

· 临床论著 ·

消瘀接骨散对骨关节炎患者血瘀指标及 NF- κ B /RelA 通路的影响

万磊¹ 刘健¹ 黄传兵¹ 张皖东¹ 章平衡² 黄旦²

摘要 **目的** 观察消瘀接骨散对骨关节炎患者血瘀指标及核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) /相关因子 A (related A, RelA) 通路的影响。**方法** 选取 60 例骨关节炎患者, 采用随机数字表法分为观察组 (消瘀接骨散外敷、氨基葡萄糖口服) 及对照组 (氨基葡萄糖口服), 每组 30 例, 8 周后观察两组血瘀指标 [D-二聚体 (D-dimer, D-D)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)、血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF)、血小板活化因子乙水解酶 (platelet-activating factor A-hydrolase, PAF-AH)、血栓素 B₂ (thromboxane B₂, TXB₂)、6-酮-前列腺素 F_{1 α} (6-keto-prostaglandin F_{1 α} , 6-keto-PGF_{1 α})、IL-1、IL-17]、NF- κ B /RelA 通路相关指标 [NF- κ B、RelA、转化生长因子 β 激活激酶 1 (transforming growth factor beta-activating kinase, TAK1)、NF- κ B 衔接蛋白激活剂 1 (activator1, ACT1)] 的变化。**结果** 在治疗期间, 观察组脱落 2 例, 对照组脱落 1 例。与治疗前比较, 治疗 8 周后, 观察组 D-D、FIB、PAF、TXB₂ 均明显降低, 两组 PAF-AH、6-keto-PGF_{1 α} 均明显升高, IL-1、IL-17、NF- κ B、RelA、TAK1、ACT1 均明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与对照组治疗后比较, 观察组 FIB、TXB₂ 降低, 6-keto-PGF_{1 α} 升高更明显, IL-17、NF- κ B、RelA 降低更明显 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 消瘀接骨散通过抑制 NF- κ B / RelA 通路激活, 下调 IL-1、IL-17 细胞因子表达, 改善骨关节炎患者关节症状及血瘀状态。

关键词 骨关节炎; 消瘀接骨散; 核转录因子 kappa B/RelA 通路; 血瘀; 白细胞介素

Effect of Xiaoyu Jiegu Powder on Blood Stasis Indices and NF- κ B/RelA Pathway in Knee Osteoarthritis Patients WAN Lei¹, LIU Jian¹, HUANG Chuan-bing¹, ZHANG Wan-dong¹, ZHANG Ping-heng², and HUANG Dan² 1 Division of Rheumatology, First Affiliated Hospital, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230031); 2 Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei (230038)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of Xiaoyu Jiegu Powder (XYJGP) on blood stasis indices and nuclear factor κ B (NF- κ B)/related A (RelA) pathway in patients with knee osteoarthritis (KOA). **Methods** Sixty KOA patients were assigned to the observation group (oral administration of XYJGP and glucosamine) and the control group (oral administration of glucosamine) by random digit table, 30 cases in each group. After 8 weeks, changes of blood stasis indices such as D-dimer (DD), fibrinogen (FIB), platelet activating factor (PAF), platelet-activating factor A-hydrolase (PAF-AH), thromboxane B₂ (TXB₂), 6-keto-prostaglandin F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α}), IL1, IL-17, NF- κ B/RelA pathway related factors [NF- κ B, RelA, transforming growth factor- β activator kinase 1 (TAK1), NF- κ B adapter activator 1 ACT1)] were observed in the two groups. **Results** During the treatment period, 2 cases in the observation group and 1 case in the control group dropped out. After 8 weeks of treatment, the levels of DD, FIB, PAF, and TXB₂ significantly decreased in the observation group, as compared with those of the control group. Levels of PAF-AH and 6-keto-PGF_{1 α} were significantly increased, levels of IL-1, IL-17, NF- κ B,

基金项目: 国家临床重点专科中医风湿病科开放基金项目 (No.LCZDZKKFJJ001)

作者单位: 1. 安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科 (合肥 230031); 2. 安徽中医药大学研究生院 (合肥 230038)

通讯作者: 刘健, Tel: 0551-62850053, E-mail: liujianahzy@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180119.095

RelA, TKA1, and ACT1 were significantly decreased in the two groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the control group after treatment, levels of FIB and TXB₂ decreased significantly, 6-keto-PGF_{1 α} increased more significantly, levels of IL-17, NF- κ B, and RelA decreased more significantly in the observation group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Conclusion XYJGP could improve joint symptoms and blood stasis state of KOA patients by inhibiting the activation of NF- κ B/RelA pathway and down-regulating the expressions of IL-1 and IL-17.

KEYWORDS osteoarthritis; Xiaoyu Jiegu Powder; nuclear factor kappa B/RelA pathway; blood stasis; interleukin

骨关节炎系由于肥胖、劳损、创伤、关节先天性异常、关节畸形等诸多因素引起的关节软骨退化损伤、关节边缘和软骨下骨反应性增生。临床表现为缓慢发展的关节疼痛、压痛、僵硬、关节肿胀、活动受限和关节畸形等^[1,2]。骨关节炎发病机制与炎症反应及免疫紊乱有关。核因子 kappa B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号通路具有调节机体免疫、炎症反应等多种调节功能,在骨关节炎的发病及发展中占有重要作用^[3]。通过多年的临床观察,骨关节炎患者存在血瘀状态,其形成可能与炎性细胞因子、NF- κ B 信号通路失衡表达相关^[4]。IL-1、IL-17 是 NF- κ B 的两个重要诱导因子,IL-17 可通过与 NF- κ B 衔接蛋白激活剂 1 (activator1, ACT1) 结合并与 IL-1 共同作用上调 NF- κ B 表达。IL-17 可激活炎症反应,同时作用于不同的靶细胞,诱导其他细胞因子产生,参与细胞因子网络调节,触发炎症递质释放,导致凝血状态形成^[5]。有研究表明抑制 ACT1 可以下调 IL-17 表达^[6,7],从而抑制 NF- κ B 通路^[8]。骨关节炎治疗软骨保护剂如硫酸氨基葡萄糖具有缓解症状和改善功能的作用,同时长期服用可以延迟疾病的结构性进展^[9]。关节疼痛急性期抗炎镇痛药物可减轻或控制症状,但应在评估患者风险因素后慎重使用且不宜长期服用。而中药在改善患者疼痛症状发挥重要作用,既往研究发现消瘀接骨散能明显改善骨关节炎患者关节疼痛症状^[10-12]。笔者通过观察炎性细胞因子、NF- κ B 在骨关节炎表达,进一步探讨消瘀接骨散改善骨关节炎的可能机制。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 骨关节炎诊断标准 参考常见风湿病中西医结合诊疗指南(草案)骨关节炎中西医结合诊疗指南^[13]。

1.2 血瘀证诊断标准 采用中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的血瘀证中西医结合诊疗共识^[14]。

2 纳入标准 (1)符合西医骨关节炎诊断标准及中医血瘀证诊断标准;(2)年龄 18 ~ 75 岁,病程 0.8 ~ 26 年;(3)同意并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)合并心血管、呼吸系统、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病;(2)孕妇或哺乳期妇女;(3)精神病患者;(4)重度膝骨关节炎患者。

4 一般资料 60 例均为 2015 年 7 月—2016 年 9 月安徽中医学院第一附属医院风湿免疫科骨关节炎住院患者。按照随机数字表法分组,每组 30 例。观察组男性 17 例,女性 13 例,平均年龄(46.35 ± 9.08)岁,平均病程(10.23 ± 4.76)年;对照组男性 16 例,女性 14 例,平均年龄(48.03 ± 10.13)岁,平均病程(9.98 ± 3.85)年;两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究方案通过安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会审查(伦理号:2015AH-19)。

5 治疗方法 观察组采用中药消瘀接骨散外敷+氨基葡萄糖口服。消瘀接骨散(组成:乳香、没药、生南星、血竭各 5 g,花椒、五加皮、白芷、肉桂、荜茇、姜黄、丁香各 30 g,每剂含生药量 20 g),为安徽中医药大学第一附属医院院内制剂。用法用量:将消瘀接骨散调匀至糊状,外敷双膝关节,外敷范围:距髌骨中心半径大约 5 cm,厚约 0.2 ~ 0.3 cm,外敷时间约 5 h;每日 1 次,4 周为 1 疗程,共用 2 个疗程。氨基葡萄糖胶囊(每粒 0.314 g,浙江海正药业股份有限公司,生产批号:2015012703)口服,每次 1 粒,每日 3 次。对照组:单口服氨基葡萄糖胶囊,每次 1 粒,每日 3 次。以上两组疗程均为 8 周,患者出院后继续随访。

6 观察指标及检测方法

6.1 脱落情况。

6.2 血瘀指标 [包括 D-二聚体(D-dimer, D-D)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分凝血酶原时间(partial thromboplastin time, APTT)]检测 采用全自动血液分析仪(K-

4500 型,日本 Sysmex 公司)检测,按照检测说明书操作。

6.3 IL-1、IL-17、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)、血小板活化因子乙水解酶(platelet-activating factor A-hydrolase, PAF-AH)、血栓素 B₂ (thromboxane B₂, TXB₂)、6-酮-前列腺素 F_{1α} (6-keto-prostaglandin F_{1α}, 6-keto-PGF_{1α})、NF-κB、NF-κB 相关因子 A (related A, RelA)、转化生长因子 β 激活性激酶 1 (transforming growth factor beta-activating kinase, TAK1)、ACT1 检测 采用 ELISA 法检测。向已包被有特异抗体的塑料板凹孔内加 50 μL 血清;加 50 μL 生物素标记的第二抗体(小鼠单抗),室温下孵育 1~2 h,用洗板机(型号:ELX50,美国 Bio-TEK 公司)洗 3 次;加 100 μL 链亲合素标记的辣根过氧化物酶,室温下孵育 0.5~1 h,用洗板机洗 3 次;加 100 μL 终止液,室温下孵育 0.5~1 h;用酶标仪(型号:Spectra Max MZe,美国 MD 公司)测量光密度,以标准浓度为横坐标,OD450 值为纵坐标绘制标准曲线,根据标本的 OD 值在标准曲线上查出指标的含 量,计算 PAF、PAF-AH、TXB₂、6-keto-PGF_{1α}、NF-κB、RelA、TAK1、ACT1 结果。

6.4 NF-κB、RelA 蛋白检测 采用免疫印迹法检测。取全血 5 mL,3 000 r/min,离心 15 min。弃上清,将其转移到 15 mL 的离心管中,加入等量的红细胞裂解液,冰上裂解 15 min,3 000 r/min,离心 15 min。弃上层液体,加 10 mL 的 PBS 洗 10 min,洗 3 次。后加入 RIPA 液提取蛋白,用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度,用 Western blot 法检测 NF-κB、RelA 蛋白表达,以 β-actin 为内参,以 NF-κB/β-actin、RelA/β-actin 比值表示 NF-κB、RelA 蛋白表达

水平。

6.5 不良反应 两组在治疗期间观察药物有无不良反应或不良事件发生。

7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包进行统计学处理,连续性变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,同组治疗前后的比较采用配对样本 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 在治疗期间观察组脱落 2 例,对照组脱落 1 例。脱落原因均为患者拒绝再次随访,主动退出。

2 两组治疗前后血瘀指标比较(表 1) 与本组治疗前比较,观察组治疗后 D-D、FIB、PAF、TXB₂ 明显降低,PAF-AH、6-keto-PGF_{1α} 明显升高(*P* < 0.01),对照组治疗后 PAF、TXB₂ 明显降低,PAF-AH、6-keto-PGF_{1α} 明显升高(*P* < 0.05,*P* < 0.01)。与对照组治疗后比较,观察组治疗后 FIB、TXB₂ 降低,6-keto-PGF_{1α} 升高更明显(*P* < 0.05)。

3 两组炎性细胞因子及 NF-κB 信号通路相关指标血清浓度比较(表 2) 与本组治疗前比较,两组治疗后 IL-1、IL-17、NF-κB、RelA、TKA1、ACT1 明显降低(*P* < 0.05,*P* < 0.01),且观察组治疗后 IL-17、NF-κB、RelA 较对照组明显降低(*P* < 0.05,*P* < 0.01)。

4 两组治疗前后 NF-κB 及 RelA 蛋白表达比较(图 1,表 3) 与本组治疗前比较,两组治疗后 NF-κB、RelA 水平均明显降低(*P* < 0.05,*P* < 0.01);观察组治疗后 RelA 较对照组明显降低(*P* < 0.01)。

表 1 两组血瘀指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

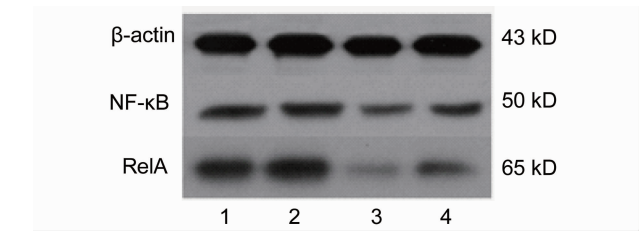
组别	例数	时间	PT	APTT	TT	D-D (mg/L)	FIB (g/L)	PAF	PAF-AH	TXB ₂	6-keto-PGF _{1α}
				(s)				(μg/L)	(μg/L)		
观察	28	治疗前	30.45 ± 4.48	13.07 ± 3.34	19.25 ± 1.96	1.29 ± 0.46	3.86 ± 1.75	10.66 ± 3.78	122.43 ± 53.28	227.02 ± 171.66	73.39 ± 17.78
		治疗后	30.47 ± 2.56	12.36 ± 4.31	19.89 ± 1.83	0.58 ± 0.75 *	2.78 ± 0.86 * [△]	6.24 ± 1.65 **	186.38 ± 42.37 **	189.31 ± 62.28 ** [△]	135.71 ± 22.95 ** [△]
对照	29	治疗前	31.75 ± 2.57	13.36 ± 3.46	19.46 ± 1.69	1.32 ± 0.78	3.79 ± 1.31	9.71 ± 2.17	123.32 ± 34.34	229.05 ± 152.76	74.69 ± 16.86
		治疗后	29.30 ± 2.38	12.79 ± 4.34	20.09 ± 1.85	0.99 ± 0.16	3.88 ± 0.93	7.74 ± 1.61 **	187.39 ± 34.71 **	161.54 ± 91.39 **	110.78 ± 19.04 **

注:与本组治疗前比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01;与对照组治疗后比较,[△]*P* < 0.05,^{△△}*P* < 0.01;下表同

表 2 两组炎性细胞因子及 NF-κB 信号通路相关指标血清浓度比较 (μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-1	IL-17	NF-κB	RelA	TAK1	ACT1
观察	28	治疗前	27.89 ± 6.69	14.61 ± 4.76	586.78 ± 58.89	658.69 ± 82.43	522.45 ± 59.04	824.17 ± 86.67
		治疗后	24.75 ± 2.26 *	6.30 ± 1.21 ** [△]	453.85 ± 46.82 ** ^{△△}	427.46 ± 74.76 ** ^{△△}	401.31 ± 47.34 **	436.28 ± 49.75 **
对照	29	治疗前	28.12 ± 5.78	15.56 ± 1.09	590.74 ± 54.37	460.35 ± 70.05	519.02 ± 60.34	880.74 ± 63.79
		治疗后	24.39 ± 2.13 *	9.83 ± 2.13 *	494.53 ± 43.31 **	425.71 ± 62.42 **	402.72 ± 79.36 **	456.22 ± 58.79 **

表 3 两组 NF-κB 及 RelA 蛋白表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	例数	时间	NF-κB	RelA
观察	28	治疗前	1.35 ± 0.43	1.98 ± 0.18
		治疗后	0.69 ± 0.31 **	0.39 ± 0.14 ** Δ
对照	29	治疗前	1.34 ± 0.39	2.05 ± 0.32
		治疗后	0.75 ± 0.36 *	0.63 ± 0.16 *



注:1 为观察组治疗前;2 为对照组治疗前;3 为观察组治疗后;4 为对照组治疗后

图 1 NF-κB、RelA 蛋白表达电泳图

5 不良反应 两组在接受治疗的过程中,未发现明显毒副反应及肝、肾功能损害。

讨 论

骨关节炎发生与 NF-κB 信号通路有关^[15]。研究表明 NF-κB 的主要靶细胞血管内皮细胞与血瘀状态有关^[16]。NF-κB 信号通路异常活化后,可通过局部炎症的浸润及促进内皮细胞的凋亡,导致微血管损伤;又可以促进组织因子的表达而影响凝血,致微循环发生障碍。实验研究表明,NF-κB 信号通路的活化与血瘀状态的存在密切相关,同时活血法可抑制 NF-κB 的表达^[17]。对血瘀产生进一步影响。

NF-κB 家族蛋白之间可形成多种同源二聚体或异源二聚体^[18]。其中,以 RelA (p65) 和 p50 组成的异源二聚体最为丰富^[19]。RelA /p50 常与其抑制性蛋白(IκB)结合,呈现非活性状态。在骨关节炎患者体内炎症因子(如 IL-1、IL-17 等)等通过结合 ACT1、激活 TAK1、降解 IκB 抑制性蛋白的方式来活化 NF-κB,活化的 NF-κB 转位到胞核内,与对应的 DNA 基因结合以调节靶基因的表达。TAK1 可与 IL-1 结合,参与 NF-κB 的信号通路。ACT1 是 NF-κB 信号通路活化蛋白。研究表明 ACT1 调节 IL-17 依赖的 NF-κB 的活化,是一种重要的信号转导调节子,介导从 IL-17 到 NF-κB 以及其他转录因子的活化^[20,21]。激活后的信号通路又可以调控炎症因子(如 IL-1、IL-17 等),炎症因子与 NF-κB 两者之间形成级联放大的正反馈作用,而这种正反馈机制可加剧骨关节炎病情。本研究发现,消瘀接骨散治疗后凝血指标 D-D、FIB、PAF、TXB₂ 明显降低,PAF-AH、6-keto-PGF_{1α} 明显升

高,IL-1、IL-17、NF-κB、RelA、ACT1、NF-κB、RelA 水平明显降低。说明消瘀接骨散可能是通过下调炎症细胞因子 IL-1、IL-17 表达,从而抑制 ACT1 进一步激活 NF-κB、RelA 表达,进而调节血瘀指标 D-D、FIB、PAF、TXB₂,改善骨关节炎血瘀状态。

消瘀接骨散含有花椒、五加皮、白芷、肉桂、萆薢、姜黄等,消瘀接骨散中的乳香、没药相须配伍有抗炎镇痛、抗血小板凝集作用,乳香、没药醇提物尽管本身无镇痛作用,却可以明显增强挥发油的镇痛作用^[22]。花椒、白芷、生南星挥发油成分具有镇痛作用^[23-25];五加皮主要成分五加皮总苷和红毛五加醇具有抗炎的功效^[26];肉桂中桂皮醛能显著的抑制血小板凝集,具有扩张血管作用^[27];血竭的总黄酮通过抑制血小板凝集,能改善血液循环^[28];姜黄中的姜黄素具有抑制炎症因子作用^[29];丁香中的丁香酚在镇痛的同时,增加药物的透皮吸收能力^[30]。本方在镇痛、消炎作用的基础上,还具有抑制血小板凝集,改变血流变的作用。有文献报道血流变与骨关节炎的发生有密切联系,改善血流变不仅能缓解病情症状,而且能促进软骨的增殖,缓解病情症状^[31]。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Fu D, Shang X, Ni Z, et al. Shikonin inhibits inflammation and chondrocyte apoptosis by regulation of the PI3K/Akt signaling pathway in a rat model of osteoarthritis[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2735-2740.
- [2] Chin KY. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis[J]. Drug Des Devel Ther, 2016, 10: 3029-3042.
- [3] 王永福,林剑,詹宏刚. CD14/TLR-4-NF-κB 信号通路参与骨关节炎发病机制的研究[J]. 实用骨科杂志, 2013, 19(6): 528-530.
- [4] 谈冰,刘健,章平衡,等. 基于 NF-κB 及细胞因子的变化探讨骨关节炎患者高凝状态的机制[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(10): 882-887.
- [5] Bouchnita A, Miossec P, Tosenberger A, et al. Modeling of the effects of IL-17 and TNF-α on endothelial cells and thrombus growth[J]. CR Biol, 2017, 340(11-12): 456-473.
- [6] Kang Z, Wang C, Zepp J, et al. Act1 mediates IL-17-induced EAE pathogenesis selectively in NG2⁺ glial cells[J]. Nat Neurosci, 2013, 16(10): 1401-1408.
- [7] Qu F, Gao H, Zhu S, et al. TRAF6-dependent Act1 phosphorylation by the IκB kinase-related kinases

- suppresses interleukin-17-induced NF- κ B activation[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(19): 3925–3937.
- [8] Lv F, Song LJ, Wang XH, et al. The role of Act1, a NF- κ B-activating protein, in IL-6 and IL-8 levels induced by IL-17 stimulation in SW982 cells[J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(11): 1444–1450.
- [9] Feng X, Beiping L. Therapeutic efficacy of Ozone Injection into the knee for the osteoarthritis patients along with oral Celecoxib and Glucosamine[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(9): UC01-UC03.
- [10] 李本杨, 王峰, 梁文武, 等. 消瘀接骨散对兔膝关节炎模型关节液中 MMP-1、MMP-3 表达的影响[J]. *安徽中医药大学学报*, 2015, 34(6): 66–69.
- [11] 林栋栋, 彭力平, 肖伟, 等. 消瘀散软膏外敷联合臭氧关节腔注射治疗膝骨关节炎[J]. *中医正骨*, 2015, 27(3): 17–21, 26.
- [12] 黄传兵, 刘健, 湛曦, 等. 消瘀散联合补肾健脾法治疗膝骨关节炎临床研究[J]. *四川中医*, 2014, 32(4): 79–82.
- [13] 吴启富, 范永中, 叶志中. 常见风湿病中西医结合诊疗指南(草案) 骨关节炎中西医结合诊疗指南[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(6): 150–155.
- [14] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会. 血瘀证中西医结合诊疗共识[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(6): 839–844.
- [15] Wei Y, Jia J, Jin X, et al. Resveratrol ameliorates inflammatory damage and protects against osteoarthritis in a rat model of osteoarthritis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 1493–1498.
- [16] 章平衡, 刘健, 黄旦, 等. 基于 miR-155/NF- κ B 信号通路探讨类风湿关节炎患者血瘀状态与肺功能的关系[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(7): 775–780.
- [17] 邓敏贞, 黄丽平, 秦劲晨, 等. 脉络宁注射液对脂多糖与角叉菜胶诱导“热毒血瘀证”模型大鼠的 NF- κ B 和 TNF- α 影响[J]. *中医药信息*, 2014, 31(5): 56–59.
- [18] Leibowitz SM, Yan J. NF- κ B pathways in the pathogenesis of multiple sclerosis and the therapeutic implications[J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 84.
- [19] Ge QL, Liu SH, Ai ZH, et al. RelB/NF- κ B links cell cycle transition and apoptosis to endometrioid adenocarcinoma tumorigenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(10): e2402.
- [20] Dong Z, Yang Y, Zhang T, et al. siRNA-Act1 inhibits the function of IL-17 on lung fibroblasts via the NF- κ B pathway[J]. *Respiration*, 2013, 86(4): 332–340.
- [21] WuNL, Huang DY, Tsou HN, et al. Syk mediates IL-17-induced CCL20 expression by targeting Act1-dependent K63-linked ubiquitination of TRAF6[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(2): 490–498.
- [22] 蒋海峰, 宿树兰, 欧阳臻, 等. 乳香、没药提取物及其配伍对血小板聚集与抗凝血酶活性的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(19): 160–165.
- [23] 高小坤. 白芷挥发油镇痛、镇静作用实验研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(35): 3880–3882, 3888.
- [24] 袁娟丽. 花椒挥发油的抗炎、镇痛作用[J]. *中药材*, 2010, 33(5): 794–797.
- [25] 胡晨, 陈荣明, 殷书梅, 等. 复方南星止痛膏的镇痛作用观察及机理探讨[J]. *南京中医药大学学报*, 2009, 25(2): 140–142.
- [26] 李彦超, 宋汉敏, 李振国. GC 法同时测定通络祛痛膏中丁香酚等挥发性组分[J]. *南京中医药大学学报*, 2012, 28(5): 479–481.
- [27] 鲍邢杰, 宿树兰, 段金廛. 肉桂挥发油及其抑制血小板聚集的效应成分分析[J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(11): 2860–2861.
- [28] 狄建彬, 顾振纶, 赵笑东, 等. 姜黄素的抗氧化和抗炎作用研究进展[J]. *中草药*, 2010, 41(5): 854–857.
- [29] 张羨媛, 李贺然. 刺五加根的抗炎活性成分研究[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(13): 20–23.
- [30] 马建建, 宋艳, 贾敏, 等. 血竭总黄酮对血小板聚集、血栓形成及心肌缺血的影响[J]. *中草药*, 2002, (11): 51–53.
- [31] 杨霖, 何成奇, 谢薇, 等. 膝骨关节炎的血流变学变化: 多因素方差分析及横断面观察[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(11): 2053–2056.

(收稿: 2016–12–15 在线: 2018–06–01)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶