

桔梗提取物对类风湿性关节炎大鼠的抗炎作用

杨欣, 王乐

(河北化工医药职业技术学院, 河北石家庄 050026)

摘要: 探究桔梗提取物对类风湿性关节炎大鼠关节肿胀的干预效果及抗炎作用。选取 55 只 SD 大鼠, 5 只作正常组, 其余 50 只建立类风湿性关节炎模型, 分为模型组、药物对照组、低、中、高浓度组, 分别干预。观察各组大鼠足体积、关节炎指数及丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、白细胞介素-8(IL-8)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。结果显示, 建模后第 1、7、14、20 d, 高浓度组大鼠足体积分别为 2.12 mL、2.60 mL、2.93 mL、2.49 mL, 关节炎指数分别为 2.03、2.86、5.25、4.37, 低于其他四组 ($p < 0.05$); 高浓度组大鼠 MDA、IL-8、CRP、TNF- α 水平分别为 21.46 $\mu\text{mol/L}$ 、101.33 pg/mL 、4.34 mg/L 、4.86 ng/mL , 低于其他四组 ($p < 0.05$); SOD、GSH-Px 水平分别为 86.11 nU/mL 、85.37 U/L , 高于其他四组 ($p < 0.05$)。桔梗提取物能够减轻类风湿性关节炎大鼠关节肿胀程度, 改善抗氧化能力, 抑制炎症反应。

关键词: 桔梗提取物; 类风湿性关节炎; 氧化应激; 炎症反应

文章编号: 1673-9078(2020)01-22-27

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2020.1.004

Anti-inflammatory Effects of an Extract from *Platycodon grandiflorum* on Rats with Rheumatoid Arthritis

YANG Xin, WANG Le

(Department of Pharmaceutical, Hebei Chemical & Pharmaceutical College, Shijiazhuang 050026, China)

Abstract: To explore the intervention and anti-inflammatory effects of an extract from *Platycodon grandiflorum* on joint swelling in rats with rheumatoid arthritis, fifty-five SD rats were selected, with five as the normal group, and the remaining 50 rats established as rheumatoid arthritis models (which were divided into the model group, drug control group, and low, medium and high concentration groups, respectively). The paw volume, arthritis index, and the levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), interleukin-8 (IL-8), C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured. The results showed that: On the 1st, 7th, 14th and 20th day after modeling, the paw volume of the rats in the high concentration group was 2.12 mL, 2.60 mL, 2.93 mL and 2.49 mL, respectively, and the arthritis index was 2.03, 2.86, 5.25 and 4.37, respectively, which were lower than those of the other four groups ($p < 0.05$); the levels of MDA, IL-8, CRP and TNF- α in the high concentration group were 21.46 $\mu\text{mol/L}$, 101.33 pg/mL , 4.34 mg/L and 4.8 mg/L , respectively, and the levels of SOD and GSH-Px were 86.11 nU/mL and 85.37 U/L , respectively, which were higher than those of the other four groups ($p < 0.05$). The extract from *Platycodon grandiflorum* could reduce the degree of joint swelling in rats with rheumatoid arthritis, improve antioxidant capacity while inhibiting inflammation.

Key words: *Platycodon grandiflorum* extract; rheumatoid arthritis; oxidative stress; inflammatory response

类风湿性关节炎是一种临床较为常见的慢性系统性自身免疫性疾病, 患者发病早期主要临床表现为关节肿胀、行动不便等, 若不能及时、有效的控制病情, 可能会出现关节强直甚至畸形, 对患者的生活质量和身体健康造成严重的影响^[1-3]。据相关流行病学调查数据显示, 近年来, 我国类风湿性关节炎发病率呈现逐年递增趋势, 患者年龄分布较广, 女性发病率相比男

性较高^[4]。类风湿性关节炎具有反复发作性特点, 且具有较高的致残率, 因此寻找一种安全有效的治疗方法具有重要意义^[5,6]。

桔梗是一种桔梗科多年生草本植物, 在我国华北、东北、华中各省以及两广、云贵川地区较为常见, 具有耐寒、喜阳光的特点^[7]。桔梗在我国具有悠久的药用历史, 我国传统中医认为, 桔梗入药具有降血糖、祛痰、镇静、抗炎的药理作用, 常用于胸闷、咽痛、溃疡、咳嗽等症状的治疗^[8], 但是, 目前关于使用桔梗对类风湿性关节炎进行干预的研究还鲜有报道。对桔梗提取物对类风湿性关节炎症状的干预效果

收稿日期: 2019-07-15

基金项目: 河北省科学技术研究与发展计划 (11217183)

作者简介: 杨欣 (1981-), 女, 讲师, 研究方向: 药物制剂技术

通讯作者: 王乐 (1978-), 男, 讲师, 研究方向: 药物新剂型

及抗炎作用进行研究,能够为类风湿性关节炎症状的临床治疗提供新的思路和研究方向。

IL-8、CRP、TNF- α 是较为常见的炎症因子,三者水平的变化与机体炎症反应发展情况密切相关^[9]。本文研究中设计实验,建立类风湿性关节炎大鼠模型,并使用桔梗提取物进行干预,对大鼠足体积、关节炎指数以及炎症因子 IL-8、CRP、TNF- α 的水平进行检测,从而分析桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠干预效果及抗炎作用。

1 材料与方法

1.1 材料

研究动物:选取 55 只 SD 健康雄性大鼠,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供(生产许可证号:SCXK(湘)2016-0002,实验单位使用许可证号:SYXK(湘)2015-0017),年龄 3~7 个月,平均年龄(4.8 \pm 0.3)月,体重 223~252 g,平均体重(238.6 \pm 14.6)g。所有大鼠均养殖在干净笼子里,室温在 22.6 \pm 1.8 $^{\circ}$ C,相对湿度 35%~40%,每天光照 12 h,喂饮纯净水,饲养时间为一周。本文研究所做实验均获得伦理委员会批准。

主要试剂:塞来昔布,辉瑞制药有限公司;大鼠抗小鼠 MDA 抗体, Gibco 公司;小鼠抗大鼠 SOD 抗体, Invitrogen 公司;大鼠抗兔 GSH-Px 抗体, Sigma 公司;兔抗大鼠 IL-8 抗体, Dako 公司;兔抗小鼠 CRP 抗体, BD 公司;小鼠抗大鼠 TNF- α 抗体, Hyclone 公司;ELISA 试剂盒,上海酶联生物科技有限公司;II 型胶原溶液、Tris 缓冲液,北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 方法

1.2.1 桔梗提取物溶液制备

将 3 kg 的新鲜桔梗在水中浸泡 0.5 h,清洗后取出晾干,并将桔梗制成薄片,并将其置于 50 L 乙醇(70%)中进行提取,过滤之后减压 50 倍进行浓缩,乙醇蒸发后得 5 g/mL 的浓缩液,之后在浓缩液中加入蒸馏水进行稀释,得不同浓度桔梗提取物溶液(高浓度:0.1582 g/mL;中浓度:0.0791 g/mL;低浓度:0.0396 g/mL)。桔梗提取物主要成分包括桔梗总皂苷、桔梗皂苷 D 以及其他黄酮类化合物,桔梗产地不同会导致桔梗提取物主要成分含量不同,具体含量参考孙晓春^[10]研究中数据。

1.2.2 建模及分组

随机选取 5 只大鼠作为正常组,不做任何处理,

其余 50 只大鼠建立类风湿性关节炎模型:对大鼠进行麻醉处理,并以仰卧姿势固定四肢及头部。对大鼠左后足跖皮内、尾根部、背部注射 2 mg/mL 的 II 型胶原溶液 0.25 mL,60 s 后解除固定,将大鼠送回笼内。大鼠进行建模处理后出现多发性关节肿胀视为类风湿性关节炎模型建立成功,最终建模失败 3 只,成功 47 只。将 47 只类风湿性关节炎模型大鼠随机分为模型组、药物对照组各 10 只以及低浓度组、中浓度组、高浓度组各 9 只。低、高浓度组分别使用 20 mg/kg、30 mg/kg、40 mg/kg 的桔梗提取物溶液进行灌胃处理,药物对照组大鼠使用 25 mg/kg 塞来昔布溶液进行灌胃处理,使用生理盐水对正常组、胃癌组大鼠进行灌胃处理。

1.2.3 足体积测量

对各组大鼠进行足体积测量,使用足趾容积测量仪进行测量,分别于建模后第 1、7、14、20 d 测量一次,共测量 4 次,对比各组大鼠不同时间足体积变化情况。

1.2.4 关节炎指数计算

关节炎指数评分标准:无红肿:0 分;小趾关节轻度红肿:1 分;小趾关节和足趾肿胀:2 分;踝关节下指甲肿胀:3 分;所有指甲、关节肿胀:4 分。按此标准对大鼠四肢病变程度进行评价,并累计积分,计算关节炎指数。

1.2.5 HE 染色

分组干预 20 d 之后,对各组大鼠进行全麻处理,采用断头法处死,取大鼠的双侧踝关节软骨以及软骨下骨标本,使用液氮冷冻后用甲醛浸泡固定,脱钙处理后进行组织切片,对切片进行 HE 染色处理,并使用光学显微镜进行图像分析。

1.2.6 MDA、SOD、GSH-Px 水平检测

取三个试管,分别标记为空白管、标准管以及测定管。空白管中加入 15 μ L 生理盐水和 350 μ L Tris 缓冲液,标准管中加入 15 μ L 定标液和 350 μ L Tris 缓冲液,测定管中加入 15 μ L 待测标本和 350 μ L Tris 缓冲液,对三个试管分别摇晃混匀后,在 37 $^{\circ}$ C 的环境中保存 5 min,在波长 340~700 nm 处读各管吸光度。之后在三个试管中分别加入羊抗人抗血清,分别摇晃混匀后在 37 $^{\circ}$ C 的环境中保存 5 min,在波长 340~700 nm 处读各管吸光度,并对 MDA、SOD、GSH-Px 水平进行检测。

1.2.7 IL-8、CRP、TNF- α 水平检测

使用酶联免疫吸附实验法检测 IL-8、CRP、TNF- α 水平,检测过程严格按照 ELISA 试剂盒操作说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析, 计量资料采用 ($\bar{x}\pm s$) 进行描述, 多组间比较采用 F 值检验, 两组间比较采用实施独立样本 t 检验, $p<0.05$ 则说明差异具有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 各组大鼠足体积变化情况

大量实验研究表明, 类风湿性关节炎大鼠足部出现肿胀, 足体积出现明显的上升。有学者在研究中表示, 相比正常大鼠, 类风湿性关节炎模型大鼠足肿胀度较高, 进行适当的干预之后, 类风湿性关节炎大鼠足肿胀度明显缓解^[11]。本文研究结果如表 1 所示, 建模后第 1、7、14、20 d, 模型组大鼠足体积均高于正常组, 差异具有统计学意义 ($p<0.05$); 使用桔梗提取物进行干预之后, 类风湿性关节炎大鼠足体积出现一定程度的下降, 建模后第 1、7、14、20 d, 高浓度组大鼠足体积分别为 2.12 mL、2.60 mL、2.93 mL、2.49 mL, 均低于模型组、药物对照组、低浓度组、中浓度组, 差异具有统计学意义 ($p<0.05$)。说明使用较高浓

度的桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠进行干预, 能够一定程度上缓解大鼠足部肿胀程度, 使大鼠足体积出现下降。

2.2 各组大鼠关节炎指数变化情况

类风湿性关节炎模型的建立会使大鼠指甲、关节、足跖出现不同程度的肿胀, 有学者以此作为关节炎指数的评分标准, 对类风湿性关节炎大鼠关节炎指数进行统计。铁宁^[12]等在研究中表示, 对类风湿性关节炎大鼠进行适当的干预之后, 大鼠关节炎指数出现明显的下降。本文研究结果如表 2 所示, 建模后第 1、7、14、20 d, 模型组大鼠关节炎指数分别为 2.82、5.74、8.56、8.11, 使用桔梗提取物进行干预之后, 类风湿性关节炎大鼠关节炎指数出现明显的下降, 高浓度组大鼠关节炎指数分别为 2.03、2.86、5.25、4.37, 均低于模型组、药物对照组、低浓度组、中浓度组, 差异具有统计学意义 ($p<0.05$)。说明使用较高浓度的桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠进行干预, 明显的缓解了类风湿性关节炎模型大鼠炎症反应的严重程度, 出现这一情况的原因可能是桔梗提取物中主要成分桔梗皂苷具有一定的抗炎作用, 从而起到干预效果。

表 1 大鼠足体积的变化情况

Table 1 Changes of foot volume in rats of each group ($\bar{x}\pm s$, mL)

组别	只数/n	第 1 d	第 7 d	第 14 d	第 20 d
正常组	5	1.78±0.11	1.80±0.13	1.79±0.12	1.81±0.12
模型组	10	2.81±0.16 ^a	3.63±0.21 ^a	3.98±0.23 ^a	3.75±0.22 ^a
药物对照组	10	2.31±0.13 ^{ab}	2.83±0.16 ^{ab}	3.16±0.18 ^{ab}	2.64±0.16 ^{ab}
低浓度组	9	2.58±0.15 ^{abc}	3.31±0.18 ^{abc}	3.42±0.20 ^{abc}	2.93±0.19 ^{abc}
中浓度组	9	2.46±0.14 ^{abcd}	3.02±0.17 ^{abcd}	3.30±0.19 ^{abcd}	2.81±0.18 ^{abcd}
高浓度组	9	2.12±0.12 ^{abcde}	2.60±0.14 ^{abcde}	2.93±0.16 ^{abcde}	2.49±0.14 ^{abcde}

注: 与正常组比较, a: $p<0.05$; 与模型组比较, b: $p<0.05$; 与药物对照组比较, c: $p<0.05$; 与低浓度组比较, d: $p<0.05$; 与中浓度组比较, e: $p<0.05$ 。下表同。

表 2 大鼠关节炎指数的变化情况

Table 2 Changes of arthritis index in rats of each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数/n	第 1 d	第 7 d	第 14 d	第 20 d
正常组	5	-	-	-	-
模型组	10	2.82±0.11	5.74±0.23	8.56±0.49	8.11±0.43
药物对照组	10	2.19±0.08 ^b	3.11±0.15 ^b	5.96±0.23 ^b	4.82±0.18 ^b
低浓度组	9	2.45±0.09 ^{bc}	3.86±0.17 ^{bc}	7.36±0.25 ^{bc}	5.61±0.23 ^{bc}
中浓度组	9	2.34±0.08 ^{bcd}	3.52±0.16 ^{bcd}	6.85±0.24 ^{bcd}	5.22±0.21 ^{bcd}
高浓度组	9	2.03±0.07 ^{bcd}	2.86±0.13 ^{bcd}	5.25±0.19 ^{bcd}	4.37±0.15 ^{bcd}

表3 大鼠 MDA、SOD、GSH-Px 水平的比较

Table 3 Comparison of MDA, SOD and GSH-Px levels in rats of each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数/n	MDA/($\mu\text{mol/L}$)	SOD/(nU/mL)	GSH-Px/(U/L)
正常组	5	18.98 \pm 2.08	91.35 \pm 9.25	93.55 \pm 10.11
模型组	10	41.55 \pm 4.32 ^a	62.66 \pm 6.24 ^a	60.25 \pm 6.53 ^a
药物对照组	10	24.79 \pm 3.06 ^{ab}	80.09 \pm 8.12 ^{ab}	78.56 \pm 8.85 ^{ab}
低浓度组	9	31.22 \pm 3.26 ^{abc}	68.77 \pm 6.61 ^{abc}	65.37 \pm 7.35 ^{abc}
中浓度组	9	28.55 \pm 3.51 ^{abcd}	75.31 \pm 7.35 ^{abcd}	70.33 \pm 8.27 ^{abcd}
高浓度组	9	21.46 \pm 2.13 ^{abcde}	86.11 \pm 8.34 ^{abcde}	85.37 \pm 9.25 ^{abcde}

表4 大鼠 IL-8、CRP、TNF- α 水平的比较Table 4 Comparison of IL-8, CRP and TNF- α levels in rats of each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数/n	IL-8/(pg/mL)	CRP/(mg/L)	TNF- α /(ng/mL)
正常组	5	91.65 \pm 10.05	3.55 \pm 0.81	3.97 \pm 0.62
模型组	10	181.37 \pm 18.22 ^a	12.66 \pm 3.15 ^a	17.51 \pm 3.61 ^a
药物对照组	10	118.69 \pm 11.57 ^{ab}	5.72 \pm 0.98 ^{ab}	6.22 \pm 0.83 ^{ab}
低浓度组	9	143.30 \pm 13.27 ^{abc}	9.86 \pm 2.21 ^{abc}	11.66 \pm 2.37 ^{abc}
中浓度组	9	132.66 \pm 12.67 ^{abcd}	7.11 \pm 1.06 ^{abcd}	8.78 \pm 1.35 ^{abcd}
高浓度组	9	101.33 \pm 10.25 ^{abcde}	4.34 \pm 0.87 ^{abcde}	4.86 \pm 0.71 ^{abcde}

2.3 各组大鼠 MDA、SOD、GSH-Px 水平比较

有学者在研究中表示, 类风湿性关节炎症状的发生发展能够促进氧自由基生成, 激活机体氧化应激反应, 进而造成机体细胞、组织损伤^[13]。MDA 是一种脂质过氧化的重要产物, MDA 的异常表达会加剧细胞膜的受损程度, 还可以影响线粒体呼吸链复合物及线粒体内关键酶活性^[14]。SOD 是一种可以对超氧阴离子的自由基进行清除的一种抗氧化酶, 在机体中广泛存在, 其底物为氧自由基, 具有唯一性和专一性, 是细胞膜系统结构和功能完整性的保护性酶^[15]。GSH-Px 作为一种重要的过氧化物酶, 能够将机体内的过氧化氢以及对机体有害的过氧化代谢产物清除, 从而保护机体细胞结构以及功能的完整性^[16]。有学者在研究中表示, 对类风湿性关节炎大鼠进行适当的干预, 能够调控 MDA、SOD、GSH-Px 的水平, 从而起到恢复抗氧化酶活性、改善大鼠抗氧化能力的作用。本文研究结果如表 3 所示, 模型组大鼠 MDA 水平为 41.55 $\mu\text{mol/L}$, 高于正常组, SOD、GSH-Px 水平分别为 62.66 nU/mL、60.25 U/L, 低于正常组, 使用桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠进行干预后, MDA、SOD、GSH-Px 水平受到明显的调控, 高浓度组大鼠 MDA 水平为 21.46 $\mu\text{mol/L}$, 低于模型组、药物对照组、低浓度组, SOD、GSH-Px 水平分别为 86.11 nU/mL、85.37 U/L, 高于模型组、药物对照组、低浓度组、中浓度组, 差异具有统计学意义 ($p < 0.05$)。说明使用桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠进行干

预, 能够调控大鼠 MDA、SOD、GSH-Px 水平, 从而改善类风湿性关节炎大鼠抗氧化能力, 减轻组织损伤, 出现这一情况的原因可能是桔梗提取物中主要成分桔梗皂苷具有一定的抗氧化的药理作用, 作用于类风湿性关节炎大鼠能够提升大鼠抗氧化能力, 减轻氧化应激损伤。

2.4 各组大鼠 IL-8、CRP、TNF- α 水平比较

类风湿性关节炎症状的发生发展与机体炎症反应密切相关^[17]。IL-8 主要的生物学活性是吸引及激活中性粒细胞, 并释放一系列的活性产物, 最终会导致机体局部的炎症反应, 从而到达杀菌和细胞损伤的目的^[18]。CRP 主要由肝脏合成的糖蛋白, 在人体出现炎症反应、肿瘤以及组织损伤时, 其会呈现出高表达的状态, 属于一种急性期反应物, 在临床上常被用作检测炎症反应以及免疫防御功能的标志物^[19]。TNF- α 一种多功能炎症细胞因子, 能够介导嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞在炎症部位聚集, 刺激这些细胞产生 IL-6、IL-8 等因子, 从而使机体产生持续存在的炎症反应^[20]。本文研究结果如表 4 所示, 模型组大鼠 IL-8、CRP、TNF- α 水平分别为 91.65 pg/mL、3.55 mg/L、3.97 ng/mL, 均高于正常组, 差异具有统计学意义 ($p < 0.05$); 使用桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠进行干预后, IL-8、CRP、TNF- α 水平出现明显的下调, 高浓度组大鼠 IL-8、CRP、TNF- α 水平分别为 101.33 pg/mL、4.34 mg/L、4.86 ng/mL, 均低于模型组、药物对照组、低浓度组、中浓度组, 差异具

有统计学意义 ($p < 0.05$)。说明使用桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠进行干预, 能够下调炎症因子 IL-8、CRP、TNF- α 的水平, 减轻类风湿性关节炎大鼠炎症反应, 从而起到抗炎作用。

2.5 各组大鼠关节病理组织学观察

如图 1 所示, 正常组大鼠组织结构相对较为完整, 无炎性细胞浸润现象; 模型组大鼠滑膜组织出现上皮复层增生, 且伴有出血现象, 细胞排列不规则, 出现大量炎性细胞浸润的现象; 高浓度组大鼠关节滑膜组织受损情况以及炎性细胞浸润情况明显改善。

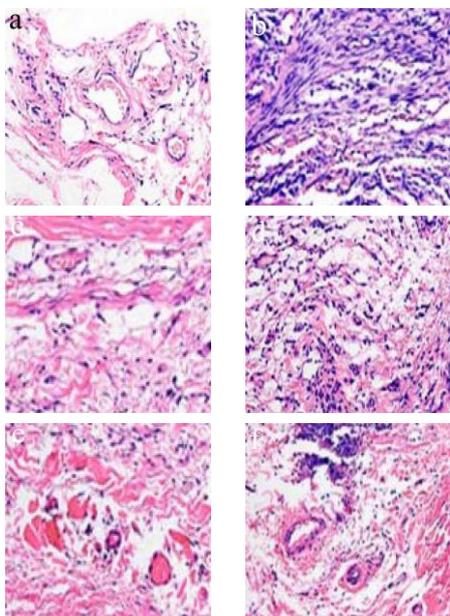


图 1 各组大鼠关节病理组织学观察图 HE 染色 ($\times 200$)

Fig.1 HE staining of pathological histology of rat joints in each group

注: a: 正常组; b: 模型组; c: 药物对照组; d: 低浓度组; e: 中浓度组; f: 高浓度组。

3 结论

对类风湿性关节炎大鼠进行干预之后, 大鼠足体积出现明显的下降, 使用高浓度桔梗提取物进行干预的大鼠足体积下降幅度最为明显, 说明使用桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠进行干预, 能够减轻大鼠足部肿胀程度。使用桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠进行干预, 能够使大鼠关节炎指数下降, 缓解类风湿性关节炎大鼠炎症反应的严重程度。使用桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠进行干预后, MDA 水平出现下降, SOD、GSH-Px 水平出现上升, 并且桔梗提取物浓度越高, MDA、SOD、GSH-Px 水平变化越明显, 说明桔梗提取物能够对 MDA、SOD、GSH-Px 的水平进行调控, 改善类风湿性关节炎大鼠

抗氧化能力。使用桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠进行干预后, IL-8、CRP、TNF- α 水平出现下降, 并且桔梗提取物浓度越高, IL-8、CRP、TNF- α 水平下降幅度越明显, 说明使用桔梗提取物对类风湿性关节炎模型大鼠进行干预, 能够下调炎症因子 IL-8、CRP、TNF- α 的水平, 从而起到抗炎作用。

参考文献

- [1] Katz P. Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017,29(3):269-276
- [2] Dequattro K, Imboden J B. Neurologic manifestations of rheumatoid arthritis [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2017, 43(4): 561-571
- [3] Panga V, Kallor AA, Nair A, et al. Mitochondrial dysfunction in rheumatoid arthritis: A comprehensive analysis by integrating gene expression, protein-protein interactions and gene ontology data [J]. *Plos One*, 2019, 14(11)
- [4] Malm K, Bergman S, Bremander A, et al. Discussions of lifestyle habits as an integral part of care management: a cross-sectional cohort study in patients with established rheumatoid arthritis in Sweden [J]. *Rheumatol Adv Pract*, 2019, 3(2): 39
- [5] Wang J, Mao N, Xie X, et al. High expression of multidrug resistance gene-1 can aggravate resistance to methotrexate in rheumatoid arthritis patients [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2019,41(5):595-600
- [6] Li G, Chi W, Bai B, et al. Dose-response associations between metabolic indexes and the risk of comorbid type 2 diabetes mellitus among rheumatoid arthritis patients from northern China: A case-control study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(7): e028011
- [7] 李心怡,陈玲,马逾英,等.不同栽培年限川桔梗中桔梗总皂苷和桔梗皂苷 D 的含量比较[J].*中国药房*,2018,29(9): 1249-1252
LI Xin-yi, CHEN Ling, MA Yu-ying, et al. Content comparison of *Platycodon grandiflorum* total saponin and *Platycodon grandiflorum* saponin D in *Platycodon grandiflorum* of different cultivation years [J]. *Chinese Pharmacy*, 2018, 29(9): 1249-1252
- [8] 李盈,王举涛,桂双英,等.桔梗的化学成分及药理作用研究进展[J].*食品与药品*,2016,18(1):72-75
LI Ying, WANG Ju-tao, GUI Shuang-ying, et al. Advances in studies on chemical constituents and pharmacological effects of *Platycodon grandiflorum* [J]. *Food and Drugs*, 2016, 18(1): 72-75

- [9] 柳贵梅,周雪莲,赵巧凤,等.根除幽门螺杆菌治疗对类风湿关节炎患者血清 IL-8、IL-18 水平的影响[J].中国免疫学杂志,2015,31(8):1098-1100,1104
LIU Gui-mei, ZHOU Xue-lian, ZHAO Qiao-feng, et al. Effect of helicobacter pylori eradication on serum levels of IL-8 and IL-18 in patients with rheumatoid arthritis [J]. Chinese Journal of Immunology, 2015, 31(8): 1098-1100, 1104
- [10] 孙晓春,张伟强,唐平生,等.桔梗提取物的主要成分和抗氧化性的测定[J].中国农学通报,2017,33(31):139-144
SUN Xiao-chun, ZHANG Wei-qiang, TANG Ping-sheng, et al. Determination of the main components and antioxidant activity of *Platycodon grandiflorum* extracts [J]. China Agricultural Bulletin, 2017, 33(31): 139-144
- [11] 韩玉生,李东东,侯志涛,等.丹溪痛风胶囊对类风湿性关节炎大鼠血清 IL-17 和 IL-23 水平的影响[J].中医学报,2018, 33(9):1705-1708
HAN Yu-sheng, LI Dong-dong, HOU Zhi-tao, et al. Effects of Danxi gout capsule on serum IL-17 and IL-23 levels in rats with rheumatoid arthritis [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2018, 33(9): 1705-1708
- [12] 铁宁,张桂芝.甲氨蝶呤与雷公藤多苷片联用对类风湿性关节炎大鼠的治疗作用[J].中国中医急症,2016,25(4):655-657, 674
TIE Ning, ZHANG Gui-zhi. Methotrexate and tripterygium wilfordii polyglycoside tablets in the treatment of rheumatoid arthritis in rats [J]. Chinese Medical Emergency, 2016, 25(4): 655-657, 674
- [13] Bala A, Mondal C, Haldar P K, et al. Oxidative stress in inflammatory cells of patient with rheumatoid arthritis: clinical efficacy of dietary antioxidants [J]. Inflammopharmacology, 2017, 25(6): 595-607
- [14] Alivernini S, Bruno D, Tolusso B, et al. Differential synovial tissue biomarkers among psoriatic arthritis and rheumatoid factor/anti-citrulline antibody-negative rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 116
- [15] Zhai KF, Duan H, Khan GJ, et al. Salicin from alangium chinense ameliorates rheumatoid arthritis by modulating the Nrf2-HO-1-ROS pathways [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(24): 6073-6082
- [16] Jacobson G A, Ives S J, Narkowicz C, et al. Plasma glutathione peroxidase (GSH-Px) concentration is elevated in rheumatoid arthritis: A case-control study [J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(11): 1543-1547
- [17] Takeuchi T. Treatment of rheumatoid arthritis with biological agents as a typical and common immune-mediated inflammatory disease [J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2017, 93(8): 600-608
- [18] Liu XG, Zhang Y, Ju WF, et al. MiR-21 relieves rheumatoid arthritis in rats via targeting wnt signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(3): 96-103
- [19] Liang C, Li J, Lu C, et al. HIF1 α Inhibition facilitates leflunomide-AHR-CRP signaling to attenuate bone erosion in CRP-aberrant rheumatoid arthritis [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 4579
- [20] Li Y, Zhang W. IL-6: the next key target for rheumatoid arthritis after TNF- α [J]. Chinese Journal of Biotechnology 2017, 33(1): 36-43

(上接第 183 页)

- [20] Boon C S, McClements D J, Weiss J, et al. Role of iron and hydroperoxides in the degradation of lycopene in oil-in-water emulsions [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(7): 2993-2998
- [21] 李振声,邓玲,杨晓占.溶液的酸碱性对番茄红素荧光光谱的影响[J].光散射学报,2010,22(1):77-80
LI Zhen-sheng, DENG Ling, YANG Xiao-zhan. Effects of acidity and basicity of solution on the fluorescence spectrum of lycopene [J]. Chinese Journal of Light Scattering, 2010, 22(1): 77-80
- [22] 戴松晖.番茄红素的可见吸收光谱和荧光光谱研究[D].成都:四川大学,2006
DAI Song-hui. Visible absorption and fluorescence spectra of lycopene [D]. Chengdu: Sichuan University, 2006
- [23] Mortensen A, Skibsted L H. Kinetics and mechanism of the primary steps of degradation of carotenoids by acid in homogeneous solution [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2000, 48(2): 279-86
- [24] Mortensen A, Skibsted L H, Sampson J, et al. Comparative mechanisms and rates of free radical scavenging by carotenoid antioxidants [J]. FEBS Letters, 1997, 418(1): 91-97