

齐伟, 李丽, 张岳, 等. 基于 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  信号通路探讨“通经利浊”针法对急性痛风性关节炎大鼠保护作用的机制研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(9): 24-29.

Qi W, Li L, Zhang Y, et al. Protective mechanisms of “smoothen meridian and clear turbid dampness” acupuncture on rats with acute gouty arthritis through the NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  signaling pathway [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(9): 24-29.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021. 09. 004

# 基于 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$ 信号通路探讨“通经利浊”针法对急性痛风性关节炎大鼠保护作用的机制研究

齐伟<sup>1,2</sup>, 李丽<sup>1</sup>, 张岳<sup>3</sup>, 穆双双<sup>3</sup>, 胡德<sup>3</sup>, 王淑敏<sup>3\*</sup>, 王朝辉<sup>1\*</sup>

(1. 长春中医药大学针推学院, 长春 130117; 2. 深圳市宝安纯中医治疗医院骨伤科, 深圳 518101;  
3. 长春中医药大学药学院, 长春 130117)

**【摘要】** 目的 本研究旨在探讨“通经利浊”针法对急性痛风性关节炎大鼠潜在的保护机制。方法 模型组通过注射单钠尿酸盐 (MSU) 诱发大鼠急性痛风性关节炎。治疗组对大鼠进行“通经利浊”针法针刺治疗 7 d, 对照组口服秋水仙碱 (1 mg/kg) 给药 7 d。结果 实验结果表明, 注射 MSU 可显著提高血清促炎细胞因子白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 的水平, 应用“通经利浊”针法针刺治疗效果显著逆转 ( $P < 0.05$ ); 通过组织病理学检查, 进一步明确了“通经利浊”针法的疗效, 并对其保护作用机制进行了研究, 结果表明“通经利浊”针法针刺抑制了 MSU 诱导的核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 通路的激活。MSU 诱发后, “通经利浊”针法针刺显著抑制了 NF- $\kappa$ B p65 的活化和蛋白  $\kappa$ B- $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) 的降解。结论 “通经利浊”针法针刺可能通过抑制 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  信号通路的激活从而起到对 MSU 诱发的急性痛风性关节炎的保护作用。

**【关键词】** “通经利浊”针法; 急性痛风性关节炎; 大鼠模型; NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 09-0024-06

## Protective mechanisms of “smoothen meridian and clear turbid dampness” acupuncture on rats with acute gouty arthritis through the NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$ signaling pathway

QI Wei<sup>1,2</sup>, LI Li<sup>1</sup>, ZHANG Yue<sup>3</sup>, MU Shuangshuang<sup>3</sup>, HU De<sup>3</sup>, WANG Shumin<sup>3\*</sup>, WANG Zhaohui<sup>1\*</sup>

(1. School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China.  
2. Orthopedics, Bao'an Authentic TCM Therapy Hospital, Shenzhen 518101. 3. School of Pharmacy and Medicine, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117)

**【Abstract】 Objective** The present study aimed to investigate the effects of “smoothen meridian and clear turbid dampness” (SMCTD) acupuncture on a model of acute gouty arthritis and explore its underlying mechanisms. **Methods** The model of acute gouty arthritis was induced in rats by monosodium urate (MSU) crystal injection. Next, the rats were treated with SMCTD acupuncture for 7 d or orally administered colchicine (1 mg/kg) for 7 d. **Results** MSU crystal

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目 (82074570, 81774393); 吉林省科技发展计划项目 (20160101223JC); 吉林省教育厅“十三五”科学技术项目 (JJKH20200876KJ)。

**【作者简介】** 齐伟 (1974—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 颈肩腰腿痛的临床及机理研究。E-mail: qiwei0802@126.com

**【通信作者】** 王朝辉 (1973—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向: 特定穴配伍规律研究。E-mail: wzhiqiwei@126.com

王淑敏 (1965—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向: 微生物与生化药物的研究与开发。E-mail: wangsm@ccucm.edu.cn

\* 共同通信作者

injection induced a significant elevation in the concentrations of the serum proinflammatory cytokines interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Treatment with SMCTD acupuncture significantly reversed these MSU crystal-induced alterations ( $P < 0.05$ ). The therapeutic effects of SMCTD acupuncture were further examined by histopathological examination. Exploration of the underlying mechanisms of its actions revealed that SMCTD acupuncture inhibited the activation of the nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) pathway, which was induced by MSU crystal injection. SMCTD acupuncture also significantly inhibited the activation of NF- $\kappa$ B p65 and the degradation of protein  $\kappa$ B- $\alpha$  (I $\kappa$ B $\alpha$ ) after the MSU crystal challenge. **Conclusions** Taken together, our findings demonstrate that SMCTD acupuncture has beneficial effects on MSU crystal-induced acute gouty arthritis, probably by inhibiting activation of the NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  signaling pathway.

**[Keywords]** “smoothen meridian and clear turbid dampness” acupuncture; acute gouty arthritis; rat model; NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$

痛风是炎症性关节炎的一种形式,是由于单钠尿酸盐(monosodium urate, MSU)晶体在人体组织和体液中的沉积所致。由于饮食和生活习惯的改变,在工业化国家中至少有 4% 的成年人受到痛风的困扰<sup>[1-2]</sup>。痛风的治疗通常需要联合使用抗炎药物和降尿酸药物,如非甾体抗炎药/环氧合酶抑制剂、秋水仙碱、糖皮质激素、丙磺舒和别嘌醇<sup>[3]</sup>。尽管短期药物治疗对痛风有益,但痛风极易反复发作,同时长期药物治疗则会产生副作用<sup>[4]</sup>。综上,临床上迫切需要疗效更好、安全性更高的抗痛风药物及疗法。

近期的研究多集中在寻找治疗痛风性关节炎而无明显不良反应的替代疗法上。针灸是替代医学的一种形式,因为它的不良反应发生率非常低,几乎无副作用,并且在治疗疼痛相关疾病中疗效确切<sup>[5-6]</sup>,因此针灸在患者中很受欢迎。同时,探索针灸发挥疗效的生化机制越来越受到重视。研究认为针刺刺激可以激活位于特定穴位深处的神经纤维和受体。皮肤和深部组织损伤可能伴随着局部炎症反应<sup>[7]</sup>。

针灸参与调节炎症性疼痛已有文献报道<sup>[8-10]</sup>。在弗氏佐剂诱导的炎症模型中,电针可减轻炎症剂引起的疼痛反应和脊髓中谷氨酸受体的表达<sup>[9]</sup>。在角叉菜胶诱发的炎症模型中,针刺联合亚有效剂量的 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂可延长抗痛觉反应的时间,且无明显副作用<sup>[10]</sup>。另有研究表明,电针可抑制大鼠的脊髓背角星形胶质细胞活性,并减少了炎性细胞因子 IL-6、IL-1 和 TNF- $\alpha$  的释放<sup>[11]</sup>。此外,针刺可明显抑制关节炎模型中 IL-1 $\beta$  的上调<sup>[12]</sup>。鞘内注射 IL-1 受体拮抗剂可显著缓解癌症引起的痛觉反应,这表明针刺是通过抑制 IL-1 $\beta$  的表达来缓解骨癌引起的疼痛<sup>[13]</sup>。

临床观察发现针刺对急性痛风性关节炎显示

出良好的治疗效果<sup>[14]</sup>,针刺对 MSU 诱导的大鼠急性痛风性关节炎同样有效<sup>[15]</sup>。针刺“通经利浊”针法是治疗急性痛风性关节炎的有效临床方法<sup>[16]</sup>。通经利浊针法取足阳明之足三里与足太阳之阴陵泉,均属合穴,此两穴相配有健脾、化湿通络之功。再选取三阴交以活血化瘀、宣壅通络、利尿通淋,促进湿浊邪气从小便排出。此三穴共用,共奏清热利湿,宣壅通络之效。

但是,“通经利浊”针法针刺对急性痛风性关节炎的保护作用机制尚不清楚。本研究的目的是探讨“通经利浊”针法针刺治疗保护 MSU 诱导的大鼠急性痛风性关节炎的作用机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

从辽宁长生生物技术有限公司[SCXK(辽)2020-0001]购买了无特定病原级(specific pathogen free, SPF)雄性 SD 大鼠 40 只,6 周龄,体重(220 $\pm$ 20)g。大鼠自由获取食物和水,常规饲养 1 周。本研究经过长春中医药大学伦理委员会批准(IACUC-20190169),在长春中医药大学动物中心喂养[SYXK(吉)2018-0014],严格按照中国实验动物管理条例处理动物,遵守 3R 原则。

### 1.2 主要试剂与仪器

秋水仙碱片(C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>,分子量:399.44)购自昆明制药;单钠尿酸盐(C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Na,分子量:190.09)购自 Sigma;IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  试剂盒均购自南京建成;抗-p-NF- $\kappa$ Bp65、抗-NF- $\kappa$ Bp65、抗-p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、抗-I $\kappa$ B $\alpha$  等所有抗体均购自 Cell Signaling Technology;小型动物麻醉机(VMR 型)购自 MATRX(美国);电针仪(SDZ-V 型)购自华佗。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 动物模型建立及分组

将动物分为 4 组(每组  $n = 10$ ):(1)空白组;

(2) 模型组; (3) “通经利浊” 针法组; (4) 秋水仙碱组。秋水仙碱组大鼠口服秋水仙碱(1 mg/kg) 7 d, 而空白组和模型组则给予相同量的生理盐水灌胃。针刺治疗根据参考文献<sup>[17]</sup>中的定位方法选择“后三里”、“阴陵泉”、“三阴交”。使用小型动物麻醉机麻醉后, 针刺“后三里”, 直刺 5 mm; “阴陵泉”, 直刺 5 mm; “三阴交”, 直刺 3 mm。针刺后用电针仪, 以一侧的后三里-三阴交为连续电针连接对穴, 取连续波(2 Hz, 0.6 mA, 0.45 ms) 行电针刺激, 以大鼠的大腿轻轻抖动, 不影响麻醉效果为度。每日针刺 1 次, 每次 10 min, 7 次为 1 疗程, 共干预 1 疗程。针刺组和秋水仙碱组在急性痛风性关节炎模型建立前 7 d 接受治疗。

### 1.3.2 急性痛风性关节炎模型

参照 Shiels 等<sup>[18]</sup>研究方法制备得到了 MSU 晶体, 洗涤并风干。将 250 mg MSU 晶体溶于 10 mL 溶液(生理盐水: 聚山梨酯-80=9:1) 中制得浓度为 25 mg/mL 的 MSU 溶液。第 7 天将此溶液注入右膝关节腔诱发急性痛风性关节炎模型后, 即从双眼眶后神经丛收集血液样品 1 mL, 2500 r/min 下离心 15 min, 将血清储存在 -20℃ 下保存直至使用。大鼠关节腔内注射 MSU 晶体后关节炎迅速出现, 关节炎发生率 100%<sup>[19]</sup>。具体表现为大鼠活动明显减少, 关节周围局部出现红斑、肿胀伴功能障碍, 如行走迟缓、肢体不愿着力负重。显微镜下可见明显的关节炎病理改变, 确认造模成功<sup>[20]</sup>。

### 1.3.3 促炎症细胞因子检测

酶联免疫吸附试验测定 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平: 分离血清 1 d 后, 根据生产商说明书进行操作, 检测血清中的促炎症细胞因子水平。

### 1.3.4 组织病理学检查

处死大鼠后, 将膝盖样品在关节线上方和下方分别切开 0.5 cm。然后将组织固定在 10% 中性福尔马林缓冲液中, 石蜡浸润, 包埋并制成 5  $\mu$ m 厚切片。用苏木精和伊红(HE) 染色法将切片脱蜡并染色。在显微镜下以 200 倍的放大倍率观察切片。

### 1.3.5 Western blot 分析

将膝盖样品切成小块后在 RIPA 裂解缓冲液中混合, 在冰浴下匀浆。静置 30 min, 将样品在 4℃ 下 12000 r/min 离心 20 min。收集上清液, 使用 BCA 试剂盒, 以牛血清白蛋白作为标准品测定蛋白质浓度。将上清液加载到 12% 蛋白凝胶上, 并用聚丙烯酰胺凝胶电泳分离(120 V, 200 mA, 60 W, 5 h), 蛋

白质被转移到 PVDF 膜上(300 V, 200 mA, 60 W, 2 h)。用 5% 脱脂奶封闭 2 h。将膜与单独的一抗、抗-p-NF- $\kappa$ Bp65、抗-NF- $\kappa$ Bp65、抗-p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、抗-I $\kappa$ B $\alpha$  和抗 GAPDH 共同在 4℃ 下孵育过夜, 用 TBST 缓冲液洗涤后, 将膜与二抗在室温下孵育 2 h。使用 ECL 化学发光检测试剂盒对免疫反应性条带成像, 使用 Image Lab 4.1 (Bio-Rad) 进行信号收集和光密度图像分析。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析, 结果以平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 检验,  $P<0.05$  被认为具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 “通经利浊” 针法针刺对促炎症细胞因子的影响

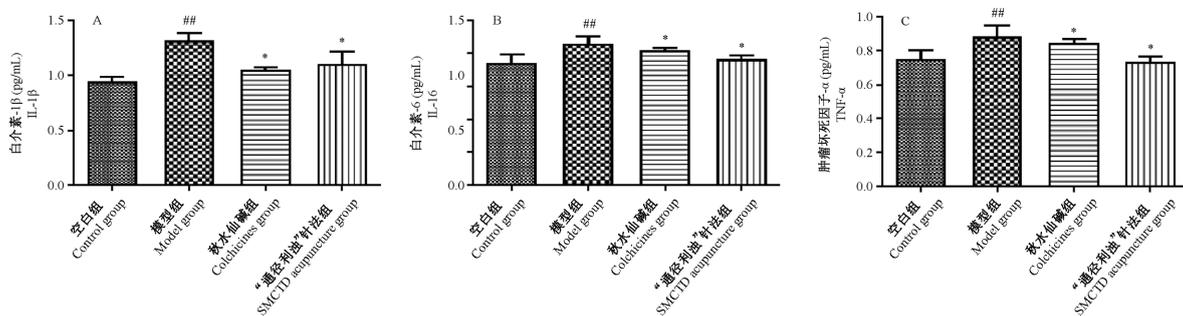
与空白组相比, 模型组的 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平显著升高( $P<0.01$ )。通过“通经利浊” 针法针刺治疗可以显著逆转由 MSU 晶体引起的促炎症细胞因子升高。秋水仙碱组与针法组的疗效类似(图 1)。

### 2.2 “通经利浊” 针法针刺对膝关节组织学变化的影响

在空白组动物的右膝关节病理切片中可观察到正常的关节结构和骨关节(图 2A)。MSU 晶体诱发的急性痛风性关节炎大鼠(模型组)表现出轻度滑膜水肿, 关节间隙变小, 关节侵蚀明显(图 2B)。与之相反, 秋水仙碱组(图 2C)和“通经利浊” 针法组(图 2D)抑制 MSU 晶体诱发的急性痛风性关节炎大鼠的关节侵蚀, 关节间隙增加。

### 2.3 “通经利浊” 针法针刺对 NF- $\kappa$ B 信号通路的影响

本研究检测“通经利浊” 针法针刺或秋水仙碱预处理是否会影响 NF- $\kappa$ B 通路的活化。结果表明, 通过 MSU 晶体处理可增加 NF- $\kappa$ Bp65 含量, 而通过“通经利浊” 针法针刺或秋水仙碱预处理可有效降低其含量( $P<0.01$ ,  $P<0.01$ )(图 3A)。此外, MSU 晶体激发导致了 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化和随后的降解(图 3B)。然而, 通过“通经利浊” 针法针刺或秋水仙碱预处理, MSU 晶体诱导的 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化降低( $P<0.01$ )(图 3C)。上述结果均表明, “通经利浊” 针法针刺的治疗通过抑制 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  信号通路的活化而发挥作用。

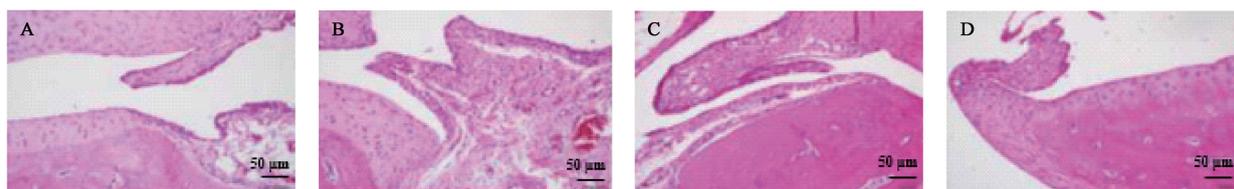


注:A:白介素-1β;B:白介素-6;C:肿瘤坏死因子-α。与空白组相比,##*P*<0.01;与模型组相比,\**P*<0.05。

图1 “通经利浊”针法对促炎症细胞因子的影响

Note. A, IL-1β. B, IL-6. C, TNF-α. Compared with control group, ##*P*<0.01. Compared with model group, \**P*<0.05.

Figure 1 Effects of SMCTD acupuncture on serum proinflammatory cytokines.

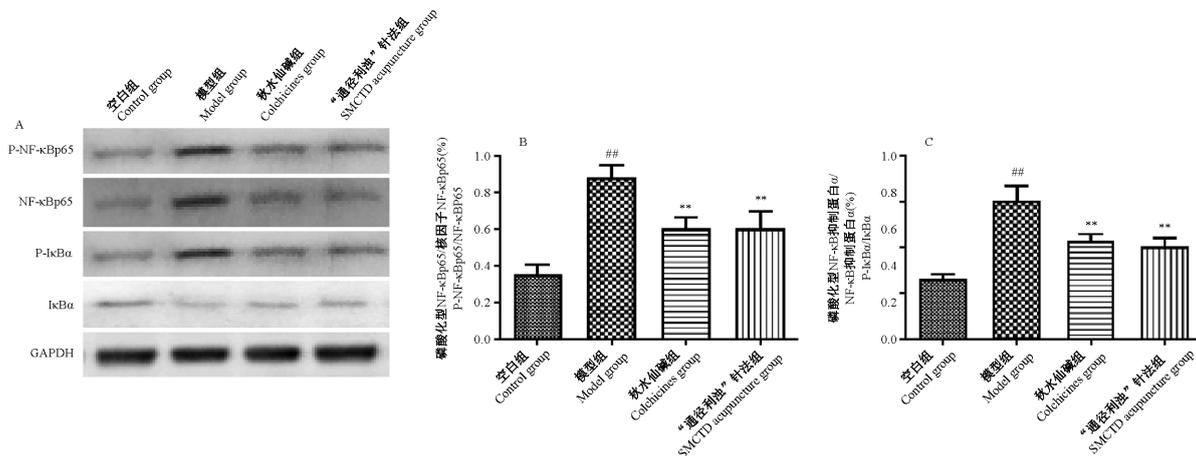


注:A:空白组;B:模型组;C:秋水仙碱组(1 mg/kg);D:“通经利浊”针法组。

图2 “通经利浊”针法对踝关节组织病理学检查的影响

Note. A, Control group. B, Model group. C, Colchicines group (1 mg/kg). D, SMCTD acupunctate group.

Figure 2 Effects of SMCTD acupuncture on myocardial histopathological examination



注:与空白组相比,##*P*<0.01;与模型组相比,\*\**P*<0.01。

图3 “通经利浊”针法对NF-κB信号通路的影响

Note. Compared with control group, ##*P*<0.01. Compared with model group, \*\**P*<0.01.

Figure 3 Effects of SMCTD acupuncture on NF-κB pathway

### 3 讨论

尿酸单钠晶体诱导的急性痛风性关节炎模型是由晶体沉积或急性结晶引起的。多项研究表明,MSU模型引起的症状与临床观察到的症状类似<sup>[21]</sup>,如水肿、红斑以及跛行。MSU引起短暂的炎

症反应,其特征为在关节中的晶体沉积,同时伴有大量多形核中性粒细胞吞噬、炎症性水肿和严重疼痛<sup>[22]</sup>。从本研究的组织病理学检查结果来看,MSU可导致膝关节肿胀、跛行和伤害行为。“通经利浊”针法或秋水仙碱的预处理可显著缓解MSU引起的机械性异常性疼痛,并减少嗜中性粒细胞向关节间

隙的强烈浸润。

炎症是诱发急性痛风性关节炎的关键因素。在实验研究中,炎症过程是由 MSU 晶体在周围组织中沉积引起的。MSU 晶体与骨髓中的 T 淋巴细胞相互作用,活化炎症小体,从而促进 IL-6 和 IL-18 产生<sup>[23]</sup>。活化的炎性细胞因子促进炎性介质的表达,这些介质负责 T 细胞的生长分化,是急性痛风性关节炎的主要病理特征<sup>[24]</sup>。此外,当前研究表明,活化的炎症小体可触发炎症级联反应并将幼稚 T 细胞极化为促炎性 Th 亚群,进而增强炎症反应<sup>[25]</sup>。本研究中,炎症应激与 MSU 引起的 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 显著升高相关。“通经利浊”针法针刺或秋水仙碱治疗可明显降低血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平,这表明两者的治疗效果可能与抗炎特性有关。

促炎症细胞因子的分泌和成熟受到 NF- $\kappa$ B 信号传导的严格调节。研究表明疾病发生后组织周围的吞噬细胞会被激活,分泌大量的促炎因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等)直接对周围组织造成伤害,在细胞中,NF- $\kappa$ B 通过与细胞质中的 I $\kappa$ B 家族相互作用而失活。具体过程如下:促炎症因子激活 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(I $\kappa$ B)激酶复合体,使其磷酸化,经蛋白酶小体水解后,与 NF- $\kappa$ B 发生解离,解除其对 NF- $\kappa$ B 的抑制作用,进而暴露 NF- $\kappa$ B 的 p50 亚基,使其移位细胞核与靶基因启动区或增强子的 NF- $\kappa$ B 位点结合,启动促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等基因的表达,使得 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等合成和分泌增加,进一步加剧损伤;反过来,上述促炎因子又可以加速活化 NF- $\kappa$ B 在组织间不断扩散及 NF- $\kappa$ B 核移位,形成恶性循环<sup>[26-27]</sup>。当用 MSU 晶体刺激时,I $\kappa$ B $\alpha$  被 I $\kappa$ B 激酶复合物激活和降解,这使得 NF- $\kappa$ B 易位进入细胞核并与靶基因结合<sup>[28]</sup>。活化的 NF- $\kappa$ B 增加了促炎症细胞因子、趋化因子等的基因表达,最终导致了严重的炎症反应<sup>[29]</sup>。本实验结果表明,“通经利浊”针法针刺或秋水仙碱能抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化和降解。此外,“通经利浊”针法针刺或秋水仙碱给药,能减弱 MSU 晶体诱导引起的 NF- $\kappa$ Bp65 核移位。

针灸是治疗与痛风相关疾病(包括痛风性关节炎)的主流替代疗法。其副作用小,很容易被患者接受。“通经利浊”针法是中医治疗痛风性关节炎的一种康复方法<sup>[30]</sup>。在临床患者和实验动物中,将穴位足三里、阴陵泉和三阴交联合使用可有效治疗

痛风性关节炎<sup>[31-32]</sup>。在本研究中,经“通经利浊”针法针刺治疗后显著减轻了 MSU 引起的大鼠急性痛风性关节炎,这为“通经利浊”针法治疗痛风性关节炎提供了进一步的实验支持。

综上,本研究表明“通经利浊”针法针刺对 MSU 晶体诱发的急性痛风性关节炎模型具有良好的疗效,其作用机制可能是通过介导 NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  信号通路抑制促炎症细胞因子。但仍存在不足,与 T 细胞亚群的关系仍需要进一步研究,相关实验正在进行中。

#### 参考文献:

- [1] Cohen RE, Pillinger MH, Toprover M. Something old, something new: the ACR gout treatment guideline and its evolution from 2012 to 2020 [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23(1): 4.
- [2] Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, et al. Crystal arthritides-gout and calcium pyrophosphate arthritis: part 1: epidemiology and pathophysiology [J]. *Z Gerontol Geriatr*, 2018, 51(4): 453-460.
- [3] Clebak KT, Morrison A, Croad JR. Gout: rapid evidence review [J]. *Am Fam Physician*, 2020, 102(9): 533-538.
- [4] Svärd A, Kapetanovic M, Bergsten U, et al. Large health benefits can be achieved by better treatment of gout [J]. *Lakartidningen*, 2020, 117: F3L7.
- [5] Urits I, Schwartz RH, Orhurhu V, et al. A comprehensive review of alternative therapies for the management of chronic pain patients: acupuncture, tai chi, osteopathic manipulative medicine, and chiropractic care [J]. *Adv Ther*, 2021, 38(1): 76-89.
- [6] Zhang YJ, Wang CC. Acupuncture and chronic musculoskeletal pain [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(11): 80.
- [7] Gong YN, Li NC, Lv ZX, et al. The neuro-immune microenvironment of acupoints-initiation of acupuncture effectiveness [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(1): 189-198.
- [8] Huang HY, Liao HY, Lin YW. Effects and mechanisms of electroacupuncture on chronic inflammatory pain and depression comorbidity in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 4951591.
- [9] Zhang RY, Zhu BF, Wang LK, et al. Electroacupuncture alleviates inflammatory pain via adenosine suppression and its mediated substance P expression [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2020, 78(10): 617-623.
- [10] Song MJ, Wang YQ, Wu GC. Additive anti-hyperalgesia of electroacupuncture and intrathecal antisense oligodeoxynucleotide to interleukin-1 receptor type I on carrageenan-induced inflammatory pain in rats [J]. *Brain Res Bull*, 2009, 78(6): 335-341.
- [11] Zhao JM, Li H, Shi C, et al. Electroacupuncture inhibits the activity of astrocytes in spinal cord in rats with visceral

- hypersensitivity by inhibiting P2Y<sub>1</sub> receptor-mediated MAPK/ERK signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 4956179.
- [12] Hisamitsu T. Inhibitory effect of electroacupuncture on murine collagen arthritis and its possible mechanisms [J]. *J Pharmacopuncture*, 2001, 4(1): 5-21.
- [13] Baamonde A, Curto-Reyes V, Juárez L, et al. Antihyperalgesic effects induced by the IL-1 receptor antagonist anakinra and increased IL-1beta levels in inflamed and osteosarcoma-bearing mice [J]. *Life Sci*, 2007, 81(8): 673-682.
- [14] 关凤媛, 纪维峰, 赵福义, 等. 自拟痛风散加针刺治疗急性痛风性关节炎临床观察 [J]. *风湿病与关节炎*, 2014, 3(10): 24-26, 36.
- [15] Chen Y, Wu LP, Liu YJ, et al. Urinary study on the biochemical effect of acupuncture on monosodium urate crystals-induced acute gouty arthritis in rats using 600MHz 1H NMR [J]. *J Bioequivalence Bioavailability*, 2012, 4(7): 106-111.
- [16] 李艳丽, 王悦, 许娜, 等. 针灸治疗急性痛风性关节炎选穴规律研究 [J]. *长春中医药大学学报*, 2015, 31(6): 1208-1209.
- [17] 郭义. *实验针灸学实验指导* [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2019.
- [18] Shiels RG, Hewage W, Pennell EN, et al. Biliverdin and bilirubin sulfonate inhibit monosodium urate induced sterile inflammation in the rat [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 155: 105546.
- [19] 钱伯初, 史红, 郑晓亮. 尿酸钠结晶诱导痛风性关节炎动物模型研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2008, 18(6): 65-69.
- [20] 肖智勇, 张令令, 张小锐, 等. 小鼠胶原诱导性关节炎模型的建立及其免疫学变化研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2011, 21(Z1): 136-140.
- [21] Yu Y, Wang D, Zhou Q, et al. Recommendations in clinical practice guidelines on gout: systematic review and consistency analysis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(5): 964-972.
- [22] Rossato MF, Hoffmeister C, Trevisan G, et al. Monosodium urate crystal interleukin-1 $\beta$  release is dependent on Toll-like receptor 4 and transient receptor potential V1 activation [J]. *Rheumatology*, 2020, 59(1): 233-242.
- [23] Cavalcanti NG, Marques CD, Lins E, et al. Cytokine profile in gout: inflammation driven by IL-6 and IL-18 [J]. *Immunol Invest*, 2016, 45(5): 383-395.
- [24] 丁子桐, 熊海霞, 高琴琴, 等. 胶原诱导性关节炎病/证模型大鼠血清细胞因子表达谱的初步研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(4): 28-33.
- [25] Wang B, Chen SJ, Qian HY, et al. Role of T cells in the pathogenesis and treatment of gout [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106877.
- [26] 王先海, 李珍斌, 李小妹, 等. 通经定晕丸阻断颈椎病大鼠 NF- $\kappa$ B 激活 MCP-1/CCR2 通路及 TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$ 、IL-6 表达的研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(4): 370-376.
- [27] 马毅超, 陈民利. NF- $\kappa$ B 信号通路及胰岛素抵抗 [J]. *中国比较医学杂志*, 2013, 23(8): 61-66.
- [28] Zheng CS, Zheng ZH, Zhang ZF, et al. IFIT5 positively regulates NF- $\kappa$ B signaling through synergizing the recruitment of I $\kappa$ B kinase (IKK) to TGF- $\beta$ -activated kinase 1 (TAK1) [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(12): 2343-2354.
- [29] Ihn HJ, Kim K, Cho HS, et al. Pentamidine inhibits titanium particle-induced osteolysis *in vivo* and receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand-mediated osteoclast differentiation *in vitro* [J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2019, 16(3): 265-273.
- [30] Lu WW, Zhang JM, Lv ZT, et al. Update on the clinical effect of acupuncture therapy in patients with gouty arthritis: systematic review and meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 9451670.
- [31] 刘湘玲, 韩德军, 杨锡燕. 针灸治疗急性痛风性关节炎的选穴特点探析 [J]. *针刺研究*, 2017, 42(6): 557-561.
- [32] Baeumler PI, Fleckenstein J, Benedikt F, et al. Acupuncture-induced changes of pressure pain threshold are mediated by segmental inhibition—a randomized controlled trial [J]. *Pain*, 2015, 156(11): 2245-2255.

[收稿日期] 2020-12-22