

· 药理 ·

## 痹祺胶囊水提取物及其单体成分抗炎活性比较

冯其帅<sup>1</sup>, 王贵芳<sup>2</sup>, 王强松<sup>1</sup>, 高丽娜<sup>1</sup>, 崔元璐<sup>1\*</sup>

(1. 天津中医药大学 中医药研究院, 天津 300193;

2. 天津中医药大学 附属保康医院, 天津 300193)

**[摘要]** 目的: 考察痹祺胶囊水提取物及其单体成分对脂多糖(LPS)诱导小鼠单核/巨噬细胞株 RAW 264.7 炎症反应的保护作用, 以确定痹祺胶囊中抗炎的主要活性成分, 为质量控制标准升级提供依据。方法: 利用 LPS 诱导 RAW 264.7 细胞建立体外急性炎症模型, 给予痹祺胶囊水提取物及 6 种单体成分马钱子碱, 土的宁, 隐丹参酮, 丹酚酸 B, 甘草苷, 甘草酸治疗, 痹祺胶囊水提取物质量浓度分别为 0.25, 0.5, 1 mg·L<sup>-1</sup>, 各单体成分浓度分别为 1 × 10<sup>-7</sup>, 1 × 10<sup>-6</sup>, 1 × 10<sup>-5</sup> mol·L<sup>-1</sup>, 治疗 24 h 后, 采用 Griess 试剂法和酶联免疫吸附测定法(ELISA)分别检测痹祺胶囊水提取物及各单体成分对 LPS 诱导 RAW 264.7 细胞分泌一氧化氮(NO)以及白细胞介素-6(IL-6)的影响。结果: 与正常组比较, 模型组 RAW 264.7 细胞 NO, IL-6 表达显著升高。与模型组比较, 痹祺胶囊水提取物与隐丹参酮均能抑制 NO 和 IL-6 分泌; 马钱子碱, 土的宁, 甘草苷和甘草酸均可抑制 RAW 264.7 细胞 NO 分泌。结论: 痹祺胶囊水提取物中的主要抗炎成分是隐丹参酮, 马钱子碱, 土的宁。

**[关键词]** 痹祺胶囊; 水提取物; 隐丹参酮; 一氧化氮; 白细胞介素-6

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0089-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030089

### Anti-inflammatory Activity Comparison of Aqueous Extract with Monomer Components of Biqi Capsule

FENG Qi-shuai<sup>1</sup>, WANG Gui-fang<sup>2</sup>, WANG Qiang-song<sup>1</sup>, GAO Li-na<sup>1</sup>, CUI Yuan-lu<sup>1\*</sup>

(1. Research Center of Traditional Chinese Medicine (TCM), Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China;

2. Baokang Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the protective effect of aqueous extract and monomer components of Biqi capsule on lipopolysaccharides (LPS) -induced inflammatory response of monocyte/macrophage cell line RAW 264.7 in mice, determine the major anti-inflammatory active components of Biqi capsule, and provide theory basis for the upgrade of quality control standards. **Method:** Acute inflammatory model was built by LPS-induced RAW 264.7 cells, and treated by aqueous extract of Biqi capsule (mass concentration of 0.25, 0.5, 1 mg·L<sup>-1</sup>) and major monomer components (brucine, strychnine, cryptotanshinone, salvianolic acid B, liquiritin and glycyrrhizic acid, mass concentration of 1 × 10<sup>-7</sup>, 1 × 10<sup>-6</sup>, 1 × 10<sup>-5</sup> mol·L<sup>-1</sup>). After treatment for 24 h, nitric oxide (NO) and interleukin (IL) -6 were detected by Griess reagent assay and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), respectively. **Result:** Compared with the normal group, the expressions of IL-6 and NO were significantly increased in LPS-induced RAW 264.7 cells of model group. Compared with the model group, both aqueous extract of Biqi capsule and cryptotanshinone could inhibit the increase of NO and IL-6; brucine, strychnine, glycyrrhizin and glycyrrhizic acid could inhibit NO secretion of RAW 264.7 cells. **Conclusion:** Cryptotanshinone, brucine and strychnine are the major anti-inflammatory components in aqueous extract of Biqi capsule.

**[Key words]** Biqi capsule; aqueous extract; cryptotanshinone; nitric oxide; interleukin-6

**[收稿日期]** 20150517(007)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09304007)

**[第一作者]** 冯其帅, 在读硕士, 从事中药药理研究, Tel:022-59596170, E-mail: macshuai@126.com

**[通讯作者]** \* 崔元璐, 博士, 研究员, 从事中药药理, 中药制剂研究, Tel:022-59596170, E-mail: cuiyl@tju.edu.cn

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种自身免疫疾病,其发病机制可能为滑膜增生-炎症-自身免疫 3 个病理过程相互作用,相互关联的网络<sup>[1]</sup>。在众多外因作用下,具有遗传倾向的个体引发体内的免疫学异常,进而诱导 RA 慢性炎症产生,使细胞成分及滑膜内基因表达异常,滑膜过度增生,新血管形成,滑膜衬里层增厚,炎细胞大量浸润,最终导致关节软骨、骨、韧带等关节结构破坏。传统活血益气类中药常用于风湿痹证的治疗,该类中药及其有效成分不仅能够延缓滑膜炎症,减少氧自由基反应,抑制炎症瀑布反应,而且能缓解软骨的损伤、降解以及退变,甚至可以促进骨形成与骨组织修复<sup>[2-3]</sup>。痹祺胶囊由马钱子、地龙、党参、茯苓、白术、甘草、川芎、丹参、三七、牛膝 10 味中药组成,以活血益气类中药为主,补肾壮骨类中药为辅,具有益气养血、祛风除湿、活血止痛的功效,临床上主要用于治疗风湿、类风湿性关节炎、腰肌劳损、软组织损伤等病症。马钱子中主要含有大量生物碱成分,其中以马钱子碱和土的宁为主,约占总生物碱含量的 70%。马钱子生物碱具有抗炎、镇痛的功效,治疗 RA 效果显著<sup>[4]</sup>。丹参为活血化瘀类中药,其主要成分丹参酮 II<sub>A</sub> 与隐丹参酮可以抑制关节液中炎症因子的释放,阻断炎症反应<sup>[5]</sup>。川芎功效为活血行气、祛风止痛,其主要成分川芎嗪具有镇痛、抗炎的作用<sup>[6]</sup>。三七具有活血化瘀,消肿止痛的功效,其主要成分三七皂苷具有显著的抗炎镇痛作用<sup>[7]</sup>。

实验利用脂多糖 (LPS) 诱导体外培养的小鼠单核/巨噬细胞株 RAW 264.7 的经典炎症模型,筛选痹祺胶囊水提取物中具有抗炎活性的单体成分,以确定痹祺胶囊中抗炎的主要活性成分,为质量控制标准升级及产品二次开发提供依据,为临床正确用药提供参考。

## 1 材料

**1.1 药物与试剂** 痹祺胶囊 (天津达仁堂京万红药业有限公司,批号 301510), L-谷氨酰胺 (批号 1329739), 丙酮酸钠 (批号 SLBD8950V), 4-羟乙基哌嗪乙磺酸 (批号 B70274), DMEM 高糖培养基 (批号 SLBK6178V), 脂多糖 (LPS, 批号 091M4031V), 噻唑蓝 (MTT, 批号 MKBN7264V) 均购自 Sigma-Aldrich 公司, 二甲基亚砜 (DMSO, 天津市科密欧化学试剂有限公司, 批号 20140523), 热灭活胎牛血清 (HI-FBS, Bioind 公司, 批号 1310903), 白细胞介素-6 (IL-6) ELISA 检测试剂盒 (eBioscience 公司, 批号 E09362-1637), 一氧化氮 (NO) 含量测定用 Griess 试

剂盒 (Promega 公司, 批号 00000112903); 马钱子碱, 土的宁, 隐丹参酮, 丹酚酸 B, 甘草苷, 甘草酸对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号分别为 0607-201004, 110705-200306, 110850-200806, 111562-201313, 111610-200604, 110731-200614)。

**1.2 细胞株** 小鼠单核/巨噬细胞株 RAW 264.7, 由中国医学科学院基础医学研究所细胞中心提供。

**1.3 仪器** 311 型 CO<sub>2</sub> 恒温细胞培养箱 (美国 Thermo 公司), Flex Station 3 型多功能读板机 (美国 MD 公司), 1100 型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司)。

## 2 方法

**2.1 细胞培养** RAW 264.7 细胞体外培养培养液为 DMEM (高糖) + 10% HI-FBS + 100 U·L<sup>-1</sup> 青霉素 + 100 μg·L<sup>-1</sup> 链霉素, 细胞置于 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。

**2.2 痹祺胶囊水提取物制备及单体成分 HPLC 分析测定**

**2.2.1 痹祺胶囊水提取物制备** 精确称取痹祺胶囊药物粉末 10 g, 加入 100 mL 去离子水中, 室温超声提取 1 h, 重复提取 3 次, 合并提取液, 于 4 °C, 12 000 r·min<sup>-1</sup> 冷冻离心 30 min, 合并上清液, 冷冻干燥, 即得痹祺胶囊水提取物粉末。

**2.2.2 HPLC 分析测定** 精密称取适量痹祺胶囊水提取物粉末, 用超纯水溶解, 使用 0.22 μm 孔径过滤器过滤, 备用。痹祺胶囊水提取物单体成分含量测定采用 Agilent 1100 型高效液相色谱仪, 色谱柱 Waters Symmetry Shield™ RP18 色谱柱 (3.9 mm × 150 mm, 5 μm), 柱温 35 °C, 流速 1 mL·min<sup>-1</sup>, 进样量 10 μL, 检测波长为 254, 262, 276, 286 nm。洗脱程序见表 1。

表 1 痹祺胶囊水提取物 HPLC 检测分离洗脱程序

Table 1 HPLC method for aqueous extract of Biqi capsule to detect separation and elution program

时间/min	乙腈/%	水 (含 0.1% 甲酸)/%
0	4	96
20	21	79
23	23	77
30	30	70
40	42	58
50	90	10

**2.3 细胞增殖实验** 将 RAW 264.7 细胞配成密度为 1 × 10<sup>5</sup> 个/mL 的细胞悬液, 于 96 孔培养板每孔加入 100 μL 的细胞悬液。培养板放入 37 °C 5%

CO<sub>2</sub> 的细胞培养箱内培养 24 h 后换液,加入 DMEM 培养基(空白组),含有痹祺胶囊水提取物(0.25, 0.5, 1 mg·L<sup>-1</sup>)的 DMEM 培养基或含有丹酚酸 B, 甘草酸, 马钱子碱, 土的宁, 隐丹参酮和甘草苷的 DMEM 培养基继续培养。设置空白组, 每组 6 个平行孔。培养板放入 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 的细胞培养箱内培养 18 h 后, 每孔加入 5 g·L<sup>-1</sup> 的 MTT PBS 溶液 10 μL, 37 °C 继续孵育 4 h, 吸出培养液, 加入 100 μL DMSO, 溶解细胞内生成的甲臜。在多功能微孔板分析仪上测定吸光度 A, 设置检测波长为 570 nm。

**2.4 NO 含量测定** 将 RAW 264.7 细胞以 1 × 10<sup>5</sup> 个/mL 密度种植到 24 孔细胞培养板, 培养 24 h 后换液, 换入有痹祺胶囊水提取物的无酚红 DMEM 培养基或含有丹酚酸 B, 甘草酸, 马钱子碱, 土的宁, 隐丹参酮和甘草苷的无酚红 DMEM 培养基继续培养。设置空白组, 单独给予 LPS(0.2 mg·L<sup>-1</sup>) 刺激的模型组, 每组 6 个平行孔。培养板放入 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 的细胞培养箱内培养 24 h 后, 取培养上清液离心处理, Griess 试剂法测定细胞培养上清液中的 NO 分泌量。在多功能微孔板分析仪上测定 A, 设置检测波长为 540 nm。

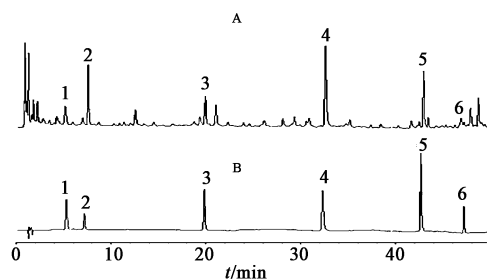
**2.5 IL-6 含量测定** RAW264.7 细胞密度及加药处理方法同 2.4。培养板放入 37 °C 5% CO<sub>2</sub> 的细胞培养箱内培养 24 h 后, 取培养液上清液离心处理, ELISA 法测定细胞培养上清液中细胞分泌的 IL-6 含量。在多功能微孔板分析仪上测定 A, 设置检测波长为 450 nm。

**2.6 统计学分析** 使用 Origin Pro 8.0 软件进行数据统计分析并做图。实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较使用单因素方差分析, 以  $P < 0.05$  为有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 痹祺胶囊水提取物 HPLC 检测** 从痹祺胶囊水提取物中检测到 6 种主要成分, 色谱图如图 1 所示。6 种成分分别是丹酚酸 B, 甘草酸, 马钱子碱, 土的宁, 隐丹参酮, 甘草苷, 含量见表 2。

**3.2 痹祺胶囊水提取物对细胞增殖的影响** 考察不同浓度的痹祺胶囊水提取物及其 6 种单体成分甘草苷, 甘草酸, 丹酚酸 B, 隐丹参酮, 马钱子碱, 土的宁对 RAW 264.7 细胞增殖的影响。痹祺胶囊水提取物质量浓度 0.125 ~ 4 mg·L<sup>-1</sup> 和各单体的药物浓度在 1 × 10<sup>-9</sup> ~ 1 × 10<sup>-5</sup> μmol·L<sup>-1</sup> 与未给予药物刺激的空白组细胞比较, 细胞的增殖没有受到显著抑制或促进, 因而, 痹祺胶囊水提取物以 0.25, 0.5, 1 mg



1. 马钱子碱; 2. 土的宁; 3. 甘草酸; 4. 丹酚酸 B; 5. 甘草苷; 6. 隐丹参酮

图 1 痹祺胶囊水提取物(A) 和对照品(B) HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of aqueous extract of Biqi capsule (A) and control products (B)

表 2 痹祺胶囊水提取物各单体成分含量

Table 2 Contents of monomer components of aqueous extract of Biqi capsule

成分	冻干粉中含量	成分	冻干粉中含量
马钱子碱	0.658 9	丹酚酸 B	4.629 7
土的宁	0.112 2	甘草苷	2.613 2
甘草酸	2.679 3	隐丹参酮	0.027 9

·L<sup>-1</sup> 质量浓度, 各单体分别以 0.1, 1, 10 μmol·L<sup>-1</sup> 作为后续实验的给药浓度, 来研究多种药物的抗炎作用。

**3.3 痹祺胶囊水提取物与各单体成分对 LPS 诱导 RAW 264.7 细胞分泌 NO 的影响** 采用 Griess 试剂法测定细胞培养上清液中亚硝酸盐(nitrite)含量, 间接反映痹祺胶囊水提取物及各个单体成分对 LPS 诱导 NO 分泌的影响。与空白组比较, 在模型组中, LPS 诱导 RAW 264.7 细胞后, 细胞 NO 分泌增加, 浓度达到 38.99 μmol·L<sup>-1</sup> ( $P < 0.01$ )。给予痹祺胶囊水提取物后, 与模型组比较, 各剂量组(0.25, 0.5, 1 mg·L<sup>-1</sup>) 均可以降低 NO 的表达 ( $P < 0.01$ )。在 6 种单体成分中, 除了丹酚酸 B 不能抑制 NO 的分泌, 其他单体成分均可抑制 NO 分泌, 其中隐丹参酮, 马钱子碱, 土的宁抑制作用较强。见表 3。

**3.4 痹祺胶囊水提取物与各单体成分对 LPS 诱导 RAW 264.7 细胞分泌 IL-6 的影响** 与空白组比较, LPS 诱导 RAW 264.7 细胞 24 h 后, 细胞上清液中 IL-6 分泌量显著上调 ( $P < 0.01$ ), 浓度达到 3.271 3 μg·L<sup>-1</sup>。在痹祺胶囊水提取物组中, 0.25, 0.5, 1 mg·L<sup>-1</sup> 3 组均可以显著抑制 IL-6 分泌 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 并且具有一定的剂量依赖性。与模型组比较, 在 6 个单体成分中, 隐丹参酮可以抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞 IL-6 分泌量的上调 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见表 3。

表 3 痹祺胶囊水提取物 (BQC) 与各单体成分对 LPS 诱导 RAW 264.7 细胞 NO 和 IL-6 分泌的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 3 Effect of aqueous extract of Biqi capsule (BQC) and monomer components on NO and IL-6 secretion in LPS-induced RAW 264.7 cells ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	IL-6/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	NO/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
空白	-	0.02 ± 0.00	2.07 ± 0.19
模型	-	3.27 ± 0.21 <sup>1)</sup>	38.99 ± 1.04 <sup>1)</sup>
BQC <sup>4)</sup>	0.25	3.08 ± 0.08 <sup>2)</sup>	25.49 ± 1.00 <sup>3)</sup>
	0.5	2.32 ± 0.26 <sup>2)</sup>	18.47 ± 1.12 <sup>3)</sup>
	1	1.69 ± 0.28 <sup>3)</sup>	7.98 ± 0.72 <sup>3)</sup>
马钱子碱	0.1	3.42 ± 0.19	30.94 ± 1.65 <sup>3)</sup>
	1	3.30 ± 0.22	33.01 ± 1.57 <sup>3)</sup>
	10	3.54 ± 0.13	27.92 ± 1.41 <sup>3)</sup>
土的宁	0.1	3.22 ± 0.20	32.08 ± 0.96 <sup>3)</sup>
	1	3.18 ± 0.04	32.45 ± 0.52 <sup>3)</sup>
	10	3.18 ± 0.20	30.38 ± 3.05 <sup>3)</sup>
隐丹参酮	0.1	2.31 ± 0.17 <sup>2)</sup>	34.56 ± 0.32 <sup>3)</sup>
	1	2.15 ± 0.10 <sup>3)</sup>	33.65 ± 0.31 <sup>3)</sup>
	10	1.64 ± 0.11 <sup>3)</sup>	13.46 ± 0.97 <sup>3)</sup>
丹酚酸 B	0.1	3.02 ± 0.14	38.23 ± 1.57
	1	3.25 ± 0.19	38.83 ± 1.23
	10	3.52 ± 0.21	38.35 ± 0.41
甘草苷	0.1	3.13 ± 0.17	37.25 ± 4.07
	1	3.11 ± 0.14	35.05 ± 1.26 <sup>3)</sup>
	10	3.09 ± 0.21	35.95 ± 0.85 <sup>3)</sup>
甘草酸	0.1	3.09 ± 0.11	37.04 ± 0.84 <sup>3)</sup>
	1	2.90 ± 0.28	35.96 ± 0.41 <sup>3)</sup>
	10	3.20 ± 0.11	36.21 ± 1.69 <sup>3)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ;<sup>4)</sup> BQC 的单位为  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

#### 4 讨论

现代研究表明,传统中药中活血益气方剂一般通过抑制炎症反应,促进血液循环以及增强免疫力而发挥其治疗作用。由于中药复方的化学成分复杂,服用后其体内过程及入血成分亦是复杂多变,因而分析中药复方化学组成,明确中药复方活性成分,已经成为探究中药复方的重要科学问题。临床上,痹祺胶囊主要用于治疗类风湿性关节炎,本研究以求解释其治疗过程中主要的抗炎成分及其可能的分子机制。

HPLC 检测结果显示,隐丹参酮是痹祺胶囊中的 1 种微量的单体成分来源于中药丹参。体外细胞实验表明,隐丹参酮不仅能够抑制 LPS 诱导 RAW

264.7 细胞 NO 的分泌,而且能够抑制 LPS 诱导 RAW 264.7 细胞 IL-6 的分泌。此外,在痹祺胶囊水提取物中,隐丹参酮抗炎作用为最强的,其次为马钱子碱与土的宁。IL-6 是一种前炎症因子,能够结合细胞膜上 gp130 受体从而激活 STAT3,激活 STAT3 进入细胞核从而反向调控炎症因子基因表达,从而形成了一条 IL-6/gp130/STAT3 负反馈调节信号通路<sup>[8-9]</sup>。Saravanan 等<sup>[10]</sup>研究表明,獐牙菜苦苷可以通过抑制 STAT3 磷酸化阻断前炎症因子 IL-6, TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  基因水平的表达,从而缓解佐剂型关节炎病情的发展。Ban 等<sup>[11]</sup>研究发现,(*E*)-2,4-bis(*p*-hydroxyphenyl)-2-butenal 其作用于 STAT3 靶点从而阻断 LPS 诱导 RAW 264.7 细胞中 NO,诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶-2 等炎症因子的表达,进而发挥其抗炎和抗关节炎的作用。因而,IL-6/gp130/STAT3 信号通路已经成为一个临床上治疗关节炎的关键靶点<sup>[12]</sup>。研究报道,隐丹参酮是一种 STAT3 特异性抑制剂,具有抗炎、抗癌、解热的作用。基于隐丹参酮对 IL-6 抑制作用以及作为一种 STAT3 特异性抑制剂,推测认为阻断 IL-6/gp130/STAT3 信号通路为痹祺胶囊发挥抗炎作用的一种途径。

在 RA 中,NO 主要来源为滑膜巨噬细胞,其能够导致炎症反应从而引起自身免疫性疾病,如关节炎、实验变应性脑脊髓炎和手术移植排斥等<sup>[13]</sup>。本研究发现,痹祺胶囊中甘草苷、甘草酸、隐丹参酮、马钱子碱和土的宁 5 种单体成分均可以抑制 LPS 诱导 RAW 264.7 细胞 NO 分泌反应,其中马钱子碱、土的宁、隐丹参酮的抑制作用较强。马钱子是马钱子碱与土的宁主要来源。马钱子是一种传统破血消瘀类中药,经常被用于风湿性关节炎和骨性关节炎的治疗过程中。魏世超等<sup>[14]</sup>研究发现,马钱子总生物碱能够治疗大鼠佐剂性关节炎,马钱子碱、土的宁是马钱子总生物碱主要成分,在治疗过程中发挥主要作用。马钱子碱和土的宁抑制 NO 的作用不仅可以阻断炎症反应,还能抑制 NO 诱导的软骨细胞凋亡,从而发挥治疗关节炎的作用。

综上所述,本实验利用切换波长梯度洗脱 HPLC 分析方法检测了痹祺胶囊水提取物中 6 种主要成分的含量,使用 LPS 诱导 RAW264.7 细胞体外炎症药理学模型,对 6 种化学成分进行了活性筛选。结果表明,痹祺胶囊发挥治疗关节炎作用的主要单体成分为隐丹参酮、马钱子碱和土的宁。运用本文提出的化学分析耦联活性筛选的研究方法,能够高效、快捷地筛选出中药复方中主要抗炎活性成分,为

中药复方的质量控制标准升级及产品二次开发提供依据。

[参考文献]

[1] 蔡文虹,孙保东,张宝凤,等. 类风湿性关节炎病因学概述[J]. 中国当代医药,2012,19(5):11-12.

[2] 叶雪英,吴意红,彭剑虹. 丹参川芎嗪治疗痰瘀阻络型类风湿关节炎的临床研究[J]. 中医临床研究,2013,5(15):1-3.

[3] 马丙祥,董宠凯. 丹参的药理作用研究新进展[J]. 中国药房,2014,25(7):663-665.

[4] 王振,周子朋,郑福增. 马钱子制剂治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2012,1(2):62-64.

[5] 杨东威,孟彪,高立珍,等. 丹参酮ⅡA对佐剂性关节炎大鼠血清IL-1,IL-6,TNF- $\alpha$ 水平及滑膜MMP3/TIMP1表达的影响[J]. 实用中西医结合临床,2007,7(6):6-7.

[6] 张晓琳,徐金娣,朱玲英,等. 中药川芎研究新进展[J]. 中药材,2012,35(10):1706-1711.

[7] 姚茹冰,郭郡浩,胡兵,等. 三七总苷对大鼠佐剂性关节炎的治疗作用[J]. 医学研究生学报,2008,21(1):34-36.

[8] Neurath M F, Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity,

chronic inflammation and inflammation-associated cancer [J]. Cytokine Growth Factor Rev,2011,22(2):83-89.

[9] Nishihara M, Ogura H, Ueda N, et al. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17<sup>+</sup> Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state [J]. Int Immunol,2007,19(6):695-702.

[10] Saravanan S, Islam V H, Babu N P, et al. Swertiamarin attenuates inflammation mediators via modulating NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B and JAK2/STAT3 transcription factors in adjuvant induced arthritis [J]. Eur J Pharm Sci,2014,56:70-86.

[11] Ban J O, Kim D H, Lee H P, et al. Anti-arthritis effects of (E)-2, 4-bis (p-hydroxyphenyl)-2-butenal are mediated by inhibition of the STAT3 pathway [J]. Br J Pharmacol,2014,171(11):2900-2912.

[12] Jones S A, Scheller J, Rose-John S. Therapeutic strategies for the clinical blockade of IL-6/gp130 signaling [J]. J Clin Invest,2011,121(9):3375-3383.

[13] Förstermann U, Sessa W C. Nitric oxide synthases: regulation and function [J]. Eur Heart J,2012,33(7):829-837.

[14] 魏世超,徐丽君,张秀桥. 马钱子总生物碱对大鼠佐剂性关节炎的作用[J]. 中国药理学通报,2001,17(4):479-480.

[责任编辑 聂淑琴]