DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.011

针刀干预膝骨关节炎免疫炎症机制的研究进展

杨煜乾[1],王小乐[2],曹奇光[2],方婷[2],邓彪[1],朱金超[1],刘福水[1,2]
(1.江西中医药大学,江西 南昌 330000;2.江西中医药大学附属医院,江西 南昌 330000)

摘要:综述了针刀疗法对膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)免疫炎症机制的影响及可能存在的机制。KOA因高致病率、致残率已成为全世界亟待解决的问题。针刀疗法因效、便、廉等特点在众多疗法中独树一帜,随着研究深入,发现针刀调控KOA炎症因子治疗可能存在如下机制:(1)调控促炎因子,如肿瘤坏死因子α(Tumour necrosis factor-alpha,TNF-α)、白细胞介素(interleukin,IL)等,诱导核因子κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)、Janus激酶-信号转导和转录激活因子(Janus kinase-Signal Transducers and Activators of Transcription,JAK-STAT)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(Phosphatidylinositide 3-kinases-Protein kinase B,PI3K/AKT)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)等信号通路减少炎症反应;(2)调控抗炎因子,如白细胞介素-4(interleukin4,IL-4)、白细胞介素-10(interleukin-10,IL-10)等,影响JAK/STAT、PI3K/AKT通路从而产生抗炎作用。综上,通过整理KOA免疫炎症机制及针刀疗法对膝骨关节炎炎症因子干预作用,以期为针刀治疗KOA提供更多证据与思路。

关键词:针刀;炎症;膝骨关节炎;免疫;综述
中图分类号:R274 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0066-10

Review on Immune Inflammation Mechanism of Acupotomy in Knee Osteoarthritis

YANG Yuqian[1],WANG Xiaole[2],CAO Qiguang[2],FANG Ting[2],DENG Biao[1],ZHU Jinchao[1],LIU Fushui[1,2]
(1.Jiangxi University of Chinese Medicine,Nanchang 330000,Jiangxi,China;
2. Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine,Nanchang 330000,Jiangxi,China)

Abstract:This review summarized the effects of acupotomy therapy on the mechanism of immune inflammation in knee osteoarthritis. Knee osteoarthritis has become a worldwide problem due to its high disease rate and disability rate. Acupotomy therapy is unique among many therapies because of its characteristics of efficiency,convenience and economy. With the deepening of research,it is found that the acupotomy may regulate inflammatory factors in the treatment of knee osteoarthritis:(1) regulating pro-inflammatory factors,such as pro-inflammatory factors such as tumor necrosis factor-α(TNF-α),interleukin(IL) and so on;inducing nuclear factor-kB(NF-kB),Janus kinase(JAK)/signal transducer and activator of transcription(STAT),phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)/protein kinase B(AKT),mitogen-activated protein kinase(MAPK) and other signaling pathways to reduce inflammatory response;(2) regulating anti-inflammatory factors,such as interleukin-4(IL-4),interleukin-10(IL-10),to affect the JAK/STAT and PI3K/AKT signaling pathway to produce anti-inflammatory effects. In conclusion,by sorting out the mechanism of immune inflammatory and the intervention of acupotomy therapy in knee osteoarthritis,it provided more evidence and thoughts for the treatment of knee osteoarthritis.

Keywords:acuputomy;inflammation;knee osteoarthritis;immune;review

膝骨关节炎(knee osteoarthritis,KOA)是一种以关节软骨退变及骨质增生硬化为特征的退行性骨关节病,常表现为关节疼痛肿胀、变形僵硬及活动骨擦音等,属中医“骨痹”“膝痹”等范畴[1]。目前,我国成年人KOA患病率约为18%,65岁以上老年人患病率高达85%[2],KOA发病率逐年升高已被世界卫生组织列为全球第4大致残性疾病[3],给患者及医疗体系带来严峻负担。早期KOA以保守治疗为主,针刀、针刺、艾灸等中医物理疗法各有特色。近年来有学者提出KOA病因在于“筋不柔、骨不正”,“筋不柔”属软组织病变范畴,为病变基础,继而导致“骨不正”,即膝关节力线失衡,两者往复循环造成KOA发生[4-5],通过“调筋”继而“治骨”为治疗KOA提供新思路。

针刀是对针灸学的复古与创新[6],针刀治疗KOA效果显著,且为治疗优势病种[7-8]。针刀松解软组织,对“结筋点”进行“解结”,恢复“筋主束骨而利机关”的生理功能[9],达到“筋柔”生理状态,同时解除关节周围异常应力,重塑膝关节力学平衡,恢复“骨正”治疗KOA。随着相关基础研究的不断深入[10],KOA发病机制不再局限于单纯软骨磨损,免疫炎症反应或扮演重要作用。因此,本文旨在从免疫炎症机制切入,探究免疫炎症介导相关内容以论述针刀干预KOA被证实或存在潜在机制。

1 膝骨关节炎发病机制

KOA病因尚不明确,目前发现诱发KOA的病因有关节软骨的退化和损伤、软骨下骨损伤、滑膜炎症、髌骨下脂肪垫炎

基金项目:国家自然科学基金项目(82360940);江西省自然科学基金重点项目(20224ACB206041);江西省教育厅科技项目(GJJ2200990);江西省自然科学基金青年项目(20232BAB216117);江西省中医药管理局项目(2023B1191)
作者简介:杨煜乾(1999-),男,江西九江人,硕士研究生,研究方向:针刀干预颈肩腰腿痛。
通讯作者:刘福水(1979-),男,江西上饶人,主任医师、教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治颈肩腰腿痛。E-mail:20050827@jxutcm.edu.cn。

症、半月板损伤、膝关节周围韧带损伤等。

1.1 关节软骨退化和损伤

关节软骨损伤及年龄增长带来的退化通常会导致 KOA 的发生[11]。关节软骨主要由软骨细胞、聚蛋白多糖及绝大多数的细胞外基质构成。细胞外基质主要是由Ⅰ型胶原蛋白和Ⅱ型胶原蛋白构成,Ⅱ型与Ⅰ型比例决定关节软骨的弹性,因关节软骨无血管、无神经、细胞少的结构,使得营养输送大多数来源于关节滑液或软骨下骨孔道中,损伤后得不到充分修复,导致Ⅱ型胶原蛋白逐渐向Ⅰ型胶原蛋白转变,关节软骨退变普遍存在。

目前,关节软骨退变主要集中于两个方面:(1)生物力学失衡;(2)生物学改变。膝关节软骨长期受到身体重力负荷影响,由于下肢运动方式,关节软骨承重力线不断改变,当移动到不频繁负重区域或超出负荷量时造成关节软骨损伤。这种异常应力改变,不仅会阻碍正常力学传导,还会进一步加重软骨损伤及炎性因子分泌,造成局部软骨缺失[12],软骨缺失后承重负荷量也会减少,二者形成恶性循环造成 KOA 的发生。当然,在此过程中,炎性因子会促使分泌更多的趋化因子、炎性因子、基质金属蛋白酶等,例如关节软骨细胞外基质在基质金属蛋白酶的影响下,其构成主要成分Ⅱ型胶原蛋白向Ⅰ型胶原蛋白转化,加重关节软骨退变从而诱导 KOA 发生。

1.2 软骨下骨损伤

软骨下骨是一种复杂的结构,由软骨下板及下方的骨小梁组成,与上层的关节软骨关系密切,通过软骨下板中的孔隙,大基数的动静脉及神经通过细小分支输送到钙化软骨中,钙化软骨位于关节非钙化软骨(即关节软骨)及软骨下骨之间,为二者之间的生化交互提供桥梁作用[13]。不仅如此,软骨下骨还为关节软骨提供力学支持。研究发现,关节软骨在软骨下骨密度低的地方比密度高的地方变形更多,更易退变[14],且在 KOA 患者中,软骨下骨的成骨细胞似乎异常活跃,这也证明了骨赘的发生[15]。因此,软骨下骨在营养支持及承受应力方面扮演更重要的角色。基于此,当软骨下骨发生损伤时:(1)从营养支持的角度会使关节软骨营养供给少,损伤修复慢;(2)从力学角度软骨下骨损伤将破坏膝关节力学平衡;(3)从免疫炎症角度软骨下骨损伤将造成一种炎症环境改变,包括局部炎症、骨髓水肿等病理状态,三者合并造成 KOA 发生。

1.3 滑膜炎症

全关节滑膜炎与特定区域滑膜炎已被证明与膝关节疼痛关系密切[16],滑膜炎或为 KOA 起始阶段[17]。当受到外来因素刺激时,包括损伤、炎症因子刺激等,巨噬细胞分泌大量促炎因子(TNF-α、IL-1β 等)加重炎症反应,于关节腔中形成炎性环境。同时,这些炎症因子介导如基质金属蛋白酶促使关节软骨退变、脱落,从而进一步加重 KOA 的病程。

1.4 髌下脂肪垫损伤

KOA 相关的软骨和滑膜改变已被广泛研究,有关髌下脂肪垫的研究近年来才渐渐出现,并被认为是 KOA 发病过程中重要一环[18]。髌下脂肪垫(infrapatellar fat pad,IFP)是滑膜附近的脂肪组织,位于囊内属滑膜外组织。IFP 在膝关节活动期间作为减震器保护关节组织,然而有研究表明,KOA 患者 IFP 表现出炎性因子分泌(TNF-α、IL-6)、血管化、淋巴细胞浸润,并诱导自身及滑膜纤维化[19]。炎性因子和淋巴细胞造就的炎性环境加重关节软骨退变,同时,滑膜纤维化带来的弹性改变及滑液分泌下降也会加重这一过程。

1.5 半月板损伤

半月板是位于相应股骨髁及胫骨平台之间的一种白色软骨组织,主要由水、细胞外基质、细胞构成。半月板分为两个区域:白色区域和红色区域,白色区域主要存在Ⅱ型胶原蛋白 60%、Ⅰ型胶原蛋白 40%,红色区域Ⅰ型胶原蛋白占 80%,红色区域随着年龄增长逐渐向白色区域转变,同时,半月板为膝关节运动过程中的缓冲结构,长期应力作用造成了半月板退化是不可避免的过程。半月板受到细胞因子刺激或者机械损伤时,分泌促炎因子、趋化因子、基质金属蛋白酶,诱导关节内结构(关节软骨、半月板等)退变及炎症环境改变致使 KOA 的发生[20]。

1.6 膝关节周围韧带损伤

膝关节周围韧带主要指前、后交叉韧带,内、外侧副韧带,当然,也包括一些辅助韧带,如髌韧带、腓侧副韧带、胫侧副韧带和腘斜韧带等,它们共同维持膝关节的稳定性与正常功能。韧带损伤发生松弛致使膝关节稳定性下降,关节软骨更容易在不常受力的位置承受应力改变,更易损伤[21]。此外,关节周围韧带损伤会分泌促炎因子(IL-1β、IL-6 等)等加重关节内炎症环境。

综上所述,免疫炎症贯穿整个 KOA 发病过程,并将进一步加重 KOA。

2 针刀干预 KOA

通过中国知网及 PubMed 检索发现,针刀干预 KOA 数据可观。大量研究表明针刀从免疫炎症方面调控 KOA 疗效可靠,有据可依,具体情况见表 1(针刀干预 KOA 临床研究),表 2(针刀干预 KOA 动物基础研究)。如今多数研究集中于表明针刀能调控 TNF-α,IL 继而影响 KOA,部分涉及 CRP、ESR 等炎性标志物。因此下文将着重从 TNF-α 及 IL 介导免疫炎症机制论述。

3 促炎因子

3.1 TNF-α

TNF-α 是一种强效促炎细胞因子,主要是由单核细胞和巨噬细胞产生,在免疫炎症以及细胞增殖、分化和凋亡的控制中发挥重要作用[46]。TNF-α 分为跨膜分子和可溶性分子两种类型,跨膜 TNF-α(Transmembrane tumor necrosis factor-alpha, tmTNF-α)由 TNF-α 转化酶(TNF alpha converting enzyme, TACE)转化为可溶性 TNF-α(solubilitytumor necrosis factor-alpha, sTNF-α)并靶向两种受体,即肿瘤坏死因子受体 1(TNF receptor type 1, TNFR1)和肿瘤坏死因子受体 2(TNF receptor type 2, TNFR2)[47]。TNFR1 在大多数细胞表面存在(红细胞除外),相反,TNFR2 多数存在于免疫细胞[48]。TNFR1 可与 tmTNF-α 或 sTNF-α 结合(特指其中"死亡结构域"TRADD),最终激活下游 MAPK 和经典 NF-κB 信号通路、激活半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 8(cysteinyl aspartate specific proteinase8, Caspase-8)诱导细胞凋亡、激活混合谱系激酶结构域样蛋白(MLKL)引发坏死性凋亡[49]。TNFR2 只与 tmTNF-α 结合,介导 IKB 激酶(Inhibitor of kappa B kinase, IKK)激活 MAPK(P38、JNK)、经典 NF-κB 信号通路和介导 NF-κB 诱导激酶(NF-κB -inducing kinase, NIK)使 IKKα 磷酸化激活非经典 NF-κB 信号通路[50]。TNFR2 与血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)联动激活 AKT 信号通路[51],因其不被 TNF 配体激活而单独作用,故不在此次论述范围。

MAPK 信号通路已被证实与 KOA 发病密切相关[52],其下游多种白介素(下文详细介绍)加重软骨细胞炎症反应及 Fas、Bcl3 等凋亡基因促进软骨细胞凋亡。陈嘉等[53]通过刃针干预膝骨关节炎兔发现在膝关节软骨组织中 MAPK 信号通路中 3 条子通路(P38、ERK1/2、JNK)被抑制,减少软骨细胞凋亡,减

表 1 针刀干预 KOA 临床观察

作者	干预措施	观测指标	结果
潘胜莲 2023[22]	微针刀	IL-6、TNF-α、NO	IL-6、TNF-α、NO 下调
纪少丰 2023[23]	小针刀结合手法	BGP、TRACP-5b、PGE2	BGP 上调、TRACP-5b、PGE2 下调
吴祖庆 2023[24]	小针刀疗法联合经颅直流电刺激	COMP、BGP、OPG、IL-1、TNF-α	IL-1、TNF-α 及 COMP 下调，OPG、BGP 上调
闫素敏 2023[25]	小针刀联合艾灸	IL-1β、IL-6、TNF-α	IL-1β、IL-6、TNF-α 下调
刘宏鹏 2023[26]	针刀联合芪芍通痹胶囊	ESR、CRP、IL-1β	ESR、CRP、IL-1β 下调
刘峰 2023[27]	温针灸联合微针刀	IL-6、MMP-3、TIMP-1	IL-6、MMP-3 下调，TIMP-1 上调
刘冬 2023[28]	针刀配合三联疗法	IL-1、IL-6	IL-1、IL-6 下调
张会良 2023[29]	小针刀配合运动疗法	CRP、IL-6、TNF-α	CRP、IL-6、TNF-α 下调
周景巍 2023[30]	小针刀、四妙散加减联合洛索洛芬钠片	IL-1、MMP-13	IL-1、MMP-13 下调
夏帅 2023[31]	针刀	TXN、CAP1、FABP3、LTF、SCIN、IL-10	TXN、CAP1、FABP3 下调，LTF、SCIN、IL-10 上调
宋寒冰 2023[32]	针刀	IL-1β、MMP-3、hs-CRP、TNF-α	IL-1β、MMP-3、hs-CRP、TNF-α 下调
闫振兴 2023[33]	针灸联合小针刀	IL-1、TNF-α、BGP、OPG	IL-1、TNF-α 下调 BGP、OPG 上调
徐光春 2022[34]	针刀疗法联合骨疏康胶囊	IL-1β、CRP、MMP-1	IL-1β、CRP、MMP-1 下调
宋寒冰 2022[35]	针刀	IL-1β、MMP-3、hs-CRP、TNF-α	IL-1β、MMP-3、hs-CRP、TNF-α 下调
邹梦颖 2022[36]	玻璃酸钠注射液联合针刀松解术	SOD、NO、TNF-α	SOD 上调、NO、TNF-α 下调
唐永秀 2022[37]	针刀联合 PRP	IL-1β、IL-17	IL-1β、IL-17 下调
王应旭 2022[38]	温针灸结合小针刀及中药离子	IL-1β、TNF-α、CTX-Ⅱ、CTX-Ⅰ、MMP-1	IL-1β、TNF-α、CTX-Ⅱ、CTX-Ⅰ、MMP-1 下调
陈宇 2022[39]	穴位贴敷联合小针刀	BALP、BGP、TRACP-5b	BALP、BGP 上调 TRACP-5b 下调
罗春晖 2020[40]	小针刀疗法联合中药	TNF-α、IL-2、IL-10	TNF-α 下调、IL-2、IL-10 上调

注：IL-6. 白介素-6；TNF-α. 肿瘤坏死因子 α；NO. 一氧化氮；BGP. 骨钙素；TRACP-5b. 抗酒石酸酸性磷酸酶；PGE2. 前列腺素 2；COMP. 软骨寡聚蛋白；OPG. 骨保护素；ESR. 血沉；CRP. C 反应蛋白；MMP-3. 基质金属酶 3；TIMP-1. 基质金属酶抑制剂 1；IL-1. 白介素 1；MMP-13. 基质金属酶 13；TXN. 硫氧还蛋白；CAP1. 肌动蛋白调节分子 1；FABP3. 心型脂肪酸结合蛋白；LTF. 乳转铁蛋白；SCIN. 肌切蛋白；IL-10. 白介素 10；hs-CRP. 超敏反应蛋白；SOD. 超氧化物歧化酶；CTX-Ⅱ. 血清Ⅱ型胶原 C-端肽；CTX-Ⅰ. 血清Ⅰ型胶原 C-末端肽；BALP. 骨碱性磷酸酶。

表 2 针刀干预 KOA 动物基础研究

作者	干预措施	动物模型	观测指标	结果
赵耀 2023[41]	针刀联合葛根素	兔	MMP-1、MMP-13、IL-1、IL-6、TNF-α	MMP-1、MMP-13、IL-1、IL-6、TNF-α 下调
孙季维 2022[42]	针刀	兔	IL-1β、IL-10、TNF-α	IL-1β、IL-10、TNF-α 下调
伍闲 2022[43]	针刀	兔	COX-2、iNOS、IL-6、TNF-α	COX-2、iNOS、IL-6、TNF-α 下调
宋寒冰 2017[44]	针刀	大鼠	IL-1、TNF-α、MMP-3	IL-1、TNF-α、MMP-3 下调
DING Y2017[45]	针刀	兔	VEGF	VEGF 下调

注：MMP-1. 基质蛋白酶 1；MMP-13. 基质蛋白酶 13；IL-1. 白介素 1；IL-6. 白介素 6；TNF-α. 肿瘤坏死因子 α；IL-10. 白介素 10；COX-2. 环氧化酶；iNOS. 诱导型一氧化氮合酶；MMP-3. 基质蛋白酶 3；VEGF. 血管内皮生长因子。

轻炎症反应，延缓关节软骨退变从而防治 KOA。值得注意的是，作为 MAPK 信号通路中最晚被发现的子通路-ERK5 信号通路，虽被证实有促炎作用[54]，但仍缺少针刀或 KOA 相关基础研究，或为进一步研究方向。

经典 NF-κB 信号通路被认为是典型的促炎通路[55]。当然，不只是 TNF 能够激活该通路，IL 和 Toll 样受体（Toll like receptors，TLR）等也能激活[56]（下文会说明），诱导几乎所有免疫渠道：细胞因子、趋化因子、黏附因子、炎性因子、凋亡抑制剂[57]。研究表明，KOA 发病过程中 NF-κB 信号通路能介导基质金属蛋白酶水解、炎症反应和破坏性介质，最终导致 KOA 的发生[58]。陆海红等[59]基于 TLR4 观察电针干预膝骨关节炎患者 NF-κB mRNA 表达发现电针能下调该信号通路的表达，减轻滑膜炎症治疗 KOA，曹寅生等[60]虽干预方式不同，但也证明该通路能减轻软骨炎症证明这一点。伍闲等[43]以针刀干预膝骨关节炎兔模型可下调 NF-κB 信号通路，减轻 IL-6、TNF-A 炎性因子保护关节软骨，证明针刀调控膝骨关节炎免疫应答可靠。

非经典 NF-κB 信号通路在调节免疫与炎症方面已被证实具有重要作用[61]，该通路失调可能导致各种自身免疫性、炎性疾病，如在类风湿关节炎中该通路失调导致破骨细胞生成障碍和骨质流失，并影响 B 细胞和炎症 T 细胞[特别是辅助性 T 细胞 17（T helper cell 17，Th17）]募集到滑膜组织。然而根据 SUN S C 等研究[62]及知网检索发现，基于该通路对 KOA 影响机制基础研究仍处于空白，该通路或为进一步探究目标。具体通路转导见插页Ⅻ图 1。

3.2 IL

3.2.1 IL-1β 白介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）是参与局部和全身炎症的重要细胞因子，白介素 1α（interleukin-1α，IL-1α）和 IL-1β 是 IL-1 家族中最先发现的两种（目前已发现 11 种），IL-1α 在健康状态下作为普遍存在，IL-1β 则相反[63]。与 IL-1β 相比，IL-1α 主要在非免疫细胞中表达，往往静息于细胞质或细胞坏死时开始发挥作用，IL-1β 在 KOA 中参与免疫炎症过程已被证实[64]。IL-1β 由单核细胞和巨噬细胞等免疫细胞产生，最初是作为无活性前体存在，当细胞处于炎症环境时，作为先天免疫重要传感器核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（NLRP3）炎症小体感应外源性病原体入侵或内部细胞损伤，通过识别病原体相关分子模式（PAMP）或损伤相关的分子模式（DAMP）后的模式识别受体（PRR）启动或直接由细胞因子启动，通过凋亡相关斑点样蛋白（ASC）（接头）激活半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 1（Caspase-1），从而将 IL-1β 前体加工成活性分泌分子发挥促炎作用[65]。IL-1β 与细胞表面受体（IL-1RI）结合诱导

IL-1RI 构象变化，之后再与 IL-1 受体辅助蛋白（IL-1RAcP）结合形成三聚体复合物，该复合物进一步招募骨髓分化初级应答基因 88（MyD88），诱导白细胞介素-1 受体相关激酶（IRAK）磷酸化促进肿瘤坏死因子受体 6（TRAF6）寡聚，进一步激活 NF-κB、JNK、P38 等信号通路[66]。正如上文描述，这些信号通路的激活将进一步促进炎性因子的表达，形成一个恶性循环。张良志等[67]通过针刀干预膝骨关节炎兔软骨发现针刀组较模型组 Caspase-1、NLRP3、IL-1β mRNA 和 Caspase-1、NLRP3、IL-1β、ASC 蛋白表达水平显著下调，干预软骨细胞焦亡，调节关节内炎症从而治疗 KOA。具体合成途径见插页Ⅻ图 2，信号转导途径见插页ⅩⅨ图 3。

3.2.2 IL-2 IL-2 是一种强大的免疫炎症因子，主要是由 CD4+T 细胞因抗原刺激产生，NK T 细胞、CD_8^+ 细胞、肥大细胞、树突状细胞（dendritic cell，DC）也可产生。IL-2 主要有 3 种细胞表面受体，IL-2α、β、γc 链。γ 和 β 链主要在 T 淋巴细胞（T-lymphocyte，T）和自然杀伤细胞（Natural Killer cell，NK）上表达，而 α、β、γ 链在调节性 T 细胞（Regulatory T cells，Tregs）和活化的 T 细胞上表达[68]。IL-2 信号级联通过 IL-2 结合 IL-2Rβ、γ 链，从而介导下游 JAK1/JAK3/STAT5、PI3K/AKT 和 Ras/Raf/MAPK 信号通路[69]，IL-2Rα 作用主要是捕获 IL-2 并促进 IL-2Rβ 和 γc 结合[70]。IL-2Rβ 结合 JAK1、γc 结合 JAK3，激活后的 JAK1、JAK3 又可以磷酸化 IL-2Rβ 链上的酪氨酸，产生 Y395、Y498 和 Y341，其中 Y395、Y498 为 STAT5 蛋白引入结合位点。结合后的 STAT5 蛋白被 JAK 激酶磷酸化而激活、解离，产生二聚体并转移至细胞核内，调控靶基因转录，影响 T 细胞的增殖和功能；Y341 磷酸化后允许招募 SHC 衔接蛋白 1（SHC adaptor protein 1，SHC1），酪氨酸被 JAK 磷酸化后招募生长因子受体结合蛋白 2（Growth Factor Receptor Bound Protein 2，GRB2）和非七激酶子同源物（Son of sevenless homolog，SOS），从而促进经典 Ras/Raf/MAPK 级联激活[71]。亓文静等[72]发现 IL-2 通过 JAK1/JAK3/STAT5 促进巨噬细胞从 M0 向 M1 极化，巨噬细胞 M1 是活化状态，参与促进炎症及杀菌作用。目前，基于 JAK/STAT 信号通路干预 KOA 基础研究集中于由 IL-10 介导的 JAK2/STAT3[73]，而 JAK1/JAK3/STAT5 或为下一步研究方向。具体信号传导见插页ⅩⅨ图 4。

3.2.3 IL-6 IL-6 主要由单核巨噬细胞及血管内皮细胞产生，与 IL-1β 相似，当有病变因素存在时，IL-6 的产生一方面通过 PAMP 或 DAMP 后的 PRR 识别启动，另一方面则是从非感染性炎症中由受损或濒死细胞中释放直接发挥作用[74]。IL-6R 存在两种形式：80-kDa 跨膜形式（mIL-6R）和 50-55-kDa（sIL-6R）。膜结合型白介素 6 受体（membrane bound interleukin 6 receptor，mIL-6R）仅在白细胞和肝细胞等有限细胞中表达，而可溶性白介素 6 受体（soluble interleukin 6 receptor，sIL-6R）人血清中表达。IL-6 可以与两种受体结合，IL-6 与 mIL-6R 结合成为 IL-6 的经典转录转导，与 sIL-6R 结合称为反式信号传导，不管哪种形式，在形成 IL-6-IL-6R 复合物后都会诱导糖蛋白 130（Glycoprotein 130，gp130）的同二聚化，形成 IL-6-IL-6R-gp130 复合物，且因 gp130 在所有细胞上都有存在因此扩大了 IL-6 的表达范围[75]。这一复合物的形成激活了 JAK，通过磷酸化 gp130 上的残基，导致 STAT 家族转录因子的激活，主要是 STAT3，以及含有 src 同源区 2 结构域的磷酸酶 2（SH2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase-2，SHP-2）、GRB2 相关的结合蛋白（Grb2-associated binders，GAB）、细胞外信号调节激酶（Extracellular regulated protein kinases，ERK）和 MAPK 信号通路[76]，STAT3 可以与 PI3K 的 p85 调节亚基相互作用，从而激活 PI3K。PI3K 的激活导致其催化亚基 p110 释放出其抑制因子，并开始生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸（phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate，PIP3），生成的 PIP3 与 AKT 结合，激活 PI3K/AKT 信号通路[77]。SHP2 与 gp130 的磷酸酪氨酸残基结合，并通过其 SH2 结构域与 Grb2 相互作用。Grb2 是一个适配器蛋白，能够与其他信号分子如相关蛋白家族（rat sarcoma，Ras）、Raf 蛋白激酶（rapidly accelerated fibrosarcoma，Raf）和丝裂原活化的细胞外信号调节激酶（MAPK ERK kinase，MEK）等相互作用，SHP2 通过 Grb2 与 Ras/Raf/MEK 通路连接，促使 Ras 的激活和随后的 Raf 和 MEK 磷酸化。这一系列反应导致 MAPK 的活化，包括 ERK、JNK 和 p38 等[78]。

颜春鲁等[79]通过 IL-6 信号转导及 STAT3 信号通路发现右归丸减轻炎症反应及阻断 wnt 信号通路治疗 KOA，张艳玲等[80]也通过该通路证明这一点。因此激活 JAK/STAT 证实能减轻 KOA 炎症反应从而治疗 KOA，目前针刀基于该通路干预 KOA 的基础研究尚未发现，但张璐[81]通过经皮微创术治疗类风湿性关节炎疗效显著，两者同为滑膜炎症，需在此基础上完善基于 JAK/STAT 针刀治疗 KOA 基础研究。具体信号转导见插页ⅩⅩ图 5。

3.2.4 IL-17 IL-17 是高度通用的促炎细胞因子，在机体防御、组织修复、炎症性疾病的发病机制及癌症进展中发挥重要作用[82]。IL-17 最初因 CD_4^+ 细胞分泌而被关注，该类型被称为 Th17 细胞，随着基础研究深入，γδT 细胞、先天性淋巴细胞（ILC）、自然杀伤（NK）细胞、不变 NK T 细胞、黏膜相关不变 T 细胞、肥大细胞和潘氏细胞，也可以是 IL-17 的来源。此外，IL-17 也可以被固有免疫系统的细胞如 γδT 细胞、NK T 细胞、NK 细胞、中性粒细胞分泌[83]。目前来说，IL-17 家族有 IL-17A-F6 个成员，受体有 IL-17AR-ER5 种受体，IL-17A 结合 IL-17AR/IL-17CR，IL-17F 结合 IL-17FR 从而发出信号转导，在 IL-17R 末端存在一个区域，称为 SEFIR，该受体结构域与 Toll 受体和 IL-1 受体的 TIR 受体相似，因此该区域能受到 TL、IL-1、IL-17 刺激而发挥作用。值得注意的是，该区域存在一种胞质蛋白-Act1，该蛋白最早对 NF-κB 上游激酶 IKK 起激活作用[84]，在 IL-17 信号转导下，Act1 招募泛素化 TNF 受体因子 TRAF6，通过 IKK 激活转导经典 NF-κB 及 MAPK 信号通路，从而发挥促炎作用[85]。

3.2.5 IL-18 IL-18 是一种有效的促炎因子，参与感染、炎症及自身免疫相关的各种免疫性过程[86]，作为 IL-1 家族中的一员，尽管 IL-18 与 IL-1β 受体不同，两者使用相同的信号转导途径[87]。IL-18R 在 T 细胞和 NK 细胞中表达，其中的 IL-18Rα 和 β 链形成异二聚体，通过 IL-18/IL-18Rα/IL-18Rβ，其中的 TIR 节后招募 MyD88 随后招募白细胞介素-1 受体相关激酶（IRAK1）、白细胞介素-4 受体相关激酶（IRAK4）、TRAF6，从而引发细胞内 NF-κB 激活和 MAPK 级联[88]。IL-18 在促进 KOA 炎症反应、细胞焦亡、组织纤维化方面已被证实[89]。赵松阳等[90]通过针刀结合热敏灸发现膝骨关节炎患者针刀能下调关节液中 IL-1β、IL-18、TNF-α、TRACP-5b、MMP-3、COMP 水平，同时提高 BALP、BGP、TIMP-1 等骨代谢因子。具体信号转导见插页ⅩⅩ图 6。

3.3 C 反应蛋白

C 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）是一种急性炎症蛋白，以五聚体（pCRP）或单体形式（mCRP）存在，主要在肝细胞中合成，当然，平滑肌细胞、巨噬细胞、内皮细胞、淋巴细胞、脂肪细胞等非肝细胞也可合成。随着基础研究的不断深入，CRP

在炎症及免疫方面发挥重要作用，pCRP 在肝细胞中产生并参与循环，虽然循环浓度可忽略不计，但有研究表明[91]，参与循环 pCRP 或解离成 mCRP 并在病变区域定位聚集，加重局部炎症反应。在 KOA 中，CRP 已被证明与局部炎症呈正相关[92]，CRP 浓度体现患处炎症程度。

4 抗炎因子

4.1 IL－4

IL－4 是一种免疫细胞因子，主要是由活化的辅助型 T 细胞 2（Thelper 2 cell，Th2）细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞产生。IL－4 主要通过与其受体 IL－4R 的结合发挥生物学功能。IL－4R 由两个亚基组成，分别是 IL－4Rα 链和 γc 链。IL－4Rα 链是 IL－4 的特异性结合位点，而 γc 链则参与信号转导[93]。IL－4 信号通路主要涉及非受体型酪氨酸激酶 JAK 的激活。当IL－4 与 IL－4Rα 结合后，与 γc 形成二聚体，称Ⅰ型复合物，主要位于免疫细胞上，或与IL－13 受体 α1 形成二聚体，称Ⅱ型复合物，在实体瘤表面上表达[94]。Ⅰ型复合物通过 JAK1/JAK3 发出信号连接 STAT6 二聚化并移位至细胞核。Ⅱ型复合通过 JAK1 和酪氨酸激酶（Tyrosine kinase 2，Tyk2）发出信号，激活下游信号通路[95]。研究发现[96]IL－4Rα、γc 和IL－13Rα1 分别激活 JAK1、JAK3 和 Tyk2。在免疫细胞中，IL－4 信号通路会激活 2 种下游信号：IRS－PI3K－AKT 途径和 JAK－STAT6 途径。目前在 KOA 中，IL－4 对软骨有保护作用，在 mRNA 和蛋白质水平上抑制基质金属蛋白酶影响蛋白聚糖代谢，并防止软骨细胞和成纤维滑膜细胞凋亡，与此同时，IL－4 表达减少，加重对软骨细胞损伤[97]。梁楚西等[98]通过针刀干预膝骨关节炎兔发现针刀组 IL－4 含量高于模型组，抑制软骨细胞退变从而防止 KOA。具体信号转导见插页ⅩⅩ图 7。

4.2 IL－10

IL－10 是一种关键的抗炎介质，在减轻机体对病原体的炎症反应及自身免疫方面发挥重要作用，主要是由 TH2 细胞产生，CD_4^+、CD_8^+ T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、单核细胞等也可产生，并抑制 Th1 细胞产生炎性因子[99]。IL－10 与两个受体的功能性四聚体结合发挥作用，IL－10R 可通过 Jak1/STAT3 途径产生信号并激活细胞因子信号传导抑制因子 3（Suppressor Of Cytokine Signaling 3，SOCS－3）产生抑制作用，同时能通过 NF－κB 抑制炎症因子释放[100]。IL－10 通过一系列信号级联减少基质金属蛋白酶释放，减少软骨细胞凋亡从而对关节软骨起保护作用[101]。研究表明 IL－10 或与 IL－4 共同发挥抗炎及保护关节软骨细胞作用减轻关节损伤[102]。因此，IL－4 与 IL－10 两种抗炎因子在 KOA 调节 KOA 相关促炎与凋亡因子方面发挥重要作用。赵世永等[103]通过针刀结合独活寄生汤干预膝骨关节炎患者发现针刀能下调 IL－10、IL－6、TNF－α 表达，减轻炎症反应从而治疗 KOA。有趣的是，该研究中的 IL－10 处于下调状态。相关文献指出[104]，IL－6 与 IL－10 在 JAK/STAT3 信号通路上存在串联。随着 IL－10 浓度升高，STAT3 表达量相应增高，当 IL－10 浓度水平较低时，IL－10 对 STAT3 的影响远小于 IL－6 信号传导的影响；当 IL－10 浓度水平较高时，由 IL－10 信号通路产生的 SOCS3 抑制了参与 IL－6 信号通路的 Jak/STAT3，且 IL－10 的效率似乎低于 IL－6，或为其中原因[105]。具体信号转导见插页ⅩⅩ图 8。

5 小结

随着人口老龄化及肥胖等重要因素的增加，我国 KOA 患病率逐步提高，已成为亟待解决的医疗问题。本文从免疫炎症机制方面探索针刀调控 KOA 发现：针刀调控 TNF－α、IL－1β、IL－2、IL－6、IL－17、IL－18 促炎因子从而介导下游 NF－κB 信号通路、JAK 信号通路、MAPK 信号通路；IL－4、IL－10 抗炎因子介导下游 PI3K 信号通路、JAK 信号通路、NF－κB 信号通路。KOA 发病时免疫炎症贯穿其中，针刀从上述多种免疫炎症机制调控 KOA 有据可依。

本研究存在一定的不足：（1）本文从目前已发表文献中提取针刀干预膝骨关节炎炎症因子的相关研究，并向信号转导下游探索，部分基础研究缺乏，如基于非经典 NF－κB 信号通路、MAPK/ERK5 信号通路、JAK/STAT5 信号通路等针刀干预膝骨关节炎，或为下一步研究方向；（2）因本次研究以“膝骨关节炎”“膝关节骨关节炎”为检索词，未明确提出诊断为膝骨关节炎或动物实验未交代膝骨关节炎造模的研究均未纳入。例如：以针刀为干预措施只探究关节软骨的实验研究。

综上所述，针刀干预膝骨关节炎免疫炎症疗效确切，相关 KOA 发病机制及针刀调控免疫炎症机制仍需进一步探索。

参考文献

[1] ARA TAKAHIDE，HASHIMOTO DAIGO. GVHD：pathophysiology，and novel agents[J]. [Rinsho ketsueki] The Japanese Journal of Clinical Hematology，2022，63(9)：1261－1269.
[2] 王斌，邢丹，董圣杰，等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志，2018，18(2)：134－142.
[3] ZHANG X，LIN D，JIANG J，et al. Preliminary Study on Grading Diagnosis of Early Knee Osteoarthritis by Shear Wave Elastography[J]. Contrast Media Mol Imaging，2022，9：4229181.
[4] 陈永程，姚彬，刘磊，等. 基于“骨正筋柔”理论探讨截骨矫形术在膝骨性关节炎中的应用[J]. 现代中医药，2023，43(4)：50－54.
[5] 张健，章新玲，江旭，等. 基于“筋骨并重”理论刃针结合手法治疗膝骨性关节炎临床研究[J]. 针灸临床杂志，2023，39(7)：19－24.
[6] 张义，郭长青. 针刀医学：针灸学的复古与创新[J]. 中国针灸，2011，31(12)：1111－1113.
[7] 张良志，刘洪，修忠标. 基于经筋理论针刀治疗膝骨性关节炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国民族民间医药，2020，29(8)：54－57.
[8] 刘福水，方婷，金德忠，等. 针刀疗法疾病谱的研究[J]. 辽宁中医杂志，2018，45(7)：1484－1487.
[9] 秦谊，李峰，刘清国，等. 针刀松解法治疗膝骨性关节炎的机理[J]. 中国康复理论与实践，2010，16(4)：397－398.
[10] 周娜，刘安国，阚丽丽. 针刀治疗膝骨关节炎的分子生物学机制研究进展[J]. 中医临床研究，2023，15(15)：100－103.
[11] DECKER R S. Articular cartilage and joint development from embryogenesis to adulthood[J]. Semin Cell Dev Biol，2017，62：50－56.
[12] KURZ B，JIN M，PATWARI P，et al. Biosynthetic response and mechanical properties of articular cartilage after injurious compression[J]. J Orthop Res，2001，19(6)：1140－1146.
[13] LI G，YIN J，GAO J，et al. Subchondral bone in osteoarthritis：insight into risk factors and microstructural changes[J]. Arthritis Res Ther，2013，15(6)：223.
[14] HOLZER L A，KRAIGER M，TALAKIC E，et al. Microstructural analysis of subchondral bone in knee osteoarthritis[J]. Osteoporos Int，2020，31(10)：2037－2045.
[15] SHARMA A R，JAGGA S，LEE S S，et al. Interplay between cartilage and subchondral bone contributing to pathogenesis of osteoarthritis[J]. Int J Mol Sci，2013，14(10)：19805－19830.
[16] YANG X，THUDIUM C S，BAY－JENSEN A C，et al. Association between markers of synovial inflammation，matrix turnover and symptoms in knee osteoarthritis：a cross－sectional study[J]. Cells，2021，10(7)：1826.
[17] HUSTON P. Why osteoarthritis of the knee is called “a wound that does not heal” and why Tai Chi is an effective treatment[J]. Front Med (Lausanne)，2023，10：1208326.
[18] ZHOU S，MALEITZKE T，GEISSLER S，et al. Source and hub of in-

flammation: The infrapatellar fat pad and its interactions with articular tissues during knee osteoarthritis[J]. J Orthop Res, 2022, 40(7): 1492 - 1504.
[19] ZENG N, YAN Z P, CHEN X Y, et al. Infrapatellar fat pad and knee osteoarthritis[J]. Aging Dis, 2020, 11(5): 1317 - 1328.
[20] RODEO S A, MONIBI F, DEHGHANI B, et al. Biological and mechanical predictors of meniscus function: basic science to clinical translation[J]. J Orthop Res, 2020, 38(5): 937 - 945.
[21] NAKAMURA Y, OGAWA H, SOHMIYA K, et al. Relationship between histological changes of the anterior cruciate ligament and knee function in osteoarthritis patients[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2022, 108(8): 103341.
[22] 潘胜莲,王庆来,方芳,等. 微针刀治疗早中期膝骨性关节炎疗效观察及对 IL - 6、TNF - α、NO 水平的影响[J]. 浙江中医杂志, 2023, 58(4): 281 - 282.
[23] 纪少丰,余坤源,许振凯. 小针刀结合手法松解治疗膝关节骨性关节炎效果观察[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(6): 70 - 73.
[24] 吴祖庆,吴晓芹,陆志夫,等. 小针刀疗法联合经颅直流电刺激方案对膝骨性关节炎患者的疗效[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(9): 1202 - 1205.
[25] 闫素敏,闫利敏,韩柄秋. 小针刀联合艾灸对慢性膝关节骨性关节炎患者疼痛及炎性因子的影响[J]. 河南中医, 2023, 43(4): 593 - 597.
[26] 刘宏鹏,李小冬,刘泽霖,等. 针刀联合芪芍通痹胶囊治疗膝骨关节炎(寒湿痹阻证)的临床观察[J]. 中国中医急症, 2023, 32(11): 1970 - 1974.
[27] 刘峰,邵斌峰. 温针灸联合微针刀治疗膝骨关节炎临床研究[J]. 新中医, 2023, 55(15): 156 - 161.
[28] 刘冬,魏双胜,刘余余. 针刀配合三联疗法治疗膝骨关节炎的临床研究[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(22): 49 - 51.
[29] 张会良,吴微,林志炯. 小针刀配合运动疗法治疗膝骨关节炎的效果观察[J]. 中国社区医师, 2023, 39(18): 55 - 57.
[30] 周景巍,陈敏华,吴华杰. 小针刀、四妙散加减联合洛索洛芬钠片治疗膝骨性关节炎的疗效[J]. 中国地方病防治, 2023, 38(2): 145 - 148.
[31] 夏帅,黄小双,伍闲,等. 运用蛋白质组学技术探讨针刀抗 KOA 兔软骨细胞凋亡的作用机制(英文)[J]. World Journal of Acupuncture - Moxibustion, 2023, 33(2): 126 - 134.
[32] 宋寒冰,王飞,陈启鹏,等. 基于 A3r 受体探讨针刀疗法治疗膝骨关节炎的作用机制[J]. 针灸临床杂志, 2023, 39(1): 38 - 43.
[33] 闫振兴,代兆军,王海腾,等. 针灸联合小针刀疗法对膝关节骨性关节炎患者炎症反应、骨代谢的影响分析[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(1): 21 - 23.
[34] 徐光春,胡美凤. 针刀疗法联合骨疏康胶囊对老年性膝骨关节炎患者骨代谢炎症因子的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(12): 88 - 89, 96.
[35] 宋寒冰,刘家兴,刘宏鹏,等. 基于 wnt/β - catenin 信号通路针刀疗法对膝骨性关节炎的分子作用机制[J]. 针灸临床杂志, 2022, 38(10): 35 - 40.
[36] 邹梦颖,黄诚,谭德慧,等. 玻璃酸钠注射液联合针刀松解术对膝骨关节炎患者关节功能及血清 SOD、NO、TNF - α 表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2022, 24(5): 36 - 39.
[37] 唐永秀,陈明,唐忠银,等. 针刀技术联合富血小板血浆技术治疗膝骨关节炎的作用机制及对修复功能的影响[J]. 针灸临床杂志, 2022, 38(6): 30 - 34.
[38] 王应旭. 温针灸结合小针刀及中药离子导入治疗膝关节骨性关节炎临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(5): 725 - 727.
[39] 陈宇,邓小磊,王有雪. 穴位贴敷联合小针刀治疗膝关节骨性关节炎疗效及对患者骨代谢炎症因子的影响[J]. 陕西中医, 2022, 43(3): 363 - 366.
[40] 罗春晖. 小针刀疗法联合中药治疗膝关节骨性关节炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(28): 82 - 83.
[41] 赵耀,王立恒,李凤岩,等. 针刀联合葛根素膝关节内注射治疗兔膝骨关节炎的实验研究[J]. 西部中医药, 2023, 36(10): 27 - 30.
[42] 孙季维,李园源,侯逸敏,等. 针刀松解"三合阳"对 KOA 模型兔膝关节 IL - 1β、IL - 10、TNF - α 的影响[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2022, 24(5): 1944 - 1952.
[43] 伍闲,宋小鸽,卢曼,等. 基于 lncRNA/miRNA/NF - κB 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.
[44] 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.
[45] 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.
[46] BAUD V, KARIN M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives[J]. Trends Cell Biol, 2001, 11(9): 372 - 377.
[47] GONZALEZ CALDITO N. Role of tumor necrosis factor - alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1213448.
[48] PIOTROWSKI I, KULCENTY K, SUCHORSKA W. Interplay between inflammation and cancer[J]. Rep Pract Oncol Radiother, 2020, 25(3): 422 - 427.
[49] ROLSKI F, BŁYSZCZUK P. Complexity of TNF - α signaling in heart disease[J]. J Clin Med, 2020, 9(10): 3267.
[50] LI W, LIU Q, SHI J, et al. The role of TNF - α in the fate regulation and functional reprogramming of mesenchymal stem cells in an inflammatory microenvironment[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1074863.
[51] MOATTI A, COHEN J L. The TNF - α/TNFR2 pathway: targeting a brake to release the anti - tumor immune response[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 725473.
[52] 庄智迪,吴明霞. 电针治疗膝骨关节炎的信号通路研究进展[J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(5): 550 - 558.
[53] 陈嘉,盛关云,侯建华,等. 刃针疗法对膝骨关节炎白兔膝关节软骨组织黏着斑激酶/丝裂原活化蛋白激酶信号通路的调控作用[J]. 广西医学, 2020, 42(9): 1100 - 1104.
[54] 韦婧,刘萍. ERK5 介导炎症性疾病的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(4): 875 - 878.
[55] LAWRENCE T. The nuclear factor NF - kappaB pathway in inflammation[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1(6): a001651.
[56] NAPETSCHNIG J, WU H. Molecular basis of NF - κB signaling[J]. Annu Rev Biophys, 2013, 42: 443 - 468.
[57] ZHANG Q, LENARDO M J, BALTIMORE D. 30 years of NF - κB: a blossoming of relevance to human pathobiology[J]. Cell, 2017, 168(1 - 2): 37 - 57.
[58] CHOI M C, JO J, PARK J, et al. NF - κB Signaling pathways in osteoarthritic cartilage destruction[J]. Cells, 2019, 8(7): 734.
[59] 陆海红,孟庆芳,冷珊珊,等. 电针联合康复运动训练对膝骨关节炎患者血液流变学和 TLR4/MyD88/NF - kB 信号通路的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(11): 1855 - 1858, 1863.
[60] 曹寅生,邝高艳,危建文,等. 加味独活寄生合剂对兔膝骨关节炎模型软骨 TLR4/MyD88/NF - kB 信号通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(7): 1273 - 1277.
[61] DEKA K, LI Y. Transcriptional regulation during aberrant activation of NF - κB signalling in cancer[J]. Cells, 2023, 12(5): 788.
[62] SUN S C. The non - canonical NF - κB pathway in immunity and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(9): 545 - 558.
[63] MALIK A, KANNEGANTI T D. Function and regulation of IL - 1α in inflammatory diseases and cancer[J]. Immunol Rev, 2018, 281

(1):124 - 137.
[64] ANSARI M Y, AHMAD N, HAQQI T M. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: Role of polyphenols[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129:110452.
[65] FU J, WU H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. Annu Rev Immunol, 2023, 41:301 - 316.
[66] PRETRE V, PAPADOPOULOS D, REGARD J, et al. Interleukin - 1 (IL - 1) and the inflammasome in cancer[J]. Cytokine, 2022, 153:155850.
[67] 张良志,刘洪,谢梓毅,等. 基于 NLRP3/Caspase - 1 通路探讨针刀对兔膝骨关节炎软骨细胞的影响[J]. 福建医药杂志,2023, 45(5):87 - 90,181.
[68] BENDICKOVA K, FRIC J. Roles of IL - 2 in bridging adaptive and innate immunity, and as a tool for cellular immunotherapy[J]. J Leukoc Bio, 2020, 108(1):427 - 437.
[69] 许佳,许小青,曹雪涛. IL - 2 受体信号转导及其功能研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2014,30(3):416 - 422.
[70] BAYER A L, PUGLIESE A, MALEK T R. The IL - 2/IL - 2R system: from basic science to therapeutic applications to enhance immune regulation[J]. Immunol Res, 2013, 57(1 - 3):197 - 209.
[71] ROSS S H, CANTRELL D A. Signaling and function of interleukin - 2 in T lymphocytes[J]. Annu Rev Immunol, 2018, 36:411 - 433.
[72] 亓文静,李岩,王玉,等. IL - 2 通过 Jak3 - Stat5 通路促进巨噬细胞 M1 极化[J]. 基础医学与临床,2015,35(8):1055 - 1060.
[73] 沈锦涛,华茂奇,张北,等. 由 IL - 10/JAK2/STAT3 通路探讨养血柔筋方对兔膝骨关节炎软骨损伤的研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2023,29(6):796 - 801.
[74] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. Interleukin (IL - 6) immunotherapy[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(8):a028456.
[75] SCHMIDT - ARRAS D, ROSE - JOHN S. IL - 6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy[J]. J Hepatol, 2016, 64(6): 1403 - 1415.
[76] HIRANO T. IL - 6 in inflammation, autoimmunity and cancer[J]. Int Immunol, 2021, 33(3):127 - 148.
[77] VOGT P K, HART J R. PI3K and STAT3: a new alliance[J]. Cancer Discov, 2011, 1(6):481 - 486.
[78] ZHU G, XIE J, KONG W, et al. Phase separation of disease - associated SHP2 mutants underlies MAPK hyperactivation[J]. Cell, 2020, 183(2):490 - 502.
[79] 颜春鲁,安方玉,刘永琦,等. 右归丸经 IL - 6/STAT3 信号通路对膝骨关节炎模型大鼠软骨组织退变的调控机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(1):17 - 23.
[80] 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.
[81] 张璐. 经筋微创疗法治疗类风湿关节炎临床疗效及对 JAK/STAT 信号通路的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2015.
[82] LI X, BECHARA R, ZHAO J, et al. IL - 17 receptor - based signaling and implications for disease[J]. Nat Immunol, 2019, 20(12): 1594 - 1602.
[83] AMATYA N, GARG A V, GAFFEN S L. IL - 17 signaling: the yin and the yang[J]. Trends Immunol, 2017, 38(5):310 - 322.
[84] MCGEACHY M J, CUA D J, GAFFEN S L. The IL - 17 family of cytokines in health and disease[J]. Immunity, 2019, 50(4):892 - 906.
[85] SUN L, WANG L, MOORE B B, et al. IL - 17: Balancing protective immunity and pathogenesis[J]. J Immunol Res, 2023, 2023:3360310.
[86] BAGGIO C, BINDOLI S, GUIDEA I, et al. IL - 18 in autoinflammatory diseases: focus on adult onset still disease and macrophages activation syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(13):11125.
[87] SHIMIZU M, TAKEI S, MORI M, et al. Pathogenic roles and diagnostic utility of interleukin - 18 in autoinflammatory diseases[J]. Front Immunol, 2022, 13:951535.
[88] IHIM S A, ABUBAKAR S D, ZIAN Z, et al. Interleukin - 18 cytokine in immunity, inflammation, and autoimmunity: Biological role in induction, regulation, and treatment[J]. Front Immunol, 2022, 13:919973.
[89] ZHANG L, LI X, ZHANG H, et al. Agnuside alleviates synovitis and fibrosis in knee osteoarthritis through the inhibition of HIF - 1α and NLRP3 inflammasome[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021:5534614.
[90] 赵松阳,徐辉,郑玉宽. 经筋理论指导下的针刀松解术联合热敏灸治疗早中期膝骨关节炎临床研究[J]. 新中医,2023,55(16):157 - 163.
[91] CAPRIO V, BADIMON L, DI NAPOLI M, et al. pCRP - mCRP dissociation mechanisms as potential targets for the development of small - molecule anti - inflammatory chemotherapeutics[J]. Front Immunol, 2018, 9:1089.
[92] BABAEI M, JAVADIAN Y, NARIMANI H, et al. Correlation between systemic markers of inflammation and local synovitis in knee osteoarthritis[J]. Caspian J Intern Med, 2019, 10(4):383 - 387.
[93] HOEKSEMA M A, SHEN Z, HOLTMAN I R, et al. Mechanisms underlying divergent responses of genetically distinct macrophages to IL - 4[J]. Sci Adv, 2021, 7(25):eabf9808.
[94] AHMED N, DHANAPALA P, SUPHIOGLU C. Identification and characterization of a novel IL - 4 receptor α chain (IL - 4Rα) antagonist to inhibit IL - 4 signalling[J]. Curr Biol, 1998, 8(11):669 - 672.
[95] GADANI S P, CRONK J C, NORRIS G T, et al. IL - 4 in the brain: a cytokine to remember[J]. J Immunol, 2012, 189(9): 4213 - 4319.
[96] VAN HELVOORT E M, VAN DER HEIJDEN E, VAN ROON J A G, et al. The role of interleukin - 4 and interleukin - 10 in osteoarthritic joint disease: a systematic narrative review[J]. Cartilage, 2022, 13(2):19476035221098167.
[97] 梁楚西,费飞,肖红,等. 针刀治疗膝骨关节炎的实验研究[J]. 上海针灸杂志,2015,34(5):455 - 459.
[98] SARAIVA M, VIEIRA P, O'GARRA A. Biology and therapeutic potential of interleukin - 10[J]. J Exp Med, 2020, 217(1):e20190418.
[99] LI M C, HE S H. IL - 10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(5):620 - 625.
[100] BEHRENDT P, PREUSSE - PRANGE A, KLÜTER T, et al. IL - 10 reduces apoptosis and extracellular matrix degradation after injurious compression of mature articular cartilage[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2016, 24(11):1981 - 1988.
[101] VAN MEEGEREN ME, ROOSENDAAL G, JANSEN NW, et al. IL - 4 alone and in combination with IL - 10 protects against blood - induced cartilage damage[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2012, 20(7):764 - 772.
[102] 赵世永,徐文博,陶家安. 独活寄生汤联合小针刀疗法治疗膝关节骨性关节炎 60 例临床研究[J]. 江苏中医药,2023,55(4):44 - 47.
[103] MOYA C, HUANG Z, CHENG P, et al. Investigation of IL - 6 and IL - 10 signalling via mathematical modelling[J]. IET Syst Biol, 2011, 5(1):15.
[104] AZAIZ M B, JEMAA A B, SELLAMI W, et al. Deciphering the balance of IL - 6/IL - 10 cytokines in severe to critical COVID - 19 patients[J]. Immunobiology, 2022, 227(4):152236.

针刀干预膝骨关节炎免疫炎症机制的研究进展

(正文见 66 – 72 页)

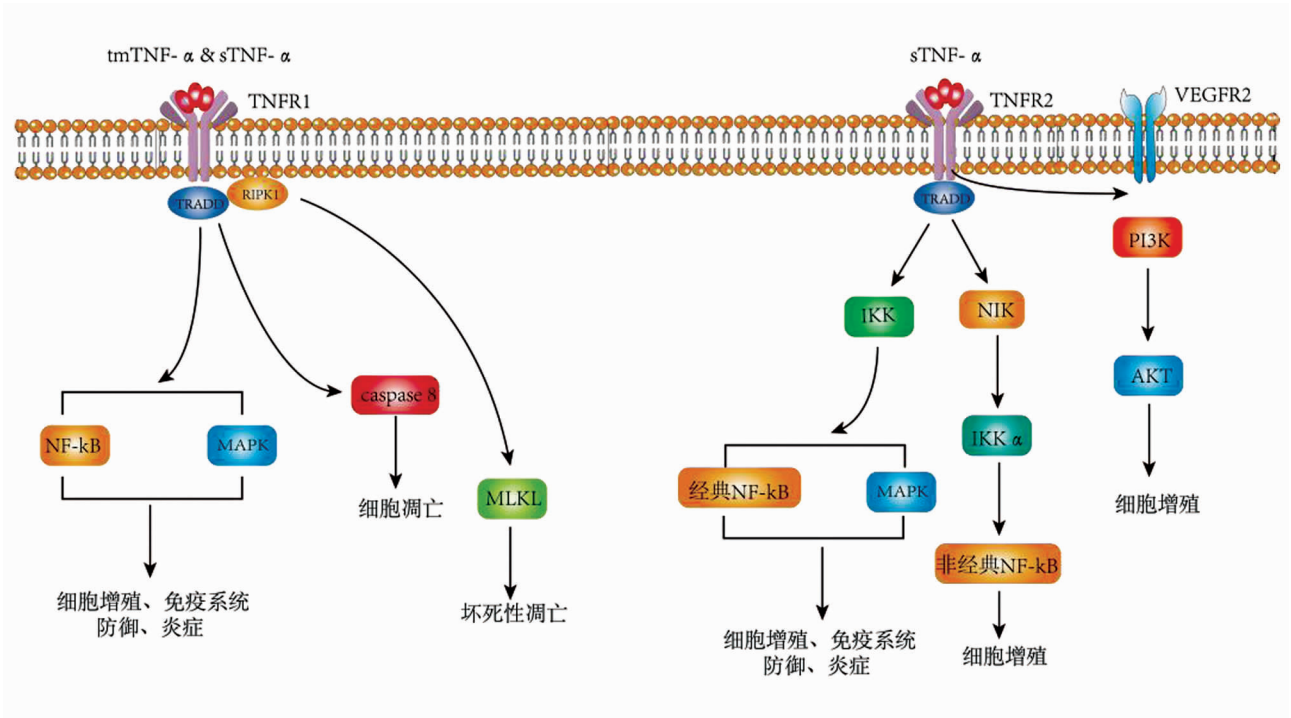


图 1 TNF – α 信号转导

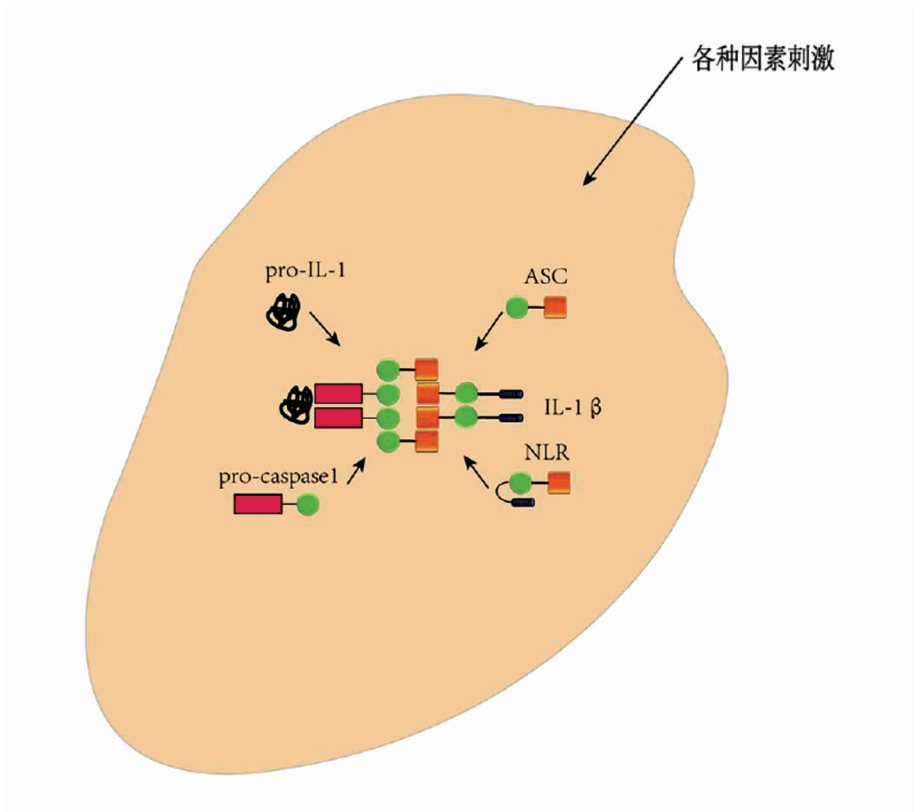


图 2 IL – 1β 合成

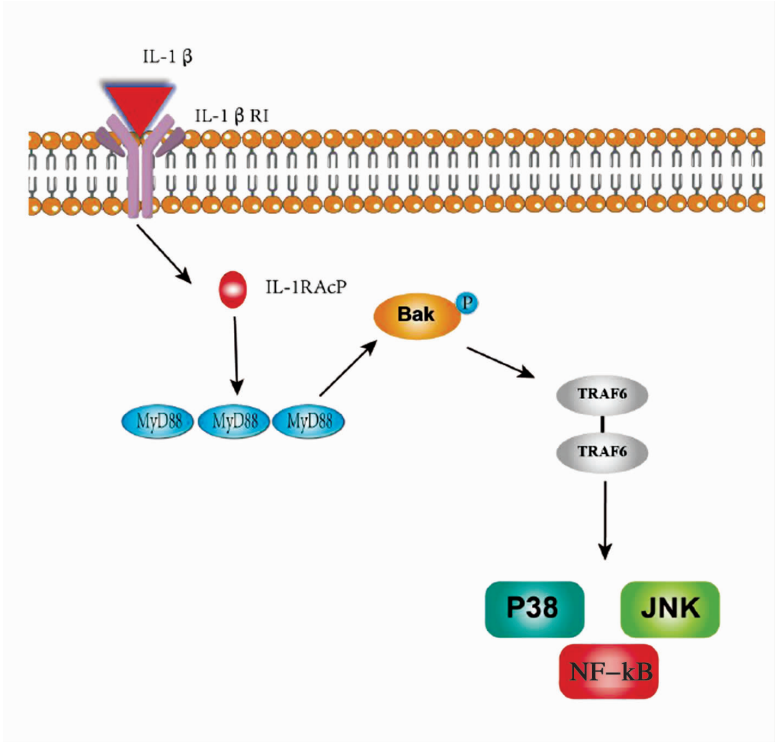


图 3　IL－1β 信号转导

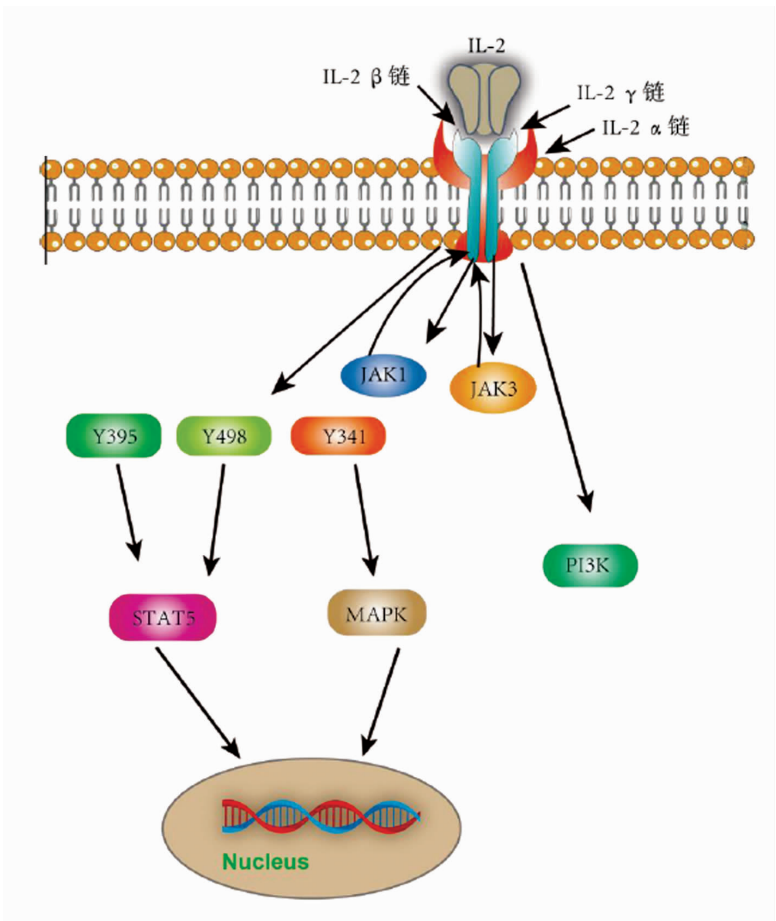


图 4　IL－2 信号转导

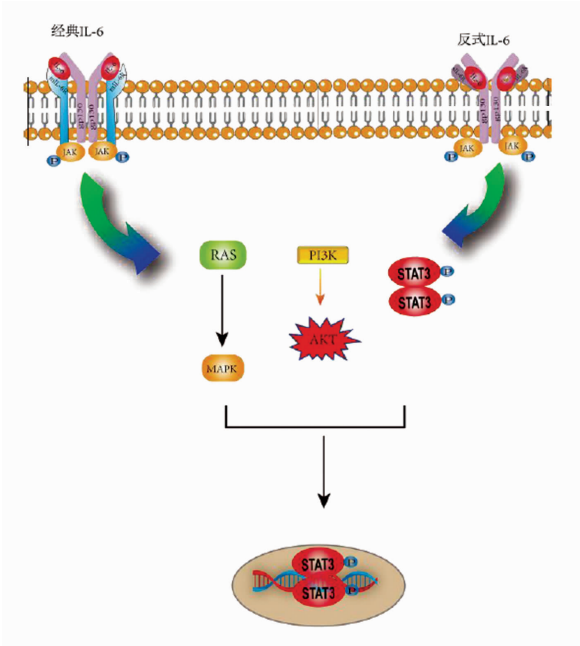


图 5　IL－6 信号转导

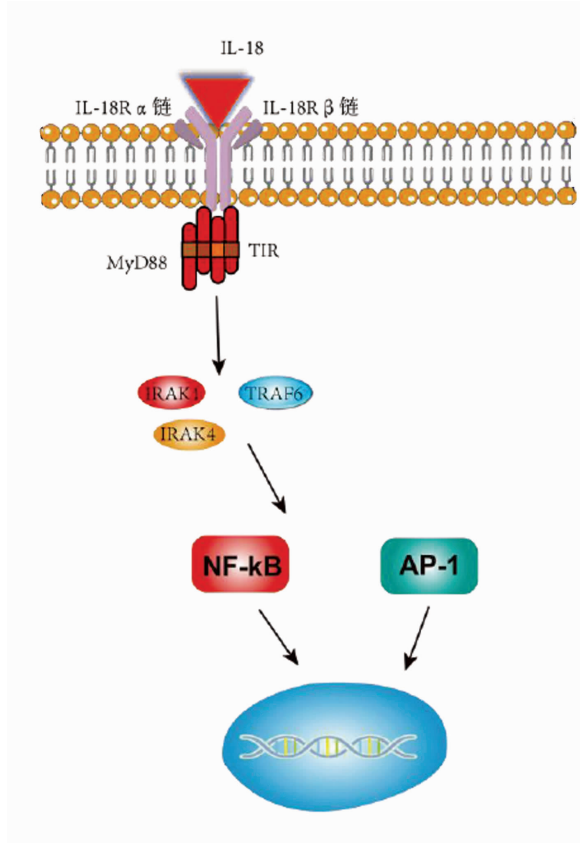


图 6　IL－18 信号转导

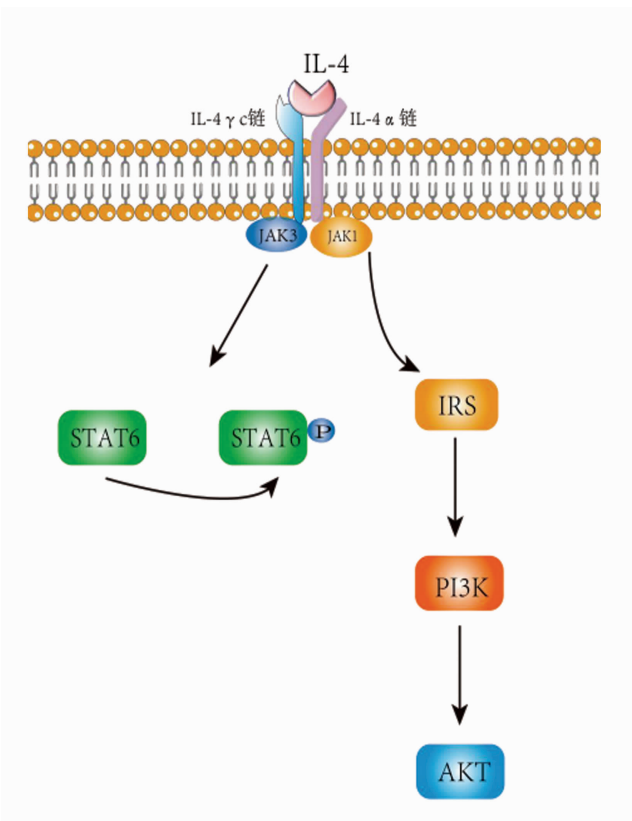


图 7　IL－4 信号转导

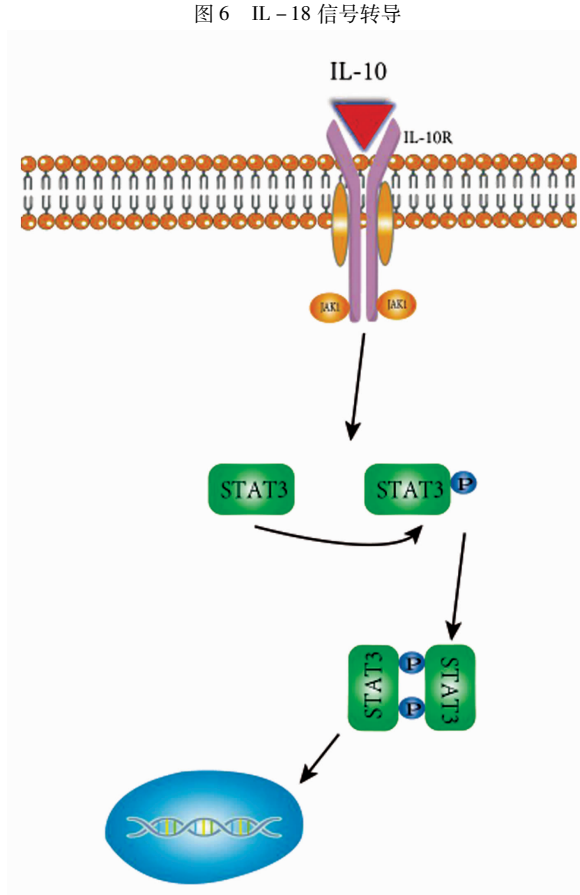


图 8　IL－10 信号转导