

# 晋阳定痛膏阻断 TRPs 离子通道改善膝骨关节炎外周痛敏与滑膜纤维化的机制

贺金亮<sup>1,2</sup>, 张潞<sup>1</sup>, 邢士新<sup>1</sup>, 任锡禄<sup>1</sup>, 蒋境兴<sup>1</sup>, 康俊峰<sup>1,2\*</sup>, 郝旭亮<sup>3\*</sup>

(1. 山西中医药大学第一临床学院, 太原 030024;

2. 山西中医药大学附属医院, 太原 030024; 3. 山西省中医院, 太原 030012)

**[摘要]** 目的:研究晋阳定痛膏通过阻断瞬时感受器电位(TRPs)离子通道改善膝骨关节炎(KOA)大鼠外周痛敏和滑膜纤维化的作用机制。方法:采用超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)技术鉴定晋阳定痛膏透皮接收液中的活性成分。单碘乙酸关节腔注射法建立 KOA 大鼠模型,将大鼠随机分为空白组、KOA 组、复方南星止痛膏组和晋阳定痛膏组,每组 8 只。其中复方南星止痛膏组和晋阳定痛膏组予以外敷治疗对大鼠进行干预,干预周期结束检测各组大鼠冷刺激痛阈和机械刺激痛阈,测量膝关节横径。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中炎症因子白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、神经生长因子(NGF)及降钙素基因相关肽(CGRP)含量。采用蛋白免疫印迹法(Western blot)检测滑膜组织中 TRPA1、TRPM8、TRPV1、TRPV4、生长转化因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、内皮生长因子(VEGF)蛋白表达水平。通过苏木素-伊红(HE)、马松(Masson)及天狼星红染色观察滑膜组织病理变化,多重免疫荧光法检测 I 型胶原和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)的表达。结果:UPLC-MS/MS 共鉴定出晋阳定痛膏透皮接收液中 35 种活性成分,涵盖酚酸类、黄酮类、醌类、生物碱、萜类、木脂素及香豆素等,其中包括小檗碱、芍药内酯苷、阿魏酸、咖啡酸等,具有明确的抗炎、镇痛及抗纤维化药理作用。与空白组比较,KOA 组大鼠冷、机械刺激痛阈显著降低( $P<0.01$ );晋阳定痛膏组干预 14 d 及 28 d 后,痛阈较 KOA 组显著升高( $P<0.01$ ),与复方南星止痛膏组比较差异无统计学意义。此外,晋阳定痛膏能减少 KOA 组大鼠血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NGF、CGRP 含量( $P<0.01$ );降低 KOA 大鼠滑膜组织 TRPA1、TRPM8、TRPV1、TRPV4、TGF- $\beta$ 、VEGF 蛋白表达水平( $P<0.01$ );改善 KOA 大鼠滑膜病理损伤,降低 I 型胶原和  $\alpha$ -SMA 荧光强度显著升高( $P<0.01$ )。结论:晋阳定痛膏可通过下调 TRPs 离子通道及相关炎症、纤维化因子的表达,改善 KOA 大鼠外周痛敏和滑膜纤维化。

**[关键词]** 晋阳定痛膏; 膝骨关节炎; 瞬时感受器电位(TRPs)离子通道; 外周痛敏; 滑膜纤维化; 滑膜炎症

**[中图分类号]** R259;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)08-0108-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20251737

**[网络出版地址]** <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250822.1501.008>

**[网络出版日期]** 2025-08-22 17:29:49 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



## Mechanism of Jinyang Dingtong Plaster in Improving Peripheral Pain Sensitization and Synovial Fibrosis in Knee Osteoarthritis by Blocking Ion Channels of TRPs

HE Jinliang<sup>1,2</sup>, ZHANG Lu<sup>1</sup>, XING Shixin<sup>1</sup>, REN Xilu<sup>1</sup>, JIANG Jingxing<sup>1</sup>,  
KANG Junfeng<sup>1,2\*</sup>, HAO Xuliang<sup>3\*</sup>

(1. First Clinical Medical College, Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China;

2. The Hospital of Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China;

3. Shanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China)

**[收稿日期]** 2025-06-09

**[基金项目]** 山西省中医药管理局课题(2024ZYCY007);山西省科技厅自由探索面上项目(202303021221242);山西省重点实验室建设项目(zyyys2024011);山西省中医药创新培育团队项目(zyytd2024036);山西中医药大学2024年科技创新能力培育计划项目(2024PY-JL-1-01)

**[第一作者]** 贺金亮, 硕士, 讲师, 从事膝骨关节炎基础与临床研究, E-mail: 2750170235@qq.com

**[通信作者]** \* 康俊峰, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 从事膝骨关节炎基础与临床研究, E-mail: 36171696@qq.com;

\* 郝旭亮, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事中药作用物质基础及作用机制研究, E-mail: hxliang-01@163.com

**[Abstract]** **Objective:** This paper aims to investigate the mechanism of Jinyang Dingtong plaster in improving the peripheral pain sensitization and synovial fibrosis in rats with knee osteoarthritis (KOA) by blocking the ion channels of transient receptor potentials (TRPs). **Methods:** The active components in the transdermal absorption solution of Jinyang Dingtong plaster were identified by using ultra-high performance liquid chromatography-electrospray ionization-quadrupole ion trap tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) technology. A KOA rat model was established through intra-articular injection of monoiodoacetic acid. The rats were randomly divided into blank control group, KOA group, compound Nanxing Zhitong plaster Group, and Jinyang Dingtong plaster group, with eight rats per group. Among them, the rats in the compound Nanxing Zhitong plaster group and the Jinyang Dingtong plaster group were intervened with external application treatment. After the intervention period, the cold and mechanical stimulus pain thresholds of rats in each group were detected, and the transverse diameter of the knee joint was measured. The levels of inflammatory factors in the serum such as interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), nerve growth factor (NGF), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Protein expression levels of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1), transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8), transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), transient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in synovial tissue were detected by Western blot. Histopathological changes in synovial tissue were observed by using hematoxylin and eosin (HE), Masson, and Sirius red staining, while the expression of type I collagen and alpha-smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) was detected by multiplex immunofluorescence. **Results:** A total of 35 active components in the transdermal absorption solution of Jinyang Dingtong plaster were identified by UPLC-MS/MS, including phenolic acids, flavonoids, quinones, alkaloids, terpenes, lignans, and coumarins. Among them, the constituents such as berberine, paeoniflorin, ferulic acid, and caffeic acid exhibit clear anti-inflammatory, analgesic, and anti-fibrotic pharmacological effects. Compared to the blank control group, rats in the KOA group showed a significant decrease in cold and mechanical stimuli pain thresholds ( $P<0.01$ ). After 14 and 28 days of Jinyang Dingtong plaster intervention, the pain threshold in this group was significantly increased compared to that in KOA group ( $P<0.01$ ), showing no significant difference from that in compound Nanxing Analgesic plaster group. Additionally, Jinyang Dingtong plaster reduced the levels of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NGF, and CGRP in the serum of KOA rats ( $P<0.01$ ), lowered the expression of TRPA1, TRPM8, TRPV1, TRPV4, TGF- $\beta$ , and VEGF proteins in synovial tissue ( $P<0.01$ ), improved synovial pathological damage in KOA rats, and significantly decreased fluorescence intensity of type I collagen and  $\alpha$ -SMA ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** Jinyang Dingtong plaster can improve the peripheral pain sensitization and synovial fibrosis in KOA rats by downregulating the expression of ion channels of TRPs and related inflammatory and fibrotic factors.

**[Keywords]** Jinyang Dingtong plaster; knee osteoarthritis; ion channel of transient receptor potential (TRP); peripheral pain sensitization; synovial fibrosis; synovial inflammation

膝骨关节炎(KOA)是中医骨伤科最为常见的退行性疾病之一,以反复发作的关节疼痛、活动欠佳为主要症状,病理机制仍未完全阐明<sup>[1-3]</sup>。针对关节疼痛,各级指南仍推荐非甾体类抗炎药物为一线用药,然而其伴随着的心血管风险和胃肠道不良反应,也在临床应用中备受重视<sup>[4-5]</sup>。

近年来的研究强调外周痛敏对KOA疼痛的促进作用,以瞬时感受器电位(TRPs)离子通道为主的伤害感受器诱导KOA外周痛敏,释放神经生长因子(NGF)、降钙素基因相关肽(CGRP)等疼痛介质,加剧KOA疼痛<sup>[6]</sup>。一方面,TRPs通道的活化增强了KOA对冷刺激、机械刺激的疼痛敏感性,其中,亚家族成员TRPA1、TRPM8介导冷痛敏,而TRPV1、TRPV4主要介导机械痛敏<sup>[7]</sup>;另一方面,伤害感受器的激活也促进了经典促炎因子如白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的释放<sup>[8]</sup>,进而上调KOA滑膜纤维化标记物生长转化因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)、血管内皮生长因子(VEGF)的表达水平<sup>[9]</sup>,加速KOA滑膜炎症、滑膜

纤维化的病理进展。据此,针对TRPs离子通道的治疗可望有效控制KOA外周痛敏和滑膜纤维化进展,改善KOA疼痛和关节功能。

既往学者已报道KOA患者TRPs相关通道蛋白表达显著上调,且与关节痛及滑膜炎程度密切相关,部分动物实验揭示拮抗TRPV1等可显著减轻KOA痛觉,但在临床的转化尚有限<sup>[10]</sup>。针灸、电针等也被证实可下调TRPV1表达、减缓痛觉敏化及滑膜炎<sup>[11]</sup>。然而,多数研究针对单一通道或局部因子,机制链条尚不完整,且缺乏系统分子机制阐释与对比验证。

祖国医学中,KOA当归“膝痹”“鹤膝风”的范畴,总属“本虚标实”,即以“肝肾亏虚为本”“风寒湿,三气杂至”为标,而后经络痹阻、久失荣润,气血瘀阻,发为疼痛,治当“补益肝肾,行气活血定痛”<sup>[12]</sup>。晋阳定痛膏是山西中医药大学附属医院骨伤科针对KOA“虚、瘀”修订的经验方,为医院“晋阳膏方”系列产品,拥有自主知识产权(专利号ZL202210969557.0),临床应用13年,外治KOA疗

效确切,不仅能有效缓解KOA疼痛,也能减缓KOA的病程进展。尽管如此,晋阳定痛膏治疗KOA的确切分子机制尚不明确,因而极大地限制了临床推广应用,本研究即围绕晋阳定痛膏、TRPs离子通道开展的科学研究,以期为该方的临床应用提供科学依据。同时,TRPs通道为慢性炎症、外周痛敏等核心调控枢纽,成为急需突破的靶点。利用外治经验方,结合分子机制系统阐释,具有明确理论基础和广阔应用前景,为中华原创医学知识与国际学科前沿实现对接提供了可靠科学依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 3月龄SPF级雄性SD大鼠32只,体重(200±20)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物合格证号SCXK(苏)2024-0016。饲养于山西中医药大学动物房,温度(23±2)℃,湿度(50±5)%,自然昼夜节律,自由饮水进食。

**1.2 伦理** 实验由山西中医药大学实验动物伦理审查委员会审查通过,伦理号AWE202407375。

**1.3 药物** 晋阳定痛膏由红花20g(批号24080203)、当归20g(批号20250501)、炙乳香10g(批号24020122)、炙没药10g(批号25050122)、土鳖虫20g(批号24120122)、骨碎补10g(批号24100129)、生大黄10g(批号24100130)、紫草10g(批号25050122)、透骨草20g(批号25030122)、防风10g(批号23030123)、白芷10g(批号25010124)、冰片10g(批号20241201)、雷公藤20g(批号24100122)、鸡血藤20g(批号25010122)、续断10g(批号25010124)组成,以上药物混合共研细末,由蜂蜜作为辅料调为膏状备用,所用药物由山西中医药大学附属医院中药房提供,膏剂制备由该医院制剂室完成,所用饮片由山西中医药大学附属医院中药房史美娟主任药师鉴定确保符合国家中药饮片质检标准;复方南星止痛膏(江苏康缘阳光药业有限公司,货号319090021);白凡士林(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,货号V105023)。

**1.4 试剂** 苏木素-伊红(HE)染色试剂盒、天狼星红染色试剂盒(英国Abcam公司,货号分别为ab245880、ab150681);改良马松(Masson)三色染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号G1346-8);VEGF抗体、TGF- $\beta$ 抗体、 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)抗体(美国CST公司,货号分别为50661、3711、4967);TRPV4抗体、TRPA1抗体、TRPM8抗体、TRPV1抗体(江苏亲科生物技术有限公司,货号分别为DF8624、DF4903、DF7966、DF10320);大鼠IL-1 $\beta$ 酶

联免疫吸附测定法(ELISA)检测试剂盒、大鼠TNF- $\alpha$  ELISA检测试剂盒、蛋白定量法(BCA)蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物公司,货号分别为PI303、PT516、P0011);大鼠NGF、CGRP ELISA检测试剂盒(武汉华美生物工程有限公司,货号分别为CSB-E04685r、CSB-E08211r)。

**1.5 仪器** T1200 Pro型12位透皮扩散自动取样装置(美国Logan公司);Centrifuge 5430型高速离心机、BioPhotometer型核酸蛋白检测仪(德国Eppendorf公司);LAS4000型超灵敏化学发光成像仪(美国GE公司);NC12775-99型Von Frey纤维丝电子痛阈测试仪(上海玉研科学仪器有限公司);DM18型荧光倒置显微镜摄像系统(德国Leica公司);2300 EnSpire型酶标仪(美国PerkinElmer公司);SHIMADZU Nexera X2型超高效液相色谱仪(日本岛津公司);串联Applied Biosystems 4500 QTRAP三重四极线性离子阱质谱仪(美国Applied Biosystems公司);配备有加热电喷雾电离(ESI)Turbo电喷雾离子源、高压二元泵、自动进样器、在线脱气机、Analyst 1.6.3软件(美国AB SCIEX公司);色谱柱为Agilent SB-C<sub>18</sub>(2.1 mm×100 mm, 1.8  $\mu$ m);KQ-300 GDV型温控超声仪(中国昆山超声仪器有限公司)。

## 2 方法

**2.1 体外透皮实验** 处死大鼠,脱毛剂去除腹部皮肤并剥离,剔除皮下组织,生理盐水冲净后-20℃保存,使用前自然解冻。将大鼠腹皮固定于供给池和接收池之间,晋阳定痛膏置于供给池中,完整覆盖皮肤组织,皮肤面积为4.52 cm<sup>2</sup>。接收池中加入生理盐水12 mL。12位透皮扩散自动取样装置在200 r·min<sup>-1</sup>、(32±0.5)℃的恒温恒速下运行,8 h后取透皮接收液用于后续研究。

### 2.2 超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)

晋阳定痛膏透皮接收液的活性物质鉴定在武汉迈维生物科技有限公司进行,每组设置3个重复样本。将透皮接收液样品用真空冷冻干燥机冷冻干燥,后复溶于70%甲醇溶液,使其质量浓度为100 g·L<sup>-1</sup>。16 000×g离心10 min后,过0.22  $\mu$ m滤膜后开始进样。流动相A为含0.1%甲酸的纯水,流动相B为含0.1%甲酸的乙腈;梯度洗脱(0~3 min, 5%~35%B; 3~6 min, 35%~55%B; 6~8 min, 55%~75%B; 8~11.5 min, 75%~95%B; 11.5~14 min, 95%~5%B);流速0.35 mL·min<sup>-1</sup>;柱温40℃;进样量3  $\mu$ L。质谱电喷雾离子源温度550℃;正离子模式喷雾电压

5 500 V,负离子模式4 500 V;离子源气体 I ,气体 II 和气帘气分别设置为 50、60 和 25 psi,碰撞诱导电离参数设置为高。多反应监测模式,并将碰撞气体(氮气)设置为中等。

**2.3 动物造模及分组干预** SD大鼠随机分为空白组、KOA组、复方南星止痛膏组、晋阳定痛膏组,每组8只。适应性饲养1周后,除空白组外,其余3组均采用单碘乙酸关节腔注射法构建KOA模型。3%戊巴比妥麻醉后双侧膝关节备皮、屈曲45°,1 mL注射器自髌骨下髌腱外侧进针,抵股骨髁后略回退,注射2%单碘乙酸50  $\mu$ L。空白组大鼠双膝关节腔注射高温消毒的生理盐水50  $\mu$ L作为对照。造模成功标准以全膝关节切片的HE染色结果判定,14 d后KOA模型构建成功<sup>[13]</sup>。KOA模型成立后开始药物干预,按前述比例将晋阳定痛膏所需药物混合共研细末,蜂蜜调制为膏剂,每次每膝取用约1.5 g膏剂,参照魏义保等<sup>[14]</sup>的方法,将大鼠膝关节备皮后,外用膏剂均匀涂抹于大鼠膝关节进行外敷,最后使用绷带对外敷部位进行包扎处理,持续28 d,空白组和KOA组予相应质量的凡士林外敷作为对照。

#### 2.4 检测指标

**2.4.1 冷刺激缩足阈值检测冷痛阈值** 分别于造模前、造模后及干预第14、28天检测冷刺激缩足阈值,于测试日09:00—12:00进行。冷板温度设置为(0 $\pm$ 4)  $^{\circ}$ C。待大鼠安静后开始测试,记录从接触冷板至大鼠首次出现快速缩足反应的时间,身体活动引起的缩足反应不计作阳性反应,测量3次。

**2.4.2 机械刺激缩足阈值检测机械痛阈值** 分别于造模前、造模后,及干预第14、28天检测机械刺激缩足阈值,于测试日09:00—12:00之间进行。待大鼠安静后开始测试,给予大鼠不同强度的Von Frey 纤维刺激,直至观察到大鼠出现缩足或者舔食反应。操作时将Von Frey 纤维垂直压于后足底表面4~5 s,不同力之间间隔5 min。记录至少引起大鼠5次抬举或舔食反应时的Von Frey 纤维强度为机械刺激缩足阈值,测量3次。

**2.4.3 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测蛋白表达水平** 检测滑膜组织目的蛋白的相对表达。使用放射免疫沉淀法(RIPA)缓冲液从滑膜组织中提取蛋白。使用NanoDrop微量分光光度计确定样本浓度后,将蛋白样品20  $\mu$ g加载到凝胶使用电泳分离,将蛋白质带从凝胶转移到聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,然后使用5%牛血清白蛋白(BSA)溶液封闭蛋白条带。分别使用TRPA1、TRPM8、

TRPV1、TRPV4、TGF- $\beta$ 、VEGF一抗(稀释倍数均为1:1 000)将膜孵育后,再加入相应二抗(1:5 000)进行孵育。最后在化学发光成像仪中观察蛋白质条带的发光强度。Image J软件分析蛋白条带灰度值。

**2.4.4 ELISA检测血清中IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NGF和CGRP的含量水平** 根据ELISA试剂盒的说明,在孔板中设定标准孔,样本孔、空白孔。各自加入相应的样本后加入相关试剂进行孵育并加入显色液,于450 nm波长依序测量各孔的吸光度A,代入标准曲线中计算样本中实际浓度。

**2.4.5 游标卡尺法检测膝关节横径** 分别在造模前、造模后及药物干预14、28 d测量各组大鼠右膝横径。屈曲右膝90°,用游标卡尺测量左右最高点之间水平距离,每个膝关节测量3次,计算平均值。

**2.4.6 HE、Masson、天狼星红染色法检测滑膜组织病理进展** 收集大鼠膝关节滑膜组织置于4%的多聚甲醛固定,常规脱水、石蜡包埋后制成4  $\mu$ m切片。使用HE染色试剂盒进行HE染色,使用Masson染色试剂盒进行Masson染色,使用天狼星红试剂盒进行天狼星红染色,染色完成后流水冲洗后,使用中性和树胶密封并在光镜下观察切片染色并采集图片。

**2.4.7 多重免疫荧光染色法检测滑膜组织I型胶原蛋白(Col I)和 $\alpha$ -SMA** 滑膜组织切片经过脱蜡,修复抗原,封闭后,将切片与Col I和 $\alpha$ -SMA抗体(稀释倍数均为1:200)过夜孵育,完成后加入带有荧光标签的二抗,室温下孵育1 h,荧光显微镜下观察并采集图片。

**2.4.8 统计学方法** 采用GraphPad Prism 9.3绘制图形,采用SPSS 25.0统计学软件对数据进行统计分析,数据表示为 $\bar{x} \pm s$ ,组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),然后采用最小显著性差异法(LSD)检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学差异。

### 3 结果

**3.1 晋阳定痛膏的药效物质鉴定** 采用UPLC-MS/MS对晋阳定痛膏透皮接收液进行物质鉴定,以峰强度 $>10^7$ 为筛选条件共鉴定出药效活性分子35种,其中酚酸类10种、黄酮类2种、醌类2种、生物碱9种、萜类5种、木脂素及香豆素类及其他共7种。阳离子模式下鉴定有:小檗碱、芍药内酯苷、獐牙菜苷、新绿原酸、秦皮素等,阴离子模式下有:阿魏酰奎宁酸、阿魏酸、咖啡酸、大黄酸、肉桂酸等。离子流图见增强出版附加材料。

**3.2 对大鼠冷刺激痛阈值的影响** 与空白组比较,KOA组各时间的冷刺激痛阈值显著降低( $P < 0.01$ )。

与KOA组比较,干预14 d后,晋阳定痛膏组冷刺激痛阈值明显升高( $P<0.05$ );干预28 d后,晋阳定痛膏和复方南星止痛膏组冷刺激痛阈值均明显升高( $P<0.05$ ),且两组比较差异无统计学意义。见表1。

表1 晋阳定痛膏及复方南星止痛膏对大鼠冷刺激痛阈值的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g	造模前	造模后	干预第14天	干预第28天
空白组		87.83±4.88	86.10±5.74	88.50±3.92	89.63±5.43
KOA组		50.17±6.61 <sup>1)</sup>	53.69±3.17 <sup>1)</sup>	52.18±2.49 <sup>1)</sup>	52.33±3.93 <sup>1)</sup>
晋阳定痛膏组	1.5	48.20±5.86	51.83±3.88	59.50±4.01 <sup>2)</sup>	62.48±4.64 <sup>2)</sup>
复方南星止痛膏组	1.5	49.77±3.31	52.10±4.18	53.17±3.55	58.73±3.87 <sup>2)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与KOA组比较<sup>2)</sup> $P<0.05$ (表2和表5同)

**3.3 对大鼠机械刺激痛阈值的影响** 与空白组比较,KOA组中机械刺激痛阈值显著降低( $P<0.01$ )。与KOA组比较,干预14 d后,晋阳定痛膏组机械刺激痛阈值明显升高( $P<0.05$ );干预28 d后,晋阳定痛膏和复方南星止痛膏组机械刺激痛阈值均明显升高( $P<0.05$ ),两组比较差异无统计学意义。见表2。

表2 晋阳定痛膏及复方南星止痛膏对大鼠机械刺激痛阈值的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g	造模前	造模后	干预第14天	干预第28天
空白组		27.13±4.32	28.10±3.82	27.43±3.52	29.17±4.32
KOA组		8.67±5.31 <sup>1)</sup>	7.57±4.57 <sup>1)</sup>	7.17±3.87 <sup>1)</sup>	8.33±4.13 <sup>1)</sup>
晋阳定痛膏组	1.5	7.80±4.56	7.83±4.83	15.50±4.21 <sup>2)</sup>	16.50±3.37 <sup>2)</sup>
复方南星止痛膏组	1.5	7.93±4.32	7.50±4.71	10.17±4.15	15.83±3.99 <sup>2)</sup>

**3.4 对大鼠滑膜组织 TRPA1、TRPM8 和 TRPV1、TRPV4 蛋白相对表达的影响** 与空白组比较,KOA大鼠滑膜组织 TRPA1、TRPM8、TRPV1、TRPV4 的蛋白相对表达水平显著升高( $P<0.01$ );与KOA组比较,晋阳定痛膏和复方南星止痛膏组的 TRPA1、TRPM8 和 TRPV1、TRPV4 蛋白相对表达显著下调,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),且两组比较差异无统计学意义。见表3和图1。

表3 晋阳定痛膏及复方南星止痛膏对大鼠滑膜组织 TRPA1、TRPM8 和 TRPV1、TRPV4 蛋白相对表达的影响( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

Table 3 Effect of Jinyang Dingtong plaster and Nanxing Zhitong plaster on relative protein expression of TRPA1, TRPM8, TRPV1 and TRPV4 in synovial tissue of rats ( $\bar{x}\pm s, n=3$ )

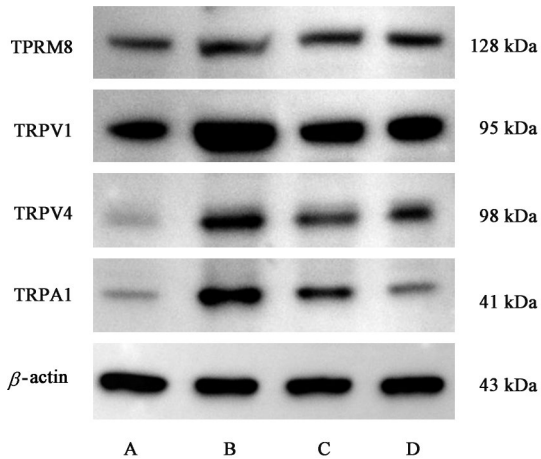
组别	剂量/g	TRPA1/ $\beta$ -actin	TRPM8/ $\beta$ -actin	TRPV4/ $\beta$ -actin	TRPV1/ $\beta$ -actin
空白组		1.00±0.11	1.00±0.12	1.00±0.14	1.00±0.18
KOA组		3.45±0.69 <sup>1)</sup>	1.45±0.18 <sup>1)</sup>	2.45±0.89 <sup>1)</sup>	3.45±0.54 <sup>1)</sup>
晋阳定痛膏组	1.5	2.23±0.32 <sup>2)</sup>	1.03±0.21 <sup>2)</sup>	1.23±0.22 <sup>2)</sup>	1.93±0.26 <sup>2)</sup>
复方南星止痛膏组	1.5	1.90±0.41 <sup>2)</sup>	1.10±0.07 <sup>2)</sup>	1.20±0.18 <sup>2)</sup>	1.80±0.32 <sup>2)</sup>

注:与空白组比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与KOA组比较<sup>2)</sup> $P<0.01$ (表4、表6-表8同)

**3.5 对大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 NGF、CGRP 的影响** 与空白组比较,KOA组大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 NGF、CGRP 含量显著升高( $P<0.01$ );与KOA组比较,晋阳定痛膏和复方南星止痛膏组血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、NGF、CGRP 含量均显著下调( $P<0.01$ ),且两组比较差异无统计学意义。见表4。

**3.6 对大鼠膝关节横径的影响** 与空白组比较,KOA组中膝关节横径显著升高( $P<0.01$ )。与KOA组比较,干预14 d后,晋阳定痛膏组膝关节横径明显降低( $P<0.05$ );干预28 d后,晋阳定痛膏和复方南星止痛膏组膝关节横径均明显降低( $P<0.05$ ),且两组比较差异无统计学意义。见表5。

**3.7 对大鼠滑膜组织病理学的影响** HE、Masson 和天狼星红染色显示,空白组大鼠滑膜组织衬里层细胞排列整齐,无炎症细胞浸润,I型、II型胶原比例适中;KOA组大鼠滑膜组织衬里层细胞排列混乱,呈现大量的炎症细胞浸润,Col I 沉积,II型胶原减少;与空白组比较,KOA组 Krenn's 病理评分显著



注: A. 空白组; B. KOA组; C. 晋阳定痛膏组; D. 复方南星止痛膏组(图2-图4同)

图1 各组大鼠滑膜组织代表性TRPA1、TRPM8和TRPV1、TRPV4的蛋白表达电泳

Fig. 1 Electrophoresis of TRPA1, TRPM8, TRPV1 and TRPV4 protein expression in synovial tissue of rats

升高( $P<0.01$ );上述病理变化在复方南星止痛膏组

出现改善,炎症细胞浸润减少,衬里层细胞排列稍见混乱,Col I少量沉积,II型胶原少量丢失;与KOA组比较,晋阳定痛膏和复方南星止痛膏组Krenn's病理评分显著降低( $P<0.01$ );晋阳定痛膏对KOA滑膜病理的改善作用与复方南星止痛膏相似,但改善效果则更为积极。见表6和图2。

3.8 对大鼠滑膜组织Col I和 $\alpha$ -SMA的影响 与空白组比较,KOA组大鼠滑膜组织中Col I和 $\alpha$ -SMA的荧光强度显著升高( $P<0.01$ );与KOA组比较,晋阳定痛膏和复方南星止痛膏组滑膜组织中Col I和 $\alpha$ -SMA的荧光强度均显著降低( $P<0.01$ ),且两组比较差异无统计学意义。见图3和表7。

3.9 对大鼠滑膜组织纤维化标记物TGF- $\beta$ 和VEGF的影响 与空白组比较,KOA大鼠滑膜组织TGF- $\beta$ 和VEGF的蛋白相对表达水平显著升高( $P<0.01$ );与KOA组比较,晋阳定痛膏和复方南星止痛膏组的TGF- $\beta$ 和VEGF蛋白相对表达均显著下调( $P<0.01$ ),且两组比较差异无统计学意义。见表8、图4。

表4 晋阳定痛膏及复方南星止痛膏对大鼠血清IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和NGF、CGRP含量的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 4 Effect of Jinyang Dingtong plaster and Nanxing Zhitong plaster on contents of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and NGF, CGRP in serum of rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$	NGF	CGRP
空白组		23.11 $\pm$ 3.48	180.11 $\pm$ 12.53	62.72 $\pm$ 3.04	29.50 $\pm$ 4.97
KOA组		67.05 $\pm$ 2.68 <sup>1)</sup>	423.55 $\pm$ 13.28 <sup>1)</sup>	137.00 $\pm$ 3.21 <sup>1)</sup>	78.22 $\pm$ 7.13 <sup>1)</sup>
晋阳定痛膏组	1.5	45.12 $\pm$ 5.56 <sup>2)</sup>	238.36 $\pm$ 15.36 <sup>2)</sup>	87.40 $\pm$ 6.22 <sup>2)</sup>	52.23 $\pm$ 8.23 <sup>2)</sup>
复方南星止痛膏组	1.5	43.19 $\pm$ 6.77 <sup>2)</sup>	225.59 $\pm$ 18.64 <sup>2)</sup>	91.73 $\pm$ 8.13 <sup>2)</sup>	48.71 $\pm$ 9.34 <sup>2)</sup>

表5 晋阳定痛膏及复方南星止痛膏对大鼠膝关节横径的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 5 Effect of Jinyang Dingtong plaster and Nanxing Zhitong plaster on rats' knee diameter ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g	造模前	造模后	干预第14天	干预第28天
空白组		15.13 $\pm$ 3.12	15.33 $\pm$ 4.11	15.50 $\pm$ 4.32	15.17 $\pm$ 3.37
KOA组		15.07 $\pm$ 2.31	25.12 $\pm$ 4.17 <sup>1)</sup>	26.19 $\pm$ 4.12 <sup>1)</sup>	25.33 $\pm$ 3.93 <sup>1)</sup>
晋阳定痛膏组	1.5	14.91 $\pm$ 3.16	24.83 $\pm$ 3.97 <sup>1)</sup>	21.50 $\pm$ 4.21 <sup>2)</sup>	20.48 $\pm$ 4.64 <sup>2)</sup>
复方南星止痛膏组	1.5	14.93 $\pm$ 2.98	24.97 $\pm$ 4.18 <sup>1)</sup>	24.17 $\pm$ 3.95	21.83 $\pm$ 3.87 <sup>2)</sup>

表6 晋阳定痛膏及复方南星止痛膏对大鼠滑膜组织Krenn's病理评分的影响( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

Table 6 Effect of Jinyang Dingtong plaster and Nanxing Zhitong plaster on Krenn's histopathological scores of synovial tissue in rats ( $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	剂量/g	Krenn's病理评分/分
空白组		0.20 $\pm$ 0.44
KOA组		8.20 $\pm$ 0.83 <sup>1)</sup>
晋阳定痛膏组	1.5	4.80 $\pm$ 0.89 <sup>2)</sup>
复方南星止痛膏组	1.5	5.10 $\pm$ 0.83 <sup>2)</sup>

#### 4 讨论

晋阳定痛膏以红花、当归为君,《本草汇言》曰:“红花,破血、行血、和血、调血之药也。”《本草正》曰:“当归,其味甘而重,故专能补血,其气轻而辛,故又能行血,补中有动,行中有补,诚血中之气药,亦血中之圣药也。”二者合而为君,共奏活血补血、行气止痛之功;臣以乳香、没药活血止痛,消肿生肌,以助君力;土鳖虫、骨碎补、生大黄、紫草、透骨草、防风、白芷、冰片、雷公藤、鸡血藤、续断共为佐药,其中骨碎补、续断功擅温补肝肾、强壮腰膝,鸡

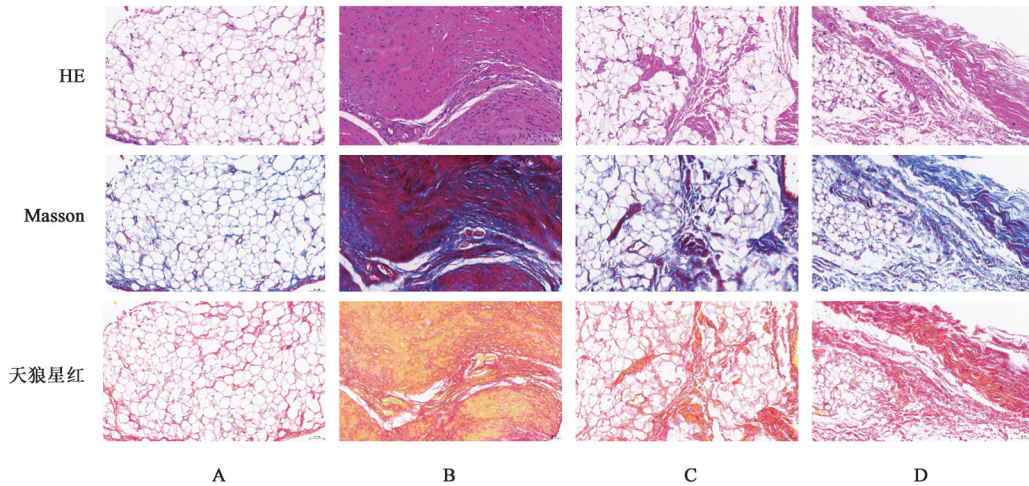


图2 晋阳定痛膏及复方南星止痛膏对大鼠滑膜组织病理学的影响(×200)

Fig. 2 Effect of Jinyang Dingtong plaster and Nanxing Zhitong plaster on histopathological of synovial tissue in rats (×200)

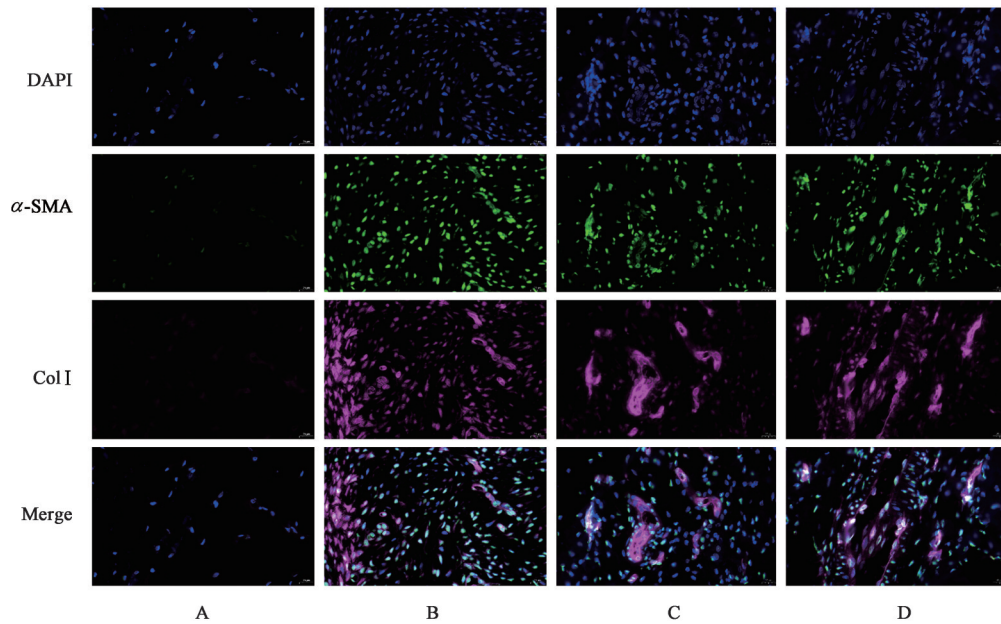


图3 晋阳定痛膏及复方南星止痛膏对大鼠滑膜组织 Col I 和 α-SMA 荧光强度的影响(免疫荧光, ×400)

Fig. 3 Effect of Jinyang Dingtong plaster and Nanxing Zhitong plaster on fluorescence intensity of Col I and α-SMA in synovial tissue of rats (IF, ×400)

表7 晋阳定痛膏及复方南星止痛膏对大鼠滑膜组织 Col I 和 α-SMA 荧光强度的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 7 Effect of Jinyang Dingtong plaster and Nanxing Zhitong plaster on fluorescence intensity of Col I and α-SMA in synovial tissue of rats ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/g	Col I	α-SMA
空白组		8.13±2.46	18.25±3.17
KOA组		70.34±6.59 <sup>1)</sup>	57.27±5.44 <sup>1)</sup>
晋阳定痛膏组	1.5	47.80±4.31 <sup>2)</sup>	33.23±4.82 <sup>2)</sup>
复方南星止痛膏组	1.5	45.23±5.61 <sup>2)</sup>	30.60±4.96 <sup>2)</sup>

表8 晋阳定痛膏及复方南星止痛膏对大鼠滑膜组织 TGF-β 和 VEGF 蛋白相对表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 8 Effect of Jinyang Dingtong plaster and Nanxing Zhitong plaster on relative protein expression of TGF-β and VEGF in synovial tissue of rats ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/g	TGF-β/β-actin	VEGF/β-actin
空白组		1.00±0.08	1.00±0.14
KOA组		4.07±1.45 <sup>1)</sup>	3.42±2.50 <sup>1)</sup>
晋阳定痛膏组	1.5	2.59±0.59 <sup>2)</sup>	1.61±0.82 <sup>2)</sup>
复方南星止痛膏组	1.5	2.20±0.42 <sup>2)</sup>	1.52±0.02 <sup>2)</sup>

血藤、透骨草功专祛风除湿、舒筋通络;诸药以冰片为使,《医林纂要》载:“冰片性走而不守,亦能生肌

止痛”,冰片不仅具有清热消肿生肌之效,同时促进药物经皮吸收,发挥其使药“引经”作用。诸药合

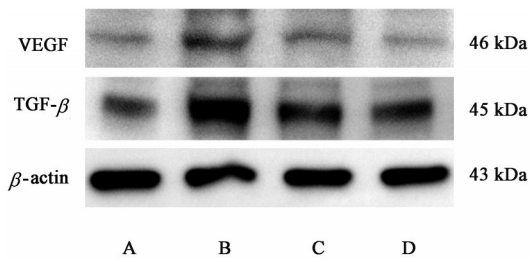


图4 各组大鼠滑膜组织代表性TGF- $\beta$ 和VEGF的蛋白表达电泳  
Fig. 4 Electrophoresis of TGF- $\beta$  and VEGF protein expression in synovial tissue of rats

用,共奏补益肝肾,活血定痛之效。

本研究中,笔者成功从晋阳定痛膏的透皮接收液中鉴定出包括小檗碱、芍药内酯苷、阿魏酸、咖啡酸、大黄酸、肉桂酸等在内的35种药效活性物质。现代药理学研究表明,小檗碱不仅能激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路,下调哺乳动物靶蛋白雷帕霉素复合体1(mTORC1)/缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ ),进而调节KOA软骨细胞凋亡-抗凋亡基因的表达<sup>[15]</sup>,也对TRPA1有明确的抑制作用<sup>[16]</sup>。芍药内酯苷是一类单萜糖苷类化合物,具有抗炎、镇痛、抗肿瘤、抗凋亡、抗氧化等多种药理作用<sup>[17]</sup>。此外,阿魏酸、咖啡酸、大黄酸等单体也出现在消瘀散精筒方、消定膏等外治KOA的贴膏剂的透皮接收液中,被认为是该组方治疗KOA的药效活性物质<sup>[18-20]</sup>。

目前,针对KOA的疾病修饰药物仍是缺乏的,各级指南仍将控制疼痛,改善关节功能作为KOA临床治疗的首要目标<sup>[21-22]</sup>。尽管KOA的病理机制仍未完全阐明,但近年来的研究突出强调了控制外周痛敏对KOA疼痛治疗的重要意义,滑膜促炎因子与TRPs离子通道活化互为因果,共同推动KOA冷刺激、机械刺激外周痛敏,形成KOA慢性、顽固性疼痛,与此同时,促炎因子上调KOA滑膜纤维化标记物,与KOA关节肿胀、僵硬密切相关<sup>[23-24]</sup>。本研究证实了晋阳定痛膏能够提高KOA大鼠的冷、机械刺激阈值,降低滑膜组织冷刺激感受器TRPA1、TRPM8和机械刺激感受器TRPV1、TRPV4的蛋白表达水平,减少血清中炎症因子IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 和疼痛介质NGF、CGRP含量;另一方面,晋阳定痛膏减少KOA大鼠滑膜组织炎症细胞浸润汇合Col I沉积,II型胶原少量丢失,降低滑膜纤维化标记物TGF- $\beta$ 和VEGF的蛋白表达水平,从而抑制了KOA滑膜纤维化的进展。

值得注意的是,TRPs离子通道在KOA外周痛敏和滑膜纤维化中的作用日益受到关注。TRPA1、

TRPM8主要介导冷痛敏,TRPV1、TRPV4则主要介导机械痛敏。TRPs的激活不仅增强了KOA对冷、机械刺激的疼痛敏感性,还促进了炎症因子的释放,进一步加重滑膜炎症和纤维化。晋阳定痛膏通过下调TRPs离子通道及相关炎症、纤维化因子的表达,打破了炎症-痛敏-纤维化的恶性循环,为KOA的综合治疗提供了新的思路。

与现有的外用贴膏如复方南星止痛膏相比,晋阳定痛膏在提高痛阈、改善滑膜炎症和纤维化等方面显示出相当甚至更优的疗效。其优势不仅在于多成分、多靶点的协同作用,还在于其良好的透皮吸收特性和安全性,为临床KOA患者提供了更为便捷和有效的治疗选择。当前KOA的治疗仍以缓解疼痛、改善功能为主,缺乏有效的疾病修饰药物。晋阳定痛膏作为一种中医特色外用制剂,不仅能有效缓解KOA疼痛,还能延缓疾病进展,减少非甾体抗炎药等西药的使用,降低心血管及胃肠道不良反应风险,具有重要的临床推广价值。

本研究仍存在些许不足,首先,尽管本实验对晋阳定痛膏的药效活性物质开展鉴定,但受制于实验条件,未能开展定量研究,也未能具体围绕某一种活性单体进一步探索其在干预KOA中的作用;其次,本研究未能从分子信号传导的角度阐释晋阳定痛膏改善KOA外周痛敏的亚细胞科学原理。未来的研究将针对上述不足,深入阐释晋阳定痛膏多靶点干预KOA的科学原理,为其临床推广应用提供依据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突

#### [参考文献]

- [1] GELBER A C. Knee osteoarthritis[J]. Ann Intern Med, 2024, 177(9):129-144.
- [2] TANG S, ZHANG C, OO W M, et al. Osteoarthritis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2025, 11(1):10.
- [3] COURTIES A, KOUKI I, SOLIMAN N, et al. Osteoarthritis year in review 2024: Epidemiology and therapy [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2024, 32(11):1397-1404.
- [4] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392(10159):1789-1858.
- [5] WENG Q, CHEN Q, JIANG T, et al. Global burden of early-onset osteoarthritis, 1990-2019: Results from the global burden of disease study 2019 [J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(7):915-925.

- [ 6 ] MATTA C, TAKÁCS R, DUCZA L, et al. Ion channels involved in inflammation and pain in osteoarthritis and related musculoskeletal disorders [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2023, 325(1): C257-C271.
- [ 7 ] HALONEN L, PEMMARI A, NUMMENMAA E, et al. Human osteoarthritic chondrocytes express nineteen different TRP-Genes-TRPA1 and TRPM8 as potential drug targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10057.
- [ 8 ] XUE C, LI G, ZHENG Q, et al. Tryptophan metabolism in health and disease [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8): 1304-1326.
- [ 9 ] LIU Q, HAN M, WU Z, et al. DDX5 inhibits hyaline cartilage fibrosis and degradation in osteoarthritis via alternative splicing and G-quadruplex unwinding [J]. *Nat Aging*, 2024, 4(5): 664-680.
- [ 10 ] JIE L, ZHANG L, FU H, et al. Xibining inhibition of the PI3K-Akt pathway reduces M1 macrophage polarization to ameliorate KOA synovial inflammation and nociceptive sensitization [J]. *Phytomedicine*, 2025, 136: 156281
- [ 11 ] 魏周园, 郑雨, 江民健, 等. 电针对背根神经节持续受压模型大鼠机械痛阈及TRPV1、SP、CGRP表达的影响 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2025, 31(4): 250-258.
- WEI Z Y, ZHENG Y, JIANG M J, et al. Effects of electroacupuncture on mechanical pain threshold and the expression of TRPV1, SP, and CGRP in rats with chronic dorsal root ganglion compression [J]. *Chin J Pain Med*, 2025, 31(4): 250-258.
- [ 12 ] 康俊峰, 茆军, 揭立士, 等. 王培民教授从寒湿致病探讨膝关节炎病机及辨治经验 [J]. *现代中医药*, 2025, 45(2): 72-76.
- KANG J F, MAO J, JIE L S, et al. Professor WANG Peimin's exploration of the pathogenesis and differentiated treatment of knee osteoarthritis from the perspective of cold-dampness pathogenic factors [J]. *Mod Chin Med*, 2025, 45(2): 72-76.
- [ 13 ] SOUTH S M, CRABTREE K, AVERITT D L, et al. Anti-inflammatory and joint-protective effects of blueberries in a monosodium iodoacetate (mia) -induced rat model of osteoarthritis [J]. *Nutrients*, 2025, 17(13): 2134.
- [ 14 ] 魏义保, 张力, 廖太阳, 等. 基于HMGB1/CXCL12/CXCR4信号轴探讨创伤冷痛贴缓解KOA小鼠冷痛敏的机制研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2025, 41(2): 195-202.
- WEI Y B, ZHANG L, LIAO T Y, et al. Mechanistic study of an orthopedic cold pain patch in alleviating cold hypersensitivity in KOA mice based on the HMGB1/CXCL12/CXCR4 signaling axis [J]. *J Nanjing Univ Chin Med*, 2025, 41(2): 195-202.
- [ 15 ] 孙天一, 黄承军, 王润生, 等. 小檗碱治疗骨关节相关疾病的作用机制研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2025, 22(5): 76-80.
- SUN T Y, HUANG C J, WANG R S, et al. Advances in the mechanisms of berberine in the treatment of bone and joint-related diseases [J]. *China Med Herald*, 2025, 22(5): 76-80.
- [ 16 ] ZOU B, CAO C, FU Y, et al. Berberine alleviates gastroesophageal reflux-induced airway hyper-responsiveness in a transient receptor potential A1-dependent manner [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, doi: 10.1155/2022/7464147.
- [ 17 ] 任海硕, 马文静, 高传源, 等. 芍药内酯苷的药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2025, 48(5): 1369-1376.
- REN H S, MA W J, GAO C Y, et al. Research progress on the pharmacological effects of paeoniflorin [J]. *Drug Evaln Res*, 2025, 48(5): 1369-1376.
- [ 18 ] 张玉, 杨然, 马飞, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS及网络药理学探究消瘀散精简方新组方贴膏治疗骨关节炎机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(12): 1858-1867.
- ZHANG Y, YANG R, MA F, et al. Mechanistic study on a simplified Xiaoyu powder plaster for osteoarthritis treatment based on UPLC-Q-TOF-MS and network pharmacology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs Clin Pharmacol*, 2024, 35(12): 1858-1867.
- [ 19 ] 张玉, 杨然, 刘芳, 等. 消瘀散精简方新组方凝胶贴透皮成分的探究及其对骨关节炎大鼠软骨损伤和滑膜炎的治疗作用 [J]. *海南医学院学报*, 2026, 32(1): 10-19.
- ZHANG Y, YANG R, LIU F, et al. Investigation of the transdermal components of a newly-formulated condensed gel patch based on the Xiaoyu Jingjian formula and its therapeutic effects on cartilage damage and synovitis in osteoarthritis rats [J]. *J Hainan Med Univ*, 2026, 32(1): 10-19.
- [ 20 ] 周洁, 靳子明, 周晶晶, 等. 消定膏体外透皮吸收及其治疗骨关节炎作用机制研究 [J]. *亚太传统医药*, 2024, 20(7): 24-31.
- ZHOU J, JIN Z M, ZHOU J J, et al. *In vitro* transdermal absorption of Xiaoding ointment and its mechanism in the treatment of osteoarthritis [J]. *Asia-Pac Tradit Med*, 2024, 20(7): 24-31.
- [ 21 ] 陈卫衡. 膝关节炎中医诊疗指南(2020年版) [J]. *中医正骨*, 2020, 32(10): 1-14.
- CHEN W H. Guidelines for the diagnosis and treatment of knee osteoarthritis in traditional Chinese medicine (2020 edition) [J]. *Chin Tradit Orthop*, 2020, 32(10): 1-14.
- [ 22 ] BANNURU R R, OSANI M C, VAYSBROT E E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11): 1578-1589.
- [ 23 ] 姜楚洋, 王兆南, 姜洪亮, 等. 基于TRPV1探讨黄五甘附膏治疗膝骨关节炎外周炎性痛敏的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(14): 97-106.
- JIANG C Y, WANG Z N, JIANG H L, et al. Mechanism of Huangwu Ganfu ointment in treating peripheral inflammatory hyperalgesia of knee osteoarthritis based on TRPV1 [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(14): 97-106.
- [ 24 ] 康俊峰, 揭立士, 伏厚宇, 等. 膝痹宁II联合脂肪干细胞外泌体调控线粒体自噬改善膝骨关节炎的机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(11): 111-119.
- KANG J F, JIE L S, FU H Y, et al. Mechanism of Xibi Ning II combined with adipose-derived stem cell exosomes in regulating mitophagy to improve knee osteoarthritis [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(11): 111-119.

[责任编辑 孙丛丛]