

Analysis of the Action Mechanism of Warm Needling in Treating Knee Osteoarthritis

Jue Hong, Jie Liu, Cuihong Zhang, Qinfeng Huang, Lingxiang Wu, Ying Huang

Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai
Email: 190898736@qq.com

Received: Jun. 20th, 2017; accepted: Jul. 1st, 2017; published: Jul. 10th, 2017

Abstract

Objective: To summarize the current research status on the action mechanism of warm needling in treating knee osteoarthritis (KOA). **Method:** By searching the relevant literatures published during the recent years, this article arranged and summarized the current research status of pathogenesis of KOA and the action mechanism of warm needling in treating KOA. **Result:** Currently, the research on the action mechanism of warm needling in treating KOA has involved inflammatory factors, matrix metalloproteinases (MMPs), and transforming growth factors (TGFs), while miRNAs and gene sites have been rarely studied. **Conclusion:** The action mechanism study on warm needling in treating KOA still expects expending and deepening in the future.

Keywords

Acupuncture Therapy, Needle Warming Therapy, Osteoarthritis Knee, Mechanism, Review

温针灸治疗膝骨关节炎的机制分析

洪 珏, 刘 婕, 张翠红, 黄琴峰, 吴凌翔, 黄 颖

上海市针灸经络研究所, 上海
Email: 190898736@qq.com

收稿日期: 2017年6月20日; 录用日期: 2017年7月1日; 发布日期: 2017年7月10日

摘 要

目的: 总结温针灸治疗膝骨关节炎作用机制的研究现状。**方法:** 查找近年来发表的相关文献, 整理归纳膝骨关节炎发病机制以及温针灸治疗膝骨关节炎作用机制的研究。**结果:** 目前温针灸治疗膝骨关节炎的机制研究主要涉及炎症因子、基质金属蛋白酶、转化生长因子等方面, 而对于miRNA及基因位点等研究

甚少。结论：温针灸治疗膝骨关节炎的机制研究仍有待扩展和深入。

关键词

针刺疗法, 温针疗法, 膝骨关节炎, 机制, 综述

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

膝骨关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)是中老年人最常见的关节疾病之一,临床上以膝关节疼痛、僵硬、肿胀,伴功能障碍为主要表现,严重者可出现关节失稳、畸形,甚至残疾,极大地影响了患者的生活质量。作为一种老年性退行性疾病,随着年龄的增长,KOA患病率逐渐增高。据调查,50%的60岁以上老年人患KOA,70岁以上人群中KOA的患病率高达78% [1] [2]。

2. KOA 的发病机制

KOA的病因尚不明确,但普遍认为年龄、肥胖、遗传、免疫、内分泌紊乱、自由基水平等都可能是导致KOA发病的危险因素[3] [4]。目前关于骨关节炎的发病机制主要有细胞因子学说、基质金属蛋白酶学说、骨内高压学说、细胞凋亡学说等,但尚无一种学说可以完全涵盖KOA的发病机制,因此,KOA是一个复杂的、多因素、多途径的过程。关节软骨主要由软骨细胞和大量细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)组成。构成软骨细胞外基质的主要结构性生物大分子为II型胶原和蛋白聚糖。软骨基质中的蛋白聚糖和II型胶原的丢失是引起骨关节炎的主要原因。目前的研究结果表明,促炎因子、金属蛋白酶、免疫调节因子、自由基等水平异常都可以损伤软骨蛋白聚糖和胶原或损害其修复功能[5] [6]。

3. 温针灸治疗 KOA 的作用机制

温针灸又名针柄灸,兼具针刺和艾灸的功效。温针灸治疗KOA的效果已由大量临床试验证实,因此,相关领域对温针灸治疗KOA的起效机制也展开了多方面的研究[7] [8] [9] [10]。

3.1. 纠正异常解剖结构

膝关节动脉网由多条动脉组成,若血流循环障碍,膝关节血供失调,则骨内微循环发生紊乱,骨内压增高,骨内压增高后又进一步影响血供,使其更加恶化,如此反复,骨内营养供应也遭破坏,从而加速软骨的变性改变,促使KOA发生并逐渐发展。研究证明,温针灸不仅能帮助膝关节动脉网功能的恢复,缓解小血管痉挛状态,还可刺激局部肌肉,维持膝关节解剖结构和生理学功能的稳定。对大鼠膝关节进行micro-CT扫描,结果显示KOA模型组大鼠髌间嵴变尖,髌股关节间隙变窄,髌骨后缘骨密度增高,髌骨侧缘增生变尖。温针灸后,大鼠髌间嵴圆滑,髌股关节间隙正常,髌骨侧缘平滑无增生。提示温针灸对关节软骨具有一定修复作用[11] [12]。

3.2. 调控基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP)

MMP家族是一类重要的蛋白水解酶,广泛存在于各种结缔组织中,可降解ECM,它的异常增高可

能是导致 ECM 合成与降解失衡的重要原因。近年来大量研究发现, MMP 家族在 KOA 的发病中起到了重要作用。其中, MMP-1 主要由成纤维细胞分泌, 可切割 I、II、III、VIII、X 型胶原及明胶。MMP-1 的活性增强对于软骨基质的降解起着关键性的作用。MMP-3 是导致软骨破坏的关键酶。研究发现, 膝疼痛的 KOA 患者关节液及血清中 MMP-3 浓度明显高于无痛患者, 且 MMP-3 浓度与疼痛程度强烈相关。MMP-3 的表达增高可导致关节软骨破坏以及滑膜炎性反应, 继而可以刺激体内伤害性感受系统, 除产生主观疼痛外, 还可降低其痛阈[13] [14] [15]。MMP-9 又称明胶酶 B, 主要由间质细胞如中性粒细胞、巨噬细胞、毛细血管内皮细胞等分泌, 主要作用于 I、II、III 型胶原。正常人软骨细胞中无或仅有少量的 MMP-9 表达, KOA 患者大部分软骨中均表达 MMP-9, 主要表达于软骨的深层, 在骨关节炎关节软骨纤维化严重的区域 MMP-9 mRNA 高度表达。MMP-13 是已知最有效的 II 型胶原降解酶, 可分解胶原三螺旋结构, 其降解 II 型胶原纤维的能力是其他胶原酶的 10~30 倍, 而且其他许多 MMP 亚型对 II 型胶原的降解需要通过 MMP-13 的参与[16]。

金属蛋白酶抑制因子(Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP)是针对金属蛋白酶的一类特殊保护性因子, 可以在炎症反应发生时抑制金属蛋白酶原转化为金属蛋白酶, 阻止其进一步破坏关节软骨细胞外基质, 保护膝关节[17]。

实验研究显示温针灸可以显著降低 KOA 软骨中 MMP-1、MMP-3 以及 MMP-1/TIMP-1 的水平, 提示温针灸可以通过调节异常 MMP-1、MMP-3 以及 MMP-1 与 TIMP-1 之间的平衡, 维护软骨基质合成与降解间的动态平衡, 提高软骨的自身修复能力, 起到保护软骨, 干预 KOA 病理改变的作用[18] [19] [20] [21]。

3.3. 调控炎症因子

炎症因子在 KOA 的发生和发展过程中发挥着重要作用, 是骨关节炎软骨组织被降解、破坏的主要介质, 不仅抑制软骨组织的合成, 还破坏及分解软骨组织。

白介素(Interleukin, IL)是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子, 可以激活与调节免疫细胞, 介导 T、B 细胞的活化、增殖与分化, 在炎症反应中起重要作用。

IL-1 于 1983 年首先在人关节炎病变滑液中被发现, 其中以 IL-1 β 为主, 而骨关节炎软骨组织中、上层软骨细胞及基质都呈 IL-1 β 强阳性反应。之后大量动物实验及体外培养的研究证实 IL-1 β 在骨关节炎的发病进程中起着关键作用, 它可诱导 MMPs、NO 的合成, 促进其他细胞因子和炎症介质表达, 诱导软骨细胞凋亡, 抑制透明软骨特异性胶原和蛋白多糖的合成等[22] [23]。在正常人体内, 辅助性 T 细胞可分泌 IL-2, 并与 IL-2 受体结合发挥免疫调节作用, 通过刺激及活化效应细胞, 间接导致滑膜损伤。临床研究证实 KOA 患者血清 IL-2 水平随着骨关节炎的进展显著升高, 提示血清 IL-2 可能参与了 KOA 的进展[24]。

IL-15 是由活化的单核巨噬细胞、表皮细胞和成纤维细胞等多种细胞产生的具有广泛的生物学活性的细胞因子, 主要通过调节 T 细胞及自然杀伤细胞(Natural killer, NK)的活化与增殖来发挥促炎作用。IL-15 通过对关节滑膜 T 细胞的调控, 刺激滑膜中肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)及 IL-6 等多种炎症因子的释放, 这些促炎细胞因子相互促进, 最终导致膝关节正常结构的破坏和骨关节炎的发生。还有研究显示, 随着 KOA 患者影像学改变程度的加重, 血清 IL-15 水平逐渐升高, 表明膝骨关节炎患者血清 IL-15 水平与影像学改变程度呈显著正相关[25] [26]。IL-17 是一种前炎性细胞因子, 主要由活化的 T 细胞产生, 并能诱导活化 T 细胞, 促进滑膜细胞分泌 IL-1、IL-6 等多种细胞因子, 抑制软骨细胞合成基质, 增强破骨细胞活性, 加重滑膜炎和关节破坏, 在关节炎中细胞因子失衡和结缔组织重构方面起重要作用。IL-18 于 1995 年被发现, 是一种炎症前期的多效能炎症细胞因子。它主要由活化的巨噬细胞和 Kupper 细胞产生, 可诱导 T 淋巴细胞产生 γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ), 诱导 Th1 反应, 在各种过敏性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病及感染性疾病中起免疫调节作用。研究发现, IL-18 可作用于关节软骨细胞,

抑制软骨细胞增殖,增加 NO 的产生,还可诱导软骨细胞生产 MMP-1、MMP-3、MMP-13 等促进软骨组织的降解[27] [28] [29]。IL-22 主要由 Th22、Th17 及 NK22 细胞分泌,与其受体结合后可以发挥炎症反应。有学者发现,IL-22 在 KOA 患者血浆中 IL-22 水平均明显高于正常对照,同时 IL-22 水平与 IL-17 水平呈正相关,提示 IL-22 可能参与了骨关节炎的发病过程。其可能通过促进滑膜成纤维细胞、内皮细胞等分泌 IL-6、IL-8,刺激外周和关节中的巨噬细胞、肥大细胞分泌 IL-1、TNF- α ,诱导细胞产生血管内皮细胞生长因子,促进关节内血管增生,诱导滑膜细胞产生 MMPs 等途径参与骨关节炎的进程[30]。IL-32 是白介素家族中近几年才发现的一种新的促炎因子,有研究发现它可能对其他炎症因子起重要的调节作用。IL-32 是通过激活 NF-KB、P38/MAPK 等信号转导通道促使免疫细胞分泌 IL-1 β 、IL-6、IL-18、及 TNF- α 等因子,从而产生炎症反应。有研究发现 IL-32 在骨关节炎患者的关节滑液中表达量是正常人的 2 倍,提示骨关节炎的局部炎症可能与 IL-32 相关[31] [32] [33] [34]。在 KOA 的发病过程中,TNF- α 可以诱导 IL-1 等炎症因子的产生,通过刺激滑膜细胞和软骨细胞促进 MMPs 的分泌,从而降解关节软骨、蛋白多糖和胶原,促进 KOA 的发展。

研究显示温针灸早期干预可以明显抑制早中期 KOA 模型中 IL-1 β 、TNF- α 的表达,使保护性和降解性因子之间的失调趋于平衡[19]。另有多项临床研究证实 KOA 患者经温针灸治疗后,血清中 IL-1、IL-17、IL-18,关节液中 IL-1、TNF- α 、IL-6 等炎症因子的表达显著下降,说明温针灸可以抑制促炎细胞因子的产生,这可能是温针灸发挥消炎镇痛作用的机制之一[20] [21] [27] [35] [36]。

3.4. 调控转化生长因子(Transforming Growth Factor, TGF)

TGF- β 是由多种细胞分泌产生的细胞因子,对细胞的生长、分化和免疫功能等方面具有调节作用。TGF- β 1 对促炎性细胞因子如 IL-1、TNF- α 等具有拮抗作用,能够抑制软骨退变,促进软骨的修复。有学者认为,TGF- β 能够促进 TIMP-4 RNA 的表达,从而抑制 MMPs 的活性,减少 MMPs 的生成,起到保护软骨并延缓骨关节炎发展的作用。此外,TGF- β 还可以促进软骨细胞 DNA 的合成,修复炎症引起的软骨破坏[37]。

实验观察到温针灸可以通过调节 KOA 膝关节软骨中的 TGF- β 1 水平,从而实现对关节软骨的修复作用,达到治疗 KOA 的目的[38]。

3.5. 调控类胰岛素生长因子(Insulin-Like Growth Factor, IGF)

IGF 是生长激素产生生理作用过程中必需的一种活性蛋白多肽物质,在糖原和蛋白质的合成,细胞增殖、分化、凋亡,以及诱导软骨生成方面具有调节作用。IGF-1 是软骨合成代谢的主要因子,不仅能刺激细胞分裂增殖,增强细胞功能,而且能促进蛋白聚糖及胶原的合成,能够保持软骨细胞在正常软骨中的代谢动态平衡,改善软骨的愈合。相关研究表明,骨关节炎的软骨细胞中,IGF-1 mRNA 表达增加。IGF-1 在 KOA 软骨缺损严重的部位较完整部位表达明显增多;而在病变程度相同的部位,病史长者较病史短者表达明显增多;软骨缺损越重,IGF-1 表达越高。这说明 IGF-1 与 KOA 的发生以及病程进展密切相关[26] [39]。

研究表明温针灸可以通过调节 KOA 膝关节软骨中的 IGF-1,实现对关节软骨的修复作用,从而治疗 KOA [38]。

3.6. 其他

NO 及其产物可诱导软骨细胞凋亡,抑制软骨基质中蛋白多糖的合成,促进蛋白多糖和胶原蛋白的降解,其水平同软骨细胞的凋亡数目以及骨关节炎的严重程度呈正相关。前列腺素 E2 主要由巨噬细胞合成

分泌,是花生四烯酸的代谢产物之一,是一种重要的炎症介质,可导致持久的血管扩张及疼痛,被认为是造成关节疼痛的原因之一[40]。有学者观察温针灸对 KOA 大鼠模型关节液和血清中 NO 和前列腺素 E2 的影响。结果显示,治疗后温针组关节液和血清中 NO 和前列腺素 E2 含量均较模型组低,表明温针灸治疗膝骨性关节炎的机制之一是通过抑制 NO 及前列腺素 E2 在关节内的表达来实现的[41]。

B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)是细胞凋亡研究中最受重视的基因之一。BCL2-associated X (Bax)是与 Bcl-2 同源的水溶性相关蛋白,是 Bcl-2 基因家族中的细胞凋亡促进基因。Bax 的过度表达可拮抗 Bcl-2 的保护效应而使细胞趋于死亡。Bcl-2 和 Bax 基因调控着软骨细胞的凋亡, Bcl-2 mRNA 表达的升高可以明显抑制软骨细胞的凋亡,而 Bax mRNA 的升高则会提高软骨细胞的凋亡率[41]。实验证实温针灸能够上调 Bcl-2 蛋白表达,抑制 Bax 蛋白表达,使 Bcl-2/Bax 的比值上升,这可能是温针灸防治早期 KOA 的作用机制之一[5]。

4. 总结与展望

综上所述,目前温针灸治疗 KOA 机制的研究已涉及多种炎症因子、生长因子、凋亡因子、金属蛋白酶,以及自由基等的调控。然而,随着 KOA 发病机制研究的不断深入,我们可以看到在以上这些领域仍有许多因子的研究仍是空白。例如,现有温针灸调控 MMPs 的研究对象主要局限于 MMP-1、MMP-3 以及 TIMP-1,而温针灸对于 KOA 的治疗是否涉及 MMP 家族的其他成员还有待进一步发现。IL-22、IL-32 是重要的炎症反应因子,温针灸在治疗 KOA 的过程中是否对它们产生调控,也有待研究。

miRNAs 是一种内源性非蛋白编码的单链小分子 RNA,学者们发现多种 miRNAs 在软骨细胞的发育和稳态维持中起到重要作用,可以影响骨关节炎及类风湿关节炎等疾病的发生发展。学者们从骨关节炎患者的软骨中已鉴定出许多特有的 miRNAs,其中如 miR-223、miR-146a、miR-140 等已证实与骨关节炎发生发展存在相关性[42] [43] [44] [45]。近年来对 Wnt 信号通路在骨关节炎发病中的作用机制有了深入研究,发现 Wnt/ β -catenin 信号通路对关节软骨的增殖、分化及凋亡起重要调节作用,并对软骨外基质分解代谢有重要影响[46]。目前虽然已经有学者对 KOA 患者温针灸前后的基因表达通路以及所涉及的信号转导通路进行了研究,但其采集的样本量过小,且有研究表明不同证型 KOA 基因表达存在差异性,所以难以排除研究结果的特异性[10] [47]。而温针灸对 KOA 的疗效是否通过调节 miRNAs 来实现,也有待进一步研究证实。

另外,虽然温针灸治疗 KOA 的效果已被大量临床研究证实,但相关临床和机理研究仍存在不少的问题,如:温针灸针刺穴位的选择、艾灸量、疗程长短、艾灸点燃方式的不同;温针灸疗效判定标准和指标缺乏统一等。这些问题在不同程度上影响了研究的准确性和严谨性。如果这些问题能够得到解决,势必有益于温针灸在临床中的推广应用,提高温针灸治疗 KOA 的临床疗效以及温针灸对 KOA 作用机制研究的准确性。

基金项目

上海中医药大学预算内项目(zyj201626);上海市卫计委青年科研项目(20134Y148)。

参考文献 (References)

- [1] 张鹤, 赵百孝, 宋艳, 等. 近 10 年来灸法治疗膝骨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.
- [2] Qu, H.Y., Wang, R.H. and Liu, J. (2015) Clinical Observation on Warm Needling in Canicular Days for Knee Osteoarthritis. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, **13**, 63-66. <https://doi.org/10.1007/s11726-015-0825-y>
- [3] 丁志良, 邓佳南. 膝骨关节炎危险因素的研究进展[J]. 上海医药, 2014, 35(18): 32-34.

- [4] 陆艳红, 石晓兵. 膝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.
- [5] 陈静, 王荃. 温针灸结合药物治疗膝骨性关节炎的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(4): 186-187.
- [6] Zhang, K.Y., Yang, Y., Shou, Y., et al. (2016) Warm Needling Moxibustion Plus Functional Exercises for Knee Osteoarthritis. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, 14, 412-415. <https://doi.org/10.1007/s11726-016-0959-6>
- [7] 朱毅, 黄任佳, 王硕硕, 等. 从单一到多元: 温针灸的临床应用进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(3): 440-444.
- [8] 周惠钧. 温针灸艾条点燃位置对针体及周围温度影响的研究[J]. 中国针灸, 2014, 34(7): 675-677.
- [9] 杨会军, 李兆福, 彭江云, 等. 膝关节炎中医药治疗研究概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(8): 129-131.
- [10] 吕福平, 张贵锋, 陈志成, 等. 温针灸治疗退行性膝关节炎的机制与临床研究进展[J]. 中医药导报, 2011, 17(1): 103-106.
- [11] 高亮. 温针灸对 KOA 兔膝关节软骨 TGF- β 1 和 IGF-1 水平的影响[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [12] 张永亮, 宓轶群, 刚嘉鸿, 等. 温针灸对膝骨关节炎大鼠关节软骨及形态的影响[J]. 中国针灸, 2016, 36(2): 175-179.
- [13] 李守龙, 艾依热提·买买提, 潘海涛, 等. 膝骨关节炎滑膜不同部位基质金属蛋白酶 3 的表达及临床意义[J]. 首都医科大学学报, 2013, 34(3): 411-415.
- [14] 王博, 孙庆治, 葛洪原, 等. 膝骨关节炎患者关节液中 IL-18、MMP-3 表达水平及二者相关性研究[J]. 黑龙江中医药, 2012, 35(1): 73-74.
- [15] 张金山, 程园园, 刘健. 膝骨关节炎患者血清 MMP-3、TIMP-1 水平变化及相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(9): 1066-1069.
- [16] 郑素明, 关俊辉. 膝骨关节炎不同证型软骨细胞在 t-RNA 中的表达[J]. 实用中西医结合杂志, 2016, 16(2): 28-30.
- [17] 王桂珍, 张金山. 膝骨关节炎患者超氧化物歧化酶变化及相关性分析[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(6): 530-531.
- [18] 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.
- [19] 陈益丹, 邱华平, 金肖青, 等. 不同针灸方法对膝骨关节炎模型细胞因子及基质金属蛋白酶影响的比较研究[J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(1): 42-45, 64.
- [20] 卓廉佳, 张子强. 温针灸结合中药熏洗对膝骨关节炎患者 IL-1、TNF- α 、MMP-3 的影响[J]. 中医药导报, 2015, 21(15): 64-65.
- [21] 岳萍. 温针灸对膝骨关节炎兔行为学改变及关节软骨 TNF- α 、MMP-3 含量的影响[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [22] 刘新, 黄文瑶, 李卫国, 等. TLR-4、IL-1 与膝骨关节炎相关性的临床研究[J]. 中华关节外科杂志, 2013, 7(4): 481-485.
- [23] 陈俊杰, 庄汝杰, 范续, 等. 膝骨关节炎软骨下炎症面积与关节液中白细胞介素-1 含量的相关性研究[J]. 中医正骨, 2016, 28(4): 9-11, 15.
- [24] 马胜利. 膝骨关节炎患者血清炎症因子与血管生成相关因子的关系[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(7): 626-628.
- [25] 俞叶军, 骆幸才, 毕丽娜. 血清白介素-15 水平与膝骨关节炎患者影像学改变程度的相关性[J]. 健康研究, 2015, 35(2): 164-165, 170.
- [26] 黄庆恩, 黎金焕, 文立春, 等. 膝骨关节炎炎症细胞因子的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2016, 5(11): 74-80.
- [27] 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.
- [28] 朱振标, 张寿, 刘亦恒, 等. 膝骨关节炎关节液和滑膜中 IL-18 与 MMP-13 的表达及临床意义[J]. 海南医学, 2015, 26(15): 2227-2230.
- [29] 张海森, 白玉明, 刘畅, 等. 血清及滑液白介素-17 水平与膝骨关节炎退变及膝痛程度的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2016, 13(33): 84-87.
- [30] 陆斌, 李建武, 杨艳, 等. 膝骨关节炎患者血浆中 IL-17、IL-22 的表达水平及其临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(3): 183-185.
- [31] 黄志明, 赵俊延, 齐新文, 等. IL-32 和 IL-18 在人膝骨关节炎发病中的表达及意义[J]. 中国医学工程, 2014, 22(4):

22-23.

- [32] 张金山, 程圆圆, 刘健. 膝关节炎患者血清 IL-1 β 、TGF- β 变化及相关性研究[J]. 江西中医学院学报, 2011, 23(6): 29-32.
- [33] 许德世. 骨关节炎早期软骨退变关节液中 IL-32 的意义[J]. 现代诊断与治疗, 2013, 24(14): 3228-3230.
- [34] 金粉勤, 薛锋. 膝关节炎患者血清 TNF- α 与 IL-6 水平检测分析[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(3): 461-462.
- [35] 魏合伟, 罗玉明, 郑维蓬. 膝关节炎中医证型与炎症因子 IL-6、TNF- α 表达相关性的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(7): 1167-1179.
- [36] 陈默. 温针灸对制动引起的 KOA 模型兔膝关节软骨 MMP-1 和 IL-1 β 的影响[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [37] Almasry, S.M., Soliman, H.M., El-Tarhouny, S.A., *et al.* (2015) Platelet Rich Plasma Enhances the Immunohistochemical Expression of Platelet Derived Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor in the Synovium of the Meniscectomized Rat Models of Osteoarthritis. *Annals of Anatomy*, **197**, 38-49.
- [38] 高亮, 陈默, 岳萍, 张蕊, 等. 温针灸对膝关节炎兔膝关节软骨转化生长因子 β 1 和胰岛素生长因子 1 水平的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(3): 229-232.
- [39] 符蓉. ADAMTS4 及 IGF1 在膝关节炎患者关节液中的表达[D]: [硕士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [40] 任晓晋, 李璐, 张煜, 黄国顺. 不同时期兔膝关节炎关节液中白细胞介素-1 与一氧化氮的含量变化[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(10): 1154-1155.
- [41] 卢承顶. 温针灸治疗膝关节炎的临床与机理研究概况[J]. 江西中医药, 2012, 43(12): 72-74.
- [42] 张静, 王秀丽, 彭方, 等. miR-199-3p 在兔膝关节炎软骨下骨中的表达及其意义[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(12): 1289-1292.
- [43] Miyaki, S., Nakasa, T., Otsuki, S., *et al.* (2009) MicroRNA-140 Is Expressed in Differentiated Human Articular Chondrocytes and Modulates Interleukin-1 Responses. *Arthritis & Rheumatology*, **60**, 2723-2730.
<https://doi.org/10.1002/art.24745>
- [44] 殷春明, 潘晓华. 膝关节炎患者关节液中 miR-140-3p 表达可反映骨关节炎进程[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(35): 5277-5283.
- [45] 韩朝永. 膝关节炎患者关节液中 miR-140 的表达及其临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(13): 1422-1424.
- [46] 代龙金, 邓紫玉, 尹昭, 等. β -连环蛋白与膝关节炎相关性研究[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(12): 120-122.
- [47] 何丽清, 闫立, 杨涛, 等. 586 例膝关节炎中医证型聚类分析及与中医体质的关系[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(7): 52-55.

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: tcm@hanspub.org