

土茯苓抗痛风作用研究进展

梁巧静¹ 梁维萍^{2,3} 李 琼¹ 郭宏伟^{1,2} 朱 丹¹

(1 广西医科大学药学院, 南宁, 530021; 2 长寿与老年相关疾病教育部重点实验室, 南宁, 530021;

3 广西医科大学转化医学中心, 南宁, 530021)

摘要 随着痛风发病率的逐年升高, 痛风疾病的难愈性和反复发作性已成为当前临床治疗的主要问题和难点。目前使用的抗痛风西药降低尿酸和控制炎症反应在短期内疗效肯定, 但长期应用会导致诸多不良反应。土茯苓作为一种传统中药, 临床上可用于治疗痛风, 其效果显著且不良反应少。本文将土茯苓主要化学成分以及治疗痛风作用的机制作一综述, 为将其研究开发成为抗痛风药物提供参考。

关键词 土茯苓; 痛风; 高尿酸血症; 痛风性关节炎; 高尿酸血症肾病; 化学成分; 作用机制; 研究进展

Research Progress of the Anti-gout Effects of Glabrous Greenbrier Rhizome

Liang Qiaojing¹, Liang Weiping^{2,3}, Li Qiong¹, Guo Hongwei^{1,2}, Zhu Dan¹

(1 College of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2 Key Laboratory of Longevity and Aging-related Disease, Chinese Ministry of Education, Nanning 530021, China; 3 Center for Translational Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract As the morbidity rate of gout increase significantly year by year, the refractory and the recurrent nature of gout has become the main problems and difficulty in clinical treatment. Currently, the application of anti-gout western medicine results effectively in inflammation controlling and uric acid reduction. However, the long-term application might lead to many adverse reactions. Glabrous Greenbrier Rhizome, as a kind of common traditional Chinese medicine, has remarkable effects in clinical treatment of gout, with little side effects. This paper reviewed some progresses on chemical constituents and anti-gout mechanism of Glabrous Greenbrier Rhizome, aiming at providing references for its research and development into anti-gout drugs.

Key Words Glabrous Greenbrier Rhizome; Gout; Hyperuricemia; Gout arthritis; Hyperuricemic nephropathy; Chemical component; Mechanism; Research progress

中图分类号: R285 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.11.063

痛风属于核苷酸代谢障碍所引起的疾病, 是由于长期高尿酸血症导致尿酸盐沉积于关节和软组织, 从而形成异质性和代谢类的疾病^[1]。由于在人和类人猿中缺乏普遍存在于其他哺乳动物体内的尿酸酶, 无法将尿酸分解成水溶性好、易排出体外的尿酸素, 加上肾脏有着较强的尿酸重吸收能力, 结果导致人和类人猿血中的尿酸水平较高, 成为人和类人猿所特有的一类代谢性疾病^[2]。痛风的临床表现为急性关节炎、痛风石沉积、痛风性慢性关节炎和关节畸形等。治疗痛风的常用药有秋水仙碱、非甾体抗炎药、降尿酸药、糖皮质激素等, 有一定疗效, 但不良反应较大, 常伴随肝肾功能损害、潜在的神经毒性及肌肉毒性和胃肠道反应等^[3]。

土茯苓, 为百合科植物光叶菝葜 (*Smilax glabra* Roxb.) 的干燥根茎, 又名禹余粮、冷饭团、红土苓等。

其味甘, 淡, 平, 归肝、胃经, 具有解毒除湿, 通利关节的功效, 可用于治疗湿热淋浊, 带下, 筋骨疼痛, 瘰疬, 梅毒及汞中毒等^[4]。现代药理研究表明土茯苓具有抗动脉粥样硬化、抗血栓、保护肝损伤、免疫抑制、利尿、抑菌、抗菌等作用^[5]。以往研究表明土茯苓对痛风有一定的治疗作用, 本文主要针对土茯苓的化学成分及抗痛风作用研究做一综述, 为其进一步研究和开发利用提供依据。

1 土茯苓化学成分研究

土茯苓中主要化学成分有黄酮类、黄酮苷类、生物碱类、皂苷类、多糖类、挥发油类、苯丙素类、甾醇类、有机酸类、鞣质、蛋白质以及少量无机元素等。黄酮及黄酮苷类化合物主要为落新妇苷 (Astilbin)、异落新妇苷 (Isoastilbin)、新异落新妇苷 (Neoisoastilbin)、异黄杞苷 (Engletin)、土茯苓素 (Smitilbin)、土

茯苓苷 (Smiglabrin) 和槲皮素 (Quercetin) 等。苯丙素类主要为 3,5,4'-三羟基芪 (白藜芦醇)、3,5,2',4'-四羟基芪、2,4,3',5'-四羟基芪 (氧化白藜芦醇) 等化合物。甾醇类化合物主要有 β -谷甾醇、豆甾醇-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷等。有机酸类主要为油酸、亚油酸、棕榈酸、琥珀酸、阿魏酸和莽草酸等。皂苷类化合物主要有薯蓣皂苷、提果皂苷、(2R,3R)-花旗素-3'-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、2,4,6-三羟基苯乙酮-2,4-二-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、白藜芦醇-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、正丁基- β -D-吡喃葡萄糖苷、正丁基- β -D-吡喃葡萄糖苷等。无机元素有 Ca、Mg、Fe、Mn、Cd、K、Cu、Zn 等。现代药理学研究其主要的活性成分为黄酮类和黄酮苷类、苯丙素类,也是发挥药理作用的基础物质,具有利尿、镇痛、抗炎、抗氧化、抗肿瘤和抗痛风等作用,而落新妇苷作为黄酮苷类主要成分,其含量高,具有显著生物学效应^[6]。2015 版《中华人民共和国药典》一部将落新妇苷作为土茯苓测定成分,规定土茯苓按干燥品计算,含落新妇苷 ($C_{21}H_{22}O_{11}$) 不得少于 0.45%。

2 土茯苓抗痛风作用及机制研究

2.1 土茯苓抗高尿酸血症的研究 由于体内嘌呤代谢紊乱,尿酸排泄障碍,细胞外液中的尿酸盐水平呈过饱和状态,在体内堆积,引起血中尿酸值增高,导致高尿酸血症。长期高尿酸血症会影响心脑血管系统与肾脏系统,血尿酸水平是诊断痛风、糖尿病、高血压等代谢障碍类疾病的重要生化指标^[7]。在正常嘌呤饮食情况下,非同日两次空腹测定血中尿酸水平,尿酸-男性 $>416.5 \mu\text{mol/L}$ 、尿酸-女性 $>357.0 \mu\text{mol/L}$ 即可认定为高尿酸血症^[8]。目前,西医治疗高尿酸血症药物主要包括 4 类:1) 以嘌呤代谢酶为靶点的降尿酸药物;2) 以肾小管尿酸转运体为靶点的降尿酸药物;3) 黄嘌呤氧化还原酶和肾小管尿酸转运体双重抑制剂;4) 尿酸氧化酶^[9]。

临床研究表明,复方土茯苓颗粒可有效降低高尿酸血症患者血尿酸水平,对于痰湿阻滞相关的中医临床症状有改善作用,远期疗效及安全性好^[10]。复方土茯苓颗粒降尿酸作用机制可能与上调高尿酸血症患者血清 APN、NO 水平,下调 MCP-1、TNF- α 、IL-6 水平相关^[11]。

黄嘌呤氧化酶 (Xanthine Oxidase, XOD), 是合成尿酸的关键酶,在动物肝脏中含量最高,可将次黄嘌呤和黄嘌呤氧化生成尿酸。随着 XOD 活性的增强,嘌呤的分解代谢也将增多,引起尿酸生成增多,导致血尿酸水平升高。研究表明,通过抑制 XOD 的活

性,增强机体抗氧化作用,减少嘌呤类分解代谢,可有效降低血尿酸水平^[12]。研究证明,多数黄酮类化合物和落新妇苷可通过抑制 XOD 活性及促进尿酸排泄等防治高尿酸血症^[13]。郭淑云^[14]等研究发现,土茯苓水提物可降低高尿酸血症模型小鼠血清尿酸水平和抑制血清 XOD 活性,推测其水提物可能是通过抑制 XOD 活性、减少嘌呤分解代谢,使尿酸生成减少,从而降低血尿酸水平。

尿酸排泄减少也会导致高尿酸血症,正常生理情况下,肾小球对尿酸进行滤过,肾小管则对尿酸重吸收和分泌,以维持人体内正常尿酸水平。肾小管上皮细胞管腔膜(刷状缘侧)与基底外侧膜上的某些有机阴离子转运蛋白 (URAT1、OAT1 和 OAT3 等) 负责尿酸在肾脏中的转运。其中 URAT1 负责尿酸的重吸收,而 OAT1 和 OAT3 负责尿酸的排泄。这些阴离子转运蛋白可调控人体内血尿酸浓度,是调控体内尿酸水平的主要靶点,提示调控 URAT1、OAT1 和 OAT3 的水平可用于治疗高尿酸血症^[15]。孙红^[16]等研究发现土茯苓提取物可通过下调大鼠肾脏 URAT1 基因的 mRNA 表达来抑制对尿酸的重吸收,且作用强于苯溴马隆。

GLUT-9 转运蛋白是重要的尿酸转运体,包括 GLUT-9a 和 GLUT-9b,前者分布广泛,在肾脏、肝脏,软骨组织以及小肠中都有分布,后者仅在肾脏、肝脏中表达。GLUT-9 类转运体具有高容量、亲和力低等特点,通过促进尿酸排泄,降低血尿酸水平。Liu 等^[17]研究发现,复方土茯苓颗粒可通过抑制高尿酸血症小鼠肾脏中 GLUT-9 的表达,从而抑制肾小球对尿酸的重吸收,促进尿酸排泄进而降低体内血清尿酸水平。

近年来对于三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G (ATP-binding Cassette Superfamily G Mumble, ABCG) 的全基因关联研究证实,位于 4 号染色体的三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 G2 (ABCG2) 与血尿酸水平、痛风患病率有关^[18]。ABCG2 对血中尿酸浓度的调控起重要作用,是高尿酸血症药物治疗的靶点之一,可通过促进尿酸排泄以降低血尿酸水平^[19]。李静^[20]发现复方土茯苓颗粒能通过上调尿酸转运蛋白 ABCG2 的表达,促进尿酸排泄,从而降低大鼠体内尿酸水平。

2.2 土茯苓治疗痛风性关节炎 长期嘌呤代谢障碍会导致尿酸盐沉积在关节,可引起急性关节炎,局部关节出现红、肿、热、痛的症状。若反复发作且治疗不及时,容易引起慢性关节炎和关节变形,累及肾

脏从而引起慢性间质性肾炎和尿酸结石形成。秋水仙碱、糖皮质激素和非甾体抗炎药物作为急性痛风性关节炎的一线治疗药物,可对急性痛风性关节炎起到镇痛、抗炎、消肿的治疗作用,虽有一定疗效,但不良反应较大,不宜久用。根据临床研究表明,土茯苓可用于治疗急性痛风性关节炎。陈红明^[21]运用通痹土茯苓汤观察治疗急性痛风性关节炎的临床疗效,并与秋水仙碱对照,结果发现通痹土茯苓汤总有效率为 97.5% 优于对照组的 92.5%,并且不良反应少。负明东^[22]等研究发现,用土茯苓萆薢汤治疗急性痛风性关节炎的效果显著,可有效降低血尿酸水平。土茯苓萆薢汤观察组与秋水仙碱观察组比较发现,运用土茯苓萆薢汤治疗急性痛风性关节炎,疗效确切,且不良反应发生率低,更利于临床应用。李微^[23]研究发现,以土茯苓作为君药的痛风饮治疗痛风性关节炎效果良好,有效率为 93%,且安全性良好,未发现不良反应。

有研究表明,NF- κ B 信号转导通路调控炎症反应因子 IL- β 的产生,其在痛风性关节炎发病过程中发挥关键作用^[24]。NF- κ Bp65 是重要的核转录调节因子,参与调控致炎因子和炎症反应递质表达过程,IL-1 β 是重要的致炎因子,两者均在人体组织破坏、水肿形成等多种病理损伤过程中广泛存在^[25]。若能有效降低单核细胞分泌的 IL-1 β 、IL-6、PGE2 和 TNF- α 等致炎因子水平,可消除炎症细胞在关节及其他结缔组织的大量聚集,从而起到治疗痛风性关节炎的作用。土茯苓中落新妇苷、二氢黄酮类以及薯蓣皂苷等具有较强的消炎作用。王环芬^[26]等研究发现土茯苓萆薢方联合美洛昔康片治疗急性痛风性关节炎疗效显著,两者合用降低急性痛风性关节炎患者的 IL-1 β 和 NF- κ B p65 水平更显著。

mi-RNA 是近年来发现的一类具有调控功能的小 RNA 片段,在诸多生物过程中起着不可忽视的作用。有学者^[27]发现以土茯苓为主要成分的泄浊除痹方能显著降低高尿酸血症小鼠血清尿酸水平,并利用 MicroRNA 芯片筛选出 32 种发生显著变化的 mi-RNA,进一步使用靶基因预测在线工具进行预测发现 miR-146a 的表达与炎症反应因子白细胞介素 IL-1 β 、IL-6 有关。另外研究显示^[28],miR-146a 可通过调控 Treg 细胞的功能从而抑制 Th1 型炎症反应因子的表达。朱明敏^[29]等发现随着复方土茯苓颗粒剂量的增加,大鼠体内血药浓度增大,miR-146a mRNA 表达上调,IL-1 β 、IL-6 的表达则下调。提示复方土茯苓颗粒可能通过上调大鼠膝关节滑膜组织

细胞 miR-146a 的表达,而抑制 IL-1 β 、IL-6 表达,从而缓解炎症反应。

2.3 土茯苓治疗高尿酸血症肾病的研究 高尿酸血症肾病是继发于高尿酸血症后的继发性肾病,由于长期血尿酸水平过高且未得到有效控制,尿酸盐结晶聚积于肾小管细胞及肾间质中,从而引发炎症反应,导致肾功能损伤,可出现蛋白尿、夜尿以及渗尿等,其前期起病隐匿,易被误诊,持续发展将导致肾脏纤维化甚至导致肾衰竭。伴随高尿酸血症发病率的逐年升高,高尿酸血症肾病发病率也呈逐年上升趋势,在继发性肾损伤中占有重要位置。有研究表明,高尿酸血症肾病与痛风性关节炎轻重程度无关,即轻度关节炎患者也可能有肾损伤,重症关节炎患者不一定有肾脏病变。遗传因素、代谢异常、饮食不当、年龄增长等因素均可导致痛风性肾病^[30]。

巨噬细胞和单核细胞在高尿酸血症肾病的发生发展过程中起主要作用。单核细胞可分泌前炎症反应因子如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等,其中 TNF- α 和 IL-1 β 可以激活血管内皮细胞表达内皮细胞选择素、血管细胞粘附分子、细胞间粘附分子,诱导中性细胞积聚至晶体沉积部位^[31]。这些细胞因子通过促进肾小球系膜细胞增生、炎症反应细胞浸润、细胞外基质沉积等,促使肾小球硬化与间质纤维化,最终导致终末期肾病。苯溴马隆、别嘌醇等此类药物虽能较快较好的降低血液中尿酸水平浓度,但对皮肤、血液系统和肝功能均有不同程度损害,停药后易复发也使得高尿酸血症的临床用药受到限制。

土茯苓中黄酮类成分具有抗炎、抗氧化活性,可能是土茯苓治疗高尿酸血症肾病的另一原因^[32]。高尿酸血症状态下,肾小管细胞代谢异常产生活性氧(Reactive Oxygen Species,ROS),通过氧化 NF- κ B 而促进 TNF- α 和 IL-1 β 的释放,TNF- α 和 IL-1 β 增强一氧化氮合酶(Inducible Nitric Oxide Synthase,iNOS)与环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2,COX-2)的活性,分别产生 NO 和 PGE2,最终导致肾损伤的炎症反应级联反应。前人研究表明土茯苓中落新妇苷能有效减少 ROS 的蓄积,减少脂质过氧化,抑制自由基生成,还对 NF- κ B 活化,TNF- α 、IL-6 的生成起抑制作用。落新妇苷能降低尿酸水平,改善高尿酸血症引起的肾脏损伤,可通过抑制 PGE2、TGF 和 CTGF 的生成,从而保护肾脏功能^[33]。

3 小结与展望

随着生活水平的提高,大量嘌呤被摄入人体,导致痛风的发病率逐年增多。痛风的发病机制为人体

尿酸失衡,包括:1)尿酸排泄减少;2)尿酸生成增多,导致尿酸盐结晶引起炎性反应,其中,70%的痛风患者是由于体内尿酸排泄减少导致。目前治疗痛风的药物仍以西药为主包括促进尿酸排泄药物以及降低对尿酸重吸收药物,但存在种类少、生物利用度低、耐受性差、不良反应多等缺点。因此,寻找资源广、不良反应少、高效的治疗痛风药物迫在眉睫。从中医中寻找治疗痛风的新药物为治疗痛风提供新方案,土茯苓中黄酮类、落新妇苷、苯丙素类、多糖类成分具有利尿、镇痛、抗氧化、提高免疫力等药理活性。但目前研究其作用机制多以粗提物或复方制剂为主,单一成分作用机制研究较少,且多数研究集中在高尿酸血症,而针对痛风性关节炎和高尿酸血症痛肾病的研究则相对较少。在今后的研究中,可侧重于土茯苓中分离出来单体成分抗痛风作用及机制研究,从而开发安全有效治疗痛风的药物,为痛风患者谋福利。

参考文献

- [1] Richette P, Bardin T. Gout [J]. The Lancet, 2010, 375 (9711): 318-328.
- [2] 唐莹莹, 成志锋. 原发性痛风与高尿酸血症相关基因的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21 (19): 3483-3485.
- [3] Scirè CA, Rossi C, Punzi L, et al. Change gout: how to deal with this “silently-developing killer” in everyday clinical practice [J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34 (8): 1411-1417.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (一部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 18.
- [5] 范九梅, 马卓. 土茯苓药理学研究概述 [J]. 安徽农业科学, 2018, 46 (8): 36-37, 57.
- [6] Shu J, Li L, Zhou M, et al. Three new flavonoid glycosides from Smilax glabra and their anti-inflammatory activity [J]. Nat Prod Res, 2018, 32 (15): 1760-1768.
- [7] Punzi L, So A. Serum uric acid and gout: from the past to molecular biology [J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29 (3): 3-8.
- [8] 张新军. 高尿酸血症的发病机制与分型诊断 [J]. 中国心血管杂志, 2010, 15 (6): 418-420.
- [9] 刘永贵, 赵丽嘉, 崔艳丽, 等. 抗高尿酸血症药物研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 32 (3): 117-122.
- [10] 张炯烟, 孙维峰, 侯燕, 等. 复方土茯苓颗粒治疗高尿酸血症 40 例随机对照临床观察 [J]. 中医杂志, 2016, 57 (1): 41-45.
- [11] 刘宇婷. 脂联素和炎症反应因子与高尿酸血症的关系及复方土茯苓颗粒的干预 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017: 33.
- [12] Wang J, Liu S, Ma B, et al. Rapid screening and detection of XOD inhibitors from *S. tamariscina* by ultrafiltration LC-PDA-ESI-MS combined with HPLC [J]. Anal Bioanal Chem, 2014, 406 (28): 7379-7387.
- [13] 夏道宗, 张英, 吕圭源. 黄酮类化合物防治高尿酸血症和痛风的研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44 (10): 721-723.
- [14] 郭淑云, 张薇, 张琰, 等. 土茯苓水提物对高尿酸血症模型小鼠血清尿酸和三酰甘油、胆固醇的影响 [J]. 中国药房. 2011, 22 (47):

4439-4440.

- [15] Esparza MN, García NV. Hypouricemia and tubular transport of uric acid [J]. Nefrologia, 2011, 31 (1): 44-50.
- [16] 孙红, 王少明, 庄捷, 等. 土茯苓等中药抑制 URAT1 表达及降尿酸作用筛选研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17 (4): 403-407.
- [17] Liu YW, Sun WF, Zhang XX, et al. Compound Tufuling Granules ([characters; see text]) regulate glucose transporter 9 expression in kidney to influence serum uric acid level in hyperuricemia mice [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21 (11): 823-829.
- [18] Kolz M, Johnson T, Sanna S, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations [J]. PLoS Genet, 2009, 5 (6): e1000504.
- [19] Woodard OM, Kottgen A, Coresh J, et al. identification of a urate transporter, ABCG2, with common functional polymorphism causing gout [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106 (25): 10338-10342.
- [20] 李静. 复方土茯苓颗粒治疗痛风患者高尿酸血症疗效及基于 ABCG2 降尿酸机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [21] 陈红明. 通痹土茯苓汤治疗急性痛风性关节炎 80 例观察研究 [J]. 实用中医杂志, 2010, 26 (8): 528-529.
- [22] 张希仁. 土茯苓萆薢汤治疗痛风性关节炎 [J]. 内蒙古中医药, 2010, 29 (17): 69-69.
- [23] 李微. 痛风饮治疗痛风性关节炎 30 例 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26 (10): 58-59.
- [24] 周琦, 刘树民, 董婉茹. “TLR2/4-NF- κ B” 信号转导通路在痛风性关节炎发病中的作用机制 [J]. 中国药师, 2016, 19 (9): 1733-1736.
- [25] Jurida L, Soelch J, Bartkuhn M, et al. The activation of IL-1-induced enhancers depends on TAK1 kinase activity and NF- κ B p65 [J]. Cell Rep, 2015, 10 (5): 726-739.
- [26] 王环芬, 陈大庆. 土茯苓萆薢方联合美洛昔康片对急性痛风性关节炎患者 IL-1 β 及 NF- κ Bp65 表达的影响 [J]. 新中医, 2016, 48 (7): 122-124.
- [27] Sun WF, Zhang XX, Sun FY, et al. MicroRNA expression patterns of the kidney in hyperuricemia mice treated with Xiezhuo Chubi Decoc-tion [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17 (1): 35-42.
- [28] Lu LF, Boldin MP, Chaudhry A, et al. Function of miR-146a in controlling Treg cell-mediated regulation of Th1 responses [J]. Cell, 2010, 142 (6): 914-929.
- [29] 朱明敏, 李静, 张欢欢, 等. 复方土茯苓颗粒对大鼠滑膜细胞炎症反应因子及 mi-RNA 的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31 (4): 578-581.
- [30] 马欣, 成志锋. 痛风不可改变风险因素的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22 (23): 4654-4656.
- [31] Wu Y, He F, Li Y, et al. Effects of Shizhifang on NLRP3 Inflammation Activation and Renal Tubular Injury in Hyperuricemic Rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 7674240.
- [32] 张清峰, 付莹娟, 黄占旺, 等. 土茯苓黄酮对高脂小鼠脂肪代谢及抗氧化水平的影响 [J]. 现代食品科技, 2016, 32 (11): 8-15.
- [33] Zou W, Zhou H, Hu J, et al. Rhizoma Smilacis Glabrae inhibits pathogen-induced upper genital tract inflammation in rats through suppression of NF- κ B pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2017, 202: 103-113.

(2017-10-29 收稿 责任编辑: 芮莉莉)