

## • 实验研究 •

柚皮苷降低基质金属蛋白酶-13 和多配体蛋白聚糖-4 浓度  
修复兔膝关节软骨损伤的作用刘雨煊<sup>1</sup> 刘向春<sup>1</sup> 亓建<sup>1</sup> 吕天成<sup>1</sup> 赵久丽<sup>1</sup> 陈婧<sup>2</sup> 马小芳<sup>1</sup> 邓斌<sup>1</sup> 叶超<sup>1△</sup>

**[摘要]** 目的:探讨柚皮苷降低关节液基质金属蛋白酶-13(MMP-13)、多配体蛋白聚糖-4(Syndecan-4)浓度修复兔膝关节软骨损伤的作用。方法:将 16 只大耳白兔随机分为假手术组、模型组、柚皮苷组、阳性对照组,每组 4 只。关节软骨损伤造模后,模型组给予去离子水灌胃,柚皮苷组给予柚皮苷灌胃,阳性对照组给予硫酸氨基葡萄糖灌胃。于第 12 周采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测关节液 MMP-13、Syndecan-4 浓度水平,显微 CT(Micro-CT)观察关节软骨损伤结构修复,免疫组化法检测关节软骨损伤处 P-Smad2 表达水平。结果:与假手术组相比,模型组关节液 MMP-13、Syndecan-4 浓度显著升高( $P<0.05$ ),可见明显关节软骨损伤缺损表现,软骨损伤处骨体积分数、骨小梁分离度、骨小梁厚度参数明显不佳( $P<0.05$ )。与模型组相比,柚皮苷组与阳性对照组关节液 MMP-13、Syndecan-4 浓度显著下降( $P<0.05$ )。与模型组相比,柚皮苷组关节面出现明显修复表现,柚皮苷组关节软骨损伤处骨体积分数、骨小梁分离度、骨小梁厚度参数明显好转( $P<0.05$ )。与模型组相比,柚皮苷组 P-Smad2 表达水平明显上升。结论:骨碎补主要活性成分柚皮苷可降低关节液 MMP-13、Syndecan-4 的浓度水平,改善兔膝关节软骨损伤结构,提高关节软骨损伤的修复水平,其可能的机制与激活 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的表达水平密切相关。药证相应,TGF- $\beta$ /Smad 信号通路受到抑制引起炎症水平增强所致的关节软骨损伤可能是膝关节炎肝肾亏虚的证候特点之一。

**[关键词]** 柚皮苷;关节软骨损伤;基质金属蛋白酶-13;多配体蛋白聚糖-4;信号通路

**[中图分类号]** R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2024)10-0001-05

**DOI:** 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.241001

Naringin Reduces MMP-13 and Syndecan-4 in Synovial Fluid to  
Repair Cartilage Injury of Rabbit Knee OsteoarthritisLIU Yuxuan<sup>1</sup> LIU Xiangchun<sup>1</sup> QI Jian<sup>1</sup> LÜ Tiancheng<sup>1</sup> ZHAO Jiuli<sup>1</sup>  
CHEN Jing<sup>2</sup> MA Xiaofang<sup>1</sup> DENG Bin<sup>1</sup> YE Chao<sup>1△</sup>

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

<sup>2</sup>Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China.

**Abstract Objective:** To investigate the effect of naringin on the repair of knee cartilage injury by reducing the concentration of matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) and Syndecan-4 in synovial fluid. **Methods:** 16 large-eared white rabbits were randomly divided into four groups: sham surgery group, model group, naringin group, and positive control group, with 4 rabbits in each group. After the establishment of the articular cartilage injury model, the model group was given deionized water for gastric lavage, the naringin group was given naringin for gastric lavage, and the positive control group was given glucosamine sulfate for gastric lavage. At the 12th week, the levels of MMP-13 and Syndecan-4 in the synovial fluid were detected using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, the repair of articular cartilage injury

structure was observed by Micro-CT, and the expression level of P-Smad2 at the site of articular cartilage injury was detected by immunohistochemical method. **Results:** Compared with the sham surgery group, the concentrations of MMP-13 and Syndecan-4 in the synovial fluid in the model group were significantly increased ( $P<0.05$ ), indicating obvious articular cartilage injury and defect, bone volume fraction, trabecu-

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82104710)

北京中医药大学东直门医院后备青年人才培养项目  
(DZMG-QNHB0002)

<sup>1</sup>北京中医药大学东直门医院(北京,100700)

<sup>2</sup>北京中医药大学第三附属医院

<sup>△</sup>通信作者 E-mail: yechao@hucm.edu.cn

lar separation and trabecular thickness at the site of cartilage injury were significantly lower ( $P < 0.05$ ). Compared with model group, the concentrations of MMP-13 and Syndecan-4 in synovial fluid of naringin group and positive control group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with model group, naringin group showed obvious repair performance of articular surface, and naringin group significantly improved bone volume fraction, trabecular separation and trabecular thickness at articular cartilage injury ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the expression level of P-Smad2 in naringin group was significantly increased. **Conclusion:** The main active ingredient of rhizoma drynariae, naringin, can reduce the concentration levels of MMP-13 and Syndecan-4 in synovial fluid, improve the structure of articular cartilage injury in rabbit knee joints, and enhance the repair level of articular cartilage injury. Its possible mechanism is closely related to the activation of the expression levels of the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway. Correspondingly, the inhibition of the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway, which leads to an increase in inflammatory levels and causes articular cartilage injury, may be one of the characteristics of knee osteoarthritis with liver and kidney deficiency.

**Keywords:** naringin; articular cartilage injury; matrix metalloproteinase-13 (MMP-13); Syndecan-4; signaling pathway

膝骨关节炎是临床常见的慢性骨科疾病<sup>[1]</sup>,炎症反应增强所致的关节软骨损伤是其核心病理机制<sup>[2]</sup>。研究发现柚皮苷(骨碎补活性成分)对兔膝关节软骨损伤可发挥修复作用,与激活 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路(可抑制炎症反应)密切相关<sup>[3]</sup>。但上述修复作用是否与降低关节液炎症因子基质金属蛋白酶-13 (MMP-13)和兔多配体蛋白聚糖 4 (Syndecan-4) 浓度有关尚不明确。骨碎补具有补肾强骨、填精壮膝的功效,广泛用于该疾病治疗。本研究构建兔膝关节软骨损伤模型,观察柚皮苷对关节液上述炎症因子浓度的影响,探讨其对关节软骨损伤可能的修复机制,现报告如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

大耳白兔 16 只,雄性,3 个月龄,体重约 2.5 kg,购自北京市昌扬西山养殖场。饲养环境:室温 21~25℃,湿度 50%~70%,12 h/12 h 明暗交替。实验中对动物的处置方法符合 2006 年中华人民共和国科学技术部《关于善待实验动物的指导性意见》及 2009 年 *Ethical Issues in Animal Experimentation* 相关动物伦理学标准。本研究通过北京中医药大学动物实验伦理审查,编号为 BUCM-4-2021122004-4110。

### 1.2 实验药品制备

用柚皮苷和去离子水制备柚皮苷溶液,灌胃浓度为 0.008 4 g/(kg·d)(根据柚皮苷的质量计算)。

用硫酸氨基葡萄糖片和去离子水制备硫酸氨基葡萄糖溶液,灌胃浓度为 0.103 6 g/(kg·d)(根据硫酸氨基葡萄糖的质量计算)。

### 1.3 主要试剂盒及仪器

柚皮苷(货号为 S30645,上海源叶生物科技有限公司);硫酸氨基葡萄糖片(批号为国药准字 H20041317,新兴同仁药业有限公司);兔 MMP-13 酶联免疫吸附测定(ELISA)法试剂盒(货号为 AE90274Rb,上海联硕生物科技有限公司);Syndecan-

4 ELISA 试剂盒(货号为 AE93405Rb,上海联硕生物科技有限公司);兔 Anti-phospho-Smad2 抗体(货号为 bs-2224R,北京博奥森生物技术有限公司);使用安装有数码相机(尼康 Eclipse 600,尼康公司)的光学显微镜(尼康 DXM1200F,尼康公司)记录染色切片的图像。INVEON 小动物 CT(德国西门子)。

### 1.4 动物模型制备和分组

膝关节软骨损伤动物模型的制备:采用 3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)耳静脉麻醉大耳白兔,兔膝关节消毒后被逐层切开(皮肤、皮下组织、肌肉、关节囊),将膝关节暴露后,用环钻在滑车关节面从股骨髁向软骨下骨钻孔。

动物分组:将 16 只大耳白兔 32 侧后膝关节随机分为 4 组:1)假手术组,兔膝关节切开后即缝合,不做缺损处理 12 周;2)模型组,膝关节软骨损伤动物模型,去离子水灌胃 12 周;3)柚皮苷组,膝关节软骨损伤动物模型,柚皮苷灌胃 12 周;4)阳性对照组,膝关节软骨损伤动物模型,硫酸氨基葡萄糖溶液灌胃 12 周。

### 1.5 样本的采集和储存

关节液的采集及储存:用 1 mL 注射器抽取膝关节液,在 4℃环境下 3 000 r/min 离心 10 min,于北京中医药大学东直门医院实验室-80℃超低温冰箱中保存。

关节样本的采集与储存:采用造模时相同的手术入路切开关节,留取完整的双膝关节,在 4%多聚甲醛溶液中保存。

### 1.6 关节液 ELISA 法检测、兔膝关节 Micro-CT 影像学观察及免疫组化检测

1)关节液 ELISA 法检测:采用 ELISA 法测定关节液 MMP-13 和 Syndecan-4 的浓度,测定过程严格按照说明书操作。

2)兔膝关节 Micro-CT 影像学观察:将标本置于 Micro-CT 机内扫描处理,电压为 70 kV,电流为 142 A,

曝光时间为 1 475 ms,原始图像采集后,构建软骨缺损修复区三维重建图,利用软件进行图像分析处理。

3)兔膝关节免疫组化检测:将兔膝关节标本于 EDTA 缓冲溶液中缓慢脱钙 4 周。脱钙溶液每周更换 2 次,以注射器针头刺入无阻力感、捏压柔软有弹性、无刺手为脱钙满意。截取软骨损伤处,用新鲜制备的 4%甲缩醛固定,在室温下固定 48 h,石蜡包埋切片,进行 P-Smad2 免疫组化染色。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计软件,若数据为计量资料,则用  $\bar{x}\pm s$  形式呈现,若多组数据符合正态分布,则采用单因素方差分析(ANOVA)进行两组间方差分析,两两比较采用 LSD 方法。不符合正态分布和方差不齐的数据则选用独立样本非参数检验。 $P<0.05$  差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究纳入的大耳白兔实验过程中无死亡或脱失。

2.2 柚皮苷对关节液 MMP-13 和 Syndecan-4 浓度水平的影响

假手术组、模型组、柚皮苷组、阳性对照组关节液 MMP-13 和 Syndecan-4 浓度水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与假手术组比较,模型组关节液

MMP-13 和 Syndecan-4 浓度水平升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与模型组比较,柚皮苷组和阳性对照组关节液 MMP-13 和 Syndecan-4 浓度水平下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与阳性对照组比较,柚皮苷组关节液 MMP-13 和 Syndecan-4 浓度水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 兔膝关节炎各组关节液 MMP-13 和 Syndecan-4 浓度水平比较( $\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$ )

组别	MMP-13	Syndecan-4
假手术组	366.189±11.047	1.476±0.147
模型组	391.364±14.709 <sup>1)</sup>	1.703±0.196 <sup>1)</sup>
柚皮苷组	326.353±24.131 <sup>2)3)</sup>	1.342±0.190 <sup>2)3)</sup>
阳性对照组	354.642±11.279 <sup>2)</sup>	1.389±0.187 <sup>2)</sup>
F	6.159	3.109
P	0.009	0.034

注:1)与假手术组比较, $P<0.05$ ;2)与模型组比较, $P<0.05$ ;3)与阳性对照组比较, $P>0.05$ 。

2.3 柚皮苷对软骨损伤结构修复的影响

假手术组膝关节软骨表面光滑,无明显损伤表现。模型组膝关节可见明显关节软骨损伤缺损表现,关节面紊乱,关节间隙变窄,软骨下骨骨小梁骨微结构恶化,胫骨平台软骨不光滑,骨质增生。柚皮苷组骨质增生减少,骨小梁网状结构紊乱明显出现逆转,厚度增加,关节面出现明显修复表现,关节面较模型组明显平滑,见图 1。

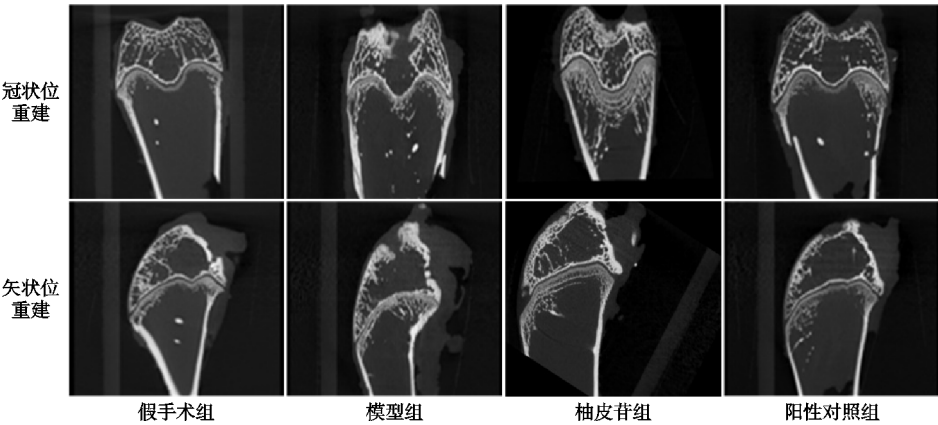


图 1 兔膝关节炎各组软骨损伤结构修复水平的比较

假手术组、模型组、柚皮苷组、阳性对照组软骨损伤结构骨体积分数(BV/TV)、骨小梁分离度(Tb. Sp)、骨小梁厚度(Tb. Th)评分比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。与假手术组比较,模型组软骨损伤结构 BV/TV 和 Tb. Th 评分下降,Tb. Sp 评分上升,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与模型组比较,柚皮苷组软骨损伤结构 BV/TV 和 Tb. Th 评分上升,Tb. Sp 评分下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

2.4 柚皮苷对软骨损伤 P-Smad2 免疫组化染色的影响

从 P-Smad2 染色来看,棕黄色提示阳性表达,随着 P-Smad2 表达的升高,棕色程度变深。模型组软骨损伤处 P-Smad2 染色的阳性反应区域较弱,柚皮苷组软骨损伤处 P-Smad2 染色的阳性反应明显增强,软骨损伤修复更好,取得了满意的修复效果,见图 2。



表 2 兔膝关节炎各组关节软骨 Micro-CT 影像观察结果比较(̄±s)

组别	(BV/TV)/%	Tb. Sp/mm	Tb. Th/mm
假手术组	93.799±4.529	0.137±0.029	0.650±0.139
模型组	4.856±0.142 <sup>1)</sup>	0.904±0.087 <sup>1)</sup>	0.148±0.003 <sup>1)</sup>
柚皮苷组	50.440±1.303 <sup>2)</sup>	0.507±0.061 <sup>2)</sup>	0.459±0.008 <sup>2)</sup>
阳性对照组	36.917±0.533 <sup>2)</sup>	0.342±0.036 <sup>2)</sup>	0.284±0.032 <sup>3)</sup>
F	241.538	30.955	9.223
P	0.009	0.003	0.029

注:1)与假手术组比较, $P<0.05$ ;2)与模型组比较, $P<0.05$ ;3)与模型组比较, $P>0.05$ 。

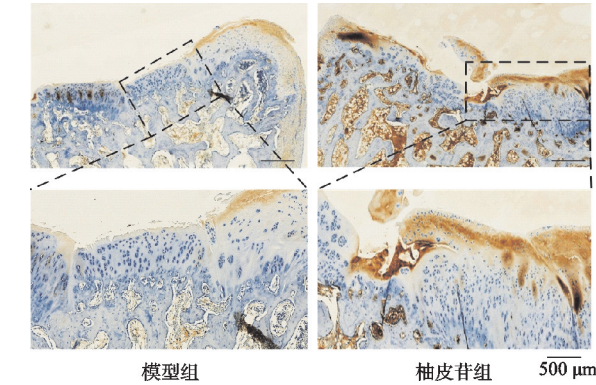


图 2 关节软骨损伤处修复组织的 P-Smad2 免疫组化染色观察(×12)

3 讨论

膝骨关节炎是常见的慢性退行性关节疾病<sup>[4]</sup>,该疾病可引起膝关节反复疼痛、行走不利、甚至致残等,给社会带来了一定的经济负担。随着我国老龄化趋势的发展和肥胖率的上升,该疾病的患病率呈逐年递增趋势,严重影响患者的生活质量。与此同时,膝骨关节炎患者具有较高的跌倒恐惧发生率,对跌倒的恐惧会导致抑郁、焦虑等心理问题,严重影响患者的健康状况和生活质量<sup>[5]</sup>。作为一种高发病率的复杂性疾病,对于膝骨关节炎的发病机制及治疗方法的相关研究已成为热点领域。

关节软骨损伤是膝骨关节炎的主要病理表现,常伴有骨赘形成、软骨下骨增厚、滑膜炎和半月板损伤等,炎症反应增强所致的关节软骨损伤是该疾病的核心病理机制之一。关节软骨由细胞外基质和软骨细胞构成,细胞外基质主要由胶原纤维、蛋白聚糖等组成,由于缺乏血管和神经,自我修复的能力较差,其具有为关节软骨提供抵抗挤压、拉伸和剪切等机械力的能力。软骨细胞具有生物力学反应性,发挥调节细胞外基质的合成与代谢作用<sup>[6]</sup>。膝关节内多种致炎因子可降解胶原纤维和蛋白聚糖,导致软骨细胞外基质的退变;或是直接作用于软骨细胞,导致软骨细胞的凋亡或功能障碍,出现关节软骨损伤,在膝骨关节炎发病机制中起着关键作用<sup>[7]</sup>。

应用中医药疗法治疗膝骨关节炎历史悠久,多以补肾强骨为法,已积累了丰富的经验,可以取得满意的

临床疗效,得到了越来越广泛的应用。膝骨关节炎的发病与肝肾不足密切相关,肾主骨,肾精充足则骨坚髓固;肝主筋,肝实充盈则筋实肉满,即“肝血虚润养失能,肾精弱固护失荣”。《张氏医通》有“膝痛无有不因肝肾虚者”的论述,因此应用中医药疗法治疗膝骨关节炎的关键在于补益肝肾。骨碎补是临床常用的中药,归肝经及肾经<sup>[8]</sup>,主要功效为补肾强骨,填精壮膝,广泛用于膝骨关节炎的治疗,取得了较好的临床效果。

近年来,基于植物衍生物的天然小分子化合物治疗骨关节炎疾病受到越来越多的关注。柚皮苷是骨碎补的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化、促骨生成等多种药理活性<sup>[9]</sup>。黄俊波等<sup>[10]</sup>应用柚皮苷结合缓释微球对兔软骨损伤进行修复,软骨缺损得到了较好的修复。Zhao 等<sup>[11]</sup>研究发现柚皮苷可以减缓软骨细胞的分解代谢,减低软骨基质的降解。研究发现应用柚皮苷结合骨髓间充质干细胞治疗兔膝关节软骨缺损可取得满意的修复效果,其可能的机制与激活 TGF-β/Smad 信号通路有关<sup>[12]</sup>。

以 MMP-13 和 Syndecan-4 为代表的炎症因子在膝骨关节炎的发病过程中具有加重软骨损伤的作用。模型组与假手术组相比,MMP-13 和 Syndecan-4 浓度水平明显升高,提示模型构建成功,可以从炎症反应增强反映膝骨关节炎的疾病特点。应用阳性对照药后,可降低上述炎症因子的浓度水平。既往研究提示氨基葡萄糖是人体关节软骨细胞外基质、关节液中蛋白多糖的重要组成部分,具有重要的生理与药理作用。应用硫酸氨基葡萄糖可以降低炎症因子(IL-6、IL-1β、TNF-α)的表达,增强保护关节软骨的能力<sup>[13]</sup>,本研究与既往研究结果一致。应用柚皮苷治疗后,关节液 MMP-13 和 Syndecan-4 浓度水平较模型组明显下降。MMP-13 是一种细胞外基质降解酶,其可引起炎症反应,是降解软骨Ⅱ型胶原蛋白聚糖的主要因子之一,具有破坏软骨细胞进而损伤关节软骨的作用,可以抑制 TGF-β/Smad 信号通路的表达。Syndecan-4 是一种同时连接软骨细胞外基质和软骨细胞的跨膜蛋白,是参与膝骨关节炎发生发展的核心蛋白之一,可通过介导上调 ADAMTS-5 活性,促进聚集蛋白聚糖的降解,从而导致关节软骨损伤。上述结果说明柚皮苷可以通过

降低关节液中 MMP-13 及 Syndecan-4 的浓度水平,降低炎症反应水平,发挥其对关节软骨损伤的修复作用。

Micro-CT 可提供高分辨率的骨小梁和皮质骨超微结构成像,亦可进行精确清晰的三维解剖成像分析。其可以进行骨组织结构与变化区分,评估结构的形态特征,值得关注的是,关节软骨缺损下骨质结构的修复对于关节功能的恢复至关重要。软骨下骨位于软骨下方<sup>[14]</sup>,由软骨下骨板和软骨下骨小梁组成,其具有支撑关节软骨、减轻关节负荷的重要作用<sup>[15]</sup>。Radin 等<sup>[16]</sup>发现关节软骨退变的病因之一是软骨下骨的退变,软骨退化的进程与软骨下骨的骨重塑和硬化密切相关,软骨下骨的病变可能是骨关节炎发病的始发因素,在多项研究中均得到印证。研究发现模型组的具体结构指标 BV/TV、Tb. Sp、Tb. Th 差于假手术组,说明本研究构建的动物模型质量较稳定,可以反映膝骨关节软骨损伤的疾病特点。经过柚皮苷口服治疗后,柚皮苷组的具体结构指标 BV/TV、Tb. Sp、Tb. Th 均优于模型组,柚皮苷对关节损伤导致的关节面紊乱及软骨下骨结构异常有修复作用,其作用的发挥可能与降低炎症反应水平密切相关。

TGF- $\beta$ /Smad 信号通路是重要的细胞信号传导途径,与骨关节炎的发生和发展密切相关<sup>[17]</sup>,其可负责调节细胞外基质蛋白的合成和降解,控制软骨细胞的增殖和分化,抑制软骨细胞的肥大和成熟,在软骨损伤的修复过程中该信号通路起到关键作用<sup>[18]</sup>。TGF- $\beta$ /Smad 信号通路在被激活的情况下可发挥抑制炎症反应、促进软骨细胞生成的作用。TGF- $\beta$ /Smad 信号通路 TGF- $\beta$  首先作用于 II 型受体,然后与 I 型受体结合形成受体复合物,导致 I 型受体结构域的磷酸化,再通过两种受体 Smads (Smad2 和 Smad3) 介导的磷酸化后与 Smad4 结合,使复合物异位到细胞核,来调节相关基因的表达<sup>[19]</sup>。值得关注的是,该通路的关键呈递因子 Smad2 磷酸化 (P-Smad2) 表达增强可减缓细胞外基质降解与退化<sup>[20]</sup>,软骨细胞 P-Smad2 的水平可以体现 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的激活状态。

口服柚皮苷后,关节软骨损伤处的 P-Smad2 水平明显高于模型组,说明柚皮苷可以激活软骨细胞 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的表达水平。值得关注的是, Syndecan-4 是位于软骨细胞表面的跨膜蛋白,其能通过与 TGF- $\beta$  结合,抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的激活,从而促进炎症反应的发生发展。结合上述关节液 Syndecan-4 浓度水平变化的结果可知,柚皮苷激活软骨细胞 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的作用,可能是通过降低 Syndecan-4 浓度来发挥作用。

本研究表明骨碎补的主要活性成分柚皮苷可降低关节液炎症因子 MMP-13 和 Syndecan-4 的浓度水平,

改善软骨下骨的结构,提高关节软骨损伤的修复水平,其可能的机制与激活 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的表达水平密切相关。药证相应,TGF- $\beta$ /Smad 信号通路受到抑制引起炎症水平增强所致的关节软骨损伤可能是膝骨关节炎肝肾亏虚的证候特点之一。

柚皮苷逆转炎症反应所致关节软骨损伤仍需做以下研究:1)其他促炎因子(尤其是与 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路相关细胞因子)的浓度水平变化特点;2)柚皮苷激活 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的始动因子;3)应用柚皮苷干预软骨细胞,通过对上清炎症因子浓度的检测和分析,深入研究其可能的作用机制。

## 参考文献

- [1] DANTAS L O, SALVINI T F, MCALINDON T E. Knee osteoarthritis: key treatments and implications for physical therapy[J]. Braz J Phys Ther, 2021, 25(2): 135-146.
- [2] SANCHEZ-LOPEZ E, CORAS R, TORRES A, et al. Synovial inflammation in osteoarthritis progression[J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(5): 258-275.
- [3] YE C, CHEN J, QU Y, et al. Naringin in the repair of knee cartilage injury via the TGF- $\beta$ /ALK5/Smad2/3 signal transduction pathway combined with an acellular dermal matrix[J]. J Orthop Translat, 2021, 32: 1-11.
- [4] DANTAS L O, SALVINI T F, MCALINDON T E. Knee osteoarthritis: key treatments and implications for physical therapy[J]. Braz J Phys Ther, 2021, 25(2): 135-146.
- [5] 马威, 庞坚, 张洁帆, 等. 膝骨关节炎患者跌倒恐惧影响因素分析及列线图模型构建[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(29): 4690-4695.
- [6] 李朝霞, 张晓峰, 徐西林. 铁死亡在骨科疾病的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(3): 424-429.
- [7] 蒋总, 郭腾逊, 姚晓玲, 等. 滑膜液中 PI3K/AKT/mTOR 信号轴介导巨噬细胞极化对膝骨关节炎促炎反应的作用研究[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(3): 377-383.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 121.
- [9] CHEN R, QI Q L, WANG M T, et al. Therapeutic potential of naringin: an overview[J]. Pharm Biol, 2016, 54(12): 3203-3210.
- [10] 黄俊波, 王世勇, 张晓敏, 等. 载柚皮苷复合支架对兔骨软骨缺损修复的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2017, 31(4): 489-496.
- [11] ZHAO Y P, LI Z, WANG W H, et al. Naringin protects against cartilage destruction in osteoarthritis through repression of NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Inflammation, 2016, 39: 385-392.
- [12] YE C, CHEN J, QU Y, et al. Naringin and bone marrow mesenchymal stem cells repair articular cartilage defects in rabbit knees through the transforming growth factor- $\beta$  superfamily signaling pathway[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(5): 59.

韧带的力学变化、损伤会导致肩关节稳定性改变,在劳损病理过程中周围的关节囊、肌腱逐步病变的机会也增多。手法治疗该病除了局部推拿和关节牵伸等常用方法外,从锁骨外侧下方、肩前循韧带走向的拇指推行扣拨,以理顺韧带的“筋转”“筋翻”,促进局部循环,解除炎症,减轻局部的粘连,对恢复肩部正常生物力学环境有重要意义;手法纠正肩部“骨错缝”,要注意扩大肩袖间隙和肩峰下间隙容积;对肩肱距离小、喙肩韧带短生理结构的患者,日常生活应注意避免做过多拉伸肩关节的工作;而存在以上结构的肩周炎患者,在康复锻炼中要注意针对对应韧带的动作训练。

### 参考文献

- [1] 张剑坤,赵晨玲,王先志,等.补肾通络针法治疗肩周炎 60 例[J]. 中国中医骨伤科杂志,2022,30(6):52-54.
- [2] 董康康,孙水.肩峰指数与肩关节疾病关系的相关研究进展[J]. 中国骨与关节杂志,2021,10(5):364-369.
- [3] 杨忠宝,付纳新.肩峰形态在退行性肩袖撕裂诊断中的研究进展[J]. 临床医学研究与实践,2024,9(3):195-198.
- [4] 向宁,卓鸿武.肩峰形态和肩袖损伤的相关性研究[J]. 中外医疗,2019,38(13):40-42.
- [5] 周红海.中医筋伤学[M]. 北京:中国中医药出版社,2021:152-154.
- [6] 郭守进.现代临床骨科学[M]. 上海:上海交通大学出版社,2018:188.
- [7] 黄雨寒,陈科,何沛聪,等.骨四方治疗风寒湿痹型肩周炎的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志,2023,31(11):56-60.
- [8] 李会会,王翔,詹红生.“凝肩”的中西医诊治进展[J]. 中国中医骨伤科杂志,2019,27(9):85-88.
- [9] 王娟,黄富国.喙肩韧带对肩关节前上方稳定作用的生物力学研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2009,23(1):49-51.
- [10] NEER C S, POPPAN N K. Supraspinatus outlet[J]. Orthop Trans,1987,11(2):234.
- [11] 张磊,何雪,周鑫,等.肱骨大结节上方的解剖分型及临床意义[J]. 中国临床解剖学杂志,2021,39(5):513-517.
- [12] 梁振,冯宗权,欧阳汉斌,等.肩锁关节应用解剖及生物力学研究进展[J]. 中国临床新医学,2019,12(5):577-580.
- [13] 朱玥润,魏畅,毛庆花,等.喙肩韧带的解剖学分型及临床意义[J]. 解剖学研究,2022,44(5):488-491.
- [14] GOSS T P. Double disruptions of the superior shoulder suspensory complex[J]. J Orthop Trauma,1993,7(2):99-106.
- [15] FARLEY T, NEUMANN C, STEINBACH L, et al. The coracoacromial arch: MR evaluation and correlation with rotator cuff pathology[J]. Skeletal Radiol,1994,23(8):641-645.
- [16] 殷钦,成欣,李云龙,等.肩肱距减小与肩袖损伤相关性的研究[J]. 中华肩肘外科电子杂志,2018,6(1):25-29.
- [17] TANG L, CHEN K, MA Y, et al. Scapular stabilization exercise based on the type of scapular dyskinesis versus traditional rehabilitation training in the treatment of periarthritis of the shoulder: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials,2021,22(1):713.
- [18] BANFFY M B, UQUILLAS C, NEUMANN J A, et al. Bio-mechanical evaluation of a single-versus double-tunnel coracoclavicular ligament reconstruction with acromioclavicular stabilization for acromioclavicular joint injuries[J]. Am J Sports Med,2018,7(4):36-47.
- [19] 吴漪彤,王佳乐,程宇星.肌筋膜链理论与八段锦原理相关性探析[J]. 广州中医药大学学报,2022,39(8):1933-1937.
- [20] 刘燕洁,何鸿陶,陈云丰,等.肩锁关节解剖学研究和临床意义[J]. 实用骨科杂志,2012,18(2):139-142.
- [21] 周日,谢小肖,王霜,等.肩锁关节形态学及组织结构特点[J]. 解剖学报,2022,53(1):103-107.
- [22] 季贵柱,郑秋,汪武祥,等.原生喙锁韧带及柔性重建后有限元仿真和实验测试[J]. 中国组织工程研究,2024,28(5):706-711.

(收稿日期:2024-05-01)

(上接第 5 页)

- [13] 张洁文,梁祖建,黄增彬,等.独活寄生汤对风湿寒痹型膝骨性关节炎疗效及对炎症因子的影响[J]. 陕西中医,2017,38(9):1226-1228.
- [14] GOLDRING M B, GOLDRING S R. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Annals of the New York Academy of Sciences,2010,1192(1):230-237.
- [15] IMHOF H, SULZBACHER I, GRAMPP S, et al. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit[J]. Invest Radiol,2000,35(10):581-588.
- [16] BELLIDO M, LUGO L, ROMANBLAS J A, et al. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis[J]. Osteoarthritis Cartilage,2011,19(10):1228.
- [17] ZHANG G M, ZHANG G M, GU B. Serum transforming growth factor  $\beta 1$  level for knee osteoarthritis diagnosis[J]. Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry,2017,474:136.
- [18] SHEN J, LI S, CHEN D. TGF- $\beta$  signaling and the development of osteoarthritis[J]. Bone Research,2014,2(2):73-79.
- [19] 程征,李可大,宋梦,等.基于 TGF- $\beta$ /BMP/Smad 信号通路治疗激素性股骨头坏死中医药研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,26(2):102-108.
- [20] 傅永升,谭茗月,王卫国,等.中药调控膝关节炎相关信号通路的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(22):231-243.

(收稿日期:2024-04-12)