

针刀干预对膝骨关节炎模型兔影响的 Meta 分析

徐文博¹, 汪利合², 刘林枫¹, 张文欣¹

(1. 河南中医药大学骨伤学院, 河南 郑州 450002;

2. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000)

摘要 目的:系统评价针刀干预对膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)模型兔的影响,探讨针刀治疗 KOA 的可能的作用机制。**方法:**应用计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase,收集针刀干预 KOA 模型兔的随机对照动物实验,检索时限均为建库至 2022 年 10 月 21 日。实验组采用针刀疗法干预,对照组不进行任何干预。由 2 名研究者独立筛选文献、提取数据并评价纳入研究的偏倚风险,采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。采用 STATA14.0 软件进行 Bgger's 检验,评价发表偏倚。**结果:**最终纳入 17 项研究,涉及 258 只 KOA 模型兔,实验组和对照组各 129 只。Meta 分析结果显示,针刀干预后实验组的 Lequesne MG 评分、Mankin 评分、软骨细胞凋亡率、关节液白细胞介素(interleukin, IL)-6 表达水平、关节液肿瘤坏死因子- α 表达水平均低于对照组 [$MD = -3.05, 95\% CI(-4.05, -2.05), P = 0.000$; $MD = -3.95, 95\% CI(-4.86, -3.04), P = 0.000$; $SMD = -3.81, 95\% CI(-5.79, -1.84), P = 0.000$; $SMD = -1.99, 95\% CI(-2.83, -1.16), P = 0.000$; $SMD = -4.22, 95\% CI(-7.43, -1.01), P = 0.010$], 2 组关节液 IL-1 表达水平的差异无统计学意义 [$SMD = -22.98, 95\% CI(-64.60, 18.65), P = 0.280$]。基于 Mankin 评分进行发表偏倚分析, Bgger's 检验显示不存在发表偏倚 ($P = 0.074$)。**结论:**现有的证据表明,针刀干预能够减轻 KOA 模型兔膝关节疼痛与肿胀、改善膝关节功能和软骨组织病理学形态,其作用可能与减少软骨细胞凋亡、抑制相关促炎症细胞因子表达有关。

关键词 骨关节炎;膝;针刀疗法;动物实验;兔;专题 Meta 分析

Effects of acupotomy intervention on model rabbits with knee osteoarthritis: a meta-analysis

XU Wenbo¹, WANG Lihe², LIU Linfeng¹, ZHANG Wenxin¹

1. College of Orthopaedics and Traumatology of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, Henan, China

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, Henan, China

ABSTRACT Objective: To systematically review the effects of acupotomy intervention on model rabbits with knee osteoarthritis (KOA), and to explore the possible mechanisms of acupotomy in treatment of KOA. **Methods:** All the articles about intervention on KOA model rabbits with acupotomy included from database establishing to October 21, 2022 were retrieved from China National Knowledge Internet, Wanfang Database, Vip Database, Chinese Biomedical Literature Service System, PubMed, Web of Science, Cochrane Library and Embase through computer. The rabbits in experiment group were intervened by acupotomy therapy, while the ones in control group were not given any intervention. The articles were screened and the information was extracted independently by two researchers. The risk of bias of included researches was assessed and a Meta-analysis was conducted by using RevMan5.3 software. Furthermore, the Bgger's test was performed by using STATA14.0 software, and the publication bias was evaluated. **Results:** Seventeen articles (258 KOA model rabbits) were included in the final analysis, 129 KOA model rabbits in each group. The results of Meta-analysis revealed that the Lequesne MG score, Mankin score, chondrocyte apoptosis rate, the expression levels of interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor- α in knee synovial fluid were all lower in experiment group compared to control group after acupotomy intervention ($MD = -3.05, 95\% CI(-4.05, -2.05), P = 0.000$; $MD = -3.95, 95\% CI(-4.86, -3.04), P = 0.000$; $SMD = -3.81, 95\% CI(-5.79, -1.84), P = 0.000$; $SMD = -1.99, 95\% CI(-2.83, -1.16), P = 0.000$; $SMD = -4.22, 95\% CI(-7.43, -1.01), P = 0.010$), however, there was no statistical difference in the expression level of IL-1 in knee synovial fluid between the 2 groups ($SMD = -22.98, 95\% CI(-64.60, 18.65), P = 0.280$). Publication bias was analyzed based on the Mankin scores, and the results of Bgger's test showed that there was no publication bias in the included articles ($P = 0.074$).

基金项目:河南省中医药拔尖人才培养项目(豫中医科教[2018]35号)

通讯作者:汪利合 E-mail:wanglihe0222@sina.com

Conclusion: Available evidences suggest that the acupotomy intervention can reduce knee pain and swelling, improve knee function and histopathologic form of cartilage tissues in model rabbits with KOA possibly by reducing the apoptosis of chondrocytes and inhibiting the expression of related pro-inflammatory cytokines.

Keywords osteoarthritis, knee; acupotomy therapy; animal experimentation; rabbits; meta-analysis as topic

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种严重影响中老年人生活质量的慢性退行性疾病,主要表现为关节疼痛、肿胀及活动受限^[1-2]。KOA 的患病率较高^[3-4],随着我国人口老龄化不断加剧,其患病率有逐渐上升的趋势。目前提倡采用阶梯化、个性化治疗方案治疗 KOA,通过使用非手术或手术方法来减轻疼痛、改善或恢复膝关节功能、延缓病情发展^[5-7]。针刀疗法以中医经络理论和现代生物力学理论为基础,充分发挥了针刺与外科手术刀的优点,既能刺激穴位,又能松解局部组织粘连,用于治疗 KOA 可以恢复膝关节周围肌肉、韧带等组织的力学平衡^[8]。目前已有多项循证医学研究证实了针刀治疗 KOA 的有效性^[9-11],但其作用机制仍待研究。动物实验作为基础研究的主体,是研究干预措施效果及作用机制的有效方法,而且动物实验 Meta 分析已被认为是探索提升动物实验对临床研究指导价值的有效途径^[12]。目前国内外尚缺乏基于动物实验研究针刀治疗 KOA 的循证医学研究。因此,本研究从行为学、软骨组织形态学、软骨细胞凋亡、促炎症细胞因子 4 个方面对针刀干预 KOA 模型兔的相关研究进行了 Meta 分析,以探讨针刀治疗 KOA 的可能的作用机制,现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索 应用计算机检索中国知网、万方数据库、维普网、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science、Cochrane Library、Embase,收集针刀干预 KOA 模型兔的随机对照动物实验,检索时限均为建库至 2022 年 10 月 21 日。中文检索词包括膝骨性关节炎、膝骨关节炎、膝关节骨性关节炎、针刀、小针刀、动物、兔,英文检索词包括 osteoarthritis, knee、knee osteoarthritides、knee osteoarthritis、osteoarthritis of knee、osteoarthritis of the knee、acupotomy、small needle knife、needle-knife、needle knife、needle scalpel、animals、rabbits、animal、rabbit。采用主题词和自由词结合的方式进行检索,根据不同数据库制定相应的检索式。

1.2 文献筛选 由 2 名研究者独立按照文献纳入和

排除标准筛选文献,意见不一致时通过协商或请第 3 名研究者协助裁定。先将检索到的文献导入 Endnote 软件中进行查重,剔除重复文献,然后阅读文献题目和摘要进行初筛,最后下载剩余文献阅读全文进行复筛。

1.2.1 文献纳入标准 ①研究类型为采用随机对照设计的动物实验;②研究对象为 KOA 模型兔,品种、性别、月龄及造模方式不限;③实验组采用针刀疗法干预,治疗部位、周期不限,对照组不进行任何干预;④结局指标包括 Lequesne MG 评分^[13]、Mankin 评分^[14]、软骨细胞凋亡率及采用 ELISA 法测定的关节液中白细胞介素 (interleukin, IL)-1、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 表达水平中的 1 种,结局指标均在针刀干预结束后测量。

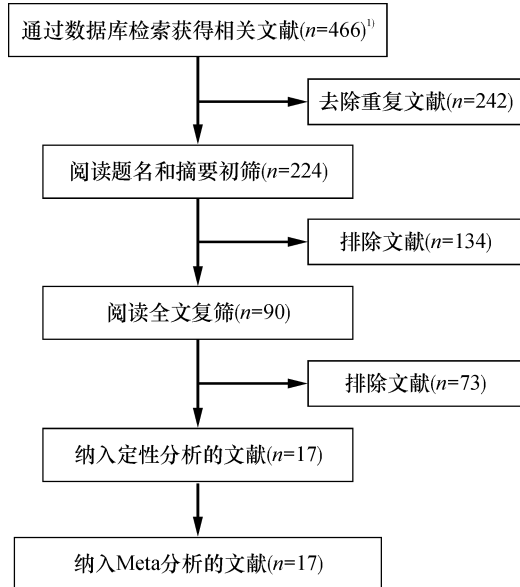
1.2.2 文献排除标准 ①重复发表或实验数据相同的文献;②无法获取全文的文献;③数据不完整或无法提取的文献。

1.3 数据提取和纳入研究的偏倚风险评价 由 2 名研究者独立采用预先设计的数据提取表进行数据提取并交叉核对,意见不一致时通过协商或请第 3 名研究者协助裁定。提取的数据包括文献的第 1 作者、出版时间、样本量,实验兔品种、造模方法、性别、月龄,针刀干预部位频次,结局指标名称、测量方法、测量时间和测量值。将获取的数据输入 Microsoft Excel 2021 软件。纳入研究的偏倚风险评价采用 SYRCLE 动物实验偏倚风险评价工具^[15]。

1.4 数据统计 采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。Lequesne MG 评分、Mankin 评分均以 MD 作为综合效应量,软骨细胞凋亡率及关节液 IL-1、IL-6、TNF- α 表达水平均以 SMD 作为综合效应量。 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.100$,提示纳入合并分析的各研究之间不存在明显异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析;当 $I^2 \geq 50\%$ 或 $P \leq 0.100$,提示纳入合并分析的各研究之间存在明显异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析,并通过敏感性分析判断异质性来源。采用 STATA14.0 软件进行 Bgger's 检验,评价发表偏倚。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 共检索到 466 篇相关文献,经过逐层筛选最终纳入 17 篇文献^[16-32]。文献检索流程见图 1。



1) 466 篇文献分别来源于中国知网 ($n = 129$)、万方数据库 ($n = 103$)、维普网 ($n = 48$)、中国生物医学文献服务系统 ($n = 68$)、PubMed ($n = 34$)、Cochrane Library ($n = 40$)、Embase ($n = 14$)、Web of Science ($n = 30$)。

图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的 17 项研究共涉及 258 只 KOA 模型兔,实验组和对照组各 129 只。纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果见表 1、图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 Lequesne MG 评分 共纳入 7 项研究^[18-19,23-25,27,29],各研究间异质性较高。逐一排除进行敏感性分析后发现,排除张伟^[23]的研究后异质性明显降低($I^2 = 45\%$ 、 $P = 0.110$)。随机效应模型分析结果显示,针刀干预后实验组的 Lequesne MG 评分低于对照组(图 3)。

2.3.2 Mankin 评分 共纳入 10 项研究^[17-18,20-21,23,26-27,29-31],各研究间异质性较高。逐一排除进行敏感性分析后发现,排除刘广宇等^[21]的研究后异质性明显降低($I^2 = 3\%$ 、 $P = 0.410$)。随机效应模型分析结果显示,针刀干预后实验组的 Mankin 评分低于对照组(图 4)。

2.3.3 软骨细胞凋亡率 共纳入 3 项研究^[16,20,31],各项研究间异质性较高。逐一排除进行敏感性分析后,异质性未出现明显变化。随机效应模型分析结果显示,针刀干预后实验组的软骨细胞凋亡率低于对照组(图 5)。

表 1 纳入研究的基本特征

研究	样本量/只		动物信息	造模方法	实验组针刀治疗部位	针刀干预频率	结局指标	
	T ¹⁾	C ²⁾					名称 ³⁾	测量时间
修忠标 2022 ^[16]	8	8	6 月龄新西兰兔, 雄性	改良 Videman 法	鹤顶次,髌内下,髌外下,成排间,委阳次,阴陵次	每周 1 次	①	干预 5 周后
王军美 2022 ^[17]	6	6	6 月龄新西兰兔, 雄性	改良 Videman 法	股内外侧肌、股直肌、股二头肌肌腱止点, 鹅足腱囊	每周 1 次	②	干预 4 周后
Qin 2022 ^[18]	6	6	6 月龄新西兰兔, 雄性	改良 Videman 法	股内外侧肌、股直肌、股二头肌肌腱止点	每周 1 次	②③	干预 3 周后
史晓伟 2021 ^[19]	6	6	6 月龄新西兰兔, 雄性	改良 Videman 法	股内外侧肌、股直肌、股二头肌肌腱止点, 鹅足腱囊	每周 2 次	③	干预 4 周后
曾维铨 2021 ^[20]	8	8	6 月龄新西兰兔, 雄性	改良 Videman 法	鹤顶次,髌外上,髌内上,髌外下,髌内下,阴陵上	每周 1 次	①②	干预 5 周后
刘广宇 2020 ^[21]	10	10	1 月龄新西兰兔, 雄性	结扎股静脉法	内外侧支持带,膝眼,髌上囊,股四头肌肌腹,内侧股薄肌、收肌肌群肌腹止点和胫骨平台附近部位	每周 1 次	②④⑤	干预 5 周后
赵峰 2019 ^[22]	10	10	新西兰兔, 雌雄各半	注射木瓜蛋白酶	髌骨,关节内外侧间隙压痛点 和异常结节状物	每周 1 次	④⑤	干预 3 周后
张伟 2019 ^[23]	6	6	6 月龄新西兰兔, 雄性	改良 Videman 法	股内外侧肌、股直肌、股二头肌肌腱止点, 鹅足腱囊	每周 2 次	②③	干预 5 周后

续表 1

研究	样本量/只		动物信息	造模方法	实验组针刀治疗部位	针刀干预频率	结局指标	
	T ¹⁾	C ²⁾					名称 ³⁾	测量时间
乌云额尔敦 2019 ^[24]	6	6	6 月龄新西兰兔, 雄性	经典 Videman 法	股内外侧肌、股直肌、股二头肌肌腱止点, 鹅足腱囊, 局部压痛点	每周 2 次	③	干预 4 周后
宋寒冰 2017 ^[25]	8	8	新西兰兔, 雌雄各半	注射木瓜蛋白酶	关节周围敏感痛点	每周 1 次	③	干预 3 周后
Ding 2017 ^[26]	5	5	4 月龄新西兰兔, 雄性	改良 Hulth 法	阿是穴, 内外膝眼, 内外侧副韧带	每周 1 次	②	干预 5 周后
于佳妮 2016 ^[27]	6	6	6 月龄新西兰兔, 雄性	改良 Videman 法	股内外侧肌、股直肌、股二头肌肌腱止点, 鹅足腱囊、条索结节	每周 2 次	②③	干预 5 周后
吴绪平 2016 ^[28]	10	10	4~6 月龄 日本大耳白兔, 雄性	经典 Videman 法	髌上囊, 髌下脂肪垫, 髌内、外侧支持带, 胫、腓侧副韧带, 鹅足点	每周 1 次	⑤⑥	干预 3 周后
梁楚西 2015 ^[29]	6	6	6 月龄新西兰兔, 雄性	改良 Videman 法	内、外侧副韧带, 髌韧带	每周 1 次	②③	干预 3 周后
覃蔚岚 2009 ^[30]	10	10	5 月龄新西兰兔, 雌雄各半	经典 Videman 法	关节周围条索状物	每周 1 次	②	干预 3 周后
何新芳 2006 ^[31]	10	10	8~14 月龄 新西兰兔, 雌雄各半	经典 Videman 法	髌骨, 内外关节间隙, 条索状物	每周 1 次	①②	干预 4 周后
童娟 2003 ^[32]	8	8	8~14 月龄 新西兰兔, 雌雄各半	经典 Videman 法	髌骨, 内外关节间隙, 条索状物	每周 1 次	⑤⑥	干预 5 周后

注: 1) T 为实验组; 2) C 为对照组; 3) 中①为软骨细胞凋亡率, ②为 Mankin 评分, ③为 Lequesne MG 评分, ④为关节液中白细胞介素-1 表达水平, ⑤为关节液中肿瘤坏死因子- α 表达水平, ⑥为关节液中白细胞介素-6 表达水平。

研究	赵峰 2019	覃蔚岚 2009	童娟 2003	王军美 2022	梁楚西 2015	曾维经 2021	张伟 2019	宋寒冰 2017	吴绪平 2016	史晓伟 2021	刘广宇 2020	修忠标 2022	何新芳 2006	于佳妮 2016	乌云额尔敦 2019	Qin 2022	Ding 2017	分配序列产生或应用是否充分或正确
分配序列产生或应用是否充分或正确	?	+	?	?	?	+	+	?	?	+	?	+	?	+	+	?	?	
各组基线是否相同	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
分配隐藏是否正确	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
实验过程中动物是否被随机安置	+	?	?	+	+	+	+	?	?	+	?	+	?	+	+	+	?	
实验是否对动物饲养者和研究人员实施盲法	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
结果评价中动物是否随机选择	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
是否对结果评价者实施盲法	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	
是否解释不完整的数据	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
研究报告是否与选择性报告无关	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
其他偏倚	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

注: + 代表低风险, ? 代表不确定的风险。

图 2 纳入研究的偏倚风险评价结果图

2.3.4 关节液 IL-1 表达水平 共纳入 2 项研究^[21-22], 2 项研究间异质性较高。逐一排除进行敏

感性分析后, 异质性未出现明显变化。随机效应模型分析结果显示, 针刀干预后 2 组关节液 IL-1 表达水平

的差异无统计学意义(图 6)。

2.3.5 关节液 IL-6 表达水平 共纳入 2 项研究^[28,32], 2 项研究间无明显异质性。固定效应模型分析结果显示, 针刀干预后实验组的关节液 IL-6 表达水平低于对照组(图 7)。

2.3.6 关节液 TNF- α 表达水平 共纳入 4 项研究^[21-22,28,32], 各研究间异质性较高。逐一排除进行敏感性分析后, 异质性未出现明显变化。随机效应模型分析结果显示, 针刀干预后实验组的关节液 TNF- α 表达水平低于对照组(图 8)。

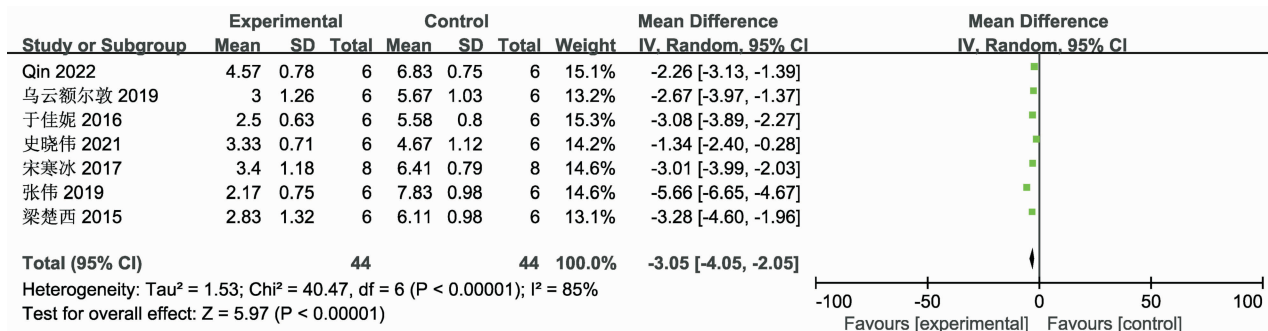


图 3 针刀干预后 Lequesne MG 评分的 Meta 分析森林图

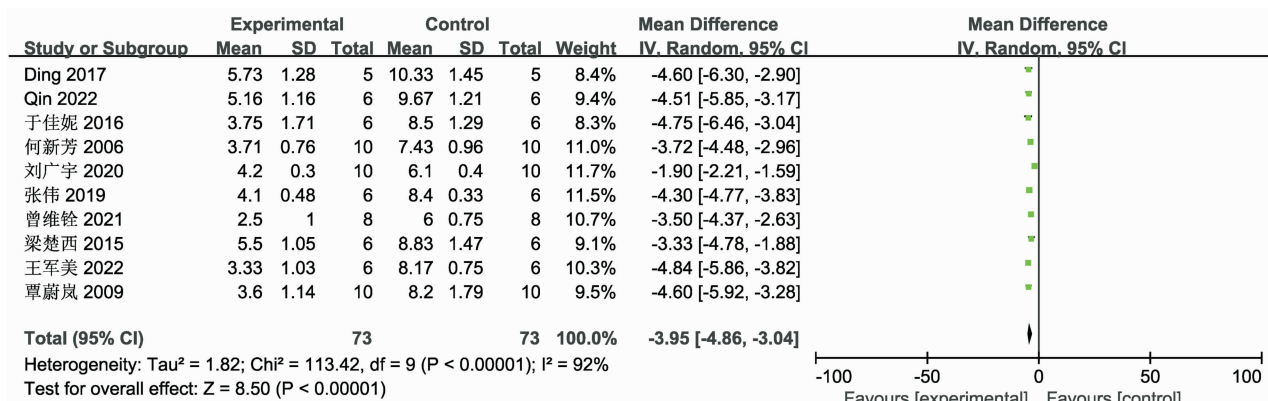


图 4 针刀干预后 Mankin 评分的 Meta 分析森林图

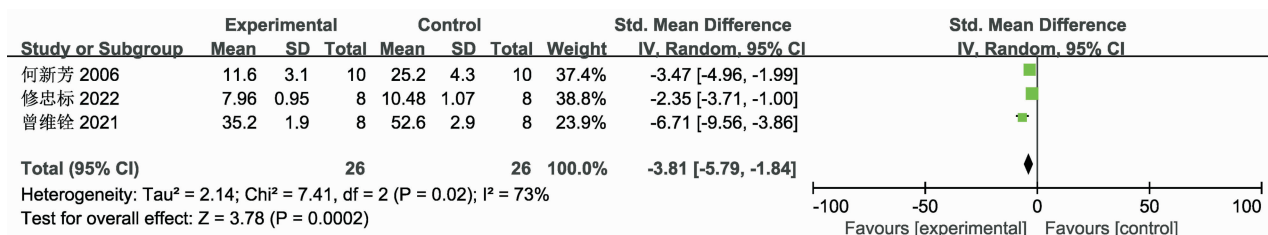


图 5 针刀干预后软骨细胞凋亡率的 Meta 分析森林图

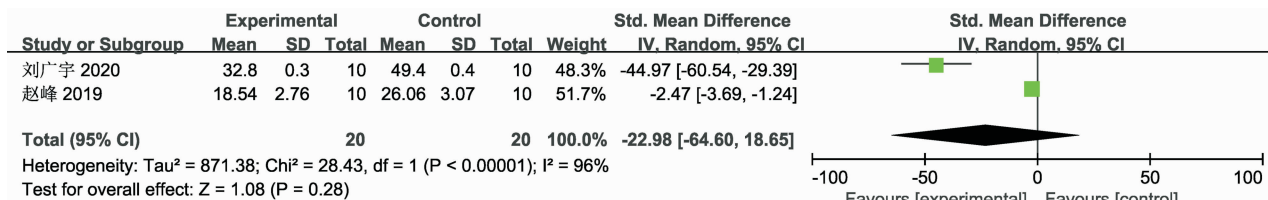


图 6 针刀干预后关节液白细胞介素-1 表达水平的 Meta 分析森林图

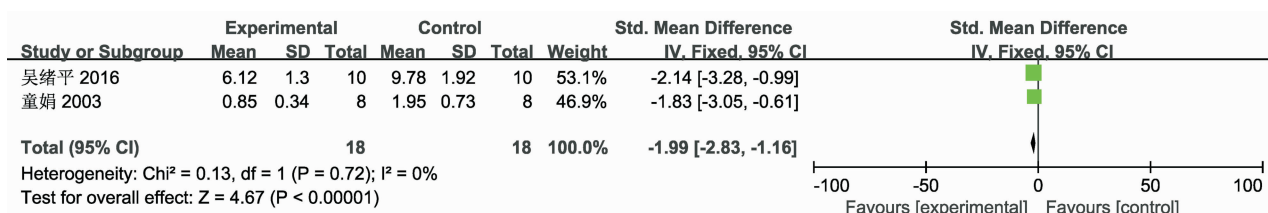
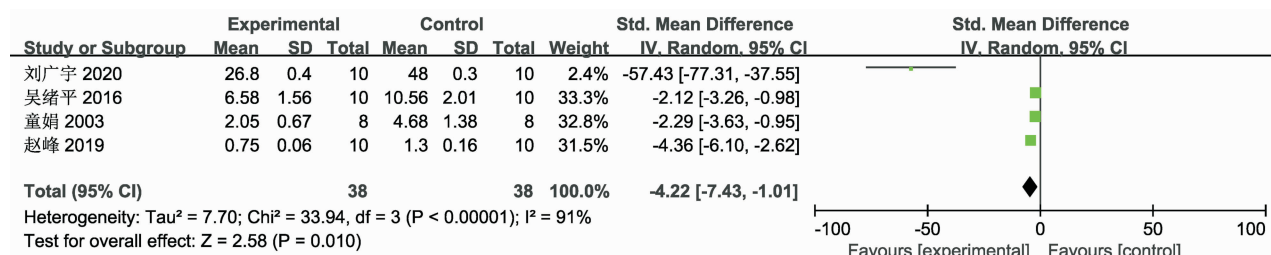


图 7 针刀干预后关节液白细胞介素-6 表达水平的 Meta 分析森林图

图 8 针刀干预后关节液肿瘤坏死因子- α 表达水平的 Meta 分析森林图

2.4 发表偏倚分析结果 基于 Mankin 评分进行发表偏倚分析, Egger's 检验显示不存在发表偏倚 ($P = 0.074$)。

3 讨论

KOA 的发病机制尚不明确, 一般认为与肥胖、炎症、创伤等因素有关。动物实验作为研究 KOA 发病机制的重要手段, 如何建立合适的动物模型, 并较完整地模拟人类 KOA 的病理、生理过程是研究中最关键的一步。目前常用的 KOA 造模动物主要分为小型动物(如鼠)、中型动物(如兔)和大型动物(如狗、猪、羊等)^[33-35]。兔性情温顺、饲养简单, 而且其膝关节整体结构除了髌骨外大体与人类类似, 而且其关节软骨损伤后的修复过程也与人类的软骨修复相似。因此, 兔常被作为研究 KOA 的模型动物。但兔在正常活动时, 膝关节往往处于屈曲状态, 在生物力学上与人类膝关节仍存在差别。常见的 KOA 造模方法有手术造模法(如 Hulth 法)、关节注射法(如注射木瓜蛋白酶)和关节制动法(如 Videman 法)等^[36-38]。此次纳入的研究中, 大部分选择了经典或改良 Videman 法, 即将兔的后肢在伸直位固定数周, 通过改变膝关节周围的生物力学特征, 诱导膝关节出现关节软骨增生、关节间隙变窄等问题, 从而有效模拟人 KOA 的发病过程^[39-40], 适合膝关节软骨变化或炎症介质表达的研究^[41]。

在 KOA 的发展过程中, 多种诱因造成关节软骨损伤, 导致软骨细胞相关信号通路激活, 促进趋化因子、基质金属蛋白酶等的表达, 引起软骨细胞凋亡, 导致软骨基质降解及关节软骨破坏^[42-43]。KOA 患者出现的膝关节周围疼痛与肿胀表现, 与促炎症细胞因子的表达水平增高密不可分。IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎症细胞因子被认为是加剧 KOA 进展的主要原因之一^[44-46]。针刀通过对膝关节周围肌肉、肌腱、韧带的附着点和局部压痛点进行针对性松解, 能有效缓解 KOA 患者膝关节周围疼痛、改善关节功能^[47], 其作用机制可能与调整膝关节生物力学平衡^[48]、降低促炎

症细胞因子表达水平^[49]有关。同时, 针刀可通过影响相关信号通路, 调节与细胞凋亡相关分子的基因及蛋白表达, 从而抑制软骨细胞凋亡, 进而对关节软骨起到保护作用。伍闲等^[50]的研究表明, 针刀治疗可通过上调 lncRNA-SNHG1 介导的 miR-16-5p 及下调 lncRNA-ATB 影响 miR-223-3p, 进而抑制核因子 κ B 信号通路, 从而保护膝关节软骨。Huang 等^[51]研究发现, 针刀干预后膝关节软骨磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B mRNA 和蛋白表达明显上调, 且关节软骨蛋白激酶 B 表达与细胞凋亡的相关系数明显增加, 因此推测针刀治疗可通过激活 PI3K/蛋白激酶 B 信号通路, 调控下游靶蛋白, 抑制软骨细胞凋亡, 延缓软骨退变。此外, 针刀治疗还能通过影响软骨下骨护骨因子/核因子 κ B 受体激活蛋白配体信号通路, 抑制过度活跃的破骨细胞, 延缓 KOA 软骨下骨的退变^[52]。但目前学术界尚未就针刀对软骨保护的力学-化学信号转导机制以及确切的信号通路形成统一的认识, 后续仍需设计合理、新颖的实验进行研究。

本次研究最终纳入 17 项动物实验, Meta 分析结果提示, 针刀干预能有效降低 KOA 模型兔行为学 Lequesne MG 评分、软骨组织形态学 Mankin 评分、软骨细胞凋亡率及关节液 IL-6、TNF- α 的表达水平, 但 2 组关节液 IL-1 表达水平的差异无统计学意义, 可能与纳入研究数量较少有关。

本次研究局限性: ①纳入研究主要为中英文文献, 可能存在语种偏倚; ②此次研究的样本量较小, 可能会高估针刀的干预效果; ③纳入的 17 项研究多数未在分配隐藏、盲法实施方面做出详细描述, 表明研究者对实验设计的考虑欠周全, 可能存在选择及实施偏倚; ④部分结局指标纳入的研究存在较高异质性, 其原因可能与动物造模方式、实验的规范性、针刀刺入的部位及频率、结局指标测量方法及时间等因素有关; ⑤大部分研究选择在结束针刀干预后立即处死 KOA 模型兔, 并进行相关结局指标测量, 因而未进行

长时间随访,无法评估针刀的长期干预效果。

现有的证据表明,针刀干预能够减轻 KOA 模型兔膝关节疼痛与肿胀、改善膝关节功能和软骨组织病理学形态,其作用可能与减少软骨细胞凋亡、抑制相关促炎症细胞因子表达有关。但受纳入研究数量及质量的限制,上述结论仍需大样本、高质量的研究进行验证。同时,在今后的研究中,应当在造模方式、针刀治疗部位、结局指标测量方法等方面进一步规范,为动物实验结果转化到临床研究提供更可靠的证据。

参考文献

- [1] JANG S, LEE K, JU J H. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2619.
- [2] SHARMA L. Osteoarthritis of the knee[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(1): 51–59.
- [3] CUI A, LI H, WANG D, et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies [J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 29-30: 100587.
- [4] 薛庆云, 王坤正, 裴福兴, 等. 中国 40 岁以上人群原发性骨关节炎患病状况调查[J]. *中华骨科杂志*, 2015, 35(12): 1206–1212.
- [5] ARDEN N K, PERRY T A, BANNURU R R, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARSI 2019 guidelines[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1): 59–66.
- [6] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2020, 72(2): 220–233.
- [7] WANG H, MA B. Healthcare and scientific treatment of knee osteoarthritis[J]. *J Healthc Eng*, 2022; 5919686.
- [8] 贾易臻, 谷福顺, 王爱国. 针刀治疗膝骨关节炎研究进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2022, 28(1): 126–129.
- [9] FANG T, LI Q, ZHOU F, et al. Effect and safety of acupotomy in treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(3): 355–364.
- [10] QU B, WU X, LIU H, et al. Meta-analysis and systematic review of acupotomy combined with puncture and moxibustion in the treatment of knee osteoarthritis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(6): 6637–6649.
- [11] 李晓乐, 李无阴, 曹向阳, 等. 针刀疗法治疗膝骨关节炎临床疗效的 Meta 分析[J]. *中医学报*, 2022, 37(11): 2478–2486.
- [12] 赵霏, 唐晓宇, 寇城坤, 等. 动物实验系统评价/Meta 分析的质量和报告特征[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(8): 871–877.
- [13] LEQUESNE M G, SAMSON M. Indices of severity in osteoarthritis for weight bearing joints[J]. *J Rheumatol Suppl*, 1991, 27(3): 16–18.
- [14] MANKIN H J, DORFMAN H, LIPPIELLO L, et al. Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1971, 53(3): 523–537.
- [15] HOOIJMANS C R, ROVERS M M, DE VRIES R B, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2014, 14: 43.
- [16] 修志标, 刘洪, 张良志, 等. 针刀干预对膝骨关节炎兔原代软骨细胞活性、凋亡及自噬的影响[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(18): 123–127.
- [17] 王军美, 秦露雪, 陈焱琳, 等. 针刀干预对中期膝骨关节炎兔软骨下骨压缩力学性能的影响[J]. *中国中医急症*, 2022, 31(5): 781–784.
- [18] QIN L X, GUO C Q, ZHAO R L, et al. Acupotomy inhibits aberrant formation of subchondral bone through regulating osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand pathway in rabbits with knee osteoarthritis induced by modified Videman method[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(3): 389–399.
- [19] 史晓伟, 乌云额尔顿, 王东峰, 等. 针刀、电针对制动 4 周 KOA 兔模型股直肌-股二头肌肌肉状态及拉伸生物力学的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2021, 37(11): 69–74.
- [20] 曾维铨, 刘晶, 连晓文, 等. 基于 TRPV4 通路探讨针刀对兔膝关节炎软骨细胞凋亡的影响[J]. *福建中医药*, 2021, 52(3): 19–22.
- [21] 刘广宇, 张杰, 张晓峰, 等. 针刀松解联合丹参注射液关节腔注射治疗骨性关节炎模型兔[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(2): 209–214.
- [22] 赵峰. 针刀疗法对膝骨关节炎的临床观察及分子作用机制的研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
- [23] 张伟. 针刀疗法对 KOA 兔软骨基质降解及 AKT-GSK3 β /CyclinD1-CDK4/6 通路的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [24] 乌云额尔敦, 郭长青, 王彤, 等. 针刀干预对中期膝骨关节炎兔模型伸肌-屈肌萎缩状态及肌肉拉伸弹性模量的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(10): 1248–1253.
- [25] 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): 64–67.
- [26] DING Y, SHI X, WANG L, et al. Acupotomy versus sodium hyaluronate for treatment of knee osteoarthritis in rabbits[J]. J Tradit Chin Med, 2017, 37(3): 404–411.
- [27] 于佳妮. 针刀“调筋治骨”法对 KOA 兔膝关节软骨 FAK-PI3K-AKT 通路及股四头肌力学性能的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [28] 吴绪平, 胡昭端, 陈双平. 针刀整体松解术对兔膝骨性关节炎关节液肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(5): 9–12.
- [29] 梁楚西. 针刀干预对 KOA 兔韧带胶原相关因子及软骨细胞凋亡因子基因、蛋白表达的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [30] 覃蔚岚, 嵇波, 秦谊, 等. 针刀松解法治疗兔膝关节骨性关节炎组织形态学的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(4): 308–309.
- [31] 何新芳, 明顺培, 俞杰. 针刀疗法对膝骨关节炎兔关节软骨细胞凋亡的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(7): 894–895.
- [32] 童娟, 余杰, 陈健雄, 等. 针刀疗法治疗膝骨关节炎实验研究[J]. 国际医药卫生导报, 2003, 9(16): 4–5.
- [33] SEBASTIAN A, MURUGESH D K, MENDEZ M E, et al. Global gene expression analysis identifies age-related differences in knee joint transcriptome during the development of post-traumatic osteoarthritis in mice[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(1): 364–367.
- [34] KIM M, AHN J, LEE J, et al. Combined mesenchymal stem cells and cartilage acellular matrix injection therapy for osteoarthritis in goats[J]. Tissue Eng Regen Med, 2022, 19(1): 177–187.
- [35] STAINES K A, POULET B, WENTWORTH D N, et al. The STR/ort mouse model of spontaneous osteoarthritis—an update[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2017, 25(6): 802–808.
- [36] MCCOY A M. Animal models of osteoarthritis: comparisons and key considerations[J]. Vet Pathol, 2015, 52(5): 803–818.
- [37] DE LANGE-BROKAAR B J, IOAN-FACSINAY A, YUSUF E, et al. Evolution of synovitis in osteoarthritic knees and its association with clinical features[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(11): 1867–1874.
- [38] VIDEMAN T. Experimental osteoarthritis in the rabbit: comparison of different periods of repeated immobilization[J]. Acta Orthop Scand, 1982, 53(3): 339–347.
- [39] 何业文, 范磊, 张堃, 等. 改良伸直位制动法建立兔膝骨性关节炎模型的效果评价[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2020, 18(2): 198–200.
- [40] 黄旭东, 易志勇, 韩清民. 经筋手法干预膝骨关节炎模型兔骨骼肌收缩力学的改变[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(2): 201–204.
- [41] 余绍涌, 周建飞, 庞向华. 膝骨关节炎诱导性动物模型研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2022, 25(5): 50–55.
- [42] MCGRORY B, WEBER K, LYNOTT J A, et al. The American academy of orthopaedic surgeons evidence-based clinical practice guideline on surgical management of osteoarthritis of the knee[J]. J Bone Joint Surg Am, 2016, 98(8): 688–692.
- [43] LEPETSOS P, PAPA VASSILIOU K A, PAPA VASSILIOU A G. Redox and NF- κ B signaling in osteoarthritis[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 20(132): 90–100.
- [44] MOLNAR V, MATISIC V, KODVANJ I, et al. Cytokines and chemokines involved in osteoarthritis pathogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9208–9213.
- [45] LIU M, XIE Z, SUN G, et al. Macrophage migration inhibitory factor may play a protective role in osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1): 59–65.
- [46] WIEGERTJES R, THIELEN N G M, VAN CAAM A P M, et al. Increased IL-6 receptor expression and signaling in ageing cartilage can be explained by loss of TGF- β -mediated IL-6 receptor suppression[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2021, 29(5): 773–782.
- [47] CHAI Y P, HAN X Q, CUI J Z. Acupotomy combined with intra-articular injection of sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(35): e30225.
- [48] 刘晶, 林巧璇, 卢莉铭, 等. 针刀“解结法”对膝骨关节炎兔软骨形态学及影像学的影响[J]. 针刺研究, 2021, 46(2): 129–135.
- [49] LIN M, LI X, LIANG W, et al. Needle-knife therapy improves the clinical symptoms of knee osteoarthritis by inhibiting the expression of inflammatory cytokines[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(4): 835–842.
- [50] 伍闲, 宋小鸽, 卢曼, 等. 基于 lncRNA/miRNA/NF- κ B 通路探讨针刀对膝骨关节炎兔的软骨保护作用机制[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(6): 603–611.
- [51] HUANG X S, GENG K, LUO S Y, et al. Mechanism of action of acupotomy in inhibiting chondrocyte apoptosis in rabbits with KOA through the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020: 4241917.
- [52] WANG T, GUO Y, SHI X W, et al. Acupotomy contributes to suppressing subchondral bone resorption in KOA rabbits by regulating the OPG/RANKL signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021: 8168657.

(收稿日期: 2022-12-05 本文编辑: 李晓乐)