



针刺缓解膝骨关节炎疼痛机制的研究进展 *

谭春霞^{1,2} 屠建锋^{1,2} 马欣^{1,2} 程小雨¹ 陈文^{2△}

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

摘要 膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种常见的退行性疾病, 特别是老年人群患病率极高, 且常伴随疼痛、运动障碍和生活质量降低等临床表现。尽管药物可以缓解 KOA 的疼痛症状, 但长期使用不可避免会产生不良反应。针刺是一种有效的非药物治疗方法, 可缓解 KOA 疼痛并提高病人生活质量。国内外关于针刺治疗 KOA 疼痛机制的综述较少, 本文从疼痛传导通路着手, 聚焦针刺发挥镇痛的作用机制, 包括针刺作用于外周组织器官和中枢神经系统, 通过调节痛觉传导物质、免疫炎症因子、促进内源性镇痛物质释放缓解关节疼痛, 改善关节功能。本文通过简述 KOA 疼痛的产生以及针刺缓解 KOA 疼痛的机制, 以为为促进针刺治疗 KOA 疼痛的临床实践提供理论依据与治疗思路。

关键词 膝骨关节炎; 针刺; 疼痛

Research progress on the mechanism of acupuncture relieving knee osteoarthritis associated pain *

TAN Chun-xia^{1,2}, TU Jian-feng^{1,2}, MA Xin^{1,2}, CHENG Xiao-yu¹, CHEN Wen^{2△}

(¹ School of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ² International Acupuncture and Moxibustion Innovation Institute, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Knee osteoarthritis (KOA) is a common degenerative disease, extremely prevalent among older population, and is often associated with pain, movement disorders, and reduced quality of life. Although drugs can relieve the painful symptoms of KOA, long-term use inevitably produces adverse reactions. Acupuncture is an effective non-drug treatment that relieves KOA pain and improves patients' quality of life. In the world, there are few reviews on the mechanism of acupuncture in the treatment of KOA pain. This paper profits from the pain conduction pathway and focuses on the analgesic mechanism of acupuncture, including the action of acupuncture on peripheral tissues and organs and the central nervous system to relieve joint pain and improve joint function, through regulating the nociceptive conduction and immune inflammatory factors, as well as promoting the release of endogenous analgesic substances. The origin of KOA pain and the mechanism of acupuncture to relieve KOA pain are briefly discussed in order to provide theoretical basis and therapeutic ideas for promoting the clinical practice of acupuncture treatment of KOA pain.

Keywords knee osteoarthritis; acupuncture; pain

膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是中老年人常见的慢性、退行性骨关节疾病, 影响全球 3.65 亿人口, 在骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 中, 由于 KOA 导致病人出现不同程度的功能障碍和残疾可高达 61%^[1]。本病主要临床表现为膝关节疼痛、肿胀、活动受限或畸形; 病变以软骨损害为主, 并累及整个关节, 包括软骨下骨、韧带、关节囊、滑膜、关节周围肌肉等, 可显著降低病人的生活质量, 加重病人的经济负担^[2]。近年来, 随着人口老龄化, 饮食

习惯和生活方式的改变, KOA 的发病率逐渐上升^[3]。因此应重视 KOA 的防治。

疼痛是 KOA 病人最常见的症状, 治疗 KOA 的目标通常是缓解关节疼痛、僵硬和提高生活质量^[4]。有研究证实, 与 OA 相关的疼痛是伤害性疼痛、异常性疼痛和痛觉过敏, 并伴有关节局部炎症和神经病变^[5]。由于 KOA 疼痛机制复杂, 对于改善其疼痛症状的最佳治疗方法仍未达成共识。标准的治疗方法通常是使用镇痛药和非甾体抗炎药缓解病人的症

* 基金项目: 中央高校基本科研业务费新教师启动基金 (2022-JYB-XJSJJ-026)

△ 通信作者 陈文 wenchenzzu@163.com



状,但是往往与不良反应相关,如胃肠道反应、肝肾毒性和心血管风险等^[6]。近年来,根据各种国际指南,非药物疗法被强烈推荐为KOA的干预措施^[7]。

针刺作为一种辅助疗法,其镇痛历史悠久,具有简便、费用低、安全性高、不良反应少等优点,已成为治疗KOA的良好选择^[8]。多项研究发现针刺可以缓解KOA病人的疼痛,提高生活质量^[9,10]。此外,研究发现针刺KOA动物模型能显著缓解关节疼痛^[11]。本课题组前期的研究发现,电针“犊鼻”“内膝眼”通过改善KOA外周滑膜和背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)的炎症细胞浸润状态有效缓解疼痛。虽然有研究证实针刺治疗能缓解KOA相关症状,但是由于KOA以及针刺治疗机制的复杂,目前国内外关于针刺治疗KOA疼痛机制的研究较少,因此本文旨在总结针刺治疗KOA疼痛的潜在机制研究,以期为今后的研究提供参考依据。

一、对KOA疼痛产生的认识

1. KOA疼痛的产生

疼痛是临床上常见的症状之一,是一种与组织损伤或潜在损伤相关的不愉快的主观感觉和情感体验,包含痛感觉和痛反应两个成分。伤害性感受器是产生痛觉信号的外周换能装置,分布于皮肤、黏膜、肌肉间的结缔组织、肌腱表面和内部、深筋膜、骨膜和血管外膜等处。伤害性感受器的胞体位于脊柱的DRG和面部的三叉神经节,并有一个外周和中央轴突分支,分别支配它们的目标器官、脊髓和脑。只有当刺激强度达到有害范围时,伤害性感受器才会兴奋,这表明它们具有生物物理和分子特性,使它们能够选择性地检测和响应潜在的有害刺激^[12]。KOA关节伤害性感受器检测到强烈的热、机械或化学等伤害性刺激时产生神经冲动,沿着传入纤维将痛信息传入脊髓后角。痛信号在脊髓后角初步整合后,一部分作用于运动细胞,引起局部的防御性反射;另一部分通过脊髓上行纤维束,如脊髓丘脑束、脊髓网状束和脊髓下丘脑束等上行通路上传至大脑高级中枢,产生疼痛^[13]。

膝关节含有丰富的伤害感受器和受体^[14]。研究发现KOA的膝关节局部组织,包括软骨、软骨下骨、滑膜、髌下脂肪垫、半月板及前交叉韧带等病变会导致产生促炎细胞因子,诱发炎症反应,进而大量激活伤害感受器上的受体使之产生疼痛信号,疼痛信号的持续输入诱导外周敏化,即正常范围内的关节活动也会引起疼痛^[14,15]。另外,持续的膝关节组织损伤、关节炎症和慢性疼痛可导致中枢神经系统中疼痛反射回路长时间过度兴奋,最终演变为中枢

敏化^[16]。中枢敏化包括脊髓和脊髓上水平的去抑制,由于其可增加自发性神经元活动,降低激活阈值,扩大疼痛感受区域,中枢敏化病人对疼痛和触觉高度敏感^[17~19]。

2. KOA疼痛分类

KOA是常见的慢性退行性关节疾病,其主要症状之一是疼痛。KOA疼痛包括伤害性疼痛、神经性疼痛和炎症性疼痛。

伤害性疼痛是KOA病人最常见的疼痛类型之一,主要是由于关节软骨磨损和骨质增生等因素引起的组织结构损伤而导致的^[20]。一项纳入了56例KOA病人的研究结果发现,27%的病人表现促痛觉性疼痛,16%的病人表现抗痛觉性疼痛,57%的病人存在良性痛觉性疼痛。通过测量病人的疼痛强度和疼痛严重程度,将病人分为抗痛亚型和促痛亚型两组,结果发现抗痛亚型的病人比促痛亚型的病人疼痛程度轻,两组病人之间的痛觉敏感性也存在显著差异^[21]。以上说明KOA病人伤害性疼痛的程度因人而异。

神经病理性疼痛指由创伤、感染或代谢病引起的神经损伤而造成的疼痛。研究发现OA病人的神经病理性疼痛发生率高达23%^[22]。KOA疼痛很大程度上是神经病理性疼痛,有证据表明KOA模型中存在神经性疼痛^[23,24]。碘乙酸单钠(monosodium iodoacetate, MIA)诱导的KOA模型引起结构性病变,导致神经病理性疼痛,与激活转录因子-3(activating transcription factor-3, ATF-3)的增加有关。此外,该研究还发现一种新的药物可以降低ATF-3表达,并减缓神经病理性疼痛的发生^[25]。另一项研究对KOA模型进行疼痛行为测试和组织学分析,探讨了KOA相关的神经病理性疼痛的产生机制。研究发现,KOA模型会逐渐导致感觉神经内皮损伤,增强神经病理性疼痛的发生。降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)含量增加和小胶质细胞的活化以及炎症介质引发神经元损伤都可能促进KOA神经病理性疼痛的发展^[26]。因此,治疗KOA相关的神经病理性疼痛是关节炎疼痛治疗中不可或缺的重要治疗措施。

炎性疼痛的诱因主要是炎症介质,OA病人处于一种慢性低度炎症反应的状态,低度炎症可能导致关节疼痛、运动功能障碍^[27]。KOA病人中,炎症可能是骨关节疼痛发生和持续的重要因素。研究发现生物制剂和抗体药物可以通过特异性的相互作用靶向捕获和清除炎症介质,如肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(in-



terleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等, 从而减轻炎症介质引起的 OA 疼痛^[28]。

3. KOA 疼痛检测

疼痛是一种主观感觉和情感体验, 缺乏适当的指标, 很难从客观上去测量。因此, 鉴别 KOA 病人的疼痛水平是治疗和研究该疾病的关键。目前已经发展出多种方法用于 KOA 疼痛的检测, 包括生物标志物和物理疼痛测试。在动物研究中, 也有一些 KOA 疼痛检测方法被证明非常有效。

评估 KOA 病人的疼痛水平, 现有的疼痛检测方法主要包括视觉模拟评分量表、数字分级评分量表、疼痛量表、压力痛阈测试和压力痛耐受测试。此外, 还有定量感觉测试、电阻抗、热敏感测试、触觉痛觉测试和压痛测试等方法。

大鼠和小鼠是 KOA 模型最常用的啮齿类动物, 其建立方式是通过暴露关节软骨, 或通过给予某些化学物质使关节结构发生改变。许多疼痛检测方法已经被应用于 KOA 动物模型中, 包括 von Frey 丝毛触法、加热退缩反应测试法、冷热敏感性测试法、电刺激疼痛检测法、化学刺激痛敏感性测试法、步态分析法和小鼠鬼脸量表^[29]等方法, 通过评估动物模型与健康对照组的行为或反应差异来评估疼痛程度。

二、针刺镇痛的路径

针刺镇痛是一种传统的非药物治疗方法, 有着悠久的历史。该方法通过刺激人体特定的穴位, 能有效缓解或减轻疼痛。针刺镇痛的作用机制主要通过调节疼痛介质, 影响疼痛的传递和处理过程。下文将从针刺缓解 KOA 的外周敏化和中枢敏化途径进行综述。

1. 针刺缓解 KOA 外周敏化途径

研究发现, 电针 (electroacupuncture, EA) 可通过减少 KOA 伤害性感受、外周 DRG 中致痛介质的表达缓解关节疼痛。与 KOA 组相比, EA 干预显著提高了外周半月板成纤维细胞大麻素受体亚型 II (cannabinoid receptor type 2, CB2) 的水平, 降低白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的表达, 同时增加 KOA 小鼠的机械阈值和热潜伏期, 降低了小鼠双后肢的负重差值。而 EA 对 CB2^{-/-} 小鼠 IL-1 β 的表达无明显影响, 敲除 CB2 受体阻断 EA 减轻疼痛的作用。该研究表明 EA 通过激活外周 CB2 受体降低 IL-1 β 的表达, 从而抑制 KOA 小鼠模型外周疼痛^[30]。此外, EA 刺激“阳陵泉”“内膝眼”可显著降低 KOA 大鼠 DRG 中疼痛相关因子前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)、CGRP 和 P 物质 (substance P,

SP) 的生成, 从而降低大鼠外周痛觉敏化水平, 缓解 KOA 疼痛^[31]。

KOA 关节软骨丧失和进行性恶化会导致疼痛和功能限制。生物力学异常在 KOA 疼痛的发生和发展中起着重要作用。研究发现 EA 治疗通过降低痛觉传导、促进肌肉收缩改善 KOA 关节生物力学参数和肌肉力量, 减轻关节负荷和压力。这种治疗效果不仅表现为疼痛缓解、运动能力提高, 在组织水平上也能够促进软骨细胞生长和合成, 抑制骨芽细胞活动, 促进软骨细胞分化, 并且可以降低关节内炎症因子的水平, 从而减缓软骨退化、促进修复, 以达到 KOA 外周痛敏的治疗目的^[11]。

浮针疗法 (fu's subcutaneous needling, FSN) 是用一次性浮针在局限性病痛周围区域的皮下疏松结缔组织进行扫散的针刺疗法, 是在中医理论上发展起来的一种新的针刺干预镇痛技术。研究表明, FSN 可以通过调节免疫系统、内源性物质释放显著缓解 KOA 病人膝关节周围软组织疼痛, 改善病人的生活质量和功能状态。虽然目前的研究尚不充分, 但它提供了一种非药物治疗 KOA 疼痛的有益选择^[32]。

综上所述, 针刺不仅可以直接缓解疼痛, 还可以通过多种方式进行功能调节。疼痛信号主要是通过周围感觉神经末梢传递到中枢神经系统, 而针刺可刺激周围神经末梢, 抑制疼痛信号的传输, 同时也可刺激伤害性感受器, 释放内源性吗啡等物质, 以此缓解疼痛。针刺治疗可以通过调节疼痛相关途径中细胞因子和代谢物达到缓解 KOA 疼痛的作用。

2. 针刺缓解 KOA 中枢敏化途径

针刺镇痛本质上是中枢神经系统中从疼痛区传入的神经冲动和来自穴位的冲动之间进行综合处理的表现。针刺信号主要通过脊髓腹外束向大脑传递。大脑核团构成了一个复杂的网络, 参与针刺镇痛的处理, 包括下丘脑旁核、中央灰质、蓝斑、弧状核、前联合区、颈中央核、带状回区、杏仁体等。针刺通过调节中枢的疼痛途径 (如脊髓后角和丘脑等), 达到缓解疼痛的作用^[33]。

中枢敏化受上行通路和下行通路中的神经递质和神经肽调节, 被认为是慢性疼痛的首要驱动因素。针刺镇痛与上行兴奋通路中谷氨酸下调以及下行通路中阿片类物质、 γ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA)、去甲肾上腺素 (noradrenaline, NE) 和 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 上调有关。此外, 越来越多的人认识到神经递质、细胞因子和趋化因子参与神经胶质细胞间的信息交流和可塑性, 从而导致中枢敏化。神经胶质可塑性调节中枢敏化

是针刺镇痛的关键,为针刺镇痛的临床应用提供了新的依据^[34]。

脊髓是除头面部以外各种躯体感觉和大部分内脏感觉的初级中枢,是针刺信号和痛觉信号初步整合并上传的必经之路。神经胶质激活引发神经炎症导致中枢敏化,被认为是疼痛加工的关键机制。研究发现,与假激光灸组相比,激光灸可明显降低 KOA 患侧脊髓背角游离钙离子结合适配分子-1 (ionized calcium-binding adapter molecule-1, Iba-1) 的蛋白水平,并逆转 KOA 大鼠的机械痛和双后足负重差值。此外,与假激光灸组相比,激光灸可降低脊髓 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达。提示激光灸通过抑制脊髓小胶质细胞活化、减少神经炎症和氧化应激反应等多种方式,缓解 KOA 大鼠的疼痛,并改善关节功能^[35]。研究发现稀释的蜂毒针灸 (bee venom acupuncture, BVA) 足三里穴通过调节脊髓 δ 阿片受体和 α_2 肾上腺素能受体缓解 OA 大鼠的疼痛。结果表明, BVA 可能是通过促进中枢神经系统中阿片受体活化,抑制炎症介质和细胞因子的产生和释放,从而减轻 OA 疼痛^[36]。

多种神经影像学技术表明, KOA 疼痛的发生和维持与大脑功能改变密切相关^[37]。有研究发现针刺、塞来昔布药物和安慰剂治疗对 KOA 病人下行疼痛调节系统 (descending pain modulation system, DPMS) 的关键节点腹侧导水管周围灰质 (ventrolateral periaqueductal gray, vlPAG) 有不同的调节作用。与塞来昔布和安慰剂治疗相比,针刺调节 KOA 病人认知控制、注意力和重新评估有关的大脑区域,以缓解膝关节疼痛^[38]。导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG) 和中缝核 (raphe nuclei, RPN) 是人脑与慢性疼痛相关的重要结构。利用静息态功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 进行功能连接 (functional connectivity, FC) 分析,结果发现,针刺增强了 KOA 病人背侧 RPN 和右侧壳核之间的 FC,这与慢性疼痛强度有关。提示针刺刺激可驱动大脑感知疼痛的神经调节系统,增强中缝背核与纹状体之间的 FC^[39]。

此外,电针通过减少大脑中与疼痛相关的物质,抑制疼痛的传导以达到缓解关节疼痛的作用。弥漫性有害物质抑制性调控 (diffuse noxious inhibitory controls, DNIC) 功能降低与慢性疼痛相关。研究发现,EA 可降低中脑大麻素受体 1 (cannabinoid, CB1) 和 2-花生四烯酸甘油 (2-arachidonoylglycerol, 2-AG) 的水平,逆转 KOA 小鼠慢性疼痛。在 vlPAG 中微量注射 CB1 受体拮抗剂 AM251 可逆转 EA 对痛敏和

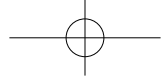
DNIC 功能的影响。此外, γ -氨基丁酸能神经元上的 CB1 参与 EA 对 DNIC 功能的影响和延髓内 5-HT 的下行抑制控制,从而抑制慢性疼痛。研究表明,内源性大麻素 (2-AG)-CB1R-GABA-5-HT 可能是一种新的信号通路,参与了 EA 改善 DNIC 功能和抑制慢性疼痛的作用^[40]。

综上所述,针刺通过调节疼痛信号传导的各个阶段和反应,激活内源性疼痛抑制系统、调节疼痛相关神经传导途径、调控细胞因子和代谢物、改变神经递质的释放和降低中枢的痛觉敏化等途径缓解 KOA 疼痛的症状。

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] 苗羽, 林鹤, 朱谦, 等. 多模式膝神经射频消融术对比膝关节注射治疗顽固性膝骨关节炎的临床疗效及安全性分析 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(12): 923-933.
- [3] 马迎存, 刘波涛, 高飞, 等. 超声引导膝感觉神经射频治疗膝骨关节炎的临床观察 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2023, 29(11):840-846.
- [4] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, *et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(2):137-162.
- [5] Schaible HG, Richter F, Ebersberger A, *et al.* Joint pain[J]. *Exp Brain Res*, 2009, 196(1):153-162.
- [6] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, *et al.* OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(3):363-388.
- [7] Hochberg MC, Altman RD, April KT, *et al.* American college of rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64(4):465-474.
- [8] Chan MWC, Wu XY, Wu JCY, *et al.* safety of acupuncture: overview of systematic reviews[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):3369.
- [9] Witt C, Brinkhaus B, Jena S, *et al.* Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9480):136-143.
- [10] Scharf HP, Mansmann U, Streitberger K, *et al.* Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 145(1):12-20.
- [11] Shi X, Yu W, Wang T, *et al.* Electroacupuncture alle-



- viates cartilage degradation: improvement in cartilage biomechanics via pain relief and potentiation of muscle function in a rabbit model of knee osteoarthritis[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123:109724.
- [12] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of pain[J]. Cell, 2009, 139(2):267-284.
- [13] Schaible HG, Schmelz M, Tegeder I. Pathophysiology and treatment of pain in joint disease[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2006, 58(2):323-342.
- [14] 林璐璐, 石广霞, 屠建锋, 等. 膝骨关节炎疼痛机制研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(6):454-459.
- [15] 章晓云, 曾浩, 孟林. 膝骨关节炎疼痛机制及治疗研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2023, 29(1):50-58.
- [16] Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, *et al.* Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(6):355-363.
- [17] 薛颖好, 陈旭军. 针灸治疗膝骨关节炎疼痛作用机制的研究进展 [J]. 中国民间疗法, 2022, 30(9):118-121.
- [18] 郑义, 康凯, 王智杰, 等. 中枢敏化及其对膝关节骨关节炎临床治疗的影响 [J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2020, 6(4):243-247.
- [19] 李岩, 赵伟光. 膝骨关节炎疼痛机制及相关影响因素的研究进展 [J]. 中医正骨, 2022, 34(9):52-56, 66.
- [20] O'Neill TW, Felson DT. Mechanisms of osteoarthritis (OA) pain[J]. Curr Osteoporos Rep, 2018, 16(5):611-616.
- [21] Bossmann T, Brauner T, Horstmann T. Differences in pain intensity in anti-and pro-nociceptive pain profile subgroups in patients with knee osteoarthritis[J]. Pain Manag, 2018, 8(1):27-36.
- [22] French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2017, 47(1):1-8.
- [23] Dimitroulas T, Duarte RV, Behura A, *et al.* Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment[J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 44(2):145-154.
- [24] Güngör Demir U, Demir AN, Toraman NF. Neuropathic pain in knee osteoarthritis[J]. Adv Rheumatol, 2021, 61(1):67.
- [25] Ivanavicius SP, Ball AD, Heapy CG, *et al.* Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation[J]. Pain, 2007, 128(3):272-282.
- [26] Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, *et al.* Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2011, 12:134.
- [27] Leifer VP, Katz JN, Losina E. The burden of OA-health services and economics[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(1):10-16.
- [28] Conaghan PG, Cook AD, Hamilton JA, *et al.* Therapeutic options for targeting inflammatory osteoarthritis pain[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(6):355-363.
- [29] Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, *et al.* Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse[J]. Nat Methods, 2010, 7(6):447-449.
- [30] Yuan XC, Wang Q, Su W, *et al.* Electroacupuncture potentiates peripheral CB2 receptor-inhibited chronic pain in a mouse model of knee osteoarthritis[J]. J Pain Res, 2018, 11:2797-2808.
- [31] 杨昆吾, 袁普卫, 董博, 等. 电针对膝骨性关节炎大鼠痛行为及脊髓背角和背根神经节中疼痛相关因子含量的影响 [J]. 针刺研究, 2020, 45(10):818-822.
- [32] Chiu PE, Fu Z, Sun J, *et al.* Fu's Subcutaneous needling for knee osteoarthritis pain[J]. J Vis Exp, 2023. doi: 10.3791/65299.
- [33] Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia[J]. Prog Neurobiol, 2008, 85(4):355-375.
- [34] Lyu Z, Guo Y, Gong Y, *et al.* The role of neuroglial crosstalk and synaptic plasticity-mediated central sensitization in acupuncture analgesia[J]. Neural Plast, 2021, 2021:8881557.
- [35] Li Y, Wu F, Wei J, *et al.* Laser moxibustion alleviates knee osteoarthritis pain by inhibiting spinal microglial activation-mediated neuroinflammation in rats[J]. Photobiomodul Photomed Laser Surg, 2020, 38(4):237-243.
- [36] Huh JE, Seo BK, Lee JW, *et al.* Analgesic effects of diluted bee venom acupuncture mediated by δ -opioid and $\alpha 2$ -adrenergic receptors in osteoarthritic rats[J]. Altern Ther Health Med, 2018, 24(2):28-35.
- [37] 郭光昕, 朱清广, 陈子颖, 等. 基于神经影像技术认识膝骨关节炎慢性疼痛的复杂性 [J]. 生理学报, 2021, 73(3):423-432.
- [38] Zhou J, Zeng F, Cheng S, *et al.* Modulation effects of different treatments on periaqueductal gray resting state functional connectivity in knee osteoarthritis knee pain patients[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 2023, 29(7):1965-1980.
- [39] Gao N, Shi H, Hu S, *et al.* Acupuncture enhances dorsal raphe functional connectivity in knee osteoarthritis with chronic pain[J]. Front Neurol, 2022, 12:813723.
- [40] Yuan XC, Zhu B, Jing XH, *et al.* Electroacupuncture potentiates cannabinoid receptor-mediated descending inhibitory control in a mouse model of knee osteoarthritis[J]. Front Mol Neurosci, 2018, 11:112.