

· 综 述 ·

# 类风湿关节炎动物模型研究进展

叶冠成<sup>1</sup>, 陈光耀<sup>2</sup>, 江雯欣<sup>3</sup>, 徐 甜<sup>1</sup>, 王嘉铖<sup>4</sup>, 马 骁<sup>5</sup>

(1. 北京中医药大学中医学院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学中日友好临床医学院, 北京 100029;  
3. 东南大学公共卫生学院, 江苏 南京 210009; 4. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069;  
5. 中日友好医院体检中心, 北京 100029)

**[摘要]**在类风湿关节炎的基础实验研究中,复制接近人类类风湿关节炎的动物模型是实验成功的关键。基于类风湿关节炎的西医病理和中医证候变化,当前的模型复制方法主要包括疾病动物模型与病证结合模型两大类。疾病模型主要包括胶原诱导性模型、佐剂性模型、卵清蛋白模型和降植烷模型等,病证结合模型包括风寒湿痹证与风湿热郁证模型、肾虚证模型和脾虚证模型等。梳理当前常用的模型复制方法与模型评价指标,阐明各自的优缺点,可为类风湿关节炎的研究提供参考。

**[关键词]**类风湿关节炎;动物模型;病证结合;研究进展

**[中图分类号]**R593.22;R-332 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.05.022

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病,其发病机制尚不明确,给患者的生活带来较大的干扰,并降低患者的生活质量<sup>[1-2]</sup>。其基本的病理改变是滑膜炎和血管炎,常为四肢对称性多关节炎。病变慢性期所形成的血管翳具有较强的破坏性,是导致关节破坏、畸形和功能障碍的病理基础。基本的免疫改变则是 T、B 淋巴细胞的改变,并且患者血清中类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)等免疫因子的表达亦出现异常<sup>[3-4]</sup>。良好的 RA 动物模型作为实验的前提,在实验设计中意义重大。近年来,RA 动物模型除了经典的胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)及佐剂性关节炎(adjuvant arthritis, AA)模型以外,还有胶原抗体诱导性关节炎(collagen-antibody-induced arthritis, CAIA)模型、降植烷诱导性关节炎(pristane-induced arthritis, PIA)模型、联合免疫缺陷小鼠模型、转基因小鼠关节炎模型、链球菌细胞壁诱导性关节炎模型和卵蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的家兔关节炎模型等,其模型复制的思路主要在于诱导实验动物的免疫改变。

本病属于中医学“痹病”“历节”和“尪痹”等范

畴,发病原因与风、寒、湿邪关系密切,因此从中医学角度建立的病证结合模型备受关注。本研究通过梳理当前的文献资料,对常用的 RA 模型进行综述。

## 1 疾病动物模型

1.1 CIA 动物模型 CIA 模型由 Trentham 等于 1977 年最先创建,后来有较多的学者对其模型复制方法不断进行补充并使之完善,该方法也是当前应用较为广泛的模型复制方法。即将牛 II 型胶原蛋白(collagen II, CII)溶解于乙酸中,再与不完全弗氏佐剂(incomplete Freund's adjuvant, IFA)混合至完全乳化,以制备 II 型胶原乳剂,模型复制时使用注射器在大鼠背部和尾巴基底部分别注射二者的混合剂。为加强效果,在初次免疫后第 7 天和第 14 天给予加强注射<sup>[5-6]</sup>。当前研究认为,实验动物自身的 T 和 B 淋巴细胞的激活在 CIA 模型的复制过程中发挥重要作用,疾病的诱导期主要由 T 细胞介导,其意义在于支持胶原特异性 B 细胞的活化。B 细胞活化后可产生胶原特异性抗体,该抗体可结合关节中胶原蛋白,最终引起免疫复合物的形成、补体激活和局部炎症反应等免疫与病理变化<sup>[7-8]</sup>。

为检测模型质量,学者们从病理与免疫改变等方面对模型进行评估。在病理改变上,杜成成等<sup>[9]</sup>发现部分大鼠足趾在初次免疫 10 d 后开始肿胀,14 d 后模型复制基本成功。显微镜下见大鼠踝关节明显病变,软骨组织有增生或增大,软骨部分细胞消失或变小,滑膜细胞与毛细血管增生,并且间质出现水肿,可见炎细胞浸润与血管翳。在免疫改变上,鲜瑶瑶等<sup>[10]</sup>发现 CIA 模型大鼠的外周血中 Th17 细胞升高, Treg 细胞下降,而 Th17 与 Treg 细胞是

**基金项目:**中日友好医院院级课题(2016-1-MS-3)

**作者简介:**叶冠成(1997-),男,在读本科生

**通信作者:**马骁(1976-),女,博士,副主任医师, [redapple3155](mailto:redapple3155@qq.com)

@qq.com

CD4<sup>+</sup> T 细胞的两种亚型,这与人类 RA 的免疫学变化一致,由此体现了 CIA 模型的核心原理之一在于模拟人体内 T 细胞的免疫功能失衡状态。CIA 模型是当前应用较为广泛的 RA 模型,其优势在于模型复制过程简便,且与主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)相关,而 MHC 在限制性免疫应答中意义重大,因而模型动物的关节炎病变和免疫学改变均与人类具有一致性。Alabarse 等<sup>[11]</sup>证实 CIA 小鼠表现出与 RA 患者相似的临床症状,如肌肉质量减轻、疲劳加重和虚弱,为此该模型还可很好地模拟 RA 患者的恶病质综合征,为该病的治疗与预后研究提供更加契合实情的模型。基于上述优点, CIA 模型是当前公认的 RA 模型,其在免疫研究、新药研发、疗效评价等领域为 RA 的相关研究提供了较大的帮助<sup>[12]</sup>。但此模型复制方法不统一,且注射剂量因动物体型不同而差异过大,注射部位也不统一,进口的 C II 试剂价格过高造成经费困难,同时实验的操作难度上升而可重复性下降。

**1.2 AA 动物模型** AA 模型又称弗氏佐剂关节炎,由细菌学家 Freund 创立,是 RA 动物模型复制的基本方法之一。模型复制方法是于实验动物尾根部皮下注射或足跖皮下注射完全弗氏佐剂(complete Freund' adjuvant, CFA), CFA 的主要成分为减毒活卡介苗。若效果不理想,则加强免疫一次。AA 的模型复制原理主要是基于卡介苗诱导的分子发病理论,其来源于 65 kDa 的抗热休克蛋白 65(heat shock protein 65, HSP65), HSP65 与关节滑膜上自身抗原 HSP60 在保守序列上高度相似,使得两者可以被同一株 T 细胞克隆识别。从而通过结核杆菌的不断刺激,造成免疫功能的亢进以引起机体自身的免疫和病理反应<sup>[13]</sup>。

Kumar 等<sup>[14]</sup>发现,与模型复制前相比,复制后第 5 天起模型组 Wistar 大鼠体质量下降,踝直径显著增加,两只后肢的爪体积显著增加( $P < 0.01$ )。通过病理学研究发现,模型组大鼠滑膜增厚,滑膜间隙减少,出现水肿。水肿和血管损伤导致关节软骨亦受损,并有致密的炎症细胞浸润。对于模型复制是否成功,则以关节炎评分和免疫器官指数等指标作为评价标准。模型复制第 5 天起,模型组大鼠关节炎评分逐渐上升,检测发现 TNF- $\alpha$  增加。TNF- $\alpha$  是炎症标记物,因此其增加的水平表明炎症和关节组织破坏,提示模型复制成功。本法是一种较为经典的模型复制方法,其优势在于操作简便,可重复,试剂易于购买,价格低廉,模型复制效果稳定,发病

速度快,而且大鼠的免疫和病理改变与人类 RA 相近,可以较好地模拟发病的相关机制。但 AA 模型由于发病较快,且发病的时间不统一,导致其不能较好地反映慢性病理过程<sup>[15]</sup>。此外,其还会出现发病程度不均匀,模型复制成功率偏低等问题。若需深入了解 RA 的病理过程,单纯使用 AA 模型有较大的局限性,还需要结合其他类型的动物模型综合考虑。

**1.3 OVA 诱导的关节炎模型** OVA 模型由 Dumonde 和 Glynn 于 1962 年首次建立, OVA 是一种外源性抗原。此法包括基础致敏和局部注射两个部分,基础致敏使用 OVA 生理盐水在兔肩胛间区的 5 个部位进行皮内注射,局部注射是指 28 d 后,在胫骨结节最高点与髌骨下缘连线之中点的髌韧带两侧,双膝各注射鸡卵清蛋白乳剂以加强免疫<sup>[16]</sup>。该模型的复制原理在于通过皮下反复注射外源性抗原,以促进机体产生大量抗体,使得抗原与抗体在关节滑膜上沉积,激活机体的免疫细胞与补体系统,并最终产生抗原-抗体-补体免疫复合物,通过该复合物可以诱发关节局部的炎症反应并导致关节肿胀<sup>[17]</sup>。

曹庆勇等<sup>[18]</sup>研究发现,在注射 24 h 后家兔即可出现局部皮肤发红、肿胀并伴有发热,膝关节明显肿胀。2 周后家兔关节腔中充斥脓液,关节滑膜增厚,关节腔纤维化,滑膜上皮细胞增生并伴有炎症细胞浸润。家兔血清 IL-1 与 TNF- $\alpha$  含量上升,与正常组相比,差异具有统计学意义。这些变化表明模型复制成功。此法当前主要适用于家兔等大型动物,模型复制成功率高,且无需麻醉。由于乳剂对于抗原的释放作用缓慢,因此可以不断地对免疫细胞产生刺激作用以延长作用时间,可以更好地模拟慢性病理过程。同时该模型在免疫学和病理学上也较为接近人类 RA,如 IL-1 与 TNF- $\alpha$  的增高即是 RA 患者的常见免疫改变,可用于反映炎症程度<sup>[19]</sup>。OVA 模型的主要弊端:其对实验动物的要求较高,多适用于以家兔为代表的大型动物,大鼠和小鼠等小型动物较少使用此法进行模型复制,因而需要较多的经费支持;模型复制分为基础致敏和局部注射两个部分,导致实验时间过长;兔源抗体稀少,后续研究困难,故其应用也受到限制。

**1.4 PIA 模型** PIA 模型是 Potter 等在 1981 年首次创立的,随后有较多的学者对 PIA 模型进行了一系列研究。降植烷是 2,6,10,14-四甲基十五烷(2,6,10,14-tetramethyl-pentadecan),为一种单纯的烷类化合物,由于该佐剂的非免疫原性,因此它不能被 T 或 B 细胞特异性识别,其造成关节炎的原理

在于降植烷可以对免疫系统造成非特异性刺激并引起自身反应性 T 淋巴细胞活化,属于 MHC II 类分子限制的 T 细胞依赖性疾病这一范畴<sup>[20]</sup>。

陶云霞等<sup>[21]</sup>使用小鼠进行实验,在小鼠腹腔内注射降植烷,发现从第 18 周开始模型组小鼠的关节部分出现红肿现象,足部肿胀、关节增粗,并伴有黏膜红肿渗出。后足厚度与正常组的差异具有统计学意义。病理显示实验小鼠骨关节结构遭到严重破坏,可见坏死脱落的关节软骨,关节腔狭窄,并伴有炎症细胞浸润。这些变化均提示模型复制成功。流式细胞仪检测结果显示,模型小鼠的树突状细胞、吞噬细胞和中性粒细胞亚群数量上升,同时其 T 细胞的表达也有明显变化,小鼠脾脏 CD4、CD8 以及 CD154<sup>+</sup> T 细胞数量上升,这与 RA 患者的免疫变化有较多的相似之处。GONÇALVES 等<sup>[22]</sup>发现,PIA 模型在病理上属于多发对称性关节炎,与人类相似。在基因层面,其可以很好地模拟 RA 相关基因上调与下调情况,并且发现 miR-132-3p 是易感小鼠中上调最多的 miRNA,该基因在与关节炎相关的全身症状中发挥关键作用。同时,不同的基因可调控不同的病程阶段,因此适于研究人类 RA 的病理机制,操作也较为便捷,结果易于重复,对实验动物造成的不适感和对实验动物的要求也相对较低,因此是一类良好的 RA 模型<sup>[23]</sup>。但就目前文献看,该模型成功率偏低,其对动物与实验环境都有较高的要求,且花费较多。

## 2 病证结合 RA 动物模型

由于单纯西医疾病动物模型不能很好地模拟 RA 与中医证候间的关系,因此在中医药研究领域,许多学者在 CIA 和 AA 模型的基础上,根据中医证候的特征,加入中医致病因素,模拟 RA 的中医证候进行模型复制。此类模型既能考虑西医病因,又具有中医特色,在中西医结合研究中发挥重要的作用。目前,常见的有风湿寒阻 RA 模型、风湿热郁 RA 模型、脾虚 RA 模型和肾虚痹证 RA 模型。

2.1 风寒湿痹与风湿热郁 RA 动物模型 风寒与风热之邪是 RA 发病的主要外邪,由于风性善行而数变,故其较易侵袭人体薄弱之处,为此复制风寒湿痹与风湿热郁模型是当前研究的主要思路。魏艳霞利用 SD 大鼠,将其置于模型复制箱中,给予风速 5 m/s,湿度 90%~95%,温度 0℃的风寒湿刺激 14 d。第 15 天起采用 AA 模型复制方法复制 RA 模型,继续风寒湿刺激 30 d,直到实验结束<sup>[24]</sup>。实验结束后发现接受风寒刺激的大鼠足肿胀程度和依据足肿胀容积进行的 AI 评分均有明显差异,病理改变亦

更加明显。镇兰芳<sup>[25]</sup>在 CIA 模型基础上,每天将大鼠置于人工气候箱内进行风湿热刺激,连续 30 d。人工气候箱内湿度为 90%±4%,温度为(33±2)℃,风力 3 级。模型复制 15 d 后出现相应症状,大鼠萎靡少动,大便稀溏臭秽,符合湿热之邪停滞证的表现。关节炎指数与正常组相比具有明显差异,病理发现滑膜细胞增生,炎症细胞浸润,提示模型复制成功。

2.2 瘀血痹阻 RA 动物模型 瘀血痹阻是 RA 的常见中医证型之一,也是痹证所发生的主要病机。RA 患者常因血脉瘀阻、血行不畅而表现为关节刺痛,痛有定处,皮下见瘀点瘀斑,舌下络脉曲张。研究者在西医模型复制的基础上,复制瘀血痹阻病证结合模型。李茜等<sup>[26]</sup>在 CIA 模型的基础上,在大鼠背尾部注射 CFA 与盐酸肾上腺素混合溶剂,2 h 后将大鼠置于 4℃冷水中游泳,持续 14 d。观察发现实验组大鼠活动减少,第 4 天足趾开始肿胀,舌质紫暗或出现瘀点,全血黏度和血浆黏度均高于正常组,其病理和血液流变学改变与血瘀证以及 RA 表现具有高度的一致性,提示模型复制成功。

2.3 肾虚型 RA 动物模型 肾主骨生髓,而 RA 的主要病理改变即是关节与骨骼的破坏,为此复制合适的肾虚证动物模型,有助于从中医角度研究 RA 的发病机制与药物疗效。陶黎等<sup>[27]</sup>先切除 SD 大鼠双侧卵巢,再复制肾虚证 CIA 模型,同时为了避免手术因素对模型复制的影响,设立假手术组,即仅切除卵巢周围的脂肪组织而不切除卵巢。与正常组和假手术组相比,肾虚组大鼠关节炎指数明显高于正常组和假手术组,且病理变化更为严重,出现大量破骨细胞,并且血清雌二醇水平降低。这一系列的病理生理改变接近人类 RA 的相关特征,即 RA 的病灶部位出现大量成熟的破骨细胞,而肾虚通过影响其功能改变骨骼重建。

2.4 脾虚型 RA 动物模型 脾虚也是 RA 发病的常见证候之一。脾主运化,脾虚则水湿不运而停聚于体内,化而为痰,痰浊阻滞于经脉骨骼关节,发为痹证。脾又为后天之本,脾虚则正气不足,不能固护机体而易受外邪侵袭,发为本病。同时脾虚则水谷精微运化不利,脾虚及肾,肾脏失于濡养,日久肾虚。肾者主水,全身水湿泛滥,元气不足,风寒易于侵犯人体,亦发为本病<sup>[28]</sup>,故复制脾虚证动物模型对于本病的研究具有相应意义。肖诚等<sup>[29]</sup>给予大鼠腹腔注射利血平,复制脾虚证,14 d 后再复制 CIA 模型。利血平是一种吲哚类生物碱,作用于肾上腺素能神经,通过消耗动物体内儿茶酚胺,造成自主神经功能绝对或相对亢进,继而出现纳差、活动少、萎靡

不振、腹泻等与脾虚类似的症状。肉眼观察发现模型组大鼠出现踝关节红肿,并伴有倦怠乏力、食少便溏。光镜下观察,发现模型组大鼠关节腔内出现血管翳,滑膜组织增生,关节的结构也遭到明显的破坏,提示模型复制成功。

### 3 展望

RA动物模型的复制是RA实验研究的重要环节,良好的RA模型需要满足技术成熟、方法简便、成本低廉和成功率高要求。上述模型中,CIA与AA模型是当前最为常用的经典模型,其历史悠久,可复制程度高,能较好地模拟人类RA的病理状态。

单纯疾病动物模型不能模拟RA的中医证候,而病证结合动物模型达到西医学病因和病理变化与中医学证候的有机结合。但西医的“病”并不等同于中医的“证”,中医证候复杂程度较高,因此模型复制的可靠性与成功率并不稳定。中医在辨证论治时讲究四诊合参,而模型复制过程中难以对实验动物进行准确地诊断,故明显降低模型的可靠性。并且在模型复制过程中给予的刺激可能会增加变证,如给予风寒刺激时,可能也会带来心胆气虚的变证,应进一步研究规避变证的方法。当前所复制的病证结合动物模型多数仅仅实现了“病”与“证”的叠加,没有深入研究中医证候的具体特点和相关临床表现,也没有从中医病因病机的角度出发进行研究,需要今后继续探索。

综上所述,由于实验动物与人存在较大的差异,因而当前没有一种模型复制方法能完全模拟人类的RA状态。未来的模型复制研究中,应最大程度地贴近人类的疾病状态,深入临床实际,探究RA发病的相关机制和临床症状,从病理和免疫等角度加强对模型的评估。可以借助现代的医学影像技术,提高观察的准确性。还应深入研究中医证候的内涵,从一个证候所对应的病因病机入手,研究证候的病机和发病规律,同时契合现代医学病因,做到病证结合,确保模型复制的科学性、规范性和统一性,探索出符合西医病理和中医辨证要求的RA模型。

#### 参考文献:

[1] MAHAJAN T D, MIKULS T R. Recent advances in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2018, 30(3):231-237.

[2] AMBRIZ M Y, MENOR A R, CAMPOS-GONZÁLEZ I D, et al. Health related quality of life in rheumatoid arthritis, osteoarthritis, diabetes mellitus, end stage renal disease and geriatric subjects; experience from a general hospital in Mexico [J]. *Reumatol Clin*, 2015, 11(2):68-72.

[3] FENG L J, JIANG T C, ZHOU C Y, et al. Activated macrophage-like synoviocytes are resistant to endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in antigen-induced arthritis [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(5):335-346.

[4] MA Z, WANG B, WANG M, et al. TL1A increased IL-6 production on fibroblast-like synoviocytes by preferentially activating TNF receptor 2 in rheumatoid arthritis [J]. *Cytokine*, 2016, 83(6):92-98.

[5] JEON H, YOON W J, HAM Y M, et al. Anti-arthritis effect through the anti-inflammatory effect of *Sargassum muticum* extract in collagen-induced arthritic (CIA) mice [J]. *Molecules*, 2019, 24(2):276-291.

[6] OZ B, YILDIRIM A, YOLBAS S, et al. Resveratrol inhibits Src tyrosine kinase, STAT3, and Wnt signaling pathway in collagen induced arthritis model. [J]. *Biofactors*, 2019, 45(1):69-74.

[7] PARK J D, LEE S I, KIM A R, et al. The Effect of human placental extract on rheumatoid arthritis in an animal model [J]. *Ann Rehabil Med*, 2012, 36(2):197-206.

[8] 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.

[9] 杜成成, 谭余庆, 沈建英, 等. 双氢青蒿素对两种类风湿关节炎模型的影响及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(10):48-56.

[10] 鲜瑶瑶, 周俭, 曾光, 等. 熊果酸对胶原诱导性关节炎大鼠外周血 Th17/Treg 细胞比例失衡的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(5):1110-1114.

[11] ALABARSE P V G, LORA P S, SILVA J M S, et al. Collagen-induced arthritis as an animal model of rheumatoid cachexia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018, 9(3):603-612.

[12] JUNG S M, LEE J, BAEK S Y, et al. Ethyl pyruvate ameliorates inflammatory arthritis in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52(11):333-341.

[13] 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):2192-205.

[14] KUMAR R, SINGH S, SAKSENA A K, et al. Effect of *Boswellia serrata* extract on acute inflammatory parameters and tumor necrosis factor- $\alpha$  in complete Freund's adjuvant-induced animal model of rheumatoid arthritis. [J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2019, 9(2):100-106.

[15] YANG X, ZHAO Y, JIA X, et al. CP-25 combined with MTX/LEF ameliorates the progression of adjuvant-induced arthritis by the inhibition on GRK2 translocation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110(2):834-843.

# 基于细胞信号通路研究牛蒡子昔元 抗肿瘤作用机制进展

张 森<sup>1</sup>, 魏俊雯<sup>1</sup>, 马克龙<sup>1,2</sup>

(1. 安徽中医药大学中西医结合学院, 安徽 合肥 230012;

2. 安徽省中医药科学院中西医结合研究所, 安徽 合肥 230012)

**[摘要]**牛蒡子昔元是牛蒡的主要药用活性成分,具有抗炎、免疫调节、抗病毒和抗肿瘤等多种生物学作用。牛蒡子昔元可通过PI3K/Akt、ROS/p38MAPK、JAK-STAT3、mTOR以及Wnt/ $\beta$ -catenin等信号通路发挥抗肿瘤作用。

**[关键词]**牛蒡子昔元;抗肿瘤;信号通路

**[中图分类号]**R285.5 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.05.023

牛蒡子又称为鼠粘子、黍粘子、大力子,为菊科两年生草本植物牛蒡属牛蒡(*Arctiumlappa* L.)的干燥成熟果实,具有疏风散热、利咽抗毒、宣肺平喘

等功效<sup>[1]</sup>。牛蒡子昔元是从牛蒡子中分离出来的一种木脂素类化合物,化学名称为(3R,4R)-4-[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]二氢-3-[(4-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]-2(3H)-呋喃酮,分子式为C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub><sup>[2]</sup>。由于牛蒡子昔元的抗肿瘤作用具有广谱、低毒、不良反应小等特点,许多学者对牛蒡子昔元的抗肿瘤作用进行了广泛而深入的研究。迄今发现牛蒡子昔元对肿瘤细胞具有周期阻滞、凋亡诱导、直接细胞毒和多药耐药逆转等作用。其中牵涉的信号通路分子包

**基金项目:**安徽省自然科学基金项目(1408085QH182);安徽省高校优秀青年人才支持计划项目(gxyq2019030);国家级大学生创新创业训练计划项目(201810369050)

**作者简介:**张森(1998-),女,在读本科生

**通信作者:**马克龙(1979-),博士,副教授, makelong210@126.com

[16] QIU L, JIANG Y, LUO Y, et al. Antigen induced arthritis in rabbits: a comparative study between high-resolution ultrasound and contrast-enhanced ultrasound and pathologic findings[J]. *Rheumatol Inter*, 2012, 32(6):1569-1580.

[17] NANDAKUMAR K S. Pathogenic antibody recognition of cartilage[J]. *Cell Tissue Res*, 2010, 339(1):213-220.

[18] 曹庆勇, 王培源, 王巧云, 等. 通痹胶囊对类风湿性关节炎模型兔关节病变的影响[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(5):1034-1041.

[19] GARG N, SYNGLE A, KRISHAN P. Nitric oxide: link between inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Angiol*, 2017, 26(3):165-169.

[20] PUCHALA R, MIN B R, GOETSCH A L, et al. The effect of a condensed tannin-containing forage on methane emission by goats[J]. *J Anim Sci*, 2005, 83(1):182-186.

[21] 陶云霞, 蔡磊, 沈辉, 等. 降植烷诱导小鼠类风湿性关节炎的模型[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(11):1498-1500, 1504.

[22] FERNANDES J G, BORREGO A, JENSEN J R, et al. miRNA expression and interaction with genes involved in susceptibility to pristane-induced arthritis[J]. *J Immunol Res*, 2018; 1928405 [2019-07-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311868>. DOI. 10.1155/2018/1928405.

[23] TUNCEL J, HAAG S, HOFFMANN M H, et al. Animal models of rheumatoid arthritis (I): pristane-induced arthritis in the rat[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155936 [2019-07-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881957>. DOI. 10.1371/journal.pone.0155936.

[24] 魏艳霞. 类风湿关节炎风寒湿痹病证结合动物模型的建立及乌头汤药效作用研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2018.

[25] 镇兰芳. 外感风寒湿热与痹证相关性的理论和实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2014.

[26] 李茜, 梁晓东, 曹永仓, 等. 类风湿关节炎血瘀证大鼠模型的制备及评价[J]. *山东中医药大学学报*, 2017, 41(5):476-481.

[27] 陶黎, 刘梅洁, 薛欣, 等. 益肾蠲痹丸对肾虚胶原诱导性关节炎大鼠踝关节骨质破坏的影响[J]. *中医杂志*, 2018, 59(5):420-426.

[28] 高雪娇, 汪悦. 以脾虚论类风湿关节炎[J]. *环球中医药*, 2017, 10(12):1484-1486.

[29] 肖诚, 赵宏艳, 王燕, 等. 益肾蠲痹丸对肾虚证与脾虚证胶原诱导性关节炎大鼠的疗效比较[J]. *中日友好医院学报*, 2014, 28(2):102-107.

(收稿日期:2019-06-10;编辑:姚实林)