

# 针灸治疗高尿酸血症临床疗效及其机制

何曦萌<sup>1</sup>, 王超<sup>2</sup>, 孙军刚<sup>2</sup>

(1.成都中医药大学, 四川 成都 610000;

2.四川省中西医结合医院亚健康中心, 四川 成都 610000)

**摘要:**近年来,高尿酸血症发病率逐年升高,成为仅次于糖尿病的第2大代谢性疾病,是痛风、心脑血管疾病、肾脏疾病及代谢综合征等疾病的独立危险因素。针灸作为传统医学重要疗法之一,在降尿酸以及缓解尿酸盐引起的炎症反应中取得了良好疗效。近年研究发现针灸治疗高尿酸血症作用机制可能与调节尿酸代谢关键酶的活性和缓解微炎症状态相关。本文综述近年来高尿酸血症针灸治疗的相关文献,以期临床治疗策略以及相关机制研究提供参考。

**关键词:**高尿酸血症;针灸;代谢综合征

中图分类号:R246.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.05.013

文章编号:1006-1959(2021)05-0043-03

## Clinical Effect and Mechanism of Acupuncture and Moxibustion on Hyperuricemia

HE Xi-meng<sup>1</sup>, WANG Chao<sup>2</sup>, SUN Jun-gang<sup>2</sup>

(1.Chengdu University of TCM, Chengdu 610000, Sichuan, China;

2.Sub-Health Center, Sichuan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Chengdu 610000, Sichuan, China)

**Abstract:** In recent years, the incidence of hyperuricemia has been increasing year by year and has become the second largest metabolic disease after diabetes. It is an independent risk factor for diseases such as gout, cardiovascular and cerebrovascular diseases, kidney diseases and metabolic syndrome. Acupuncture, as one of the important therapies of traditional medicine, has achieved good effects in reducing uric acid and alleviating the inflammatory reaction caused by urate. Recent studies have found that the mechanism of acupuncture treatment of hyperuricemia may be related to regulating the activity of key enzymes in uric acid metabolism and relieving micro-inflammation conditions. This article reviews the literature on acupuncture and moxibustion treatment of hyperuricemia in recent years, hoping to provide references for clinical treatment strategies and related mechanism research.

**Key words:** Hyperuricemia; Acupuncture; Metabolic syndrome

高尿酸血症(HUA)是由于嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄减少所引起的血尿酸浓度过饱和的一种全身性疾病。2017年最新《中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识》,将尿酸盐在血液中的饱和浓度420  $\mu\text{mol/L}$  (7 mg/dl),即尿酸盐结晶析出,沉积于关节腔或肾脏组织,引起痛风、肾结石、代谢综合征和血管类疾病的界点,作为高尿酸血症的诊断标准<sup>[1]</sup>。随着我国居民饮食结构改变,糖类和嘌呤类物质摄入增加,高尿酸血症的发病率呈逐年增高的趋势,引起了医学界的广泛关注<sup>[2]</sup>。目前抗高尿酸血症药物主要有黄嘌呤氧化酶抑制剂、尿酸盐阴离子转运蛋白1(URAT1)抑制剂和尿酸氧化酶,此类药物通过调节参与尿酸生成及代谢的相关酶的活性来达到治疗目的,但存在肝肾功能异常、腹泻、头痛和皮疹等不良反应,限制了HUA的治疗<sup>[3,4]</sup>。近年来大量研究表明针灸治疗痛风和高尿酸血症疗效确切,可降低血清尿酸值,控制急性痛风性关节炎的疼痛及炎症反应<sup>[5,6]</sup>,具有操作简便,副作用少,多靶点等优势。本文总结了近年来针灸治疗高尿酸血症的研究,以期临床治疗提供依据。

### 1 高尿酸血症的发病机制

大多数哺乳动物体内都含有尿素囊,可将微溶于水的尿酸转化为易溶于水的尿囊素,经肾脏排出

体外。尿酸在低钠的环境中可维持人体直立血压,并具有促进体内脂肪积累、抗氧化剂、神经刺激剂等作用。为了适应生存,在进化进程中人体失去了编码尿酸酶的功能基因,致使人体内尿酸积聚。

尿酸是嘌呤核苷酸分解代谢的最终产物,参与尿酸代谢的嘌呤核苷酸有次黄嘌呤核苷酸(IMP)、腺嘌呤核苷酸(AMP)以及鸟嘌呤核苷酸(GMP)3种。腺嘌呤核苷酸水解生成次黄嘌呤,其在黄嘌呤氧化酶(XOD)的作用下氧化成黄嘌呤,继续在黄嘌呤氧化酶作用下形成尿酸。鸟嘌呤核苷酸通过核苷酸酶及嘌呤核苷磷酸化酶作用生成鸟嘌呤,在鸟嘌呤脱氨酶(GD)催化下转变成黄嘌呤,最后也形成尿酸。而高尿酸血症患者中约有90%是由尿酸排泄障碍引起。经肾小球过滤的尿酸盐,有高达90%的尿酸盐被重吸收,引起肾小管重吸收的主要转运蛋白是URAT1和葡萄糖易化转运蛋白9(GLUT-9)<sup>[7]</sup>。其中URAT1是一个重要的肾脏尿酸盐转运体,主要位于肾皮质近端小管上皮细胞的管腔侧,参与尿酸在肾近曲小管的重吸收。URAT1基因突变导致肾性低尿酸血症,URAT1基因敲除小鼠也表现出尿酸排除增加和低尿酸血症,提示URAT1是肾脏尿酸代谢的重要转运蛋白<sup>[8]</sup>。

### 2 针灸治疗高尿酸血症的临床疗效

高尿酸血症为现代医学病名,临床上通过生化检测血尿酸值而确诊,传统医学并没有针对“高尿酸血症”的准确定义。无症状高尿酸血症属中医学“未病”或“伏邪”。当该病发展至中后期引发关节炎或肾

基金项目:四川省科技厅项目(编号:2018JY0072)

作者简介:何曦萌(1995.11-),女,四川绵阳人,硕士研究生,主要从事针灸推拿学研究

脏损害时,可归入“痹证”“历节”“淋证”“水肿”等范畴。高尿酸血症的病因病机可概括为:因感受风寒湿邪、嗜食肥甘、劳倦过度等因素导致肝、脾、肾脏腑功能失调,湿浊内生,痹阻络脉,本虚标实,虚实夹杂证。临床上用药规律以利水渗湿药、清热药、活血化瘀药及祛湿药应用最多<sup>[9]</sup>。国医大师朱良春教授根据“好发于形体丰腴、喜食肥甘之人”的患者特征及“疼痛夜半为甚,且有结石,或溃流脂液”的临床特点,认为本病与中医文献中广义的痹症有别,首次提出“浊瘀痹”之名<sup>[10]</sup>。

针灸作为主流医学重要的替补治疗方案,被广泛应用于代谢类疾病。在高尿酸血症的治疗中,临床上大多采用足太阴脾经以及足少阴肾经腧穴。脾为后天之本,主运化水湿,取之可健脾利湿;肾为先天之本,主气化。若两脏虚损,则升清降浊无权,日久复生痰浊。又因高尿酸血症本因“湿浊内蕴”,故多选脾肾经。<sup>Sun BG</sup>等<sup>[11]</sup>对 HUA 患者选取脾经五腧穴进行针刺治疗后,患者血尿酸浓度下降 16.32%~18.29%,24h 尿量增加 24.22%~29.32%。其中尿酸排泄不良型患者尿液中的尿酸浓度增加,混合型尿酸排泄不良型患者尿酸排泄分数升高,尿酸生成过多型患者的尿酸排泄分数下降。<sup>陆欣玲</sup>等<sup>[12]</sup>研究发现针刺双侧脾俞、肾俞、足三里、三阴交、阴陵泉、丰隆可显著降低高尿酸血症患者的尿酸值,保护肾脏功能,总有效率为 93.33%。<sup>薄海艳</sup>等<sup>[13]</sup>将 260 例血 UA 升高患者分为研究组和对照组,研究组给予针刺结合药饮,同时予以传统中医治疗,对照组仅给予传统中医治疗,结果显示针刺结合药饮对血 UA、血脂有明显的降低作用。<sup>狄媛</sup>等<sup>[14]</sup>在高尿酸血症临床试验中,治疗组选取曲池、血海、阴陵泉、丰隆穴位予电针治疗,并结合膈俞、肝俞、脾俞穴位刺络拔罐,药物组给予口服别嘌醇片,结果显示两组患者的血尿酸值均有明显改善,且针刺组中医证候的改善明显优于药物组。说明针灸降尿酸疗效确切,对其常见并发症亦有调节作用,无明显不良反应。

### 3 针灸治疗高尿酸血症的机制

HUA 的长期管理旨在调节参与代谢和排泄的关键酶的活性,如抑制 XOD 活性的别嘌呤醇,和 URAT-1 抑制剂苯溴马隆、丙磺舒。近年来,针灸治疗高尿酸血症的机制研究,也多集中在其对关键酶活性的调节。一项纳入 123 例无症状 HUA 患者的随机对照试验<sup>[15]</sup>表明,针刺足太阴脾经的五腧穴后,血清 UA 降低,尿量及尿 PH 值升高,XOD 及 URAT-1 水平较治疗前显著降低,针刺组 URAT-1 水平与假针刺组有差异,且治疗一个月后仍保持较低水平,提示针刺可能是通过增加尿量和尿液 PH 值,并且抑制 URAT-1 的活性来达到降尿酸的目的。<sup>刘旭峰</sup>等<sup>[16]</sup>对高尿酸血症模型大鼠的“肾俞”“太溪”穴进行针刺治

疗,发现可显著降低大鼠 SUA 含量,其机制可能与针刺抑制了大鼠肾脏 URAT-1 表达而减少了尿酸重吸收,增加了肾脏 OAT1 表达有关。<sup>何晓茜</sup>等<sup>[17]</sup>使用自制降酸贴治疗高尿酸血症模型大鼠的肝俞、脾俞、肾俞、期门、京门、章门等穴位,HUA 模型大鼠 SUA 明显降低,尿酸排泄指标升高,肾脏中 URAT1 和 GLUT9 的表达显著降低,肾脏组织病理变化减轻。

在针刺调节尿酸生成的机制研究中,<sup>陈虹屹</sup>等<sup>[18]</sup>研究表明针刺肾俞、太溪穴和肝俞、太冲穴都能降低 HUA 大鼠 XOD 以及腺苷脱氢酶的活性,且针刺肝俞、太冲穴抑制 HUA 大鼠 XOD 的效果更明显,还能降低鸟嘌呤脱氢酶的活性,提示针刺降尿酸可能与抑制了嘌呤分解代谢途径,从而减少了尿酸的生成有关。在针刺与西药对比研究中,<sup>李彤</sup>等<sup>[19]</sup>对 HUA 模型小鼠进行针刺联合灸法治疗后,针灸组与别嘌呤组血清 XOD 含量均下降,且两组比较无差异,提示针灸对 HUA 的疗效与别嘌呤醇相近。

HUA 的治疗主要为控制痛风性关节炎急性发作,对于无症状 HUA 的危害关注较少。最近研究显示<sup>[20]</sup>,无症状 HUA 患者同样存在尿酸盐沉积,且普遍存在微炎症状态<sup>[21]</sup>,其炎症特性在许多代谢和血液动力学疾病的发病机制中发挥重要作用。<sup>蒋云</sup>等<sup>[22]</sup>发现高尿酸血症可引起内皮细胞 NLRP3 炎症小体激活,诱发细胞炎症反应,通过介导细胞中 GSDMD 活性,从而引起内皮细胞焦亡的发生,其过程与心血管疾病密切相关。<sup>张彩香</sup>等<sup>[23]</sup>发现无症状 HUA 人群炎症指标 IL-6、促纤维化指标 TGF- $\beta$ 1 高于健康对照组,提示高 SUA 与炎症反应及纤维化直接相关。<sup>陈圆玲</sup>等<sup>[24]</sup>检测出儿童高尿酸血症的血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 浓度高于正常对照组。而针灸治疗痛风性关节炎可减少 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子的释放<sup>[25-27]</sup>,减少 NLRP3 炎症小体的表达<sup>[28]</sup>,提示针灸具有缓解 HUA 患者机体微炎症状态的可能性,有待进一步研究。

尿酸盐除了经肾脏代谢,约 1/3 经胆道和肠道排泄,肠道细菌有尿酸酶,使尿酸转变成尿囊素迅速排出体外。<sup>黄胜男</sup>等<sup>[29]</sup>以雄性迪法克鹤鹑为研究对象,通过喂食高嘌呤饲料造模,结果显示,高嘌呤饮食可改变肠道菌群结构变化以及尿酸水平,其中肠道菌群代谢产物细菌内毒素(LPS)和黄嘌呤氧化酶(XOD)与血尿酸水平呈正相关。有报道报道基于 16SrDNA V3+V4 区二代测序技术和倾向性评分匹配法,筛选高尿酸血症患者和非高尿酸血症人群的差异核心菌群有 Flavonifractor、Acidaminobacter 和 Bilophila,其发病机制与碳水化合物和能量代谢等通路显著相关<sup>[30]</sup>。而近年来,不断有基础研究和临床试验证实针灸可以通过调控机体肠道菌群状况,恢复肠道菌群的平衡状态,以治疗消化<sup>[31-33]</sup>、免疫<sup>[34]</sup>以及内分泌系统<sup>[35]</sup>等相关疾病。肠道菌群可能是针灸

防治高尿酸血症潜在的作用靶点,可待进一步探索,为防治高尿酸血症的治疗研究提供新的思路。

综上所述,针灸是治疗高尿酸血症的一种有效方法,且效应持久,相对于药物治疗无明显肾毒性、过敏等不良反应。但临床研究仍存在辨证分型及治疗方案不统一,样本量少等不足,需进一步客观化、规范化。目前相关机制研究尚不全面,既往研究提示针灸对尿酸代谢和排泄的关键酶的活性具有良性调节的作用,通过减少尿酸生成或增加排泄达到治疗目的。但针灸对 HUA 患者微炎症状态是否具有良性调节仍然缺乏有力证据。肠道菌群作为代谢类疾病机制研究的热点,在针灸治疗高尿酸血症中有何作用,有待未来进一步探索。

#### 参考文献:

- [1]高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组.中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J].中华内科杂志,2017,56(3):235-249.
- [2]Li L,Zhang Y,Zeng C.Update on the epidemiology,genetics, and therapeutic options of hyperuricemia [J].American Journal of Translational Research,12(7):3167-3181.
- [3]Otani N,Ouchi M,Kudo H,et al.Recent approaches to gout drug discovery:an update [J].Expert Opinion on Drug Discovery, 2020(1):1-12.
- [4]Lee SJ,Terkeltaub RA.New developments in clinically relevant mechanisms and treatment of hyperuricemia [J].Current Rheumatology Reports,2006,8(3):224-230.
- [5]Bock LW,Hyeon WS,Byung-II M,et al.Acupuncture for gouty arthritis:a concise report of a systematic and meta-analysis approach[J].Rheumatology(Oxford),2013,52(7):1225-1232.
- [6]Sun J,Fan Y,Yang Z,et al.Efficacy and safety of fire-needle in the treatment of gouty arthritis:A protocol for systematic review and meta analysis[J].Medicine,2020,99(30):e21259.
- [7]Gustafsson D,Unwin R.The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease,morbidity and mortality[J].BMC Nephrology,2013,14(1):164.
- [8]Fathallah-Shaykh SA,Cramer MT.Uric acid and the kidney[J].Pediatric Nephrology,2014, 29(6):999-1008.
- [9]王先敏,马丽.高尿酸血症用药规律的计量学研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(1):221-223.
- [10]田同良.朱良春治疗痹证"药对"经验探析[J].辽宁中医杂志, 2007,34(11):1523-1524.
- [11]Sun BG,Meng J,Xiang T,et al.Acupuncture of the Five Shu Acupoints in spleen meridian to lower blood uric acid level [J].Ann Palliat Med,2014,3(1):22-27.
- [12]陆欣玲,李瑞玲,沈卫东.针刺治疗高尿酸血症的临床效果[J].中国医药导报,2017,14(25):102-105.
- [13]薄海艳,徐忠敏.针刺结合药饮防治高尿酸血症研究[J].上海医药,2015,36(2):43-45.
- [14]狄媛,段卫平,纪胜翔.电针联合刺络拔罐法治疗高尿酸血症临床观察[J].光明中医,2019,34(12):1875-1878.
- [15]Huang Y,Meng J,Sun B, et al.Acupuncture for serum uric acid in patients with asymptomatic hyperuricemia:A randomized, double-blind,placebo-controlled trial [J].International Journal of Cardiology,2017,232(1):227-232.
- [16]刘旭峰,陈虹屹,王菁,等.针刺"肾俞""太溪"穴对高尿酸血症大鼠尿酸的影响及其机制研究[J].针刺研究,2019,44(5):319-323+328.
- [17]何晓茜,唐雪青,刘佳男,等.穴位贴敷对高尿酸血症模型大鼠尿酸排泄的影响[J].中国中医急症,2020,29(6):1040-1044.
- [18]陈虹屹,刘旭峰,云素,等.针刺肝俞、太冲穴对高尿酸血症大鼠模型尿酸生成的影响及机制研究[J].针灸临床杂志,2019,35(3):56-60,89.
- [19]李彤.针灸化瘀通络法对痛风性关节炎及高尿酸血症影响的实验研究[D].成都中医药大学,2006.
- [20]程留慧,王道清,张保朋,等.无症状高尿酸血症患者及痛风患者四肢关节尿酸盐结晶的双源 CT 对比分析[J].中华风湿病学杂志,2015,19(10):686-689.
- [21]赵劲涛,黄胜华,连希艳,等.无症状高尿酸血症对微炎症状态的影响[J].临床内科杂志,2012,29(7):460-462.
- [22]蒋云,沈成兴,潘静薇,等.高尿酸血症诱导 NLRP3 炎症小体活化 GSDMD 对血管内皮细胞的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2020,12(5):612-615.
- [23]张彩香,林章梅,梁艳玲,等.高尿酸血症患者血清白介素-6 和转化生长因子-β1 水平及应用非布司他治疗前后的变化[J].中国糖尿病杂志,2016,24(3):250-253.
- [24]陈国玲,王佳佩,孙楠,等.儿童高尿酸血症血清 IL-1β、IL-6 水平及其临床意义[J].临床儿科杂志,2017,35(8):592-596.
- [25]陆燕云. 针药结合对急性痛风性关节炎疗效及炎症因子 IL-1β、IL-8 影响的临床研究[D].广西中医药大学,2016.
- [26]卢翠娜,谢丽琴,李丽霞,等.火针对急性痛风性关节炎大鼠 NALP3、IL-1β 表达的影响[J].上海中医药杂志,2018,52(3):81-86.
- [27]龙天雷,黄腾蛟,高巧玲,等.通经利浊针法对急性痛风性关节炎大鼠模型影响的实验研究[J].世界中医药,2016,11(2):219-221.
- [28]高莉,付春爱,袁廷鑫.电针对湿热蕴结型痛风性膝关节炎 NLRP3 炎症体的影响 [J]. 世界中医药,2019,14 (11):3045-3049,3053.
- [29]黄胜男,林志健,张冰,等.肠道菌群结构变化与高尿酸血症发生的关系[J].北京中医药大学学报,2015,38(7):452-456.
- [30]纪泽敏,牟菲,陈姝琴,等.基于倾向性评分匹配法筛选高尿酸血症的差异核心菌群[J].实用医学杂志,2020,36(2):233-238.
- [31]王茜,陈侃俊,余安胜.针灸治疗肝郁脾虚型肠易激综合征疗效及机制探讨[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(7):520-524.
- [32]谢文松,魏录翠,王金周,等.针刺联合中药治疗溃疡性结肠炎疗效及对相关指标的影响[J].上海针灸杂志,2019,38(4):378-383.
- [33]张博,熊壮,姜鑫.自拟扶正平汤联合针灸治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效及对肠道菌群失调和 Th17/Treg 细胞免疫平衡的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(11):1164-1167,1171.
- [34]陈斌,白羽,陈芮,等.艾灸对诱导性大鼠关节炎及肠道菌群的影响[J].中国微生态学杂志,2019,31(6):632-637.
- [35]武欢,陈丽,梁凤霞.电针对胰岛素抵抗肥胖大鼠肠道菌群和肠道屏障的影响[J].时珍国医国药,2019,30(11):2808-2811.

收稿日期:2020-09-28;修回日期:2020-10-12

编辑/肖婷婷