

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.07.004

文章编号: 1005-8982(2020)07-0014-05

## 葛根素对急性痛风性关节炎大鼠 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路的影响\*

熊逸晨<sup>1</sup>, 吴瀚枫<sup>1</sup>, 张恩婷<sup>1</sup>, 苏宝玲<sup>1</sup>, 胡展恒<sup>2</sup>

(1. 广州中医药大学深圳临床医学院, 广东深圳 518116; 2. 广州中医药大学  
第一临床医学院, 广东广州 511400)

**摘要: 目的** 观察葛根素治疗急性痛风性关节炎(AGA)大鼠的效果, 并基于TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路讨论葛根素治疗AGA的作用机制。**方法** 选取60只雄性SD大鼠作为研究对象, 随机分为正常组、模型组、秋水仙碱组及葛根素组, 每组15只。复制模型并进行药物干预2周后, 记录AGA大鼠治疗前后关节肿胀程度, 光学显微镜下观察膝关节滑膜组织病理切片, 应用ELISA法和免疫组织化学法分别检测关节腔冲洗液中白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )含量和关节滑膜组织Toll样受体4(TLR4)、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)表达量。**结果** AGA大鼠药物干预后, 观察各项指标均得到不同程度的改善。3组AGA大鼠关节肿胀度、关节腔冲洗液中IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 含量和关节滑膜组织TLR4、NF- $\kappa$ B表达量比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 与模型组、秋水仙碱组比较, 葛根素组大鼠关节肿胀程度减轻, 关节腔冲洗液中IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 含量均下降, 关节滑膜组织TLR4、NF- $\kappa$ B表达量均下调( $P < 0.05$ )。**结论** 葛根素治疗AGA大鼠的作用机制可能与葛根素抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路, 抑制下游炎症因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 的产生有关, 从而减轻AGA炎症反应程度, 起到治疗作用。

**关键词:** 急性痛风性关节炎; 葛根素; TLR4/NF- $\kappa$ B通路

**中图分类号:** R589.7; R971.1

**文献标识码:** A

## Effect of puerarin on expression of TLR4/NK- $\kappa$ B pathway of acute gouty arthritis rats\*

Yi-chen Xiong<sup>1</sup>, Han-feng Wu<sup>1</sup>, En-ting Zang<sup>1</sup>, Bao-ling Su<sup>1</sup>, Zhan-heng Hu<sup>2</sup>

(1. Shenzhen Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518116, China; 2. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 511400, China)

**Abstract: Objective** To observe the effect of puerarin on treating acute gouty arthritis (AGA) rats, and to discuss the mechanism of puerarin on the basis of TLR4/NF- $\kappa$ B signal pathway. **Methods** Sixty male SD rats were randomly divided into 4 groups: normal group, model group, colchicine group and puerarin group, and 15 rats in each group. After establishing AGA rats by Coderre method and a 2-week treatment, AGA rats joint swelling data were recorded; the pathological changes of synovial tissue were observed by optical microscope; the content of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in joint cavity washing liquid, the expression of TLR4 and NF- $\kappa$ B in synovial tissues were detected by ELISA and immunohistochemistry respectively. **Results** After treatment, each observation index improved in varying degrees. Among 3 groups, variance analysis showed that AGA rats joints swelling data, the content of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in joint cavity washing liquid and the expression of TLR4 and NF- $\kappa$ B in synovial tissues have seen the

收稿日期: 2019-11-10

\* 基金项目: 广州中医药大学大学生创新训练项目 (No: 201810572214)

remarkable difference ( $P < 0.05$ ). Q test showed that joints swelling data, the content of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in joint cavity washing liquid and the expression of TLR4 and NF- $\kappa$ B in synovial tissues all decreased significantly in puerarin group, compared with model group and colchicine group. **【Conclusions】** Puerarin may inhibit TLR4/NF- $\kappa$ B pathway, thus inhibiting IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ , and consequently plays a crucial role in the treatment of AGA rats.

**Keywords:** arthritis, gouty; puerarin; TLR4/NF- $\kappa$ B pathway

急性痛风性关节炎 (acute gouty arthritis, AGA) 是体内嘌呤代谢异常所致的常见疾病, 主要表现在尿酸升高和尿酸钠 (monosodium urate, MSU) 晶体沉积两方面<sup>[1]</sup>。MSU 作为异物沉积在关节滑膜、软骨等处, 白细胞因此聚集进入滑液, 吞噬 MSU, 释放白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等炎症因子, 诱发炎症<sup>[2]</sup>。同时, AGA 还是一些心血管疾病、泌尿系统疾病的危险因素<sup>[3]</sup>。

现今西药治疗 AGA 已经较为成熟, 但临床容易出现严重的胃肠道反应、血细胞减少、肾功能不全、弥散性血管内凝血、中枢神经系统损害等不良反应<sup>[4]</sup>, 故近年来中药抗 AGA 愈加得到学者们的重视。有研究表明, 葛根素单独或配以其他药物, 抗 AGA 效果显著, 然而临床治疗尚未普及, 也未阐明其作用机制。现已明确 AGA 的重要发病机制是由 Toll 样受体 4 (TLR4) - 核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路介导, 激活的 Toll 样受体家族可诱导细胞产生 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等促炎因子<sup>[5]</sup>, 诱导炎症反应的发生与进展。因此, 本研究将基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路探讨葛根素对 AGA 的治疗作用, 探讨葛根素抗 AGA 的可能机制, 现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与试剂

MSU (上海源叶生物科技有限公司) 混悬液: 用无菌生理盐水配制成 25 mg/ml 的 MSU 混悬液, 超声溶解 10 min, 4 $^{\circ}$ C 冰箱保存, 用前摇匀; 葛根素 (成都德斯特生物技术有限公司) 溶液: 用无菌生理盐水配制成浓度为 1 g/ml 葛根素溶液, 超声溶解 10 min, 4 $^{\circ}$ C 冰箱保存; 秋水仙碱 (四川省维克奇生物技术有限公司) 溶液: 用无菌生理盐水配制成浓度为 0.15 mg/ml 秋水仙碱溶液, 超声溶解 10 min, 4 $^{\circ}$ C 冰箱保存; TLR4 抗体、NF- $\kappa$ B (p65) 抗体 (上海宝曼生物技术有限公司), IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  ELISA 试剂盒 (广州妙

博生物技术有限公司)。

### 1.2 实验动物与分组

选取成熟雄性 SD 大鼠 60 只作为研究对象, 9 ~ 11 周龄, 体重 (200  $\pm$  15) g, 由广州中医药大学新药开发与研究中心提供, 许可证编号: SYXK (粤) 2018-0085。实验环境温度控制在 26 $^{\circ}$ C 左右, 湿度稳定在 65% 左右, 常规饲料喂养, 自由进食进水。适应性喂养 1 周后, 随机分为 4 组: 正常空白对照组 (正常组)、模型阴性对照组 (模型组)、秋水仙碱阳性对照组 (秋水仙碱组)、葛根素实验组 (葛根素组), 每组 15 只。

### 1.3 动物模型复制

参照 CODERRE 等<sup>[6]</sup>的方法复制模型, 大鼠两侧后膝关节外侧膝眼进针, 正常组向关节腔内注射 0.2 ml 无菌生理盐水, 其余 3 组注射等量 25 mg/ml MSU 混悬液。肉眼观察大鼠膝关节出现红肿、僵硬, 大鼠活动明显受限, 即显示模型复制成功。

### 1.4 治疗药物干预方法

模型复制成功后 48 h, 葛根素组用 1 g/ml 葛根素溶液灌胃, 3.5 g/kg; 秋水仙碱组用 0.15 mg/ml 秋水仙碱溶液灌胃, 1.5 mg/kg; 正常组和模型组大鼠分别用等量生理盐水灌胃; 各组大鼠都以 20 ml/kg 为灌胃量, 灌胃 2 次/d, 延续 2 周。

### 1.5 检测指标及方法

**1.5.1 AGA 大鼠膝关节肿胀程度** 除正常组外, 缚线法量取每只大鼠模型复制前 1 h 及末次灌胃后 4 h 膝关节周径, 在同一部位测量周径 3 次, 取平均值。

**1.5.2 ELISA 法检测 AGA 大鼠膝关节腔冲洗液 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  含量** 除正常组外, 分别在模型复制后 48 h 和药物干预 2 周后, 在 AGA 大鼠腹腔内注射 10% 水合氯醛麻醉, 常规碘伏消毒, 解剖大鼠单侧膝关节囊, 用 1 ml 无菌生理盐水洗涤关节腔, 收集关节腔洗涤液。严格按照 ELISA 试剂盒说明书操作, 测定 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的含量。

**1.5.3 膝关节滑膜组织病理学观察** 每组随机抽取

3 只大鼠作为 1 个样本, 分离其膝关节滑膜组织, 先用 4% 多聚甲醛固定, 后置于 4℃ 冰箱保存 24 h, 再用酒精和二甲苯梯度脱水, 石蜡包埋、切片, 厚度为 4 μm, HE 染色, 光学显微镜观察各组膝关节滑膜组织病理变化情况并对比各组间变化程度。

**1.5.4 免疫组织化学法检测 AGA 大鼠膝关节滑膜组织 TLR4、NF-κB 表达量** 分别在模型复制 48 h 和药物干预 2 周后, 将上述切片脱蜡、水化、抗原完成热修复后降温至室温, 再用 PBS 冲洗 5 min/次, 反复冲洗 2、3 次, 滴加封闭液, 在室温条件下孵育 20 min。滴加一抗 50 μl, 4℃ 冰箱过夜, 复温后 PBS 冲洗 2、3 次, 滴加 HRP 标记的二抗 40 ~ 50 μl, 室温静置 1 h, 随后滴加 SP, 室温孵育 1 h, DAB 显色 5 ~ 10 min 后终止反应, 经苏木精复染, 常规脱水, 透明、中性树胶封片, 镜检, IPP 软件分析平均光密度 (OD) 值。

## 1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 AGA 大鼠膝关节肿胀程度

复制模型后 48 h, 3 组 AGA 大鼠关节肿胀度比较, 经方差分析, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3 组 AGA 大鼠关节肿胀度治疗药物干预前后差值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与模型组比较, 秋水仙碱组、葛根素组大鼠膝关节肿胀程度均减轻, 葛根素组大鼠关节肿胀程度又轻于秋水仙碱组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 AGA 大鼠关节腔冲洗液中 IL-1β、TNF-α 含量

复制模型后 48 h, 模型组、秋水仙碱组、葛根素组大鼠 IL-1β、TNF-α 组间比较, 经方差分析, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。药物干预 2 周后, 3 组大鼠 IL-1β、TNF-α 差值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与模型组比较, 秋水仙碱组和葛根素组 IL-1β、TNF-α 含量降低, 葛根素组 IL-1β、TNF-α 低于秋水仙碱组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 各组大鼠膝关节滑膜组织光镜观察结果

正常组大鼠膝关节滑膜组织结构清晰, 滑膜细胞排列整齐, 细胞间为胶原性间质, 无炎症细胞浸润, 无毛细血管增生、充血、水肿 (见图 1A); 与正常组比较, 模型组大鼠滑膜组织结构清晰程度下降, 伴明显水肿, 滑膜细胞排列紊乱且有大量炎症细胞浸润, 正常胶原性间质明显减少, 且伴毛细血管增生 (见图 1B); 与模型组比较, 秋水仙碱组及葛根素组滑膜炎症反应均有不同程度减轻, 其中葛根素组病变减轻程度较秋水仙碱组更明显 (见图 1C、D)。

表 1 3 组 AGA 大鼠治疗药物干预前后膝关节肿胀度比较 ( $n=15$ , mm,  $\bar{x} \pm s$ )

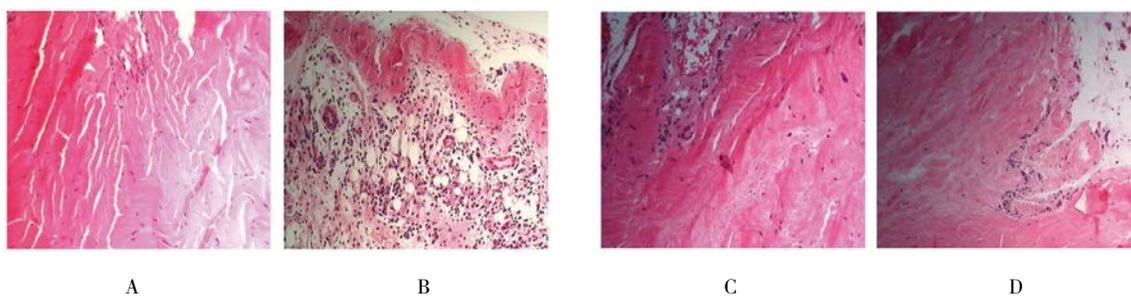
组别	复制模型后 48 h	末次灌胃后 4 h	差值
模型组	28.23 ± 2.31	25.12 ± 5.07	-3.10 ± 4.49
秋水仙碱组	27.45 ± 1.74	22.99 ± 1.67 <sup>①</sup>	-4.46 ± 2.37 <sup>①</sup>
葛根素组	28.23 ± 1.20	20.97 ± 1.90 <sup>①②</sup>	-7.25 ± 2.09 <sup>①②</sup>
<i>F</i> 值	0.930	6.040	6.241
<i>P</i> 值	0.404	0.005	0.004

注: ①与模型组比较,  $P < 0.05$ ; ②与秋水仙碱组比较,  $P < 0.05$ 。

表 2 3 组 AGA 大鼠关节腔冲洗液中 IL-1β、TNF-α 含量比较 ( $n=15$ , ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-1β			TNF-α		
	复制模型后 48 h	药物干预 2 周后	差值	复制模型后 48 h	药物干预 2 周后	差值
模型组	104.87 ± 7.07	116.28 ± 2.72	11.40 ± 6.59	205.32 ± 5.95	220.31 ± 5.23	14.99 ± 7.23
秋水仙碱组	102.22 ± 3.61	62.71 ± 5.54 <sup>①</sup>	-39.50 ± 7.26 <sup>①</sup>	202.51 ± 4.38	90.68 ± 10.54 <sup>①</sup>	-111.83 ± 11.75 <sup>①</sup>
葛根素组	102.61 ± 2.88	54.83 ± 4.10 <sup>①②</sup>	-47.78 ± 5.92 <sup>①②</sup>	201.91 ± 3.67	73.30 ± 7.36 <sup>①②</sup>	-128.61 ± 7.82 <sup>①②</sup>
<i>F</i> 值	1.295	854.683	328.476	2.052	1 492.986	1 029.108
<i>P</i> 值	0.285	0.000	0.000	0.141	0.000	0.000

注: ①与模型组比较,  $P < 0.05$ ; ②与秋水仙碱组比较,  $P < 0.05$ 。



A: 正常组; B: 模型组; C: 秋水仙碱组; D: 葛根素组。

图 1 各组大鼠膝关节滑膜组织病理结果 (HE 染色  $\times 400$ )

## 2.4 AGA 大鼠膝关节滑膜组织中 TLR4、NF- $\kappa$ B 表达量比较

复制模型后 48 h, 模型组、秋水仙碱组、葛根素组大鼠 TLR4、NF- $\kappa$ B 表达量比较, 经方差分析, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。药物干预 2 周后, 3 组间

差值比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, 秋水仙碱组和葛根素组 TLR4、NF- $\kappa$ B 表达量降低, 葛根素组 TLR4、NF- $\kappa$ B 表达量又低于秋水仙碱组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 3 组 AGA 大鼠关节滑膜组织中 TLR4、NF- $\kappa$ B 表达量比较 ( $n=15, \bar{x} \pm s$ )

组别	TLR4			NF- $\kappa$ B		
	复制模型后 48 h	药物干预 2 周后	差值	复制模型后 48 h	药物干预 2 周后	差值
模型组	0.33 $\pm$ 0.16	0.35 $\pm$ 0.02	0.02 $\pm$ 0.02	0.35 $\pm$ 0.02	0.31 $\pm$ 0.03	-0.04 $\pm$ 0.03
秋水仙碱组	0.33 $\pm$ 0.02	0.21 $\pm$ 0.02 <sup>①</sup>	-0.11 $\pm$ 0.03 <sup>①</sup>	0.35 $\pm$ 0.01	0.21 $\pm$ 0.06 <sup>①</sup>	-0.13 $\pm$ 0.05 <sup>①</sup>
葛根素组	0.33 $\pm$ 0.02	0.17 $\pm$ 0.01 <sup>①②</sup>	-0.16 $\pm$ 0.02 <sup>①</sup>	0.35 $\pm$ 0.01	0.14 $\pm$ 0.02 <sup>①②</sup>	-0.20 $\pm$ 0.03 <sup>①②</sup>
F 值	0.367	366.507	220.680	0.110	68.214	68.843
P 值	0.695	0.000	0.000	0.896	0.000	0.000

注: ①与模型组比较,  $P < 0.05$ ; ②与秋水仙碱组比较,  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

中医对痛风早已有了认识, 称其痹症、白虎历节。《金匱要略·中风历节病脉并治》就为该病讲述一系列临床表现诸肢节疼痛, 身体魁羸, 脚肿如脱, 头眩短气, 温温欲吐。《外台秘要·卷十三·白虎方》阐述到其疾昼静而夜发, 发即彻髓, 酸疼乍歇, 其病如白虎之嗜, 故名曰白虎之病也。《诸病源候论》亦对痹证进行陈述, 同时点出风寒湿三气侵袭人体进而转变为短气、自汗出、四肢疼痛、不得屈伸等乃痹证之主要病因<sup>[7]</sup>。

《神农本草经》中描述葛根, 主消渴、身大热、呕吐、诸痹、起阴气、解诸毒。其有用组成是葛根素, 葛根素系异黄酮类化合物, 其资源丰富, 药理作用广泛, 安全、有效, 适应范围广<sup>[8]</sup>。葛根素可调节白细胞介素系统 (ILs) 中促炎因子与抗炎因子的含量; 抑制促炎因子如 TNF- $\alpha$  对中性粒细胞的趋化作用, 减少炎症介质

的释放; 或阻止 NF- $\kappa$ B 参与细胞的免疫调节和炎症反应<sup>[9-10]</sup>。

此外, 葛根素对黄嘌呤氧化酶存在抑制效果, 从而降低尿酸水平<sup>[11]</sup>。葛根素尚能促进组织向血液中释放一氧化氮 NO, 降低炎症组织中 NO 含量<sup>[12]</sup>。还有研究发现, 葛根素能够有效地通过促进近曲小管上皮细胞内三磷酸腺苷结合盒转运体 G<sub>2</sub> 基因的表达, 促进肾脏对尿酸的分泌, 具有治疗 AGA 的作用<sup>[13]</sup>。现有文献报道中, 单纯大剂量使用葛根素和与其他中药配伍结合治疗 AGA, 葛根素在一定程度上的确能起到缓解患者关节的肿胀疼痛的作用, 且让患者体内尿酸浓度下降<sup>[14-15]</sup>。

TLR4/NF- $\kappa$ B 通路是现在研究 AGA 发病机制的热点。TLRs 为 I 型跨膜受体, 当其活化后通过 Toll/IL-1 受体结构域 (TIR) 与髓样分化分子 88 (MyD88) 结合, 并激活 IL-1 受体相关激酶 (IRAK)<sup>[16-18]</sup>; 随

后结合 TNF 受体相关因子 6 (TRAF6) 活化转化生长因子  $\beta$  活化激酶 1 (TAK1), 进而激活 NF- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B 是一种参与调控多种基因表达的核转录因子, 其活化后可以控制转录 IL-1 $\beta$  前体, 最后在炎症体的作用下, 大量 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等细胞因子被释放<sup>[19]</sup>。在 AGA 的发病过程中, 关节液尿酸浓度过饱和, 沉积形成 MSU, MSU 可作为损伤相关模式分子 (DAMP), 直接或通过破坏细胞产生组织蛋白酶等, 触发机体非特异性免疫反应, 激活炎症体, 趋化中性粒细胞, 产生瀑布效应, 大量炎症因子聚集在关节及其周围组织处, 诱发急性炎症反应, 其中 TLR4 作为模式识别受体发挥关键作用<sup>[20-22]</sup>。

本研究结果显示, 与模型组比较, 秋水仙碱组、葛根素组滑膜组织的炎症程度均可见明显减轻, ELISA 结果表明关节腔冲洗液中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  含量降低, 免疫组织化学结果表明关节滑膜组织中 TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达量下调。与秋水仙碱组比较, 葛根素组大鼠治疗后膝关节肿胀度、关节滑膜组织炎症改变明显, 关节腔冲洗液中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  含量、滑膜组织中 TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达量均低于秋水仙碱组。

综上所述, 葛根素治疗 AGA 有效, 其可能的作用机制为通过阻断 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路, 抑制 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的产生, 达到抗炎、镇痛、改善临床症状的作用。本研究的应用价值和现实意义在于基于 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路探讨葛根素治疗 AGA 的作用, 同时对比葛根素与秋水仙碱治疗 AGA 的疗效优劣, 进一步阐明葛根素治疗 AGA 的机制, 为葛根素防治 AGA 提供客观的临床前实验数据和理论依据, 为具有相似功能的其他药物的作用机制探讨提供思路与方法。

#### 参 考 文 献:

[1] 秦天楠, 艾元飘, 汪学良, 等. 中医外治法治疗痛风性关节炎进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2017, 6(8): 72-75.  
 [2] 陈新华, 王洪峰, 王维正, 等. 痛风性关节炎中医外治法的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(3): 730-733.  
 [3] 李建洪, 杨博, 李兆福. 痛风免疫学发病机制研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(40): 22-24.  
 [4] 邓雪蓉, 王昱, 张卓莉. 2016 年痛风治疗理念和治疗建议的更新 [J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(3): 217-220.  
 [5] 刘静, 谢克琴, 曹跃鹏, 等. 急性痛风性关节炎患者 TLRs/MyD88 的表达及其与中医证型关系的初探 [J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(3): 23-27.

[6] CODERRE T J, WALL P D. Ankle joint urate arthritis (AJUA) in rats: an alternative animal model of arthritis to that produced by Freund's adjuvant [J]. Pain, 1987, 28(3): 379-393.  
 [7] 房伟. 葛根药理作用研究进展 [J]. 中国药物经济学, 2017, 12(11): 159-160.  
 [8] 巢元方. 诸病源候论 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 10.  
 [9] 庞伟, 石蕊, 王成彬. 葛根素对支气管上皮细胞和嗜中性粒细胞接触共培养诱导白细胞介素-6 合成的抑制作用 [J]. 医学研究生学报, 2017, 30(7): 725-729.  
 [10] 周莹, 王成彬, 兰晓梅. 葛根素对黑火药烟雾诱导支气管上皮细胞 IL-8 和 IL-6 基因表达的抑制作用 [J]. 解放军药学报, 2012, 28(1): 10-14.  
 [11] 申启荣. 中药黄嘌呤氧化酶抑制剂的筛选及抑制动力学研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2015.  
 [12] 邢志华, 马誉畅, 李新萍, 等. 葛根素及其衍生物抗炎、抗痛风作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19): 3703-3708.  
 [13] 张洪长, 张莹, 律广富, 等. 葛根素对人肾近曲小管上皮细胞 ABCG2 表达影响 [J]. 上海中医药杂志, 2016(3): 74-77.  
 [14] 刘丽娟, 张卓. 葛根治疗痛风的临床疗效 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2005, 31(5): 670.  
 [15] 王勇. 杨梅素、葛根素对高尿酸血症的影响及其意义 [J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(19): 9-10.  
 [16] 周荣云, 何珊, 朱美芹, 等. 天然免疫 DNA 模式识别受体的抗感染研究进展 [J]. 中国动物传染病学报, 2018, 26(5): 1-9.  
 [17] WANG X Z, DING D F, XUE Y, et al. Role of TLR4/NF- $\kappa$ B pathway for early change of synovial membrane in knee osteoarthritis rats [J]. China J Orthop Trauma, 2019, 32(1): 68-71.  
 [18] PADWAL M K, SARMA U, SAHA B. Comprehensive logic based analyses of Toll-like receptor 4 signal transduction pathway [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e92481.  
 [19] QING Y F, ZHANG Q B, ZHOU J G, et al. Changes in toll like receptor (TLR)4-NF- $\kappa$ B-IL-1 $\beta$  signaling in male gout patients might be involved in the pathogenesis of primary gouty arthritis [J]. Rheumatology International, 2014, 34(2): 213-220.  
 [20] 袁晓, 范永升, 谢冠群, 等. 基于“TLR4/NF- $\kappa$ B”信号通路研究“加味四妙丸”治疗急性痛风性关节炎大鼠的作用机制 [J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(1): 17-24.  
 [21] LIU J, XIE K Q, CAO Y P, et al. Study on the correlation between TLRs/MyD88 and gouty arthritis [J]. Rheumatism and Arthritis, 2018, 7(4): 11-15.  
 [22] 刘淑娟, 丁焕发, 徐晓辰, 等. 急性痛风性关节炎患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18 及 TNF- $\alpha$  水平的研究 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(16): 3-5.

(王荣兵 编辑)

本文引用格式: 熊逸晨, 吴瀚枫, 张恩婷, 等. 葛根素对急性痛风性关节炎大鼠 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 14-18.