

· 综述 ·

# 膝骨关节炎基因表达及中医药干预机制的研究进展

牛彦强<sup>1</sup> 颜春鲁<sup>1,2</sup> 安方玉<sup>1,2\*</sup> 李盛华<sup>1</sup> 张艳霞<sup>1,2</sup> 赵磊<sup>3</sup> 夏鹏飞<sup>3</sup> 杨晓蓉<sup>1</sup> 成新平<sup>1</sup> 靳安顺<sup>1</sup>

1. 甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000

2. 敦煌医学与转化教育部重点实验室,甘肃 兰州 730000

3. 甘肃省高校中(藏)药化学与质量研究省级重点实验室,甘肃 兰州 730000

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 04-0585-05

**摘要:** 膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种多发于中老年的关节退行性的、不可逆转的骨关节病,在人群中的患病率呈不断上升趋势。近年来研究发现,基因点突变和多种基因改变可能导致膝骨性关节炎的高发,中医药干预后能有效影响相关基因改变。笔者通过综述近年来中医药在基因方面对膝骨关节炎的影响研究进展,以期找到防治膝骨关节炎的新靶点和新途径。

**关键词:** 膝骨关节炎;基因;中医药;研究进展

## Research progress in the gene expression in knee osteoarthritis and the mechanism of intervention with traditional Chinese medicine

NIU Yanqiang<sup>1</sup>, YAN Chunlu<sup>1,2</sup>, AN Fangyu<sup>1,2\*</sup>, LI Shenghua<sup>1</sup>, ZHANG Yanxia<sup>1,2</sup>, ZHAO Lei<sup>3</sup>, XIA Pengfei<sup>3</sup>, YANG Xiaorong<sup>1</sup>, CHENG Xinping<sup>1</sup>, JIN Anshun<sup>1</sup>

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730000, China

2. The Key Laboratory of Dunhuang Medicine, Ministry of Education, Lanzhou 730000, China

3. The Key Laboratory of Medicinal Chemistry and Quality Research, Colleges of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

\* Corresponding author: AN Fangyu, Email: anfyuwmh@163.com

**Abstract:** The knee osteoarthritis(KOA) is a kind of knee joint cartilage degenerative change and irreversible bone arthropathy in elderly patients. The prevalence rate in the population is on the rise. It has been found that gene point mutation and multiple gene changes may lead to the high incidence of KOA. Intervention with traditional Chinese medicine can effectively affect the related gene changes. Therefore, the authors review the research progress in the effect of traditional Chinese medicine on the genes in KOA, in order to provide new therapeutic strategies and ways for the prevention and treatment of KOA.

**Key words:** knee Osteoarthritis; gene; traditional Chinese medicine; research progress

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种常见于中老年人的骨关节病,因其病因病机的复杂性而导致临床多样性表现,主要临床表现为膝关节持续的肿、胀、痛和行动不便,严重者甚至发展成关节畸形,使得中老年人生活质量严重下降。该病在中医属于“痹症”范畴,为骨痹<sup>[1]</sup>。近年来,随着社会老龄化程度的不断加重, KOA 的患病率也越来越

高。王斌等<sup>[2]</sup>通过 Meta 文献分析总结发现, KOA 的患病率为 18%,其中男性患病率为 11%,女性患病率为 19%,且患者女性多于男性。因此,降低 KOA 的患病率和提高其治疗效果是目前亟待解决的问题。同时,对其有利于缓解症状和改善功能的准确治疗研究和明确发病机制研究也成为国内外医学界高度关注的热点。

近年来,随着 KOA 发病与基因相关性的深入研究,使从基因表达入手探索 KOA 的病因病机成为可能。对 KOA 的发病从基因多态性方面做了大量研究,发现有众多基因存在异常的表达<sup>[3]</sup>。故而认为 KOA 的发病可能由是异常的某种基因和(或)多种基因共同参与下通过细胞中相应发生特异改变的信

基金项目:甘肃省高等学校科研项目(2018A-043);敦煌医学与转化省部共建教育部重点实验室开放基金项目(DHYX17-10);甘肃省高校大学生就业创业能力提升工程项目(6-1);甘肃中医药大学教学研究与教学改革项目(ZH-201701);甘肃省高校中(藏)药化学与质量研究省级重点实验室开放基金项目(zzy-2018-01)

\* 通信作者:安方玉, Email: anfyuwmh@163.com

号通路和信号分子来诱导的<sup>[4-5]</sup>。并有研究发现,运用中医药干预的 KOA 患者,能够使破坏软骨细胞、细胞外基质及产生炎症因子的基因表达受到抑制,能够促进保护软骨细胞、细胞外基质及消灭炎症因子的基因表达,使症状得以减缓。孙志涛等<sup>[6]</sup>的研究发现,单味药鹿茸通过抑制侵袭性基因 ADAMTS-4 的分泌而促进保护因子 TIMP-3 的表达,对软骨修复起到重要作用。因此,我们追根溯源寻找对 KOA 可能有影响的相应基因,并结合中医药来阐明 KOA 的发病机制,以期得到有效的早期诊断及治疗。

## 1 细胞因子、基质金属蛋白酶、聚蛋白多糖及凋亡相关基因表达对 KOA 的影响

膝关节关节炎发病由于多种因素参与其中,给其病因病机的确定带来了许多不确定因素。随着对 KOA 在分子水平机制的研究,发现许多细胞因子、基质蛋白在其发病者体内表现出差异。有加重炎症表现的促炎性因子,有破坏软骨结构和软骨细胞形态与修复软骨结构和软骨细胞形态的相应基质蛋白表达失调。这些因素出现的差异很可能就是由于体内基因的变异表达,成为导致 KOA 发生与发展的关键因素。研究发现,软骨下骨致病时就有相关的转录因子在调控过程中发挥作用<sup>[7]</sup>,并且多个基因作用和单个基因多位点作用都在该病的研究中得到确认。还有研究<sup>[8]</sup>证实,基因多态性在膝骨性关节炎中有着重要的关联性,严重影响着 KOA 的发生与进展。

### 1.1 细胞因子相关基因表达对 KOA 的影响

白介素(IL)作为重要的炎症因子,在众多基因多态性与 KOA 发病关系的研究中被发现,IL 基因多态性与 KOA 易感性有着密切联系,并且众多亚型 IL 参与其中。而且还证实 KOA 易感性和其他相关基因多态性也存在密切联系<sup>[9]</sup>。申成凯等<sup>[10]</sup>的研究表明,IL-1 $\beta$  基因多态性与晚期 KOA 易感性存在关联,IL-1 $\beta$  基因上的-511C/T(rs16944)和+3954C/T(rs114363)与血清中的 IL-1 $\beta$  有很强的相关性,其位点的多态性与我国汉族人的 KOA 相关。IL-16 是一种前炎症因子,具有促进其他白介素分泌和免疫调节的作用。Sun 等<sup>[11]</sup>研究表明 IL-6 位点上 rs1800795(-174 G>C)和 MMP-13 位点上 rs2252070(-77 G>A)突变使 KOA 易感性增强、病情加重、IL-6 和 MMP-13 表达水平上调。罗世兴等<sup>[12]</sup>发现,汉族人群中膝关节炎患者与 IL-16 基因单核苷酸多态

性具有相关性,并且发现其中携带 rs11556218 T/G 和 G/G、rs4072111 C/T 和 T/T 基因型、单倍型 TTT 和 GCC 型发生 KOA 的风险较其他基因型人群高,这对 KOA 的发病机制及诊断治疗是一个新的突破。

### 1.2 基质金属蛋白酶相关基因表达对 KOA 的影响

KOA 软骨降解的机制之一是金属蛋白酶(MMP)对细胞外基质的酶解。MMP-1 由软骨细胞和滑膜细胞产生,是 MMPs 家族的主要成员之一。Lepetsos 等<sup>[13]</sup>发现 MMP-1 的 1607 1G/2G(rs1799750)多态性可能与 KOA 发病机制有关。而金属蛋白酶抑制剂(TIMP)能够抑制 MMP 的生成。Xu 等<sup>[14]</sup>发现 TIMP-2 上 rs4789936 与 KOA 发病降低相关,rs7342880 的等位基因“A”与 KOA 发病增加显著相关,并且 rs7342880 与女性 KOA 风险增加也密切相关。由此说明 TIMP-2 是中国人 KOA 的易感基因,是一种潜在的诊断和预防标志物。

### 1.3 聚蛋白多糖相关基因表达对 KOA 的影响

聚蛋白多糖是软骨细胞外基质的主要组成成分,其基因表达影响着骨关节炎的发展。孙鹭等<sup>[15]</sup>发现聚蛋白多糖 CS1 结构域等位基因 26、27、28 与骨关节炎相关性最大。Morten 等<sup>[16]</sup>在探讨软骨降解机制发现,在骨关节炎早期,由聚蛋白多糖酶介导了聚蛋白多糖降解,主要是通过 ADAMTS-4/-5 降解了聚蛋白多糖,而在骨关节炎后期,MMP 介导了聚蛋白多糖的降解<sup>[17-18]</sup>。还有研究<sup>[19-20]</sup>表明,ADAMTS-4 基因敲除可以有效阻止蛋白聚糖的水解,减缓骨关节炎的退变。祁雷等<sup>[21]</sup>的研究认为,骨关节炎早期,ADAMTS-5 主要在滑膜中表达,骨关节炎中晚期 ADAMTS-5 主要在关节软骨组织中表达。Ma 等<sup>[22]</sup>发现 ADAMTS14 基因多态性与 KOA 相关,其 GG 基因型增加了中国汉族人群患 KOA 的风险。ADAMTS 家族可能是 KOA 治疗的诊断标志物和治疗靶点。

### 1.4 细胞凋亡相关基因表达对 KOA 的影响

细胞因子与软骨细胞外基质能引起关节软骨中炎症反应,其激活能够启动细胞凋亡而造成局部组织损伤。细胞因子 CCL22 在炎症中扮演着复杂的角色,Ren 等<sup>[23]</sup>在研究 OA 大鼠模型中发现,CCL22 在凋亡软骨细胞中表达,几乎所有凋亡细胞中 CCL22 均为阳性。细胞凋亡存在于多细胞生物整个生命活动过程之中,从未分化的间充质细胞分化形成骨和软骨的全过程到在生理、病理情况下软骨、骨、关节的重塑与改建的过程中都有细胞凋亡的参与。良性的细胞凋亡是机体完成整个生命活动的必

要条件之一,过度的细胞凋亡却严重影响着机体的生理功能。软骨细胞的凋亡是导致 KOA 加重的重要原因之一,引发 KOA 的重要因素,半月板损伤也受细胞凋亡的调控<sup>[24]</sup>。细胞凋亡存在着诸多的途径,如受 Bcl-2 家族蛋白调控的线粒体途径,有 Caspases 参与的一系列凋亡途径等等<sup>[25]</sup>。同时刘发元等<sup>[26]</sup>发现,内质网应激与软骨细胞凋亡存在正相关性,内质网应激时启动 PERK 信号通路、激活  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的 Caspase 家族成员钙调蛋白分解酶,进一步激活 Caspase,引发细胞凋亡发生。内质网作为细胞内信号转导的关键场所,其内质网应激在软骨细胞的凋亡调控中起着重要作用。

## 2 基因表达对膝骨关节炎中医体质的影响

中医体质在我国有着悠久的历史,早在《黄帝内经》就有对其详细的描述,近年来学者又对其进行系统理论研究,形成了一门新学科。中医体质学认为,体质是一种固有特质,通过先天禀赋和后天获得而形成,并伴随生长、发育过程中所形成的形态结构、生理功能和心理状态方面与自然、社会环境相适应的人体个性特征;具体表现如下:结构、功能、代谢以及对外界刺激反应等方面的个体差异性,对某些病因和疾病的易感性,以及疾病转归中的某种倾向性<sup>[27]</sup>。对中医体质与其他理论相结合的研究也层出不穷,由于中医学中治未病思想与现代免疫学相符,故有人将中医体质应用于免疫学的研究当中。如陈雪梅等<sup>[28]</sup>从免疫学出发基于中医体质学说探讨调节用药方案,对就日前常用的中医体质分类法:平和质、阳虚质、阴虚质、气虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质进行中药方药与调体关系方面的探讨,体质偏颇与免疫失衡相结合,对疾病的用药有了新突破。张慧明等<sup>[29]</sup>探讨了衰老现象和中医体质相关性,平和质能够延缓衰老,偏颇质能够加速机能代谢,加速衰老。由于衰老过程伴随着骨密度降低、骨质疏松等现象,因此骨代谢与中医体质也存在着上述类似的相关性。路宗志等<sup>[30]</sup>对膝骨关节炎患者进行中医体质研究发现,KOA 患者的偏颇体质主要为气虚质、阳虚质和阴虚质这 3 种体质。

近年来对中医体质的微观物质基础也进行了大量的临床研究和基础研究,开始利用基因组学、蛋白质组学等这些新兴研究方法研究中医体质。研究了不同病变体质下特征性基因差异表达的关系,建立了对疾病的微观解释与中医体质的微观的联系。王济等<sup>[31]</sup>通过基因组学对中医体质的研究,详细总

结阐述了各体质下特征性基因表达的差异。有研究者将膝骨关节炎、中医体质和基因作为研究对象,揭示了膝骨关节炎在偏颇体质中基因表达与其发病的相关性。李盛华等<sup>[32]</sup>对阳虚质 KOA 患者软骨组织内 Sox9、Col2a1 基因表达水平进行了检测,以平和质为对照发现,阳虚质 KOA 体内 Sox9、Col2a1 基因均成高表达,提示 Sox9、Col2a1 基因表达与阳虚质 KOA 具有相关性,为膝骨关节炎在体质和基因方面的联系找到依据。王金<sup>[33]</sup>也对阳虚质 KOA 软骨基质中占主要角色的胶原做了研究,以 II 型胶原表达胶原基因的多态性切入,发现 COL2A1 基因 rs2 276 454 位点基因多态性与 KOA 发病相关,并提出其中 T 等位基因可能是阳虚质 KOA 发病的危险因素之一。基因差异表达与中医体质的相关性对进一步确定 KOA 的病理病机提供理论基础。

## 3 中医药对膝骨关节炎相关基因表达的影响

中医药通过辨证施治和整体治疗,能够明显缓解 KOA 的临床症状<sup>[34]</sup>,Hou 等<sup>[35]</sup>对中医药临床治疗 KOA 的相关文献进行了系统回顾分析,发现中医药在 KOA 的治疗中具有一定优势。基因治疗在骨关节炎的治疗中具有潜在的价值,编码人类 IL-1 $\alpha$ R 的互补 DNA 已被证明是有效的<sup>[36]</sup>。随着现代中医药技术的发展,寻找到 KOA 特征性的基因表达并对其进行靶向治疗,可能会更加明显延缓 KOA 症状,并可进一步探讨其作用机理。

### 3.1 补肾中药对膝骨关节炎相关基因表达的影响

中医认为,肾乃先天之本,主藏精,精生髓,髓养骨,肾主骨生髓<sup>[37]</sup>。因此是否能够运用补肾中药通过调控 KOA 相关基因表达来达到治疗 KOA 的目的?其治疗机制又是什么?Lin 等<sup>[38]</sup>研究发现补肾壮筋汤对 tunicamycin 刺激的软骨细胞通过抑制内质网应激通路来抑制软骨细胞凋亡,具有有效的抗凋亡作用,从而使中药补肾壮筋汤可能成为治疗 KOA 的一种潜在药物。透骨消痛胶囊(TGXTC)通过多种靶点对 KOA 发挥治疗作用。TGXTC 治疗能显著减轻软骨损伤和软骨下骨损伤,改善软骨下骨小梁,并显著减少骨保护素核因子- $\kappa$ B 配体/受体激活剂比例,减少 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  mRNA 的表达。这些结果表明,TGXTC 是通过调节骨形成和骨吸收及相关炎症因子的分泌来调节软骨下骨重塑,从而延缓 OA 的病理发展<sup>[39]</sup>。参麦注射液(SMI)已广泛应用于多种疾病的治疗,用 SMI 治疗 KOA 后,可以下调

KOA 的 MMP-1 和 MMP-13 mRNA 表达和增加 KOA 的 TIMP-1 mRNA 表达,抑制 iNOS 和 COX-2 mRNA 的表达,从而促进其对软骨细胞的保护作用。这个结果表明,SMI 能抑制炎症,改善软骨降解,是治疗 KOA 的另外一种有潜力和前景的中药<sup>[40]</sup>。可见,补肾中药可以有效治疗 KOA,并通过调控 MMP、TIMP、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、iNOS 和 COX-2 等蛋白的基因表达,达到延缓骨关节退变、减少炎症反应和抗氧化应激损伤的目的。

### 3.2 中医药对膝骨关节炎凋亡相关基因表达的影响

近年来研究发现,软骨细胞在骨性关节炎中呈减少的现象,因此过度的细胞凋亡可能是导致骨性关节炎发生发展的重要原因之一。细胞凋亡的发生就是凋亡信号从胞外向胞内逐级传递的信号转导过程。虽然可以引起细胞凋亡的因素有很多,但均涉及到一个关键环节即半胱氨酸蛋白酶(Caspase)家族的激活,探寻 KOA 发病密切相关的 Caspase 家族中成员中的激活基因和抑制基因,并通过中医药的干预进一步观察 Caspase 家族中成员中的激活基因和抑制基因的差异表达,对 KOA 的发病机制的解释和中医药治疗机制的解释均具有重要意义。陈喜德等<sup>[41]</sup>研究了骨关节炎的不同患病时期与关节软骨中 Caspase-3 表达的相关性,Caspase-3 在骨关节炎的早、中、晚期均能调控软骨细胞的凋亡,并且随着病情加重,Caspase-3 表达明显增加,软骨细胞凋亡加速。Bcl-2 和 Bax 也是参与细胞凋亡的关键蛋白。在 Bcl-2 家族中 Bcl-2 属于抗凋亡蛋白分子,Bax 具有促凋亡效应<sup>[42]</sup>。滕加文等<sup>[43]</sup>用补肾壮骨胶囊干预 KOA 模型兔的研究发现,补肾壮骨胶囊能够显著降低 KOA 模型兔的细胞凋亡指数,并且上调 bcl-2 mRNA 的表达,抑制 bax mRNA 的表达,保护软骨细胞。右归饮温补肾阳、补精益血,不仅能够抵抗 KOA 软骨细胞的凋亡,还能保护软骨细胞<sup>[44]</sup>。Tan 等<sup>[45]</sup>证实温针疗法治疗 KOA 患者的明显效果是与治疗后机体代谢相关基因及其通路的调控有关。

## 4 展望

由于 KOA 是一个多病因发病的骨关节病,临床上目前尚缺乏治疗 KOA 的有效治疗方案和最佳的治疗药物。随着基因组学研究的不断发展,将其应用于 KOA 病理病机的研究日益受到关注,并且运用多途径、多因素、多方法的研究和治疗也日益受到重视。本综述发现,KOA 的发生发展与促进或抑制其

相关基因表达密切相关,并根据 KOA 的气虚质、阳虚质和阴虚质这三个中医体质,运用补肾壮筋活血中药及中医疗法进行干预,可以改变 IL-1 $\beta$ 、IL-6、MMP-1、MMP-3、TIMP-2 等细胞因子和基质金属酶相关基因及软骨细胞凋亡相关基因的表达,来减轻症状,改善 KOA。同时也发现中医药在治疗 KOA 方面具有多途径、多靶位调节作用。加之中药的高效、低毒、安全等优势,中医药在 KOA 的病理病机探讨和治疗上已经取得很大的进步。借助基因表达谱技术探讨中医药治疗 KOA 的病机及其精准的靶向治疗将是今后研究的重点。

### 【参考文献】

- [1] 陈文锋, 黄海, 申文龙. 膝骨性关节炎不同中医证型与血清和关节液 MMP-3、MMP-7 表达的关系[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(8): 660-663.
- [2] 王斌, 邢丹, 董圣杰, 等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(2): 134-142.
- [3] Bonin Carolina A, Lewallen Eric A, Baheti Saurabh, et al. Identification of differentially methylated regions in new genes associated with knee osteoarthritis[J]. Gene, 2016, 576(1 Pt 2): 312-318.
- [4] Klatt Andreas R, Zech Dagmar, Kühn Gertrud, et al. Discoidin domain receptor 2 mediates the collagen II-dependent release of interleukin-6 in primary human chondrocytes[J]. Pathol, 2009, 218(2): 241-247.
- [5] Yang DW, Zhang X, Qian GB, et al. Downregulation of long noncoding RNA LOC101928134 inhibits the synovial hyperplasia and cartilage destruction of osteoarthritis rats through the activation of the Janus kinase/signal transducers and activators of transcription signaling pathway by upregulating IFNA1[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 10523-10534.
- [6] 孙志涛, 冯华龙, 何升华, 等. 单味药鹿茸调节骨关节炎模型兔软骨细胞外基质主要成分 ADAMTS-4/TIMP-3 基因的表达[J]. 中国组织工程研究, 2018, 9(22): 1-6.
- [7] 张荣凯, 李国威, 江东, 等. 基于全基因表达谱的骨关节炎软骨下骨转录因子预测及分析[J]. 中国骨伤, 2018, 31(2): 165-169.
- [8] 叶丙霖, 李盛华, 周明旺, 等. 膝骨性关节炎基因多态性研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(19): 1787-1791.
- [9] 廖林波, 王小超, 梁俊卿, 等. 膝骨性关节炎易感性与相关基因多态性研究进展[J]. 右江医学, 2017, 45(6): 732-735.
- [10] 申成凯, 吕成昱, 王英振, 等. 白介素-1 $\beta$  基因多态性与晚期膝骨关节炎易感性的关联性研究[J]. 中华关节外科杂志(电子版), 2013, 7(3): 378-385.
- [11] Sun G, Ba CL, Gao R, et al. Association of IL-6, IL-8, MMP-13 gene polymorphisms with knee osteoarthritis susceptibility in the Chinese Han population[J]. Biosci Rep, 2019, 39(2): pii: BSR20181346.



- [12] 罗世兴,张均锦,龙光华,等. 白介素-16 基因多态性与膝骨性关节炎的易感性研究[J].重庆医科大学学报,2014,39(7): 951-955.
- [13] Lepeslos P, Pampanos A, Kanavakis E, et al. Association of MMP-1-1607 1G/2G (rs1799750) polymorphism with primary knee osteoarthritis in the Greek population[J].Orthop Res,2014, 32(9): 1155-1160.
- [14] Xu PC, Guo W, Jin TB, et al. TIMP-2 SNPs rs7342880 and rs4789936 are linked to risk of knee osteoarthritis in the Chinese Han Population [J].Oncotarget,2017,8(1): 1166-1176.
- [15] 孙鹭,邓紫玉,牛华,等. 聚蛋白多糖基因多态性与膝骨关节炎的相关性[J].中国老年学杂志,2012,32(9): 1829-1831.
- [16] Morten AK, Suzi HM, Claus Christiansen, et al. Cartilage degradation is fully reversible in the presence of aggrecanase but not matrix metalloproteinase activity [J]. Arthritis Res Ther, 2008,10(3): 63.
- [17] Verma P, Dalal K. ADAMTS-4 and ADAMTS-5:key enzymes in osteoarthritis[J]. J Cell Biochem,2011,112(12): 3507-3514.
- [18] Zhang ES, Yan XF, Zhang M, et al. Aggrecanases in the human synovial fluid at different stages of osteoarthritis [J]. Clin Rheumatol,2013,32(6): 797-803.
- [19] 朱剑,黄烽,张一平. 类风湿关节炎患者蛋白聚糖 aggrecan+G1 区特异性 T 细胞诱导 SCID 小鼠产生膝关节炎的实验研究[J].解放军医学杂志,2006,31(8): 787-790.
- [20] 周惠琼,钱宏伟,杨文芳. 外周血蛋白聚糖代谢片段检测水平与类风湿关节炎影像学进展 Sharp 评分的相关性[J].中华风湿病学杂志,2017,21(3): 172-178.
- [21] 祁雷,姚运峰,李子煜,等. 大鼠骨关节炎模型的建立及软骨组织中 MMP-13 和 ADAMTS-5 的表达[J].局解手术学杂志,2018,27(3): 157-163.
- [22] Ma S, Ouyang C, Ren SX. Relationship between ADAMTS14/rs4747096 gene polymorphism and knee osteoarthritis in Chinese population[J].Biosci Rep,2018, 38(5). pii: BSR20181413.
- [23] Ren G, Whittaker JL, Leonard C, et al. CCL22 is a biomarker of cartilage injury and plays a functional role in chondrocyte apoptosis[J].Cytokine,2019,115: 32-44.
- [24] 李盛华,吴献毅,周明旺,等. 细胞凋亡在膝骨性关节炎半月板损伤中的作用研究[J].西部中医药,2018,31(2): 131-134.
- [25] 李敏,林俊. 细胞凋亡途径及其机制[J].国际妇产科学杂志,2014,41(2): 103-107.
- [26] 刘发元,党传鹏,翁霞萍,等. 内质网应激调控骨关节炎软骨细胞凋亡的机制[J].风湿病与关节炎,2014,3(11): 55-58.
- [27] 王琦. 中医体质学[M].北京:人民卫生出版社,2005: 2.
- [28] 陈雪梅,李英帅,王济,等. 从免疫学角度探讨中医体质学的调体用药[J]. 中华中医药杂志,2015,30(8): 2668-2670.
- [29] 张慧明,马方励,胡明华,等. 中医体质与人体衰老的相关性探讨[J].中华中医药杂志,2015,30(4): 984-986.
- [30] 路宗志,张艳玲,武永利. 膝骨性关节炎患者体质学研究[J].光明中医,2014, 29(5): 957-958.
- [31] 王济,李英帅,李玲霏,等. 9 种中医体质类型的基因组学研究[J].中华中医药杂志,2014,29(12): 3871-3873.
- [32] 李盛华,周明旺,潘文,等. 阳虚质膝骨性关节炎软骨组织 Sox9,Col2a1 基因表达的研究[J].西部中医药,2016,29(12): 1-4.
- [33] 王金. 阳虚质膝骨性关节炎患者 COL2A1 和 VDR 基因多态性研究[D].甘肃中医药大学,2016.
- [34] Yang M, Jiang L, Wang Q, et al. Traditional Chinese medicine for knee osteoarthritis: An overview of systematic review [J]. PLoS One,2017,12(12): e0189884.
- [35] Hou PW, Fu PK, Hsu Hsin-Cheng, et al. Traditional Chinese medicine in patients with osteoarthritis of the knee [J].Tradit Complement Med,2015,5(4): 182-196.
- [36] Evans Christopher H. Gene therapies for osteoarthritis[J].Curr Rheumatol Rep, 2004,6(1): 31-40.
- [37] 张绍文,李盛华,樊成虎. 原发性骨质疏松症的中医辨证诊治进展[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(12): 1318-1322.
- [38] Lin PD, Weng XP, Liu FY, et al. Bushen Zhuangjin decoction inhibits TM-induced chondrocyte apoptosis mediated by endoplasmic reticulum stress[J].Int J Mol Med,2015,36(6): 1519-1528.
- [39] Wu GG, Zhang JH, Chen WL, et al. Tongu Xiaotong capsule exerts a therapeutic effect on knee osteoarthritis by regulating subchondral bone remodeling[J].Mol Med Rep,2019,19(3): 1858-1866.
- [40] Yao N, Chen N, Xu XM, et al. Protective effect of Shenmai injection on knee articular cartilage of osteoarthritic rabbits and IL-1 $\beta$ -stimulated human chondrocytes [J].Exp Ther Med,2017, 13(6): 3013-3020.
- [41] 陈喜德,魏波,杨柳菁,等. 不同病期骨关节炎大鼠关节软骨中 caspase-3 与细胞凋亡的相关性[J].广东医学,2018,39(2): 181-186.
- [42] 李敏,林俊. 细胞凋亡途径及其机制[J].国际妇产科学杂志,2014,41(2): 103-107.
- [43] 滕加文,周斌,李刚. 补肾壮骨胶囊对兔膝骨性关节炎软骨细胞凋亡指数及 Bax,Bcl-2mRNA 的影响研究[C]. 2015 临床急重症经验交流第二次高峰论坛,2015: 1-2.
- [44] 王刚,陆超锋,单乐天,等. 右归饮及其拆方防治大鼠膝骨性关节炎的实验研究[J].广西中医药大学学报,2016,19(1): 1-4.
- [45] Tan C, Wang J, Feng W, et al. Preliminary correlation between warm needling treatment for knee osteoarthritis of deficiency-cold syndrome and metabolic functional genes and pathways [J]. J Acupunct Meridian Stud,2010,3(3): 173-180.

(收稿日期: 2018-10-31;修回日期: 2019-03-04)