

基础研究

DOI: 10.11699/cyxb20130723

复原益肾汤对类风湿关节炎大鼠白细胞介素-17、
肿瘤坏死因子- α 及基质金属蛋白酶-3 的影响

杨敏美, 荣晓凤

(重庆医科大学附属第一医院中西医结合科, 重庆 400016)

【摘要】目的:观察复原益肾汤对 II 型胶原诱导的关节炎大鼠滑膜组织病理改变及相关细胞因子表达的作用,探讨复原益肾汤治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的潜在机制。**方法:**以 II 胶原诱导大鼠 RA 模型,设正常组、模型组、甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)组、复原益肾汤高中低剂量组,测算大鼠足肿胀率;酶联免疫吸附试验法检测血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)水平;免疫组化法检测软骨和滑膜基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)水平;光镜观察大鼠足关节滑膜组织病理学变化。**结果:**复原益肾汤高剂量组及 MTX 组的 RA 大鼠关节炎积分较模型组有显著降低($F=156.671, P=0.000$);中药高、中剂量组及 MTX 组血清中 TNF- α 、IL-17 均有显著降低(TNF- α : $F=20.233, P=0.000$; IL-17: $F=205.412, P=0.000$),中药高剂量组与 MTX 组之间无统计学差异(TNF- α : $P=0.952$; IL-17: $P=0.142$);中药高剂量组与 MTX 组中软骨层及滑膜层 MMP-3 较模型组有显著降低($F=14.867, P=0.000$),中药高剂量组与 MTX 组之间无统计学差异($P=0.08$)。**结论:**复原益肾汤可改善关节炎大鼠的病理损伤,其作用机制与抑制 TNF- α 、IL-17、MMP-3 等炎症介质的表达密切相关,为复原益肾汤治疗类风湿关节炎提供了科学依据。

【关键词】胶原诱导型关节炎;复原益肾汤;白细胞介素-17;肿瘤坏死因子- α ;基质金属蛋白酶-3

【中国图书分类法分类号】R593.22

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-09-04

Effects of recovery and benefiting kidney (R&B) soup on interleukin-17,
tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase-3 in rats with
rheumatoid arthritis

YANG Minmei, RONG Xiaofeng

(Department of Integrated Traditional and Western Medicine,
The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To determine the effects of recovery and benefiting kidney soup (R&B, a capsule containing several Chinese herbs) on pathology changes of synovial tissues and expressions of related cytokines in rats with type II collagen induced arthritis (CIA) and to further discuss the possible mechanism of R&B soup treatment for rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** RA in SD rats was induced using cattle collagen II and the rats were divided into normal group, model group, methotrexate (MTX) group, large, medium and small doses of R&B soup groups. Rat feet swelling rates were calculated; serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-17 (IL-17) levels were detected by ELISA; synovial matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) levels were detected by immunohistochemistry assay; light microscopic was used to observe rat feet joint synovial tissues pathological changes. **Results:** Inflammatory scores of RA were significantly decreased in high dose R&B soup group and MTX group compared with those of model group ($F=156.671, P=0.000$). Serum TNF- α and IL-17 levels were also significantly decreased in high, medium dose R&B soup groups and MTX group (TNF- α : $F=20.233, P=0.000$; IL-17: $F=205.412, P=0.000$); no significant difference in serum TNF- α and IL-17 was observed between high dose R&B soup group and MTX group (TNF- α : $P=0.952$; IL-17: $P=0.142$). MMP-3 levels in cartilage and synovium were significantly decreased in high dose R&B soup group and MTX group than in model group ($F=14.867, P=0.000$); there was no difference in MMP-3 levels in cartilage and synovium between high dose R&B soup group and MTX group ($P=0.08$). **Conclusions:** R&B soup is revealed to alleviate pathological damages of RA rats through inhibiting the expressions of TNF- α , IL-17, MMP-3 and other inflammatory mediators, which provide scientific proofs for treating RA with R&B soup.

【Key words】 collagen induced arthritis; recovery and benefiting kidney (R&B) soup; interleukin-17; tumor necrosis factor- α ; matrix metalloproteinase-3

作者介绍: 杨敏美, Email: 370755468@qq.com,

研究方向: 风湿免疫学。

通信作者: 荣晓凤, Email: cyxf@163.com。

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病,其病理基础为滑膜炎症,涉及一系列的免疫反应,抗原、巨噬细胞、细胞因子等多种因素参与导致软骨和骨的降解,最终导致关节畸形和功能障碍^[1-2]。既往以免疫紊乱为基础研制了许多治疗 RA 的中西药物,但尚无一种能完全理想控制 RA 病情。中医药研究很多立足于散寒除湿清热、活血通络等治法,在缓解关节急性肿胀疼痛有较好疗效,但在早期干预 RA 骨质破坏方面无确切疗效^[3-5]。笔者在长期的临床实践中总结出 RA 的基本病理机制是肝肾不足、风寒湿邪侵袭、痰瘀阻络而致关节肿痛畸形,给予补肾活血、散寒除湿的方药能明显缓解 RA 患者病情,防治骨质破坏所导致的关节软痛乏力等。因此,本研究通过 II 型胶原诱导的关节炎(type II collagen induced arthritis, CIA)模型,观察复原益肾汤的抗炎、免疫调节等作用,探讨复原益肾汤防治 RA 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

采用健康雌性 SD 大鼠 72 只,体质量(200 ± 20) g,由重庆医科大学动物实验中心提供(动物合格证号:SCXK渝 20020001)。适应性喂养 1 周后用于实验。

1.2 实验试剂

牛 II 型胶原(C II)、完全弗氏佐剂(complete freund's adjuvant, CFA),均购于 Sigma 公司;冰醋酸、10%水合氯醛,由重庆医科大学附属第一医院实验室提供;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)试剂盒,购于北京四正柏生物工程公司;基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)试剂盒,购于博奥森生物有限公司。

1.3 实验用药

复原益肾汤:由党参、黄芪、淫羊藿、续断、骨碎补、地黄、当归、丹参、独活、秦艽 10 味中药组成,均由重庆医科大学附属第一医院药剂科提供饮片并煎制,浓缩液含生药 3 g/ml;甲氨蝶呤片(methotrexate, MTX),2.5 mg/片,上海信谊药厂有限公司生产,批号:110804,国药准字:H31020644。

1.4 造模方法与动物分组

将 72 只大鼠随机分正常组 12 只、造模组 60 只。按参考文献[6]的方法于造模前 2 d 取 44 mg C II 溶于 0.1 mol/L 乙酸 22 ml 中,置于 4℃ 冰箱,次日按 2 mg/ml 比例与 CFA 1:1 混合,充分乳化,按 0.5 ml/只的乳化剂注射尾根部及左足底皮内,1 周后加强免疫 1 次,注射 0.3 ml/只,正常组同期同部位注射生理盐水。第 2 次诱导注射后 1 周,将 60 只造模大鼠随机分为模型组、MTX 组、中药高剂量组、中剂量组和低剂量组 5 组各 12 只,各组之间的关节肿胀体积无统计学差异。MTX

组和中药 3 组每日 1 次灌胃给药 1.5 ml/只,中药汤剂浓度分别为 1、2、3 g/ml,MTX 溶液浓度为 1 g/ml,药量相当于人体用量的 10 倍;正常组和模型组予同等剂量蒸馏水灌胃,每日 1 次,连续给药 12 周。

1.5 检测指标

1.5.1 大鼠关节肿胀率、关节炎积分 用水容积法,于首次免疫当天即检测左足肿胀度,隔日 1 次,直至处死。以第 1 天测得的关节置换水容积为基值,以后每测得的值与之相比值得关节肿胀率。

关节炎的积分。从免疫后的第 10 天起,每隔 3 d 分别对各组大鼠进行评定关节炎积分,积分标准分为足爪、足垫及踝关节 3 个区域,单个区域最高积分为 1 分。无炎症计 0 分;轻度红肿计 0.5 分;中度以上红肿计 1 分。整个肢体出现功能障碍追加 1 分,单个肢体的最高积分为 4 分,每个大鼠的最高积分为 16 分^[7-8]。

1.5.2 血清 IL-17、TNF- α 水平 灌胃给药满 12 周后,各组大鼠腹主动脉取血约 2 ml,分离血清,冻存于 -20℃ 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测大鼠血清 IL-17、TNF- α 水平,方法按试剂盒说明进行,最后在酶标仪 A_{450 nm} 处读取 A_{450 nm} 值。

1.5.3 关节软骨和滑膜 MMP-3 的表达 剥离切取各组膝关节,立即放置于 10%的多聚甲醛溶液中固定、脱钙、脱水、包埋、切片,用免疫组化法(immunohistochemistry, IHC)法检测大鼠软骨及滑膜 MMP-3 的阳性表达率,方法按照 IHC 法程序进行。最后在 200 倍显微镜下随机选取 5 个视野,计算每个视野的阳性面积比,取平均值;阳性面积比为每个视野里的阳性目标面积占其整个视野面积的百分率。

1.5.4 关节组织病理改变 方法同 1.5.3, HE 染色,光学显微镜下观察滑膜、软骨细胞及基质的病理变化。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。实验结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 法。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

正常组大鼠精神状态良好、行动敏捷、食欲正常、关节灵活有力、毛发光泽、无明显肌肉萎缩和毛发脱落、体质量增长平稳;模型组大鼠嗜睡、食欲不佳、体质量增长缓慢、行动迟缓、关节红肿明显、被毛卷曲枯黄、光泽欠佳,甚至出现肌肉萎缩、毛发脱落、关节废用等。与模型组比较,中药高剂量组和 MTX 组有明显的改善。

2.2 各组大鼠关节炎积分

用药 12 周后,与模型组比较:正常组炎症积分无升高;中药高剂量组与 MTX 组的大鼠关节炎积分有明显下降,差异有统计学意义($P=0.000$, $P=0.000$),且两者作用相当($P=0.143$)。中药高剂量组炎症积分较中药中、低剂量组明显降低,差异有统计学意义($P=0.000$, $P=0.000$)(表 1)。

表 1 各组大鼠炎症积分

Tab.1 Inflammatory scores in each group

组别	只数 (n)	炎症积分 (分)	F 值	P 值
正常组	12	—	156.671	0.000
模型组	12	12.25 ± 1.32		
MTX 组	12	3.96 ± 0.94		
中药高剂量组	12	4.67 ± 0.96		
中药中剂量组	12	10.92 ± 1.39		
中药低剂量组	12	12.58 ± 1.14		

注: —, 没有数据

2.3 各组大鼠关节病理形态改变

光镜下观察, 正常组大鼠关节软骨面光滑, 软骨细胞排列整齐、均匀、层次分明, 无增生。模型组关节面粗糙, 关节间隙变窄, 滑膜层次增多, 可达 4~6 层, 软骨细胞排列紊乱, 大量炎性细胞浸润, 软骨、骨组织严重侵蚀, 软骨切线层大部分缺失, 移行层受损, 毛细血管大量增生并侵入软骨下骨, 且部分突破潮线。MTX 组及中药高剂量组软骨表面较光滑, 细胞排列相对较整齐, 与模型组比较, 均明显改善。中药中低剂量组关节面较粗糙, 关节间隙稍变窄, 滑膜层次增多, 软骨细胞排列欠整齐, 与模型组比较, 改善不大(图 1)。

2.4 各组大鼠血清 TNF-α、IL-17 水平

用药 12 周后, 与模型组比较: 正常组血清 TNF-α、IL-17 含量无升高; 中药高剂量组及 MTX 组血清 TNF-α、IL-17 含量均能显著降低, 差异有统计学意义 (TNF-α: $P=0.000$, $P=0.000$; IL-17: $P=0.000$, $P=0.000$); 中药高剂量组与 MTX 组作用相当, 差异无统计学意义 (TNF-α: $P=0.952$; IL-17: $P=0.142$)。中药高剂量组血清 TNF-α、IL-17 含量较中药中、低剂量组明显降低, 差异有统计学意义 (TNF-α: $P=0.049$, $P=0.000$; IL-17: $P=0.000$, $P=0.000$) (表 2)。

2.5 各组大鼠关节软骨和滑膜 MMP-3 水平

MMP-3 因子阳性表达定位于类风湿关节炎软骨细胞的

胞浆里, 呈黄色或棕黄色颗粒。正常组仅见少量散在的阳性表达且颜色较淡, 不明显; 模型组软骨层及滑膜层可见大量阳性表达且着色较深, 与其相比较时发现: 中药高剂量组与 MTX 组可见少量散在的阳性表达, 部分着色较深, 部分着色不明显, 此 2 组与模型组之间差异有统计学意义 ($P=0.000$, $P=0.000$); 中药高剂量组与 MTX 组之间差异无统计学意义 ($P=0.08$)。中药高剂量组 MMP-3 水平较中药低剂量组明显降低, 差异有统计学意义 ($P=0.001$), 但是与中药中剂量组作用相当, 两组之间差异无统计学意义 ($P=0.464$) (表 3 和图 2)。

表 2 各组大鼠血清中 TNF-α 和 IL-17 含量的比较

Tab.2 Comparison on serum TNF-α and IL-17 contents in each group

组别	只数 (n)	TNF-α (pg/ml)	IL-17 (pg/ml)
正常组	12	—	—
模型组	12	116.29 ± 28.58	12.50 ± 0.83
MTX 组	12	39.74 ± 15.68	3.62 ± 1.18
中药高剂量组	12	40.36 ± 27.19	4.27 ± 0.95
中药中剂量组	12	60.65 ± 28.12	10.92 ± 1.39
中药低剂量组	12	80.59 ± 21.24	12.54 ± 0.93
F 值		20.233	205.412
P 值		0.000	0.000

注: —, 没有数据

表 3 各组大鼠滑膜组织中 MMP-3 阳性百分比

Tab.3 Positive percentages of MMP-3 in synovial tissues of each group

组别	只数 (n)	MMP-3 (%)	F 值	P 值
正常组	12	8.52 ± 2.36	14.867	0.000
模型组	12	14.29 ± 2.73		
MTX 组	12	9.32 ± 1.49		
中药高剂量组	12	10.84 ± 2.07		
中药中剂量组	12	11.47 ± 1.43		
中药低剂量组	12	13.80 ± 2.16		

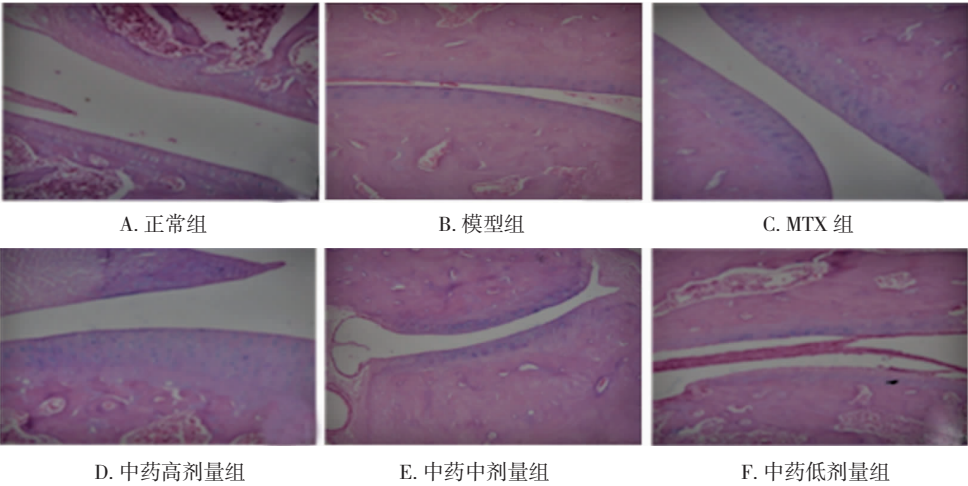


图 1 各组软骨及滑膜病理形态改变 (HE 染色, 200 ×)

Fig.1 Changes in pathological morphology of cartilage and synovial membrane in each group (HE staining, 200 ×)

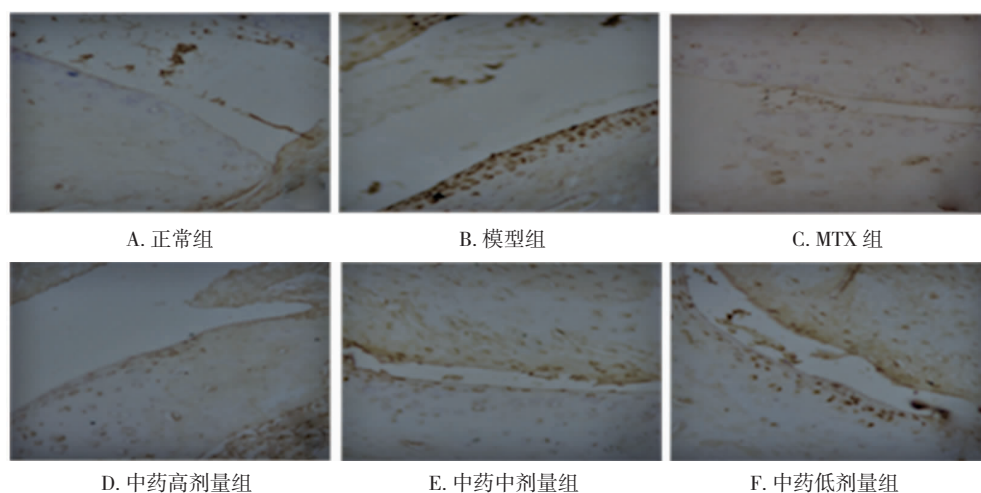


图 2 各组软骨及滑膜中 MMP3 的表达 (SABC, 200 ×)

Fig.2 Expressions of MMP3 in cartilage and synovial membrane in each group (SABC, 200 ×)

3 讨论

RA 以关节肿胀疼痛为突出的临床表现,其主要病理变化是慢性滑膜炎。目前常用的造模方法基本上选用注射 CFA 所致的大鼠佐剂型关节炎和 CIA 模型。由于 RA 患者的血清、关节腔液可检出抗 II 型胶原抗体,关节滑膜组织可检出 II 胶原-抗 II 型胶原抗体复合物。而 II 型胶原可导致滑膜细胞增生、滑膜组织中纤维素渗出、胶原纤维沉着、淋巴细胞浸润、软骨细胞扁平层剥脱甚至全层缺损等,其病理形态与人类 RA 极为相似,因此 CIA 模型是目前国际公认的研究人类 RA 的模型^[9-10]。本实验采用注射 CFA 和 C II 诱导 RA 模型,其滑膜炎病理学改变具备 RA 病理特征,对客观反映 RA 的疗效及阐明机理可能是更好的选择。

目前治疗 RA 的西药主要为症状缓解药,此类药物仅能控制 RA 的症状,对 RA 远期预防骨质破坏和关节功能障碍缺乏理想效果,而该类药物的胃肠道反应、肝功损害、骨髓抑制等不良反应让许多 RA 患者难以坚持服药。更佳的疗效寻求于中西医结合治疗。RA 属于中医“痹证”范畴,病机特点为风寒湿邪入侵、气血淤滞不畅,久则肝肾亏虚;而肝主筋、肾主骨,肝肾充足则骨有生机^[11]。因此本方强调散寒除湿、滋肝补肾、活血通络,体现标本兼治的治疗原则。药理学研究表明,方中多味中药有抗炎或免疫调节作用^[12],而 RA 的治疗恰在此方面,故本方无论从中医角度或者是现代药理学角度均对 RA 有明显的治疗作用。MTX 具有明确的抗炎、抑制免

疫等作用,能有效缓解 RA 病情,降低致残率,作为 RA 常规一线用药已得到风湿病学术界的共识^[13-14],两者之间有相似作用,故选其作为阳性对照。

TNF- α 是 RA 促炎细胞因子网络中的典范,是由巨噬细胞产生的具有多方面炎症效应的细胞因子。可促进血管内皮细胞表达黏附分子,趋使单核细胞和巨噬细胞聚集于滑膜炎局部,诱导软骨和成纤维细胞合成与分泌胶原酶,介导滑膜炎和软骨破坏,参与软骨的降解^[15]。IL-17 在 RA 早期炎症反应中起重要作用,由滑膜液中高浓度的 TNF- α 、IL-1 等炎症因子诱导产生,能上调免疫应答,诱导炎症细胞释放促炎因子,还能促进滑膜成纤维细胞、内皮细胞等释放 IL-6 和 IL-8,共同作用致滑膜细胞充血水肿、新生血管翳形成、滑膜异常增生、关节退变等^[16]。目前在 RA 中,对 IL-17 的研究甚少,对它的研究主要在骨关节炎中比较多,故本文选其作为研究对象。MMP-3 被认为是导致 RA 骨质破坏最重要的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)^[17],是 RA 关节损伤的主要介质。它不仅可降解大量细胞外基质成分,还可活化其他 MMPs,通过降解 IV 胶原、纤维连接蛋白、层黏结蛋白,引起骨质破坏^[18-19]。近年研究发现,MMPs 的异常表达,可以直接引起关节软骨及骨的降解,导致骨质破坏和损伤,参与 RA 的发生发展^[20],故选其作为研究对象。

在本实验中,RA 大鼠血清 TNF- α 、IL-17 和关节软骨层及滑膜层 MMP-3 明显增高,关节肿胀明显,治疗 12 周后,TNF- α 、IL-17、MMP-3 水平均普遍下降,关节肿胀相应减轻,滑膜炎得以控制。其中尤以中药高剂量组及 MTX 组为甚,表明 IL-17、MMP-3

在 RA 的发病过程中起了重要作用,并可作为滑膜炎症的疗效指标;该方中药汤剂本着散寒除湿、滋补肝肾、活血通络的治疗原则,具有抗炎镇痛、免疫调节、预防骨破坏等多重作用,有效防治 RA。

综上所述,复原益肾汤能够抑制 CIA 大鼠足跖关节肿胀,降低血清 IL-17、TNF- α 水平,抑制 MMP-3 的表达,三者之间呈正相关关系,提示复原益肾汤从抗炎、调节免疫、抑制滑膜增生、修复骨组织等多环节、多靶点来减缓 RA 的病情,起到防治 RA 的作用。

参 考 文 献

- [1] 陆再英,钟南山,谢毅,等.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2008:848-855.
- [2] Lu Z Y,Zhong N S,Xie Y,et al.Internal medicine[M].Beijing:People's Medical Publishing House,2008:848-855.
- [3] 肖卫国.CD48 在类风湿关节炎患者外周血 CD8⁺ T 细胞上的表达及意义[J].中华风湿病学杂志,2007,11(3):137-138.
- [4] Xiao W G.The expression and significance of CD⁺48 in rheumatoid arthritis patients' peripheral blood CD8⁺ T cells[J].Chinese Journal of Rheumatology,2007,11(3):137-138.
- [5] 苏林冲.金边祛风饮佐治类风湿关节炎临床观察[J].湖北民族学院学报(医学版),2010,27(2):7-9.
- [6] Su L C.A clinical study of Jinbian Qufeng composition on rheumatoid arthritis[J].Journal of Hubei University for Nationalities (Medical Edition),2010,27(2):7-9.
- [7] 刘清平,陈纪藩,林昌松,等.通痹合剂 2 号对胶原诱导型关节炎大鼠滑膜组织病理的影响[J].光明中医,2009,24(12):2263-2265.
- [8] Liu Q P,Chen J P,Lin C S,et al.Influence of Tongbi mixture 2 on synovial tissue pathology of arthritis rats induced by collagen[J].Guangming Journal of Chinese Medicine,2009,24(12):2263-2265.
- [9] 王成,刘春景.桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎临床研究[J].浙江中西医结合杂志,2009,19(8):477-478.
- [10] Wang C,Liu C J.Clinical study on the effect of Guizhishaozhimu Tang on rheumatoid arthritis[J].Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,2009,19(8):477-478.
- [11] 李宝丽,唐方,庞晓东.Ⅱ胶原诱导关节炎大鼠模型制备[J].中国免疫学杂志,2006(4):350-352.
- [12] Li B L,Tang F,Pang X D,et al.Study on establishing type Ⅱ collagen induced arthritis model in rats[J].Chinese Journal of Immunology,2006(4):350-352.
- [13] 辛增辉,季春,肖丹,等.湿热痹颗粒镇痛抗炎作用的实验研究[J].中药新药与临床药理,2009,20(2):123-126.
- [14] Xin Z H,ji C,Xiao D,et al.Experimental study on analgesic and anti-inflammatory effects of shirebi granules[J].Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology,2009,20(2):123-126.
- [15] 刘宏潇,刘保延.对类风湿关节炎中医临床疗效评价的思考[J].中医杂志,2010,51(11):1035-1037.
- [16] Liu H X,Liu B Y.Thinking about the evaluation of clinical curative effect of traditional Chinese medicine in rheumatoid arthritis[J].Journal of Traditional Chinese Medicine,2010,51(11):1035-1037.
- [17] Yao Z Q,Li R,Li Z G.A triple altered collagen Ⅱ peptide with consecutive substitutions of TCR contacting residues inhibits collagen-induced arthritis[J].Ann Rheum Dis,2007,66(3):423-424.
- [18] Sakurai Y,Brand D D,Tang B,et al.Analog peptides of type Ⅱ collagen can suppress arthritis in HLA-DR4 (DRB1*0401)transgenic mice[J].Arthritis Res Ther,2006,8(5):R150.
- [19] 张文亮,李荣亨,王淑美,等.复原胶囊对兔骨关节炎关节软骨 uPA、uPAR、PAI 及 NF- κ B 表达的影响[J].第三军医大学学报,2011,33(20):2172-2176.
- [20] Zhang W L,Li R H,Wang S M,et al.Fuyuan capsule downregulates u-PA,uPAR and NF- κ B while upregulates PAI in knee cartilage of osteoarthritis rabbits[J].Journal of Third Military Medical University,2011,33(20):2172-2176.
- [21] 张廷模.临床中药学[M].上海:上海科学技术出版社,2005:318-319.
- [22] Zhang T M.Clinical Chinese materia medica [M].Shanghai:Shanghai Scientific and Technical Publishers,2005:318-319.
- [23] 陈廷生.类风湿关节炎中西医结合治疗现状[J].内科,2009,4(2):292-294.
- [24] Chen T S.The current situation of rheumatoid arthritis's (RA) combining traditional Chinese and western medicine treatment [J].Internal Medicine,2009,4(2):292-294.
- [25] 钟丽雁,李凤珍,谢爱泽,等.类风湿关节炎中西医结合治疗现状及展望[J].云南中医中药杂志,2008,29(6):57-59.
- [26] Zhong L Y,Li F Z,Xie A Z,et al.The current situation and progression of rheumatoid arthritis's (RA) traditional Chinese and western medicine treatment [J].Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica,2008,29(6):57-59.
- [27] 厉彦山.肿瘤坏死因子及其受体在类风湿关节炎中的作用[J].复旦学报(医学版),2010,37(2):245-249.
- [28] Li Y S.The role of TNF α and its receptors in rheumatoid arthritis[J].Fudan Journal (Medical Edition),2010,37(2):245-249.
- [29] 路翔,王小超.IL-17 与类风湿关节炎关系的研究进展[J].广西医学,2012,34(2):237-239.
- [30] Lu X,Wang X C.The research progression of the relationship of IL-17 and rheumatoid arthritis[J].Guangxi Medical Journal,2012,34(2):237-239.
- [31] 卫丽.血清 MMP-3、TIMP-1 在类风湿关节炎中作用的探讨[J].社区卫生保健,2008,7(3):212-214.
- [32] Wei L.Probe into role of serum matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in rheumatoid arthritis (RA) [J].Community Health Care,2008,7(3):212-214.
- [33] 蒋明.风湿病学[M].北京:科技出版社,1995:304-317.
- [34] Jiang M.Rheumatology[M].Beijing:Science and Technology Press,1995:304-317.
- [35] Abeles A M,Pillinger M H.The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis:cartilage destruction and the regulation of matrix metalloproteinases[J].Bull NYU Hosp Jt Dis,2006,64(1-2):20-24.
- [36] Du F,Lü L J,Teng J L,et al.T-614 alters the production of matrix metalloproteinases (MMP-1 and MMP-3) and inhibits the migratory expansion of rheumatoid synovial fibroblasts, in vitro [J].Int Immunopharmacol,2012,13(1):54-60.

(责任编辑:冉明会)