

清络通痹方与精简方的药效学比较

朱亚梅, 周玲玲, 袁玉丽, 周聪, 刘慧, 柳璋璞, 陈雪, 周学平*
(南京中医药大学, 南京 210023)

[摘要] **目的:**探讨清络通痹方精简前后的药效学作用及影响机制。**方法:**DBA/1小鼠,复制胶原性关节炎(CIA)模型,随机分为空白组,模型组,清络通痹精简方组(8.4 g·kg⁻¹),清络通痹原方组(13 g·kg⁻¹)及雷公藤多苷片组(9 mg·kg⁻¹),观察一般情况及关节肿胀,ig给药4周后,检测血清中白介素-1β(IL-1β),肿瘤坏死因子-α(TNF-α),抗II型胶原抗体(抗CII抗体)含量;踝关节HE染色观察病理学改变及病理评分。**结果:**与正常组比较,模型组小鼠关节肿胀明显,关节炎评分,TNF-α,IL-1β和抗CII抗体水平明显升高(P<0.01);与模型组比较,清络通痹精简方及原方、雷公藤多苷均能明显抑制小鼠足肿胀,降低关节炎评分,降低血清中TNF-α,IL-1β和抗CII抗体水平(P<0.01, P<0.05);病理学检查提示可减轻关节病理损伤,关节总病理评分降低(P<0.01)。**结论:**清络通痹精简方将不同性味、不同功效药物合理配伍,治疗效果和作用机制与原方相似。

[关键词] 清络通痹方; 处方精简; 胶原性关节炎小鼠; 药效比较

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)18-0099-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015180099

Comparison on Pharmacodynamics Effects of Qingluo Tongbi Prescription and Its Simplified Prescription

ZHU Ya-mei, ZHOU Ling-ling, YUAN Yu-li, ZHOU Cong, LIU Hui, LIU Zhang-pu, CHEN Xue, ZHOU Xue-ping* (Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] **Objective:** To observe pharmacodynamic effects and mechanism of simplified Qingluo Tongbi prescription (SQLT). **Method:** The model of rheumatoid arthritis was induced by collagen II in DBA/1 mice. The mice were randomly divided into blank group, collagen-induced arthritis (CIA) group, SQLT group (8.4 g·kg⁻¹), original Qingluo Tongbi prescription (QLT) group (13 g·kg⁻¹) and polyglucosides of *Triptegium wilfordii* (T II) group (9 mg·kg⁻¹). General conditions and joint swelling were observed. All groups were treated with corresponding drugs through the intragastric administration for four weeks. Interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α), anti collagen II (C II) antibody in serum were measured, and hematoxylin-eosin (HE) staining was conducted to observe the histopathologic changes and pathological score of ankle tissues. **Result:** Compared with the normal group, the model group showed significant joint swelling and increases in TNF-α, IL-1β and anti C II antibody, with high ankle osteoarthritis scores (P<0.01). Compared with the CIA group, QLT, SQLT and T II groups showed notable reductions in the paws swelling, arthritis scores, contents of IL-1β, TNF-α and anti C II antibody in serum (P<0.01, P<0.05), and inhibition in the histological damage and cumulative arthritis injury scores. **Conclusion:** SQLT rationally integrates herbs with different properties, tastes and efficacies, with a similar effect and mechanism with the original prescription.

[Key words] Qingluo Tongbi prescription; prescription simplification; collagen-induced arthritis mice; efficacy

清络通痹方为国医大师周仲瑛教授临床应用几十年的经验方,由生地黄、青风藤、三七、炙僵蚕、雷

[收稿日期] 20141226(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072749);2014江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(SJZZ_0122)

[第一作者] 朱亚梅,博士,从事中医内科学(风湿病)研究,Tel:15951945499,E-mail:zym-1220@163.com

[通讯作者] *周学平,教授,研究员,博士生导师,从事中医内科学(风湿病)研究,Tel:025-85811642,E-mail:zxp@njutcm.edu.cn

公藤、桑寄生、豨莶草、络石藤组成,具有养阴清热、祛风除湿、活血祛瘀、化痰散结的作用,经临床证实该方治疗阴虚络热证类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)疗效确切^[1]。但方中雷公藤有大毒,在发挥药效的同时对机体多系统可造成毒性损害^[2],课题组在国医大师周仲瑛教授指导下,在传统“七情”配伍理论、“君臣佐使”制方原则基础上,提出“异类相制”的假说^[3],将雷公藤与不同功效单元的代表药物养阴清热(地黄)、祛风除湿(青风藤)、化痰散结(僵蚕)、活血化瘀(三七)配伍,组成清络通痹精简方(雷公藤复方),前期实验证实可以减轻雷公藤毒性^[4-5]。为进一步明确清络通痹精简方是否保持原方药效,本文拟建立小鼠胶原性关节炎模型,比较其精简前后药效学作用及干预机制,为优选简化方药提供依据。

1 材料

1.1 药品与试剂 清络通痹方水提液由江苏省植物药研究与新药开发中心提供,清络通痹原方(由地黄、青风藤、三七、炙僵蚕、雷公藤、桑寄生、豨莶草、络石藤组成)水提液含生药 $3.1 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,清络通痹精简方(由生地黄、青风藤、僵蚕、三七、雷公藤组成)水提液含生药 $1.29 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,使用前蒸馏水稀释。雷公藤多苷片(T II,江苏美通制药有限公司,批号 110727),甲醛溶液(南京化学试剂厂,批号 111129),不完全弗氏佐剂(incomplete Freund's adjuvant, IFA,美国 Sigma 公司,批号 12401),完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA,美国 Sigma 公司,批号 12441),牛 II 型胶原(type II collagen, C II,美国 Chondrex 公司,批号 130167),小鼠白细胞介素 1β (interleukin- 1β , IL- 1β),小鼠肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),小鼠抗 II 型胶原抗体(抗 C II 抗体)酶联免疫分析试剂盒,(上海源叶生物科技有限公司,批号 13072303, 13072301, 13073101)。

1.2 仪器 TD6001 型电子天平(天津天马仪器厂),TSZ5-WS 型离心机(上海卢湘仪仪器有限公司),FA1204B 型分析天平(上海精科天美科学仪器有限公司),Synergy HT 型酶标仪(美国 Bio-Tek 公司),DK-S28 型电热恒温震荡水槽(上海精宏实验设备有限公司),BH2 型生物显微镜(日本 Olympus 公司)。

1.3 动物 DBA/1 小鼠,雄性,6~8 周,50 只,中国人民解放军军事医学科学研究实验动物中心提供,合格证号 SCXK(军)2007-004,实验在南京中医

药大学实验动物中心内完成,室温(23 ± 3) $^{\circ}\text{C}$,湿度 40%~70%。动物给予全价颗粒饲料(江苏协同医药生物有限公司)喂养,自由饮水,每日光照/黑暗各 12 h。动物适应性饲养 3 d 后进行实验。

2 方法

2.1 胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)模型小鼠的制备^[6] 将 C II 溶于 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的醋酸中,配制成 $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 溶液, 4°C 震荡过夜,将溶解的 C II 与 CFA 以 1:1 比例混合,并充分乳化(在冰上操作)。在 DBA/1 小鼠尾根靠后处皮内注射 $100 \mu\text{L}$ C II 与 CFA 的混合乳剂进行初次免疫,当天记为 d1。到 d21 用 C II 与 IFA 等比混匀,尾根部皮内注射 $100 \mu\text{L}$ 进行加强免疫。

2.2 分组及给药 随机分为 5 组,每组 10 只:空白组不予任何处理,其余组复制 CIA 模型,分为模型组,清络通痹原方(QLT)组 $13 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,清络通痹精简方(SQLT)组 $8.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,雷公藤多苷片组 $9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,空白组和模型组给予等体积生理盐水,d21 起每日 *ig* 给药 1 次,给药 4 周后,取材,检测指标。

2.3 观察指标

2.3.1 一般情况 每天观察动物一般状况,如精神、饮食、活动、毛发、体重等。

2.3.2 CIA 小鼠足跖肿胀测量 应用千分尺测量 CIA 模型小鼠的左右两侧足跖厚度,每周测 1 次。

2.3.3 关节炎评分^[6] 每周 2 次,评分标准:0 分为无红斑或肿胀。1 分为轻微的红斑或 1 个趾的肿胀。2 分为红斑和超过 1 个趾的肿胀。3 分为红斑和踝部或腕部肿胀。4 分为全部红斑及脚趾和踝部或手指和腕部的肿胀,踝或腕不能弯曲,把各个关节的积分累计起来,每只小鼠最大积分为 16 分。

2.3.4 血液指标检测 眼眶采血, $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,分离血清待用;血清细胞因子 TNF- α , IL- 1β ,抗 C II 抗体水平的检测均按试剂盒说明书操作。

2.3.5 病理组织学检查 踝关节组织用 4% 低聚甲醛固定,10% EDTA 脱钙,石蜡包埋,切成石蜡切片,HE 染色后显微镜下观察组织病理学变化并进行病理评分。病理评分^[7]包括炎性细胞浸润、血管翳、表面软骨破坏和骨质侵蚀 4 个方面,每项按轻重程度评为 0~3 分。

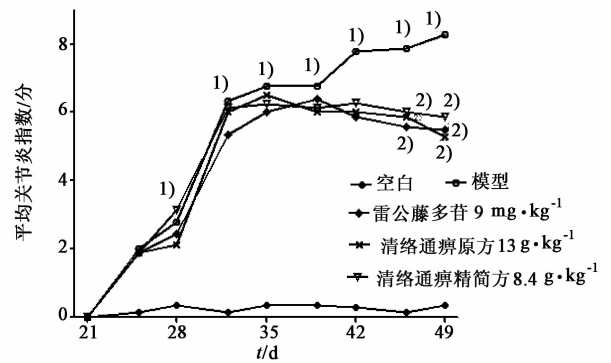
2.4 统计方法 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析处理,实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *q* 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 对 CIA 小鼠一般情况的影响 CIA 模型与空白组比较, 表现为轻微脱毛, 体重减轻, 精神萎靡, 摄食及其他活动减少, CIA 小鼠于造模后 d24 开始陆续出现前肢、后肢的红肿, d28 左右模型组小鼠足掌、踝关节开始出现明显红肿, 且随着时间的延长呈进行性加重, 小鼠步态缓慢, 负重困难, 关节活动受限。药物治疗组接受相应的处理后, 关节肿胀情况好转, 且较模型组相比, 精神、摄食、活动情况及体重改变不及模型组明显。

3.2 对 CIA 小鼠关节炎评分和关节肿胀度影响 小鼠于造模后每周 2 次进行关节炎评分, 每周测足掌厚度, d24 关节炎指数、足掌厚度开始升高, 模型组随着病程延长逐渐升高, 与空白组比较具有显著差异 ($P < 0.01$)。清络通痹原方组、精简方组、雷公藤多苷片组小鼠治疗后平均关节炎指数、足掌厚度

逐渐下降, d47 开始平均关节炎指数明显低于模型组 ($P < 0.05$), d49 足掌厚度低于模型组 ($P < 0.05$)。见图 1, 表 1。



与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$

图 1 清络通痹方与精简方对 CIA 小鼠平均关节炎指数变化的影响
Fig. 1 Average arthritis scores of CIA mice after treated with QLT and SOLT

表 1 清络通痹方与精简方对 CIA 小鼠足掌厚度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Paw thickness of CIA mice after treated with QLT and SOLT ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	足掌厚度/mm				
		d21	d28	d35	d42	d49
空白	-	2.09 ± 0.24	2.23 ± 0.29	2.28 ± 0.26	2.24 ± 0.19	2.29 ± 0.23
模型	-	2.11 ± 0.21	2.45 ± 0.41	2.75 ± 0.29 ¹⁾	2.87 ± 0.35 ¹⁾	2.89 ± 0.31 ¹⁾
雷公藤多苷	9 × 10 ⁻³	2.10 ± 0.19	2.47 ± 0.37	2.68 ± 0.41	2.64 ± 0.33	2.44 ± 0.31 ²⁾
清络通痹原方	13	2.09 ± 0.28	2.51 ± 0.31	2.71 ± 0.49	2.66 ± 0.30	2.41 ± 0.37 ²⁾
清络通痹精简方	8.4	2.07 ± 0.23	2.45 ± 0.35	2.72 ± 0.32	2.67 ± 0.36	2.46 ± 0.35 ²⁾

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

3.3 对 CIA 小鼠血清中 IL-1 β , TNF- α 含量的影响 连续给药 4 周后, CIA 模型组与空白组比较, 血清中 IL-1 β , TNF- α 明显升高 ($P < 0.01$); 清络通痹原方、精简方、雷公藤多苷片组血清 IL-1 β , TNF- α 水平均明显低于模型组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 清络通痹方与精简方对 CIA 小鼠血清 IL-1 β , TNF- α 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of QLT and SOLT on levels of IL-1 β , TNF- α of CIA mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	IL-1 β	TNF- α
		/ng·L ⁻¹	/ng·L ⁻¹
空白	-	51.5 ± 13.1	37.2 ± 11.3
模型	-	127.9 ± 25.1 ¹⁾	77.8 ± 15.4 ¹⁾
雷公藤多苷	9 × 10 ⁻³	95.2 ± 19.5 ²⁾	59.0 ± 12.4 ²⁾
清络通痹原方	13	94.3 ± 24.2 ³⁾	60.2 ± 9.2 ²⁾
清络通痹精简方	8.4	95.2 ± 19.2 ²⁾	61.2 ± 10.4 ²⁾

3.4 对 CIA 小鼠血清中抗 C II 抗体的影响 CIA

小鼠血清抗 C II 抗体水平与空白组相比明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 清络通痹原方、精简方、雷公藤多苷片组抗 C II 抗体水平均降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 清络通痹方与精简方对 CIA 小鼠抗 II 型胶原抗体的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

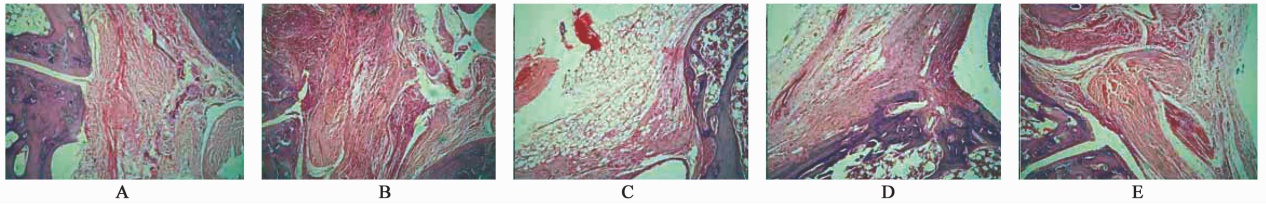
Table 3 Effects of QLT and SOLT on levels of anti C II antibody of CIA mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	抗 C II 抗体/ μ g·L ⁻¹
空白	-	0.121 ± 0.029
模型	-	0.197 ± 0.036 ¹⁾
雷公藤多苷	9 × 10 ⁻³	0.149 ± 0.047 ²⁾
清络通痹原方	13	0.149 ± 0.044 ²⁾
清络通痹精简方	8.4	0.153 ± 0.036 ²⁾

3.5 对 CIA 小鼠病理组织学的影响 正常组小鼠踝关节病理组织学检查结果显示: 关节表面被覆透明软骨, 关节囊腔光滑, 关节滑膜细胞连续平整、结

构层次清晰,滑膜结构清晰,未见滑膜肿胀、组织坏死、炎细胞浸润。CIA 模型组小鼠关节滑膜肥厚,排列紊乱,滑膜内有大量炎症细胞浸润,血管扩张充血,有血管翳生成,部分软骨坏死脱落,局部纤维化。清络通痹原方、精简方及雷公藤多苷片组有滑膜细胞增生,但比模型组明显减轻,有较少炎症细胞浸

润,血管翳增生不明显(图 2)。CIA 小鼠关节病理评分与空白组相比明显升高,差异显著($P < 0.01$);清络通痹原方、精简方、雷公藤多苷片组对炎症细胞浸润、血管翳形成以及骨的破坏具有较好的抑制作用,关节总病理评分降低,与模型组比较差异显著($P < 0.05, P < 0.01$),见表 4。



A. 空白组;B. 模型组;C. 雷公藤多苷片 $9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;D. 清络通痹原方 $13 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;E. 清络通痹精简方 $8.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组

图 2 清络通痹方与精简方对 CIA 小鼠关节病理组织学的影响(HE, $\times 100$)

Fig. 2 Effects of QLT and SQLT on joint histology of CIA mice (HE, $\times 100$)

表 4 清络通痹方与精简方对 CIA 小鼠病理评分的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Histopathology scores in mice with CIA after treated with QLT and SQLT ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	炎细胞浸润 /分	血管翳 /分	软骨破坏 /分	骨质侵蚀 /分	总病理评分 /分
空白	-	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
模型	-	$2.60 \pm 0.52^{1)}$	$2.20 \pm 0.63^{1)}$	$1.50 \pm 0.85^{1)}$	$1.10 \pm 0.74^{1)}$	$7.40 \pm 2.01^{1)}$
雷公藤多苷	9×10^{-3}	$1.90 \pm 0.74^{2)}$	$1.20 \pm 0.92^{2)}$	0.90 ± 0.74	$0.40 \pm 0.70^{2)}$	$4.40 \pm 2.67^{3)}$
清络通痹原方	13	$1.80 \pm 0.79^{2)}$	$1.10 \pm 0.99^{2)}$	0.80 ± 0.79	$0.40 \pm 0.69^{2)}$	$4.10 \pm 2.88^{3)}$
清络通痹精简方	8.4	$1.90 \pm 0.88^{2)}$	$1.30 \pm 0.82^{2)}$	0.80 ± 0.78	0.50 ± 0.71	$4.50 \pm 2.64^{3)}$

4 讨论

清络通痹方为国医大师周仲瑛教授临床治疗 RA 阴虚络热证的有效经验方,课题组根据临床经验及前期实验基础,优选原方核心药物组成清络通痹精简方,由地黄、雷公藤、青风藤、三七、炙僵蚕组成,其中地黄、雷公藤滋肾养阴、清热凉血、祛风除湿为君药,青风藤祛风除湿为臣药;三七活血化瘀,炙僵蚕化痰散结为佐使药,保留了原方养阴清热、祛风除湿、活血祛瘀、化痰散结各功效单元的主要药物,合理配伍不同性味、不同功效的药物。课题组前期实验显示,将雷公藤与不同功效单元的代表药物配伍可以减轻雷公藤毒性^[4-5]。

CIA 模型的发病机制、临床表现、病理改变特点及免疫学指标与人 RA 有很多的相似性,是目前比较公认研究 RA 的理想模型^[8-9]。抗 C II 抗体不仅是致病因素,也是病程进展的表现,在 RA 发病中起着重要作用^[10],体液免疫紊乱与滑膜炎症和骨质破坏之间有着密切的联系。因此本文首先建立了小鼠 CIA 模型,实验结果显示:CIA 模型小鼠表现为多

关节肿胀,病理组织学检查提示关节损伤,血清抗 C II 抗体水平明显升高,符合 RA 的改变。采用此模型比较清络通痹原方与精简方的药效,结果表明:清络通痹精简方可减轻小鼠足肿胀,降低关节炎评分,并减轻关节病理损伤,明显降低抗 C II 抗体的水平,对 CIA 小鼠多发性关节炎有明显的抑制作用,精简方药效作用与原方相似。

细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 等已被公认为是 RA 炎症和骨破坏的重要促炎因子^[11]。TNF- α 以直接或间接的方式参与 RA 的多种病理过程,包括炎症细胞聚集和激活、滑膜细胞的增殖、诱导成纤维滑膜细胞产生骨和软骨破坏的细胞因子和蛋白酶等,导致炎症反应持续发生及软骨与骨的渐进性破坏^[12-13]。而 IL-1 β 可诱导中性粒细胞产生前列腺素,并上调软骨细胞、成纤维细胞和滑膜细胞胶原酶的表达,是调节 RA 骨和软骨破坏的关键细胞因子,可抑制骨和软骨的修复^[14]。前期实验证实清络通痹原方对大鼠佐剂性关节炎、胶原性关节炎免疫紊乱和骨质破坏有较好的治疗作用^[15-16]。本实验结果显示:清

络通痹精简方可明显降低 CIA 小鼠血清 TNF- α , IL-1 β 的水平,说明抑制炎症性细胞因子的过度分泌可能亦是精简方阻止滑膜炎、骨质破坏的机制之一,提示精简方在治疗 RA 的作用机制上与原方相近。

总之,清络通痹精简方对 CIA 小鼠多发性关节炎有明显的抑制作用,可通过下调自身抗体和炎症性细胞因子水平,抑制异常的自身免疫反应,达到治疗 CIA 的作用。清络通痹精简方将不同性味、不同功效药物合理配伍,治疗效果和作用机制与原方相似。处方精简后有利于质量控制,简化制备工艺,明晰药效组分,有利于现代中药制剂的研发。

[参考文献]

[1] 周学平,周仲瑛,金妙文,等. 清络通痹颗粒治疗类风湿关节炎阴虚络热证 63 例临床观察[J]. 中医杂志, 2003,44(3):191-193.

[2] 张玉萌,朱丽萍. 雷公藤制剂致肝毒性,生殖毒性和血液系统毒性不良反应回顾性分析[J]. 中国药物应用与监测,2014,11(3):173-176.

[3] 周学平,周玲玲,王旭. 基于“异类相制”理论探讨中药复方的配伍减毒作用[J]. 中医杂志,2013,54(4):271-273

[4] 周聪,周玲玲,柳璋璞,等. 基于肝毒性的雷公藤复方配伍减毒作用及机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013,29(5):106-109.

[5] 刘蒙竹,张新龙,潘林梅,等. 清络通痹方中雷公藤配伍减毒的化学基础研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7):107-122.

[6] Brand D D, Kang A H, Rosloniec E F. The mouse model of collagen-induced arthritis[M]. Autoimmunity: Humana Press,2004:295-312.

[7] Lin N, Liu C, Xiao C, et al. Triptolide, a diterpenoid

trienepoxide, suppresses inflammation and cartilage destruction in collagen-induced arthritis mice [J]. Biochem Pharmacol,2007,73(1):136-146.

[8] 宋珊珊,张玲玲,魏伟. 实验性关节炎动物模型建立及病理机制研究进展[J]. 中国药理学通报,2012,27(12):1648-1653.

[9] Billiau A, Matthys P. Collagen-induced arthritis and related animal models:how much of their pathogenesis is auto-immune, how much is auto-inflammatory [J]. Cytokine Growth Factor Rev,2011,22(5):339-344.

[10] 杜中平. 祛痹方对 II 型胶原诱导的免疫性关节炎大鼠的治疗作用及其机制探讨[D]. 北京:中国中医科学院,2012.

[11] Brennan F M, McInnes I B. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis [J]. J Clin Invest, 2008,118(11):3537-3545

[12] 王钢,王丽琴,王佳,等. 秦艽醇提物对胶原诱导性关节炎大鼠血清抗-CCP 及 TNF- α 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(19):302-305.

[13] Gravalles E M, Goldring S R. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43 (10): 2143-2151.

[14] Burmester G R, Feist E, Dörner T. Emerging cell and cytokine targets in rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Rheumatol,2014,10(2):77-88.

[15] 周学平,周玲玲,宋耀鸿,等. 清络通痹颗粒对佐剂性关节炎大鼠炎症细胞因子的影响[J]. 中国免疫学杂志,2003,19(8):545-547.

[16] 周玲玲,周学平,梁卫,等. 清络通痹颗粒对胶原性关节炎大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中药药理与临床,2011, 27(2):109-112.

[责任编辑 聂淑琴]