

慢性膝关节疼痛针刺治疗的表型组学再分析

刘承宜¹, 杨罗丹², 吴冲云^{1,2}, 朱玲¹, 段锐¹, 张全光¹

(1. 华南师范大学体育科学学院激光运动医学实验室, 广州 510006;
2. 美国佐治亚摄政王大学佐治亚医学院分子医学与遗传学研究所, 美国佐治亚奥古斯塔 30912)

摘要: 毫针或激光针刺治疗 50 岁以上患者的慢性膝关节疼痛的效果并不优于激光假照射。研究引入定量差异 (quantitative difference, QD)、自相似和拓扑空间进行表型组学再分析。研究发现, 在 12 周治疗阶段, 毫针与激光假照射疗效相当, 均优于激光组; 停止治疗阶段, 毫针疗效保持, 但激光或激光假照射疗效不再; 一年内, 毫针和激光治疗建立了各对参数的自限性过程, 激光假照射建立了除包含活动限制的参数对之外的各对参数的自限性过程。结果表明, 毫针、激光和激光假照射对 50 岁以上膝关节疼痛患者的治疗效果由高到低依次优于对照组。

关键词: 体育科学其他学科; 疼痛; 骨关节炎; 针刺; 激光; 表型组学

中图分类号: G80-3 文献标识码: A 文章编号: 1674-2850(2017)15-1780-06

Phenomics reanalysis on therapeutic effects of acupuncture on chronic knee pain

LIU Chengyi¹, YANG Luodan², WU Chongyun^{1,2}, ZHU Ling¹, DUAN Rui¹, ZHANG Quanguang¹

(1. *Laboratory of Laser Sports Medicine, College of Physical Education and Sports Science, South China Normal University, Guangzhou 510006, China;*
2. *Institute of Molecular Medicine and Genetics, Medical College of Georgia at Georgia Regents University, Augusta, GA 30912, USA*)

Abstract: Neither needle nor laser acupuncture is superior in performance to sham laser for pain or function in patients older than 50 years with moderate or severe chronic knee pain. This paper introduced the quantitative difference (QD), self-similarity and topological space in terms of phenomics reanalysis. It was found that the therapeutic effects of needle group was similar to the sham laser group, which were better than that of laser during 12 week treatment. The therapeutic effects of needle group was maintained for one year long after treatment discontinued, but that of laser group and sham laser group were not. All the parameter pairs of needle, laser group and sham laser group were self-limited during the one year observation, except for the activity restrict related parameter pairs of sham laser group. It was suggested that needle, laser and sham laser acupuncture is superior in performance of pain or function in patients older than 50 years to control group successively.

Key words: other subjects of sports science; pain; osteoarthritis; acupuncture; laser; phenomics

0 引言

针刺的临床与研究有着悠久的历史。针刺临床疗效经历了几千年的考验, 且针刺研究历经传统医学与现代医学的复杂对话。GOLDMAN 等^[1]在动物实验中发现了毫针的分子机制。遗憾的是, HINMAN 等^[2]

基金项目: 国家自然科学基金 (61575065, 11604104); 高等学校博士学科点专项科研基金 (20124407110013); 国家重点研发计划 (2017YFB0403800)

作者简介: 刘承宜 (1963—), 男, 教授, 主要研究方向: 内稳态理论与光生物调节作用. E-mail: liutcy@sncu.edu.cn

发现，毫针或激光针刺与激光假照射相比并没有任何镇痛或功能优势。这个结果严重困扰着针刺镇痛的基础研究与临床应用。该论文发表以来，人们陆续发表了 20 多篇评论文章，都是围绕实验设计展开的。HINMAN 等^[2]应用了 9 个测量参数评价治疗效果，吴冲云等^[3]进一步引入 42 个组合参数和 QD，发现了毫针、激光和激光假照射的镇痛作用。本文将 QD 和自相似法^[4~6]结合，进一步验证毫针、激光和激光假照射的镇痛作用。

1 研究方法

HINMAN 等^[2]将研究对象随机分为对照组和毫针组、激光组、激光假照射组三组干预组，由拥有澳大利亚家庭针灸牌照的针灸师进行 12 周治疗，分别在第 12 周和一年末进行一次问卷调查和二次测量评价。问卷调查包括总疼痛得分和 WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) 功能得分。测量评价包括走动疼痛、站立疼痛、活动限制、WOMAC 疼痛、生活质量问卷版本 2 (Assessment of Quality of Life-6D Scale, AqoL-6D) 和十二项短期健康调查 (12-Item Short Form Health Survey, SF-12) 的身体分量 (physical component summary, PCS) 与精神分量 (mental component summary, MCS)。AqoL-6D、SF-12 PCS 和 SF-12 MCS 的得分越高病情越轻，其余 6 项指标得分越高病情越严重。HINMAN 等^[2]采用传统的 P 值方法^[7]计算了各组之间的统计差异 (如表 1 所示)，毫针组仅发现第 12 周的总疼痛得分、WOMAC 功能、走动疼痛和一年的活动限制与对照组有显著差异 ($P < 0.05$)，激光组仅发现第 12 周的总疼痛得分与对照组有显著差异 ($P < 0.05$)，其余各组均无显著差异 ($P \geq 0.05$)。本文将 QD 和自相似法^[4~6]结合进一步证实了毫针、激光和激光假照射的镇痛作用。

表 1 HINMAN 等^[2]原始数据的传统统计学差异和定量差异

Tab. 1 Traditional statistical and quantitative difference of HINMAN's original data^[2]

组别	时间	总疼痛得分	WOMAC 功能	走动疼痛	站立疼痛	活动限制	WOMAC 疼痛	AqoL-6D	SF-12 PCS	SF-12 MCS
对照	0 周	5.1	26.1	4.8	4.1	4.1	7.8	0.77	39.2	35.6
毫针		5.3	31.3	5.5	4.6	5.0	9.0	0.72	36.6	51.3
激光		4.9	27.0	4.8	3.8	4.3	8.3	0.70	37.6	52.5
假照射		5.0	27.5	5.2	4.3	4.5	8.6	0.73	37.9	52.4
对照	12 周	4.4	23.0	4.3	3.8	3.8	7.3	0.79	39.5	55.8
毫针		3.3 ^①	22.5 ^①	3.4 ^①	3.2	3.3	6.7	0.75	40.7	51.5
激光		3.4 ^①	21.9	3.6	3.3	3.0	6.6	0.73	39.4	53.0
假照射		3.4	21.7	3.7	2.9	2.8	6.6	0.78	40.2	53.2
对照	1 年	4.6	23.6	4.4	4.0	4.1	7.4	0.77	38.9	54.4
毫针		4.0	22.4	4.1	3.7	3.4 ^②	6.7	0.74	41.7	51.1
激光		4.0	22.6	4.1	3.8	3.7	7.1	0.73	38.8	52.1
假照射		3.9	21.6	4.2	3.5	3.9	6.9	0.74	38.2	52.8

注：①表示与对照组有传统的统计学差异 ($P < 0.05$)；②表示优于对照组达到显著性治疗量级 ($0.80 \leq QD < 1.22$)

QD 表征生物学差异^[3, 8~9]。以黄金分割常数 τ 为底的对数 (logarithm to base τ , It) 称为黄金对数：

$$\text{It } x = \log_{\tau} x = \lg x / \lg \tau, \quad \tau = (\sqrt{5} - 1) / 2 \approx 0.618.$$

取黄金对数保持不变的常数称为自相似常数 σ ：

$$\text{It } \sigma = \sigma, \quad \sigma \approx 0.710\ 439\ 281\ 565\ 03.$$

过程参数 x 的起点 x_1 和终点 x_2 比值的黄金对数 $l_x(1, 2)$ 称为过程对数 (process logarithm, PL)，其绝对值

定义为起止点的 QD:

$$QD = |l_x(1,2)|, \quad l_x(1,2) = \text{lt}(x_2/x_1).$$

一个功能存在 3 个功能阈值, 表示为功能阈值 (α, β, γ) ($\alpha < \beta < \gamma$). 阈值 α 称为 Weber 阈值, 一个参数 2 个取值的 QD 小于 α , 称为完全没有 QD. 阈值 β 和 γ 称为功能显著性阈值, 记为功能显著性阈值 (β, γ) . 维持功能稳定发挥的负反馈机制称为功能内稳态 (function-specific homeostasis, FSH), 处于或远离 FSH 的功能称为正则或失调功能. 正则功能的任意 2 个取值的 QD 小于 β , 失调功能的任意 2 个取值的 QD 大于或等于 β 或 γ 称为显著性或非常显著性 QD. 用自相似常数 σ 可以构建不同功能的功能阈值. 近似到小数点后三位数, 分子细胞水平或心理神经水平、组织器官水平和整体水平的功能阈值分别为(0.268, 0.805, 1.221)、(0.161, 0.472, 0.805)和(0.101, 0.268, 0.472), 相应的显著性阈值分别为(0.805, 1.221)、(0.472, 0.805)和(0.268, 0.472). HINMAN 等^[2]所测试的 9 个测量参数均属于心理神经水平的功能, 精确到小数点后 2 位数的功能阈值为(0.27, 0.80, 1.22). 吴冲云等^[3]计算了原始数据的 QD (如表 1 所示), 仅发现一年期毫针组的活动限制 QD 显著优于对照组 (QD>0.80).

自相似指数 (self-similar exponent, SSE) 表征自限性过程^[5]. 自相似是分形的形成机制^[4], 可以用 2 个参数的幂函数表示, 其幂指数称为 SSE:

$$y_2/y_1 = (x_2/x_1)^{\text{SSE}(1,2)} \Leftrightarrow \text{SSE}(1,2) = l_y(1,2)/l_x(1,2).$$

一个过程由 N 个子过程构成:

$$\text{SSE}(1,i) = l_y(1,i)/l_x(1,i), \quad i = 1, 2, \dots, N.$$

相继 2 个 SSE 的 QD (QD_{SSE}) 为

$$QD_{\text{SSE}}(i, i+1) = \left| \frac{\text{SSE}(1,i) + \text{SSE}(1,i+1)}{2} \ln \frac{\text{SSE}(1,i)}{\text{SSE}(1,i+1)} \right|, \quad i = 2, \dots, N-1.$$

QD_{SSE} 包含 SSE 的平均值, 一个子过程的 2 个 PL 相除的方式必须保证 SSE 的平均值较大. 自相似是一种特殊的变化规律, 只有变化的过程才需要计算 SSE. 因此, 计算 SSE 的前提是 PL 的绝对值超过 Weber 阈值 α . 如果 2 个参数分别属于两类功能, 选择其中功能阈值 (α, β, γ) 较大的一个作为判断标准. 如果一个参数的 PL 绝对值小于 Weber 阈值 α , 而另一个参数相应的 PL 绝对值大于或小于功能显著性阈值 β , 这对参数称为显著性或非显著性 Weber 数值对 (numerical couple of significant/non-significant Weber, NCW/NCNW). 如果没有 NCW, QD_{SSE} 低于功能显著性阈值 β 定义为 SSE 守恒. 一个过程的 2 个参数的自限性过程满足局部 SSE 守恒.

组学参数数值构成的参数空间表征研究对象的系统特征^[5~6]. 可以用参数数值对比值的 PL 定量表征这个参数空间的拓扑性质. 干预引起参数空间的变化, 可以用变化前后同一对参数数值比值的 PL 所定义的 SSE 之间的 QD_{SSE} 表征干预效果. 为方便计算 SSE, 需要将参数空间重新排序, 排序的参照对象选择更加健康的实验组或干预效应较强的实验组, 称为标准组. 各组参数空间的排序将标准组的参数数值由大到小排列, 与标准组最大数值和最小数值对应的参数数值分别称为最大参数和最小参数. 可以计算标准组每个参数数值与其所有参数数值平均值的 PL. 如果最大参数的 PL (PL_{max}) 与最小参数的 PL (PL_{min}) 的绝对值相当, 则各组参数称为正则化集合 (normalized data set, NDS); 如果 PL_{max} 与 PL_{min} 的绝对值相差太大, 其中绝对值较大的 PL 对应的参数数值称为偏离参数. 将各组的相应偏离参数放大或缩小同样的倍数, 降低标准组中它们与其平均值 PL 的绝对值, 但不改变组间参数的 QD, 然后重新参照标准组排序, 直至形成 NDS. 这个数据处理过程称为正则化. 首先甄别 PL 的绝对值小于 Weber 阈值 α

的参数对。对于两组 PL 的绝对值均大于 Weber 阈值的参数对，根据 NDS 计算 SSE 的方法分为最大 SSE 和最小 SSE 两类。最大 SSE 方法是计算参数空间各个参数数值与最大参数的 PL；最小 SSE 方法是计算参数空间各个参数数值与最小参数的 PL。为方便讨论，将引起 QD_{SSE} 大于或等于相应功能显著性阈值 β 的参数数值对称为显著性 SSE 数值对 (numerical couple of significant SSE, NCS)。NCS 和 NCW 表征干预的拓扑特征，称为拓扑相变(NCS, NCW)。拓扑相变(0, 0)表示 2 个参数空间自相似，干预无效。除此之外，拓扑相变(NCS, NCW)越大，干预效果越好。这种研究干预的方法称为大数据拓扑方法。

2 结果

HINMAN 等^[2]的 12 周治疗实验经历实验前、12 周阶段和一年阶段 3 个阶段。本文分别分析其中的拓扑相变和自限性。

2.1 拓扑相变

选择 12 周阶段的毫针组作为数据的标准组，计算实验前和一年期的数据与 12 周阶段相应数据的 SSE。9 项指标的数值彼此差别较大，必须正则化。AQoL-6D 的数值乘以系数 10，WOMAC 功能的数值乘以系数 0.125，SF-12 PCS 和 SF-12 MCS 的数值各乘以系数 0.1，调整后的 9 项指标构成 9 维 NDS。12 周的治疗效果体现在实验前数据与 12 周数据的对比中。按照最大 SSE (如表 2 所示) 和最小 SSE (如表 3 所示) 计算，对照组自相似，毫针组、激光组和激光假照射组的拓扑相变分别为(5, 0)、(3, 0)和(4, 1)。在实验前，除毫针组与对照组或激光组外，4 组的 6 个配对均为自相似。在 12 周阶段，除对照组外，其他 3 组两两自相似。因此，假照射组与毫针组或激光组的自相似关系在 12 周治疗中一直保持，说明假照射组与毫针

表 2 与 12 周阶段的基于最大参数 (10AQoL-6D) 的自相似指数

Tab. 2 Self-similar exponents of 12-week phase based on maximum parameter (10AQoL-6D)

组别	时间	WOMAC 疼痛	0.1SF-12 MCS	0.1SF-12 PCS	走动疼痛	总疼痛得分	站立疼痛	活动限制	0.125WOMAC 功能
对照	0 周	-6.1 ^{NW}	1.1	1.0	1.3	1.4	1.2	1.2	1.2
毫针		-0.51 ^{NW}	1.1 ^S	0.90 ^S	2.9	2.7	1.9	2.3	1.6
激光		-0.66 ^{NW}	1.3	0.98	2.1 ^S	2.3 ^S	1.4	1.7	1.3
假照射		-1.1 ^S	1.2 ^S	1.0 ^S	2.2	2.2	1.9	2.1	1.4
对照	1 年	2.0 ^{NW}	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1	1.2	1.1
毫针		1.1 ^{NW}	1.0	1.1	1.3	1.3	1.2	1.1	1.0
激光		3.6 ^{NW}	0.95	0.98	1.2	1.3	1.2	1.3	1.0
假照射		2.4 ^{NW}	1.3	1.0	1.3	1.3	1.3	1.6	1.0

注：S 表示显著性 SSE 数值对；NW 表示非显著性 Weber 数值对

表 3 与 12 周阶段的基于最小参数 (0.125WOMAC 功能) 的自相似指数

Tab. 3 Self-similar exponents of 12-week phase based on minimum parameter (0.125WOMAC)

组别	时间	10AQoL-6D	WOMAC 疼痛	0.1SF-12 MCS	0.1SF-12 PCS	走动疼痛	总疼痛得分	站立疼痛	活动限制
对照	0 周	1.2	1.1	1.24	1.71	1.0	0.95	1.2	1.2
毫针		0.62 ^S	0.96 ^S	0.448 ^S	-0.178 ^{NW}	1.8	1.9	1.3	1.5
激光		0.74	1.0	0.667	0.293 ^{NW}	1.3	1.7	0.63 ^{NW}	2.7 ^S
假照射		1.4	0.97	1.60 ^S	4.07 ^W	0.75	0.61	0.30 ^{NW}	0.12 ^{NW}
对照	1 年	1.1	1.0	1.08	1.14	1.0	0.95	0.91	0.84
毫针		0.99	1.0	0.993	1.08	2.0 ^S	2.2 ^S	2.1 ^S	1.2
激光		0.97	1.0	0.925	0.869	1.4	1.6	1.6	3.0 ^{NW}
假照射		0.95	1.0	0.994	0.880	1.4	1.6	3.8 ^{NW}	11 ^{NW}

注：S 表示显著性 SSE 数值对；W 表示显著性 Weber 数值对；NW 表示非显著性 Weber 数值对

组或激光组的疗效相同。毫针组与激光组从治疗前的不自相似到治疗后的自相似,说明毫针组与激光组的疗效有差异。在照射前后的配对比较中,激光组的 NCS 个数少于毫针组,说明激光组的疗效不如毫针组。因此,毫针组与激光假照射组的疗效相当,激光组最差。

治疗的效果维持表现在实验前或 12 周阶段与一年阶段的对比中。按照最大 SSE (如表 2 所示) 和最小 SSE (如表 3 所示) 计算,12 周阶段与一年阶段的对比中,对照组、激光组和激光假照射组均满足自相似,毫针组的拓扑相变为(3, 0); 实验前与一年阶段的对比中,对照组、激光组和激光假照射组均满足自相似,毫针组的拓扑相变为(4, 0)。在一年阶段,除毫针组与激光假照射组之外,4 组的 6 个配对均为自相似。对照组与激光组或激光假照射组的自相似关系被 12 周治疗打破,但停止治疗后又恢复,因此,从一年期的观察来看,激光或激光假照射无效。毫针组与对照组或激光组虽然在一年期满足自相似,但治疗前两组不满足自相似;毫针组与激光假照射组治疗前自相似,但在一年期不满足自相似;毫针组从治疗前到一年阶段有 4 个 NCS。因此,从一年期的观察来看,只有毫针是有效的。

2.2 疼痛自限性

从实验前到 12 周阶段和一年阶段,各组参数的各对参数都可以计算 2 个 SSE,根据 QD_{SSE} 是否小于相应的功能显著性阈值 β 判断 2 个 SSE 是否相同。除实验前到 12 周阶段的总疼痛之外,对照组各项参数的 QD 均小于 Weber 阈值 0.27,因此,对照组的各项参数基本没有变化,不用计算 SSE。除包括活动限制的参数对,激光假照射组的其余参数对的 2 个 SSE 均相同,满足自相似,属于自限性过程。

毫针组与激光组各自的各对参数的 2 个 SSE 均相同,满足自相似,属于自限性过程。毫针组与激光组治疗前不满足自相似,但 12 周和一年期 2 个阶段都满足自相似,说明不同的起点和不同的疗效可以达到共同的终点,支持各对参数在治疗过程中建立自限性过程。

3 讨论与结论

本文利用 QD、拓扑相变和自限性的精细研究发现了毫针与激光或激光假照射的差异。在 12 周治疗期间,毫针与假照射疗效相当,两者均优于激光。其中激光假照射优于激光,与吴冲云等^[3]的结果相似。在一年的观察期间,本文的发现与吴冲云等^[3]的结果不同,即毫针的疗效在停止治疗后可以保持,但激光或激光假照射不能。值得指出的是,毫针组和激光组建立了所有参数对的自限性,激光假照射组只能建立除包含活动限制的参数对之外的所有参数对的自限性。自限性是现代医学的经典概念^[10],大部分疾病均为自限性^[10~11],但无法予以定量判断。LIU 等^[5]从 SSE 的角度给出了定量判据,即自限性过程的 SSE 守恒。本文呈现了这个判据在镇痛中的应用。将拓扑相变与自限性结合,可以判断一年的总疗效,即毫针的疗效优于激光,两者均优于激光假照射。

在尊重 HINMAN 等^[2]实验设计和测试参数的基础上,吴冲云等^[3]与本文均证实了毫针、激光和激光假照射的镇痛疗效,但本文与两个课题组有本质的不同。HINMAN 等^[2]用传统的统计方法^[7]分别计算了 9 个参数在治疗过程中的 P 值(如表 1 所示)。吴冲云等^[3]从表型组学的角度引入了大量的组合参数,虽然采用了 QD,但依然是分别研究各个参数在治疗过程中的 QD。本文在前期研究^[5~6]的基础上,将 9 个参数构成 NDS,通过用数据对之间的 PL 和 SSE 表征数据空间的拓扑性质,从整体上揭示治疗干预引起的改变,获得了简洁的研究结果。

HINMAN 等^[2]的论文发表以来,人们陆续发表的 20 多篇评论文章都是围绕实验设计展开的。实验设计固然值得改进,但处理数据的方法更加重要。传统的统计方法^[7]所揭示的是数组分布的差异,吴冲云等^[3]与本文所揭示的是数组平均值的差异 PL 和 QD,后者才具有真正的生物学意义。从 PL 或 QD 的

角度, 吴冲云等^[3]与本文都发现实验前各组之间已经存在差异。在实验前, 4 组的 6 个配对中有 4 个配对满足自相似, 但毫针组与对照组或激光组之间不满足自相似, 后者是揭示毫针和激光疗效的关键。

研究表明, 毫针、激光和激光假照射对 50 岁以上膝关节疼痛患者的治疗效果由高到低依次优于对照组。

[参考文献] (References)

- [1] GOLDMAN N, CHEN M, FUJITA T, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture[J]. *Nat. Neurosci.*, 2010, 13(7): 883-888.
- [2] HINMAN R S, MCCRORY P, PIROTTA M, et al. Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(13): 1313-1322.
- [3] 吴冲云, 杨罗丹, 刘承宜, 等. 慢性膝关节疼痛针刺治疗的定量差异再分析[J]. *体育学刊*, 2017, 24 (2): 115-121.
WU C Y, YANG L D, LIU C Y, et al. A reanalysis of quantitative differences in the acupuncture therapy of chronic knee joint pain[J]. *Journal of Physical Education*, 2017, 24(2): 115-121. (in Chinese)
- [4] MANDLEBROT B B. *The fractal geometry of nature*[M]. San Francisco: Freeman, 1983.
- [5] LIU T C Y, ZHA Z F, ZHU L, et al. Light-promoted self-limited myocardial adaptation to ischemia[J]. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2018. (in press)
- [6] LIU T C Y, LI Y, ZHU L, et al. The mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchanger is necessary but not sufficient for Ca²⁺ homeostasis and viability[J]. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2018. (in press)
- [7] LEEK J T, PENG R D. Statistics: *P* values are just the tip of the iceberg[J]. *Nature*, 2015, 520(7549): 612.
- [8] 刘承宜, 胡少娟, 李晓云, 等. 定量差异及其在体育科学中的应用[J]. *体育学刊*, 2016, 23 (1): 11-17.
LIU C Y, HU S J, LI X Y, et al. Quantitative difference and its application in sports science[J]. *Journal of Physical Education*, 2016, 23(1): 11-17. (in Chinese)
- [9] 刘承宜, 朱玲, 李方晖, 等. 自相似常数与定量差异及其在体育科学中的应用[J]. *体育学刊*. (已录用)
LIU C Y, ZHU L, LI F H, et al. Self-similarity constant and quantitative difference and their applications in sports science[J]. *Journal of Physical Education*. (in press) (in Chinese)
- [10] BIGELOW J. *A discourse on self-limited diseases (1835)*[M]. Montana: Kessinger Publishing LLC, 1999.
- [11] SCHIFF G D, GALANTER W L, DUHIG J, et al. Principles of conservative prescribing[J]. *Arch. Intern. Med.*, 2011, 171(16): 1433-1440.