

• 综 述 •

近 10 年艾灸治疗膝骨性关节炎的实验研究概况*

何 璐^{1,2}, 蔡荣林², 胡 玲^{1,2}, 宋小鸽^{1,2}, 吴子建²,
王 洁^{1,2}, 龚长平¹, 段文秀¹

(1. 安徽中医药大学针灸骨伤临床学院, 安徽 合肥 230038;

2. 安徽省中医药科学院针灸经络研究所, 安徽 合肥 230038)

摘要: **目的** 收集近 10 年有关艾灸治疗膝骨性关节炎的机制研究报道进行综述。**方法** 应用计算机检索 CNKI 期刊全文数据库 2006 年 1 月至 2016 年 12 月艾灸治疗膝骨性关节炎相关的文章, 检索词为“灸”“膝骨性关节炎”, 共收集到 166 篇关于灸法治疗膝骨性关节炎的临床疗效和机制研究文章。对资料进行初审, 选取有关艾灸治疗 KOA 机制研究的文献, 查找全文, 并查看每篇文献后的引文。**结果** 结合目前已有文献, 艾灸治疗膝骨性关节炎的作用机制主要与细胞因子、基质金属蛋白酶、软骨细胞等因素有关, 如 IL-1、TNF- α 、NO、PGE2、MMP-1、MMP-13 以及软骨细胞凋亡等。**结论** 艾灸治疗膝骨性关节炎的作用机理研究仍缺乏相对科学、准确的实验数据, 有待进一步研究, 以期临床治疗提供更加有力的依据

关键词: 艾灸; 膝骨性关节炎; 机制; 综述

中图分类号: R245.81

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)02-0094-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.02.022

骨性关节炎(osteoarthritis)是一种慢性、非炎症性关节疾病, 又称为增生性、肥大性或退行性骨关节炎等, 关节软骨的退变是其病理基础, 并继发软骨下骨板以及滑膜等关节周围组织的改变, 临床上以膝骨关节炎(kneeosteoarthritis, KOA)最为常见^[1-2]。目前临床上对本病尚无统一且满意的疗法, 而中医传统的艾灸疗法以其缓解疼痛、改善关节功能、毒副作用少、使用安全方便而被广泛应用^[3-7], 但有关艾灸治疗 KOA 机理的实验研究资料很少, 多以临床疗效报道为主。现将近 10 年来有关艾灸治疗 KOA 的机制研究报道综述如下。

1 对细胞因子的影响

膝骨性关节炎的发病过程中细胞因子起着重要的作用, 特别是白细胞介素 1、肿瘤坏死因子、前列腺素 E2 等炎症因子^[8]。何氏等^[9]运用补肾强筋汤结合温和灸治疗膝骨性关节炎(KOA)疗效显著, 与治疗前相比, 治疗组治疗后 IL-1、IL-6、IL-10、TNF-

α 、CRP、NO 值明显下降, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。吴氏等^[10]观察温针灸对膝骨性关节炎大鼠模型关节液和血清中 NO、PGE2 的影响, 结果显示温针灸干预后 NO、PGE2 水平均较模型组显著降低, 说明温针灸对 KOA 的疗效与其抑制 PGE2 的表达水平有关。杨氏等^[11]通过观察悬灸和温针灸对膝骨性关节炎的镇痛效果及其对炎症因子的影响, 证实 2 种艾灸方法对 KOA 均疗效显著, 其治疗机制可能与抑制 COX-2 的激活有关。陈氏等^[12]通过艾条温和灸膝骨性关节炎模型家兔发现, 艾灸可以减轻关节软骨病理损伤, 其作用机制主要是通过减少肿瘤坏死因子 α 对软骨的破坏实现的。马氏等^[13]证实针砂马准灸组可明显改善兔膝骨性关节炎模型关节软骨组织结构, 缓解临床症状, 其对 KOA 的治疗机制可能是通过抑制软骨组织中 iNOS、COX-2 的表达来降低炎症介质对软骨细胞的损害。熊氏等^[14]观察到艾条温和灸特定穴位对早期兔膝 OA 起到防治作

* 基金项目: 国家自然科学基金(81503660); 安徽省自然基金(1608085QH184); 国家重点基础研究发展计划(2015CB554504); 安徽省高校科研创新平台建设项目(2015TD033)

收稿日期: 2017-02-23

作者简介: 何璐(1983-), 女, 安徽霍山人, 讲师, 研究方向: 灸法的临床应用与机理研究。E-mail: helu828@163.com

用,艾灸能降低关节液 IL-1 β 和 TNF- α 的水平,改变关节局部的内环境可能是艾灸防治早期兔膝 OA 的作用机制之一。林远方等^[15]、张艳玲等^[16]研究发现温针灸治疗膝骨性关节炎疗效显著,其作用机制可能在于温针灸可以抑制 KOA 患者血清中白细胞介素-1 β 及肿瘤坏死因子- α 的表达和升高转化生长因子- β 、胰岛素样生长因子-1 和成纤维细胞生长因子-2 的表达水平有关。高亮等^[17]、岳萍等^[18]研究发现温针灸可以调节膝骨关节炎家兔膝关节软骨转化生长因子 β 1 和胰岛素样生长因子 I 的水平,降低关节软骨中肿瘤坏死因子- α 、基质金属蛋白酶-3 水平,缓解并改善膝关节局部炎症症状,促进膝骨关节炎家兔关节软骨的修复。武氏等^[19]观察温针灸对膝骨性关节炎患者血清中白介素-17(IL-17)、白介素-18(IL-18)表达的影响,结果显示温针灸干预后 IL-17、IL-18 水平显著降低,说明温针灸治疗 KOA 的疗效与其抑制 IL-17、IL-18 的表达水平有关。李氏等^[20]以膝骨性关节炎家兔为模型,探讨隔物温和灸治疗膝骨性关节炎的机制,艾灸治疗后,兔膝骨性关节炎的症状有明显改善,关节液和血清中一氧化氮合成酶(NOS)与治疗前比较明显下降($P<0.01$)。吴氏等^[21]采用隔姜灸治疗膝骨性关节炎模型家兔,结果发现隔姜灸能够减少模型家兔关节液中 NO 的含量,降低骨内压,从而改善骨性关节炎症状。董宝强等^[22]观察膝骨关节炎患者循经筋规律性阿是穴灸法治疗前后膝关节滑液破骨细胞分化因子(RANKL)及破骨细胞分化抑制因子(OPG)表达变化情况,结果表明循经筋规律性阿是穴灸法能有效抑制 RANKL 和 OPG 的表达,止痛效果良好,对膝骨性关节炎有着比较好的疗效。李氏等^[23]发现艾灸对膝骨关节炎患者镇痛效果良好,其机理可能在于艾灸能有效抑制 RANTES 和 MCP-1 介导的炎症反应。

2 对基质金属蛋白酶的影响

基质金属蛋白酶是酶活性依赖金属离子的蛋白酶超家族,与 OA 有密切联系,除了可以降解胶原,还可以直接降解蛋白多糖,消化基质成分,破坏关节软骨,导致骨关节炎的形成^[8,24]。武氏等^[25]采用免疫组化检测兔骨性关节炎(KOA)模型软骨细胞中 MMP-1 和 MMP-13 的水平,研究发现,回医特色针

砂马准灸可以通过抑制 MMP-1、MMP-13 的表达从而减缓关节软骨的退变。刘娣等^[26]研究发现温针灸能治疗兔膝关节退变模型的软骨损伤,其机制可能与抑制 KOA 兔血清中 MMP-1 和 MMP-13 的表达有关。李氏等^[27]通过隔三七饼灸治疗佐剂性膝骨性关节炎(KOA)模型家兔,采用 ELIAS 法检测兔软骨细胞及血清、关节滑液和关节软骨中基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)的含量。结果表明隔三七饼灸是治疗膝关节炎的有效方法,能明显降低 KOA 模型兔血清、关节滑液和关节软骨中 MMP-3 和 iNOS 的含量,减轻软骨损伤,抑制细胞增生。陈氏等^[28]通过艾条温和灸对膝骨性关节炎模型家兔的治疗,可以有效减轻 MMP-1 的破坏作用,降低 MMP-1/TIMP-1,从而达到减轻 KOA 软骨破坏及关节病损的作用。梁氏等^[29]发现艾灸足三里、肾俞穴可降低骨关节炎模型大鼠关节软骨中 MMP-1 的表达与减缓 II 型胶原的降解速度,从而提高 OA 软骨的自身修复能力。

3 对软骨细胞的影响

王氏等^[30]发现膝骨性关节炎模型家兔软骨细胞凋亡率比正常组明显升高($P<0.05$),艾条悬灸治疗后与模型组比较明显降低,差异有显著性意义($P<0.05$),因此艾灸疗法可以抑制膝骨性关节炎模型家兔软骨细胞凋亡,对治疗膝骨性关节炎具有有效性和可行性。熊勇等^[31-32]研究表明采用“双固一通”法温针灸特定腧穴可以对兔膝骨性关节炎起防治作用,其机制可能在于上调软骨细胞 Bcl-2 蛋白表达,下调 Bax 蛋白表达,升高 Bcl-2/Bax 的比值,抑制兔膝软骨细胞过度凋亡。李氏等^[33]对膝骨性关节炎模型家兔进行隔物温和灸治疗,疗效显著,有效改善膝 OA 家兔软骨退行性改变及滑膜炎,其作用机制可能与减轻软骨细胞的增生及炎性细胞浸润有关。林氏^[34]观察回医烙灸疗法对膝骨性关节炎模型家兔软骨细胞凋亡的影响,发现医烙灸组表层也有 TUNEL 阳性软骨细胞,但凋亡指数显著低于模型组,差异有显著性意义($P<0.05$),回医烙灸组关节软骨的组织学评分、软骨细胞 Bax 的表达灰度低于模型组($P<0.05$),软骨细胞 Bcl-2 的表达灰度高于模型组($P<0.05$),认为回医烙灸疗法通过调节兔膝骨性关节炎软骨细胞 Bcl-2 和 Bax 的表达平衡,减少膝骨性关

炎模型家兔软骨细胞的凋亡从而延缓了 KOA 的病情进展。

4 对基因表达的影响

有关研究已证实,膝关节软骨中的差异表达基因在原发性膝关节骨性关节炎发生过程中的关键作用^[35],提示骨性关节炎的病理过程是多种功能基因参与的复杂的病理过程^[36]。杨氏等^[37]采用温针灸关元、气海、足三里等穴位治疗虚寒型膝骨性关节炎,比较患者治疗前后的基因芯片以探讨其作用机制,研究结果表明温针灸可有效治疗虚寒型膝骨性关节炎,其分子机制可能是通过多种信号转导途径调控多条基因表达实现的。

5 对透明质酸的影响

透明质酸属粘多糖物质,是关节滑液和软骨的重要组成部分,可稳定并升高痛觉感受器对疼痛的阈值,并通过阻止炎性介质的释放以减少化学物质对痛觉感受器的刺激^[38-39]。李氏等^[40]采用艾条温和灸治疗膝骨性关节炎患者 30 例,任氏等^[41]采用中药联用艾灸治疗膝骨性关节炎 90 例,检测患者治疗前后血清及膝关节滑液透明质酸(HA)的变化,实验均证实,艾灸可以有效治疗膝骨性关节炎,血清及膝关节滑液 HA 浓度可作为 OA 患者病情判断的量化指标。

6 讨论

综上所述,艾灸对于膝骨性关节炎确有疗效,而且灸法的方法多样,有温针灸,温和灸、隔姜灸、隔三七饼灸,亦有在艾灸的基础上结合推拿疗法,还有民族特色灸法针砂马灸,而其取得疗效的作用机制主要与细胞因子、基质金属蛋白酶、软骨细胞等因素有关,如 IL-1、TNF- α 、NO、PGE2、MMP-1、MMP-13 以及软骨细胞凋亡等。

从目前的研究来看,艾灸治疗膝骨性关节炎的作用机理研究主要存在以下不足:(1)研究范围比较局限,目前文献报道以细胞因子、基质金属蛋白酶的研究居多,而对于其他方面的研究却很少,研究不够深入,缺乏大量有说服力的实验数据,缺少系统深入的研究。(2)对艾灸起效因素的效应规律和机理的研究较少,尤其是灸法的灸量与疗效之间的关系尚未见有相关研究进行探讨。在今后的实验研究中,建议针对艾灸起效的因素,结合灸疗的特点进行试验设计,加大研究力度,加强各综合疗法之间的横向比较,充

分吸收和运用现代科学技术和手段,进行多学科的交叉研究,多途径、多水平、多靶点地研究艾灸治疗膝骨性关节炎的作用机理。

参考文献:

- [1] 刘献祥,林燕萍,吴银生. 中西医结合治疗骨性关节炎[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:41-43.
- [2] 田伟. 实用骨科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:192-194.
- [3] 徐春巍,闵利时,黄晓刚. 艾灸治疗膝骨性关节炎的进展[J]. 针灸临床杂志,2014,30(11):76-78.
- [4] 刘源,王伟,李沛. 针灸治疗膝骨性关节炎概况[J]. 中医学报,2011,26(2):236-238.
- [5] 于锦珊. 灸法治疗膝骨性关节炎的研究进展[J]. 针灸临床杂志,2015,31(10):92-94.
- [6] 张鹤,赵百孝,宋艳,等. 近 10 年来灸法治疗膝骨性关节炎的现代临床研究及选穴规律的分析[J]. 中医药信息,2015,32(2):118-121.
- [7] 赵培青,关雪峰. 针灸治疗膝骨性关节炎的临床研究进展[J]. 针灸临床杂志,2015,31(3):79-82.
- [8] 丁呈彪,周云. 膝骨性关节炎患者滑膜炎的发病机制及研究进展[J]. 中国组织工程研究,2015,19(51):8327-8332.
- [9] 何忠钢,胡俊义,李丰,等. 补肾强筋汤结合温和灸对膝 OA 炎症因子表达的影响[J]. 河南中医,2009,29(12):1222-1224.
- [10] 吴广文,褚剑锋,蔡巧燕,等. 温针灸对大鼠早期膝骨性关节炎血清和关节液 NO、PGE2 的影响[J]. 中华中医药学刊,2011,29(4):748-750.
- [11] 杨筱秋,邓建敏,曹正和. 不同温灸法对阳虚寒凝型膝骨性关节炎的镇痛效果比较及其部分机制研究[J]. 世界中医药,2015,10(9):1402-1405.
- [12] 陈波,谢西梅,李佳霖. 艾灸治疗对兔 KOA 软骨损伤及 TNF- α 、TGF- β 1 和 IGF-1 表达调节作用的实验研究[J]. 江苏中医药,2009,41(6):69-70.
- [13] 马晓秀,武永利,刘娣,等. 针砂马灸对兔 KOA 模型软骨 iNOS 和 COX-2 水平的影响[J]. 宁夏医科大学学报,2016,38(5):481-483.
- [14] 熊勇,彭锐,夏数数. 兔膝骨性关节炎关节液中白细胞介素 1 β 和肿瘤坏死因子 α 表达与艾灸的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(41):7700-7703.
- [15] 林远方,朱其广,曹亚飞,等. 推拿加温针灸对膝骨性关节炎患者 IL-1 β 、TNF- α 的影响及临床疗效观察

- [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(7): 24-26.
- [16] 张艳玲, 武永利, 闫安, 等. 温针灸对膝骨性关节炎患者血清中 IGF-1、TGF- β 和 FGF-2 表达水平影响的研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35(2): 177-180.
- [17] 高亮, 陈默, 岳萍, 等. 温针灸对膝骨关节炎兔膝关节软骨转化生长因子 $\beta 1$ 和胰岛素生长因子 I 水平的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(3): 229-232.
- [18] 岳萍, 高亮, 陈默, 等. 温针灸对膝骨性关节炎兔行为学及关节软骨肿瘤坏死因子- α 、基质金属蛋白酶-3 含量的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(3): 235-239.
- [19] 武永利, 张艳玲, 唐朝. 温针灸对膝骨性关节炎患者血清中 IL-17、IL-18 表达影响的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(5): 864-866.
- [20] 李建武, 马志毅, 熊源胤, 等. 隔物温和灸对膝骨性关节炎家兔关节液及血清中 NOS 水平的影响[J]. 风湿病与关节炎, 2012, 1(2): 37-39.
- [21] 吴成举, 陈靖, 黄学军, 等. 隔姜灸对家兔膝关节滑膜炎骨内压和 NO 的影响[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(11): 48-49.
- [22] 董宝强, 张书剑, 李春日, 等. 艾灸循经筋阿是穴对膝骨关节炎 RANKL 和 OPG 调控机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(10): 5-7.
- [23] 李春日, 韩煜, 董宝强. 针刺艾灸推拿治疗对膝骨关节炎 RANTES 和 MCP-1 表达影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(10): 79-81.
- [24] 宋朋飞, 阚卫兵, 袁琴, 等. 基质金属蛋白酶与骨关节炎的关系[J]. 广东医学, 2011, 32(20): 2736-2738.
- [25] 武永利, 马晓秀, 刘娣, 等. 回医针砂马准灸对兔 KOA 模型软骨 MMP-1 和 MMP-13 水平的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2015, 37(7): 595-598.
- [26] 刘娣, 武永利, 张艳玲, 等. 温针灸对兔膝关节退变模型血清 MMP-1 和 MMP-13 水平的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(5): 497-499.
- [27] 李飞, 张国有, 杨骏, 等. 隔三七饼灸治疗兔佐剂性膝关节炎实验研究[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(1): 54-57.
- [28] 陈波, 郑曙光, 马四补. 艾灸治疗对兔 KOA 软骨损伤及 MMP-1 和 TIMP-1 表达调节作用的实验研究[J]. 陕西中医, 2009, 30(4): 502-504.
- [29] 梁桂洪, 林勇凯, 黄宇新, 等. 艾灸疗法对实验性骨关节炎大鼠关节软骨的保护作用[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2014(16): 67-69.
- [30] 王松, 沈霖, 肖琳. 艾灸疗法影响兔膝骨性关节炎软骨细胞凋亡的效应[J]. 中国临床康复, 2006, 10(39): 55-58.
- [31] 熊勇, 彭锐, 王华. “双固一通”温针灸对实验性兔膝骨性关节炎软骨细胞凋亡的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2011, 19(11): 4-6.
- [32] 熊勇, 彭锐, 王华. “双固一通”温针灸实验性膝骨性关节炎模型兔 Bcl-2 及 Bax 蛋白的表达[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(2): 261-264.
- [33] 李建武, 马志毅, 熊源胤, 等. 隔物温和灸对膝骨性关节炎家兔软骨细胞及滑膜组织病理学的影响[J]. 中西医结合研究, 2010, 2(2): 64-67.
- [34] 林瑞珠, 许建峰, 朱宁, 等. 回医烙灸疗法对实验性兔膝骨性关节炎软骨细胞凋亡的影响[J]. 甘肃中医学院学报, 2014, 31(1): 1-3.
- [35] 董宪传, 杨永菊, 侯德才, 等. 实时多聚酶链式反应验证人类原发性膝关节炎病变软骨基因表达的变化[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(12): 2689-2690.
- [36] 任红革, 李林, 李振浩, 等. 延边地区膝骨性关节炎患者滑膜组织基因谱的表达[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(46): 8583-8588.
- [37] 杨丽萍, 王明臣, 刘旺根, 等. 温针灸对虚寒型膝骨性关节炎基因表达通路的影响[J]. 中国针灸, 2007, 27(9): 677-680.
- [38] 孙伟, 王英振. 骨关节炎病人血清及滑液透明质酸浓度的变化[J]. 齐鲁医学杂志, 2007, 22(6): 475-476.
- [39] 孙昌荣, 管兴发, 石新. 透明质酸与骨关节炎的研究进展[J]. 中国实用医药, 2010, 5(27): 251-252.
- [40] 李卓东, 曹烈虎, 王思成, 等. 艾灸治疗膝骨性关节炎疗效与血清和关节液中透明质酸含量关系的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(10): 883-885.
- [41] 任平霞, 闫强, 耿桂荣, 等. 中药联用艾灸治疗膝骨性关节炎 90 例临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2011, 14(10): 1531-1532.

(编辑:徐建平)