

## 防风不同提取部位的燥性差异及其对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜水通道蛋白的影响

梁瑞峰<sup>1,2</sup>, 李兵杰<sup>1,2</sup>, 葛文静<sup>1</sup>, 王慧森<sup>1</sup>, 刘 明<sup>1</sup>, 崔伟峰<sup>1</sup>, 张雪侠<sup>1</sup>, 王 军<sup>1</sup>, 李更生<sup>1\*</sup>

1. 河南省中医药研究院中药研究所, 河南 郑州 450004

2. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046

**摘 要:** 目的 观察防风 *Saposhnikovia divaricata* 不同提取部位的燥性, 考察其对胶原诱导性关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 大鼠滑膜水通道蛋白 (aquaporin, AQP) 的影响。方法 以正常大鼠为对象, 选择饮水量、尿量、粪便含水量、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 含量、环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 含量、血液流变学及不同组织中 AQP 的表达水平为指标, 观察防风不同提取部位的燥性效应; 采用 CIA 大鼠模型, 通过测定关节肿胀度、炎症因子含量及关节滑膜 AQP-1 的表达水平, 评价防风不同提取部位对 CIA 大鼠的影响。结果 防风石油醚部位明显增加正常大鼠的饮水量、尿量, 降低粪便含水量, 升高血清中 cAMP 含量和全血黏度, 降低肾组织中 AQP-2、颌下腺组织中 AQP-5 和结肠中 AQP-9 的表达水平 ( $P < 0.05, 0.01$ ); 防风石油醚部位、正丁醇部位和总提取物能明显降低关节炎大鼠的足肿胀程度, 减少血清中白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 含量, 降低滑膜组织中 AQP-1 的表达水平 ( $P < 0.05, 0.01$ )。结论 防风石油醚部位具有一定的燥性和抗关节炎作用, 防风总提取物具有较好的抗关节炎作用, 但未见明显的燥性效应, 其机制可能与防风不同部位对不同亚型的 AQP 差异调控有关。

**关键词:** 防风; 不同提取部位; 燥性; 胶原诱导性关节炎; 水通道蛋白

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)11-3312-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.11.019

## Dryness difference of different extracts of *Saposhnikovia divaricata* and their effects on synovial aquaporin in collagen-induced arthritis rats

LIANG Rui-feng<sup>1,2</sup>, LI Bing-jie<sup>1,2</sup>, GE Wen-jing<sup>1</sup>, WANG Hui-sen<sup>1</sup>, LIU Ming<sup>1</sup>, CUI Wei-feng<sup>1</sup>, ZHANG Xue-xia<sup>1</sup>, WANG Jun<sup>1</sup>, LI Geng-sheng<sup>1</sup>

1. Institute of Chinese Materia Medica, Henan Academy of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China

2. School of Pharmacy, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

**Abstract: Objective** To observe the dryness of different extracts of *Saposhnikovia divaricata*, and investigate their effect on synovial aquaporin (AQP) in collagen-induced arthritis (CIA) rats. **Methods** The normal rats were given with different extracts of *S. divaricata*, the amount of drinking water, urine volume, fecal water content, cyclic adenosine monophosphate (cAMP), cyclic guanosine monophosphate (cGMP) content, hemorheology and the expression level of aquaporin in different tissues were selected as indicators to observe the dryness effects of different extraction of *S. divaricata*. The rat model of collagen-induced arthritis CIA was successfully established, the degree of paw swelling, the contents of inflammatory factors and the expression of AQP-1 in synovial were measured to evaluate the effects of different extracts of *S. divaricata* in collagen-induced arthritis rats. **Results** The petroleum ether extracts of *S. divaricata* significantly increased the water intake, urine volume, reduced the fecal water content, increased serum cAMP content and blood viscosity, decreased the expression level of AQP-2 in renal, AQP-5 in submandibular gland and AQP-9 in colon in normal rats ( $P < 0.05, 0.01$ ). The petroleum ether extracts and total extract of *S. divaricata* significantly reduced the degree of paw swelling and the contents of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) in serum,

收稿日期: 2020-11-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873022); 河南省中医药科研重大专项 (2019ZYD09)

作者简介: 梁瑞峰, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事中药药性及药理研究。Tel: 13523599546 E-mail: hnsxm009@163.com

\*通信作者: 李更生, 研究员, 主要从事中药物质基础和药性研究。Tel: (0371)66336554 E-mail: lgshn1962@163.com

and decreased the expression level of AQP-1 in synovial tissue of arthritic rats ( $P < 0.05, 0.01$ ). **Conclusion** The petroleum ether extracts of *S. divaricata* showed dryness and anti-arthritis effects. The total extract of *S. divaricata* have anti-arthritis effects, but no obvious dryness effects, which may be related to the regulation of different subtypes of AQP of different extracts of *S. divaricata*.

**Key words:** *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk.; different extracts; dryness; collagen-induced arthritis; aquaporin

风药是具有祛风胜湿、升发清阳等作用，用于风邪致病的一类药物，属于法象药理的称谓。风药气轻味薄，性味多辛香走窜，因其温燥之性而易于耗气伤阴，产生口渴多饮、大便干结、口鼻干燥等燥性症状。燥性是对中药祛除湿邪作用的概括，是中药的固有性能和特定效用表征，燥能除湿是中药发挥治疗作用的性质，过燥伤阴则是药物产生不良反应的因素。防风为风药的典型代表，具有祛风解表、胜湿止痛、升清燥湿的功效，其性平和，质松而润，辛甘发散而无燥烈伤阴之弊，被誉为“风药中之润剂”。目前已有文献在传统理论方面对防风“风药中之润剂”的特性进行了研究<sup>[1]</sup>，但对其现代科学内涵的诠释则未见报道。

水通道蛋白(aquaporin, AQP)是特异性跨膜转运水的蛋白家族，至今已发现有 13 种亚型 AQP，表达于不同组织器官中，参与水的吸收与转运，与机体津液的生成、输布、排泄关系密切<sup>[2]</sup>。AQP 受多种机制调节，其表达和功能异常可导致水液代谢紊乱<sup>[3]</sup>。中医认为，湿邪致病从其性状上可分为有形可见的湿病如水肿和潜在不可见的湿病如风湿痹痛，但均与津液失衡有关，AQP 可能是津液病证发生的生物学基础<sup>[4]</sup>。基于“风能胜湿，过燥伤阴”的中医理论，AQP 可能是风药治病与致病的靶点。本实验通过正常大鼠并以饮水量、尿量、大便含水量、血清环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)含量、环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)含量、血液流变学 and 不同组织中不同亚型的 AQP 表达量等为指标，考察防风不同提取部位的燥性效应；通过胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠模型，选取关节肿胀度、炎症因子及关节滑膜 AQP-1 为评价指标，探究防风不同提取部位胜湿止痛的作用机制，以期阐明防风“风药中之润剂”的特性奠定基础，也为风药的合理运用提供依据。

## 1 材料

### 1.1 动物

SPF 级 8 周龄雄性 SD 大鼠，体质量(200±10)g，由河南省实验动物中心提供，许可证号 SCXK(豫)

2015-0004，饲养于河南省中医药研究院实验动物中心，标准饲料喂养，自由饮食饮水。本实验经河南省中医药研究院实验动物伦理委员会批准，批准号 HNZYJ2019-0039。

### 1.2 药物与试剂

防风、羌活购自亳州市张仲景中药饮片有限责任公司，经河南省中医药研究院中药研究所王慧森副研究员鉴定，分别为伞形科植物防风 *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. 的干燥根和伞形科植物羌活 *Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang. 的干燥根及根茎，均符合《中国药典》2020 年版项下规定。

弗氏完全佐剂、牛源 II 型胶原，美国 Sigma 公司；cAMP、cGMP 试剂盒，北京华英生物技术有限公司；白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 试剂盒，北京索莱宝科技有限公司；AQP-1、AQP-2、AQP-4、AQP-5、AQP-9、 $\beta$ -actin 抗体和羊抗兔 IgG 二抗，北京博奥森生物技术有限公司。

### 1.3 仪器

Synergy NEO 多功能酶标仪，美国 Bio-Tek 公司；电泳仪、转印槽，北京六一生物科技有限公司；FluorChem R 凝胶成像分析仪，美国 ProteinSimple 公司；PV-200 足趾容积测量仪，成都泰盟软件有限公司；LBV-N6C 血液流变仪，北京普利生仪器有限公司；RM2245 型切片机，德国 Leica 公司；CX31 显微镜，日本 Olympus 公司。

## 2 方法

### 2.1 防风不同提取部位及羌活总提取物的制备

**2.1.1 防风总提取物** 防风粉碎过 40 目筛，称取 500 g 药材粉末，加入 8 倍量 95%乙醇加热回流提取 2 次，每次 1.5 h，将 2 次滤液合并，回收溶剂至无醇味，得乙醇提取物。剩余残渣用 6 倍量蒸馏水煎煮 2 次，每次 1.0 h，滤过合并，浓缩干燥后得水提取物。将乙醇提取物与水提取物混合，作为防风总提取物，高效液相色谱法分析升麻素苷质量分数为 1.07%。取一部分用于分离制备不同极性部位，

其余实验时用 2%聚山梨酯 80 配制成含生药量 2.5 g/mL 的溶液。

**2.1.2 防风不同极性提取部位** 取防风总提取物浸膏用适量蒸馏水制成混悬液, 然后依次用等体积的石油醚、醋酸乙酯、正丁醇萃取 3 次, 合并各部分萃取液, 减压回收溶剂分别得石油醚、醋酸乙酯、正丁醇及萃余水部位。实验时用 2%聚山梨酯 80 配制成含生药量 2.5 g/mL 的溶液。

**2.1.3 羌活总提取物** 按照“2.1.1”项防风总提取物的制备方法制备羌活总提取物, 用 2%聚山梨酯 80 配制成含生药量 2.5 g/mL 的溶液供实验用。

## 2.2 防风不同提取部位的燥性实验

**2.2.1 分组及给药** 雄性 SD 大鼠适应性饲养 3 d 后, 根据体重随机分为 7 组: 对照组、羌活组 (5.0 g/kg)、防风石油醚部位组、防风醋酸乙酯部位组、防风正丁醇部位组、防风水部位组和防风总提取物组 (按等效剂量 5 倍确定防风不同部位给药剂量, 均按生药量为 5.0 g/kg), 每组 10 只。对照组 ig 给予生理盐水, 其余组 ig 给予相应药物, 每天给药 1 次, 连续 28 d。

**2.2.2 饮水量、尿量和粪便含水量** 于给药第 24 天开始将大鼠放入代谢笼内, 每日定时定量添加饮水, 记录大鼠每日的饮水量和排尿量, 连续记录 3 d, 取平均值。第 27 天收集 12 h 的新鲜大便, 称湿质量, 然后置于 110 °C 烘箱中干燥 2 h, 称干质量, 计算粪便含水量。

**2.2.3 血清中 cAMP、cGMP 含量** 末次给药后大鼠禁食 12 h, ip 10%水合氯醛麻醉, 腹主动脉取血, 3000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测大鼠血清 cAMP、cGMP 含量, 并计算 cAMP/cGMP 值。

**2.2.4 血液流变学指标** 腹主动脉取血 2 mL 置于肝素钠抗凝的采血管中, 吸取全血加入血液流变仪的样品槽中, 测定低切 ( $1\text{ s}^{-1}$ )、中切 ( $5$ 、 $50\text{ s}^{-1}$ ) 和高切 ( $200\text{ s}^{-1}$ ) 下的全血黏度。

**2.2.5 AQP 表达检测** 取血后分离大鼠肾、颌下腺和结肠, RIPA 裂解液提取组织蛋白, BCA 法检测蛋白浓度, 变性后取等量蛋白经 15% SDS-PAGE 分离后转移至 PVDF 膜, 5%脱脂奶粉室温封闭 1 h, 弃去封闭液, 漂洗 3 次后分别加 AQP-2 (1:800)、AQP-5 (1:600)、AQP-4 (1:600)、AQP-9 (1:600) 及  $\beta$ -actin 一抗 (1:1000), 4 °C 过夜, 漂洗 3 次, 滴加二抗室温孵育 1 h, 洗膜后 ECL 显色液曝光, 拍照,

Image J 软件对蛋白条带进行分析, 以目的条带/ $\beta$ -actin (内参) 灰度值分析肾中 AQP-2、颌下腺中 AQP-5、结肠中 AQP-4 及 AQP-9 的蛋白表达。

## 2.3 防风不同提取部位对关节炎大鼠的影响

**2.3.1 造模、分组及给药** 雄性 SD 大鼠适应性饲养 3 d 后根据体重随机分为 8 组: 对照组、模型组、羌活组 (5.0 g/kg)、防风石油醚部位组、防风醋酸乙酯部位组、防风正丁醇部位组、防风水部位组和防风总提取物组 (按等效剂量 5 倍确定防风不同部位给药剂量, 均按生药量为 5.0 g/kg), 每组 10 只。将牛 II 型胶原 (type II collagen, CII) 溶于 0.1 mol/L 醋酸中配制成质量浓度为 2.0 g/L 的溶液, 混匀后 4 °C 过夜, 次日与等体积的弗氏完全佐剂充分乳化, 制成含 CII 1 g/L 的乳化剂。除对照组外, 其余各组大鼠于背部、尾根部、右后足底多点共注射乳化剂 0.1 mL, 第 8 天以 0.1 mL 同种乳剂尾根部注射加强免疫 1 次, 建立 CIA 大鼠模型<sup>[5]</sup>, 对照组注射生理盐水。各给药组于造模当天起分别 ig 给予相应药物, 对照组和模型组 ig 给予等体积的蒸馏水, 1 次/d, 连续 28 d。

**2.3.2 一般情况** 每天观察动物精神状态、毛发色泽、活动等情况并记录。

**2.3.3 大鼠足跖肿胀度** 分别于造模前及第 7、14、21、28 天用足趾容积测量仪测量大鼠左、右后足容积, 以大鼠造模前后的足趾容积差值为足跖肿胀度。右后足为原发性病变侧, 左后足为继发性病变侧。

**2.3.4 血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 PGE<sub>2</sub> 含量** 末次给药 24 h 后, 大鼠 ip 10%水合氯醛麻醉, 腹主动脉取血, 离心分离血清, 采用 ELISA 试剂盒检测血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 PGE<sub>2</sub> 的含量。

**2.3.5 踝关节组织形态学观察** 分离大鼠右后踝关节, 用 4%的多聚甲醛溶液固定, 经脱钙, 乙醇逐级脱水, 二甲苯透明, 石蜡包埋, 切片, 进行 HE 染色, 光学显微镜下观察病理组织学变化。

**2.3.6 滑膜组织中 AQP-1 的表达** 取大鼠右后膝关节滑膜组织, 用含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液提取组织总蛋白, BCA 法定量蛋白浓度, 变性后经 15% SDS-PAGE 分离后转移至 PVDF 膜, 加入 5%的脱脂奶粉室温封闭 1 h, 弃去封闭液, 漂洗后加入 AQP-1 (1:600) 及  $\beta$ -actin 一抗 (1:1000), 4 °C 过夜, 漂洗 3 次, 滴加二抗室温孵育 1 h, 洗膜后加入 ECL 显色液曝光拍照, 以目的条带/ $\beta$ -actin 灰度

值表示蛋白相对表达量。

### 2.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对结果进行单因素方差分析, 组间比较采用 LSD 检验, 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 3 结果

### 3.1 对大鼠饮水量、尿量和粪便含水量的影响

与对照组比较, 羌活组、防风石油醚部位组大鼠经连续给药 28 d 后, 饮水量、尿量明显增加, 粪便含水量显著降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ); 其他给药组大鼠的饮水量、尿量和粪便含水量与对照组相比无显著变化。见表 1。

### 3.2 对大鼠 cAMP、cGMP 含量的影响

与对照组比较, 羌活组、防风石油醚部位组大鼠血清 cAMP 含量, cAMP/cGMP 均显著升高 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 其他组大鼠 cAMP 含量, cAMP/cGMP 无统计学差异; 各组大鼠 cGMP 含量变化不明显。结果见表 2。

### 3.3 对大鼠血液流变学的影响

与对照组比较, 羌活组大鼠 1、5、50、200  $s^{-1}$  切变率下的全血黏度明显增加 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 防风石油醚部位组大鼠 1、5、50  $s^{-1}$  切变率下的全血黏度升高 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 其他组大鼠的血浆黏度无明显变化。结果见表 3。

表 1 防风不同提取部位对大鼠饮水量、尿量和粪便含水量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effect of different extracts parts of *S. divaricata* on water intake, urine volume, and fecal water content in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别       | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 饮水量/g           | 尿量/g            | 粪便含水量/%        |
|----------|--------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| 对照       | —                        | 41.36 ± 7.39    | 16.83 ± 6.68    | 46.83 ± 2.11   |
| 羌活       | 5.0                      | 66.58 ± 12.27** | 32.80 ± 11.44** | 43.37 ± 1.72** |
| 防风石油醚部位  | 5.0                      | 60.35 ± 11.46** | 26.72 ± 10.35*  | 44.06 ± 1.85** |
| 防风醋酸乙酯部位 | 5.0                      | 48.69 ± 9.71    | 20.03 ± 7.53    | 45.69 ± 2.35   |
| 防风正丁醇部位  | 5.0                      | 45.36 ± 9.13    | 18.95 ± 7.82    | 46.17 ± 2.27   |
| 防风水部位    | 5.0                      | 40.10 ± 8.07    | 16.10 ± 6.81    | 47.75 ± 2.32   |
| 防风总提取物   | 5.0                      | 42.86 ± 8.45    | 17.48 ± 7.37    | 46.61 ± 2.23   |

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ , 表 2~4 同

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs control group, same as tables 2—4

表 2 防风不同提取部位对大鼠 cAMP、cGMP 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effect of different extracts parts of *S. divaricata* on content of cAMP and cGMP in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别       | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | cAMP/(nmol·L <sup>-1</sup> ) | cGMP/(nmol·L <sup>-1</sup> ) | cAMP/cGMP     |
|----------|--------------------------|------------------------------|------------------------------|---------------|
| 对照       | —                        | 22.49 ± 3.25                 | 4.43 ± 0.91                  | 5.19 ± 1.32   |
| 羌活       | 5.0                      | 34.73 ± 5.06**               | 4.28 ± 0.83                  | 8.36 ± 1.76** |
| 防风石油醚部位  | 5.0                      | 31.04 ± 4.87**               | 4.57 ± 0.98                  | 6.93 ± 1.53*  |
| 防风醋酸乙酯部位 | 5.0                      | 25.61 ± 3.70                 | 4.51 ± 1.04                  | 5.82 ± 1.49   |
| 防风正丁醇部位  | 5.0                      | 23.82 ± 3.53                 | 4.23 ± 0.67                  | 5.74 ± 1.53   |
| 防风水部位    | 5.0                      | 21.30 ± 3.29                 | 4.38 ± 0.79                  | 4.94 ± 1.26   |
| 防风总提取物   | 5.0                      | 23.07 ± 3.61                 | 4.48 ± 0.84                  | 5.33 ± 1.38   |

表 3 防风不同提取部位对大鼠全血黏度的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Effect of different extracts parts of *S. divaricata* on blood viscosity of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

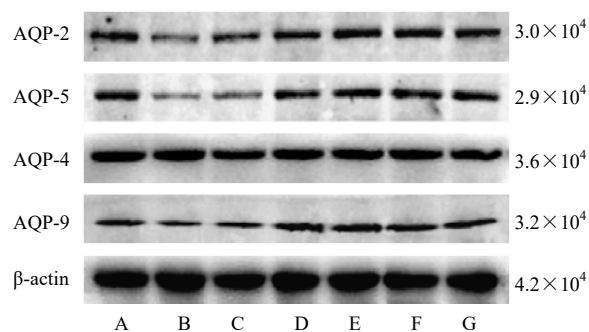
| 组别       | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 全血黏度/(mPa·s)      |                   |                    |                     |
|----------|--------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
|          |                          | 1 s <sup>-1</sup> | 5 s <sup>-1</sup> | 50 s <sup>-1</sup> | 200 s <sup>-1</sup> |
| 对照       | —                        | 26.58 ± 2.09      | 9.27 ± 0.61       | 6.97 ± 0.66        | 3.87 ± 0.56         |
| 羌活       | 5.0                      | 32.47 ± 3.81**    | 12.66 ± 0.93**    | 8.48 ± 0.96**      | 4.61 ± 0.82*        |
| 防风石油醚部位  | 5.0                      | 30.69 ± 3.72**    | 11.83 ± 1.02**    | 7.82 ± 1.01*       | 4.39 ± 0.77         |
| 防风醋酸乙酯部位 | 5.0                      | 27.72 ± 2.82      | 9.86 ± 0.80       | 7.16 ± 0.73        | 4.06 ± 0.60         |
| 防风正丁醇部位  | 5.0                      | 27.13 ± 2.41      | 9.34 ± 0.76       | 6.95 ± 0.68        | 4.15 ± 0.63         |
| 防风水部位    | 5.0                      | 26.10 ± 2.67      | 8.93 ± 0.87       | 6.64 ± 0.66        | 4.04 ± 0.55         |
| 防风总提取物   | 5.0                      | 26.91 ± 2.36      | 9.49 ± 0.73       | 7.02 ± 0.61        | 3.94 ± 0.58         |

### 3.4 对大鼠 AQP 表达的影响

由图 1 和表 4 结果显示,与对照组比较,羌活、防风石油醚部位组大鼠肾组织中 AQP-2,颌下腺组织中 AQP-5 和结肠中 AQP-9 表达水平均显著降低 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ )。防风醋酸乙酯部位、正丁醇部位、水部位及总提取物对正常大鼠的 AQP-2、5、4、9 表达均无明显影响。

### 3.5 关节炎大鼠的一般情况

对照组大鼠状态良好,毛发光泽,动作自如,反应灵敏,大便正常。CIA 模型组大鼠经胶原乳化剂致敏、加强免疫后,可见精神倦怠,活动受限,被毛失去光泽,关节红肿且表面皮肤发亮充血,足垫增厚,大便稀溏;防风正丁醇部位组、总提取物组和羌活组大鼠较模型组关节红肿明显减轻,活动增加;防风石油醚部位组整体情况较防风总提取物组差,但优于模型组;防风醋酸乙酯部位组和水部位组大鼠情况较模型组未见明显改善。



A-对照 B-羌活 C-防风石油醚部位 D-防风醋酸乙酯部位  
E-防风正丁醇部位 F-防风水部位 G-防风总提取物

A-control B-*Notopterygium incisum* C-ether parts of *S. divaricata*  
D-acetic ether parts of *S. divaricata* E-n-butyl alcohol parts of *S. divaricata*  
F-water parts of *S. divaricata* G-total extract of *S. divaricata*

图 1 防风不同提取部位对大鼠 AQP 表达的影响

Fig. 1 Effect of different extracts parts of *S. divaricata* on expression of AQP in rats

表 4 防风不同提取部位对大鼠 AQP 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

Table 4 Effect of different extracts parts of *S. divaricata* on expression of AQP in rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=10$ )

| 组别       | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 蛋白相对表达量     |             |           |             |
|----------|--------------------------|-------------|-------------|-----------|-------------|
|          |                          | AQP-2       | AQP-5       | AQP-4     | AQP-9       |
| 对照       | —                        | 0.46±0.06   | 0.36±0.06   | 0.59±0.11 | 0.28±0.06   |
| 羌活       | 5.0                      | 0.32±0.05** | 0.23±0.05** | 0.64±0.14 | 0.18±0.06** |
| 防风石油醚部位  | 5.0                      | 0.37±0.07*  | 0.26±0.06** | 0.54±0.13 | 0.22±0.05*  |
| 防风醋酸乙酯部位 | 5.0                      | 0.44±0.08   | 0.33±0.07   | 0.58±0.15 | 0.31±0.07   |
| 防风正丁醇部位  | 5.0                      | 0.45±0.09   | 0.37±0.10   | 0.56±0.12 | 0.33±0.06   |
| 防风水部位    | 5.0                      | 0.49±0.08   | 0.39±0.07   | 0.60±0.16 | 0.30±0.05   |
| 防风总提取物   | 5.0                      | 0.47±0.10   | 0.40±0.08   | 0.58±0.13 | 0.31±0.07   |

### 3.6 对关节炎大鼠关节肿胀度的影响

与对照组比较,造模 7 d 时模型组大鼠原发侧(右后)足肿胀明显 ( $P<0.01$ ),造模 14 d 时大鼠右后足肿胀度达到高峰 ( $P<0.01$ ),表明模型建立成功。与模型组相比,羌活组、防风总提取物组于给药 14 d 时最先有统计学差异 ( $P<0.05$ ),且大鼠原发侧足肿胀度持续显著下降 ( $P<0.01$ );防风正丁醇部位组大鼠在 21 d 时原发侧足肿胀明显降低 ( $P<0.05$ ),28 d 时具有明显差异 ( $P<0.01$ );石油醚部位组大鼠在给药 28 d 后原发侧足肿胀明显降低 ( $P<0.05$ );醋酸乙酯部位组及水部位组大鼠原发侧足肿胀无显著性差异。结果见表 5。

与对照组比较,造模 7 d 时模型组大鼠继发侧(左后)足肿胀度增加 ( $P<0.01$ ),21 d 时达到高峰

( $P<0.01$ ),表明病变累及其他关节。与模型组相比,羌活组和防风总提取物组大鼠于 14 d 时继发侧足肿胀度减小 ( $P<0.05$ ),且随着给药时间延长持续显著下降 ( $P<0.01$ );防风正丁醇部位组大鼠在 21 d 后继发侧足肿胀明显降低 ( $P<0.01$ );防风石油醚部位组大鼠在 21 d 时继发侧足肿胀明显降低 ( $P<0.05$ ),28 d 时具有显著差异 ( $P<0.01$ );防风醋酸乙酯部位组及水部位组大鼠继发侧足肿胀无显著性差异。结果见表 6。

### 3.7 对关节炎大鼠血清中炎症因子的影响

与对照组比较,模型组大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 PGE<sub>2</sub> 的含量显著增加 ( $P<0.01$ )。与模型组比较,防风总提取物、正丁醇部位和羌活显著降低 CIA 大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和

PGE<sub>2</sub> 的含量 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ )；防风石油醚部位可降低 CIA 大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 PGE<sub>2</sub> 含量 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ )；防风醋酸乙酯部位可降低大鼠

血清中 PGE<sub>2</sub> 含量 ( $P<0.05$ )；水部位虽有降低关节炎大鼠血清中炎症因子的趋势，但无统计学差异。结果见表 7。

表 5 防风不同部位对关节炎大鼠原发侧足趾肿胀度的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 5 Effect of different extracts parts of *S. divaricata* on primary side paw swelling in CIA rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别       | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 肿胀度/mL      |                        |                         |                         |
|----------|--------------------------|-------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|          |                          | 7 d         | 14 d                   | 21 d                    | 28 d                    |
| 对照       | —                        | 0.08±0.06   | 0.12±0.10              | 0.17±0.11               | 0.21±0.10               |
| 模型       | —                        | 0.68±0.12** | 1.25±0.28**            | 1.21±0.26**             | 1.22±0.28**             |
| 羌活       | 5.0                      | 0.63±0.13   | 1.01±0.19 <sup>#</sup> | 0.94±0.20 <sup>##</sup> | 0.91±0.18 <sup>##</sup> |
| 防风石油醚部位  | 5.0                      | 0.65±0.14   | 1.13±0.24              | 1.09±0.23               | 1.01±0.20 <sup>#</sup>  |
| 防风醋酸乙酯部位 | 5.0                      | 0.64±0.15   | 1.21±0.26              | 1.16±0.27               | 1.18±0.27               |
| 防风正丁醇部位  | 5.0                      | 0.64±0.11   | 1.11±0.21              | 1.01±0.20 <sup>#</sup>  | 0.97±0.19 <sup>##</sup> |
| 防风水部位    | 5.0                      | 0.62±0.13   | 1.19±0.29              | 1.19±0.26               | 1.16±0.28               |
| 防风总提取物   | 5.0                      | 0.66±0.14   | 1.04±0.18 <sup>#</sup> | 0.97±0.18 <sup>#</sup>  | 0.94±0.17 <sup>##</sup> |

与对照组比较：\*\* $P<0.01$ ；与模型组比较：<sup>#</sup> $P<0.05$  <sup>##</sup> $P<0.01$ ，下同

\*\* $P<0.01$  vs control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  <sup>##</sup> $P<0.01$  vs model group, same as below

表 6 防风不同部位对关节炎大鼠继发侧足趾肿胀度的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 6 Effect of different extracts parts of *S. divaricata* on secondary side paw swelling in CIA rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别       | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 肿胀度/mL      |                        |                         |                         |
|----------|--------------------------|-------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|
|          |                          | 7 d         | 14 d                   | 21 d                    | 28 d                    |
| 对照       | —                        | 0.08±0.07   | 0.11±0.08              | 0.18±0.11               | 0.21±0.11               |
| 模型       | —                        | 0.36±0.14** | 0.61±0.18**            | 0.83±0.22**             | 0.80±0.21**             |
| 羌活       | 5.0                      | 0.27±0.11   | 0.43±0.16 <sup>#</sup> | 0.58±0.15 <sup>##</sup> | 0.52±0.14 <sup>##</sup> |
| 防风石油醚部位  | 5.0                      | 0.33±0.12   | 0.53±0.21              | 0.65±0.18 <sup>#</sup>  | 0.58±0.18 <sup>##</sup> |
| 防风醋酸乙酯部位 | 5.0                      | 0.35±0.15   | 0.60±0.21              | 0.75±0.24               | 0.72±0.23               |
| 防风正丁醇部位  | 5.0                      | 0.31±0.09   | 0.49±0.18              | 0.61±0.17 <sup>##</sup> | 0.55±0.17 <sup>##</sup> |
| 防风水部位    | 5.0                      | 0.34±0.12   | 0.63±0.20              | 0.78±0.24               | 0.75±0.22               |
| 防风总提取物   | 5.0                      | 0.33±0.11   | 0.45±0.17 <sup>#</sup> | 0.56±0.16 <sup>##</sup> | 0.53±0.16 <sup>##</sup> |

表 7 防风不同部位对关节炎大鼠血清中炎症因子的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 7 Effect of different extracts parts of *S. divaricata* on serum contents of inflammatory factors in CIA rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别       | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | IL-1 $\beta$ /(ng·L <sup>-1</sup> ) | IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> ) | TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> ) | PGE <sub>2</sub> /(ng·L <sup>-1</sup> ) |
|----------|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| 对照       | —                        | 25.68±3.91                          | 32.78±6.56                 | 76.29±12.81                          | 114.26±19.23                            |
| 模型       | —                        | 116.31±28.75**                      | 55.85±11.26**              | 121.58±23.09**                       | 176.81±28.16**                          |
| 羌活       | 5.0                      | 61.87±15.61 <sup>##</sup>           | 41.71±7.63 <sup>##</sup>   | 87.05±15.36 <sup>##</sup>            | 127.19±21.34 <sup>##</sup>              |
| 防风石油醚部位  | 5.0                      | 96.09±21.31 <sup>#</sup>            | 49.58±8.73                 | 102.88±19.60 <sup>#</sup>            | 146.28±24.10 <sup>##</sup>              |
| 防风醋酸乙酯部位 | 5.0                      | 104.35±23.86                        | 48.73±9.16                 | 107.25±20.81                         | 154.78±25.16 <sup>#</sup>               |
| 防风正丁醇部位  | 5.0                      | 74.15±19.20 <sup>##</sup>           | 45.76±8.22 <sup>#</sup>    | 92.36±17.73 <sup>##</sup>            | 138.94±23.51 <sup>##</sup>              |
| 防风水部位    | 5.0                      | 108.96±26.83                        | 53.69±10.25                | 114.12±24.67                         | 166.26±29.33                            |
| 防风总提取物   | 5.0                      | 68.08±17.29 <sup>##</sup>           | 39.86±7.98 <sup>##</sup>   | 85.27±16.28 <sup>##</sup>            | 133.60±22.86 <sup>#</sup>               |

### 3.8 对关节炎大鼠组织病理学的影响

病理学观察结果显示, 对照组大鼠关节滑膜组织完整, 可见清晰的关节腔, 无充血水肿, 无炎性细胞浸润; 模型组大鼠滑膜细胞显著增生, 关节间隙变窄, 炎性细胞明显浸润; 防风正丁醇部位组、总提取物组

和羌活组大鼠关节滑膜细胞增生明显减少, 可见少量炎性细胞浸润; 防风石油醚部位组大鼠滑膜细胞增生、炎性细胞浸润程度较模型组减轻, 但不及防风总提取物组; 防风醋酸乙酯部位组和水部位组大鼠滑膜病理情况较模型组未有明显改善。结果见图 2。

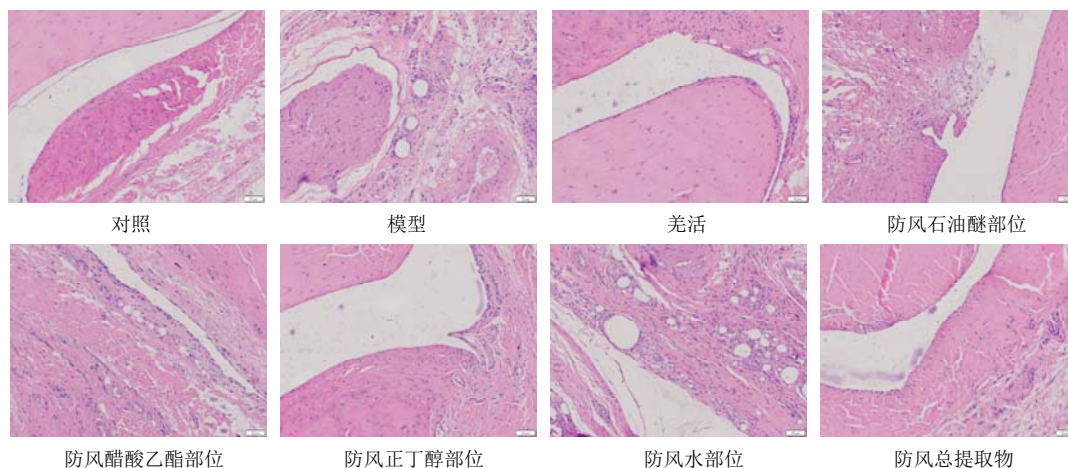
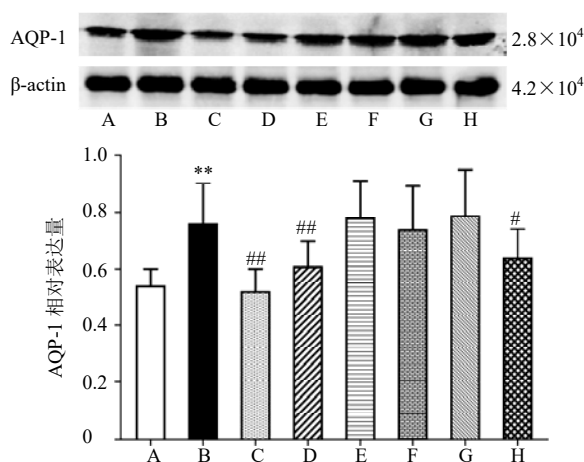


图 2 各组大鼠踝关节组织病理学形态 (HE, ×200)

Fig. 2 Pathological observation of ankle of CIA rats in each group (HE, ×200)

### 3.9 对关节炎大鼠滑膜中 AQP-1 表达的影响

与对照组比较, CIA 模型大鼠滑膜组织中 AQP-1 表达水平显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组相比, 羌活、防风石油醚部位及总提取物组大鼠滑膜组织中 AQP-1 的表达均明显降低 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ); 防风醋酸乙酯部位、正丁醇部位和水部位对关节炎大鼠滑膜中 AQP-1 表达无明显影响。结果见图 3。



A-对照 B-模型 C-羌活 D-防风石油醚部位 E-防风醋酸乙酯部位 F-防风正丁醇部位 G-防风水部位 H-防风总提取物  
A-control B-model C-*Notopterygium incisum* D-ether parts of *S. divaricata* E-acetic ether parts of *S. divaricata* F-n-butyl alcohol parts of *S. divaricata* G-water parts of *S. divaricata* H-total extract of *S. divaricata*

图 3 防风不同提取部位对关节炎大鼠 AQP-1 表达的影响  
Fig. 3 Effect of different extracts parts of *S. divaricata* on protein expression of AQP-1 in CIA rats

## 4 讨论

风药是中药传统分类中的一大类别, 风药之名, 源于金代张元素在《医学启源》论述: “羌活, 气微温, 味甘苦, 治肢节疼痛, 手足太阳经风药也”, 此后, 其弟子李东垣师承其说, 明确提出“风药”名称, 并用于内伤脾胃诸病治疗。风药辛燥, 故能祛除湿邪、治疗湿证, 即风能胜湿。燥性是中药的性能之一, 燥能除湿是中药发挥治疗作用的基础, 燥胜则干是药物产生副作用的因素<sup>[6]</sup>。风药的辛燥之性常产生伤阴耗阳之弊, 一定程度限制了风药的应用。防风为风药的典型代表, 辛甘微温, 可祛风解表、胜湿止痛、升清燥湿, 用于外感表证、风湿痹痛及脾虚湿盛等病证, 其质松而润, 被誉为“风药中之润剂”。因此, 对防风既能燥湿又不伤阴的作用及其机制进行研究, 有助于拓展风药的临床应用, 也为诠释中药燥性的科学内涵提供参考。

燥胜则干, 辛燥中药易导致一系列干燥失润的症状, 表现为口渴多饮、口鼻及皮肤干燥、大便干结等<sup>[7]</sup>, 故本实验选择大鼠饮水量、尿量、大便含水量等指标来考察防风不同提取部位的燥性, 同时选择辛香温燥的风药羌活为对照。结果显示羌活总提取物、防风石油醚部位 ig 正常大鼠后, 饮水量、尿量明显增加, 粪便含水量降低, 其他提取部位和防风总提取物对大鼠的上述燥性指标无明显影响, 表明防风石油醚部位具有一定的燥性。过燥伤阴,

机体津液损耗,致使阳气亢盛,表现为阴虚燥热。血浆 cAMP 与 cGMP 呈拮抗性共同参与细胞反应的调节,可以反映机体的阴阳状态。而中医认为津血同源,津伤则血损,表现最直接的就是血液流变学指标的改变,故可将 cAMP、cGMP、血液流变学作为衡量中药燥性指标<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,防风石油醚部位、羌活 ig 正常大鼠后,血清中 cAMP 的含量和 cAMP/cGMP 值均显著升高,中、低切变率下的全血黏度明显增加,防风其他提取部位和总提取物未见有显著差异,提示防风石油醚部位可能会影响水液转运代谢而造成正常大鼠出现伤阴症状,防风其他部位及总提取物则无明显的燥性效应。

口干咽燥、大便干结等燥性症状与机体的津液输布有关,AQP 作为存在于细胞膜上的选择性转运水分子的通道蛋白,介导水液的跨膜运输,与机体津液的分布密切相关。AQP 有多种亚型,在不同的组织器官中,AQP 表达的亚型不同,即使亚型相同,表达量也不相同,从而导致对水的通透性差异<sup>[9]</sup>。颌下腺是机体重要的唾液分泌腺,主要表达 AQP-5,药物可通过影响 AQP-5 进而抑制腺体的分泌,产生口渴多饮<sup>[10]</sup>。AQP-4 和 AQP-9 均在结肠中表达,但其表达细胞有差异,AQP-4 表达于升结肠的吸收上皮细胞,主要参与肠道的吸收功能,AQP-9 则主要表达在降结肠的杯状细胞,主要参与肠道的分泌而润滑粪便<sup>[11]</sup>。AQP-2 是抗利尿激素敏感性蛋白,主要分布于肾脏集合管主细胞,在机体缺水状态下,抗利尿激素在下丘脑视上核和室旁核中分泌并由垂体释放,进而促进 AQP-2 小泡向腔膜嵌入,并使 AQP-2 开放,增加腔膜对水的通透性,促进尿液的重吸收,已有研究表明尿量的增加与 AQP-2 表达的降低相关<sup>[12]</sup>。本研究显示,羌活、防风石油醚部位明显降低正常大鼠肾组织 AQP-2,颌下腺组织中 AQP-5 和结肠中 AQP-9 的蛋白表达水平。值得注意的是,防风总提取物对正常大鼠的 AQP 并无影响,推测可能是其他极性部位拮抗抑制了石油醚部位下调 AQP 的效应。

类风湿关节炎是常见的自身免疫疾病,其病理特征为炎性细胞与滑膜细胞的增殖和浸润,导致多关节炎、骨与软骨组织受损、滑膜增厚、关节破坏畸形甚至多脏器损伤<sup>[13]</sup>。类风湿性关节炎属中医学“痹证”范畴,中医认为风寒湿邪侵袭肌肉关节,邪盛正虚,引起痹证。风药可发散达表、胜湿

止痛、辛散通络,论治类风湿性关节炎契合其病因病机。防风辛温,祛风散寒、胜湿止痛,为常用的祛风湿、止痹痛的药物,常与羌活、独活等配伍。CIA 模型大鼠的临床表现、病理组织学、免疫学与人类的类风湿性关节炎最为相似,被认为是研究类风湿性关节炎理想的动物模型<sup>[14]</sup>。足趾肿胀度是反映关节病变程度的主要指标,可通过对大鼠关节肿胀程度的评定来判断关节炎的预后状况,进而进行药效学评定。在类风湿性关节炎的发生发展中,IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子和炎症介质 PGE<sub>2</sub> 发挥了重要的致病作用<sup>[15]</sup>。IL-1 $\beta$  可诱导滑膜细胞异常增殖,刺激滑膜细胞分泌蛋白激酶,放大 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的促炎效应;IL-6 参与 T 淋巴细胞的分化与活化,诱发 T 细胞引起组织损伤;TNF- $\alpha$  不仅诱导炎症、促进纤维细胞增生及组织损伤,而且作为破骨细胞的活化因子导致骨和软骨的破坏;PGE<sub>2</sub> 可使局部毛细血管扩张,血管通透性升高,引起组织充血水肿。本实验结果显示,羌活及防风总提取物、正丁醇部位和石油醚部位可降低 CIA 大鼠的足趾肿胀度,改善关节滑膜组织病理,且药效强度为防风总提取物>正丁醇部位>石油醚部位,而醋酸乙酯部位及水部位对大鼠足肿胀、关节组织病理无明显影响。同时,防风总提取物、正丁醇部位和羌活显著降低 CIA 大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 PGE<sub>2</sub> 的水平,石油醚部位可降低血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 PGE<sub>2</sub> 水平,说明正丁醇部位和石油醚部位可能是防风抗类风湿性关节炎的有效部位,防风总提取物、正丁醇部位和石油醚部位可能通过抑制炎症因子的分泌,减轻炎症反应,从而发挥保护关节滑膜的效应。

AQP 异常表达可能是形成湿病的基础之一,调控 AQP 的表达可能是风能胜湿的作用基础<sup>[16]</sup>。AQP-1 在类风湿性关节炎患者的软骨、滑膜细胞中表达升高。炎症反应发生时,致炎因子如 TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等水平升高,进而调控 AQP-1 的表达增加,引起细胞膜水通透性升高,引起细胞水肿变性<sup>[17-18]</sup>。AQP-1 在维持滑液的动态平衡起着重要作用,是导致滑膜炎、关节腔积液、血管翳形成以及关节软骨与滑膜退变的关键因素之一。此外,AQP-1 通过调节细胞膜对水的跨膜转运,促进血管内皮细胞的迁移,促进血管新生,新生的血管向滑膜组织运输炎症细胞并提供充足养分,加重关节炎病变程度。本实验显示,CIA 大

鼠滑膜组织中 AQP-1 的蛋白表达较正常大鼠明显增加,羌活、防风石油醚部位及总提取物可降低 CIA 大鼠滑膜组织中 AQP-1 的表达,这可能是防风胜湿的作用机制之一。由于不同组织中分布的 AQP 亚型不同,且不同亚型的 AQP 调控机制不同,推测防风的其他提取部位可能调控了与燥性相关的 AQP 亚型,而对 AQP-1 无明显影响。防风不同极性部位对 AQP 不同亚型的差异调控,可能是防风表现“风药中之润剂”特性的实质。

综上所述,防风石油醚部位表现出一定的燥性,且具有抗关节炎的作用,其机制可能与调节不同组织中不同亚型的 AQP 表达有关;防风总提取物具有较好的抗关节炎作用,但未见明显的燥性效应,可能是由于防风不同部位对不同亚型的 AQP 调控具有差异,这需进一步实验验证。本研究通过燥性和药效研究以揭示防风“风药中之润剂”的科学内涵,有助于全面认识风药理论,也为中药燥性的运用及燥烈伤阴的减缓提供参考。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 韩晶晶,王晖. 防风妙用之药理阐发 [J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(2): 128-129.
- [2] Magouliotis D E, Tasiopoulou V S, Svokos A A, et al. Aquaporins in health and disease [J]. *Adv Clin Chem*, 2020, 98: 149-171.
- [3] Tardelli M, Stulnig T M. Aquaporin regulation in metabolic organs [J]. *Vitam Horm*, 2020, 112: 71-93.
- [4] 李姿慧,王键,蔡荣林. 湿病与水通道蛋白的相关性研究进展 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(1): 5-10.
- [5] Yue M F, Tao Y, Fang Y L, et al. The gut microbiota modulator berberine ameliorates collagen-induced arthritis in rats by facilitating the generation of butyrate and adjusting the intestinal hypoxia and nitrate supply [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12311-12323.
- [6] 梁灿璨,吴诗华,魏羽,等. 补骨脂盐炙前后对肾阳虚大鼠肝肾功能及水通道蛋白表达的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4713-4718.
- [7] 许晨曦,刘玉强,张丝雨,等. 生、麸炒苍术对大鼠 AQP1、AQP5 及血液流变学的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(10): 2056-2059.
- [8] 徐依依,瞿领航,曹国胜,等. 南苍术与北苍术的燥性效应比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 87-92.
- [9] 刘永辉,龙静,何流琴,等. 水通道蛋白对动物机体健康影响研究进展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2020, 50(4): 427-437.
- [10] Ichiyama T, Nakatani E, Tatsumi K, et al. Expression of aquaporin 3 and 5 as a potential marker for distinguishing dry mouth from Sjögren's syndrome [J]. *J Oral Sci*, 2018, 60(2): 212-220.
- [11] Yde J, Keely S, Wu Q, et al. Characterization of AQPs in mouse, rat, and human colon and their selective regulation by bile acids [J]. *Front Nutr*, 2016, 3: 46.
- [12] Olesen E T B, Fenton R A. Aquaporin-2 membrane targeting: Still a conundrum [J]. *Am J Physiol Ren Physiol*, 2017, 312(4): F744-F747.
- [13] 张晓攀,李艳贞,李珊珊,等. 类风湿性关节炎治疗药物研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(10): 1906-1910.
- [14] 陈哲,郭艳幸. 类风湿性关节炎实验动物模型研究综述 [J]. 风湿病与关节炎, 2015, 4(12): 67-70.
- [15] Sun Y, Zhao D L, Liu Z X, et al. Inhibitory effect of salvianolic acid on inflammatory mediators of rats with collagen-induced rheumatoid arthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4037-4041.
- [16] 姚锐,吴昌归,高永翔,等. 以 AQP 表达验证“肺病及肠与泻肠清肺”关键的“水湿”病理证据 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(6): 726-729.
- [17] Mobasheri A, Moskaluk C A, Marples D, et al. Expression of aquaporin 1 (AQP1) in human synovitis [J]. *Ann Anat*, 2010, 192(2): 116-121.
- [18] Cai L, Chen W N, Li R, et al. Therapeutic effect of acetazolamide, an aquaporin 1 inhibitor, on adjuvant-induced arthritis in rats by inhibiting NF-κB signal pathway [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40(2): 117-125.

[责任编辑 潘明佳]