

· 综 述 ·

核酸纳米材料在骨关节炎治疗中的应用进展

程渊¹, 张有良¹, 张良童¹, 张人伟¹, 刘东¹, 林德民¹, 谢兴文²

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000)

摘 要 骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨的变性、破坏和骨质增生为特征的慢性、退行性关节疾病。OA 的发病机制较为复杂,常涉及一个或多个关节的退行性病变。目前,临床上治疗 OA 的药物仅能缓解疼痛,而无法阻止疾病的进展。近年来,核酸纳米材料凭借其高度的序列可编程性及良好的生物相容性与可降解性等特性,在 OA 的治疗中展现出了广阔的应用前景。本文就核酸纳米材料在 OA 治疗中的应用进展进行了综述,为 OA 的治疗提供了参考。

关键词 骨关节炎;核酸纳米材料;综述

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节软骨的变性、破坏和骨质增生为特征的慢性、退行性关节疾病。OA 的病因较为复杂,涉及机械性损伤、炎症反应和代谢异常等多种因素^[1]。目前,临床上用于治疗 OA 的一线药物(如非甾体抗炎药)仅能缓解疼痛,而无法阻止疾病的进展。虽然关节内直接注射抗炎药物在短期内能够缓解症状,但其疗效有限^[2]。鉴于传统 OA 治疗药物存在目标性不强及可能引起多种不良反应的问题,近年来利用寡核苷酸、肽核酸、小分子干扰核糖核酸(small interfering ribonucleic acid, siRNA)等核酸序列,调节编码或非编码基因的治疗方法逐渐出现^[3]。目前,核酸纳米材料凭借其高度的序列可编程性及良好的生物相容性与可降解性等特性,在 OA 的治疗中展现出了广阔的应用前景^[4]。本文就核酸纳米材料在 OA 治疗中的应用进展进行综述,以期对 OA 的治疗提供参考。

1 核酸纳米材料的概念

核酸包括脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)和核糖核酸(ribonucleic acid, RNA),是生物体最重要的组成部分,其携带的遗传信息对生物体的生长、发育和繁殖至关重要^[5]。核酸纳米材料是利用核酸的分子特性,通过特定的设计和制备技术,构建出的具有纳米结构和特定功能的材料。核酸纳米材料具有精确的结构可控性、良好的生物相容性和独特的

生物学功能^[6]。随着科学技术的不断发展,核酸纳米材料已在生物医学领域得到广泛应用^[7]。

2 核酸纳米材料在疾病治疗中的作用机制

核酸纳米材料在关节内具有较好的穿透能力,可以靶向更深层次的损伤组织^[8]。核酸纳米材料在疾病治疗中的作用机制主要包括以下几个方面:①靶向递送。核酸纳米材料能够特异性地靶向特定细胞或组织,通过与其目标分子的结合,实现精准递送,从而降低对健康细胞的损害。②基因干预。核酸纳米材料可以递送特定的 siRNA 或信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)来调控基因表达,抑制病变基因或补充缺失的功能基因,进行基因治疗。③靶向结合。通过与病变细胞表面的特定受体结合,核酸纳米材料可以提高药物的选择性和生物利用率,改善治疗效果。④细胞内释放。核酸纳米材料可以进入细胞,并在细胞内释放其负载的药物或基因,促进细胞功能的恢复或抑制病理过程^[9-11]。基于上述机制,核酸纳米材料已被成功应用于疾病治疗、药物递送、生物成像等多个领域^[12]。

3 核酸纳米材料在 OA 治疗中的应用

3.1 非载体依赖性核酸纳米材料

有些核酸纳米材料不需要载体就可以独立进入细胞,如四面体框架核酸(tetrahedral framework nucleic acid, tFNA)、反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)和适配体,它们可以永久存在于特定的部位,参与转录和翻译过程,平衡软骨的代谢。

3.1.1 tFNA tFNA 是一种尺寸约为 10 nm 的类纳米结构核酸,具有良好的生物相容性和细胞膜通透

基金项目:国家自然科学基金项目(82160911, 82374491);甘肃省拔尖领军人才项目(省委人才小组发[2021]2号);2025年度研究生创新创业基金项目(甘中医大研发[2024]48号)

通讯作者:谢兴文 E-mail:827975272@qq.com

性,在调节细胞生物学行为、促进组织再生等方面展现出较大的优势^[13-14]。Li 等^[15]的研究结果显示,tFNA 负载虾青素能够改善药物的稳定性,降低细胞内活性氧水平,下调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMP)-3 和 MMP-13 的表达,下调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease,Caspase)-1、白细胞介素(interleukin,IL)-1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α 和 IL-6 的表达,以及上调 II 型胶原蛋白(type II collagen,COL-II)、SRY 相关高迁移群盒基因 9(SRY-related high mobility group-box gene 9,SOX9)的表达。此研究结果表明,tFNA 负载虾青素可以有效地保护软骨细胞免受氧化应激诱导的焦亡,促进细胞外基质的合成代谢,从而减轻软骨损伤。Shi 等^[16]采用 tFNA 对 IL-1 β 诱导的 OA 细胞模型进行干预,结果显示 tFNA 可以通过激活 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白/Caspase-3 信号通路减少细胞凋亡,并上调微管相关蛋白轻链 3-II、重组人自噬效应蛋白 1 和自噬相关蛋白 7 的表达,从而增强细胞自噬。此研究结果表明,tFNA 可以通过多途径调节核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶(heme oxygenase,HO)-1 信号通路,抑制氧化应激,从而对 OA 进行治疗。Sirong 等^[17]采用 tFNA 搭载汉黄芩素对 OA 模型大鼠进行干预,结果显示 tFNA 搭载汉黄芩素可以显著抑制 OA 模型大鼠软骨细胞的凋亡,促进软骨形成标志物 COL-II 和软骨蛋白聚糖的表达,抑制炎症介质 IL-1 β 和 TNF- α 的表达。此研究结果表明,tFNA 搭载汉黄芩素可以通过抑制炎症反应和促进软骨形成来治疗 OA。综上所述,tFNA 作为一种新型的核酸纳米材料,可以通过搭载其治疗药物抑制促炎细胞因子的表达和软骨细胞的凋亡,从而对 OA 起到治疗作用。

3.1.2 ASO ASO 是一类短链的合成核酸分子,通常由 15~30 个核苷酸组成,具有较高的特异性,能够通过特定的 mRNA 序列结合来调节或抑制蛋白质的表达,进而间接影响细胞的功能和生理过程^[18]。Yan 等^[19]利用分选酶 A 将小细胞外囊泡与软骨细胞亲和肽(chondrocyte affinity peptide,CAP)连接,随后将胆固醇修饰的 MMP-13-ASO 装载到 CAP 上,构建软骨细胞靶向药物递送载体 CAP-ASO,结果显示 CAP-ASO 能够减轻 IL-1 β 诱导的软骨细胞损伤,下调

MMP-13 的表达,并上调 COL-II 的表达。此研究结果说明,CAP-ASO 靶向给药可以对软骨基质起到修复作用,从而减缓 OA 的进程。Garcia 等^[20]使用纤维蛋白-透明质酸水凝胶递送 ASO 干预人 OA 软骨细胞,结果显示装载在水凝胶中的 ASO 能够抑制共包埋的软骨细胞及相邻未装载 ASO 的水凝胶中的软骨细胞内具有凝血酶反应蛋白基序 5 的去整合素和金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs,ADAMTS)-5 基因的表达。此研究结果表明,ASO 能够渗透到更深层的细胞结构中,并在从递送平台释放后无需转染剂即可实现基因沉默;同时,还能够抑制 ADAMTS-5,有利于软骨修复,从而对 OA 起到治疗作用。

3.1.3 适配体 适配体是一种寡核苷酸,可以通过系统筛选或进化的方法获得^[21]。凝集素酶 ADAMTS-5 是治疗 OA 的靶点。为此,Yu 等^[22]研发了 apt21 和 apt25 两种适配体,旨在用于 OA 的治疗。这两种适配体对 ADAMTS-5 蛋白展现出较高的亲和力和特异性,均能形成依赖于单价阳离子的 G-四链结构。此外,通过福斯特共振能量转移测定法,该研究明确了 apt21 和 apt25 对 ADAMTS-5 具有抑制作用。此研究首次证实,apt21 和 apt25 作为 DNA G-四链体适配体,能够抑制 ADAMTS-5 的活性,从而表明这两种适配体在治疗 OA 方面具有潜在的应用价值。

3.2 载体依赖性核酸纳米材料

此外,还有一些核酸具有载体依赖性,它们需要通过特定的载体被引入细胞或受损关节中,才能发挥其基因调控作用。这些核酸包括微小 RNA、环状 RNA(circular RNA,circRNA)和 siRNA 等^[23-24]。

3.2.1 微小 RNA 微小 RNA 是一类小型的非编码 RNA 分子,其长度通常为 20~24 个核苷酸,它们在调节基因表达方面扮演着重要角色^[25]。Zhu 等^[26]利用可注射的生物活性自组装肽纳米纤维水凝胶递送 miR-29b-5p 干预 OA 模型大鼠,结果显示 miR-29b-5p 的持续递送可以上调易位酶 1,从而抑制 MMP 和衰老相关基因的表达;同时,miR-29b-5p 的持续传递还可以促进滑膜干细胞向软骨细胞分化,从而修复受损的软骨。此研究结果表明,miR-29b-5p 可以抑制软骨细胞的衰老,促进受损软骨的恢复,从而实现对 OA 的治疗。Qian 等^[27]为评估 M2 巨噬细胞来源的外泌体 miR-26b-5p 对巨噬细胞极化和软骨细胞肥大的影

响,利用 miR-26b-5p 干预 OA 模型小鼠,结果显示在体外,miR-26b-5p 可以通过靶向 Toll 样受体 3 信号通路将 M1 巨噬细胞极化为抗炎 M2 型,同时还可以靶向 COL- I ,进一步抑制 M1 巨噬细胞诱导的软骨细胞肥大;在体内,miR-26b-5p 可改善 OA 小鼠的异常步态和减轻 OA 小鼠的机械异常性疼痛,同时还可以减轻 OA 小鼠的滑膜炎症和软骨损伤。此研究结果表明,miR-26b-5p 可以通过抑制炎症反应而延缓 OA 的进程。

3.2.2 circRNA circRNA 是一种以单链、共价闭环状结构为特征的 RNA 分子,在 OA 患者中表现出差异性表达^[28]。circRNA 通过介导炎症反应参与 OA 的发展过程,这一过程包括细胞增殖、凋亡、自噬、分化和氧化应激^[29]。Zhao 等^[30]为研究 circRNA 叉头框蛋白 O3 (circRNA forkhead box protein O3, circFOXO3) 在 OA 发生发展过程中的作用,将 circFOXO3 慢病毒注射至 OA 模型小鼠的关节内,结果显示 circFOXO3 过表达后不仅能通过激活 FOXO3 和细胞自噬来缓解软骨细胞的凋亡,还能促进细胞外基质的合成代谢。circFOXO3 过表达的方法为 OA 提供了一种新的治疗策略。Mao 等^[31]在内侧半月板不稳定小鼠模型中研究了外泌体 circRNA_0001236 在 OA 进展中的作用机制,结果显示外泌体 circRNA_0001236 能够上调人骨髓间充质干细胞中 Col- II 和 SOX9 的表达,同时抑制 MMP-13 的表达;此外, circRNA_0001236 作为 miR-3677-3p 的海绵分子,可以靶向并吸附 miR-3677-3p,从而调控 SOX9 的表达,在人软骨细胞中发挥作用。此研究结果表明,含有过表达 circRNA_0001236 的外泌体能减缓软骨退化过程,促进软骨修复,从而延缓 OA 的进程。Chen 等^[32]为了探讨 circRNA III 型纤维连接蛋白域蛋白 3B (circRNA fibronectin type III domain containing 3B, circFNDC3B) 在 OA 进展中的作用机制,利用 circFNDC3B 干预人软骨细胞,结果显示 circFNDC3B 能够促进软骨细胞增殖,并保护细胞外基质免遭降解。此研究结果表明, circFNDC3B 能够调节 circFNDC3B/miR-525-5p/HO-1 轴和 NF- κ B 信号通路,进而减轻 OA 进程中的氧化应激反应。

3.2.3 siRNA siRNA 是一种长度为 20 ~ 25 个核苷酸的小型非编码 RNA 分子,其主要功能是通过调节基因表达来调控细胞内的各种生物学过程^[33]。Dai

等^[34]使用靶向整合素的 siRNA Cd61 持续对 OA 小鼠模型进行干预,结果显示局部注射 siRNA Cd61 可明显减缓 OA 小鼠软骨退变,减少软骨下骨小梁骨量丢失。此研究结果表明,通过局部注射 siRNA Cd61,能够有效平衡软骨代谢,从而延缓 OA 的进展。Yan 等^[35]将碳酸酐酶 IX (carbonic anhydrase IX, CA9) siRNA 和一氧化氮清除剂结合到组合纳米载体中,以干预滑膜巨噬细胞,结果显示该组合能显著降低细胞内一氧化氮的水平,下调 CA9 mRNA 的表达,促使 M1 巨噬细胞重极化为 M2 表型;同时,还能上调转化生长因子- β 1 mRNA 的表达,促进软骨的形成,并抑制软骨细胞的凋亡。此研究结果表明,结合使用 siCA9 和一氧化氮清除剂的给药系统是治疗 OA 的有效方法。

4 小 结

核酸纳米材料可作为药物递送载体,将治疗药物或生物活性分子精准地输送至关节组织。它们不仅能通过抑制炎症反应减轻 OA 的症状,还能通过抑制细胞程序性死亡保护关节组织,从而有效减缓 OA 病情进展。此外,核酸纳米材料在关节内还具有较强的穿透能力,能够靶向更深层次的损伤组织。尽管核酸纳米材料具有诸多优势,但其在临床转化过程中仍面临着一系列挑战。例如,机体对外源核酸的降解及免疫反应严重影响了核酸纳米材料在血液循环中的稳定性,从而降低了治疗药物在病变部位的有效浓度。此外,体内的多重生理屏障也严重阻碍了纳米载体的有效输送。尽管关于核酸纳米材料在 OA 治疗中的应用研究仍处于初始阶段,但随着纳米技术和生物技术的不断发展,上述问题有望得到解决,从而为患者提供更有效且安全的治疗方案。

参考文献

- [1] YAO Q, WU X, TAO C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 56.
- [2] KNIGHTS A J, REDDING S J, MAERZ T. Inflammation in osteoarthritis: the latest progress and ongoing challenges [J]. Curr Opin Rheumatol, 2023, 35(2): 128 - 134.
- [3] SANTOS M M, SANTOS A M, NASCIMENTO JUNIOR J A C, et al. The management of osteoarthritis symptomatology through nanotechnology: a patent review [J]. J Microencapsul, 2023, 40(7): 475 - 490.
- [4] SZALA D, KOPANSKA M, TROJNIAK J, et al. The role of microRNAs in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. Int J

- Mol Sci, 2024, 25(12):6352.
- [5] YADAV K, SAHU K K, SUCHETA, et al. Biomedical applications of nanomaterials in the advancement of nucleic acid therapy: mechanistic challenges, delivery strategies, and therapeutic applications [J]. Int J Biol Macromol, 2023, 241:124582.
- [6] YAO L, HAI Q, ZHANG T. The application of nucleic acid nanomaterials in the treatment of mitochondrial dysfunction [J]. Curr Drug Metab, 2023, 24(5):393–403.
- [7] YI X, LENG P, WANG S, et al. Functional nanomaterials for the treatment of osteoarthritis [J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19:6731–6756.
- [8] ZHANG X, LIU Y, XIAO C, et al. Research advances in nucleic acid delivery system for rheumatoid arthritis therapy [J]. Pharmaceutics, 2023, 15(4):1237.
- [9] SINGH R P, SRIVASTAVA A K, YANG Y J, et al. Nucleic acid nanotechnology: trends, opportunities and challenges [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2023, 24(1):50–60.
- [10] LIN Y, GUAN X, SU J, et al. Cell membrane-camouflaged nanoparticles mediated nucleic acids delivery [J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18:8001–8021.
- [11] KOMAROVA T, ILINA I, TALIANSKY M, et al. Nanoplat-forms for the delivery of nucleic acids into plant cells [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23):16665.
- [12] LU J, ZHANG Y, YANG X, et al. Harnessing exosomes as cutting-edge drug delivery systems for revolutionary osteoarthritis therapy [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165:115135.
- [13] ZHANG T, CUI W, TIAN T, et al. Progress in biomedical applications of tetrahedral framework nucleic acid-based functional systems [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(42):47115–47126.
- [14] ZHANG T, TIAN T, LIN Y. Functionalizing framework nucleic-acid-based nanostructures for biomedical application [J]. Adv Mater, 2022, 34(46):e2107820.
- [15] LI Y, LI J, XU S, et al. Tetrahedral framework nucleic acid-based delivery of astaxanthin suppresses chondrocyte pyroptosis and modulates oxidative stress for the treatment of osteoarthritis [J/OL]. Adv Healthc Mater, 2024 [2024-07-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38923865/>.
- [16] SHI S, TIAN T, LI Y, et al. Tetrahedral framework nucleic acid inhibits chondrocyte apoptosis and oxidative stress through activation of autophagy [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(51):56782–56791.
- [17] SIRONG S, YANG C, TAORAN T, et al. Effects of tetrahedral framework nucleic acid/wogonin complexes on osteoarthritis [J]. Bone Res, 2020, 8:6.
- [18] EASTON A, JENSEN M L, WANG C, et al. Identification and characterization of a MAPT-targeting locked nucleic acid antisense oligonucleotide therapeutic for tauopathies [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 29:625–642.
- [19] YAN W, LI Y, XIE S, et al. Chondrocyte-targeted delivery system of sortase a-engineered extracellular vesicles silencing MMP13 for osteoarthritis therapy [J]. Adv Healthc Mater, 2024, 13(16):e2303510.
- [20] GARCIA J P, STEIN J, CAI Y, et al. Fibrin-hyaluronic acid hydrogel-based delivery of antisense oligonucleotides for ADAMTS5 inhibition in co-delivered and resident joint cells in osteoarthritis [J]. J Control Release, 2019, 294:247–258.
- [21] LIU X, HU J, NING Y, et al. Aptamer technology and its applications in bone diseases [J]. Cell Transplant, 2023, 32:9636897221144949.
- [22] YU Y, LIU M, CHOI V N T, et al. Selection and characterization of DNA aptamers inhibiting a druggable target of osteoarthritis, ADAMTS-5 [J]. Biochimie, 2022, 201:168–176.
- [23] YAO Y, YANG M, SHI S. Nucleic acid nanomaterials-based therapy for osteoarthritis: progress and prospects [J]. Curr Drug Metab, 2023, 24(5):338–352.
- [24] SHANG R, LEE S, SENAVIRATHNE G, et al. microRNAs in action: biogenesis, function and regulation [J]. Nat Rev Genet, 2023, 24(12):816–833.
- [25] DIENER C, KELLER A, MEESE E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic [J]. Trends Genet, 2022, 38(6):613–626.
- [26] ZHU J, YANG S, QI Y, et al. Stem cell-homing hydrogel-based miR-29b-5p delivery promotes cartilage regeneration by suppressing senescence in an osteoarthritis rat model [J]. Sci Adv, 2022, 8(13):eabk0011.
- [27] QIAN Y, CHU G, ZHANG L, et al. M2 macrophage-derived exosomal miR-26b-5p regulates macrophage polarization and chondrocyte hypertrophy by targeting TLR3 and COL10A1 to alleviate osteoarthritis [J]. J Nanobiotechnology, 2024, 22(1):72.
- [28] ZHOU W Y, CAI Z R, LIU J, et al. Circular RNA: metabolism, functions and interactions with proteins [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):172.
- [29] LIU C X, CHEN L L. Circular RNAs: characterization, cellular roles, and applications [J]. Cell, 2022, 185(12):2016–2034.
- [30] ZHAO C, LI X, SUN G, et al. CircFOXO3 protects against osteoarthritis by targeting its parental gene FOXO3 and acti-

- uating PI3K/AKT-mediated autophagy[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(11):932.
 - [31] MAO G, XU Y, LONG D, et al. Exosome-transported circRNA_0001236 enhances chondrogenesis and suppress cartilage degradation via the miR-3677-3p/Sox9 axis[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):389.
 - [32] CHEN Z, HUANG Y, CHEN Y, et al. CircFNDC3B regulates osteoarthritis and oxidative stress by targeting miR-525-5p/HO-1 axis[J]. Commun Biol, 2023, 6(1):200.
 - [33] ALSHAER W, ZUREIGAT H, AL KARAKI A, et al. siRNA; mechanism of action, challenges, and therapeutic approaches[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 905:174178.
 - [34] DAI B, ZHU Y, LI X, et al. Blockage of osteopontin-integrin $\beta 3$ signaling in infrapatellar fat pad attenuates osteoarthritis in mice[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(22):e2300897.
 - [35] YAN Y, LU A, DOU Y, et al. Nanomedicines reprogram synovial macrophages by scavenging nitric oxide and silencing CA9 in progressive osteoarthritis[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(11):e2207490.
- (收稿日期:2024-08-24 本文编辑:时红磊)
-
- (上接第 20 页)
- [39] 陈葵,李继宗. 针刺联合推拿治疗神经根型颈椎病的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(24):75-77.
 - [40] 公治国,张勇. 经络推拿联合益气舒筋汤对颈肩腰腿痛患者症状改善及预后影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(4):199-202.
 - [41] 顾京. 中医骨伤手法联合中药内服治疗 156 例椎动脉型颈椎病的效果及并发症观察[J]. 中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生, 2021(2):361-362.
 - [42] 姜庆庆,杨爱春,王雪迁. 基于“脊柱整体观”下颈腰同治温针灸疗法对肝肾不足型 CSA 患者椎动脉血流动力学及颈椎功能的影响[J]. 中国民族医药杂志, 2023, 29(12):42-44.
 - [43] 焦丽佳. 理筋正骨手法治疗颈椎病临床研究[J]. 特别健康, 2021(20):131.
 - [44] 梁帆,张钰坪. 温针灸联合脊柱微调手法治疗颈型颈椎病患者效果分析[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(3):576-580.
 - [45] 刘建红. 通督活血汤联合推拿手法治疗椎动脉型颈椎病效果及患者血流动力学指标水平分析[J]. 中医临床研究, 2022, 14(14):82-85.
 - [46] 马培锋. 指压远端阿是穴联合运动疗法治疗颈痛致晕针样反应 1 例[J]. 中医临床研究, 2018, 10(4):12-13.
 - [47] 欧守政. 针刀治疗颈椎病 120 例临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(5):85.
 - [48] 苏传安. 压揉弹拨结合提旋颈椎法治颈椎病的临床效果分析[J]. 医药与保健, 2014, 22(6):29.
 - [49] 王秋生,赵明宇,王宁,等. 养血止痛丸联合针灸治疗神经根型颈椎病患者的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(8):1546-1550.
 - [50] 吴健放,林佳,王蓉,等. 擗筋棍棍法辅助徒手手法治疗神经根型颈椎病 60 例[J]. 中医外治杂志, 2023, 32(6):12-14.
 - [51] 徐凤宜,钟倩仪,卢海伦,等. 火龙罐联合耳穴压豆对颈椎病
 - 病患者疗效观察[J]. 智慧健康, 2022, 8(14):137-139.
 - [52] 罗才贵,冯跃,罗建,等. 推拿手法的规范性及其生物学效应研究[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(4):580-582.
 - [53] 刘婷,李丹,陈泽林,等. 推拿疗法标准化建设概况及思考[J]. 中华针灸电子杂志, 2022, 11(2):77-80.
 - [54] 张法尧,赵树森,朱立国. 颈部旋转相关极限体位对椎动脉血流的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(3):17-20.
 - [55] 曹洁,齐瑞,王辉昊. 颈性眩晕病因及发病机制的研究进展[J]. 河北中医, 2016, 38(9):1416-1421.
 - [56] 李正言,王宽,邓真,等. 颈部手法治疗神经根型颈椎病机制研究[J]. 吉林中医药, 2017, 37(12):1283-1285.
 - [57] 王晓宇,王虎城,刘蕾蕾,等. 手法治疗神经根型颈椎病疗效和安全性的系统评价再评价[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(8):976-982.
 - [58] PAANALAHITI K, HOLM L W, NORDIN M, et al. Adverse events after manual therapy among patients seeking care for neck and/or back pain: a randomized controlled trial[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2014, 15:77.
 - [59] RUBINSTEIN S M, LEBOEUF-YDE C, KNOL D L, et al. The benefits outweigh the risks for patients undergoing chiropractic care for neck pain: a prospective, multicenter, cohort study[J]. J Manipulative Physiol Ther, 2007, 30(6):408-418.
 - [60] BARRETT A J, BREEN A C. Adverse effects of spinal manipulation[J]. J R Soc Med, 2000, 93(5):258-259.
 - [61] MILEY M L, WELLIK K E, WINGERCHUK D M, et al. Does cervical manipulative therapy cause vertebral artery dissection and stroke? [J] Neurologist, 2008, 14(1):66-73.
 - [62] SWAIT G, FINCH R. What are the risks of manual treatment of the spine? A scoping review for clinicians[J]. Chiropr Man Therap, 2017, 25:37.
- (收稿日期:2024-07-19 本文编辑:时红磊)