

本文引文格式:冯钰容,武忠.祖国传统医学对高尿酸血症的研究进展[J].
右江民族医学院学报,2022,44(5):754-756,761.

【医学综述】

祖国传统医学对高尿酸血症的研究进展

冯钰容¹,武忠²

1. 内蒙古医科大学中医学院,内蒙古 呼和浩特 010000;
2. 内蒙古自治区人民医院中医科,内蒙古 呼和浩特 010000)

摘要:近年来随着人民饮食结构的改变,我国高尿酸血症(HUA)的发病率也在逐年增长,目前我国约有 1.8 亿 HUA 患者,如不及时进行干预,则会引发痛风、心脑血管以及肾脏疾病。目前针对本病,临床上多采用口服药物来控制血尿酸水平,大部分患者需要长期甚至终生服用降尿酸药物来维持血尿酸水平。临床上常用的西药均存在一定的安全问题,并且停药后血尿酸会反复回升。祖国传统医学在防治本病方面注重整体观,具有安全性相对较高且停药后不易反复的独特优势。本文就近些年来中医治疗 HUA 的进展作一综述,以盼为临床防治 HUA 提供参考。

关键词:高尿酸血症;中医药;血尿酸

中图分类号:R242 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2022)05-0754-04
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.05.025

无论男性或者女性,非同一天内 2 次血尿酸(serum uric acid,SUA)水平超过 $420 \mu\text{mol/L}$ 即可称之为高尿酸血症(hyperuricemia,HUA)^[1]。HUA 多由嘌呤代谢紊乱引发,与患者的遗传因素、性别、年龄及生活方式密切相关,而嘌呤部分来源于外源性摄入,比如频繁食用高嘌呤食物如海鲜、啤酒、动物内脏、豆类等,还有相当一部分来源于某些相关疾病引起的细胞内蛋白质分解,如血液疾病、恶性肿瘤等^[2]。无症状高尿酸血症起病较为隐匿,虽然在我国发病率逐年走高并且日益年轻化,但是其就诊率相对较低。很大一部分患者确诊之后也未予以足够的重视,未能及时管理和控制 SUA,甚至直到引发急性痛风性关节炎发作才有所警觉。根据 2015 年 Meta 数据剖示,我国 HUA 的总体患病率为 13.30%,目前我国约有 1.8 亿 HUA 患者。很多研究都揭示了本病的隐性危害极大,HUA 也被证实是心血管疾病及肾脏疾病发生进展的独立危险因素^[3]。因而多项研究把临床频见的合并症归因于 HUA,包括缺血性卒中、心力衰竭、高血压、胰岛素抵抗、冠心病以及肾脏疾病等^[4],比如刘凌等^[5]通过对血尿酸水平与原发性高血压关系的 Meta 分析得出尿酸增高是原发性高血压的危险因素,另外,相关研究表明 HUA 可增加高血压患者总死亡及心血管事件发生风险。此外,有研究表明尿酸具有潜在的致癌作用,与恶性肿瘤的发病及进展有一定关系,血尿酸所诱导的炎症反应、氧化应激、免疫反应为肿瘤的发

生、发展和转移创造了相对适宜的微环境^[6]。

HUA 已逐渐成为危害人类健康的又一紧要因素,故针对这类患者的血尿酸管理具有重要意义。如何有效且安全地控制和维持 SUA 水平对于防止高尿酸血症进展为痛风及引发其它严重合并症是临床中的重难点。对于 HUA,临床上多采用口服药来维持 SUA 水平,常用的药物可分为排尿酸药、抑制尿酸生成药以及促进尿酸分解药物。排尿酸药中较为常用的是丙磺舒、苯溴马隆,其不良反应主要是可能引起尿酸盐晶体在尿路中沉积,从而引发肾绞痛以及肾损害,另外,苯溴马隆还具有潜在肝毒性。抑制尿酸生成药中以别嘌醇较为常用,该药作为无症状高尿酸血症患者降尿酸治疗的一线用药,疗效显著,但是中国人群在服用过程中可能有发生超敏反应的风险。一旦发生超敏反应,致死率高达 30.00%,并且长期使用别嘌醇会对胃肠道产生刺激,引发肝功能异常,并对血液系统产生损害,可能增加死亡风险。促进尿酸分解药物中较为常用的是尿酸酶类药物。这类药物不仅价格昂贵,还有引发过敏反应的风险,一般用于难治性痛风患者。

总的来说,上述这些药物临床治疗效果较佳,都可以明显降低 SUA 的水平;但同时副作用也较多,如若长期持续性服用,部分降尿酸药物会对肝肾功能、胃肠道、皮肤等产生不良反应,用药安全难以保障。一旦停药,血尿酸水平又会反复升高,致使患者的依从性降低,难以坚持治疗。近年来,祖国传统医学治疗 HUA

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YF700501);内蒙古卫生健康科技计划项目(202201025)

第一作者简介:冯钰容(1997-),女,在读硕士研究生,研究方向:中医内分泌,E-mail:1454562982@qq.com

取得了良好的进展,关于中医药和中医外治疗法治疗 HUA 的实验研究与临床观察逐步增多,为后续中医或中西医结合治疗本病提供理论支撑和科学依据。

1 历代医家对 HUA 的认知

古代文献中对于无症状 HUA 并没有相应病名,也无明确的记载。当尿酸盐结晶沉积而导致痛风性关节炎发作时,可将其归类为“痲证、痛风、白虎历节”等范畴论治。现代医家全小林则表明 SUA 升高多由于膳食方式不平衡,过食肥甘厚腻,中满气血运行受阻,积聚成浊邪,进一步流注关节经络,不通则痛进而发为痛风性关节炎,将 HUA 归为“膏浊病”^[7]范畴,其致病特点与人们常说的“三高”相类似。究其病因,全小林认为本病与代谢异常相关,所以也将 HUA 等同于古代的“尿酸浊”。朱良春^[8]则认为现代人的饮食习惯会导致机体内嘌呤代谢障碍,日久停结成瘀,将 HUA 归属为“浊瘀痹”。

2 历代医家对 HUA 病因病机的阐述

中医各家对 HUA 的辨证不尽相同。朱良春^[9]概括本病的病机为“湿浊瘀滞”,提出 HUA 的根源在于饮食不节,而致脾胃功能失常,气化不利,水液代谢障碍,停聚成湿浊,与气血相搏结而成为浊瘀。李明权^[10]则认可朱良春的观点,认为 HUA 初期以邪实为主,然而疾病后期,日渐耗伤阴血,最终累及肝肾、脾胃受损,故李明权强调治疗本病时宜重视补虚。倪青等^[11]认为脾肾不足、湿热内生是本病的发病机制,脾脏运化失常,致使水液停滞,从而生湿生浊;肾主水,主管水液代谢,参与津液代谢的脏腑须依赖于肾气、肾阴肾阳的调控;脾肾不足从而导致湿浊内生,日久积而化热。黄春林^[12]将 HUA 归责于脾、肾、肝功能受损。孙维峰认为^[13],HUA 的致病因素不外乎“湿浊痰湿”,认为本病是“痰、瘀”作祟的结果。目前临床上将 HUA 通常分为脾肾阳虚、湿热内蕴、瘀血内阻、痰湿阻滞、肝肾阴亏等证型。在治疗上以清热利湿法、祛瘀泄浊法、健脾补肾法、滋补肝肾法为基本治则。总之,本病的诊治应当注重调节脾肾两脏的脏腑功能,同时注意祛除湿、痰、瘀等病理产物,以达到标本兼治的目的。

3 中医治疗的研究现状

3.1 单味药治疗 研究发现茯苓提取物^[14]和葛根提取物^[15]都可以影响肝脏黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)的活性,从而抑制 SUA 合成。薛雪梅等^[16]发现高良姜总黄酮可抑制尿酸的生成,进而降低 HUA 小鼠的血清尿酸,可作为防治 HUA 的潜在药物。秦皮活性成分香豆素类化合物具有促进尿酸排泄的效用,被视为降低 SUA 水平的有效成分^[17]。近年来“肠道菌群”成为了医学上的热点,通过中药调节肠道菌群来防治疾病的研究日益增多。有研究表明

HUA 的肠道触发因素可能在于菌群。研究发现^[18-19],菊苣提取物能下调 HUA 大鼠小肠浓度型核苷转运体(CNT2) mRNA 和蛋白相对表达水平,抑制肠道中嘌呤的吸收,并影响嘌呤代谢酶的活性。李醒等^[20]采用果糖联合氧嗪酸钾造模 HUA 大鼠,实验发现桑黄乙醇提取物能显著降低大鼠的 SUA,其机制可能与抑制 XOD 和腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA)的活性,增加肠道乳杆菌属的比例有关。一些研究致力于使用中医药来调节肠道菌群,通过改善菌群来达到防治 HUA 的目的,为临床治疗本病提供了新角度和新思路。

3.2 中药方剂治疗 项婷等^[21]将 102 例患者随机分为观察组和对照组各 51 例,前者予以中药尿酸方(国家发明专利,专利号:ZL 2007 1 0030097.0);后者予以别嘌醇,均治疗 3 个月后停药,结果发现两组治疗后的 SUA 水平较治疗前均明显降低,然而监测停药后 30 d 的发现对照组的 SUA 水平明显高于观察组。WU Y S 等^[22]发现矢志方不仅可通过上调 HUA 大鼠 rOAT1 和 rOAT3 蛋白和基因表达来促进 SUA 的排泄,还可以改善 HUA 大鼠的肾损伤。陈芝燕^[23]认为本病的致病因素在于“痰浊”,故选取痰浊阻滞型 HUA 患者入组,结果证明在疗程前期,苯溴马隆维持 SUA 水平的效果优于加味五苓散;然而在病程后期加味五苓散的优势得以显现,不仅降低 SUA 的效果优于西药,停药后的复发率低于苯溴马隆。同时试验还发现本方能明显降低痰浊阻滞型 HUA 患者的血糖、血脂以及同型半胱氨酸的数值,降低了心血管疾病的发生风险。此外,现代药理研究^[24-26]证实五苓散既可以通过抑制 ADA 和 XOD 的活性而抑制尿酸生成,又可以通过下调 mURAT1 和 mGLUT9 以促进尿酸排泄,同时对肾脏具有保护作用。王海金等^[27]通过 Meta 分析发现五苓散加减治疗 HUA 及痛风临床疗效优于降尿酸药物,安全性也优于西药。

3.3 中药复方颗粒治疗 张媛等^[28]应用徐红教授的验方复方芪苓配方颗粒给 HUA 大鼠连续灌胃 14 d,结果表明复方芪苓配方颗粒不仅能显著降低 HUA 大鼠的 SUA,还可以降低大鼠的血肌酐、尿素氮、总胆固醇等水平,证实了本方可以改善 HUA 大鼠的肾功能,还可以调节其血脂代谢。师晓毅等^[29]采取间隔给予造模剂的方法以减少造模过程中对大鼠的肾损伤,实验结果表明复方土茯苓颗粒能降低 HUA 痰湿证患者的 SUA 水平,并且呈一定的量效关系。相较于非布司他,复方土茯苓颗粒在降低 SUA 的同时,还可以改善肝功能和血脂,其机制可能与抑制 HUA 大鼠 mURAT1 蛋白的过度表达有关。

3.4 中医外治法 刘旭峰^[30]予以 HUA 大鼠模型针

刺疗法,肾俞组针刺“肾俞”“太溪”,每日 1 次,肝俞组针刺“肝俞”“太冲”。治疗结束后,选取大鼠的肾脏病理切片结合血肌酐水平的变化来判定各个组别的肾脏受损程度,结果表明通过针刺“肾俞”“太溪”穴可以抑制了大鼠肾脏 URAT1 的表达,并增加肾脏 OAT1 的表达,最终达到降低 SUA 水平的作用,同时可减轻 HUA 对肾脏的损害,对肾脏具有保护作用。朱娟^[31]则运用糖肾灌肠方保留灌肠,发现糖肾灌肠方不仅可以有效降低 SUA,还可以降低空腹血糖,减少微量蛋白尿。区洁新等^[32]采用穴位贴敷法与别嘌醇做对比,选用自拟解毒散作为贴敷药物,选取患者双侧肺俞、心俞、脾俞、肾俞等背俞穴进行贴敷治疗,对照组予以口服别嘌醇,结果显示穴位贴敷组 SUA 水平低于对照组,且不良反应发生率也更低。谭丽^[33]采用腺嘌呤结合盐酸乙胺丁醇灌胃造模 HUA 大鼠,选取委中穴、足三里及丰隆穴附近的血络进行刺络泻血,实验结果表明在上述部位刺络泄血可有效抑制以腺苷脱氨酶和黄嘌呤氧化酶的活性,从而减少 SUA 合成,同时可以改善肝肾功能损伤。林广锋等^[34]将 116 例湿热体质的 HUA 患者分为治疗组和对照组,两组均进行饮食控制及运动疗法。治疗组再采用火罐法联合耳穴贴压治疗,先沿着督脉、膀胱经进行走罐,然后在后背部排罐留罐 5~8 min;另外耳穴取脾、胃、大肠、三焦、内分泌、神门等穴位。结果表明治疗组总有效率为 78.33%,显著高于对照组。此外,当 HUA 引发痛风性关节炎时,针灸疗法、刺络放血拔罐术、中药熏洗等均可有效缓解临床症状,减轻患者疼痛。

4 问题与不足

对于临床观察试验来说,问题与不足分为以下三点:首先,由于总疗程时间、地域、患者依从性等客观因素,治疗和观察周期相对较短,由于缺少长期随访,故其远期疗效尚未明确,并且患者样本量相对较小,患者大多来自同一地区,对研究结果可能有一定的影响;其次,中医症状的记录来自于患者的主观性描述,客观性不足,积分数据可能存在偏倚;最后,很多研究主要以临床观察为主,缺乏对相关药理作用机制以及血尿酸降低相关机制的探索。以上三点是制约中医药和中医外治疗法治疗 HUA 在临床上广泛推进使用的主要原因,因而加紧中医药和中医外治疗法对 HUA 的系统化研究至关重要。对于动物实验来说,也存在些许不足之处。首先是模型制备方面,由于时间和经费有限的缘故,在建立 HUA 动物模型时,大部分的动物实验都是单一化造模。然而实际临床中患者的病因较为繁杂,并不能一概而论,与人体的尿酸代谢机制始终存在着不可忽视的差异。实验中可能存在操作不当造成实验动物部分死亡,以及实验样本量相对较少,可能会出

现所得实验数据不充分的问题。总的来说,在今后的研究当中可适当开展大样本、长周期、多区域的联合研究,进一步完善中医症状记录过程,同时应当重视相关动物实验,以此探究中医药及中医外治疗法降低 SUA 的作用机制,以期得出更为精准的研究结果,为祖国传统医学治疗 HUA 提供更加坚实的理论基础。

5 展望

HUA 患者前期无明显症状及不适,因此不易被重视,但相关研究表明^[35]HUA 是多种代谢性疾病发病的危险因素,比如说高血压、高脂血症以及糖尿病,因此高尿酸血症的早期干预和控制具有重要意义,充分体现了祖国传统医学的“治未病”思想。目前有大量研究证实越来越多的中药提取物可以通过多途径、多靶点降低 SUA 水平,可将其作为临床中防治 HUA 的潜在性药物。此外,关于中医方剂治疗 HUA 的临床疗效观察也逐渐增多,以治病求本为指导思想,兼顾患者的体质,根据证型来确立治则治法和处方遣药,并结合了现代药理研究,从而降低 SUA,实现对 HUA 患者的整体化诊疗。此外,值得一提的是中医外治法也得到了越来越多的医家重视,用数据说明了中医外治法治疗该病不仅疗效确切可靠,相对于内服药物,外治法还有更加简单便廉、副作用少、成本低的优点。且由于西药的副作用和不良反应等因素,或许在不久的将来,中医药新药和中医外治疗法在临床上广泛开发并推进使用将会是大势所趋。

参考文献:

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 1-13.
- [2] 覃天资, 黄群. 高尿酸血症与肾非尿酸结石相关研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2019, 41(1): 107-110.
- [3] PIJAK M R. A role for asymptomatic hyper-uricemia in the progression of cardiovascular and renal disease[J]. BMJ, 2020, 110(5 Pt 1): 2390-2397.
- [4] 杨洋, 龚艳春. 无症状高尿酸血症与心血管疾病和肾脏疾病关系的研究进展[J]. 内科理论与实践, 2021, 16(5): 366-370.
- [5] 刘凌, 王艳秋, 邵姚君, 等. 中国人群尿酸水平与原发高血压关系的 Meta 分析[J]. 右江民族医学院学报, 2018, 40(3): 257-262.
- [6] 谢丽玲, 贺盼攀, 秦献辉, 等. 高尿酸血症治疗的研究进展[J]. 生物医学转化, 2021, 2(4): 34-40.
- [7] 田佳星, 李君玲, 张宸, 等. 全小林辨治高尿酸血症思路探析[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2): 215-217.
- [8] 吴坚, 蒋熙, 姜丹, 等. 国医大师朱良春高尿酸血症辨治实录及经验撷菁[J]. 江苏中医药, 2014, 46(12): 1-4.

(下转第 761 页)

学版),2020,49(3):338-342.

- [41] LOPES TVC,BORBA MES,LOPES RVC,et al. Association between inflammatory potential of the diet and sleep parameters in sleep apnea patients[J]. Nutrition, 2019,66:5-10.
- [42] MOZAFFARIAN D,WILSON P W F,KANNEL W B. Beyond established and novel risk factors: lifestyle risk factors for cardiovascular disease[J]. Circulation, 2008, 117(23):3031-3038.
- [43] ESTRUCH R,ROS E,SALAS-SALVADÓ J,et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet[J]. N Engl J Med, 2013, 368(14):1279-1290.
- [44] KOUVARI M,TSIAMPALIS T,CHRYSOHOOU C,et al. A mediterranean diet microsimulation modeling in re-

lation to cardiovascular disease burden: the ATTICA and GREECS epidemiological studies[J]. Eur J Clin Nutr, 2022,76(3):434-441.

- [45] GODOS J,FERRI R,CARACI F,et al. Adherence to the mediterranean diet is associated with better sleep quality in Italian adults[J]. Nutrients, 2019,11(5):976.
- [46] SHIVAPPA N,HEBERT JR,MARCOS A,et al. Association between dietary inflammatory index and inflammatory markers in the HELENA study[J]. Mol Nutr Food Res, 2017,61(6):10.
- [47] MUEGGE BD,KUCZYNSKI J,KNIGHTS D,et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans[J]. Science, 2011,332(6032):970-974.

收稿日期:2022-03-09;修回日期:2022-09-10

(上接第 756 页)

- [9] 田华,顾冬梅.朱良春教授治疗痛风性关节炎经验介绍[J].新中医,2010,42(9):132-133.
- [10] 周冬梅,杨倩,李明权.李明权治疗高尿酸血症经验[J].湖南中医杂志,2014,30(3):23-24.
- [11] 倪青,孟祥.高尿酸血症和痛风中医认识与治疗[J].北京中医药,2016,35(6):529-535.
- [12] 黎创,吴一帆.黄春林治疗高尿酸血症及痛风经验分析[J].河北中医,2012,34(9):1287-1288.
- [13] 张嫻嫻.孙维峰教授诊治无症状高尿酸血症经验拾萃[J].贵阳中医学院学报,2010,32(1):11-12.
- [14] 梁丹灵.树舌灵芝和茯苓提取物改善高尿酸血症作用研究[D].广州:广州中医药大学,2019.
- [15] 史坤,张荣涛,尚小玉,等.葛根提取物对高尿酸血症大鼠血尿酸的影响[J].食品科技,2014,39(2):216-220.
- [16] 薛雪梅,徐鑫,尹超,等.高良姜总黄酮降尿酸作用研究[J].湖南中医杂志,2018,34(2):143-145.
- [17] 刘玲,刘继平.秦皮活性成分治疗高尿酸血症的研究现状[J].人人健康,2020(14):646.
- [18] 白云飞.基于肠道嘌呤转运蛋白 CNT2 探讨菊苣提取物降尿酸作用机制[D].北京:北京中医药大学,2018.
- [19] 蔡萌.菊苣对非同源食饵诱导的鹌鹑高尿酸血症及肠道屏障损伤的影响研究[D].北京:北京中医药大学,2018.
- [20] 李醒,褚夫江,蒋诗林,等.桑黄乙醇提取物对大鼠尿酸代谢及肠道微生物影响的初步研究[J].中国中药杂志,2021,46(1):177-182.
- [21] 项婷,孙保国,张诗军,等.尿酸方治疗湿瘀型高尿酸血症 51 例[J].江西中医药,2014,45(8):37-39.
- [22] WU Y S,WANG Y X,OU J Y,et al. Effect and mechanism of ShiZhiFang on uric acid metabolism in hyperuricemic rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018,2018:6821387.
- [23] 陈芝燕.加味五苓散治疗高尿酸血症患者的临床观察

[D]. 南宁:广西中医药大学,2019.

- [24] 鲁江艳.加味五苓散对湿热蕴结证的高尿酸血症患者 ADA、XOD 的影响 [D]. 合肥:安徽中医药大学,2019.
- [25] 黄海,高展翔,王红妹,等.加味茵陈五苓散对高尿酸血症大鼠黄嘌呤氧化酶活性的调节作用[J].福建中医学院学报,2010,20(4):33-35.
- [26] 丁晓琴,潘颖,王星,等.五苓散对高尿酸血症小鼠降尿酸及肾保护机制的研究(英文)[J].中国天然药物,2013,11(3):214-221.
- [27] 王海金,刘湘玲,吕仕超,等.五苓散加减治疗痛风及高尿酸血症对血尿酸值的 Meta 分析与系统评价[J].中医药临床杂志,2021,33(8):1488-1493.
- [28] 张媛,徐红.复方芪苓配方颗粒对大鼠高尿酸血症的调控作用[J].中国现代医生,2019,57(33):8-11.
- [29] 师晓毅,朱明敏,接力刚,等.复方土茯苓颗粒对 HUA 痰湿体质大鼠模型相关理化指标及蛋白水平的影响[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(15):100-105.
- [30] 刘旭峰.针刺“肾俞”“太溪”穴对高尿酸血症大鼠肾脏 URAT1 和 OAT1 表达的影响[D].北京:北京中医药大学,2019.
- [31] 朱娟.糖肾灌肠方对糖尿病肾病合并高尿酸患者的临床疗效观察[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.
- [32] 区洁新,吴均雄.自拟解毒散穴位贴敷在高尿酸血症中的临床疗效观察[J].内蒙古中医药,2019,38(3):82-83.
- [33] 谭丽.刺络泻血对高尿酸血症模型大鼠血尿酸及相关酶活性的影响[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [34] 林广锋,彭飞鼎,郭红,等.火罐疗法联合耳穴贴压治疗湿热质高尿酸血症的临床观察[J].中西医结合研究,2019,11(5):251-253.
- [35] 陈佳欣,邱洪斌,李洪龙,等.高尿酸血症对代谢性疾病影响的纵向分析[J].医学研究杂志,2021,50(9):111-114.

收稿日期:2022-04-02;修回日期:2022-05-09