

• 实验研究 Experimental research •

兔膝骨关节炎模型局部及全身臭氧干预后的血清学对比观察

任医民, 邓 宇, 钱元新, 伍筱梅

【摘要】 目的 通过对比观察医用臭氧直接作用于关节腔,或采用自血回输法全身应用于兔膝关节骨关节炎模型所致的血清学变化,探讨臭氧对骨关节炎软骨的作用途径。**方法** 新西兰大白兔 36 只,采用胶原蛋白酶关节腔内注射法诱导骨关节炎模型。随机分为正常组、模型对照组、10 $\mu\text{g/ml}$ 臭氧关节腔内注射组、30 $\mu\text{g/ml}$ 臭氧关节腔内注射组、10 $\mu\text{g/ml}$ 臭氧自血回输组、30 $\mu\text{g/ml}$ 臭氧自血回输组共 6 组,每组 6 只。造模 4 周后进行臭氧干预,每周 2 次共 4 周。末次注射后 4 周抽取血液样本检测血清一氧化氮(NO)、SOD、肿瘤坏死因子(TNF) α 和白细胞介素(IL)-1 β 含量。**结果** 各治疗组和模型组的血清 NO 含量、T-SOD 活力、TNF α 和 IL-1 β 含量均高于正常组(P 均 < 0.05),各治疗组间及治疗组与模型组间的血清 NO 含量、T-SOD 活力、TNF α 和 IL-1 β 含量差异无显著性(P 均 > 0.05)。**结论** ①骨关节炎动物模型出现血清 NO、SOD、TNF α 和 IL-1 β 含量升高;②臭氧无抑制已升高的血清 NO、TNF α 和 IL-1 β 水平;③“氧化预稳定”作用是系统性而非局部性的。

【关键词】 骨关节炎; 医用臭氧; 注射, 关节腔内; 自体血回输; 动物模型

中图分类号:R684 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2010)-01-0042-04

The effect of medical ozone injection for the treatment of knee joint osteoarthritis on serology: a comparative study between intra-articular and intravenous injection in rabbit models REN Yi-min, DENG Yu, QIAN Yuan-xin, WU Xiao-mei. Department of Oncology, Wuyi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangmen, Guangdong Province 529000, China

Corresponding author: WU Xiao-mei

【Abstract】 Objective To compare the variations of serum cytokines before and after ozone injection with different dosages and between intra-articular injection of knee joint and autohemotransfusion injection in experimental rabbits, to make a further understanding of the biologic mechanism of ozone therapy on osteoarthritis (OA). **Methods** Thirty-six New Zealand white rabbits were equally and randomly divided into six groups: (1) normal group, (2) OA model group, receiving no treatment, (3) group L₁₀, receiving 10 $\mu\text{g/ml}$ ozone per intra-articular injection, (4) group L₃₀, receiving 30 $\mu\text{g/ml}$ ozone per intra-articular injection, (5) group S₁₀, receiving autohemotransfusion with 10 $\mu\text{g/ml}$ of ozonized blood per injection and (6) group S₃₀, receiving autohemotransfusion with 30 $\mu\text{g/ml}$ of ozonized blood per injection. OA models were prepared by injecting 0.5 ml of collagenase II solution into the knee joint space two times with an interval of three days. Blood samples of all groups were collected 4 weeks after the last ozone treatment for further analysis. Serum levels of NO, T-SOD, TNF- α and IL-1 β were estimated. **Results** The serum levels of NO, T-SOD, TNF- α and IL-1 β in the model group and all treated groups were significantly higher than that in normal group ($P < 0.05$). No significant difference in serum levels of NO, T-SOD, TNF- α and IL-1 β existed between model group and treated groups (L₁₀, L₃₀, S₁₀, S₃₀), as well as between any two of treated groups ($P > 0.05$). **Conclusion** (1) An increase in the serum levels of NO, T-SOD, TNF- α and IL-1 β exists in rabbit OA models. (2) Ozone has no inhibitory effect on the serum levels of NO, T-SOD, TNF- α and IL-1 β , regardless of what route of administration of ozone is adopted. (3) The effect of “oxidative preconditioning” is not local, but rather systemic. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 042-045)

【Key words】 osteoarthritis;

medical Ozone; intra-articular injection;
autohemotransfusion; animal model

作者单位:529000 广东省江门市五邑中医院肿瘤科(任医民);
广州医学院第一附属医院放射科(邓 宇、钱元新、伍筱梅)
通信作者:伍筱梅

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是最常见的关节疾患。近年临床使用医用臭氧治疗 OA 报道增多。本实验对比观察医用臭氧直接作用于关节腔,或采用自血回输法全身应用于兔膝关节炎模型所致的血清学变化,探讨臭氧对骨关节炎软骨的作用途径,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 OA 模型制备及分组

健康新西兰白兔 36 只,雌雄各半,6~8 月龄,体重 2.0~2.5 kg[广州中医药大学实验动物中心提供,许可证号:SLXK(粤)2003-0001]。随机分为正常对照组(简称 N 组);模型对照组(简称 M 组);10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 臭氧关节腔内注射组(简称 L₁₀ 组);30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 臭氧关节腔内注射组(简称 L₃₀ 组);10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 臭氧自血回输组(简称 S₁₀ 组)和 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 臭氧自血回输组(S₃₀ 组),每组 6 只。正常组不做任何处理,正常喂养。其余 30 只兔,分别于实验的第 1、4 天于右膝关节腔内注射 II 型胶原蛋白酶溶液 0.5 ml 制备骨关节炎动物模型。

1.2 方法

1.2.1 右膝关节腔内注射臭氧的方法 成功建模 4 周后,L₁₀ 组和 L₃₀ 组采用右膝关节腔内注射法(注射点位于髌韧带止点上方约 0.5 cm 处,从上方斜向下内方注射)注入浓度分别为 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 和 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 医用臭氧 2 ml。S₁₀ 组和 S₃₀ 组则采用自体静脉血回输方法给药(大自血回输),经兔耳缘静脉采取 4 ml 静脉血后,分别抽取浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 及 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的臭氧气体 4 ml,第 1 管弃之,第 2 管经三通管与静脉血充分溶解、混匀,再经兔耳缘静脉回输入血时。上述 2 种处理每周进行 2 次,共 4 周。末次注射后 4 周行影像学观察,抽取血液样本。

1.2.2 血清生化指标及细胞因子的检测 经兔耳中央动脉抽取 4 ml 血液,室温静置 10 min 后,4 000 g 离心 10 min,分离血清约 500 μl ,分装于 250 μl 的样本瓶后保存于-80℃的冰箱内备检。

一氧化氮(NO)含量的测定采用硝酸还原酶法,550 nm 波长处,0.5 cm 光径测定吸光度值。NO 含量的计算公式如下:NO 含量($\mu\text{mol}/\text{L}$)=(测定管吸光度值-空白管吸光度值)/(标准管吸光度值-空白管吸光度值) \times 标准品浓度值 \times 样品测试前的稀释倍数。

总 SOD 活力的测定采用黄嘌呤氧化酶法,550 nm 波长处,1 cm 光径测定吸光度值。总 SOD 活力

计算公式如下:T-SOD 活力含量(μml)=(对照管吸光度值-测定管吸光度值) \div (对照管吸光度值) \div 50% \times 反应体系的稀释倍数 \times 样本测试前的稀释倍数。

血清肿瘤坏死因子(TNF) α 白细胞介素和(IL)-1 β 含量的检测采用双抗夹心酶联免疫吸附法(ELISA)。根据血清样品的吸光度值,通过拟合后的公式计算出其浓度。

1.3 统计学处理

所有资料均以均数 \pm 标准差表示,采用 Levene 法对多样本方差齐性进行检验,方差齐使用完全随机设计的单因素方差分析(one-way ANOVA),方差不齐则采用 Welch 检验,多样本均数间的比较采用 LSD-t 及 Games-Howell 检验方法。以 SPSS11.5 软件进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 NO 含量及 T-SOD 活性

经过方差齐性检验,各组血清 NO 含量及 T-SOD 活力方差齐(t 值分别为 1.225 及 1.610, P 均 > 0.05),故行单因素方差分析,可得出各组血清 NO 含量及 T-SOD 活力存在显著性差异(F 值分别为 9.722 和 6.537, P 值均为 0.00),进一步采用 LSD-t 多重比较,可得出各治疗组和模型组的血清 NO 含量和 T-SOD 活力均高于正常组(P 均 < 0.05);各治疗组间及治疗组与模型组间的血清 NO 含量和 T-SOD 活力无统计学意义(P 均 > 0.05 ,表 1)。

表 1 各组血清 NO 浓度和 T-SOD 活性 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NO($\mu\text{mol}/\text{L}$)	T-SOD(U/ml)
N($n = 6$)	79.44 \pm 15.31	233.84 \pm 30.66
M($n = 6$)	152.23 \pm 17.88	359.71 \pm 66.73
L ₁₀ ($n = 6$)	163.20 \pm 22.31	351.23 \pm 46.46
L ₃₀ ($n = 6$)	158.05 \pm 36.47	375.85 \pm 75.96
S ₁₀ ($n = 6$)	183.21 \pm 23.12	397.01 \pm 65.81
S ₃₀ ($n = 6$)	183.95 \pm 50.72	379.05 \pm 37.67
F 值	9.722	6.537
P 值	0.000	0.000

2.2 血清 TNF α 和 IL-1 β 含量

经过方差齐性检验,TNF- α 各样本方差不齐($t = 3.314$, $P = 0.017$),故采用 Welch 检验,可得 TNF α 在各实验组存在显著性差异($P = 0.000$),进一步行 Games-Howell 多重比较分析,可得出各治疗组和模型组的血清 TNF α 含量高于正常组($W = 12.891$, $P = 0.00$);各治疗组之间及治疗组与模型组间的血清 TNF α 含量无显著性差异(P 均 > 0.05)。IL-1 β 各样本方差齐($t = 1.182$, $P = 0.341$),故行单

因素方差分析, 可得 IL-1 β 在各实验组存在显著性差异 ($F = 5.338, P = 0.001$), 进一步行 LSD-t 多重比较分析, 可得出各治疗组和模型组的血清 IL-1 β 含量高于正常组 (P 均 < 0.05); 各治疗组之间及治疗组与模型组间的血清 IL-1 β 含量无显著性差异 (P 均 > 0.05 , 表 2)。

表 2 各组血清 TNF α 和 IL-1 β 浓度

组别	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/ml)
N ($n = 6$)	$8.50 \pm 3.46^*$	$43.37 \pm 18.27^*$
M ($n = 6$)	33.34 ± 11.65	180.22 ± 65.25
L ₁₀ ($n = 6$)	38.72 ± 16.43	249.63 ± 79.70
L ₃₀ ($n = 6$)	42.15 ± 12.86	241.71 ± 120.93
S ₁₀ ($n = 6$)	32.57 ± 9.71	170.58 ± 83.87
S ₃₀ ($n = 6$)	39.12 ± 12.81	186.38 ± 67.49
F 值	12.891	5.338
P 值	0.000	0.001

*: 与其他组比较 $P < 0.05$

3 讨论

3.1 NO 与 OA 的关系及臭氧对 NO 的作用

NO 是一种性质极不稳定的自由基, 由一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 催化左旋精氨酸 (L-Arg) 产生, 在 OA 发病中起重要作用。陈宁杰等^[1]研究发现 OA 患者滑膜组织中 NOS2 阳性表达率高达 60%, 而健康人滑膜组织中 NOS2 无表达。Cake 等^[2]通过切除内外侧半月板建立羊 OA 模型, 给予硝酸甘油 (NO 供体) 处理后观察到关节软骨退变和软骨下骨硬化明显加重。Studer 等^[3]将 iNOS 基因转入软骨细胞, 发现软骨细胞产生的大量 NO 能抑制软骨基质蛋白多糖合成, 促进蛋白聚糖和胶原蛋白降解。Vuolteenaho 等^[4]认为高浓度 NO 可通过刺激基质金属蛋白酶 (MMP) 活性增加胶原和蛋白聚糖裂解。应用 iNOS 抑制剂 L-N6-亚氨基-赖氨酸 (L-NIL) 和 S-甲基异硫脲 (SMT) 能抑制过量 NO 的释放, 改善软骨代谢环境, 对软骨有一定的保护作用^[5]。

鉴于 NO 在 OA 发病中的重要地位, 抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的活性以降低 NO 的产生已成为治疗 OA 的新热点。临床报道应用臭氧治疗骨关节炎取得良好效果, 但机制尚不清楚。

本研究结果显示, 血清 NO 在 OA 模型中明显升高。但局部及全身应用不同浓度臭氧干预 OA 模型所引起血清 NO 浓度变化差异无统计学意义。说明臭氧并非通过降低 NO 浓度达到减少对软骨细胞的损害。通过比较发现, 局部或全身应用臭氧, 对 OA 模型中已经升高的血清 NO 水平均无影响, 进一步否定了臭氧通过抑制 NO 而抑制 OA 软骨细胞

凋亡过程的推断。

3.2 氧化应激与 OA 的关系及臭氧对其的作用

氧化应激反应是由于机体内氧化系统与抗氧化系统失衡, 致使活性氧 (reactive oxide species, ROS) 相对增多所致, 与多种慢性退变性疾病有关。Surapaneni 等^[6]证实 OA 患者红细胞内作为脂质过氧化终产物的丙醛 (MDA) 含量较健康人明显增高, 红细胞内 GSH、VC 和血浆中维生素 E 水平较正常人下降, 而红细胞内 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 的活性较正常人增高。Ostalsowska 等^[7]也发现 OA 患者关节液中 SOD 和 GPX 的活性增高。

本实验发现模型组血液中总 SOD 的活性较正常组显著增高, 结果与 Surapaneni 等^[6]和 Ostalsowska 等^[7]的研究结果一致。此外, 本实验结果显示臭氧关节腔内注射可以引起 SOD 活性增高。理论上, 臭氧作为一种强氧化剂应该消耗体内的抗氧化剂, 但研究发现适量重复应用臭氧治疗可以提高 SOD、CAT、GSHPx 的活性^[8]。Bocci^[9]将这种现象称为“臭氧耐受 (ozone tolerance)”或“氧化预稳定 (oxidative preconditioning)”。

本实验显示, 与正常实验兔比较, 血清 T-SOD 浓度在所有 OA 模型中 (无论受臭氧干预与否) 都有明显的升高。臭氧无论通过局部还是全身应用, 均能导致血清 T-SOD 活性升高, 差异间接说明了“氧化预稳定”作用是系统性而非局部性的, 即经静脉全身性给药和经关节腔内局部给药最后均产生血清 T-SOD 活性增高。

3.3 细胞因子在 OA 中的作用及意义

多种细胞因子在骨关节炎的发生发展中扮演着重要角色, 相互作用、彼此调控。软骨基质的正常结构和功能依赖于合成代谢和分解代谢的平衡, 这种平衡是通过细胞因子来调控的。根据细胞因子对代谢的调节作用特征, 将其分为分解性细胞因子和合成性细胞因子, 两者之间的平衡维持着软骨基质合成代谢和分解代谢的平衡, 两者之间的平衡失衡是骨关节炎软骨基质的降解和破坏的基本原因^[10]。

分解性细胞因子包括 IL-1 β 、TNF α 、IL-6 等, 它们来源于巨噬细胞、成纤维细胞、软骨细胞、滑膜细胞、破骨细胞等。研究表明 OA 模型关节滑液中 IL-1 β 和 TNF α 含量较正常组明显升高, 骨关节炎患者血清中 TNF α 水平也较正常人明显升高^[11-12]。

TNF α 是一种多功能的炎性细胞因子, 可激活多形核细胞, 刺激滑膜细胞的前列腺素 E2 (prostag-

landins E2, PGE2) 的产生, 增加骨、软骨的破坏, 此外 TNF α 能诱导其他细胞因子, 包括 IL-1、单核粒细胞刺激因子的产生, 而 IL-1 能提高 TNF α 的活性, 两者之间有协同作用。此外, TNF α 能通过激活 NF- κ B 增加 iNOS 蛋白表达, 使 NO 水平升高^[13-14]。已经证实 IL-1 和 TNF α 在很多生物学功能方面存在很强的协同作用, IL-1 和 TNF α 均可刺激滑膜成纤维细胞和软骨细胞产生包括基质金属蛋白酶(MMP)在内的炎性介质, 从而降解关节软骨, 蛋白多糖和胶原, IL-1 和 TNF α 还可以刺激内皮细胞表达黏附分子, 增加白细胞由血流向关节的移动。此外, 在 IL-1 和 TNF α 的作用下, 滑膜巨噬细胞可以进一步分化为破骨细胞, 导致边缘骨质的破坏^[15]。TNF 和 IL-1 不但可以引起软骨基质的破坏, 而且抑制基质的修复, 是 OA 病理过程中促进软骨基质降解和关节软骨破坏的两种最重要的细胞因子。

本实验所测 OA 模型中血清 TNF α 和 IL-1 β 水平升高, 与其他研究结果一致。但 OA 模型经臭氧局部或静脉回输注入后, 各组间血清 TNF α 和 IL-1 β 值的变化差异无统计学意义, 从另一方面说明了臭氧的全身和局部应用并没有对这两种导致软骨损害的细胞因子的产生起到抑制作用。

臭氧对骨关节炎的作用机制, 仍然需要更多的实验研究进行解答。

[参考文献]

- [1] 陈宁杰, 徐东潭, 臧洪敏, 等. NOS₂ 和 VEGF 在骨关节炎滑膜组织中的表达及相关性研究[J]. 滨州医学院学报, 2008, 31: 339 - 341.
- [2] Cake MA, Read RA, Appleyard RC, et al. The nitric oxide donor glyceryl trinitrate increases subchondral bone sclerosis and cartilage degeneration following ovine meniscectomy [J]. Osteoarthritis Cartil, 2004, 12: 974 - 981.
- [3] Studer R, Jaffurs D, Stefanovic-Racic M, et al. Nitric oxide in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartil, 1999, 7: 377 - 379.
- [4] Vuolteenaho K, Moilanen T, Hamalainen M, et al. Regulation of nitric oxide production in osteoarthritic and rheumatoid cartilage. Role of endogenous IL-1 inhibitors [J]. Scand J Rheumatol, 2003, 32: 19 - 24.
- [5] 金大地, 孙 炜, 王吉兴, 等. 一氧化氮合酶抑制剂对骨关节炎的潜在治疗意义[J]. 中华骨科杂志, 2002, 22: 367 - 371.
- [6] Surapaneni KM, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis [J]. Indian J Med Sci 2007, 61: 9 - 14.
- [7] Ostalowska A, Birkner E, Wiecha M, et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in synovial fluid of patients with primary and secondary osteoarthritis of the knee joint [J]. Osteoarthritis Cartil, 2006, 14: 139 - 145.
- [8] Bocci V. Biological and clinical effects of ozone: Has ozone therapy a future in medicine? [J] Br J Biomed Sci, 1999, 56: 270 - 279.
- [9] Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2006, 216: 493 - 504.
- [10] 孙永生, 姜思权. 骨性关节炎发病分子机制研究进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2005, 20: 571 - 573.
- [11] 卢思俭, 邵 璟, 梁梅荣. 益肾方对兔膝关节炎模型关节滑液中 TNF- α 、IL-1 β 水平的影响[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41: 292 - 293.
- [12] 查振刚, 黄良任, 姚 平, 等. 膝关节炎患者血清 TNF- α 与 IL-6 水平及其临床意义[J]. 广东医学, 2005, 26: 191 - 193.
- [13] Di Giovine FS, Nuki G, Duff GW. Tumour necrosis factor in synovial exudates[J]. Ann Rheum Dis, 1988, 47: 768 - 772.
- [14] Yamaza T, Masuda KF, Tsukiyama Y, et al. NF-kappaB activation and iNOS express in the synovial membrane of rat temporomandibular joints after induced synovitis[J]. J Dent Res, 2003, 82: 183 - 188.
- [15] 董 怡, 张卓莉. 白细胞介素-1 家族在类风湿性关节炎和骨关节炎中的作用[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8: 257 - 258.

(收稿日期: 2009-07-22)

兔膝关节炎模型局部及全身臭氧干预后的血清学对比观察

作者: 任医民, 邓宇, 钱元新, 伍筱梅
作者单位: 任医民(广东省江门市五邑中医院肿瘤科, 529000), 邓宇, 钱元新, 伍筱梅(广州医学院第一附属医院放射科)
刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2010, 19(1)
被引用次数: 0次

参考文献(15条)

1. 陈宁杰, 徐东潭, 藏洪敏, 等. NOS₂和VEGF在骨关节炎滑膜组织中的表达及相关性研究[J]. 滨州医学院学报, 2008, 31:339-341.
2. Cake MA, Read RA, Appleyard RC, et al. The nitric oxide, donor glyceryl trinitrate increases subchondral bone sclerosis and cartilage degeneration following ovine meniscectomy[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2004, 12:974-981.
3. Studer R, Jaffurs D, Stefanovic-Racic M, et al. Nitric oxide in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 1999, 7:377-379.
4. Vuorheenoja K, Moilanen T, Hamalainen M, et al. Regulation of nitric oxide production in osteoarthritic and rheumatoid cartilage. Role of endogenous IL-1 inhibitors[J]. Stand J Rheumatol, 2003, 32:19-24.
5. 金大地, 孙伟, 王吉兴, 等. 一氧化氮合酶抑制剂对骨关节炎的潜在治疗意义[J]. 中华骨科杂志, 2002, 22:367-371.
6. Surapaneni KM, Venkataramana G. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis[J]. Indian J Med Sci 2007, 61:9-14.
7. Ostalowska A, Birkner E, Wiecha M, et al. Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in synovial fluid of patients with primary and secondary osteoarthritis of the knee joint[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2006, 14:139-145.
8. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone: Has ozone therapy a future in medicine? [J] Br J Biomed Sci, 1999, 56:270-279.
9. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2006, 216:493-504.
10. 孙永生, 娄思权. 骨性关节炎发病分子机制研究进展[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2005, 20:571-573.
11. 卢思俭, 邵璟, 梁梅荣. 益肾方对兔膝关节炎模型关节滑液中TNF- α 、IL-1 β 水平的影响[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41:292-293.
12. 查振刚, 黄良任, 姚平, 等. 膝关节炎患者血清TNF- α 与IL-6水平及其临床意义[J]. 广东医学, 2005, 26:191-193.
13. Di Giovine FS, Nuki G, Duff GW. Tumour necrosis factor in synovial exudates [J]. Ann Rheum Dis, 1988, 47:768-772.
14. Yamaza T, Masuda KF, Tsukiyama Y, et al. NF- κ B activation and iNOS express in the synovial membrane of rat temporomandibular joints after induced synovitis [J]. J Dent Res, 2003, 82:183-188.
15. 董怡, 张卓莉. 白细胞介素-1家族在类风湿性关节炎和骨关节炎中的作用[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8:257-258.

相似文献(10条)

1. 会议论文 张雪林, 伍筱梅 医用臭氧关节腔内注射对骨关节炎的作用和安全性的实验研究及影像学观察 2009
比较关节腔内注射1.6%木瓜蛋白酶、关节腔内注射胶原蛋白酶、关节固定法、股静脉结扎法等四种方法, 筛选出适合快速、大规模造模的方法。
目的: 通过研究医用臭氧关节腔内直接注射对OA模型关节软骨的影响, 探讨关节腔内直接注射医用臭氧治疗骨关节炎的可行性, 同时探讨医用臭氧治疗骨关节炎的可能机制。奉实验OA模型以关节腔内注射木瓜蛋白酶法制备, 选择研究氧化应激反应常用的指标NO(Nitric oxide, 一氧化氮)和SOD(Superoxide dismutase, 超氧化物歧化酶)作为观察氧化应激反应的指标。
方法: 用两种不同方法把臭氧引入实验动物体内, 观察相关血清细胞因子在臭氧引入前和后的变化, 进一步探讨臭氧治疗OA的生物学机理, 进一步明确臭氧对OA模型关节软骨的病理影响目的: 探讨理想的关节成像序列及成像参数用于关节软骨的定量分析, 并评价医用臭氧对OA模型关节软骨的作用。
2. 学位论文 伍筱梅 医用臭氧关节腔内注射对骨关节炎的作用和安全性的实验研究及影像学观察 2008
本研究分为四部分:
第一部分: 骨关节炎动物模型的建立
目的:
比较关节腔内注射1.6%木瓜蛋白酶、关节腔内注射胶原蛋白酶、关节固定法、股静脉结扎法等四种方法, 筛选出适合快速、大规模造模的方法。
结论:
本课题参考文献报道的造模方法, 试验性地复制接近临床OA病理改变的新西兰兔OA模型。证实了关节腔内注射化学物质诱导法更为适合本试验的现状, 可在短时间内, 大量并成功复制OA模型, 木瓜蛋白酶和胶原蛋白酶两者比较, 以后者所复制的模型病理改变更接近人类骨关节炎模型。而关节固定法和手术造模由于对实验环境和实验动物的护理有较高的要求, 实验动物模型发生并发症的机会较高, 并发症的预防和治疗都较困难。造成实验动物死亡时有发生。因此不适合在现有条件下大量复制OA模型。
第二部分: 木瓜蛋白酶OA模型关节腔内注射医用臭氧的实验研究
目的:
通过研究医用臭氧关节腔内直接注射对OA模型关节软骨的影响, 探讨关节腔内直接注射医用臭氧治疗骨关节炎的可行性, 同时探讨医用臭氧治疗骨关节炎的可能机制。本实验OA模型以关节腔内注射木瓜蛋白酶法制备。选择研究氧化应激反应常用的指标NO(Nitric oxide, 一氧化氮)和SOD(Superoxide dismutase, 超氧化物歧化酶)作为观察氧化应激反应的指标。
结论:
臭氧关节腔内注射可以引起SOD的过度分泌, 但对NO没有影响, 提示臭氧治疗骨关节炎的可能机制之一是通过上调抗氧化酶的过度表达阻断慢性氧化应激反应在骨关节炎发病和发展中的作用。骨关节炎模型多次直接腔内注射臭氧, 对病变软骨有进一步损害的作用, 损害程度随臭氧浓度增加而加重。臭氧直接关节腔内注射的安全性值得深入研究。在骨关节炎腔内注射臭氧治疗骨关节炎的机理未确认之前, 慎用该治疗入路。
第三部分: 胶原蛋白酶OA模型臭氧关节腔内注射与经静脉臭氧氧化自体血回输的对照实验研究
目的:

用两种不同方法把臭氧引入实验动物体内，观察相关血清细胞因子在臭氧引入前和后的变化，进一步探讨臭氧治疗OA的生物学机理，进一步明确臭氧对OA模型关节软骨的病理影响。

结论:经关节腔内臭氧注射及经静脉臭氧化自体血回输均可引起T-SOD的过渡表达，提示臭氧可上调抗氧化酶的过渡表达。但对OA模型升高的血清NO没有抑制作用。两种给药途径对OA模型升高的血清IL-1 β 和TNF- α 没有明确的抑制作用。经静脉两种浓度的臭氧化自体血回输对OA模型软骨病理改变无逆转作用；经关节腔内两种浓度臭氧直接注入对OA模型软骨病理改变无逆转作用，30 μ g/ml浓度臭氧关节腔内直接注射后OA模型软骨病损发生损害加重。

第四部分：OA模型关节软骨及臭氧对其作用的MRI评价

目的:

探讨理想的关节成像序列及成像参数用于关节软骨的定量分析，并评价医用臭氧对OA模型关节软骨的作用。

结论:

三维扰相梯度回波结合水激励技术成像时间短，是观察OA模型关节软骨的比较理想的成像序列，由于小动物的关节软骨较薄，在不造成信噪比显著降低的同时，需适当提高空间分辨率，利于关节软骨的观察。通过测量膝关节MRI的软骨厚度及信号强度，可以对关节软骨进行量化指标评价，其中软骨厚度测量优于信号强度测量。经对各组实验兔软骨厚度和信号强度的对照研究，医用臭氧关节腔内注射及自血疗法对OA的关节软骨均无修复作用，与病理结果一致。

3. 期刊论文 [邓宇. 伍筱梅. 任医民. 李新春. 何建勋. 关照坤. 钟志伟. ENG Yu. WU Xiao-mei. REN Yi-min. LI Xin-chun. HE Jian-xun. GUANG](#)

[Zhao-kun. ZHONG Zhi-wei 医用臭氧对骨关节炎关节软骨作用的病理-磁共振成像实验研究 -中华生物医学工程杂志2009, 15\(5\)](#)

目的 通过病理-磁共振成像(MRI)对照研究,评价医用臭氧对骨关节炎动物模型的关节软骨的修复作用.方法 新西兰大白兔36只,分为正常对照组、模型对照组、10mg/L臭氧关节腔内注射组、30mg/L臭氧关节腔内注射组、10mg/L臭氧自血回输组、30mg/L臭氧自血回输组,每组6只兔.采用Ⅱ型胶原蛋白酶关节腔内注射法诱导骨关节炎模型,造模4周后进行臭氧干预.比较各组关节软骨的MRI表现,测量其关节软骨的平均厚度及信号强度,与病理学改变对照分析,并对MRI表现与Mankin评分进行直线相关及回归分析.结果 模型对照组、各臭氧干预组的膝关节软骨平均厚度及信号强度较正常对照组变薄和降低(均 $P<0.05$).病理结果显示关节软骨表面粗糙,裂隙形成并基质失染,模型对照及臭氧干预各组的Mankin评分均高于正常对照组(均 $P<0.05$),而模型组与各臭氧干预组间的关节软骨平均厚度、信号强度及Mankin评分差异均无统计学意义(均 $P>0.05$).关节软骨平均厚度与信号强度呈正的直线相关($r=0.561$, $P=0.000$);关节软骨平均厚度及信号强度与Mankin评分呈负的直线相关($r=-0.727$ 、 -0.590 ,均 $P=0.000$);关节软骨平均厚度与Mankin评分存在线性回归关系($Y=18.582-0.035X$, $R^2=0.528$).结论 关节软骨损伤的MRI表现与病理有较好的相关性,中低浓度的医用臭氧经关节腔内注射及自血回输对骨关节炎动物模型的关节软骨可能均无修复作用.

4. 学位论文 [任医民 关节腔内注射医用臭氧治疗骨关节炎的实验研究 2007](#)

目的:

骨关节炎(OA)是最常见的一种关节炎并且是致残的主要原因。目前关于骨关节炎的病因尚未完全清楚，治疗目的主要是减轻疼痛、改善运动和功能。臭氧是氧的同素异形体，具有多种生物效应，如增加糖酵解、杀菌、抗病毒、止痛和抗炎。临床应用臭氧治疗骨关节炎已取得了良好的效果，但其治疗的确切机制尚不清楚。本研究的目的是探讨关节腔内直接注射臭氧治疗骨关节炎的合理性及可能的作用机制，为临床应用提供理论依据。

材料与方法:

1. 32只新西兰白兔，随机分为正常组、模型组、低剂量组、高剂量组，每组8只。正常对照组8只，不做任何处理，其余24，只采用右膝关节腔内注射1.6%木瓜蛋白酶溶液的方法制备骨关节炎动物模型。

2. 模型制备成功1周后，低剂量组和高剂量组右膝关节腔内分别注射浓度为20 μ g/ml、40 μ g/ml的医用臭氧2ml，每周2次，连续4周。

3. 6周后抽取关节液和血液，检测NO含量和SOD活力，所有动物处死后，取胫骨内侧平台关节软骨行病理检查和Marlkin's评分。

结果:

1. 本研究中臭氧对兔骨关节炎动物模型关节液和血清中NO水平没有影响。

2. 正常组血清中SOD水平较其他实验组显著降低，同时治疗组血清中SOD水平较模型组明显升高。

3. 高剂量治疗组关节液中SOD水平较模型组明显升高，两治疗组之间关节液中SOD水平差异无显著性。

4. 治疗组关节软骨Mallkin's评分较模型组显著升高，高剂量组更明显。

结论:

臭氧可以上调抗氧化酶SOD的合成，这可能是臭氧治疗骨关节炎的作用机制之一，但长期关节腔内直接注射臭氧对关节软骨有损害作用，提示临床上应慎用此种治疗方法。

5. 会议论文 [任医民. 伍筱梅. 钱元新. 李新春. 赖清 关节腔内注射医用臭氧治疗骨关节炎的实验研究 2007](#)

目的:探讨臭氧治疗骨关节炎的机制及关节腔内注射臭氧的可行性。方法:32只新西兰白兔随机分为正常对照组，空白对照组，低剂量臭氧治疗组和高剂量臭氧治疗组，每组8只，模型组和治疗组采用右膝关节腔内注射1.6%木瓜蛋白酶的方法制备骨关节炎动物模型。模型制备一周后治疗组给予关节腔内分别注射20 μ g/ml和40 μ g/ml的氧-臭氧混合气体2ml，每周2次，共4周。6周后抽取各组动物关节液和血清检测NO和SOD，取各组动物右膝腔内内侧平台行病理检查和评分。结果:臭氧对NO含量无影响，治疗组血清中SOD活力较模型组明显升高，高剂量治疗组关节液中SOD水平较模型组升高。治疗组关节软骨Mankin's评分较模型组明显增高，高剂量组更明显。结论:臭氧可以促进抗氧化酶的分泌，这可能是臭氧治疗骨关节炎的机制之一。同时，长期关节腔内注射臭氧对关节软骨有损害作用，建议临床上应慎用此治疗途径。

6. 学位论文 [马志坤 医用臭氧对兔骨关节炎软骨的作用 2007](#)

目的:将不同浓度医用臭氧注入骨性关节炎模型兔的膝关节腔内，观察臭氧对兔骨关节炎关节软骨的影响，为医用臭氧治疗骨性关节炎提供实验依据。

方法:选择30只健康成年新西兰大白兔，雌雄不拘，采用膝关节腔内注射木瓜蛋白酶的方法建立右膝骨性关节炎(OA)模型，造模成功后将实验兔随机分为三组(n=10)，分别为空气组(A组)、0、3、40mg/L组(B组)和0、3、80mg/L组(C组)，同时将每组兔左膝关节设为正常对照组。造模成功第3、5天分别向各组动物右膝关节腔内注入空气(A组)、40mg/L(B组)和80mg/L(C组)的医用臭氧各3ml。造模成功后和处死动物前测量各组兔膝关节活动度，第7天处死动物，取各组兔的膝关节做病理切片，HE染色观察关节软骨的一般形态、甲苯胺蓝染色行Mankin's评分，免疫组化方法观察软骨中基质金属蛋白酶-1(MatrixMetalloproteinase-1，MMP-1)的表达。

结果:

(1)膝关节活动度的变化: A、B、C三组造模后关节活动度均小于正常对照组($P<0.01$)，A组造模后和处死前比较无统计学意义($P>0.05$)，B组和C组处死前关节活动度均大于造模后($P<0.01$)；

(2)肉眼及HE染色镜下所见:可见A组与C组软骨明显退变，程度重于B组软骨；

(3)Mankin's评分: A、B、C三组评分明显高于正常对照组($P<0.01$)，B组低于A组与C组($P<0.05$)，C组与A组相比无统计学意义($P>0.05$)；

(4)MMP-1阳性表达率: A、B、c三组均高于正常对照组($P<0.01$)，B组低于A组与C组($P<0.05$)，C组与A组比较无统计学意义($P>0.05$)。

结论:浓度为40mg/L的医用臭氧可以改善OA模型兔的关节活动度，使关节软骨中MMP-1表达减少，软骨可见表面平滑、裂隙生成减少、细胞增生等退变延缓现象，而浓度为80mg/L的医用臭氧仅对模型兔膝关节活动度有一定改善作用，甚至使关节软骨表现出轻微破坏趋势。

7. 期刊论文 [马志坤. 傅志俭. 孙涛. 谢珏田 医用臭氧对膝骨关节炎兔软骨基质金属蛋白酶-1的影响 -中华麻醉学杂志2007, 27\(12\)](#)

目的 探讨医用臭氧对膝骨关节炎兔软骨基质金属蛋白酶-1(MMP-1)的影响.方法 新西兰大白兔30只,体重2.2~2.8 kg,雌雄不拘,并以左膝关节作为对比,随机分为3组,每组10只,建立右膝骨关节炎(OA)模型,分别于造模成功后第3天和第5天向右膝关节腔内注入空气(A组)、40 μ g/L(B组)和80 μ g/L(C组)医用臭氧3 ml.造模成功后第7天处死动物,取两膝关节,光镜下观察关节软骨一般形态,甲苯胺蓝染色行Mankin评分;免疫组化法检测软骨基质金属蛋白酶-1(MMP-1)的表达水平;分别于造模成功时和处死前即刻测定兔两膝关节活动度.结果 与左膝关节比较,各组造模成功时右膝关节活动度降低,软骨组织Mankin评分、软骨细胞MMP-1表达升高($P<0.05$);B组和C组处死前即刻右膝关节活动度较造模成功时升高($P<0.05$).与A组比较,B组软骨组织Mankin评分、软骨细胞MMP-1表达降低($P<0.05$);与B组比较,C组上述指标升高($P<0.05$).A组和C组软骨明显退变,程度重于B组.结论 关节腔内注射40 μ g/L医用臭氧3ml治疗兔膝骨关节炎的机制可能与下调软骨MMP-1有关.

8. 期刊论文 [任芹. 赵序利. 万燕杰. REN Qin. ZHAO Xu-li. WAN Yan-jie 医用臭氧治疗膝骨性关节炎的疗效观察 -实用疼痛学杂志2006, 2\(2\)](#)

目的 观察医用臭氧(O3)治疗膝骨性关节炎(OA)的临床疗效.方法 选择48例膝骨性关节炎患者,随机分为A组(对照组)和B组(治疗组),每组24例,其中A组关节腔内注射玻璃酸钠20 mg/周,连续5次为1疗程,B组关节腔内注射40 ml(40 μ g/ml)的医用臭氧,比较两组病例治疗前及治疗后1、2、3月VAS和治疗效果.结果 两组患者治疗后VAS与治疗前相比明显降低($P<0.01$),在治疗后第2个月和第3个月同一时点,B组与A组相比差异有统计学意义($P<0.05$ 和 $P<0.01$).两组患者膝关节功能的优良率比较差异有统计学意义($P<0.05$),总有效率(优+良)差异无意义,全部患者未见明显的不良反应和副作用.结论 医用臭氧治疗膝骨性关节炎能有效解除关节疼痛,改善关节活动度,临床疗效满意,并且操作简便、成本低、见效快、无明显副作用,是一种治疗膝骨性关节炎的好方法.

9. 期刊论文 [姚辉福 医用臭氧治疗膝关节骨性关节炎疗效分析 -当代医学2009, 15\(36\)](#)

目的 探讨臭氧治疗膝关节骨性关节炎临床疗效.方法 门诊诊断为膝关节骨性关节炎的30例,男11例,女19例.采用医用臭氧关节内注射和韧带疼痛点处注射.结果 治愈28例,好转2例.有效率100%.随访6个月、1年复发2例,4例,复发率分别为6.6%、13.3%.结论 医用臭氧治疗膝骨性关节炎的临床效果明显,且复发率低,臭氧治疗是治疗老年退行性膝关节炎有效方法,值得临床推广应用.

10. 期刊论文 [田明 电针配合医用臭氧介入术治疗膝骨关节炎60例 -上海针灸杂志2008, 27\(10\)](#)

近年来,我院采用电针配合医用臭氧介入术治疗膝骨关节炎60例,现报道如下.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz201001014.aspx
授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: c1de0a52-e856-41e2-b3cc-9de900c036ac

下载时间: 2010年9月6日