

臭氧水关节腔注射通过调节炎症和氧化应激 促进大鼠膝关节软骨损伤后修复

刘敏¹ 白爽¹ 杨倩¹ 张汉孺¹ 周友龙^{2△}

[摘要] 目的:分析臭氧水关节腔注射治疗大鼠膝关节软骨损伤后修复的最佳浓度及干预周期,并探讨其潜在的作用机制。方法:210 只 SD 大鼠采用碘乙酸钠制备膝关节炎(KOA)软骨损伤模型后,分别采用 5,10,20 $\mu\text{g/mL}$ 的臭氧水,按照每 1 d、3 d 和 7 d 一次的治疗频率分别连续治疗 1,2,4 周。治疗结束后,测量各组大鼠膝关节直径,分析大鼠关节肿胀程度;处死并充分暴露大鼠关节软骨面进行软骨表面大体评分,软骨组织苏木精-伊红(HE)染色及改良的 Mankin's 评分评价关节软骨的修复情况;ELISA 法检测血清炎症因子(IL-1 β 、TNF- α 和 IL-10)水平;比色法检测氧化应激(SOD 和 MDA)的水平。结果:当治疗周期为 1 周时,20 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水 3 d 治疗一次软骨修复效果最佳,差异有统计学意义($P<0.05$),而当治疗周期持续 2 周或 4 周时,7 d 治疗一次的软骨修复效果显著优于每 3 d 治疗一次,差异有统计学意义($P<0.05$)。ELISA 法检测结果显示 20 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水关节腔注射,7 d 治疗一次,治疗 2 周时可显著下调膝关节炎大鼠血清 IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平,上调 IL-10 的表达水平,且能显著提高膝关节炎大鼠 SOD 活性,降低 MDA 活性,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:20 $\mu\text{g/mL}$ 的臭氧水每 7 d 一次,连续治疗 2 周时疗效最佳。此外,臭氧水关节腔注射可能通过调节炎症和氧化应激促进软骨组织修复,是膝关节炎治疗的有效候选方法。

[关键词] 臭氧水;膝关节炎;软骨修复;炎症;氧化应激

[中图分类号] R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)04-0013-05

DOI:10.20085/j.cnki.issn1005-0205.240403

Study of Injection of Ozone Water into Joint Cavity in Promoting the Repair of Knee Cartilage Injury in Rats by Regulating Inflammation and Oxidative Stress

LIU Min¹ BAI Shuang¹ YANG Qian¹ ZHANG Hanru¹ ZHOU Youlong^{2△}

¹College of Acupuncture and Massage, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

²College of International Education, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

Abstract Objective: To study the optimal concentration, treatment frequency and treatment cycle of injection of ozone water into joint cavity to repair knee osteoarthritis (KOA) rat cartilage, and to explore the potential mechanism. **Methods:** 210 SD rats with KOA cartilage injury model were prepared by sodium iodoacetate. The rats were treated with ozonated water (5, 10, 20 $\mu\text{g/mL}$) for 1, 2 and 4 weeks according to the treatment frequency of once every 1, 3 and 7 d respectively. After treatment, the diameter of the knee joint in each group were measured. Rats were killed and the articular cartilage surface of the rats were fully exposed the articular cartilage surface for cartilage surface gross score. Hematoxylin-eosin (HE) staining and modified Mankin's score were used to evaluate the repair of articular cartilage. Serum levels of inflammatory factors (IL-1 β , TNF- α , IL-10) were determined by ELISA. The colorimetric cartridge was used to detect the level of oxidative stress (SOD, MDA). **Results:** When the treatment cycle was 1 week, the treatment with 20 $\mu\text{g/mL}$ ozone water once every

3 d had the best effect on cartilage repair ($P<0.05$). When the treatment cycle was 2 weeks and 4 weeks, the effect of cartilage repair once every 7 d was significantly better than once every 3 d ($P<0.05$). ELISA results showed that injection of 20 $\mu\text{g/mL}$ ozone water into articular cavity once every 7 d, after 2 weeks' treatment, the expression level of pro-inflammatory cytokine of

基金项目:河南省特色骨干学科中医学学科建设项目(STG-ZYXKY-2020032, STG-ZYX02-202115)

¹ 河南中医药大学针灸推拿学院(郑州, 450046)

² 河南中医药大学国际教育学院

[△]通信作者 E-mail:zhou_youlong@hactcm.edu.cn

IL-1 β and TNF- α significantly reduced. The expression level of anti-inflammatory cytokine of IL-10 increased. The SOD activity was significantly increased, and the MDA level in KOA rats was decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** The 20 $\mu\text{g/mL}$ ozone water is the optimal concentration, and once every 7 d for 2 weeks is the optimal treatment frequency and treatment cycle. Moreover, ozone water joint cavity injection may promote cartilage repair by regulating inflammation and oxidative stress, and is an effective candidate for KOA therapy.

Keywords: ozone water; knee osteoarthritis; cartilage repair; inflammation; oxidative stress

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)以关节软骨的进行性损伤/退变为主要病理特征,是致残的主要原因之一^[1-3]。研究表明炎症反应和氧化应激在软骨损伤退变进程中起着关键作用,调节炎症和氧化应激可有效促进软骨损伤的修复^[4-5]。本课题组前期研究表明,臭氧水治疗具有软骨修复作用,然而其机制尚未完全阐明^[6-8]。本研究进一步明确臭氧水治疗膝骨关节炎大鼠的最佳浓度及干预周期,并探讨其潜在的软骨修复机制,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 实验动物

210只健康的SPF级雄性SD大鼠,体重为(300 \pm 20)g,8~12周龄。实验动物均由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供(生产许可证号为SCXK(鲁)20220006,使用许可证号为SYXK(豫)2021-0015),饲养于河南中医药大学动物实验中心SPF级屏障环境中,12 h/12 h光/暗循环,温度为(22 \pm 1) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度为50%~70%,提供实验室大鼠标准饲料和自由饮水。所有涉及动物使用的程序均按照国家卫生研究所的指导方针进行,并得到河南中医药大学伦理委员会的批准,批准号为IACUC-202302018。实验过程中对动物的处理方法符合《实验动物管理条例》和《关于善待实验动物的指导性意见》,整个实验过程严格遵循3R原则。

1.2 主要试剂及仪器

碘乙酸钠(麦克林生化科技有限公司,CAS305-53-3),苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(北京索莱宝生物科技有限公司,G1003),ELISA试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,E-EL-R00012c,E-EL-R2856c,E-EL-R0016c),MDA试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,E-BC-K025-M),SOD试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技有限公司,E-BC-K020-M),微量注射器(Hamilton,Jan-55),高速离心机(美国Thermo公司,ST16R),酶标仪(南京德铁实验设备有限公司,HBS-1096A),小动物专用呼吸麻醉机(深圳瑞沃德生命科技有限公司),医用臭氧水制备仪(济南三氧科技有限公司,SYZ-80A)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及干预 210只SD大鼠随机分为5,10,20 $\mu\text{g/mL}$ 治疗组,其中三种浓度又具体分为1次/d,治疗1周;3 d一次治疗1,2,4周;7 d一次治疗

1,2,4周;共21组,每组10只。每组大鼠均采用右膝关节腔注射碘乙酸钠进行造模。大鼠右膝关节剃毛备皮,右膝关节屈曲45 $^{\circ}$ 左右,当膝关节间隙最大时以髌底与髌腱外缘结合处为进针点,刺向髌间窝方向,待针下有落空感时即进入关节腔(进针深度约5 mm),抵达股骨髁后回撤2 mm,回抽无血即可用50 μL 微量注射器向膝关节腔按照0.05 mL碘乙酸钠溶液(20 mg/mL)注射,无菌棉签按压片刻。造模结束后,观察各组大鼠膝关节外观及行为学表现,初步判断造模组大鼠一般行为学改变。随机抽取3只,处死后充分暴露大鼠膝关节面,关节软骨表面肉眼观察,判断大鼠关节软骨面损伤情况,若造模组大鼠关节软骨表面明显损伤,则初步判断造模成功。然后取关节软骨行HE染色,光镜下观察关节软骨的病理形态变化。若造模组大鼠关节软骨发生明显的病理改变,则确认造模组大鼠建立膝骨关节炎模型成功。每组大鼠分别采用不同浓度(5,10,20 $\mu\text{g/mL}$)臭氧水,按照不同治疗频次(1 d一次,3 d一次,7 d一次),右膝关节腔注射0.2 mL治疗1,2,4周。

1.3.2 各组大鼠关节周径的测量 治疗结束后,采用带有刻度的软尺分别测量各组大鼠右膝关节直径并记录,所有测量均由两位实验员分别进行,取平均值。通常情况下,关节周径越大说明关节肿胀越严重。

1.3.3 软骨表面大体评分 治疗结束后处死大鼠,打开大鼠膝关节腔,充分暴露大鼠关节软骨面,保持室内自然光线充足,对软骨表面破坏程度、色泽等进行肉眼观察。按照关节软骨表面大体评分标准,对关节软骨的退变程度进行评分。由两名实验员分别进行盲法评分,取平均值,评分越高说明关节软骨损伤越严重。

1.3.4 HE染色及改良的Mankin's评分 分别于治疗结束后处死大鼠,取关节软骨,4%多聚甲醛固定24 h。然后取出右膝关节,固定,脱钙,石蜡包埋,切片。进行HE染色,并测量Mankin's评分,观察臭氧水对膝骨关节炎软骨退变的影响。

1.3.5 ELISA法检测炎症细胞因子 大鼠吸入2%异氟烷麻醉,将大鼠仰卧位固定于手术台,腹主动脉采血5 mL,3 000 r/min离心10 min,取血清进行检测。将标准样品、实验样品和抗体加入96孔板孔中,依次加入TMB比色试剂和停止液。最后,用酶标仪测定

TNF- α 、IL-1 β 和 IL-10 的光密度(OD)值,探讨臭氧水对膝骨关节炎炎症反应的影响。

1.3.6 比色法测试盒检测氧化应激(SOD、MDA)水平 血清标本采用比色法测试盒(WST-1 和 TBA 法)测定大鼠 SOD、MDA 含量,具体操作严格按照试剂盒说明书进行,以探讨臭氧水对膝骨关节炎氧化应激反应的影响。

1.4 统计学方法

实验数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行双因素方差分析,事后分析采用 Tukey 多重比较检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

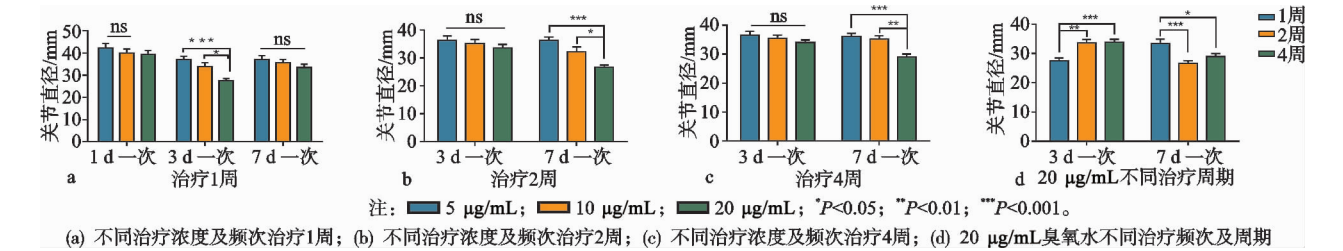


图 1 臭氧水关节腔注射对膝骨关节炎大鼠膝关节直径的影响

2.2 臭氧水治疗促进关节软骨损伤后修复

通过关节软骨表面大体评分及软骨组织 HE 染色改良的 Mankin's 评分,发现 20 $\mu\text{g/mL}$ 浓度臭氧水较 5, 10 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水能显著降低大鼠的膝关节软骨表面大体评分,差异有统计学意义($P < 0.001, 0.05$);此外,7 d

2.1 臭氧水关节腔注射治疗改善膝骨关节炎大鼠关节肿胀

通过分析各组大鼠的关节直径,发现 3 d 治疗一次治疗 1 周时,或 7 d 治疗一次治疗 2 周或 4 周时,20 $\mu\text{g/mL}$ 浓度臭氧水较 5, 10 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水能显著降低大鼠的膝关节肿胀度,差异有统计学意义($P < 0.001, 0.05, 0.01$);此外,7 d 治疗一次连续治疗 2 周或 4 周,较治疗 1 周时能显著降低大鼠的关节肿胀度($P < 0.001, 0.05$),其中治疗 2 周和治疗 4 周时组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1。综上所述,推断 20 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水 7 d 治疗一次,治疗 2 周时能显著改善大鼠膝关节肿胀。

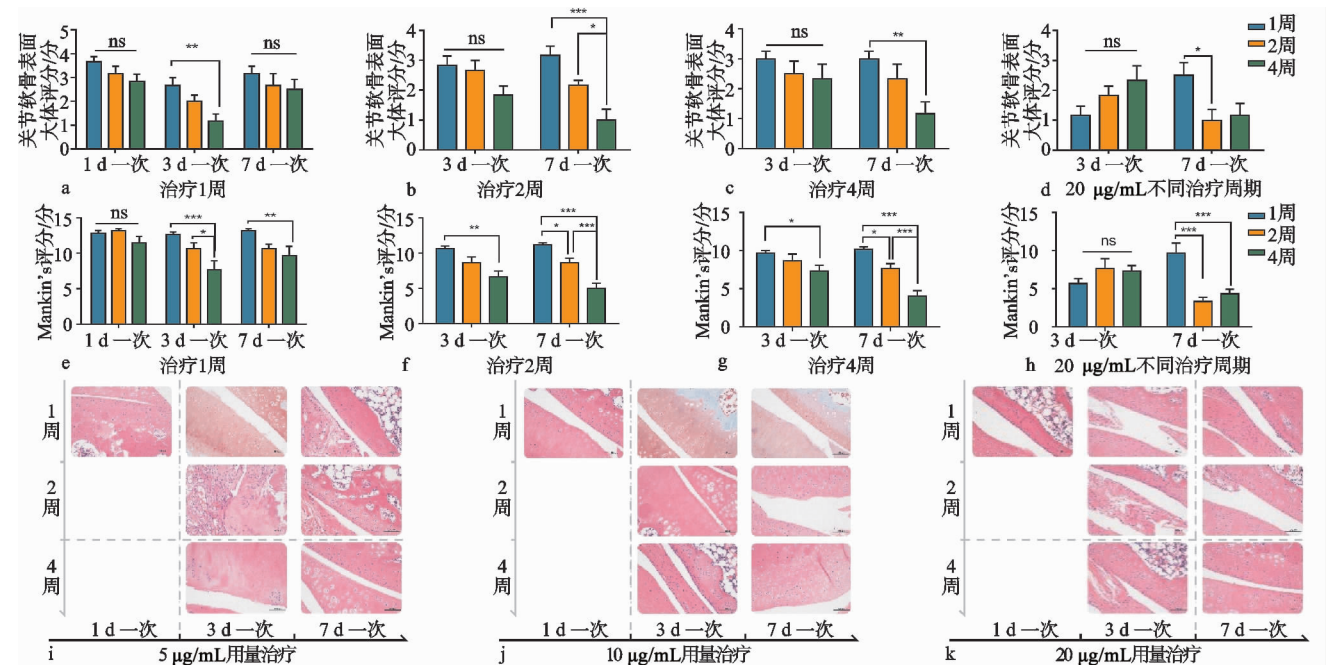
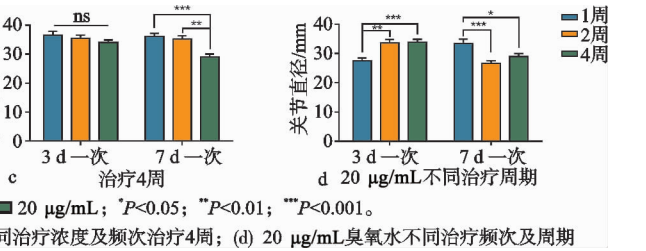


图 2 臭氧水关节腔注射对膝骨关节炎大鼠膝关节软骨表面大体评分和改良的 Mankin's 评分的影响及 HE 染色病理切片

(a)(e) 不同治疗浓度及频次治疗1周; (b)(f) 不同治疗浓度及频次治疗2周; (c)(g) 不同治疗浓度及频次治疗4周; (d)(h) 20 $\mu\text{g/mL}$ 不同治疗频次及周期; (i)-(k) 不同治疗浓度

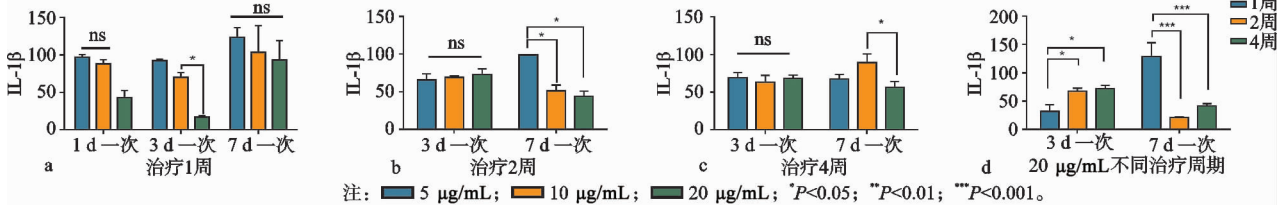
2.3 臭氧水治疗减轻膝骨关节炎大鼠炎症反应

通过分析各组大鼠血清炎性因子,发现不同浓度臭氧水对大鼠血清炎性因子 IL-1 β 和 TNF- α 的影响呈浓

度梯度式下降,其中 20 $\mu\text{g/mL}$ 浓度臭氧水下降趋势最明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);对大鼠血清 IL-10 上调趋势最明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);此外,

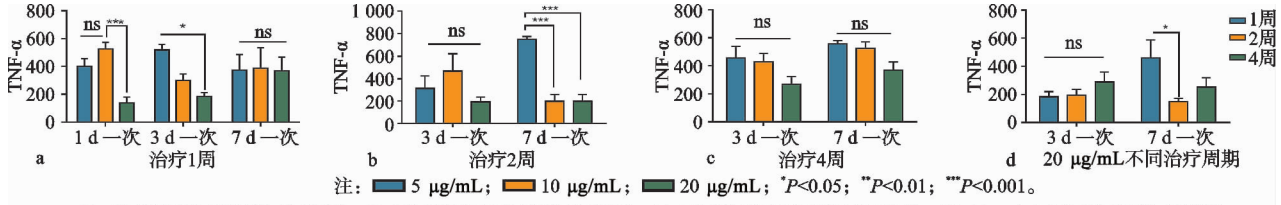
7 d治疗一次治疗 2 周或 4 周,较治疗 1 周能显著降低大鼠的血清 IL-1 β 和 TNF- α 表达水平,差异有统计学意义 ($P<0.001,0.001,0.05$),且能显著上调大鼠 IL-10 表达

水平,差异有统计学意义 ($P<0.001,0.001$),见图 3-图 5。综上所述,推断 20 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水 7 d 治疗一次,治疗 2 周时能显著减轻大鼠炎症反应。



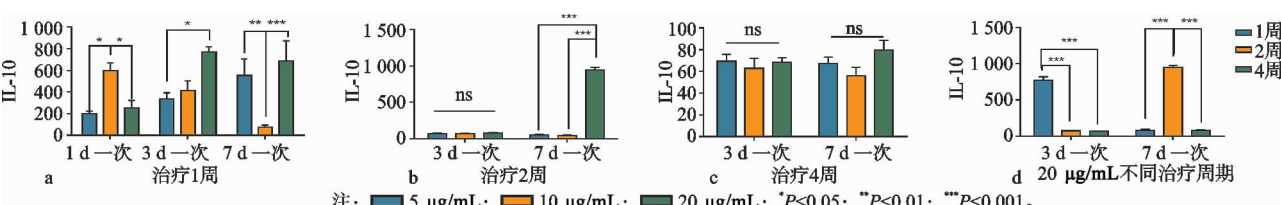
(a) 不同浓度及不同频次治疗1周; (b) 不同浓度及不同频次治疗2周; (c) 不同浓度及不同频次治疗4周; (d) 20 $\mu\text{g/mL}$ 不同治疗频次及周期

图 3 臭氧水关节腔注射对膝骨关节炎大鼠血清中 IL-1 β 表达水平的影响



(a) 不同浓度及不同频次治疗1周; (b) 不同浓度及不同频次治疗2周; (c) 不同浓度及不同频次治疗4周; (d) 20 $\mu\text{g/mL}$ 不同治疗频次及周期

图 4 臭氧水关节腔注射对膝骨关节炎大鼠血清中 TNF- α 表达水平的影响

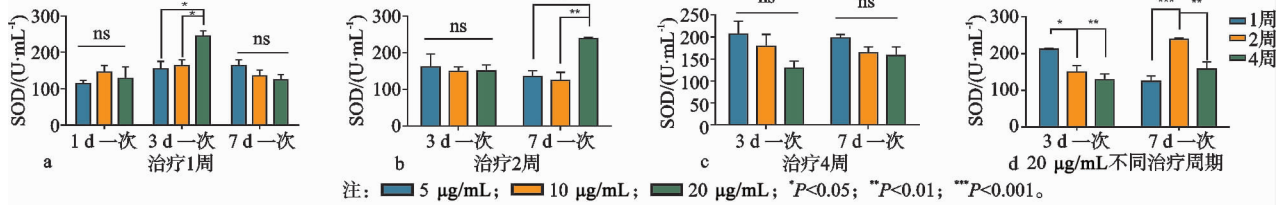


(a) 不同浓度及不同频次治疗1周; (b) 不同浓度及不同频次治疗2周; (c) 不同浓度及不同频次治疗4周; (d) 20 $\mu\text{g/mL}$ 不同治疗频次及周期

图 5 臭氧水关节腔注射对膝骨关节炎大鼠血清中 IL-10 表达水平的影响

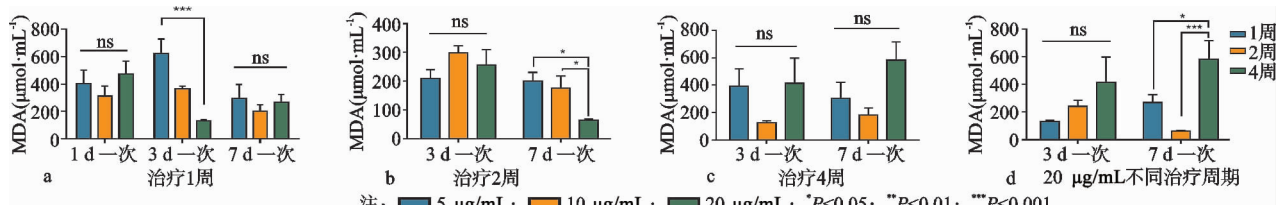
2.4 臭氧水治疗减轻膝骨关节炎大鼠氧化应激水平
通过分析各组大鼠氧化应激水平,发现 20 $\mu\text{g/mL}$ 较 5, 10 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水更能显著上调大鼠 SOD 表达水平 ($P<0.05$),显著下调大鼠 MDA 表达水平 ($P<0.001$);此外,发现 7 d 治疗一次时,治疗 2 周较治疗 1

周及 4 周能显著上调血清 SOD 表达水平 ($P<0.001$),降低大鼠的血清 MDA 表达水平 ($P<0.001, 0.001, 0.05$),见图 6 和图 7。综上所述,推断 20 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水 7 d 治疗一次,治疗 2 周时能显著改善大鼠氧化应激水平。



(a) 不同浓度及不同频次治疗1周; (b) 不同浓度及不同频次治疗2周; (c) 不同浓度及不同频次治疗4周; (d) 20 $\mu\text{g/mL}$ 不同治疗频次及周期

图 6 臭氧水关节腔注射对膝骨关节炎大鼠血清中 SOD 表达水平的影响



(a) 不同浓度及不同频次治疗1周; (b) 不同浓度及不同频次治疗2周; (c) 不同浓度及不同频次治疗4周; (d) 20 $\mu\text{g/mL}$ 不同治疗频次及周期

图 7 臭氧水关节腔注射对膝骨关节炎大鼠血清中 MDA 表达水平的影响

3 讨论
膝骨关节炎是最常见的关节疾病^[9],其症状包括关节疼痛、僵硬和活动受限,而其病理变化包括软骨退变、软骨下骨重塑和关节炎症,导致生活质量下降^[10-11],一些晚期膝骨关节炎患者可能不得不考虑关节置换术,给社会和个人带来巨大的经济负担^[12]。预

测到 2030 年,骨关节炎的全球负担显著增加,并且男性年龄标准化发病率较女性将每年呈递增趋势,2019 年为 415.40 人/10 万,2030 年为 428.00 人/10 万^[13]。目前,膝骨关节炎的治疗主要以缓解症状、改善功能活动为主,仍缺乏从根本上缓解/延缓关节软骨病理进程的疗法^[14-15]。

臭氧水作为新的治疗选择,逐步应用于临床,并且相关的毒副作用未见报道。彭文忠等^[16]采用医用臭氧水关节腔冲洗配合穴位注射治疗膝骨关节炎,不仅能明显缓解患者的疼痛、改善关节功能,且对治疗过程中的不良反应、肝肾功能评估发现该疗法安全可靠。本课题组前期基础研究也证实了臭氧水关节腔注射能促进关节软骨损伤的修复,延缓关节软骨退变的病理进程,但目前关于臭氧水治疗的最佳浓度、治疗频次及治疗周期仍缺乏共识。

关节内注射代谢抑制剂碘乙酸钠(Sodium Iodoacetate, MIA),可抑制软骨细胞活性,诱导软骨细胞进行性丢失,导致关节软骨的组织形态学改变,这与膝骨关节炎患者的膝关节病理改变相似^[17]。因此,本研究采用碘乙酸钠关节腔注射诱导的膝骨关节炎大鼠模型,分组给予关节腔内注射臭氧水,研究臭氧水是否能改善膝骨关节炎症状并促进关节软骨损伤后修复。本研究通过测量各组大鼠的膝关节直径,评价各组大鼠膝关节肿胀的改善情况,结果显示臭氧水治疗后的大鼠膝关节肿胀度,在不同治疗周期及臭氧水浓度情况下有不同程度的改善,其中 20 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水治疗 7 d 一次,连续治疗 2 周,能达到较理想的治疗效果。在骨关节炎的发展过程中,软骨退变是主要的病理改变之一^[18]。为了研究臭氧水是否能抑制膝骨关节炎软骨的损伤退变,本研究采用肉眼观察的关节软骨表面大体评分,并结合病理 HE 染色及改良的 Mankin's 评分评价关节软骨损伤后的修复情况,通过组间对比发现 20 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水治疗组,7 d 一次治疗 2 周时,关节软骨表面损伤改善最为明显,软骨细胞排列整齐,局部软骨细胞呈增生性,软骨修复效果最佳。

膝骨关节炎影响关节的病理改变主要由细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 等刺激,诱导软骨组织分解代谢,从而使关节软骨、软骨下骨改变^[19]。本研究观察了臭氧水对膝骨关节炎软骨组织中促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 和抗炎因子 IL-10 表达的影响,在 20 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水治疗组,7 d 治疗一次治疗 2 周时,IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平显著下调,而 IL-10 的表达水平上调,表明臭氧水关节腔注射的软骨修复作用可能与臭氧水的抗炎机制有关。此外,研究发现氧化应激促进软骨细胞的衰老和损伤,加剧关节软骨的退变^[5]。随着年龄的增长,软

骨细胞的活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)水平升高,进一步促进软骨损伤。超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)是体内的一种超氧化物自由基清除酶,在机体的氧化和抗氧化平衡中起着重要作用。丙二醛(Malondialdehyde, MDA)被认为是脂质过氧化指标,其组织水平间接反映了细胞受到自由基攻击的严重程度。本研究发现 20 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水治疗组,7 d 治疗一次治疗 2 周时 SOD 的表达水平明显升高,而 MDA 的表达水平显著降低,表明臭氧水关节腔注射治疗减轻了膝骨关节炎大鼠体内氧化应激水平,这可能与臭氧水的软骨修复作用有关。

综上所述,本研究进一步明确了 20 $\mu\text{g/mL}$ 臭氧水为最佳浓度,7 d 治疗一次,连续治疗 2 周为最佳治疗周期,并初步明确了臭氧水关节腔注射通过改善炎症和氧化应激水平促进膝骨关节炎大鼠软骨损伤后修复。

参考文献

- [1] KATZ J N, ARANT K R, LOESER R F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review[J]. J Am Med Assoc, 2021, 325(6): 568-578.
- [2] 甄朋超, 赵环宇, 刘钢, 等. 宣痹止痛膏治疗风寒湿痹型膝骨性关节炎的临床疗效及机制初探[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022, 30(7): 15-18.
- [3] 郭波, 柳柳, 马旭, 等. 壮骨片治疗肝肾亏虚型膝关节炎的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2019, 27(10): 35-38.
- [4] 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.
- [5] LIU L, LUO P, YANG M, et al. The role of oxidative stress in the development of knee osteoarthritis: a comprehensive research review[J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 1001212.
- [6] 田明月, 陈云杰, 丁小芬, 等. 基于 rs-fMRI 技术探讨臭氧水对膝骨性关节炎疼痛患者镇痛作用的中枢机制[J]. 磁共振成像, 2021, 12(1): 53-58.
- [7] 丁小芬, 周友龙, 田明月, 等. 臭氧水疗法对 KOA 大鼠关节软骨及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(5): 1167-1171.
- [8] 周友龙, 李昊, 陈云杰, 等. 臭氧水穴位注射联合关节腔冲洗对 KOA 患者关节液中 TNF- α 的影响[J]. 光明中医, 2020, 35(21): 3364-3366.
- [9] IRNICH D, BAUMLER P. Concept for integrative pain treatment of osteoarthritis of the knee based on the evidence for conservative and complementary therapies[J]. Schmerz, 2023, 37(6): 413-425.

- 松杂志,2021,27(11):1666-1670.
 - [5] 颜宇轩,何滨铎.绝经后骨质疏松的用药规律及作用机制探讨[J].中医临床研究,2020,12(31):29-33.
 - [6] KALU D N. The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss[J]. Bone Miner,1991,15(3):175-191.
 - [7] 石敏,赵继荣,薛旭,等.基于“脾主肉、肾主骨”理论探讨绝经后骨质疏松症的 OPG/RANK/RANKL 信号调控机制[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(9):1336-1339.
 - [8] 招文华,尚奇,余富勇,等.从肾-脑-骨生物轴探讨老年性骨质疏松症海马-下丘脑-垂体-性腺轴失衡的神经内分泌机制[J].中华中医药杂志,2022,37(10):5735-5738.
 - [9] 唐宇,肖丹,刘子毓,等.龟甲胶的研究现状及展望[J].中华中医药杂志,2019,34(6):2593-2598.
 - [10] 林嘉辉,陈炳艺,龙美兵,等.龟甲胶和鹿角胶含药血清对豚鼠骨关节炎软骨细胞 JNK 及 p38 MAPK 基因表达的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2016,24(10):1-4.
 - [11] 陈炳艺,陈泽华,林嘉辉,等.龟甲胶、鹿角胶调控 MKK 基因表达促进豚鼠 OA 软骨细胞增殖的研究[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(7):805-808.
 - [12] 杜江,黄远鹏,李奕修,等.龟鹿二仙胶及其拆方对去势骨关节炎大鼠血清雌二醇浓度及膝关节软骨细胞Ⅱ型胶原表达的影响[J].中医正骨,2013,25(3):11-20.
 - [13] GOLOB A L, LAYA M. Osteoporosis: screening, prevention, and management[J]. Med Clin North Am, 2015, 99(3):587-606.
 - [14] WADA H, ASO K, IZUMI M, et al. The effect of postmenopausal osteoporosis on subchondral bone pathology in a rat model of knee osteoarthritis[J]. Sci Rep, 2023, 13(1):2926.
 - [15] WU P Y, CHEN W, HUANG H, et al. Morinda officinalis polysaccharide regulates rat bone mesenchymal stem cell osteogenic-adipogenic differentiation in osteoporosis by upregulating miR-21 and activating the PI3K/AKT pathway[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2022, 38(7):675-685.
 - [16] WEI W, CAI M, YU S, et al. Effect of magnetic nanoparticles on hormone level changes during perimenopausal period and regulation of bone metabolism[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 68(12):91-96.
 - [17] JIN C, TAN K, YAO Z, et al. A novel anti-osteoporosis mechanism of VK2: interfering with ferroptosis via AMPK/SIRT1 pathway in type 2 diabetic osteoporosis[J]. J Agric Food Chem, 2023, 71(6):2745-2761.
 - [18] XIAO J, LI W, LI G, et al. STK11 overexpression prevents glucocorticoid-induced osteoporosis via activating the AMPK/SIRT1/PGC1 α axis[J]. Hum Cell, 2022, 35(4):1045-1059.
 - [19] KIM D Y, KO S H. Common regulators of lipid metabolism and bone marrow adiposity in postmenopausal women[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(2):322.
- (收稿日期:2023-08-05)
-
- (上接第 17 页)
- [10] HOSONO Y, KUWASAWA A, TOYODA E, et al. Multiple intra-articular injections with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis cause severe arthritis with anti-histone H2B antibody production[J]. Regen Ther, 2023, 24:147-153.
 - [11] CHENG P, GONG S, GUO C, et al. Exploration of effective biomarkers and infiltrating immune cells in osteoarthritis based on bioinformatics analysis[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2023, 51(1):242-254.
 - [12] XU X, XU L, XIA J, et al. Harnessing knee joint resident mesenchymal stem cells in cartilage tissue engineering[J]. Acta Biomater, 2023, 168:372-387.
 - [13] JACKSON P, SPECTOR A L, STRATH L J, et al. Epigenetic age acceleration mediates the relationship between neighborhood deprivation and pain severity in adults with or at risk for knee osteoarthritis pain[J]. Soc Sci Med, 2023, 331:116088.
 - [14] 燕军,蒋素英,周璇,等.改良拔河针法在兔膝关节软骨修复中的作用及其机制研究[J].中国中医骨伤科杂志, 2023, 31(9):1-6.
 - [15] SCHEUING W J, REGINATO A M, DEEB M, et al. The burden of osteoarthritis: is it a rising problem? [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2023, 27(2):101836.
 - [16] 彭文忠,刘渝松,徐慧华,等.中医综合疗法联合臭氧水治疗膝关节骨性关节炎临床观察[J].实用中医药杂志, 2022, 38(3):353-355.
 - [17] YANG K, XIE Q, LIAO J, et al. Shang-Ke-Huang-Shui and coptisine alleviate osteoarthritis in the knee of monosodium iodoacetate-induced rats through inhibiting CXCR4 signaling[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 311:116476.
 - [18] LI Y, LI L, WANG M, et al. O-alg-THAM/gel hydrogels functionalized with engineered microspheres based on mesenchymal stem cell secretion recruit endogenous stem cells for cartilage repair[J]. Bioact Mater, 2023, 28:255-272.
 - [19] DIVJAK A, JOVANOVIĆ I, MATIĆ A, et al. The influence of vitamin D supplementation on the expression of mediators of inflammation in knee osteoarthritis[J]. Immunol Res, 2023, 71(3):442-450.
- (收稿日期:2023-10-02)