

引用:徐梦启,张智辉,杨德宝,段誉,曹星星,王俊发,曹玉举.基于核转录因子-κB信号通路探讨中医药治疗痛风性关节炎的研究进展[J].中医药导报,2025,31(9):146-151.

基于核转录因子-κB信号通路探讨中医药治疗痛风性关节炎的研究进展*

徐梦启¹,张智辉¹,杨德宝¹,段 誉¹,曹星星¹,王俊发²,曹玉举^{1,2}

(1.河南中医药大学骨伤学院,河南 郑州 450003;

2.河南中医药大学附属郑州中医骨伤病医院,河南 郑州 450048)

[摘要] 痛风性关节炎(GA)是一种由嘌呤代谢紊乱和尿酸水平升高引起的代谢性疾病。核转录因子-κB(NF-κB)信号通路作为炎症反应的关键调控者,在GA的发病过程中起着重要作用。中医药治疗GA在临床中应用广泛且效果显著,越来越多研究显示,中药单体化合物(如黄酮类、酚类、生物碱等)以及中药复方(痛风汤、当归拈痛汤、桂枝白虎汤等)可多途径、多靶点和多效应抑制NF-κB信号通路传导,降低炎症因子水平,减轻关节肿胀及滑膜损伤,从而缓解GA发作。通过对中医药调控NF-κB信号通路治疗GA的相关文献进行综述,以期为GA的临床治疗提供新的思路和方法。

[关键词] 痛风性关节炎;核转录因子-κB信号通路;中医药;炎症反应;综述

[中图分类号] R255.6 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)09-0146-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.09.025

Research Progress on Traditional Chinese Medicine for Gouty Arthritis Based on the Nuclear Factor-Kappa B Signaling Pathway

XU Mengqi¹, ZHANG Zhihui¹, YANG Debao¹, DUAN Yu¹, CAO Xingxing¹, WANG Junfa², CAO Yuju^{1,2}

(1. College of Orthopedics and Traumatology, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450003,

China; 2.Zhengzhou Orthopedics Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450048, China)

[Abstract] Gouty arthritis (GA) is a metabolic disease caused by purine metabolism disorder and elevated uric acid levels. The nuclear transcription factor-kappa B (NF-κB) signaling pathway, as a key regulator of inflammatory response, plays a crucial role in the pathogenesis of GA. Traditional Chinese Medicine (TCM) is widely used and shows significant effects in treating GA clinically. Growing research indicates that TCM monomeric compounds (e.g., flavonoids, phenols, alkaloids) and compound prescriptions [e.g., Tongfeng Decoction (痛风汤), Danggui Niantong Decoction (当归拈痛汤), Guizhi Baihu Decoction (桂枝白虎汤)] can inhibit the NF-κB signaling pathway through multiple pathways, targets, and effects. This inhibition reduces the levels of inflammatory factors, alleviates joint swelling and synovial damage, thereby ameliorating GA attacks. This review summarizes the literature on the regulation of the NF-κB signaling pathway by TCM in the treatment of GA, aiming to provide new ideas and methods for its clinical management.

[Keywords] gouty arthritis; nuclear factor -kappa B (NF -κB) signaling pathway; traditional Chinese medicine; inflammatory response; review

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是由嘌呤代谢紊乱

和尿酸排泄受阻引起的炎症性疾病,其特征在于尿酸钠盐

*基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2024ZY2169);郑州市中医药学科领军人才项目(郑卫中管函[2021]11号)

通信作者:曹玉举,男,主任医师,研究方向为中医药防治骨关节病与运动损伤

(monosodium urate, MSU)结晶沉积在关节囊、滑膜、软骨、骨骼及其周围组织中引发关节炎症^[1]。该病以受累关节反复发作的红肿热痛及功能障碍为主要表现,严重者会导致代谢综合征、肾脏病变和心血管疾病等^[2]。因此,对于GA患者而言,实施及时和有效的治疗至关重要。流行病学显示,全球痛风的患病率为1%~4%,发病率为0.1%~0.3%,并且随着年龄的增长而增加^[3]。目前,我国痛风患病率为1%~3%,并呈逐年上升趋势,男性多见,女性大多出现在绝经期后,男:女为15:1,平均年龄48.28岁,患病逐步年轻化^[2]。由于GA的治疗尚未发现特异性疗法,因此无法实现根治。常规药物(非甾体抗炎药、秋水仙碱等)在治疗GA时能迅速抑制关节疼痛和炎症^[4],但由于药物耐受性较差,疗效不理想及不良反应较多等原因,使得这些药物不适合长期使用^[5]。因此,寻找高效、安全、副作用小的治疗药物成为当前GA研究的重点。随着对GA研究的不断深入,GA的发病机制也逐渐清晰。相关研究发现,核转录因子-κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)信号通路在GA的发生发展中起关键作用^[6]。本综述旨在梳理和总结近年来通过NF-κB信号通路对GA进行治疗的中医药研究进展,以期为中医药在GA治疗领域的应用提供科学依据和研究方向。

1 NF-κB信号通路概述

NF-κB信号通路是一种在生物体内广泛存在且复杂的信号传导机制,对基因表达、细胞凋亡、免疫应答、炎症反应等多种生物学过程具有重要的调控作用^[7-9]。NF-κB信号通路主要由NF-κB二聚体、NF-κB抑制剂(inhibitor of NF-κB, IκB)和IκB激酶(IκB kinase, IKK)组成^[10]。IKK复合物由催化亚基IKKα、IKKβ和调节亚基IKKγ组成^[8]。NF-κB家族包括p65(RelA)、Rel-B、c-Rel、p50(NF-κB1)和p52(NF-κB2)5种转录因子^[11]。在稳态条件下,NF-κB二聚体通过与IκB蛋白(IκBα、IκBβ和IκBε)或NF-κB前体蛋白p100和p105相互作用而被隔离在细胞质中^[12]。NF-κB通路的激活包括经典和非经典2种途径^[13]。经典的NF-κB通路是通过NF-κB必需调节剂(nuclear factor kappa-B essential modulator, NEMO)依赖的IKK激活介导的,而非经典的NF-κB通路的激活需要一个不依赖NEMO的激酶复合物,包括IKKα和NF-κB诱导激酶(NF-κB inducing kinase, NIK),但2种途径都涉及刺激应答中激活的IκB激酶对IκB因子的磷酸化依赖性降解^[14]。

2 NF-κB信号通路与GA

NF-κB介导炎症和细胞衰竭,并调节炎症因子的产生^[15]。正常情况下,NF-κB及其抑制剂IκBα在细胞质中相互结合。当体内尿酸水平升高时,MSU充当危险信号可以与单核细胞/巨噬细胞表面的CD14/16结合,刺激Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)^[16-17]。激活的TLR4与髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)的羧基末端相互作用以募集白细胞介素-1受体相关激酶(interleukin-1 receptor associated kinase, IRAK)并使其活化。一旦被激活,它将与肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF receptor associated factor 6, TRAF6)结合,使转化生长因子-β激活激酶1(transforming growth factor-β activated kinase 1, TAK1)磷酸化,之后使IKK磷酸化,进而激活IKK复合物,引发IκB的磷酸化降解,被激活的

NF-κB转移到细胞核中与DNA结合,从而启动炎症相关基因的转录,最后导致GA的发生^[18-19]。另外,MSU可以刺激核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体并使其活化,这是炎症反应中的关键组成部分^[20]。之后活化的NLRP3炎性小体可以促进白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)的成熟和分泌,后者通过与白细胞介素-1受体(interleukin-1 receptor, IL-1R)结合激活NF-κB信号通路^[21]。NF-κB被激活后,启动相关基因的转录,促进IL-1β、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等促炎症细胞因子的释放,进一步激活NF-κB通路,从而形成正反馈回路,不断增强炎症反应,加重GA的发展^[22]。其中,IL-1β被认为是MSU诱导炎症的关键因子,在GA组织中大量存在,并直接作用于炎症细胞,诱导组织破坏^[23],同时不断释放的IL-1β通过与IL-1R结合,激活白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)信号转导通路和MyD88依赖的NF-κB信号通路,从而触发炎症级联反应,加重GA的病情^[24]。IL-6作为关键调节因子,介导软骨退变、炎症细胞浸润及炎症持续进程。TNF-α不仅直接引起炎症反应,而且刺激IL-1β和IL-6的产生,从而进一步加速关节损伤和炎症的进展^[25-26]。此外,这些促炎症细胞因子还促进前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)、氧自由基等炎症介质的释放,进一步加重滑膜炎症反应,导致软骨基质崩解、软骨吸收和骨破坏^[27]。因此,有效抑制炎症因子的产生,阻断炎症过程在GA的治疗中具有积极意义,通过抑制NF-κB的表达及其活化能够减少MSU诱导的炎症介质释放和降低促炎症细胞因子的水平,从而缓解GA的炎症症状^[17]。

3 中医药调控NF-κB信号通路治疗GA的研究

GA属中医学“痹证”和“历节风”等范畴。《素问·痹论篇》载:“风寒湿三气杂至,合而为痹也,其风气胜者,为行痹,寒气胜者,为痛痹,湿气胜者,为着痹也。”其指出了痹证的成因与风寒湿邪密切相关,这与痛风性关节炎发作的环境因素、饮食不节有相似之处,体现了GA病因病机的复杂。《医学入门》言:“痛风历节分怯勇,形怯瘦者,多内因血虚有火,形肥勇者,多外因风湿生痰。”中医认为本病多为本虚标实,因风寒湿等外邪侵袭和机体正气不足、脾肾亏虚、气血运行不畅、痰浊瘀血等病理产物阻滞经络而成^[28]。针对GA,中医善以清热祛湿、活血化瘀、化痰降浊、补益脾肾为主要治疗原则加以辨证论治,在临床取得了良好效果。现代中医药研究发现中医药可通过调节NF-κB信号通路来抑制下游炎症因子的表达,从而减轻关节和滑膜炎症反应,对GA的治疗具有积极作用。

3.1 中药单体化合物调控NF-κB信号通路治疗GA

3.1.1 黄酮类 淫羊藿昔(Icariin)是中药淫羊藿的主要活性成分,现代药理研究^[29]证实,其具有抗炎、抗氧化应激和抗肿瘤等作用。Icariin可以降低GA模型小鼠滑膜组织中IL-1β、IL-6、TNF-α、PGE₂的含量,抑制NF-κB通路相关蛋白的核转位,减少NLRP3炎性小体的表达。研究^[30]认为,Icariin可通过NF-κB/NLRP3通路缓解MSU诱导的大鼠GA症状,这可能为GA的治疗提供方向。

木犀草素(Luteolin)是广泛存在于蒲公英、薄荷和迷迭香

中的一种类黄酮,具有抗炎、抗氧化和抗癌等药理活性^[31]。Luteolin可抑制TLR/MyD88/NF-κB信号通路的传导,降低急性痛风性关节炎(acute gouty arthritis, AGA)模型大鼠滑膜组织中TLR2、TLR4、MyD88和NF-κB的mRNA水平和蛋白水平,显著减少大鼠血清中IL-1β、IL-6、TNF-α的含量,从而减轻AGA大鼠的炎症反应,有望成为治疗AGA的潜在药物^[32]。

异牡荆素(Isovitexin)是从荞麦中分离得到的活性成分,具有抗炎、抗癌和抗氧化等药理作用^[33]。Isovitexin可显著降低AGA模型大鼠血清TNF-α、IL-1β、IL-6浓度,抑制TLR4、MyD88和p-NF-κB-p65的表达。研究^[22]认为,通过抑制TLR4/MyD88/NF-κB炎症反应信号传导通路的激活,Isovitexin可降低大鼠踝关节肿胀指数,在AGA大鼠治疗中发挥抗炎作用。

毛蕊异黄酮(Calycosin)从中药黄芪根中提取而来,具有抗炎、抗癌等药理活性^[34]。一项Calycosin治疗GA模型小鼠的研究^[35]发现,Calycosin可以抑制炎症因子的释放,提高p62水平,降低AIM2、IL-1β和Keap1水平以及p65和IκBα的磷酸化。Calycosin具有显著的抗GA作用,其机制可能是激活p62信号通路和阻断NF-κB通路,进而抑制AIM2炎症小体介导的炎症和焦亡。

3.1.2 酚类 姜黄素(Curcumin,Cur)是从中药姜黄根茎中提取的天然多酚类化合物,具有抗炎、抗癌等药理作用^[36]。Cur可抑制IκBα的降解和NF-κB亚基(p50和p65)的磷酸化,降低炎症因子(如TNF-α、IL-1β和IL-6)的表达,从而减轻GA小鼠模型的足踝关节肿胀。这提示姜黄素可通过调节NF-κB信号传导途径减轻炎症反应而对GA发挥保护作用^[37-38]。

丹皮酚(Paeonol)是从中药牡丹皮中提取的一种天然活性成分,具有抗炎、抗氧化等药理作用^[39]。研究^[40]发现,Paeonol可以显著降低关节炎大鼠滑膜组织中TNF-α、IL-1β和IL-6的水平,抑制NF-κB DNA结合活性和p65蛋白的表达水平。Paeonol具有显著的抗炎作用,其机制可能是抑制炎症细胞因子的表达和NF-κB的活化。

原花青素(proantho cyanidins, PC)从肉桂中提取而来,具有抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性^[40]。研究^[42]发现,PC治疗组AGA大鼠血清和滑膜组织中TLR4和NF-κB的蛋白表达量显著下降,IL-1β、IL-6、TNF-α的水平显著降低,提示PC可能通过抑制TLR4/NF-κB信号通路传导,改善AGA大鼠的炎症症状。

菊苣酸(Chicoric acid, CA)是从中药紫锥菊中分离得到的活性成分,具有抗炎、抗氧化等药理作用^[43]。CA可通过抑制THP-M细胞中IκBα降解以及NF-κB信号通路和NLRP3炎性小体的激活来降低其下游炎症基因(如IL-1β、TNF-α、COX-2和PGE₂)的水平,从而有效缓解MSU诱导的炎症,有助于GA的治疗^[44]。

3.1.3 生物碱 小檗碱(Berberine, BBR),也称为黄连素,是从黄连中提取得到的异喹啉类生物碱,具有抗氧化、抗凋亡和抗缺血等药理活性^[45]。体内实验^[46]表明,BBR可上调IKKα和IKKβ,下调p-IκBα和p-IKKα/β,降低TLR4、NF-κB(p50)和NF-κB(p65)蛋白的表达,提示BBR可以通过抑制TLR4-NF-κB信号通路和NLRP3炎性体的激活,从而减轻GA的炎症反应。

巴马汀(Palmatine PAL)是一种主要的生物活性碱,来源于中草药山茱萸,具有多种药理学特性,如抗菌和抗炎活性,

肝脏和肾脏保护以及降低尿酸的作用^[47]。有研究^[48]发现,PAL可通过抑制NF-κB/NLRP3和Nrf2通路减轻MSU诱导的GA模型小鼠的炎症反应,减少IL-1β、IL-6、IL-18、TNF-α的产生,抑制p-65和IκBα的磷酸化,降低NLRP3、ASC、IL-1β和Caspase-1的表达,从而发挥抗炎和抗氧化作用。

3.2 中药复方调控NF-κB信号通路治疗GA

3.2.1 清热祛湿、通络止痛类 痛风汤是国医大师朱良春的代表经验方,由秦艽、车前子、苍术等组成^[49]。研究^[50]显示,痛风汤能显著降低AGA大鼠踝关节中TNF-α、IL-6及IL-1β的表达量,有效遏制AGA大鼠关节内的炎症反应。此外,痛风汤还能明显降低磷酸化P65蛋白及IκBα的水平,这一发现提示痛风汤可能通过调节p65和IκBα的磷酸化过程,进而抑制NF-κB信号通路的激活,减少炎症因子的释放,最终实现改善AGA炎症状态的效果。

当归拈痛汤出自《医学启源》,有清热祛湿、疏风通络止痛的功效,可以治疗GA关节红肿热痛明显的患者。动物实验^[51]研究表明,用当归拈痛汤治疗后,GA大鼠关节肿胀程度有效缓解,且血清中IL-1β和TNF-α的水平均呈现降低趋势。与此同时,治疗组大鼠的关节滑膜组织内炎症细胞浸润现象明显减少,TLR4及核因子κB p65亚基(NF-κB-p65)蛋白的表达水平也显著降低。这些发现提示,当归拈痛汤可能通过调节NF-κB及TLR等信号通路上的相关蛋白表达,进而抑制炎症反应过程,从而达到改善GA的效果。

蠲痹历节清方具有清热祛湿散瘀的功效,可用于GA的治疗。在采用改良GA模型大鼠的实验^[52]中,蠲痹历节清方治疗组展现出显著的疗效。结果显示,治疗组大鼠的滑膜细胞增生及炎症细胞浸润现象有所减轻,踝关节肿胀指数也相应减少;治疗组大鼠滑膜组织中的TLR4及NF-κB p65的mRNA和蛋白表达水平均显著降低,而过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ)的mRNA和蛋白表达水平则明显升高。这些结果提示,蠲痹历节清方可能通过上调PPARγ的表达,同时抑制TLR4和NF-κB的表达,从而有效减轻AGA局部组织的炎症反应。

自拟痛风方由苍术、黄柏、山茱萸等组成,可以有效缓解关节的疼痛肿胀。动物实验研究^[53]表明,采用自拟痛风方对尿酸钠诱导的关节炎模型大鼠进行治疗后,大鼠踝关节肿胀症状得到显著缓解。同时,治疗组大鼠血清中的白细胞介素-12(IL-12)、IL-6、TNF-α以及核因子κB受体活化因子配体(RANKL)的含量均显著降低。此外,治疗组大鼠滑膜组织中NF-κB p65蛋白的表达水平也明显下降,而血清中骨保护素(OPG)的含量以及OPG/RANKL则显著升高。这些结果提示,自拟痛风方可能通过调节OPG/RANKL/NF-κB信号通路,进而抑制炎症因子的表达并减轻炎症反应,从而达到治疗AGA的效果。

宣痹通络膏为国家名老中医孙达武的代表经验方,由黄柏、苍术、薏苡仁和泽泻等组成,具有清热利湿和通痹止痛的功效^[54]。实验^[55]表明,宣痹通络膏治疗组AGA大鼠踝关节肿胀指数明显降低,滑膜组织损伤减轻。同时治疗组大鼠滑膜组织中TLR4、MyD88、NF-κB、NLRP3、ASC、Caspase-1蛋白表达均明显下调,血清中IL-1β、IL-18蛋白含量明显降低,提示宣痹通络膏可能通过调节TLR4/NF-κB/NLRP3通路,抑制滑膜

细胞焦亡,从而发挥抗AGA的作用。

3.2.2 清热解毒类 桂枝白虎汤源于《金匮要略》,由知母、甘草、石膏、桂枝及粳米组成,具有清热通络止痛的功效。动物实验研究^[56]表明,桂枝白虎汤可呈剂量依赖性降低GA大鼠关节腔内IL-1β、TNF-α、IL-6和丙二醛(MDA)水平,显著升高超氧化物歧化酶(SOD)水平,从而改善GA大鼠尿酸代谢,抑制炎症损伤,促进关节组织的恢复。

黄连解毒汤出自《肘后备急方》,由黄连、黄柏、黄芩、栀子组成,是清热解毒的代表方剂^[57]。黄连解毒汤可通过调控NLRP3炎性小体和TLR4/NF-κB信号通路,下调NLRP3、TLR4、NF-κB蛋白水平,抑制IL-1β、TNF-α、IL-6、Caspase-1 mRNA表达,从而改善炎症反应,减轻AGA的损伤^[58]。

栀黄止痛散汤主要由栀子、黄柏等中药组成,具有清热解毒、散瘀通络的功效,可用于GA的治疗。研究^[59]显示,栀黄止痛散汤治疗组AGA模型大鼠关节肿胀度、关节液中TNF-α、IL-6、IL-1β水平、关节组织中P-P65、P-IκB蛋白表达均显著降低,核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)、血红素加氧酶1(HO-1)mRNA和蛋白表达均显著升高,提示栀黄止痛散汤可能通过调控Nrf2/HO-1/NF-κB通路的传导,抑制炎症因子的表达,从而减轻AGA大鼠的炎症反应。

3.2.3 活血化瘀、通络止痛类 补阳还五痛风汤是在中医经典名方补阳还五汤的基础上添加防己、土茯苓及绵萆薢3种中药而成,具有益气活血、利湿排浊、消肿止痛的功效,是临床治疗气虚血瘀型痛风的常用方药。补阳还五痛风汤可通过调节PPARγ、IL-6、IL-1β、C反应蛋白(CRP)、白蛋白(ALB)等靶点,抑制PPARγ/NF-κB通路,降低血清中IL-6、IL-1β、IL-8等炎症因子的水平,在高尿酸血症合并GA的治疗中发挥抗炎镇痛、活血利尿的作用^[60]。

4 结语

近年来,我国GA的发病率呈现逐年上升趋势。GA的反复发作会对关节功能造成严重损害,引发骨质侵蚀,并干扰正常的骨代谢过程,进而对患者的整体生活质量及健康状况构成严重威胁。因此,有效预防与治疗GA显得尤为重要。GA的发病机理复杂,涉及多条信号通路及炎症因子。中医药可通过调控NF-κB信号通路,有效降低TNF-α、IL-6、IL-1β等炎症因子水平,抑制炎症反应进程,减轻关节及滑膜组织的炎症反应,在GA的治疗中展现出积极的疗效。

中医药在GA的治疗中具有悠久的历史,并因其多成分、多靶点、用药灵活、疗效显著及毒副作用小等独特优势而备受推崇。然而,该领域的研究仍面临一系列挑战与不足。目前,相关研究主要集中于动物和细胞模型,而针对中医药在GA治疗中有效性和安全性的临床试验仍相对稀缺。痛风性关节炎发病机制复杂,涉及多信号通路交互作用,除NF-κB信号通路外,还涉及NLRP3炎性小体、TLRs等多个信号通路,这些通路间的协同或拮抗关系及在疾病不同阶段动态变化和相对重要性仍有待深入探究。尽管中医药的研究颇为丰富,但关于中药间协同作用的研究却相对较少,且多数研究未能与中医的辨证论治原则相结合。针对上述不足,未来的研究应着重于以下几个方面:首先,开展高质量、大规模的临床随机对照试验,以验证中医药在GA治疗中的有效性与安全性;其次,

应加快推动中医药与现代医学、分子生物学、生物信息学等多学科的交叉融合,深入研究中医药调控NF-κB等信号通路的具体作用机制与信号转导途径,明确中医药在GA治疗中的作用环节;最后,在实验研究进程中,需重视与中医辨证论治原则的结合,并深入探索中药间的协同作用机制,以充分发掘中医药在GA防治领域的潜在优势与独特价值。

参考文献

- [1] GU Y P, ZHU Y C, DENG G L, et al. Curcumin analogue AI-44 alleviates MSU-induced gouty arthritis in mice via inhibiting cathepsin B-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 93:107375.
- [2] 徐东,朱小霞,邹和建,等.痛风诊疗规范[J].中华内科杂志,2023,62(9):1068-1076.
- [3] SINGH J A, GAFFO A. Gout epidemiology and comorbidities[J]. Semin Arthritis Rheum, 2020, 50(3S):S11-S16.
- [4] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al. Gout[J]. Lancet, 2021, 397(10287):1843-1855.
- [5] SHI C, ZHOU Z, CHI X, et al. Recent advances in gout drugs[J]. Eur J Med Chem, 2023, 245(pt 1):114890.
- [6] LI F, YAO J H, LI L, et al. MiRNA-23a-5p is the biomarkers for gouty arthritis and promotes inflammation in rats of gouty arthritis via MyD88/NF-κB pathway by induction TLR2[J]. Arch Rheumatol, 2022, 37(4):536-546.
- [7] ZINATIZADEH M R, SCHOCK B, CHALBATANI G M, et al. The Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) signaling in cancer development and immune diseases[J]. Genes Dis, 2020, 8(3):287-297.
- [8] BARNABEI L, LAPLANTINE E, MBONGO W, et al. NF-κB: At the borders of autoimmunity and inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12:716469.
- [9] ALHARBI K S, FULORIA N K, FULORIA S, et al. Nuclear factor -kappa B and its role in inflammatory lung disease[J]. Chem Biol Interact, 2021, 345:109568.
- [10] MULERO M C, HUXFORD T, GHOSH G. NF-κB, IκB, and IKK: Integral components of immune system signaling[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1172:207-226.
- [11] MANOU-STATHOPOULOU S, LEWIS M J. Diversity of NF-κB signalling and inflammatory heterogeneity in Rheumatic Autoimmune Disease[J]. Semin Immunol, 2021, 58:101649.
- [12] LI C Q, MORO S, SHOSTAK K, et al. Molecular mechanism of IKK catalytic dimer docking to NF-κB substrates[J]. Nat Commun, 2024, 15(1):7692.
- [13] YU H, LIN L B, ZHANG Z Q, et al. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: Mechanism and clinical study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1):209.
- [14] DEKA K, LI Y H. Transcriptional regulation during aberrant activation of NF-κB signalling in cancer [J].

- Cells, 2023, 12(5):788.
- [15] HAO K, JIANG W J, ZHOU M Z, et al. Targeting BRD4 prevents acute gouty arthritis by regulating pyroptosis[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(16):3163–3173.
- [16] HUANG Q S, GAO W, MU H, et al. HSP60 regulates monosodium urate crystal-induced inflammation by activating the TLR4–NF–κB–MyD88 signaling pathway and disrupting mitochondrial function[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020(1):8706898.
- [17] GUO Z H, YE G S, TANG C J, et al. Exploring effect of herbal monomers in treating gouty arthritis based on nuclear factor–kappa B signaling: A review[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(5):e37089.
- [18] ZHOU Q, LIN F F, LIU S M, et al. Influence of the total saponin fraction from *Dioscorea nipponica* Makino on TLR2/4–IL1R receptor singnal pathway in rats of gouty arthritis[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 206:274–282.
- [19] WU C X, LI F F, ZHANG X X, et al. (–)–epicatechin ameliorates monosodium urate–induced acute gouty arthritis through inhibiting NLRP3 inflammasome and the NF–κB signaling pathway[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:799552.
- [20] WANG Y F, ZHU W, LU D D, et al. Tetrahydropalmatine attenuates MSU crystal–induced gouty arthritis by inhibiting ROS–mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 100:108107.
- [21] LIU P, MA G J, WANG Y, et al. Therapeutic effects of traditional Chinese medicine on gouty nephropathy: Based on NF–κB signaling pathways[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 158:114199.
- [22] SUN X J, LI P, QU X Y, et al. Isovitexin alleviates acute gouty arthritis in rats by inhibiting inflammation via the TLR4/MyD88/NF–κB pathway[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1):1326–1333.
- [23] REBER L L, MARICHAL T, SOKOLOVE J, et al. Contribution of mast cell–derived interleukin–1β to uric acid crystal–induced acute arthritis in mice[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(10):2881–2891.
- [24] TAO J H, ZHANG Y, LI X P. P2X7R: A potential key regulator of acute gouty arthritis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2013, 43(3):376–380.
- [25] YOKOSE K, SATO S, ASANO T, et al. TNF–α potentiates uric acid–induced interleukin–1β (IL–1β) secretion in human neutrophils[J]. Mod Rheumatol, 2018, 28(3):513–517.
- [26] KLÜCK V, LIU R Q, JOOSTEN L A B. The role of interleukin–1 family members in hyperuricemia and gout[J]. Joint Bone Spine, 2021, 88(2):105092.
- [27] TSEUGUEM P P, NGUELEFACK T B, PIÉGANG B N, et al. Aqueous and methanol extracts of *Paullinia pinnata* (Sapindaceae) improve monosodium urate–induced gouty arthritis in rat: Analgesic, anti –inflammatory, and antioxidant effects[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019:5946291.
- [28] 李满意, 娄玉钤. 娄多峰治疗痛风经验总结[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11):5238–5240.
- [29] HE C Y, WANG Z, SHI J S. Pharmacological effects of icariin[J]. Adv Pharmacol, 2020, 87:179–203.
- [30] CAO Y. Icariin alleviates MSU–induced rat GA models through NF–κB/NALP3 pathway[J]. Cell Biochem Funct, 2021, 39(3):357–366.
- [31] HUANG L, KIM M Y, CHO J Y. Immunopharmacological activities of luteolin in chronic diseases[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3):2136.
- [32] 沈瑞明, 马丽辉, 郑颜萍. 木犀草素通过TLR/MyD88/NF–κB 通路参与急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(2):115–122.
- [33] HUDA M N, LU S, JAHAN T, et al. Treasure from garden: Bioactive compounds of buckwheat[J]. Food Chem, 2021, 335:127653.
- [34] DENG M, CHEN H J, LONG J Y, et al. Calycosin: A review of its pharmacological effects and application prospects[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(7): 911–925.
- [35] TIAN J, ZHOU D P, XIANG L B, et al. Calycosin represses AIM2 inflammasome –mediated inflammation and pyroptosis to attenuate monosodium urate –induced gouty arthritis through NF–κB and p62–Keap1 pathways[J]. Drug Dev Res, 2022, 83(7):1654–1672.
- [36] TANG C Y, LIU J T, YANG C S, et al. Curcumin and its analogs in non–small cell lung cancer treatment: Challenges and expectations[J]. Biomolecules, 2022, 12(11): 1636.
- [37] CHEN B F, LI H M, OU G C, 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.
- [38] LI X, XU D Q, SUN D Y, et al. Curcumin ameliorates monosodium urate–induced gouty arthritis through Nod–like receptor 3 inflammasome mediation via inhibiting nuclear factor–kappa B signaling[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(4):6718–6728.
- [39] MIAO J F, ZHONG J, LAN J, et al. Paeonol attenuates inflammation by confining HMGB1 to the nucleus[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(6):2885–2899.
- [40] CHEN G, JIA P, YIN Z Y, et al. Paeonol ameliorates monosodium urate –induced arthritis in rats through inhibiting nuclear factor –κB –mediated proinflammatory cytokine production[J]. Phytother Res, 2019, 33(11):2971–2978.

- [41] LIANG L S, LIU Y J, WU L Y, et al. Advances in extraction protocols, degradation methods, and bioactivities of proanthocyanidins[J]. Molecules, 2024, 29(10):2179.
- [42] 罗菲,梅燕.原花青素对急性痛风性关节炎大鼠TLR4/NF-κB信号通路的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(1):41-46.
- [43] YANG M, WU C, ZHANG T X, et al. Chicoric acid: Natural occurrence, chemical synthesis, biosynthesis, and their bioactive effects[J]. Front Chem, 2022, 10:888673.
- [44] WANG Q, LIN B F, LI Z F, et al. Cichoric acid ameliorates monosodium urate -induced inflammatory response by reducing NLRP3 inflammasome activation via inhibition of NF-κB signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021:8868527.
- [45] SONG D Y, HAO J Y, FAN D M. Biological properties and clinical applications of berberine[J]. Front Med, 2020, 14(5):564-582.
- [46] DANG W T, XU D, ZHOU J G. Effect of berberine on activation of TLR4-NFKB signaling pathway and NLRP3 inflammasome in patients with gout[J]. Chin J Integr Med, 2023, 29(1):10-18.
- [47] AI G X, HUANG R L, XIE J H, et al. Hypouricemic and nephroprotective effects of palmatine from cortex phellodendri amurensis: A uric acid modulator targeting Keap1-Nrf2/NLRP3 axis[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 301: 115775.
- [48] CHENG J J, MA X D, AI G X, et al. Palmatine protects against MSU-induced gouty arthritis via regulating the NF-κB/NLRP3 and Nrf2 pathways[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16:2119-2132.
- [49] 孟庆良,张子扬,苗喜云.朱良春泄浊化瘀法治疗痛风性关节炎经验[J].中医杂志,2017,58(16):1368-1370.
- [50] 王庚丰,马俊福,邓雍征,等.基于NF-κB通路探讨痛风汤对急性痛风性关节炎模型大鼠炎症的影响机制[J].陕西中医,2024,45(6):740-744.
- [51] 刘毓,杨钊田,孙理军.基于TLR4、NF-κB信号通路探讨当归拈痛汤治疗痛风性关节炎的作用机制[J].中南药学,2023,21(10):2606-2615.
- [52] 郭玉星,熊辉,易法银,等.蠲痹历节清方对改良痛风性关节模型大鼠滑膜的TLR4, NF-κB, PPAR γ 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(23):126-133.
- [53] 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-κB信号通路调控的影响[J].中华中医药杂志,2018,33(6):2560-2562.
- [54] 李益亮,孙绍裘.孙达武教授运用口服宣痹通络膏治疗痛风湿热痹阻证的经验[J].中医正骨,2016,28(2):75-76.
- [55] 杨军,姚金龙,梁爽,等.基于TLR4/NF-κB/NLRP3通路介导滑膜细胞焦亡探讨宣痹通络膏对急性痛风性关节炎的作用机制[J].中医药导报,2023,29(7):41-45.
- [56] 刘广宇,宋洪杰,徐西林.桂枝白虎汤对痛风性关节炎大鼠NLRP3炎症小体及TLR4/NF-κB通路的调节作用研究[J].中药材,2023,46(5):1278-1284.
- [57] 冯宇博,陈好,张相安.黄连解毒汤现代临床应用和作用机制研究进展[J/OL].辽宁中医药大学学报,2024:1-19(2024-11-19)[2025-02-03].<https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=LZXB20241118004&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [58] 刘建鑫,揭珊瑚,陈冰,等.基于NLRP3炎性小体和TLR4/NF-κB信号通路探讨黄连解毒汤治疗急性痛风性关节炎的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(23):1-7.
- [59] 卢晓郎,周一飞,余洋,等.基于Nrf-2/HO-1/NF-κB通路探讨栀黄止痛散汤对急性痛风性关节炎大鼠的保护作用[J].中国药师,2019,22(12):2168-2172,2182.
- [60] 曹越,姚完美,杨涛,等.探讨补阳还五汤抑制PPAR- γ /NF-κB/AGES/RAGE通路治疗高尿酸血症合并痛风性关节炎[J].中国实验方剂学杂志,2025,31(1):182-192.

(收稿日期:2025-03-03 编辑:罗英姣)

- (上接第125页)炎的临床疗效观察[D].长春:长春中医药大学,2023.
- [30] 邱曼丽,黄馨云,吴琦,等.基于秦氏督脉理论针刺治疗冻结肩对肩关节功能康复的疗效观察[J].中医药信息,2021, 38(9):61-64.
- [31] 高乾,刘武军,邓成明.针刺夹脊穴联合肩三针对冻结肩周炎患者临床疗效及喙肱韧带厚度的影响[J].天津中医药,2022,39(8):1032-1036.
- [32] 林颖琦,吴家民,李子勇.员利针治疗肩周炎临床研究[J].针灸临床杂志,2019,35(2):22-25.
- [33] 黄湘妃,池蓉蓉.揿针配合功能锻炼治疗肩关节周围炎的疗效观察[J].中国中医药科技,2019,26(4):610-612.
- [34] 王卉,吕鹤群,毕信亚,等.火针疗法治疗风寒湿痹型冻结肩临床研究[J].针灸临床杂志,2020,36(10):39-42.

- [35] 秦中枢,冯后桥,王永海.浮针疗法治疗肩周炎增效作用的临床观察[J].贵阳医学院学报,2019,41(2):46-49.
- [36] 李明静.浮针配合肌内效贴治疗急性期风寒湿型肩周炎的临床疗效观察[D].福州:福建中医药大学,2022.
- [37] 袁雷,董远蔚,汤富友,等.杵针联合“肩三针”治疗急性期肩周炎的疗效观察[J].中国中医急症,2022,31(11):1979-1982.
- [38] 邢皓宇,贾超,肩胛平衡扬刺法埋线治疗肩周炎疗效研究[J].陕西中医,2023,44(7):949-952.
- [39] 武士勇,张雪芬,王浩,等.内热针结合关节松动术治疗冻结肩临床观察[J].西部中医药,2023,36(4):114-117.
- [40] 罗岚,何采辉,曾文璧,等.基于红外热成像技术评价浮针治疗肩周炎的疗效观察[J].中医药导报,2023,29(5):89-93.

(收稿日期:2024-10-28 编辑:李海洋)