

# 高良姜素对跟腱炎大鼠炎性损伤的抑制作用及其机制研究

邓雄伟<sup>1</sup> 古鹏<sup>1</sup> 何智南<sup>2</sup> 李强<sup>1</sup> 袁海涛<sup>1</sup> 吴杭<sup>1</sup> 胡和军<sup>1△</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨高良姜素通过调控 IRAK-1/MAPK/NOS 信号通路对跟腱炎(AT)大鼠炎性损伤的影响及作用机制。**方法:**54 只大鼠随机分为对照组、模型组、高良姜素组,对照组行假手术造模处理,其余大鼠通过 I 型细菌胶原酶注射构建跟腱炎大鼠模型,造模后采用苏木精-伊红(HE)染色对跟腱炎大鼠进行验证。高良姜素组大鼠于左下肢跟腱中心点进行局部注射 1 次/d,连续 2 周,对照组和模型组同部位注射等量生理盐水。干预后行 HE 染色及 Masson 染色观察跟腱组织病理变化、炎症病灶及纤维化情况;蛋白质免疫印迹法(Western Blot 法)检测跟腱组织中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、IRAK-1、p38 MAPK 蛋白表达情况。酶联免疫吸附测定法(ELISA 法)检测血清白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)炎症因子水平。**结果:**干预 2 周后,HE 染色和 Masson 染色结果显示模型组跟腱组织结构遭到严重破坏,可见组织大面积坏死、炎症病灶、纤维化及胶原沉积物显著增多,高良姜素组上述现象明显减轻。Western Blot 法结果显示模型组大鼠跟腱组织 p-eNOS(内皮型一氧化氮合酶在 Ser<sup>1177</sup> 位点发生磷酸化)、iNOS、IRAK-1、p38 MAPK 的蛋白表达较对照组显著升高;高良姜素组大鼠跟腱组织 p-eNOS、iNOS、IRAK-1、p38 MAPK 的表达较模型组显著下降。ELISA 法结果显示模型组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的水平较对照组显著升高;高良姜素组大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的水平较模型组显著降低。**结论:**高良姜素可能通过抑制 IRAK-1/MAPK/NOS 信号通路,降低血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6 炎症因子水平,从而减轻跟腱炎大鼠的炎性损伤。

**[关键词]** 跟腱炎;高良姜素;白细胞介素-1 受体相关激酶;丝裂原活化蛋白激酶;一氧化氮合酶

**[中图分类号]** R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2025)07-0001-06

**DOI:** 10. 20085/j. cnki. issn1005-0205. 250701

## Effects of Galangin on Inhibiting IRAK-1/MAPK/NOS Signal Pathway in Rats with Achilles Tendon Infection

DENG Xiongwei<sup>1</sup> GU Peng<sup>1</sup> HE Zhinan<sup>2</sup> LI Qiang<sup>1</sup>

YUAN Haitao<sup>1</sup> WU Hang<sup>1</sup> HU Hejun<sup>1△</sup>

<sup>1</sup> Nanchang Hongdu Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China;

<sup>2</sup> Graduate School of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China.

**Abstract Objective:** To explore the protective effect of galangin on the inflammatory injury of achilles tendinitis (AT) in rats and explore the mechanism. **Methods:** 54 rats were randomly divided into control group, model group and galangin group, the control group was treated with sham operation, the rest rats were injected with type I bacterial collagenase to

establish AT rat model, and Hematoxylin-Eosin (HE) staining was used to verify the AT rat model after model establishment. The pathological changes, inflammatory foci and fibrosis of achilles tendon were observed by HE staining and Masson staining, the protein expressions of inducible nitric oxide synthase (iNOS), endothelial nitric oxide synthase (eNOS), IRAK-1 and p38 MAPK in achilles tendon were detected by Western Blot, and the levels of serum interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-6 (IL-6) were detected by enzyme-

基金项目:江西省中医药管理局科技计划

江西省自然科学基金资助项目

南昌市市级重点专科建设项目(洪卫体改字(2023)10号)

<sup>1</sup> 江西中医药大学附属洪都中医院(南昌,330006)

<sup>2</sup> 江西中医药大学研究生院

<sup>△</sup>通信作者 E-mail:1069145757@qq.com

linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** After 2 weeks of intervention, HE staining and Masson staining showed that the structure of achilles tendon in model group was severely damaged, and large area of necrosis, inflammatory focus, fibrosis and collagen deposition were significantly increased, which were significantly reduced in galangin group. Compared with the control group, the expression of p-eNOS, iNOS, IRAK-1 and p38 MAPK in the rat achilles tendon tissue of galangin group were significantly decreased, and the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 in the rat achilles tendon tissue of galangin group were significantly increased. The levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 in serum of rats in galangin group were significantly lower than those in model group. **Conclusion:** Galangin may reduce the levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 in serum by inhibiting the IRAK-1/MAPK/NOS signal pathway, thus alleviating the inflammatory injury of AT rats.

**Keywords:** achilles tendinitis; galangin; interleukin-1 receptor associated kinase; mitogen-activated protein kinase; nitric oxide synthase

跟腱炎(AT)是一种因劳损、外伤等刺激导致跟腱纤维部分撕裂,充血水肿,严重者可导致跟腱纤维变性或钙化,从而影响活动功能的无菌炎症性疾病<sup>[1]</sup>,其临床表现主要为跟腱及滑囊肿胀、疼痛,患足不敢承重,跟腱紧张时疼痛加重。该病多见于运动损伤,在职业性损伤和运动性损伤中占比48%<sup>[2]</sup>。目前跟腱炎的治疗主要分为保守治疗和手术治疗。保守治疗包括口服药物缓解疼痛、休息制动、冷热敷、特制矫形器、轻柔的跟腱牵拉训练和体外冲击波疗法等;手术治疗主要为切除跟腱退变和炎性组织及止点重建等<sup>[3-5]</sup>。但是保守治疗的效果有限,手术切除治疗创伤大且可能会导致跟腱瘢痕形成、跟腱永久性功能损害等多种并发症<sup>[6]</sup>。高良姜素是一种从高良姜根和蜂蜜中分离出来的一种天然黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎及抗纤维化等多种药理活性,具有广泛的药用特性<sup>[7]</sup>。本课题组前期研究还发现高良姜素可以通过激活TGF- $\beta$ 1/Smad3信号通路对肌腱组织修复具有积极作用<sup>[8]</sup>,还有研究表明高良姜素可抑制脂多糖诱导的RAW264.7细胞中白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK-1)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/一氧化氮合酶(NOS)信号通路的转导从而发挥抗炎作用<sup>[9]</sup>。本研究以跟腱炎大鼠为研究对象,探讨高良姜素通过IRAK-1/MAPK/NOS信号通路减轻跟腱炎大鼠炎症损伤对跟腱炎的影响及其作用机制,现报告如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

54只无特定病原体(SPF)级雄性SD大鼠,体重为250~300g(8周龄,北京华阜康生物科技有限公司,许可证号为SCXK(京)2024-0003)饲养于20~26℃,湿度为40%~70%,12h/12h光照/黑暗条件下。本研究实验方案经中洪博元生物技术有限公司动物伦理委员会批准。

### 1.2 试剂和仪器

高良姜素(厂家为MCE,批号为114199,纯度为99.96%,CAS No. 548-83-4),氯化乙酰胆碱(S30170-

25g,源叶生物),肉桂酸甲酯(HY-W017212, MCE),4%组织细胞固定液(P1110, Solarbio),牛血清白蛋白V(BSA, A8020, Solarbio),即用型DAPI染液(KGA215-50, 凯基生物)。一抗为CEA(BF0092, Affinity, 1/200),二抗为Cy3山羊抗鼠抗体IgG(H+L)(AS008, ABdonal, 1/200)。苏木精染液(ZLI-9610, 中衫金桥), Scott蓝化液(G1865, Solarbio), DAB显色试剂盒(CW0125M, CWBIO), I型细菌胶原酶(Sigma Chemicals, St. Louis, MO)。蛋白垂直电泳仪(DYY-6C, 北京市六一仪器厂),全自动样品快速研磨仪(Tiss-12, 上海净信实业发展有限公司),超高灵敏度化学发光成像系统(Chemi Doc<sup>TM</sup> XRS+, 伯乐生命医学产品(上海)有限公司),显微镜(CX41, OLYMPUS),切片机(2235, Leica),全自动酶标仪(WD-2102B, 北京六一生物科技)。

### 1.3 模型制备及药物干预

参照文献方法将大鼠麻醉后剔除左下肢跟腱上方毛发,用医用酒精对台面和大鼠左后肢跟腱处进行消毒,然后用50U胰岛素针于跟腱处经皮注射100 $\mu$ L胶原酶I(浓度为1mg/mL),缓慢注射于左后腿跟骨上方10mm处,注射完成后用无菌棉球于注射部位施加适量压力30s<sup>[10]</sup>。术后3d每组各选取1只大鼠行HE染色观察造模情况,若跟腱组织胶原纤维排列紊乱,周围脂肪垫结构损坏、消失,由增生的结缔组织代替,并可见血管增生、充血和炎性细胞浸润,认为模型构建成功。对照组仅进行切开及缝合手术,相同部位予等剂量生理盐水注射。

高良姜素给药方式及剂量根据已有文献的高良姜素造模、相同部位局部给药确定(40mg/kg, 100 $\mu$ L),于大鼠左下肢跟腱中心点进行局部注射1次/d,连续2周。对照组和模型组同部位注射等量的生理盐水,造模图片见图1。

### 1.4 苏木精-伊红(HE)染色和Masson染色观察大鼠跟腱组织炎症损伤情况

干预后取跟腱在4%多聚甲醛缓冲液中固定1



图 1 跟腱炎大鼠造模图片

周。固定后石蜡包埋,将肌腱矢状切片。跟腱组织石蜡切片经烤片、脱蜡、水化后,用苏木精染液染色 3~5 min,流水冲洗后用 1% 盐酸酒精分化,返蓝液返蓝,伊红染色 3~5 min 后切片脱水,封片,在显微镜(BX43,Olympus)下观察。

组织切片经烤片、脱蜡、水化后,采用 Masson 三色染色液(G1006,Servicebio)进行染色,依次经重铬酸钾染液染色 3 min、苏木精染色 3 min,酸性乙醇分化液分化后丽春红品红染色 10 min,磷钼酸处理 10 min 后甲苯胺蓝染色 5 min,切片脱水后用二甲苯透明切片,封片,在显微镜(CX43,Olympus)下观察。

### 1.5 Western Blot 法测定信号通路蛋白表达水平

取肌腱组织,加入 RIPA 裂解液,用组织研磨仪进行研磨,提取组织总蛋白。12 000g 高速离心机 4℃ 下离心 10 min,取上清液,用 BCA 蛋白定量试剂盒对总蛋白进行定量。对蛋白样品进行变性后,进行十二烷基硫酸钠凝胶电泳(SDS-PAGE),后用 300 mA 恒电流转膜。PVDF 膜(millipore)用脱脂奶粉封闭后,一抗兔抗 iNOS (AF0199, Affinity, 1/1 000),兔抗

eNOS (27120-1-AP, Proteintech, 1/1 000),兔抗 p-eNOS (af3247, Affinity, 1/1 000),兔抗 IRAK-1 (A12624, ABclonal, 1/1 000),兔抗 p38MAPK (14064-1-AP, Proteintech, 1/5 000),兔抗 p-NF-κB p65 (AP0475, ABclonal, 1/1 000) 4℃ 下孵育过夜,次日 PVDF 膜室温孵育二抗 2 h,用发光液浸湿 PVDF 膜,置于超高灵敏度化学发光成像系统中进行显影。

### 1.6 ELISA 法测定炎症指标水平

采用 ELISA 试剂盒检测 IL-1β (江莱生物, JL20884)、白细胞介素-6(IL-6,江莱生物, JL20896)的水平。取动物血清,按照试剂盒说明书进行 ELISA 检测,用酶标仪在 450 nm 处测定各孔吸光度(OD)值。

### 1.7 统计学方法

应用 GraphPad Prism 9.5 软件进行统计分析并绘图。所有实验重复 3 次,定量结果采用  $\bar{x} \pm s$  形式表示。多组之间定量数值比较采用单因素方差分析,检验水准  $\alpha=0.05, P<0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HE 染色验证大鼠跟腱炎模型

为了验证大鼠跟腱炎模型建立是否成功,造模 3 d 后利用 HE 染色进行观察,结果如图 2 所示,对照组跟腱胶原纤维排列整齐,周围脂肪垫结构正常,无明显病理改变;模型组跟腱组织胶原纤维排列紊乱,周围脂肪垫结构损坏、消失,由增生的结缔组织代替,并可见血管增生、充血和炎性细胞浸润。三组实验动物造模前左后腿周长比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。造模完成后第 3 天,模型组和高良姜素组左后腿肿胀度与造模前比较明显增大,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),且肿胀程度、周长均大于对照组,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),表明构建跟腱炎大鼠模型成功。

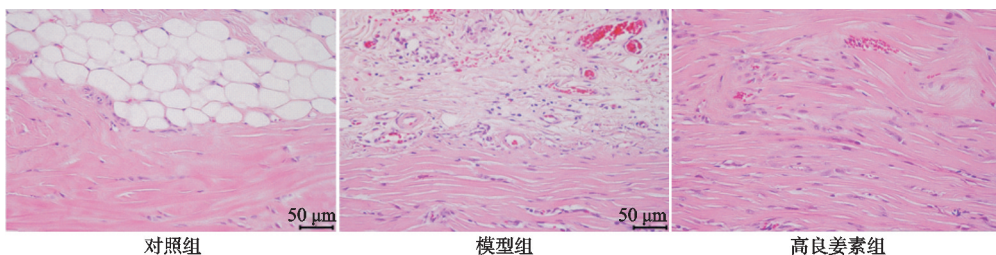


图 2 HE 染色验证大鼠跟腱炎模型( $\times 20$ )

### 2.2 高良姜素减轻跟腱炎大鼠的病理损伤

HE 染色结果显示:对照组跟腱肌肉组织结构清晰正常,肌纤维排列整齐、紧密,无明显病理炎症变化;模型组跟腱组织结构遭到严重破坏,纤维排列紊乱、断裂、溶解(黑色箭头),组织大面积坏死,组织间质内有大量大小不一的脂肪性空泡(黄色箭头),且成片的炎性细胞浸润形成炎症病灶(红色箭头),病理损伤严重;高良姜素组炎性细胞数量减少(红色箭头),有少量脂

肪性空泡(黄色箭头),与模型组比较有明显治疗效果,见图 3。

Masson 染色结果显示:对照组跟腱组织结构清晰正常,无明显胶原纤维沉积;与对照组相比,模型组组织中肌肉组织退化,被大量胶原纤维代替,存在明显纤维化(红色箭头),胶原沉积物显著增多;高良姜素组组织中纤维化程度降低,与模型组相比较,胶原沉积物显著减少。

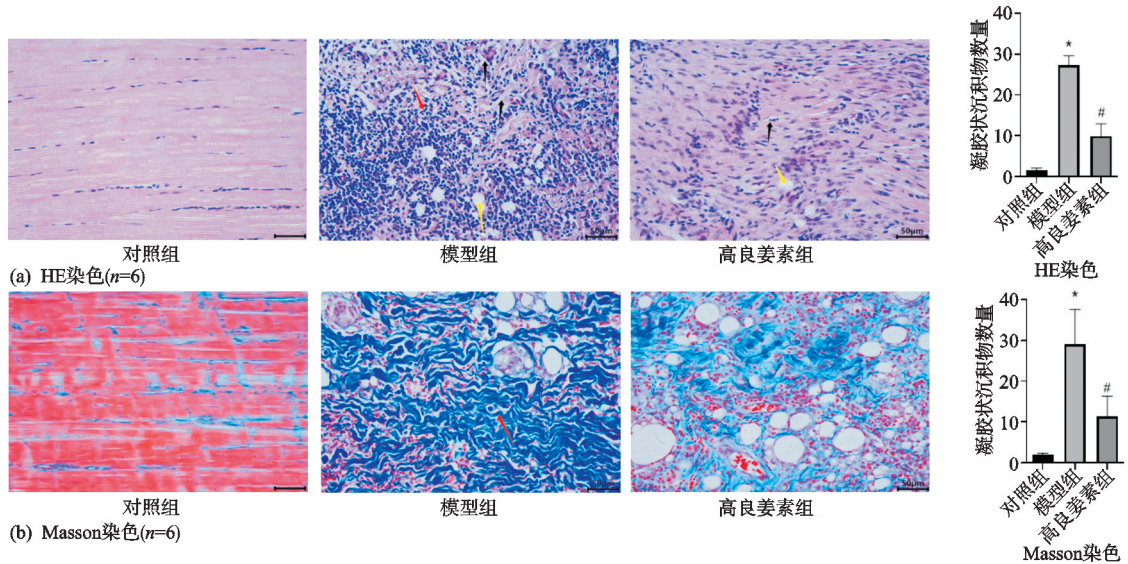


图3 HE染色和Masson染色检测跟腱组织病理损伤(×40)

### 2.3 高良姜素抑制 IRAK-1/MAPK/NOS 信号通路蛋白表达水平

为了探究高良姜素对大鼠跟腱炎的炎症调控作用,用 Western Blot 法检测跟腱组织中 IRAK-1/MAPK/NOS 信号通路指标的表达水平,结果表明:相较于对照组,跟腱炎模型大鼠中 p-eNOS、iNOS、IRAK-1、p38 MAPK 的表达显著升高;与模型组相

比,加入高良姜素后组织中 p-eNOS、iNOS、IRAK-1、p38 MAPK 的表达显著下降(见图 4),说明高良姜素可能通过抑制 IRAK-1/MAPK/NOS 信号通路的表达减轻跟腱炎模型大鼠的炎症反应。

### 2.4 高良姜素降低跟腱炎模型大鼠血清 IL-1β、IL-6 炎症因子水平

用ELISA法检测血清样本中炎症指标的表达水

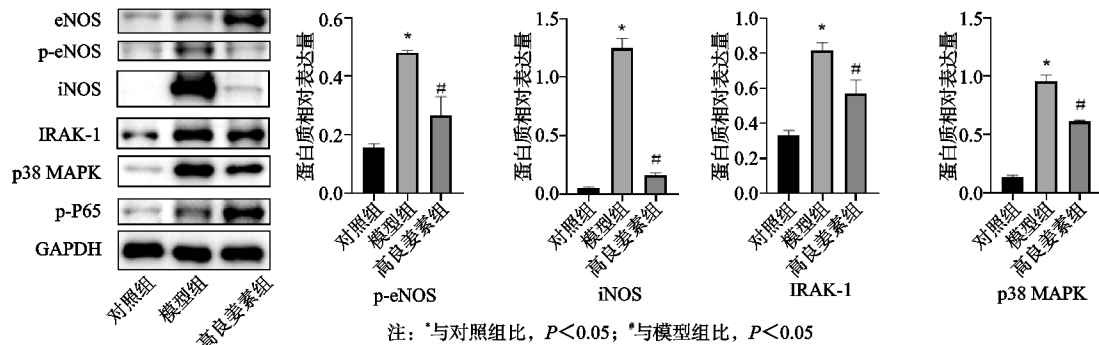


图4 Western Blot 法检测 p-eNOS、iNOS、IRAK-1、p38 MAPK 的表达

平,与对照组相比,跟腱炎模型大鼠中 IL-1β、IL-6 的水平显著升高;与模型组相比,高良姜素组 IL-1β、IL-6 的水平显著降低(见图 5),表明高良姜素能够抑制跟腱炎模型大鼠的炎症因子表达。

### 3 讨论

跟腱炎是一种常见的运动系统疾病,其特征是炎症反应、疼痛及纤维结构排列紊乱<sup>[11]</sup>。由于缺乏血管,肌腱组织再生效率低,跟腱炎愈合过程相对较长,而且肌腱组织的慢性炎症反应增加了跟腱炎的治疗难度<sup>[12]</sup>,在跟腱炎的治疗中关键在于减轻肌腱组织中增强的局部炎症反应。高良姜素治疗跟腱炎可能具有潜在的抗炎和促进肌腱愈合的作用。首先,高良姜素是从高良姜中提取的一种活性成分,具有一定的抗炎作用,有研究表明高良姜素能够降低哮喘幼年气道炎症小鼠血清中的促炎症因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 等的水平<sup>[13]</sup>。上述炎症因子在跟腱炎的炎症反应中起着

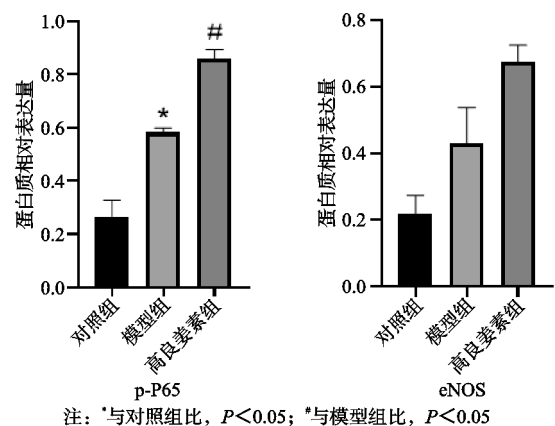


图5 ELISA 法检测炎症因子水平

重要作用,因此高良姜素可能通过抑制这些炎症因子的表达来减轻跟腱炎的症状。其次,高良姜素能够促进肌腱愈合,本课题组前期研究发现高良姜素可以通过激活 TGF-β1/Smad3 信号通路,介导肌腱源性干细

胞分化来增强肌腱修复<sup>[8]</sup>能力。还有研究表明使用多孔微球递送的姜黄素(与高良姜素结构相似)在体外和体内对跟腱病具有抗炎和肌腱愈合作用,能够显著增强肌腱组织的拉伸强度<sup>[14]</sup>。本研究聚焦于高良姜素的抗炎作用,利用高良姜素对跟腱炎模型大鼠跟腱局部直接给药的方式探讨高良姜素对跟腱炎模型大鼠的治疗作用。

IRAK-1 是一种在固有免疫信号调节中起关键作用的分子<sup>[15]</sup>。IRAK-1 是 IRAK 激酶家族中的一员,属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,参与 Toll 样受体(TLRs)和白细胞素 1 受体(IL-1Rs)的信号转导级联反应。IRAK-1 在跟腱炎中的作用主要涉及炎症反应的调节<sup>[16]</sup>。本研究利用 Western Blot 法检测结果显示,与对照组相比,大鼠跟腱炎模型组 IRAK-1 表达显著升高,高良姜素组与模型组相比,IRAK-1 表达显著下降。IRAK-1 是 TLRs 与胞质内肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6)之间的衔接分子,TLR/IL-1 受体活化可使 IRAK-1 与 TRAF6 结合,引起 MAPK 激活,促进炎症发生<sup>[17]</sup>。此外,研究发现在高糖诱导的肾小球上皮细胞损伤中沉默 IRAK-1 后能够明显抑制 MAPK 水平,进而抑制炎症和纤维化因子表达<sup>[18]</sup>。

p38 MAPK 是一类在细胞信号转导中扮演重要角色的蛋白激酶,参与多种生理和病理过程,尤其是在炎症反应中的作用尤为重要。研究表明维拉帕米通过影响 TGF- $\beta$ 1/Smad3/p38/ERK1/2 信号通路,可以缓解大鼠跟腱损伤修复后的纤维化粘连,减少炎症细胞的分布<sup>[19]</sup>,这表明 p38 MAPK 信号通路在跟腱损伤后的修复过程中具有重要作用。在一项研究中,生物羊膜被用来修复跟腱断裂模型大鼠,结果表明生物羊膜可以促进跟腱的愈合并抑制粘连,这一作用可能与调控 MAPK/ERK 信号通路有关<sup>[20]</sup>。具体来说,术后 4 周的蛋白免疫印迹检测显示,羊膜组大鼠跟腱组织中 p38 MAPK 及 ERK1/2 蛋白表达均低于模型组,这可能有助于改善跟腱的功能恢复。综上所述,p38 MAPK 在跟腱炎的炎症反应、细胞应激反应、损伤修复以及粘连和功能恢复中扮演着重要角色。通过调节 p38 MAPK 信号通路,可为跟腱炎的治疗提供新的策略。本研究用 Western Blot 法检测结果显示,跟腱炎大鼠模型组 p38 MAPK 与对照组相比,表达显著升高,高良姜素组与模型组相比,p38 MAPK 表达显著下降,跟前述研究一致。

iNOS 是一种在细胞内重要的功能酶,参与产生一氧化氮(NO)。NO 在多种生理性调节中发挥作用,包括神经转导、免疫和氧化应激反应等。在某些病理条件下(如炎症、癌症等情况下),iNOS 会过量表达。iNOS 在跟腱炎中的作用主要体现在其作为炎症反应的关键介质。在病理状态下,iNOS 在多种细胞中表

达(如巨噬细胞、中性粒细胞等),并催化 L-精氨酸产生高浓度的 NO,进而促进炎症反应的发展<sup>[21]</sup>。本研究表明在跟腱损伤模型大鼠中,iNOS 在跟腱组织中表达显著升高,并且主要在巨噬细胞和成纤维细胞中表达。此外,iNOS 的过表达还与多种类型的疼痛密切相关,iNOS 抑制剂在炎症性及神经性疼痛中表现出良好的治疗前景。本研究利用 Western Blot 法检测结果显示,跟腱炎大鼠模型组 iNOS 与对照组相比,表达显著升高,高良姜素组与模型组相比,iNOS 表达显著下降,表明高良姜素治疗可以显著降低跟腱炎模型大鼠的炎症反应。

p-eNOS 是指内皮型一氧化氮合酶(eNOS)在 Ser<sup>1177</sup>位点发生磷酸化后的状态。这种磷酸化对 eNOS 的活性至关重要,因为可以增加 eNOS 的催化活性,从而增加 NO 的产生。NO 是一种关键的信号分子,参与多种生理过程,包括血管舒张、血小板聚集抑制以及调节炎症反应<sup>[22]</sup>。本研究利用 Western Blot 法检测结果显示,跟腱炎大鼠模型组 p-eNOS 与对照组相比,表达显著升高,高良姜素组与模型组相比,p-eNOS 表达显著下降,表明高良姜素治疗可以显著下调 eNOS 的磷酸化水平,减少 NO 释放,达到降低炎症反应的效果。

IL-6 和 IL-1 $\beta$  在跟腱炎的炎症反应中扮演着重要角色。IL-6 是一种促炎细胞因子,在肌腱损伤后的炎症反应中高度上调,通过激活 JAK/STAT-3 信号通路,上调血管内皮生长因子(VEGF)以促进血管增殖,从而促进肌腱的愈合<sup>[9]</sup>。此外,IL-6 还可能通过局部炎症微环境调控,在鼻黏膜炎性反应过程中起重要作用。IL-1 $\beta$  是另一种重要的促炎细胞因子,能够诱导基质金属蛋白酶(MMP)等的表达,促使肌腱细胞外基质(ECM)的降解,减少疤痕的产生,在肌腱重塑阶段发挥重要作用<sup>[23]</sup>。IL-1 $\beta$  还可能通过激活分解代谢过程,导致基质金属蛋白酶的激活和胶原蛋白合成的减少,两者均促进肌腱细胞外基质降解<sup>[24]</sup>。本研究利用 ELISA 法检测血清样本中炎症指标的表达水平,与对照组相比,跟腱炎大鼠模型中 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的水平显著升高;与模型组相比,高良姜素组 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的水平显著降低,说明高良姜素能够抑制跟腱炎大鼠炎症水平。

综上所述,高良姜素能够抑制跟腱炎模型大鼠中 IRAK-1/MAPK/NOS 信号通路的表达,但是具体的通路间分子作用机制尚未阐明,仍需进一步探索。可以确定的是,高良姜素可作为治疗跟腱炎的一个新的潜在药物,为跟腱炎的临床治疗提供新的选择。本研究为临床应用高良姜素防治跟腱炎提供了理论依据,也可为开发高效治疗跟腱炎的传统中药奠定基础。

## 参考文献

- [1] SILBERNAGEL K G, HANLON S, SPRAGUE A. Current clinical concepts: conservative management of achilles tendinopathy[J]. *J Athl Train*, 2020, 55(5): 438-447.
- [2] CHEN Q J, CHEN L, WU S K, et al. rhPDGF-BB combined with ADSCs in the treatment of achilles tendinitis via miR-363/PI3K/Akt pathway[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 438(1/2): 175-182.
- [3] CARDOSO T B, PIZZARI T, KINSELLA R, et al. Current trends in tendinopathy management[J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2019, 33(1): 122-140.
- [4] LOPEZ R G, JUNG H G. Achilles tendinosis: treatment options[J]. *Clin Orthop Surg*, 2015, 7(1): 1-7.
- [5] MALLIARAS P. Physiotherapy management of achilles tendinopathy[J]. *J Physiother*, 2022, 68(4): 221-237.
- [6] VON RICKENBACH K J, BORGSTROM H, TENFORDE A, et al. Achilles tendinopathy: evaluation, rehabilitation, and prevention[J]. *Curr Sports Med Rep*, 2021, 20(6): 327-334.
- [7] 王晓晴, 孙允红, 赵方舒, 等. 高良姜素的药理作用及机制研究进展[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(8): 115-120.
- [8] DENG X, LI Q, YUAN H, et al. Galangin promotes tendon repair mediated by tendon-derived stem cells through activating the TGF- $\beta$ 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2024, 72(7): 669-675.
- [9] ERUSAPPAN T, PARAMASIVAM S, EKAMBARAM S P. Identification of galangin as the bioactive compound from *Alpinia calcarata* (Haw.) Roscoe rhizomes to inhibit IRAK-1/MAPK/NF- $\kappa$ B p65 and JAK-1 signaling in LPS stimulated RAW 264. 7 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 114975.
- [10] YOO S D, CHOI S, LEE G J, et al. Effects of extracorporeal shockwave therapy on nanostructural and biomechanical responses in the collagenase-induced achilles tendinitis animal model[J]. *Lasers Med Sci*, 2012, 27(6): 1195-1204.
- [11] 丁楠浩, 范春梅, 陈晓. 生长因子在肌腱再生中的应用[J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(8): 1561-1569.
- [12] VOLETI P B, BUCKLEY M R, SOSLOWSKY L J. Tendon healing: repair and regeneration[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2012, 14: 47-71.
- [13] 张金存, 李玉玲. 高良姜素调节核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3/白细胞介素-1 $\beta$  信号通路对哮喘幼年小鼠气道炎症的影响[J]. *儿科药理学杂志*, 2024, 30(11): 1-6.
- [14] BROOKES C, RIBBANS W J, EL K L, et al. Variability within the human iNOS gene and achilles tendon injuries: evidence for a heterozygous advantage effect [J]. *J Sci Med Sport*, 2020, 23(4): 342-346.
- [15] de JESUS F N, von der WEID P Y. Increased contractile activity and dilation of popliteal lymphatic vessels in the TNF- $\alpha$ -overexpressing TNF( $\Delta$ ARE/+) arthritic mouse[J]. *Life Sci*, 2023, 335: 122247.
- [16] SCHULZE-TANZIL G, AL-SADI O, WIEGAND E, et al. The role of pro-inflammatory and immunoregulatory cytokines in tendon healing and rupture: new insights[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2011, 21(3): 337-351.
- [17] 梁运特, 廖志远, 赖斯华, 等. 安肠汤对正虚邪恋型溃疡性结肠炎大鼠 miRNA-146a/IRAK-1/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(16): 1717-1722.
- [18] 高兰, 刘海蔚, 纪群. 厄贝沙坦通过抑制 IRAK1 介导 p38 MAPK 信号通路对高糖诱导的肾小管上皮细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(6): 1289-1293.
- [19] WANG D, CHEN J, PU L, et al. Galangin: a food-derived flavonoid with therapeutic potential against a wide spectrum of diseases[J]. *Phytother Res*, 2023, 37(12): 5700-5723.
- [20] KHAWAJA G, EL-ORFALI Y, SHOUJAA A, et al. Galangin: a promising flavonoid for the treatment of rheumatoid arthritis-mechanisms, evidence, and therapeutic potential[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(7): 963.
- [21] 任腾腾, 于潇飞, 李云, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨高良姜治疗痛风和高尿酸血症的作用机制[J]. *山东化工*, 2023, 52(22): 26-34.
- [22] 张乐, 崔树森, 杨光, 等. 纳米化姜黄素抑制大鼠跟腱粘连的实验研究[J]. *中华手外科杂志*, 2016, 32(2): 141-144.
- [23] CAI J, WANG S, DU H, et al. NDV-induced autophagy enhances inflammation through NLRP3/Caspase-1 inflammasomes and the p38/MAPK pathway[J]. *Vet Res*, 2023, 54(1): 43.
- [24] JANSSENS S, BEYAERT R. Functional diversity and regulation of different interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK) family members[J]. *Mol Cell*, 2003, 11(2): 293-302.

(收稿日期: 2024-12-14)