

苗药金乌健骨方对胶原诱导关节炎模型大鼠 NF- κ B 及 IL-17 表达的影响

马武开 陆道敏 姚血明 黄颖 唐芳 梁江 安阳 周静

摘要 **目的** 探讨苗药金乌健骨方对胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)模型大鼠关节滑膜细胞核转录因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)及血清 IL-17 表达的影响。**方法** 将 60 只 Wistar 大鼠随机分为空白对照组、模型组、金乌健骨方高、中、低剂量组及雷公藤多苷组,每组 10 只,除空白对照组外,其余各组建立 CIA 大鼠模型,造模第 7 天开始灌胃治疗,用药 4 周后处死大鼠,收集血清,分离关节滑膜,采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 IL-17 水平,免疫印迹法(Western blot)检测关节滑膜组织 NF- κ B/P65、NF- κ B/P50 及 I κ B α 蛋白的表达水平。**结果** 与空白对照组比较,模型组大鼠血清 IL-17 水平升高($P < 0.01$);与模型组比较,金乌健骨方高、中剂量及雷公藤多苷组血清 IL-17 表达水平明显降低($P < 0.01$)。Western blot 结果显示,与空白对照组比较,模型组大鼠关节滑膜 NF- κ B/P65、NF- κ B/P50 及 I κ B α 蛋白活性增强($P < 0.01$);与模型组比较,金乌健骨方高、中剂量及雷公藤多苷组 NF- κ B/P65、NF- κ B/P50 蛋白活性明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),金乌健骨方低剂量组上述指标均高于雷公藤多苷组,差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 苗药金乌健骨方能降低 CIA 模型大鼠血清 IL-17 表达,抑制 NF- κ B/P65、NF- κ B/P50 的蛋白活性。

关键词 胶原诱导性关节炎;滑膜细胞;核转录因子- κ B;白介素-17;金乌健骨方

Effect of Jinwu Jiangu Recipe on Expressions of NF- κ B and IL-17 in Collagen Induced Arthritis Model Rats MA Wu-kai, LU Dao-min, YAO Xue-ming, HUANG Ying, TANG Fang, LIANG Jiang, AN Yang, and ZHOU Jing Department of Rheumatology and Immunology, Second Affiliated Hospital of Guiyang College of TCM, Guiyang (550003)

ABSTRACT **Objective** To explore the effect of Jinwu Jiangu Recipe (JJR) on the expression of synovial cells' nuclear factor-kappaB (NF- κ B) and serum interleukin 17 (IL-17) in collagen induced arthritis (CIA) rats. **Methods** Totally 60 Wistar rats were randomly divided into 6 groups, i.e., the blank control group, the model group, high, middle, and low dose JJR treatment groups, and the tripterygium control group, 10 in each group. Except rats in the blank control group, CIA model was established in rats of the rest 5 groups. Then they were treated from the 7th day of modeling. After 4 weeks of medication they were sacrificed, serum collected, and synovium of joints were isolated. The expression of serum IL-17 was detected in synovium of joints by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). And the expression of NF- κ B/P65, I κ B α and NF- κ B/P50 were detected by Western blot. **Results** Compared with the blank control group, the serum IL-17 level increased in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, the serum IL-17 level obviously decreased in high and middle dose JJR groups and the tripterygium control group ($P < 0.01$). Results of Western blot showed, when compared with the blank control group, protein activities of NF- κ B/P65 and NF- κ B/P50 were significantly enhanced in the model group ($P < 0.01$). Compared with the model group, protein activities of NF- κ B/P65 and NF- κ B/P50 significantly decreased in high and middle dose JJR groups and the tripterygium control group ($P < 0.05$, $P <$

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81360580);贵州省社会发展攻关计划课题(黔科合 SY[2010]3102 号);贵州省省长基金课题资助项目[黔省专合字(2012)33];贵州省中医药管理局课题,贵州省科技创新人才团队项目[黔科合人才团队(2013)4033]

作者单位:贵阳医学院第二附属医院风湿免疫科(贵阳 550003)

通讯作者:周 静, Tel: 0851-85556970, E-mail: 1264933245@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.05.0624

0.01)。All indices mentioned above were higher in the low dose JJR group than in the tripterygium control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。Conclusion JJR could lower the expression of serum IL-17 in CIA model rats, and inhibit protein activities of NF- κ B/P65 and NF- κ B/P50.

KEYWORDS collagen-induced arthritis; synovial cell; nuclear factor kappa B; interleukin 17; Jinwu Jiangu Recipe

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种原因不明的自身免疫性疾病。临床表现为对称性多关节疼痛、肿胀、晨僵,甚至关节畸形、功能障碍。RA 发病机制尚不清楚。核转录因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)是一种广泛存在于真核细胞的核转录因子,作为信号转导的枢纽,在肿瘤、哮喘及免疫性疾病的发生、发展中起重要作用^[1-3]。NF- κ B 的活化受到机体内在机制调控,参与多种生命过程,在哺乳动物中最常见的是 NF- κ B p65 与 p50 结合形成 p65/p50 二聚体。I κ B α 蛋白是 NF- κ B 一个反应元件, I κ B α 与 NF- κ B 二聚体上的两个核定位序列中的一个结合,使非活性状态的 NF- κ B-I κ B α 进入细胞核。同时, I κ B α 蛋白氨基末端的出核信号(nuclear-export signal, NES)使 NF- κ B-I κ B α 复合物移出胞核, NF- κ B-I κ B α 复合物在核内与核外处于动态平衡中^[4]。当细胞受到 TNF- α 、IL-1 β 、IL-17 等外源性刺激, I κ B 被降解, NF- κ B 异二聚体移位到胞核内,与 DNA 上的 κ B 基序列相结合从而发挥转录调控作用。苗药金乌健骨方为课题组长期用于治疗 RA 的临床经验方,前期临床研究证实具有良好的治疗作用^[5,6]。本实验通过观察苗药金乌健骨方对胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠关节滑膜细胞 NF- κ B 蛋白活性和血清 IL-17 的影响,探讨金乌健骨方治疗 RA 的机制。

材料与方法

1 动物 60 只 SPF 级雌性 Wistar 大鼠,6 周龄,体重(200 $\pm$ 20)g,购于重庆滕鑫生物技术有限公司,动物许可证号:SCXK(渝)20070006。

2 药物与试剂 牛 II 型胶原(美国 Sigma 公司,批号:C7806);弗氏完全佐剂(美国 Sigma 公司,批号:F5881);兔抗大鼠 NF- κ B P65 多克隆抗体(millipore 公司,批号:NG1861049);兔抗大鼠 NF- κ B-paB (NF- κ B/p50)单克隆抗体(Epitomics 产品);兔抗大鼠 I κ B α 单克隆抗体(Epitomics 公司)。雷公藤多苷片(10 mg/片,湖南协力药业有限公司,批号:20101101)。苗药金乌健骨方由金毛狗脊 10 g 乌梢蛇 10 g 千年健 10 g 黑骨藤 9 g 青风藤 10 g 姜黄 10 g 白芍 15 g 三七粉 3 g 组成,中药饮片购

自贵阳中医学院第二附属医院药剂科。

3 仪器 LD25-2 自动平衡离心机(北京医用离心机厂),高速分散均质匀浆机(IKA T10,德国)、台式高速冷冻离心机(TGL-16M 型,长沙湘仪仪器)、-20 $^{\circ}$ C 低温冰箱、-80 $^{\circ}$ C 超低温冰箱(型号:-86-120WA,上海汉诺仪器)、电泳仪(DYY-7C 型,北京市六一仪器)。紫外可见分光光度计(日本岛津),GE Healthcare 凝胶成像分析系统(美国)、电泳仪(江苏常州无线电元件四厂),LY70 倒置显微镜(日本 Olympus),酶联免疫检测仪(DG5033A 上海同舸工贸有限公司),孵育箱(7601,德国 GFL 公司),洗板机(130011,AT-828,上海益联科教设备)。

4 方法

4.1 动物模型制备及实验分组 60 只大鼠随机分为 6 组:空白对照组、模型组、金乌健骨方高、中、低剂量组及雷公藤多苷组,每组 10 只。除空白对照组外,其余各组参照文献建立 CIA 模型^[7],以足趾关节出现红肿为造模成功标志,造模成功率 > 90%。将醋酸原液用无菌蒸馏水配制成浓度为 0.1 mol/L 醋酸溶液,再将牛 II 型胶原 10 mg 溶于 0.1 mol/L 5 mL 醋酸溶液中,配制成浓度为 2 mg/mL 的胶原溶液,摇匀,置于 4 $^{\circ}$ C 冰箱过夜,使之充分混匀。次日与等体积弗氏完全佐剂在冰浴中充分乳化,配制胶原乳剂浓度为 1 mg/mL。置于 4 $^{\circ}$ C 冰箱备用。大鼠尾根部消毒后,皮下多点注射胶原乳剂 0.5 mL,第 7 天再次加强免疫。空白对照组在实验过程中不作任何处理。各组大鼠自由摄食、饮水,温度控制在 18~22 $^{\circ}$ C,湿度控制在 65%~80%。

4.2 给药方法 造模第 7 天各组大鼠分别灌胃给药,给药按人与大鼠体重换算,以等效剂量为金乌健骨方中剂量,1/2 倍为低剂量,2 倍剂量为高剂量,雷公藤多苷给予等效剂量,即雷公藤多苷为 6 mg/(kg $\cdot$ d),金乌健骨方高中、低剂量组分别为 26.6、13.3、6.65 g/(kg $\cdot$ d),空白对照组和模型组分别灌服等体积生理盐水,持续给药 4 周,于第 28 天末次给药 2 h 后,采集血清后处死动物,分离关节滑膜组织用于检测。

5 观察指标及评价方法

5.1 关节炎指数(arthritis index, AI) 致炎第 7

天按 5 级评分法^[8]评价,无关节红肿计 0 分;趾关节红肿计 1 分;趾关节和足跖肿胀计 2 分;踝关节以下的足爪肿胀计 3 分;踝关节在内的全部足爪肿胀计 4 分。每个关节最高分为 4 分,4 个关节累及积分记为每只大鼠的 AI。分别计算各组大鼠灌胃前及灌胃 1、2、3、4 周时的 AI。

5.2 关节滑膜病理切片 处死大鼠后取双侧后肢踝关节,于 4%多聚甲醛液固定,常规脱钙、脱水,石蜡包埋,切片后 HE 染色,在光学显微镜下观察关节滑膜及周围组织病理变化。

5.3 血清 IL-17 水平检测 采用 ELISA 法,按照试剂盒说明书进行操作,先加入标准品和待测样品,设置阴性对照,37℃反应 30 min 温育,洗板 5 次,加入酶标试剂,37℃反应,再洗板 5 次,加入显色液 A、B,37℃显色 10 min,加入终止液,上酶标仪检测 A 值(吸光度),每组设 5 个复孔,重复 3 次,取平均值。

5.4 关节滑膜组织 NF-κB/P65、NF-κB/P50 及 IκBα 蛋白活性检测 采用 Western blot 法,将关节滑膜组织低温匀浆后加蛋白裂解液,置冰上 40 min,4℃12 000 r/min 离心 10 min,取上清。以 BSA 为标准,用 Bradford 法对上清进行蛋白定量。取 20 μg 蛋白样品,10% SDS-PAGE 电泳,100 V 转移 1 h 至硝酸纤维素薄膜,放入封闭液中 37℃封闭 1 h;一抗 4℃过夜。用不含抗体 TBS-T 液孵育作为阴性对照。反复洗膜后,将膜与碱性磷酸酶(AP)标记的抗 IgG 抗体孵育,室温轻摇 1 h,洗膜后,用 Western blot 印迹观察,应用 Quantity One 软件分析条带灰度值,进行半定量分析。

6 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,多组间比较采用单因素方差分析,不同时间点数据采用重复测量的方差分析,方差齐时,各组间两两比较采用 LSD 检验,方差不齐时,则采用 Tamhane's T2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般情况 空白对照组大鼠精神状态良好,进食正常,反应灵敏,毛发光泽;模型组 CIA

大鼠精神萎靡,食量减少,体重减轻,反应迟钝,活动量明显减少,动作迟缓,出现直立困难,活动障碍,毛发晦暗无光泽。给药后金乌健骨方中、高剂量组与雷公藤多苷组大鼠一般情况均较治疗前明显改善,进食量增多,体重增加,反应良好,活动正常,状态佳,造模成功率为 90%,造模后灌胃过程中模型组、雷公藤多苷组及金乌健骨方低剂量组各死亡 1 只。

2 各组大鼠 AI 比较(表 1) 模型组大鼠致炎后 2 周开始出现不同程度的关节红肿,4 周后肿胀达高峰,部分关节变形。与模型组比较,金乌健骨方高、中、低剂量组及雷公藤多苷组给药后第 3、4 周 AI 评分降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与雷公藤多苷组比较,给药后第 3、4 周金乌健骨方高、中剂量组 AI 评分明显降低($P < 0.05$)。

3 各组大鼠关节滑膜形态学变化(图 1) 模型组大鼠关节滑膜细胞排列紊乱,大量炎症细胞浸润,细胞体积增大。金乌健骨方高、中剂量组与雷公藤多苷组炎症细胞明显减少,部分滑膜组织纤维化。金乌健骨方低剂量组炎症细胞减少,大量滑膜组织纤维化。

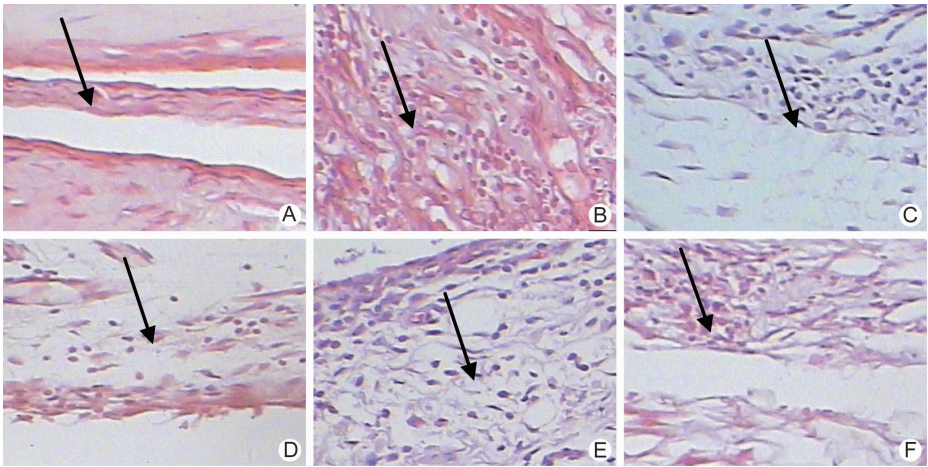
4 各组大鼠血清 IL-17 表达水平比较(表 2) 与空白对照组比较,模型组 IL-17 表达水平升高($P < 0.01$)。与模型组比较,金乌健骨方高、中剂量组及雷公藤多苷组大鼠血清 IL-17 表达水平均降低($P < 0.01$)。金乌健骨方中剂量组 IL-17 表达与雷公藤多苷组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),金乌健骨方高剂量组 IL-17 表达低于雷公藤多苷组,而低剂量组高于雷公藤多苷组(均 $P < 0.01$)。

5 各组大鼠关节滑膜 NF-κB/P65、NF-κB/P50、IκBα 蛋白表达水平比较(表 3,图 2) 与空白对照组比较,模型组 NF-κB/P65、NF-κB/P50 及 IκBα 表达水平增强($P < 0.01$)。与模型组比较,金乌健骨方高、中剂量组和雷公藤多苷组 NF-κB/P65、NF-κB/P50 表达水平下降($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与雷公藤多苷组比较,金乌健骨方高剂量组 NF-κB/P65、NF-κB/P50、IκBα 表达降低($P < 0.05$),低剂量组 NF-κB/P65 及 NF-κB/P50 表达水平升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠 AI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AI			
		第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
空白对照	10	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
模型	8	3.05 ± 2.35	5.70 ± 2.35	7.67 ± 2.80	8.47 ± 1.67
雷公藤多苷	8	3.14 ± 2.17	5.55 ± 1.74	5.75 ± 2.03**	5.35 ± 2.17**
金乌健骨方高剂量	9	3.17 ± 2.04	4.12 ± 1.63*	4.32 ± 1.85**△	4.01 ± 1.55**△△
中剂量	9	3.90 ± 1.96	4.20 ± 1.70	4.01 ± 1.67**△△	4.25 ± 1.40**△
低剂量	8	3.26 ± 2.06	5.91 ± 2.12	5.73 ± 2.54*	5.29 ± 1.35*

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与雷公藤多苷组比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$



注:A 为空白对照组;B 为模型组;C 为雷公藤多苷组;D 为金乌健骨方高剂量组;E 为金乌健骨方中剂量组;F 为金乌健骨方低剂量组;箭头显示为病理变化

图 1 各组大鼠关节病理变化 (HE 染色, ×40)

表 2 各组大鼠血清 IL-17 表达水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)		
组别	n	IL-17
空白对照	3	15.25 ± 5.70
模型	3	35.67 ± 8.43 *
雷公藤多苷	3	25.35 ± 6.67 Δ
金乌健骨方低剂量	3	32.38 ± 7.84 $\blacktriangle$
中剂量	3	23.28 ± 5.45 Δ
高剂量	3	17.52 ± 4.35 $\Delta\blacktriangle$

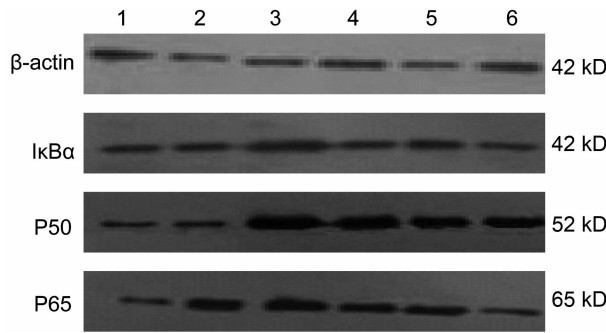
注:与空白对照组比较, * $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$;与雷公藤多苷组比较, $\blacktriangle P < 0.01$

表 3 各组大鼠关节滑膜 NF- κ B/P65、NF- κ B/P50 及 I κ B α 平均灰度值比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	NF- κ B/P65	NF- κ B/P50	I κ B α
空白对照	5	1.15 ± 1.22	2.54 ± 1.42	2.15 ± 1.12
模型	5	9.15 ± 2.25 *	7.71 ± 1.93 *	4.40 ± 1.51 *
雷公藤多苷	5	4.23 ± 2.07 $\Delta\Delta$	3.49 ± 2.70 $\Delta\Delta$	3.85 ± 1.90
金乌健骨方低剂量	5	8.42 ± 2.58 $\blacktriangle\blacktriangle$	6.41 ± 2.33 $\blacktriangle$	9.81 ± 2.05
中剂量	5	3.55 ± 1.56 Δ	3.34 ± 1.47 Δ	3.53 ± 2.71
高剂量	5	2.60 ± 1.45 $\Delta\blacktriangle$	2.81 ± 2.35 $\Delta\blacktriangle$	2.70 ± 1.67 $\blacktriangle$

注:与空白对照组比较, * $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与雷公藤多苷组比较, $\blacktriangle P < 0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$

讨 论

NF- κ B 在细胞因子的激活过程中起着重要作用。在静息状态下,NF- κ B 多以异源二聚体存在,并与 I κ B 结合成三聚体以无活性方式存在于细胞质中。NF- κ B 的激活途径主要包括两种:一是细胞外的正反馈途径,即机体或细胞受到刺激后,导致 NF- κ B 活化,刺激炎症基因如 TNF- α 、IL- β 等转录,而炎症因子的产生可导致 NF- κ B 进一步活化,通过这一反馈机制导致 RA 关节滑膜炎反应和关节破坏得以维持与进展^[3,9]。



注:1 为空白对照组;2 为模型组;3 为雷公藤多苷组;4 为金乌健骨方低剂量组;5 为金乌健骨方中剂量组;6 为金乌健骨方高剂量组

图 2 各组大鼠滑膜组织 NF- κ B 信号蛋白表达

二是负反馈调节,NF- κ B 的活化会引起抑制物 I κ B 的上调,使 NF- κ B 与 I κ B 聚合,将 NF- κ B 限制在细胞质中,终止炎症的产生。因此,NF- κ B 的调控与活化在 RA 的病理变化占有重要地位^[10]。本课题组前期研究^[11]和本实验研究结果均表明,在 CIA 大鼠关节致炎后 NF- κ B 明显增高,表明 NF- κ B 参与 CIA 炎症的调控。因此,抑制 NF- κ B 的活化成为 RA 新的治疗靶点。

IL-17 是一种前炎性促炎症细胞因子,由 Th17 细胞产生,通过诱导活化 T 细胞和刺激成纤维细胞、巨噬细胞和上皮细胞产生多种促炎症基因,抑制软骨细胞合成基质,增强破骨细胞活性,最终导致骨侵蚀。在 RA 的发病过程中,IL-17 与其他细胞因子如 IL-1、TNF- α 等相互作用,导致 RA 病变进展^[12]。NF- κ B 是 IL-17 信号通路下游重要的转录因子^[13]。NF- κ B 的两个重要亚基 p65 与 p50 通过介导不同炎症调节因子表达,分别参与了损伤发生后炎症促进和炎症消退两个过程^[14]。

苗药金乌健骨方是课题组临床应用多年的经验方,药物由金毛狗脊、乌梢蛇、千年健、黑骨藤、三七粉、青风藤、白芍、姜黄组成,全方从补肾、强筋、健骨、活血、养血、祛风、通络、定痛等多角度组方,具有强筋健骨、活血通络、解郁止痛的功能。处方根据苗医理论配单不配双“三位一体”的原则配伍而成,金毛狗脊具补肾健骨、祛风除湿的功效,为最重要的领头药(即各碑嘎:苗语),千年健、黑骨藤、乌梢蛇、小花青风藤、三七、姜黄和白芍补肾活血、祛风通络为铺底药(各薄嘎:苗语),甘草为监护药(各管嘎:苗语),形成三位一体“玛汝务翠”(即赶毒)作用。课题组在前期临床研究证实金乌健骨方对 RA 具有良好疗效^[5],尤其是改善 RA 患者临床症状、体征、降低炎症指标等方面显示了一定优势^[6]。既往前期研究^[15]和本实验研究均显示金乌健骨方能抑制 CIA 大鼠足趾关节肿胀,降低 AI,减轻关节滑膜细胞的增生,减少滑膜层及滑膜下层淋巴细胞浸润、软骨增生及破坏,并能降低 CIA 大鼠血清 TNF- α 、IL-1 及 IL-1 β 表达,其作用优于雷公藤多苷组^[16]。

本研究表明,CIA 模型大鼠血清 IL-17 表达与关节滑膜 NF- κ B 信号具有一致性,金乌健骨方能降低 CIA 大鼠血清 IL-17 的表达水平和关节滑膜细胞 NF- κ B 的蛋白活性,提示两者可能在 RA 的发生、发展中相互作用、相互调节。这一研究结果为金乌健骨方在 RA 的靶向治疗及临床研究中提供一定的实验依据。

参 考 文 献

- [1] 赵蔚然. NF- κ B 与肿瘤的发生[J]. 西部医学, 2010, 22(9): 1729-1731.
- [2] Chen M, Lv Z, Zhang W, et al. Triptolide suppresses airway goblet cell hyperplasia and Muc5ac expression via NF- κ B in a murine model of asthma[J]. Mol Immunol, 2015, 64(1): 99-105.
- [3] Alghasham A, Rasheed Z. Therapeutic targets for rheumatoid arthritis: progress and promises[J]. Autoimmunity, 2014, 47(2): 77-94.
- [4] Sughra K, Birbach A, de Martin R, et al. Interaction of the TNFR-receptor associated factor TRAF1 with I- κ B kinase-2 and TRAF2 indicates a regulatory function for NF- κ B signaling[J]. PLoS One, 2010, 5(9): 12683-12693.
- [5] 马武开,钟琴,姚血明,等. 苗药金乌健骨汤对 MTX 治疗类风湿关节炎耐药患者增效作用研究[J]. 中医杂志, 2010, 51(5): 61.
- [6] 马武开,钟琴,姚血明,等. 苗药金乌健骨汤治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2010, (11): 74.
- [7] Postigo J, Iglesias M, Cerezo-Wallis D, et al. Mice deficient in CD38 develop an attenuated form of collagen type II-induced arthritis[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e3353.
- [8] Gu WZ, Brandwein SR. Inhibition of type II collagen-induced arthritis in rats by triptolide[J]. Int J Immunopharmacol, 1998, 20(8): 389-400.
- [9] Salim PH, Xavier RM. Influence of genetic polymorphisms (IL-10/CXCL8/CXCR2/NF κ B) on the susceptibility of autoimmune rheumatic diseases[J]. Rev Bras Reumatol, 2014, 54(4): 301-310.
- [10] Yu Y, Li S, Liu Y, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) ameliorates collagen-induced arthritis through modulating oxidative stress and suppressing nuclear factor-kappa B pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 25(1): 74-82.
- [11] 陆道敏,马武开,姚血明,等. 苗药金乌健骨方对 CIA 模型大鼠关节滑膜细胞 NF- κ B 调控作用研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(10): 2318-2320.
- [12] 周强,吕厚山,栗占国. 胶原诱导的关节炎动物模型研究现状及进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(4): 227-231.
- [13] Ivanov S, Lindén A. Interleukin-17 as a drug target in human disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 2009, 30(2): 95-103.
- [14] Günther J, Vogt N, Hampel K, et al. Identification of two forms of TNF tolerance in human monocytes: differential inhibition of NF- κ B/AP-1 and PP1-associated signaling[J]. J Immunol, 2014, 192(7): 3143-3155.
- [15] 马武开,陆道敏,姚血明,等. 苗药金乌健骨方对胶原诱导关节炎模型大鼠血清 IL-23/IL-17 轴影响的研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(12): 2867-2869.
- [16] 马武开,姚血明,黄颖,等. 金乌健骨方对关节炎模型大鼠的抗炎作用研究[J]. 医药导报, 2013, 32(5): 569-572.

(收稿:2014-03-02 修回:2015-03-15)