

野蔷薇根总黄酮对类风湿关节炎模型大鼠血管损伤的改善作用及机制^Δ

李开言^{1*}, 张飞^{2#}, 田萍¹, 杨丹¹, 张薇¹, 王晓丽¹, 屠万倩¹, 刘一菲¹(1. 河南省中西医结合医院中药研究所, 郑州 450004; 2. 河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

中图分类号 R965;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)08-0931-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.08.06



摘要 目的 研究野蔷薇根总黄酮对类风湿关节炎(RA)模型大鼠血管损伤的改善作用及其潜在机制。方法 将雌性Wistar大鼠随机分为正常对照组、模型组、阿司匹林组(阳性对照, 30 mg/kg)和野蔷薇根总黄酮低、高剂量组(4.15、8.30 g/kg, 以生药量计), 每组10只。除正常对照组外, 其余各组大鼠采用胶原诱导+高脂饮食喂养建立RA模型。造模14 d后, 各组大鼠灌胃相应药液/0.5%羧甲基纤维素钠溶液, 每天1次, 连续36 d。定期评估大鼠的全身评分、关节炎指数和足爪肿胀数; 末次给药后, 检测大鼠血清中白细胞介素6(IL-6)、细胞间黏附分子1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子1(VCAM-1)水平, 观察大鼠胸主动脉血管组织病理学形态变化, 检测胸主动脉血管组织中Toll样受体4(TLR4)蛋白表达水平和Janus激酶2(JAK2)、信号转导及转录激活因子3(STAT3)蛋白磷酸化水平。结果 与正常对照组比较, 模型组大鼠血清中IL-6、ICAM-1、VCAM-1水平和胸主动脉血管组织中TLR4蛋白表达水平及JAK2、STAT3蛋白磷酸化水平均显著升高($P < 0.01$), 胸主动脉血管组织可见动脉粥样斑块(粥样)、胆固醇结晶、淋巴细胞浸润及少量未破裂的泡沫细胞聚集。与模型组比较, 在第28天时, 野蔷薇根总黄酮各剂量组大鼠的全身评分(低剂量组除外)、关节炎指数和足爪肿胀数均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 在第49天时, 野蔷薇根总黄酮低剂量组大鼠的全身评分、关节炎指数和足爪肿胀数均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 野蔷薇根总黄酮各剂量组大鼠血清和血管组织中其余定量指标均显著逆转($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 血管组织病理损伤明显减轻。结论 野蔷薇根总黄酮可改善RA模型大鼠的血管损伤, 其作用可能与降低血管组织中TLR4蛋白表达, 抑制IL-6/JAK2/STAT3信号通路活性有关。

关键词 野蔷薇根总黄酮; 类风湿关节炎; 炎症; 血管损伤; TLR4; IL-6/JAK2/STAT3信号通路

Improvement effect and mechanism of total flavonoids from *Rosa multiflora* root on vascular injury in rheumatoid arthritis model rats

LI Kaiyan¹, ZHANG Fei², TIAN Ping¹, YANG Dan¹, ZHANG Wei¹, WANG Xiaoli¹, TU Wanqian¹, LIU Yifei¹
(1. Institute of Chinese Medicine, Henan Integrative Medicine Hospital, Zhengzhou 450004, China; 2. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the improvement effect of total flavonoids from *Rosa multiflora* root on vascular injury in rheumatoid arthritis (RA) model rats and its potential mechanism. **METHODS** Female Wistar rats were randomly divided into normal control group, model group, aspirin group (positive control, 30 mg/kg), low-dose and high-dose groups of total flavonoids from *R. multiflora* root (4.15, 8.30 g/kg, by crude drug), with 10 rats in each group. Except for the normal control group, the RA model was induced in other groups by collagen induction and high-fat diet. After 14 days of modeling, they were given corresponding drug solution/0.5% sodium carboxymethyl cellulose solution intragastrically, once a day, for 36 consecutive days. The total body score, arthritis index (AI) and swollen joint count (SJC) of the rats were evaluated regularly. After the last medication, serum levels of interleukin-6 (IL-6), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) were determined. The pathological morphological changes in the vascular tissue of thoracic aorta were observed; the protein expression of Toll-like receptor 4 (TLR4) and the protein phosphorylation levels of Janus kinase 2 (JAK2) and signal transduction and activator of transcription 3 (STAT3) in vascular tissue of thoracic aorta were measured. **RESULTS** Compared with the normal control group, serum levels of IL-6, ICAM-1 and VCAM-1, protein expression of TLR4, and the protein phosphorylation levels of JAK2 and STAT3 in vascular tissue of thoracic aorta were increased significantly in model group ($P < 0.01$). The atherosclerotic plaque (atheroma), cholesterol crystal, lymphocyte infiltration and a small number of unbroken foam cell aggregation could be seen in the vascular tissue of thoracic aorta. Compared with the model group, total body score (except for the low-dose group), AI and SJC were decreased significantly in groups of total flavonoids from *R. multiflora* root on the 28th day ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); total body score, AI and SJC were decreased significantly in low-dose group of total flavonoids from *R. multiflora* root on the 49th day ($P <$

Δ 基金项目 河南省自然科学基金青年科学基金项目(No. 222300420199); 河南中医药大学“博士科研基金”项目(No. BSJJ2022-05)

* 第一作者 助理研究员, 硕士。研究方向: 中药药理。E-mail: 297083488@qq.com

通信作者 高级实验师, 博士。研究方向: 中药质量标准与品种整理。E-mail: zhfei0123@hactcm.edu.cn

0.05 or $P < 0.01$); the other quantitative indicators in serum and vascular tissue were significantly reversed in groups of total flavonoids from *R. multiflora* root ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and pathological damage of vascular tissue was significantly relieved. **CONCLUSIONS** Total flavonoids from *R. multiflora* root can significantly improve vascular injury in RA model rats, and its mechanism may be related to reducing the protein expression of TLR4 in vascular tissue and inhibiting the activation of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway.

KEYWORDS total flavonoids from *Rosa multiflora* root; rheumatoid arthritis; inflammation; vascular injury; TLR4; IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见且持续的关节炎症,其不仅影响关节,而且常累及心血管等其他器官/系统^[1]。高脂饮食作为RA的风险因素之一,与炎症反应紧密相关,并可加剧血管损伤^[2]。在炎症进展过程中,黏附分子[如细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)]在血管中的表达会明显上调^[3]。白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)作为一种关键的促炎细胞因子,可通过激活Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导及转录激活因子3(signal transduction and activator of transcription 3, STAT3)信号通路来促进血管炎症性病变的发生^[4]。此外,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)也被证实能够直接促进IL-6的分泌,从而加剧炎症反应^[5]。由此可见,IL-6/JAK2/STAT3信号通路可能是药物改善RA血管损伤的关键通路。

野蔷薇根作为传统中药,已被证实含有丰富的黄酮类成分^[6]。本课题组前期研究发现,野蔷薇根总黄酮对动脉粥样硬化大鼠受损的血管内皮细胞具有保护作用,且这种作用可能与其抗炎活性有关^[7-9]。但是,野蔷薇根总黄酮是否对RA模型大鼠血管损伤具有改善作用尚不明确。基于此,本研究拟基于IL-6/JAK2/STAT3信号通路,初步探讨野蔷薇根总黄酮对RA模型大鼠血管损伤的改善作用及机制,以期对野蔷薇根总黄酮的开发利用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括ELX800型多功能酶标仪(美国BioTek公司),2K15型冷冻离心机(德国Sigma公司),DDY-7C型电泳仪电源、DYCF-40型转印电泳仪(北京六一生物科技有限公司),Fluorchem HD2 Western型成像系统(美国Alpha Innotech公司),Leica DM4000B型显微镜(德国Leica公司)等。

1.2 主要药品与试剂

野蔷薇根饮片(批号20160993)购自安徽亳州药材市场,经河南省中西医结合医院中药研究所马开研究员鉴定为蔷薇科植物野蔷薇*Rosa multiflora* Thunb.的干燥根;阿司匹林肠溶片(批号018181122,规格0.25 mg)购自石药集团欧意药业有限公司;鸡Ⅱ型胶原(chicken type II collagen, CⅡ;批号H05N6J5556)购自上海源叶生物科技有限公司;完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA;批号F5881-10ML)购自美国Sigma公司;

大鼠IL-6酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(批号1331431330)购自武汉博士德生物工程有限公司;ICAM-1、VCAM-1 ELISA试剂盒(批号均为202303)均购自郑州创生生物工程有限公司;RIPA裂解液、BCA蛋白定量试剂盒、ECL化学发光试剂盒、兔源JAK2单克隆抗体、兔源STAT3单克隆抗体(批号分别为CR2206025、CR2206149、CR2302076、AC220901093、AC220901053)均购自武汉赛维尔生物科技有限公司;兔源磷酸化JAK2(phosphorylated JAK2, p-JAK2)单克隆抗体(批号3411)购自美国Signalway Antibody公司;兔源磷酸化STAT3(phosphorylated STAT3, p-STAT3)单克隆抗体、兔源TLR4单克隆抗体(批号分别为1000205-1、1035815-1)均购自英国Abcam公司;兔源 β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体(批号10021787)购自武汉三鹰生物技术有限公司;辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白G(IgG)二抗(批号ATUJL0201)购自亚科因(武汉)生物技术有限公司。

1.3 实验动物与饲料

SPF级雌性Wistar大鼠50只,5周龄,体重(100±20)g,购自济南朋悦实验动物繁育有限公司,动物生产许可证号为SCXK(鲁)2022 0006。本实验方案经河南省中西医结合医院实验动物伦理委员会审批,批准号为20230208。高脂高胆固醇高胆酸钠日粮型饲料(批号20230215)购自江苏省协同医药生物工程有限责任公司。

2 方法

2.1 野蔷薇根总黄酮的制备和CⅡ乳剂的配制

取野蔷薇根饮片,按照本课题组前期研究方法^[9]提取纯化,制得野蔷薇根总黄酮(纯度为54.21%),备用。

取CⅡ于无菌条件下用0.1 mol/L冰醋酸充分溶解,制成质量浓度为2 mg/mL的CⅡ溶液,置于4℃冰箱中保存。造模当日,将上述CⅡ溶液和CFA等体积混合,超声(功率80 W,频率20 kHz)混匀。将上述溶液置于4℃冰箱中过夜,次日观察,若不分层,表明CⅡ乳剂配制成功,可用于后续实验,若出现分层则需要重新超声混匀。

2.2 动物分组、造模与给药

将大鼠随机分为正常对照组、模型组、阿司匹林组(阳性对照,30 mg/kg,剂量根据临床等效剂量换算而得)和野蔷薇根总黄酮低、高剂量组(4.15、8.30 g/kg,以生药量计,剂量参考文献[10]设置),每组10只。除正常对照组外,其余各组大鼠均按如下方法复制RA模型^[11]:腹腔

注射20 mg/mL戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉后,于大鼠右后足跖皮内注射C II乳剂0.1 mL,并于其尾根部多点皮内注射C II乳剂0.4 mL,以完成初次免疫;第7天,同法进行二次免疫(二次免疫1周后,若大鼠后爪红肿,近端趾间关节出现梭形趾,表明造模成功)。正常对照组大鼠则仅注射等体积无菌蒸馏水。自第14天起,除正常对照组外,其余各组大鼠以高脂饮食喂养;高脂饮食喂养的同时,各药物组大鼠灌胃相应药液(以0.5%羧甲基纤维素钠溶液为溶剂),正常对照组和模型组大鼠灌胃等体积0.5%羧甲基纤维素钠溶液,每天1次,连续36 d。

2.3 大鼠全身评分、关节炎指数以及足爪肿胀数检测

参考文献方法^[2],在实验第14、28、49天对除正常对照组(实验过程中无RA症状)外的其余各组大鼠进行全身评分、关节炎指数以及足爪肿胀数检测。全身评分标准如下:耳朵、鼻、尾、足、爪有几处出现结节或肿胀,则记为几分。关节炎指数评分标准如下:0分表示无红肿;1分表示趾关节稍肿;2分表示趾关节和足跖肿胀;3分表示踝关节以下的足爪肿胀;4分表示包括踝关节在内的全部足爪肿胀。足爪肿胀数评分标准:踝关节和趾关节有几处出现肿胀,则记为几分。

2.4 大鼠血清中IL-6、ICAM-1、VCAM-1水平检测

末次给药1 h后,麻醉大鼠,于腹主动脉取血,将血样静置2 h后,以3 580×g离心10 min,分离血清,采用ELISA法以酶标仪测定各组大鼠血清中IL-6、ICAM-1、VCAM-1水平。

2.5 大鼠胸主动脉血管组织病理学形态观察

取血完成后,解剖大鼠,取其胸主动脉,一部分置于4%多聚甲醛中固定,另一部分置于-80℃冰箱中保存。将于4%多聚甲醛中固定的胸主动脉组织取出,经脱水、透明、浸蜡、包埋、切片后,进行苏木精-伊红(HE)染色,然后使用显微镜观察血管组织病理变化并拍照记录。

2.6 大鼠胸主动脉血管组织中TLR4、JAK2、STAT3等蛋白表达检测

采用Western blot法检测。随机选择取每组3只大鼠的胸主动脉组织约100 mg,以RIPA裂解液裂解、匀浆,离心后收集上清液。采用BCA法测定总蛋白含量后将蛋白变性;取变性蛋白适量,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(200 V, 35 min)分离,并以湿转法(400 mA, 20 min)转至聚偏二氟乙烯膜上,加入5%牛血清白蛋白封闭液,室温封闭1 h;加入TLR4、JAK2、STAT3、p-JAK2、p-STAT3、 β -actin一抗(稀释比例分别为1:1 000、1:750、1:750、1:1 500、1:5 000、1:1 500),室温孵育1 h;以TBST洗膜5 min×4次,加入相应二抗(稀释

比例为1:3 000),室温孵育45 min;以TBST洗膜5 min×6次,采用ECL发光剂显影成像,并以Image J图像分析系统对蛋白条带灰度值进行分析,以TLR4与 β -actin的灰度值比值表示TLR4蛋白的表达水平,以p-JAK2与JAK2、p-STAT3与STAT3的灰度值比值表示JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平,结果以正常对照组为参照进行归一化处理。

2.7 统计学方法

采用SPSS 16.0软件进行统计分析,采用GraphPad 8.0.2软件绘图。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 大鼠全身评分、关节炎指数和足爪肿胀数

在第28天时,阿司匹林组大鼠的足爪肿胀数较模型组显著降低($P<0.05$),野蔷薇根总黄酮高剂量组大鼠的全身评分、关节炎指数和足爪肿胀数均较模型组显著降低($P<0.05$);在第28、49天时,野蔷薇根总黄酮低剂量组大鼠的全身评分(第28天时除外)、关节炎指数和足爪肿胀数均较模型组显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表1。

3.2 大鼠血清中炎症因子水平

与正常对照组比较,模型组大鼠血清中IL-6、ICAM-1、VCAM-1水平均显著升高($P<0.01$);与模型组比较,阿司匹林组和野蔷薇根总黄酮各剂量组大鼠血清中上述指标水平均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见表2。

3.3 大鼠胸主动脉血管组织病理学形态

正常对照组大鼠胸主动脉血管弹性膜排列整齐且层次清晰,内膜较为光滑,中膜无增厚现象;与正常对照组比较,模型组大鼠胸主动脉血管形成动脉粥样斑块(粥瘤),可见胆固醇结晶、淋巴细胞浸润及少量未破裂的泡沫细胞聚集;各给药组大鼠胸主动脉血管组织的病理损伤均较模型组明显减轻。结果见图1。

3.4 大鼠胸主动脉血管组织中TLR4、JAK2、STAT3等蛋白表达情况

与正常对照组比较,模型组大鼠血管组织中TLR4蛋白表达水平和JAK2、STAT3蛋白磷酸化水平均显著升高($P<0.01$)。与模型组比较,阿司匹林组大鼠血管组织中TLR4蛋白表达水平和JAK2蛋白磷酸化水平均显著降低,而STAT3蛋白磷酸化水平显著升高($P<0.01$);野蔷薇根总黄酮各剂量组大鼠血管组织中上述指标水平均显著降低($P<0.01$)。结果见图2、表3。

表1 各组大鼠全身评分、关节炎指数和足爪肿胀数的检测结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	全身评分/分			关节炎指数/分			足爪肿胀数/分		
	第14天	第28天	第49天	第14天	第28天	第49天	第14天	第28天	第49天
模型组	2.25±0.46	2.00±0.00	1.13±0.35	4.25±0.71	4.00±1.07	2.13±0.99	6.13±0.35	6.38±0.74	3.75±2.19
阿司匹林组	2.25±0.46	1.88±0.35	0.75±0.46	4.63±0.74	3.50±1.20	1.38±0.74	6.25±0.46	5.63±1.92 ^a	2.13±1.64
野蔷薇根总黄酮高剂量组	2.25±0.46	1.50±0.53 ^a	0.75±0.46	4.25±0.46	2.75±1.16 ^a	1.50±0.53	6.13±0.64	4.63±1.77 ^a	3.25±2.38
野蔷薇根总黄酮低剂量组	2.50±0.53	1.88±0.35	0.50±0.53 ^a	4.50±0.76	2.25±1.04 ^a	0.38±0.52 ^a	6.25±0.71	2.00±1.60 ^b	0.25±0.46 ^b

a:与模型组比较, $P<0.05$;b:与模型组比较, $P<0.01$ 。

表2 各组大鼠血清中IL-6、ICAM-1、VCAM-1水平的检测结果($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	IL-6/(pg/mL)	ICAM-1/(ng/L)	VCAM-1/(μg/L)
正常对照组	126.4 ± 2.60	292.4 ± 15.5	776.1 ± 45.3
模型组	180.0 ± 8.11 ^a	441.9 ± 15.2 ^a	998.3 ± 42.2 ^a
阿司匹林组	140.9 ± 7.29 ^b	313.8 ± 15.3 ^b	783.7 ± 27.4 ^b
野蔷薇根总黄酮高剂量组	150.2 ± 7.13 ^b	341.2 ± 17.7 ^b	851.8 ± 45.8 ^b
野蔷薇根总黄酮低剂量组	168.3 ± 5.65 ^b	386.1 ± 12.3 ^b	923.0 ± 36.8 ^b

a: 与正常对照组比较, $P < 0.01$; b: 与模型组比较, $P < 0.01$; c: 与模型组比较, $P < 0.05$ 。

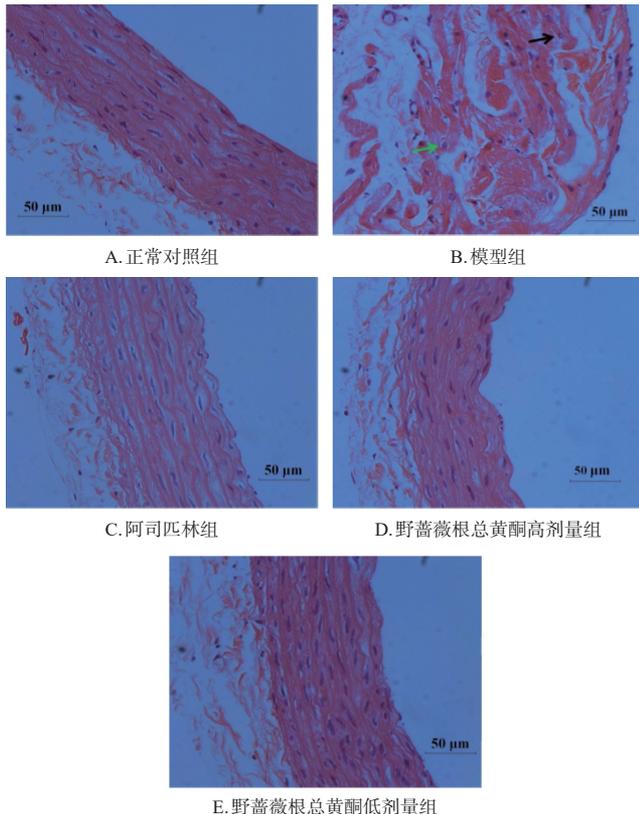
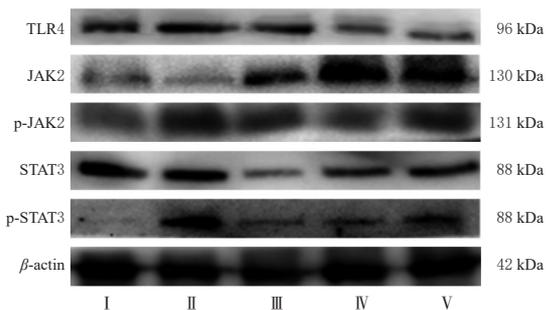


图1 各组大鼠血管组织病理学形态的显微图(HE染色)



I: 正常对照组; II: 模型组; III: 阿司匹林组; IV: 野蔷薇根总黄酮高剂量组; V: 野蔷薇根总黄酮低剂量组。

图2 各组大鼠血管组织中TLR4、JAK2、STAT3等蛋白表达的电泳图

4 讨论

RA是一种炎症性疾病,常常伴随着血管损伤^[12]。根据美国风湿病学会发布的白皮书,对于具有中高度心血管危险因素RA患者,建议使用非甾体抗炎药(如阿

表3 各组大鼠血管组织中TLR4蛋白表达和JAK2、STAT3蛋白磷酸化水平的测定结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	TLR4/β-actin	p-JAK2/JAK2	p-STAT3/STAT3
正常对照组	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.13
模型组	1.65 ± 0.04 ^a	3.16 ± 0.57 ^a	12.25 ± 0.02 ^a
阿司匹林组	1.12 ± 0.01 ^b	0.88 ± 0.04 ^b	18.88 ± 2.07 ^b
野蔷薇根总黄酮高剂量组	0.70 ± 0.02 ^b	0.35 ± 0.01 ^b	9.25 ± 0.50 ^b
野蔷薇根总黄酮低剂量组	0.60 ± 0.02 ^b	0.64 ± 0.02 ^b	9.94 ± 0.38 ^b

a: 与正常对照组比较, $P < 0.01$; b: 与模型组比较, $P < 0.01$ 。

司匹林)进行治疗^[13]。基于这一指导原则,本研究选择阿司匹林作为阳性对照药。在选择实验动物品系方面,考虑到女性RA的发病率高于男性,并且Wistar大鼠具有较强的繁殖力、抗病力和较低的肿瘤自发性^[14],因此本研究采用雌性Wistar大鼠进行实验。

RA归属于中医“痹症”范畴,其中瘀血和痰浊具有重要作用^[15]。饮食所伤、过食肥甘致痰浊,痰浊阻滞经脉而成痹症^[16]。基于此,本研究采用了胶原诱导+高脂饮食喂养复制RA大鼠模型。作为河南省中西医结合医院开发的广谱降脂药“降脂灵”的主要成分^[17],野蔷薇根有降低动脉粥样硬化模型大鼠体重的趋势^[7],有助于消除痰浊。本研究发现,经过野蔷薇根总黄酮的干预,于实验第28天和第49天,模型大鼠的全身评分、关节炎指数和足爪肿胀数均有所降低,表明野蔷薇根总黄酮可改善大鼠RA。

TLR4作为免疫反应中的典型模式识别受体,在RA疾病状态下呈高表达^[18]。在高血脂微环境下,TLR4的激活会导致病灶处单核巨噬细胞内大量脂质堆积,进而增加血管泡沫细胞的形成,从而加剧血管损伤^[19];同时,TLR4还能促进炎症因子IL-6的释放,并通过激活JAK2/STAT3信号通路来调节血管内皮细胞活性,使该细胞分泌ICAM-1、VCAM-1等黏附分子,进而增强细胞间的黏附作用并导致内皮功能障碍的发生^[20]。本研究结果显示,模型组大鼠血清中IL-6、ICAM-1、VCAM-1水平,胸主动脉血管组织中TLR4蛋白的表达水平和JAK2、STAT3蛋白的磷酸化水平均显著升高,血管弹性膜排列紊乱,形成动脉粥样硬化斑块;而经野蔷薇根总黄酮干预后,大鼠上述指标水平均显著降低,血管损伤有所减轻,表明野蔷薇根总黄酮可能是通过降低血管中TLR4蛋白表达,抑制IL-6/JAK2/STAT3信号通路活性,从而发挥改善RA模型大鼠血管损伤的作用。本研究还发现,经阿司匹林干预后,大鼠血管组织中TLR4蛋白表达水平和JAK2蛋白磷酸化水平均显著降低,但STAT3蛋白磷酸化水平显著升高($P < 0.01$),这可能是由于阿司匹林的抗炎作用主要与抑制STAT3同型二聚体的形成及入核有关^[21]。

综上所述,野蔷薇根总黄酮可改善RA模型大鼠的血管损伤,其作用可能与降低血管组织中TLR4蛋白表达、抑制IL-6/JAK2/STAT3信号通路活性有关。

参考文献

[1] ENGLAND B R, THIELE G M, ANDERSON D R, et al. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis:

- mechanisms and implications[J]. *BMJ*, 2018, 361: k1036.
- [2] CAI X Y, GE J R, XU L, et al. Paeoniflorin-6'-O-benzene sulfonate (CP-25) improves vasculitis through inhibiting IL-17A/JAK/STAT3 signaling pathway in endothelial cells of HFD CIA rats[J]. *Phytother Res*, 2021, 35 (2): 1033-1047.
- [3] OSTROWSKI S R, HAASE N, MÜLLER R B, et al. Association between biomarkers of endothelial injury and hypocoagulability in patients with severe sepsis: a prospective study[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 191.
- [4] ZEGEYE M M, LINDKVIST M, FÄLKER K, et al. Activation of the JAK/STAT3 and PI3K/AKT pathways are crucial for IL-6 trans-signaling-mediated pro-inflammatory response in human vascular endothelial cells[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 55.
- [5] KHAN S, WARDILL H R, BOWEN J M. Role of toll-like receptor 4 (TLR4) -mediated interleukin-6 (IL-6) production in chemotherapy-induced mucositis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(1): 31-37.
- [6] 王玲, 康俊丽, 尚路遥, 等. 野蔷薇不同部位总黄酮含量比较研究[J]. *中医学报*, 2015, 30(9): 1332-1334.
WANG L, KANG J L, SHANG L Y, et al. Comparison of total flavonoid content in different parts of *Rosa multiflora* [J]. *China J Chin Med*, 2015, 30(9): 1332-1334.
- [7] 周红艳, 李开言, 黄霞, 等. 野蔷薇根醇提物对大鼠动脉粥样硬化的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2017, 23(9): 1220-1223, 1256.
ZHOU H Y, LI K Y, HUANG X, et al. Effects of ethanol extract of *Rosa multiflora* on atherosclerosis in rats[J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2017, 23(9): 1220-1223, 1256.
- [8] 杨丹, 王军, 李开言. 野蔷薇根总黄酮含药血清对 ox-LDL 诱导 HUVEC 损伤的保护作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(5): 1211-1216.
YANG D, WANG J, LI K Y. Study on protective effect of total flavonoids from *Rosa multiflora* on HUVEC induced by ox-LDL[J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(5): 1211-1216.
- [9] 李开言, 张飞, 田萍, 等. 野蔷薇根总黄酮的提取及纯化工艺[J]. *中国现代中药*, 2018, 20(5): 593-598.
LI K Y, ZHANG F, TIAN P, et al. Extraction and purification of total flavonoids from *Rosa multiflora*[J]. *Mod Chin Med*, 2018, 20(5): 593-598.
- [10] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 2794.
Editorial board of *Chinese Materia Medica*, National Administration of Traditional Chinese Medicine. *Chinese materia medica*[M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1999: 2794.
- [11] 付文轶. 维生素D在类风湿关节炎及大鼠胶原诱导的关节炎模型中的作用及机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
FU W Y. The effect and mechanism of vitamin D on rheumatoid arthritis and collagen-induced arthritis rat models [D]. Shenyang: China Medical University, 2021.
- [12] 吴天进, 张园, 黄薇, 等. 类风湿关节炎的血管风险评估方法研究进展[J]. *浙江医学*, 2022, 44(12): 1342-1345.
WU T J, ZHANG Y, HUANG W, et al. Research progress on cardiovascular risk assessment methods of rheumatoid arthritis[J]. *Zhejiang Med J*, 2022, 44(12): 1342-1345.
- [13] 臧长海. 使用选择性和非选择性非甾体抗炎药的建议: 美国风湿病学会白皮书: 待续[J]. *中国药物与临床*, 2008, 8(10): 807-808.
ZANG C H. Suggestions on the use of selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: white paper of American Rheumatology Association, to be continued[J]. *Chin Remedies Clin*, 2008, 8(10): 807-808.
- [14] 邱德文, 杜江. 贵州十大苗药研究[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2008: 309.
QIU D W, DU J. Research on the top ten Miao medicines in Guizhou[M]. Beijing: Traditional Chinese Medicine Classics Press, 2008: 309.
- [15] 蔡晓路, 谢晴宇, 孟庆刚. 类风湿关节炎从络论治[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(8): 1833-1835.
CAI X L, XIE Q Y, MENG Q G. Diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis with collateral disease theory[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2016, 34(8): 1833-1835.
- [16] 张仕衡, 杨宇峰, 石岩. 痹证之病因病机理论框架结构研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(11): 54-56.
ZHANG S H, YANG Y F, SHI Y. Study on theoretical framework of etiology and pathogenesis of Bi syndrome [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2020, 22(11): 54-56.
- [17] 高为宝. 降脂灵的研究[J]. *河南科技*, 1983(1): 37.
GAO W B. Study on Jiangzhiling[J]. *Henan Sci Technol*, 1983(1): 37.
- [18] 张富渊, 姜泉, 夏聪敏, 等. 清热活血方对胶原诱导关节炎大鼠 miR-140、TLR4、NF-κB 的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(4): 583-587.
ZHANG F Y, JIANG Q, XIA C M, et al. Effect of Qingre huoxue recipe on miR-140, TLR4 and NF-κB in CIA rats [J]. *J Basic Chin Med*, 2023, 29(4): 583-587.
- [19] GOETTSCHE C, KLIEMT S, SINNINGEN K, et al. Quantitative proteomics reveals novel functions of osteoclast-associated receptors in STAT signaling and cell adhesion in human endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(6): 829-837.
- [20] WEI Z, JIANG W J, WANG H Z, et al. The IL-6/STAT3 pathway regulates adhesion molecules and cytoskeleton of endothelial cells in thromboangiitis obliterans[J]. *Cell Signal*, 2018, 44: 118-126.
- [21] GUO H Y, LIU J, BEN Q W, et al. The aspirin-induced long non-coding RNA OLA1P2 blocks phosphorylated STAT3 homodimer formation[J]. *Genome Biol*, 2016, 17: 24.

(收稿日期: 2023-09-28 修回日期: 2024-03-11)
(编辑: 唐晓莲)