

• 综 述 •

痛风“清热通络、健脾渗湿”分期治疗研究荟萃*

刘 念¹, 张 玲¹, 李兆福², 刘维超³, 狄朋桃³, 吴晶金³, 李玲玉³, 彭江云^{3△}
(1. 云南中医药大学第一临床医学院, 云南 昆明 650011; 2. 云南中医药大学基础医学院, 云南 昆明 650500;
3. 云南中医药大学第一附属医院, 云南 昆明 650021)

摘要: 系统总结从 1985 至 2020 年彭江云教授团队围绕痛风“清热通络、健脾渗湿”分期治疗方案的理论研究、临床研究、实验研究、制剂研究成果, 为痛风“清热通络、健脾渗湿”分期治疗方案整体性评价提供依据, 同时为中医药防治痛风的研究提供思路。

关键词: 痛风; 清热通络; 健脾渗湿; 分期; 治疗

中图分类号: R259

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)03-0091-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.03.016

The Research Assemble of Clearing Heat to Unobstructed Channels and Invigorating Spleen to Permeate Dampness in Treating Gout

LIU Nian¹, ZHANG Lin¹, LI Zhaofu², LIU Weichao³, DI Pengtao³,
WU Jingjin³, LI Linyu³, PENG Jiangyun^{3△}

(1. The First Clinical Medical College of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650011, China;

2. Basics Medical College of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China;

3. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650021, China)

ABSTRACT: To systematic summary the research results about clearing heat to unobstructed channels and invigorating spleen to dispel dampness in treating gout which chaired by Professor Peng Jiangyun, contain theoretical research, clinical research, experimental research and preparation research in order to provides the basis for the overall evaluate this scheme and provides ideas for the research of TCM prevention and therapy of gout.

KEY WORDS: gout; clearing heat to unobstructed channel; invigorating spleen to dispel dampness; therapy

近年研究显示, 全球范围内痛风发病率逐年升高, 已成为仅次于糖尿病的第 2 大代谢类疾病, 亦是独立的早期死亡预测因子^[1-2]。国内外痛风诊疗指南不断更新, 治疗关键仍在于限制嘌呤摄入、控制关节炎症、降低尿酸水平、预防并发症等^[3]。然而, 即使在多手段协同治疗背景下, 依然有部分患者关节炎症反复发作、尿酸控制难以达标、胃肠道反应、肝肾功能损害等局限^[4-6]。寻求痛风中医药防治策略越

发受到关注。

全国第二批名老中医学学术经验继承工作指导教师、国医名师、云南省名中医吴生元教授秉承吴氏扶阳学派创始人吴佩衡之治学, 汇通中西, 结合 50 余年的临证经验提出痛风“清热通络、健脾渗湿”分期疗法, 其弟子彭江云教授带领研究团队从 1985 起, 历时 35 年围绕该方案的中医理论、安全性、有效性、作用机制、新药开发等关键技术开展科技攻关, 现将有关

收稿日期: 2020-04-23

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81760868); 国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项子课题(2017YFC1704005); 云南省医疗卫生单位内设研究机构科研项目(2018NS0046); 云南省教育厅科学研究基金项目(2020Y0206)

第一作者简介: 刘念(1993-), 女, 在读博士研究生, 研究方向: 中医风湿病防治的临床及基础研究。

△通信作者: 彭江云, Email: pengjiangyun@126.com

风清洗剂外用与秋水仙碱相比的并不具有优势,但前者抗炎的同时兼顾降尿酸,且用药过程中无腹泻等胃肠道不良反应。

2.2 健脾渗湿法治疗痛风缓解期(高尿酸血症)的临床研究 高尿酸血症为痛风的生化基础^[11],尿酸达标控制不仅可以减少关节炎症发作,更重要的是能有效避免痛风石、痛风性肾病的发生。缓解期患者中医辨证多属脾虚湿盛,治疗侧重于以健脾渗湿方健脾渗湿兼化痰行瘀。研究团队^[12]以健脾渗湿方与丙磺舒分别干预40例高尿酸血症患者,治疗4周后发现健脾渗湿方与丙磺舒同样具有降低血尿酸的效果,且健脾渗湿方还具有改善血糖、血脂代谢,减少降尿酸过程中关节炎症复发的优势。

上述研究证明,痛风“清热通络、健脾渗湿”分期治疗方案在急性期能够显著缓解关节疼痛、肿胀等症状、降低ESR、CRP、IL-1等炎性标志物水平,相较于塞来昔布、秋水仙碱而言,控制关节炎症同时又能降尿酸,减少胃肠道不良事件发生。缓解期降尿酸的同时还可减少急性关节炎复发的次数,一定程度下调血糖、血脂水平。该治疗方案临床疗效确切,安全性较高。

3 实验研究

3.1 清热通络法治疗痛风急性期的实验研究

3.1.1 炎性细胞因子 单钠尿酸盐结晶(MSU)颗粒沉积在关节及其周围软组织中,刺激关节囊、滑膜、软骨、软骨下骨等,趋化白细胞进入滑膜和关节液,包含中性粒细胞、单核/巨噬细胞、肥大细胞以及树突状细胞在内的固有免疫系统活化,释放IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、PGE2等炎性因子,诱导单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)分泌合成,血管内皮细胞内的一氧化氮合酶(iNOS)及磷脂酶A2(PLA2)被激活,引发局部炎症同时抑制炎症细胞凋亡,维持炎症反应和组织破坏^[12]。IL-1 β 是炎症反应的核心,除了直接作为致炎因子以外,还促使基质细胞衍生因子SDF-1与其受体CXCR4结合,启动和调节诸如IL-1、TNF- α 、黏附分子和酶的表达,趋化大量的中性粒细胞浸润到MSU沉积部位,造成炎症反应级联放大^[13-14]。清热通络方^[15](加味竹叶石膏汤)能够直接下调MSU构建腹膜炎和痛风性关节炎模型小鼠的IL-1 β 水平,降低Caspase-1表达,减少Caspase-1裂解诱导前体IL-1转化为成熟的IL-1,据此推测清热通络方可能通过

调节NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 发挥抗炎作用。

高浓度的一氧化氮(NO)的与超氧阴离子发生反应,过量生成过氧化亚硝酸盐使微血管上皮的通透性增加,线粒体中的铁硫蛋白遭破坏,线粒体呼吸被抑制,细胞能量衰竭、DNA损伤和凋亡,最终导致组织细胞的损伤^[16-17]。NO还可促进COX-2释放,加重炎症反应^[18]。体外细胞实验研究发现^[19]清热通络方制剂“痛风消颗粒”能够在体外抑制LPS诱导的RAW264.7巨噬细胞的NO水平,并下调iNOS及COX-2 mRNA表达水平抑制炎症。

3.1.2 信号通路 Toll样受体(TLRs)及其信号通路在诱导痛风发病中扮演重要角色。单核/巨噬细胞、中性粒细胞、抗原提呈细胞表面分布有数量不等的TLRs,MSU作为危险信号相关分子模式能够直接识别和接触细胞表面的TLRs或接触细胞表面蛋白后激活TLRs,通过MyD88和TRIF两种途径向TLRs/IL-1 β 通路下游传递信号,启动IL-1 β 转录和表达^[21-22]。此外,还可激活TLRs/NF- κ B信号通路产生下游炎性介质^[23]。阻断TLRs及其信号通路成为痛风的治疗的经典途径之一。

前期临床研究发现,清热通络方能够降低患者CRP、ESR、IL-1水平^[8-10],体外细胞实验及动物实验证实清热通络方干预能够降低痛风急性期外周血单核细胞中IL-1 β 、IL-8、IL-10、IL-37及TLR-4表达水平^[24],其机制与下调TLR/IL-1 β 信号通路中上游的TLR-2、TLR-4、IL-1 β mRNA蛋白表达相关^[25]。此外,清热通络方还通过抑制TLR-4/NF- κ B信号通路中上游的TLR-4、NF- κ B-P50、NF- κ B-P65、IL-1 β 的mRNA蛋白表达水平发挥抗炎镇痛的作用^[26]。

3.2 健脾渗湿方治疗痛风缓解期(高尿酸血症)的实验研究

3.2.1 调控尿酸盐转运蛋白 尿酸排泄经历肾小球滤过、肾小管重吸收(S1段)、分泌(S2段)、分泌后重吸收(S3段)4个过程^[27]。尿酸分泌/吸收需依托分布于肾脏的多种尿酸盐转运蛋白,经离子通道完成尿酸的转运^[28]。UAT是一种生电型尿酸盐/阴离子交换体,属于分泌型尿酸转运体,是调节尿酸分泌的关键蛋白之一^[29]。健脾渗湿方上调尿酸分泌蛋白UAT、OAT3,下调尿酸重吸收蛋白URAT表达,促进尿酸排泄^[30]。5%、10%浓度的健脾渗湿方对体外肾小管上皮细胞UAT、URAT1上调效果最为显著,而hOAT1、hOAT3

表达并未受影响^[31]。健脾渗湿方还可减少肾间质 MSU 沉积,减轻炎性细胞浸润,以健脾渗湿方为基础化裁而成的益肾健脾泄浊方同样能够降低痛风性肾病大鼠血尿酸、肌酐、尿素氮水平,减少肾脏淋巴细胞、成纤维细胞浸润,抑制痛风性肾病的进程^[30,32]。

3.2.2 抑制黄嘌呤氧化酶活性 尿酸酶功能缺陷是造成尿酸生成过多的主要原因^[33]。黄嘌呤氧化酶(XOD)是调控尿酸生成的关键环节。在嘌呤代谢的过程中,次黄嘌呤在 XOD 的作用下生成黄嘌呤,再进一步生成尿酸。XOD 活性增强导致尿酸生成增加,血尿酸水平升高^[34]。健脾渗湿方能够抑制高尿酸血症大鼠血清 XOD 活性从而降低血尿酸^[35]。此外,健脾渗湿方还能^[36]下调大鼠肾脏内 COX-2、TNF- α 、TGF- β 1 表达,下调尿素氮、肌酐、24 h 尿微量白蛋白水平,改善痛风性肾病的肾纤维化,一定程度上保护肾功能。

4 制剂研究

安全有效的中药制剂有助于提升中医药社会效益。为促进痛风“清热通络、健脾渗湿法”分期治疗方案研究成果转化推广,团队开展了清热通络方相关制剂(痛风消颗粒、痛风清洗液、痛风贴、痛风栓、痛风气雾剂)的系列临床前研究,评价制剂疗效与安全性,为新药开发奠定前期基础。

4.1 皮肤毒性研究 团队以健康日本大耳白家兔及健康豚鼠进行皮肤用药急性毒性试验及皮肤刺激性试验、皮肤过敏试验来评价痛风贴、痛风气雾剂皮肤用药的安全性,结果证明痛风贴及痛风气雾剂无皮肤刺激性及皮肤致敏性,无明显皮肤用药毒副作用^[37-38]。

4.2 抗炎及镇痛作用研究 采用 MSU 及角叉菜胶诱发大鼠足肿胀,热板法、压尾法及冰醋酸扭体法诱导小鼠疼痛模型,分别检测痛风消组合剂、痛风贴、痛风栓、痛风气雾剂外用后不同时间段内大鼠足肿胀及小鼠疼痛阈值,结果显示,4 种制剂均能明显抑制 MSU 及角叉菜胶诱发的大鼠足肿胀,提高小鼠疼痛阈值,抗炎镇痛疗效确切^[39-42]。痛风贴对缓解大鼠组织水肿充血、炎细胞浸润及胶原纤维断裂亦有一定的作用^[41]。体外细胞实验证明痛风消组合剂抗炎镇痛机制与下调脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞产生 NO,下调 iNOS、COX-2 mRNA 表达有关^[39];临床观察证实外喷痛风气雾剂治疗能显著降低改善痛风病变关节局部肿痛^[43]。

5 小结与展望

中西医结合防治痛风是痛风研究的热点之一。团队结合文献研究与临证经验,完善痛风“清热通络、健脾渗湿”分期治疗痛风方案的理论构建,系列临床试验证明方案安全、有效,基础研究揭示其部分效用机制,制剂研究为中药新药的开发奠定了基础。然缺乏高等级临床研究证据、基础实验研究欠深入、部分制剂缺乏系统评价等问题亟待解决。今后将继续围绕该方案溯古求今,不断夯实中医理论内涵,从基因组学、代谢组学等方面深化基础研究,探寻更多的分子生物学证据;开展全国范围内的多中心、大样本 RCT 及真实世界研究,以更加全面、符合临床现实的数据评价方案安全性与临床疗效;完善制剂研究,优化制备工艺。推动痛风“清热通络、健脾渗湿”分期治疗方案科技成果转化,提升中医药防治痛风的水平。

参考文献:

- [1] CHEN Y, TANG Z, HUANG Z, et al. The prevalence of gout in mainland China from 2000 to 2016: a systematic review and meta-analysis [J]. Journal of Public Health, 2017, 25(5): 521-527.
- [2] DALBETH N, MERRIMAN T R, STAMP L K. Gout [J]. Lancet, 2016, 388(10055): 2039-2052.
- [3] 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.
- [4] 罗卉, 方卫纲, 左晓霞, 等. 我国痛风患者临床特点及诊疗现状分析[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(1): 27-31.
- [5] 杨舟, 詹锋, 林书典, 等. 尿酸持续达标治疗在难治性痛风中的意义[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(19): 106-110.
- [6] RICHETTE P, BARDIN T. Gout [J]. Lancet, 2010, 375(9711): 318-328.
- [7] 吴生元. 扶阳存津, 擅用温通大法—吴生元学术思想与临床经验集[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 50.
- [8] 狄朋桃, 李兆福, 刘维超, 等. 清热通络法治疗湿热蕴结型急性痛风性关节炎临床研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(3): 11-14.
- [9] 徐翔峰, 彭江云, 李具宝, 等. 加味竹叶石膏汤治疗急性痛风性关节炎临床研究 [J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(3): 177-179.
- [10] 赖瑞, 郑闪闪, 杜娟, 等. 清热除湿法治疗急性痛风性关节炎(湿热蕴结证)临床观察 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(10): 17-20.
- [11] 胡欣瑜, 张楠, 董鲜祥, 等. 高尿酸血症的防治策略研究

- 进展[J]. 昆明医科大学学报, 2019, 40(3): 131-135.
- [12] 周蜜, 王一飞, 袁佳沁, 等. 急性痛风性关节炎免疫学发病机制研究进展[J]. 世界临床药物, 2018, 39(11): 779-782.
- [13] POPE R M, TSCHOPP J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy [J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2007, 56(10): 3183-3188.
- [14] 梁晖, 张意侗, 解纪惠, 等. 急性痛风性关节炎患者血清 IL-1 β IL-6 IL-8 与疼痛的相关性[J]. 河北医学, 2019, 25(1): 22-25.
- [15] 陈艳林, 吴生元, 徐翔峰, 等. 加味竹叶石膏汤的抗炎作用及机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 117-121.
- [16] DAVIS K L, MARTIN E, TURKO I V, et al. Novel effects of nitric oxide [J]. *Annual Review of Pharmacology*, 2001, 41: 203-236.
- [17] VIRÁG L, SZABÓ E, GERGELY P, et al. Peroxynitrite-induced cytotoxicity: mechanism and opportunities for intervention[J]. *Toxicology Letters*, 2003, 140-141: 113-124.
- [18] ZHANG Q L, ZHANG J, XIA P F, et al. Anti-inflammatory activities of gentiopicroside against iNOS and COX-2 targets [J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2019, 11(1): 108-112.
- [19] 杨会军, 刘维超, 李兆福, 等. 痛风消颗粒对 RAW264. 7 巨噬细胞 COX-2 和 iNOS mRNA 调控作用的研究[J]. 风湿病与关节炎, 2014, 3(8): 25-28.
- [20] 蒋莉. Toll 样受体在痛风发病机制中的作用研究[D]. 南充: 川北医学院, 2010.
- [21] JAMILLOUX Y, BOURDONNAY E, GERFAUD - VALENTIN M, et al. Interleukin -1, inflammasome and autoinflammatory diseases[J]. *Rev Med Interne*, 2018, 39(4): 233-239.
- [22] JIMÉNEZ -DALMARONI M J, GERSWHIN M E, ADAMOPOULOS I E. The critical role of toll-like receptors--From microbial recognition to autoimmunity: A comprehensive review [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(1): 1-8.
- [23] QING Y F, ZHANG Q B, ZHOU J G, et al. Changes in toll-like receptor (TLR)4 -NF κ B -IL-1 β signaling in male gout patients might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(2): 213-220.
- [24] 李建洪. 基于 TLRs/IL-1 β 通路探讨清热通络方对急性痛风性关节炎的作用[D]. 昆明: 云南中医学院, 2018.
- [25] 杨博. 基于 TLRs 通路探讨清热通络方干预急性痛风的作用及机制[D]. 昆明: 云南中医学院, 2018.
- [26] 段姮妃. 吴生元辨治痛风用药规律及清热通络方干预 AGA 机制研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2019.
- [27] ROCH-RAMEL F, GUIBAN B. Renal transport of urate in humans[J]. *News Physiol Sci*, 1999, 14: 80-84.
- [28] 罗昭康, 崔晓慧, 张晓燕. 肾脏尿酸转运体的研究进展 [J]. 生理科学进展, 2019, 50(3): 231-235.
- [29] 施映枫, 徐柳青, 严海东, 等. 尿酸转运蛋白的研究进展 [J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(11): 876-880.
- [30] 吴生元, 彭江云, 万春平, 等. 健脾渗湿方对高尿酸血症大鼠模型尿酸盐转运蛋白 OAT3 调控作用的研究[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(12): 22-25.
- [31] 杨会军. 健脾渗湿方对痛风尿酸盐转运蛋白调控作用研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2014.
- [32] 沈嘉艳, 杨琦, 刘念, 等. 益肾健脾泄浊汤对痛风性肾病模型大鼠肾功能及肾脏病理改变的影响[J]. 云南中医学院学报, 2020, 43(1): 1-6.
- [33] 张奉春, 栗占国. 内科学风湿免疫科分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 182.
- [34] 张晨辉, 谢雄雄, 曾金祥, 等. 药用植物中黄嘌呤氧化酶抑制剂的进展[J]. 中成药, 2018, 40(10): 2255-2260.
- [35] 吴晶金, 李玲玉, 彭江云. 健脾渗湿方对高尿酸血症大鼠肾保护作用的机制研究 [J]. 中医药导报, 2017, 23(6): 25-27.
- [36] 李雁丹. 健脾渗湿方对痛风性肾病的保护作用机制研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2016.
- [37] 李兆福, 彭江云, 刘路明, 等. 痛风贴皮肤用药毒性试验 [J]. 光明中医, 2009, 24(1): 19-20.
- [38] 刘维超, 李兆福, 万春平, 等. 痛风气雾剂皮肤用药毒性实验研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(7): 8-10.
- [39] 吴生元, 彭江云, 吴洋, 等. 中药“痛风消”组合剂的主要药效学试验[J]. 云南中医中药杂志, 2001, 22(2): 27-29.
- [40] 刘路明, 彭江云, 马进, 等. 痛风贴抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 云南中医中药杂志, 2005, 26(1): 29-31.
- [41] 刘维超, 李兆福, 狄朋桃, 等. 痛风栓抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 光明中医, 2010, 25(10): 1800-1802.
- [42] 刘维超, 万春平, 钟晓君, 等. 痛风气雾剂抗炎镇痛作用的研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2131-2134.
- [43] 毕翊鹏, 狄朋桃, 李兆福, 等. 痛风气雾剂治疗急性痛风性关节炎 220 例临床研究 [C]//第十六届中国中西医结合风湿病学术年会论文集. 广州: 中国中西医结合学会风湿类疾病专业委员会, 2018: 6.