

· 基础研究 ·

姜黄素对大鼠膝骨性关节炎模型的影响[△]

孙秀钦, 秦晓彬, 李 舍, 张超远, 叶向阳*

(南阳市中心医院骨科, 河南南阳 473000)

摘要: [目的] 探讨姜黄素对膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 疼痛与软骨退变的影响。[方法] 30 只雄性 SD 大鼠, 随机分为 3 组, 每组 10 只, 假手术组 10 只动物仅切开关节囊, 其余 20 只动物切断前交叉韧带离断法建立 KOA 大鼠模型。姜黄素组给予姜黄素 (50 mg/kg) 腹腔注射, 假手术组和模型组给予等量生理盐水注射, 1 次/d, 连续 8 周。建模术后 8 周, 评价疼痛反应, 行组织学观察与评分, ELESIA 法检测滑液 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 含量, Western blot 法检测软骨 MMP-1、MMP-13、Aggrecan 和 Collagen II。[结果] 与假手术组相比, 模型组的 MWT 和 TWL 均显著降低 ($P<0.05$), 而 OARSI 组织学评分显著增加 ($P<0.05$); 与模型组相比, 姜黄素组 MWT、TWL 显著升高 ($P<0.05$), OARSI 评分显著降低 ($P<0.05$)。ELESIA 检测方面, 与假手术组相比, 模型组 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 含量均显著升高 ($P<0.05$); 与模型组相比, 姜黄素组 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 含量均显著降低 ($P<0.05$)。Western blot 检测方面, 与假手术组相比, 模型组软骨组织 MMP-1、MMP-13 蛋白显著升高, 而 Aggrecan 和 Collagen II 蛋白显著降低 ($P<0.05$); 与模型组相比, 姜黄素组 MMP-1、MMP-13 显著降低, 而 Aggrecan 和 Collagen II 显著升高 ($P<0.05$)。[结论] 姜黄素可以显著减轻 KOA 大鼠膝关节的痛觉过敏和软骨退变, 其作用机制可能与减少 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 的含量及恢复软骨代谢平衡有关。

关键词: 膝骨性关节炎, 疼痛, 软骨退变, 姜黄素

中图分类号: R684.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2022) 23-2163-05

Effect of curcumin on pain and cartilage degeneration of knee osteoarthritis in rat // SUN Xiu-qin, QIN Xiao-bin, LI Han, ZHANG Chao-yuan, YE Xiang-yang. Department of Orthopaedics, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: [Objective] To investigate the effects of curcumin on pain and cartilage degeneration of knee osteoarthritis (KOA) in rat. **[Methods]** Thirty male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 3 groups with 10 rats in each group. Ten animals in the sham group received capsulotomy only, while the remaining 20 rats had anterior cruciate ligament resected to establish the KOA rat model. Ten rats in the curcumin group was given curcumin (50 mg/kg) intraperitoneally, while the other 20 animals in the sham and model groups were given the same amount of normal saline once a day for 8 weeks. Eight weeks after modeling, pain response was evaluated, histological observation and scoring were conducted. In addition, ELESIA assay was used for synovial IL-1 β , TNF- α and MCP-1, while Western blot assay was conducted for MMP-1, MMP-13, Aggrecan and Collagen II of cartilage. **[Results]** The model group had significantly lower mechanical withdrawal threshold (MWT) and thermal withdrawal latency (TWL) ($P<0.05$), while significantly higher Osteoarthritis Research Society International (OARSI) histological score than the sham group ($P<0.05$). However, the curcumin group got significantly reversed variation in terms of MWT, TWL and OARSI scores compared with those in the model group ($P<0.05$). As results of ELESIA assay, the model group had significantly higher synovial IL-1 β , TNF- α and MCP-1 than the sham group ($P<0.05$), whereas which were significantly reversed in the curcumin group ($P<0.05$). In term of Western blot assay, the model group had significant increases in MMP-1 and MMP-13, whereas significant decreases in aggrecan and collagen II compared with the sham group ($P<0.05$). Compared with model group, the curcumin group got significantly decreased MMP-1 and MMP-13 ($P<0.05$), while significantly increased aggrecan and collagen II ($P<0.05$). **[Conclusion]** The curcumin does considerably reduce hyperalgesia and cartilage degeneration in the KOA rats, which may be related to reducing IL-1 β , TNF- α and MCP-1 and restoring the balance of cartilage metabolism.

Key words: knee osteoarthritis, pain, cartilage degeneration, curcumin

DOI:10.3977/j.issn.1005-8478.2022.23.11

[△]基金项目:河南省重点研发与推广专项(科技攻关)项目(编号:182102310466)

作者简介:孙秀钦,主治医师,硕士研究生,研究方向:骨关节创伤与修复,(电话)15136683339,(电子信箱)dafo777@163.com

* 通信作者:叶向阳,(电话)18703776400,(电子信箱)yexyang2008@163.com

膝骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是临床上最常见的关节炎形式, 以关节软骨的退行性改变为主要病理特征, 以关节疼痛、肿胀和僵硬为主要临床表现, 常导致关节功能障碍, 并严重影响生活质量^[1]。流行病学研究显示, 全世界已有超过 3.02 亿人受到该病的影响, 并且呈现年轻化趋势^[2-3]。最新的治疗指南对尚未达到手术治疗标准的 KOA 患者建议使用物理、运动或口服非甾体类镇痛药进行治疗^[4], 然而, 物理疗法、运动疗法对 KOA 的作用有限, 口服非甾体类镇痛药存在较大的副作用, 并且无法减缓 KOA 的进展^[5], 因此, 临床上迫切需要寻找更多安全有效的治疗 KOA 疼痛与关节软骨退变的药物。近年来, 姜黄素对 KOA 的治疗作用备受研究者的关注, 多项研究显示, 姜黄素对 KOA 具有较好的镇痛作用, 效果类似于非甾体类镇痛药, 并且没有明显的副作用, 此外, 还显示出一定的软骨保护作用^[6, 7], 但其作用机制尚不清楚。本研究旨在通过建立 KOA 大鼠模型, 探讨姜黄素治疗 KOA 疼痛与软骨退变的作用机制。

1 材料与方 法

1.1 实验动物与主要材料

雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 30 只, 质量为 180~220 g, 平均 (210.00±10.03) g, 由河南省实验动物中心提供 [实验动物许可证号: SYXK (豫) 2016-0002]。所有动物实验均遵循中国实验动物福利伦理审查指南, 并经医院伦理委员会审核批准。姜黄素 (英国 Abcam 公司); 番红-固绿染色试剂盒、无水乙醇、二甲苯、多聚甲醛、中性树脂 (国药集团化学试剂有限公司); IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 ELISA 试剂盒、BCA 蛋白定量试剂盒、GAPDH、MMP-1、MMP-13、Collagen II、Aggrecan 一抗均购自上海碧云天生物技术有限公司; von Frey 纤维丝刺激仪 (美国 Stoelting 公司); 足底红外热刺激仪 (意大利 Ugo Basile 公司)。

1.2 动物分组与处理

将 30 只雄性 SD 大鼠采用随机数字表法分为假手术组、模型组和姜黄素组, 每组各 10 只。采用 2% 戊巴比妥钠溶液 (1.0 ml/400 g) 腹腔麻醉, 右膝关节备皮消毒, 于关节内侧纵行切开 2 cm 切口, 假手术组仅切开大鼠右膝关节囊, 闭合切口。模型组与姜黄素组采用前交叉韧带离断法建立 KOA 模型, 打开关节囊, 显露前交叉韧带并切断, 缝合切口。

术后连续 3 d 给予 40 万 U/kg 青霉素肌注预防感染。造模术后, 姜黄素组给予姜黄素腹腔注射 (50 mg/kg)^[9], 假手术组与模型组给予等量二甲亚砷注射, 1 次/d, 连续 8 周。

1.3 检测指标

1.3.1 疼痛检测

建模后 8 周, 采用机械刺激法与热辐射法检测大鼠的机械撤退阈值 (mechanical withdrawal threshold, MWT) 与热撤退潜伏期 (thermal withdrawal latency, TWL), 以此评估大鼠的机械痛和热敏痛阈值。MWT 采用 von Frey 纤维丝刺激仪检测, 测试前将大鼠放入测试笼中适应 30 min 后对各大鼠后爪足底表面施加逐渐增大的压力, 直到观察到大鼠出现缩足时记录相应的压力值, 测试结果以克 (g) 表示。TWL 采用足底红外热刺激仪检测, 测试时将红外线 (35 $^{\circ}$ C) 照射到大鼠后爪的足底表面, 直到大鼠出现缩足时记录下照射持续的时间, 测试结果以持续时间秒 (s) 表示。

1.3.2 组织学检查与评分

建模后 8 周, 过量麻醉处死动物, 首先离断右膝, 取股骨髁置于 4% 多聚甲醛固定 24 h, 然后用 10% EDTA 脱钙 4 周, 组织脱水, 石蜡包埋。制 4 μ m 厚的切片, 采用番红 O (Saffron O) 染色。采用国际骨性关节炎研究学会 (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 评分对软骨退变量化分析^[10]。该评分从每个标本中选择 1 个有代表性的切片, 根据评分细则评估软骨退变的分级 (程度) 和分期 (范围), OARSI 评分=分级 \times 分期。OARSI 评分范围 0~24, 分值越高, 表明软骨退变越严重。

1.3.3 滑液 ELISA 检测

处死各大鼠后, 先用 1 ml 注射器抽取生理盐水缓慢注入大鼠膝关节腔后回抽, 再重复此步骤 4 次, 共收集约 5 ml 混合液, 离心 4 $^{\circ}$ C, 2 000 r/min, 10 min, 去除沉淀物, 取上清-80 $^{\circ}$ C 冰箱冻存备用。ELISA 检测方法严格按试剂盒说明书要求进行操作。分别检测 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1。

1.3.4 骨软骨 Western blot 检测

处死大鼠后, 剥离各组大鼠右膝胫骨平台的软骨组织, 用组织裂解液提取总蛋白, BCA 蛋白分析试剂盒测定蛋白质浓度, 蛋白质样品在 8% SDS-PAGE 凝胶上分离, 然后经电泳、转膜后, 采用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭液封闭 1.5 h, 加一抗 (GAPDH、MMP-1、MMP-13、Collagen II、Aggrecan), 4 $^{\circ}$ C 冰箱孵育过夜。加二抗 37 $^{\circ}$ C 2 h, 结束后用 TBST 漂洗 3 次后显影, 用 Quantity One 软件对蛋白质条带进行分

析,测定其灰度值,以GADPH为内参,结果以靶蛋白灰度值/内参灰度值进行表示。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,资料呈正态分布时,采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法。资料呈非正态分布时,采用Kruskal-Wallis H检验,两两比较采用Mann-Whitney U检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疼痛评价

各组大鼠MWT与TWL结果见表1,与假手术组相比,模型组的MWT与TWL均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而与模型组相比,姜黄素组的MWT与TWL均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 组织学检查与评分

各组大鼠膝关节软骨组织SO染色典型图片见图1,假手术组关节软骨组织的表层软骨组织完整,软

骨细胞排列有序,细胞外基质完整,多数仅软骨表层稍有毛糙(表层纤维颤),OARSI分级多为1~2级。而模型组多显示为软骨组织正常结构丧失,软骨组织形变,正常软骨细胞大量死亡,纤维结缔组织替代正常软骨组织,软骨内囊肿形成,软骨组织内出现裂隙并累及软骨深层,OARSI分级多为5~6级,病变范围多累及整个软骨组织。姜黄素组多显示为表层软骨不完整,软骨组织内出现裂隙,软骨细胞部分死亡,软骨内囊肿形成,但软骨组织形态仍正常,OARSI分级多为3~4级。OARSI评分结果见表1,与假手术组相比,模型组OARSI评分显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而与模型组相比,姜黄素组OARSI评分显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 各组大鼠疼痛检测与组织学评分结果
($\bar{x} \pm s$) 与比较

指标	假手术组 (n=10)	模型组 (n=10)	姜黄素组 (n=10)	P值
MWT (g)	20.58±3.45	5.78±4.52	12.24±3.45	<0.001
TWL (s)	10.45±3.15	3.73±2.25	7.16±3.48	<0.001
OARSI评分	2.70±1.33	19.80±3.43	10.70±2.58	0.001

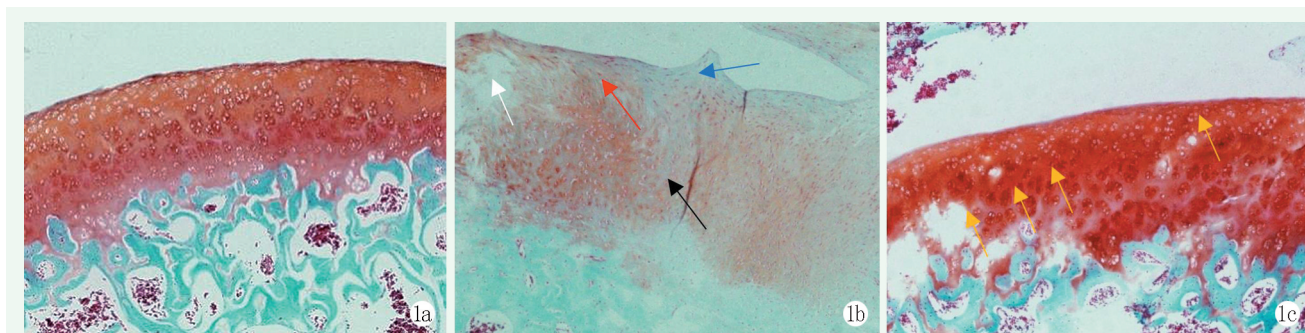


图1 建模术后8周各组大鼠股骨髁骨软骨形态(Saffron O染色,×40) 1a:假手术组,软骨组织结构正常,软骨呈深红色 1b:模型组,软骨面形变,结构不完整,软骨组织着色变浅 1c:姜黄素组,软骨组织结构较正常,软骨呈深红色,软骨中空泡

2.3 滑液ELISA检测

滑液IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1的检测结果见表2。与假手术组相比,模型组滑液中IL-1 β 、TNF- α 、趋化因子MCP-1的含量均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而与模型组相比,姜黄素组滑液中炎症因子IL-1 β 、TNF- α 、趋化因子MCP-1的含量均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 骨软骨Western blot检测

骨软骨Western blot检测结果见图2、表3。与假手术组相比,模型组大鼠膝关节软骨组织中MMP-1和MMP-13蛋白表达水平显著升高,而Aggrecan和Collagen II、蛋白表达水平显著降低,差异均有统

计学意义($P < 0.05$)。而与模型组相比,姜黄素组MMP-1和MMP-13蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$),而Collagen II和Aggrecan蛋白表达水平显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 各组大鼠滑液IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1检测结果
($\bar{x} \pm s$) 与比较

指标	假手术组 (n=10)	模型组 (n=10)	姜黄素组 (n=10)	P值
IL-1 β (pg/ml)	13.56±4.58	70.57±12.34	50.36±10.58	<0.001
TNF- α (pg/ml)	28.12±6.48	150.24±38.57	120.34±25.68	<0.001
MCP-1 (ng/ml)	0.15±0.12	3.25±1.35	1.52±0.87	0.001

表 3 各组软骨组织标志蛋白检测结果
(相对表达量, $\bar{x} \pm s$) 与比较

指标	假手术组 (n=10)	模型组 (n=10)	姜黄素组 (n=10)	P 值
IL-1 β (pg/ml)	0.15 \pm 0.10	0.94 \pm 0.38	0.53 \pm 0.25	<0.001
MMP-13	0.23 \pm 0.19	0.91 \pm 0.28	0.64 \pm 0.21	<0.001
Aggrecan	0.80 \pm 0.32	0.27 \pm 0.20	0.50 \pm 0.15	0.001
Collagen II	0.96 \pm 0.35	0.20 \pm 0.18	0.51 \pm 0.21	<0.001

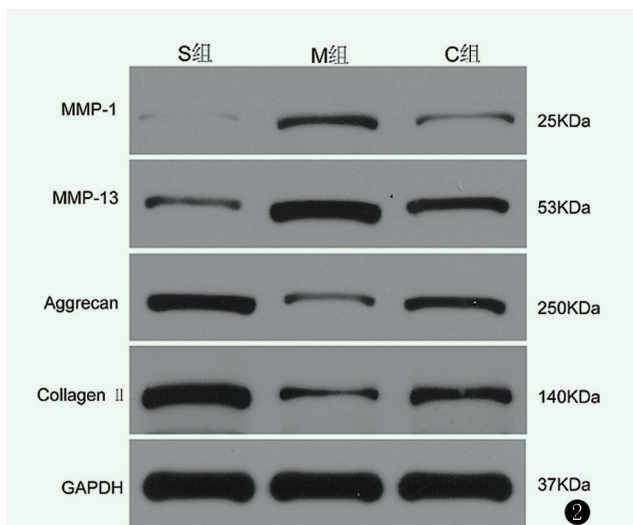


图 2 各组大鼠软骨组织 MMP-13、MMP-1、Aggrecan、Collagen II 蛋白条带典型图片, S 组为假手术组, M 组为模型组, C 组为姜黄素组

3 讨论

中国 45 岁以上人群中骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 患者高达 8.1%, 并且随着我国进入老龄化社会, 这一比例仍不断增大^[11]。在所有关节 OA 中 KOA 的致残率最高^[12]。目前, 临床上缺乏治疗 KOA 疗效确切且长期服用无严重副作用的药物。姜黄素是从中药姜黄中提取的一种多酚类物质, 是姜黄的主要有效成分, 现代药理研究表明, 姜黄素具有较好的消炎镇痛、抗肿瘤、调节免疫等作用^[13]。多项动物实验证实姜黄素可通过抑制动物模型软骨中的 IL-1 β 等炎症因子的表达或是抑制 MAPK 信号通路的激活起到治疗 KOA 的作用^[14-16]。但, 对于姜黄素治疗 KOA 疼痛与软骨退变的具体作用机制仍不完全清楚, 本研究旨在进一步阐明姜黄素镇痛与软骨保护的作用机制。

首先, 本研究观察了姜黄素对膝关节内 IL-1 β 、TNF- α 含量的影响, 不同于既往研究姜黄素对膝关节软骨炎症因子含量的影响^[17], 本研究选取的是滑

液, 这主要体现的是软骨周围组织的炎症反应。现有研究已证实, KOA 滑液中的炎症因子表达较软骨更高、更早^[18], 因此, 研究姜黄素对软骨周围组织炎症因子表达的抑制作用, 对于治疗 KOA 更有意义。本研究结果也证实, 相比于模型组, 姜黄素组大鼠滑液 IL-1 β 、TNF- α 的含量均显著降低。对关节内炎症因子的抑制作用不仅可以缓解 KOA 患者的疼痛症状, 并且还能延缓软骨退变, 而从本研究中各组大鼠疼痛阈值及软骨组织学检测结果也证实, 相比于模型组, 姜黄素组大鼠在疼痛及软骨退变方面均有显著改善。

趋化因子是细胞因子的一个亚类, 可诱导炎症细胞的募集^[19]。在 KOA 患者的关节内已发现多种趋化因子高表达, 它们可能对促进 OA 的发生和发展起到了关键作用。MCP-1 是一种常见的趋化因子, Scanzello 等^[20]研究证实, 在 OA 患者的软骨、滑膜及滑液中 MCP-1 均过表达, 并且 MCP-1 的表达与 KOA 患者的疼痛症状显著相关。因此, MCP-1 被认为是缓解 KOA 患者疼痛的一个重要潜在靶点。不过, 现有研究对于抑制 MCP-1 的表达能否抑制 KOA 的软骨退变, 尚存在争议^[21]。本研究首次探索了姜黄素对 KOA 大鼠滑液与滑膜组织中 MCP-1 含量的影响, 结果显示, 相比于模型组, 姜黄素组 KOA 大鼠滑液与滑膜组织中 MCP-1 的含量显著降低, 这也揭示了姜黄素对 KOA 的镇痛的机制不单纯与抑制炎症因子有关, 还可能与抑制 MCP-1 有关。

软骨代谢在正常的膝关节中保持合成与分解的平衡状态, 又被称作“内稳态”^[22]。而这种“内稳态”的丧失也被看作是软骨退变的主要原因之一^[23, 24]。本研究也探索了姜黄素对 KOA 大鼠软骨代谢的影响, 结果显示, 相比于模型组, 姜黄素组软骨合成代谢标志物 Collagen II、Aggrecan 的表达均显著升高, 而分解代谢标志物 MMP-1、MMP-13 的表达均显著降低, 这说明姜黄素延缓 KOA 大鼠关节软骨退变可能与恢复软骨代谢平衡有关。

综上所述, 姜黄素可能通过抑制膝关节内 IL-1 β 、TNF- α 、MCP-1 的表达及恢复软骨代谢平衡起到治疗 KOA 疼痛与软骨退变的作用。但值得注意的是, 关节内炎症因子、趋化因子的表达对软骨代谢存在影响, 因此, 姜黄素是先抑制关节内炎症因子、趋化因子的表达, 进而影响软骨代谢, 还是直接作用于软骨代谢尚需进一步研究。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(12): 705-715.
- [2] Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11): 1578-1589.
- [3] Mobasheri A, Reginster JY. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 Guidelines [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1): 59-66.
- [4] Rausch AK, Niedermann K, Braun J, et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(9): 1251-1260.
- [5] Ravalli S, Szychlinska MA, Leonardi RM, et al. Recently highlighted nutraceuticals for preventive management of osteoarthritis [J]. *World J Orthop*, 2018, 9(11): 255-261.
- [6] Comblain F, Serisier S, Barthelemy N, et al. Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014 [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2016, 39(1): 1-15.
- [7] Liu X, Eyles J, McLachlan AJ, et al. Which supplements can I recommend to my osteoarthritis patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57(suppl_4): iv75-iv87.
- [8] Setton LA, Elliott DM, Mow VC. Altered mechanics of cartilage with osteoarthritis: human osteoarthritis and an experimental model of joint degeneration [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 1999, 7(1): 2-14.
- [9] Feng K, Ge Y, Chen Z, et al. Curcumin inhibits the PERK-eIF2 α -CHOP pathway through promoting SIRT1 expression in oxidative stress-induced rat chondrocytes and ameliorates osteoarthritis progression in a rat model [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019(1): 8574386.
- [10] Pritzker KP, Gay S, Jimenez SA, et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(1): 13-29.
- [11] Chen M, Gu X, Xing D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition) [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(19): 1213.
- [12] 周淑平, 王郑钢, 向亮, 等. 阿利吉仑对大鼠膝关节炎血清及软骨炎性因子的影响 [J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(17): 1600-1604.
- [13] Wu J, Lv M, Zhou Y. Efficacy and side effect of curcumin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2019, 32(1): 43-51.
- [14] Ludwig EM, Harris P, Mathy-Hartert M, et al. Biological actions of curcumin on articular chondrocytes [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(2): 141-149.
- [15] Mobasheri A, Henrotin Y, Biesalski HK, et al. Scientific evidence and rationale for the development of curcumin and resveratrol as nutraceuticals for joint health [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(4): 4202-4232.
- [16] Akuri MC, Barbalho SM, Val RM, et al. Reflections about osteoarthritis and curcuma longa [J]. *Pharmacogn Rev*, 2017, 11(21): 8-12.
- [17] Paultre K, Cade W, Hernandez D, et al. Therapeutic effects of turmeric or curcumin extract on pain and function for individuals with knee osteoarthritis: a systematic review [J]. *BMJ Open Sport Exerc Med*, 2021, 7(1): e000935.
- [18] Woodell-May JE, Sommerfeld SD. Role of inflammation and the immune system in the progression of osteoarthritis [J]. *J Orthop Res*, 2020, 38(2): 253-257.
- [19] Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12: 580-592.
- [20] Scanzello CR. Chemokines and inflammation in osteoarthritis: insights from patients and animal models [J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(4): 735-739.
- [21] Raghu H, Lepus CM, Wang Q, et al. CCL2/CCR2, but not CCL5/CCR5, mediates monocyte recruitment, inflammation and cartilage destruction in osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(5): 914-922.
- [22] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.
- [23] Maneiro E, Martín MA, de Andres MC, et al. Mitochondrial respiratory activity is altered in osteoarthritic human articular chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(3): 700-708.
- [24] 黄威, 尹宗生. 炎症与骨关节炎软骨退变 [J]. 中国矫形外科杂志, 2019, 27(5): 448-452.

(收稿:2021-12-01 修回:2022-09-20)
(同行评议专家: 秦宏敏 李丹)
(本文编辑: 宁桦)