

- 国医院用药评价与分析,2017,17(4):506-508.
- [10] RAMA M, MIRACI M, BALLA I, et al. Cost-effectiveness of thrombolytic therapy, compared with anticoagulants therapy in the treatment of acute myocardial infarction in Albania[J]. OAMJMS, 2015, 3(2):341-344.
- [11] 肖武玉, 陈威, 唐传蓉, 等. 尿激酶溶栓改善急性脑梗死患者氧化应激及神经功能的效果[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(1):87-89.
- [12] ONO H, NISHIJIMA Y, OHTA S, et al. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: a randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection[J]. J Stroke Cerebrovasc, 2017, 26(11):1-8.
- [13] 田才林, 刘岳怀. 阿替普酶与尿激酶治疗急性心肌梗死患者的疗效[J]. 中国临床保健杂志, 2011, 14(6):642-644.
- [14] 赵风华, 袁方. 阿替普酶联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果及对神经功能与脑血管储备功能的影响[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(8):116-118.
- [15] 何晓晓, 刘雨薇, 刘承云, 等. 尤瑞克林对急性脑梗死患者红细胞比容及凝血指标水平的影响: 回顾性队列研究[J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(1):54-57.
- [16] 王彦君. 依达拉奉和尤瑞克林联合治疗 53 例急性脑梗死的疗效及其对血液流变学和血管内皮细胞功能的影响[J]. 中国医药科学, 2015, 5(17):101-103.
- [17] 于丽君, 邱学荣, 强家奇, 等. 阿替普酶静脉溶栓联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的疗效及安全性评价[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(4):346-350.
- [18] 宋帅召. 阿替普酶静脉溶栓联合尤瑞克林对急性脑梗死患者 NIHSS 评分及生活质量的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2018, 50(10):31-32.
- [19] 袁婕, 吕建萌, 崔小丽. 尤瑞克林联合阿替普酶静脉溶栓治疗对急性脑梗死患者神经功能和日常生活活动能力的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(3):159-161.
- [20] 姜波, 乔来军, 韩玉会. 阿替普酶静脉溶栓联合尤瑞克林对急性脑梗死患者神经功能及生活质量的影响[J]. 河南医学研究, 2017, 26(23):4340-4341.

(收稿日期:2019-08-20)

· 基础研究 ·

雷公藤多苷通过抑制炎症因子及调整细胞基质改善佐剂性关节炎大鼠心功能的研究

曹云祥, 刘健, 黄传兵, 张皖东, 汪元

(安徽中医药大学第一附属医院风湿免疫科, 合肥 230031)

【摘要】 目的 探讨雷公藤多苷(TPT)改善佐剂性关节炎(AA)大鼠心功能的机制。**方法** 皮内注射弗氏完全佐剂(FCA)复制 AA 大鼠模型, 以 TPT0.9% 氯化钠注射液混悬液(每毫升含 TPT1 mg), 按 1 mL/100 g 的剂量灌胃治疗, 自制容积测定仪测量各组大鼠右后足容积并计算关节炎指数(AI); 有创血流动力学检查 AA 大鼠心功能, 免疫组织化学检测基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的蛋白表达情况; ELISA 法测定血清细胞炎症因子白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等变化; 透射电镜观察大鼠心肌细胞超微结构改变。**结果** TPT 治疗后, AA 大鼠的足趾肿胀度、关节炎指数水平下降, 体质量升高($P < 0.05$); 心脏指数(CI)、左室收缩期压(LVSP)、左室舒张期末压(LVEDP)水平下降, 左室内压上升下降最大速率($\pm dp/dt_{\max}$)水平提高($P < 0.01$); IL-10 显著升高($P < 0.01$), TNF- α 、IL-1 β 、MMP-9 显著降低($P < 0.01$)。**结论** 雷公藤多苷通过抑制炎症因子及调整细胞基质改善 AA 大鼠心功能。

【关键词】 关节炎, 实验性; 心肌疾病; 细胞基质; 雷公藤属; 模型, 动物

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.01.024

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81503558); 国家重点研发计划项目(2018YFC1705204); 安徽省高校优秀青年人才支持计划项目(gxyq2018028); 安徽省自然科学基金面上项目(1808085MH303)

作者简介: 曹云祥, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: cyx800805@163.com

通信作者: 刘健, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, Email: liujianahzy@126.com

Tripterygium improve cardiac function of AA rats by inhibiting inflammatory factors and adjusting cell matrix

Cao Yunxiang, Liu Jian, Huang Chuanbing, Zhang Wandong, Wang Yuan (Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

Corresponding author: Liu Jian, Email: liujianahzy@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanism of tripterygium (TPT) to improve cardiac function of AA rats. **Methods** Intradermal injection of FCA replicable AA rat model, TPT saline suspension (each mL containing TPT 1 mg), administered at a dose of 1 mL/100 g gastric administration, use self-made volumetric instrument to measure the right posterior foot volume of each group of rats and calculate the arthritis index (AI). The cardiac function of AA rats was examined by hemodynamics; immunohistochemistry to detect protein expression of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9). The changes of serum inflammatory factors IL-10, TNF- α , IL-1 β were determined by ELISA. The ultrastructural changes of myocardial cells in rats were observed by transmission electron microscope. **Results** The level of toe swelling, arthritis index and weight of AA rats decreased after TPT treatment ($P < 0.05$). The levels of LVEDP, LVSP, CI decreased, and the level of $\pm DP / dt_{max}$ increased ($P < 0.01$). IL-10 increased while TNF- α , IL-1 β , and MMP-9 decreased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** Tripterygium polyglycoside can improve cardiac function in AA rats by inhibiting inflammatory factors and adjusting cell matrix.

[Keywords] Arthritis, experimental; Cardiomyopathies; Cell-matrix; Tripterygium; Models, animal

类风湿关节炎 (RA) 是一种系统性的自身免疫病, 其病理改变基础为关节的滑膜炎。但是 RA 患者除关节病变外, 还可能有系统病变, 心、肺受累常见, 心脏受累主要表现为心包炎、心脏传导系统及瓣膜的病变^[1-2]。雷公藤是一种卫矛科植物, 其根的木质部入药, 味苦、辛, 性寒, 药理上具有祛风除湿, 舒筋活络, 抗炎, 免疫抑制等多种活性, 在临床, 常用于治疗自身免疫性疾病。雷公藤中有效成分为雷公藤多苷, 其生理活性主要由生物碱、二萜内酯、三萜等成分协同产生。本组于 2019 年 3 月使用雷公藤多苷对佐剂性关节炎 (AA) 大鼠的治疗, 探究其对 AA 大鼠心功能、血清白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 等的影响, 为临床用药提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 雄性 Wistar 大鼠 22 只, 5~6 周龄, 体质量 (150 $\pm$ 20) g, 由安徽省实验动物中心提供 (合格证号: 皖医实动准字 01 号)。

1.1.2 药物 雷公藤多苷片为上海红旗制药厂生产, 10 毫克/片, 生产批号: 2010120404。

1.1.3 试剂及仪器 MMP-9 兔 IgG 单克隆抗体: 美国 santa cruz 公司 (批号: sc-146); TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 ELISA 检测试剂盒购自美国 RD 公司; Philips IE Elite 超声诊断仪 (美国飞利浦集团生产); DAB 试剂免疫组织化学染色试剂盒和 SP 试剂盒: 北京中杉金桥生物有限公司; Biopac 多道生理记录仪 (美

国 BIOPAC 公司生产), 弗氏完全佐剂 (FCA): 由美国 SIGMA 公司出品 (批号: 098k8730), 日本 JEM-1230 型透射电镜。

1.2 实验方法

1.2.1 AA 大鼠模型构建及分组给药 Wistar 雄性大鼠自实验动物公司购回后, 在本实验室常规环境下适应性喂养 1 周开始造模, 采用弗氏完全佐剂 (FCA) 0.1 mL/100 mg 剂量于大鼠右后足跖皮内注射, 构建 AA 大鼠模型^[3]。造模成功后将 33 只 AA 大鼠模型按随机数字表法分为 3 组: 正常对照组 (NC) 组、模型对照 (MC) 组和雷公藤多苷干预组 (TPT 组), 每组 11 只。致炎后第 19 天开始以临床用量的 10 倍剂量给药, 灌胃雷公藤多苷混悬液 (1 mL/100 mg), 对照组、模型组根据大鼠体重灌胃 0.9% 氯化钠注射液, 具体参照徐叔云主编药理实验方法学^[4], 对照组、模型组及 TPT 均每天灌胃 1 次, 连续给药 30 d。

1.2.2 检测指标

1.2.2.1 足跖肿胀度的计算 分别于致炎前、给药前、末次给药后 1 h 用自制容积测定仪测量各组大鼠右后足容积, 精确到 0.01 mL^[5]。

1.2.2.2 关节炎指数计算 全身病变按 5 级评分方法评价, 具体参照张钧田编写现代药理实验方法^[6]。致炎后第 12 天开始观察并记录各组大鼠全身关节病变程度, 每 3 天 1 次。

1.2.2.3 有创血流动力学检查心功能观察两组大鼠心功能 参照雷立权等^[7]: 大鼠左室心肌收缩性

能指标的测定方法。采用 Biopac 多道生理记录仪(美国 BIOPAC 公司生产)

1.2.2.4 心肌细胞超微结构透射电镜观察 处死动物后,收集大鼠心脏组织,取左室心尖部心肌组织随机各 2 块,0.9% 氯化钠注射液简单冲洗后,将心肌组织切成适宜体积大小(1 mm × 1 mm × 2 mm),完全浸没于 4% 戊二醛中固定 2 h,于 1% 锇酸固定 1 h,逐级乙醇、丙酮脱水后,环氧树脂包埋切片,经铀、铅双重电子染色后,透射电镜观察^[8]。

1.2.2.5 ELISA 法检测血清 TNF-α、IL-1β、IL-10 浓度 实验动物末次给药 24 h 后,腹腔注射乌拉坦麻醉,行腹主动脉采血离心留取血清。按照 ELISA 试剂盒说明书操作步骤进行(试剂盒均购自美国 RD 公司)TNF-α、IL-1β、IL-10 指标的测定。

1.2.2.6 免疫组织化学 SP 法检测心脏左室中部冠状组织 MMP-9 表达及结果数量计算 取对照组及 TPT 组新鲜心脏左室中部心肌组织,将样本固定脱水、石蜡包埋、切片(4 μm),脱蜡至水,抗原热修复,封闭,抗体孵育等。进行免疫组织化学染色,阴性对照组使用 PBS 代替 I 抗。每张切片任选 5 个视野区域进行拍照,MMP-9 表达阳性染色结果为胞浆、胞质或胞核染色成黄色或棕褐色。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行分析,

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用独立样本 *t* 检验,组间两两比较采用 LSD 法。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 雷公藤多苷治疗后对 AA 大鼠体质量的影响 致炎前及给药前 1 天(即致炎 18 d),模型组和雷公藤多苷组大鼠体质量变化基本无差异。经 TPT 药物治疗 30 d 后,TPT 组大鼠体质量显著上升(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 雷公藤多苷药物治疗后对足跖肿胀度、关节炎指数的影响 给药前 1 天(即致炎 18 d),模型组和雷公藤多苷组大鼠足趾肿胀度差异无统计学意义(*P* > 0.05);与正常组比较,TPT 组大鼠关节炎指数显著升高(*P* < 0.05);给药 30 d 后,与模型组比较,TPT 组大鼠足跖肿胀度与关节炎指数均显著降低(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 雷公藤多苷对大鼠心功能参数的影响 相对于 MC 组,TPT 药物治疗组大鼠的心功能指标参数发生如下变化:心脏指数(CI)、左室收缩期压(LVSP)、左室舒张期末压(LVEDP)水平下降,左室内压上升下降最大速率(± dp/ dtmax)水平提高(*P* < 0.01),心率(HR)差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

表 1 雷公藤多苷对大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s, g$)

组别	鼠数(只)	致炎前	致炎 18 d	致炎 48 d
NC	11	202.91 ± 17.64	314.00 ± 18.79	389.09 ± 18.91
MC	11	216.91 ± 24.99	286.46 ± 26.98 ^a	318.00 ± 34.82
TPT	11	219.27 ± 22.38	273.91 ± 19.04 ^a	367.73 ± 21.95 ^b
整体分析			(HF 系数:0.556)	
组间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值			7.486, 0.002	
时间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值			455.710, < 0.001	
交互 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值			17.698, < 0.001	

注:相同时间点,与 NC 组比较,^a*P* < 0.05,与 MC 组比较,^b*P* < 0.05

表 2 两组大鼠足趾肿胀度、关节炎指数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	足跖肿胀度(%)		关节炎指数(分)	
		给药前 1 d	给药 30 d	给药前 1 d	给药 30 d
NC	11	5.22 ± 1.50	8.85 ± 1.36	0.92 ± 0.14	1.01 ± 0.25
MC	11	28.25 ± 6.55	23.46 ± 8.30 ^a	1.03 ± 0.55	5.58 ± 1.70 ^a
TPT	11	25.63 ± 5.74	16.08 ± 4.79 ^{ab}	1.32 ± 0.32 ^a	4.26 ± 0.30 ^{ab}
整体分析(<i>F</i> 值, <i>P</i> 值)		18.790, < 0.001		60.001, < 0.001	

注:与 NC 组比较,^a*P* < 0.05;与 MC 组比较,^b*P* < 0.05

表 3 雷公藤多苷对大鼠心功能参数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	LVEDP(mm Hg)	LVSP(mm Hg)	HR(次/分)	+ dp/dtmax(mm Hg/s)	- dp/dtmax(mm Hg/s)	CI(%)
NC	11	-1.69 ± 0.53	117.85 ± 18.05	340.00 ± 19.67	11 898.79 ± 1 558.34	9 222.20 ± 1 258.20	2.59 ± 0.31
MC	11	4.10 ± 1.71 ^a	149.21 ± 27.59 ^a	376.42 ± 10.03 ^a	8 659.78 ± 1 852.04 ^a	7 006.73 ± 1 007.19 ^a	3.19 ± 0.53 ^a
TPT	11	-2.20 ± 0.55 ^b	124.91 ± 26.94 ^b	366.50 ± 11.52	11 623.49 ± 1 241.69 ^b	9 078.41 ± 763.39 ^b	2.35 ± 0.61 ^b
整体分析(<i>F</i> 值, <i>P</i> 值)		110.257, <0.001	5.159, 0.012	19.452, <0.001	14.657, <0.001	16.431, <0.001	8.494, 0.001

注: LVEDP 为左室舒张期末压, LVSP 为左室收缩期压, HR 为心率, + dp/dtmax 为左室内压最大上升速率, - dp/dtmax 为左室内压最大下降速率, CI 为心脏指数; 与 NC 组比较, ^a*P* < 0.01; 与 MC 组比较, ^b*P* < 0.01

表 4 两组大鼠血清 TNF-α、IL-1β、IL-10 及心肌 MMP-9 的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	TNF-α (ng/L)	IL-1β (ng/L)	IL-10 (pg/mL)	MMP-9 蛋白表达染色指数(×100%)
NC	11	32.53 ± 1.16	11.18 ± 1.50	68.576 ± 1.69	0.166 4 ± 0.07
MC	11	159.99 ± 2.68 ^a	101.43 ± 3.61 ^a	14.43 ± 0.17 ^a	0.661 ± 0.130 ^a
TPT	11	96.98 ± 3.16 ^b	53.77 ± 1.88 ^b	47.73 ± 1.25 ^b	0.415 ± 0.110 ^b
整体分析(<i>F</i> 值, <i>P</i> 值)		7 240.076, <0.001	4 052.360, <0.001	5 545.941, <0.001	60.772, <0.001

注: IL-10 为白细胞介素-10, TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, IL-1β 为白细胞介素-1β, MMP-9 为基质金属蛋白酶 9; 与 NC 组比较, ^a*P* < 0.01; 与 MC 组比较, ^b*P* < 0.01

2.4 雷公藤多苷对大鼠血清 TNF-α、IL-1β、IL-10 及心肌 MMP-9 表达的影响 TPT 药物治疗组 IL-10 表达较 MC 组相比显著升高 (*P* < 0.01); TNF-α、IL-1β、MMP-9 显著降低 (*P* < 0.01)。见表 4。

2.5 透射电镜检测 MC 及 TPT 治疗组大鼠心肌细胞超微结构变化 模型组(图 B 箭头所示)可明显观察到线粒体多数呈现无序排列, 并且生理形态上出现脊数量变少并且无序, 胶原纤维紊乱增生, Z 线非常模糊, 肌丝发生溶解消失。和 MC 组相比, 雷公藤多苷片组(图 C 箭头所示)可以观察到心肌细胞形态上饱满完整, 核清晰, 线粒体形态正常, 位置复位有序, 胶原纤维在细胞与细胞间也分布较少, Z 线清晰, 肌丝规则排列, 部分线粒体肿胀有空泡化。TPT 治疗组和正常组(图 A 箭头所示)心肌细胞超微结构相近。

3 讨论

RA 是一种以关节滑膜病变为主要病理表现的自身免疫疾病, 可以累及全身多个系统及组织, 发病率成年人约为 1%^[9]。该病引起心脏损伤的概率及死亡率较正常人群均明显升高^[10]。其中病程长的患者具有更高的心脏损伤概率^[11]。免疫紊乱和慢性炎症是心脏损害重要的因素。既往课题组从临床证实类风湿关节炎患者存在心功能下降^[12], 动物实验研究表明 AA 大鼠存在心肌损伤^[13], 且心肌损伤与炎症通路密切相关^[14]。雷公藤广泛应用于临床治疗风湿疾病及免疫系统疾病, 其临床药效主要包

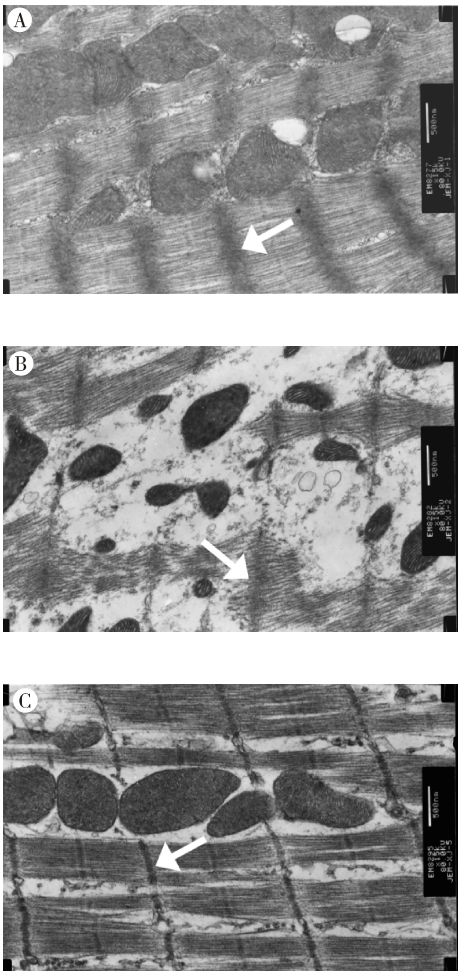


图 1 透射电镜下经 TPT 治疗后 AA 大鼠模型心肌组织超微结构(×15 000): A 为正常组; B 为模型组; C 为雷公藤多苷片组

括抗风湿活血通络止痛,祛风除湿。雷公藤多苷主要成分为雷公藤甲素等多种成分,除已经被大量的临床及动物实验证实有抗炎作用,近代研究发现雷公藤具有保护心血管的作用^[15]。

本实验通过对佐剂关节炎大鼠经雷公藤多苷药物干预前后的心功能变化、炎症指标、MMP-9等指标的测定发现,AA大鼠的炎症因子及心功能指标较正常对照组,促炎因子指标 IL-1 β 、TNF- α 等血清含量明显升高,抑炎因子指标 IL-10 水平明显下降,MMP-9 表达水平明显升高,与既往研究结果^[15]相符。经过雷公藤多苷干预后,AA大鼠的促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-9 表达水平明显降低,抑炎因子 IL-10 水平明显升高,LVEDP、LVSP、HR、+dp/dtmax、-dp/dtmax 等心功能指标明显改善。实验结果证明,雷公藤多苷有明显改善 AA 大鼠心功能及炎症反应的作用。

既往研究中显示 IL-10 作为一种抑炎因子明显升高。在本实验研究中,IL-10 在 AA 大鼠血清中降低,但经过雷公藤多苷药物干预治疗后,AA 大鼠血清中 IL-10 表达含量水平明显升高,证实雷公藤多苷可以明显上调抑炎因子表达,达到抑制炎症反应的效果。

影响心脏功能的因素除了血管功能以外,还包括细胞外基质。雷公藤多苷药物干预后,AA 大鼠 MMP-9 表达水平显著下降,与既往文献研究结果^[16]相符。且心肌组织电镜超微结构显示雷公藤多苷组药物干预后 AA 大鼠心肌超微结构较模型组大鼠心肌纤维化现象好转。基质金属蛋白酶在细胞因子、自由基等刺激下可异常表达,参与多种心脏疾病的病理生理演变过程,尤其是在心肌重塑中发挥重要作用,其中以 MMP-2 和 MMP-9 最突出^[17]。故雷公藤多苷可能通过下调 MMP-9,减少心肌细胞外基质裂解,维护心肌组织稳定。

综上所述,雷公藤多苷能通过下调促炎因子水平,抑制 AA 大鼠体内炎症反应,下调 MMP-9 水平,抑制炎症反应并维持心血管系统中血管及心肌细胞细胞外基质稳定改善 AA 大鼠心功能。

参考文献

[1] HUANG H, XIAO Y, LIN H, et al. Increased phosphorylation of ezrin/radixin/moesin proteins contributes to proliferation of rheumatoid fibroblast-like synoviocytes [J]. Rheumatology, 2011, 50(6): 1045-1053.

[2] 纵瑞凯, 刘健. 类风湿关节炎关节外病变研究进展

[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22(9): 833-836.

[3] RáCEK V, NEMEC P. Rheumatoid arthritis-an independent risk factor for cardiovascular disease [J]. VnitrLek, 2012, 58(11): 834-838.

[4] 寿涛, 李芹, 林俊, 等. 类风湿关节炎发生动脉粥样硬化的机制研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(9): 558-560.

[5] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 919-921.

[6] 张钧田. 现代药理实验方法 [M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1998: 383.

[7] 雷立权, 韩启德, 高广道, 等. 大鼠左室心肌收缩性能指标的测定 [J]. 生理学报, 1982, 34(3): 360-366.

[8] 孟建中, 彭侃夫, 耿明. 尿毒症大鼠心肌超微结构和细胞内钙离子代谢的变化 [J]. 解放军医学杂志, 2002, 27(11): 969-970.

[9] ALAMANOS Y, DROSOS A A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis [J]. Autoimmune Rev, 2005, 4(3): 130-136.

[10] 刘贵艳, 边森, 李芳, 等. 类风湿关节炎合并心血管损害危险因素及治疗的研究进展 [J]. 中华临床医师杂志, 2017, 11(3): 492-496.

[11] 吕婷婷, 李羽, 殷振杰, 等. 类风湿关节炎并发心血管损害的临床特点及相关因素 [J]. 心脏杂志, 2016, 28(4): 447-449, 463.

[12] 刘健, 曹云祥, 朱艳. 类风湿关节炎患者的心功能变化及相关性研究 [J]. 中国临床保健杂志, 2011; 14(6): 575-579.

[13] 曹云祥, 刘健, 朱艳. 新风胶囊对佐剂性关节炎大鼠心功能及血清细胞因子、调节 T 细胞的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2010; 13(5): 503-506.

[14] CAO Y X, HUANG D, LIU J, et al. A novel Chinese Medicine, Xinfeng capsule, modulates proinflammatory cytokines via regulating TLR4/MAPK/NF- κ B signaling pathway in adjuvant arthritis rat model [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 6767-6774.

[15] 刘健, 曹云祥, 黄传兵, 等. 佐剂性关节炎大鼠心功能及心肌 MMP-9、TIMP-1 变化 [J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(3): 251-265.

[16] 李宜川, 叶文忠, 刘国玲, 等. 雷公藤内酯醇对大鼠胶原性关节炎及足爪组织基质金属蛋白酶 2 表达的影响 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(4): 364-366.

[17] 李宇, 高阅春, 任学军, 等. 冠状动脉粥样硬化斑块与 MMP2、MMP9 的关系 [J]. 海南医学院学报, 2014, 20(1): 38-40, 46.