

藏族药五味甘露药浴散加减方对佐剂关节炎大鼠 药效及血清 NF- κ B, TNF- α , IL-1, EGF 的影响

韦婷¹, 王天虹¹, 曾勇¹, 吴嘉思¹, 央嘎^{2*}

(1. 成都中医药大学, 成都 611137; 2. 西藏藏医学院, 拉萨 850000)

[摘要] **目的:**观察藏族药五味甘露药浴散加减方对佐剂关节炎大鼠的药效及其对大鼠血清核因子- κ B (NF- κ B), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-1 (IL-1), 表皮生长因子 (EGF) 水平的影响。**方法:**SD 健康大鼠 60 只, 随机选取 10 只作为正常组, 除正常组外, 采用弗氏完全佐剂关节炎 (AA) 大鼠模型, 随机分为模型组, 地塞米松组 (0.150 mg·kg⁻¹, *ig*), 五味甘露药浴散加减方高、中、低剂量组 (104.00, 52.00, 26.00 g·L⁻¹), 药浴组每天 40 °C 药浴 30 min, 模型组和正常组每天 40 °C 温水浴 30 min, 给药 4 周, 用致炎后足跖肿胀度, 苏木素-伊红 (HE) 染色法观察致炎侧足踝关节滑膜病理改变评价藏族药五味甘露药浴散加减方对 AA 大鼠的治疗效果, 测定大鼠胸腺、脾脏脏器系数, 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 测定血清 NF- κ B, TNF- α , IL-1, EGF 水平。**结果:**与正常组比较, 模型组 AA 大鼠致炎侧足跖肿胀度明显增大, 滑膜细胞增厚、巨噬细胞增生和炎细胞浸润, 血清中 NF- κ B, TNF- α , IL-1, EGF 水平明显升高, 脾脏系数、胸腺系数明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与模型组比较, 地塞米松组和五味甘露药浴散加减方高剂量组能明显减小 AA 大鼠致炎侧足跖肿胀度, 能改善滑膜细胞增厚、巨噬细胞增生和炎细胞浸润, 血清中 NF- κ B, TNF- α , IL-1 水平明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 五味甘露药浴散加减方中剂量组 NF- κ B 水平也明显降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 五味甘露药浴散加减方各剂量组大鼠血清中 EGF 水平无明显变化, 脾脏系数明显增大 ($P < 0.05$), 高、中剂量组胸腺系数明显增大 ($P < 0.05$)。**结论:**藏族药五味甘露药浴散加减方能有效的减小佐剂性关节炎大鼠致炎侧足跖肿胀度, 改善 AA 大鼠踝关节滑膜炎病变, 高剂量效果最好, 其机制可能与降低血清中 NF- κ B, TNF- α , IL-1 的水平、调节脾脏和胸腺的功能有关。

[关键词] 五味甘露药浴散加减方; 佐剂性关节炎; 核因子- κ B; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-1; 表皮生长因子

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)10-0133-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016100133

Efficacy of Modified Wuwei Ganlu Yaoyu San for Adjuvant Arthritis and Effects on NF- κ B, TNF- α , IL-1, and EGF Levels in Serum

WEI Ting¹, WANG Tian-hong¹, ZENG Yong¹, WU Jia-si¹, YANG Ga^{2*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

2. Tibet Traditional Medical College, Lhasa 850000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the efficacy of Tibetan medicine modified Wuwei Ganlu Yaoyu San for rats with adjuvant arthritis and its effect on nuclear factor- κ B (NF- κ B), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), and epidermal growth factor (EGF) levels in serum of the rats. **Method:** The 10 rats were randomly selected from 60 SD healthy rats as normal group, and the other rats were used to induce the adjuvant arthritis (AA) models by Freund's complete adjuvant (FCA). The animal models were randomized into model group, dexamethasone group (0.150 mg·kg⁻¹, *ig*), modified Wuwei Ganlu Yaoyu San high dose group (104.00 g·L⁻¹), middle dose group (52.00 g·L⁻¹) and low dose group (26.00 g·L⁻¹). Yaoyu groups received medicated bath of 40 °C for 30 min every day, while the model group and normal group received lukewarm bath of

[收稿日期] 20150505(001)

[基金项目] 国家自然科学基金地区科学基金项目(81260672);四川省科技厅省青年科技创新研究团队专项计划项目(2014TD0007)

[第一作者] 韦婷,在读硕士,从事中药药效与毒理研究, Tel:18328055090, E-mail:949856850@qq.com

[通讯作者] *央嘎,博士,副教授,从事藏医骨科学、外伤学、热病学及藏医人体学研究, Tel:15289008617, E-mail:yanggala@hotmail.com

40 °C for 30 min every day for 4 weeks. The efficacy of modified Wuwei Ganlu Yaoyu San for AA rats was evaluated according to toes' swelling degree and the pathological changes of ankle synovium. The indexes of thymus and spleen in rats were measured, and ELISA Assay was used to detect NF- κ B, TNF- α , IL-1 and EGF levels in serum. **Result:** As compared with the normal group, the AA rats in model group had higher swelling degree in inflammatory side, with thickening of synovial cells, macrophage proliferation and inflammatory cell infiltration, and NF- κ B, TNF- α , IL-1 and EGF levels in serum were significantly increased while the spleen indexes and thymus indexes were significantly reduced ($P < 0.05$, $P < 0.01$). As compared with the model group, inflammatory side swelling, the thickening of synovial cells, macrophage proliferation and inflammatory cell infiltration could be improved in dexamethasone group and modified Wuwei Ganlu Yaoyu San high dose group, with significantly reduced levels of NF- κ B, TNF- α , IL-1 and EGF in serum ($P < 0.05$, $P < 0.01$); NF- κ B level was also significantly reduced in serum of modified Wuwei Ganlu Yaoyu San middle dose group ($P < 0.05$). There was no obvious change in EGF levels in serum of rats in various modified Wuwei Ganlu Yaoyu San groups; the spleen indexes were significantly increased in various dose groups ($P < 0.05$), while the thymus indexes were significantly increased in high dose group and middle dose group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Tibetan medicine modified Wuwei Ganlu Yaoyu San can effectively reduce the swelling at inflammatory side, and improve the pathomorphology of the synovial membrane of adjuvant arthritis rats. The high dosage group achieved most obvious effect, and the mechanism may be related to reducing the levels of NF- κ B, TNF- α and IL-1 in serum and regulating thymus and spleen functions.

[**Key words**] modified Wuwei Ganlu Yaoyu San; adjuvant arthritis; nuclear factor- κ B; tumor necrosis factor- α ; interleukin-1; epidermal growth factor

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以关节滑膜炎为特征的全身性自身免疫性疾病^[1-4]。属于藏族医学中“真布”范畴,藏族药浴治疗“真布”用药历史悠久,疗效确切^[5]。五味甘露药浴散是藏族医药是治疗“真布”病的常用方剂,采用藏族药部颁标准收录的基本方加减而成。早在藏族医名著《四部医典》和《晶珠本草》中确有记载,五味甘露药浴散可治疗“肢体僵直、蜷缩、累痲症疮新旧伤肿胀、驼背、骨肉黄水、白脉病”等。通过大量文献的复习,目前缺少五味甘露药浴散对类风湿关节炎的相关药效机制报道^[6-7]。因此,本研究拟在藏族医药理论的指导下,建立佐剂性关节炎 (adjuvant arthritis, AA) 大鼠模型,观察五味甘露药浴散加减方对致炎侧足趾肿胀度、足踝关节滑膜病理改变等药效作用,并进一步检测血清核因子- κ B (NF- κ B), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-1 (IL-1), 表皮生长因子 (EGF) 等炎性因子,探讨五味甘露药浴散加减方对类风湿关节炎的初步作用机制,为五味甘露药浴散加减方用于类风湿性关节炎的防治提供一定的科学依据。

1 材料

1.1 动物 雄性 SPF 级 SD 大鼠,体重(200 ± 20) g,由成都达硕生物科技有限公司提供,实验动物合格证号 SCXK(川)2013-0024。

1.2 药物及试剂 五味甘露药浴散加减方,由西藏藏医学院制备,方药组成:刺柏叶 500 g,水柏叶 500 g,麻黄 500 g,大籽蒿 500 g,青稞 100 g,峨参 10 g,喜马拉雅紫茉莉 10 g,蒺藜 10 g,黄精 10 g,乳香 10 g,天门冬 10 g,决明子 10 g,黄葵子 10 g,碱花 10 g,甘松 10 g,岩精 10 g,寒水石 10 g,黄硫磺 10 g。醋酸地塞米松 (浙江仙琚制药股份有限公司,批号 130123),完全弗氏佐剂 (美国 Sigma 公司,批号 SLBF 9338V),卡介苗冻干粉 (上海瑞楚生物科技有限公司,批号 201409);完全弗氏佐剂中再次加入一定剂量灭活的卡介菌,制备成 10 g·L⁻¹ 灭活结核杆菌的完全弗氏佐剂,4 °C 冷藏保存备用。NF- κ B, TNF- α , IL-1 及 EGF 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒 (北京雅安达生物技术有限公司,批号分别为 YAD 2015090304, YAD 2015090302, YAD 2015090306, YAD 2015090301)。

1.3 仪器 PV-200 型足趾容积测量仪 (成都泰盟科技有限公司), 2016 型转轮式切片机 (德国徕卡公司), Varioskan Flash 2.4.3 型全波长多功能读数仪 (美国 Thermo 公司)。

2 方法

2.1 造模、分组及给药 SD 健康大鼠 60 只,适应性饲养 3 d 后,随机选取 10 只作为正常组,其余 50

只于大鼠右后足跖皮内注射每次每组弗氏完全佐剂 0.1 mL 致炎,正常组在右侧后肢足跖皮下注射生理盐水 0.1 mL,用足趾容积测量仪测量致炎前大鼠右后足足容积(mL)2 次,取其平均值作为致炎前正常足容积作为基础值。16 d 后大鼠继发性关节炎症状出现,成功诱发 AA 大鼠模型^[3]。将 AA 大鼠随机分为模型组,地塞米松组,五味甘露药浴散加减方高、中、低剂量组(104.00,52.00,26.00 g·L⁻¹)。五味甘露药浴散加减方高、中、低剂量组每天药浴,剃除大鼠两后肢白毛,将大鼠固定在大鼠固定器内,用橡皮筋将固定器固定在底部直径约 32 cm,高为 21 cm 左右的木桶壁上,使大鼠后肢浸泡在 2 L 的药液中[高、中、低剂量组(104.00,52.00,26.00 g·L⁻¹)],将木桶放在直径约 60 cm 装有水的大水盆里,电热棒加热水盆里的水使木桶中水温控制在 40 ℃,每天 1 次,每次 30 min。模型组和正常组每天同体积温水浴,条件同药浴组,地塞米松组每天(0.150 mg·kg⁻¹)ig 1 次,连续给药 4 周。

2.2 指标检测

2.2.1 足跖肿胀度 给药 1,2,3,4 周,测定致炎侧足容积,计算出肿胀度。

肿胀度 = 致炎后足体积平均值 - 致炎前足体积的平均值

2.2.2 大鼠踝关节滑膜病理学观察 给药 4 周,大

鼠麻醉取血处死,剪下致炎侧足踝关节,用 10% 甲醛固定,不同浓度梯度乙醇逐级脱水,石蜡包埋、切片、进行苏木素-伊红(HE)染色,光学显微镜观察大鼠踝关节滑膜病理变化。

2.2.3 大鼠免疫器官脏器系数 大鼠处死后,摘取胸腺、脾脏紧密称重,计算脏器系数。

脏器系数 = 脏器湿重(mg)/动物体重(g) × 100%

2.2.4 大鼠血清中 NF-κB, TNF-α, IL-1, EGF 的含量检测 给药 4 周,各组大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛 3 mL·kg⁻¹ 麻醉,然后从腹主动脉取血 2 mL,分离血清,采用 ELISA 法,按照试剂盒说明书,测定血清中 NF-κB, TNF-α, IL-1, EGF 的含量。

2.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行处理分析,计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析比较组间差异,方差不齐,采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对大鼠足跖肿胀度的影响 与模型组比较,地塞米松组给药 2~4 周致炎侧足跖肿胀度显著减小($P < 0.01$)。五味甘露药浴散加减方高剂量组给药 1~4 周足跖肿胀度明显减小($P < 0.05, P < 0.01$),第 3 周显著减小($P < 0.01$)。中剂量组给药 1 周足跖肿胀度明显减小($P < 0.05$),其他时间点无明显差异。见表 1。

表 1 五味甘露药浴散加减方对大鼠足跖肿胀度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of modified Wuwei Ganlu Yaoyu San on joint swelling in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

mL

组别	剂量/g·L ⁻¹	给药前	给药 1 周	给药 2 周	给药 3 周	给药 4 周
正常	-	0.086 ± 0.097 ²⁾	0.001 ± 0.102 ²⁾	0.004 ± 0.131 ²⁾	0.094 ± 0.124 ²⁾	0.105 ± 0.074 ²⁾
模型	-	1.378 ± 0.288	1.265 ± 0.290	1.211 ± 0.312	1.008 ± 0.294	1.021 ± 0.277
地塞米松	0.150 ³⁾	1.382 ± 0.287	0.996 ± 0.310	0.752 ± 0.271 ²⁾	0.553 ± 0.161 ²⁾	0.708 ± 0.170 ²⁾
五味甘露药浴散加减方	26.00	1.284 ± 0.335	1.065 ± 0.354	1.103 ± 0.292	0.781 ± 0.203	0.828 ± 0.125
	52.00	1.372 ± 0.232	1.013 ± 0.165 ¹⁾	1.098 ± 0.491	0.859 ± 0.285	0.868 ± 0.300
	104.00	1.348 ± 0.289	0.949 ± 0.223 ¹⁾	0.953 ± 0.167 ¹⁾	0.642 ± 0.172 ²⁾	0.792 ± 0.191 ¹⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;³⁾ 表示地塞米松剂量单位为 mg·kg⁻¹(表 2,3 同)。

3.2 对大鼠右踝关节滑膜组织病理学的影响 正常组大鼠未见滑膜细胞增生增厚、巨噬细胞增生和间质炎细胞浸润部分。模型组滑膜细胞增生多层,其下方可见小血管扩张,新生血管和纤维母细胞样细胞增生形成纤维组织,巨噬细胞增生明显,滑膜组织血管扩张充血,间质大量炎细胞浸润。地塞米松组滑膜细胞轻度增厚,纤维组织、巨噬细胞轻度增生,炎细胞不同程度浸润。五味甘露药浴散加减方高剂量组滑膜细胞轻-中度增厚,巨噬细胞增生、炎细胞浸润较模型减轻,病理状况明显减轻。见图 1。

3.3 对大鼠胸腺、脾脏脏器系数的影响 与正常组

比较,模型组胸腺系数明显减小($P < 0.05$),脾脏系数显著减小($P < 0.01$);与模型组比较,地塞米松胸腺系数显著减小($P < 0.01$),五味甘露药浴散加减方高剂量胸腺系数显著升高($P < 0.01$),中剂量组胸腺系数明显升高($P < 0.05$);五味甘露药浴散加减方高、中剂量组脾脏系数明显升高($P < 0.05$),低剂量组脾脏系数显著升高($P < 0.01$)。见表 2。

3.4 对大鼠血清中 NF-κB, TNF-α, IL-1, EGF 水平的影响 给药 4 周,与正常组比较,模型组大鼠血清中 NF-κB 含量显著升高($P < 0.01$),TNF-α, IL-1, EGF 含量明显升高($P < 0.05$)。与模型组比较,地

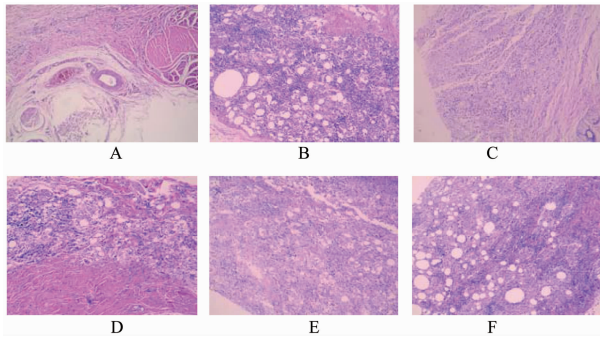


图 1 五味甘露药浴散加减方对大鼠右踝关节滑膜组织病理学的影响 (HE, $\times 100$)

Fig.1 Effects of modified Wuwei Ganlu Yaoyu San on right ankle synovial tissue pathology in rats (HE, $\times 100$)

塞米松组、五味甘露药浴散加减方高、中剂量组大鼠

表 2 五味甘露药浴散加减方对大鼠胸腺、脾脏脏器系数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of modified Wuwei Ganlu Yaoyu San on thymus coefficient and spleen coefficient in rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$) %

组别	剂量 /g·L ⁻¹	胸腺系数	脾脏系数
正常	-	0.122 ± 0.025 ¹⁾	0.234 ± 0.051 ²⁾
模型	-	0.099 ± 0.011	0.158 ± 0.028
地塞米松	0.150 ³⁾	0.055 ± 0.036 ²⁾	0.148 ± 0.016
五味甘露	26.00	0.111 ± 0.014	0.221 ± 0.037 ²⁾
药浴散加减方	52.00	0.123 ± 0.027 ¹⁾	0.189 ± 0.031 ¹⁾
	104.00	0.121 ± 0.013 ²⁾	0.195 ± 0.046 ¹⁾

血清中 NF- κ B 含量明显降低 ($P < 0.05$); 地塞米松组和五味甘露药浴散加减方高剂量组大鼠血清中 TNF- α , IL-1 含量明显降低 ($P < 0.05$), 各药浴组大鼠血清中 EGF 水平无明显变化。见表 3。

表 3 五味甘露药浴散加减方对大鼠血清中 NF- κ B, TNF- α , IL-1, EGF 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Effects of modified Wuwei Ganlu Yaoyu San on levels NF- κ B, TNF- α , IL-1, EGF in rats serum ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·L ⁻¹	NF- κ B/ng·L ⁻¹	TNF- α / μ g·L ⁻¹	IL-1/ μ g·L ⁻¹	EGF/ng·L ⁻¹
正常	-	1 270.480 ± 316.020 ²⁾	62.265 ± 9.389 ¹⁾	5.224 ± 0.993 ¹⁾	230.346 ± 49.060 ¹⁾
模型	-	1 668.416 ± 188.030	74.014 ± 12.515	6.689 ± 1.618	303.952 ± 78.488
地塞米松	0.150 ³⁾	1 203.114 ± 263.136 ¹⁾	62.428 ± 6.519 ¹⁾	5.390 ± 0.662 ¹⁾	229.302 ± 68.159 ¹⁾
五味甘露药浴散加减方	26.00	1 504.758 ± 216.244	64.537 ± 11.352	6.396 ± 0.656	271.606 ± 65.016
	52.00	1 408.596 ± 231.155 ¹⁾	64.284 ± 13.676	6.328 ± 1.123	274.574 ± 74.531
	104.00	1 350.044 ± 181.826 ¹⁾	61.523 ± 5.824 ¹⁾	5.372 ± 0.468 ¹⁾	262.111 ± 36.572

4 讨论

目前临床上尚无治疗 RA 的特效药物, 治疗方式仍以控制炎症、预防关节软骨、骨破坏、防止关节功能丧失和残疾为主^[8]。比较常用的有糖皮质激素、非甾体类抗炎药物、抗氧化剂、免疫抑制药等, 但是, 这些药物都有较大的毒副作用, 限制了它的临床应用。藏族药浴是在温泉浴疗法实践的基础上, 依据藏族医药的基础理论而创造的一种藏族医独特的药物外治类风湿的方法。五味甘露是藏族药浴的基础配方。现代研究表明五味甘露颗粒抑制各种炎症模型所致炎症, 并有显著的镇痛作用^[9]。对于中医寒湿痹阻、湿热痹阻、肝肾亏虚、痰癖痹阻型类风湿关节炎均起到了良好疗效, 尤其是对寒湿痹阻型类风湿关节炎疗效显著。五味甘露药浴疗法集水浴疗法和药物疗法于一体, 是利用药物有效成份经皮肤透入和水泡的物理作用对类风湿关节炎产生治疗作用, 具有药物外用、避免消化道副作用, 起效快、操作简便易于接受的特点。

的发展过程中起着重要作用, 活动期 RA 患者炎症因子 TNF- α , IL-1 等水平明显升高, 是参与 RA 的重要成分^[10-14]。TNF- α 是 RA 滑膜炎症反应的关键性细胞因子, 具有多种炎性和免疫反应活性, 几乎参与 RA 炎症反应的所有环节^[15]。TNF- α 和 IL-1 可以促进炎症细胞浸润、滑膜组织和新血管增生, 引起骨和软骨破坏, 关节肿胀、疼痛^[16-17]。NF- κ B 是细胞中一个重要的转录因子, 在炎症反应、免疫应答、应激反应、细胞凋亡及病毒复制等的调节中起主导作用^[18-22]。NF- κ B 在滑膜组织中促使细胞因子产生, 黏附分子的表达, 金属蛋白酶活化等, 从而促进类风湿性关节炎的发展。目前已经证实在 RA 患者滑膜组织已经发现的细胞因子中, NF- κ B 可以促进 TNF- α 和 IL-1 基因的表达, 增加患者 TNF- α 和 IL-1 水平, 这两种炎症因子又会对 NF- κ B 的激活产生负反馈效应, 从而形成恶性循环, 导致疾病持续性进展^[23-25]。EGF 具有强有力的促细胞分裂、增殖及分化作用, 由于类风湿关节炎病理表现为滑膜组织的异常增生, 故近年其与类风湿关节炎发病关系的研

究逐渐受到关注^[26],现已证明了EGF在RA的发病中可能主要起刺激RA滑膜细胞过度增生的效应。机体主要的免疫器官的相对质量的变化在免疫评价中占有重要地位,脾脏指数和胸腺指数是反映动物机体免疫功能的最基本和最常规的指标,已被广泛用于评价机体的整体免疫状态。药物对动物胸腺、脾脏质量的影响,可作为免疫药理机制的初步指标^[27]。

本实验结果表明,五味甘露药浴散加减方能有效的减小AA大鼠致炎侧足跖肿胀度,改善踝关节滑膜病理改变,提示该药药浴可以明显改善AA大鼠的关节炎程度,对类风湿关节具有一定的治疗作用。该药可以明显降低AA大鼠血清中NF- κ B, TNF- α 和IL-1的水平,可改善胸腺和脾脏的萎缩,提示其作用机制可能与其降低血清中TNF- α , IL-1水平和NF- κ B表达,调节胸腺和脾脏的免疫功能有关。

[参考文献]

[1] 刘田,王秀茹,安媛,等. 柳氮磺吡啶在我国类风湿关节炎患者的用药现状调查[J]. 北京大学学报:医学版,2012,44(2):188-194.

[2] 庞泽文. 类风湿性关节炎联合用药的研究[J]. 中国当代医药,2012,19(11):32-33.

[3] Huang Y J, Shiao A L, Chen S Y, et al. Multivalent structure of galectin-1-nanogold complex serves as potential therapeutics for rheumatoid arthritis by enhancing receptor clustering [J]. Eur Cell Mater, 2012,23:170-181.

[4] Tugnet N, Cooper S, Douglas K. Methotrexate therapy, rheumatoid arthritis, and life-threatening liver complications; should we be monitoring more closely? [J]. Scand J Rheumatol,2012,41(2):163-164.

[5] 刘维. 五味甘露药浴颗粒治疗类风湿性关节炎临床研究[J]. 中华全科医学,2012,10(6):855-856.

[6] 澈力格尔,包哈申. 五味甘露药浴疗法临床应用进展[J]. 中国民族医药杂志,2015,21(1):58-60.

[7] 冯欣. 藏药五味甘露药浴现代研究的现状与预测[J]. 中国藏学,2014,2:168-170.

[8] 张宁. 类风湿关节炎的治疗进展[J]. 实用药物与临床,2006,9(3):131-133.

[9] 李广全,郭建新,李萍,等. 五味甘露药浴精抗炎作用研究[J]. 中成药,2001,23(3):223-225.

[10] 陈建双,于海荣,张玉玲,等. 赤芍根总皂苷对类风湿性关节炎大鼠血清细胞因子的影响[J]. 时珍国医国药,2012,23(5):1097-1098.

[11] 钱雷,吕丽君,徐敏,等. 活化的类风湿关节炎患者外周血单个核细胞 Toll 样受体 4 诱导 Th17 细胞分化

[J]. 中华风湿病学杂志,2011,15(12):816-820.

[12] 卢秀花. 草木樨流浸膏片对类风湿性关节炎的疗效观察[J]. 中药药理与临床,2015,31(1):258-260.

[13] Noss E H, Brenner M B. The role and therapeutic implications of fibroblast-like synoviocytes in inflammation and cartilage erosion in rheumatoid arthritis [J]. Immunol Rev,2008,223(1):252-270.

[14] Neumann E, Lefevre S, Zimmermann B, et al. Rheumatoid arthritis progression mediated by activated synovial fibroblasts [J]. Trends Mol Med, 2010, 16(10):458-468.

[15] 马卫国,刘慧,张春艳,等. 加味独活寄生汤对胶原诱导性关节炎大鼠关节炎的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(18):155-159.

[16] 郑红艳,吴学军,刘全海,等. 类风湿关节炎分子靶向治疗新药的研究进展[J]. 世界临床药物,2013,34(5):306-311.

[17] Moller B, Villiger P M. Inhibition of IL-1, IL-6, and TNF alpha in immune-mediated inflammatory diseases [J]. Springer Semin Immunopathol,2006,27(4):391-408.

[18] 向静,王宁,阿布力克木·吐尔地. 核因子- κ B 信号通路的研究进展[J]. 新疆医科大学学报,2011,34(1):15-17.

[19] 胡明泽. 痰热清注射液治疗急性胆囊炎疗效及对血清核因子- κ B 的影响[J]. 检验医学与临床,2014,11(24):3461-3462.

[20] 张瑞霞. 曲马多和吗啡对致痛小鼠血清 NF- κ B 的影响[D]. 哈尔滨:哈尔滨医科大学,2008.

[21] 袁建菱,郭建生,左之文,等. 妇科千金片对盆腔炎模型大鼠血清中 TNF- α , NF- κ B 含量的影响[J]. 中国中医药现代远程教育,2014,24(7):150-151.

[22] 孙涛,彭成,谢晓芳,等. 川贝母止嗽颗粒对大鼠急性支气管炎的影响[J]. 中药药理与临床,2013,29(3):150-153.

[23] 石慧,王丹彤,乌日嘎,等. TNF- α 介导的 NF- κ B 信号通路在类风湿性关节炎血管形成中的作用[J]. 医学综述,2012,18(15):2397-2400.

[24] 刘明,丁庆军,梁统,等. 类风湿性关节炎潜在的治疗靶点 NF- κ B [J]. 细胞与分子免疫学杂志,2008,24(6):651-653.

[25] 明荷,谢寒,何可,等. 电针对类风湿性关节炎的疗效及对血清炎性因子的影响[J]. 中国康复理论与实践,2015,21(3):344-347.

[26] 赵晓雪,王晓非,蒋莉. 类风湿关节炎患者血清中表皮生长因子水平的变化及其临床意义[J]. 中国医科大学学报,2010,39(6):459-460.

[27] 李春艳,李先辉,昌江明,等. 黄瓜香对小鼠免疫功能调节的实验研究[J]. 时珍国医国药,2008,19(1):40-41.