

电针治疗膝关节骨性关节炎的细胞分子机制研究进展

沈林林¹, 黄国付¹, 田雯¹, 苑小翠², 贾珉¹, 李熯²

【关键词】 膝关节骨性关节炎; 电针; 细胞分子水平

【中图分类号】 R49; R681.8 【DOI】 10.3870/zgkf.2015.02.025

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种退行性骨关节病,临床上多发于中老年人,尤其是肥胖的中老年女性。其临床表现多样,包括关节疼痛、关节活动受限、关节畸形等。目前认为其发病机制是由构成膝关节的各骨关节骨质增生、关节老化,膝关节发生退行性改变或慢性积累性关节磨损,导致关节局部产生无菌性炎症。由于本病发病率、致残率高,病程较长,目前临床上尚缺乏统一有特效的治疗手段^[1]。近年来,电针治疗 KOA 及其炎性痛取得了较确切的疗效,但其作用机制尚不清楚。现将电针治疗 KOA 在细胞分子水平的可能作用机制进行综述。

1 细胞因子水平

周景辉等^[2]阐述了电针治疗 KOA 的可能作用机制。采用结扎大鼠股静脉的方法建立大鼠 KOA 模型,造模 1 个月后给予电针与关节腔内注射透明质酸钠治疗,治疗后 2 周取材,采用实时荧光定量 PCR 方法检测膝关节滑膜中转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor, TGF- $\beta 1$)及 TGF- $\beta 1$ RI、TGF- $\beta 1$ RII 的 mRNA 水平,结果显示电针能通过下调 TGF- $\beta 1$ 改善骨性关节炎症状,而且 TGF- $\beta 1$ 受体表达减少有助于 KOA 恢复。李赛波等^[3]采用双重结扎大鼠右侧股静脉的方法造模,从组织形态学、蛋白水平以及 mRNA 水平 3 个层次,证明电针能够抑制细胞因子白介素 1 β (interleukin, IL-1 β)蛋白水平和 mRNA 表达水平,从而抑制其对膝关节软骨组织的损伤效应。王洁萍^[4]探讨电针对兔 KOA 模型软骨细胞修复的影响及作用机制,结果表明电针能有效降低骨性关节炎模型软骨中

IL-1 β 的蛋白水平。王道海等^[5]从电针修复 KOA 软骨角度探讨其相关作用机制,采用单侧后肢跟腱切除法建立大鼠 KOA 模型,结果表明电针能上调 KOA 大鼠模型膝关节软骨中成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, bFGF)的表达,从而对 KOA 软骨修复具有一定的作用。吉玲玲^[6]分别采用电针与温针治疗 60 例 KOA 患者,观察治疗前后患者的综合临床疗效、疼痛评分、血清中细胞因子的含量变化等相关指标,发现电针与温针均对 KOA 患者有确切疗效,但对中医相关证型具有疗效特异性,治疗机制可能是电针与温针降低了血清中分解性细胞因子 IL-1、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)的含量或者提高了合成性细胞因子 TGF- β 的含量。陈益丹等^[7]亦探究电针对兔 KOA 模型血清中 IL-1 β 及 TNF- α 含量的影响,采用右膝关节前交叉韧带切断术造模,于造模后 1 周电针犊鼻、足三里穴进行治疗,结果亦认为电针可能通过降低血清中异常升高的炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 的含量而发挥其抗炎作用,从而延缓软骨的退变。胥方元等^[8]将 43 名 KOA 患者纳入研究,采用电针疗法,穴取梁丘、血海、阴陵泉等,在治疗前后测量患者的疼痛程度、下肢的活动度、血清中 IL-1 β 及 TNF- α 的水平,发现电针对骨性关节炎患者的短期疗效更好,这可能是由于电针抑制了 IL-1 β 和 TNF- α 的释放。黄剑等^[9]观察电针对膝关节炎兔子关节滑液中致炎因子含量的影响,并采用推拿疗法做对比,结果发现 2 组关节滑液中的 IL-1 β 和 TNF- α 水平均较模型组显著降低,且与治疗前比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。吴明霞等^[10]观察电针对肾髓不足型 KOA 的临床疗效,将患者随机分为电针组和对照组,电针组取穴内膝眼、外膝眼、悬钟、太溪,对照组采用关节腔内注射透明质酸,结果表明电针可以降低膝关节滑液中 IL-1、IL-6、TNF- α 、前列腺素 E 2α (prostaglandins, PGE 2α)及基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinases, MMP-3)的水平,从而有效改善 KOA 的临床症状。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81473768),高等学校博士学科点专项科研基金(20120142110021),武汉市科技局项目(2013060602010280)

收稿日期:2014-07-27

作者单位:1. 湖北中医药大学附属中西医结合医院,武汉 430022; 2. 华中科技大学同济医学院基础医学院神经生物学系,武汉 430030

作者简介:沈林林(1989-),女,硕士研究生,主要从事电针治疗骨性关节炎的作用机理方面的研究。

通讯作者:李熯, liman73@mails.tjmu.edu.cn

2 自体活性物质水平

黄剑等^[11]观察电针治疗对实验性兔 KOA 模型关节液中超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的影响。采用生物法测定电针治疗前后兔 KOA 模型膝关节滑液中 SOD 的活力, 及 MDA、NO 含量, 发现电针可以提高 KOA 兔模型膝关节液中 SOD 的活力, 并降低 MDA、NO 的含量, 解释了电针改善 KOA 的可能机制。包飞等^[12]采用免疫组化技术探讨电针对实验性 KOA 大鼠关节软骨中相关蛋白酶及其抑制剂的影响, 发现电针对实验性 KOA 大鼠软骨细胞中 MMP-1、MMP-3 及组织金属蛋白酶抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP-1) 的表达具有改善作用, 即电针通过刺激机体下调 MMP-1、MMP-3 水平, 上调 TIMP-1 水平从而促进软骨修复, 成为电针有效治疗 KOA 的可能机制之一。诸剑芳等^[13]将 60 例 KOA 患者随机分为电针组和西药组, 分别观察治疗前后骨关节炎调查表评分及血清 MMP-3 含量的变化, 结果亦表明电针能降低血清 MMP-3 的水平。常小荣等^[14]探讨电针对佐剂性关节炎大鼠血液中 β -内啡肽及促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 含量的影响, 发现电针能调节佐剂性关节炎大鼠血液中的 β -内啡肽和 ACTH 的含量, 并改善免疫功能。Sadia 等^[15]招募 40 例病程超过 40 年的原发性 KOA 患者, 随机分为电针组和假电针组, 电针组取穴梁丘、犊鼻、足三里、曲泉、血海、内庭, 频率 3Hz, 强度以患者能耐受的最大强度为度; 假电针组的取穴随意定位, 但必需至少旁开相关穴位 5cm 并旁开经脉 3cm, 亦不在同一皮部, 针刺深度不宜超过 5~10mm; 分别检测 2 组治疗前后的骨关节炎指数 (the western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index, WOMAC)、视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS)、血浆中皮质醇、 β -内啡肽的含量。发现电针治疗后 WOMAC 和 VAS 分数显著提高, 血浆中 β -内啡肽的含量亦显著升高, 而血浆内皮质醇含量显著降低。从而从神经生物学机制方面阐述认为电针能升高 KOA 患者血浆中 β -内啡肽的含量, 其又为内源性阿片类镇痛物质, 从而发挥对 KOA 的治疗作用。Aihui 等^[16]利用异氟烷麻醉和谷氨酸钠碘乙酸 (350mg/ μ L/鼠) 注入到左膝关节腔内建立膝关节炎大鼠模型, 造模成功后 1~4d 随机分组分别进行电针与假电针治疗, 电针组取穴环跳、足三里; 假电针组取穴相同, 但不接电针, 亦不手动行针; 利用相关免疫生化技术检测 5-羟色胺 2A/2C (5-HT_{2A/2C}) 及其

受体, 结果表明电针治疗能激活血清素, 诱发脊髓 5-HT 的释放, 刺激脊髓 5-HT_{2A/2C} 受体活动, 从而抑制骨关节炎介导的疼痛。此外, 相关数据表明^[16], 电针还可能根据有害刺激的性质 (如冷触诱发痛和自发疼痛) 而涉及多个不同的机制, 激活大脑的不同区域, 调节各种功能, 但重点是 5-HT_{2A/2C} 受体的参与。Yu 等^[17]和 Zhang 等^[18]亦从阿片类受体这一角度探讨电针治疗大鼠骨性关节炎并减轻其疼痛的机制, 所不同的是, 他们从情感方面加以探讨。先前的研究表明, 前扣带皮层 (anterior cingulate cortex, ACC) 在情感痛苦方面扮演一个重要的角色, 阿片类药物是这种效果的基础。已知针灸能诱发内源性阿片肽的释放, 而 rACC μ 阿片受体参与电针抑制的情感反应。所以, 该研究提供了直接证据: 电针通过激活 rACC μ 阿片受体抑制 KOA 的疼痛情感反应。该研究为电针治疗 KOA 的机制开辟了一种新的思路。王江林^[19]观察电针治疗对兔 KOA 的软骨大体形态变化、软骨细胞病理改变, 以及对软骨细胞 p38 丝裂原活化蛋白激酶表达的影响, 结果表明电针对 KOA 的作用机制可能与抑制软骨 p38 的表达、减少软骨细胞的凋亡、促进基质合成等有关。余丽媛^[20]实验结果表明硫酸角质素 (keratan, KS) 可以作为 KOA 的直接标记物, 电针能平衡软骨细胞外基质聚集蛋白聚糖的合成与分解, 从而改善软骨代谢, 促进软骨修复, 延缓病变发展。

3 细胞水平

包飞等^[21]采用电针组与理疗组对比, 电针组采用电针治疗, 穴取内膝眼、犊鼻、鹤顶、血海等, 理疗组采用电脑中频治疗仪治疗, 结果表明电针能有效改善膝关节炎患者的临床症状、体征及膝关节活动功能, 疗效优于物理疗法, 同时对软骨磁共振 T2 值也有一定的影响, 提示可能具有促进软骨修复作用。汤剑斌等^[22]从软骨细胞凋亡的角度探究电针对模型兔 KOA 的治疗机制, 在光学显微镜下观察电针治疗前后各组模型兔患膝关节股骨端细胞形态及凋亡情况, 分析对比后认为, 电针可能通过抑制软骨细胞的凋亡, 从而减轻 KOA 软骨的损伤达到治疗目的。

4 小结

KOA 是临床上常见的骨伤科疾病, 严重影响患者的生活质量。采用电针治疗 KOA 具有疗效好、不良反应少、临床应用广泛的特点, 但目前电针治疗 KOA 的机制尚不清楚, 尤其是分子机制这方面研究较少, 笔者仅收集近年来的相关研究结果加以综述, 主要认为目前对电针治疗 KOA 的机制探索可以从细胞因子水

平、自体活性物质水平及细胞水平这三个方面来概括,而目前研究最多的还是从细胞因子如 IL、TNF 等着手探讨。今后需要进一步加大科研力度,以期从新角度或更深层次的研究方向打开局面,比如从传统针灸经络理论、穴位的效应或体内相关神经、激素的规律性变化等方面加以研究,使其治疗机制更明朗化,使该治法更具有科学性及其可靠性。

【参考文献】

- [1] 邓昆明. 电针疗法治疗膝关节骨关节炎进展[J]. 现代诊断与治疗, 2012, 23(4):373-374.
- [2] 周景辉, 吴耀持, 张峻峰, 等. 电针干预膝骨关节炎大鼠转化生长因子 β 含量的变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(24):4690-4695.
- [3] 李赛波, 吴耀持. 电针对膝骨性关节炎模型大鼠 IL-1 和 IL-1 β -mRNA 的影响[J]. 中医药导报, 2011, 17(11):19-21.
- [4] 王洁萍. 电针对兔膝关节炎软骨形态学及 IL-1 β 表达的影响[D]. 泸州医学院. 康复医学与理疗学, 2012.
- [5] 王道海, 孙华, 包飞, 等. 电针对膝骨关节炎大鼠软骨 bFGF 表达的影响[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(12):106-109.
- [6] 吉玲玲. 针灸对膝骨关节炎患者血清细胞因子影响的临床研究[D]. 南京中医药大学. 针灸学, 2012.
- [7] 陈益丹, 邱华平, 金肖青, 等. 针刺对膝骨关节炎模型兔血清白介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 上海针灸杂志, 2010, 29(7):468-470.
- [8] 胥方元, 干锦华, 李卫平, 等. 电针对膝关节骨关节炎患者血清 IL-1 β 及 TNF- α 水平的影响[J]. 中国针灸, 2009, 29(7):529-531.
- [9] 黄剑, 卓廉士, 王永渝, 等. 电针对膝骨性关节炎家兔模型白介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 针刺研究, 2007, 32(2):115-118.
- [10] Wu MX, Li XH, Jia XR, et al. Clinical Study on the Treatment of Knee Osteoarthritis of Shen-Sui Insufficiency Syndrome Type by Electroacupuncture[J]. Chin J Integr Med, 2010, 16(4):291-297.
- [11] 黄剑, 卓廉士, 王永渝, 等. 电针对膝骨关节炎家兔关节液中自由基的影响[J]. 针刺研究, 2008, 33(2):116-119.
- [12] 包飞, 孙华, 吴志宏, 等. 针刺对膝骨关节炎大鼠软骨基质金属蛋白酶及其抑制剂表达的影响[J]. 中国针灸, 2011, 31(3):241-246.
- [13] 诸剑芳, 王国军, 金肖青, 等. 电针对老年膝骨关节炎血清 MMP-3 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 2(49):363-364.
- [14] 常小荣, 艾坤, 刘梨, 等. 电针足三里关元对佐剂性关节炎大鼠 β -内啡肽 ACTH 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(4):685-687.
- [15] Ahsin S, Saleem S, Bhatti AM, et al. Clinical and endocrinological changes after electro-acupuncture treatment in patients with osteoarthritis of the knee[J]. PAIN, 2009, 147(1-3):60-66.
- [16] Li A, Zhang Y, Lao L, et al. Serotonin Receptor 2A/C Is Involved in Electroacupuncture Inhibition of Pain in an Osteoarthritis Rat Model[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2011:619650. doi: 10.1093/ecam/nejq016.
- [17] Yu Zhang, Xianze Meng, Aihui Li, et al. Electroacupuncture alleviates affective pain in an inflammatory pain rat model[J]. Eur J Pain, 2012, 16(2):170-181.
- [18] Zhang Y, Meng X, Li A, et al. Acupuncture alleviates the affective dimension of pain in a rat model of inflammatory hyperalgesia[J]. Neurochem Res, 2011, 36(11):2104-2110.
- [19] 王江林. 电针对兔膝骨关节炎软骨 p38 表达的影响[D]. 泸州医学院. 康复医学与理疗学, 2013.
- [20] 余丽媛. 电针对兔膝骨关节炎关节软骨中 KS 表达的影响[D]. 泸州: 泸州医学院, 2013.
- [21] 包飞, 张燕, 吴志宏, 等. 电针治疗膝骨关节炎疗效观察及对软骨磁共振 T2 图的影响[J]. 中国针灸, 2013, 33(3):193-197.
- [22] 汤剑斌, 圣小平, 樊天佑. 电针治疗对膝骨关节炎兔膝关节软骨细胞凋亡的影响[J]. 中医正骨, 2012, 24(4):12-15.