

老鹳草巴布剂对类风湿性关节炎大鼠的药效作用

杨小双¹, 宋信莉^{1, 2, 3}, 甘莹莹¹, 陈欢欢¹, 石佳楠¹, 刘兴德¹

1. 贵州中医药大学 药学院, 贵州 贵阳 550025

2. 国家苗药工程技术研究中心, 贵州 贵阳 550025

3. 贵州中药炮制与制剂工程技术研究中心, 贵州 贵阳 550025

摘要: 目的 研究老鹳草巴布剂治疗类风湿性关节炎的药效作用。方法 将30只雌性SD大鼠随机分为对照组、模型组、空白制剂组、伤湿止痛膏(阳性药)组、老鹳草巴布剂(含没食子酸 $3.40\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$)组, 每组6只。除对照组外, 其余各组构建佐剂性关节炎大鼠模型: 于每只大鼠右后足足趾皮内注射弗氏完全佐剂 0.1 mL 致炎, 对照组大鼠相同部位注射同等体积生理盐水, 第7天再次注射加强免疫。对照组及模型组不做干预, 阳性药组、老鹳草巴布剂组、空白制剂组分别连续21 d于大鼠右后大腿关节处贴敷伤湿止痛膏、老鹳草巴布剂、空白巴布剂。观察大鼠体质量及足趾肿胀度的变化; 采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定不同组别大鼠血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、血管内皮生长因子A (VEGF-A)及白细胞介素-17 (IL-17)水平; HE染色观察各组大鼠膝关节滑膜病理变化。结果 对照组大鼠健康状态良好, 毛发顺滑有光泽; 模型组大鼠较对照组可见活动、饮食减少, 毛发略微发黄, 足趾肿胀, 关节呈急性炎症表现, 表面皮肤发红发亮充血, 活动受限, 但无死亡; 老鹳草巴布剂组、伤湿止痛膏组大鼠状态有所改善。HE染色结果表明, 对照组大鼠关节结构正常; 模型组、空白制剂组大鼠膝关节可见滑膜细胞增生、炎性细胞浸润并伴有血管翳生成, 软骨被侵蚀; 与模型组比较, 老鹳草巴布剂组与伤湿止痛膏组大鼠踝关节病变情况不同程度得到改善。与模型组比较, 老鹳草巴布剂组和伤湿止痛膏组大鼠足趾肿胀度显著降低 ($P<0.05$), 血清IL-6、TNF- α 、VEGF-A、IL-17水平明显降低 ($P<0.05$)。结论 老鹳草巴布剂抗类风湿性关节炎的作用良好。

关键词: 老鹳草巴布剂; 类风湿性关节炎; 药效; 炎症因子; 肿瘤坏死因子- α (TNF- α); 白细胞介素-6 (IL-6)

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 09-1816-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.016

Effect of *Geranium wilfordii* cataplasm on rheumatoid arthritis in rats

YANG Xiaoshuang¹, SONG Xinli^{1, 2, 3}, GAN Yingying¹, CHEN Huanhuan¹, SHI Jianan¹, LIU Xingde¹

1. School of Pharmacy, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China

2. National Engineering Research Center of Miao's Medicines, Guiyang 550025, China

3. Guizhou Chinese Medicine Processing and Preparation Engineering Technology Research Center, Guiyang 550025, China

Abstract: Objective To study the effect of *Geranium wilfordii* cataplasm in treatment of rheumatoid arthritis. **Methods** Thirty female SD rats were randomly divided into control group, model group, blank preparation group, Shangshi Zhitong ointment (positive drug) group, and *Geranium wilfordii* cataplasm group (containing gallic acid $3.40\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$) with six rats in each group. Except for the control group, the other groups were used to establish the rat model of adjuvant arthritis: 0.1 mL Freund's complete adjuvant was injected intradermally into the right posterior toe of each rat to cause inflammation, and the control group was injected with the same volume of normal saline in the same part, and then injected again on the 7th day to enhance immunity. The control group and the model group were not intervened. The positive drug group, the *Geranium wilfordii* cataplasm group and the blank formulation group were respectively applied Shangshi Zhitong ointment, *Geranium wilfordii* cataplasm, blank poultice at the right posterior thigh joint of each rat for 21 days. The changes of body weight and toe swelling degree of rats were observed. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6),

收稿日期: 2022-03-23

基金项目: 贵州省特色功能食品与中药制剂开发攻关大平台黔教合(KY字[2020]006); 贵州中医药大学药用高分子材料研究中心(贵中医党办发[2019]70号); 贵州中医药大学博士启动基金(贵中医博士启动[2021]14号); 贵州省国内一流学科建设项目(GNYL[2017]008); 贵州省药物新剂型新工艺科技创新人才团队项目(黔科合平台人才[2017]5655)

第一作者: 杨小双(1997—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新技术与新制剂。E-mail: 122332273@qq.com

vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and interleukin-17 (IL-17) in different groups of rats. HE staining was used to observe the pathological changes of the knee joint synovium of the rats in each group. **Results** The rats in the control group were in good health with smooth and glossy hair. Compared with the control group, the rats in the model group showed decreased activity and diet, slightly yellowing hair, swelling of toes, acute inflammation of joints, red, shiny and congested surface skin, limited activity, but no death. The state of rats in *Geranium wilfordii* cataplasm group and Shangshi Zhitong ointment group was improved. The results of HE staining showed that the joint structure of rats in the control group was normal. Synovial cell proliferation, inflammatory cell infiltration, pannus formation and cartilage erosion were observed in the knee joint of rats in model group and blank preparation group. Compared with the model group, the ankle joint lesions of rats in *Geranium wilfordii* cataplasm group and Shangshi Zhitong ointment group were improved to different degrees. Compared with model group, the degree of foot swelling of rats in *Geranium wilfordii* cataplasm group and Shushizhitong ointment group was significantly decreased ($P < 0.05$), and the levels of serum IL-6, TNF- α , VEGF-A and IL-17 were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** *Geranium wilfordii* cataplasm has good anti-rheumatoid arthritis effect.

Key words: *Geranium wilfordii* cataplasm; rheumatoid arthritis; efficacy study; inflammatory factors; tumor necrosis factor- α (TNF- α); interleukin-6 (IL-6)

类风湿性关节炎(RA)是以关节滑膜炎为特征的慢性自身免疫疾病^[1],其病理特征主要为滑膜炎、血管翳及骨破坏等^[2-3]。RA早期的临床表现主要是关节僵硬、疼痛、肿胀^[4],若不及时治疗,病情不断加重,会引起关节畸形、致残并且会对全身多处器官造成伤害。老鹳草属于我国传统中药,为牻牛儿苗科植物牻牛儿苗 *Erodium stephanianum* Willd.、老鹳草 *Geranium wilfordii* Maxim. 或野老鹳草 *G. carolinianum* L. 的干燥地上部分,别名称作五叶草,味苦、微辛、性平,归肝、肾、大肠经,具有祛风除湿、通经活络、止泻等功效^[5],中医将其用于风湿痹痛、麻木拘挛、筋骨酸痛等疾病的治疗^[6]。课题组前期对老鹳草进行了剂型的研究与开发,制备出了老鹳草巴布剂,解决了目前市售老鹳草软膏剂使用不便、药物释放不稳定、起效时间短和易污染衣物的缺点^[7]。然而,开发的老鹳草巴布剂抗RA的具体作用效果尚未清楚,一定程度阻碍了该制剂的发展。因此,本研究旨在研究老鹳草巴布剂抗RA的药效作用,为老鹳草巴布剂的开发及应用奠定基础。

1 材料

1.1 实验动物

30只雌性SD大鼠购于辽宁长生生物技术股份有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(辽)2020-0001,购入后在本实验室光照充足、通风良好的动物房常规饲养,饮用自来水,饲以标准大鼠饲料。动物实验经贵州中医药大学伦理委员会审核通过。

1.2 药物与主要试剂

老鹳草干燥品,购自贵州安顺宝林科技中药饮片公司,批号200501,经贵州中医药大学药学院钟可副教授鉴定为牻牛儿苗科植物老鹳草 *G.*

wilfordii Maxim.; 伤湿止痛膏,河南羚锐制药股份有限公司,批号200332;弗氏完全佐剂,美国Sigma-Aldrich公司,批号C68K8761;水合氯醛,国药集团化学试剂有限公司,批号20160705;苏木素染液,武汉塞维尔生物科技有限公司,批号CR2102133;伊红染液,武汉塞维尔生物科技有限公司,批号CR2101094;4%多聚甲醛固定液,兰杰柯科技有限公司,货号BL539A;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子A(VEGF-A)试剂盒,武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号分别为E-EL-R2856c、E-EL-R0015c、E-EL-R2603c。

1.3 主要仪器

101-1A型电热鼓风干燥箱、DZ-1BC型真空干燥箱,天津市泰斯特仪器有限公司;PD-151数位型游标卡尺,上海宝工工具有限公司;BCD-455WLDPC型冰箱,青岛海尔股份有限公司;TD5B自动脱帽离心机,盐城市凯特实验仪器有限公司;ICV-450电热恒温培养箱,日本ASONE公司;FlexStation 3多功能酶标仪,Molecular Devices公司。

2 方法

2.1 老鹳草巴布剂的制备

根据课题组前期优化的最佳工艺制备老鹳草巴布剂^[7]。取老鹳草1 kg,加水煎煮2次,每次1 h,合并煎液,滤过,滤液浓缩至450 mL,加等量乙醇使之沉淀,静置12~24 h,滤取上清液,浓缩至适度,放入真空干燥箱干燥,粉碎,备用;称取明胶加入纯水水浴加热溶胀,作为A相,量取部分甘油、二氧化钛2.5 g、氮酮1.25 g、丙二醇1.25 g混匀作为B相,取处

方量NP700、聚乙烯吡咯烷酮K90(PVP-K90)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na) 1.5 g混合作为C相,称取处方量酒石酸、乙二胺四乙酸2Na(EDTA-2Na) 0.01 g加适量纯水搅拌溶解为D相,分别称取余量甘油20 g、甘羟铝充分混合均匀后依次加入A、B、C、D相以及老鹳草浸膏粉75 g,即时搅拌20 min,得均匀、有光泽的膏体,涂于无纺布上,盖上防黏层,常温下干燥36 h,即得。HPLC法测定没食子酸质量浓度为 $3.40 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。其中NP700-甘羟铝-酒石酸-EDTA-2Na-甘油-明胶-二氧化钛-滑石粉-羧甲基纤维素钠-PVPK90-油酸-丙二醇-氮酮为7.5:0.05:0.4:0.01:40:2:2.5:1.5:1.5:3:2.5:1.25:1.25。

2.2 大鼠RA模型的建立

参照文献报道方法^[8],于每只大鼠右后足足趾皮内注射弗氏完全佐剂0.1 mL致炎,对照组大鼠相同部位注射同等体积0.9%氯化钠溶液,第7天再次注射加强免疫。

2.3 动物分组及干预

将造模大鼠随机分为模型组、空白制剂组、伤湿止痛膏(阳性药)、老鹳草巴布剂组,另取正常大鼠作为对照组,每组6只。于二次免疫后开始给药,给药前,大鼠右后腿关节处进行脱毛处理。老鹳草巴布剂组大鼠于右后大腿关节处贴附老鹳草巴布剂(含没食子 $3.40 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,药效预试验表明该载药量下,老鹳草巴布剂抗RA效果明显,且巴布剂性能良好),阳性药组于相同位置外贴伤湿止痛膏,空白制剂组贴敷不含老鹳草的空白巴布剂,每天给药1次,连续给药21 d。模型组与对照组正常饲养,不做任何处理。

2.4 一般情况观察及体质量测量

肉眼观察各组大鼠造模前和造模后第5、10、15、20天局部的炎症反应、全身症状、行为状态及饮食等方面的变化,并记录体质量变化。

2.5 各组大鼠足趾肿胀度的测定

于造模后第5、10、15、20天分别测量各组大鼠

右后足足趾厚度,计算大鼠足趾肿胀度,每次测量部位保持一致。

足趾肿胀度(mm)=致炎后右足足趾厚度(mm)-致炎前右足足趾厚度(mm)

2.6 取材及指标检测

各组大鼠造模后第21天,腹主动脉取血并处死大鼠,分离各组大鼠右足膝关节,用4%多聚甲醛溶液固定,乙二胺四乙酸(EDTA)脱钙,乙醇脱水,石蜡包埋切片,苏木精-伊红(HE)染色,采用光学显微镜拍照并分析。

血样静置1 h, $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心15 min取上清液,分装并于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存至检测。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测大鼠血清IL-6、TNF- α 、VEGF-A、IL-17表达水平,按试剂盒说明书进行操作。

2.7 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 一般情况观察及体质量检测结果

各组大鼠造模前健康状态良好,毛发顺滑有光泽;模型组大鼠较对照组可见活动、饮食减少,毛发略微发黄,足趾肿胀,关节呈急性炎症表现,表面皮肤发红发亮充血,活动受限,但无死亡;老鹳草巴布剂组、伤湿止痛膏组大鼠状态有所改善。各组大鼠体质量变化如表1所示,各组大鼠体质量变化比较无统计学意义,但对照组大鼠摄食摄水正常,体质量增长最快;其余各组大鼠造模后体质量增长缓慢,老鹳草巴布剂组、伤湿止痛膏组大鼠经治疗后体质量与模型组相比增长较快,模型组、空白制剂组大鼠体质量增长最为缓慢。

3.2 大鼠足趾肿胀度测定结果

各组大鼠足趾肿胀度测定结果如表2所示,对照组大鼠足趾厚度在整个实验过程中几乎无变化,其余组大鼠首次致炎后足趾肿胀,第7天再次加强

表1 各组大鼠体质量变化($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Changes in body weight of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	体质量/g				
	造模前	造模后第5天	造模后第10天	造模后第15天	造模后第20天
对照	180.50 $\pm$ 3.93	214.75 $\pm$ 5.78	229.88 $\pm$ 8.37	235.38 $\pm$ 6.39	241.25 $\pm$ 8.31
模型	175.88 $\pm$ 7.57	190.38 $\pm$ 11.04	210.75 $\pm$ 14.68	216.00 $\pm$ 15.08	221.50 $\pm$ 15.34
空白制剂	182.13 $\pm$ 4.54	198.75 $\pm$ 4.03	208.25 $\pm$ 8.84	214.00 $\pm$ 9.89	224.75 $\pm$ 10.57
伤湿止痛膏	178.63 $\pm$ 3.85	206.13 $\pm$ 3.83	218.88 $\pm$ 4.73	228.88 $\pm$ 5.14	238.38 $\pm$ 9.27
老鹳草巴布剂	185.13 $\pm$ 4.54	202.75 $\pm$ 4.03	214.25 $\pm$ 8.84	220.00 $\pm$ 9.89	234.75 $\pm$ 10.57

表2 老鹤草巴布剂对RA大鼠足趾肿胀度的影响($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 2 Effect of <i>G. wilfordii</i> cataplasm on toe swelling in RA rats ($\bar{x}\pm s, n=6$)				
组别	足趾肿胀度/mm			
	造模后第5天	造模后第10天	造模后第15天	造模后第20天
对照	0.05±0.01	0.11±0.02	0.17±0.01	0.22±0.02
模型	4.08±0.49*	4.03±0.47*	3.92±0.48*	3.59±0.42*
空白制剂	4.55±0.14	4.48±0.11	4.26±0.14	4.24±0.05
伤湿止痛膏	3.55±0.44 [#]	3.13±0.41 [#]	2.43±0.32 [#]	2.07±0.32 [#]
老鹤草巴布剂	3.41±0.59 [#]	3.02±0.53 [#]	2.51±0.58 [#]	2.03±0.60 [#]

与对照组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group

免疫后各组大鼠造模侧不能负重,甚至溃烂。造模第5、10、15、20天,模型组与对照组比较,大鼠足趾肿胀度显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);老鹤草巴布剂组和伤湿止痛膏组与模型组比较,大鼠足趾肿胀度显著降低,差异具有统计学意义

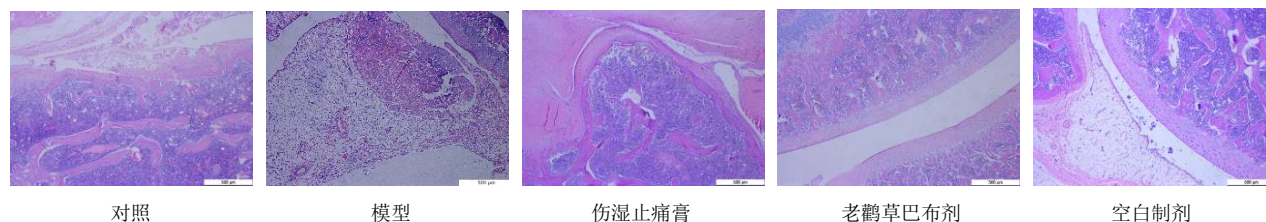
义($P<0.05$)。

3.3 各组大鼠膝关节病理切片结果

膝关节病理切片结果如图1所示,对照组大鼠关节结构正常,未见血管翳生成与炎性细胞浸润;模型组、空白制剂组大鼠膝关节可见滑膜细胞增生、炎性细胞浸润并伴有血管翳生成,软骨被侵蚀;与模型组比较,老鹤草巴布剂组与伤湿止痛膏组大鼠踝关节软骨侵蚀、炎性细胞浸润、血管翳生成等情况不同程度得到改善。

3.4 各组大鼠外周血IL-6、TNF- α 、VEGF-A、IL-17因子测定结果

如表3所示,与对照组比较,模型组大鼠血清中IL-6、TNF- α 、VEGF-A、IL-17水平明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,伤湿止痛膏组、老鹤草巴布剂组大鼠血清IL-6、TNF- α 、VEGF-A、IL-17水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

图1 各组大鼠膝关节病理切片($\times 40$)Fig. 1 Pathological section of ankle joint of rats in each group ($\times 40$)表3 各组大鼠血清IL-6、TNF- α 、VEGF-A、IL-17水平($\bar{x}\pm s, n=6$)Table 3 Levels of IL-6, TNF- α , VEGF-A, and IL-17 in serum of rats in each group ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	VEGF-A/(pg·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)
对照	20.08±6.40	39.09±9.66	103.55±31.29	19.75±3.14
模型	50.15±4.66*	74.26±6.65*	239.67±40.53*	54.93±7.54*
空白制剂	57.32±8.34	77.30±6.77	242.67±50.38	57.26±14.81
伤湿止痛膏	30.17±9.30 [#]	49.55±6.62 [#]	138.18±28.30 [#]	30.19±5.09 [#]
老鹤草巴布剂	36.62±6.71 [#]	53.72±7.42 [#]	169.49±44.81 [#]	28.29±2.76 [#]

与对照组比较: * $P<0.05$; 与模型组比较: [#] $P<0.05$ * $P<0.05$ vs control group; [#] $P<0.05$ vs model group

4 讨论

RA属于传统医学“痹症”范畴,其发病机制目前尚未明确。西医学认定RA是一种自身性免疫疾病,最初由多种细胞因子间接或者直接介入,以关节滑膜炎症为主要临床表现,晚期则多以关节软骨破坏为主要病理特征。IL-6、TNF- α 是典型的促炎因子,在RA的发生发展进程中扮演着重要的角色。TNF- α 是由巨噬细胞对免疫源反应所产生的一种

趋炎症细胞因子,其水平高低与炎症反应有密切相关^[9],其对RA的刺激和关节损伤起控制作用^[10]。IL-6于RA患者中被检测出高表达^[11]。此外,在RA发病过程中,TNF- α 及IL-6不仅可以激活白细胞、滑膜细胞以及内皮细胞,还会诱导另外的细胞、黏附、趋化等因子以及金属蛋白酶的合成,从而加重炎症的发展^[12-13]。目前已有上市的TNF- α 、IL-6生物抑制剂用于RA的治疗,如英夫利昔单抗、阿达木单

抗、西鲁库姆等^[14]。VEGF-A是VEGF家族的成员,其核苷酸的多态性是患上RA的一个危险因素。有学者研究发现^[15],老鹳草膏可显著降低佐剂性关节炎大鼠血清异常升高的VEGF水平。IL-17即细胞毒T淋巴细胞抗原-8(CTL-8),IL-17作为一种重要的致炎因子,其可促进关节滑膜炎性增生、血管翳形成以及关节软骨和骨组织的侵蚀破坏^[16-18]。因此本实验选择此4个因子作为检测指标,评价老鹳草巴布剂抗RA的药效作用。

课题组前期制备出了老鹳草巴布剂(含没食子 $3.40\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$),药效预试验表明该载药量下,老鹳草巴布剂抗RA效果明显,且巴布剂性能良好,因此本实验以此作为给药剂量进行研究。在本实验中,造模成功后,不同组别给予不同的干预措施,观察给药期间各组大鼠的日常状态、体质量变化、足趾肿胀变化发现,随着给药天数的增加,老鹳草巴布剂组大鼠相较于模型组大鼠日常活动状态越发活跃、体质量有所增长、足趾肿胀程度有所降低,且治疗效果与阳性药组相当。关节病理学观察发现,给予老鹳草巴布剂后,RA大鼠膝关节病变程度有所改善,检测血清中炎症因子的表达也发现,给予老鹳草巴布剂治疗后可相应的降低因子的表达。以上结果提示,老鹳草巴布剂有较好的抗炎和缓解关节炎的作用,对RA的治疗效果理想。但老鹳草巴布剂抗RA具体作用机制尚未清楚,因此,课题组后续将对其展开研究,以期老鹳草巴布剂应用于临床提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Urman A, Taklalsingh N, Sorrento C, et al. Inflammation beyond the joints: Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease [J]. Scifed J Cardiol, 2018, 2(3): 1000019.
- [2] Small A, Wechalekar M D. Synovial biopsies in inflammatory arthritis: Precision medicine in rheumatoid arthritis [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2020, 20(3): 315-325.
- [3] Balogh E, Biniecka M, Fearon U, et al. Angiogenesis in inflammatory arthritis [J]. Isr Med Assoc J, 2019, 21(5): 345-352.
- [4] de Cock D, van der Elst K, Stouten V, et al. The perspective of patients with early rheumatoid arthritis on the journey from symptom onset until referral to a rheumatologist [J]. Rheumatol Adv Pract, 2019, 3(2): rkz035.
- [5] 胡佑志. 单味老鹳草治疗痹型风湿性关节炎 [N]. 家庭医生报, 2018-08-06(7).
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [7] 宋信莉, 刘文. 正交试验法优选老鹳草巴布剂基质配方 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 52-54.
- [8] Mobashar A, Shabbir A, Shahzad M, et al. Evaluation of immunomodulatory and antiarthritic potential of *Trigonella gharruensis* extracts [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 8836080.
- [9] 郭燕姝, 刘小君, 许海涛. 类风湿关节炎患者TNF- α 表达水平及其基因rs1800629位点多态性分析 [J]. 中国骨与关节杂志, 2020, 9(7): 522-526.
- [10] 任云丽, 张小丽. 血清炎症因子在类风湿关节炎进展中的价值 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19): 4302-4305.
- [11] 高柳冰, 杨荣志, 高艳华, 等. RA患者血清中TNF- α 、IL-6、miR-155、PA及TGF- β 1水平及临床意义 [J]. 热带医学杂志, 2020, 20(12): 1585-1588, 1599.
- [12] 周欣. 加味黄芪桂枝五物汤治疗实验性类风湿性关节炎的主要药效学研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2014.
- [13] 朱琪. 中华眼镜蛇神经毒素抗类风湿性关节炎的药效学研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2016.
- [14] 许海艳, 况南珍, 张瑜娟, 等. 类风湿性关节炎治疗方法

- 的研究进展 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2020, 60(5): 97-102.
- Xu H Y, Kuang N Z, Zhang Y J, et al. Research progress in treatment of rheumatoid arthritis [J]. J Nanchang Univ Med Sci, 2020, 60(5): 97-102.
- [15] 万永霞, 王汉海, 冯道俊. 老鹳草膏对佐剂性关节炎大鼠血清 VEGF 和 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 湖北农业科学, 2014, 53(9): 2111-2113.
- Wan Y X, Wang H H, Feng D J. Effect of *Geranium wilfordii* maxim ointments (GWMO) on expression of serum VEGF and TGF- β 1 in rats with adjuvant arthritis (AA) [J]. Hubei Agric Sci, 2014, 53(9): 2111-2113.
- [16] 吕英姿, 高 薇. 白细胞介素-17 通过信号传导与转录激活因子 3 诱导类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞释放炎症及骨侵蚀因子 [J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(5): 338-341.
- Lü Y Z, Gao W. Interleukin-17 induces the production of inflammation and bone erosion related factors via signal transducer and activator of transcription 3 pathway in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis [J]. Chin J Rheumatol, 2017, 21(5): 338-341.
- [17] 李春香, 罗 丰, 袁雪梅, 等. 白细胞介素-17 在类风湿关节炎骨破坏机制中的研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(6): 67-68, 72.
- Li C X, Luo F, Yuan X M, et al. Research progress of IL-17 in bone destruction mechanism of rheumatoid arthritis [J]. Rheum Arthritis, 2021, 10(6): 67-68, 72.
- [18] 陈亚琴, 曹拥军. Th17 细胞及 IL-17 与类风湿关节炎关系研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(16): 1814-1818.
- Chen Y Q, Cao Y J. Research progress on the relationship between Th17 cells and IL-17 and rheumatoid arthritis [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2019, 28(16): 1814-1818.

[责任编辑 兰新新]