

# 乌头注射液对膝关节骨性关节炎模型兔体内COMP、p53蛋白、BMP-2等因子的影响<sup>Δ</sup>

柳晓峰\*,安玉芳#,崔立建(黑龙江省中医药科学院,哈尔滨 150036)

中图分类号 R274.9;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)06-0714-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.06.15

**摘要** 目的:考察乌头注射液对膝关节骨性关节炎(KOA)模型兔体内软骨寡聚基质蛋白(COMP)、抑癌基因p53编码蛋白(p53蛋白)、骨形成蛋白2(BMP-2)等因子的影响,探讨该注射液治疗KOA的作用机制。方法:将24只兔随机分为空白组、模型组、玻璃酸钠组、乌头注射液组,每组6只。除空白组兔不作任何处理外,分别于第1、4、7天时于模型组、玻璃酸钠组、乌头注射液组兔关节腔注射2%木瓜蛋白酶溶液-0.03 mol/L L-半胱氨酸溶液以建立KOA模型;在造模成功后第1、4、7天时,分别于其关节腔注射生理盐水、玻璃酸钠注射液、乌头注射液各0.1 mL/kg。上述4组兔分别在给药结束后抽取关节液,采用酶联免疫吸附法测定COMP和p53蛋白含量;肉眼观察兔膝关节软骨形态;取膝关节软骨组织,采用苏木精-伊红法染色后于光镜下观察组织形态学改变并进行Mankin评分;采用PV二步法制作膝关节软骨组织的免疫组化标本,检测BMP-2的相对表达量。结果:与空白组比较,模型组兔膝关节软骨边缘破坏,软骨面有缺损;组织形态学观察结果显示,膝关节软骨组织结构明显不规则,软骨细胞可见明显扩大,有白泡样改变,细胞间分布紊乱,且Mankin评分显著升高( $P<0.05$ );膝关节液中COMP、p53蛋白含量显著升高,膝关节软骨组织中BMP-2相对表达量显著降低( $P<0.05$ )。与模型组比较,各给药组兔膝关节软骨的外观和组织形态学变化均有所改善,Mankin评分显著降低( $P<0.05$ );膝关节液中COMP、p53蛋白含量显著降低,膝关节组织中BMP-2相对表达量显著升高( $P<0.05$ ),但乌头注射液组与玻璃酸钠组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:乌头注射液具有改善KOA模型兔膝关节滑膜炎、延缓关节软骨退变、保护关节的作用;其机制可能与抑制COMP分泌、降低p53蛋白表达、促进BMP-2释放有关。

**关键词** 乌头注射液;膝关节骨性关节炎;软骨寡聚基质蛋白;p53蛋白;骨形态发生蛋白2;兔

## Effects of Aconitum Injection on COMP, p53 Protein and BMP-2 in Knee Osteoarthritis Model Rabbits

LIU Xiaofeng, AN Yufang, CUI Lijian(Heilongjiang Academy of TCM, Harbin 150036, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of Aconitum injection on cartilage oligomeric matrix protein (COMP), encoded protein by tumor suppressor gene *p53* (p53 protein) and bone morphogenetic protein 2 (BMP-2) in knee osteoarthritis (KOA) model rabbit, so as to explore the mechanism of the injection in the treatment of KOA. METHODS: Totally 24 rabbits were randomly divided into blank group, model group, Sodium hyaluronate group and Aconitum injection group, with 6 rabbits in each group. KOA model was established by injecting 2% papain-0.03 mol/L L-cysteine solution into the articular cavity of rabbits in model group, sodium hyaluronate group and Aconitum injection group at the 1st, 4th and 7th day, respectively, except the blank group. At the 1st, 4th and 7th day after modeling succeeded, 0.1 mL/kg of normal saline, Sodium hyaluronate injection and Aconitum injection were injected into the articular cavity of rabbits, respectively. The cartilage tissue of knee joint was taken from above 4 groups, and the contents of COMP and p53 protein were detected by ELISA. The cartilage morphology of rabbit knee joint was observed by naked eye. The cartilage of the knee joint was collected and stained by HE staining, and then the histomorphology changes were observed by light microscope; Mankin scoring was conducted. The two-step method of PV was used to make the immunohistochemical specimens of knee joint cartilage, and the relative expression of BMP-2 was detected. RESULTS: Compared with blank group, the edge of cartilage was damaged and the cartilage surface was damaged in the model group. The results of histomorphology observation showed that the joint tissue structure was obviously irregular, the distribution of chondrocytes was disordered with morphological changes, and the Mankin score was significantly increased ( $P<0.05$ ); the contents of COMP and

cancer cells by indirect inhibition of RAD51-mediated repair of DNA double-strand breaks[J]. *Mole Cancer Ther*,

Δ 基金项目:哈尔滨市应用技术与开发项目(No.2017RAX-QJ056)

\* 硕士研究生。研究方向:骨关节病基础与临床。E-mail: 420274655@qq.com

# 通信作者:主任医师,硕士生导师,硕士。研究方向:中西医结合骨关节病。E-mail: 18686743801@163.com

2014,13(5):1170-1180.

[20] KO JC, SU YJ, LIN ST, et al. Suppression of ERCC1 and RAD51 expression through ERK1/2 inactivation is essential in emodin-mediated cytotoxicity in human non-small cell lung cancer cells.[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79 (4):655-664.

(收稿日期:2019-06-30 修回日期:2020-02-13)

(编辑:段思怡)

p53 protein in knee joint fluid were increased significantly, while the relative expression of BMP-2 in knee joint tissue decreased significantly ( $P<0.05$ ). Compared with model group, the appearance, histomorphology changes of knee joint cartilage in administration groups were improved, Mankin scores were significantly decreased ( $P<0.05$ ); the contents of COMP and p53 protein in the knee joint fluid were decreased significantly, and the relative expression of BMP-2 in the knee joint tissue were increased significantly ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference between Aconitum group and Sodium hyaluronate group ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Aconitum injection can improve synovitis inflammation, delay articular cartilage degeneration, promote cartilage repair and protect joints of KOA model rabbits. The mechanism may be related to inhibiting COMP secretion, decreasing p53 protein expression and promoting BMP-2 release.

**KEYWORDS** Aconitum injection; Knee osteoarthritis; Cartilage oligomeric matrix protein; p53 protein; Bone morphogenetic protein 2; Rabbit

骨性关节炎(OA)又称为退行性关节炎,是一种软骨退变损伤、关节边缘和软骨下骨反应性增生的退行性病变,多以关节肿胀、疼痛、畸形、活动受限为主要临床表现<sup>[1]</sup>。现代医学认为,软骨退变主要是由细胞因子表达异常导致软骨降解造成的<sup>[2]</sup>。目前,临床非手术治疗方案常采用关节腔注射玻璃酸钠注射液,该药具有润滑关节、缓解疼痛、抑制炎症的作用。但在临床实践中发现,玻璃酸钠注射液关节腔注射短期疗效不佳,且偶有皮疹、一过性疼痛等不良反应。中药乌头具有祛风除湿、抗炎止痛之功效,乌头注射液是以乌头提取物制备的中药注射剂,本课题组前期研究证实该注射液能抑制关节液中炎症因子的分泌,具有抗炎止痛、保护软骨的作用<sup>[3]</sup>。基于此,本研究通过建立兔膝关节骨性关节炎(KOA)模型,考察乌头注射液对关节液中软骨寡聚基质蛋白(COMP)、抑癌基因p53编码蛋白(p53蛋白)以及关节软骨组织中骨形成蛋白2(BMP-2)等表达的影响,进一步从软骨细胞凋亡、软骨细胞修复因子角度探索该注射液对关节软骨的保护作用以及治疗OA的作用机制。

## 1 材料

### 1.1 仪器

2135型切片機(德国Leica公司);Moticam3000型显微摄影成像系统(美国Moticam公司);H1650R型高速台式冷冻离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);BWS-5型电热恒温箱(上海一恒科学仪器有限公司);ESJ120-4A型电子天平(沈阳龙腾电子科量仪器有限公司);CH-20型光学显微镜(日本Olympus公司);M2e型多功能酶标仪(美国Molecular Devices公司)。

### 1.2 药品与试剂

玻璃酸钠注射液(山东博士伦福瑞达制药有限公司,批号:20160409,规格:2.5 mL:25 mg);乌头注射液[上海北杰集团关东药业有限公司,批号:20160401,规格:1 mL(含乌头原碱0.62 mg)];L-半胱氨酸(美国Puritan's Pride公司,批号:500872-03);木瓜蛋白酶(河北林康生物科技有限公司,批号:2016022951);COMP、p53酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(北京成林生物公司,批号:20180210、20180218);PV-6001兔二步法检测试剂盒(兔聚合物法检测系统)(北京中杉金桥生物公司,批

号:1803F0109);10%EDTA试液(北京中山生物技术有限公司);无水乙醇(天津富宇化工厂,批号:20180105);苏木精、伊红试剂(北京索莱宝科技有限公司,批号:20180212、20180118);戊巴比妥钠(北京普博斯生物科技有限公司);0.9%氯化钠注射液(哈尔滨三联药业股份有限公司,批号:180726A01,作生理盐水使用);其余试剂均为分析纯或实验室常用规格;水为蒸馏水。

### 1.3 动物

清洁级别新西兰大耳白兔24只,雄性,5月龄,体重(2.50~2.80)kg,购自哈尔滨市松北区翔林养殖场,动物生产合格证号:SCXK(黑)2016-002。动物均适应性饲养1周后进行实验。

## 2 方法

### 2.1 分组、造模与给药

取24只兔,随机选取6只设为空白组,实验全程均不作处理;其余18只兔参照文献方法<sup>[4]</sup>进行造模:分别于第1、4、7天时于兔耳缘静脉注射3%戊巴比妥钠溶液(30 mg/kg)麻醉后,在其右后膝关节腔一次性注射造模药液[由2%木瓜蛋白酶溶液和0.03 mol/L L-半胱氨酸溶液按体积比2:1配制的混合溶液]0.1 mL/kg,共计注射3次。造模结束后继续喂养1周,若兔膝关节出现肿胀、活动障碍即可认为造模成功。

将造模成功的兔随机分为模型组、玻璃酸钠组、乌头注射液组,每组6只。参照文献方法<sup>[5]</sup>,分别在造模成功后第1、4、7天时分别于其关节腔一次性注射生理盐水、玻璃酸钠注射液、乌头注射液各0.1 mL/kg,各组兔均给药3次。3组兔继续饲养3周后,与空白组兔一同取材。

### 2.2 标本采集及处理

各组兔经耳缘静脉注射空气处死,右后膝关节周围脱毛、消毒后将1 mL生理盐水注入关节腔内冲洗,充分活动膝关节后抽取关节液。将抽取的关节液以2 000 r/min离心15 min,取上层清液,在-20℃条件下保存。

取完关节液后,切开兔右后膝关节囊,充分暴露软骨,取胫骨平台内侧软骨,用10%EDTA试液脱钙,进行修块后,脱水、透明、浸蜡、包埋、切片(厚度5 μm),以苏

木精-伊红(HE)法染色后封片。参照文献方法<sup>[6]</sup>,对HE染色切片采用PV二步法制作免疫组化标本。

### 2.3 相关指标观察与检测

2.3.1 兔膝关节软骨形态 在“2.2”项下切开兔膝关节囊并充分暴露软骨之后、取材软骨组织之前,肉眼观察关节软骨破坏情况。

2.3.2 兔膝关节软骨组织学变化及Mankin评分 取“2.2”项下各组HE染色切片,置于光镜下观察,拍摄并记录组织学变化情况;参照Mankin关节软骨病理评分标准<sup>[7]</sup>进行评分,评分越高,则病变程度越高。

2.3.3 兔膝关节液中COMP、p53蛋白含量 取“2.2”项下各组关节液上层清液样品,采用ELISA法检测COMP、p53蛋白含量,严格按照相应试剂盒说明书要求进行操作。

2.3.4 兔膝关节软骨组织中BMP-2表达情况 取“2.2”项下免疫组化标本,用显微摄影成像系统摄片(200倍),采用Image-pro plus 6.0病理图像分析系统定量分析,以积分光密度(IOD)表示蛋白相对表达量。每组兔同一部位选取6个高倍视野进行分析,取平均值。

### 2.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对实验数据进行统计处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 各组兔膝关节软骨形态观察结果

肉眼可见,空白组兔膝关节软骨表面光滑无缺损;模型组兔膝关节软骨边缘破坏,软骨面有缺损;玻璃酸钠组兔膝关节软骨表面不光滑,有少量缺损;乌头注射液组兔膝关节软骨边缘欠光滑,关节软骨面有轻微缺损。

### 3.2 各组兔膝关节软骨组织形态学观察及Mankin评分结果

光镜下可见,空白组兔膝关节软骨组织结构正常,软骨细胞分布均匀;模型组兔膝关节软骨组织结构明显不规则,软骨细胞可见明显扩大,有白泡样改变,细胞分布紊乱;玻璃酸钠组兔膝关节软骨组织结构排列不规则,软骨细胞分布紊乱;乌头注射液组兔膝关节软骨组织结构趋于正常,软骨细胞分布较均匀。各组兔膝关节软骨组织形态学显微图见图1。

与空白组比较,模型组兔膝关节软骨组织的Mankin评分显著升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,玻璃酸钠组和乌头注射液组兔膝关节软骨组织的Mankin评分均显著降低( $P < 0.05$ );玻璃酸钠组和乌头注射液组兔膝关节软骨组织的Mankin评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表1。

### 3.3 各组兔膝关节液中COMP、p53蛋白含量及膝关节软骨组织中BMP-2相对表达量检测结果

与空白组比较,模型组兔膝关节液中COMP、p53蛋白含量均显著升高,膝关节软骨组织中BMP-2相对表达

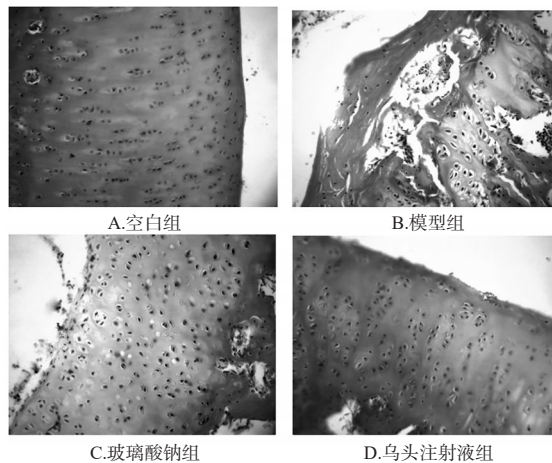


图1 各组兔膝关节软骨组织形态学显微图(HE染色,  $\times 200$ )

Fig 1 Histomorphology micrographs of knee joint cartilage tissue of rabbits in each group (HE staining,  $\times 200$ )

表1 各组兔膝关节软骨组织Mankin评分( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Mankin score of knee joint cartilage of rabbits in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Mankin评分
空白组	6	1.11 $\pm$ 0.98
模型组	6	5.02 $\pm$ 1.20*
玻璃酸钠组	6	2.90 $\pm$ 1.60*
乌头注射液组	6	2.70 $\pm$ 1.18*

注:与空白组比较, \* $P < 0.05$ ;与模型组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. blank group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, # $P < 0.05$

量显著降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,玻璃酸钠组和乌头注射液组兔膝关节液中COMP、p53蛋白含量均显著降低,膝关节软骨组织中BMP-2相对表达量均显著升高( $P < 0.05$ );乌头注射液组与玻璃酸钠组比较,上述因子含量或相对表达量差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。各组兔膝关节液中COMP、p53蛋白含量及膝关节软骨组织中BMP-2相对表达量的检测结果见表2,膝关节软骨组织中BMP-2表达显微图见图2。

### 表2 各组兔膝关节液中COMP、p53蛋白含量及膝关节软骨组织中BMP-2相对表达量( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Contents of COMP and p53 protein in joint fluid and relative expression of BMP-2 in knee joint cartilage tissue of rabbits in each group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	COMP, $\mu\text{g/L}$	p53蛋白, pg/mL	BMP-2
空白组	6	4.91 $\pm$ 0.12	1 145.29 $\pm$ 121.22	1 191.69 $\pm$ 144.78
模型组	6	8.42 $\pm$ 0.14*	1 912.55 $\pm$ 168.46*	621.39 $\pm$ 82.22*
玻璃酸钠组	6	7.05 $\pm$ 0.09*	1 685.40 $\pm$ 140.08*	865.71 $\pm$ 82.16*
乌头注射液组	6	6.85 $\pm$ 0.42*	1 745.32 $\pm$ 145.32*	931.26 $\pm$ 103.14*

注:与空白组比较, \* $P < 0.05$ ;与模型组比较, # $P < 0.05$

Note: vs. blank group, \* $P < 0.05$ ; vs. model group, # $P < 0.05$

## 4 讨论

KOA的发病机制目前尚未完全明确,有学者认为是

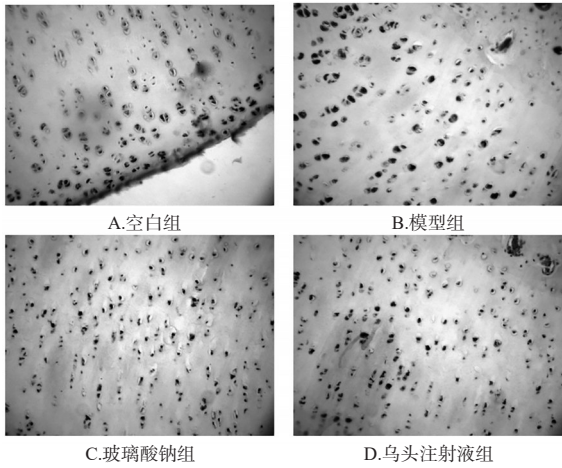


图2 各组兔膝关节软骨组织中BMP-2表达显微图(免疫组化法,×200)

Fig 2 Micrographs of BMP-2 in knee joint cartilage tissue of rabbits in each group (immunohistochemistry, ×200)

由多种因素相互作用导致生物力学紊乱引起的<sup>[8]</sup>。但现代医学认为,KOA基本的病理改变是关节软骨的损伤退变,而软骨退变主要是由细胞因子表达异常导致软骨降解造成的<sup>[9]</sup>。可见,抑制相关的骨破坏因子、促进保护因子的释放可以起到治疗KOA的作用。乌头注射液是以乌头加工减毒后提取的总生物碱制成的中药注射剂,具有抗炎、止痛、调节免疫等作用,疗效确切<sup>[10]</sup>,因此本研究对该注射液用于KOA治疗的作用和相关机制进行了考察。此外,关节腔注射玻璃酸钠注射液是目前公认的KOA临床非手术治疗方案之一,故本研究选择其作为阴性对照药物。

本研究结果显示,与空白组比较,模型组兔膝关节软骨边缘破坏,软骨面有缺损;组织病理学观察显示,膝关节软骨组织结构明显不规则,软骨细胞可见明显扩大,有白泡样改变,细胞间分布紊乱且Mankin评分显著升高,表明兔KOA模型成功建立。而采用玻璃酸钠注射液和乌头注射液干预后,与模型组比较,各给药组兔膝关节软骨表面不光滑和缺损现象均明显减轻;组织病理学观察显示,玻璃酸钠组兔软骨组织结构排列不规则、软骨细胞分布紊乱现象有所改善;乌头注射液组兔膝关节软骨组织结构趋于正常,以该组改善更为明显,表明乌头注射液能有效促进KOA模型兔的软骨生长,加快关节损伤处的修复。

软骨细胞的凋亡是骨关节炎发病的重要机制之一,且软骨细胞的代谢受到许多细胞因子的调节。p53基因是一种抑癌基因,其编码的核内磷酸化蛋白被称为p53蛋白,后者表达与骨关节炎程度密切相关<sup>[11]</sup>。张志宇等<sup>[12]</sup>研究证实,骨关节炎患者体内p53蛋白的高表达能够促进软骨细胞凋亡,引起骨关节炎的一系列临床症状。COMP是软骨非胶原蛋白的主要成分,主要功能是结合II型胶原纤维,稳定关节软骨的胶原-纤维网络,参

与调控胶原纤维的重构和软骨内成骨<sup>[13]</sup>。在关节软骨损伤时,软骨基质可降解产生COMP并释放入关节液,故关节液中COMP水平可反映关节软骨的降解破坏程度和炎症程度<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,模型组兔膝关节液中COMP和p53蛋白含量均较空白组显著升高;而玻璃酸钠组和乌头注射液组兔膝关节液上述两种因子含量较模型组均显著降低,但玻璃酸钠组与乌头注射液组比较无显著差异,提示乌头注射液可通过抑制COMP的分泌、降低p53蛋白表达而起到保护软骨的作用。

BMP是转化生长因子2β家族中的一员,是多种细胞生长和分化的多功能调节因子,可通过调控成骨过程来参与骨转换过程,具有促进软骨基质合成、抑制软骨基质降解的作用<sup>[15]</sup>。研究表明,BMP-2能够增加软骨细胞中II型胶原蛋白和蛋白多糖的合成,诱导软骨细胞分化、增殖,使软骨基质的合成增加,维持关节软骨细胞的稳定<sup>[16-17]</sup>;还可加快骨损伤后的修复进程,提高软骨组织的修复质量<sup>[18-19]</sup>。本研究结果显示,模型组兔膝关节软骨组织中BMP-2相对表达量较空白组显著降低;玻璃酸钠组和乌头注射液组BMP-2相对表达量较模型组显著升高,但玻璃酸钠组与乌头注射液组比较无显著差异,提示乌头注射液可以促进保护因子BMP-2的释放,从而促进软骨的修复。

综上所述,乌头注射液对于KOA模型兔的关节软骨病理改变有一定作用,包括改善滑膜炎、延缓关节软骨退变、保护关节等;其机制可能与抑制COMP的分泌、降低p53蛋白表达、促进BMP-2释放有关。

### 参考文献

- [1] 黄淑婷,徐建华,丁长海.炎症细胞因子及力学因素在膝关节关节炎发病机制和关节结构改变中的作用[J].安徽医学,2013,34(9):1417-1419.
- [2] 柏茂盛,赵建宁,洪叶.脂代谢与骨代谢信号通路及与骨代谢相关疾病的关系:理论进展与热点方向[J].中国组织工程研究,2018,22(20):3269-3274.
- [3] 安玉芳,李义,崔立建,等.乌头注射液关节腔注射对豚鼠膝关节炎模型兔关节液IL-1β、IL-18、NF-κB p65的影响[J].中国中医药科技,2017,24(6):736-738,封3.
- [4] 韩冠英,凌沛学,王凤山,等.不同浓度木瓜蛋白酶建立兔膝关节炎模型的比较研究[J].中国骨伤,2012,25(5):424-429.
- [5] 胡国昌.乌头注射液对兔KOA模型关节软骨中Wnt2、β-catenin表达的影响[D].哈尔滨:黑龙江省中医药科学院,2019.
- [6] 李义.乌头注射液对兔OA模型关节液NO、iNOS和软骨Col-2的影响[D].哈尔滨:黑龙江省中医药科学院,2018.
- [7] KLEEMANN RU, KROCKER MD, CEDRARO A, et al. Altered cartilage mechanics and histology in knee osteoarthritis: relation to clinical assessment (ICRS Grade) [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005, 13(11):958-963.
- [8] 马玲,贾子善,肖红雨,等.膝骨性关节炎关节腔内药物注

# 我国2009—2018年儿童药物经济学研究文献质量评价<sup>△</sup>

徐蔼琳\*,李文君,卢梦情,席晓宇<sup>△</sup>(中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心,南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)06-0718-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.06.16

**摘要** 目的:为提高我国儿童药物经济学研究水平提供参考。方法:以“儿童”“药物经济学”“成本-效果”“成本-效益”“成本-效用”“最小成本”等为关键词,检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库中2009年1月—2018年12月发表的儿童药物经济学研究文献,采用儿童药物经济学质量评价问卷对纳入文献进行质量评价,分析现有文献存在的问题并提出建议。结果与结论:共纳入儿童药物经济学研究文献140篇。发文数量总体呈增长态势,期刊分布松散;第一作者以医疗机构为主,主要涉及呼吸系统疾病以及药物治疗等。其中,15篇研究文献注明了研究角度,109篇研究时限≤1年,6篇进行了敏感性分析,多采用成本-效果分析和决策分析模型。质量评价结果显示,纳入的140篇文献在经济评价、比较方案、目标人群、产出、分析、结论等维度得分较高(0.62~1.00分),时间范围和贴现维度得分一般(分别为0.49分和0.53分),但研究视角、成本和资源使用、增量分析、敏感性分析、利益冲突等维度得分较低(0.10~0.31分)。我国儿童药物经济学研究所存在的问题集中于研究视角选取、成本与临床数据收集测算、分析方法选用等方面。建议《中国药物经济学评价指南》补充儿童药物经济学方法学内容,以指导儿童药物经济学相关研究;同时,相关学者开展儿童药物经济学研究应从明确研究视角、规范成本识别测量方法、合理选择健康产出指标、正确运用分析方法等方面进一步提升其研究质量。

**关键词** 质量评价;药物经济学;儿童;儿童药物经济学质量评价问卷;中国

## Quality Appraisal of Pediatric Pharmacoeconomic Research Literatures in China from 2009 to 2018

XU Ailin, LI Wenjun, LU Mengqing, XI Xiaoyu (Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

- 射治疗疗效评价[J].中国全科医学,2016,19(9):1067-1070.
- [9] 卫彦强,石继祥,纪斌,等.骨性关节炎发病机制的研究进展[J].医学综述,2018,24(5):838-842.
- [10] 聂晶,张立群,田颂九. HPLC法分离测定乌头注射液中苯甲酰新乌头胺的含量[J].中国药师,2003,6(1):38-39.
- [11] 张铁峰,白希壮,黄涛,等. p53在大鼠骨关节炎中的表达[J].中国医科大学学报,2005,34(5):424-425.
- [12] 张志宇,许珂,王静,等. p53在骨关节炎软骨组织中的表达及与关节软骨细胞自噬的关系研究[J].中国医学创新,2014,15(11):1-4.
- [13] 赵景新,孔令伟,魏然,等.高强度跑台运动对大鼠膝间液软骨寡聚基质蛋白水平影响[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(8):755-757.
- [14] 王晓滨,薛庆云.骨关节炎患者滑液中COMP水平与病情严重程度的相关性研究[J].中国骨与关节外科,2012,5(1):60-64.
- [15] CHEN D, ZHAO M, MUNDY GR. Bone morphogenetic proteins[J]. *Growth Factors*, 2009, 22(4):233-241.
- [16] 姜楠.从骨形态发生蛋白及其转导通路探讨补肾活血法治疗强直性脊柱炎的抗骨化作用机制研究[D].北京:北京中医药大学,2013.
- [17] 魏增永,向川,卫小春.关节镜下微骨折术及其进展[J].医学综述,2011,17(18):2784-2785.
- [18] ABEDE, BOUVARD B, MARTINEAU X, et al. Elevated hepatocyte growth factor levels in osteoarthritis osteoblasts contribute to their altered response to bone morphogenetic protein-2 and reduced mineralization capacity[J]. *Bone*, 2015. DOI: 10.1016/j.bone.2015.02.001.
- [19] 姚剑平,刘锋. BMP2/β-TCP-HA复合支架体内构建组织工程软骨的实验研究[J].江苏医药,2008,34(10):1037-1039.

<sup>△</sup> 基金项目:国家科技重大专项(民口)课题(No.2018ZX09721-003);中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目(No. CPU2018GY39)

\* 硕士研究生。研究方向:卫生经济学与医药卫生政策。E-mail: cpuxuailin@163.com

# 通信作者:讲师,博士。研究方向:卫生经济学与医药卫生政策。E-mail: cpuxixiaoyu@163.com

(收稿日期:2019-05-26 修回日期:2020-02-15)

(编辑:段思怡)