

综述

中医药治疗痛风的动物实验研究进展

丁原全

(中国人民解放军联勤保障部队大连康复疗养中心,辽宁省大连市 116017,电子邮箱:24842908@qq.com)

【提要】近年来痛风的患病率呈增长态势,已严重威胁到人们的生命健康。常规的药物治疗痛风存在较多的不良反应。中医药在治疗痛风方面具有其独特优势,探索中医药治疗,痛风作用机制的研究也与日俱增。本文就近年来中医药治疗痛风的动物实验研究做一综述。

【关键词】 痛风;中医药;动物实验;中药提取物;单味中药;方剂;外治法;综述

【中图分类号】 R 28 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2019)22-2912-03

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2019.22.23

伴随着社会经济的高速发展,痛风的患病率也随之增高。痛风的常规药物治疗具有一定的疗效,但也存在较多的不良反应,如肝肾损害、皮肤黏膜损伤、白细胞减少、停药后复发等^[1]。而中医中药治疗痛风具有疗效持久、性价比高、毒副作用少等优势。近年来,相关学者针对中医药治疗痛风开展了大量动物实验研究,并取得一定成效。本文从痛风动物模型的建立、中药提取物、单味药、方剂治疗痛风等方面进行综述,以期为临床用药提供参考。

1 痛风动物模型的构建方法

建立标准、科学的痛风动物模型,为痛风的药物治疗提供了药理学依据,目前痛风动物模型的种类较多且制作方法各异。有学者通过腹腔注射氧嗪酸钾 300 mg/kg 建立小鼠高尿酸血症模型^[2],或通过关节腔注射尿酸盐结晶建立急性痛风性关节炎小鼠模型^[3],或将 0.1 mL 尿酸钠溶液(50 mg/mL)注入大鼠左侧踝关节腔,建立急性痛风性关节炎模型^[4]。刘维超等^[5]分别采用 1% 角叉菜胶 0.1 mL 和 25% 尿酸钠溶液 0.02 mL 注入大鼠右后足跖皮下,结果显示这两种方法均可诱导大鼠痛风性关节炎的形成。施琬等^[6]采用皮下注射氧嗪酸钾联合乙胺丁醇与次黄嘌呤灌胃的方法,增加大鼠体内尿酸的生成,抑制其尿酸的分解和排泄,使更多的尿酸蓄积于大鼠体内,从而建立相对稳定持续的高尿酸血症大鼠模型。戴芸等^[7]采用含 20% 酵母浸粉饲料喂养昆明小鼠,建立血清尿酸水平升高的高尿酸血症小鼠模型。上述痛风动物模型的构建方法实用、简单,具有可操作性和有效性,常为研究痛风提供可靠的动物实验模型。

2 中药提取物治疗痛风的动物实验研究

在动物实验的研究中,中药提取物治疗痛风的作用机制取得了可喜的成绩,研究发现其对肝脏的损害小,综合药理作用广泛。

海风藤具有通络止痛等功效,其提取物具有抗炎镇痛、降低血尿酸水平的药理作用,其可能通过抑制黄嘌呤氧化酶等抗炎作用,抑制血尿酸合成来降低小鼠血尿酸的水平,减少尿酸盐结晶堆积,从而减轻血管内皮损害所导致的关节肿胀^[8]。李萍等^[9]发现玉米须黄酮提取物可减轻改良痛风性关节炎模型大鼠的关节肿胀程度,其高、中剂量组大鼠血清血尿酸、白细胞介素(interleukin, 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。虎杖具有化瘀止痛、清热解毒之功效,研究显示,虎杖醇提取物可降低毛细血管的通透性,抑制痛风性关节炎小鼠模型 IL-6 的表达,降低炎症反应,从而发挥防治痛风性关节炎的作用^[10]。土三七提取物可改善尿酸钠诱导的急性痛风性关节炎大鼠的关节肿胀程度,显著降低 IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、IL-1 α 水平,说明土三七提取物对急性痛风性关节炎大鼠有积极的治疗作用^[11]。平卧菊三七味甘性平,含有生物碱和其他活性成分。许溪等^[3]研究结果显示,低剂量(4 000 mg 生药/kg)的平卧菊三七乙醇提取物可以降低高尿酸血症小鼠的血清尿酸水平并可减少小鼠的扭体次数,减轻其耳肿胀,提示平卧菊三七乙醇提取物对于痛风具有良好的抑制作用。水蛭具有活血化痰消癥之功,具有较好的治疗痛风效果,水蛭

作者简介:丁原全(1968~),男,博士,主任医师,研究方向:中西医结合治未病。

素是水蛭的一种重要活性物质。刘喜华等^[12]观察水蛭素对高尿酸血症及急性痛风性关节炎大鼠的作用,发现水蛭素可以降低血清尿酸及尿素氮水平,减轻足跖急性肿胀、肾脏病理学损伤,降低葡萄糖转运体9的表达等,其机制可能为水蛭素通过调节葡萄糖转运体9的表达、保护肾脏起到抗痛风和抗高尿酸血症的作用。研究发现,白芍的有效成分白芍总苷,可以降低急性痛风性关节炎大鼠血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,缓解关节肿胀度,其作用机制可能是通过抑制 TNF- α 等引起的自身炎症免疫反应,发挥抗痛风作用^[13]。戴芸等^[7]观察白芍总苷对高尿酸小鼠的作用,发现白芍总苷能明显降低尿酸水平,并且对高尿酸小鼠肝组织中腺苷脱氨酶和黄嘌呤氧化酶的活性有显著抑制作用。萆薢的有效成分萆薢总皂苷可能是通过抑制 IL-1 β 等炎性细胞因子的表达、抑制嗜中性白细胞碱性磷酸酶炎性体的形成,来防治痛风性关节炎的发作^[14]。李利生等^[15]研究淫羊藿主要活性物质之一淫羊藿苷的抗痛风作用机理,发现淫羊藿苷能减少急性痛风性关节炎大鼠前列腺素 E₂、TNF- α 等炎症介质对血管内皮细胞的刺激,减轻组织的破坏和细胞损伤;还可抑制炎性介质的合成及环氧合酶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。这提示淫羊藿苷通过抑制由尿酸盐结晶引起的炎症反应来改善急性痛风性关节炎大鼠的症状,达到缓解痛风作用。

3 方剂治疗痛风的动物实验研究

多种中药灵活组合治疗痛风,可以发挥中药方剂整体、综合的效果。平凡等^[2]研究发现,萆薢除痹汤能降低高尿酸血症小鼠血清尿酸和黄嘌呤氧化酶水平、减少小鼠扭体次数、缩短初次扭体时间及降低 IL-1 β 、TNF- α 的表达,明显减轻小鼠耳肿胀及踝关节肿胀程度,认为萆薢除痹汤降低尿酸水平可能是通过抑制黄嘌呤氧化酶的水平来实现的,同时通过降低 IL-1 β 、TNF- α 的表达起到抗炎镇痛的作用。温惠红等^[4]的研究表明,加味桂枝茯苓丸可降低雄性痛风大鼠的关节腔肿胀程度及血清尿酸水平,加味桂枝茯苓丸可通过抑制大鼠关节滑膜组织 IL-1 β 和髓样分化因子的表达,来缓解痛风的炎症发展。刘欢等^[16]观察由“薏苡仁汤”加减而成的自拟痛风方(由泽泻、附子、车前子、玉米须、苍术、桂枝、山茱萸、黄柏、芡实、泽兰、丹皮、益母草、黄芪、半边莲、猫须草、当归、三棱、莪术、大腹皮、甘草等组成),对尿酸钠关节炎的

影响,结果显示该方剂可以抑制急性痛风性关节炎反应,其机制可能是其可降低血清中 IL-6、IL-12、TNF- α 、核因子 κ B 受体活化因子配体含量,并上调血清中骨保护素的分泌及其与核因子 κ B 受体活化因子配体比值,降低滑膜组织中核因子- κ B p65 蛋白表达,从而发挥解毒消肿、清热止痛等功效。加味活络效灵丹(源于《医学衷中参西录》)防治痛风的机制可能是通过降低关节组织中 IL-1 β 的表达而改善痛风大鼠的活动情况和整体状态,缓解大鼠关节的肿胀^[17]。加味四妙散可能通过降低关节液中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等趋化因子及炎性细胞因子的表达,抑制炎症细胞的聚集,缓解痛风性关节炎大鼠的急性炎症反应^[18]。李鼎鹏等^[19]研究了忍冬藤颗粒(忍冬藤 30 g、川芎 15 g、黄柏 15 g、木瓜 15 g、僵蚕 15 g、牛蒡子 15 g、蒲公英 15 g、泽兰 15 g、地龙 15 g)对急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用及其机制,发现忍冬藤颗粒能降低大鼠 IL-1 β 、TNF- α 含量和血尿酸值,促进热休克蛋白 70(heat shock protein 70, HSP 70)及其 mRNA 的表达,同时减轻并抑制炎症反应,认为忍冬藤颗粒是通过增强 HSP 70 的表达发挥自我保护作用,来降低炎症因子的水平,从而达到降尿酸的作用。张剑勇等^[20]研究发现,中药痛风泰颗粒(土茯苓 45 g、山茱萸 6 g、秦艽 15 g、赤芍、山慈菇、川牛膝各 10 g、川萆薢 30 g)可明显地降低急性痛风性关节炎大鼠 IL-1、IL-6、TNF- α 水平,改善大鼠关节状态,说明痛风泰颗粒抗痛风的作用机制可能与抑制炎性因子的表达有关。

4 中药外治法治疗痛风的动物实验研究

瘀毒阻滞发热是急性痛风性关节炎的发病机制之一。中医刺血外治疗法可使局部压力改善,促进尿酸盐等炎性物质排出,起到活血化瘀止痛作用。吕凯露等^[21]观察刺血疗法治疗急性痛风性关节炎大鼠的疗效及作用机制,结果显示,实验组大鼠 IL-1 β mRNA 的相对表达水平、IL-10 平均甲基化率、关节肿胀指数均明显降低,认为刺血疗法可能是通过调控 IL-10 和 IL-1 的表达来发挥抗炎效应,而其抑炎效应则由其调控 IL-10 基因启动子区 5' CpG 岛甲基化的程度决定。刘维超等^[5]研究了痛风气雾剂(由草乌、黄柏、川乌、大黄、黄柏等组成)对急性痛风性关节炎大鼠的抗炎镇痛作用,结果表明,该药可透过皮肤吸收,发挥消炎止痛的作用从而缓解关节肿胀,因此认为该药是治疗痛风的有效外用药物之一。

5 展 望

随着现代实验技术的高速发展,从分子生物学、基因学水平研究痛风的机制已成为一种趋势。中医药治疗痛风历史悠久,且疗效肯定,但其作用机理尚有待进一步阐释。应尽可能地将动物实验研究成果转化为临床研究,开发出高效又安全的抗痛风中草药,以便更有针对性地防治痛风的发生、发展,造福于人类。

参 考 文 献

- [1] 何昱君,马佳维,孙 静. 痛风各期的中医辨证论治[J]. 中国中医急症,2016,25(11):2 072-2 074.
- [2] 平 凡,谭 唱,颜至昭,等. 萆薢除痹汤抗实验性痛风作用机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(9):129-132.
- [3] 许 溪,何鹿玲,王木兰,等. 平卧菊三七各提取物抗痛风作用的实验研究[J]. 江西中医药大学学报,2018,30(2):82-85,90.
- [4] 温惠红,欧阳学认,黄旭晖,等. 加味桂枝茯苓丸对Wistar大鼠痛风模型关节病变的影响[J]. 广东医学,2018,39(5):653-656.
- [5] 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):2 131-2 134.
- [6] 施 琬,李 钟,顾祖莲,等. 虎杖-桂枝药对配伍对大鼠慢性高尿酸血症和肾、肠尿酸转运体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(2):107-112.
- [7] 戴 芸,杨 林,朱莉萍. 白芍总苷降尿酸实验研究[J]. 化学工程师,2016,246(3):68-70.
- [8] 张柯媛,熊 灏,曹 斌,等. 海风藤提取物灌胃对高尿酸血症小鼠血清尿酸水平影响及对痛风大鼠足趾肿胀的防治作用[J]. 山东医药,2017,57(27):37-39.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 曹 源,刘 杰. 土三七提取物对尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎的缓解作用[J]. 食品工业科技,2019,40(13):253-256,263.
- [12] 刘喜华,赵应学,周元明,等. 水蛭素抗痛风作用及其机制研究[J]. 中草药,2018,49(6):1 365-1 370.
- [13] 李振彬,马 旭,杨 静,等. 白芍总苷治疗大鼠急性痛风性关节炎的作用及对血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的影响[J]. 新医学,2017,48(6):380-384.
- [14] 王 璐,那 莎,陈光亮. 萆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.
- [16] 刘 欢,庞学丰,吴燕红,等. 清热祛湿法对尿酸钠关节炎大鼠OPG/RANKL/NF- κ B信号通路调控的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(6):2 560-2 562.
- [17] 徐卫东,罗红梅,喻建平. 加味活络效灵丹对啤酒诱发痛风模型大鼠关节组织中IL-1 β 表达的影响[J]. 风湿病与关节炎,2017,6(3):12-14,63.
- [18] 刘 璐,张全波,青玉凤,等. 加味四妙散汤剂对大鼠急性痛风性关节炎的疗效及可能作用机制的研究[J]. 新医学,2017,48(6):375-379.
- [19] 李鼎鹏,谢兴文,郑先丽,等. 忍冬藤颗粒对大鼠急性痛风性关节炎模型抗炎作用研究[J]. 中药药理与临床,2018,34(4):123-127.
- [20] 张剑勇,王 辉,谢静静,等. 痛风泰颗粒对急性痛风大鼠IL-1、IL-6及TNF- α 含量的影响[J]. 新中医,2016,48(12):201-203.
- [21] 吕凯露,夏有兵,程 洁,等. 刺血疗法对急性痛风性关节炎大鼠局部IL-1 β 、IL-10启动子甲基化的影响[J]. 南京中医药大学学报,2017,33(5):509-514.

(收稿日期:2019-08-10 修回日期:2019-10-11)

● 评价科技期刊学术水平的一般标准

目前,国际上通用的科技期刊评价标准主要有:①是否公开出版:有国内统一刊号(CN-x-x-x)和国际标准连续出版物编码(ISSN),具备CN和ISSN者才能进入评价范围;②期刊主办机构;③同行专家评审:期刊论文是否经同行专家评审,对期刊质量影响较大;④编委组成及其在本刊上发文数量;⑤刊载各类文献数量;⑥基金论文数:基金论文一般指国家和省市级重大基金及国家重大项目与支持的学术论文;⑦期刊流通利用情况;⑧期刊被引用情况:常可客观地说明期刊被科技工作者使用和重视的程度,以及在学术交流中的作用和地位,是评价期刊学术水平较为客观的指标;⑨期刊被世界权威检索工具收录情况。