



膝骨关节炎疼痛机制研究进展*

林璐璐^{1,2} 石广霞² 屠建锋² 马思明² 郝晓万² 李洪萍^{1,2}△ 刘存志²

(¹ 北京中医药大学国际针灸创新研究院, 北京 100029; ² 北京中医药大学针灸推拿学院, 北京 100029)

摘要 疼痛是膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)的主要症状,也是病人寻求医疗帮助的最主要原因。近年来,关于KOA疼痛的机制研究越来越多,发现KOA疼痛的发生与炎症相关生物活性物质的释放,外周和中枢敏化密切相关。疼痛的主要分子机制包括局部免疫系统改变或机械刺激,激活伤害感受器上的受体和离子通道,导致外周敏化;脊髓免疫细胞浸润和胶质细胞的活化,使中枢神经系统发生可塑性变化,形成中枢敏化。本文通过对KOA临床前研究进行总结,简述KOA疼痛产生和维持的机制,以及现有治疗方法的镇痛原理,以期为缓解KOA疼痛提供可选择的靶点。

关键词 膝骨关节炎;疼痛;炎症;伤害感受器;发病机制

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是最常见的慢性关节病,据估计目前全球有2.5亿人患有此病。临床上,膝关节是骨关节炎最常见的发病部位,膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)占全球骨关节炎负担的85%^[1]。疼痛是KOA的主要症状,它出现最早、持续时间最长、影响范围最广。据统计,每天有超过75%的骨关节炎病人被疼痛所困扰^[2]。KOA管理主要为缓解和控制疼痛。目前,治疗KOA疼痛的方法主要包括药物治疗、非药物治疗和手术疗法。其中药物治疗主要为口服非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs),关节局部注射糖皮质激素、透明质酸和硫酸软骨素等;非药物治疗包括针灸、热敷、运动疗法等;手术疗法主要为关节置换术。现有的治疗方法均是针对进展期KOA症状,很难从根源上治疗疼痛。因此,需要对KOA疼痛的病理机制进行总结梳理,以便寻找新的治疗方法来抑制KOA的病理过程。

KOA的病理机制复杂,涉及软骨、软骨下骨和滑膜在内的多个关节组织的改变,是一种累及全关节结构的疾病。近年来,人们逐渐认识到免疫系统和神经系统之间的相互作用是KOA疼痛发生和维持的关键^[2]。本文以炎症为主线,从免疫系统和神经系统相互作用的角度出发,探讨了KOA疼痛的机制,并简述了相关的药物治疗策略,以期为KOA的早期预防和临床治疗提供参照。

一、KOA疼痛

疼痛是组织损伤、炎症性疾病、病原体侵袭和神经病变的标志,由伤害性感觉神经元介导。当伤

害感受器被伤害性刺激激活后,疼痛信息通过脊髓和脊髓上核团进行中继,导致相关的皮质区域矩阵的激活,从而引起疼痛感。

KOA是影响整个膝关节结构的病变,其中滑膜炎是其重要特征。临床上,许多KOA病人都有有关节炎症的症状,如晨僵、关节肿胀积液、关节发热和疼痛。滑膜炎可通过影像学、关节镜和组织学检查发现,现已被认为是KOA的最常见症状。与类风湿关节炎相比,KOA滑膜组织中免疫细胞、细胞因子和其他炎症介质较少,属于低度炎症。炎症介质刺激伤害感受器,使伤害感受器激活和敏化是KOA疼痛的主要原因^[3]。此外,机械因素刺激伤害感受器也可触发KOA疼痛,主要体现在疼痛加重的情况下,如爬楼梯会引起疼痛,休息后疼痛缓解。在KOA晚期,可出现神经病变的特征,如“烧灼感”和“针刺样痛”。

(一) 膝关节传入系统的激活和敏化

膝关节是一个被神经密集支配的结构,其感觉神经主要识别伤害性感觉和本体感觉。据报道,在大鼠膝关节中80%的传入神经是伤害性感觉神经,在人类膝关节中,支配后囊的胫神经支含有70%~80%的C纤维和交感神经(与疼痛相关)^[4]。关节囊、韧带、骨膜、半月板、软骨下骨和滑膜中均含有丰富的伤害感受器,因此,KOA疼痛可起源于多种关节组织。大多数的伤害感受器是多模态的,对伤害性的机械刺激(压力、挤压或切割)、伤害性的冷热刺激和化学刺激(主要为炎症介质)作出反应。关节的伤害感受器一部分可对关节的伤害性

* 基金项目: 国家重点研发计划资助(2019YFC1712100); 中央高校基本科研业务费新教师启动基金(2020-JYB-XJSJJ-014)

△通信作者 李洪萍



刺激做出反应,一部分是静默的伤害感受器,即对正常关节的伤害性机械刺激无反应。

1. 局部免疫系统改变导致外周敏化

伤害感受器表达广泛的受体。这些受体可改变伤害感受器的特性,使它们在较低的阈值下即可激发动作电位,甚至在受体激活时自发激发。激活这些受体的配体包括细胞因子、趋化因子、神经肽和前列腺素 (prostaglandin, PG) 等促炎介质,它们构成了 KOA 关节生化环境的一部分。受体激活导致外周敏化,表现为正常范围内的关节活动会引起疼痛(机械性疼痛)。在 KOA 中,与外周敏化相关的配体主要由免疫细胞分泌和调节,其中最常见的是巨噬细胞和肥大细胞。下文简述巨噬细胞、肥大细胞及相关促炎介质与 KOA 外周痛觉敏化的关系。

(1) 巨噬细胞:巨噬细胞是维持组织动态平衡的关键介质。当感染和损伤发生时,巨噬细胞会释放促炎介质,直接激活伤害感受器诱发疼痛;同时,伤害感受器释放神经肽和趋化因子,作用于巨噬细胞。既往研究将巨噬细胞分为未刺激的 M0 型巨噬细胞,促炎/分解代谢的 M1 型巨噬细胞和抗炎/合成代谢的 M2 型巨噬细胞。在炎症阶段, M1 型巨噬细胞被募集,并产生高水平的促炎细胞因子,如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 等。同时,模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR),如 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR),识别损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP),通过转录因子,如核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B),激活炎症转录程序,释放趋化因子 C-C 基元配体 2 (C-C motif ligand 2, CCL2) 等,进而向巨噬细胞发出信号,诱导促炎细胞因子大量释放。这些促炎介质与关节伤害感受器上的受体结合后,使其激活,引起外周敏化。在 KOA 中,持续的组织损伤和关节炎症会导致 DAMP-PRR 长期激活或失调,释放过多的促炎介质,引起慢性炎症和疼痛。与 KOA 相关的 DAMP 主要有 4 类:细胞外基质分解产物,发生在炎症部位(纤维连接蛋白、低分子量透明质酸等);从血管中渗出的血浆蛋白,发生在炎症或损伤诱导的血管渗漏部位(α 1 微球蛋白、 α 2 微球蛋白、纤维蛋白原和维生素 D 结合蛋白等);从受压、损伤或坏死细胞中释放的细胞内警报蛋白(S100 蛋白家族等);从软骨释放到滑膜的微观晶体,发生在软骨损伤或磨损部位(碱性磷酸钙、焦磷酸钙二水合物和尿酸等)^[5]。

最近发表于《Nature》的研究更新了人们对巨噬细胞的认识^[6]。研究发现关节固有巨噬细胞可细分为趋化因子 C-X3-C 基元受体 1 (C-X3-C motif receptor 1, CX3CR1) 阳性细胞和 CX3CR1 阴性细胞。CX3CR1⁺ 细胞位于滑膜衬里层,细胞间形成紧密连接并表达免疫调节标记,在物理上隔离关节内间隙和滑膜,形成内部免疫屏障,限制炎症反应,显示出抗炎的 M2 表型。这些巨噬细胞具有上皮细胞的特征,并通过嵌入滑膜间质的 CX3CR1⁺ 巨噬细胞的增殖维持数量。当采用胶原酶诱导 KOA 后,炎症的发生导致 CX3CR1⁺ 巨噬细胞的形态和空间方向发生快速变化,突然消除了细胞间的连接,同时成纤维细胞开始占据滑膜表面。在炎症发生后 CX3CR1⁺ 巨噬细胞的位置并未发生改变,也没有数量变化,但 CX3CR1⁻ 巨噬细胞迅速增殖。

大量研究表明,以巨噬细胞及其相关分子为靶点的治疗手段可明显缓解 KOA 疼痛。Kraus 等^[7]运用新型显微成像技术 99mTc-EC20 (Etarfolatide) 对 25 例 KOA 病人的症状性膝关节进行平面显像后发现,在 76% 的膝关节中存在激活的巨噬细胞,且巨噬细胞数量与膝关节疼痛程度显著正相关。另外,通过静脉注射氯膦酸钠脂质体耗竭巨噬细胞,可降低膝关节 IL-1 β 和 NGF 水平,从而抑制晚期 KOA 疼痛^[8]。

(2) 肥大细胞:肥大细胞是先天免疫系统的关键前哨细胞,分布在所有身体屏障表面,它们的细胞质中充满了颗粒,含有大量预存的生物活性分子(组胺、5-羟色胺或蛋白酶等),这些生物活性分子可靶向多种细胞,如免疫细胞、内皮细胞和成纤维细胞。滑液中的肥大细胞类胰蛋白酶可刺激成纤维细胞增殖,促进其产生促炎性细胞因子。此外,肥大细胞还可合成多种细胞因子和趋化因子,如 TNF- α 、PG 和白三烯等,从而调节炎症反应。研究发现,在 KOA 滑膜表层组织中存在脱颗粒的肥大细胞,在关节液中存在组胺等肥大细胞衍生因子,说明肥大细胞处于活化状态,且数量与滑膜炎程度和滑膜关节的结构损伤有关^[3]。在碘乙酸单钠(monosodium iodoacetate, MIA) 诱导的 KOA 小鼠模型中,与野生型小鼠相比,酪氨酸激酶受体 A (tyrosine kinase receptor A, TrkA) 功能获得性突变的小鼠有更强的机械性超敏反应;在滑膜伤害感受器周围有更多的肥大细胞浸润。这是由于 TrkA 的配体 NGF 诱导肥大细胞产生了高水平的前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2),可直接激活伤害感受器中的 PGD2 受体 1,从而诱导机械痛敏^[9]。



(3) 促炎介质: 与 KOA 有关的促炎介质主要包括促炎细胞因子、趋化因子、生长因子和 PG 等。这些促炎介质可由不同类型的细胞产生, 如固有或浸润的免疫细胞、成纤维细胞样滑膜细胞和软骨细胞^[5]。在 KOA 中, IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 是主要的促炎细胞因子。IL-1 β 可直接作用于神经元上的 IL-1 β 受体 1, 引发 OA 疼痛。TNF- α 除了直接作用于伤害感受器上的 TNF 受体外, 还可通过 NF- κ B 和磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B 等途径, 促进 IL-1 β 和其他炎症介质, 如 IL-6 和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 在 OA 关节的表达^[10]。TNF- α 和 IL-1 β 可以在 OA 中以平行、冗余的方式作用。

趋化因子是一类特殊的细胞因子。它们根据结构, 可分为 4 个子家族: C-C 基元 (C-C motif, CC), C-X-C 基元 (C-X-C motif, CXC), C-X3-C 基元 (C-X3-C motif, CX3C) 和 X-C 基元 (X-C motif, XC)。据此, 趋化因子受体被分为 CCR、CXCR、CX3CR 和 XCR 4 类。趋化因子的经典功能是通过形成可溶性或固定化的浓度梯度来调节炎症和免疫疾病中的白细胞浸润。在 OA 中已观察到的趋化因子家族主要为 CC 和 CX3C, 可由巨噬细胞和受损神经元分泌^[11]。一方面, 趋化因子通过激活表达瞬时感受器电位受体家族-香草酸亚型 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) 的伤害感受器上的趋化因子受体, 诱导外周敏化; 另一方面, 趋化因子可驱动巨噬细胞从实际损伤或炎症部位迁移到背根神经节 (dorsal root ganglia, DRG)/脊髓中, 释放促炎介质, 引起疼痛敏化。

NGF 是 KOA 外周疼痛敏化的主要生长因子。炎症可增加局部 NGF 水平, 通过与其高亲和力受体 TrkA 结合, 可使伤害感受器合成神经肽, 如 P 物质和降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP), 作用于巨噬细胞和肥大细胞, 调节炎症反应和 IL-1 β 、TNF、IL-6 的产生, 敏化感觉神经末梢, 引发疼痛。有研究对 KOA 病人的滑膜进行组织学分析, 发现病变滑膜 NGF 与 TrkA 含量明显高于正常滑膜, 且疼痛症状越严重, NGF 和 TrkA 含量越高^[12]。NGF 还可诱导感觉神经, 主要是细小的无髓鞘神经 (C 纤维和交感神经) 在骨组织发芽, 同时伴随血管生长。抑制 NGF 可明显缓解 KOA 疼痛, 但可能造成软骨进行性损伤, 其机制尚不明确。此外, 发炎的滑膜可分泌血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 促进血管生成及免疫细胞浸润, 诱发疼痛^[5]。另外, NGF 的同家族成员脑源性神经营养因子 (brain-

derived neurotrophic factor, BDNF) 也与 KOA 有关, KOA 病人或模型动物的血清和滑膜中 BDNF 水平明显升高^[13]。

PG 可通过促进炎症、细胞凋亡和血管生成加速 OA 发展^[14]。PG 由环氧化酶途径产生, 其中环氧化酶 2 (cyclooxygenase, COX2) 是介导 PG 产生的限速酶。COX2 在炎症关节组织中过度表达, 在人类软骨细胞中可由促炎细胞因子 (IL-1 β 、TNF 和 IL-6 等) 以及 TLR4 诱导。同样, PGE 合成酶 (PGE2 产生的关键末端酶) 在 OA 软骨中过度表达, 可由 IL-1 β 和 TNF 诱导。PGE2 通过多种 PG 受体 (EP1、EP2、EP3、EP4) 发挥作用, 这些受体存在于外周感觉神经元和脊髓中, 它们激活会引起多种效应, 如钙内流、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 激活或抑制。PGE2 可通过 cAMP 介导的钠电流增强, 敏化外周伤害感受器, 引起疼痛^[15]。PGE2 还可通过刺激疼痛相关因子 IL-6 介导关节软骨的疼痛通路。选择性 COX2 抑制剂 (即 NSAIDs) 是治疗 KOA 的临床常用药物, 其作用靶点即为 PG。

2. 机械刺激和局部 pH 改变导致外周敏化

关节伤害感受器上还存在多种离子通道, 包括机械敏感离子通道和酸敏感离子通道 (acid sensing ion channels, ASICs)。正常情况下, 关节中的机械敏感离子通道是静默的, 当感受到机械变形刺激或组织发炎后, 这些机械敏感离子通道可以在几秒钟内做出反应, 将信号从关节传递到脊髓和大脑。这类离子通道主要有电压门控钠通道、钾通道和钙通道。在支配炎症大鼠膝盖的传入神经元中, 电压门控钠通道 Na_v1.8 表达水平升高, 抑制 Na_v1.8 阳性神经元可减轻早期 KOA 机械性异常疼痛。伤害感受器上的 ASICs 如 TRPV1、ASIC1 和 ASIC3 也介导 OA 疼痛, 它们在 pH 值为 3~4 的酸性环境下很容易被激活, 这是破骨细胞在吸收骨时产生的细胞外 pH 值^[16]。已有研究证实, 全身或关节局部应用 TRPV1 阻断剂可改善 KOA 大鼠的疼痛行为^[17]。值得注意的是, 最近的研究表明, 关节内注射 TRPV1 激动剂, 可通过 Ca²⁺ 内流促进钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 的磷酸化, 促进了核因子-红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的核定位, 最终抑制了 M1 型巨噬细胞的极化, 从而延缓 KOA 进程^[18]。此外, 离子型三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 门控受体 P2X3、P2X7 等也介导 KOA 疼痛敏化。



(二) 中枢敏化

伤害感受器的轴突(即中枢神经末梢部分)在脊髓背角连接上行传导束并投射到脊髓上疼痛处理中心,包括脑干和丘脑核,然后将信号中继到较高的皮质区域(包括初级和次级体感皮质、扣带回和脑岛),产生有意识的痛感。持续的组织损伤和关节炎症可导致中枢神经系统痛觉环路长时间的超兴奋性,在脊髓中触发持续炎症,这些触发信号沿脊髓-丘脑束向上到达皮质中心进行处理,最终演变为持久的,甚至永久的中枢敏化^[2]。中枢敏化是中枢神经系统可塑性的结果,其病理表现为脊髓和脊髓上神经元对正常或阈下传入的反应性增强,或出现受损神经元的异位放电^[11]。

在KOA慢性疼痛状态下,可观察到中枢敏化现象。有研究发现OA病人在疼痛相关区域有点状痛觉过敏,与功能磁共振检测到的脑干中更多的激活区域有关^[19]。在KOA大鼠模型中发现,造模后诱导了股二头肌的脊髓伤害性撤退反射回路过度兴奋,这种兴奋维持在脊髓水平^[20]。

KOA中枢敏化的机制与脊髓胶质细胞激活有关。外周炎症和组织损伤引起巨噬细胞向DRG和脊髓背角浸润,释放炎症因子,激活脊髓的小胶质细胞和星形胶质细胞。与此同时,感觉神经元也会释放炎症介质,以夸大胶质细胞的活化和神经炎症^[11]。脊髓胶质细胞可通过各种机制调节神经元突触功能和神经元兴奋性。

小胶质细胞,通常被称为中枢神经系统的巨噬细胞,其表面表达广泛的模式识别受体(如TLR)。慢性疼痛状态下,TLR被炎症因子激活,启动类似免疫的过程,如促炎细胞因子的释放。研究表明,膝关节注射MIA后7天,同侧脊髓中的小胶质细胞被激活(与对侧和生理盐水注射相比, $P < 0.05$),注射MIA后的第14天和第21天,活化的小胶质细胞水平显著升高。在第28天,活化的小胶质细胞与远端异常性疼痛显著相关^[21]。同时,脊髓小胶质细胞上的ATP和CX3CL1受体的表达选择性增加。这些受体的激活会导致TNF- α 、IL-1 β 、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)和BDNF的产生和释放增加。这些神经调节剂可以微调兴奋性和抑制性突触传递,最终增强疼痛信号向大脑的传递,导致中枢致敏。

星形胶质细胞表面表达各种功能性神经递质受体(如谷氨酸能、嘌呤能、P物质受体)。因此,紧密的星形胶质细胞-神经元接触可以通过神经传递激活星形胶质细胞,使促炎细胞因子(如IL-1 β)

和趋化因子(如CCL2)合成增加,进一步增加神经元的兴奋性。

二、KOA药物治疗

(一) NSAIDs

NSAIDs是目前指南推荐和临床上最常用于治疗KOA的药物。其作用机制是抑制COX的活性,从而抑制PG的合成,达到镇痛的效果。COX至少有两种异构体:一种是结构酶COX1,COX1在全身多处组织中均有表达,其作用是维持消化道、血小板、肾脏的正常功能;另一种是诱导酶COX2,COX2在大多数细胞中低水平表达,在炎症部位因为细胞因子和细菌产物(脂多糖)的影响,COX2表达上调。局部损伤或炎症反应增加COX2的活性,致使体内PG水平增加,PGE2可以增加外周伤害感受器对各种促炎介质(如生长抑素、缓激肽和组胺)的敏感性而引起痛觉过敏,同时在伤害性刺激后,PGE2在脊髓背角释放,促进疼痛信号在脊髓的传导。对中枢神经系统的刺激能增加COX2的表达。研究显示COX2抑制剂作用于外周和中枢均可减轻炎症介导的疼痛^[22]。

(二) 阿片类药物

阿片类药物的镇痛机制是通过结合并激活位于中枢神经系统的阿片受体,减少由初级传入神经向高级神经中枢的信息传递,同时减轻疼痛刺激信号加工的过程,产生镇痛效应^[22]。

阿片受体与G蛋白偶联,导致腺苷酸环化酶活性降低,激活G蛋白门控的内向整流钾(G-protein-gated inwardly rectifying K⁺ channel, GIRK)通道,随后抑制伤害感受器上的离子通道(如TRPV和电压依赖性钙和钠通道),降低感觉神经的兴奋性产生镇痛作用。

在中枢神经系统中,中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)-延髓头端腹内侧(rostral ventromedial medulla, RVM)-脊髓背角是阿片类药物在调节疼痛中的主要途径。阿片受体和趋化因子受体在同一神经元中共表达,并且可直接相互作用,彼此影响对方功能^[23]。在PAG中进行了阿片样物质与趋化因子受体之间的体内互作研究。啮齿类动物PAG中90%的神经元对 μ -阿片受体-CXCR4和 μ -阿片受体-CX3CR1呈阳性染色。阿片类药物可防止CXCR4介导的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)水平升高。ERK途径的激活是引发和维持与慢性疼痛相关的外周和中枢敏化的关键细胞事件。

长期使用阿片类药物治疗KOA的益处非常有



限,但毒性和依赖性风险很高。因此,临床上当没有其他替代药品时才使用阿片类药物治疗,且要在尽可能短的时间内使用尽可能低的剂量。

(三) 糖皮质激素

在 KOA 中,应用糖皮质激素的目的是通过各种信号通路维持细胞内稳态,减轻炎症和疼痛。除了抗炎作用外,糖皮质激素还参与多种其他生物反应,因此只有在益处大于潜在不良反应的情况下才能在临床上使用。临床上糖皮质激素常用于关节腔注射,但多次注射会加剧关节退变,抑制软骨基质合成,因此只用于局部红肿、疼痛明显的病人缓解局部炎症和疼痛,且一般与 NSAIDs 联合应用。

糖皮质激素通过诱导 T 淋巴细胞、中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞凋亡来抑制炎症。此外,它们还抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 活性,抑制巨噬细胞释放细胞因子。糖皮质激素受体可与其他转录因子结合,对其靶基因的表达有正面(反式激活)或负面(反式抑制)的影响。糖皮质激素对 KOA 的抗炎作用主要通过反式抑制通路,而对骨代谢的不良反应主要通过反式激活通路^[24]。巨噬细胞通过 TLR 识别病原体,这一过程触发了 NF- κ B 和活化蛋白-1 (activator protein 1, AP-1) 的激活。与其他转录因子一起, NF- κ B 和 AP-1 促进促炎基因的转录,已发现糖皮质激素受体与 NF- κ B 和 AP-1 相互作用,通过反式转录抑制这些基因的转录^[25]。

(四) 抗 NGF 疗法

NGF 在疼痛通路中的作用已明确证明,因此降低 NGF 是缓解 KOA 疼痛的合理方法。II 期和 III 期临床试验显示,靶向 NGF 疗法可明显缓解 KOA 疼痛,但可能伴发一定的不良反应,如感觉异常或加速 KOA 进程。这些不良反应在服用高剂量的抗 NGF 药物和 NSAIDs 的病人中更为常见。研究也发现,相当一部分人在接受抗 NGF 治疗后疼痛完全或几乎完全缓解,而另一部分人几乎没有缓解,表明不同的人具有不同的疼痛机制^[4]。因此,对疼痛表型的进一步研究可能会使这种有针对性的干预措施更合理地使用。临床试验也恢复使用较低剂量的抗 NGF 药物,目前抗 NGF 抗体 tanezumab 的新药申请已提交美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 审查和批准,但在用药期间要对病人进行仔细评估和监测。

三、总结

近年来,对 KOA 疼痛的发病机制和疼痛信

号传导途径的研究取得了较大进展。KOA 疼痛由复杂的外周系统和中枢神经系统机制所维持。其中,组织损伤和炎症反应是疼痛的驱动因素,外周伤害感受器和脊髓神经元的敏化是疼痛传导和维持的重要条件。此外,还发现了一些镇痛靶点,包括巨噬细胞、肥大细胞及其相关促炎介质,机械或酸敏感离子通道等。目前的镇痛疗法虽然取得一定的效果,但常伴发一定的不良反应,这提示我们应对 KOA 疼痛机制进行更深入的研究,明确镇痛靶点,以避免不良反应发生。此外,目前的研究多着眼于 KOA 疼痛的外周和脊髓机制,对脑机制的研究较少,但疼痛感的产生需要大脑高级中枢的参与,需要加强 KOA 疼痛的脑机制研究。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10182):1745-1759.
- [2] Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, *et al*. Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(6): 355-363.
- [3] de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, van Osch GJ, *et al*. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20(12):1484-1499.
- [4] Wise BL, Seidel MF, Lane NE. The evolution of nerve growth factor inhibition in clinical medicine [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(1):34-46.
- [5] Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, *et al*. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(10): 580-592.
- [6] Culemann S, Grüneboom A, Nicolás-Ávila JÁ, *et al*. Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint [J]. *Nature*, 2019, 572(7771):670-675.
- [7] Kraus VB, McDaniel G, Huebner JL, *et al*. Direct in vivo evidence of activated macrophages in human osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(9):1613-1621.
- [8] Sakurai Y, Fujita M, Kawasaki S, *et al*. Contribution of synovial macrophages to rat advanced osteoarthritis pain resistant to cyclooxygenase inhibitors [J]. *Pain*, 2019, 160(4):895-907.
- [9] Sousa-Valente J, Calvo L, Vacca V, *et al*. Role of TrkA signalling and mast cells in the initiation of osteoarthritis pain in the monoiodoacetate model [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(1):84-94.
- [10] Li H, Xie S, Qi Y, *et al*. TNF- α increases the expression



- of inflammatory factors in synovial fibroblasts by inhibiting the PI3K/AKT pathway in a rat model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6):4737-4744.
- [11] Jiang BC, Liu T, Gao YJ. Chemokines in chronic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 212:107581.
- [12] Kc R, Li X, Kroin JS, *et al*. PKC δ null mutations in a mouse model of osteoarthritis alter osteoarthritic pain independently of joint pathology by augmenting NGF/TrkA-induced axonal outgrowth [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(12):2133-2141.
- [13] Gowler PRW, Li L, Woodhams SG, *et al*. Peripheral brain-derived neurotrophic factor contributes to chronic osteoarthritis joint pain [J]. *Pain*, 2020, 161(1):61-73.
- [14] Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Fahmi H. Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2003, 33(3):155-167.
- [15] England S, Bevan S, Docherty RJ. PGE2 modulates the tetrodotoxin-resistant sodium current in neonatal rat dorsal root ganglion neurones via the cyclic AMP-protein kinase A cascade [J]. *J Physiol*, 1996, 495(Pt 2):429-440.
- [16] Mantyh PW. Mechanisms that drive bone pain across the lifespan [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(6):1103-1113.
- [17] Kelly S, Chapman RJ, Woodhams S, *et al*. Increased function of pronociceptive TRPV1 at the level of the joint in a rat model of osteoarthritis pain [J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(1):252-259.
- [18] Lv Z, Xu X, Sun Z, *et al*. TRPV1 alleviates osteoarthritis by inhibiting M1 macrophage polarization via Ca(2+)/CaMKII/Nrf2 signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):504.
- [19] Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, *et al*. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(9):1226-1234.
- [20] Kelly S, Dobson KL, Harris J. Spinal nociceptive reflexes are sensitized in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritis pain in the rat [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(9):1327-1335.
- [21] Sagar DR, Burston JJ, Hathway GJ, *et al*. The contribution of spinal glial cells to chronic pain behaviour in the monosodium iodoacetate model of osteoarthritic pain [J]. *Mol Pain*, 2011, 7:88.
- [22] 宋莉, 宋学军. 慢性疼痛的研究模型、外周和脊髓机制及临床治疗进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21(1):2-7.
- [23] Mélik Parsadaniantz S, Rivat C, Rostène W, *et al*. Opioid and chemokine receptor crosstalk: a promising target for pain therapy?[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(2):69-78.
- [24] Savvidou O, Milonaki M, Goumenos S, *et al*. Glucocorticoid signaling and osteoarthritis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 480:153-166.
- [25] Xavier AM, Anunciato AK, Rosenstock TR, *et al*. Gene expression control by glucocorticoid receptors during innate immune responses[J]. *Front Endocrinol*, 2016, 7:31.

• 消 息 •

电针仪国际标准颁布

2022年6月6日,由韩济生院士指导,韩松平教授牵头编制的《电针仪安全和基本性能要求》,顺利通过国际标准化组织(ISO)的评审并正式颁布,编码为ISO 24571:2022;该标准的颁布填补了电针领域国际标准的空白。

针灸作为传统医学的重要分支,以良好的临床疗效,始终走在中医国际化发展的前列。电针仪作为现代针灸科研转化成果更是受到患者的青睐;由于相关国际标准缺失,电针的安全性和有效性一直是各国政府有关部门高度关注的焦点,而国际标准的制定牵扯到多个国家的利益。2012年,北京大学神经科学研究所韩济生院士和韩松平教授联合韩国、日本、加拿大等国家相关研究机构向国际标准化机构申请编制电针仪国际标准;在国家中医药管理局、中国中医科学院和国家标准化委员会的大力支持下,历经十年,经过反复论证、研讨、多方协调,最终经世界各国政府代表投票获得全票通过。

《电针仪安全和基本性能要求》国际标准的颁布将有利于提高全球电针仪的质量,促进针刺疗法在全球范围内更加科学、安全、有效地使用,促进中医药国际贸易和中医药国际化,为全球健康贡献“中国方案”和“标准力量”。