

# 黄酮类化合物抗类风湿关节炎作用及机制研究进展

燕晓婷<sup>1,2,3</sup>, 陈华国<sup>1,2</sup>, 周欣<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>贵州师范大学贵州省药物质量控制及评价技术工程实验室;

<sup>2</sup>贵州师范大学天然药物质量控制中心, 贵阳 550001; <sup>3</sup>贵州中医药大学, 贵阳 550002;

**摘要:**类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以滑膜病变为主要表现, 此类不仅疾病影响关节及周围小关节, 还容易引发各种并发症。目前还未发现能完全根治此类疾病的药物, 发病机制也尚未清楚。近年来黄酮类成分因其高效、安全的特点受到国内外广泛关注。本文对近年来国内外有关抗 RA 黄酮类成分来源、发病机理及作用机制研究方面进行综述, 旨在为更好研究 RA 及所引发的并发症提供更好的研究思路, 并为脂质组学和代谢组学研究提供科学参考。

**关键词:**黄酮类化合物; 作用机制; 类风湿关节炎; 炎症因子; NF- $\kappa$ Bp65

中图分类号: R961

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019)6-1101-08

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2019.6.026

## Research progress of rheumatoid arthritis effect and mechanism of flavonoids

YAN Xiao-ting<sup>1,2,3</sup>, CHEN Hua-guo<sup>1,2</sup>, ZHOU Xin<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Guizhou Normal University Guizhou Provincial Laboratory of Drug Quality Control and Evaluation Technology;

<sup>2</sup>Guizhou Normal University Natural Medicine Quality Control Center, Guiyang 550001, China;

<sup>3</sup>Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China;

**Abstract:** Rheumatoid arthritis (RA) was characterized by synovial lesions which diseases were not only effect arthritis and surrounding small joints, but easily causes various complications. At present, there was no drug been found to completely cure RA, and its pathogenesis was not yet clear. The treatment of RA was mainly based on western medicine, supplemented by natural medicines, but it did not achieve the expected results, and the side effects of were large. Recent years, due to their security and efficient, flavonoids have been widely concerned by researcher domestic and foreign. This article summarized the sources and mechanisms of treatment on RA flavonoids at home and abroad in recent years and the pathogenesis of RA, then provided ideas for the study of the RA and the complications, and provided a scientific reference for the study of lipidomics as well as metabolomics.

**Key words:** flavonoids; mechanism; rheumatoid arthritis; inflammatory factor; NF- $\kappa$ Bp65

类风湿性关节炎是一种自身免疫功能障碍性疾病, 以关节病变为主并伴有多系统受累的慢性炎症疾病, 表现为滑膜增生、关节破坏、功能丧失等, 主要特征是手、腕及对称足关节炎<sup>[1]</sup>, 对人体健康危害极大, 至今其确切发病机制尚未被探明。发达国家估计有 0.5% ~ 1% 成年人受 RA 影响, RA 发病风险女性是男性的三倍<sup>[2]</sup>, 根据治疗方法不同, RA

患者寿命在发病 20 年后会有所降低。世界卫生组织报道, 80% RA 患者将会严重残疾, 这不仅会给患者带来生活不便, 还会给社会带来负担。目前临床上治疗 RA 主要有镇痛类、黄酮类、非甾体类、抗炎类、改善病情的抗风湿药物及植物药物等, 其中黄酮类被认为是新型的抗炎药物, 具有广泛的应用前景。

黄酮类成分广泛存在于自然界中, 是植物的主要活性成分之一, 这类化合物大多呈黄色或淡黄色, 以 2-苯基色原酮为基本母核结构, 其基本结构主要有黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、异黄酮、查耳酮、花色苷、黄烷-3-醇及橙酮等 (详细见图 1), 黄酮来源广泛, 具有低毒、副作用小等特点, 我国是植物资源大国,

收稿日期: 2019-03-11 接受日期: 2019-05-21

基金项目: 国家自然科学基金 (81360641); 贵州省高层次创新人才培养项目 (黔科合人才 (2015) 4033 号); 贵州省优秀青年科技人才项目 [2017] 5625; 贵州省普通高等学院科技拔尖人才支持计划 (黔教合 KY [2017] 065); 贵州省重大科技项目 (黔科合 J 重大字 2015-2002-3-3)

\* 通信作者 Tel: 86-851-86700414; E-mail: alicex9800@sina.com

为寻找高效低毒的天然药物提供较好资源基础。黄酮类化合物是最丰富的酚类,在抗黄嘌呤氧化酶活性<sup>[3]</sup>、免疫调节<sup>[4]</sup>、保护心肌细胞<sup>[5]</sup>及 DNA 氧化损伤<sup>[6]</sup>等方面均具有显著效果。黄酮类化合物研究已经取得较大进展,本文阐释近年来国内外关于类风湿发病机理、黄酮来源及抗类风湿关节炎机制进行概况,为黄酮类成分未来临床应用提供科学指导。

## 1 黄酮类化合物抗 RA 种类

目前,具有治疗 RA 总黄酮及单体类成分广泛被研究,总黄酮按其所属的科属分类可以分为:骨碎补科骨碎补属、豆科羊蹄甲属、桑寄生科钝果寄生属及萝藦科杠柳属等不同科属植物中,其中在豆科、骨碎补科、萝藦科、菊科等植物中最常见,详见表 1。具有抗 RA 活性单体成分见表 2。

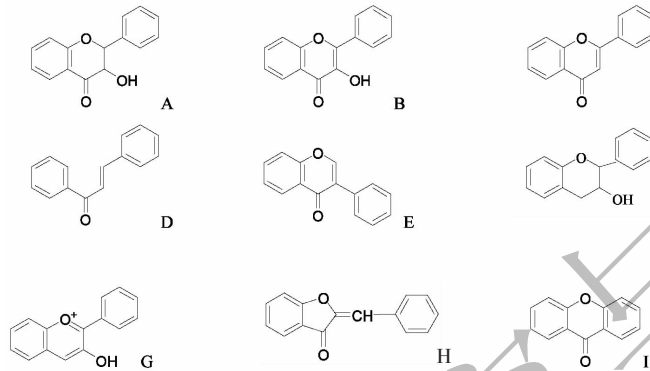


图 1 黄酮基本结构

Fig. 1 Basic structure of flavonoids

注:A:二氢黄酮;B:黄酮醇;C:黄酮;D:查耳酮;E:异黄酮;F:黄烷-3-醇;G:花色素;H:橙酮;I:双苯吡酮。

Note: A: flavanone; B: flavonol; C: flavone; D: chalcone; E: isoflavone; F: flavan-3-ol; G: anthocyanidin; H: aurone; I: xanthone.

表 1 具有抗 RA 的总黄酮类  
Table 1 Total flavonoids of anti-RA

总黄酮来源 Flavonoids source	科属 Genera	模型 Model	作用效果/机制 Effect/mechanism	参考文献 References
骨碎补 <i>Davallia mariesii</i> Moore ex Bak.	骨碎补科骨碎补属	B	患者血清中 MMP-3、CD200 表达降低, L-17 升高显著抑制关节侵蚀及周围骨丢失	7
龙须藤 <i>Bauhinia championi</i>	豆科羊蹄甲属	A	AA 大鼠体重、炎症、关节指数、脏器指数不同程度改善及恢复, 降低 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ 的含量	8
黄芪 <i>Astragalus membranaceus</i> (Fisch.) Bunge.	豆科黄芪属	A	下调血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、PGE2、RANKL 的分泌并上调血清中 OPG 的分泌及上调 OPG/RANKL, 减轻踝关节炎性细胞浸润及滑膜增生、减少血管翳生成, 抑制 NF- $\kappa$ B p65 表达	9
桑寄生 <i>Taxillus sutchuenensis</i> (Lecomte) Danser	桑寄生科钝果寄生属	A	不同程度改善足趾肿胀、全身炎症指数、器官系数, 血清中 IL-6、TNF- $\alpha$ 降低、IL-10 升高	10
黑骨藤 <i>Periploca forrestii</i> Schltr	萝藦科杠柳属	A + C	降低小鼠耳廓肿胀及大鼠足肿胀	11
禹州漏芦 <i>Stemmacanthauniflora</i> (L.) Dittrich	菊科蓝刺头属	A	抑制滑膜组织异常增殖, 促进 FLS 凋亡	12
余甘子 <i>Phyllanthus emblica</i> L.	大戟科叶下珠属	A	降低 TNF- $\alpha$ 、PGE 2、IL-6 因子及类风湿因子含量, 抑制血液沉降速率升高	13
豹皮樟 <i>Litsea coreana</i> Levl. var. <i>sinensis</i> (Allen) Yang et P.	樟科木姜子属	A	降低 IL-1 $\beta$ 和 TNF- $\alpha$ 炎症因子、对 UPR 和 Akt/mTORC1 通路相关 mRNA 和蛋白表达具有下调作用	14
鬼针草 <i>Bidens bipinnata</i> L.	菊科鬼针草属	A + C	有效抑制急性炎症及 FCA 诱导的急慢性炎症	15

续表 1 (Continued Tab. 1)

总黄酮来源 Flavonoids source	科属 Genera	模型 Model	作用效果/机制 Effect/mechanism	参考文献 References
黄芩 <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi	唇形科黄芩属	B	降低 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-17, IL-1 等, 抑制 MAPKp38、ERK1/2 NF- $\kappa$ B 信号通路	16
杜仲 <i>Eucommia ulmoides</i> 王枣子 <i>Isodon amethystoides</i> (Benth) Cy Wu et Hsuan	杜仲科杜仲属	A + E	外用对 CIA 小鼠有较好效果, 能有效抑制毒峰素的溶血	17
新疆圆柏 <i>Juniperus sabina</i> L.	唇形科香茶菜属	A	miR-152 表达上调, 影响 Wnt 信号通路, 实现对 RA 治疗	18
五色梅 <i>Lantana camara</i> L.	柏科圆柏属	A	明显降低 TNF- $\alpha$ 水平	19
战骨 <i>Premna fulva</i> Craib	马鞭草科马樱丹属	B	改善炎性组织液中 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 水平及抗氧化	20
滁菊 <i>Chrysanthemum</i>	马鞭草科豆腐柴属	A + C	具有显著抗炎、镇痛作用	21
鸡血藤 <i>Spatholobus suberectus</i> Dunn	菊科菊属	A	以 SFRP4 作为靶点, 抑制 Wnt 通路的激活	22
刺山柑 <i>Capparis spinosa</i> L.	豆科密花豆属	A	抑制足肿胀、降低血清中 NO 水平, 增加 GSH-Px 含量,	23
藤茶 <i>Ampelopsis grossedentata</i>	山柑科山柑属	A	有效保护滑膜组织, 降低足肿胀及炎性细胞的浸润	24
玉米须 <i>Stigma Maydis</i>	葡萄科蛇葡萄属	B	缓解 CIA 诱导的关节肿胀及降低 IL-1 $\beta$ 含量	25
	禾本科玉蜀黍属	C + D	显著延长舔足时间, 减少扭体次数	26

注: A: 佐剂型关节炎大鼠模型; B: II 型胶原诱导模型; C: 二甲苯致小鼠耳廓肿胀模型; D: 乙酸扭体; E: 冰醋酸 + 牛 II 型胶原; F: 鸡 II 型胶原。  
Note: A: adjuvant type arthritis rat model; B: CIA; C: xylene-induced mouse ear drum swelling model; D: Acetic acid writhing; E: glacial acetic acid + bovine type II collagen; F: chicken type II collagen.

表 2 具有抗 RA 活性的黄酮单体成分

Table 2 Flavonoid monomer of anti-RA activity

分类 Class	来源 Source	模型 Model	实验结果 Experimental result	作用机制/效果 Mechanism / effect	参考文献 Ref.
黄酮类 Flavonoid	芹菜素 Apigenin	CIA	显著降低 CIA 诱导 RA	抑制 Th1 细胞分泌	27
	黄芩素 Baicalein	人	对 RA 成纤维细胞滑膜细胞具有抗炎作用	抑制 IL-1 $\beta$ 诱导的 RAFLS 增殖、NF- $\kappa$ B 转录活性和 MIF 介导的信号传导	28
	Detralex	AA	明显抑制炎症及标志物	显著降低 AA 大鼠骨密度	29
	木犀草素 Lueteollin	(PMA) + 离子霉素	有效治疗 RA 抗炎	抑制 T 细胞的 NF- $\kappa$ B 信号通路	30
异黄酮 Isoflavone	川皮苷 Nobiletin	CIA	抑制血管生成和滑膜组织炎性浸润	抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路	31
	大豆异黄酮 Soy isoflavone	RANK	抑制骨髓巨噬、细胞破骨细胞分化	抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路	32
黄酮醇 Flavonol	金雀异黄酮 Genistein	CIA	抑制 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ 表达	对 CIA 诱导的 RA 具有显著治疗作用	33
	山奈酚 Kaempferol	CIA	抑制 RA 成纤维细胞、滑膜细胞的迁移和侵袭	阻断 MAPK 通路的激活	34
	槲皮素 Quercetin	Th17	抑制 Th17 细胞和 IL-17 的产生	抑制 IL-17 生成及破骨细胞形成	35
黄碱醇 Flavone	芦丁 Rutin	AA	降低氧化应激和促炎细胞因子	抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路	36
	橙皮苷 Hesperidin	AA	调炎性细胞因子的分泌	抑制 MeCP2 的表达, 降低 PTCHI 基因的甲基化程度	37

续表 2(Continued Tab. 2)

分类 Class	来源 Source	模型 Model	实验结果 Experimental result	作用机制/效果 Mechanism /effect	参考文献 Ref.
	柚皮素 Naringenin	CIA	降低抗凝血酶、T 细胞增殖	抑制 MAPK 和 NF- $\kappa$ B 信号传导	38
	黄烷醇 Flavanol	儿茶素 Gatechinic acid	抑制炎症因子形成	抑制 IL-1 $\beta$ 信号通路	39

注:AA:佐剂型关节炎大鼠模型;CIA:胶原诱导大鼠模型;Th17:Th17 细胞;PMA:佛波醇酯;PANK:细胞核因子 kb 受体活化因子配基。

Note:AA:adjuvant type arthritis rat model;CIA:collagen-induced rat model;Th17:Th17 cell;PMA:phorbol myristate acetate;PANK:tartrate-resistant acid phosphatase.

## 2 RA 发病机理

类风湿关节炎属于中医学“痹症”范畴,在中医学史上又称历节病、顽痹等。中医认为 RA 就是寒热错杂症,风寒湿热侵袭,致寒湿、湿热互结使病情缠绵,此时风寒之湿邪均已非单独之外邪,而是彼此互结,共同为病,因此 RA 是一种复杂的、多因素参与的自身免疫性疾病,病程迁延最终导致关节破坏甚至残疾。

目前该类疾病发病原因尚未探明,有研究表明 B 细胞、T 细胞、CD4 细胞、单核巨噬细胞、成纤维细胞、破骨细胞等在发病过程中起着重要作用<sup>[16]</sup>。APC 在炎症产生过程中起关键作用,其通过向 T 细

胞提供抗原,启动自身免疫反应的滑膜 II 型胶原<sup>[40]</sup>,T 细胞能不断扩增并刺激关节中细胞产生炎症因子和炎症介质<sup>[41]</sup>。巨噬细胞和滑膜细胞能产生 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症因子,这两种炎症因子与炎症介质协同作用致炎症加重。基质金属蛋白酶(MMP)会导致细胞外基质重塑和破坏,从而导致软骨降解和骨破坏<sup>[42]</sup>,CAMs 会诱导炎症介质进入滑膜细胞<sup>[43]</sup>,高浓度细胞因子将激活转录因子 NF- $\kappa$ B 进入细胞核<sup>[25]</sup>,越来越多研究表明这种炎症因子参与 RA 发病过程,它能调节编码基因与促炎细胞因子基因,导致炎症的恶性循环,详细见图 2<sup>[44]</sup>。

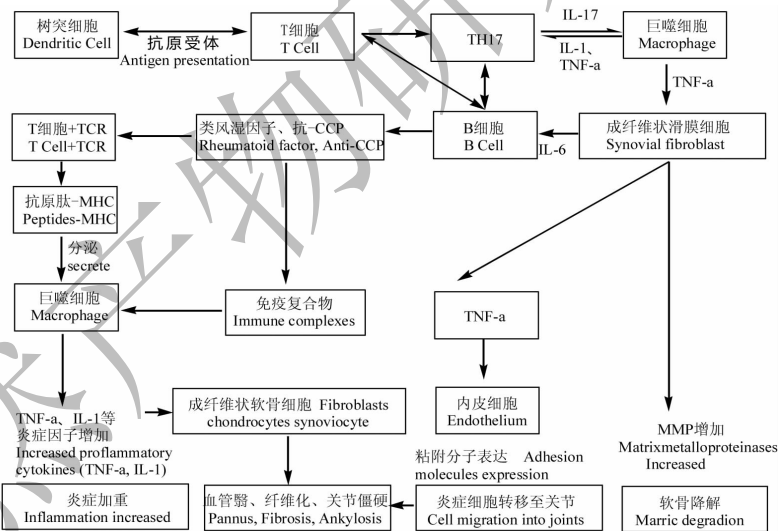


图 2 类风湿关节炎发病机制图

Fig. 2 Mechanism diagram of rheumatoid arthritis

## 3 黄酮类化合物抗 RA 机制

致使 RA 发病因素有外在因素也有自身免疫因素,而目前治疗此类疾病药物主要有化学药物、激素类和天然黄酮类,化学药物及激素类治疗 RA 效果较好,但并不能完全根治且毒副作用较大,因此探索此类疾病发病机理、治疗机制是目前研究开发药物重点热点。研究表明:各科属植物黄酮对 RA 均具

有治疗作用并无显著差异,但其作用机制并不相同,主要包括抑制炎症因子产生、调节信号通路、抗氧化自由基及免疫调节。

### 3.1 抑制炎症因子产生

抗炎细胞因子是体内唯一能降低 PGE2 的细胞因子,抑制促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等,使 PGE2 的产生减少,从而发挥抗炎作用。细胞因子

MMP-3、CD200 及 IL-17 等可直接或间接影响炎症反应和机体免疫功能。TNF- $\alpha$  基因被认为是 RA 遗传的一个重要候选基因,也是炎症反应中重要炎症因子,广泛存在于 RA 患者血液、滑膜组织及滑液中<sup>[45]</sup>。IL-1 $\beta$  主要是由活化的单核细胞和巨噬细胞分泌产生,可刺激 B 细胞和 T 细胞释放细胞因子和抗体,诱导成纤维细胞增殖,活化破骨细胞,促进关节软骨和骨侵蚀<sup>[46,47]</sup>。巨噬细胞、B 细胞、T 细胞等多种细胞均可分泌 IL-6,IL-6 通过巨噬细胞激活成纤维细胞,从而释放血管内皮生长因子促进血管翳形成,诱导肝脏合成急性期蛋白,活化破骨细胞导致骨吸收增加,最终导致骨质侵蚀及关节间隙狭窄<sup>[48]</sup>。研究表明总黄酮类化学成分可通过抑制炎症因子的分泌,使关节炎指数、原发性足肿胀、继发性足肿胀度、骨破坏及骨侵蚀等具有显著恢复。

龙须藤总黄酮能不同程度地降低 RA 大鼠继发性足肿胀度、关节炎指数,并能明显降低大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子,与模型组相比能显著减轻 RA 大鼠炎症反应<sup>[49]</sup>。鬼针草总黄酮能降低 AA 大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  含量、降低 TLR4 及 NF- $\kappa$ B 的表达和病理组织的评分,有效的阻碍血管翳形成,对类风湿性关节炎具有显著的疗效<sup>[50]</sup>。研究表明相对于模型组动物槲皮素能有效降低 CIA 大鼠炎症评分,抑制机体内 TNF- $\alpha$  含量,抑制体内炎症因子表达,有效缓解类风湿关节炎症状<sup>[51]</sup>。

黄酮类单体化合物槲皮素能抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8 mRNA 基因表达及分泌,从而刺激体外肥大细胞。另外,通过体外作用,使人肥大细胞中 NF- $\kappa$ B 信号通路表达下调<sup>[52]</sup>。在 CIA 小鼠饮食中加入 5% 槲皮素,能使组织中 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  mRNA 表达下调<sup>[53]</sup>,同时也能显著降低 AA 大鼠血浆中 IL-1 $\beta$  和 MCP-1 含量<sup>[54]</sup>。

### 3.2 调节信号通路

RA 信号通路有 RhoA/ROCK、NF- $\kappa$ B、JAK2/STAT3、p38MAPK、Wnt 通路、PI3K-Akt、NF- $\kappa$ B、TLRs 及 RANKL/RANK/OPG 等。NF- $\kappa$ Bp65 合成 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 PEG2 等促炎细胞因子,因此 NF- $\kappa$ Bp65 表达失衡在 RA 发生发展过程中起至关重要的作用。研究表明木犀草素 + 绿原酸能增强大鼠成纤维状滑膜细胞 NF- $\kappa$ B p100 信号通路的表达,减少炎症因子 IL-1 $\beta$ <sup>[55]</sup>。黄芪总黄酮给药于 RA 大鼠后,采用免疫组化法检测大鼠滑膜组织中 NF- $\kappa$ Bp65 蛋白的表达,结果表明黄芪总黄酮能显著降低 NF- $\kappa$ Bp65 高

表达,对关节组织损伤具有保护作用,从而达到对 RA 治疗作用<sup>[50]</sup>,同时还可以抑制 OPG/RANKL 信号通路,对滑膜组织增生、血管翳生成、骨破坏和软骨损伤均具有保护作用<sup>[56]</sup>。Wnt 信号通路对骨转换过程、控制软骨及骨骼发育影响较大,在骨代谢动态平衡调节起重要作用<sup>[57,58]</sup>。王枣子总黄酮通过抑制 miR-152 作用,从而促进了  $\beta$ -catenin(经典通路)、ccnd1、IL-1 的表达,促进成纤维样滑膜细胞 (FLS) 增殖,对佐剂型关节炎大鼠具有显著疗效<sup>[18]</sup>。

### 3.3 抗氧化自由基及免疫调节

氧自由基的异常增高可直接或间接导致关节损伤,在类风湿关节炎组织内氧自由基水平较高。SOD 能减少机体内 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 产生,是抗氧化能力的重要指标,MDA 代表 LPO 水平且反应自由基产生强度,当抑制体内 MDA、LPO 水平,增加 SOD 水平时,能减少氧自由基的产生,缓解过氧化反应,抑制炎症反应,缓解关节炎病程。AA 大鼠表现为血清及腹腔巨噬细胞中 SOD 活性降低,脂质过氧化产物 MDA 含量增高。槲皮素能有效抑制 RA 患者活性氧生成<sup>[59]</sup>及减少 CIA 大鼠多形核白细胞活化作用和积累<sup>[60]</sup>。研究发现野菊花总黄酮能减低机体内过氧化物,增加 SOD 活性,抑制过氧化物产生与释放,对炎症反应起到抑制作用<sup>[61]</sup>。

NO 是小分子气体物质,当体内 NO 过高时将会导致细胞毒性,介导免疫损伤<sup>[62]</sup>,当机体内 NO 升高时能促进 TNF- $\alpha$ 、PGE2 等炎症因子释放,使炎症反应加重,自身免疫增强是体内 NO 处于相对平衡状态。鸡血藤总黄酮不仅能提高 AA 大鼠体内过氧化物活性,促进自由基清除,而且能降低血清中 NO 含量,使 GSH-Px 活性增加,从而对 AA 大鼠炎症起治疗作用<sup>[23]</sup>。

## 4 结论

类风湿关节炎特征在于滑膜炎、全身炎症及自身免疫,发病风险的 50% 可归于家族遗传因素,吸烟是主要的环境因素,在老人及妇女中发病率较高,往往会导致关节损伤、残疾、降低生活质量等。RA 可引发心血管疾病<sup>[63]</sup>,睾丸炎症<sup>[64]</sup>及间质性肺病<sup>[65]</sup>等一系列并发症,而至今尚未发现能彻底根治 RA 方法及药物,目前临床上主要采用西药治疗,但毒副作用较大。因此低毒、副作用小的总黄酮类药物被广泛研究,具有抗类风湿关节炎作用的总黄酮及黄酮单体来源广泛,包含不同的科属,其作用机制

也各不相同,主要通过抑制炎症因子增生、抑制滑膜组织增生、调节信号通路、抗氧化自由基及免疫调节等多种途径缓解 RA 炎症。

但是,目前对总黄酮类成分研究主要集中在抗类风湿关节炎作用及机制,并未对其代谢产物及脂质作用方面进行研究,所引发的并发症也并未进行深入研究,因此,为进一步了解总黄酮抗类风湿关节炎作用及 RA 所引发的并发症治疗作用,以减轻此类疾病带来的危害,对加强类风湿关节炎的研究具有很大的价值和意义。

#### 参考文献

- Gordon DA. Rheumatoid arthritis-new treatments, and a new look at medical ethics[J]. J Rheumatol,1998,25:2049.
- Scott DL, et al. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet. 2010,376:1094-1108.
- Hao Y, et al. Activity screening of thirty flavonoids on the inhibition of xanthine oxidase[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药),2019,41(1):55-59.
- Hughes SD, et al. The therapeutic potential of plant flavonoids on rheumatoid arthritis[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017,57:3601-3613.
- Jiang H, et al. Effect of dracocephalum heterophyllum benth flavonoid on rat myocardial cell hypertrophy Induced by Angiotensin II [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志),2018,53:594-600.
- He LL, et al. Antioxidant activity and physicochemical properties of pedlar and it's protective effect honey on DNA oxidative damage[J/OL]. Sci Technol Food Ind(食品工业科技),2019.
- Gao XJ, et al. Therapeutic effect of drynaria total flavonoids on the bone destruction of CIA rats[J]. J Clin Med Pract(实用临床医药杂志),2013,17(5):13-17.
- Mo HS. Study on the therapeutic effect and mechanism of total flavonoids of bauhinia championii(Benth.) Benth. on adjuvant arthritis rats[D]. Guangzhou:Guangdong Pharmaceutical University(广东药科大学),2017.
- Zhang C. Study on the regulation effects of total flavonoids of stragalus on OPG/RANKL/NF- $\kappa$ B pathway in rats with adjuvant arthritis[D]. Jinlin:Yanbian University(延边大学),2016.
- Guang J. Study on the anti-rheumatoid effective chemicals and meridian tropism of total flavonoids of herba taxill[D]. Henan:Henan University of Chinese Medicine(河南中医药大学),2017.
- Li HM, et al. Active compound of *Periploca forrestii* against rheumatoid arthritis[J]. J Chin Med Mater(中药材),2016,39:649-651.
- Miao CG, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with flavonoids of *Echinops Latifolius Tausch* in rat model[J]. J Zhanjiang Univ:Health Sci(浙江大学学报:医学版),2015,44(1):43-48.
- Song LL, et al. Intervention effects of *Phyllanthi Fructus* extract on adjuvant arthritis rats[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药),2014,25:2580-2582.
- Zhong J. Effect of total flavonoids of *litsea coreana levl* on adjuvant-induced arthritis and the relationship between ER stress[D]. Anhui:Anhui Medical Unibersity(安徽医科大学),2013.
- Ling MY. Anti-inflammatory effects of total flavonoids *Bidens Bipinnata* L(TFB) and the possible mechanisms[D]. Anhui:Anhui Medical Unibersity(安徽医科大学),2013.
- Wang YL, et al. Therapeutic potential of oroxylin in rheumatoid arthritis[J]. Int Immunopharmacol,2016,40:294-299.
- Yang YX. Study on treatment of rheumatoid arthritis with melittin combined with flavonoids *eucommia ulmoides* [D]. Jiangsu:Yangzhou Unibersity(扬州大学),2017.
- Liao CG, et al. Effect of flavonoids from Wang Zaizi on adjuvant arthritis in rats and its mechanism [J]. J Sichuan Univ:Health Sci(四川大学学报:医学版),2018,49:374-379.
- Liu T, et al. Preventive and therapeutical effects of total flavonoids from *juniperus sabina* on adjuvant-induced arthritis in rats[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2015,27:710-714.
- Wei X, et al. Effects of total flavonoids of *lantana camara* on rats with collagen II-induced arthritis and related mechanism [J]. Her Med(医药导报),2015,34:189-192.
- Ye Y, et al. Study on anti-inflammatory and analgesic effects of total flavonoids extract of *zhuang medicine premna fulva* for rats/mice by transdermal administration[J]. China Pharm Publish House(中国药房),2018,29:2090-2094.
- Miao CG, et al. Chuju total flavonoids control the SFRP4 expression in Wnt pathway in rheumatoid rathritis model rats [J]. J Zhongnan Univ:Health Sci(中南大学学报:医学版),2013,38:715-721.
- Liu Y, et al. Experimental study of net cliffbean total flavonoids on adjuvant arthritis in rats[J]. Med Res Educ(医学研究与教育),2014,31(5):1-4.
- Bao XW, et al. Study pharmacodynamic of total flavonoids about adjuvant arthritis in rats from *capparis spinosa* L. [J]. West China J Pharm Sci(华西药理学杂志),2012,27:458-460.
- Wu J, et al. Dihyromyricetin inhibits inflammation of fibroblast-like synoviocytes through regulation of nuclear factor-

- $\kappa$ B signaling in rats with collagen-induced arthritis [J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2019,368:218-228.
- 26 Le GF, et al. Anti-inflammatory, analgesic and analgesic effects of total flavone from *Stigma maydis* and its effect on acute gouty arthritis [J]. *Drug Eval Res (药物评价研究)*, 2018,41:206-209.
- 27 Zhang J, et al. Effect of acupuncture combined with apigenin on Th1/Th2 cell subsets in mice with collagen-induced arthritis [J]. *Chin J Gerontol (中国老年学杂志)*, 2015,35:1353-1355.
- 28 Chen S, et al. Baicalein inhibits interleukin-1 $\beta$ -induced proliferation of human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Inflammation*,2014,37:163-169.
- 29 Rovensky J, et al. Treatment of rat adjuvant arthritis with flavonoid (Detralex), methotrexate, and their combination [J]. *Ann NY Acad Sci*,2009,1173:798-804.
- 30 Wu HJ. Effect of luteolin on NF- $\kappa$ B P65 and I $\kappa$ B $\alpha$  of activated T cells [D]. Hunan: Central South University (中南大学),2009.
- 31 Yang G, et al. Effect of nobiletin on the MAPK/NF- $\kappa$ B signaling pathway in the synovial membrane of rats with arthritis induced by collagen [J]. *Food Funct*,2017,8:4668-4674.
- 32 Wei G, et al. Daidzin inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis in vitro and prevents LPS-induced bone loss *in vivo* [J/OL]. *J Cell Biochem*,2018.
- 33 Hu Y, et al. Study in treatment of collagen-induced arthritis in DBA/1 mice model by genistein [J]. *Curr Pharm Des*, 2016,22:6975-6981.
- 34 Pan D, 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.
- 35 Kim HR, et al. Quercetin, a plant polyphenol, has potential for the prevention of bone destruction in rheumatoid arthritis [J]. *J Med Food*,2018,22(2):1-10.
- 36 Sun CL, et al. Rutin attenuates oxidative stress and proinflammatory cytokine level in adjuvant induced rheumatoid arthritis via inhibition of NF- $\kappa$ B [J]. *Pharmacology*,2017,100(1-2):40-49.
- 37 Sun ZH. Regulation of MeCP2 on PTCH1 in rheumatoid arthritis and the research of anti-inflammatory mechanism of hesperetin derivative XIV [D]. Anhui: Anhui Medical University (安徽医科大学),2017.
- 38 Li YR, et al. Naringenin inhibits dendritic cell maturation and has therapeutic effects in a murine model of collagen-induced arthritis [J]. *J Nutr Biochem*,2015,26:1467-1478.
- 39 Fechtner S, et al. Molecular insights into the differences in anti-inflammatory activities of green tea catechins on IL-1 $\beta$  signaling in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*,2017,329:112-120.
- 40 Fournier C. Where do T cells stand in rheumatoid arthritis? [J]. *Joint Bone Spine*,2005,72:527-532.
- 41 Lee DM, et al. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*,2001,358:903-911.
- 42 Tarrant TK, et al. Chemokines and leukocyte trafficking in rheumatoid Arthritis [J]. *Pathophysiology*,2006,13(1):1-14.
- 43 Romas E, et al. Involvement of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand and tumor necrosis factor- $\alpha$  in bone destruction in rheumatoid arthritis [J]. *Bone*,2002,30:340-346.
- 44 Hughes SD, et al. The therapeutic potential of plant flavonoids on rheumatoid arthritis [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017,57:3601-3613.
- 45 Li YS, et al. The role of TNF- $\alpha$  and its receptors in rheumatoid arthritis [J]. *J Fudan Univ: Health Sci (复旦学报:医学版)*,2010,37:245-249.
- 46 Fu XY, et al. Study therapeutic effect and mechanism of *Acoitum flavum* Hand.-Mazz on adjuvant arthritis rats [J]. *J Chin Med Mater (中药材)*,2014,37:307-310.
- 47 Wang XL, et al. Effect of Tongfu capsule on the expression of serum IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients with active rheumatoid arthritis [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med (现代中西医结合杂志)*,2015,24:1098-1100.
- 48 Liu BQ, et al. Total flavone of *abelmoschus manihot* L medic for prevention and treatment of adjuvant arthritis in rats [J]. *Chin J Clin Rehabil (中国临床康复)*,2006,10(35):34-37.
- 49 Mo HS, et al. Therapeutic effect and mechanism of total flavonoids of *Bauhinia championii* (Benth) Benth on adjuvant arthritis rats [J]. *Chin Tradit Pat Med (中成药)*,2017,39:593-596.
- 50 Wang L, et al. Treatment and mechanism in total flavonoids of *Bidens* on adjuvant arthritis in rats [J]. *Acta Anat Sin (解剖学报)*,2018,49:506-511.
- 51 Kawaguchi K, et al. Potent inhibitory effects of quercetin on inflammatory responses of collagen-Induced arthritis mice [J/OL]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*,2019.
- 52 Min YD, et al. Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF- $\kappa$ B and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line [J]. *Inflammation Research*, 2007,56:210-215.
- 53 Choi EJ, et al. Dietary vitamin E and quercetin modulate inflammatory responses of collagen-induced arthritis in mice [J]. *J Med Food*,2009,12:770-775.
- 54 Gardi C, et al. Quercetin reduced inflammation and increased antioxidant defense in rat adjuvant arthritis [J]. *Arch Bio-*

- chem Biophys, 2015, 583:150-157.
- 55 Lou L, et al. Chlorogenic acid and luteolin synergistically inhibit the proliferation of interleukin-1 $\beta$ -induced fibroblast-like synoviocytes through regulating the activation of NF- $\kappa$ B and JAK/STAT-signalling pathways [J]. Immunopharmacol & Immunotoxicol, 2015, 37:499-507.
- 56 Liu XY, et al. Protective effects of total flavonoids of Astragalus against adjuvant-induced arthritis in rats by regulating OPG/RANKL/NF- $\kappa$ B pathway [J]. Int Immunopharmacology, 2017, 44:105-114.
- 57 Pan MZ, et al. Effect of Wenjing Tongluo decoction combined with acupuncture on expression of serum Wnt-3 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin and BMP-2 of patients with wind cold dampness arthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae (中国实验方剂学杂志), 2017, 23:175-179.
- 58 Gori F, et al. Bone formation and the Wnt signaling pathway [J]. N Engl J Med, 2016, 375:1902-1903.
- 59 Santos EOL, et al. Flavonols modulate the effector functions of healthy individuals' immunocomplex-stimulated neutrophils; a therapeutic perspective for rheumatoid arthritis [J]. Int. Immunopharmacol, 2014, 21:102-111.
- 60 Ansari MM, et al. Quercetin alleviate oxidative stress and inflammation through upregulation of antioxidant machinery and down-regulation of COX2 and NF- $\kappa$ B expression in collagen induced rheumatoid arthritis [J]. Int J Drug Dev Res, 2014, 6:215-232.
- 61 Zhang JY, et al. Effects of total flavonoids of chrysanthemum indicum on free radicalin adjuvant arthritic rats [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2010, 35:344-347.
- 62 Abramson SB. Nitric oxide inflammation and pain associated with osteoarthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(2):28-30.
- 63 Scott DL, et al. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet. 2010, 376:1094-1108.
- 64 Darwish HA, et al. Abdelsalam RM. chrysin alleviates testicular dysfunction in adjuvant arthritic rats via suppression of inflammation and apoptosis; Comparison with celecoxib [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 279:129-140.
- 65 Assayag D, et al. Rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease; A review [J]. Medicina, 2014, 74:158-165.
- ~~~~~
- (上接第 1115 页)
- 49 Xiong ZM, et al. Protective effects of *Paecilomyces gunnii* on acute cerebral ischemia injury in rats and its mechanisms [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2001, 36(4):32-35.
- 50 Bao SJ, et al. Study of the pharmacologic action of *Paecilomyces gunnii* 4 antiasthmatic and expectorant effects [J]. J Guiyang Med Coll (贵阳医学院学报), 1991, 16:166-167.
- 51 Bao SJ, et al. Study of the pharmacologic action of *Paecilomyces gunnii* II. The anti-inflammatory effect and the influence on immunologic process [J]. J Guiyang Med Coll (贵阳医学院学报), 1990, 15(1):29-32.
- 52 Zuo L, et al. Study on induction and induction of interferon by *Penicillium gunicum* [J]. Guizhou Med J (贵州医药), 1997, 21(1):11-12.
- 53 Zuo L, et al. An experimental study of interferon induction and superinduction by *Paecilomyces gunnii* [J]. J Guiyang Med Coll (贵阳医学院学报), 1991, 16:261-264.
- 54 Sun CN. Artificial fruiting body induction and studies on calcium, magnesium and zinc enrichment of mycelia of *Cordyceps gunnii* [D]. Hefei: Anhui Agricultural University (安徽农业大学), 2015.
- 55 Zhang YM, et al. Research situation and development trends of *Cordyceps gunnii* [J]. Guizhou Agric Sci (贵州农业科学), 2006, 34:121-123.
- 56 Sun HQ, et al. The optimization of selenium-enriched fermentation conditions on *Cordyceps gunnii* [J]. J Chin Inst Food Sci Tech (中国食品学报), 2018, 18:188-195.
- 57 Feng DL, et al. Molecular identification of wild *Cordyceps* asexual isolates and investigation of their genetic diversity [J]. Mod Food Sci Tech (现代食品科技), 2017, 33:108-113.
- 58 Chen R, et al. Determination of lead, arsenic, chromium, cadmium and copper in Chinese *Caterpillar fungus* by inductively coupled plasma mass spectrometry with microwave digestion [J]. Pharm Clin Chin Mater Med (中药与临床), 2018, 9(4):1-4.
- 59 Zhou S. Establishment of detection method and determination of contents of active components in *Cordyceps* and products [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University (上海海洋大学), 2003.
- 60 Zong SY, et al. Analytical methods of *Cordyceps* nucleosides [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2015, 21:219-225.
- 61 He JL, et al. Progress in detection techniques for functional components in *Cordyceps* [J]. Food Sci (食品科学), 2014, 35:303-309.
- 62 Wen TC, et al. Problems and prospects of research and development of *Cordyceps militaris* [J]. Mycosystema (菌物学报), 2017, 36(1):14-27.