

蒙药森登-4汤对p38-MAPK/NF- κ B信号通路干预膝关节骨性关节炎的作用机制研究

白福贵¹, 布日古德¹, 白曙明¹, 苏力德¹, 金爱华¹, 色音宝音¹, 那阿乐木斯¹, 韩铁龙¹, 乌兰巴特尔^{2*}

¹内蒙古自治区国际蒙医医院蒙医骨伤科, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古民族大学研究生学院, 内蒙古 通辽

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月9日

摘要

文章分析了蒙药森登-4汤对p38-MAPK/NF- κ B信号通路干预膝关节骨性关节炎的作用机制。方法: 选择2021年01月~2023年12月来医院治疗全膝关节置换术的膝关节骨性关节炎患者60例, 随机分成两组, 每组30例患者, 年龄40~80岁, 平均年龄为57岁。治疗组与对照组两组p38-MAPK、NF- κ B及其磷酸化、IL-1、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达情况进行比较。结果: 对照组与治疗组相比p38-MAPK、p65-NF- κ B及其磷酸化、IL-1、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达水平都有显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 研究结果说明, 蒙药森登-4汤对p38-MAPK/NF- κ B信号通路干预膝关节骨性关节炎有显著效果, 不良反应少。

关键词

蒙药森登-4汤, 膝关节骨性关节炎, p38-MAPK/NF- κ B信号通路

Study on the Mechanism of Action of Mongolian Medicine Sendeng-4 Decoction in Intervening Knee Osteoarthritis through the p38-MAPK/NF- κ B Signaling Pathway

Fugui Bai¹, Burigude¹, Shuming Bai¹, Sulide¹, Aihua Jin¹, Seyin Baoyin¹, Na Alemusi¹, Tielong Han¹, Wulanbater^{2*}

¹Department of Mongolian Orthopedics, Inner Mongolia Autonomous Region International Mongolian Medical Hospital, Hohhot Inner Mongolia

*通讯作者。

文章引用: 白福贵, 布日古德, 白曙明, 苏力德, 金爱华, 色音宝音, 那阿乐木斯, 韩铁龙, 乌兰巴特尔. 蒙药森登-4汤对 p38-MAPK/NF- κ B 信号通路干预膝关节骨性关节炎的作用机制研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1088-1096.

DOI: 10.12677/acm.2025.1541032

²Graduate School of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao Inner Mongolia

Received: Mar. 8th, 2025; accepted: Mar. 31st, 2025; published: Apr. 9th, 2025

Abstract

This paper studies the Mechanism of Action of Mongolian Medicine Sendeng-4 Decoction in Intervening Knee Osteoarthritis through the p38-MAPK/NF- κ B Signaling Pathway. Methods: Sixty patients with knee osteoarthritis who underwent total knee arthroplasty in the hospital from January 2021 to December 2023 were selected and randomly divided into two groups, with 30 cases in each group. The age range was 40 to 80 years old, with an average age of 57 years. The expression levels of p38-MAPK, NF- κ B and their phosphorylated forms, IL-1, IL-6, IL-1 β , and TNF- α were compared between the treatment group and the control group. **Results:** Compared with the treatment group, the expression levels of p38-MAPK, p65-NF- κ B and their phosphorylated forms, IL-1, IL-6, IL-1 β , and TNF- α in the control group were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The research results indicate that Mongolian Medicine Sendeng-4 Decoction has a significant effect in intervening knee osteoarthritis through the p38-MAPK/NF- κ B signaling pathway, with few adverse reactions.

Keywords

Mongolian Medicine Sendeng-4 Decoction, Knee Osteoarthritis, p38-MAPK/NF- κ B Signaling Pathway

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

由蒙医方剂三子汤加文冠木配伍而成的蒙药森登-4汤,由四味单药组成,如文冠木、川楝子、诃子、栀子等。本方性凉,为黄水病,风湿病常用方[1]。方中文冠木味甘、涩、微苦、性凉、糙、轻、动、燥。具有燥恶血及黄水。有清热、消肿、止痛等功能。主治痛风,风湿,黄水,麻风,巴木,黄水疮,癣,痒,心黄水,淋巴肿毒,浊热等症。川楝子味涩、苦、性凉、轻、淡、燥、钝,有小毒。具有去巴达,燥热、性黄水,明目,杀虫,止痛功能。主治痛风,风湿,黄水病,浊热, Bada Kanhila 并发,黄水疮,湿疹,白癫风,脱发,秃疮,癣,疹子等。诃子,味酸,涩,苦,能解毒,性平。能祛邪毒、调三气、止泻之功。主治赫依病,希拉病,巴达干氏症,聚合症,合并症,中毒症,泄泻,跌打损伤等。性凉,栀子味苦,性钝,性糙。能清血热,明目,去巴达,养血,调血,体素功能,主治热血,肝热,黄疸,西拉病,肾热,膀胱热,搏疫,烧渴,目赤,西拉性头疼[2]。

膝关节骨性关节炎(Kneeosteoarthritis, KOA)临床表现为膝关节疼痛、僵硬、活动受限,严重时可造成关节畸形,是一种多发病、常见病。其主要临床病理变化[3](图1)为软骨下骨外露,软骨损伤,关节间隙变窄,骨赘生成等退行性临床表现。

世界医学界曾做过大规模科学研究的骨关节炎成因,至今尚未明确膝部骨关节炎的成因。大多数学者都认为该病的发病原因主要与种族、年龄、性别、创伤、肥胖、营养等方面的关系密切[4]。

本病在临床上认为主要有以下几个病理变化：软骨下骨质硬化、关节软骨退变、滑膜绒毛肥大、形成游离体、关节囊纤维化挛缩、关节内渗液、Heberden 及 BouChard 结节形成等。

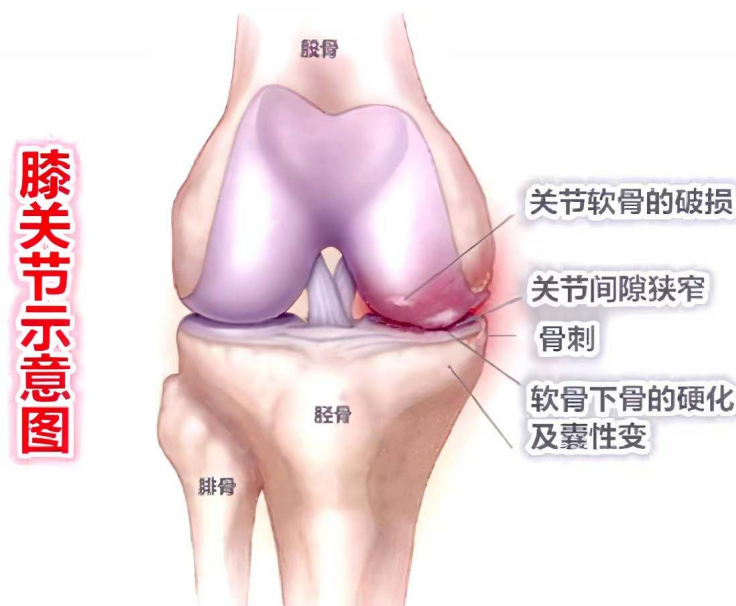


Figure 1. Comparative schematic diagram of osteoarthritis and normal joints

图 1. 骨关节炎及正常关节的对比示意图例

通过关节镜可以了解到骨性关节炎的病例情况，从骨软骨的磨损脱落，滑膜增生，半月板磨损及尸窝改变，关节内游离体，肥厚脂肪垫、关节内骨改变、骨赘形成等，从而进一步对关节软骨的相关影响因素所产生的影响有所了解。例如，对骨内压升高、细胞因子及生长因子、金属蛋白酶及其抑制物、自由基、激素、透明质酸、自身免疫反应等情况有更进一步的了解，如骨软骨的损伤、损害等，对骨软骨的相关影响因素的影响有较深的了解，如：骨软骨损伤、骨关节损伤、骨骼损伤、骨头损伤等[5]。

p38-MAPK 是由 Brewster 等人在 1993 年研究高渗环境对真菌的作用的时候所发现的，后来又发现了它在哺乳动物的细胞中也是 MAPKs 的亚类之一，其性质与跟 JNK 相似，属于应激激活的蛋白激酶 (polyteinterferase)。目前已发现 p38-MAPK 有 5 个异构体，其分布具有条理性性和专一性。P38、P381、P382 在各种组织细胞中普遍存在，P38 只在骨骼肌细胞中存在，而腺体组织中主要存在 P38 (图 2)。

MMP (Matrix metalloproteinase, 基质金属蛋白酶) 由于在生物环境中需要 CA、ZN 等金属离子的辅助才能起到生物作用，因此得名。细胞外基质组除具有正常的重塑和病理组织外，还具有降解作用[6]。一方面与软骨 MMP 合成有关，另一方面与软骨炎性细胞因子的产生有一定的相关性，如软骨细胞的肥大化、钙化、凋亡等病理表现。关节软骨基质对膝关节软骨的保护和支持作用是由于软骨基质金属蛋白酶合成增加而导致的细胞外基质降解增强，软骨基质的破坏必然造成关节结构和功能的紊乱，最终导致膝关节骨性关节炎的发生。

MMP 在吸收关节软骨和降解软骨基质的过程中已经被证实参与了[7]。作为一系列蛋白酶，MMP 可以分解关节软骨的主要成分蛋白聚糖和 II 型胶原 (I 型胶原)，从而引起关节软骨蛋白的水解[8]。MMP-3 对各种组分软骨的降解能力最强，MMP-13 可对 II 型胶原进行完整降解[9]。在滑液和关节病理中，PROMMP 和 MMP 的含量增长明显[10]。在骨关节炎软骨基质降解中起主导作用的主要是关节软骨细胞分泌表达的 MMP-13，主要降解关节软骨中 II 型胶原，其作用范围相当广泛。MMP-13 通过特定的反应将胶原切成两

块不同的碎片, 从而引起蛋白质变性, 而其他 MMPs 也相继发生了使胶原降解的一系列反应, 最终造成关节软骨变性。

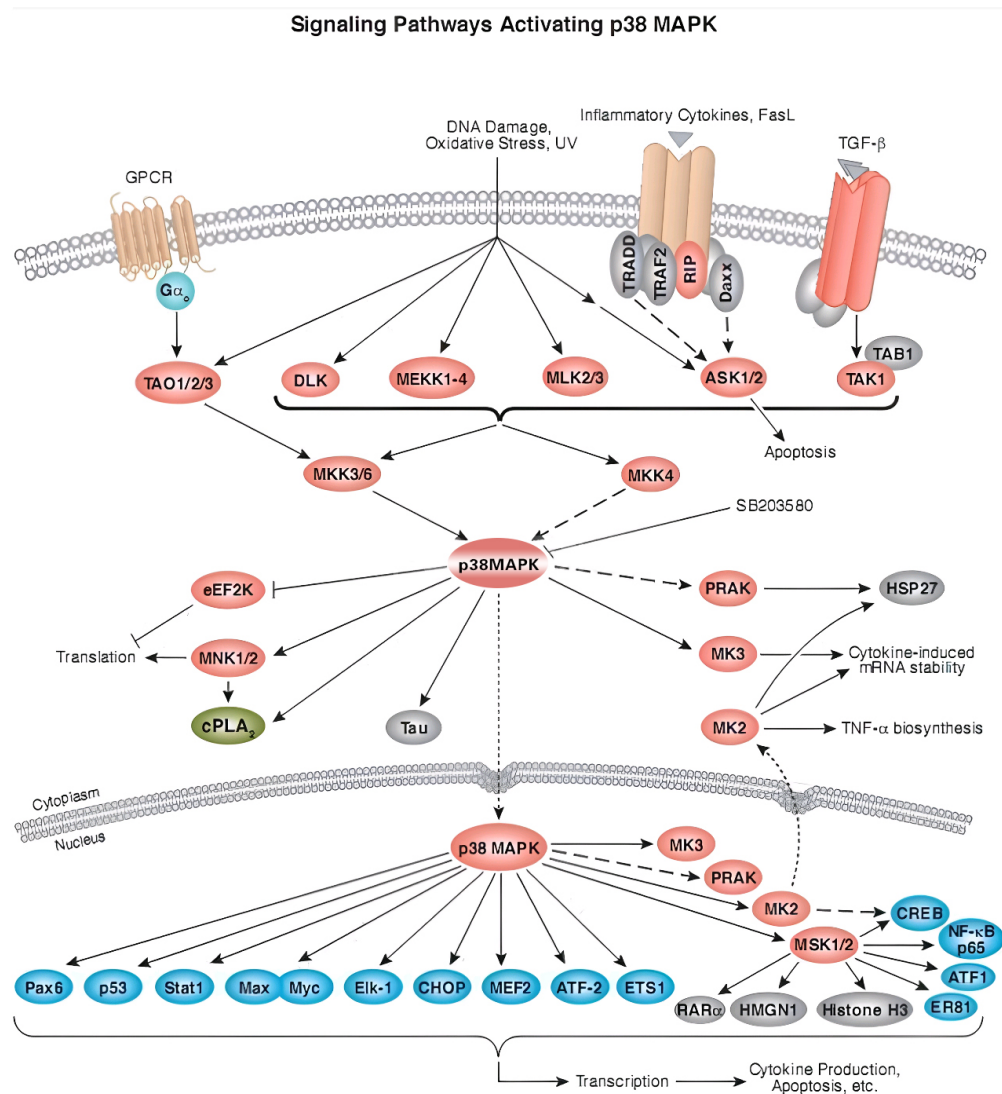


Figure 2. Diagram of the p38-MAPK signaling pathway

图 2. p38-MAPK 信号通路图

其中, 国内外大众学者公认的 MMP-3 与 OA 有较高的相关性, 一方面可降解维持软骨表型有一定作用的物质, 如蛋白多糖、明胶等, 另一方面可除去 I、II 等胶原 N、C 端肽; 并能同时促进 MMP-1、MMP-8 等基质金属蛋白酶的表达, 使循环性加速胶原病理性降解。此前的研究表明, 软骨退化不仅是由于 MMP 的增加, 更重要的是由于细胞外基质蛋白酶及其抑制剂(特别是 MMP 与 TIMP 之间的不平衡)作用的不平衡[11]。此外, 通过形成 1:1 比例的高亲和力复合物, MMP 被抑制为糖蛋白的特异内源性 TIMP, 抑制所有 MMP [12]。其中最显著的是 TIMP-1 抑制 MMP-3, MMP-9, MMP-13 [13]。

NF-κB 通过对急性期反应蛋白、细胞因子、细胞黏附分子、免疫调节分子、病毒癌基因、生长因子、转录和生长调控因子等进行调控, 对细胞因子诱导的基因表达起到关键的调控作用。通过调控多种基因的表达, NF-κB 参与多种生物过程, 包括免疫反应, 炎症反应, 细胞凋亡, 肿瘤的发生。激活剂: 多种

信号, 如脂多糖、TNF、IL-1 和丝裂原等多种病原的组分, 如前炎性细胞因子(图 3)。

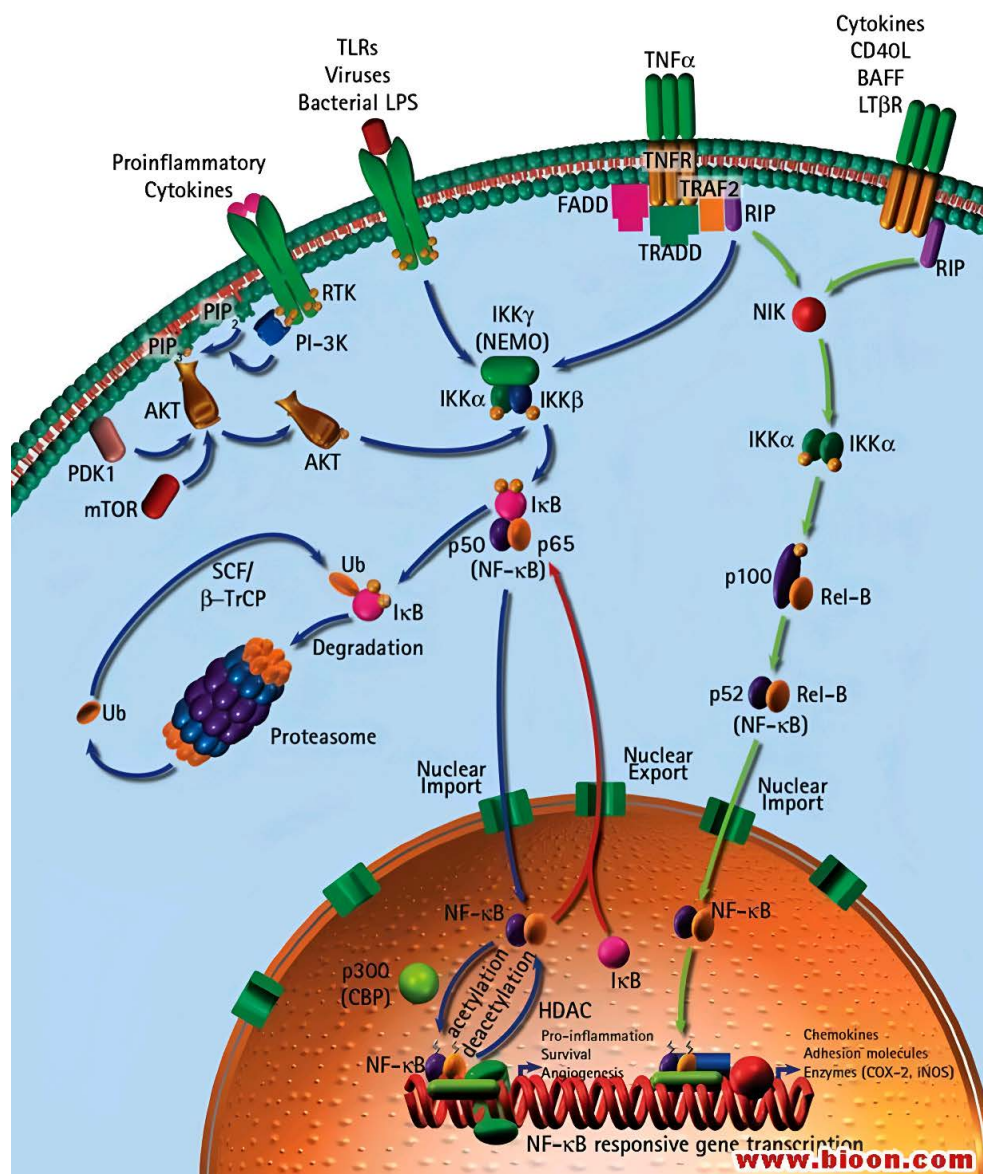


Figure 3. Schematic diagram of the NF-κB signaling pathway

图 3. NF-κB 信号通路示意图

细胞因子包括解析性, 抑制性, 调节性, 合成性。其中, IL-1 β 和 TNF- α 等分解性细胞因子在骨关节炎过程中的作用被一些学者证明是最显著的[14] [15]。IL-1 β 能刺激滑膜细胞产生前列腺素 E2 (PGE2) 和胶原酶等与之相关的物质, 促使一系列细胞因子的表达, 从而使膝关节滑膜的炎症反应加剧, 最终诱发膝关节软骨变形和退变的破骨细胞增生分化等[16]。TGF- β 1 等合成性细胞因子能促进骨关节软骨细胞的合成, 也可抑制多种炎性介质如 IL-1、IL-6 等的生物学活性[17]; 胰岛素样生长因子 IGF-I 可促进骨关节软骨细胞的分裂增殖, 也可使软骨细胞功能增强, 使蛋白多糖和 II 型胶原的合成加快, 从而使关节软骨得到修复, 如 TGF-I、IL-6 等[18]。此外, 还有许多多效细胞因子, 如 IL-10, 已证实对合成 II 型胶原蛋白和聚蛋白聚糖有积极作用, 使促炎细胞因子的分泌量减少[19]。也有研究表明 IL-10 在软骨内骨生长中诱导

增殖和促进软骨细胞在原代形成和肥大分化, 突出了 IL-10 的作用[20]。Hulejovah 等人的研究证实, 在 OA 患者的软骨中, IL-10 分泌水平在滑膜和软骨下骨中被检测出明显增加[21]。

本文《膝关节炎 p38-MAPK/NF- κ B 信号通路干预的作用机理》由蒙药森登-4 汤分析。

2. 临床材料与方法

2.1. 一般资料

通用数据选取了 2021 年 01 月至 2023 年 12 月期间, 60 位来医院进行膝关节骨关节炎全膝关节置换术治疗的患者, 以 40~80 岁的年龄, 平均 57 岁的年龄, 男性有 22 例, 女性有 38 例。随机分成两组, 每组 30 人, 男性 11 例, 女性 19 例。经病史采集、查体、X 线等相关辅助检查明确诊断, 均符合美国风湿病学会推荐的骨关节炎诊断标准[22]。入选标准: ① 按 4 期临床骨关节炎分类[23], 都是早期或进展期; ② 采用传统疗法治疗效果不佳。排除标准: ① 排除有炎症、先天畸形、肿瘤等病症的患者; ② 排除两周内曾经应用过激素关节内注射、服用过非甾体抗炎镇痛药患者、孕妇及哺乳妇女; ③ 排除有精神疾病病史和认知功能障碍的患者, 使下肢力线出现异常或畸形。

2.2. 主要仪器和试剂

主要仪器: 双人单面超净工作台(内蒙古自治区国际蒙医医院药物实验室); CO₂ 细胞培养箱(山东博科生物产业有限公司); 倒置显微镜(Evident 公司); -20℃低温冰箱(北京福意联医疗设备有限公司); 低速离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司); -80℃冰箱(北京德馨永嘉科技有限公司); 凝胶成像及分析系统(上海博谊生物科技有限公司)。台式高速离心机(赛默飞世尔科技公司); 倒置荧光显微镜(Evident 公司); PCR 仪(美国 Agilent 公司 Stratagene Mx3000P); 主要试剂: 总 RNA 提取试剂盒(凯杰企业管理(上海)有限公司); RIPA 裂解液(上海碧云天生物科技有限公司); 蛋白酶抑制剂(德国默克集团(MerckKGaA)); PMSF(上海碧云天生物科技有限公司)。

2.3. 分组设计及数据的获取和处理方法

选取全膝关节置换手术中的 30 例膝关节骨性关节炎患者截掉的股骨髁、胫骨平台的软骨组织, 再取股骨截肢的 30 例患者的膝关节健康软骨进行对照组。手术中切除组织样本后, 半个小时之内转移到实验室病理标本处置间, 再根据免疫组织化学实验样本需要进行组织切割处理。刮开软骨表面组织, 切长、宽各 1.5 厘米的标本, 立即分装到冷冻存放处, 做好标记, 然后在-80℃的冷藏室内, 将标本组织浸入液态氮中, 保存起来, 以备不时之需。

蛋白质标记实验: 选用 200 mg 软骨组织总蛋白置于冰盒锡纸上, 再用骨科组织将 200 mg 的软骨组织剪开, 尽量将其剪碎; 放在 2 ml 的研磨管中, 用液氮冷冻, 加入磁珠和研磨适配器, 使之固定下来; 将 80 次/秒的振动频率研磨 5 分钟, 液氮再冷冻一遍, 反复震荡直至粉状软骨组织出现; 加入 600 μ L RIPA 裂解液, 置于冰上两个半小时, 四十分钟震荡一次; 将裂解后的放入 4℃的离心机, 以 3000 r/min, 离心半径 10 cm、离心十五分钟; 吸取上清液, 标记分装, 置于-80℃下冷冻存储。

2.4. 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析

计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3. 结果

各组表达情况比较如下表 1 和表 2 所示。

Table 1. Comparison of the expressions of p38-MAPK and P65-NF- κ B in each group
表 1. 各组 p38-MAPK、P65-NF- κ B 表情对比

组别	n	P38-MARK	NF- κ B-p65
对照组	30	29.55 $\pm$ 4.47	25.48 $\pm$ 4.51*
治疗组	30	49.43 $\pm$ 5.37	37.36 $\pm$ 4.94 ^a

注：与对照比较，*P < 0.05。

Table 2. Comparison of the levels of inflammatory factors in each group (X $\pm$ S)
表 2. 各组炎症因子水平对比(X $\pm$ S)

组别	n	IL-1	IL-8	IL-1 β	TNF- α
对照组	30	29.88 $\pm$ 11.77	18.16 $\pm$ 9.47	24.09 $\pm$ 11.45	22.61 $\pm$ 12.46*
治疗组	30	62.37 $\pm$ 19.70 ^a	40.61 $\pm$ 18.70 ^a	50.80 $\pm$ 15.34 ^a	56.97 $\pm$ 19.59 ^a

注：与对照比较，*P < 0.05。

4. 讨论

蒙药森登-4 汤主要含黄酮类化合物，苷类，酚酸类等化学成分[24] [25]，对风湿性关节炎有显著的治疗作用，主要有效成分有没食子酸、京尼平-1- β -D-龙胆二糖苷、栀子苷、(2R, 3R)-双氢杨梅素、杨梅素、芦丁、槲皮素等。百谱等[26]认为以上 7 种有效成分是通过药效实验证明，从具有抗炎等生物活性的蒙药森登-4 汤中分离而来。研究显示[27]-[29]，没食子酸、栀子苷、(2R, 3R)-双氢杨梅素、芦丁、杨梅素和槲皮素具有抗氧化、抗病毒、抑菌、抗肿瘤、抗炎等药理作用。蒙医认为炎症是“黏”侵入人体而导致的一种急性发病，表现为病情较为严重、不易治愈、有传染性等特点。蒙医治疗炎症一般包括消黏、解毒、调节“赫依、希拉、巴达干”或将机体与三根联合治疗等方法。

蒙药中具有消炎杀菌作用的药物有很多，能增强人体免疫功能，调节人的性情和体液平衡，对人体免疫功能有很好的疗效。膝关节骨性关节炎多发于中老年群体，随着全球范围内人口老龄化的加重和人类平均寿命的延长，膝关节骨性关节炎的患病率呈逐渐升高趋势，是引起中老年人膝关节的主要原因。据报道，我国人群膝关节骨关节炎患病率约为 8.1%，60 岁以上中老年人膝关节骨关节炎患病率超过 50%，严重影响患者健康和生活[30]。膝关节骨性关节炎是以关节软骨进行性退变、滑膜炎症和疼痛为主要特征的关节类疾病[31]，近年来，p38-丝裂原活化的磷酸激酶信号通路在膝关节骨性关节炎患病中的作用越来越受临床重视，国内外均有研究证实该信号通路膝关节骨性关节炎的密切相关[32]。NF- κ B 信号被更多的学者认为是临床治疗骨关节炎的重要靶点，在软骨细胞的促炎应激反应中，该信号通路也已经明确在软骨细胞的促炎应激反应中有重要作用[33]。已有较多的研究指出[34] [35]，在机体炎症反应中，p38-丝裂原活化的磷酸激酶/核因子信号通路均有一定作用，故从该信号途径开始，探讨它在膝关节骨性关节炎发生及进展中所起到的作用，在临床治疗中具有十分重要的意义，因此，p38-丝裂原活化的磷酸激酶/核因子信号通路在临床上具有重要的意义。

本研究结果表明，与对照组比较，治疗组的 p38-丝裂原活化的磷酸激酶(p38-MAPK)/核因子(NF- κ B)，P65-NF- κ B 及其磷酸化，IL-1，IL-6，IL-1 β ，TNF- α 表达水平均有较大幅度的提高，这一结果表明蒙药森登-4 汤对 p38-MAPK/NF- κ B 信号通路干预膝关节骨性关节炎的作用。

同时，通过对各组炎症因子水平对比结果显示，蒙药森登-4 汤发挥了抗氧化作用，从而抑制了金属蛋白酶对软骨基质的消耗，起到了缓解炎症因子的作用，同时也起到了一定的抗炎作用[36]。并且蒙药森登-4 汤的不良反应少。蒙药森登-4 汤治疗膝关节骨性关节炎疗效确切。在提高膝关节骨性关节炎的临床

疗效、改善膝关节功能等方面均有重要意义且效果显著。但本次研究范围仅限于分子层面, 尚未进一步临床研究, 今后将进一步进行研究。且研究中所使用的样本有限, 可能会对研究结果的准确性有误差, 以后会进一步研究。

基金项目

内蒙古自治区卫生健康科技计划项目, 项目编号: 202202043。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准: 蒙药分册[M]. 呼和浩特: 内蒙古科学技术出版社, 1998: 184-185.
- [2] 许良, 高扬, 刘妍, 包玉敏, 刘景林, 仲丛峰. 蒙药森登-4 汤抗炎镇痛有效部位及其化学成分的研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 1-3.
- [3] Forestier, R., Francon, A., Briole, V., Genty, C., Chevalier, X. and Richette, P. (2011) Prevalence of Generalized Osteoarthritis in a Population with Knee Osteoarthritis. *Joint Bone Spine*, **78**, 275-278. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.09.024>
- [4] Hedbom, E. and Häuselmann, H.J. (2002) Molecular Aspects of Pathogenesis in Osteoarthritis: The Role of Inflammation. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)*, **59**, 45-53. <https://doi.org/10.1007/s00018-002-8404-z>
- [5] Schulze-Tanzil, G., Zreiqat, H., Sabat, R., Kohl, B., Halder, A., Muller, R., et al. (2009) Interleukin-10 and Articular Cartilage: Experimental Therapeutical Approaches in Cartilage Disorders. *Current Gene Therapy*, **9**, 306-315. <https://doi.org/10.2174/156652309788921044>
- [6] Murphy, G., Knäuper, V., Atkinson, S., Butler, G., English, W., Hutton, M., et al. (2002) Matrix Metalloproteinases in Arthritic Disease. *Arthritis Research*, **4**, S39. <https://doi.org/10.1186/ar572>
- [7] Inada, M., Wang, Y., Byrne, M.H., Rahman, M.U., Miyaura, C., López-Otín, C., et al. (2004) Critical Roles for Collagenase-3 (Mmp13) in Development of Growth Plate Cartilage and in Endochondral Ossification. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **101**, 17192-17197. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407788101>
- [8] Naito, K., Takahashi, M., Kushida, K., Suzuki, M., Ohishi, T., Miura, M., et al. (1999) Measurement of Matrix Metalloproteinases (MMPs) and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 (TIMP-1) in Patients with Knee Osteoarthritis: Comparison with Generalized Osteoarthritis. *Rheumatology*, **38**, 510-515. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/38.6.510>
- [9] Knäuper, V., Bailey, L., Worley, J.R., Soloway, P., Patterson, M.L. and Murphy, G. (2002) Cellular Activation of Prommp-13 by MT1-MMP Depends on the C-Terminal Domain of Mmp-13. *FEBS Letters*, **532**, 127-130. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)03654-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(02)03654-2)
- [10] Kontinen, Y.T., Ainola, M., Valleala, H., Ma, J., Ida, H., Mandelin, J., et al. (1999) Analysis of 16 Different Matrix Metalloproteinases (MMP-1 to MMP-20) in the Synovial Membrane: Different Profiles in Trauma and Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **58**, 691-697. <https://doi.org/10.1136/ard.58.11.691>
- [11] Gilbert, S., Blain, E., Al-Sabah, A., Zhang, Y., Duance, V. and Mason, D. (2012) Protein Kinase R Plays a Pivotal Role in Oncostatin M and Interleukin-1 Signalling in Bovine Articular Cartilage Chondrocytes. *European Cells and Materials*, **23**, 41-57. <https://doi.org/10.22203/ecm.v023a04>
- [12] Dean, D.D. and Woessner, J.F. (1984) Extracts of Human Articular Cartilage Contain an Inhibitor of Tissue Metalloproteinases. *Biochemical Journal*, **218**, 277-280. <https://doi.org/10.1042/bj2180277>
- [13] Heard, B.J., Martin, L., Rattner, J.B., Frank, C.B., Hart, D.A. and Krawetz, R. (2012) Matrix Metalloproteinase Protein Expression Profiles Cannot Distinguish between Normal and Early Osteoarthritic Synovial Fluid. *BMC Musculoskeletal Disorders*, **13**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-126>
- [14] Ertenli, I., Kiraz, S. and Calguneri, M. (2001) Synovial Fluid Cytokine Levels in Behcets Disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **19**, 37-41.
- [15] Kuiper, S., Joosten, L.A.B., Bendele, A.M., Edwards III, C.K., Arntz, O.J., Helsen, M.M.A., et al. (1998) Different Roles of Tumour Necrosis Factor A and Interleukin 1 in Murine Streptococcal Cell Wall Arthritis. *Cytokine*, **10**, 690-702. <https://doi.org/10.1006/cyto.1998.0372>
- [16] Rai, P., Singh, A., Singh, O., Rai, N. and Dwivedi, A. (2011) Efficacy of Leech Therapy in the Management of Osteoarthritis (Sandhivata). *AYU (An International Quarterly Journal of Research in Ayurveda)*, **32**, 213-217. <https://doi.org/10.4103/0974-8520.92589>

- [17] Xiu, Z.B., Chen, W.T. and Sun, K.M. (2011) Study on Correlation between the Pathological Changes under Arthroscopy and the Cytokine Levels in the Knee Osteoarthritis of the Blood Stasis Type. *Chinese Journal of Orthopaedic Trauma*, **23**, 890-893.
- [18] Uchimura, T., Foote, A.T., Smith, E.L., Matzkin, E.G. and Zeng, L. (2015) Insulin-Like Growth Factor II (IGF-II) Inhibits IL-1 β -induced Cartilage Matrix Loss and Promotes Cartilage Integrity in Experimental Osteoarthritis. *Journal of Cellular Biochemistry*, **116**, 2858-2869. <https://doi.org/10.1002/jcb.25232>
- [19] Wojdasiewicz, P., Poniatowski, L.A. and Szukiewicz, D. (2014) The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators of Inflammation*, **2014**, Article ID: 561459. <https://doi.org/10.1155/2014/561459>
- [20] Jung, Y., Kim, G., Park, H., Lee, E., Choi, J., Beier, F., et al. (2013) Role of Interleukin-10 in Endochondral Bone Formation in Mice: Anabolic Effect via the Bone Morphogenetic Protein/Smad Pathway. *Arthritis & Rheumatism*, **65**, 3153-3164. <https://doi.org/10.1002/art.38181>
- [21] Hulejová, H., Barešová, V., Klézl, Z., Polanská, M., Adam, M. and Šenolt, L. (2007) Increased Level of Cytokines and Matrix Metalloproteinases in Osteoarthritic Subchondral Bone. *Cytokine*, **38**, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2007.06.001>
- [22] 王友庆. 双醋瑞因/双氯芬酸钠肠溶片治疗膝骨关节炎临床疗效分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(1): 45-47.
- [23] 肖巍, 杜晓红, 李曙波, 等. 膝骨关节炎发病机制及腔内治疗概述[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(3): 47-48.
- [24] 董玉, 陈朝军. 蒙药森登-4 有效部位化学成分的研究[J]. 内蒙古大学学报, 2009, 40(2): 239-242.
- [25] 宋海超, 白埔, 董玉. 蒙药森登-4 有效部位化学成分分离与鉴定(II) [J]. 内蒙古大学学报, 2015, 46(1): 71-74.
- [26] 白埔, 萨础拉, 董玉. 高效液相色谱法同时测定森登-4 有效部位中 7 种成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(4): 602-606.
- [27] 傅春升, 娄红祥, 张学顺. 栀子的化学成分与药理作用[J]. 现代药物与临床, 2004, 19(4): 152-156.
- [28] 金鸣, 臧宝霞, 吴伟, 等. 芦丁拮抗血小板活化因子与受体结合的作用[J]. 中草药, 2005, 36(3): 390-392.
- [29] 张莉静, 刘志国, 孟大利, 等. 杨梅树皮提取物及杨梅素抗肿瘤活性[J]. 沈阳药科大学学报, 2009, 26(4): 307-311.
- [30] 成帅, 胡振勇, 陈连锁, 等. 膝骨性关节炎患者生活质量及其影响因素研究[J]. 华南预防医学, 2020, 46(2): 159-161.
- [31] Belk, J.W., Kraeutler, M.J., Houck, D.A., Goodrich, J.A., Dragoo, J.L. and McCarty, E.C. (2020) Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The American Journal of Sports Medicine*, **49**, 249-260. <https://doi.org/10.1177/0363546520909397>
- [32] 赵承武. 抵抗素通过 CAP1 受体激活 p38-MAPK/NF- κ B 信号通路调控膝关节骨性关节炎的作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [33] Soleimani, A., Rahmani, F., Ferns, G.A., Ryzhikov, M., Avan, A. and Hassanian, S.M. (2020) Role of the NF- κ B Signaling Pathway in the Pathogenesis of Colorectal Cancer. *Gene*, **726**, Article ID: 144132. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144132>
- [34] 罗煜, 吴嘉思, 朱正文. 盐酸巴马汀抑制 NF- κ B/p38-MAPK 信号通路及 NLRP3 炎症小体抗炎机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(7): 762-768.
- [35] 方明楚, 林振浪. 氯喹通过抑制 F- κ B 和 MAPK 信号通路减轻脂多糖诱导的 BV2 小胶质细胞炎症反应[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(7): 1320-1326.
- [36] 白福贵, 白曙明, 等. 蒙药森登-4 汤对膝关节骨性关节炎保护临床应用基础研究[J]. 中国民族医药杂志, 2023, 29(1): 1-3.