

# 氧化与抗氧化作用在急性痛风性关节炎中的机制研究进展



马亚龙<sup>1</sup>, 官玉锁<sup>2</sup>, 李金德<sup>2</sup>, 禄成龙<sup>1</sup>, 刘晓婷<sup>1</sup>, 康付平<sup>1</sup>, 陈旭帆<sup>1</sup>, 赖宇翔<sup>1</sup>

1. 甘肃中医药大学中医临床学院 (兰州 730000)

2. 甘肃省中医院创伤骨三科 (兰州 730000)

**【摘要】**急性痛风性关节炎 (acute gouty arthritis, AGA) 是痛风最常见的发病类型, 由尿酸增多、聚集、沉降而形成的单钠尿酸盐晶体是其主要病因。氧化应激 (oxidative stress, OS) 反应对 AGA 具有重要影响, AGA 发作过程中炎症反应和 OS 反应同时发生, 两种反应均会对机体造成损伤。在治疗 AGA 时, 西医多采用降尿酸类、免疫抑制剂类和消炎镇痛类药物, 中医多采用清热、祛湿、除痹、舒筋活络等药物, 两者均有一定的抗 OS 作用。近年来相关研究多集中于炎症反应, 本文对 AGA 发作时体内 OS 反应的机制及治疗时抗 OS 反应的作用机理进行综述, 以为临床医生治疗 AGA 及新药研发提供参考。

**【关键词】**急性痛风性关节炎; 氧化应激; 抗氧化应激; 机制研究; 综述

## Research progress on the mechanism of oxidation and antioxidation in acute gouty arthritis

MA Yalong<sup>1</sup>, GONG Yusuo<sup>2</sup>, LI Jinde<sup>2</sup>, LU Chenglong<sup>1</sup>, LIU Xiaoting<sup>1</sup>, KANG Fuping<sup>1</sup>, CHEN Xufan<sup>1</sup>, LAI Yuxiang<sup>1</sup>

1. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. The Third Department of Traumatic Orthopedics, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: GONG Yusuo, Email: gongyusuo@aliyun.com

**【Abstract】** Acute gouty arthritis (AGA) is the most common type of gout. Monosodium urate crystals formed by the increase, accumulation and deposition of uric acid are the main causes. Oxidative stress (OS) response has an important effect on AGA. Inflammatory reaction and OS reaction occur at the same time during the attack of AGA, both of which will cause damage to the body. In the treatment of AGA, the drugs used in Western medicine to reduce uric acid, immunosuppressants and indomethacin, as well as the drugs used in traditional Chinese medicine to clear heat, remove dampness, remove arthralgia, relax muscles and activate collaterals, all have certain antioxidant stress effects. In recent years, most of the related studies have focused on inflammation. This paper reviews the mechanism of OS during the attack of AGA and the mechanism of antioxidant stress during the treatment of

DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202309230](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202309230)

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (23JRRA1239)

通信作者: 官玉锁, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: gongyusuo@aliyun.com

AGA. to provide reference for clinicians in the treatment of AGA and for the development of new drugs.

**【Keywords】** Acute gouty arthritis; Oxidative stress; Antioxidant stress; Mechanism research; Review

随着人们生活水平日益提高, 饮食习惯发生改变, 痛风已经成为全球最常见的炎症性关节炎, 男性患病率明显高于女性, 且随着年龄增长, 患病人数也不断增多<sup>[1]</sup>。急性痛风性关节炎 (acute gouty arthritis, AGA) 是痛风最常见的发病类型, 主要表现为肢体关节在数小时内出现红肿、疼痛或活动受限等, 最常见部位为足部第一跖趾关节。研究发现, 单钠尿酸盐 (monosodium urate, MSU) 晶体是痛风的主要病理因素。由于体内尿酸 (uric acid, UA) 水平的不断升高和排泄不足, UA 在关节周围沉降、聚集形成 MSU 晶体, 从而诱发炎症反应和氧化应激 (oxidative stress, OS) 反应<sup>[2]</sup>。在治疗 AGA 上, 西医多采用降尿酸类药物、免疫抑制剂、消炎镇痛类药物, 中医多采用清热、祛湿、除痹、舒筋活络等药物, 这些药物的治疗机制均涉及抗 OS 反应。既往研究多探讨 AGA 的炎症反应, 对 OS 反应研究相对较少, 本文对 AGA 的 OS 反应机制及治疗中抗 OS 作用机理进行综述, 以期为临床医师治疗 AGA 及新药研发提供新思路。

## 1 AGA炎症反应机制

AGA 的发作主要是由于机体 UA 水平升高, 聚集沉积后形成 MSU 晶体, 诱发炎症反应使关节或软组织出现红肿、疼痛、活动受限等临床症状。UA 是一种弱酸, 在生理条件下以去质子尿酸阴离子的形式循环, 与钠离子结合后形成 MSU 晶体。MSU 晶体具有三斜结构, 其中堆叠的嘌呤环片可用显微镜观察到为针状晶体<sup>[3]</sup>。

AGA 发作时, MSU 晶体在机体内可激活中性粒细胞、巨噬细胞及一系列炎症因子, 如白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、嘌呤受体 2 (P2X purinoceptor 7, P2X7) 等的转录和表达, 从而介导炎症反应完成信号传导, 引发一系列炎症级联反应<sup>[4-5]</sup>。MSU 晶体在滑膜中的沉积会触发成纤维细胞 (如滑膜细胞) 中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species,

RNS) 的释放, 激活炎症反应和 OS 反应, 导致细胞死亡<sup>[6]</sup>。已被证实为炎症反应中关键因子的白介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 是由巨噬细胞的 Nod 样受体蛋白-3 (Nod-like receptor pyrin domain 3, NLRP3) 炎症小体产生, 而 NLRP3 被线粒体产生的 ROS 物种诱导激活。有研究认为 NLRP3 炎症小体的启动需要两步过程, MSU 晶体的沉积并不一定导致炎症, 临床中也存在关节中有 MSU 晶体而无明显炎症的情况, 游离脂肪酸和酒精的大量摄入往往也是急性反应的重要诱因, 同时 ROS 又可作为炎症反应信号传导中的第二信使, 调节其靶基因 IL-1 $\beta$  的表达, 诱发炎症反应<sup>[7-8]</sup>。部分关节内沉积 MSU 晶体的患者会出现急性炎症反应, 表现为急性痛风发作。当 MSU 晶体与巨噬细胞相互作用形成并激活 NLRP3 炎症小体时, 炎症反应开始。该过程由微管驱动的空间共定位线粒体促进, 涉及  $\alpha$  微管蛋白的乙酰化过程。由炎症激活的胱天蛋白酶 1 将 IL-1 $\beta$  前体转化为成熟 IL-1 $\beta$ , 通过激活中性粒细胞和肥大细胞, 进而释放大量促炎细胞因子、趋化因子和其他因子, 如 ROS、前列腺素 E2 和溶酶体酶来扩增炎症反应<sup>[9]</sup>。

MSU 诱导的痛风炎症反应是由 Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路中的特定机制介导, 核因子相关因子 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) 及其介导的抗氧化系统可稳定机体的 OS 状态, 而 MSU 的产生可激活病理性 Nrf2 信号, 触发 OS 反应引起炎症反应, 同时多种来源的 ROS 也是 NLRP3 介导 IL-1 $\beta$  分泌的关键因素。综上所述, 痛风发作时, 炎症小体与 OS 因子可相互作用、相互影响, 在发生炎症反应的同时也发生 OS 反应。

## 2 AGA与OS反应

AGA 发作时, 机体的 OS 反应同时被激活, 该反应是由于 ROS 的产生与抗氧化机制间的不平衡导致的<sup>[10-11]</sup>。ROS 在生理条件下的产生是生命活动所必需的, 涉及多种转换机制, 如吞噬细胞的杀菌活性、信号传导、细胞周期的调节和氧化还原状态<sup>[12]</sup>。氧化转换机制是由 ROS 和促炎细

胞因子共同触发, ROS 具有高度化学反应活性, 在特定条件及浓度下才能造成损伤, 对不同的生物分子均可造成损害, 如膜脂的过氧化、线粒体的损伤等, 进而加重 OS 反应<sup>[13]</sup>。AGA 是由于人体嘌呤代谢紊乱、尿酸产生过多、排泄不良导致 MSU 结晶或 UA 在细胞外液形成超饱和状态, UA 分子沉积在关节部位, 现代分子生物学对其分子机理开展了大量研究。

## 2.1 UA 与 OS 反应

当体内 UA 水平升高时, 许多炎症因子信号被激活, 体内炎症因子的释放和 OS 反应的发生加速了 AGA 的发作, UA 的有害作用主要归因于其触发 ROS 的形成并激活 NLRP3<sup>[14]</sup>。体外实验表明, 高 UA 模型大鼠的脂肪细胞组织中抗氧化作用降低, 而氧化酶的活性提高, 加重 OS 反应<sup>[15]</sup>。Sautin 等用可溶性 UA 培养小鼠脂肪细胞, 发现细胞内 ROS 随 UA 摄取量的增加而增加, 说明可溶性 UA 可刺激成熟脂肪细胞的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活性和 ROS 生成增加<sup>[16]</sup>。可溶性 UA 在体内刺激 NADPH 氧化酶增加其活性, 使 ROS 增多, 进而激活丝裂原活化蛋白 (mitogen-activated protein, MAP) 激酶 p38 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK1/2), 降低 NO 利用度, 导致蛋白质亚硝化和脂质氧化增加。高 UA 可以激活脂肪细胞氧化还原依赖的信号转导通路和 OS 反应, 破坏脂肪组织氧化稳态。汪善锋等对痛风患者与健康成人的临床症状资料及 OS 因子等实验室检查结果进行对比分析, 发现痛风患者 UA、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 和晚期氧化蛋白产物 (advanced oxidation protein products, AOPP) 明显升高, 而超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 明显降低, 说明 UA 升高激发了 OS 反应<sup>[12]</sup>。

## 2.2 线粒体与 OS 反应

线粒体是细胞内能量代谢中心, 也是氧化磷酸化的主要场所, 可持续产生 ROS。ROS 是由呼吸链的电子传递链复合物向 O<sub>2</sub> 的电子转移产生, 这被认为是线粒体产生 ROS 的主要来源<sup>[17]</sup>。研究表明, OS 可通过线粒体依赖性和非依赖性途径引起细胞凋亡<sup>[18]</sup>。迄今为止, 除呼吸链电子转移外, 约 10 种潜在的线粒体 ROS 生成系统也被确

认为线粒体氧离子和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的来源, 其中较常见的两个系统为  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶和丙酮酸脱氢酶, 二者均具有氧化作用<sup>[19-20]</sup>。值得注意的是, 线粒体产生大量的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 这与 NADPH 的增加有关, 这种升高的氧化剂负荷会增加线粒体复合物额外产生 ROS, 反过来又增加细胞的 OS 反应, 促进细胞死亡<sup>[21]</sup>。

## 2.3 氧化酶与 OS 反应

NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、脂氧合酶、环氧合酶等可以催化其他物质, 通过花生四烯酸通路和有机化合物的自氧化反应释放 ROS, 其中 NADPH 氧化酶是 ROS 的主要来源之一<sup>[22-23]</sup>。NADPH 氧化酶在多个细胞中存在, 除吞噬细胞外, 内皮细胞、成纤维细胞和软骨细胞等非吞噬细胞也含有 NADPH 氧化酶成分, 并可产生氧自由基<sup>[24-25]</sup>。氧离子 (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) 的主要来源之一是渗入滑膜的中性粒细胞及巨噬细胞的 NADPH 氧化酶。O<sub>2</sub><sup>-</sup> 作为超氧自由基, 可损伤内皮细胞和细胞外基质, 增加微血管的通透性, 促进中性粒细胞向炎症病灶迁移。O<sub>2</sub><sup>-</sup> 也可以转化为其他更具侵略性的 ROS, 如羟基自由基 (HO<sup>-</sup>), 它是 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 与游离铁或铜离子作用时产生的, 也能加重 OS 反应<sup>[25]</sup>。体内 UA 浓度较高时会引起血管内皮损害, 导致 NADPH 氧化酶增多, 其产生的超阴离子将加速 OS 反应, 对机体造成损害<sup>[26]</sup>。

## 2.4 纤维滑膜细胞与 OS 反应

与软骨细胞相比, 成纤维滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS) 产生更多的 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx)。虽然这些细胞构成先天免疫反应的一部分, 但由于 NO<sup>-</sup>、O<sub>2</sub><sup>-</sup>、OH<sup>-</sup>、RO<sup>-</sup>、ROO<sup>-</sup>、电子不稳定分子 (如 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、次氯酸、臭氧的增加而触发 OS 过程<sup>[27-28]</sup>。Zamudio-Cuevas 等采用 75  $\mu$ g/mL 的 MSU 晶体刺激人体 FLS 并培养 24 h, 发现在 MSU 晶体刺激下 FLS 存活率下降 30%, 细胞凋亡率增加 42%, 且刺激后 FLS 显示 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 含量增加 2.1 倍、O<sub>2</sub> 和 NO 水平增加 1.5 倍, 同时 MSU 晶体引起 FLS 形态结构的改变, 如内质网增厚和不连续、形成空泡和错误折叠的糖蛋白等<sup>[29]</sup>。结果证明, MSU 晶体诱导 FLS 释放 ROS 和 RNS 物种, 随后激活 OS 反应, 氧化相关蛋白质, 改变细胞内质网的氧化状态, 从而导致 FLS 凋亡。

### 3 抗OS反应

#### 3.1 机体固有的抗OS机制

由于 OS 反应对机体有损害, 所以生物体为对抗 OS 反应开发一种合适的抗氧化防御系统, 以保护细胞免受 ROS 的有害影响。细胞的抗氧化机制, 由多种第二相解毒酶组成, 如 SOD 类、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷氧还蛋白、谷胱甘肽 S 转移酶、谷胱甘肽还原酶、GPx、过氧化还原蛋白、两种硫氧还蛋白异构体 (TRX1 和 TRX2) 以及非酶谷胱甘肽和谷胱甘肽二硫化物等<sup>[30]</sup>。机体中天然产物多糖和相关的倍半萜二醛类似物也正在作为潜在的抗炎药用于治疗中性粒细胞驱动的炎症性疾病, 如在 MSU 晶体诱导的 AGA 小鼠模型中可以抑制中性粒细胞的浸润和 ROS 的产生<sup>[31]</sup>。研究发现, 机体在 OS 反应末期会产生氧化蛋白 AOPP, 破坏机体多种分子, 诱发炎症, 而 SOD 是机体固有的氧自由基清除剂, 能够阻断脂质的 OS 反应进程, 促进氧自由基的歧化反应, 保护细胞, 且 SOD 与 AOPP 间存在负相关关系, 可以通过提升 SOD 水平抑制 OS 反应进程<sup>[17]</sup>。UA 仅在亲水条件下可作为一种有效的抗氧化剂, 保护内皮细胞免受细胞外产生的 ROS 的氧化, 但这种环境条件也是其发挥抗氧化功能的主要限制<sup>[32]</sup>。机体固有的抗氧化反应机制易被干扰, 而使其失去抗氧化作用, 故在 AGA 发作时由于 ROS 的大量产生, 线粒体被破坏、AOPP 升高、膜脂氧化等过程均被激活, 与机体抗氧化机制的平衡被打破, 所以仅依靠机体本身进行抗氧化、抗炎治疗有一定局限性。

#### 3.2 药物的抗OS机制

《痛风管理指南》指出, AGA 的首选治疗药物是非甾体抗炎药、皮质类固醇和秋水仙碱 (colchicine, COL), 其药物作用机制多涉及抗 OS 反应<sup>[1]</sup>。最早被用于治疗 AGA 的 COL 具有较好的抗氧化作用, COL 已被证明可以衰减脂质过氧化和稳定细胞膜, 显著降低缺血再灌注损伤肌肉组织中丙二醇、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的水平, 并提高 SOD 活性, 抑制 OS 反应和炎症反应<sup>[33]</sup>。王稼农等使用不同浓度的 COL 饲养斑马鱼, 发现在 COL 进入机体内初期, SOD 活性明显提升, 体内的抗氧化机制被促进, 但长时间后 SOD 活性下降, 且 COL 对不同内脏及器官组织中的 SOD 活性提升

效果存在显著差异<sup>[34]</sup>。近年来长期临床应用发现 COL 的副作用较严重, 现已被其他药物替代。

目前临床中治疗 AGA 较常用的双氯芬酸钠、塞来昔布等药物也被证实具有抗 OS 作用。Boarescu 等指出, 双氯芬酸钠可抑制大鼠血清和组织中巨噬细胞上表达型一氧化氮合成酶的表达, 减少氮化物的生成, 降低大鼠血清和组织的总氧化状态水平, 提高总抗氧化能力和总硫醇水平, 进而减少 OS 反应的发生<sup>[35]</sup>。依托考昔的抗氧化原理是对选择性环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 有抑制作用, 而 COX-2 通过氧化反应可生成前列腺素, 并通过脱氢酶等催化形成电羧基衍生物 (EFOX), 其在 COX-2/Nrf2 信号通路中具有重要作用<sup>[36]</sup>。COX-2 与 Nrf2 通过 EFOX 相互作用, EFOX 可诱导 Nrf2 分解并抑制环氧氯丙烷相关蛋白 1 的功能, 从而激活 Nrf2/ARE 内源性抗 OS 通路<sup>[37]</sup>。布洛芬在体内也可以保护部分 SOD 和 CAT 的活性, 阻止 OS 的发生<sup>[38]</sup>。ROS 是在 AGA 发作的过程中产生的, 因此, 抗氧化剂维生素 C 对痛风发作具有有利的影响<sup>[39]</sup>。其他抗氧化分子, 如没食子酸, 可抑制成纤维细胞中促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-6 及多种趋化因子的基因表达, 从而抑制机体 OS 反应<sup>[40]</sup>。

生物制剂——尿酸氧化酶 (urate oxidase, Uox) 类药物也被应用于 AGA 的临床治疗, Uox 是一种可参与嘌呤分解代谢的酶, 能将 UA 氧化为尿囊酸排出体外。与多数动物相比, 高等灵长类动物缺乏 Uox, 人类的进化很可能使 Uox 基因沉默<sup>[41]</sup>。自然界中也存在多种能够分解 UA 的氧化酶/嘌呤酶, 如黄曲霉来源、微细菌 ZZJ4-1 来源、假丝酵母来源、枯草芽孢杆菌来源等<sup>[42]</sup>。部分 Uox 类药物半衰期短, 可快速缓解 AGA 症状, 但不适用于慢性痛风患者, 且部分药物长期使用会产生抗药性, 且由于使用方法均为注射给药, 患者的顺应性较差<sup>[43]</sup>。因此, Uox 生物制剂类药物在给药方式及免疫原性问题方面有待进一步研究。

痛风属于中医“痹症”范畴, 治疗多用祛风湿、止痛类药物。研究表明, 中药材的许多有效成分同样具有抗 OS 作用, 如秦艽提取物可以提高 AGA 大鼠组蛋白去乙酰化酶 1 (SIRT1) 和抑癌基因 (p53) 蛋白乙酰化的表达, 降低 miR-34a 和 p53 蛋白表达, 激活抗氧化物质的活性,

减轻 OS 对机体的损伤<sup>[44]</sup>。黄柏的有效成分提取物,如醇类提取物、水类提取物均具有抗 OS 作用,但醇类提取物中酚类和类黄酮物质浓度更高,类黄酮物质可以清除体内的氧自由基,抗 OS 效果更好<sup>[45]</sup>。槲皮素、木瓜提取物等通过提高机体内部 SOD 水平发挥抗氧化剂的作用,降低炎症介质(IL-1 $\beta$  和 NO)的水平来抑制 AGA 大鼠模型的炎症<sup>[46-47]</sup>。白藜芦醇也具有抗 OS、抗炎的作用,其主要通过抑制 MSU 诱导巨噬细胞产生的炎症反应,并调节 Nrf2/HO-1 信号通路,提高巨噬细胞抗氧化能力,提高机体 SOD 水平,减少 ROS 的激活,发挥抗 OS 作用<sup>[48]</sup>。此外,中成药也能阻止机体 OS 反应的发生,如痛风康宁方、资生肾气丸等均可缓解机体 OS 反应,减轻关节等组织的损伤<sup>[49-50]</sup>。

#### 4 小结

通过 AGA 的分子、细胞和病理生理机制,可以证实 OS 反应对 AGA 急性发作有重要影响。AGA 的高尿酸状态及其形成的 MSU 晶体不仅可以激活炎症小体诱发急性炎症反应,也可破坏线粒体、滑膜细胞等激活 OS 因子从而诱发 OS 反应。发生 OS 反应的关键因素 ROS 也可诱发炎症反应,使两种反应相互影响、相互催化,不断加重 AGA 患者病情,因此探究抑制 ROS 生成与增强抗 OS 作用对 AGA 的治疗至关重要。

线粒体正常条件下持续产生的 ROS 机制与细胞内生理和病理条件产生的 ROS 相关,但线粒体病理性 ROS 的具体产生位点及其在原位和体内的运作机制尚未明确,该机制可在抑制 OS 反应中发挥重要作用,为 AGA 分子治疗提供新的方向。同时,在通过抗 OS 反应治疗 AGA 时,中药、西药及生物制剂对 OS 过程均有一定的阻断或缓解作用,其中大多通过调节抗氧化信号通路提高抗氧化酶活性。SOD 是机体抗氧化的第一道防线,其属于 Nrf2 内源性抗氧化通路的下游酶,可通过降低 ROS 水平抑制 OS 反应进程。但在与 OS 相关的信号通路中其他抗氧化酶发掘较少,因此对该通路上游、中游的其他相关因子进行发掘及运用可在早期发挥更好的抗氧化作用。其次,在与 AGA 相关炎症因子研究中,可拓展其与 ROS 的联系,通过缓解炎症反应从而减轻 OS 反应。不同阶段的抗氧化因子都可能阐明抗氧化剂在开发

新的治疗靶点中的潜在作用,这些靶点旨在阻断或缓解参与局部和全身性关节损伤的 OS 反应途径,并为 AGA 患者提供新的治疗方法。

#### 参考文献

- 1 李秀,张姬慧,聂英坤. 2020 年美国风湿病学会《痛风管理指南》解读[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(4): 376-382. [Li X, Zhang JH, Nie YK. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout: an interpretation[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2021, 21(4): 376-382.] DOI: 10.7507/1672-2531.202011118.
- 2 谢欢欢,卢敏,叶文彬,等. 薏苡附子败酱散加味治疗湿热痹阻型急性痛风性关节炎的效果及对氧化应激和炎症因子的影响[J]. 浙江中医杂志, 2023, 58(5): 332-333. [Xie HH, Lu M, Ye WB, et al. Effect of Coix Fuzi Patricium powder in the treatment of acute gouty arthritis induced by damp-heat obstruction and its effects on oxidative stress and inflammatory factors[J]. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 58(5): 332-333.] DOI: 10.13633/j.cnki.zjtem.2023.05.005.
- 3 Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate[J]. Curr Rheumatol Rep, 2014, 16(2): 400. DOI: 10.1007/s11926-013-0400-9.
- 4 单佳铃,欧阳香,杨海艳,等. 藏药短穗兔耳草不同部位对急性痛风性关节炎模型大鼠的作用及其机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(4): 492-498. [Shan JL, Ouyang X, Yang HY, et al. Study on the effective parts of lagotis brachystachys maxim against acute gouty arthritis in rats[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2021, 32(4): 492-498.] DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.04.007.
- 5 Han Q, Bing W, Di Y, et al. Ginsenoside screening with a microfluidic chip attenuates gouty arthritis through inactivating NF- $\kappa$ B signaling in macrophages and protecting endothelial cells[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(9): e2350. DOI: 10.1038/cddis.2016.255.
- 6 Zamudio-Cuevas Y, Martínez-Flores K, Fernández-Torres J, et al. Monosodium urate crystals induce oxidative stress in human synoviocytes[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 117. DOI: 10.1186/s13075-016-1012-3.
- 7 Zhang Y, Liu L, Sun D, et al. DHA protects against monosodium urate-induced inflammation through

- modulation of oxidative stress[J]. *Food Funct*, 2019, 10(7): 4010–4021. DOI: [10.1039/c9fo00573k](https://doi.org/10.1039/c9fo00573k).
- 8 Hall CJ, Sanderson LE, Lawrence LM, et al. Blocking fatty acid–fueled mROS production within macrophages alleviates acute gouty inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(5): 1752–1771. DOI: [10.1172/JCI94584](https://doi.org/10.1172/JCI94584).
- 9 Jhang JJ, Cheng YT, Ho CY, et al. Monosodium urate crystals trigger Nrf2– and heme oxygenase–1–dependent inflammation in THP–1 cells[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(4): 424–434. DOI: [10.1038/cmi.2014.65](https://doi.org/10.1038/cmi.2014.65).
- 10 黄迎峰, 蔡绍明. 中医内外疗法对急性痛风性关节炎血尿酸水平及炎症因子的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(6): 30–33. [Huang YF, Cai SM. Effect of internal and external therapy of traditional Chinese medicine on serum uric acid level and inflammatory factors in patients with acute gouty arthritis[J]. *Journal of Hubei University of Chinese Medicine*, 2019, 21(6): 30–33.] DOI: [CNKI:SUN:HZXX.0.2019-06-007](https://doi.org/CNKI:SUN:HZXX.0.2019-06-007).
- 11 姚志城, 徐培青, 扈自然. 苓薜威惹汤内服联合三黄膏外敷对痛风性关节炎患者血尿酸水平与炎症指标的影响 [J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(4): 3–5. [Yao ZC, Xu PQ, Hu ZR. Effects of Lingxanweiyi decoction combined with Sanhuang Ointment on blood uric acid level and inflammation index in patients with gouty arthritis[J]. *Inner Mongolia Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 40(4): 3–5.] DOI: [10.16040/j.cnki.cn15-1101.2021.04.002](https://doi.org/10.16040/j.cnki.cn15-1101.2021.04.002).
- 12 汪善锋, 史俊, 杨剑波, 等.  $\alpha$ -硫辛酸对氧化应激育肥猪甲状腺激素、炎症细胞因子及抗氧化能力的影响 [J]. 饲料研究, 2020, 43(9): 56–60. [Wang SF, Shi J, Yang JB, et al. Effect of dietary alpha–lipoic acid on thyroid hormones, inflammatory cytokines and antioxidant ability in finishing pigs under oxidative stress[J]. *Feed Research*, 2020, 43(9): 56–60.] DOI: [10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2020.09.015](https://doi.org/10.13557/j.cnki.issn1002-2813.2020.09.015).
- 13 Peng YJ, Lee CH, Wang CC, et al. Pycnogenol attenuates the inflammatory and nitrosative stress on joint inflammation induced by urate crystals[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(4): 765–774. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.003](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.003).
- 14 Kim SK, Choe JY, Park KY. Rebamipide suppresses monosodium urate crystal–induced interleukin–1 $\beta$  production through regulation of oxidative stress and caspase–1 in THP–1 cells[J]. *Inflammation*, 2016, 39(1): 473–482. DOI: [10.1007/s10753-015-0271-5](https://doi.org/10.1007/s10753-015-0271-5).
- 15 Zhang J, Lin X, Xu J, et al. Apelin–13 reduces oxidative stress induced by uric acid via downregulation of renin–angiotensin system in adipose tissue[J]. *Toxicol Lett*, 2019, 305: 51–57. DOI: [10.1016/j.toxlet.2019.01.014](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.01.014).
- 16 Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, et al. Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase–mediated oxidative/nitrosative stress[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(2): C584–C596. DOI: [10.1152/ajpcell.00600.2006](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00600.2006).
- 17 Wang X, Chen D. Purinergic regulation of neutrophil function[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 399. DOI: [10.3389/fimmu.2018.00399](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00399).
- 18 Sinha K, Das J, Pal PB, et al. Oxidative stress: the mitochondria–dependent and mitochondria–independent pathways of apoptosis[J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(7): 1157–1180. DOI: [10.1007/s00204-013-1034-4](https://doi.org/10.1007/s00204-013-1034-4).
- 19 Andreyev AY, Kushnareva YE, Starkov AA. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2005, 70(2): 200–214. DOI: [10.1007/s10541-005-0102-7](https://doi.org/10.1007/s10541-005-0102-7).
- 20 Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(6): 749–762. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022).
- 21 霍帅. 高尿酸肾病患者血液代谢组学分析及肾茶治疗高尿酸肾病的实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021. [Huo S. Blood metabonomic analysis of patients with hyperuricemic nephropathy and experimental study on treating hyperuricemic nephropathy by *elerodendranthus spicatus*[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2021.] DOI: [10.27044/d.cnki.ggzuz.2020.000041](https://doi.org/10.27044/d.cnki.ggzuz.2020.000041).
- 22 Liao CR, Wang SN, Zhu SY, et al. Advanced oxidation protein products increase TNF– $\alpha$  and IL–1 $\beta$  expression in chondrocytes via NADPH oxidase 4 and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression[J]. *Redox Biol*, 2020, 28: 101306. DOI: [10.1016/j.redox.2019.101306](https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101306).
- 23 Marqués J, Fernández–Irigoyen J, Ainzúa E, et al. NADPH oxidase 5 (NOX5) overexpression promotes endothelial dysfunction via cell apoptosis, migration, and metabolic alterations in human brain microvascular endothelial cells

- (hCMEC/D3)[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(11): 2147. DOI: [10.3390/antiox11112147](https://doi.org/10.3390/antiox11112147).
- 24 Deng YT, Wu KJ, Kuo MY. Phenytoin induces connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) production through NADPH oxidase 4-mediated latent TGF $\beta$ 1 activation in human gingiva fibroblasts: suppression by curcumin[J]. *J Periodontol Res*, 2022, 57(6): 1219–1226. DOI: [10.1111/jre.13058](https://doi.org/10.1111/jre.13058).
- 25 Chenevier-Gobeaux C, Lemarechal H, Bonnefont-Rousselot D, et al. Superoxide production and NADPH oxidase expression in human rheumatoid synovial cells: regulation by interleukin-1 $\beta$  and tumour necrosis factor- $\alpha$ [J]. *Inflamm Res*, 2006, 55(11): 483–490. DOI: [10.1007/s00011-006-6036-8](https://doi.org/10.1007/s00011-006-6036-8).
- 26 丁红, 杨琦, 李慧敏. 不同浓度尿酸对体外培养肾小管上皮细胞氧化应激及凋亡的影响[J]. *海南医学*, 2017, 28(2): 177–179. [Ding H, Yang Q, Li HM. Effects of different concentrations of uric acid on oxidative stress and apoptosis of renal tubular epithelial cells in vitro[J]. *Hainan Medical Journal*, 2017, 28(2): 177–179.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-6350.2017.02.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-6350.2017.02.002).
- 27 Sun M, Hines N, Scerbo D, et al. Allopurinol lowers serum urate but does not reduce oxidative stress in CKD[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(7): 1297. DOI: [10.3390/antiox11071297](https://doi.org/10.3390/antiox11071297).
- 28 Hoshi K, Messina MS, Ohata J, et al. A puromycin-dependent activity-based sensing probe for histochemical staining of hydrogen peroxide in cells and animal tissues[J]. *Nat Protoc*, 2022, 17(7): 1691–1710. DOI: [10.1038/s41596-022-00694-7](https://doi.org/10.1038/s41596-022-00694-7).
- 29 Zamudio-Cuevas Y, Martínez-Flores K, Fernández-Torres J, et al. Monosodium urate crystals induce oxidative stress in human synoviocytes[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1): 117. DOI: [10.1186/s13075-016-1012-3](https://doi.org/10.1186/s13075-016-1012-3).
- 30 Rajan S, Choi M, Baek K, et al. Bh3 induced conformational changes in Bel-XI revealed by crystal structure and comparative analysis[J]. *Proteins*, 2015, 83(7): 1262–1272. DOI: [10.1002/prot.24816](https://doi.org/10.1002/prot.24816).
- 31 Zamudio-Cuevas Y, Fernández-Torres J, Martínez-Nava GA, et al. Phagocytosis of monosodium urate crystals by human synoviocytes induces inflammation[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(5): 344–351. DOI: [10.1177/1535370219830665](https://doi.org/10.1177/1535370219830665).
- 32 Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, et al. Uric acid and oxidative stress[J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(32): 4145–4151. DOI: [10.2174/138161205774913255](https://doi.org/10.2174/138161205774913255).
- 33 Safarpour S, Safarpour S, Pirzadeh M, et al. Colchicine ameliorates 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity in rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 6194532. DOI: [10.1155/2022/6194532](https://doi.org/10.1155/2022/6194532).
- 34 王稼农, 黄健, 黄仁彬, 等. 秋水仙碱对斑马鱼肝脏和鳃组织中 SOD 及 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase 活性的影响[J]. *广西科学*, 2010, 17(2): 144–147. [Wang JN, Huang J, Huang RB, et al. Effects of colchicine on the activities of SOD and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase in the liver and branchi of brachydanio rerio[J]. *Guangxi Sciences*, 2010, 17(2): 144–147.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9164.2010.02.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9164.2010.02.016).
- 35 Boarescu I, Boarescu PM, Pop RM, et al. Curcumin nanoparticles enhance antioxidant efficacy of diclofenac sodium in experimental acute inflammation[J]. *Biomedicines*, 2021, 10(1): 61. DOI: [10.3390/biomedicines10010061](https://doi.org/10.3390/biomedicines10010061).
- 36 Groeger AL, Cipollina C, Cole MP, et al. Cyclooxygenase-2 generates anti-inflammatory mediators from omega-3 fatty acids[J]. *Nat Chem Biol*, 2010, 6(6): 433–441. DOI: [10.1038/nchembio.367](https://doi.org/10.1038/nchembio.367).
- 37 Chen C. COX-2's new role in inflammation[J]. *Nat Chem Biol*, 2010, 6(6): 401–402. DOI: [10.1038/nchembio.375](https://doi.org/10.1038/nchembio.375).
- 38 杨立群, 周继和, 马江, 等. 硫酸氨基葡萄糖胶囊联合非甾体抗炎药治疗膝关节关节炎的疗效与安全性系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(6): 731–736. [Yang LQ, Zhou JH, Ma J, et al. Efficacy and safety of glucosamine sulfate capsules combined with nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2023, 23(6): 731–736.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.020](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.020).
- 39 Liu XX, Wang XX, Cui LL. Association between oral vitamin C supplementation and serum uric acid: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Complement Ther Med*, 2021, 60: 102761. DOI: [10.1016/j.ctim.2021.102761](https://doi.org/10.1016/j.ctim.2021.102761).
- 40 Yoon CH, Chung SJ, Lee SW, et al. Gallic acid, a natural polyphenolic acid, induces apoptosis and inhibits proinflammatory gene expressions in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Joint Bone Spine*, 2013,

- 80(3): 274–279. DOI: [10.1016/j.jbspin.2012.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.08.010).
- 41 刘红艳. 产尿酸氧化酶菌株的筛选、鉴定及其功能基因研究[D]. 大理: 大理大学, 2023. [Liu HY. Screening, identification and functional gene study of urate oxidase producing strains[D]. Dali: Dali University, 2023.] DOI: [10.27811/d.cnki.gdixy.2022.000207](https://doi.org/10.27811/d.cnki.gdixy.2022.000207).
- 42 贺壮壮. 高产尿酸氧化酶基因工程菌的构建[D]. 北京: 北京化工大学, 2023. [He ZZ. Construction of high-yield urate oxidase genetically engineered bacteria[D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2023.] DOI: [10.26939/d.cnki.gbhgu.2022.001020](https://doi.org/10.26939/d.cnki.gbhgu.2022.001020).
- 43 王亚鹏, 路建光, 马洁, 等. 尿酸氧化酶类药物的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(9): 1107–1117. [Wang YP, Lu JG, Ma J, et al. Research progress of urate oxidase drugs[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2019, 51(9): 1107–1117.] DOI: [10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.003](https://doi.org/10.16522/j.cnki.cjph.2020.09.003).
- 44 杨彬, 黄俊卿, 孟庆良, 等. 秦艽醇提物对痛风性关节炎大鼠氧化应激损伤及 miR-34a/sirt1 轴的影响研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(5): 64–69. [Yang B, Huang JQ, Meng QL, et al. Effects of ethanol extract from *Gentiana macrophylla* on oxidative stress injury and miR-34a/sirt1 axis in rats with gouty arthritis[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2019, 35(5): 64–69.] DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.2019.05.015](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2019.05.015).
- 45 李铁纯, 潘慧敏, 叔思宇, 等. 关黄柏和川黄柏黄酮含量及抗氧化性的比较分析[J]. 鞍山师范学院学报, 2019, 21(6): 43–46. [Li TC, Pan HM, Shu SY, et al. Comparative analysis on flavonoids content and antioxidant activity of Guan Cortex *Phellodendri* and Chuan Cortex *Phellodendri*[J]. Journal of Anshan Normal University, 2019, 21(6): 43–46.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-2441.2019.06.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-2441.2019.06.009).
- 46 黄敬群, 孙文娟, 王四旺, 等. 槲皮素对大鼠痛风性关节炎抗炎抗氧化活性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 169–173. [Huang JQ, Sun WJ, Wang SW, et al. Studies on the anti-inflammatory and antioxidant activity of quercetin in rats with gouty arthritis[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(2): 169–173.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.2012.02.061](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2012.02.061).
- 47 Zhang R, Zhan S, Li S, et al. Anti-hyperuricemic and nephroprotective effects of extracts from *Chaenomeles sinensis* (Thouin) Koehne in hyperuricemic mice[J]. Food Funct, 2018, 9(11): 5778–5790. DOI: [10.1039/c8fo01480a](https://doi.org/10.1039/c8fo01480a).
- 48 冯佳, 黄侠, 李赫宇, 等. 白藜芦醇抑制单钠尿酸盐诱导 RAW264.7 巨噬细胞氧化损伤的机制[J]. 药学报, 2020, 55(10): 2368–2374. [Feng J, Huang X, Li HY, et al. Mechanism of resveratrol inhibiting monosodium urate induced oxidative damage of RAW264.7 macrophages[J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2018, 55(10): 2368–2374.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2020-0065](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2020-0065).
- 49 林槩, 王晨斌, 李继安. 痛风舒胶囊对急性痛风性关节炎大鼠血清炎症因子及氧化应激的影响[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2018, 20(5): 353–357. [Lin Q, Wang CB, Li JA. Effect of Tongfengshu capsule on serum inflammatory factors and oxidative stress in rats with acute gouty arthritis[J]. Journal of North China University of Science and Technology (Health Sciences Edition), 2018, 20(5): 353–357.] DOI: [10.19539/j.cnki.2095-2694.2018.05.004](https://doi.org/10.19539/j.cnki.2095-2694.2018.05.004).
- 50 韩洁茹, 解颖, 陈飞, 等. 资生肾气丸对痛风大鼠 GSH、NF- $\kappa$ B 表达水平的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3178–3181. [Han JR, Xie Y, Chen F, et al. Effect of Zisheng Shenqi pills on expression levels of GSH and NF- $\kappa$ B in gout rats[J]. World Chinese Medicine, 2019, 14(12): 3178–3181.] DOI: [CNKI:SUN:SJZA.0.2019-12-020](https://doi.org/CNKI:SUN:SJZA.0.2019-12-020).

收稿日期: 2023 年 09 月 22 日 修回日期: 2023 年 12 月 13 日  
本文编辑: 张苗 黄笛

引用本文: 马亚龙, 宫玉锁, 李金德, 等. 氧化与抗氧化作用在急性痛风性关节炎中的机制研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(2): 128–135. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202309230](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202309230).  
Ma YL, Gong YS, Li JD, et al. Research progress on the mechanism of oxidation and antioxidation in acute gouty arthritis[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(2): 128–135. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202309230](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202309230).