

· 基础研究 ·

虎杖对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜
PPAR γ /NF- κ B 信号途径的影响杨 蕾¹ 张正菊¹ 相瑞阳¹ 顾 文² 张红红³
何毓奎¹ 王达利¹ 刘 慧¹ 马卫国¹ 孟凤仙¹

摘要 目的 通过观察虎杖对胶原诱导性关节炎(CIA)大鼠踝关节病理及滑膜组织、血清中过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR γ)、p65、白细胞介素 17(IL-17)表达的影响,探讨虎杖抑制类风湿关节炎(RA)滑膜免疫炎症损伤的作用机制。方法 采用大鼠尾根部注射牛 C II 方法制备 CIA 模型,将成模大鼠按随机数字表法分为模型组、阳性对照组、虎杖 2 倍剂量组、虎杖常量组,另设正常对照组,每组 6 只。正常对照组与模型组每天予去离子水 10 mL/kg 灌胃,阳性对照组每天予来氟米特 1.87 mg/kg 灌胃,虎杖 2 倍剂量组、常量组每天分别以 8、4 g/kg 灌胃,连续干预 12 周。采用光镜观察各组大鼠踝关节病理改变。运用 RT-PCR、Western Blot 及 ELISA 检测技术,观察各组大鼠滑膜组织、血清中 PPAR γ 、p65、IL-17 mRNA 及蛋白表达情况。结果 与正常对照组比较,模型组大鼠踝关节周围纤维组织增生,炎性细胞浸润;与模型组比较,虎杖常量组大鼠关节软骨、关节腔未见明显病变。与正常对照组比较,模型组 PPAR γ 、p65、IL-17 mRNA 及蛋白表达上调($P < 0.01$)。与模型组比较,虎杖 2 倍剂量组及常量组 p65、IL-17 mRNA 及蛋白表达均下调($P < 0.01$);PPAR γ mRNA 蛋白表达水平上调($P < 0.01$)。结论 虎杖改善 CIA 模型大鼠关节滑膜免疫炎症损伤的机制,可能与调节 PPAR γ /NF- κ B 信号途径相关。

关键词 虎杖;胶原诱导性关节炎;PPAR γ /NF- κ B 信号途径

Effect of *Polygonum cuspidatum* on PPAR γ /NF- κ B Signal Pathway in Synovium of Rats with Collagen-induced Arthritis YANG Lei¹, ZHANG Zheng-ju¹, XIANG Rui-yang¹, GU Wen², ZHANG Hong-hong³, HE Yu-xi¹, WANG Da-li¹, LIU hui¹, MA Wei-guo¹, and MENG Feng-xian¹ 1 Department of Rheumatology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100078); 2 Department of Rheumatology, Beijing Hospital of Chinese Medicine, Beijing (100010); 3 Department of Rheumatology, Shunyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing (101300)

ABSTRACT Objective To observe the effects of *Polygonum cuspidatum* on ankle joint pathology, synovial tissue, and serum peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR gamma), p65, IL-17 expression in rats with collagen-induced arthritis (CIA), and to study its mechanism for inhibiting synovial immune inflammatory injury in rheumatoid arthritis (RA). Methods CIA model was established by injecting bovine C II into the tail root of rats. The rats were divided into model group, positive control group, 2 times dosage group of *Polygonum cuspidatum*, and constant dosage group of *Polygonum cuspidatum* by random digit table, 6 in each group. Another normal control group was set up ($n = 6$). Deionized water 10 mL $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ was administered to rats in the normal control group and the model group by gastrogavage. Leflunomide 1.87 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ was administered to rats in the positive control group by gastrogavage. Eight and 4 g $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹ *Polygonum cuspidatum* was respectively administered to rats in

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 51772032);北京中医药大学基本科研业务费在读研究生项目(No. 2018-JYB-XS218)

作者单位:1.北京中医药大学东方医院风湿科(北京 100078);2.北京中医医院风湿科(北京 100010);3.北京顺义区中医院风湿科(北京 101300)

通讯作者:孟凤仙, Tel: 13520056890, E-mail: mfx0823@163.com

DOI: 10.7661/j. cjim. 20190325. 105

the 2 times dosage group of *Polygonum cuspidatum*, and constant dosage group by gastrogavage. All medication lasted for 12 successive weeks. The pathological changes of ankle joint of rats in each group were observed by light microscopy. RT-PCR, Western Blot and ELISA were used to detect the expressions of PPAR- γ , p65 and IL-17 in synovial tissue and serum of rats in each group. Results Compared with the normal control group, the fibrous tissue around the ankle joint in the model group were proliferated and inflammatory cells infiltrated. Compared with the model group, there were no obvious pathological changes in the articular cartilage and articular cavity in the constant dosage group of *Polygonum cuspidatum*. Compared with the normal control group, mRNA and protein expressions of PPAR γ , p65, and IL-17 in the model group were up-regulated ($P < 0.01$). Compared with the model group, mRNA and protein expressions of p65 and IL-17 in the two *Polygonum cuspidatum* groups were down-regulated ($P < 0.01$); the expressions of PPAR γ in the two *Polygonum cuspidatum* groups were up-regulated ($P < 0.01$). Conclusion The mechanism of *Polygonum cuspidatum* for improving synovial immune inflammatory injury in CIA rats might be related to regulating PPAR γ /NF- κ B signaling pathway.

KEYWORDS *Polygonum cuspidatum*; collagen-induced arthritis; PPAR γ /NF- κ B signaling pathway

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性自身免疫性疾病,以关节滑膜为主要受累靶组织^[1]。流行病学研究显示,RA 在我国的发生率高达 0.5%,且呈现逐年上升的趋势,越来越多的研究论证,免疫炎性损伤是 RA 发生的核心环节^[2,3]。本实验通过观察虎杖对 CIA 模型大鼠滑膜组织中 PPAR γ 、p65、IL-17 表达的影响,旨在探讨虎杖抑制 RA 模型大鼠滑膜免疫炎性损伤的分子机制是否与 PPAR γ /NF- κ B 信号通路的有关。

材料与方法

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠 40 只,6 周龄,体重(210 ± 10)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2012-0001。本实验获北京中医药大学东方医院动物实验伦理委员会批准(No. BUCM-4-20160205082004)。

1.2 药物 虎杖中药颗粒购自北京中医药大学东方医院药剂科;来氟米特片,每片 10 mg,购自苏州长征-欣凯制药有限公司,批号:130126。

1.3 试剂与仪器 牛 II 型胶原(美国 Chondrex,批号:130087);完全弗氏佐剂(CFA,美国 Sigma 公司,批号: CAS9007-81-2); anti-PPAR γ 抗体(英国 Abcam 公司,批号:ab19481); anti-NF- κ B p65 抗体(英国 Abcam 公司,批号:ab131485); Trizol(美国 Invitrogen 公司,批号:66007); One Step SYBRRT-PCR Kit(日本 TaKaRa 公司,批号:BK1401);目标上下游引物(上海英俊公司); Tris、APS、SDS、TEMED、丙烯酰胺等购自美国 Sigma 公司;氯仿、异丙醇、99%乙醇为市售

分析纯。

Applied Biosystems 7500 型定量 PCR 仪(美国 ABI 公司); DYY-10C 电泳仪(北京六一仪器厂); TC-96/G/H(b) 梯度 PCR 仪(杭州博日公司); HC-3018R 高速冷冻离心机(安徽中科中佳仪器公司); 5810R 台式冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司); JY-2Y1 转膜仪(北京君意东方公司); UV-2000 紫外分光光度计(上海尼柯公司); RT-6000 型酶标仪(深圳雷杜公司)。

2 方法

2.1 分组、模型制备及给药干预 40 只 SD 大鼠,适应性喂养 1 周,随机选取 6 只为正常对照组,其余为模型组。参照本课题组造模方法^[2,3]配制冰醋酸溶液 15 mL(浓度为 0.1 mol/L),4℃ 冰箱降温后,加入 30 mg 牛 C II 冻粉,配制成牛 C II 冰醋酸溶液,4℃ 避光过夜。次日取已配制牛 C II 冰醋酸溶液及 CFA 各 15 mL,乳化(以滴入水中不扩散为度,乳化过程不超过 30 min)。取上述造模剂经大鼠尾根部皮内注射,0.2 mL/只,此次操作为第 1 次免疫干预。9 天后取造模剂经大鼠尾根部皮内注射 0.1 mL/只,为加强免疫,正常对照组 2 次免疫时注射等体积的生理盐水。免疫 16 天时对模型进行评价。

模型成功判定标准:于第 1 次免疫 16 天时,根据关节炎指数(arthritis index, AI)评分进行模型成功评判,参考本课题组 AI 评分标准^[2,3], AI 评分 ≥ 4 分视为造模成功。本次造模成模率为 83.33%。采用随机数字表法选取成模大鼠 24 只,按体重及 AI 评分随机分为模型组、阳性对照组、虎杖 2 倍剂量组、虎杖常量组,每组各 6 只。正常对照组与模型组每天予去离子水 10 mL/kg 灌胃,阳性对照组每天予来氟米特

1.87 mg/kg 灌胃,虎杖 2 倍剂量、常量组分别每天给予虎杖 8、4 g/kg 灌胃。阳性对照组及虎杖 2 倍剂量、常量组药量相当于临床成人用药剂量 5.6、11.2、5.6 倍^[3,4]。连续干预 12 周。

2.2 检测指标及方法

2.2.1 样本采集 12 周后,10% 水合氯醛麻醉,经腹主动脉取血,全血静置 2 h 后离心提取血清,用于 ELISA 检测;处死后,置冰面解剖,摘取右踝关节,置于 4% 多聚甲醛固定液中,备病理学观察。摘取双侧膝关节滑膜,置于液氮中保存,以备 RT-PCR、Western Blot 技术检测。

2.2.2 一般情况 每天对大鼠一般情况包括毛发色泽、饮食摄水、精神状态等进行观察。每周用游标卡尺测骨关节 1 次,并记录体重变化情况,进行 AI 评分。

2.2.3 大鼠踝关节组织形态学观察 取大鼠右踝关节,进行石蜡包埋,常规封片后,光镜下观察大鼠踝关节病理变化,具体检测方法参考文献[2]。

2.2.4 关节滑膜组织 PPAR γ 、p65、IL-17 基因转录水平检测 取大鼠膝关节滑膜组织标本,使用 Trizol 试剂提取 RNA 后,进行一步法 Real time PCR 反应。反应体积为 25 μ L,反应体系含样本 RNA 2 μ L,POWER SYBR GREEN 17.2 μ L,10 pmol 引物各 0.8 μ L。反应条件为:42 $^{\circ}$ C 灭活 5 min,95 $^{\circ}$ C 变性 10 s,95 $^{\circ}$ C 退火 5 s,60 $^{\circ}$ C 延伸 34 s,共 40 个循环。反应结束后进行熔解曲线分析,以鉴定 PCR 产物的特异性。使用 Sequence Detection System 软件分析 PCR 过程各检测样本的 Ct 值。引物设计及合成情况见表 1。

表 1 引物设计及合成情况		
名称	引物序列	长度(bp)
IL-17	上游引物 5'-TACAACCTCCTTGCAGCTCC-3'	180
	下游引物 5'-GGATCTTCATGAGGTAGTCAGTC-3'	
p65	上游引物 5'-AACAAAATGCCCCACGGTTA-3'	125
	下游引物 5'-GGGACGATGCAATGGACTGT-3'	
PPAR γ	上游引物 5'-CATTCTGGCCCACTTTGG-3'	229
	下游引物 5'-TGGAGATGCAGGCTCCACTTTG-3'	
GAPDH	上游引物 5'-CCCATCTATGAGGGTTACGC-3'	150
	下游引物 5'-TTTAATGTCACGCACGATTTC-3'	

2.2.5 关节滑膜组织 PPAR γ 、p65 蛋白表达水平检测 取关节滑膜组织 30 mg,加入 200 μ L 蛋白裂解液,15 min。匀浆后,低温离心,4 $^{\circ}$ C 12 000 r/min,10 min。取上清,测定蛋白浓度,煮沸变性 5 min,-20 $^{\circ}$ C 保存。采用 SDS 聚丙烯凝胶电

泳,配制 12% 分离胶,5% 浓缩胶,加定量后蛋白样本,电泳,浓缩胶 80 V,分离胶 150 V,待溴酚蓝电泳至胶底部时终止电泳。湿法电转移至 PVDF 膜。将 PVDF 膜放入封闭袋中,加入含 5% 脱脂奶粉封闭液 TBST,摇床摇动 2 h。用封闭液将一抗按照 1:1 000 比例稀释,与膜共同孵育,4 $^{\circ}$ C 过夜。次日,TBST 洗 3 次,每次 10 min。用封闭液稀释二抗,浓度 1:5 000,将稀释后的二抗与膜共同孵育 2 h。孵育结束,TBST 洗 4 次,每次 10 min。ECL 化学发光显色液,曝光。

采用凝胶图像分析系统对 Western Blot 蛋白杂交条带进行扫描,并用 Gel-pro 软件对图像进行灰度分析。相对含量的变化 = 目的蛋白灰度/actin 灰度。

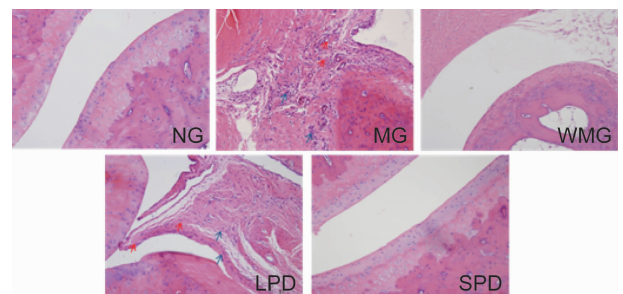
2.2.6 血清 IL-17 蛋白表达水平检测 严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时,各组间两两比较采用 LSD 检验,方差不齐时,则采用 Tamhance's T2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

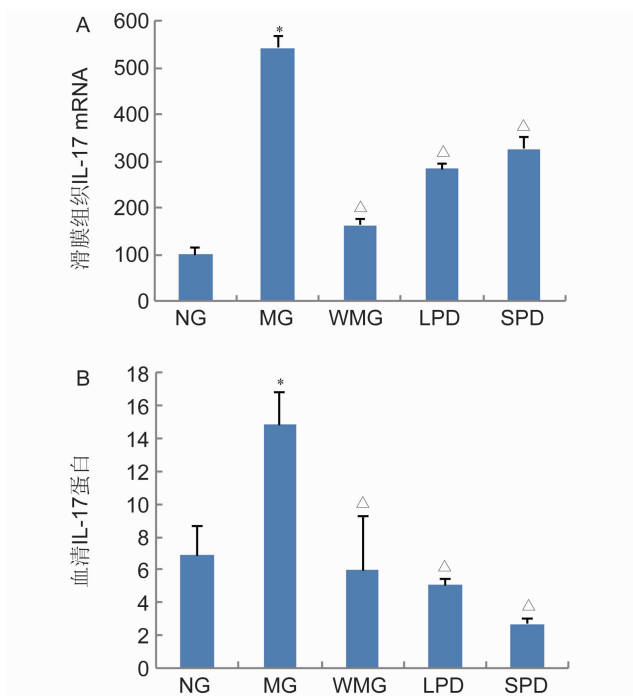
1 一般情况 正常对照组大鼠毛色光亮,精神良好,饮食摄水正常;模型组毛色暗淡,精神萎靡,饮食减少,所有大鼠均有多关节或单关节肿大,行动受限;各治疗组随治疗周期关节肿大减轻,行动受限改善。

2 各组大鼠踝关节组织形态学变化比较(图 1) 正常对照组关节面光滑,滑膜组织中未见炎性细胞浸润,未见滑膜增生,软骨细胞排列整齐;模型组可见以淋巴细胞为主的炎性细胞浸润,关节腔缩小,软骨滑膜



注:NG 为正常对照组;MG 为模型组;WMG 为阳性对照组;LPD 为虎杖 2 倍剂量组;SPD 为虎杖常量组;下图均同;图中红色箭头为滑膜增生;蓝色箭头为炎性细胞浸润

图 1 各组大鼠踝关节组织形态学变化比较 (HE, $\times 200$)



注:A 为滑膜组织 IL-17 mRNA 表达;B 为血清 IL-17 蛋白表达;与 NG 比较,* $P < 0.01$;与 MG 比较, $\Delta P < 0.01$

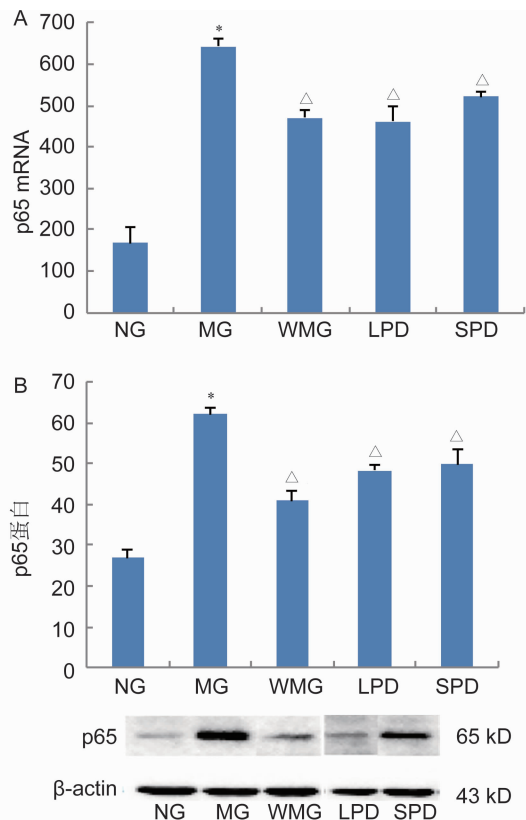
图2 各组大鼠关节滑膜组织 IL-17 mRNA 及血清 IL-17 蛋白表达水平比较

轻度增生;阳性对照组及虎杖常量组,关节滑膜、关节软骨、关节腔以及周围软组织未见明显病变;虎杖 2 倍剂量组关节周围软组织有少量纤维组织增生,未见炎性细胞浸润,关节软骨未见明显病变,关节腔闭塞。

3 各组大鼠关节滑膜组织 IL-17 mRNA 转录水平及血清 IL-17 蛋白表达水平比较(图 2) 与正常对照组比较,模型组 IL-17 mRNA 转录水平及蛋白表达水平均上调($P < 0.01$)。与模型组比较,各治疗组 IL-17 mRNA 转录水平及蛋白表达水平下调($P < 0.01$)。

4 各组大鼠关节滑膜组织 p65 mRNA 转录水平及 p65 蛋白表达水平比较(图 3) 与正常对照组比较,模型组 p65 mRNA 转录水平及蛋白表达水平均上调($P < 0.01$)。与模型组比较,各治疗组 p65 mRNA 转录水平及蛋白表达水平下调,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

5 各组大鼠关节滑膜组织 PPAR γ mRNA 转录及蛋白表达水平比较(图 4) 与正常对照组比较,模型组 PPAR γ mRNA 转录水平及蛋白表达水平均上调($P < 0.01$)。与模型组比较,各治疗组 PPAR γ mRNA 转录水平及蛋白表达水平均上调($P < 0.01$)。

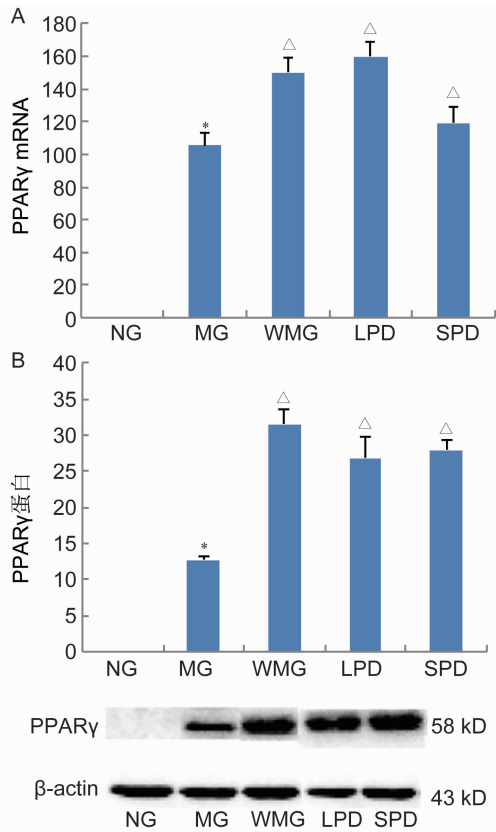


注:A 为 p65 mRNA 表达;B 为 p65 蛋白表达;与 NG 比较,* $P < 0.01$;与 MG 比较, $\Delta P < 0.01$

图3 各组大鼠关节滑膜组织 p65 mRNA 及蛋白水平比较

讨 论

RA 属中医学“痹病”范畴,中医学认为正气不足是其内在原因,风寒湿热之邪乘虚而入,侵袭肌肉、关节,邪盛正虚,内外因合,故发此病。后世医家认为痰浊留窜骨节、经络,痹而不通,气血凝结而为痹证。孟凤仙教授根据 RA 患者急性发作期关节局部红肿焮痛,病处拒按的临床特点,认为瘀血是贯穿 RA 病程始终的病理因素,热毒则是导致 RA 急性发作的重要原因,风寒湿热等外邪侵入筋脉、骨节,闭阻经络,气血运行不畅,津液输布失常,则痰浊、瘀血内生,内生之痰瘀与外邪之风寒湿交阻不化,蕴结日久则化热成毒,因此“热毒瘀滞”是 RA 急性发作期的主要病机^[4]。虎杖为草本植物,性微寒,归肝、胆、肺经。具有清热解毒、散瘀止痛之效^[5]。现代药理研究,虎杖主要含有蒽醌类、黄酮类、酚类以及单糖类的化合物,有多种药理作用,能够抗炎,抗氧化,改变血流变,抑制肿瘤细胞增殖等作用^[6]。研究发现,虎杖能够通过多途径、多环节抑制 RA 病情发展。虎杖的提取物大黄素可以通过抑制炎症、新生血管形成控制 RA 进展^[7],以及通过降低



注:A 为 PPAR γ mRNA 表达;B 为 PPAR γ 蛋白表达;与 NG 比较, * $P < 0.01$;与 MG 比较, $\Delta P < 0.01$

图 4 各组大鼠关节滑膜组织 PPAR γ mRNA 及蛋白水平比较

氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD), 改善关节滑膜氧化损伤, 纠正 RA 模型大鼠炎症及免疫机制紊乱^[8]。虎杖提取物虎杖苷能够抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路, 降低 RA 模型大鼠血清肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β) 浓度, 改善关节腔炎症状态^[9]。此外, 虎杖能够调控 PPAR γ 表达。有报道指出, 虎杖能够抑制黄嘌呤氧化酶活性, 降低前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 的表达水平、增强 PPAR- γ 表达, 抑制 NF- κ Bp65 的表达, 改善痛风性关节炎^[10]。虎杖能降低乙醇导致的大鼠肝损伤, 通过提高 PPAR γ 表达, 降低肝脏 TNF- α 表达, 抑肝细胞膜脂质过氧化与炎症反应^[11]。由此可见, 虎杖通过多靶点抑制免疫炎症反应, 发挥抗炎、抗氧化、调节细胞代谢的生物学作用。

PPAR γ 是 PPARs 的一个亚型, PPARs 作为一类依赖配体激活的核转录因子, 在自身免疫调节和抗炎反应中发挥重要的保护作用。研究显示, PPAR γ 在炎症反应中呈负反馈效应, 可以通过抑制 c-Jun 氨

基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、环氧合酶 (cyclooxygenase, COX)、NF- κ B、胞外信号调节激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 多个信号途径, 抑制下游细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、巨噬细胞炎症蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein 1 α)、上调特异性受体 TLR4 与抗炎因子转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)。最新研究证实, PPAR γ 与 RA 关系密切。PPAR γ 在 RA 患者外周血单核细胞表达, 其表达水平与患者疾病活动度呈负相关^[12]。PPAR γ 激动剂通过诱导 RA 患者关节滑膜细胞凋亡, 抑制前炎因子 IL-1 β 、TNF- α 表达, 降低 NF- κ B 活性^[13]。NF- κ B 信号通路在 RA 发病过程发挥着重要作用。生理状态下, NF- κ B 与抑制 I κ B 蛋白在胞浆中结合, 无转录活性。而外界刺激因子能够通过激活 IKK, 诱发 I κ B 磷酸化、泛素化, 解除 I κ B 对 NF- κ B 的抑制作用。活化的 NF- κ B 由胞浆进入细胞核, 调节多种基因转录。RA 发生时关节滑膜中的免疫平衡被打破, 滑膜组织中的免疫细胞被异常活化, 释放大量趋化因子包括 IL-8、单核细胞趋化因子 (monocyte chemoattractant protein, MCP), 并招募外周血中的炎症细胞, 趋化、迁移到病变滑膜, 滑膜局部的炎症因子激活标准 NF- κ B 信号通路, 活化后的 NF- κ B 高效诱导细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6; 趋化因子 IL-8、MCP, 促进炎症反应^[14-17]。这种炎症反应产生级联瀑布效应, 是导致 RA 免疫炎症性持续存在主要原因。而在此过程中, IL-17 发挥着重要的促炎作用。IL-17 主要由辅助性 T 细胞 17 (Th17) 产生, 是 RA 免疫炎症性损伤的核心细胞因子。IL-17 能够激活 NF- κ B 信号途径、诱导 COX-2 表达, 后者能够产生 PGE₂ 放大滑膜局部炎症反应^[18]。IL-17 还能够促进树突状细胞 (dendritic cell, DC) 产生 IL-6, 破坏 IL-23/IL-12 平衡, 导致更多的 IL-17 产生^[19]。IL-17 与 TNF、IL-1 β 和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 共同作用可促使软骨细胞表达胶原酶和蛋白聚糖酶, 引起软骨胶原及蛋白多糖的降解^[20]。因此, IL-17 不仅能够诱导滑膜组织中产生更多的炎症细胞因子, 放大炎症反应, 还参与骨侵蚀及骨破坏。

课题组前期研究发现, 虎杖能够下调 RA 模型大鼠血清 IL-6、IL-2、TNF- α 等炎症细胞因子, 改善 RA 模型大鼠滑膜炎性病理损伤 (相关文章发表中)。本次实验结果显示, 与正常对照组比较, 模型组 IL-17、p65 mRNA 和蛋白表达明显升高, 提示 NF- κ B 信号活化参与了 CIA 模型大鼠滑膜免疫炎症性损伤; 与正常

对照组比较,模型组 PPAR γ 蛋白表达水平明显上调,机体在氧化应激和炎症状态下 PPAR γ 在滑膜组织中出现一过性高表达。与模型组相比,虎杖 2 倍剂量组、常量组 PPAR γ 蛋白表达水平明显上调,而 IL-17、p65 mRNA 和蛋白表达明显下调,提示虎杖改善 RA 模型大鼠关节滑膜免疫炎性病理损伤的机制可能与激活大鼠滑膜组织中 PPAR γ ,活化的 PPAR γ 负性调节 NF- κ B 信号途径,抑制多种细胞因子生成,阻断滑膜中免疫炎性损伤环路有关。由此笔者推测,虎杖可能具有激动 PPAR γ 的生物学作用。但虎杖对于调节 PPAR γ /NF- κ B 信号途径抑制炎症环路,改善 CIA 大鼠免疫炎性损伤的具体影响机制还有待进一步研究。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 李雪,栗占国. 2015 年亚洲太平洋地区风湿病学学会联盟类关节炎治疗建议[J]. 中华风湿病学杂志, 2016, 20(4): 286-288.
- [2] 陆妍,王亚南,刘慧,等. 中药藤莓汤对 II 型胶原诱导性大鼠关节炎性病理损伤的影响[J]. 中国比较医学杂志, 2015, 25(4): 48-57.
- [3] 王洁,王亚南,陆妍,等. 藤莓汤对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜 PPAR γ /NF- κ B 信号途径的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(4): 458-463.
- [4] 卜祥伟,张红红,张建萍,等. 藤莓汤联合传统改善病情抗风湿药治疗中/高活动度类风湿关节炎患者的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(11): 1320-1324.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 208-509.
- [6] 时圣明,潘明佳,王文倩,等. 虎杖的化学成分及药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 317-321.
- [7] 王永萍,杨长福,谭芸,等. 虎杖大黄素对 RA 大鼠炎症和新生血管形成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17): 111-115.
- [8] 朱丽琴,马露,熊彪,等. 虎杖大黄素对 RA 大鼠 Cu-ZnSOD 的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(54): 23-24.
- [9] 曾家顺,董晓,刘俊,等. 虎杖苷对类风湿关节炎大鼠的治疗机制探究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30

(10): 1681-1686.

- [10] 叶茂高,高祥福. 虎杖治疗痛风的作用机制研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2015, 44(5): 71-73.
- [11] 刘玮,钱善军,黄平,等. 虎杖对大鼠酒精性脂肪肝的作用及机制[J]. 中成药, 2018, 40(1): 184-186.
- [12] 陈瑞林,黄文辉,黄成辉,等. PPAR- γ 在类风湿关节炎患者外周血单个核细胞中的表达及与疾病活动度的关系[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(7): 65-67, 90.
- [13] 徐蓓,厉小梅. 过氧化物酶体增殖物激活受体与自身免疫性疾病[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(3): 197-200.
- [14] Xiao ZW, Jiang X, Fu J, et al. Polydatin protects myocardiocytes from acute myocardial infarction injury in mice[J]. Acta Med Univ Sci Tech Huazhong, 2016, 45(2): 176-180.
- [15] Gui TC, Ru YW, Wei LZ. Screening and identification of pancreatic lipase inhibitors in *Polygonum cuspidatum* with enzyme-immobilized magnetic nanoparticles and LC-MS/MS[J]. Nat Prod Res Dev, 2017, 29(2): 198-205.
- [16] Wu YT, Liu Y, Liu M, et al. Expression and function of PTEN in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis[J]. Chin J Path, 2016, 32: 978-983.
- [17] Zhen YY, Dai DX, Pan Z, et al. Inhibitory effect of salidroside on proliferation of HFLS-RA induced by TNF- α and its significance[J]. J Jilin Univ Med, 2017, 43(3): 485-490.
- [18] 张力力,孙铀. 白细胞介素 17 在类风湿关节炎中的致炎作用及靶向治疗进展[J]. 医学综述, 2017, 23(10): 1873-1877.
- [19] 黄艳,冯辉,刘世敏,等. 针灸对 CIA 大鼠的脾脏单个核细胞 IL-17、IL-12 表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(2): 208-214.
- [20] 马红爽. $\gamma\delta$ T 细胞及其细胞功能分子在系统性红斑狼疮和类风湿关节炎中的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.

(收稿: 2019-01-14 在线: 2019-04-22)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶