

丁振禹,何耀华.阿托伐他汀对 ApoE^{-/-}小鼠关节损伤的保护作用[J].中国比较医学杂志,2021,31(1):16-21.
Ding ZY, He YH. The protective effect of atorvastatin on joint injury in ApoE^{-/-} mice [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(1): 16-21.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.01.003

阿托伐他汀对 ApoE^{-/-}小鼠关节损伤的保护作用

丁振禹,何耀华*

(上海交通大学附属第六人民医院骨科,上海 200233)

【摘要】 目的 观察阿托伐他汀对 ApoE^{-/-}小鼠关节损伤的保护作用。方法 将40只 ApoE^{-/-}小鼠随机分为模型组和药物组,高脂饲料喂养,药物组给予阿托伐他汀 10 mg/(kg·d)灌胃,模型组给予等量生理盐水灌胃。20只对照组 C57BL/6J 小鼠普通饲料喂养。全自动生化分析仪检测血脂变化,ELISA 方法检测血清 IL-6、TNF- α 水平,取膝关节组织标本做 HE 染色、番红 O-固绿染色观察组织形态学变化,透射电镜观察软骨细胞超微结构变化。结果 与模型组相比,阿托伐他汀干预药物组血清 TC、TG 和 LDL-C 均明显下降 ($P < 0.01$),而 HDL-C 水平升高 ($P < 0.01$),血清炎症因子 IL-6 和 TNF- α 明显下降 ($P < 0.01$),软骨细胞超微结构的损伤明显改善,膝关节滑膜炎症细胞浸润减少,软骨组织结构损伤和骨化程度明显减轻,显著延缓疾病进程。结论 阿托伐他汀可通过调节血脂和下调炎症因子对 ApoE^{-/-}小鼠关节损伤产生保护作用。

【关键词】 阿托伐他汀;血脂;炎症因子;关节损伤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021) 01-0016-06

The protective effect of atorvastatin on joint injury in ApoE^{-/-} mice

DING Zhenyu, HE Yaohua*

(Department of Orthopedics, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Objective To observe the protective effect of atorvastatin on joint injury in ApoE^{-/-} mice. **Methods** Forty ApoE^{-/-} mice were randomly divided into a model group and a drug group. All mice were fed a high-fat diet. The drug group received atorvastatin 10 mg/(kg·d), and the model group received the same amount of normal saline. Twenty normal C57BL/6J mice (control group) were fed a normal diet. We used an automatic biochemical analyzer to detect changes in blood lipids, and ELISA was used to detect serum IL-6 and TNF- α concentrations. Knee joint tissue samples were harvested for HE staining and safranin O-fast green staining to observe tissue morphological changes, and transmission electron microscopy was used to observe chondral ultrastructural changes. **Results** Compared with the model group, serum TC, TG, and LDL-C concentrations in the atorvastatin (drug) group were significantly decreased ($P < 0.01$), while HDL-C concentrations increased ($P < 0.01$), and the serum inflammatory factors, IL-6 And TNF- α decreased significantly ($P < 0.01$). Chondral ultrastructural damage improved significantly with atorvastatin. Inflammatory cell infiltration in the synovial membrane of the knee joint decreased, as did the degree of cartilage tissue structural damage and ossification, which significantly delayed the disease process. **Conclusions** Atorvastatin can protect against joint damage in ApoE^{-/-} mice by regulating blood lipids and down-regulating inflammatory factors.

【Keywords】 atorvastatin; blood lipids; inflammatory factors; joint injury

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81871755)。

【作者简介】 丁振禹(1989—)男,博士,骨科医师,研究方向:骨、关节、软组织损伤修复。E-mail: d_zhenyu@126.com

【通信作者】 何耀华(1970—)男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:骨、关节、软组织损伤修复。E-mail: heyaohua@sjtu.edu.cn

骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 是一种常见的关节退行性疾病,肥胖的中老年人发病率比较高^[1-2]。OA 发病机制复杂,而且发病后随着疾病进展病理改变难以逆转,因此 OA 的早期有效预防和治疗,延缓疾病进程尤其重要。流行病学资料调查显示 OA 与肥胖、脂质代谢紊乱及炎症因素密切相关,脂代谢异常会促进骨关节炎的发展^[3],因此通过改善血脂水平、减少炎症发生可能是预防和治疗 OA 的一种重要措施。研究发现阿托伐他汀除降低血脂外,还具有抗炎、抗氧化、改善血管内皮细胞的功能,发挥重要的抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 作用^[4],但其在 OA 发生发展的作用研究较少。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 参与脂蛋白代谢和转化过程, ApoE 基因突变或缺失,会导致人和动物血脂代谢紊乱,血脂水平升高。ApoE 基因敲除 (apolipoprotein E-knockout, ApoE^{-/-}) 小鼠模型已被广泛应用于高血脂及相关疾病的研究。本实验选择 ApoE^{-/-}小鼠加喂养高脂饲料诱导构建高脂血症动物模型,以血脂、血清炎症因子 IL-6、TNF- α 及膝关节组织病理学变化为指标,观察阿托伐他汀干预治疗对 ApoE^{-/-}小鼠关节损伤的保护作用,为他汀类药物的作用应用于 OA 的预防治疗奠定良好基础。

1 材料和方法

1.1 实验动物

6 周龄 SPF 级雄性 ApoE^{-/-}小鼠 40 只,6 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 20 只,两批小鼠体重均为 18~22 g,均购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司 [SCXK(沪)2018-0006],动物饲养于上海市第六人民医院动物实验室 [SYXK(沪)2016-0020],动物实验通过上海市第六人民医院动物福利伦理委员会批准 (NO:2019-0058)。实验研究过程中遵循替代、减少、优化的 3R 原则。

1.2 主要试剂与仪器

阿托伐他汀片 (每片 20 mg,辉瑞制药有限公司,批号 DG4709);小鼠白介素-6 (IL-6) ELISA 试剂盒 (D721022-0048)、小鼠肿瘤坏死因子 α (TNF- α) ELISA 试剂盒 (D721026-0048) 均购自生工生物工程 (上海) 股份有限公司;番红 O-固绿染液 (GI374) 购自 Solarbio 公司。

全自动生化分析仪 (roche cobas 8000); Olympus-BX51 光学显微镜 (日本 Olympus 公司); HT7500 电镜 (日本 HITACHI 公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组、给药和模型建立

选取 6 周龄 ApoE^{-/-}雄性小鼠 40 只,随机分为模型组和药物组,高脂饲料喂养 (脂肪 21%+胆固醇 0.15%+基础饲料 78.85%),药物组阿托伐他汀 10 mg/(kg·d) (生理盐水溶解) 灌胃,模型组等量生理盐水灌胃。对照组选取 20 只同龄 C57BL/6J 雄性小鼠,普通饲料喂养。

1.3.2 标本取材及处理

每组小鼠分别喂养至 18 周和 30 周各取 10 只,腹腔麻醉,左心室取血检测血清指标;剪取膝关节部位组织标本用于 HE 染色、番红 O-固绿染色;打开膝关节腔,取胫骨平台软骨做电镜检测。

1.3.3 血清指标检测

取动物全血室温下静置 2 h,3000 r/min 离心 10 min,收集血清。全自动生化分析仪检测总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 含量。按照 ELISA 试剂盒说明书操作步骤,酶标仪检测样本 OD 值,计算血清 IL-6、TNF- α 的浓度。

1.3.4 HE 和番红 O-固绿染色

各组小鼠膝关节标本,室温条件下 4% 多聚甲醛固定 3 d,然后 10% EDTA 溶液中浸泡脱钙,每 5 d 换液一次,室温下脱钙 4 周。用流水冲洗,石蜡包埋,组织连续切片厚度 5 μ m。

(1) HE 染色

膝关节组织切片二甲苯常规脱蜡处理;苏木素染色 10 min,伊红染色 30 min,梯度乙醇脱水各 10 s;二甲苯 I 溶液、二甲苯 II 溶液、二甲苯 III 溶液各 10 min;中性树胶封片,显微镜下观察膝关节组织学变化。

(2) 番红 O-固绿染色

膝关节组织切片常规二甲苯脱蜡、乙醇梯度脱水;1% 固绿染色 1.5 min,0.1% 乙酸分化 10 s,再入 0.5% 番红 O 染色 1 min;95% 乙醇溶液分色 30 s,蒸馏水冲洗 3 min,常规乙醇梯度脱水、二甲苯透明、中性树胶封片,显微镜下观察膝关节软骨内蛋白多糖 (染色下呈红色) 的丢失情况以及膝关节软骨组织结构破坏的程度。

1.3.5 电镜

切取膝关节胫骨平台全层软骨组织,组织修块

约 1 mm^3 , 先置于 3% 戊二醛前固定 2 h (4℃); 再后固定于 1% 锇酸 2 h (4℃), 梯度乙醇及丙酮脱水, Epon812 包埋, 半薄切片定位, 超薄切片 70 nm, 醋酸双氧铀-枸橼酸铅双染色, 透射电镜观察软骨组织超微结构。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件, 计量资料用平均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间均数比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠血脂水平

18 周龄和 30 周龄小鼠, 与对照组比较, 模型组血清 TC、TG 和 LDL-C 均升高 ($P < 0.01$), HDL-C 降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 药物组给予阿托伐他汀干预治疗后血清 TC、TG 和 LDL-C 均明显下降 ($P < 0.01$), 而 HDL-C 水平升高 ($P < 0.01$)。30 周和 18 周小鼠相同组内血脂水平比较无统计学意义。见表 1。

2.2 各组小鼠血清炎症因子水平

18 周龄和 30 周龄小鼠, 与对照组比较, 模型组血清 IL-6 和 TNF- α 均升高 ($P < 0.01$); 与模型组比

较, 药物组给予阿托伐他汀干预治疗后血清 IL-6 和 TNF- α 均下降 ($P < 0.01$); 30 周模型组和药物组小鼠血清 IL-6 和 TNF- α 水平均高于 18 周相同组水平 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 HE 染色

18 周龄小鼠, 对照组膝关节软骨结构完整, 表面光滑, 滑膜无炎症细胞浸润; 模型组关节软骨面粗糙, 软骨细胞排列紊乱、数量减少, 滑膜有炎症细胞浸润, 关节腔内有赘生物形成; 药物组较模型组关节损伤明显减轻, 关节软骨表面光滑, 结构完整, 软骨细胞数量减少, 滑膜未见明显病理学改变。见图 1。

2.4 电镜

18 周龄小鼠, 对照组膝关节软骨细胞呈椭圆形, 细胞表面有丰富的微绒毛样突起, 细胞核完整, 染色质均匀, 胞质内有丰富的粗面内质网, 线粒体结构正常。模型组软骨细胞表面微绒毛突起明显减少, 核膜不完整, 染色质聚集、分布不均匀, 粗面内质网减少, 线粒体呈髓样变性, 自噬小体增多。药物组较模型组软骨细胞损伤减轻, 细胞表面微绒毛突起略有增加, 染色质聚集程度减轻, 粗面内质网增多, 部分线粒体呈空泡状, 仍可见自噬小体。见图 2。

表 1 各组小鼠血脂水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)
Table 1 Levels of blood lipids in different groups

鼠龄 Mice age	分组 Groups	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
18 周 18 Weeks	对照组 Control group	4.34 \pm 0.62	1.14 \pm 0.10	1.94 \pm 0.13	1.69 \pm 0.13
	模型组 Model group	16.88 \pm 2.05**	1.83 \pm 0.16**	0.61 \pm 0.16**	14.66 \pm 0.87**
	药物组 Drug group	11.00 \pm 1.36 $\Delta\Delta$	1.35 \pm 0.27 $\Delta\Delta$	0.83 \pm 0.09 $\Delta\Delta$	9.37 \pm 0.93 $\Delta\Delta$
30 周 30 Weeks	对照组 Control group	4.85 \pm 0.69	1.12 \pm 0.23	1.94 \pm 0.30	1.63 \pm 0.41
	模型组 Model group	21.56 \pm 1.41**	3.76 \pm 0.25**	0.57 \pm 0.13**	19.02 \pm 0.97**
	药物组 Drug group	12.06 \pm 0.66 $\Delta\Delta$	1.25 \pm 0.29 $\Delta\Delta$	0.93 \pm 0.62 $\Delta\Delta$	10.38 \pm 3.19 $\Delta\Delta$

注: 与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$. Compared with the model group, $\Delta\Delta P < 0.01$.

表 2 各组小鼠血清 IL-6 和 TNF- α 水平 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)
Table 2 Serum levels of IL-6 and TNF- α in different groups

鼠龄 Mice age	分组 Groups	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
18 周 18 Weeks	对照组 Control group	30.11 \pm 0.36	96.84 \pm 3.99
	模型组 Model group	315.80 \pm 1.21**	295.10 \pm 6.29**
	药物组 Drug group	89.52 \pm 0.59 $\Delta\Delta$	102.31 \pm 5.67 $\Delta\Delta$
30 周 30 Weeks	对照组 Control group	33.96 \pm 4.99	99.98 \pm 3.89
	模型组 Model group	374.46 \pm 23.30**##	342.69 \pm 16.73**##
	药物组 Drug group	103.21 \pm 4.84 $\Delta\Delta\#$	117.43 \pm 4.94 $\Delta\Delta\#$

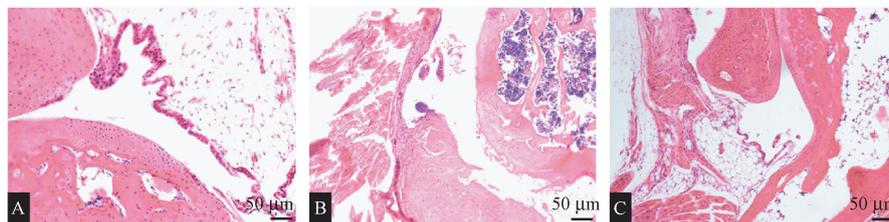
注: 与对照组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, $\Delta\Delta P < 0.01$; 同组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the control group, ** $P < 0.01$. Compared with the model group, $\Delta\Delta P < 0.01$. Compared with the same group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

2.5 番红 O-固绿染色

30 周龄小鼠,正常对照组关节软骨表面光滑,软骨基质呈均匀紫红色,软骨下骨呈绿色。模型组关节软骨表面结构明显破坏,关节软骨剥脱,软骨

基质番红 O 染色严重丢失,骨化严重,关节腔内赘生物形成明显增多;与模型组比较,药物组关节软骨结构损伤减轻,关节软骨表面粗糙不平,软骨基质番红 O 染色增多。见图 3。

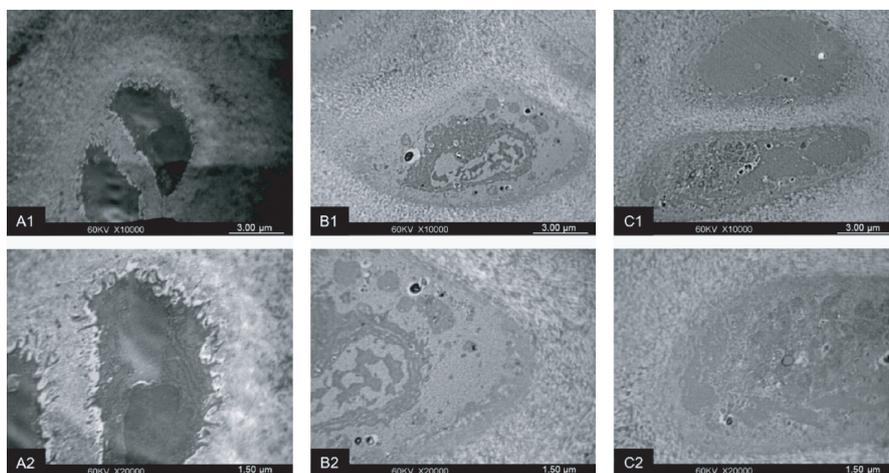


注:A:对照组;B:模型组;C:药物组。

图 1 各组小鼠膝关节 HE 染色组织学观察

Note. A, Control group. B, Model group. C, Drug group.

Figure 1 Histological observation of knee joints by HE staining in different groups

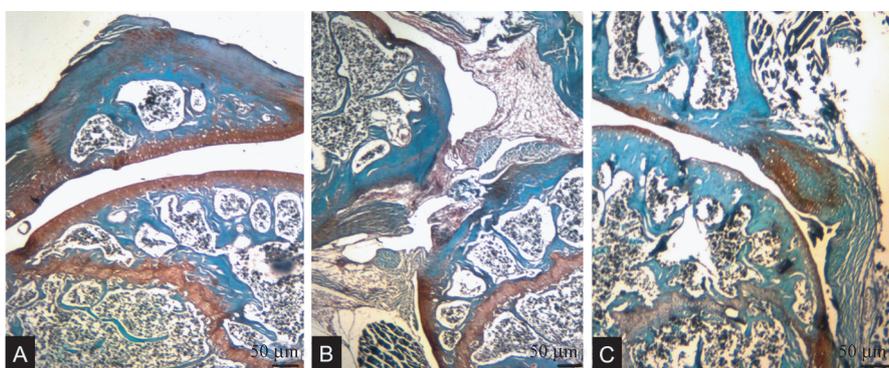


注:A1-A2:对照组;B1-B2:模型组;C1-C2:药物组。

图 2 各组小鼠关节软骨细胞超微结构透射电镜观察

Note. A1-A2, Control group. B1-B2, Model group. C1-C2, Drug group.

Figure 2 Observation of Chondral ultrastructure by transmission electron microscope in different groups



注:A:对照组;B:模型组;C:药物组。

图 3 各组小鼠膝关节番红 O-固绿染色组织学观察

Note. A, Control group. B, Model group. C, Drug group.

Figure 3 Histological observation of knee joints by Safranin O-Fast Green staining in different groups

3 讨论

OA 是一种以关节滑膜炎、关节软骨的变性、破坏及骨质增生为特征的慢性关节病,膝关节是疾病好发部位。近年来随生活水平提高及人们膳食结构的改变,大量高脂、高糖膳食摄入及运动减少,以肥胖、高血脂及高血糖为主要表现的代谢综合征呈增长趋势^[5],脂代谢的紊乱导致骨代谢异常,致使 OA 患病率不断增加。越来越多的证据^[6-7]表明 OA 不单是生物学应力改变或与衰老相关的疾病,脂质代谢紊乱、体液炎症介质参与疾病的发生进展,血清胆固醇是 OA 进展的危险因素。载脂蛋白 ApoE 是低密度脂蛋白和肝细胞乳糜微粒残粒受体的配体,与脂蛋白的代谢密切相关。ApoE^{-/-}小鼠可以自发产生高脂血症、伴随炎症因子产生增多促进形成 AS,是研究 AS 发病机制以及治疗等方面经典的动物模型之一,喂养高脂饮食能加速疾病进程^[8-10]。本实验观察到 ApoE^{-/-}小鼠喂饲高脂饲料动物血脂、炎症因子 IL-6、TNF- α 升高,膝关节有滑膜炎症细胞浸润、软骨面损伤、关节腔内有赘生物形成等 OA 表现,而且随小鼠周龄增加,膝关节软骨表面结构破坏程度加重,骨化严重,关节腔内赘生物形成明显增多,进一步证实 OA 的发生发展与高血脂及炎症因子密切相关。

研究发现 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 等细胞因子在 OA 疾病进展中起重要作用,引起关节软骨基质降解、骨质的破坏及滑膜细胞凋亡^[11-12],脂肪组织也能合成 TNF- α 和 IL-6 等细胞因子,特别是髌下脂肪垫可释放多种炎症及脂肪因子参与 OA 进展^[13]。因此降低血脂、抑制炎症因子的产生可能是治疗 OA 的一种重要策略。阿托伐他汀是临床治疗高脂血症的首选他汀类药物,主要作用部位在肝,能够竞争性抑制 HMG-CoA 还原酶,接受阿托伐他汀治疗的患者在 TC、TG 和 HDL-C 方面有明显改善,阿托伐他汀能阻断或者逆转 AS 的发生和发展,是最常用的治疗和预防心血管疾病的药物^[14-15]。临床研究证实冠心病和高血压患者服用阿托伐他汀可下调血清促炎因子 IL-6 和上调 TGF- β 水平,减少并发症的发生^[16]。阿托伐他汀显著降低 AS 模型动物血脂及炎症因子 IL-6、TNF α 水平,动脉粥样斑块变小、抑制 AS 疾病的发展^[8, 17]。研究发现 OA 及 AS 的发生发展存在共同的危险因素,如高龄、肥胖、血脂代谢紊乱、慢性炎症等^[18-19]。转基因高脂动物模

型证实,饲用阿托伐他汀能明显降低血清胆固醇水平,有效缓解 OA 进程^[20]。本实验观察到阿托伐他汀干预治疗的 ApoE^{-/-}小鼠,膝关节损伤程度减轻,明显延缓病程进展,与上述结果一致,推测他汀类药物通过改善血脂水平、减少炎症因子 IL-6、TNF α 的产生可能为 OA 提供一定的防治作用。

他汀类药物在 OA 中作用的研究已引起人们的关注,临床观察发现,心血管疾病患者服用他汀类药物能减少 OA 发生^[21],体外实验^[22]发现阿托伐他汀在白介素-1 诱导的大鼠骨关节炎软骨移植培养模型中,具有抗炎和软骨保护作用。动物实验^[23]证明阿托伐他汀减轻谷氨酸钠碘乙酸(monosodium iodoacetate, MIA)诱导的大鼠 OA 疼痛,并通过抑制氧化应激反应保护软骨降解损伤。以上结果进一步证明了阿托伐他汀在 OA 防治中潜在的价值。

综上所述,阿托伐他汀通过调节血脂代谢、减少炎症因子产生等机制发挥 OA 保护作用,明显延缓疾病进程,本实验为阿托伐他汀应用于 OA 的预防治疗提供了更充实的实验依据,阿托伐他汀在临床用途广泛,但确切的机制目前尚不完全清楚,有待进一步深入研究和探讨。

参考文献:

- [1] Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(3): 319-325.
- [2] Kulkarni K, Karssiens T, Kumar V, et al. Obesity and osteoarthritis [J]. *Maturitas*, 2016, 89: 22-28.
- [3] Liu Y, Zhang H, Liang N, et al. Prevalence and associated factors of knee osteoarthritis in a rural Chinese adult population: an epidemiological survey [J]. *BMC Public Health*, 2016, 16: 94.
- [4] Liping Z, Xiufang L, Tao Y, et al. Efficacy comparison of rosuvastatin and atorvastatin in the treatment of atherosclerosis and drug safety analysis [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2018, 31(5): 2203-2208.
- [5] Derks TG, van Rijn M. Lipids in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology, monitoring of dietary management and future directions [J]. *J Inher Metab Dis*, 2015, 38(3): 537-543.
- [6] Farnaghi S, Crawford R, Xiao Y, et al. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease [J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(2): 131-140.
- [7] 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.
- [8] Guo X, Wang L, Xia X, et al. Effects of atorvastatin and/or probucol on recovery of atherosclerosis in high-fat-diet-fed

- apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1445-1453.
- [9] 王成, 胡乃华, 余琳媛, 等. 降脂模型研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(4): 121-130.
- [10] 赵培, 谭鹤, 彭克楠, 等. 细颗粒物 PM_{2.5} 对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响及机制 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(4): 33-39.
- [11] Malemud CJ. Negative regulators of JAK/STAT signaling in rheumatoid arthritis and osteoarthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 484.
- [12] Blom AB, van der Kraan PM, Van Den Berg WB. Cytokine targeting in osteoarthritis [J]. *Curr Drug Targets*, 2007, 8(2): 283-292.
- [13] Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(7): 876-882.
- [14] van Leuven SI, Kastelein JJ. Atorvastatin [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2005, 6(7): 1191-1203.
- [15] Zhu YC, Jiang XZ, Bai QK, et al. Evaluating the efficacy of atorvastatin on patients with carotid plaque by an innovative ultrasonography [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(3): 830-837.
- [16] Sepehri Z, Masoumi M, Ebrahimi N, et al. Atorvastatin, losartan and captopril lead to upregulation of TGF- β , and downregulation of IL-6 in coronary artery disease and hypertension [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168312.
- [17] Sun B, Rui R, Pan H, et al. Effect of combined use of astragaloside IV (AsIV) and Atorvastatin (AV) on expression of PPAR-gamma and inflammation-associated cytokines in atherosclerosis rats [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6229-6236.
- [18] Zhuo Q, Yang W, Chen J, et al. Metabolic syndrome meets osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(12): 729-737.
- [19] June RK, Liu-Bryan R, Long F, et al. Emerging role of metabolic signaling in synovial joint remodeling and osteoarthritis [J]. *J Orthop Res*, 2016, 34(12): 2048-2058.
- [20] Gierman LM, Kuhnast S, Koudijs A, et al. Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by atorvastatin in APOE * 3 Leiden.CETP mice--a translational model for atherosclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(5): 921-927.
- [21] Veronese N, Koyanagi A, Stubbs B, et al. Statin use and knee osteoarthritis outcomes: a longitudinal cohort study [J]. *Arthritis care Res (Hoboken)*, 2019, 71(8): 1052-1058.
- [22] Pathak NN, Lingaraju MC, Balaganur V, et al. Anti-inflammatory and chondroprotective effects of atorvastatin in a cartilage explant model of osteoarthritis [J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(3-4): 161-169.
- [23] Pathak NN, Balaganur V, Lingaraju MC, et al. Effect of atorvastatin, a HMG-CoA reductase inhibitor in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain: implication for osteoarthritis therapy [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(3): 513-519.

[收稿日期]2020-08-10