

针刀治疗股骨头坏死的镇痛作用与神经递质关系的初步研究

李泰贤^{1,2} 颜炎³ 傅繁誉³ 王荣田¹ 韦伟¹ 林娜² 何海军^{3△} 陈卫衡^{1△}

[摘要] **目的:**通过观察针刀疗法对缓解股骨头坏死疼痛的疗效和疼痛相关神经递质的影响,初步探索针刀疗法的镇痛机制。**方法:**收集2018年8月至2019年11月接受针刀治疗的26例股骨头坏死患者,通过疼痛视觉模拟(VAS)评分与髋关节总活动度评价临床疗效,采用酶联免疫吸附试验检测外周血速激肽(TK)、降钙素基因相关肽(CGRP)、5-羟色胺(5-HT)、P物质(SP)、缓激肽(BK)、神经肽Y(NPY)含量探索针刀疗法的镇痛机制。**结果:**针刀治疗后所有患者均未出现明显不良反应。针刀治疗后第1天与第7天两个观察时间点的VAS评分与髋关节总活动度较治疗前均有明显改善,差异有统计学意义($P<0.01$)。针刀治疗后第7天的TK,CGRP,5-HT,SP,BK,NPY含量均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);针刀治疗后第1天的5-HT及SP含量低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),TK,CGRP,BK,NPY含量与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**针刀治疗股骨头坏死具有缓解疼痛与改善关节功能见效迅速、疗效显著、副作用少的优势,其镇痛机制可能是通过调节多个神经递质的失衡状态而实现的。

[关键词] 股骨头坏死;针刀;镇痛机制;神经递质;疗效

[中图分类号] R681.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1005-0205(2021)03-0012-05

A Preliminary Study on Relationship between the Analgesic Effect of Needle-Knife for the Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head and Neurotransmitter

LI Taixian^{1,2} YAN Yan³ FU Fanyu³ WANG Rongtian¹
WEI Wei¹ LIN Na² HE Haijun^{3△} CHEN Weiheng^{1△}

¹The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

²Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

³Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China.

Abstract Objective: To explore the analgesic mechanism of needle-knife by observing the effect of needle-knife on pain relief and its connected neurotransmitters of osteonecrosis of the femoral head. **Methods:** 26 patients with osteonecrosis of the femoral head were recruited who received needle-knife therapy from August 2018 to November 2019. Visual analogue

scales (VAS) and range of motion (ROM) of hip joints were recorded in different follow-up times to evaluate the clinical efficacy. The contents of Tachykinin (TK), Calcitonin gene related peptide (CGRP), 5-Hydroxytryptamine (5-HT), Substance P (SP), Bradykinin (BK) and Neuropeptide Y (NPY) were detected in peripheral blood with ELISA in different follow-up times to explore the analgesic mechanism.

Results: No adverse effects and severe complications were observed after needle-knife treatment. The VAS and ROM at 1 and 7 d after needle-knife treatment were better than pre-treatment ($P<0.05$). Compared with pre-treatment, the contents of TK, CGRP, 5-HT, SP, BK and NPY were lower at 7 d ($P<0.01$); the contents of 5-HT, SP were lower at 1

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81973888,81873322)
“十二五”国家科技支撑计划项目(2015BAI04B03)
北京市自然科学基金面上项目(7182186)
中国博士后科学基金项目(2019M660954)
中国中医科学院特色诊疗技术与方法研究项目
(ZZ070864)

¹ 北京中医药大学第三附属医院(北京,100029)

² 中国中医科学院中药研究所

³ 中国中医科学院望京医院

△通信作者 E-mail:drchenweiheng@163.com(陈卫衡)

drhjhe@126.com(何海军)

d after treatment than before($P<0.01$); there was no significant differences in the contents of TK,CGRP,BK,NPY at 1 d before and after treatment ($P>0.05$). **Conclusion:** Needle-knife therapy for osteonecrosis of femoral head has the advantages of relieve pain and improve joint function quickly, without evident adverse reaction. Its analgesic mechanism of needle-knife on osteonecrosis of femoral head may through the adjusting of some neurotransmitters metabolism disequilibrium.

Keywords: osteonecrosis of the femoral head; needle-knife; analgesia mechanism; neurotransmitter; curative effect

股骨头坏死(Osteonecrosis of the Femoral Head, ONFH)是骨伤科临床常见的一种致残性、破坏性疾病,髋部疼痛与关节功能障碍是影响 ONFH 疗效和反应病情变化的重要因素^[1-2]。课题组前期研究发现,针刀疗法通过松解 ONFH 患者的髋关节周围挛缩、粘连的关节囊和肌腱,达到恢复髋关节周围软组织的力学平衡,具有缓解疼痛、改善关节功能的作用^[3-4],然而,其缓解疼痛的作用机制尚不清楚。本研究旨在通过观察针刀疗法治疗前后与疼痛相关神经递质的变化规律,初步探索针刀疗法镇痛机制,为针刀疗法治疗股骨头坏死提供理论依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本研究以 2018 年 8 月至 2019 年 11 月在中国中医科学院望京医院接受针刀治疗的,国际骨循环学会(ARCO)股骨头坏死分期标准^[5]Ⅱ~Ⅳ期的 26 例(26

髋)ONFH 患者为研究对象。

1.2 诊断标准

参照 Mont 等^[6]提出的 ONFH 诊断标准(见表 1)。

1.3 纳入标准

1)符合 ONFH 诊断标准;2)自愿参与本研究,并签署知情同意书;3)ARCO 分期标准为Ⅱ~Ⅳ期;4)治疗前后均成功采集到外周静脉血样本。

1.4 排除标准

1)凝血功能异常患者;2)孕妇及哺乳期妇女;3)合并心脑血管和造血系统严重原发性疾病者;4)长期服用非甾体类镇痛药者。

1.5 方法

1.5.1 治疗方法 根据髋关节功能受限的程度与方向选择髋关节囊、关节内侧或关节外侧肌肉的起止点作为针刀治疗点(见图 1)。每周针刀治疗 1 次,2 次为一个疗程^[3-4],具体针刀操作见表 2。

表 1 Mont 诊断标准

标准分类	诊断内容	诊断标准
特异性标准	股骨头塌陷;软骨下线状 X 线透亮影;前外侧坏死;ECT 示环绕放射减低区的放射增高带;MRI T ₂ 加权相双线征;骨组织活检骨陷窝空虚。	满足两个标准中的任一条即诊断成立。
非特异标准	股骨头塌陷伴关节间隙狭窄;股骨头内斑点状囊性变和骨硬化混杂存在;骨扫描活性增加;MRI 示骨髓水肿;髋关节活动时疼痛但 X 线片正常;饮酒或激素使用史;骨组织活检骨髓水肿或纤维化。	

表 2 髋关节囊、关节内侧与关节外侧针刀操作方法

松解部位	体位与定位	术前准备	操作方法	术后处理
关节囊	仰卧位,髋前上棘下 3 cm,偏内 2 cm 直刺关节囊。	术区备皮;常规消毒铺巾;术者带无菌手套;局部浸润麻醉。	按照针刀四步进针法直刺,进行切割分离、铲拨松解;	压迫止血 3 min,48 h 内保持术区干燥。术后指导患者进行髋关节功能锻炼。
髋内侧	仰卧位,屈髋、屈膝、外展髋关节至最大角度,内收肌肌腱距耻骨结节起点下 3 cm 直刺内收肌起点。		术者针刀下的紧张感消失,患者有酸、胀、麻、痛感后出针。	
髋外侧	侧卧位,患侧在上,大粗隆顶点下 3 cm 直刺髂胫束。			



图 1 髋关节囊、关节内侧与关节外侧针刀治疗点

1.5.2 临床疗效评价指标 所有患者在针刀治疗前、治疗后第1天及第7天分3个时间点进行临床随访,随访内容:疼痛疗效评价采用疼痛视觉模拟(VAS)评分、关节功能疗效评价采用髋关节活动度(髋关节屈曲、伸直、外展、内收、内旋、外旋等六个角度活动度总和)。

1.5.3 神经递质指标检测 分别于针刀治疗前,治疗后第1天,治疗后第7天清晨空腹抽取患者外周静脉血5 mL,离心后提取血清,置于-80℃冰箱保存,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中速激肽(Tachykinin, TK)、降钙素基因相关肽(Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP)、5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)、P物质(Substance P, SP)、缓激肽(Bradykinin, BK)、神经肽Y(Neuropeptide Y, NPY)含量,具体过程按照试剂盒说明书进行。

表3 针刀治疗前后临床疗效评分比较(̄x±s, n=26)

观察时间点	疼痛评分			关节功能评分		
	VAS评分	t	P	髋关节总活动度/(°)	t	P
治疗前	5.27±1.62			163.28±31.12		
治疗后第1天	4.56±1.20	3.36	0.002	188.97±30.22	9.38	<0.001
治疗后第7天	3.08±1.09	11.06	<0.001	217.07±30.87	13.47	<0.001

2.3 神经递质含量检测结果

如表4-5所示:针刀治疗后第7天的TK, CGRP, 5-HT, SP, BK, NPY含量均低于治疗前, 差异有统计学意义(P<0.05); 针刀治疗后第1天的5-HT及SP

1.6 统计学方法

运用SPSS 22.0统计软件数据统计分析, 计量资料以̄x±s表示, 针刀治疗前后的数据比较采用配对t检验, P<0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入26例(26髋)ONFH患者, 男19例, 女7例; 年龄21~64岁, 中位数44岁; 按照ARCO分期标准, II期2例, III期14例, IV期10例。

2.2 疗效评价结果

疗效评价结果见表3: 针刀治疗后第1天及第7天两个观察时间点的VAS评分与髋关节总活动度较治疗前均有明显改善, 差异有统计学意义(P<0.01)。针刀治疗后所有患者均未出现明显不良反应。

含量低于治疗前, 差异有统计学意义(P<0.05); 针刀治疗后第1天的TK, CGRP, BK, NPY含量与治疗前比较, 差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

表4 针刀治疗前后 TK, CGRP 及 5-HT 含量变化比较(̄x±s, n=26)

观察 时间点	TK			CGRP			5-HT		
	浓度/(ng·mL ⁻¹)	t	P	浓度/(ng·mL ⁻¹)	t	P	浓度/(ng·mL ⁻¹)	t	P
治疗前	1.98±0.76			36.71±13.37			57.88±15.51		
治疗后第1天	1.98±0.67	-0.08	0.936	33.99±15.63	1.23	0.242	48.43±11.11	4.85	<0.001
治疗后第7天	1.69±0.59	2.69	0.019	29.09±10.85	3.33	0.006	39.10±9.16	5.39	<0.001

表5 针刀治疗前后 SP, BK 及 NPY 含量变化比较(̄x±s, n=26)

观察 时间点	SP			BK			NPY		
	浓度/(ng·mL ⁻¹)	t	P	浓度/(ng·mL ⁻¹)	t	P	浓度/(ng·mL ⁻¹)	t	P
治疗前	280.10±51.74			1.74±0.62			167.00±56.56		
治疗后第1天	249.36±34.46	2.22	0.046	1.65±0.48	0.96	0.353	152.11±46.47	1.73	0.109
治疗后第7天	228.65±31.78	4.07	0.002	1.41±0.40	3.77	0.003	125.06±35.52	5.39	<0.001

ONFH是致残率极高的骨伤科常见病, 目前我国发病患者多达约1千万人, 约占世界发病人数的二分之一^[7-8], 且受累人群主要为青壮年人群^[9]。由于目前尚无上市西药可用, 保关节手术与关节置换成为西医治疗ONFH的主要手段。然而保关节手术治疗目的在于改善股骨头内血运及骨质, 延缓或阻止股骨头塌陷方面, 忽视了ONFH患者对缓解疼痛与恢复髋关节功能的诉求^[10-11]。而关节置换术后ONFH患者虽然短期内即可获得良好的关节功能, 活动接近无痛, 但使患者承受沉重的经济负担与多次翻修的风险^[12]。因此, 除改善骨质、防止股骨头塌陷之外, 缓解疼痛、改善

关节功能、提高ONFH患者生存质量也具有重要的临床意义。

中医药保关节治疗在ONFH的干预治疗方面颇具特点和优势, 已成为临床ONFH治疗的重要手段^[13]。而针刀疗法作为一种治疗慢性软组织疾病的微创治疗方法, 通过体表极小的切口即可对关节局部粘连组织进行纵向疏通剥离或通透剥离, 达到缓解疼痛、改善关节功能和局部微循环障碍的治疗目的^[14]。由于其良好的临床疗效, 已广泛应用于ONFH的临床医疗并成为当今中医药治疗ONFH领域研究热点之一^[15]。一项纳入16篇针刀治疗股骨头坏死的随机对

照试验的 Meta 分析结果显示^[16]：无论是与保守治疗还是与髓芯减压相比，针刀疗法在缓解疼痛、改善关节功能方面都具有优势。本研究临床结果显示，无论是治疗后第 1 天还是第 7 天的 VAS 评分与髋关节总活动度较治疗前均有明显改善，且针刀治疗后所有患者均未出现明显不良反应。以上数据表明针刀疗法具有缓解疼痛与改善关节功能见效迅速、疗效显著、副作用少的优势。

虽然用针刀疗法改善 ONFH 疼痛的临床疗效研究很多，但是对其镇痛的机制却鲜有研究^[17]。本研究以与疼痛相关的神经递质作为研究切入点，对针刀疗法缓解 ONFH 疼痛的作用机制进行初步的研究和探索。神经递质是一个庞大的体系，其不仅与肌纤维收缩及代谢等密切相关^[18-19]，还参与多种骨关节疾病疼痛的形成及发展^[20-21]。TK 属于神经肽的一种，包括 SP、神经肽 A、神经肽 B 三个主要成员，在一些炎症、疼痛的发病机制中发挥重要作用。有研究显示肌肉损伤及炎症的发生与 TK 系统关系密切，较正常肢体相比，过劳引起肌肉损伤与炎症的肢体中 SP 及神经速激肽 1 受体(NK1-R)表达增加^[22]。此外毛豪丽等^[23]发现 SP 及 NK1-R 对维持运动也有着重要作用，肌肉的协调运动功能受到明显影响将引起肌肉中 SP 及 NK1-R 的表达显著增加。SP 是最早发现的一种 TK^[24]，SP 既有传导外周伤害性刺激引起的痛觉作用，在中枢神经系统又有明显的镇痛作用，当伤害性感受器被激活时，释放的 SP 刺激肥大细胞和血小板释放组胺等炎症因子与 5-HT 引起炎症反应产生疼痛^[25]。CGRP 具有促进伤害性信息传递和痛觉过敏形成的作用，Yamaguchi 等^[26]发现 CGRP 具有诱导白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等重要致炎介质产生的作用，且其作用与 CGRP 的诱导时间、剂量呈正相关。值得注意的是 CGRP 不仅可以介导炎症反应，还与一些炎性细胞、炎症介质有相互促进作用。Oprea 等^[27]研究发现 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 具有诱导激发 CGRP 产生的作用。此外，CGRP 抑制 SP 的降解、促进细纤维末梢释放 SP，也可能是 CGRP 致痛的机制之一^[28]。BK 是一种重要的促痛介质，在炎性痛的发生和维持中均发挥重要的作用^[29]。BK 不仅在组织损伤、缺氧、炎症等病理刺激时具有直接致痛作用，还可以诱导 TNF、IL-1 和 IL-6 等产生进而引起或加重炎性疼痛，进一步可协同前列腺素和 5-HT 间接提高神经系统对痛觉刺激的敏感性^[30]，此外，BK 和前列腺素等炎症介质刺激 CGRP 的合成和释放也认为是 BK 致痛的因素之一^[31]。NPY 是广泛存在于中枢和外周神经系统的维持内环境稳态的一类肽类激素，研究发现 NPY 可通过促发关节的炎症、引起疼

痛，此外，NPY 诱导肥大细胞释放 5-HT，引起疼痛或疼痛感觉过度敏感可加重关节疼痛^[32]。本课题组近期研究发现 ONFH 的髋关节周围肌肉肌张力增高可加重血液循环障碍，使代谢产物堆积，引起炎症反应；炎症反应刺激周围神经末梢，引起疼痛，进一步增高肌张力，从而形成“循环障碍-疼痛-肌张力增高”的恶性循环，可见髋关节周围肌肉肌张力增高是引起 ONFH 疼痛的重要的病理环节。同时也有针刀疗法相关文献表明，针刀疗法通过松解髋关节局部软组织，降低肌张力，恢复髋关节周围肌肉力学平衡，进而改善血液循环，加快代谢产物排除，可以拟制 SP、BK、NPY、CGRP 及 5-HT 等致痛相关神经递质的表达，发挥镇痛作用^[33-35]。本研究神经递质检测结果显示，针刀治疗后第 1 天血清中 5-HT 及 SP 含量即开始下降，治疗后第 7 天 TK、SP、5-HT、CGRP、BK、NPY 等含量均显著降低。因此，可以认为针刀疗法是通过调节多个神经递质的失衡状态达到镇痛的作用，且在 ONFH 致痛与镇痛过程中以上神经递质之间存在相互影响、相互作用、互为因果的复杂关系，其确切机制尚需进行全面系统的研究。

综上所述，针刀治疗 ONFH 具有缓解疼痛与改善关节功能见效迅速、疗效显著、副作用少的优势，其镇痛机制可能是通过调节多个神经递质的失衡状态而实现的。

参考文献

- [1] 雷志强,曾平,陈卫衡,等.股骨头坏死流行病学特点分析[J].中医正骨,2020,32(1):4-6.
- [2] 中华医学会骨科分会显微修复学组.成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012 年版)[J].中华骨科杂志,2012,32(6):606-610.
- [3] 李泰贤,沈丹青,薛志鹏,等.针刀疗法改善股骨头坏死关节功能的近期疗效观察[J].中国中医骨伤科杂志,2018,26(4):24-28.
- [4] 李泰贤,黄江海,陈志伟,等.针刀疗法对股骨头坏死患者关节功能的影响及相关因素分析[J].中医药导报,2018,24(21):43-47.
- [5] GARDENIERS J W M. A new international classification of osteonecrosis of the ARCO committee on terminology and classification[J]. ARCO News Letter,1992,4(1):41-46.
- [6] MONT M A, HUNGERFORD D S. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head[J]. J Bone Joint Surg (Am),1995,77(3):459-474.
- [7] ZHAO D W, YU M, HU K, et al. Prevalence of nontraumatic osteo-necrosis of the femoral head and its associated risk factors in the Chinese population: results from a nationally representative survey[J]. Chin Med J (Engl), 2015,128(21):2843-2850.

- [8] 赵德伟,杨磊,田丰德,等.大连市潜水员股骨头坏死发病率的流行病学调查报告[J].中华骨科杂志,2012,32(6):521-525.
- [9] 刘铁钢,陈卫衡.非创伤性股骨头坏死的流行病学研究进展[J].医学综述,2009,14(17):2637-2639.
- [10] 蒋玮,尚希福.股骨头坏死保头治疗研究进展[J].医学综述,2013,19(1):100-104.
- [11] 何海军,陈卫衡,李景宜,等.股骨头坏死患者生活质量临床研究[J].中国骨与关节损伤杂志,2010,25(6):496-498.
- [12] MONT M A, CHERIAN J J, SIERRA R J, et al. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: where do we stand today? a ten-year up date[J]. Journal of Bone & Joint Surgery, 2015, 97(19):1604-1627.
- [13] 何伟.科学看待中医药治疗非创伤性股骨头坏死[J].中华关节外科杂志(电子版),2013,7(3):284-286.
- [14] 朱汉章.针刀医学概述[J].科学之友(b版),2007(4):5-17.
- [15] 李泰贤,陈志伟,王荣田,等.基于文献计量学分析中医药治疗股骨头坏死的研究现状[J].中国中医骨伤科杂志,2017,25(4):41-46.
- [16] 薛志鹏,李泰贤,孙继高,等.针刀治疗股骨头坏死 Meta 分析[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(5):84-89.
- [17] 颜炎,何海军.针刀疗法治疗早中期股骨头坏死临床研究进展[J].海南医学院学报,2020,26(1):73-76.
- [18] 黄志辉.氨基酸代谢、脑神经递质与运动性中枢疲劳[J].河北师范大学学报(自然科学版),2000(4):138-140.
- [19] 潘华.异位运动神经活动的范围:从束颤到神经肌强直[J].世界医学杂志,2002,6(20):17-21.
- [20] 嵇波,郭长青,金燕,等.针刀和电针对膝关节炎大鼠痛阈和中枢单胺类神经递质的影响[J].中国病理生理杂志,2010,26(6):1091-1095.
- [21] 李晓泓,吴海霞,陈占禄,等.针刀松解法对第3腰椎横突综合征大鼠痛阈及中枢单胺类神经递质影响的研究[J].北京中医药大学学报,2008,31(7):482-485.
- [22] SONG Y F, STAL P S, YU J G, et al. Marked effects of tachykinin in myositis both in the experimental side and contralaterally: studies on NK-1 receptor expressions in an animal model[J]. International Scholarly Research Notices, 2013; 907821. doi:10.1155/2013/907821.
- [23] 毛豪丽,刘春芳,徐辉,等.氟比洛芬酯对坐骨神经慢性缩窄性损伤模型大鼠肌肉中P物质及神经速激肽1受体表达的影响[J].上海交通大学学报(医学版),2015,35(7):978-982.
- [24] LOTZ M, VAUGHAN J H, CARSON D A. Effect of neuropeptides on production of inflammatory cytokines by human monocytes[J]. Science, 1988, 241(4870):1218-1221.
- [25] 范国明,龚遂良,戴加平,等.股神经阻滞对骨关节炎模型兔血清P物质含量的影响[J].中国疼痛医学杂志,2012,18(4):238-241.
- [26] YAMAGUCHI M, KOJIMA T, KANEKAWA M, et al. Neuropeptides stimulate production of interleukin-1 β , interleukin-6, and tumor necrosis factor- α in human dental pulp cells[J]. Inflammation Research, 2004, 53(5):199-204.
- [27] OPRÉE A, KRESS M. Involvement of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- α , IL-1 β , and IL-6 but not IL-8 in the development of heat hyperalgesia: effects on heat-evoked calcitonin gene-related peptide release from rat skin[J]. Journal of Neuroscience, 2000, 20(16):6289-6293.
- [28] 王秀萍,郭政.降钙素基因相关肽与疼痛和免疫炎症反应[J].山西医药杂志,2005,34(6):481-483.
- [29] GUEVARALORA I. Kinin-mediated inflammation in neurodegenerative disorders[J]. Neurochemistry International, 2012, 61(1):72-78.
- [30] 邹飞.缓激肽对神经系统的作用[J].中外医疗,2009,27(9):148-149.
- [31] 吴中欣,唐跃明,韩启德,等.炎症介质对离体大鼠肠系膜动脉降钙素基因相关肽释放的影响[J].生理学报,1996(6):571-575.
- [32] 朱六龙,王磊,王坤正.神经肽Y与膝关节骨性关节炎疼痛关系分析[J].中国骨与关节损伤杂志,2011,26(7):624-625.
- [33] 张义,张莉,郭长青,等.针刀干预对大鼠触发点肌组织P物质和缓激肽的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(1):97-100.
- [34] 高丙南.针刀激痛法治疗神经根型颈椎病临床研究[J].新中医,2017,49(7):85-87.
- [35] 张立,董玮,董介轩,等.针刀松解对坐骨神经痛大鼠中枢多巴胺、去甲肾上腺素及5-羟色胺的影响[J].中国中医骨伤科杂志,2020,28(8):13-16.

(收稿日期:2020-06-22)