

虎杖苷对类风湿关节炎大鼠的治疗机制探究

曾家顺¹,董晓¹,刘俊¹,郭子维¹,李龙^{2*}

¹贵州医科大学附属医院;²贵州医科大学附属医院,贵阳 550004

摘要:探讨虎杖苷对类风湿关节炎(RA)大鼠的治疗作用及其可能作用机制。采用大鼠右后足趾皮内注射 0.1 mL 完全弗氏佐剂致炎制备 RA 模型,分别给予 160、80、40 mg/kg 的虎杖苷混悬液灌胃,每日 1 次,造模后第 28 d,对 RA 大鼠关节炎评分和足爪肿胀评分进行评估,并观察大鼠踝关节的病理学变化。检测血清 TNF- α 、IL-1 β 水平及关节滑膜组织中的 Bax、caspase-3、Bcl-2、Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 的表达及 Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin 蛋白的表达。结果表明虎杖苷可显著降低 RA 大鼠的关节炎评分和足爪肿胀评分,改善关节炎炎症状态,降低血清 TNF- α 及 IL-1 β 水平及 FLS 中的 Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 和蛋白及 Bcl-2 mRNA 的表达,并升高 FLS 中 Bax、caspase3 mRNA 的表达。虎杖苷可有效抑制 RA 大鼠滑膜增殖,促进滑膜细胞凋亡,控制关节炎炎症状态,其机制可能与抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活有关。

关键词:关节炎;类风湿;大鼠;虎杖苷

中图分类号:R285

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.10.004

Therapeutic Mechanism of Polydatin on Rheumatoid Arthritis in Rats

ZENG Jia-shun¹, DONG Xiao¹, LIU Jun¹, GUO Zi-wei¹, LI Long^{2*}

¹Affiliated Hospital of Guizhou Medical University;

²Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

Abstract: To investigate the therapeutic effect of polydatin on rheumatoid arthritis (RA) rats and its possible mechanism. RA model was induced by injection of 0.1 mL complete Freund's adjuvant intradermally in the right hind foot of the rat, and 160, 80 and 40 mg / kg of the polydatin suspension were given orally, once daily and after modeling. On the 28th day, arthritis scores and paw edema scores of RA rats were evaluated, and the pathological changes of ankle joints were observed. The levels of TNF- α , IL-1 β in serum were observed. The expressions of Bax, caspase-3, Bcl-2, Wnt4, GSK-3 β and β -catenin mRNA in synovial tissue and fibroblast synovial membrane (FLS) were measured by Real-time quantitative PCR. The expressions of Wnt4, GSK-3 β , β -catenin protein in synovial tissue and FLS were measured by Western blotting. The results showed that polydatin significantly reduced arthritis scores and paw edema scores of RA rats, and improved the status of joint inflammation, decreased the levels of TNF- α and IL-1 β in serum and Wnt4, GSK-3 β and β -catenin mRNA in FLS. And protein and Bcl-2 mRNA expression, and increased FLS Bax, caspase3 mRNA expression. Polydatin can effectively inhibit synovial proliferation, promote synovial cell apoptosis and control the inflammatory state in RA rats. The mechanism may be related to the inhibition of the activation of Wnt / β -catenin signaling pathway.

Key words: arthritis; rheumatoid; rat; polydatin

类风湿关节炎是一种以侵蚀关节滑膜和软骨为主要部位的慢性、全身性自身免疫性疾病,临床多表现为相对应的关节部位肿胀和疼痛,软骨炎性损伤,关节间隙变窄,甚至关节僵硬、畸形和活动功能障碍。据报道,我国 RA 的患病率约为 0.5%,且发病人数仍在逐年递增。目前,其发病机制尚不明确。

研究表明^[1],成纤维样滑膜细胞(FLS)的激活在 RA 的发病过程中发挥关键作用。Wnt/ β -catenin 信号通路具有促进细胞的增殖分化,促进组织器官的发育、肿瘤的形成等多种生理病理过程。研究表明^[2],Wnt/ β -catenin 信号通路可能通过促进 FLS 的分化增殖、调节炎症因子的分泌,促进骨质破坏等多种途径参与 RA 的病理过程。虎杖是中医学常用的重要之一,具有利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰的功效。虎杖苷是从虎杖的干燥根茎中提取的单体成分,属芪类化合物,现代药理研究表明,其具

收稿日期:2017-11-24 接受日期:2018-04-27

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金(81460254)

* 通信作者 E-mail: zjs11911@tom.com

有改善心肌损伤、降血脂、抗脂质过氧化、抗炎、抗肺动脉高压、抗休克血管损伤等多种作用^[3]。但虎杖苷对类风湿性关节炎的作用鲜有报道。本研究观察了虎杖苷对类风湿关节炎模型大鼠的治疗作用及其对滑膜组织中 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响,旨在探讨虎杖苷治疗大鼠类风湿关节炎的作用机制。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

虎杖苷,质量分数 99.9%,中国食品药品检定研究院;逆转录试剂盒,美国 Fermentas 公司;Quantifast[®] SYBR[®] GreenPCR 试剂盒,德国 Qiagen 公司;Bax、caspase3、Bcl-2、LK、Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin 定量 PCR 引物由上海生工生物工程技术有限公司合成。完全弗氏佐剂,美国 Sigma 公司;血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 1 β (IL-1 β) ELISA 试剂盒,南京森贝伽生物科技有限公司;BCA 蛋白测定试剂盒,中国碧云天生物有限公司;抗 LK、Wnt4、糖原合成激酶 (GSK-3 β)、 β -catenin 单克隆抗体,Abcam 公司; β -actin 抗体,艾美捷科技有限公司。

1.2 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠,8~12 周龄,体质量 200 \pm 20 g,购自遵义医学院实验动物中心,许可证号:scxk 渝 2015-0005,保持饲养室内清洁,定期紫外线照射消毒,所用饲料、水及用具均定期进行高压灭菌。饲养环境:室温控制在 18~25 $^{\circ}$ C,相对湿度控制在 20%~30%,每隔 12 h 自动熄灯,大鼠自由饮食水,适应性喂养 1 周后开始试验。

1.3 动物分组及模型的制备

采用随机数字表法将 50 只大鼠随机分为正常组、模型组和虎杖苷高、中、低剂量组,每组各 10 只。参照经典完全弗氏佐剂致炎制备 RA 模型的制备方法进行 RA 模型的制备^[4],所有大鼠均适应性饲养 7 天,除正常组外,其余各组均给予大鼠右后足趾皮内注射 0.1 mL 完全弗氏佐剂致炎制备 RA 模型。正常组大鼠在同样部位皮内注射 0.1 mL 磷酸盐缓冲液。在模型制备的第 6 天,给予大鼠相应的药物治疗,虎杖苷高、中、低剂量组分别给予 160、80、40 mg/kg 的虎杖苷混悬液灌胃,每日 1 次,造模后第 28 天,处死大鼠进行相应的实验。

1.4 RA 大鼠关节炎评分和足爪肿胀评分

分别选取大鼠的 2 只耳朵、1 只鼻子、1 条尾巴

和 4 只足爪共 8 个部位作为评分对象进行关节炎评分^[5],若出现结节和红肿记为 1 分;若无结节和红肿记为 0 分,评分 0~8 分。分别选取大鼠的 5 只指关节或趾关节,1 只腕关节或踝关节作为评分对象进行足爪肿胀评分^[6],若出现结节和红肿记为 1 分;若无结节和红肿记为 0 分,评分 0~24 分。

1.5 大鼠血清炎症因子水平

通过大鼠股动脉取血 5 mL,每分钟 3 000 rpm,离心后,留取血清,采用 ELISA 法检测大鼠血清 TNF- α 及 IL-1 β 水平。严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.6 大鼠踝关节病理学变化

股动脉放血除四大术后,每组取 2 只大鼠的左后肢踝关节进行病理组织学观察,采用 10% 多聚甲醛固定,不同浓度乙醇进行梯度脱水后,石蜡包埋、切片、进行 HE 染色,在光学显微镜下观察大鼠踝关节的病理学变化。

1.7 FLS 原代培养

股动脉放血处死大鼠后,分离大鼠膝关节的滑膜组织,采用不含钙离子、镁离子的 D-Hanks 液漂洗 3 次,修剪成大小为 1~2 mm 的组织块,将其平铺于细胞培养瓶底壁并将瓶底朝上,在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 条件下培养 7 h,翻正培养瓶继续培养 3 天,确定 FLS 已生长于组织块外后,将组织块清除并继续培养,直至细胞覆盖瓶底,胰酶消化进行传代。约传代培养 3~5 代后可进行实验。

1.8 实时定量 PCR 检测目的基因的表达

采用 Trizol 法提取大鼠关节滑膜组织和 FLS 中的总 RNA,通过反转录没逆转录获得 cDNA,实时荧光定量 PCR 检测各组大鼠关节滑膜组织和 FLS 中的 Bax、caspase-3、Bcl-2、Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 的表达。反应条件:94 $^{\circ}$ C,15 s;60 $^{\circ}$ C,30 s,72 $^{\circ}$ C,30 s,共进行 40 个循环。引物均由上海生工生物工程技术有限公司合成,引物序列见表 1。以 β -actin 的基因表达量作为参照,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相关目的基因的相对表达量。

1.9 Western blot 法检测目的蛋白的表达

提取滑膜组织和 FLS 中的总蛋白,BCA 法进行蛋白定量的检测,加入缓冲液后,进行上样,上样体积为 20 μ L,SDS-PAGE 电泳,分离蛋白,进行转膜,封闭,加入一抗,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜后,洗膜,加入二抗,摇床孵育 2h,洗膜,ECL 化学发光法进行显影,以

表1 实时定量 PCR 引物序列

Table 1 Real-time quantitative PCR primer sequence

基因名称 Gene name	上游引物 Upstream primer	下游引物 Downstream primer
Bcl-2	GGTGGACAACATCGCTCTG	CAGCCAGGAGAAATCAAACA
Bax	TTGCTACAGGGTTTCATCCA	TGTTGTTGTCAGTTCATCG
Caspase 3	ACGGGACTTGAAAGCATC	TAAGGAAGCCTGGAGCACAG
Wnt4	GGACTCCCTCCCTGTCTTTG	CCTGCCAGCTCCTGTGTT
GSK-3 β	ATGCAGAGTCCAAAATGAATGTCC	TCAGTCCACCTTTTCCACCTTGCCG
β -catenin	CTTACGGCAATCAGGAAAGC	ACAGACAGCACCTTCAGCACT
β -actin	CCCATCTATGAGGGTTACGC	TTTAATGTCACCGCAGATTC

β -actin 作为内参,计算目的蛋白条带的光密度值。

1.10 统计学方法

数据分析采用 SPSS17.0 软件,所有数据结果均以 $x \pm s$ 表示。数据服从正态分布,组间比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠关节炎和足爪肿胀评分比较

与正常组相比,模型组大鼠的关节炎评分和足爪肿胀评分显著增高,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组相比,各治疗组的关节炎评分和足爪肿胀评分均显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)(见表 2 和表 3)。

表2 虎杖苷对 RA 大鼠的关节炎评分的影响 ($n = 10$)Table 2 Effect of polydatin on arthritis scores in RA rats($n = 10$)

组别 Group	给药量 Dosage	第 16 天 16th day	第 20 天 20th day	第 24 天 24th day	第 28 天 28th day	第 32 天 32th day
正常组 Normal group	-	0.47 \pm 0.29	0.64 \pm 0.44	0.52 \pm 0.37	0.69 \pm 0.52	0.71 \pm 0.52
模型组 Model group	-	3.75 \pm 1.22 *	4.17 \pm 0.85 *	4.34 \pm 0.81 *	4.32 \pm 0.81 *	4.12 \pm 0.76 *
虎杖苷高剂量组 Polydatin high dose group	160 mg/kg	2.65 \pm 0.66 #	3.14 \pm 0.68 #	2.95 \pm 0.73 #	3.36 \pm 0.81 #	2.66 \pm 0.57 #
虎杖苷中剂量组 Polydatin medium dose group	80 mg/kg	2.48 \pm 0.76 #	2.35 \pm 0.72 #	2.71 \pm 0.65 #	2.88 \pm 0.74 #	2.54 \pm 0.68 #
虎杖苷低剂量组 Polydatin low dose group	40 mg/kg	2.34 \pm 0.92 #	2.27 \pm 0.65 #	2.64 \pm 0.57 #	2.71 \pm 0.62 #	2.61 \pm 0.55 #

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与空白对照组比较,# $P < 0.05$ 。

Note:Compared with the normal control group,* $P < 0.05$;compared with the blank control group.# $P < 0.05$. The same as follow.

表3 虎杖苷对 RA 大鼠的足爪肿胀评分的影响 ($n = 10$)Table 3 Effect of polydatin on foot paw swelling in RA rats($n = 10$)

组别 Group	给药量 Dosage	第 16 天 16th day	第 20 天 20th day	第 24 天 24th day	第 28 天 28th day	第 32 天 32th day
正常组 Normal group	-	0.32 \pm 0.46	0.51 \pm 0.37	0.46 \pm 0.44	0.46 \pm 0.39	0.51 \pm 0.44
模型组 Model group	-	4.72 \pm 1.03 *	5.03 \pm 0.76 *	6.47 \pm 0.2 *	7.35 \pm 0.64 *	6.99 \pm 0.58 *
虎杖苷高剂量组 Polydatin high dose group	160 mg/kg	3.14 \pm 0.75 #	3.73 \pm 0.59 #	4.23 \pm 0.81 #	5.16 \pm 0.92 #	4.36 \pm 0.67 #
虎杖苷中剂量组 Polydatin medium dose group	80 mg/kg	3.24 \pm 0.69 #	3.47 \pm 0.81 #	3.91 \pm 0.74 #	4.74 \pm 0.82 #	4.22 \pm 0.71 #
虎杖苷低剂量组 Polydatin low dose group	40 mg/kg	3.02 \pm 0.76 #	3.14 \pm 0.73 #	3.87 \pm 0.65 #	4.55 \pm 0.81 #	4.19 \pm 0.55 #

2.2 虎杖苷对大鼠踝关节病理学的影响

正常组大鼠关节腔面光滑,未见炎性细胞浸润,关节间隙正常,滑膜细胞排列整齐规则。模型组关节间隙变窄,关节面粗糙,可见5层以上的滑膜细胞增生,细胞排列无规则,部分增生的滑膜突入关节腔

内,周围可见大量新生血管和炎性细胞浸润,软组织发生变形、坏死。各给药组关节腔内可见少量滑膜细胞增生,关节面粗糙,关节软骨发生退行性变,可见少量炎性渗出物。见图1。

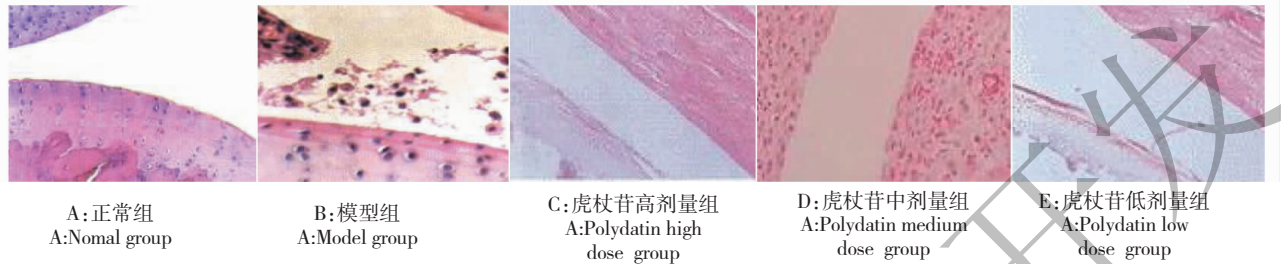


图1 虎杖苷对大鼠踝关节病理学的影响(HE染色, $\times 100$)

Fig. 1 Effect of polydatin on pathology of ankle joints in rats

2.3 虎杖苷对大鼠血清 TNF- α 及 IL-1 β 水平的影响

与正常组相比,模型组大鼠血清 TNF- α 及 IL-1 β 水平显著增高,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

与模型组相比,各治疗组大鼠血清 TNF- α 及 IL-1 β 水平均显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 虎杖苷对 RA 大鼠血清炎症因子的影响($n = 10$)

Table 4 Polydatin on RA serum inflammatory cytokines($n = 10$)

组别 Group	给药量 Dosage	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)
正常组 Normal group	-	165.91 \pm 67.95	7.65 \pm 2.44
模型组 Model group	-	414.65 \pm 109.22 *	29.16 \pm 9.08 *
虎杖苷高剂量组 Polydatin high dose group	160 mg/kg	217.66 \pm 90.82 [#]	7.88 \pm 7.39 [#]
虎杖苷中剂量组 Polydatin medium dose group	80 mg/kg	236.71 \pm 87.55 [#]	8.54 \pm 6.41 [#]
虎杖苷低剂量组 Polydatin low dose group	40 mg/kg	284.57 \pm 93.44 [#]	10.19 \pm 7.49 [#]

2.4 虎杖苷对大鼠滑膜组织中 Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 和蛋白表达的影响

与正常组相比,模型组大鼠的 Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 和蛋白表达均显著增高,差异有统计

学意义($P < 0.05$)。而经治疗后,各给药组的 Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 和蛋白表达均显著低于模型组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表5、6和图2。

表5 虎杖苷对 RA 大鼠滑膜组织中 Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 和蛋白表达的影响($n = 10$)

Table 5 Polydatin effects on the expression of Wnt4, GSK-3 β , β -catenin mRNA and protein in synovial tissue of RA rats($n = 10$)

组别 Group	给药量 Dosage	Wnt4 mRNA	GSK-3 β mRNA	β -catenin mRNA
正常组 Normal group	-	0.718 \pm 0.018	0.922 \pm 0.034	0.813 \pm 0.023
模型组 Model group	-	6.472 \pm 0.144 *	4.509 \pm 0.128 *	5.221 \pm 0.015 *
虎杖苷高剂量组 Polydatin high dose group	160 mg/kg	2.099 \pm 0.093 [#]	1.917 \pm 0.087 [#]	2.143 \pm 0.071 [#]
虎杖苷中剂量组 Polydatin medium dose group	80 mg/kg	2.436 \pm 0.075 [#]	2.318 \pm 0.091 [#]	2.556 \pm 0.087 [#]
虎杖苷低剂量组 Polydatin low dose group	40 mg/kg	2.807 \pm 0.088 [#]	2.622 \pm 0.084 [#]	2.667 \pm 0.102 [#]
正常组 Normal group	-	0.241 \pm 0.016	0.127 \pm 0.014	0.299 \pm 0.013

续表 5

组别 Group	给药量 Dosage	Wnt4 mRNA	GSK-3 β mRNA	β -catenin mRNA
模型组 Model group	-	0.579 \pm 0.022 *	0.672 \pm 0.028 *	0.581 \pm 0.015 *
虎杖苷高剂量组 Polydatin high dose group	160 mg/kg	0.355 \pm 0.023 [#]	0.392 \pm 0.017 [#]	0.317 \pm 0.022 [#]
虎杖苷中剂量组 Polydatin medium dose group	80 mg/kg	0.329 \pm 0.025 [#]	0.401 \pm 0.021 [#]	0.368 \pm 0.017 [#]
虎杖苷低剂量组 Polydatin low dose group	40 mg/kg	0.382 \pm 0.018 [#]	0.431 \pm 0.024 [#]	0.372 \pm 0.012 [#]

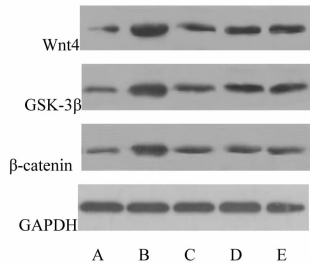


图 2 虎杖苷对 RA 大鼠滑膜组织中 Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin 蛋白表达的影响

Fig. 2 Effect of polydatin on the expression of Wnt4, GSK-3 β and β -catenin protein in synovial tissue of RA rats

2.5 虎杖苷对大鼠 FLS 中 Bax、caspase3、Bcl-2 mRNA 表达的影响

与正常相比,模型组 FLS 中促凋亡基因 Bax、caspase3 mRNA 表达水平显著降低($P < 0.05$),抗凋亡基因 Bcl-2 表达水平显著增强($P < 0.05$)。而经治疗后,各给药组 FLS 中 Bax、caspase3 表达显著高于模型组($P < 0.05$),Bcl-2 表达均低于模型组($P < 0.05$)。见表 6。

3 讨论

大鼠佐剂性关节炎是目前公认较为理想的类风

表 6 虎杖苷对 RA 大鼠滑膜组织中 Bax、caspase3、Bcl-2 mRNA 表达的影响

Table 6 Polydatin on the expression of Bax, caspase3, Bcl-2 mRNA in synovial tissue of RA rats

组别 Group	给药量 Dosage	Bax	caspase3	Bcl-2
正常组 Normal group	-	3.045 \pm 0.023	3.907 \pm 0.022	0.922 \pm 0.019
模型组 Model group	-	1.813 \pm 0.014 *	1.618 \pm 0.014 *	3.245 \pm 0.025 *
虎杖苷高剂量组 Polydatin high dose group	160 mg/kg	2.735 \pm 0.021 [#]	3.122 \pm 0.027 [#]	1.309 \pm 0.017 [#]
虎杖苷中剂量组 Polydatin medium dose group	80 mg/kg	2.846 \pm 0.021 [#]	2.901 \pm 0.017 [#]	1.502 \pm 0.014 [#]
虎杖苷低剂量组 Polydatin low dose group	40 mg/kg	2.667 \pm 0.018 [#]	2.813 \pm 0.015 [#]	1.413 \pm 0.021 [#]

湿性关节炎模型。其主要表现为细胞免疫功能紊乱,多处小关节发生关节炎症、关节畸形等。因此,完全弗氏佐剂制备的佐剂性关节炎大鼠模型被认为是研究类风湿关节炎的理想动物模型^[5]。本研究采用完全弗氏佐剂制备 RA 大鼠模型,结果显示,关节炎评分和足爪肿胀评分显著高于正常组,而病理组织学可见关节间隙变窄,关节面粗糙,可见 5 层以上的滑膜细胞增生,细胞排列无规则,部分增生的滑膜突入关节腔内,周围可见大量新生血管和炎性细胞浸润,软骨组织发生变形、坏死,提示造模成功,病理改变与类风湿性关节炎类似。

虎杖苷属于芪类化合物,主要结构为 3,4',5-三羟基芪-3- β -单-D-葡萄糖苷,且结构与白藜芦醇类似^[7],是白藜芦醇与葡萄糖结合的产物,因此,也被

称为白藜芦醇苷,二者具有相似的药理作用。但虎杖苷的抗氧化作用更强大。现代药理学证明,虎杖苷具有良好的心肌保护^[8]、抗氧化、提高机体免疫力及抗炎活性^[9]。但其对类风湿性关节炎的报道较少。本研究结果显示,经虎杖苷治疗后,各给药组的关节炎评分和足爪肿胀评分均显著降低,病理组织学显示,关节损伤明显减少,提示虎杖苷对类风湿性关节炎具有一定的治疗作用,可显著减轻关节炎的症状,改善病情。

研究表明^[9],关节滑膜中 FLS 活化增殖在类风湿性关节炎病理机制中起关键作用。在 RA 患者关节腔内 FLS 数量可显著增多,表现为增生活跃、凋亡数目减少,增生的 FLS 可募集中性粒细胞、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞聚集于滑膜组织中,促进 TNF- α 及

IL-1 β 等在内的多种炎性细胞因子^[10], 促进 FLS 的进一步增殖, 炎性损伤加剧, 持续损害关节组织。因此, FLS 是 RA 发生发展的关键。本研究结果显示, 与正常组相比, 模型组大鼠血清 TNF- α 及 IL-1 β 水平显著增高; 模型组 FLS 中促凋亡基因 Bax、caspase3 mRNA 表达水平显著降低, 抗凋亡基因 Bcl-2 表达水平显著增强。提示 RA 患者关节滑膜内存在着 FLS 凋亡减慢, 增生活跃的现象, 且炎性因子显著增高, 介导了关节滑膜的炎性损伤过程。给予虎杖苷治疗后, 各给药组大鼠血清 TNF- α 及 IL-1 β 水平均显著降低, Bax、caspase3 表达增高, Bcl-2 表达减弱, 提示虎杖苷对 RA 大鼠的滑膜细胞的凋亡具有促进作用, 从而抑制其异常增殖, 减少炎性因子对滑膜的损伤。

近年研究显示, Wnt/ β -catenin 信号通路可能在 FLS 的增殖和活化中发挥重要作用。Wnt 信号通路是调控细胞增殖分化的关键通路之一, 在器官及肿瘤的发生、骨的形成与吸收中均扮演重要角色^[11,12]。在 RA 滑膜炎症及骨代谢过程中, Wnt 信号通路起关键作用^[13]。Wnt 蛋白可与其在靶细胞胞外的 Fz/低密度脂蛋白受体蛋白复合物相结合而被激活, 胞内的效应因子 Dvl 可发生活化, 导致 GSK-3 β 的失活, β -catenin 可发生去磷酸化而进入细胞核, 与淋巴细胞增强因子 (LEF)/TCF 转录因子结合, 导致相应靶基因的转录。本研究结果显示, 与正常组相比, 模型组大鼠的 Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 和蛋白表达均显著增高。而经治疗后, 各给药组的 Wnt4、GSK-3 β 、 β -catenin mRNA 和蛋白表达均显著低于模型组。提示虎杖苷可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的表达来发挥的。

参考文献

- Zhang X(张霞), Zhao JX(赵金霞), Sun L(孙琳), *et al.* Expression of CXCL16 /CXCR6 in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis and its role in synoviocyte proliferation[J]. *J Peking Univ; Health Sci*(北京大学学报:医学版), 2017, 49:663-668.
- Tao B(陶蓓), He CS(何成松). Relationship between rheumatoid arthritis and Wnt signaling pathway inhibitors[J]. *Chongqing Medl*(重庆医学), 2016, 45:1703-1705.
- Easser RE, Hildebrand AR, Angelo RA, *et al.* Measurement of radiographic changes in adjuvant induced arthritis in ratB by quantitative image analysis[J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38:129-138.
- Cang Y, Wu Y, Zhang L, *et al.* Therapeutic effects of TACI-Ig on rat with adjuvant arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 163:225-34.
- Li PP(李培培), Xie GX(解国雄), Song SS(宋珊珊), *et al.* Clinical manifestations and the main evaluation method on adjuvant-induced arthritis model in rats[J]. *Chin J Immun*(中国免疫学杂志), 2012, 28:453-457.
- Gao YG(高友光), Lin XZ(林献忠), Zeng ZH(曾振华), *et al.* Effect of polydatin on inflammatory response and oxidative stress in rats with sepsis-induced acute kidney injury[J]. *J Clin Anes*(临床麻醉学杂志), 2017, 33:584-587.
- Chen WJ(陈文杰), Geng SG(耿书国), Yin CC(殷嫦嫦), *et al.* Possible mechanism of resveratrol on dedifferentiation of chondrocyte[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2017, 29:7-13.
- Xiao ZW(肖召文), Jiang X(姜昕), Fu J(付珺), *et al.* Polydatin protects myocardiocytes from acute myocardial Infarction injury in mice[J]. *Acta Med Univ Sci Tech Huazhong*(华中科技大学学报:医学版), 2016, 45:176-180.
- Gui TC(陈廷贵), Ru YW(魏煜如), Wei LZ(张立伟). Screening and identification of pancreatic lipase inhibitors in *Polygonum cuspidatum* with enzyme-Immobilized magnetic nanoparticles and LC-MS/M[J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发), 2017, 29:198-205.
- Wu YT(吴云婷), Liu Y(刘岩), Liu M(刘梦), *et al.* Expression and function of PTEN in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis[J]. *Chin J Path*(中国病理生理杂志), 2016, 32:978-983.
- Ma ZJ(马梓健). Role of TL1A-activated synovial fibroblasts in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [D]. Dalian: Dalian Medical University(大连医科大学), 2016.
- Xie N(谢妮). Wnt signaling pathway and rheumatoid arthritis[J]. *Med Rec*(医学综述), 2015, 21:27-30.
- Zhang Y(张宇), Wang HY(王海永), Guan XL, *et al.* Differently expressed genes in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Med Post*(医学研究生学报), 2016, 29:598-604.
- Zheng YY(郑洋洋), Dai DX(代东雪), Pan Z(潘志), *et al.* Inhibitory effect of salidroside on proliferation of HFLS-RA induced by TNF- α and its significance[J]. *J Jilin Univ Med*(吉林大学学报:医学版), 2017, 43:485-490.