

# 膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者关节液诱导型一氧化氮合成酶和胰岛素样生长因子-1 浓度特点研究

吴红飞<sup>1</sup> 刘向春<sup>1</sup> 刘叶<sup>2</sup> 亓建<sup>1</sup> 刘勤哲<sup>1</sup> 王乾顺<sup>1</sup> 刘宸<sup>1</sup> 赵鹏源<sup>1</sup> 叶超<sup>1△</sup>

**[摘要]** 目的:探究膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者关节液诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的浓度特点及其与证候评分的相关性。方法:纳入膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者共计 47 例,测定患者的关节液 iNOS、IGF-1 浓度、应用中医证候量表量化证候评分,分析其关节液 iNOS、IGF-1 浓度的特点及其与中医证候评分的相关性。结果:膝骨关节炎肝肾亏虚证和痰瘀互结证患者一般情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );膝骨关节炎痰瘀互结证患者关节液 iNOS 浓度水平高于肝肾亏虚证患者( $P<0.05$ ),膝骨关节炎肝肾亏虚证患者关节液 IGF-1 浓度水平低于痰瘀互结证患者的( $P<0.05$ );膝骨关节炎痰瘀互结证患者中医证候评分与关节液 iNOS 浓度水平正相关( $r=0.167, P<0.05$ );膝骨关节炎肝肾亏虚证患者中医证候评分与关节液 IGF-1 浓度水平负相关( $r=-0.189, P<0.05$ )。结论:膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者关节液 iNOS、IGF-1 浓度特点不同,可以在一定程度上反映中医证候的严重程度,与中医病因病机的分析一致,上述膝骨关节炎不同证候患者关节液炎症因子浓度特点的不同,可能与 JAK2/STAT3 信号通路的激活程度不同有关。

**[关键词]** 膝骨关节炎;关节液;证候;诱导型一氧化氮合成酶;胰岛素样生长因子-1

**[中图分类号]** R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2022)12-0015-05

## Study on iNOS and IGF-1 Concentration in Articular Fluid of Patients with Phlegm-Blood Stasis Syndrome and Liver-Kidney Deficiency Syndrome of Knee Osteoarthritis

WU Hongfei<sup>1</sup> LIU Xiangchun<sup>1</sup> LIU Ye<sup>2</sup> QI Jian<sup>1</sup> LIU Qinzhe<sup>1</sup>  
WANG Qianshun<sup>1</sup> LIU Chen<sup>1</sup> ZHAO Pengyuan<sup>1</sup> YE Chao<sup>1△</sup>

<sup>1</sup> Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

<sup>2</sup> Institute of Rehabilitation Information, China Rehabilitation Science Institute, Beijing 100068, China.

**Abstract Objective:** To investigate the concentration characteristics of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in joint fluid and its correlation with the degree of syndrome in knee osteoarthritis (KOA) patients with phlegm-blood stasis syndrome and liver-kidney deficiency syndrome. **Methods:** The concentrations of iNOS and IGF-1 in articular fluid of 47 patients with different syndromes of KOA were measured and quantified by traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scale. The characteristics of iNOS and IGF-1 concentration in articular fluid of patients with different syndrome types and their correlation with TCM syndrome score were analyzed. **Results:** Liver-kidney deficiency syndrome and phlegm-blood stasis syndrome in patients with KOA showed no statistically significant difference in general ( $P>0.05$ ). KOA patients with phlegm-blood stasis syndrome iNOS in joint fluid concentration was higher than that of patients with liver-kidney deficiency syndrome ( $P<0.05$ ), and the concentration of IGF-1 in articular fluid in patients with liver-kidney deficiency syndrome was lower than that in patients with phlegm-blood stasis syndrome of KOA ( $P<0.05$ ). TCM syndrome score of patients with phlegm-blood stasis syndrome of knee osteoarthritis was positively correlated with iNOS concentration level of joint fluid ( $r=0.167, P<0.05$ ). Liver-kidney deficiency syndrome in

patients with KOA in TCM syndrome score showed negatively correlation with the level of IGF-1 in articular fluid ( $r=-0.189, P<0.05$ ). **Conclusion:** The concentration characteristics of iNOS and IGF-1 in articulation fluid of patients with phlegm-blood stasis interaction syndrome and

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82104710)

<sup>1</sup> 北京中医药大学东直门医院(北京,100700)

<sup>2</sup> 中国康复科学所康复信息研究所

△通信作者 E-mail: yechao@bucm.edu.cn

liver-kidney deficiency syndrome of KOA are different, which can reflect the severity of TCM syndrome to a certain extent, which is consistent with the analysis of etiology and pathogenesis of TCM. The difference in the concentration characteristics of inflammatory factors in joint fluid of patients with different syndromes of KOA may be related to the different activation of JAK2/STAT3 signal pathway.

**Keywords:** knee osteoarthritis; joint fluid; syndrome; inducible nitric oxide synthase (iNOS); insulin-like growth factor 1 (IGF-1)

应用中医药疗法治疗膝骨关节炎(KOA)具有疗效显著的特点,对证候的准确辨识是取得满意疗效的基础。该病痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者 NF- $\kappa$ B p65 (通过炎症反应所致软骨损伤)浓度特点不同<sup>[1]</sup>。诱导型 NO 合成酶(iNOS)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)均可通过炎症反应发挥其作用。本研究针对上述病-证患者关节液 iNOS 及 IGF-1 浓度的特点,为辨证论治的证候客观化提供依据。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

本研究纳入的病例为 2019 年 9 月至 2021 年 6 月期间在本院就诊,符合膝骨关节炎诊断标准的住院患者,共计 47 例(其中痰瘀互结证 24 例,肝肾亏虚证 23 例)。本研究获得每位患者的知情同意,研究方案取得北京中医药大学东直门医院伦理委员会的批准(批件号为 DZMEC-KY-2018-68)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《骨关节炎诊疗指南》<sup>[2]</sup>中关于膝骨关节炎的诊断标准。

1.2.2 中医证候辨识标准 参照 2010 年国家中医药管理局制定的《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》中的诊断标准。证候的判定方法根据《中药新药临床研究指导原则》中的症状量表。

1.3 纳入标准

1)年龄为 30~80 岁;2)符合膝骨关节炎的诊断标准;3)愿意参加调查,依从性好。

1.4 排除标准

1)膝关节其他疾病,如风湿性关节炎、关节肿瘤和急性关节创伤等;2)患侧下肢力线严重不良;3)有严重

心血管、脑血管、血液系统和精神障碍等严重疾病者;4)妊娠、哺乳期妇女。

1.5 方法

1.5.1 临床症状资料的收集与评定 根据临床调查表中的内容收集患者的临床信息,根据中医证候辨识标准进行证候判断及通过评分量化证候的严重程度。

1.5.2 关节液的采集、存储 膝关节外侧髌骨外上缘进针,回抽关节液后将关节液置于 1.5 mL EP 管中,低温离心,参数设定为 4 ℃,3 000 r/min,10 min,分装后保存于我院生物样品库-80 ℃超低温冰箱。

1.5.3 指标检测 行关节液 iNOS 和 IGF-1 浓度测定(采用 ELISA 测定方法,品牌为 AMEKO)。

1.6 统计学方法

数据资料使用 SPSS24.0 统计软件分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  形式进行描述统计,若数据呈正态分布及方差齐,采用独立样本  $t$  检验。若不满足正态性及方差齐性,采用独立样本的非参数检验。计数资料采用频数进行描述统计。相关性检验分析采用 Spearman's 相关系数检验。 $P < 0.05$  差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究纳入 2019 年 9 月至 2021 年 6 月在北京中医药大学东直门医院就诊,符合膝骨关节炎诊断标准的住院患者共 47 例,其中痰瘀互结证组 24 例(男 9 例,女 15 例),肝肾亏虚证组 23 例(男 6 例,女 17 例),患者年龄、身高、体重、血压、体温、心率、呼吸频率、膝关节病程等方面对比,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1(1 mmHg=133.322 4 Pa)。

表 1 不同中医证候的人口学数据比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目    | 体重/kg             | 身高/cm             | 年龄/岁              | 收缩压/mmHg           | 舒张压/mmHg          |
|-------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| 肝肾亏虚证 | 79.20 $\pm$ 15.45 | 163.26 $\pm$ 9.33 | 64.48 $\pm$ 9.09  | 134.65 $\pm$ 12.91 | 76.57 $\pm$ 8.69  |
| 痰瘀互结证 | 75.38 $\pm$ 13.29 | 164.33 $\pm$ 8.44 | 64.88 $\pm$ 10.77 | 142.58 $\pm$ 18.52 | 78.46 $\pm$ 11.77 |
| $t$   | 1.172             | 0.823             | 0.267             | 1.705              | 0.341             |
| $P$   | 0.241             | 0.410             | 0.790             | 0.088              | 0.733             |
| 项目    | 膝关节病程/月           | 心率/次              | 呼吸/次              | 体温/℃               |                   |
| 肝肾亏虚证 | 46.05 $\pm$ 66.23 | 85.39 $\pm$ 13.02 | 18.04 $\pm$ 0.21  | 36.34 $\pm$ 0.23   |                   |
| 痰瘀互结证 | 43.10 $\pm$ 50.89 | 80.74 $\pm$ 12.12 | 18.08 $\pm$ 0.41  | 36.34 $\pm$ 0.21   |                   |
| $t$   | 0.224             | 1.216             | 0.000             | 0.292              |                   |
| $P$   | 0.822             | 0.224             | 1.000             | 0.771              |                   |

2.2 膝骨关节炎痰瘀互结证与肝肾亏虚证患者关节液 iNOS 和 IGF-1 浓度水平的比较

通过对膝骨关节炎痰瘀互结证与肝肾亏虚证患者关节液 iNOS 和 IGF-1 浓度比较,膝骨关节炎痰瘀互结证患者关节液 iNOS 浓度为 $(13.82\pm0.92)\mu\text{mol/L}$  高于肝肾亏虚证患者 $(13.25\pm0.68)\mu\text{mol/L}$ ,且差异有统计学意义( $z=-2.204,P<0.05$ )。膝骨关节炎肝肾亏虚证患者关节液 IGF-1 浓度为 $(220.30\pm13.83)\mu\text{g/L}$  低于痰瘀互结证患者 $(224.90\pm14.72)\mu\text{g/L}$ ,且差异有统计学意义( $z=-2.118,P<0.05$ ),见图 1。

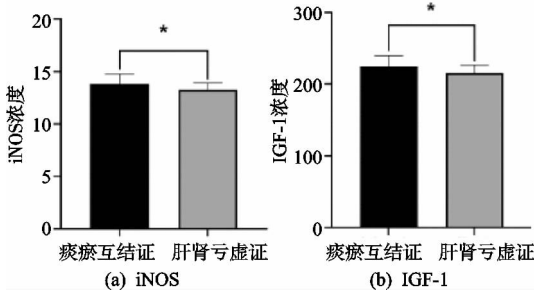


图 1 膝骨关节炎痰瘀互结证与肝肾亏虚证患者关节液 iNOS 和 IGF-1 浓度水平的比较

2.3 膝骨关节炎痰瘀互结证患者关节液 iNOS 和 IGF-1 浓度水平与中医证候评分的相关性分析

在膝骨关节炎疾病状态下,痰瘀互结证患者关节液 iNOS 浓度与中医证候评分正相关,且差异有统计学意义( $r=0.167,P<0.05$ );痰瘀互结证患者关节液 IGF-1 浓度与中医证候评分的相关性差异无统计学意义( $r=0.011,P>0.05$ ),见图 2。

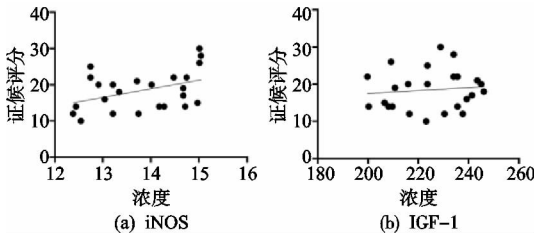


图 2 膝骨关节炎痰瘀互结证关节液 iNOS 和 IGF-1 浓度水平与中医证候评分的相关性分析

2.4 膝骨关节炎肝肾亏虚证患者关节液 iNOS 和 IGF-1 浓度水平与中医证候评分的相关性分析

在膝骨关节炎疾病状态下,肝肾亏虚证患者关节液 IGF-1 浓度与其中医证候评分负相关,且差异有统计学意义( $r=0.189,P<0.05$ )。肝肾亏虚证患者关节液 iNOS 浓度与其中医证候评分的相关性差异无统计学意义( $r=-0.048,P>0.05$ ),见图 3。

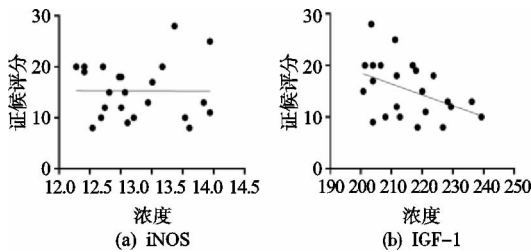


图 3 膝骨关节炎肝肾亏虚证关节液 iNOS 和 IGF-1 浓度水平与中医证候评分的相关性分析

17.0%,且在性别构成上女性略高于男性<sup>[3]</sup>。随着我国人口老龄化程度的发展,膝骨关节炎疾病的发病率呈现增高的趋势,给人们的生活质量带来很大的影响。因此,对于该疾病的研究逐渐成为热点,得到越来越多的关注。

膝骨关节炎在中医学中一般归于“膝痹”的范畴。应用中医药治疗膝骨关节炎历史悠久,疗效确切,具有可接受程度高、方法独特等优势<sup>[4]</sup>。荣兵等<sup>[5]</sup>对膝骨关节炎肝肾亏虚证患者应用独活寄生汤进行治疗,研究发现该疗法可改善关节疼痛肿胀等症状,提高生活质量,将患者的关节液进行代谢组学检测发现,部分炎症相关代谢物发生了变化。张延杰等<sup>[6]</sup>对膝骨关节炎痰瘀互结证患者应用化痰祛瘀方进行治疗取得了明确的临床疗效,其可能的作用机制与调节血清 NO、SOD 浓度水平有关。值得关注的是,对膝骨关节炎疾病证候类型的准确辨识既是制定诊疗方案的基础,又是获得满意疗效的关键<sup>[7]</sup>。

既往研究表明,炎症反应在膝关节炎发病机制中处于重要的位置,发挥重要的作用<sup>[8]</sup>,其可对关节软骨及关节滑膜病变具有促进作用<sup>[9]</sup>。本课题组一直致力于从炎症反应角度出发,对膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者的证候特点进行深入研究。前期研究发现,以基质金属蛋白酶-9(MMP-9,具有促炎作用)及基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIM P-1,具有抑炎作用)为代表的关节液炎症因子,在膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者中具有不同的浓度特点<sup>[10]</sup>。膝骨关节炎痰瘀互结证患者中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR,与膝骨关节炎的炎症反应程度正相关)水平高于肝肾亏虚证患者;膝骨关节炎肝肾亏虚证患者淋巴细胞与单核细胞比值(LMR,与膝骨关节炎的炎症反应程度负相关)水平高于痰瘀互结证患者<sup>[11]</sup>。膝骨关节炎患者关节液中 TIM P-1 浓度水平能更敏感反映中医证候严重程度,膝骨关节炎痰瘀互结证患者中医证候严重程度与炎症指标水平的关系密切,可以反映疾病严重程度<sup>[12]</sup>。

因此,从炎症指标角度进行膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证的证候特点研究值得进一步深入。

3 讨论

膝骨关节炎多发于中老年人,以关节软骨降解、滑膜组织充血、软骨下骨增厚为主要病理特征。流行病学调查显示:中国中老年人膝骨关节炎总患病率约为

iNOS 是 NO 的一种亚型,其可通过引发炎症反应,加速膝骨关节炎疾病的发生和进展<sup>[13]</sup>。IGF-1 可以减轻膝骨关节炎的炎症反应,在软骨发育的不同阶段发挥重要作用,如刺激软骨细胞集落形成、抑制软骨细胞凋亡、维持软骨细胞表型、促进关节软骨修复等,被认为是维持软骨代谢和环境稳定的最关键的生长因子之一<sup>[14]</sup>。本研究从炎症反应出发,应用关节液中 iNOS 和 IGF-1 的浓度反映炎症反应程度,对膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证的证候特点进行深入研究。

本研究发现膝骨关节炎痰瘀互结证患者关节液 iNOS 浓度高于肝肾亏虚证。iNOS 是由 IL-1 诱导产生的致炎性细胞因子,具有促进膝关节内炎症反应的作用<sup>[15]</sup>,可以通过提高 MMPs 的活性水平,推动膝骨关节炎疾病中炎症反应的发生和发展。该炎症因子可由于损伤被诱导表达<sup>[16]</sup>,可通过促进炎症反应而引起膝关节软骨损伤,在疾病中起着至关重要的作用。痰浊与瘀血均属有形实邪,胶着停蓄于膝关节,深入骨骱,所致膝部筋脉痹阻,痰浊黏腻,瘀血停滞,二者互生互化,所致脉络闭阻,流通不畅,发为膝骨关节炎痰瘀互结证。上述结果表明从 iNOS 所致的炎症反应程度来看,膝骨关节炎痰瘀互结证患者重于肝肾亏虚证患者,与该病-证的病因病机分析相契合,从炎症反应增强角度阐释膝骨关节炎痰瘀互结证的证候特点。

本研究发现膝骨关节炎肝肾亏虚证关节液 IGF-1 浓度低于痰瘀互结证。IGF-1 可以直接抑制炎症细胞因子诱导所致的软骨降解<sup>[17]</sup>,对于 MMPs 所致炎症反应具有抑制作用<sup>[18]</sup>。肝主筋,肾主骨,二脏力衰、精血不足,骨髓失其充养,经筋少其濡润,肝肾亏虚,卫外不固,发为膝骨关节炎肝肾亏虚证。上述结果表明从 IGF-1 所致的抑炎反应程度来看,膝骨关节炎肝肾亏虚证患者弱于痰瘀互结证患者,与该病-证的病因病机分析相契合,从抑炎反应减弱角度阐释膝骨关节炎肝肾亏虚证的证候特点。

在准确辨识证候的基础上,还需要对证候的严重程度进行客观的分析。因此,应用中医证候量表进行证候程度的量化,得到了证候评分可以客观反映证候的严重程度。

随着患者膝关节肿胀、疼痛,并伴随夜间痛甚、痛处拒按等典型膝骨关节炎痰瘀互结证的症状表现程度加重,中医证候评分增加,关节液中 iNOS 浓度也随之增加。iNOS 具有损伤膝关节软骨<sup>[19]</sup>、促进疾病进展的作用,推测关节液中 iNOS 浓度水平可以一定程度上反映膝骨关节炎痰瘀互结证的严重程度,从微观角度阐释了在膝骨关节炎中,痰和瘀作为致病因素引起炎症反应增强,可能具有一定的物质基础。

随着患者膝关节疼痛、屈伸无力、腰酸膝软、得热

痛减等典型膝骨关节炎肝肾亏虚证的症状表现程度加重,中医证候评分增加,关节液中 IGF-1 浓度也随之降低。IGF-1 是胰岛素样生长因子系统中的主要因子之一,在细胞的增殖、分化过程中发挥着不可替代的作用,具有促进软骨细胞增殖的作用<sup>[20]</sup>。IGF-1 作为软骨中主要的合成代谢生长因子,通过刺激软骨基质分子对结构维持起重要作用,能够平衡关节软骨中 II 型胶原和蛋白多糖的合成过程<sup>[21]</sup>,推测关节液中 IGF-1 浓度水平可以一定程度上反映膝骨关节炎肝肾亏虚证的严重程度。从微观角度阐释了膝骨关节炎肝肾亏虚、拱卫之力不足所致的抑炎作用减弱,可能具有一定的物质基础。

结合上述结果,应用中医药疗法进行膝骨关节炎(痰瘀互结证和肝肾亏虚证)治疗时,根据“因证立法,随法选方”的原则,在对应给予化痰祛瘀、补益肝肾方药基础上,建议特别关注加用可以缓解炎症反应的药物。“祛邪”与“扶正”并举,“宏观辨证”与“微观辨证”兼顾,“辨病”与“辨证”相合,力争可以取得更佳的临床效果。

JAK/STAT 信号通路广泛参与机体的炎症反应过程<sup>[22]</sup>,JAK2/STAT3 信号通路是 JAK/STAT 信号通路的重要组成部分,该通路参与膝骨关节炎的炎症反应有关,参与软骨细胞的代谢。抑制 JAK2/STAT3 通路可显著减轻软骨破坏和关节内炎症反应的表达<sup>[23]</sup>。STAT3 是该信号通路的关键转录因子,活化后能经由该信号通路诱导多种炎症反应因子的表达<sup>[24]</sup>。值得关注的是,iNOS 是 STAT3 下游的重要细胞因子之一。JAK2/STAT3 信号通路由炎症细胞因子激活,经过一系列诱导后可以诱导和促进膝关节内产生大量炎症细胞因子 iNOS<sup>[25]</sup>,从而导致炎症反应加剧。与此同时,JAK/STAT 信号通路对于 IGF-1 因子具有抑制表达的作用<sup>[26]</sup>。结合上述结果,笔者推测膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者关节液 iNOS、IGF-1 浓度特点的不同,可能与 JAK2/STAT3 信号通路的激活程度不同有关。

膝骨关节炎痰瘀互结证和肝肾亏虚证患者关节液 iNOS、IGF-1 的浓度特点不同,可以一定程度上反映膝骨关节炎相应证候的严重程度。上述膝骨关节炎不同证候患者关节液炎症因子浓度特点的不同,可能与 JAK2/STAT3 信号通路的激活程度不同有关。结合本研究的初步研究结果,仍需做以下工作:1)关注 JAK2/STAT3 通路相关细胞因子的浓度特点;2)探索软骨损伤与炎症因子之间的关系及相兼证候的影响。

## 参考文献

- [1] 叶超,陈婧,刘向春,等.膝骨关节炎不同证候患者核因子- $\kappa$ B、影像学特点及其与证候程度间的相关性研究[J].

- 中华中医药杂志,2020,35(10):5200-5202.
- [2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018 年版)[J]. 中华骨科杂志,2018,38(12):705-715.
- [3] 帖小佳,郑如庚,赵梦,等. 中国中老年人膝关节骨关节炎患病率的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究,2018,22(4):650-656.
- [4] 鄢丹,刘娟,王爱婷,等. 基于循证医学证据探讨中医药优势病种作用机制的研究思路[J]. 中国中药杂志,2018,43(13):2633-2638.
- [5] 荣兵,李建,贾峻,等. 独活寄生汤治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎患者临床疗效及关节液代谢组学变化[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(23):159-165.
- [6] 张延杰,黄霄汉,李继超. 化痰祛瘀方治疗痰瘀互结型膝骨关节炎临床观察[J]. 光明中医,2021,36(4):563-565.
- [7] 刘军,曾令烽,杨伟毅,等. 基于中医大健康理念探讨膝骨关节炎循证分期及阶梯治疗[J]. 中华中医药杂志,2019,34(4):1321-1327.
- [8] BIVER E, FRANCIS B, VALDES A M, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management; an expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO)[J]. Ageing Res Rev,2019,55:100946.
- [9] ROBINSON W H, LEPUS C M, WANG Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol,2016,12(10):580-592.
- [10] 周鑫淼,叶超,李祥,等. 膝骨关节炎不同证候关节液 MMP-9、TIMP-1 含量相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(6):108-111.
- [11] 王悦,叶超,刘向春,等. 膝关节骨性关节炎中医证型与外周血炎症指标的相关性研究[J]. 江苏中医药,2021,53(10):34-37.
- [12] 叶超,陈婧,刘向春,等. 不同证候膝骨关节炎患者证候程度评分与关节液炎症指标的典型相关分析[J]. 中国中医骨伤科杂志,2021,29(3):17-20.
- [13] OSTOJIC M, ZEVRNJA A, VUKOJEVIC K, et al. Immunofluorescence analysis of NF- $\kappa$ B and iNOS expression in different cell populations during early and advanced knee osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci,2021,22(12):6461.
- [14] ZHAO R, PENG X, LI Q, et al. Effects of phosphorylatable short peptide-conjugated chitosan-mediated IL-1Ra and IGF-1 gene transfer on articular cartilage defects in rabbits[J]. PLoS One,2014,9(11):e112284.
- [15] 侯德才. 止骨增生合剂对兔膝骨关节炎治疗作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2017,35(4):965-968.
- [16] PELLETIER J P, MARTEL-PELLETIER J, ABRAMSON S B. Osteoarthritis, an inflammatory disease; potential implication for the selection of new therapeutic targets[J]. Arthritis Rheum,2001,44(6):1237-1247.
- [17] ZHANG Z, LI L, YANG W, et al. The effects of different doses of IGF-1 on cartilage and subchondral bone during the repair of full-thickness articular cartilage defects in rabbits[J]. Osteoarthritis Cartilage,2017,25(2):309-320.
- [18] BLUMENFELD I, GASPAR R, LAUFER D, et al. Enhancement of toluidine blue staining by transforming growth factor- $\beta$ , insulin-like growth factor and growth hormone in the temporomandibular joint of aged mice[J]. Cells Tissues Organs,2000,167(2/3):121-129.
- [19] LIU S, DENG Z, CHEN K, et al. Cartilage tissue engineering: from proinflammatory and antiinflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review)[J]. Mol Med Rep,2022,25(3):99.
- [20] 赵广,荆吉峰,张治宇,等. 胰岛素样生长因子 1 促进创伤性关节炎软骨细胞的体外增殖[J]. 中国组织工程研究,2014,18(2):183-186.
- [21] HOSSAIN M A, ADITHAN A, ALAM M J, et al. IGF-1 facilitates cartilage reconstruction by regulating PI3K/Akt, MAPK, and NF- $\kappa$ B signaling in rabbit osteoarthritis[J]. J Inflamm Res,2021,14:3555-3568.
- [22] BANERJEE S, BIEHL A, GADINA M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases; current and future prospects[J]. Drugs,2017,77(5):521-546.
- [23] HU X, JI X, YANG M, et al. CDC42 is essential for both articular cartilage degeneration and subchondral bone deterioration in experimental osteoarthritis[J]. J Bone Miner Res,2018,33(5):945-958.
- [24] MALEMUD C J. Negative regulators of JAK/STAT signaling in rheumatoid arthritis and osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci,2017,18(3):484.
- [25] YU H, LIU Z, ZHOU H, et al. JAK-STAT pathway modulates the roles of iNOS and COX-2 in the cytoprotection of early phase of hydrogen peroxide preconditioning against apoptosis induced by oxidative stress[J]. Neurosci Lett,2012,529(2):166-171.
- [26] SHENG M, HUANG Z, PAN L, et al. SOCS2 exacerbates myocardial injury induced by ischemia/reperfusion in diabetic mice and H9C2 cells through inhibiting the JAK-STAT-IGF-1 pathway[J]. Life Sci,2017,188:101-109.

(收稿日期:2022-07-07)