基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003811

富血小板血浆联合仙灵骨葆胶囊治疗大鼠膝骨关节炎的应用研究

蔡振华，肖木洲，罗　恒，吴芝兰，李　丽，吕　聪
（广州中医药大学第一附属医院/广东省中医临床研究所输血科，广州　510405）

【摘　要】目的：探讨富血小板血浆（platelet-rich plasma，PRP）联合仙灵骨葆胶囊对大鼠骨关节炎（osteoarthritis，OA）的治疗效果及相关因子水平变化。**方法：**使用前交叉韧带横断手术构建大鼠骨关节炎模型，模型建立之后将大鼠随机分为对照组（n=10）、模型组（n=10）、仙灵骨葆胶囊组（n=10）、PRP组（n=10）和仙灵骨葆胶囊联合PRP组（n=10）。干预结束后，采用酶联免疫吸附测定（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）检测大鼠血清中白细胞介素-1β（interleukin-1 beta，IL-1β）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）的水平；取大鼠膝关节软骨，通过qPCR和Western blot检测MMP3、MMP13、Col2、Aggrecan和p-p38基因和蛋白的表达水平；Micro-CT评估大鼠膝关节周围骨变化情况；HE染色和SF染色观察大鼠膝关节软骨变化。**结果：**ELISA结果显示，PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗后显著降低了大鼠血清中IL-1β和TNF-α等炎性因子水平，差异有统计学意义（P<0.05）。qPCR和Western blot结果显示PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗明显降低大鼠膝关节软骨中MMP3、MMP13、p-p38的表达降低，增加Col2和Aggrecan的表达，差异有统计学意义（P<0.05）。Micro-CT、HE染色和SF染色结果显示，PRP联合仙灵骨葆胶囊组大鼠膝关节软骨退变在一定程度得到改善，差异有统计学意义（P<0.05）。**结论：**PRP联合仙灵骨葆胶囊能有效治疗大鼠OA，其机制可能是通过调控p38MAPK信号通路来实现的。

【关键词】骨关节炎；富血小板血浆；仙灵骨葆胶囊；p38丝裂原活化蛋白激酶
【中图分类号】R114　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-11-13

Application of platelet-rich plasma combined with Xianling Gubao Capsule in treatment of rats with knee osteoarthritis

Cai Zhenhua, Xiao Muzhou, Luo Heng, Wu Zhilan, Li Li, Lü Cong
(*The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Clinical Research Academy of Chinese Medicine*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the therapeutic effect of platelet-rich plasma (PRP) combined with Xianling Gubao Capsule on rats with osteoarthritis (OA) and the changes in the levels of related factors. ***Methods*:** Anterior cruciate ligament transection was performed to establish a rat model of OA, and after modeling, the rats were randomly divided into control group, model group, Xianling Gubao Capsule group, PRP group, and Xianling Gubao Capsule+PRP group, with 10 rats in each group. After intervention, ELISA was used to measure the serum levels of IL-1β and TNF-α; knee articular cartilage was collected, and qPCR and Western blot were used to measure the mRNA and protein expression levels of MMP3, MMP13, Col2, Aggrecan, and p-p38; Micro-CT was used to assess the changes in bones around the knee joint; HE staining and SF staining were used to observe the changes in knee articular cartilage. ***Results*:** ELISA showed that PRP combined with Xianling Gubao Capsule significantly reduced the serum levels of the inflammatory factors such as IL-1β and TNF-α (P<0.05). The results of qPCR and Western blot showed that PRP combined with Xianling Gubao Capsule significantly reduced the expression levels of MMP3, MMP13, and p-p38 and increased the expression levels of Col2 and Aggrecan in knee articular cartilage (P<0.05). Micro-CT, HE staining, and SF staining showed a certain degree of improvement in knee articular cartilage degeneration in the Xianling Gubao Capsule+PRP group (P<0.05). ***Conclusion*:** PRP combined with Xianling Gubao Capsule exerts a therapeutic effect on rats with OA, possibly by regulating the p38MAPK signaling pathway.

【Key words】osteoarthritis; platelet-rich plasma; Xianling Gubao Capsule; p38 mitogen-activated protein kinase

骨关节炎（osteoarthritis，OA）是1种常见的老年疾病，其特征主要是关节软骨的退变和损伤，包括骨赘形成、滑膜炎和关节周围骨质改变[1]。据世界卫生组织的数据，全球范围内，65岁及以上年龄段中有超过30%的人患有骨关节炎，而在75岁以上的

作者介绍：蔡振华，Email：93200833@qq.com，研究方向：输血治疗。
基金项目：广东省中医药局科研资助项目（编号：20241110）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250319.1614.008（2025-03-20）

老年人中，这一比例可能高达一半以上[2-3]。除了年龄和性别外，其他因素如遗传因素、生活方式、肥胖、关节损伤、职业和环境因素等也会影响骨关节炎的发病率[4]。一方面，OA会导致患者关节疼痛、僵硬、功能障碍和活动受限，严重影响日常生活和工作能力。同时，患者需要进行长期的医疗治疗和康复，包括药物治疗、物理治疗、手术治疗等，这会增加个体和家庭的医疗费用负担，对于社会来说，OA也增加了医疗资源的需求和社会保障的压力。

中医认为骨关节炎主要病机为“瘀滞阻络、气血不通”，即关节局部气血不畅通，导致关节滑膜受损、软骨退变[5]。治疗上，中医强调调理全身气血、活血化瘀、舒筋活络，旨在恢复关节功能、减轻疼痛、延缓病情进展，具有较好的临床效果和长期疗效。仙灵骨葆胶囊常用于治疗骨关节炎等骨骼系统疾病，具有活血化瘀、舒筋活络、止痛等功效，能够缓解骨关节炎症状，减轻疼痛，改善关节功能[6]。富血小板血浆（platelet-rich plasma，PRP）是从患者自身的血液中提取并富集血小板，形成一种高浓度的血小板悬液。通过注射或其他方式应用于受伤部位或治疗区域，可以促进伤口愈合和组织修复[7-8]。PRP含有丰富的生长因子和细胞因子，可以刺激组织再生和修复过程，有助于加速伤口愈合、减轻疼痛、减少炎症反应等[9-10]。因此，PRP常被用于治疗各种软组织损伤、骨折愈合、关节炎等疾病[11]。近年来，联合中医药治疗OA逐渐成为新的研究热点，这种联合治疗可能会提供更全面的效果，能够更加有效的减轻患者症状，提高生活质量。因此，本研究拟通过构建大鼠骨关节炎模型，探讨PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗OA的作用及潜在机制，为将来的临床实践提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

8周龄雄性SD大鼠由广州中医药大学实验动物中心提供[SYXK（粤）2018-0034]。本实验经广州中医药大学第一附属医院伦理委员会批准（伦理编号：GZTCMF1-20230517）。仙灵骨葆胶囊购自贵州同济堂制药有限公司（国药准字Z20025337）；酶联免疫吸附测定（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司（E-EL-R2856，E-EL-R0012）；RNA提取试剂盒、反转录试剂盒、SYBR Green Pro Taq HS预混型qPCR试剂盒购自湖南艾科瑞生物工程有限公司（AG21017，AG11705，AG11701）；引物合成由北京擎科生物科技股份有限公司提供，引物序列见表1；一抗MMP3、MMP13、Col2、Aggrecan、p38、p-p38、β-actin和二抗购自江苏亲科生物研究中心有限公司。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及干预 大鼠适应性喂养1周后随机分为对照组（n=10）、模型组（n=10）、仙灵骨葆胶囊组（n=10）、PRP组（n=10）和仙灵骨葆胶囊联合PRP组（n=10）。对照组行假手术，切关节腔后直接缝合；模型组和药物组行前交叉韧带横断手术构建骨关节炎模型[12]。造模3周后，对每只实验大鼠造模部位的关节局部反应和关节畸形情况进行评估，具体方法参照Lequesne膝关节评估法中相关细则。关节局部反应评定法：用手指挤压造模关节，根据实验大鼠的反应状况分为4级。Ⅰ级：无明显疼痛反应；Ⅱ级：造模部位所在患者明显收缩；Ⅲ级：患者收缩、局部痉挛，周身反应较轻；Ⅳ级：患者剧烈收缩、颤抖，实验大鼠惊叫并剧烈挣扎。选出达到Lequesne膝关节评估法关节局部反应Ⅱ-Ⅲ级标准的模型大鼠。

PRP组予关节腔注射100 μL PRP溶液，每周1次，持续4周；仙灵骨葆胶囊组参照《药理实验方法学》按大鼠-人等效给药剂量换算予灌胃2 mL仙灵骨葆胶囊溶液，剂量为5.4 g/kg，每天1次，持续4周；仙灵骨葆胶囊联合PRP组予关节腔注射100 μL PRP溶液（每周1次，持续4周）联合灌胃仙灵骨葆胶囊溶液（每天1次，持续4周）；对照组和模型组给予等剂量生理盐水灌胃，给药时间和剂量同试验组。

1.2.2 大鼠PRP制备 在4只单独喂养的用于采血的实验大鼠腹腔中注射0.3%浓度的戊巴比妥钠（0.2 mL/100 g）进行腹腔麻醉，对大鼠采血部位进行剃毛和常规消毒后，从每只大鼠的心肌收集6 mL鲜血，放进抗凝真空采血管中，并前后晃动数次。将4只大鼠血液混合，参照Landesberg等采用两次离心法制备PRP[13]，采用全自动动物血细胞分析仪进行混合溶液中的血小板检测，混合液中的血小板浓度为800~1 000×10^9/L，完全符合富血小板血浆标准的要求[13]。为保证实验效果，此PRP用于后续所有大鼠膝关节注射。PRP分装后并放置在-80 ℃低温冰箱保存，使用前37 ℃复溶。每次注射不同组别大鼠膝关节均为同一支PRP分装标本，尽量减少实验误差。

1.2.3 取材 大鼠治疗4周后，灌胃后无不良反应，注射后

表1 引物序列

基因	Forward（5’~3’）	Reverse（5’~3’）
Gapdh	ACCCAGAAGACTGTGGATGG	GAGGCAGGGATGATGTTCTG
Mmp3	TGCTCATCCTACCCATTGCAT	GGTACTGAAGCCACCGACG
Mmp13	TTCAGCTATTCTGGCCACCTT	CTTCAGGATTCCCGCAAGAGT
Col2	CTCATCGCCACGGTCCTAC	TCATCGCAGAGGACATTCCC
Aggrecan	CTCTGGGATCTATCGGTGTGA	CTCGGTCAAAGTCCAGTGTGT

膝关节周围无红肿、丘疹状隆起等局部反应。使用0.3%浓度的戊巴比妥钠（0.2 mL/100 g）进行腹腔麻醉，麻醉后经腹主动脉取血，3 000 r/min离心10 min收集血清，用于后续实验。此外，剥离大鼠膝关节，去除周围肌肉组织，用4%福尔马林固定后继续后续实验。

1.2.4 ELISA检测 遵循ELISA试剂盒指南，测定大鼠血清中IL-1β与TNF-α水平。操作如下：将待测血清样本和标准品加入96孔板，37 ℃孵育90 min后加生物素抗体孵育1 h，洗板后加HRP标记亲和素孵育1 h，洗板，加TMB底物孵育15 min，加终止液，使用酶标仪测450 nm处吸光度，绘制标准曲线计算样品浓度。

1.2.5 定量逆转录聚合酶链式反应（quantitative reverse transcription，qRT-PCR） 液氮下将大鼠膝关节软骨研磨成粉末，根据试剂说明书使用RNA提取试剂盒提取总RNA，然后通过反转录试剂盒进行反转录得到cDNA，使用SYBR Green Pro Taq HS 预混型qPCR试剂盒进行PCR扩增，参数如下：95 ℃ 30 s，95 ℃ 5 s，60 ℃ 40 s，共40个循环。以GAPDH为内参，采用双$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算相对表达量。

1.2.6 Western blot 液氮下将大鼠膝关节软骨研磨成粉末，使用RIPA提取软骨组织的总蛋白。然后，本研究使用SDS-PAGE凝胶进行蛋白质半定量分析，使用PVDF膜进行转移。在4 ℃下孵育一抗过夜。第2天，在常温下孵育二抗后，使用ECL发光试剂盒在凝胶成像系统上检测蛋白表达水平。以β-actin为内参，使用Image J进行定量分析。

1.2.7 Micro-CT检测 通过SkyScan 1276Micro-CT设备（Bruker Micro-CT, Kontich, Belgium）对大鼠膝关节进行Micro-CT扫描。Micro-CT的参数如下：分辨率:16 μm；x射线源电压，80 kV；x射线源电流，200 μA。扫描完成后使用CTAn和CTVox进行数据分析和三维重建。

1.2.8 组织学检测 将大鼠膝关节组织用4%福尔马林固定24 h，然后用14%乙二胺四乙酸脱钙4周，再进行石蜡包埋。然后，将膝关节切成5 μm大小的切片，进行HE和SF染色。然后使用光学显微镜（奥林巴斯 BX53，美国）进行图像采集。

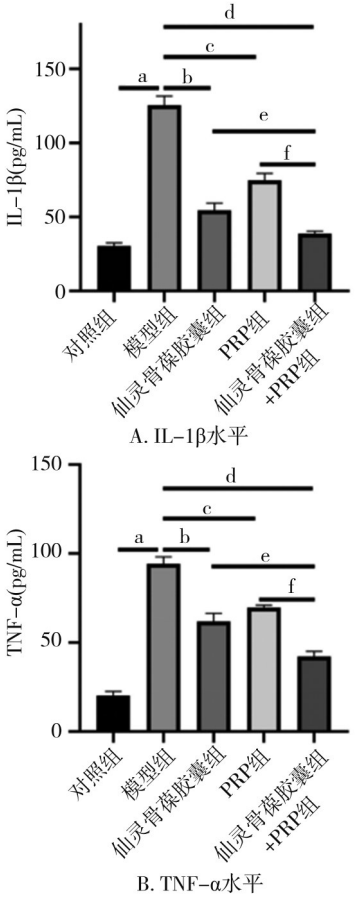
1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件对数据进行统计，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，多组之间比较采用单因素方差分析。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗降低骨关节炎大鼠血清中白细胞介素-1β（interleukin-1 beta，IL-1β）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor alpha，TNF-α）水平

ELISA结果显示模型组大鼠血清中IL-1β和TNF-α炎性因子含量较空白组增高，差异有统计学意义（P<0.05），而仙灵骨葆胶囊组、PRP组和PRP联合仙灵骨葆胶囊组大鼠血清中IL-1β和TNF-α等炎性因子含量较模型组降低，其中以PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗效果最佳，差异有统计学意义（P<0.05），见图1。1A图中a、b、c、d、e、f对应2组比较P值分别为<0.001、0.007、0.018、0.002、0.031、0.023，1B图中a、b、c、d、e、f对应2组比较P值分别为0.0003、0.014、0.027、0.008、0.017、0.007。这些结果表明仙灵骨葆胶囊联合关节腔内注射PRP能够有效降低关节炎大鼠血清中炎症因子水平，抑制细胞因子的促炎反应，从而缓解骨关节进展。

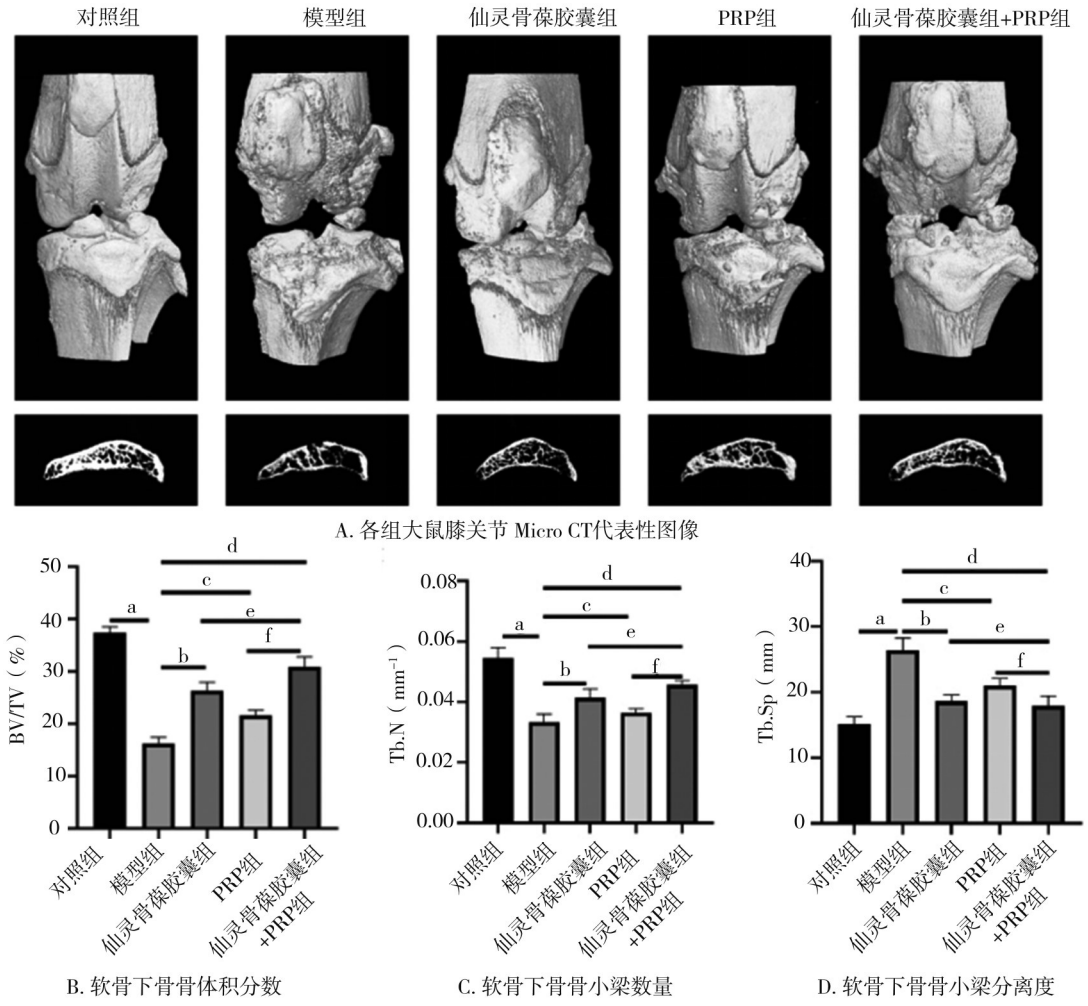


注：a，与对照组比较，P<0.05；b，与模型组比较，P<0.05；c，与模型组比较，P<0.05；d，与模型组比较，P<0.05；e，与仙灵骨葆胶囊组比较，P<0.05；f，与仙灵骨葆胶囊组比较，P<0.05

图1 PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗对骨关节炎大鼠血清中IL-1β和TNF-α水平的影响

2.2 PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗减轻骨关节炎大鼠关节周围骨破坏

Micro-CT结果显示，与模型组相比，PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗后关节周围骨赘减少（图2A）。软骨下骨分析结果显示，与模型组相比，仙灵骨葆胶囊组和PRP联合仙灵骨葆胶囊组PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗增加了骨体积分数（BV/TV）和骨小梁数量（Tb.N），降低了骨小梁分离度（Tb.Sp），其中以PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗效果最佳（图2B~D）。2B图中a、b、c、d、e、f对应2组比较P值分别为0.006、0.034、0.784、0.017、0.843、0.041，2C图中a、b、c、d、e、f对应两组比较P值分别为0.023、0.036、0.329、0.027、0.094、0.016，2D图中a、b、c、d、e、f对应两组比较P值分别为0.007、0.019、0.027、0.013、0.139、0.036。这些结果表明，PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗对骨关节炎大鼠软骨下骨骨重建有改善作用。



A. 各组大鼠膝关节 Micro CT代表性图像

B. 软骨下骨骨体积分数　　C. 软骨下骨骨小梁数量　　D. 软骨下骨骨小梁分离度

注：a，与对照组比较，$P<0.05$；b，与模型组比较，$P<0.05$；c，与模型组比较；d，与模型组比较，$P<0.05$；e，与仙灵骨葆胶囊组比较；f，与仙灵骨葆胶囊组比较

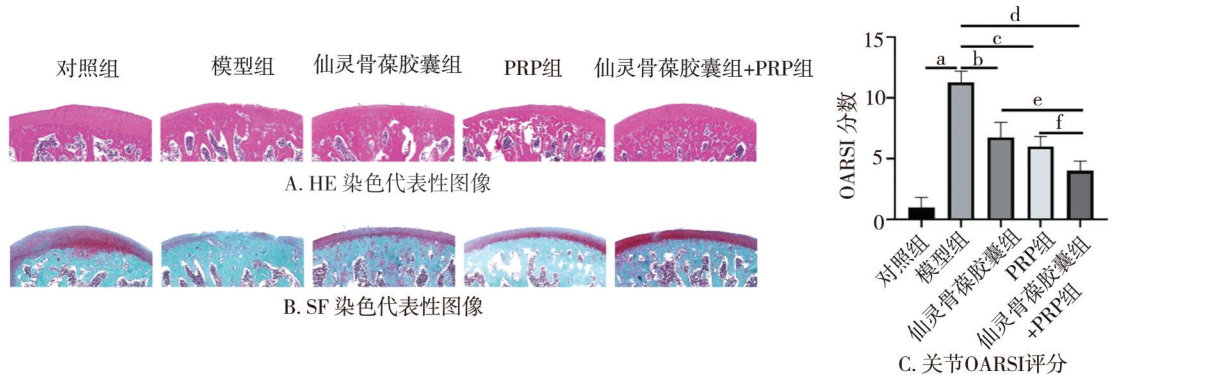
图2　PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗对骨关节炎大鼠关节周围骨的影响

2.3　PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗延缓骨关节炎大鼠软骨退变

HE和SF染色结果表明，对照组大鼠膝关节软骨表面光滑平整，无缺损中断，软骨及软骨下骨结构清晰，潮线完整，软骨细胞分布均匀、排列规则。而模型组大鼠膝关节软骨细胞肥大、排列无序，损伤区域与正常组织之间仍存在明显界线。然而，仙灵骨葆胶囊组、PRP组和PRP联合仙灵骨葆胶囊组大鼠膝关节软骨厚度较模型组明显增加，细胞肥大数量减少，损伤修复区与正常组织界限模糊，其中以PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗效果最佳（图3A和B）。此外，通过对软骨切片染色的评分发现，PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗明显降低了骨关节炎大鼠膝关节软骨的OARSI评分（图3C），3C图中a、b、c、d、e、f对应两组比较P值分别为<0.0001、0.043、0.016、0.007、0.044、0.273。

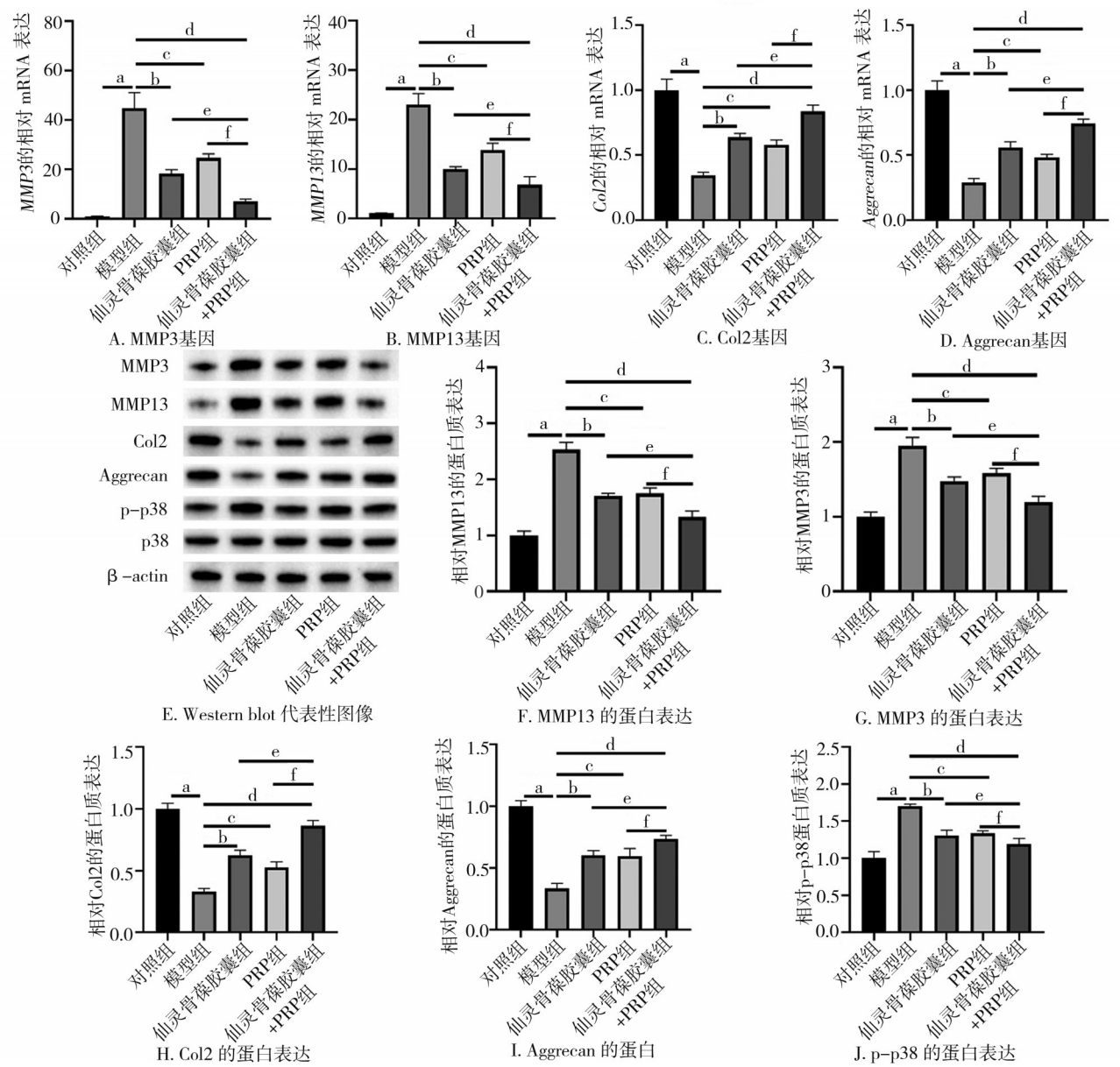
2.4　PRP联合仙灵骨葆胶囊对关节炎大鼠软骨中基因和蛋白表达的影响

qPCR和Western blot实验结果表明，与模型组相比，仙灵骨葆胶囊组、PRP组和PRP联合仙灵骨葆胶囊组大鼠膝关节软骨中MMP3、MMP13、的基因和蛋白表达明显降低，Col2和Aggrecan的表达明显增加，差异有统计学意义（$P<0.05$）。为进一步研究PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗骨关节炎大鼠的作用机制，本课题组检测了p-p38的蛋白表达，结果表明，PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗明显降低了p-p38的蛋白表达（图4A~J）。4A图中a、b、c、d、e、f对应2组比较P值分别为<0.0001、0.002、0.006、0.0003、0.008、0.003，4B图中a、b、c、d、e、f对应两组比较P值分别为<0.0001、0.008、0.028、0.003、0.194、0.037，4C图中a、b、c、d、e、f对应2组比较P值分别为0.002、0.037、0.013、0.008、0.043、0.029，4D图中a、b、c、d、e、f对应两组比较P值分别为0.0004、0.024、0.036、0.015、0.039、0.027，4F图中a、b、c、d、e、f对应2组比较P值分别为0.0008、0.023、0.037、0.007、0.063、0.041，4G图中a、b、c、d、e、f对应2组比较P值分别为0.002、0.031、0.026、0.013、0.036、0.043，4H图中a、b、c、d、e、f对应两组比较P值分别为0.0006、0.028、0.041、0.002、0.033、0.007，4I图中a、b、c、d、e、f对应2组比较P值分别为0.0004、0.024、0.032、0.014、0.039、0.046，4J图中a、b、c、d、e、f对应2组比较P值分别为0.007、0.033、0.021、0.019、0.275、0.039。



注：a，与对照组比较，$P<0.01$；b，与模型组比较，$P<0.05$；c，与模型组比较，$P<0.05$；d，与模型组比较，$P<0.01$；e，与仙灵骨葆胶囊组比较，$P<0.05$；f，与仙灵骨葆胶囊组比较

图3　PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗对骨关节炎大鼠关节软骨的影响



注：a，与对照组比较，$P<0.01$；b，与模型组比较，$P<0.05$；c，与模型组比较，$P<0.05$；d，与模型组比较，$P<0.05$；e，与仙灵骨葆胶囊组比较；f，与仙灵骨葆胶囊组比较

图4　PRP联合仙灵骨葆胶囊对关节炎大鼠软骨中基因和蛋白表达的影响

3 讨 论

目前，骨关节炎的治疗主要是在炎症和疼痛的控制上，主要依赖非甾体抗炎药（nonsteroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs）和糖皮质激素[14]。然而，这些药物只能达到部分疗效，而且长期使用这些药物往往会导致其他的副作用[15]。此外，晚期骨关节炎患者只能通过手术来改善病情，这给患者和社会带来了沉重的经济负担。因此，寻找新的OA治疗方法将是当下研究的重点。中医治疗OA着重于改善全身气血循环来促进关节的康复，西医治疗则侧重于药物治疗以减轻疼痛、控制炎症和改善关节功能。联合治疗可以结合多方面治疗方法的优势，起到协同作用，从而达到更好的治疗效果[16]。在本研究中，通过ACLT外科手术构建大鼠骨关节炎模型，使用PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗OA大鼠，评估其对KOA大鼠的治疗效果及作用机制。

炎症是骨关节炎进展的关键因素[17]。炎症因子，尤其是IL-1β和TNF-α，是骨关节炎中关节组织代谢紊乱的关键介质[18]。IL-1β和TNF-α能够促进IL-6、COX-2等多种炎症因子的释放，从而引起软骨细胞功能障碍甚至衰竭，最终导致OA的进展[19]。目前的一些研究表明，PRP治疗可以减轻OA患者的疼痛，改善关节功能，并且有助于减少炎症反应[20]。其机制可能是PRP中的生长因子和细胞因子等生物活性物质能够促进软骨修复和关节组织再生[21]。另一方面，仙灵骨葆胶囊已经广泛运用于OA的临床治疗，并取得了一定的疗效[22]。魏林等[23]的研究表明，PRP干预能够减轻KOA模型大鼠中IL-6、TNF-α的水平。此外，张奇先等[24]的研究发现仙灵骨葆胶囊能够抑制血清和关节液炎症因子IL-1β、IL-6和TNF-α水平。这与本课题组结果几乎一致，本研究的ELISA实验结果表明，仙灵骨葆胶囊组、PRP组和PRP联合仙灵骨葆胶囊组大鼠血清中IL-1β和TNF-α等炎性因子含量均较模型组降低，其中以PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗效果最佳。

在早期骨关节炎中，软骨下骨骨质流失与骨重塑有关[25]。在本研究中，使用Micro-CT和3D重建来评估软骨下骨的结构参数。研究结果显示，模型组大鼠软骨下骨小梁数量减少，这是骨破坏的标志。然而，PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗减少了骨质流失，增加了BV/TV值，这些结果提示PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗可减轻OA早期的软骨下骨破坏。

在OA的发展过程中，除了炎症外，细胞外基质（extracellular matrix，ECM）降解是另一个重要因素[25]。ECM的功能主要是维持关节软骨的力学平衡，其降解会直接导致OA的发生。MMPs是一类蛋白水解酶，可以通过降解细胞外基质成分来破坏关节软骨[26]。MMP3和MMP13通过降解关节软骨中的Ⅱ型胶原来破坏关节软骨。Col2和Aggrecan是关节软骨的重要组成部分，可以维持软骨强度[27]。因此，本研究检测了相关基质金属蛋白酶的表达。有趣的是，本课题组发现PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗明显降低了MMP3和MMP13的表达，增加了Col2和Aggrecan的表达。此外，组织学染色结果表明，PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗增加了大鼠膝关节软骨厚度，减少了肥大软骨细胞数量，这些结果表明仙灵骨葆胶囊通过延缓ECM降解来保护软骨。

既往研究表明，p38MAPK信号通路参与调节OA的进展[28]。p38MAPK与MMPs介导的软骨破坏密切相关，抑制MAPK通路可以阻断MMPs的合成和活性，从而防止软骨降解[29]。Zhou F等[30]发现Kinsenoside靶向MAPK通路减轻骨关节炎。本研究中，发现PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗抑制了骨关节炎大鼠软骨中p38MAPK磷酸化，提示PRP联合仙灵骨葆胶囊治疗可能通过p38MAPK信号通路缓解骨关节炎进展。

综上所述，通过大鼠KOA模型进行的体内实验结果表明，PRP联合仙灵骨葆胶囊较单纯使用PRP或者仙灵骨葆胶囊具有更好的治疗效果，其作用机制可能通过抑制p38MAPK信号通路抑制炎症和细胞外基质降解来实现的。然而，本研究具有一定的局限性。首先，未使用p38MAPK通路抑制剂进行反向验证；其次，仙灵骨葆胶囊的成分较多，无法明确具体的有效物质，在将来的研究中将探讨仙灵骨葆胶囊中的主要成分在KOA治疗中的作用机制。

参 考 文 献

[1] Abramoff B，Caldera FE. Osteoarthritis：pathology，diagnosis，and treatment options[J]. Med Clin North Am，2020，104(2)：293-311.

[2] Diamond LE，Grant T，Uhlrich SD. Osteoarthritis year in review 2023：biomechanics[J]. Osteoarthritis Cartilage，2024，32(2)：138-147.

[3] Minnig MCC，Golightly YM，Nelson AE. Epidemiology of osteoarthritis：literature update 2022-2023[J]. Curr Opin Rheumatol，2024，36(2)：108-112.

[4] Sampath SJP，Venkatesan V，Ghosh S，et al. Obesity，metabolic syndrome，and osteoarthritis-an updated review[J]. Curr Obes Rep，2023，12(3)：308-331.

[5] 刘应泉，姜丁铭，严 铮，等. 从“虚、瘀、痰、郁”探讨绝经后膝骨关节炎合并骨质疏松症病机特点[J]. 中国骨质疏松杂志，2024，30（2）：290-294，312.
Liu YQ，Jiang DM，Yan Z，et al. The etiology and pathogenesis of postmenopausal knee osteoarthritis complicated with osteoporosis discussed from weakness，stasis，phlegm，and depression[J]. Chin J Osteoporos，2024，30(2)：290-294，312.
[6] 商岚清，周广智，程鑫雨，等. 仙灵骨葆胶囊针对膝骨关节炎疗效及安全性系统评价与荟萃分析[J]. 辽宁中医药大学学报，2024，26(4)：132-139
Shang LQ，Zhou GZ，Cheng XY，et al. Systematic evaluation and meta-analysis of the efficacy and safety of xianling gubao capsule in the treatment of knee osteoarthritis[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med，2024，26(4)：132-139.
[7] Bennell KL，Paterson KL，Metcalf BR，et al. Effect of intra-articular platelet-rich plasma vs placebo injection on pain and medial tibial cartilage volume in patients with knee osteoarthritis：the RESTORE randomized clinical trial[J]. JAMA，2021，326(20)：2021-2030.
[8] Filardo G，Previtali D，Napoli F，et al. PRP injections for the treatment of knee osteoarthritis：a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Cartilage，2021，13(Suppl)：S364-S375.
[9] Wang ZC，Zhu PF，Liao BK，et al. Effects and action mechanisms of individual cytokines contained in PRP on osteoarthritis[J]. J Orthop Surg Res，2023，18(1)：713.
[10] Paget LDA，Reurink G，de Vos RJ，et al. Platelet-rich plasma injections for the treatment of ankle osteoarthritis[J]. Am J Sports Med，2023，51(10)：2625-2634.
[11] Bacevich BM，Smith RDJ，Reihl AM，et al. Advances with platelet-rich plasma for bone healing[J]. Biologics，2024，18：29-59.
[12] Guo HL，Yin WF，Zou ZL，et al. Quercitrin alleviates cartilage extracellular matrix degradation and delays ACLT rat osteoarthritis development：an *in vivo* and *in vitro* study[J]. J Adv Res，2020，28：255-267.
[13] Landesberg R，Roy M，Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation[J]. J Oral Maxillofac Surg，2000，58（3）：297-300；discussion 300-301.
[14] Richard MJ，Driban JB，McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage，2023，31(4)：458-466.
[15] da Costa BR，Pereira TV，Saadat P，et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis：network meta-analysis[J]. BMJ，2021，375：n2321.
[16] 张茜玥，李昀姝，赵杰瑞，等. 中医药联合富血小板血浆治疗膝骨关节炎进展[J]. 中药材，2024，47(1)：261-267.
Zhang XY，Li YS，Zhao JR，et al. J Chin Med Mater，2024，47(1)：261-267.
[17] Knights AJ，Redding SJ，Maerz T. Inflammation in osteoarthritis：the latest progress and ongoing challenges[J]. Curr Opin Rheumatol，2023，35(2)：128-134.
[18] 丁 童，周彦鹏，冯立平. 长链非编码 RNA MEG3 靶向下调 miR-21 对 IL-1β 诱导的软骨细胞凋亡及炎症反应的影响[J]. 中国骨质疏松杂志，2020，26(4)：515-523.
Ding T，Zhou YP，Feng LP. The effects of long non-coding RNA MEG3 on IL-1β-induced cell apoptosis and inflammatory response of chondrocytes by targeting miR-21[J]. Chin J Osteoporos，2020，26（4）：515-523.
[19] 刘元豪，邢 忠，许环顺，等. 重楼皂苷 VII 对 IL-1β 诱导的关节软骨细胞凋亡和分泌炎症介质的影响[J]. 中国骨质疏松杂志，2023，29(3)：330-335.
Liu YH，Xing Z，Xu HS，et al. Effects of polyphyllin VII on IL-1β-induced apoptosis and secretion of inflammatory mediators[J]. Chin J Osteoporos，2023，29(3)：330-335.
[20] Wang ZC，Zhu PF，Liao BK，et al. Effects and action mechanisms of individual cytokines contained in PRP on osteoarthritis[J]. J Orthop Surg Res，2023，18(1)：713.
[21] Zhang Y，Wang XW，Chen J，et al. Exosomes derived from platelet-rich plasma administration in site mediate cartilage protection in subtalar osteoarthritis[J]. J Nanobiotechnology，2022，20(1)：56.
[22] 习文青. 仙灵骨葆胶囊治疗膝骨关节炎的 Meta 分析和网络药理学研究[D]. 北京：北京中医药大学，2022.
Xi WQ. Meta-analysis and network pharmacology study of Xianlinggubao capsule in the treatment of knee osteoarthritis[D]. Beijing：Beijing University of Chinese Medicine，2022.
[23] 魏 林. PRP 干预对 KOA 模型大鼠软骨 IL-6、TNF-α 及 p38MAPK 的影响[D]. 成都：成都体育学院，2023.
Wei L. The Effects of PRP Intervention on IL-6，TNF-α，and p38MAPK in Cartilage of OA Rat Model [D]. Chengdu：Chengdu Sport University，2023.
[24] 张奇先，丁 爽，吴 前. 仙灵骨葆胶囊对大鼠膝骨关节炎的治疗作用及机制[J]. 解剖科学进展，2022，28(1)：100-103，108.
Zhang QX，Ding S，Wu Q. Therapeutical effect and mechanism of Xian-Ling-gu-Bao capsule on knee osteoarthritis in rats[J]. Prog Anat Sci，2022，28(1)：100-103，108.
[25] Hu Y，Chen X，Wang SC，et al. Subchondral bone microenvironment in osteoarthritis and pain[J]. Bone Res，2021，9(1)：20.
[26] Zhang H，Cai D，Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage，2020，28(5)：555-561.
[27] Luo YY，Sinkeviciute D，He Y，et al. The minor collagens in articular cartilage[J]. Protein Cell，2017，8(8)：560-572.
[28] Kim EK，Choi EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases：an update[J]. Arch Toxicol，2015，89(6)：867-882.
[29] Sondergaard BC，Schultz N，Madsen SH，et al. MAPKs are essential upstream signaling pathways in proteolytic cartilage degradation：divergence in pathways leading to aggrecanase and MMP-mediated articular cartilage degradation[J]. Osteoarthritis Cartilage，2010，18(3)：279-288.
[30] Zhou F，Mei JT，Han XG，et al. Kinsenoside attenuates osteoarthritis by repolarizing macrophages through inactivating NF-κB/MAPK signaling and protecting chondrocytes[J]. Acta Pharm Sin B，2019，9(5)：973-985.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：
蔡振华，肖木洲，罗 恒，等. 富血小板血浆联合仙灵骨葆胶囊治疗大鼠膝骨关节炎的应用研究[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(5)：623-629.