

大黄酸及其衍生物药理作用研究新进展

李晓红¹, 李蒙¹, 陶艳蓉^{2*}

(1. 中国医学科学院药用植物研究所, 北京 100193; 2. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

摘要: 大黄酸是中药芦荟、大黄的主要成分之一, 临床上用于治疗骨关节炎、糖尿病肾病等多种疾病, 且具有协同抗肿瘤的作用。鉴于其较广泛的药理作用及低毒性、低成本等特点, 大黄酸有望得到进一步开发与应用。综述近年来对大黄酸及其衍生物在抗肿瘤、抗氧化、抗炎和对消化系统、肾脏、心血管系统、骨以及调脂等方面的药理作用研究进展。

关键词: 大黄酸; 抗肿瘤; 抗氧化; 抗炎

中图分类号: R282.710.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5515(2010)06-0417-05

Development of pharmacological effects of rhein and its derivatives

LI Xiao-hong¹, LI Meng¹, TAO Yan-rong²

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China;

2. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: Rhein, a main constituent of Rhubarb, is a well-characterized anti-inflammatory agent which has been used for treatment of inflammatory diseases such as oostarthritis, diabetic nephropathy etc. It also has certain synergic antitumor effect. This paper reviews the recent studies on pharmacological actions, including anti-inflammation, anti-tumor, anti-oxidation, weight loss and lipid lowering of rhein and its derivatives. The effects of rhein and its derivatives on digestive system, kidney, heart, blood vessels and bone are also reviewed.

Key words: rhein; anti-tumor; anti-oxidant; anti-inflammatory

大黄酸是中药芦荟、大黄等的主要有效成分, 属单萜核类 1, 8-二羟基蒽醌衍生物, 含有 2 个羟基和 1 个羧基, 极性较强, 具有电学氧化还原性质^[1]。以往的药理学研究证明, 大黄酸在抗肿瘤、抗菌、抗病毒、降糖调脂、保肝抗纤维化等多方面具有活性^[2], 尤其在治疗骨关节炎、糖尿病肾病及协同抗肿瘤方面表现更加突出, 成为研究的热点之一。近年来, 随着各种研究技术及方法的不断发展, 对大黄酸的研究也更加深入。笔者就近年来对大黄酸及其衍生物(如大黄酸鬼臼毒素、赖氨大黄酸、大黄酸-N-β-羟乙基替加氟酯)在抗肿瘤、抗氧化、抗炎、泻下、肾保护、影响心血管系统以及调脂等方面的药理作用研究进展进行综述。

1 抗肿瘤

1.1 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡又称程序性细胞死亡, 是一个由基因调控的主动而有序的细胞自我消亡过程。目前关于大黄酸诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究主要集中在以下几个方面。

1.1.1 阻滞细胞周期

细胞周期中, G₁ 期为 DNA 合成前期, 为 DNA 合成做必要的物质准备; S 期为 DNA 合成期, 进行 DNA 的复制与合成, 增殖旺盛的细胞则 S 期比例相对较高。哺乳动物细胞周期受控于一组称为细胞周期素(cyclin)的蛋白质, 细胞周期素的主要

基金项目 国家科技专项重大新药创制“与药效相关的中药质量评价关键技术研究”(200909502-021)

作者简介 李晓红(1984—), 女, 硕士, 研究方向为中药药理学。E-mail: limeng_0130@126.com

* **通讯作者** 陶艳蓉(1965—), 女, 研究方向为药事管理。Tel/Fax: 010-84013153, E-mail: yqi@implad.ac.cn

功能是调节细胞周期,在细胞增殖分裂活动中起重要作用。

实验研究发现,大黄酸可诱导人肝癌 BEL-7402 细胞 S 期阻滞,通过抑制细胞周期素 A、E 的表达阻滞人舌鳞癌 SCC-4 细胞 S 期^[3-4]。另外,可诱导人舌癌 SCC-4 细胞 DNA 损伤,抑制 DNA 修复相关基因 O-6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶 (MGMT) 的表达,从而诱导细胞凋亡^[5]。

大黄酸鬼臼毒素酯通过调控细胞周期素 D1 和 CDK4 的表达,使人骨肉瘤 HOS 细胞周期发生阻滞,最终抑制肿瘤细胞的生长^[6-7]。

1.1.2 增强半胱天冬氨酸蛋白酶活性

经典的细胞凋亡通路有两条,即死亡受体通路(体外)和线粒体通路(体内),均能激活半胱天冬氨酸蛋白酶(caspases)家族导致凋亡的发生。研究发现,大黄酸能促使人肝癌 BEL-7402 细胞中 caspase-3 活化,增强人舌鳞癌 SCC-4 细胞 caspase-3、-8、-9 的活性,诱导肿瘤细胞凋亡^[3-4]。

1.1.3 影响线粒体功能

线粒体膜间隙的细胞色素 C 释放至胞质后可触发半胱天冬氨酸蛋白酶级联,导致细胞死亡。大黄酸可诱导线粒体膜电位丧失,使细胞色素 C 从线粒体释放,从而诱导肿瘤细胞凋亡^[4]。

1.1.4 调控基因表达

大黄酸对细胞凋亡的调控可能存在着多个调控点。目前将与细胞凋亡相关的基因大致分为抗凋亡基因和促凋亡基因两大类。大黄酸可下调 Bcl-2 基因的表达,改变 Bcl-2/Bax 比率,从而促进细胞凋亡^[4]。研究发现, c-myc 是可使细胞无限增殖、获永生性功能、促进细胞分裂的基因;大黄酸可下调 c-myc 基因表达,抑制鼻咽癌细胞 ERK、p38 MAPK 的磷酸化及 NF- κ B 的活性,从而诱导肿瘤细胞凋亡^[3,8]。

1.1.5 通过其他作用诱导肿瘤细胞凋亡

Ca²⁺ 可促使核小体间酶切位点暴露、激活 Ca²⁺-Mg²⁺ 依赖的核酸内切酶,降解 DNA 链,形成凋亡小体。因此 Ca²⁺ 在细胞凋亡中充当凋亡信号传递的角色。大黄酸可通过 Ca²⁺ 依赖的线粒体通路诱导肺癌细胞 A549 凋亡^[9],促使 SCC-4 细胞 Ca²⁺ 释放和活性氧种(ROS)生成而促进肿瘤细胞凋亡^[4]。

1.2 影响肿瘤细胞的增殖

大黄酸可抑制乳腺癌 MCF-7、SK-Br-3、MDA-

MB-231 和 MCF-7/ADR 细胞增殖,对原癌基因人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)、磷酸化表皮生长因子受体-2(p-HER-2)和磷酸化表皮生长因子受体(p-epidermal growth factor receptor, p-EGFR)蛋白表达有抑制作用,并且随着剂量的增加而抑制作用增强;但对 EGFR 蛋白表达没有明显抑制作用。进一步研究表明,大黄酸通过抑制表皮生长因子家族 EGFR 和 HER-2 的酪氨酸激酶磷酸化,进而抑制 RAS-RAF-MEK-ERK 信号通路,抑制肿瘤细胞增殖^[10-11]。

在研究对结肠腺癌细胞系 Caco-2 细胞的作用中,大黄酸在 0.1 ng/mL 时显著抑制 MAPK 活化及细胞增殖,而 10 ng/mL 时促进 ERK 磷酸化及细胞增殖^[12]。大黄酸在 0.1~10 ng/mL 不会逆转细胞紧密连接的完整性和上皮屏障功能,此时大黄酸本身不诱导 DNA 损伤,但却可抑制 H₂O₂ 诱导的 DNA 损伤,并能显著抑制 H₂O₂/Fe²⁺ 诱导的丙二醛(MDA)和 ROS 水平。

赖氨大黄酸解决了大黄酸不溶于水的难题,能有效抑制人乳腺癌 SK-Br-3 细胞和 SKOV-3 细胞的增殖,可能通过 HER-2/NF- κ B/p53/p21 通路实现^[13]。赖氨大黄酸可通过阻碍表皮生长因子受体的磷酸化和 MAPK 信号通路抑制人乳腺癌细胞 MCF-7、SK-Br-3 和 MDA-MB-231 的增殖,其有望成为肿瘤临床辅助化疗药物^[14]。

1.3 遏制肿瘤细胞的血转移及淋巴转移

研究表明,大黄酸可显著下调鼻咽癌细胞基质金属蛋白酶(MMP-9)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达,下调生长因子受体结合蛋白-2(Grb-2)、SOS-1 和 ROS 的表达,从而抑制肿瘤细胞的恶化和转移^[8];通过减少人舌癌 SCC-4 细胞 MMP-2、-9 和尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)的表达,从而抑制细胞转移及入侵^[15]。

1.4 抗突变

在肝微粒体酶系 S9 代谢活化条件下,大黄酸对小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞 TK 基因有弱致突变性,而在非代谢活化条件下无致突变作用^[16]。

2 抗氧化

在乙醇引起的肝纤维化及非酒精性、脂肪性肝炎动物模型中,大黄酸能显著降低 MDA 水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)的量,进而引起大鼠肝细胞内还原型谷胱甘肽的耗竭和胞内游离 Ca²⁺ 的

增加,提示大黄酸的清除活性氧和抗脂质过氧化作用可能是其保肝和抗肝纤维化的机制之一^[17-18]。

此外,大黄酸能有效地减轻猪血清诱导的肝纤维化大鼠的肝损伤及纤维化程度,其机制可能与其干预肝内脂质过氧化反应及下调结缔组织生长因子(CTGF)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)的表达,抑制肝星状细胞(HSC)活性从而下调细胞外基质(ECM)合成有关^[19]。该作用也可能与其抑制肝细胞色素P450 3A酶的活性有关^[20]。

大黄酸有改善糖代谢及胰岛素抵抗的作用,但效果弱于吡格列酮;在改善肝炎症状方面,无论从TNF- α 、MDA、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等生化指标还是肝脏病理来看,均明显优于吡格列酮^[21]。大黄酸能够抑制光诱导的人单核细胞白血病(THP-1)细胞ROS、白介素-8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-6(IL-6)的产生,以及细胞间黏附分子(ICAM-1)、趋化因子受体-1(CCR-1)和CCR-2的表达^[22]。进一步的研究表明,大黄酸通过减少ROS产生和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化活化来抑制光诱导的人单核细胞(THP-1)迁移。

3 抗炎

大黄酸具有显著的抗炎作用,其前体药物双乙酰大黄酸(双醋瑞因, Diacerein)作为治疗骨关节炎的药物,已经在意大利上市,在人体内被迅速代谢成大黄酸而发挥治疗作用。大黄酸可抑制关节软骨细胞和滑膜细胞的增殖而不诱导细胞凋亡,可降低caspase-3/7活性却不引起DNA断裂^[23]。大黄酸及双醋瑞因可通过抑制iNOS mRNA和蛋白表达抑制IL-1 β 诱导的关节软骨细胞NO生成^[24-25]。双醋瑞因除了能下调面包酵母引发的高热幼鼠腹腔液中IL-1 β 、TNF- α 水平外,还可下调非肥胖型糖尿病小鼠血清中IL-1 β 、IL-12和TNF- α 、干扰素- γ (IFN- γ)等细胞因子的浓度^[26-27];也可能通过转录后或翻译后水平下调非肥胖型糖尿病模型小鼠IL-1 β 、TNF- α 表达来调节免疫功能^[28]。

大黄酸精氨酸能明显降低肠粘连大鼠IL-1 β 和TNF- α 的表达水平,显著减轻大鼠肠粘连的程度,抑制纤维结缔组织的增生,但对IL-4的表达水平几乎没有影响,表明大黄酸精氨酸可通过抑制炎症因子的过度表达,减轻炎症反应而有效预防术后

肠粘连的形成^[29]。

4 泻下

大黄酸的泻下作用已有报道。结肠水通道蛋白(AQPs)存在的调节可能是影响结肠肠腔内外水分子转运的重要机制,其表达减少可使肠内容物水分增加而致泻。大黄酸可有效抑制LoVo细胞水通道蛋白(AQP4)基因转录与翻译,提示大黄酸对AQP4表达的调节可能与大黄的泻下作用有关^[30]。可能是由于大黄酸下调AQP4而使结肠对水的吸收减少,结肠内水分增加发挥了重要作用。大黄酸各浓度对正常肠肌收缩频率及振幅均无明显影响,其质量浓度在20、40、80 mg/L时能对抗氯化乙酰胆碱及组织胺所致豚鼠离体回肠的兴奋性收缩,表明大黄酸的此作用机制可能与乙酰胆碱及组胺有关^[31]。

5 肾保护

肾脏肥大及ECM积累是临床糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的重要特征,其形成主要与糖尿病状态下对转化生长因子- β (TGF- β)、促生长因子(IGF)等生长因子的过度表达有关,其中TGF- β 1在肾脏肥大、ECM的沉积、肾小球硬化和间质纤维化的发生中起重要作用。大黄酸在DN的防治中疗效显著,在DN各期发挥着多靶点、多层次的治疗作用。

大黄酸给药8周后可减少糖尿病肾病大鼠尿蛋白排泄,显著降低细胞外基质TGF- β 1水平,降低血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、载脂蛋白E的量,显示其可改善糖尿病肾病大鼠肾损害和血脂异常^[32]。研究表明,大黄酸能减少单侧输尿管梗阻侧肾皮质脂质过氧化物的产生,同时增加抗氧化酶的量,减少TGF- β 1和成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达,表明大黄酸通过阻止TGF- β 信号传导,从而阻断肾间质的纤维化,发挥肾保护作用^[33]。

体外研究表明,大黄酸可以抑制系膜细胞TGF- β 1 mRNA和结缔组织生长因子(CTGF) mRNA表达,并抑制TGF- β 1诱导的肾小球系膜细胞的增殖、肥大以及ECM积聚。进一步研究发现,其还可逆转TGF- β 1诱导的近端肾小管细胞肥大,抑制TGF- β 1刺激的纤维连接蛋白(FN)、I型和IV型胶原等ECM的合成^[34]。可通过抑制细胞体积增大、³H-亮氨酸掺入量及细胞内蛋白质质量的升高,而明显抑制高糖所致大鼠近端肾小管上皮细胞肥大^[35]。

大黄酸能抑制人肾小管上皮细胞血小板反应蛋白-1 (TSP-1)、TGF- β 1、 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、波形蛋白 (vimentin) 的表达, 抑制 TGF- β 分泌, 可能通过影响 NF- κ B、caspase-3 活性, 从而阻抑肾小管上皮细胞的表型转化^[36]。笪红远等^[2]以 MTT 法、形态学方法、PI 和 Annexin V/PI 染色等多种检测手段评价了大黄酸对肾小管上皮细胞 (HK-2) 的细胞毒作用, 发现其可抑制 HK-2 细胞生长, 出现核浓缩、染色体边集等现象, 同时早期凋亡细胞比率明显升高。

6 对心血管系统的影响

大黄酸对平滑肌细胞的增殖有抑制作用, 可抑制 IL-6 或 TNF- α 诱导的平滑肌细胞增殖作用, 其机制可能与线粒体依赖的凋亡通路有关。另外, 大黄酸可通过线粒体依赖的凋亡途径抑制 TNF- α 诱导的人血管平滑肌细胞增殖, 可使线粒体中细胞色素 C 释放入胞质, 下调线粒体膜电位, 导致 Bcl-2 及 Bcl-xl 表达降低, Bax 和 Bak 表达增加, 从而起到一定的抗动脉粥样硬化作用^[37-38]。

大黄中蒽醌类化合物之一大黄酸的赖氨酸盐——赖氨大黄酸对氧化应激引起的脐静脉血管内皮细胞 (HUVECs) 损伤具有保护作用。研究表明, 10 μ mol/L 低浓度的赖氨大黄酸能够促进血管内皮细胞增殖, 并能拮抗 H₂O₂ 诱导的血管内皮细胞衰老, 对血管内皮细胞具有保护作用。推断赖氨大黄酸能部分通过组蛋白脱乙酰酶 1 (SIRT1) 途径延缓血管内皮细胞衰老, 低剂量赖氨大黄酸是一个潜在的血管内皮保护药物。

7 对骨的影响

大黄酸鬼臼毒素酯在体内外均具有良好的骨亲和性^[7]。将大黄酸与替加氟衍生物耦联合成骨靶向的新型大黄酸衍生物——大黄酸-N- β -羟乙基替加氟酯, 用羟基磷石灰吸附试验评价其对骨的影响, 结果该化合物具有良好的骨亲和性^[39]。雌酚酮与大黄酸相连的新型雌激素衍生物——大黄酸-雌酚酮, 可上调小鼠长骨 TGF- β 1 及其受体的表达, 并可能与其促进体外培养胚胎小鼠长骨生长有关^[40]。

8 调脂

大黄酸具有显著的调节高脂饮食诱导的胰岛素抵抗作用。大黄酸可降低糖尿病大鼠血糖、糖化血

红蛋白 (HbA1c) 及糖化血清蛋白 (GSP) 等指标, 改善糖尿病大鼠胰岛素敏感性, 其机制可能与增强 PPAR γ 及其下游靶基因葡萄糖转运因子-2 (GLUT-2)、GLUT-4 蛋白表达有关^[41]。

研究发现, 大黄酸可抑制人前体脂肪细胞增殖与分化, 该作用可能与分化抑制基因 (CHOP) 表达上调有关^[42-43]。大黄酸能降低糖尿病肥胖大鼠脂肪组织抵抗素表达, 具有降低血浆游离脂肪酸和调脂的作用^[44]。证明其改善胰岛素抵抗的机制主要可能与改善脂肪激素或因子对胰岛素信号传导影响和阻止脂肪转移有关。

9 结语

大黄酸在植物界分布广泛, 包括蓼科、豆科、芸香科及百合科等多种植物。自 1844 年 Schosberger 首次从大黄中精制大黄酸以来, 研究显示其具有广泛的生物活性, 尤其是在抗肿瘤、抗炎方面作用突出, 加之其低毒、安全的特点, 倍受重视。近年来不但从植物中分离精制大黄酸的技术不断提高, 而且其合成技术也取得了相当的进展^[45-46], 这为大黄酸及其衍生物研究与开发提供了有力的保障。尤其是在通过大黄酸的结构修饰来改善或提高物化性质或生物活性已是大势所趋。大黄酸及其衍生物有望得到进一步深入研究, 并使之成为用途广泛的临床新药。

参考文献

- [1] 严志红, 黎拒难, 唐 睿. 碳糊电极吸附催化伏安法测定大黄酸[J]. 药物分析杂志, 2010, 30 (2): 329-331.
- [2] 笪红远, 江振洲, 王翠芬, 等. 大黄酸和大黄素在体外对人肾小管上皮细胞的毒性作用研究[J]. 中草药, 2009, 40 (1): 102-105.
- [3] Shi P, Huang Z, Chen G. Rhein induces apoptosis and cell cycle arrest in human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells [J]. Am J Chin Med, 2008, 36 (4): 805-813.
- [4] Lai W W, Yang J S, Lai K C, et al. Rhein induced apoptosis through the endoplasmic reticulum stress, caspase- and mitochondria-dependent pathways in SCC-4 human tongue squamous cancer cells [J]. In Vivo, 2009, 23 (2): 309-316.
- [5] Chen Y Y, Chiang S Y, Lin J G, et al. Emodin, aloe-emodin and rhein induced DNA damage and inhibited DNA repair gene expression in SCC-4 human tongue cancer cells [J]. Anticancer Res, 2010, 30 (3): 945-951.
- [6] 万宗明, 陈 虹, 曹 波, 等. 大黄酸鬼臼毒素酯对人骨肉

- 瘤细胞作用机制的研究[J]. 中草药, 2008, 39 (1): 67-71.
- [7] 万宗明, 陈虹, 谢文利, 等. 大黄酸衍生物 RH-01 抑制骨肉瘤生长作用研究[J]. 武警医学院学报, 2008, 17 (6): 469-472.
- [8] Lin M L, Chung J G, Lu Y C, *et al.* Rhein inhibits invasion and migration of human nasopharyngeal carcinoma cells *in vitro* by down-regulation of matrix metalloproteinases-9 and vascular endothelial growth factor [J]. *Oral Oncol*, 2009, 45 (6): 531-537.
- [9] Hsia T C, Yang J S, Chen G W, *et al.* The roles of endoplasmic reticulum stress and Ca^{2+} on rhein-induced apoptosis in A-549 human lung cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29 (1): 309-318.
- [10] 林雅军, 甄永苏. 大黄酸对肿瘤细胞 EGFR 和 HER-2 靶点的作用及其作用机制[J]. 癌症进展杂志, 2008, 6 (3): 338.
- [11] 林雅军, 黄云虹, 甄永占, 等. 赖氨大黄酸通过抑制 HER-2 信号通路诱导乳腺癌 SK-Br-3 细胞凋亡[J]. 药学报, 2008, 43 (11): 1099-1105.
- [12] Aviello G, Rowland I, Gill C I, *et al.* Antiproliferative effect of rhein, an anthraquinone isolated from *Cassia* species, on Caco-2 human adenocarcinoma cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14 (7): 2006-2014.
- [13] Lin Y J, Zhen Y Z, Shang B Y, *et al.* Rhein lysinate suppresses the growth of tumor cells and increases the anti-tumor activity of Taxol in mice [J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37 (5): 923-931.
- [14] Lin Y J, Zhen Y S. Rhein lysinate suppresses the growth of breast cancer cells and potentiates the inhibitory effect of Taxol in athymic mice [J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20 (1): 65-72.
- [15] Chen Y Y, Chiang S Y, Lin J G, *et al.* Emodin, aloe-emodin and rhein inhibit migration and invasion in human tongue cancer SCC-4 cells through the inhibition of gene expression of matrix metalloproteinase-9 [J]. *Int J Oncol*, 2010, 36 (5): 1113-1120.
- [16] 笪红远, 曾文, 江振洲, 等. 大黄酸对小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞 TK 基因的致突变作用[J]. 中草药, 2008, 39 (12): 1858-1860.
- [17] Huang S S, Yeh S F, Hong C Y, *et al.* Effect of anthraquinone derivatives on lipid peroxidation in rat heart mitochondria: Structure-activity relationship [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58 (9): 1365-1371.
- [18] 李荣洲, 应卫星, 朱畴文. 大黄酸对实验性非酒精性脂肪性肝炎的治疗作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12 (8): 923-926.
- [19] 万晓强, 郑紫丹, 尚军洁, 等. 大黄酸对免疫性肝纤维化大鼠形成的影响[J]. 重庆医学, 2009, 38 (10): 1204-1206.
- [20] Tang J C, Yang H, Song X Y, *et al.* Inhibition of cytochrome P450 enzymes by rhein in rat liver microsomes [J]. *Phytother Res*, 2009, 23 (2): 159-164.
- [21] 应卫星, 朱畴文, 李荣洲. 大黄酸和比格列酮对实验性大鼠非酒精性脂肪性肝炎治疗作用的比较[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14 (4): 397-401.
- [22] Heo S K, Yun H J, Noh E K, *et al.* Emodin and rhein inhibit LIGHT-induced monocytes migration by blocking of ROS production [J]. *Vasc Pharmacol*, 2010, 53 (1/2): 28-37.
- [23] Legendre F, Heuze A, Boukerrouche K, *et al.* Rhein, the metabolite of diacerhein, reduces the proliferation of osteoarthritic chondrocytes and synoviocytes without inducing apoptosis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2009, 38 (2): 104-111.
- [24] De Isla N G, Stoltz J F. *In vitro* inhibition of IL-1beta catabolic effects on cartilage: a mechanism involved on diacerein anti-OA properties [J]. *Biorheology*, 2008, 45 (3/4): 433-438.
- [25] De Isla N G, Mainard D, Muller S, *et al.* *In vitro* effects of diacerein on NO production by chondrocytes in response to proinflammatory mediators [J]. *Biomed Mater Eng*, 2008, 18 (Suppl 1): S99-104.
- [26] Pasin J S, Ferreira A P, Saraiva A L, *et al.* Diacerein decreases TNF-alpha and IL-1beta levels in peritoneal fluid and prevents Baker's yeast-induced fever in young rats [J]. *Inflamm Res*, 2010, 59 (3): 189-196.
- [27] Malaguti C, Vilella C A, Vieira K P, *et al.* Diacerhein downregulate proinflammatory cytokines expression and decrease the autoimmune diabetes frequency in nonobese diabetic (NOD) mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8 (6): 782-791.
- [28] Malaguti C, Vilella C A, Vieira K P, *et al.* Diacerhein downregulate proinflammatory cytokines expression and decrease the autoimmune diabetes frequency in nonobese diabetic (NOD) mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8 (6): 782-791.
- [29] 尹家乐, 张爱香, 王毓炜, 等. 大黄酸精氨酸预防大鼠实验性肠粘连抗炎机制的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21 (1): 18-21.
- [30] 张文生, 李锋, 鲍军强, 等. 大黄酸对 LoVo 细胞水通道蛋白 4 表达的调节效应[J]. 中药材, 2008, 31 (5): 702-706.
- [31] 熊静悦, 唐大轩, 牟道华, 等. 大黄酸对豚鼠离体回肠平滑肌运动的影响[J]. 中国药理学通报, 2009, 25 (增刊): 283.