

· 实验研究 ·

金藤清痹颗粒治疗类风湿关节炎模型大鼠的作用机制研究

唐今扬¹ 周彩云¹ 王鑫¹ 马芳¹ 潘峥¹ 韩淑花¹
李斌¹ 杜丽妍¹ 程国良² 房定亚¹

(1. 中国中医科学院西苑医院风湿病科, 北京 100091; 2. 中药制药共性技术国家重点实验室, 临沂 276000)

【摘要】目的 探讨金藤清痹颗粒治疗类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 模型大鼠的机制。**方法** 随机选取 10 只大鼠为空白对照 (A) 组, 另取 60 只通过胶原诱导性关节炎法建立大鼠 RA 模型, 造模 14 d 后, 将关节炎指数 (AI) 评分 ≥ 4 分的模型大鼠随机分为模型对照 (B) 组, 金藤清痹颗粒低 (C)、中 (D)、高剂量 (E) 组, 甲氨蝶呤 (F) 组, 雷公藤多苷 (G) 组共 6 组, 每组 10 只。C、D、E 组每次分别给予 1.05、2.1、4.2 g/kg 金藤清痹颗粒灌胃, 3 次/d; F 组每次给予甲氨蝶呤 0.8 mg/kg 灌胃, 每 4 d 灌胃 1 次; G 组每次给予 2.625 mg/kg 雷公藤多苷灌胃, 3 次/d 灌胃。A、B 组灌服等体积的 0.9% 氯化钠注射液。均持续灌胃 4 周。对比各组关节指数 (AI) 评分; ELISA 检测外周血抗炎因子白介素 (IL)-10、转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 及促炎因子 (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-17; 免疫组化法检测骨保护素 (OPG)/核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL)、CD34 表达; 微血管密度 (MVD)。**结果** 与 A 组比较, B 组大鼠外周血中 IL-10、TGF- β_1 水平降低, IL-1 β 、TNF- α 、IL-17 水平升高 ($P < 0.05$); 膝关节滑膜中 OPG 表达、RANKL 表达、MVD 值均升高 ($P < 0.05$)。C、D、E、F、G 组关节肿胀均较 B 组轻 ($P < 0.05$); D、E、F、G 组外周血中 IL-10、TGF- β_1 、TNF- α 水平升高, IL-1 β 、IL-17 水平降低 ($P < 0.05$); D、E、F、G 组大鼠膝关节滑膜中 RANKL 表达、MVD 值降低 ($P < 0.05$), C、D、E、F、G 组大鼠膝关节滑膜中 OPG 表达升高 ($P < 0.05$)。**结论** 金藤清痹颗粒能够抑制 RA 大鼠炎症反应、血管生成和 OPG/RANKL 表达。

【关键词】 类风湿关节炎; 炎症因子; 血管生成; 骨保护素/核因子 κ B 受体活化因子配体; 大鼠

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.07.006

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵蚀性关节炎为主要病变的自身免疫病, 其临床特征是肢体可动关节侵害, 主要症状表现为关节肿胀、疼痛、关节骨质破坏等, 临床西医治疗主要选用非甾体抗炎药、激素类药物、抗风湿药及生物制剂^[1], 但常伴有不良反应; 而中医药在增强疗效、减轻药物不良反应方面有一定优势。

清·鲍相璈《验方新编》所载四妙勇安汤, 由金银花、玄参、当归、生甘草 4 味药物组成, 现代研究^[2]证明, 该方具有良好的抗炎、止痛、解热、调节免疫的作用。金藤清痹颗粒源于四妙勇安汤, 由金银花、青风藤、白花蛇舌草、玄参、白芍、生地黄、山慈菇、鹿衔草、当归、甘草、蜈蚣组成, 用于 RA 活动期的治疗。临床研究^[3-5]

表明, 金藤清痹颗粒可以明显改善 RA 活动期患者的临床症状、体征以及各项理化指标, 疗效确切。目前, 金藤清痹颗粒治疗 RA 的作用机制尚不清楚。2018 年 12 月—2021 年 9 月, 本研究构建了 RA 动物模型, 用于探索金藤清痹颗粒治疗 RA 的作用机制。

1 实验材料

1.1 实验动物

选取清洁级 Wistar 大鼠 [上海杰思捷实验动物有限公司, 许可证号 SCXK (沪) 2018-0004] 70 只, 雌雄各半, 9 周龄, 体质量 (200 \pm 20) g。普通饮食喂养, 自由进食和饮水, 并保持 12 h/12 h 明暗交替光照, 室内温度 18~25 $^{\circ}$ C, 湿度 45%~65%, 通风良好, 实验前在饲养环境适应 1 周。

基金项目: 中国中医科学院科技创新工程项目 (CI2021A01512); 国家重点研发计划项目 (2018YFC1705502)

作者简介: 唐今扬, 男, 43 岁, 大学本科, 主任医师。研究方向: 风湿性疾病临床诊疗。

通信作者: 房定亚, E-mail: fangdingya@163.com

引用格式: 唐今扬, 周彩云, 王鑫, 等. 金藤清痹颗粒治疗类风湿关节炎模型大鼠的作用机制研究 [J]. 北京中医药, 2022, 41 (7): 728-732.

1.2 药品与试剂

金藤清痹颗粒（鲁南厚普制药有限公司，国药准字 Z20123065），F5506 弗氏不完全佐剂（美国 Sigma），20021 牛 II 型胶原（美国 Chondrex），ELISA Kit（武汉优尔生商贸有限公司），HRP 标记羊抗兔二抗（武汉博士德生物有限公司）。

1.3 仪器与设备

微型高速离心机（美国 Labnet，C2500-R-230V），流式细胞仪（美国 BD，FACSVerser），酶标仪（美国 Biorad），倒置显微镜（日本 OLYMPUS，IX51）。

2 实验方法

2.1 动物分组及 RA 模型制备

随机选取 10 只大鼠为空白对照（A）组，其余 60 只大鼠制备模型，在无菌条件下，利用均质仪将牛 II 型胶原和弗氏不完全佐剂按 1:1 体积比充分乳化，形成胶原乳剂，牛 II 型胶原的终浓度为 1 mg/mL。造模大鼠，给予 0.3 mL 胶原乳剂于大鼠尾根部、背部多点皮内注射。造模后第 7 天按照原方法于尾根部注射胶原乳剂 0.2 mL 加强免疫 1 次。关节炎指数（AI）评分 ≥ 4 分为造模成功。空白对照组按照同样的方法注射等量弗氏不完全佐剂。造模 14 d 后，将 60 只造模大鼠随机分为模型对照（B）组、金藤清痹颗粒低（C）、中（D）、高剂量（E）组、甲氨蝶呤（F）组、雷公藤多苷（G）组共 6 组，各 10 只。

2.2 给药方法

以金藤清痹颗粒说明书用量（成人 10 g/次，3 次/d）为参照，换算金藤清痹颗粒低、中、高剂量组分别按每次 1.05、2.10、4.20 g/kg 给药，称取药物溶于 0.9% 氯化钠注射液 1.5 mL 灌胃，3 次/d，持续 4 周。雷公藤多苷组以成人用量 60 mg/d 为参照，按每次 2.625 mg/kg 称取雷公藤多苷粉末溶于 0.9% 氯化钠注射液 1.5 mL 灌胃，3 次/d，持续 4 周。甲氨蝶呤组以成人用量 10 mg/周为参照，按每次 0.8 mg/kg 称取药物溶于 0.9% 氯化钠注射液 1.5 mL 灌胃，每 4 d 灌胃 1 次，当日灌胃 0.9% 氯化钠注射液 2 次，1.5 mL/次；不灌胃甲氨蝶呤时，灌胃 0.9% 氯化钠注射液 3 次/d，1.5 mL/次，持续 4 周。模型对照组、空白对照组灌服 0.9% 氯化钠注射液 3 次/d，1.5 mL/次，持续 4 周。给药 4 周后，各组均随机选取存活大鼠 6 只进行后续实验。

2.3 观察指标与方法

2.3.1 AI 评分：无关节炎，记 0 分；轻微症状，但踝、腕关节出现红肿等现象，记 1 分；踝、腕关节中度红肿现象，记 2 分；全爪包括趾（指）均严重红肿，记 3 分；关节严重肿胀并伴有功能障碍，记 4 分。从第 0 天开始，每 7 d 进行 AI 评分 1 次；每只大鼠四肢踝、腕关节 AI 评分累加，即为该大鼠的 AI 评分。

2.3.2 外周血抗炎因子及促炎因子检测：干预 4 周后，经大鼠腹股沟动脉取血，静置 20 min，4 °C 离心（5 000 r/min，半径 7.5 cm）15 min，获取血清，采用 ELISA 法，按试剂盒说明书检测外周血抗炎因子白介素（IL）-10、转换生长因子 β_1 （TGF- β_1 ）及促炎因子 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、IL-17 水平。

2.3.3 滑膜组织护骨素（OPG）、核因子- κ B 受体活化因子配体（RANKL）检测：采用免疫组化染色法，干预 4 周后颈椎脱臼处死大鼠，取膝关节滑膜组织，经脱水、浸蜡、包埋后切片；切片脱蜡后，放入 0.01 mol/L 枸橼酸缓冲液中采用电陶炉加热对切片进行抗原修复；3% 过氧化氢室温孵育 15 min；正常山羊血清室温封闭 30 min；加入 CD34 抗体（稀释比例 1:1 000）后在 4 °C 湿盒中孵育过夜；PBS 冲洗切片后滴加 HRP 标记的山羊抗兔二抗，室温孵育 20 min；按试剂盒说明显色，复染；梯度乙醇脱水，中性树胶封片；显微镜（400 \times ）下观察采集图像。基于阳性细胞所占比例，对切片进行评估：无阳性细胞，记 0 分， $<25\%$ ，记 1 分；25%~50%，记 2 分；51%~75%，记 3 分； $>75\%$ ，记 4 分。基于染色强度，对切片进行评估：无染色，记 0 分；弱染色，记 1 分；中等强度染色，记 2 分；强染色，记 3 分。切片总分=阳性细胞所占比例分 \times 染色强度分，范围 0~12 分。

2.3.4 微血管密度（MVD）计数：CD34 免疫组化染色方法同上，在 100 倍光镜视野下扫视整个切片寻找血管高密度集中的区域，然后在 400 倍光镜视野下计数微血管数目，计数 4 个高倍视野，取其平均值作为该标本的微血管数。凡单个孤立的或多个紧密排列的内皮细胞团，只要与周围结缔组织成分分界清楚，不论有无血管腔，均计数为 1 个微血管；管腔直径 >8 个红细胞、肌层较厚的血管应排除在外。

2.4 统计学方法

全部资料采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析, 多重比较采用 LSD 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

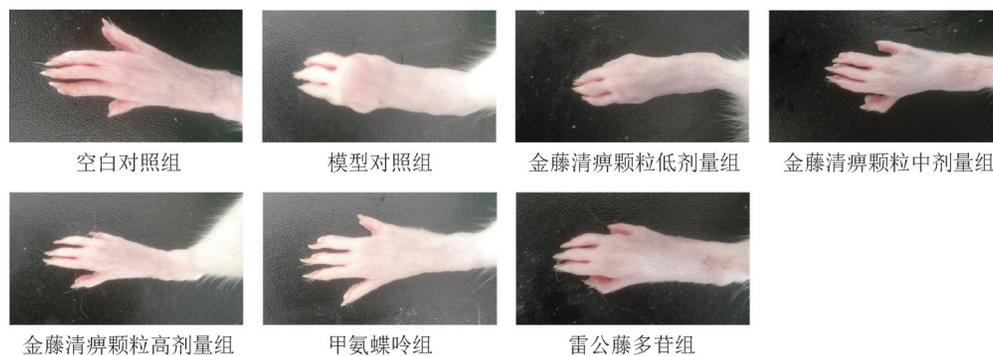


图 1 各组大鼠左后肢关节肿胀度

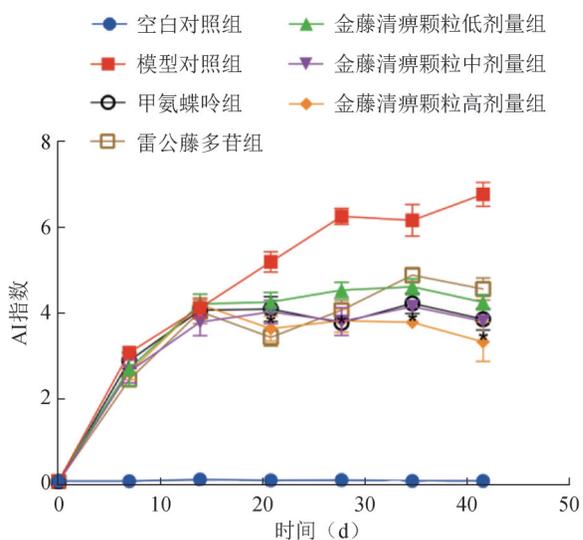


图 2 各组关节大鼠 AI 评分比较

3.2 各组大鼠外周血 IL-10、TGF-β₁、IL-1β、TNF-α、IL-17 水平比较

干预 4 周后, 与 A 组比较, B 组大鼠外周血中

3 结果

3.1 各组大鼠关节肿胀度及 AI 评分比较

干预 4 周后, C、D、E、F、G 组关节肿胀度较 B 组轻 (P<0.05), AI 评分均低于 B 组 (P<0.05)。见图 1、图 2。

IL-10、TGF-β₁ 水平降低, IL-1β、TNF-α、IL-17 水平升高 (P<0.05); 与 B 组比较, D、E、F、G 组外周血中 IL-10、TGF-β₁ 水平升高, IL-1β、TNF-α、IL-17 水平降低 (P<0.05); C 组变化较 B 组不明显 (P>0.05)。见表 1。

3.3 各组大鼠膝关节滑膜中 OPG、RANKL 表达比较

干预 4 周后, 与 A 组比较, B 组大鼠膝关节滑膜中 OPG、RANKL 表达均升高 (P<0.05); 与 B 组比较, D、E、F、G 组大鼠膝关节滑膜中 RANKL 表达降低 (P<0.05), C、D、E、F、G 组 OPG 表达降低 (P<0.05)。见表 2。

3.4 各组大鼠膝关节滑膜中 MVD 比较

干预 4 周后, 与 A 组比较, B 组大鼠膝关节滑膜 MVD 值升高 (P<0.05); 与 B 组比较, D、E、F、G 组大鼠膝关节滑膜 MVD 值降低 (P<0.05)。见表 2。

表 1 各组大鼠外周血 IL-10、TGF-β₁、IL-1β、TNF-α、IL-17 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-10	TGF-β ₁	IL-1β	TNF-α	IL-17
A 组	6	68.72±11.83	365.75±35.87	31.76±8.65	72.87±10.74	72.87±10.74
B 组	6	37.32±5.83*	179.54±28.56*	89.73±15.63*	147.76±19.65*	147.76±19.65*
C 组	6	43.23±3.01	217.45±26.76	80.34±9.34	583.78±47.36	135.43±11.05
D 组	6	56.32±4.52 [△]	295.79±28.96 [△]	72.91±8.34 [△]	441.87±71.65 [△]	112.04±14.01 [△]
E 组	6	53.29±4.28 [△]	216.76±27.65 [△]	51.09±6.15 [△]	387.96±57.38 [△]	109.58±16.73 [△]
F 组	6	62.19±7.86 [△]	286.58±31.56 [△]	61.02±7.14 [△]	417.76±54.87 [△]	114.09±12.04 [△]
G 组	6	59.40±6.92 [△]	291.75±28.49 [△]	63.94±7.48 [△]	402.87±51.78 [△]	104.28±13.07 [△]

与 A 组比较, *P<0.05; 与 B 组比较, [△]P<0.05

表 2 各组大鼠膝关节滑膜中 OPG、RANKL 表达及 MVD 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	OPG	RANKL	MVD(个)
A组	6	0.92±0.81	0.025±0.008	3.33±0.33
B组	6	7.21±0.97*	0.059±0.007*	8.43±0.81*
C组	6	5.68±1.78 [△]	0.043±0.006	7.87±2.27
D组	6	3.92±1.72 [△]	0.041±0.011 [△]	4.53±1.83 [△]
E组	6	2.38±1.58 [△]	0.031±0.006 [△]	4.27±1.02 [△]
F组	6	5.46±1.85 [△]	0.032±0.006 [△]	3.50±0.94 [△]
D组	6	3.87±1.77 [△]	0.035±0.004 [△]	4.50±0.95 [△]

与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, $\Delta P < 0.05$

4 讨论

RA 动物模型被广泛用于 RA 发病机制和治疗方法的研究, 如弗氏完全佐剂诱导的佐剂性关节炎模型(AA)、II 型胶原诱导性关节炎模型(CIA), 其中 CIA 模型是 RA 基础研究常用的经典动物模型, 其关节症状和病理表现与人类的 RA 相似^[6]。RA 的基本病理改变为滑膜细胞增生、衬里层增厚、多种炎症细胞浸润、血管形成、侵蚀软骨与骨组织, 最终导致关节畸形和功能丧失。其病变核心部位在滑膜, RA 病变过程中, 持续的炎症导致滑膜增生, 直至造成对关节骨质的破坏^[7-8]。

金藤清痹颗粒中金银花和青风藤清热祛风、除湿消肿, 共为君药; 白花蛇舌草、玄参、地黄、山慈菇、鹿衔草滋阴凉血、补血活血、强筋健骨, 为臣药; 白芍、蜈蚣、甘草攻毒散结、通络止痛, 为佐药。诸药合用, 共收清热解毒、活血消肿、通痹止痛之效, 临床研究^[3-5]证实其具有解热抗炎, 调节机体免疫功能, 治疗 RA 疗效显著。本研究发现金藤清痹颗粒可以改善 RA 动物模型的关节肿胀度、降低 AI 指数, 有抑制关节炎的作用。

本研究通过检测发现, RA 模型大鼠外周血促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-17 升高, 抗炎因子 TFG- β_1 、IL-10 降低, 金藤清痹颗粒、甲氨蝶呤、雷公藤多苷均不同程度抑制了 IL-1 β 、TNF- α 、IL-17 的升高和 TFG- β_1 、IL-10 的降低, 证明均能抑制 RA 中的炎症反应。

RANKL 是 TNF 配体超家族成员, 在骨组织中高表达^[9]。RANKL 与破骨细胞前体细胞膜表面的 RANK 结合, 通过胞内信号转导调节基因表达, 促进破骨细胞的分化、成熟和活化, 阻止破骨细胞

凋亡^[10]。在 RA 等炎性关节病中, 其活性的高低与破骨细胞介导的骨质破坏程度呈正相关。OPG 与 RANKL 竞争性结合, 阻止 RANKL 与 RANK 的结合, 抑制破骨细胞分化、成熟并诱导其凋亡, 从而抑制 RA 病程中的骨吸收与骨破坏^[11]。OPG/RANKL 是破骨细胞分化诱导的决定性因素, 调节 OPG/RANKL 来调节骨的代谢吸收是 RA 药物治疗的靶点之一^[12-13]。本研究发现, CIA 大鼠膝关节滑膜中 OPG 的表达降低而 RANKL 的表达升高, 金藤清痹颗粒、甲氨蝶呤、雷公藤多苷均促进 OPG 表达而抑制 RANKL 的表达。三者均通过调节 OPG, 抑制 RANKL 与 RANK 结合, 从而发挥抑制 RA 骨破坏的作用。

滑膜增生过程出现新生血管以增加关节局部血流量^[14]。血管新生是滑膜炎作用的结果, 为滑膜增生提供物质供应, 又为炎症细胞自体及多种炎症相关因子向周围组织浸润提供途径^[15]。滑膜炎和血管新生是 RA 发病及病情进展的重要环节, 本研究利用 CD34 染色检测滑膜组织血管生成情况, 结果显示, CIA 大鼠膝关节滑膜中血管生成显著增加, 而金藤清痹颗粒、甲氨蝶呤、雷公藤多苷均不同程度地减少了滑膜组织中的新生血管数目。

综上所述, 本研究发现金藤清痹颗粒能够抑制 RA 炎症反应与血管生成, 并能够调节 OPG/RANKL 表达, 具有潜在的抑制 RA 骨破坏的作用, 拓展了对于该药作用机制的认识。阐明金藤清痹颗粒对 RA 治疗的全部或其他作用机制还需要进行更加深入的研究。

参考文献

- [1] ALETAHA D, SMOLEN JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. JAMA, 2018, 320(13): 1360-1372.
- [2] 郑亮, 王梦月, 陈钟, 等. 四妙勇安汤研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(6): 1365-1370.
- [3] 孙成磊, 王彩虹, 李祥, 等. 金藤清痹颗粒治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. 中国老年保健医学, 2018, 12(6): 61-63.
- [4] 郑新春, 杨德才. 金藤清痹颗粒治疗类风湿关节炎疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(3): 15-16.
- [5] 胡自元. 金藤清痹颗粒治疗老年类风湿性关节炎临床观察[J]. 中国处方药, 2020, 18(12): 147-149.
- [6] 夏晴, 纪羽婷, 刘海亮, 登. 类风湿关节炎动物模型研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(11): 107-113.

- [7] PETRASCA A, PHELAN JJ, ANSBORO S, et al. Targeting bioenergetics prevents CD4 T cell-mediated activation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2020, 59(10):2816-2828.
- [8] JIA ZK, LI HY, LIANG YL, et al. Monomeric c-reactive protein binds and neutralizes receptor activator of NF-kappaB ligand-induced osteoclast differentiation[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:234.
- [9] KARTSOGIANNIS V, ZHOU H, HORWOOD NJ, et al. Localization of rankl(receptor activator of Nf Kappa B ligand)mRNA and protein in skeletal and extraskeletal tissues[J]. *Bone*, 1999, 25(5):525-534.
- [10] QUINN JM, ELLIOTT J, GILLESPIE MT, et al. A combination of osteoclast differentiation factor and macrophage-colony stimulating factor is sufficient for both human and mouse osteoclast formation in vitro[J]. *Endocrinology*, 1998, 139(10):4424-4427.
- [11] 杨敏, 洪梦琴, 范星宇. RANKL-RANK-OPG 信号通路对类风湿关节炎骨破坏作用的研究进展[J]. *医学与哲学*, 2018, 39(8):64-69.
- [12] JULES J, FENG X. In vitro investigation of the roles of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 in murine osteoclastogenesis[J]. *Method Mol Biol*, 2014, 1155:109-123.
- [13] ABDEL MEGUID MH, HAMAD YH, SWILAM RS, et al. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(3):697-703.
- [14] 刘鹏霄, 曹炜, 姜泉, 等. 清热活血方抑制 II 型胶原诱导型关节炎大鼠滑膜组织血管新生的研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2014, 37(10):686-690.
- [15] BALOGH E, BINIECKA M, FEARON U, et al. Angiogenesis in inflammatory arthritis[J]. *Isr Med Assoc J*, 2019, 21(5):345-352.

Study on the mechanism of Jinteng Qingbi Granules in treating rheumatoid arthritis in model rats

TANG Jin-yang¹, ZHOU Cai-yun¹, WANG Xin¹, MA Fang¹, PAN Zheng¹, HAN Shu-hua¹, LI Bin¹, DU Li-yan¹, CHENG Guo-liang², FANG Ding-ya¹

(1. Department of Rheumatology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. State Key Laboratory of Generic Technology of Traditional Chinese Medicine Pharmaceuticals, Linyi 276000)

ABSTRACT Objective To study the mechanism of action of Jinteng Qingbi Granules in the treatment of rheumatoid arthritis in model rats. **Methods** 10 rats were randomly selected as the blank control group (A), and another 60 rats were used to establish RA model by collagen-induced arthritis. Fourteen days after modeling, the model rats with arthritis index (AI) score ≥ 4 were randomly divided into model control group (B), low (C), middle (D) and high dose (E) groups of Jinteng Qingbi Granules, methotrexate group (F) and tripterygium wilfordii polyglycoside group (G), with 6 rats in each group. Group C, D and E were respectively given 1.05, 2.1 and 4.2 g/kg Jinteng Qingbi Granules by intragastric administration, three times a day. Group F was given methotrexate 0.8 mg/kg by gavage every 4 days; group G was given 2.625 mg/kg tripterygium wilfordii polyglycoside by gavage three times a day. Group A and group B were given equal volume of 0.9% sodium chloride injection. All groups were given intragastric administration for 4 weeks. The joint index (AI) scores of each group were compared. The anti-inflammatory factor interleukin (IL)-10, transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), IL-1 β , tumor necrosis factor- α (TNF- α) and IL-17 in peripheral blood were detected by ELISA. Immunohistochemistry was used to detect the expression of osteoprotegerin (OPG)/nuclear factor κ B receptor activator ligand (RANKL) and CD34, and Microvessel density (MVD) count. **Results** Compared with group A, the levels of IL-10 and TGF- β_1 in peripheral blood of rats in group B were decreased, but the levels of IL-1 β , TNF- α and IL-17 increased ($P < 0.05$). The expressions of OPG, RANKL and MVD in synovium of knee joint were increased ($P < 0.05$). The joint swelling in group C, D, E, F and G was lighter than that in group B ($P < 0.05$). In group C, D, E, F and G, the levels of IL-10, TGF- β_1 and TNF- α in peripheral blood were increased, while the levels of IL-1 β and IL-17 decreased ($P < 0.05$). The expressions of RANKL and MVD in synovium of knee joint of rats in groups D, E, F and G were decreased ($P < 0.05$), while the expression of OPG in synovium of knee joint of rats in groups C, D, E, F and G increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinteng Qingbi Granules can affect the development of RA by inhibiting inflammatory response, angiogenesis, and OPG/RANKL expression ratio.

Keywords rheumatoid arthritis; inflammatory factors; angiogenesis; opg/rankl; rats

(收稿日期: 2021-09-13)