

膝痹宁 II 方对膝骨关节炎大鼠疼痛的改善作用

施蕾¹ 刘德仁¹ 廖太阳¹ 刘江宇¹ 吴鹏¹ 茆军^{1△}

[摘要] 目的:探讨膝痹宁 II 方对膝骨关节炎(KOA)模型大鼠疼痛的改善作用,并研究其通过瞬时受体电位通道(TRPs)离子通道和轴突导向因子 1(Netrin-1)调控外周痛敏的机制。方法:将 40 只非特定病原体(SPF)级 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、膝痹宁 II 低剂量组、膝痹宁 II 高剂量组及塞来昔布组。用前交叉韧带横断术构建膝骨关节炎大鼠模型,前交叉韧带横断术后第 14 天开始灌胃干预,给药 28 d 后提取各组大鼠背根神经节(DRG)组织。在不同时间点测定大鼠外周痛敏阈值;用免疫荧光法检测各组大鼠背根神经节组织瞬时受体电位香草酸亚型 3(TRPV3)、结直肠痛缺失基因(DCC)、蛋白基因产物 9.5(PGP9.5)、即时早期基因 c-Fos 的平均荧光强度;用 ELISA 法检测大鼠血清神经生长因子(NGF)、P 物质(SP)的含量;用 q-PCR 和 Western Blot 法分析瞬时受体电位香草酸亚型 1(TRPV1)、瞬时受体电位锚蛋白 1(TRPA1)、Netrin-1、DCC mRNA 和蛋白的表达。结果:与对照组相比,模型组大鼠外周痛敏阈值下降,免疫荧光法检测相应组织中 TRPV3、DCC、PGP9.5、c-Fos 的平均荧光强度增加,大鼠血清中神经生长因子、P 物质含量增加,背根神经节组织中 TRPV1、TRPA1、Netrin-1、DCC 的蛋白和 mRNA 表达均上升。与模型组相比,膝痹宁 II 方干预后,外周痛敏阈值上升,TRPV3、DCC、PGP9.5、c-Fos 的平均荧光强度减弱,血清中神经生长因子、P 物质含量减少,TRPV1、TRPA1、Netrin-1、DCC 的蛋白和 mRNA 表达降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且膝痹宁 II 方的浓度越高,改善作用越明显。结论:膝痹宁 II 方可以通过降低 TRPs 离子通道和 Netrin-1 的表达,调控外周痛敏,从而缓解膝骨关节炎模型大鼠的疼痛。

[关键词] 膝骨关节炎;膝痹宁 II 方;外周痛敏;瞬时受体电位通道

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2025)08-0001-06

DOI: 10.20085/j.cnki.issn1005-0205.250801

Improvement of Pain in Rats with Knee Osteoarthritis by Xibining II Formula

SHI Lei¹ LIU Deren¹ LIAO Taiyang¹ LIU Jiangyu¹ WU Peng¹ MAO Jun^{1△}

¹ Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine), Nanjing 210029, China.

Abstract Objective: To investigate the effects of Xibining II (XBN II) formula on the improvement of pain in rats with knee osteoarthritis (KOA), and to study the mechanism of 'peripheral nociceptive sensitisation' through TRPs ion channels and Netrin-1. **Methods:** 40 SPF-grade SD rats were

基金项目:国家自然科学基金青年项目(82205143)

江苏省中医院优秀青年博士培养专项(2023QB0122)

江苏省中医院第三批高峰学术人才项目(y2021rc20)

江苏省中医院中医膝骨关节炎临床医学创新中心

项目(Y2023zx05)

江苏省医学重点学科/实验室建设单位项目

(JSDW202252)

江苏省教育厅研究生创新项目(KYCX24_2227)

¹ 南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)(南京,210029)

[△]通信作者 E-mail: fsyy00606@njucm.edu.cn

randomly divided into control group, model group, XBN II low-dose group, XBN II high-dose group, and celecoxib group. Anterior cruciate ligament transection (ACLT) was used to construct the KOA model, and the gavage intervention was started on the day 14 after ACLT, and the dorsal root ganglion (DRG) tissue was extracted from each group 28 d after administration. Peripheral pain sensitivity thresholds were determined in rats at different time points; Immunofluorescence method was used to detect the average fluorescence intensity of TRPV3, DCC, PGP9.5, and c-Fos in

DRG tissues of each group; ELISA was used to detect the levels of serum nerve growth factor (NGF) and substance P (SP) in rats; q-PCR and Western Blot techniques were used to analyse the expression of TRPV1, TRPA1, Netrin-1, and DCC mRNA and protein. **Results:** Compared with the control group, rats in the model group showed a decrease in peripheral pain threshold, an increase in the mean fluorescence intensity of TRPV3, DCC, PGP9.5, and c-Fos in the corresponding tissues detected by immunofluorescence assay, an increase in the levels of NGF and SP in the serum of rats, and a rise in the expression of TRPV1, TRPA1, Netrin-1, and DCC in the DRG tissues in terms of both protein and mRNA. Compared with the model group, after the intervention of XBN II formula, the peripheral pain sensitivity threshold increased, the mean fluorescence intensity of TRPV3, DCC, PGP9.5 and c-Fos decreased, the content of NGF and SP in serum decreased, and the protein and mRNA expression of TRPV1, TRPA1, Netrin-1 and DCC decreased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$) and the higher the concentration of XBN II, the more obvious the improvement effect. **Conclusion:** XBN II formula can reduce the expression of TRPs ion channels and Netrin-1, modulate the 'peripheral pain sensitivity', and thus alleviate the pain of KOA rats.

Keywords: knee osteoarthritis; Xibining II formula; peripheral hyperalgesia; TRP channels

膝骨关节炎(Knee Osteoarthritis, KOA)是以关节软骨退化、骨刺形成为特征的慢性炎症性疾病,常导致疼痛和功能障碍,严重影响患者生活质量^[1-2]。外周痛敏作为引发疼痛加剧的重要机制,与炎症诱导的神经元敏感性增强密切相关^[3]。江苏省名中医王培民教授研发的膝痹宁II方,基于补益肝肾理论在临床中显著改善膝骨关节炎疼痛^[4]。本研究重点探究膝痹宁II方作用于瞬时受体电位通道(TRPs)离子通道与轴突导向因子1(Netrin-1),调控外周痛敏的作用机制,现报告如下。

1 材料和方法

1.1 动物和分组

选取2月龄非特定病原体(SPF)级SD雄性大鼠40只,体重为200~220 g,购自北京维通利华,饲养于24~26℃环境,12 h光照/12 h无光照,明暗交替,可自由进食及饮水。根据体重随机分为对照组、模型组、膝痹宁II低剂量组、膝痹宁II高剂量组及塞来昔布组,每组8只。本研究经南京中医药大学动物伦理委员会批准(202409A050)。

1.2 实验药物

膝痹宁II方购自江苏省中医院制剂部,组方及煎煮方法见文献^[5],滤液浓缩至含生药0.684 g/mL的药液,4℃下保存。塞来昔布胶囊购自江苏省中医院,0.2 g/粒,将胶囊拆开,以纯净水溶解粉末备用,4℃下保存。

1.3 主要试剂及仪器

EDTA抗原修复液(武汉皮诺飞生物科技有限公司,货号为PN0013);DAPI、抗荧光淬灭封片剂(上海碧云天生物技术有限公司,货号分别为C1002、P0126);总RNA快速提取试剂盒(南京翼飞雪生物科技有限公司,货号为YFXM0011P);逆转录试剂盒、SYBR荧光定量PCR试剂盒(江苏康为世纪生物科技有限公司,货号分别为CW2020M、CW3360);PCR引

物(上海捷瑞生物工程有限公司);神经生长因子(NGF)ELISA试剂盒(Abcam公司,货号为ab193736);P物质(SP)ELISA试剂盒(CUSABIO公司,货号为CSB-E08358r);TRPV1、TRPA1、Netrin-1、DCC抗体(Affinity,货号分别为DF10320、DF13269、DF8579、DF3611);TRPV3、PGP9.5、c-Fos抗体(广州优品生物科技有限公司,货号分别为YP-Ab-16521、YP-Ab-15291、YP-Ab-01149)。

蛋白电泳仪及转膜仪系统(美国Bio-Rad公司);凝胶成像系统(美国GE公司);组织切片、脱水、包埋机及倒置显微镜(德国Leica公司);多功能酶标仪(美国PerkinElmer公司);逆转录仪(德国Eppendorf公司);实时PCR仪(美国Applied Biosystems公司)。

1.4 方法

1.4.1 大鼠造模 SD大鼠先用3%的戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,膝关节备皮消毒,除对照组外,其余各组皆参照文献采用前交叉韧带横断术方法构建膝骨关节炎模型^[6]。对照组行假手术后即缝合。

1.4.2 给药剂量和方法 膝痹宁II低剂量组和膝痹宁II高剂量组在造模14 d后,灌胃膝痹宁II方,剂量分别为4 g/(kg·d)和8 g/(kg·d)。塞来昔布组在造模14 d后,灌胃处理后的塞来昔布,剂量为10 mg/(kg·d),均灌胃28 d。膝痹宁II方由淡附片、桂枝、制狗脊、山萸肉、巴戟天、生薏苡仁、炒白芍、川牛膝、独一味、生甘草组成。

1.4.3 组织样本的提取和保存 给药周期结束后,先用3%的戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,切开腹部,进行腹主动脉取血以制备血清。取血后处死大鼠,切开背部,暴露脊柱。小心夹取脊髓旁的背根神经节,进行必要的切割和处理。将背根神经节样本部分装入冻存管,迅速冷冻(-80℃)以防止降解,部分固定在4%的多聚甲醛中。

1.5 观察内容和指标检测

1.5.1 疼痛行为学方法评估各组大鼠疼痛反应阈值

将大鼠放置在实验环境中,适应至少 1 h。冷刺激缩足阈值检测:先将温度板设置为 4 °C,大鼠接触温度板时记录开始时间,首次出现缩足、舔足、甩足等反应时记录结束时间。机械刺激缩足阈值检测:将大鼠放入测试仪,给予大鼠 Von Frey 纤维刺激,直至检测到大鼠出现缩足或者舔舐反应。每只大鼠进行 3 次测试,间隔 5~10 min,以减少实验误差。

1.5.2 免疫荧光法检测背根神经节中 TRPV3、DCC、PGP9.5 及 c-Fos 的平均荧光强度 将组织进行脱水和包埋,切成薄片,将切片重水合。再将切片放入封闭液中,室温封闭 1 h,以减少非特异性结合。加入相应一抗 4 °C 下孵育过夜,次日将荧光标记的二抗加入切片,避光室温孵育 2 h,再用 DAPI 处理切片。用 PBS 缓冲液洗涤切片后置于荧光显微镜下观察,并拍摄图片。定量荧光强度,比较不同组别之间的表达差异。

1.5.3 ELISA 法检测大鼠血清 NGF 及 SP 的含量 根据试剂盒说明书,稀释标准品和大鼠血清样本。在 ELISA 板上每孔加入标准品、对照和稀释后的样品,每个样本重复 3 次。通常在 37 °C 下孵育过夜以增强结合。洗涤后加入检测抗体,再进行底物反应。在酶标仪上以 450 nm 波长读数,并计算样本中目标蛋白的浓度。

1.5.4 q-PCR 技术分析 TRPV1、TRPA1、Netrin-1 及 DCC mRNA 表达 用 RNA 提取试剂盒按照说明书提取总 RNA,确保提取的 RNA 具有良好的质量和纯度(A260/A280 比值在 1.8~2.0 之间)。再用 cDNA 合成试剂盒,将提取的 RNA 逆转录为 cDNA。根据 q-PCR 试剂盒规定,将 SYBR Green PCR Master Mix、相关指标引物、cDNA 及 ddH₂O 按比例混合。设定初始变性、

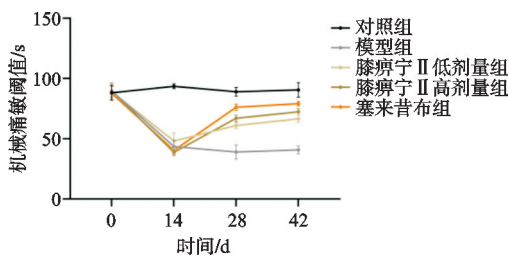


图 1 各组大鼠的机械痛敏和冷痛敏阈值

退火和延伸的温度及时间,记录荧光信号,计算阈值循环数(Ct 值)。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目标基因相对于内参基因的表达量变化。

异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组相比,膝痹宁 II 方灌胃后的各组大鼠背根神经节组织 PGP9.5 及 c-Fos 平均荧光强度均降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 免疫荧光法检测组织中 TRPV3 及 DCC 的平均荧光强度

如图 3 所示,模型组 TRPV3 及 DCC 平均荧光强度比对照组增强,差异有统计学意义($P < 0.01$),用膝

痹宁 II 方干预后,与模型组相比,TRPV3 及 DCC 平均荧光强度下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

1.5.5 Western Blot 法分析 TRPV1、TRPA1、Netrin-1 及 DCC 的蛋白表达 将组织置于研钵中,加入液氮研磨。加入 RIPA 裂解液和蛋白酶磷酸酶抑制剂,提取组织蛋白,使用 BCA 法测定各组蛋白浓度并记录。将蛋白与上样缓冲液混合,99 °C 下煮沸 6 min。制胶,上样,进行电泳,直至染料前沿达到底部,转至 PVDF 膜。将膜放入快速封闭液中室温下封闭 30 min, TBST 洗膜,加入相应一抗,4 °C 下孵育过夜。次日 TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,加二抗室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次,每次 10 min。添加 ECL 化学发光底物,显影并用成像系统记录结果。用 Image J 软件定量条带强度,并计算各蛋白相对表达量。TRPV1、TRPA1、Netrin-1 及 DCC 抗体稀释比例均为 1:1 000。

1.6 统计学方法

实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,用 GraphPad Prism 8.3 软件统计分析和绘图,组间比较均采用单因素方差分析(ANOVA), $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

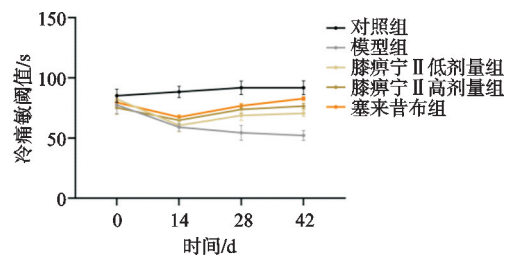
2 结果

2.1 疼痛行为学方法评估各组大鼠疼痛反应阈值

在造模的第 0, 14, 28, 42 天测定大鼠机械痛敏和冷痛敏阈值。与对照组相比,模型组的外周痛敏阈值下降,经过膝痹宁 II 方干预后,外周痛敏阈值有所增加,见图 1。

2.2 免疫荧光法检测组织中 PGP9.5 及 c-Fos 的平均荧光强度

如图 2 所示,与对照组相比,模型组的大鼠背根神经节组织 PGP9.5 及 c-Fos 平均荧光强度均提高,差



异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组相比,TRPV3 及 DCC 平均荧光强度下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 ELISA 法检测大鼠血清 NGF 及 SP 的含量

如图 4 所示,NGF 及 SP 在对照组大鼠血清中少量表达,而在模型组中表达显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组大鼠血清相比,在膝痹宁 II 各组大鼠血清中 NGF 及 SP 表达减少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

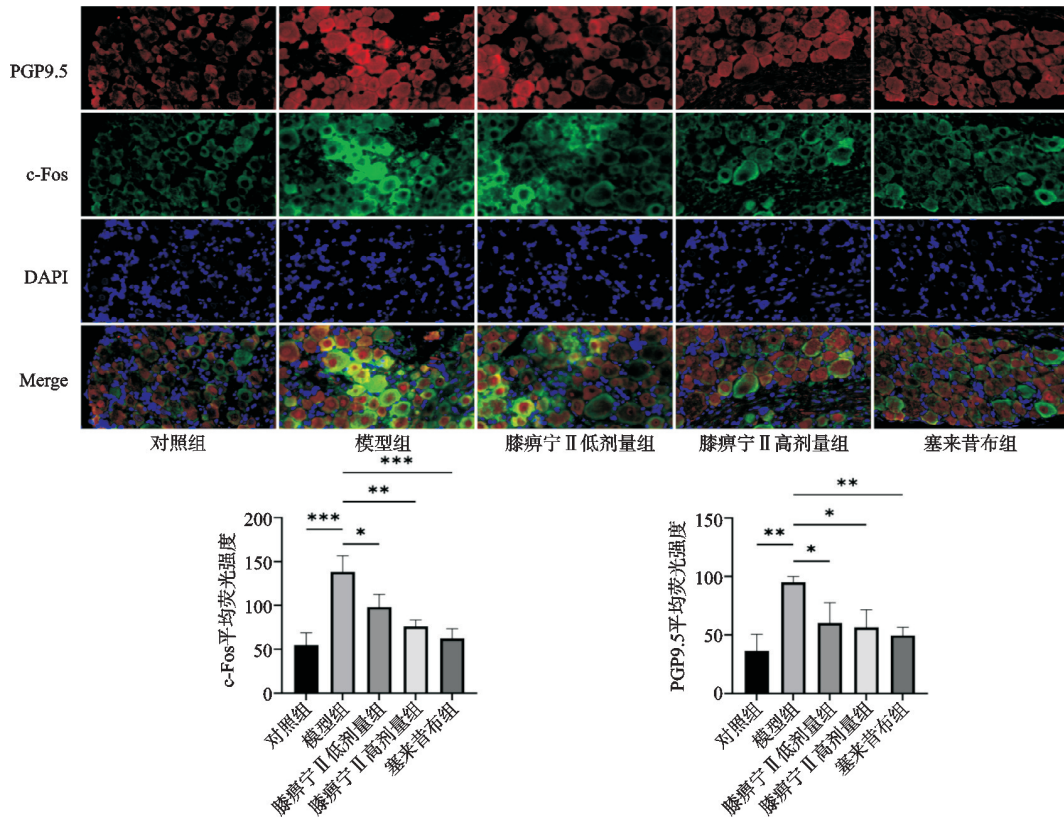


图 2 各组大鼠背根神经节组织的 PGP9.5 和 c-Fos 平均荧光强度(×630)

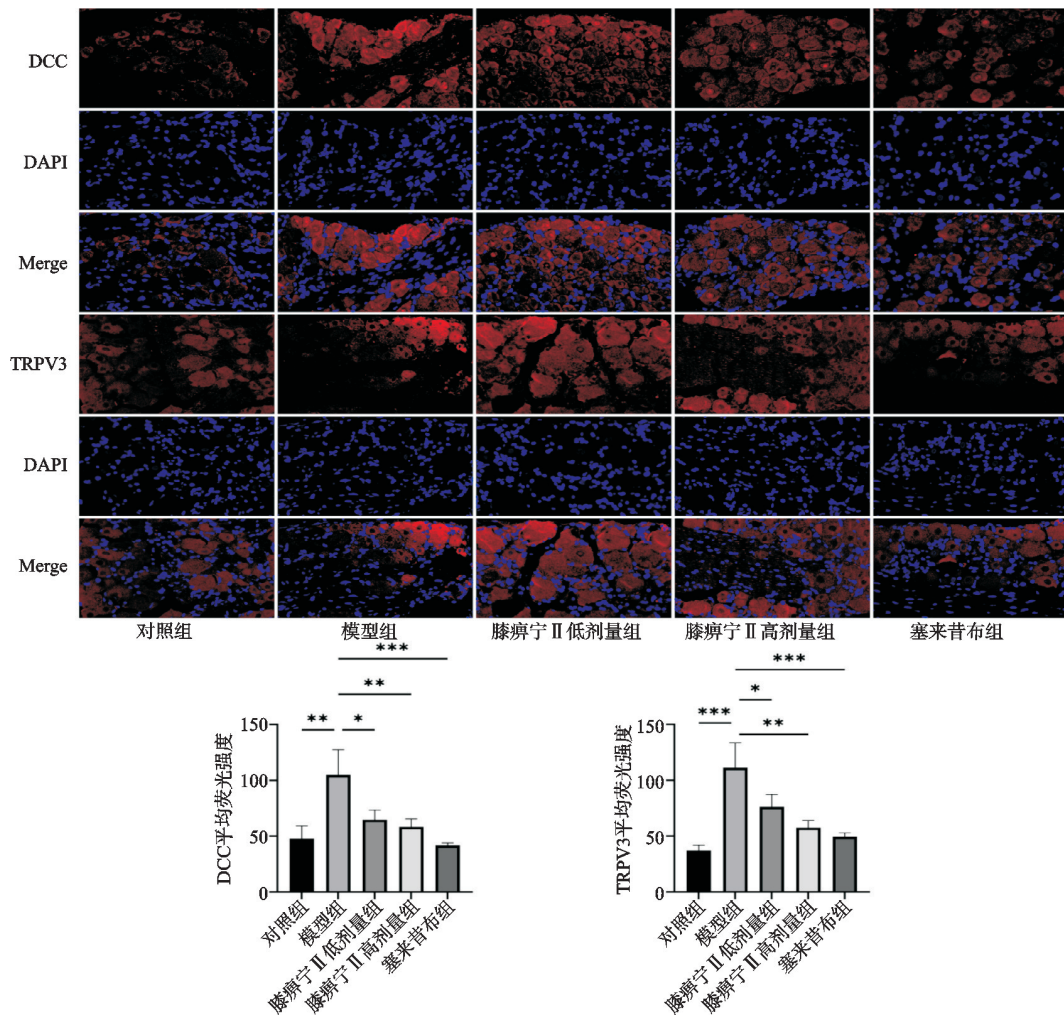


图 3 各组大鼠背根神经节组织的 TRPV3 和 DCC 平均荧光强度(×630)

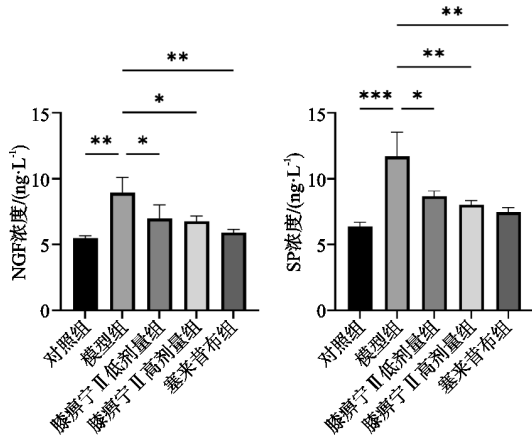


图 4 各组大鼠血清中 NGF 和 SP 含量

2.5 q-PCR 技术分析 TRPV1、TRPA1、Netrin-1 及 DCC mRNA 表达

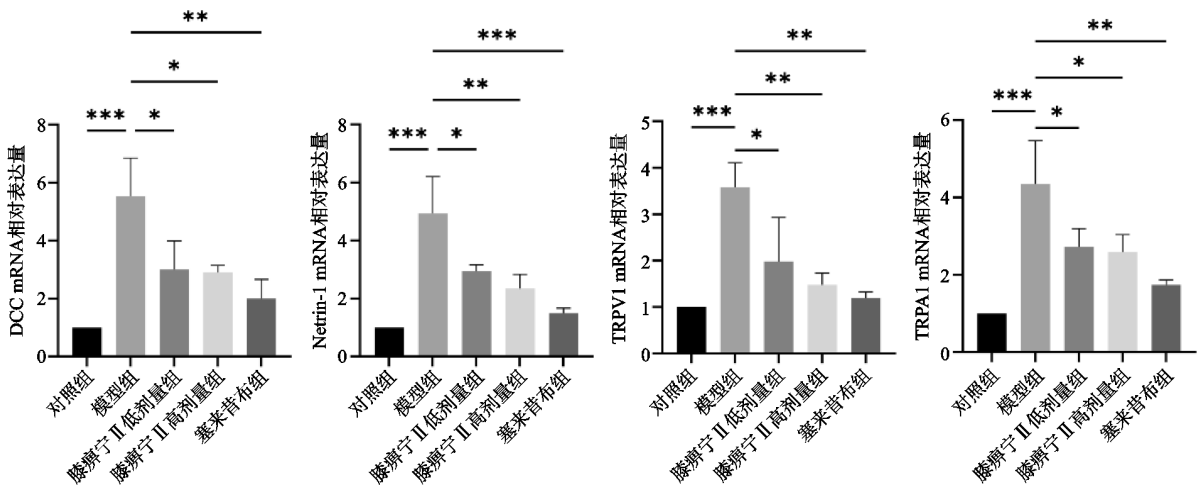


图 5 各组大鼠背根神经节组织的 TRPV1、TRPA1、Netrin-1 及 DCC mRNA 表达

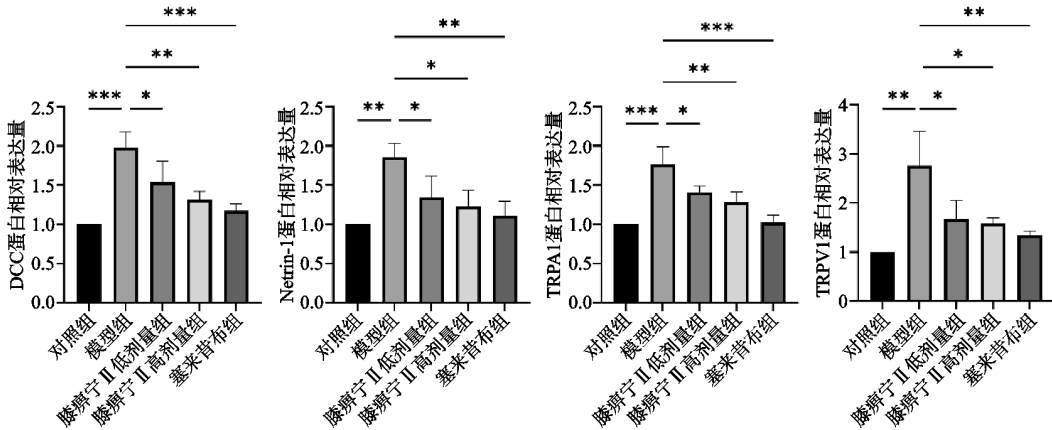
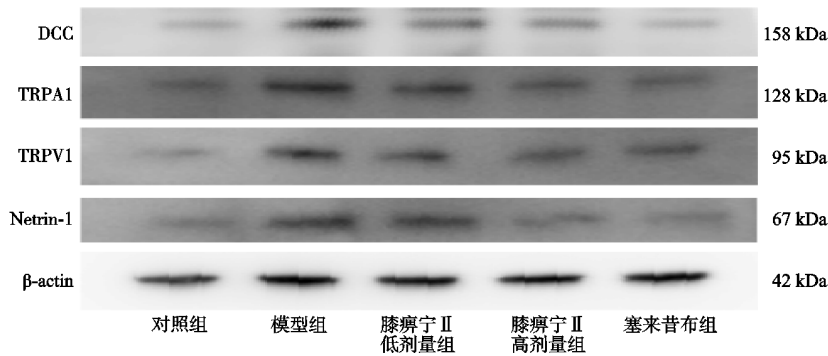


图 6 各组大鼠背根神经节组织 TRPV1、TRPA1、Netrin-1 及 DCC 蛋白相对表达

如图 5 所示,与对照组相比,模型组大鼠 TRPV1、TRPA1、Netrin-1 及 DCC mRNA 相对表达增加,差异有统计学意义 ($P < 0.001$);与模型组相比,膝痹宁 II 各组 TRPV1、TRPA1、Netrin-1 及 DCC mRNA 相对表达降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且膝痹宁 II 剂量越高降低越明显。

2.6 Western Blot 法分析 TRPV1、TRPA1、Netrin-1 和 DCC 的蛋白表达

与对照组相比,模型组大鼠 TRPV1、TRPA1、Netrin-1 和 DCC 蛋白相对表达增加,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),而用膝痹宁 II 方干预后各组大鼠组织中蛋白都呈现下降趋势,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且浓度越高下降趋势越明显,见图 6。

3 讨论

膝骨关节炎是常见的退行性关节疾病,其病理特征会导致关节疼痛、僵硬和活动受限^[7]。患者常在负重活动时感到疼痛,尤其在晨起或长时间静止后表现为僵硬感^[8]。在膝骨关节炎进展中,关节软骨退化与炎症反应相互作用,导致周围神经敏感性增加,从而增强疼痛信号的传导,此状态被称为痛敏,表现为对正常刺激产生异常强烈的疼痛反应^[9]。

膝痹宁Ⅱ方是由王培民教授结合膝骨关节炎病机特点和丰富的临床经验,在膝痹宁方的基础上改良的方剂,旨在温经活血、补益肝肾。此方通过调和气血来改善关节功能,缓解疼痛。该方由淡附片、桂枝、制狗脊、山萸肉、巴戟天、生薏苡仁、炒白芍、川牛膝、独一味、生甘草组成,具有滋补肝肾、强筋健骨、活血化瘀、缓解疼痛的疗效。康俊峰等^[10]研究表明膝痹宁Ⅱ方可以联合脂肪干细胞外泌体调控线粒体自噬来改善膝骨关节炎。曹子丰等^[4]对膝痹宁Ⅱ方治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎临床疗效进行了回顾性队列研究,得出临床应用膝痹宁Ⅱ口服联合常规西药治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎疗效优于常规西药治疗的结论。本研究基于疼痛行为学评估各组大鼠疼痛反应阈值,双重免疫荧光法检测背根神经节组织中 PGP9.5 和 c-Fos 的表达,ELISA 法检测大鼠血清神经生长因子和 P 物质含量,发现相比于模型组,膝痹宁Ⅱ方干预后各组大鼠疼痛指标均降低,表明膝痹宁Ⅱ方可以缓解膝骨关节炎大鼠疼痛,并且浓度越高作用越明显。

过往研究中 TRPs 离子通道及 Netrin-1 在外周痛敏中的作用引起了关注,TRPs 离子通道对温度、化学刺激和机械应力等多种刺激敏感,能够调节疼痛感知,这些通道的激活也与周围神经的敏感性增加有关,导致痛敏的现象,尤其是 TRPV1 和 TRPA1 信号分子,在疼痛信号的传导中发挥关键作用^[11]。Liu 等^[3]研究发现神经生长因子信号通过增加 TRPV1 标记膝骨关节炎大鼠滑膜感觉神经传导,加剧膝骨关节炎周围痛觉减退,这意味着 TRPV1 的表达在膝骨关节炎的疼痛机制中起到了促进作用。本研究通过 q-PCR 及 Western Blot 检测了各组大鼠背根神经节组织中的 TRPV1 和 TRPA1 的表达水平,发现与模型组相比,膝痹宁Ⅱ方抑制了 TRPV1 和 TRPA1 的表达水平,说明膝痹宁Ⅱ方可以作用于 TRPs 离子通道并抑制其激活。

Netrin-1 是一种重要的细胞外基质蛋白,包含多个结构域,这些结构域使其能够与多种受体结合(如 DCC 和 UNC5),这些结合的特定位置决定了其在细胞信号传导中的作用^[12]。Netrin-1 主要在神经系统发育中发挥关键作用,是与外周痛敏关系密切的另外一个因子。Ni 等^[5]研究证明,来自破骨细胞中的

Netrin-1 通过对多孔终板的神经传导,介导 PGE₂ 诱导的小鼠脊柱超敏反应,这一结论暗示 Netrin-1 引发的内板多孔性和感觉神经支配是疼痛的潜在治疗靶点。另有研究表明,滑膜纤维化对血管内皮细胞的激活促进了 Netrin-1 诱导的感觉神经萌发,加剧了疼痛敏感性,这提示 Netrin-1 与膝骨关节炎的外周痛敏程度负相关^[13]。在本研究中,通过 q-PCR 及 Western Blot 等技术对各组大鼠背根神经节组织的 Netrin-1 和 DCC 因子进行检测,发现模型组大鼠的 Netrin-1 和 DCC 表达与对照组相比明显升高,而在膝痹宁Ⅱ方干预后有下降趋势,这一结果提示膝痹宁Ⅱ方干预 Netrin-1 的表达。

综上所述,膝痹宁Ⅱ方对膝骨关节炎大鼠疼痛有改善作用,且是通过抑制 TRPs 离子通道及 Netrin-1 的表达,从而降低外周痛敏实现的。本研究均为在体实验,还存在一些局限性,后续可以加入一些离体实验来提高结论的可靠性。

参考文献

- [1] TAO T, SHI M P, TAN B Y, et al. Evaluation of traditional Chinese exercise for knee osteoarthritis (KOA): an overview of systematic reviews[J]. *Syst Rev*, 2024, 13(1):187.
- [2] ZHANG L, LI M, LI X, et al. Characteristics of sensory innervation in synovium of rats within different knee osteoarthritis models and the correlation between synovial fibrosis and hyperalgesia[J]. *J Adv Res*, 2021, 35:141-151.
- [3] LIU Z, LI M, ZHANG L, et al. NGF signaling exacerbates KOA peripheral hyperalgesia via the increased TRPV1-labeled synovial sensory innervation in KOA rats[J]. *Pain Res Manag*, 2024:1552594.
- [4] 曹子丰, 梅伟, 张立, 等. 膝痹宁Ⅱ方内服治疗寒湿痹阻型膝骨关节炎临床疗效的回顾性队列研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(14):122-129.
- [5] NI S, LING Z, WANG X, et al. Sensory innervation in porous endplates by Netrin-1 from osteoclasts mediates PGE₂-induced spinal hypersensitivity in mice[J]. *Published Correction Appears in Nat Commun*, 2020, 11(1):149.
- [6] 郇松玮, 查振刚, 王华军, 等. miR-214 在小鼠骨关节炎软骨及软骨下骨中的表达分析[J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27(7):641-645.
- [7] 刘德仁, 廖太阳, 魏义保, 等. 基于 PI3K/AKT/HIF-1 α 信号通路研究易层敷贴缓解 TGF- β 1 诱导的膝骨关节炎大鼠滑膜纤维化的机制[J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(8):738-745.
- [8] AHMAD M A, HAMID M S A, YUSOF A. Effects of low-level and high-intensity laser therapy as adjunctive to rehabilitation exercise on pain, stiffness and function in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Physiotherapy*, 2022, 114:85-95.

- (1):36-45.
- [2] 刘敏敏,李锂,马小来.积雪草苷柔性纳米脂质体凝胶剂的研制及体外评价[J].中国医药工业杂志,2013,44(11):1120-1122.
- [3] NIE X,ZHANG H,SHI X,et al. Asiaticoside nitric oxide gel accelerates diabetic cutaneous ulcers healing by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2020,79:106109.
- [4] FRANZ S,ERTEL A,ENGEL K M,et al. Overexpression of S100A9 in obesity impairs macrophage differentiation via TLR4-NF- κ B-signaling worsening inflammation and wound healing[J]. *Theranostics*,2022,12(4):1659-1682.
- [5] LIU K,YIN Y,SHI C,et al. Asiaticoside ameliorates DSS-induced colitis in mice by inhibiting inflammatory response, protecting intestinal barrier and regulating intestinal microecology[J]. *Phytother Res*,2024,38(4):2023-2040.
- [6] 雷霆,孙东旭,周军,等.基于 Wnt/ β -catenin 信号通路的三七/白及胶海绵促进糖尿病足溃疡模型大鼠创面愈合的作用机制研究[J].中国药房,2019,30(4):483-487.
- [7] 张晶,贾翠楠,何冰,等.金丝桃苷抑制 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子- κ B 信号通路减轻牙周炎大鼠牙周组织损伤实验研究[J].陕西医学杂志,2023,52(11):1463-1467.
- [8] FENG L,LIU Y,CHEN Y,et al. Injectable antibacterial hydrogel with asiaticoside-loaded liposomes and ultrafine silver nanosilver particles promotes healing of burn-infected wounds [J]. *Adv Healthc Mater*,2023,12(22):e2203201.
- [9] LEE J H,KIM H L,LEE M H,et al. Asiaticoside enhances normal human skin cell migration, attachment and growth in vitro wound healing model[J]. *Phytomedicine*,2012,19(13):1223-1227.
- [10] SGUIZZATO M,ESPOSITO E,CORTESI R. Lipid-based nanosystems as a tool to overcome skin barrier[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(15):8319.
- [11] 黎珊珊,区岛良,张梅,等.大黄酚通过核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶-1 信号通路对糖尿病足溃疡大鼠新生血管生成及氧化应激的影响[J].陕西医学杂志,2023,52(12):1660-1664.
- [12] 刘吉斌,周宇,于庆瑞.正骨紫金丸对骨关节炎大鼠软组织的保护作用及其机制[J].中国中医骨伤科杂志,2023,31(8):7-12.
- [13] TANG J,XU L,ZENG Y,et al. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*,2021,91:107272.
- [14] 徐琛,徐辉甫,苏文.积雪草苷对哮喘幼鼠肺组织炎症和 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号影响[J].中国临床药理学杂志,2022,38(6):546-550.
- [15] WANG N,HONG B,ZHAO Y,et al. Dopamine-grafted oxidized hyaluronic acid/gelatin/cordycepin nanofiber membranes modulate the TLR4/NF- κ B signaling pathway to promote diabetic wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*,2024,262(Pt 1):130079.

(收稿日期:2025-02-03)

(上接第 6 页)

- [9] O-SULLIVAN I,KC R,SINGH G,et al. Sensory neuron-specific deletion of tropomyosin receptor kinase a (TrkA) in mice abolishes osteoarthritis (OA) pain via NGF/TrkA intervention of peripheral sensitization[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(20):12076.
- [10] 康俊峰,揭立士,伏厚宇,等.膝痹宁 II 联合脂肪干细胞外泌体调控线粒体自噬改善膝骨关节炎的机制[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(11):111-119.
- [11] CABAÑERO D,VILLALBA-RIQUELME E,FERNÁNDEZ-BALLESTER G,et al. ThermoTRP channels in pain sexual dimorphism: new insights for drug intervention[J]. *Pharmacol Ther*,2022,240:108297.
- [12] XIA X,HU Z,WANG S,et al. Netrin-1: an emerging player in inflammatory diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2022,64:46-56.
- [13] MA Z,WEI Y,LIAO T,et al. Activation of vascular endothelial cells by synovial fibrosis promotes Netrin-1-induced sensory nerve sprouting and exacerbates pain sensitivity[J]. *J Cell Mol Med*,2023,27(23):3773-3785.

(收稿日期:2025-01-01)