

蠲痹颗粒抗炎作用及机制的研究

万春平¹, 彭江云^{2*}, 李玲玉², 李兆福², 刘维超², 祁燕¹, 吴晶金², 杨会军²

(1. 云南中医学院第一附属医院中心实验室, 昆明 650021;

2. 云南中医学院第一附属医院风湿科, 昆明 650021)

[摘要] **目的:**研究蠲痹颗粒抗炎作用的药理学,揭示其抗炎作用的机制,阐明吴氏学派应用扶阳理论治疗痹证(风寒湿痹)临床中药优效的科学基础。**方法:**建立角叉菜胶致大鼠急性足跖肿胀炎症模型和棉球异物植入诱导大鼠肉芽组织增生慢性炎症模型,随机分为模型对照组、阳性药地塞米松组(2.5 mg·kg⁻¹)、蠲痹颗粒低、中、高剂量组(5.85, 11.70, 23.40 g·kg⁻¹)。药物干预后,检测蠲痹颗粒灌胃给药对急、慢性炎症反应的影响;建立牛Ⅱ型胶原诱导的DBA/1小鼠胶原性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)模型,石蜡切片HE染色分析CIA小鼠关节炎病理损伤程度,采用流式微珠阵列法(Cytometric Bead Array, CBA)检测胶原诱导的脾淋巴细胞炎症因子白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子-α(TNF-α),白介素-17A(IL-17A)表达水平。**结果:**与模型组比较,阳性药组、蠲痹颗粒高剂量组对大鼠角叉菜胶所致足跖肿胀和棉球异物植入引起的大鼠慢性炎症性肉芽组织增生均有显著抑制作用,差异有显著性意义($P < 0.05$),同时明显改善CIA小鼠局部关节炎的症状,减轻炎症细胞浸润。与正常对照组比较,CIA模型脾淋巴细胞IL-6, TNF-α, IL-17A表达水平显著增加($P < 0.01$),蠲痹颗粒药物干预后,IL-17A的产生水平显著下调($P < 0.05$),对炎症因子IL-6, TNF-α无明显影响。**结论:**蠲痹颗粒具有显著的抗炎作用,其作用机制与抑制促炎因子IL-17A产生有关。

[关键词] 蠲痹颗粒; 胶原性关节炎; 抗炎作用; 白介素 IL-17A

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)10-0117-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014100117

Study of Juanbi Particle on Anti-inflammatory Effect and Mechanism

WAN Chun-ping¹, PENG Jiang-yun^{2*}, LI Ling-yu², LI Zhao-fu², LIU Wei-chao²,
QI Yang¹, WU Jing-jin², YANG Hui-jun²

(1. Central Laboratory, The NO. 1 Affiliated Hospital of Yunnan University of
Traditional Chinese Medicine (TCM), Kunming 650021, China;

2. Department of Rheumatology, The NO. 1 Affiliated Hospital of Yunnan
University of TCM, Kunming 650021, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate anti-inflammatory of Juanbi particle and its relative mechanisms, to clarify the scientific basis of superior efficiency of Chinese medicine in the clinical treatment on Bi Syndrome (wind-cold-dampness Bi) according to Wu School based on strengthening yang theory. **Method:** The model of carrageenan-induced edema of rat hind and formation of cotton ball granulom in rats were adopted to investigate anti-inflammatory of Juanbi particle, rats were divided into five groups, including the model group, the positive control group (dexamethasone, Dex, 2.5 mg·kg⁻¹), Juanbi particle group (5.85, 11.70, 23.40 g·kg⁻¹). Type II bovine collagen (C II) -induced arthritis (CIA) in DBA/1 mice were established for investigating the antiarthritic potential of Juanbi particle. The histological damage was assessed by histological examination (HE),

[收稿日期] 20131008(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81360543);云南省科技计划重点新产品开发计划项目(2012BC010);云南省自然科学基金青年项目(2012FD097);

[第一作者] 万春平, 博士学位, 从事免疫药理学研究, Tel:0871-63623051, E-mail:wanchunping1012@163.com

[通讯作者] * 彭江云, 主任医师, 教授, 云南省名中医, 从事中医药防治风湿病的研究, Tel:0871-3635619, E-mail: Pengjiangyun@126.com

the inflammatory cytokine production levels of interleukin (IL) -6, IL-17A and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in C II -induced splenic lymphocytes was detected by cytometric bead array (CBA). **Result:** Compared with the model group, high dosage group of Juanbi particle and positive control group were significantly inhibited swelling of paw and the formation of cotton ball granuloma ($P < 0.05$); meanwhile the clinical score and inflammatory cells infiltration in CIA mice were significantly reduced in the Juanbi particle administration group. Compared with the normal group, there are significantly increased the inflammatory cytokine level of IL-17A, IL-6 and TNF- α induced by C II ($P < 0.01$). Compared with the model group, the inflammatory cytokine level of IL-17A was reduced by the Juanbi particle ($P < 0.05$), while the IL-6 and TNF- α have no significant changed. **Conclusion:** Juanbi particle has an anti-inflammatory effect, the mechanism of which may be related to suppress inflammatory cytokine production levels of IL-17A.

[**Key words**] Juanbi particle; collagen-induced arthritis; anti-inflammatory; interleukins-17A

蠲痹颗粒是吴氏学派继承人、云南省名老中医吴生元教授根据多年行医经验及扶阳理论总结出的治疗类风湿关节炎的有效良方。前期研究表明,蠲痹颗粒对类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)具有较好临床疗效,显著抑制胶原诱导性小鼠关节炎^[1-3]。Th17 细胞亚群是一种与白介素(IL)-23 相关且能分泌 IL-17 新发现 Th 亚群,主要介导机体的炎性反应、自身免疫性反应等的发生和发展,具有高致病性^[4]。本研究通过建立急性非特异性炎症模型、慢性炎症性肉芽组织增生模型和胶原诱导的 DBA/1 小鼠关节炎模型,研究蠲痹颗粒通过调控 IL-17 介导抗炎作用的机制,为蠲痹颗粒治疗痹证(风寒湿痹)和进一步新药研究奠定基础。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠,雌性,(180 ± 20) g。DBA/1 小鼠,7 ~ 8 周龄,体重(20 ± 2) g,雄性,均购自成都达硕生物科技有限公司,合格证号 SCXK(川) 2008-24;动物饲养在 SPF 级动物房,实验动物至少饲养 1 周后使用。温度(22 ± 1) °C,湿度 55% ± 5%,12 h 光暗循环。饲料和水均在消毒后由动物自由摄取。所有实验均严格按照实验动物有关条例进行。

1.2 药物

1.2.1 蠲痹颗粒浸膏的制备 将组方附片、川芎、赤芍、桂枝、麻黄、薏苡仁、五加皮、海桐皮等原药材混合,加水煎煮 2 次,第 1 次 10 倍量水,提取 1 h,滤过。第 2 次加 7 倍量水,提取 1 h,滤过,合并 2 次滤液,减压蒸馏浓缩至浸膏,称质量,折合原药材为每 1 g 浸膏含生药量为 1.14 g。

1.2.2 试剂 地塞米松(DEX,广东华南集团制药有限公司,批号 051201),甲氨喋呤(MTX,上海信宜药厂,批号 080509),角叉菜胶(Sigma,批号 59C-0328),牛 II 型胶原(C II, Sigma 公司,批号 C7806),

弗氏完全佐剂(CFA, BD PharMingen 公司,批号 2355346), Cytometric Bead Array 检测试剂盒(BD PharMingen 公司,批号 8171), RPMI-1640 培养基(GibcoBRL 公司,批号 785914)。

1.3 仪器 YLS-7C 型足跖肿胀仪(山东省济南益延科技发展有限公司), Megafuge11.0R 型离心机(德国 Thermo Scientific Heraeus), 3111 型二氧化碳培养箱(美国 Thermo-fisher), RM2235 型石蜡切片机、EG1150H + EG1130C 型组织包埋机、HI1210 型烘片机、DM2500 型正置显微镜、ASP300S 型全自动组织脱水机(均为德国莱卡仪器有限公司)。

2 方法

2.1 角叉菜胶致大鼠急性足跖肿胀炎症模型 角叉菜胶致大鼠急性足跖肿胀炎症模型参照文献制备^[5-6]。50 只 SD 大鼠随机分为 5 组,即模型对照组、阳性药地塞米松组、蠲痹颗粒低、中、高 3 个剂量组。各组大鼠分别于致炎前 5 d 及致炎前 1 h ig 给药,蠲痹颗粒低、中、高 3 个剂量组分别以浸膏 5.85, 11.70, 23.40 g·kg⁻¹ ig 给药;阳性药组以 2.5 mg·kg⁻¹ 地塞米松 ig 给药,模型对照组 ig 等体积的溶剂。实验第 5 天于大鼠右后足皮下注射 1% 角叉菜胶 0.1 mL 致炎,分别于致炎前和致炎后第 1, 2, 3, 4, 5 h,测量大鼠右后足同一部分足跖体积。

2.2 对棉球植入引起的肉芽组织增生的影响 肉芽组织增生模型参照文献制备^[7], 50 只 SD 大鼠随机分为 5 组,即模型对照组、阳性药组、蠲痹颗粒低、中、高共 3 个剂量组。1% 戊巴比妥钠 30 mg·kg⁻¹ 麻醉大鼠,腹部去毛消毒,经上腹部切口将一个处理好的棉球(50 mg)植入大鼠腋下。各组大鼠分别于棉球植入手术当天开始 ig 给药 8 d。各组给药途径、剂量同 2.1。末次给药 24 h,处死大鼠取出棉球,将棉球放入 110 °C 烘箱中干燥 48 h,称质量,减去原棉

球质量即为肉芽质量。计算肉芽肿抑制率。

$$\text{肉芽肿抑制率} = (\text{模型组肉芽肿质量} - \text{给药组肉芽肿质量}) / \text{模型组肉芽肿质量} \times 100\%$$

2.3 对C II诱导的DBA/1小鼠关节炎的影响

2.3.1 关节炎的诱导及病变评定 DBA/1小鼠胶原性关节炎的诱导参照文献制备^[8],具体方法:C II加入0.1 mol·L⁻¹的醋酸,质量浓度10 g·L⁻¹,提前4 d 4℃冰箱溶解,胶原与等体积的弗氏完全佐剂充分乳化,待雄性DBA/1小鼠麻醉后,于其尾根部进行致敏50 μL/只,3周后以相同剂量进行再次免疫攻击。

2.3.2 分组及给药 攻击1周后,模型小鼠开始出现关节红肿,按临床评分平均分为CIA模型组,阳性药MTX组,罍痹颗粒组,每组8只。CIA模型组、阳性药MTX组分别给予溶剂对照和MTX 1 mg·kg⁻¹,罍痹颗粒组口服给予罍痹颗粒浸膏1.89 g·kg⁻¹,此剂量换算成人的用量为53 g,以上给药均在攻击1周后开始给药,每天1次。给药量按照实验动物与人用药量的换算公式计算得出。

2.3.3 组织病理学检查 小鼠处死后,取其后肢踝关节,去毛后于10%福尔马林进行固定,之后脱钙和进行石蜡包埋,切片(4 μm厚度),苏木精-伊红染色后显微镜下观察。

2.3.4 炎症因子的诱导及检测 再次免疫20 d后,脱脊椎处死小鼠,无菌取其脾脏,制备单细胞悬液,红细胞裂解液除红细胞,用含2% FBS的RPMI-1640洗2次,将细胞调至5×10⁶个/mL,各组小鼠脾淋巴细胞(5×10⁶个/孔)接种于24孔板,同时加入10 mg·L⁻¹胶原或培养液对照,37℃,5% CO₂培养48 h。离心收集培养上清(5 000 r·min⁻¹,4℃,5 min),按试剂盒说明书检测步骤操作,将收获的待检细胞培养上清液与小鼠IL-6/肿瘤坏死因子-α(TNF-α)/IL-17A细胞因子混合捕获珠加入适当的试管进行孵育,上流式细胞仪检测,结果用BD CBA Software(BD Bio-sciences Pharmigen)软件进行分析,处理得出细胞因子。

2.4 统计分析 所有实验数据均采用统计学方法处理。均值间差异比较采用t检验或单因素方差分析,数据统计均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以P<0.05为显著水平。数据统计分析采用SPSS 17.0统计软件包。

3 结果

3.1 对大鼠角又菜胶所致足跖肿胀的影响 与模型对照组比较,阳性药(地塞米松)组、罍痹颗粒高剂量组在致炎后3,4 h时对角又菜胶所致足跖肿胀均有显著抑制作用,差异有显著性意义(P<0.05),见表1。

表1 罍痹颗粒对大鼠角又菜胶所致足跖肿胀的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 /g·kg ⁻¹	足跖肿胀/mL				
			1 h	2 h	3 h	4 h	5 h
模型对照	8	-	0.18 ± 0.06	0.34 ± 0.20	0.37 ± 0.15	0.34 ± 0.14	0.27 ± 0.14
地塞米松	8	2.5 × 10 ⁻³	0.12 ± 0.11	0.16 ± 0.14	0.20 ± 0.18 ¹⁾	0.17 ± 0.20 ¹⁾	0.19 ± 0.13
罍痹颗粒	10	5.85	0.27 ± 0.16	0.33 ± 0.12	0.43 ± 0.18	0.35 ± 0.20	0.29 ± 0.10
	10	11.70	0.31 ± 0.12 ¹⁾	0.40 ± 0.14	0.46 ± 0.13	0.37 ± 0.12	0.32 ± 0.13
	9	23.40	0.22 ± 0.07	0.23 ± 0.13	0.23 ± 0.10 ¹⁾	0.19 ± 0.01 ¹⁾	0.18 ± 0.06

注:与模型对照组比较¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01(表2~3同)。

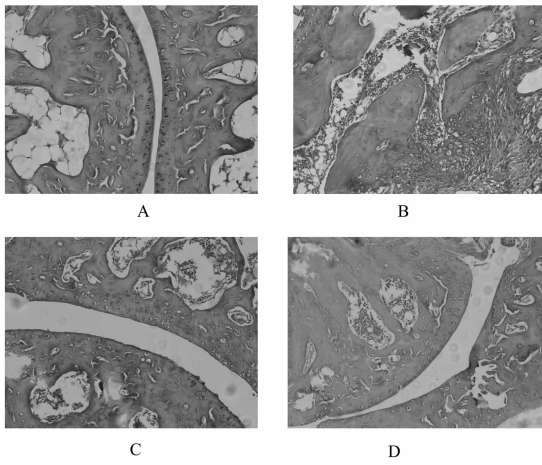
3.2 对棉球植入所致大鼠慢性炎症性肉芽组织增生的影响 与模型对照组比较,地塞米松组、罍痹颗粒高剂量组显著抑制棉球植入引起的大鼠肉芽组织增生,差异有显著性意义(P<0.01),见表2。

3.3 对CIA小鼠关节炎病理损伤的影响 与正常DBA/1小鼠相比较,在CIA模型组小鼠中观察到典型的关节炎病理表现:大量的淋巴细胞浸润、滑膜组织增生、软骨和骨的侵蚀等。而阳性药MTX组和罍痹颗粒组小鼠明显阻止关节炎滑膜炎、淋巴细胞浸润和关节损伤(图1)。

3.4 对CIA小鼠炎症因子表达的影响 与正常对

表2 罍痹颗粒对棉球异物植入所致大鼠慢性炎症性肉芽组织增生的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	肉芽组织 /mg	抑制率 /%
模型对照	-	50.41 ± 7.63	-
地塞米松	2.5 × 10 ⁻³	4.85 ± 2.77 ²⁾	91
罍痹颗粒	5.85	43.82 ± 9.14	13
	11.70	43.90 ± 14.53	13
	23.40	30.42 ± 14.28 ²⁾	40



A. 正常组; B. CIA 模型组; C. MTX 给药组 (1 mg·kg⁻¹);
D. 蠲痹颗粒给药组 (1.89 g·kg⁻¹)

图 1 蠲痹颗粒对 CIA 小鼠关节炎病理损伤的影响 (HE, ×200)

对照组比较, CIA 模型组细胞培养上清 IL-17A, IL-6 和 TNF-α 显著高于正常对照组, 差异有非常显著性意义 ($P < 0.01$)。蠲痹颗粒给药干预后 IL-17A 水平明显下调, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 而炎症因子 IL-6, TNF-α 无明显变化, 见表 3。

表 3 蠲痹颗粒对 CIA 小鼠炎症因子表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
ng·L⁻¹

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	IL-6	TNF-α	IL-17A
正常对照	-	10.17 ± 1.60 ²⁾	79.62 ± 5.02 ²⁾	6.50 ± 3.05 ²⁾
模型	-	31.72 ± 3.52	339.02 ± 12.30	659.89 ± 33.52
蠲痹颗粒	1.89	33.96 ± 1.32	329.97 ± 12.25	556.75 ± 21.46 ¹⁾

4 讨论

蠲痹颗粒由附片、川芎、赤芍、桂枝、麻黄、薏苡仁、五加皮、海桐皮等药味组成, 有温经散寒、通络止痛、祛风除湿的功效, 是治疗寒湿痹阻之类风湿关节炎的有效良方。目前现代医学研究对治疗类风湿关节炎的药理作用主要包括免疫抑制、抗炎、镇痛作用以及对骨关节的影响。本研究以抗炎作用的药效学为切入点, 揭示蠲痹抗炎作用的机制, 阐明吴氏学派应用扶阳理论治疗痹证 (风寒湿痹) 临床中药优效的科学基础。角叉菜胶诱导的大鼠足肿胀模型是一种急性非特异性的炎症模型, 主要表现为局部的充血、水肿及渗出等病理反应过程, 常用于评价药物对急性炎症过程的影响^[7]。大鼠局部皮下植入棉球异物, 可引起与临床某些炎症后期病理变化相似的慢性、炎症性肉芽组织的增生, 用于评价药物对慢性

炎症反应的作用^[7]。结果表明, 蠲痹颗粒对急性非特异性的炎症模型和慢性炎症反应模型均具有较好的抑制作用, 该实验研究结果进一步从抗炎方面佐证蠲痹颗粒临床治疗痹证 (风寒湿痹)。

牛 II 型胶原诱导的 DBA/1 小鼠关节炎, 在发病机制、疾病症状和病理特征上与 RA 都具有共同点, 是研究人类 RA 最为经典、成熟的实验动物模型, 在国际上广泛应用于治疗 RA 药效评价和作用机制的研究^[8-9]。IL-17A 是 Th17 细胞主要效应因子, 与其受体结合后, 主要通过活化 MAP 激酶, 激活核因子 (NF-κB) 的活性从而发挥 IL-17 的生物学活性。IL-17A, 是一种强力促炎细胞因子, 主要通过以下机制介导炎症损伤^[10]: ①诱导促炎细胞因子 (IL-6, TNF-α)、趋化因子 (CXCL1, GCP-2, IL-8, MCP-1) 和基质金属蛋白酶 (MMP) 的表达, 引起炎症细胞的浸润和组织损伤; ②募集中性粒细胞, 参与中性粒细胞的增殖、成熟和趋化, 对 T 细胞的活化起协同刺激作用^[11]; ③增加前列腺素 E₂ (PGE₂)。Cytometric Bead Array 检测结果表明, 蠲痹颗粒给药干预后, Th17 细胞因子 (IL-17A) 产生水平明显下调, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。基于上述结果与分析, 提示蠲痹颗粒可能通过下调 Th17 细胞相关信号通路, 抑制促炎细胞因子 IL-17A 的产生, 从而抑制炎症损伤和介导对类风湿关节炎的治疗作用。因此有必要进一步深入研究蠲痹颗粒对 Th17 细胞上游转录因子及分化的影响, 从而揭示“温阳理论治疗痹证 (风寒湿痹)”理论的现代生物学特征及内在规律, 丰富和发展中医治疗痹证理论的科学内涵。

[参考文献]

[1] 彭江云, 李兆福, 刘维超, 等. 蠲痹颗粒治疗类风湿关节炎临床疗效观察 [J]. 中国中医风湿病学杂志, 2009, 30(12): 12.
[2] 万春平, 李兆福, 彭江云, 等. 蠲痹颗粒主要药效学及安全性评价研究 [J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(5): 16.
[3] 万春平, 彭江云, 李兆福, 等. 蠲痹颗粒对胶原诱导性小鼠关节炎的抑制作用及机制研究 [J]. 中药材, 2013, 36(8): 1505.
[4] Kristine Kikly, Ling Liu, Songqing Na et al. The IL-23/Th17 axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation [J]. Curr Opin Immunol, 2006, 18: 670.
[5] 张毅, 王旭光, 何惠娟, 等. 木犀草素体内抗炎作用机制研究 [J]. 广东医学院学报, 2009, 27(6): 606.

黄芪甲苷通过抑制 Th2 型细胞因子减轻变应性接触性皮炎

魏筱^{1,2}, 洪敏^{1,2*}, 沈丹丹^{1,2}, 桂黎黎^{1,2}, 江小燕^{2,3}, 于曦^{1,2}, 刘海亮^{1,2}, 江国荣⁴

(1. 南京中医药大学药学院, 南京 210023;

2. 国家规范化中药药理实验室, 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 江苏南京 210029;

3. 中国药科大学中药学院, 南京 210009; 4. 苏州市中医医院, 江苏苏州 215003)

[摘要] 目的:应用异硫氰酸荧光素(FITC)诱导的 Th2 型小鼠变应性接触性皮炎的模型,评价黄芪甲苷(AS-IV)对 Th2 过敏性皮炎的作用。方法:BALB/c 小鼠在 day 1, day 2 用 1.5% 的 FITC 溶液致敏腹部皮肤 2 次,同时给予地塞米松 ip 剂量为 0.67 mg·kg⁻¹, AS-IV(6.25, 12.5, 25, 50 mg·kg⁻¹, ig)至 day 5(诱导相给药), day 6 用 0.5% FITC 溶液攻击小鼠耳部皮肤, 24 h 后测定小鼠耳肿胀程度,耳组织 HE 染色,同时部分耳组织制匀浆以 ELISA 方法检测白介素(IL)-4, IL-13, IL-9 水平。结果:与正常组比较,模型组小鼠耳肿胀明显,耳组织真皮层明显水肿,炎症细胞大量浸润, Th2 型细胞因子 IL-4, IL-13, IL-9 水平显著升高;黄芪甲苷 25, 50 mg·kg⁻¹ 诱导相给药能显著抑制模型的耳肿胀度;病理组织学检查亦显示与模型组比较,给予黄芪甲苷小鼠的耳炎症反应减轻,炎症细胞浸润明显减少;同时能显著降低耳组织匀浆中 IL-4, IL-13, IL-9 水平。结论:黄芪甲苷诱导相给药对 FITC 诱导的小鼠 Th2 型变应性接触性皮炎有显著的抑制作用,该作用与抑制 Th2 型细胞因子的产生有关。

[关键词] 黄芪甲苷; 变应性接触性皮炎; 白介素-4; 白介素-13; 白介素-9;

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)10-0121-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014100121

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13422/j.cnki.syfjx.000083.html>

[网络出版时间] 2014-03-07 10:52

Astragaloside IV Inhibits Allergic Contact Dermatitis through Reduction of Type 2 Cytokines Production

WEI Xiao^{1,2}, HONG Min^{1,2*}, SHEN Dan-dan^{1,2}, GUI Li-li^{1,2},
JIANG Xiao-yan^{2,3}, YU Xi^{1,2}, LIU Hai-liang^{1,2}, JIANG Guo-rong⁴

[收稿日期] 20131222(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81073121, 81373549);江苏高校优势学科建设工程(YSKX-2010);“青蓝工程”项目;国家教育部留学回国人员科研启动基金

[第一作者] 魏筱, 硕士, 从事免疫药理学研究, E-mail: wx8754@126.com

[通讯作者] * 洪敏, 教授, 硕士生导师, 从事免疫药理学研究, Tel: 025-86798184, E-mail: hongmin72@hotmail.com

[6] 陈孟平, 乔为平, 赵云华, 等. 黔产棘茎梅木抗炎作用及部分机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 156.

[7] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 742.

[8] Wang J X, Tang W, Zhou R, et al. The new water-soluble artemisinin derivative SM905 ameliorates collagen-induced arthritis by suppression of inflammatory and Th17 responses[J]. B J Pharmacol, 2008, 153(6): 303.

[9] 周茹, 杨以阜, 左建平. II 型胶原诱导的小鼠关节炎

动物模型的建立及影响因素[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(12): 1532.

[10] Estelle Bettelli, Thomas Korn, Mohamed Oukka, et al. Induction and effector functions of TH17 cells [J]. Nature, 2008, 453(19): 1051.

[11] Ferretti S, Bonneau O, Dubois G R, et al. A IL17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia; IL-15 as a possible trigger [J]. J Immunol, 2003, 170: 2106.

[责任编辑 聂淑琴]