

# 复方雪莲胶囊对 II 型胶原诱导大鼠关节炎的治疗作用

马红<sup>1</sup>, 王林林<sup>2</sup>, 刘燕<sup>2</sup>, 杨巧丽<sup>2</sup>, 史玉柱<sup>2</sup>, 王雪<sup>2</sup>, 姚华<sup>2</sup>, 张莉<sup>3</sup>, 刘进疆<sup>4</sup>, 黄华<sup>2\*</sup>

(1. 新疆石河子大学药学院, 新疆 石河子 832000; 2. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 乌鲁木齐 830004; 3. 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050; 4. 国药集团新疆制药有限公司, 乌鲁木齐 830000)

**[摘要]** **目的:**考察复方雪莲胶囊对 II 型胶原诱导的类风湿性关节炎大鼠的治疗作用,并探讨其作用机制。**方法:**采用大鼠足趾部皮内注射牛 II 型胶原乳剂,建立胶原诱导的关节炎模型(collagen-induced arthritis, CIA),设正常对照组、模型组、风湿定胶囊组(0.1 g·kg<sup>-1</sup>)、复方雪莲胶囊(0.05, 0.1, 0.2 g·kg<sup>-1</sup>)3 个剂量组,于造模第 14 天分组并开始灌胃给药,连续给药 14 d。观察复方雪莲胶囊对 CIA 大鼠关节肿胀的治疗作用;取关节滑膜组织做病理学检查;并用酶联免疫(ELISA)法检测大鼠血清中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的水平。**结果:**造模 14 d 后,模型大鼠的足趾肿胀明显,与正常对照组比较,有显著性差异( $P < 0.01$ )。复方雪莲胶囊组可明显减轻 CIA 大鼠的足肿胀度,与模型组比较有显著性差异( $P < 0.05, P < 0.01$ );各给药组关节滑膜组织病变与模型组比较明显改善;与模型组大鼠血清中 TNF-α(51.3 ± 16.8) ng·L<sup>-1</sup>及 PGE<sub>2</sub>(683.3 ± 174.7) ng·L<sup>-1</sup>的水平比较,复方雪莲胶囊(0.1, 0.2 g·kg<sup>-1</sup>)剂量组大鼠血清中 TNF-α[(24.5 ± 13.9), (23.1 ± 7.0) ng·L<sup>-1</sup>]及 PGE<sub>2</sub>[(452.9 ± 102.2), (466.8 ± 88.4) ng·L<sup>-1</sup>]的水平明显降低( $P < 0.01$ )。**结论:**复方雪莲胶囊对大鼠胶原性关节炎有一定的抑制作用,其作用机制可能与抑制炎症介质 TNF-α 及 PGE<sub>2</sub> 的表达有关。

**[关键词]** 复方雪莲胶囊; 胶原诱导性关节炎; 滑膜组织病理切片; 肿瘤坏死因子-α; 前列腺素 E<sub>2</sub>

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)22-0186-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013220186

**[收稿日期]** 20130401(027)

**[第一作者]** 马红, 硕士研究生, E-mail: 254348342@qq.com

**[通讯作者]** \* 黄华, 博士, 研究员, Tel: 0991-2812061, E-mail: Huangh6505@163.com

## [参考文献]

[1] 张科卫, 崔小兵, 吴皓. 双波长梯度洗脱法测定栀子柏皮汤制剂中栀子苷、甘草苷的含量[J]. 中成药, 2008, 30(11): 1629.

[2] 沈映君, 陈长勋. 中药药理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 37.

[3] 肖旭, 朱继孝, 罗光明, 等. 栀子柏皮汤对小鼠急性肝损伤的保护作用及对大鼠的利胆作用研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 2998.

[4] 周大成, 朴惠善, 张思玉, 等. 当药提取物对鼠试验性肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 125.

[5] 钟相根, 邓秀兰, 张晓晶, 等. 痰热清注射液对 ANIT 诱导大鼠急性肝损伤的防护作用[J]. 中成药, 2011, 33(5): 773.

[6] Hertle E, van Greevenbroek M M, Stehouwer C D. Complement C3: an emerging risk factor in cardiometabolic disease [J]. Diabetologia, 2012. 55

(4): 881.

[7] Banerjee A, Mazumdar B, Meyer K, et al. Transcriptional repression of C4 complement by hepatitis C virus proteins [J]. J Virol, 2011, 85(9): 4157.

[8] Tandon N, Roy M, Gupta N, et al. Protective effect of psidium guajava in arsenic-induced oxidative stress and cytological damage in rats [J]. Toxicol Int, 2012, 19(3): 245.

[9] Qu L, Xin H, Zheng G, et al. Hepatoprotective activity of the total saponins from actinidia valvata dunn root against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice [J]. Evid Based Complement Alternat Med, Doi: 10.1155/2012/216061.

[10] 王波, 杨洪军, 高双荣, 等. 栀子对大鼠肝肾毒性的病理学观察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5): 45.

[11] 刘益华, 李晶, 林曼婷, 等. 栀子有效成分栀子苷的现代研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(6): 406.

[责任编辑 聂淑琴]

## Therapeutic Effect of Compound Xuelian Capsule on Type II Collagen Induced Arthritis in Rats

MA Hong<sup>1</sup>, WANG Lin-lin<sup>2</sup>, LIU Yan<sup>2</sup>, YANG Qiao-li<sup>2</sup>, SHI Yu-zhu<sup>2</sup>, WANG Xue<sup>2</sup>,  
YAO Hua<sup>2</sup>, ZHANG Li<sup>3</sup>, LIU Jin-jiang<sup>4</sup>, HUANG Hua<sup>2\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Xinjiang Shihezi University, Shihezi 832000, China;

2. Department of Pharmacology, Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830004, China;

3. Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China;

4. Sinopharm Xinjiang Pharmaceutical Co. Ltd., Urumqi 830000, China)

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the therapeutic effect of compound Xuelian capsule on type II collagen-induced arthritis in rats, and to explore its mechanism. **Method:** Rats were given pedal intradermal injection of bovine type II collagen emulsion, collagen-induced arthritis (CIA) model was established. To measure and observe the effect of compound Xuelian capsule on the ankle swelling of CIA rats, the synovial tissue was collected to observe the synovial histopathology of rats. The phlogistic cell factor tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Result:** In model group, the rat paw edema was significant compared with the normal control group ( $P < 0.01$ ). Compound Xuelian capsule could significantly decrease the arthritis swelling of CIA rats ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); in compound Xuelian capsule groups, it could improve the synovial tissue pathological damage, compared with the CIA model group, it could significantly reduce inflammatory cell infiltration and hyperemia of synovial tissue. After 14 days' administration, the level of TNF- $\alpha$  and PGE<sub>2</sub> was significantly lower in the medium and high dose group of compound Xuelian capsule than that in the model group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Compound Xuelian capsule could inhibit the collagen-induced arthritis in rats, the mechanism action may be related to inhibiting the expression of inflammatory mediators TNF- $\alpha$  and PGE<sub>2</sub>.

[**Key words**] compound Xuelian capsule; collagen-induced arthritis; synovial tissue biopsy; TNF- $\alpha$ ; PGE<sub>2</sub>

复方雪莲胶囊由雪莲、延胡索(醋制)、羌活、川乌(制)、独活、草乌(制)、木瓜、香加皮制成,临床用于治疗风寒湿邪、痹阻经络所致风湿性关节炎及类风湿性关节炎等有较好的疗效。为进一步探讨复方雪莲胶囊的作用机制,本研究通过建立牛Ⅱ型胶原诱导的关节炎大鼠模型(collagen-induced arthritis, CIA),观察其对胶原性关节炎大鼠的治疗作用,并探讨其可能机制,进一步为其临床应用提供实验依据。

### 1 材料

**1.1 动物** SPF级SD大鼠,雌雄各半,体重(150±20)g,由新疆维吾尔自治区实验动物研究中心提供,动物合格证号SCXK(新)2011-0001。

**1.2 药物与试剂** 复方雪莲胶囊(国药集团新疆制药有限公司生产,批号20120732),风湿定胶囊(安徽永生堂药业有限责任公司生产,批号120301),牛Ⅱ型胶原(CⅡ, Sigma公司,批号

110M7002V), Freund's完全佐剂(Sigma公司,批号F5881),冰醋酸(天津市福晨化学试剂厂,批号20120105),乙醚(天津市化学试剂三厂,批号0705102),甲醛(四川西陇化工有限公司,批号111014),大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )试剂盒(北京四正柏生物科技有限公司,批号20130118),大鼠前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)试剂盒(Biotechnology Systems,批号1212251)。

**1.3 仪器** YLS-TC型足趾容积测量仪(济南益延科技发展有限公司),80-2型离心沉淀器(江苏省金坛市医疗仪器厂),550型BIO-RAD酶标仪(日本生产),TGL-16M高速台式冷冻离心机(湘仪离心机仪器有限公司),DHG-9070A型电热鼓风干燥箱(上海鸿都电子科技有限公司)。

**1.4 剂量设计** 复方雪莲胶囊:0.3g/粒,临床用量:每次2粒,每日2次。根据人与动物剂量换算表,折算出大鼠用量0.1g·kg<sup>-1</sup>为中剂量(相当于临

床等效剂量),分别取其 2 倍和 1/2 倍作为高、低剂量;风湿定胶囊:0.3 g/粒,每次 2 粒,每日 2 次。同法折算出大鼠等效剂量为 0.1 g·kg<sup>-1</sup>。

## 2 方法

**2.1 CIA 大鼠模型的制备<sup>[1-3]</sup>** 取牛 II 型胶原蛋白(C II)溶于 0.1 mol·L<sup>-1</sup>冰醋酸中,在 4 ℃下搅拌使之充分溶解,配成质量浓度为 2 g·L<sup>-1</sup>,置 4 ℃冰箱过夜。冰浴下滴加等体积费氏完全佐剂,使之充分乳化,制成 C II 乳剂。取 SD 大鼠,雌雄各半,于右后足足趾部皮内注射该乳剂 0.1 mL 致炎,7 d 后取相同剂量乳剂于尾根部皮内加强注射 1 次。

**2.2 动物分组及给药** 取造模成功的 SD 大鼠 40 只,随机分为 5 组,每组 8 只。即:模型组、风湿定胶囊组(0.11 g·kg<sup>-1</sup>)、复方雪莲胶囊低、中、高剂量组(0.05,0.1,0.2 g·kg<sup>-1</sup>)。另取正常 SD 大鼠 8 只,作为正常对照组。致炎第 14 天开始,各组大鼠灌胃给予相应浓度药液,每天 1 次,连续给药 14 d。正常对照组及模型组大鼠给予等体积(10 mL·kg<sup>-1</sup>)的蒸馏水。

**2.3 足趾肿胀度测定<sup>[4-5]</sup>** 用足趾容积测量仪,于造模前及造模后第 14,17,20,23,26 天检测右后足肿胀程度(原发性肿胀)和左后足肿胀程度(继发性肿胀),求出肿胀度(肿胀度 = 注射 II 型胶原后足体积 - 注射 II 型胶原前足体积)。

**2.4 ELISA 法检测血清 TNF-α, PGE<sub>2</sub> 的含量<sup>[6-7]</sup>** 致炎后第 28 天,采用大鼠眼内眦静脉取血,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 20 min,取上清,-20 ℃冻存备用。测定前置室温溶化均匀。采用 TNF-α 和 PGE<sub>2</sub> ELISA 试剂盒测定其含量。

**2.5 滑膜组织病理观察<sup>[8]</sup>** 致炎后第 28 天,取血后处死大鼠,剥离切取各组左足踝关节(继发

侧踝关节),打开关节腔,取出胫骨端滑膜组织,4% 中性甲醛中固定 48 h 以上,脱水,石蜡包埋,切片,HE 染色,光学显微镜下观察滑膜组织的病理特征。

**2.6 病理评分标准<sup>[9-10]</sup>** 对炎性细胞浸润、滑膜细胞增生及纤维组织增生进行评分,①炎性细胞浸润:无或极少量炎细胞浸润,计 0 分;少许炎细胞浸润(<15 个/HPF),计 1 分;中量炎细胞浸润(15~30 个/HPF),计 2 分;大量炎细胞浸润(>30 个/HPF),计 3 分。②滑膜细胞增生:无滑膜细胞增生,计 0 分;单层细胞肿胀密集,计 1 分;双层细胞肿胀密集,计 2 分;2 层以上细胞肿胀密集,计 3 分。③纤维组织增生:无纤维组织增生,计 0 分;轻度纤维组织增生,计 1 分;中度纤维组织增生,计 2 分;重度纤维组织增生,计 3 分。

**2.7 统计方法** 采用 SPSS 13.0 软件进行数据处理,数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对 CIA 大鼠原发性足肿胀的影响** 初次造模第 14 天,大鼠开始出现关节炎症状,表现为双侧后足趾先出现红肿,并呈进行性加重,模型组大鼠致炎足关节肿胀度与正常对照组比较有显著性差异(*P* < 0.01),说明造模成功。给药第 7 天,复方雪莲胶囊中、高剂量组较模型组明显减轻,其差异有统计学意义(*P* < 0.05),给药第 10 天,复方雪莲胶囊各剂量组与风湿定胶囊组大鼠的致炎足肿胀度有不同程度的减轻,和模型组比较差异有显著意义(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。结果显示复方雪莲胶囊对 CIA 大鼠原发性的关节炎有一定的抑制作用。见表 1。

表 1 复方雪莲胶囊对 CIA 大鼠原发性足肿胀的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	造模 14 d 右后足 肿胀度/mL	给药后大鼠右后足肿胀度/mL			
			4 d	7 d	10 d	13 d
正常对照	-	0.10 ± 0.06	0.10 ± 0.05	0.16 ± 0.06	0.19 ± 0.05	0.23 ± 0.07
模型	-	1.10 ± 0.18 <sup>1)</sup>	1.18 ± 0.15 <sup>1)</sup>	1.18 ± 0.26 <sup>1)</sup>	1.22 ± 0.27 <sup>1)</sup>	1.28 ± 0.24 <sup>1)</sup>
风湿定胶囊	0.1	1.08 ± 0.20	0.99 ± 0.29	0.92 ± 0.29	0.91 ± 0.19 <sup>2)</sup>	0.84 ± 0.20 <sup>3)</sup>
复方雪莲胶囊	0.05	0.96 ± 0.21	1.03 ± 0.18	0.98 ± 0.14	0.91 ± 0.12 <sup>2)</sup>	0.9 ± 0.13 <sup>3)</sup>
	0.1	1.06 ± 0.14	1.02 ± 0.15	0.94 ± 0.15 <sup>2)</sup>	0.84 ± 0.18 <sup>3)</sup>	0.80 ± 0.21 <sup>3)</sup>
	0.2	0.97 ± 0.19	1.03 ± 0.19	0.89 ± 0.26 <sup>2)</sup>	0.71 ± 0.24 <sup>3)</sup>	0.68 ± 0.30 <sup>3)</sup>

注:与正常对照组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.001;与模型组比较<sup>2)</sup> *P* < 0.05,<sup>3)</sup> *P* < 0.01(表 2~4 同)。

**3.2 对 CIA 大鼠继发性足肿胀的影响** 初次造模第 14 天,除正常对照组外,其余各组大鼠致炎足对

侧足出现继发性肿胀,肿胀程度较原发性低。并出现耳部红斑及尾根部结节。给药第 7 天,复方雪莲

胶囊各剂量组大鼠的左侧足肿胀度减轻,与模型组比较,差异具有显著性( $P < 0.05$ )。给药第13天,各给药组大鼠的足趾肿胀度均明显减轻,与模型组

比较差异显著( $P < 0.01$ )。模型动物中出现的红斑、结节现象逐渐消退。结果显示,复方雪莲胶囊可以明显的抑制CIA大鼠继发性炎症反应。见表2。

表2 复方雪莲胶囊对CIA大鼠继发性足肿胀的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	造模14 d左后足肿胀度/mL	给药后大鼠左后足肿胀度/mL			
			4 d	7 d	10 d	13 d
正常对照	-	0.10 ± 0.05	0.11 ± 0.08	0.17 ± 0.10	0.21 ± 0.09	0.25 ± 0.09
模型	-	0.42 ± 0.18 <sup>1)</sup>	0.49 ± 0.33 <sup>1)</sup>	0.57 ± 0.26 <sup>1)</sup>	0.55 ± 0.23 <sup>1)</sup>	0.68 ± 0.22 <sup>1)</sup>
风湿定胶囊	0.1	0.40 ± 0.17	0.41 ± 0.11	0.35 ± 0.13	0.29 ± 0.11 <sup>2)</sup>	0.29 ± 0.13 <sup>3)</sup>
复方雪莲胶囊	0.05	0.37 ± 0.24	0.40 ± 0.23	0.35 ± 0.14	0.28 ± 0.16 <sup>2)</sup>	0.24 ± 0.13 <sup>3)</sup>
	0.1	0.41 ± 0.16	0.31 ± 0.12	0.28 ± 0.18 <sup>2)</sup>	0.18 ± 0.09 <sup>3)</sup>	0.21 ± 0.10 <sup>3)</sup>
	0.2	0.34 ± 0.15	0.30 ± 0.13	0.29 ± 0.15 <sup>2)</sup>	0.27 ± 0.07 <sup>3)</sup>	0.25 ± 0.08 <sup>3)</sup>

**3.3 对CIA大鼠血清中TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>的影响** 给药14 d后,模型组大鼠血清中TNF- $\alpha$ 水平明显高于正常对照组( $P < 0.01$ )。各给药组大鼠血清TNF- $\alpha$ 水平较模型组显著降低( $P < 0.05, P < 0.01$ );模型组大鼠血清中PGE<sub>2</sub>水平明显高于正常对照组( $P < 0.01$ )。各给药组大鼠血清的PGE<sub>2</sub>水平与模型组比较,有不同程度的降低,其中复方雪莲胶囊中、高剂量效果最明显,有显著差异( $P < 0.01$ )。见表3。

**3.4 对CIA大鼠踝关节滑膜组织病变的影响** 正常对照组,关节囊表面内衬有1~2层滑膜细胞,其下为疏松纤维结缔组织,内见毛细血管,无炎细胞浸润。模型组滑膜细胞增生,细胞间纤维组织增生、水肿,大量炎细胞浸润,滑膜血管增生、扩张、充血,病理积分与正常对照组比较有非常显著性差异( $P <$

表3 复方雪莲胶囊对CIA大鼠血清中

TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub>的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

$\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	TNF- $\alpha$	PGE <sub>2</sub>
正常对照	-	18.1 ± 10.9	420.5 ± 63.2
模型	-	51.3 ± 16.8 <sup>1)</sup>	683.3 ± 174.7 <sup>1)</sup>
风湿定胶囊	0.1	25.8 ± 16.4 <sup>3)</sup>	517.5 ± 136.3
复方雪莲胶囊	0.05	30.9 ± 20.7 <sup>2)</sup>	529.8 ± 89.8 <sup>2)</sup>
	0.1	24.5 ± 13.9 <sup>3)</sup>	452.9 ± 102.2 <sup>3)</sup>
	0.2	23.1 ± 7.0 <sup>3)</sup>	466.8 ± 87.4 <sup>3)</sup>

0.01)。复方雪莲胶囊低、中、高剂量组及风湿定胶囊组病变程度均有不同程度的减轻:滑膜细胞轻度增生、少量炎细胞浸润,部分血管扩张、充血,病理积分与模型组比较有显著性差异( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表4,图1。

表4 复方雪莲胶囊对CIA大鼠滑膜组织病理学的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

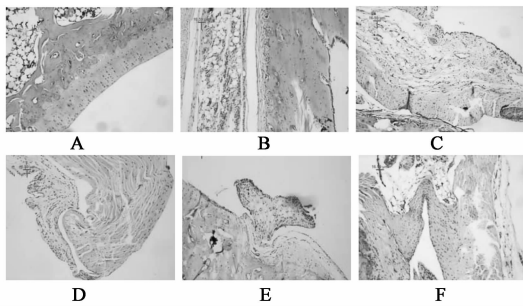
分

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	滑膜细胞增生	炎细胞浸润	血管扩张增生
正常对照	-	0.13 ± 0.35	0.13 ± 0.35	0.25 ± 0.46
模型	-	1.63 ± 0.92 <sup>1)</sup>	2.13 ± 0.64 <sup>1)</sup>	2.13 ± 0.83 <sup>1)</sup>
风湿定胶囊	0.1	0.88 ± 0.35 <sup>2)</sup>	1.38 ± 0.52 <sup>2)</sup>	1.25 ± 0.46 <sup>2)</sup>
复方雪莲胶囊	0.05	0.88 ± 0.35 <sup>2)</sup>	1.25 ± 0.46 <sup>3)</sup>	1.25 ± 0.71 <sup>2)</sup>
	0.1	0.75 ± 0.46 <sup>2)</sup>	1.13 ± 0.35 <sup>3)</sup>	1.00 ± 0.76 <sup>2)</sup>
	0.2	0.75 ± 0.46 <sup>2)</sup>	1.00 ± 0.53 <sup>3)</sup>	0.88 ± 0.35 <sup>3)</sup>

## 4 讨论

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜慢性炎症为主要表现的自身免疫性疾病,其显著的病变以滑膜组织炎性细胞浸润、滑膜细胞增生、关节软骨及软骨下骨质破坏为主要病理表现。目前已有多种动物模型用于RA的研究,但与RA

免疫反应和病理改变等方面最为相近的是胶原诱导性关节炎(CIA)模型,此模型也是筛选和研究治疗RA药物的理想模型<sup>[11]</sup>。故本试验采用了牛Ⅱ型胶原诱导大鼠CIA模型来探讨复方雪莲胶囊治疗类风湿性关节炎的疗效和部分作用机制。大鼠造模14 d后,开始出现关节炎症状,表现为双侧后足趾



A. 正常对照组; B. 模型组; C. 风湿定胶囊 0.1 g·kg<sup>-1</sup>组;  
D. 复方雪莲胶囊 0.05 g·kg<sup>-1</sup>组; E. 复方雪莲胶囊 0.1 g·kg<sup>-1</sup>组;  
F. 复方雪莲胶囊 0.2 g·kg<sup>-1</sup>组

图 1 复方雪莲胶囊对 CIA 大鼠踝关节  
滑膜病理组织学的影响(HE, ×100)

红肿。从试验结果可知,复方雪莲胶囊可明显降低 CIA 大鼠的足趾肿胀度,对大鼠胶原性关节炎具有明显抗炎消肿作用;在滑膜组织病理学改变上,正常大鼠的滑膜仅有 1~2 层滑膜细胞,无炎性细胞浸润。而 CIA 大鼠的滑膜增生达 3~7 层,滑膜内血管丰富,内膜增生、扩张、充血,滑膜及滑膜下组织有纤维沉积。而各给药组的关节滑膜组织病理结构有改善,滑膜轻微增生,有少量炎细胞浸润。表明复方雪莲胶囊对 CIA 大鼠有明显的治疗作用。

RA 是免疫介导的炎症性疾病,细胞因子失调与 RA 发病及病程进展关系密切<sup>[12]</sup>,TNF- $\alpha$  被认为是其首先动员的炎症因子,是激起机体级联反应过程中的关键因子<sup>[13]</sup>。可促进血管内皮细胞表达黏附分子,趋使单核细胞和巨噬细胞聚集于滑膜炎局部,诱导滑膜成纤维母细胞释放 PGE<sub>2</sub> 和胶原酶等炎症介质,而高浓度的 PGE<sub>2</sub> 可导致软骨基质崩解、软骨吸收和骨破坏<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示, CIA 大鼠血清 TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 的水平升高,经复方雪莲胶囊治疗后,大鼠血清中 TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 的水平明显降低,提示复方雪莲胶囊可抑制炎症因子 TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 的释放。

综上所述,复方雪莲胶囊能够抑制 CIA 大鼠足趾肿胀,能明显改善关节滑膜组织病变,表明复方雪莲胶囊对胶原性诱导的类风湿性关节炎有明显的治疗作用。CIA 大鼠血清中 TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 含量明显降低。说明复方雪莲胶囊治疗类风湿性关节炎的可能机制之一是通过抑制血清中炎症因子,使滑膜组织炎症因子含量逐渐下降从而抑制了滑膜细胞的增生,来减轻滑膜细胞的炎症反应和组织破坏,使 CIA 大鼠的病理结构有所改善,继而影响炎症的发生、发展,达到抗炎消肿的目的,从而抑制了 CIA 大鼠足

趾肿胀。

### [参考文献]

[1] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 347.

[2] 朱蕾, 魏伟, 郑咏秋. 白芍总苷对胶原性关节炎大鼠滑膜细胞的作用及机制[J]. 药学学报, 2006, 41(2): 166.

[3] 彭程, 李运曼, Pathirage Kamal Perera, 等. 益肾蠲痹丸对大鼠胶原性关节炎继发病变治疗作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(5): 387.

[4] 胡晨霞, 何嘉琪, 刘戈, 等. 姜黄对胶原诱导性关节炎大鼠抗炎作用的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(4): 363.

[5] 姜楠, 王玉明, 刘密风, 等. 清热养阴除湿丸对 II 型胶原诱导性关节炎大鼠治疗作用及机制的研究[J]. 北京中医药, 2010, 29(3): 228.

[6] 张皖东, 吕诚, 赵宏艳, 等. 雷公藤甲素配伍甘草酸对 CIA 大鼠血清 TNF- $\alpha$ , IL-10 的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(5): 414.

[7] 李宜川, 刘国玲, 芦琨, 等. 白芍总苷对胶原性关节炎大鼠作用的实验研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 11(27): 871.

[8] 李宝丽, 唐方, 庞晓东. II 型胶原诱导性关节炎大鼠模型制备[J]. 中国免疫学杂志, 2006, 22: 350.

[9] 陈纪藩, 黄青春, 陈光星, 等. 通痹灵对 CIA 大鼠滑膜组织病理改变的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2003, 22(2): 47.

[10] 吴名波, 沈鹰. 中药熏蒸疗法对 II 型胶原蛋白诱导型关节炎大鼠关节病理改变的影响[J]. 中国中医急症, 2009, 18(1): 96.

[11] 朱蕾, 魏伟. 白芍总苷对大鼠胶原性关节炎及其免疫功能的影响[J]. 中国药理学杂志, 2007, 42(20): 1547.

[12] 赵慧, 顾立刚, 陈小军, 等. 桂枝芍药知母汤对 II 型胶原诱导性关节炎大鼠血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素 1 $\beta$  活性的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(11): 27.

[13] 周茹, 杨以阜, 坐建平. II 型胶原诱导的小鼠关节炎动物模型的建立及影响因素[J]. 中国药理学通报, 2006, 22(12): 1532.

[14] 陈蕊, 林大勇, 付勇强, 等. 芍药甘草附子汤对类风湿性关节炎大鼠的免疫调节作用[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(5): 1081.

[15] 徐红梅, 魏伟. 前列腺素 E<sub>2</sub> 与类风湿性关节炎及其药物研究[J]. 中国药理学通报, 2005, 21(3): 262.

[责任编辑 聂淑琴]