·实验研究·

电针内膝眼、犊鼻对膝骨关节炎小鼠脊髓背角神经元周围网络降解及炎性疼痛的影响

林　晴[1],黄艳峰[2,3],付长龙[2,3*]
(1.福建中医药大学骨伤学院,福建 福州 350122;
2.福建中医药大学中西医结合学院 中西医结合研究院,福建 福州 350122;
3.福建省中西医结合老年性疾病重点实验室,福建 福州 350122)

摘　要： 目的　探讨电针内膝眼(EX-LE4)、犊鼻(ST35)对膝骨关节炎(KOA)小鼠脊髓背角神经元周围网络(PNNs)降解和炎性疼痛的影响。　方法　采用随机数字表法将Cx3cr1$^{GFP+/-}$转基因小鼠分为正常组和造模组各20只。造模组于右侧膝关节腔注射碘乙酸钠(MIA)建立KOA模型;正常组右侧膝关节腔注射生理盐水。造模后第14天,将正常组随机分为假手术组和假手术＋电针组各10只;将造模组随机分为模型组和模型＋电针组各10只。假手术＋电针组和模型＋电针组给予电针右侧内膝眼和犊鼻穴,每次15 min,每日1次,5次为1个疗程,共干预2个疗程;假手术组和模型组仅进行同等条件抓取固定,不予电针干预。干预结束后检测机械缩足阈值(PWT)和热痛缩足潜伏期(PWL)进行疼痛行为学评估;Micro-CT观察膝关节结构变化;ELISA检测血清白细胞介素-1β(IL-1β)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量;免疫荧光染色观察绿色荧光蛋白(GFP)与离子钙衔接分子1(Iba1)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、少突胶质细胞转录因子2(Olig2)、甘露糖受体C型1(MRC1)荧光信号的共定位情况,鉴定GFP荧光特异性;观察GFP^{+}脊髓背角小胶质细胞形态变化;聚集蛋白聚糖(aggrecan)免疫荧光染色检测aggrecan平均灰度值以评价PNNs完整性。　结果　Micro-CT结果显示:假手术组和假手术＋电针组右侧膝关节表面光滑平整;模型组右侧膝关节发生破坏,关节表面凹凸不平;模型＋电针组右侧膝关节破坏程度无明显改善。免疫荧光染色结果显示:GFP特异性表达在Iba1,不表达于Olig2、GFAP以及MRC1中。脊髓背角小胶质细胞形态学比较:假手术组小胶质细胞多呈静息状态,胞体较小,突起细长且分支较多;假手术＋电针组小胶质细胞形态未见明显活化改变;模型组小胶质细胞呈明显活化样改变,表现为胞体肥大、突起缩短、分支减少,并逐渐呈阿米巴样转变;模型＋电针组小胶质细胞活化样改变较模型组减轻,突起回缩现象有所改善。与假手术组比较,模型组PWT和PWL均明显降低($P<0.05$),血清IL-1β和TNF-α含量均明显升高($P<0.05$),脊髓背角aggrecan平均灰度值明显降低($P<0.05$);假手术组和假手术＋电针组PWT和PWL,血清IL-1β和TNF-α含量以及脊髓背角aggrecan平均灰度值差异均无统计学意义($P>0.05$)。与模型组比较,模型＋电针组PWT和PWL均明显升高($P<0.05$),血清IL-1β和TNF-α含量均明显降低($P<0.05$),脊髓背角aggrecan平均灰度值明显升高($P<0.05$)。　结论　电针干预内膝眼和犊鼻穴可改善MIA诱导KOA模型小鼠疼痛行为和炎症反应,并可能通过抑制脊髓背角小胶质细胞过度活化和减轻神经元周围网络降解来发挥镇痛作用。

关键词：膝骨关节炎;电针;炎性疼痛;神经元周围网络;脊髓背角;小胶质细胞;Cx3cr1$^{GFP+/-}$转基因小鼠

膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)是中老年人常见的慢性骨关节疾病,其患病率随人口老龄化逐渐增加[1],主要病变部位包括软骨、软骨下骨及滑膜[2],而疼痛为其典型症状[3]。KOA疼痛治疗方案主要包括口服非甾体抗炎药和关节腔注射糖皮质激素、透明质酸等药物疗法,电针、热敷和运动疗法等非药物疗法,以及关节置换术等手术疗法[4-6]。但目前尚无治疗KOA疼痛的特效药。小胶质细胞是脊髓中主要的巨噬细胞,可以响应KOA疼痛伤害性输入,促进持续性的中枢神经系统痛觉敏化[7],并由静息态转为活化态,释放白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等促炎因子,增强神经元兴奋性[8]。最新研究显示,过度活化的小胶质细胞可降解脊髓背角神经元周围网络(perineuronal nets,PNNs),通过减少抑制性输入,增强疼痛行为[9],提示小胶质细胞介导PNNs降解可能在KOA疼痛调控中发挥关键作用。临床试验表明,电针内膝眼和犊鼻穴可有效缓解患者的疼痛症状,改善KOA疼痛评分[10],但是其镇痛的中枢作用机制仍有待深入研究。因此本研究选择Cx3cr1$^{GFP+/-}$转基因小鼠特异性荧光标记小胶质细胞,以碘乙酸钠(MIA)诱导的KOA疼痛小鼠为研究对象,观察脊髓背角小胶质细胞形态及PNNs完整性变化,并探讨电针内膝眼和犊鼻穴对KOA炎性疼痛及脊髓背角PNNs降解的影响,为临床电针治疗KOA疼痛提供新的实验依据。

1　实验材料

1.1　实验动物　6～8周龄健康SPF级雄性

收稿日期：2026-05-20;**接受日期：**2026-06-27
基金项目：福建省自然科学基金项目(2026J001904);福建中医药大学高层次人才项目(X2024003-人才)
通信作者：付长龙,E-mail:993001232@qq.com
DOI：10.13260/j.cnki.jfjtcm.2026.08004

$Cx3cr1^{GFP+/-}$转基因小鼠40只，体质量（25±5）g，购自美国Jackson研究所，合格证号：SCXK（沪）2017-0010；饲养于福建中医药大学实验动物中心，实验动物使用许可证号：SYXK（闽）[2019-0007]。实验动物中心满足动物饲养基本条件：室温22～26 ℃，相对湿度40%～70%，小鼠分笼饲养，给予自由饮水。本实验经福建中医药大学实验动物伦理委员会批准（审批号：FJTCMIACUC2023275）。

1.2 实验试剂 IL-1β ELISA试剂盒（货号：E-EL-M0037c）、TNF-α ELISA试剂盒（货号：E-EL-M3063）均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司；聚集蛋白聚糖（aggrecan）抗体（美国Millipore公司，货号：AB1031）；离子化钙结合适配分子1（Iba1）抗体（货号：ab178846）、胶质纤维酸性蛋白（GFAP）抗体（货号：ab68428）、少突胶质细胞转录因子2（Olig2）抗体（货号：ab109186）均购自美国Abcam公司；甘露糖受体C型1（MRC1）抗体（美国R&D公司，货号：AF2535）。

1.3 实验仪器 电子针疗仪（苏州医疗用品厂有限公司，型号：SDZ-IIB）；热刺痛仪（安徽正华生物仪器设备有限公司，型号HZ-200）；电子触觉测量仪[未期生命科技（上海）有限公司，型号：38450]；激光共聚焦实时成像分析系统（美国PerkinElmer公司，型号：UltraVIEWVOX）；高速冷冻离心机（德国Eppendorf公司，型号：5417R）；micro-CT扫描仪（广州中科恺盛医疗科技有限公司，型号：ZKKS-MCT-Sharp）。

2 实验方法

2.1 分组、造模及干预 采用随机数字表法将$Cx3cr1^{GFP+/-}$转基因小鼠分为正常组和造模组各20只。造模组于右侧膝关节腔注射10 μL 10 mg/mL MIA溶液建立KOA模型；正常组右侧膝关节腔注射等体积生理盐水。造模后第14天，将正常组随机分为假手术组和假手术＋电针组各10只；将造模组随机分为模型组和模型＋电针组各10只。假手术＋电针组和模型＋电针组给予电针干预，取右侧内膝眼和犊鼻穴，使用0.5寸一次性无菌毫针垂直刺入3～5 mm，连接电子针疗仪，参数为2 Hz/10 Hz疏密波、1 mA，每次15 min，每日1次，5次为1个疗程，共干预2个疗程；假手术组和模型组仅进行同等条件抓取固定，不予电针干预。

2.2 疼痛行为学检测 干预结束后应用电子触觉测量仪检测机械缩足阈值（paw withdrawal threshold，PWT），垂直刺激小鼠后跖部，出现舔足、退缩或撤足等阳性反应时记录刺激强度；应用热刺痛仪检测热痛缩足潜伏期（paw withdrawal latency，PWL），设置辐射热源强度为35档，对准小鼠后跖部，出现阳性反应时记录反应时间。每只小鼠均重复测量3次，每次间隔5 min，取平均值作为最终结果。

2.3 Micro-CT观察膝关节结构 干预结束后将小鼠固定于小动物micro-CT的检查槽中进行扫描，扫描条件设置为：电压60 kV，电流666 μA，分辨率50 μm，扫描时间30 min。获得不同断面的图片后进行图像二值化，对膝关节扫描图片进行三维图像重构。

2.4 取材 各组小鼠完成相应干预后，取材前12 h禁食不禁水。5%异氟烷麻醉后，采用眼球取血法采集小鼠血液，室温静置1 h后，3 000 r/min离心10 min，取上清，再于4 ℃下12 000 r/min离心10 min，取上清分装至1.5 mL离心管中，用于ELISA检测；小鼠麻醉后进行心脏灌注，先灌注约40 mL PBS溶液，再灌注约20 mL 4%多聚甲醛，灌注结束后取L_3～L_5段脊髓，用于免疫荧光染色。

2.5 ELISA检测血清IL-1β、TNF-α含量 按照试剂盒说明书操作，将标准品及样品加入酶标板中，于37 ℃孵育90 min；随后依次加入IL-1β或TNF-α抗体工作液、ABC工作液、TMB显色液及终止液。反应结束后，使用酶标仪在450 nm波长下测定吸光度值，通过标准曲线计算血清IL-1β、TNF-α含量。

2.6 免疫荧光染色检测 脊髓组织经4%多聚甲醛固定，蔗糖梯度脱水，冰冻包埋并切成25 μm切片。PBS溶液清洗后，用含0.3% Triton X-100的BSA室温封闭30 min。加入aggrecan、MRC1、GFAP、Iba1和Olig2抗体（均1∶500）于4 ℃过夜。次日加入荧光二抗室温避光孵育1 h，DAPI封片后用激光共聚焦显微镜拍摄。观察绿色荧光蛋白（GFP）与Iba1、GFAP、Olig2、MRC1荧光信号的共定位情况，鉴定GFP荧光特异性；采集右侧脊髓背角Ⅰ层GFP^+小胶质细胞图像，并结合局部放大及ImageJ骨架化处理，观察其胞体大小、突起长度及分支变化；采用aggrecan免疫荧光染色评价PNNs完整性，运用ImageJ测量右侧脊髓背角Ⅰ层感兴趣区域（ROI）的aggrecan平均荧光强度，以平均灰度值（AU）表示。图像采集参数在各组间保持一致，每组随机选取3只小鼠，每只选取1个代表性视野进行分析，每只小鼠作为1个生物学重复。

2.7 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行数据处理。采用Shapiro-Wilk检验对各组数据进行正态性检验，并采用Levene检验进行方差齐性检验。计量资料符合正态分布以（$\bar{x}\pm s$）表示，方差齐者采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t法；方差不齐者采用Welch方差分析，组间两两比较采用Games-Howell法。不符合正态分布以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用Kruskal-Wallis H检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

3　结　果

3.1　4 组 PWT 和 PWL 比较　与假手术组比较，模型组 PWT 和 PWL 均明显降低（$P<0.05$）；假手术组和假手术＋电针组 PWT 和 PWL 差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与模型组比较，模型＋电针组 PWT 和 PWL 均明显升高（$P<0.05$）。见表 1。

3.2　4 组膝关节形态比较　假手术组和假手术＋电针组右侧膝关节表面光滑平整；模型组右侧膝关节发生破坏，关节表面凹凸不平；模型＋电针组右侧膝关节破坏程度无明显改善。见图 1。

表 1　4 组 PWT 和 PWL 比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	PWL/s	PWT/g
假手术组	5	24.11±1.19	17.26±1.64
假手术＋电针组	5	23.43±1.63	17.94±0.91
模型组	5	6.56±1.14[1)]	5.84±0.85[1)]
模型＋电针组	5	15.61±2.61[2)]	10.14±0.98[2)]

注：与假手术组比较，1）$P<0.05$；与模型组比较，2）$P<0.05$。

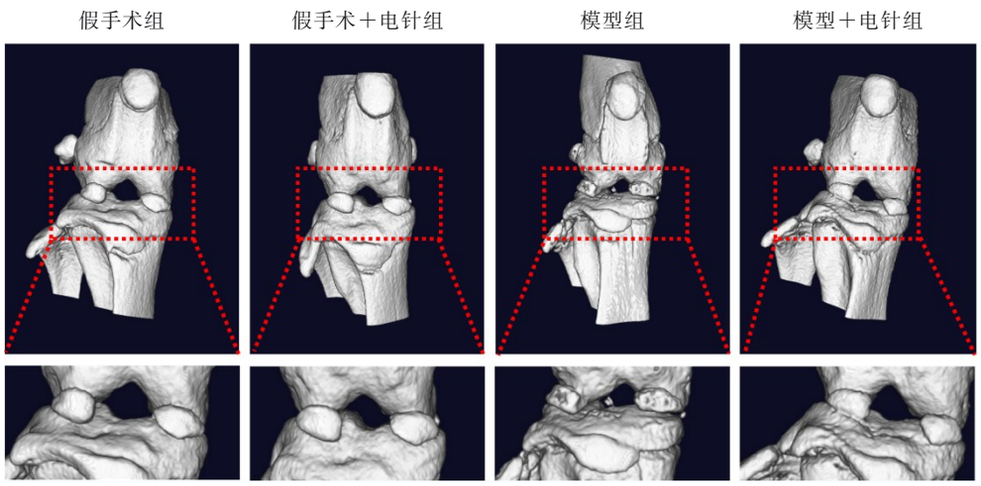


图 1　4 组膝关节 Micro-CT 图

3.3　4 组血清 IL-1β 和 TNF-α 含量比较　与假手术组比较，模型组血清 IL-1β 和 TNF-α 含量均明显升高（$P<0.05$）；假手术组和假手术＋电针组血清 IL-1β 和 TNF-α 含量差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与模型组比较，模型＋电针组血清 IL-1β 和 TNF-α 含量均明显降低（$P<0.05$）。见表 2。

表 2　4 组血清 IL-1β 和 TNF-α 含量比较（$\bar{x}\pm s$）　pg/mL

组别	n	IL-1β	TNF-α
假手术组	5	17.39±8.99	22.35±6.17
假手术＋电针组	5	12.78±1.53	17.33±1.04
模型组	5	86.53±11.96[1)]	72.28±4.85[1)]
模型＋电针组	5	53.56±6.88[2)]	59.65±3.87[2)]

注：与假手术组比较，1）$P<0.05$；与模型组比较，2）$P<0.05$。

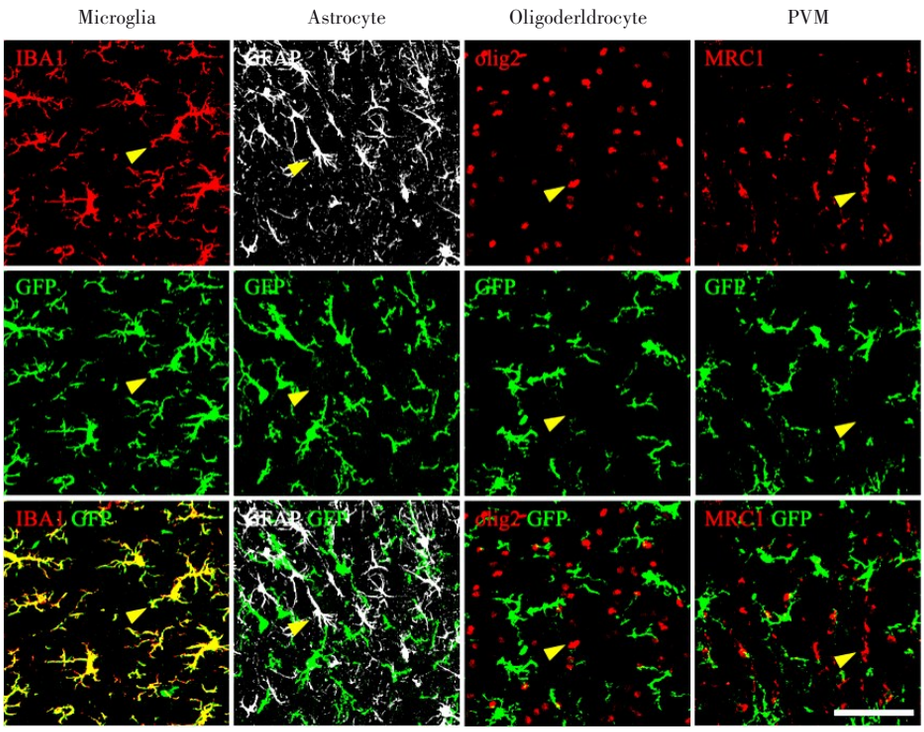
3.4　转基因小鼠 GFP 荧光特异性　$Cx3cr1^{GFP+/-}$ 转基因小鼠携带标记小胶质细胞的 GFP，结果可见：GFP 特异性表达在小胶质细胞标记物 Iba1，不表达于少突胶质细胞标记物 Olig2、星形胶质细胞标记物 GFAP 以及血管旁巨噬细胞标记物 MRC1 中。见图 2。

3.5　4 组脊髓背角小胶质细胞形态比较　假手术组小胶质细胞多呈静息状态，胞体较小，突起细长且分支较多；与假手术组比较，假手术＋电针组小胶质细胞形态未见明显活化改变；模型组小胶质细胞呈明显活化样改变，表现为胞体肥大、突起缩短、分支减少，并逐渐呈阿米巴样转变；模型+电针组小胶质细胞活化样改变较模型组减轻，突起回缩现象有所改善。见图 3。

3.6　4 组脊髓背角 aggrecan 荧光情况比较　与假手术组比较，模型组脊髓背角 aggrecan 平均灰度值明显降低（$P<0.05$）；假手术组和假手术＋电针组脊髓背角 aggrecan 平均灰度值差异无统计学意义（$P>0.05$）。与模型组比较，模型＋电针组脊髓背角 aggrecan 平均灰度值明显升高（$P<0.05$）。见图 4。

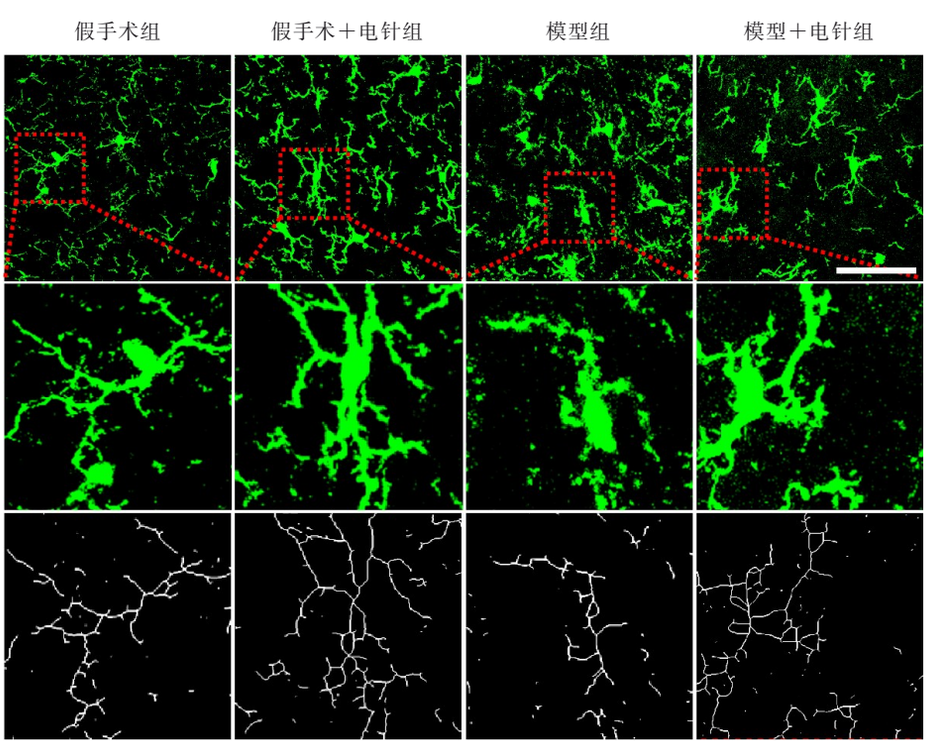
4　讨　论

KOA 疼痛属于中医“痹证”范畴[11]。《素问·痹论》曰：“风寒湿三气杂至，合而为痹也”，提示风寒湿邪入侵筋骨，瘀血阻滞经络，不通则痛，故 KOA 以痹痛为主要症状。内膝眼与犊鼻是治疗 KOA 疼痛频次最高的 2 个穴位[12]，内膝眼穴位于髌骨下方与髌韧带内侧凹陷中，属于经外奇穴和 KOA 局部穴位，主治膝痹病、鹤膝风、腿痛等；犊鼻穴位于髌骨与髌韧带外侧凹陷处，归属于足阳明胃经，主治膝痛、下肢痿痹等。电针内、犊鼻在发挥行气活血、通络止痛作用的同时，可进一步增强针刺的治疗作用，对膝关节肿胀及关节僵硬起到改善作用[13-14]，但是其镇痛的中枢作用机制仍有待深入研究。



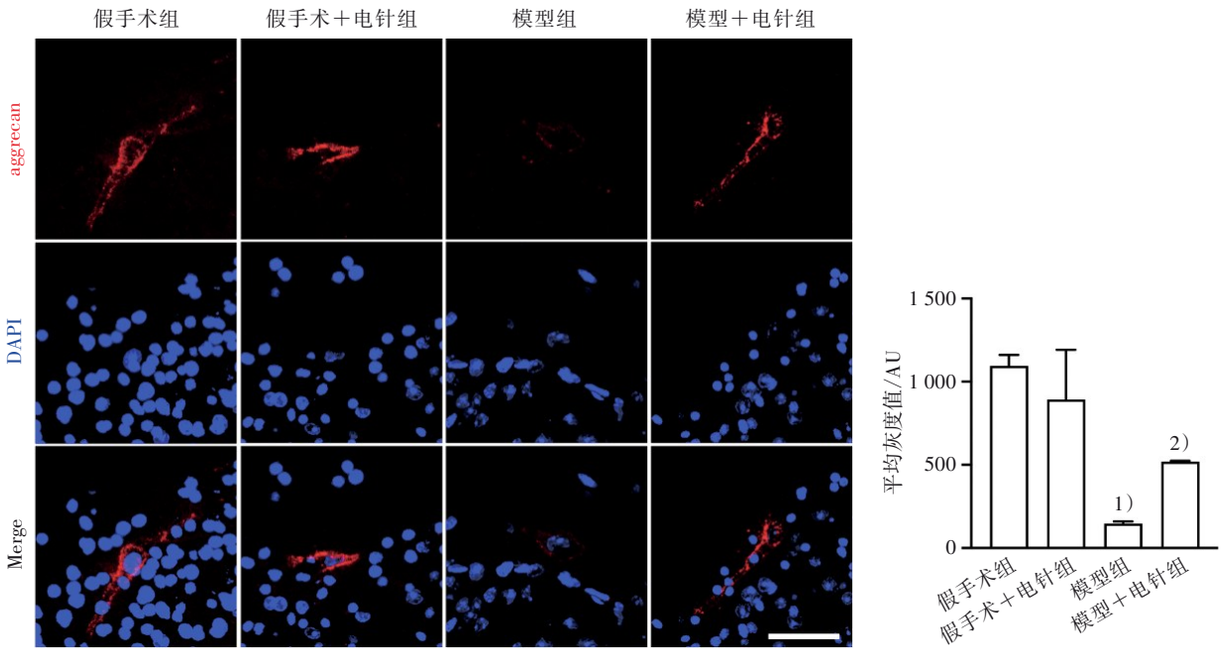
注：scale bar＝100 μm。

图 2　Cx3cr1$^{GFP+/-}$转基因小鼠 GFP 荧光特异性染色图



注：scale bar＝100 μm。

图 3　4 组脊髓背角小胶质细胞形态荧光染色图



注：红色荧光为 aggrecan 标记信号，柱状图为 aggrecan 平均荧光强度定量结果。scale bar＝100 μm。与假手术组比较，1）$P<0.05$；与模型组比较，2）$P<0.05$。

图 4　4 组脊髓背角 aggrecan 荧光情况比较

KOA 疼痛的发生和维持并非仅由外周组织损伤决定，还与外周伤害性输入持续增强、脊髓背角神经免疫反应异常及中枢敏化密切相关[15]。KOA 中关节软骨、软骨下骨及滑膜等组织损伤可诱导局部炎症反应，IL-1β、TNF-α 等炎症因子升高，持续激活外周伤害性感受器，并将疼痛信号传入脊髓背角[16]。长期伤害性输入可进一步诱导脊髓背角小胶质细胞出现活化样改变，促进炎症介质释放，增强神经元兴奋性，从而参与疼痛的持续和放大[17]。本研究结果显示，MIA 诱导 KOA 模型小鼠出现痛觉敏化，血清 IL-1β 和 TNF-α 水平升高，同时脊髓背角 GFP^+ 小胶质细胞表现出胞体肥大、突起缩短及分支减少等活化样形态改变，提示外周炎症反应与脊髓背角神经免疫调控异常可能共同参与 KOA 炎性疼痛过程。电针干预后，模型＋电针组小鼠痛觉敏化减轻，血清炎症因子水平下降，小胶质细胞活化样形态有所改善，提示电针缓解 KOA 炎性疼痛可能与调节外周炎症反应及减轻脊髓背角神经免疫反应有关。同时，micro-CT 结果显示模型组和模型＋电针组小鼠右侧膝关节均存在关节面破坏及表面不平，提示电针虽可改善 KOA 疼痛行为和炎症反应，但在本实验周期内并未明显逆转 MIA 诱导的关节器质性结构损伤，其作用可能主要体现为镇痛、抗炎及神经免疫调节。

PNNs 是中枢神经系统细胞外基质的重要组成部分，主要由蛋白聚糖、透明质酸、连接蛋白等成分构成，在稳定突触联系、限制异常突触可塑性及维持神经环路兴奋或抑制平衡中发挥重要作用[18]。aggrecan 是 PNNs 的重要核心蛋白成分，因此可作为观察 PNNs 完整性变化的标志物之一[19]。脊髓背角Ⅰ层 PNNs 与痛觉投射神经元及其抑制性突触输入关系密切，其结构完整性对于维持脊髓伤害感受环路稳定具有重要意义。TANSLEY 等[9]研究发现，周围神经损伤后，小胶质细胞可介导脊髓背角Ⅰ层 PNNs 降解，减少抑制性突触输入，增强脊髓痛觉投射神经元活动，并促进疼痛行为发生，提示细胞外基质结构重塑可能是神经免疫调控参与慢性疼痛的重要环节，但是该作用机制是否参与调节 KOA 疼痛仍未清楚。

本研究以 MIA 诱导的 KOA 炎性疼痛模型为对象，将“小胶质细胞-PNNs-疼痛”调控这一机制线索延伸至 KOA 疼痛研究领域。本研究观察到，模型组小鼠脊髓背角 aggrecan 平均荧光强度降低，提示 aggrecan 标记的 PNNs 完整性下降；电针干预后，模型＋电针组 aggrecan 平均荧光强度升高，并伴随疼痛行为改善、血清炎症因子水平降低及小胶质细胞活化样形态减轻。上述结果提示，电针缓解 KOA 炎性疼痛可能不仅与外周炎症反应下降有关，也可能与减轻脊髓背角神经免疫反应、减轻 PNNs 降解有关。

综上，电针干预内膝眼和犊鼻穴可改善 MIA 诱导 KOA 模型小鼠疼痛行为，降低血清炎症因子水平，并可能通过抑制脊髓背角小胶质细胞过度活化，减轻 PNNs 降解，参与缓解 KOA 炎性疼痛，为电

针调控KOA疼痛的中枢机制提供了初步实验依据，但其具体因果关系仍需进一步验证。本研究仍存在一定局限：实验未设置假针刺组或单纯针刺组，尚不能完全排除针刺机械刺激、穴位特异性及应激因素干扰；未纳入冷板实验、丙酮挥发实验或冷足底刺激实验等冷痛敏、冷缩足相关检测，因此尚不能直接反映KOA风寒湿痹证中“遇寒加重”相关的冷痛觉敏化特征；小胶质细胞活化和PNNs完整性评价主要基于形态学观察及aggrecan染色，缺乏相关分子指标和WFA标记验证；同时本研究结果主要反映各指标间的相关性，尚不能证明PNNs变化在电针镇痛中的因果作用，且样本量未进行正式效能估算。后续研究将进一步完善对照设计，结合寒湿暴露或风寒湿痹证相关模型，补充冷痛敏行为学评价，并结合结构定量、PNNs特异性干预及小胶质细胞功能调控等实验深入验证。

参考文献

[1] JOHNSON C A, WHITE C C, KUNKLE B F, et al. Effects of the obesity epidemic on total hip and knee arthroplasty demographics [J]. J Arthroplasty, 2021, 36(9): 3097-3100.

[2] 赵盾，祁令臣，徐金凡，等. 膝骨关节炎疼痛领域热点与前沿的可视化分析[J]. 中国组织工程研究，2025，29(15)：3280-3289.

[3] 唐天然，李圣节，刘丹丹，等. 针刺通过调控感觉神经元中的Piezo2-巨噬细胞互作改善小鼠骨关节炎疼痛的实验研究[J]. 中国康复医学杂志，2026，41(5)：684-692.

[4] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee [J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(2): 220-233.

[5] GÖKÇEOĞLU Y S, YAPTI M, ÖNCEL F, et al. Comparative efficacy of intra-articular platelet-rich plasma, hyaluronic acid, corticosteroids, and NSAIDs for knee osteoarthritis: a retrospective cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2025, 104(40): e44929.

[6] 郑祥，高颂爱，尤浩，等. 电针可改善骨关节炎大鼠的关节炎症和运动功能：基于调控Wnt-7B/β-catenin信号通路[J]. 南方医科大学学报，2023，43(4)：590-596.

[7] LÜTOLF R, ROSNER J, CURT A, et al. Indicators of central sensitization in chronic neuropathic pain after spinal cord injury [J]. Eur J Pain, 2022, 26(10): 2162-2175.

[8] CORNELL J, SALINAS S, HUANG H Y, et al. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory [J]. Neural Regen Res, 2022, 17(4): 705-716.

[9] TANSLEY S, GU N, GUZMÁN A U, et al. Microglia-mediated degradation of perineuronal nets promotes pain [J]. Science, 2022, 377(6601): 80-86.

[10] 朱定钰，徐欣，张霖云，等. 电针透穴法治疗风寒湿痹型膝骨性关节炎的临床观察[J]. 按摩与康复医学，2021，12(11)：13-15.

[11] 兰向东，杨家祥，韩允，等. 从筋骨肉并重论治膝骨关节炎[J]. 中医杂志，2022，63(8)：794-797.

[12] 林晴. 膝骨关节炎外周敏化的发生机制及中医药防治研究进展[J]. 中医正骨，2025，37(12)：43-48.

[13] LIU S F, CHEN Q D, ZHANG Q G, et al. Electroacupuncture combined with extracorporeal shock wave therapy improves pain symptoms and inflammatory factor levels in knee osteoarthritis patients [J]. Heliyon, 2023, 9(10): e20771.

[14] 陈瑜，贾叶娟，吕九亨，等. 不同刺灸法治疗膝骨关节炎的临床疗效观察[J]. 针刺研究，2020，45(7)：569-573.

[15] OHASHI Y, UCHIDA K, FUKUSHIMA K, et al. Mechanisms of peripheral and central sensitization in osteoarthritis pain [J]. Cureus, 2023, 15(2): e35331.

[16] WOOD M J, MILLER R E, MALFAIT A M. The genesis of pain in osteoarthritis: inflammation as a mediator of osteoarthritis pain [J]. Clin Geriatr Med, 2022, 38(2): 221-238.

[17] TRAN P B, MILLER R E, ISHIHARA S, et al. Spinal microglial activation in a murine surgical model of knee osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(5): 718-726.

[18] TEWARI B P, WOO A M, PRIM C E, et al. Astrocytes require perineuronal nets to maintain synaptic homeostasis in mice [J]. Nat Neurosci, 2024, 27(8): 1475-1488.

[19] OTSUKA M Y, ESSEL L B, SINHA A, et al. Aggrecan immobilizes to perineuronal nets through hyaluronan-dependent and hyaluronan-independent binding activities [J]. J Biol Chem, 2025, 301(6): 108525.