

# 鸡胸软骨粉和硫酸氨基葡萄糖对大鼠类风湿性关节炎的作用

陆雪芹, 许时婴\*

(江南大学食品学院, 江苏 无锡 214122)

**摘要:** 本实验研究了口服鸡胸软骨粉及硫酸氨基葡萄糖对大鼠类风湿性关节炎(RA)病程的作用。以纯 II 型胶原和完全弗氏佐剂免疫 Sprague-Dawley (SD) 大鼠, 建立大鼠的类风湿性关节炎模型 (CIA)。分别采用软骨粉和添加硫酸氨基葡萄糖的软骨粉对大鼠灌胃, 通过测定相关指标, 观察实验组和对照组大鼠关节炎的发病进程。结果表明, 口服鸡胸软骨粉能明显降低 CIA 大鼠的关节炎指数, 缓解关节红肿等症状。同时, 实验组大鼠的 T 淋巴细胞增殖受到抑制, 白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 水平也显著低于阴性对照组。硫酸氨基葡萄糖的添加也缓解了大鼠 RA 的症状。这为开发鸡胸软骨粉和氨基葡萄糖为原料制备安全有效、无副作用的生物保健品以防治类风湿性关节炎提供了理论基础。

**关键词:** 鸡胸软骨粉; 类风湿性关节炎; II 型胶原; 硫酸氨基葡萄糖

Effects of Chick Sternal Cartilage and Glucosamine Sulfate on Rheumatoid Arthritis in Sprague-Dawley Rats

LU Xue-qin, XU Shi-ying\*

(School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

**Abstract:** This experiment studied the influence on rat rheumatoid arthritis (RA) by oral administration of chick sternal cartilage and glucosamine sulfate. The collagen-induced rat rheumatoid arthritis model (CIA) was established in male sprague-dawley (SD) rats with intradermal injection of type II collagen in Freund's complete adjuvant. CIA rats were treated with oral administration of chick sternal cartilage and glucosamine sulfate. The development of RA was observed in CIA rats and some relevant characteristics were determined. The results indicated that oral administration of chick sternal cartilage obviously relieved the arthritis symptoms and markedly suppressed the lymphocyte proliferation. In addition, the levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-2 in the experimental rats were markedly lowered versus vehicle-treated rats. Hence, our studies demonstrated that chick sternal cartilage and glucosamine sulfate could be applied to prevent and cure the RA as a functional healthy food which are safe and lack of side-effects.

**Key words** chick sternal cartilage; rheumatoid arthritis; type II collagen; glucosamine sulfate

中图分类号: TS252.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2008)04-0373-04

类风湿性关节炎(RA)是一种常见的以关节组织慢性炎症病变为主要表现的全身性疾病。许多学者认为, RA 的发生很可能是由于机体内的 T 细胞因子引起了关节组织内部对特异性隐蔽抗原进行自身免疫反应, 在此过程中, 软骨基质被降解, 软骨及骨下组织遭到破坏, 产生多关节滑膜炎和一些其它并发症。国外对 RA 发病机制及防治的研究已经深入到分子和基因水平, 认为其主要的免疫原就是 II 型胶原, II 型胶原诱导类风湿性关节炎关键是 T 细胞对 II 型胶原分子中 256~270 肽段的

识别作用。有研究表明, 口服一定剂量 II 型胶原能使机体产生免疫耐受, 从而控制类风湿性关节炎的症状<sup>[1]</sup>。也有报道认为氨基葡萄糖对 RA 有一定抑制作用, 氨基葡萄糖是关节软骨基质的重要组成成分, 外源性补充氨基葡萄糖能刺激软骨细胞产生具有正常多聚体结构的蛋白多糖, 亦可抑制胶原酶活性, 阻断氧自由基产生并抑制蛋白水解酶活性<sup>[2]</sup>。

鸡胸软骨中含有丰富的 II 型胶原蛋白和氨基多糖, 且具有来源广泛、加工便捷、价格低廉等优点, 可以

收稿日期: 2007-05-19

作者简介: 陆雪芹(1984-), 女, 硕士研究生, 研究方向为功能性食品研究与开发。E-mail: lu\_xueqing@sina.com

\* 通讯作者: 许时婴(1940-), 女, 教授, 研究方向为功能性食品配料和添加剂。E-mail: sgxu2005@hotmail.com

作为一类较好的防治类风湿性关节炎的保健品。因此,本实验采用II型胶原蛋白和完全弗氏佐剂免疫大鼠,建立CIA模型,并分别采用鸡胸软骨粉和添加硫酸氨基葡萄糖的鸡胸软骨粉对大鼠灌胃,考察鸡胸软骨粉及硫酸氨基葡萄糖对大鼠类风湿性关节炎的防治作用。

## 1 材料与amp;方法

### 1.1 实验动物及饲料

SD大鼠共40只(上海国家实验动物中心提供),雌性,2~3月龄,体重为220~250g。

标准饲料400kg 上海斯莱克实验动物有限责任公司。

### 1.2 材料与设备

新鲜鸡胸软骨 内蒙古草原兴发集团;硫酸氨基葡萄糖 南通双林集团;II型胶原 本实验室自制;极品活性骨胶原(JointEase with UC-II) 美国Vigor Source公司;II型胶原酶 美国Gibco公司;小牛血清 华美公司;脂多糖(LSP)、完全弗氏佐剂、刀豆球蛋白(ConA)、噻唑兰(MTT)、1640培养基 美国Sigma公司;TNF- $\alpha$ 试剂盒(批号为0612276) 南京建成生物公司;其余化学试剂均为国产分析纯。

BB 5060型细胞培养箱 德国Hereus公司;倒置显微镜及照相系统 日本Olympus公司;多功能酶标仪瑞士Tecan公司。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 鸡胸软骨粉的制备

取新鲜鸡胸剑状软骨,剔除软骨表面残肉、鸡皮、鸡腱及其它非软骨成分,切成厚度约1cm的小块,冷冻干燥30h,在-5℃下粉碎,得到软骨粉,低温保存备用。

#### 1.3.2 动物分组, CIA模型的建立及灌胃

实验过程中大鼠笼养于江南大学实验动物部,自由摄食和水,采用标准饲料喂养。

类风湿性关节炎模型的制作采用经典方法:在4mg/ml II型胶原溶液中加入等量的完全弗氏佐剂。混合搅拌为乳状液,以200 $\mu$ g/只的剂量,注射于左后足跖部,作为初次致敏。两周后,以100 $\mu$ g/只的剂量进行尾根部散点注射增强<sup>[3]</sup>。

用于类风湿性关节炎模型的大鼠,随机分成五组:模型空白组、阴性对照组、阳性对照组、软骨粉灌胃组和软骨粉+硫酸氨基葡萄糖灌胃组,每组8只。分别将软骨粉和添加了氨基葡萄糖的软骨粉均匀分散在0.05mol/L HAc溶液中,于初次致敏同时经灌胃针灌注给予大鼠,每2d一次,共45d。阳性对照组采用美国Vigor Source公司提供极品活性骨胶原灌胃,阴性对照组用0.05mol/L HAc灌胃。软骨粉的灌胃剂量为含600 $\mu$ g II型

胶原的软骨粉/只/次,软骨粉+硫酸氨基葡萄糖组的灌胃剂量为:含600 $\mu$ g II型胶原的软骨粉/只/次+1mg氨基葡萄糖/只/次<sup>[3]</sup>。

### 1.3.3 关节炎的判断及观察方法

#### 1.3.3.1 踝关节及脚掌厚度测量

定期采用游标卡尺测量实验组和对照组大鼠的踝关节及脚掌厚度。各组所有大鼠的踝关节及脚掌厚度之和除以该组大鼠的只数,即为该组大鼠的平均踝关节厚度,脚掌厚度。

#### 1.3.3.2 关节炎指数

初次致敏后,定期采用关节评分法记录多发性关节炎病变的发生及严重程度。关节病变程度按5级评分法:“0”无红肿,“1”关节红而不肿,“2”关节轻度红肿,“3”关节中度红肿,“4”关节重度红肿伴功能障碍。关节炎总分为每只大鼠所有病变关节分数的总和。每组所有大鼠的关节炎总分之和除以该组大鼠的只数,即为该组大鼠的平均关节炎指数<sup>[3-4]</sup>。

#### 1.3.3.3 组织切片

取正常组及病变组大鼠的踝关节及掌趾部的关节,经脱钙处理,切片并进行组织切片观察<sup>[4]</sup>。

### 1.3.4 淋巴细胞增殖反应

SD大鼠致炎后45d,每组取大鼠3只,分别取其脾脏、胸腺和肠系膜淋巴结,并制成单个细胞悬液,调整细胞浓度为10<sup>6</sup>个/L,加入96孔板,每孔0.1ml,并加入刀豆球蛋白,置细胞培养箱中培养72h后,加入二甲亚砜,收集细胞并测定560 nm下的吸光度<sup>[3-6]</sup>。

### 1.3.5 DTH反应(急性超敏反应)

佐剂诱导后的第27d在大鼠耳廓皮肤进行DTH反应,在大鼠左耳廓中央皮下注射II型胶原溶液50 $\mu$ l(含II型胶原20 $\mu$ g),右耳皮下注射50 $\mu$ l 0.05mol/L HAc作为对照。注射前及注射48h后分别测量耳廓厚度,二者相减即为肿胀值<sup>[3]</sup>。

### 1.3.6 细胞因子的测定

#### 1.3.6.1 白细胞介素I(IL-1)的诱生与检测

IL-1的诱生:常规制备大鼠腹腔巨噬细胞悬液(终浓度为1 $\times$ 10<sup>6</sup>个/ml),加入LPS(终浓度为6 $\mu$ g/ml),置37℃,5% CO<sub>2</sub>培养箱培养48h后,收集上清液,离心,取上清液,-20℃保存,待测IL-1活性。

IL-1活性的测定:采用小鼠胸腺细胞增殖法<sup>[5]</sup>,以吸光值表示IL-1的活性,以加完全RPMI-1640培养液组为阴性对照组。

#### 1.3.6.2 白细胞介素II(IL-2)的诱生与检测

IL-2的诱生:常规制备小鼠脾淋巴细胞悬液(终浓度5 $\times$ 10<sup>6</sup>/ml)。加入ConA(终浓度为3 $\mu$ g/ml),置37℃,

5% CO<sub>2</sub> 培养箱培养 48 h 后, 收集上清液, 离心(2000r/min, 10min), 取上清液, -20℃保存, 待测 IL-2 活性。

IL-2 活性的测定: 采用 ConA 活化小鼠脾细胞法<sup>[5]</sup>, 以 MTT 参入量来表示 IL-2 活性。

### 1.3.6.3 TNF-α 的测定

TNF-α 活性的测定采用 ELISA 法, 大鼠饲养约一个月后, 眼眶采血, 按照试剂盒所附说明书, 用酶标仪测量光密度, 计算大鼠血清中 TNF-α 的活性<sup>[5]</sup>。

### 1.3.7 统计学处理

实验数据采用 AVOVA 检验进行统计学处理, 以平均数±标准差( $\bar{x} \pm SD$ )表示。

## 2 结果与分析

### 2.1 软骨粉和硫酸氨基葡萄糖对大鼠 RA 病程的作用

用于制作 CIA 模型的大鼠于初次致敏次日就出现左后足发红、发热、肿胀等急性炎症表现, 约 14 d 后, 除左后足关节炎再次出现或加重外, 其他脚掌和关节也陆续出现多关节炎。继发性多关节炎病情于初次致敏约 3 周后达到高峰, 此后随病程延长, 多关节炎虽反复出现, 但累及数量及程度均减轻。与阴性对照组比较, 软骨粉明显降低了大鼠的踝关节肿胀程度、脚掌厚度及关节炎指数, 此外, 实验组大鼠的活动及反应灵敏情况也较好。硫酸氨基葡萄糖的添加在一定程度上也改善了 RA 的症状(见图 1-3)。

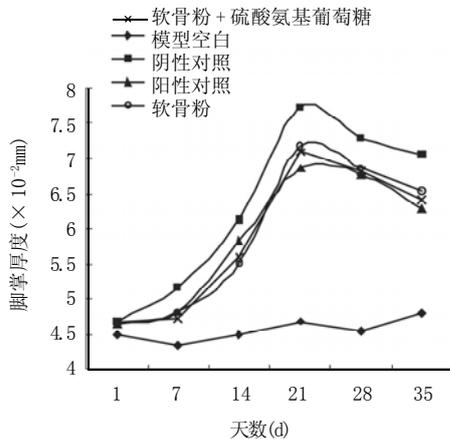


图1 软骨粉及硫酸氨基葡萄糖对大鼠脚掌厚度的影响

Fig.1 Effects of chick sternal cartilage and glucosamine sulfate on paw thickness in SD rats

### 2.2 组织学观察

与模型空白组大鼠相比, 在光镜下可明显见到胶原诱导致炎的 CIA 大鼠的滑膜组织中有淋巴细胞浸润, 形成血管翳并侵袭软骨和软骨下骨组织造成骨和软骨的破坏, 关节腔中可见到炎性细胞。同时, 观察实验组大鼠的掌趾部和踝关节组织学切片, 可以看到滑膜细胞增生, 排列疏散、紊乱, 基本上表现出 RA 的病理变化

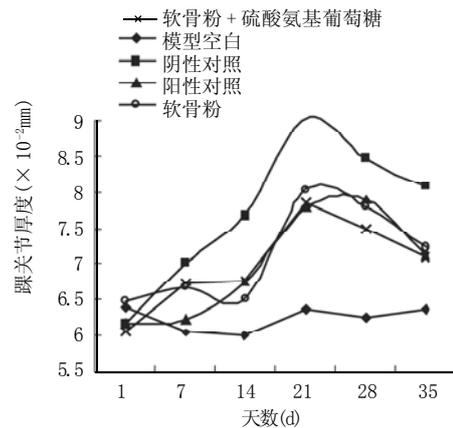
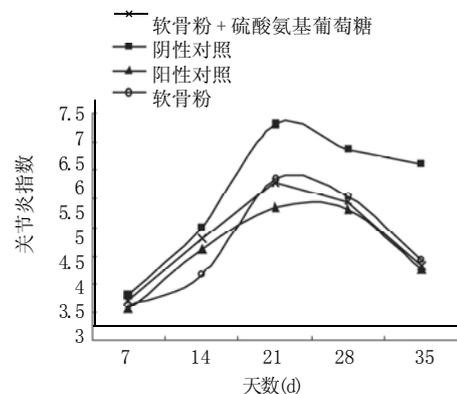


图2 软骨粉及硫酸氨基葡萄糖对大鼠踝关节厚度的影响

Fig.2 Effects of chick sternal cartilage and glucosamine sulfate on ankle thickness in SD rats



模型空白组大鼠关节炎指数均记为“0”。

图3 软骨粉及硫酸氨基葡萄糖对大鼠关节炎指数的影响

Fig.3 Effects of chick sternal cartilage and glucosamine sulfate on arthritis indices in SD rats

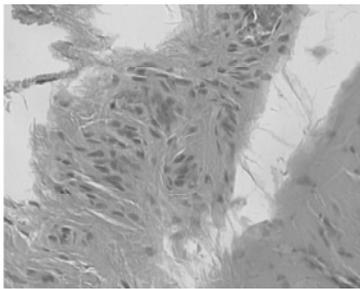
(见图 4)。从组织学观察, CIA 大鼠脚掌、关节厚度及关节评分可以认为本研究所制作的大鼠 CIA 模型可以应用于 RA 的各项研究。

### 2.3 软骨粉和硫酸氨基葡萄糖对淋巴细胞转化反应的影响

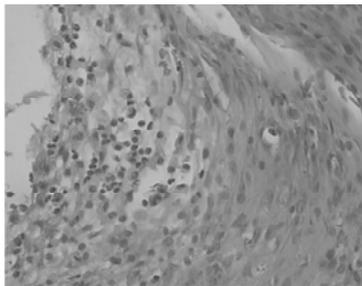
灌胃 45 d 后, 分别取各组大鼠的脾脏、胸腺及肠系膜淋巴结进行淋巴细胞增殖反应。由图 5 可见, 相比于阴性对照组, 实验组大鼠的脾脏淋巴细胞, 胸腺细胞, 淋巴结细胞的增殖均受到明显抑制, 阳性对照组与实验组并无明显差异。从实验结果看, 软骨粉中添加硫酸氨基葡萄糖能加强软骨粉对淋巴细胞增殖的抑制, 但两组之间并无明显的差异( $p > 0.05$ )。

### 2.4 软骨粉和硫酸氨基葡萄糖对大鼠 IL-1 和 IL-2 水平的影响

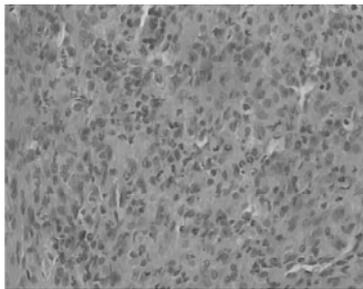
由表 1 可见, 与模型空白组大鼠比较, CIA 大鼠在致炎 28 d 后测定的 IL-1 和 IL-2 水平均明显升高 ( $p < 0.01$ )。口服软骨粉或添加硫酸氨基葡萄糖的软骨粉均显著降低致炎大鼠的 IL-1, 提高 IL-2 水平, 但两组之间并无显著差异( $p > 0.05$ )。



a. 模型空白组大鼠的掌趾部组织学鉴定



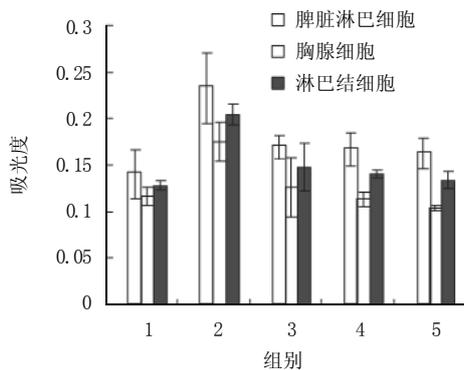
b. 实验组大鼠的踝关节组织学鉴定



c. 实验组大鼠的掌趾部组织学鉴定

图 4 正常组和实验组大鼠的组织学切片

Fig.4 Histological slices of normal rats and CIA rats



1. 模型空白组; 2. 阴性对照组; 3. 阳性对照组; 4. 软骨粉灌胃组; 5. 软骨粉+硫酸氨基葡萄糖灌胃组。

图 5 软骨粉和硫酸氨基葡萄糖对淋巴细胞转化反应的影响

Fig.5 Effects of chick sternal cartilage and glucosamine sulfate on lymphocytes transform in SD rats

2.5 软骨粉和硫酸氨基葡萄糖对大鼠血清中 TNF- $\alpha$  的影响

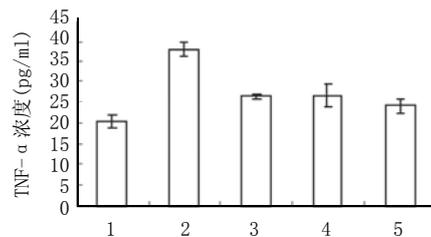
表 1 不同组大鼠 IL-1 和 IL-2 水平检测结果

Table 1 Analysis of IL-1 and IL-2 contents of rats in different groups

| 组别          | 只数 | IL-1(吸光度)                         | IL-2(吸光度)                        |
|-------------|----|-----------------------------------|----------------------------------|
| 模型空白组       | 4  | 0.243 $\pm$ 0.0284 <sup>c</sup>   | 0.2383 $\pm$ 0.0175 <sup>c</sup> |
| 阴性对照组       | 4  | 0.3538 $\pm$ 0.013 <sup>b</sup>   | 0.298 $\pm$ 0.0101 <sup>a</sup>  |
| 阳性对照组       | 4  | 0.3208 $\pm$ 0.0158 <sup>a</sup>  | 0.3933 $\pm$ 0.0362 <sup>b</sup> |
| 软骨粉         | 4  | 0.3003 $\pm$ 0.0166 <sup>ab</sup> | 0.3085 $\pm$ 0.0076 <sup>a</sup> |
| 软骨粉+硫酸氨基葡萄糖 | 4  | 0.3015 $\pm$ 0.0157 <sup>ab</sup> | 0.3163 $\pm$ 0.0123 <sup>a</sup> |

注: 相同字母表示各组之间差异不显著 ( $p > 0.05$ ), 不同字母表示各组之间差异显著 ( $p < 0.05$ )。

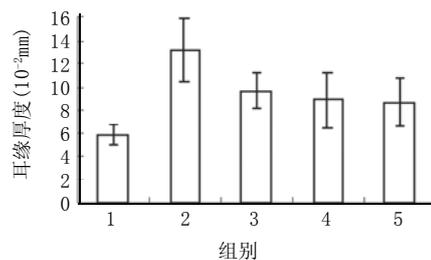
在类风湿关节炎的病情进展中, TNF- $\alpha$  与靶细胞上的独特受体结合而发生作用, 合成基质金属蛋白酶, 分解软骨基质, 它还能增加滑膜及内皮细胞成纤维生长因子的释放而促进血管翳的生成。实验结果表明, 实验组大鼠血清中的 TNF- $\alpha$  水平明显低于阴性对照组, 说明基质金属蛋白酶的生成受到抑制, 从而抑制关节炎炎症, 有效控制关节炎病程(见图 6)。



1. 模型空白组; 2. 阴性对照组; 3. 阳性对照组; 4. 软骨粉灌胃组; 5. 软骨粉+硫酸氨基葡萄糖灌胃组。

图 6 口服软骨粉对及硫酸氨基葡萄糖对大鼠血清中 TNF- $\alpha$  表达的影响

Fig.6 Effects of oral chick sternal cartilage and glucosamine sulfate on serum TNF- $\alpha$  in SD rats



1. 模型空白组; 2. 阴性对照组; 3. 阳性对照组; 4. 软骨粉灌胃组; 5. 软骨粉+硫酸氨基葡萄糖灌胃组。

图 7 软骨粉及硫酸氨基葡萄糖对大鼠急性超敏反应的影响

Fig.7 Effects of chick sternal cartilage and glucosamine sulfate on DTH responses in SD rats

2.6 急性超敏反应(DTH)

在 RA 滑膜大量浸润的 CD4 细胞中, 以致炎性的 Th1 细胞占优势, 而可产生 IL-4 具有相对保护作用的 Th2 细胞减少, Th1 可促进巨噬细胞活化的细胞毒性 T 细胞分化, 并释放大量的炎症细胞因子(如 IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF-

$\alpha$ 、TNF- $\beta$ 、GM-CSF等), 引发超敏反应, 形成炎症损伤。本实验的结果表明, 软骨粉灌胃组和添加氨基葡萄糖的软骨粉灌胃组大鼠的左耳廓肿胀程度都低于阴性对照组, 这可能是由于软骨粉中的 II 型胶原通过调节 T 细胞发挥治疗作用(见图 7)。

### 3 讨论

II 型胶原诱导的免疫性关节炎是一种用 II 型胶原免疫动物而引发的慢性、多发性关节炎, 因其发病临床表现、病理组织学及体液免疫反应方面与人类 RA 相似, 常作为研究人类类风湿性关节炎的动物模型<sup>[7]</sup>。作为关节软骨主要成分的 II 型胶原是 RA 发病过程中最可能的自身抗原之一, 鸡胸软骨中含有大量 II 型胶原, 因此可通过口服鸡胸软骨粉产生免疫耐受来防治 RA。

本研究中, 口服软骨粉显著降低了 CIA 大鼠的关节炎指数, 缓解了关节红肿等症状, 实验组大鼠的脾脏、胸腺及肠系膜淋巴结中的淋巴细胞的增殖程度均受到明显抑制。这与国内外报道的通过口服纯 II 型胶原来治疗 RA 有很多相似之处, 也表明口服软骨粉防治 RA 可能也是通过软骨粉中的 II 型胶原调节 T 细胞来发挥作用<sup>[6,9]</sup>。

RA 是免疫介导的炎症性疾病, 细胞因子网络失调与 RA 发病及病程进展关系密切。炎症细胞因子根据其性质可分为两大类, 即促炎细胞因子和抑炎细胞因子。IL-1 具有许多复杂的生物学效应, 是炎症、组织损伤及免疫反应的主要介质之一, 在 RA 的发病机制中占主要地位。IL-1 能抑制糖蛋白的合成, 增加糖蛋白降解, 能促进软骨细胞分泌纤维蛋白溶酶原激活剂, 使纤维蛋白溶酶原转换成纤维蛋白溶酶而降解纤维蛋白, 加速胶原的分解代谢, 成为引起关节软骨和骨质等组织破坏的关键因素。同时, IL-1 还刺激软骨细胞和成纤维细胞产生前列腺素, 使骨细胞分解破坏, 也能抑制胶原及碱性磷酸酶的合成, 增加破骨细胞数量及骨吸收面积, 刺激纤维细胞增生, 增加破骨细胞活性, 促进骨的吸收<sup>[8,10]</sup>。TNF- $\alpha$  主要是由单核巨噬细胞分泌的, 在促进成纤维样滑膜细胞功能活化并导致关节炎的过程中发挥重要作用。TNF- $\alpha$  可以诱导 IL-1、IL-6 的产生, 促进胶原酶、金属蛋白酶(MMP)、前列腺 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>) 的合成, 增强细胞间粘附因子(ICAM-1)、血管细胞黏附分子(VCAM-1) 的表达, 从而促进局部炎症细胞浸润, 抑制软骨糖蛋白合成, 导致软骨降解, 造成滑膜成纤维细胞增殖, 形成 RA 特征性血管翳<sup>[11]</sup>。IL-2 是常见的抑炎细胞因子, 可下调抗原递呈细胞功能, 抑制 IL-1、TNF- $\alpha$  和其他炎症细胞因子的功能及生成, 并抑制基质金属蛋白酶的生成, 从而减轻 RA 的关节炎炎症, 控制或阻止软骨及骨的破坏。本研究结果表明, CIA 大鼠分泌的 IL-1、TNF- $\alpha$  及 IL-2 水平均显著升高, 软骨粉及硫酸氨基葡萄糖下调了滑膜细胞升高的分泌功能, 显著抑制了 IL-1 和 TNF- $\alpha$  的水平( $p < 0.01$ ), 从而减少关节软骨

的破坏, 减少血管翳的形成, 减轻病情, 这可能是软骨粉及硫酸氨基葡萄糖防治关节炎的机制之一。

硫酸氨基葡萄糖是氨基单糖, 通过葡萄糖的氨基化来合成, 它是人体内合成蛋白聚糖的基本物质。正常情况下, 硫酸氨基葡萄糖能刺激关节软骨蛋白聚糖的生物合成, 抑制某些破坏软骨的酶, 如胶原酶和磷酸酶 A<sub>2</sub>, 减少损伤细胞的内毒性因子的释放。国内有报道<sup>[2]</sup>认为在类风湿性关节炎发生过程中蛋白多糖的含量减小。因此理论上说, 口服外源性氨基葡萄糖可以补充软骨基质, 并通过反馈机制促进软骨细胞代谢, 帮助软骨恢复。从本实验的结果来看, 软骨粉中添加硫酸氨基葡萄糖能有效地控制 RA 症状, 延缓 RA 病程, 但也有指标与软骨粉灌胃组的大鼠无显著差异, 这可能是由于蛋白多糖发挥效用的途径不同及软骨粉中本来就含有丰富蛋白多糖的缘故。

总之, 从本实验测得的与 RA 紧密联系的三种炎症细胞因子水平来看, 口服软骨粉和氨基葡萄糖显著抑制了 RA 的发展, 提示其治疗作用机理可能与抑制滑膜细胞分泌炎症细胞因子, 纠正 Th1 和 Th2 细胞平衡失调有关, 也进一步表明了鸡胸软骨粉和硫酸氨基葡萄糖作为防治类风湿性关节炎保健品的可行性。

### 参考文献:

- [1] HOLM L, BOCKERMANN R, WELLNER E, et al. Side-chain and backbone amide bond requirements for glycopeptide stimulation of T-cells obtained in a mouse model for rheumatoid arthritis[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006 14(17): 5921-5932.
- [2] 张斌, 姚浩群, 程世高, 等. 硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的应用研究进展[J]. *江西医学院学报*, 2004, 44(4): 123-124.
- [3] WANG C, DAI Y, YANG J, et al. Treatment with total alkaloids from *Radix Linderae* reduces inflammation and joint destruction in type II collagen-induced model for rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 111(2): 322-328.
- [4] 张程程, 韩晓枫, 金坚. 鸡胶原 II 型诱导大鼠类风关模型的建立[J]. *免疫学杂志*, 2006, 22(5): 552-558.
- [5] CAI X, ZHOU H, WONG Y F, XIE Y, et al. Suppression of the onset and progression of collagen-induced arthritis in rats by QFGJS, a preparation from an anti-arthritis Chinese herbal formula[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 110(1): 39-48.
- [6] LEE Y C, KIM S H, ROHC S S, et al. Suppressive effects of chelidonium majus methanol extract in knee joint, regional lymph nodes, and spleen on collagen-induced arthritis in mice[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2007, 112(1): 40-48.
- [7] HOLM L, BOCKERMANN R, WELLNER E, et al. Side-chain and backbone amide bond requirements for glycopeptide stimulation of T-cells obtained in a mouse model for rheumatoid arthritis[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006(14): 5921-5932.
- [8] SUH S J, KIM K S, LEE A R, et al. Prevention of collagen-induced arthritis in mice by *Cervus korean* TEMMINCK var. *manchuricus* Swinhoe[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2007, 23: 147-153.
- [9] 孙杰, 于长隆. 口服 II 型胶原诱导免疫耐受对大鼠类风湿性关节炎和创伤性骨性关节炎的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2004, 23(1): 11-15.
- [10] 成冰燕, 王占. 细胞因子与类风湿性关节炎治疗的研究进展[J]. *药实践杂志*, 2000, 18(3): 143-144.
- [11] 胡永秀, 赵文明, 钱娟娟, 等. 口服 CII 对类风湿性关节炎局部细胞因子的影响[J]. *免疫学杂志*, 2002, 18(1): 72-73.