

类风湿性关节炎滑膜血管新生与中医药

郭炜, 刘春芳, 林娜*

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 检索 PubMed 和中国知网全文数据库, 对 1988 年至 2011 年发表的 200 余篇相关文献进行筛选和分析, 从类风湿性关节炎(RA)血管新生与滑膜炎的关系、滑膜血管新生的调控和研究模型以及中医药对其干预的实验研究进展等方面归纳总结。RA 滑膜血管新生是一个由促血管生成和抑血管生成介质调控的复杂过程, 机制尚不清楚, 但血管新生由滑膜炎所介导, 二者相互交织、协同作用是重要原因; RA 研究学者常将血管生成的体内外模型应用于滑膜血管新生的发生机制及药物的干预影响方面的研究, 近年有学者将 RA 滑膜移植入整体动物体内以建立可供动态观察滑膜血管新生过程的模型, 如非侵蚀性的 RA 滑膜血管皮瓣窗和 SCID-HuRAg 嵌合体模型等; 中医将 RA 归属于“痹证”和“络病”范畴, 有学者认为 RA 络病的实质是滑膜血管增生, 实验研究也显示祛风胜湿、活血化痰、虫类搜风等“通络开痹”功效的中药和复方有较好的抗 RA 和滑膜血管新生作用。滑膜血管新生在 RA 发生、发展的病理过程中处于核心位置, 但目前尚没有理想的治疗策略。中医药在干预 RA 滑膜血管新生方面有一定的特色并显示良好的作用趋势。

[关键词] 类风湿性关节炎; 滑膜血管新生; 中医药

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)10-0308-05

Synovial Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis and Intervention of Traditional Chinese Medicine

GUO Wei, LIU Chun-fang, LIN Na*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The articles of synovial angiogenesis published from 1988 to 2011 were retrieved from PubMed and CNKI databases to summarize the relationship between angiogenesis and synovitis, the regulation, models and experimental treatment of traditional Chinese medicine (TCM) of synovial angiogenesis in rheumatoid arthritis (RA). Synovial angiogenesis is a complex process regulated simultaneously by positive and negative factors and is associated with inflammation of RA. Synovial angiogenesis may be studied using *in vitro* or *in vivo* models of angiogenesis. Besides, collagen-induced arthritis, adjuvant-induced arthritis, synovial angiogenesis window chamber model and SCID mouse co-implantation model of RA and so on are also used. RA belongs to ‘arthralgia syndrome’ and ‘collateral disease’ in Chinese medical sciences (CMS). Synovial angiogenesis is “collateral disease” in CMS. TCM with the effect of expelling wind and eliminating dampness or activating blood and resolving stasis has the inhibitory activity for synovial angiogenesis. Angiogenesis plays a central role in the pathological processes of the beginning and ongoing of the chronic synovial inflammation in of RA. Unfortunately, at present time, there is no admitted remedy strategy for this pathological process. TCM is potential for treatment of RA. The above mentional publications provide helpful references for RA treatment and basic research.

[收稿日期] 20110524(497)

[基金项目] 国家科技重大专项课题-重大新药创制(2009ZX09301-005-007, 2009ZX090502-019, 2011ZX09101-006-03); 国家自然科学基金项目(81173628, 30873417); 北京市自然科学基金项目(7112096); 中国中医科学院中药所自主选题(ZZ20090105)

[第一作者] 郭炜, 硕士研究生, Tel: 13436992879, E-mail: guowei036@163.com

[通讯作者] * 林娜, 研究员, 从事中药药理研究, Tel: 010-64014411-2869, E-mail: linna888@163.com

[Key words] rheumatoid arthritis; synovial angiogenesis; traditional Chinese medicine

类风湿性关节炎(RA)是一种病因未明的以慢性滑膜炎增生并形成血管翳为特征的全身免疫系统疾病。新生血管形成伴随着滑膜增生和炎性细胞浸润,是RA血管翳形成及关节破坏的基础。延缓甚至阻断RA病人的滑膜血管新生已成为RA治疗的重要靶标之一。中药治疗RA历史悠久,其在抑制RA滑膜血管新生方面已显示良好的作用趋势。本文从RA血管新生与滑膜炎的关系、滑膜血管新生的调控和研究模型以及中医药对其实验干预作用等方面进行概述。

1 血管新生与RA滑膜炎

血管新生是指在原有血管的基础上,内皮细胞增殖和迁移以发芽或嵌入的方式形成新血管的过程。血管发生是指内皮祖细胞或干细胞经过分化形成血管网的过程。血管新生和血管发生均属于广义的血管生成范畴。目前文献所指的血管生成主要是指血管新生,它与成人疾病关系较大,确切地说,应该是微血管新生^[1]。

血管新生的过程十分复杂,主要包括以下几个步骤^[2]:

- ①小血管(常常为毛细血管后静脉)基底膜和基质的降解;
- ②内皮细胞在趋化因子的作用下发生迁移;
- ③内皮细胞增殖;
- ④在内皮芽生的基础上形成管腔;
- ⑤芽生的管腔相互融合成环状血管分支,形成三维管状结构,允许血流通过;
- ⑥血管周围细胞进一步构建血管结构;
- ⑦血管周围基膜的形成。

在RA的发病过程中,新生血管的产生主要是由于多种致炎因素诱导细胞因子和生长因子浸润滑膜,使滑膜增生肥大,耗氧量增加而产生缺氧现象,导致滑膜血管过度生成。滑膜细胞炎性增生程度及单核细胞浸润程度越高,血管密度及内皮细胞增殖程度亦越高。研究表明,RA滑膜血管增生出现很早,甚至在炎症特异的临床征象和组织学征象出现以前就有了^[3]。病理变化早期产生的新生血管为高度增生的滑膜组织提供氧和营养物质,促使滑膜细胞类肿瘤样增殖,并为炎性细胞进入软骨和骨组织结构提供途径。一旦新生血管与炎性增殖的滑膜细胞形成血管翳-软骨结合和血管翳-骨结合,侵入并引起软骨和骨组织的破坏,则导致关节畸形和功能废用^[4]。因此,血管新生与滑膜炎相互交织、协同作用。

2 RA滑膜血管新生的调控

血管新生确切的发生机制尚不清楚。Hanahan D等^[6]所提出的血管新生平衡学说已被许多学者认识,即血管新生主要取决于血管新生促进因子和抑制因子之间的平衡,一旦此平衡被打破,就会激活血管系统生成新血管或抑制血管系统使血管硬化。RA滑膜血管新生也是一个由促血管生成和抑血管生成介质调控的复杂过程,参与此过程的主要调控因子有生长因子、细胞因子、趋化因子/受体、黏附分子和蛋白水解酶等,Szekanecz Z等^[6]将这些因子按促进因子和抑制因子归纳分类如表1。其中,血管内皮细胞生长因子(VEGF)及其受体途径、血管生成素1(Ang1)/Tie2信息通

路、转化生长因子(TGF)- β 、碱性成纤维细胞生长因子(β FGF)等被认为是影响RA滑膜血管新生的重要促血管生成因素^[7-8],起关键作用的还有抑血管生成因素如血小板凝集素敏感蛋白-1(Thrombospondin-1)和血管内皮抑制素(Endostatin)等。此外,细胞因子、趋化因子/受体以及细胞外黏附分子也参与了滑膜血管生成的调节。

3 RA滑膜血管新生的模型

血管生成的研究可以采用体外和体内模型,以检测可溶性介质、携带促血管生成表面抗原的细胞和抑制血管生成的复合物等。体外包括血管内皮细胞的培养或趋化实验。体内可以通过大鼠、小鼠、兔或豚鼠建立毛细管形成实验。比如,基质胶栓实验是将含有被检测物的基质胶栓种植到小鼠的皮下,大鼠角膜微囊实验是将促血管生成介质注射到角膜微囊,随之血管向其生长。其他的体内模型包括鸡胚尿囊膜、仓鼠颊囊、肠系膜和主动脉环模型等。目前,这些模型除了在肿瘤、糖尿病视网膜病变等研究领域有较广泛应用外^[9-10],越来越多的学者也将其运用于RA研究领域以探讨滑膜血管新生的发生机制以及药物对它们的干预影响。

在对近年国外RA滑膜血管新生研究文献进行统计分析的过程中发现,RA滑膜血管新生研究中最常用的血管生成模型是血管内皮细胞模型,包括内皮细胞增殖、迁移以及管腔形成实验,主要用以观察对血管生成不同环节的影响^[11-13]。基质胶栓、大鼠动脉环和角膜微囊等实验也较常用以检测在体或组织的血管生成情况^[11-16]。作为RA的疾病模型,研究者们常采用大、小鼠胶原诱导性关节炎(CIA)模型和大鼠佐剂性关节炎(AA)模型观察药物对RA滑膜关节炎所介导的血管新生的干预作用,包括关节组织病理形态学方面的影响^[13-15,17-20]。体外培养的RA滑膜组织以及RA滑膜成纤维细胞(RA-FLS)作为RA的靶器官和靶细胞,主要用于检测由其所诱导的血管新生调控因子的表达^[21-22]。更多时候,RA疾病模型与多种血管生成模型被联合使用,如同一研究中,Haas C S^[12]等集合了大鼠AA模型以及主动脉环和基质胶栓、人微静脉内皮细胞迁移和管腔形成等多种实验。值得注意的是,2003年,DeBusk L M等^[16]建立了一种新的非侵蚀性的RA滑膜血管皮瓣窗模型,该模型将CIA小鼠的关节滑膜移植入正常同种系小鼠的背部皮瓣窗中,使研究者能直观、动态观察到在体动物在炎症滑膜刺激下的新血管生成情况。最近,Wang C H等^[23]将RA病人滑膜和正常人软骨一起移植入SCID小鼠,复制了可供观察体内滑膜血管新生过程的SCID-HuRAg嵌合体模型。此前,Hashizume M等^[24]也报道了在RA-FLS和人脐静脉内皮细胞(HUVEC)共培育体系上诱导血管管腔形成的体外研究。

4 RA滑膜血管新生与中医药

RA既属中医的痹证范畴,也属中医的络病范畴。《金匮要略》首先将痹病与络病相提并论,论述了痹病的病机与络脉瘀阻相关,并首创活血化瘀通络法和虫蚁搜剔通络法。

表 1 RA 滑膜血管新生中重要的调控因子

调控因子	促进因子	抑制因子
生长因子	VEGF, aFGF, bFGF, HGF, HIF-1, HIF-2, PDGF, EGF, KGF, IGF-1, TGF- β	-
细胞因子	TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, G-CSF, GM-CSF, oncostatin M, MIF	IFN- α , IFN- γ , IL-4, IL-12, LIF
趋化因子/受体	IL-8/CXCL8, ENA-78/CXCL5, gro α /CXCL1, CTAP-III/CXCL6, SDF-1/CXCL12, MCP-1/CCL2, fractalkine/CX3CL1 CXCR2, CXCR4, CCR2	PF4/CXCL4, Mip1/CXCL9, IP-10/CXCL10, SLC/CCL21, CXCR3
基质分子	Type I collagen, fibronectin, laminin, vitronectin, tenascin, proteoglycan	Thrombospondin-1
细胞外黏附分子	β_1 and β_3 integrins, E-selectin, VCAM-1, ICAM-2, CD34, Lewis ^y /H, MUC ₁₈ , PECAM-1, endoglin, JAM-A, JAM-C	-
蛋白水解酶	MMPs, plasminogen activators	TIMPs, PAIs
其他	Angiopoietin 1/Tie-2, angiotropin, pleiotrophin, angiogenin, survivin, COX/prostaglandin E ₂ , PAF, Nitric oxide (NO), endothelin-1, Serum amyloid A, histamine, substance P, adenosine, erythropoietin, prolactin, thrombin, etc.	Angiopoietin 2, angiostatin, endostatin, taxol, osteonectin, opioids, troponin I, chondromodulin, etc.

注: VEGF: vascular endothelial growth factor; FGF: fibroblast growth factor; HGF: hepatocyte growth factor; HIF: hypoxia-inducible factors; PDGF: platelet-derived growth factor; EGF: epidermal growth factor; KGF: keratinocyte growth factor; IGF: insulin-like growth factor; TGF- β : transforming growth factor- β ; TNF: tumor necrosis factor; IL: interleukin; G-CSF: granulocyte colony-stimulating factors; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factors; MIF: migration inhibitory factor; IFN: interferon; LIF leukemia inhibitory factor; ENA-78, epithelial neutrophil activating protein-78; CTAP-III: connective tissue activating protein-III; SDF-1: stromal cell-derived factor-1; MCP: membrane cofactor protein; PF4: platelet factor-4; VCAM: vascular cell adhesion molecule-1; CD: cluster of differentiation, MUC: mucin; PECAM-1: platelet-endothelial cell adhesion molecule-1; JAM: junctional cell adhesion molecules; MMP: matrix metalloproteinases; TIMP: tissue inhibitors of metalloproteinases; PAI: plasminogen activator inhibitors; PAIs: plasminogen activator inhibitors; PAF: platelet-activating factor; COX: cyclooxygenase.

此后, 络病治诸痹病, 从遣方用药中每有体现, 具有一定的临床实践基础。由于现代医学的血管生成理论与传统中医的络病学说在其结构基础、功能、病因和病机等方面有很多相似之处, 有学者认为 RA 络病的实质是滑膜血管增生^[25]。近年, 围绕祛风胜湿、活血化瘀、虫类搜风等“络病开痹”治法, 从抗 RA 滑膜血管增生角度探索中药及复方对 RA 防治作用的研究多见报道。

清络饮是新安名医治疗痹证的祖传方, 具清热除湿、络病开痹作用, 李梢等^[26]发现其能抑制 CIA 大鼠关节滑膜血管异常增生及病情发展, 其机制可能与调节滑膜中的基质金属蛋白酶(MMP)-3/基质金属蛋白酶特异性抑制剂-1 的平衡有关。桂枝芍药知母汤是祛风胜湿、通阳行痹、和阴清热功效的经方, 临床治疗痹证之风湿偏胜、湿郁化热者。陈纪藩等^[27-28]通过体内外实验证实由其化裁而来的通痹灵能改善大鼠关节滑膜炎、抑制滑膜组织和滑膜细胞中 VEGF 的异常高表达, 认为这可能是其治疗关节炎取得临床疗效的机制之一。沈维干等^[29]发现同为桂枝芍药知母汤加减而成的芪芍合剂除了能干扰 VEGF 外, 还能显著降低 CIA 大鼠的血清肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1 β 、MMP-2 和 MMP-9 含

量。相似的结果也在尪痹片^[30]、益气通痹合剂^[31]、痹消汤^[32-34]、类风湿 1 号^[35]、活血抗生滴丸^[36]和复方丹参注射液^[37]等 RA 临床效验方的实验研究中得到证实, 无论是清热解毒、活血化瘀、除湿消痹还是温经益气、扶正蠲痹, 不同功效的复方均可在不同程度上通过抗炎和抗血管新生作用达到阻止 RA 病程发展的目的。

中药祖师麻具祛风湿、活血止痛作用, 李荣亨等^[38]报道临床用治 RA 的祖师麻注射液体外可抑制 VEGF 在 RAW264.7 巨噬细胞上的分泌, 其作用机制与对缺氧诱导因子-1 α 表达的干扰密切相关。海蛇为虫类搜风之品, 功善活血通络, 任海霞等^[39]发现海蛇乙醇提取物对大鼠 CIA 的治疗作用可能是通过对其关节组织 VEGF 及 VEGFR-2 和 VEGFR-3 的有效抑制实现的。

青藤碱是祛风湿药青藤的有效成分, Kok TW 等^[40]从抗血管新生角度研究了青藤碱治疗 RA 的作用机制, 结果显示青藤碱可抑制 β FGF 诱导的 HUVEC 的增殖、趋化性迁移和管腔形成, 同时降低体内基质胶栓子中的血管新生和大鼠主动脉环实验中的微血管生长。陈刚等^[41]发现川芎嗪可减轻大鼠 CIA 的发展, 抑制滑膜的血管病理性增生, 其机制与

抑制滑膜表达 VEGF 密切相关。蔡辉等^[42-43]观察到姜黄素对大鼠 AA 的治疗作用可能与降低其血清 VEGF 含量、抑制滑膜 VEGF 及 VEGFR-2 的表达和减少滑膜血管密度有关。朱国福等^[44]对雷公藤中抗血管生成活性成分进行了分离,发现单体化合物 TW3 能显著抑制体外培养的 HUVEC 的增殖、迁移和官腔形成,并能显著降低 VEGF, β FGF 在人肺腺癌细胞 SPC-A-1 的表达,提示了 TW3 多途径抑制新生血管形成的潜能。

5 存在问题和展望

滑膜血管的生成与多种炎性细胞因子、生长因子和黏附因子密切相关,贯穿着 RA 发生、发展的整个病理过程,这可能也是导致 RA 病程缠绵难愈、治疗困难的主要原因。尽管已证明多种促血管新生调控因子在 RA 滑膜血管新生过程中发挥重要作用,但许多临床前的数据显示其治疗靶标很难确定。事实上,目前 RA 滑膜血管新生还没有理想的治疗策略,但可以明确的是在治疗 RA 滑膜血管新生的同时,也应对其关系密切的炎症反应进行治疗。近年的研究表明^[45],RA 的滑膜血管新生也与心血管病变密切联系,这是因为滑膜的血管新生需要大量的血管内皮细胞前体细胞,以致体内血管内皮细胞的生成不足,不能修复被长期的炎症损伤的血管内皮,从而使 RA 患者动脉粥样硬化等心血管疾病的发生机率大大提高。这进一步证明了在 RA 和心血管病变的治疗过程中同时控制血管新生和炎症反应的重要性。

中医药治疗 RA 历史悠久,中医传统的络病理论与现代的血管新生学说有很多吻合之处,具有“通络开痹”功效的中药大都具有较好的抗血管新生作用,提示了中医药在干预 RA 滑膜血管新生方面有自己的特色或优势,但实验研究方面仍存在很多不足。比如:与 RA 滑膜炎、关节破坏等病理环节相比,中医药在干预滑膜血管新生这一环节上的研究起步较晚,深度、力度均有待加强;RA 滑膜血管新生模型的研究虽然有了新的发展,但目前中医药研究所采用的模型仍较单一,在可供动态观察滑膜血管新生过程的复合体模型上的研究尚未见报道。中药多途径、多层次、多环节间接或直接地影响 RA 滑膜血管新生,其特点是整体作用、标本兼顾,这与现代的组学、系统生物学和网络药理学的系统特性相似。因此,下一步的工作是如何进行合理的学科交叉研究。相信随着现代科学技术的进步,中医药理论的完善和血管生成方法的不断改进,以 RA 滑膜血管新生为干预靶点的中医药研究也将得到更好的发展,最终从实验室走向临床。

【参考文献】

[1] 阎锡蕴. 血管生成及靶向治疗[J]. 医学分子生物学杂志, 2006, 3(5): 323.
 [2] Szekanecz Z, Koch A E. Chemokines and angiogenesis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2001, 13(3): 202.
 [3] Hirohats S, Sakakibara J. Angiogenesis as a possible elusive triggering factor in rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 1999, 353(9161): 1331.

[4] 童娟. 通痹灵合剂抑制血管翳形成的作用机理的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
 [5] Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis [J]. Cell, 1996, 86(3): 353.
 [6] Szekanecz Z, Besenyi T, Paragh G, et al. New insights in synovial angiogenesis [J]. Joint Bone Spine, 2010, 77(1): 13.
 [7] 任海霞, 肖诚, 李梢, 等. 类风湿性关节炎中的血管生成相关因子研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(4): 315.
 [8] 李香斌, 连金饶, 林娜, 等. 类风湿关节炎滑膜血管生成和血管翳[J]. 医学综述, 2010, 16(1): 7.
 [9] 吴家明, 陆茵, 郜明, 等. 血管生成实验模型研究进展[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(1): 11.
 [10] Staton C A, Stribbling S M, Tazzyman S, et al. Current methods for assaying angiogenesis *in vitro* and *in vivo* [J]. Int J Exp Pathol, 2004, 85(5): 233.
 [11] Kim W U, Kwok S K, Hong K H, et al. Soluble fas ligand inhibits angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2007, 9(2): R42.
 [12] Haas C S, Amin M A, Ruth J H, et al. *In vivo* inhibition of angiogenesis by interleukin-13 gene therapy in a rat model of rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(8): 2535.
 [13] Kong J S, Yoo S A, Kim J W, et al. Anti-neuropilin-1 peptide inhibition of synoviocyte survival, angiogenesis, and experimental arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(1): 179.
 [14] Haas C S, Amin M A, Allen B B, et al. Inhibition of angiogenesis by interleukin-4 gene therapy in rat adjuvant-induced arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(8): 2402.
 [15] Watanabe K, Penfold M E, Matsuda A, et al. Pathogenic role of CXCR7 in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(11): 3211.
 [16] DeBusk L M, Chen Y, Nishishita T, et al. Tie2 receptor tyrosine kinase, a major mediator of tumor necrosis factor alpha-induced angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(9): 2461.
 [17] Yue L, Shen Y X, Feng L J, et al. Blockage of the formation of new blood vessels by recombinant human endostatin contributes to the regression of rat adjuvant arthritis [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 567(1/2): 166.
 [18] Pan R, Dai Y, Gao X, et al. Scopolin isolated from *Erycibe obtusifolia* Benth stems suppresses adjuvant-induced rat arthritis by inhibiting inflammation and angiogenesis [J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(7/

- 8):859.
- [19] Lee J D, Huh J E, Jeon G, et al. Flavonol-rich RVHxR from rhus verniciflua stokes and its major compound fisetin inhibits inflammation-related cytokines and angiogenic factor in rheumatoid arthritic fibroblast-like synovial cells and *in vivo* models [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009,9(3):268.
- [20] ainbridge J, Madden L, Essex D, et al. Methionine aminopeptidase-2 blockade reduces chronic collagen-induced arthritis: potential role for angiogenesis inhibition [J]. *Arthritis Res Ther*,2007,9(6):R127.
- [21] Akhavan M A, Madden L, Buyschaert I, et al. Hypoxia upregulates angiogenesis and synovial cell migration in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*,2009,11(3):R64.
- [22] Fearon U, Mullan R, Markham T, et al. Oncostatin M induces angiogenesis and cartilage degradation in rheumatoid arthritis synovial tissue and human cartilage cocultures [J]. *Arthritis Rheum*,2006,54(10):3152.
- [23] Wang C H, Yao H, Chen L N, et al. CD147 induces angiogenesis through vascular endothelial growth factor and hypoxiainducible transcription factor 1 α -mediated pathway in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2011. doi: 10.1002/art.34341. [Epub ahead of print].
- [24] Hashizume M, Hayakawa N, Suzuki M, et al. IL-6/sIL-6R trans-signalling, but not TNF-alpha induced angiogenesis in a HUVEC and synovial cell co-culture system [J]. *Rheumatol Int*,2009,29(12):1449.
- [25] 张三印,陈钢,黄秀深,等.血管生成的中医理论初探[J].*中医杂志*,2007,48(9):773.
- [26] Li S, Lu A P, Wang Y Y, et al. Suppressive effects of a Chinese herbal medicine Qing-Luo-Yin extract on the angiogenesis of collagen induced arthritis in rats [J]. *Am J Chin Med*,2003,31(5):713.
- [27] 陈纪藩,刘清平,陈光星,等.通痹灵对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜组织血管内皮生长因子表达水平的影响[J].*广州中医药大学学报*,2003,20(1):4.
- [28] 黄清春,储永良,接力刚,等.通痹灵对类风湿关节炎滑膜细胞血管内皮生长因子 mRNA 的影响[J].*中国中医药信息杂志*,2009,16(2):33.
- [29] 沈维干,薛永骥,张育,等.芪芍合剂对关节炎大鼠炎症及血管新生相关因子的影响[J].*时珍国医国药*,2009,20(10):2608.
- [30] 甘丽,吴启富,康信忠,等.尪痹片对大鼠实验性类风湿关节炎的防治作用[J].*中药材*,2009,32(11):1734.
- [31] 梁虹,周玮,张育,等.益气通痹合剂抗胶原诱导的关节炎大鼠关节滑膜血管新生作用的研究[J].*中国实验方剂学杂志*,2009,15(5):63.
- [32] 梁清华,何金华,李霞玲,等.痹肿消汤对实验性关节炎大鼠滑膜 VEGF 表达水平的影响[J].*湖南医科大学学报*,2002,27(6):491.
- [33] 张花先,梁清华,陈疆,等.痹肿消汤对实验性关节炎大鼠血浆肿瘤坏死因子 α 和滑膜血管内皮生长因子表达影响的同步实验[J].*中国临床康复*,2005,92(7):118.
- [34] Liang Q H, Li C Y, Jiang C, et al. Effect of bizhongxiaotang on the expression of vascular endothelial growth factor in the synovial membrane and symptom of rheumatoid arthritis in rats [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2004,8(12):2391.
- [35] 张彦,宋欣伟,吴玲燕,等.类风关 1 号对佐剂关节炎大鼠滑膜 VEGF 和 COX-2 表达的影响[J].*天津中医药*,2009,26(3):230.
- [36] 王淑每,徐晓玉,张文亮,等.活血抗生滴丸治疗佐剂型关节炎大鼠的机制研究[J].*中药新药与临床药理*,2008,19(3):197.
- [37] 黄清春,储永良,接力刚,等.复方丹参注射液对 RF 滑膜细胞 VEGF mRNA 的影响[J].*安徽中医学院学报*,2007,26(1):41.
- [38] 李荣亨,贾萍,王淑美,等.从抗血管生成角度研究祖师麻治疗类风湿关节炎的作用机制[C].*全国第七届中西医结合风湿病学术会议论文汇编*.2008:170.
- [39] 任海霞,肖诚,孔丽,等.海蛇乙醇提取物对胶原诱导性关节炎大鼠滑膜血管生成的抑制作用[J].*中国中医基础医学杂志*,2007,13(2):115.
- [40] Kok T W, Yue P Y, Mak N K, et al. The anti-angiogenic effect of sinomenine [J]. *Angiogenesis*,2005,8(1):3.
- [41] 陈刚,徐晓玉,叶兰,等.川芎嗪对大鼠胶原性关节炎滑膜 VEGF 及 VEGF mRNA 表达的影响[J].*中国药理学通报*,2006,22(10):1199.
- [42] 蔡辉,郑召岭,商玮,等.姜黄素对佐剂性关节炎大鼠滑膜病理的影响[J].*徐州医学院学报*,2008,28(6):367.
- [43] 蔡辉,商昂,郭郡浩,等.姜黄素对佐剂性关节炎大鼠滑膜血管新生的影响[J].*中国微循环*,2009,13(6):497.
- [44] 朱国福,张慧卿,侯爱君,等.雷公藤单体化合物 TW3 抗血管生成作用的实验研究[J].*上海中医药杂志*,2007,41(9):70.
- [45] Akhavan M A, Larsen H, Paleolog E. Circulating endothelial progenitor cells as a link between synovial vascularity and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*,2007,36(2):83.

[责任编辑 何伟]