



• 特约综述 •

损伤相关分子模式作为内在驱动力参与骨关节炎 进程的研究进展 *

孔舒祎¹ 钱轩韬² 王 靖³ 王开强^{1△}

(¹ 上海中医药大学附属市中医医院疼痛科, 上海 200071; ² 上海中医药大学临床医学院, 上海 200071;

³ 山东第一医科大学第二附属医院急诊科, 泰安 271000)

摘 要 骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 作为中老年人群常见的退行性疾病, 其迁延不愈这一特征长期以来困扰着人们, 并且造成了医疗消费与日俱增和生活质量下降等一系列问题。目前, OA 的治疗方案较多集中于关节内部炎症性疼痛的改善, 尚无有效根治手段。相关文献指出巨噬细胞的激活和炎症级联反应的启动与损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMP) 的介导密切相关, DAMP 作为驱动剂在关节慢性炎症进程中发挥着至关重要的作用, 其不仅存在于关节内部损伤, 还可释放入血参与关节外部炎症进程, 关节内外的 DAMP 炎症诱导作用可作为重要驱动力参与 OA 的进展。本文将从 DAMP 这一靶点入手, 探究 DAMP 相关的关节慢性炎症正反馈调节机制以及 DAMP 在 OA 病人关节外部炎症微环境中的介导作用。

关键词 骨关节炎; 损伤相关分子模式; 正反馈调节; 慢性炎症

Progress in the study of damage-associated molecular patterns as intrinsic drivers involved in the process of osteoarthritis *

KONG Shu-yi¹, QIAN Xuan-tao², WANG Jing³, WANG Kai-qiang^{1△}

(¹ Department of Pain Management, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; ² Clinical Medicine College of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; ³ Department of Emergency, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an 271000, China)

Abstract Osteoarthritis (OA), as a common degenerative disease in the middle-aged and elderly population, has long been plagued by its persistent nature, leading to a series of problems such as increasing medical consumption and declining quality of life. At present, the treatment plans for OA mainly focus on improving the inflammatory pain inside the joints, and there is no effective cure. Related literature indicates that the activation of macrophages and the initiation of inflammatory cascade reactions are closely related to the colonization of damage-associated molecular patterns (DAMP). DAMP, as a driving agent, plays a crucial role in the chronic inflammatory process of joints. They not only exist in internal joint injuries, but also can be released into the bloodstream to participate in external joint inflammatory processes. The inflammatory induction of DAMP inside and outside the joint can serve as an important driving force in the progression of OA. This article will start with DAMP and explore the positive feedback regulation mechanism of DAMP-related chronic joint inflammation, as well as the mediating role of DAMP in the inflammatory microenvironment outside the joints of OA patients.

Keywords osteoarthritis; damage associated molecular patterns (DAMP); positive feedback regulation; chronic inflammation

* 基金项目: 上海中医药大学“杏林百人”计划 [上中医人字(2020)23]; 上海中医药大学后备卓越中医人才 [上中医医管字(2020)10]; 上海市中医医院未来计划 (WL-HBMS-2022002K、WL-HBMS-2022003K)

△ 通信作者 王开强 wangkaiqiang@shutcm.edu.cn

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种慢性关节退行性疾病, 目前由于老龄化肥胖人群的日趋增加, 其高发病率进一步增加, 迁延不愈及复发率高为其令人困扰的特征^[1]。OA 的慢性低度炎症会导致病程迁延, 给社会和公共卫生服务带来了巨大的经济负担。目前 OA 多采用早期镇痛消炎药物治疗^[2], 后期则可能需要关节置换, 尚无有效控制 OA 病情进展的手段。

长期以来, OA 被认为是一种“磨损性”疾病, 现在被视为一种影响关节所有组织的低度炎症疾病, 包括软骨退化、骨重塑、骨赘和滑膜炎。其特征是低度炎症、细胞内通路改变以及免疫效能的降低^[3]。损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMP) 在细胞应激或损伤后释放, 与病原体识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 结合后激活促炎因子的分泌, 导致关节炎症进展。目前国内外对于 DAMP 的概念更多专注于其作为中间介质及炎症触发要素在 OA 中的作用, 但其对于 OA 慢性炎症微环境的正反馈调节作用综合研究较少, 并且对于关节内外 DAMP 共同参与下的 OA 炎症进程尚无具体论述。

在 OA 病人的滑液中, 存在大量 DAMP^[4], 包括高迁移率族蛋白 B1 (high-mobility group box-1, HMGB1)、胸腺嘧啶 β 4 和各种 S100 蛋白。较为常见的是 S100 蛋白家族和 HMGB1。S100A8 和 S100A9 可作为先导蛋白在 OA 进程中释放程度较为突出且明显^[5], 而 S100A12 可作为炎症驱动蛋白参与趋化因子的聚集和释放, 诱导滑膜炎性损伤, 进而加重软骨破坏及关节骨增生。作为炎症驱动蛋白, S100A12 可促进 IL-1 β 在关节中的释放, 并且 S100A12 的表达水平与病人 OA 严重程度呈正相关^[6]。

HMGB1 是作为分泌蛋白的一种 DAMP^[7,8], 由细胞内分泌到细胞外后, 可以单独启动免疫反应或与其他物质 (如核酸) 结合, 参与炎症和免疫反应^[9]。HMGB1 可由坏死、凋亡、焦亡和 NETosis 导致的细胞死亡产生, 也可由巨噬细胞主动分泌, 其可通过作用于细胞表面的晚期糖基化终产物受体 (receptor of advanced glycation endproducts, RAGE) 和 toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs), 导致炎症细胞因子 (如 IL-6) 的表达, 进而介导由内毒素引起的潜在的致命性炎症^[10]。

综上所述，DAMP 不仅仅是炎症的诱发因素，更可以作为炎症的后续激活因素长期参与 OA 炎症微环境的慢性进程。综合前期研究结果，尚未有研究综合论述关节内外的 DAMP 对于 OA 进程发挥的作用，以及 DAMP 相关的正反馈调节机制在 OA 慢性炎症进程中扮演的关键角色。因此，本文拟进一步探究 DAMP 与 OA 的关联性，探索关节内外 DAMP 对 OA 炎性微环境的影响。这不仅可以明确炎性微环境正反馈调节的影响因素，还为 OA 慢性炎性微环境的治疗提供了靶点。

一、DAMP 介导下的关节内部炎症微环境及正反馈调节

DAMP 可通过多种渠道参与关节内部炎症诱导及炎性级联反应,包括软骨损伤、滑膜炎症、关节腔中沉积物及细胞外基质降解与修复等(见图1)。

1. 软骨损伤

衰老、遗传易感性、创伤或代谢紊乱等各种原因导致的软骨稳态的破坏, 可通过促进炎症因子释放进而诱导软骨损伤^[1], 软骨损伤可进一步通过 DAMP 途径诱发炎症级联反应。

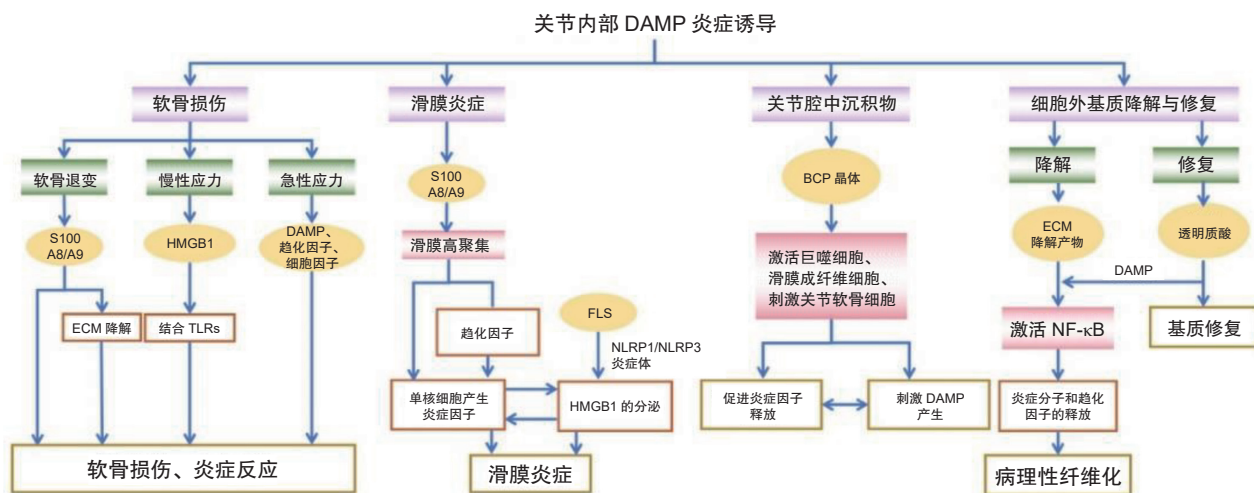


图1 DAMP介导的关节内部炎性微环境的正反馈调节



S100A8/A9 刺激软骨细胞产生基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs), 从而对周围的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 进行降解。S100A8/S100A9 的缺失阻止了软骨周围基质的降解过程。有研究表明, S100A8 和 S100A9 的表达在 OA 早期上调, 但在 OA 晚期并未上调, 这表明这些 DAMP 可能通过上调 MMP 和含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloproteinases with thrombospondin-1 motifs, ADAMTSs) 来启动初始软骨降解^[12]。软骨细胞程序性坏死发生后, 细胞破裂所释放的 DAMP 水平上升, 这些 DAMP 可能作用于周围正常的软骨细胞, 刺激 IL-6 等炎症因子的分泌, 从而诱发软骨进一步退变。

机械应力的累积是 OA 的发病原因之一, 肥胖相关关节机械应力增加会导致关节软骨降解并释放 HMGB-1 等 DAMP, 后者与 TLRs 和 RAGE 相互作用以促进炎症因子释放, 并进一步激活先天免疫细胞^[13], 加重软骨损伤。

除了机械应力引起的渐进式结构损伤和软骨成分退化, 强撞击导致的关节急性结构损伤亦可导致创伤性 OA。膝关节外力撞伤后, 受伤的软骨细胞会释放 HMGB1, HMGB1 可进一步释放趋化因子和细胞因子, 导致炎症和进行性软骨损伤。

2. 滑膜炎症

DAMP 可通过促进炎症细胞迁移和定植等方式诱导关节内滑膜炎症。S100A8/A9 在 OA 期间高度表达, 并促进了单核细胞由骨髓向滑膜的招募。S100A8/A9 刺激 OA 滑膜组织导致单核细胞标志物和趋化因子 CCL2 和 CX3CL1 的表达升高, 单核细胞在趋化因子 CCL2 的引导下, 致力于清除组织碎片, 进一步促进促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的产生^[14], 加重滑膜炎性反应。

HMGB1 可在膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 中被成纤维细胞样滑膜细胞 (fibroblast-like synovocyte, FLS) 释放, FLS 在 NLRP1/NLRP3 炎症小体的介导下, 增加了 KOA 中 HMGB1 的分泌, HMGB1 与 LPS 或 IL-1 复合后进一步增强了 FLS 中促炎细胞因子的产生^[15]。当细胞坏死或受损时, 核内的 HMGB1 可释放到胞外, 引发单核巨噬细胞分泌促炎因子; 而促炎因子又反过来促进 HMGB1 的分泌, 形成一个正反馈环^[16]。

3. 关节腔中沉积物

大多数 OA 关节内存在碱性磷酸钙 (basic calcium phosphate, BCP) 晶体, BCP 可作为一种 DAMP,

以 Syk 依赖性的方式诱导 DAMP S100A8 的产生。BCP 会通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、ERK1/2 丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPKs) 等途径激活滑膜成纤维细胞, 刺激关节软骨细胞, 导致 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎症细胞因子和基质金属蛋白酶的增高^[1]。炎症因子和 DAMP 之间可通过相互作用加速炎症微环境的进展。

4. 细胞外基质降解与修复

细胞外基质的降解过程可参与 DAMP 相关炎症反应。软骨细胞和滑膜巨噬细胞将 ECM 降解产物视为一种 DAMP, ECM 降解产物通过促进中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞向损伤组织的运输触发了关节的先天免疫以及轻度炎症, 并且通过持续激活核转录因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路来维持炎症分子和趋化因子的释放以启动和维持无菌炎症的过程^[17,18]。

细胞外基质的修复过程亦可参与 DAMP 相关炎症反应。基质破坏和纤维降解可激发炎症反应, 透明质酸可发挥基质修复的作用, 但用低分子量透明质酸来处理细胞外基质可导致 TLR 依赖性的 NF- κ B 通路持续激活和炎症介质 (如 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α) 的持续释放。炎症因子持续释放导致的慢性炎症可能通过损伤部位成纤维细胞诱导骨桥蛋白表达而导致病理性纤维化的发展^[19,20], 从而加速 OA 进展。

二、DAMP 的关节外部释放及慢性炎症微环境诱导

1. DAMP 的关节外部释放及其对于关节外部慢性炎症的维持作用

Cremers 等^[5]通过小鼠实验不仅证明了 S100A8/A9 可以促进单核细胞从骨髓释放到关节腔, 也证明了 DAMP 促进 Ly6Chigh 单核细胞从骨髓腔释放到血液循环中, 并分化为促炎巨噬细胞, 进一步表明 DAMP 对于关节内部及外部的炎症共同介导作用。

OA 病人血液和关节滑膜中的 S100A8/A9 基线水平均较高, 有症状的 OA 病人的基线血清水平可预测关节损伤 2 年后的发展。在 2 年后关节破坏进展明显的病人中, S100A8/A9 血清蛋白水平在基线时显著升高 (19%)。OA 进展的病人中的 S100A8 血清水平明显高于没有进展的病人, 这表明 DAMP 可能是疾病进展的有用标记。滑膜活化后可快速驱动脂肪来源干细胞的激活, 并通过 S100A8/A9 的血清水平反映。在 OA 第 7 天, 膝关节内注射脂肪来源干细胞后, 发现血清及滑膜中的 S100A8/A9 水平均显著降低, 两者具有同步性^[21] (见图 2)。研究发现 KOA 病人血液及关节外组织中分泌的 S100A12

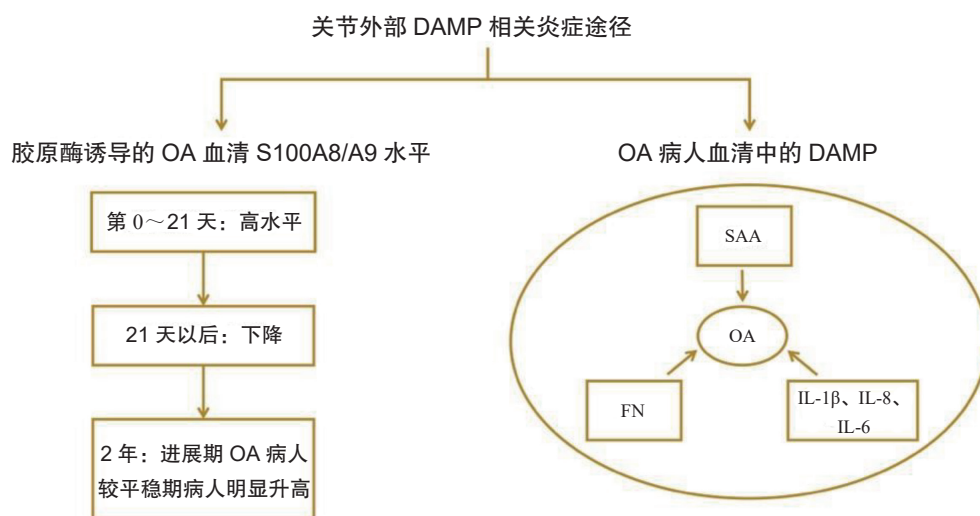


图 2 DAMP 参与下的关节外部慢性炎症微环境

进入血液循环后, 到达病人的关节周围组织 (如滑膜), 促进滑膜炎的产生^[22]。因此, 这也有理由相信 DAMP 可发挥 OA 病人膝关节内部及外部持续性慢性炎症反应的驱动作用

2. 血清中的 DAMP 可同样介导 OA 的发生和发展

血清淀粉样蛋白-A (serum amyloid A, SAA) 是一个用于反映炎症水平的球蛋白, 作为一种 DAMP, 可以触发后续炎症反应。有研究显示, SAA 可同时反应在 OA 的血浆和滑膜液中, 它的升高可伴随有促炎因子的同期释放反应, 两者共同反应了 OA 的炎症损伤程度, 在 OA 的急性炎症期, SAA 的反应效果优于 CRP, 在炎症后期及慢性反应期可迅速降低^[23]。

纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) 可在关节中及关节外血清中同时存在, 可作为 DAMP 参与炎症进程。FN 下降可伴随有细胞外软骨基质降解和软骨碎片形成增多, 反应了 OA 的软骨损伤进程^[24]。

IL-1 β 、IL-8、IL-6、TNF- α 均属于促炎因子, 可在 OA 的关节腔内产生并激活 SAA 在肝脏的生成及释放入血, 表明此类促炎介质可与 SAA 同时存在并参与构成炎症反应。有研究表明, IL-6 等炎症因子可在 OA 病人的血清及滑膜液中同时存在, 病人血清中 IL-6 水平与 Lequesne 指数呈正相关, 可作为 OA 早期诊断及评估依据^[25]。

三、DAMP 触发的关节内部炎症反应的治疗靶点

DAMP 作为关节内部多种损伤模式下的释放产物和继发性慢性炎症的维持因素, 其对于关节内部炎症微环境的维持发挥了至关重要的作用, 本文对 DAMP 的相关治疗靶点总结如下 (见图 3)。

纤维连接蛋白可作为关节内部 DAMP 参与炎症反应, 体外研究表明, 促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 衍生物 ARA 290 可抑制软骨细胞对纤维连接蛋白片段的反应, 有力地减弱驱动分解代谢基因表达的促炎细胞因子的活性, 并减弱损伤诱导的软骨细胞代谢抑制^[26]。

HMGB1 的特异性拮抗剂重组 A-Box 可通过 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路特异性抑制 IL-1 β 诱导的 MMP 和 ADAMTS 在人软骨细胞中的表达, 从而发挥软骨保护作用^[27]。

OA 中 HMGB1、TLRs 和 RAGE 表达上调。高压氧 (hyperbaric oxygen, HBO) 诱导了 miR-107 的表达, 通过下调 HMGB1 的 mRNA 和蛋白表达减少 HMGB1 的分泌, 引起 RAGE、TLR2、TLR-4、iNOS 以及 MMPs 的分泌明显减少, 发挥软骨保护作用^[28]。

miR-142-3p 通过抑制 HMGB1 介导的 NF- κ B 信号通路, 抑制 OA 中软骨细胞的凋亡和炎症。miR-142-3p 的过量表达阻碍了小鼠体内 OA 的进展, 可作为 OA 的潜在分子靶点。

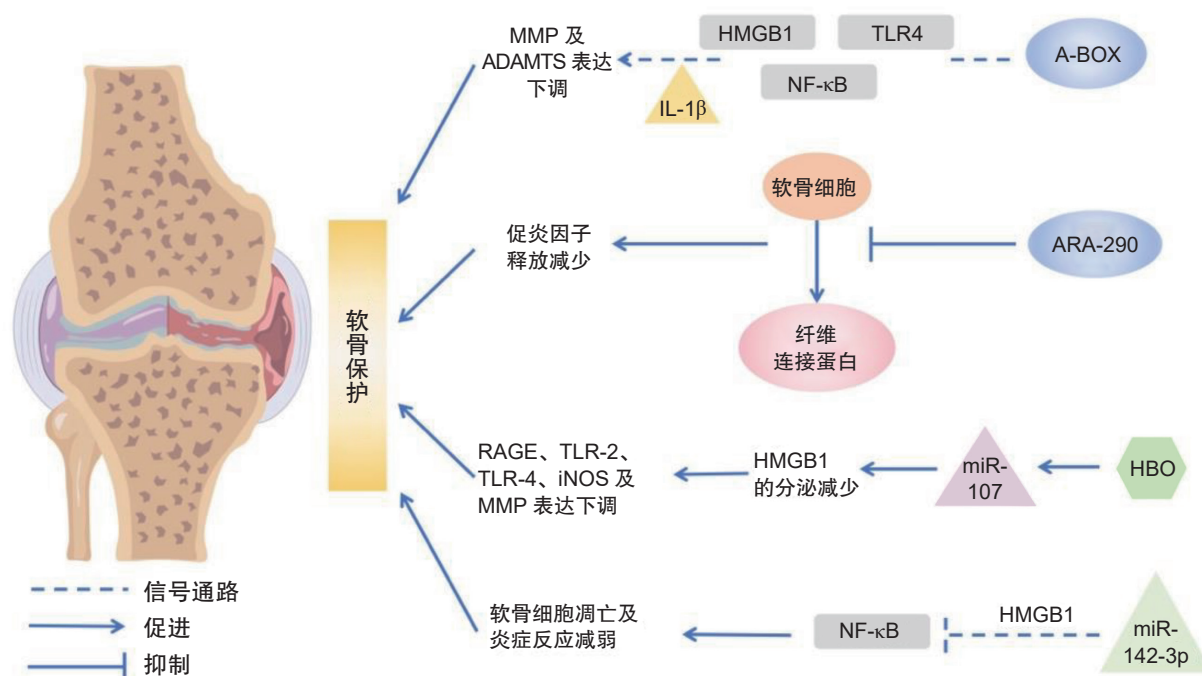
四、DAMP 参与慢性 OA 进程的机制要点

1. DAMP 的关节外部参与模式

DAMP 来源主要有三类: 细胞外基质衍生的损伤相关分子模式、血浆蛋白损伤相关分子模式、细胞内警报素^[20]。本文综合多项研究结果主要分析了 SAA 及促炎因子对于关节外部慢性炎症状态的指示作用, 其他关节外部 DAMP 与慢性炎症的相互作用机制尚未提及, 需日后进一步探究与关节慢性炎症相关的血清学改变。

2. DAMP 炎症损伤部位的正反馈调节

有研究表明即使是高能关节撞击也能杀死相对



较少的软骨细胞，但死亡细胞的比例在损伤后 48 小时内稳步增加，这表明受损软骨释放的介质会导致进行性细胞死亡^[29]。由机械性软骨损伤引起的软骨细胞损伤和死亡释放 DAMP，激活软骨祖细胞群，其增殖和迁移到软骨细胞死亡部位^[30]。这说明，DAMP 在 OA 损伤早期不甚明显，但其引起的后续慢性炎症级联反应较强，应重点关注。

DAMP 在关节内及关节外均可存在, 影响因素较多, 可作炎症反应的触发条件。DAMP 参与慢性炎症性关节炎是由于它们在炎症性滑膜和滑膜液中的表达, 以及在血清中的长期存在^[31]。DAMP 是 OA 病人关节内细胞应激最先释放的因素之一, 它们可由衰老、性别(女性)、损伤、肥胖和代谢综合征、营养和肠道微生物紊乱等因素引起, 可激活关节内免疫细胞, 处于炎症反应的基础, 其对于 OA 的慢性炎症激活和维持至关重要, 应加以重视。

结合现阶段研究,发现 DAMP 作为一种炎症调节的中介分子,在 OA 的发生和进展中起到了至关重要的作用。首先,它作为炎症细胞和炎症因子的激活要素之一,参与了关节内部炎症的正反馈调节,其应被作为核心靶点之一在治疗中予以重点干预;其次,DAMP 相关的炎症调节不仅存在于关节内部,在关节外部同样发挥着关键性的调控作用,

OA 的治疗是一个全方位、多靶点干预的过程，日后我们可对 DAMP 在 OA 中扮演的角色进行更加深入的探索，在分子机制和信号通路等方面做更加细化的研究，在分子细胞学领域去进一步了解 DAMP 在 OA 的慢性炎症化进程和炎症介质正反馈调节等病理表现中发挥着怎样的干预作用。

参考文献

- [1] Terkawi MA, Ebata T, Yokota S, *et al.* Low-grade inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: cellular and molecular mechanisms and strategies for future therapeutic intervention[J]. Biomedicines, 2022, 10(5):1109.
- [2] 章晓云, 曾浩, 孟林. 膝骨关节炎疼痛机制及治疗研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(1):50-58.
- [3] 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.
- [4] van den Bosch MHJ. Inflammation in osteoarthritis: is it time to dampen the alarm (in) in this debilitating disease?[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 195(2):153-166.
- [5] Cremers NAJ, van den Bosch MHJ, van Dalen S, *et al.* S100A8/A9 increases the mobilization of pro-inflam-



- matory Ly6Chigh monocytes to the synovium during experimental osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):217.
- [6] 姜立敏, 高金娥, 陈祥吉, 等. OPN、S100A12 及 MMP-3 在中老年膝关节骨性关节炎患者关节液中的水平及临床意义 [J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(7): 58-62.
- [7] 梅伟, 洪博文, 黄桂成. 大鼠膝关节炎模型中高迁移率族蛋白 1 的高表达机制 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(8):1142-1149.
- [8] 李惠琴, 丁韶龙, 齐笛. HMGB1、TNF- α 、MMP-9 及 S100A12 在骨性关节炎中的变化及其意义 [J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(2):280-282, 313.
- [9] Wu Y, Zhao Y, Yang HZ, *et al.* HMGB1 regulates ferroptosis through Nrf2 pathway in mesangial cells in response to high glucose[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(2):BSR20202924.
- [10] Meng Y, Qiu S, Sun L, *et al.* Knockdown of exosome-mediated lnc-PVT1 alleviates lipopolysaccharide-induced osteoarthritis progression by mediating the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway via miR-93-5p[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6):5313-5325.
- [11] 王最, 徐佳妮, 吴良邦, 等. 骨关节炎软骨损伤中 miRNA-214 的作用机制及靶向基因研究 [J]. *中医正骨*, 2023, 35(3):6-14, 30.
- [12] Yammani RR. S100 proteins in cartilage: role in arthritis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822(4):600-606.
- [13] Rosenberg JH, Rai V, Dilisio MF, *et al.* Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: potentially novel therapeutic targets[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 434(1-2):171-179.
- [14] Palumbo A, Atzeni F, Murdaca G, *et al.* The role of alarmins in osteoarthritis pathogenesis: HMGB1, S100B and IL-33[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12143.
- [15] Xiao Y, Ding L, Yin S, *et al.* Relationship between the pyroptosis of fibroblast-like synoviocytes and HMGB1 secretion in knee osteoarthritis[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(2):97.
- [16] Ke X, Jin G, Yang Y, *et al.* Synovial fluid HMGB-1 levels are associated with osteoarthritis severity[J]. *Clin Lab*, 2015, 61(7):809-818.
- [17] Minguzzi M, Cetrullo S, D'Adamo S, *et al.* Emerging players at the intersection of chondrocyte loss of maturational arrest, oxidative stress, senescence and low-grade inflammation in osteoarthritis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 11(2):3075293.
- [18] Wang Q, Zhuang D, Feng W, *et al.* Fraxetin inhibits interleukin-1 β -induced apoptosis, inflammation, and matrix degradation in chondrocytes and protects rat cartilage in vivo[J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(12):1499-1506.
- [19] Mori R, Shaw TJ, Martin P. Molecular mechanisms linking wound inflammation and fibrosis: knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(1):43-51.
- [20] van Lent PL, Blom AB, Schelbergen RF, *et al.* Active involvement of alarmins S100A8 and S100A9 in the regulation of synovial activation and joint destruction during mouse and human osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012 64(5):1466-1476.
- [21] Schelbergen RF, van Dalen S, ter Huurne M, *et al.* Treatment efficacy of adipose-derived stem cells in experimental osteoarthritis is driven by high synovial activation and reflected by S100A8/A9 serum levels[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(8):1158-1166.
- [22] 代凤雷, 尹宏, 张斌, 等. 大鼠滑膜组织中 S100A12、IL-1 β 、Galectin-3 与早期膝关节炎相关性研究 [J]. *四川医学*, 2020, 41(6):570-574.
- [23] Sipe JD. Acute-phase proteins in osteoarthritis[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1995, 25(2):75-86.
- [24] 路宝民, 范广宇, 马汝海. 定量聚合酶链式反应技术检测骨关节炎软骨组织中纤维连接蛋白 mRNA 的表达水平 [J]. *中国医科大学学报*, 2005, 34(2):123-124.
- [25] 曾惠琼, 黄新民, 伍少霞, 等. 膝骨关节炎与外周血 IL-4、IL-6、IL-17A 的相关性分析 [J]. *风湿病与关节炎*, 2019, 8(6):17-19, 23.
- [26] Swartjes M, Morariu A, Niesters M, *et al.* ARA290, a peptide derived from the tertiary structure of erythropoietin, produces long-term relief of neuropathic pain: an experimental study in rats and β -common receptor knockout mice[J]. *Anesthesiology*, 2011, 115(5):1084-1092.
- [27] Shao B, Xu Y, Jia M, *et al.* Association of HMGB1 levels in synovial fluid with the severity of temporomandibular joint osteoarthritis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2023, 24(1):183.
- [28] Lindenmann J, Kamolz L, Graier W, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy and tissue regeneration: a literature survey[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(12):3145.
- [29] Anderson DD, Chubinskaya S, Guilak F, *et al.* Post-traumatic osteoarthritis: improved understanding and opportunities for early intervention[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(6):802-809.
- [30] Seol D, McCabe DJ, Choe H, *et al.* Chondrogenic progenitor cells respond to cartilage injury[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(11):3626-3637.
- [31] Neftali M, Holzinger D, Berenbaum F, *et al.* The danger from within: alarmins in arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(11):669-683.