



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

陈益丹^{1,2}, 邱华平³, 金肖青², 彭芳²

(1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 杭州 310053; 2. 浙江医院, 杭州 310013;
3. 杭州市上城区紫阳街道社区卫生服务中心, 杭州 310002)

【摘要】 目的 比较针刺、温针灸、电针三种不同针灸方法对膝骨关节炎模型白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factors- α , TNF- α)、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、基质金属蛋白酶-1 (matrix metalloproteinase-1, MMP-1)、基质金属蛋白酶-3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3) 及金属蛋白酶组织抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 的影响, 探讨不同针灸方法治疗膝骨关节炎在关节软骨基质代谢方面的差异。**方法** 选用新西兰兔 30 只, 随机分为正常组、模型组、针刺组、温针灸组及电针组, 每组 6 只。通过切断前交叉韧带建立实验性膝骨关节炎模型, 各治疗组选取“后三里”、“犊鼻”穴, 分别施以单纯针刺、温针灸及电针治疗, 共治疗 20 次。治疗结束后采用 ELISA 法检测各组血清中 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1、MMP-3 及 TIMP-1 水平, 并比较组间各指标的差异。**结果** 与模型组比较, 各治疗组血清中 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1 水平均明显下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 温针灸组 MMP-3 水平明显升高 ($P < 0.05$); 各治疗组间比较, 电针组 MMP-3 水平低于针刺组、温针灸组 ($P < 0.01$), IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1 水平各治疗组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 针刺、温针灸、电针均能调节膝骨关节炎模型血清中异常的 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1 水平, 使软骨退行性变的部分因素得到控制, 从而起到延缓软骨退变的作用, 其中温针灸的调节作用较为显著。

【关键词】 骨性关节炎; 针刺; 温针灸; 电针; 细胞因子; 基质金属蛋白酶

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016) 01-0042-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2016.001.008

A comparative study on influence of cartilage metabolism factors on knee osteoarthritis experimental model with acupuncture, warm needle acupuncture and electro-acupuncture

CHEN Yi-dan^{1,2}, QIU Hua-ping³, JIN Xiao-qing², PENG Fang²

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, China;
3. Ziyang Community Health Service Center of Shangcheng District, Hangzhou 310002, China)

【Abstract】 Objective To investigate the influence of acupuncture, warm-needle acupuncture, electro-acupuncture on cartilage metabolism-related factors of the experimental knee osteoarthritis model, and explore the similarities and differences of mechanism in different kinds of acupuncture treatment. **Methods** New Zealand rabbits were equally

【基金项目】 浙江省自然科学基金项目 (LQ13H270001); 浙江省中医药管理局项目 (2012ZQ003); 浙江省中西医结合老年医学重点学科项目 (2012-XK-A04)。

【作者简介】 陈益丹 (1978 -), 女, 博士生, 研究方向: 针灸治疗骨性关节炎的临床和基础研究。E-mail: cheniyidan0908@126.com。

randomized into control, model, acupuncture, warm-needle acupuncture and electro-acupuncture groups. KOA model was duplicated by anterior cruciate ligament transection (ACLT). After KOA model was established one week, acupoints of “Dubi” (ST35), “Zusanli” (ST36) were used for treatment with different acupuncture treatment twenty times totally. The concentration of IL-1 β , TNF- α , TGF- β 1, MMP-1, MMP-3 and TIMP-1 in serum were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** In comparison with control group, the concentration of IL-1 β , TNF- α , TGF- β 1, MMP-1 increased significantly in model group ($P < 0.05$), while MMP-3 reduced significantly ($P < 0.05$); compared with model group, IL-1 β , TNF- α , TGF- β 1, MMP-1 reduced significantly in each treatment group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), MMP-3 increased significantly in warm-needle acupuncture group ($P < 0.05$); comparison of IL-1 β , TNF- α , TGF- β 1, MMP-1 in serum was not statistically significant ($P > 0.05$) between treatment groups; MMP-3, TIMP-1 were significantly lower in electro-acupuncture group compared with acupuncture and warm-needle acupuncture group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusions** Acupuncture, warm-needle acupuncture and electro-acupuncture all can regulate cartilage metabolism-related factors and effectively delay cartilage degeneration, especially warm-needle acupuncture.

【Key words】 Osteoarthritis; Acupuncture; WarmNeedleAcupuncture; Electro-acupuncture; Cytokine; Matrix metalloproteinase

关节软骨的退变是骨关节炎的特征性病理学改变,正常状态下,关节软骨基质的分解和合成维持着动态的平衡,这一过程受多种细胞内外的蛋白分子及关节软骨酶的调控。研究表明细胞因子(cytokine)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)及其特异性组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)与关节软骨的降解、骨关节炎的发病密切相关^[1-3]。针灸治疗膝骨关节炎是被临床广泛使用的非手术方法,多采用单纯针刺、电针或温针灸等方法,不同的针灸方法在临床均被证实有效^[4-6]。近年来针灸治疗膝骨关节炎的实验研究表明,各种针灸方法治疗膝骨关节炎具有延缓软骨退变的作用^[7-9],但目前不同针灸方法在延缓软骨退变作用的异同尚不清楚。因此本研究拟通过建立兔膝骨关节炎模型,观察并比较单纯针刺、温针灸、电针治疗在膝骨关节炎软骨代谢相关指标的变化与异同,为临床针灸方法的选择提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

清洁级新西兰兔 30 只,雌雄各半,体重 2 ~ 2.2 kg,由浙江中医药大学动物实验中心提供【SCXK(浙)2010-0042】,生产单位:新昌县大市聚镇欣健兔场。动物实验环境设施为浙江中医药大学动物实验研究中心【SYXK(浙)2013-0184】。实验过程中对动物的处置符合《关于善待实验动物的指导性意见》的相关规定。动物在实验环境中适应性饲养 1 周,一般情况良好开始进行实验。随机选取 6 只作为正常组,其余 24 只建立膝骨关节炎模型。将建

模后的 24 只新西兰兔根据随机数字表随机分为模型组、针刺组、温针灸组及电针组,每组各 6 只。

1.2 主要试剂及仪器

兔 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1、MMP-3、TIMP-1 酶联免疫吸附试验(ELISA)定量检测试剂盒(美国 Rapibio Lab 公司);HANS-200A 韩氏穴位神经刺激仪(南京济生医疗科技有限公司);Sunrise 吸光酶标仪(瑞士 TECAN 公司);Baso 2002-2 离心机(台湾贝索公司);MDF-5410 医用低温保存箱(日本 SANYO 公司);DK-600 型电热恒温水槽(上海精宏实验设备有限公司)。

1.3 动物模型的建立

模型组和治疗组均采用右侧膝关节切断前交叉韧带(Anterior Cruciate Ligament Transection, ACLT)制备膝骨关节炎模型。3%戊巴比妥钠 1 mL/kg 耳缘静脉注射麻醉,麻醉后即予首次肌注青霉素钠每只 40 万 U 预防感染,术野皮肤常规无菌操作,从右侧膝关节内侧髌骨旁切口进入,切断内侧副韧带及前交叉韧带,确认抽屉试验阳性,术中注意止血,用青霉素钠生理盐水清理伤口,逐层缝合后放入笼中单独饲养,自由饮食。术后 5 d 每只新西兰兔每天肌注 40 万 U 青霉素钠以预防手术创口感染。

1.4 干预方法

穴位定位根据新世纪全国高等中医药院校创新教材《实验针灸学》中“常用实验动物针灸穴位”的规定,穴取右侧“犊鼻”、“后三里”穴,犊鼻位于髌韧带外侧凹陷处;后(足)三里位于小腿背外侧上 1/5 折点处,约当腓骨头下 1.2 cm,胫骨嵴后 1 cm。造模完成一周后开始对各治疗组患侧膝关节进行针

灸治疗,穴取“犊鼻”、“后三里”,隔日治疗一次,十次为一个疗程,连续治疗二个疗程,疗程间隔 5 d。针刺组单纯针刺 20 min;电针组采用 2/100 Hz 疏密波,强度 1~2 mA,以新西兰兔下肢微微抖动为度,每次电针 20 min;温针灸组针刺后将 1 cm 长度艾段置于针柄上点燃,为避免皮肤局部烫伤可垫纸片,待艾柱燃尽后起针。模型组造模完成后不作针刺处理,同步饲养。正常组不造模、不针刺,同步饲养。模型组、正常组与治疗组进行相同的抓取与固定。

1.5 血清指标测定

治疗结束后第 2 天进行血清取材。将动物固定于兔架上耳缘静脉采血 10 mL,静置后 3000 r/min 离心 10 min,分离血清后分装于 Eppendorf 管, - 70 ℃ 低温冰箱中保存,以备统一检测。采用 ELISA 法测定血清中 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1、MMP-3、TIMP-1 的水平,操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理,数据以均

数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较运用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清中 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1、MMP-3、TIMP-1 浓度比较

与正常组比较,模型组 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1 浓度显著升高 ($P < 0.01$),MMP-3 水平明显降低 ($P < 0.01$),TIMP-1 变化无统计学差异 ($P > 0.05$);针刺组与电针组 MMP-3 水平明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);电针组 TIMP-1 水平较正常组低 ($P < 0.05$)。与模型组比较,各治疗组血清中 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1 水平均降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),温针灸组 MMP-3 水平明显升高 ($P < 0.05$)。各治疗组间比较:电针组 MMP-3 水平低于针刺组及温针灸组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),TIMP-1 低于针刺组 ($P < 0.05$),IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1 水平各治疗组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。(见表 1)。

表 1 各组血清 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1、MMP-3、TIMP-1 浓度比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Tab. 1 Comparison of the IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1、MMP-3、TIMP-1 in each group (pg/mL, $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

组别 groups	IL-1 β	TNF- α	TGF- β 1	MMP-1	MMP-3	TIMP-1
空白组 Control	104.42 $\pm$ 26.99	21.90 $\pm$ 5.87	2.40 $\pm$ 0.89	0.94 $\pm$ 0.25	64.84 $\pm$ 7.60	1.93 $\pm$ 0.26
模型组 Model	406.28 $\pm$ 34.52**	76.40 $\pm$ 5.93**	20.31 $\pm$ 12.13**	1.45 $\pm$ 0.32**	32.02 $\pm$ 5.78**	1.89 $\pm$ 0.26
针刺组 Acupuncture group	74.13 $\pm$ 5.71 $\Delta\Delta$	14.15 $\pm$ 1.19 $\Delta\Delta$	2.87 $\pm$ 0.55 $\Delta\Delta$	0.64 $\pm$ 0.18 $\Delta\Delta$	39.66 $\pm$ 6.56*	1.88 $\pm$ 0.08
温针灸组 Warm-needle acupuncture group	120.44 $\pm$ 29.74 $\Delta\Delta$	25.21 $\pm$ 6.40 $\Delta\Delta$	4.40 $\pm$ 2.55 $\Delta\Delta$	0.99 $\pm$ 0.31 Δ	53.57 $\pm$ 10.61 Δ	1.80 $\pm$ 0.26
电针组 Electro-acupuncture group	110.05 $\pm$ 13.39 $\Delta\Delta$	21.24 $\pm$ 2.42 $\Delta\Delta$	3.59 $\pm$ 0.99 $\Delta\Delta$	0.80 $\pm$ 0.12 $\Delta\Delta$	22.23 $\pm$ 4.33**■***	1.59 $\pm$ 0.08* Δ ■

注:与空白组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与针刺组比较,■ $P < 0.05$,■■ $P < 0.01$;与温针灸组比较,*** $P < 0.01$ 。

Note:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ vs. control group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs. model group; ■ $P < 0.05$,■■ $P < 0.01$ vs. acupuncture group;*** $P < 0.01$ vs. warm-needle acupuncture group.

3 讨论

膝关节关节炎是一种以软骨进行性破坏,伴随骨质增生反应的退行性疾病,这种软骨的破坏源自软骨内细胞外基质合成与降解稳态的失衡^[10]。软骨基质的正常结构和功能有赖各种细胞因子的调控,其中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor - α , TNF- α) 可以引起

基质降解过程中多种酶的产生,包括基质金属蛋白酶家族,抑制 II 型胶原的合成,引起软骨基质的破坏,抑制软骨基质的修复,最终导致关节软骨的破坏,是 KOA 病理过程中促进软骨基质降解和关节软骨破坏的最重要的细胞因子^[11-12]。转化生长因子- β 1 (Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1) 对软骨细胞的分化和基质合成起刺激作用^[13],TGF- β 1 在正常表达情况下对软骨是一种保护性因子,但在病

理条件下 TGF- β 1 表达的异常升高也会对软骨造成损坏,并诱发骨赘形成^[14]。TGF- β 1 对软骨组织的作用有剂量-效应关系,当其分泌增多时,可与其他分解性细胞因子协同作用,抑制细胞增殖,促进软骨基质降解,进一步加重软骨损伤^[15],因此早期抑制 TGF- β 1 可以影响骨关节炎过程中骨赘形成的速度^[16],是治疗 OA 的一种潜在治疗方法^[17]。基质金属蛋白酶被认为是软骨退变的有关媒介,研究表明 MMP-1、MMP-3 的异常表达在骨关节炎关节软骨退变的病理过程中发挥关键作用^[18-19],膝骨关节炎 MMP-1、MMP-3 水平明显升高^[20-23]。

本研究结果显示模型组具有软骨破坏作用的 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-1 与具有一定软骨修复作用的 TGF- β 1 水平均明显升高,取得了与既往研究一致的结果^[15,23-24],而模型组 MMP-3 水平较空白组降低,与既往研究结果不一致^[20-22],Poleni^[25]曾报道 TGF- β 1 可降低 MMP-3 的表达,本研究中 MMP-3 的降低是否与 TGF- β 1 水平的升高有关需进一步研究证实。本研究观察时间点为造模后 8 周,为骨关节炎的早中期病变阶段^[26],本研究结果提示早中期膝骨关节炎模型处于软骨破坏与修复共存的状态,而经过针刺、温针灸、电针早期干预治疗后可明显抑制 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1、MMP-1 的表达,使保护性和降解性因子之间的失调趋于平衡。由此可见不同的针灸方法在治疗膝骨关节炎的作用机制是相似的,均可通过调节细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、基质金属蛋白酶 MMP-1 及 TGF- β 1 而发挥其延缓软骨退变的作用。

单纯针刺、温针灸、电针三种不同针灸方法治疗模型膝骨关节炎比较发现,在调节 TGF- β 1 及 MMP-1 方面是一致的,均能显著降低 TGF- β 1 及 MMP-1 水平。本研究结果显示温针灸在改善 MMP-3 的表达优于针刺组及电针组,且对 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1 及 MMP-1 均能调节至正常水平,表明温针灸通过抑制 IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 1 及 MMP-1 水平,升高 MMP-3 水平实现修复关节软骨的作用,从而延缓软骨退变,治疗膝骨关节炎。临床也证实治疗膝骨关节炎温针灸总体疗效优于单纯针刺^[27],缓解关节僵硬症状优于电针^[28-29]。膝骨关节炎中医属于“痹症”范畴,寒湿在骨关节炎的发病中至关重要,因此温针灸在针刺基础之上结合艾灸的温热效应,起到改善局部循环,温经通络的作用,能明显改善疼痛、关节活动等症状^[5]。本研究结果提示临床治疗膝骨关节炎,采用针刺、温针灸、电针进行早期干

预均具有延缓软骨退变的作用,其中温针灸疗法在调节失衡的炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 和基质金属蛋白酶 MMP-1、MMP-3 及 TGF- β 1 优势明显。

由此我们得出结论:膝骨关节炎的早期针灸干预治疗,单纯针刺、温针灸、电针均有较明显的调节软骨代谢相关因子的作用,但效应仍有一定的差异性,其中温针灸作用最为明显,其具体作用机制需进一步深入研究。

参考文献:

- [1] Mary B, Goldring, PhD. Osteoarthritis and Cartilage: The Role of Cytokines[J]. Osteoarthritis, 2000,2:459-465.
- [2] 郭常安,陈峥嵘,张秀荣. 骨关节炎基质金属蛋白酶 1、2、3 及其抑制物的表达与软骨退变的关系[J]. 复旦学报(医学版),2002,29(4):244-246.
- [3] Gehua Zhen and Xu Cao, Targeting TGF β signaling in subchondral bone and articular cartilage homeostasis[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2014, 35(5):227-236
- [4] 李卫东. 针刺治疗膝骨关节炎随机对照观察[J]. 上海针灸杂志,2014,33(10):937-940
- [5] 丁明晖,张宏,李燕. 温针灸治疗膝骨关节炎:随机对照研究[J]. 中国针灸,2009, 29(8):603-607.
- [6] 田雯,沈林林,黄国付,等. 电针改善不同病程膝骨关节炎患者 WOMAC 和 VAS 评分的临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2015,31(4):26-28.
- [7] 周景辉,吴耀持,张峻峰,等. 电针干预膝骨关节炎大鼠转化生长因子 β 含量的变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2009,13(24):4690-4695.
- [8] 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.
- [9] 包飞,孙华,吴志宏,等. 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):241-245.
- [10] T. Tamural, N. Kosaka, J. Ishiwat, et al. Rhein, an active metabolite of diacerein down-regulates the production of pro-matrix metalloproteinases -1, -3 and -13 and up-regulates the production of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in cultured rabbit articular chondrocytes[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2001,9(3):257-263.
- [11] Hembry RM, Bagga MR, Dingle JT, Thomas PP, Reynolds JJ. Metalloproteinase production by rabbit articular cartilage: comparison of the effects of interleukin-1alpha in vitro and in vivo [J]. VirchowsArch,1994,425:413-424.
- [12] Westacott CI, Sharif M. Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction? [J]. Semin Arthritis Rheum,1996, 25:254-272.

(下转第 64 页)

- [5] Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, *et al.* A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome [J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2006, 290 (3): F625 - F631.
- [6] Wu X, Muzny DM, Lee CC, *et al.* Two independent mutational events in the loss of urate oxidase during hominoid evolution [J]. *Journal of molecular evolution*, 1992, 34(1): 78 - 84.
- [7] 徐立, 时乐. 小鼠代谢性高尿酸血症模型的复制方法初探 [J]. *中国比较医学杂志*, 2006, 16(1): 1 - 4.
- [8] Vaziri N, Freel RW, Hatch M. Effect of chronic experimental renal insufficiency on urate metabolism [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 1995, 6(4): 1313 - 1317.
- [9] 胡健萍, 闫熙, 杨志伟, 等. 饮食诱导代谢综合征小鼠模型的建立 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(6): 34 - 38, 插 34.
- [10] 张冰. 鹌鹑高尿酸血症模型建立初探 [J]. *中国病理生理杂志*, 2001, 17(10): 1038 - 1040.
- [11] 牛艳芬, 高丽辉, 刘旭, 等. 芒果苷对氧嗪酸钾所致慢性高尿酸血症大鼠尿酸及肝肾功能的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(11): 1578 - 1581.
- [12] Panchal SK, Poudyal H, Iyer A, *et al.* High-carbohydrate high-fat diet - induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats [J]. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 2011, 57(1): 51 - 64.
- [13] Goodman CC, Fuller KS, *Pathology: Implications for the physical therapist*. 2013; Elsevier Health Sciences.
- [14] Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, *et al.* Metabolic syndrome: definitions and controversies [J]. *BMC medicine*, 2011, 9 (1): 48.
- [15] Ito H, Abe M, Mifune M, *et al.* Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *PLoS one*, 2011, 6 (11): e27817.
- [16] Yang T, Chu C-H, Bai C-H, *et al.* Uric acid level as a risk marker for metabolic syndrome: a Chinese cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 525 - 531.
- [17] TSUDZUKI M. Excalfactoria quail as a new laboratory research animal [J]. *Poultry science*, 1994, 73(6): 763 - 768.
- [18] Ohta Y, Kawano Y, Iwashima Y, *et al.* Effect of bezafibrate on office, home and ambulatory blood pressure in hypertensive patients with dyslipidemia [J]. *Journal of Human Hypertension*, 2013, 27(7): 417 - 420.
- [19] Keenan RT, Pillinger M. Febuxostat: a new agent for lowering serum urate [J]. *Drugs of today (Barcelona, Spain; 1998)*, 2009, 45(4): 247 - 260.
- [20] 杨丽霞, 黄宗涛, 刘铜华, 等. 代谢性疾病实验动物模型的建立与评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2009, 17(04): 318 - 320.

[修回日期]2015-12-25

(上接第 45 页)

- [13] 何炜, 郭亭. 转化生长因子- β 与骨关节炎的软骨损伤修复 [J]. *医学研究生学报*, 1999, 20(2): 195 - 198.
- [14] 吴忆贫, 杨晓. TGF- β 在骨关节炎发生中的可能作用 [J]. *生物工程进展*, 2001, 21(5): 36 - 39.
- [15] 周景辉, 吴耀持, 张峻峰, 等. 电针干预膝骨关节炎大鼠转化生长因子 β 含量的变化 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(24): 4690 - 4695.
- [16] Blaney DEN, Vitters EL, Blom AB, *et al.* A5.18 BMP2 requires TGF- β to induce osteophytes during experimental osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(1): A70.
- [17] Zhen GH, Wen CY, Jia XF, *et al.* Inhibition of TGF- β signaling in mesenchymal stem cells of subchondral bone attenuates osteoarthritis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(6): 704 - 712.
- [18] 孙永生, 娄思权. 骨性关节炎发病分子机制研究进展 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2005, 20(8): 571 - 573.
- [19] 王翠民, 尹学永, 谷宁飞, 等. MMP-1、TIMP-1 在兔实验性膝骨关节炎中的表达 [J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(18): 2754 - 2756.
- [20] 谢伟, 王东超, 陈勇, 等. 早期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.
- [21] 李恒, 沈霖, 李丽琴, 等. 芍药消增贴对膝骨关节炎患者 MMP-3 及 RANKL 表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(5): 994 - 997.
- [22] Levels of metalloproteinase (MMP-3, MMP-9), NF-kappaB ligand (RANKL), and nitric oxide (NO) in peripheral blood of osteoarthritis (OA) patients [J]. *Clin Lab*, 2012, 58(7-8): 755 - 762.
- [23] Differential gene expression analysis in a rabbit model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament (ACL) section [J]. *Biorheology*, 2002, 39(1-2): 247 - 258.
- [24] 杨松滨, 刘益杰, 冯伟, 等. 基于关节力学失稳方法建立兔膝骨关节炎模型 [J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(4): 11 - 15.
- [25] Poleni Paul-Emile Etienne Stephanie Velot Emilie, *et al.* Activation of PPARs α , β/δ , and γ Impairs TGF- β 1-Induced Collagens Production and Modulates the TIMP-1/MMPs Balance in Three-Dimensional Cultured Chondrocytes [J]. *PPAR Res*, 2010, 2010: 1 - 11.
- [26] 赫淑倩, 王海斌, 孙青, 等. 兔前交叉韧带切断骨关节炎模型软骨 MMP-1、MMP-3 及诱导型一氧化氮合酶表达的研究 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11(5): 284.
- [27] 李常度, 黄信勇, 杨旭光, 等. 温针灸治疗虚寒型膝骨关节炎疗效观察 [J]. *中国针灸*, 2006, 26(3): 189 - 191.
- [28] 周文春. 电针与温针灸治疗膝骨关节炎 (肾虚髓亏证) 的临床研究 [J]. *中国中医急症*, 2014, 23(8): 1521 - 1523.
- [29] 陆金金, 欧阳八四. 电针与温针灸治疗瘀血阻滞型膝骨关节炎的疗效比较 [J]. *西部中医药*, 2014, 27(4): 119 - 121.

[修回日期]2016-12-25