·研究简报 ·

局部松解对膝关节退行性变模型滑液中 IL-1β、IL-6及 TNF-α变化的影响

Changes of IL-1β, IL-6 and TNF-α in experimental knee joint degeneration model and effect of the local loosening therapy

章瑛[1],周江南[1],李家邦[1],周锦才[1],周中焕[2]

ZHANG Ying, ZHOU Jiang-nan, LI Jia-bang, ZHOU Jin-cai, ZHOU Zhong-huan

关键词 关节炎,实验性; 膝关节; 细胞因子 **Key words** Arthritis, experimental; Knee joint; Cytokines

膝关节退行性变引起的老年性膝痛是临床上常见的病症。为寻求更好的治疗方法,本文通过膝周软组织松解疗法,观察实验性膝关节退变动物模型治疗前、后关节液中 IL-1β、IL-6及 TNF-α水平变化,探讨松解膝周软组织对膝关节退行性变的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 采用 10～14个月龄,体质量 1.90～2.35 kg杂种家兔 30只,雌雄各半,由湖南中医学院动物室提供。

1.2 实验性膝关节退变动物模型建立与分组 30只家兔在同等条件下单笼饲养。造模前 1 d随机选取 20只家兔右侧后肢作为试验侧,造模前动物禁食 10～16 h,用质量分数为 3%戊巴比妥钠溶液按 30 mg/kg体重剂量作耳缘静脉麻醉,试验侧用矫形石膏绷带将之固定于伸直位,松紧度适中,制动满 6周后,拆除石膏固定,将 20只试验动物再随机分为空白模型组和治疗模型组。另 10只不作任何处理,设为正常对照组。

1.3 实验方法

1.3.1 操作方法 将治疗模型组家兔固定于兔固定架上,一助手双手固定家兔右后膝关节上下端,取家兔右后膝关节股四头肌的内、外侧头止点及腓肠肌的内、外侧头止点,作为松解针疗法的进针点,紫药水标记。术者常规消毒、铺巾、取松解针(类似小针刀),针刃与肌纤维方向平行,快速刺入定位点,针尖达骨面后横行松解肌纤维与骨面间的粘连组织 3次,出针后压迫止血数分钟即可。以此方法进行其他 3个定位点的治疗。治疗模型组每隔 10 d在同部位周围治疗 1次,治疗 3次后第 10天与空白模型组及正常对照组共同进行指标检测。

1.3.2 观察指标与方法

(1) 测定家兔右后膝关节被动活动度范围:用量角器测定各组右后膝关节活动度情况。

(2) 关节冲洗液的获取:于膝关节外侧进针,刺入关节腔,回抽无血后,注入 0.5 ml的生理盐水,连续注入并回吸 3次,获得关节冲洗液,回收量为 0.4～0.6 ml,平均 0.5 ml,-20 ℃保存待测。

(3) 放射免疫测定: IL-1β、IL-6及 TNF-α放射免疫测定药盒由解放军总医院放免研究所提供,放免测定程序按试剂说明书进行。

1.4 统计学方法 数据处理用均数 ±标准差 ($\bar{x}\pm s$)表示,应用 SPSS 8.0统计软件进行方差分析,组间比较用 t检验。

2 结果

治疗模型组经 3次治疗后第 10天膝关节活动度明显大于治疗前,而空白模型组膝关节活动度变化不明显。3组右后膝关节治疗后被动活动度比较见表 1。

表 1 3组右后膝关节被动活动度的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t值
正常对照组	148.20°±4.56°	146.23°±6.96°	5.10
空白模型组	38.03°±7.56°	40.66°±7.72°	6.40
治疗模型组	38.23°±6.96°	77.95°±6.54★	7.24

注:★与治疗前比较, $P<0.05$

治疗模型组经 3次膝周软组织松解治疗后,空白模型组膝关节液中 IL-1β、IL-6及 TNF-α水平明显高于正常对照组及空白模型组,其结果见表 2。

表 2 3组关节液 IL-1β、IL-6及 TNF-α水平变化 ($\bar{x}\pm s$, ng/ml)

组别	IL-1β	IL-6	TNF-α
正常对照组	1.56±0.40	0.46±0.09	2.00±0.21
空白模型组	2.96±0.21	1.04±0.79	3.12±0.20★
治疗模型组	1.95±0.97	0.83±0.20	2.06±0.11

注:★与治疗模型组及正常对照组比较, $P<0.05$

3 讨论

本实验通过局部松解粘连挛缩的软组织,观察实验性膝关节退行性变模型的变化,发现治疗模型组膝关节被动活动

基金项目:湖南省自然科学基金资助(项目号: 99JJY2081)

1. 中南大学湘雅医院中西医结合研究所,湖南 长沙 410008; 2. 湖北武昌紫阳路中焕门诊部

度明显大于未治疗的空白模型组[1]。其治疗机制主要是局部软组织的松解,减轻了周围组织因制动引起的与骨组织间的粘连,使膝关节囊、韧带等软组织恢复了原有功能,从而增加了关节的活动度。另外,本研究发现兔膝关节退行性变模型关节液中 IL-1β、IL-6及 TNF-α的含量明显高于正常对照组。经膝周软组织松解治疗后三种细胞因子水平明显低于空白模型组,且有统计学意义。其机制可能是由于关节活动度的增加,改善了局部组织的血液循环[2],一方面阻止了膝关节退变的发展,另一方面使关节腔内关节液调节器的平衡失调得到了有效的恢复,从而减少了关节腔内 IL-1β、IL-6及 TNF-α致炎因子的合成及释放。对膝周软组织松解治疗膝关节退行性变模型作用机制的进一步阐明,尚有待于更多更深入的实验及临床研究。

参考文献

1 章瑛,李家邦,李霞玲,等. 松解疗法对实验性骨性关节炎组织病理学的影响. 中国中医骨伤科杂志, 2005, 13(4): 5-7.

2 章瑛,李家邦,周江南,等. 膝关节退行性变模型及松解疗法对其影响. 中国医学工程杂志, 2004, 12(5): 38-42.

(收稿日期: 2005-10-20　本文编辑:李为农)

奇正青鹏膏剂治疗膝骨关节炎的随机对照临床研究

Qi-zheng Qing-peng slurry for treatment of the knee osteoarthritis: A randomized, controlled clinical research

郑昱新,詹红生,张琥,牛守国,庄志杰

ZHENG Yu-xin, ZHAN Hong-sheng, ZHANG Hu, NIU Shou-guo, ZHUANG Zhi-jie

关键词　骨关节炎,膝;　奇正青鹏膏　　**Key words**　Osteoarthritis, knee;　*Qi-zheng Qing-peng* slurry

奇正青鹏膏剂具有消肿止痛的功效,适用于骨关节炎引起的关节肿痛。本研究旨在客观评价奇正青鹏膏剂治疗骨关节炎的临床疗效和安全性,为进一步临床应用提供初步依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　2004年 10月至 12月共收治了 72例膝骨关节门诊患者,共 91个膝关节,单侧 53例,双侧 19例。应用随机数字表的方法[1](随机数字由计算机 Win98 Excel产生),将所有患者随机分为两组,其中 A组(试验组奇正青鹏膏剂) 36例,B组(对照组双氯芬酸二乙胺乳剂组) 36例。A组男 12例,女 24例;年龄 40～65岁,平均 (51.06 ±6.62)岁。B组男 9例,女 27例;年龄 41～67岁,平均 (52.78 ±7.17)岁。病程 6个月～7年。

1.2　诊断标准及主要症状体征　参考《中药新药治疗骨性关节炎的临床研究指导原则》[2]及美国风湿病学会 (ACR) 1995年制定的膝关节骨关节炎诊断标准[3]。膝骨关节炎的主要临床表现是关节疼痛和关节压痛,本研究所有患者均有膝关节疼痛和压痛至少 6个月,另有 45例膝关节活动时有响声, 41例有晨僵表现。

1.3　排除标准　本临床研究排除了关节严重畸形的晚期骨关节炎患者;合并其他风湿病如系统性红斑狼疮、干燥综合征或合并有心血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;哺乳或妊娠妇女;过敏体质者或对多种药物过敏者。

1.4　治疗方法　试验药奇正青鹏膏剂由西藏林芝奇正藏药厂提供,由棘豆、亚大黄、铁棒锤、诃子、毛诃子、余甘子、安息香、宽筋藤和麝香等组成。对照药选用双氯芬酸二乙胺乳剂(由诺华制药有限公司生产)。两药规格相同均为 20 g/支,用法一致每日 2次 (早、晚各 1次)局部外用,涂布于患侧膝关节。双侧膝关节疼痛者治疗症状严重侧。疗程 3周。

1.5　观察项目　参考《中药新药治疗骨性关节炎的临床研究指导原则》中有关膝骨关节炎临床症状半定量化判定标准 (表 1)和膝骨关节炎病情程度指数 (Lequesne index)[4]。观察项目包括:夜间痛、活动痛、晨僵或起床后痛、行距离、日常活动 (如上下楼梯、下蹲等),总积分为 35分 (疼痛和压痛主要症状积分 9分, Lequesne指数总积分为 26分),分数越大症状越严重。治疗前 A组症状总积分为 17.75 ±4.57, B组为 18.33 ±4.20; A组主要症状体征积分为 5.89 ±1.04, B组为 6.27 ±1.17。

表 1　膝骨关节炎主要临床症状 (疼痛和压痛)半定量化判定标准

程度	关节疼痛 (分)	关节压痛 (分)
正常	无关节疼痛 (0分)	关节无压痛 (0分)
轻度	疼痛轻,能忍受,或仅劳累或天气变化时疼痛,基本不影响工作 (2分)	压痛较轻 (1分)
中度	疼痛较重、工作和休息均受到影响 (4分)	压痛明显 (2分)
重度	疼痛严重,难以忍受,严重影响休息和工作,需配合使用止痛药物 (6分)	痛不可触,难以忍受 (3分)

在用药前和用药后按上述观察表内容逐项登记,同时记录不良事件。

1.6　评价标准　症状总积分疗效和主要症状体征疗效评价参考《中药新药治疗骨性关节炎的临床研究指导原则》[2]。临床痊愈:症状积分减少 ≥95%;显效:症状积分减少 ≥70%;有效:症状积分减少 ≥30%;无效:症状积分减少不足 30%。

1.7　统计分析　所有的统计检验都采用双侧检验, $P < 0.05$

上海中医药大学附属曙光医院骨伤科,上海　200021