

◆思路方法◆

基于线粒体稳态从“虚、浊、瘀”探讨痛风性关节炎病理机制及中医证治

刘顽石, 欧阳旭明, 邓光兵, 蔡迎峰

广州中医药大学附属广州中医医院, 广东 广州 510130

[摘要] 线粒体稳态指线粒体在细胞内保持数量、形态和功能动态平衡的状态。线粒体稳态失衡在痛风性关节炎(GA)发生发展中起关键作用,表现为功能障碍、氧化应激、动力学异常、线粒体DNA释放及自噬等。痛风是临床常见的代谢性疾病之一,中医学认为其病机以脾虚为本,一方面脾虚可致气血生化不足,筋骨、关节失养,“不荣则痛”;另一方面,脾虚可致痰湿浊邪内生,湿浊与瘀血相搏,阻痹关节经络,“不通则痛”。而越来越多的研究发现,以“虚、浊、瘀”理论为基础的多种中药复方、单体等能够通过线粒体途径发挥治疗GA的作用。本文基于线粒体稳态的相关研究,结合中医学“虚、浊、瘀”理论,探讨GA的病理机制及中医药防治策略。

[关键词] 痛风性关节炎;线粒体稳态;虚;浊;瘀;中医证治

[中图分类号] R255.6; R589.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 08-0158-08

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.08.026

Exploring the Pathological Mechanism and Chinese Medicine Syndrome Differentiation and Treatment of Gouty Arthritis from the Perspectives of "Deficiency, Turbidity, and Stasis" Based on Mitochondrial Homeostasis

LIU Wanshi, OUYANG Xuming, DENG Guangbing, CAI Yingfeng

The Affiliated Guangzhou Hospital of TCM of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510130, China

Abstract: Mitochondrial homeostasis refers to the dynamic equilibrium of mitochondrial quantity, morphology, and function within cells. Imbalance in mitochondrial homeostasis plays a key role in the onset and progression of gouty arthritis (GA), manifesting as dysfunction, oxidative stress, abnormal dynamics, mitochondrial DNA release, and autophagy. Gout is one of the common clinical metabolic diseases. Chinese medicine posits that its pathogenesis is rooted in spleen deficiency. On one hand, spleen deficiency can lead to insufficient generation of qi and blood, resulting in malnourishment of tendons, bones, and joints— "pain due to malnourishment." On the other hand, spleen deficiency can lead to endogenous production of damp-turbidity pathogens. When damp-turbidity struggles with blood stasis, it obstructs joints and meridians— "pain due to obstruction." An increasing number of studies have found that various Chinese medicine compound formulas and monomers based on the theory of "deficiency, turbidity, and stasis" can exert therapeutic effects on GA through mitochondrial pathways. This article, based on research related to mitochondrial homeostasis and integrating the Chinese medicine theory of "deficiency, turbidity, and stasis," explores the pathological

[收稿日期] 2025-09-24

[修回日期] 2025-12-27

[基金项目] 广东省(广州市)2024广东省名中医药专家工作室-蔡迎峰(粤中医办函[2023]108号);广州市科技计划项目(2023A03J0320)

[作者简介] 刘顽石(2001-),男,硕士研究生。

[通信作者] 蔡迎峰(1971-),男,教授,主任中医师。

mechanisms of GA and the strategies for its prevention and treatment with Chinese medicine.

Keywords: Gouty arthritis; Mitochondrial homeostasis; Deficiency; Turbidity; Stasis; Chinese medicine syndrome differentiation and treatment

痛风性关节炎(GA)是临床上最常见的一种炎症性关节病,由高尿酸血症(HUA)患者关节内沉积的单钠尿酸盐(MSU)结晶引发^[1],其临床表现为受累关节红肿热痛、活动受限。若本病未得到有效治疗,关节可逐步发展为僵硬变形,最终导致行动能力丧失,不仅增加社会经济负担,还会严重影响患者及其家庭生活质量。中医学将GA归属于痛风、痹证、白虎历节风等范畴,认为其发生发展与脾的运化功能失调息息相关。一方面,若脾脏运化功能失常,则气血生化乏源,筋骨、关节失于温煦濡养,“不荣则痛”。另一方面,脾虚失运,水谷不能正化而生痰湿浊邪,痰湿浊邪内蕴,壅滞脉道,与血相搏成瘀,痹阻关节经络,“不通则痛”。故“虚、浊、瘀”是GA发生发展的重要病机。

从现代医学视角探析GA的发病机制,线粒体功能异常与稳态失衡可能是连接中医学“虚、浊、瘀”病机与炎症反应的关键环节。线粒体作为细胞能量的代谢中心,通过三元羧酸(TCA)循环和氧化磷酸化(OXPHOS)等一系列代谢机制为细胞提供充足的能量。线粒体质量控制(MQC)系统是一个强大的协调器,可在基础条件和各种应激条件下维持线粒体稳态。线粒体稳态是指线粒体通过质量控制系统维持其结构完整性与功能适应性,从而确保细胞能量代谢正常运行、生存需求有效满足的核心生理过程。经现代研究证实,阻断机体炎症反应的核心在于维持线粒体稳态^[2]。另有相关研究发现,新西兰原住民特有的线粒体基因突变,可通过损伤线粒体造成线粒体稳态失衡,继而引发尿酸排泄障碍和炎症放大,成为该人群痛风高发的独立遗传因素^[3]。故改善线粒体稳态失衡可缓解线粒体进行性损伤,从而减轻GA炎症反应。目前,临床常规治疗GA的主流手段仍为降尿酸药物与非甾体抗炎药,但长期应用此类药物易导致肝肾毒性及胃肠道黏膜损伤。相较而言,中药复方及单体在多靶点调控、整体调节及安全性高

等方面优势显著。本文基于中医学“虚、浊、瘀”理论,深入探究线粒体稳态与GA病机之间的内在关联,以为GA的中医药治疗提供理论支撑。

1 脾脏亏虚,浊瘀阻痹是GA的基本病机

1.1 脾脏亏虚是发病基础 GA急性发作期虽以热毒壅盛、痰瘀阻络为外在表现,但究其病机核心仍在于脾脏亏虚。李东垣《脾胃论》认为“脾胃之气既伤,而元气亦不能充,而诸病之所由生也”,指出脾胃虚弱是疾病发生的内在根基,为痰湿内生、瘀血阻滞及外邪侵袭提供病理基础。若长期嗜食膏粱厚味、醇酒炙煿之物,极易对脾胃造成损伤,进而导致脾胃运化功能失常,如《素问·痹论》所云:“饮食自倍,肠胃乃伤。”脾胃运化功能失常,一方面导致水谷不得化生精微,反酿为湿浊,津液转输失权,水谷精微不能正常布散全身,久聚成痰;另一方面,脾为气血生化之源,脾虚则气血亏虚,正气不固,卫外功能减退,为风寒湿邪乘虚侵袭机体提供了条件。《素问·易法方宜论》云:“风寒湿三气杂至,合而为痹。”内外合邪,壅塞经络,郁积日久易从阳化热,蕴蒸于外,可见局部红肿灼热等急性期典型症状;湿浊黏滞,易阻遏气机,致血行不畅、瘀血渐生,与痰湿胶结难解,有形实邪流注关节,不通则痛;若病情迁延,痰湿瘀邪停聚皮下、经脉及关节之间,最终凝结成石。

1.2 浊瘀阻痹贯穿发病始终 脾胃位居中央,主气机之升降,其功能调畅与否,直接关系到正邪消长的动态平衡。中医学认为脾主升清、胃主降浊,若脾胃升降循序,则气血调和、阴阳自得其正;一旦升降失和,则痰湿内生、浊瘀壅滞不行。在GA的病程中,脾胃气机常伴随昼夜节律、饮食情志等因素起伏波动。当脾胃气机暂得调畅时,郁结的痰湿浊邪可借助气机流转疏散外泄。《医门法律》云:“气为血之帅,气行则血行。”指出浊瘀运行得益于气机的流畅,气血运行通畅,浊瘀渐化,疼痛也会随之

得以缓解。然症暂歇而病未已，归因于病机根源未除——脾虚失运导致脾胃升清降浊功能持续受损，湿浊之邪旋即复聚。浊湿留恋，蛰伏体内伺机发动，且易与痰瘀纠缠，难以尽清。《医宗金鉴》提出“湿盛则阳微”，其一，痰湿浊瘀作为病理产物，其阴寒之性易与脾阳相搏而伤及阳气，阴邪郁遏中焦，令脾阳不得舒展；其二，痰湿浊瘀交结难去，又进一步加重脾脏运化负担，脾阳持续耗散以驱邪，长此往复则阳虚更甚，形成恶性循环。若再遭饮食失宜、情志内伤或外邪侵袭等因素影响，正气未复，宿邪未除，而新邪又生，则病势缠绵反复，迁延难愈。

2 线粒体稳态在GA病理进程中的作用机制

虽然HUA是GA发病的生物学基础，但临床上只有部分HUA患者最终会发展为痛风，这表明血尿酸水平并不是唯一的决定因素，疾病的发生发展还涉及其他调控机制。越来越多研究表明，线粒体稳态在GA的病理进程中发挥着重要作用。线粒体稳态失衡主要包括功能障碍、氧化应激、动力学异常、线粒体DNA(mtDNA)释放、线粒体自噬失调等方面。

2.1 线粒体功能障碍 线粒体功能障碍时，底物代谢出现紊乱，主要表现为对葡萄糖、脂肪酸、氨基酸等物质转化与利用异常，使能量代谢优先从高效的氧化磷酸化转向低效的糖酵解途径，以代偿形式获取能量，造成细胞内乳酸堆积和三磷酸腺苷(ATP)酶产能下降；与此同时，糖酵解活性增强也会提高线粒体活性氧(ROS)生成的风险^[4]。此外，有研究证实，底物代谢紊乱可直接干扰脂质代谢稳态，引发游离脂肪酸、甘油三酯等脂质过度沉积，并抑制磷脂合成，使线粒体膜的原料供给减少，进而打破膜原有的结构稳定性，诱发线粒体脂膜异常^[5-6]。

线粒体脂膜异常不仅降低呼吸链复合体的组装效率，还可削弱其催化活性，进一步导致ATP生成不足，导致氧化应激的过度激活^[7-8]。ROS的过量积累诱发线粒体通透性转换孔(mPTP)开放，线粒体的结构完整性遭到破坏，电子传递链的正常运行受干扰，进而导致膜电位崩塌及细胞色素C释放，致使天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白水解酶(Caspase)家族蛋白酶级联反应激活，最终引发细胞凋亡或坏死^[9]。与此同时，脂代谢失衡所导致的脂质毒性在痛风病

理进程中发挥重要作用：过量脂质堆积可激活氧化应激反应，触发炎症信号通路并促进细胞衰老相关分泌变型(SASP)释放，造成线粒体膜电位崩解、结构损伤，形成恶性循环^[10]。线粒体功能障碍可诱导内皮细胞产生大量线粒体源性活性氧(mtROS)：一方面使一氧化氮生物活性降低，血管舒张功能受损；另一方面引发内皮细胞焦亡、黏附分子表达上调，直接导致内皮屏障受损、血管通透性增加及血栓形成^[11]。此外，受损线粒体所释放的线粒体源性损伤相关分子模式(mtDAMPs)可激活免疫及炎症通路，进一步加剧局部微循环中细胞损伤、炎性渗出及血流淤滞等病理状态^[12]。

2.2 线粒体氧化应激 当线粒体中ROS的产生与清除失衡，出现过量积累并对线粒体自身及细胞造成损伤时，此病理状态就被称为线粒体氧化应激。在痛风病理的发展进程中，线粒体氧化应激是连接尿酸代谢异常与关节炎症的核心。研究发现，尿酸可破坏线粒体结构，当线粒体出现空泡化且嵴结构受到破坏时，会促使ROS释放，加剧氧化应激，最终导致细胞凋亡^[13]。此外，MSU晶体沉积能诱发线粒体功能紊乱，使呼吸酶链复合物I/III活性降低并导致ROS积累；在嘌呤代谢活跃阶段，黄嘌呤氧化酶(XOR)在催化次黄嘌呤、黄嘌呤氧化生成尿酸的过程中，还会伴随产生H₂O₂和O₂⁻，进一步加剧线粒体氧化应激^[14]。

MSU晶体诱导产生的ROS可通过促进硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)与硫氧还蛋白-1(Trx1)解离，使TXNIP与NLRP3结合并激活炎症小体，导致白细胞介素(IL)-1 β 等炎症因子成熟并释放至胞外，引发关节局部的剧烈炎症^[15]。正常生理状态下，线粒体产生的ROS可激活Nrf2-Keap1抗氧化通路，启动下游抗氧化基因(如SOD、GSH-Px)表达以清除ROS；然而，在痛风状态下，可能存在Nrf2功能失调，导致其总体抗氧化能力不足，无法抑制ROS过量引发的机体炎症反应。综上，线粒体氧化应激是痛风发生发展的核心驱动力，而痛风的病理状态又反过来加剧线粒体损伤，二者相互作用，共同放大关节炎症反应。

2.3 线粒体动力学异常 线粒体动力学异常是GA患者中线粒体稳态失衡的重要表现和机制之一。线

粒体依靠裂变和融合的动态平衡来维持自身结构稳定和功能完整。线粒体裂变主要由动力相关蛋白1(drp1)及其辅助因子(如FIS1、Mff)调控。MSU可显著上调drp1表达,进而触发线粒体过度分裂,Drp1可凭借调节线粒体裂变激活NF- κ B通路和NLRP3炎症小体,为炎症反应发生提供条件^[16]。此外,Drp1异常激活还会通过PINK1/Parkin介导线粒体自噬通路,导致线粒体自噬缺陷,未被清除的受损线粒体释放大量的ROS和线粒体DNA(mtDNA)等促炎信号,导致NLRP3炎症小体被激活,从而使促炎因子(如IL-1 β 、IL-18)成熟并释放,最终加剧炎症反应^[17]。而线粒体融合则受视神经萎缩蛋白(OPA1)及线粒体融合蛋白1/2(MFN1/2)调控。有研究显示,巨噬细胞中OPA1缺失会导致线粒体功能障碍,且会削弱其向M1型促炎表型极化的能力,而MFN2缺陷则会降低线粒体呼吸、减少内质网与线粒体之间的相互作用,并增强炎症反应^[18-19]。此外,高尿酸可诱导线粒体膜电位改变,能并显著上调NOX4的mRNA和蛋白水平,使ROS水平升高^[20]。可见,线粒体动力学相关蛋白的异常表达或功能失调,与GA中线粒体稳态失衡、炎症信号激活密切相关。

2.4 mtDNA释放与炎症激活 mtDNA是存在于线粒体基质中具有独立复制、转录和翻译系统的遗传物质,其释放机制复杂多样。在细胞凋亡过程中,BCL-2相关X蛋白(BAX)和BCL-2拮抗剂/杀伤因子1(BAK1)会发生寡聚化,导致线粒体外膜通透性增加,促使线粒体膜间隙中的细胞色素C等物质及mtDNA释放到细胞质。此外,线粒体功能障碍、钙离子超载、氧化应激等因素可诱导通透性转换孔复合物(PTPC)开放,线粒体基质渗透压随之升高,进而逐渐肿胀乃至破裂,最终导致mtDNA释放。在感染引发的细胞应激状态下,线粒体损伤或功能异常同样会促进mtDNA释放。研究发现,氧化的mtDNA(Ox-mtDNA)可通过mPTP和电压依赖性阴离子通道(VDAC)离开线粒体。作为关键的损伤相关分子模式(DAMP),释放后的mtDNA通过TLR9信号通路及NLRP3炎症小体等多种途径激活炎症反应,诱导I型干扰素和促炎细胞因子的表达与释放^[21]。临床研究发现,与普通人群相比,痛风患者的血液及关

节液中mtDNA水平显著升高,且与疾病活动度密切相关。MSU晶体作为痛风的关键诱因,可引发细胞凋亡并促使DNA断裂,当GA发作时,MSU晶体能刺激中性粒细胞产生中性粒细胞胞外诱捕网(NETs),导致mtDNA释放至细胞外环境。释放的mtDNA可激活TLR9等免疫细胞的模式识别受体,触发下游炎症信号通路,诱导IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子释放,加剧关节炎症。同时,在痛风炎症微环境中,mtDNA还可能与其他NETs成分(如组蛋白等)协同作用,进一步增强炎症反应,参与GA病程进展^[22-23]。

2.5 线粒体自噬 线粒体自噬作为细胞自主性保护机制,通过选择性清除多余或功能异常的线粒体,维持细胞内线粒体网络质量与细胞环境稳态。目前关于线粒体自噬的研究主要涉及两个核心通路,分别为泛素(Ub)依赖通路和Ub非依赖通路。PTEN诱导激酶1(PINK1)是一种线粒体蛋白,正常生理状态下会转位到线粒体内膜并随后被降解,因此其水平通常较低。当线粒体膜电位受损时,PINK1进入线粒体内膜的降解路径受阻,导致其在线粒体外膜累积并自磷酸激活;被激活的PINK1通过磷酸化Ub,进而招募线粒体自噬受体与自噬体上的微管相关蛋白1轻链3(LC3)相互作用,从而促进受损线粒体的降解。此外,被激活的PINK1还可促使Parkin泛素化修饰线粒体外膜蛋白(如MFN1/2、VDAC1),形成泛素链;泛素链会被螯合体1(Sequestosome1, p62/SQSTM1)接头蛋白识别,进而与自噬体膜上的LC3相互作用,实现线粒体的降解。泛素非依赖通路无需泛素化修饰,直接依靠线粒体外膜上含LC3相互作用区(LIR)的受体蛋白与自噬体膜上的LC3结合,启动线粒体自噬。研究发现,白藜芦醇可通过提高线粒体膜电位,调节相关分子表达(抑制P62、Pink1,增强LC3B-II、Parkin),经Pink1/Parkin通路促进线粒体自噬,实现抑制NLRP3炎症小体激活、减少IL-1 β 、IL-18等炎症因子释放,进而缓解关节炎症^[24]。动物实验发现,尿尿素A通过恢复受损的PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬过程,阻碍NLRP3炎症小体的激活,进而清除ROS,抑制炎症反应^[25],这进一步证实了促进线粒体自噬在缓解痛风炎症中的关键作用。

3 脾虚浊瘀与线粒体稳态失衡的相关性

3.1 脾虚与线粒体稳态失衡密切相关 中医学认为,脾主运化,机体受纳之水谷通过运化转变为精微物质,再通过脾气传输至全身,以濡养周身脏腑、经络。此外,脾胃为气血生化之源,正如《黄帝内经》所述“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血”,即脾胃运化水谷精微所产生的营气和津液进入脉中而成血。线粒体也称为“细胞能量工厂”,其通过TCA循环和氧化磷酸化协同催化ATP生物合成,为细胞和机体生命活动提供能量。同时,TCA循环的中间产物乙酰辅酶A(acetyl-CoA)也能参与组蛋白乙酰化修饰,促进红细胞分化;TCA循环也可作为血红素合成提供前体代谢物,促进血液生成。由此可见,脾脏与线粒体的功能十分相似,“脾-线粒体相关”理论已得到现代学者的广泛认同^[26-27]。

病理状态下,脾虚证常伴随细胞线粒体数目减少及线粒体形态变化,如线粒体肿胀、基质变淡、空泡化、嵴消失、膜缺损等超微结构受损^[28];现代研究发现,脾气虚证大鼠小肠组织ATP含量显著降低,提示脾虚可导致线粒体功能障碍^[29];同时,脾气虚证大鼠线粒体应激反应元件(CHOP)表达下降、线粒体未折叠蛋白反应(UPR mt)功能紊乱^[30],表明脾虚可影响线粒体氧化应激。此外,脾虚还可通过调控线粒体相关酶活性及信号通路,进一步影响线粒体自噬。勇入琳等^[31]研究发现,脾气虚证大鼠线粒体呼吸酶链复合物I、II、III和IV活性减弱,ATP含量显著降低。梁俊尧等^[32]发现,脾虚证大鼠AMPK/ULK1/FUNDC1信号通路增强,线粒体自噬增加,ATP含量减少。

3.2 浊瘀痹阻进一步加剧线粒体稳态失衡 在GA发病过程中,线粒体稳态失衡,活性氧、乳酸、未折叠蛋白等线粒体代谢毒性产物蓄积,这些代谢产物的特性与中医学之“痰浊”的特性相符,可将其归属于痰浊范畴。其中,ROS可破坏细胞内代谢和转运,促使游离脂肪酸、甘油三酯等多种代谢产物堆积,形成“瘀”的病理状态。现代研究表明,线粒体稳态失衡会导致mtDNA泄漏和ROS生成增加,这些物质通过激活多种炎症通路进一步加剧线粒体功能障碍^[33]。此外,线粒体动力学紊乱使乳酸积聚,细胞外pH值持续降低,进而激活酸性敏感的离子通

道,加剧钙内流和线粒体肿胀。细胞内钙离子调节异常引发内质网应激和UPRmt,通过激活炎症因子(如IL-1 β 、TNF- α)进一步破坏线粒体膜电位,形成恶性循环。正如中医学理论认为,浊瘀阻痹日久会影响气血运行,进而导致脾脏失养;或浊瘀壅遏中焦,致脾运受困、脾虚更甚。线粒体稳态失衡后,线粒体自噬受阻,受损线粒体无法及时清除而持续堆积,ROS、炎症因子、钙离子、脂质等病理物质通过正反馈循环持续加剧线粒体稳态失衡,形成恶性循环。

4 从“虚、浊、瘀”调控线粒体稳态论治GA

脾脏亏虚为本、浊瘀阻痹为标是GA的主要病机,临床治疗GA应当遵从“急则治其标,缓则治其本”的原则,以健脾扶正、化浊祛瘀为主要治法。多项现代研究证实,基于“虚、浊、瘀”病机理论的中药复方及活性单体,可通过多靶点调控线粒体稳态,改善GA症状及病理进程,从而为“健脾扶正、化浊祛瘀”治疗策略提供分子生物学层面的机制依据。

4.1 中药复方 四君子汤是益气健脾经典方。研究发现,四君汤可提高脾虚型大鼠线粒体抗氧化酶活性,降低体内自由基含量,消除或阻断自由基对线粒体的过氧化损伤,同时还可提高大鼠膜结合酶ATPase活性和膜电位水平,从而改善能量代谢^[34]。宋旭东等^[35]发现,加味四君子汤通过调控PINK1/Parkin通路提高线粒体自噬水平,与空白组相比,加味四君子汤组大鼠脑组织中线粒体数量更多、形态完整度更高,嵴断裂、嵴突消失的情况更少,基质未出现明显变淡及空泡化,表明加味四君子汤可提高自噬水平,维护线粒体稳态。补阳还五汤、黄芪丹参汤是补气活血常用方剂。研究发现,补阳还五汤通过激活SIRT1/p53通路,提升呼吸链复合物活性和膜电位,促进线粒体ATP合成^[36];健脾化痰祛瘀方可有效抑制细胞色素C从线粒体中释放,抑制Caspase3生成,改善线粒体氧化应激反应^[37]。Liu X等^[38]通过动物实验证明,黄芪丹参汤可通过抑制PINK1/Parkin介导线粒体自噬,维持线粒体稳态。范为民等^[39]研究发现,具有健脾化湿祛瘀功效的通痹七物方能够降低GA大鼠血清TNF- α 、IL-6含量,下调

Caspase1、IL-1 β 蛋白表达,减轻滑膜组织损伤,其作用机制可能与调控线粒体自噬有关。

4.2 中药单体 诸多具有健脾、除湿、化痰、活血功效的中药单体,也可通过多种途径维持线粒体稳态。人参具有补脾益气的功效,研究显示,其活性成分人参皂苷可通过抑制自噬相关蛋白表达调控线粒体自噬和凋亡,且可提高线粒体复合物 I 和 V 的活性,增加 ATP 合成^[40-42]。范宗静等^[43]发现,黄芪活性成分黄芪多糖可减轻钙超载、减少 ROS 产生、降低膜电位水平及抑制 mPTP 过度开放,从而减少线粒体损伤。此外,黄芪中的刺芒柄花素可通过调节线粒体动力学相关蛋白(如 Drp1、Fis1 和 Mfn2)表达,减轻线粒体损伤及炎症反应^[44]。Xue B 等^[45]通过体外实验发现,黄芪甲苷可激活 PKA/CREB 信号通路,改善线粒体能量代谢;Ding Y 等^[46]研究发现,黄芪甲苷 IV(AS-IV)可通过激活 PINK1/Parkin 介导线粒体自噬激活,显著降低 NLRP3-Caspase1/IL-1 β 通路表达水平发挥抗氧化、抗炎、抗凋亡、维持线粒体稳态的特性。此外,山药、茯苓也可抑制氧化应激损伤,维持线粒体稳态^[47]。川芎内酯、石菖蒲中提取的 β -细辛醚可通过调控 PINK1/Parkin 通路介导线粒体自噬,维持线粒体稳态^[48-49]。人参-三七-川芎提取物可通过介导 AMPK 通路影响线粒体自噬,升高线粒体膜电位,降低细胞内 ROS 水平^[50]。丹参酮 II A 是中药丹参的主要活性成分之一,研究发现其可显著降低炎症因子 IL-1、IL-6、IL-8、转化生长因子 β 水平,抑制线粒体损伤,改善线粒体功能障碍,并抑制炎症反应进程^[51]。水蛭素可降低细胞 ROS 水平,缓解氧化应激反应,同时改善线粒体结构紊乱,升高线粒体膜电位,从而缓解线粒体损伤^[52]。莱菔子具有化痰降气功效,陈巧凤等^[53]发现其活性成分莱菔硫烷可降低细胞内 ROS 水平和 IL-6、Caspase3 表达,以减少细胞炎症和氧化应激反应。黄连碱是黄连的主要有效成分,研究发现其可降低 ROS、IL-18 等炎症介质水平,通过调节氧化应激和线粒体凋亡有关通路,显著抑制炎症反应损伤和细胞凋亡,有效缓解线粒体结构损伤和 ATP 耗竭^[54]。

5 结语

GA 是中医骨伤科临床常见疾病,其发病机制与

脾虚、痰浊、瘀血动态失衡密切相关,已成为严重影响人们生活质量的代谢性疾病。中医学脾脏功能与现代医学线粒体功能十分相似,脾虚可导致线粒体稳态失衡,痰浊、瘀血等病理因素在此基础上进一步加剧线粒体稳态失衡,最终引发关节炎症反应及 MSU 晶体沉积。中医药在治疗 GA 方面展现出临床疗效显著、安全性高、毒副作用小等优势。近年来,随着代谢组学、蛋白质组学等现代技术的应用,中医药通过多靶点调控线粒体稳态实现 GA 防治的作用方式及分子机理逐步被揭示,但仍处于探索阶段。通过系统阐释中医学“虚、浊、瘀”病机与线粒体稳态的内在联系,可为基于线粒体稳态的 GA 防治提供理论支撑。

【参考文献】

- [1] AFINOGENOVA Y, DANVE A, NEOGI T. Update on gout management: what is old and what is new[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2022, 34(2): 118-124.
- [2] CHEN X, HE Q, ZHAI Q, et al. Adaptive Nanoparticle-Mediated Modulation of Mitochondrial Homeostasis and Inflammation to Enhance Infected Bone Defect Healing[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(22): 22960-22978.
- [3] GOSLING A L, BOOCOOCK J, DALBETH N, et al. Mitochondrial genetic variation and gout in Māori and Pacific people living in Aotearoa New Zealand[J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(4): 571-578.
- [4] 颜耿杰,林镛,苏会吉,等.糖酵解与线粒体功能障碍的关系及其在肝脏疾病中的潜在价值[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(8): 1931-1936.
- [5] FUNAI K, SUMMERS S A, RUTTER J. Reign in the membrane: How common lipids govern mitochondrial function[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 63: 162-173.
- [6] ALLER M A, VARA E, GARCÍA C, et al. Hepatic lipid metabolism changes in short-and long-term prehepatic portal hypertensive rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(42): 6828-6834.
- [7] PRASUN P, GINEVIC I, OISHI K. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6: 4.
- [8] PARADIES G, PARADIES V, RUGGIERO F M, et al. Role of Cardiolipin in Mitochondrial Function and Dynamics in Health and Disease: Molecular and Pharmacological Aspects[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 28.
- [9] CHEN Q, CHAI Y C, MAZUMDER S, et al. The late increase in

- intracellular free radical oxygen species during apoptosis is associated with cytochrome c release, caspase activation, and mitochondrial dysfunction[J]. *Cell Death Differ*, 2003, 10(3): 323-334.
- [10] 吴胜泉, 杨萌, 刘新光. 脂代谢紊乱在肾脏衰老和肾纤维化中的作用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024, 51(5): 1067-1078.
- [11] QU K, YAN F, QIN X, et al. Mitochondrial dysfunction in vascular endothelial cells and its role in atherosclerosis[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1084604.
- [12] HE S, PAN T, TIAN R, et al. Fatty acid synthesis promotes mtDNA release via ETS1-mediated oligomerization of VDAC1 facilitating endothelial dysfunction in sepsis-induced lung injury[J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32(12): 2177-2192.
- [13] 封宝红, 伍军, 张艳霞, 等. 尿酸对大鼠肾细胞线粒体损伤及 Pgam5/Drp1 表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(6): 1110-1114.
- [14] ZHANG S, LI D, FAN M, et al. Mechanism of Reactive Oxygen Species-Guided Immune Responses in Gouty Arthritis and Potential Therapeutic Targets[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(8): 978.
- [15] ZHAO J, WEI K, JIANG P, et al. Inflammatory Response to Regulated Cell Death in Gout and Its Functional Implications[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 888306.
- [16] WANG Q, QIU H. Deubiquitinase USP16 induces gouty arthritis via Drp1-dependent mitochondrial fission and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Arthritis Res Ther*, 2023, 25(1): 126.
- [17] JIANG H, CHEN F, SONG D, et al. Dynamin-Related Protein 1 Is Involved in Mitochondrial Damage, Defective Mitophagy, and NLRP3 Inflammasome Activation Induced by MSU Crystals[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5064494.
- [18] SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ R, TEZZE C, AGNELINI A H R, et al. OPA1 drives macrophage metabolism and functional commitment via p65 signaling[J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(3): 742-752.
- [19] KHODZHAIEVA V, SCHREIBER Y, GEISLINGER G, et al. Mitofusin 2 Deficiency Causes Pro-Inflammatory Effects in Human Primary Macrophages[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 723683.
- [20] VERZOLA D, RATTO E, VILLAGGIO B, et al. Uric acid promotes apoptosis in human proximal tubule cells by oxidative stress and the activation of NADPH oxidase NOX 4[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115210.
- [21] WEST A P, SHADEL G S. Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(6): 363-375.
- [22] LI C, WU C, LI F, et al. Targeting Neutrophil Extracellular Traps in Gouty Arthritis: Insights into Pathogenesis and Therapeutic Potential[J]. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 1735-1763.
- [23] KIM S K, PARK K Y, CHOE J Y. Toll-Like Receptor 9 Is Involved in NLRP3 Inflammasome Activation and IL-1 β Production Through Monosodium Urate-Induced Mitochondrial DNA[J]. *Inflammation*, 2020, 43(6): 2301-2311.
- [24] FAN W, CHEN S, WU X, et al. Resveratrol Relieves Gouty Arthritis by Promoting Mitophagy to Inhibit Activation of NLRP3 Inflammasomes[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3523-3536.
- [25] ZHANG C, SONG Y, CHEN L, et al. Urolithin A Attenuates Hyperuricemic Nephropathy in Fructose-Fed Mice by Impairing STING-NLRP3 Axis-Mediated Inflammatory Response via Restoration of Parkin-Dependent Mitophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 907209.
- [26] 张瑞, 贾福运, 闫景顺, 等. 基于“脾-线粒体”和“湿浊痰饮类病”学说探析心力衰竭发病与辨治[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(10): 265-274.
- [27] 张思宁, 刘激激, 韩秀珍, 等. 基于“脾-线粒体”相关从脾论治慢性疲劳综合征[J]. *世界中医药*, 2025, 20(6): 1004-1010.
- [28] 宋雅芳, 王晓燕, 刘友章, 等. 健脾益气中药对脾虚大鼠骨骼肌、胃粘膜线粒体超微结构的影响[J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(2): 6-8.
- [29] 张涛, 陈念, 贾钦尧, 等. 六君子丸对脾气虚证大鼠肠道菌群的影响及机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(15): 4333-4341.
- [30] 刘文俊, 赵秋宇, 马天驰, 等. 脾气虚证模型大鼠股四头肌线粒体未折叠蛋白反应及 CHOP 蛋白表达的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4): 2299-2303.
- [31] 勇入琳, 刘路, 董佳梓, 等. 电针足三里对脾气虚模型大鼠骨骼肌线粒体呼吸链复合物活性和 ATP 含量的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2022, 41(12): 1217-1222.
- [32] 梁俊尧, 郭璇, 张德旭, 等. 舒胃汤通过 AMPK/ULK1/FUNDC1 信号通路调控线粒体自噬缓解功能性消化不良[JOL]. *中药药理与临床*, 1-14[2025-07-10]. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyj.20250521.002>.
- [33] LIU C, JIANG W, SU C, et al. Rheumatoid arthritis and mitochondrial homeostasis: The crossroads of metabolism and immunity[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2022, 9: 1017650.
- [34] 胡齐, 孙莹, 宋雅芳, 等. 四君子汤对脾虚大鼠线粒体氧化损伤及能量代谢的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(8): 1972-1976.
- [35] 宋旭东, 刘旺华, 夏琳, 等. 基于脾-线粒体相关理论探讨加味四君子汤对脑缺血再灌注线粒体自噬的影响[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(4): 848-852.
- [36] 贡莹. 基于 SIRT1/p53 介导的线粒体依赖性细胞凋亡途径探讨补阳还五汤治疗糖尿病周围神经病变的研究[D]. 石家庄: 河北中医学院, 2021.
- [37] 程岩岩, 刘路, 贾连群, 等. 健脾化痰祛瘀方对动脉粥样硬化巴马小型猪心肌细胞氧化应激及凋亡的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(1): 19-23.
- [38] LIU X, LU J, LIU S, et al. Huangqi-Danshen decoction alleviates

- diabetic nephropathy in db/db mice by inhibiting PINK1/Parkin-mediated mitophagy[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(3): 989-998.
- [39] 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.
- [40] 孙盟, 查鑫宇, 牟能燕, 等. 基于线粒体自噬-凋亡途径探讨人参皂苷 Rh4 拮抗顺铂致肠黏膜屏障功能损伤的作用机制[J]. *中草药*, 2025, 56(10): 3535-3546.
- [41] 吕鹏, 黄丽萍, 罗宝英, 等. 人参皂苷 Rg3 抑瘤活性及机制[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(5): 1170-1174.
- [42] 王美跃, 田贵华, 贺珂, 等. 基于线粒体 ATP 合成功能探讨人参皂苷 Rb1 改善缺氧/复氧诱导的内皮细胞渗漏的作用与机制[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(12): 6479-6484.
- [43] 范宗静, 谢连娣, 董巧稚, 等. 黄芪多糖抗心肌缺血再灌注损伤的线粒体机制研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(4): 484-487.
- [44] 高若原, 高靖然, 赵浩宇, 等. 基于“线粒体动力学”探讨中药补气机制[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(13): 3684-3692.
- [45] XUE B, HUANG J, MA B, et al. Astragaloside IV Protects Primary Cerebral Cortical Neurons from Oxygen and Glucose Deprivation/Reoxygenation by Activating the PKA/CREB Pathway[J]. *Neuroscience*, 2019, 404: 326-337.
- [46] DING Y, LIU S, ZHANG M, et al. Suppression of NLRP3 inflammasome activation by astragaloside IV via promotion of mitophagy to ameliorate radiation-induced renal injury in mice[J]. *Transl Androl Urol*, 2024, 13(1): 25-41.
- [47] 郑妍, 刘舒, 宋凤瑞, 等. 基于 A β 25-35 诱导的 PC12 细胞损伤模型研究定志小丸治疗阿尔兹海默病的作用机制及配伍机制[J]. *分析化学*, 2018, 46(11): 1724-1731.
- [48] MAO Z, TIAN L, LIU J, et al. Ligustilide ameliorates hippocampal neuronal injury after cerebral ischemia reperfusion through activating PINK1/Parkin-dependent mitophagy[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154111.
- [49] 王南卜, 王志芳, 韩玉凤, 等. β -细辛醚激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬改善 APP/PS1 小鼠认知和记忆功能障碍的研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(8): 1178-1187.
- [50] WANG X, ZHANG J Q, XIU C K, et al. Ginseng-Sanqi-Chuanxiong (GSC) Extracts Ameliorate Diabetes-Induced Endothelial Cell Senescence through Regulating Mitophagy via the AMPK Pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020: 7151946.
- [51] 张伟梁, 刘瑞琦, 周丽娟, 等. 丹参酮 II A 对尿酸诱导的肾小管上皮细胞纤维化模型线粒体损伤和相关炎症因子的影响[J]. *中药材*, 2023, 46(1): 207-211.
- [52] 吴林秀, 何华梅, 赵应学, 等. 水蛭素对尿酸诱导的大鼠肾 NRK-52E 细胞氧化应激及凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(15): 3735-3739.
- [53] 陈巧凤, 施建辉, 罗昌林. 莱菔硫烷降低尿酸钠诱导成骨细胞的炎症和氧化应激反应[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(11): 1598-1602.
- [54] LIU Y, GONG S, LI K, et al. Coptisine protects against hyperuricemic nephropathy through alleviating inflammation, oxidative stress and mitochondrial apoptosis via PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113941.
- [责任编辑: 冯天保, 蒋维超(英文)]