

· 综 述 ·

针灸足三里治疗类风湿关节炎抗炎镇痛机制的研究进展

杨光耀¹, 刘又文², 岳辰², 张雪²

(1. 河南中医药大学研究生院, 河南 郑州 450046;

2. 河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 洛阳 471002)

摘 要 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性炎症性关节疾病,严重影响患者的工作和生活。针灸治疗 RA 疗效确切,而足三里是针灸治疗 RA 最常选用的穴位之一。针灸足三里治疗 RA 能够发挥显著的抗炎镇痛作用。许多学者通过 RA 动物模型探究不同的针灸法作用于足三里发挥抗炎镇痛的作用机制,并取得丰富的成果。本文对毫针刺法、艾灸法、电针法、穴位注射法、激光针灸等针灸法作用于足三里治疗 RA 的抗炎镇痛机制的研究进展进行了综述。

关键词 关节炎;类风湿;针灸疗法;穴;足三里;镇痛;抗炎;作用机制

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性炎症性关节疾病^[1],患病率为 0.5%~1.0%^[2]。RA 不仅严重影响患者的工作和生活,也给社会带来了沉重的经济负担^[3-4]。针灸法已被证实能有效缓解 RA 患者疼痛,控制 RA 病情进展^[5]。足三里位于犊鼻穴下三寸,是足阳明胃经的合穴。针灸学认为,针灸足三里具有补气活血、通络止痛的作用,足三里是针灸治疗 RA 最常选用的穴位之一^[6]。探究针灸足三里治疗 RA 的抗炎镇痛机制对于 RA 的临床诊疗具有重要意义。近年来,学者们通过建立佐剂诱导关节炎(adjuvant-induced arthritis, AIA)大鼠模型、完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)大鼠模型、CFA 家兔模型、胶原蛋白诱导关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠模型等多种 RA 动物模型,探究针灸足三里治疗 RA 的抗炎镇痛机制^[7],取得了丰富的成果。本文对针灸足三里治疗 RA 的抗炎镇痛机制的研究进展进行了综述。

1 毫针刺法

现代解剖学研究发现,穴位的构成和神经、血管及肌肉密切相关,已证实足三里有丰富的微血管和明显的肥大细胞脱颗粒积累^[8]。肥大细胞是人体疏松结缔组织中的一种常见细胞。肥大细胞和周围的血管、神经丛、淋巴管等构成的复杂系统成为穴位的结构基础^[9]。林俊等^[10]采用针刺 AIA 模型大鼠足三里,在皮下结缔组织切片中观察到肥大细胞脱颗粒显

著增加。余晓佳等^[11-13]采用 CFA 模型大鼠研究针刺足三里的镇痛作用和胶原纤维的关系,结果显示针刺后足三里穴位处组织表面粗糙,组织的胶原纤维发生扭曲或断裂,且肥大细胞脱颗粒率显著提高。Langevin 等^[14-15]研究发现,针刺过程中会产生广泛的肥大细胞脱颗粒现象,并释放大量的组胺、白细胞介素(interleukin, IL)、前列腺素、P 物质、5-羟色胺等物质,认为这些物质作用于病变组织产生镇痛效应。

葡萄糖和氨基酸的代谢途径是 RA 发生发展的关键途径^[16]。杜小正等^[17-19]分别采用气相色谱-质谱联用和液相色谱-质谱联用等技术研究热补针法刺激足三里后 CFA 家兔体内的代谢变化,结果显示针刺足三里后家兔血液中 α -酮戊二酸、柠檬酸、琥珀酸、葡萄糖、纤维糖、D-核糖、D-甘露糖含量下降,尿液中亮氨酸代谢相关物质增高,色氨酸代谢、嘌呤代谢相关物质降低。这些物质在体内的各个能量代谢环节中均起关键作用,因此热补针法治疗 RA 的作用机制可能与特异性调控三羧酸循环有关。

巨噬细胞既参与非特异性免疫反应,也参与特异性免疫反应;其在不同的条件下可以极化为 M1 表型或 M2 表型,进而发挥调节炎症反应的作用^[20]。Yang 等^[21]采用毫针刺法刺激 AIA 模型大鼠足三里后发现,针刺足三里能够减少 M1 巨噬细胞的数量,进而降低由其分泌 IL-1 β 的含量;认为抑制巨噬细胞向 M1 型极化可能是针刺足三里发挥抗炎作用的关键机制之一。

腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)是人体重要的能源物质,同时也是重要的细胞外信号分子^[22]。细胞受到刺激后将 ATP 释放至细胞外,并和

基金项目:国家自然科学基金项目(82004396);河南省科技发展规划项目(212102311089)

通讯作者:张雪 E-mail:984014865@qq.com

P2X 和 P2Y 嘌呤受体结合产生疼痛信号;ATP 能够被外切核酸酶迅速降解为腺苷,腺苷与 A1 受体结合能够发挥镇痛作用^[23]。Goldman 等^[24]研究发现,针刺足三里时,捻转手法可以产生镇痛作用,能够使足三里周围细胞外的腺苷浓度升高约 24 倍。Shen 等^[25]采用毫针刺法刺激 CFA 模型大鼠足三里,发现针刺后核苷三磷酸二磷酸水解酶的 mRNA 表达上调;认为针刺通过上调核苷三磷酸二磷酸水解酶的表达降低细胞外 ATP 的积累、增加细胞外腺苷水平,发挥镇痛作用。瞬时受体电位香草素受体 4(transient receptor potential vanilloid 4, TRPV4)是一种与疼痛相关的阳离子机械敏感通道蛋白^[26]。Zheng 等^[27]研究发现,针刺足三里能够激活 TRPV4,促进细胞外 ATP 在短时间内积累,并迅速转化为腺苷。因此,细胞外 ATP 迅速降解为腺苷可能是针刺足三里发挥镇痛作用的关键机制。

2 艾灸法

临床上采用艾灸法治疗慢性疼痛,具有良好的镇痛效果^[28]。c-Fos 是神经元在受到特定刺激后即刻表达的基因^[29],常被用于追踪被外界刺激激活的神经元^[30]。一氧化氮(nitric oxide, NO)是 RA 发展过程中的重要炎症介质^[31]。Kim 等^[32]研究发现,采用艾灸法作用于 CFA 模型大鼠单侧足三里能够显著缓解大鼠疼痛,且大鼠腰膨大处脊髓组织中 c-Fos、神经型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)蛋白表达降低,NO 产生减少;认为艾灸足三里能够通过抑制 c-Fos 和 nNOS 的蛋白表达来调节神经元的兴奋性和内源性 NO 的产生。

炎症或神经病变可导致神经元细胞膜上的离子通道发生重组,进而降低神经元的兴奋阈值,这是疼痛产生的主要原因之一^[33]。Tsantoulas 等^[34]研究发现,除 Na⁺ 和 Ca²⁺ 外, K⁺ 对疼痛的产生也起关键作用。周新异等^[35]研究发现,艾灸 CFA 模型大鼠和正常大鼠的足三里 30 min 后, CFA 大鼠足三里穴位处细胞膜外 K⁺ 浓度高于正常大鼠。细胞内外 K⁺ 浓度梯度是静息电位形成和电依赖性 K⁺ 通道调控的关键因素。因此,艾灸可能通过增加细胞膜外 K⁺ 浓度,限制神经元的兴奋性进而发挥镇痛作用。

细胞自噬是细胞利用溶酶体降解自身大分子物质和细胞器的过程,是面对有害刺激的一种自我保护机制^[36]。RA 关节滑膜细胞异常增殖是其重要的病

理特征,与细胞自噬和细胞凋亡水平的异常下调关系密切^[37]。郝锋等^[38]研究发现,艾灸 RA 模型大鼠足三里能够改善 RA 大鼠关节肿胀、修复受损的滑膜细胞;艾灸足三里后 RA 模型大鼠滑膜组织中 LC3-II、BecLin-1 等自噬相关基因表达均显著升高;认为艾灸可能通过提高细胞自噬水平发挥修复 RA 滑膜细胞损伤的作用。

3 电针法

研究表明,电针足三里能够缓解 RA 模型大鼠关节肿胀和炎症反应^[39]。海马体是大脑边缘系统的一个组成部分,与记忆和空间定位有关。Suhaimi 等^[40]研究发现,海马体与疼痛之间存在相关性。姜之聪等^[41]探究电针刺激足三里治疗 AIA 模型大鼠的作用机制,分别于大鼠足三里给予电针刺激(电针组)和吗啡注射(吗啡组),结果显示电针组 AIA 模型大鼠脑电波 δ 波数量增多、波幅增高, β 波数量减少,与吗啡组的脑电图基本相似;提示电针刺激足三里能够干扰或抑制疼痛信息的传递,其可能与干扰非特异感觉传递通路有关。

Chen 等^[42]研究发现,针灸可能通过介导内源性下行镇痛发挥缓解 RA 关节疼痛的作用。内源性下行镇痛系统主要由肾上腺素能神经元、5-羟色胺能神经元、胆碱能神经元构成。Park 等^[43]分别将 $\alpha 1$ -肾上腺素受体、 $\alpha 2$ -肾上腺素受体和 β -肾上腺素受体的激动剂和拮抗剂联合低频电针刺激足三里作用于 CIA 模型大鼠,结果显示 $\alpha 2$ -肾上腺素受体激动剂能够增强电针刺激足三里的镇痛效果,而 $\alpha 2$ -肾上腺素受体拮抗剂能够减弱电针刺激足三里的镇痛效果。Baek 等^[44]采用 CIA 模型大鼠研究低频电针(2 Hz)刺激足三里缓解 RA 疼痛的作用机制,结果显示胆碱能受体拮抗剂和 5-羟色胺能受体拮抗剂能够减弱电针刺激的镇痛作用,抗胆碱酯酶药则能够增强电针刺激的镇痛作用。因此,电针刺激足三里可能通过介导内源性下行镇痛系统发挥缓解 RA 疼痛的作用。

此外,多种炎症因子在 RA 的发生、发展过程中起着至关重要的作用,电针可能通过调节炎症因子发挥抗炎镇痛作用。李文迅等^[45]研究发现,电针刺激 CFA 模型大鼠双侧足三里后,大鼠血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和 IL-1 β 含量均显著降低, IL-2 含量显著增加。TNF- α 、IL-1 β 在关

节肿胀、软骨侵蚀性损伤中起关键作用,IL-2 可抑制干扰素- γ 、IL-17、TNF- α 等的分泌,而促炎性细胞因子的分泌平衡是关节正常生理活动的重要条件^[46]。

4 穴位注射法

穴位注射是依据穴位作用和药物性能在穴位内注射药物的方法,是传统针刺法与现代封闭疗法的结合,具有剂量低、见效快等特点^[47]。与传统针灸和肌肉注射比较,穴位注射的治疗效果更持久^[48]。临床研究已证实,穴位注射可以治疗膝骨关节炎、RA 等疾病^[49]。穴位注射法依据注射药物的性能,其抗炎镇痛的作用机制不同。目前,已有关于蜂毒、人胎盘素、汉防己碱、组胺等药物注射足三里的相关研究。

蜂毒注射历史悠久,常用来治疗不同类型的疼痛和炎性疾病^[50]。Kwon 等^[51]将蜂毒分别注入 CFA 模型大鼠的足三里和非穴位处,结果显示蜂毒注入足三里与注入非穴位处比较,缓解关节疼痛和肿胀的作用更强,且能够降低血清中 IL-6 的含量。Lee 等^[52]研究发现,在 CIA 模型大鼠足三里注射蜂毒后,大鼠血清 TNF- α 含量降低^[53]。Baek 等^[54]研究发现,在 CIA 模型大鼠足三里注射蜂毒能够发挥镇痛作用,而在经腹腔注射 $\alpha 2$ -肾上腺素能神经受体拮抗剂预处理过的 CIA 模型大鼠足三里注射蜂毒,其镇痛作用显著减弱;认为足三里注射蜂毒发挥镇痛作用的机制可能与 $\alpha 2$ -肾上腺素能神经有关。

人胎盘素是健康人胎盘的提取物,包括凝血因子、性腺激素、促甲状腺激素、类固醇激素、磷脂和多糖等^[55]。Yeom 等^[56]研究发现,在 AIA 模型大鼠足三里注射人胎盘素能够减少大鼠关节组织中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎性细胞因子的表达。TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎性细胞因子与 RA 的发展和关节软骨破坏密切相关^[57]。因此,抑制相关促炎性细胞因子的表达可能是足三里注射人胎盘素治疗 RA 的作用机制之一。

汉防己碱是中药汉防己的主要成分,具有免疫抑制和抗炎的作用^[58]。Wang 等^[59]研究发现,在 RA 模型家兔足三里注射汉防己碱后,NO 代谢过程中的关键氨基酸精氨酸和瓜氨酸的血清含量降低;认为足三里注射汉防己碱能够通过抑制精氨酸和瓜氨酸的生成而抑制 NO 的产生,进而达到抗炎的目的。

组胺是肥大细胞和嗜碱性粒细胞内组氨酸脱羧基后产生的一种胺类物质,是肥大细胞和嗜碱性粒细

胞脱颗粒的标志物。黄猛等^[60]比较毫针刺足三里和足三里注射组胺的效果,结果显示 2 种方法均能够引起肥大细胞脱颗粒,且二者的镇痛作用相当。

5 激光针灸

激光针灸自 20 世纪 70 年代开始应用于临床,具有无痛、无创、无菌、安全及易操作的特点。临床上采用激光针灸治疗 RA 已取得显著疗效^[61],但关于其镇痛抗炎机制的研究较少。程珂等^[62]研究发现,激光针灸足三里具有显著的镇痛作用,且 650 nm 激光和复合激光均能够显著提高穴位处肥大细胞的脱颗粒率,提示激光针灸可能通过肥大细胞发挥镇痛作用。

6 小 结

针灸足三里治疗 RA 具有显著的抗炎镇痛效果。针灸法在临床上有多种演绎形式,而不同的针灸法作用于足三里发挥抗炎镇痛的作用机制不同。毫针刺法的抗炎镇痛机制与产生镇痛物质、调控葡萄糖和氨基酸代谢、影响巨噬细胞极化和细胞外 ATP 水平等关系密切,艾灸法通过调节神经元的兴奋性和细胞自噬水平发挥抗炎镇痛作用,电针法能够干扰或抑制疼痛信息的传递、介导内源性下行镇痛系统、调节促炎性细胞因子的分泌平衡,穴位注射法的抗炎镇痛机制则与其具体注射的药物关系密切,激光针灸可能通过肥大细胞发挥镇痛作用。因此,针灸法作用于足三里发挥的抗炎镇痛作用是多重机制联合作用的结果,但这些机制之间是否存在交叉仍需进一步的深入研究。

参考文献

- [1] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet (London, England), 2016, 388 (10055): 2023-2038.
- [2] FIRESTEIN G S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis[J]. Nature, 2003, 423 (6937): 356-361.
- [3] HARTH M, NIELSON W R. Pain and affective distress in arthritis: relationship to immunity and inflammation[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2019, 15 (5): 541-552.
- [4] JETHA A, THEIS K A, BORING M A, et al. Depressive symptoms and the arthritis - employment interface: a population - level study[J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2021, 73 (1): 65-77.
- [5] WAN R, FAN Y, ZHAO A, et al. Comparison of efficacy of acupuncture - related therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: a network meta - analysis of randomized controlled trials[J]. Front Immunol, 2022, 13: 829409.

- [6] LEE M S, SHIN B C, ERNST E. Acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(12): 1747–1753.
- [7] CHOUDHARY N, BHATT L K, PRABHAVALKAR K S. Experimental animal models for rheumatoid arthritis[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40(3): 193–200.
- [8] ZHANG D, YAN X, ZHANG X, et al. Synchrotron radiation phase-contrast X-ray CT imaging of acupuncture points[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 401(3): 803–808.
- [9] LUO M, DONG X, SONG X, et al. Study on the dynamic compound structure composed of mast cells, blood vessels, and nerves in rat acupoint[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 160651.
- [10] 林俊, 黄红, 丁光宏, 等. 穴位肥大细胞功能与针刺缓解急性佐剂性关节炎大鼠疼痛效应的关系[J]. *针刺研究*, 2007, 32(1): 16–19.
- [11] 余晓佳, 丁光宏, 姚伟, 等. 穴位处胶原纤维在针刺大鼠“足三里”镇痛过程中的作用[J]. *中国针灸*, 2008, 28(3): 207–213.
- [12] 余晓佳, 詹睿, 黄红, 等. 手针与电针“足三里”穴镇痛效应的穴位传入机制差异性分析[J]. *针刺研究*, 2008, 33(5): 310–315.
- [13] YU X, DING G, HUANG H, et al. Role of collagen fibers in acupuncture analgesia therapy on rats[J]. *Connect Tissue Res*, 2009, 50(2): 110–120.
- [14] LANGEVIN H M, CHURCHILL D L, CIPOLLA M J. Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture[J]. *FASEB J*, 2001, 15(12): 2275–2282.
- [15] LI Y, YU Y, LIU Y, et al. Mast cells and acupuncture analgesia[J]. *Cells*, 2022, 11(5): 860.
- [16] AGNIHOTRI P, MONU, RAMANI S, et al. Differential metabolome in rheumatoid arthritis: a brief perspective[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2021, 23(6): 42.
- [17] 杜小正, 袁博, 王金海, 等. “热补针法”对类风湿关节炎模型家兔尿液代谢物的影响[J]. *中国针灸*, 2017, 37(1): 55–60.
- [18] 杜小正, 袁博, 张星华, 等. 基于代谢组学研究热补针法治疗类风湿关节炎寒证家兔的作用机制[J]. *针刺研究*, 2017, 42(3): 202–208.
- [19] 杜小正, 袁博, 王金海, 等. 热补针法对类风湿关节炎寒证模型家兔血液代谢物谱的影响[J]. *中国针灸*, 2017, 37(9): 977–983.
- [20] WANG J, LU S, YANG F, et al. The role of macrophage polarization and associated mechanisms in regulating the anti-inflammatory action of acupuncture: a literature review and perspectives[J]. *Chin Med*, 2021, 16(1): 56.
- [21] YANG F, GONG Y, YU N, et al. ST36 acupuncture alleviates the inflammation of adjuvant-induced arthritic rats by targeting monocyte/macrophage modulation[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 9430501.
- [22] BERNIER L P, ASE A R, SÉGUÉLA P. P2X receptor channels in chronic pain pathways[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(12): 2219–2230.
- [23] BOREA P A, GESSI S, MERIGHI S, et al. Pharmacology of adenosine receptors: the state of the art[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1591–1625.
- [24] GOLDMAN N, CHEN M, FUJITA T, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(7): 883–888.
- [25] SHEN D, ZHENG Y W, ZHANG D, et al. Acupuncture modulates extracellular ATP levels in peripheral sensory nervous system during analgesia of ankle arthritis in rats[J]. *Purinergic Signal*, 2021, 17(3): 411–424.
- [26] GRACE M S, BONVINI S J, BELVISI M G, et al. Modulation of the TRPV4 ion channel as a therapeutic target for disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 177: 9–22.
- [27] ZHENG Y, ZUO W, SHEN D, et al. Mechanosensitive TRPV4 channel-induced extracellular ATP accumulation at the acupoint mediates acupuncture analgesia of ankle arthritis in rats[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11(6): 513.
- [28] GONG Y, YU Z, WANG Y, et al. Effect of moxibustion on HIF-1 α and VEGF levels in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Pain Res Manag*, 2019, 2019: 4705247.
- [29] JOO J Y, SCHAUKOWITCH K, FARBIK L, et al. Stimulus-specific combinatorial functionality of neuronal c-fos enhancers[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(4): 642.
- [30] GOGAS K R, PRESLEY R W, LEVINE J D, et al. The antinociceptive action of supraspinal opioids results from an increase in descending inhibitory control: correlation of nociceptive behavior and c-fos expression[J]. *Neuroscience*, 1991, 42(3): 617–628.
- [31] ST CLAIR E W, WILKINSON W E, LANG T, et al. Increased expression of blood mononuclear cell nitric oxide synthase type 2 in rheumatoid arthritis patients[J]. *J Exp Med*, 1996, 184(3): 1173–1178.
- [32] KIM J H, KIM H K, PARK Y I, et al. Moxibustion at ST36 alleviates pain in complete Freund's adjuvant-induced arthritic rats[J]. *Am J Chin Med*, 2006, 34(1): 57–67.
- [33] VICARIO N, TURNATURI R, SPITALE F M, et al. Intercel-

- lular communication and ion channels in neuropathic pain chronicization[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(9): 841–850.
- [34] TSANTOULAS C, MCMAHON S B. Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain[J]. *Trends Neurosci*, 2014, 37(3): 146–158.
- [35] 周新异, 刘娟, 吴巧凤, 等. 不同状态下艾灸对穴位局部细胞外钾离子浓度的影响[J]. *中国针灸*, 2014, 34(1): 61–65.
- [36] CHADHA S, BEHL T, BUNGAU S, et al. Focus on the multimodal role of autophagy in rheumatoid arthritis[J]. *Inflammation*, 2021, 44(1): 1–12.
- [37] XU K, XU P, YAO J F, et al. Reduced apoptosis correlates with enhanced autophagy in synovial tissues of rheumatoid arthritis[J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(2): 229–237.
- [38] 郝锋, 刘磊, 桑佳佳, 等. 艾灸对类风湿性关节炎大鼠滑膜组织自噬相关分子表达的影响[J]. *针刺研究*, 2020, 45(10): 793–798.
- [39] ZHONG H, YANG H, ZHOU Y, et al. In vivo detection of the effect of electroacupuncture on “Zusanli” acupoint in rats with adjuvant – induced arthritis through optical coherence tomography [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 2681463.
- [40] SUHAIMI F W, HASSAN Z, MANSOR S M, et al. The effects of chronic mitragynine (Kratom) exposure on the EEG in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2021, 745: 135632.
- [41] 姜之聪, 孙文颖, 刘昱, 等. 电针对佐剂关节炎大鼠皮层海马电活动的影响[J]. *针刺研究*, 1992, 17(2): 129–132.
- [42] CHEN T, ZHANG W W, CHU Y X, et al. Acupuncture for pain management: molecular mechanisms of action[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(4): 793–811.
- [43] PARK D S, SEO B K, BAEK Y H. Analgesic effect of electroacupuncture on inflammatory pain in collagen – induced arthritis rats; mediation by alpha2 – and beta – adrenoceptors[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(2): 309–314.
- [44] BAEK Y H, CHOI D Y, YANG H I, et al. Analgesic effect of electroacupuncture on inflammatory pain in the rat model of collagen – induced arthritis; mediation by cholinergic and serotonergic receptors[J]. *Brain Res*, 2005, 1057(1/2): 181–185.
- [45] 李文迅, 黄怡然, 雷林丹, 等. 电针、手针“足三里”对慢性关节炎大鼠血清炎性细胞因子含量的影响[J]. *针刺研究*, 2012, 37(4): 271–276.
- [46] YU C, LIU C, JIANG J, et al. Gender differences in rheumatoid arthritis; interleukin – 4 plays an important role[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 4121524.
- [47] REN S, LIU H, WANG X, et al. Acupoint nanocomposite hydrogel for simulation of acupuncture and targeted delivery of triptolide against rheumatoid arthritis[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 409.
- [48] STRUDWICK M W, HINKS R C, CHOY S T B. Point injection as an alternative acupuncture technique—an exploratory study of responses in healthy subjects[J]. *Acupunct Med*, 2007, 25(4): 166–174.
- [49] PARK K M, CHO T H. Therapeutic effect of acupuncture point injection with placental extract in knee osteoarthritis[J]. *J Integr Med*, 2017, 15(2): 135–141.
- [50] KHALIL A, ELESAWY B H, ALI T M, et al. Bee venom: from venom to drug[J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 4941.
- [51] KWON Y B, LEE J D, LEE H J, et al. Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses[J]. *Pain*, 2001, 90(3): 271–280.
- [52] LEE J D, KIM S Y, KIM T W, et al. Anti-inflammatory effect of bee venom on type II collagen-induced arthritis[J]. *Am J Chin Med*, 2004, 32(3): 361–367.
- [53] BRENNAN F M. Role of cytokines in experimental arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 1994, 97(1): 1–3.
- [54] BAEK Y H, HUH J E, LEE J D, et al. Antinociceptive effect and the mechanism of bee venom acupuncture (Apupuncture) on inflammatory pain in the rat model of collagen – induced arthritis; mediation by alpha2 – adrenoceptors [J]. *Brain Res*, 2006, 1073: 305–310.
- [55] CHOI S J, KIM D I. To evaluate the efficacy and safety of PLC in perimenopausal or postmenopausal women with Hot Flashes: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 415.
- [56] YEOM M J, LEE H C, KIM G H, et al. Therapeutic effects of Hominis placenta injection into an acupuncture point on the inflammatory responses in subchondral bone region of adjuvant – induced polyarthritic rat[J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(10): 1472–1477.
- [57] YOKOTA K, SATO K, MIYAZAKI T, et al. Characterization and function of tumor necrosis factor and interleukin – 6 – induced osteoclasts in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(7): 1145–1154.
- [58] LIU W, ZHANG Y, ZHU W, et al. Sinomenine inhibits the progression of rheumatoid arthritis by regulating the secretion of inflammatory cytokines and monocyte/macrophage subsets[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2228.
- [59] WANG R, YANG J, LIU Y, et al. The effect of acupoint ap-

plication of sinomenine for rheumatoid arthritis measured by microdialysis and UPLC – MS/MS[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019; 5135692.

- [60] 黄猛, 谢英元, 丁光宏. 穴位注射组胺在急性佐剂性关节炎大鼠上引起的镇痛效应[J]. 针刺研究, 2010, 35(2): 99 – 103.
- [61] ADLY A S, ADLY A S, ADLY M S, et al. A novel approach

utilizing laser acupuncture teletherapy for management of elderly – onset rheumatoid arthritis: a randomized clinical trial[J]. J Telemed Telecare, 2021, 27(5): 298 – 306.

- [62] 程珂, 沈雪勇, 丁光宏, 等. 激光针灸镇痛效应与穴区肥大细胞功能的关系[J]. 中国针灸, 2009, 29(6): 478 – 483.

(收稿日期: 2022-05-18 本文编辑: 吕宁)

(上接第 36 页)

- [12] 李琦, 段王平, 曹晓明, 等. 膝关节炎患者体重指数与下肢力线关系的病例对照研究[J]. 中国骨伤, 2011, 24(11): 911 – 914.
- [13] GOTO N, OKAZAKI K, AKIYAMA T, et al. Alignment factors affecting the medial meniscus extrusion increases the risk of osteoarthritis development[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2019, 27(8): 2617 – 2623.
- [14] SHAILENDRA C. Kinematic and kinetic gait analysis of bilateral knee osteoarthritis and its effects on ankle and hip gait mechanics[J]. Evergreen, 2020, 7(3): 359 – 365.
- [15] TRAN D H, HOSHINO H, MATSUYAMA Y. Morphological changes in the lower limbs with the progression of knee osteoarthritis over 6 years in a Toei cohort[J]. Mod Rheumatol, 2021, 31(3): 743 – 749.
- [16] BIGHAM H J, FLAXMAN T E, SMITH A J J, et al. Neuromuscular adaptations in older males and females with knee osteoarthritis during weight – bearing force control[J]. Knee, 2018, 25(1): 40 – 50.
- [17] NORTHON S, BOIVIN K, LAURENCELLE L, et al. Quantification of joint alignment and stability during a single leg stance task in a knee osteoarthritis cohort[J]. Knee, 2018, 25(6): 1040 – 1050.
- [18] DIAMOND L E, HOANG H X, BARRETT R S, et al. Individuals with mild-to-moderate hip osteoarthritis walk with lower hip joint contact forces despite higher levels of muscle co-contraction compared to healthy individuals[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(7): 924 – 931.
- [19] CHANG C B, JEONG J H, CHANG M J, et al. Concomitant

ankle osteoarthritis is related to increased ankle pain and a worse clinical outcome following total knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 2018, 100(9): 735 – 741.

- [20] VAN TUNEN J A C, PATERSON K L, WRIGLEY T V, et al. Effect of knee unloading shoes on regional plantar forces in people with symptomatic knee osteoarthritis – an exploratory study[J]. J Foot Ankle Res, 2018, 11: 34.
- [21] LIN Y H, CHANG F S, CHEN K H, et al. Mismatch between femur and tibia coronal alignment in the knee joint: classification of five lower limb types according to femoral and tibial mechanical alignment[J]. BMC Musculoskel Dis, 2018, 19(1): 411.
- [22] PENG H, OU A, HUANG X, et al. Osteotomy around the knee: the surgical treatment of osteoarthritis[J]. Orthop Surg, 2021, 13(5): 1465 – 1473.
- [23] ZHANG C, ZHUANG Z, CHEN X, et al. Osteoporosis is associated with varus deformity in postmenopausal women with knee osteoarthritis: a cross – sectional study[J]. BMC Musculoskel Dis, 2021, 22(1): 694.
- [24] MEN J, LIANG H G, WANG Z W, et al. Efficacy analysis of selection of distal reference point for tibial coronal plane osteotomy during total knee arthroplasty: a literature review[J]. Orthop Surg, 2021, 13(5): 1682 – 1693.
- [25] KUMAGAI K, YAMADA S, AKAMATSU T, et al. Intraoperatively accurate limb alignment after opening wedge high tibial osteotomy can be lost by large knee joint line convergence angle during surgery[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2021, 141(1): 23 – 28.

(收稿日期: 2021-12-20 本文编辑: 吕宁)

(上接第 41 页)

- [23] JACOBSON K E, CHI F S. Evaluation and treatment of medial collateral ligament and medial – sided injuries of the knee[J]. Sports Med Arthrosc, 2006, 14(2): 58 – 66.
- [24] 周捍东. 膝内侧副韧带损伤治疗现状及进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2010, 25(6): 572 – 574.

- [25] 谈雯, 陶山, 陶斯翠. 肌骨超声对浅表型结节性筋膜炎的影像诊断[J]. 重庆医学, 2018, 47(9): 1269 – 1270.
- [26] 吴丹丹. 肌骨超声诊断创伤性浅表软组织损伤病症的临床价值研究[J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(16): 223 – 224.

(收稿日期: 2021-03-18 本文编辑: 时红磊)