

细胞因子与针灸治疗膝骨关节炎：实验与应用

张永亮^{1,2}, 宓轶群^{1,2}, 刚嘉鸿¹, 王文辉³ (¹上海交通大学附属第六人民医院针推伤科, 上海市 200233; ²上海中医药大学研究生院, 上海市 201203; ³上海市医疗质量控制管理事务中心, 上海市 200040)

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 针灸治疗对膝骨关节炎症状的改善具有一定的作用。影响膝关节炎的细胞因子大体可分为两类, 即损伤性细胞因子和保护性细胞因子。
- 2 文章增加的新信息: 文章详细阐述膝骨关节炎的相关细胞因子研究及针灸治疗膝骨关节炎的实验研究。表明针灸可以通过调节细胞因子水平来治疗膝骨关节炎, 目前研究发现的各因子之间存在着交叉作用, 对于细胞因子间的交叉作用还是局限在几种因子之间还需要进一步的研究。
- 3 临床应用的意义: 大量实验研究表明针灸可以降低损伤性细胞因子的含量、调节基质金属蛋白酶 1/组织金属蛋白酶抑制剂 1 的比值失衡, 提高保护性细胞因子的含量。从而起到抗炎, 防止关节软骨退变, 促进软骨组织修复的作用。

关键词:

组织构建; 骨组织工程; 针灸疗法; 骨关节炎; 膝; 细胞因子; 关节炎实验; 综述

主题词:

针灸; 骨关节炎; 膝; 细胞因子

基金资助:

课题由上海市卫生局中医药科研基金资助(2012J012A)

摘要

背景: 研究表明针灸治疗膝骨关节炎具有一定的效果。

目的: 详细阐述针灸治疗膝骨关节炎的细胞因子实验研究进展。

方法: 查阅 PubMed、WOK、CNKI、维普、万方等相关数据库, 查找关于针灸治疗膝骨关节炎实验研究的文献, 对资料进行初审, 剔除无关文献, 保留与膝骨关节炎相关细胞因子研究文献, 排除重复研究及不典型报道。

结果与结论: 共纳入 48 篇符合标准文献, 包括中文文献 31 篇, 英文文献 17 篇。经分析得出: 与膝关节炎相关的细胞因子大体上分为损伤性细胞因子和保护性细胞因子。损伤性细胞因子有基质金属蛋白酶、白细胞介素、肿瘤坏死因子 α 、前列腺素 E2、一氧化氮、软骨寡聚基质蛋白等, 保护性细胞因子有骨形态发生蛋白、转化生长因子 β 、骨保护素、胰岛素样生长因子 1、碱性成纤维细胞生长因子等。大量实验研究表明针灸可以降低损伤性细胞因子如基质金属蛋白酶 1、基质金属蛋白酶 3、白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、前列腺素 E2、软骨寡聚基质蛋白、一氧化氮的含量、调节基质金属蛋白酶 1/组织金属蛋白酶抑制剂 1 的比值失衡, 提高保护性细胞因子如骨形态发生蛋白、转化生长因子 β 、骨保护素、胰岛素样生长因子 1、碱性成纤维细胞生长因子的含量。从而起到抗炎, 防止关节软骨退变, 促进软骨组织修复的作用。

张永亮, 宓轶群, 刚嘉鸿, 王文辉. 细胞因子与针灸治疗膝骨关节炎: 实验与应用[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(24):3906-3911.

Cytokines and acupuncture in the treatment of knee osteoarthritis: experiments and applications

Zhang Yong-liang^{1,2}, Mi Yi-qun^{1,2}, Gang Jia-hong¹, Wang Wen-hui³ (¹Department of Acupuncture & Moxibustion Tuina Traumatology, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; ²Graduate School of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; ³Shanghai Medical Quality Control and Management Center, Shanghai 200040, China)

Abstract

BACKGROUND: Studies have shown that acupuncture treatment have some effects in knee osteoarthritis.

OBJECTIVE: To review the cytokines studies of acupuncture treatment on knee osteoarthritis.

METHODS: A computer-based retrieval of PubMed, WOK, CNKI, VIP, Wanfang databases was performed to find the literatures on acupuncture treatment of knee osteoarthritis. All data were primarily screened to exclude irrelevant literature. Those literatures about the cytokines related to knee osteoarthritis were included. Repetitive studies and untypical study reports were excluded.

RESULT AND CONCLUSION: Totally 48 articles were collected, including 31 in Chinese and 17 in English. The analysis results showed that, the cytokines associated with knee osteoarthritis can be substantially divided into

张永亮, 男, 1988 年生, 河北省秦皇岛市人, 汉族, 上海中医药大学在读硕士。

通讯作者: 宓轶群, 主任医师, 硕士生导师, 上海交通大学附属第六人民医院针推伤科, 上海市 200233; 上海中医药大学研究生院, 上海市 201203

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.24.022
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:2095-4344
(2014)24-03906-06
稿件接受: 2014-05-26

Zhang Yong-liang, Studying for master's degree, Department of Acupuncture & Moxibustion Tuina Traumatology, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; Graduate School of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Corresponding author: Mi Yi-qun, Chief physician, Master's supervisor, Department of Acupuncture & Moxibustion Tuina Traumatology, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China; Graduate School of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Accepted: 2014-05-26

destructive cytokines and protective cytokines. Destructive cytokines include matrix metalloproteinase, interleukin, tumor necrosis factor- α , prostaglandin E₂, nitrogen monoxidum, and cartilage oligomeric matrix protein. Protective cytokines include bone morphogenetic protein, transforming growth factor- β , osteoprotegerin, insulin-like growth factor-1, and basic fibroblast growth factor. Many experimental studies have shown that acupuncture can reduce the levels of destructive cytokines such as matrix metalloproteinase, interleukin, tumor necrosis factor- α , prostaglandin E₂, nitrogen monoxidum, and cartilage oligomeric matrix protein, and adjust the matrix metalloproteinase 1/tissue inhibitor of metalloproteinase 1 ratio imbalances, improve the levels of protective cytokines such as bone morphogenetic protein, transforming growth factor- β , osteoprotegerin, insulin-like growth factor-1, and basic fibroblast growth factor. Therefore acupuncture plays the role of anti-inflammatory, preventing the degeneration of articular cartilage, and promoting cartilage tissue repair.

Subject headings: acupuncture; osteoarthritis, knee; cytokines

Funding: Scientific Research Funds of Traditional Chinese Medicine of Shanghai Municipal Health Bureau, No. 2012J012A

Zhang YL, Mi YQ, Gang JH, Wang WH. Cytokines and acupuncture in the treatment of knee osteoarthritis: experiments and applications. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(24):3906-3911.

0 引言 Introduction

膝关节骨性关节炎, 又称为退行性膝骨关节炎、肥大性膝骨关节炎。美国风湿病协会(ARA)将骨关节炎分为原发性和继发性骨关节炎。原发性膝骨关节炎的病因不明确, 可能与性别, 体质量, 年龄, 遗传等因素有关。

继发性骨关节炎多与关节损伤有关, 如半月板、韧带损伤、骨折等。临床上以中老年人多发, 以关节软骨退变及骨质硬化、增生为主要特征。主要表现为渐进性的膝关节疼痛、僵硬、运动障碍, 严重可导致关节畸形甚至关节功能的丧失^[1]。2000年人口普查资料统计显示60岁以上老年人有症状表现的数量已达1 500万人^[2]。如今伴随中国步入老龄化社会, 膝关节骨性关节炎患病人群正逐年增多, 影响了患者的正常生活和工作。

诸多研究表明影响膝关节骨性关节炎的细胞因子大体可分为两类, 即损伤性细胞因子和保护性细胞因子。损伤性细胞因子包括基质金属蛋白酶、白细胞介素1、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 、前列腺素E₂、一氧化氮、软骨寡聚基质蛋白等, 而保护性细胞因子主要包括骨形态发生蛋白、转化生长因子 β 、破骨细胞抑制因子、胰岛素样生长因子等。文章将从这两方面进行论述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者用计算机检索Pubmed、WOK、CNKI、维普、万方等数据库, 检索词分别为“骨关节炎; 细胞因子; 评价”和“osteoarthritis; Cytokines; valuation”。

1.2 入选标准 ①以膝骨关节炎细胞因子研究为主的文献报道。②文献具有原创性, 可靠性。

1.3 文献质量评估 共检索到4 091篇文献, 按纳入及排除标准筛选后, 排除Meta分析, 与膝骨关节炎不相关和重复性研究类文献后, 共纳入48篇文献。纳入的文献分为3类, 包括膝骨关节炎疾病背景研究, 膝骨关节炎的相关细胞因子研究和针灸治疗膝骨关节炎的实验研究。

1.4 数据的提取 与文章主题一致的研究数据由张永亮提取, 由刚嘉红、王文辉负责排除与本文无关的文献, 宓轶群导师最终审核。

2 结果 Results

2.1 损伤性细胞因子

2.1.1 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶是参与关节软骨细胞外基质降解的重要蛋白酶。组织金属蛋白酶抑制剂, 对基质金属蛋白酶活性具有专一的抑制作用, 一般情况下, 基质金属蛋白酶以无活性的基质金属蛋白酶原形式存在, 在有炎性因子刺激时转化为活性基质金属蛋白酶, 组织金属蛋白酶抑制剂选择性的与基质金属蛋白酶或基质金属蛋白酶原以非共价键的方式结合, 从而抑制其活性, 基质金属蛋白酶与组织金属蛋白酶抑制剂之间就这样保持着相对平衡状态, 一旦这种平衡状态发生改变, 就可导致膝关节骨性关节炎的发生。

赵甲军等^[3]运用苏木精-伊红染色组织切片及免疫组织化学染色观察等方法对24只家兔进行试验研究, 结果发现实验组(模型组)膝关节出现骨关节炎退变, 蛋白聚糖降解、软骨细胞坏死。透明软骨内基质金属蛋白酶3、组织金属蛋白酶抑制剂1表达均明显升高, 其中, 组织金属蛋白酶抑制剂1表达较基质金属蛋白酶3低, 出现基质金属蛋白酶/组织金属蛋白酶抑制剂的失衡状态, 由于基质金属蛋白酶3对蛋白聚糖及IV型胶原有很强的降解性, 并且还可以激活基质金属蛋白酶1, 基质金属蛋白酶1具有降解II型胶原的特性, 其作用对象主要是新合成的II型胶原^[4], 所以膝关节骨性关节炎的发生与基质金属蛋白酶3有很大联系。

陈益丹等^[5]运用温针灸治疗膝关节骨性关节炎白兔, 治疗组与模型组比较温针灸降低了基质金属蛋白酶1的浓度与基质金属蛋白酶1/组织金属蛋白酶抑制剂1之比, 从而改善了软骨病理损伤。包飞等^[6]观察到模型组大鼠关节软骨中基质金属蛋白酶1和基质金属蛋白酶3较正常组

过量表达, 电针治疗后同样检测到基质金属蛋白酶1表达上调, 组织金属蛋白酶抑制剂1表达下降, 基质金属蛋白酶1/组织金属蛋白酶抑制剂1比值趋于平衡。李石胜等^[7]运用长针治疗膝关节炎大鼠后, 大鼠滑膜组织中基质金属蛋白酶3含量明显下降, 表明针灸可以调节大鼠滑膜组织中基质金属蛋白酶的含量, 可以起到治疗膝关节炎的作用。

2.1.2 白细胞介素 白细胞介素是骨关节炎发生过程中重要的致炎因子, 其中包括白细胞介素1、白细胞介素6等常见因子。白细胞介素1分为白细胞介素1 α 和白细胞介素1 β 两种亚型, 尤以白细胞介素1 β 为主。白细胞介素1 β 升高, 上调基质金属蛋白酶1的表达, 并与基质金属蛋白酶1共同作用于软骨基质, 抑制II、IX型胶原的合成, 破坏纤维网及蛋白聚糖聚合体结构, 同时, 白细胞介素1 β 抑制软骨细胞的增殖, 诱导软骨细胞凋亡从而导致骨关节炎的发生^[8]。

白细胞介素6主要来源于骨关节炎滑膜的衬里层细胞, 白细胞介素6通过促进淋巴细胞分泌免疫球蛋白, 从而导致关节和滑膜炎症的加重, 此外, 还协同白细胞介素1抑制软骨细胞合成蛋白聚糖, 导致软骨基质缺失。在炎症细胞聚集的部位白细胞介素6呈现出强阳性表达, 但白细胞介素6表达水平的高低与骨关节炎关节软骨破坏的程度无关^[9]。旷秋和等^[10]通过改良的新火针治疗膝关节炎家兔, 实验结果表明新火针有效降低了血清中异常升高的一氧化氮、白细胞介素1含量而发挥其抗炎作用。陈益丹等^[11]针刺兔膝骨关节炎模型, 结果说明针刺可降低血清中异常升高的炎症细胞因子白细胞介素1 β 的含量, 从而延缓了软骨的退变。

2.1.3 肿瘤坏死因子 肿瘤坏死因子包括肿瘤坏死因子 α 和肿瘤坏死因子 β , 其中肿瘤坏死因子 α 是膝关节炎病理过程中的常见因子, 是由激活的巨噬细胞产生的抑制成骨细胞和刺激破骨细胞生成的细胞因子。肿瘤坏死因子 α 可促进膝关节炎和正常软骨合成基质金属蛋白酶、前列腺素E2等, 从而抑制胶原和蛋白多糖的合成, 肿瘤坏死因子 α 与基质金属蛋白酶3存在线性相关性, 二者含量与关节病变严重程度成正相关^[12]。

谢伟等^[13]对108名早期膝骨关节炎患者血清进行测定, 发现早期膝骨关节炎患者的血清基质金属蛋白酶3、组织金属蛋白酶抑制剂1、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 、超敏C-反应蛋白、诱导型一氧化氮合酶、TG均高于正常对照者, 患者血清基质金属蛋白酶3水平与白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 呈显著正相关。在膝关节炎发生过程中, 白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子 α 共同参与关节软组织的破坏及相关关节炎病理改变, 引起关节疼痛、晨僵等症状, 抑制白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子 α 对于控制膝关节炎病情进展有重要意义^[14]。周建中等^[15]通过注射丹皮酚联合针刺足三里穴, 结果可显著降低白细胞介

素1 β 、肿瘤坏死因子 α 水平, 抑制白细胞介素1 β 、肿瘤坏死因子 α 对关节软骨的破坏作用。

2.1.4 前列腺素E2 前列腺素是花生四烯酸环氧酶的代谢产物, 由一系列酶促反应催化产生。前列腺素E2通过激活一组G蛋白偶联受体发挥作用, 受体包括EP1, EP2, EP3和EP4^[16]。一直以来, 前列腺素E2被认为在急性炎症中发挥着重要作用, 通过作用于外周循环系统引发充血和肿胀。利用EP基因敲除小鼠为模型, 人们发现包括前列腺素E2在内的前列腺素既可以发挥致炎作用也可以发挥抗炎作用, 这些作用通常是通过调节相应基因表达来实现的^[17]。

前列腺素E2既具有促进骨生成的作用又有刺激骨吸收的作用, 低浓度前列腺素E2促进骨生成, 而高浓度前列腺素E2则刺激骨吸收^[18]。温针灸治疗膝骨关节炎大鼠后, 采用ELISA法测定大鼠膝关节液及血清中的一氧化氮和前列腺素E2含量, 结果显示大鼠膝关节炎模型组关节液和血清中前列腺素E2水平较正常对照组显著升高, 温针灸治疗组血清和关节液前列腺素E2水平较模型组低, 说明了前列腺素E2含量升高与膝关节炎存在密切联系, 前列腺素E2升高是膝关节炎发病及病理过程的一个重要环节, 通过温针灸治疗可以取得满意的疗效^[19]。

2.1.5 一氧化氮 一氧化氮是一种高活性自由基, 当内皮要向肌肉发出放松指令以促进血液流通时, 它就会产生一些一氧化氮分子, 这些分子很小, 能很容易地穿过细胞膜。血管周围的平滑肌细胞接收信号后舒张。低浓度的一氧化氮可以使血管扩张, 增加滑膜组织血流量, 促进软骨组织修复。浓度过高时则会抑制蛋白多糖及胶原的合成, 激活环氧酶, 促进前列腺素E2的合成, 导致关节疼痛, 抑制软骨细胞的增殖^[20]。大量研究也证明, 降低一氧化氮水平可以降低软骨细胞的破坏, 促进软骨组织修复。

2.1.6 软骨寡聚基质蛋白 软骨寡聚基质蛋白是一种细胞外糖蛋白, 又名血小板反应素5, 是软骨细胞外基质非胶原蛋白的主要成分。软骨寡聚基质蛋白主要表达于软骨细胞周围基质中, 在其他组织如肌腱、滑膜中也有少量存在。很多研究证实, 在骨关节炎的病理过程中, 软骨寡聚基质蛋白的表达水平与软骨的损伤程度成正相关^[21-23], 虽然目前软骨寡聚基质蛋白的生物学意义不是很清楚, 但它作为骨关节炎标志物越来越受到重视。

Erhart-Hledik等^[24]对机械诱导(30 min步行)的血清软骨寡聚基质蛋白浓度与股骨内侧和胫骨内侧软骨厚度变化做了5年的随访研究, 结果提示机械诱导的软骨寡聚基质蛋白浓度变化与关节软骨厚度变化存在负相关性。A. Niehoff等^[25]研究表明, 改变软骨寡聚基质蛋白和软骨体积之间的关系似乎取决于机械和生化因素。

2.2 保护性细胞因子

2.2.1 转化生长因子 β 转化生长因子是一类具有多种

生物功能的多肽类生长因子, 包括转化生长因子 α 和转化生长因子 β , 其中转化生长因子 β 对细胞的生长、分化和免疫功能有重要的调节作用, 转化生长因子 β 包括至少4种亚型, 研究最多的是转化生长因子 $\beta 1$ 。转化生长因子 $\beta 1$ 是公认的抗炎因子, 可以降低白细胞介素 1β 水平。随着病情的加重, 白细胞介素 1β 水平不断提高, 转化生长因子 $\beta 1$ 水平在轻度膝关节骨性关节炎中可以发挥代偿作用与白细胞介素 1β 保持相对平衡, 在重度膝关节骨性关节炎中, 转化生长因子 $\beta 1$ 代偿能力下降, 对白细胞介素 1β 的抑制减弱, 所以会观察到白细胞介素 1β 水平升高^[26]。很多研究报道了转化生长因子 $\beta 1$ 在软骨细胞分化中起促进的作用, 少数发现有抑制作用。包飞等^[27]运用电针治疗大鼠膝关节骨性关节炎, 结果显示电针可明显上调转化生长因子 $\beta 1$ 水平, 促进软骨修复。

2.2.2 骨形态发生蛋白 骨形态发生蛋白是一种诱导成骨的蛋白质, 能够诱导动物或人体间充质细胞分化为骨、软骨、韧带、肌腱和神经组织。迄今发现的20余种骨形态发生蛋白成员, 除骨形态发生蛋白1外其余均属于转化生长因子 β 超家族。其中骨形态发生蛋白2、骨形态发生蛋白4、骨形态发生蛋白6、骨形态发生蛋白7、骨形态发生蛋白9与成骨联系密切。骨形态发生蛋白作用靶细胞是未分化间充质细胞, 可诱导其分化为软骨和成骨细胞^[28]。

研究发现骨形态发生蛋白2是依赖于转化生长因子 β 的诱导引起骨赘形成^[29-31], 在骨形态发生蛋白2刺激下, 成骨细胞的增生和分化显著增加。此外骨形态发生蛋白2还作用于破骨细胞分化后期阶段, 在破骨细胞后期被激活期间通过自分泌机制直接增强骨形态发生蛋白信号, 骨形态发生蛋白2基因可直接刺激RANKL介导的破骨细胞前体分化, 增加破骨细胞大小和数量。骨形态发生蛋白2是软骨细胞成熟和软骨形成的重要因子, 在软骨修复和新陈代谢中起重要作用, 美国FDA于2002年7月批准重组骨形态发生蛋白2用于脊柱融合。

2.2.3 骨保护素 骨保护素, 也称破骨细胞抑制因子。是一种生长因子受体, 属于肿瘤坏死因子受体家族。骨保护素的主要作用是抑制破骨细胞发生, 促进成熟破骨细胞的凋亡^[32], 通过与成骨细胞表面RANKL受体竞争性结合, 抑制了RANKL的结合, 从而抑制了RANKL对破骨细胞的诱导生成, 从而减少了对骨细胞的破坏^[33-34]。研究者通过艾灸经穴, 阿是穴及循经筋阿是穴后检测到RANKL和骨保护素含量的下降, 表明其可以有效抑制膝关节骨性关节炎患者关节液中的炎性因子渗出, 进而改善膝关节骨性关节炎的临床症状。说明艾灸循经筋阿是穴治疗膝骨性关节炎具有良好的效果^[35]。

2.2.4 胰岛素样生长因子1 胰岛素样生长因子是生长激素产生生理作用过程中所必须的一种活性蛋白多肽物质。现在已知胰岛素样生长因子包括胰岛素样生长因子1和胰岛素样生长因子2两种类型。人类促生长素是人脑垂

体分泌的一种物质, 与人体的细胞生长发育有关, 如神经、肌肉、骨髓的代谢和伤口的愈合等。人类促生长素发挥作用主要是通过胰岛素样生长因子1来完成的。胰岛素样生长因子1可以维持正常软骨中软骨细胞的动态代谢平衡, 由于软骨缺乏血运及生长因子, 一旦损伤, 修复起来十分困难。随着年龄的增长, 软骨细胞有丝分裂的数量也随之降低, 软骨细胞基本处于静息状态, 但在成熟的关节软骨增生区生长板内的软骨细胞仍然保持着增殖状态, 此处富集胰岛素样生长因子受体, 软骨胰岛素样生长因子1可以促进聚蛋白酶和II型胶原的合成, 抑制细胞因子导致的蛋白聚糖的降解^[36]。最新研究表明胰岛素样生长因子1和血小板衍生生长因子(PDGF-bb)可以下调核因子 κB 信号通路的表达^[37], 进而抑制白细胞介素 1β 诱导的软骨细胞退化作用。

2.2.5 碱性成纤维细胞生长因子 成纤维细胞生长因子是一个能调节细胞增生、分化和功能的多肽家族, 广泛存在于脑、垂体、软骨、肾上腺等组织。根据等电点的不同, 成纤维细胞生长因子主要分为酸性成纤维细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子两种类型^[38]。二者都可以刺激软骨细胞和毛细血管的生成来促进骨骼生长与修复, 但碱性成纤维细胞生长因子起着主要作用。外源性的碱性成纤维细胞生长因子主要是通过上调多种生长因子, 如转化生长因子 $\beta 1$ 、转化生长因子 $\beta 2$ 、血管内皮生长因子、骨形态发生蛋白2、骨形态发生蛋白3、骨形态发生蛋白4等来促进关节软骨的修复^[39-40]。

近年来众多研究多注重骨关节炎的碱性成纤维细胞生长因子基因治疗, Orth等^[41]发现过表达的胰岛素样生长因子1和成纤维细胞生长因子2基因可以促进关节软骨的修复。Chen等^[42]将编码人类腺病毒载体的碱性成纤维细胞生长因子, 白细胞介素1受体拮抗剂蛋白和胰岛素样生长因子1注入兔子前交叉韧带横断模型(ACLT模型)后膝关节, 结果显示碱性成纤维细胞生长因子的基因转染可有效治疗实验性骨关节炎, 与碱性成纤维细胞生长因子单独转染相比, 联合白细胞介素1Ra和(或)胰岛素样生长因子1共同转染后, 可降低软骨细胞的凋亡率, 进一步增加了软骨基质的生物合成。同时, 还抑制了基质金属蛋白酶3的表达, 增加了组织金属蛋白酶抑制剂1的表达, 这种基因治疗在临床治疗骨关节炎上有着广阔的前景(图1)。王道海等^[40]运用电针对大鼠膝关节骨性关节炎模型进行干预, 结果显示电针上调了碱性成纤维细胞生长因子水平, 提示电针具有软骨修复作用。

3 讨论 Discussion

与膝关节骨性关节炎相关的细胞因子大体上分为损伤性细胞因子和保护性细胞因子。损伤性细胞因子有基质金属蛋白酶、白细胞介素、肿瘤坏死因子 α 、前列腺素E2、一氧化氮、软骨寡聚基质蛋白等, 保护性细胞

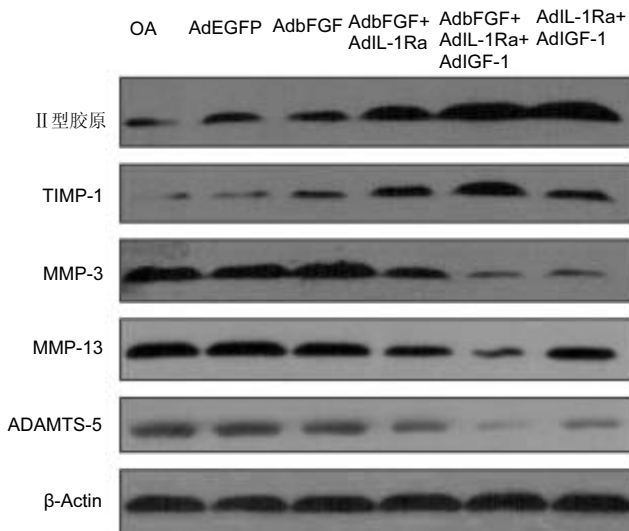


图 1 人膝骨关节炎软骨细胞中 ADAMTS-5、基质金属蛋白酶 3 (MMP-3)、组织金属蛋白酶抑制剂 1(TIMP-1)和 II 型胶原表达与基因载体的作用^[42]

因子有骨形态发生蛋白、转化生长因子 β 、骨保护素、胰岛素样生长因子 1、碱性成纤维细胞生长因子等。实验研究证明针灸可以降低诸多损伤性细胞因子的含量、调节基质金属蛋白酶 1/组织金属蛋白酶抑制剂 1 的比值失衡, 提高保护性细胞因子的含量。从而起到抗炎, 防止关节软骨退变, 促进软骨组织修复的作用^[43-48]。

传统的针灸治疗, 是根据患者情况辨证选穴和选用不同的针刺方式, 以达到疏通经脉, 调和气血的目的。通过针刺可缓解膝关节的疼痛及周围肌肉的紧张状态, 促进局部血液循环, 从而消除膝关节炎症和水肿, 改善患者临床症状, 提高生活质量。大量的实验研究证明针灸可以通过调节细胞因子水平来治疗膝骨关节炎, 目前研究发现的各因子之间存在着交叉作用, 如肿瘤坏死因子 α 与基质金属蛋白酶 3; 白细胞介素 1 与肿瘤坏死因子 α 、前列腺素 E2、基质金属蛋白酶 9; 胰岛素样生长因子 1 与前列腺素 E2 等。对于细胞因子间的交叉作用还是局限在几种因子之间, 要扩大范围从整体水平上研究细胞因子之间的交叉作用和协同作用。从它们之间的联系中找到规律, 更好的指导膝骨关节炎的临床治疗。

致谢: 感谢上海中医药大学图书馆对本文的文献检索的大力支持; 感谢上海交通大学附属第六人民医院针推伤科全体同仁对本文提出的意见和建议。

作者贡献: 文章由第一作者收集、成文, 第三、四作者审校, 第二者主审校, 由第一作者、第二作者对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

学术术语: 组织金属蛋白酶抑制剂-1 是基质金属蛋白酶的特异性抑制剂, 它可以共价键的形式与基质金属蛋白酶相结合成 1:1 复合物, 特异性抑制基质金属蛋白酶的活性。正常情

况下, 基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制剂相互作用, 使细胞外基质处于动态平衡中, 基质金属蛋白酶活性增强或组织金属蛋白酶抑制剂活性降低都会破坏细胞外基质的动态平衡, 促进肿瘤的浸润和转移。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] 陆艳红, 石晓兵. 膝骨关节炎国内外流行病学研究现状及进展[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(6): 81-84.
- [2] 刘献祥, 林燕萍. 中西医结合治疗骨性关节炎[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 12.
- [3] 赵甲军, 黄遂柱, 许建中. 兔膝关节骨性关节炎中基质金属蛋白酶-3 及金属蛋白酶组织抑制剂-1 表达的研究[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(11): 11-13.
- [4] 姚如愚, 张晓. 基质金属蛋白酶与骨关节炎[J]. 国外医学内科学分册, 2001, 28(4): 159-162.
- [5] 陈益丹, 邱华平, 金肖青, 等. 温针灸对兔膝骨关节炎模型基质金属蛋白酶及组织形态学影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(5): 1060-1062.
- [6] 包飞, 孙华, 吴志宏. 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.
- [7] 李石胜, 吴耀持, 张峻峰. 长针透刺膝骨关节炎模型大鼠滑膜组织中基质金属蛋白酶 3 的变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(50): 9415-9418.
- [8] 李卫平, 胥方元, 蹇睿. 电针对实验性兔膝骨关节炎模型白细胞介素-1 β 和基质金属蛋白酶-1 表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(2): 39-142.
- [9] 朱宝玉, 王奇缘, 蓓, 等. IL-6, VEGF 在骨关节炎患者膝关节滑膜和滑液中的表达及其意义[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(002): 273-275.
- [10] 旷和秋, 李强, 李嘉. 新火针对家兔膝骨关节炎 NO、IL-1 影响实验研究[J]. 新中医, 2013, 45(10): 133-135.
- [11] 陈益丹, 邱华平, 金肖青. 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, 2010, 29(7): 468-470.
- [12] 管兴发, 董金波, 王维山, 等. 骨关节炎患者血清及关节液中 TNF- α 与 MMP-3 含量及临床意义[J]. 青岛医药卫生, 2008, 40(1): 9-12.
- [13] 谢伟, 王东超, 陈勇, 等. 早期膝骨关节炎患者与健康者血清 MMP-3、IL-6、TNF- α 和 hs-CRP 的相关性研究[J]. 青海医学院学报, 2009, 30(3): 183-185.
- [14] 苏晓川, 王义生. 电针联合玻璃酸钠注射对膝骨关节炎患者关节液中 IL-1 β 、TNF- α 的影响及其疗效[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(15): 2546-2548.
- [15] 周建中, 王长峰, 马勇. 骨关节炎模型兔膝关节腔注射丹皮酚联合针刺足三里血清白介素 1 β 、肿瘤坏死因子 α 的变化[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(23): 4096-4099.
- [16] 戴珩, 陈萍. 前列腺素 E2 受体生化性质及功能的研究进展[J]. 世界科技研究与发展, 2012, 34(5): 821-822.
- [17] 朱森, 杨吉春, 管又飞. 前列腺素 E2 受体亚型 EP2 和 EP4 的最新研究进展[J]. 临床医学工程, 2009, 16(7): 109-102.
- [18] 骆泉丰, 王兴. PGE2 在骨生成和骨改建中的作用[J]. 现代口腔医学杂志, 2005, 19(5): 518-521.
- [19] 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.

- [20] 陈宁杰,徐东潭,臧洪敏,等. NOS2和VEGF在骨关节炎滑膜组织中的表达及相关性研究[J].滨州医学院学报,2008,31(5): 339-341.
- [21] López-Franco M, López-Franco O, Murciano-Antón MA, et al. An experimental study of COMP (cartilage oligomeric matrix protein) in the rabbit menisci. Arch Orthop Trauma Surg. 2011;131(8):1167-1176.
- [22] Li H, Wang D, Wu ZQ, et al. [Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in the diagnosis of knee osteoarthritis]. Zhongguo Gu Shang. 2012;25(5):380-383.
- [23] Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: A novel diagnostic and prognostic biomarker. J Orthop Res. 2013;31(7):999-1006.
- [24] Erhart-Hledik JC, Favre J, Asay JL, et al. A relationship between mechanically-induced changes in serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and changes in cartilage thickness after 5 years. Osteoarthritis Cartilage. 2012; 20(11): 1309-1315.
- [25] Niehoff A, Müller M, Brüggemann L, et al. Deformational behaviour of knee cartilage and changes in serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) after running and drop landing. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(8):1003-1010.
- [26] 张金山,程圆圆,刘健. 膝骨关节炎患者血清IL-1 β ,TGF- β 变化及相关性研究[J].江西中医学院学报,2012,23(6):29-32.
- [27] 包飞,王道海,王凤琴,等. 电针对实验性膝骨关节炎大鼠软骨转化生长因子 β 1表达的影响[J].中国康复理论与实践,2008,14(4): 345-346.
- [28] Bian Q, Jia K, Liu SF, et al. Inhibitory effect of YQHYRJ recipe on osteoblast differentiation induced by BMP-2 in fibroblasts from posterior longitudinal ligament of mice. Die Pharmazie. 2011;66(10):784-790.
- [29] Blaney Davidson EN, Vitters EL, Blom AB, et al. A5. 18 BMP2 requires TGF-BETA to induce osteophytes during experimental osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(Suppl 1): A70-A70.
- [30] Han SH, Kim KH, Han JS, et al. Response of osteoblast-like cells cultured on zirconia to bone morphogenetic protein-2. J Periodontal Implant Sci. 2011;41(5):227-233.
- [31] Jensen ED, Pham L, Billington CJ, et al. Bone morphogenic protein 2 directly enhances differentiation of murine osteoclast precursors. J Cell Biochem. 2010;109(4):672-682.
- [32] Silva I, Branco JC. Rank/Rank/opg: literature review. Acta Reumatol Port. 2011;36(3):209-218.
- [33] Lee SJ, Nam KI, Jin HM, et al. Bone destruction by receptor activator of nuclear factor KB ligand-expressing T cells in chronic gouty arthritis. Arthritis Res Ther. 2011;13:R164.
- [34] Ciacli C, Puşchiţă M. RANKL/RANK/OPG molecular complex--control factors in bone remodeling in psoriatic arthritis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2011;115(2): 354-360.
- [35] 董宝强,张书剑,李春日. 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.
- [36] 魏优秀,韦卓,刘平,等. 注射胰岛素样生长因子-1、转化生长因子- β 1治疗关节软骨缺损及预防骨关节炎的实验研究[J].中国临床保健杂志,2010,13(3):274-277
- [37] Montaseri A, Busch F, Mobasher A, et al. IGF-1 and PDGF-bb Suppress IL-1 β -Induced Cartilage Degradation through Down-Regulation of NF- κ B Signaling: Involvement of Src/PI-3K/AKT Pathway. PLoS One. 2011;6(12):e28663.
- [38] Gospodarowicz D, Jones KL, Sato G. Purification of a growth factor for ovarian cells from bovine pituitary glands. Proc Natl Acad Sci U S A. 1974;71(6):2295-2299.
- [39] Li X, Su G, Wang J, et al. Exogenous bFGF promotes articular cartilage repair via up-regulation of multiple growth factors. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(10):1567-1575.
- [40] 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.
- [41] Orth P, Kaul G, Cucchiaroni M, et al. Transplanted articular chondrocytes co-overexpressing IGF-1 and FGF-2 stimulate cartilage repair in vivo. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011;19(12):2119-2130.
- [42] Chen B, Qin J, Wang H, et al. Effects of adenovirus-mediated bFGF, IL-1Ra and IGF-1 gene transfer on human osteoarthritic chondrocytes and osteoarthritis in rabbits. Exp Mol Med. 2010;42(10):684-695.
- [43] 魏苗. 电针对兔膝骨关节炎关节软骨MMP-9及TIMP-1表达的影响[D]. 泸州:泸州医学院,2013.
- [44] 陈益丹. 针刺、温针灸、电针对膝骨关节炎模型软骨代谢相关因子影响的实验研究[C]. 北京:2011中国针灸学会年会,2011.
- [45] 周景辉,吴耀持,谢艳艳,等. 孙懿君针灸治疗膝骨关节炎的应用效果及机制[J]. 中国组织工程研究,2013,17(28):5255-5260.
- [46] 蹇睿. 电针对兔膝骨关节炎软骨细胞MMP-13表达的影响[D]. 泸州:泸州医学院,2011.
- [47] 包飞. 针刺对膝骨关节炎大鼠软骨MMP-1、MMP-3及其抑制剂TIMP-1表达的影响[C]. 敦煌:2010国际针法灸法技术演示暨学术研讨会,2010.
- [48] 包飞. 针刺对膝骨关节炎大鼠基质金属蛋白酶及其抑制剂表达影响的研究[D]. 北京:北京协和医学院,中国医学科学院,2010.