

蒲公英提取物改善大鼠类风湿性关节炎的作用机制

许卫锋¹, 王子华²

(1. 河南护理职业学院药学检验系, 河南安阳 455000) (2. 河南大学药学院, 河南开封 475004)

摘要: 本文研究了蒲公英提取物对类风湿性关节炎模型大鼠的作用机制。通过建立类风湿性关节炎模型, 对大鼠进行病理学观察, 并对治疗效果的相关指标如检测白介素-17 (Interleukin-17, IL-17)、白介素-23 (Interleukin-23, IL-23)、白介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、hsCRP、白介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)、护骨素 (Osteoprotegerin, OPG)、核因子 KB 配体受体激活因子 (RANKL, RANK) 水平进行检测。研究表明: 高剂量蒲公英组大鼠足跖肿胀度 (6.42 \pm 1.06) 低于模型组大鼠足跖肿胀度 (15.18 \pm 2.65) (p <0.05), 扭体 (9.0 \pm 2.0)、缩足次数 (8.5 \pm 1.5) 高于模型组扭体 (2.2 \pm 0.4)、缩足次数 (2.4 \pm 0.5)。高剂量蒲公英组大鼠的 IL-17、IL-23、IL-1、hsCRP、IL-1 β 、TNF- α 等水平均低于模型组大鼠 (p <0.01)。高剂量蒲公英组大鼠的 OPG (0.42 \pm 0.06)、RANKL (0.52 \pm 0.08)、RANK 蛋白表达 (0.45 \pm 0.05) 显著低于模型组 OPG (1.18 \pm 0.15)、RANKL (1.35 \pm 0.46)、RANK 蛋白表达 (1.23 \pm 0.45) (p <0.01)。研究结果说明蒲公英提取物通过调控 OPG/RANKL/RANK 信号通路, 抑制炎症因子水平表达, 能显著改善类风湿性关节炎模型大鼠的治疗效果。

关键词: 蒲公英提取物; 类风湿性关节炎; 护骨素; 核因子 KB 配体受体激活因子

文章编号: 1673-9078(2019)07-30-35

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2019.7.006

The Mechanism for Dandelion Extract to Improve Rheumatoid Arthritis in Rats

XU Wei-feng¹, WANG Zi-hua²

(1. Department of Pharmacy, Henan Nursing Vocational College, Anyang 455000, China)

(2. College of Pharmacy, Henan University, Kaifeng 475004, China)

Abstract: The mechanism for dandelion extract to improve rheumatoid arthritis in rats was studied. The model of rheumatoid arthritis was established. Relevant indexes of therapeutic effect, pathological observation, and levels of interleukin-17 (IL-17), interleukin-23 (IL-23), interleukin-1 (IL-1), hsCRP, interleukin-1 β (IL-1 β), and Tumor necrosis factor- α (TNF- α) osteoprotegerin (OPG), nuclear factor KB ligand receptor activator (RANKL, RANK) were investigated. Results showed that the swelling degree of the plantar paw in high dose of dandelion group (6.42 \pm 1.06) was lower than that in the model group (15.18 \pm 2.65) (p <0.05), the torsion (9.0 \pm 2.0) and foot contraction (8.5 \pm 1.5) were higher than those in model group (2.2 \pm 0.4 and 2.4 \pm 0.5, respectively). The levels of IL-17, IL-23, IL-1, hsCRP, IL-1 β , TNF- α in high dose of dandelion group were lower than those in model group (p <0.01). The expressions of OPG (0.42 \pm 0.06), RANKL (0.52 \pm 0.08), RANK protein (0.45 \pm 0.05) in high dose of dandelion group were lower than those in model group (1.18 \pm 0.15, 1.35 \pm 0.46, 1.23 \pm 0.45, respectively) (p <0.01). The results indicated that taraxacum extract could inhibit the expression of inflammatory cytokines by regulating OPG/RANKL/RANK signaling pathway, and has a therapeutic effect on rheumatoid arthritis in rats.

Key words: taraxacum extract; rheumatoid arthritis; osteoprotegerin; nuclear factor KB ligand receptor activator

类风湿性关节炎主要得到临床表现是关节肿痛, 并且具有慢性和多发性的特点, 属于一种自身免疫系统疾病。近年来研究数据显示, 我国患类风湿性关节炎的人数在增加, 类风湿性关节炎患者因为骨质的破坏导致关节功能出现障碍、畸形, 严重的会导致关节

功能丧失^[1,2]。类风湿性关节炎具有较高的致残性, 给人们的生活健康以及生活产生严重影响。目前类风湿性关节炎的发病机制尚未明确, 主要是从分子生物学方向研究类风湿性关节炎的发病机制以及影响病程的因素, 对治疗类风湿性关节炎提供理论支持。大量实验研究显示, 类风湿性关节炎主要和 OPG/RANKL/RANK 信号通路有关, OPG 与 RANKL 可以竞争性的结合, 对 RANKL 与 RANK 结合起到一定的阻碍作用, 从而一致破骨细胞分化、成熟。RANKL 表达异常会

收稿日期: 2019-03-04

基金项目: 河南省医学教育研究项目 (Wjlx2016042)

作者简介: 许卫锋 (1974-), 男, 硕士, 讲师, 研究方向: 药理学

通讯作者: 王子华 (1976-), 男, 硕士, 讲师, 研究方向: 中药药理学

影响破骨细胞的数量和活性, RANKL 表达升高会增加破骨细胞的数量和活性, 对破骨形成和骨吸收平衡产生破坏, 从而导致骨分解代谢提高, 导致风湿性关节炎发病^[3,4]。

西医治疗类风湿性关节炎主要应用非甾体类、糖皮质激素类药物, 取得了一定的效果, 但是也会伴有不良反应出现^[5]。类风湿性关节炎因为其预后性差, 对患者产生的危害大, 因此寻找有效的治疗手段对患者来说至关重要。蒲公英是一种传统中药, 具有消炎抗菌、清热解毒、消肿利胆的作用, 同时现代药理学显示, 蒲公英具有抗氧化、抗疲劳、抗炎等作用。赵立香^[6]研究指出, 蒲公英在治疗关节炎中抗炎效果显著。钟振声^[7]研究指出, 蒲公英提取物能够促进毛细血管扩张, 提高其通透性, 能够抑制纤维组织增生。临床中关于蒲公英提取物相关作用机制研究较少。本文旨在通过建立类风湿性关节炎模型, 研究蒲公英提取物对类风湿性关节炎大鼠的作用机制, 为蒲公英在临床中的开发和利用提高依据参考。

1 材料与方法

1.1 材料

研究动物: 选取 30 只 SD 雄性(许可证号: SCXK 桂 2003-0003)、清洁级大鼠, 重量 (135.5±8.5) g, 由广西医科大学实验动物中心提供。分笼饲养, 室温维持温度 (26±2) °C, 空气相对湿度 (53±2) %。通风设置 8~14 次/h, 使用标准饲料统一喂养 1 周后再进行实验。本文研究所做动物实验均获得伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 类风湿性关节炎模型及分组

选取 25 只大鼠制作类风湿性关节炎模型。参考文献^[8], 先使用 10%的水合氯醛对大鼠进行麻醉, 将其按仰卧姿势放置于操作台上, 将头部及四肢进行固定。使用 0.1 mol/L 的醋酸将 II 型胶原进行溶解并将其配置成 2 mg/mL 的 II 型胶原溶液, 并对大鼠的背部、尾根部以及左后足跖皮内进行注射, 每只大鼠注射 0.25 mL, 注射 1 min 后将固定绳松开, 将大鼠放回笼中使其自然苏醒。建模成功 20 只, 随机分为模型组、塞来昔布组、低剂量蒲公英组、高剂量蒲公英组, 各 5 只, 正常组 5 只。建模次日用药干预。

1.2.2 蒲公英提取物制备及干预

参考文献^[6], 取 1000 g 蒲公英全草, 将其用纱布进行包裹, 浸泡过夜后, 反复煎煮 3~5 次, 将滤液浓

缩 1 g/L。低剂量蒲公英组、高剂量蒲公英组大鼠给予蒲公英干预, 低剂量蒲公英组灌胃剂量为 2.5 g/kg, 高剂量蒲公英组灌胃剂量为 10.0 g/kg。塞来昔布组给予塞来昔布干预, 灌胃为 25 mg/kg, 正常组和模型组大鼠给予等体积的无菌生理盐水进行干预, 所有大鼠均 1 d/次, 连续干预 2 周。在干预过程中均正常饲养, 自由饮水。

1.2.3 大鼠治疗效果观察指标

足跖肿胀度: 采用足趾容积测定仪检测大鼠足趾的容积, 连续测量 3 次, 取平均值, 分析大鼠足跖肿胀度。每周测量关节炎指数(Arthritis index, AI)评分: 主要根据大鼠关节的红肿程度、范围以及关节肿大的情况, 进行 AI 评分, 评估的标准: 无关节炎记为 0 分; 出现红色斑点伴有轻度的肿胀记为 1 分; 中度肿胀记为 2 分; 严重肿胀记为 3 分; 严重肿胀并且不能负重记为 4 分。统计所有大鼠扭体次数、缩足次数, 分析实验数据。

1.2.4 病理学观察

将所有大鼠采用断头法处死, 取大鼠的踝关节组织制作标本, 使其置于 4%的多聚甲醛中进行固定, 10%的 EDTA 中进行脱钙 24 h, 进行常规脱水石蜡包埋, HE 染色后镜检, 观察大鼠关节滑膜组织情况。

1.2.5 酶联免疫吸附试验检测 IL-17、IL-23、IL-1、hsCRP、IL-1 β 、TNF- α 水平

采用 50 mM 碳酸盐包被缓冲液将抗原进行溶解, 浓度为 10~20 μ g/mL, 在 96 孔酶标板中加入 100 μ L/孔, 4 °C 过夜保存。第二天舍弃包被液, 采用 PBST 洗涤 3 次, 没孔中加入 1%的 150 μ L BSA, 在 37 °C 环境中封闭 1 h。之后采用 PBST 洗涤 3 次, 在每孔中加入 100 μ L 不同倍比稀释度的血清, 加入对照样品, 37 °C 孵育 2 h。采用 PBST 洗涤 5 次, 加入 100 μ L, 稀释后的 HRP 标记的二抗, 37 °C 孵育 1 h。PBST 洗涤 5 次, 之后, 使用显色剂显色 20 min 后, 在酶标仪上读取 A₄₀₅ 吸收值。分析 IL-17、IL-23、IL-1、hsCRP、IL-1 β 、TNF- α 水平。

1.2.6 Western blot 检测 OPG、RANKL、RANK 蛋白表达

将大鼠组织标本, 研磨后加入蛋白缓冲液, 进行常规蛋白提取, 采取 BCA 法进行定量分析。50 μ g 的蛋白样品上样后 SDS-PAGE 电泳, 通过蛋白电转到 PVDF 膜, 使用 5%的脱脂奶粉 TBST 中进行避光封闭 1 h, 洗涤之后加入一抗稀释溶液 (OPG、RANKL、RANK 按照 1:1000 比例进行稀释), 在 4 °C 的环境中过夜保存, 洗涤后加入二抗稀释溶液 (OPG、RANKL、RANK 按照 1:5000 比例进行稀释), 在温床中孵育 1 h

后再次洗涤,加入发光液 ECL,曝光 2~3 次,取重叠值。使用软件分析蛋白条带灰度值。内参蛋白是 GAPDH。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 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 大鼠治疗效果相关指标比较

表 1 大鼠治疗效果相关指标比较

Table 1 5 Comparison of relevant indicators of therapeutic effect in rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数 (n)	足跖肿胀度/分	AI 评分/分	扭体次数/次	缩足次数/次
正常组	5	1.75±0.50	0.00±0.00	10.0±1.5	10.2±1.0
模型组	5	15.18±2.65	4.35±0.46	2.2±0.4	2.4±0.5
塞来昔布组	5	11.36±2.11	3.52±0.21	6.5±0.4	6.5±0.2
低剂量蒲公英组	5	10.46±1.45*	2.11±0.11*	7.5±1.0*	7.3±1.2*
高剂量蒲公英组	5	6.42±1.06**	1.65±0.28**	9.0±2.0**	8.5±1.5**

注: * $p<0.05$, ** $p<0.01$ 表示与模型组相比,有显著差异。下表同。

如表 1 所示,正常组、塞来昔布组、低剂量蒲公英组、高剂量蒲公英组大鼠足跖肿胀度、AI 评分降低,扭体、缩足次数增加,具有统计学差异 ($p<0.05$)。高剂量蒲公英组大鼠足跖肿胀度 (6.42 ± 1.06)、AI 评分 (1.65 ± 0.28) 低于模型组大鼠足跖肿胀度 (15.18 ± 2.65)、AI 评分 (4.35 ± 0.46),扭体 (9.0 ± 2.0)、缩足次数 (8.5 ± 1.5) 高于模型组扭体 (2.2 ± 0.4)、缩足次数 (2.4 ± 0.5),具有统计学差异 ($p<0.05$)。说明蒲公英提取物能够降类风湿性关节炎大鼠低足跖肿胀度、AI 评分,增加扭体、缩足次数,蒲公英提取物具有消肿抗炎作用,提高大鼠肢体运动能力。

2.2 大鼠病理学观察

如图 1 所示,正常组大鼠关节组织结构完整,未见有滑膜增生和炎性细胞浸润,血管无扩张。模型组大鼠关节组织结构紊乱,有明显的水肿和大量炎性细胞浸润现象,滑膜组织增厚明显。塞来昔布组、低剂量蒲公英组、高剂量蒲公英组大鼠关节组织结构有不同程度的改善,其中高剂量蒲公英组大鼠关节组织中滑膜增生和炎性细胞浸润现象明显减轻,改善效果最明显。说明蒲公英提取物可以抑制大鼠关节组织增生,降低炎性细胞浸润。

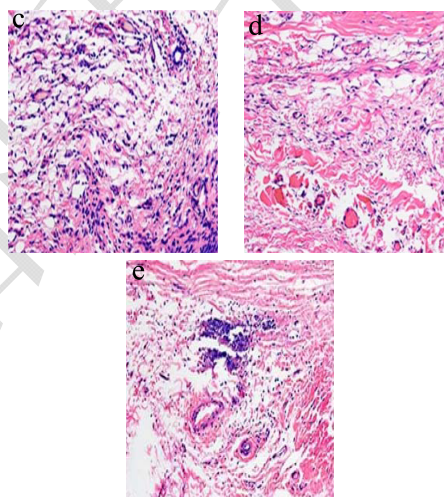
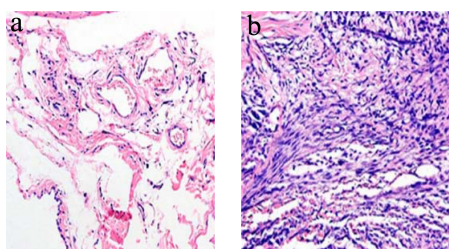


图 1 大鼠病理学观察 (HE 染色, ×200)

Fig.1 Pathological observation of rats (HE staining, ×200)

注: a: 正常组; b: 模型组; c: 塞来昔布组; d: 低剂量蒲公英组; e: 高剂量蒲公英组。



2.3 大鼠 IL-17、IL-23、IL-1 水平比较

如表 2 所示,正常组、塞来昔布组、低剂量蒲公英组、高剂量蒲公英组大鼠 IL-17、IL-23、IL-1 水平降低,具有统计学差异 ($p<0.05$)。高剂量蒲公英组大鼠 IL-17 (21.42 ± 3.06)、IL-23 (30.15 ± 5.98)、IL-1 (59.08 ± 5.10) 水平低于模型组大鼠 IL-17 (45.18 ± 5.65)、IL-23 (59.35 ± 6.46)、IL-1 (102.23 ± 10.45) 水平,具有统计学差异 ($p<0.05$)。这一研究结果与宋书林^[9]研究结果保持一致。说明蒲公英提取物通过降低 IL-17、IL-23、IL-1、水平起到抗炎作用,高剂量的蒲公英提取物作用效果明显,呈浓度依赖。

表2 大鼠 IL-17、IL-23、IL-1 的水平比较

Table 2 Comparison of IL-17, IL-23 and IL-1 levels in rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数 (n)	IL-17/(ng/L)	IL-23/(ng/L)	IL-1/(pg/mL)
正常组	5	18.25±4.52	25.05±5.01	40.01±6.56
模型组	5	45.18±5.65	59.35±6.46	102.23±10.45
塞来昔布组	5	32.36±5.11	46.82±5.01	76.57±10.47
低剂量蒲公英组	5	28.16±4.45*	35.11±6.11*	67.56±8.06*
高剂量蒲公英组	5	21.42±3.06**	30.15±5.98**	59.08±5.10**

表3 大鼠 hsCRP、IL-1β、TNF-α 的水平比较

Table 3 Comparison of hsCRP, IL-1beta and TNF-α levels in rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数 (n)	hsCRP/(ng/mL)	IL-1β/(pg/mL)	TNF-α/(pg/mL)
正常组	5	38.56±6.52	265.05±35.41	102.01±16.56
模型组	5	95.18±5.65	559.35±26.46	222.23±20.45
塞来昔布组	5	72.36±5.18	406.82±25.01	206.57±20.47
低剂量蒲公英组	5	58.16±4.15*	350.11±26.11*	187.56±18.06*
高剂量蒲公英组	5	41.42±3.26**	280.15±15.98**	129.08±15.10**

表4 大鼠 OPG、RANKL、RANK 蛋白表达的比较

Table 4 Comparison of OPG, RANKL and RANK protein expression in rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	只数 (n)	OPG	RANKL	RANK
正常组	5	0.25±0.02	0.45±0.05	0.41±0.06
模型组	5	1.18±0.15	1.35±0.46	1.23±0.45
塞来昔布组	5	0.96±0.08	0.82±0.09	0.87±0.07
低剂量蒲公英组	5	0.76±0.05*	0.75±0.06*	0.66±0.06*
高剂量蒲公英组	5	0.42±0.06**	0.52±0.08**	0.45±0.05**

2.4 大鼠 hsCRP、IL-1β、TNF-α 水平比较

如表 3 所示，正常组、塞来昔布组、低剂量蒲公英组、高剂量蒲公英组大鼠 hsCRP、IL-1β、TNF-α 水平降低，具有统计学差异 ($p<0.05$)。高剂量蒲公英组大鼠 hsCRP(41.42±3.26)、IL-1β(280.15±15.98)、TNF-α (129.08±15.10) 水平低于模型组大鼠 hsCRP (95.18±5.65)、IL-1β (559.35±26.46)、TNF-α (222.23±20.45) 水平，具有统计学差异 ($p<0.05$)。说明蒲公英提取物通过降低 hsCRP、IL-1β、TNF-α 水平发挥抗炎效果，高剂量的蒲公英提取物作用效果显著，并且具有浓度依赖特性。

2.5 大鼠 OPG、RANKL、RANK 蛋白表达比较

如表 4、图 2 所示，正常组、塞来昔布组、低剂量蒲公英组、高剂量蒲公英组大鼠 OPG、RANKL、RANK 蛋白表达降低，具有统计学差异 ($p<0.05$)。高剂量蒲公英组大鼠 OPG (0.42±0.06)、RANKL (0.52±0.08)、RANK 蛋白表达 (0.45±0.05) 低于模型组 OPG

(1.18±0.15)、RANKL (1.35±0.46)、RANK 蛋白表达 (1.23±0.45)，具有统计学差异 ($p<0.05$)。这一结果与王莹^[10]研究保持一致，说明蒲公英提取物通过下调 OPG/RANKL/RANK 信号通路起到治疗类风湿性关节炎的效果。

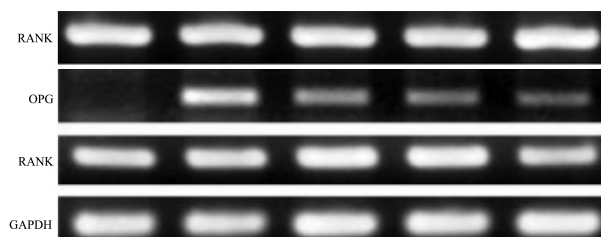


图2 大鼠 OPG、RANKL、RANK 蛋白 Western blot

Fig.2 Western blot analysis of OPG, RANKL and RANK proteins in rats

3 结论

3.1 足趾肿胀对评估关节炎炎症程度具有重要意义，其主要的特点是检测方法简单、速度快、灵敏性好。张乾^[11]研究指出，肿胀是炎症反应的结果，伴有血管渗出以及出现淋巴细胞个纤维细胞增生现象。本文研究结果显示，模型组大鼠足趾肿胀度较高，经过蒲公英

提取物干预,足趾肿胀度降低,说明蒲公英提取物具有消肿作用。本文研究结果中,如表1所示,正常组、塞来昔布组、低剂量蒲公英组、高剂量蒲公英组大鼠足趾肿胀度、AI评分降低,扭体、缩足次数增加。高剂量蒲公英组大鼠足趾肿胀度、AI评分低于模型组,扭体、缩足次数高于模型组。说明蒲公英提取物能够降低类风湿性关节炎大鼠足趾肿胀度、AI评分,增加扭体、缩足次数,蒲公英提取物具有消肿抗炎作用,提高大鼠肢体运动能力。

3.2 本文研究结果中,如图1所示,经过病理学观察证明,模型组大鼠关节组织结构紊乱,有明显的水肿和大量炎性细胞浸润现象,滑膜组织增厚明显。蒲公英组大鼠关节组织结构有不同程度的改善,其中高剂量蒲公英组大鼠关节组织中滑膜增生和炎性细胞浸润现象明显减轻,改善效果最明显。说明蒲公英提取物可以抑制大鼠关节组织增生,降低炎性细胞浸润。

3.3 周心怡^[12]研究指出,Th17/Treg细胞失调是导致类风湿性关节炎发病的主要原因。Th17细胞会促进产生IL-17因子,在免疫调节中发挥关键性的作用,同时也可以诱导其他炎症因子分泌。IL-23可以稳定和支持Th17细胞增殖与活化,在自身免疫性关节炎的发病中起到促进作用^[13]。宋书林研究结果显示,在类风湿性关节炎患者的血清和关节组织中IL-17、IL-23水平显著升高,说明IL-17、IL-23在类风湿性关节炎的发病中具有重要意义。本文研究结果显示,模型组大鼠IL-17、IL-23水平较高,经过蒲公英提取物的干预,IL-17、IL-23水平降低,说明蒲公英提取物能够降低IL-17、IL-23水平,并且呈浓度依赖。

3.4 IL-1 β 主要参与机体的炎症免疫反应,在类风湿性关节炎患者中IL-1 β 水平升高,参与炎症细胞黏附以及新生血管生产过程^[14]。IL-1 β 对滑液和软骨细胞有刺激作用,同时释放胶原酶和前列腺素E2,导致滑膜发生炎症反应,软骨基质因崩解被破坏^[15]。TNF- α 是导致炎症细胞浸润,杀伤吞噬细胞的主要因子,同时刺激IL-1细胞分泌,导致类风湿性关节炎发生^[16]。本文研究结果显示,模型组大鼠IL-1、hsCRP、IL-1 β 、TNF- α 升高,经过蒲公英提取物干预,IL-1、hsCRP、IL-1 β 、TNF- α 水平降低,说明蒲公英提取物能够抑制IL-1、hsCRP、IL-1 β 、TNF- α 炎症因子水平,降低类风湿性关节炎大鼠体内的炎症水平,并且高浓度的蒲公英提取物作用效果最明显。

3.5 综上所述,蒲公英提取物能够降低类风湿性关节炎大鼠足趾肿胀度、AI评分,增加扭体、缩足次数,蒲公英提取物具有消肿抗炎作用,提高大鼠肢体运动能力;蒲公英提取物通过降低IL-17、IL-23、IL-1、

hsCRP、IL-1 β 、TNF- α 水平发挥抗炎效果,高剂量的蒲公英提取物作用效果显著,并且具有浓度依赖特性;通过下调OPG/RANKL/RANK信号通路起到治疗类风湿性关节炎的效果。

参考文献

- [1] 王琪珊,王婷玉.糖皮质激素在类风湿性关节炎中的作用研究进展[J].中国药理学通报,2018,34(12):1647-1651
WANG Qi-shan, WANG Ting-yu. Research progress of role of glucocorticoids in rheumatoid arthritis [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2018, 34(12): 1647-1651
- [2] 龙贞亦,袁浩,彭亚梦,等.类风湿性关节炎的免疫学指标的应用研究进展[J].广西医学,2018,40(12):1356-1359
LONG Zhen-yi, YUAN Hao, PENG Ya-meng, et al. Advances in the application of immunological markers in rheumatoid arthritis [J]. Guangxi Medical Journal, 2018, 40(12): 1356-1359
- [3] 庞爱梅,刘淑玲,姜萍.肝脾失调型早期类风湿关节炎影像学征象与RANK/RANKL/OPG系统相关性研究[J].中国中西医结合影像学杂志,2018,16(3):248-251
PANG Ai-men, LIU Shu-ling, JIANG Ping. Study on the correlation between radiological signs and RANK/RANKL/OPG system in early rheumatoid arthritis of liver and spleen disorders [J]. Chinese Imaging Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2018, 16(3): 248-251
- [4] Chen M, Hu X, Wu M, et al. Serum levels of OPG, RANKL, and RANKL/OPG ratio in patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis [J]. Immunol Invest, 2019, 28: 1-15
- [5] 贾文瑞,赵永星.类风湿性关节炎的中医药研究进展[J].中医药信息,2019,36(1):117-120
JIA Wen-rui, ZHAO Yong-xing. Advances in treatment of rheumatoid arthritis with traditional Chinese medicine [J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2019, 36(1): 117-120
- [6] 赵立香,史静.野生蒲公英根叶提取物体内抗炎作用比较[J].畜牧与兽医,2014,46(12):141-142
ZHAO Li-xiang, SHI Jing. Comparison of anti-inflammatory effects of extracts from roots and leaves of wild dandelion *in vivo* [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2014, 46(12): 141-142
- [7] 钟振声,赵蓓蓓,孙昂.蒲公英抑菌物质的提取工艺研究[J].现代食品科技,2009,25(1):58-61
ZHONG Zhen-sheng, ZHAO Bei-bei, SUN Ang. Extraction of Bacteriostatics from *Taraxacum* [J]. Modern Food Science

- and Technology, 2009, 25(1): 58-61
- [8] 张国蓉,刘颖芬,刘安军.软骨提取物对小鼠类风湿性关节炎治疗作用的初步研究[J].现代食品科技,2009,25(7):745-747
ZHANG Guo-rong, LIU Ying-fen, LIU An-jun. Preliminary study of effect of cartilage extract treatments on rheumatoid arthritis in mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2009, 25(7): 745-747
- [9] 宋书林,刘胜武,崔向军,等.通滞苏润江胶囊联合托珠单抗治疗类风湿性膝关节炎效果及对 IL-6、IL-17、IL-23 的影响[J].疑难病杂志,2017,16(3):279-283
SONG Shu-lin, LIU Sheng-wu, CUI Xiang-jun, et al. Effects of Tongzhisurunjia capsule combined with tocilizumab in the treatment of rheumatoid knee arthritis and the effects on IL-6, IL-17 and IL-23 [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2017, 16(3): 279-283
- [10] 王莹,徐璐,李金霞,等.蒲公英提取物对佐剂性关节炎大鼠的保护作用及机制[J].中国兽医学报,2018,38(5):1039-1044
WANG Ying, XU Lu, LI Jin-xia, et al. Protective effect and mechanism of dandelion extract on adjuvant arthritis in rats [J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2018, 38(5): 1039-1044
- [11] 张乾,何勇.类风湿关节炎中骨髓水肿研究进展[J].国际骨科学杂志,2018,39(6):358-361
ZHANG Qian, HE Yong. Research progress of bone marrow edema in rheumatoid arthritis [J]. International Journal of Orthopedics, 2018, 39(6): 358-361
- [12] 周心怡,骆耐香.Th17 细胞及其相关细胞因子在类风湿性关节炎中的作用[J].国际免疫学杂志,2018,41(2):217-221
ZHOU Xin-yi, LUO Nai-xiang. Roles of Th17 cells and related cytokines in rheumatoid arthritis [J]. International Journal of Immunology, 2018, 41(2): 217-221
- [13] 俞云,时乐,喻斌,等.槲子苷对类风湿性关节炎大鼠 Th17/Treg 平衡和局部炎症因子的影响[J].南京中医药大学学报,2018,34(5):499-503
YU Yun, SHI Le, YU Bin, et al. The Effects of geniposide on Th17/Treg balance and local inflammatory factors in rats with rheumatoid arthritis [J]. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2018, 34(5): 499-503
- [14] 陈曾凤,陈勇,兰培敏.羌防归芍汤对急性期类风湿关节炎患者外周血单核细胞 TLR4、TRAF6、IL-1 β 表达的影响[J].中国中医急症,2018,27(1):27-29,43
CHEN Zeng-feng, CHEN Yong, LAN Pei-min. Influence of Qiangfang Guixiong decoction on TLR4, TRAF6 and IL-1 β in peripheral blood mononuclear cells of patients with acute rheumatoid arthritis [J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2018, 27(1): 27-29, 43
- [15] 范晓蕾,刘中华,岳涛,等.血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-17 表达水平在阿达木单抗治疗活动性类风湿关节炎中的疗效预测作用[J].中国医科大学学报,2018,47(6):556-561
FAN Xiao-lei, LIU Zhong-hua, YUE Tao, et al. Changes in serum tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , interleukin-6, and interleukin-17 levels and their predictive value in clinical responses to adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis [J]. Journal of China Medical University, 2018, 47(6): 556-561
- [16] 田时志,吴瑕,周晓奇,等.温针灸对类风湿性关节炎大鼠血清免疫球蛋白、IL-1、TNF- α 的影响[J].云南中医学院学报,2017,40(6):18-21
TIAN Shi-zhi, WU Xia, ZHOU Xiao-qi, et al. Effect of warm acupuncture and moxibustion on serum immunoglobulin, IL-1 and TNF- α in rats with rheumatoid arthritis [J]. Journal of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2017, 40(6): 18-21
- (上接第 113 页)
- [24] Chen S Q, Cai X H, Xie J L, et al. Structural and biochemical properties of a novel pullulanase of *Paenibacillus lautus* DSM 3035 [J]. Starch-Stärke, 2017, 68(3): 1-11
- [25] 马静.Paenibacillus polymyxa Nws-pp2 普鲁兰酶的基因克隆、异源表达及酶学性质研究[D].上海:华东理工大学,2014
MA Jing. Cloning, expression and characterization of pullulanase from *Paenibacillus polymyxa* Nws-pp2 [D]. Shanghai: East China University of Science and Technology, 2014