

肝细胞生长因子对膝关节软骨影响的 临床意义

陈百成¹ 张静¹ 葛莉¹ 苏莉²

(1. 河北省骨科研究所, 河北 石家庄 050051; 2. 石家庄市第二医院, 河北 石家庄)

【摘要】 目的 研究前列腺素 E₂ (PGE₂) 参与关节软骨退变的进程机理, 以及肝细胞生长因子 (HGF) 对膝关节软骨损伤修复的作用机理。方法 对符合临床诊断标准的 30 个膝关节, 分别给予膝关节腔注射肝细胞生长因子, 每天 1 次, 每次 2ml, 观察 PGE₂、尿中 I 型胶原 (crosslaps)、碱性磷酸酶 (AKP) 以及临床症状的改善程度, 并做了给药 6 周后与给药前的对比研究。结果 给药 6 周后 crosslaps 和 PGE₂ 与给药前比较均明显降低 ($P < 0.01$, $P < 0.001$)。给药 6 周后临床症状均有不同程度的改善。结论 PGE₂ 参与了软骨损伤的某些阶段, 肝细胞生长因子对膝关节软骨的修复有促进作用。

【关键词】 软骨, 关节 膝关节 前列腺素 E 类

Clinical effect of hepatocyte growth factor on articular cartilage of the knee CHEN Bai cheng, ZHANG Jing, GE Li, et al. Institute of Orthopaedics and Traumatology of Hebei (Hebei Shijiazhuang, 050051)

【Abstract】 Objective To explore the mechanism of prostaglandins E₂ (PGE₂) affecting cartilage degeneration stage and the effect of hepatocyte growth factor (HGF) on the repair of injured articular cartilage of the knee. **Methods** HGF (2 ml, once daily) were injected into 30 knee joints which met to clinical diagnostic standard of osteoarthritis. The PGE₂, crosslaps, AKP and the improvement of clinical symptom were investigated. **Results** After 6 weeks, the contents of PGE₂ and crosslaps decreased notably compared with that of before the treatment ($P < 0.01$, $P < 0.001$), meanwhile the clinical symptoms were also improved to different extents. **Conclusion** PGE₂ had involvements in certain stages of articular cartilage damage. HGF had a promotion effect on the repair process of cartilage.

【Key Words】 Cartilage, articular Knee joint Prostaglandins E

骨性关节炎主要病理改变是软骨退变、软骨细胞凋亡, 从而使关节软骨逐渐碎裂、脱落、软骨下骨质裸露, 内在因素造成软骨缺损, 临床上以关节疼痛、活动受限、有摩擦感、关节液渗出和关节畸形为特点的综合症候群, 从而引起软骨细胞的代谢紊乱。本研究在膝关节腔内注入肝细胞生长因子 (Hepatocyte Growth Factor HGF), 并在给药前后检测滑液中前列腺素 E₂ (PGE₂) 及尿中的 I 型胶原 (crosslaps) 的含量。进行对比观察, 旨在进一步探讨细胞因子参与关节软骨退变的进程机理及肝细胞生长因子对软骨修复的作用机理。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本组患者 30 例, 女性 23 例, 男性 7 例, 年龄 45~65 岁, 平均 57.5 岁, 左膝骨关节炎 (以下简称 OA) 18 例, 右膝 OA 12 例。

1.2 滑液标本 分别于患膝关节注药前抽取每一患者关节滑液 2~5ml, 2000r/min, 离心 10 分钟, 取上清液置 1ml 离心管分装, -20℃ 冷藏待测, 分别于注药后第 4 周、第 6 周用上述同样方法取关节滑液待测。检测关节滑液中的 PGE₂ 含量, 进行给药前后的对比观察。

1.3 生化标本 符合临床纳入标准的全部患者注药前抽取全血 3ml, 2000r/min, 离心 10 分钟, 取上清液 1ml, 置 -20℃ 冷藏, 再于给药 6 周后用上述方法, 留取标本观察给药前后血 AKP 浓度的变化情况。再注药前留取随意尿液 2ml, -20℃ 冷藏, 于注药后 6 周留取尿液, 对尿中的 crosslaps 进行给药前后的对比观察。

1.4 诊断标准^[1] 根据美国风湿病协会推荐的临床标准: ① 1 个月里大多数日子膝痛; ② 关节活动时

响声; ③晨僵 ≤30 分钟; ④年龄 ≥38 岁; ⑤膝关节骨性肿胀伴弹响; ⑥膝关节骨性肿胀不伴弹响, 最少存在 ①②③④或①②③⑤或①⑥即可诊断 OA。

1.5 影像学检查 X 线表现: ①关节边缘或韧带附着点(如胫骨棘)骨赘形成; ②关节周围小骨刺; ③关节间隙狭窄伴软骨下骨硬化; ④软骨下骨板内有硬化的囊变。根据 X 线表现分 5 级。0 级: 正常; 1 级: 可疑关节间隙狭窄和可能唇状增生; 2 级: 肯定骨赘和可能关节间隙狭窄; 3 级: 中度多发性骨赘, 肯定关节间隙狭窄、硬化和可能骨端变形; 4 级: 大骨赘, 明显关节间隙变窄, 严重硬化和肯定骨端变形^[1]。

1.6 关节注药方法及标本测定方法 患膝关节腔内注射 2ml 肝细胞生长因子, 1 天 1 次, 每次 2ml, 由广州空军生物制品厂研制。分别于注药后 4 周、6 周检测滑液中的 PGE₂, 并进行给药前后的对比观察, PGE₂ 放免试剂盒由苏州医学院提供。血 AKP 试剂盒由华西医科大学生化教研室提供, 尿 Crosslaps 采用丹表 Osteometer A/S 的 EIISA 试剂盒。在关节腔内注射肝细胞生长因子 6 周后, 检测血清中 AKP 及尿中 Crosslaps 的浓度, 并进行给药前后对比观察。

1.7 统计学处理 计量资料采用配对 t 检验; 计数资料采用 X² 检验。

2 治疗结果

2.1 关于滑液 PGE₂ 的浓度变化(见表 1)

表 1 骨关节炎滑液 PGE₂ 浓度变化 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	PGE ₂ 含量(vl/ mmol)		
		0 周	4 周	6 周
疗前	30	173.08 ± 3.99	—	—
疗后	30	173.08 ± 3.99	159.68 ± 6.84	123.62 ± 2.83*

* P < 0.01

患膝关节腔内注射肝细胞生长因子 4 周后, 与治疗前比较 PGE₂ 浓度无变化(P > 0.05), 给药 6 周后尿 PGE₂ 与给药前比较明显降低, 具有统计学意义(P < 0.01)。

2.2 血 AKP 及尿 Crosslaps 的变化情况(见表 2)

表 2 血尿生化比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	例数	尿 Crosslaps(μg/ mmol)	血 AKP(μg/ mmol)
疗前	30	520.69 ± 110.3	112.5 ± 25.6
疗后	30	279.6 ± 79	117.3 ± 29.8

给药 6 周后尿 Crosslaps 与给药前比较明显降低(P < 0.001), 给药 6 周后的血清 AKP 与给药前比较无变化(P > 0.05)。

2.3 临床症状及体征的改变(见表 3)

表 3 疼痛的改善程度 (例数%)

症状	完全缓解	50% 缓解	< 50% 缓解	无效
休息时痛	19(63%)	8(27%)	2(7%)	1(3%)
日常活动时痛	12(40%)	9(30%)	8(27%)	1(3%)
夜间疼痛	6(20%)	3(10%)	9(30%)	12(40%)
关节肿胀弹响	21(70%)	5(17%)	1(3%)	3(10%)

从表 3 可以看出, 肝细胞生长因子修复关节软骨的同时, 还可以改善临床症状, 对关节肿胀伴弹响的完全缓解率占 70%; 休息时痛的完全缓解率占 63%; 日常活动时痛的完全缓解率占 40%; 夜间休息时痛, 主要是骨内压增高而致, 其完全缓解率略差, 占 20%。

3 讨论

许多基础研究证明 HGF 不但能刺激肝细胞的生长与增殖, 而且在软骨细胞中表达 HGF 受体, 该物质能够刺激软骨细胞的迁移、增殖和合成蛋白多糖, 在生理和病理过程中调控软骨生长^[2]。本文前期动物实验表明, 肝细胞生长因子对膝关节软骨缺损的修复与对照组比较有促进生长愈合作用。众多研究指出细胞因子在关节软骨的代谢过程中起到重要作用, 有的细胞因子降解软骨细胞, 有的细胞因子促进软骨细胞合成。

软骨组织的细胞通过自分泌和旁分泌方式产生一些局部的细胞因子, 这些细胞因子的存在, 打破了“骨吸收-骨形成”偶联的动态平衡, 引起关节软骨的破坏^[3], 所以细胞因子对软骨代谢起到了一定影响。而肝细胞生长因子作为一种多功能因子, 它不仅能促进上皮细胞增殖、运动和分化, 而且在软骨代谢中起着重要作用, 这已在动物实验中得到证实。HGF 是本世纪 60、70 年代发现的一种能够刺激肝细胞增殖的物质。以后的研究表明, 除了对肝细胞作用之外, HGF 还能作用于上皮细胞、血管内皮细胞、造血细胞等多种细胞, 是一种调节多种细胞生长、运动和形态发生的多功能因子^[1]。本文前期的动物实验已证明 HGF 对膝关节软骨创伤性缺损有修复作用。

骨性关节炎(OA)病变的核心环节是软骨损伤, 软骨内胶原单纤维支架分离, 破坏软骨承受应力的能力下降, 同时又导致软骨下骨因承受应力过多而发生微型骨折, 这种微型骨折是构成疼痛原因之一。关节软骨的退变及变性软骨细胞的产物, 可促进滑膜细胞的增殖功能, 使关节滑液出现异常蛋白分子, 其中包括细胞因子, 这已在该实验中得到证实。关节液中 PGE₂ 的含量明显增多, PGE₂ 增多使关节内 HA 粘弹性下降, 滑膜和滑膜下疼痛感受器和感觉神经的兴奋性上升, 这是导致疼痛

的原因之一。局部产生大量的细胞因子,进而刺激滑膜细胞增殖^[4],使关节力学特征因滑膜纤维化(甚至瘢痕化)而改变,关节软骨细胞生理环境进一步向非生理环境转化,既往的动物实验表明,单一的急性滑膜炎并不能诱发 OA,只有对滑膜炎性病变的关节施加可致关节不稳定性因素,才能导致 OA 的发生,OA 中因脱落关节软骨碎片等异物的刺激,进一步加重滑膜的炎症,这是产生疼痛的原因之三。

以上这些疼痛的始动因素,均是由于关节软骨的退变,变性的软骨细胞产生的分泌物介导的 PGE₂ 增多,而 PGE₂ 又是 IL-1 所启动,IL-1 能够刺激软骨细胞或成纤维细胞生成大量 PGE₂,破坏软骨基质,进一步降解软骨,如此周而复始,造成恶性循环,最终形成软骨代谢紊乱。PGE₂ 又可刺激 I 型胶原合成增多,增多的 I 型胶原大量释放入尿中排出体外,在该实验中均得到了证实,在患膝关节滑液中的 PGE₂ 大量增多,尿中的 I 型胶原(Crosslaps)含量明

显下降,提示我们肝细胞生长因子可以作为关节软骨的内源性修复剂,随着软骨的修复,临床症状均得到不同程度的改善,尤其是在减轻疼痛方面。所以细胞因子参与了软骨损伤的某些阶段,通过本实验证实肝细胞生长因子在修复关节软骨缺损过程中发挥了明显的作用,可列为临床治疗 OA、促进软骨损伤修复中一种有前途的推荐药品。

参考文献

- [1] 马骊,王小宁,郭亚举,等.肝细胞生长因子的基础和临床研究进展.中华生物制品学杂志,1996,9(3):139.
- [2] Takebagshi T, Iwamoto M, Jikko A, et al. Hepatocyte growth factor modulates cell motility proliferation and proteoglycan synthesis of chondrocytes. J Cell Biol, 1995, 129(5): 1411.
- [3] Pelletier JP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a research and clinical perspective international congress and symposium scies No 208. London: Royal Society of Medicine Press, 1994. 1033-1038.
- [4] Citter BD, Labus JM, Lees SL, et al. Characteristics of human synovial fibroblast activation by IL-1B and PGE₂. Immunology, 1989, 66(9): 196-200.

(收稿:1999-11-17 编辑:李为农)

•手法介绍•

痛点远端穴位交替按压治疗踝关节扭伤

许芹 刘文祥

(解放军一五五医院,河南 开封 475003)

作者自 1995 年 12 月至 1997 年 12 月,用痛点远端穴位交替按压通经法为主,局部理筋为辅治疗踝关节扭伤 35 例,疗效满意,现报告如下。

1 临床资料

本组 35 例中男 25 例,女 10 例;年龄 8~56 岁。均为急性扭伤,行走扭伤 12 例,骑车扭伤 8 例,运动扭伤 15 例。临床表现:踝关节局部肿胀、压痛、活动受限,经 X 线检查均排除踝关节骨折、脱位。

2 治疗方法

2.1 取穴 太冲、阴包(肝经),涌泉、复溜(肾经),太白、血海(脾经),使溪、阳陵泉(胆经),通谷、委中(膀胱经),内庭、足三里(胃经)。

2.2 操作方法 患者仰卧或俯卧,术者立于患侧,每次选取一组穴位,用双手拇指指腹各按一次,成 60°角向顺经方向发力;一指自皮部缓缓发力至骨部;另一指同时自骨部缓缓松开至皮部,如此反复持续按压约 5 分钟。再依次按压其它五组穴位,以顺经传导产生酸麻热胀感为适宜度。1 个疗程 3 次,巩固治疗 1~2 个疗程。

3 治疗结果

3.1 疗效标准 治愈:踝关节周围肿胀消失,背伸跖屈功能恢复正常,不遗留任何后遗症;显效:踝关节周围肿胀基本消

失,背伸跖屈功能基本恢复正常,走路久后感觉踝关节疼痛;好转:踝关节周围肿胀减轻,背伸跖屈功能有所改善,走路时踝关节疼痛;无效:关节周围肿痛和背伸跖屈功能较初无改变。

3.2 治疗结果 治愈 28 例,显效 4 例,好转 2 例,无效 1 例。

4 讨论

踝关节扭伤多由于跑步、跳跃、行走时突然踏在不平的地面上或下楼梯时,因足部受力不稳,突然发生过度内翻或外翻至踝外或踝内侧副韧带受到强大的扭转牵张力作用而损伤。按压手法有活血祛瘀、舒筋活络、理气止痛的作用。踝关节扭伤病患者的手法治疗一般采用局部痛点按摩、理筋整复手法。手法治疗的目的是使损伤的踝关节错缝得以恢复,嵌入关节内的滑膜及韧带等软组织加以解脱,并使部分断裂的韧带理顺续接。但在踝关节扭伤的急性期采用上述手法,治疗后往往会加重局部充血水肿,疗效不佳。作者采用痛点远端穴位交替按压通经法治疗踝关节扭伤,在踝关节扭伤急性期也可进行,不会加重局部充血、水肿,施术后由于经络通畅,可加速局部充血、水肿消散,缩短恢复期。中医认为,通则不痛,痛则不通。本组病人经作者痛点远端穴位交替按压通经手法治疗后,踝关节扭伤局部瘀血、水肿消散,疼痛消失,符合中医经络学说。

(编辑:连智华)