

中药靶向调控巨噬细胞极化干预痛风的研究进展

赵静¹, 孟庆良², 朱泽林¹, 张雨楠¹

(1. 河南中医药大学骨伤学院, 河南 郑州 450046;

2. 河南省中医院, 河南 郑州 450002)

摘要 痛风是一种由嘌呤代谢紊乱引起的慢性代谢性炎症性疾病,其发病机制与免疫系统的异常激活有关。巨噬细胞作为重要的免疫细胞,在不同微环境刺激下可极化为促炎表型 M1 或抗炎表型 M2。本文对巨噬细胞进行了概述,并从巨噬细胞极化在痛风病程中的作用、靶向调控巨噬细胞极化的中药活性成分和中药复方 3 个方面,对中药靶向调控巨噬细胞极化干预痛风的研究进展进行了综述。

关键词 痛风;巨噬细胞;极化;中药;有效成分;复方(中药);综述

痛风是一种由嘌呤代谢紊乱引起的慢性代谢性炎症性疾病,其主要病理特征为高尿酸血症^[1]。当血尿酸水平超过其溶解饱和度时,可形成单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)并沉积于关节及其周围组织,从而诱发急性炎症反应^[2]。目前,该病尚无法根治,长期使用西药治疗易出现胃肠道和肾脏不良反应,因此其疗效及安全性仍不理想^[3]。关于痛风的免疫机制,已有研究深入探讨了多种免疫细胞的作用,如巨噬细胞和 T 细胞等,其中巨噬细胞极化的平衡状态可能发挥关键作用^[4-5]。研究表明,调控巨噬细胞 M1/M2 极化平衡可有效缓解炎症并促进组织修复,提示其可作为痛风潜在的治疗靶点^[6]。中医药治疗痛风具有一定优势,不仅能够有效缓解急性期症状、降低血尿酸水平、减少复发,而且中西医结合治疗的疗效优于单纯西药治疗^[7]。研究发现,中药及其活性成分可通过调控巨噬细胞极化发挥治疗痛风的作用^[8]。为给痛风的治疗提供参考,本文就中药靶向调控巨噬细胞极化干预痛风的研究进展综述如下。

1 巨噬细胞概述

巨噬细胞是一类高度异质性的固有免疫细胞,其核心功能是吞噬并清除病原体,以维持机体的免疫稳态^[9]。在微环境刺激下,巨噬细胞主要分化为 M1 型和 M2 型,分别介导促炎和抗炎反应,从而发挥多样化的免疫功能^[10]。

1.1 M1 型巨噬细胞

M1 型巨噬细胞即经典活化型巨噬细胞,其胞内

标志物包括诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS),表面标志物包括主要组织相容性复合物 II、分化抗原(cluster of differentiation, CD)80、CD86 等,具有诱导并放大炎症反应的作用^[11-12]。M1 型巨噬细胞可被脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、干扰素- γ 等诱导极化,主要分泌促炎性细胞因子,如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 等,并高表达 iNOS^[13-14]。此外, M1 型巨噬细胞还分泌趋化细胞因子 CCL3(chemokine CCL3, CCL3)、CCL4 等,形成浓度梯度,募集 Th1 细胞,并与其表面受体结合,增强免疫反应^[15-16]。

1.2 M2 型巨噬细胞

M2 型巨噬细胞具有抗炎及促进组织修复的功能,目前研究较多的亚型包括 M2a、M2b、M2c、M2d^[17]。其中, M2a 型巨噬细胞可促进组织修复与再生,诱导转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、CCL17、CCL18、CCL22 等的分泌^[18]。M2b 型巨噬细胞主要分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 等促炎性细胞因子,以及 IL-10 等抗炎细胞因子,在免疫应答中发挥双向调节作用^[19]。M2c 型巨噬细胞以高表达 IL-10、TGF- β 为特征,可降低免疫反应强度,介导凋亡细胞的清除,维持内环境稳定^[20-21]。M2d 型巨噬细胞主要分泌血管内皮生长因子,可促进组织修复^[22-23]。

2 巨噬细胞极化在痛风病程中的作用

2.1 高尿酸血症期

在人体嘌呤代谢过程中,嘌呤核苷酸逐步被降解为次黄嘌呤和黄嘌呤,这些中间产物是生成尿酸的前

体^[24]。黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)是人体内催化嘌呤代谢的关键酶。XO可催化次黄嘌呤氧化生成黄嘌呤,并进一步催化黄嘌呤氧化生成尿酸^[25]。在XO催化次黄嘌呤和黄嘌呤生成尿酸的过程中会产生活性氧(reactive oxygen species, ROS), ROS可作为信号分子激活核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B),促进巨噬细胞向M1型极化,并分泌促炎性细胞因子^[26-27]。

2.2 急性关节炎

痛风发作时,沉积的MSU结晶可激活相关信号通路,上调糖酵解相关酶的表达,进而通过调控核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)等炎症小体活化,维持M1型巨噬细胞的极化状态;同时,M2型巨噬细胞的极化被抑制,因其主要依赖氧化磷酸化供能^[28-29]。NLRP3炎症小体激活后能够促进半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶1(cysteine aspartic acid specific protease 1, caspase-1)活化,使无活性的IL-1 β 前体裂解为有活性的IL-1 β ,进而诱导巨噬细胞向M1型极化,加重炎症反应^[30-31]。Zhao等^[32]研究发现,痛风发作早期以M1型巨噬细胞极化为主,推动炎症反应;后期M2型巨噬细胞逐渐增多,促进炎症消退。

2.3 缓解期

痛风缓解期,随着体内沉积的MSU结晶逐渐溶解、清除,部分巨噬细胞会向具有抗炎和组织修复功能的M2型极化。研究发现,黑骨藤醇提取物可通过靶向AMP-活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)-缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 信号通路,抑制HIF-1 α 驱动的有氧糖酵解,下调M1型巨噬细胞相关促炎性细胞因子的表达;同时,促进巨噬细胞向M2型极化以释放抗炎细胞因子,从而在痛风性关节炎中发挥核心抗炎作用^[33]。此外,褪黑素可通过诱导巨噬细胞代谢模式由糖酵解向氧化磷酸化转变,促进巨噬细胞向M2型极化,从而缓解痛风性关节炎的炎症反应^[34]。

2.4 慢性痛风石期

痛风石形成早期,大量MSU结晶沉积于关节周围组织,诱导促炎性细胞因子如IL-1 β 、TNF- α 等大量分泌,并上调巨噬细胞表面Toll样受体(toll-like receptor, TLR)的表达,进一步激活NF- κ B等信号通路,

持续促进巨噬细胞向M1型极化,加重炎症反应^[35]。此外,这些促炎性细胞因子还会抑制抗炎细胞因子如IL-10、TGF- β 等的产生,导致巨噬细胞难以向M2型极化^[36]。

3 靶向调控巨噬细胞极化的中药活性成分

3.1 生物碱类

粉防己碱来源于防己科植物粉防己,属于双苄基异喹啉生物碱,具有多种生物活性,可抑制多种促炎性细胞因子的表达^[37]。Fang等^[38]通过粉防己碱干预痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)模型小鼠的研究发现,该药可抑制NF- κ B的活性,并抑制巨噬细胞向M1型极化、促进巨噬细胞向M2型极化。具体表现为:下调M1型巨噬细胞标志物如IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IL-12、iNOS的表达,上调M2型巨噬细胞标志物如巨噬细胞半乳糖型C型凝集素(macrophage galactose-type C-type lectin, MGL)1、MGL2、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome-proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)辅助活化因子1 β 、精氨酸酶(arginase, Arg)-1、IL-10的表达,从而减轻MSU结晶诱导的炎症反应,减轻小鼠关节损伤。青藤碱是从防己科植物青藤根茎中提取的生物碱,具有抗炎、免疫调节、镇痛等作用^[39]。Zhang等^[40]研究发现,青藤碱与CD80、IL-1 β 、NLRP3等靶点具有良好的结合能力,可下调M1型巨噬细胞标志物CD80和CD86的表达,抑制M1型巨噬细胞极化,降低IL-1 β 、TNF- α 水平,并减少炎症细胞浸润。益母草碱来源于中药益母草,具有抗氧化应激、抗炎、调节代谢等药理作用^[41]。Liu等^[42]研究发现,益母草碱可抑制NLRP3炎症小体活化,抑制M1型巨噬细胞极化,从而降低血清IL-1 β 和TNF- α 水平,减轻MSU结晶诱导的炎症反应。

3.2 黄酮类

槲皮素是一种常见的天然黄酮类化合物,广泛存在于水果、蔬菜等多种植物中,具有抗氧化、抗炎和神经保护作用^[43]。研究发现,用槲皮素干预LPS诱导的巨噬细胞炎症模型小鼠,可激活AMPK-Akt信号通路,抑制iNOS、环氧合酶(cyclooxygenase, COX)-2的产生,下调IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、CCL2及趋化细胞因子配体10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)的表达,同时上调IL-10和CD206的表达,从而抑制M1型巨噬细胞极化、促进M2型巨噬细胞极化^[44]。Meng等^[45]研究发现,槲皮素可通过下调NLRP3、前

体-caspase-1、caspase-1 p20、IL-1 β 等表达,降低血清中 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平,纠正大鼠异常步态,减轻关节肿胀和滑膜组织水肿,减少炎症细胞浸润。葛根素是从中药葛根中分离的一种异黄酮类衍生物,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用^[46]。张羽等^[47]研究发现,葛根素可降低血尿酸水平,抑制 NLRP3 炎症小体活化及 IL-1 β 、TNF- α 分泌,调节巨噬细胞 M1/M2 极化平衡,并上调 IL-10 等抗炎细胞因子表达,从而减轻 GA 模型小鼠滑膜组织炎症细胞浸润和组织损伤。落新妇苷来源于土茯苓,属于黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎、降血脂等多种生物活性^[48]。研究发现,落新妇苷可通过抑制 I κ B 激酶 α 及 p65 磷酸化,减少 p65 核转位,同时下调 NLRP3、caspase-1 表达,抑制 NF- κ B 和 NLRP3 信号通路,进而抑制 M1 型巨噬细胞极化,减少 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 分泌,减轻炎症细胞浸润和关节组织损伤^[49]。

3.3 萜类

白芍总苷源于毛茛科植物芍药,属于单萜苷类化合物,具有抗炎、免疫调节等作用,临床常用于治疗类风湿关节炎等自身免疫性疾病^[50]。Meng 等^[51]研究发现,白芍总苷作用于 MSU 刺激的人白血病单核细胞-1 巨噬细胞,可剂量依赖性地恢复细胞活力,下调 NLRP3、caspase-1 和 IL-1 β 的 mRNA 及蛋白表达,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,并减少 IL-1 β 和 TNF- α 的释放。另有研究表明,白芍总苷可抑制 NF- κ B-NLRP3 信号通路,防止巨噬细胞向 M1 型极化,减少 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的分泌,减轻大鼠滑膜组织的充血、水肿及炎症细胞浸润^[52]。穿山龙总皂苷来源于薯蓣科植物穿山龙,是一类结构复杂的螺甾烷或三萜类化合物,具有调节免疫、降血糖、抗炎、降低血尿酸水平等多种药理作用^[53]。研究发现,穿山龙总皂苷干预痛风模型大鼠,可通过调节花生四烯酸信号通路,降低 M1/M2 型巨噬细胞比值,降低 IL-1 β 、TNF- α 等促炎性细胞因子水平,提高 IL-4、IL-10 等抗炎细胞因子水平,从而发挥抗炎作用^[54]。周琦等^[55]研究发现,穿山龙总皂苷能上调 IL-4 和 TGF- β 表达,促进巨噬细胞向 M2 型极化;然而,在痛风的不同阶段,穿山龙总皂苷对巨噬细胞极化的调节作用存在差异,但总体趋势是抑制巨噬细胞向 M1 型极化并促进其向 M2 型极化。萆薢总皂苷具有利湿去浊、祛风除痹等功效^[56]。李国莺等^[57]研究发现,萆薢总皂苷可抑制 TLR4-髓系

分化初级反应蛋白质 88-NF- κ B 信号通路,减少 NF- κ B p65 核转位,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,下调 TNF- α 和 IL-1 β 等促炎性细胞因子表达,从而发挥抗炎作用。雷公藤甲素主要来源于雷公藤,是一种二萜内酯类化合物,具有抗炎、免疫抑制等作用,临床常用于治疗自身免疫性疾病^[58]。研究发现,雷公藤甲素可降低血尿酸水平和 XO 活性,下调 CD86、iNOS、IL-1 β 的表达,上调 CD206、Arg-1 的表达,抑制巨噬细胞向 M1 型极化并促进其向 M2 型极化,从而减少促炎性细胞因子释放^[59]。球姜酮是一种倍半萜烯类化合物,来源于球姜等姜科植物的根茎,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性^[60]。Qadri 等^[61]研究发现,球姜酮干预 MSU 和 Pam3CSK4 诱导的小鼠巨噬细胞,可下调 iNOS 表达,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,并促进 M2 型巨噬细胞表型维持;其机制与上调核转录因子红系 2 相关因子 2 及其下游抗氧化基因的表达、减轻氧化应激有关;此外,球姜酮还能抑制 caspase-1 活性,降低 IL-1 β 、TNF- α 、CXCL2 的 mRNA 及蛋白水平。

3.4 多酚类

姜黄素来源于姜科植物姜黄,属于多酚类化合物中的二芳基庚烷类,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用,临床常用于治疗炎症性疾病及辅助治疗恶性肿瘤^[62]。Zhao 等^[63]通过急性痛风炎症模型小鼠及其巨噬细胞的研究发现,姜黄素可降低细胞内 ROS 水平,抑制 NLRP3 炎症小体信号通路关键蛋白的表达,减轻小鼠踝关节肿胀,降低关节组织中 TNF- α 和 IL-1 β 水平。另有研究表明,姜黄素干预痛风模型小鼠,可抑制 NF- κ B 抑制剂 α 的降解,阻断 NF- κ B 信号通路,下调 NLRP3、caspase-1 的表达,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,减少 IL-1 β 的分泌,从而减轻关节肿胀、减少炎症细胞浸润^[64]。白藜芦醇来源于葡萄、虎杖等植物,是一种非黄酮类多酚化合物,具有抗氧化、抗炎、免疫调节等作用^[65]。研究表明,白藜芦醇可通过激活沉默信息调节因子 1 信号通路,抑制 NF- κ B 信号通路,促进巨噬细胞向 M2 型极化,下调 iNOS、TNF- α 、IL-1 β 的 mRNA 表达,从而缓解小鼠急性痛风性关节炎症状^[66-67]。老鹳草素来源于中药老鹳草,是一种多酚类化合物,具有抗氧化、抗菌、调节代谢等作用^[68]。Zhou 等^[69]研究发现,老鹳草素干预痛风模型小鼠,可减少 ROS 生成,抑制 NLRP3 炎症小体组装及

caspase-1 激活,减少 IL-1 β 释放,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,从而减轻关节肿胀、减少炎症细胞浸润。

4 靶向调控巨噬细胞极化的中药复方

中药复方可通过多成分、多靶点的协同作用,调控巨噬细胞极化,从而减轻痛风相关症状。研究表明,由土茯苓、萆薢、虎杖等组成的祛浊通痹汤,可通过抑制 M1 型巨噬细胞标志物 iNOS 的表达,促进 M2 型巨噬细胞标志物 CD206 的表达,恢复 M1/M2 平衡,降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-18 等促炎性细胞因子水平,提高 IL-10 等抗炎细胞因子水平,降低小鼠血尿酸水平,减轻关节肿胀、疼痛等症状^[70]。宣痹汤可通过调控 COX-2 信号通路,抑制大鼠体内 COX-2 和 5-脂氧合酶活性,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,降低 IL-1 β 、TNF- α 水平,减轻关节肿胀及滑膜组织炎症,减少炎症细胞浸润^[71]。三石汤可抑制 NLRP3 炎症小体活化及 caspase-1 活性,减少成熟型 IL-1 β 及 IL-18 的释放,阻止巨噬细胞向 M1 型极化,提高巨噬细胞存活率,抑制细胞凋亡^[72]。蠲痹历节清方可通过上调 PPAR γ 、下调 TLR4 的 mRNA 及蛋白表达,抑制 NF- κ B p65 核转位,从而通过 TLR4-NF- κ B 信号通路抑制巨噬细胞向 M1 型极化^[73]。痛风汤可通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-Akt 信号通路,下调磷酸化 PI3K、磷酸化 Akt、磷酸化 NF- κ B P65 的表达,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,并提高小鼠巨噬细胞存活率^[74]。四妙丸可通过抑制 NF- κ B 信号通路,激活 JAK2-STAT3 信号通路,下调 IL-1 β 、iNOS 的表达,抑制巨噬细胞向 M1 型极化并促进其向 M2 型极化,提高血清 IL-10 水平,上调关节组织中 Arg-1 表达,减轻足爪肿胀、纠正异常步态、减少组织损伤^[75-76]。甘草附子汤可下调 iNOS 表达、上调 Arg-1 表达,抑制巨噬细胞向 M1 型极化并促进其向 M2 型极化,降低 IL-1 β 等促炎性细胞因子水平,提高 IL-10 等抗炎细胞因子水平,减轻小鼠足部肿胀、纠正异常步态^[77]。

5 小结

巨噬细胞极化在痛风病程中扮演核心角色,调控巨噬细胞极化有望成为治疗痛风的新策略。中药以其多成分、多靶点、低毒性和作用温和等特点受到广泛关注。然而,当前关于中药靶向调控巨噬细胞极化干预痛风的研究仍存在诸多局限:①中药复方组成复杂,临床应用灵活,难以明确其调控巨噬细胞极化的

具体作用机制、信号通路及分子靶点;②现有研究多聚焦于单一中药成分对巨噬细胞极化的影响,缺乏对多种成分协同作用及其联合用药模式的深入探讨;③巨噬细胞极化与肠道微生态紊乱、肠黏膜屏障功能障碍及免疫调节关系密切,但目前中药通过调控巨噬细胞极化影响免疫系统的研究尚不充分;④尽管中医药在痛风的临床治疗中效果显著,但目前针对巨噬细胞极化的研究仍多停留于细胞与动物实验阶段,相关临床转化研究较为匮乏。因此,未来应致力于深化与拓展该领域的研究,从而为中医药在痛风治疗中的临床应用提供理论与实践支持。

参考文献

- [1] HUO S, WANG H, YAN M, et al. Urinary proteomic characteristics of hyperuricemia and their possible links with the occurrence of its concomitant diseases [J]. ACS Omega, 2021, 6(14):9500-9508.
- [2] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al. Gout [J]. Lancet, 2021, 397(10287):1843-1855.
- [3] SHI C, ZHOU Z, CHI X, et al. Recent advances in gout drugs [J]. Eur J Med Chem, 2023, 245(Pt 1):114890.
- [4] TAN H, ZHANG S, LIAO J, et al. Mechanism of macrophages in gout: recent progress and perspective [J]. Heliyon, 2024, 10(19):e38288.
- [5] WANG B, CHEN S, QIAN H, et al. Role of T cells in the pathogenesis and treatment of gout [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88:106877.
- [6] ZHANG N, ZHAO L, LI J, et al. Harnessing nanotechnology for gout therapy: colchicine-loaded nanoparticles regulate macrophage polarization and reduce inflammation [J]. Biomater Res, 2024, 28:0089.
- [7] XIAO N, CHEN H, HE S Y, 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, 2018, 2018:8591349.
- [8] WANG S, LIU W, WEI B, et al. Traditional herbal medicine: therapeutic potential in acute gouty arthritis [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 330:118182.
- [9] GUDGEON J, MARÍN-RUBIO J L, TROST M. The role of macrophage scavenger receptor 1 (MSR1) in inflammatory disorders and cancer [J]. Front Immunol, 2022, 13:1012002.
- [10] YUNNA C, MENGROU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877:173090.

- [11] TODA G, YAMAUCHI T, KADOWAKI T, et al. Preparation and culture of bone marrow-derived macrophages from mice for functional analysis [J]. STAR Protoc, 2020, 2 (1): 100246.
- [12] JABLONSKI K A, AMICI S A, WEBB L M, et al. Novel markers to delineate murine M1 and M2 macrophages [J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0145342.
- [13] ZHU L, ZHAO Q, YANG T, et al. Cellular metabolism and macrophage functional polarization [J]. Int Rev Immunol, 2015, 34(1): 82 - 100.
- [14] BAILEY K N, FURMAN B D, ZEITLIN J, et al. Intra-articular depletion of macrophages increases acute synovitis and alters macrophage polarity in the injured mouse knee [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(5): 626 - 638.
- [15] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD A B, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS+) vs. classically and M2 (LPS-) vs. alternatively activated macrophages [J]. Front Immunol, 2019, 10: 1084.
- [16] DU T, YANG C L, GE M R, et al. M1 macrophage derived exosomes aggravate experimental autoimmune neuritis via modulating Th1 response [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1603.
- [17] YU Y, YUE Z, XU M, et al. Macrophages play a key role in tissue repair and regeneration [J]. Peer J, 2022, 10: e14053.
- [18] LIANG C, WU S, XIA G, et al. Engineered M2a macrophages for the treatment of osteoarthritis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1054938.
- [19] WANG L X, ZHANG S X, WU H J, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases [J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(2): 345 - 358.
- [20] LEE Z T, SALMANIDA F P, CHAUNG H C, et al. Dexamethasone-induced MerTK +/high M2c macrophages exhibit a preference for downregulated gene expression profiles [J]. J Genomics, 2025, 13: 24 - 39.
- [21] ZIZZO G, COHEN P L. The PPAR- γ antagonist GW9662 elicits differentiation of M2c-like cells and upregulation of the MerTK/Gas6 axis: a key role for PPAR- γ in human macrophage polarization [J]. J Inflamm (Lond), 2015, 12: 36.
- [22] BARILO J, RATSIMOR M, CHAN A, et al. Polarized tissue-derived macrophages display enhanced M2d phenotype after prolonged stimulation with adenosine A2A receptor agonist in the presence of LPS [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2025, 30(2): 27638.
- [23] ZHANG Q, SIOUD M. Tumor-associated macrophage subsets: shaping polarization and targeting [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(8): 7493.
- [24] KUWABARA M, FUKUUCHI T, AOKI Y, et al. Exploring the multifaceted nexus of uric acid and health: a review of recent studies on diverse diseases [J]. Biomolecules, 2023, 13(10): 1519.
- [25] BORTOLOTTI M, POLITO L, BATTELLI M G, et al. Xanthine oxidoreductase: one enzyme for multiple physiological tasks [J]. Redox Biol, 2021, 41: 101882.
- [26] ELSAYED S, ELSAID K A. Protein phosphatase 2A regulates xanthine oxidase-derived ROS production in macrophages and influx of inflammatory monocytes in a murine gout model [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1033520.
- [27] KEEN H I, DAVIS W A, LATKOVIC E, et al. Ultrasonographic assessment of joint pathology in type 2 diabetes and hyperuricemia: the fremantle diabetes study phase II [J]. J Diabetes Complications, 2018, 32(4): 400 - 405.
- [28] RENAUDIN F, ORLIAGUET L, CASTELLI F, et al. Gout and pseudo-gout-related crystals promote GLUT1-mediated glycolysis that governs NLRP3 and interleukin-1 β activation on macrophages [J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(11): 1506 - 1514.
- [29] BALABANOVA L, BONDAREV G, SEITKALIEVA A, et al. Insights into alkaline phosphatase anti-inflammatory mechanisms [J]. Biomedicines, 2024, 12(11): 2502.
- [30] 李建洪, 杨博, 李兆福. 痛风免疫学发病机制研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(40): 22 - 24.
- [31] TAN H, ZHANG S, ZHANG Z, et al. Neutrophil extracellular traps promote M1 macrophage polarization in gouty inflammation via targeting hexokinase-2 [J]. Free Radic Biol Med, 2024, 224: 540 - 553.
- [32] ZHAO L, YE W, ZHU Y, et al. Distinct macrophage polarization in acute and chronic gout [J]. Lab Invest, 2022, 102(10): 1054 - 1063.
- [33] 王救, 李梦兰, 赵旭, 等. 黑骨藤醇提取物调控巨噬细胞极化对小鼠痛风性关节炎的影响及机制研究 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2025, 47(3): 179 - 190.
- [34] MA C, JIANG Y, XIANG Y, et al. Metabolic reprogramming of macrophages by biomimetic melatonin-loaded liposomes effectively attenuates acute gouty arthritis in a mouse model [J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(7): e2410107.
- [35] WEN W, LEI P, DANG W, et al. Association between family history in patients with primary gout and left ventricular diastolic function: a cross-sectional study [J]. Int J Gen Med,

- 2024, 17; 1311 – 1322.
- [36] POPPELL M, HAMMEL G, REN Y. Immune regulatory functions of macrophages and microglia in central nervous system diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5925.
- [37] XI Y, ZHANG H J, YE Z G, et al. Research development on modern pharmacological effect of tetrandrine [J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2020, 45(1): 20 – 28.
- [38] FANG L, SHEN R, LU Y, et al. Tetrandrine alleviates inflammation and promotes macrophage M2 polarization in gouty arthritis by NF- κ B-mediated Lcp1 [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2024, 70(2): 205 – 211.
- [39] JIANG S, LI S, PANG S, et al. A systematic review: sinomenine [J]. *Heliyon*, 2024, 10(9): e29976.
- [40] ZHANG S, TAN H, ZHANG Z, et al. Sinomenine alleviates gouty inflammation by inhibiting macrophage M1 polarization and neutrophil extracellular trap formation [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(11): 15791 – 15805.
- [41] 王琴, 南洋, 赵昱, 等. 益母草碱的药理作用和临床应用研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(9): 2383 – 2390.
- [42] LIU Y, DUAN C, CHEN H, et al. Inhibition of COX-2/mPGES-1 and 5-LOX in macrophages by leonurine ameliorates monosodium urate crystal-induced inflammation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 351: 1 – 11.
- [43] SHEN P, LIN W, DENG X, et al. Potential implications of quercetin in autoimmune diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 689044.
- [44] TSAI C F, CHEN G W, CHEN Y C, et al. Regulatory effects of quercetin on M1/M2 macrophage polarization and oxidative/antioxidative balance [J]. *Nutrients*, 2021, 14(1): 67.
- [45] MENG Q, SONG C, MA J, et al. Quercetin prevents hyperuricemia associated with gouty arthritis by inactivating the NLRP3/NF- κ B signaling pathway [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2025, 105(4): e70103.
- [46] WANG D, BU T, LI Y, et al. Pharmacological activity, pharmacokinetics, and clinical research progress of puerarin [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11): 2121.
- [47] 张羽, 钟晓鸣, 杨静, 等. 葛根素对痛风性关节炎小鼠炎性相关细胞因子表达的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(10): 903 – 907.
- [48] 陈荷莹, 刘毅, 刘会珍, 等. 落新妇苷的稳定性及生物活性研究进展 [J]. *世界中医药*, 2023, 18(11): 1609 – 1614.
- [49] XU W, LI F, ZHANG X, et al. The protective effects of neostilbin on monosodium urate stimulated THP-1-derived macrophages and gouty arthritis in mice through NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathways [J]. *Molecules*, 2022, 27(11): 3477.
- [50] JIANG H, LI J, WANG L, et al. Total glucosides of paeony: a review of its phytochemistry, role in autoimmune diseases, and mechanisms of action [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112913.
- [51] MENG Q, MENG W, BIAN H, et al. Total glucosides of paeony protects THP-1 macrophages against monosodium urate-induced inflammation via MALAT1/miR-876-5p/NLRP3 signaling cascade in gouty arthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138: 111413.
- [52] 畅秀丽, 张安兵. 白芍总苷调控 NF- κ B/NLRP3 信号通路对急性痛风性关节炎大鼠的影响机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(2): 313 – 317.
- [53] 李媛媛, 周鸿铭. 穿山龙总皂苷的药理作用及机制研究进展 [J]. *中医药学报*, 2020, 48(5): 73 – 77.
- [54] ZHOU Q, SUN H J, ZHANG X W. Total saponin fraction of *dioscorea nipponica makino* improves gouty arthritis symptoms in rats via M1/M2 polarization of monocytes and macrophages mediated by arachidonic acid signaling [J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(11): 1007 – 1017.
- [55] 周琦, 孙慧娟, 刘树民. 穿山龙总皂苷调控巨噬细胞 M1/M2 极化治疗痛风性关节炎的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(24): 92 – 99.
- [56] 肖扬, 李国政. 葶藶药理作用研究进展 [J]. *山西中医*, 2018, 34(7): 54 – 56.
- [57] 李国莺, 章维志, 姜璐, 等. 葶藶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.
- [58] YUAN K, LI X, LU Q, et al. Application and mechanisms of triptolide in the treatment of inflammatory diseases—a review [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1469.
- [59] DU Y, ZHANG Y, JIANG Z, et al. Triptolide alleviates acute gouty arthritis caused by monosodium urate crystals by modulating macrophage polarization and neutrophil activity [J]. *Immunol Lett*, 2024, 269: 106907.
- [60] SF A, MAHARJAN R. Immunomodulation of zerumbone via decreasing the production of reactive oxygen species from immune cells [J]. *Pak J Biol Sci*, 2018, 21(9): 475 – 479.
- [61] QADRI M, KHIRED Z, ALAQI R, et al. Zerumbone reduces TLR2 stimulation-induced M1 macrophage polarization pattern via upregulation of Nrf-2 expression in murine macrophages [J]. *Saudi Pharm J*, 2024, 32(3): 101956.

- 制研究进展[J]. 环球中医药, 2023, 16(8): 1695 - 1700.
- [28] NADAL-NICOLÁS Y, RUBIO-ARIAS J Á, MARTÍNEZ-OLCINA M, et al. Effects of manual therapy on fatigue, pain, and psychological aspects in women with fibromyalgia[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(12): 4611.
- [29] YIN Z, SHUAIPAN Z, HE P, et al. Efficacy of Tuina in chronic low back pain with anxiety: study protocol for a randomised controlled trial [J]. BMJ Open, 2023, 13(10): e073671.
- [30] LIU X, HU Z, HUANG Y, et al. Advances in novel biomaterials combined with traditional Chinese medicine rehabilitation technology in treatment of peripheral nerve injury[J]. Front Neurol, 2024, 15: 1421772.
- [31] 钟伟兴, 谌祖江, 李义凯. 中国膏摩疗法与膏摩文化的过去、现在和将来[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(3): 1419 - 1422.
- [32] WANG Z, XU H, ZHOU H, et al. Current status of research on tuina for analgesia: a bibliometric and visual analysis[J]. J Pain Res, 2023, 16: 2955 - 2970.
- [33] 李俊桦, 李义凯. 胸椎掌按法生物力学参数的研究进展[J]. 中医正骨, 2023, 35(10): 42 - 45.
- [34] HUANG Z, MIAO J, CHEN J, et al. A traditional Chinese medicine syndrome classification model based on cross-feature generation by convolution neural network: model development and validation [J]. JMIR Med Inform, 2022, 10(4): e29290.
- [35] CABANAS-VALDÉS R, CALVO-SANZ J, SERRA-LLOBET P, et al. The Effectiveness of massage therapy for improving sequelae in post-stroke survivors. a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(9): 4424.

(收稿日期: 2025-12-04 本文编辑: 郭毅曼)

(上接第 78 页)

- [62] 聂思垚, 聂会军, 程兰, 等. 姜黄素的化学成分分析及药理作用研究进展[J]. 特产研究, 2023, 45(2): 169 - 174.
- [63] ZHAO Z, TONG X, SUN J, et al. Curcumin ameliorates hyperuricemia and gout-induced damage via modulating the ROS-dependent NEK7-NLRP3 inflammasome activation[J]. Smart Mol, 2025, 3(3): e20250002.
- [64] CHEN B, LI H, OU G, et al. Curcumin attenuates MSU crystal-induced inflammation by inhibiting the degradation of IκBα and blocking mitochondrial damage[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 193.
- [65] MENG T, XIAO D, MUHAMMED A, et al. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol [J]. Molecules, 2021, 26(1): 229.
- [66] 萧文泽, 赵力, 邹和建. 白藜芦醇促进巨噬细胞 M2 极化并缓解小鼠急性痛风性关节炎[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(8): 860 - 865.
- [67] ZHAO X, LI M, LU Y, et al. Sirt1 inhibits macrophage polarization and inflammation in gouty arthritis by inhibiting the MAPK/NF-κB/AP-1 pathway and activating the Nrf2/HO-1 pathway[J]. Inflamm Res, 2024, 73(7): 1173 - 1184.
- [68] 李倩, 买吾拉江·阿不都热衣木, 徐芳, 等. 老鹳草素药理研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(8): 125 - 128.
- [69] ZHOU X, QIN M, HE L, et al. Geraniin restricts inflammasome activation and macrophage pyroptosis by preventing the interaction between ASC and NLRP3 to exert anti-inflammatory effects [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 129: 111656.
- [70] SONG S, WEN X, CHEN F, et al. Qu-zhuo-tong-bi decoction exerts gouty arthritis therapy by skewing macrophage polarization through butanoate metabolism [J]. Chin Med, 2025, 20(1): 115.
- [71] 徐少晶, 史家毓, 徐子昱, 等. 宣痹汤通过调控 COX-2 信号通路抑制大鼠急性痛风性关节炎炎症反应的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(5): 1069 - 1074.
- [72] 朴勇洙, 齐明明, 聂双莲, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨三石汤治疗痛风性关节炎的机制研究[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(23): 1786 - 1793.
- [73] 郭玉星, 熊辉, 易法银, 等. 蠲痹历节清方对痛风细胞模型中 PPARγ、TLR4、NF-κB 的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(12): 2825 - 2830.
- [74] 范围, 孟庆良, 郑福增, 等. 痛风汤含药血清通过调控 PI3K/Akt 介导的 M1 巨噬细胞极化减轻痛风性关节炎[J]. 中药材, 2025, 48(3): 719 - 725.
- [75] YANG J, CHEN G, GUO T W, et al. Simiao Wan attenuates monosodium urate crystal-induced arthritis in rats through contributing to macrophage M2 polarization [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 275: 114123.
- [76] 贾萍, 陈刚, 杨娟, 等. 四妙丸对大鼠痛风性关节炎发展的影响及调控巨噬细胞极化研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3498 - 3502.
- [77] 戴震, 韩子茹, 裴俊泽, 等. 甘草附子汤调控巨噬细胞极化治疗痛风性关节炎[J]. 锦州医科大学学报, 2024, 45(2): 18 - 23.

(收稿日期: 2025-10-12 本文编辑: 郭毅曼)