

特种针法

# 基于 wnt/ $\beta$ - catenin 信号通路针刀疗法对膝骨性关节炎的分子作用机制

宋寒冰<sup>1</sup>, 刘家兴<sup>1</sup>, 刘宏鹏<sup>2</sup>, 王飞<sup>1</sup>, 宋歌<sup>1</sup>, 王革强<sup>1</sup>, 姜益常<sup>1△</sup>

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学附属第二医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要** 目的: 基于 wnt/ $\beta$  - catenin 信号通路探究针刀疗法治疗膝骨性关节炎的分子作用机制。方法: 选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月黑龙江中医药大学附属第一医院门诊及住院的膝骨性关节炎患者 120 例, 进行随机分组: 治疗组、对照 1 组和对照 2 组, 每组各 40 例。治疗组采用针刀疗法进行治疗, 每周治疗 1 次, 每疗程 3 周; 对照 1 组采用玻璃酸钠注射液进行关节腔内注射治疗, 每周治疗 1 次, 每疗程 3 周, 对照 2 组采用电针进行治疗, 每日治疗 1 次, 每疗程 3 周。对治疗前后 3 组患者以 WOMAC 评分改善率进行临床效果评价, 并比较 WOMAC 骨关节炎指数评分、骨关节炎的严重程度指数( Lequesne MG) 评分、wnt/ $\beta$  - catenin 信号通路指标变化( AXIN、GSK - 3、APC、TCF/LEF) 及 MMP - 3、IL - 1 $\beta$ 、hs - CRP 和 TNF -  $\alpha$  水平。结果: 治疗组的总有效率明显优于对照 1 组及对照 2 组, 差异具有统计学意义(  $P < 0.05$  )。治疗组与对照 1 组、对照 2 组 WOMAC 评分、Lequesne MG 评分均明显低于治疗前, 差异具有统计学意义(  $P < 0.05$  ), 且治疗组明显低于对照 1 组及对照 2 组, 差异具有统计学意义(  $P < 0.05$  )。治疗后, 各治疗组的 AXIN、GSK - 3、APC 及 TCF/LEF 含量均明显低于治疗前, 差异具有统计学意义(  $P < 0.05$  ), 且治疗组显著低于对照 1 组及对照 2 组, 差异具有统计学意义(  $P < 0.05$  )。治疗后 3 组炎症因子( IL - 1 $\beta$ 、MMP - 3、hs - CRP 及 TNF -  $\alpha$  ) 水平均低于治疗前, 差异具有统计学意义(  $P < 0.05$  ), 且治疗组显著低于对照 1 组及对照 2 组, 差异具有统计学意义(  $P < 0.05$  )。结论: 针刀对膝骨性关节炎具有良好的治疗作用, 对于改善症状和关节功能方面效果显著, 可以减少膝关节炎性反应, 针刀治疗膝骨关节炎的作用机制可能与 wnt/ $\beta$  - catenin 信号通路相关蛋白表达相关。

**关键词** 膝骨性关节炎; 针刀; wnt/ $\beta$  - catenin 信号通路; 分子机制

中图分类号: R246.2 文献标识码: A

DOI: 10.19917/j.cnki.1005-0779.022189

## Molecular Mechanism of Acupotomy in Treating KOA Based on wnt/ $\beta$ - catenin Signaling Pathway

SONG Hanbing<sup>1</sup>, LIU Jiaying<sup>1</sup>, LIU Hongpeng<sup>2</sup>, WANG Fei<sup>1</sup>, SONG Ge<sup>1</sup>, WANG Geqiang<sup>1</sup>, JIANG Yichang<sup>1△</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China)

**Abstract Objective:** To investigate the molecular mechanism of acupotomy in treating knee osteoarthritis (KOA) based on wnt/ $\beta$  - catenin signaling pathway. **Methods:** 120 patients with KOA were randomly divided into the treatment group, the control group 1 and the control group 2, with 40 cases in each group. The treatment group was treated with acupotomy once a week for 3 weeks, the control group 1 was treated with

基金项目: 黑龙江省自然科学基金优秀青年项目 编号: YQ2020H028; 黑龙江中医药大学优秀青年教师支持计划 编号: 2018RCQ07; 黑龙江省中医药科研项目 编号: ZHY19 - 033; 黑龙江中医药大学科研基金项目 编号: 201802、2019MS25。

作者简介: 宋寒冰(1983 - ) 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗骨关节炎病。

△通讯作者: 姜益常(1961 - ) 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 中医药治疗骨关节病。

Sodium Hyaluronate Injection once a week for 3 weeks , and the control group 2 was treated with electro - acupuncture once a day for 3 weeks. Three groups of patients were evaluated with the WOMAC score improvement rate , the WOMAC index score , Lequesne MG score , the changes of wnt/ $\beta$  - catenin signaling pathway ( Axin , GSK - 3 , APC , TCF/LEF) and the levels of MMP - 3 , IL - 1 $\beta$  , hs - CRP and TNF -  $\alpha$ .

**Results:** The total effective rate of the treatment group was significantly better than that of the control group 1 and the control group 2 (  $P < 0.05$  ) . The scores of WOMAC and Lequesne MG were significantly lower after the treatment than those before the treatment in the three groups (  $P < 0.05$  ) ; the scores were obviously lower in the treatment group than those in the control group 1 and the control group 2 (  $P < 0.05$  ) . The levels of Axin , GSK - 3 , APC and TCF/LEF were significantly lower after the treatment group than those before the treatment in the three groups (  $P < 0.05$  ) ; of which the treatment group was significantly lower than the control group 1 and the control group 2 (  $P < 0.05$  ) . The levels of inflammatory factors , including IL - 1 $\beta$  , MMP - 3 , hs - CRP and TNF -  $\alpha$  , were lower after the treatment group than those before the treatment in the three groups (  $P < 0.05$  ) ; of which the improvements in the treatment group were more significant than those in the control group 1 and the control group 2 (  $P < 0.05$  ) . **Conclusion:** Acupotomy has a good therapeutic effect on KOA. It has a significant effect on improving symptoms and joint function , and can reduce inflammatory reactions of knee joints , the mechanism of acupotomy in treating KOA may be related to the protein expressions associated with wnt/ $\beta$  - catenin signaling pathway.

**Key words** Knee osteoarthritis; Acupotomy; wnt/ $\beta$  - catenin signaling pathway; Molecular mechanism

膝骨性关节炎( Knee osteoarthritis ,KOA) 是一种骨科临床的常见病、多发病 ,是以膝关节周围骨质增生、软骨退变为特点的一种疾病<sup>[1]</sup>。以关节肿胀、疼痛、僵硬与屈伸活动受限为主要临床症状 ,炎症反应常伴随整个发病过程。目前临床中 ,针对膝骨关节炎疗法较多 ,如关节腔注射玻璃酸钠注射液或几丁糖注射液、口服非甾体抗炎药、冲击波治疗、关节镜微创手术治疗和对于严重的膝骨关节炎可能需要进行人工膝关节置换术治疗 ,然而并不能达到预期满意的效果 ,关节镜技术进行关节腔清理和人工膝关节置换术治疗费用高昂 ,副损伤亦较大。随着针刀医学的不断发展与推广 ,针刀疗法在膝骨关节炎治疗中获得较为理想的效果<sup>[2]</sup>。针刀疗法是一种中医理论与现代医学相结合的新技术、新的治疗手段 ,此疗法是以中医理论和解剖学为基础的中医微创疗法 ,既具有中医针灸的穴位刺激、疏通作用 ,又具有手术刀的减压、松解和切割作用 ,通过对病变部位的准确定位 ,对病变的筋膜、肌腱韧带、病理性结节和炎性条索等产生作用 ,调节膝关节周围肌力的力学平衡 ,直达病灶 ,针对膝骨性关节炎能够有效地缓解症状、减轻疼痛肿胀 ,远期亦能改善关节软骨退变进程<sup>[3]</sup>。临床中运用针刀疗法治疗 KOA 的病例非常丰富 ,但是其作用机理尚在进一步的证实中 ,本研究通过应用针刀治疗对 wnt/ $\beta$  - catenin 信号通路相关蛋白及炎症因子的影响探讨针刀治疗 KOA 的分子作用机制 ,为针刀疗法的临床应用和进一步深入研究提供一定的理论基础和临床治疗依据。

1 资料与方法  
1.1 一般资料  
选自2019年1月—2020年12月黑龙江中医药大学附属第一医院门诊及住院收治的膝骨性关节炎患者120例为研究对象。并将120名符合诊断标准的患者随机分成3组 ,每组各40例 ,3组一般资料差异无统计学意义 ,具有可比性(  $P > 0.05$  )。本院医学伦理委员会经审查后同意本研究方案。见表1。

表1 各组患者一般资料比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

组别	例数	性别(例)		平均年龄(岁)	病程(年)	Kellgren - Lawrecne 分级(例)		
		男	女			I级	II级	III级
治疗组	40	10	30	50.97 $\pm$ 7.79	3.23 $\pm$ 0.55	12	15	13
对照1组	40	11	29	50.28 $\pm$ 6.94	3.45 $\pm$ 0.42	14	16	10
对照2组	40	13	27	52.11 $\pm$ 7.10	3.87 $\pm$ 0.54	12	17	11
$\chi^2$ / $t$ / $Z$ 值		1.428		1.102	1.789	0.682		
$P$ 值		0.209		0.269	0.081	0.497		

1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准 膝部肿胀、疼痛,局部僵硬或屈伸不利,遇冷加重,得温则舒,面色淡白,舌质紫暗或淡,苔薄白,沉细弦或细数<sup>[4]</sup>。

1.2.2 西医诊断标准 符合《膝骨性关节炎中医诊疗指南》诊断标准<sup>[5]</sup>: ①膝关节疼痛病程 > 1 个月; ②X 线摄影提示: 关节间隙不同程度变窄、骨质退变增生及软骨下骨囊性改变甚至硬化; ③年龄 50 岁以上; ④MRI 示软骨损伤变薄或丢失、骨赘、软骨下骨髓水肿或囊性变和半月板退行性改变; ⑤关节活动骨摩擦音; ⑥晨僵少于 30 min。膝骨关节炎确诊条件: ① + ② 或 ① + ④ 或 ① + ③ + ⑤ + ⑥。

1.3 纳入标准

①同时符合中医诊断和西医诊断标准; ②同意本研究方案,愿意接受治疗并同意术前后检查和随访; ③年龄 45 ~ 70 岁; ④入组患者需签署临床科研知情同意书。

1.4 剔除标准

①肝肾功能异常或患有较为严重的基础疾病; ②认知障碍或表达障碍者; ③3 个月内接受任何与本病相关治疗者; ④对试验有关药品过敏患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照 1 组 患者进行膝关节腔内注射玻璃酸钠注射液治疗(商品名: 佰备; 生产厂家: 上海景峰制药有限公司; 国药准字: H20000643; 规格: 2.5 ML: 25 MG/支) 每周 1 次, 每膝 1 支, 治疗 3 周。

1.5.2 对照 2 组 进行电针治疗, 选穴: 犊鼻、鹤顶、血海、足三里、阳陵泉和阴陵泉, 将患者皮肤、针具和术者手指用 75% 酒精棉球消毒, 确定穴位后, 左手固定皮肤, 右手持 40 mm × 0.35 mm 针经皮肤刺入, 进针深度约为 15 mm 左右, 针刺得气后连接电针, 波形: 疏密波, 频率: 20 ~ 25 Hz, 强度: 2.5 ~ 3 mA, 每次留针 30 min, 每日 1 次, 共治疗 3 周<sup>[6]</sup>。

1.5.3 治疗组 进行膝关节针刀松解治疗, 治疗方法: 患者仰卧位下肢伸直或微屈膝, 选择髌骨周围及关节间隙触痛点及皮下结节、骨赘部位, 定点标记, 碘伏消毒, 铺孔巾 0.5% 的利多卡因注射液进针点局麻, 局部麻醉生效后施术, 注意局部走行的重要神经或血管, 针刀刀口线需保持与韧带、肌肉走行一致, 对于骨赘或结节部位可进行横向剥离, 多向疏通, 尽量不进入关节腔。出针刀后局部止血, 术毕针孔包扎。每周针刀治疗 1 次, 共 3 次。

1.6 观察指标

1.6.1 疗效评价 各组疗程结束后 1 周, 以 WOMAC 评分改善率<sup>[7]</sup> 进行患者临床疗效评估。改善率计算方法(采用尼莫地平法计算<sup>[8]</sup>) 为 [(治疗前评分 - 治

疗后评分) / 治疗前评分] × 100%。评分 ≥ 95% 为临床控制, 70% ≤ 评分 < 95% 为显效, 30% ≤ 评分 < 70% 为好转, 评分 < 30% 为无效。

1.6.2 骨关节炎指数评分( WOMAC 评分) 主要内容有 3 个方面: 疼痛、僵硬和关节功能评估膝骨性关节炎程度, 共 24 个项目, 其中有 5 个疼痛评分项目, 2 个僵硬评分项目, 17 个关节功能项目<sup>[9]</sup>。

1.6.3 骨关节炎评分( Lequesne MG 评分) 包括膝关节局部压痛、关节周围肿胀、活动及运动痛、静息痛、晨僵和行走运动能力等相关项目评分, 项目分及总分越高表示膝骨关节炎越重<sup>[10]</sup>。

1.6.4 相关指标含量测定 治疗前、治疗后 1 周分别取患者空腹静脉血 10 mL, 经离心分离、取血清, 采用 ELISA 试剂盒(武汉赛培生物科技有限公司) 检测治疗前后 wnt/β - catenin 信号通路相关指标变化( AXIN、GSK - 3 和 APC) 及血清白介素 1β( IL - 1β)、人基质金属蛋白酶 3( MMP - 3)、肿瘤坏死因子( TNF - α) 及超敏 C 反应蛋白( hs - CRP) 的含量。

1.7 统计学处理

所有数据均进行统计学数据分析(运用软件 SPSS19.0), 本研究结果所有数据呈正态分布, 采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 各组均采用配对样本进行 *t* 检验, 临床评价结果采用 *n* / % 表示, 采取秩和及卡方检验, *P* < 0.05 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者临床疗效比较

各组治疗结束后, 治疗组总有效率( 92.5%) 高于对照 1 组( 82.5%) 及对照 2 组( 85.0%) , 所得数据均具有统计学意义( *P* < 0.05) 。见表 2。

表 2 3 组临床疗效比较 [例( % )]

组别	例数	临床控制	显效	好转	无效	总有效
治疗组	40	20	11	6	3	37(92.5)
对照 1 组	40	17	8	8	7	33(82.5)
对照 2 组	40	18	9	7	6	34(85.0)
<i>Z</i> / $\chi^2$ 值			2.752			3.943
<i>P</i> 值			0.034			0.045

2.2 3 组患者治疗前后 WOMAC 评分比较

3 组患者治疗前 WOMAC 评分差异无统计学意义, 治疗后 3 组的疼痛、僵硬、关节功能及总评分均低于治疗前, 差异具有统计学意义( *P* < 0.05) , 治疗组疼痛、僵硬、关节功能及总评分均低于对照 1 组、对照 2 组, 差异具有统计学意义( *P* < 0.05) 。见表 3。

2.3 3 组治疗前后 Lequesne MG 评分比较

3 组患者治疗前 Lequesne MG 评分差异无统计学意义, 治疗后, 可见各组患者休息痛、运动痛、压痛、肿

胀、晨僵、行走能力及总分均较治疗前明显降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),且治疗组 Lequesne MG 评分明显低于对照 1 组和对照 2 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

2.4 3 组患者治疗前后 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白含量比较

治疗后,治疗组、对照 1 组、对照 2 组 AXIN、GSK-3、APC 及 TCF/LEF 含量均明显低于治疗前,差

异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且治疗组明显低于对照 1 组和对照 2 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

2.5 3 组患者治疗前后炎症因子水平比较

治疗后,治疗组、对照 1 组、对照 2 组 IL-1 $\beta$ 、MMP-3、TNF- $\alpha$  及 hs-CRP 含量均明显低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且治疗组明显低于对照 1 组和对照 2 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 3 3 组患者治疗前后 WOMAC 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	时间	WOMAC 评分(分)			
			疼痛	僵硬	关节功能	总分
治疗组	40	治疗前	18.23 ± 2.75	8.21 ± 1.21	58.44 ± 8.12	84.88 ± 9.73
		治疗后	14.79 ± 3.13* # $\Delta$	5.98 ± 1.19* # $\Delta$	42.52 ± 8.14* # $\Delta$	69.29 ± 9.52* # $\Delta$
对照 1 组	40	治疗前	18.02 ± 3.41	7.52 ± 1.95	56.45 ± 6.89	81.99 ± 9.13
		治疗后	16.14 ± 3.53*	7.10 ± 1.32*	51.22 ± 7.54*	74.46 ± 9.24*
对照 2 组	40	治疗前	18.56 ± 3.11	8.13 ± 1.85	57.41 ± 6.87	84.1 ± 9.21
		治疗后	15.84 ± 3.46*	7.13 ± 1.22*	50.51 ± 7.14*	73.48 ± 9.31*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照 1 组比较, $\Delta P < 0.05$ ;与对照 2 组比较,# $P < 0.05$ 。

表 4 3 组患者 Lequesne MG 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	Lequesne MG 评分(分)						总分
			休息痛	运动痛	压痛	肿胀	晨僵	行走能力	
治疗组	40	治疗前	1.81 ± 0.32	2.12 ± 0.39	1.37 ± 0.27	1.13 ± 0.21	1.56 ± 0.25	1.97 ± 0.22	9.96 ± 1.35
		治疗后	1.41 ± 0.33*	1.73 ± 0.34*	1.15 ± 0.21*	0.78 ± 0.14*	1.35 ± 0.18*	1.72 ± 0.23*	8.14 ± 1.29*
对照 1 组	40	治疗前	1.83 ± 0.34	2.17 ± 0.32	1.24 ± 0.21	1.17 ± 0.15	1.42 ± 0.20	2.13 ± 0.24	9.96 ± 1.43
		治疗后	1.56 ± 0.31* #	1.80 ± 0.32* #	1.17 ± 0.23*	0.97 ± 0.17* #	1.46 ± 0.23* #	1.95 ± 0.29* #	8.91 ± 1.32* #
对照 2 组	40	治疗前	1.85 ± 0.39	2.17 ± 0.38	1.25 ± 0.19	1.12 ± 0.18	1.51 ± 0.25	2.03 ± 0.25	9.93 ± 1.39
		治疗后	1.66 ± 0.35* #	1.83 ± 0.36* #	1.24 ± 0.18* #	0.79 ± 0.16*	1.49 ± 0.27* #	1.78 ± 0.22*	8.79 ± 1.37* #

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与治疗组比较,# $P < 0.05$ 。

表 5 3 组患者信号通路相关蛋白含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	AXIN( $\mu\text{g/L}$ )	GSK-3( $\mu\text{g/L}$ )	APC( $\mu\text{g/L}$ )	TCF/LEF( $\mu\text{g/L}$ )
治疗组	40	治疗前	4.98 ± 0.67	1.46 ± 0.42	496.54 ± 94.32	1125.32 ± 132.33
		治疗后	4.02 ± 0.58*	1.32 ± 0.35*	470.41 ± 93.41*	1073.24 ± 134.32*
对照 1 组	40	治疗前	4.87 ± 0.61	1.54 ± 0.32	513.48 ± 91.38	1214.46 ± 132.24
		治疗后	4.41 ± 0.64* #	1.43 ± 0.34* #	491.51 ± 92.45* #	1124.41 ± 125.26* #
对照 2 组	40	治疗前	4.82 ± 0.63	1.52 ± 0.34	508.50 ± 91.43	1221.47 ± 141.31
		治疗后	4.39 ± 0.59* #	1.40 ± 0.36* #	497.36 ± 94.42* #	1135.42 ± 122.36* #

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与治疗组比较,# $P < 0.05$ 。

表 6 3 组患者炎症因子水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	MMP-3(ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	hs-CRP(pg/mL)
治疗组	40	治疗前	30.31 ± 5.72	28.35 ± 4.51	31.05 ± 6.13	28.24 ± 5.07
		治疗后	22.35 ± 5.42*	22.35 ± 5.10*	23.73 ± 6.11*	22.15 ± 5.04*
对照 1 组	40	治疗前	29.89 ± 5.49	28.92 ± 4.66	30.48 ± 6.13	27.85 ± 5.43
		治疗后	26.67 ± 5.59* #	26.67 ± 4.48* #	26.91 ± 5.91* #	25.65 ± 5.31* #
对照 2 组	40	治疗前	29.49 ± 5.38	28.83 ± 4.71	30.87 ± 6.05	27.46 ± 5.24
		治疗后	25.17 ± 5.42* #	25.73 ± 5.01* #	25.85 ± 6.22* #	24.55 ± 5.20* #

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与治疗组比较,# $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

KOA 与中医学中的“痹证”“鹤膝风”“膝痹”等相一致,其病因常与肝肾不足、经络失畅、气滞血瘀和筋脉失养等相关<sup>[11]</sup>。KOA 的中医病因病机较为复杂,临床常以滋补肝肾、化瘀通络和温经止痛通络等为治疗原则,采用中药内服、外用贴膏、中药泡洗、针灸和艾灸等<sup>[12]</sup>。在临床应用中,亦得到比较满意的效果。中医学认为随着年龄的增长,素体肝肾不足,气血渐亏,筋骨失养,复加风、寒和湿等邪气外侵,以致关节气血不通经络痹阻,因而作痛,从而出现膝关节周围肿胀、疼痛甚至畸形等症状<sup>[13-14]</sup>。临床中应用针灸、电针、艾灸以及针刀治疗 KOA 有较为显著疗效<sup>[15]</sup>。通过针刀治疗,可以有效地缓解患者膝关节的疼痛,较为迅速地消除肿胀,可以有效的平衡关节周围肌力平衡,减轻局部组织内压力,减轻局部炎症因子聚集并抑制炎症因子分泌<sup>[16]</sup>。针刀疗法在临床中应用多年,获得了较为满意的临床疗效,但是其作用机制尚不明确,为了进一步地了解针刀疗法治疗膝骨性关节炎的治疗机理,因而本研究通过针刀治疗 KOA 的临床疗效观察,并对 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白及相关炎症因子进行相关的检测,为针刀治疗 KOA 的临床应用提供一定的理论基础与临床依据。

针刀疗法是临床中常用的中医微创疗法之一<sup>[17]</sup>。针刀是在传统中医学中“九针”中演化而来,既有传统医学中针灸疗法的针刺作用又有现代医学“手术刀”的切割作用,是中、西医学在临床中的高度融合<sup>[18]</sup>。通过针刀疗法,可以直达病处,松解局部黏连,降低局部软组织内压,建立新创从而激发组织重新生长的能力,改善局部的微循环,恢复关节周围组织的力学平衡,调节关节内压力<sup>[19]</sup>。针刀治疗膝骨性关节炎的相关临床研究报道已经很多,但是从分子机制方面进行探讨针刀的作用机制的研究仍较少。依据较多的文献报道, KOA 的发病过程与 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路密切相关<sup>[20-21]</sup>。通过本临床研究,通过对针刀治疗 KOA 的临床疗效进行系统分析,进一步研究针刀疗法是否对 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的相关蛋白表达存在干预作用,从而探讨针刀治疗 KOA 的分子学作用机制。结果可见针刀疗法不但可以减轻患者的临床症状,也可以降低相关炎症因子水平,减少 wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路中 Axin、GSK-3、APC 及 TCF/LEF 相关蛋白的分泌。

目前,针刀治疗膝骨性关节炎的相关文献报道表明<sup>[22-23]</sup>。针刀具有减轻关节软骨的退变增生,降低关节局部炎症反应,减轻患者关节临床疼痛、肿胀和活动受限等症状的作用<sup>[24]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是较为明确的与 KOA 的发病机制相关的信号通路之一,关节软骨的合成与分解均与该通路紧密联系。但是,目前相关研究仍然较少,Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路激活会导致对 GSK-3 $\beta$  的活性产生抑制作用,从而  $\beta$ -catenin 不能磷酸化,从而使核内下游靶基因被激活并

表达, MMP-13、IL-1 $\beta$  等炎症因子的表达导致关节软骨形成炎症反应,关节软骨则会表现为破坏、退行性改变,最终形成关节骨性关节炎<sup>[25-26]</sup>。

Axin 是有多个蛋白作用位点的支架蛋白, Axin 可以与 GSK3 $\beta$ 、APC 及 TCF/LEF 等形成降解复合物<sup>[27]</sup>; TCF/LEF 可以进行双向调节,其与 Wnt/ $\beta$ -catenin 结合后对下游靶基因的转录可以起到促进的作用<sup>[28]</sup>。MMP-13 是一种生物酶,其主要存在于软骨细胞内,可以对软骨细胞中的 II 型、IV 型和 IX 型胶原、蛋白多糖等起到降解作用<sup>[29]</sup>。在发生 KOA 时, Wnt/ $\beta$ -catenin 通路相关蛋白(Axin、GSK-3、APC 及 TCF/LEF)水平、血清和软骨中 MMP-13 含量均会升高,通过 MMP-13 的合成释放,关节软骨表现为不同程度的破坏<sup>[30]</sup>。通过各组治疗后,患者血清中 MMP-13 含量有不同程度的下降,而针刀治疗组的下降水平更加明显,说明针刀疗法通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白的表达,也抑制了关节及软骨的炎症反应,减少了 MMP-13 在软骨细胞中的表达,改善软骨的破坏,从而延缓了关节软骨的退变。

通过本研究发现,治疗后治疗组较对照 1 组及 2 组治疗后的 WOMAC 骨关节炎指数评分、骨关节炎的严重程度指数(Lequesne MG)评分均明显降低且有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明针刀疗法可以通过调控  $\beta$ -Catenin 信号通路干预关节软骨的退变,延缓 KOA 的进展<sup>[31]</sup>。炎症细胞因子 L-1 $\beta$ 、MMP-3、TNF- $\alpha$  及 hs-CRP 通过  $\beta$ -Catenin 信号通路被抑制,减轻了关节内的炎症反应。故通过本临床研究,相关实验数据可以表明针刀疗法在减轻膝关节的肌力平衡、释放组织内压和解除粘连等方面有较好的临床效果。

综上所述,针刀疗法在治疗 KOA 方面取得了较好的临床疗效,作用机制可能与其对  $\beta$ -Catenin 信号通路的干预作用相关,从而改善 KOA 患者的相关临床症状,延缓关节软骨退变的相关进程。

#### 参考文献:

- [1] LIU Y, DU G. The association of meniscal body height with knee structural changes in middle-aged and elderly patients with symptomatic knee osteoarthritis[J]. Br J Radiol 2021 94(1124):20210152.
- [2] 王洋,王娟,乔媛媛,等. 针刀治疗膝骨关节炎临床研究[J]. 新中医 2020 52(14):4.
- [3] 王正强,董博,姚洁,等. 基于弓弦力学理论指导下针刀治疗膝骨性关节炎作用机制研究[J]. 陕西医学杂志 2019 48(9):1247-1249.
- [4] 张帅攀,朱清广,孔令军,等. 膝痹的“筋骨力失衡”与现代生物力学的相关性探讨[J]. 时珍国医国药 2021 32(6):1425-1428.
- [5] 董培建,钟滢. 重视膝骨关节炎的中西医结合规范诊疗——《膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)》解读[J]. 中医正骨, 2021, 33(10):6-8.
- [6] 刘会锋. 温针灸治疗膝骨性关节炎患者的疗效[J]. 黑龙江中医药 2021 50(4):159-160.
- [7] NADRIAN H, MOGHIMI N, NADRIAN E, et al. Validity and reliability of the Persian versions of WOMAC Osteoarthritis Index and Lequesne Algofunctional Index [J]. Clinical rheumatology, 2012, 31(7):1097-1102.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社 2002:349-353.

[9] STRATFORD P W, KENNEDY D M. Does parallel item content on WOMAC's Pain and Function Subscales limit its ability to detect change in functional status? [J]. *Bmc Musculoskelet Disord*, 2004, 5(1): 17.

[10] YANG Y H, LIU T H, ZHANG L D et al. Role of the PERK - eIF2 $\alpha$  - CHOP Signaling Pathway in the Effect of Needle Knife Therapy on Knee Joint Chondrocyte Apoptosis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019, 2019: 7164916.

[11] 刘爱峰, 张鹤. 膝痹从肝论治 [J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(2): 266 - 267.

[12] 潘雪璟, 王伟钢. 膝骨关节炎的中医研究进展 [J]. *风湿病与关节炎* 2016, 5(12): 74 - 77.

[13] 蒋学余, 钟青华, 杨松, 等. 从脾胃论治国医大师熊继柏膝痹经验方结合电针膝痹八穴治疗瘀血痹阻型老年性膝骨性关节炎的临床研究 [J]. *湖南中医药大学学报* 2021, 41(11): 1777 - 1781.

[14] 王磊, 李志超, 王敏, 等. 名老中医董建文教授治疗早中期膝痹病经验 [J]. *中医临床研究* 2021, 13(19): 97 - 100.

[15] 陈子殊睿. 基于中医古代文献的膝痛诊疗理论研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.

[16] 岳峰杰, 许二玲, 刘伟基. 刘伟基运用小针刀治疗膝骨关节炎经验浅谈 [J]. *中国民间疗法* 2021, 29(20): 18 - 20.

[17] 李黎, 王荣. 小针刀松解术联合颈椎持续牵引治疗神经根型颈椎病患者的临床效果 [J]. *医疗装备* 2021, 34(17): 132 - 134.

[18] 凌秋玲. 《内经》九针针具的发展研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.

[19] 赵勇, 方维, 秦伟凯. 小针刀闭合性治疗肌筋膜炎的机制思考 [J]. *中国针灸* 2014, 34(9): 907 - 909.

[20] 杨帆. 从 Wnt/ $\beta$  - catenin 探讨补肾通络方对膝骨关节炎的作用机制及临床观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

[21] 李洪涛, 刘昊, 杨方军, 等. 电针对膝关节骨性关节炎大鼠关节骨中 Wnt3a,  $\beta$  - catenin 蛋白表达的影响 [J]. *针灸临床杂志*, 2017, 33(3): 65 - 68.

[22] 张胜. 针刀联合中药(四妙丸)治疗湿热痹阻证类风湿关节炎膝关节病变的临床观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.

[23] 聂斌, 许学猛. 许学猛教授针刀治疗膝关节病经验 [J]. *按摩与康复医学* 2016, 7(5): 68 - 69.

[24] 宋寒冰, 于英君, 姜益常, 等. 针刀松解术对膝骨性关节炎软骨细胞作用分子机制实验研究 [J]. *中医药学报* 2017, 45(5): 4.

[25] 徐旭, 张丽丽, 马红梅, 等. 温针灸联合加味阳和汤治疗老年膝骨性关节炎临床疗效及对炎症因子水平的影响 [J]. *湖北中医药大学学报* 2021, 23(5): 89 - 92.

[26] 郭洁梅, 陈秀明, 陈鹏, 等. 壮骨健膝方含药血清对经 IL - 1 $\beta$  诱导的大鼠膝关节退变软骨细胞 Wnt/ $\beta$  - catenin 信号通路抑制因子蛋白表达的影响 [J]. *福建中医药* 2021, 52(2): 18 - 20.

[27] 张天. 乌头注射液对兔膝关节骨性关节炎中 AXIN 和 TGF -  $\beta$ 1 表达的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2019.

[28] GUO Q, KIM A D, LI B et al. A  $\beta$  - catenin - driven switch in TCF/LEF transcription factor binding to DNA target sites promotes commitment of mammalian nephron progenitor cells [J]. *eLife* 2010, 9: e64444.

[29] 刘焕, 孙磊, 刘华, 等. 骨关节炎患者血清中 DKK - 1 和 MMP - 13 水平的相关研究 [J]. *陕西医学杂志* 2018, 47(4): 414 - 416.

[30] 杨昆, 解小彬, 郭维忠, 等. 创伤性膝骨性关节炎患者血清 MMP - 13、瘦素和 IL - 6 水平及其预后影响因素分析 [J]. *临床误诊误治* 2021, 34(7): 70 - 75.

[31] 陶瑞, 杨彩影, 范欣, 等. 膝骨关节炎患者血浆  $\beta$  - catenin 基因 rs1880481 位点多态性变化及意义 [J]. *山东医药* 2017, 57(32): 51 - 53.

收稿日期: 2021 - 12 - 06

## 文献研究

# 基于现代文献分析针灸治疗糖尿病周围神经病变的选穴规律

刘可佳, 王永志, 秦芳芳, 张岩<sup>△</sup>  
(首都医科大学附属北京友谊医院, 北京 100050)

**摘要** 目的: 基于现代文献分析针灸治疗糖尿病周围神经病变选穴的规律。方法: 检索中国知网、维普数据库和万方数据库中 2001 年 1 月—2021 年 6 月针灸治疗糖尿病周围神经病变的文献, 并进行统计分析。结果: 针灸临床治疗糖尿病周围神经病变选用频次最高的穴位是足三里, 选用频次最高的经脉是足阳明胃经及足太阳膀胱经, 治疗部位多选用四肢部穴位; 最佳腧穴配伍为足三里 - 胃脘下俞、足三里 - 三阴交; 可根据患者证型辨证取穴, 推荐处方为主穴: 足三里、三阴交; 肝肾亏虚型取: 肾俞、脾俞、肝俞、胃脘下俞、关元、气海、涌泉、阴陵泉及解溪; 肺热津伤型取: 太冲、内关、曲池、合谷、阳陵泉及外关; 脾胃湿热型取: 太溪、血海与丰隆。结论: 在针灸治疗糖尿病周围神经病变的腧穴选择上具有一定的规律, 可为临床应用提供客观依据。

**关键词** 针灸; 文献研究; 糖尿病; 周围神经病变; 腧穴; 选穴规律

中图分类号: R246.6 文献标识码: A

DOI: 10.19917/j.cnki.1005-0779.022190

基金项目: 国家自然科学基金 编号: 81804091。

作者简介: 刘可佳 (1991 -), 女, 住院医师, 研究方向: 中医学针灸方向。

<sup>△</sup>通讯作者: 张岩 (1985 -), 女, 主治医师, 博士, 研究方向: 中医内科学内分泌方向。