国家项目点击

DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.02.005

基于TLR-4/MyD88/NF-κB信号通路探究温针灸干预膝骨关节炎的作用机制

王树东[1],董宝强[1],盛泽伟[1],胡哲[1],于冬冬[2],王列[1],丁学峰[1],薛亚楠[1]
(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

摘要:目的 基于Toll样受体-4(Toll-like receptors 4,TLR-4)/髓样分化因子88(Myeloid differentiation factor 88,MyD88)/核转录因子-κB(Nuclear transcription factor-kappa B,NF-κB)信号通路观察温针灸对膝骨关节炎(Knee osteoarthritis,KOA)家兔模型的调控作用,探讨温针灸治疗膝骨关节炎的作用机制。方法 健康大耳白兔40只,随机分为空白组、模型组、温针灸组、西药组,每组10只,以改良Hulth法建立膝骨关节炎模型,经4周干预后,随机处死两只,病理检查出现关节软骨表面不平整、炎性细胞浸润等改变即表明造模成功。采用HE染色法观察家兔膝关节形态学变化并进行光镜软骨检测评价标准(Mankin score,Mankin's)评分;采用免疫组化法观察家兔膝关节软骨组织TLR-4、MyD88、NF-κB的表达,并进行半定量分析;采用酶联免疫吸附(Enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法检测家兔血清中白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)、白细胞介素-1β(Interleukin-1β,IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)的含量;采用Wes全自动蛋白质印迹定量分析系统检测软骨组织TLR-4、MyD88、NF-κB的蛋白表达水平。结果 HE染色可见空白组家兔膝关节软骨组织平整,无任何病理变化。模型组软骨组织表面粗糙,软骨细胞呈簇状堆积或减少。温针灸组以及西药组软骨组织表面欠平整,少量裂隙,伴有少量炎性细胞浸润。与空白组相比,模型组血清中IL-6、IL-1β、TNF-α含量显著升高($P<0.05$),与模型组相比,温针灸组和西药组血清中IL-6、IL-1β、TNF-α含量显著下降($P<0.05$);与空白组相比,模型组软骨组织TLR-4、MyD88、NF-κB蛋白表达显著升高($P<0.05$),与模型组相比,温针灸组和西药组软骨组织TLR-4、MyD88、NF-κB蛋白表达显著下降($P<0.05$),且温针灸组效果更为显著。结论 温针灸可以通过抑制TLR-4/MyD88/NF-κB信号通路被激活,减少下游IL-6、IL-1β、TNF-α的含量以缓解炎症反应,延缓病程进展,达到治疗KOA的目的,并能够对软骨组织起到一定程度的修复作用。

关键词:膝骨关节炎;温针灸;炎症反应;TLR-4;MyD88;NF-κB
中图分类号:R245.315 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)02-0024-09

Exploring Mechanism of Warm Acupuncture Intervention in Rabbits with Knee Osteoarthritis Based on TLR-4/MyD88/NF-κB Signal Pathway

WANG Shudong[1],DONG Baoqiang[1],SHENG Zewei[1],HU Zhe[1],YU Dongdong[2],WANG Lie[1],DING Xuefeng[1],XUE Yanan[1]
(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China;
2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110032,Liaoning,China)

Abstract:*Objective* Based on Toll-like receptor 4(TLR-4)/MyD88/nuclear factor kappa-B(NF-κB) signal pathway, the regulatory effect of warm acupuncture on rabbit model of knee osteoarthritis was observed,and the mechanism of warm acupuncture in treating knee osteoarthritis was discussed. *Methods* Forty healthy big-ear white rabbits were randomly divided into blank group,model group,warm acupuncture group and western medicine group,with 10 rabbits in each group. The model of knee osteoarthritis was established by improved Hulth method. After four weeks of intervention,two rabbits were randomly killed. The pathological examination showed that the model was successful. HE staining was used to observe the morphological changes of rabbit knee joint and Mankin's score was made. Immunohistochemical method was used to observe the expressions of TLR-4, MyD88 and NF-κB in rabbit knee cartilage,and semi-quantitative analysis was made. The contents of interleukin-6(IL-6),interleukin-1β(IL-1β) and tumor necrosis factor-α(TNF-α) in rabbit serum were detected by ELISA. The protein expression levels of TLR-4,MyD88 and NF-κB in cartilage were detected by Wes automatic protein blot quantitative analysis system. *Results* HE staining showed that the cartilage tissue of knee joint in the blank group was smooth without any pathological changes. In the model group,the surface of cartilage tissue was rough,and chondrocytes were clustered or reduced. The surface of cartilage tissue in warm acupuncture group and western medicine group was uneven,with a few cracks and a small amount of inflammatory cell infiltration. Compared with the blank group,the serum levels of IL-6,IL-1β and TNF-α in the model group increased significantly($P<0.05$),while those in the warm acupuncture group and western medicine group decreased significantly

基金项目:国家自然科学基金项目(82374480);辽宁省科技厅面上项目(2023-MS-229);辽宁省教育厅项目(LJKZ0878)
作者简介:王树东(1979-),男(蒙古族),辽宁朝阳人,教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:针刺机理及运动损伤、肌骨相关病症的临床治疗。
通讯作者:董宝强(1969-),男,辽宁本溪人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:针灸推拿结合运动康复防治疾病的机制与临床。E-mail:peterbaoqiang@163.com。

($P<0.05$). Compared with those of the blank group, the expressions of TLR-4, MyD88 and NF-κB protein in cartilage tissue of the model group were significantly increased ($P<0.05$), while the expressions of TLR-4, MyD88 and NF-κB protein in cartilage tissue of the warm acupuncture group and western medicine group were significantly decreased ($P<0.05$), and the effect of the warm acupuncture group was more significant. *Conclusion* Warm acupuncture can inhibit the activation of TLR-4/MyD88/NF-κB signal pathway, reduce the contents of IL-6, IL-1β and TNF-α downstream, alleviate the inflammatory reaction, delay the progress of the disease, achieve the purpose of treating knee osteoarthritis, and repair the cartilage tissue to a certain extent.

Keywords: knee osteoarthritis; warm acupuncture; inflammatory reactions; TLR-4; MyD88; NF-κB

膝关节骨性关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)是一种以膝关节软骨退行性变为病理特点的,以膝关节局部出现慢性无菌性炎症为表现的慢性骨关节疾病。目前KOA发病率以老年人及绝经期妇女居多,严重影响了患者的正常工作和生活,且随着世界人口老龄化趋势的增高,发病率也在逐年递增,所以对KOA发病机制和临床治疗的探讨显得愈发重要[1-2]。相关研究显示,在软骨和滑膜破坏过程中,组织细胞内的Toll样受体-4(Toll-like receptors 4, TLR-4)、髓样分化因子88(Myeloid differentiation factor 88, MyD88)以及核转录因子-κB(Nuclear transcription factor-kappa B, NF-κB)呈异常激活状态,并可诱导下游的白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)等炎性细胞因子的表达,导致局部慢性炎症的产生,并引起软骨及滑膜的持续性破坏[3-4]。KOA属中医"骨痹"范畴,骨痹的主要病机在于正气亏虚,肝肾不足,又复感风寒湿邪,邪气停聚,气血凝滞,经络不通,出现疼痛肿胀的症状。温针灸作为一种将艾灸与针刺相结合的一种治疗方法,具有温经通络、活血行气、祛寒除湿之功效,能够针对骨痹的症状、病因、病机进行标本兼治。有研究证明[5-6],温针灸疗法可以明显缓解膝关节疼痛肿胀的症状,减少炎性物质的渗出,改善局部微循环,加速局部淤血的吸收。本研究对家兔进行KOA模型制备,以温针灸作为干预手段,旨在通过TLR-4/MyD88/NF-κB信号通路探讨温针灸治疗膝骨关节炎的作用机制。

1 材料与方法

1.1 *实验动物与分组* 实验动物为健康大耳白兔42只(雌雄各半),4~6月龄,体质量(2.5±0.25)kg,由辽宁中医药大学动物实验中心代购(合格证号:No. 211208800001090;出售单位:沈阳腾华生物技术有限公司)。许可证号:SCXK(辽)2018-0002,使用许可证编号:SYXK(辽)2019-0004。湿度50%~70%,室温25 ℃。适应性喂养7 d后随机选取32只进行造模,造模后,随机选取两只进行模型评价,模型成功评价方法:造模后的兔出现体质量减轻;跛行步态或怯用患肢行走,且关节活动度降低,关节肿胀、出现疼痛反应;取大耳白兔关节软骨,观察关节软骨形态学变化,病理检查出现关节软骨表面不平整、炎性细胞浸润等改变。将造模成功的30只家兔随机分为:模型组、温针灸组、西药组,每组10只,并将未造模的10只家兔作为空白组。实验动物符合《辽宁中医药大学实验动物管理条例》《医学实验伦理学》相关规定。

1.2 *动物模型制备* 除空白组外,其余家兔均在适应性饲养7 d后,采用改良Hulth法进行造模,具体方法为:使用生理盐水将98%浓度的乌拉坦配制成20%浓度的溶液,以4 mL/kg剂量进行耳缘静脉注射麻醉,麻醉后使家兔呈仰卧位固定,备皮后,切除右膝关节内侧副韧带、前交叉韧带、内侧半月板,随后进行缝合。伤口愈合期间,采用80万单位的青霉素肌肉注射,1次/d,连续1周,用以预防伤口感染。待家兔伤口完全愈合后,进行驱赶,1次/d,每次驱赶30 min,其余时间正常饲养,连续7周后,得到家兔膝骨关节炎模型。

1.3 *实验主要试剂及设备* 兔源TLR-4单克隆抗体(北京博奥森bs-20594R);兔源MyD88单克隆抗体(北京博奥森bs-1047R);兔源NF-κB单克隆抗体(北京博奥森bs-0465R);IL-6酶联免疫吸附(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒(安迪华泰E-30644);IL-1β ELISA检测试剂盒(安迪华泰E-30418);TNF-α ELISA检测试剂盒(安迪华泰E-30633);二抗(Goat Anti-Rabbit IgG)(北京博奥森bs-0302R);多聚甲醛固定液(Wabcan ST1127);盐酸氨基葡萄糖(北京葡立01220406);乌拉坦(源叶生物科技有限公司S11036);组织脱水机、组织包埋机、组织切片机、烘片机、光学显微镜、冷机(德国LEICA公司);超低温冰箱(中科都菱);电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);移液枪(德国Eppendorf);黏附载玻片(江苏世泰);酶标仪[赛默飞世尔(上海)仪器有限公司];高速冷冻离心机(美国科峻/Biofuge Primo R)。

1.4 *干预方法* 空白组及模型组不进行干预,温针灸组家兔选取足三里、犊鼻、阳陵泉进行温针灸治疗,穴位选取依照《实验针灸学》,约20 min/次,1次/d,连续4周。西药组,使用盐酸氨基葡萄糖溶液灌胃,根据动物与人体表面积折算的等效剂量比Meeh-Rubne:公式$A=K\times 1^{2/3}\times 10^{-4}$,按成人(60 kg)与家兔体表面积折算成动物等效剂量,1次/d,连续4周至治疗结束。

1.5 *组织标本收集* 家兔禁水禁食24 h,使用20%浓度的乌拉坦溶液,以4 mL/kg剂量进行耳缘静脉注射。麻醉后,固定家兔,进行腹主动脉取血,抽净动脉血于无菌促凝管之中,取血后使用空气栓塞法通过耳缘静脉注射空气20~40 mL处死家兔,使用骨剪,剪去股骨远端及胫骨近端,摘取完整膝关节,切除周围多余组织,然后以锐利手术刀片切取各组家兔右膝关节负重面的软骨组织,并进行大体观察,然后放置于4%的多聚甲醛中固定,以待检测。将取好的血进行离心,离心后使用移液枪将离心管中上层洁净血清注入离心管内,置于-80 ℃冰箱内保存,以待检测。

1.6 *指标检测* (1)HE染色法观察兔软骨组织形态,Mankin's评分量表评定。石蜡包埋切片,常规脱蜡,进行伊红、苏木素染色,并进行脱水、组织透明,中性树胶封片。待树胶黏合后将切片置于显微镜下观察关节炎症浸润以及软骨破坏情况,并使用Mankin's评分量表进行评定,如表1所示。

表1 Mankin's评分细则

评分内容	0分	1分	2分	3分	4分	5分
软骨结构	软骨表面正常	表面不规则,有裂隙	表面有裂隙达移行层	裂隙到辐射层	裂隙达钙化层	软骨脱落
软骨细胞	正常	弥散增多	出现大量细胞聚集	数量明显减少	-	-
番红-固绿染色	正常	轻度减少	中度减少	重度减少	染色消失	-
潮线	正常	多重潮线	血管入侵潮线	-	-	-

(2)采用免疫组织化学染色法(IHC)观察并检测家兔软骨组织中 TLR-4、MyD88、NF-κB 的表达量。将软骨组织进行石蜡包埋、切片、脱蜡。后依次滴加柠檬酸钠缓冲液进行抗原修复;滴加内源性过氧化物酶阻断液,滴加 5% BSA 封闭血清;一抗工作液(4 ℃过夜);过夜后滴加二抗工作液,滴加 DAB 染色剂,随后进行苏木素复染,组织脱水、透明,中性树胶封片,后进行半定量分析。采用染色指数积分制对各组切片进行半定量分析。每张切片以 400×放大倍数,对每个视野进行染色指数评分,评分标准为:①根据细胞染色强度评为 4 级,无阳性着色(阴性)计 0 分,淡黄色(弱阳性)计 1 分,棕黄色(阳性)计 2 分,棕褐色(强阳性)计 3 分;②根据阳性着色范围评为 4 级,≤25%计 1 分,26%~50%计 2 分,51%~75%计 3 分,>75%计 4 分。后将两个评分相乘视为该视野的染色指数。之后对每个切片的染色指数进行统计学分析。

(3)酶联免疫吸附测定(ELISA)检测家兔血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α 的表达。采用倍比稀释法对标准品浓度进行稀释,建立浓度梯度;并按照空白组、模型组、温针灸组、西药组依列进行加样,加样后进行 37 ℃温育,温育后依次在每孔中滴加酶标试剂、显色剂、终止液。后将酶标板置于酶标仪中进行 OD 值测定。

(4)Wes 全自动蛋白质印迹定量分析系统检测软骨中 MyD88、NF-κB 的蛋白表达水平。取软骨组织,加入 1 mL RIPA 裂解液,充分匀浆并置于冰上裂解 20 min,离心后取上清,BCA 法测样品蛋白浓度,应用 5×MasierMix、0.1×Sampe Bufer 及样品原液配制样品,样品制备完全后,依次放入样品、封闭液、Ⅰ抗、Ⅱ抗、化学发光液及清洗缓冲液于上样板内,等待机器自检后依次放入毛细管芯和板子,随后设计板子布局,开始全自动蛋白质印迹检测,150 min 后检测完毕,对结果进行分析。

1.7 数据统计分析 使用 SPSS 25.0 版本进行统计分析,组间比较采用单因素方差分析(ONE WAY ANOVA),两两比较采用 LSD,以 $P \leq 0.05$ 视为差异有统计学意义。定量数据以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 各组家兔 HE 染色及 Mankin's 评分 空白组家兔膝关节软骨组织平整,无充血,无炎性细胞浸润,组织整体致密。模型组软骨组织的表面粗糙,凹凸不平,有裂隙,组织结构疏松,部分切片中的软骨细胞出现呈簇状堆积或减少,少数切片软骨结构被完全破坏。温针灸组以及西药组软骨组织表面欠平整,少量裂隙,伴有少量炎性细胞浸润,部分软骨细胞出现成簇聚集现象,潮线较为完整,如插页Ⅷ图 1 所示。Mankin's 评分结果如插页Ⅷ图 2 所示。

2.2 各组家兔膝关节软骨免疫组织化学染色半定量分析 (1)各组家兔膝关节软骨 TLR-4 半定量分析。与空白组相比,模型组 TLR-4 蛋白表达相对升高($P \leq 0.000\ 1$);与模型组相比,温针灸组和西药组 TLR-4 蛋白表达相对降低($P \leq 0.000\ 1$);与温针灸组相比,西药组 TLR-4 蛋白表达相对升高($P \leq 0.05$)。如插页Ⅸ图 3、插页Ⅸ图 4 所示。

(2)各组家兔膝关节软骨 MyD88 半定量分析。与空白组相比,模型组 MyD88 蛋白表达相对升高($P \leq 0.000\ 1$);与模型组相比,温针灸组和西药组 MyD88 蛋白表达相对降低($P \leq 0.000\ 1$);与温针灸组相比,西药组 MyD88 蛋白表达相对升高($P \leq 0.01$)。如插页Ⅹ图 5、插页Ⅹ图 6 所示。

(3)各组家兔膝关节软骨 NF-κB 半定量分析。与空白组相比,模型组 NF-κB 蛋白表达相对升高($P \leq 0.000\ 1$);与模型组相比,温针灸组和西药组 NF-κB 蛋白表达相对降低($P \leq 0.000\ 1$);与温针灸组相比,西药组 NF-κB 蛋白表达相对升高($P \leq 0.01$)。如插页Ⅺ图 7、插页Ⅺ图 8 所示。

2.3 ELISA 测定各组家兔血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α 的表达量 与空白组相比,模型组血清中 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量显著升高($P < 0.05$),与模型组相比,温针灸组和西药组血清中 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量显著下降($P < 0.05$);与温针灸组相比,西药组血清中 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量上升($P < 0.05$)。如表 2 所示。

表 2 各组家兔血清中 IL-1β、IL-6、TNF-α 的表达量

单位:μg/mL

组别	n	IL-1β	IL-6	TNF-α
空白组	10	0.086±0.003	10.583±2.037	0.078±0.010
模型组	10	0.133±0.020*	20.391±2.178*	0.144±0.008*
温针灸组	10	0.092±0.006▲	15.383±0.886▲	0.101±0.010▲
西药组	10	0.107±0.006▲#	16.450±0.870▲#	0.122±0.005▲#

注:*与空白组比较,$P < 0.05$;▲与模型组相比,$P < 0.05$;#与温针灸组相比,$P < 0.05$。

2.4 Wes 全自动蛋白质印迹定量分析系统检测软骨中 TLR-4、MyD88、NF-κB 的蛋白表达水平 与空白组相比,模型组软骨组织 TLR-4、MyD88、NF-κB 蛋白表达显著升高($P \leq 0.000\ 1$),与模型组相比,温针灸组和西药组软骨组织 TLR-4、MyD88、NF-κB 蛋白表达显著下降($P \leq 0.000\ 1$),且温针灸组效果更为显著($P \leq 0.000\ 1$)。见插页Ⅻ图 9。

3 讨论

KOA 属中医骨痹范畴,是一种本虚标实的疾病,其主要病机是由于正气不足,肝肾亏虚,是为本虚,其次是由于外感风寒湿之邪,邪气结聚于膝关节之内,气血停滞,经脉受阻,以致膝关节疼痛,肿胀,功能障碍,屈伸受阻[7]。温针灸取针刺,艾灸两种治法之所长,将二者结合起来,一方面,针刺疗法可以疏通经络,调节气血;另一方面,艾灸疗法又可以通行血脉,祛寒除湿[8]。相关研究已经证明[9-10],温针灸疗法能够明显减轻膝关节软骨退变进程,减少软骨组织的氧化损伤和炎症反应。本研究选取犊鼻、足三里、阳陵泉三穴进行温针灸治疗,共奏活血行瘀,补益正气,通络止痛之功。在本研究中,家兔经温针灸治疗后,膝关节软骨 Mankin's 评分明显下降,病理切片显示软骨表面相较于模型组裂隙减少,伴炎性细胞浸润现象不明显,说明温针灸疗法可以改善家兔膝关节软骨的病理状态,对软骨起到了一定程度的修复作用,并降低了 KOA 炎症对关节软骨的破坏。

KOA 的主要病理变化以膝关节局部慢性无菌性炎症为主,且伴随着软骨破坏和结构改变[11]。相关促炎症因子的升高既是 KOA 发生发展的重要因素,也是 KOA 产生的主要表现[12]。IL-1β 能够促进 MMP-13 和蛋白聚糖酶的释放,加速 COX-Ⅱ的降解,使得软骨细胞的结构功能发生异常,同时促进软骨细胞外基质的降解,进而改变软骨细胞的生存环境,导致 KOA 的产生,并可诱导前列腺素 E2 的释放,促进 KOA 的炎症反应的发生[13-15]。IL-6 亦可以加速软骨细胞外基质降解,并提高软骨细胞膜通透性,加重局部组织的炎性渗出,引发红肿热痛的炎症反应[16]。TNF-α 是介导 KOA 炎症的重要促炎因子,其能够促进基质金属蛋白酶的产生,进而抑制软骨细胞外基质的生成,加速软骨破坏,同时也是引起关节肿胀疼痛的主要原因[17]。在本研究中,家兔造模后血清中 IL-1β、IL-

6、TNF－α 迅速升高，说明相关炎症因子与 KOA 的发生发展有着密不可分的联系，经温针灸及氨基葡萄糖干预后，血清中 IL－1β、IL－6、TNF－α 炎性因子含量出现了降低的情况，且温针灸组家兔下降更为明显，说明温针灸能够降低血清内相关炎症因子的表达，进而减少炎症反应的发生，以达到延缓 KOA 的进程，并改善相关症状的作用。

TLR－4 是一种Ⅰ型跨膜蛋白，其胞外区的损伤相关分子识别模式（DAMPs）能够在细胞出现损伤，应激或死亡时被激活，会将细胞内源物质释放至胞外，这样就会引起组织的慢性无菌性炎症和局部的慢性炎症环境[18]；MyD88 是 TLR－4 的重要接头蛋白，其一端是接收上游 TLR－4 所传递的炎症信号，与 TLR－4 的 TIR 结构域相结合，另一端负责招募 IL－1 受体相关激酶，使其发生磷酸化后脱离，并与其下游的 TRAF6 相结合，形成复合物，并激活下游的 TAK－1，被活化后的 TAK－1 会使得 IκBα 磷酸化，同时使 IκBα 降解，使得 NF－κB 分子进入核内发生转录，引起相关免疫基因、蛋白或炎症因子的表达[19]；NF－κB 是由两个亚基 P50、P65 及其抑制蛋白 IκBα 共同形成的三聚体复合物，当其被上游信号激活时，会引起 TNF－α、IL－6、IL－1β 等基因的转录，提高 TNF－α、IL－6、IL－1β 等炎症因子的释放，进而引发炎症反应[20－22]。相关研究显示[23－25]，TLR－4/MyD88/NF－κB 信号通路作为机体最重要的炎症信号通路之一，其对于机体炎症反应的介导作用贯穿 KOA 整个病程发生发展的始终，该条信号通路的激活是造成 KOA 慢性无菌性炎症的主要原因。本研究通过免疫组织化学染色法，观察温针灸对该条信号通路的调控作用，发现温针灸能够对该条炎症信号通路产生明显的抑制作用，减少相关炎症反应的发生，并减少相关炎症因子的表达，缓解炎症反应，减缓软骨细胞外基质的降解速度，减轻膝关节疼痛和肿胀程度，以达到治疗 KOA 的目的。

综上，本研究结果说明温针灸可以改善 KOA 家兔膝关节软骨的病理状态，在一定程度上对软骨组织有修复作用；同时可以下调家兔 KOA 模型膝关节软骨组织中 TLR－4、MyD88、NF－κB 蛋白含量的表达，并减少血清中 IL－1β、IL－6、TNF－α 的含量，提示温针灸可能是通过抑制 TLR－4/MyD88/NF－κB 炎症信号通路的表达，以减少炎症反应，并抑制软骨组织的破坏，达到治疗 KOA 的目的。

参考文献

[1] 潘丽，荆琳，王桂彬，等. 膝骨关节炎的中西医研究进展[J]. 世界中医药，2022，17(16)：2373－2377.
[2] KWAK S G，KWON J B，SEO Y W，et al. The effectiveness of acupuncture as an adjunctive therapy to oral pharmacological medication in patient with knee osteoarthritis：a systematic review and meta－analysis[J]. Medicine (Baltimore)，2023，102(11)：e33262.
[3] 尤从新，骆文生，陈威，等. NF－κB 信号通道在膝骨关节炎的作用[J]. 中国矫形外科杂志，2023，31(15)：1397－1400.
[4] 曹寅生，易强，邝高艳，等. 基于 TLR4/MyD88/NF－kB 信号通路探讨追风透骨胶囊减缓兔膝骨关节炎模型软骨退变的作用机制[J]. 湖南中医药大学学报，2023，43(2)：240－248.
[5] METHODS MEDICINE CAM. Retracted：comparison of warming needle moxibustion and drug therapy for treating knee osteoarthritis：a systematic review and meta－analysis[J]. Comput Math Methods Med，2023，2023：9758968.
[6] 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.
[7] 张健哲，杨永菊，张宇，等. 膝骨关节炎中医辨证存在的问题与对策[J]. 中华中医药学刊，2023，41(12)：137－141.
[8] 燕伟，周胜利，周奕璇. 中医内外合治膝骨关节炎的研究进展[J]. 风湿病与关节炎，2023，12(1)：66－69，80.
[9] 武永利，马遇原，刘娣，等. 温针灸对早期膝骨关节炎软骨下骨中 OPG/RANKL 水平的影响[J]. 中华中医药杂志，2022，37(7)：4074－4078.
[10] 谈倩，李佳，李柏村，等. 温针灸减轻膝骨性关节炎大鼠软骨组织的氧化损伤和炎性反应[J]. 针刺研究，2022，47(4)：321－328.
[11] KIM D，HEO Y，KIM M，et al. Inhibitory effects of *Acanthopanax sessiliflorus* Harms extract on the etiology of rheumatoid arthritis in a collagen－induced arthritis mouse model[J]. Arthritis Res Ther，2024，26(1)：11.
[12] GENG R，LI J，YU C，et al. Knee osteoarthritis：Current status and research progress in treatment (Review)[J]. Exp Ther Med，2023，26(4)：481.
[13] 谭春霞，屠建峰，马欣，等. 针刺缓解膝骨关节炎疼痛机制的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志，2024，30(3)：215－219.
[14] YUNFENG B，YUMENG Z，GUOFENG O，et al. Effect of Bushen Huoxue decoction on apoptosis－related protein and serum inflammatory factors in rat model of knee osteoarthritis[J]. Front Med Sci Res，2023，5(11)：86－92.
[15] 章海凤，陈树涛，冒姣娜，等. 热敏灸对膝骨性关节炎兔模型 IL－1β、TNF－α、MMP－13 的影响[J]. 中华中医药杂志，2018，33(9)：3913－3917.
[16] 于冬冬，李鑫，乔隆. 补中益气汤对膝骨关节炎大鼠膝关节及 IL－6、VEGFA 的影响[J]. 中华中医药杂志，2022，37(12)：7369－7373.
[17] NAMBI G. Does low level laser therapy has effects on inflammatory biomarkers IL－1β，IL－6，TNF－α，and MMP－13 in osteoarthritis of rat models—a systemic review and meta－analysis[J]. Lasers Med Sci，2021，36(3)：475－484.
[18] 金连峰，顾炜，刘子闻，等. 基于 TLR4/MyD88/NF－κB 信号通路探讨左归丸、右归丸影响骨关节炎模型的作用机制研究[J]. 中华中医药学刊，2023，41(11)：28－33，265.
[19] ZHOU Z Q，YANG Y J，MA X D，et al. Mechanism of electroacupuncture penetration needling for relieving synovial inflammation of knee osteoarthritis through TLR4/MyD88/NF－κB signal pathway[J]. Zhen Ci Yan Jiu，2023，48(4)：353－358.
[20] ZHAI Y F，WANG C G，JIANG Z F. Cross－talk between bacterial PAMPs and host PRRs[J]. Natl Sci Rev，2018，5(6)：791－792.
[21] 韩宪富，李宁，谢兴文，等. TLR4/MyD88 信号通路在膝骨关节炎滑膜炎中的作用[J]. 中国骨质疏松杂志，2022，28(11)：1690－1694.
[22] 吴文哲，付长秀，黄李晨露，等. 外泌体通过 NF－κB 信号通路调节骨关节炎的炎症反应[J]. 中国免疫学杂志，2022，38(22)：2689－2694，2699.
[23] 周子齐，杨永菊，马贤德，等. 电针透刺法通过 TLR4/MyD88/NF－κB 信号通路改善膝关节骨关节炎滑膜炎性反应的机制研究[J]. 针刺研究，2023，48(4)：353－358，365.
[24] 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.
[25] ZHANG Y，ZENG Y. Curcumin reduces inflammation in knee osteoarthritis rats through blocking TLR4/MyD88/NF－κB signal pathway[J]. Drug Dev Res，2019，80(3)：353－359.