

桃红四物汤对类风湿关节炎模型大鼠关节肿胀改善效果及机制研究

范卫闯¹, 吕立桃¹, 白登彦², 马富海³

1. 开封市人民医院骨一科, 河南 开封 475002
2. 甘肃省第二人民医院骨科, 甘肃 兰州 730015
3. 甘肃省中医院骨科, 甘肃 兰州 730050

[摘要] 目的: 观察桃红四物汤改善类风湿关节炎(RA)模型大鼠关节肿胀的效果并探讨其作用机制。方法: 从75只雌性SPF级Wistar大鼠中随机选取60只, 建立RA大鼠模型, 剩余15只纳入空白组。将造模成功的60只大鼠随机分为模型组及桃红四物汤低、中、高(6.53、13.06、26.13 g/kg)剂量组, 每组15只。连续给药4周。采用关节炎指数(AI)评分法评定各组大鼠右肢的肿胀情况; 酶联免疫吸附法测定各组大鼠血清基质金属蛋白酶-8(MMP-8)和基质金属蛋白酶组织抑制剂-3(TIMP-3)含量; 苏木精-伊红染色法观察各组大鼠滑膜组织病理学变化情况; 采用蛋白质印迹法检测各组大鼠关节滑膜中Toll样受体4(TLR4)、核转录因子- κ B(NF- κ B)蛋白含量。结果: 干预后, 与空白组比较, 模型组大鼠AI评分、血清MMP-8含量及关节滑膜TLR4、NF- κ B蛋白含量均显著升高($P < 0.05$), 血清TIMP-3含量降低($P < 0.05$); 与模型组比较, 桃红四物汤低、中、高剂量组大鼠AI评分、血清MMP-8含量及关节滑膜TLR4、NF- κ B蛋白含量降低($P < 0.05$), 血清TIMP-3含量升高($P < 0.05$)。与空白组比较, 模型组大鼠关节滑膜组织出现炎性细胞浸润, 滑膜细胞增生; 干预后, 桃红四物汤低、中、高剂量组大鼠关节滑膜组织病理变化得到明显改善。结论: 桃红四物汤能有效缓解RA大鼠关节肿胀症状, 减轻炎症反应, 其机制与下调TLR4/NF- κ B信号通路蛋白表达, 降低MMP-8含量和提高TIMP-3含量有关。

[关键词] 类风湿关节炎; 桃红四物汤; Toll样受体4/核转录因子- κ B; 基质金属蛋白酶-8; 基质金属蛋白酶组织抑制剂-3

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2023)01-0053-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.01.011

Study on Improvement Effect of Taohong Siwu Decoction on Joint Swelling in Rat Models with Rheumatoid Arthritis and Its Mechanism

FAN Weichuang, LYU Litao, BAI Dengyan, MA Fuhai

Abstract: **Objective:** To observe the effect of Taohong Siwu Decoction on the improvement of joint swelling in rat models with rheumatoid arthritis(RA) and discuss its mechanism. **Methods:** With a total of 75 female SPF Wistar rats, 60 rats were selected as rat models with RA, and the rest of 15 rats were included into the blank group. After successful modeling, a total of 60 rats were randomly divided into the model group and the Taohong Siwu Decoction groups of low-dose, medium-dose and high-dose(6.53 g/kg, 13.06 g/kg and 26.13 g/kg), with 15 rats in each group. All groups were administrated for four weeks. The swelling of right limbs of rats in each group was evaluated by Arthritis Index(AI) scoring; the contents of matrix metalloproteinase-8(MMP-8) and tissue inhibitor of metalloproteinase-3(TIMP-3) were measured

[收稿日期] 2022-05-23

[修回日期] 2022-10-23

[基金项目] 甘肃省自然科学基金项目(21CX1RA176); 甘肃省中医药管理局课题(GZK-2016-53)

[作者简介] 范卫闯(1974-), 男, 硕士, 副主任医师, E-mail: 2114822237@qq.com。

[通信作者] 吕立桃(1986-), 男, 硕士, 主治医师, E-mail: 974744130@qq.com。

by enzyme-linked immunosorbent assay; the pathological changes of synovial tissue of joints of rats in each group were observed by hematoxylin-eosin staining; the protein contents of Toll-like receptor 4 (TLR4) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) of the synovial tissue of joints of rats in each group were detected by Western blot. **Results:** After intervention, the scores of AI, MMP-8 content, and protein contents of TLR4 and NF- κ B in the model group were significantly increased when compared with those in the blank group ($P < 0.05$), and the TIMP-3 content was decreased ($P < 0.05$); compared with those in the model group, the scores of AI, MMP-8 content and protein contents of TLR4 and NF- κ B in the Taohong Siwu Decoction groups of low-dose, medium-dose and high-dose were decreased ($P < 0.05$), and the TIMP-3 content was increased ($P < 0.05$). Compared with those in the blank group, the inflammatory cells infiltration and synovial cell proliferation were found in the synovial tissue of joints of rats in the model group; after intervention, the pathological changes of the synovial tissue of joints of rats in the Taohong Siwu Decoction groups of low-dose, medium-dose and high-dose were significantly improved. **Conclusion:** Taohong Siwu Decoction can effectively improve the symptom of joint swelling of rats and reduce the inflammatory responses, and its mechanism is related to the down regulation of protein expression of the TLR4/NF- κ B signaling pathway, decrease of the MMP-8 content and increase of the TIMP-3 content.

Keywords: Rheumatoid arthritis; Taohong Siwu Decoction; Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B; Matrix metalloproteinase-8; Tissue inhibitor of metalloproteinase-3

类风湿关节炎(RA)是遗传或免疫机制异常导致的以对称性、侵蚀性关节炎,并伴有关节外器官受累及血清类风湿因子阳性的慢性免疫性疾病。西医主要采用非甾体类抗炎和抗风湿药治疗 RA,但患者病情易反复,且存在一定不良反应。中医药能有效消除 RA 肿痛、改善关节功能,在治疗 RA 方面优势明显^[1]。桃红四物汤具有养血活血、活血化瘀的作用,其能明显抑制机体炎症反应,消除 RA 关节肿胀^[2-4],但其具体作用机制尚不明确。本研究观察桃红四物汤对 RA 大鼠关节肿胀的改善效果,探讨桃红四物汤治疗 RA 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 20 周龄雌性 SPF 级 Wistar 大鼠 75 只,体质量(200±10)g,由甘肃中医药大学实验动物中心提供,实验动物合格证号:SCXK(甘)2020-0001。动物饲养和处置均在甘肃中医药大学实验动物中心进行。实验方案通过甘肃中医药大学动物实验伦理委员会(伦理批号:201901185)批准。

1.2 药物、试剂与仪器 桃红四物汤(红花 6 g,川芎 8 g,桃仁 9 g,白芍 10 g,当归、熟地黄各 15 g)采用免煎颗粒,购自开封市人民医院中药房。弗氏

完全佐剂(美国 Sigma 公司,批号:F58761);基质金属蛋白酶-8(MMP-8)、基质金属蛋白酶组织抑制物-3 (TIMP-3)试剂盒(英国 Abcam 公司,批号 A10043、A10572);二喹啉甲酸(BCA)蛋白定量试剂盒(美国 Thermo 公司,批号:AS75001);兔抗大鼠 Toll 样受体 4 (TLR4)、核转录因子- κ B (NF- κ B)多抗(武汉艾美捷科技有限公司,批号:F1072、F1403);苏木精-伊红染色(HE)染液(武汉塞维尔科技公司,批号:G1012);酶标仪(Safire2,瑞士 Tecan 公司);光学显微镜(IX73,日本 Olympus 公司)。

1.3 造模与动物分组 从 75 只大鼠中随机选取 60 只大鼠,按照参考文献[5]中的方法建立 RA 大鼠模型,具体方法:于大鼠右足足跖部注射弗氏完全佐剂,每天注射 1 次,每次 0.1 mL,连续注射 1 周。剩余 15 只纳入空白组,于大鼠右足足跖部注射 0.9% 氯化钠溶液,每天注射 1 次,每次 0.1 mL,连续注射 1 周。1 周后,由 2 名实验人员观察大鼠的关节肿胀程度,大鼠关节肿胀程度参照文献[6]中的关节炎指数(AI)评分法进行评定:趾关节无红肿为 0 分;1 个趾关节红肿为 1 分;2 个及 2 个以上趾关节红肿为 2

分；踝关节以下足爪红肿和足趾肿胀为3分；全足爪肿胀严重为4分。取2名实验人员评定的平均值作为最终评定结果，评分 ≥ 3 分为造模成功。将造模成功的60只大鼠随机分为模型组及桃红四物汤低、中、高剂量组，每组15只。

1.4 药物干预 造模成功后，开始灌胃，按照实验动物与人(人按60 kg计)体表面积折算方法^[7]计算大鼠给药量，桃红四物汤低、中、高剂量组大鼠剂量分别为6.53、13.06、26.13 g/kg，空白组及模型组大鼠以等量蒸馏水灌胃；各组大鼠均每天灌胃1次，连续灌胃4周。

1.5 取材方法 灌胃4周后，末次灌胃结束24 h后，对各组大鼠进行AI评定，然后用20%乌拉坦溶液腹腔麻醉各组大鼠，股动脉取血5 mL，以离心半径10 cm，3 000 r/min条件下离心10 min，取上清液，于4℃保存备用。处死大鼠后，取各组大鼠右后肢踝关节滑膜组织样品各2份，1份用多聚甲醛固定待检，另1份置入-80℃冰箱中储存备用。

1.6 关节肿胀情况评定 采用AI评分法评定各组大鼠右肢的肿胀情况。

1.7 大鼠关节滑膜组织病理学观察 取各组大鼠关节滑膜组织1份，用多聚甲醛固定24 h后，常规脱水、透明、包埋，进行石蜡包埋切片。切片经过二甲苯脱蜡，80%乙醇、95%乙醇、无水乙醇梯度脱水；苏木精染色8 min，冲洗，伊红染色1 min，冲洗，脱水，透明后树脂封片，光镜下观察各组大鼠关节滑膜病理学变化。

1.8 大鼠血清MMP-8及TIMP-3含量检测 采用酶联免疫吸附试验法按照试剂盒说明书上的操作步骤检测各组大鼠血清中MMP-8及TIMP-3含量。

1.9 大鼠关节滑膜组织中TLR4、NF- κ B蛋白含量检测 取各组大鼠关节滑膜组织1份，加入裂解液，提取滑膜中的总蛋白，参照BCA蛋白试剂盒说明书操作步骤进行蛋白定量。以10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳，转移到PDVF膜上，用5%的脱脂牛奶封闭2 h，添加一抗(1:500)，以4℃条件下孵育过夜，洗涤后，添加二抗(1:500)，常温下进行2 h孵育。采用ECL试剂显影，应用软件Quantity One测定蛋白含量的相对表达水平，相对表达强度用TLR4、NF- κ B与 β -actin灰度值的比值表示。

1.10 统计学方法 采用统计学软件SPSS22.0对数据进行分析，计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用单因素方差分析，事后两两比较采用SNK- q 检验。

2 结果

2.1 各组大鼠AI评分比较 见表1。与空白组比较，模型组AI评分明显增高($P < 0.05$)；药物干预后，桃红四物汤低、中、高剂量组大鼠AI评分均低于模型组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	鼠数	AI评分
空白组	15	0
模型组	15	3.93 $\pm$ 0.24 ^①
桃红四物汤低剂量组	15	3.06 $\pm$ 0.17 ^②
桃红四物汤中剂量组	15	2.49 $\pm$ 0.13 ^②
桃红四物汤高剂量组	15	1.25 $\pm$ 0.12 ^②

注：①与空白组比较， $P < 0.05$ ；②与模型组比较， $P < 0.05$

2.2 各组大鼠血清MMP-8、TIMP-3含量比较 见表2。与空白组比较，模型组大鼠血清MMP-8含量明显升高($P < 0.05$)，TIMP-3含量明显降低($P < 0.05$)；与模型组比较，桃红四物汤低、中、高剂量组血清TIMP-3含量明显升高($P < 0.05$)，MMP-8含量明显降低($P < 0.05$)。

组别	鼠数	MMP-8	TIMP-3
空白组	15	0.56 $\pm$ 0.15	3.08 $\pm$ 0.34
模型组	15	3.78 $\pm$ 0.52 ^①	0.57 $\pm$ 0.07 ^①
桃红四物汤低剂量组	15	3.07 $\pm$ 0.44 ^②	1.01 $\pm$ 0.11 ^②
桃红四物汤中剂量组	15	2.11 $\pm$ 0.12 ^②	1.91 $\pm$ 0.16 ^②
桃红四物汤高剂量组	15	1.33 $\pm$ 0.09 ^②	2.18 $\pm$ 0.21 ^②

注：①与空白组比较， $P < 0.05$ ；②与模型组比较， $P < 0.05$

2.3 各组大鼠关节滑膜组织病理学比较 见图1。空白组大鼠滑膜结构清晰，组织细胞正常；模型组大鼠关节滑膜组织有炎性细胞浸润，滑膜细胞增生；桃红四物汤低、中剂量组大鼠关节滑膜组织病理变化较模型组改善，但仍有轻微滑膜细胞增生和少量炎性细胞浸润；桃红四物汤高剂量组大鼠关节滑膜组织病理变化明显改善，未见滑膜细胞增生和炎性细胞浸润。

2.4 各组大鼠关节滑膜组织TLR4、NF- κ B蛋白表达比较 见图2、表3。与空白组比较，模型组大鼠

关节滑膜组织中 TLR4、NF- κ B 蛋白含量均明显升高($P<0.05$);与模型组比较,桃红四物汤低、中、

高剂量组大鼠滑膜组织 TLR4、NF- κ B 蛋白含量均降低($P<0.05$)。

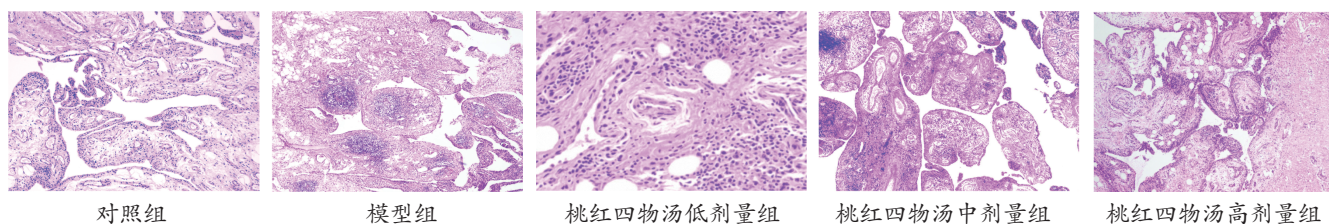


图1 各组大鼠关节滑膜组织 HE 染色图($\times 400$)



图2 各组大鼠关节滑膜 TLR4、NF- κ B 蛋白条带图

表3 各组大鼠关节滑膜 TLR4、NF- κ B 蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TLR4	NF- κ B
空白组	15	0.21 $\pm$ 0.08	0.22 $\pm$ 0.04
模型组	15	0.99 $\pm$ 0.34 ^①	0.87 $\pm$ 0.12 ^①
桃红四物汤低剂量组	15	0.81 $\pm$ 0.27 ^②	0.73 $\pm$ 0.09 ^②
桃红四物汤中剂量组	15	0.69 $\pm$ 0.12 ^②	0.55 $\pm$ 0.03 ^②
桃红四物汤高剂量组	15	0.38 $\pm$ 0.09 ^②	0.38 $\pm$ 0.07 ^②

注:①与空白组比较, $P<0.05$;②与模型组比较, $P<0.05$

4 讨论

RA 是一种发病机制复杂的慢性疾病,与代谢异常及基因多态性相关^[8]。中医将 RA 归属于痹证范畴,认为 RA 的发病与肝脾肾三脏关系密切,其中肝血不足、气滞血瘀是其发病重要机制^[9]。桃红四物汤始见于《医宗金鉴》,是著名的养血活血方,具有调节机体免疫、抗炎、抗过敏等作用^[10]。

基质金属蛋白酶(MMPs)及基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)是降解和重塑细胞外基质重要的活性酶^[11-12],其中 MMP-8 及 TIMP-3 的含量变化与 RA 发病存在密切关系^[13-14]。MMP-8 是哺乳动物结缔组织中能够启动细胞外基质分解的关键酶,也是 RA 发病过程中重要的生物学标志物。血清 MMP-8 高表达是 RA 危险因素之一,活化之后的 MMP-8 可裂解丝氨酸蛋白酶抑制蛋白等多种 RA 关键蛋白,从而加速关节滑膜炎性病变^[15]。TIMP-3 是一种非可溶性分泌型蛋白,其能通过 1:1 非共价方式与 MMPs 结合,从

而使 MMPs 失活,保护细胞基质不被 MMPs 破坏。研究证实促进 TIMPs 表达会显著降低 MMPs 对关节滑膜的损伤,调整 TIMPs 与 MMPs 的失衡,可以减轻关节炎的症状和软骨破坏^[16-17]。临床上桃红四物汤对 RA 的治疗效果良好,但其具体作用机制并不清楚。研究表明,桃红四物汤早期干预能够明显影响骨痹中 TIMPs 蛋白表达,且对调控大鼠皮肤组织中的 MMPs 蛋白表达有显著效果^[18-19]。本研究结果发现,经药物干预后,桃红四物汤低、中、高剂量组大鼠血清中 MMP-8 含量均低于模型组,TIMP-3 含量均高于模型组;组织病理学结果也显示桃红四物汤低、中、高剂量组大鼠关节滑膜组织炎性病变减轻,这说明桃红四物汤能够有效调节大鼠组织中 MMP-8 和 TIMP-3 的表达,降低类风湿因子对关节组织的损害。方立等^[20]研究也证实,桃红四物汤可明显改善关节功能,降低类风湿因子表达。

Toll 样受体家族主要分布在炎症细胞表面,TLRs 信号通路中的特异性靶点能够有效减缓 RA 患者的慢性炎症反应,TLR4 是其中之一,研究发现 TLR4 能够激活机体免疫屏障来参与多种非特异性免疫应答,其特异性表达对调控炎症发展有重要意义^[21-23]。机体固有免疫对 RA 发病有重要影响,体内类风湿因子发生变化时,TLRs 组成的信号通路激活跨膜蛋白识别并产生多种炎症因子调控免疫应答^[24-25]。研究发现,Toll 样受体信号通路的表达能促进 NF- κ B 的表达,而桃红四物汤能够有效降低 TLR4/NF- κ B 相关蛋白的表达,降低炎症反应^[26-28]。RA 发病时,NF- κ B 在胞质中与 κ B 家族抑制因子(I κ B)大量结合,从而激活多种免疫应答信号通路,调节 MMP-8 及 TIMP-3 等多种蛋白的表达。此外,研究还发现抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路可有效降低 MMPs 表达^[29]。本次实验也证明,RA 大鼠造模

成功后,关节滑膜组织发生特异性炎症反应,TLR4/NF- κ B 信号通路蛋白表达明显增加,这也说明 TLR4/NF- κ B 信号通路调控的免疫反应机制与 RA 发病有关。本研究结果还显示,药物干预后 RA 大鼠 TLR4/NF- κ B 信号通路表达发生变化,血清 MMP-8 含量降低, TIMP-3 含量增高,这说明桃红四物汤能够调控 RA 大鼠关节组织 TLR4/NF- κ B 信号通路的表达,干预 MMP-8、TIMP-3 等因子的释放,影响关节炎症发展。

综上所述,桃红四物汤可有效缓解 RA 大鼠的关节肿胀,其作用机制可能是通过下调 TLR4/NF- κ B 信号通路蛋白的表达,降低 MMP-8 含量,提高 TIMP-3 含量,从而减轻炎症反应。

【参考文献】

- [1] 宋泽冲, 照日格图. 中医药治疗类风湿关节炎研究进展[J]. 新疆中医药, 2021, 39(1): 113-116.
- [2] 尚娟. 桃红四物汤加减治疗类风湿性关节炎[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(7): 555-557.
- [3] 蒋雪峰. 桃红四物汤加减联合激素治疗类风湿性关节炎 MMP-9 水平的影响[J]. 贵州医药, 2016, 40(10): 1093-1095.
- [4] 黄石, 段贤春, 潘凌宇, 等. 基于网络药理学探究桃红四物汤治疗类风湿性关节炎作用机制[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(3): 437-444.
- [5] JACOBSON P B, MORGAN S J, WILCOX D M, et al. A new spin on an old model: in vivo evaluation of disease progression by magnetic resonance imaging with respect to standard inflammatory parameters and histopathology in the adjuvant arthritic rat[J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(10): 2060-2073.
- [6] WANG F, WAN J, LI Q Y, et al. Lysyl oxidase is involved in synovial hyperplasia and angiogenesis in rats with collagen-induced arthritis[J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(5): 6736-6742.
- [7] 熊远珍. 实验动物与人用药量的新换算[J]. 江西医学院学报, 1997, 42(4): 41.
- [8] 巩勋, 姜泉, 韩曼, 等. 类风湿关节炎患者临床诊断相关特征研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(5): 10-13.
- [9] 马世超. 类风湿性关节炎中医药研究进展[J]. 山西中医, 2020, 36(5): 58-60.
- [10] 王利云, 李明艳, 葛灵利. 桃红四物汤对膝关节骨性关节炎临床疗效、炎性因子及氧化应激的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(6): 47-50.
- [11] WOLAK D, HRABIA A. Tamoxifen-induced alterations in the expression of selected matrix metalloproteinases (MMP-2, -9, -10, and 13) and their tissue inhibitors (TIMP-2 and -3) in the chicken ovary[J]. Theriogenology, 2020, 148: 208-215.
- [12] 李宝贵, 李超英, 李川. 基质金属蛋白酶-13 和肿瘤坏死因子- α 在骨关节炎大鼠不同时期软骨组织的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(11): 2011-2014.
- [13] 马小娟, 冯振宇, 孟霜, 等. 风湿宁胶囊对 RA 兔关节滑膜组织 MMP-3、MMP-9 表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(7): 941-945.
- [14] 王蓉, 苏杉, 孙少伯, 等. 秦艽寒热不同配伍药对对风湿热痹 RA 大鼠踝关节 MMP-1、TIMP-1 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(6): 1331-1335.
- [15] ARVIKAR S L, HASTURK H, STRLE K, et al. Periodontal inflammation and distinct inflammatory profiles in saliva and gingival crevicular fluid (GCF) compared with serum and joints in rheumatoid arthritis patients[J]. Journal of Periodontology, 2021, 92(10): 1379-1391.
- [16] 孟彪. 丹参酮 II a 对佐剂性关节炎大鼠血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平及滑膜 MMP3/TIMP1 表达的影响[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2008.
- [17] 段俊红. 灯盏花素对佐剂性关节炎大鼠血清 IL-1、IL-6、TNF- α 水平及滑膜 MMP3/TIMP1 表达的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2004.
- [18] 李汪洋, 熊辉. 桃红四物汤早期干预对大鼠骨折愈合中间充质干细胞归巢的影响[J]. 中国骨伤, 2022, 35(4): 367-374.
- [19] 张宇, 张小卿, 吴景东, 等. 桃红四物汤对光老化小鼠皮肤组织中 Smad-3、TIMP-1、TIMP-2、AP-1 蛋白表达水平的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2229-2232.
- [20] 方立, 黄芳. 针刺联合桃红四物汤治疗类风湿关节炎临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(21): 110-113.
- [21] 龚辉, 邓奕辉, 王衡新, 等. TOLL 样受体 2、4 及其介导的 NF- κ B 信号通路参与类风湿关节炎发病的研究进展[J]. 中医正骨, 2018, 30(7): 29-31.
- [22] 范文强, 马玲, 吴洁, 等. miR-708-5p 对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡、炎症因子分泌和 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 郑州大学学报(医学版), 2020, 55(5): 705-710.
- [23] CHEN Z, ZHOU R, ZHANG Y, et al. β -arrestin 2 quenches TLR signaling to facilitate the immune evasion of EPEC[J]. Gut Microbes, 2020, 11(5): 1423-1437.
- [24] CORZO C A, VARFOLOMEEV E, SETIADI A F, et al. The kinase IRAK4 promotes endosomal TLR and immune complex signaling in B cells and plasmacytoid dendritic cells[J]. Sci Signal, 2020, 13(634): 1053.
- [25] 古结乃特汗·拜克里木, 巴燕·艾克海提, 卫荣. 类风湿性关节炎活动期中医证型与免疫学指标相关性[J]. 中医学报, 2017, 32(8): 1551-1554.
- [26] CHEN Z, LIU Y, SUN B, et al. Polyhydroxylated metallofullerenols stimulate IL-1 β secretion of macrophage through TLRs/MyD88/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome activation[J]. Small, 2014, 10(12): 2362-2372.
- [27] 龚辉, 邓奕辉, 王衡新, 等. TOLL 样受体 2、4 及其介导的 NF- κ B 信号通路参与类风湿关节炎发病的研究进展[J]. 中医正骨, 2018, 30(7): 29-31.
- [28] 王俊岩, 陈文娜, 贾连群, 等. 二陈汤合桃红四物汤对 ApoE⁺ 动脉粥样硬化小鼠主动脉 Nox4/NF- κ B/HIF-1 α 信号通路作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2417-2420.
- [29] 胡晓飞, 朱先华, 金笑平. 阿魏酸钠对颈动脉易损斑块患者 TLR4/NF- κ B 信号通路及 MMP-7、MMP-9 的影响[J]. 浙江医学, 2020, 42(1): 7-10.

(责任编辑: 冯天保, 沈崇坤)