

从“虚气留滞”探讨细胞焦亡与痛风性关节炎急性发作的相关性

张湘黔¹ 肖晨¹ 陈广辉² 赵骏¹ 房达鸿¹ 何育凤³ 雷龙鸣²

1. 广西中医药大学研究生院, 广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院康复医学科, 广西南宁 530023;
3. 广西中医药大学第一附属医院推拿科, 广西南宁 530023

[摘要] “虚气留滞”指因元气亏损、气血津液运行失常, 致病理产物形成, 阻滞经络的病机状态。元气亏虚致脾肾功能失调及浊毒等病理产物形成, 加之外感、饮食劳倦等诱因进一步伤及元气, 浊毒壅滞益甚发为痛风性关节炎(GA)。细胞焦亡可释放大量炎症因子引发炎症反应, 这一过程类似于毒邪化热的过程。基于“虚气留滞”理论, 益气消滞法应贯穿GA全程治疗; 临证时据分期侧重, 急性期化浊消滞, 缓解期益元气通脉, 从而缓解GA病情进展。

[关键词] 痛风性关节炎; 虚气留滞; 细胞焦亡; 急性发作

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-7210(2026)03(c)-0144-04

DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.25081248

Exploration on correlation between pyroptosis and acute attacks of gouty arthritis from “deficiency qi retention”

ZHANG Xiangqian¹ XIAO Chen¹ CHEN Guanghui² ZHAO Jun¹ FANG Dahong¹ HE Yufeng³ LEI Longming²

1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530001, China; 2. Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530023, China; 3. Department of Tuina, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530023, China

[Abstract] “Deficiency qi retention” refers to pathological state caused by deficiency of primordial qi, abnormal circulation of qi, blood, and body fluids, resulting in formation of pathological products, and blockage of meridians. Deficiency of primordial qi leads to dysfunction of spleen and kidney function, as well as formation of pathological products such as turbidity and toxicity, in addition, external factors such as external infections, and dietary fatigue further damage primordial qi, and turbidity and toxicity stagnation can cause gouty arthritis (GA). Pyroptosis can release a large amount of inflammatory factors to trigger inflammatory response, which is similar to the process of pathogenic heat transformation. Based on the theory of “deficiency qi retention”, method of supplementing qi and eliminating stagnation should be integrated throughout entire treatment process of GA; according to staging of clinical evidence, resolving turbid toxins and eliminating stagnation in acute stage, and benefiting primordial qi to open up veins in relieving stage, so as to alleviate progression of the disease of GA.

[Key words] Gouty arthritis; Deficiency qi retention; Pyroptosis; Acute attack

[基金项目] 新一轮广西一流学科建设项目(桂教科研[2022]1号)。

[作者简介] 张湘黔(1999.2-), 男, 广西中医药大学研究生院2023级针灸推拿学专业在读硕士研究生, 主要从事针灸推拿的理论及临床研究工作。

[通讯作者] 雷龙鸣(1969.9-), 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事针灸推拿的理论及临床研究工作。

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是一种与代谢和免疫相关的炎症性关节病, 以关节红、肿、热、痛及功能障碍为主要表现, 其病理特征在于固有免疫过度活化及局部炎症反应^[1]。近年来, 该患病率持续上升,

且呈年轻化趋势;若控制不佳,可致关节破坏、痛风石形成及肾功能损害,严重影响生活质量并加重社会医疗负担^[2]。其发病与高尿酸血症诱导的单钠尿酸盐晶体沉积直接相关,可激活固有免疫通路诱发细胞焦亡,并导致关节炎症反应^[1]。“虚气留滞”理论认为,元气虚损致气血津液运行失常,滞而成浊,影响疾病进展。本文基于该理论,探讨细胞焦亡在GA急性发作中的作用及其可能联系,以期中医药防治GA提供新视角,并丰富中医理论的现代科学内涵。

1 “虚气留滞”的理论内涵

“虚气”这一病理概念渊源于《黄帝内经》。《素问·经脉别论》述:“太阳脏独至,厥喘虚气逆,是阴不足,阳有余也。”指因阴阳失调而引起气机上逆的状态。至宋代,杨士瀛在《仁斋直指方论》^[3]中明确提出“虚气留滞”一词,其言:“虚者,时胀时减,虚气留滞,按之则濡。”提示虚损病症多有“因虚致滞”的病机特点。基于此,王永炎院士系统总结该理论,指出“虚气留滞”本质为元气亏虚而推动无力,致气血津液输布失常而形成滞留,是一种虚实夹杂、因虚致实、虚实互累的动态病理过程^[4]。该理论揭示了慢性疾病发生和发展的共性机制,目前已广泛应用于神经、循环、心血管等系统慢性疾病的辨证治疗中,为指导慢性疾病防治提供重要理论依据^[5-6]。

2 细胞焦亡是GA急性发作的重要机制

细胞焦亡是一种伴随强烈炎症的程序性细胞死亡,以细胞膜穿孔、渗透性肿胀破裂及促炎性细胞因子释放为特征,其核心机制依赖于炎症小体的激活^[7]。其在众多炎症小体中,核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors protein, NLRP)3炎症小体是触发焦亡的关键参与者,GSDMD是焦亡执行的关键效应蛋白。具体过程:当免疫细胞受病原体相关分子模式或损伤相关分子模式刺激后,NLRP3炎症小体被激活,招募并激活胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, Caspase)-1前体,使其自剪切为活性形式。活化的Caspase-1一方面切割无活性白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 前体和IL-18前体,将其转化为具有生物活性的IL-1 β 和IL-18;另一方面切割GSDMD释放其N端结构域,后者在细胞膜上成孔,导致细胞破裂和炎症因子释放。这些因子通过与IL-1R结合,激活NF- κ B等炎症信号通路,募集更多炎症细胞,形成正反馈循环,放大炎症反应,最终参与自身炎症性疾病的发生^[8]。

GA作为一种自身炎症性疾病,与细胞焦亡密切相关^[9]。细胞焦亡释放促炎性细胞因子,如IL-1 β 、IL-18及细胞内容物,引起血管扩张、组织水肿及炎症

细胞浸润,导致关节红、肿、热、痛。研究显示,GA患者尿酸波动升高导致单钠尿酸盐沉积,巨噬细胞吞噬单钠尿酸盐后,激活NLRP3炎症小体,通过Caspase-1切割活化GSDMD蛋白,触发细胞焦亡^[10-11]。GA患者巨噬细胞中GSDMD、Caspase-1、凋亡相关斑点样蛋白表达上调,且IL-1 β 、IL-18水平与疼痛程度呈正相关,在急性期尤其显著^[12]。缺乏焦亡关键成分NLRP3、Caspase-1或凋亡相关斑点样蛋白的小鼠对单钠尿酸盐刺激无应答,提示焦亡通路是GA急性发作的重要机制^[13]。因此,调节细胞焦亡通路对控制GA急性发作相关症状具有重要治疗意义。

3 “虚气留滞”在GA急性发作和细胞焦亡中的作用

3.1 “虚气留滞”是GA的重要病机

中医学将GA归属于“痛风”“痹证”等范畴。GA的病机特点可归纳为“虚气”“留滞”两个方面。

3.1.1 虚气是发病之本 元气是激发与调控人体生命活动的主宰,对维持脏腑的正常功能及气血津液的代谢至关重要。《论衡·言毒篇》^[14]载:“万物之生,皆禀元气。”指出元气的重要性。元气源于肾而养于脾,其虚损首见脾肾两虚证候。一方面,脾虚失运,则水谷难以化生精微,致嘌呤代谢产物生成过多,尿酸内蕴。研究显示,脾虚状态下消化酶活性下降,肠道菌群失调,嘌呤分解受阻,尿酸合成显著增加^[15-16]。另一方面,肾失元气温煦,则气化无权,开阖失司,导致尿酸排泄功能减退。现代医学研究显示,肾小球滤过率降低及肾小管尿酸分泌功能障碍,是高尿酸血症发生的重要机制^[17-18]。研究显示,肾虚状态与尿酸排泄减少显著相关,是引发高尿酸血症的重要病机之一^[19]。脾肾两虚共同导致嘌呤代谢紊乱,致尿酸生成增加与排泄减少,最终形成高尿酸血症。可见,元气亏虚是GA发生和发展的基本病机。

3.1.2 留滞是发病之标 气为血之帅,亦主行津。元气充沛则血液、津液运行流畅;元气虚衰则血液、津液运行无力,易于形成“浊”而凝聚在筋多血少的肢体关节处。“浊”即糖浊、脂浊、尿酸浊等病理产物,多表现为痰湿和淤血^[20-21]。研究显示,GA患者多为痰湿体质,且常伴血液高黏滞状态,属痰瘀浊邪内蕴^[22-23]。《古书医言》^[24]载:“毒由邪生……邪盛极而为毒。”若浊邪壅滞日久,不得疏泄,则进一步化生为“毒”,与李佃贵教授强调的“浊毒致病”学说相契合^[25]。浊毒属伏邪,具有伏而不觉、发时始显之性,遇外邪或饮食劳倦进一步削弱元气则引动而发^[26]。其害日甚,或急或渐:急者化热滞络,致关节红肿剧痛;渐者蚀筋腐骨、伤肾耗正,反复难愈^[27]。故浊毒留滞为GA发病的关键病机。

3.2 细胞焦亡是“虚气留滞”的微观病理体现

细胞焦亡是免疫应答的重要组成部分,可由病原

体或损伤信号激活炎症小体,引发细胞裂解和大量炎症因子释放,导致急性损伤。元气不足致气血津液运行障碍,代谢产物蓄积形成具有“伏邪”特性的内生浊毒,类似于现代医学中触发焦亡的损伤信号。外因致元气骤损时,浊毒便突显强盛,虽伏必发。卫气本于元气,具备护卫周身、抗邪外出的功能,与免疫应答的过程相似。生理状态下,卫气能迅速布散至病所抗邪。然在“虚气留滞”时,卫气化源不足且输布受阻。《素问·风论》言:“卫气有所凝而不行。”其为弥补局部抗邪能力不足,被迫异常聚集于阻滞部位,从而呈现抗邪亢进之假象。这一状态打破焦亡调控平衡,致其过度激活。过度焦亡释放的大量促炎性细胞因子相当于毒邪所化之热,免疫细胞裂解则进一步耗损元气,最终以耗伤元气为代价暂压邪气。由此可见,细胞焦亡是人体元气亏虚而浊毒留滞致邪热产生及卫气抗邪失常的过程。

3.3 “虚气留滞”与细胞焦亡和GA急性发作存在一定关联

“虚气留滞”理论揭示GA发病与细胞焦亡的微观机制,并将细胞焦亡与GA急性发作关联在一起。元气亏虚致津血运行不畅,生成痰浊与瘀血,搏结化为浊毒伏邪,成为GA发病的基础。一旦因外感、饮食劳倦等因素损及元气,便可引动类似于单钠尿酸盐晶体的浊毒伏邪。同时,卫气因“虚气留滞”而失于布散,被迫聚集于局部,打破免疫稳态,进而过度激活细胞焦亡通路,释放大量炎症因子,最终导致GA急性发作。该过程中,焦亡释放的炎症因子可视为毒邪所化之热。此外,浊邪具有趋下性,故GA临床表现多见于下肢关节,如跖趾、踝、膝等处,发为红肿灼痛,甚则化腐成脓^[28]。随着正邪交争暂缓,邪退正损,焦亡反应渐趋平复,症状呈自限性缓解的特征。进入缓解期,浊毒并未根除,仍少量存在而深伏筋骨,久之可致“石痹”或损及肾络,发展为“水肿”“癰闭”“关格”等,即痛风石、骨穿凿样变和痛风性肾病等继发改变^[29]。

4 基于“虚气留滞”探析GA的临床治疗

“虚气留滞”是细胞焦亡和GA急性发作的共同机制,且元气亏虚产生的浊毒持续影响机体,故“益气消滞”需贯穿GA治疗全程。临证时根据GA的急性期和缓解期的特点动态调整:急则化浊毒消滞以治标,缓则益元气通脉以治本。

4.1 急性期:化浊毒消滞

GA急性期因元气久虚,气血津液运化无力,酿生浊毒,化热灼络,阻滞经脉,故见四肢关节红、肿、热、痛,且以下肢为主。该期病理以细胞焦亡过度及炎症因子大量释放为特点。治疗当以“化浊毒消滞”为法。化散痰瘀以祛邪,清解毒热以畅气机,濡润筋骨,通利

关节。四妙散功擅清利湿热、化痰通滞,其加味方可抑制NLRP3活化及TLR4/NF- κ B信号通路,下调Caspase-1表达以减轻炎症^[30];当归拈痛汤可清热利湿、化痰通络,佐人参、白术补气助运,知母顾护阴液,可下调IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等炎症介质并减轻GA患者关节肿痛^[31];白虎加桂枝汤清热通络养阴,能降低NLRP3、Caspase-1等水平,改善关节肿胀^[32];桂枝芍药知母汤清热化浊益气养阴,可抑制NF- κ B及NLRP3激活,减轻炎症,但若红肿甚时宜慎用桂枝、附子等,并加寒药清解毒热^[33]。

4.2 缓解期:益元气通脉

GA缓解期以正虚毒蕴为核心病机,临床可见关节隐痛、活动受限,局部皮色大致正常或略暗,无明显发热。该阶段焦亡通路处于低活化状态,虽血尿酸水平升高却无急性炎症反应。其本质在于元气亏虚,运化无力,导致浊毒内伏,但浊毒蓄积较急性期减轻。治疗上,为预防浊毒蓄积过多而热邪炽盛,当以“益元气通脉”为法。益元气重在以黄芪、党参、附子等益气温阳,补脾肾以绝浊毒之源;通脉则意在用丹参、牛膝、土茯苓、泽泻等活血利湿泄浊,清除伏邪。临床常用方剂中,参苓白术散、六君子汤及平胃散,均已被研究证实具有降尿酸、减少GA急性发作次数的作用^[34-36]。此外,六君子汤合桃红四物汤可显著改善高尿酸血症症状,清除浊邪效果更佳^[35]。对浊毒沉积日久形成石痹者,平胃散合桂枝芍药知母汤加党参、牛膝等味化裁的加减方可抑制促炎性细胞因子、维持血尿酸稳定、减少急性发作,并产生护骨效应^[37]。若迁延至痛风性肾病,多属阴阳两虚,当用右归温阳滋阴、益肾填髓。动物实验证实该方能调节NF- κ B信号通路,减轻炎症,并改善肾功能^[38]。

5 小结

“虚气留滞”指因元气亏损、气血津液运行失常,致病理产物形成,阻滞经络的病机状态。在GA发病中,元气亏虚是基本病机,浊毒留滞是关键病机。元气亏虚首致脾肾功能失调,导致尿酸代谢紊乱,形成高尿酸血症。若逢外感、饮食或劳倦等因素进一步损伤元气,可促使尿酸盐结晶析出并沉积于关节,激活NLRP3炎症小体,诱发细胞焦亡,引起关节急性炎症发作。治疗上,应以“益气消滞”为基本大法,并依据疾病不同阶段灵活调整。中药复方可通过多靶点机制缓解GA关节炎症、抑制细胞焦亡、调节尿酸及延缓病程。然而,目前关于GA细胞焦亡的具体机制尚未完全阐明,需深入研究。同时,应开展更多高质量临床试验为中医药防治GA提供更充分的循证依据。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] KEYBER G. Gout arthritis: pathogenesis, diagnostics and treatment [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2020, 145 (14): 991-1005.
- [2] 方珈文,冯天元,周志衡,等. 1990—2019年中国痛风疾病负担趋势及未来十年预测研究[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(2): 245-252.
- [3] 杨士瀛. 仁斋直指方[M]. 上海:第二军医大学出版社,2006.
- [4] 黄世敬,王永炎. 缺血性脑白质病变“虚气留滞”病机探讨[J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(8): 513-516.
- [5] 移康军,徐晓华,吴煜,等. 基于“虚气留滞”探讨化疗所致周围神经病变病机及论治[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(11): 6418-6421.
- [6] 官杰,冯兴中. 冯兴中教授基于“虚气流滞”论治糖尿病合并心力衰竭临证经验[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(10): 2527-2529.
- [7] RAO Z, ZHU Y, YANG P, *et al*. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer [J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [8] CHEN Y, YE X, ESCAMES G, *et al*. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2023, 28(1): 51.
- [9] SO A K, MARTINON F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(11): 639-647.
- [10] LIU Y R, WANG J Q, LI J. Role of NLRP3 in the pathogenesis and treatment of gout arthritis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1137822.
- [11] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y, *et al*. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [12] 王国镇,刘紫佳,盛超,等. 焦亡相关炎症因子与痛风性关节炎疾病活动度的相关性研究[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2024, 16(4): 61-67.
- [13] WANG H Y, LIN X, HUANG G G, *et al*. Atranorin inhibits NLRP3 inflammasome activation by targeting ASC and protects NLRP3 inflammasome-driven diseases [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(8): 1687-1700.
- [14] 王允,崔玲玲,杨洪起,等. 论衡[M]. 呼和浩特:远方出版社,2005.
- [15] 樊明媛,袁久术,谢红艳,等. 肠道微生物在高尿酸血症中的作用机制及中医药干预研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(5): 329-338.
- [16] 牛晓曼,汪梅姣,何志兴,等. 基于粪代谢组学的痛风脾虚证实质研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8): 3071-3075.
- [17] PUI K, GOW P J, DALBETH N. Efficacy and tolerability of probenecid as urate-lowering therapy in gout; clinical experience in high-prevalence population [J]. *J Rheumatol*, 2013, 40(6): 872-876.
- [18] BHATNAGAR V, RICHARD E L, WU W, *et al*. Analysis of ABCG2 and other urate transporters in uric acid homeostasis in chronic kidney disease: potential role of remote sensing and signaling [J]. *Clin Kidney J*, 2016, 9(3): 444-453.
- [19] 杨崇青,杨锡燕,林刚,等. 试从老年体质特征论高尿酸血症与性激素的关系及中医发病原理[J]. *陕西中医*, 2010, 31(7): 867-869.
- [20] 仝小林,刘文科. 论膏浊病[J]. *中医杂志*, 2011, 52(10): 816-818.
- [21] 李娜娜,张芮铭,沙中玮,等. 基于“浊邪害清”理论探讨轻度认知障碍的病机与辨治[J]. *中医杂志*, 2023, 64(4): 346-349.
- [22] 杨军辉. 肥胖人痰湿体质与疾病的关系[J]. *中国医药导报*, 2010, 7(30): 4-5.
- [23] 邵沛,黄星涛,张帆,等. 痛风急性发作期中医辨证分型与血流变及血小板活化功能关系的研究[J]. *广州医药*, 2006, 37(5): 65-68.
- [24] 吉益东洞. 古书医言[M]. 北京:人民卫生出版社,1955.
- [25] 王绍坡,李佃贵,刘星,等. 浊毒理论的内涵与外延[J]. *时珍国医国药*, 2025, 36(10): 1921-1924.
- [26] 郭立中,吴勉华,周学平,等. 周仲瑛教授学术思想简介(一)[J]. *南京中医药大学学报*, 2008, 24(6): 361-365.
- [27] 田财军,刘莹,陈宪海. 谈毒与痛风[J]. *山东中医杂志*, 2001, 20(3): 135-136.
- [28] 杨瑞丽. 痛风发作部位与经络及其影响因素的相关性研究[D]. 昆明:云南中医药大学,2020.
- [29] 王雨,林志健,张冰. 尿酸代谢紊乱相关疾病的现代认知及中医药防治进展[J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(12): 3160-3167.
- [30] 王立祚. 加味四妙散汤对急性痛风性关节炎大鼠炎症细胞因子及多靶点调节信号通路影响[J]. *四川中医*, 2018, 36(4): 69-72.
- [31] 陈绍华,陈支援,刘顺超,等. 当归拈痛汤治疗湿热蕴结型急性痛风性关节炎的临床观察[J]. *上海中医药杂志*, 2025, 59(6): 70-74.
- [32] 刘伟伟,刘秋玉,周子正,等. 白虎加桂枝汤对高尿酸血症并急性痛风性关节炎大鼠抗炎作用机制探究[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(5): 2254-2259.
- [33] ZHOU G Q, CHEN G, YANG J, *et al*. Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction attenuates monosodium urate crystal-induced inflammation through inactivation of NF- κ B and NLRP3 inflammasome [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114707.
- [34] 王雨,褚梦真,李文静,等. 基于“肠-肾”途径的健脾祛湿中药抗痛风病研究[J]. *世界中医药*, 2021, 16(1): 13-19.
- [35] 李秀峰,董霞,魏淑凤. 健脾化湿、泄浊活血法治疗脾虚湿阻型高尿酸血症的临床疗效观察[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(12): 1505-1507.
- [36] 刘瑶,邱蔚芬. 平胃散实验研究进展[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2012, 18(4): 225-228.
- [37] 李建,张洁瑛,孙鹏,等. 平胃散合桂枝芍药知母汤加减治疗慢性痛风性关节炎的疗效机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(1): 180-185.
- [38] 金文敏,孙治华,秦飞. 右归饮对痛风性肾病大鼠活性氧/核因子- κ B信号通路的调节及肾脏保护作用研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(2): 106-110, 189.

(收稿日期:2025-08-19)

(修回日期:2025-09-17)