

· 药物研究 ·

两种不同药物对骨质疏松性椎体骨折术后老年患者疗效的影响

李泉¹ 刘丹^{2*}

1.黄冈职业技术学院附属医院,湖北 黄冈 438000

2.黄冈市中心医院,湖北 黄冈 438000

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 09-1358-06

摘要: **目的** 研究丹参注射液联合仙灵骨葆胶囊对骨质疏松性椎体骨折术后老年患者血清胰岛素生长因子-1 (insulin growth factor-1, IGF-1) 及碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 水平的影响。**方法** 选取我院于 2017 年 6 月至 2018 年 10 月收治的 123 例老年骨质疏松性椎体骨折患者,依据随机数字表法分为观察 (62 例) 和对照 (61 例) 两组。两组患者均行经皮椎体成形术 (PVP) 治疗,对照组患者服用仙灵骨葆胶囊 (持续用药 3 个月),观察组患者在对照组基础上使用丹参注射液 (持续用药 1 周)。比较两组患者的治疗效果、骨折愈合情况,以及 VAS 评分和血清 bFGF 及 IGF-1 在不同时间点水平变化,统计两组并发症发生情况。**结果** 观察组患者治疗有效率 (95.00%) 显著高于对照组 (83.33%),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 6 个月两组患者骨密度显著增加,而椎体后凸 Cobb 角显著降低,且观察组患者改善情况显著优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者经治疗后 VAS 评分显著降低,血清 bFGF、IGF-1 水平显著增加,其中观察组患者 VAS 评分、血清 bFGF、IGF-1 水平在治疗 2 周、4 周、6 周的改善程度均优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者并发症发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 丹参注射液联合仙灵骨葆胶囊可增强 PVP 对老年骨质疏松性椎体骨折患者的疗效,可通过提高血清 bFGF 及 IGF-1 水平促进骨折修复,从而加快骨折愈合,降低疼痛。

关键词: 丹参注射液;骨质疏松;椎体骨折;胰岛素生长因子-1;碱性成纤维细胞生长因子

Efficacy of two different drugs on osteoporotic vertebral fractures in elderly patients

LI Quan¹, LIU Dan^{2*}

1. The Affiliated Hospital of Huanggang Vocational and Technical College, Huanggang 438000, China

2. Huanggang Central Hospital, Huanggang 438000, China

* Corresponding author: LIU Dan, Email: warmdot888@ sina.com

Abstract: **Objective** To study the effect of Danshen injection combined with Xianlinggubao capsule on serum bFGF and IGF-1 levels in elderly patients with osteoporotic vertebral fractures after operation. **Methods** One hundred and twenty-three elderly patients with osteoporotic vertebral fractures treated in our hospital from June 2017 to October 2018 were divided into observation group (62 cases) and control group (61 cases) according to random digital table. The patients in the two groups were treated with PVP. Patients in the control group received Xianlinggubao capsule (continuous administration for 3 months), and patients in the observation group received Danshen injection (continuous administration for 1 week) in addition to the treatment of the control group. The therapeutic efficacy, fracture healing, VAS score, and the changes of serum bFGF and IGF-1 levels at different time points were compared between the two groups. The occurrence of complications in the two groups was recorded. **Results** The effective rate of treatment in the observation group (95.00%) was significantly higher than that in the control group (83.33%), with significant difference ($P < 0.05$). After 6 months of the treatment, bone mineral density of the two groups increased significantly, while the Cobb angle of kyphosis decreased significantly. The improvement of the patients in the observation group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After the treatment, VAS score of the two groups decreased significantly, and the serum levels of bFGF and IGF-1 level increased significantly. VAS score and serum levels of bFGF and IGF-1 in the observation group were better than those in the control group at 2 weeks, 4 weeks, and 6 weeks after the operation. There was

* 通信作者: 刘丹, Email: warmdot888@ sina.com

no significant difference in the incidence of complications between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Danshen injection combined with Xianlinggubao capsule enhances the curative effect of PVP on osteoporotic vertebral fracture in the elderly patients, and promotes fracture healing by increasing serum bFGF and IGF-1 levels, so as to speed up fracture healing and to reduce pain.

Key words: Danshen injections; osteoporosis; vertebral fracture; insulin growth factor-1; basic fibroblast growth factor

骨质疏松是老年人群常见的骨科疾病,患者骨组织结构退化、骨量减少以及骨脆性增加可增加骨折风险,特别是脊柱、髋部等部位,其中椎体骨折会破坏患者脊柱稳定性,容易引发下肢神经症状,甚至致残^[1-2]。临床常采用经皮椎体成形术(percutaneous vertebroplasty, PVP)治疗老年骨质疏松椎体骨折,大量研究发现术后服用中药(如仙灵骨葆胶囊、金天格胶囊、温阳补肾汤)可促进骨折愈合,减轻痛苦以及提高活动能力^[3-4],其中仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折效果显著,可有效促进骨新生和增加骨密度,从而提高骨强度和促进骨折愈合^[1]。由于骨折可引起骨组织损伤,从而引发机体异常炎性反应,可导致局部疼痛、肿胀,患者长时间卧床可引起深静脉血栓,延缓骨折愈合。丹参注射液是临床常用的中药注射剂,其可调控机体血流状态、降低炎性反应,同时还能促进成骨细胞、软骨新生^[5],因此在仙灵骨葆胶囊基础上联合使用丹参注射液可协同促进骨折愈合,减轻疼痛,提高生活质量。骨折愈合受到多种代谢、修复因子调

控,其中胰岛素生长因子-1(insulin growth factor-1, IGF-1)及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)均为正性调节因子^[4,6],其水平变化与患者预后密切关联,如 bFGF 可诱导骨折处血管新生,增加局部血氧供应,IGF-1 可诱导胶原蛋白合成,促进软骨细胞的增殖,均可加快骨折愈合。本文将以 bFGF 及 IGF-1 血清标志物,通过临床观察进一步探讨丹参注射液联合仙灵骨葆胶囊的治疗效果。

1 材料和方法

1.1 基本资料

选取我院于 2017 年 6 月至 2018 年 10 月收治的 123 例老年骨质疏松性椎体骨折患者,年龄 60~85 岁,男 55 例,女 68 例。依据随机数字表法分为观察(62 例)和对照(61 例)两组。两组患者入组前的基线资料(见表 1)具有可比性($P > 0.05$)。所有患者均签署知情同意书,本研究获得我院伦理委员会批准。

表 1 基线资料比较($n, \bar{x} \pm s$)

Table 1 The comparison of baseline information($n, \bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(男/女)/n	年龄/岁	骨折节段突出部位			
				T ₉ 及以下	T ₁₀ -T ₁₂	L ₁ -L ₃	L ₄ -L ₅
观察组	62	27/35	76.4±2.4	8	24	17	13
对照组	61	28/33	76.0±2.4	6	23	18	14
统计值		0.136	0.959			0.364	
P 值		0.718	0.339			0.948	

1.2 纳入标准

①符合《中国老年骨质疏松诊疗指南(2018)》中关于骨质疏松症的诊断标准^[7],且患者经过骨密度、影像学检测(X 线或 CT)确诊;②年龄大于 60 岁,骨折已经 PVP 治疗,且均为单节段骨折患者。

1.3 排除标准

①心、肾、肝等重要脏器功能障碍或造血系统疾病者;②病理性骨折,合并严重腰椎退行性疾病,入组前半年内用过钙剂、激素等影响骨代谢的药物者;③药物不耐受,依从性较差,资料不完整者。

1.4 治疗方法

两组患者均行椎体骨折的经典的 PVP,术后采

用常规的消肿、止痛、预防伤口感染、骨组织营养等对症支持治疗。其中对照组患者口服仙灵骨葆胶囊(厂家:贵州同济堂制药有限公司;规格:0.5 g/粒;国药准字 Z20025337),2 次/d,3 粒/次,连续用药 3 个月。观察组在对照组基础上使用丹参注射液(厂家:四川三精升和制药有限公司;规格:2 mL/支;国药准字 Z51021303),10 mL 丹参注射液溶于 500 mL 生理盐水中,静脉滴注,每天 1 次,连续用药 7 d 即可。

1.5 评价指标

治疗 3 个月后随访 3 个月,评估患者治疗效果,若患者腰背活动自如,疼痛消失,骨密度显著增加,

椎体骨折术后一期愈合,则表明显效,若腰背活动基本正常,疼痛减轻,骨密度有增加趋势,但不显著,椎体骨折术后一期愈合,则表明有效,若疼痛、骨密度、活动等情况或症状改善不明显,甚至加重或者降低,则表明无效,总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ ^[7]。

骨密度:治疗前、治疗后 6 个月通过骨密度双能 X 线仪(厂家:美国 Hologic;型号:Discovery A)测定患者腰椎(L₁₋₅)以及胸椎(T₁₋₁₂)椎体骨密度值。

椎体骨折恢复情况:治疗前、治疗 6 个月通过 X 线片测量患者伤椎的椎体后凸 Cobb 角,根据公式计算椎体后凸 Cobb 角恢复率,即为治疗前后 Cobb 角差值与治疗前 Cobb 角的比值^[8]。

视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)^[9]:治疗前以及治疗 2 周、4 周、6 周采用 VAS 量表对患者疼痛进行评分,分值为 0~10 分,得分越高提示患者疼痛程度越严重。

血清 bFGF 及 IGF-1 水平:治疗前以及治疗 2 周、4 周、6 周后清晨空腹抽取患者外周静脉血约 5 mL,3 500 r/min,离心 10 min 分离血清,-80 ℃ 保存待测。采用酶联免疫吸附测定法测定血清中 IGF-1、bFGF 水平,所用试剂盒由美国 R&D (MLB00C) 公司提供,批内、批间差异均在 10% 以内。

不良反应:密切关注两组患者在整个治疗过程中的不良反应发生情况,并进行统计。

1.6 统计学处理

本研究的数据分析采用 SPSS 19.0 进行,其中计数资料以%表示,采用 χ^2 检验或秩和检验比较,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验比较,不同时间点数据比较采用重复测量方差分析,统计结果以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果

治疗 3 个月后随访 3 个月,对照组有 1 例失访,观察组有 2 例失访。观察组治疗总体有效率(95.00%)显著高于对照组(83.33%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.220$, $P = 0.040$),见表 2。

表 2 治疗效果(n)

Table 2 Therapeutic effect(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率/%
观察组	60	33	24	3	57(95.00)
对照组	60	29	21	10	50(83.33)
χ^2 值			4.220		
P 值			0.040		

2.2 椎体骨折恢复情况比较

治疗后 6 个月两组患者骨密度显著增加,而椎体后凸 Cobb 角显著降低,且观察组患者改善情况显著优于对照组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 椎体骨折恢复情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The comparison of vertebral fracture recovery($\bar{x} \pm s$)

组别	n	胸椎骨密度/(g/cm ²)		胸椎骨密度/(g/cm ²)		椎体后凸 Cobb 角
		治疗前	治疗后 6 个月	治疗前	治疗后 6 个月	恢复率/%
观察组	60	76.47 $\pm$ 11.63	97.58 $\pm$ 15.31 *	77.24 $\pm$ 13.24	98.46 $\pm$ 16.25 *	52.76 $\pm$ 5.75
对照组	60	74.51 $\pm$ 12.23	88.24 $\pm$ 14.53 *	76.43 $\pm$ 13.33	91.57 $\pm$ 15.31 *	44.74 $\pm$ 6.32
t 值		0.900	3.428	0.337	2.390	7.271
P 值		0.370	0.001	0.739	0.018	<0.001

注:与治疗前相比,* $P < 0.05$ 。

2.3 不同时间点血清 bFGF 及 IGF-1 水平比较

重复测量方差分析显示,组间、不同时间点 bFGF、IGF-1 差异具有统计学意义($P < 0.05$),组间与时间之间存在交互作用($P < 0.05$),即两组患者采用不同方式治疗后,随时间推移血清 IGF-1、bFGF 均逐渐增加,且观察组在治疗 2 周、4 周、6 周后的血清水平平均高于对照组,见表 4。

2.4 不同时间点 VAS 评分比较

①组间 VAS 评分差异具有统计学意义($P <$

0.05);②两组患者治疗后 VAS 评分显著下降($P < 0.05$);③组间与时间之间有交互作用($P < 0.05$)。即两组患者采用不同方式治疗后,随时间推移 VAS 评分均显著降低,且观察组在不同时间点的改善程度均优于对照组,见表 5。

2.5 并发症发生情况

两组患者并发症主要为感染、骨折不愈合、骨水泥渗漏以及过敏,发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 6。

表 4 不同时间点血清 IGF-1、bFGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 4 The comparison of serum IGF-1 levels at different time points($\bar{x}\pm s$)

项目	组别	n	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周
IGF-1/(ng/mL)	观察组	60	81.64±7.64	93.34±8.23	109.59±9.44	132.57±12.68
	对照组	60	82.47±7.48	88.58±7.82	100.43±8.68	123.13±11.34
	组间		$F1=14.664; P1<0.001$			
bFGF/(ng/mL)	观察组	60	41.33±5.74	49.35±6.25	59.68±6.44	71.43±7.62
	对照组	60	42.45±5.82	46.35±6.12	55.45±6.31	64.42±7.32
	组间		$F1=8.323; P1<0.001$			
不同时间	观察组	60	41.33±5.74	49.35±6.25	59.68±6.44	71.43±7.62
	对照组	60	42.45±5.82	46.35±6.12	55.45±6.31	64.42±7.32
	不同时间		$F2=4.693; P2<0.001$			
组间×不同时间	观察组	60	41.33±5.74	49.35±6.25	59.68±6.44	71.43±7.62
	对照组	60	42.45±5.82	46.35±6.12	55.45±6.31	64.42±7.32
	组间×不同时间		$F3=14.343; P3<0.001$			

表 5 不同时间点 VAS 评分比较($\bar{x}\pm s$)Table 5 The comparison of VAS score at different time points($\bar{x}\pm s$)

组别	n	VAS 评分/分			
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗 6 周
观察组	60	6.44±1.58	5.08±1.13	3.17±0.74	1.04±0.58
对照组	60	6.35±1.54	5.59±1.24	3.98±0.78	1.55±0.69
组间		$F1=17.543; P1<0.001$			
不同时间		$F2=10.587; P2<0.001$			
组间×不同时间		$F3=30.367; P3<0.001$			

表 6 并发症发生情况(n)

Table 6 The incidence of complications(n)

组别	n	感染	骨折不愈合	骨水泥渗漏	过敏	发生率/%
观察组	60	1	1	5	3	16.67
对照组	60	1	3	6	2	20.00
χ^2 值						0.223
P 值						0.637

3 讨论

统计数据显示 60 岁以上的女性骨质疏松骨折发生率较高,目前临床常用的治疗方案为 PVP,其具有创伤小、疼痛缓解以及术后恢复均较快等特点,但 PVP 并未改善患者骨强度,且骨质疏松引起的疼痛未能完全消除,因此术后需使用抗骨质疏松药物,如补充钙和维生素 D、双膦酸盐、降钙素等,对于骨代谢、骨密度的改善效果有限,可能引发高钙血症、动脉粥样硬化、关节周围钙化等不良反应^[1,10]。中医认为骨质疏松属于骨痹、骨枯、骨痿范畴,其发生的基础在于脾肾两虚,而血瘀形成可加剧脾肾损伤,从而使得骨质疏松进一步恶化,根据肾主骨生髓的中医理论,因此治疗的关键在于活血通络、益肾健脾^[4]。仙灵骨葆胶囊主要由续断、补骨脂以及淫羊藿等药材组成,其中淫羊藿为君药,可坚筋骨、肾壮阳,续断可行血脉、补肝肾,并续筋接骨,知母甘寒滋润,补肾滋阴,能缓和壮阳药之燥性,诸药合用可发

挥强筋壮骨、滋补肝肾的功效^[11-12]。丹参归心、肝经,可清热解毒、活血化瘀、凉血消肿镇痛,其注射制剂在临床广泛应用,陈泽钦等^[13]报道显示,注射用丹参制剂可改善患者骨折处局部血液供应,优化骨代谢过程,有助于骨折愈合,在女性骨质疏松及骨折后愈合等方面效果较佳。仙灵骨葆胶囊主要通过益肾健脾而强筋壮骨,丹参主要通过活血化瘀改善骨折处血流供应,同时还能降低血瘀引起的脾肾损伤,故而分析认为两药可协同作用,共同可增强 PVP 对老年骨质疏松性椎体骨折患者的疗效。

本研究结果显示观察组治疗总体有效率(95.00%)显著高于对照组(83.33%),表明在 PVP 后服用仙灵骨葆胶囊基础上使用丹参注射液可显著增加治疗效果。从现代药理学角度分析认为,淫羊藿可增加患者骨细胞活性及水平,从而促进骨痂形成、再塑造,而续断则可提高骨质硬度和增加骨小梁水平,利于骨折愈合^[12],丹参能激活 MAPK 信号通路中的 ERK/2 通路,从而促进成骨细胞增殖、分

化和骨折愈合^[14]。覃裕等^[15]研究发现仙灵骨葆胶囊中补骨脂可有效促进骨细胞的增殖,促进成骨细胞蛋白质含量的增高,改善骨代谢及骨转换状态,如可增加骨钙素浓度而促进骨形成,降低 I 型胶原交联 C-末端肽水平而抑制骨吸收,从而有效增加患者的骨密度。丹参注射液可促进骨折修复过程中骨形态发生蛋白-7、碱性成纤维细胞因子、转化生长因子- $\beta 1$ 等正性因子的表达,从而有利于钙盐的沉积、骨折处血管新生和血液供应,以及加快成骨细胞被募集至骨折处,分泌的骨连结素、骨桥蛋白、I 型胶原可加快骨基质的合成与积累,最终促进骨折愈合^[16]。

骨折愈合主要包括血肿机化期、原始骨痂形成以及改造塑形三个过程,由于骨折创伤可引起局部应激反应,从而代偿性增加骨修复相关因子水平(BMP-7、TGF- $\beta 1$ 、bFGF等),加速机体骨折修复,故而骨折愈合期间骨形成、骨吸收等骨代谢过程明显比生理性骨再生代谢活跃。bFGF 作为促进血管内皮细胞分裂、增殖以及血管形成的重要血清因子,可促进毛细血管向骨移植、在骨折处中生长,从而有利于组织中软骨岛的黏附生长^[17]。IGF-1 可通过诱导胶原蛋白合成、介导糖胺聚酶活力而激活成骨细胞碱性磷酸酶活力,促进软骨细胞的增殖、分化以及基质合成^[18]。本研究结果显示治疗后观察组患者血清 bFGF、IGF-1 水平在治疗 2 周、4 周、6 周的改善程度均优于对照组,表明术后联用仙灵骨葆胶囊、丹参注射液可有效提高血清 bFGF、IGF-1 水平,促进成骨细胞增殖、分化,抑制骨胶原降解,从而抑制骨吸收和防止骨小梁结构被破坏,可有效维持骨量以及骨的强度,最终加快骨折愈合。丹参注射液主要成分为原儿茶醛、迷迭香酸、丹参素、丹酚酸 B 等,朱志灵等^[19]研究发现丹参可调节软骨代谢,以及调控 I 型胶原、II 型胶原、糖胺多糖的合成,从而增加骨折端孤立软骨组织数量,促进新骨形成。李杨等^[20]研究发现丹参提取物可增加骨髓间充质干细胞 BMP-2 表达水平,从而激活 Runx2 基因的表达,提高成骨细胞体内 ALP 水平,从而促进干细胞向成骨细胞分化和骨形成,故而经治疗后患者骨质强度显著增加,腰背活动显著改善,疼痛感显著减轻。

综上所述,丹参注射液联合仙灵骨葆胶囊可增强 PVP 对老年骨质疏松性椎体骨折患者的疗效,可通过提高血清 bFGF 及 IGF-1 水平促进骨折修复,从而加快骨折愈合,降低疼痛。

【参 考 文 献】

- [1] 陈剑,何登伟,李松强.仙灵骨葆治疗骨质疏松性椎体压缩性骨折的效果观察[J].中华中医药学刊,2014,32(11):2806-2808.
- [2] 叶小伟,王华锋,刘伯龄,等.骨质疏松性椎体骨折塌陷伴迟发性神经损害的治疗进展[J].中国脊柱脊髓杂志,2017,27(6):566-569.
- [3] 魏立友,陈立娟,李春玲,等.金天格胶囊对骨质疏松性桡骨远端骨折患者骨折愈合及功能恢复的影响[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(11):1366-1368.
- [4] 罗贤红,李雄,王蓉辉.温阳补肾法对骨质疏松骨折患者恢复期血清骨钙素、PDGF、sVCAM-1 与 IGF-1 水平影响研究[J].辽宁中医杂志,2016,43(4):768-771.
- [5] 李淑惠,梁燕龙,杨亚军,等.丹参水溶性成分影响骨代谢的机制研究进展[J].中国药理学通报,2016,32(7):902-905.
- [6] 李建磊,钱宇,杨万雷,等.腰椎小关节骨赘成骨潜能的形态学研究[J].中华骨科杂志,2016,36(10):618-625.
- [7] 马远征,王以朋,刘强,等.中国老年骨质疏松诊疗指南(2018)[J].中国老年学杂志,2019,39(11):2557-2575.
- [8] 李方才,陈其昕,陈维善,等.PLF 与 TLIF 治疗腰椎退行性侧凸的对照研究[J].中华骨科杂志,2012,32(12):128-131.
- [9] Cline ME, Herman J, Shaw ER, et al. Standardization of the visual analogue scale[J]. Nurs Res, 1992, 41(6):378-380.
- [10] 武志刚,郑宏伟,高彦文,等.PVP 与 PKP 对骨质疏松椎体压缩性骨折患者关节疼痛及关节功能影响的对比观察[J].山东医药,2017,57(12):71-73.
- [11] 朱巧俐.仙灵骨葆胶囊联合钙剂治疗乳腺癌患者术后内分泌治疗后骨质疏松及对骨代谢的影响[J].中国普通外科杂志,2017,26(5):670-674.
- [12] 陈建军,叶湛,杜一鑫,等.仙灵骨葆治疗骨质疏松股骨粗隆间骨折的临床疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(19):5562-5564.
- [13] 陈泽钦,洪友钦,陈振,等.丹参注射液对 PILON 骨折愈合及 BMP-7、TGF- $\beta 1$ 及 bFGF 表达的影响[J].海南医学院学报,2016,22(22):2732-2734,2738.
- [14] 张晓,王啸,张鹏,等.丹参对小鼠前成骨细胞的增殖分化的影响及其与细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路的关系[J].中华实验外科杂志,2017,34(1):86-89.
- [15] 覃裕,邱冰,朱思刚,等.仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松症的疗效及其对骨代谢及骨转换指标的影响分析[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(9):1056-1060,1064.
- [16] 宋昭君,倪卫东,高仕长.丹参注射液对骨折愈合过程中 BMP-7、TGF- $\beta 1$ 及 bFGF 表达的影响[J].第三军医大学学报,2013,35(3):223-227.
- [17] Lee JH, Lee YJ, Cho HJ, et al. The incorporation of bFGF mediated by heparin into PCL/gelatin composite fiber meshes for guided bone regeneration[J]. Drug Deliv Transl Res, 2015, 5(2):146-159.
- [18] Du M, Zhu T, Duan X, et al. Acellular dermal matrix loading with bFGF achieves similar acceleration of bone regeneration to BMP-2 via differential effects on recruitment, proliferation and

- sustained osteodifferentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 70(1): 62-70.
- [19] 朱志灵, 邵安良, 孙雪莲, 等. 丹参注射液体外对原代人软骨细胞的生物效应实验研究 [J]. *药物分析杂志*, 2018, 38(2): 275-281.
- [20] 李杨, 张延辉, 王云枫, 等. 丹参提取物促进骨髓间充质干细胞增殖及成骨分化的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(8): 1030-1033.
- (收稿日期: 2019-12-17; 修回日期: 2020-01-15)
-
- (上接第 1305 页)
- [4] Kyuno D, Zhao K, Bauer SN, et al. Therapeutic targeting cancer-initiating cell markers by exosome miRNA: efficacy and functional consequences exemplified for claudin7 and EpCAM [J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(2): 191-199.
- [5] Fu F, Jiang W, Zhou L, et al. Circulating exosomal miR-17-5p and miR-92a-3p predict pathologic stage and grade of colorectal cancer [J]. *Transl Oncol*, 2018, 11(2): 221-232.
- [6] Wang XL, Zhao YY, Sun L, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improve myocardial repair via upregulation of Smad7 [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 3063-3072.
- [7] 李羿, 申兵冰, 徐小松, 等. 外泌体 miRNA 与疾病诊治的研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(9): 2003-2017.
- [8] Mao G, Zhang Z, Huang Z, et al. MicroRNA-92a-3p regulates the expression of cartilage-specific genes by directly targeting histone deacetylase 2 in chondrogenesis and degradation. [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(4): 521-532.
- [9] Chen L, Wu Y, Wu Y, et al. The inhibition of EZH2 ameliorates osteoarthritis development through the Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 19(6): 29176-29189.
- [10] Collins JA, Arbeeve I, Chubinskaya S, et al. Articular chondrocytes isolated from the knee and ankle joints of human tissue donors demonstrate similar redox-regulated MAP kinase and Akt signaling [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(4): 703-711.
- [11] Ni Z, Kuang L, Chen H, et al. The exosome-like vesicles from osteoarthritic chondrocyte enhanced mature IL-1 β production of macrophages and aggravated synovitis in osteoarthritis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 522.
- [12] Qu Y, Wang C, Liu N, et al. Morin exhibits anti-inflammatory effects on IL-1 β -stimulated human osteoarthritis chondrocytes by activating the Nrf2 signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(4): 1830-1838.
- [13] 周盈, 黄倩, 王帅, 等. 茶黄素对白介素-1 β 诱导的大鼠软骨细胞炎症退变的影响 [J]. *浙江大学学报 (农业与生命科学版)*, 2017, 43(4): 511-518.
- [14] Liu SC, Tsai CH, Wu TY, et al. Soya-cerebroside reduces IL-1 β -induced MMP-1 production in chondrocytes and inhibits cartilage degradation: implications for the treatment of osteoarthritis [J]. *Food Agricult Immunol*, 2019, 30(1): 620-632.
- [15] Wu TJ, Lin CY, Tsai CH, et al. Glucose suppresses IL-1 β -induced MMP-1 expression through the FAK, MEK, ERK, and AP-1 signaling pathways [J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(10): 1061-1068.
- [16] 吴慧, 范恒, 刘星星. MicroRNA-146a 生物学作用的研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 27(18): 1155-1160.
- [17] Wang W, Li Z, Zheng Y, et al. Circulating microRNA-92a level predicts acute coronary syndrome in diabetic patients with coronary heart disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 22-29.
- [18] Müller S, Bley N, Claß M, et al. IGF2BP1 enhances an aggressive tumor cell phenotype by impairing miRNA-directed downregulation of oncogenic factors [J]. *Nucl Acids Res*, 2018, 46(12): 6285-6303.
- [19] Leão R, van Agthoven T, Figueiredo A, et al. Serum miRNA predicts viable disease after chemotherapy in patients with testicular nonseminoma germ cell tumor [J]. *J Urol*, 2018, 200(1): 126-135.
- [20] Peng KY, Chang HM, Lin YF, et al. miRNA-203 modulates aldosterone levels and cell proliferation by targeting Wnt5a in aldosterone-producing adenomas [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2018, 103(10): 3737-3747.
- [21] Dudakovic A, Camilleri ET, Paradise CR, et al. Enhancer of zeste homolog 2 (Ezh2) controls bone formation and cell cycle progression during osteogenesis in mice [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(33): 12894-12907.
- [22] Tian X, Xu J, Dorfman DM. Utility of combined EZH2, p-ERK1/2, p-STAT, and MYC expression in the differential diagnosis of EZH2-positive hodgkin lymphomas and related large B-Cell lymphomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(1): 102-109.
- (收稿日期: 2019-12-10; 修回日期: 2020-01-03)