

类风湿关节炎及骨关节炎血清和滑液中一氧化氮的测定

高培国¹ 武永刚² 王坤正³ 李旭东³

(1. 西北工业大学, 陕西 西安 710064; 2. 内蒙古巴盟医院, 内蒙古; 3. 西安医科大学第二附属医院, 陕西 西安)

【摘要】 目的 研究一氧化氮(NO)在类风湿性关节炎(RA)及骨关节炎(OA)病变中的作用。方法 采用亚硝酸盐间接法测定了 40 例 RA、20 例 OA 患者血清及滑液 NO 的含量变化,并与年龄相匹配的健康人相比较。结果 RA 患者血清及滑液 NO 的浓度呈正相关($r = 0.417, P < 0.05$)。RA 和 OA 患者血清 NO 浓度均低于滑液中的,但显著高于正常对照组血清 NO 浓度;RA 患者滑液 NO 浓度高于血清中,且明显高于 OA 组滑液 NO 浓度。结论 NO 在 RA 和 OA 患者骨关节中可能主要由滑膜产生;NO 可能参与了类风湿性关节炎病变过程,且在其中起一定损害作用。

【关键词】 关节炎, 类风湿 骨关节炎 一氧化氮

Determination of Nitrogen Mono oxide in Synovia and Blood Serum of Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis GA O Peiguo, WU Yonggang, WANG Kunzheng, et al. Hospital of Northwest Industrial University (Shanxi Xi'an, 710064)

【Abstract】 Objective To evaluate the role of nitrous oxide (NO) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis(RA) and osteoarthritis(OA). **Methods** The change of NO content in 40 cases of RA and 24 cases of OA of the hip were determined by nitrite indirect method. The results were compared with the data obtained from specimens of healthy persons(blood serum specimens). **Results** In patients with RA, NO concentration in blood serum was positively correlated to that in the synovia($r = 0.417, P < 0.05$). In patients with RA and OA, NO concentration in blood serum was lower than that in synovia, but significantly higher than that in control group. NO concentration in synovia in patients with RA was obviously higher than that in patients with OA. **Conclusion** In patients with RA and OA, intrarticular NO is mainly synthesized by the synovium. The increased NO concentration in blood serum suggested its involvement in the pathogenesis of RA.

【Key Words】 Arthritis, rheumatoid Osteoarthritis Nitric oxide

自 1987 年发现血管内皮细胞舒张因子的本质是一氧化氮(NO)以来^[1],短短数年就发现 NO 在细胞与细胞间信息传递、血管舒张、免疫及细胞毒性中起重要作用,已知多种细胞,如内皮细胞、巨噬细胞、神经细胞、中性粒细胞、软骨细胞、滑膜细胞等均以 L-精氨酸为底物合成 NO。NO 对于血供的调节、软骨代谢、破骨、成骨细胞的活性具有较为重要的作用。本文旨在初步研究 NO 变化与类风湿骨关节炎(RA)病变的关系。

1 材料和方法

1.1 对象 活动性 RA 患者 40 例,男 14 例,女 26 例,年龄 31 岁~63 岁,平均 48.3 岁,诊断标准均符合 1987 年 ARA 标准。骨关节炎(OA)患者 24 例,男 13 例,女 11 例,年龄 43 岁~67 岁,平均 60.4 岁。诊断为临床查体,实验室检查,如类风湿因子, C 反应蛋

白等。术前空腹抽血,术中抽取患髋滑液。对照组各 20 例,男女各 10 例,为正常健康人,年龄分别与患病组相匹配。空腹抽血,标本离心后存于 -70℃ 冰箱直至检验。

1.2 方法

1.2.1 血清及滑液 NO 的测定: NO 试剂盒由南京生物医学试剂公司提供。测定原理根据 NO 半衰期短仅 30 秒左右,遇氧或水生成硝酸盐,硝酸盐与磺酸及萘乙二胺反应生成粉红色偶氮化合物,通过比色可间接测定 NO 浓度。据此原理在 DU-7 型紫外分光光度计上测量 NO 浓度。

1.2.2 统计学分析: 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, F 检验行方差齐性检验后, t 检验行组间差异统计分析。

2 结果

滑液及血中 NO 浓度测定结果见表 1。

表 1 RA 与 OA 患者血清滑液 NO 含量($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	滑液	血清
		($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)
RA 组	40	140.7 \pm 32.2	93.5 \pm 19.4
对照组	20		30.6 \pm 8.1
OA 组	24	79.4 \pm 15.8	48.9 \pm 11.3
对照组	20		29.5 \pm 8.6

RA 患者血清 NO 水平约是 OA 患者的两倍 ($P < 0.05$), 并且约是正常组的三倍。OA 患者血清 NO 水平也显著高于正常对照组的水平 ($P < 0.05$)。

RA 患者滑液 NO 水平明显高于 OA 患者滑液 NO 水平 ($P < 0.01$)。RA 与 OA 患者的滑液 NO 水平均显著高于相应的血清 NO 水平, 且在 RA 患者中, 滑液 NO 与血清 NO 浓度呈显著正相关 ($r = 0.417, P < 0.05$), 但在 OA 患者中两者无明显相关性 ($r = 0.322, P > 0.05$)。

3 讨论

本研究显示 RA 和 OA 患者滑液中 NO 浓度明显高于血清中 NO 浓度, 并呈一定正相关, 提示 NO 在骨关节系统中主要是由关节软骨和骨膜产生的。已证明骨关节中 NO 主要来源于软骨细胞, 其次是滑膜组织^[2]。然而, RA 与 OA 患者的软骨多明显变薄并遭到破坏, 而滑膜却较正常增生且其内又拥有许多 NO 产生细胞, 如内皮细胞、多核白细胞及淋巴细胞, 故可认为 NO 主要产生于滑膜, 而后入滑液, 经淋巴系统进入血液循环系统。OA 患者中高的滑液 NO 浓度说明 OA 患者大量滑液渗出是由于滑膜炎性变化而引起的, NO 在关节炎性损伤中起了一定作用。

本实验发现 RA 和 OA 患者血清 NO 浓度高于相应正常对照组。已有许多研究表明 RA 和 OA 患者尤其是 RA, 血液中可检测出较正常水平高的细胞因子, 如 TNF- α 、IL-1、IL-2 等。而这些因子可能增

加了 NO 的产生, 但 NO 在炎性关节中的作用还未被阐明。据本实验结果作者认为 NO 代谢紊乱可能参与了 RA 和 OA 的病变过程。NO 在其中有两方面的作用。有研究表明用一氧化氮合成酶抑制剂如 N-硝基-L-精氨酸甲酯 (L-NAME) 可阻止或治疗试验性 RA 和 OA 大鼠^[3], 提示 NO 在骨关节病变中有害的一面: ①NO 通过细胞毒作用, 如直接抑制多种线粒体电荷传递系统及柠檬酸循环系统有关的酶, 或与超氧化阴离子 O_2^- 作用形成过氧化亚硝基阴离子 ($ONOO^-$), 后者又分解成具有强毒性作用的 OH 及 NO 等, 从而使骨软骨细胞骨间质细胞受损, 并可损伤血管内皮细胞导致骨微循环障碍; ②NO 抑制软骨蛋白多糖的合成, 并促其降解, 但机制尚不清楚^[4]; ③NO 增强淋巴因子活化杀伤细胞的活性。另一方面, NO 对关节又有着其保护性的一面, 例如 NO 强有力的扩血管功能和阻止血小板聚集的功能及 NO 可通过和过氧化物反应去除氧自由基, 抑制微血管损伤和滑膜破坏。

综上所述, 我们发现滑液与血清 NO 有显著性差异, 而且 RA 和 OA 患者血清 NO 较正常显著增高, 说明在这类患者中有内源性 NO 的过量合成, NO 参与了 RA 和 OA 的发病机制。

参考文献

- [1] Palme RMJ, Ferrige AG, Moneoda S. Nitrite oxide accounts for the biological activity of endothelium driver relaxing factor. *Nature*, 1987, 327(4): 524.
- [2] George AC, Martin M, Dawel JB, et al. Nitric oxide: an important articular free radical. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1996, 78(3): 265.
- [3] McCartney FN, Allen JB, Mizel DE, et al. Suppression of arthritis by an inhibitor of NOS. *J Exp Med*, 1993, 178(7): 749.
- [4] Hauselmann HJ, Oppliger L, Michel BA, et al. Nitric oxide and proteoglycan biosynthesis by human articular chondrocytes in alginate culture. *FEBS Lett*, 1994, 352(4): 361.

(收稿: 1998 01 15 修回: 1998 05 05 编辑: 李为农)

书 讯

《中国针法微型外科学》是由学科创始人, 中国针灸学会针法微型外科专业委员会主任委员黄枢副教授和委员会顾问博士生导师陈君长教授在祖国针灸的九针基础上经大量的尸体解剖、基础实验, 结合大量的临床实践发展起来新型的、中国式的外科学——针法微型外科学的学科专著。本书着重介绍了该学科的基本理论及治疗方法。图文结合, 易于理解。本书由科学出版社出版(书号: ISBN 7-03-007147-6), 全彩色 16 开本。全书共分 12 章 40 余万字。书中包括微型外科解剖彩色图 100 余幅, 临床彩色图片 250 余幅, 插图 100 余幅。本书总论介绍了学科的形成及基本理论, 各论章、节、分类以应力类型为特色, 对骨伤、慢性软组织伤病, 特别是“文明病”有关的静力性损伤有新的观点, 提出了全新的疗法。对颈椎病、腰椎间盘突出、椎动脉供血不足、臀肌挛缩综合征、先天性马蹄内翻足等不用开刀即能达到手术目的。疗效独特, 临床疗效显著, 深受海内外患者的欢迎。本书适于骨伤科、软组织伤病科、针灸科、外科、针刀医生、麻醉疼痛科和其他医务人员理论上研究和临床参考。此书 126 克亚光铜板纸印刷, 定价 380 元, 另加邮资 10 元。寄: 深圳市桂园路果园东 74 号(邮编: 518001), 深圳铁路医院微型外科王小波、刘黄海收。或寄: 北京市东直门内北新仓 18 号(邮编: 100700), 中国中医研究院骨伤科研究所钟方收, 款到即寄。