



中国组织工程研究

Chinese Journal of Tissue Engineering Research

ISSN 2095-4344, CN 21-1581/R

《中国组织工程研究》网络首发论文

题目： 人参多糖干预创伤性关节炎模型大鼠前列腺素E₂/6-酮-前列腺素F_{1α}的表达
作者： 李蕊，张桂红，王涛，樊萍
网络首发日期： 2023-04-21
引用格式： 李蕊，张桂红，王涛，樊萍. 人参多糖干预创伤性关节炎模型大鼠前列腺素E₂/6-酮-前列腺素F_{1α}的表达[J/OL]. 中国组织工程研究.
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1581.R.20230420.1544.010.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

人参多糖干预创伤性关节炎模型大鼠前列腺素 E₂/6-酮-前列腺素 F_{1α} 的表达

李蕊¹, 张桂红², 王涛², 樊萍³

https://doi.org/10.12307/2023.999

投稿日期：2022-10-26

采用日期：2023-01-18

修回日期：2023-04-03

中图分类号：

R459.9; R318; R365

文章编号：

2095-4344(2024)00-00000-06

文献标识码：A

文章快速阅读：人参多糖对创伤性关节炎模型大鼠前列腺素 E₂/6-酮-前列腺素 F_{1α} 表达的影响



文题释义：

骨关节炎：为一种常见的慢性退行性关节疾病，以关节软骨进行性退化、健康软骨基质代谢紊乱、软骨下骨硬化、软骨下囊肿形成和骨赘形成为特征。骨关节炎的发生和发展是多因素的，如炎症细胞因子的分泌、关节软骨的机械损伤和软骨细胞的凋亡。

人参多糖：为五加科植物人参最关键的生物活性成分之一，作为一种高分子葡聚糖，由人参中性糖和人参果胶两部分共同组成，临床上对治疗神经、心血管及免疫系统等疾病具有一定作用。

摘要

背景：目前已有研究发现植物人参提取物对骨关节炎有明显的改善作用，但是关于人参多糖对骨关节炎的治疗作用尚未见报道。

目的：探讨人参多糖干预创伤性关节炎模型大鼠前列腺素 E₂/6-酮-前列腺素 F_{1α} 的表达变化。

方法：选取 60 只雄性 SD 大鼠，随机分为健康组、模型组、人参多糖低、中、高剂量组、地塞米松组，除健康组外，其余大鼠均建立创伤性关节炎模型。造模成功后，健康组与模型组采用生理盐水 0.2 mL 腹腔注射，人参多糖低、中、高剂量组分别采用 0.1, 0.25, 0.5 μg/mL 人参多糖 0.2 mL 腹腔注射，地塞米松组采用 0.2 mg/kg 地塞米松腹腔注射，均每 3 d 注射一次，连续干预 4 周。给药结束后采用 ELISA 法检测大鼠血清中前列腺素 E₂、6-酮-前列腺素 F_{1α} 水平，Mankin's 评分法检测大鼠膝关节软骨功能，苏木精-伊红染色观察大鼠膝关节病理形态，免疫印迹与 PCR 分别检测关节软骨组织中肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β、白细胞介素 10 的表达。

结果与结论：①与模型组比较，人参多糖中剂量组、地塞米松组大鼠血清前列腺素 E₂ 降低，6-酮-前列腺素 F_{1α} 升高 (P < 0.05)；与人参多糖中剂量组、地塞米松组比较，人参多糖高剂量组大鼠上述指标显著改善 (P < 0.05)；人参多糖中剂量组及地塞米松组无差异 (P > 0.05)；②与模型组比较，人参多糖中剂量组、地塞米松组大鼠 Mankin's 评分降低 (P < 0.05)；与人参多糖中剂量组、地塞米松组比较，人参多糖高剂量组 Mankin's 评分显著降低 (P < 0.05)；人参多糖中剂量组及地塞米松组无差异 (P > 0.05)；③模型组与人参多糖低剂量组大鼠软骨组织层明显变薄，深达骨质层的裂隙及软骨细胞大量丢失，潮线严重断裂、模糊，滑膜层胶原纤维增多、增粗，可见大量软骨细胞被破坏，排列不规则；人参多糖中剂量组、地塞米松组较模型组改善；人参多糖高剂量组较人参多糖中剂量组改善；④与模型组比较，人参多糖中剂量组、地塞米松组大鼠关节软骨组织中肿瘤坏死因子 α、白细胞介素 1β 表达降低，白细胞介素 10 表达升高 (P < 0.05)；与人参多糖中剂量组、地塞米松组比较，人参多糖高剂量组大鼠关节中上述指标显著改善 (P < 0.05)；人参多糖中剂量组及地塞米松组无差异 (P > 0.05)；⑤提示人参多糖可改善创伤性关节炎大鼠炎症水平及病理形态，降低 Mankin's 评分，其中人参多糖高剂量组效果最好，其作用机制可能与调控前列腺素 E₂/6-酮-前列腺素 F_{1α} 表达水平有关。

关键词：人参多糖；创伤性关节炎；前列腺素 E₂；6-酮-前列腺素 F_{1α}；动物模型

缩略语：前列腺素 E₂；prostaglandin E₂；PGE-2；6-酮-前列腺素 F_{1α}；6-Keto-prostaglandin F_{1α}；6-keto-PGF_{1α}；肿瘤坏死因子 α；Tumor necrosis factor, TNF-α；白细胞介素：interleukin, IL

Effect of ginseng polysaccharide on the expression of prostaglandin E₂/6-keto-prostaglandin 1α in traumatic osteoarthritis model rats

Li Rui¹, Zhang Guihong², Wang Tao², Fan Ping³

¹Shaanxi Vocational and Technical College of Energy, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China; ²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710007, Shaanxi Province, China; ³The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine, Xi'an 710007, Shaanxi Province, China

Li Rui, Master, Associate professor, Shaanxi Vocational and Technical College of Energy, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China

Corresponding author: Li Rui, Shaanxi Vocational and Technical College of Energy, Xianyang 712000, Shaanxi Province, China

¹ 陕西能源职业技术学院，陕西省咸阳市 712000；² 陕西省人民医院，陕西省西安市 710007；³ 西安交通大学医学院第一附属医院，陕西省西安市 710007

第一作者：李蕊，女，1982 年生，山东省滨州市人，汉族，2014 年西安交通大学毕业，硕士，副教授，主要从事中医药文化传播方面的研究。

通讯作者：李蕊，硕士，副教授，陕西能源职业技术学院，陕西省咸阳市 712000

https://orcid.org/0000-0002-0010-7348(李蕊)

基金资助：陕西省国际科技合作与交流计划项目 (2016KW-023)，项目负责人：樊萍

引用本文：李蕊，张桂红，王涛，樊萍. 人参多糖干预创伤性关节炎模型大鼠前列腺素 E₂/6-酮-前列腺素 F_{1α} 的表达 [J]. 中国

组织工程研究，2024，28.



Abstract

BACKGROUND: Ginseng extracts have been found to significantly improve osteoarthritis, but the therapeutic effects of ginseng polysaccharide extracts on osteoarthritis have not been reported.

OBJECTIVE: To investigate the effect of ginseng polysaccharide on the expression of prostaglandin E_2 /6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ in traumatic osteoarthritis model rats.

METHODS: Sixty male Sprague-Dawley rats were selected and randomly divided into healthy group, model group, ginseng polysaccharide low-dose group, ginseng polysaccharide medium-dose group, ginseng polysaccharide high-dose group and dexamethasone group. Except for 10 rats in the healthy group, the other rats were taken to establish traumatic osteoarthritis models. The healthy group and model group were given 0.2 mL of normal saline intraperitoneally. The low-, medium-, and high-dose groups were intraperitoneally injected with 0.1, 0.25, 0.5 $\mu\text{g/mL}$ ginseng polysaccharide, respectively. In the dexamethasone group, 0.2mg/kg dexamethasone (0.2 mL) was injected intraperitoneally. Injections were given once every 3 days, for 4 consecutive weeks. Serum prostaglandin E_2 and 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ levels were detected by ELISA. The bone and joint function of rats were assessed by the Mankin's score. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the pathologic morphology of the knee joints of rats. Western blot and PCR were used to detect the protein and mRNA expression of tumor necrosis factor α and interleukin-1 β , interleukin-10 in articular cartilage tissue, respectively.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the model group, serum prostaglandin E_2 levels were decreased in the medium-dose group and dexamethasone group, while serum 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ levels were increased ($P < 0.05$). Compared with the medium-dose group and dexamethasone group, the above-mentioned indicators were significantly improved in the high-dose group, and there was no significant difference between the medium-dose group and dexamethasone group ($P > 0.05$). Compared with the model group, the Mankin's score was reduced in the medium-dose group and dexamethasone group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the medium-dose group and dexamethasone group ($P > 0.05$). Compared with the medium-dose group and dexamethasone group, the Mankin's score was significantly reduced in the high-dose group ($P < 0.05$). The cartilage tissue layer of rats in the model and low-dose groups was significantly thinned, the cracks and chondrocytes deep into the bone layer were largely lost, the tide line was seriously broken and blurred, the collagen fibers in the synovial layer were increased and thickened, and a large number of chondrocytes were destroyed and arranged irregularly. These pathological changes were improved in the medium-dose group and dexamethasone group compared with the model group as well as improved in the high-dose group compared with the medium-dose group. Compared with the model group, the expression of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β was reduced, while the expression of interleukin-10 was increased in the medium-dose group and dexamethasone group ($P < 0.05$). These indicators in the joint were significantly improved in the high-dose group compared with the medium-dose group and dexamethasone group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the medium-dose group and dexamethasone group ($P > 0.05$). To conclude, ginseng polysaccharide can improve the inflammatory level and pathological morphology of traumatic osteoarthritis rats and reduce the Mankin's score. Its mechanism may be related to the regulation of prostaglandin E_2 /6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$ levels.

Key words: ginseng polysaccharide; traumatic osteoarthritis; prostaglandin E_2 ; 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$; animal model

Funding: Shaanxi Province International Science and Technology Cooperation and Exchange Program, No. 2016KW-023 (to FP)

How to cite this article: LI R, ZHANG GH, WANG T, FAN P. Effect of ginseng polysaccharide on the expression of prostaglandin E_2 /6-keto-prostaglandin 1alpha in traumatic osteoarthritis model rats. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2024;28.

0 引言 Introduction

创伤性关节炎是一种以关节软骨退行性病变、继发性软骨增生及骨化为主的病理性改变,主要发生在创伤后、负荷不平衡和活动负荷过重的关节,并以关节疼痛以及活动受限为主要表现^[1-2]。该疾病可发生于任何年龄阶段,现阶段尤其以年轻以及中年人群较为常见,若不及时进行治疗可继发软骨损害,最终导致创伤性关节炎的产生^[3]。创伤性关节炎常伴随关节积液及炎性浸润,当关节软骨细胞类因子等炎性因子侵蚀分解后可使关节腔内营养合成代谢紊乱而造成免疫调节失衡^[4]。前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE-2)是机体的主要炎症因子,当出现感染时,PGE-2可大量产生,进而增加损伤中炎性递质的合成及扩散、滑膜的通透性及关节内渗液^[5]。对于创伤性关节炎的治疗目前临床上常采用外科手术、细胞因子制剂以及基因工程治疗等手段,通过诱导骨细胞生成的生物学方法治疗该类疾病,但均无法高效阻止疾病的发展,且手术治疗不仅成本高昂,也会给患者带来巨大的身心负担^[6]。中医药在临床治疗中的应用越来越广泛,且对于骨科疾病的治疗近年来也有一定研究。中医研究认为,骨关节炎属“骨秀事”“膝痹”范畴,脏腑虚亏导致正气不足,不足则痛,而气虚则易感风、寒、湿、热等邪气,进而邪入骨而痛^[7]。经研究,人参多糖是五加科植物人参的重要生物活性成分之一,是一种高分子葡聚糖,由人参中性糖和人参果胶两部分组成,对治疗神经、心血管及免疫系统等疾病具有一定作用。由于人参多糖中含有D-葡萄糖、D-半乳糖、L-阿拉伯糖等多种活性单糖成分,且这些单糖在人体软骨细胞糖胺多糖的合成中充当重要底物,但现阶段对于人参多糖在

骨关节炎中的作用机制相关报道较少^[8]。因而,此次研究通过探讨人参多糖对创伤性关节炎大鼠关节软骨的保护作用机制,为人参多糖治疗创伤性关节炎的作用机制和疗效研究提供有力依据。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 随机动物对照实验,单因素方差分析。

1.2 时间及地点 实验于2020年1-12月在陕西省人民医院完成。

1.3 材料

1.3.1 实验大鼠 选取健康雄性SD大鼠60只,8周龄,体质量150-250g,由广东省医学实验动物中心提供,使用许可证号:SCXK(粤)2019-0075。在室温为15-25℃每日光照12h的室内饲养,湿度为35%-70%,给予标准饲料,自来水自由摄取。所有操作严格按照陕西省人民医院动物伦理委员会动物管理与使用指南执行,批准号:20210204。

1.3.2 药物、试剂与仪器 人参多糖(陕西斯诺特生物技术有限公司,纯度50%);戊巴比妥钠(上海伊卡生物技术有限公司,批号:P0225);地塞米松(上海西格玛奥德里奇贸易有限公司,货号:D4902-100MG);生理盐水(安徽双鹤药业有限公司生产的生理盐水,国药准字:H20054037);辣根过氧化物酶HRP标记亲和纯化山羊抗鼠IgG二抗(上海信裕生物科技有限公司,货号:xy-2691);肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)抗体(武汉华美生物工程有限公司,货号:CSB-EQ023955HU);白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)抗体(上海晶抗生物工程有限公司,货号:JKSW70414);IL-10抗体

(上海泽叶生物科技有限公司, 货号: K019-H148); 石蜡切片机(北京若水合科技有限公司, 型号: CZHS11/ERM-4000); 光学显微镜(日本 OLYMPUS 公司, 型号: BX50); PCR 试剂盒(上海恒雅生物科技有限公司, 货号: XY-SD-R-1048); 电泳仪(北京鸿涛基业科技发展有限责任公司, 型号: HT-SCZ04)。

1.4 方法

1.4.1 模型建立 采用 1% 戊巴比妥钠 (110 mg/kg) 进行麻醉后, 使大鼠仰卧于手术台上, 依据文献 [9] 采用切断膝关节内侧副韧带和切除部分内侧半月板的方式建立大鼠创伤性关节炎模型。对大鼠右后肢膝关节进行剃毛和消毒处理后, 于膝骨内侧纵切长约 2 cm 的切口暴露膝关节, 剪断韧带后完整切除内侧半月板, 并破坏韧带和半月板后, 用生理盐水清洗切口后逐层缝合切口, 术后给予 20×10^4 U 青霉素肌肉注射, 连续使用 3 d, 不固定肢体, 在造模后第 7 日开始连续 15 d 进行驱赶大鼠行为, 每日进行 2 次, 每次约 30 min, 若在此期间大鼠的关节部位出现明显的肿胀、僵硬现象, 且活动明显受限, 同时伴随关节畸形等, 表示此次建模成功。

组织工程实验动物造模过程中的相关问题:

造模目的	构建创伤性关节炎大鼠模型
选择动物的条件	健康雄性大鼠 60 只, 8 周龄, 体质量 150-250 g
模型与所研究疾病的关系	为创伤性关节炎防治研究提供理想的动物模型
动物来源及品系	广东省医学实验动物中心提供
造模技术描述	采用戊巴比妥钠麻醉后, 剃毛和消毒处理, 于膝骨内侧纵切长约 2 cm 的切口暴露膝关节, 剪断韧带后完整切除内侧半月板, 并破坏韧带和半月板
动物数量及分组方法	将 60 只大鼠随机分为健康组、模型组、人參多糖低剂量组、人參多糖中剂量组、人參多糖高剂量组、地塞米松组, 每组 10 只
造模成功评价指标	大鼠步态行为明显不同
造模后观察指标	大鼠血清前列腺素 E_2 、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 测定; 膝关节软骨组织 Mankin's 评分、苏木精-伊红染色及肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1β 、白细胞介素 10 蛋白及 mRNA 测定
造模后动物处理	收集大鼠血液, 取血清, 麻醉处死, 取出膝关节软骨
伦理委员会批准	该实验方案经陕西省人民医院动物实验中心伦理委员会批准

1.4.2 分组给药 将 60 只大鼠采用随机数字表法随机分为健康组、模型组、人參多糖低剂量组、人參多糖中剂量组、人參多糖高剂量组、地塞米松组, 除健康组外, 其余大鼠均建立创伤性关节炎模型。造模成功后, 健康组与模型组采用生理盐水 0.2 mL 腹腔注射, 人參多糖低、中、高剂量组分别采用 0.1, 0.25, 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 人參多糖 0.2 mL 腹腔注射, 地塞米松组采用 0.2 mg/kg 地塞米松腹腔注射, 均每 3 d 注射一次, 连续干预 4 周。

1.5 主要观察指标

1.5.1 ELISA 检测大鼠血清中 PGE-2、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-Keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$, 6-keto-PGF $_{1\alpha}$) 水平 给药结束后 24 h 采用 1% 戊巴比妥钠 (110 mg/kg) 将大鼠麻醉后经腹主动脉取血 5 mL, 4 000 r/min 离心 15 min 后分离血清, 于 -20°C 保

存待用, 采用双抗夹心 ELISA 试剂盒测定 PEG-2、6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 水平, 取血清标本 200 μL , 测定前室温复溶后离心取上清液测定, 用酶标仪在 300 nm 测定吸光度值, 根据样品的吸光度值在坐标上找出对应的浓度并以 ng/L 表示。

1.5.2 Mankin's 评分法检测大鼠膝关节软骨组织状况 所有实验大鼠采用颈椎脱臼法处死后, 切取膝关节、剔净软组织, 用 PBS 冲洗后, 大体观察并照相后用体积分数 10% 中性甲醛溶液固定待测。依据文献 Mankin's 法评价大鼠膝关节软骨状况, 其中正常为 0 级, 1 级为表层破坏, 2 级为血管翳及表层破坏, 3 级为浅层裂隙形成, 4 级为局限性深达骨质的裂隙, 5 级为大面积深达骨质的软骨缺如, 6 级为负重区软骨全部丢失^[10]。

1.5.3 苏木精-伊红染色 剔除大鼠膝关节表面肌肉等组织, 固定于 40 g/L 多聚甲醛溶液中, 于 24 h 后采用 pH 7.2 的乙二胺四乙酸溶液脱钙, 每日 3 次进行更换, 4 周后可将大头针刺入骨组织表示脱钙完全, 采用乙醇脱水, 将选好的石蜡切片置于 70°C 的保温箱中 1 h 进行烘干, 经无水乙醇、体积分数 80% 乙醇、60% 乙醇和 70% 乙醇脱水后用清水冲洗, 于 80°C 烤箱中烘烤 15 min 后于苏木精中染色 10 min, 清洗后采用伊红染色 1 min, 70°C 烤箱烤干后进行中性树脂封固, 骨组织切片于显微镜下观察后拍照。

1.5.4 免疫印迹检测大鼠膝关节软骨组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 蛋白表达 用 RIPA 裂解液进行软骨组织蛋白质提取, BCA 法测定蛋白质含量, 调整蛋白质浓度为 30 $\mu\text{g}/10 \mu\text{L}$ 进行 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳, 将电泳后的蛋白转移至 PVDF 膜封闭液封闭, 5°C 过夜, 用一抗 TNF- α (1 : 1 000)、IL-1 β (1 : 1 500)、IL-10(1 : 1 000) 和多克隆抗体 β -actin(1 : 2 000) 孵育 1 h 后, TBS 洗涤 3 次, 15 min/次, 分别用辣根过氧化物酶标记的山羊抗鼠 IgG(1 : 5 000) 室温孵育 1 h, TBS 洗涤 3 次, 15 min/次, 后将膜浸入 ECL 工作液, 经 X 射线曝光、显影后检测获取图象观察结果。

1.5.5 PCR 检测大鼠膝关节软骨组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 mRNA 表达 取大鼠软骨组织 100 mg 用液氮在研钵中研磨成匀浆, 移入玻璃匀浆器, 加入 3 mL TRIzol 试剂及 100 μL 氯仿提取总 RNA, 核酸定量仪检测提取 RNA 的浓度和纯度, 按照第一链合成系统说明书进行反转录制备 cDNA, 以 β -actin 为内参进行荧光定量 PCR 扩增以检测各组 TNF- α mRNA、IL-1 β mRNA、IL-10 mRNA 表达, 70°C 预处理 5 min, 循环 1 次, 90°C 预变性 3 min, 循环 1 次, 70°C 变性 3 min, 60°C 退火 15 s, 70°C 延伸 20 s, 循环 30 次, 各组均设 3 个复孔, PCR 产物用 2% 琼脂糖凝胶电泳, 紫外灯下观察照相, 将照片通过凝胶图像分析系统进行析, PCR 产物量以吸光度 \times 面积表示, 根据 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 值计算相对表达, 见表 1。

1.6 统计学分析 采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较用单因素方差分析, 两组间比较采用 LSD-t 检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。文章统计学方法已经陕西省人民医院生物统计学专家审核。

表 1 | 引物序列

Table 1 | Primer sequences

基因	方向	引物序列
肿瘤坏死因子 α	F	5'-CAT GAT CCG AGA TGT GGA ACT GGC-3'
	R	5'-CTG GCT CAG CCA CTC CAG-3'
白细胞介素 1 β	F	5'-GAC CTG TTC TTT GAG GCT GAC-3'
	R	5'-TCC ATC TTC TTT GGG TAT TGT T-3'
白细胞介素 10	F	5'-TAA GGG TTA CTT GGG TTG CCA AGC C-3'
	R	5'-AGG GAA ATC GAT GAC AGC G-3'
β -actin	F	5'-CCC ATC TAT GAG GGT TAC GC-3'
	R	5'-TTT AAT GTC ACG CAC GAT TTC-3'

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 共纳入 60 只大鼠，随机分为健康组、模型组、人參多糖低、中、高剂量组、地塞米松组，每组 10 只。此次实验中所有大鼠均符合实验标准且无脱失现象。

2.2 各组大鼠血清中 PGE-2、6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 表达 与健康组比较，模型组大鼠血清 PGE-2 表达升高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，人參多糖中剂量组大鼠血清 PGE-2 表达降低 ($P < 0.05$)；与人參多糖中剂量组比较，人參多糖高剂量组大鼠血清 PGE-2 表达降低 ($P < 0.05$)；与人參多糖高剂量组比较，地塞米松组大鼠血清 PGE-2 表达升高 ($P < 0.05$)；模型组与人參多糖低剂量组比较无差异 ($P > 0.05$)，人參多糖中剂量组与地塞米松组比较无差异 ($P > 0.05$)。

与健康组比较，模型组大鼠 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 表达降低 ($P < 0.05$)；与模型组比较，人參多糖中剂量组大鼠 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 表达升高 ($P < 0.05$)；与人參多糖中剂量组比较，人參多糖高剂量组大鼠 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 表达升高 ($P < 0.05$)；与人參多糖高剂量组比较，地塞米松组大鼠 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 表达降低 ($P < 0.05$)；模型组与人參多糖低剂量组比较无差异 ($P > 0.05$)，人參多糖中剂量组与地塞米松组比较无差异 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 | 各组大鼠血清前列腺素 E $_2$ (PGE-2)，6-酮-前列腺素 F $_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) 表达 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$, ng/L)

Table 2 | Serum levels of prostaglandin E $_2$ and 6-keto-prostaglandin F $_{1\alpha}$ in rats

组别	PGE-2	6-keto-PGF $_{1\alpha}$
健康组	102.02 \pm 11.85	78.68 \pm 19.52
模型组	186.86 \pm 33.02 ^a	39.59 \pm 10.15 ^a
人參多糖低剂量组	179.99 \pm 29.87 ^a	41.17 \pm 10.09 ^a
人參多糖中剂量组	157.41 \pm 22.04 ^{ab}	52.22 \pm 13.25 ^{ab}
人參多糖高剂量组	122.11 \pm 15.43 ^{abc}	62.32 \pm 16.79 ^{abc}
地塞米松组	149.75 \pm 20.66 ^{abd}	49.86 \pm 14.78 ^{abd}
F 值	19.770	10.180
P 值	< 0.001	< 0.001

表注：与健康组比较，^a $P < 0.05$ ；与模型组、人參多糖低剂量组比较，^b $P < 0.05$ ；与人參多糖中剂量组比较，^c $P < 0.05$ ；与人參多糖高剂量组比较，^d $P < 0.05$

2.3 各组大鼠膝关节软骨组织 Mankin's 评分表达 与健康组比较，模型组大鼠 Mankin's 评分增高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，人參多糖中剂量组大鼠 Mankin's 评分降低 ($P < 0.05$)；与人參多糖中剂量组比较，人參多糖高剂量组大鼠 Mankin's 评分降低 ($P < 0.05$)；与人參多糖高剂量组比较，地塞米松组大鼠 Mankin's 评分增高 ($P < 0.05$)；模型组与人參多糖低剂量组比较无差异 ($P > 0.05$)，人參多糖中剂量组与地塞米松组比较无差异 ($P > 0.05$)，见表 3。

表 3 | 各组大鼠骨关节 Mankin's 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 | The Mankin's score of the bone joint of rats

组别	Mankin's 评分 (平均积分)
健康组	0.49 \pm 0.10
模型组	8.51 \pm 1.59 ^a
人參多糖低剂量组	8.46 \pm 1.60 ^a
人參多糖中剂量组	6.52 \pm 1.23 ^{ab}
人參多糖高剂量组	3.78 \pm 0.86 ^{abc}
地塞米松组	6.49 \pm 1.19 ^{abd}
F 值	65.210
P 值	< 0.001

表注：与健康组比较，^a $P < 0.05$ ；与模型组、人參多糖低剂量组比较，^b $P < 0.05$ ；与人參多糖中剂量组比较，^c $P < 0.05$ ；与人參多糖高剂量组比较，^d $P < 0.05$

2.4 苏木精-伊红染色 健康组大鼠关节软骨面光滑、红润，软骨滑膜完整，骨细胞及纤维生长良好且排列规整；模型组与人參多糖低剂量组大鼠软骨组织层明显变薄，深达骨质层的裂隙及软骨细胞大量丢失，潮线严重断裂、模糊，滑膜层胶原纤维增多、增粗，可见大量软骨细胞被破坏，排列不规则；人參多糖中剂量组、地塞米松组表面不平，滑膜层可见胶原纤维增多，仍有软骨细胞被破坏及炎性细胞浸润，潮线仍有紊乱现象；人參多糖高剂量组仅可见少量细胞簇聚集与双重潮线，膝关节面稍显光滑，滑膜层胶原纤维有增粗现象，见图 1。

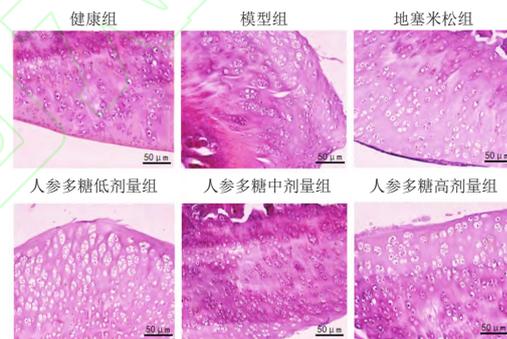


图 1 | 各组大鼠膝关节软骨组织苏木精-伊红染色 ($\times 200$)
Figure 1 | Hematoxylin-eosin staining of the knee cartilage tissue of rats in each group ($\times 200$)

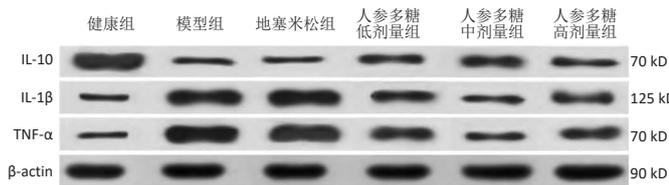
2.5 各组大鼠膝关节软骨组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 蛋白表达 与健康组比较，模型组大鼠骨关节中 TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)；与模型组比较，人參多糖中剂量组大鼠骨关节中 TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)；与人參多糖中剂量组比较，人參多糖高剂量组大鼠骨关节中 TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)；与人參多糖高剂量组比较，地塞米松组大鼠骨关节中 TNF- α 、IL-1 β 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)；模型组与人參多糖低剂量组比较无差异 ($P > 0.05$)，人參多糖中剂量组与地塞米松组比较无差异 ($P > 0.05$)。

与健康组比较，模型组大鼠骨关节中 IL-10 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)；与模型组比较，人參多糖中剂量组大鼠骨关节中 IL-10 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)；与人參多糖中剂量组比较，人參多糖高剂量组大鼠骨关节中 IL-10 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)；与人參多糖高剂量组比较，地塞米松组大鼠骨关节中 IL-10 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)；模型组与人參多糖低剂量组比较无差异 ($P > 0.05$)，人參多糖中剂量组与地塞米松组比较无差异 ($P > 0.05$)。见表 4 及图 2。

表 4 | 各组大鼠膝关节软骨组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 蛋白表达 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)
Table 4 | Protein expressions of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-10 in the articular cartilage of the rat knee

组别	TNF- α	IL-1 β	IL-10
健康组	1.11 \pm 0.05	1.03 \pm 0.02	5.21 \pm 1.15
模型组	5.51 \pm 1.72 ^a	5.02 \pm 1.22 ^a	1.09 \pm 0.04 ^a
人參多糖低剂量组	5.38 \pm 1.67 ^a	4.86 \pm 1.08 ^a	1.15 \pm 0.06 ^a
人參多糖中剂量组	4.10 \pm 1.35 ^{ab}	4.05 \pm 0.76 ^{ab}	2.62 \pm 0.38 ^{ab}
人參多糖高剂量组	2.13 \pm 0.77 ^{abc}	2.33 \pm 0.29 ^{abc}	4.06 \pm 0.79 ^{abc}
地塞米松组	4.08 \pm 1.29 ^{abd}	3.96 \pm 0.69 ^{abd}	2.59 \pm 0.41 ^{abd}
F 值	19.010	38.390	69.520
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表注: 与健康组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组、人參多糖低剂量组比较, ^b $P < 0.05$; 与人參多糖中剂量组比较, ^c $P < 0.05$; 与人參多糖高剂量组比较, ^d $P < 0.05$ 。TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-1 β : 白细胞介素 1 β ; IL-10: 白细胞介素 10



图注: TNF- α 为肿瘤坏死因子 α , IL-1 β 为白细胞介素 1 β , IL-10 为白细胞介素 10

图 2 | 各组大鼠膝关节软骨组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 蛋白表达
Figure 2 | Protein expressions of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-10 in the articular cartilage of the rat knee

2.6 各组大鼠膝关节软骨组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 mRNA 表达 与健康组比较, 模型组大鼠骨关节中 TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 人參多糖中剂量组大鼠骨关节中 TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达降低 ($P < 0.05$); 与人參多糖中剂量组比较, 人參多糖高剂量组大鼠骨关节中 TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达降低 ($P < 0.05$); 与人參多糖高剂量组比较, 地塞米松组大鼠骨关节中 TNF- α 、IL-1 β mRNA 表达升高 ($P < 0.05$); 模型组与人參多糖低剂量组比较无差异 ($P > 0.05$), 人參多糖中剂量组与地塞米松组比较无差异 ($P > 0.05$)。

与健康组比较, 模型组大鼠骨关节中 IL-10 mRNA 表达降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 人參多糖中剂量组大鼠骨关节中 IL-10 mRNA 表达升高 ($P < 0.05$); 与人參多糖中剂量组比较, 人參多糖高剂量组大鼠骨关节中 IL-10 mRNA 表达升高 ($P < 0.05$); 与人參多糖高剂量组比较, 地塞米松组大鼠骨关节中 IL-10 mRNA 表达降低 ($P < 0.05$); 模型组与人參多糖低剂量组比较无差异 ($P > 0.05$), 人參多糖中剂量组与地塞米松组比较无差异 ($P > 0.05$)。见表 5。

3 讨论 Discussion

当关节受到创伤后, 关节软骨会发生退行性变性和继发性增生, 进而导致关节活动功能产生障碍, 且近年来由于创伤和交通事故的高发, 创伤性骨关节炎的发病率也有增加的趋势^[11-12]。创伤后患者的临床表现、诊断方法和治疗方面的考虑与原发骨关节炎相类似, 其病理特征为细胞外基质降解、关节软骨退变、软骨下骨硬化等, 尤其是蛋白多糖的缺失, 可引起软骨细胞的破坏, 导致关节疼痛和功能障碍产生^[13-14]。现阶段, 中药多糖的研究已经成为生物医学领域的热门课题,

表 5 | 各组大鼠膝关节软骨组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 mRNA 表达 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)
Table 5 | Protein expressions of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β and interleukin-10 in the articular cartilage of the rat knee

组别	TNF- α	IL-1 β	IL-10
健康组	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00	1.00 \pm 0.00
模型组	5.42 \pm 1.42 ^a	4.21 \pm 1.05 ^a	0.11 \pm 0.03 ^a
人參多糖低剂量组	5.35 \pm 1.58 ^a	4.75 \pm 1.08 ^a	0.09 \pm 0.02 ^a
人參多糖中剂量组	4.08 \pm 1.29 ^{ab}	3.95 \pm 0.69 ^{ab}	0.29 \pm 0.09 ^{ab}
人參多糖高剂量组	2.08 \pm 0.68 ^{abc}	2.19 \pm 0.20 ^{abc}	0.62 \pm 0.17 ^{abc}
地塞米松组	4.02 \pm 1.31 ^{abd}	3.87 \pm 0.58 ^{abd}	0.31 \pm 0.10 ^{abd}
F 值	22.350	39.010	151.200
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表注: 与健康组比较, ^a $P < 0.05$; 与模型组、人參多糖低剂量组比较, ^b $P < 0.05$; 与人參多糖中剂量组比较, ^c $P < 0.05$; 与人參多糖高剂量组比较, ^d $P < 0.05$ 。TNF- α : 肿瘤坏死因子 α ; IL-1 β : 白细胞介素 1 β ; IL-10: 白细胞介素 10

且相关研究发现, 中药多糖具有抗肿瘤、增强免疫、降压降糖、活血抗栓、增强骨髓造血功能及保护肝肾脏器等多种功效^[15-17]。此文主要针对人參多糖在治疗创伤性骨关节炎疾病中的作用机制进行探究, 意在为日后临床人參多糖对相关疾病的治疗提供一定思路。

PGE-2 与 6-keto-PGF_{1 α} 是属于前列腺素类的两个重要因子, 是由细胞膜上的花生四烯酸经环氧化酶催化形成的, 且 PGE-2 是机体的主要炎症因子, 当出现感染时 PGE-2 可大量产生, 进而促进炎症的发展^[18]。而当创伤性骨关节炎产生时往往伴随炎症反应加剧, 此次研究中, 与健康组相比模型组与人參多糖低剂量组大鼠血清 PGE-2 表达升高; 与模型组相比人參多糖中剂量组与地塞米松组大鼠血清 PGE-2 表达降低; 与人參多糖中剂量组相比人參多糖高剂量组大鼠血清 PGE-2 表达降低, 且 6-keto-PGF_{1 α} 表达与之呈负相关, 表示人參多糖可能对创伤性骨关节炎中的 PGE-2/6-keto-PGF_{1 α} 水平具有一定调节作用。相关研究表明, 创伤性骨关节炎出现时常伴随关节积液的产生, 其病理改变以炎性浸润关节腔、滑膜以及关节面软骨被破坏、变性为主, 而 PGE-2、6-keto-PGF_{1 α} 等因子的失衡可使关节腔内透明质酸合成代谢紊乱、血液瘀滞, 进而加重局部组织微循环障碍和骨关节炎的损伤, 造成关节退行性病变^[19]。人參多糖是中药人參的主要药物成分之一, 对造血干细胞和造血祖细胞的增殖与分化有明确的刺激作用, 具有调节免疫、抗氧化、抗病毒和降血糖等多种生物学活性。分析其调节 PGE-2、6-keto-PGF_{1 α} 的机制可能与改善关节炎中的炎症因子以及氧化功能相关, 但具体的调控机制仍需进一步探究。

相关研究发现, 人參成分可能通过诱导关节软骨细胞糖胺聚糖合成酶活性, 和增加软骨细胞糖胺聚糖和关节腔积液中透明质酸的合成, 进而改善关节软骨组织微循环缺血状态, 促进血管舒张和病变组织的新陈代谢^[20]。因而此文推测, 人參多糖可能通过改善 PGE-2、6-keto-PGF_{1 α} 等因子在关节瘀血状态的不平衡性, 以防止血栓和炎性递质的合成、扩散, 在降低痛阈和关节滑膜表面神经神经末梢对炎性因子刺激的同时, 起到降低软骨周围组织损伤和缓解骨关节炎的作用。目前认为的创伤性骨关节炎病理学特征是由于关节软

骨损伤而造成的软骨变性,以及关节软骨外基质合成与降解的失衡过程,因此,有效改善骨关节损伤造成的关节腔内平衡介质破坏现象对于骨保护至关重要^[21-22]。此次研究中,与健康组相比,模型组与人参多糖低剂量组大鼠 Mankin's 评分增高;与模型组相比,人参多糖中剂量组与地塞米松组大鼠 Mankin's 评分降低;与人参多糖中剂量组相比,人参多糖高剂量组大鼠 Mankin's 评分降低,表示人参多糖对改善大鼠骨关节功能 Mankin's 评分具有积极作用。相关研究表明,创伤性骨关节炎发生时,体内炎症因子可刺激滑膜细胞的分化,进而破坏骨细胞导致软骨组织损伤的加剧,影响骨关节的修复^[23-24]。传统中药人参、当归等对骨关节炎有一定的疗效,而人参多糖可分解软骨基质中胶原、蛋白多糖,增加软骨细胞内葡萄糖醛酸转移酶 I 的表达,促进炎症状态下软骨细胞糖胺多糖的合成,抑制炎症中氧自由基的生成,进而减轻关节软骨退变,起到促进骨愈合的作用^[25]。

创伤性关节炎多数伴随患处明显的红肿、功能受限的同时,也会出现 IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 水平失衡等免疫紊乱现象,说明炎症因子在关节炎的发生发展过程中具有重要作用^[26-27]。此次研究表明,经人参多糖干预后大鼠的骨关节中 TNF- α 、IL-1 β 表达有所升高,IL-10 表达下降,表示人参多糖对创伤性关节炎大鼠体内的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-10 表达具有一定调节作用。创伤性关节炎中在软骨细胞和滑膜细胞内的 IL-1 β 和 TNF- α 增高可以破坏软骨细胞中合成代谢与分解代谢的平衡,引起关节软骨代谢障碍。IL-1 β 和 TNF- α 可通过对炎症反应转录因子与核因子 κ B 发挥介导作用而加重骨关节损伤^[28-29]。有学者在研究中表示,人参多糖可能通过抑制 TNF- α 、IL-1 β 及人单核细胞、中性粒细胞等产生的细胞因子表达,降低炎症细胞因子的水平,并通过上调 IL-10 表达改善炎症反应^[30]。

综上所述,人参多糖可改善创伤性关节炎大鼠炎症水平及病理形态,降低 Mankin's 评分,其作用机制可能与调控 PGE-2/6-keto-PGF_{1 α} 水平有关。但此文存在一定的不足之处,仅通过实验验证了人参多糖降低 TNF- α 、IL-1 β 和升高 IL-10,调控 PGE-2/6-keto-PGF_{1 α} 表达,对于人参多糖通过参与调控的具体机制以及必然联系仍需进一步探究,同时未进行目标蛋白的免疫组化分析,会在日后的实验中继续进行完善。

致谢:感谢我的导师,在论文的选题、搜集资料和写作阶段给予我极大的关怀和鼓励。

作者贡献:李蕊负责实验设计,张桂红负责实验实施,王涛、樊萍负责指标测定。

利益冲突:文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明:这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让:文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范:该文章撰写遵守了国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] O'BRIEN MS, MCDUGALL JJ. Neurophysiological assessment of joint nociceptors in the rat medial meniscus transection model of post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(9):1255-1264.
- [2] MENDEZ ME, SEBASTIAN A, MURUGESH DK, et al. LPS-Induced Inflammation Prior to Injury Exacerbates the Development of Post-Traumatic Osteoarthritis in Mice. *J Bone Miner Res*. 2020;1(11):35.
- [3] SAITO M, NISHITANI K, KEDA HO, et al. A VCP modulator, KUS121, as a promising therapeutic agent for post-traumatic osteoarthritis. *Sci Rep*. 2020;10(1):20787.
- [4] HART ML. An Evidence-Based Systematic Review of Human Knee Post-Traumatic Osteoarthritis (PTOA): Timeline of Clinical Presentation and Disease Markers, Comparison of Knee Joint PTOA Models and Early Disease Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1996.
- [5] KHALIL HE, IBRAHIM H, AHMED EA, et al. Orientin, a Bio-Flavonoid from *Trigonella hamosa* L. Regulates COX-2/PGE-2 in A549 Cell Lines via miR-26b and miR-146a. *Pharmaceuticals*. 2022;15(2):154.
- [6] LI JQ, HAO X, SUN ZG, et al. The outcomes of post-traumatic arthritis vs osteoarthritis following primary total knee arthroplasty: A protocol of matched cohort study. *Medicine*. 2020;99(19):e20077.
- [7] 吴鹏, 郭军. 代谢组学在中医药治疗膝骨关节炎中应用的研究进展 [J]. *中国医药*, 2021, 16(9):1420-1422.
- [8] 王璐, 孙小虎, 刘春娜, 等. 人参多糖通过下调炎症因子及 AKT 防治结肠癌的研究 [J]. *重庆医学*, 2020, 49(22):3693-3697.
- [9] 陈连旭, 傅欣, 于长隆, 等. 内侧副韧带切断合并部分半月板切除对大鼠膝关节软骨、滑膜和细胞因子的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2006, 25(6):655-657.
- [10] 姚合梅, 王政, 崔瑾, 等. 苗药验方皮部熏洗对骨关节炎大鼠软骨细胞凋亡与增殖的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2013, 37(7):893-896.
- [11] BROCKMAN BS, MAUPIN JJ, THOMPSON SF, et al. Complication Rates in Total Knee Arthroplasty Performed for Osteoarthritis and Post-Traumatic Arthritis: A Comparison Study- ScienceDirect. *J Arthroplasty*. 2020;35(2):371-374.
- [12] LI EQ, ZHANG JL. Therapeutic effects of triptolide from *Tripterygium wilfordii* Hook. f. on interleukin-1-beta-induced osteoarthritis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2020;883:173341.
- [13] LIU Y, ZHAO XD, ZHOU C, et al. Lingering Risk: A Meta-analysis of Outcomes following Primary Total Knee Arthroplasty for Patients with Post-Traumatic Arthritis. *Int J Surg*. 2020;77:163-172.
- [14] GOMES LMRS, CZECZKO NG, ARAÚJO RLTM, et al. Effect of intra-articular dexmedetomidine on experimental osteoarthritis in rats. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245194.
- [15] 徐洋洋, 孙成新, 丁侃, 等. 活血化痰中药多糖的抗癌活性及其机制研究 [J]. *上海中医药大学学报*, 2022, 36(4):1-11.
- [16] 万浩芳, 应佳妮, 关琦, 等. 人参多糖对冠心病大鼠心肌细胞线粒体的保护作用 [J]. *现代食品科技*, 2020, 36(11):24-28+60.
- [17] HUANG S, CHEN F, CHEN H. Modification and application of polysaccharide from traditional Chinese medicine such as *Dendrobium officinale*. *Int J Biol Macromol*. 2020;157:385-393.
- [18] 沈哲司, 王宏, 郭广洋, 等. 消化性溃疡并发消化道出血的危险因素及其与血清 PGE-2、6-Keto-PGF_{1 α} 的关系 [J]. *山东医药*, 2020, 60(35):71-74.
- [19] 吴弢, 高翔, 王拥军, 等. 益气化痰利水方对骨关节炎兔前列腺素代谢的影响 [J]. *老年医学与保健*, 2004, 1(1):24-26.
- [20] 高志. 药用植物人参活性成分人参皂甙 Rb1 对大鼠骨关节炎和蛋白多糖降解的作用 [J]. *分子植物育种*, 2022, 20(14):4800-4806.
- [21] 刘鹏, 赵茂盛, 曹国定, 等. 创伤性关节炎手术治疗现状 [J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(5):559-567.
- [22] KEENAN CM, RAMOS-MUCCI L, KANAKIS I, et al. Post-traumatic osteoarthritis development is not modified by postnatal chondrocyte deletion of CCN2. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):57.
- [23] MA X, ZHANG Z, SHEN M, et al. Changes of type II collagenase biomarkers on IL-1 β -induced rat articular chondrocytes. *Exp Ther Med*. 2021;21(6):582.
- [24] 李惠娟, 张栋, 张晓哲, 等. 针刀、圆利针干预膝骨关节炎模型大鼠对 β -内啡肽及前列腺素 E-2 水平的影响 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(9):153-155+184.
- [25] XU C, NI S, ZHUANG C, et al. Polysaccharide from *Angelica sinensis* attenuates SNP-induced apoptosis in osteoarthritis chondrocytes by inducing autophagy via the ERK1/2 pathway. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):47.
- [26] 谭艳, 宁丽常, 蹇孝丽, 等. 胶原诱导性关节炎大鼠血清 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 及 IL-10 水平变化 [J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45(1):18-22.
- [27] AMERICA MC, RAYMUNDO C, MAGLALENA MS, et al. Latexin expression correlated with mineralization of articular cartilage during progression of post-traumatic osteoarthritis in a rat model. *Histol Histopathol*. 2020;35(3):269-278.
- [28] 董勇勇, 段广斌, 茹嘉, 等. 膝关节炎患者血清 IL-1 β 、TNF- α 表达及其与术后疼痛指标的关系 [J]. *中国实用医刊*, 2022, 49(18):54-57.
- [29] CHERY DR, HAN B, LI Q, et al. Early Changes in Cartilage Pericellular Matrix Micromechanobiology Portend the Onset of Post-Traumatic Osteoarthritis. *Acta Biomater*. 2020;111(1):267-278.
- [30] ALONSO B, BRAVO B, MEDIIVILLA L, et al. Osteoarthritis-related biomarkers profile in chronic anterior cruciate ligament injured knee. *Knee*. 2020;27(1):51-60.

(责任编辑: GD, ZN, ZJP)