

with porous D, L-poly lactide. Otolaryngol Head Neck Surg, 1995, 112: 707-713.

[19] Hirvensalo E, Bostman O, Tormala P, et al. Chevron osteotomy fixed with absorbable polyglycolide pins. J Foot Ankle, 1991, 11: 212-218.

[20] Barber FA, Elrod BF, McGuire DA, et al. Preliminary results of an absorbable interference screw. Arthroscopy, 1995, 11: 537-548.

[21] Stahelin AC, Weiler A, Rufenacht H, et al. Clinical degradation and biocompatibility of different bioabsorbable interference screws: A report of six cases. Arthroscopy, 1997, 13: 238-244.

[22] Ishaug Riley SL, Crane Kruger GM, Yaszemski MJ, et al. Three dimensional culture of rat calvarial osteoblasts in porous biodegradable polymers. Biomaterials, 1998, 19(15): 1405-1412.

(收稿: 2000 04 24 修回: 2000 06 26 编辑: 李为农)

痛风性关节炎的分子生物学基础

张治宇¹ 方策² 王秀华² 于洪新³ 刘元禄⁴

(1. 辽宁中医学院研究生部, 辽宁 沈阳 110032; 2. 抚顺中医学院, 辽宁 抚顺; 3. 金州中医院, 辽宁 大连; 4. 辽宁中医学院, 辽宁 沈阳)

近年来国内外许多学者发现体内尿酸钠(MSU)晶体作用于血小板、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、T 细胞、滑膜细胞, 释放多种炎症介质, 如: C_{5a}、微血管增渗酶、组织胺、前列腺素、血小板活化因子和炎性细胞因子, 并且表明多种细胞因子通过自分泌和旁分泌来影响痛风性关节炎的发生^[1,2]。目前越来越多的证据显示痛风性关节炎的核心是中性粒细胞(PMN)介导的炎症^[3], 在正常情况下组织中少见 PMN, 而增强的中性粒细胞内皮细胞黏连是急性痛风产生的本质^[3,4]。一般循环中 PMN 呈非活化状态, 而组织中 PMN 较循环中 PMN 重要^[5-7]。激活因子通过与 PMN 细胞膜表面相应受体结合, 把信号传递给 GTP 结合蛋白, 特异性磷脂酶 C 激活磷脂酰肌醇, 并在此酶作用下产生一系列代谢产物, 激活蛋白激酶 C, 引起细胞内 Ca 浓度升高, 从而激活 PMN^[5,8]。激活因子包括细菌、内毒素、免疫复合物、补体、氧自由基、白介素类。有报道 E 选择素等黏附分子也有激活 PMN 的作用^[9]。激活的 PMN 在趋化因子作用下与血管内皮细胞(VEC)黏附并进入组织中, 这些趋化因子主要包括 C_{5a}、C_{3a}、LPS 及新近发现的一些小分子蛋白超基因家族趋化因子, 如 IL-8 等^[8,10]。而 PMN 黏附, 穿越 VEC 向炎症部位的游走是急性炎症损伤过程的重要特征, 其分子生物学基础在于 PMN 与 VEC 表面黏附分子的相互作用^[10]。

1 炎性细胞因子

近年来人们研究发现 IL-1、IL-8、TNF-α 等在痛风性关节炎的免疫及病理过程中, 发挥重要作用^[11-15]。

1.1 白细胞介素 8 (interleukin 8 IL-8) IL-8 由 KÖNIG 于 1986 年首先发现, 人 IL-8 有四种分子形式, 基因定位于第 4 号染色体上。主要由单核巨噬细胞、中性粒细胞等产生^[10], 此外嗜酸性粒细胞、T 细胞、内皮细胞、上皮细胞及成纤维细胞也产生 IL-8。其生物学活性主要是趋化中性粒细胞(PMN)、嗜酸(碱)性粒细胞、淋巴细胞等到炎症局部引起炎症或变态反应。另外, IL-8 还能激活 PMN、嗜碱性粒细胞, 扩张血管, 促进血管增生及粒细胞增生, 是一个有效的 PMN 激活和趋化因子^[8,10]。

Matsukawa 等证明 MSU 可诱导 IL-8 mRNA 的高表达, 2h 达到第一次高峰, 12h 达到第二次高峰, IL-8 第一次高峰来自

被 MSU 刺激的滑膜内皮细胞, IL-8 第二次高峰来源于炎性浸润的 PMN。考虑其第二次高峰是由于 IL-8 激活并趋化 PMN 的募集而释放 IL-8。且 IL-8 的表达与 MSU 呈依赖性关系, 提示 IL-8 与痛风性关节炎急性发作相关^[16,17]。Nishimura 等^[13]认为 IL-8 在急性痛风性关节炎的致病过程中起到很重要作用。Hachica M, Matsukawa 等通过大量实验研究认为 MSU 晶体刺激外周血中单核细胞和中性粒细胞, 导致 IL-8 的释放并持续稳定升高到非正常水平, 并认为 IL-8 是中性粒细胞介导的关节滑膜炎的起始^[17,18]。Fujiiwara, Jaeschke 等^[10,18]认为对于局部组织炎症反应而言 IL-8 起很重要作用是因 IL-8 不能被血清灭活, 故能在局部累积并持续发挥效应。

1.2 白细胞介素 1 (interleukin 1 IL-1) IL-1 是 GERY 于 1972 年首先发现, IL-1 有两种类型: IL-1α 及 IL-1β, IL-1 基因定位于第二号染色体上, 主要由单核巨噬细胞产生, 内皮细胞、成纤维细胞、T 细胞和 B 淋巴细胞, 中性粒细胞也可产生 IL-1^[8], 并且多存在血及组织液中。IL-1 的生物学活性为: ①诱导血管内皮细胞表达细胞膜黏附分子。②活化巨嗜细胞、粒细胞, 增强其活性。③刺激单核巨嗜细胞等合成 IL-1、IL-6、IL-8 及 TNFα。④增强 T、B 细胞对抗原和丝裂原刺激反应。⑤致炎症反应^[14,19]。

Matsukawa 等在急性痛风性关节炎的动物实验模型中都检测出了 IL-1 mRNA 的高表达, IL-1 的活性及含量均较其他时期明显增高: 2h(0.28±0.03ng/joint, n=20), 2~4h 开始减少, 9h 再次升高达(0.23±0.02ng/joint, n=18), 并认为浸润的 PMN 等细胞是 IL-1 的主要来源并在炎症反应的初始阶段介导了炎症的发生^[17]。Chapman 等证实 MSU 晶体刺激血液中单核细胞和关节滑液中单核细胞及吞噬细胞引起 IL-1 的大量释放, 并认为 IL-1 是急性痛风性关节炎的一个炎性介质^[20]。Pugin 等也通过大量实验认为 MSU 是单核细胞产生 IL-1 的潜在刺激物, 认为其产生完全是由于 MSU 刺激被单核细胞介导的内皮细胞所致, 并引起急性炎症反应^[21]。Di Giovine^[22]认为 IL-1 是痛风性关节炎的一个重要炎症介质, 不论在急性和慢性痛风性关节炎中都起到重要作用。

1.3 肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor TNF) TNF 是

CARSWELL 和 OLDY 于 1975 年首次发现, TNF 有两种形式: TNF α , TNF β , 人 TNF α 主要由单核巨噬细胞产生, 活化的 TH 细胞亦可产生。其生物学活性与 IL-1 非常相似: ①可激活磷脂酶 A₂, 促进花生四烯酸分解代谢产生血栓素、白三烯和前列腺素类等物质。②增加 PMN 的吞噬活性, 合成和释放 PAF、IL-1、IL-6、IL-8 等, 并进一步增加 PMN 和 VEC 的黏附^[23]。③直接作用于 VEC, 抑制 VEC 抗凝血功能, 促进血栓形成。④改变 VEC 细胞骨架, 破坏 VEC 完整性, 导致毛细血管通透性增强。PMN 合成和释放 TNF α , 后者又反过来促进 PMN 聚集, 并激活 PMN 产生多种炎性介质, 它们相互作用, 相互影响, 加重组织的损伤和炎症^[23]。

Matsukawa 等通过大量实验发现, 在 MSU 导致痛风性关节炎的实验模型中检测出 TNF α mRNA 的高表达 (2.4 \pm 0.5 ng/joint, n = 20), 并认为 MSU 可直接刺激滑液中单核细胞导致 TNF α 的产生, 并且 TNF α 对 IL-1 产生起重要作用, 考虑是由于 TNF α 增强 PMN 的活性而致使 IL-1 的释放, 并指出 TNF α 在结晶沉积病中发挥重要作用^[12, 13, 17]。Chapman 在 MSU 晶体诱发的痛风性关节炎中通过阻断 TNF α 的产生则非常明显地抑制 E 选择素的表达和 PMN 的募集, 并指出 TNF α 在痛风性关节炎中有极重要的作用, 抗 TNF α 能明显抑制内皮细胞的激活和 PMN 在体内的募集, 从而抑制炎症的发生^[22]。Miguelz 等在研究 BN50727 和 BN50548 两种新分子在急性痛风性关节炎中的抗炎作用中, 用这两者治疗的兔子同未经治疗的兔子比较, TNF α 和 IL-6 的水平明显降低, 认为两种分子的抗炎作用应归于减少了 TNF α 和 IL-6 的含量^[24], 从而提示 TNF α 和 IL-6 在痛风性关节炎的发生、发展中起重要作用。

2 血小板活化因子 (PAF)

在急性痛风性关节炎的动物实验模型中证实 PAF 受体拮抗剂有明显抗炎作用, 并认为 PAF 也参与了急性痛风性关节炎的发生、发展^[7]。一般认为通过激活磷脂酶 A₂ 和 PAF 乙酰转移酶, PMN 产生并释放 PAF, PAF 一方面直接作用于血管壁, 使内皮细胞连接松散, 缝隙加大, 血管通透性增加; 另一方面还可诱导 PMN 呼吸爆发和脱颗粒以及血小板聚集。此外 PAF 还能诱导 PMN 表面 CD11b/CD18 表达增加, 下调 E 选择素表达水平, 从而有利于 PMN 进入组织中^[25]。

3 其它

3.1 补体 C_{5a}

MSU 晶体可刺激体内一些细胞分泌 C_{5a}^[1, 2, 12], 但目前 C_{5a} 在痛风性关节炎中如何发挥作用研究较少, Fujiwara 等^[10]认为 C_{5a} 对局部炎症而言, 虽能趋化和激活 PMN, 但因其被血清快速灭活而作用短暂。

3.2 转移生长因子 1 (TGF-1)

Liote 等通过动物实验研究证实, 在 MSU 晶体诱发痛风性关节炎 6h 后注入人重组 (TGF-1) 能明显减少白细胞计数 (大于 90%), 而抗 (TGF-1) 抗体则明显逆转了 (TGF-1) 的抗炎影响, 并考虑 (TGF-1) 在痛风性关节炎的发生、发展过程中起到重要作用^[25]。近来研究显示 (TGF-1) 有重要的抗炎作用, 它通过减少滑液中 IL-1^[26, 27] 和其受体^[28] 并增加滑液中的受体拮抗剂 IL-1Ra 的水平来起作用^[28]。

参考文献

- [1] Terkeltaub R. Pathogenesis and treatment of crystal induced inflammation. In: Mccarty DJ, Koopman WJ. Arthritis and allied conditions. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 1819-1833.
- [2] Weinberger A. Gout, uric acid metabolism and crystal induced inflammation. Curr Pin Rheumatol, 1995, 7: 359-363.
- [3] Terkeltaub R, Baird S, Sears P, et al. The murine homolog of the interleukin 8 receptor cxcr2 is essential for the occurrence of neutrophilic inflammation in air pouch model of acute urate crystal induced gouty synovitis. Arthritis Rheum, 1998, 41(5): 900-909.
- [4] Terkeltaub R. Pathogenesis and treatment of crystal induced inflammation. In: Koopman WJ. Arthritis and allied conditions: a textbook rheumatology. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996. 2085-2102.
- [5] Hansbroughn JF, Wikstrom T, Braide M, et al. Neutrophil activation and tissue neutrophil sequestration in a rat model of the thermal injury. J surg Res, 1996, 61(1): 17-22.
- [6] Chosay JG, Essan NA, Dunn CJ, et al. Neutrophil margination and extravasation in sinusoids and venules of liver during endotoxin induced injury. Am J Physiol, 1997, 272(5pt 1): G1195-1200.
- [7] Berends C. Inhibition of PAF induced expression of CD11b and shedding of L-selectin on human neutrophils and eosinophils by the type I selective PDE inhibitor, rolipram. J Eur Respir, 1997, 10(5): 1000-1007.
- [8] Dereviauko A, Damico R, Sinms H. Polymorphonuclear Leucocyte (PMN)-derived inflammatory cytokines regulation by oxygen tension and gastric epithelial cells: Effect associated with the impairment of gastric epithelial barrier function. Dig Dis Sci, 1997, 42(6): 1210-1215.
- [9] Araki M. The role of E-selectin for neutrophil activation and tumor metastasis in vivo. Leukemia, 1997, 11(suppl 3): 209-212.
- [10] Fujiwara Y, Arakawa T, Fukuda T, et al. Interleukin 8 stimulates leukocyte migration across a monolayer of cultured rabbit NF- α , IL-1 β , IL-8, and IL-1ra in Monosodium Urate Crystal induced rabbit arthritis. Lab Invest, 1998, 78(5): 559-569.
- [11] Tang WW, Yi ES, Remick DG, et al. Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. IX. contribution of CD11a/ICAM-1 to neutrophil emigration. AM J physiol, 1995, 269(5pt 1): L653-659.
- [12] Baggiolini M, Dewald B, Mosev B. IL-8 and related chemotactic cytokines CXC and Chemokines. Adv Immunol, 1994, 55: 97-179.
- [13] Nishimura A, Akahoshi T, Takahashi M, et al. Attenuation of monosodium urate crystal induced arthritis in rabbits by neutralizing antibody against IL-8. J Leukoc Biol, 1997, 62: 441-449.
- [14] Dinarello CA. IL-1 and IL-1 antagonists. Blood, 1991, 77: 1627-1652.
- [15] Wahl SM, Allen JB, Wong HL, et al. Antagonistic and agonistic effects of transforming growth factor β and IL-1 in rheumatoid synovium. J Immunol, 1990, 45: 2514-2519.
- [16] Hachica M, Naccache PH, Mccollsr. Inflammatory microcrystals differentially regulate the secretion of macrophage inflammatory protein and IL-8 by human neutrophils: A possible mechanism of neutrophil recruitment to sites of inflammation in synovitis. J Exp Med, 1995, 182: 2019-2025.
- [17] Matsukawa A, Yoshimura T, Maeda T, et al. Neutrophil accumulation and activation by homologous IL-8 in rabbits: IL-8 induced destruction of cartilage and produced of IL-1 and IL-1 Ra in vivo. J Immunol, 1995, 154: 5418-5424.
- [18] Jaeschke H, J Leukoc. Mechanisms of neutrophil induced parenchyma

mal cell injury. Biol, 1997, 61(6): 647-653.

[19] Dinarello CA. Biologic basis for IL-1 in disease. Blood, 1996, 87: 2095-2147.

[20] Chapman PT, Yarwood H, Harrison AA, et al. Endothelial activation in monosodium urate mono hydrate crystal induced inflammation in vivo and vitro studies on the roles of TNF β and IL-1. Arthritis Rheum, 1997, 40(5): 955-965.

[21] Pugin J, Ulevitch RJ, Tobias PS. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta mediate human endothelial cell activation in blood at low endotoxin concentrations. J Inflamm, 1995, 45(1): 49-55.

[22] Di Giovine FS, Malawista SE, Nuki G, et al. Interleukin 1 (IL-1) as a mediator of crystal arthritis: Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal induced IL-1. J Immunol, 1987, 138: 3213-3218.

[23] Xing Z, Kirpalaut H, Torry D, et al. Polymorphonuclear leukocytes as a significant source of tumor necrosis factor-alpha in endotoxin challenged lung tissue. Am J Pathol, 1993, 143(4): 1009-1016.

[24] Miguez R, Palacios I, Navarro F, et al. Anti-inflammatory effect of

a PAF receptor antagonist and a new molecule with antiproteinase activity in an experimental model of acute urate crystal arthritis. J lipid Mediat Cell Signal, 1996, 13: 35-49.

[25] Liote F, Prudhommeaux F, Schiltz C, et al. Inhibition and prevention of monosodium urate monohydrate crystal induced acute inflammation in vivo by transforming growth factor 1. Arthritis Rheum, 1996, 39(7): 1192-1198.

[26] Redini F, Mauviel A, Pronost S, et al. Transforming growth factor B exerts opposite effects form IL-1 on cultured rabbit articular chondrocytes through reduction of IL-1 receptor expression. Arthritis Rheum, 1993, 36: 44-50.

[27] Wahl SM, Cost GL, Corcoran M, et al. Transforming growth factor- β mediates IL-1 dependent induction of IL-1 receptor antagonist. J Immunol, 1993, 150: 3553-3560.

[28] Turner M, Chantry D, Katsikis P, et al. Induction of IL-1 receptor antagonist protein by transforming growth factor- β . Eur J Immunol, 1991, 21: 1635-1639.

(收稿: 1999 08 05 修回: 2000 03 20 编辑: 李为农)

• 短篇报道 •

创伤性“漂浮膝”损伤 18 例治疗

齐志亭 刘斌 陈丹

(东营市胜利油田中心医院, 山东 东营 257034)

笔者 1992 年 2 月至 1997 年 4 月收治 18 例“漂浮膝”, 现报告如下。

1 临床资料

本组男 13 例, 女 5 例; 年龄 10~44 岁。左侧 8 例, 右侧 10 例。18 例均为车祸伤。开放性骨折中, 股骨骨折 6 例, 胫骨骨折 13 例。闭合性骨折中, 股骨 12 例, 胫骨 5 例。其中, 股骨多段骨折 1 例, 胫骨多段骨折 3 例。合并伤: 创伤性休克 11 例, 颅脑损伤 5 例, 颌面伤 7 例, 脾破裂 1 例, 股动脉损伤 2 例, 动脉损伤 1 例。除“漂浮膝”损伤以外, 12 例伴有其它部位的骨折: 同侧肱骨干、足部多根跖骨骨折 1 例, 同侧跟骨骨折 1 例, 同侧内踝骨折 2 例, 同侧尺桡骨骨折 2 例, 同侧髌骨骨折 1 例, 对侧锁骨骨折 2 例, 对侧胫腓骨骨折 3 例。

2 治疗方法

遵照先抢救生命后处理肢体损伤的原则, 把休克或重要脏器合并伤的处理放在首位。股骨干骨折行切开复位: 梅

花针内固定 13 例, 其中加钢丝捆绑 2 例, 16 例急诊手术。2 例因病情危重先行股骨髁上牵引, 辅以小夹板外固定, 病情稳定分别于伤后 10d、12d 行内固定术。胫骨干骨折的治疗: 本组手术 9 例, 非手术治疗 9 例, 行切开复位, Ender 氏钉内固定 5 例, 钢板内固定 3 例, 单纯螺丝钉内固定 1 例, 跟骨牵引辅以小夹板外固定 2 例, 石膏托外固定 7 例。

合并症: 1 例股骨干骨折伴有股动脉损伤的病人, 行自体大隐静脉桥接、股动脉修复术后 2d 发生急性肾功能衰竭, 伤侧小腿肌肉坏死, 被迫截肢; 另外 1 例股动脉损伤的病人早期因受伤肢体远端血运差, 皮温低, 色苍白, 误以为休克所致, 待发现行股动脉修复术后因损伤远端肌肉组织缺血时间超过 8h 而发生坏死, 亦被迫截肢。2 例骨髓炎, 内固定物取除术后经换药而愈。1 例胫骨骨折畸形愈合再次行手术矫形。

3 结果

本组病例随访 10 个月至 5 年, 平均 2 年 7 个月, 骨折全部愈合, 按 Karlstromerud 标准评定疗效, 优 11 例, 良 4 例, 可 1 例, 差 2 例, 优良率 83.2%。

4 讨论

由于同侧肢体多发骨折, 往往伴有面部严重的软组织、血管及神经损伤, 同时合并休克时, 受伤肢体远端血运差, 皮温低, 对判定有无血管损伤增加了困难, 对可疑有血管损伤者应探查血管, 以免误诊。本组病例中有 1 例误诊, 发现后行股动脉修复术, 但因肌肉组织缺血时间长而坏死, 被迫截肢。

若病情允许, 早期行双骨干的内固定, 对于日后恢复关节功能, 减少住院时间是有益的。但病情重, 有多处合并伤, 条件不允许, 应采用一处骨折内固定或暂予石膏固定或跟骨牵引, 积极创造条件, 争取 2 周内完成骨折的固定。“漂浮膝”损伤的病人, 因病情重, 手术宜简不宜繁, 尽量缩短手术时间, 减少出血。

(编辑: 连智华)