

环氧化酶 2 与关节炎

Cyclooxygenase 2 and arthritis

宋震坤¹ 陈文照²

SONG Zhenkun, CHEN Wenzhao

【关键词】 环氧化酶; 前列腺素; 关节炎 【Key words】 Cyclooxygenase; Prostaglandin; Arthritis

许多非细菌性关节炎如骨性关节炎(OA)、类风湿性关节炎(RA)、强直性脊柱炎(AS)、痛风性关节炎等,尽管病因和发病机制不同,但在病理过程中都会出现炎症因子大量释放,造成滑膜和关节周围组织炎症、软骨破坏及增生等病变。前列腺素(PG)尤其前列腺素E₂(PGE₂)是参与上述病理变化的主要介质,故作为PG合成和起始步骤关键酶的环氧化酶(COX)对于关节炎的发病和发展具有重要作用和影响。近来随着对COX研究的深入,特别是其同工酶的发现,给关节炎的认识和治疗也带来了新的变化。

1 COX的结构和功能

COX属膜结合蛋白,主要存在于细胞微粒体中,催化花生四烯酶氧化为前列腺素G₂(PGG₂),再还原为前列腺素H₂(PGH₂)^[1]。其基本三维结构是二聚体,包含3个独立折叠单位,即表皮生长因子类似区、膜连接结构及酶活性结构区。目前认为,COX至少存在二种异构体即COX-1和COX-2,二者在基因、蛋白质结构、表达调节、分布及功能等方面具有较大差别^[2]。

人COX-1基因位于9号染色体,22 kb长,含11个外显子和10个内含子,无TATA盒。而COX-2基因位于1号染色体,8.3 kb长,含10个外显子和9个内含子,具有一个TATA盒和多个转录反应元件,能被细胞因子、丝裂原等激活。COX-1 mRNA主要为2.8 kb且较稳定;而COX-2 mRNA为4.5 kb及其他不稳定序列,故半衰期短和易快速降解。COX-1、COX-2编码的多肽,差异主要在两端的氨基酸序列。COX-2位点稍大,更适合较大分子与之结合。

COX-1位于内质网附近,结构性表达于几乎所有组织,变化不显著,主要合成生理性PG,以维持自身稳定功能。COX-2分布于核膜,呈诱导性表达,生理状态下大多数细胞不表达。当在炎症、肿瘤等状态下,COX-2可被快速诱导,表达急剧增加,可达10~80倍。COX-2合成的病理性PG可引导炎症反应,调节有丝分裂和细胞生长^[3]。

2 COX2在关节炎中的表达和变化

Siegle等^[4]采用免疫组化法检测OA、RA、AS、牛皮癣性关节炎(PA)的滑膜组织COX,并通过反转录聚合酶链反应

(RT-PCR)测定OA、RA的COX-1与COX-2 mRNA。结果发现,血管内皮细胞、滑膜细胞、软骨细胞、滑膜成纤维细胞均有高COX-2表达,RA的COX-2 mRNA表达明显高于OA(P<0.05),而COX-1仅局限于滑膜细胞,各组间无显著差别。Kang等^[5]将OA、RA与正常关节滑膜组织对照,显示前二者有COX-2表达,后者没有,而COX-1均无明显变化。在大鼠佐剂性关节炎中也有同样表现。上述结果得到了其他实验支持^[6,7]。提示COX-1可能对关节炎发病和进展的影响不大,相反COX-2表达的出现和急剧上调,病理性PGE₂合成增多,促使和加重了炎症发展和关节损害。其他类型关节炎如尿酸钠晶体诱发的痛风性关节炎等也有类似的表现^[7,8]。体外实验也证实,当炎症或细胞因子刺激时,关节滑膜、软骨等细胞COX-2表达和mRNA转录增加^[9,11],采用选择性COX-2抑制剂、反义COX-2 mRNA和糖皮质激素(GC)可抑制。

为阐明COX-1与COX-2基因在自体免疫性关节炎中发挥的作用,有人在II型胶原诱发的关节炎模型中,对COX-1、COX-2基因敲除和野生型小鼠的观察表明,与野生型和COX-1^{-/-}小鼠相比,COX-2^{-/-}小鼠的关节炎发生率和严重程度大大下降。前二者组织学上所见的软骨破坏、滑膜增生和炎症细胞浸润,在后者身上却看不见。提示COX-2^{-/-}降低了免疫反应性,关节炎不能被动转移至小鼠上,COX-2基因对于自身免疫性关节炎的发病是必需的^[3]。

关节滑膜、软骨等正常细胞在细胞因子/内毒素刺激下可出现高COX-2的表达,但与关节炎相比,后者细胞有更显著的表现。Amin等^[12]观察到OA患者软骨细胞体外培养时,自发释放PGE₂比正常对照高50倍,是正常软骨受到细胞因子或内毒素刺激所释放的18倍,并与软骨细胞上调的COX-2 mRNA、COX-2酶水平一致。体现了关节炎中存在着促进其上调的综合因素,故高水平的COX-2表达具有十分重要病理意义。研究还表明^[6,7],COX-2表达水平在急性与慢性关节炎或慢性关节炎如RA、OA之间并无显著差异。

COX-2被认为是迅速应答基因,一般来说,当刺激作用于细胞,30 min后可以测到COX-2 mRNA,1~3 h达到高峰,4~6 h开始下降,维持6~8 h,24 h后降至基础水平。软骨细胞反应稍晚而持续时间更长,2 h检测到COX-2 mRNA,6 h达到高峰,可延续至少72 h以上^[11]。对关节滑膜和软骨细

1. 杭州市整形医院,浙江 杭州 310014; 2. 浙江中医学院

胞来说, COX-2 被诱导过程并无明显差异^[13], 但其表达程度和 PG 释放模式可随细胞类型差异和不同刺激效应和发病机制而改变。

3 COX2 诱导的途径和机制

COX-2 的诱导过程十分复杂, 据认为, 其信号转导是由 G 蛋白偶联受体和酪氨酸激酶受体途径启动, 通过激活多个激酶系统而活化转录调节因子, 促使 COX-2 mRNA 转录和蛋白质合成。但在不同的条件和不同细胞类型中都有着不同途径和机制。研究表明^[11, 14], 体外 RA 关节软骨细胞或正常软骨细胞在 IL-1 β 作用下, 经酪氨酸激酶受体激活, 经 p38 丝裂原激活蛋白激酶 (p38MAPK) 途径介导 COX-2 表达, 而用选择性酪氨酸激酶或 p38MAPK 抑制剂能完全消除 IL-1 β 诱导的 COX-2 mRNA。p38MAPK 同样介导了 IL-1 β 刺激下滑膜成纤维细胞 COX-2 mRNA 的转录, 并有 cAMP 依赖性蛋白激酶 (PKA) 协同, 参与瀑布式反应, 逐级作用于 COX-2 启动子/增强子。转染实验证实了人 COX-2 启动子结构存在着 p38MAPK 依赖的转录控制元件^[15]。由于关节炎中多种因子和介质的参与, 其信号转导途径十分丰富。

COX-2 基因结构中含多个不同启动子/增强子反应元件, 受到了各类的转录调节因子调控。在 IL-1 β 作用下的 RA 滑膜细胞, 转录因子 NF- κ B 经上游信号激活, 其亚单位 p65、p50、c-rel 从胞浆进入核内, p65/p50 异二聚体和 p50 同二聚体能与 COX-2 启动子/增强子上的 2 个 NF- κ B 结合位点相结合, 促使 COX-2 转录。而细胞预先经 NF- κ B 亚单位 p65 的反义寡聚核苷酸处理后, 启动子上相应反应元件的结合大大降低, COX-2 表达也明显减少^[16]。说明 NF- κ B 介导了 IL-1 β 作用下 RA 滑膜细胞内信号从胞浆到核内传递并与 DNA 结合而上调 COX-2 表达的过程。单核巨噬细胞作为 OA、RA、AS 等关节炎中 COX-2 主要阳性表达细胞, 有不同的转录因子信号途径。对转录因子 C/EBP β 基因敲除的巨噬细胞观察, 显示 COX-2 mRNA 诱导及启动子的激活都显著削弱, 但能经 C/EBP β 介导而发生, C/EBP β 对单核巨噬细胞 COX-2 基因的诱导和表达具有至关重要的作用^[17]。而 TNF α 诱导下的滑膜成纤维细胞则同时有 NF- κ B、C/EBP 的活化^[18], 体现不同条件下, 各种细胞在诱导 COX-2 表达过程中的多样性和不同分子机制。

4 COX2 的调节

4.1 细胞因子 关节炎中促炎症细胞因子的释放对滑膜炎的发展、软骨基质的破坏具有重要作用, 其中最重要的是 IL-1、TNF。它们通过调节转录因子活性促进 COX-2 转录和表达, 但不诱导 COX-1, 这主要是 COX-1 启动子缺少相应的反应元件。其它细胞因子如 IL-8 等在 TNF α 协同作用下也能使 COX-2 合成增加^[19]。巨噬细胞移动抑制因子 (MIF) 在 RA 滑膜组织和滑液中也有高表达^[20], 并能上调 RA 滑膜成纤维细胞 COX-2 活性和 COX-2 mRNA, 而抗 MIF 抗体可显著减少 IL-1 β 所诱导的 COX-2。因 MIF 在炎症中具有广泛调节作用, 如诱导 TNF α 分泌和一氧化氮 (NO) 释放、T 细胞和巨噬细胞活化等, 通过对 MIF 的拮抗可多渠道抑制 COX-2 活性的 PG 合成^[21]。

抗炎症细胞因子 IL-4、IL-10、IL-13 可出现在关节炎滑膜

组织中且水平增高, 它们均能减少 TNF α 诱导下 OA 滑膜成纤维细胞 COX-2 水平和 PG 合成, 减轻关节损害, 但具体机制有差异, 前者对上调 NF- κ B 无作用, 后二者轻度下调, IL-4 和 IL-13 可减少 C/EBP 的诱导, 而 IL-10 却增加其基础水平^[18]。另有报道 IL-4 可抑制体外 RA 滑膜细胞和单核巨噬细胞 COX-2 合成, 但对培养 3-6 代的滑膜成纤维细胞无影响^[22], 显示其在不同条件对不同细胞具有不同影响。IL-4 可通过下调 COX-2 和 PGE₂ 合成, 来抑制滑膜细胞胶原酶的诱导, 但不影响金属蛋白酶抑制剂基因表达, 而转化生长因子 β_1 (TGF β_1) 均可抑制二者的表达, 因而它们对软骨和细胞外基质具有保护作用^[23]。

4.2 糖皮质激素和选择性 COX-2 抑制剂 正常生理状态的 PG 合成是由 COX-1 来调节的, GC 对其不发挥作用。而 GC 在关节炎过程中能有效抑制 COX-2, 减少病理性 PG 合成和由此带来的关节损害^[9-10]。GC 能与胞浆内糖皮质激素受体 (GR) 结合而活化, 活化的 GR 与热休克蛋白解离并磷酸化后, 快速进入核内, 与 GC 反应元件 (GRE) 和某些转录因子结合, 阻断如 NF- κ B 等因子的作用, 发挥对 COX-2 的负性转录调节。GC 通过对 COX-2 下调和 PG 合成抑制, 也控制了滑膜细胞的胶原基因表达和分泌。

非甾体消炎药 (NSAID) 对 COX-1、COX-2 均产生抑制, 常出现较严重的副作用, 而选择性 COX-2 抑制剂可尽量避免抑制生理性 PG 合成所带来不良后果。其下调滑膜成纤维细胞 COX-2 的转录和表达的机制之一可能是通过促进 GR 磷酸化和 GR 与 GRE 结合等形式来实现的, 而对 GR 蛋白水平、结合位点数数目及 GR 的胞浆-核穿梭并无影响^[24]。另外, 也可能与钙离子流入的抑制和胞内钙离子水平的降低相关^[25]。某些非选择性 NSAID 使用后可使促炎症细胞因子增加和关节软骨糖蛋白合成受抑制, 造成关节损害加速。而选择性 COX-2 抑制剂则不引起主要促炎症细胞因子 IL-1、IL-8 等变化, 不抑制软骨糖蛋白合成^[26]。

4.3 一氧化氮 NO 是炎症和免疫反应中生成的重要介质, 以自分泌/旁分泌方式影响关节软骨的代谢, 如抑制糖蛋白和胶原合成。目前 NO 对 COX-2、PG 的影响与作用存有争议。Amin 等^[12]发现 NO 合成酶抑制剂 L-NMMA 能抑制 OA 软骨 90% 的 NO 产物, 同时上调 COX-2, 显著增加 PGE₂ 合成, 加入外源性 NO 供体, 则 PGE₂ 生成受到抑制, COX-2 抑制剂或外源性 PGE₂ 的添加并不能影响 NO 释放。经细胞因子/内毒素刺激的 OA 软骨也是同样结果。故认为 NO 对 COX-2 和产物 PGE₂ 具有负性调节作用。而 Salvemini 等^[27, 28]对各类细胞包括正常人软骨的研究却得出相反的观点: NO 能诱导和激活 COX-2 酶, NO 合成酶抑制剂则抑制 COX-2。也有人在研究鼠关节软骨 IL-1 β 诱导合成的 NO 和 PGE₂ 关系时, 发现外源性 NO 对 PGE₂ 的合成并无明显影响, PGE₂ 对 NO 也无明显影响, 二者互不介导和调节彼此的合成^[29]。近来证实, 诱生性 NO 合成酶抑制剂除抑制 OA 软骨和滑膜组织 NO 的合成, 同时也能显著减少 COX-2 的表达和 IL-1 β 、过氧亚硝基 (ONOO⁻)、金属蛋白酶的合成^[30]。Honda 等^[31]观察到在 NO 供体作用下 RA 滑膜细胞可诱导 COX-2 表达, 却不影响 COX-1, 而 GC 可抑制这一效应, 以此说明了 NO 介导了

COX-2 产生过程,是其重要的调节因子之一。目前认为上述矛盾结果可能是由于各类细胞本身的组织特异性、病理生理状态差异和其他各介质影响及作用不同所造成的^[12]。NO 常与负氧离子 O₂⁻ 反应形成 ONOO⁻, RA 滑膜研究显示, ONOO⁻ 也能诱导 COX-2 形成,且 GC 同样可阻断其介导途径^[32]。故 NO 可通过直接或非直接方式作用于 COX-2,引起酶活性增高。MEK1/2 和 p38 的 MAPK 激活途径被认为介导了这一过程,使用二者的抑制剂可阻断外源性 NO 诱导 COX-2 表达和 PGE₂ 合成^[33]。

4.4 前列腺素 PG 存在着对 COX-2 正反馈调节。IL-1 β 刺激的人滑膜成纤维细胞 COX-2 和 PGE₂ 快速、大量增加,均被 COX-2 和 p38MAPK 抑制剂所抑制,而 PGE₂ 能完全消除 COX-2 抑制剂对其的抑制,却不影响 p38MAPK 抑制剂的作用。Faour 等^[15] 研究显示,当 IL-1 β 刺激的人滑膜成纤维细胞至稳定状态(3~4 h)后被洗脱,COX-2 mRNA 则快速(2 h 之内)下降至原有水平,加入 PGE₂ 后,COX-2 mRNA 又恢复上升至 16 h,而使用 p38MAPK 抑制剂和 PGE₂ 单抗可影响 COX-2 mRNA 的稳定。提示 IL-1 β 诱导下大量、持久的 COX-2 表达和 PGE₂ 合成,主要是有赖于 PGE₂ 发挥对 COX-2 mRNA 稳定和翻译刺激的作用,而不直接激活后者基因表达,其正反馈作用的过程涉及了以 PG 和 EP₄ 受体和下游的 p38MAPK、PKA 介导的途径。

5 结语

总之,COX-2 在关节炎的发病过程中发挥着十分重要作用。随着对其作用机制和途径的了解,人们对 COX-2 控制的研究开始更多集中于信号转导、转录因子的抑制及对细胞因子的调节,为关节炎治疗带来新的思路。COX-2 的发现带来了关节炎治疗上的进步,选择性 COX-2 抑制剂已较多用于临床 OA、RA 患者,克服了过去 NSAID 诸如胃肠道反应大、耐受性差等副作用,但疗效和对人体影响还须长期观察。由于炎症反应和关节炎病变过程是复杂的,故 COX-2 的功能、具体作用和调节机制尚有诸多不明之处,有待于进一步探索。

参考文献

- 1 Picot D, Loll PJ, Garavito RM. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase 1. *Nature*, 1994, 367: 243-249.
- 2 Brooks P, Emery P, Evans JF, et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2. *Rheumatology*, 1999, 38(8): 779-788.
- 3 Myers LK, Kang AH, Postlethwaite AE, et al. The genetic ablation of cyclooxygenase 2 prevents the development of autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(12): 2687-2693.
- 4 Siegle I, Klein T, Backman JT, et al. Expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 in human synovial tissue: differential elevation of cyclooxygenase 2 in inflammatory joint diseases. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(1): 122-129.
- 5 Kang RY, Freire Moar J, Sigal E, et al. Expression of cyclooxygenase 2 in human and an animal model of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1996, 35(8): 71F-718.
- 6 Lee YH, Choi SJ, Kim A, et al. Expression of cyclooxygenase 1 and-2 in rheumatoid arthritis synovium. *J Korean Med Sci*, 2000, 15(1): 88-92.

- 7 Iniguez MA, Pablos JL, Carreira PE, et al. Detection of COX-1 and COX-2 isoforms in synovial fluid cells from inflammatory joint diseases. *Br J Rheumatol*, 1998, 37(7): 773-778.
- 8 Pouliot M, James MJ, McColl SR, et al. Monosodium urate microcrystals induce cyclooxygenase 2 in human monocytes. *Blood*, 1998, 91(5): 1769-1776.
- 9 Crofford LJ, Wilder RL, Ristimaki AP, et al. Cyclooxygenase 1 and-2 expression in rheumatoid synovial tissues. Effects of interleukin 1 beta, phorbol ester, and corticosteroids. *J Clin Invest*, 1994, 93(3): 1095-1101.
- 10 Szczepanski A, Moatter T, Carley WW, et al. Induction of cyclooxygenase II in human synovial microvessel endothelial cells by interleukin 1. Inhibition by glucocorticoids. *Arthritis Rheum*, 1994, 37(4): 495-503.
- 11 Geng Y, Blanco FJ, Comelison M, et al. Regulation of cyclooxygenase 2 expression in normal human articular chondrocytes. *J Immunol*, 1995, 155(2): 796-801.
- 12 Amin AR, Attur M, Patel RN, et al. Superinduction of cyclooxygenase 2 activity in human osteoarthritis affected cartilage: Influence of nitric oxide. *J Clin Invest*, 1997, 99(6): 1231-1237.
- 13 Knott I, Dieu M, Burton M, et al. Induction of cyclooxygenase by interleukin 1: comparative study between human synovial cells and chondrocytes. *J Rheumatol*, 1994, 21(3): 462-466.
- 14 Thomas B, Thirion S, Humbert L, et al. Differentiation regulates interleukin 1 beta induced cyclooxygenase 2 in human articular chondrocytes: role of p38 mitogen activated protein kinase. *Biochem J*, 2002, 362(2): 367-373.
- 15 Faour WH, He Y, He QW, et al. Prostaglandin E(2) regulates the level and stability of cyclooxygenase 2 mRNA through activation of p38 mitogen activated protein kinase in interleukin 1 beta treated human synovial fibroblasts. *J Biol Chem*, 2001, 276(34): 31720-31731.
- 16 Crofford LJ, Tan B, McCarthy CJ, et al. Involvement of nuclear factor kappa B in the regulation of cyclooxygenase 2 expression by interleukin 1 in rheumatoid synoviocytes. *Arthritis Rheum*, 1997, 40(2): 226-236.
- 17 Gorgoni B, Caivano M, Arizmendi C, et al. The transcription factor C/EBPbeta is essential for inducible expression of the cox-2 gene in macrophages but not in fibroblasts. *J Biol Chem*, 2001, 276(44): 40769-40777.
- 18 Alaeddine N, Di Battista JA, Pelletier JP, et al. Inhibition of tumor necrosis factor alpha induced prostaglandin E2 production by the anti-inflammatory cytokines interleukin 4, interleukin 10, and interleukin 13 in osteoarthritic synovial fibroblasts: distinct targeting in the signaling pathways. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(4): 710-718.
- 19 Alaeddine N, Di Battista JA, Pelletier JP, et al. Differential effects of IL-8, IL-1F (pro-inflammatory) and IL-11 (anti-inflammatory) on TNF-alpha induced PGE(2) release and on signalling pathways in human OA synovial fibroblasts. *Cytokine*, 1999, 11(12): 1020-1030.
- 20 Leech M, Metz CN, Hutchinson P, et al. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: evidence of proinflammatory function and regulation by glucocorticoids. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(8): 160F-1608.
- 21 Sampey AV, Hall PH, Mitchell RA, et al. Regulation of synoviocyte phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 by macrophage migration inhibitory factor. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(6): 1273-1280.
- 22 Sugiyama E, Taki H, Kuroda A, et al. Interleukin 4 inhibits

- prostaglandin E₂ production by freshly prepared adherent rheumatoid synovial cells via inhibition of biosynthesis and gene expression of cyclooxygenase 2 but not of cyclooxygenase 1. *Ann Rheum Dis*, 1996, 55(6): 375-382.
- 23 Mehindate K, al Daccac R, Aoudjit F, et al. Interleukin 4, transforming growth factor beta 1, and dexamethasone inhibit superantigen induced prostaglandin E₂ dependent collagenase gene expression through their action on cyclooxygenase 2 and cytosolic phospholipase A₂. *Lab Invest*, 1996, 75(4): 529-538.
- 24 Di Battista JA, Zhang M, Martel Pelletier J, et al. Enhancement of phosphorylation and transcriptional activity of the glucocorticoid receptor in human synovial fibroblasts by nimesulide, a preferential cyclooxygenase 2 inhibitor. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(1): 157-166.
- 25 Di Battista JA, Fahmi H, He Y, et al. Differential regulation of interleukin 1 beta induced cyclooxygenase 2 gene expression by nimesulide in human synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol*, 2001, 19(1 Suppl 22): 3-5.
- 26 Rainsford KD, Ying C, Smith FC. Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs, on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E₂, and production of interleukins 1, 6 and 8, in human and porcine explants in organ culture. *J Pharm Pharmacol*, 1997, 49(10): 991-998.
- 27 Salvemini D, Misiko TP, Masferrer JL, et al. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Acad Sci*, 1993, 90(15): 7240-7244.
- 28 Salvemini D, Manning PT, Zweifel BS, et al. Dual inhibition of nitric oxide and prostaglandin production contributes to the anti-inflammatory properties of nitric oxide synthase inhibitors. *J Clin Invest*, 1995, 96(1): 301-308.
- 29 Jarvinen TA, Moilanen T, Jarvinen TL, et al. Endogenous nitric oxide and prostaglandin E₂ do not regulate the synthesis of each other in interleukin 1 beta stimulated rat articular cartilage. *Inflammation*, 1996, 20(6): 683-692.
- 30 Pelletier JP, Lascar Coman V, Jovanovic D, et al. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental osteoarthritis is associated with reduction in tissue levels of catabolic factors. *J Rheumatol*, 1999, 26(9): 2002-2014.
- 31 Honda S, Migita K, Hirai Y, et al. Induction of COX-2 expression by nitric oxide in rheumatoid synovial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 268(3): 928-931.
- 32 Migita K, Yamasaki S, Kita M, et al. The role of peroxynitrite in cyclooxygenase 2 expression of rheumatoid synovium. *Clin Exp Rheumatol*, 2002, 20(1): 59-62.
- 33 Notoya K, Jovanovic DV, Reboul P, et al. The induction of cell death in human osteoarthritis chondrocytes by nitric oxide is related to the production of prostaglandin E₂ via the induction of cyclooxygenase 2. *J Immunol*, 2000, 165(6): 3402-3410.

(收稿: 2002-08-23 编辑: 李为农)

• 短篇报道 •

颈源性头痛的治疗观察

刘凤麒

(临河铁路医院康复科, 内蒙古 临河 015000)

1996-2002 年采用针灸、牵引、按摩综合治疗 154 例颈源性头痛, 疗效满意, 现报道如下。

1 临床资料

本组 154 例, 男 65 例, 女 89 例; 年龄 10~67 岁。病史最长 23 年, 最短 1 年; 本组病例经过颈椎 X 线片检查, 有生理曲度异常的 38 例, 符合颈椎病诊断的 72 例, X 线片检查无异常的 44 例。症状: 疼痛部位以颈枕部为主, 也可扩展到前额、颞部、顶部。颈部劳累可诱发或加重头痛, 常伴有头晕、上肢麻木、无力等。

2 治疗方法

2.1 针灸 取 0.35 mm × 50 mm 型毫针同时刺激颈部双侧天柱穴、风池穴、完骨穴, 采用快速捻转的方法使每穴都有明显的针感, 每穴捻转时间为 3~5 min, 做完捻转手法后, 于两侧风池穴上用电针持续刺激 20 min, 其余穴位留针 20 min。每天 1 次, 10 d 为一疗程。

2.2 牵引 针刺后, 颈部持续牵引 20 分钟, 牵引力为 5~10 kg, 以患者舒适为度。每天 1 次, 10 d 为一疗程。

2.3 按摩 牵引后, 用北京翔云电子设备厂生产的 K8832-T 型电脑中频电疗仪自动按摩颈部肌群, 每天 1 次, 每次 20 min, 10 d 为一疗程。

对于头痛剧烈的患者, 口服双氯灭痛片, 每次 2 片, 3 次/日; 氯唑沙宗片, 每次 2 片, 3 次/日; 以上药物均在饭后服用。

3 治疗结果

疗效评定标准, 治愈: 连续治疗 2 个疗程, 头痛消失, 随访 1 年无复发。好转: 连续治疗 2 个疗程, 头痛明显减轻, 随访 1 年偶有加重。无效: 治疗后头痛加重, 因此中断治疗, 或连续治疗 2 个疗程, 头痛无明显减轻。结果 治愈 97 例, 好转 45 例, 无效 12 例。

4 讨论

针刺颈部双侧天柱穴、风池穴、完骨穴, 可有效解除颈部肌群的痉挛; 牵引可使前屈颈椎体向后牵拉, 使韧带肌肉松弛, 解除对颈神经根的压迫。用中频脉冲电刺激自动按摩, 消除间盘及其周围组织细胞膜的极化现象, 使离子的浓度及分布发生变化, 从而使组织的生理代谢发生改变。

(收稿: 2002-12-27 编辑: 李为农)