

## 实验研究

## 风湿祛痛胶囊对大鼠佐剂性关节炎的治疗作用及机制

孙璠璠<sup>1</sup> 李萍<sup>2</sup> 朱志杰<sup>2</sup> 王雨辰<sup>1</sup> 张月<sup>1</sup> 卢泽原<sup>1</sup> 于晓凤<sup>1</sup> 睢大策<sup>1</sup>

(1 吉林大学药学院药理教研室,长春,132001; 2 通化金马药业集团,通化,134000)

**摘要** 目的:研究风湿祛痛胶囊对大鼠佐剂性关节炎(AA)的治疗作用及其可能机制。方法:Wistar大鼠72只,雄性,体重180~220g,按体重随机分为以下6组:正常组,AA模型组,风湿祛痛胶囊低、中、高剂量(0.25、0.5、1.0g/kg)组,万通筋骨片阳性药(0.3g/kg)组。除正常组外,各组大鼠于右后足跖皮下注射0.1mL弗氏完全佐剂(FCA)制备AA模型。致炎后第2天开始给药,每天灌胃给药1次,连续21d。测定致炎前及致炎后第2、5、8、12、15、18、21、23d各大鼠致炎足及对侧足的足跖容积;测定大鼠腹腔巨噬细胞(PM $\phi$ )吞噬功能;检测血清中超氧化物歧化酶(SOD)活性,丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )及白细胞介素6(IL-6)的含量;测定关节渗出液中前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的含量;测定血液流变学变化情况。结果:风湿祛痛胶囊能够显著抑制大鼠原发及继发性足跖肿胀,对巨噬细胞吞噬功能、红细胞压积及血沉有明显的抑制作用,能够显著增强血清中SOD活性,降低血清中MDA、NO、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 及IL-6的含量;明显降低关节渗出液中PGE<sub>2</sub>的含量。结论:风湿祛痛胶囊对大鼠佐剂性关节炎有显著的改善作用,其机制可能与抑制巨噬细胞吞噬功能、增强机体清除自由基的能力、降低血清中的炎性反应因子水平及改善血液流变学有关。

**关键词** 风湿祛痛胶囊;佐剂性关节炎;大鼠;自由基;炎性反应因子

## Efficacy and Mechanism of Fengshi Qutong Capsule on Adjuvant Arthritis Rats

Sun Fanfan<sup>1</sup>, Li Ping<sup>2</sup>, Zhu Zhijie<sup>2</sup>, Wang Yuchen<sup>1</sup>, Zhang Yue<sup>1</sup>, Lu Zeyuan<sup>1</sup>, Yu Xiaofeng<sup>1</sup>, Sui Dayun<sup>1</sup>

(1 Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China;

2 Tong Hua Golden-horse Group, Tong Hua 134000, China)

**Abstract Objective:** To observe the efficacy of Fengshi Qutong Capsule on adjuvant-induced arthritis (AA) rats and its possible mechanism. **Methods:** Male Wistar rats (weighing 180~220g), with the amount of 72, were divided into six groups randomly: control group, AA group, low, medium, high doses (0.25, 0.5, 1.0g/kg) of Fengshi Qutong Capsule groups as well as Wantong Jingu Pill (0.3g/kg) positive control group. Except for the control group, the arthritis was induced by a single injection of 0.1mL of Freund's complete adjuvant (FCA) into the palmer subcutaneous tissue of the right hind paw. The second day after the onset of arthritis, all the rats were administrated by drugs once per day for 21 days. The swelling symptom of both hind paws on second, 5th, 8th, 12th, 15th, 18th, 21st, 23rd days were examined; arthritis indexes of non-injected paws were assessed; PM $\phi$  function was evaluated; the activity of SOD and the contents of MDA, NO, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 in serum were measured as well as the content of PGE<sub>2</sub> in tissue fluid and the hemorheology changes. **Results:** The swelling symptom in right hind paw and left hind paw were significantly relieved among the Fengshi Qutong Capsule groups, the function of PM $\phi$ , the hematocrit and erythrocyte sedimentation rate declined significantly; the SOD activity increased while the contents of MDA, NO, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 in serum significantly decreased; and Fengshi Qutong Capsule can also significantly help decrease the content of PGE<sub>2</sub> in inflammatory tissue fluid. **Conclusion:** Fengshi Qutong Capsule shows satisfactory therapeutic effects on AA rats, its mechanism may be related to the inhibition of PM $\phi$  activation, enhancement of the capability of scavenging free radicals, declination of inflammatory elements' levels and the improvement of the changes of hemorheology.

**Key Words** Fengshi Qutong Capsule; Adjuvant arthritis; Rats; Free radicals; Inflammatory factors

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.12.025

风湿祛痛胶囊是由川黄柏、苍术、威灵仙等19味中药组成的复方制剂,具有燥湿祛风,活血化痰,通络止痛功能。用于痹病寒热错杂证,症见肌肉关节疼痛,肿胀,关节活动受限,晨僵,局部发热,风湿

性关节炎、类风湿性关节炎见上述证候者。君药黄柏为芸香科植物黄皮树的干燥树皮,其苦寒沉降,清热燥湿,泻火解毒能力强,归肾、膀胱经。现代研究表明<sup>[1]</sup>,黄柏具有抗菌、抗炎、解热、抗癌等多种药理作用,在医药领域有着广泛的应用和开发前景。苍术为菊科苍术属植物,具有化湿运脾作用,用于燥湿健脾,散寒祛风,风湿痹痛及夜盲等病症<sup>[2]</sup>。威灵仙为毛茛科植物,根部入药用于祛风湿,通经络,消痰涎,散癖积,对全身游走性风湿痛尤其适宜<sup>[3]</sup>。鸡血藤,为五味子科、菟丝子科、大血藤科、蝶形花科等多种植物的别称,常与地龙、黄芪、当归、丹参等配伍,用于治疗风湿所致的腰膝关节疼痛、风湿痹痛、肢体麻木<sup>[4]</sup>等。目前尚未见风湿祛痛胶囊对佐剂性关节炎治疗作用的实验研究报道。本文通过建立 AA 模型,观察风湿祛痛胶囊对大鼠佐剂性关节炎的治疗作用及潜在机制,为其临床应用提供实验依据。

## 1 材料及方法

1.1 主要试剂 风湿祛痛胶囊,由通化金马药业集团股份有限公司提供,批号:20140601;万通筋骨片,规格:0.28 g/片,由通化万通药业股份有限公司生产,批号:140509H;佐剂用卡介苗,规格:60 mg/支,由中国药品生物制品检定所生产,批号:201301;SOD、NO 测定试剂盒,由南京建成生物研究所提供,生产批号:20140909;MDA 测试盒,由南京建成生物研究所生产,批号:20140915;IL-1 $\beta$ 、TNF、IL-6 测定试剂盒,由北京康源瑞德生物技术有限公司生产,批号:20140925。

1.2 大鼠 AA 模型的建立 制备 FCA<sup>[5]</sup>:取 10 mL 熔化的无水羊毛脂与 20 mL 液体石蜡混合后共研磨 1 h,经 30 min 高压灭菌后即得弗氏不完全佐剂(FIA),置于 4 °C 保存备用。临用前取 10.5 mL FIA 于研钵中,将 180 mg 卡介苗(4.5 mL 注射用水溶解)缓慢匀速滴入研钵,边研边滴,按同一方向与 FIA 共研磨约 1.5 h,即制为弗氏完全佐剂,备用。正常组大鼠不做任何处理,其余大鼠于右后足跖皮下注射 FCA 0.1 mL 制备 AA 模型<sup>[6]</sup>。

1.3 动物分组及给药 雄性 Wistar 大鼠 72 只,体重 180~200 g,按体重随机分为 6 组:正常(0.5% 羧甲基纤维素钠 10 mL/kg)组,模型(0.5% 羧甲基纤维素钠 10 mL/kg)组,风湿祛痛胶囊低、中、高剂量(0.25、0.5、1.0 g/kg)组,万通筋骨片阳性药(0.3 g/kg)组。造模后第 2 天开始灌胃给药,1 次/d,连续 21 d。

1.4 测定足跖肿胀程度 于造模前及造模后第 2、5、8、12、15、18、21、23 d 测定大鼠左、右足跖容积,计

算足跖肿胀率<sup>[7]</sup>。足跖肿胀率(%)=(致炎前足容积-致炎前足容积)/致炎前足容积 $\times$ 100%

1.5 测定腹腔巨噬细胞(PM $\phi$ )吞噬功能 造模后第 24 天,用 3% 戊巴比妥钠麻醉大鼠,消毒腹部皮肤后向腹腔内注射 15 mL 含肝素预冷 PBS 灌洗,取 8 mL 腹腔液,离心(1 500 r/min,10 min)后弃上清,用预冷的 PBS 洗细胞 2 次后将细胞浓度调节至  $2.5 \times 10^6$ /mL,以 100  $\mu$ L/孔加到 96 孔板中于培养箱孵育 24 h,弃去上清液后以每孔 100  $\mu$ L 加入 0.075% 中性红染液,孵育 15 min 后弃去上清,温 PBS 洗 2 次细胞,加巨噬细胞裂解液作用于 4 °C 过夜。波长 530 nm 下用酶标仪测定吸光度<sup>[8]</sup>。

1.6 测定血液流变学指标 取 1 mL 已抗凝血加入压积管中,放置离心机 3 500 r/min 离心 30 min,计算红细胞压积。另取已抗凝血 1.5 mL 测定 1 h、2 h 血沉率。

1.7 测定相关生化指标 取血于室温静置后离心(2 000 r/min,10 min),分离血清于-80 °C 下保存备用。用生化试剂盒测定 SOD 活性,MDA 及 NO 含量;用放射性免疫分析测定盒测定 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 含量<sup>[9]</sup>。

1.8 关节浸出液中 PGE<sub>2</sub> 的含量测定 大鼠炎性肿胀足剪碎后浸泡于 5 mL 生理盐水中约 1 h 后离心(2 500 r/min,10 min),取上清液 0.3 mL,加 2 mL KOH-甲醇溶液(0.5 mmol/L)于 50 °C 下作用 20 min,用甲醇将溶液体积加至 20 mL。用紫外分光光度计测定吸光度(波长 278 nm)。PGE<sub>2</sub> 的含量表示为每克炎性组织的吸光度值<sup>[10]</sup>。

1.9 统计学处理 数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用 SPSS 13.0 *t* 检验比较组间差异,以  $P < 0.05$  表示为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 风湿祛痛胶囊对足跖肿胀程度的影响 模型组大鼠左、右足肿胀率均显著增高,与正常组比较,差异具有统计学意义( $P < 0.01 \sim P < 0.001$ )。风湿祛痛胶囊 0.5 g/kg、1.0 g/kg 于给药后第 6、10、13、16、19、21 d 均可使大鼠右侧足肿胀显著降低,与模型组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),0.25 g/kg 于给药后第 21 d 可显著降低右侧足肿胀( $P < 0.05$ );风湿祛痛胶囊 1.0 g/kg 于给药后第 10、13、16、19、21 d 显著降低左侧足肿胀( $P < 0.05$ ),0.5 g/kg 于给药后第 16、19、21 d 显著降低左侧足肿胀( $P < 0.05$ ),0.25 g/kg 剂量对左侧足肿胀无显著影响( $P > 0.05$ ),见表 1、表 2。

表 1 风湿祛痛胶囊对右侧原发性足肿胀的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	肿胀率(%)						
	3 d	6 d	10 d	13 d	16 d	19 d	21 d
正常组	-1.27 ± 4.88	-0.18 ± 4.93	1.63 ± 4.78	2.86 ± 4.64	6.08 ± 4.02	9.67 ± 3.68	7.92 ± 5.05
模型组	135.97 ± 41.26 <sup>△</sup>	100.98 ± 35.34 <sup>△</sup>	117.67 ± 38.04 <sup>△</sup>	148.71 ± 54.52 <sup>△</sup>	176.70 ± 60.11 <sup>△</sup>	180.42 ± 60.22 <sup>△</sup>	166.81 ± 55.73 <sup>△</sup>
风湿祛痛胶囊 0.25 g/kg	134.84 ± 31.70	106.28 ± 27.27	95.13 ± 29.27	131.07 ± 30.59	148.05 ± 27.18	168.59 ± 30.94	135.64 ± 29.38
风湿祛痛胶囊 0.5 g/kg	126.92 ± 29.96	74.11 ± 17.71*	86.88 ± 21.35*	110.23 ± 33.51*	127.50 ± 40.19*	136.89 ± 31.46*	122.07 ± 34.89*
风湿祛痛胶囊 1.0 g/kg	123.40 ± 23.68	69.50 ± 27.06*	78.05 ± 28.60**	94.63 ± 27.59**	112.54 ± 33.50**	121.39 ± 22.03**	116.03 ± 31.20**
万通筋骨片 0.3 g/kg	121.93 ± 26.83	95.23 ± 20.14	85.25 ± 29.30*	102.64 ± 49.39*	116.57 ± 32.52**	124.76 ± 46.93*	122.36 ± 33.23*

注:与正常组相比, <sup>△</sup> $P < 0.001$ ;与模型组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

表 2 风湿祛痛胶囊对左侧继发性足肿胀的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	肿胀率(%)						
	3 d	6 d	10 d	13 d	16 d	19 d	21 d
正常组	-1.99 ± 3.89	2.01 ± 3.05	3.08 ± 3.96	5.20 ± 3.14	5.15 ± 3.62	6.09 ± 3.58	4.03 ± 2.50
模型组	-1.57 ± 4.50	6.93 ± 4.45 <sup>△</sup>	10.28 ± 7.27 <sup>△</sup>	25.94 ± 20.58 <sup>△</sup>	71.70 ± 51.46 <sup>△△</sup>	88.75 ± 59.99 <sup>△△</sup>	86.51 ± 55.57
风湿祛痛胶囊 0.25 g/kg	-3.78 ± 3.98	6.60 ± 5.19	6.89 ± 4.44	13.64 ± 10.30	41.48 ± 27.58	51.17 ± 43.08	46.24 ± 33.12*
风湿祛痛胶囊 0.5 g/kg	-1.18 ± 4.92	5.46 ± 4.70	8.34 ± 12.75	14.29 ± 11.91	34.07 ± 24.83*	49.40 ± 31.89*	41.75 ± 35.72*
风湿祛痛胶囊 1.0 g/kg	-0.29 ± 4.81	5.09 ± 2.57	4.29 ± 7.59*	12.08 ± 8.59*	31.20 ± 27.97*	37.09 ± 31.37**	36.56 ± 32.06**
万通筋骨片 0.3 g/kg	-4.36 ± 3.74	4.39 ± 2.77	4.86 ± 5.19*	12.15 ± 11.66*	29.78 ± 26.73*	41.26 ± 33.05*	42.93 ± 39.61*

注:与正常组比较, <sup>△</sup> $P < 0.01$ , <sup>△△</sup> $P < 0.001$ ;与模型组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

表 3 风湿祛痛胶囊对血清 MDA 含量及 SOD 活性的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)
正常组	285.24 ± 22.50	4.07 ± 2.89
模型组	250.74 ± 32.70 <sup>###</sup>	9.13 ± 3.81 <sup>###</sup>
风湿祛痛胶囊 0.25 g/kg	273.30 ± 13.63*	8.10 ± 3.16
风湿祛痛胶囊 0.5 g/kg	276.76 ± 16.74*	5.39 ± 3.33*
风湿祛痛胶囊 1.0 g/kg	282.67 ± 14.14**	4.63 ± 2.39**
万通筋骨片 0.3 g/kg	274.06 ± 12.06*	4.82 ± 3.88**

注:与正常组比较, <sup>###</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

2.2 风湿祛痛胶囊对巨噬细胞吞噬功能的影响 模型组巨噬细胞吞噬功能明显增强,与正常组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),风湿祛痛胶囊 0.25、0.5、1.0 g/kg 均可使巨噬细胞吞噬功能明显降低,与模型组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),与阳性药万通筋骨片作用强度相似,见图 1。

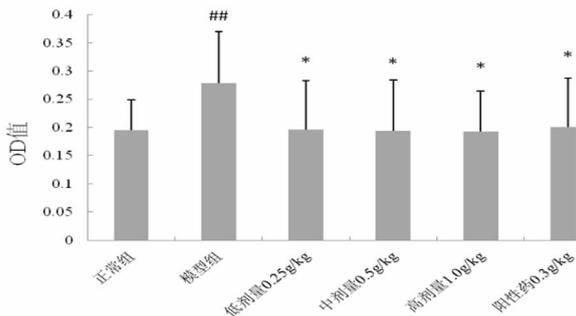


图 1 风湿祛痛胶囊对巨噬细胞吞噬功能的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

注:与正常组比较, <sup>##</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较, \* $P < 0.05$

2.3 风湿祛痛胶囊对 PGE<sub>2</sub> 在关节渗出液中的含量影响 模型组大鼠关节渗出液中 PGE<sub>2</sub> 含量显著升高,与正常组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),风湿祛痛胶囊 0.5、1.0 g/kg 可显著降低 PGE<sub>2</sub> 含量,与模型组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),0.25 g/kg 对 PGE<sub>2</sub> 含量无明显影响( $P > 0.05$ ),见图 2。

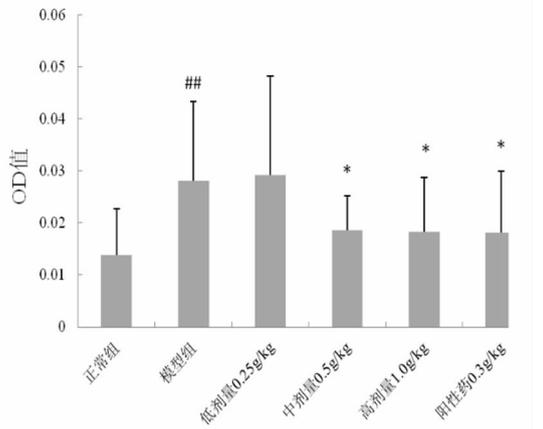


图 2 风湿祛痛胶囊对关节渗出液中 PGE<sub>2</sub> 含量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

注:与正常组比较, <sup>#</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较, \* $P < 0.05$

2.4 风湿祛痛胶囊对血液流变学的影响 模型组红细胞压积及血沉均显著升高,与正常比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),风湿祛痛胶囊 1.0 g/kg 能显著抑制红细胞压积,并使 1 h 及 2 h 血沉显著下降,与模型组比较具有统计学意义( $P < 0.05$ ),0.5 g/kg 剂量能够显著降低 1 h 血沉,但对红细胞压积

表 4 风湿祛痛胶囊对血清 NO、IL-1β、TNF-α 及 IL-6 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	NO(μmol/mL)	IL-1β(ng/mL)	TNF-α(ng/mL)	IL-6(pg/mL)
正常组	24.34 ± 7.22	0.11 ± 0.06	1.52 ± 1.05	1.36 ± 0.75
模型组	50.47 ± 12.96 <sup>△△</sup>	0.29 ± 0.17 <sup>△</sup>	2.79 ± 1.32 <sup>△</sup>	2.23 ± 0.74 <sup>△</sup>
风湿祛痛胶囊 0.25 g/kg	53.93 ± 13.66	0.18 ± 0.16	1.75 ± 0.85 <sup>*</sup>	1.73 ± 0.94
风湿祛痛胶囊 0.5 g/kg	46.93 ± 12.04	0.10 ± 0.13 <sup>**</sup>	1.68 ± 0.59 <sup>**</sup>	1.76 ± 1.08
风湿祛痛胶囊 1.0 g/kg	38.59 ± 10.18 <sup>*</sup>	0.10 ± 0.07 <sup>**</sup>	1.57 ± 0.53 <sup>**</sup>	1.52 ± 0.77 <sup>*</sup>
万通筋骨片 0.3 g/kg	58.37 ± 15.08	0.14 ± 0.13 <sup>*</sup>	1.86 ± 0.54 <sup>*</sup>	1.85 ± 0.82

及 2 h 血沉均无显著影响,0.25 g/kg 对红细胞压积及 1 h、2 h 血沉均无明显影响( $P > 0.05$ ),图 3 及图 4。

2.5 风湿祛痛胶囊对血清 MDA 含量及 SOD 活性的影响 模型组血清 MDA 含量明显增加,SOD 活性明显降低,与正常组比较差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),风湿祛痛胶囊 0.5、1.0 g/kg 均可明显降低血清中 MDA 含量,升高 SOD 活性,且与模型组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),0.25 g/kg 可使 SOD 活性升高( $P < 0.05$ ),但对 MDA 含量无明显影响( $P > 0.05$ ),见表 3。

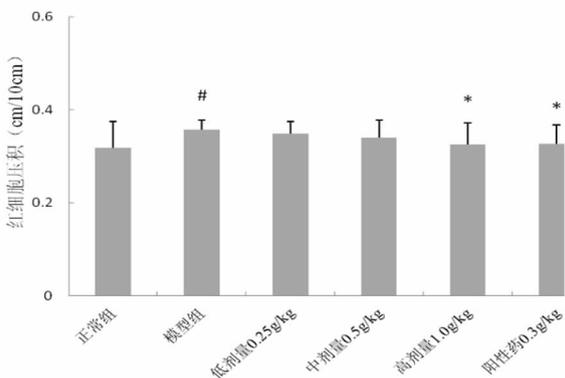


图 3 风湿祛痛胶囊对红细胞压积的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )  
注:与正常组比较, # $P < 0.05$ ;与模型组比较, \* $P < 0.05$

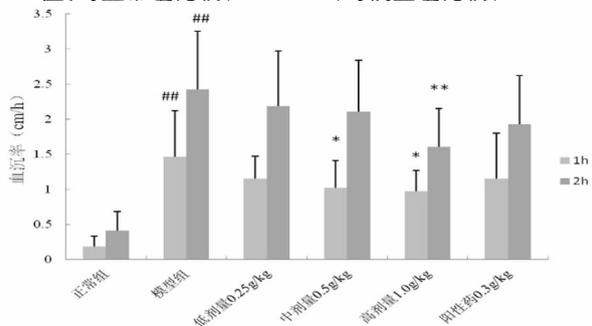


图 4 风湿祛痛胶囊对血沉的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )  
注:与正常组比较, ## $P < 0.01$ ;与模型组比较, \* $P < 0.05$

2.6 风湿祛痛胶囊对血清 NO、IL-1β、TNF-α 及 IL-6 含量影响 模型组血清 NO、IL-1β、TNF-α 及 IL-6 含量均明显增加,与正常组比较差异具有统计学意义( $P < 0.01$  或  $P < 0.01$ ),相比于模型组,风湿祛痛

胶囊 1.0 g/kg 可使血清 NO、IL-1β、TNF-α 及 IL-6 的含量显著升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),0.5 g/kg 可明显降低血清中 IL-1β、TNF-α 的含量( $P < 0.01$ ),但对 NO、IL-6 均无明显影响( $P > 0.05$ );0.25 g/kg 可明显降低血清中 TNF-α 的含量( $P < 0.05$ ),对 NO、IL-1β、IL-6 均无明显影响( $P > 0.05$ )。见表 4。

### 3 讨论

大鼠佐剂性关节炎(Adjuvant Arthritis, AA)模型在临床表现、病理学、免疫学改变和病理机制等方面与人风湿性关节炎有许多相似特征,是研究风湿性关节炎病理机制和评价治疗该疾病药物的较理想动物模型<sup>[6]</sup>。本研究通过建立大鼠 AA 模型,详细描述了大鼠 AA 模型的炎症反应表现特征,以及对与疾病过程相关因子进行了测定。

风湿性关节炎是一种常见的慢性、复发性的自身免疫性疾病,常表现为滑膜组织增生,血管生成,软骨损毁,骨破坏及关节功能性残疾。这种系统性疾病是由关节组织持续发炎引起的,进而产生疼痛、僵硬、肿胀及其他多种症状<sup>[11]</sup>。风湿性关节炎在全世界范围内普遍流行,导致长期残疾甚至过早死亡,严重影响人类生活质量。因此,继续对该病进行病理生理性及药理学研究,寻找新型治疗药物显得尤为重要。通常情况下,临床上治疗风湿性关节炎采用非甾体类的化学合成药物,例如布洛芬,醋氯芬酸及萘普生,同时配合甾体类激素如可的松和泼尼松。然而,这些药物仅能暂时缓解炎症反应,减轻症状,对疾病的长期治疗效果并不明显<sup>[12]</sup>。而且,在疾病的治疗过程中,由于严重的不良反应如胃肠道溃疡、心血管并发症、血液毒性及肾衰竭等的影响,许多患者对药物不再产生任何反应或者不得不得被强制终止治疗,因此,采用这类药物治疗风湿性关节炎的成效是极有限的<sup>[13]</sup>。由于这些药物的治疗缺点,寻找新的高效、低毒抗风湿性关节炎药物成为亟待解决的难题。本研究采用大鼠 AA 模型,研究风湿祛痛胶 (下接第 1925 页)

0.05); 乳安凝胶膏剂大剂量组大鼠乳腺组织中 VEGF、PCNA 表达明显减少,与模型组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。表明外敷乳安凝胶膏剂后,乳腺增生大鼠乳腺组织中 VEGF、PCNA 表达减少,差异有统计学意义。提示乳安凝胶膏剂可以通过降低 VEGF 的活性,抑制乳腺上皮细胞的增值,对乳腺增生起到一定的抑制作用。

#### 参考文献

- [1] 傅静娟, 欧宁, 李永刚. 乳安凝胶膏剂对大鼠乳腺增生及内分泌激素的影响[J]. 安徽医药, 2012, 16(4): 439-441.
- [2] Zhang QQ, LIU P, Yu SM, et al. Effect of Xiang hua hurugels on mammary hyperplasia rats[J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2014, 31(6): 647-650.
- [3] 楼炜, 周洁, 岳素荣. 散结止痛凝胶膏对乳腺增生模型大鼠的影响[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 657-657.
- [4] Duan HG, Wei Y H, Li BX, et al. The rapeutic effect of different extract of Shuru Xiaokuai decoction on hyperplasia of mammary glands in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2013, 30(10): 1058-1062.
- [5] 李伟泽, 刘世泽, 崔竹玲, 等. 乳腺康凝胶膏剂治疗乳腺增生临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(8): 1218-1220.
- [6] 王玉杰. 桂枝茯苓胶囊治疗乳腺囊性增生的疗效观察[J]. 中国

处方药, 2015, 13(7): 41.

- [7] 王林丽, 杨巧虹, 李卓恒, 等. 乳宁口服液治疗乳腺增生大鼠的药效学研究[J]. 中国药业, 2015, 24(13): 16-17.
- [8] 李泉. 激素与 VEGF、bFGF 水平在乳腺增生病辨证分型中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(17): 2250-2253.
- [9] 祁明, 郑亚宁. 血管内皮生长因子的研究进展[J]. 青海师范大学学报: 自然科学版, 2010, 28(4): 61-66.
- [10] 王春艳. EGFR 和 VEGF 联合检测对评估乳腺癌淋巴结转移的意义[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(3): 440-442.
- [11] 宋爱莉, 李静蔚, 刘晓菲, 等. 乳腺增生病与血管生成因子表达关系的临床研究[J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(4): 277-280.
- [12] 段彦苍, 杜惠兰, 靳亚慈. 乳腺增生大鼠模型血清和乳腺 VEGF、bFGF 的变化[J]. 陕西医学杂志, 2010, 39(3): 277-279.
- [13] 宋楠萌, 桑建利, 徐恒. 增殖细胞核抗原(PCNA)的分子结构及其生物学功能研究进展[J]. 自然科学进展, 2006, 16(10): 1201-1209.
- [14] 肖秀娣, 邹士林, 陆莉. P53 PCNA C-erbB-2 和 nm23 在乳腺增生症中的表达及其临床意义[J]. 江苏大学学报: 医学版, 2004, 14(1): 47-48.

(2015-07-23 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 1921 页)

囊治疗风湿性关节炎的效果及病理机制, 结果表明, 风湿祛痛胶囊能使大鼠佐剂性关节炎的关节肿胀程度, 显著抑制腹腔巨噬细胞的活化, 降低红细胞压积及血沉, 显著降低关节渗出液中 PGE<sub>2</sub> 含量, 能够使血清中 MDA、NO、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  含量显著降低, 显著升高血清 SOD 活性。

本试验证明, 风湿祛痛胶囊具有良好的抗风湿性关节炎的作用, 该作用机制主要与其能够抑制巨噬细胞活化, 降低血清中的炎性因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等的含量, 提高机体清除氧自由基的能力以及改善机体血液流变学性质等因素有关。

#### 参考文献

- [1] 张冠英, 董瑞娟, 廉莲. 川黄柏、关黄柏化学成分及药理活性研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(10): 812-821.
- [2] 付红梅, 朱东海, 方婧, 等. 苍术的化学、分子生物学和药理学研究进展[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(20): 2669-2672.
- [3] 章蕴毅, 张宏伟, 李佩芬, 等. 威仙灵的解痉抗炎镇痛作用[J]. 中成药, 2001, 23(11): 808-811.
- [4] 符影, 程悦, 陈建萍, 等. 鸡血藤化学成分及药理作用研究[J]. 中草药, 2011, 42(6): 1229-1234.
- [5] 冯芳, 丁志建, 刘俊. 佐剂性关节炎大鼠模型的实验研究[J]. 天

津药学, 2004, 16(2): 1-4.

- [6] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 749-751.
- [7] 李培培, 解国雄, 宋珊珊, 等. 大鼠佐剂性关节炎模型表现特征及评价指标[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(5): 453-457.
- [8] 曾阳, 马继雄, 鲍敏, 等. 藏药翁布总苷对大鼠佐剂性关节炎的治疗作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(12): 1321-1325.
- [9] 高俊, 丁真奇. 细胞因子在类风湿性关节炎中作用的研究现状[J]. 医学综述, 2006, 12(5): 289-291.
- [10] 付雯雯. 乌头注射液对类风湿性关节炎的治疗作用及其机制[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [11] Lingling Shen, Pingtao Wang, Junhao Guo, et al. Anti-arthritic activity of ethanol extract of Fagopyrum cymosum with adjuvant-induced arthritis in rats[J]. Pharmaceutical Biology, 2013, 51(6): 783-789.
- [12] Xin-xin Zhang, Yoichiro Ito, Jin-ru Liang, et al. Therapeutic effects of total steroid saponin extracts from the rhizome of Dioscorea zingiberensis C. H. Wright in Freund's complete adjuvant induced arthritis in rats[J]. International Immunopharmacology, 2014(23): 407-416.
- [13] Ke Pan, Xiao Xia, Wen-Hua Guo, et al. Suppressive effects of total alkaloids of Lycopodium casuarinoides on adjuvant-induced arthritis in rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2015(195): 17-22.

(2015-08-31 收稿 责任编辑: 王明)