为毛茛科、黄连属多年生草本植物,具有清热燥湿、泻火解毒的功效。而黄连碱是中药黄连的特征性成分。现代研究证实黄连碱具有抗炎作用。研究^[11]发现黄连碱是最有效的 caspase-1 抑制剂,其通过抑制 caspase-1 阻断 NLRP3 炎症反应活化发挥治疗急性痛风性关节炎的作用。此外黄连碱还可通过阻断 NLRP3 炎症小体的激活,阻止 LPS 介导 IL-1 β 的产生以及 MSU 诱导的小鼠足踝肿胀。

3 泻下药

3.1 大黄—大黄酸

大黄蓼科植物掌叶大黄、唐古特大黄或药用大黄的根茎,具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄的功效。大黄酸是中药大黄的主要成分之一。大黄酸是双醋瑞因的主要生物活性代谢物,已被批准用于治疗骨关节炎,具有良好的安全性。董晓琴^[12]研究发现大黄酸能降低大鼠血清肌酐、尿素氮、尿酸和黄嘌呤氧化酶含量,并对 IL-6、TNF- α 和 PEG₂ 等炎症因子具有抑制作用;同时大黄酸还能减轻果糖诱导的肾脏显微结构的改变和炎症细胞的侵蚀。国外也有研究表明大黄酸具有抑制 caspase-1 蛋白酶活性和 IL-1 药理活性的作用,其通过干扰 NLRP3 多蛋白复合物的形成,抑制 caspase-1 蛋白酶活性和 IL-1 的产生,进而发挥治疗痛风性关节炎的作用^[13]。

4 利水渗湿药

4.1 萆薢—萆薢总皂苷

萆薢为薯蓣科植物绵萆薢及粉背薯蓣的干燥根茎,具有利湿去浊、祛风除痹的功效。王璐等^[14]研究发现萆薢总皂苷通过抑制 NALP3 炎症体的装配与激活,达到抑制炎症细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-18)分泌的目的,发挥防治痛风的作用。李国莺等^[15]通过对尿酸钠诱导 THP-1 细胞 TLR/NF- κ B 信号通路的研究发现,萆薢总皂苷可显著下调炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的分泌,使通路关键蛋白 TLR4、髓样分化因子 88(MyD88)、核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达明显降低。萆薢总皂苷还能通过下调 TLR4、NF- κ B 及 Pro-IL-1 β mRNA 的表达,减

少 TNF- α 、IL-1 β 的分泌而发挥抗炎作用。

4.2 玉米须—玉米须黄酮提取物

玉米须为禾本科植物玉蜀黍的花柱和柱头,具有利尿消肿、清肝利胆的功效。李萍等^[16]发现玉米须黄酮提取物可减轻急性痛风性关节炎模型大鼠的关节肿胀,其高、中剂量组大鼠血清血尿酸、IL-1 β 水平均显著低于模型组,说明玉米须黄酮提取物能够通过抑制白细胞介素等炎症因子的表达,调控炎症信号通路,减轻水肿及炎性细胞浸润,缓解痛风性关节炎大鼠的炎症症状。律广富等^[17]通过用玉米须总黄酮提取物预防性干预尿酸钠诱导痛风性关节炎新西兰家兔发现,玉米须总黄酮高剂量组滑膜组织炎症明显减轻,滑膜充血、水肿及增生不明显,且炎性细胞浸润较少。可见玉米须总黄酮提取物能够发挥抗炎镇痛作用,且对家兔急性痛风性关节炎具有改善作用。林贺等^[18]研究也发现玉米须黄酮提取物高、中剂量组对尿酸钠诱导的痛风性关节炎模型大鼠的踝关节肿胀均有明显的改善,且大鼠血浆 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、血浆细胞间黏附分子 1(ICAM-1)及基质金属蛋白酶 1(MMP-1)等水平明显降低,关节滑膜组织的病理改变明显改善。以上实验均提示玉米须黄酮提取物具有较好的抗痛风性关节炎的作用。

5 活血药

5.1 姜黄—姜黄素

姜黄为姜科植物姜黄的干燥根茎,具有破血行气、通经止痛的功效。姜黄素系从姜黄中提取的一种多酚类物质。现代研究已经证实姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗感染等药理活性,且毒性低、不良反应少。目前研究发现姜黄素能够抑制 I κ B α (NF- κ B 的抑制蛋白)的降解,抑制 NF- κ B 信号通路的激活,从而减少 NF- κ B 信号通路下游的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、环氧化酶-2(COX-2)、PGE₂ 等炎症因子的表达。同时姜黄素还可以通过抑制线粒体膜电位的降低、减少线粒体活性氧簇、抑制 NLRP3 炎症反应活性,保护 THP-1 及 RAW264.7 单核巨噬细胞免受 MSU 诱导的线粒体损伤。此外,腹腔注射姜黄素可减轻 MSU 晶体诱导的小鼠急性痛风足及踝关节肿胀、减少炎性细胞浸润并降低髓过氧化物酶(MPO)活性^[19]。以上研究提示姜黄素可能有助于预防痛风急性发作。

6 祛风湿药

6.1 秦艽—秦艽醇提取物

秦艽为龙胆科植物秦艽、麻花秦艽、粗茎秦艽或

秦艽的干燥根,具有祛风湿、清湿热、止痹痛的功效。已有研究表明,秦艽乙醇提取物能够缓解大鼠关节炎组织损伤,降低炎症反应。杨彬等^[20]通过大鼠实验发现秦艽醇提取物各剂量组(0.5 g/kg、1 g/kg、2 g/kg)均可抑制急性痛风性关节炎大鼠的关节水肿程度,并使血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、丙二醛(MDA)水平均明显降低,同时减少炎症细胞数量,升高超氧化物歧化酶(SOD)水平,下调踝关节组织中 miR-34a、p53 蛋白表达,上调 Sirt1、Ac-p53 蛋白表达,进而得出秦艽醇提取物可抑制痛风性关节炎大鼠的炎症反应和氧化应激反应的结论。

6.2 虎杖—虎杖醇提取物

虎杖为蓼科、虎杖属多年生草本植物的干燥根茎和根,具有利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰的功效。马天红等^[21]应用虎杖醇提取物干预急性痛风性关节炎模型小鼠,发现虎杖醇提取物能够明显缓解小鼠踝关节肿胀度,并降低小鼠关节滑膜 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平以及 NLRP3/ASC/caspase-1 轴的蛋白和 mRNA 表达。

7 补益药

7.1 淫羊藿—淫羊藿苷

淫羊藿又名仙灵脾,为小檗科植物淫羊藿、三枝九叶草、柔毛淫羊藿或朝鲜淫羊藿的干燥叶,具有补肾阳、强筋骨、祛风湿的功效。淫羊藿苷为淫羊藿的主要活性成分之一。李利生等^[22]研究发现淫羊藿苷能减少急性痛风性关节炎大鼠 PGE₂、TNF- α 等炎症介质对血管内皮细胞的刺激,缓解组织破坏和细胞损伤,还可抑制炎症介质的合成及 COX-2 蛋白表达,改善急性痛风性关节炎模型大鼠步态评分和关节肿胀。这提示淫羊藿苷可通过抑制由尿酸盐结晶引起的炎症反应改善模型大鼠的急性痛风症状。

8 小结与展望

中医将痛风归属于“痹症”的范畴,并强调急性发作期的病理因素以风、寒、湿、热、瘀为主。因外感风寒湿热之邪,导致经络闭阻、脉络不通而发为关节炎。因此痛风急性发作期的治疗常以散寒、解热、祛湿、化瘀为主,治疗所用中药也多围绕清热、祛湿、活血等范畴^[23]。除了以上常见中药及其提取物的研究,近年来还发现橙皮提取物(橙皮苷甲基查尔酮)^[24]、绿茶提取物(表没食子儿茶素没食子酸酯)^[25]以及白藜芦醇^[26]、芹菜籽水提取物^[27]、石松乙醇提取物^[28]、菊苣提取物^[29]、西兰花提取物^[30]等均有抗炎作用,能在一

定程度上抑制痛风急性发作期的关节炎症反应。随着生物技术的不断发展以及中草药分析提取技术的不断突破,中药及其提取物治疗痛风的机理将得到进一步明确,并将进一步提高中草药及其提取物防治痛风急性发作的临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 贾西,张进安. 痛风治疗新理念——EULAR2016 痛风诊治指南的更新要点和解读[J]. 上海医药, 2018, 39(2): 3-7.
- [2] 陈玉年,顾兵,李华南,等. 痛风性炎症自发性缓解的分子机制概述[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10): 1353-1356.
- [3] 熊逸凡,赵东宝.《美国医师协会临床实践指南:急性和复发性痛管理》解读[J]. 中国全科医学, 2018, 21(14): 1645-1647.
- [4] 王爱华,金玥,吴越,等. 具有黄嘌呤氧化酶抑制作用的中成药及中成药治疗高尿酸血症研究进展[J]. 天津中医药, 2019, 36(12): 1241-1245.
- [5] 熊逸晨,吴瀚枫,张恩婷,等. 葛根素对急性痛风性关节炎大鼠 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 14-18.
- [6] 刘子琪,邢志华,姜婧雯,等. 葛根素-钆抗痛风性关节炎活性与机理初探[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2019, 35(1): 6-11.
- [7] 马誉畅,邢志华,杨鑫,等. 葛根素-稀土配合物抗痛风性关节炎活性研究[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2018, 34(2): 138-142.
- [8] 文学平,刘德俊,裴忆雪,等. 黄芩苷抗急性痛风性关节炎的实验研究[J]. 中药材, 2017, 40(8): 1952-1955.
- [9] 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.
- [10] Kim SK,Choe JY,Park KY. Anti-inflammatory effect of artemisinin on uric acid-induced NLRP3 inflammasome activation through blocking interaction between NLRP3 and NEK7[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 517(2): 338-345.
- [11] Wu J,Luo Y,Jiang Q,et al. Coptisine from Coptis chinensis blocks NLRP3 inflammasome activation by inhibiting caspase-1[J]. Pharmacol Res, 2019, 147: 104348.
- [12] 董晓琴. 大黄酸对果糖诱导的高尿酸大鼠的肾脏保护作用研究[J]. 海峡医学, 2016, 28(3): 42-44.
- [13] 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.
- [14] 王璐,那莎,陈光亮. 草薢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.
- [15] 李国莺,章维志,姜璐,等. 萆薢总皂苷对尿酸钠诱导 THP-1 细胞 Toll 样受体/核转录因子- κ B(TLR/NF- κ B) 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(5):34-41.
- [16] 李萍,宋娟,李清漪,等. 玉米须黄酮提取物对改良急性痛风性关节炎模型大鼠的疗效分析[J]. 中国当代医药,2018,25(34):8-11.
- [17] 律广富,仇志凯,常诗卓,等. 玉米须总黄酮抗炎镇痛及对急性痛风性关节炎的改善作用研究[J]. 药物评价研究,2018,41(2):206-209.
- [18] 林贺,董金香,邱智东,等. 玉米须黄酮提取物对痛风性关节炎大鼠的影响[J]. 现代食品科技,2015,31(4):13-16,7.
- [19] Chen B, Li H, Ou G, et al. Curcumin attenuates MSU crystal-induced inflammation by inhibiting the degradation of I κ B α and blocking mitochondrial damage[J]. Arthritis Res Ther,2019,21(1):193.
- [20] 杨彬,黄俊卿,孟庆良,等. 秦艽醇提物对痛风性关节炎大鼠氧化应激损伤及 miR-34a/sirt1 轴的影响研究[J]. 中药药理与临床,2019,35(5):64-69.
- [21] 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.
- [22] 李利生,史源泉,龚其海. 淫羊藿苷抗尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(11):134-138.
- [23] 李倩倩,刘秋萍,韦双双,等. 代谢组学在痛风中医药研究中的应用[J]. 中国中医急症,2017,26(8):1405-1408.
- [24] Ruiz-Miyazawa KW,Pinho-Ribeiro FA,Borghi SM,et al. Hesperidin methylchalcone suppresses experimental gout arthritis in mice by inhibiting NF- κ B activation[J]. J Agric Food Chem,2018,66(25):6269-6280.
- [25] Lee HE, Yang G, Park YB, et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents acute gout by suppressing NLRP3 inflammasome activation and mitochondrial DNA synthesis[J]. Molecules,2019,24(11):2138.
- [26] 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.
- [27] Li S, Li L, Yan H, et al. Anti-gouty arthritis and anti-hyperuricemia properties of celery seed extracts in rodent models[J]. Mol Med Rep,2019,20(5):4623-4633.
- [28] Martins de Sá Müller C, Coelho GB, Carolina de Paula Michel Araújo M, et al. Lychnophora pinaster ethanolic extract and its chemical constituents ameliorate hyperuricemia and related inflammation[J]. J Ethnopharmacol, 2019,242:112040.
- [29] Wang Y, Lin Z, Zhang B, et al. Cichorium intybus L. extract suppresses experimental gout by inhibiting the NF- κ B and NLRP3 signaling pathways[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(19):4921.
- [30] Yang G, Yeon SH, Lee HE, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome by oral treatment with sulforaphane alleviates acute gouty inflammation[J]. Rheumatology (Oxford),2018,57(4):727-736.

(收稿日期:2020-09-19)