

# 软骨 号对骨关节炎兔不同部位 PGE<sub>2</sub> 选择性抑制作用的实验研究

曹月龙<sup>1</sup> 冯伟<sup>2</sup> 李宗举<sup>3</sup> 唐静芬<sup>1</sup> 石印玉<sup>1</sup> 沈培芝<sup>4</sup> 徐宇<sup>4</sup>

(1. 上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021; 2. 上海瑞金医院; 3. 上海黄浦区中心医院; 4. 上海市中医药研究院骨研所)

**【摘要】** 目的 观察以中医学柔肝为治法的中药软骨方及非甾体类抗炎药扶他林对实验性骨关节炎家兔正常效应部位(胃粘膜、肾皮质) PGE<sub>2</sub> 和发病部位(关节滑液) PGE<sub>2</sub> 的影响。方法 按 Hulth 法建立家兔关节炎模型, 并随机分为正常组、模型组、西药组(扶他林)、中药组(软骨 号方)。抽取家兔患膝关节滑液并对相应的胃粘膜及肾皮质组织匀浆, 采用放射免疫法测定滑液及匀浆液内 PGE<sub>2</sub> 含量。结果 扶他林对实验性骨关节炎家兔肾皮质部 PGE<sub>2</sub> 无明显影响 ( $P > 0.05$ ), 对胃粘膜和关节滑液中的 PGE<sub>2</sub> 有明显抑制作用 ( $P < 0.05$ ), 软骨 号方只对关节滑液中的 PGE<sub>2</sub> 有一定抑制作用, 但其作用强度不及扶他林 ( $P < 0.05$ ), 而对正常效应部位(胃粘膜、肾皮质)的 PGE<sub>2</sub> 不抑制。结论 在骨关节炎的治疗中, 软骨 号方只抑制发病部位关节滑液的 PGE<sub>2</sub>。

**【关键词】** 骨关节炎 PGE<sub>2</sub> 中药疗法

**RGF's selective inhibition of PGE<sub>2</sub> on different parts of osteoarthritis in rabbits** CAO Yue-long, FENG Wei, LI Zong-ju, et al. Shuguang Hospital (Shanghai, 200021)

**【Abstract】 Objective** To compare the effect of Chinese herb RGF and NSAID votalin on PGE<sub>2</sub> of gastric mucous, cortical nephron and synovia of osteoarthritis in rabbits. **Methods** Osteoarthritic models were made according to Hulth's method and then were divided into normal group, model group, Chinese herb group (RGF) and NSAID group (votalin). The synovial fluid was aspirated and the tissue of gastric mucous and cortical nephron were homogenated. The level of PGE<sub>2</sub> in different parts above were determined by radioimmunoassay. **Results** There was no significant different effect of RGF and votalin on inhibition of PGE<sub>2</sub> in cortical nephron ( $P > 0.05$ ). Votalin had significant inhibition of PGE<sub>2</sub> in synovia and gastric mucous while RGF show little inhibiton of PGE<sub>2</sub> in synovia, but RGF had lower inhibitive effect of PGE<sub>2</sub> than votalin in synovia. **Conclusion** RGF restrained PGE<sub>2</sub> of synovia of the diseased parts in the treatment of osteoarthritis.

**【Key Words】** Osteoarthritis PGE<sub>2</sub> Drug therapy

PGE<sub>2</sub> 是机体内分布广泛, 具有重要生物活性的前列腺素类物质, 它具有胃粘膜保护、增加肾血流量, 促进排钠利尿、抗血小板聚集、参与炎症反应等多种生理功能<sup>[1]</sup>。我们在以往的研究中发现, 非甾体类抗炎药扶他林的含药血清对兔软骨细胞分泌 PGE<sub>2</sub> 有明显的抑制作用, 以中医学滋阴柔肝为治法的软骨方的含药血清对兔软骨细胞分泌 PGE<sub>2</sub> 无明显的抑制作用<sup>[2]</sup>。因为在骨关节炎时 PGE<sub>2</sub> 具有多种调节作用, 而且可以在不同的部位加以体现, 以往的研究多观察单一部位的 PGE<sub>2</sub>, 本实验对扶他林及软骨 号方对实验性家兔骨关节炎发病部位(关节滑液)与正常效应部位(胃粘膜、肾皮质)的 PGE<sub>2</sub> 的作用进行了对比观察, 旨在进一步研究本方的作用特点。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物与分组** 24 只新西兰大白兔, 6 月龄, 雌性, 体重  $2.5 \pm 0.1$  kg, 由上海中医药大学实验动物中心提供。随机分为模型组、空白组、西药组(扶他林)和中药组(软骨 号方)。每组 6 只。

**1.2 造模方式与给药** 按 Hulth 法手术切除家兔右侧后肢膝关节的内侧半月板、内侧副韧带及前后交叉韧带<sup>[3]</sup>, 术后肌注庆大霉素(40000U/d)1 周, 10 天后待炎症消除每日驱赶行走 100 米。

给药从术后第 2 周起至第 6 周末结束。西药组以扶他林(北京诺华制药, 批号 99036)按动物  $0.09$ g/d/kg 给药, 中药组以软骨 号方(上海曙光医院制剂室, 批号 990804)按动物

0.09g/d/kg 给药,以上给药相当于临床等效剂量。全部动物于第 6 周末时处死、取材。

2 取材与测试

2.1 取材 将 0.5ml 生理盐水注入患膝关节腔,挤压髌上囊数次,抽取患侧膝关节滑液 0.8ml 左右,剥取家兔胃幽门部近胃角处粘膜层及切取肾皮质部少许组织,按 0.1g/ml 加入双蒸水后在 0 ~ 6 下匀浆,500r/min,10min,取匀浆液待用。

2.2 测试 滑液及匀浆液 PGE<sub>2</sub> 含量测定采用放射免疫法(上海曙光医院同位素室协助完成),PGE<sub>2</sub> 放免试剂盒由苏州医学院提供。

3 结果

见表 1,采用 SPSS10.0 统计软件完成,组间比较用方差分析。

表 1 各组不同部位 PGE<sub>2</sub> 含量比较(  $\bar{x} \pm s$  n = 6) nmol/L

组别	胃粘膜	肾皮质	关节滑液
空白组	3.837 ± 0.726	0.979 ± 0.174	0.249 ± 0.024
模型组	3.208 ± 0.722	0.998 ± 0.214	5.371 ± 1.226
扶他林组	1.240 ± 0.277	0.836 ± 0.184	0.003 ± 0.001
软骨 号方组	2.505 ± 0.553	1.040 ± 0.213	0.994 ± 0.277

注:与同部位空白组相比 P < 0.05,与同部位模型组相比 P < 0.05,与同部位模型组及扶他林组相比 P < 0.05。

结果显示,骨关节炎时,关节滑液的 PGE<sub>2</sub> 模型组比正常组显著升高,胃粘膜及肾皮质的 PGE<sub>2</sub> 模型组与正常组无显著差别。扶他林与软骨 号方对肾皮质的 PGE<sub>2</sub> 无明显抑制,扶他林对胃粘膜及关节滑液中的 PGE<sub>2</sub> 有明显的抑制作用,软骨 号方只对于关节滑液中的 PGE<sub>2</sub> 有抑制作用,并且作用强度不及扶他林。

4 讨论

4.1 PGE<sub>2</sub> 的代谢及影响因素 将不饱和脂肪合成为前列腺素的酶系统称为前列腺素合成酶系,该酶系存在于细胞微粒体中,酶系中的磷脂酶 A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) 与细胞膜中的磷脂成份结合,即释放出花生四烯酸(AA),AA 是前列腺素的前体,在环氧化酶(COX)及相关异构酶的作用下,经历了“瀑布式”的代谢而形成各类前列腺素(PGE<sub>2</sub>),这一过程的任何环节出现阻断均可导致前列腺素的合成减少<sup>[4]</sup>。晚近的研究结果表明,COX 存在两种同分异构体,即 COX-1 和 COX-2,前者存在于胃、肾等大多数组织中,参与正常生理功能,后者存在于应激状态下,参与炎症、致痛等病理功能<sup>[5]</sup>。

4.2 扶他林抑制 PGE<sub>2</sub> 的作用机制 非甾体类抗炎药(NSAID)通过阻断环氧化酶而抑制前列腺素的合成,在骨关节炎(OA)的治疗中,扶他林通过阻断环氧化酶 COX-1 和

COX-2 来抑制 PGE<sub>2</sub>,表现为胃及滑液部位的 PGE<sub>2</sub> 降低,在发挥抗炎镇痛作用的同时也具有胃肠道的副反应。

4.3 软骨 号方选择性抑制 PGE<sub>2</sub> 的作用机制探讨 软骨 号方抑制 PGE<sub>2</sub> 的作用特点表现为对正常效应部位(胃粘膜、肾皮质)不抑制,对发病部位(关节滑液)有轻度抑制。近年来,COX 选择性及特异性抑制剂的出现使 NSAID 类在骨关节炎的应用中有了新的发展,COX 选择性抑制剂在抑制 COX-2 的同时并不明显抑制 COX-1,这类药物在体外实验中抑制重组 COX-2、COX-1 所需浓度差异通常达 2 ~ 100 倍;COX-2 特异性抑制剂只对 COX-2 抑制,而对 COX-1 没有抑制效应,这类药物在体外实验中抑制重组 COX-2、COX-1 所需浓度差异通常大于 100 倍,两类药物表现为主要抑制发病关节部位(关节)的前列腺素,而对正常效应部位(胃、肾)的前列腺素没有影响,从而避免了胃肠道的副反应<sup>[6]</sup>。毕竟在骨关节炎的治疗中,探索既能抑制局部炎症又没有胃肠道副反应的药物是有重要意义的。中药软骨 号方表现为只对发病部位的 PGE<sub>2</sub> 抑制,其机制是否与选择性(特异性)抑制 COX-2 有关尚待进一步研究。

如果本方的作用机制与选择性(特异性)抑制 COX-2 有关,本实验中也发现软骨 号方对滑液 PGE<sub>2</sub> 的抑制强度不及扶他林,即对发病部位关节滑液的 COX-2 的抑制作用强度不及扶他林,表现为对 COX-2 的非强烈抑制作用。最近的研究表明,并非 COX-1 只参与生理体内平衡,它也可被应激的刺激物所诱导;并非 COX-2 只参与炎症及疼痛,它也可在基础状态表达,二者之间的关系正如阴阳一样不可分割。因此,这种非强烈抑制 COX-2 是否可能只抑制了 COX-2 的病理作用方面而留存了 COX-2 的生理作用方面呢?或者说对 COX-2 的抑制程度应达到怎样的标准也有待进一步研究。

参考文献

- [1] 徐景达. 有机化学. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,1998. 254-259.
- [2] 冯伟. 补肾方和柔肝方中药对软骨细胞生物学特征影响的研究. 上海中医药大学 2000 届博士学位论文.
- [3] 聂林,张学义,陈国瑞. 骨关节炎的实验模型. 中华实验外科杂志, 1990, 7: 97.
- [4] 张景如. 生理学. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,1997. 821.
- [5] Lichtenstein D, Syngal S, Wolge M, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug and the gastrointestinal tract. Arthritis Rheum, 1995, 38: 182-188.
- [6] G Steven geis. Update on clinical development with Celecoxib, a new specific cox-2 inhibitor what can we expect? J Rheumatology, 1999, 26(suppl 56): 31-36.

(收稿:2000-08-18 修回:2000-12-01 编辑:李为农)

· 读者 作者 编者 ·

关于参考文献著录和核对的要求

作者在投稿和修稿时,请按本刊格式著录参考文献。同时,参考文献必须作者本人亲自阅读,并经书刊、光盘或上网查对核实,以免出现错误。谢谢合作!

本刊编辑部