

## 复方鹿角霜浸膏对佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用

罗尚文<sup>1</sup>, 王燕燕<sup>1,2\*</sup>, 张学农<sup>1,2</sup>, 韩师师<sup>1,2</sup>

(1. 三峡大学第一临床医学院, 宜昌市中心人民医院药学部, 湖北宜昌 443003; 2. 三峡大学中药新制剂研究所, 湖北宜昌 443003)

**摘要:** **目的** 研究复方鹿角霜浸膏对佐剂性关节炎大鼠的抗炎作用。**方法** 弗氏完全佐剂制备佐剂性关节炎大鼠模型, 大鼠随机分成空白组, 模型组, 醋酸泼尼松片组, 雷公藤多苷片组, 复方鹿角霜浸膏高、中、低剂量组 (1 000、500、250 mg/kg), 观察大鼠体质量、精神状态的变化及关节损伤程度。治疗后, ELISA 法测定 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、PGE-2 水平, HE 染色评估踝关节病理变化。**结果** 模型组大鼠体质量、IL-10 水平显著低于空白组, TNF- $\alpha$ 、IL-6、PGE-2 水平及关节损伤程度显著升高 ( $P < 0.01$ ); 复方鹿角霜高、中剂量组及醋酸泼尼松片组、雷公藤多苷片组上述指标均较模型组显著好转。**结论** 复方鹿角霜浸膏可通过降低促炎细胞因子分泌、升高抗炎因子水平、减轻炎性反应及组织损伤程度来治疗类风湿性关节炎。

**关键词:** 复方鹿角霜浸膏; 类风湿性关节炎; 佐剂性关节炎; 抗炎作用; 细胞因子

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)06-1253-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.06.005

## Anti-inflammatory effects of compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract on adjuvant arthritic rats

LUO Shang-wen<sup>1</sup>, WANG Yan-yan<sup>1,2\*</sup>, ZHANG Xue-nong<sup>1,2</sup>, HAN Shi-shi<sup>1,2</sup>

(1. Department of Pharmacy, Yichang Central People's Hospital & The First College of Clinical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China; 2. Institute for New Chinese Materia Medica Preparations, Three Gorges University, Yichang 443003, China)

**ABSTRACT: AIM** To study the anti-inflammatory effects of compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract on adjuvant arthritic rats. **METHODS** The rats, except for those assigned into a blank group, were induced to be the adjuvant arthritis models by Freund's complete adjuvant and randomly divided into model group, Prednisone Acetate Tablets group, *Tripterygium wilfordii* polyglycoside tablets group, and compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract groups (1 000 mg/kg high-dose group, 500 mg/kg medium-dose group, and 250 mg/kg low-dose group) to observe changes in body weight, mental state, and extent of joints injury. Post-treatment levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 and PGE-2 were determined by ELISA, and the pathological changes of ankle joints were assessed by HE staining. **RESULTS** Significantly lower body weight and IL-10 level, markedly higher levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, PGE-2, and joints injury in the model group than those in the blank group were observed ( $P < 0.01$ ). Such indices also revealed the significant superiority in the high-dose, medium-dose groups of compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract and the positive control group as compared with the model group. **CONCLUSION** Compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract highlights the rheumatoid arthritis management through proinflammatory cytokines secretion reduction, the antiinflammatory factors improvement, and the inflammatory reaction and tissue damage alleviation.

收稿日期: 2017-12-08

**基金项目:** 国家“新药创制”科技重大专项项目 (2011ZX09102-006-05); 国家自然科学基金资助项目 (30970297); 湖北省中西医结合科研项目 (2016~201765-5)

**作者简介:** 罗尚文 (1990—), 女, 硕士生, 从事中药药理学等药学研究工作。Tel: 13618631094, E-mail: xinhhuosunshine@163.com

\* **通信作者:** 王燕燕 (1964—), 女, 博士, 教授, 主任药师, 从事中药制剂开发和医院药学研究工作。Tel: 07176487741, E-mail: wanggy1001@163.com

**KEY WORDS:** compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract; rheumatoid arthritis; adjuvant arthritis; anti-inflammatory effects; cytokines

类风湿关节炎是以慢性、对称性多滑膜关节炎和关节外病变为主要临床表现的自身免疫炎性疾病<sup>[1]</sup>，最开始病症是滑膜炎，继而引发骨损伤及侵蚀，直至骨关节性能严重受损<sup>[2-4]</sup>，其发病原因还不明确，缺乏理想的治疗方案<sup>[5]</sup>。近年来，随着中药复方<sup>[6-7]</sup>和单体制剂<sup>[8]</sup>的开发利用，其在治疗类风湿关节炎上的优越性逐渐凸显<sup>[9-10]</sup>，湖北省宜昌市名老中医祖传经验方复方鹿角霜自从引入宜昌市中心人民医院以来，在临床治疗类风湿关节炎等疾病上取得了较好的疗效，前期本课题组已采用现代制剂工艺将其制备成现代制剂。本实验对复方鹿角霜浸膏有效性作进一步评价，选择佐剂性关节炎模型大鼠模拟类风湿关节炎发病的病理变化<sup>[11-12]</sup>，探讨其相关药理作用，以期使该方得到更广泛的关注及更深入的开发。

## 1 材料

1.1 动物 SPF级Wister大鼠70只，雄性，体质量180~220 g，购于华中科技大学同济医学院实验动物中心，动物合格证号4200695544，在同济医学院实验动物中心饲养，设施使用许可证号SYXK(鄂)2004-0028。动物实验均按照伦理委员会的标准和要求进行。

1.2 试药 雷公藤多苷片(上海复旦复华药业有限公司，批号Z31020415)；醋酸泼尼松片(广东华南药业集团有限公司，批号H44020682)。复方鹿角霜浸膏由鹿角霜、鹿衔草、忍冬藤、蜂房、桑枝、桂枝组成，制备方法为按3:3:3:1:1.8:1.8比例称取上述药材，加12倍量水煎煮3次，每次2 h，过滤回收，合并煎煮液，减压浓缩至密度为1.28 g/mL的红褐色至深褐色稠膏，即得，由宜昌市中心人民医院制剂室提供(批号160613)。弗氏完全佐剂(美国Sigma公司)；TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、PGE-2 ELISA试剂盒均购于武汉贝茵莱生物科技有限公司。

## 2 方法

2.1 模型建立<sup>[13]</sup> 所有动物适应性喂养1周后，随机分为空白组(10只)和给药组(60只)。将给药组大鼠进行局部消毒处理，每只右后足跖注射弗氏完全佐剂0.1 mL致炎，制备佐剂性关节炎模型。

2.2 实验分组及给药方法 将给药组大鼠随机分

为模型组，雷公藤多苷片组，醋酸泼尼松片组，复方鹿角霜高、中、低剂量组，并于致炎7 d后开始给药。其中，雷公藤多苷片组用生理盐水调配至每1 mL含药量为2.0 mg；醋酸泼尼松片组用生理盐水调配至每1 mL含药量为1.0 mg；复方鹿角霜组用生理盐水调配，分为高、中、低3个剂量，每1 mL含药量分别为100、50、25 mg。空白组和给药组均以10 mL/kg剂量灌胃给药，连续35 d。

2.3 样本采集与病理组织处理 实验结束后，称定大鼠体质量，接着处死，腹主动脉取血，常温下静置1 h，4℃、4 000 r/min离心10 min，吸出血清，置于-80℃冰箱中冷藏。取出胸腺、脾脏，生理盐水冲洗组织表面附着物，吸水纸吸去水分，称重。将踝关节用10%中性甲醛液固定，10%硝酸脱钙，梯度浓度乙醇逐级脱水，石蜡包埋，切片，HE染色。

2.4 外观指标评估 分别于致炎前1 d，致炎后7、14、28、42 d称定大鼠体质量，观察其皮毛光泽度、局部红肿情况及整体精神活跃状态。于弗氏完全佐剂注射前1 d、致炎后6 d(给药治疗前1 d)、致炎后7(治疗当天)、14、21、28、35、42 d测定并记录每组大鼠足趾容积，足趾肿胀度为造模后足趾容积 $V_1$ 与造模前足趾容积 $V_0$ 之差。然后，从大鼠产生炎症反应开始，于致炎后7、14、21、28、35、42 d进行关节炎指数评分，0分为脚爪无明显炎症；1分为小趾关节稍发红或肿胀；2分为足趾及趾关节明显发红、肿胀；3分为踝关节以下整个足爪均发红、肿胀；4分为关节明显变形，包括踝关节在内的全部足爪严重肿胀、发红，将每只大鼠除右后足跖以外的3只肢体按以上标准进行评分后相加，得到总评分。

2.5 血清中细胞因子测定 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、PGE-2水平用ELISA试剂盒测定，详细操作方法按照说明书进行。

2.6 胸腺、脾脏指数测定 按照公式(大鼠胸腺质量/大鼠体质量) $\times 100\%$ 、(大鼠脾脏质量/大鼠体质量) $\times 100\%$ ，分别计算大鼠胸腺、脾脏指数。

2.7 病理学指标 光学显微镜下观察各组大鼠踝关节病理变化后，根据滑膜上皮组织形态、滑膜增生情况、有无炎性细胞浸润、有无血管翳生成等方面，结合Wang等<sup>[14]</sup>报道的方法，对其进行组织

损伤程度的比较评价。具体评分标准为：0分，滑膜上皮组织形态正常，无复层，滑膜细胞排列有序，关节面光滑，无炎性细胞浸润，无血管翳生成；1分，滑膜轻微增生，滑膜细胞排列有序，核染色较浅，可见少量散在的炎性细胞，无血管翳生成，关节组织基本未受到破坏；2分，滑膜增生，滑膜上皮可见较多复层，滑膜细胞排列基本有序，有较多的炎性细胞浸润，可见少量的血管翳生成；3分，滑膜上皮严重增生，变性坏死，关节腔可见脱落的组织及其他炎性渗出物，滑膜细胞核大深染，可见弥漫的大量炎性细胞，有较多的血管翳生成，关节组织遭严重破坏。

2.8 统计方法 采用SPSS18软件进行分析，数据均以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 表示具有显著性差异， $P < 0.01$ 表示

具有极显著性差异。

### 3 结果

3.1 对一般状态及体质量的影响 空白组大鼠精神较好，活跃好动，毛色发亮，体质量增长较明显；模型组大鼠毛色枯黄，精神萎靡，动作慵懒，不喜进食饮水，在实验后2周体质量增长缓慢。模型组大鼠足跖原发侧及继发侧均明显发红、肿胀，足跖明显增厚，反应迟钝；复方鹿角霜浸膏高、中剂量组大鼠可见足跖及关节部位原发侧及继发侧轻微的红肿，进食饮水较多，活跃情况及毛色亮度明显改善，但不及空白组，以高剂量组更明显，可能有剂量依赖性；醋酸泼尼松片组、雷公藤多苷片组大鼠足跖及关节红肿情况较模型组减轻，但整体精神状态、饮食活动等不及复方鹿角霜浸膏高剂量组。具体见表1。

表1 复方鹿角霜浸膏对大鼠体质量的影响 $(\bar{x} \pm s, n = 10)$

Tab. 1 Effect of compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract on body weight of rats $(\bar{x} \pm s, n = 10)$

组别	体质量/g				
	致炎前1 d	7 d	14 d	28 d	42 d
空白组	188.6 ± 4.3	220.6 ± 4.5	264.9 ± 4.8	318.3 ± 5.6	349.8 ± 6.1
模型组	185.5 ± 3.0	218.7 ± 3.8	255.8 ± 5.2	273.9 ± 6.3	285.7 ± 3.0 <sup>△△</sup>
醋酸泼尼松片组	187.2 ± 4.9	219.6 ± 4.6	261.3 ± 6.9	296.1 ± 8.6*	307.2 ± 9.3*
雷公藤多苷片组	184.9 ± 2.8	216.8 ± 2.0	254.5 ± 7.5	294.7 ± 7.8*	314.9 ± 7.7**
复方鹿角霜浸膏低剂量组	190.3 ± 5.2	215.1 ± 5.5	250.7 ± 4.6	300.5 ± 9.3*	330.5 ± 6.3**
复方鹿角霜浸膏中剂量组	189.4 ± 3.9	222.2 ± 3.7	259.9 ± 8.1	309.6 ± 7.0**	339.4 ± 8.1**
复方鹿角霜浸膏高剂量组	185.7 ± 5.0	224.5 ± 6.2	261.3 ± 5.1	315.4 ± 8.0**	345.6 ± 5.8**

注：与空白组比较，<sup>△△</sup> $P < 0.01$ ；与模型组比较，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$

3.2 对大鼠足跖肿胀度及关节炎指数的影响 致炎后3 d，大鼠注射致炎侧足跖可见严重的红肿，之后症状开始缓慢好转；5 d后，出现更严重的红肿，足跖明显增厚，红肿皮肤部位充血，足爪着地时间变短，不可触碰；10 d后，模型组大鼠出现瘸变，继发侧后足跖出现肿胀，从踝关节到全部脚趾均出现严重炎症病变，四肢关节部位（尤其足跖）肿大，屈伸困难。给药后，各组大鼠炎症病

变均有一定好转；第21天，复方鹿角霜浸膏高、中剂量组，醋酸泼尼松片组、雷公藤多苷片组大鼠足跖肿胀度明显降低，与模型组相比有显著差异 $(P < 0.05, P < 0.01)$ ；治疗后期，复方鹿角霜浸膏各剂量组疗效优势逐渐显现，与后两组比较无显著差异 $(P > 0.05)$ 。具体见表2，关节炎指数见图1。

表2 复方鹿角霜浸膏对大鼠关节肿胀度的影响 $(\bar{x} \pm s, n = 10)$

Tab. 2 Effect of compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract on joint swelling degree of rats $(\bar{x} \pm s, n = 10)$

组别	关节体积变化/mL						
	6 d	7 d	14 d	21 d	28 d	35 d	42 d
空白组	0.12 ± 0.03	0.10 ± 0.05	0.11 ± 0.04	0.11 ± 0.05	0.10 ± 0.04	0.10 ± 0.06	0.09 ± 0.04
模型组	1.57 ± 0.02 <sup>△△</sup>	1.51 ± 0.09 <sup>△△</sup>	1.43 ± 0.08 <sup>△△</sup>	1.39 ± 0.06 <sup>△△</sup>	1.30 ± 0.06 <sup>△△</sup>	1.33 ± 0.06 <sup>△△</sup>	1.27 ± 0.05 <sup>△△</sup>
醋酸泼尼松片组	1.52 ± 0.06	1.42 ± 0.05	1.26 ± 0.04*	0.93 ± 0.04**	0.85 ± 0.09**	0.75 ± 0.08**	0.67 ± 0.07**
雷公藤多苷片组	1.57 ± 0.08	1.52 ± 0.15	1.56 ± 0.04	1.13 ± 0.12*	0.95 ± 0.11**	0.85 ± 0.12**	0.78 ± 0.07**
复方鹿角霜浸膏低剂量组	1.53 ± 0.02	1.53 ± 0.08	1.31 ± 0.08	1.20 ± 0.10	1.13 ± 0.14	1.03 ± 0.10*	0.94 ± 0.08*
复方鹿角霜浸膏中剂量组	1.51 ± 0.09	1.55 ± 0.12	1.32 ± 0.13	1.10 ± 0.10*	1.02 ± 0.10*	0.92 ± 0.11**	0.80 ± 0.10**
复方鹿角霜浸膏高剂量组	1.56 ± 0.08	1.49 ± 0.11	1.34 ± 0.14	1.14 ± 0.09*	1.02 ± 0.09*	0.83 ± 0.10**	0.74 ± 0.09**

注：与空白组比较，<sup>△△</sup> $P < 0.01$ ；与模型组比较，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$

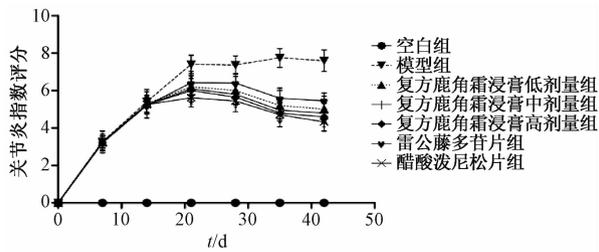


图1 复方鹿角霜浸膏对大鼠关节炎指数的影响

Fig. 1 Effect of compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract on arthritis index of rats

表3 复方鹿角霜浸膏对大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、PGE-2 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab. 3 Effects of compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract on TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, PGE-2 levels in rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	TNF- $\alpha$ / (pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-6 / (pg·mL <sup>-1</sup> )	IL-10 / (pg·mL <sup>-1</sup> )	PGE-2 / (pg·mL <sup>-1</sup> )
空白组	192.48 ± 3.89	79.28 ± 6.55	95.97 ± 6.33	151.46 ± 11.01
模型组	234.72 ± 4.67 <sup>△△</sup>	140.96 ± 7.23 <sup>△△</sup>	17.33 ± 4.59 <sup>△△</sup>	253.04 ± 9.84 <sup>△△</sup>
醋酸泼尼松片组	192.49 ± 2.56 <sup>**</sup>	101.87 ± 5.92 <sup>**</sup>	99.29 ± 6.53 <sup>**</sup>	197.42 ± 8.08 <sup>*</sup>
雷公藤多苷片组	203.42 ± 5.09 <sup>**</sup>	77.83 ± 5.62 <sup>**</sup>	73.02 ± 7.32 <sup>**</sup>	136.89 ± 7.91 <sup>**</sup>
复方鹿角霜浸膏低剂量组	211.37 ± 6.32 <sup>*</sup>	96.86 ± 6.59 <sup>**</sup>	78.35 ± 10.23 <sup>**</sup>	191.79 ± 4.39 <sup>*</sup>
复方鹿角霜浸膏中剂量组	204.77 ± 2.03 <sup>**</sup>	72.85 ± 4.38 <sup>**</sup>	82.00 ± 11.47 <sup>**</sup>	162.99 ± 5.67 <sup>**</sup>
复方鹿角霜浸膏高剂量组	198.21 ± 4.86 <sup>**</sup>	59.43 ± 7.72 <sup>**</sup>	90.91 ± 9.84 <sup>**</sup>	135.08 ± 7.42 <sup>**</sup>

注:与空白组比较,<sup>△△</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

3.4 对大鼠胸腺、脾脏指数的影响 模型组大鼠胸腺、脾脏指数均有一定程度增加,与空白组比较有显著性差异 ( $P < 0.01$ ),表明免疫功能异常;复方鹿角霜浸膏各剂量组、醋酸泼尼松片组、雷公藤多苷片组大鼠胸腺、脾脏指数均有不同程度降低,其中高剂量组、醋酸泼尼松片组、雷公藤多苷片组与模型组比较有显著性差异 ( $P < 0.01$ )。具体见表4。

表4 复方鹿角霜浸膏对大鼠胸腺、脾脏指数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Tab. 4 Effects of compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract on thymus and spleen indices of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	脾脏指数/%	胸腺指数/%
空白组	0.237 ± 0.097	0.105 ± 0.032
模型组	0.382 ± 0.177 <sup>△△</sup>	0.172 ± 0.042 <sup>△△</sup>
醋酸泼尼松片组	0.253 ± 0.061 <sup>**</sup>	0.109 ± 0.047 <sup>**</sup>
雷公藤多苷片组	0.289 ± 0.069 <sup>**</sup>	0.118 ± 0.055 <sup>**</sup>
复方鹿角霜浸膏低剂量组	0.331 ± 0.083 <sup>*</sup>	0.132 ± 0.038 <sup>*</sup>
复方鹿角霜浸膏中剂量组	0.317 ± 0.110 <sup>*</sup>	0.127 ± 0.019 <sup>*</sup>
复方鹿角霜浸膏高剂量组	0.294 ± 0.059 <sup>**</sup>	0.122 ± 0.063 <sup>**</sup>

注:与空白组比较,<sup>△△</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$

3.5 病理学指标 图2显示,正常组大鼠踝关节有完整的滑膜组织结构,滑膜上皮表面光滑,滑膜细胞有序连接,软骨形态正常,关节面光滑;模型组大鼠踝关节组织损伤较严重,细胞核较大、深

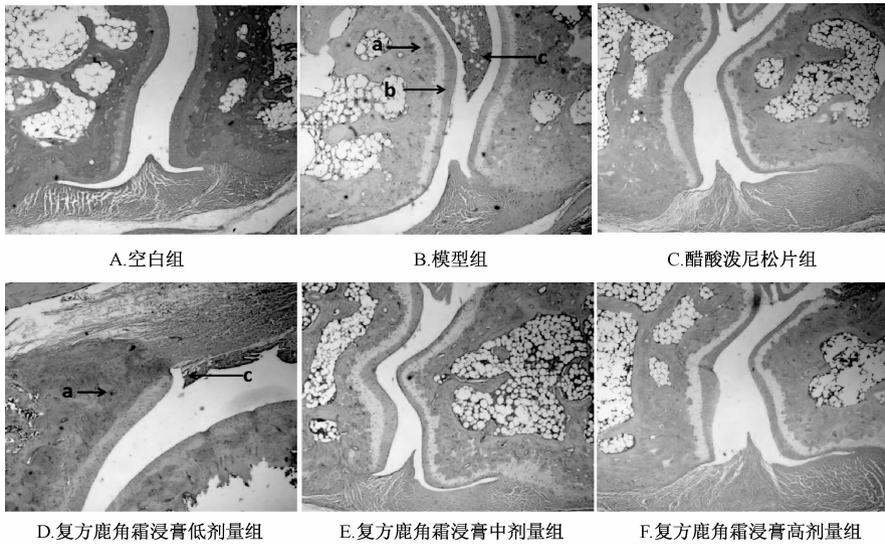
染,胞浆较多,滑膜上皮表面粗糙,滑膜增生,在炎症刺激下明显增厚,向关节腔突起,有大量的炎性细胞浸润,有血管翳形成;醋酸泼尼松片组大鼠踝关节组织中滑膜上皮少复层,滑膜细胞有序排列,结构正常,可见较少的炎性细胞,无血管翳形成;复方鹿角霜浸膏中、高剂量组大鼠踝关节组织中可见少量炎性细胞浸润,较模型组有很大改善,滑膜轻微增生,滑膜细胞排列基本整齐,无血管翳形成,关节损伤程度明显减轻;复方鹿角霜浸膏低剂量组上述情况不及中、高剂量组、醋酸泼尼松片组,但优于模型组。

3.3 对大鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、PGE-2 水平的影响 模型组大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6、PGE-2 水平与空白组相比显著升高 ( $P < 0.01$ ),炎性反应明显;复方鹿角霜浸膏各剂量组、醋酸泼尼松片组、雷公藤多苷片组均能降低三者水平,与模型组比较有显著差异 ( $P < 0.01$ ),其中高剂量组更明显。同时,模型组 IL-10 水平与空白组比较显著降低 ( $P < 0.01$ ),而复方鹿角霜浸膏各剂量组、醋酸泼尼松片组、雷公藤多苷片组均能升高其水平。具体见表3。

图3显示,与模型组比较,复方鹿角霜浸膏各剂量组、醋酸泼尼松片组病理评分均显著降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。

4 讨论

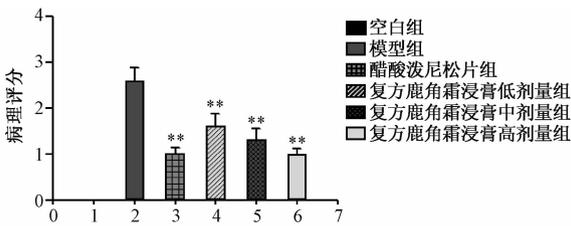
类风湿关节炎是一种以滑膜炎为基本病理改变的自身免疫性疾病,临床上表现为骨破坏及包括皮下结节、胸膜炎等在内的多种关节外病变,如不加以有效治疗,将会影响患者正常生活<sup>[15-17]</sup>。佐剂性关节炎、II型胶原诱导的关节炎为中外学者熟知的类风湿关节炎研究模型,除此之外,链球菌细胞壁诱导的关节炎、基因转化动物关节炎等也为常见动物模型<sup>[18]</sup>,其中佐剂性关节炎模型的病因、病症、免疫与类风湿关节炎更接近<sup>[19-20]</sup>,能很好地表现滑膜炎症,而且制备方法简单、可重复,十分



注：a 处为血管翳，b 处为软骨，c 处为滑膜增生及滑膜内炎性细胞浸润

图2 大鼠踝关节组织病理学变化 (×200)

Fig. 2 Histopathological changes of ankle joints of rats (×200)



注：与模型组比较，\*\* $P < 0.01$

图3 复方鹿角霜浸膏对大鼠踝关节病理评分的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Fig. 3 Effect of compound *Cervi Cornu Degelatinatum* extract on pathological score for ankle joints of rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

适合相关基础研究<sup>[21]</sup>。

研究表明<sup>[22-23]</sup>，佐剂性关节炎模型大鼠的发病过程一般会经历极性局部炎症期、炎症缓解期、慢性周身炎症期几个变化阶段，本实验中模型大鼠曾先后2次出现了左后足跖极度严重肿胀的情况，表明造模成功。模型组大鼠无食欲、反应迟钝、四肢肿胀明显、精神萎靡，随着时间延长相关症状有加重趋势，而醋酸泼尼松片组、雷公藤多苷片组、复方鹿角霜浸膏组在给药过程中上述症状均有明显好转。

动物免疫功能及炎症情况在胸腺、脾脏指数方面有一定程度的表现。本实验发现，模型组大鼠两者明显高于空白组，表明其免疫功能出现异常；复方鹿角霜浸膏组明显低于模型组，并接近空白组，表明其可能具有调节、保护大鼠免疫功能的作用，

可使大鼠发挥正常免疫功能而不致出现对炎症的过度反应，减轻炎症对机体的损伤，增强抗炎能力。

细胞因子在关节组织免疫反应的调节中起到重要作用，其中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、PGE-2 等在类风湿关节炎的发病机制中扮演重要角色<sup>[24-25]</sup>。细胞因子测定结果表明，模型组中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、PGE-2 水平均高于空白组，而 IL-10 水平则低于后者；醋酸泼尼松片组、雷公藤多苷片组、复方鹿角霜浸膏组可逆转上述细胞因子水平变化，即能降低模型大鼠促炎细胞因子的分泌，增加抗炎因子水平，使抑炎、促炎因子水平达到一个动态平衡，进而起到治疗类风湿关节炎的作用。

在类风湿关节炎发病过程中，会产生滑膜细胞异常增生、排列紊乱、关节软骨遭到侵蚀破坏等现象，其中滑膜增生和血管翳生成可最直接地反映其病变程度。病理学观察表明，模型组大鼠踝关节组织病理情况最明显，滑膜增生严重，滑膜上皮明显增厚，有较多的炎性细胞浸润，并有血管翳形成；醋酸泼尼松片组、复方鹿角霜浸膏组均能减轻滑膜炎性增生及炎性细胞浸润，并抑制血管翳生成，从而减轻关节损伤。

参考文献：

[1] Komatsu N, Takayanagi H. Autoimmune arthritis: the interface between the immune system and joints[J]. *Adv Immunol*, 2012, 115: 45-71.

[2] McInnes I B, Buckley C D, Isaacs J D. Cytokines in rheumatoid arthritis-shaping the immunological landscape[J]. *Nat Rev*

- Rheumatol*, 2015, 12(1): 63-68.
- [ 3 ] Szekanecz Z, Koch A E. Successes and failures of chemokine-pathway targeting in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 5-13.
- [ 4 ] 曾小峰, 朱松林, 谭爱春, 等. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(3): 300-307.
- [ 5 ] McInnes I B, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(23): 2205-2219.
- [ 6 ] 熊江华, 李 艳. 中药复方对类风湿性关节炎干预机制的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(9): 230-234.
- [ 7 ] 张立国, 王晓敏, 倪力军, 等. 两种风湿骨病中药候选组方的急性毒性研究[J]. *中成药*, 2017, 39(8): 1717-1720.
- [ 8 ] 陶 玲, 肖 芳, 朱卫丰, 等. 雷公藤减毒研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(5): 229-234.
- [ 9 ] 李锐强, 王子龙, 王田资. 中医治疗 56 例类风湿性关节炎组方配伍规律的临床疗效[J]. *医学理论与实践*, 2015, 28(22): 3092-3094.
- [10] 郭 齐, 李献平, 王 蕊, 等. 中医治疗类风湿性关节炎的药物探讨[J]. *世界中医药*, 2010, 5(2): 136-137.
- [11] Zhao J, Liu T, Xu F, *et al.* Anti-arthritic effects of total flavonoids from *Juniperus sabina* on complete Freund's adjuvant induced arthritis in rats [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(47): 178-183.
- [12] 孙正浩, 刘彦会, 刘骏达, 等. 橙皮素衍生物-XIV 调控 PTCH1 基因甲基化对佐剂性关节炎大鼠 FLS 炎症的影响[J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(6): 781-787.
- [13] Qin Q, Chang Y, Wang D, *et al.* TACI-Ig induces immune balance of Th cells in MLN via BLyS/APRIL-receptors signaling in rats with adjuvant-induced arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12): 2167-2175.
- [14] Wang D, Chang Y, Wu Y, *et al.* Therapeutic effects of TACI-Ig on rat with adjuvant arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 163(2): 225-234.
- [15] Di Paola R, Cuzzocrea S. Predictivity and sensitivity of animal models of arthritis[J]. *Autoimmun Rev*, 2008, 8(1): 73-75.
- [16] 魏永红. 类风湿关节炎患者和健康人群心理资本的比较[J]. *中国药物与临床*, 2017, 17(6): 822-823.
- [17] 林昌松, 李 楠, 姜玉宝, 等. 类风湿关节炎的中西医结合治疗研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(11): 5020-5023.
- [18] 张玲玲, 沈玉先, 魏 伟. 类风湿关节炎动物模型与临床的关系[J]. *中国药理学通报*, 2002, 18(5): 502-506.
- [19] Bevaart L, Vervoordeldonk M J, Tak P P. Evaluation of therapeutic targets in animal models of arthritis: how does it relate to rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(8): 2192-2205.
- [20] 宋珊珊, 张玲玲, 魏 伟. 实验性关节炎动物模型建立及病理机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(12): 1648-1653.
- [21] Huh J E, Hong J M, Baek Y H, *et al.* Anti-inflammatory and anti-nociceptive effect of *Betula platyphylla* var. *japonica* in human interleukin-1 $\beta$ -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in experimental animal models[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(1): 126-134.
- [22] 倪力军, 丁 璐, 张立国, 等. 通痹四味方对佐剂性关节炎及体内免疫调节的作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(5): 611-616.
- [23] 龚小妹, 王 硕, 陈 硕, 等. 西瓜藤石油醚提取物对佐剂性关节炎小鼠的治疗作用及其机制[J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(19): 1680-1684.
- [24] Medina Santos C E, Lope Hurtado C N, Rivassantiago B, *et al.* LL-37, HNP-1 and HBD2/3 modulate the secretion of cytokines TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-10 and MMP1 in human primary cell cultures [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2016, 27(3): 68-74.
- [25] 莫海珊, 周毅生, 黄叶东, 等. 龙须藤总黄酮对佐剂性关节炎大鼠的治疗作用及制剂[J]. *中成药*, 2017, 39(3): 593-596.