

· 综 述 ·

虎杖有效成分基于类风湿关节炎相关信号通路
治疗类风湿关节炎作用机制的研究进展赵钰¹, 李纪高², 周全²

(1. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046;

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450099)

摘 要 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要特征的慢性自身免疫性疾病,属中医学“痹证”“尪痹”范畴。虎杖用于治疗痹证由来已久,临床上采用含有虎杖的方剂治疗 RA 疗效显著。RA 的发病机制尚未完全明确,Janus 激酶/信号转导及转录激活因子、核因子- κ B、促分裂原活化的蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B、Toll 样受体 4 等多条信号通路与 RA 的发生发展关系密切。本文对虎杖有效成分基于上述信号通路治疗 RA 作用机制的研究进展进行了综述。

关键词 关节炎;类风湿;虎杖;有效成分;信号传导;综述

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要特征的慢性自身免疫性疾病,可引起关节疼痛、肿胀及功能障碍,且致残率高,严重影响患者的生存质量^[1]。RA 的发病机制尚未完全明确,多条信号通路与 RA 的发生和发展关系密切^[2]。RA 属中医学“痹证”“尪痹”范畴,中医临床上以祛风除湿、活血化瘀止痛为治疗原则。虎杖是蓼科草本植物虎杖的干燥根茎和根,具有祛风除湿、活血止痛、化瘀解毒的功效,临床上采用含有虎杖的方剂治疗 RA 疗效显著^[3-4]。本文对虎杖有效成分基于 RA 相关信号通路治疗 RA 作用机制的研究进展进行了综述。

1 虎杖的概述

虎杖始载于《名医别录》,适用于风湿痹痛、痈肿疮毒及跌打损伤等。中医学认为 RA 的病机为风、热、寒、湿等邪气侵袭,致关节经络痹阻、气血停凝,日久则生瘀血,致关节疼痛、肿胀、畸形。虎杖用于治疗痹证由来已久。唐代医家陈藏器认为,虎杖可治“风在骨节间及血瘀”^[5];明代李中梓在《本草征要》^[6]中指出虎杖主治“久患痹证,更番历节,变形僵硬”。叶淑颖^[3]采用泰痹颗粒治疗 RA,疗效确切,其中泰痹方以虎杖为君药;郝苗清^[4]采用痹清饮治疗 RA,能够显著改善活动期 RA 患者临床生化指标,其中痹清饮以虎杖为臣药。

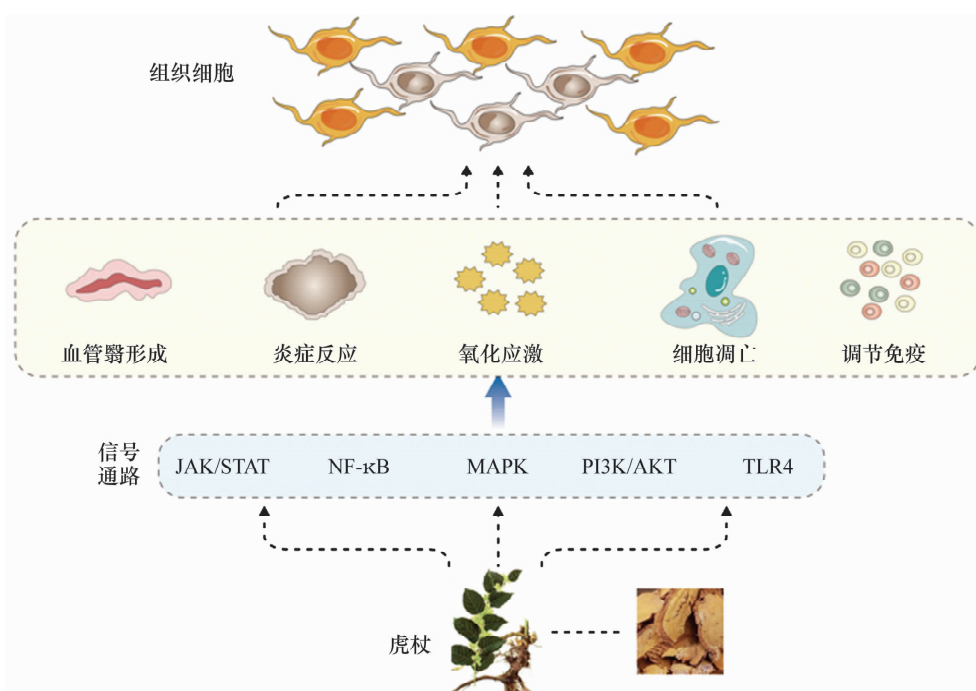
2 虎杖有效成分基于 RA 相关信号通路治疗 RA 的作用机制

虎杖含有山柰酚、槲皮素、虎杖苷、白藜芦醇、大黄素等多种有效成分^[7]。多项研究表明,虎杖有效成分可调控 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导及转录激活因子(signal transduction and activator of transcription, STAT)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、促分裂原活化的蛋白激酶(mitogenactivated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)、Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)4 等多条与 RA 相关的信号通路,从抑制血管翳形成、减轻炎症反应、改善氧化应激、诱导细胞凋亡、调节免疫等多方面发挥治疗 RA 的作用(图 1)。

2.1 JAK/STAT 信号通路 JAK/STAT 信号通路参与调节炎症反应、细胞增殖等生物过程。JAK 在接收到上游信号后,会迅速募集并活化,活化的 JAK 能够催化特定的受体磷酸化;STAT 识别磷酸化的受体并与之结合后,亦发生磷酸化;磷酸化的 STAT 进入细胞核进而调控下游因子的表达^[8]。JAK/STAT 信号通路在 RA 炎症反应、细胞自噬过程中发挥重要作用,与 RA 病情发展密切相关。吴志颖等^[9-10]研究发现,抑制 JAK/STAT 信号通路能够减少炎症因子的释放、增强细胞自噬,进而改善炎症反应,抑制滑膜增殖。JAK/STAT 抑制剂托法替尼也已被用于治疗 RA^[11]。白藜芦醇是虎杖中的二苯乙烯类多酚化合物,具有诱导细胞凋亡、抗炎、抗氧化的生物学活性。

基金项目:河南省自然科学基金青年项目(202300410254)

通讯作者:周全 E-mail:doctorzq@sina.com



JAK/STAT 为 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子;NF-κB 为核因子-κB;MAPK 为促分裂原活化的蛋白激酶;PI3K/AKT 为磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B;TLR4 为 Toll 样受体 4。

图 1 虎杖有效成分治疗类风湿关节炎作用机制示意图

Yang 等^[12]研究发现,白藜芦醇可通过抑制血管新生、减轻炎症反应治疗 RA。Nazari-Khanamiri 等^[13]研究发现,白藜芦醇通过 STAT3/缺氧诱导因子-1 相关途径,下调缺氧诱导因子-1 和血管内皮生长因子基因的表达,控制血管翳的形成,进而减轻关节组织的病理损害。杨璟^[14]研究发现,高剂量白藜芦醇可抑制 JAK-STAT 信号通路的过度激活,减少磷酸化的 STAT1 和 STAT3,抑制滑膜血管新生。虎杖苷是虎杖的二苯乙烯类化合物,具有抗氧化应激、抗炎、抗肿瘤、调节免疫等多种作用^[15]。Kamel 等^[16]研究发现,虎杖苷通过下调 STAT3 的表达,降低炎症因子白细胞介素(interleukin, IL)-17、IL-6 及肿瘤坏死因子-α 水平,进而缓解大鼠炎症反应。因此,虎杖有效成分能够通过 JAK/STAT 信号通路发挥抑制血管翳生成、抗炎等作用,进而控制 RA 发展。

2.2 NF-κB 信号通路 NF-κB 信号通路参与获得性免疫细胞的调控过程。NF-κB 和 NF-κB 抑制蛋白(inhibitor of NF-κB, IκB)以复合物的形式存在,外界刺激激活 IκB 激酶后,使 IκB 磷酸化后被降解,NF-κB 被释放后进入细胞核,调控靶基因的转录,进而参与机体免疫应答、炎症反应、细胞增殖与凋亡等过程^[17]。NF-κB 信号通路与 RA 的病理过程关系密切。NF-κB 信号通路的过度激活可导致成纤维样滑膜细

胞在软骨表面聚集和黏附,加重 RA 患者关节软骨的破坏^[18]。曾茂湘等^[19]研究发现,抑制 NF-κB 信号通路,可下调抗凋亡因子及炎症因子的水平。氧化应激参与了 RA 病理过程,引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)等自由基增多,加重炎症反应;还原型谷胱甘肽作为细胞内的抗氧化物,在改善氧化应激中发挥重要作用^[20]。Guazelli 等^[21]研究发现,槲皮素能够通过抑制 NF-κB 信号通路提高还原型谷胱甘肽的水平、下调前内皮素原-1 和环氧合酶-2 mRNA 的表达,减少 IL-1β 的释放,抑制中性粒细胞向关节腔的聚集,从而发挥抗氧化应激、抗炎的作用。Yang 等^[22]的研究结果表明,白藜芦醇能够通过抑制 RA 滑膜成纤维细胞的 NF-κB 信号通路抑制环氧合酶-2 的释放,发挥延缓 RA 病程的作用。大黄素是虎杖中的蒽醌类衍生物,具有免疫抑制、抗炎、抗氧化等药理特性^[23]。孟庆良等^[24]研究发现,大黄素可通过抑制 NF-κB 信号通路的激活降低人 RA 成纤维样滑膜细胞中抑凋亡因子 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达、提高促凋亡因子 Bax 的表达,加速 RA 成纤维样滑膜细胞的凋亡,抑制滑膜细胞的增殖,延缓 RA 进展。因此,虎杖有效成分可通过 NF-κB 信号通路发挥抗氧化应激、抗炎、促细胞凋亡等作用,进而延缓 RA 进程。

2.3 MAPK 信号通路 MAPK 主要包括 p38、c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK) 1/2/3、胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 等 3 个亚族^[25]。MAPK 信号通路在多方面和 RA 密切相关。MAPK 被激活后,通过逐级磷酸化调控下游应答分子,调节细胞分化和增殖,参与 RA 炎症的调节过程^[26]。Ma 等^[27]研究发现,p38、JNK、ERK 通过诱导细胞周期正调节因子的表达,促进细胞分化和增殖,导致 RA 滑膜组织增生。赵萌萌^[28]研究发现,p38 抑制剂 SB202190 能下调 RA 成纤维样滑膜细胞中炎症因子的水平,延缓骨破坏进程。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一类蛋白水解酶;MMP 的过度激活会导致软骨组织被破坏,且 MMP 与炎症反应、新生血管形成等生物过程均有联系^[29]。山柰酚是虎杖根的黄酮类化合物,具有抗炎、调节免疫、抗氧化、抗癌等作用^[30-31]。Pan 等^[32]研究发现,山柰酚可通过阻断 MAPK 信号通路,有效抑制 RA 成纤维样滑膜细胞的侵袭和迁移,降低 MMP 表达,抑制软骨细胞降解,减轻 RA 症状。Gao 等^[33]研究发现,白藜芦醇通过抑制 MAPK 信号通路,下调 MMP-3、MMP-13、环氧合酶-2 的表达,降低 IL-1 β 、前列腺素 E2 释放,减弱炎症细胞浸润,改善 RA 症状。Yang 等^[12]研究发现,白藜芦醇可阻断滑膜细胞株 RSC-364 中 JNK 和 p38 的磷酸化,改善氧化还原稳态,减少 ROS 积累,下调丙二醛的血清水平并增强超氧化物歧化酶的活性,减轻氧化损伤,延缓 RA 进展。因此,虎杖有效成分能够通过调控 MAPK 信号通路,从抗氧化应激损伤、减轻炎症反应等方面发挥延缓 RA 进程的作用。

2.4 PI3K/AKT 信号通路 PI3K/AKT 信号通路是调节细胞增殖、代谢、凋亡的核心信号通路。AKT 是 PI3K 下游的关键靶点,PI3K/AKT 信号通路通过激活 AKT 诱发级联反应,参与细胞增殖及凋亡等生物过程^[34]。PI3K/AKT 信号通路与 RA 关系紧密,在 RA 的病理过程中起重要作用。Cheng 等^[35-36]研究发现,PI3K/AKT 信号通路通过参与调控成纤维样滑膜细胞增殖与凋亡、血管翳的形成及软骨组织降解等过程影响 RA 发展。细胞凋亡是机体保持内环境稳态的重要方式,RA 成纤维样滑膜细胞的增殖和凋亡失衡是 RA 进展的重要因素^[37]。彭菲菲^[38]研究发现,虎杖的有效成分大黄素能够通过抑制 PI3K/AKT 信

号通路促进 RA 成纤维样滑膜细胞的凋亡、抑制 RA 滑膜细胞增殖。潘东梅^[39]研究发现,山柰酚通过抑制人 RA 成纤维样滑膜细胞中 PI3K 和 AKT 的磷酸化过程,降低细胞周期蛋白依赖性激酶 4、细胞周期蛋白 D1 水平,诱导 RA 成纤维样滑膜细胞的凋亡和周期阻滞,抑制滑膜增生。Tian 等^[40]研究发现,白藜芦醇通过抑制 RA 成纤维样滑膜细胞中的 PI3K/AKT 信号通路,降低 MMP-3、IL-1 β 水平,改善炎症反应。因此,虎杖有效成分能通过 PI3K/AKT 信号通路促进滑膜细胞凋亡、改善炎症反应。

2.5 TLR4 信号通路 TLR 是连接天然免疫和特异性免疫的枢纽,具有免疫调节作用。TLR4 是 TLR 家族成员之一,可通过髓样分化因子 88 依赖途径向下游传导信号,以介导炎症反应、细胞凋亡。TLR4 相关信号通路和 RA 的发生发展关系密切。Duffy 等^[41]研究发现,RA 患者外周血及滑膜组织中的 TLR4 蛋白异常高表达。TLR4 抑制剂 TAK-242 在临床试验中显示了良好的 RA 治疗效果,可能成为潜在治疗 RA 的新型药物^[42]。免疫紊乱是 RA 重要的发病机制,而脾脏的相对质量是评价免疫功能的重要指标。Shen 等^[43]研究发现,高剂量的槲皮素能够下调胶原诱导型关节炎小鼠 TLR4 表达,通过高迁移率蛋白 B1、TLR4、p38、NF- κ B 等信号通路抑制免疫球蛋白 G1、G2a 的表达,显著降低脾脏指数、IL-8 等炎症因子水平及踝关节滑膜组织中丙二醛的水平,上调过氧化氢酶的表达。谢延平等^[44]研究发现,槲皮素可降低软骨组织中 TLR4 水平,抑制肿瘤坏死因子受体相关因子 6、髓样分化因子 88、NF- κ B p65 表达,进而缓解滑膜炎。李丽等^[45]的研究结果表明,白藜芦醇可通过抑制腱糖蛋白-C/TLR4 信号通路的活化下调炎症因子表达,降低 RA 大鼠关节的肿胀率。因此,虎杖通过调控 TLR4 信号通路,能够调节免疫、抗氧化应激、减轻炎症反应等,进而发挥治疗 RA 的作用。

3 小 结

RA 属中医学“痹证”“尪痹”范畴,虎杖用于治疗 RA 历史悠久、疗效显著。虎杖含有山柰酚、槲皮素、虎杖苷、白藜芦醇、大黄素等多种有效成分,这些有效成分能够调控 JAK/STAT、NF- κ B、MAPK、PI3K/AKT 及 TLR4 等多条与 RA 相关的信号通路,从抑制血管翳形成、减轻炎症反应、改善氧化应激、诱导细胞凋亡、调节免疫等多方面发挥治疗 RA 的作用。虎杖有

效成分治疗 RA 的作用机制表现出多途径、多成分、多靶点的特点。目前,针对虎杖有效成分治疗 RA 作用机制的研究已取得显著成果,但在不同信号通路、不同有效成分之间的相互作用机制研究方面尚显不足,且目前的研究以体外细胞实验和动物实验为主,缺少临床试验研究。因此,虎杖治疗 RA 的作用机制尚需从上述方面进一步深入研究,以期为 RA 新药的研发提供支持。

参考文献

- [1] CUSH J J. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2022, 48(2): 537 – 547.
- [2] CHAUHAN R K, SHARMA P K, SRIVASTAVA S. The role of signaling pathway in the biological cause of rheumatoid arthritis[J]. *Curr Drug Res Rev*, 2021, 13(2): 130 – 139.
- [3] 叶淑颖. 秦痹颗粒的制剂药学研究[D]. 广州: 广东药学院, 2015.
- [4] 郝苗清. 痹清饮对活动期类风湿关节炎的临床疗效评价研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2010.
- [5] 李时珍. 本草纲目[M]. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2016: 299.
- [6] 李中梓. 重订本草征要[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1986: 72.
- [7] 梁春晓, 王珊珊, 陈淑静, 等. 虎杖化学成分及药理活性研究进展[J]. *中草药*, 2022, 53(4): 1264 – 1276.
- [8] SIMON L S, TAYLOR P C, CHOY E H, et al. The Jak/STAT pathway: a focus on pain in rheumatoid arthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1): 278 – 284.
- [9] 吴志颖. 祛风除湿通络方治疗类风湿关节炎的临床疗效及其对 JAK2-STAT3 信号通路的影响[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [10] CHEN M, LI M, ZHANG N, et al. Mechanism of miR-218-5p in autophagy, apoptosis and oxidative stress in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts is mediated by KLF9 and JAK/STAT3 pathways[J]. *J Invest Med*, 2021, 69(4): 824 – 832.
- [11] LEE E B, FLEISCHMANN R, HALL S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(25): 2377 – 2386.
- [12] YANG G, CHANG C C, YANG Y, et al. Resveratrol alleviates rheumatoid arthritis via reducing ROS and inflammation, inhibiting MAPK signaling pathways, and suppressing angiogenesis[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(49): 12953 – 12960.
- [13] NAZARI-KHANAMIRI F, GHASEMNEJAD-BERENJI M. Resveratrol may ameliorate rheumatoid arthritis via the STAT3/HIF-1/VEGF molecular pathway[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(8): e14182.
- [14] 杨璟. 白藜芦醇对 CIA 大鼠的治疗作用及其对 JAK-STAT 信号通路作用的实验性研究[D]. 唐山: 华北煤炭医学院, 2009.
- [15] TONG Y, WANG K, SHENG S, et al. Polydatin ameliorates chemotherapy-induced cognitive impairment (chemobrain) by inhibiting oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis in rats[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020, 84(6): 1201 – 1210.
- [16] KAMEL K M, GAD A M, MANSOUR S M, et al. Novel anti-arthritis mechanisms of polydatin in complete Freund's adjuvant-induced arthritis in rats: involvement of IL-6, STAT-3, IL-17, and NF- κ B[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1974 – 1986.
- [17] CHOI M C, JO J, PARK J, et al. NF- κ B signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 734.
- [18] LI J, TANG R S, SHI Z, et al. Nuclear factor- κ B in rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2020, 23(12): 1627 – 1635.
- [19] 曾茂湘, 吕兆宇, 李妍. 类叶牡丹提取物经 NF- κ B 信号通路对类风湿关节炎滑膜细胞凋亡与炎症因子的作用机制[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(9): 1 – 4.
- [20] PHULL A R, NASIR B, HAQ I U, et al. Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 281: 121 – 136.
- [21] GUAZELLI C F S, STAURENGO-FERRARI L, ZARPELON A C, et al. Quercetin attenuates zymosan-induced arthritis in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 175 – 184.
- [22] YANG C M, CHEN Y W, CHI P L, et al. Resveratrol inhibits BK-induced COX-2 transcription by suppressing acetylation of AP-1 and NF- κ B in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 132: 77 – 91.
- [23] CUI Y, CHEN L J, HUANG T, et al. The pharmacology, toxicology and therapeutic potential of anthraquinone derivative emodin[J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(6): 425 – 435.
- [24] 孟庆良, 孟婉婷, 卞华, 等. 大黄素对 TNF- α 诱导的类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞增殖的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(2): 480 – 484.

- [25] MOON H, RO S W. MAPK/ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(12): 3026.
- [26] BEHL T, UPADHYAY T, SINGH S, et al. Polyphenols targeting MAPK mediated oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6570.
- [27] MA J D, JING J, WANG J W, et al. A novel function of artesunate on inhibiting migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 153.
- [28] 赵萌萌. 神经酰胺相关合成酶在类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞调控白细胞介素-6 生成中的作用[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [29] ALAMGEER, HASAN U H, UTTRA A M, et al. Phytochemicals targeting matrix metalloproteinases regulating tissue degradation in inflammation and rheumatoid arthritis[J]. *Phytomedicine*, 2020, 66: 153134.
- [30] IMRAN M, RAUF A, SHAH Z A, et al. Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol: a comprehensive review[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(2): 263 – 275.
- [31] WANG F, WANG L, QU C, et al. Kaempferol induces ROS-dependent apoptosis in pancreatic cancer cells via TGM2-mediated Akt/mTOR signaling[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 396.
- [32] PAN D, LI N, LIU Y, et al. Kaempferol inhibits the migration and invasion of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by blocking activation of the MAPK pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 174 – 182.
- [33] GAO X, KANG X, LU H, et al. Piceatannol suppresses inflammation and promotes apoptosis in rheumatoid arthritis fibroblastlike synoviocytes by inhibiting the NFkappaB and MAPK signaling pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5): 180.
- [34] RATHINASWAMY M K, BURKE J E. Class I phosphoinositide 3-kinase (PI3K) regulatory subunits and their roles in signaling and disease[J]. *Adv Biol Regul*, 2020, 75: 100657.
- [35] CHENG Q, CHEN M, LIU M, et al. Semaphorin 5A suppresses ferroptosis through activation of PI3K-AKT-mTOR signaling in rheumatoid arthritis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 608.
- [36] 潘东梅, 王强, 蔡叙东, 等. 断藤益母汤抑制 PI3K/AKT 通路诱导类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(5): 2051 – 2055.
- [37] ZHANG Q, LIU J, ZHANG M, et al. Apoptosis induction of fibroblast-like synoviocytes is an important molecular-mechanism for herbal medicine along with its active components in treating rheumatoid arthritis[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(12): 795.
- [38] 彭菲菲. 大黄素对 RA 成纤维样滑膜细胞 PI3K/AKT 信号通路的抑制作用[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [39] 潘东梅. 山柰酚诱导类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡和周期阻滞作用的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [40] TIAN J, CHEN J W, GAO J S, et al. Resveratrol inhibits TNF-alpha-induced IL-1beta, MMP-3 production in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via modulation of PI3kinase/Akt pathway[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(7): 1829 – 1835.
- [41] DUFFY L, O'REILLY S C. Toll-like receptors in the pathogenesis of autoimmune diseases: recent and emerging translational developments[J]. *Immunotargets Ther*, 2016, 5: 69 – 80.
- [42] SAMARPITA S, KIM J Y, RASOOL M K, et al. Investigation of toll-like receptor (TLR) 4 inhibitor TAK-242 as a new potential anti-rheumatoid arthritis drug[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1): 16.
- [43] SHEN P, LIN W, BA X, et al. Quercetin-mediated SIRT1 activation attenuates collagen-induced mice arthritis[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 279: 114213.
- [44] 谢延平, 李艳宝. 槲皮素对胶原诱导性关节炎小鼠 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路的影响[J]. *安徽医药*, 2022, 26(5): 859 – 863.
- [45] 李丽, 顾文燕. 白藜芦醇介导 Tenascin-c/TLR4 信号通路对类风湿性关节炎大鼠炎症的调控[J]. *西部中医药*, 2020, 33(6): 20 – 23.

(收稿日期: 2022-10-20 本文编辑: 吕宁)