

淫羊藿苷抗尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎作用

李利生, 史源泉, 龚其海*

(遵义医学院, 基础药理教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室, 贵州 遵义 563000)

[摘要] **目的:**观察淫羊藿苷(icariin, ICA)对尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)的影响,并探讨其相关的作用机制。**方法:**SD 大鼠 72 只,雄雌各半,随机分为正常组,模型组,淫羊藿苷低、中、高剂量组(20, 40, 80 mg·kg⁻¹),秋水仙碱组(1.5 mg·kg⁻¹),每组 12 只,按分组预给药 5 d 后在大鼠右踝关节腔内注射 3.0% 尿酸钠溶液 100 μL 复制大鼠 GA 模型,继续给药 48 h,期间测量右踝关节周径并作步态评分。造模 48 h 后麻醉动物,苏木素-伊红染色观察关节腔积液涂片和关节滑膜白细胞浸润情况,酶联免疫吸附测定(ELISA)测定关节囊和滑膜组织中白细胞介素-1β(IL-1β),白细胞介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和前列腺素 E₂(PGE₂)含量。蛋白质免疫印迹(Western blot)测定关节囊和滑膜组织环氧合酶-2(COX-2)蛋白含量。**结果:**模型组大鼠关节周围组织肿胀,步态跛行,关节积液和滑膜组织中大量白细胞浸润,炎症因子 IL-1β, IL-6, TNF-α 均显著高于正常组, PGE₂ 含量明显升高(P<0.05), 关节囊和滑膜组织 COX-2 蛋白表达升高(P<0.05);与模型组比较, ICA 低、中、高剂量组可明显改善 GA 模型大鼠关节肿胀和步态异常, 显著降低白细胞浸润和 IL-1β, IL-6, TNF-α, PGE₂ 含量, 明显降低 COX-2 蛋白表达(P<0.05)。**结论:**ICA 可通过抑制炎症反应改善尿酸钠诱导的大鼠急性 GA 症状。

[关键词] 淫羊藿苷; 尿酸钠; 痛风性关节炎; 炎症

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)11-0134-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017110134

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170309.1012.006.html>

[网络出版时间] 2017-03-09 10:12

Icariin Attenuates Acute Gouty Arthritis Induced by Sodium Urate in Rats

LI Li-sheng, SHI Yuan-quan, GONG Qi-hai*

(Key Lab of Basic Pharmacology of Ministry of Education and Joint International Research Laboratory of Ethnomedicine of Ministry of Education, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects and potential mechanisms of icariin (ICA) on acute gouty arthritis (GA) induced by sodium urate in rats. **Method:** Seventy-two Sprague Dawley rats were randomly divided into normal control group, model group, ICA groups (20, 40, 80 mg·kg⁻¹) and colchicine group (1.5 mg·kg⁻¹), 6 female and 6 male rats in each group. All rats were treated with ICA or colchicine or equal volume of normal saline by intragastric administration for 7 days according to the groups. At the 5th day, the gouty arthritis model was established by injection of 3% sodium urate (100 μL) into the right ankle joint cavity of rats. The circumference of the right ankle joint and score of gait were measured during 48 h treatment after model establishment. At 48 h after GA model establishment, all rats were anesthetized, and leukocyte infiltration was observed in arthroedema and synovial tissues by hematoxylin and eosin staining; the contents of interleukin (IL) - 1β, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)-α and prostaglandin E₂ (PGE₂) were determined by ELISA kit; cyclooxygenase (COX-2) protein level was measured by Western blot in joint capsule and synovial tissues. **Result:** In model group, the tissue around joint was swelling; gait was limping; a large number of leukocytes were

[收稿日期] 20161215(002)

[基金项目] 贵州省淫羊藿开发利用科技创新人才团队项目[黔科合人才团队(2015)4023号]

[第一作者] 李利生, 硕士, 副教授, 从事抗炎免疫药理研究, Tel:0851-286420405, E-mail:medlls@sina.com

[通讯作者] * 龚其海, 博士, 教授, 从事神经药理学研究, Tel:0851-28642405, E-mail:gqh@zmc.edu.cn

infiltrating in arthroedema and synovial tissues; the contents of IL-1 β , IL-6, TNF- α were significantly higher than those in normal control group ($P < 0.05$); the PGE₂ and COX-2 protein levels were also significantly increased ($P < 0.05$). As compared with model group, all of ICA low dose, middle dose and high dose treatment significantly attenuated the joint swelling and abnormal gait, and significantly decreased leukocyte infiltration and contents of IL-1 β , IL-6, TNF- α and PGE₂. **Conclusion:** ICA can attenuate the symptoms of acute GA in rats by inhibiting the inflammatory reaction.

[**Key words**] icariin; sodium urate; gouty arthritis; inflammation

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是因嘌呤代谢紊乱致使尿酸盐结晶沉积在关节滑囊、滑膜、软骨等部位引起的关节及其周围软组织的急性炎症反应,主要表现为关节红、肿、热、痛,常因饮酒、高嘌呤饮食等诱发,是成年人常见的炎性关节疾病之一,尿酸盐晶体是诱发炎症的致炎因子^[1]。在急性发作期,病变关节滑膜炎性细胞浸润、表面充血水肿、组织局部坏死,在关节积液和周围组织中炎症因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β),白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和前列腺素(prostaglandins, PGE)等均显著增高^[2]。临床上抑制炎症反应是治疗 GA 的重要措施,常用抗炎药物包括非甾体类抗炎药、糖皮质激素和秋水仙碱^[3],但均因不良反应严重而使用受限。

淫羊藿苷是从小檗科淫羊藿属植物中提取的主要活性成分之一,具有免疫调节、抗肿瘤、促进骨形成和改善心脑血管功能等多种药理作用^[4]。研究证实淫羊藿苷能够有效调节卵白蛋白诱导的大鼠哮喘模型细胞因子的平衡,抑制核转录因子- κ B p65(nuclear factor- κ B p65, NF- κ B p65)信号通路的活化^[5];通过活化磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB)信号通路、抑制 NF- κ B 信号通路下调 TNF- α , IL-6 和环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2) mRNA 表达,缓解脂多糖(LPS)所致的肺部炎症^[6-7],表明淫羊藿苷具有较强的抗炎作用,但淫羊藿苷是否能改善 GA 尚不清楚,基于此,本实验初步探讨了淫羊藿苷在尿酸钠诱导的大鼠急性 GA 模型中的治疗作用,从而为淫羊藿苷用于防治 GA 奠定基础。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠 72 只,雌雄各半,体重 200 ~ 250 g。第三军医大学大坪医院动物中心提供,动物合格证号 SCXK(渝)2012-0005。IVC 系统饲养[实验动物使用许可证号 SYXK(黔)2011-0004],自由

进食进水。本研究所涉及的动物相关操作均在遵义医学院动物伦理委员会的批准下进行。

1.2 药物及试剂 淫羊藿苷(南京替斯艾么中药研究所,HLPC 鉴定纯度 >98%);秋水仙碱(云南吴邦制药有限公司,批号 140105);尿酸钠(美国 Sigma 公司,批号 U2875);IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 PGE₂ 酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(美国 R&D 公司,批号分别为 RLB00, R6000B, RTA00, KGE004B);总蛋白提取试剂盒(北京普利莱基因技术有限公司,批号);小鼠甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体,HRP 标记山羊抗兔 IgG,HRP 标记山羊抗小鼠 IgG,BCA 蛋白定量试剂盒(上海碧云天生物科技有限公司,批号分别为 AG019, A0208, A0216, P0010S);兔抗 COX-2(美国 Abcam 公司,批号 ab15191);ECL 免疫印迹化学发光试剂(上海七海生物科技有限公司产品,批号 E002)。

1.3 仪器 Multiskan 型全波长酶标仪(芬兰 Thermo 公司),BX43 + DP2B 型显微镜(日本 Olympus 公司),EG1150H 型石蜡切片机(德国 Leica 公司)。

2 方法

2.1 动物分组、造模及给药 实验动物适应性饲养 1 周后随机分为正常组,模型组,淫羊藿苷低、中、高剂量组(20, 40, 80 mg·kg⁻¹),秋水仙碱(秋水仙碱, 1.5 mg·kg⁻¹)组,每组 12 只,雌雄各半。淫羊藿苷和秋水仙碱均溶于生理盐水中,按 1 mL·kg⁻¹灌胃给药,正常组和模型组给予等量生理盐水,连续 7 d。第 5 天给药后 1 h,根据参考文献[1]进行模型制备,大鼠麻醉后(水合氯醛,35 mg·kg⁻¹)右后肢踝关节腔内注入 3% 尿酸钠 100 μ L,制备急性 GA 模型,正常组注射等体积生理盐水。

2.2 关节肿胀度及步态评分 造模前及造模后 48 h 缚线法测量右后肢踝关节同一部位周径,计算肿胀率。并于造模后 8, 16, 24, 48 h 对大鼠步态进行评分,评分标准^[1]为 0 分为正常步态,双足均匀着地;1 分为轻度跛行,受试下肢略有弯曲;2 分为中度跛行,受试下肢刚触及地面;3 分为重度跛行,

受试下肢离开地面,三足着地行走。

2.3 关节腔积液白细胞浸润情况 抽取关节腔积液并涂片,苏木素-伊红(HE)染色,对白细胞进行计数,每个样本随机拍摄 5 个视野,取其平均值用于统计。

2.4 关节组织形态学检测 每组随机选择 6 只大鼠,于造模 48 h 后取病损关节,4% 多聚甲醛溶液固定,5.5% EDTA 溶液脱钙,常规脱水、透明、包埋、切片及 HE 染色,观察关节滑膜组织形态学改变。

2.5 ELISA 试剂盒测定 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 PGE₂ 含量 每组随机选择 6 只大鼠,分离病损关节的关节囊和滑膜等组织并称量,加入适量生理盐水,4 $^{\circ}$ C 匀浆,4 000 r \cdot min⁻¹离心 5 min,取上清液,BCA 法测定总蛋白含量,ELISA 法测定 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 PGE₂ 含量,具体操作步骤按试剂盒说明书进行。计算每 mg 蛋白中 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 PGE₂ 的含量。

2.6 蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测 COX-2 蛋白含量 取 2.5 项中的组织匀浆液经总蛋白提取试剂盒提取总蛋白,热变性(95 $^{\circ}$ C, 10 min)后测定蛋白含量,每泳道上量为蛋白 20 μ g,用 12% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白质并转至 PVDF 膜,5% 脱脂奶粉封闭 2 h,兔抗 COX-2(1:1 000)和 小鼠抗 GAPDH(1:1 000)4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。二抗(羊抗兔,1:1 000;兔抗小鼠,1:1 000)室温下孵育 2 h,ECL 发光液孵育 2 min,经凝胶成像系统曝光成像,经 Image J 软件测定条带灰度值,计算目的蛋白与 GAPDH

条带灰度值之比,即为目的蛋白的相对表达量。

2.7 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行单因素方差分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两两比较方差齐采用 LSD 法,方差不齐采用 Games-Howell 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对尿酸钠诱导的大鼠急性 GA 关节肿胀度及步态评分的影响 造模 48 h 后,正常组大鼠患侧踝关节无肿胀,行动自如,步态正常。模型组大鼠患侧关节处明显肿胀,肿胀率高达 60%,活动减少,行走明显跛行,步态评分显著升高($P < 0.01$),24 h 时最为明显。淫羊藿苷可显著改善模型大鼠的关节肿胀度,降低步态评分($P < 0.05$),且淫羊藿苷在 80 mg \cdot kg⁻¹剂量时作用与秋水仙碱相当。见表 1,2。

表 1 淫羊藿苷对尿酸钠诱导大鼠急性 GA 关节肿胀度的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/mg \cdot kg ⁻¹	肿胀度	抑制率/%
正常	-	0	-
模型	-	59.8 \pm 11.3 ¹⁾	-
淫羊藿苷	20	51.3 \pm 10.1	14.2
	40	45.8 \pm 7.7 ²⁾	23.4
	80	42.8 \pm 7.9 ²⁾	28.4
秋水仙碱	1.5	43.1 \pm 3.5 ²⁾	27.9

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 淫羊藿苷对尿酸钠诱导大鼠急性 GA 模型大鼠步态评分的影响($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 2 Effect of icariin on score of gait of acute GA induced by sodium urate in rats($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/mg \cdot kg ⁻¹	8 h	16 h	24 h	48 h
正常	-	0	0	0	0
模型	-	1.36 \pm 0.50 ¹⁾	2.36 \pm 0.50 ¹⁾	2.46 \pm 0.52 ¹⁾	2.44 \pm 0.46 ¹⁾
淫羊藿苷	20	1.33 \pm 0.50	1.89 \pm 0.60	1.67 \pm 0.50 ²⁾	1.78 \pm 0.37 ²⁾
	40	1.30 \pm 0.48	1.50 \pm 0.53 ²⁾	1.30 \pm 0.48 ²⁾	1.50 \pm 0.53 ²⁾
	80	1.08 \pm 0.29	1.42 \pm 0.52 ²⁾	1.42 \pm 0.52 ²⁾	1.25 \pm 0.45 ²⁾
秋水仙碱	1.5	1.44 \pm 0.59	1.67 \pm 0.57 ²⁾	1.44 \pm 0.55 ²⁾	1.33 \pm 0.52 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3,图 2,3 同)。

3.2 对尿酸钠诱导的大鼠急性 GA 滑膜组织与关节积液炎症细胞浸润的影响 正常组大鼠关节滑膜及周围组织正常,无炎性细胞浸润;模型组大鼠关节滑膜表面粗糙不平,充血水肿,可见大量的炎性细胞浸润,滑膜呈现增生样改变,关节腔积液中可见密集的炎性细胞,给予淫羊藿苷和秋水仙碱后关节周围软组织充血水肿显著减轻,炎性细胞浸润明显减少($P < 0.05$)。见图 1,2。

3.3 对尿酸钠诱导的大鼠急性 GA 滑膜组织部分炎症介质的影响 在模型组大鼠关节滑膜中 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 PGE₂ 含量及 COX-2 蛋白水平均显著高于正常组($P < 0.05$),淫羊藿苷(20, 40, 80 mg \cdot kg⁻¹)各剂量均可降低滑膜组织中 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 的含量($P < 0.05$),但对 PGE₂ 含量和 COX-2 蛋白水平仅在 40, 80 mg \cdot kg⁻¹剂量水平差异具有显著性($P < 0.05$)。见表 3 和图 3。

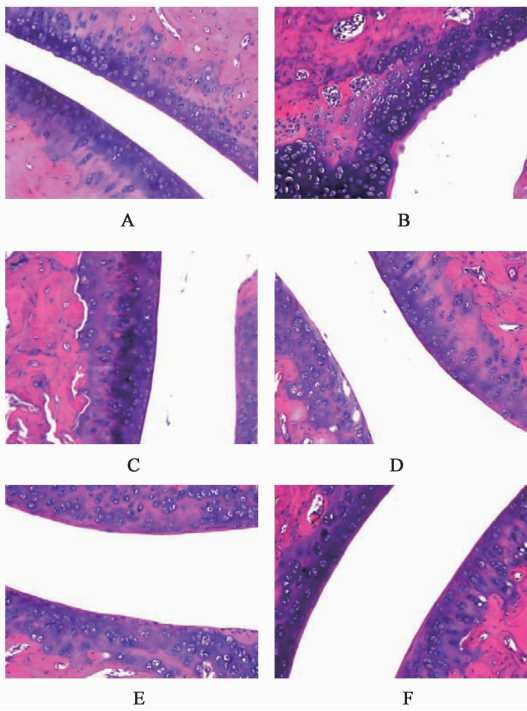


图 1 淫羊藿苷对尿酸钠诱导的大鼠急性 GA 滑膜组织炎症细胞浸润的影响 (HE, $\times 200$)

Fig. 1 Effect of icariin on inflammatory cell infiltration of synovium of acute GA induced by sodium urate in rats (HE, $\times 200$)

表 3 淫羊藿苷对尿酸钠诱导的大鼠急性 GA 滑膜组织中 IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effect of icariin on IL-1 β , IL-6 and TNF- α content of synovium of acute GA induced by sodium urate in rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	IL-1 β /ng·g ⁻¹	抑制率/%	IL-6/ng·g ⁻¹	抑制率/%	TNF- α /ng·g ⁻¹	抑制率/%
正常	-	53.0 \pm 15.2	-	144.6 \pm 15.2	-	102.2 \pm 7.6	-
模型	-	105.5 \pm 18.0 ¹⁾	99.1	254.3 \pm 43.2 ¹⁾	75.9	157.1 \pm 21.7 ¹⁾	53.7
淫羊藿苷	20	80.0 \pm 6.1 ²⁾	-24.2	157.0 \pm 41.0 ²⁾	-38.3	101.8 \pm 54.9 ²⁾	-35.2
	40	74.8 \pm 3.8 ²⁾	-29.1	143.7 \pm 49.8 ²⁾	-43.5	107.1 \pm 35.6 ²⁾	-31.8
	80	62.8 \pm 1.9 ²⁾	-40.5	124.3 \pm 61.2 ²⁾	-51.1	116.8 \pm 29.8 ²⁾	-25.7
秋水仙碱	1.5	74.0 \pm 8.2 ²⁾	-29.9	147.7 \pm 44.4 ²⁾	-81.9	103.8 \pm 42.2 ²⁾	-34.0

4 讨论

GA 是尿酸盐结晶沉积引起的炎症反应,好发于趾、踝、膝、腕、指和肘关节。常反复发作,具有自限性,多于数天或 2 周内自行缓解。尿酸盐沉积是引起关节炎炎症反应的唯一致炎因素,尿酸盐结晶可趋化炎症细胞并被吞噬,激活炎症级联反应,细胞因子和炎性介质大量合成释放,加速了炎症进展。IL-1 β , IL-6 和 TNF- α 等在 GA 病程进展具有重要作用。IL-1 β 被认为是尿酸钠晶体诱导炎症的关键因子,主要由单核巨噬细胞和中性粒细胞产生,在 GA 的滑膜、滑液、软骨等关节组织中大量存在,对炎症部位

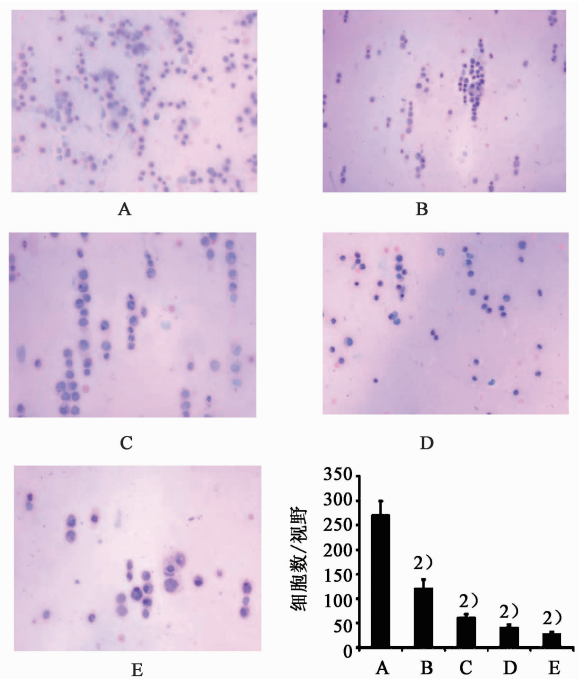


图 2 淫羊藿苷对尿酸钠诱导的大鼠急性 GA 关节腔积液炎症细胞浸润的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Fig. 2 Effect of icariin on inflammatory cell infiltration of arthroedema of acute GA induced by sodium urate in rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

的持续性细胞浸润和诱导组织破坏起着直接作用^[8]。IL-6 主要由巨噬细胞, T 细胞, B 细胞等多种细胞产生, GA 急性期 IL-6 水平升高,可作为判断 GA 活动性和严重程度的指标^[9]。TNF- α 主要由巨噬细胞和单核细胞产生,不仅直接引起炎症反应外还可刺激产生 IL-1 β , IL-6 等,加速炎症进展^[10]。诱导型 COX 即 COX-2 是炎症介质 PGs 合成的限速酶,可被 IL-1 β , TNF- α 等诱导催化生成 PGs 如 PGE₂ 等,诱发炎症反应^[11]。IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 PGE₂ 增多可引起关节局部红、肿、热、痛和功能障碍,造成组织损伤和细胞破坏。本研究发现关节腔注射尿酸

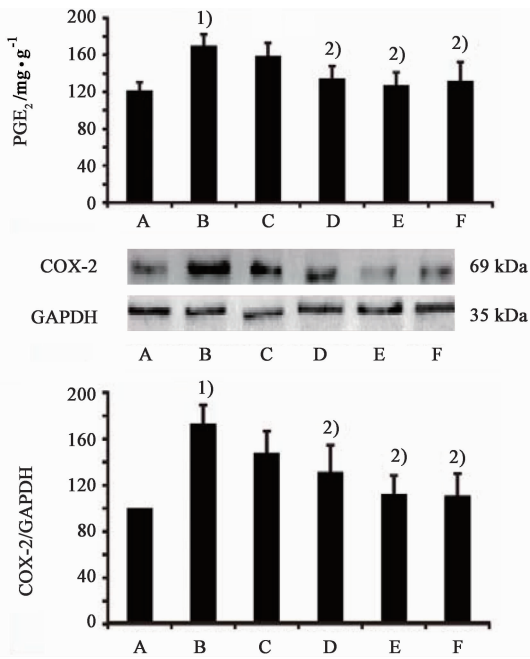


图 3 淫羊藿苷对尿酸钠诱导的大鼠急性 GA 滑膜组织中 PGE₂ 含量和 COX-2 蛋白的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 3 Effect of icariin on PGE₂ content and COX-2 protein of synovium of acute GA induced by sodium urate in rats($\bar{x} \pm s, n=6$)

钠 8 h 后患侧关节红、肿、热、按压痛、步态跛行, 关节腔积液和滑膜组织中见大量白细胞浸润, 呈典型的炎症特征, 与人类 GA 极为相似^[12], 其病理过程中炎症因子 IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 PGE₂ 等显著增高, 导致受累关节周围组织炎症、软骨破坏等病变, 并在本研究中再次得到了证实。

GA 在急性发作期以药物治疗为主, 抑制炎症反应, 缓解症状是用药的主要目的。本室和其他研究团队在研究淫羊藿苷的神经保护、抗肺动脉高压、抗动脉粥样硬化作用时发现淫羊藿苷具有较好的抗炎作用^[13], 本实验发现淫羊藿苷可显著改善 GA 病损关节的肿胀度、降低步态评分、改善滑膜组织损伤, 在 80 mg·kg⁻¹ 剂量时与秋水仙碱作用相当。随后, 笔者观察了淫羊藿苷对部分炎症指标的影响, 发现在淫羊藿苷治疗组关节积液中的白血球数, IL-1 β , IL-6, TNF- α 和 PGE₂ 均显著降低, 提示淫羊藿苷改善 GA 与其抗炎作用有关, 但确切的作用机制仍待阐明。

[参考文献]

[1] 房树标, 王永辉, 李艳彦, 等. 基于 NLRP3 炎症体信号通路研究桂枝芍药知母汤对尿酸钠诱导的大鼠中性粒细胞炎症信号表达的影响[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(2): 170-175.

[2] 寇毅英, 李永芳, 杨梅, 等. 十五味乳鹏散对尿酸钠致大鼠急性痛性关节炎 COX-2, PGE₂ 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 117-120.

[3] 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013, 856-859.

[4] XU C Q, LE J J, DUAN X H, et al. Molecular mechanism of icariin on rat asthmatic model[J]. Chin Med J; Engl, 2011, 124(18): 2899-2906.

[5] XU C Q, LIU B J, WU J F, et al. Icariin attenuates LPS-induced acute inflammatory responses: involvement of PI3K/Akt and NF-kappaB signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 642(1/3): 146-153.

[6] LI C, LI Q, MEI Q, et al. Pharmacological effects and pharmacokinetic properties of icariin, the major bioactive component in Herba Epimedii [J]. Life Sci, 2015, 126: 57-68.

[7] 曹建梅, 王晓霞, 郭景煜, 等. IL-1 β 在痛风性关节炎中的致炎作用及临床意义[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2016, 10(5): 728-731.

[8] 党荣敏, 刘元忠, 谢洪书, 等. 黑骨藤抗急性痛性关节炎的实验研究[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(9): 1295-1298.

[9] 刘昌盛, 陈昉, 何颖, 等. 白子菜提取物对急性痛性关节炎大鼠模型抗炎作用的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(8): 26-29.

[10] 杨会军, 彭江云, 陈艳林, 等. 抗急性痛性关节炎天然产物药理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(3): 225-230.

[11] Lee H P, LIN Y Y, Duh C Y, et al. Lemnolol attenuates mast cell activation and osteoclast activity in a gouty arthritis model [J]. J Pharm Pharmacol, 2015, 67(2): 274-285.

[12] LI L S, LUO Y M, LIU J, et al. Icariin inhibits pulmonary hypertension induced by monocrotaline through enhancement of NO/cGMP signaling pathway in rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, doi:10.1155/2016/7915415.

[13] CHEN Y, SUN T, WU J, et al. Icariin intervenes in cardiac inflammation through upregulation of SIRT6 enzyme activity and inhibition of the NF-kappa B pathway [J]. Bio Med Res Int, 2015, doi: 10.1155/2015/895976.

[责任编辑 周冰冰]