

## 杜仲总黄酮对腰椎间盘突出症大鼠的抗炎镇痛作用研究

师艳艳<sup>1</sup> 康少英<sup>1</sup> 杨武燕<sup>1</sup> 张金盼<sup>1</sup> 张凯<sup>1△</sup>

**[摘要]** 目的:探讨杜仲总黄酮调节 CXCL12/CXCR4 信号通路对腰椎间盘突出症(LDH)大鼠抗炎镇痛的影响。方法:随机选取 10 只大鼠作为假手术组,另取 40 只大鼠将髓核放在左侧 L<sub>5</sub> 和 L<sub>6</sub> 神经根顶部,构建腰椎间盘突出症大鼠模型,并分为模型组、药物组(200 mg/kg 杜仲总黄酮)、激活剂组(5 μg/kg 重组 CXCL-12 蛋白)及药物+激活剂组(200 mg/kg 杜仲总黄酮+5 μg/kg 重组 CXCL-12 蛋白),每组均为 10 只大鼠,假手术组和模型组给予等量生理盐水,连续治疗 21 d。检测各组大鼠机械刺激及热刺激敏感性;用 ELISA 试剂盒检测 TNF-α、IL-1β 水平;通过 HE 染色观察脊髓背角组织病理变化;用免疫荧光染色检测脊髓背角小胶质细胞活化情况;用 Western Blot 法检测 CXCL12/CXCR4 信号通路相关蛋白水平。结果:杜仲总黄酮能增高腰椎间盘突出症大鼠的机械缩足反应阈值(PWT)值和热缩足反射潜伏期(TWL)值,降低 IL-1β、TNF-α 水平、Iba-1 阳性小胶质细胞数量、CXCL12、CXCR4、NLRP3 蛋白水平。杜仲总黄酮治疗后大鼠神经束排列较为整齐,炎性细胞浸润现象减轻;而 CXCL-12 治疗后与杜仲总黄酮治疗后结果趋势相反,且消除了杜仲总黄酮对腰椎间盘突出症大鼠的抗炎镇痛作用。结论:杜仲总黄酮可能通过抑制 CXCL12/CXCR4 信号通路对腰椎间盘突出症大鼠发挥抗炎镇痛效果。

**[关键词]** 杜仲总黄酮;CXC 趋化因子配体 12(CXCL12)和 CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)信号通路;腰椎间盘突出症;抗炎镇痛

**[中图分类号]** R-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2025)04-0011-05

**DOI:**10.20085/j.cnki.issn1005-0205.250403

## Study on the Anti-Inflammatory and Analgesic Effects of Total Flavonoids from *Eucommia Ulmoides* on Rats with Lumbar Disc Herniation

SHI Yanyan<sup>1</sup> KANG Shaoying<sup>1</sup> YANG Wuyan<sup>1</sup> ZHANG Jinpan<sup>1</sup> ZHANG Kai<sup>1△</sup>

<sup>1</sup>Handan Central Hospital, Handan 056000, Hebei China.

**Abstract Objective:** To investigate the impacts of total flavonoids of *Eucommia ulmoides* on inflammation and pain in rats with lumbar disc herniation (LDH) by regulating CXC chemokine ligand-12/receptor CXC chemokine receptor-4 (CXCL12/CXCR4) signal pathway. **Methods:** 10 rats were randomly selected as sham operation group, and the nucleus pulposus was placed on the top of the left L<sub>5</sub> and L<sub>6</sub> nerve roots. The 40 LDH rat model was constructed, and was grouped into model group, drug group (200 mg/kg total flavonoids of *Eucommia ulmoides*), activator group (5 μg/kg recombinant CXCL-12 protein), and drug+activator group (200 mg/kg total flavonoids of *Eucommia ulmoides*+5 μg/kg recombinant CXCL-12 protein), 10 rats in each group, sham operation group and model group were given the same amount of normal saline for 21 d. The sensitivity of rats to mechanical stimulation and thermal stimulation was measured; the levels of TNF-α and IL-1β were detected by ELISA kits; histopathological changes of spinal dorsal horn were observed by HE staining; immunofluorescence staining was applied to detect the activation of microglia in the dorsal horn of the spinal cord; Western Blot was applied to detect the levels of CXCL12/CXCR4 signal pathway related proteins. **Results:** The total flavonoids of *Eucommia ulmoides* can increase the paw withdrawal threshold (PWT) and thermal withdrawal latency (TWL) values of rats with LDH, and reduce the levels of IL-1β, TNF-α, Iba-1 positive microglia, CXCL12, CXCR4, and NLRP3 proteins.

After the treatment of total flavonoids of *Eucommia ulmoides*, the nerve bundles of rats were arranged orderly, and the infiltration of inflammatory cells was reduced. However, the trend of CXCL-12 treatment was opposite to that of *Eucommia ulmoides* total flavonoids treatment, and the anti-

基金项目:河北省医学科学研究课题(20220572)

<sup>1</sup> 邯郸市中心医院(河北 邯郸, 056000)

<sup>△</sup>通信作者 E-mail: t62yyl@163.com

inflammatory and analgesic effects of *Eucommia ulmoides* total flavonoids on LDH rats were eliminated. **Conclusion:** Total flavonoids of *Eucommia ulmoides* may exert anti-inflammatory and analgesic effects on LDH rats by inhibiting CXCL12/CXCR4 signal pathway.

**Keywords:** total flavonoids of *Eucommia ulmoides*; CXCL12/CXCR4 signal pathway; lumbar disc herniation; anti-inflammatory and analgesic

腰椎间盘突出症(LDH)发病趋向年轻化,表现为腰痛和坐骨神经痛,免疫系统引起的机械压迫和炎症是主要病变<sup>[1-3]</sup>。杜仲总黄酮为杜仲提取物主要活性成分,具有抗炎、利尿等作用<sup>[4]</sup>。杜仲腰痛丸可减轻腰椎间盘突出症大鼠慢性下肢痛<sup>[5]</sup>,而杜仲总黄酮是杜仲腰痛丸的主要活性成分,推测杜仲总黄酮可能治疗腰椎间盘突出症。阻断半胱氨酸-任意氨基酸-半胱氨酸(CXC)趋化因子配体 12(CXCL12)和 CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)信号传导可减轻神经性疼痛小鼠神经炎症<sup>[6]</sup>,故本研究探究杜仲总黄酮调节腰椎间盘突出症大鼠抗炎镇痛作用的分子机制,现报告如下。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

雄性 SPF 级 SD 大鼠(8 周)购自张家口怀信生物科技有限责任公司(许可证号为 SCXK(冀)2024-003),所有大鼠自由采食和饮水,温度控制在 20~22℃,湿度控制在 50%~55%,12 h 明/12 h 暗循环饲养。本实验已获得石家庄四药有限公司动物伦理委员会批准(动(伦)2024-03001)。

### 1.2 主要试剂及仪器

杜仲总黄酮由本院实验室分离得到,并经液相色谱-质谱联用仪分析证实;肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )试剂盒购自上海酶研生物公司;CXCL12 一抗、CXCR4 一抗、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)一抗、离子钙结合衔接分子-1(Iba-1)一抗以及重组 CXCL-12 蛋白均购自 Abcam 公司;酶标仪购自美国赛默飞公司。

### 1.3 构建腰椎间盘突出症大鼠模型及分组

构建腰椎间盘突出症大鼠模型:参照文献<sup>[3]</sup>进行,大鼠剔除背部毛发并进行麻醉,在大鼠左侧切 3.0~3.5 cm 切口,收集第二和第三尾盘之间髓核(见图 1a),并将髓核放在左侧 L<sub>5</sub> 和 L<sub>6</sub> 神经根的顶部(见图 1b),最后进行消毒包扎。假手术组椎间盘未经髓核移植。

分组:造模成功的 40 只大鼠按照随机数字表法分为模型组、药物组、激活剂组及药物+激活剂组,每组 10 只。药物组大鼠灌胃 200 mg/kg 杜仲总黄酮<sup>[7]</sup>,并腹腔注射同体积生理盐水。激活剂组大鼠腹腔注射 5  $\mu$ g/kg 重组 CXCL-12 蛋白<sup>[8]</sup>,并灌胃同体积生理盐

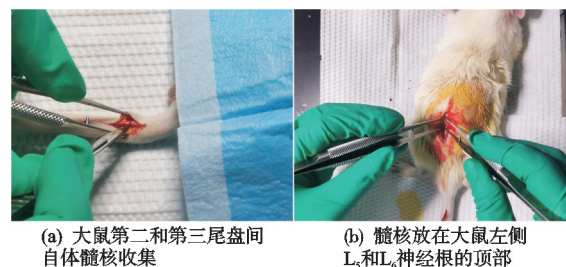


图 1 腰椎间盘突出症大鼠模型制备示意图

水。药物+激活剂组大鼠灌胃 200 mg/kg 杜仲总黄酮,并腹腔注射 5  $\mu$ g/kg 重组 CXCL-12。假手术组和模型组灌胃并腹腔注射等量生理盐水。所有大鼠连续给药 21 d。

### 1.4 机械刺激敏感性实验

给药结束后,用 Vonfrey 丝(0.2~26.0 g,从小到大)垂直刺激大鼠右后脚外侧边缘皮肤,记录大鼠后足回缩或舔足等收缩反应,并记录刺激强度,即为机械缩足反应阈值(PWT)。

### 1.5 热刺激敏感性实验

给药结束后,将大鼠放置在冷/热盘痛觉测试仪上,从 45℃ 开始升温,大鼠出现收缩现象时记录此时热度强度值,即热缩足反射潜伏期(TWL)。

### 1.6 样本采集

完成大鼠机械刺激敏感性实验及热刺激敏感性实验后,将大鼠麻醉并收集腹主动脉血,并将血液经 4 000 r/min 离心 10 min 后,收集血清,并收集大鼠 L<sub>4~6</sub> 脊髓背角标本,随机选取各组 5 只标本在 4% 多聚甲醛中固定,其余标本保存于-80℃ 冰箱。

### 1.7 用 ELISA 试剂盒检测炎症因子

取大鼠血清,检测大鼠 TNF- $\alpha$  及 IL-1 $\beta$  水平,具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.8 脊髓背角病理切片

取固定的样本并进行石蜡包埋、切片,脱水后进行苏木精-伊红(HE)染色,在光学显微镜下观察脊髓背角病理变化。

### 1.9 用免疫荧光染色测定小胶质细胞活化指标

将剩余固定组织经不同梯度的蔗糖脱水,当底部出现沉淀时,用 OTC 冰冻包埋剂包埋组织,随后切成 5  $\mu$ m 左右冰冻切片,然后将切片经封闭后一抗 Iba-1 孵育过夜,再加入二抗孵育 2 h,4',6-二脒基-2-苯基吲哚(4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)染色后封

片,显微镜下观察。

1.10 Western Blot 法检测 CXCL12/CXCR4 信号通路相关蛋白表达

用 RIPA 裂解缓冲液分离脊髓背角样本总蛋白。通过 10%SDS-PAGE 分离 30 μg 蛋白质样品,将蛋白质电转移到 PVDF 上,然后用 5%脱脂牛奶封闭。在 4℃下加入 CXCL12(1:2 000)、CXCR4(1:1 000)、NLRP3(1:1 000)、GAPDH(1:1 000)一抗孵育过夜,次日加入二抗在室温下孵育 1 h。采用电化学发光(ECL)使印迹可视化,并用凝胶成像系统观察条带,利用 Image J 软件分析蛋白灰度值。

1.11 统计学方法

用 SPSS 25.0 软件处理数据,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  形式表示,多组间比较采用单因素方差分析,  $P < 0.05$  差异有统计学意义。

2 结果

2.1 杜仲总黄酮对大鼠机械缩足反应阈值及热缩足反射潜伏期的影响

与假手术组相比,模型组大鼠机械缩足反应阈值及热缩足反射潜伏期显著减小,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组相比,药物组大鼠机械缩足反应阈值及热缩足反射潜伏期显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),激活剂组大鼠机械缩足反应阈值及热缩足反射潜伏期显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与药物组相比,药物+激活剂组大鼠机械缩足反应阈值及热缩足反射潜伏期显著减小,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 杜仲总黄酮对大鼠炎性指标的影响

与假手术组相比,模型组大鼠 IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  水平显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组相比,药物组上述指标水平降低,差异有统计学意

表 1 各组大鼠机械缩足反应阈值及热缩足反射潜伏期比较( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

组别	机械缩足反应阈值/g	热缩足反射潜伏期/s
假手术组	21.36 $\pm$ 1.89	23.87 $\pm$ 2.47
模型组	12.56 $\pm$ 0.88 <sup>1)</sup>	12.79 $\pm$ 1.16 <sup>1)</sup>
药物组	19.12 $\pm$ 2.12 <sup>2)</sup>	21.57 $\pm$ 2.57 <sup>2)</sup>
激活剂组	5.79 $\pm$ 0.42 <sup>2)</sup>	6.57 $\pm$ 0.47 <sup>2)</sup>
药物+激活剂组	14.96 $\pm$ 1.45 <sup>3)</sup>	13.14 $\pm$ 1.34 <sup>3)</sup>

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

义( $P < 0.05$ ),而激活剂组指标水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与药物组相比,药物+激活剂组大鼠上述指标水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 各组大鼠血清炎症指标比较( $n=10, \bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$ )

组别	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$
假手术组	22.32 $\pm$ 2.47	36.72 $\pm$ 4.56
模型组	32.73 $\pm$ 3.36 <sup>1)</sup>	68.63 $\pm$ 7.46 <sup>1)</sup>
药物组	24.48 $\pm$ 2.48 <sup>2)</sup>	42.53 $\pm$ 5.37 <sup>2)</sup>
激活剂组	46.61 $\pm$ 4.47 <sup>2)</sup>	94.32 $\pm$ 8.46 <sup>2)</sup>
药物+激活剂组	30.34 $\pm$ 3.42 <sup>3)</sup>	61.36 $\pm$ 6.62 <sup>3)</sup>

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

2.3 杜仲总黄酮对大鼠脊髓背角组织病理变化的影响

假手术组大鼠脊髓背角组织结构正常,神经束排列整齐有序;模型组脊髓背角组织神经束排列杂乱无章,出现炎性细胞浸润现象;药物治疗后脊髓背角组织神经束排列较为整齐,炎症细胞浸润现象减少;与模型组相比,激活剂组神经束排列更加杂乱,炎性细胞浸润现象加重;药物+激活剂组脊髓背角组织形态与模型组接近,见图 2。

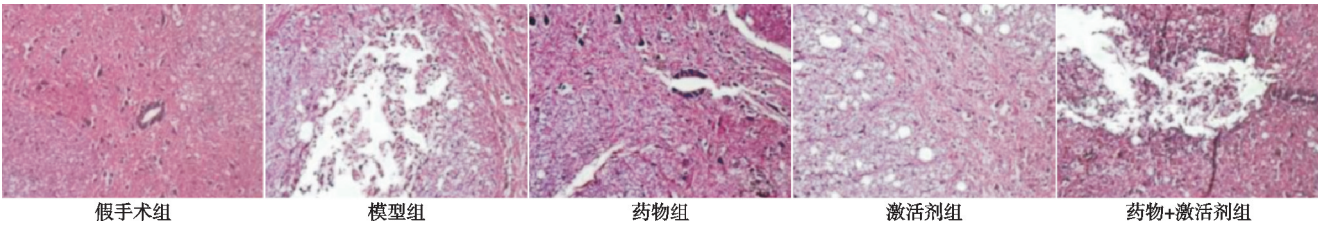


图 2 各组大鼠脊髓背角组织病理形态(HE 染色,  $\times 200$ )

2.4 杜仲总黄酮对大鼠小胶质细胞活化的影响

与假手术组相比,模型组 Iba-1 阳性小胶质细胞数量显著增多,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组相比,药物组 Iba-1 阳性细胞数量减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),激活剂组 Iba-1 阳性细胞数量升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与药物组相比,药物+激活剂组 Iba-1 阳性细胞数量显著增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 3 及表 3。

2.5 杜仲总黄酮对大鼠 CXCL12/CXCR4 信号通路蛋白水平的影响

与假手术组相比,模型组 CXCL12、CXCR4、NLRP3 蛋白水平显著上调,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组相比,药物组 CXCL12、CXCR4、NLRP3 蛋白水平显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而激活剂组趋势相反,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与药物组相比,药物+激活剂组 CXCL12、



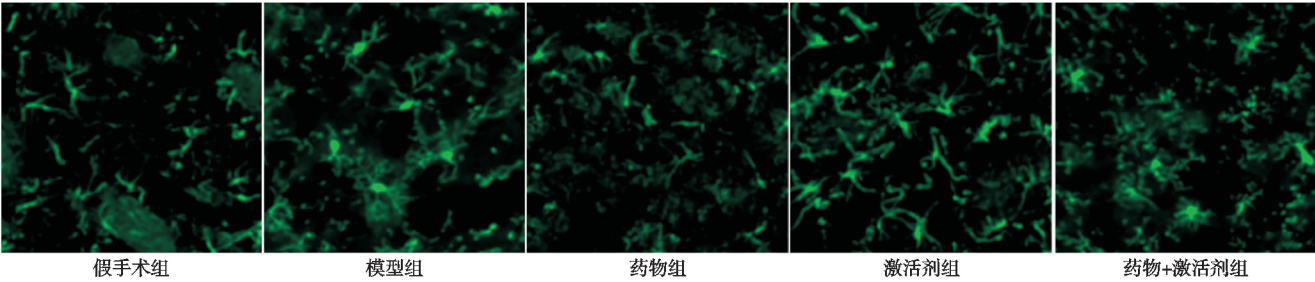


图3 各组大鼠小胶质细胞活化免疫荧光检测(×200)

表3 各组大鼠小胶质细胞活化情况比较(n=5,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	Iba-1 阳性小胶质细胞数
假手术组	101.36±9.23
模型组	157.57±20.59 <sup>1)</sup>
药物组	114.74±11.73 <sup>2)</sup>
激活剂组	326.45±34.42 <sup>2)</sup>
药物+激活剂组	148.34±15.45 <sup>3)</sup>

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

表4 杜仲总黄酮对大鼠 CXCL12/CXCR4 信号通路蛋白水平的影响(n=5,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	CXCL12/GAPDH	CXCR4/GAPDH	NLRP3/GAPDH
假手术组	0.22±0.02	0.34±0.04	0.44±0.02
模型组	0.57±0.07 <sup>1)</sup>	0.63±0.08 <sup>1)</sup>	0.65±0.06 <sup>1)</sup>
药物组	0.31±0.04 <sup>2)</sup>	0.38±0.06 <sup>2)</sup>	0.47±0.05 <sup>2)</sup>
激活剂组	0.86±0.09 <sup>2)</sup>	0.95±0.04 <sup>2)</sup>	0.94±0.11 <sup>2)</sup>
药物+激活剂组	0.49±0.04 <sup>3)</sup>	0.58±0.05 <sup>3)</sup>	0.60±0.05 <sup>3)</sup>

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

3 讨论

腰椎间盘突出症通常继发于突出的髓核,是最常见的慢性疼痛障碍形式<sup>[9]</sup>。本研究参考已有文献将髓核放在左侧 L<sub>5</sub> 和 L<sub>6</sub> 神经根顶部,构建腰椎间盘突出症大鼠模型,结果发现腰椎间盘突出症模型大鼠脊髓背角病理损伤严重,表明腰椎间盘突出症大鼠模型构建成功。杜仲总黄酮是典型的抗炎药物,可以通过抑制炎症发生缓解高脂高糖饮食诱导的高尿酸血症和肾损伤大鼠损伤<sup>[10]</sup>。赵继荣等<sup>[5]</sup>发现杜仲腰痛丸可以减轻腰椎间盘突出症模型大鼠神经痛,而杜仲腰痛丸的主要活性成分是杜仲总黄酮,杜仲总黄酮是否可以改善腰椎间盘突出症模型大鼠炎症反应和神经痛还未知。本研究发现杜仲总黄酮治疗后,脊髓背角组织神经束排列较为整齐,炎症细胞浸润现象减轻,表明杜仲总黄酮可能对腰椎间盘突出症模型大鼠起到一定的治疗效果。

神经系统中抗炎和促炎细胞因子之间的不平衡与各种神经性疼痛的发生密切相关<sup>[11]</sup>,神经胶质细胞激活与神经性疼痛密切相关,其数量和体积增加会促进炎症因子 IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  释放,并参与脊髓炎症的发展<sup>[12-14]</sup>。本研究发现腰椎间盘突出症模型大鼠机械刺激敏感性、热刺激敏感性增强,炎症加重,而杜仲总黄

酮治疗后机械刺激和热刺激敏感性降低,炎症水平降低,提示杜仲总黄酮可能通过抑制神经胶质细胞的激活,抑制炎症反应、缓解神经痛。

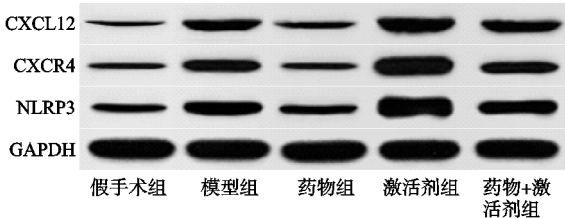


图4 Western Blot 法检测 CXCL12/CXCR4 通路蛋白水平

CXCL12/CXCR4 信号轴参与调节周围神经损伤诱导的神经性疼痛<sup>[15]</sup>。Mai 等<sup>[6]</sup>发现 CXCL12 在慢性疼痛患者的血浆中水平升高,阻断 CXCL12-CXCR4 信号转导可减少神经损伤诱导的小鼠海马中脑周血管巨噬细胞聚集,并减轻神经炎症和由此产生的神经痛。Cheng 等<sup>[16]</sup>也发现抑制 CXCL12/CXCR4 可通过减轻炎症反应缓解脊髓慢性缩窄损伤大鼠神经性疼痛。本研究与以上研究结果一致,腰椎间盘突出症模型大鼠 CXCL12、CXCR4、NLRP3 蛋白高表达,而杜仲总黄酮治疗后 CXCL12、CXCR4、NLRP3 蛋白水平显著下降,因此推测杜仲总黄酮可能通过抑制 CXCL12/CXCR4 信号通路来抑制腰椎间盘突出症模型大鼠炎症反应和神经痛。为了验证此猜想,对腰椎间盘突出症模型大鼠注射重组 CXCL-12 蛋白,同时给予腰椎间盘突出症模型大鼠杜仲总黄酮和重组 CXCL-12 蛋白,结果发现 CXCL-12 消除了杜仲总黄酮对腰椎间盘突出症模型大鼠的治疗效果。

综上所述,杜仲总黄酮可缓解腰椎间盘突出症神经痛,其作用机制与 CXCL12/CXCR4 信号通路有关。

但本研究不足之处是缺少对杜仲总黄酮作用剂量的探究,这将是笔者下一步研究的重点。

## 参考文献

- [1] KIM H, HONG J Y, LEE J, et al. IL-1 $\beta$  promotes disc degeneration and inflammation through direct injection of intervertebral disc in a rat lumbar disc herniation model[J]. *Spine J*, 2021, 21(6):1031-1041.
- [2] KARADEMIR M, ESER O, KARAVELIOGLU E. Adolescent lumbar disc herniation: impact, diagnosis, and treatment[J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2017, 30(2): 347-352.
- [3] XIE Z, CHEN J, XIAO Z, et al. TNFAIP3 alleviates pain in lumbar disc herniation rats by inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(2):80-88.
- [4] WANG Y, TAN X, LI S, et al. The total flavonoid of *Eucommia ulmoides* sensitizes human glioblastoma cells to radiotherapy via HIF- $\alpha$ /MMP-2 pathway and activates intrinsic apoptosis pathway[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12(1):5515-5524.
- [5] 赵继荣, 张天龙, 陈祁青, 等. 杜仲腰痛丸对腰椎间盘突出症慢性下肢痛大鼠海马 BDNF-TrkB-CREB 信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10):6018-6025.
- [6] MAI C L, TAN Z, XU Y N, et al. CXCL12-mediated monocyte transmigration into brain perivascular space leads to neuroinflammation and memory deficit in neuropathic pain[J]. *Theranostics*, 2021, 11(3):1059-1078.
- [7] 毕晓英, 许珂, 赵艳晓, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 通路研究杜仲总黄酮对多囊卵巢综合征大鼠性激素水平及卵巢组织自噬的影响[J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(1):82-86.
- [8] GU R, WANG L, ZHOU H, et al. Rh-CXCL-12 attenuates neuronal pyroptosis after subarachnoid hemorrhage in rats via regulating the CXCR4/NLRP1 pathway[J].

*Oxid Med Cell Longev*, 2021(1):6966394-6966404.

- [9] CAI L, HE Q, LU Y, et al. Comorbidity of pain and depression in a lumbar disc herniation model: biochemical alterations and the effects of fluoxetine[J]. *Front Neurol*, 2019, 10(1):1022-1031.
- [10] GONG M, ZHANG H, LIU X, et al. Effect of *Eucommia ulmoides* leaves on hyperuricemia and kidney injury induced by a high-fat/high-fructose diet in rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(4):527-535.
- [11] DING W, YOU Z, CHEN Q, et al. Gut microbiota influences neuropathic pain through modulating proinflammatory and anti-inflammatory T cells[J]. *Anesth Analg*, 2021, 132(4):1146-1155.
- [12] CHEN Z, DOYLE T M, LUONGO L, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 activation in astrocytes contributes to neuropathic pain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(21):10557-10562.
- [13] WANG J, TU J, CAO B, et al. Astrocytic l-lactate signaling facilitates amygdala-anterior cingulate cortex synchrony and decision making in rats[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(9):2407-2418.
- [14] YANG Q Q, ZHOU J W. Neuroinflammation in the central nervous system: symphony of glial cells[J]. *Glia*, 2019, 67(6):1017-1035.
- [15] ZOU Y, CAO Y, LIU Y, et al. The role of dorsal root ganglia PIM1 in peripheral nerve injury-induced neuropathic pain[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 709(3):134375-134381.
- [16] CHENG K I, CHEN S L, HSU J H, et al. Loganin prevents CXCL12/CXCR4-regulated neuropathic pain via the NLRP3 inflammasome axis in nerve-injured rats[J]. *Phytomedicine*, 2021, 92(1):153734-153744.

(收稿日期:2024-07-14)

(上接第 10 页)

- [14] 钱晓晋. 中药外敷与艾灸联合加味阳和汤治疗风寒湿痹型膝关节炎的临床效果[J]. *临床合理用药*, 2023, 16(32):14-17.
- [15] 张瀚元, 李海, 刘松林, 等. 温阳通痹汤联合艾灸足三里治疗退行性膝关节炎的临床研究[J]. *中国卫生标准管理*, 2021, 12(9):129-131.
- [16] 宋晓磊. TNF- $\alpha$ 、IL-17、OPG、RANKL 变化与创伤性膝关节炎发生及严重程度的关系[J]. *实验与检验医学*, 2022, 40(6):686-688.
- [17] 章海凤, 陈树涛, 冒姣娜, 等. 热敏灸对膝骨性关节炎兔模型 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、MMP-13 的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(9):3913-3917.
- [18] RIERA K M, ROTHFUSZ N E, WILUSZ R E, et al. In-

terleukin-1, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and transforming growth factor- $\beta$  1 and integrative meniscal repair: influences on meniscal cell proliferation and migration[J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(6):R187.

- [19] CHAGANTI R K, PURDUE E, SCULCO T P, et al. Elevation of serum tumor necrosis factor  $\alpha$  in patients with periprosthetic osteolysis: a case-control study[J]. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2014, 472(2):584-589.
- [20] 王迷娜, 刘璐, 赵洛鹏, 等. 膝关节炎炎症因子及信号通路的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2020, 33(4):388-392.
- [21] 刘宏潇, 殷海波, 王海南. 白介素-1 在骨关节炎发病机制中的研究进展[J]. *中国骨伤*, 2012, 25(2):175-178.

(收稿日期:2024-11-08)