

改良拔河针法在兔膝关节炎软骨修复中的作用及其机制研究

燕军^{1△} 蒋素英² 周璇¹ 马军杰¹ 赵美¹ 朱荟萌¹ 黄喜华¹ 黄冰瑶¹ 李二梅²

[摘要] 目的:观察改良拔河针法对膝关节炎(KOA)兔关节软骨修复的作用。方法:18 只健康新西兰家兔随机分为对照组、关节炎组和改良拔河针治疗组(治疗组),每组各 6 只。采用膝关节腔注射木瓜蛋白酶诱导膝关节炎模型。治疗组实验兔采用改良拔河针法进行干预,1 次/d,10 d 为 1 个疗程,每个疗程间隔 3 d,共治疗 2 个疗程。对照组和膝关节炎组不进行任何治疗。采用 Lequesne 行为学评分对各组实验兔进行行为学评价;采用苏木精-伊红(HE)染色及番红固绿染色观察各组实验兔膝关节软骨组织形态学变化;采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清和滑膜液中白介素(IL)-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α ;RT-qPCR 实验检测软骨组织中 NF- κ B、NLRP3、Caspase-1 mRNA 的表达。结果:与对照组相比,膝关节炎模型兔的行为学评分显著升高,左膝关节周径和直径显著增加,差异有统计学意义($P<0.01$);而经改良拔河针治疗后,膝关节炎兔行为学评分明显降低,左膝关节周径和直径均显著缩小,差异有统计学意义($P<0.01$)。HE 染色和番红固绿染色结果显示,改良拔河针能显著减轻膝关节炎兔关节软骨的病理损伤。同时,与膝关节炎组相比,治疗组滑膜液和血清中 IL-1 β 和 TNF- α 的水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。改良拔河针法能抑制膝关节炎兔软骨组织中 NF- κ B、NLRP3、Caspase-1 mRNA 的表达,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论:改良拔河针法可通过抑制炎症因子促进膝关节炎兔软骨修复,其作用机制可能与 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 炎症小体信号通路有关。

[关键词] 膝关节炎;软骨修复;改良拔河针法;炎症因子

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2023)09-0001-06

DOI: 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.230901

Effect and Mechanism of Modified Bahe Acupuncture in Cartilage Repair of Knee Osteoarthritis in Rabbits

YAN Jun^{1△} JIANG Suying² ZHOU Xuan¹ MA Junjie¹ ZHAO Mei¹
ZHU Huimeng¹ HUANG Xihua¹ HUANG Bingyao¹ LI Ermei²

¹ Department of Rehabilitation, Shenzhen Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Shenzhen 518027, Guangdong China;

² Department of Infection Control, Shenzhen Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Shenzhen 518027, Guangdong China.

Abstract Objective: To observe the role of modified Bahe Acupuncture in the repair of articular cartilage in knee osteoarthritis (KOA) rabbits. **Methods:** 18 healthy New Zealand rabbits were randomly divided into a control group, a model group (KOA group) and a modified Bahe Acupuncture treatment group, with 6 rabbits in each group. The KOA model was induced by papain injection into the knee joint cavity. Rabbits in the treatment group were treated with the modified Bahe Acupuncture once a day, 10 d was a treatment course, and each course was separated by 3 d for a total of 2 treatment courses. No treatment was given in the control and KOA groups. Behavioral evaluation of the experimental rabbits

基金项目:广东省中医药局课题(20231282)

深圳市宝安区中医药发展基金会课题

(2020KJCX-KTYJ-140)

深圳市“医疗卫生三名工程”项目

(SZZYSM202106009)

¹ 深圳市中西医结合医院康复医学科(广东 深圳, 518027)

² 深圳市中西医结合医院感染科

[△]通信作者 E-mail: yanjun0627@163.com

bits in each group was performed using the Lequesne score; morphological changes of knee cartilage histology were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining and safranin O-fast green staining; the expression levels of IL-1 β and TNF- α in serum and synovial fluid were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); RT-qPCR assay was used to detect the expression of NF- κ B, NLRP3 and Caspase-1 mRNA in cartilage tissues. **Results:** Compared with the control group, the behavioral scores of rabbits in the KOA group were significantly higher, and the circumference and diameter of the left knee joint were significantly increased ($P < 0.01$); whereas, after modified Bahe Acupuncture treatment, the behavioral scores of KOA rabbits were significantly lower, and the circumference and diameter of the left knee joint were significantly reduced ($P < 0.01$). Meanwhile, the levels of IL-1 β and TNF- α in serum and synovial fluid were significantly lower in the treatment group compared with the KOA group ($P < 0.01$). In addition, modified Bahe Acupuncture treatment could inhibit the expression of NF- κ B, NLRP3 and Caspase-1 mRNA in cartilage tissue of KOA rabbits ($P < 0.01$).

Conclusion: The modified Bahe Acupuncture method can effectively promote cartilage repair in KOA rabbits by inhibiting inflammatory factors, and its mechanism of action may be related to NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway.

Keywords: knee osteoarthritis; cartilage repair; modified Bahe Acupuncture; inflammatory factors

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是一种临床常见的慢性炎症性疾病,关节软骨的炎性反应是膝骨关节炎发生的主要原因^[1-5]。目前治疗膝骨关节炎最有效的手段是膝关节置换术^[6-7],然而西药存在一定毒副作用^[8-15],大部分患者更倾向于采取保守治疗,且针刺疗法具有经济、高效、少副作用等优点。

近年来,国内研究者采用拔河针法结合推揉髌骨法治疗膝骨关节炎取得良好临床疗效^[16-18],但是相关机制尚不明确。本研究建立膝骨关节炎兔模型,探究改良拔河针法在兔膝骨关节炎软骨损伤修复中的作用及其机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康新西兰家兔 18 只,6~10 月龄,体重为 2.0~2.5 kg,雌雄各半。家兔购自广州市花都信华实验动物养殖场(实验动物许可证号为 SYSK 粤 2019-0023)。本实验获得广州华腾生物医药科技有限公司实验动物伦理委员会批准(批准号为 HTSW210910)。

1.2 实验药物及试剂

用电子天平称取 2 g 木瓜蛋白酶(1364GR005, BioFroxx),加入 48 mL 的生理盐水,配置成 4% 的木瓜蛋白酶溶液;再用电子天平称取 0.18 g 的 L-同型半胱氨酸(1206GR025, BioFroxx),加入 50 mL 的生理盐水配制成 0.03 mol/L 的 L-同型半胱氨酸溶液;最后将木瓜蛋白酶溶液与 L-同型半胱氨酸溶液按照 2:1 的比例混合。每次于当天制备新鲜药液,为避免感染,造模药液及配制应严格遵循无菌原则。

1.3 实验仪器

仪器为石蜡切片机(RM2245,德国莱卡公司),显微镜(ML51,广州市明美光电技术有限公司),一次性使用无菌针灸针(0.25 mm \times 25 mm,华佗牌)。

1.4 方法

1.4.1 造模方法 除对照组外,12 只膝骨关节炎组家兔均采用膝关节腔注射木瓜蛋白酶诱导模型^[19]。分别在实验第 1,4,7 天向兔左膝关节腔内注入 4% 木瓜蛋白酶溶液与 L-同型半胱氨酸混合液,具体方法:予家兔耳缘静脉注射 0.7% 戊巴比妥钠溶液 6 mL/kg,麻醉后用剃毛器剃除家兔左膝关节兔毛,酒精消毒后将兔膝关节屈曲 45°左右,以膝关节髌韧带外侧缘的膝眼为进针点,向髌间窝方向进针,针头抵达股骨关节面时向回撤约 2 mm,用 1 mL 注射器向关节腔内注入 0.1 mL 的 4% 木瓜蛋白酶溶液与 L-同型半胱氨酸混合液。注射结束后用棉球按压出血点,并屈伸活动左膝关节将药液充分吸收浸润整个关节腔。末次注射后,每天驱赶模型兔运动 30 min,其余时间在笼内自由活动。于末次注射后第 14 天,进行膝关节炎严重指数(Lequesne 行为学指数)评分,>4 分即为造模成功。继续饲养 28 d 取样。

对照组家兔分别在第 1,4,7 天注射等量的生理盐水(0.1 mL)。

1.4.2 分组方法 18 只家兔随机分为对照组(6 例)和模型组(膝骨关节炎组,12 例)。膝骨关节炎组家兔统一造模,膝骨关节炎模型构建成功后,将家兔随机分为膝骨关节炎组(6 例)和治疗组(改良拔河针法,6 例)。单笼单兔饲养,自由摄食饮水,标准饲料。实验室室温恒定为 23~25 °C,保持相对湿度为 60% \pm 5%,紫外线定期消毒。

1.4.3 干预方法 对照组:常规饲养,不进行治疗。膝骨关节炎组:常规饲养,不进行治疗。治疗组:造模成功后采用改良拔河针法进行治疗^[18],操作方法与临床类似。选穴:相当于人体鹤顶穴、足三里及内外侧膝眼穴位。常规皮肤消毒,选取 0.3 mm \times 25 mm 毫针,从髌骨上极进针,向髌骨后斜刺 5 mm,从足三里进针

向膝关节方向斜刺 10 mm。施以平补平泻手法,再双手紧握针柄,针尖相对。再选取 0.4 mm×25 mm 毫针,从两膝眼进针,斜向对侧深刺 10 mm,平补平泻,出针时摇大其孔。以上穴位均留针 30 min,其间行针 2 次,3 min/次,均以平补平泻手法。1 次/d,10 d 为 1 个疗程,疗程间休息 3 d,再行下一个疗程。连续两个疗程后取材。

1.4.4 标本制作方法 所有动物于实验结束 1 d 后收集每只实验兔的血清、滑膜液和膝关节软骨。

用 5 mL 注射器自兔耳缘静脉取血 2~3 mL,在 4 ℃ 下 3 000 r/min 离心 10 min,取上清保存于-80 ℃ 下。

家兔麻醉后于耳缘静脉注射 5 mL 空气栓塞处死,用无菌注射器向兔膝关节腔内注射 2 mL 无菌生理盐水,反复抽吸冲洗关节腔后抽取滑膜液,离心后于-80 ℃ 下保存。

将处死后的实验兔固定于操作台上,暴露左膝关节腔,取出关节软骨。清除软骨附着组织,PBS 清洗干净后,一部分组织采用 4%多聚甲醛固定 2 d,后采用新型脱钙液(快脱)(G1107,Servicebio,武汉)脱钙 1 周。常规脱水石蜡包埋,切片,并制备石蜡切片,用于苏木精-伊红(HE)染色和番红固绿染色。另一部分组织置于冻存管中,-80 ℃ 冷冻保存,供后续 RT-qPCR 检测使用。

1.5 实验室指标测定

1.5.1 Lequesne 行为学评分 造模结束后观察家兔膝关节及整体状态,于末次拔河针法干预后采用 Lequesne 行为学评分^[20] 评估各组实验兔行为学变化及左膝关节功能障碍的严重程度,得分与严重程度成正比,总分越高膝关节功能越差。

1.5.2 膝围及膝关节周径和膝关节直径测定 在治疗结束前 1 d,测量各组兔膝关节周径。将兔麻醉后剃

光大腿兔毛,拉直即将测量的样本,用细线以股骨中点处为中心环绕大腿 1 周,细线紧贴皮肤但无压痕,做好标记,之后再测量细线的长度即为其膝关节周径。

在治疗结束前 1 d,测量各组兔膝关节直径。将兔麻醉后剃光膝周兔毛,伸直即将测量的样本,将游标卡尺放置于兔膝关节两侧,卡尺紧贴膝关节两侧皮肤且无压痕,游标卡尺与膝关节平面呈垂直位,记录卡尺读数即膝关节直径。

1.5.3 HE 染色和番红固绿染色 取各组家兔的膝关节软骨,经 4%多聚甲醛固定。脱钙后进行常规石蜡切片,厚度为 5 μm。切片经二甲苯脱蜡后,经过一系列分级的乙醇溶液洗涤后再水化。然后进行苏木精-伊红染色(Servicebio G1005)和番红固绿染色(Servicebio G1053)。流水下冲洗,二甲苯透明,中性树脂封固后封片于光镜下观察关节软骨组织形态学变化。

1.5.4 酶联免疫吸附(ELISA)法 取保存的血清和滑膜液,严格按照 ELISA 试剂盒说明书检测 IL-1β (CUSABIO CSB-E06900Rb) 和 TNF-α (CUSABIO CSB-E06998Rb) 的表达水平,使用酶标仪在波长 450 nm 处测定吸光度值。

1.5.5 RT-qPCR 检测 取-80 ℃ 保存的软骨组织,在液氮下研磨。采用 TriQuick Reagent 总 RNA 提取试剂(Solarbio,R1100)提取软骨组织中总 RNA,然后采用 HiScript III RT SuperMix for qPCR (+gDNA wiper)将 RNA 逆转录成 cDNA(R323-01,诺唯赞,南京)。最后采用 ChamQ Universal SYBR qPCR Master Mix (Q711-02,诺唯赞)进行 qPCR 检测,GAPDH 作为内参基因,采用 2^{-ΔΔCt} 法检测目的基因的相对表达量,见表 1。

1.6 统计学方法

表 1 RT-qPCR 引物序列

基因	序列(5'-3')	产物长度/bp
Rabbit-NLRP3-F	CCACTTCCCCAGAATCGAGA	242
Rabbit-NLRP3-R	TGGACGTGAGACAGGAGTTC	
Rabbit-NF-κB-F	GCAATCATCCACCGTCATGC	193
Rabbit-NF-κB-R	AGCGGTCCAAAAGACTCAGG	
Rabbit-Caspase-1-F	CAAGTCTCAAGCTTTGCCCG	114
Rabbit-Caspase-1-R	TAATGAGGGCAAGACGGGTG	
Rabbit-GAPDH-F	AGACACGATGGTGAAGGTCG	164
Rabbit-GAPDH-R	TGCCGTGGGTGGAATCATAC	

采用 SPSS 22.0 统计软件对所得数据进行统计处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,比较采用 *t* 检验,*P*<0.05 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 改良拔河针法对实验兔行为学和膝关节肿胀的影响

与对照组相比,膝骨关节炎造模后 Lequesne 行为

学评分显著升高,差异有统计学意义(*P*<0.01);经改良拔河针法(治疗组)治疗后 Lequesne 行为学评分显著下降,差异有统计学意义(*P*<0.01),见图 1(a)。此外,膝骨关节炎造模后,家兔左膝关节周径和直径均显著高于对照组,但改良拔河针法治疗后膝关节周径和直径均显著缩小,差异有统计学意义(*P*<0.01),见图 1(b-c)。

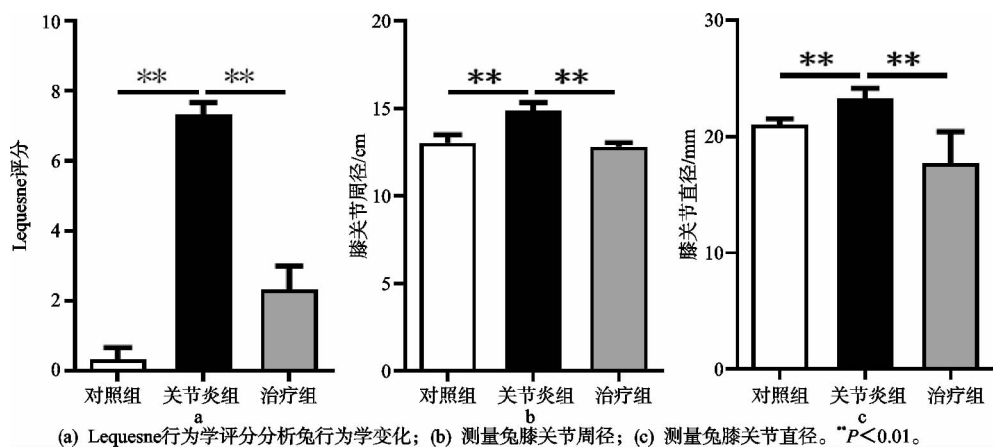


图1 改良拔河针法对实验兔行为学及膝关节肿胀的影响($n=6$)

2.2 改良拔河针法对膝骨关节炎软骨组织形态的影响

HE染色结果(见图2a)表明,对照组关节软骨层次结构清晰完整,软骨细胞分布均匀,未见簇集,潮线清晰;膝骨关节炎组软骨结构紊乱,出现不规则裂隙;改良拔河针法治疗组关节软骨整体层次结构基本完整,软骨细胞形态、大小趋向正常,数量轻微增多且浅层出现少量簇集情况。

从番红固绿染色结果(见图2b)可见,对照组关节软骨结构规则,软骨基质丰富,染色较深,呈橘红色;膝骨关节炎组软骨外基质大量分解,软骨细胞外基质染色较对照组明显减少;改良拔河针法治疗组软骨基质少量分解,番红染色较膝骨关节炎组变深。

2.3 改良拔河针法对滑膜液和血清中炎症因子水平的影响

ELISA法检测结果(见图3)表明:与对照组相比,

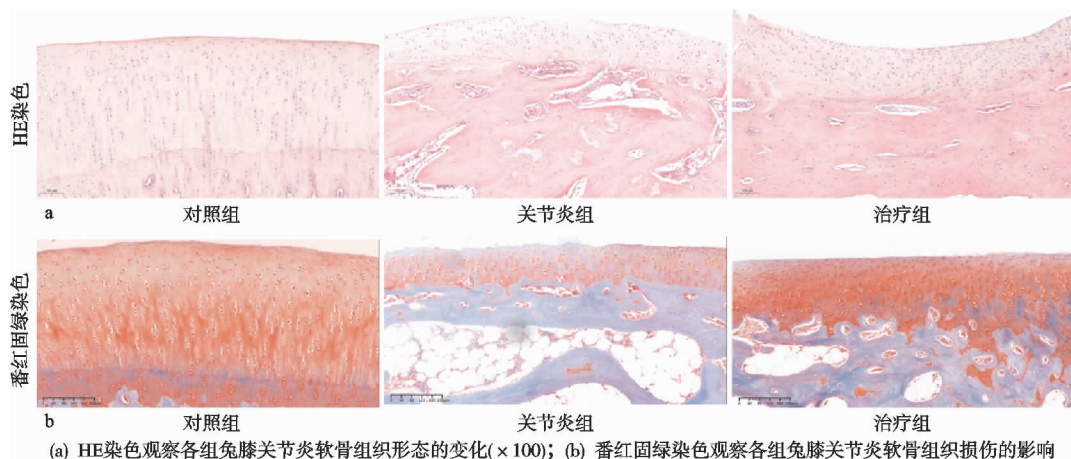


图2 改良拔河针法对膝骨关节炎软骨组织形态的影响($n=6$)

膝骨关节炎实验兔滑膜液中炎症因子IL-1 β 和TNF- α 的水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$);但是经改良拔河针法干预后,与膝骨关节炎组相比,治疗组滑膜液中IL-1 β 和TNF- α 的表达显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 改良拔河针法对膝骨关节炎炎症通路关键基因表达的影响

RT-qPCR检测各组兔软骨组织中NF- κ B、NLRP3、Caspase-1 mRNA的表达,结果表明:膝骨关节炎组较对照组,软骨组织中NLRP3炎症通路关键基因NF- κ B、NLRP3、Caspase-1 mRNA的表达显著增加($P<0.05$);经改良拔河针法治疗后,软骨组织中NF- κ B、NLRP3、Caspase-1 mRNA表达显著下降($P<0.05$),见图4。

3 讨论

膝骨关节炎的非手术治疗以缓解症状为主,目前尚无有效药物能改善膝骨关节炎的进展^[21]。越来越多的证据表明,促炎介质的产生、软骨细胞凋亡和巨噬细胞的活化参与了关节炎的进展^[22-23]。前期临床研究

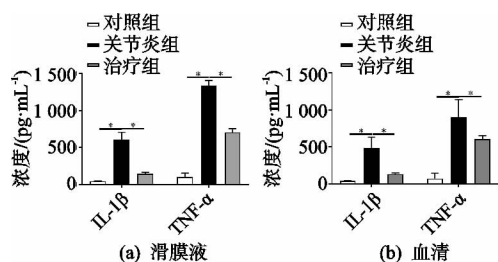


图3 改良拔河针法对滑膜液和血清中炎症因子水平的影响

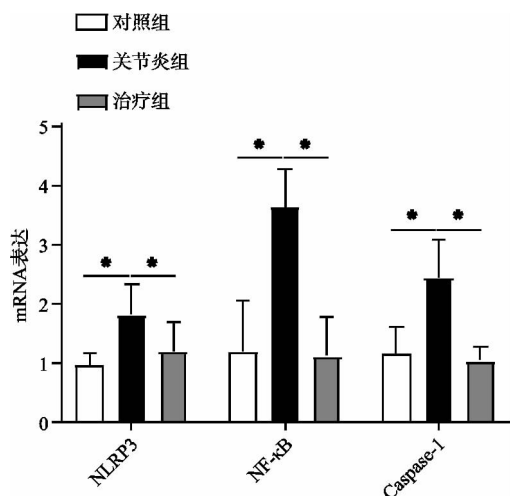


图 4 改良拔河针法对膝骨关节炎炎症通路关键基因表达的影响

已证实改良拔河针法在治疗膝骨关节炎方面有较好的效果^[18],但是目前尚无关于改良拔河针法治疗膝骨关节炎的具体机制研究,本研究证实改良拔河针法对膝骨关节炎的保护作用是通过抑制炎症反应来介导的。

首先,本研究通过木瓜蛋白酶成功诱导兔膝骨关节炎模型,结果发现改良拔河针法干预可以降低膝骨关节炎实验兔 Lequesne 行为学评分以及兔左膝关节周径和直径,且病理学结果显示改良拔河针法能显著改善膝骨关节炎兔关节软骨结构及软骨外基质的降解。这与朱仕强等^[20]的研究结果类似,他们采用内热针干预膝骨关节炎模型兔,发现兔 Lequesne 行为学评分显著降低,软骨组织病理学改变显著改善。

本研究进一步通过 ELISA 法检测到膝骨关节炎实验兔血清和滑膜液中 IL-1 β 和 TNF- α 的表达显著升高,而经过拔河针法干预后,IL-1 β 和 TNF- α 的表达显著降低。研究表明在关节炎发展过程中,炎性细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 显著上调,软骨损伤加速^[24]。危一飞等^[25]研究表明防己黄芪消肿方可抑制膝骨关节炎大鼠血清中 TNF- α 水平,升高 IL-10 水平,从而达到治疗膝骨关节炎的目的。此外,在一项临床随机对照研究中,通过电针或手针均能显著降低膝骨关节炎患者血清中 IL-1 β 和 TNF- α 水平,进而缓解患者的疼痛和改善功能^[26]。这些研究佐证了改良拔河针法能通过抑制膝骨关节炎实验兔体内的炎症水平,改善膝骨关节炎症状。

进一步,RT-qPCR 实验结果显示膝骨关节炎组软骨组织中 NLRP3 炎症小体通路 NF- κ B、NLRP3 和 Caspase-1 基因的表达显著增加,而改良拔河针法干预能抑制 NF- κ B、NLRP3 和 Caspase-1 的表达。研究表明 NF- κ B 通路是炎症细胞因子诱导的软骨细胞分解代谢的核心调节因子^[12],NF- κ B 信号通路激动剂可促进关节炎的发生,而 NF- κ B 抑制剂可改善关节炎症

状^[27]。有研究表明风湿骨痛胶囊通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化来减少炎症介质的产生,从而减缓木瓜蛋白酶诱导的关节炎大鼠的软骨退变^[28]。通过 NLRP3 抑制剂 MCC950 抑制 NLRP3 信号通路,同样对退行性关节炎小鼠症状有缓解作用^[29]。这些研究印证了改良拔河针法抑制膝骨关节炎炎症反应可能与 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 炎症小体通路有关,但是该信号通路蛋白表达以及改良拔河针法是否通过 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 炎症小体通路抑制炎症反应来治疗膝骨关节炎,还需要进一步的实验研究。

综上所述,改良拔河针法能通过抑制炎症反应进而改善膝骨关节炎,这可能与 NF- κ B/NLRP3/Caspase-1 炎症小体信号通路有关。

参考文献

- [1] SZPONDER T, LATALSKI M, DANIELEWICZ A, et al. Osteoarthritis: pathogenesis, animal models, and new regenerative therapies[J]. J Clin Med, 2022, 12(1): 5.
- [2] XIE J, WANG Y, LU L, et al. Cellular senescence in knee osteoarthritis: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. Ageing Res Rev, 2021, 70: 101413.
- [3] YAMADA E F, DOS SANTOS STEIN C, MORESCO R N, et al. Photobiomodulation and Sida tuberculata combination declines the inflammation's markers in knee-induced osteoarthritis[J]. Lasers Med Sci, 2022, 37(1): 193-204.
- [4] CHOW Y Y, CHIN K Y. The role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Mediators of Inflammation, 2020; 8293921.
- [5] XIANG X N, ZHU S Y, HE H C, et al. Mesenchymal stromal cell-based therapy for cartilage regeneration in knee osteoarthritis[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 14.
- [6] 艾奇, 胡佩岩, 何名江, 等. 活动平台单髁置换术治疗膝关节内侧间室骨关节炎的中长期随访[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(7): 11-14.
- [7] 吴迪, 司丽娜, 武丽珠, 等. 3D 打印技术与计算机辅助设计应用在全膝关节置换治疗重度膝关节骨关节炎中的可行性[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(13): 2051-2057.
- [8] LIU S, DENG Z, CHEN K, et al. Cartilage tissue engineering: from proinflammatory and anti inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments (Review) [J]. Mol Med Rep, 2022, 25(3): 99.
- [9] KHELLA C M, HORVATH J M, ASGARIAN R, et al. Anti-inflammatory therapeutic approaches to prevent or delay post-traumatic osteoarthritis (PTOA) of the knee joint with a focus on sustained delivery approaches[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8005.
- [10] 靳天, 程志祥. 膝骨关节炎非手术治疗的现状与思考[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(43): 3525-3527.
- [11] XIN Y, WANG W, MAO E, et al. Targeting NLRP3

- inflammasome alleviates synovitis by reducing pyroptosis in rats with experimental temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *Mediators Inflamm*, 2022; 2581151.
- [12] GAO Y, WANG S, HE L, et al. Alpinetin protects chondrocytes and exhibits anti-inflammatory effects via the NF- κ B/ERK pathway for alleviating osteoarthritis[J]. *Inflammation*, 2020, 43(5): 1742-1750.
- [13] WU Z, YIN J, YUE Y, et al. Application effect of different concentrations of platelet-rich plasma combined with quadriceps training on cartilage repair of knee osteoarthritis[J]. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022; 7878064.
- [14] HERMANN W, LAMBOVA S, MULLER-LADNER U. Current treatment options for osteoarthritis[J]. *Current Rheumatology Reviews*, 2018, 14(2): 108-116.
- [15] DING C. Do nsoids affect the progression of osteoarthritis? [J]. *Inflammation*, 2002, 26(3): 139-142.
- [16] 顾星, 谢国荣. 拔河针法治疗膝关节疼痛 110 例[J]. *湖南中医杂志*, 2000(6): 26.
- [17] 周定波. 拔河针法结合推揉髌骨法治疗膝关节骨性关节炎 90 例[J]. *按摩与康复医学*, 2009, 25(12): 30-31.
- [18] 袁永昌, 黄雯芳. 改良拔河针法治疗膝关节骨性关节炎 (KOA) 68 例疗效观察[J]. *按摩与康复医学*, 2019, 10(3): 17-18.
- [19] 陈磊, 凌沛学, 贺艳丽, 等. 硫酸软骨素和玻璃酸钠联合应用治疗木瓜酶致兔膝关节炎[J]. *中国生化药物杂志*, 2009, 30(1): 33-35.
- [20] 朱仕强, 许建峰, 黑晓燕, 等. 内热针干预膝骨性关节炎兔软骨下骨 I 型胶原, 基质金属蛋白酶 3 和骨桥蛋白的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(17): 2636-2642.
- [21] QVIST P, BAY-JENSEN A C, CHRISTIANSEN C, et al. The disease modifying osteoarthritis drug (dmoad): Is it in the horizon? [J]. *Pharmacological Research*, 2008, 58(1): 1-7.
- [22] PELLETIER J P, MARTEL-PELLETIER J, ABRAMSON S B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2001, 44(6): 1237-1247.
- [23] GRIFFIN T M, SCANZELLO C R. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology[J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2019, 37(5): 57-63.
- [24] LIEBERTHAL J, SAMBAMURTHY N, SCANZELLO C R. Inflammation in joint injury and post-traumatic osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2015, 23(11): 1825-1834.
- [25] 危一飞, 程程, 肖潇, 等. 防己黄芪消肿方调控滑膜巨噬细胞极化治疗膝骨关节炎滑膜炎[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13): 112-122.
- [26] SHI G X, TU J F, WANG T Q, et al. Effect of electroacupuncture (EA) and manual acupuncture (MA) on markers of inflammation in knee osteoarthritis[J]. *Journal of Pain Research*, 2020, 13: 2171-2179.
- [27] SUN Y, ZUO Z, KUANG Y. An emerging target in the battle against osteoarthritis: macrophage polarization[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(22): 8513.
- [28] GAO Y X, YU H H, HE C, et al. Fengshi Gutong capsule attenuates osteoarthritis by inhibiting MAPK, NF- κ B, AP-1, and AKT pathways[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 910.
- [29] NI B, PEI W, QU Y, et al. MCC950, the NLRP3 inhibitor, protects against cartilage degradation in a mouse model of osteoarthritis[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021; 4139048.

(收稿日期: 2023-01-02)