

资木瓜总苷对佐剂性关节炎大鼠滑膜肥大细胞脱颗粒和类胰蛋白酶表达的影响

李世刚*, 刘朝霞, 张永琦, 陈燕
(湖北省三峡大学医学院, 湖北 宜昌 443002)

[摘要] 目的: 观察资木瓜总苷(TSCS)对佐剂性关节炎(AA)大鼠滑膜组织病理改变、滑膜肥大细胞脱颗粒及类胰蛋白酶表达的影响, 探讨肥大细胞功能与 TSCS 治疗大鼠 AA 的关系。方法: 雄性 Wistar 大鼠随机分为正常对照组、模型组和 TSCS 组(200 mg·kg⁻¹), 每组 15 只, 致炎后第 3 天开始 ig 给药, 1 次/d, 模型组和正常对照组给予等容积生理盐水, 持续 21 d。除正常对照组外, 其余大鼠足部注射弗氏完全佐剂诱导建立 AA 模型, 检测大鼠体质量和足跖体积变化, HE 染色评价滑膜组织病理改变, TB 染色观察滑膜肥大细胞数量及其脱颗粒情况, 免疫组化法检测滑膜组织中类胰蛋白酶表达情况。结果: TSCS 能明显增加 AA 大鼠体质量, 减轻足跖肿胀度, 显著减轻滑膜组织炎性细胞浸润、滑膜细胞增生和滑膜纤维组织增生, 有效抑制滑膜肥大细胞数量和脱颗粒率, 显著抑制滑膜组织类胰蛋白酶表达。相关分析显示, 滑膜肥大细胞数量及脱颗粒率均与滑膜组织病理改变总评分呈明显的正相关。结论: TSCS 具有治疗大鼠 AA 和调节滑膜肥大细胞功能的作用, 由于两者存在明显的正相关性, 因此 TSCS 可能通过抑制滑膜肥大细胞功能, 对 AA 大鼠起治疗作用。

[关键词] 资木瓜总苷; 佐剂性关节炎; 肥大细胞; 脱颗粒; 类胰蛋白酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0173-06

[DOI] CNKI:11-3495/R.20120411.0913.003 **[网络出版时间]** 2012-04-11 9:13

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120411.0913.003.html>

Effects of Total Saponins of *Chaenomeles speciosa* on the Number and Degranulation Ratio of Mast Cells and Expression of Tryptase in Synovium of Rats with Adjuvant Arthritis

LI Shi-gang*, LIU Zhao-xia, ZHANG Yong-qi, CHEN Yan
(Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of total saponins of *Chaenomeles speciosa* (TSCS) on synovial pathology, synovial mast cell degranulation and tryptase expression and to investigate the relationship between the functions of mast cells and effects of TSCS on adjuvant arthritis (AA) in rats. **Method:** Male Wistar rats were randomly divided into normal control group, model group and TSCS group (200 mg·kg⁻¹), $n = 15$ in each group. AA was induced by injection of 0.1 mL Freund's complete adjuvant in left hind limb footpad. Normal control group and model group received saline treatment, while rats in the TSCS group were treated once a day for 21 days. The body weight and paw volume of the rats were measured every six days. Synovial tissues of the right hind ankles were sampled and stained with HE for observing synovial pathology to evaluate the effects of TSCS on AA, then stained with TB for observing the number and degranulation ratio of synovial mast cells and finally detected by immunohistochemical staining method to investigate the expression of tryptase in synovium. **Result:** TSCS increased significantly the body weight of AA rats, while decreased obviously the paw volume. TSCS

[收稿日期] 20111118(001)

[基金项目] 湖北省教育厅项目(B20101201);宜昌市科技局项目(2010A01301-04);三峡大学科研基金项目(0620080702);宜昌市医疗卫生科技项目(A06425)

[通讯作者] *李世刚, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药药效评价与新药研究, Tel:0717-6397466, E-mail: fox201@163.com

significantly inhibited inflammatory cell infiltration, synovial cell hyperplasia, and synovial fibroplasia in synovium of AA rats. TSCS could significantly diminish the numbers of total and degranulated mast cells in AA rats, TSCS decreased the expression of tryptase in synovium. Analyzed by Spearman's bivariate correlation, the number of mast cells and degranulation ratio of mast cells were positively correlated with the pathological scores. **Conclusion:** TSCS can improve pathological condition of inflammatory synovium in AA rats by inhibiting the function of synovial mast cells, which may play an important underlying role in the immunoregulation of TSCS on AA.

[Key words] total saponins of *Chaenomeles speciosa*; adjuvant arthritis; mast cells; degranulation; tryptase

类风湿关节炎(RA)是以滑膜组织增生、多种炎症细胞浸润为病理基础的致畸性疾病。近年来的研究发现,在滑膜浸润的多种炎症细胞中,来源于骨髓、定植于滑膜的肥大细胞对关节炎的发生和慢性化过程至关重要^[1-2],这使其在 RA 发病机制和治疗中的研究成为临床研究的热点。类胰蛋白酶是肥大细胞内含量最高的蛋白质成分,几乎全部存在于肥大细胞内,是普遍采用的肥大细胞特异性标记物^[3]。

资木瓜 *Chaenomeles speciosa* 具有疏肝止痛、祛风除湿等功能,临床常用于治疗湿痹拘挛、腰膝关节疼痛等疾病^[4]。资木瓜总皂苷(TSCS)是从资木瓜中提取的有效部位,既往研究显示资木瓜总皂苷对 RA 具有抗炎镇痛和调节免疫功能的作用^[5-6]。本实验采用佐剂性关节炎大鼠模型,观察资木瓜总皂苷对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织病理改变、滑膜肥大细胞脱颗粒和类胰蛋白酶表达的影响,探讨肥大细胞功能与资木瓜总皂苷治疗大鼠佐剂性关节炎的关系。

1 材料

1.1 动物 清洁级雄性 Wistar 大鼠,体质量(220 ± 20)g,购自湖北省实验动物中心,许可证号 SCXK(鄂)2008-0005。大鼠均在三峡大学医学院动物实验中心饲养,动物实验室许可证 SYXK(鄂)2011-0061,给予自然照明、常规饮水和饮食。大鼠在正式实验前进行 1 周的适应性喂养。

1.2 试剂和仪器 资木瓜总皂苷经 D101 大孔吸附树脂分离纯化,含量为 51%,临用时用双蒸水配成所需浓度,溶液 pH 7.4;弗氏完全佐剂(FCA,美国 Sigma 公司生产);甲苯胺蓝(TB,上海如吉生物技术有限公司生产);小鼠抗大鼠肥大细胞类胰蛋白酶单克隆抗体(美国 Imgenes 公司生产);PV-200 型动物足跖容积测量仪(成都泰盟科技有限公司)。

2 方法

2.1 动物模型建立 根据参考文献[7]建立佐剂

性关节炎大鼠模型,除正常对照组外,余者于左后足垫无菌皮内注射 FCA 0.1 mL。造模 24 h 后,造模大鼠左后足跖均出现不同程度的红肿,3 d 后,造模大鼠与正常对照组大鼠足跖体积比较差异有统计学意义,说明关节炎大鼠模型制作成功。

2.2 给药方案 大鼠 45 只,随机分为正常对照组,模型组,资木瓜总皂苷组(200 mg·kg⁻¹),每组 15 只,致炎后第 3 天开始 ig 给药,1 次/d,模型组和正常对照组给予等容积生理盐水,持续 21 d。

2.3 指标测定

2.3.1 体质量和足跖肿胀度的测量 从造模当天开始,对大鼠的体质量和足跖肿胀度进行测量,每 6 天记录 1 次直至实验结束。使用足跖容积测量仪测量足跖容积,计算足跖肿胀度。

足跖肿胀度 = 给药后足容积(mL) - 给药前足容积(mL)

2.3.2 标本制备 持续给药治疗 21 d 后,处死大鼠后,剪取踝关节,10% 中性甲醛固定,EDTA 脱钙,脱水,常规石蜡包埋制片。

2.3.3 滑膜组织病理观察和评价 石蜡切片采用苏木素-伊红(HE)染色,光学显微镜下观察滑膜的病理改变。参照文献[8],采用滑膜病理 5 级评分法,对滑膜组织的炎细胞浸润、滑膜细胞增生和滑膜纤维组织增生情况进行评分,求平均值。

2.3.4 滑膜肥大细胞及脱颗粒观察 石蜡切片经二甲苯脱蜡和梯度乙醇脱水,用 0.5% TB 溶液染色 10 min,水洗后入冰醋酸液分化直到胞核和颗粒清晰,常规脱水、透明后封片。染色切片于光学显微镜下观察肥大细胞形态并计数。形态判定方法为:细胞膜完整、细胞核染色清楚的为稳定状态肥大细胞;细胞膜破裂、周围组织中存在蓝染颗粒的为脱颗粒肥大细胞。计数方法为:每张切片在高倍视野(×400)下选取肥大细胞数目最多的 3 个视野进行计数,计算 3 个视野肥大细胞总数和脱颗粒数各自的平均值。

脱颗粒率 = (脱颗粒肥大细胞数/肥大细胞数) × 100%

2.3.5 滑膜组织类胰蛋白酶表达的检测 采用免疫组织化学 EnVision 二步法。石蜡切片经常规脱蜡水化,微波修复抗原。滴加小鼠抗大鼠肥大细胞类胰蛋白酶抗体,冰箱 4 ℃ 孵育过夜,PBS 冲洗后,滴加 ChemMate + /辣根过氧化物酶(抗兔/小鼠),孵育 30 min,再用 PBS 冲洗后,根据试剂盒说明书配置 DAB 工作液显色,苏木紫复染,脱水、透明封片。染色切片显微镜下观察,以细胞膜或细胞质内出现棕黄色物质者为阳性细胞,每张切片选取阳性表达最强的 3 个高倍视野(×400),计数每个视野中阳性细胞的数量,求平均值。

2.4 统计学方法 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据比较

采用单因素方差分析,各组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;滑膜肥大细胞数量及脱颗粒率和佐剂性关节炎大鼠滑膜病理改变总评分间的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 TSCS 对佐剂性关节炎大鼠体质量的影响 与正常对照组大鼠比较,模型组和 TSCS 组大鼠的体质量均明显下降($P < 0.01$)。治疗结束后,TSCS 组大鼠体质量较模型组上升($P < 0.05$)。见表 1。

3.2 TSCS 对佐剂性关节炎大鼠足跖肿胀度的影响 与正常对照组大鼠比较,模型组大鼠足跖肿胀度明显增加($P < 0.01$)。治疗结束后,TSCS 组大鼠足跖肿胀度较模型组减小明显($P < 0.01$)。见表 2。

表 1 TSCS 对佐剂性关节炎大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	致炎后不同时间大鼠体重/g			
		Day 0	Day 6	Day 12	Day 18
正常对照	-	222.50 ± 4.63	270.00 ± 7.56	296.25 ± 9.16	322.50 ± 7.07
模型	-	221.25 ± 6.41	252.50 ± 7.07 ¹⁾	265.00 ± 7.56 ¹⁾	282.50 ± 7.07 ¹⁾
TSCS	200	225.00 ± 5.35	256.25 ± 7.44 ¹⁾	276.25 ± 7.44 ¹⁾	303.75 ± 10.6 ^{1,2)}

注:与正常对照组相比¹⁾ $P < 0.01$;与模型组相比²⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 TSCS 对佐剂性关节炎大鼠足跖肿胀度的影响($\bar{x} \pm s, n = 15$)

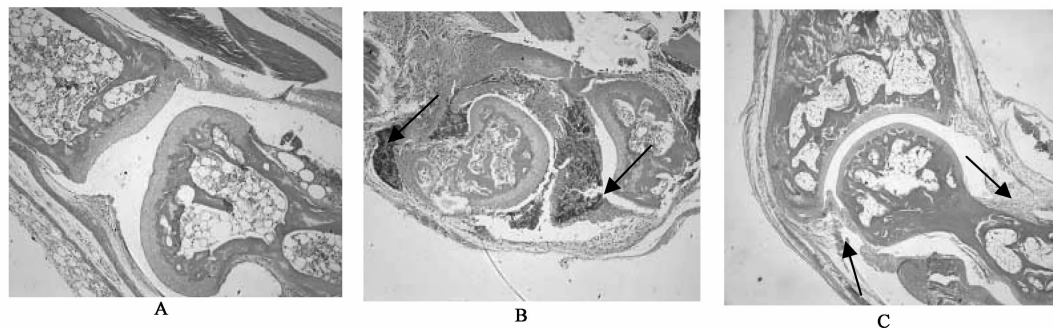
组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	致炎后不同时间足跖肿胀度/mL			
		Day 0	Day 6	Day 12	Day 18
正常对照	-	0.206 ± 0.016	0.239 ± 0.020	0.248 ± 0.015	0.256 ± 0.013
模型	-	0.205 ± 0.024	0.294 ± 0.042 ¹⁾	0.310 ± 0.039 ¹⁾	0.355 ± 0.036 ¹⁾
TSCS	200	0.204 ± 0.025	0.280 ± 0.022 ¹⁾	0.290 ± 0.013 ¹⁾	0.299 ± 0.014 ^{1,2)}

注:与正常对照组相比¹⁾ $P < 0.01$;与模型组相比²⁾ $P < 0.01$ (表 3~4 同)。

3.3 TSCS 对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织病理改变的影响 正常对照组大鼠滑膜组织只有少量散在淋巴细胞浸润。模型组大鼠滑膜组织与正常对照组大鼠比较,表现出了关节炎的典型特点,均存在明显的

炎性细胞浸润,部分出现滑膜细胞、滑膜纤维组织增生。TSCS 组滑膜炎明显减轻,滑膜细胞、滑膜纤维组织增生也有不同程度的改善。见图 1。

病理评分结果显示,模型组大鼠滑膜组织的炎



A. 正常对照组; B. 模型组; C. TSCS 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(图 2~3 同)

图 1 TSCS 对佐剂性关节炎大鼠关节滑膜组织病理改变的影响(HE, ×100)

性细胞浸润、滑膜细胞增生及滑膜纤维组织增生等病理改变较正常对照组均明显增高 ($P < 0.05$),

TSCS 组大鼠经治疗后, 3 项病理表现的评分以及总分都较模型组明显降低 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 佐剂性关节炎大鼠关节滑膜组织病理评分 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	炎性细胞浸润	滑膜细胞增生	滑膜纤维组织增生	总分
正常对照	-	0.63 ± 0.06	0.08 ± 0.52	0.03 ± 0.12	0.75 ± 0.33
模型	-	4.88 ± 0.99 ¹⁾	2.63 ± 0.52 ¹⁾	2.75 ± 0.46 ¹⁾	10.27 ± 0.71 ¹⁾
TSCS	200	2.75 ± 1.04 ^{1,2)}	1.75 ± 0.71 ^{1,2)}	1.12 ± 0.64 ^{1,2)}	5.63 ± 1.20 ^{1,2)}

3.4 TSCS 对佐剂性关节炎大鼠滑膜肥大细胞数量及其脱颗粒情况的影响 正常对照组大鼠关节滑膜中有正常寄居的肥大细胞, 但数量较少 (图 2A)。模型组大鼠经 FCA 造模后, 滑膜部位的肥大细胞数量显著增加, 脱颗粒率也明显上升 (图 2B), 均明显

高于正常对照组 ($P < 0.01$); TSCS 组大鼠滑膜部位仍存在较多的未脱颗粒和脱颗粒肥大细胞 (图 2C), 其总数和脱颗粒率仍明显高于正常对照组 ($P < 0.01$), 但与模型组相比, 其总数和脱颗粒率明显减少 ($P < 0.01$)。见表 4。

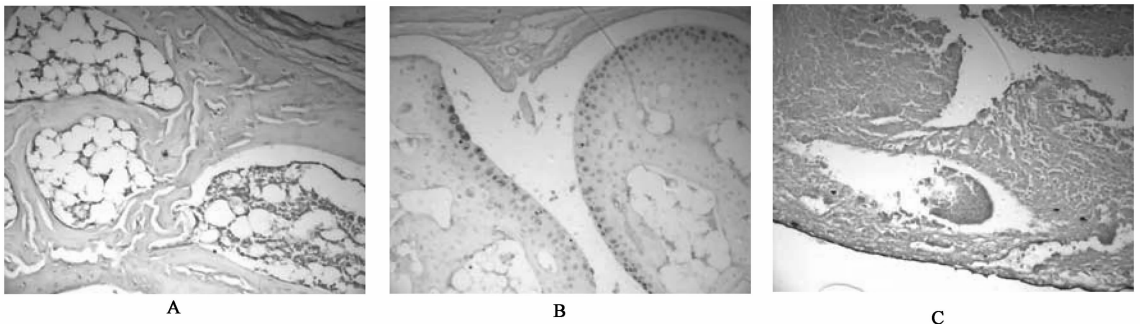


图 2 TSCS 对佐剂性关节炎大鼠滑膜肥大细胞的影响 (TB, ×200)

表 4 TSCS 对佐剂性关节炎大鼠滑膜肥大细胞数量、脱颗粒率和滑膜组织类胰蛋白酶阳性细胞数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 15$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	肥大细胞数量/ $\text{个}/\text{mm}^2$	肥大细胞脱颗粒率/%	类胰蛋白酶阳性细胞数/ $\text{个}/\text{mm}^2$
正常对照	-	4.16 ± 1.16	0.38 ± 0.12	1.03 ± 1.12
模型	-	14.68 ± 4.59 ¹⁾	0.63 ± 0.12 ¹⁾	9.75 ± 2.46 ¹⁾
TSCS	200	7.75 ± 1.04 ^{1,2)}	0.55 ± 0.11 ^{1,2)}	6.12 ± 1.64 ^{1,2)}

注: 与正常对照组相比¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组相比²⁾ $P < 0.01$ 。

3.5 TSCS 对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织中类胰蛋白酶表达的影响 在正常大鼠的滑膜组织中有少量类胰蛋白酶表达。大鼠经 FCA 造模后, 滑膜组织中的类胰蛋白酶表达明显增多, 类胰蛋白酶阳性细胞的计数显著高于正常对照组 ($P < 0.01$), 用药组大鼠滑膜组织类胰蛋白酶阳性细胞的数量少于模型组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 4, 图 3。

3.6 滑膜肥大细胞表达和关节炎大鼠滑膜组织病理改变的相关性分析 Spearman 秩相关分析结果显示, 滑膜肥大细胞数量及脱颗粒率与关节炎大鼠滑膜组织病理改变总评分的结果呈正相关 ($r = 0.936, P < 0.01$; $r = 0.735, P < 0.01$), 提示 TSCS 可

能通过抑制滑膜肥大细胞的数量和脱颗粒, 改变佐剂性关节炎大鼠滑膜组织的病理改变。见表 5。

表 5 滑膜肥大细胞和关节炎大鼠滑膜组织病理改变的相关性分析

指数	关节炎大鼠滑膜组织病理改变总评分	
	r	P
肥大细胞数量	0.936	< 0.01
肥大细胞脱颗粒率	0.735	< 0.01

4 讨论

类风湿关节炎是以慢性对称性多关节炎为主要表现的一种全身型自身免疫性疾病。目前西医治疗类风湿关节炎尚无特别有效的疗法, 临床上常用

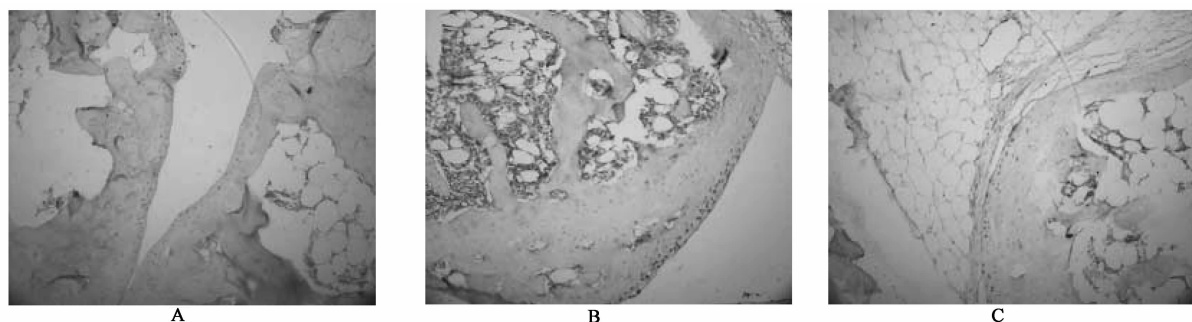


图3 TSCS对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织类胰蛋白酶表达的影响(免疫组化, $\times 200$)

非甾体抗炎药和激素等缓解病情,但副作用大,并且减量后病情容易反跳。

本实验采用的大鼠佐剂性关节炎是一种免疫性炎症模型,与人类类风湿关节炎的关节病理改变较为相似,是国内外研究类风湿关节炎最常用的动物模型。本实验采用该模型进行 TSCS 治疗,结果表明大鼠在注射 FCA 造模后,关节发生明显肿胀,关节滑膜出现了严重的炎症和滑膜细胞、纤维组织增生,这与 Shin 等^[9]的研究结果一致。佐剂性关节炎所引起的足跖肿胀通常在持续 3 d 后逐渐减轻,8 d 后再度肿胀。本实验观察到治疗组大鼠在进行 TSCS 治疗后,足跖体积明显小于模型组,不但促使了实验第 0~9 天大鼠足跖肿胀情况的恢复,而且明显还抑制了第 9~18 天出现的再度肿胀;另外,关节滑膜的病理表现较模型组也显著减轻,表明 TSCS 对大鼠佐剂性关节炎具有抗炎消肿的作用,能缓解佐剂性关节炎大鼠关节肿胀的症状,阻止滑膜部位病变的发展,这与唐氏等^[10-12]的研究结果一致。

目前,无论临床实验还是动物实验,均已证实肥大细胞在类风湿关节炎的病变过程中起着重要的作用。首先,肥大细胞被自身抗体活化后可产生大量细胞因子、趋化因子和酶类炎症介质,包括 IL-1、TNF- α 、肝素、组胺和蛋白酶类等^[13],并以脱颗粒或持续少量脱颗粒的形式释放到细胞外,进而募集并激活 T 细胞和外周血单核细胞等炎症细胞趋化至滑膜,导致滑膜慢性炎症和血管增生形成血管翳,对关节炎的发生和慢性化过程发挥作用。

其次,肥大细胞活化后还可与多种滑膜炎症细胞相互作用,包括单核巨噬细胞、FLS 细胞^[14]、中性粒细胞^[15]、血管内皮细胞、软骨及骨细胞等。肥大细胞脱颗粒后可释放单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1、RANTES 等趋化单核巨噬细胞,并可释放干扰素-1 和 IL-6 等促进巨噬细胞活化^[16]。近期研究表明,肥大细胞还可能是 RA 关节内 IL-17A 的主要来源,这一观点颠覆了以前认

为 IL-17 主要由 T 细胞产生的认识,使肥大细胞再次成为 RA 研究的焦点^[17]。

肥大细胞对 FLS 细胞功能也有重要影响。文献^[18]报道,在活肥大细胞周围的 RA FLS 分泌大量胶原酶和其他炎性物质,有更强的致炎作用。肥大细胞分泌的 IL-1 和 TNF 有促进 FLS 合成胶原酶和前列腺素 E₂ 的作用;分泌的类胰蛋白酶、IL-4 等促进 FLS 合成胶原;分泌的组胺、成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板衍化生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)和转化生长因子(TGF)- α 均可促进 FLS 增殖。

此外,肥大细胞还可促进血管内皮细胞功能,对滑膜的“肿瘤样增殖”发挥了重要作用。肥大细胞可释放肝素,VEGF, TGF- β , TNF, IL-1 和 IL-18 促进滑膜血管新生,并可协助 FLS 分泌血管生成素-1,发挥促增殖作用^[19]。除通过作用于其他炎性细胞间接导致骨破坏外,肥大细胞也可能直接作用于软骨细胞和破骨细胞。将活肥大细胞和软骨细胞共培养可导致蛋白聚糖降解。肥大细胞释放的 TNF, IL-1 和组胺可诱导软骨细胞产生基质金属蛋白酶和前列腺素,还可通过组胺和 MIP-1 促进破骨细胞分化和活化,促进骨侵蚀^[20]。总之,肥大细胞是一种多能免疫细胞,其胞质颗粒中包含多种致炎因子和蛋白酶类,在活化后可间接或直接与多种细胞相互作用,具有强大而快速的致炎能力。

本实验研究结果显示,大鼠在注射 FCA 造模后,关节滑膜组织肥大细胞的数量和脱颗粒率较正常对照组大鼠明显升高,TSCS 治疗后佐剂性关节炎大鼠的滑膜组织病理改变有明显改善,与模型组比较,肥大细胞的数量和脱颗粒率均显著减少。相关性分析结果证实,滑膜肥大细胞数量及其脱颗粒率确与滑膜组织的病理改变存在显著相关,因此我们推测 TSCS 对佐剂性关节炎大鼠滑膜病理改变的改善作用,部分可能通过抑制肥大细胞功能来实现的。

类胰蛋白酶是肥大细胞的特异性蛋白酶,本实验

研究结果显示类胰蛋白酶免疫组织化学染色和甲苯胺蓝特殊染色所得到的结果一致,但类胰蛋白酶标记的细胞数却少于特殊染色所得到的肥大细胞数,这可能与肥大细胞脱颗粒有关,肥大细胞在受到刺激后脱颗粒,释放类胰蛋白酶、组胺等介质,参与炎症反应。其确切的原因和机制也还需进一步研究。

[参考文献]

[1] lee D M, Friend D S, Gurish M F, et al. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis[J]. Science, 2002, 297(6): 1689.

[2] Kneilling M, Hultner L, Pichler B J, et al. Targeted mast cell silencing protects against joint destruction and angiogenesis in experimental arthritis in mice [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(6): 1806.

[3] 何韶衡, 何永松, 谢华. 人肥大细胞的 IgE 依赖性组胺和类胰蛋白酶分泌 [J]. 免疫学杂志. 2004, 20(5): 353.

[4] 中国药典. 一部[S]. 2005: 154.

[5] 杨兴海, 吴杰, 郭莲军. 资木瓜皂苷对大鼠佐剂性关节炎的抗炎作用 [J]. 时珍国医国药, 2010(11): 2833.

[6] 杨兴海, 吴杰, 郭莲军. 资木瓜皂苷提取工艺的优化及对大鼠佐剂性关节炎抗炎免疫机制的研究 [J]. 华西药理学杂志, 2010(5): 547.

[7] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 356.

[8] 许素琴, 包兆胜, 吴仲敏, 等. 佐剂性关节炎大鼠血清白细胞介素 4、白细胞介素 10 含量及滑膜组织病理形态学对针灸干预的反应 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(28): 5440.

[9] Shin K, Gurish M F, Friend D S, et al. Lymphocyte-independent connective tissue mast cells populate murine synovium [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(9): 2863.

[10] 唐丽琴, 魏伟, 王晓玉. IL-1 α 对佐剂性关节炎大鼠滑膜细胞功能的影响及木瓜苷的作用 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(1): 44.

[11] Chen Q, Wei W, Shen Y X. Effects and mechanisms of glucosides of chaenomeles speciosa on collagen-induced

arthritis in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2003, 3(4): 593.

[12] Dai M, Wei W, Shen Y X. Glucosides of chaenomeles speciosa remit rat adjuvant arthritis by inhibiting synoviocyte activities [J]. Acta Pharmacol Sin, 2003, 24(11): 1161.

[13] Guma M, Kashiwakura J, Crain B, et al. JNK1 controls mast cell degranulation and IL-1 (beta) production in inflammatory arthritis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(51): 22122.

[14] 穆荣, 徐大模, 栗占国. 肥大细胞和类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞共培养对白细胞介素-6 分泌的影响 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(17): 1202.

[15] Pimentel T A, Sampalo A L, D Acquisto F, et al. An essential role for mast cells as modulators of neutrophils influx in collagen-induced arthritis in the mouse [J]. Lab Invest, 2011, 91(1): 33.

[16] von Stebut E, Metz M, Milon G, et al. Early macrophage influx to sites of cutaneous granuloma formation is dependent on MIP-1alpha /beta released from neutrophils recruited by mast cell-derived TNFalpha [J]. Blood, 2003, 101(1): 210.

[17] Hueber A J, Asquith D L, Miller A M, et al. Mast cells express IL-17A in rheumatoid arthritis synovium [J]. J immunol, 2010, 184(7): 3336.

[18] Abel M, Vliagoftis H. Mast cell-fibroblast interactions induce matrix metalloproteinase-9 release from fibroblasts: role for IgE-mediated mast cell activation [J]. J Immunol, 2008, 180(5): 3543.

[19] Maxova H, Bacakova L, Lisa V, et al. Production of proteolytic enzymes in mast cells, fibroblasts, vascular smooth muscle and endothelial cells cultivated under normoxic or hypoxic conditions [J]. Physiol Res, 2010, 59(5): 711.

[20] Shiota N, Kovanen P T, Eklund K K, et al. The anti-allergic compound tranilast attenuates inflammation and inhibits bone destruction in collagen-induced arthritis in mice [J]. Br J Pharmacol, 2010, 159(3): 626.

[责任编辑 聂淑琴]