

基于自噬调控机制探讨中医药防治痛风性关节炎的研究进展

张赛¹, 余思佳¹, 陈莉¹, 樊明媛¹, 袁久木¹, 姚淇元^{1,2,3}, 谢红艳^{1,2,3}, 袁海波^{1,2,3}, 高泓^{1,2,3*}

1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

2. 成都中医药大学附属医院, 代谢与慢病中医药防治四川省重点实验室, 四川 成都 610072

3. 成都中医药大学附属医院内分泌科, 四川 成都 610072

摘要: 痛风性关节炎 (gouty arthritis, GA) 是一类因自身免疫反应而形成的炎症性疾病, 其发病机制复杂。研究发现, 尿酸长期升高形成的尿酸钠 (monosodium urate, MSU) 晶体对 GA 形成起到了极其重要的作用。MSU 晶体可通过诱导免疫反应促使关节组织中炎症、氧化应激 (oxidative stress, OS)、中性粒细胞外陷阱、细胞凋亡以及巨噬细胞极化等形成, 此类免疫反应的形成会对关节的细胞及组织造成严重损害, 进一步诱导 GA 的发生。现有研究表明, “自噬-GA” 干预机制与中医“正邪相争”理论存在高度吻合, 激活自噬可分解代谢受损细胞及蛋白质、维持细胞稳态、促进腺嘌呤核苷三磷酸产生提供能量等方式激发人体正气, 以发挥正气自我调节、自我修复、抵御病邪的作用, 正盛则邪却, 从而缓解 GA 病情。大量中医药研究证明, 如利用二氢丹参酮 I、穿龙薯蓣总皂苷等中药活性提取物以及独活寄生汤、当归四逆汤等中药复方基于自噬途径干预 GA 后, 可有效阻止上述免疫反应, 显著改善 GA 关节组织的炎症及 OS 状态, 减少关节组织的疼痛及肿胀, 揭示中医药干预自噬或是未来开发治疗 GA 的重要途径之一。基于此, 详细综述了自噬在 GA 中的作用机制以及潜在的干预靶点, 旨在为 GA 开发治疗手段提供新的有效思路。

关键词: 痛风性关节炎; 中医药; 自噬; 正邪相争; 炎症; 氧化应激; 中性粒细胞外陷阱; 细胞凋亡; 巨噬细胞极化

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)08-3223-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.08.032

Research progress on traditional Chinese medicine for prevention and treatment of gouty arthritis based on autophagy regulatory mechanisms

ZHANG Sai¹, YU Sijia¹, CHEN Li¹, FAN Mingyuan¹, YUAN Jiushu¹, YAO Qiyuan^{1,2,3}, XIE Hongyan^{1,2,3}, YUAN Haipo^{1,2,3}, GAO Hong^{1,2,3}

1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

2. TCM Prevention and Treatment of Metabolic and Chronic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

3. Department of Endocrinology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: Gouty arthritis (GA) is an inflammatory disease arising from autoimmune responses, with a complex pathogenesis. Research indicates that monosodium urate (MSU) crystals, formed by prolonged elevated uric acid levels, play a crucial role in the development of GA. MSU crystals can induce immune responses that promote inflammation, oxidative stress (OS), neutrophil extracellular traps, apoptosis, and macrophage polarization within joint tissues. These immune responses cause severe damage to joint cells and tissues, further inducing the onset of GA. Existing research indicates that the “autophagy-gout” intervention mechanism aligns closely with the traditional Chinese medicine (TCM) theory of “struggle between healthy *qi* and pathogenic *qi*”. Activating autophagy stimulates the body's righteous energy by degrading damaged cells and proteins, maintaining cellular homeostasis, and promoting adenosine triphosphate production for energy supply. This enables the righteous energy to self-regulate, self-repair, and resist pathogenic factors,

收稿日期: 2025-10-09

基金项目: 第五批全国中医临床优秀人才研修项目 (国中医药人教函[2022]1号); 第六批四川省名中医传承工作室建设项目——四川省名中医高泓传承工作室 (川中医药办发[2023]36号); 成都市卫生健康委员会-成都中医药大学委校联合创新基金 (WXLH202403014); 成都中医药大学附属医院省重点实验室专项基金 (23SZ03)

作者简介: 张赛, 博士研究生, 从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床与基础研究。E-mail: 1565147579@qq.com

*通信作者: 高泓, 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床与基础研究。E-mail: 0530@cduetcm.edu.cn

thereby improving gout conditions. Extensive TCM research demonstrates that active herbal extracts such as dihydrodanshikeniol I and diosgenin total saponins, along with TCM formulas like Duhuo Jisheng Decoction and Danggui Sini Decoction, can effectively inhibit the aforementioned immune responses, significantly alleviate inflammation and OS in GA joint tissues, and reduce joint pain and swelling. This suggests that TCM intervention targeting autophagy may represent a promising therapeutic avenue for GA. Based on this, this paper details the mechanisms of autophagy in GA and potential intervention targets, aiming to provide new effective approaches for developing GA treatment strategies.

Key words: gouty arthritis; traditional Chinese medicine; autophagy; struggle between healthy *qi* and pathogenic *qi*; inflammation; oxidative stress; neutrophil extracellular traps; apoptosis; macrophage polarization

痛风性关节炎 (gouty arthritis, GA) 是由于长期尿酸 (uric acid, UA) 异常升高形成尿酸钠 (monosodium urate, MSU) 晶体后引起的一种常见代谢性疾病, 其发病率居高不下, 最新调查数据显示, 截至 2020 年, 全球各国 GA 的发病流行率分布在 <1%~6%, 每年发病率为 (5.8~28.9) / 万。并随着年龄的增长, 呈现出男性患病趋势高于女性^[1]。因其疾病以疼痛为主要表现的特殊性, 严重影响到患者的生活质量, 甚至于因痛风石的全身广泛发生而面临截肢的风险, 因此对于 GA 的治疗应当高度重视^[2]。然而, 调查了对于 GA 的治疗手段后发现, 当前治疗 GA 的主流药物为非甾体抗炎药, 秋水仙碱、以及糖皮质激素类药物^[3]。上述 3 类药物虽可有效改善 GA 的关节组织病理状态, 但均存在明显的不良反应风险。如非甾体抗炎药轻则消化不良, 重则消化道溃疡、穿孔和出血, 且伴随慢性肾损伤的严重风险; 秋水仙碱对于胃肠道也存在侵害, 包括恶心、呕吐、腹泻、痉挛和疼痛等, 此外秋水仙碱还禁用于肝或肾损伤患者; 而糖皮质激素应用时更需要注意高血糖、感染、胃肠道出血、水钠潴留、骨质疏松等众多不良反应^[4-5]。由此可见, 当前 GA 的主要治疗手段存在诸多限制, 整体治疗效果不尽人意, 故迫切需要寻找新的安全、高效药物来打破僵局。

现有研究表明, “自噬-GA” 干预机制与中医“正邪相争” 理论存在高度吻合, 激活自噬可分解代谢受损细胞及蛋白质、维持细胞稳态、促进三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 产生提供能量等方式激发人体正气, 以发挥正气自我调节、自我修复、抵御病邪的作用, 正盛则邪却, 从而改善 GA 病情^[6-7]。国内外大量应用中草药单体或提取物、方剂、中成药等通过调节自噬干预治疗 GA, 可显著改善 GA 关节组织的炎症、细胞凋亡及氧化应激状态, 减少关节组织的疼痛及肿胀, 取得了阶段性的突破^[8]。本文聚焦于自噬的发生机制、自噬在 GA 病程中潜在的治疗作用以及当前中医药调节自噬治疗 GA 的

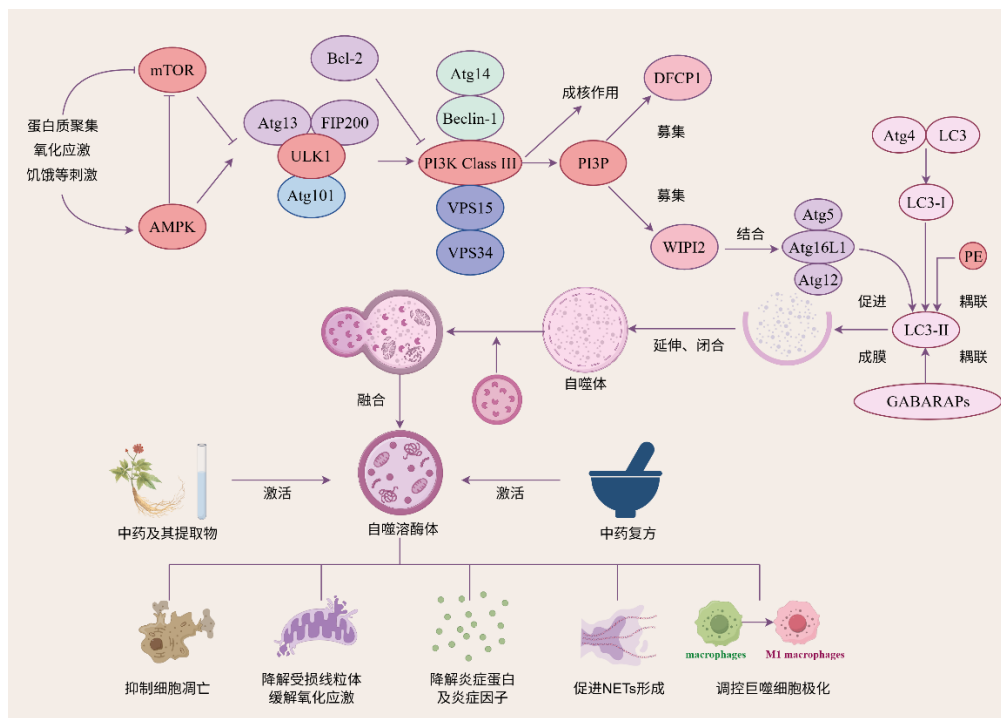
研究进展等方面进行综述, 为治疗 GA 的药物开发提供有效的思路和见解。

1 自噬的发生机制

自噬是一种利用溶酶体降解自身蛋白质和细胞器的代谢过程, 对细胞稳态维持以及细胞的健康寿命有着极为重要的作用^[9]。自噬大致可分为巨自噬、微自噬和伴侣介导的自噬, 因巨自噬是最具有代表性和研究最为广泛的一类自噬, 故通常所说的自噬过程常以巨自噬为代表, 本文所研究的自噬也特指巨自噬过程^[10]。细胞内激活自噬的起点来源于各种类型的刺激, 包括饥饿、蛋白质聚集、缺氧、胰岛素缺乏、氧化应激等, 这些刺激共同聚焦于细胞内的雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 复合物 1 或 AMP 活化蛋白激酶 [adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK], 此后 UNC-51 样激酶 (UNC-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 复合物 (包括 ATG13、ULK1/2、ATG101、FIP200) 被刺激直接或间接激活, 从而启动整个自噬过程^[11]。位于 ULK1 复合物下游第一个接收到信号的是 III 类磷酸肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 复合物 (包括 VPS34、Beclin-1、ATG14 和 VPS15), 由 PI3K 复合物催化吞噬团成核促进磷脂酰肌醇三磷酸 (phosphatidylinositol-3-phosphate, PI3P) 在内质网中成形^[12]。PI3P 是吞噬体募集 WD 重复结构域磷酸肌醇相互作用蛋白 2 (WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2, WIPI2) 和锌指 FYVE 结构域含蛋白 1 (double FYVE-containing protein 1, DFCP1) 的关键物质, 其中 WIPI2 可募集 ATG12-ATG5-ATG16L1 形成复合物, 以此加强与微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3) 蛋白、膜驻留的磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine, PE) 以及 γ -氨基丁酸受体相关蛋白 (GABA type A receptor-associated protein, GABARAPs) 的偶联, 经过切割

变化从而形成自噬体膜并进行延伸、闭合，而后形成具有双层囊泡的成熟自噬体^[13]。最终再与溶酶体融合后形成具有功能效应的自噬溶酶体，通过溶酶

体自带的酸性水解酶降解废弃的细胞器、蛋白质等用以回收利用^[14]。自噬体具体形成机制如图 1 所示。



mTOR-雷帕霉素靶蛋白; AMPK-AMP 活化蛋白激酶; Atg-自噬相关蛋白; ULK1-UNC-51 样激酶; Bcl2-B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因; FIP200-家族相互作用蛋白 200; Beclin-1-自噬相关蛋白 Beclin-1; PI3K-磷脂酰肌醇 3 激酶; Vps15/34-PI3K 复合物相关蛋白; DFCP1-含双重 FYVE 蛋白 1; WIPI2-WD 重复结构域磷酸肌醇互作蛋白 2; LC3-微管相关蛋白 1 轻链 3; GABARAPs-γ-氨基丁酸受体相关蛋白; 本图由 Figdraw 绘制。mTOR-rapamycin target protein; AMPK-AMP-activated protein kinase; Atg-autophagy-related protein; ULK1-UNC-51-like kinase; Bcl2-B-cell lymphoma/leukemia 2 gene; FIP200-family interacting protein 200; Beclin-1- autophagy-related protein Beclin-1; PI3K- phosphatidylinositol 3-kinase; Vps15/34-PI3K complex-related proteins; DFCP1-double FYVE-containing protein 1; WIPI2-WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2; LC3-microtubule-associated protein 1 light chain 3; GABARAPs-γ-aminobutyric acid receptor-associated proteins; This figure was drawn by Figdraw.

图 1 自噬形成机制及调控自噬治疗 GA 的潜在途径

Fig. 1 Mechanisms of autophagy formation and potential pathways for regulating autophagy in treatment of GA

2 自噬参与 GA 治疗的潜在途径

自噬体可在多种形式的刺激以及中医药策略干预下激活形成，随之通过如炎症、OS、NETs、细胞凋亡等多种免疫反应对 GA 进行调节，能显著缓解 GA 的病理反应并阻断 GA 疾病进程。自噬调控机制治疗 GA 的潜在途径见图 1。

2.1 控制炎症

GA 的病理表现最明显的特征是炎症细胞浸润导致的关节肿胀以及剧烈疼痛的症状，这提示 GA 关节细胞内存在大量的炎症信号激活^[15]。研究发现，NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体在 GA 细胞中异常活跃，NLRP3 的激活需要上游 2 个信号，信号一是模式识别受体

(pattern recognition receptors, PRR) 经脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等物质激活后间接引起核因子-κB (nuclear factor κB, NF-κB) 的核移位，进而促进 NLRP3 相关炎症蛋白的转录、翻译^[16]；信号 2 则是由病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 或损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 促进 NLRP3 炎症小体的组装与激活，而 GA 组织及细胞中广泛存在的 MSU 晶体正是典型的 DAMPs，可直接促进 NLRP3 炎症小体在细胞中大量活化，释放出炎症因子以及造成细胞焦亡等现象，导致关节组织产生剧烈的炎症反应，并激活神经元中疼痛感应蛋白瞬时受体电位锚蛋白 A1 (transient receptor potential A1, TRPA1) 以及瞬时受

体电位香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1), 从而驱动疼痛的发生^[17-18]。此外, 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 级联反应的激活也在 GA 中被广泛观察到, 其通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)、细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、C-Jun 氨基末端激酶 (C-Jun N-terminal kinase, JNK) 作为效应蛋白, 可促进 NF- κ B 的核移位引发多种炎症, 调节细胞增殖分化, 导致细胞凋亡等多种损害^[19]。有研究报道, 细胞内炎症因子的产生以及 p38 MAPK 通路可触发自噬过程, 而自噬反之可抑制炎症小体激活来抑制白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的产生^[20]。Hsieh 等^[21]研究发现, 激活自噬后可显著抑制 NLRP3 炎症小体及相关蛋白的表达, 并抑制 IL-1 β 、半胱天冬蛋白酶-1 (Caspase-1) 的释放, 由此提示自噬途径可有效改善 GA 关节组织的炎症状态。另一项研究报道称, GA 环境下自噬的激活, 可明显抑制炎症的发生并减少炎症因子的释放, 其中起关键作用的是双特异性磷酸酶 1 (dual specificity phosphatase 1, DUSP1), 而 DUSP1 是一种参与调节 MAPK 的双特异性磷酸酶家族亚型, 由此提示, 自噬能有效抑制 MAPK 途径产生的炎症, 保护关节组织^[22]。

2.2 缓解 OS

活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 作为线粒体呼吸链的副产物, 广泛存在于各种生命活动中。正常情况下, 生理状态的线粒体产生的 ROS 占线粒体总耗氧量的 2%, 而在病理条件下, 此比例最高能达到 11%, 从而导致大量的 ROS 自线粒体泄露出来引发 OS, 对细胞中的细胞器、蛋白质以及 DNA 等物质进行直接的损害甚至导致细胞死亡^[23-24]。现有研究表明, ROS 的产生还与 UA 的形成有关, UA 的形成需要黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 催化次黄嘌呤与氧气和水发生氧化还原反应来实现, 而此反应的主要产物还有过氧化氢 (H₂O₂) 与超氧阴离子 (O₂⁻), 均是 ROS 家族的代表性物质^[25]。此外有研究提出, OS 标志物与 MSU 晶体浓度、GA 发作频率和症状严重程度呈显著正相关, 提示 MSU 晶体也能诱导 ROS 的异常产生^[26]。自噬体作为细胞内异常代谢现象的回收器, 可识别细胞内破损的细胞器、蛋白质等, 有效阻止细胞生命的进一步损害^[27]。当细胞内线粒体破损、或其他现象引发 ROS

异常增生的 OS 状态时, 会触发自噬体的激活, 激活后的自噬体一方面会识别并降解受损的线粒体防止 ROS 的进一步产生, 另一方面会识别降解由 ROS 损伤的蛋白质等物质, 一定程度的修复受损的细胞功能^[28]。McWherter 及其团队^[29]的研究也表明, 通过调节自噬干预 GA 小鼠后, 发现自噬激活可显著抑制 GA 小鼠关节组织细胞中 ROS 的生成, 减少线粒体嵴的丢失的数量, 并能抑制 NLRP3 蛋白、caspase-1 表达, 减少 IL-1 β 的释放, 显著抑制白细胞或中性粒细胞浸润。

2.3 促进 NETs 形成

中性粒细胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 是一种由中性粒细胞产生的细胞外网状 DNA 复合物, 可以此作为基质诱捕外来微生物或诱导免疫反应^[30]。研究表明, NETs 形成是由中性粒细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase, NE) 和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 的核解聚功能、并利用肽酰基精氨酸脱亚氨酶 4 (peptidylarginine deiminase 4, PAD4) 在高浓度 Ca²⁺ 驱动下对组蛋白精氨酸残基的瓜氨酸化诱导形成的, 其中 NE 和 MPO 发挥作用前均依赖于 ROS 作为信号分子^[31]。近期有报道称, NETs 形成 (neutrophil extracellular trap formation, NETosis) 还与 MSU 晶体密切相关, 推测是由于 MSU 晶体通过 ROS、自噬、P2Y 受体 (P2Y receptor, P2YR) 以及受体结合丝氨酸苏氨酸激酶 3 (receptor-interacting serine-threonine kinase 3, RIPK3) /混合谱系激酶结构域样假激酶 (mixed lineage kinase domain-like, MLKL) 通路等方式间接促进 NETosis, 由此提示 NETs 在 GA 病程中异常活跃^[32]。此外, Mitroulis 等^[33]与 Huang 等^[34]报道, NETosis 与自噬存在明显关联性, 当 MSU 激活自噬后明显上调了 NETosis, 而加入自噬抑制剂 3 甲基腺嘌呤 (3-methyladenine, 3MA) 后, NETosis 受到明显抑制, 且随着 3MA 的剂量成反比, 深入研究其发生机制后发现, MSU 晶体可刺激中性粒细胞产生自噬相关蛋白 (autophagy related, ATG) 7 与 p53 相互作用进入细胞核, 促进 PAD4 的表达, 并诱导 NETs 的形成。Guo 等^[35]利用体外实验同样证明自噬途径与 NETosis 存在明显因果关系, NETs 形成的数量随着自噬通量的增加而增多。综合当前阶段的研究提示, NETs 对于 GA 的病程发展是一把双刃剑, 在疾病初期, NETs 可通过释放多种 DAMPs 激活炎症, 诱导大量炎症介质

如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8) 等的产生,而在 GA 发作的高峰期,持续的 NETosis 通过其捕获和降解炎症介质的能力,对炎症起到明显的消退作用,由此可见,在 GA 不同病程,可通过调节自噬的激活或抑制从而调节 NETs,是一个潜在的有效治疗途径^[36]。

2.4 调节细胞凋亡

细胞凋亡是一种因特定信号激发的一种细胞自杀程序性死亡过程^[37]。研究表明,GA 的病程中可发生多种细胞凋亡的形式,例如 MSU 晶体刺激成纤维细胞样滑膜细胞释放大量 ROS,导致内质网氧化应激以及线粒体功能障碍,从而促进成纤维样滑膜细胞凋亡;巨噬细胞在 GA 痛风石炎症组织中募集,产生基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2/9 和 TNF- α 以诱导基质降解,从而造成巨噬细胞凋亡;此外还发现,由 MSU 晶体引发的中性粒细胞和内皮细胞的凋亡常见于 GA 组织中,可对关节组织造成严重损害^[38]。也有人提出,自噬参与到细胞凋亡的过程中,并通过调控凋亡蛋白的主动降解从而抑制细胞凋亡,而自噬蛋白 Beclin1 和 p62 可能是参与此过程的关键分子^[39]。一项研究提供了重要证据,GA 患者中滑膜组织和滑液单核细胞早期暴露于 MSU 晶体环境下会诱导自噬体形成,而长期暴露于 MSU 晶体则会诱导溶酶体中的组织蛋白酶 D (cathepsin D, CTSD) 的失活,引起的溶酶体功能障碍诱导的自噬降解损伤,导致 GA 患者滑液单核细胞中出现因半胱天冬酶-3 (Caspase-3) 介导的细胞凋亡,此研究结果表明,正常情况下自噬可抑制细胞凋亡的发生,而自噬降解受损后无法维持原有功能后,细胞凋亡便会占据主导地位引发严重的组织损伤^[40]。总的来说,激活自噬阻止 GA 关节组织中的细胞凋亡是治疗 GA 的一个有着巨大研究潜力的靶点。

2.5 调节巨噬细胞极化

巨噬细胞是人体免疫系统的重要细胞组成之一,通过其强大吞噬能力,可在病理刺激下吞噬并消化病原体以及细胞碎片等,还可激活他免疫细胞共同作用,从而发挥其固有免疫作用^[41]。近年来,有研究发现巨噬细胞还可调节炎症的加剧与消退,尤其在 GA 炎症期进展与消退过程中发挥了不可忽视的作用,进一步研究表明,此种由巨噬细胞产生的炎症变化是通过一类名为巨噬细胞极化的过程造就^[42]。巨噬细胞极化状态本身受到代谢、组织微

环境等变化影响,可分化为促进炎症发展的 M1 型与促进修复和抗炎特性的 M2 型,且在特定条件下,两种分型可互相转化,进而影响组织代谢功能和 GA 疾病阶段的进展^[43]。首先,在 GA 进展过程中,关节及关节周围组织沉积大量的 MSU 晶体,可通过多条炎症触发途径引起剧烈的炎症反应,释放大量的促炎介质与趋化因子,促进中性粒细胞与巨噬细胞等炎症细胞的快速募集,而在炎症信号刺激下,会诱导巨噬细胞极化的失衡,促使 M1 型巨噬细胞的分化,导致炎症反应的加剧^[44]。同时也有研究发现,MSU 晶体还会轻微诱导抗炎因子 IL-10 表达,并显著诱导 Arg-1 表达,此为 M2 型巨噬细胞的特定标志物,表明免疫系统在 MSU 晶体刺激下同样持续启动 M2 型巨噬细胞极化以限制炎症的发展并诱导炎症的消退,而最终发挥促炎与抗炎作用取决于 M1/M2 极化的平衡状态^[45]。另一项关于 GA 炎症细胞的动力学研究也表明,M1 型细胞数量在注射 MSU 晶体 2 h 开始增加,24 h 达到最高值,随后逐渐下降,直至 240 h 消失;而 M2 型细胞同样出现在早期阶段,约在注射 MSU 晶体后 2 h 出现,48 h 达到峰值水平,且在 2~12 h 阶段,M1 和 M2 的数量相当,随后在 18 和 24 h 时 M1 细胞计数超过 M2,然而,M2/M1 的比值在 48 h 时逆转,此后 M2 型细胞数量超过 M1 型,直到 120 h 仍保持不变^[46]。由此可见,巨噬细胞极化过程贯穿 GA 病程始终,对病程进展的影响密不可分。综合多项研究表明,靶向巨噬细胞极化可有效抑制炎症反应缓解 GA 发作^[47-48]。Cao 等^[49]研究证实,通过调控 PI3K/Akt 途径可促进 M2 极化,并以此抑制炎症进展。与 MSU 晶体直接诱导巨噬细胞极化过程不同,研究表明,激活自噬途径同样可促进巨噬细胞 M1 型极化为 M2 型,从而发挥抗炎作用^[50]。其中,基于 AMPK/mTOR、MiRNAs/信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等信号激活自噬后可通过下调 NF- κ B p65、抑制 NLRP3 炎性小体的激活等方式促进 M2 型巨噬细胞的极化,而自噬过程受到抑制则相应表现为 M1 型巨噬细胞极化^[51-52]。此外,有研究报道,GA 环境下的 NETosis 同样会促进 M1/M2 极化,且促进 NLRP3 炎症途径,此研究通过沉默 NETosis 形成的依赖因子 HK-2 表达,导致 THP-1 巨噬细胞中分化簇 (cluster of differentiation, CD) 86、CD80 和 NLRP3 mRNA 表达受到显著抑制,利用 NETs 释放的组蛋白

H3 治疗可诱导 THP-1 巨噬细胞中与促炎 M1 巨噬细胞相关的基因上调, 以及与抗炎/M2 巨噬细胞相关的基因下调, 表明 NETosis 可诱导 M1 巨噬细胞极化, 并通过 HK-2 上调 NLRP3/IL-1 β 通路, 抑制 NETosis 则诱导 M2 型巨噬细胞极化促进抗炎修复作用^[53]。结合自噬通量对 NETosis 所具有的正向促进作用, 在 GA 炎症后期病程, 通过激活自噬增加 NETosis 并发挥其自我抗炎作用, 同时促进 M2 型巨噬细胞极化, 或是缩短 GA 炎症期病程的有效潜在手段。

3 中医“正邪相争”理论与“GA-自噬”机制的关联

中医领域将 GA 归为祖国传统医学内“痹证”的范畴, 其发病机制主要跟风、寒、湿三气相合有关^[54]。关于 GA 的急性期所表现出红肿热痛的现象, 当归属于湿热痹阻为主, 如《景岳全书》记载所述, 湿邪蕴结于皮肉筋骨之间, 致腠理不开, 若加以过度饮酒, 或过食肥甘厚腻, 致脾之运化失常, 湿邪内生, 内外湿邪相合, 日久则郁而化热, 热邪壅滞下焦, 流注于关节、筋骨、皮肉, 而见红肿热痛^[55]。病机当属正虚邪盛, 本虚标实, 以脾虚为本, 风寒湿邪为标, 当以急治其标, 缓治其本^[56]。现代研究揭示, 此“湿热痹阻”的宏观证候与关节局部以尿酸钠晶体为始动因素、以 NLRP3 炎症小体激活及 IL-1 β 等促炎因子释放为核心的微观病理过程高度对应, 其中细胞自噬活动对炎症的调控扮演了关键角色^[57-58]。

“正邪理论”最早见于《黄帝内经》的记载, 作为病机总纲广泛应用于多种疾病的认知指导, 是中医学的奠基理论之一^[59]。“正邪理论”中的“正”指顾护人体的正气, 其高度概括了人体的生理功能, 涵盖人体面对外在刺激自我调节、抵御病邪、以及疾病康复等多方面的能力。与之相对的“邪”则是指代所有致病因素, 涵盖外感六淫、七情内伤、疫毒疔气、外伤或其他有害人体的各类因素。正邪相争则是描述病程中, 人体自我抗病能力与致病因素的对抗^[60]。由于正邪之气在病程中并非一成不变, 而是伴随正邪之气的斗争出现此消彼长的一种动态变化, 因此其相争结果的胜负常影响疾病进展与转归方向, 且此过程贯穿疾病的始终^[61]。

自噬在饥饿、炎症、外来细菌等各种病理、生理刺激下, 可将受刺激损伤的细胞或胞内成分进行分解代谢, 转换为 ATP、氨基酸等基本单元进行回收利用以维持当前应激所需供能, 并对衰老细胞通过吞噬、诱导程序性死亡等方式进行精准清除修复, 以保证细胞内循环与外在代谢调节的动态平

衡, 这恰好符合正气对外在刺激自我调节、自我修复、抵御病邪的作用^[62]。若邪盛正不虚, 则当邪气侵犯机体后, 正气激发, 抵御外邪, 维持机体自身的平衡与稳定。即细胞自噬(以 LC3-II 转化、自噬底物 p62 的有效清除、mTOR 蛋白表达及磷酸化被有效抑制等为标志)能够被适度激活, 及时通过吞噬炎症蛋白与受损线粒体、促进 M2 巨噬细胞极化抗炎等途径清除 MSU 晶体造成的细胞损伤, 抑制如 NLRP3 炎症小体的过度活化, 从而通过控制炎症, 对应临床隐匿期或缓解期。但若邪盛正虚, 疾病经久不愈, 损伤正气, 正虚邪敛, 二者失于平衡, 导致“痰饮、水湿、瘀血”等内邪产生, 最终疾病横生^[63]。此过程在分子层面则对应自噬功能的紊乱: 一方面, 长期处于 GA 环境下, MSU 晶体会通过抑制蛋白酶体降解, 导致自噬体形成受损从而缺失其原有清除损伤物质的功能, 表现为自噬底物 p62 的过表达并积累; 另一方面, 自噬底物 p62 的堆积会通过 MAPK 信号传导及 caspase-1 激活进一步加剧炎症, 形成恶性循环, 恰如“湿邪粘滞, 胶着不解”的病机特点, 最终导致 IL-1 β 等炎症因子大量释放, 临床表现为急性期典型的“红、肿、热、痛”^[64]。

然而, 疾病过程中的正邪相争并非完全对立、毫不相容, 而是在一定条件下正气也可转化为邪气, 由此基于正邪理论演变出“正气化邪”的中医概念^[65]。“正气化邪”是指疾病进程中, 正气丧失自身固有能力, 而受多种条件刺激下转化为有损于机体的邪气^[66]。如张仲景于《金匮要略》所述:“夫人禀五常, 因风气而生长, 风气虽能生万物, 亦能害万物, 如水能浮舟, 亦能覆舟。若五脏元真通畅, 人即安和。客气邪风, 中人多死。”明确指出, 自然界的正常“风气”能够滋养万物, 助益人类生存; 然而, 若风气不正, 即自然界的“风气”过于强烈, 不仅无法促进生长, 反而会损害万物, 伤害人体机能。这表明, 自然界的风气既可以是“正气”, 同样亦可转化为“邪气”。另有江止兰所著《医津一筏》中有言:“要知邪气即吾身中之正气, 治则为正气, 不治则为邪气。”《医经溯洄集》卷二曰:“寒邪之在太阳也, 寒郁其阳, 阳不畅而成热, 阳虽人身之正气, 既郁则为邪矣。”均提示机体中某一类正气在特定情况下可转化为邪气。就机体功能而言, “正”代表物质的功能与状态正常, “邪”则表示其相反状态。若体内精微物质运行失常, 亦可导致其物质和功能发生改变, 由正常状态转变为病理状态。例如,

具有滋润濡养作用的津液由于代谢紊乱、输布失调,使得津液无法遵循正常途径运行,进而转化为水、饮、湿等病理产物^[67]。除古籍论述外,自噬在 GA 中的作用同样具有双向性,其“扶正”或“助邪”取决于自噬的通量与功能状态。正常状态下细胞通过 AMPK/mTOR 等通路激活适量自噬通量,发挥清除受损线粒体、降解炎症前体、促进巨噬细胞极化抗炎等保护作用,此为“正气存内”;而功能紊乱的自噬,尤其是自噬通量过大,则可通过诱导自噬依赖性细胞凋亡^[68]、激活自噬依赖性铁死亡^[69]、导致炎症底物堆积加剧炎症等途径反而放大对组织的损伤^[70],此即为“正气化邪”。

由此可见,机体对正邪之气的调控与自噬对细胞稳态的调控机制存在高度吻合,若素体健壮,疾病初期自噬功能被适度有效激活,可良好的维持细胞稳态,恰如风寒湿三邪侵袭人体,然正气在内,邪不可干。具体表现为自噬有效负调控炎症反应,避免急性发作。若素体虚衰,自噬功能受损或自噬通量过大,则导致炎症因子、中性粒细胞、ROS 等病理产物的堆积,甚至于细胞凋亡的发生,这也与风寒湿三邪外袭,然邪胜正衰,抗邪无力,内生湿邪,内外相合,郁久化热,流注下焦而发 GA 的病机有着异曲同工之妙。因此,针对湿热痹阻证 GA 的治疗,其现代生物学靶点之一在于“调控自噬的功能性平衡”,而非简单地激活或抑制自噬。故具有精准调节自噬功能、促进自噬适度激活的天然药物,具有着治疗湿热痹阻之 GA 的巨大潜力。

4 中医药调控自噬治疗 GA 的应用

4.1 中药单体及其衍生物调控自噬治疗 GA

丹参酮是存在于丹参中的一种天然酚类化合物,具有抗炎、促进自噬、心脑血管保护等药理作用^[71]。Yue 等^[72]应用二氢丹参酮 I 干预 GA 大鼠后发现,其可通促进自噬发生,降解 GA 组织中的 NLRP3 相关蛋白,阻断炎症介质的产生,并能吞噬受损的线粒体防止 ROS 的释放,缓解了 MSU 晶体诱导的 GA 炎症。穿龙薯蓣总皂苷是从穿龙薯蓣中提取出来的甾体皂苷类化合物,具有抗炎、降糖、降脂、调控免疫、抗肿瘤等多种药理作用^[73]。Zhou 等^[74]研究发现,穿龙薯蓣总皂苷具有改善 GA 大鼠关节炎的能力,进一步研究表明其机制是通过 PI3K/AKT/mTOR 轴激活自噬,下调 MPO、蛋白酶 3 (proteinase 3, PR3)、NE、乳铁蛋白 (lactotransferrin, LTF)、组织蛋白酶 G (cathepsin G,

CTSG)和瓜氨酸组蛋白 H3(citrullinated histone H3, CitH3)水平,抑制 NETosis,并下调 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的释放。Lou 等^[75]于青钱柳中提取三萜类化合物 3 β ,23-二羟基-12-烯-28-熊果酸干预 GA 模型的 THP-1 细胞,研究表明其能通过抑制 PI3K、AKT、mTOR 蛋白表达激活,显著上调 LC3II/LC3I 的蛋白表达以激活自噬,降低细胞中 ROS 的释放,并抑制 IL-1 β 、pro-IL-1 β 、caspase-1、pro-caspase-1 和 NLRP3 等炎症的蛋白表达以控制炎症。Fan 等^[76]通过白藜芦醇干预 GA 大鼠,发现其具有激活自噬抗炎功能,可通过上调沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)、beclin1 与 LC3 蛋白表达以激活自噬,并下调 NLRP3 与 NF- κ B p65 的 mRNA 水平,最终降低炎症因子 IL-1 β 的释放。Piao 等^[77]研究了紫杉叶素对 GA 疾病的影响,实验数据显示其可上调自噬相关标志物如 SIRT1、beclin1 与 LC3 蛋白表达,表明紫杉叶素成功激活自噬并降低 NLRP3 炎症相关 IL-1 β 、Caspase-1 和高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1 protein, HMGB1)水平,缓解 GA 小鼠的关节炎。Zhang 等^[78]的研究通过益母草提取的龙胆昔萜类化合物,干预 GA 小鼠模型后炎症状态得到明显缓解,深入研究发现龙胆昔萜类化合物能促进 mTOR 支架蛋白 (regulatory-associated protein of mTOR, RAPTOR)磷酸化激活自噬,从而抑制 NLRP3 炎症小体激活及其介导的 ASC 斑点形成寡聚化,减少 Gasdermin D (GSDMD)-NT 的产生,最终控制炎症以及细胞焦亡状态,有效缓解关节组织的损害。研究发现黄芩苷对 GA 也具有良好治疗作用,其具备抑制 PI3K、AKT、mTOR 蛋白表达的能力,并促进自噬上调磷酸酶及张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN)蛋白量,进一步通过自噬降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的表达水平,改善 GA 的关节炎及肿胀程度^[79]。Wang 等^[80]运用糖基化肉桂醛衍生物干预 GA 巨噬细胞模型,研究发现其上调了 LC3 水平,提示巨噬细胞中存在自噬现象,并使的线粒体损坏数量减少,下调 ROS 的释放,同时抑制 ASC 斑点的形成以阻止 NLRP3 炎症小体组装,进一步减少 IL-1 β 释放及细胞焦亡过程。川陈皮素是常见于柑橘中的一类黄酮类化合物,研究表明川陈皮素在 GA 环境下能通过促进 AMPK 蛋白表达,并抑制 mTOR 蛋白表达方式促进自噬形成,下调 NLRP3 相关蛋白如 ASC、IL-1 β 和

caspase-1 的蛋白水平，阻止炎症进展^[81]。Du 等^[82]研究发现，GA 病程中存在自噬促进 NETosis 的情形，而雷公藤甲素具备抑制自噬通量的能力，减少自噬标志物 beclin-1 和 LC3 的表达，下调 MPO 和 NE 的表达水平，阻断 NETosis 及下游炎症途径以降低 TNF- α 、IL-1 β 的释放，并能抑制过度自噬损伤引发的 caspase-3 途径细胞凋亡。Liu 等^[83]运用瑞香素干预 GA 小鼠及体外 GA 模型的 THP-1 细胞后发现，其通过促进 AMPK 磷酸化并抑制 mTOR 磷酸化激活自噬，并增强 LC3II/LC3I 比率和 Beclin1 的表达，有效抑制了 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子释放。吴雨恒等^[84]研究发现雷公藤红素能显

著促进 SD 大鼠中 AMPK、ULK1 蛋白的磷酸化以激活自噬，增加自噬标志物 Beclin-1、LC3II/LC3I 蛋白表达，成功改善了大鼠踝关节滑膜组织结构损伤、水肿程度和炎性浸润程度，并降低 GA 大鼠体内炎症指数评分。二氢槲皮素是常见于红豆杉、水飞蓟植物中的一类黄酮类活性成分，朴美华^[85]通过二氢槲皮素干预性治疗 GA 小鼠后发现，其能促进 LC3 蛋白表达增加自噬通量，抑制多种炎症蛋白表达，包括 ASC、NE、IL-1 β 、caspase-1 和 Cathepsin B 蛋白，显著改善小鼠关节中的炎症浸润。中药单体及化合物调控自噬治疗 GA 的研究成果总结见表 1。

表 1 中药单体及其衍生物调控自噬治疗 GA

Table 1 Regulation of autophagy by TCM monomers and their compound derivatives in treatment of GA

中药单体及其衍生物	来源	类别	干预对象	造模方式	药物干预剂量、频率与疗程	主要靶点	作用机制	文献
二氢丹参酮 I	丹参	菲醌化合物	J774A.1 细胞、SD 大鼠	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	25、75 mg·kg ⁻¹ ；于诱发 GA 后 30 min 口服给药 1 次	自噬、线粒体 ROS、NLRP3 炎症小体	LC3-II \uparrow ，p-AMPK \uparrow ，自噬 \uparrow ，线粒体损伤 \downarrow ，线粒体 ROS \downarrow ，NLRP3 炎症小体激活 \downarrow ，caspase-1 \downarrow ，IL-1 β \downarrow	72
穿龙薯蓣总皂苷	穿山龙	皂苷类	雄性 SPF Wistar 大鼠	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	160 mg·kg ⁻¹ ；每 24 小时给予 1 次，持续 1 周	自噬、NETs、IL-1 β 、TNF- α	PI3K \downarrow ，AKT \downarrow ，mTOR \downarrow ，AMPK \uparrow 自噬 \uparrow ，MPO \downarrow ，PR3 \downarrow ，NE \downarrow ，LTF \downarrow ，CTSG \downarrow ，CitH3 \downarrow ，NETosis \downarrow ，IL-1 β \downarrow ，TNF- α \downarrow	74
3 β ,23-二羟基-12-烯-28-熊果酸	青钱柳	三萜类	THP-1 细胞	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	10、15、20、25、30 μ g·mL ⁻¹ ；THP-1 细胞在 MSU 晶体造模前用上述浓度药物处理 24 h	自噬、ROS、NLRP3 炎症小体	LC3II/LC3I \uparrow ，PI3K \downarrow ，AKT \downarrow ，mTOR \downarrow ，自噬 \uparrow ，ROS 释放 \downarrow ，IL-1 β \downarrow ，pro-IL-1 β \downarrow ，caspase-1 \downarrow ，pro-caspase-1 \downarrow ，NLRP3 \downarrow	75
白藜芦醇	葡萄皮、蔓越莓	非黄酮类多酚	雄性 SD 大鼠，雄性 C57BL/6J 小鼠 BMDM	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	SD 大鼠用 10、25、50 mg·kg ⁻¹ ；每个剂量连续 7 d ig 给药 1 次。其次雄性 C57BL/6J 小鼠 BMDM 予 30、15、7.5 μ mol/L 处理细胞样品 6 h	自噬、NLRP3 炎症小体	SIRT1 \uparrow ，beclin1 \uparrow ，LC3 \uparrow ，自噬 \uparrow ，NLRP3 \downarrow ，NF- κ B p65mRNA \downarrow ，IL-1 β \downarrow	76
紫杉叶素	橄榄油、葡萄、柑橘类水果、洋葱	类黄酮	雄性昆明小鼠	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	50、100、200 mg·kg ⁻¹ ，MSU 晶体造模前给予紫杉叶素 ig 给药预处理 1 h	自噬、NLRP3 炎症小体	LC3 蛋白 \uparrow ，自噬 \uparrow ，NLRP3 \downarrow ，IL-1 β \downarrow ，Caspase-1 \downarrow ，HMGB1 \downarrow	77
龙胆昔萜类化合物	益母草	半日花烷型二萜	C57BL/6J 雄性小鼠	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	25、50 mg·kg ⁻¹ ，MSU 晶体造模前注射踝关节 2 次，间隔 10 min	自噬、NLRP3 炎症小体	RAPTOR 磷酸化 \uparrow ，自噬 \uparrow ，NLRP3 激活 \downarrow ，ASC 斑点形成寡聚化 \downarrow ，GSDMD-NT \downarrow ，细胞焦亡 \downarrow	78
黄芩苷	黄芩	黄酮类	GA 临床患者 CD4 ⁺ T 细胞	MSU 晶体刺激成纤维样滑膜细胞 (FLS) 构建 GA-FLS 模型，利用 GA-FLS 与 CD4 ⁺ T 细胞共培养诱导 GA-CD4 ⁺ T 细胞模型	100 μ g·mL ⁻¹ ，分别浸润作用 24、48、72 h	自噬、TNF- α 、IL-1 β	PI3K \downarrow ，AKT \downarrow ，mTOR \downarrow ，PTEN \uparrow ，自噬 \uparrow ，TNF- α \downarrow ，IL-1 β \downarrow ，IL-6 \downarrow	79

表 1 (续)

中药单体及其衍生物	来源	类别	干预对象	造模方式	药物干预剂量、频率与疗程	主要靶点	作用机制	文献
糖基化肉桂醛衍生物	肉桂	—	J774A.1 小鼠巨噬细胞	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	100 μmol·L ⁻¹ , 处理 J774A.1 小鼠巨噬细胞 0~24 h	自噬、NLRP3 炎症小体、ROS	LC3↑, 自噬↑, 线粒体损伤↓, ROS↓, ASC 斑点形成↓, NLRP3 组装↓, IL-1β 释放↓, 细胞焦亡过程↓	80
川陈皮素	柑橘	黄酮类	THP-1 细胞、雄性 BALB/c 小鼠	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	THP-1 细胞在 MSU 晶体造模前给予 0~40 μmol·L ⁻¹ 药物处理 0.5 h。雄性 BALB/c 小鼠给予 15、30、60 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ 的药物, 连续 ip 7 d	AMPK/mTOR、自噬、NLRP3 炎症小体	AMPK↑, mTOR↓, LC3-II/I↑, Beclin-1↑, 自噬↑, p-p65↓, p-IκBα↓, NLRP3↓, ASC↓, IL-1β↓, caspase-1↓	81
雷公藤甲素	雷公藤	二萜类	SD 大鼠、雄性 C57BL/6 小鼠 RAW264.7 巨噬细胞	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	SD 大鼠: 70 μg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 连续 ip 7 d, 第 5 天进行 MSU 晶体踝关节注射造模。RAW264.7 巨噬细胞: MSU 晶体造模后分别给予 50、100、200、400、800、1 600 nmol·L ⁻¹ 药物孵育 8 h	自噬、NETs、TNF-α、IL-1β、caspase-3 凋亡途径	beclin-1↓, LC3↓, 自噬↓, NETosis↓, MPO↓, NE↓, TNF-α↓, IL-1β↓, caspase-3↓, 细胞凋亡↓	82
瑞香素	长白瑞香	香豆素衍生物	雄性 C57BL/6 小鼠、THP-1 细胞	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	雄性 C57BL/6 小鼠: 10、20 mg·kg ⁻¹ , 口服强饲法连续给药 7 d 后 1 h 内给予 MSU 晶体左踝关节注射造模。THP-1 细胞: 10、20、40 μmol·L ⁻¹ 药物处理细胞 1 h 后 MSU 晶体造模	AMPK/mTOR 信号、自噬、IL-6、IL-1β、TNF-α	p-AMPK↑, mTOR↓, LC3II/LC3I↑, Beclin1↑, 自噬↑, IL-6↓, IL-1β↓, TNF-α↓	83
雷公藤红素	雷公藤	五环三萜类	SD 大鼠	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	MSU 晶体造模成功后子 1、2 mg·kg ⁻¹ 药物 ig, 每天 1 次, 连续 7 d	AMPK/mTOR, 自噬	p-AMPK↑, p-ULK-1↑, p-mTOR↓, Beclin-1↑, LC3II/LC3I↑, 自噬↑, 踝关节滑膜组织结构损伤↓, 水肿程度↓, 炎症浸润程度↓, 炎症指数评分↓	84
二氢槲皮素	红豆杉、水飞蓟	黄酮类	雄性昆明小鼠	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	100、200 mg·kg ⁻¹ 单次 ig 给药 4 h 后予 MSU 晶体注射造模	自噬、NLRP3 炎症小体	SQSTM1↓, LC3↑, 自噬↑, HMGB1↓, ASC↓, NE↓, IL-1β↓, caspase-1↓, Cathepsin B↓	85

4.2 中药提取物调控自噬治疗 GA

藜蒿属菊科蒿属的宿根性多年生草本植物, 全草均可入药, 其嫩茎部位具独特口味亦作蔬菜食用^[86]。现代药理研究发现, 藜蒿提取物含有黄酮、多糖、绿原酸、萜类、生物碱、多酚、挥发油等多种活性物质, 具备降血糖、抗氧化、抗癌、抗炎、杀虫杀菌等多重功效^[87]。曹伟伟^[88]运用藜蒿叶提取物干预 GA 模型细胞, 发现藜蒿叶提取物可活化 AMPK 信号增加 LC3-II/LC3-I 的比值, 激活下游自噬途径, 从而减少线粒体损伤及 ROS 释放, 并抑制 NLRP3 炎症小体的启动, 减少炎症因子 IL-1β 的释放, 从而缓解 GA 炎症。Hsieh 等^[89]从台湾绿蜂代谢排泄物中提取了蜂胶, 以此干预 GA 小鼠后发现其可通

过激活自噬, 上调自噬标志物 LC3 蛋白表达, 抑制 MSU 晶体诱导的溶酶体破裂, 减少组织蛋白酶 B 的释放, 并减少线粒体损伤与 ROS 的释放缓解 OS, 抑制 JNK1/2 磷酸化、NLRP3 蛋白表达及 ASC 寡聚化, 最终减少炎症因子 IL-1β 的释放从而缓解关节炎炎症。马骏等^[90]通过穿山龙提取物治疗 GA 大鼠, 研究表明穿山龙提取物可激活自噬, 上调自噬标志物 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN-induced kinase 1, PINK1)、Parkin 表达量, 抑制 NLRP3 炎症小体相关蛋白的表达以及组装过程, 进一步抑制 IL-1β、TNF-α、IL-6 等炎症因子的释放控制关节炎炎症。Mohammed 等^[91]从埃及车前草中提取活性物质进行研究, 通过干预 GA 大鼠模型后发现其具备调控干预 GA 大鼠

关节炎的能力, 深入探索后发现埃及车前草中提取物可通过抑制 PI3K、AKT、mTOR 蛋白表达激活下游自噬过程, 减少了 ROS 的累积, 抑制 NLRP3、ASC、caspase-1 等炎症蛋白的表达进一步抑制炎症因子 IL-1 β 的释放, 缓解关节炎, 并能下调 ERK、JNK、p-38 MAPK 蛋白表达从而抑制细胞凋亡过程。Yang 等^[92]提取了香茅及肉豆蔻的精油进行

混合, 用于干预 GA 小鼠及 THP-1 细胞模型, 研究数据表明其可通过抑制 PI3K、AKT、mTOR 蛋白激活自噬途径, 减少 ROS 的积累, 进一步抑制 NLRP3 炎症途径相关蛋白如 ASC、Caspase-1 的表达, 并减少 IL1 β 的释放缓解 GA 炎症程度。中药提取物干预自噬治疗 GA 的研究成果总结见表 2。

表 2 中药提取物调控自噬治疗 GA
Table 2 Regulation of autophagy by TCM extracts in treatment of GA.

中药提取物	来源	类别	干预对象	造模方式	主要靶点	作用机制	文献
藜蒿叶提取物 1,4-diCQA	藜蒿叶	多酚类	THP-1 细胞	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	自噬、ROS、NLRP3 炎症小体、MAPK	p-AMPK/AMP \uparrow , SIRT1 \uparrow , LC3-II/LC3-I \uparrow , 自噬 \uparrow , 线粒体 ROS \downarrow , p65 磷酸化 \downarrow , p65 入核 \downarrow , pro-caspase-1 \downarrow , pro-IL-1 β \downarrow , NLRP3 \downarrow	88
台湾绿蜂胶提取物	蜜蜂代谢排泄物	主要由三萜、倍半萜、和酚类物质组成	C57BL/6 雄性小鼠、THP-1 细胞	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	自噬、MAPK、ROS、NLRP3 炎症小体	LC3 \uparrow , 自噬 \uparrow , 溶酶体破裂 \downarrow , 组织蛋白酶 B 释放 \downarrow , JNK1/2 磷酸化 \downarrow , 线粒体损伤 \downarrow , ROS 释放 \downarrow , NLRP3 \downarrow , ASC 寡聚化 \downarrow , IL-1 β \downarrow	89
穿山龙提取物	穿山龙	—	SD 大鼠、THP-1 细胞	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	自噬、NLRP3 炎症小体	PINK1 \uparrow , Parkin \uparrow , 自噬 \uparrow , IL-1 β \downarrow , TNF- α \downarrow , IL-6 \downarrow , NLRP3 \downarrow , ASC \downarrow , Caspase-1 \downarrow	90
埃及车轴草提取物	埃及车轴草	—	雄性 Wistar 白化大鼠	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	PI3K/AKT/mTOR 自噬、ROS、NLRP3 炎症小体、ERK/JNK/p-38 MAPK 细胞凋亡	PI3K \downarrow , AKT \downarrow , mTOR \downarrow , 自噬 \uparrow , MDA \downarrow , CAT \uparrow , SOD \uparrow , GPx \uparrow , ROS \downarrow , NLRP3 \downarrow , ASC \downarrow , caspase-1 \downarrow , IL1 β \downarrow , TNF- α \downarrow , NF- κ B \downarrow , ERK \downarrow , JNK \downarrow , p-38 MAPK \downarrow , 细胞凋亡 \downarrow	91
香茅精油+肉豆蔻精油	香茅、肉豆蔻	—	雄性 KM 小鼠、THP-1 细胞	MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	自噬、NLRP3 炎症小体、ROS	PI3K \downarrow , AKT \downarrow , mTOR \downarrow , 自噬 \uparrow , NLRP3 \downarrow , ASC \downarrow , Caspase-1 \downarrow , IL1 β \downarrow , SOD \uparrow , MDA \downarrow , ROS \downarrow	92

4.3 中药复方及中成药调控自噬治疗 GA

中药复方及中成药是中医学领域极其重要分支之一, 它是基于中医学整体观理念, 以中药单体为手段, 以辨证施治为核心, 构建出所需应对疾病的中药处方, 从古至今为医疗卫生事业提供了坚实的武器^[93]。独活寄生汤源自于《备急千金要方·卷八》, 由独活、杜仲、桑寄生、当归、牛膝、熟地黄等 15 味药组成, 具有祛风湿、益肝肾、止痹痛的功效, 广泛应用于肝肾亏损、气血不足之痹症^[94]。陶广义等^[95]发现, 应用独活寄生汤治疗 GA 大鼠后, 大鼠关节肿胀程度明显缓解, 步态评分和关节炎指数也明显降低, 提示独活寄生汤在治疗 GA 仍具

有显著疗效, 探讨其机制后发现独活寄生汤可促进自噬, 清除受损线粒体, 避免过多 ROS 产生, 并抑制 NLRP3 炎症小体活性及 IL-1 β 水平, 从而阻止 GA 炎症的发展。吴粤等^[96]通过双盲随机对照研究观察了独活寄生汤对 GA 临床患者的影响, 研究结果亦证实其具备良好的抗炎作用, 降低了 GA 患者血清中 IL-6、IL-1 β 及 TNF- α 等炎症指标, 有效改善患者关节处疼痛、肿胀、屈伸不利等临床症状。当归四逆汤首次出现在张仲景所著《伤寒论》中, 由当归、细辛、芍药、桂枝、通草、甘草以及大枣等 7 味中药组成, 具有养血散寒、温通经脉之功效^[97]。现代药理学研究表明, 当归四逆汤具有抗炎镇痛、

解痉、免疫调节以及抗血栓等作用^[98]。路荣荣等^[99]通过当归四逆汤治疗 GA 大鼠，证明了当归四逆汤具有调节自噬的作用，其通过抑制 PI3K、Akt、mTOR、p62 蛋白表达并抑制上述蛋白的磷酸化，从而促进自噬通量，抑制 GA 大鼠关节中炎症因子的水平，显著改善大鼠踝关节滑膜组织的病理损伤征象。清热化浊降酸方由威灵仙、土茯苓、萆薢、姜黄、紫苏、车前子、茯苓、虎杖、炒苍术、炒薏仁、鸡血藤等中药组成，具有清热祛湿、通经利关、解毒除痹之功。Liu 等^[100]研究了该方对 GA 大鼠的影响，该研究表明其可通过上调 ATG7、ATG5 蛋白表达，并抑制 PI3K、AKT、mTOR 蛋白表达以激活自噬，相关自噬标志物如 LC3II/I、Beclin-1 含量也检测到上升，并通过自噬途径抑制 NLRP3 炎症小体的形成，减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的释放。此外，有关于清热化浊降酸方治疗 GA 的临床双盲随机对照试验也显示其能显著降低患者血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-8 的水平，改善 GA 患者关节处的红肿热痛^[101]。Han 等^[102]报道资生肾气丸可通过激活自噬途径有效干预 GA 大鼠关节处的炎症状态，该方由砂仁、怀牛膝、萆薢、车前子、土茯苓组成，研究显示资生肾气丸可抑制 mTOR 磷酸化激活自噬，上调 Beclin-1、LC3II/I 等自噬标志物水平，并抑制 IL-18、IL-6、IL-1 β 等炎症因子的释放，此外还促进抗氧化剂如超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）、过氧化氢酶（catalase, CAT）的表达抑制 ROS 的产生，缓解关节组织的 OS 损伤。其团队运用随机双盲对照试验研究也证明了该方治疗 GA 患者的临床症状改善优势^[103]。通痹七物方组成包括川牛膝、生薏苡仁、木瓜、虎杖、忍冬藤、土茯苓、桃仁等中药，具有祛瘀清热、健脾化湿的功效，范为民^[104]通过该方干预性治疗 GA 大鼠进行机制研究，发现自噬相关标志物 LC3 得到显著上调，提示自噬途径得到激活，并对其下游炎症途径进行有效抑制，下调 NLRP3、Caspase-1 蛋白表达，并减少 IL-1 β 释放最终缓解关节处炎症及红肿状态。泽泻汤出自《金匮要略》，由白术与泽泻组成，Shi 等^[105]运用泽泻汤治疗 GA 巨噬细胞模型并观察其作用机制，发现泽泻汤在 GA 模型下抑制了 PI3K、AKT、mTOR 蛋白的表达成功激活自噬过程，进一步诱导 M2 巨噬细胞极化过程发挥抗炎作用，使得 NLRP3、caspase 1 蛋白表达受限，降低 IL-1 β 、IL-

6、TNF- α 水平，并诱导抗炎因子 IL-10 释放，显著改善了 GA 巨噬细胞模型中炎症水平。朱南飞等^[106]应用黄芩清热除痹胶囊治疗 GA 取得显著成效，该药由薏苡仁、威灵仙、桃仁、栀子、黄芩经特定加工而成的胶囊型中成药，其团队研究发现黄芩清热除痹胶囊可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路，增加 LC3 蛋白表达激活自噬，下调 NLRP3 蛋白表达，降低 TNF- α 、IL-1 β 水平以控制炎症，改善 GA 大鼠足踝部关节肿胀程度，减少炎症细胞浸润，使损伤组织获得一定修复。田英等^[107]予痛风克颗粒干预 GA 大鼠，该药是在当归拈痛汤与宣痹汤的基础上研发而来的一种颗粒剂中成药，由防己、枳实、连翘、地龙、土茯苓、蚕沙、薏苡仁、萆薢、川牛膝、威灵仙、山慈菇等药材组成，研究发现痛风克颗粒可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活自噬，降低 TNF- α 、IL-8 及 IL-17 等炎症因子的表达，从而缓解大鼠关节炎症，缓解关节肿胀程度，并降低血清 UA 与滑膜组织中 PGE2 水平，起到一定的镇痛作用。中药复方及中成药通过调控自噬途径治疗 GA 的研究成果总结见表 3。

5 结语

自噬是最早是在 20 世纪 60 年代初于小鼠和大鼠的细胞中，运用电子显微镜研究而发现的一种细胞内成分（包括蛋白质、细胞器以及核酸等细胞内容物）自我降解的过程^[108]。随着对自噬机制的研究不断完善，发现其虽然是细胞自身内容物的降解，但似乎这种降解是有利用细胞维持稳态的，是细胞内部新陈代谢的核心机制，可消除对细胞自身有损害的危险因素，如 OS 或炎症，掌控着细胞自身的健康与衰老^[109]。因此激活自噬途径是治疗疾病、纠正细胞内环境紊乱状态的一个切实有效的手段，本文概述了自噬在 GA 发病机制中潜在的治疗作用，以及天然的中药提取物、和中药复方调节自噬治疗 GA 的机制，突出现阶段中医药调节自噬治疗 GA 的优势，旨在为后续治疗 GA 的药物的开发提供有参考意义的思路。

然而关于调节自噬在 GA 中的作用仍然存在一些尚未解决的问题，现阶段研究表明，自噬似乎不只是存在选择性对危险因素的清除，其在某种条件刺激下却具备机体的自我杀伤能力，不分青红皂白的吞噬一切物质，在整个生命活动中充当了双刃剑的角色^[110]。特殊情况下，自噬或者自噬相关蛋白可能有助于过度降解细胞质、细胞器等诱导细胞凋亡

表 3 中药复方及中成药调控自噬治疗 GA

Table 3 Regulation of autophagy by TCM formulas and Chinese patent medicines in treatment of GA

名称	干预对象及模型	药物组成	相关靶点	作用机制	文献
独活寄生汤	雄性 SD 大鼠、THP-1、MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	独活、桑寄生、牛膝、杜仲、熟地黄、川芎、当归、芍药、人参、茯苓、甘草、细辛、肉桂、秦艽、防风	自噬、NLRP3 炎症小体	PINK1↑, Parkin↑, LC3↑, 自噬↑, NLRP3↓, IL-1β↓	95-96
当归四逆汤	雄性 SD 大鼠, MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	细辛、大枣、炙甘草、白芍、当归、通草、桂枝	自噬、TNF-α、IL-1β	PI3K↓, Akt↓, mTOR↓, p62↓, Beclin-1↑, LC3II/I↑, 自噬↑, TNF-α↓, IL-1β↓, IL-6↓	99
清热化浊降酸方	雄性 SD 大鼠, MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	威灵仙、土茯苓、萆薢、姜黄、紫苏、车前子、茯苓、虎杖、炒苍术、炒薏仁、鸡血藤	自噬、NLRP3 炎症小体	LC3II/I↑, Beclin-1↑, ATG7↑, ATG5↑, PI3K↓, AKT↓, mTOR↓, 自噬↑, IL-1β↓, IL-6↓, TNF-α↓, NLRP3↓	100-101
资生肾气丸	Wistar 大鼠, MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	砂仁、怀牛膝、萆薢、车前子、土茯苓	自噬、ROS、NLRP3 炎症小体	Beclin-1↑, LC3II/I↑, p-mTOR↓, p62↓, 自噬↑, IL-18↓, IL-6↓, IL-1β↓, SOD↑, GSH-Px↑, CAT↑, ROS↓	102-103
通痹七物方	雄性 SD 大鼠, MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	川牛膝、生薏苡仁、木瓜、虎杖、忍冬藤、土茯苓、桃仁	自噬、NLRP3 炎症小体	LC3↑P62↓, PHB2↓, 自噬↑, NLRP3↓, IL-1β↓, Caspase-1↓	104
泽泻汤	骨髓来源巨噬细胞 (BMDM), MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	白术、泽泻	自噬、NLRP3 炎症小体、巨噬细胞极化	EGFR↓, PIK3CA↓, PIK3CB↓, JAK2↓, PI3K↓, AKT↓, mTOR↓, 自噬↑, M2 巨噬细胞极化过程↑, NLRP3↓, caspase 1↓, IL-1β↓, IL-6↓, TNF-α↓, 抗炎因子 IL-10↑	105
黄芩清热除痹胶囊	雄性 SD 大鼠, MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	薏苡仁、威灵仙、桃仁、栀子、黄芩	自噬、NLRP3 炎症小体、TNF-α、IL-1β	PI3K↓, Akt↓, mTOR↓, LC3↑, 自噬↑, NLRP3↓, TNF-α↓, IL-1β↓	106
痛风克颗粒	雄性 SD 大鼠, MSU 晶体刺激诱导 GA 模型	防己、枳实、连翘、地龙、土茯苓、蚕沙、薏苡仁、萆薢、川牛膝、威灵仙、山慈菇	自噬、TNF-α、IL-8、IL-17	PI3K↓, Akt↓, mTOR↓, 自噬↑, TNF-α↓, IL-8↓, IL-17↓	107

或坏死, 导致“自噬细胞死亡”^[111]。

已有研究表明, MSU 晶体可诱导自噬过程激活导致 GA 关节软骨细胞死亡, 且此类细胞死亡与细胞凋亡、细胞焦亡、ER 应激诱导的细胞死亡和坏死性凋亡等细胞死亡方式均无联系, 而加入自噬抑制剂 3-MA 后, 可明显阻断 MSU 晶体诱导的自噬活化和细胞死亡^[112]。自噬在 MSU 的影响下还存在蛋白酶体降解受抑制, 促使自噬体形成受损, 导致自噬底物 p62 的过表达并积累, 并通过 MAPK 信号传导及 caspase-1 激活进一步加剧炎症, 形成恶性循环^[64]。此外, 自噬依赖性铁死亡, 也是过度自噬的显著风险之一。铁死亡过程是一种调节性细胞死亡, 由 Stockwell 团队于 2012 年首次提出, 其机制主要是细胞内铁积累过多导致脂质过氧化从而引发细胞

功能障碍, 线粒体结构异常是其特征性表现, 包括线粒体膜密度增加、线粒体体积减少、线粒体嵴减少或消失以及线粒体外膜破裂等变化^[113]。现有研究表明, 自噬通量与铁死亡过程存在密切关联, 其对铁死亡的特异性调控作用具有双重性, 自噬不足会导致核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 抗氧化作用关闭, 而基础水平的自噬则可维持 Nrf2 发挥抗氧化作用, 进一步抑制铁死亡的发生^[114]。并且适度的线粒体自噬可通过消除功能失调的线粒体、减少 mtROS 释放和 Fe²⁺ 外流来抑制铁死亡, 从而减弱脂质过氧化^[115]。然而过度自噬通量的形成可通过多种途径如促进铁蛋白自噬增加游离 Fe²⁺ 浓度、诱导谷胱甘肽过氧化酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 选择性自噬降

解以解除对铁死亡的抑制、降解 Nrf2 蛋白促进 ROS 积累等最终导致铁死亡的发生和加剧^[116]。综合多项研究表明, GA 环境下存在铁死亡过程的高度活跃。在一项涉及 48 972 例欧洲后裔的大型全基因组关联研究中, 研究者通过选择铁代谢相关的单核苷酸多态性数据, 进行双样本孟德尔随机化研究, 并评估高铁状态包括铁蛋白、血清铁、转铁蛋白、转铁蛋白饱和度等物质的遗传易感性与 GA 的关系, 发现 GA 的发生概率与高铁状态的遗传易感性呈显著正相关^[117]。Shen 等^[118]研究也发现, 在急性 GA 小鼠模型中, 静脉注射右旋糖酐铁造成铁过载后, 小鼠关节肿胀无明显差异, 但关节的机械痛阈和热痛阈明显低于关节炎模型组, 提示了铁过载可能加重急性 GA 的症状。Li 等^[119]研究表明, 在高浓度 UA 处理的细胞中观察到了铁死亡现象, 而在应用 Fer-1 (一种铁死亡抑制剂) 后, 细胞内的 UA 水平和氧化状态均显著降低, 这表明通过干预铁死亡可有效缓解高 UA 诱导的疾病。另一项关于 GA 中铁死亡相关的潜在诊断生物标志物的研究中, 鉴定出 *JUN* 和 *ATF3* 2 个基因, 它们可以通过调节铁死亡作为 GA 的关键诊断标志物和新的治疗靶点, 也为 GA 患者的早期诊断和治疗提供了新的见解^[120]。由此提示铁死亡过程在 GA 中广泛激活, 从而对 GA 的关节组织造成严重损害。适度的自噬激活则可有效维持机体 Fe²⁺ 的使用、ROS 代谢的稳态且一定程度上抑制铁死亡的发生。然而 GA 病程中若受综合刺激产生了过度自噬通量, 则会降解铁蛋白释放大量游离 Fe²⁺、降解 Nrf2 蛋白损坏抗氧化系统导致 ROS 的积累, 加剧脂质过氧化, 最终诱导铁死亡的发生。

纵观全文所述, 自噬途径是治疗 GA 的潜在有效途径, 但同时也是加重 GA 关键软骨组织损害的元凶之一, 如何平衡自噬的 2 种极端作用成为了未来需要解决的重大问题。

第一、不同的 GA 病程其自噬通量存在显著差异, 需要量化自噬在 GA 病程某一刻中的水平, 以确定恢复细胞稳态时是否存在自噬“缺陷”和“过量”, 从而选择通过促进还是抑制亦或是中途阻断自噬进程来减轻细胞损伤。

第二、天然中药种类丰富, 当前已发现大量具有促进自噬或抑制自噬过程的天然中药或中药复方, 然而当前研究阶段显示, 仅有大量投入促进自噬干预 GA 的疗效作用的研究, 另一面具有抑制自噬治疗 GA 的研究机制仍处于空白、停滞状态, 这

对于自噬和 GA 治疗作用的认识是不全面的, 对于自噬干预 GA 途径的发展也是不利的, 尚需探索 GA 中自噬治疗的具体机制, 并阐明天然产物的更深层次机制与作用。

第三、自噬在 OS、细胞凋亡、NETosis、巨噬细胞极化、炎症反应和铁死亡之间存在错综复杂的串扰, 同时天然产物具有多靶点、复合调节的作用, 然而当前在 GA 领域中有关于调控自噬治疗作用的天然产物研究, 大多数仍处于单一靶点或单一途径的研究上, 对于该天然产物的研究潜力未能全面挖掘, 具有一定的局限性。

综上所述, 自噬在 GA 的治疗途径中有着明显的优势, 虽然当前的研究还不充分, 但是运用天然产物干预 GA 仍有着巨大潜力的治疗靶点, 这为 GA 新药的研发进展提供了有效思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(7): 380-390.
- [2] Zhou C C, Xue C, Yang B, et al. Amputation of the first metatarsophalangeal joint due to a giant gouty tophi: A case report [J]. *Medicine*, 2017, 96(43): e8441.
- [3] FitzGerald J D, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of gout [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(6): 879-895.
- [4] Shekelle P G, Newberry S J, FitzGerald J D, et al. Management of gout: A systematic review in support of an American college of physicians clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(1): 37-51.
- [5] Qaseem A, Harris R P, Forciea M A, et al. Management of acute and recurrent gout: A clinical practice guideline from the American college of physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(1): 58-68.
- [6] 任妮娜, 凌益, 马武开, 等. 基于虚、毒、瘀理论探讨痛风的发病机制 [J]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(8): 44-47.
- [7] 毛文君, 张艳, 张伟, 等. 基于 AMPK/mTOR 信号通路介导自噬探讨中医药治疗心力衰竭的机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(21): 112-122.
- [8] 周正军, 于冬冬. 中医药治疗痛风性关节炎的机制研究进展 [J]. *中医药信息*, 2024, 41(9): 71-79.
- [9] Zhao Y, Codogno P, Zhang H. Machinery, regulation and pathophysiological implications of autophagosome maturation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(11): 733-750.

- [10] Yim W W, Mizushima N. Lysosome biology in autophagy [J]. *Cell Discov*, 2020, 6: 6.
- [11] Metur S P, Klionsky D J. Adaptive immunity at the crossroads of autophagy and metabolism [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1096-1105.
- [12] Xu Y, Yang X L. Autophagy and pluripotency: Self-eating your way to eternal youth [J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(10): 868-882.
- [13] Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349-364.
- [14] Dikic I, Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 349-364.
- [15] Yang S L, Liu H M, Fang X M, et al. Signaling pathways in uric acid homeostasis and gout: From pathogenesis to therapeutic interventions [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 132: 111932.
- [16] Lee J H, Kim H S, Lee J H, et al. Natural products as a novel therapeutic strategy for NLRP3 inflammasome-mediated gout [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 861399.
- [17] Liu Y R, Wang J Q, Li J. Role of NLRP3 in the pathogenesis and treatment of gout arthritis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1137822.
- [18] Hoffmeister C, Silva M A, Rossato M F, et al. Participation of the TRPV1 receptor in the development of acute gout attacks [J]. *Rheumatology*, 2014, 53(2): 240-249.
- [19] Dillon M, Lopez A, Lin E, et al. Progress on ras/MAPK signaling research and targeting in blood and solid cancers [J]. *Cancers*, 2021, 13(20): 5059.
- [20] Cadwell K. Crosstalk between autophagy and inflammatory signalling pathways: Balancing defence and homeostasis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(11): 661-675.
- [21] Hsieh C Y, Li L H, Lam Y, et al. Synthetic 4-hydroxy auxarconjugatin B, a novel autophagy inducer, attenuates gouty inflammation by inhibiting the NLRP3 inflammasome [J]. *Cells*, 2020, 9(2): 279.
- [22] Nie J, Qiu H B. DUSP1 mitigates MSU-induced immune response in gouty arthritis reinforcing autophagy [J]. *Front Biosci*, 2024, 29(6): 222.
- [23] Aon M A, Stanley B A, Sivakumaran V, et al. Glutathione/thioredoxin systems modulate mitochondrial H₂O₂ emission: An experimental-computational study [J]. *J Gen Physiol*, 2012, 139(6): 479-491.
- [24] Halliwell B. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(1): 13-33.
- [25] Liu N, Xu H, Sun Q Q, et al. The role of oxidative stress in hyperuricemia and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 1470380.
- [26] Alduraibi F K, Saleem M, Ricart K, et al. Clustering patients with gout based on comorbidities and biomarkers: A cross-sectional study [J]. *J Rheumatol*, 2023, 50(6): 817-826.
- [27] Zhang J T, Pan X Y, Ji W S, et al. Autophagy mediated targeting degradation, a promising strategy in drug development [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 149: 107466.
- [28] Gabandé-Rodríguez E, Gómez de Las Heras M M, Mittelbrunn M. Control of inflammation by calorie restriction mimetics: On the crossroad of autophagy and mitochondria [J]. *Cells*, 2019, 9(1): 82.
- [29] McWherter C, Choi Y J, Serrano R L, et al. Arhalofenate acid inhibits monosodium urate crystal-induced inflammatory responses through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 204.
- [30] Tan H B, Li Z L, Zhang S, et al. Novel perception of neutrophil extracellular traps in gouty inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109642.
- [31] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147.
- [32] Tan H B, Li Z L, Zhang S, et al. Novel perception of neutrophil extracellular traps in gouty inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109642.
- [33] Mitroulis I, Kambas K, Chrysanthopoulou A, et al. Neutrophil extracellular trap formation is associated with IL-1 β and autophagy-related signaling in gout [J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e29318.
- [34] Huang S S, Wang Y H, Lin S B, et al. Neutrophil autophagy induced by monosodium urate crystals facilitates neutrophil extracellular traps formation and inflammation remission in gouty arthritis [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1071630.
- [35] Guo Y, Gao F, Wang X, et al. Spontaneous formation of neutrophil extracellular traps is associated with autophagy [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 24005.
- [36] Chen T T, Zhou J G, Dang W T. Mechanism of neutrophil extracellular traps in the pathogenesis of gout [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2024, 42(11): 2272-2279.
- [37] He B, Lu N, Zhou Z. Cellular and nuclear degradation during apoptosis [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(6): 900-912.
- [38] Zhao J N, Wei K, Jiang P, et al. Inflammatory response to regulated cell death in gout and its functional implications

- [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 888306.
- [39] Gump J M, Thorburn A. Autophagy and apoptosis: What is the connection? [J]. *Trends Cell Biol*, 2011, 21(7): 387-392.
- [40] Chen Y H, Chen W Y, Yu C L, et al. Gouty arthritis involves impairment of autophagic degradation via cathepsin D inactivation-mediated lysosomal dysfunction that promotes apoptosis in macrophages [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(6): 166703.
- [41] 熊倩, 李裕柳, 张执正, 等. 巨噬细胞极化对骨性关节炎发展进程和治疗效果影响的研究进展 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2025, 51(5): 1437-1444.
- [42] 郝佳瑶, 黄逸晨, 张娟, 等. 巨噬细胞极化在痛风性关节炎中的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2022, 51(10): 24-27.
- [43] 高翔. 骨痛灵酞经 Nrf2/ROS/NF- κ B 轴介导巨噬细胞极化改善痛风性关节炎的机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2024.
- [44] Chen F F, Li Y X, Zhao L, et al. Anti-inflammatory effects of MerTK by inducing M2 macrophage polarization via PI3K/Akt/GSK-3 β pathway in gout [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt A): 112942.
- [45] 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.
- [46] Zhao L, Ye W J, Zhu Y F, et al. Distinct macrophage polarization in acute and chronic gout [J]. *Lab Invest*, 2022, 102(10): 1054-1063.
- [47] Wang S W, Liu W, Wei B W, et al. Traditional herbal medicine: Therapeutic potential in acute gouty arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 330: 118182.
- [48] Zhao X, Li M L, Lu Y W, et al. Sirt1 inhibits macrophage polarization and inflammation in gouty arthritis by inhibiting the MAPK/NF- κ B/AP-1 pathway and activating the Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(7): 1173-1184.
- [49] Cao L, Zhao T Y, Xue Y, et al. The anti-inflammatory and uric acid lowering effects of Si-Miao-San on gout [J]. *Front Immunol*, 2022, 12: 777522.
- [50] Zhang Q, Natarajan D, Gao W J, et al. Neodymium-doped mesoporous silica nanoparticles promote bone regeneration via autophagy-mediated macrophage immunomodulation [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 34: 102198.
- [51] Wu M Y, Lu J H. Autophagy and macrophage functions: Inflammatory response and phagocytosis [J]. *Cells*, 2019, 9(1): 70.
- [52] 叶莹莹, 康虎, 刘国权, 等. 自噬调控巨噬细胞极化的研究进展 [J]. 生命的化学, 2022, 42(6): 1131-1137.
- [53] Tan H B, Zhang S, Zhang Z H, 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.
- [54] 甘斌, 李华南, 章晓云, 等. 中药单体治疗痛风性关节炎研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5848-5852.
- [55] 杨毛吉, 窦娟娟, 胡永鹏, 等. 中药及其有效成分防治痛风性关节炎作用机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(11): 84-88.
- [56] 朱建平, 崔曼丽, 字丽丽, 等. 从脾治痛风探析 [J]. 中国中医急症, 2023, 32(5): 821-825.
- [57] 杜明瑞, 赵哲, 李华燕, 等. 基于 NLRP3/IL-1 β 信号通路探讨清热利湿化浊法(加味四妙散)对湿热痹阻型慢性痛风性关节炎的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(11): 133-140.
- [58] 朱海琼, 张剑勇, 贾二涛. 聚集 NETs 与巨噬细胞自噬在痛风炎症缓解中的机制 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(9): 2273-2278.
- [59] 管留丹, 韩捷. 基于“正邪理论”探讨铁死亡在胃癌进展中的作用 [J]. 中医学报, 2025, 40(4): 740-746.
- [60] 黄爱思, 魏佳明, 曾清华, 等. 基于正邪理论探讨内质网应激在慢性心力衰竭中的作用及其中医药干预 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(10): 105-109.
- [61] 董右青, 沈俊希, 李倩, 等. 基于“正邪”理论探讨肠道菌群的双向作用对慢性阻塞性肺疾病的影响 [J]. 贵州中医药大学学报, 2024, 46(2): 5-9.
- [62] 何义鑫, 伍建光. 基于“正邪理论”探讨自噬在动脉粥样硬化发展中的作用 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(21): 3022-3027.
- [63] 史伟伟, 张璐, 武艺铭, 等. 中医正邪理论与肿瘤免疫疗法辨证关系研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(4): 39-42.
- [64] Choe J Y, Jung H Y, Park K Y, et al. Enhanced p62 expression through impaired proteasomal degradation is involved in caspase-1 activation in monosodium urate crystal-induced interleukin-1 β expression [J]. *Rheumatology*, 2014, 53(6): 1043-1053.
- [65] 尧忠柳, 王莘智, 叶新萍, 等. 从“正气化邪”探析自身免疫病的病机及辨治 [J]. 中医杂志, 2024, 65(10): 1013-1018.
- [66] 房立广, 高丹丹, 王彤, 等. 基于“正气化邪”理论辨治免疫相关不良反应 [J]. 中医药导报, 2025, 31(8): 215-219.
- [67] 邱素. 邪正相争在疾病过程中的多重作用研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.

- [68] Dhar S, Baghel K, Kar S, *et al.* Cell death triad: Integrating apoptotic, autophagic, and necrotic cell death mechanisms [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2025, 217: 1-23.
- [69] Lomphithak T, Helvacioğlu S, Armenia I, *et al.* High-dose exposure to polymer-coated iron oxide nanoparticles elicits autophagy-dependent ferroptosis in susceptible cancer cells [J]. *Nanomaterials*, 2023, 13(11): 1719.
- [70] Zhou H Q, Zhang L M, Li X, *et al.* Crosstalk between autophagy and inflammation in chronic cerebral ischaemia [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(6): 2557-2566.
- [71] Bao Z L, Zhang H X, Jiao H, *et al.* Dihydrotanshinone I increase amyloid- β clearance and decrease tau phosphorylation *via* enhancing autophagy [J]. *Pharmacology*, 2020, 105(5/6): 311-319.
- [72] Yue H, Yang Z J, Ou Y T, *et al.* Tanshinones inhibit NLRP3 inflammasome activation by alleviating mitochondrial damage to protect against septic and gouty inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 97: 107819.
- [73] 于浩, 杜建玲. 穿山龙皂苷的药理作用及机制的研究现状 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(24): 4694-4699.
- [74] Zhou Q, Liu L, Sun H J, *et al.* Relief of gouty arthritis in rats by total saponins from *Dioscorea nipponica* Makino through suppression of neutrophil extracellular trap formation *via* the PI3K/AKT/mTOR axis [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(3): 447.
- [75] Lou D X, Zhang X G, Jiang C H, *et al.* 3 β , 23-dihydroxy-12-ene-28-ursolic acid isolated from *Cyclocarya paliurus* alleviates NLRP3 inflammasome-mediated gout *via* PI3K-AKT-mTOR-dependent autophagy [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5541232.
- [76] Fan W M, Chen S X, Wu X H, *et al.* Resveratrol relieves gouty arthritis by promoting mitophagy to inhibit activation of NLRP3 inflammasomes [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3523-3536.
- [77] Piao M H, Wang H, Jiang Y J, *et al.* Taxifolin blocks monosodium urate crystal-induced gouty inflammation by regulating phagocytosis and autophagy [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(4): 1335-1349.
- [78] Zhang X J, Shang K, Pu Y K, *et al.* Leojaponin inhibits NLRP3 inflammasome activation through restoration of autophagy *via* upregulating RPTOR phosphorylation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 278: 114322.
- [79] 张先恒, 刘健, 孙艳秋, 等. 黄芩苷通过 miR-23a-3p/PTEN/PI3K/AKT/mTOR 抑制痛风性关节炎成纤维样滑膜细胞炎症反应机制探究 [J]. 山西中医药大学学报, 2023, 24(10): 1151-1160.
- [80] Wang W T, Li L H, Chiu H W, *et al.* Synthesis and anti-inflammatory properties of glycosylated cinnamaldehyde derivatives in mice models of colitis and gout [J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 190: 118441.
- [81] Liu Z Y, Chu A C, Bai Z Q, *et al.* Nobiletin ameliorates monosodium urate-induced gouty arthritis in mice by enhancing AMPK/mTOR-mediated autophagy to inhibit NF- κ B/NLRP3 inflammasome activation [J]. *Immunol Lett*, 2025, 274: 106982.
- [82] Du Y, Zhang Y R, Jiang Z X, *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.
- [83] Liu Z Y, Chu A C, Bai Z Q, *et al.* Daphnetin alleviates inflammation and promotes autophagy *via* the AMPK/mTOR pathway in gouty arthritis [J]. *J Cell Commun Signal*, 2025, 19(2): e70011.
- [84] 吴雨恒, 李欢, 郭波, 等. 雷公藤红素通过 AMPK/mTOR 信号通路促进自噬改善痛风性关节炎大鼠疼痛 [J]. 河北医学, 2025, 31(8): 1245-1252.
- [85] 朴美华. 二氢槲皮素通过调节吞噬和自噬抑制尿酸钠晶体诱导的痛风性炎症 [D]. 延吉: 延边大学, 2022.
- [86] 付家敏, 张媛媛, 齐致源, 等. 藜蒿化学成分与生理活性的研究概况 [J]. 广东饲料, 2023, 32(1): 33-36.
- [87] 张珣, 王婧, 丁华, 等. 浅析藜蒿研究现状 [J]. 湖北农业科学, 2023, 62(S1): 7-12.
- [88] 曹伟伟. 藜蒿叶提取物缓解痛风炎症的活性成分鉴定及其分子机制研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2020.
- [89] Hsieh C Y, Li L H, Rao Y K, *et al.* Mechanistic insight into the attenuation of gouty inflammation by Taiwanese green Propolis *via* inhibition of the NLRP3 inflammasome [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 4081-4094.
- [90] 马骏, 罗珊珊, 张凡. 穿山龙提取物治疗痛风性关节炎作用机制研究 [J]. 世界中医药, 2025, 20(7): 1136-1142.
- [91] Mohammed H S, Elariny H A, Seif-Eldein N A, *et al.* Investigating the involvement of the NLRP3/ASC/caspase-1 and NF- κ B/MAPK pathways in the pathogenesis of gouty arthritis: Insights from irradiated and non-irradiated *Trifolium alexandrinum* L. extracts and some metabolites [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118566.
- [92] Yang J J, Yu H P, Wu K G, *et al.* Potential anti-gouty arthritis of *Citronella* Essential oil and nutmeg essential oil through reducing oxidative stress and inhibiting PI3K/Akt/mTOR activation-induced NLRP3 activity [J]. *Chem Biodivers*, 2024, 21(5): e202400448.
- [93] 李灿, 镇可涵, 唐东昕, 等. 基于方剂数据集的知识图谱构建研究 [J]. 世界中医药, 2024, 19(9): 1329-1333.
- [94] 孙瑞, 杨宇, 赵彦宇, 等. 独活寄生汤治疗痹症研究进

- 展 [J]. 陕西中医, 2024, 45(3): 420-423.
- [95] 陶广义, 王政臻, 黄家俊, 等. 独活寄生汤抑制 NLRP3 炎性小体活化治疗痛风性关节炎 [J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(32): 5182-5189.
- [96] 吴粤, 申陆杰, 李汪洋, 等. 独活寄生汤对痛风性关节炎患者炎症标志物的影响研究 [J]. 中国医药科学, 2025, 15(10): 148-151.
- [97] 张铮, 张培彤, 常瑞婷, 等. 经典名方当归四逆汤的文献考证及临床应用分析 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8252-8262.
- [98] 王霞, 任俊玲, 孙玉然, 等. 当归四逆汤药理作用与临床应用研究进展 [J]. 中国药业, 2022, 31(13): 123-127.
- [99] 路荣荣, 曹越, 雷晓蕾, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控自噬探讨当归四逆汤对痛风性关节炎大鼠的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12): 78-84.
- [100] Liu P Y, Xu Y, Ye J X, *et al.* Qingre Huazhuo Jiagsuan Decoction promotes autophagy by inhibiting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway to relieve acute gouty arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 302(Pt A): 115875.
- [101] 王诗源, 刘巍, 李大可, 等. 清热化浊降酸方对急性痛风性关节炎患者血清 IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平的影响 [J]. 山东医药, 2018, 58(2): 93-95.
- [102] Han J R, Shi G Y, Li W H, *et al.* Zisheng Shenqi decoction ameliorates monosodium urate-mediated gouty arthritis in rats *via* promotion of autophagy through the AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6918026.
- [103] 韩洁茹, 解颖, 常佳怡, 等. 资生肾气丸方化裁治疗急性痛风性关节炎临床疗效分析 [J]. 长春中医药大学学报, 2021, 37(1): 108-110.
- [104] 范为民. 通痹七物方对痛风性关节炎 NLRP3 炎症小体、线粒体自噬蛋白的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(7): 769-774.
- [105] Shi M F, Liu X B, Ma X N, *et al.* Study on the effect and mechanism of ZeXie decoction in treating MSU-induced acute gouty arthritis model through PI3K-AKT-mTOR signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 150: 114214.
- [106] 朱南飞, 曹云祥, 刘健, 等. 黄芩清热除痹胶囊通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路调控滑膜细胞自噬改善急性痛风性关节炎大鼠炎症的实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2025, 31(5): 819-824.
- [107] 田英, 汤小康, 葛子靖. 痛风克颗粒对痛风大鼠 PI3K/AKT/mTOR 信号通路以及炎症反应的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(6): 44-48.
- [108] Nakatogawa H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 439-458.
- [109] Galluzzi L, Bravo-San Pedro J M, Levine B, *et al.* Pharmacological modulation of autophagy: Therapeutic potential and persisting obstacles [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(7): 487-511.
- [110] Vargas J N S, Hamasaki M, Kawabata T, *et al.* The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(3): 167-185.
- [111] Mariño G, Niso-Santano M, Baehrecke E H, *et al.* Self-consumption: The interplay of autophagy and apoptosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(2): 81-94.
- [112] Xiao L, Lin S D, Xu W C, *et al.* Downregulation of Sox8 mediates monosodium urate crystal-induced autophagic impairment of cartilage in gout arthritis [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 95.
- [113] Chang S Y, Tang M S, Zhang B K, *et al.* Ferroptosis in inflammatory arthritis: A promising future [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 955069.
- [114] Peng Q, Liu H H, Luo Z S, *et al.* Effect of autophagy on ferroptosis in foam cells *via* Nrf2 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(5): 1597-1606.
- [115] Hu C H, Gao S Y, Li X Y, *et al.* Crosstalk of autophagy and ferroptosis in cardiovascular diseases: From pathophysiology to novel therapy [J]. *Redox Biol*, 2025, 84: 103705.
- [116] Zhou X F, Zang N, Jiang C J, *et al.* Mechanisms of nanoparticle-induced autophagy disruption and its crosstalk with ferroptosis [J]. *Biomater Sci*, 2025, 13(21): 5904-5921.
- [117] Fatima T, McKinney C, Major T J, *et al.* The relationship between ferritin and urate levels and risk of gout [J]. *Arthritis Res Ther*, 2018, 20(1): 179.
- [118] Shen J Y, Xie Z H, Zhao T, *et al.* Iron supplementation aggravates joint inflammation in mice with acute gouty arthritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2022, 25(8): 962-965.
- [119] Li Y M, Zheng F X, Zhong S Q, *et al.* Protecting against ferroptosis in hyperuricemic nephropathy: The potential of ferrostatin-1 and its inhibitory effect on URAT1 [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 971: 176528.
- [120] Li Y, Huang C C, Xie Y H, *et al.* JUN and ATF3 in Gout: Ferroptosis-related potential diagnostic biomarkers [J]. *Heliyon*, 2024, 10(22): e39957.

[责任编辑 王文倩]