

诃子抗类风湿性关节炎的药效物质基础及药理作用研究[△]

刘芳^{1*}, 张璞², 赵鸿燕¹, 谢永红¹, 刘松青^{1,3#} (1. 第三军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400038; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院, 重庆 401121; 3. 重庆医科大学附属第三医院药剂科, 重庆 401120)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3575-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.31

摘要 目的: 为进一步研究诃子抗类风湿性关节炎(RA)的药效物质基础及药理作用机制提供参考。方法: 以“诃子”“类风湿性关节炎”“药理”“Rheumatoid arthritis”“*Terminalia chebula*”等为关键词, 组合查询自建库起至2017年5月1日在PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、维普等数据库中的相关文献, 从RA的发病机制及病理过程、西药和中药治疗RA的现状、诃子抗RA的药效物质基础和药理作用等方面进行综述。结果与结论: 共检索到相关文献261篇, 其中有效文献39篇。RA发病机制复杂, 目前尚无特效治愈药。化学药与生物制剂的治疗目标为使疾病缓解或处于低疾病活动状态; 中药则以祛风除湿、通络止痛为治疗原则。酚酸类化合物和萜类化合物是诃子发挥抗RA的主要药效物质基础。诃子具有镇痛抗炎、调节免疫、诱导细胞凋亡和保护软骨等多方面的抗RA药理作用, 既可改善RA症状也可控制RA病程发展。目前关于诃子抗RA的药效物质还缺乏系统性基础研究, 主要集中于酚酸类成分, 且大多属于药效学的观察研究, 缺乏较为深入的机制探讨。

关键词 诃子; 类风湿性关节炎; 治疗现状; 药效物质基础; 药理作用

类风湿性关节炎(RA)是以多关节滑膜炎、骨及软骨破坏为主要特征的一类慢性自身免疫性疾病, 其致残率极高, 是造成劳动力丧失的主要原因之一^[1]。RA是一种世界范围内的疾病, 其患病率占世界总人口数的0.5%~1%^[2]。RA的患病率不受地域和种族的影响, 在全球基本相似, 但也有部分例外, 如在我国的患病率就偏低, 我国RA患病率为0.19%~0.41%^[3]。RA好发于女性, 在女性和男性中的发病比例为2:1~3:1^[4]。研究显示, 80%的RA患者在发病12年后出现部分残疾, 16%的患者完全残疾^[1]。作为高发病率、高药物需求的疾病, RA的治疗给各国的国民经济带来严重负担, 包括医疗支出和生产损失等。2015年全球用于治疗RA的药物支出达214亿美元, 预测2017~2023年全球RA治疗市场将以2.1%的年复合增长率稳步增长^[5]。因此, RA药物开发成为全球研究热点。

RA在中医中属于“痹证”的范畴, 中药在RA的治疗方面目前已取得了较好的疗效^[6]。笔者以“诃子”“类风湿性关节炎”“药理”“Rheumatoid arthritis”“*Terminalia chebula*”等为关键词, 组合查询自建库起至2017年5月1日在PubMed、Web of Science、Embase、中国知网、维普等数据库中的相关文献。结果, 共检索到相关文献261篇, 其中有效文献39篇。现从RA的发病机制及病理过程、西药和中药治疗RA现状、诃子抗RA的药效物质基础和药理作用等方面进行综述, 以期为进一步研究诃子抗RA的药效物质基础及药理作用机制提供参考。

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81603391)

* 主管药师, 博士研究生。研究方向: 中药抗炎与免疫药物药理。电话: 023-68765991。E-mail: liufang0209@163.com

通信作者: 主任药师, 博士生导师。研究方向: 中药有效成分的提取分离及其药理活性研究。电话: 023-60353045。E-mail: songqing-liu@hotmail.com

1 RA的发病机制及病理过程

RA的发病机制非常复杂, 迄今尚无定论, 但普遍认为RA发病是多种因素共同作用的结果, 其中遗传因素与环境因素已被证实与RA的发病相关^[4]。

遗传因素参与发病最有说服力的证据是同卵双生子的共患病率为12%~15%, 远高于一般人群中1%的患病率^[4]。而全基因组关联分析显示, 人类白细胞抗原DR4(HLA-DR4)与RA易感性呈显著正相关; RA的易感性与HLA-DR4分子b链的第三高变区相关, 位置在70~74位氨基酸。在一些人群中, 高达96%的RA患者具有相似的HLA-DR4位点^[7]。其他已证实与RA易感性呈正相关的基因还包括核因子κB(NF-κB)信号通路相关基因, 如肿瘤坏死因子受体相关因子1-C5和c-REL等; 以及与T细胞刺激、活化和分化有关的基因, 如非受体蛋白质酪氨酸磷酸酶22和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4等^[8]。

除遗传因素外, 一些环境因素与RA的易感性也明确相关, 其中吸烟是最明确的环境危险因素。研究显示, 吸烟或其他支气管刺激可能激活呼吸道的天然免疫系统, 而天然免疫系统的反复激活可能导致自身免疫反应和滑膜炎的发生^[9]。吸烟和易感表位可以分别在一定程度上增加RA的易感性且两者联合具有协同作用。

RA的病理过程主要涉及滑膜的炎症反应, 其中免疫相关的树突状细胞、巨噬细胞、B细胞和T细胞等均与RA病理相关^[10-12]。此外, 各类细胞因子如肿瘤坏死因子α(TNF-α)、γ-干扰素、白细胞介素(IL)-1β、IL-6、IL-12、IL-15、IL-17、IL-23、IL-33和趋化因子如单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)等在RA发病过程中也起着重要作用^[13-14]。

2 化学药、生物制剂和中药治疗RA的现状

2.1 化学药、生物制剂治疗RA的现状

目前任何一种治疗方案均不能彻底治愈RA,故RA患者的治疗目标是使疾病缓解或处于低疾病活动状态,治疗目的仍以镇痛、控制炎症、预防关节软骨及骨破坏和防止关节功能丧失及残疾为主^[3,15]。笔者将临床上常被用于治疗RA的化学药、生物制剂归纳起来,有如下几类:(1)改善病情抗风湿药(DMARDs)。这类药物主要通过不同机制控制病情的发展,可以单独或者联合用药。目前临床上应用最多的是甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、羟氯喹和来氟米特这4种传统抗风湿药,而金制剂、硫唑嘌呤、环孢素和青霉胺等因较大的毒副作用,目前临床应用较少。(2)糖皮质激素。糖皮质激素具有强大的抗炎和免疫抑制作用,治疗RA起效快、效果显著,但因广泛的药理学活性,其不良反应亦显著,可引起物质代谢和水盐代谢紊乱,不适合长期使用。(3)非甾体类抗炎药(NSAIDs)。这类药物主要作用机制是抑制环氧化酶(COX)的活性,进一步抑制前列腺素(PG)生成从而达到治疗效果。此类药物易引起胃肠道方面的副作用,对RA的治疗效果有限,目前主要作为帮助缓解症状的辅助药物。常用的NSAIDs药物主要有阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸和美洛昔康等。(4)生物制剂。生物制剂是针对特定致病性靶分子的拮抗剂,其靶向性高、治疗目标明确,具有选择性高、副作用小的特点,是近年来治疗RA等自身免疫性疾病的主要治疗手段。但生物制剂价格普遍昂贵,增加了患者的经济负担^[9]。目前常见的生物制剂有TNF- α 拮抗剂,如阿达木单抗、依那西普、英夫利昔单抗等;IL-6受体单克隆抗体,如妥珠单抗;抑制B细胞的利妥昔单抗以及T细胞刺激调节剂阿巴西普等^[17-18]。

美国风湿病学会颁布的2015年版RA治疗指南提出,无论患者的RA活动度如何,均应采取达标治疗的策略而不是非达标治疗^[9]。不同类型患者治疗方案不同,但总体来说,如果患者从未使用过DMARDs,可先使用DMARDs单药治疗(首选甲氨蝶呤);如果DMARDs单药治疗效果不佳,可采用DMARDs联用或TNF拮抗剂或其他非TNF的生物制剂,而不是继续DMARDs单药治疗;如果患者在使用DMARDs联用或TNF拮抗剂或其他非TNF的生物制剂治疗后仍处于中、高疾病活动度状态时,可考虑短期加用低剂量的糖皮质激素;如果疾病处于低活动度状态,则继续DMARDs治疗;当疾病处于缓解期,可将DMARDs和TNF拮抗剂或非TNF的生物制剂逐渐减量。治疗期间,在评估疗效的同时应关注RA的并发症和药物的毒副作用,并注意治疗方案的调整。

2.2 中药治疗RA的现状

中医称RA为“痹症”“历节病”“痛风”“尪痹”等^[20]。根据其病因又分为风痹、寒痹、湿痹、热痹,主要是由正气不足、复感外邪,致使经络痹阻、气血运行不畅、痰瘀互结,从而引起的肢体关节肿胀、肌肉酸痛、屈伸不利或关节灼热、肿大等为主症的一类病症。“痹症”的治疗以

祛风除湿、温经散寒、通络止痛为基本原则^[21]。中药大多数起效较慢,且因为多组分的特点,药效物质基础和作用机制不易阐明,缺乏公认的科学评价体系。目前临床上较多的中药及其成品制剂用于RA的联合药物治疗,如雷公藤多苷片、白芍总苷胶囊、尪痹片等。而以诃子为主要组分的藏药扎冲十三味丸、风湿塞隆胶囊和风湿止痛丸等,在临床中也广泛用于RA的治疗。

3 诃子抗RA的药效物质基础和药理作用

诃子为使君子科植物诃子(*Terminalia chebula* Retz.)或绒毛诃子(*Terminalia chebula* Retz. var. *tomentella* kurt.)的干燥成熟果实^[22],在《金匱要略》中又名诃黎勒,在《千金要方》中又名诃黎,在《外台》中又名诃梨,在《传信方》中又名随风子;原产于印度、马来西亚和缅甸等国,我国云南、广东、广西、西藏等地也均有分布^[23]。诃子在我国民间用药较广泛,藏药学经典著作《晶珠本草》记载,诃子具有藏药具备的六味、八性、三化味和十七效,能治诸病,被称为“藏药之王”。而在原产国印度,诃子因其药用价值较高被用来治疗各种疾病,是印度传统医药阿育吠陀草药中排名较前的几种天然药物之一^[23]。2015年版《中国药典》(一部)记载,诃子味苦、酸、涩,性平,归肺、大肠经,具有涩肠止泻、敛肺止咳、降火利咽的功效^[22]。

3.1 诃子抗RA的药效物质基础

据报道,诃子所含的化学成分丰富,主要包括鞣质类、酚酸类、三萜类、黄酮类、挥发油等成分;其提取物具有抗氧化、抗糖尿病、抗菌、镇痛抗炎、免疫调节,诱导细胞凋亡和保护软骨等多种药理活性^[24]。研究显示,诃子中的酚酸类化合物和萜类化合物是发挥抗RA的主要药效物质基础^[25-26]。

3.2 诃子抗RA的药理作用

3.2.1 镇痛抗炎作用 在RA的发生发展过程中,往往伴有明显的疼痛。而病理生理研究显示RA发展过程中还伴随巨噬细胞异常活化,活化的巨噬细胞通过分泌多种炎症因子(如IL-1 β 、IL-6、TNF- α)和炎症介质在这一过程中起到至关重要的作用,诱导关节炎症性肿胀,导致关节软骨及骨破坏^[27]。诃子提取物及其有效成分诃黎勒酸和诃子宁体内内外均显示出较强的镇痛抗炎活性。体外研究提示,诃子中酚酸类成分诃黎勒酸可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路活化从而剂量依赖性地降低脂多糖诱导的炎症因子TNF- α 和IL-1 β 的表达^[28]。体内研究也同样表明,诃子水提物分别灌胃给予150、300、600 mg/kg即可显著降低福尔马林疼痛模型小鼠的急性期和慢性期的舔足次数,有效缓解疼痛,急性期疗效与100 mg/kg阿司匹林相当,略劣于10 mg/kg的吗啡^[29]。诃子醇提物NDI10218不同剂量(62.5、125、250 mg/kg)连续5周ig给药能抑制胶原蛋白诱导关节炎(CIA)小鼠血清中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的表达;同时,诃子醇提物还可进一步降低脾细胞中IL-17的表

达^[30]。此外,NDI10218分别灌胃给予100、300 mg/kg剂量也能明显降低醋酸诱导扭体疼痛模型中小鼠的扭体次数,表明其具有良好的镇痛作用^[30]。诃子中酚酸类成分诃子宁不同剂量(80、160 mg/kg)连续ig给药4周也能显著抑制CIA小鼠体内促炎症因子TNF- α 、IL-6和环氧合酶2(COX-2)以及基质金属蛋白酶3(MMP-3)的表达,显示出良好的抗胶原蛋白诱导关节炎活性^[31]。

前列腺素E₂(PGE₂)是前列腺素中活性较高的一个成分,在增加血管通透性、致痛以及增加其他炎症介质的表达等方面起重要作用。一氧化氮(NO)是另一种重要的炎症介质,能加快软骨细胞凋亡、减少软骨基质合成,诱导其他炎症介质产生。研究显示,诃子中的诃黎勒酸不仅能通过抑制NF- κ B和MAPK的活化来抑制炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的表达,同时还能通过分别抑制COX-2和诱导性一氧化氮合成酶(iNOS)来下调炎症介质PGE₂与NO的表达^[32]。

MCP-1可通过趋化单核细胞和巨噬细胞向炎症部位迁移,从而在RA进程中发挥重要作用^[33]。诃子提取物连续1周给药可显著降低佐剂诱导关节炎模型大鼠血清和关节组织中MCP-1的表达,从而发挥抗炎作用^[34]。

3.2.2 免疫调节作用

RA属于自身免疫性疾病,其中机体对自身抗原外周免疫耐受失衡,导致自身反应性效应细胞异常扩增而引发组织特异性炎症反应^[12]。

诃子中诃黎勒酸以20 mg/kg的剂量,预防性或治疗性给药,除显示出良好的抗关节炎活性外,还可降低小鼠血清中免疫球蛋白G和IL-6的表达,升高血清中转化生长因子 β 的浓度,进而提高关节组织中调节性T细胞的含量,从而发挥免疫负调控作用^[35]。此外,诃子中的没食子酸和诃黎勒酸还可抑制CD8⁺细胞毒性T淋巴细胞活性,阻止CD3抗体刺激的粒细胞分泌,从而发挥免疫抑制效应^[36]。蛋白质组学分析结果也显示,诃子提取物通过抑制NF- κ B通路活化从而呈剂量依赖性地改变人T淋巴细胞的蛋白表达,发挥免疫调节功效^[37]。

3.2.3 诱导细胞凋亡作用

RA的发生发展与细胞凋亡过程亦存在密切关系。Caspases家族蛋白酶是细胞凋亡信号传导中的关键酶。从RA患者体内分离滑膜成纤维细胞,经诃子有效成分没食子酸不同剂量处理,结果显示没食子酸0.1、1.0 μ mol/L均能显著增加Caspase-3活性,调控凋亡相关蛋白Bcl-2、Bax、p53、pAkt的生成,还可抑制炎症因子IL-1 β 、IL-6和趋化因子(CCL-2/MCP-1、CCL-7/MCP-3)的表达,从而发挥抗凋亡作用^[38]。

3.2.4 保护软骨作用

基质金属蛋白酶(MMPs)是一类锌离子依赖性内源性蛋白水解酶家族,主要功能是降解细胞外基质和基底膜,在RA关节软骨及骨组织胶原与蛋白多糖的降解中起着重要作用。RA活动期关节内MMP,尤其是MMP-3、MMP-9的合成及活性异常增高,导致骨侵蚀,造成关节破坏^[39]。MMP-3是MMPs家族中

一个重要的酶,其作用底物主要是基质中的蛋白多糖和糖蛋白,如纤维粘连蛋白和明胶,其不仅可裂解II、III、IV、V和IX型胶原,还可降解软骨中蛋白多糖的核心蛋白,造成软骨破坏^[33]。诃子中的化合物诃子宁可显著降低关节中MMP-3的表达,提高骨密度值,抑制软骨损伤和骨破坏^[31]。

4 结语

综上所述,RA发病机制复杂,目前尚无特效治愈药。西药治疗目标为使疾病缓解或处于低疾病活动状态;中药则以祛风除湿、通络止痛为治疗原则。酚酸类化合物和萜类化合物是诃子发挥抗RA的主要药效物质基础。诃子具有抗炎、调节免疫、诱导细胞凋亡、保护软骨和镇痛等多方面抗RA药理作用,既可改善RA症状也可控制RA病程发展。目前关于诃子抗RA的药效物质还缺乏系统性基础研究,主要集中在酚酸类成分,且大多属于药效学的观察研究,缺乏较为深入的机制探讨。

参考文献

- [1] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2016, doi:10.1016/s0140-6736(16)30173-8.
- [2] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2015, doi:10.1016/s0140-6736(15)60692-4.
- [3] Wang G, Mu R, Xu H. Management of rheumatoid arthritis in People's Republic of China: focus on tocilizumab and patient considerations[J]. *Int J Gen Med*, 2015, doi:10.2147/IJGM.S81633.
- [4] (美)菲尔斯坦.凯利风湿病学:下卷[M].9版.栗占国,译.北京:北京大学医学出版社,2015:1135-1137.
- [5] 刘丽丽,毛艳艳,高柳滨.类风湿关节炎全球药物研发状况分析[J].*科技导报*,2016,34(24):44-55.
- [6] 李东晓,宁乔怡,马武开,等.中药活性成分对类风湿关节炎滑膜细胞作用机制研究进展[J].*中华中医药杂志*,2015,30(8):2862-2864.
- [7] Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(6):508-514.
- [8] McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(23):2205-2219.
- [9] Kallberg H, Ding B, Padyukov L, et al. Smoking is a major preventable risk factor for rheumatoid arthritis: estimations of risks after various exposures to cigarette smoke[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(3):508-511.
- [10] 尹耕,文富强.类风湿关节炎的炎症免疫机制及疾病活动性的评估[J].*四川大学学报(医学版)*,2015,46(2):267-271.

- [11] Turner JD, Filer A. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis pathogenesis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(2): 175-182.
- [12] Kikodze N, Pantsulaia I, Chikovani T. The role of T regulatory and Th17 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: review[J]. *Georgian Med News*, 2016 (261) : 62-68.
- [13] Xie Q, Huang C, Li J. Interleukin-22 and rheumatoid arthritis: emerging role in pathogenesis and therapy[J]. *Autoimmunity*, 2015, 48(2) : 69-72.
- [14] Brzustewicz E, Bryl E. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy[J]. *Cytokine*, 2015, 76(2) : 527-536.
- [15] Sokka T, Envalds M, Pincus T. Treatment of rheumatoid arthritis: a global perspective on the use of antirheumatic drugs[J]. *Mod Rheumatol*, 2008, 18(3) : 228-239.
- [16] Sánchez R, Restovic G, Planellas L. Biological agents for patients with rheumatoid arthritis who had failed treatment with methotrexate in the spanish clinical setting: a cost-effectiveness analysis[J]. *Value Health*, 2015, 18(7) : 645-646.
- [17] Choi M, Hyun MK, Choi S, *et al.* Comparative efficacy of biological agents in methotrexate-refractory rheumatoid arthritis patients: a Bayesian mixed-treatment comparison [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(3) : 536-547.
- [18] Piazza T, Tonin FS, Steimbach LM, *et al.* Occurrence of treatment interruption during therapy with biological agents in patients with previous anti-TNF failure in rheumatoid arthritis[J]. *Value Health*, 2015, 18(7) : 874.
- [19] Singh JA, Saag KG, Bridges SL, *et al.* 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68 (1) : 1-26.
- [20] 陆柳丹, 韦嵩. 中医治疗类风湿性关节炎研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(10) : 86-88.
- [21] 刘维. 中西医结合风湿免疫病学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2009: 191-193.
- [22] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 187.
- [23] 贾敏如, 王张, 邝婷婷, 等. 《印度阿育吠陀药典》所载药物与中国相应传统药物的比较: 续[J]. 中国民族医药杂志, 2012, 18(1) : 14-25.
- [24] 张秀娟, 何丽娟, 芦清, 等. 民族药诃子药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(4) : 619-623.
- [25] 刘芳, 秦红飞, 刘松青. 诃子化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国药房, 2012, 23(7) : 670-672.
- [26] 罗光伟, 陈建江. 诃子的药理作用研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(11) : 78-80.
- [27] Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (12) : 907-916.
- [28] Liu YY, Bao L, Xuan LY, *et al.* Chebulagic acid inhibits the LPS-induced expression of TNF- α and IL-1 β in endothelial cells by suppressing MAPK activation[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(1) : 263-268.
- [29] Sireeratawong S, Jaijoy K, Khonsung P, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory activities of the water extract from Terminalia chebula Rezt[J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2014, 11(6) : 77-82.
- [30] Seo JB, Jeong JY, Park JY, *et al.* Anti-arthritic and analgesic effect of NDI10218, a standardized extract of Terminalia chebula, on arthritis and pain model[J]. *Biomol Ther*, 2012, 20(1) : 104-112.
- [31] Zhao YL, Liu F, Liu Y, *et al.* Anti-arthritic effect of chebulanin on collagen-induced arthritis in mice[J]. *PLoS*, 2015, 10(9) : e0139052.
- [32] Reddy DB, Reddanna P. Chebulagic acid (CA) attenuates LPS-induced inflammation by suppressing NF- κ B and MAPK activation in RAW 264.7 macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(1) : 112-117.
- [33] 王志中, 王勇, 李军梅, 等. 血清MMP-3、TIMP-1与单核细胞CD147在湿热痹阻及寒湿痹阻型类风湿关节炎中的意义[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(6) : 770-773.
- [34] Kalaiselvan S, Rasool MK. The anti-inflammatory effect of triphala in arthritic-induced rats[J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(1) : 51-60.
- [35] Lee SI, Hyun PM, Kim SH, *et al.* Suppression of the onset and progression of collagen-induced arthritis by chebulagic acid screened from a natural product library[J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(1) : 345-353.
- [36] Hamada S, Kataoka T, Woo JT, *et al.* Immunosuppressive effects of gallic acid and chebulagic acid on CTL-mediated cytotoxicity[J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20(9) : 1017-1019.
- [37] Das ND, Jung KH, Park JH, *et al.* Proteomic analysis of Terminalia chebula extract-dependent changes in human lymphoblastic T cell protein expression[J]. *J Med Food*, 2012, 15(7) : 651-657.
- [38] Yoon CH, Chung SJ, Lee SW, *et al.* Gallic acid, a natural polyphenolic acid, induces apoptosis and inhibits proinflammatory gene expressions in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Joint Bone Spine*, 2013, 80(3) : 274-279.
- [39] Li NG, Tang YP, Duan JA, *et al.* Matrix metalloproteinase inhibitors: a patent review: 2011-2013[J]. *Expert Opin Ther Patents*, 2014, 24(9) : 1039-1052.

(收稿日期: 2017-03-02 修回日期: 2017-07-03)
(编辑: 余庆华)