

参考文献

- [1] He S, Wang X. Myocardial ischemia/reperfusion injury: the role of adaptor proteins Crk [J]. *Perfusion* 2017 32(5) : 345 – 349.
- [2] Morciano G, Bonora M, Campo G, et al. Mechanistic Role of mPTP in Ischemia – Reperfusion Injury [J]. *Adv Exp Med Biol* 2017 982: 169 – 189.
- [3] Wang YY, Li T, Liu YW, et al. Ischemic Postconditioning Before Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST – Segment Elevation Myocardial Infarction Reduces Contrast – induced Nephropathy and Improves Long – term Prognosis [J]. *Arch Med Res* 2016 47: 483 – 488.
- [4] Jiang YQ, Chang GL, Wang Y, et al. Geniposide Prevents Hypoxia/Reoxygenation – Induced Apoptosis in H9c2 Cells: Improvement of Mitochondrial Dysfunction and Activation of GLP – 1R and the PI3K/AKT Signaling Pathway [J]. *Cell Physiol Biochem* 2016 39(1) : 407 – 421.
- [5] Tardif JC, Carrier M, Kandzari DE, et al. Effects of pyridoxal – 5' – phosphate (MC – 1) in patients undergoing high – risk coronary artery bypass surgery: results of the MEND – CABG randomized study [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007 133(6) : 1604 – 1611.
- [6] Karaca P, Konuralp C, Enc Y, et al. Cardioprotective effect of aprotinin on myocardial ischemia/reperfusion injury during cardiopulmonary bypass [J]. *Circ J* 2006 70(11) : 1432 – 1436.
- [7] Bicer M, Senturk T, Yanar M, et al. Effects of off – pump versus on – pump coronary artery bypass grafting: apoptosis, inflammation, and oxidative stress [J]. *Heart Surg Forum* 2014 17(5) : E271 – E276.
- [8] Zengin E, Sinning C, Zeller T, et al. Activity of superoxide dismutase copper/zinc type and prognosis in a cohort of patients with coronary artery disease [J]. *Biomark Med* 2015 9(6) : 597 – 604.
- [9] Jiang YQ, Chang GL, Wang Y, et al. Geniposide Prevents Hypoxia/Reoxygenation – Induced Apoptosis in H9c2 Cells: Improvement of Mitochondrial Dysfunction and Activation of GLP – 1R and the PI3K/AKT Signaling Pathway [J]. *Cell Physiol Biochem* 2016 39(1) : 407 – 421.
- [10] Beckers PAJ, Gielis JF, Van Schil PE. Lung ischemia reperfusion injury: the therapeutic role of dipeptidyl peptidase 4 inhibition [J]. *Ann Transl Med* 2017 5(6) : 129.
- [11] Tang L, Mo Y, Li Y, et al. Urolithin A alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury via PI3K/Akt pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2017 486(3) : 774 – 780.
- [12] Zhang M, Sun D, Li S, et al. Lin28a protects against cardiac ischaemia/reperfusion injury in diabetic mice through the insulin – PI3K – mTOR pathway [J]. *J Cell Mol Med* 2015 19(6) : 1174 – 1182.
- [13] Zhou C, Bai J, Jiang C, et al. Geranylgeranylacetone attenuates myocardium ischemic/reperfusion injury through HSP70 and Akt/GSK – 3 β /eNOS pathway [J]. *Am J Transl Res* 2017 9(2) : 386 – 395.

(收稿日期: 2018 – 05 – 11)

DOI: 10.3969/j. issn. 1671 – 4695. 2018. 20. 008 文章编号: 1671 – 4695(2018) 20 – 2155 – 04

JAK/STAT 信号通路在变应性鼻炎大鼠鼻黏膜组织中的表达及意义

彭伟 周明 赵艾君 (湖北省仙桃市第一人民医院耳鼻喉科 湖北 仙桃 433000)

【摘要】 目的 探讨 JAK/STAT 信号通路在大鼠变应性鼻炎(AR) 鼻黏膜中的表达, 探讨其在变应性鼻炎中的作用。方法 40 只大鼠分为两组: 对照组和变应性鼻炎组。变应性鼻炎组采用二异氰酸甲苯酯(TDI) 制作大鼠实验性 AR 模型; 对照组则给予 TDI 溶剂醋酸乙酯滴鼻。取两组大鼠下鼻甲组织, 利用实时荧光定量 PCR(q – PCR) 检测 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT3 mRNA 表达, 利用 Western blot 检测 p – JAK1、p – JAK2、p – STAT1 和 p – STAT3 蛋白表达。结果 q – PCR 结果显示, 变应性鼻炎组 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT3 mRNA 表达均显著高于对照组($P < 0.05$); Western blot 结果显示, 变应性鼻炎组 p – JAK1、p – JAK2、p – STAT1 和 p – STAT3 蛋白表达均显著高于对照组($P < 0.05$)。结论 变应性鼻炎发生后 JAK/STAT 信号通路被激活, 可能是变应性鼻炎治疗的靶点。

【关键词】 大鼠 变应性鼻炎 JAK/STAT 信号通路 基因表达 靶向治疗

Expression of JAK/STAT signaling pathway in nasal mucosa of allergic rhinitis rats. PENG Wei, ZHOU Ming, ZHAO Ai – jun. Department of Otolaryngology, The First People's Hospital of Xiantao, Xiantao Hubei 433000, China.

【Abstract】 Objective To explore the expression of JAK/STAT signaling pathway in nasal mucosa of allergic rhinitis rats and its underlying mechanism. **Methods** Model of experimental allergic rhinitis was made by toluene diisocyanate, and 40 rats were divided into 2 groups: the control group and the allergic rhinitis group. The mRNA expression of JAK1, JAK2, STAT1 and STAT3 were detected by real time PCR. Meanwhile, the protein expression of p – JAK1, p – JAK2, p – STAT1 and p – STAT3 were valued by western blot. **Results** Real time PCR showed that the mRNA expression of JAK1, JAK2, STAT1 and STAT3 in the allergic rhinitis group were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). Meanwhile, western blot showed that, the protein expression of p – JAK1, p – JAK2, p – STAT1 and p – STAT3 were markedly higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** JAK/STAT signaling pathway might be activated in allergic rhinitis rats, which could be the target of the treatment of allergic rhinitis.

【Key words】 Rats; Allergic rhinitis; JAK/STAT signaling pathway; Gene expression; Argeted therapy

近年来, 随着工业化进展、大气污染的加重以及人们生活环境和生活方式的急剧变化, 各种变态反应性疾病日益增多, 其中, 变应性鼻炎(AR) 的发病率有全球性增长的趋势^[1-2]。变态反应进程中有多种细胞因子参

与, 且相应表达均有上调, 继 Ras 途径发现之后蛋白激酶(JAK1) /信号转导与转录因子 3(STAT3) 信号途径是又一重要的细胞因子信号转导通路。在 JAK1/STAT3 信号途径中, STAT3 蛋白是转录活化因子家族和信号转

导中的重要成员,其主要能被白介素(IL)-23、IL-12激活,从而促进IL-17和干扰素- γ 的表达^[3]。并且STAT3蛋白也被认为在Th1/Th2的分化调控以及因此失调所引发的一类自身免疫性疾病中发挥重要的作用^[4-5]。目前JAK1/STAT3在AR中的机制并不明确,鲜有研究报道。本实验利用二异氰酸甲苯酯(TDI)制作大鼠实验性AR模型,通过测定鼻黏膜基因和蛋白表达,探讨JAK1/STAT3在AR中的作用机制,以期为临床AR的靶向治疗提供科学理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和试剂 SPF级SD大鼠40只,雄性,200~250 g,由华中科技大学同济医学院实验动物中心提供,实验前适应性喂养一周。二异氰酸甲苯酯(TDI)(Sigma公司);山羊抗大鼠p-JAK1、p-JAK2,小鼠抗大鼠p-STAT1和p-STAT3一抗(Abcam公司);SYBR green I real time PCR Kit试剂盒(Takara公司,日本);0.9%氯化钠溶液(由华中科技大学同济医学院附属同济医院提供);兔抗山羊二抗、山羊抗小鼠二抗(北京中衫金桥生物技术有限公司);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)(上海碧云天生物技术有限公司);DAB(北京诺博莱德科技有限公司)。

1.2 模型的制作 每只大鼠给予二异氰酸甲苯酯(TDI)滴鼻。即用微量加样器将溶于醋酸乙酯的10%TDI准确滴于大鼠双侧前鼻孔内,每侧10 μ l,每日1次,连续5次为一致敏期,共致敏2次,间隔期为3周。于第2次致敏结束后1周,用5%TDI滴鼻行激发试验,方法同前,隔日1次,共4周。模型成功标准参见文献[6]。对照组则给予TDI溶剂醋酸乙酯滴鼻,方法同上。

1.3 实验分组 40只SD大鼠分为两组:对照组和变应性鼻炎组,每组20只。造模成功后利用断颈法处死各组大鼠,取出鼻中隔黏膜进行实验室检测。

1.4 实时荧光定量PCR检测JAK1、JAK2、STAT1和STAT3 mRNA表达 将两组大鼠鼻中隔黏膜充分剪碎后,加入Trizol试剂提取总RNA,逆转录成cDNA,利用SYBR green I real time PCR Kit试剂盒扩增目的基因,引物由上海生工生物工程有限公司合成,以GAPDH作为内参,各引物序列见表1。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法检测相关基因的相对表达量。

表1 目的基因引物序列及产物长度

基因	基因序列	产物长度(bp)
JAK1	上游5'-CATGGTGAAGAGTTTGTGGA-3' 下游5'-CAGCTGTTTGGCAACTTTGAATT-3'	58
JAK2	上游5'-GCTAAGGAGAAGGACCAGAC-3' 下游5'-TGAAGCACTGCTGAATGAAC-3'	257
STAT1	上游5'-AGGAAGCACCAGACGCAATG-3' 下游5'-AGCCCACTATCCGAGACACC-3'	179
STAT3	上游5'-ATTCTACTGGAGTGCCGTAAC-3' 下游5'-ACAGGATGCGTAGGTTCTTG-3'	247
GAPDH	上游5'-ACAGCAACAGGTGCTGGAC-3' 下游5'-TTTGAGGGTGCAGCGAAGCTT-3'	252

1.5 Western blot检测p-JAK1、p-JAK2、p-STAT1和p-STAT3蛋白表达 将两组大鼠鼻中隔黏膜充分剪碎后,加入裂解液裂解30 min后,以离心半径3 cm,12 000 r/min离心30 min,取上清,二喹啉酸(BCA)法蛋白定量后调整至同等浓度,每孔上样40 μ g,经12%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)凝胶电泳后转移至聚偏氟乙烯膜,5%脱脂奶粉封闭1 h,加入TBST稀释的山羊抗大鼠p-JAK1(1:2 000)、p-JAK2(1:5 000)、小鼠抗大鼠p-STAT1(1:2 500)和p-STAT3(1:5 000)一抗4℃过夜,TBST洗膜3次,加入二抗(1:5 000)室温孵育2 h,TBST洗膜3次,DAB显色,加入化学显示剂后定影。以目的蛋白条带灰度值/GAPDH蛋白条带灰度值作为相对表达量。

1.6 统计学分析 数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并用SPSS 18.0软件对数据进行分析,采用独立样本t检验进行统计分析,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织学观察 对照组为正常鼻黏膜,鼻黏膜较薄,可见少量嗜酸性粒细胞,鼻黏膜组织结构致密;变应性鼻炎组鼻黏膜水肿、上皮破坏、嗜酸性粒细胞明显浸润,鼻黏膜组织结构及排列紊乱。见图1。

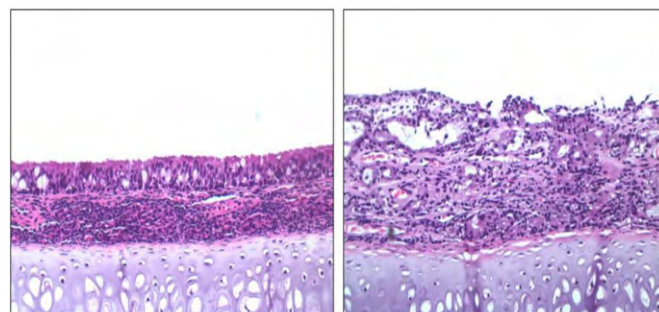


图1 各组大鼠鼻黏膜组织学观察(HE染色,倒置显微镜 $\times 20$)

2.2 实时荧光定量PCR检测 结果显示,变应性鼻炎组JAK1、JAK2、STAT1和STAT3 mRNA表达显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组大鼠鼻黏膜区JAK1、JAK2、STAT1和STAT3 mRNA表达

组别	JAK1	JAK2	STAT1	STAT3
对照组	1.01 \pm 0.08	1.03 \pm 0.11	1.04 \pm 0.12	1.02 \pm 0.10
变应性鼻炎组	8.69 \pm 0.73	11.92 \pm 1.13	30.74 \pm 2.45	6.83 \pm 0.87
t值	17.262	22.045	18.951	9.178
P值	0.012	0.001	0.007	0.024

2.3 Western blot检测 结果显示,变应性鼻炎组p-JAK1、p-JAK2、p-STAT1和p-STAT3蛋白条带显著深于对照组,利用Image J软件分析灰度值显示,变应性鼻炎组p-JAK1、p-JAK2、p-STAT1和p-STAT3蛋白灰度值显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图2、表3。

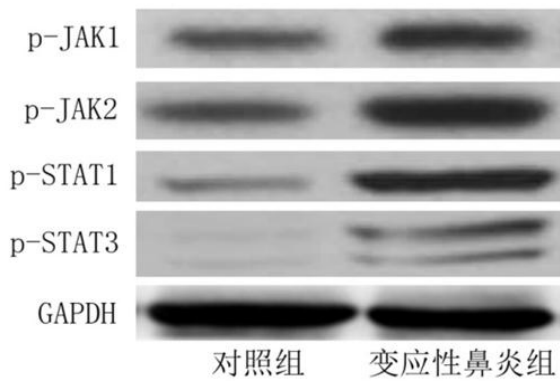


图2 Western blot 检测 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT1 和 p-STAT3 蛋白表达

表3 两组 p-JAK1、p-JAK2、p-STAT1 和 p-STAT3 蛋白表达比较

组别	p-JAK1	p-JAK2	p-STAT1	p-STAT3
对照组	1.03 ± 0.14	1.02 ± 0.21	1.01 ± 0.17	1.04 ± 0.23
变应性鼻炎组	7.26 ± 0.56	6.38 ± 0.49	11.34 ± 1.27	9.85 ± 0.99
t 值	16.98	8.27	14.63	17.56
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

变应性鼻炎(AR)是一类由特异性个体接触特异性变应原后由免疫球蛋白 E(IgE)作为中间介质引起的,由炎性介质释放并作用于效应器官的鼻黏膜慢性非感染性炎症反应^[7]。目前临床对于变应性鼻炎的治疗大多采用避免接触变应原、药物治疗、特异性免疫治疗、手术治疗和抗 IgE 治疗,逐渐减轻临床症状,而难以根治,缺乏特异有效的靶向治疗^[8]。TDI 作为半抗原,与体内血清蛋白结合,通过变态反应机制,引起鼻超敏反应,形成变应性鼻炎模型。本研究采用 TDI 滴鼻法制备 AR 模型。

JAK/STAT 信号通路广泛参与细胞增殖、分化、凋亡以及免疫调节等过程^[9]。呼吸系统中,参与气管、支气管及肺组织或细胞的免疫调节机制。而对于变应性鼻炎尚未见研究报道。JAK2 是一类胞质内非受体型可溶性酪氨酸蛋白激酶,在动物各组织和细胞中均有表达。STAT 是一类胞浆蛋白,作为 JAK/STAT 信号传导通路中 JAK 重要的底物,炎性反应后 STAT 上 SH2 结构域与细胞膜受体中磷酸化的酪氨酸残基结合并磷酸化,迅速形成同源或异源二聚体,转运至细胞核内,与相关的启动子结合,参与调节靶基因转录,从而实现细胞因子受体介导的信号传导,完成机体获得性免疫应答反应^[10]。研究显示,JAK/STAT 信号通路与炎症反应密切相关,目前发现的多种炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、趋化因子(CXCL)、白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 等,它们可通过激活 JAK/STAT 信号通路,诱导炎症反应的发生^[11]。呼吸系统疾病与大气污染密切相关,污染气体中二氧化氮(NO₂)占据重要作用。研究表明,吸入的 NO₂ 可以通过大量表达 JAK1、JAK3 及 STAT6 基因和蛋白激活 JAK/STAT 信号通路,诱导 Th1/Th2 细胞比例失调,主要为 Th1 升高,产生大量 IFN- γ 、IL-2、IL-4 等炎症因子,从而参与气道或肺组织的炎症反应^[12]。也

有研究认为,JAK/STAT 信号通路可能在肺纤维化病理进程中具有一定作用,通过激活 JAK、STAT1、STAT3 的异常表达,诱导炎症细胞在肺组织内聚集,刺激成纤维细胞增殖、平滑肌细胞,诱导胶原合成,从而导致肺纤维化^[13,14]。本研究显示,变应性鼻炎后 JAK1、JAK2、STAT1 和 STAT3 基因和蛋白大量表达,明显高于对照组,提示变应性鼻炎发生后 JAK/STAT 信号通路被激活,可能是变应性鼻炎治疗的靶点。

JAK/STAT 信号通路可以和其它通路相互作用产生复杂的生物学作用。这些通路之间的关系非常复杂,它们路径在多个层次相交叉,彼此互相活化,形成一个错综复杂的通路网络。但通过抑制 JAK/STAT 通路可以减缓许多疾病的进展,如各种实体瘤、白血病、淋巴瘤、炎症性疾病^[15,16]。研究 JAK/STAT 通路有助于深入了解变应性鼻炎发病机制,能为临床寻找新的治疗靶点、研发新的靶向药物提供科学依据。

4 结论

总之,变应性鼻炎发生后 JAK/STAT 信号通路被激活,可能是变应性鼻炎治疗的靶点。

参考文献

- [1] Krajewska-Wojtyls A, Jarzab J, Zawadzka K, et al. Local Allergic Rhinitis in Adult Patients with Chronic Nasal Symptoms [J]. *Int Arch Allergy Immunol* 2017, 173(3): 165-170.
- [2] Rondón C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010, 10(1): 1-7.
- [3] Shi Z, Jiang W, Wang M, et al. Inhibition of JAK/STAT pathway restrains TSLP-activated dendritic cells mediated inflammatory T helper type 2 cell response in allergic rhinitis [J]. *Mol Cell Biochem* 2017, 430(1-2): 161-169.
- [4] Yu DL, Zhang T, Wu K, et al. MicroRNA-448 suppresses metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma through targeting JAK1/STAT3 pathway [J]. *Oncol Rep* 2017, 38(2): 1075-1082.
- [5] Chen SF, Zhang ZY, Zhang JL. Matrine increases the inhibitory effects of afatinib on H1975 cells via the IL-6/JAK1/STAT3 signaling pathway [J]. *Mol Med Rep* 2017, 16(3): 2733-2739.
- [6] 中华中医药学会中药实验药理专业委员会. 变应性鼻炎动物模型制备规范(草案) [J]. *中草药* 2018, 49(1): 50-57.
- [7] Shabankarehfar E, Ostovar A, Farokhi S, et al. Air- and Dust-Borne Fungi in Indoor and Outdoor Home of Allergic Patients in a Dust-Storm-Affected Area [J]. *Immunol Invest* 2017, 46(6): 577-589.
- [8] Erel F, Sarioglu N, Kose M, et al. Intradermal Skin Testing in Allergic Rhinitis and Asthma with Negative Skin Prick Tests [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2017, 16(3): 193-197.
- [9] Zhang L, Wang Y, Ma J, et al. Exogenous MSCs ameliorate hypoxia/reoxygenation injury in renal tubular epithelial cells through JAK/STAT signaling pathway-mediated regulation of HMGBl [J]. *Am J Transl Res* 2017, 9(5): 2412-2420.
- [10] Welsch K, Holstein J, Laurence A, et al. Targeting JAK/STAT signaling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors [J]. *Eur J Immunol* 2017, 47(7): 1096-1107.
- [11] Shang AQ, Wu J, Bi F, et al. Relationship between HER2 and JAK/STAT-SOCS3 signaling pathway and clinicopathological features and prognosis of ovarian cancer [J]. *Cancer Biol Ther* 2017, 18(5): 314-322.

- [12] Ji X, Han M, Yun Y, et al. Acute nitrogen dioxide (NO₂) exposure enhances airway inflammation via modulating Th1/Th2 differentiation and activating JAK-STAT pathway [J]. *Chemosphere* 2015, 120: 722-728.
- [13] Chen W, Hong YQ, Meng ZL. Bioinformatics analysis of molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(23): 3557-3563.
- [14] Zhang Y, Liang R, Chen CW, et al. JAK1-dependent transphosphorylation of JAK2 limits the antifibrotic effects of selective JAK2 inhibitors on long-term treatment [J]. *Ann Rheum Dis* 2017, 76(8): 1467-1475.
- [15] Baan CC, Kannegieter NM, Felipe CR, et al. Targeting JAK/STAT Signaling to Prevent Rejection After Kidney Transplantation: A Reappraisal [J]. *Transplantation*, 2016, 100(9): 1833-1839.
- [16] Al-Samhari MM, Al-Rasheed NM, Al-Rejaie S, et al. Possible involvement of the JAK/STAT signaling pathway in N-acetylcysteine-mediated antidepressant-like effects [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241(5): 509-518.

(收稿日期: 2018-04-29)

DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.20.009 文章编号: 1671-4695(2018)20-2158-04

槲子苷对大鼠类风湿性关节炎的治疗作用和机制研究

陈曾凤¹ 罗涛^{2*} 陈汉玉¹ 冷冬月¹ (1 十堰市太和医院慢性病康复中心 湖北 十堰 442000;
2 武汉亚洲心脏病医院心肺功能检测中心 湖北 武汉 430000)

【摘要】 目的 探索槲子苷对大鼠类风湿性关节炎的治疗作用及相关机制。方法 60只SD大鼠随机分为对照组、模型组和实验组,每组20只。模型组制作类风湿关节炎模型,实验组在制作模型后给以槲子苷50 mg/(kg·d)处理,连续28 d。对照组和模型组给予等量生理盐水处理。观察各组大鼠体重、关节肿胀和多发关节炎指数的影响;ELISA检测血清中肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素6(IL-6)水平;Western blot检测关节软骨Bax及Bcl-2蛋白表达。结果 造模后,模型组大鼠自第14天体重增长较慢,关节炎指数明显提高,后肢关节严重肿胀;第28天开始,实验组体重增长开始增加,关节炎指数明显降低,关节肿胀程度降低,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);ELISA结果显示,第42天,模型组大鼠血清TNF-α和IL-6水平明显提高,而实验组大鼠血清TNF-α和IL-6水平明显减低,与模型组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);Western blot结果显示,第42天,模型组大鼠关节软骨Bax蛋白表达显著提高,Bcl-2蛋白表达显著降低,而实验组Bax蛋白和Bcl-2蛋白表达得到明显逆转($P < 0.05$)。结论 槲子苷能明显减轻类风湿关节炎对大鼠的炎性损伤,可能是通过降低血清炎症因子水平及抑制软骨细胞凋亡从而达到治疗作用。

【关键词】 大鼠 类风湿关节炎 槲子苷 肿瘤坏死因子α 白细胞介素6

Therapeutic effect of geniposide on rheumatoid arthritis in rats. CHEN Zeng-feng¹, LUO Tao², CHEN Han-yu¹, et al. 1 Chronic Disease Rehabilitation Center, Shiyan Taihe Hospital, Shiyan Hubei 442000, China; 2 Cardiopulmonary Function Testing Center, Wuhan Asian Heart Hospital, Wuhan Hubei 430000, China.

【Abstract】 Objective To study the effect of geniposide on rheumatoid arthritis and its underlying mechanism. **Methods** 60 SD rats were divided into 3 groups: the control group, model group and test group, 20 rats in each group. Rats in the test group were intraperitoneal injection with 50 mg/(kg·d) geniposide for 28 days. Rats in the control group and model group received the same volume normal saline. Mean while, the body weight, articular swelling degree of rats and the arthritis index (AI) were observed. Besides, the serums level of TNF-α and IL-6 were valued by ELISA, and the protein expression of Bax and Bcl-2 were detected by western blot at 42nd day, respectively. **Results** As compared with the normal group, the joint of rats in model group showed swelling, with slower body weight growth, significantly increased AI at 14th day, while, the index were reversed by geniposide in the test group at 28th day ($P < 0.05$). ELISA indicated that the serums level of TNF-α and IL-6 were significantly higher in the model group, and geniposide markedly suppressed the serums level of TNF-α and IL-6 in the test group, compared with model group. Western blot demonstrated that the protein expression of Bax was significantly up regulated in the model group and Bcl-2 was markedly down regulated at the same time, geniposide effectively reversed these index in the test group, compared with model group.

Conclusion Geniposide can effectively protect the rheumatoid arthritis in rats probably via its anti-inflammatory and anti-apoptotic pathway.

【Key words】 Rats; Rheumatoid arthritis; Geniposide; Tumor necrosis factor α; Interleukin 6

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性全身性自身免疫性疾病,其病理基础为滑膜炎,涉及一系列的免疫反应,抗原、巨噬细胞、细胞因子等多种因素参与导致软骨和骨的降解,最终导致关节畸形和功能障碍^[1]。RA的严重程度及预后影响因素主要包括关节持续肿胀、血清炎症因子水平、抗体滴度类风湿结节等^[2]。既往对于RA的治疗多采用抗风湿药物早期联合使用,对RA的预后有一定的改善作用,而对大多数

患者的病情不能得到很好有效地控制^[3]。槲子苷(Geniposide, GEN)是一类环烯醚萜苷类化合物,研究显示GEN具有抗炎、镇痛、利胆、治疗软组织损伤以及抑制胃液分泌和降低胰淀粉酶等作用^[4]。本研究拟通过建立大鼠经典RA模型,通过GEN干预,观察GEN对RA的作用效果及相关机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级SD大鼠60只,雄性,200~250 g,由华中科技大学实验动物中心提供,适应性喂养2周后进入实验。

* 通讯作者: 罗涛 E-mail: 278188116@qq.com