

# 中药复方对类风湿性关节炎干预机制的研究进展

熊江华<sup>1</sup>, 李艳<sup>2\*</sup>

(1. 皖南医学院, 安徽 芜湖 241001; 2. 皖南医学院附属弋矶山医院, 安徽 芜湖 241001)

**[摘要]** 对近年报道的关于中药复方对类风湿性关节炎的干预机制研究方面的文献进行归纳分析。通过检索万方、中国知网等大型数据库及国外数据库, 查阅近年来有关中药复方对类风湿性关节炎的干预机制研究方面的文献, 发现中药复方对类风湿性关节炎干预机制主要涉及调控炎症因子水平、神经内分泌、免疫反应通路、基因表达等方面, 通过多靶点系统的干预病理过程。目前研究表明中药复方可从多种途径干预类风湿性关节炎的病理过程, 显示了中药复方治疗类风湿性关节炎的优势和前景, 但如何运用中医理论准确辨证和精确配方仍有待探索。开展大样本采集和大数据挖掘, 进行中药复方辨证论治机制研究将是发挥中西医结合的更有效的方法。

**[关键词]** 中药复方; 类风湿性关节炎; 干预机制

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)09-0230-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017090230

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170214.1429.040.html>

**[网络出版时间]** 2017-02-14 14:29

## Research Progress on Chinese Herbal Compounds for Rheumatoid Arthritis

XIONG Jiang-hua<sup>1</sup>, LI Yan<sup>2\*</sup>

(1. Wannan Medical School, Wuhu 241001, China;

2. The Affiliated Yijishan Hospital of Wannan Medical Collage, Wuhu 241001, China)

**[Abstract]** The literature in recent years about the intervention mechanisms of Chinese herbal compounds for rheumatoid arthritis were summarized and analyzed in this paper. Wanfang, CNKI and other large Chinese databases and foreign databases were searched for the literature about the intervention mechanisms of Chinese herbal compounds for rheumatoid arthritis. The results showed that the intervention mechanisms of Chinese herbal compounds for rheumatoid arthritis were mainly through multiple-target system, referring to regulating inflammatory factor levels, neuroendocrine, immune response pathways and gene expression. The current researches indicate that Chinese herbal compounds can intervene the pathological process of rheumatoid arthritis in various methods, showing the great advantages and prospects of Chinese herbal compounds for rheumatoid arthritis; however, it remains to be explored about how to apply Chinese traditional dialectical theory for accurate syndrome differentiation and precise prescription. In addition, big-scale samples collection and data mining will become the more effective methods to accurately and precisely explore the syndrome differentiation mechanism for Chinese herbal compounds.

**[Key words]** Chinese herbal compound; rheumatoid arthritis; intervention mechanism

类风湿性关节炎(RA)是机体通过一系列复杂的机制, 主要涉及炎症细胞因子表达过度、神经

**[收稿日期]** 20161209(008)

**[基金项目]** 国家中医药管理局重点学科中医痹病学建设项目(国中医药人教发[2012]32号);安徽省科技厅科技攻关项目(11010402173);安徽省卫生计生委中医药科研项目(2014zy27);皖南医学院重点科研项目培育基金项目

**[第一作者]** 熊江华, 硕士, 从事中西医结合风湿病基础研究, Tel:18375316290, E-mail:798911850@qq.com

**[通讯作者]** \*李艳, 主任医师, 从事中医痹病基础和临床研究, Tel:13093626158, E-mail:1062893570@qq.com

内分泌调节过度激活等,使全身多关节结构和功能发生改变的动态过程。主要病理变化是滑膜充血、水肿、纤维蛋白渗出物覆盖,滑膜有淋巴细胞、浆细胞及少量核粒细胞浸润,细胞浸润处毛细血管及其周围成纤维细胞增生形成肉芽肿,并向软骨内侵入,使关节软骨广泛破坏,关节面粗糙,关节间隙变窄,黏连,软骨下大面积成骨细胞与破骨细胞失衡,在端面形成新骨,另外,关节周围韧带松弛甚至断裂,最终导致关节脱位或畸形位骨性强直。近年来在研究干预、治疗 RA 这一领域,中药复方治疗取得了被患者首肯的疗效,它能缓解症状,改善证候表现,具有不可替代的临证价值<sup>[1-2]</sup>。因此,使用现代生物技术,研究中药复方对 RA 的作用机制,成为探索 RA 的病机和更有效的治疗途径的必然趋势。现在将中药复方对 RA 的干预机制研究综述如下。

## 1 平衡细胞外液炎症因子水平

**1.1 降低促炎因子水平** RA 患者关节滑膜组织和滑液中,存在多种免疫细胞及细胞因子,如白细胞介素-1(IL-1),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等,与 RA 的发生发展密切相关,各种细胞因子之间相互刺激和作用参与了 RA 发病过程的各个环节,共同促进炎症的发展,加速滑膜病变,促进血管翳形成,对周围组织产生侵蚀和破坏<sup>[3]</sup>。中药复方可通过降低细胞外液炎症因子水平而控制 RA 的发展。杨敏美等<sup>[4]</sup>对 II 型胶原诱导的关节炎大鼠予以复原益肾汤(党参、黄芪、淫羊藿、续断、骨碎补、地黄、当归、丹参、独活、秦艽)治疗后检测血清 TNF- $\alpha$  和白细胞介素-17(IL-17)水平、软骨和滑膜基质金属蛋白酶-3(MMP-3)水平,发现和西药甲氨蝶呤组均有下降,两组无明显差异。姚仁敏等<sup>[5]</sup>通过实验观察得出桂芍知母汤和激素都能降低胶原诱导关节炎大鼠的血清 TNF- $\alpha$ ,基质金属蛋白酶-2(MMP-2),基质金属蛋白酶-9(MMP-9),两组无显著差异。庞学丰等<sup>[6]</sup>发现寒痹康汤(秦艽、黄芪、青风藤、防风、制附子、麻黄、当归、淫羊藿、狗脊)可降低胶原诱导型关节炎大鼠血清内皮生长因子(VEGF)水平而降低关节肿胀指数。余建明等<sup>[7]</sup>发现祛痹镇痛方(全蝎、蜈蚣、蜈蚣、桃仁、红花、乳香、牛膝、豨莶草、寻骨风)和甲氨蝶呤均能降低胶原诱导型关节炎大鼠血清白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ),IL-8,VEGF 水平,减低关节炎指数评分,两者无显著差异。罗远等<sup>[8]</sup>应用瑶族药四方藤 60%乙醇提取物灌服胶原加氟氏完全佐剂性关节炎大鼠,发现其能降低大鼠滑膜组织中 TNF- $\alpha$ ,核转录因子- $\kappa$ B(NF-

$\kappa$ B)以及内皮黏附因子-1(ICAM-1)等炎症因子。薛鸾等<sup>[9]</sup>发现使用含药血清(益气清络方,药物组成黄芪、芍药、知母、防己等)培养胶原型关节炎大鼠滑膜细胞,可降低培养基上清液中 IL-1, TNF- $\alpha$ , 前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的水平。何奕坤等<sup>[10]</sup>通供临床观察发现补肾解毒通络方(黄芪、淫羊藿、枣皮、丹参、地龙、金银花、大黄)能下调活动期类风湿性关节炎患者血清中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  表达水平。俞萍等<sup>[11]</sup>临床观察独活寄生汤加减联合美洛昔康治疗类风湿性关节炎,发现中西医结合组较西药组 C 反应蛋白(CRP),红细胞沉降速率(ESR),类风湿因子(RF),IL-1 $\beta$ ,IL-6 和 TNF- $\alpha$  均降低。刘德芳等<sup>[12]</sup>发现三黄一龙汤(黄芩、黄连、黄柏、秦艽、威灵仙、白芍、细辛、地龙、茯苓)联合甲氨蝶呤与单用甲氨蝶呤分别对湿热型患者治疗,2 周后联合用药组血清 CRP,血沉(ESR),类风湿关节炎患者病情评分(DAS28)降低程度较西药组明显,4 周后联合用药组血清 IL-1, IL-6, IL-17 水平降低明显。刘娟云等<sup>[13]</sup>临床观察发现使用宣痹消痛汤(苍术、薏苡仁、羌活、伸筋草、忍冬藤、红藤、桑枝、柳枝、威灵仙、地龙、川牛膝、乳香、没药、连翘、桂枝、骨碎补)联合西药、单用西药分别治疗类风湿性关节炎患者,联合用药组对患者症状改善程度较单用西药高,联合用药对患者血清 ESG,CRP,RF,抗-CCP,人抗角蛋白丝聚集素(AFA)和 TNF- $\alpha$  水平降低程度亦高于单用西药组。

**1.2 升高抑炎因子** 研究表明机体内抑炎因子(如 IL-4,IL-10)可提高内源性抗炎物质的产生而抑制促炎因子的产生,减少淋巴细胞向病变部位迁移,还能抑制基质金属蛋白酶表达、环氧化酶-2 的释放。中药复方除了能降低促炎因子水平,同时还能升高抑炎因子水平,干预 RA 的发展。刘勇光等<sup>[14]</sup>通过实验发现复方大黄散(大黄、栀子、红花)能降低佐剂性关节炎大鼠血清 TNF- $\alpha$  水平、升高 IL-10 的水平,从而使关节组织中炎症细胞浸润减少,血管翳生成减少,关节腔间隙增宽,关节软骨破坏减轻。曲道炜等<sup>[15]</sup>研究桂芍知母汤(桂枝、芍药、甘草、麻黄、生姜、白术、知母、防风、附子)对佐剂性关节炎大鼠的作用,发现桂芍知母汤组、桂芍知母汤加活血组、桂芍知母汤加藤类组、布洛芬组均能降低大鼠血清 IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$  水平,升高 IL-10 水平,关节组织病理变化均好转。俞琦等<sup>[16]</sup>临床观察发现蠲痹汤(独活、桂枝、秦艽、当归、川芎、炙甘草、海风藤、桑枝、乳香、木香)可降低佐剂性关节炎大鼠血清 IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$  水平、升高 IL-10 水平,对 IL-4 无明显改变。

丁凡等<sup>[17]</sup>临床观察三乌芍蝎汤(草乌、川乌、乌梢蛇、白芍、全蝎)与雷公藤多苷对类风湿性关节炎患者血清 TNF- $\alpha$ , IL-18, IL-4, IL-10 水平的影响,发现三乌芍蝎汤与雷公藤多苷对患者血清 TNF- $\alpha$ , IL-18 均能降低,三乌芍蝎汤升高 IL-4, IL-10 的水平明显高于雷公藤多苷。

## 2 调节神经内分泌

随着神经内分泌免疫学的进展,越来越多的学者认识到神经-内分泌-免疫网络在 RA 的发病过程中发挥重要作用。三大系统之间通过神经递质、内分泌激素和细胞因子进行信息传递,即神经、内分泌系统能调节免疫系统的功能,而免疫系统也能调控神经内分泌系统的某些功能。中药复方可通过调节神经内分泌而干预 RA 的免疫反应,达到治病作用。李梢等<sup>[18]</sup>通过动物实验研究发现,温络饮(附子、桂枝、白术等)可下调 6:00, 12:00, 0:00 3 个时间段中胶原诱导性关节炎(CIA)血中的促肾上腺皮质激素( ACTH),皮质醇(CORT)水平。清络饮(苦参、黄柏、青风藤)则可下调 6:00 时 CIA 异常增高的皮质醇水平,同时提高 CIA 大鼠 18:00 时血浆皮质醇分泌水平,使 CIA 皮质醇、促肾上腺皮质激素分泌的量及其节律接近正常。在刘健教授的“脾虚治痹”理论和多年临床经验基础上形成的中药复方新凤胶囊(黄芪、雷公藤、蜈蚣),通过动物实验证实,在改善症状的同时,能降低关节炎大鼠血清 5-羟色胺(5-HT), ACTH, CORT, TNF- $\alpha$ , 升高 IL-1 水平,并呈现一定的量效关系<sup>[19]</sup>。车萍等<sup>[20]</sup>对佐剂性关节炎大鼠予以独活寄生汤(治疗组),阿司匹林(对照组)治疗,两组治疗后大鼠血清 5-羟色胺(5-HTP)和 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的水平均降低,较模型组有显著差异。王若琪<sup>[21]</sup>通过动物实验研究显示七味通痹口服液具有较强的抑制角叉菜胶诱发的大鼠足趾肿胀,对于切除肾上腺大鼠,七味通痹口服液对角叉菜胶诱发的大鼠足趾肿胀仍有一定的抑制作用,但是作用强度有一定程度的降低,证明其抗炎作用和垂体-肾上腺轴有关,但不完全依赖于垂体-肾上腺轴。喻建平等<sup>[22]</sup>对门诊类风湿关节炎患者 70 例随机分为中药组、西药组和中西结合组,中药组予以健脾活性法结合辨证加味治疗,西药组予以消炎痛联合甲氨蝶呤治疗,中西结合组予以联合用药,结果治疗 3 个月后,中西结合组有效率最高,且治疗后三组患者血清 ACTH 较治疗前均升高,中西结合组升高最显著,血清 VEGF 均较治疗前降低,且中西结合组下降最明显。

## 3 干预免疫反应重要通道

随着分子生物学技术的发展,已经发现在 RA 的病理过程中具有确切意义的一些通路,对这些通路进行干预也是治疗 RA 的重要靶点。研究发现中医复方可通过干预某些通路而控制 RA 的发展。现代医学研究证实环氧化酶-2(COX-2)下游通路对中医的“瘀”联系密切,黄清春等提出具有活血化瘀功效的复方可能对 COX-2 下游通路有干预作用<sup>[23]</sup>。曲道炜等<sup>[24]</sup>通过动物实验研究显示桂芍知母汤加味治疗佐剂性关节炎大鼠,能有效减弱大鼠关节滑膜组织中 NF- $\kappa$ B, COX-2, VEGF 水平,而有研究显示 COX-2 可能是 VEGF 的上位因子,并且 NF- $\kappa$ B, COX-2, VEGF 可能是 RA 病变时众多通路中重要的一条,由此提出桂芍知母汤加味的抗炎机制可能与抑制 COX-2 通路蛋白表达有关。高燕等通过组织块培养法收集 RA 患者的关节成纤维样滑膜细胞(FLS),体外传代培养,取 3~6 代细胞,分别加入三水白虎汤(地黄、牡丹皮、寒水石、水牛角、知母、青蒿、虎杖、薏苡仁、白芥子、独活、细辛、桑枝、鸡血藤、全蝎、地龙、南蛇藤、甘草)含药血清培养(三水白虎汤组)及加入生理盐水制备的血清培养(对照组),72 h 后提取细胞总蛋白,检测结果两组 FLS 蛋白双向凝胶电泳(2-DE)图谱均出现差异蛋白质点。在差异蛋白表达量超过 3 倍的蛋白质点中,选取 27 个差异蛋白位点进行质谱分析,共鉴定出包括表达上升的 IL-1 受体拮抗蛋白等 25 种蛋白质,提出三水白虎汤可能通过上调 RA 患者 FLS 中 IL-1 受体拮抗蛋白来抑制滑膜增生<sup>[25]</sup>。

## 4 调控基因表达

基因芯片技术在研究大量基因的功能及解释基因间相互作用上有着无可比拟的优越性,吕诚等研究发现 RA 寒热证患者与正常人外周血 CD4<sup>+</sup>T 细胞有 149 个基因表达差异,主要涉及免疫应答和信号转导;RA 患者寒热证患者有 49 条个基因表达差异,主要涉及功能代谢和信号转导<sup>[26]</sup>。王安宇等<sup>[27]</sup>使用基因芯片技术研究 CIA 及正常大鼠滑膜基因表达谱,结果 CIA 大鼠差异表达的基因主要涉及一些生长因子、癌基因以及基质金属蛋白酶家族。中药复方通过干预某些基因表达可达到控制 RA 患者疾病进展。王安宇等<sup>[28]</sup>采用含 588 个基因克隆的大鼠 cDNA 微阵列研究 CIA 大鼠经痹肿消汤(白花蛇舌草、肿节风、薏苡仁、络石藤、丹参、骨碎补等)干预前后的滑膜基因表达谱。结果表明,痹肿消汤干预后大鼠差异表达基因共有 29 个,其中上调

基因 8 个,下调基因 21 个。结果提示,痹肿消汤可能通过免疫调节,对多基因的表达进行调控,阻断关节病变的进展。朴雪梅等<sup>[29]</sup>通过临床观察,发现益气清络方联合西药常规治疗比单纯西药常规治疗更显著的上调外周血单核细胞(PBMC)中 miR-146a mRNA 的表达,从而更好的控制 RA 患者病理变化。邓长财等<sup>[30]</sup>将关节置换术后的 RA 患者滑膜组织通过分离、消化和培养的方法,分别使用含高中低浓度痹清饮培养基培养 FLS,结果显示痹清饮能明显抑制 FLS 增殖,增殖抑制率随药物浓度的升高而升高,含药培养基中 FLS 的凋亡抑制基因 Bcl-2 mRNA 表达均较对照组下降,呈浓度依赖性,凋亡促进基因 Bax mRNA 表达均上升,亦呈浓度依赖性。林昌松等使用断藤益母汤(南蛇藤、续断、益母草)、昆母汤(海藻、益母草)醇提取液含药血清培养 RA 患者 FLS,结果 FLS 增殖率均降低,断藤益母汤可使 Toll 样受体 4(TLR4)mRNA 表达显著受抑制,昆母汤醇提取液可使 IL-1 $\beta$ , MMP-3 mRNA 表达下调<sup>[31-33]</sup>。文军等<sup>[33]</sup>通过动物实验显示复方大黄散外敷可减轻佐剂性关节炎大鼠关节软骨 IL-33 及 MMP-10 的 mRNA 表达<sup>[33]</sup>。马卫国等<sup>[34]</sup>应用加味独活寄生汤灌胃胶原诱导性关节炎大鼠,与空白组、模型组、西药来氟米特组比统计分析发现,加味独活寄生汤可抑制关节滑膜 IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$  mRNA 的表达,且对血清 IL-17 的抑制较来氟米特显著。施光其等<sup>[35]</sup>实验发现加味桂芍知母汤可减低佐剂性关节炎大鼠滑膜 IL-1 $\beta$ , IL-6 mRNA 的表达,降低大鼠关节肿胀指数。黄清春等<sup>[36]</sup>使用体外分离、消化和培养方法,应用通痹灵(桂枝、芍药、知母、生姜、甘草、麻黄等)含药血清培养 RA 患者滑膜细胞,证实通痹灵可以下调 RA 患者滑膜细胞 VEGF mRNA 的表达。

## 5 结语与展望

中药复方在治疗 RA 领域,具有非常确切的作用,其机制研究主要涉及免疫细胞因子水平、神经内分泌、相关通道蛋白、基因表达等众多方面,通过多靶点系统的干预病理过程。但是,更多的研究还是关于中药复方对 RA 病理过程中少数几个细胞因子、通道、基因等的干预,并且辨证论治的机制研究少,而中药复方是在中医辨证理论的指导下使用的,中医是系统医学,注重人体各个脏腑的关联、身体与心理的关联、环境对人的影响,为了更准确的研究中药复方对疾病的干预机制,必须使中医辨证理论以及中药复方的量效关系更加客观标准化。当今关于如何对患者准确配伍中药复方的高水平的文章尚不

多见。因此,解除单纯使用西医还原论思想以及单纯中医宏观思想束缚,把中医辨证的理论逐步深入到基因表达谱、体液因子的变化等层面,使分子生物方面的数据逐步放大而与中医辨证理论结合,发展新的医学模式将是现代医学研究 RA 等疑难病的趋势。开展大样本采集和大数据挖掘,进行中药复方辨证论治机制研究将是发挥中西医结合的更有效的方法。总之,随着中药复方对 RA 的干预机制研究的不断发展,其作用机制、准确的使用方法会逐步明确,有着美好的前景。

### [参考文献]

- [1] 高秋莲,梅湘,陈俞池,等. 中医药抑制类风湿关节炎血管翳形成的研究概况[J]. 中医药学报,2013,41(5):94-95.
- [2] 池里群,周彬,高文远,等. 治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展[J]. 中国中药杂志,2014,39(15):2851-2858.
- [3] Clavel G, Bessis N, Boissier M C. Recent data on the role for angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. Joint Bone Spine, 2003,70(5):321-326.
- [4] 杨敏美,荣晓凤. 复原益肾汤对类风湿关节炎大鼠白细胞介素-17、肿瘤坏死因子- $\alpha$  及基质金属蛋白酶 MMP-3 的影响[J]. 重庆医科大学学报,2013,38(7):758-762.
- [5] 姚仁敏,张杰. 桂芍知母汤对胶原诱导类风湿性关节炎模型大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、MMP-2 及 MMP-9 的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(4):52-54.
- [6] 庞学丰,舒建龙. 寒痹康汤对胶原诱导性关节炎大鼠血清 VEGF 的影响[J]. 陕西中医,2015,36(5):616-620.
- [7] 余建明,刘喜德,曲丕盛,等. 祛痹镇痛方对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜 IL-1 $\beta$ 、IL-8、VEGF 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(1):105-109.
- [8] 罗远,叶云,赵晓芳,等. 瑶药四方藤提取物对类风湿性关节炎模型大鼠滑膜组织的影响[J]. 中药材,2013,36(12):2000-2004.
- [9] 薛鸾,张浩. 益气清络方治疗类风湿性关节炎的机制探讨[J]. 中国药物与临床,2005,5(9):652-656.
- [10] 何奕坤,杨光辉,吕明慧,等. 补肾解毒通络方联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎患者血清中 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  的影响[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(8):1451-1455.
- [11] 俞萍,陈勇. 独活寄生汤联合美洛昔康治疗类风湿性关节炎的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(23):2560-2564.
- [12] 刘德芳,罗勇,晏蛟,等. 三黄一龙汤联合 MTX 对类风湿关节炎湿热痹阻型患者血清白细胞介素-1、6、17

- 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(1): 33-37.
- [13] 刘娟云, 许瑞. 宣痹消痛汤联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 183-186.
- [14] 刘勇光, 陈文龙. 复方大黄散对佐剂性关节炎大鼠的作用研究[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(2): 203-206.
- [15] 曲道炜, 艾华. 桂芍知母汤及其加味对佐剂性关节炎大鼠踝关节病理变化及 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10 的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(6): 22-26.
- [16] 俞琦, 蔡琨, 王文佳. 蠲痹汤对类风湿关节炎大鼠模型细胞因子的影响[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(14): 1-5.
- [17] 丁凡, 张艳春, 畅亦杰. 三乌芍蝎汤对类风湿关节炎患者细胞因子 IL-18, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10 水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(6): 790-793.
- [18] 李梢, 吕爱平, 贾宏伟. 寒热方剂对胶原性关节炎大鼠的治疗作用及对滑膜细胞超微结构的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 3(9): 507-600.
- [19] 汪元, 刘健. 基于神经内分泌免疫网络学说探讨新风胶囊治疗类风湿关节炎的量效关系[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(10): 2622-2625.
- [20] 车萍, 季旭明, 梁粟, 等. 独活寄生汤对佐剂性关节炎大鼠的抗炎镇痛作用及血清中 5-HTP, 5-HIAA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 170-173.
- [21] 王若琪. 七味通痹口服液治疗类风湿性关节炎的机理研究[J]. 临床合理用药, 2010, 3(17): 1-4.
- [22] 喻建平, 张艳珍, 李学勇, 等. 健脾活血法对类风湿关节炎患者血清促肾上腺皮质激素与血管内皮生长因子水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 593-596.
- [23] 黄清春, 储永良, 何晓红, 等. 复方丹参对类风湿关节炎滑膜环氧酶下游通路的调节作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(10): 1416-1419.
- [24] 曲道炜, 朱辉, 杜斌, 等. 桂芍知母汤及加味对佐剂性关节炎大鼠炎性因子及 COX-2 信号通路表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1719-1722.
- [25] 高燕, 肖长虹, 潘超, 等. 三水白虎汤对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖的蛋白质组学影响[J]. 山东医药, 2013, 53(21): 7-10.
- [26] 吕诚, 肖诚, 赵林华, 等. 寒热证候类风湿性关节炎患者外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞基因表达谱初步探索[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(2): 130-134.
- [27] 王安宇, 梁清华, 李春燕, 等. 胶原诱导性关节炎大鼠滑膜基因表达谱的 cDNA 微阵列研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(1): 31-33.
- [28] 王安宇, 梁清华, 唐发清, 等. 痹肿消汤对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜基因表达谱的影响: cDNA 微阵列研究[J]. 中国临床康复, 2005, 9(11): 42-43.
- [29] 朴雪梅, 胡建东, 等. 益气清络方对类风湿关节炎患者外周血单个核细胞中 miR-146a 表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(1): 37-40.
- [30] 邓长财, 周翠英, 孙素平, 等. 痹清饮对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的影响[J]. 实验研究, 2011, 43(9): 88-91.
- [31] 林昌松, 梁江, 刘清平, 等. 断藤益母汤含药血清对人类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖及 TLR4 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(2): 147-150.
- [32] 林昌松, 林云斌, 陈秀敏, 等. 昆母汤醇提取物对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖及 IL-1 $\beta$  和 MMP-3 表达的影响[J]. 广东医学, 2015, 36(14): 2136-2140.
- [33] 文军, 荣晓凤. 复方大黄散对类风湿关节炎大鼠 IL-33、MMP-10 的影响[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(1): 41-44.
- [34] 马卫国, 刘慧, 孟凤仙, 等. 加味独活寄生汤对胶原诱导性关节炎大鼠关节滑膜及血清中炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(23): 197-200.
- [35] 施光其, 尹智炜, 陈国会. 加味桂芍知母汤对大鼠佐剂性关节炎滑膜白细胞介素细胞因子基因表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(7): 84-87.
- [36] 黄清春, 储永良, 接力刚, 等. 通痹灵对类风湿关节炎滑膜细胞血管内皮生长因子 mRNA 的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(2): 34-37.

[责任编辑 邹晓翠]