火针对膝骨性关节炎的IL-1 信号转导通路影响的研究 *

王文靖　耿萍　陈得胜　廖辉雄　袁志刚

（广东省深圳市龙华新区人民医院　深圳 518109）

摘要：目的：研究火针对膝骨性关节炎的白细胞介素 -1（IL-1）信号转导通路中炎性细胞因子白细胞介素 -1β（IL-1β）和白细胞介素 -1Rα（IL-1Rα）含量及 IL-1Rα/IL-1β 比值的影响。方法：临床收集符合标准的膝骨性关节炎患者 68 例，抽签法随机分为火针组 32 例和毫针组 36 例，分别予以火针和毫针疗法，治疗前，治疗后 2 周和 4 周抽取关节腔滑液，酶联免疫吸附试验（ELISA）检测 IL-1β 和 IL-1Rα 含量，计算 IL-1Rα/IL-1β 比值，并进行严重性指数（ISOA）评分。结果：火针疗法能明显降低患者关节滑液中 IL-1β 含量，升高 IL-1Rα 及 IL-1Rα/IL-1β 比值，同时能显著降低 ISOA 评分，其中以治疗后 4 周较为明显。结论：火针疗法能明显减轻炎症刺激、减轻关节损伤、缓解患者临床症状，其机制可能与调节 IL-l 信号转导通路中炎性细胞因子 IL-1β 和 IL-1Rα 含量及 IL-1Rα/IL-1β 比值有关，从而达到调整关节软骨合成和分解平衡的作用。

关键词：膝骨性关节炎；火针；IL-1β；IL-1Rα；IL-1Rα/IL-1β；IL-l 信号转导通路

中图分类号：R684.3　　**文献标识码**：B　　doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2015.05.015

随着人口老龄化及自然社会因素的影响，膝骨性关节炎（Knee Osteoartllritis，KOA）的发病率逐年上升。火针治疗 KOA 疗效显著，而且治疗时间短、次数少、治疗间隔长、周期短，因此可以作为协同甚至取代药物和手术治疗而成为治疗膝骨性关节炎的一种安全有效手段。白细胞介素 -1（IL-1）是一种在骨关节炎的关节病变中发挥主要作用的细胞因子。IL-1 家族包括至少 3 个成分，即 2 个致炎性激动剂白细胞介素 -1α（IL-1α）和白细胞介素 -1β（IL-1β）及 1 个抑制它们的受体拮抗剂白细胞介素 -1α（IL-1Rα）。本课题通过观察火针对 KOA 的临床疗效及分析治疗前后患者关节液中 IL-1β、IL-1Rα 含量及 IL-1Rα/IL-1β 比值，探索 IL-1 信号转导通路对膝骨关节炎中关节软骨损伤与破坏的作用机制，从而探讨火针对膝骨关节炎的临床疗效及其可能的作用机制，为临床治疗提供可靠的依据。

1　资料与方法

1.1　研究对象　2013 年 5 月 ~2014 年 5 月于深圳市龙华新区人民医院康复科门诊确诊为膝骨关节炎并有关节积液的患者 68 例，抽签法随机分为火针组和毫针组，火针组 32 例采用火针治疗，毫针组 36 例采用常规毫针治疗。实验过程符合医学伦理学标准。两组一般资料经统计学处理，差异无显著性（$P>0.05$），具有可比性。见表 1。

表 1　两组患者一般资料（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	年龄（岁）	男（例）	女（例）	病程（个月）
火针组	32	57.23± 6.58	13	19	37.4± 17.0
毫针组	36	55.96± 7.15	16	20	36.9± 18.5

1.2　诊断标准　均符合 1995 年美国风湿病学会的 KOA 诊断标准[1]。中医辨证分型参照《中医病证诊断疗效标准》[2]，临床辨证为肾虚髓亏、阳虚寒凝、瘀血阻滞证。纳入标准：符合骨关节炎的诊断标准；合并关节积液；接受了至少 1 个疗程治疗的患者。排除标准：2 周内接受过其他药物关节腔内注射或侵袭性操作者；诊断明确的肝肾疾病、结缔组织疾病、内分泌疾病、严重的心血管疾病及肿瘤患者；资料不全者。

1.3　治疗方法　取穴：以患膝阿是穴（局部痛点）、血海、内外膝眼为主穴，肾虚髓亏证加悬钟，阳虚寒凝证加关元，瘀血阻滞证加合谷、足三里。操作：患者取仰卧位，腘窝部垫枕头使膝关节成屈曲状。火针组局部常规消毒后，穴位上涂一薄层万花油，医者左手持已燃酒精灯，右手持细火针，烧针至通红，迅速准确地刺入穴位，刺入深度 2~5 mm，并敏捷地将针拔出，疾进疾出，全程约半秒，出针后用棉球按压针孔片刻。再涂上一层万花油，可减少疼痛和保护针孔。嘱患者注意保持局部清洁，避免感染。毫针组取穴相同，根据患者的体型，直刺 l5~25 mm，诸穴得气后施用平补平泻手法，均匀提插、捻转，留针 20 min。所有患者均每周治疗 2 次，连续治疗 4 周。针刺操作者与疗效评价分别由 2 名医生执行。

1.4　标本采集方法　所有患者均于入选的次日清晨和治疗后的第 2 周和第 4 周，用无菌注射器（10 ml 规格）于患膝髌骨外下缘（外侧膝眼）处穿刺，抽取滑液 3~5 ml，然后在采集后 1 h 内离心，取上清液装于 Eppendorf 管中，-70 ℃保存待测。

1.5　指标检测　采用酶联免疫吸附试验（ELISA）测定 IL-1β 和 IL-1Rα 的水平。以上操作需严格按检验试剂盒说明书步骤执行。

1.6　严重性指数（ISOA）评分　按照 Lequesne[3]制定的膝骨性关节炎 ISOA 评分标准，对两组治疗前后患者疼痛不适、步行能力和日常生活受累程度进

* 基金项目：广东省深圳市龙华新区科技计划社会公益科研项目（编号：2013078）

行评分，正常为 0 分，最重为 8 分；同时比较火针组 32 例不同证型患者进行治疗前后 ISOA 评分。

1.7 统计学分析 运用 SPSS16.0 软件进行统计学分析，所有数据均用（$\bar{x} \pm s$）表示，组内比较用配对 t 检验，多组间两两比较用单因素方差分析。治疗前后 ISOA 评分采用单个独立样本的秩和检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 IL-1β 含量、IL-1Rα 含量和 IL-1β/IL-1Rα 比值的比较 与同组治疗前比较，火针组治疗后 2 周和治疗后 4 周 IL-1β 含量均显著降低（$P<0.05$），IL-1Rα 含量和 IL-1Rα/IL-1β 比值均显著升高（$P<0.05$），毫针组治疗后 4 周，IL-1β 含量显著降低（$P<0.05$），IL-1Rα 含量和 IL-1Rα/IL-1β 比值均显著开高（$P<0.05$）；治疗后 4 周两组 IL-1β 含量、IL-1Rα 含量、IL-1Rα/IL-1β 比值比较，火针组均优于毫针组（$P<0.05$）。见表 2。

表 2 两组治疗前后 IL-1β、IL-1Rα 含量和 IL-1Rα/IL-1β 比较（$\bar{x} \pm s$）

炎性细胞因子		火针组	毫针组
IL-1β（pg/ml）	治疗前	17.22± 2.98	16.91± 2.57
	治疗后 2 周	13.25± 2.20▲	15.81± 2.66
	治疗后 4 周	9.39± 1.83▲★	12.01± 1.52▲
IL-1Rα（pg/ml）	治疗前	982.33± 112.38	1 003.04± 130.54
	治疗后 2 周	1 493.25± 201.69▲★	1 224.01± 190.25▲
	治疗后 4 周	1 941.25± 198.49▲★	1 558.55± 163.60▲
IL-1Rα/IL-1β	治疗前	59.20± 28.84	61.33± 31.22
	治疗后 2 周	112.63± 45.01▲★	79.40± 36.88
	治疗后 4 周	212.05± 67.49▲★	135.42± 51.74▲

注：与治疗前比较，▲$P<0.05$；与毫针组比较，★$P<0.05$。

2.2 两组治疗前后膝骨性关节炎严重性指数评分比较 见表 3。

表 3 两组治疗前后膝骨性关节炎严重性指数评分比较（分，$\bar{x} \pm s$）

组别	n	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周
火针组	32	7.92± 1.08	4.22± 0.51▲★	1.38± 0.96▲★
毫针组	36	7.82± 0.88	6.35± 0.72	4.33± 1.47▲

注：与治疗前比较，▲$P<0.05$；与毫针组比较，★$P<0.05$。

3 讨论

KOA 属“骨痹”范畴，中医学认为骨痹是由肝肾亏虚、气血不足、风寒湿邪痹阻经络而致筋骨、关节之间气血运行不畅，筋骨失养，痹阻不通，发而为痹。因此，治疗以温阳通络为主。火针疗法又称“温通刺法”，是融经络、穴位、针法和灸法为一体的复合性治疗方法，该疗法的独特优势是针法和灸法相互补充，共同发挥的整体叠加治疗作用。其治病机理在于借“火”之力直刺邪气所聚之处，以一定的热性刺激，发挥针和灸的双重作用，即行气活血、温通经络的作用。火针的作用原理总结为以下三点：一是借火助阳，即借助火热通过腧穴、经脉，在人体内可以直接激发经气，鼓舞血气运行、温壮脏腑阳气，起到防病、治病的作用。二是开门祛邪，即通过灼烙人体腧穴而开启经脉脉络之外门，给病邪以出路，使痼疾顽证得以治疗。三是以热引热，即借火力强开外门，使毒热外泄[4]。有关研究表明，火针疗法具有改善血流动力状态、血液流变及微循环以及抗炎消肿、修复组织创伤等多种作用[5]。因此，本研究以温经散寒、活血化瘀为治疗原则，选用膝关节局部的腧穴内膝眼、外膝眼和鹤顶配以治疗血证要穴血海、强壮要穴足三里以活血化瘀、扶正祛邪，临床治疗的 68 例患者治疗后 ISOA 评分明显下降，火针组优于毫针组，表明火针能更有效地改善患者 ISOA 评分，减轻患者临床症状，促进膝关节功能恢复。

现代医学研究表明，KOA 的发生是关节软骨合成和分解的平衡失调所致，而这一失衡又是炎性介质、基质衍生因子与相关受体结合，通过特定的信号转导通路刺激基质细胞内炎性基因的转录，从而使关节细胞激活的结果。因此，针对 KOA 信号通路的靶点治疗便成为调节这种失衡的新方法。关节软骨病程中的信号通路非常复杂，包括有 IL-1 信号通路，Wnt/β- 连环蛋白信号通路、SDF-1/CXCR4 信号通路等。而其中 IL-1 信号通路近年来逐渐成为国内外学者研究骨性关节炎防治方面的热点。IL-1β 是调节炎症的始动因素，实验表明 IL-1β 是引起骨性关节炎（OA）发病的重要原因，IL-1β 通过与软骨细胞膜上分布的 IL- 受体结合，干扰软骨细胞的正常代谢活动。同时，IL-1β 还可促进 KOA 患者滑膜增生，引起滑膜炎症和骨的吸收。IL-1Rα 与两种 IL-1R 均能在细胞表面特异性地结合，阻断 IL-1β 在机体的免疫应答、炎症反应、感染和组织损伤中的作用，是一种理想的特异性、竞争性 IL-l 拮抗剂[6]。此外，Gabay 等[7]通过对 CIA 模型大鼠的研究首次提出关节炎的活动程度与 IL-1Rα/IL-1β 的比率相关，故体内 IL-1β 和 IL-1Rα 的水平保持平衡对维持稳态和预防疾病至关重要。

本实验结果显示：火针组治疗 2 周和 4 周后均降低了 IL-1β 含量，同时升高了 IL-1Rα 含量和 IL-1Rα/IL-1β 比值，并且优于毫针组，其中以治疗后 4 周较为明显，而且临床症状有显著改善，提示火针可能更好地通过 IL-l 信号转导通路调整关节软骨合成和分解的平衡，减轻炎症刺激，从而减轻关节损伤，缓解患者临床症状。由此可见，火针疗法在提高临床治愈率、缓解疼痛和改善关节功能活动方面优于常规针刺疗法。本法操作简单，既能减轻患者针刺痛苦，又能取得很好的疗效，治疗后（下转第 41 页）

腺体表面轻轻推开腺体外组织，分离结扎甲状腺的血管分支，剥离出甲状腺，显露出甲状旁腺及喉返神经，为避免术中牵拉损伤甲状旁腺及喉返神经，不作过多分离暴露，以术中可准确辨认为度。对照组应用常规方法行手术切除术。

1.3 PTH、血钙检测方法 所有患者于术前及术后第 1、3、7 天空腹抽取静脉血，采用化学发光法测定血 PTH 水平，采用离子选择电极法测定血钙水平。PTH、血钙的正常值分别为 12~88 pg/ml、2.15~2.55 mmol/L。

1.4 统计学方法 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据统计分析，计量资料以均数± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用 t 检验，$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

术前两组患者 PTH 及血钙比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；术后第 1、3、7 天观察组 PTH 及血钙水平均高于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

表 1 两组 PTH、血钙比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	n		术前	术后第 1 天	术后第 3 天	术后第 7 天
观察组	60	PTH（pg/ml）	45.21± 7.73	21.01± 6.25*	27.16± 7.91*	33.46± 8.16*
观察组	60	血钙（mmol/L）	2.42± 0.23	2.08± 0.25*	2.17± 0.37*	2.29± 0.17*
对照组	60	PTH（pg/ml）	44.92± 7.82	11.89± 4.42	21.41± 5.83	25.14± 7.76
对照组	60	血钙（mmol/L）	2.39± 0.52	1.91± 0.31	2.04± 0.21	2.19± 0.21

注：与对照组比较，*$P<0.05$。

3 讨论

PTH 分泌或作用不足将引发甲状旁腺功能减退，进而出现血钙下降，引发低血钙症[3]。因此，甲状腺切除术引起甲状旁腺的功能性损伤是导致甲状旁腺功能减退出现低钙血症的重要原因。研究表明，甲状腺术后低血钙症的发生率为 1.6%~50%[4]。常规方法行手术切除术易引起甲状旁腺功能性损伤的原因有[5]：（1）术中由于粘连解剖层次不清而误切甲状旁腺；（2）误切异位甲状旁腺；（3）对甲状腺下动脉主干的结扎影响了甲状旁腺的血供；（4）牵拉过程中，损伤甲状旁腺血管壁形成血栓导致甲状旁腺缺血缺氧。无张力被膜解剖法是在真假被膜间完成操作，通过显露腺体后背侧，可仔细辨认甲状旁腺及喉返神经，避免了后背侧腺体外组织被牵起，紧贴真被膜分离结扎分支血管，最大限度地保护了甲状旁腺和血供，有效避免术后因甲状旁腺功能性损伤出现低钙血症这一严重并发症。本研究结果显示，所有患者术后 PTH 及血钙均出现不同程度地下降，与对照组比较，观察组 PTH、血钙水平的下降幅度较小；血钙水平会随着 PTH 的升高而升高，与对照组比较，观察组升高后 PTH、血钙水平较高；该结果提示甲状腺切除术可能损伤或误切甲状旁腺而导致 PTH 和血钙水平降低。本研究将无张力被膜解剖法应用于甲状腺切除手术，体现了被膜解剖的精细化，可清晰分辨甲状旁腺及喉返神经，避免了因粘连解剖层次不清而误切甲状旁腺，分离结扎分支血管，最大程度保护了甲状旁腺血供，避免术后低血钙症的发生，临床效果明显。

参考文献

[1]胡晓磊,陈力平,巢琳,等.甲状旁腺素测定用于预测甲状腺手术后低钙血症的价值分析[J].中国实用外科杂志,2008,28(3):189-191
[2]曲路,王晓杰.无张力被膜解剖法在甲状腺手术中的应用效果观察[J].山东医药,2012,56(38):52-53
[3]张大奇,李世杰,李婧婷,等.原发性甲状旁腺功能亢进症围手术期甲状旁腺素、血钙变化分析[J].中国社区医师(医学专业),2013,29(8):130-131
[4]Procacciante F,Picozzi P,Pacifici M,et al.Palpatory method used to identify the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy[J].World J Surg,2000,24(5):571-573
[5]郭伟,谭介恒.甲状腺手术中甲状旁腺损伤的原因及预防[J].柳州医学,2008,21(3):471-472

（收稿日期：2014-12-01）

（上接第 30 页）患者就自觉局部温热、舒适，值得临床推广应用。关于治疗周期，以 4 周为佳，至于远期疗效则有待进一步研究。

参考文献

[1]Altman RD.The classification of osteoarthritis[J].J Rheumatol Suppl,1995,43:42-43
[2]国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994.30
[3]Lequesne M.Indices of severity and disease activity for osteoarthritis[J].Semin Arthritis Rheum,1991,20(6 Suppl 2):48-54
[4]刘百生,夏义仁.火针疗法的作用机制探讨[J].中外医学研究,2011,9(5):105-106
[5]李和,王宝泉.火针的临床应用概况[J].针灸临床杂志,2004,20(3):57-58
[6]宋明娟,俞瑾,吴根诚.白介素 -1 受体拮抗剂的抗炎性疼痛作用[J].国外医学(生理病理科学与临床分册),2004,24(3):386-388
[7]Gabay C,Marinova-Mutafchieva L,Williams RO,et a1.Increased production of intracellular interleukin-1 receptor antagonist type I in the synovium of mice with collagen-induced arthritis: a possible role in the resolution of arthritis[J].Arthritis Rheum,2001,44(2):451-462

（收稿日期：2014-11-24）