

基于 SOCS1/STAT3 信号通路探究红禾麻乙酸乙酯部位对 II 型胶原诱导关节炎大鼠的影响

王 璘, 尹 蕙, 蔡雪阳, 林雪芹, 江 浪, 孙见飞, 吴 宁*

(贵州医科大学基础医学院, 贵州 贵阳 550004)

摘要: **目的** 基于细胞因子信号抑制因子 1 (SOCS1) /活化转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路探究红禾麻乙酸乙酯部位对 II 型胶原诱导关节炎 (CIA) 大鼠的影响。**方法** 大鼠随机分为空白对照组、CIA 模型组、雷公藤多苷片组、红禾麻乙酸乙酯部位组, 每组 10 只。除空白对照组外, 其余 3 组大鼠采用牛 II 型胶原和弗氏不完全佐剂进行造模, 药物灌胃 21 d 后, 测量大鼠足跖肿胀度并进行关节炎指数评分 (AI) 和滑膜组织病理评分, 计算胸腺、脾脏指数, ELISA 法检测血清白细胞介素-17 (IL-17) 水平, Western blot 和 RT-qPCR 法检测 STAT3、SOCS1 蛋白及 mRNA 表达。**结果** 红禾麻乙酸乙酯部位能缓解大鼠关节肿胀情况并改善关节炎指数评分 ($P<0.05$)。病理切片显示, 红禾麻乙酸乙酯部位组软骨组织的破坏、血管翳的增生、炎细胞的浸润均得到有效改善, 胸腺脾脏指数、IL-17 水平、STAT3 蛋白及 mRNA 表达均下调 ($P<0.05$), 而 SOCS1 蛋白和 mRNA 表达上调 ($P<0.05$)。**结论** 红禾麻乙酸乙酯部位改善类风湿性关节炎的作用与调控 SOCS1/STAT3 信号通路密切相关。

关键词: 红禾麻; 乙酸乙酯部位; 类风湿性关节; IL-17; SOCS1/STAT3 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)07-2364-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.07.044

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种常见的慢性自身免疫疾病, 常以关节滑膜炎、骨和软骨破坏为主要病理特征, 全球患病率约为 0.5% ~ 1%^[1]。目前, RA 的发病机制尚不清楚, 曾经认为辅助性 T 细胞 1 (Th1) 与之相关^[2], 最近研究发现 Th17 和白细胞介素-17 (IL-17) 在 RA 的发生发展中也扮演着重要的角色, 如 IL-17 通过诱导 IL-6 活化转录激活因子 3 (STAT3) 而加重 RA 滑膜炎^[3]。STAT3 受抑制时胶原诱导的滑膜炎也受到抑制^[4], 还参与调节了 Th17 细胞分化的相关转录因子的表达, 并直接与 IL-17 结合, 调控其分泌^[5]。此外, IL-17 与疾病活动性指标、STAT3 呈正相关, 而与细胞因子信号抑制因子 1 (SOCS1) 呈负相关^[6]。

红禾麻是贵州省苗族地区的特色药材, 具有祛风湿、活血、化瘀的作用, 在民间常作为治疗类风湿性关节炎、风湿麻痹、风湿性关节炎、外伤和骨折的特色药^[7-8]。国内曾报道红禾麻乙酸乙酯部位是其抗炎镇痛的主要成分^[9], 但具体药理机制不明, 故本实验以 II 型胶原诱导关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 大鼠为研究对象, 进一步探究该部位对 RA 的药效机制, 以期对相关治疗提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 清洁级 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 40 只, 雄性, 体质量 180~220 g, 购于重庆腾鑫生物技术有限公司, 实验动物使用许可证号 SYXK (渝) 2018-0001。

1.2 试剂与药物 红禾麻于 2020 年购自贵州省毕节地区, 经贵州中医药大学药学院孙庆文副教授鉴定为正品。雷公藤多苷片 (远大医药黄石飞云制药有限公司, 批号 20190501)。牛 II 型胶原蛋白、弗氏不完全佐剂 (美国 Chondrex 公司, 批号 20022、7002); IL-17 酶联免疫吸附检测试剂盒 (杭州联科生物技术有限公司, 批号 A31790842); STAT3、SOCS1 抗体 (美国 CST 公司, 批号 9139); 辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的山羊抗小鼠免疫球蛋白 G (IgG)、山羊抗兔 IgG (美国 BioWorld 公司, 批号 BS12478、BS13278); β -actin (美国 Affinity 公司, 批号 AF7018); 聚合酶链式反应 (PCR) 逆转录试剂盒 (南京诺唯赞生物科技股份有限公司, 批号 7E472E0)。

1.3 仪器 倒置显微镜 (日本 Olympus 公司); 酶标仪 (美国 BioTek 公司); 恒温箱 (北京福意电器有限公司); 冷冻离心机 (美国 Thermo Fisher 公司); PCR 仪、水平电泳槽 DYY-III31D、DYY-5 型稳压稳流电泳仪 (北京六一生物科技有限公司); 凝胶成像分析系统 (美国 Bio-Rad 公司); 足跖容积测量仪 (自制)。

收稿日期: 2021-12-20

基金项目: 贵州省科技计划项目 [黔科合基础 (2020) 1Y388 号]; 贵州省 2019 大学生创新创业训练计划项目 (20195200906)

作者简介: 王 璘 (1999—), 女, 从事特色中草药防治疾病分子机制研究。Tel: 18184403910, E-mail: Wangjin991002@163.com

* 通信作者: 吴 宁 (1974—), 女, 硕士, 副教授, 从事特色中草药防治疾病分子机制研究。Tel: 13765080008, E-mail: 1638210715@qq.com

2 方法

2.1 药物制备 取红禾麻干燥根适量，70% 乙醇（1：4）浸泡，过滤，98% 分析纯石油醚（1：3）萃取若干次，加入 99% 分析纯乙酸乙酯（1：3）再次萃取，最后经旋转蒸发仪减压蒸馏后得红禾麻乙酸乙酯部位浸膏，放入 4℃ 冰箱中保存备用^[9-10]。

2.2 模型建立、分组及给药 大鼠适应性饲养 7 d 后随机选取 10 只作为空白对照组，其余 30 只大鼠采用Ⅱ型胶原诱导法建立 CIA 大鼠模型^[11]。即第 1 次于大鼠尾根部皮下注射胶原乳剂 200 μL（牛Ⅱ型胶原蛋白和弗氏不完全佐剂，1：1），7 d 后进行第 2 次注射，给予大鼠右后足垫部皮下 100 μL 胶原乳剂以加强免疫，于相同时间对空白对照组大鼠的尾根部、右后足垫部皮下注射等体积生理盐水，并通过关节炎指数（AI）评分为 2 分及以上则判定造模成功。造模成功后，大鼠随机分为 CIA 模型组、雷公藤多苷片组、红禾麻乙酸乙酯部位组，每组 10 只。雷公藤多苷片组和红禾麻乙酸乙酯部位组大鼠按照参考文献 [12] 报道分别灌胃给予 40、175 mg/kg 相应药物，空白对照组和 CIA 模型组每天灌胃给予等量生理盐水，连续 21 d。

2.3 大鼠关节肿胀度及 AI 评分 关节肿胀度的观察与检测方法为致炎前 1 d 及初次免疫后采用自制足跖容量测量仪测量大鼠双后足跖容积，每天 3 次，取平均值，公式为足肿胀度 = $[(V_a - V_b)] / V_b \times 100\%$ ，其中 V_b 为造模前容积， V_a 为造模后容积。定期观察各组大鼠足趾及关节红肿畸形、活动等情况，再进行 AI 评分，标准为无发红和肿胀的关节，0 分；轻度肿胀或有红色斑点的关节，1 分；中度红肿的关节，2 分；轻微活动受限且中度红肿的关节，3 分；明显活动受限且严重红肿、畸形、僵硬的关节，4 分。

2.4 标本采集 给药 21 d 后，水合氯醛（300 mg/kg）麻醉大鼠，取血清进行 ELISA 实验。取胸腺、脾脏，称定质量，计算脏器指数。将后腿于 -80℃ 冰箱中保存，用于苏木精-伊红（HE）染色、RT-qPCR、Western blot 实验。

2.5 大鼠胸腺、脾脏指数 取大鼠胸腺、脾脏，称定质量，计算脏器指数。

2.6 大鼠滑膜组织病理切片 取大鼠滑膜组织，4% 中性甲醛固定，制备石蜡包埋切片，HE 染色，在 100 倍光镜下观察各组大鼠关节炎情况，如软骨破坏、血管翳形成、炎细胞浸润。

2.7 ELISA 法检测血清 IL-17 水平 取大鼠血清，采用 ELISA 法测定 IL-17 水平，具体步骤按试剂盒说明书进行。

2.8 RT-qPCR 法检测滑膜组织 mRNA 表达 取大鼠膝关节滑膜组织，采用 TRIzol 试剂盒提取总 RNA，超微量紫外分光光度计检测 RNA 纯度及浓度后行逆转录及 PCR 扩增。引物序列见表 1，反应条件见表 2。以 GAPDH 为内参，采用 2^{-ΔΔCT} 法计算 STAT3、SOCS1 mRNA 相对表达。

表 1 引物序列		
基因	序列	长度/bp
GAPDH	正向 5'-GAAGCTGGTCATCAACGGGA-3'	20
	反向 5'-GGCGGAGATGATGACCCTTT-3'	20
STAT3	正向 5'-ACTTGACCTTGCTAGTGGTATGT-3'	23
	反向 5'-CTTTGCTGAGGACCTGTACTCTGAG-3'	25
SOCS1	正向 5'-CGAGCTGCTGGAGCACTACG-3'	20
	反向 5'-TGGAAGGGAAGGAAGTCTCAG-3'	20

表 2 RT-qPCR 反应条件			
程序	温度/℃	时间/s	循环次数/次
预变性	95	30	—
循环反应	95	10	40
	60	30	
溶解曲线	95	15	90
	60	60	
	95	15	

2.9 Western blot 法检测滑膜组织蛋白表达 取大鼠滑膜组织，剪碎，在冰浴环境下加入 RIPA 裂解液和 PMSF 进行研磨，4℃、12 000 r/min 离心取上清液，用 BCA 试剂盒测定蛋白质浓度。取适量变性后的蛋白上样电泳，转膜，5% 脱脂奶粉溶液室温下封闭 2 h，加一抗 STAT3（1：2 000）、SOCS1（1：1 000）4℃ 孵育过夜，洗膜，相应二抗室温下摇床孵育 1 h，洗膜后曝光显影，于凝胶成像仪上进行蛋白条带检测和灰度分析。

2.10 统计学方法 通过 SPSS 22.0 软件进行处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用单因素方差分析，事后多重比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 红禾麻乙酸乙酯部位对 CIA 大鼠关节肿胀度及 AI 评分的影响 与空白对照组比较，CIA 模型组大鼠关节肿胀度及 AI 指数均增加 ($P < 0.05$)；与 CIA 模型组比较，雷公藤多苷片组和红禾麻乙酸乙酯部位组大鼠关节肿胀度及 AI 指数均减小 ($P < 0.05$)，提示红禾麻乙酸乙酯部位能有效降低 CIA 大鼠关节肿胀度和炎症情况，延缓疾病进程，见表 3~4。

表 3 各组大鼠关节肿胀度比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)					
组别	肿胀度/mL				
	致炎第 1 周	致炎第 2 周	给药第 1 周	给药第 2 周	给药第 3 周
空白对照组	10.9 ± 2.4	12.2 ± 3.3	13.4 ± 2.1	13.9 ± 1.2	14.3 ± 1.5
CIA 模型组	17.1 ± 2.1 [*]	19.2 ± 3.5 [*]	21.5 ± 2.2 [*]	23.3 ± 2.2 [*]	21.5 ± 2.7 [*]
雷公藤多苷片组	14.2 ± 2.5 [#]	15.1 ± 3.2 [#]	15.8 ± 2.6 [#]	16.5 ± 3.1 [#]	15.4 ± 4.1 [#]
红禾麻乙酸乙酯部位组	14.1 ± 1.7 [#]	15.8 ± 2.1 [#]	16.4 ± 3.3 [#]	17.2 ± 3.4 [#]	16.3 ± 1.3 [#]

注：与空白对照组比较，^{*} $P < 0.05$ ；与 CIA 模型组比较，[#] $P < 0.05$ 。

表 4 各组大鼠 AI 评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	致炎第 1 周	致炎第 2 周	给药第 1 周	给药第 2 周	给药第 3 周
空白对照组	0	0	0	0	0
CIA 模型组	6.43±0.91 [*]	7.98±1.78 [*]	7.42±1.24 [*]	6.71±1.12 [*]	7.64±1.65 [*]
雷公藤多苷片组	5.46±1.25	7.54±0.83	5.94±1.35	3.84±0.52 [#]	2.43±0.81 [#]
红禾麻乙酸乙酯部位组	5.12±1.26	7.25±1.45	6.34±0.86	4.31±0.92 [#]	2.78±0.21 [#]

注:与空白对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 CIA 模型组比较,[#] $P<0.05$ 。

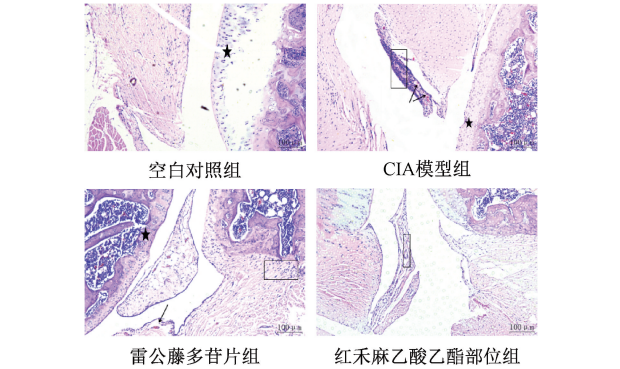
3.2 红禾麻乙酸乙酯部位对 CIA 大鼠胸腺、脾脏指数的影响 与空白对照组比较, CIA 模型组大鼠胸腺、脾脏指数均升高 ($P<0.05$);与 CIA 模型组比较,雷公藤多苷片组及红禾麻乙酸乙酯部位组大鼠胸腺、脾脏指数均降低 ($P<0.05$),见表 5。

组别	脾脏指数/($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)	胸腺指数/($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)
空白对照组	1.70±0.023	0.51±0.017
CIA 模型组	2.11±0.079 [*]	1.19±0.076 [*]
雷公藤多苷片组	1.57±0.052 [#]	0.68±0.045 [#]
红禾麻乙酸乙酯部位组	1.64±0.012 [#]	0.75±0.023 [#]

注:与空白对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 CIA 模型组比较,[#] $P<0.05$ 。

3.3 红禾麻乙酸乙酯部位对 CIA 大鼠滑膜组织病理学的影响 图1 显示,空白对照组大鼠软骨细胞排列正常,关节软骨表面光滑平整,滑膜结构清晰完整,无明显炎细胞浸润和血管翳形成;与空白对照组比较, CIA 模型组大鼠滑膜组织存在部分软骨陷窝的消失,关节软骨表面凹凸不平,滑膜组织中有明显的炎细胞浸润及血管翳形成;与 CIA 模型组比较,雷公藤多苷片组也可见部分关节软骨凹陷,尽管滑膜组织中炎细胞浸润程度有所缓解,但仍有部分血管翳形成;红禾麻乙酸乙酯部位组关节软骨表面光滑平整,滑膜结构清晰,炎细胞浸润程度较轻,未见明显血管增生情况。表 6 显示, CIA 模型组大鼠滑膜病理评分高于空白对照组 ($P<0.05$);雷公藤多苷片组和红禾麻乙酸乙酯部位组大鼠滑膜病理评分低于 CIA 模型组 ($P<0.05$)。

3.4 红禾麻乙酸乙酯部位对 CIA 大鼠血清 IL-17 水平的影响 与空白对照组比较, CIA 模型组大鼠血清 IL-17 水平升高 ($P<0.05$);与 CIA 模型组比较,雷公藤多苷片组及红禾麻乙酸乙酯部位组大鼠血清 IL-17 水平降低 ($P<0.05$),见图 2。



注:星号表示关节软骨,方框表示炎细胞浸润,箭头表示血管翳。

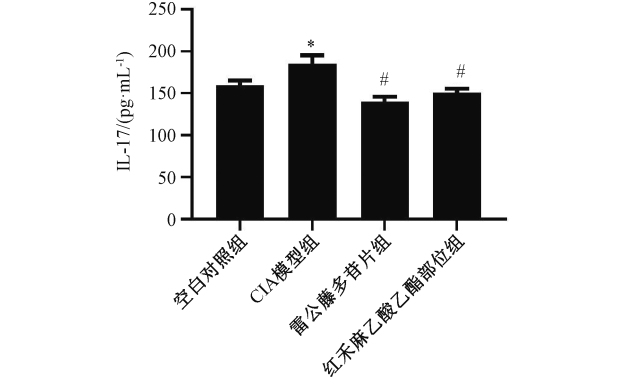
图 1 各组大鼠滑膜组织病理切片 HE 染色 ($\times 100$)

3.5 红禾麻乙酸乙酯部位对 CIA 大鼠滑膜组织 STAT3、SOCS1 mRNA 表达的影响 与空白对照组比较, CIA 模型组大鼠关节滑膜组织 STAT3 mRNA 表达升高 ($P<0.01$),而

表 6 各组大鼠滑膜组织病理评分 (分, $\bar{x}\pm s$, $n=10$)

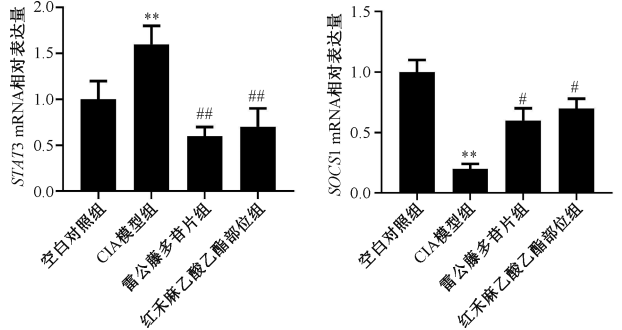
组别	病理评分
空白对照组	0
CIA 模型组	3.60±0.41 [*]
雷公藤多苷片组	1.41±0.14 [#]
红禾麻乙酸乙酯部位组	1.52±0.25 [#]

注:与空白对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 CIA 模型组比较,[#] $P<0.05$ 。



注:与空白对照组比较,^{*} $P<0.05$;与 CIA 模型组比较,[#] $P<0.05$ 。

图 2 各组大鼠血清 IL-17 水平 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$) SOCS1 mRNA 表达降低 ($P<0.01$);与 CIA 模型组比较,红禾麻乙酸乙酯部位组及雷公藤多苷片组大鼠关节滑膜组织 STAT3 mRNA 表达降低 ($P<0.01$),而 SOCS1 mRNA 表达升高 ($P<0.05$),见图 3。



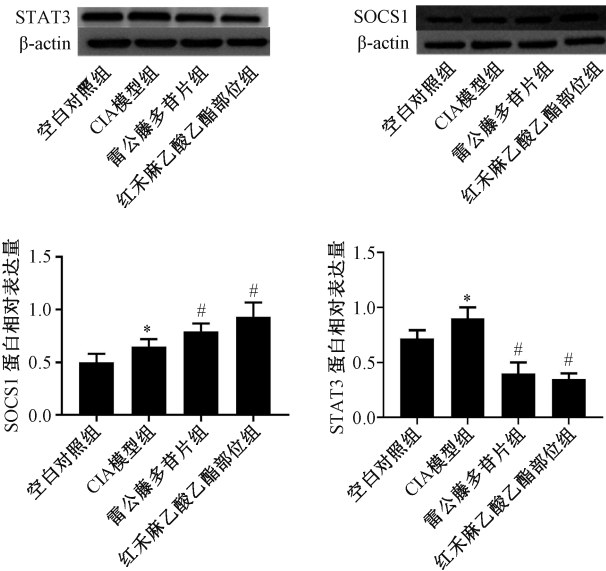
注:与空白对照组比较,^{**} $P<0.01$;与 CIA 模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$ 。

图 3 各组大鼠滑膜组织 STAT3、SOCS1 mRNA 表达 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

3.6 红禾麻乙酸乙酯部位对 CIA 大鼠滑膜组织 STAT3、SOCS1 蛋白表达的影响 与空白对照组比较, CIA 模型组大鼠关节滑膜组织 STAT3、SOCS1 蛋白表达升高 ($P<0.05$);与 CIA 模型组比较,雷公藤多苷片组和红禾麻乙酸乙酯部位组大鼠关节滑膜组织 STAT3 蛋白表达降低 ($P<0.05$),SOCS1 蛋白表达升高 ($P<0.05$),见图 4。

4 讨论

RA 是多种炎性细胞和免疫细胞共同作用、病因未明的系统性自身免疫疾病^[13],具有病程长、难治愈、可致残的



注：与空白对照组比较，* $P<0.05$ ；与 CIA 模型组比较，# $P<0.05$ 。
图 4 各组大鼠滑膜组织 SOCS1、STAT3 蛋白表达 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

特点^[14]。近年来，SOCS1/STAT3 信号通路是探索 RA 发病机制的新视角，其参与了多种促炎因子的形成、免疫细胞的增殖分化、细胞凋亡及肿瘤形成，而且是细胞与蛋白质之间的相互作用链^[15]。炎症细胞因子如 IL-6 与相应的膜受体结合后会引发细胞质受体的构象改变，随后激活与受体相关联的两面神激酶（JAK）家族成员，活化的 JAK 介导 STAT3 酪氨酸磷酸化后从细胞质转位至细胞核。磷酸化的 STAT3 诱导 Th17 细胞分泌炎症因子 IL-17 并激活滑膜成纤维细胞，进而诱发 RA 炎症反应^[16]。与此同时相关研究表明 SOCS1 可竞争性抑制 STAT3 与相应活化受体结合，即可使 STAT3 的激活受到抑制^[17]。

中医将 RA 归于“痹症”范畴，其发病与脾虚、感受风寒湿邪的侵袭相关，但目前临床用药主要为西药，特别是生物靶向制剂，但 IL-17 抑制剂苏金单抗作为单药治疗时效果不尽人意，IL-17 受体抑制剂布罗达单抗也仅作为 RA 早期治疗或疾病前期使用时效果较好^[18]，JAK 抑制剂等长期使用也存在继发感染、贫血和白细胞减少、脂类和心血管类疾病、消化道穿孔、癌症等严重并发症^[19]。贵州特色苗药红禾麻因其祛风湿、活血、止痛的功效被广泛用于治疗风湿麻木、跌打损伤、骨折等疾病，现代药理学证实，其乙酸乙酯部位具备良好的抗炎活性^[20]。本研究发现，STAT3 蛋白大量存在于致炎后的 CIA 模型组大鼠滑膜中，而较少出现在未致炎的空白对照组及药物干预后的雷公藤多苷片组和红禾麻乙酸乙酯部位组，致炎后的大鼠血清中 IL-17 水平升高，SOCS1 蛋白表达量降低，表明造模后 SOCS1/STAT3 信号通路处于激活状态，模型大鼠体内产生了大量炎症因子。药物干预后，红禾麻乙酸乙酯部位组大鼠关节肿胀度和 AI 评分较 CIA 模型组降低，滑膜中 STAT3 蛋白也大量减少，血清 IL-17 水平降低，而 SOCS1 蛋白表达升高，表明红禾麻乙酸乙酯部位可能是通过调控 SOCS1/STAT3 信号通路，降低 IL-17 水平，从而起到抑制 RA 滑膜免疫反应，减轻大鼠关节肿胀度和骨质破坏的作用。但细胞内存在的信号

转导通路是复杂精密的调控网络，关于红禾麻对 RA 炎症通路的确切调控机制仍有待进一步研究。

参考文献:

[1] Smolen J S, Aletaha D, McInnes I B. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023-2038.

[2] Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(7): 415-429.

[3] Zou W P, Restifo N P. T_H17 cells in tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 (4): 248-256.

[4] Gao W, McCormick J, Connolly M, et al. Hypoxia and STAT3 signalling interactions regulate pro-inflammatory pathways in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (6): 1275-1283.

[5] 柯 杨,程韵枫. STAT3 蛋白调节 Th17 细胞的分化及其与自身免疫相关性血液疾病的关系[J]. *中国临床医学*, 2016, 23(5): 662-666.

[6] 端淑杰. 基于 SOCS1/STAT3/miR326 探讨新风湿胶囊合芙蓉膏调节 RA 患者 Th17/Treg 的机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.

[7] 薛 寸,吴 耽,巩仔鹏,等. 苗药红禾麻提取物在离体人肠道菌群中的代谢研究[J]. *中国药房*, 2020, 31(14): 1683-1690.

[8] 邱德文,杜 江. 中华本草 苗药卷[M]. 贵阳: 贵州科技出版社, 2005.

[9] 汪石丽. 红禾麻抗炎镇痛物质基础及质量控制研究[D]. 贵阳: 贵阳医学院, 2015.

[10] 韩红园. 民族药红活麻抗炎物质基础及体内代谢初步研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

[11] 袁桃花,黄宇键,李佳豪,等. 贵州苗药方“四大血”对 CIA 大鼠滑膜血管增生的作用机制[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(5): 824-829; 843.

[12] 姚 瑶. 红活麻有效部位对类风湿关节炎的治疗作用和机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2008.

[13] 刘佳维,王永辉,李艳彦,等. 黄芪桂枝五物汤对类风湿关节炎 CIA 模型大鼠 JAK-STAT 信号通路的影响[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(4): 811-814.

[14] Khanna S, Jaiswal K S, Gupta B. Managing rheumatoid arthritis with dietary interventions [J]. *Front Nutr*, 2017, 4: 52.

[15] Park J S, Moon S J, Lim M A, et al. Retinoic acid receptor-related receptor alpha ameliorates autoimmune arthritis via inhibiting of Th17 cells and osteoclastogenesis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2270.

[16] Samuels J S, Holland L, López M, et al. Prostaglandin E2 and IL-23 interconnects STAT3 and RoRγ pathways to initiate Th17 CD4⁺ T-cell development during rheumatoid arthritis [J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(7): 589-596.

[17] Zhang Q, Peng W, Wei S, et al. Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction possesses anti-arthritis effects on type II collagen-induced arthritis in rats via suppression of inflammatory reactions, inhibition of invasion & migration and induction of apoptosis in synovial fibroblasts [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109367.

[18] McInnes I B, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10086): 2328-2337.

[19] Schwartz D M, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(12): 843-862.

[20] Kmiolek T, Rzeszutarska E, Wajda A, et al. The Interplay between transcriptional factors and microRNAs as an important factor for Th17/Treg balance in RA patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7169.