

· 基础研究 ·

蛇葡萄根提取物对大鼠慢性骨髓炎愈合的影响[△]

杨文博¹, 高珊², 赵军¹, 刘红喜^{1*}, 王兴盛¹, 毕军伟¹, 周君¹, 陈威¹, 符碧峰³, 彭冉东¹, 王玉磊¹

(1. 甘肃省中医院, 甘肃兰州 730050; 2. 兰州市第一人民医院, 甘肃兰州 730050; 3. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300000)

摘要: [目的] 探讨蛇葡萄根提取物对慢性骨髓炎反应的影响。[方法] 将大鼠分为5组, 分别为正常组、模型组、低剂量、中剂量和高剂量。每组6只。模型组、低剂量、中剂量和高剂量大鼠接受骨髓炎造模手术。正常组和模型组大鼠每天灌服1次蒸馏水(10 ml); 低剂量、中剂量、高剂量组大鼠每天灌服1次含蛇葡萄根提取物 250 μg/ml、500 μg/ml、1 000 μg/ml。给药8周后处死大鼠, 检测 NF-κB 信号通路关键基因和炎症因子表达水平, X线片评价大鼠骨髓炎疾病严重程度。[结果] RT-qPCR 检测, 与正常组比较, 模型组 IL-6、IL-1β、TNF-α mRNA 水显著增高 ($P<0.05$); 与模型组比较, 给药的三组上述指标均显著降低 ($P<0.05$)。与正常组比较, 模型组 NF-κB、IKK、PU1、FOL 水平显著增高 ($P<0.05$), IκB 水平显著降低 ($P<0.05$); 与模型组相比, 低剂量、中剂量和高剂量 NF-κB [(1.8±0.0) vs (1.7±0.1) vs (1.4±0.1) vs (1.3±0.1), $P<0.001$], IKK [(2.3±0.1) vs (2.0±0.1) vs (1.6±0.1) vs (1.3±0.0), $P<0.001$]、PU1 [(2.6±0.1) vs (1.9±0.1) vs (1.7±0.1) vs (1.4±0.1), $P<0.001$]、FOLR [(2.1±0.1) vs (1.8±0.1) vs (1.5±0.1) vs (1.4±0.1), $P<0.001$] 水平指标均显著降低, 而 IκB 水平 [(0.4±0.0) vs (0.5±0.1) vs (0.6±0.1) vs (0.8±0.0), $P<0.001$] 显著升高, 并呈剂量依赖性。Western blot 检测, 与正常组比较, 模型组 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平显著增高 ($P<0.05$), 与模型组比较, 三个给药组上述指标均显著降低 ($P<0.05$)。[结论] 蛇葡萄根提取物可以抑制 NF-κB 信号通路关键基因和炎症因子表达, 降低炎症细胞浸润, 对大鼠骨髓炎具有一定治疗作用。

关键词: 蛇葡萄根, 骨髓炎, NF-κB 信号通路, 炎症因子

中图分类号: R681.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2024) 23-2171-07

Effect of radix smpelopsis sinicae extract on healing process of chronic osteomyelitis in rats // YANG Wen-bo¹, GAO Shan², ZHAO Jun¹, LIU Hong-xi¹, WANG Xing-sheng¹, BI Jun-wei¹, ZHOU Jun¹, CHEN Wei¹, FU Bi-feng³, PENG Ran-dong¹, WANG Yu-lei¹. 1. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730050, China; 2. The First People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou, Gansu 730050, China; 3. The First Affiliated Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300000, China

Abstract: [Objective] To investigate the effect of radix smpelopsis sinicae extract on the healing process of chronic osteomyelitis in rat. [Methods] The rats were divided into 5 groups, including normal group, model group, low dose, medium dose and high dose, with 6 animals in each group. Of them, the rats in model group, low dose, medium dose and high dose rats underwent osteomyelitis model making operation. Normal group and model group were given distilled water (10 ml) once a day, whereas low dose, medium dose and high dose groups were given 250 μg/ml, 500 μg/ml and 1 000 μg/ml of radix smpelopsis sinicae extract respectively once a day. After 8 weeks of administration, the rats were killed, and the expression levels of key genes and inflammatory factors in NF-κB signaling pathway were detected, while the severity of osteomyelitis was evaluated by X-ray and histology. [Results] As for RT-qPCR assay, the model group had significant increases in mRNA levels of IL-6, IL-1β and TNF-α compared with the normal group ($P<0.05$); however, the three drug-given groups got significant decreases regarding abovesaid items compared with the model group ($P<0.05$). In addition, the model group had significant increases in the levels of NF-κB, IKK, PU1 and FOL, while significant decline of IκB compared with the normal group ($P<0.05$). Compared with the model group, the low dose, middle dose and high dose groups got significant decrease in terms the nf-kappa B [(1.8±0.0) vs (1.7±0.1) vs (1.4±0.1) vs (1.3±0.1), $P<0.001$]. IKK [(2.3±0.1) vs (2.0±0.1) vs (1.6±0.1) vs (1.3±0.0), $P<0.001$], PU1 [(2.6±0.1) vs (1.9±0.1) vs (1.7±0.1) vs (1.4±0.1), $P<0.001$], FOLR [(2.1±0.1) vs (1.8±0.1) vs (1.5±0.1) vs (1.4±0.1), $P<0.001$], whereas significant upgrading in IκB level [(0.4±0.0) vs (0.5±0.1) vs (0.6±0.1) vs (0.8±0.0), $P<0.001$] in dosage-dependent manner. Regarding western blot analysis, the model group had significant increase in

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100833

△基金项目: 甘肃省级科技计划项目(编号:21JR11RA207;23JRRA1242);兰州市人才创新创业项目(编号:2021-RC-132);甘肃省卫生健康行业科研计划项目(编号:GSWSKY2021-038);甘肃省省中医药管理项目(编号:GZKP-2023-5)

作者简介: 杨文博,副主任医师,研究方向:骨与关节损伤,(电子信箱)yangwb114@163.com

***通信作者:** 刘红喜,(电话)0931-2687602,(电子信箱)13008737521@163.com

IL-6, IL-1 β and TNF- α compared with the normal group ($P<0.05$), while the above indexes were significantly decreased in the three drug administration groups compared with the model group ($P<0.05$). [Conclusion] The radix smpelopsis sinicae extract might inhibit the expression of key genes of NF- κ B signaling pathway and inflammatory factors, reduce inflammatory cell infiltration, and has a certain therapeutic effect on osteomyelitis in rats.

Key words: radix smpelopsis sinicae extract, osteomyelitis, NF- κ B signaling pathway, inflammatory factors

骨髓炎是一种影响骨骼系统的炎症性疾病，诊断延误和治疗不当可能导致败血症和强烈的炎症反应，造成骨结构破坏、骨纵向生长停滞或骨缺损，甚至可能导致多器官功能衰竭和死亡^[1, 2]。骨髓炎临床上表现为疼痛、水肿和红斑，急性骨髓炎可能表现为发热。目前，临床常规治疗包括抗生素和手术干预^[3-5]，但是此类治疗方式存在耐药和操作复杂的缺点。

中药的药效作用确切，临床上已被广泛用于治疗感染性疾病^[6, 7]。蛇葡萄根被民间用于治疗外伤科疾患，是治疗骨髓炎效果显著的中草药^[8]。有研究利用大鼠骨髓炎模型，验证了蛇葡萄根对慢性骨髓炎的疗效，结果表明，蛇葡萄根能明显抑制骨髓内金黄色葡萄球菌，减轻骨髓炎症，这为蛇葡萄根临床用于治疗骨髓炎提供了药理依据^[9, 10]。

近年来，研究发现 NF- κ B 信号通路和骨髓炎病程进展有着紧密的关系^[11, 12]，抑制 NF- κ B 信号通路可缓解骨髓炎症状^[13]，而蛇葡萄根对于 NF- κ B 信号通路的作用研究尚属空白。因此本研究拟探讨蛇葡萄根与 NF- κ B 信号通路在治疗骨髓炎中的相互作用机制，借助于此阐明蛇葡萄根治疗骨髓炎的药物作用机制，为蛇葡萄根临床应用提供数据支持。

1 材料与方法

1.1 实验动物

72 只健康 SPF 级 8 周龄 SD 大鼠，雌雄各半，购自中国农业科学院兰州兽医研究所 [SCXK (甘) 20200002]。本实验经甘肃省中医药伦理委员会审核通过 (批件号: FJ/02-IRB/C/018-V4.1)，所有实验均在兰大二院动物实验中心实验室完成，严格遵守 3R 原则。

1.2 动物分组与处理

1.2.1 模型建立

根据文献建立骨髓炎大鼠模型^[14]: 选取 8 周龄 SD 大鼠，雌雄各半，3% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉 (按照 40 mg/kg 剂量)，麻醉后暴露大鼠右侧股骨干骺端，行骨髓腔内穿刺，注射 0.1 ml 5% 鱼肝油酸

钠，等待 10 min 后再注入 0.3 ml (浓度为 3×10^8 CFU/ml) 金黄色葡萄球菌液，缝合切口。大鼠术后不予任何治疗，单独饲养。

1.2.2 药物干预

将大鼠分为 5 组，分别为正常组、模型组、低剂量、中剂量和高剂量。每组 6 只。正常组大鼠不接受骨髓炎造模手术，模型组、低剂量组、中剂量组和高剂量组大鼠接受骨髓炎造模手术。正常组和模型组大鼠每天灌服 1 次蒸馏水 (10 ml); 低剂量、中剂量、高剂量组大鼠每天灌服 1 次含蛇葡萄根提取物的蒸馏水 (10 ml)，蛇葡萄根提取物浓度分别为 250 μ g/ml、500 μ g/ml、1 000 μ g/ml，干预 8 周。

1.3 取材与检测方法

在结束药物干预后，采用断颈法处死大鼠，取大鼠右侧股骨干骺端，用于后续检测。

1.3.1 大体观察与 X 线分析

戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠，然后经 X 线扫描大鼠右侧股骨 (50 kV、2.5 ms)。由专业研究员参照 Smeltzer^[15] 评分方法，从骨小梁结构、骨膜反应、骨干、新骨形成、软组织变形 5 个方面对大鼠骨髓炎炎症情况进行独立、双盲评分，每个参数评分在 0~4 分，总分 20 分，总评分 ≥ 10 分为明显感染。

1.3.2 组织学观察

将待测组织放入预先配好的固定液中固定，分别用梯度乙醇处理脱水，用硝酸溶液处理脱钙。组织脱钙后用石蜡包埋，将包埋好的组织蜡块固定于切片机上，切成薄片。切片的组织用苏木素和伊红染色，最后将染色的组织切片置于高倍镜下观察。由专业研究员参照 Smeltzer 病理组织分级方法对大鼠骨髓腔内炎症反应进行组织学评分^[15]，总分 16 分，评分 ≥ 8 分为明显感染，Smeltzer 病理组织分级涵盖了急性炎症反应、慢性炎症反应、骨膜炎反应以及骨坏死 4 个主要方面。急性炎症反应的评分标准从 0 级 (无任何表现) 至 3 级 (中到重度炎症伴有髓腔内脓肿)。慢性炎症反应的评分则从 0 级 (无任何表现) 至 4 级 (中到重度慢性炎症伴有明显骨髓纤维化)。骨膜炎反应的评分同样从 0 级 (无任何表现) 至 4 级 (中到重度炎症伴有骨膜下内脓肿)。骨坏死的评分则依据

坏死点的数量及是否有死骨形成，从 0 级（无任何表现）至 4 级（2 个以上的死骨）。

1.3.3 RT-qPCR 检测

取 100 mg 大鼠股骨干骺端组织，充分研磨后提取组织中总 RNA，利用逆转录试剂盒逆转录提取的

RNA，使用 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 引物进行逆转录，合成 cDNA。使用 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 引物将合成的 cDNA 进行 RT-qPCR 扩增，共进行 40 个循环，根据 2^{- $\Delta\Delta$ ct} 法计算 mRNA 的相对表达量，引物信息如表 1 所示。

表 1. 引物序列
Table 1. Primer sequence

基因名称	引物序列 (5' to 3')	扩增长度 (bp)	
IL-6	TNF- α -F	CCCTTTACTCTGACCCCTTTATTGT	143
	TNF- α -R	TGTCCCAGCATCTTGTGTTTCT	
IL-1 β	IL-1 β -F	aat ctc aca gca gca tct cga caa g	98
	IL-1 β -R	tcc acg ggc aag aca tag gla gc	
TNF- α	IL-6-F-F	CCACTTCACAAGTCGGAGGCTTA	113
	IL-6-F-R	TGCAAGTGCATCATCGTTGTTC	
GAPDH	GAPDH-F	TGATGGGTGTGAACCACGAG	152
	GAPDH-R	AGTGATGGCATGGACTGTGG	

1.3.4 Western blot 检测方法

取 100 mg 大鼠股骨干骺端组织，将组织剪碎提取组织中总蛋白后定量检测。将蛋白变性处理后进行凝胶电泳，分别用抗目标蛋白 NF- κ B (nuclear factor- κ B, 核因子 κ B)、核因子 κ B 抑制剂激酶 (inhibitor of nuclear factor- κ B kinase, IKK)、脾脏焦点形成病毒整合 1 因子 (pulp and ursine-1, PU.1)、叶酸受体 (folate receptor, FOLR)、 κ B 抑制剂 (inhibitor of κ B, I κ B)、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的一抗和二抗进行孵育，孵育结束后洗膜并按照操作要求检测条带灰度值，计算目的蛋白的相对表达量。

1.4 统计学方法

本试验数据有效数字修约按照四舍五入进行，采用统计软件 SPSS Statistics 21 对数据进行统计分析，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。用 Leven's test 方法检验正态性和方差齐性，如果没有统计学意义 ($P > 0.05$)，用单因素方差分析 (ANOVA) 进行统计分析，如果 ANOVA 有统计学意义 ($P \leq 0.05$)，用 LSD test (参数法) 进行比较分析。如果方差不齐 ($P \leq 0.05$)，则用 Kruskal-Wallis 检验。如果 Kruskal-Wallis 检验有统计学意义 ($P \leq 0.05$)，则用 Dunnett's Test (非参数方法) 进行比较分析。绘图采用 GraphPad 绘图软件完成。

2 结果

2.1 大体观察与 X 线分析

各组大鼠 X 线片结果比较：与正常组比，模型组大鼠骨髓炎情况明显更严重；与模型组大鼠比，蛇葡萄根提取物干预可以显著降低大鼠骨髓炎疾病严重程度，且呈现出剂量依赖性 (图 1)。

2.2 组织学观察

与正常组相比，模型组大鼠股骨干骺端组织中存在大量浸润的炎性细胞和软组织脓肿，伴随着骨质明显的纤维化。与模型组相比，蛇葡萄根提取物干预可以减少炎性细胞浸润，减少骨质纤维化，帮助骨组织修复，且蛇葡萄根提取物浓度越高，修复效果越明显 (表 2, 图 1)。与正常组比较，模型组急性炎症反应评分显著增高 ($P < 0.05$)，与模型组比较，低剂量组、中剂量组、高剂量组急性炎症反应评分显著降低 ($P < 0.05$)。

2.3 RT-qPCR 检测

大鼠 RT-qPCR 检测结果见表 2、表 3。与正常组比较，模型组 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 水平显著增高 ($P < 0.05$)，与模型组比较，给药组上述指标均显著降低 ($P < 0.05$)。与正常组比较，模型组骨髓炎大鼠股骨干骺端组织中 NF- κ B、IKK、PU1、FOL 水平显著增高 ($P < 0.05$)，I κ B 水平显著降低 ($P < 0.05$)，与模型组相比，低剂量、中剂量和高剂量 NF- κ B、IKK、PU1、FOL 水平指标均显著降低 ($P < 0.05$)，I κ B 水平显著升高 ($P < 0.05$)。

2.4 Western blot 检测

大鼠 Western blot 检测结果见表 2，表 3。与正常组比较，模型组 IL-6、IL-1 β 、TNF- α mRNA 水平

显著增高 ($P<0.05$), 与模型组比较, 给药组上述指标均显著降低 ($P<0.05$)。与正常组比较, 模型组 NF- κ B、IKK、PU1、FOLR 表达水平显著增高 ($P<$

0.05), I κ B 显著降低 ($P<0.05$); 与模型组相比, 低剂量、中剂量和高剂量 NF- κ B、IKK、PU1、FOLR 水平指标均显著降低, I κ B 水平显著升高 ($P<0.05$)。

表 2. 3 组大鼠 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 检测结果比较

Table 2. Comparison of IL-6, IL-1 β , and TNF- α assay results in 3 groups of rats

指标		正常组 (n=6)	模型组 (n=6)	给药组 (n=6)	P 值
RT-PCR (相对表达量, $\bar{x} \pm s, n=3$)	IL-6	1.0 \pm 0.1	2.8 \pm 0.8	1.3 \pm 0.1	<0.001
	IL-1 β	1.0 \pm 0.2	3.5 \pm 0.5	1.5 \pm 0.3	<0.001
	TNF- α	1.0 \pm 0.1	5.4 \pm 0.8	2.5 \pm 1.0	<0.001
Western blot (相对表达量, $\bar{x} \pm s, n=3$)	IL-6	0.4 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	0.7 \pm 0.1	<0.001
	IL-1 β	0.2 \pm 0.0	1.1 \pm 0.1	0.3 \pm 0.0	<0.001
	TNF- α	0.5 \pm 0.1	1.7 \pm 0.0	1.0 \pm 0.1	<0.001
ELISA (相对表达量, $\bar{x} \pm s, n=3$)	IL-6	28.4 \pm 2.0	42.4 \pm 3.8	37.1 \pm 7.5	<0.001
	IL-1 β	21.4 \pm 2.5	39.7 \pm 11.0	25.1 \pm 3.5	<0.001
	TNF- α	51.9 \pm 11.4	103.0 \pm 12.4	77.4 \pm 9.0	<0.001

表 3. 5 组大鼠 NF- κ B、IKK、PU1、I κ B、FOLR 检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of NF- κ B, IKK, PU1, I κ B, and FOLR assay results in 5 groups of rats ($\bar{x} \pm s$)

指标		正常组 (n=6)	模型组 (n=6)	低剂量组 (n=6)	中剂量组 (n=6)	高剂量组 (n=6)	P 值
组织评分 (分)		0.3 \pm 0.6	12.7 \pm 0.6	10.7 \pm 1.2	7.0 \pm 1.0	5.3 \pm 0.6	<0.001
RT-PCR (相对表达量)	NF- κ B	1.0 \pm 0.2	1.8 \pm 0.0	1.7 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	<0.001
	IKK	1.0 \pm 0.1	2.3 \pm 0.1	2.0 \pm 0.1	1.6 \pm 0.1	1.3 \pm 0.0	<0.001
	PU1	1.0 \pm 0.2	2.6 \pm 0.1	1.9 \pm 0.1	1.7 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	<0.001
	I κ B	1.0 \pm 0.2	0.4 \pm 0.0	0.5 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	0.8 \pm 0.0	<0.001
	FOLR	1.0 \pm 0.1	2.1 \pm 0.1	1.8 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	<0.001
Western blot (相对表达量)	NF- κ B	0.1 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.2 \pm 0.0	0.2 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0	<0.001
	IKK	0.1 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.2 \pm 0.0	0.2 \pm 0.0	0.1 \pm 0.0	<0.001
	PU1	0.2 \pm 0.0	0.4 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.2 \pm 0.0	<0.001
	I κ B	0.5 \pm 0.0	0.2 \pm 0.0	0.2 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	<0.001
	FOLR	0.1 \pm 0.0	0.5 \pm 0.0	0.4 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.2 \pm 0.0	<0.001

3 讨论

骨髓炎是一种继发于感染的炎症性疾病, 可导致骨坏死或从骨头到皮肤的窦道, 且治疗周期长、费用高、疗效差, 对患者的生活质量产生了严重不良影响。研究认为, 骨髓炎感染分为血源性或非血源性感染, 血源性骨髓炎是由于血液中细菌侵入骨骼, 这种情况在儿童、老年人和免疫功能低下人群中最为常见^[16]; 非血源性骨髓炎发生在手术或创伤后, 主要由邻近的软组织和关节内细菌感染扩散引起^[17, 1]。骨髓炎发病机制复杂, 直至目前许多机制仍不十分明确, 给骨髓炎的治疗带来了一定困难, 因此探究骨髓炎致病机制, 寻找治疗靶点是当前骨髓炎治疗亟待解

决的问题。

在骨髓炎患者体内可以检测到促炎细胞因子 IL-1^[18]、IL-10、TNF- α ^[19] 等炎症因子表达的增加, 炎症反应是导致骨髓炎发生和进展的直接原因。NF- κ B 信号通路一直被认为是一种典型的促炎症信号通路, 这主要是基于 NF- κ B 具有调控包括细胞因子、趋化因子和粘附分子在内的促炎症基因表达的作用^[20]。Wang 等^[21] 研究发现, 金黄色葡萄球菌感染可能会激活 NF- κ B/TWIST1 信号传导, 从而促进巨噬细胞的迁移和吞噬, 诱发骨髓炎。本研究结果显示, 骨髓炎大鼠骨组织内 NF- κ B 信号通路活化, 关键因子 NF- κ B、IKK、PU1、FOLR 表达明显增加, NF- κ B 信号通路活化抑制因子 I κ B 表达明显降低, 证实了 NF- κ B 信号通路活化在骨髓炎发病过程中的存在。

同时，观察 NF- κ B 下游促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达，发现骨髓炎大鼠体内 NF- κ B 下游

促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达也同步上调。

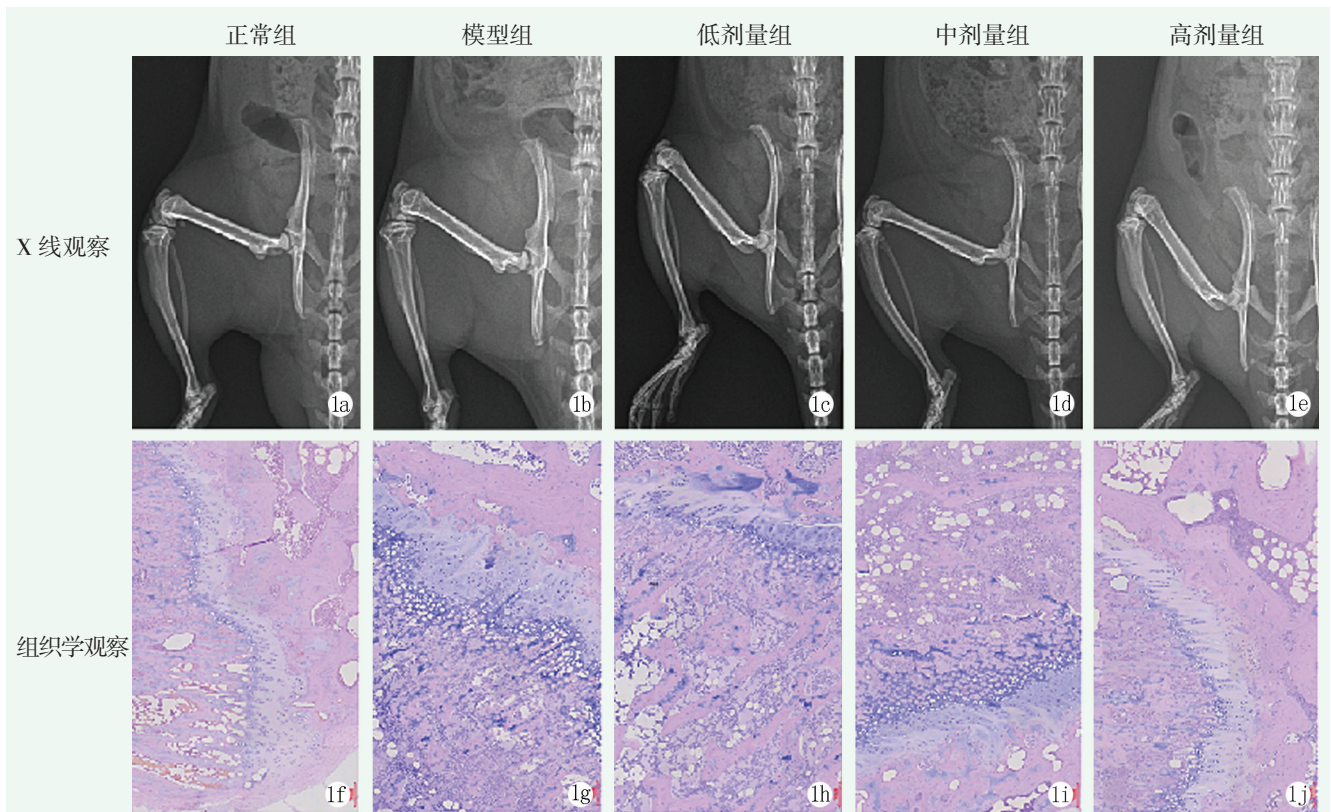


图 1. 五组大鼠检测结果。1a: 正常组大鼠 X 线图；1b: 模型组大鼠 X 线图；1c: 低剂量组大鼠 X 线图；1d: 中剂量组大鼠 X 线图；1e: 高剂量组大鼠 X 线图；1f: 正常组大鼠 HE 染色图；1g: 模型组大鼠 HE 染色图；1h: 低剂量组大鼠 HE 染色图；1i: 中剂量组大鼠 HE 染色图；1j: 高剂量组大鼠 HE 染色图。

Figure 1. Assay results of the 5 groups. 1a: X-ray of the control group; 1b: X-ray of the model group; 1c: X-ray of the low-dose group; 1d: X-ray of the medium-dose group; 1e: X-ray of the high-dose group; 1f: HE staining of the control group; 1g: HE staining of the model group; 1h: HE staining of the low-dose group; 1i: HE staining of the medium-dose group; 1j: HE staining of the high-dose group.

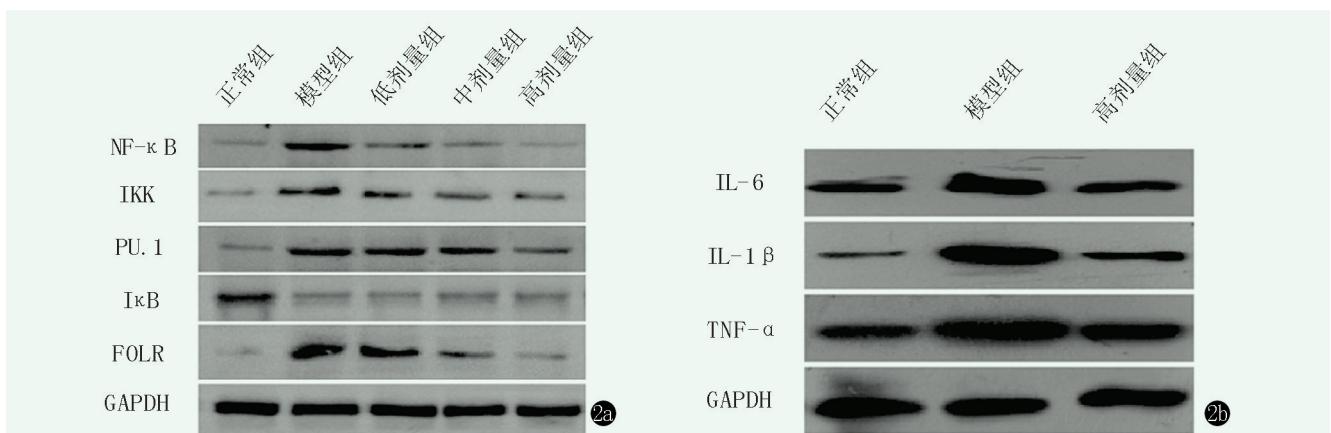


图 2. Western blot 检测电泳图。2a: NF- κ B 信号通路关键因子 NF- κ B、IKK、PU.1、I κ B、FOLR；2b: 炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 。

Figure 2. Gel electrophoresis of the western blot assay. 2a: Key factor of NF- κ B signaling pathway-NF- κ B, IKK, PU.1, I κ B, FOLR; 2b: Inflammatory factors IL-6, IL-1 β , TNF- α .

近年来，中药治疗骨髓炎已表现出较好的临床效果，例如五味消毒引能够减轻外伤性骨髓炎局部病变，改善全身状况^[22]；骨髓炎外洗 II 号方可以延缓

骨髓炎感染，加速损伤恢复^[23]。蛇葡萄根作为中医经典中药治疗方法的一种临床应用，对各类热毒积聚的骨伤科疾病都有明确的疗效，无毒副作用，费用低，效果明显。本研究使用金黄色葡萄球菌构建骨髓

炎大鼠模型,再用蛇葡萄根提取物干预,发现蛇葡萄根提取物可以降低炎性细胞浸润,减少骨质纤维化,帮助骨组织修复。蛇葡萄根提取物可以影响骨髓炎大鼠骨组织中NF- κ B信号通路,抑制NF- κ B信号通路活化,且随着剂量加大,抑制效果越明显。同样的,蛇葡萄根提取物也可显著抑制NF- κ B信号通路下游促炎细胞因子表达,降低骨组织中IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量,改善炎症环境。X线片结果显示,蛇葡萄根提取物可以降低骨髓炎大鼠疾病严重程度,且蛇葡萄根提取物剂量越高,改善效果越明显。说明蛇葡萄根提取物可以抑制NF- κ B信号通路活化,减少炎性细胞的浸润,改善骨髓炎炎症微环境,起到治疗骨髓炎的效果。

综上所述,蛇葡萄根提取物通过干预NF- κ B信号通路活化,缓解局部炎症,对骨髓炎有明显的治疗效果,有较高的应用价值。本研究进一步明确了蛇葡萄根的分子生物学药物作用机制,为其临床应用提供科学理论依据,将更有利于该治疗方法的推广,同时也丰富了骨髓炎治疗选择,使骨髓炎患者受益。

参考文献

- [1] Bury DC, Rogers TS, Dickman MM. Osteomyelitis: diagnosis and treatment [J]. *Am Fam Physician*, 2021, 104 (4) : 395-402.
- [2] 鲁玉来, 张喜善. 骨髓炎临床感染类型的变化及其对策 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2014, 22 (23) : 2189-2194. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2014.23.15.
Lu YL, Zhang XS. Changes in clinical infection types of osteomyelitis and their countermeasures [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2014, 22 (23) : 2189-2194. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2014.23.15.
- [3] Jha Y, Chaudhary K. Diagnosis and treatment modalities for osteomyelitis [J]. *Cureus*, 2022, 14 (10) : e30713. DOI: 10.7759/cureus.30713.
- [4] 王朝辉, 王碾栓, 詹晓欢, 等. 载药硫酸钙富血小板血浆治疗股骨慢性骨髓炎 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (9) : 839-842. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.09.14.
Wang ZH, Wang NS, Zhang XH, et al. Antibiotic-loaded calcium sulfate combined with platelet-rich plasma for chronic osteomyelitis of the distal femur [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (9) : 839-842. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.09.14.
- [5] 化昊天, 王新卫, 张磊, 等. 病灶清除载抗生素硫酸钙置入治疗硬化性骨髓炎 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (12) : 1122-1125. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.12.14.
Hua HT, Wang XW, Zhang L, et al. Debridement and antibiotic-loaded calcium sulfate for treatment of sclerosing osteomyelitis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (12) : 1122-1125. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.12.14.
- [6] 衣冠豪, 韩铭. 慢性骨髓炎的中医药治疗研究进展 [J]. *光明中医*, 2023, 38 (5) : 865-868.
Yi GH, Han M. Research progress on traditional Chinese medicine in the treatment of chronic osteomyelitis [J]. *Guangming Journal of Chinese Medicine*, 2023, 38 (5) : 865-868.
- [7] 吴阳. 中药内服外敷结合抗生素治疗创伤性骨髓炎的临床疗效 [J]. *内蒙古中医药*, 2021, 40 (7) : 130-131. DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2021.07.076.
Wu Y. The clinical efficacy of combining traditional Chinese medicine for internal and external use with antibiotics in the treatment of traumatic osteomyelitis [J]. *Inner Mongolia Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 40 (7) : 130-131. DOI: 10.16040/j.cnki.cn15-1101.2021.07.076.
- [8] 王晋红, 陈远彬, 汪芳记, 等. 蛇葡萄根软膏剂的研制及临床观察 [J]. *中医外治杂志*, 2000, 3: 42.
Wang JH, Chen YB, Wang FJ, et al. Development and clinical observation of Radix Ampelopsis Sinicae [J]. *Journal of External Therapy of Traditional Chinese Medicine*, 2000, 3: 42.
- [9] 张琼光. 异叶蛇葡萄的化学成分研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2003.
Zhang QG. Studies on the chemical constituents of ampelopsis humulifolia var. heterophylla (Thunb.) K. Koch [D]. Wuhan: Hubei College of Chinese Medicine, 2003.
- [10] 黎莉, 陈科力. 蛇葡萄根膏治疗慢性骨髓炎的实验研究 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 1997, 5 (4) : 5-7.
Li L, Chen KL. The experimental study on treating chronic osteomyelitis with ointment radix ampelopsis sinicae [J]. *Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics*, 1997, 5 (4) : 5-7.
- [11] Shi X, Wu Y, Ni H, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) inhibitor iSO-1 promotes staphylococcal protein A-induced osteogenic differentiation by inhibiting NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109600. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109600.
- [12] Takito J, Nakamura M. Heterogeneity and actin cytoskeleton in osteoclast and macrophage multinucleation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (18) : 6629. DOI: 10.3390/ijms21186629.
- [13] Song M, Li J, Sun J, et al. DNMT1-mediated DNA methylation in toll-like receptor 4 (TLR4) inactivates NF- κ B signal pathway-triggered pyroptotic cell death and cellular inflammation to ameliorate lipopolysaccharides (LPS)-induced osteomyelitis [J]. *Mol Cell Probes*, 2023, 71: 101922. DOI: 10.1016/j.mcp.2023.101922.
- [14] 王新泽, 杨钟华, 张山锋, 等. 负压引流技术治疗大鼠股骨骨髓炎的实验研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27 (9) : 35-38. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.09.007.
Wang XZ, Yang ZH, Zhang SF, et al. Experimental study of vacuum sealing drainage for treatment of rat femoral osteomyelitis [J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2017, 27 (9) : 35-38. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.09.007.
- [15] Smeltzer MS, Thomas JR, Hickmon SG, et al. Characterization of rabbit model of staphylococcal osteomyelitis [J]. *Orthop Res*, 1997,

- 13 (15) : 414-421.
- [16] 邸佳琛, 时培晟, 高秋明. 儿童急性血源性骨髓炎全身抗生素治疗 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (4) : 346-350. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.04.12.
- Di JC, Shi PS, Gao QM. Systemic antibiotic treatment for acute hematogenous osteomyelitis in children [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (4) : 346-350. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.04.12.
- [17] Kavanagh N, Ryan EJ, Widaa A, et al. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions [J]. Clin Microbiol Rev, 2018, 31 (2) : e00084-17. DOI: 10.1128/CMR.00084-17.
- [18] Wang Y, Wang J, Zheng W, et al. Identification of an IL-1 receptor mutation driving autoinflammation directs IL-1-targeted drug design [J]. Immunity, 2023, 56 (7) : 1485-1501. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.05.014.
- [19] Hedrich CM, Morbach H, Reiser C, et al. New insights into adult and paediatric chronic non-bacterial osteomyelitis CNO [J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22 (9) : 52. DOI: 10.1007/s11926-020-00928-1.
- [20] Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, et al. NF- κ B: At the borders of autoimmunity and inflammation [J]. Front Immunol, 2021, 12: 716469. DOI: 10.3389/fimmu.2021.716469.
- [21] Wang Y, Lin Y, Cheng C, et al. NF- κ B/TWIST1 mediates migration and phagocytosis of macrophages in the mice model of implant-associated staphylococcus aureus osteomyelitis [J]. Front Microbiol, 2020, 11: 1301. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01301.
- [22] Huang K, Lin B, Guo Q, et al. Research on the clinical efficacy of the combination of Chinese traditional medicine and western medicine on the chronic traumatic tibial osteomyelitis [J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31 (6Special) : 2841-2845.
- [23] 化昊天, 王石林, 张磊, 等. 骨髓炎外洗 II 号方联合万古霉素硫酸钙植入治疗慢性骨髓炎热毒蕴结证临床研究 [J]. 山东中医杂志, 2022, 41 (10) : 1087-1091. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.10.009.
- Hua HT, Wang SL, Zhang L, et al. Clinical study on chronic osteomyelitis of heat toxin accumulation syndrome treated with Gusuiyan Waixi II formula and vancomycin calcium sulfate implants [J]. Shandong Journal of Traditional Medicine, 2022, 41 (10) : 1087-1091. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.10.009.
- (收稿:2023-11-14 修回:2024-06-07)
(同行评议专家: 江水华, 孔令俊, 张彦军)
(本文编辑: 宁桦)

读者 · 作者 · 编者

《中国矫形外科杂志》网站增设在线发表栏目的公告

为了更好地为广大作者服务, 自 2024 年 2 月下旬起, 《中国矫形外科杂志》网站将增设在线发表栏目。该栏目将经审定拟刊用的定稿稿件, 以 PDF 的形式在本刊网站在线发表 (由于技术原因, 目前只能发表文章首页), 比正式出版时间提前 1 个月左右, 以方便作者了解稿件的刊用情况, 后续我们将争取做到稿件全文在线发表, 此举可为作者提供更便捷的投稿体验, 以提升杂志为读者和作者服务的整体水平。

未来本刊网站将继续着力于为广大读者提供更多优质的内容和服务, 感谢您的关注和支持, 让我们一起为《中国矫形外科杂志》的不断发展贡献力量。

敬请关注《中国矫形外科杂志》网站, <http://jxwk.ijournal.cn>

《中国矫形外科杂志》编辑部
2024 年 2 月 22 日