

·综述·

中药防治类风湿关节炎骨破坏的研究进展

王钢^{1*} 魏勇²

1. 甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000

中图分类号: 589.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2017) 07-0963-06

摘要: 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)骨破坏伴随 RA 整个病程,一旦发生骨破坏、常规激素疗法效果有限而预后差。实验研究和临床应用已报道,中药防治类风湿关节炎骨破坏已取得一定成效,且中药的重要作用也引起学者的关注。本文对中药防治类风湿关节炎骨破坏的研究进展进行综述。

关键词: 类风湿关节炎;中医中药;骨质疏松

Research progress in the prevention and treatment of bone destruction in rheumatoid arthritis with traditional chinese medicine

WANG Gang^{1*}, WEI Yong²

1. Affiliated Hospital of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000

2. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: WANG Gang, Email: 1256935844@qq.com

Abstract: In rheumatoid arthritis (rheumatoid, arthritis, RA), bone destruction accompanies the entire course of RA. Once bone destruction occurs, conventional hormone therapy has limited efficacy and poor prognosis. Experimental studies and clinical applications have reported that Chinese herbal medicine has been effective in the prevention and treatment of RA, and the important role of traditional Chinese medicine has also attracted the attention of scholars. In this paper, the progress of Chinese medicine in the prevention and treatment of bone destruction in RA is reviewed.

Key words: Rheumatoid arthritis; Traditional Chinese Medicine; Osteoporosis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以累及周围关节为主要表现的系统性炎症性自身免疫病。其病理特征表现为关节滑膜炎及滑膜组织增生,进而导致关节损伤及骨破坏,在我国的患病率高达 0.4%,而骨破坏正是导致 RA 致残的主要原因^[1]。该病发病机制至今不明,缺乏有效的治疗手段^[2-3]。近年来,关于中药防治类风湿关节炎骨破坏的研究越来越多,且中药的防治作用引起国内外学者的广泛关注。

1 中医学对类风湿关节炎骨破坏的认识

中医对 RA 骨破坏早有认识,《内经》提出“骨痹”的病名,《素问·长刺节论》曰:“病在骨,骨重不

可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹。”近年来,许多医家对 RA 骨破坏病因病机做了更为深入的探讨。王义军^[4]认为 RA 骨破坏主要因湿热毒邪内侵腐蚀筋骨气血,痰浊瘀血交阻骨骱凝涩不通,肝肾亏虚所导致。吴秋玲^[5]阐述湿邪是 RA 骨破坏病机之一,湿聚生痰,痰浊瘀血相互凝结,深入骨骱,致使关节畸形,屈伸不利。曾升平^[6]指出,寒湿痹阻筋脉,血行不畅则为瘀血,表现为关节刺痛,畸形,屈伸不利。路志正^[7]认为 RA 病程晚期血滞生痰,湿凝为痰,痰瘀胶结,导致肌肉、关节、经络痹阻,气血流通不畅,痰积瘀血渐生,久病入络,由筋入骨,出现关节畸形、功能障碍,则标志着已发生了不可逆的 RA 骨质破坏。

2 现代医学对 RA 骨破坏的发生机制

RA 骨破坏的产生机制复杂,研究表明,核因子-

基金项目:甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY-2014-36);

甘肃省自然科学基金项目(1212RJZA087)

* 通讯作者:王钢,Email:1256935844@qq.com

κ B受体活化因子配基(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)/核因子- κ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B, RANK)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG) RANKL/RANK/OPG、破骨细胞、炎症机制等与其发生发展密切相关。

研究发现破骨细胞是骨破坏的主要因素,在RA的骨破坏中发挥着重要作用^[8], RANKL/RANK/OPG是破骨细胞分化过程中的重要信号传导通路,在破骨细胞生成、活化、成熟过程中起着关键性作用。RANKL是破骨细胞生成的启动信号^[9],它主要通过与破骨前体细胞表面的受体RANK相互作用,加快破骨细胞的形成。而OPG作为RANKL的可溶性诱骗受体,其通过RANKL结合,抑制RANKL与位于破骨细胞前体细胞表面的核因子 κ B受体激活剂联合,从而抑制破骨细胞前体细胞的分化并诱导其凋亡^[10-14]。有研究表明, RANKL/RANK/OPG表达水平可作为决定破骨细胞介导的骨吸收程度的关键指标^[15-16]。

研究发现,多种炎症因子如TNF- α 、IL-1、IL-6等可通过诱导间充质干细胞表达RANKL促进破骨细胞的形成^[17],而IL-17则能诱导RANKL、TNF- α 、IL-1的表达和生成,促进破骨细胞分化和骨吸收,减少骨重建^[18-19]。此外,p53基因、c-myc、丝裂原活化的蛋白激酶(MAPKs)等多种细胞内信号通路均可通过影响RANKL/RANK/OPG的表达等机制参与调节破骨细胞的分化与成熟。这些炎症因子、信号通路之间相互影响,协同调节破骨细胞生成及活性。

3 中药防治类风湿关节炎骨破坏的相关研究

3.1 调控成骨细胞和破骨细胞

在类风湿关节炎骨破坏发生过程中,成骨细胞与破骨细胞起着重要的促进作用,与类风湿关节炎骨破坏的发展有着紧密的联系^[20-22]。近年来,有关中药通过调控成骨细胞和破骨细胞达到防治类风湿关节炎骨破坏的研究越来越多。贾敏等^[23]研究发现白芍总苷具有促进成骨细胞存活,抑制破骨细胞存活的作用。提示白芍总苷可能通过直接促进成骨细胞活性,抑制破骨细胞存活,从而调节骨吸收-骨重建动态平衡来防治RA骨破坏。严启新等^[24]研究表明含骨新康血清剂量依赖性促进成骨细胞增殖;10%、20%的骨新康组含药血清显著促进成骨细胞分泌碱性磷酸酶($P < 0.01$),抑制骨陷窝的生成。

提示骨新康通过促进成骨细胞的增殖和分化,抑制破骨细胞的活性,对临床类风湿关节炎骨破坏的防治具有积极意义。张梦颖等^[25]的实验发现:青风藤醇提取液能降低胶原诱导的关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠血清IL-17、RANKL水平,升高OPG水平,降低RANKL/OPG,抑制破骨细胞生成,发挥抑制关节骨破坏作用。黄志明等^[26]研究证明骨碎补总黄酮含药血清在肿瘤坏死因子 α 介导的炎症环境下能够促进成骨细胞增殖,减少成骨细胞凋亡,可能是通过调节Bcl-2/Bax mRNA来达到对临床类风湿关节炎骨破坏的防治。沙鑫等^[27]研究证明丹参可通过下调磷酸化Akt水平的途径抑制破骨细胞生成,对早期类风湿关节炎骨破坏有预防作用。张莹莹等^[28]研究认为益肾蠲痹汤(淫羊藿、熟地黄、穿山甲、当归、虎杖),治则以补益气血,补肾填精为主,具有促进成骨细胞增殖及提高成骨细胞活性,同时,对破骨细胞增殖有抑制作用,达到防治类风湿关节炎骨破坏的目的。

3.2 调节骨组织RANKL/RANK/OPG系统

RANKL/RANK/OPG是一组新近发现的破骨细胞分化调节信号因子,在RA的骨破坏中扮演着重要角色,中药防治可能成为RA骨破坏治疗的新靶点^[29]。庞学丰等^[30]研究证明寒痹康汤(秦艽、黄芪、青风藤、防风、熟附子、麻黄、当归、淫羊藿、狗脊),治则以补益气血、祛风除湿、蠲痹止痛为主,能抑制CIA大鼠的关节炎严重程度,提高骨组织中OPG蛋白和基因表达,抑制RANKL和RANK的蛋白和基因表达,提示其具有抗类风湿关节炎骨质侵蚀的作用,机制可能与调控RANKL/RANK/OPG破骨细胞分化调节信号传导系统有关。周学平等^[31]研究认为清络通痹颗粒(生地黄、青风藤、桑寄生、鬼箭羽、炙僵蚕、络石藤、雷公藤),治则以滋肾养阴、祛风除湿、通络为主,可能通过降低RANKL上游分泌的IL-34、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)等炎症细胞因子,抑制RANKL这一介导破骨细胞分化关键因子的过度表达,从而干预破骨细胞的分化,延缓骨质破坏的进程。李成等^[32]通过观察正清风痛宁联合氨甲蝶呤对CIA大鼠模型血清OPG/RANKL的表达影响发现,正清风痛宁联合氨甲蝶呤可协同延缓关节炎骨破坏的发生,其机制可能与提高OPG/RANKL比例,从而竞争性抑制RANK和RANKL的结合有关。张梦颖等^[25]的实验发现:青风藤醇提取液能降低CIA大鼠血清IL-17、RANKL水平,升高OPG水平,降低RANKL/OPG,延缓关节炎骨破坏的

发生。Mezquita 等^[33]研究表明蛇床子素能够上调大鼠成骨细胞中 OPG 基因的表达,同时降低 RANKL 的表达,提高 OPG/RANKL 的比率,抑制破骨细胞的成熟与分化,从而抑制类风湿关节炎骨破坏。廖悦华等^[34]通过骨碎补含药血清观察 OPG 情况,明显促进 OPG 的表达,说明其可能主要是通过提高 OPG 分泌及表达,促进骨形成,防治 RA 骨破坏。李成等^[32]通过观察青藤碱联合甲氨蝶呤对胶原诱导的类风湿关节炎大鼠模型血清 OPG/RANKL 的表达影响,结果显示青藤碱联合甲氨蝶呤可协同延缓骨破坏的发生,其机制可能是通过提高 OPG/RANKL 的比例,从而竞争性抑制 RANK 和 RANKL 的结合。董宏生等^[35]探讨中药痹愈汤对 SD 大鼠 RA 骨破坏修复的作用机制和疗效,经治疗 30 d 后,结果证明大剂量痹愈汤(骨碎补、青风藤、伸筋草、土贝母、莪术),治则以补肝肾、除湿、活血通络为主,可通过上调 OPG 的表达,提高 OPG/RANKL 的比例,从而竞争性抑制 RANK 和 RANKL 的结合,最终延缓了 RA 骨破坏。仲伟静等^[36]研究证明麝香乌龙丸(人工麝香、制川乌、生地龙、生全蝎、生黑豆),治则以温经散寒、活血、除湿止痛为主,能通过抑制患者 RANKL 水平,升高 OPG 水平,降低 RANKL/OPG 比值,延缓骨破坏及促进骨修复。

3.3 下调骨破坏促进因子,上调保护性因子

研究发现,各种炎症因子在 RA 的发病机制中处于关键地位^[37]。大量证据研究表明,不同中药可通过调节某些炎症因子,从而防治 RA 骨破坏。曹炜等^[38]研究发现风湿清(苍术、黄柏、丹参、赤芍、土茯苓、萆薢),治则以清热利湿、活血通络为主,能明显上调 RA 大鼠血清及滑膜局部 IL-4 含量,对血清及滑膜局部 γ -IFN 有下调趋势,能明显下调全身和局部滑膜细胞 MIP-1 α 的高表达,从而维持 Th1/Th2 细胞平衡,抑制滑膜局部的细胞及体液免疫反应,减轻慢性关节滑膜炎及血管炎病变。孔祥英等^[39]研究结果也显示风湿清能抑制 RA-HFLS 的增殖,促进 OPG 分泌,并抑制 RANKL、IL-17 和 TNF- α 的水平,这可能是风湿清防治骨破坏作用机制。姜泉等^[40]发现清热活血方(金银花、苍术、黄柏、赤芍、丹参、生薏苡仁、土茯苓),治则以清热利湿,活血通络为主,能抑制 RA 骨破坏的护骨作用可能是通过降低 IL-17 表达而发挥作用。郭亚静等^[41]进行拆方研究,从湿热毒瘀各方面研究痹肿消汤及拆方对 CIA 大鼠滑膜 IL-1 和 TNF- α 的影响,结果显示痹肿消汤(白花蛇舌草、苡米、丹参、络石藤、骨碎补),治则以

清热解毒、活血化痰、祛风通络为主,其及拆方可下调致炎因子 IL-1 和 TNF- α 的水平。孙文畅等^[42]研究证明独活挥发油可抑制脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞 TNF- α 、IL-6 和 NO 释放,提示独活挥发油降低炎症因子表达,具有一定的抗炎作用。周海蓉等^[43]观察清热解毒法对活动性 RA 患者血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和转化生长因子 β (TGF- β 1)的影响,将活动期 RA 患者 60 例随机分为消痹方法治疗组与湿热痹冲剂对照组。结果发现两组治疗后均能显著降低 VEGF 的水平,提高 TGF- β 1 水平,从而达到防治 RA 骨破坏的目的。雷公藤能通过上调 IL-10 水平,降低 IL-17 表达达到对抗类风湿关节炎骨破坏的作用^[44]。

3.4 调节 OPG 和 RANKL 蛋白和基因表达

庞学丰等^[30]研究证明寒痹康汤能抑制 CIA 大鼠的关节炎严重度,提高骨组织中 OPG 蛋白和基因表达,抑制 RANK 蛋白和 RANKL mRNA 基因表达,提示其具有抗类风湿关节炎骨质破坏的作用。刘梅洁等^[45]通过观察左归丸(熟地、山药、枸杞子、山萸肉、牛膝、菟丝子、龟板胶、鹿角胶)含药血清对破骨细胞分化调控因子 OPG 和 RANKL 表达的影响,结果发现左归丸含药血清可通过调节破骨细胞分化调控因子 OPG、RANKL 的表达来实现对破骨细胞的抑制作用,达到防治类风湿关节炎骨破坏的效果。丁从珠等^[46]研究发现,正清风痛宁片、氨甲蝶呤两者联合应用与模型组比较能够下调 IL-17 水平,与单用氨甲蝶呤、正清风痛宁片比较,联合用药能显著提高类风湿关节炎模型大鼠外周血 OPN/RANKL 水平,表明二者能协同抗炎和抑制骨破坏。张秀珍等^[47]观察淫羊藿甙对体外培养大鼠 OPG、RANKL mRNA 表达的影响,证实淫羊藿甙可明显促进成骨细胞 OPG mRNA 的表达,抑制 RANKL mRNA 的表达,可上调 OPG 基因表达,下调 RANKL 基因表达,从而调节骨细胞的再吸收,从而调节骨吸收,这可能是淫羊藿甙防治骨侵蚀的重要机制之一。黄艳^[48]的研究表明,清络通痹颗粒(生地、清风藤、川断、露蜂房、鬼箭羽),治则以养阴清热、宣痹通络为主,可以抑制 RA 患者成纤维样滑膜细胞异常增殖,并下调 RANKL mRNA 的表达,从而达到防治 RA 骨破坏的要求。

4 小结

综上所述,随着近年来中药治疗 RA 骨破坏的研究已取得很快进展,显示了中医药治疗 RA 骨破

坏具有很强的优势和特色。中药可调控成骨细胞和破骨细胞,调节骨组织 RANKL/RANK/OPG 系统,下调骨破坏促进因子,上调保护性因子,对抗炎症的损伤,调节 OPG 和 RANKL 蛋白和基因表达,从而减轻 RA 骨破坏。目前对中药防治 RA 骨破坏进行了多以实验为主的基础研究,为临床选药提供了一定的客观依据,但重要起效的具体有效部位及其分子机制还不够清楚,对相应的中医理论依据研究也相对偏少,还需要对中药防治 RA 骨破坏的研究进一步深入探索。

最近几年国内外对中药防治 RA 骨破坏进行了大量的科学研究,机理作用的研究已深入到细胞分子水平,这些基础研究为临床选药提供了可靠的客观依据,但尚有很多不足之处,由于对其临床试验刚刚起步,所以相关的国内外文献资料比较少。对于种类繁多的中药,尤其是益气活血药与通络化瘀药物之间的关联以及差异的研究还是不深入、不系统,缺少一个完整的中药治疗框架体系。目前复方或单味药中对于有效成分的研究大多数处于探索阶段。所以深入挖掘 RA 骨破坏发病机制,监测及干扰促进 RA 破坏的因子,有助于早期 RA 的治疗,防止 RA 患者残疾及减少死亡率。

【参 考 文 献】

- [1] Schett G, Gravalles L. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(11): 656-664.
- [2] Bellucci E, Terenzi R, La Paglia GMC, et al. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2016, 34(5): 793-801.
- [3] Rodríguez-Elías AK, Maldonado-Murillo K, López-Mendoza LF, et al. Genetics and genomics in rheumatoid arthritis (RA): An update. *Gaceta medica de Mexico*, 2015, 152(2): 218-227.
- [4] 王义军. 关于中医药阻止类风湿性关节炎骨侵蚀的几点思考. *中国中医基础医学杂志*, 2005, 11(5): 365-366.
Wang YJ. Some thoughts on prevention of bone erosion of rheumatoid arthritis by traditional Chinese medicine. *Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine*, 2005, 11(5): 365-366. (in Chinese)
- [5] 方胜林, 吴秋玲. 治疗类风湿性关节炎的经验. *江苏中医药*, 2008, 40(4): 17-18.
Fang SL, Wu QL. Experience in the treatment of rheumatoid arthritis. *Jiangsu Traditional Chinese Medicine*, 2008, 40(4): 17-18. (in Chinese)
- [6] 余超, 赵辉, 廖志敏, 等. 治疗寒湿型类风湿关节炎经验. *山西中医*, 2009, 25(4): 7-8.
Yu C, Zhao H, Liao ZM, et al. Treatment of rheumatoid arthritis of cold dampness experience. *Shanxi Chinese Medicine*, 2009, 25(4): 7-8. (in Chinese)
- [7] 商阿萍, 路洁. 路志正教授治疗类风湿关节炎经验. *河北中医*, 2008, 30(4): 341-343.
Shang AP, Lu J. Professor Lu Zhizheng's experience in treating rheumatoid arthritis. *Hebei Traditional Chinese Medicine*, 2008, 30(4): 341-343. (in Chinese)
- [8] Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(1): 203.
- [9] Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NF kappa B ligand and tumor necrosis factor alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone*, 2002, 30(2): 340-346.
- [10] Ando K, Mori K, Rédini F, et al. RANKL/RANK/OPG: keytherapeutic target in bone oncology. *Curr Drug Discov Technol*, 2008, 5(3): 263-268.
- [11] Coetzee M, Kruger MC. Osteoprotegerin receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand ratio: a new approach to osteoporosis treatment. *South Med J*, 2004, 97(5): 506-511.
- [12] Tanaka S. RANKL as a target molecule for treatment of joint destruction. *Clin Calcium*, 2007, 17(4): 586-592.
- [13] 罗成燕, 王凌, 李大金. RANKL/RANK/OPG 环路在骨免疫网络中的调节作用. *中国免疫学杂志*, 2008, 24(4): 381-385.
Luo CY, Wang L, Li DJ. The role of RANKL/RANK/OPG loop in the regulation of bone immune network. *Chin J Immunology*, 2008, 24(4): 381-385. (in Chinese)
- [14] 牛红青, 张莉芸, 李小峰, 等. RANKL/RANK/OPG 系统及其在类风湿关节炎骨质破坏中的作用. *中国药物与临床*, 2008, 8(5): 395-397.
Niu HQ, Zhang LY, Li XF, et al. The RANKL/RANK/OPG system and its role in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Chinese Remedies & Clinics*, 2008, 8(5): 395-397. (in Chinese)
- [15] Iwade H, Kobayashi H, Kanno T, et al. Plasma osteopontin is correlated with bone resorption markers in rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17(1): 50-56.
- [16] Ho TY, Santora K, Chen JC, et al. Effects of relaxin and estrogens on bone remodeling markers, receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG), in rat adjuvant-induced arthritis. *Bone*, 2011, 48(6): 1346-1353.
- [17] Jung SM, Kim KW, Yang CW, et al. Cytokine-mediated bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Immunol Res*, 2014, 2014(8): 263-625.
- [18] Oseko E, Yamamoto T, Akamatsu Y, et al. IL-17 is involved in bone resorption in mouse periapical lesions. *Microbiol Immunol*, 2009, 53(5): 287-294.
- [19] Kotake S, Yago T, Kawamoto M, et al. Role of osteoclasts and interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: crucial 'human osteoclastology'. *Bone Miner Metab*, 2012, 30(2): 125.
- [20] Iwamoto Y, Nishikawa K, Imai R, et al. Intercellular communication between keratinocytes and fibroblasts induces

- local osteoclast differentiation: a mechanism underlying cholesteatoma-induced bone destruction. *Molecular and cellular biology*, 2016, 36(11): 1610-1620.
- [21] Wang J, You W, Jing Z, et al. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. *International Orthopaedics*, 2016, 40(6): 1-9.
- [22] 陈红梅, 王友莲. 破骨细胞在类风湿关节炎致骨破坏病理变化中的作用及其调控. *中国骨质疏松杂志*, 2016, 22(9): 1168-1173.
- Chen HM, Wang YL. The role and regulation of osteoclast in the pathological changes of bone destruction caused by rheumatoid arthritis. *Chin J Osteopor*, 2016, 22(9): 1168-1173. (in Chinese)
- [23] 贾敏, 张寒. 白芍总苷对体外培养的成骨细胞和破骨细胞的影响. *西北药学杂志*, 2010, 25(5): 357-359.
- Jia M, Zhang H. Effect of total glucosides of paeony on osteoblasts and osteoclasts cultured in vitro. *Northwest Pharmaceutical Journal*, 2010, 25(5): 357-359. (in Chinese)
- [24] 严启新, 赵文娟, 殷明, 等. 骨新康对大鼠成骨细胞及破骨细胞活性的研究. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(10): 772-775.
- Yan QX, Zhao WJ, Yin M, et al. Study on the effect of the new bone on the osteoblast and osteoclast activity of rat. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2012, 32(10): 772-775. (in Chinese)
- [25] 张梦颖, 葛卫红, 姚瑶, 等. 风藤醇提液对关节炎大鼠关节骨破坏的影响. *医药导报*, 2013, 32(5): 565-568.
- Zhang MY, Ge WH, Yao Y, et al. Heteroclit alcohol extract effect on osteoarthritis in rats damage. *Herald of Medicine*, 2013, 32(5): 565-568. (in Chinese)
- [26] 黄志明, 欧阳桂林, 肖涟波, 等. 骨碎补总黄酮在肿瘤坏死因子 α 介导下对成骨细胞凋亡的影响. *中西医结合学报*, 2011, 9(2): 173-178.
- Huang ZM, Ouyang GL, Xiao LB, et al. Effect of total flavonoids of *Rhizoma Drynariae* on apoptosis of osteoblasts mediated by tumor necrosis factor. *J Chin Integr Med*, 2011, 9(2): 173-178. (in Chinese)
- [27] 沙鑫, 李峰, 吴太林, 等. 丹参素抑制 RANKL 诱导的破骨细胞分化. *现代生物医学进展*, 2015, 15(36): 7017-7020.
- Sha X, Li F, Wu TL, et al. Danshensu inhibits osteoclast differentiation induced by RANKL. *Progress in Modern Biomedicine*, 2015, 15(36): 7017-7020. (in Chinese)
- [28] 张莹莹, 李涯松, 邹玉琼, 等. 益肾蠲痹汤含药血清对大鼠成骨细胞和破骨细胞增殖能力的影响. *中华全科医学*, 2016, 14(6): 911-914.
- Zhang YY, Li YS, Zou YQ, et al. Effect of Yishen Juanbi Decoction medicated serum on osteoblasts and osteoclasts on the proliferation of rat. *Chinese Medicine*, 2016, 14(6): 911-914. (in Chinese)
- [29] Pettit AR, Walsh NC, Manning C, et al. RANKL protein is expressed at the pannus - bone interface at sites of articular bone erosion in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2006, 45(9): 1068-1076.
- [30] 庞学丰, 蒙宇华, 冯玉青, 等. 补肾抗风湿方药对 CIA 大鼠骨组织 RANKL/RANK/OPG 系统的影响. *风湿病与关节炎*, 2015, 4(12): 8-12.
- Pang XF, Meng YH, Feng YQ, et al. Effects of kidney tonifying and antirheumatic drugs on RANKL/RANK/OPG system in bone tissue of CIA rats. *Rheumatism and Arthritis*, 2015, 4(12): 8-12. (in Chinese)
- [31] 周学平, 周玲玲, 陈晨, 等. 清络通痹颗粒干预类风湿关节炎破骨细胞分化相关因子分泌的研究. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(2): 202-204.
- Zhou XP, Zhou LL, Chen C, et al. Study on the intervention of cytokines related to osteoclast differentiation in rheumatoid arthritis. *Chinese Journal of Immunology*, 2014, 30(2): 202-204. (in Chinese)
- [32] 李成, 姚瑶, 冯学兵, 等. 正清风痛宁联合甲氨蝶呤对胶原诱导的关节炎大鼠模型血清 OPG/RANKL 的表达影响. *江西中医药*, 2011, 42(3): 63-65.
- Li C, Yao Y, Feng XB, et al. The effect of the combination of the wind and pain and methotrexate on the expression of serum OPG/RANKL in collagen induced arthritis rat model. *Jiangxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2011, 42(3): 63-65. (in Chinese)
- [33] Mezquita-Raya P, de la Higuera M, García DF, et al. The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis international*, 2005, 16(11): 1368-1374.
- [34] Nifli AP, Bosson-Kouamé A, Papadopoulou N, et al. Monomeric and oligomeric flavanols are agonists of membrane androgen receptors. *Experimental cell research*, 2005, 309(2): 329-339.
- [35] 董宏生, 陈詒, 李春红, 等. 中药痹愈汤对类风湿关节炎骨破坏和修复的实验研究. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(8): 80-82.
- Dong HS, Chen J, Li CH, et al. Experimental study on traditional Chinese medicine Bi more Decoction on bone destruction of rheumatoid arthritis and repair. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2009, 15(8): 80-82. (in Chinese)
- [36] 仲伟静, 袁强, 刘海涛, 等. 麝香乌龙丸对类风湿关节炎患者血清 OPG、RANKL 表达的影响. *中医药临床杂志*, 2016(3): 351-354.
- Zhong WJ, Yuan Q, Liu HT, et al. Effects of Shexiang Wulong Pill on the expression of serum OPG and RANKL in patients with rheumatoid arthritis. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2016(3): 351-354. (in Chinese)
- [37] 余黄合, 魏艳霞, 林也, 等. IL-23/IL-17 炎症轴在类风湿关节炎发病机制中的研究进展. *中国医药导报*, 2016, 13(31): 37-41.
- Yu HH, Wei YX, Lin Y, et al. Research progress of IL-23/IL-17 inflammation axis in the pathogenesis of rheumatoid arthritis in. *China Herald of Medicine*, 2016, 13(31): 37-41. (in Chinese)
- [38] 曹伟, 姜泉, 吴振宇, 等. 风湿清对 II 型胶原诱发类风湿关节炎大鼠白细胞介素-4、 γ -干扰素及趋化因子的影响. *中国中西*

- 医结合杂志, 2009, 29(12): 1114-1116.
- Cao W, Jiang Q, Wu ZY, et al. On type II collagen induced rheumatoid arthritis rat interleukin -4, interferon gamma and chemokine. Chin J Integr Trad West Med, 2009, 29(12): 1114-1116. (in Chinese)
- [39] 孔祥英, 吴文斌, 苏晓慧, 等. 风湿清对成纤维样滑膜细胞 OPG, RANKL, TNF- α 及 IL-17 表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 287-290.
- Kong XY, Wu WB, Su XH, et al. Effects of rheumatoid arthritis on the expression of OPG, RANKL, TNF- and IL-17 in fibroblast like synoviocytes. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(22): 287-290. (in Chinese)
- [40] 姜泉, 周新尧, 唐晓颇, 等. 清热活血方在类风湿关节炎相关动物实验和体外研究中对白介素 17 的影响. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(8): 907-909.
- Jiang Q, Zhou XY, Tang XP, et al. Qingre Huoxue Formula in rheumatoid arthritis related animal experiment and in vitro study on the effects of interleukin 17. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2013, 19(8): 907-909. (in Chinese)
- [41] 郭亚静, 陈疆, 熊新贵, 等. 痹肿消汤及湿热毒淤各拆方对胶原诱导型关节炎大鼠滑膜 IL-1 和 TNF 的影响. 中国现代医学杂志, 2012, 22(3): 6-10.
- Guo YJ, Chen J, Xiong XG, et al. Bizhongxiao decoction and heat toxin and the demolition party induced arthritis rat synovial IL-1 and TNF on collagen. China Journal of Modern Medicine, 2012, 22(3): 6-10. (in Chinese)
- [42] 孙文畅, 杨隆河, 邱彦, 等. 独活挥发油对 N-脂肪酰基乙醇胺水解酶的抑制作用及抗炎作用研究. 中国中药杂志, 2011, 36(22): 3161-3166.
- Sun WC, Yang LH, Qiu Y, et al. Angelica volatile oil inhibited N-fatty acyl ethanolamine hydrolase and anti-inflammatory effects of. China Journal of TCM, 2011, 36(22): 3161-3166. (in Chinese)
- [43] 周海蓉, 李大可, 刘江. 清热解毒法对活动性类风湿关节炎的疗效观察. 四川中医, 2005, 23(11): 49-51.
- Zhou HR, Li DK, Liu J. Study on the effect on rheumatoid arthritis of heat clearing and detoxicating. Sichuan Traditional of Chinese Medicine, 2005, 23(11): 49-51. (in Chinese)
- [44] 俸一然, 许东云, 郭小冰, 等. 雷公藤类药物对类风湿关节炎相关细胞因子 IL-10 和 IL-17 影响的研究进展. 中国民族民间医药, 2016, 25(19): 97-101.
- Feng YR, Xu DY, Guo XB, et al. Cytokines IL-10 and IL-17 effects of statins on rheumatoid arthritis research progress of. Chinese Folk Medicine, 2016, 25(19): 97-101. (in Chinese)
- [45] 刘梅洁, 鞠大宏, 赵宏艳, 等. “肾主骨”的机理研究—左归丸含药血清对破骨细胞分化调控因子 OPG, RANKL 蛋白表达的影响. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(3): 184-187.
- Liu MJ, Ju DH, Zhao HY, et al. “Kidney main bone” mechanism of Zuogui pill medicated serum on regulation of osteoclast differentiation factor OPG and influence on the expression of RANKL. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine, 2009, 15(3): 184-187. (in Chinese)
- [46] 丁从珠, 姚瑶, 方芸, 等. 正清风痛宁片联合甲氨蝶呤对胶原诱导的关节炎大鼠血清 OPG/RANKL, IL-17 的影响. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 256-260.
- Ding CZ, Yao Y, Fang Y, et al. Zhengqingfengtongning tablets combined with methotrexate on collagen induced arthritis in rats serum OPG/RANKL, combined with IL-17 magazine, the influence of. China of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, 2013, 33(2): 256-260. (in Chinese)
- [47] 张秀珍, 杨黎娟. 淫羊藿甙对大鼠成骨细胞护骨素、RANKL 表达的影响. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(3): 222-225.
- Zhang XZ, Yang LJ. Effects of Icarin on osteoprotegerin and RANKL expression in osteoblasts of rats. China Endocrine Metabolism, 2006, 22(3): 222-225. (in Chinese)
- [48] 黄艳, 周学平, 王明艳, 等. 清络通痹颗粒对类风湿关节炎患者成纤维样滑膜细胞增殖及 RANKL 表达的影响. 中药新药与临床药理, 2009, 20(6): 510-512.
- Huang Y, Zhou XP, Wang MY, et al. Effects of Qing Tong Granule on proliferation and RANKL expression of fibroblast like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology, 2009, 20(6): 510-512. (in Chinese)

(收稿日期: 2017-01-24; 修回日期: 2017-02-24)