

· 论 著 ·

川芎嗪对膝骨性关节炎大鼠软骨 VEGF 表达的影响

李飞龙^{1,2} 谢平金^{1,2,3} 柴生颢^{1,2*} 刘治军^{1,2} 陈群群^{1,2} 刘炳辰^{1,2,3}

1. 广州中医药大学第三附属医院骨科, 广东 广州 510000

2. 广州中医药大学, 广东 广州 510405

3. 广州中医药大学岭南医学研究中心中医骨伤科学实验室, 广东 广州 510405

中图分类号: R365 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 07-0904-06

摘要: 目的 观察川芎嗪治疗膝骨性关节炎大鼠(KOA)模型关节软骨中 VEGF 蛋白表达的变化,并探讨川芎嗪治疗 KOA 的作用机制。方法 制作大鼠膝关节炎模型,将建模成功的大鼠纳入模型对照组,常规饲养,川芎嗪高剂量组、川芎嗪低剂量组、阳性对照组分别行川芎嗪和塞来昔布灌胃干预,正常组和模型组行等量生理盐水,予以干预 6 周,实验结束后,分别行各组大鼠 HE 切片软骨 Mankin 评分、Western Blot 检测软骨组织 VEGF 表达的变化。结果 软骨 Mankin 评分中,川芎嗪各剂量组和阳性对照组均高于正常组、且均低于模型组($P < 0.05$),而阳性对照组评分低于川芎嗪低剂量组,但高于川芎嗪高剂量组($P < 0.05$)。正常组、川芎嗪各剂量组及阳性对照组中软骨 VEGF 相对表达量均低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与阳性对照组相比,川芎嗪高剂量组 VEGF 表达量明显低于阳性对照组($P < 0.05$)、而川芎嗪低剂量组其表达则高于阳性对照组。结论 川芎嗪对可能通过下调早期 KOA 大鼠 VEGF 的表达,抑制早期软骨血管新生而减轻炎症,这可能是在某种程度上减轻关节软骨退变、修复软骨损伤的作用机制之一。

关键词: 川芎嗪;膝骨性关节炎;VEGF

Effect of ligustrazine on the expression of VEGF in the cartilage in rats with knee osteoarthritis

LI Feilong^{1,2}, XIE Pingjin^{1,2,3}, CHAI Shengting^{1,2*}, LIU Zhijun^{1,2}, CHEN Qunqun^{1,2}, LIU Bingchen^{1,2,3}

1. The Affiliated Orthopedics and Trauma Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China

2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

3. The Lab of Orthopedics and Traumatology, Lingnan Chinese Medicine Research Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

* Corresponding author: CHAI Shengting, Email: cst0192@qq.com

Abstract: Objective To observe the changes of the expression of bone morphologic VEGF protein in the joint cartilage of rat knee osteoarthritis (KOA) model treated with ligustrazine, and to investigate the mechanism of ligustrazine in the treatment of KOA. **Methods** Rat knee arthritis model was established. Rats with successful modeling were included in the model control group, with conventional breeding. Rats in ligustrazine high-dose group, ligustrazine low-dose group, and positive control group received ligustrazine and celecoxib lavage intervention, respectively. Rats in normal group and model group received same amount of normal saline for 6 weeks. At the end of the experiment, HE slices from rats of each group were used for cartilage Mankin score. Western blotting was used to test the changes of VEGF expression in the cartilage tissue. **Results** The cartilage Mankin scores in each ligustrazine dose group and positive control group were higher than in the blank group, but were lower than in the model group ($P < 0.05$). The scores in positive control group were lower than in ligustrazine low-dose group, but higher than in ligustrazine high-dose group ($P < 0.05$). The relative expressions of cartilage VEGF in the normal group, each ligustrazine dose group, and the positive control group were lower than in the model group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression of cartilage VEGF in the high-dose ligustrazine group was significantly lower than that in the positive control group ($P < 0.05$), but the expression in low-dose group was higher than that in the positive control group. **Conclusion** Ligustrazine inhibits

基金项目: 2016 年度广州中医药大学中医骨伤重点学科开放基金(YB16);国家自然科学基金(81302991,81373653);广东省科技计划项目(2016A020216024);广东省中医药科研项目(20170283)

* 通讯作者: 柴生颢, Email: cst0192@qq.com

early angiogenesis of cartilage to reduce inflammation by down-regulation of VEGF expression in KOA rats, which to some extent may be one of the mechanisms of reducing joint cartilage degeneration and repairing cartilage damage.

Key words: Ligustrazine; Osteoarthritis of the knee; VEGF

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)作为膝关节软骨变性、破坏及关节周围骨质增生为特征的慢性关节病^[1],多见于 60 岁以上人群^[2],临床上表现为膝关节局部疼痛、晨僵、肿胀、活动受限,严重者可出现关节的畸形。随年龄增长而发生率明显增加,是引起老年人关节疼痛和功能障碍的主要原因,并最终可导致残疾的风险^[3]。KOA 的发病率日前正快速增长,故对于如何早期防治 KOA 已成为当前研究热点。川芎嗪作为活血化淤类中药川芎中提取的一种有效活性生物碱,在治疗 KOA 的临床及实验研究已有相关报道。本研究通过观察川芎嗪对实验性大鼠 KOA 关节软骨组织学评分、VEGF 表达水平的影响来探讨其防治早期 KOA 的机制,为治疗膝骨性关节炎提供有效途径和应用依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物:健康 3 月龄雄性大鼠 50 只,体重 180 ~ 220 g,由广州中医药大学实验动物中心提供。

1.1.2 主要试剂:磷酸川芎嗪片(丽珠集团利民制药厂,国药准字:H44024348);塞来昔布(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20140072);木瓜蛋白酶(上海源叶科技有限公司 S10011, CAS:9001-73-4);石蜡(国药化学试剂有限公司);苏木素伊红染色试剂盒(北京雷根生物技术有限公司);中强度 RIPA 裂解液(FD008;弗德生物);蛋白酶抑制剂混合物(FD1001;弗德生物);100 mmol/L PMSF(FD100;弗德生物)蛋白磷酸酶抑制剂混合物(FD1002;弗德生物);BCA 蛋白定量试剂盒(FD2001;弗德生物);5 × 蛋白上样缓冲液(AR1112;博士德);预染蛋白 Marker(Fermentas);Tris-base(V900483;Vetec);甘氨酸(G800880;Macklin);过硫酸铵(A801035;Macklin);SDS(Biosharp);丙烯酰胺(0341-1 kg;Amresco);N,N-甲叉双丙烯酰胺(N813086-100 g;Macklin);PVDF 膜 0.45 μm(Millipore);PVDF 膜 0.22 μm(Millipore);脱脂奶粉(232100;BD);TWEEN 20(Biosharp);显影定影试剂(国产)TRIzol Reagent(DP424;天根)。

1.1.3 主要设备:纯水仪(重庆艾科浦);电子天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司);台式高速

离心机(SCIlogex);磁力搅拌器(常州澳华仪器有限公司);脱色摇床(北京六一仪器厂);电泳仪(北京六一仪器厂);水浴锅(姜堰市天力医疗器械厂有限公司);暗匣(广东粤华医疗器械厂有限公司);感光胶片(Kodak);封口机 PF(温州市江南机械厂);低温冰箱(西门子);扫描仪(Canon);多功能酶标仪(上海现科仪器有限公司);灰度分析软件(Image J)。轮转式石蜡切片机(德国 Leica)。

1.1.4 溶液配制:转移缓冲液(2 L):甘氨酸 28.8 g, Tris 4.84 g, 甲醇 400 mL, 加去离子水定溶至 2 000 mL;电泳缓冲液(2 L):Tris 6.06 g, 甘氨酸 37.54 g, SDS 2 g, 加去离子水定溶至 2 000 mL;TBS 缓冲液(1 L):1 mol/L Tris-HCl(pH = 7.5) 10 mL NaCl 8.8 g 加去离子水定溶至 1 000 mL;30% 丙烯酰胺(1 L):丙烯酰胺 290 g, BIS 10 g, 加去离子水充分溶解后定溶至 1 000 mL;非磷酸化蛋白酶抑制剂:每 1 mL RIPA 试剂中加入 5 μL 蛋白酶抑制剂和 10 μL 100 mM 的 PMSF, 混匀;磷酸化蛋白酶抑制剂:每 1 mL RIPA 试剂中同时加入 5 μL 蛋白酶抑制剂、10 μL 100 mM 的 PMSF、5 μL 磷酸化蛋白酶抑制剂, 混匀。

1.2 方法

1.2.1 分组与造模:将实验动物依据随机分配的原则分为正常组、模型对照组、高剂量组、低剂量组和阳性对照组。每组 10 只,除正常组外,均采用木瓜蛋白酶关节腔注射建立大鼠 KOA 模型。在无菌条件下用 0.9% NaCl 溶液配 4% (W/V) 木瓜蛋白酶溶液,于 4 °C 恒温冰箱储存,至实验前 4 h 取出室温放置。将大鼠腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,麻醉成功后双膝关节备皮、消毒、屈曲约 45°,从髌骨下缘前内侧的膝眼向髌间窝方向进针,明显有落空感后,针尖抵达股骨内侧髌再回撤 2 mm,并注射木瓜蛋白酶,分别向双侧膝关节腔注入 4% 木瓜蛋白酶 0.2 mL。每隔 3 d 注射 1 次,连续注射 3 次(即第 1 天、第 4 天、第 7 天注射)。注射后 1 周,观察各组大鼠膝关节外观,并在各组各取 1 只大鼠处死后,取关节软骨行 HE 切片,验证造模是否成功。

1.2.2 干预方法:验证造模成功后开始灌胃给药治疗,高剂量组、低剂量组按人和动物间体表面积折算的等效剂量比值计算,分别给予灌胃磷酸川芎嗪片

TMP 100 和 50 mg/kg(分别相当于临床用药量的 20 和 10 倍),每天用药 1 次;阳性对照组灌服塞来昔布剂量为 24 mg/kg,每日定时给药 1 次,正常组、模型组灌服等量的生理盐水,每天 1 次,连续灌胃 6 周后处死,右膝胫骨平台行组织切片观察,左膝取软骨组织进行 Western Blot 蛋白检测。所有 SD 大鼠均饲养在恒温、恒湿的清洁环境中,环境温度为 $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$,湿度为 68%,每天 12 h 光照/黑暗,任意进食饲养者提供的大鼠标准饲料和自来水。

1.2.3 检测指标:①大体形态及切片染色观察。治疗结束后,遵循安乐死的原则将各组实验鼠处死,解剖各组实验鼠双侧膝关节并暴露关节软骨,肉眼观察关节软骨光滑度、色泽、表面是否有糜烂及溃疡、是否有纤维性增生及边缘是否有骨赘形成等。右侧膝关节胫骨平台经 4% 多聚甲醛 4 $^\circ\text{C}$ 固定、脱钙、脱水、透明、浸蜡、包埋,制作成石蜡标本,行 4~6 μm 厚切片。HE 染色后在光镜下观察各组切片染色情况,采用改良 Mankin 法^[4]对软骨组织结构、细胞、染色以及潮线的完整性评分,评分越高说明软骨退变越严重。②Western Blot 检测。取左侧膝关节胫骨平台关节软骨组织 -80 $^\circ\text{C}$ 保存备用,并根据说明书配制全蛋白提取液,将软骨组织置于全蛋白提取液中,利用匀浆器于冰上破碎软骨组织。匀浆后,采用 Bradford 比色法测定样品蛋白浓度。加入 5 $\times$ SDS 蛋白上样缓冲液(5:1),100 $^\circ\text{C}$ 煮沸 5 min。 -20 $^\circ\text{C}$ 保存备用。分别至于浓缩胶和分离胶中电泳,350mA 转膜 70 min。37 $^\circ\text{C}$ 封闭液中封闭 1 h;将 PVDF 膜分别放入装有 3 mL 稀释后的 VEGF 抗体(稀释比例 1:1 000,转膜条件:300 mA 恒流转膜 30 min,厂家:Abcam,货号:Ab46154),25 mL TBST 洗涤 PVDF 膜 3 次,每次 5 min;将 PVDF 膜放入含有 3 mL 辣根过氧化物酶标记的稀释二抗溶液的小槽内,置于摇床上室温缓慢摇动 40 min(二抗:HRP Goat anti-Rabbit IgG(厂家:BOSTER,货号:BA1054,稀释比例:1:20 000,孵育条件:室温孵育 40 min)25 mL TBST 洗涤 PVDF 膜 3 次,每次 7 min;用化学发光显色后进行图像分析,经软件分析,以 VEGF/ β -actin 比值表示 VEGF 蛋白表达水平。

1.3 统计学处理

应用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析,计量资料数据以均数 $\pm$ 标准差表示。若数据呈正态分布且方差齐性,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD 检验;若数据呈正态分布但方差不齐,多组间比较采用 Welch 法和 Brown-Forsythe 法,

多重比较采用 Dunnett T3 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。Western Blot 检测及 PCR 结果采用 GraphPad Prism 5 软件进行数据分析,组间比较采用双尾 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 软骨组织学观察

实验结束后,除正常组外,各组均出现不同程度的软骨损伤,主要以股骨内踝及内侧胫骨平台显著。如表 1 及图 1 示,各组软骨 Mankin 评分中,川芎嗪各剂量组和阳性对照组均高于正常组、且均低于模型组($P < 0.05$),而阳性对照组评分低于川芎嗪低剂量组,但高于川芎嗪高剂量组($P < 0.05$)。

表 1 实验结束后软骨组织 Mankin 评分($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Mankin score of cartilage tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	N	得分
正常组	9	0.42 $\pm$ 0.17 Δ^*
模型组	9	7.64 $\pm$ 0.42 $^{* \#}$
高剂量组	9	4.21 $\pm$ 0.28 $^{* \Delta \#}$
低剂量组	9	6.32 $\pm$ 0.37 $^{* \Delta \#}$
阳性对照组	9	4.56 $\pm$ 0.32 $^{* \Delta}$

注:与正常组比较, $^* P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$;与阳性对照组比较, $^{\#} P < 0.05$

2.2 Western Blot 检测软骨组织 VEGF 蛋白表达结果

如图 2、图 3 所示,正常组、川芎嗪各剂量组及阳性对照组中软骨 VEGF 相对表达量均低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与阳性对照组相比,川芎嗪高剂量组 VEGF 表达量明显低于阳性对照组($P < 0.05$)、而川芎嗪低剂量组其表达则高于阳性对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

中医认为 KOA 属于“膝痹病”、“骨痹”、“痹证”等范畴,并以肝肾亏虚为本、瘀血阻滞为标,而发病早期以瘀血阻滞为关键病机。根据传统中医理论,结合临床体会,我们认为治疗上早期活血化瘀、是防治 KOA 发病的重要环节。中药川芎,归肝、胆、心经,具有活血化瘀行气,祛风止痛功效。《本草纲目》云“川芎,血中气药也。肝苦急,以辛补之,故血虚者宜之。辛以散之,故气郁者宜之”。川芎嗪(四甲基吡嗪,ligustrazine)是从中药川芎中提取的一种有效活性生物碱,近年相关研究发现,具有改善关节内微循环,降低骨内压作用,保护和修复早期 OA 关

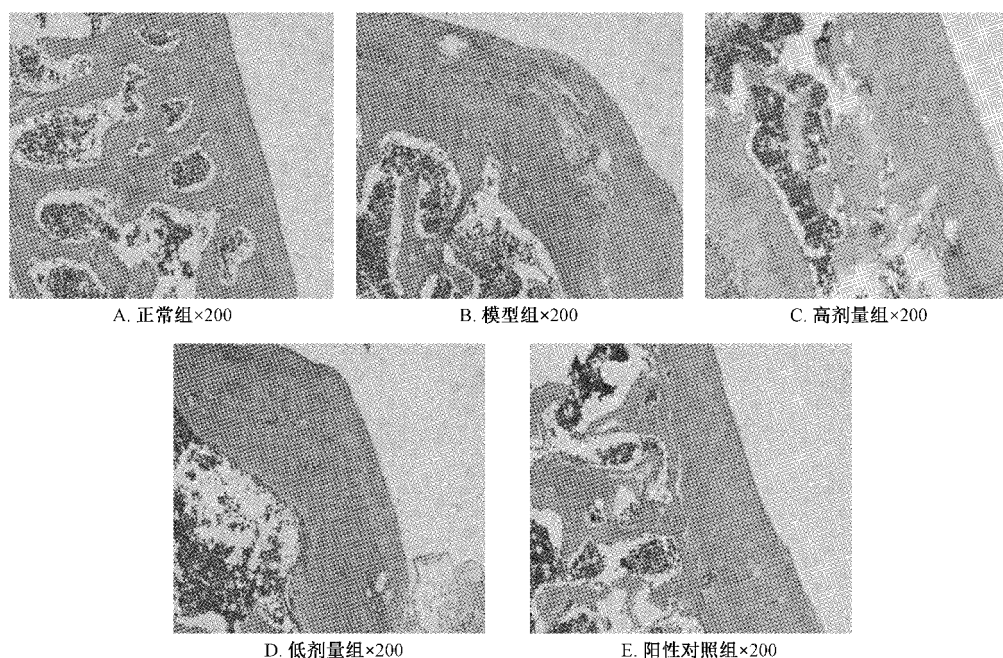


图 1 各组 HE 染色切片

Fig. 1 HE staining results of cartilage tissue in rats of each group

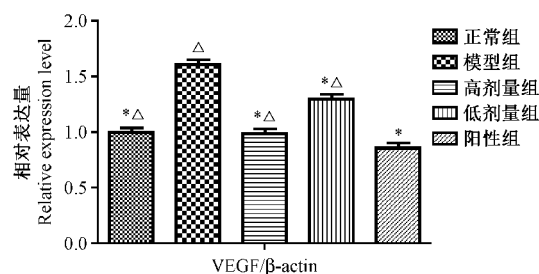


图 2 各组大鼠软骨组织 VEGF 的表达水平

注:与模型组比较, * $P < 0.05$; 与阳性对照组比较, $\Delta P < 0.05$

Fig. 2 The expression level of VEGF in the cartilage of rats in different experimental groups

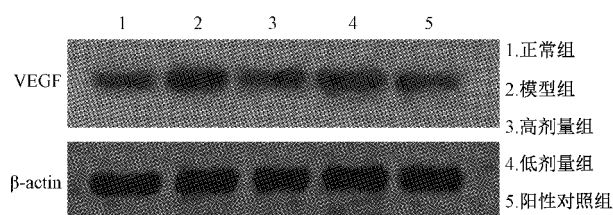


图 3 各组软骨 VEGF 表达凝胶电泳图

Fig. 3 The electrophoresis chart of VEGF expression in the cartilaginous of rats in different experimental groups

节软骨^[5,6];其能够抑制基质降解,抑制细胞凋亡^[7];减轻关节软骨退变程度,并可促进软骨的自身修复^[8]。本课题组前期研究亦发现川芎嗪能明

显降低骨关节炎关节液中 NO、PGE2 的水平,对减轻 OA 炎症有一定的作用^[10]。本研究通过木瓜蛋白酶关节腔注射作为诱导大鼠膝早期骨关节炎的方法,已广泛用于研究^[11,12]。本实验采用木瓜蛋白酶溶液关节腔注射制作大鼠 KOA 模型,并干预 6 周后行 HE 染色切片软骨 Mankin 评分, Mankin 评分越高,说明软骨损伤程度越严重。其中正常组 < 川芎嗪高剂量组 < 阳性对照组 < 川芎嗪低剂量组 < 模型组低 ($P < 0.05$)。这充分说明,川芎嗪能减轻关节软骨退变且适当提高血药浓度能更好的减轻关节软骨退变程度。

正常的关节软骨内促血管生成因子与抗血管生成因子处于动态平衡,不存在血管分布。而在 OA 情况下,骨/软骨结合处及滑膜中血管生成明显增多^[13],而其中 VEGF 直接或间接的参与了血管新生的每一个环节^[14]。因感觉神经随着新生血管长入关节,血管新生既导致结构的破坏,还导致疼痛的发生^[15,16]。有研究表明,VEGF 在 OA 中不仅能诱导血管生成,促进软骨血管侵袭,还有可能参与软骨退化及软骨下骨硬化的病变^[17-19]。Jansen 等^[20]研究发现,VEGF 可能参与了 OA 的早期改变,并且随着软骨破坏的级别越高,VEGF 的表达越高。Pfander 等^[21]表明,关节腔内氧张力明显较低,并且与 OA 的严重程度成负相关。Hirohata、Atawia 等^[22,23]研究表明,VEGF 是促进血管生成的重要因子,在低氧

环境下表达增高。血管生成和炎症在 OA 进程中紧密结合,炎症可以刺激血管生成,血管生成所致的压迫力和缺氧可以促进炎症,也可以促进软骨细胞肥大和软骨内骨化,影响到疾病的发展和疼痛^[24]。本实验研究发现、川芎嗪各剂量组及阳性对照组中软骨 VEGF 相对表达量均低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与阳性对照组相比,川芎嗪高剂量组 VEGF 表达量明显低于阳性对照组($P < 0.05$)、而川芎嗪低剂量组其表达则均高于阳性对照组。这表明适当提高川芎嗪血药浓度,可能通过下调 VEGF 的表达,从而减少软骨血管侵袭,降低炎症反应,这可能是在某种程度上减轻关节软骨退变、修复软骨损伤作用的机制之一。但 VEGF 表达下调后能否进一步激活软骨细胞特异性的下游靶基因、实现的具体途径如何,还有待进一步的研究。下一阶段将重点研究川芎嗪含药血清调节软骨细胞的分子机制,为川芎嗪在防治 OA 方面,提供新的科学依据和实验方法。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(6): 14.
Chinese Rheumatology Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis [J]. Chinese Journal of Rheumatology Chin J Rheumatol, 2010, 14(6): 14. (in Chinese)
- [2] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 1337.
Xu ST, Ge BF, Xu YK. Practical Orthopedics [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2011: 1337. (in Chinese)
- [3] Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, et al. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ[J]. Arthritis & Rheumatism, 2012, 64(6): 1697-1707.
- [4] Mankin Henry J, Dorfman Howard, Lippello Louis, et al. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips; ii. correlation of morphology with biochemical and metabolic data [J]. The Journal of Bone and Joint Surgery, 1971, 53(3): 523-527.
- [5] 李应池, 王晓霞, 邱桐, 等. 川芎嗪对鼠骨关节炎软骨组织病理学和 IL-1 β 表达的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(7): 7-10.
Li YC, Wang XX, Qiu T, et al. Effect of ligustrazine injection on histopathology and expression of IL-1 β in cartilage in rat model of osteoarthritis [J]. Chinese Journal of Traditional Medical Traumatology & Orthopedics, 2011, 19(7): 7-10. (in Chinese)
- [6] Liao SL. Tetramethylpyrazine reduces ischemic brain injury in rats. Neuroscience Letter, 2004, 372(1-2): 40-45.
- [7] 王文瑞, 刘宏泽, 卫小春, 等. 川芎嗪防治膝关节软骨退变的实验研究[J]. 中国骨伤, 2004, 17(02): 20-22.
Wang WR, Liu HZ, Wei XC, et al. Experimental study of therapeutic and preventive effects of ligustrazine on OA cartilage degeneration of the knee [J]. China Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2004, 17(2): 20-22. (in Chinese)
- [8] 王锁良, 王民, 吴施慧. 关节内注射川芎嗪对兔膝关节软骨退变的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2006, 27(01): 62-65.
Wang SL, Wang M, Wu SH. The effect of intra-articular ligustrazine injection on degenerative cartilage of the rabbit's knee [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2006, 27(1): 62-65. (in Chinese)
- [10] 梁桂洪, 孙赫, 黄宇新, 等. 川芎嗪对实验性关节炎模型大鼠关节液中 NO 和 PGE2 的调节作用[J]. 动物医学进展, 2014, 35(9): 66-69.
Liang GH, Sun H, Huang YX, et al. The effect of ligustrazine on the regulation of NO and PGE2 in the joint fluid of experimental osteoarthritis model rats [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2014, 35(9): 66-69. (in Chinese)
- [11] 汪宗保, 徐亚林, 廖威明, 等. 木瓜蛋白酶诱导大鼠膝早期骨关节炎软骨表面的电镜扫描[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(2): 177-182.
Wang ZB, Xu YL, Liao WM, et al. Cartilage surface of early osteoarthritis in rats induced by papain under scanning electron microscope [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2014, 18(2): 177-182. (in Chinese)
- [12] 段文秀, 汪宗保, 张浩, 等. 木瓜蛋白酶诱导早期膝骨关节炎模型大鼠软骨超微结构的动态变化[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(18): 2789-2793.
Duan WX, Wang ZB, Zhang H, et al. Dynamic changes of rat cartilage ultrastructure in the early process of papain-induced knee osteoarthritis [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2015, 19(18): 2789-2793. (in Chinese)
- [13] Mapp PI, Avery PS, McWilliams DF, et al. Angiogenesis in two animal models of osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2008, 16(1): 61-69.
- [14] Walsh DA, Bonnet CS, Tumer EL, et al. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15(7): 743-751.
- [15] Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis [J]. Nature Reviews Rheumatology, 2012, 8(7): 390-398.
- [16] David A Walsh, Dan F McWilliams, Matthew J Turley, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. Rheumatology, 2010, 49(10): 1852-1861.
- [17] Murata M, Yudoh K, Masuko K. The potential role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage: how the angiogenic factor could be involved in the pathogenesis of osteoarthritis [J]? Osteoarthritis & Cartilage, 2008, 16(3): 279.
- [18] Hashimoto S, Creighton-Achermann L, Takahashi K, et al. Development and regulation of osteophyte formation during experimental osteoarthritis [J]. Osteoarthritis & Cartilage, 2002,

- 10(3):180.
- [19] Ludin A, Sela JJ, Schroeder A, et al. Injection of vascular endothelial growth factor into knee joints induces osteoarthritis in mice[J]. *Osteoarthritis & Cartilage*, 2013, 21(3):491-497.
- [20] Jansen H, Meffert RH, Birkenfeld F, et al. Detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) in moderate osteoarthritis in a rabbit model[J]. *Annals of Anatomy*, 2012, 194(5):452-456.
- [21] Pfander D, Swoboda B, Cramer T. The role of HIF-1 α in maintaining cartilage homeostasis and during the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2006, 8(1): 104-104.
- [22] Hirohata S, Nagai T, Asako K, et al. Induction of type b synoviocyte-like cells from plasmacytoid dendritic cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Immunol*, 2011, 140:276-283.
- [23] Atawia RT, Mosli HH, Tadros MG, et al. Modulatory effect of silymarin on inflammatory mediators in experimentally induced benign prostatic hyperplasia: emphasis on PTEN, HIF-1 α , and NF-kappaB. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2014, 387(12):1131-1140.
- [24] Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation[J]. *Rheumatology*, 2005, 44(1):7-16.

(收稿日期: 2018-03-23; 修回日期: 2018-04-18)

(上接第 895 页)

就可以做挺胸运动,接着做腹横肌训练、五点支撑法;等疼痛基本消失,指导病人进行体位转换训练后就可以指导患者进行姿势矫正训练。功能锻炼处方单卡片上设有指导、跟踪、监督的日期及责任人,并对职责进行明确,有利于锻炼的落实。根据不同病种制定的功能锻炼处方单还可以用于临床教学使用。图文并茂的卡片让老年骨质疏松患者更乐于接受,时时温故,使得医护患三方在核心稳定训练上的配合力度大大加强,保证了核心稳定性训练的效果。

4 结论

老年人跌倒是一个重要的公共卫生问题。加强老年骨质疏松症患者的护理干预,增加核心稳定训练,形成多手段联合护理,并通过卡片制作弱化核心稳定训练动作难度,确保训练实施,能够提高老年患者平衡能力和下肢肌力,有利于腰背部活动功能的恢复,可以确实减少跌倒发生率。在前期研究的基础上,制定更为规范和准确的老年骨质疏松症患者护理路径,从而进行推广是我们后续工作的主要内容。

【参 考 文 献】

- [1] Duckham RL, Masud T, Taylor R, et al. Randomized controlled trial of the effectiveness of community group and home-based falls prevention exercise programmes on bone health in older people: the ProAct65 + bone study[J]. *Age and Ageing*, 2015, 55(5): 421-439.
- [2] Bonaiuto D, Arioli G, Diana G, et al. SIMFER Rehabilitation treatment Guidelines in postmenopausal and senile osteoporosis[J]. *Europa Medicophyica*, 2005, 41(4): 315-328.
- [3] 周海滨,雷林,冯浓萍,等. 社区老年骨质疏松患者跌倒的危险因素研究[J]. *中国慢性病预防与控制杂志*, 2016, 24(5): 351-353.
- Zhou HB, Lei L, Feng NP, et al. The research of fall risk factors of elderly patients with osteoporosis in the community[J]. *China J Prev Contr Chron Dis*, 2016, 24(5): 351-353. (in Chinese)
- [4] 刘艳,刘文文,王莲莲. 老年人跌倒的危险因素及护理干预[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(5):688-690.
- Liu Y, Liu WW, Wang LL, et al. The fall risk factors and nursing intervention of the elderly[J]. *J Mod Med Health*, 2015, 31(5):688-690. (in Chinese)
- [5] 张景兰,陈宏,王燕. 老年人跌倒危险因素评估及护理干预研究进展[J]. *中国护理管理*, 2012, 12(8):57-60.
- Zhang JL, Chen H, Wang Y. Fall risk factors assessment and nursing intervention progress among the elderly[J]. *Chinese Nursing Management*, 2012, 12(8): 57-60. (in Chinese)
- [6] 吴青,朱汉民. 骨质疏松基础防治措施对老年人 25-羟基维生素 D 水平和下肢肌力及平衡功能的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 33(10):1135-1138.
- Wu Q, Zhu HM. Influence of basic osteoporosis intervention on 25-hydroxy vitamin D level, lower limb muscle strength and its balance function among Chinese elderly people[J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2014, 33(10): 1135-1138. (in Chinese)
- [7] Frank C, Kobesova A, Kolar P. Dynamic neuromuscular stabilization and sports rehabilitation[J]. *Int J Sports Phys Ther*, 2013, 8(1): 62-73.
- [8] Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods[J]. *Pain*, 1986, 27(1): 117-126.
- [9] Hagins M, Lamberg E M. Individuals with low back pain breathe differently than healthy individuals during a lifting task[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2011, 41(3): 141-148.
- [10] Kolar P, Sulc J, Kyncl M, et al. Postural Function of the Diaphragm in Persons With and Without Chronic Low Back Pain[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2012, 42(4): 352-362.
- [11] Kolar P, Sulc J, Kyncl M. Stabilizing function of the diaphragm: dynamic MRI and synchronized spirometric assessment[J]. *J Appl Physiol*, 2010, 109(4): 1064-1071.

(收稿日期: 2018-01-12; 修回日期: 2018-01-28)