

李杏,李萧,陈小丽,等.艾灸疗法调控炎性反应治疗骨相关疾病的研究进展 [J].中国比较医学杂志,2025,35(6):104-118.
Li X, Li X, Chen XL, et al. Research progress on moxibustion therapy for regulating inflammatory responses for the treatment of bone-related diseases [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(6): 104-118.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.06.012

艾灸疗法调控炎性反应治疗骨相关疾病的研究进展

李杏¹,李萧¹,陈小丽¹,崔露¹,洪肖娟^{1*},胡笑燊²,李享^{1*}

(1.成都中医药大学针灸推拿学院,成都 611137;2.成都中医药大学养生康复学院,成都 611137)

【摘要】 随着老龄化社会的到来,骨相关疾病给社会群众、医疗体系带来了沉重的负担,寻求新的治疗方法已成为亟待解决的问题。此类疾病发生发展与炎性反应密切相关。艾灸是我国传统中医外治法之一,具有显著的抗炎镇痛作用。研究表明,艾灸治疗骨相关疾病有显著的疗效。因此,本文对艾灸治疗骨相关疾病的炎性反应进行了回顾。结果显示,艾灸治疗骨相关疾病的抗炎机制与介导促炎因子、抑炎因子及相关介质,调控信号通路 NF-κB/JAK/STAT、MAPK/PD-1/PD-L1/AMPK/ULK1、下丘脑-垂体-肾上腺轴,调节免疫细胞的活化、细胞自噬活性等有关。目前,艾灸治疗骨相关疾病的抗炎机制尚不明确,未来我们可以应用多种现代技术深入了解并阐释抗炎机制,以期更好地适用临床,为人类的骨骼健康保驾护航。

【关键词】 艾灸;骨相关疾病;炎性反应;研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 06-0104-15

Research progress on moxibustion therapy for regulating inflammatory responses for the treatment of bone-related diseases

LI Xing¹, LI Xiao¹, CHEN Xiaoli¹, CUI Lu¹, HONG Xiaojuan^{1*}, HU Xiaoshen², LI Xiang^{1*}

(1. School of Acu-Mox and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China.

2. School of Health Preservation and Rehabilitation, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137)

【Abstract】 The advent of an aging society means that bone-related diseases impose a substantial burden on the general population and on healthcare systems, highlighting the need to find new treatment method. The occurrence and progression of such diseases are closely linked to inflammatory responses. Moxibustion, as a traditional external treatment in traditional Chinese medicine (TCM), is well-known for its anti-inflammatory and analgesic effects, and it has also demonstrated remarkable therapeutic efficacy for bone-related diseases. Here we review the impact of moxibustion on inflammatory responses associated with bone-related conditions. The anti-inflammatory mechanism of moxibustion in treating bone-related diseases involves mediating pro-inflammatory and anti-inflammatory factors and related mediators, and regulating signaling pathways (e.g., nuclear factor-kappa B (NF-κB), Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT), mitogen-activated protein kinase (MAPK), programmed death receptor-1 (PD-1)/programmed death ligand-1 (PD-L1), adenosine monophosphate-activated protein kinase

[基金项目]国家自然科学基金(82105027,82205239);四川省自然科学基金面上项目(2024NSFSC0729)。

[作者简介]李杏(1997—),女,在读硕士研究生,研究方向:艾灸调控BMSCs成骨细胞分化的作用机制。

E-mail:893298190@qq.com

[通信作者]洪肖娟(1984—),女,博士,硕士生导师,研究方向:针刺治疗2型糖尿病。E-mail:365358649@qq.com

李享(1986—),男,硕士,副教授,研究方向:艾灸治疗骨质疏松症。E-mail:lixiang@cdutcm.edu.cn *共同通信作者

(AMPK)/UNC-51 like autophagy activating kinase (ULK1)), the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, the activation of immune cells, and autophagy. Despite these findings however, the anti-inflammatory mechanisms underlying moxibustion treatment for bone-related diseases remain poorly understood. Further research utilizing advanced technologies is needed to gain a more comprehensive understanding of the anti-inflammatory mechanisms involved in moxibustion therapy. This approach aims to facilitate better clinical applications and contribute to safeguarding human bone health.

【Keywords】 moxibustion; bone-related diseases; inflammatory response; research progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

随着老龄化社会的到来,骨科疾病的预防和治疗逐渐成为公众关注的焦点^[1]。骨科疾病主要包括骨关节炎(osteoarthritis, OA)、骨质疏松(osteoporosis, OP)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、骨折(fracture)、股骨头坏死(osteonecrosis of femoral head, ONFH)等,流行病学研究表明此类疾病对骨骼健康构成了严重威胁,不仅会让患者深受病痛的折磨,极大地降低他们的日常生活质量,同时也给医疗保健体系带来了沉重的经济负担,这无疑是一个亟待关注的公共卫生议题^[2-6]。这类疾病共同的临床症状是疼痛,目前,临幊上主要通过非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)进行治疗,但其副作用较大,长期使用对患者健康不利。因此,为了改善患者的生活质量及减轻骨相关疾病带来的高昂成本,探索和实施新的治疗策略与干预手段势在必行。

炎症反应与骨相关疾病的发生发展关系密切。膝骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)、类风湿性关节炎、股骨头坏死的产生发展与炎性细胞因子及介质密切相关^[7-9];慢性炎症可致骨量减少,打破骨代谢平衡,抑制骨形成,增强骨吸收,进而导致骨质疏松形成^[10];炎症贯穿骨折全过程,是骨愈合的关键阶段之一^[11]。以上说明KOA、RA、OP、ONFH、骨折的进展皆与炎性反应有关。艾灸疗法作为中医传统外治法的重要组成之一,能够发挥显著的抗炎镇痛效果。因其具有操作便捷、易于实施、成本经济且几乎无不良反应的优势,在临幊上受到越来越多的认可和应用。研究表明,艾灸治疗骨相关疾病有显著的疗效^[12-14]。因此,本文对艾灸通过调控炎性反应治疗骨相关疾病的相关文献进行整理分析,并进行综述,拟为后续的开发研究提供重要参考依据。

1 艾灸调控炎性因子表达

血清中参与炎性反应的炎性细胞因子主要包括白介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-17、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)等,它们通过介导免疫反应和炎症反应,在抵抗病原体、维持内环境稳定方面发挥重要作用。许多疾病骨丢失、骨质破坏与炎性细胞因子密切相关^[7-11]。因此,调节炎性因子的生成是保护骨相关疾病的有效方式。

温针灸治疗ONFH可下调IL-1β、IL-6和TNF-α水平,达到减轻炎症水肿、止痛的作用^[15]。雷火灸能够降低ONFH患者的TNF-α水平,改善血液循环,减轻炎症反应,实现治疗目的^[16]。研究显示艾灸能够抑制促炎因子IL-1β、IL-6、TNF-α释放,促进抑炎因子IL-10水平升高,达到抗炎作用,减轻关节损伤,从而改善关节肿胀、疼痛等症状^[17-19]。一项随机对照试验结果显示,艾灸组RA患者较常规组血清IL-1β、TNF-α、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平明显降低且疼痛、肿胀也明显减轻,这说明艾灸能降低血清炎性因子水平,实现抗炎镇痛^[20]。艾灸对KOA患者的炎性因子水平有明显的改善作用^[21]。温针灸能够有效降低跟骨骨折术后患者的血清IL-6、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)水平,促进骨折术后恢复^[22]。绝经后骨质疏松经艾灸干预能下调TNF-α mRNA、TNF-α蛋白含量,从而抑制骨吸收、促进骨形成,达到治疗目的^[23]。温针灸能够降低炎性因子TNF-α、IL-6的水平,通过抑制破骨细胞的生成,促进破骨细胞的凋亡,减少骨量流失,缓解骨质疏松症状^[24]。

核苷酸结合域和富含亮氨酸重复序列受体蛋白3(nod-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小

体是一种蛋白复合物,能够介导炎症因子成熟和分泌,并参与炎性反应的发生。李龙等^[25]研究表明,温针灸干预后 KOA 家兔软骨组织中的 NLRP3 表达下调,抑制 IL-1 β 、IL-18 释放及下调炎症递质基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-3 与 MMP-13 表达,降低炎症反应从而改善软骨损伤^[26]。

参与炎性反应的介质还包括前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、白三烯 (leukotriene, LT) C4, 在炎症初期 PGE2 随之产生,降低局部疼痛^[27]; LT 能够刺激炎症细胞活化,释放如 TNF- α 、IL-1 β 等这些具有疼痛敏感的因子^[28]。当机体炎症反应加剧,则会诱发氧化应激过程,延缓骨折愈合时间,不利于术后恢复^[29]。应用艾灸疗法治疗下肢骨折术后患者,能够降低 PGE2、LTC4 水平以致于减少炎症因子的释放,抑制氧化应激,提高骨折愈合能力^[30]。通过观察艾灸治疗 RA 患者临床疗效,艾灸组患者类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、CRP、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、LTB4、IL-17、TNF- α 及 MMP-9 含量均显著降低,分析数据得出艾灸可通过调控 LTB4, 减少分泌 IL-17, 从而削弱 MMP-9 的生成能力, 实现骨保护能力^[31]。

2 艾灸调控信号通路

在骨病的发展过程中,体内环境的变化、细胞所受的刺激或炎性细胞因子等应激因素,会触发多种信号传导路径,导致一系列促炎信号传递,最终激起炎症反应。目前研究较多的信号通路主要包括核转录因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导子和转录活化子 (signal transducer and activator of transcription, STAT)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1)/程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1)、腺苷酸激活蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/UNC-51 类似自噬激活激酶 1 (UNC-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1) 等, 具体如下。

2.1 NF- κ B 通路

NF- κ B 是一种普遍存在于动物体内的蛋白复合物,也是重要的核转录因子,在调控免疫反应、炎症反应等生理过程中发挥关键作用。它主要由 5 种不同亚基的同源或异源二聚体组成^[32],通常以 p65/p50 二聚体的形式存在。其二聚化激活了相关的转录过程,从而调节多种细胞因子的表达,导致大量炎症细胞的浸润,而 NF- κ B 的过度活化则会加剧机体的炎症反应^[33]。运用不同灸法治疗类风湿性关节炎,均能有效抑制 NF- κ B p65、NF- κ B p50 和 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) 的蛋白表达,调控 NF- κ B 信号通路,缓解关节炎症及损伤反应^[34]。经艾灸干预后家兔的炎性因子 TNF- α 、IL-1 β 以及 CXCL12 mRNA、CXCR4 mRNA、NF- κ B p65 mRNA、核因子- κ B 抑制蛋白 α (inhibitor of nuclear factor kappa B alpha, I κ B α) mRNA 的表达均明显降低,说明艾灸通过 CXC 基序趋化因子配体 12 (CXC motif chemokine ligand 12, CXCL12)/CXC 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4) 轴抑制 NF- κ B 信号通路的激活,能实现抗炎作用^[35]。与模型组相比,热敏灸组 KOA 家兔 IL-1 β 、NF- κ B p65/p50 表达均明显下调,表明热敏灸能通过抑制 NF- κ B 通路减轻炎症反应,保护关节软骨^[36]。实验还表明温针灸疗法能够调控 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 信号通路,从而减少 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性因子释放,改善关节疼痛等症状^[37]。

I κ B α 是一种抑制蛋白,与 NF- κ B 亚基共同存在于细胞质内; IKK β 是 I κ B α 的一种激酶,当机体受到炎症刺激时,IKK β 使 I κ B α 磷酸化,随后被泛素化降解,演变为一个错综复杂的连续炎症反应过程^[38]。与模型组相比,艾灸组 IKK β 、p-I κ B α 、NF- κ B 均降低,而 I κ B α 表达升高, TNF- α 、IL-6 含量也减少,说明艾灸治疗股骨头坏死作用机制可能通过调控 IKK β 、I κ B α 表达,抑制 TLR4/NF- κ B 通路激活,降低炎症反应达到治疗目的^[39]。

2.2 JAK/STAT 通路

JAK/STAT 通路是一种重要的细胞内信号转导通路,可由多种细胞因子触发,调控细胞的生长、分化、增殖和凋亡等过程^[40]。炎性细胞因子

可以通过 JAK/STAT 通路诱导 OA 炎症反应的发生^[41]。在 KOA 家兔模型中, 经过艾灸治疗, 家兔血清中 IL-6、TNF-α 及 MMP-9 的含量减少以及 p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 的表达也显著降低, 艾灸通过 JAK/STAT 通路抑制炎性因子的分泌, 从而改善软骨损伤^[42]。实验数据显示, 艾灸组 RA 家兔 IL-1β、IL-18、NLRP3、JAK2、STAT3 mRNA 表达均降低, 表明艾灸调控 JAK2/STAT3 通路治疗 RA 与抑制 NLRP3 炎症小体有关^[43]。

蛋白酪氨酸磷酸酶家族 (protein tyrosine phosphatase, PTP) 是 JAK/STAT 信号通路的负调控因子之一^[44], 而 PTPN22 是 PTP 家族中一员。实验发现, 与模型组和 PTPN22 干扰组相比, 艾灸组 RA 家兔的 JAK1、STAT4 的表达下降, 而 PTPN22 基因、蛋白的表达显著上调, 这一现象说明 PTPN22 途径负向调控 JAK-STAT 信号通路可能是艾灸抗炎机制之一^[45]。

2.3 MAPK 通路

MAPK 广泛存在于真核细胞中, 是细胞信号转导的重要途径, 调控细胞的生长、凋亡和炎性反应等过程; 人类细胞中的 MAPK 信号通路主要有 3 个分支, 其中 p38 MAPK 通路是重要的一个^[46]。p38 MAPK 信号通路参与多种炎性细胞因子的生成和活化, 如 IL-1、IL-6 和 TNF-α, 从而调控炎性反应^[47]。经过艾灸干预, KOA 大鼠的 p38 MAPK、NLRP3-半胱氨酸蛋白酶-1(cysteine-dependent aspartate-specific proteases-1, Caspase-1)-IL-1β 轴相关蛋白及炎性因子的表达均显著下调, 实现抗炎效果, 保护软骨^[48]。p38 MAPK 上游关键信号分子包括小窝蛋白-1(Caveolin-1), 这是一个和软骨损害程度相关的分子, 在 p38 MAPK 信号通路的激活中扮演重要角色^[49]。艾灸能有效下调 Caveolin-1 蛋白表达, 进而抑制 p38 MAPK 信号通路的激活, 减弱炎性因子分泌能力^[50]。艾灸治疗后 Caveolin-1、p38 MAPK、MMP-13 蛋白表达下调, 该研究者认为 Caveolin-1/p38 MAPK 信号通路可能是艾灸防治 KOA 的机制之一^[51]。艾灸干预后, 滑膜细胞 MAPK 通路上大量信号分子的表达也显著下调, 说明艾灸能够有效调控滑膜细胞 MAPK 信号通路, 发挥抗炎作用^[52]。

2.4 PD-1/PD-L1 通路

PD-1/PD-L1 通路是调控免疫和炎症反应的重要途径, 能够调节 T 细胞活化并减少炎性因子释放^[53]。RA 家兔经艾灸治疗后 IL-2、IL-17、可溶性型 PD-1(sPD-1) 水平降低而细胞膜型 PD-L1(mPD-L1) 表达升高, 表明艾灸可能通过 PD-1/PD-L1 通路调控 sPD-1 和 mPD-L1 的表达, 减少炎性因子释放, 达到抗炎效果^[54]。此外, 艾灸还显著降低 IL-2、IL-17、IFN-γ 水平, 减少了 T 细胞信号转导分子 p56lck 和 p59fyn 的含量, sPD-1 水平降低, mPD-L1 表达升高, 同时 NF-κB 通路相关分子 IKK 和 NF-κB p65 的表达也有所下降, 这些结果表明, 艾灸通过 PD-1/PD-L1 通路能够抑制 T 细胞活化和调控 NF-κB 通路, 发挥抗炎作用^[55]。

2.5 AMPK/ULK1 通路

AMPK/ULK1 通路是调控细胞代谢、能量平衡和自噬的重要信号通路。其激活可提高自噬水平, 减轻炎症反应^[56]。通过对艾灸组、阳性药物对照组和自噬抑制的实验结果, 发现艾灸可能通过激活 AMPK/ULK1 通路, 增强自噬, 从而减轻关节炎的炎症反应^[57]。

3 艾灸调控免疫细胞功能

先天和适应性免疫细胞能够通过释放各种炎性因子从而介导炎性反应并作用于骨代谢, 影响骨科疾病的发生发展^[58]。因此调节免疫细胞能够减轻炎性反应, 利于骨病的恢复。目前调控免疫细胞主要集中在巨噬细胞、T 细胞等, 具体如下。

3.1 巨噬细胞

巨噬细胞(macrophages)是一类重要的免疫细胞, 它们参与免疫调节、炎症反应以及组织修复等多种方式来保护机体免受感染和损伤。在特定微环境刺激下, 巨噬细胞可极化为不同的功能表型, 主要分为 M1 型和 M2 型。M1 型主要表现为促炎作用, 能够增强吞噬、氧化爆发和抗菌活性, 分泌促炎因子如 IL-6、IL-12、IL-23、IL-1β 和 TNF-α 等, 表达表面标志物 CD86; M2 型主要表现为抗炎、细胞修复和组织重塑, 分泌抗炎因子如 IL-10 等, 表达表面标志物 CD206^[59]。在 KOA+ 艾灸组中抗炎因子 IL-10、CD206 表达显著升高; 在

RA+艾灸组中促炎因子 IL-1 β 、CD86 表达显著降低,这说明艾灸可能通过调节 M1、M2 两种巨噬细胞极化影响炎性因子,从而调控炎症反应,达到治疗效果^[60]。研究还显示,艾灸可下调 KOA 大鼠 CD68 $^{+}$ 细胞含量以及单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP1)、IL1- β 蛋白表达,表明其通过调控巨噬细胞的浸润来实现抗炎效应并缓解疼痛^[61]。

3.2 T 细胞

T 细胞来源于胚胎时期的骨髓造血干细胞,在胸腺激素的诱导下分化成熟,形成具有免疫活性的 T 细胞^[62]。其中能够分泌炎性因子的 T 细胞主要包括辅助性 T(Th) 细胞亚群以及调节性 T(Treg) 细胞。Th1 细胞主要分泌促炎性因子如 IL-6、干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)、TNF- α 等, Th2 细胞分泌抗炎因子 IL-10 等, Th17 细胞主要分泌 IL-17、IL-22, Treg 细胞分泌多种抗炎细胞因子如 IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 IL-35 等。这些细胞通过分泌炎性因子来介导免疫反应和炎症反应。然而,过度的炎症反应会导致组织损伤和疾病的发生。

艾灸组大鼠血清中 Treg 比例、IL-10、TGF- β 1 含量升高, Th17 百分比降低, 说明艾灸能够调节 Th17/Treg 平衡, 促进 IL-10、TGF- β 1 的分泌, 从而缓解 RA^[63]。灸法可恢复 Th1/Th2 平衡, 调控炎症反应, 改善肝肾亏虚型膝骨关节炎患者的临床症状^[64]。

4 艾灸调控细胞自噬水平

早在 1963 年 Christian de Duve 发现并提出自噬 (autophagy), 即真核细胞在自相关基因 (autophagy related gene, Atg) 的调控下利用溶酶体降解自身细胞质蛋白和受损细胞器的过程^[65]。炎性反应用于细胞自噬具有双重作用, 一方面炎症能够诱导细胞自噬的发生, 维持细胞内稳定; 另一方面, 被激活的自噬通过调节细胞的旁分泌功能, 对细胞外炎性环境进行调控^[66-67]。过度的炎性反应则会增加细胞凋亡从而抑制自噬活性^[68]。自噬过程中的关键蛋白包括微管相关蛋白轻链 3-II (microtubule associated protein light chain 3-II, LC3-II) 和 Beclin-1, 它们能够反应自噬的发

生与活性^[69]。采用艾灸治疗 AA 大鼠, 检测结果显示 IL-2 含量降低以及滑膜组织中 Beclin-1、LC3-II 蛋白表达下调, 这说明艾灸可以通过抑制细胞自噬活性, 发挥抗炎功能缓解疾病^[70]。艾灸能减少大鼠血清 IL-1、TNF- α 含量及磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 1 (phosphorylation mammalian target of rapamycin 1, p-mTORC1) 蛋白表达量, 反之细胞凋亡相关蛋白表达上调、自噬小体增加; 以上数据表明艾灸增强滑膜细胞自噬活性, 减少凋亡, 改善关节局部炎性反应, 实现治疗目的^[71]。

5 艾灸调控下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPAA) 是一个复杂的生理调节系统, 涉及下丘脑、脑垂体和肾上腺这 3 个主要部分, 它们之间通过激素的相互作用和反馈机制来共同调节机体的应激反应、炎症反应、免疫功能等多种生理过程。生理状态下, HPAA 主要的调节激素促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotropic hormone, ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH)、糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 等能够参与调节骨相关细胞的炎症反应维持骨稳态。反之, HPAA 受损会导致炎性反应失调、骨代谢失衡, 增加骨质疏松症、骨折以及炎性骨丢失疾病的发病风险^[72]。与模型组比较, 3 种类型艾灸组 RA 家兔促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin-releasing factor, CRF)、皮质酮 (corticosterone, CS) 含量显著降低, ACTH 含量显著升高, 这说明不同灸法均有明显的抗炎效应, HPAA 可能是艾灸发挥抗炎效应的重要机制之一^[73]。通过观察每组大鼠在 0 点、6 点、12 点、18 点这 4 个点位分泌的血浆皮质酮 (corticosterone, CORT)、ACTH、CRF 的含量, 总结出艾灸能够调整 HPAA 各项节律指标, 进而发挥抗炎作用, 缓解 RA 的症状^[74]。通过检测大鼠艾灸前后夜间 ACTH、CS 含量变化与其前期研究结果相结合^[75], 发现艾灸可能通过双向调节 HPAA 节律紊乱, 控制炎症反应。

6 结论与展望

本文综合梳理了关于艾灸调控炎性反应以治疗骨相关疾病的文献, 发现艾灸通过作用于多

种炎性机制来实现对骨相关疾病的治疗目标。而这些炎性机制在不同疾病中,既展现出一定的共性,又存在各自的独特性与差异性。总的来说,艾灸能够介导促炎因子、抑炎因子及相关介质,有效控制炎症反应。具体来看(见图 1),艾灸调控相关通路介导炎性因子及介质发挥抗炎效应治疗骨相关疾病,如调控 PD-1/PD-L1、AMPK/ULK1 通路以及细胞自噬、HPA 轴治疗 RA;调控 JAK/STAT、MAPK 信号通以及巨噬细胞、T 细胞治疗 RA、KOA;调控 NF-κB 通路治疗 RA、KOA、ONFH;调控炎性介质治疗 RA、KOA、OP、ONFH、骨折;直接调控炎性因子治疗 RA、KOA、OP、ONFH、骨折。艾灸主要是通过抑制 NF-κB、JAK/STAT、MAPK、PD-1/PD-L1 信号通路的激活以及调控巨噬细胞极化与浸润、T 细胞的分泌功能,影响炎性因子的生成;直接或间接(激活 AMPK/ULK1 通路)调节细胞自噬活性,可以有效降低炎症的程度。此

外,艾灸还可调节 HPA 轴来影响相关激素(如 ACTH、CRH 等)的分泌及其节律性,从而达到抗炎的目的。

炎症反应参与骨形成与骨破坏、骨再生的过程,在骨病的发生发展中起着重要的作用。研究显示,骨折发生时,炎症环境中促炎因子的增加会影响骨膜祖细胞的有效招募及分化,延缓骨愈合速度^[76]。另外,作为炎症过程中的重要分子,IL-6、TNF-α 等促炎因子刺激成骨细胞分泌骨细胞核因子-κB 配体受体激活因子(receptor activator of nuclear factor-κB ligand, RANKL)^[77],而 RANKL 信号是破骨细胞活性的诱导剂,即促炎因子可以诱导核因子-κB 受体活化因子(receptor activator of nuclear factor-κB, RANK)-RANKL 信号传导,促进破骨细胞成熟分化^[78];同时,它们也能通过独立于 RANKL 的机制抑制成骨细胞的活性,进而造成骨质破坏、丢失,引起炎症性骨病、

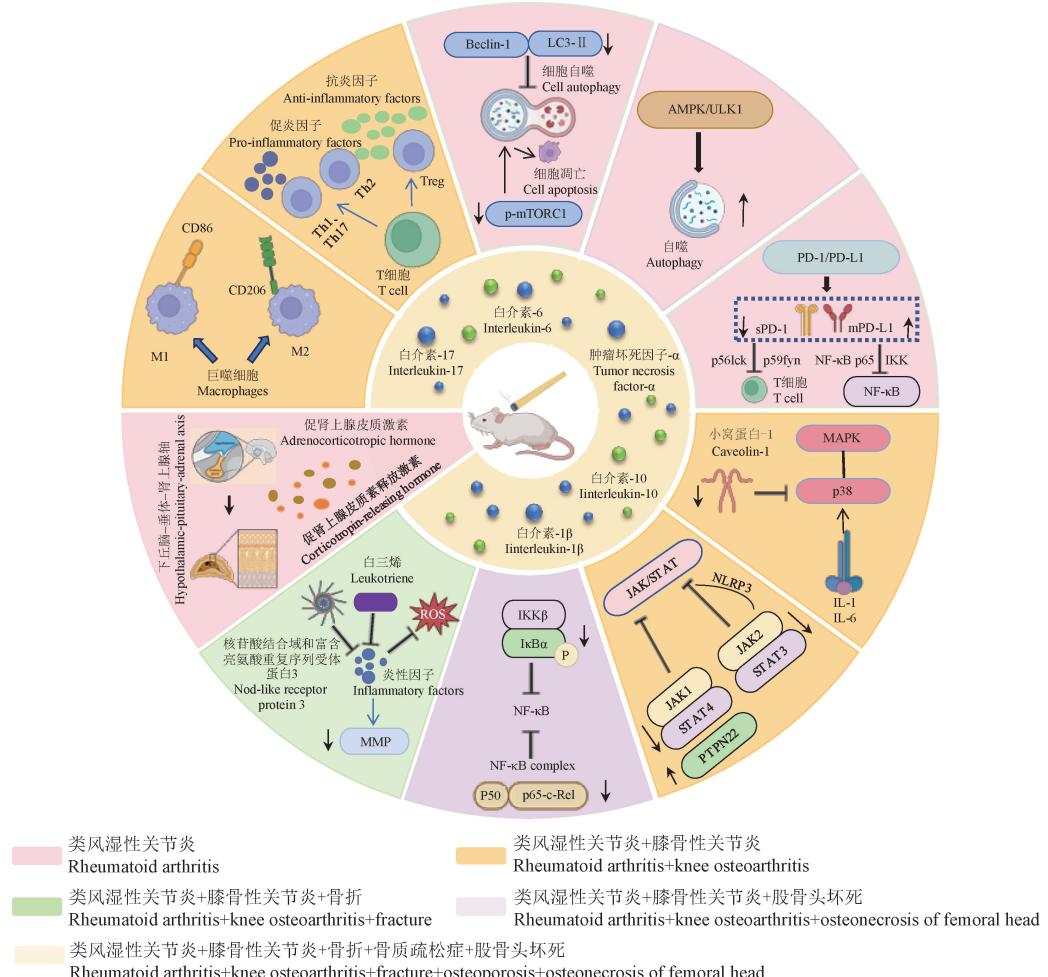


图 1 艾灸治疗骨相关疾病的抗炎机制的异同点

Figure 1 Similarities and differences in anti-inflammatory mechanisms of moxibustion for bone-related diseases

骨质疏松症等^[79]。此外,这些促炎因子还能激活MMPs,加速关节软骨的降解与破坏,发展成OA^[80]。

炎症反应不仅是骨组织受损时的早期防御反应,更是连接多种病理生理过程的核心环节。具体而言,炎症反应与氧化应激、细胞凋亡、代谢调控、肠道菌群等多种机制相关联。事实上,已有多项研究从骨代谢、细胞凋亡、肠道菌群等方面探讨艾灸对骨病的治疗机制。如艾灸通过调控骨形成与骨破坏间的平衡防治RA后期骨侵蚀^[81],单一抑制破骨细胞分化能够减轻OP^[82];艾灸调控细胞凋亡能有效减轻KOA^[83]、ONFH^[84];艾灸通过调节肠道菌群结构及组成、减少致病菌的相对丰度发挥软骨保护作用减轻OA^[85]、降低骨密度防治OP^[86]、抑制炎症缓解RA^[87]。因此,在艾灸改善炎症反应及其他病理反应相关的机制上,研究炎症反应及其与多种机

制的相互作用,对于揭示艾灸治疗骨相关疾病的作用机制具有重要的意义。这不仅有助于深入了解艾灸的治疗机制,还可以为优化治疗方案、提高治疗效果和预防疾病复发提供新的思路和方法。

综上,虽然众多学者从炎症反应方面对艾灸治疗骨病的机制进行了研究(表1),但是目前相关机制仍不够明晰。因此,未来的实验中我们可以借助多种现代技术方法以深入了解和验证艾灸的抗炎机制,如通过基因测序、蛋白质组学等技术揭示更多相关基因和炎性蛋白的表达变化;运用网络药理学方法构建与艾灸治疗骨相关疾病抗炎机制密切相关的药物-靶标-通路网络,深入整合艾灸在缓解炎症方面的作用机理。这些新技术方法的应用拟为艾灸治疗骨相关疾病提供新的思路和策略,以期更好地为临床治疗骨病提供全新的方向,为人类的骨骼健康保驾护航。

表1 艾灸治疗骨相关疾病的抗炎机制

Table 1 Anti-inflammatory mechanism of moxibustion in treating bone-related diseases

疾病种类 Disease type	艾灸类型 Type of moxibustion	穴位 Acupoints	作用效果 Effect	作用机制 Mechanisms of action
股骨头坏死 Osteonecrosis of femoral head	温针灸 Warm needle moxibustion	ST31、GB29、GB34、GB39、ST36、RN4、ST34、SP6、SP12、KI3、BL23、LR3、BL36、SP10、BL18、Ashi points、Huan Zhong	IL-1β、IL-6、TNF-α ↓	调控炎性因子 ^[15] Regulate inflammatory factors
雷火灸 Thunder-fire moxibustion		BL23、GB29、GB30、SP10	TNF-α ↓	调控炎性因子 ^[16] Regulate inflammatory factors
烙灸 Cauterization moxibustion		BL23、髋关节局部 BL23, hip joint part	IKKβ、p-IκBα、NF-κB、TNF-α、IL-6 ↓, IκBα ↑	调控NF-κB信号通路 ^[39] Regulate NF-κB signal pathway
类风湿性关节炎 Rheumatoid arthritis	温和灸 Mild moxibustion	BL23、ST36	IL-1β、IL-6、TNF-α ↓、IL-10 ↑	调控炎性因子 ^[17] Regulate inflammatory factors
	温和灸 Mild moxibustion	ST36	IL-6、IL-1β、TNF-α、IL-17、IL-23 ↓、IL-4、IL-10 ↑	调控炎性因子 ^[18] Regulate inflammatory factors
	隔花椒饼灸、隔附子饼灸 Zanthoxylum bungeanum-cake-separated moxibustion, aconite cake-separated moxibustion	BL23、ST36	IL-1β、TNF-α ↓	调控炎性因子 ^[19] Regulate inflammatory factors
	麦粒灸、隔盐灸、隔姜灸 Wheat-grain-sized moxibustion, salt-separated moxibustion, ginger-separated moxibustion	BL23、ST36、Ashi points	IL-1β、TNF-α、VEGF ↓	调控炎性因子 ^[20] Regulate inflammatory factors

续表1

疾病种类 Disease type	艾灸类型 Type of moxibustion	穴位 Acupoints	作用效果 Effect	作用机制 Mechanisms of action
隔盐灸、无瘢痕灸、隔姜灸 Salt-separated moxibustion, non-scarring moxibustion, ginger-separated moxibustion	BL23、ST36、Ashi points	Ashi	RF、CRP、ESR、LTB-4、IL-17、TNF- α 、MMP-9 ↓	调控炎性因子 ^[31] Regulate inflammatory factors
温和灸、直接灸、隔姜灸 Mild mox., direct moxibustion, ginger-separated moxibustion	BL23、ST36		NF- κ B p65、NF- κ B p50、IKK ↓	调控 NF- κ B 信号通路 ^[34] Regulate NF- κ B signal pathway
直接灸 Direct moxibustion	BL23、ST36		TNF- α 、IL-1 β 、CXCL12 mRNA、CXCR4 mRNA、NF- κ B p65 mRNA、I κ B α mRNA ↓	调控 NF- κ B 信号通路 ^[35] Regulate NF- κ B signal pathway
艾炷灸 Moxa cone moxibustion	BL23、ST36		IL-1 β 、IL-18、NLRP3、JAK2、STAT3 mRNA ↓	调控 JAK-STAT 信号通路 ^[43] Regulate JAK-STAT signal pathway
小艾炷灸 Small moxa cone moxibustion	BL23、ST36		JAK1、STAT4 mRNA ↓、PTPN22 ↑	调控 JAK-STAT 信号通路 ^[45] Regulate JAK-STAT signal pathway
艾粒灸 Moxa moxibustion	BL23		细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶、即时早期基因(原癌基因)、表皮生长因子受体、p38 丝裂原激活的蛋白激酶、细胞外信号调节激酶、c-Jun 氨基末端激酶、MAPK 激酶、MAPKK 激酶、CAMP 反应序列结合蛋白 ↓ Cyclin, Cdk4, c-Fos, EGFR, p38 MAPK, extracellular signal-regulated kinase (ERK), c-Jun N-terminal kinase, MAPK kinase, MAPKK kinase, CAMP-response element binding protein ↓	调控 MAPK 信号通路 ^[52] Regulate MAPK signal pathway
艾粒灸 Moxa moxibustion	BL23、ST36		IL-2、IL-17、sPD-1 ↓、mPD-L1 ↑	调控 PD-1/PD-L1 信号通路 ^[54] Regulate PD-1/PD-L1 signal pathway
艾粒灸 Moxa moxibustion	BL23、ST36		IL-2、IL-17、IFN- γ 、p56lck、p59fny、sPD-1、IKK、NF- κ B p65 ↓、mPD-L1 ↑	调控 PD-1/PD-L1 信号通路 ^[55] Regulate PD-1/PD-L1 signal pathway
温和灸 Mild moxibustion	RN4、ST36		AMP、AMPK、VPS34、ULK1、Atg13 mRNA ↑	调控 AMPK/ULK1 信号通路 ^[57] Regulate AMPK/ULK1 signal pathway
温和灸 Mild moxibustion	ST36		IL-1 β 、CD86 ↓	调控免疫系统 ^[60] Regulate the immune system
温和灸 Mild moxibustion	BL23、ST36		Treg%、IL-10、TGF- β 1 ↑、Th17% ↓	调控免疫系统 ^[63] Regulate the immune system
温和灸 Mild moxibustion	RN4、ST36		IL-2、Beclin-1、LC3-II ↓	调控细胞自噬 ^[70] Regulate cellular autophagy

续表1

疾病种类 Disease type	艾灸类型 Type of moxibustion	穴位 Acupoints	作用效果 Effect	作用机制 Mechanisms of action
温和灸 Mild moxibustion		RN4、ST36	IL-1、TNF- α 、p-mTORC1 ↓, Caspase-3、Fas、FasL、自噬小体↑ IL-1、TNF- α 、p-mTORC1 ↓, Caspase-3、Fas、FasL, autophagosome ↑	调控细胞自噬 ^[71] Regulate cellular autophagy
温和灸、直接灸、隔姜灸 Mild moxibustion、direct moxibustion、ginger-separated moxibustion		BL23、ST36	CRF、CS ↓, ACTH ↑	调控 HPA 轴 ^[73] Regulate HPA axis
麦粒灸 Wheat-grain-sized moxa		BL23、ST36	CORT ↑, ACTH, CRF ↓	调控 HPA 轴 ^[74] Regulate HPA axis
麦粒灸 Wheat-grain-sized moxa		BL23、ST36	夜间 ACTH ↑, CS ↓ At night ACTH ↑, CS ↓	调控 HPA 轴 ^[75] Regulate HPA axis
膝骨性关节炎 Knee osteoarthritis	艾灸箱 Moxibustion box	EX-LE4、ST35、EX-LE2、SP10、ST34、ST36、Ashi points	TNF- α 、IL-1 β ↓	调控炎性因子 ^[21] Regulate inflammatory factors
温针灸 Warm needle moxibustion		EX-LE2、EX-LE4、ST35	NLRP3、IL-1 β 、IL-18、MMP-3、MMP-13 ↓	调控炎性因子 ^[25-26] Regulate inflammatory factors
热敏灸 Heat-sensitive moxibustion		ST35	IL-1 β 、NF- κ B p65/p50 ↓	调控 NF- κ B 信号通路 ^[36] Regulate NF- κ B signal pathway
温针灸 Warm needle moxibustion		ST35、EX-LE4、SP10、ST34、ST36、GB34、SP9	IL-1 β 、IL-6、TNF- α ↓	调控 NF- κ B 信号通路 ^[37] Regulate NF- κ B signal pathway
温针灸 Warm needle moxibustion		EX-LE2、EX-LE4、ST35、ST36	IL-6、TNF- α 、MMP-9、p-JAK2/JAK2、p-STAT3/STAT3 ↓	调控 JAK-STAT 信号通路 ^[42] Regulate JAK-STAT signal pathway
温和灸 Mild moxibustion		EX-LE4、ST35、GB34、ST36	p38 MAPK、NLRP3、Caspase-1、ASC、GSDMD、GSDMD-N、MMP13、ADAMTS5、IL-1 β 、IL-18 ↓	调控 MAPK 信号通路 ^[48] Regulate MAPK signal pathway
温和灸 Mild moxibustion		ST35、ST36	Caveolin-1、p38 MAPK ↓	调控 MAPK 信号通路 ^[50] Regulate MAPK signal pathway
四逆汤饼灸 Simi decoction cake moxibustion		EX-LE2、EX-LE4、ST35	Caveolin -1、p38 MAPK、MMP-13 ↓	调控 MAPK 信号通路 ^[51] Regulate MAPK signal pathway
温和灸 Mild moxibustion		ST36	IL-10、CD206 ↑	调控免疫系统 ^[60] Regulate the immune system
温针灸 Warm needle moxibustion		ST35、ST36	CD68 ⁺ 、MCP1、IL1- β ↓	调控免疫系统 ^[61] Regulate the immune system
壮医药线点灸 Zhuang-medicine-thread moxibustion		EX-LE4、ST35、BL23、BL18、RN6、GB33、Ashi points	IL-6 ↓, IL-10 ↑	调控免疫系统 ^[64] Regulate the immune system
骨质疏松症 Osteoporosis	艾炷灸 Moxa cone moxibustion	DU4、DU14、BL11、BL23、BL20、ST36	TNF- α mRNA、TNF- α ↓	调控炎性因子 ^[23] Regulate inflammatory factors
	温针灸 Warm needle moxibustion	BL23	TNF- α 、IL-6 ↓	调控炎性因子 ^[24] Regulate inflammatory factors
骨折 Fracture	温针灸 Warm needle moxibustion	KI5、KI6、SP4、KI2、ST36、SP6	IL-6、CRP、PCT ↓	调控炎性因子 ^[22] Regulate inflammatory factors

续表1

疾病种类 Disease type	艾灸类型 Type of moxibustion	穴位 Acupoints	作用效果 Effect	作用机制 Mechanisms of action
雷火灸 Thunder-fire moxibustion		RN8、RN6、RN4、KI1、SP10、EX-LE4、GB34、Ashi points	PGE2、LTC4、AOPP、MDA ↓、GSH-Px ↑	调控炎性因子 ^[30] Regulate inflammatory factors

参考文献:

- [1] 刘飞, 常文杰, 张永奎, 等. 骨科疾病的影响因素及基于中医体质理论的研究 [J]. 世界中医药, 2023, 18(22): 3277-3282.
- LIU F, CHANG W J, ZHANG Y K, et al. Influencing factors of orthopedic diseases and study based on traditional Chinese medicine constitution theory [J]. World Chin Med, 2023, 18(22): 3277-3282.
- [2] HARVEY N, DENNISON E, COOPER C. Osteoporosis: impact on health and economics [J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(2): 99-105.
- [3] FINCKH A, GILBERT B, HODKINSON B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2022, 18(10): 591-602.
- [4] FANG L, XIA C, XU H, et al. Defining disease progression in Chinese mainland people: Association between bone mineral density and knee osteoarthritis [J]. J Orthop Translat, 2020, 26: 39-44.
- [5] 吕红芝, 陈伟, 张晓琳, 等. 中国居民骨折发病率流行病学调查设计 [J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(4): 485-487.
- LYU H Z, CHEN W, ZHANG X L, et al. Epidemiological survey design of fracture incidence in China residents [J]. J Hebei Med Univ, 2015, 36(4): 485-487.
- [6] ZHAO D W, YU M, HU K, et al. Prevalence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: results from a nationally representative survey [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(21): 2843-2850.
- [7] SCANZELLO C R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2017, 29(1): 79-85.
- [8] 王言, 吴虹, 邓然, 等. 关节滑膜炎性微环境对类风湿关节炎发生发展作用的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(6): 754-759.
- WANG Y, WU H, DENG R, et al. Research progress of synovial microenvironment in rheumatoid arthritis [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(6): 754-759.
- [9] 胡康一, 曹林忠, 万超超, 等. NLRP3 炎性小体在激素性股骨头坏死骨代谢及其稳态中的作用 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(5): 701-706.
- HU K Y, CAO L Z, WAN C C, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the bone metabolism and homeostasis of steroid-induced femoral head necrosis [J]. Chin J Osteoporos, 2023, 29(5): 701-706.
- [10] REDLICH K, SMOLEN J S. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(3): 234-250.
- [11] MARUYAMA M, RHEE C, UTSUNOMIYA T, et al. Modulation of the inflammatory response and bone healing [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 386.
- [12] 陈瑜, 贾叶娟, 吕九亨, 等. 不同刺灸法治疗膝骨关节炎的临床疗效观察 [J]. 针刺研究, 2020, 45(7): 569-573.
- CHEN Y, JIA Y J, LÜ J H, et al. Comparision of therapeutical effect of different acupuncture methods for knee osteoarthritis [J]. Acupunct Res, 2020, 45(7): 569-573.
- [13] 罗业浩, 方刚, 许栋涵, 等. 灸法治疗类风湿关节炎的临床研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(16): 4113-4119.
- LUO Y H, FANG G, XU D H, et al. Clinical research progress of moxibustion in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Chin J Gerontol, 2022, 42(16): 4113-4119.
- [14] 徐道明, 刘静, 朱璐, 等. 艾灸“肝俞”“肾俞”对骨质疏松大鼠肌肉骨骼的影响 [J]. 针刺研究, 2022, 47(7): 605-610.
- XU D M, LIU J, ZHU L, et al. Effect of moxibustion of “Ganshu” (BL18) and “Shenshu” (BL23) on musculoskeletal interaction in osteoporosis rats [J]. Acupunct Res, 2022, 47(7): 605-610.
- [15] 张欣凯, 郭永昌, 马家宾, 等. 温针灸治疗中期股骨头缺血性坏死的疗效观察及对炎症因子水平和血流动力学的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(10): 1001-1005.
- ZHANG X K, GUO Y C, MA J B, et al. Observation on the efficacy of warm acupuncture in the treatment of mid-stage avascular necrosis of the femoral head and its effects on inflammatory factor levels and hemodynamics [J]. Shanghai J Acupunct Moxibust, 2022, 41(10): 1001-1005.
- [16] 吴燕, 曾政, 何敏, 等. 雷火灸辅助治疗股骨头缺血性坏死的疗效及对外周血 TNF-α、VEGF 水平的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(6): 753-757.
- WU Y, ZENG Z, HE M, et al. Efficacy of thunder-fire wonder moxibustion as adjuvant treatment for ischemic

- necrosis of femoral head and its effect on peripheral blood TNF- α and VEGF levels [J]. Shanghai J Acupunct Moxibust, 2020, 39(6): 753–757.
- [17] 梁慧, 朱艳, 张敏, 等. 艾灸对佐剂性关节炎大鼠膝关节滑膜细胞超微结构及血清细胞因子的影响 [J]. 中国针灸, 2023, 43(3): 317–321.
- LIANG H, ZHU Y, ZHANG M, et al. The effects of moxibustion on the ultrastructure of synovial cells and serum cytokines in adjuvant arthritis rats [J]. Chin Acupunct Moxibust, 2023, 43(3): 317–321.
- [18] HAO F, WANG Q, LIU L, et al. Effect of moxibustion on autophagy and the inflammatory response of synovial cells in rheumatoid arthritis model rat [J]. J Tradit Chin Med, 2022, 42(1): 73–82.
- [19] LEI X, CHENG S, PENG H, et al. Anti-inflammatory effect of *Zanthoxylum bungeanum*-cake-separated moxibustion on rheumatoid arthritis rats [J]. Afr J Trad Compl Alt Med, 2016, 13(1): 45.
- [20] LIAO C, TAO S, XIONG Y, et al. The effects and potential mechanisms of moxibustion for rheumatoid arthritis-related pain: a randomized, controlled trial [J]. J Pain Res, 2023, 16: 1739–1749.
- [21] 陈瑜, 王锐卿, 刘敬萱, 等. 艾灸对膝骨关节炎患者炎性因子及氧化应激因子的影响: 随机对照研究 [J]. 中国针灸, 2020, 40(9): 913–917.
- CHEN Y, WANG R Q, LIU J X, et al. Effect of moxibustion on inflammatory factors and oxidative stress factors in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial [J]. Chin Acupunct Moxibust, 2020, 40(9): 913–917.
- [22] 王茱蕾, 周叶, 温鑫柱. 温针灸对跟骨关节内骨折后患者骨折愈合的疗效以及血清 IL-6、CRP、PCT 水平的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(8): 205–208.
- WANG M L, ZHOU Y, WEN X Z. The efficacy of warm acupuncture on fracture healing in patients after surgical fixation of calcaneal intra-articular fractures and its effects on serum levels of IL-6, CRP, and PCT [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2021, 48(8): 205–208.
- [23] 萨仁, 王富春, 池岛乔. 针灸治疗实验性骨质疏松症对肿瘤坏死因子基因表达的影响 [J]. 针刺研究, 2004, 29(2): 140–144.
- SA R, WANG F C, CHI D Q. TNF α expression was suppressed by acupuncture in experimental osteoporosis rats [J]. Acupunct Res, 2004, 29(2): 140–144.
- [24] 张璟婷, 薄化君, 陈柯村. 温针灸肾俞穴治疗绝经后骨质疏松症的疗效观察 [J]. 新疆医科大学学报, 2023, 46(7): 961–965.
- ZHANG J T, BO H J, CHEN K C. Observation on curative effect of warm acupuncture at Shenshu point in treatment of postmenopausal osteoporosis [J]. J Xinjiang Med Univ, 2023, 46(7): 961–965.
- [25] 李龙, 刘君伟, 王铎, 等. 温针灸对兔膝骨关节炎软骨组织中 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 表达的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2023, 45(1): 85–91.
- LI L, LIU J W, WANG D, et al. Study on the effect of warm acupuncture and moxibustion on the expression of NLRP3, IL-1 β and IL-18 in cartilage of rabbits knee osteoarthritis [J]. J Ningxia Med Univ, 2023, 45(1): 85–91.
- [26] 武永利, 李龙, 刘君伟, 等. 温针灸抑制 NLRP3 炎症小体激活改善兔膝骨关节炎的软骨损伤 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(20): 3202–3208.
- WU Y L, LI L, LIU J W, et al. Warm-needling moxibustion inhibits NLRP3 inflammasome activation and improves cartilage injury in a rabbit model of knee osteoarthritis [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2023, 27(20): 3202–3208.
- [27] OMOTE K, KAWAMATA T, NAKAYAMA Y, et al. Effects of a novel selective agonist for prostaglandin receptor subtype EP4 on hyperalgesia and inflammation in monoarthritic model [J]. Anesthesiology, 2002, 97(1): 170–176.
- [28] 张其镇, 苗雨, 王大力, 等. 独活寄生汤配合温针灸治疗风寒湿痹型膝骨关节炎患者的疗效及对血清疼痛介质、炎症介质、白三烯的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 153–158.
- ZHANG Q Z, MIAO Y, WANG D L, et al. Efficacy of Duohuo Jisheng Tang combined with warm acupuncture in treating patients with wind-cold dampness-type knee osteoarthritis and effect on serum pain mediators, inflammatory mediators and leukotrienes [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2018, 24(18): 153–158.
- [29] 李志刚, 曾祥锐, 曹哲铭. 逐瘀通络法对桡骨远端骨折患者锁定加压钢板内固定术后早期康复的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(6): 784–789.
- LI Z G, ZENG X Y, CAO Z M. Intervention effect of removing blood stasis and dredging collaterals method on early recovery after locking compression plate internal fixation [J]. Chin J Surg Integr Tradit West Med, 2022, 28(6): 784–789.
- [30] 赵双燕, 吴方兴, 董亚乐, 等. 雷火灸疗法对下肢骨折术后患者的作用效果 [J]. 河南医学研究, 2024, 33(4): 735–739.
- ZHAO S Y, WU F X, DONG Y L, et al. Effect of thunder fire moxibustion therapy in patients with lower limb fractures after surgery [J]. Henan Med Res, 2024, 33(4): 735–739.
- [31] 唐洁, 武平, 余泽芸, 等. 艾灸对类风湿关节炎患者血清中白三烯 B4、基质金属蛋白酶-9 的影响 [J]. 针刺研究, 2023, 48(5): 488–493.

- TANG J, WU P, YU Z Y, et al. The effects of moxibustion on serum levels of leukotriene B4 and matrix metalloproteinase-9 in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Acupunct Res*, 2023, 48(5): 488–493.
- [32] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 209.
- [33] 徐影杰, 姚小强, 郑先丽, 等. 基于 NF-κB 信号通路探讨针灸干预类风湿关节炎的作用机制研究进展 [J]. 按摩与康复医学, 2022, 13(17): 50–54, 60.
- XU Y J, YAO X Q, ZHENG X L, et al. Research progress on mechanism of acupuncture and moxibustion intervention in rheumatoid arthritis based on NF-κB signaling pathway [J]. *Chin Manip Rehabil Med*, 2022, 13(17): 50–54, 60.
- [34] 吴菲, 杨涵棋, 张耀, 等. 不同灸法对实验类风湿性关节炎模型滑膜细胞 NF-κB 信号通路的影响 [J]. 吉林中医药, 2014, 34(12): 1277–1279.
- WU F, YANG H Q, ZHANG Y, et al. Effect of different types of moxibustion intervention on NF-κB signaling pathway of rabbits with rheumatoid arthritis [J]. *Jilin J Tradit Chin Med*, 2014, 34(12): 1277–1279.
- [35] 陈俊, 路晓清, 席东来, 等. 艾灸对实验性 RA 家兔滑膜组织 CXCL12/CXCR4-NF-κB 信号通路的影响 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 248–253.
- CHEN J, LU X Q, XI D, et al. Effects of moxibustion on the CXCL12/CXCR4-NF-κB signaling pathway in synovial tissue of experimental rheumatoid arthritis rabbits [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2023, 34(1): 248–253.
- [36] 章海凤, 潘毅, 陈树涛, 等. 基于 NF-κB 信号通路探讨热敏灸治疗膝骨性关节炎兔模型的效应机制 [J]. 江西中医药, 2017, 48(12): 48–52.
- ZHANG H F, PAN Y, CHEN S T, et al. Based on NF-κB signaling pathway, the mechanism of heat-sensitive moxibustion in the treatment of knee osteoarthritis rabbit model was discussed [J]. *Jiangxi J Tradit Chin Med*, 2017, 48(12): 48–52.
- [37] 孙桂芳, 张雪锋, 茅瑜, 等. 温针灸治疗轻中度膝骨关节炎疗效观察及其对 TLR4/NF-κB 信号通路的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(12): 1452–1457.
- SUN G F, ZHANG X F, MAO Y, et al. Therapeutic observation of needle warming moxibustion for mild-to-moderate knee osteoarthritis and its effect on TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. *Shanghai J Acupunct Moxibust*, 2021, 40(12): 1452–1457.
- [38] JIMI E, TAKAKURA N, HIURA F, et al. The role of NF-κB in physiological bone development and inflammatory bone diseases: is NF-κB inhibition “killing two birds with one stone” [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1636.
- [39] 徐玉娟, 刘园园, 陶莹, 等. 烙灸对兔激素性股骨头坏死组织中 IKKβ、IκBα 表达的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2024, 46(5): 440–445, 452.
- XU Y J, LIU Y Y, TAO Y, et al. The effects of moxibustion on the expression of IKKβ and IκBα in tissues of rabbits with steroid-induced avascular necrosis of the femoral head [J]. *J Ningxia Med Univ*, 2024, 46(5): 440–445, 452.
- [40] SARAPULTSEV A, GUSEV E, KOMELKOVA M, et al. JAK-STAT signaling in inflammation and stress-related diseases: implications for therapeutic interventions [J]. *Mol Biomed*, 2023, 4(1): 40.
- [41] WANG W, HAN X, ZHAO T, et al. AGT, targeted by miR-149-5p, promotes IL-6-induced inflammatory responses of chondrocytes in osteoarthritis via activating JAK2/STAT3 pathway [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2020, 38(6): 1088–1095.
- [42] 张艳玲, 刘君伟, 李春, 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨温针灸改善膝关节骨关节炎兔软骨损伤的机制 [J]. 针刺研究, 2022, 47(12): 1088–1094.
- ZHANG Y L, LIU J W, LI C, et al. Warm acupuncture stimulation improves cartilage damage and motor function by regulating JAK2/STAT3 signaling pathway in rabbits with knee osteoarthritis [J]. *Acupunct Res*, 2022, 47(12): 1088–1094.
- [43] 席东来, 杨慎峭, 王焱, 等. 艾灸在 NLRP3 炎性小体表达下对佐剂性关节炎家兔膝关节滑膜组织 JAK2-STAT3 信号通路的影响 [J]. 针刺研究, 2022, 47(12): 1095–1100.
- XI D L, YANG S Q, WANG Y, et al. Effects of moxibustion on the JAK2-STAT3 signaling pathway in synovial tissue of adjuvant arthritis rabbits under NLRP3 inflammasome overexpression [J]. *Acupunct Res*, 2022, 47(12): 1095–1100.
- [44] 张晓园, 王永辉, 李艳彦, 等. JAK-STAT 信号转导通路在类风湿性关节炎中的研究进展 [J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(2): 63–65.
- ZHANG X Y, WANG Y H, LI Y Y, et al. Effects of JAK-STAT signal transduction pathway in rheumatoid arthritis [J]. *J Shanxi Coll Tradit Chin Med*, 2016, 17(2): 63–65.
- [45] 杨馨, 陈俊, 路晓清, 等. 基于 PTPN22 干扰的艾灸对实验性类风湿性关节炎家兔滑膜细胞 JAK1-STAT4 信号通路的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2023, 46(1): 25–31.
- YANG X, CHEN J, LU X Q, et al. Effect of moxibustion based on lentivirus-mediated PTPN22 interference on JAK1-STAT4 signaling pathway of experimental RA rabbits’ synovial cells [J]. *J Chengdu Univ Tradit Chin Med*, 2023, 46(1): 25–31.

- [46] ZEYEN L, SETERNES O M, MIKKOLA I. Crosstalk between p38 MAPK and GR signaling [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3322.
- [47] 陆邦超, 范晓红, 王春. p38MAPK 通路在急性坏死性胰腺炎中的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(4): 510-514.
- LU B C, FAN X H, WANG C. Research progress of p38MAPK pathway in acute necrotizing pancreatitis [J]. Med Recapitul, 2011, 17(4): 510-514.
- [48] 王甜甜. 艾灸下调 p38 MAPK 信号通路抑制软骨细胞焦亡改善大鼠膝骨关节炎的机制 [D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- WANG T T. The mechanism of moxibustion downregulating the p38 MAPK signaling pathway to inhibit chondrocyte pyroptosis and improve knee osteoarthritis in rats [D]. Hengyang: Nanhua University, 2020.
- [49] DAI S M, SHAN Z Z, NAKAMURA H, et al. Catabolic stress induces features of chondrocyte senescence through overexpression of caveolin 1: possible involvement of caveolin 1-induced down-regulation of articular chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(3): 818-831.
- [50] 任秀梅, 张楠, 邢金云, 等. 艾灸对兔膝骨关节炎软骨组织中 Caveolin-1/p38 MAPK 信号通路蛋白表达的影响 [J]. 山东医药, 2020, 60(26): 41-43.
- REN X M, ZHANG N, XING J Y, et al. Effect of moxibustion on expression of Caveolin-1/p38 MAPK signal pathway protein in cartilage tissues of rabbits with knee osteoarthritis [J]. Shandong Med J, 2020, 60(26): 41-43.
- [51] 魏文元, 王亭, 王鹏, 等. 四逆汤饼灸对兔膝骨关节炎软骨中 Caveolin-1/p38 MAPK 信号通路蛋白表达的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2024, 46(3): 259-264, 280.
- WEI W Y, WANG T, WANG P, et al. The effect of Sini decoction cake moxibustion on the expression of caveolin-1/p38 MAPK signaling pathway proteins in cartilage of rabbit knee osteoarthritis [J]. J Ningxia Med Univ, 2024, 46(3): 259-264, 280.
- [52] 杨馨, 杨慎峭, 周海燕, 等. 艾灸对实验性 RA 家兔滑膜细胞 MAPK 信号通路影响的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3): 470-474.
- YANG X, YANG S Q, ZHOU H Y, et al. The influence on MAPK signal pathway in RA synovial cell of experimental rabbits by moxibustion [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2007, 25(3): 470-474.
- [53] 赖德利. PD-1 介导艾灸调控类风湿性关节炎 T 细胞过度活化的机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- LAI D L. Mechanism of moxibustion mediated by PD-1 in regulating T cell hyperactivation in rheumatoid arthritis [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [54] 钟玉梅, 吴菲, 罗小超, 等. 基于 PD-1/PD-L1 信号通路艾灸治疗类风湿性关节炎的机制研究 [J]. 中国针灸, 2020, 40(9): 976-982.
- ZHONG Y M, WU F, LUO X C, et al. Research on the mechanisms of moxibustion in the treatment of rheumatoid arthritis based on the PD-1/PD-L1 signaling pathway [J]. Chin Acupunct Moxibust, 2020, 40(9): 976-982.
- [55] 吴菲. 艾灸调控实验性 RA 模型 T 细胞功能的 PD-1/PD-L1 机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- WU F. Study on the PD-1/PD-L1 mechanism of moxibustion in regulating T cell function in experimental rheumatoid arthritis models [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [56] HUANG Z, ZHOU X, ZHANG X, et al. Pien-Tze-Huang, a Chinese patent formula, attenuates NLRP3 inflammasome-related neuroinflammation by enhancing autophagy via the AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111814.
- [57] 刘梨, 张亮, 李鑫, 等. 艾灸对类风湿关节炎大鼠足趾关节滑膜组织 AMPK/ULK1 信号通路的影响 [J]. 针刺研究, 2022, 47(11): 1019-1024.
- LIU L, ZHANG L, LI X, et al. Effect of moxibustion on the AMPK/ULK1 signaling pathway in the synovial tissue of the toe joints of rats with rheumatoid arthritis [J]. Acupunct Res, 2022, 47(11): 1019-1024.
- [58] GUDER C, GRAVIUS S, BURGER C, et al. Osteoimmunology: a current update of the interplay between bone and the immune system [J]. Front Immunol, 2020, 11: 58.
- [59] 张浩龙, 赵瑞, 潘静, 等. 巨噬细胞极化在骨质疏松症中的研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(3): 418-423.
- ZHANG H L, ZHAO R, PAN J, et al. Research progress of macrophage polarization in osteoporosis [J]. Chin J Osteoporos, 2024, 30(3): 418-423.
- [60] 王成, 袁君, 郭彦玎, 等. 艾灸“足三里”对膝关节骨关节炎与类风湿性关节炎大鼠膝关节滑膜巨噬细胞极化的影响的比较研究 [J]. 针刺研究, 2023, 48(10): 993-1000.
- WANG C, YUAN J, GUO Y D, et al. Comparison of the effect of moxibustion at “Zusanli” (ST36) on the polarization of synovial macrophages of knee joints in rats with knee osteoarthritis and rheumatoid arthritis [J]. Acupunct Res, 2023, 48(10): 993-1000.
- [61] 郑鄭, 刘卫容, 李柏村. 温针灸通过 MCP1/CCR2 信号通路调控巨噬细胞浸润治疗膝骨关节炎的机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(5): 1252-1255.

- ZHENG Y, LIU W R, LI B C. Study on the mechanism of warm acupuncture in treating knee osteoarthritis by regulating macrophage infiltration through MCP1/CCR2 signal pathway [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(5): 1252-1255.
- [62] 张续, 郑洁, 赵莉平, 等. 骨性关节炎中 T 细胞变化和作用的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(1): 107-112, 117.
- ZHANG X, ZHENG J, ZHAO L P, et al. Research progress of T cell changes and functions in osteoarthritis [J]. Chin J Immunol, 2022, 38(1): 107-112, 117.
- [63] 霍晨露, 刘安婷, 李双, 等. 艾灸通过调节滑膜 G 蛋白偶联受体 43 和辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡改善佐剂性关节炎大鼠滑膜炎性反应 [J]. 针刺研究, 2024, 49(10): 1056-1062.
- CUI C L, LIU A T, LI S, et al. Study on the improvement of synovitis in adjuvant-induced arthritis rats by moxibustion through regulating synovial G protein-coupled receptor 43 and Th17/Treg balance [J]. Acupunct Res, 2024, 49(10): 1056-1062.
- [64] 彭彩钰, 欧阳礼, 张燕珍, 等. 壮医药线点灸治疗肝肾亏虚型膝骨关节炎的疗效观察及对血清 TGF-β1、OPG、5-HT 水平及 Th1/Th2 细胞因子平衡的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(5): 520-525.
- PENG C Y, OUYANG L, ZHANG Y Z, et al. Clinical observation on the effect of Zhuang medicine thread moxibustion in treating knee osteoarthritis of liver-kidney deficiency type and its influence on serum TGF-β1, OPG, 5-HT levels, and Th1/Th2 cytokine balance [J]. Shanghai J Acupunct Moxibust, 2023, 42(5): 520-525.
- [65] OHSYMI Y. Historical landmarks of autophagy research [J]. Cell Res, 2014, 24(1): 9-23.
- [66] BOYA P, REGGIORI F, CODOGNO P. Emerging regulation and functions of autophagy [J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(7): 713-720.
- [67] WANG Z, WANG Y, WANG Z, et al. Engineered mesenchymal stem cells with enhanced tropism and paracrine secretion of cytokines and growth factors to treat traumatic brain injury [J]. Stem Cells, 2015, 33(2): 456-467.
- [68] KAMINSKY V O, ZHIVOTOVSKY B. Free radicals in cross talk between autophagy and apoptosis [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(1): 86-102.
- [69] 刘利国, 徐超, 伊力哈木·托合提. 自噬基因在骨关节炎软骨细胞凋亡过程中的保护和平衡效应 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(20): 3231-3235.
- LIU L G, XU C, YILIHAMU T. Autophagy genes associated with chondrocyte apoptosis: protection and balancing effects [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2015, 19(20): 3231-3235.
- [70] 彭雄, 周兰, 施雨燕, 等. 艾灸对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织 Beclin-1、LC3-II 表达的影响 [J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(1): 122-127.
- PENG X, ZHOU L, SHI Y Y, et al. Effects of moxibustion on the expression of Beclin-1 and LC3-II in the synovial tissue of adjuvant-induced arthritis rats [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2024, 44(1): 122-127.
- [71] 刘梨, 张亮, 艾坤, 等. 艾灸对佐剂性关节炎大鼠足趾滑膜组织自噬和凋亡的影响 [J]. 针刺研究, 2023, 48(3): 253-258.
- LIU L, ZHANG L, AI K, et al. Effect of moxibustion on the indicators of autophagy and apoptosis in synovium of rats with adjuvant arthritis [J]. Acupunct Res, 2023, 48(3): 253-258.
- [72] 朱琴, 李平顺, 田杰祥, 等. 基于下丘脑-垂体-肾上腺-骨相关细胞轴分析肾主骨的本质 [J]. 新中医, 2020, 52(20): 13-17.
- ZHU Q, LI P S, TIAN J X, et al. Analysis of the essence of kidney governing bones based on the hypothalamus-pituitary-adrenal-bone axis [J]. New Tradit Chin Med, 2020, 52(20): 13-17.
- [73] 高秀花, 王兴丽, 刘旭光, 等. 不同灸法对类风湿关节炎家兔 HPAA 功能的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(9): 1140-1142.
- GAO X H, WANG X L, LIU X G, et al. Effects of different moxibustion on the function of HPAA in rabbits with rheumatoid arthritis [J]. J Basic Chin Med, 2015, 21(9): 1140-1142.
- [74] 马文彬, 刘旭光, 周海燕. 拂时艾灸对类风湿性关节炎大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴昼夜节律的影响 [J]. 针刺研究, 2016, 41(2): 100-107.
- MA W B, LIU X G, ZHOU H Y. Effects of chronological moxibustion on circadian rhythm activities of hypothalamus-pituitary-axis in rheumatoid arthritis rats [J]. Acupunct Res, 2016, 41(2): 100-107.
- [75] 高骏, 刘旭光, 周海燕, 等. 从 RA 大鼠夜间 ACTH、CS 水平探讨艾灸抗炎效应的 HPAA 昼夜节律基础 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(6): 515-516, 523.
- GAO J, LIU X G, ZHOU H Y, et al. Discussion on the circadian rhythm basis of anti-inflammatory effect of moxibustion from the level of ACTH and CS in RA rats at night [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2010, 16(6): 515-516, 523.
- [76] AMBROSI T H, MARECIC O, MCARDLE A, et al. Aged skeletal stem cells generate an inflammatory degenerative niche [J]. Nature, 2021, 597(7875): 256-262.
- [77] AMARASEKARA D S, YUN H, KIM S, et al. Regulation of osteoclast differentiation by cytokine networks [J]. Immune Netw, 2018, 18(1): e8.
- [78] ONO T, HAYASHI M, SASAKI F, et al. RANKL biology:

- bone metabolism, the immune system, and beyond [J]. Inflamm Regen, 2020, 40: 2.
- [79] TORRES H M, ARNOLD K M, OVIEDO M, et al. Inflammatory processes affecting bone health and repair [J]. Curr Osteoporos Rep, 2023, 21(6): 842–853.
- [80] MOLNAR V, MATIŠIĆ V, KODVANJ I, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9208.
- [81] 高梓珊, 甘君学, 郭江燕, 等. 艾灸调控 IL-17 对实验性 RA 大鼠血清 RANKL 和 TGF-β 含量的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(6): 543–547.
- GAO Z S, GAN J X, GUO J Y, et al. Adjustment of moxibustion on serum level of IL-17, RANKL and TGF-β in RA rats [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2016, 32 (6): 543–547.
- [82] 滕子忻, 欧阳建江, 陈煌, 等. 热敏灸对骨质疏松小鼠破骨细胞 PI3K/AKT/mTOR 通路的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2024, 30(7): 964–969.
- TENG Z X, OUYANG J J, CHEN H, et al. Effect of thermal moxibustion on PI3K/AKT/mTOR pathway in osteoclasts of osteoporotic mice [J]. Chin J Osteoporosis, 2024, 30(7): 964–969.
- [83] 付勇, 何阳梅, 李琳慧, 等. 热敏灸对膝骨性关节炎兔软骨病理形态及 p53、Caspase-3 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2548–2551.
- FU Y, HE Y M, LI L H, et al. Effect of heat-sensitive moxibustion on pathological morphology and expression of p53 and caspase-3 in knee osteoarthritis rabbits [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32 (10): 2548–2551.
- [84] 朱宁, 许建峰, 马奇, 等. 烙灸对激素性股骨头坏死骨细胞凋亡与 Bcl-2、Caspase-3 表达影响的实验研究 [J]. 山西中医学院学报, 2018, 19(2): 16–19.
- ZHU N, XU J F, MA Q, et al. Effect of moxibustion in Hui medicine on osteocyte apoptosis and expressions of Bcl-2 and Caspase-3 in femoral head necrosis rabbit models induced by steroid [J]. J Shanxi Coll Tradit Chin Med, 2018, 19(2): 16–19.
- [85] 富丽萍. 基于代谢组学研究艾灸通过 cAMP/PKA 通路对骨关节炎小鼠的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2024.
- FU L P. Based on metabolomics studies of the effects of moxibustion on osteoarthritis mice through the cAMP/PKA pathway [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2024.
- [86] 曹夏, 肖丽, 胡丽萍. 逆灸干预对去势骨质疏松大鼠肠道菌群结构的影响 [J]. 产业与科技论坛, 2023, 22 (9): 48–50.
- CAO X, XIAO L, HU L P. Effect of reverse moxibustion intervention on the structure of intestinal flora in ovariectomized osteoporotic rats [J]. Ind Sci Trib, 2023, 22 (9): 48–50.
- [87] 朱艳, 张敏, 赵晨. 艾灸“足三里”“肾俞”对佐剂性关节炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国针灸, 2021, 41(10): 1119–1125.
- ZHU Y, ZHANG M, ZHAO C. Effect of moxibustion at “Zusanli” (ST 36) and “Shenshu” (BL 23) on intestinal flora in adjuvant arthritis rats [J]. Chin Acupunct Moxibust, 2021, 41(10): 1119–1125.

〔收稿日期〕2024-11-16