

五色梅总黄酮对佐剂诱导大鼠关节炎的作用

韦贤, 李振中, 黄祖良*

(右江民族医学院药学院, 广西百色 533000)

【摘要】 目的: 观察五色梅总黄酮对风湿性关节炎的治疗作用。方法: 采用完全弗氏佐剂(CFA)诱导关节炎大鼠模型, 设正常组, 模型组, 阳性药地塞米松组($0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 五色梅总黄酮高、低剂量组($100, 25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)。ig 给药各组每天1次, 连续16 d, 观察造模后第3, 8, 16, 21, 24天大鼠足跖肿胀率及关节炎指数, 测定大鼠炎性组织液和血清中的白细胞介素-1 β (IL-1 β)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平。小鼠二甲苯耳廓肿胀法和大鼠棉球肉芽肿法观察五色梅总黄酮的抗炎作用; 小鼠热板法和醋酸扭体法观察五色梅总黄酮的镇痛作用。结果: 与模型组比较, 五色梅总黄酮 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组能降低佐剂性关节炎大鼠足肿胀率并降低关节炎指数 ($P < 0.05$), 并能降低佐剂性关节炎大鼠炎性组织液和血清中 IL-1 β , TNF- α 水平 ($P < 0.05$); 五色梅总黄酮 $140, 70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组均能显著抑制二甲苯所致小鼠耳廓肿胀程度, $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组能显著抑制大鼠棉球肉芽组织质量 ($P < 0.05, P < 0.01$); 五色梅总黄酮 $140, 70 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组均能显著减少醋酸引起小鼠的扭体反应次数和增加小鼠热板痛阈值 ($P < 0.05$)。结论: 五色梅总黄酮有效改善类风湿性关节炎大鼠关节炎症状, 同时具有显著的抗炎镇痛作用, 其机制可能与降低炎性组织液和血清中 IL-1 β , TNF- α 水平有关。

【关键词】 五色梅总黄酮; 类风湿关节炎; 白细胞介素-1 β ; 肿瘤坏死因子- α ; 抗炎; 镇痛

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2015)09-0145-05

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.2015090145

Effects of Total Flavonoids of *Lantana camara* on Adjuvant Induced Arthritis in Rats WEI Xian, LI Zhen-zhong, HUANG Zu-liang* (College of Pharmacy, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China)

【Abstract】 **Objective:** To observe the effect and mechanism of total flavonoids of *Lantana camara* on rheumatoid arthritis (RA) in rats. **Method:** After establishing rat Freund's adjuvant arthritis (AA) model, rats with AA were divided into four groups, model group, dexamethasone group ($0.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and total flavonoids of *L. camara* group ($100, 25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). The total flavonoids of *L. camara* group were given for 16 days. The effects of total flavonoids of *L. camara* on anti-arthritis were studied through observing the changes of paw swelling, arthritis index at day 3, 8, 16, 21 and 24, and levels of interleukin 1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor α (TNF- α) after medication. Anti-inflammatory activity was studied by mice auricular swelling test induced by xylene and rat inflammation model induced by planted cotton ball in axillary, and acetic acid-induced writhing and hot-plate test in mice were used to study the analgesic activity. **Result:** Compared with models, the total flavonoids of *L. camara* could inhibit paw edema and arthritis index in RA rats significantly ($P < 0.05$), and the levels of serum IL-1 β and TNF- α showed a marked decrease ($P < 0.05$). The total flavonoids of *L. camara* could inhibit the mice ear edema induced by xylene, and could also decrease the weight of cotton ball granuloma. The total flavonoids of *L. camara* could increase the pain threshold value of the mice on the hot plate, and decrease the number of writhing in mice flowing ip administration of acetic acid. **Conclusion:** The total flavonoids of *L. camara* could ameliorate rheumatoid arthritis in RA rats, and have a good anti-inflammatory and analgesic action, and its effect has a close relation with the level of IL-1 β and TNF- α in RA rats.

【Key words】 total flavonoids of *Lantana camara*; rheumatoid arthritis; interleukin 1 β ; tumor necrosis factor- α ; anti-inflammatory; analgesia

【收稿日期】 20140926(006)

【基金项目】 广西自然科学基金项目(2014GXNSFBA118147); 广西教育厅科研项目(2013YB191)

【第一作者】 韦贤, 硕士, 讲师, 从事高校药学教育及中草药有效成分活性研究, Tel: 0776-2850310, E-mail: wei700@126.com

【通讯作者】 * 黄祖良, 教授, 从事高校化学教育及活性研究, Tel: 0776-2849935, E-mail: ymhzl043@163.com

五色梅为马鞭草科马樱丹属植物五色梅的叶或带花叶的嫩枝。性味苦寒,具消肿解毒,祛风止痒之功效,用于治痈肿,湿毒,疥癩,毒疮等。黄祖良等^[1],蔡毅等^[2]的研究表明五色梅的提取物具有良好的抗类风湿性关节炎的作用。但是,五色梅抗类风湿性关节炎作用的物质基础,还鲜有报道。五色梅总黄酮是五色梅的主要活性组分,具有重要的药理活性,为更深入的解明五色梅抗类风湿性关节炎作用及其物质基础,本研究采用完全弗氏佐剂诱导性关节炎大鼠模型,观察五色梅总黄酮对类风湿性关节炎大鼠的治疗作用,并探讨初步其作用机制;同时采用小鼠二甲苯耳廓肿胀法和大鼠棉球芽肿法观察五色梅总黄酮的抗炎作用,小鼠热板法和小鼠醋酸扭体法观察五色梅总黄酮的镇痛作用。为对五色梅的进一步研究开发,提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 雄性 Wistar 大鼠、体重 150 ~ 200 g,昆明种小鼠,雌性及雄性,体重(20 ± 2) g。均为 SPF 级,由右江民族医学院动物实验中心提供,合格证号 SCXK(桂)2012-0003。动物观察室:温度(25 ± 1) °C,相对湿度 60% ± 10%。

1.2 药品与试剂 五色梅总黄酮(由五色梅 *Lantana camara* 带花叶的嫩枝提取,右江民族医学院中药化学实验室提供,纯度 62.25%,批号 20130715),地塞米松片(天津天药业股份有限公司,批号 20100106),阿司匹林(湖南新汇制药股份有限公司,批号 120201),罗通定片(山西云鹏制药有限公司生产,批号 A090702);大鼠白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)定量试剂盒(均由上海森雄科技实业有限公司提供,批号 1304074),完全弗氏佐剂(CFA, Sigma 公司,批号 9007812)。

1.3 仪器 Mul-tiskan MS352 型酶标仪(芬兰 Labsystems 公司)。

2 方法

2.1 对完全弗氏佐剂诱导关节炎大鼠的影响

2.1.1 大鼠佐剂性关节炎模型的制备及分组给药^[3-4] 取大鼠 50 只,随机分为 5 组,即正常组、模型组、地塞米松组、五色梅总黄酮高、低剂量组,每组各 10 只大鼠。除正常组外,其余各组大鼠右足跖皮下注射完全弗氏佐剂 0.05 mL。大鼠于制模第 8 天开始给药,正常组、模型组给予蒸馏水,地塞米松组给予地塞米松 0.15 mg·kg⁻¹,五色梅总黄酮高、低剂量组分别给予 100, 25 mg·kg⁻¹。连续给药第 21

天,于第 8, 16, 21, 24 天测量大鼠左后足踝关节周长,记录结果,计算足肿胀率。

$$\text{足肿胀率} = (t \text{ 时间周径} - t_0 \text{ 时间周径}) / t_0 \text{ 时间周径} \times 100\%$$

t_0 造模前, t 为给药后各时间。

2.1.2 关节炎指数计算^[5] 于药前及给药后第 3, 8, 16, 21, 24 天,采用关节炎评分法根据大鼠踝关节、跖趾关节、趾关节红肿程度和受影响关节数,记录继发性关节炎病变严重程度,计算关节炎指数(AI)。0 级:无红肿,0 分;1 级:足小趾关节红肿,1 分;2 级:趾关节足跖部均红肿,2 分;3 级:踝关节以下均红肿,3 分;4 级:包括踝关节全部红肿,4 分。

2.1.3 IL-1 β 和 TNF- α 的测定^[6] 第 24 天,取血,处死大鼠,切开肿胀关节并暴露炎性组织,每鼠用 50 μ L 生理盐水冲洗,然后收集冲洗液,即得炎性组织液,测炎性组织液及血清 IL-1 β , TNF- α ,测定采用 ELISA 试剂盒,并按试剂盒说明进行检测。

2.2 抗炎作用

2.2.1 对二甲苯引起耳廓肿胀的影响^[3] 取小鼠 50 只,随机分为模型组、阳性药组(地塞米松, 0.5 mg·kg⁻¹)、五色梅总黄酮高、中、低剂量组(140, 70, 35 mg·kg⁻¹),每组 10 只。1 次/d *ig* 给药,模型组 *ig* 给予等容量蒸馏水,连续 9 d。第 9 天给药后 1 h,在各组小鼠左耳两面均匀涂抹二甲苯 50 μ L, 25 min 后处死小鼠,沿耳廓基线剪下两耳,用直径 8 mm 的打孔器在同一部位打下圆耳片,测肿胀度和抑制率。

$$\text{肿胀度} = \text{左耳片重} - \text{右耳片重}$$

$$\text{肿胀率} = (\text{左耳片重} - \text{右耳片重}) / \text{右耳片重} \times 100\%$$

2.2.2 对大鼠棉球肉芽组织增生的影响^[7] 取正常健康 Wistar 大鼠 40 只,体重 250 ~ 300 g,雄性。随机分为 4 组,每组 10 只,即模型组,阿司匹林组(100 mg·kg⁻¹),五色梅总黄酮高、低(100, 25 mg·kg⁻¹) 2 个剂量组。*ip* 戊巴比妥钠 45 mg·kg⁻¹麻醉,将 20 mg 的高压灭菌棉球植入腹股沟皮下,缝合。自手术当日开始,连续 *ig* 给药 9 d,模型组 *ig* 给予等体积蒸馏水。末次给药后 24 h,处死大鼠,将棉球连同周围结缔组织一起取出,除去脂肪组织,70 °C 干燥 48 h 后,取称肉芽肿质量。

2.3 五色梅总黄酮镇痛作用

2.3.1 对小鼠热板痛阈的影响^[8] 将 50 只预先经热板筛选的雌性小鼠[除去反应过敏(< 5 s)及迟钝(> 30 s)的小鼠],随机分成对照组,阳性药组(罗通定, 50 mg·kg⁻¹),五色梅总黄酮高、中、低剂量组(140, 70, 35 mg·kg⁻¹)。 *ig* 给药,对照组 *ig* 给

予等容量蒸馏水。于给药后 60 min 测痛阈值。

2.3.2 对醋酸引起小鼠扭体反应的影响^[9] 取昆明种小鼠 50 只, 雄性, 体重 28 ~ 32 g, 随机分为 5 组, 每组 10 只。分组、给药同 2.3.1。给药后 1 h, 各鼠 ip 0.6% 醋酸溶液 0.2 mL/只, 5 min 后计数 10 min 内各小鼠出现的扭体反应次数。

2.4 统计方法 采用 SPSS 11.0 系统软件自动处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对完全弗氏佐剂诱导关节炎的影响

3.1.1 对关节炎指数的影响 和正常组比较, 模型组大鼠在注射完全弗氏佐剂后第 3, 8, 16, 21, 24 天, 关节炎指数显著增高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 提示模型复制成功。和模型组比较, 五色梅总黄酮 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组在足跖注射完全弗氏佐剂后第 16, 21 天可显著抑制关节炎指数的增高 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 五色梅总黄酮对佐剂性关节炎大鼠关节炎指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effect of total flavonoids of *L. camara* on arthritis index in Freund's adjuvant arthritis rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	AI/分				
		给药 3 d	给药 8 d	给药 16 d	给药 21 d	给药 24 d
正常	-	2.3 ± 0.2 ¹⁾	2.6 ± 0.2 ²⁾	2.6 ± 1.6 ²⁾	2.6 ± 0.3 ²⁾	2.7 ± 0.3 ²⁾
模型	-	2.5 ± 0.3	6.4 ± 1.5	7.1 ± 1.6	7.5 ± 1.5	7.0 ± 0.3
地塞米松	0.15	2.6 ± 0.3	6.1 ± 1.5	5.1 ± 1.4 ¹⁾	5.5 ± 1.7 ¹⁾	5.5 ± 1.5 ¹⁾
五色梅总黄酮	100	2.6 ± 0.3	6.3 ± 1.1	5.4 ± 1.4 ¹⁾	5.8 ± 1.5 ¹⁾	5.9 ± 1.9
	25	2.6 ± 0.3	6.1 ± 1.7	5.9 ± 1.8	6.1 ± 1.9	6.5 ± 1.9

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2 ~ 5 同)。

3.1.2 对佐剂性关节炎大鼠足跖肿胀的影响 左足跖在注射后第 8, 16, 21, 24 天显著肿胀 ($P < 0.01$), 提示模型复制成功。和模型组比较, 五色梅总黄酮 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组左足跖的肿胀在第 16, 21 天得到显著的抑制; 五色梅总黄酮 25 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组对左足跖肿胀在第 16 天得到显著的抑制 ($P <$

0.05)。见表 2。

3.1.3 对佐剂性关节炎大鼠血液 IL-1 β 和 TNF- α 水平的影响 和模型组比较, 五色梅总黄酮 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组可显著抑制血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平的增高 ($P < 0.01$), 可显著抑制炎性组织液 IL-1 β 和 TNF- α 水平的增高 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 五色梅总黄酮对佐剂性关节炎大鼠左足跖肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of total flavonoids of *L. camara* on paw swelling in Freund's adjuvant arthritis (AA) rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	足跖肿胀率/%			
		给药 8 d	给药 16 d	给药 21 d	给药 24 d
正常	-	11.7 ± 2.6 ²⁾	10.8 ± 3.5 ²⁾	12.1 ± 2.5 ²⁾	11.6 ± 3.3 ²⁾
模型	-	67.4 ± 10.6	72.7 ± 7.8	71.5 ± 12.2	67.8 ± 12.8
地塞米松	0.15	66.7 ± 11.8	60.6 ± 9.8 ¹⁾	59.7 ± 11.8 ¹⁾	57.4 ± 9.8
五色梅总黄酮	100	67.0 ± 12.4	62.4 ± 11.4 ¹⁾	61.2 ± 7.2 ¹⁾	58.8 ± 14.7
	25	66.8 ± 13.0	63.4 ± 10.1 ¹⁾	66.8 ± 13.7	67.7 ± 12.8

表 3 五色梅总黄酮对佐剂性关节炎大鼠血清、炎性组织液的 IL-1 β , TNF- α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effect of total flavonoids of *L. camara* on the level of IL-1 β , TNF- α in Freund's adjuvant arthritis (AA) rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	血清/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$		炎性组织液/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	
		IL-1 β	TNF- α	IL-1 β	TNF- α
正常	-	260.4 ± 53.4 ²⁾	417.6 ± 68.0 ²⁾	323.0 ± 86.0 ²⁾	588.1 ± 115.7 ²⁾
模型	-	364.1 ± 76.0	593.4 ± 94.6	718.8 ± 177.3	809.1 ± 106.8
地塞米松	0.15	286.4 ± 55.4 ¹⁾	519.3 ± 74.8 ¹⁾	573.9 ± 125.0 ¹⁾	701.1 ± 114.2 ¹⁾
五色梅总黄酮	100	311.9 ± 71.2 ¹⁾	492.5 ± 83.2 ¹⁾	593.8 ± 102.5 ¹⁾	681.8 ± 114.3 ¹⁾
	25	326.9 ± 66.7	529.9 ± 67.2	651.4 ± 139.5	808.4 ± 129.3

3.2 五色梅总黄酮抗炎作用

3.2.1 对二甲苯引起耳廓肿胀的影响 和模型组比较,五色梅总黄酮 140, 70 mg·kg⁻¹ 剂量组可显著抑制由二甲苯引起的耳廓肿胀 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 五色梅总黄酮对二甲苯引起耳廓肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of total flavonoids of *L. camara* on ear edema in mice induced by xylene ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	肿胀度/mg	抑制率/%
模型	-	20.9 ± 3.7	-
地塞米松	0.5	14.9 ± 4.8 ²⁾	34.7
五色梅总黄酮	140	16.9 ± 4.5 ¹⁾	26.3
	70	15.3 ± 4.7 ¹⁾	33.0
	35	18.3 ± 4.7	20.1

3.2.2 对大鼠棉球肉芽组织增生的影响 和模型组比较,五色梅总黄酮 100 mg·kg⁻¹ 剂量组可明显抑制大鼠棉球肉芽组织增生 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 五色梅总黄酮对大鼠棉球肉芽组织增生的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effect of total flavonoids of *L. camara* on cotton ball granuloma in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	肉芽组织干重/mg	抑制率/%
模型	-	72.1 ± 11.7	-
阿司匹林	100	51.1 ± 16.2 ²⁾	29.1
五色梅总黄酮	100	52.6 ± 14.7 ²⁾	27.0
	25	65.4 ± 14.8	9.3

3.3 镇痛作用

3.3.1 对小鼠热板痛阈的影响 与模型组比较,五色梅总黄酮 140, 70 mg·kg⁻¹ 剂量组可显著提高小鼠热板痛阈 ($P < 0.05$)。见表 6。

3.3.2 对醋酸引起小鼠扭体反应的影响 和对照(模型)组比较,五色梅总黄酮 140, 70 mg·kg⁻¹ 剂量组可显著减少醋酸引起小鼠扭体次数 ($P < 0.05$)。见表 6。

4 讨论

类风湿性关节炎,是一种由自身免疫障碍引致免疫系统攻击关节的长期慢性炎症,会造成关节变形直至残废,并会因关节痛楚及磨损而失去部分的活动能力。这种病症亦会有系统地影响其他关节外的组织,包括皮肤、血管、心脏、肺部及肌肉等^[7-12]。本病呈全球性分布,是造成人类丧失劳动力和致残的主要原因之一^[13-14]。类风湿性关节炎的发病机制迄今尚无定论,已知 MHC-II 抗原以及各种炎症介质、细胞因子、趋化因子在类风湿性关节炎发病过

表 6 五色梅总黄酮对小鼠热板痛阈及醋酸致扭体反应的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Effect of total flavonoids of *L. camara* on pain threshold value and on number of writhing induced by acetic acid in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	热板痛阈 /s	扭体数 /次
对照 ³⁾	-	19 ± 6	32.8 ± 10.3
罗通定	50	36 ± 17 ²⁾	19.4 ± 8.5 ²⁾
五色梅总黄酮	140	29 ± 13 ¹⁾	22.1 ± 8.4 ¹⁾
	70	28 ± 11 ¹⁾	23.5 ± 8.8 ¹⁾
	35	25 ± 11	25.9 ± 7.8

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 8 同), ³⁾ 在醋酸致扭体反应中为模型对照。

程中起着重要作用。IL-6 是活化的 T 细胞和成纤维细胞产生的淋巴因子,是一种多克隆 B 细胞激活剂,能促进活化 B 细胞前体成为产生抗体的细胞,和集落刺激因子协同,能促进原始骨髓源细胞的生长和分化,增强自然杀伤细胞的裂解功能^[15]。TNF- α 可刺激软骨内蛋白多糖的吸收并抑制其合成,使软骨降解,也可刺激滑膜细胞和软骨细胞合成 PGE₂ 和胶原酶,引起骨和软骨的吸收破坏,促进成纤维母细胞的增生^[16-19]。

总黄酮是指黄酮类化合物,是一大类天然产物,广泛存在于植物界,是许多中草药的有效成分。研究表明,某些植物总黄酮对大鼠佐剂性关节炎具有治疗作用,机制复杂。陈刚等发现,柑橘皮总黄酮可拮抗大鼠佐剂性关节炎发展,其作用机制与抑制炎症介质的生成密切相关^[19]。曾阳的研究表明,翁布总黄酮对佐剂性关节炎大鼠继发性炎症有治疗作用,其作用机制可能与其改善佐剂性关节炎大鼠异常的细胞免疫功能有关^[20]。五色梅总黄酮是五色梅的主要活性组分之一,含有槲皮素、胡麻素、泽兰替灵等成分^[21],笔者的研究表明,五色梅总黄酮可以改善佐剂性关节炎大鼠足肿胀率、降低关节炎指数,对佐剂性关节炎大鼠原、继发性炎症均有治疗作用。能降低佐剂性关节炎大鼠炎性组织液和血清中 IL-1 β , TNF- α 水平,提示其作用机制可能与调节炎症介质的生成相关。五色梅总黄酮还可以抑制二甲苯所致小鼠耳廓肿胀、抑制大鼠棉球肉芽组织质量,体现抗炎活性;能减少醋酸引起小鼠的扭体反应次数和增加小鼠热板痛阈值,体现镇痛的功能,这些药理活性,能缓解关节炎肿胀疼痛的症状。五色梅总黄酮对佐剂性关节炎的药理活性,显示作用的多靶

点性和多环节性,但其更详实的物质基础和作用的分子机制,有待进一步研究。

[参考文献]

[1] 黄祖良,韦启后. 五色梅根不同提取物对类风湿性关节炎的影响[J]. 广西中医药, 2002, 25(2): 53-55.

[2] 蔡毅,李爱媛,谢佩珊. 五色梅抗风湿性关节炎作用的实验研究[J]. 广西中医药, 1991, 14(5): 236-240.

[3] 李仪奎. 中药药理实验方法[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 241-242, 245-246, 750, 764-767, 770-771.

[4] 邹君,刘永平,顾士栋,等. 赤菴根总皂苷对类风湿性关节炎大鼠血清 OPG/RANKL 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 18(8): 218-220.

[5] 伍曾利,展学孔,马小花,等. 榕根生胶囊抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(10): 92-93.

[6] 王振亮,姚乃礼. 石藤胶囊对佐剂性关节炎大鼠 TNF- α , IL-1 β 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 195-198.

[7] Diogo D, Okada Y, Plenge R M. Genome-wide association studies to advance our understanding of critical cell types and pathways in rheumatoid arthritis: recent findings and challenges [J]. Curr Opin Rheumatol, 2014, 26(1): 85-92.

[8] Sen D, González-Mayda M, Brasington R D J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2014, 40(1): 27-49.

[9] Greenberg J D, Spruill T M, Shan Y, et al. Racial and ethnic disparities in disease activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. Am J Med, 2013, 126(12): 1089-1098.

[10] Crowson C S, Liao K P, Davis J M, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease [J]. Am Heart J, 2013, 166(4): 622-628.

[11] Manavathongchai S, Bian A, Rho Y H, et al. Inflammation and hypertension in rheumatoid arthritis

[J]. Rheumatol, 2013, 40(11): 1806-1811.

[12] O'Dwyer D N, Armstrong M E, Cooke G, et al. Rheumatoid arthritis (RA) associated interstitial lung disease (ILD) [J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(7): 597-603.

[13] Charles J, Britt H, Pan Y. Rheumatoid arthritis [J]. Aust Fam Physician, 2013, 42(11): 765.

[14] Beydoun H A, el-Amin R, McNeal M, et al. Reproductive history and postmenopausal rheumatoid arthritis among women 60 years or older: third national health and nutrition examination survey [J]. Menopause, 2013, 20(9): 930-935.

[15] Wang J, Platt A, Upmanyu R, et al. IL-6 pathway-driven investigation of response to IL-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis [J]. BMJ Open, 2013, 19, 3(8): e003199.

[16] Kritas S K, Saggini A, Varvara G, et al. Mast cell involvement in rheumatoid arthritis [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2013, 27(3): 655-660.

[17] Lopatnikova J, Golikova E, Shkaruba N, et al. Analysis of the levels of tumour necrosis factor (TNF), autoantibodies to TNF, and soluble TNF receptors in patients with rheumatoid arthritis [J]. Scand J Rheumatol, 2013, 42(6): 429-432.

[18] 陈守中,袁强,张爱国,等. 麝香乌龙丸对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织病理形态及 TNF- α , IL-6 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 234-236.

[19] 陈刚,殷钟意,郑旭熙. 柑橘皮总黄酮对大鼠佐剂性关节炎的影响及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(10): 1298-1301.

[20] 曾阳,鲍敏,马继雄,等. 翁布总黄酮对佐剂性关节炎大鼠的免疫调节机制 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(4): 504-507.

[21] 陈柳生,周伟明,王如意,等. 五色梅黄酮类化学成分研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 100-103.

[责任编辑 聂淑琴]