

☆临床研究☆

热敏灸对急性膝关节痛患者血清中骨桥蛋白、基质金属蛋白酶-3的影响

蔡国伟 李 静 徐晓娟¹ 薛远志 李 刚 吴 熯 李鹏飞

(华中科技大学同济医学院附属协和医院针灸科, 武汉 430022;

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院西区分院中医康复科, 武汉 430056)

【摘要】 目的:观察热敏灸治疗急性膝关节痛患者的疗效,并检测血清骨桥蛋白(OPN)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)含量变化,初步探讨其作用机制。方法:将144例急性膝关节痛患者随机分为热敏灸组、电针组及药物组。热敏灸组取热敏穴膝痛点、委中行悬灸治疗,每天1次,每次每穴40 min,共治疗15 d;电针组取内膝眼、犊鼻、血海、梁丘穴,行电针治疗,每天1次,每次30 min,共治疗15 d;药物组采用口服三七通舒胶囊,每天3次,每次1粒,共服用15 d。采用酶联免疫吸附法检测3组治疗前后血清OPN、MMP-3含量,并评价各组的疗效。结果:热敏灸组、电针组在治疗后血清OPN较治疗前明显降低($P<0.01$),热敏灸组、电针组血清OPN显著低于药物组($P<0.05$);热敏灸组治疗后血清MMP-3较治疗前明显降低($P<0.01$),热敏灸组血清MMP-3显著低于电针组和药物组($P<0.05$)。热敏灸组总体优良率为84.0%(42/50),电针组为72.0%(36/50),药物组为61.4%(27/44),热敏灸组、电针组优于药物组($P<0.05$)。结论:热敏灸治疗急性膝关节痛疗效肯定,其机制可能与降低血清中OPN、MMP-3水平,从而抑制软骨降解相关。

【关键词】 穴位热敏灸 急性膝关节痛 血清骨桥蛋白 血清基质金属蛋白酶-3

【中图分类号】 R 245.8 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0607(2013)06-0488-05

Effect of Acupoint Heat-sensitive Moxibustion Intervention on Serum Osteopontin and Matrix Metalloproteinase-3 in Patients with Acute Knee Pain

CAI Guo-wei, LI Jing, XU Xiao-juan¹, XUE Yuan-zhi, LI Gang, WU Man, LI Peng-fei (*Department of Acu-moxibustion, the Affiliated Union Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ¹ Rehabilitation Department of Chinese Medicine, the Affiliated Union Hospital Western Region of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430056*)

【ABSTRACT】 Objective To observe the clinical effect of acupoint heat-sensitive moxibustion for acute knee arthralgia and to analyze its effect on serum osteopontin (OPN) and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) contents in patients with knee osteoarthritis so as to study its mechanism underlying improving arthralgia. **Methods** One hundred and forty-four patients with acute knee osteoarthritis were randomly allocated to acupoint heat-sensitive moxibustion (moxibustion), electroacupuncture (EA) and medication groups. Patients of the moxibustion group were treated by suspended moxibustion over bilateral Weizhong (BL 40) for 40 min each point, once daily for 15 days. Patients of the EA group were treated by EA stimulation of Neixiyan (EX-LE 4), Dubi (ST 35), Xuehai (SP 10) and Liangqiu (ST 34) for 30 min, once daily for 15 days; and those of the medication group treated by oral administration of Sanqi Tongshu capsules (Panax Notoginseng, etc. used for promoting blood circulation and removing blood stasis), 3 times daily for 15 days. Serum OPN and MMP-3 levels were detected with ELISA. **Results** Following the treatment, of the 50, 50 and 44 cases in the moxibustion, EA and medication groups, 24, 20 and 14 were excellent, 18, 16 and 13 were good in the therapeutic effect, 7, 4 and 3 were effective, and 1, 10 and 14 invalid, with the excellent and good rates being 84%, 72.0% and 61.4%, respectively. Serum OPN content of the moxibustion and EA groups, and serum MMP-3 content of the moxibustion group were reduced considerably in comparison with pre-treatment in the same one group ($P<0.01$), while serum OPN level of the medication group and MMP-3 of the EA group were decreased slightly. The effect of moxibustion was evidently superior to that of medication in lowering serum OPN level ($P<0.05$) and superior to that of both EA and medication in lowering serum

项目来源:湖北省自然科学基金项目(No. 2012 FFB 02312)

第一作者:蔡国伟(1964-),男,医学硕士,副教授,副主任医师,研究方向:针灸治疗骨关节病。E-mail:cgw645@163.com

通信作者:李静(1982-),女,医学博士,研究方向:针刺效应机制研究。E-mail:lijingaza@gmail.com

MMP-3 content ($P < 0.05$). **Conclusion** Acupoint heat-sensitive moxibustion has a good therapeutic effect in relieving acute knee arthralgia, which may be related to its effects in decreasing serum OPN and MMP-3 levels.

【KEY WORDS】 Acupoint heat-sensitive moxibustion; Acute knee pain; Serum osteopontin; Matrix Metalloproteinase-3

骨性关节炎(OA)是一种最常见的慢性关节疾病,好发于中老年人,以关节软骨的变性、破坏及骨质增生为特征,临床表现为关节疼痛、畸形和活动受限,尤以膝关节受累在临床上最为常见^[1]。目前OA治疗基本围绕非药物、药物和手术治疗3个方面进行,大多治疗方案的治疗效果都难以让人满意。针灸治疗OA的临床疗效尚可得到认可,如温针灸肌肉刺激法、毫针电刺激法可以有效缓解OA膝关节疼痛^[2-3]。关于热敏灸治疗OA的报道逐渐增多,并取得了一定的疗效^[4-5],但尚缺少热敏灸治疗OA的机制方面的报道。OA患者在受到外来风寒湿等因素入侵后可诱发急性疼痛,我科在采用热敏灸治疗急性膝关节痛观察其临床疗效的同时,检测了患者治疗前后血清骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)含量的变化,试图探讨灸疗作用的靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

144例患者均为我院门诊及住院病人,其中男92例,女52例,平均年龄44岁,病程1~6d,全部患者均出现一侧膝关节痛(如双膝均痛取较重一侧),活动受限,结合X线摄片、彩色多普勒、核磁共振等检查,所有患者均有不同程度膝关节退行性病变。其中左、右膝关节痛分别为82例和62例,30

例患者伴膝关节积液,15例患者伴半月板损伤。144例患者按就诊顺序编号,查阅SPSS 14.0软件产生的随机数字表,分配到热敏灸组50例、电针组50例、药物组44例,治疗过程中没有脱落病例。3组患者的年龄、性别、病情轻重程度等情况基本一致($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 诊断标准

①近1个月内反复膝关节疼痛,加剧1~6d;②关节活动时有关节弹响;③晨僵<30min;④年龄>38岁;⑤膝关节骨肥大伴弹响;⑥骨肥大不伴弹响。当病人存在第①条,同时伴有②、③、④条或伴有②、③、⑤条或伴有⑥条均可诊断为急性膝关节骨性关节炎。

1.3 纳入标准

①成年膝骨关节炎患者,男女不限,年龄40~70岁;②选取符合上述诊断标准的急性膝关节骨性关节炎患者;③同意接受15d治疗者,并在治疗过程中放弃其它药物、理疗等治疗措施,保证依从性良好;④签署知情同意书者。

1.4 排除标准

①一过性滑膜炎、骨结核、骨肿瘤、色素绒毛结节滑膜炎、类风湿性关节炎以及膝关节严重变形的患者;②合并有其它严重心、脑血管和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;③哺乳期、妊娠期或计划妊娠的妇女;④有活动性或复发性溃疡史;⑤对艾灸不能耐受、无法正确描述灸感者。

表1 3组急性膝关节痛患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline data among knee osteoarthritis patients of the 3 groups

组别 Groups	例数 Cases	性别(例) Sex(cases)		膝关节痛(例) KA(cases)		伴随症状(例) Symptoms(cases)		年龄(岁) Age ($\bar{x} \pm s$, years)	病程(d) DD ($\bar{x} \pm s$, d)
		男(M)	女(F)	左(L)	右(R)	关节积液 Hydrarthrosis	半月板损伤 MI		
热敏灸组 Moxibustion	50	32	18	30	20	11	5	45±5	3.2±0.6
电针组 EA	50	31	19	25	25	10	6	46±4	3.5±0.5
药物组 Medication	44	29	15	27	17	9	4	44±5	3.4±0.4

M: male, F: female; L: left, R: right; KA: knee arthralgia; MI: meniscus injury; DD: duration of disease.

1.5 治疗方法

热敏灸组:治疗方法参照蔡氏法^[6],选取膝痛点

(内膝眼与犊鼻连线中点)、委中穴为主探寻热敏点进行艾灸。点燃清艾条一端,以上述两穴为中心、

1 cm为半径范围内,距离皮肤 3 cm 左右实行 2 min 回旋灸预热,再进行 2 min 雀啄灸,探查热敏点,行温和悬灸。灸感传导可以根据感觉分为:①透热:灸热从施灸点皮肤表面直接向深部组织穿透;②传热:灸热从施灸点开始循经脉路线向远部传导;③扩热:灸热从施灸点为中心向周围片状扩散;④局部不热(或微热)远部热:施灸部位不热或微热,而远离施灸部位感觉甚热;⑤表面不热(或微热)深部热:施灸部位的皮肤不热或微热,而皮下深部组织感觉甚热;⑥其它非热感觉:施灸部位或远离施灸部位产生酸胀、压痛、麻冷等非热感觉。每天 1 次,每穴灸 40 min,共治疗 15 d。

电针组:取患侧内膝眼、犊鼻、血海、梁丘穴。穴位常规消毒,进针得气后,刺入约 30 mm,将电针治疗仪(G 9805-C)的两对电极分别接于内膝眼与犊鼻、血海与梁丘的针柄上,施连续波,以 50~80 Hz 的高频脉冲电流刺激,强度 1~5 mA,以患者能忍受为宜。每日 1 次,每次 30 min,共治疗 15 d。

药物组:口服三七通舒胶囊(成都华神集团股份有限公司制药厂),每天 3 次,每次 1 粒,共服用 15 d。

1.6 观察指标

患者于治疗前及治疗 15 d 后空腹抽取肘静脉血液 5 mL,静置 15 min 后离心 10 min(3 000 r/min)分离血清,保存于 -80 °C 待检。按照人 OPN、MMP-3 酶联免疫吸附法检测试剂盒(武汉博士德生物公司)说明书进行指标测定。

1.7 疗效评定标准

参照《中医病症诊断疗效标准》骨痹证的临床疗

效评定标准进行判定。优:全部症状缓解,膝关节功能基本恢复,能进行日常活动;良:下蹲、上下台阶或负重劳累时膝关节轻微疼痛,休息后即可缓解,日常活动无明显影响;可:自觉症状基本消失,下蹲、上下台阶或负重劳累时膝关节疼痛较明显,但能忍耐,休息后能缓解,轻度影响日常活动;差(无效):症状体征无改善,甚至加重,影响日常活动。

1.8 统计学方法

应用 SPSS 14.0 统计学软件进行统计分析。计数资料比较采用 χ^2 检验;计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后组内比较用配对样本 *t* 检验,组间比较采用单因素方差分析,继以 SNK-*q* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义的标准。

2 结 果

2.1 3 组治疗前后血清 OPN、MMP-3 变化情况

治疗前 3 组患者血清 OPN、MMP-3 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);热敏灸组治疗后血清 OPN、MMP-3 较治疗前明显下降(均 $P<0.01$),电针组治疗后血清 OPN 较治疗前明显下降($P<0.01$),药物组治疗前后血清 OPN、MMP-3 比较差异无统计学意义($P>0.05$);热敏灸组、电针组治疗后血清 OPN 明显低于药物组(均 $P<0.05$),热敏灸组治疗后血清 MMP-3 明显低于电针组、药物组(均 $P<0.05$)。结果表明热敏灸法在降低血清 OPN 或 MMP-3 含量方面优于电针或药物治疗。见图 1。

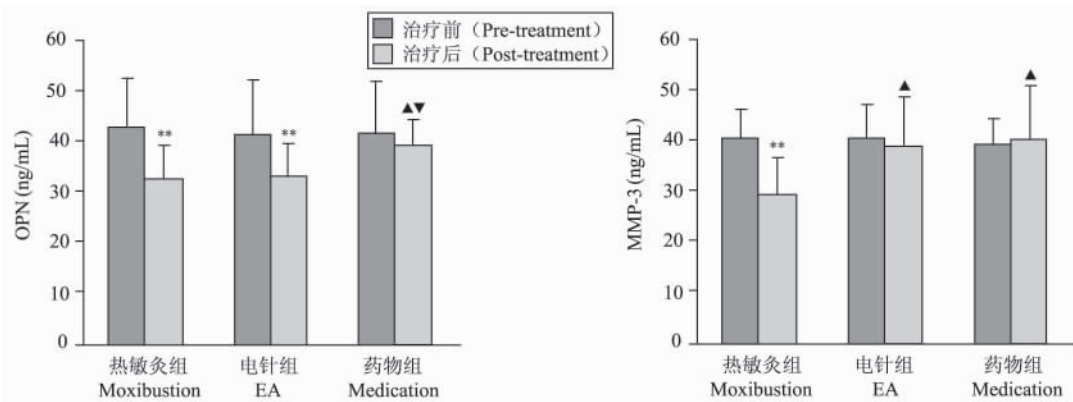


图 1 热敏灸组(50 例)、电针组(50 例)、药物组(44 例)急性膝关节痛患者治疗前后血清骨桥蛋白(OPN)、基质金属蛋白酶(MMP)-3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Fig 1 Comparison of serum osteopontin (OPN) and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) contents before and after the treatment in the same one group and among knee osteoarthritis patients of the 3 groups ($\bar{x}\pm s$, $n=50$ in the moxibustion and EA groups, $n=44$ in the medication group)

** $P<0.01$,与同组治疗前比较 (vs pre-treatment in the same one group); ▲ $P<0.05$,与热敏灸组治疗后比较 (vs the moxibustion group after the treatment); ▲ $P<0.05$,与电针组治疗后比较 (vs the EA group after the treatment).

2.2 3组临床总体疗效比较

热敏灸组总体优良率为84.0%，电针组为72.0%，药物组为61.4%，热敏灸组、电针组疗效优于药物组($P < 0.05$)。见表2。

表2 3组急性膝关节痛患者临床总体疗效比较(例)

Table 3 Comparison of clinical therapeutic effects among acute knee osteoarthritis patients of the 3 groups (cases)

组别 Groups	例数 Cases	优 Excellent	良 Good	可 Effective	差 Poor	总优良率 Excellent and good rate
热敏灸组 Moxibustion	50	24	18	7	1	84.0%*
电针组 EA	50	20	16	4	10	72.0%*
药物组 Medication	44	14	13	3	14	61.4%

* $P < 0.05$, 与药物组比较(vs the medication group).

2.3 不良反应

热敏灸组、电针组与药物组在临床治疗观察期间均未发现明显不良反应。

3 讨论

膝关节骨性关节炎又称膝关节骨性关节炎、膝关节退行性骨关节炎,属于中医学“痹证”范畴。主要由于关节退变、关节软骨变形,继之出现裂隙、软化或剥脱,骨质裸露,软骨周围组织增生,骨赘形成,造成关节活动受限,引起无菌性炎性反应时出现疼痛或肿胀。现代医学认为本病的发生与年龄、机械性磨损、免疫反应、自由基、骨内压增高、细胞因子作用、激素影响、蛋白酶影响等因素密切相关^[7]。目前治疗多以消炎镇痛改善症状及手术改善功能活动等为主,长期服药易引起不良反应,且费用昂贵。

近年来的研究发现,软骨降解蛋白酶是参与骨关节炎进程的重要介质,尤其是MMP-3^[8]。MMP与对应的组织MMP抑制因子之间关系失衡,是OA软骨降解的重要机制^[9-10]。MMP-3可降解细胞外蛋白多糖、IV型胶原等多种基质蛋白底物,在成纤维细胞增生中起中介作用,并参与间质胶原酶的激活。MMP-3还可激活MMP-1、8、9的活性,加速胶原的病理性降解^[11],使关节软骨肿胀,抗外力作用下降,导致关节软骨进行性破坏。近年,国外学者^[12]报道,在胶原诱导的关节炎模型中,滑膜组织和破骨细胞介导的骨吸收部位检测到OPN的高表达。国内学者发现^[13]在骨关节炎患者关节滑液中OPN水平检测结果明显高于正常对照组。这些结果提示OPN可能参与了骨关节炎的发病机制。OPN是存在于类骨质中,由基质细胞产生的含唾液酸并具有骨特异性的蛋白质,在细胞和基质无机物之间起桥梁作用。OPN与T细胞表面整合素受体以及CD44受体的相互作用促进Th1的产生而抑制向Th2的分化,从而加强机体细胞免疫的功能并抑制体液免疫的功能,其在炎性反应过程中具有双向调节作用。动物实验表明,OPN可通过促进毛细血管生长和诱导软骨细胞凋亡而成为关节软骨

破坏的重要因素^[14]。多项临床及实验研究显示膝关节骨关节炎患者血清或滑液中MMP-3、OPN水平增高,证实了MMP-3、OPN在膝骨关节炎发病中产生一定作用^[15-16]。

热敏灸全称为“腧穴热敏化悬灸疗法”,是以经络理论为指导,采用点燃的艾材悬灸热敏穴位,激发透热、扩热、局部不热远部热、表面不热深部热、非热觉等热敏灸感和经气传导,并施以个体化的饱和和消敏灸量,从而提高艾灸疗效的一种新疗法^[17]。研究结果表明,热敏灸组及电针组在临床总体疗效上优于药物组,尤其是热敏灸组,其总体优良率高达84.0%。同时我们发现,热敏灸组能明显降低急性膝关节痛患者血清OPN、MMP-3含量,故认为,热敏灸通过深度热传递,改善血液循环,促进炎症组织吸收,降低体内血清OPN、MMP-3水平,从而达到缓解患者疼痛、改善关节功能活动的作用。

参考文献

- [1] 王小磊,孙洪云,谭举朋,等.糖皮质激素联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的疗效观察[J].中华临床医师杂志,2011,15(6):1808-1810.
Wang X L, Sun H Y, Tan J P, et al. The observation of treatment by glucocorticoid combined with sodium hyaluronate in knee osteoarthritis[J]. Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Chin J Clinicians, Chin), 2011, 15(6):1808-1810.
- [2] 杨晓初,何少峰,王仁灿,等.温针灸肌肉刺激疗法治疗膝骨性关节炎疗效观察[J].针刺研究,2012,37(3):237-241.
Yang X C, He S F, Wang R C, et al. Observation on curative effect of thermal acupuncture needle muscular stimulation therapy[J]. Zhen Ci Yan Jiu (Acupunct Res, Chin), 2012, 37(3):237-241.

- [3] 胡秋生,张庆茹,贾春生,等.毫针焐刺法治疗老年性膝骨关节炎的临床随机对照观察及对膝关节腔液炎性细胞因子的影响[J].针刺研究,2011,36(2):110-114.
Hu Q S, Zhang Q R, Jia C S, et al. Randomized controlled clinical trials of red-hot filiform needle puncturing for knee osteoarthritis and inflammatory cytokines in knee articular fluid in senile knee osteoarthritis patients[J]. Zhen Ci Yan Jiu (Acupunct Res, Chin), 2011, 36(2): 110-114.
- [4] 莫绍强.腹针配合热敏灸治疗膝骨性关节炎 46 例[J].中医外治杂志,2009,18(3):44-45.
Mo S Q. Abdominal needle combined with the heat-sensitive point moxibustion treatment of 46 patients with knee osteoarthritis[J]. Zhong Yi Wai Zhi Za Zhi (J Ext Ther Trad Chin Med, Chin), 2009, 18(3): 44-45.
- [5] 谢洪武,陈日新,徐放明,等.热敏灸治疗膝骨性关节炎疗效对照研究[J].中国针灸,2012,32(3):229-232.
Xie H W, Chen R X, Xu F M, et al. Comparative study of heat-sensitive point moxibustion in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Zhen Jiu (Chin Acu-moxi, Chin), 2012, 32(3): 229-232.
- [6] 蔡国伟,李静.热敏灸对急性膝关节炎患者血清 IL-8 的影响[J].中国康复,2013,28(1):55-56.
Cai G W, Li J. The effect of heat-sensitive point moxibustion treatment on serum IL-8 in patients with knee osteoarthritis[J]. Zhongguo Kang Fu (Chin J Rehabil, Chin), 2013, 28(1): 55-56.
- [7] 刘加钱,牛维.膝骨关节炎病因及发病机制研究进展[J].长春中医药大学学报,2008,24(3):244-245.
Liu J Q, Niu W. Progress of studies on the mechanism of knee osteoarthritis[J]. Changchun Zhong Yi Yao Da Xue Xue Bao (J Changchun Univ Trad Chin Med, Chin), 2008, 24(3): 244-245.
- [8] Tetlow L C, Adlam D J, Woolley D E. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(3): 585-594.
- [9] 管剑龙,施桂英.基质金属蛋白酶与骨关节炎[J].中华风湿病学杂志,2000,4(1):54-56.
Guan J L, Shi G Y. Matrix metalloproteinases and osteoarthritis[J]. Zhonghua Feng Shi Bing Xue Za Zhi (Chin J Rheumatol, Chin), 2000, 4(1): 54-56.
- [10] Jain A, Nanchahal J, Troeberg L, et al. Production of cytokines, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 by tenosynovium demonstrates its potential for tendon destruction in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(8): 1754-1760.
- [11] Lijnen H R. Matrix metalloproteinases and cellular fibrinolytic activity[J]. Biochemistry (Mosc), 2002, 67(1): 92-98.
- [12] Ohshima S, Kobayashi H, Yamaguchi N, et al. Expression of osteopontin at sites of bone erosion in a murine experimental arthritis model of collagen-induced arthritis: possible involvement of osteopontin in bone destruction in arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(4): 1094-1101.
- [13] 汤慧,李旭珍,王力民.骨性关节炎患者关节滑液中 OPN 和 TNF- α 的表达及其意义[J].放射免疫学杂志,2010,23(2):201-203.
Tang H, Li X Z, Wang L M. Expression and significance of OPN and TNF- α in synovial fluid of patients with osteoarthritis[J]. Fang She Mian Yi Xue Za Zhi (J Radioimmunol, Chin), 2010, 23(2): 201-203.
- [14] Yumoto K, Ishijima M, Rittling S R, et al. Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody-induced arthritis in mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(7): 4556-4561.
- [15] 张金山,程园园,刘健.膝骨关节炎患者血清 MMP-3、TIMP-1 水平变化及相关性研究[J].安徽医科大学学报,2012,47(9):1066-1069.
Zhang J S, Cheng Y Y, Liu J. The changes and correlations of MMP-3, TIMP-1 in knee osteoarthritis patients[J]. Anhui Yi Ke Da Xue Xue Bao (Acta Univ Med Anhui, Chin), 2012, 47(9): 1066-1069.
- [16] 刘滨,刘春阳.骨桥蛋白、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 在膝骨关节炎患者血清与滑液中的表达及意义[J].实用医技杂志,2012,19(11):1137-1138.
Liu B, Liu C Y. The role of the osteopontin, interleukin-1 and tumor necrosis factor- α in pathogenesis of osteoarthritis[J]. Shi Yong Yi Ji Za Zhi (J Pract Med Tech, Chin), 2012, 19(11): 1137-1138.
- [17] 陈日新,陈明人,康明非,等.重视热敏感是提高灸疗疗效的关键[J].针刺研究,2010,35(4):311-314.
Chen R X, Chen M R, Kang M F, et al. Paying attention to the heat thermal sensitivity of moxibustion is the key for raising the curative effect[J]. Zhen Ci Yan Jiu (Acupunct Res, Chin), 2010, 35(4): 311-314.

(收稿日期:2013-06-15 修回日期:2013-08-19)