

膝关节炎患者巨噬细胞趋化力与疾病严重程度的相关性

解志波、陈科明、黄从伍、陈林清、欧阳凯、彭庆星
(深圳市宝安区福永人民医院骨二科,广东 深圳 518103)

【摘要】 目的:探讨膝关节炎(knee osteoarthritis, KOA)患者巨噬细胞趋化力增强情况,及与疾病严重程度的相关性。方法:筛选 2019 年 7 月至 2022 年 6 月收治的 80 例 KOA 患者为观察组,并分为中度组 29 例、重度组 30 例和极重组 21 例。同期选入健康体检者 30 例作为对照组。检测各组巨噬细胞中核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)、CXC 趋化因子受体 7(C-X-C chemokine receptor type 7, CXCR7)和 CXC 趋化因子配体 12(C-X-C chemokine ligand 12, CXCL12)的基因表达;用视觉模拟量表评分(visual analogue scale, VAS)评价关节的疼痛程度;用膝关节学会评分系统(Knee Society score, KSS)评价关节功能;并进行分析。结果:中度组、重度组、极重组的 NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 表达均高于对照组;重度组、极重组的 VAS、NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 表达均高于中度组, KSS 低于中度组;极重组 VAS、NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 表达高于重度组, KSS 低于重度组(均 $P < 0.01$)。患者巨噬细胞中 NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 表达均与 VAS 呈正相关,而与 KSS 呈负相关(P 均 < 0.01)。患者巨噬细胞中 NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 表达均与疾病严重程度呈正相关;排除传统因素(性别、年龄、病程)的影响,多元线性回归分析进一步显示 NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 表达均与疾病严重程度仍呈正相关(P 均 < 0.01)。结论:KOA 患者巨噬细胞趋化力随着病情加重而呈增强趋势,且与疼痛程度、功能受损程度均相关。

【关键词】 膝关节炎; 巨噬细胞; 趋化; 疾病严重程度; 相关性

中图分类号:R684.3

DOI: 10.12200/j.issn.1003-0034.2023.06.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlation between macrophage chemotaxis and disease severity in patients with knee osteoarthritis

XIE Zhi-bo, CHEN Ke-ming, HUANG Cong-wu, CHEN Lin-qing, OUYANG Kai, PENG Qing-xing (Department of Second Orthopaedics, Fuyong People's Hospital, Shenzhen 518103, Guangdong, China)

ABSTRACT Objective To investigate the enhancement of macrophage chemotaxis in patients with knee osteoarthritis (KOA) and its correlation with the disease severity. **Methods** Eighty patients with KOA admitted from July 2019 to June 2022 were enrolled as the observation group and divided into 29 cases of moderate group, 30 cases of severe group and 21 cases of extremely severe group. At the same time, 30 healthy subjects were included as the control group. The gene expressions of NF- κ B, CXC chemokine receptor 7 (CXCR7) and CXC chemokine ligand 12 (CXCL12) in macrophages of each group were analyzed. Visual analogue scale (VAS) was used to evaluate the degree of joint pain. Joint function was evaluated by knee Joint Society Scoring system (KSS). Finally, data analysis was carried out. **Results** The expression levels of NF- κ B, CXCR7 and CXCL12 in moderate group, severe group and extreme recombination group were higher than those in control group. The VAS, the expression of NF- κ B, CXCR7 and CXCL12 in the severe group and the extreme recombination group were higher than those in the moderate group, whereas KSS was lower than that in the moderate group. The VAS, expression levels of NF- κ B, CXCR7 and CXCL12 in the extremely severe group were higher than those in the severe group, and KSS was lower than that in the severe group (all $P < 0.01$). The expression levels of NF- κ B, CXCR7 and CXCL12 in macrophages were positively correlated with VAS score, but negatively correlated with KSS (all $P < 0.01$). The expression levels of NF- κ B, CXCR7 and CXCL12 in macrophages were positively correlated with the severity of disease. After excluding the influence of traditional factors (gender, age and disease duration), multiple linear regression analysis further showed that the expression levels of NF- κ B, CXCR7 and CXCL12 were still positively correlated with the severity of disease (all $P < 0.01$). **Conclusion** The chemotaxis of macrophages in patients with KOA increased with the aggravation of the disease, and was related to the degree of pain and function impairment.

KEYWORDS Knee osteoarthritis; Macrophage; Chemotaxis; Disease severity; Correlation

通讯作者:解志波 E-mail:3633461183@qq.com

Corresponding author: XIE Zhi-bo E-mail:3633461183@qq.com

膝关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种由多因素导致的关节软骨退行性继发性骨质增生的慢性骨关节疾病,以膝关节为主要发病部位^[1]。KOA 常发于中老年人,且女性发病率明显高于男性,尤其肥胖女性^[2]。疼痛是 KOA 最基本的症状,其机制可能与滑膜炎、半月板和软骨下骨髓病变等因素有关^[3]。有研究报道^[4]降低核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)信号通路的活化态,会下调巨噬细胞 CXC 趋化因子受体 7(C-X-C chemokine receptor type 7, CXCR7)的表达,继而抑制 CXC 趋化因子配体 12 (C-X-C chemokine ligand 12, CXCL12)所介导的巨噬细胞趋化的能力,从而减少该细胞在关节滑膜聚集,缓解了滑膜炎。基于此,本研究探讨 KOA 患者 CXCL12 所介导的巨噬细胞趋化力增强情况,及与疾病严重程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入标准:符合 KOA 诊断标准^[5];年龄 40~80 岁;同意参与本研究,签署知情同意书。排除标准:并发严重骨质疏松、骨性融合或骨肿瘤疾病者;并发肝、肾、心和肺功能障碍者;认知行为能力障碍者。

1.2 一般资料

回顾性分析深圳市宝安区福永人民医院 2019 年 7 月至 2022 年 6 月收治的 80 例 KOA 患者为观察组。Michel Lequesen 的 KOA 严重分级指数^[6]评价膝关节疼痛或不适的内容项目含:夜间卧床时、起床后晨僵或进展性疼痛,站立 30 min 后,行走时,坐起时需手帮忙,最大步行距离,需手杖或拐杖,上或下楼梯,下蹲或下跪,走不平的路。总分值范围 0~22 分,分值越大表示 KOA 越严重,按总分的分级将 80 例观察组进行分组:中度组为 1~7 分,共 29 例;重组为 8~12 分,共 30 例;极重组为 14~22 分,共 21 例。选入同期健康体检者 30 例作为对照组。各组的年龄、性别、身体质量指数等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。纳入的所有研究对象均符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的要求。

1.3 外周血单核细胞的分离与刺激

分别在早上 8 点前,采集各组空腹受试者 8 ml 血液。用肝素抗凝混匀后,6 h 内分离外周血中单个核细胞。具体操作步骤为:用 CD14 磁珠(Miltenyi Biotec 130-050-201)分选单核细胞;用含 10% 胎牛血清(天杭生物 141001)的 1640 完全培养基(SIGMA R5158)培养细胞。细胞培养条件设置为 37 °C、5% CO₂。每 3 d 换液 1 次。第 7 天时,可获得各组的巨噬细胞^[7]。

表 1 各组膝关节炎患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of general data among groups of patients with knee osteoarthritis

组别	例数	性别/例		年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	病程($\bar{x}\pm s$)/年	身体质量指数($\bar{x}\pm s$)/(kg·m ⁻²)
		男	女			
对照组	30	12	18	60.01±10.05		25.97±6.68
中度组	29	12	17	61.06±13.16	2.66±0.97	26.03±8.76
重度组	30	13	17	60.76±16.72	2.71±0.97	25.88±8.96
极重组	21	11	10	61.52±9.98	2.68±0.97	25.91±6.07
检验值		$\chi^2=0.875$		$F=0.016$	$F=0.087$	$F=0.047$
<i>P</i> 值		0.843		0.997	0.852	0.967

1.4 观察项目与方法

1.4.1 疼痛程度评价 用视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)^[8]评价 KOA 患者膝关节的疼痛程度。分值范围 0~10 分,分值越大疼痛越剧烈。

1.4.2 功能受损程度评价 用膝关节学会评分(Knee Society score, KSS)^[9]评价 KOA 患者膝关节功能。包括 3 个问题,即疼痛、活动度、稳定性,分值范围 0~100 分,分值越小表示功能越差。

1.4.3 巨噬细胞中 NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 基因表达测定 用 TRIzol (Invitrogen, 15596026) 提取各组巨噬细胞总 RNA, 用微量分光光度计(ThermoFisher, Nanodrop2000) 检测总 RNA 样本浓度, A260/A280 \geq 1.80 为样本合格,可用于下一步。将总 RNA 逆转录成 cDNA。根据说明书配成体系后,在实时荧光定量 PCR 仪中扩增。反应条件:95 °C 下预变性 100 s, 循环 1 次;95 °C 变性 15 s;60 °C 退火 55 s;72 °C 延伸 20 s。共 42 个循环。选用 β -actin 为内参基因, 用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法算出 NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 基因相对表达量。引物序列由上海生工合成, 见表 2。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析(两两比较用 LSD-*t* 检验)。定性资料比较采用卡方检验。用 Pearson 分析双变量之间的相关性;进一步用多元线性回归分析巨噬细胞中 NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 基因表达与 KOA 严重程度的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 VAS、KSS 和巨噬细胞趋化力相关基因表达比较

巨噬细胞在镜下的细胞形态不规则且较大、贴壁紧密。各组 VAS、KSS 及巨噬细胞趋化力相关基因表达见表 3。观察各组指标发现,中度组、重度组、极

表 2 基因引物序列
Tab.2 Gene primer sequence

基因名称	上游序列	下游序列
NF-κB	5'-TGGGATCCGCTAAATGCCA-3'	5'-AGGCATTCATGTGGATAGGCTA-3'
CXCR7	5'-TGCATCTCTTCGACTACTCAGA-3'	5'-GGCATGTTGGGA CACATCAC-3'
CXCL12	5'-CCAGCCCTCATCCCGAG-3'	5'-ACATTTTCATTTCTG CTTGGTG-3'
β-actin	5'-CCGTAAAGACCTCTATGCCAACA-3'	5'-TAGGAGCC AGGGCAGTAATC-3'

表 3 各组膝骨关节炎患者的 VAS、KSS 和巨噬细胞趋化力相关基因表达比较($\bar{x}\pm s$)
Tab.3 Comparison of VAS, KSS and macrophage chemotactic gene expression among groups of patients with knee osteoarthritis($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VAS/分	KSS/分	NF-κB	CXCR7	CXCL12
对照组	30			0.60±0.06	0.44±0.06	0.31±0.04
中度组	29	2.11±0.69	62.12±12.42	1.14±0.07 ^a	0.80±0.04 ^a	0.8 0±0.05 ^a
重度组	30	5.31±0.71 ^b	37.31±9.52 ^b	1.50±0.10 ^{ab}	1.30±0.08 ^{ab}	1.21±0.08 ^{ab}
极重组	21	7.26±0.89 ^{bc}	26.24±9.16 ^{bc}	2.24±0.19 ^{abc}	1.71±0.11 ^{abc}	1.65±0.26 ^{abc}
F 值		734.626	985.745	1 204.419	1 880.822	2 121.032
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与中度组比较,^b*P*<0.05;与重度组比较,^c*P*<0.05

重组的 NF-κB、CXCR7 和 CXCL12 基因表达均高于对照组;重度组、极重组的 VAS、NF-κB、CXCR7 和 CXCL12 基因表达均高于中度组,KSS 低于中度组;极重组的 VAS、NF-κB、CXCR7 和 CXCL12 基因表达高于重度组,KSS 低于重度组(*P*<0.01)。见表 3。

2.2 巨噬细胞中相关基因表达与 VAS、KSS 相关性

KOA 患者巨噬细胞中 NF-κB、CXCR7 和 CXCL12 基因表达均与 VAS 呈正相关,而与 KSS 呈负相关(*P*<0.01)。见表 4。

表 4 巨噬细胞中相关基因表达与 VAS、KSS 的相关性

Tab.4 Correlation between expression levels of related genes in macrophages and VAS, KSS

指标	VAS		KSS	
	r 值	P 值	r 值	P 值
NF-κB	0.656	<0.001	-0.742	<0.001
CXCR7	0.838	<0.001	-0.772	<0.001
CXCL12	0.826	<0.001	-0.829	<0.001

2.3 巨噬细胞中相关基因表达与 KOA 严重程度相关性

KOA 患者巨噬细胞中 NF-κB、CXCR7 和 CXCL12 基因表达均与 KOA 严重程度呈正相关,排除传统因素(性别、年龄、病程)的影响,多元线性回归分析进一步显示 KOA 患者巨噬细胞中 NF-κB、CX-

CR7 和 CXCL12 基因表达均与 KOA 严重程度仍呈正相关(*P*<0.01)。见表 5。

表 5 多元线性回归分析结果
Tab.5 Multiple linear regression analysis

指标	标准化系数 β 值	R ² 值	校正的 R ² 值	F 值	P 值
NF-κB	0.672	0.520	0.511	136.069	<0.001
CXCR7	0.742	0.618	0.591	109.244	<0.001
CXCL12	0.788	0.659	0.613	99.672	<0.001

3 讨论

KOA 是以膝关节软骨的变性、破坏及骨质增生为特征的慢性关节病,中老年病人发病率高,主要表现为膝关节疼痛、活动受限,晚期有膝关节畸形^[10]。目前,KOA 的发病机制尚不明确。随着研究的不断深入,大量证据表明滑膜炎和促炎介质在 KOA 的病理机制中发挥重要作用^[11]。

3.1 KOA 患者巨噬细胞趋化力增强

大量的研究数据显示,以巨噬细胞为主导的固有免疫与 KOA 的发生、发展密切相关^[12]。在关节损伤或衰老应激下,软骨细胞或细胞外基质的崩解产物可充当损伤相关分子模式激活巨噬细胞,而激活的巨噬细胞趋化力增强后能在关节处聚集^[13],该发现与本研究结果基本一致。本研究结果发现,中度

组、重度组、极重组的 NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 基因表达均高于对照组;重度组、极重组的 VAS、NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 基因表达均高于中度组, KSS 低于中度组;极重组的 VAS、NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 基因表达高于重度组, KSS 低于重度组。据研究显示, 巨噬细胞的激活会释放促炎因子和趋化因子, 既能诱发巨噬细胞聚集, 又能进一步诱发促炎因子和基质金属蛋白酶的合成与释放。这些因子会对软骨细胞造成严重影响, 进而促进大量蛋白聚糖和软骨碎片的生成, 从而又进一步加剧巨噬细胞的聚集, 从而形成闭环的恶性循环系统, 导致骨关节炎的发生发展^[14]。在动物骨关节炎模型实验研究中发现, 使用锦葵花色素能抑制 NF- κ B 信号, 进而降低白细胞介素 1 和基质金属蛋白酶等, 从而有效缓解 KOA 诱导的疼痛和炎症的发生。同时也有研究发现, 抑制 NF- κ B 信号轴, 能有效减缓脂多糖诱发的软骨细胞炎症反应和凋亡, 从而起到保护骨关节的作用^[15]。目前研究显示, 趋化因子 13、CXCR7 和 CXCL12 均参与了骨关节炎的病情发展。其中 CXCL12 可能直接通过提升免疫应答, 促进炎症因子的生成及增强巨噬细胞趋化聚集, 促进骨关节炎的病情进展^[16]。以上研究结论与本研究基本一致。

3.2 KOA 患者巨噬细胞趋化力与疾病严重程度的相关性

在 KOA 进展中, 免疫细胞具有释放和上调外周痛觉敏化的有关配体, 其中最主要的两类是巨噬细胞和肥大细胞^[17]。本研究结果显示:KOA 患者巨噬细胞中 NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 基因表达均与 VAS 呈正相关, 而与 KSS 呈负相关;提示巨噬细胞趋化力增强会提高 KOA 患者的关节疼痛和功能受损。据显微成像技术观察发现, KOA 患者中约占 76% 的膝关节中巨噬细胞呈活化态, 且巨噬细胞聚集数量与疼痛程度呈明显正相关。此外, 利用静脉注射氯膦酸钠脂质体消耗掉巨噬细胞, 能有效下调膝关节炎症反应, 从而起到减轻 KOA 晚期患者疼痛的目标^[18]。很多研究已证实, 在骨关节炎患者关节滑膜中存在一定程度的炎症, 且滑膜炎的炎症程度与关节炎疾病严重程度呈显著正相关^[19]。病变滑膜组织中最主要的促炎细胞是巨噬细胞。该细胞释放大量促炎因子和软骨基质降解酶能促进骨关节炎及加快关节的退化。本研究结果显示:KOA 患者巨噬细胞中 NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 基因表达均与 KOA 严重程度呈正相关;排除传统因素(性别、年龄、病程)的影响, 多元线性回归分析进一步显示 KOA 患者巨噬细胞中 NF- κ B、CXCR7 和 CXCL12 基因表达均与 KOA 严重程度仍呈正相关, 该结果提示 CX-

CL12 所介导的巨噬细胞趋化力增强参与了 KOA 的进展。据研究发现, KOA 患者滑膜组织比健康滑膜组织中的 M1 样和 M2 样巨噬细胞表达均有所增加;进一步的动物实验发现, 在 KOA 形成之前去除滑膜巨噬细胞, 2 周后对膝关节行组织学检查可发现关节骨赘形成明显减少, 表明滑膜巨噬细胞与骨赘形成及 KOA 相关病理有关^[20]。同样的研究也发现, 大多数 KOA 患者关节处的巨噬细胞呈活化态, 关节处的巨噬细胞数量与膝痛严重程度、KOA 疾病严重程度(包括了关节间隙变窄和骨赘)呈显著相关。该研究提示 KOA 发生时可能会有众多骨髓来源的单核细胞趋化聚集至滑膜处, 推进滑膜炎的加剧^[21]。应用单光子发射计算机断层成像技术研究发现, 关节液 CD14、CD163 表达, 和血清 CD163 表达, 这些因子表达均被发现与膝关节囊、滑膜中巨噬细胞的激活呈显著相关;其中, 关节液 CD14 表达还与关节间隙变窄、骨赘的严重程度呈显著正相关;节液和血浆 CD14 表达均与关节疼痛程度呈显著正相关^[22]。可见本研究结果表明 CXCL12 所介导的巨噬细胞趋化力增强可能是推进 KOA 进展的重要生物学机制, 提示抑制该条机制可能有助于减缓 KOA 的发生发展。

综上所述, 通过本研究发现 KOA 患者 CXCL12 所介导的巨噬细胞趋化力增强, 且随着病情加重呈递增的趋势, 与疼痛程度、功能受损程度均呈显著相关。抑制 CXCL12 所介导的巨噬细胞趋化力增强, 有望成为防治 KOA 的关键节点。然而, 本研究仍存在一些不足之处, 巨噬细胞在关节滑膜处的聚集促进 KOA, 除了来源于单核巨噬细胞之外, 还有定居巨噬细胞, 尚需扩大样本量和增加体内外试验, 这些都可作为后期的研究方向。

参考文献

- [1] 胡恒, 彭伟, 张忠. 双醋瑞因胶囊结合艾罗昔布片对膝骨关节炎患者的治疗效果及对 COX-2、Wnt-3 α 、骨代谢水平的影响[J]. 河北医科大学学报, 2022, 43(2): 223-228.
HU H, PENG W, ZHANG Z. Therapeutic effect of Diacerein capsule combined with Imrecoxib Tablet on patients with knee osteoarthritis and its effect on COX-2, WNT-3 α and bone metabolism [J]. J Hebei Med Univ, 2022, 43(2): 223-228. Chinese.
- [2] 冯方, 刘英, 彭毅, 等. 膝骨关节炎患者关节滑液中 IL-17 水平与疾病严重程度的相关性[J]. 西部医学, 2020, 32(6): 845-848.
FENG F, LIU Y, PENG Y, et al. The correlation between the level of IL-17 in synovial fluid and severity of the disease in patients with knee osteoarthritis [J]. Med J West China, 2020, 32(6): 845-848. Chinese.
- [3] 邓凯文, 刘金龙, 陈恒安, 等. 膝骨关节炎患者关节冷痛感与软骨下骨髓水肿的关联性分析[J]. 中国骨伤, 2021, 34(2): 165-169.
DENG K W, LIU J L, CHEN H A, et al. Correlation between cold pain of knee joint and subchondral bone marrow edema in patients

- with knee osteoarthritis[J]. *China J Orthop Traumatol*, 2021, 34(2): 165-169. Chinese.
- [4] KUANG L, WU J Y, SU N, et al. FGFR3 deficiency enhances CX-CL12-dependent chemotaxis of macrophages via upregulating CX-CR7 and aggravates joint destruction in mice[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 112-122.
- [5] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组, 国家老年疾病临床医学研究中心(湘雅医院), 等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版)[J]. *中华骨科杂志*, 2021, 41(18): 1291-1314.
- THE JOINT SURGERY BRANCH OF THE CHINESE ORTHOPAEDIC ASSOCIATION, THE SUBSPECIALTY GROUP OF OSTEOARTHRITIS, CHINESE ASSOCIATION OF ORTHOPAEDIC SURGEONS, THE NATIONAL CLINICAL RESEARCH CENTER FOR GERIATRIC DISORDERS (XIANGYA HOSPITAL), et al. Chinese guideline for diagnosis and treatment of osteoarthritis (2021 edition)[J]. *Chin J Orthop*, 2021, 41(18): 1291-1314. Chinese.
- [6] 刘小莉, 邹明, 张静, 等. 中老年骨关节炎患者肿瘤坏死因子- α 、钙网织蛋白表达与疾病严重程度的相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(24): 2995-2998.
- LIU X L, ZOU M, ZHANG J, et al. Expression of tumor necrosis factor- α and calreticulin in middle aged and elderly patients with osteoarthritis and their correlations with disease severity[J]. *Int J Lab Med*, 2021, 42(24): 2995-2998. Chinese.
- [7] 刘艳华, 王若, 程小星. 活动性结核患者单核来源巨噬细胞中 C-X-C 型趋化因子受体 4 的表达研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37(3): 178-182.
- LIU Y H, WANG R, CHENG X X. The study of the C-X-C chemokine receptor 4 expression on monocyte-derived macrophage from active tuberculosis patients[J]. *Int J Respir*, 2017, 37(3): 178-182. Chinese.
- [8] BOSSMANN T, BRAUNER T, HORSTMANN T. Differences in pain intensity in anti- and pro-nociceptive pain profile subgroups in patients with knee osteoarthritis[J]. *Pain Manag*, 2018, 8(1): 27-36.
- [9] SIDHU S P, SOMERVILLE L E, SIDHU A S, et al. Does surgical approach affect patient outcomes of total knee arthroplasty[J]. *Can J Surg*, 2021, 64(5): E521-E526.
- [10] 黄建军, 杜冬峰, 李赢赢. 超声引导下隐神经脉冲射频联合关节注射治疗膝骨关节炎的临床疗效观察[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(5): 347-352.
- HUANG J J, DU D F, LI Y Y. Clinical curative effect observation of ultrasound-guided saphenous nerve pulse radiofrequency combined with joint injection for knee osteoarthritis[J]. *Chin J Pain Med*, 2022, 28(5): 347-352. Chinese.
- [11] MA Z Y, HUANG Z Q, ZHANG L, et al. Vanillic acid reduces pain-related behavior in knee osteoarthritis rats through the inhibition of NLRP3 inflammasome-related synovitis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 599022.
- [12] ROBINSON W H, LEPUS C M, WANG Q, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 580-592.
- [13] DE VISSER H M, KORTHAGEN N M, MÜLLER C, et al. Imaging of folate receptor expressing macrophages in the rat groove model of osteoarthritis; using a new DOTA-folate conjugate[J]. *Cartilage*, 2018, 9(2): 183-191.
- [14] ZHANG H, CAI D, BAI X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(5): 555-561.
- [15] MA D, ZHAO Y X, SHE J, et al. NLRX1 alleviates lipopolysaccharide-induced apoptosis and inflammation in chondrocytes by suppressing the activation of NF- κ B signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 71: 7-13.
- [16] 杨赞礼, 刘俊波, 黄武斌, 等. 血浆和关节液趋化因子 12 的表达水平与膝骨关节炎严重程度的相关性[J]. *广东医学*, 2017, 38(4): 571-573.
- YANG Z L, LIU J B, HUANG W B, et al. Correlation between the expression level of chemokine 12 in plasma and joint fluid and the severity of knee osteoarthritis[J]. *Guangdong Med J*, 2017, 38(4): 571-573. Chinese.
- [17] 林璐璐, 石广霞, 屠建锋, 等. 膝骨关节炎疼痛机制研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(6): 454-459.
- LIN L L, SHI G X, TU J F, et al. Research progress on pain mechanism of knee osteoarthritis[J]. *Chin J Pain Med*, 2022, 28(6): 454-459. Chinese.
- [18] SAKURAI Y, FUJITA M, KAWASAKI S, et al. Contribution of synovial macrophages to rat advanced osteoarthritis pain resistant to cyclooxygenase inhibitors[J]. *Pain*, 2019, 160(4): 895-907.
- [19] FURMAN B D, KIMMERLING K A, ZURA R D, et al. Articular ankle fracture results in increased synovitis, synovial macrophage infiltration, and synovial fluid concentrations of inflammatory cytokines and chemokines[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(5): 1234-1239.
- [20] 张虎林, 王亮, 喻琳, 等. 滑膜巨噬细胞在骨性关节炎发病机制中的作用及其潜在应用研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(4): 590-595.
- ZHANG H L, WANG L, YU L, et al. Advances in the role and potential application of synovial macrophages in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Chin J Osteoporos*, 2022, 28(4): 590-595. Chinese.
- [21] KRAUS V B, MCDANIEL G, HUEBNER J L, et al. Direct in vivo evidence of activated macrophages in human osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(9): 1613-1621.
- [22] 曹建刚, 陈德生. 骨关节炎中的滑膜巨噬细胞作用与特点[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(29): 4731-4736.
- CAO J G, CHEN D S. Synovial macrophages in osteoarthritis: roles and features[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2020, 24(29): 4731-4736. Chinese.

(收稿日期: 2022-12-20 本文编辑: 朱嘉)