

网络出版时间: 2024-07-04 09:53:51 网络出版地址: <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240702.1450.018>

低剂量地塞米松联合 PB21 对膝骨关节炎大鼠镇痛作用的影响

储柱平¹ 杜天玺² 谢琼霞³ 王旭蕾¹ 王惠敏¹ 鲁晓蓉³ 严尚学^{1,2}

摘要 目的 研究低剂量地塞米松(Dex)联合布比卡因缓释剂(PB21)对膝骨关节炎(KOA)大鼠镇痛时间的影响及其机制。方法 以半月板失稳和前交叉韧带横断方法制备大鼠 KOA 模型,8 周后将成模后的 SD 大鼠随机分为模型组、Dex 组(50 μg/只)、PB21 组(1.5 mg/只)、PB21 + Dex 组 [PB21(1.5 mg/只) + Dex(50 μg/只)],另设假手术组为对照。使用 PAM 压力应用测量系统分别测量给药前和给药后 4、24、36、48 h 各时间点 KOA 大鼠的疼痛阈值;使用步态仪(CatWalk)检测大鼠给药前和给药后 4、24、48 h 足爪平均强度及最大接触面积;在给药后 4、24、48 h 分别处死部分大鼠,取关节滑膜制作石蜡切片,免疫组化检测滑膜中生长相关蛋白 43(GAP43)的表达,免疫荧光检测降钙素基因相关肽(CGRP)在滑膜中的表达。结果 与假手术组比较,模型组大鼠疼痛阈值降低($P < 0.01$),足爪平均强度和最大接触面积减少($P < 0.01$);与 PB21、Dex 单独给药组比较,PB21 + Dex 组疼痛阈值降低时间延迟;PB21 + Dex 组直至 48 h 仍可升高足爪平均强度和最大接触面积值,且与 PB21、Dex 单独给药比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。检测滑膜组织 GAP43 和 CGRP 结果显示,PB21、Dex 单独给药可降低 4、24 h 这两个时间点的蛋白表达水平,PB21 + Dex 组 48 h 仍可显著降低 GAP43 和 CGRP 表达水平,且与 PB21、Dex 单独给药组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 低剂量 Dex 可以延长 PB21 对 KOA 大鼠的镇痛作用,其作用可能与降低疼痛相关蛋白 CGRP、GAP43 的表达有关。

关键词 地塞米松; PB21; 骨关节炎; 疼痛

中图分类号 R 961

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2024)07-1225-06

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.07.018

膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是临床中常见的一种慢性退行性疾病^[1]。由于关节软骨、软骨下骨、滑膜、髌骨下脂肪垫、半月板和前交叉韧带等关节组织的病变,导致大量促炎细胞因子产生,促

进疼痛介质的释放,并伴随生长相关蛋白 43(growth-associated protein 43, GAP43)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)的升高^[2]。因此,疼痛是 KOA 最明显的临床表现之一^[3]。目前临床上对 KOA 疼痛的治疗药物主要包括非甾体抗炎药、阿片类药物和糖皮质激素等,但这些药物长期应用均有不同程度的副作用。盐酸布比卡因是最常用于控制术后疼痛的局部麻醉剂之一。然而,布比卡因制剂相对较短的麻醉时间限制了其临床应用。HYR-PB21-LA(简称 PB21)是一种缓释布比卡因制剂,在豚鼠针刺试验和大鼠甩尾试验中比布比卡因的镇痛作用更加持久^[4]。研究^[5]显示,局部浸润 PB21 可在痔疮切除术后提供镇痛并减少阿片类药物的需求。地塞米松(dexamethasone, Dex)作为一种临床上常见的抗炎镇痛药物,常作为区域麻醉的佐剂延长镇痛作用时间,但其潜在机制尚不清楚。单一的镇痛药物难以对所有类型的疼痛都产生良好的镇痛作用,目前临床上可用的局麻药镇痛效果均在 24 h 以内,采用置管给药延长镇痛作用的同时加大了神经损伤的风险,因此药物联用成为开发新型局麻药的重点。该研究拟观察小剂量 Dex 与 PB21 联合用药对 KOA 大鼠的镇痛作用的影响并探讨其相关机制,为临床治疗 KOA 疼痛提供新的方法。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性 SPF 级 8 周龄 SD 大鼠,体重 280~320 g,购自斯贝福(北京)生物科技有限公司,动物经检疫合格后进入安徽医科大学临床药理研究所 SPF 级屏障动物房饲养,进行后续实验,合格证号 SYXK(皖)2020-001,实验均通过相关伦理审核(批准文号: PZ-2022-006)。

1.2 试剂与仪器 地塞米松磷酸钠注射液(1 ml: 5 mg)购自辰欣药业股份有限公司,批号: H37021967; PB21 购自合肥合源药业有限公司; Anti-CGRP 抗体(ab81887)、Anti-GAP43 抗体(ab75810)购自英国 Abcam 公司; 488 标记的驴抗山羊 IgG(H+L)抗兔购自美国 Affinity 公司; CatWalk XT 步态测定仪购

2024-03-01 接收

基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目(编号: KJ2020ZD15)

作者单位: 安徽医科大学¹ 临床药理研究所、² 实验动物中心,合肥 230032

³ 创新药物成药性评价安徽省重点实验室,合肥 230032

作者简介: 储柱平,男,硕士研究生;

严尚学,男,研究员,硕士生导师,责任作者, E-mail: yan-shx@163.com

自诺达思(北京)信息技术有限责任公司; PAM 压力疼痛研究系统购自意大利 Ugo 公司; 激光共聚焦成像显微镜购自德国 Leica 公司; 玻片扫描仪购自匈牙利 3D 公司。

1.3 方法

1.3.1 模型制备 将 SD 雄性大鼠腹腔注射舒泰 50 麻醉(1 ml/kg) 后固定于手术台上, 右侧膝关节局部剃毛消毒, 膝关节髌韧带内侧切口, 逐层切开皮肤打开关节囊, 切断前交叉韧带, 切除内侧半月板, 再髌骨复位, 切口冲洗, 止血, 缝合关节, 消毒, 制作 KOA 大鼠模型。另外, 选取同批次大鼠作为假手术组, 手术方法同模型动物一样, 但不行前交叉韧带切断及内侧半月板切除。常规饲养 8 周。

1.3.2 分组与给药 将 KOA 模型动物随机分为模型组、Dex 组(50 μg/只)、PB21 组(1.5 mg/只)、PB21 + Dex 组 [PB21 (1.5 mg/只) + Dex (50 μg/只)] 另设假手术组为对照。手术侧关节腔给药, 假手术组和模型组均注射同体积的注射用水, 每只动物给药体积均为 50 μl。

1.3.3 PAM 压力应用测量系统检测大鼠膝关节疼痛参数 分别在给药前(0 h) 和给药后 4、24、36、48 h 检测 KOA 大鼠以及假手术组手术侧疼痛参数(压力、时间)。每只大鼠每次测量 3 次, 取其均值。

1.3.4 CatWalk 检测大鼠行为变化 使用 CatWalk XT 系统进行步态测试, 分析大鼠的自主足下垂和步态模式^[6]。计算大鼠站立阶段所有爪子触底面积和后爪在整个步进周期中的平均强度。

1.3.5 免疫组织化学方法检测 GAP43 在滑膜组织样本中的表达水平 给药后 4、24、48 h 分别处死 5 只大鼠, 取膝关节滑膜组织, 包埋切片后, 分别用 EDTA 抗原修复液和 3% 过氧化氢进行抗原修复并阻断内源性过氧化物的干扰, GAP43 抗体 4 ℃ 孵育过夜, 第 2 天室温复温后 PBS 洗涤后, 加二抗室温孵育 20 min, 经染色封片后在显微镜下观察。

1.3.6 免疫荧光化学方法检测 CGRP 在滑膜组织

样本中的表达水平 给药后 4、24、48 h 分别处死 5 只大鼠, 取膝关节滑膜组织, 包埋切片后, 使用柠檬酸盐修复液对组织切片进行抗原修复, CGRP 抗体 4 ℃ 孵育过夜, 第 2 天室温复温后 PBS 洗涤后, 加荧光二抗室温孵育 1.5 h, 加入 DAPI 染色细胞核, 加入荧光淬灭剂后封片, 在显微镜下观察。

1.4 统计学处理 采用 GraphPad Prism 9.0 版软件进行统计分析。数值结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间均数比较采用单因素方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 联合用药对 KOA 大鼠膝关节疼痛参数的影响 与假手术组比较, 各时间点模型组大鼠的疼痛阈值降低, 差异有统计学意义。与各组给药前(0 h) 分别比较, PB21 组给药后至 36 h 可升高疼痛阈值, 48 h 差异无显著性; Dex 组给药后至 24 h 可升高疼痛阈值, 36 h 无显著性差异; PB21 + Dex 组给药后直至 48 h 均可升高疼痛阈值。与 PB21 组比较, PB21 + Dex 组大鼠的镇痛作用在 4、24 h 给药时间点差异无统计学意义, 在 36、48 h 给药时间点差异有统计学意义, 提示联合给药延长了 PB21 的镇痛作用; 与 Dex 组比较, PB21 + Dex 组给药后直至 48 h 差异有统计学意义。见表 1。

2.2 联合用药对 KOA 大鼠爪印强度和接触面积的影响 与假手术组比较, 各时间点模型组大鼠的爪印强度和接触面积降低, 差异有统计学意义。PB21 组、Dex 组给药后 4、24 h 爪印强度和接触面积增大, 48 h 差异无统计学意义。与模型组比较, PB21 + Dex 组给药后 4、24、48 h 爪印强度和接触面积增大, 差异有统计学意义。与 PB21 组比较, PB21 + Dex 组给药后 4、24 h 爪印强度和接触面积差异无统计学意义, 48 h 差异有统计学意义。与 Dex 组比较, PB21 + Dex 组给药后 4 h 爪印强度和接触面积均无显著差异, 24 h 爪印强度有显著性差异, 接

表 1 联合给药对 KOA 大鼠疼痛阈值的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	0 h	4 h	24 h	36 h	48 h
假手术	1 035.70 ± 205.25	1 019.73 ± 66.64	1 064.78 ± 171.94	1 036.40 ± 65.61	1 061.32 ± 119.78
模型	550.10 ± 57.57**	512.02 ± 101.28**	521.64 ± 61.79**	522.48 ± 107.16**	502.92 ± 76.13**
PB21	505.50 ± 85.21	1 071.75 ± 189.38 ^{△△##}	1 044.40 ± 152.70 ^{△△##}	797.90 ± 124.96 ^{△##}	535.89 ± 66.82
Dex	531.19 ± 48.51	761.02 ± 110.16 ^{△#}	718.43 ± 81.21 ^{△#}	537.12 ± 78.19	534.46 ± 47.22
PB21 + Dex	532.68 ± 81.94	1 114.12 ± 261.58 ^{△△##@}	1 095.08 ± 149.38 ^{△△##@}	1 041.41 ± 141.21 ^{△△##&@}	924.14 ± 149.38 ^{△△##&@@}

与假手术组比较: **P < 0.01; 与模型组比较: [△]P < 0.05, ^{△△}P < 0.01; 与 0 h 比较: [#]P < 0.05, ^{##}P < 0.01; 与 PB21 组比较: [&]P < 0.05, ^{&&}P < 0.01; 与 Dex 组比较: [@]P < 0.05, ^{@@}P < 0.01

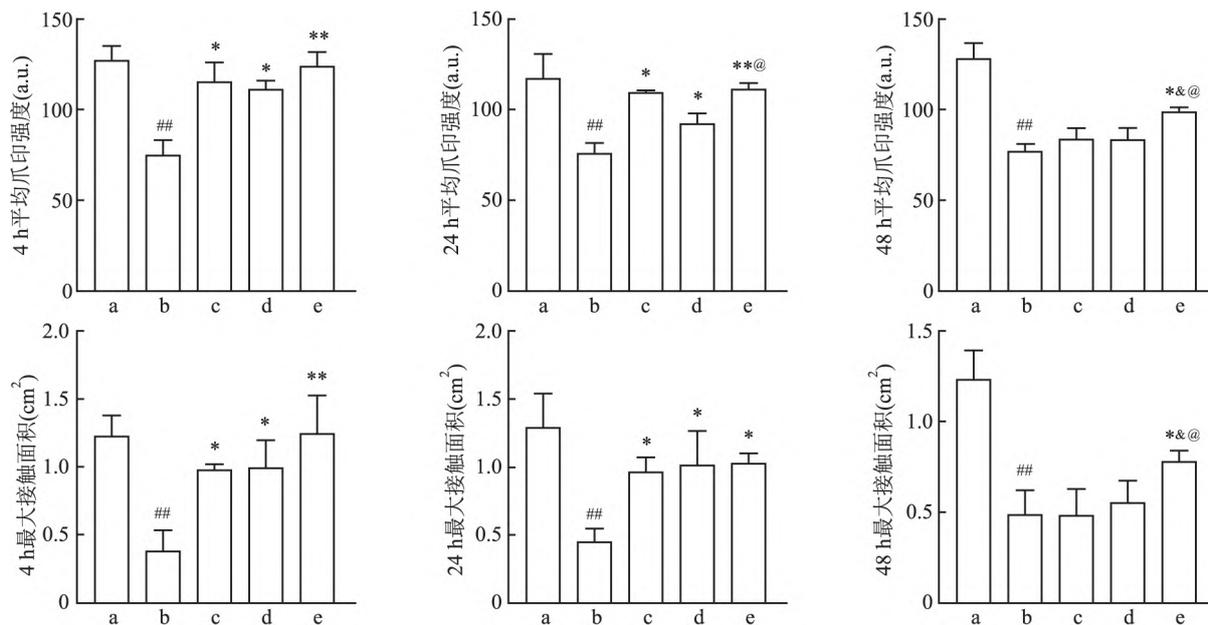


图1 联合给药对 KOA 大鼠爪印平均强度和最大接触面积的影响

a: 假手术组; b: 模型组; c: PB21 组; d: Dex 组; e: PB21 + Dex 组; 与假手术组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 PB21 组比较: & $P < 0.05$; 与 Dex 组比较: @ $P < 0.05$

触面积无明显差异。48 h 爪印强度和接触面积均有显著差异。上述结果提示, PB21 和 Dex 联合给药可降低 KOA 大鼠的爪印强度和接触面积, 延长了 PB21 的镇痛作用。见图 1。

2.3 联合给药对 KOA 大鼠滑膜组织 GAP43 表达水平的影响 与假手术组比较, 各时间点模型组大鼠 GAP43 阳性表达升高, 差异有统计学意义。PB21 组给药后 4 h, GAP43 阳性表达降低, 直至 24 h 仍有显著差异, 48 h 无明显差异; Dex 组给药后 4 h, GAP43 阳性表达降低, 差异有统计学意义, 48 h 无明显差异; PB21 + Dex 组给药后 4 h, GAP43 阳性表达降低, 直至 48 h 仍有显著差异。与 PB21 组比较, PB21 + Dex 组给药后 4、24 h 时间点差异无显著性, 给药后 48 h 有显著性差异。与 Dex 组比较, PB21 + Dex 组给药后 4 h 无显著性差异, 24 h 时有显著性差异, 直至 48 h 差异仍具有显著性, 差异有统计学意义。PB21 和 Dex 联合给药可延长 GAP43 在 KOA 大鼠滑膜组织中低水平表达, 表明联合给药可延长 PB21 对 KOA 大鼠的镇痛作用。见图 2。

2.4 联合给药对 KOA 大鼠滑膜组织 CGRP 表达水平的影响 与假手术组比较, 各时间点模型组大鼠 CGRP 荧光强度增强, 差异有统计学意义。PB21 组给药后 4 h, CGRP 荧光强度减弱, 直至 24 h 仍有显著差异, 48 h 无明显差异; Dex 组给药后 4 h, CGRP 荧光强度降低, 48 h 无明显差异。PB21 +

Dex 组给药后 4 h, CGRP 荧光强度显著降低, 直至 48 h 仍有显著差异。与 PB21 组比较, PB21 + Dex 组给药后 4、24 h 时间点差异无显著性, 给药后 48 h 有显著性差异。与 Dex 组比较, PB21 + Dex 组给药后 4 h 无显著性差异, 24 h 时有显著性差异, 直至 48 h 差异仍具有显著性, 差异有统计学意义。PB21 和 Dex 联合给药可延长 CGRP 在 KOA 大鼠滑膜组织中低水平表达, 表明联合给药可延长 PB21 对 KOA 大鼠的镇痛作用, 见图 3。

3 讨论

PB21 是一种超分子复合物, 由 8 个布比卡因、4 个帕莫酸和 8 个水分子组成, 通过复杂的氢键和疏水键网络稳定。与盐酸布比卡因比较, PB21 在体外模拟体液中的溶解度非常低, 它可以将活性成分, 即布比卡因分子缓慢溶解到注射的局部位置, 继而通过抑制离子通道以实现长效局部麻醉。

本研究发现, PB21 关节腔注射给药 4、24、36 h 可显著升高 KOA 大鼠的疼痛阈值, 增加足爪平均强度及最大接触面积, 提高大鼠的疼痛阈值, 对 KOA 大鼠具有镇痛作用。Dex 作为经典的类固醇药物, 具有强大的抗炎和免疫抑制作用, 临床上作为周围神经阻滞的辅助剂时, 可以延长感觉阻滞的持续时间, 并有效降低术后疼痛强度和阿片类药物的消耗。在本研究中, Dex 关节腔注射 4、24 h 可一定程度上

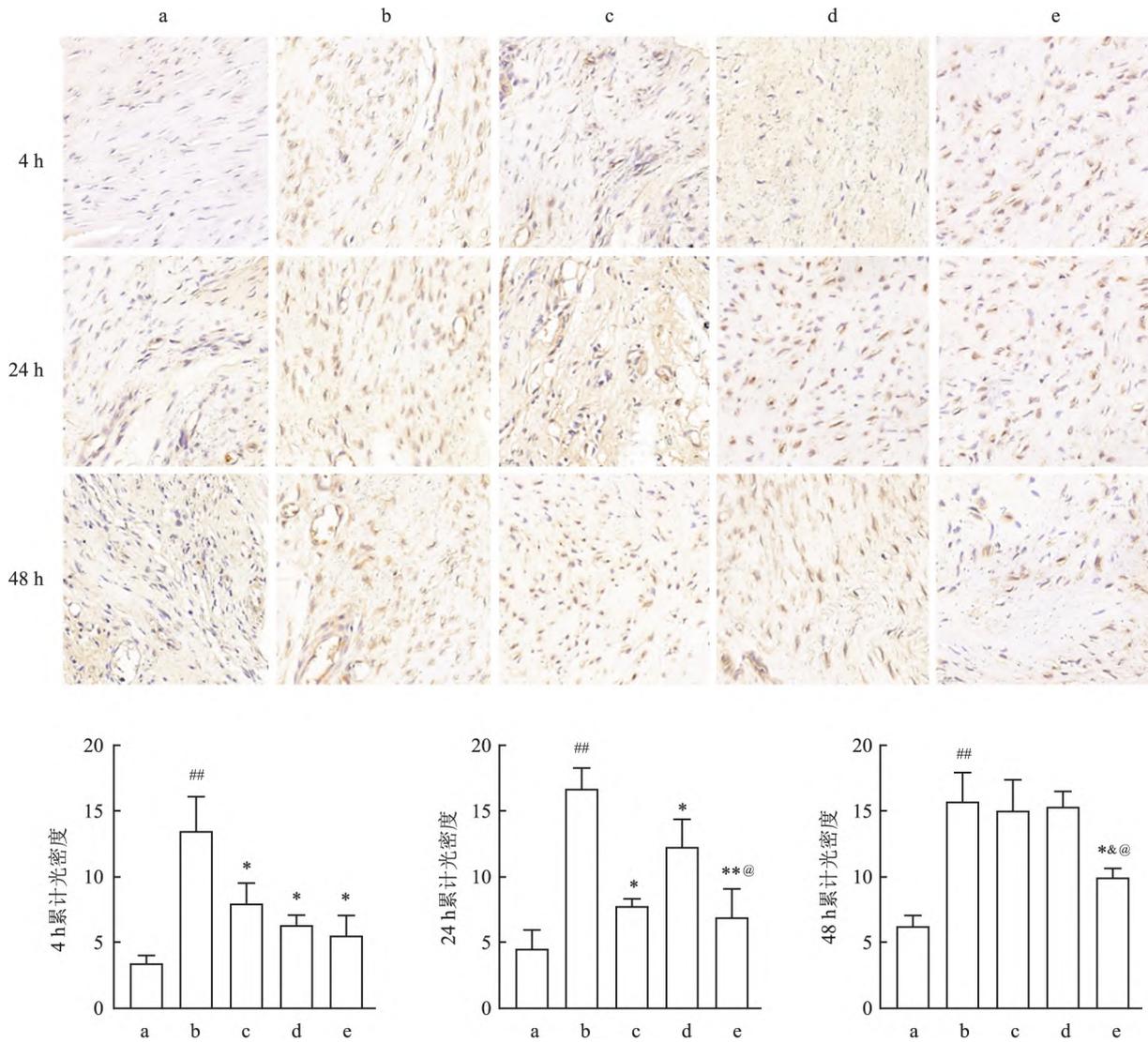


图2 联合给药对 KOA 大鼠滑膜组织 GAP43 表达水平的影响 ×500

a: 假手术组; b: 模型组; c: PB21 组; d: Dex 组; e: PB21 + Dex 组; 与假手术组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 PB21 组比较: – $P < 0.05$; 与 Dex 组比较: @ $P < 0.05$

升高 KOA 大鼠疼痛阈值、足爪平均强度及最大接触面积,具有一定的镇痛作用。与单独用药比较,Dex 与 PB21 联合应用可显著增加 KOA 大鼠的疼痛阈值、足爪平均强度和最大接触面积,延长大鼠的镇痛作用。

KOA 是一种与衰老相关且由关节损伤引起的疾病,常常伴随着滑膜炎、疼痛。关节局部炎症释放的大量炎症因子可诱导神经生长因子(nerve growth factor,NGF)的产生,NGF 与其受体结合进一步激活下游通路 P38-MAPK,促进炎症因子的释放以及疼痛蛋白 CGRP 的表达^[7],信号传递到背根部神经节后,促进疼痛递质的释放,刺激背根神经节(dorsal root ganglion,DRG)中辣椒素受体 TRPV1

的表达和激活,触发电压门控钠通道、缓激肽受体、酸敏感离子通道,进一步刺激疼痛的产生^[8]。本研究发现,KOA 大鼠的 GRP43 和 CGRP 表达水平明显升高,PB21、Dex 单独给药与联合给药在 24 h 内均能降低 GRP43 和 CGRP 表达水平;联合给药组直至 48 h 还可以降低 GAP43 和 CGRP 表达水平,提示 Dex 作为 PB21 的佐剂,可以延长 GAP43 和 CGRP 低水平表达时间。Dex 具有较强的抗炎和免疫抑制作用,在体内可以诱导炎症细胞凋亡,刺激双特异性磷酸酶 1 的表达^[9],灭活 MAPK,抑制疼痛介质的释放和离子通道,Ca²⁺ 浓度升高激活蛋白激酶 C^[10],而 GAP43 是一种由蛋白激酶 C 激活的神经元椎体蛋白,因此 Dex 可通过抑制离子通道进而降低

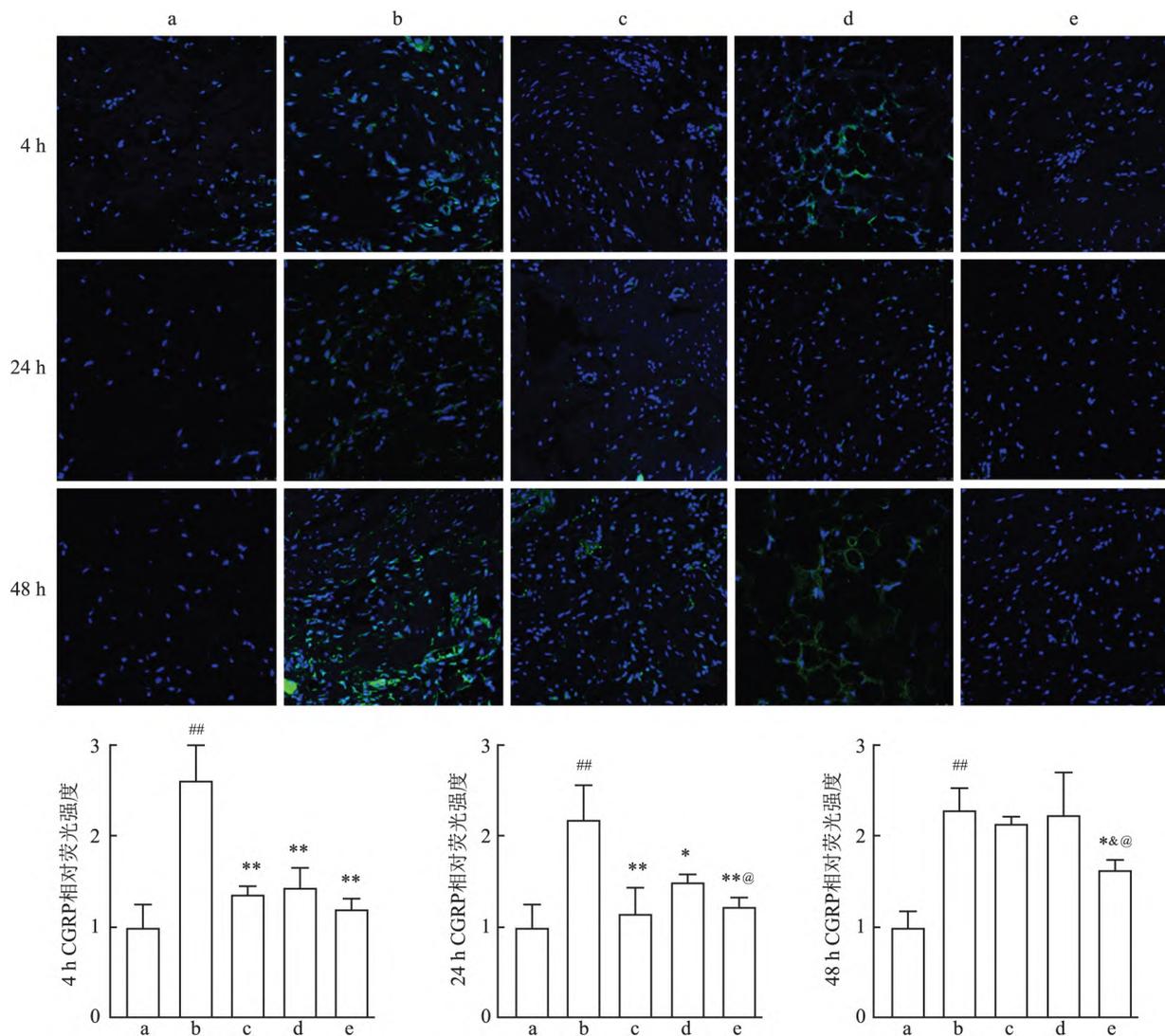


图3 联合给药对 KOA 大鼠滑膜组织 CGRP 表达水平的影响 $\times 400$

蓝色为 DAPI 染色, 绿色为 CGRP 阳性染色; a: 假手术组; b: 模型组; c: PB21 组; d: Dex 组; e: PB21 + Dex 组; 与假手术组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 PB21 组比较: & $P < 0.05$; 与 Dex 组比较: @ $P < 0.05$

GAP43 在滑膜中的表达, 而 CGRP-IR DRG 神经元是 NGF 依赖性 DRG 神经元, 参与炎症相关的疼痛感知^[11], 说明 CGRP 是炎症痛的标志物, 小剂量的 Dex 可通过抑制炎症因子的释放降低 CGRP 的表达。有研究表明^[12], 布比卡因可以抑制 PKA 通路, 继而抑制细胞膜上的通道蛋白、转运蛋白以及受体的磷酸化, 且可抑制钙、钾、钠、氯等离子的跨膜转运, 降低离子浓度下调 GAP43 的表达, 此外抑制 PKA 通路可抑制炎症小体的形成, 控制炎症反应, 继而抑制 CGRP 的表达。因此 Dex 和 PB21 产生镇痛的协同作用, 可能与 Dex 抑制炎症因子诱导的 GAP43 相关信号有关。

综上所述, 小剂量的 Dex 与 PB21 联合用药可以延长 KOA 大鼠的镇痛作用, 其机制与降低滑膜组

织中 GAP43 与 CGRP 表达水平有关。

参考文献

- [1] Thirumaran A J, Deveza L A, Atukorala I et al. Assessment of pain in psosteoarthritis of the knee [J]. J Pers Med 2023, 13(7): 1139.
- [2] Ma Z, Wei Y, Liao T et al. Activation of vascular endothelial cells by synovial fibrosis promotes Netrin-1-induced sensory nerve sprouting and exacerbates pain sensitivity [J]. J Cell Mol Med 2023, 27(23): 3773-85.
- [3] Du X, Liu Z Y, Tao X X et al. Research progress on the pathogenesis of knee osteoarthritis [J]. Orthop Surg 2023, 15(9): 2213-24.
- [4] Peng J, Liu C, Liu J et al. HYR-PB21-LA μ potential extended-release bupivacaine formulation produces long-lasting local anesthesia in rats and guinea pigs [J]. Reg Anesth Pain Med 2020, 45(5): 367-72.

- [5] Cui J ,Xu Q ,Yu Z ,et al. Local infiltration of HYR-PB21 ,a sustained-release formulation of bupivacaine ,provides analgesia and reduces opioid requirement after haemorrhoidectomy: A randomised controlled trial [J]. *Br J Anaesth* 2022 ,129(6) :970 -6.
- [6] Kara H ,Çağlar C ,Asiltürk M ,et al. Comparison of a manual walking platform and the CatWalk gait analysis system in a rat osteoarthritis model [J]. *Adv Clin Exp Med* 2021 ,30(9) :949 -56.
- [7] Ohashi Y ,Uchida K ,Fukushima K ,et al. NGF expression and elevation in hip osteoarthritis patients with pain and central sensitization [J]. *Biomed Res Int* 2021 :9212585.
- [8] Dong L ,Zhou Q ,Liang Q ,et al. Identification of a partial and selective TRPV1 agonist CPIPc for alleviation of inflammatory pain [J]. *Molecules* 2022 ,27(17) :5428.
- [9] Peng H ,Yun Z ,Wang W ,et al. Dual specificity phosphatase 1 has a protective role in osteoarthritis fibroblast-like synoviocytes *via* inhibition of the MAPK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep* 2017 ,16(6) :8441 -7.
- [10] Kawano T ,Inokuchi J ,Eto M ,et al. Activators and inhibitors of protein kinase C (PKC) :Their applications in clinical trials [J]. *Pharmaceutics* 2021 ,13(11) :1748.
- [11] Takano S ,Uchida K ,Itakura M ,et al. Transforming growth factor- β stimulates nerve growth factor production in osteoarthritic synovium [J]. *BMC Musculoskelet Disord* 2019 ,20(1) :204.
- [12] 郑龙蛟 ,王志萍. 右美托咪定联合布比卡因通过 cAMP /PKA-CREB-BDNF 信号通路对大鼠坐骨神经阻滞效果的影响 [J]. *中南医学科学杂志* 2022 ,50(4) :504 -7.

Effect of low-dose dexamethasone combined with PB21 on analgesic effect in rats with knee osteoarthritis

Chu Zhuping¹ ,Du Tianxi² ,Xie Qiongxia³ ,Wang Xulei¹ ,Wang Huimin¹ ,Lu Xiaorong³ ,Yan Shangxue^{1 2}

(¹*Institute of Clinical Pharmacology* ,²*Centre for Experimental Animals Anhui Medical University Hefei* 230032; ³*Anhui Provincial Key Laboratory for Evaluation of Innovative Drugs Hefei* 230032)

Abstract *Objective* To examine the impact and partial mechanism of bupivacaine sustained-release drug (code PB21) in combination with low-dose dexamethasone (Dex) on the analgesic time of rats with knee osteoarthritis (KOA) . *Methods* Using the techniques of anterior cruciate ligament transection and meniscus instability ,a rat KOA model was created. After eight weeks ,SD mice were split into three groups at random: a group for the model , one for Dex (50 μ g) ,one for PB21 (1.5 mg) ,and one for combined administration (1.5 mg PB21/50 μ g Dex) , with a control group that received a sham operation. The pain thresholds of KOA rats were measured using a Pressure Application Measurement (PAM) at different intervals before to delivery and 4 ,24 ,36 ,and 48 hours following administration; to gauge changes in discomfort ,a CatWalk was used to assess the rats' average foot strength and maximum contact area before ,four ,twenty-four ,and forty-eight hours after treatment. A portion of the rats were put to sleep at four ,twenty-four ,and forty-eight hours following the injection ,and the joint synovium was removed for paraffin sectioning. Immunohistochemistry was used to identify the expression of GAP43 in the synovium ,whereas immunofluorescence was used to identify the expression of CGRP in the same tissue. *Results* The average strength and maximum contact area of the foot and claw decreased ($P < 0.01$) , and the pain threshold decreased ($P < 0.01$) in the model group compared to the sham operation group. The PB21 + Dex group experienced a delayed pain threshold lowering time delay when compared to the PB21 and Dex treatment groups alone. Up to 48 hours later , the combination administration group's average strength and maximum contact area of the foot paw remained elevated , and there was a statistically significant difference ($P < 0.05$) between the combined administration group and PB21 and Dex alone. GAP43 and CGRP expression levels in synovial tissue were detected. The results indicated that PB21 and Dex alone could lower protein expression levels at 4 and 24 h at the two time points , and that the PB21 + Dex group could still significantly lower GAP43 and CGRP expression levels at 48 h. At the 48 h time point , the PB21 + Dex group was statistically significant when compared to the PB21 and Dex alone administration group ($P < 0.05$) . *Conclusion* In summary low dose dexamethasone can prolong the analgesic effect of PB21 on KOA rats ,which is connected to reducing the expression of pain related proteins CGRP and GAP43.

Key words dexamethasone; PB21; osteoarthritis; pain