

• 实验研究 •

祛寒逐风颗粒对骨性关节炎大鼠炎症反应的影响

马晓程¹ 赵亚君² 毛世刚^{2△}

[摘要] **目的:**观察祛寒逐风颗粒对膝骨性关节炎(KOA)大鼠炎症反应和 NF- κ B 介导 NLRP3 炎性小体活化的影响。**方法:**建立骨性关节炎大鼠模型,随机分为假手术组、模型组、祛寒逐风颗粒组(3,6,9 g/kg)和阳性药组,测量大鼠机械性痛阈值和膝关节直径,采用酶联免疫吸附实验测量大鼠血清中白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-6 的含量变化,采用 RT-PCR 法测量大鼠组织中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的 mRNA 含量,采用苏木精-伊红染色和阿尔新蓝染色观察组织的病理学变化,采用蛋白免疫印迹法检测大鼠软骨组织中 p-p65、p65、p-I κ B α 、NLRP3、Caspase-1 p20、IL-1 β p17 的蛋白水平。**结果:**与模型组比较,祛寒逐风颗粒组和阳性药组大鼠的机械性痛阈值增大,膝关节直径变小,血清中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 含量减少,组织中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 mRNA 水平下调,软骨损伤和纤维化缓解,软骨组织中 p-p65、p65、p-I κ B α 、NLRP3、Caspase-1 p20、IL-1 β p17 蛋白表达下调。**结论:**祛寒逐风颗粒可能通过抑制 NF- κ B 介导的 NLRP3 炎性小体活化显著改善 KOA 大鼠的炎症反应并缓解疼痛,对骨关节炎发挥治疗作用。

[关键词] 祛寒逐风颗粒;骨性关节炎;炎性小体

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]**1005-0205(2021)09-0016-06

Efficacy of Quhan Zhufeng Granule on Inflammatory Response in Rats with Osteoarthritis

MA Xiaocheng¹ ZHAO Yajun² MAO Shigang^{2△}

¹Department of Orthopaedics, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong China;

²Department of Rehabilitation Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong China.

Abstract Objective: To observe the efficacy of Quhan Zhufeng granules on inflammatory response and NF- κ B-mediated activation of NLRP3 inflammasomes in rats with knee osteoarthritis. **Methods:** Rat models with osteoarthritis were established and randomly divided into sham operation group, model group, Quhan Zhufeng granule (3, 6, 9 g/kg) group and positive drug group. Mouse mechanical pain threshold and knee joint diameter was analyzed. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure the level changes of interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α and IL-6 in rat serum. The RT-PCR was used to measure the levels of IL-1 β , TNF- α and IL-6 mRNA in rat tissues. Hematoxylin-eosin staining and Alcian blue staining were used to observe the pathological changes of the tissues. The protein levels of p-p65, p65, p-I κ B α , NLRP3, Caspase-1 p20, and IL-1 β p17 in rat cartilage tissues were detected by Western Blot. **Results:** Compared with the model group, the mechanical pain threshold was increased, the diameter of the knee joint was decreased in the Quhan Zhufeng granule group and the positive drug group, the contents of IL-1 β , TNF- α and IL-6 in serum were decreased, the levels of IL-1 β , TNF- α and IL-6 mRNA in tissues were down-regulated, the cartilage damage and fibrosis were relieved, and the protein expression of p-p65, p65, p-I κ B α , NLRP3, Caspase-1 p20, IL-1 β p17 in cartilage tissue of the rats in the Quhan Zhufeng granule group and the positive drug group was down-regulated. **Conclusion:** Quhan Zhufeng granules

may significantly improve the inflammatory response and relieve pain of KOA rats by inhibiting the activation of NLRP3 inflammatory bodies mediated by NF- κ B, and play a therapeutic efficacy on osteoarthritis.

Keywords: Quhan Zhufeng granules; osteoarthritis; inflammasome

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金

(320.6710.17216)

¹ 青岛市市立医院骨科(山东 青岛,266011)

² 青岛市市立医院康复医学科

[△]通信作者 E-mail:eavorforever@163.com

祛寒逐风颗粒主要由黑顺片、制川乌、秦艽、威灵仙、细辛、花椒、麸炒白术、泽泻、制龟甲、制鳖甲和川芎组成,具有温经活络、除湿消肿、活血止痛和益肾强筋之效^[1]。最早是由武威汉代医简“伤寒逐风方”结合基础临床应用加减形成的药方,临床主要用来治疗风湿性关节炎、骨性关节炎、强直性脊椎炎、肩周炎等风寒痹症^[2]。但是祛寒逐风颗粒对膝骨性关节炎的作用机制依然不太清晰,因此,本研究探讨祛寒逐风颗粒对膝骨性关节炎(KOA)大鼠炎症反应和 NF- κ B 介导 NLRP3 炎性小体活化的作用,为临床使用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 动物与分组

SPF 级别 SD 大鼠 48 只,雌性,体质量 200 ~ 250 g,购买于山东大学动物实验中心(许可证号为 SCXK(鲁)2019-0001),随机分为假手术组、模型组、祛寒逐风颗粒 3 g/kg(低剂量组)、祛寒逐风颗粒 6 g/kg(中剂量组)、祛寒逐风颗粒 9 g/kg(高剂量组)、阳性对照组(双氯芬酸钠肠溶片,4 mg/kg),各 8 只。

1.2 主要试剂

双氯芬酸钠肠溶片(北京诺华制药有限公司,国药准字 H11021640),IL-1 β (货号 1910122)、TNF- α (货号 1917202)和 IL-6(货号 1910602)大鼠 ELISA 试剂盒(达科为,北京),p-p65(3033 号)、p65(8242 号)、p-I κ B α (8219 号)、NLRP3(15101 号)、Caspase-1 p20(4199 号)、IL-1 β p17(12703 号)抗体均购自 CST(美国)。

1.3 KOA 模型建立

如前所述,采用前交叉韧带横断(ACLT)外科手术建立大鼠模型^[3]。异氟烷-氧气麻醉大鼠,固定于实验操作台,用电动剪刀将左后肢的前部刮毛并用乙醇清洗。沿膝盖骨内侧边界垂直切开膝盖骨周围的皮肤。将膝盖骨横向移位,露出前交叉韧带。随后,用手术剪刀将前交叉韧带切开,不损伤胫骨软骨。然后将膝盖骨放回原处,并用缝合线闭合筋膜和皮肤。手术后肌肉注射 4 d 氨苄青霉素(4 \times 10⁴ U/d),假手术组在没有其他任何处理的情况下缝合伤口。

1.4 药物干预处理

根据体表面积法将人体剂量折算为大鼠剂量,同时根据之前文献描述给药^[4],祛寒逐风颗粒 3 g/kg(低剂量组)、祛寒逐风颗粒 6 g/kg(中剂量组)、祛寒逐风颗粒 9 g/kg(高剂量组)灌胃给予相对应的药物剂量,阳性药组给予双氯芬酸钠肠溶片 4 mg/kg,假手术组和模型组均给予等体积生理盐水。

1.5 机械性痛阈值测量

机械止痛仪(BME-404,天津)评估后爪缩回的机械性异常性疼痛,简要如下:将大鼠放在金属网地板的笼子里,通过不锈钢丝(直径 0.6 mm)线性增加施加

力,以机械刺激后爪,施加 50 g 质量的临界值以防止组织损伤,重复 3 次,取平均值。

1.6 膝关节直径测量

游标卡尺用于评估大鼠膝关节直径,简要如下:将大鼠固定,使用游标卡尺测量大鼠的膝关节直径,连续测量 3 次,取平均值。

1.7 酶联免疫吸附法(ELISA)检测

大鼠腹主动脉取血,收集于 1.5 mL EP 管,室温静置 30 min,然后于 1 000g 离心 5 min,收集上清,根据制造商说明检测大鼠血清中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 含量。

1.8 实时 PCR 检测

称取 10 mg 关节软骨,根据制造商的说明用总 RNA 提取试剂(Vazyme,中国)提取组织 RNA。使用 Gene Quant Prospectrophotometer(Amersham Biosciences,美国)的分光光度法测量 RNA 的浓度。通过 HiScriptTM Q-RT Super Mix(Fcmacs,中国)将 RNA(1 μ g)反转录为 cDNA。qRT-PCR 由 SYBRs Green Master Mix(Fcmacs,中国)在 iCycleriQTM5 多色实时 PCR 检测系统(Bio-Rad,美国)进行,引物序列见表 1。

表 1 实时 PCR 引物序列

基因名称	引物序列
IL-6	5'-CACCCTGCCCCGTAGATGAAG-3'
	5'-AGGGTACAGTCGTCGAACCTCT-3'
IL-1 β	5'-TGAGCCAAGACAGAAAACCCA-3'
	5'-GGGACATGAGTAAGGTTCTCTGTT-3'
TNF- α	5'-TTGCTCTTATGGATTGTCCCC-3'
	5'-CATTGATGCAGCACAGTTGTC-3'
GAPDH	5'-GGAGCGAGATCCCTCCAAAAT-3'
	5'-GGCTGTTGTCATACTTCTCATGG-3'

1.9 病理学检查

采用苏木精-伊红(HE)染色和阿尔新蓝染色检测软骨损伤。将大鼠离体的膝盖关节在含福尔马林的磷酸盐缓冲液中固定 7 d,然后在 10%EDTA 脱钙液中脱钙 1 周,用自动组织处理装置将组织脱水,染色,显微镜拍照观察。

1.10 蛋白免疫印迹法

称取 10 mg 关节软骨,采用蛋白提取分离试剂盒提取组织总蛋白,使用 BCA 试剂盒测定蛋白质浓度。使用 SDS PAGE 凝胶分离蛋白质(上样量 20 μ g),并转移至硝酸纤维素(PVDF)膜。在室温下,将膜密封在 5%脱脂牛奶中 2 h,并在 4 $^{\circ}$ C 下与以下一抗孵育过夜:p-p65、p65、p-I κ B α 、NLRP3、Caspase-1 p20、IL-1 β p17 和 β -actin(稀释比例 1:1 000)。第 2 天,将硝酸纤维素膜洗涤 3 次,并与 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗(稀释比例 1:200 000)室温孵育 2 h,使用增强型化学发光试剂盒检测蛋白条带, β -actin 作为蛋白内参,

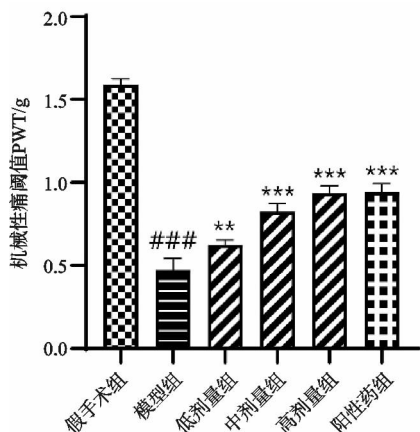
通过 ImageJ Software 7.0 进行光密度分析。

1.11 统计学方法

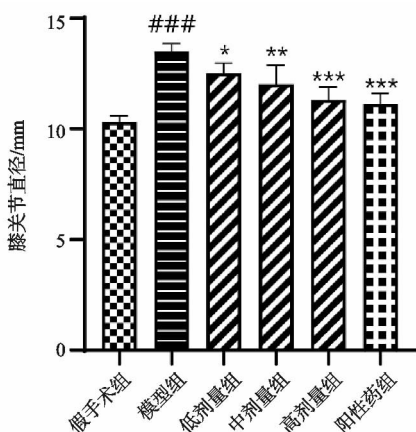
所有统计分析均使用 SPSS 16.0 软件,数据表示为 $\bar{x} \pm s$,使用 One-way ANOVA 统计分析, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 祛寒逐风颗粒对 KOA 大鼠机械性痛阈值和肿胀的影响



(a) KOA大鼠的机械性痛阈值



(b) KOA大鼠的膝关节直径

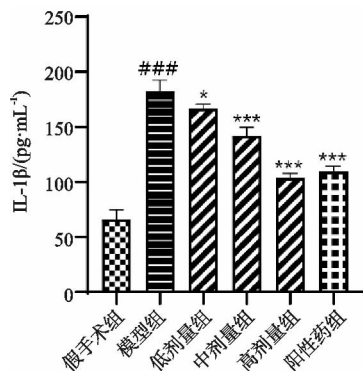
注:与假手术组比较,### $P < 0.001$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

图1 祛寒逐风颗粒对 KOA 大鼠机械性痛阈值和膝关节直径的影响

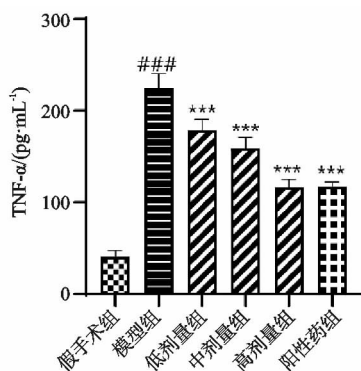
与假手术组比较,模型组大鼠血清中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 含量显著增加,祛寒逐风颗粒低剂量组、中剂量组、高剂量组和阳性药组较模型组大鼠血清中

IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 含量显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 2(a,b)。

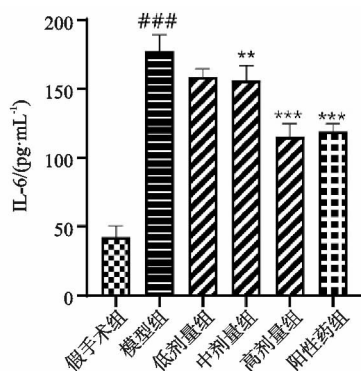
2.3 祛寒逐风颗粒对 KOA 大鼠组织中炎症因子的影响



(a) KOA大鼠血清中IL-1 β 含量



(b) KOA大鼠血清中TNF- α 含量



(c) KOA大鼠血清中IL-6含量

注:与假手术组比较,### $P < 0.001$;与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ 。

图2 祛寒逐风颗粒对 KOA 大鼠血清中炎症因子的影响

与假手术组比较,模型组大鼠组织中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 mRNA 水平显著上调,祛寒逐风颗粒低剂量组、中剂量组、高剂量组和阳性药组较模型组大鼠组织中 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 mRNA 水平显著下调($P < 0.05$),差异有统计学意义,见图 3(a,b)。

2.4 祛寒逐风颗粒对 KOA 大鼠病理学变化的影响

病理组织学检查发现假手术组大鼠膝关节软骨组织正常,模型组大鼠膝关节出现严重变性,并伴有严重的软骨损伤和大规模的软骨纤维化,祛寒逐风颗粒低

剂量组、中剂量组、高剂量组和阳性药组较模型组大鼠的软骨损伤和软骨纤维化缓解,见图 4。

2.5 祛寒逐风颗粒对 KOA 大鼠软骨组织中 NLRP3 炎性小体活化的影响

与假手术组比较,模型组大鼠软骨组织中 Caspase-1 p20、IL-1 β p17 和 NLRP3 含量显著增加,祛寒逐风颗粒低剂量组、中剂量组、高剂量组和阳性药组较模型组大鼠血清中 Caspase-1 p20、IL-1 β p17 和 NLRP3 含量显著降低($P < 0.05$),差异有统计学意义,见图 5。

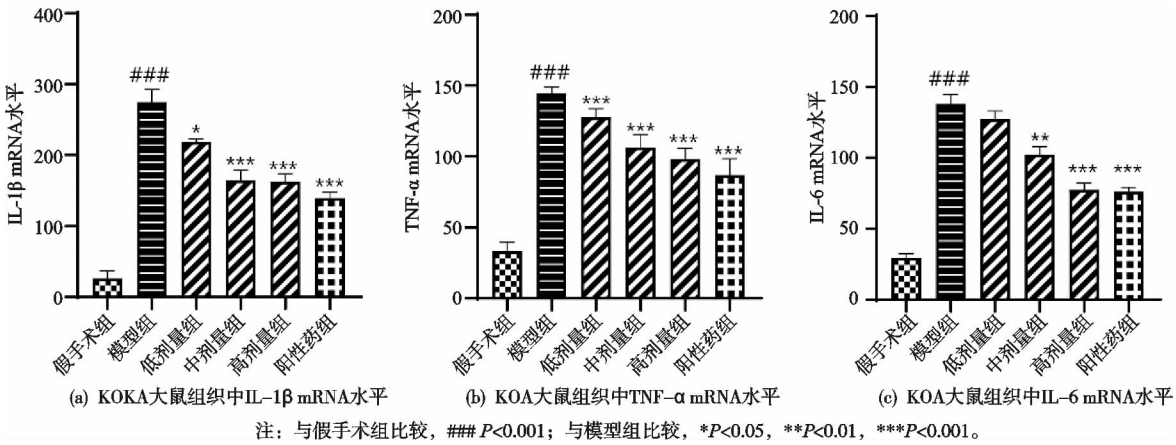


图 3 祛寒逐风颗粒对 KOA 大鼠组织中炎症因子的影响

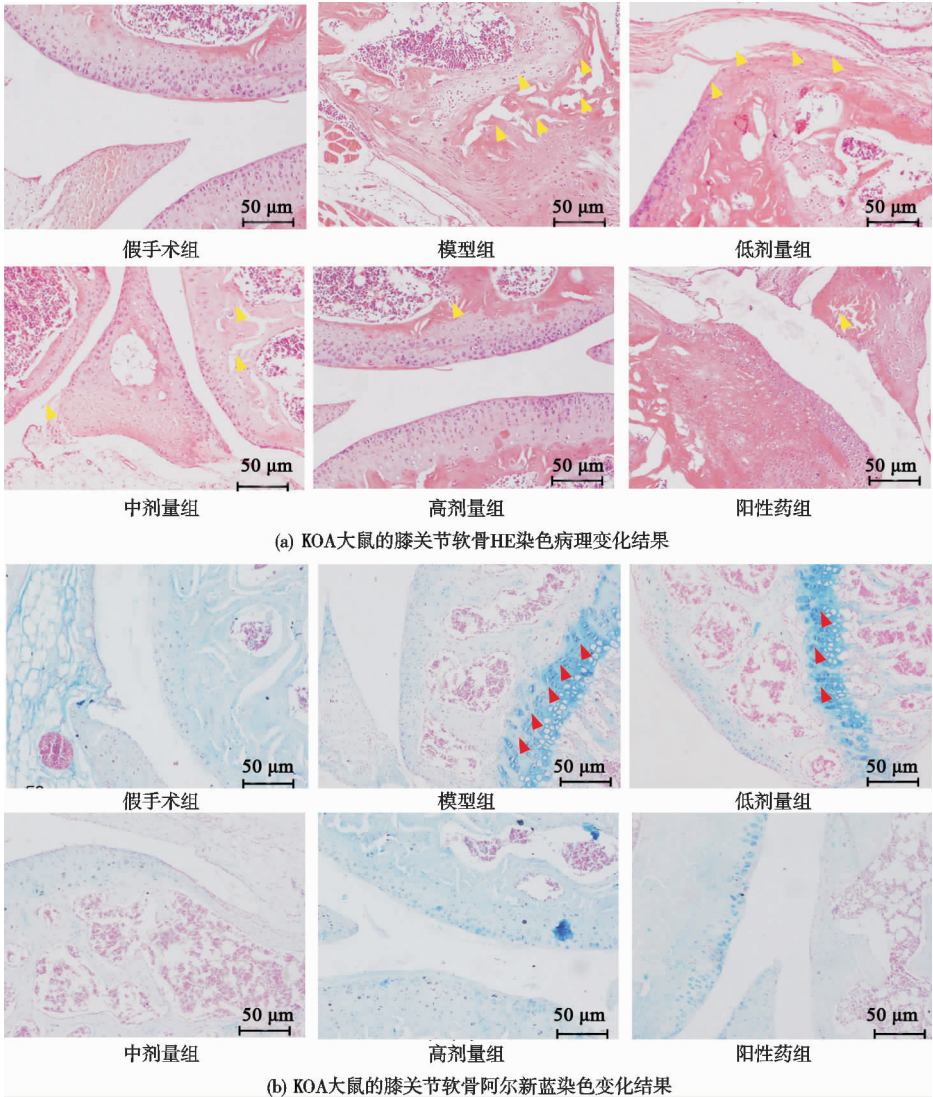


图 4 祛寒逐风颗粒对 KOA 大鼠病理学变化的影响 (黄色三角形表示基质损伤; 红色三角形表示软骨变性)

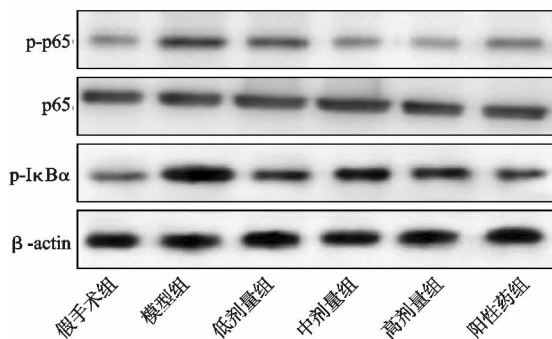
2.6 祛寒逐风颗粒对 KOA 大鼠滑膜组织中 NF- κ B 信号活化的影响

与假手术组比较,模型组大鼠软骨组织中 p-p65 和 p-I κ B α 含量显著增加,祛寒逐风颗粒低剂量组、中剂量组、高剂量组和阳性药组较模型组大鼠血清中 p-p65 和 p-I κ B α 含量显著降低,差异有统计学意义

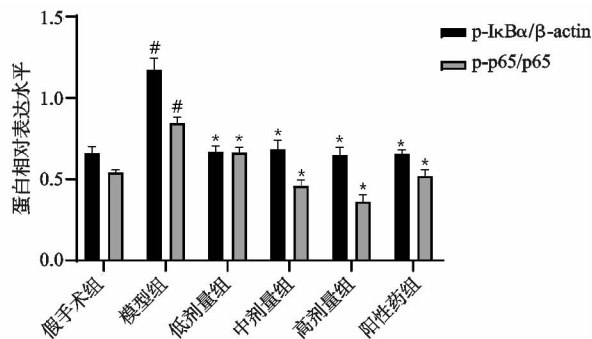
($P < 0.05$),见图 6。

3 讨论

骨关节炎属中医学“骨痹”“筋痹”范畴,发病与肾虚关系密切,本病病机为本虚标实,肝肾亏虚为其本,风寒湿痹阻经脉为其标,加之本病迁延难愈,日久成瘀,故中医临床多从补益肝肾、祛风除湿、散寒止痛、活



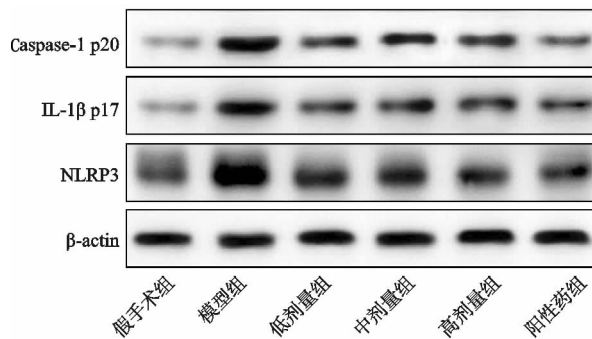
(a) KOA大鼠软骨组织NLRP3炎性小体活化蛋白电泳图



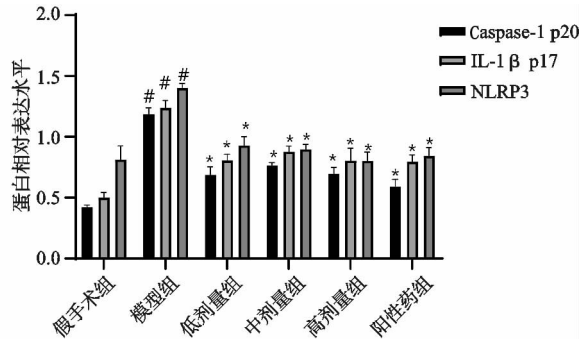
(b) KOA大鼠软骨组织NLRP3炎性小体活化蛋白统计图

注：与假手术组比较，[#] $P < 0.05$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ 。

图5 祛寒逐风颗粒对KOA大鼠软骨组织中NLRP3炎性小体活化的影响



(a) KOA大鼠软骨组织NF-κB信号活化蛋白电泳图



(b) KOA大鼠软骨组织NF-κB信号活化蛋白统计图

注：与假手术组比较，[#] $P < 0.05$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ 。

图6 祛寒逐风颗粒对KOA大鼠软骨组织中NF-κB信号活化的影响

血化瘀等方面治疗^[5]。祛寒逐风颗粒以黑顺片、制川乌、秦艽、威灵仙、细辛、花椒、麸炒白术、泽泻、制龟甲、制鳖甲和川芎为处方，主要以黑顺片和制川乌为君药，两药同用，通十二经，走里达表，黑顺片具有逐风寒湿邪之功效，制川乌祛风除湿，温经止痛，秦艽祛风湿，退虚热，舒筋止痛，威灵仙祛风除湿，通络止痛，细辛和花椒祛风散寒，麸炒白术和泽泻具有除湿之功效，再加具有补肾和化瘀之效的制龟甲、制鳖甲和川芎，故祛寒逐风颗粒具有温经活络、除湿消肿、活血止痛和益肾强筋之效^[6]。本研究发现祛寒逐风颗粒对骨关节炎具有治疗作用，并且能够抑制KOA大鼠的炎症反应和NF-κB介导的NLRP3炎性小体活化。

炎症反应和软骨损伤是骨关节炎的典型病理特征，尽管KOA病因尚不清楚，但炎症与骨关节炎病理发展密切相关^[7-9]。关节发炎可直接导致KOA疼痛发作，加剧软骨损伤，并可能导致持续的疼痛敏感性，最终演变为慢性疼痛^[10]。本研究发现祛寒逐风颗粒能够缓解KOA大鼠的膝关节肿胀和疼痛，并且抑制炎症因子的释放。中药黑顺片具有抗炎活性，制川乌对小鼠慢性炎症性疼痛具有缓解作用，秦艽对多种动物炎症模型均表现良好的抗炎活性。除此之外，秦艽的主要活性成分龙胆苦苷对早期炎症反应具有缓解作用，同时还具有抗炎镇痛、保肝及抗肿瘤等多种活性，威灵仙所含活性成分齐墩果酸具有抗炎活性，综合考

虑，祛寒逐风颗粒处方具有普遍的抗炎和镇痛活性，最后对骨关节炎起到治疗作用^[11-13]。

研究人员发现在KOA的早期阶段，靶向炎症反应可以延迟或预防膝关节软骨损伤和骨赘形成^[14]。滑膜组织中的滑膜成纤维细胞是滑膜炎的效应细胞，并且是人体组织和器官中的特定驻留细胞，主要功能是在伤口愈合期间维持细胞外基质(ECM)并促进恢复和健康^[15]。IL-1β是与KOA发病有关的关键炎症因子。关于IL-1β的抗炎研究非常广泛，可以独立诱导与多种信号传导机制相关的炎症反应和分解代谢作用，同时IL-1β与KOA疼痛高度相关^[16]。例如，IL-1β阻止软骨细胞合成ECM，并干扰Ⅱ型胶原和蛋白聚糖的合成。IL-1β通过自分泌途径直接影响关节的滑膜细胞和软骨细胞，并增加一系列细胞因子和酶(例如PGE2和IL-6)的产生^[14]。本研究发现祛寒逐风颗粒能够抑制KOA大鼠炎症反应，降低血清中IL-1β、IL-6和TNF-α含量，病理学发现祛寒逐风颗粒能够缓解大鼠膝关节软骨损伤和纤维化。

近年NLRP3炎性小体在炎症中的作用引起了人们的关注，并且对自身免疫性疾病、神经退行性疾病、代谢性疾病进行了大量研究^[17]。研究证实NLRP3介导的慢性无菌性炎症研究正变得越来越普遍，并且KOA中也发现了NLRP3活化^[18]。NLRP3炎性小体与KOA的发病机理密切相关，NLRP3炎性小体对于

IL-1 β 的调节和释放起着至关重要的作用,并涉及 KOA 的软骨破坏和炎症反应^[19]。NLRP3 激活的两个信号模型调控,包括第一步转录水平的激活信号和第二步装配的激活信号^[20]。最终,NLRP3、ASC 和 Caspase-1 结合形成炎性小体,pro-Caspase-1 转换为 Caspase-1 p20,后者将 pro-IL-1 β 转换为成熟的活性形式(IL-1 β)。在关节疾病的研究中发现,Caspase-1 是骨关节炎和软骨加速破坏的危险因素之一^[21]。核因子- κ B(NF- κ B)信号是体内重要的 NLRP3 炎性小体激活的调节通路,细胞正常情况下,NF- κ B 和抑制蛋白 I κ B α 在细胞质中以无活性复合物的形式存在,外源性刺激、活性氧的积累或有毒代谢产物可促进 I κ B α 磷酸化和泛素化,从而导致 NF- κ B 磷酸化并转运至细胞核^[22]。NF- κ B 途径的激活可能触发 NLRP3 的表达和 NLRP3 炎性小体的组装^[23]。同时,NF- κ B 信号活化也能够调节促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的释放,参与 KOA 的病理形成和发展^[24]。本研究发现祛寒逐风颗粒能够抑制 KOA 大鼠软骨组织中 NF- κ B 信号通路活化,同时也能够抑制 NLRP3 炎性小体活化。

综上所述,本研究发祛寒逐风颗粒可能通过抑制 NF- κ B 介导的 NLRP3 炎性小体活化显着改善 KOA 大鼠的炎症反应并缓解疼痛,对骨关节炎发挥治疗作用。但是祛寒逐风颗粒含有多种中药材,其成分复杂以及靶点较多,仍需进一步探索。

参考文献

- [1] 李喜香,张志瑞,毕映燕,等.祛寒逐风颗粒质量标准研究[J].中国中医药信息杂志,2020,27(2):53-58.
- [2] 谢兴文,蒋国鹏,李宁,等.祛寒逐风颗粒联合西药治疗寒湿痹阻型类风湿性关节炎的临床观察[J].时珍国医国药,2017,28(3):647-649.
- [3] CASTROGIOVANNI P,DI R M. Moderate physical activity as a prevention method for knee osteoarthritis and the role of synoviocytes as biological key[J]. Int J Mol Sci,2019,20(3):511.
- [4] 刘雪君.祛寒逐风合剂治疗寒湿阻络型类风湿关节炎临床观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(4):114-115.
- [5] 田惠萍,刘莹,王海洋,等.膝骨关节炎的中医药治疗临床研究进展[J].风湿病与关节炎,2018,7(1):67-71.
- [6] 田雪梅,王海东,李伟青.祛寒逐风合剂联合西医常规疗法治疗膝骨关节炎寒湿痹阻证临床研究[J].中国中医药信息杂志,2020,27(5):23-27.
- [7] ISHIDOU Y,MATSUYAMA K,SAKUMA D,et al. Osteoarthritis of the hip joint in elderly patients is most commonly atrophic, with low parameters of acetabular dysplasia and possible involvement of osteoporosis[J]. Arch Osteoporos,2017,12(1):30.
- [8] WALLACE G,CRO S,DORÉ C,et al. Associations between clinical evidence of inflammation and synovitis in

- symptomatic knee osteoarthritis: a cross-sectional sub-study[J]. Arthritis Care Res,2017,69(9):1340-1348.
- [9] ATUKORALA I,KWOH C K,GUERMAZI A,et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? [J]. Ann Rheum Dis,2016,75(2):390-395.
- [10] OSTOJIC M,OSTOJIC M,PRLIC J,et al. Correlation of anxiety and chronic pain to grade of synovitis in patients with knee osteoarthritis[J]. Psychiatr Danub,2019,31(Suppl 1):126-130.
- [11] 张海东. 附子对脓毒症大鼠炎症指标及免疫功能影响研究[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(A5):226-227.
- [12] 张宏,余成浩,彭成.制川乌煎煮时间和给药剂量与抗炎镇痛功效的相关性研究[J].时珍国医国药,2007,18(5):1025-1027.
- [13] 高慧琴,吴国泰,孙少伯,等.秦艽不同配伍对风湿痹证模型大鼠血清炎症因子水平的影响[J].中医杂志,2013,54(9):785-788.
- [14] WANG X,FAN J,DING X,et al. Tanshinone inhibits IL-1 β -induced apoptosis, inflammation and extracellular matrix degradation in chondrocytes CHON-001 cells and attenuates murine osteoarthritis[J]. Drug Des Devel Ther,2019,13:3559-3568.
- [15] ZHAO L R,XING R L,WANG P M,et al. NLRP1 and NLRP3 inflammasomes mediate LPS/ATP-induced pyroptosis in knee osteoarthritis[J]. Mol Med Rep,2018,17(4):5463-5469.
- [16] MCALLISTER M J,CHEMALY M,EAKIN A J,et al. NLRP3 as a potentially novel biomarker for the management of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage,2018,26(5):612-619.
- [17] MATHIESSEN A,CONAGHAN P G. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications[J]. Arthritis Res Ther,2017,19(1):18.
- [18] WOJDASIEWICZ P,PONIATOWSKI L A,SZUKIEWICZ D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Mediators Inflamm,2014:561459.
- [19] ZHENG W,TAO Z,CAI L,et al. Chrysin attenuates IL-1 β -induced expression of inflammatory mediators by suppressing NF- κ B in human osteoarthritis chondrocytes[J]. Inflammation,2017,40(4):1143-1154.
- [20] YAMAGUCHI T,OCHIAI N,SASAKI Y,et al. Efficacy of hyaluronic acid or steroid injections for the treatment of a rat model of rotator cuff injury[J]. J Orthop Res,2015,33(12):1861-1867.
- [21] ZHANG L,XING R,HUANG Z,et al. Inhibition of synovial macrophage pyroptosis alleviates synovitis and fibrosis in knee osteoarthritis[J]. Mediators Inflamm,2019:2165918.