

抗类风湿性关节炎的天然药物及其作用机制研究进展

胡长玲^{1,2}, 林 兵¹, 郑承剑¹, 秦路平^{1,2}, 韩 婷^{1*}

1. 第二军医大学药学院 生药学教研室, 上海 200433

2. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350108

摘 要: 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种全身性、自身免疫性疾病,属于中医“痹症”范畴,是临床难治疾病之一。天然药物治疗 RA 有悠久的临床应用历史。近年来,国内外针对天然药物抗 RA 作用开展了大量的实验研究工作,主要表现在抗菌、抗炎、镇痛和免疫调节等多方面。目前已开发出青藤碱注射液、雷公藤多苷片和白芍总苷胶囊等多种新型 RA 治疗药物。现就天然药物在治疗 RA 方面的研究进展,尤其作用机制方面进行综述。

关键词: 天然药物; 类风湿性关节炎; 抗菌; 抗炎; 免疫调节

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)07-1435-06

Advances in studies on natural medicines and their action mechanism for treatment of rheumatoid arthritis

HU Chang-ling^{1,2}, LIN Bing¹, ZHENG Cheng-jian¹, QIN Lu-ping^{1,2}, HAN Ting¹

1. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China

Key words: natural medicines; rheumatoid arthritis (RA); antibacterial; anti-inflammation; immunoregulation

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种累及多关节滑膜炎病变的自身免疫性疾病,全世界发病率大约 1%,其发病机制复杂,受遗传和环境因素的影响。RA 的基本病变是滑膜细胞增生,衬里层增厚,多种炎性细胞浸润,血管翳形成及软骨与骨组织的破坏,最终导致关节畸形和功能丧失^[1-2]。RA 属于中医“痹症”范畴^[3]。在我国发病率约 0.4%,且女性多于男性,致残率较高,严重影响人们的身心健康。目前该病主要靠西药维持治疗,但由于其不良反应大,很多患者不能耐受,且不适当的西药治疗所致药源性疾病的发病率更高。

以中药为主的天然药物不仅来源广泛、种类丰富、不良反应小,而且具有多环节、多层次、多靶点综合作用的特点,因此在治疗 RA 方面有着独特的优势。从天然药物中寻找有效部位或有效成分治疗 RA 已成为研究热点,近几年取得了显著的成果。本文对天然药物在治疗 RA 方面的研究进展进行综述。

1 单味中药

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根,为传统中药,有活血化瘀、消肿止痛的功效^[4]。顾健等^[5]研究发现丹参可降低 II 型胶原诱导的类风湿关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的水平,丹参和氨甲喋呤(MTX)联合使用改善 RA 炎症及易栓状态比单用药物组更明显,为临床使用活血化瘀药辅助治疗 RA 提供了理论依据。刘青松等^[6]以培养的 RA 原代滑膜细胞为研究对象,采用双抗体夹心 ELISA 方法定量研究了丹参注射液对滑膜细胞肿瘤坏死因子- α (TNF- α)分泌的影响,结果表明丹参可以抑制 TNF- α 的分泌,并在一定浓度范围内呈剂量效应。

山茱萸为山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果肉,有补益肝肾、收敛固涩的功能。山茱萸水煎剂可抑制大鼠的细胞免疫作用,降低佐剂性关节炎大鼠模型的 CD⁴⁺

收稿日期: 2010-12-29

基金项目: 上海市科委中药现代化专项资助课题(10DZ1972000)

作者简介: 胡长玲(1987—),男,安徽人,硕士研究生,主要从事生药活性物质基础及其品质评价研究。

*通讯作者 韩 婷 Tel/Fax: (021)81871305 E-mail: than927@163.com

及 CD^{4+}/CD^{8+} 、白细胞介素-2 (IL-2) 水平以及 T 淋巴细胞转化率, 可用于治疗大鼠佐剂性关节炎^[7]。山茱萸鞣质活性部位能够治疗佐剂性关节炎大鼠原发足肿胀, 该作用可能与纠正佐剂性关节炎大鼠异常的免疫反应有关^[8]。

梔子系茜草科植物梔子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的成熟果实, 有泻火除烦、清热利尿、凉血解毒功效。其浸膏可以剂量依赖性减轻大鼠足肿胀的程度, 并下调 RA 大鼠中致炎因子 IL-1 β 和 TNF- α 的水平, 这可能是该药减缓实验性 RA 病情进展的作用机制^[9]。

金铁锁 *Psammosilene tunicoides* W. C. Wu et C. Y. Wu, 首载于《滇南本草》, 系石竹科金铁锁属植物, 是云南白药的组成成分之一。金铁锁能散瘀定痛、祛风除湿、消痈排脓, 主治风湿痹痛、跌打损伤、筋骨疼痛等。其水煎浸膏对实验性 RA 关节痛具有显著的镇痛效应, 能明显提高痛阈并显著提高大鼠脑中 5-羟色胺 (5-HT)、5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA)、5-羟色氨酸 (5-HTP) 的量, 降低多巴胺、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 水平。并可明显改善 RA 红肿热痛等症状^[10]。

红活麻主要来源于荨麻科艾麻属植物珠芽艾麻 *Laportea bulbifera* (Sieb. et Zucc.) Wedd. 的干燥根。鄂西民族常用于治疗风湿关节痛、跌打损伤和营养不良性水肿, 效果显著。其醋酸乙酯浸膏 (LWB-6) 对由热板和醋酸引起的物理和化学疼痛均有较好的抑制作用, 对二甲苯所致的非特异性炎症也有很好的对抗作用。另外 LWB-6 可体外剂量依赖性地抑制脾 T 淋巴细胞增殖, 及抑制 T 细胞培养上清液内 IL-2 和 γ 干扰素 (IFN- γ) 的分泌, 结果表明 LWB-6 具有一定的免疫抑制作用^[11]。

一口钟为桃金娘科桉属植物蓝桉 *Eucalyptus globules* Labill. 的果实, 其提取物能显著降低参与炎症反应和关节损伤过程的血清 NO 水平。另外, 一口钟脂溶性提取物对 RA 均有一定的治疗作用, 尤以三氯甲烷和醋酸乙酯提取物的治疗效果为佳, 从而可推断一口钟治疗类风湿关节炎的有效部位为脂溶性成分^[12]。具有抗风湿活性的单味中药还有荨麻 *Urtica fissa* E. Pritz., 并对其药效物质基础进行了初步研究^[13]。

2 活性成分

2.1 生物碱类

青藤碱 (sinomenine) 主要存在于清风藤属植

物中, 用于 RA 治疗已多年, 其可能通过抑制 NF- κ B 活性而降低滑膜细胞内 TNF- α mRNA 及 IL-1 β mRNA 的表达^[14]。青藤碱可抑制促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 的产生及 MMP-2 和 MMP-9 的表达, 并促进 TIMP-1 和 TIMP-3 的表达^[15]; 还可抑制淋巴细胞的增殖^[16]。青藤碱体内可抑制脂多糖 (LPS) 和佛波酯 (PMA) 诱导的小鼠脾淋巴细胞增殖; 离体可抑制刀豆蛋白 A (ConA)、LPS 和抗 CD3 单克隆抗体 (anti-CD3 mAb) 诱导的小鼠脾淋巴细胞增殖; 降低 CD^{4+}/CD^{8+} 值, 显著增加小鼠脾淋巴细胞早期凋亡百分比; 也可抑制人类风湿关节炎滑膜细胞增殖。青藤碱对类风湿关节炎大鼠脾淋巴细胞免疫功能具有抑制作用, 其免疫抑制作用的机制可能是诱导细胞凋亡^[17]。青藤碱体外明显抑制抗原诱发性关节炎或正常大鼠的成纤维细胞增殖^[18]。另外, 青藤碱可有效抑制 RA 患者外周血树突状细胞亚群 (DC) 中 TLR2、TLR4 mRNA 和蛋白的表达, 以及趋化因子受体 CCR5 和 CCR7 蛋白和 mRNA 的表达, 并抑制趋化因子 CXCL9 (MIG)、CXCL10 (IP10) 的分泌, 但对 CXCL11 (ITAC) 的表达没有影响^[19-20]。

马钱子碱 (brucine) 能对抗 2,4-二硝基氯苯 (DNCP) 所致的小鼠耳肿胀, 但是对胸腺和脾的质量影响较小^[21]。不同浓度粉防己碱 (tetrandrine) 对体外培养的软骨细胞的增殖、细胞活性、糖胺聚糖和 II 型胶原的分泌量有显著影响^[22]。

川芎嗪 (ligustrazine) 可以抑制 LPS 诱导的巨噬细胞表达缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α), 其抑制 LPS 诱导的巨噬细胞分泌血管内皮生长因子 (VEGF) 的机制, 可能是通过抑制调控 VEGF 基因的关键转录因子 HIF-1 α 的表达而实现的^[23]。

2.2 苷类

白芍总苷 (total glucosides of paeony, TGP) 是从白芍根中提取的有效组分, 主要含芍药苷、羟基芍药苷、芍药花苷、芍药内酯苷和苯甲酰芍药苷等成分, 已作为第 1 个免疫调节剂用于 RA 的临床治疗。TGP 能抑制佐剂性关节炎大鼠的炎症反应, 恢复破坏的骨组织, 可调节滑膜细胞的超微结构, 通过调节巨噬细胞样滑膜细胞 (MLS) 和成纤维细胞样滑膜细胞 (FLS) 中促分裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 的磷酸化而抑制促炎介质的产生^[24]。TGP 还可抑制佐剂性关节炎大鼠 IL-1 和 TNF- α 的活性, 减少前列腺素 E_2 (PGE $_2$) 分泌, 增加环腺苷酸

(cAMP)水平,并可上调EP2和EP4的表达。另外TGP能明显抑制滑膜细胞增生,其机制可能是通过抑制胶原诱导性关节炎大鼠滑膜细胞促炎介质的产生而实现的^[25-26]。芍药苷可抑制FLS的过度增殖,恢复低下的环磷腺苷水平,并抑制FLS分泌PGE₂、IL-1 β 。人关节滑膜细胞是芍药苷发挥作用的主要靶细胞之一^[27]。

京尼平苷(geniposide)主要存在于梔子中,对实验性CIA大鼠的足部肿胀具有明显的抑制作用,且可以下调血清致炎因子TNF- α 和IL-1 β 的水平^[28]。金铁锁总皂苷(total glucosides of *Psammosilene tunicoides*)能有效抑制关节肿胀率及关节指数,降低佐剂性关节炎大鼠炎性组织液中促炎细胞因子IL-1 β 、TNF- α 水平^[29]。姚茹冰等^[30]研究发现不同浓度的三七总皂苷(*Panax notoginseng* saponins)对LPS诱导的佐剂性关节炎大鼠腹腔巨噬细胞产生炎性细胞因子(TNF- α 、IL-1、IL-6)有一定的抑制作用。李特等^[31]研究表明威灵仙总皂苷(total saponins of *Clematidis Radix*)可能通过抑制T淋巴细胞的过度增殖,降低细胞因子(IL-1 β 、IL-2、TNF- α)和PGE₂水平来发挥其抗类风湿关节炎作用。

2.3 萜类

雷公藤多苷(tripterygium glycosides, TG)系从卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f. 中提取分离到的一种有效组分,含多种二萜内酯、生物碱和三萜类成分及少量苷类成分。近几年TG已广泛用于临床,取得了较好的效果。研究表明TG具有一定的细胞免疫抑制作用^[32],其可能通过降低外周血清TNF- α 、IL-6等多种细胞因子水平,在多个环节上抑制免疫应答过程^[33],从而抑制RA病变关节组织表达趋化因子(CCL5)^[34];改善CIA大鼠病理改变,降低肠道集合淋巴结中CD⁴⁺/CD⁸⁺值,对脾T细胞亚群有调节作用,并可降低关节中致炎细胞因子的表达^[35]。TG还可抑制关节滑膜趋化因子RANTES、MCP-1的产生^[36]。雷公藤甲素(triptolide, TP)为雷公藤多苷中的有效成分。研究表明TP可抑制佐剂性关节炎大鼠MCP-1、MIP-1 α 和RANTES的表达,并降低外周CD⁴⁺细胞的百分率,增加集合淋巴结CD⁸⁺细胞百分率^[37-38],显著抑制LPS诱导的C/C和C/T基因型PB-MC分泌IL-1 β ,但对T/T基因型的抑制作用不明显^[39]。TP可有效干扰胶原诱导型关节炎大鼠的软骨破坏、炎症反应、促炎细胞因子的基因表达^[40]和PGE₂的产

生,这些作用主要是由于TP通过抑制NF- κ B,从而抑制关节处基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)的产生,同时上调金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)所导致的^[41]。

青蒿琥酯(artemesunate)可显著改善佐剂性关节炎大鼠的滑膜病变,降低滑膜细胞bcl-2和NF- κ B的蛋白表达,其中降低NF- κ B的表达,可能是其治疗佐剂性关节炎的机制之一^[42]。青蒿琥酯还可显著抑制CIA大鼠滑膜细胞的增殖,并能下调滑膜细胞分泌TNF- α 和IL-1 β ^[43]。许赤多等^[44]研究表明二氢青蒿素(dihydroartemisinin)不仅显著抑制RA滑膜细胞凋亡,同时明显抑制Akt激酶及NF- κ B转录因子的活化,通过抑制Akt/NF- κ B信号通路促进关节滑膜细胞凋亡。

豨薟醇是从豨薟草中提取的有效成分,可降低佐剂性关节炎大鼠血清细胞因子IL-1 β 、TNF- α 、IL-6水平,下调滑膜细胞Bcl-2蛋白表达,促进Fas-L蛋白表达^[45]。

2.4 黄酮类

解雪峰等^[46]研究表明野菊花总黄酮(total flavonoids of *Chrysanthemum indicum*)可明显抑制佐剂性关节炎大鼠滑膜细胞的异常增殖。其机制可能与调节TRAIL系统、诱导滑膜细胞凋亡、降低TNF- α 等炎性介质的释放有关。吴汉军等^[47]研究表明木犀草素(luteolin)能抑制活化的T细胞p65入核,从而抑制NF- κ B进入细胞核与DNA特定靶 κ B部位结合,进而抑制NF- κ B的活化,负向调节基因的转录,调节机体的免疫应答、炎症反应及细胞的生长。

2.5 酚类

原花青素(proanthocyanidins)可明显降低佐剂性关节炎大鼠足跖炎症组织的NO水平,并显著抑制诱导型NO合酶(iNOS)mRNA和蛋白的表达和降低佐剂性关节炎大鼠血清IL-1 β 、TNF- α 水平^[48]。姜黄素(curcumin)对体外培养的RA滑膜细胞增殖具有一定的抑制作用,并可诱导其早期凋亡,这可能与上调bax/bcl-2 mRNA的表达有关^[49]。白藜芦醇(resveratrol)能在体外抑制RA滑膜细胞增殖,诱导细胞凋亡,这可能与促caspase-3活化有关^[50]。

2.6 其他

紫草素(alkannin)可降低晚期II型胶原诱导的关节炎小鼠的关节炎评分,阻止软骨破坏,抑制骺

骨及邻近滑膜组织的 Th1 型细胞因子 (TNF- α 和 IL-12) 和炎症性细胞因子 IL-6 mRNA 水平^[51]。蜂毒 (bee venom) 能减少滑膜中炎性细胞浸润, 减少血管翳生成, 降低血清中 TNF- α 、IL-1 β 水平, 减轻骨质破坏, 对大鼠佐剂性关节炎具有治疗作用^[52]。蜂毒活性肽 (bioactive peptide of bee venom) 是从蜂毒中筛选出的一种有效单体成分, 其对大鼠佐剂性关节炎具有一定的抑制作用, 可通过调节机体免疫功能而发挥作用^[53]。乌梢蛇蛋白 (protein of *Zaocys dhumnades*) 可抑制体外培养的 FLS 的增殖, 并促进其凋亡, 其机制可能是上调 wt-p53 和下调 bcl-2 的基因表达^[54]。As₂O₃ 可抑制 RA 滑膜细胞的活力, 在达到一定的药物浓度后对滑膜细胞产生致死效应, 其诱导滑膜细胞凋亡可能与促进半胱氨酸蛋白酶-3 的活性有关^[55]。

3 结语

以传统中药为主的天然药物在我国具有悠久的临床应用历史, 人们在使用过程中积累了大量的经验, 并形成了完整的理论, 是我国天然药物研究中特有的宝贵财富。关于“痹症”, 早在《黄帝内经》中就有“风寒湿三气杂至, 合而为痹, 其风气胜者为行痹, 寒气胜者为痛痹, 湿气胜者为着痹也”的记载, 现代医学中的 RA、风湿热、神经痛、面瘫、肌炎、痛风等均可按痹症进行辨证论治。张仲景在《伤寒论》中称其为“历节病”, 并且给出治疗方剂, 如桂枝附子汤、甘草附子汤等, 中国现存最早的药学专著《神农本草经》中记载 70 多种治疗痹症的药物, 目前研究的仅有白芍、丹参、山茱萸和菊花等几种, 其他的鲜有报道, 所以治疗 RA 的天然药物具有开发潜力。

天然药物因具有多环节、多层次、多靶点综合作用的药效特点而日益受到人们的青睐, 目前从天然药物中提取的有效单体, 阐明其作用机制, 仍是当前开发天然药物的有效途径, 当前除青藤碱、雷公藤多苷和白芍总苷的作用机制较明确外, 其他天然药物的研究还处于初级阶段, 且有些天然药物活性成分还未明确。应进一步加强对其活性成分和作用机制的研究, 相信随着研究的不断深入, 天然药物抗 RA 活性成分发现将具有更广阔的开发前景。

参考文献

[1] Martínez A, Orozco G, Varadé J, *et al.* Macrophage migration inhibitory factor gene: Influence on rheumatoid arthritis susceptibility [J]. *Hum Immunol*, 2007, 68(9):

744-747.

- [2] Kinne R W, Brauer R, Stuhlmüller B, *et al.* Macrophages in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res*, 2000, 2: 189-202.
- [3] 曹忠贞. 用中药激发特异反应治疗类风湿性关节炎 [J]. *光明中医*, 2001, 16(1): 21-23.
- [4] Tian Y P, Wang Q, Yang W, *et al.* Determination of shionone in rat plasma by HPLC and its pharmacokinetic study [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(2): 132-135.
- [5] 顾健, 韩乔燕, 薛永骥, 等. 丹参影响 CIA 大鼠血清 MMP-9 水平与易栓关系 [J]. *医学研究杂志*, 2008, 37(10): 51-52.
- [6] 刘青松, 蒋红, 唐中. 丹参对类风湿关节炎患者滑膜细胞肿瘤坏死因子 α 表达的影响 [J]. *中华临床医师杂志*, 2009, 8(3): 1354-1358.
- [7] 李雅江, 李慧玲, 邬剑. 山茱萸对大鼠佐剂性关节炎特异性细胞免疫功能的调节作用 [J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(3): 530-531.
- [8] 吕晓东, 杨胜, 齐春会, 等. 山茱萸鞣质活性部位对佐剂性关节炎大鼠免疫功能的影响 [J]. *中草药*, 2004, 35(9): 1023-1026.
- [9] 朱江, 谢文利, 晋玉章, 等. 栀子对类风湿性关节炎大鼠血清 IL-1 β 和 TNF2- α 的影响 [J]. *中成药*, 2005, 27(7): 801-803.
- [10] 王美娥, 潘惠娟, 许建阳, 等. 金铁锁对实验性类风湿性关节炎大鼠痛阈及其脑儿茶酚胺类神经递质的影响 [J]. *中医临床康复*, 2005, 9(10): 96.
- [11] 苏志强, 赵增宇, 谢胜男, 等. 红活麻提取物镇痛抗炎和免疫抑制活性研究 [J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(4): 559-560.
- [12] 陈芳芳, 沈楠, 雷钧涛, 等. 一口钟提取物治疗大鼠佐剂性关节炎研究 [J]. *医药导报*, 2009, 28(8): 990-992.
- [13] 王梦月, 卫莹芳, 李晓波. 苎麻抗风湿活性部位的化学成分研究 [J]. *中草药*, 2006, 37(9): 1300-1303.
- [14] Fang Y F, Wang Y, Zhou X, *et al.* Effect and mechanism of sinomenine on the signal transduction of the synovial cell nuclear factor- κ B in rats with adjuvant arthritis [J]. *中国临床康复*, 2005, 9(7): 204-205.
- [15] Zhou H, Wong F Y, Wang J, *et al.* Sinomenine ameliorates arthritis via MMPs, TIMPs, and cytokines in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376(2): 352-357.
- [16] Liu L, Rescha K, Kaever V. Inhibition of lymphocyte

- proliferation by the anti-arthritic drug sinomenine [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1994, 16(8): 685-691.
- [17] 刘继红, 李卫东, 滕慧玲. 青藤碱治疗类风湿性关节炎免疫作用和机制 [J]. 药学学报, 2005, 40(2): 127-131.
- [18] Liu L, Buchner E, Beitz D, et al. Amelioration of rat experimental arthritides by treatment with the alkaloid sinomenine [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1996, 8(10): 529-543.
- [19] 余克强, 罗 仁. 青藤碱对类风湿关节炎患者外周血树突状细胞 TLR2 和 TLR4 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(3): 316-319.
- [20] 余克强, 罗 仁. 青藤碱对类风湿关节炎患者外周血单核源性树突状细胞趋化因子分泌和受体表达的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(4): 635-641.
- [21] 王立杰, 蔡宝昌, 陈 军, 等. 马钱子碱对小鼠免疫功能的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2008, 22(6): 42-44.
- [22] 崔元璐, 姚康德, 戚爱棣, 等. 粉防己碱对体外培养软骨细胞的影响 [J]. 中草药, 2006, 37(12): 1847-1850.
- [23] 徐晓玉, 叶 兰, 陈 刚, 等. 川芎嗪对大鼠腹腔巨噬细胞表达 VEGF 和 HIF-1 α 的影响 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(19): 1608-1610.
- [24] Zheng Y Q, Wei W. Total glucosides of paeony suppresses adjuvant arthritis in rats and intervenes cytokine-signaling between different types of synoviocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(10): 1560-1573.
- [25] Xu H M, Wei W, Jia X Y, et al. Effects and mechanisms of total glucosides of paeony on adjuvant arthritis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 109(3): 442-448.
- [26] Chang Y, Wei W, Zhang L, et al. Effects and mechanisms of total glucosides of paeony on synoviocytes activities in rat collagen-induced arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 109(3): 43-48.
- [27] 戴 杏, 郭晓蓉, 魏 伟. 芍药苷对肿瘤坏死因子- α 诱导的人成纤维样滑膜细胞功能的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(1): 58-62.
- [28] 朱 江, 高 欣, 谢文利, 等. 京尼平苷对类风湿性关节炎大鼠血清 IL-1 β 和 TNF- α 的影响 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(9): 708-710.
- [29] 王学勇, 张 元, 许建阳, 等. 金铁锁总皂苷抗类风湿性关节炎作用及其作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(5): 419-421.
- [30] 姚茹冰, 郭郡浩, 赵智明, 等. 三七总皂甙对佐剂性关节炎大鼠腹腔巨噬细胞产生炎性细胞因子的影响 [J]. 中国微循环, 2007, 11(5): 330-332.
- [31] 李 特, 李运曼, 刘丽芳, 等. 威灵仙总皂苷抗类风湿性关节炎的作用机制 [J]. 中国药科大学学报, 2009, 40(2): 157-160.
- [32] 冯光礼, 岑国栋. 雷公藤多苷对小鼠细胞免疫功能的影响 [J]. 现代药物与临床, 2009, 24(5): 289-291.
- [33] 李 宁. 雷公藤多甙对类风湿性关节炎患者血浆 TNF- α 、IL-6 的影响 [J]. 广西医科大学学报, 2005, 22(5): 681-683.
- [34] 曹 红, 杨明辉, 魏 锦. 雷公藤多甙对类风湿关节炎患者表达趋化因子的影响 [J]. 四川中医, 2006, 24(10): 21-22.
- [35] 肖 诚, 周 静, 贾红伟, 等. 雷公藤多甙对大鼠胶原免疫性关节炎黏膜免疫的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(7): 499-500.
- [36] 陈宗良. 雷公藤多甙对滑膜细胞趋化因子 RANTES、MCP-1 影响的研究 [J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(13): 125.
- [37] Wang Y F, Wei D M, Lai Z. Triptolide inhibits CC chemokines expressed in rat adjuvant-induced arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(12): 1825-1832.
- [38] Zhou J, Xiao C, Zhao L H, et al. The effect of triptolide on CD⁴⁺ and CD⁸⁺ cells in Peyer's patch of SD rats with collagen-induced arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(2): 198-203.
- [39] Shen D Y, Tu S H, Chen H B, et al. Inhibitory effect of triptolide on production of IL-1 β from PBMC is associated with IL-1 β gene polymorphism [J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(1): 90-94.
- [40] 涂胜豪, 胡永红, 曾克勤, 等. 雷公藤甲素对胶原诱导的关节炎大鼠局部热休克蛋白和主要组织相容性复合体 I 类分子表达的影响 [J]. 中草药, 2005, 36(8): 1193-1196.
- [41] Lin N, Liu C F, Xiao C, et al. Triptolide, a diterpenoid triepoxide, suppresses inflammation and cartilage destruction in collagen-induced arthritis mice [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(1): 136-146.
- [42] 王燕燕, 崔向军, 韩 莉. 青蒿琥酯对佐剂性关节炎大鼠踝关节滑膜的 NF- κ B、bcl-2 表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(11): 1003-1005.
- [43] 张长城, 潘 蕾, 崔向军. 青蒿琥酯对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜细胞增殖及 TNF- α 和 IL-1 β 分泌的影响 [J]. 广东医学, 2009, 30(7): 1048-1049.
- [44] 许赤多, 刘 纯, 吴南辉, 等. 二氢青蒿素通过 Akt 信

- 号途径诱导类风湿关节炎滑膜细胞凋亡 [J]. 广东医学, 2009, 30(7): 1043-1045.
- [45] 毕娟, 信红岭, 高子芬, 等. 熊苷醇对佐剂性关节炎大鼠血清细胞因子及滑膜细胞凋亡蛋白的影响 [J]. 中草药, 2007, 38(8): 1207-1210.
- [46] 解雪峰, 李俊, 陈晓宇, 等. 野菊花总黄酮对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织中 TRAIL、TNF- α 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2007, 23(12): 1662-1666.
- [47] 吴汉军, 梁清华, 曾光, 等. 木犀草素对活化 T 细胞 p65 入核的影响 [J]. 现代免疫学, 2009, 29(4): 279-282.
- [48] 王旭光, 梁统, 周克元. 原花青素对佐剂性关节炎大鼠腹腔巨噬细胞 iNOS 表达的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2006, 37(3): 263-267.
- [49] 邢国胜, 赵文君, 张凯, 等. 姜黄素对类风湿关节炎患者滑膜细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(11): 872-875.
- [50] 唐玲丽, 高洁生, 陈新瑞, 等. 白藜芦醇体外抑制类风湿关节炎滑膜细胞的增殖及其机制 [J]. 中南大学学报, 2006, 31(4): 528-533.
- [51] 代巧妹, 王金凤, 张凤山. 紫草素对晚期胶原性关节炎的作用研究 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2009, 43(1): 48-51.
- [52] 罗卉, 左晓霞, 李通, 等. 蜂毒对大鼠佐剂性关节炎的影响 [J]. 中南大学学报, 2006, 31(6): 948-951.
- [53] Yu X D, Li B. Bioactive peptide from bee venom for adjuvant-induced arthritis in rats [J]. 中国临床康复, 2005, 9(15): 242-243.
- [54] 吴贺勇, 李娟. 乌梢蛇蛋白对滑膜细胞增殖凋亡及 wt-p53/bcl-2 mRNA 表达的影响 [J]. 热带药物杂志, 2009, 9(4): 358-361.
- [55] 韩锋, 齐文成, 任洁, 等. 三氧化二砷对类风湿关节炎滑膜细胞凋亡的影响 [J]. 新医学, 2009, 40(2): 80-82.

《药物评价研究》征稿与征订启事

《药物评价研究》(原《中文科技资料目录·中草药》)杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级药学科技学术性期刊, 双月刊, 国内外公开发刊。桑国卫院士为名誉主编, 刘昌孝院士任编委会主任委员, 汤立达研究员为主编。

办刊宗旨: 报道药物评价工作实践, 推动药物评价方法研究, 开展药物评价标准或技术探讨, 促进药物评价与研究水平的提高, 为广大药物研究人员提供交流平台。

内容与栏目: 针对药物及其制剂的评价规范以及药学评价、安全性评价、药效学评价、药物代谢动力学评价、临床评价、上市药物评价等评价研究的内容, 设置论坛、综述、方法学研究、试验研究(论著)、审评规范、国外信息、专题7个栏目。

读者对象: 药品管理、新药研发、药物临床应用、药学教育等相关的高等院校、科研院所、CRO组织、生产企业、药品管理与审评机构的研究人员、管理人员、临床医生和研究生等。

本刊的创办填补了药物评价领域期刊的空白, 将为我国广大药物研究人员提供一个交流的平台, 通过交流药物评价工作的实践经验, 发展和完善评价的方法学, 探讨评价相关的国际标准或指南, 提高我国的总体评价研究水平。

欢迎广大作者积极投稿, 广大读者踊跃订阅! 本刊自办发行, 订阅请直接与编辑部联系! 本刊热忱与中外制药企业合作, 宣传推广、刊登广告(包括处方药品广告)。

本刊已正式开通网上在线投稿、审稿、查询系统, 欢迎广大读者、作者、编委使用!

《药物评价研究》编辑部

地址: 天津市南开区鞍山西道308号(300193)

电话/传真: 022-23006822

E-mail: der@tipress.com

帐号: 441140100100081504

网址: www.中草药杂志社.中国

www.tipress.com

开户银行: 兴业银行天津南开支行

户名: 天津中草药杂志社