

· 临床研究 ·

瘀血阻滞型膝骨性关节炎与其关节镜下病理改变及细胞因子相关性

修忠标¹, 陈文通², 孙克民³

(1. 福建中医学院附属人民医院骨伤科, 福建 福州 350004; 2. 福建中医学院骨伤系; 3. 深圳平乐骨伤科医院关节科)

【摘要】目的:探讨瘀血阻滞型膝骨性关节炎与细胞因子及关节镜下病理改变之间的相关性, 为中医临床诊治提供客观量化指标。**方法:**2009 年 2 月至 2010 年 3 月膝骨性关节炎住院患者 90 例, 男 17 例, 女 73 例; 年龄 40~70 岁, 平均 57.2 岁; 病程 1 个月~10 年, 平均 3.4 年; 左膝 31 例, 右膝 59 例。对纳入病例行中医辨证, 选择瘀血阻滞型患者, 术前均有膝关节固定刺痛、晨僵, 大部分有交锁现象, 均无关节肿胀。术前采集关节液, ELISA 法测定细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的含量, 同时在关节镜下观察关节内病理改变。综合以上资料探讨瘀血阻滞型膝骨性关节炎病变程度, 同时对不同类型关节镜下病理改变与细胞因子水平进行相关性分析。**结果:**关节液 IL-1 β 和 TGF- β 1 水平分别为(28.18 \pm 5.57) pg/ml 和(51.69 \pm 6.56) pg/ml。Ⅲ~Ⅳ度软骨退变组 IL-1 β 水平为(30.65 \pm 3.48) pg/ml, 高于 I~Ⅱ度软骨退变组的(20.55 \pm 3.50) pg/ml; I~Ⅱ度软骨退变组 TGF- β 1 水平为(58.18 \pm 3.98) pg/ml, 高于Ⅲ~Ⅳ度软骨退变组的(49.59 \pm 5.83) pg/ml, 差异有统计学意义($P < 0.01$); IL-1 β 与软骨退变呈正相关, $r = 0.744$, TGF- β 1 与软骨退变呈负相关, $r = -0.563$ 。Ⅱ~Ⅲ度滑膜增生组 IL-1 β 水平为(33.48 \pm 2.95) pg/ml, 高于 I 度滑膜增生组的(25.40 \pm 4.50) pg/ml, 差异有统计学意义($P < 0.01$); IL-1 β 与滑膜增生呈正相关, $r = 0.801$ 。I 级骨赘增生组 IL-1 β 水平为(34.18 \pm 2.69) pg/ml, 高于 0 级骨赘增生组的(25.74 \pm 4.48) pg/ml; 0 级骨赘增生组 TGF- β 1 水平为(53.11 \pm 6.78) pg/ml, 高于 I 级骨赘增生组的(48.21 \pm 4.47) pg/ml, 差异有统计学意义($P < 0.01$); IL-1 β 与骨赘增生呈正相关, $r = 0.762$; TGF- β 1 与骨赘增生呈负相关, $r = -0.340$ 。**结论:**瘀血阻滞型膝骨性关节炎患者存在关节软骨退变、滑膜增生等病理改变, IL-1 β 水平对软骨退变、滑膜增生和骨赘增生程度的估计有重要参考价值。

【关键词】 骨关节炎; 膝; 关节镜检查; 白细胞介素 1; 转化生长因子 β ; 血瘀; 辨证分型

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2010.12.002

Study on correlation between the pathological changes under arthroscopy and the cytokine levels in the knee osteoarthritis of the Blood Stasis type XIU Zhong-biao*, CHEN Wen-tong, SUN Ke-min. *Department of Orthopaedics, the People's Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350004, Fujian, China

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between cytokine levels and the pathological changes under arthroscopy in knee osteoarthritis of Blood Stasis type. **Methods:** From 2009.2 to 2010.3, 90 patients with knee osteoarthritis were reviewed. Among the patients, 17 patients were male and 73 patients were female, ranging in age from 40 to 70 years, averaged 57.2 years, the duration of the disease ranged from 1 month to 10 years, with a mean of 3.4 years. Thirty-one patients had osteoarthritis in left knee, and 59 patients in right knee. The patients had the syndrome of blood stasis. All the patients had pain and morning stiffness; most patients had joint interlocking; and all the patients didn't have joint swelling. The synovial fluid was collected before surgery, and ELISA was used to detect the contents of interleukin-1 β and transforming growth factor- β 1. At the same time, the pathological changes of the joint were observed under the arthroscopy. Based on the above datum analysis, the severity of knee osteoarthritis of blood stasis type was studied, and the correlation between different types of pathological changes under arthroscopy and cytokine levels was analyzed. **Results:** The contents of IL-1 β and TGF- β 1 in synovial fluid were (28.18 \pm 5.57) pg/ml and (51.69 \pm 6.56) pg/ml respectively. The level of IL-1 β of grade Ⅲ~Ⅳ cartilage degeneration was (30.65 \pm 3.48)pg/ml, which was significantly higher than (20.55 \pm 3.50) pg/ml of grade I~Ⅱ cartilage degeneration group; the level of TGF- β 1 of grade I~Ⅱ cartilage degeneration was (58.18 \pm 3.98) pg/ml, which was significantly higher than (49.59 \pm 5.83) pg/ml of grade Ⅲ~Ⅳ cartilage degeneration group. IL-1 β and cartilage degeneration was positively correlated, the correlation coefficient was 0.744; TGF- β 1 and cartilage degeneration was negatively correlated, the correlation coefficient was -0.563. The level of IL-1 β of grade Ⅱ~Ⅲ synovial hyperplasia was (33.48 \pm 2.95) pg/ml, which was significantly higher than (25.40 \pm 4.50) pg/ml of grade I synovial hyperplasia group; IL-1 β was positively correlated with synovial hyperplasia, the cor-

基金项目: 福建省教育厅科技项目(编号: JB09157)

通讯作者: 修忠标 Tel: 0591-87285772 E-mail: xzdoctor@sina.com

relation coefficient was 0.801. The levels of IL-1 β of grade I osteophyte formation was (34.18 \pm 2.69) pg/ml, which was significantly higher than (25.74 \pm 4.48) pg/ml of grade 0 osteophyte formation group; the level of TGF- β 1 of grade 0 osteophyte formation was (53.11 \pm 6.78) pg/ml, which was higher than (48.21 \pm 4.47) pg/ml of grade I osteophyte formation group. IL-1 β was positively correlated with osteophyte formation, the correlation coefficient was 0.762; TGF- β 1 was negatively correlated with osteophyte formation, the correlation coefficient was -0.340. **Conclusion:** All the patients with knee osteoarthritis identified as blood stasis syndrome have pathological changes such as articular cartilage degeneration and synovial hyperplasia. The level of IL-1 β has important reference value to estimate the severity of cartilage degeneration, synovial hyperplasia and osteophyte proliferation.

KEYWORDS Osteoarthritis, knee; Arthroscopy; Interleukin-1; Transforming growth factor beta; Blood Stasis; Syndrome differ classification

Zhongguo Gushang/China J Orthop Trauma, 2010, 23(12): 890-893 www.zggszz.com

细胞因子、生长因子、免疫因素等都与膝骨性关节炎(OA)的发生有关。膝 OA 的整个过程不仅影响到关节软骨,还涉及整个关节,包括软骨下骨、韧带、关节、滑膜及关节周围肌肉,最终导致关节疼痛和功能丧失。陈可冀院士^[1-2]强调:我国中医药发展的重点应放在中医药学中证的神经、内分泌、免疫及分子医学机制的研究,以促进辨证论治等的科学发展;辨证施治的临床疗效研究,需宏观微观指标相结合。因此,本研究分析了瘀血阻滞型膝骨性关节炎与细胞因子及关节镜下病理改变之间的相关性,为中医临床诊治提供客观量化指标。

1 资料与方法

1.1 临床资料 调查对象来自福建中医学院附属人民医院及深圳平乐骨伤科医院 2009 年 2 月至 2010 年 3 月膝骨性关节炎住院患者。纳入 90 例,男 17 例,女 73 例;年龄 40~70 岁,平均 57.2 岁;病程 1 个月~10 年,平均 3.4 年;左膝 31 例,右膝 59 例。患者均有膝关节固定刺痛、晨僵,大部分有交锁现象,无关节肿胀。

1.2 病例纳入与排除标准 纳入标准:①符合美国风湿病协会推荐的膝 OA 诊断标准;年龄 40~80 岁。②符合 1999 年国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[3]膝 OA 中医辨证分型标准,且偏于瘀血阻滞型。③患者均具有关节镜手术指征,且配合手术。排除标准:①并发症影响到关节者,如痛风、风湿和类风湿及骨质疏松等。②关节间隙狭窄以致关节镜不能进入者。

1.3 瘀血阻滞型中医辨证 按照临床流行病学要求建立膝 OA 中医证候调查登记表,调查和收集膝 OA 患者临床资料。经 2 位以上主治医师根据患者的症状、体征、舌苔、脉象,结合西医体检,四诊合参,进行中医辨证分型。中医辨证分型标准参考《中医病证诊断疗效标准》^[3],包括关节刺痛、痛处固定,关节畸形、活动不利,面色晦暗,唇舌紫暗,脉沉或细涩,关节无肿胀,浮髌试验阴性。

1.4 观测指标及方法

1.4.1 关节镜下观察指标 采用膝关节前内、外侧标准关节镜入路。依次检查髌上囊,髌股关节,内、外侧隐窝,胫股关节内、外侧半月板,髁间窝,明确关节内滑膜增生及炎性程度,软骨退变破损的程度及类型,有无骨赘形成及形成部位。

(1)软骨退变分级(Outerbridge^[4]分级标准):0 度,正常;I 度,软骨肿胀软化;II 度,软骨破裂范围小于 1.3 cm;III 度,软骨碎裂超过 1.3 cm;IV 度,软骨糜烂深及骨质。

(2)骨赘分级:0 级,无明确骨质增生;I 级,可见明确骨质增生。

(3)滑膜改变分级^[5]:0 度,正常;I 度,可见关节内滑膜充血、水肿,少量绒毛突起;II 度,关节内大量绒毛突起,充满关节内各个间隙;III 度,关节内滑膜广泛肥厚,长度不等绒毛突起。

1.4.2 关节液细胞因子测定

(1)检测仪器与试剂。试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供(精确度批内误差变异系数 CV<5%,批间 CV<15%);BioTek 公司 ELx808 酶标仪;ELx50 洗板机。

(2)关节液抽取。手术室严格无菌操作,从患膝外侧髌上囊处注射生理盐水 10 ml,屈伸关节 10 次后抽取关节液 2 ml 于离心管(-20℃保存)。

(3)检测步骤。采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法定量测定关节液中 IL-1 β 、TGF- β 1 含量。用抗人 IL-1 β /TGF- β 1 单抗包被于酶标板上,标准品和样品中的 IL-1 β /TGF- β 1 与单抗结合。加入生物素化的抗人 IL-1 β /TGF- β 1,形成免疫复合物连接在板上,辣根过氧化物酶标记的 Streptavidin 与生物素结合,加入底物工作液显蓝色。最后加终止液硫酸,在 450 nm 处测 OD 值,IL-1 β /TGF- β 1 浓度与 OD 值成正比,可通过绘制标准曲线求出标准中 IL-1 β /TGF- β 1 浓度。

1.5 统计学处理 定量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,采用成组设计定量资料的 *t* 检验进行统计处理,相关分析

采用 Spearman 秩相关。所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件处理。

2 结果

2.1 瘀血阻滞型膝 OA 关节液中 IL-1β 和 TGF-β1 的水平 关节液中 IL-1β 为 (28.18±5.57) pg/ml, TGF-β1 为(51.69±6.56) pg/ml。

2.2 瘀血阻滞型膝 OA 关节镜下病理改变 关节软骨退变 0 度 0 例, I 度 17 例, II 度 5 例, III 度 6 例, IV 度 62 例;滑膜增生 0 度 0 例, I 度 59 例, II 度 27 例, III 度 4 例;骨赘形成 0 度 64 例, I 度 26 例。本组 90 例均发生关节软骨退变、滑膜增生改变,约 1/3 可见到骨赘形成。而关节软骨退变以 IV 度居多,滑膜增生以 I 度为主。

2.3 关节镜下软骨退变与 IL-1β 和 TGF-β1 的相关性 见表 1。IL-1β 和 TGF-β1 含量在关节软骨退变不同程度组间差异有统计学意义。IL-1β 与软骨退变呈正相关,相关系数 $r=0.744$;TGF-β1 与软骨退变呈负相关,相关系数 $r=-0.563$ 。

表 1 不同程度关节软骨退变组细胞因子的比较($\bar{x}\pm s, \text{pg/ml}$)
Tab.1 Comparison of cytokines between different degrees of articular cartilage degeneration groups($\bar{x}\pm s, \text{pg/ml}$)

关节软骨退变	例数(例)	IL-1β	TGF-β1
I~II 度	22	20.55±3.50*	58.18±3.98**
III~IV 度	68	30.65±3.48	49.59±5.83

注:两组间比较, * $t=253.00, P<0.05$; ** $t=1\ 567.00, P<0.05$
Note: Comparison between two groups, * $t=253.00, P<0.05$; ** $t=1\ 567.00, P<0.05$

2.4 关节镜下滑膜增生与 IL-1β 和 TGF-β1 的相关性 见表 2。II~III 度滑膜增生组 IL-1β 水平高于 I 度滑膜增生组。两组 TGF-β1 水平差异无统计学意义。IL-1β 与滑膜增生呈正相关,相关系数 $r=0.801$ 。

表 2 不同程度滑膜增生组细胞因子的比较($\bar{x}\pm s, \text{pg/ml}$)
Tab.2 Comparison of cytokines between different degrees of synovial hyperplasia groups($\bar{x}\pm s, \text{pg/ml}$)

滑膜增生	例数(例)	IL-1β	TGF-β1
I 度	59	25.40±4.50*	52.63±6.74**
II~III 度	31	33.48±2.95	49.90±5.90

注:两组间比较, * $t=1\ 794.50, P<0.05$; ** $t=1\ 185.00, P>0.05$
Note: Comparison between two groups, * $t=1\ 794.50, P<0.05$; ** $t=1\ 185.00, P>0.05$

2.5 关节镜下骨赘增生与 IL-1β 和 TGF-β1 的相关性 见表 3。I 级骨赘增生组 IL-1β 水平高于 0 级骨赘增生组, 0 级骨赘增生组 TGF-β1 水平高于 I 级骨赘增生组。IL-1β 与骨赘增生呈正相关,相关系数 $r=0.762$;TGF-β1 与骨赘增生呈负相关, 相关系数 $r=-0.340$ 。

表 3 不同程度骨赘增生组细胞因子的比较($\bar{x}\pm s, \text{pg/ml}$)
Tab.3 Comparison of cytokines between different degrees of osteophyte formation groups($\bar{x}\pm s, \text{pg/ml}$)

组别	例数(例)	IL-1β	TGF-β1
0 级	64	25.74±4.48*	53.11±6.78**
I 级	26	34.18±2.69	48.21±4.47

注:两组间比较, * $t=1\ 990.50, P<0.05$; ** $t=823.00, P<0.05$
Note: Comparison between two groups, * $t=1\ 990.50, P<0.05$; ** $t=823.00, P<0.05$

3 讨论

膝骨性关节炎中医证型包含有个体性、阶段性、致病因素与机体反应能力的相互作用、病位等的抽象认识,而西医的临床分型则是基于骨性关节炎确切病变环节的相对具体认识。因而,中医证在疾病不同阶段应有不同程度的确切病变。关节是一个复杂的组织,骨性关节炎的形成过程中包括骨、软骨和滑膜等不同组织的代谢改变。为了评价关节破坏的机制,应该选择骨、软骨和滑膜这 3 种组织的标志物进行评价。骨性关节炎生物学标志物包括基质外成分,主要是胶原(包括 II 型胶原和蛋白聚糖)和(或)它们的降解产物、细胞因子和基质金属蛋白酶等蛋白酶类。因此,把检测关节液或其他体液中相关细胞因子的水平、观察关节镜下病理改变纳入判断膝骨性关节炎的病理发展过程的客观依据,作为临床判断骨性关节炎病程发生发展和疗效观察的重要指标,对提高本病中医辨证水平,完善诊疗规范及标准,提高中西医结合诊疗是一种很有意义的尝试。

马少云等^[6]对膝 OA 患者和健康人血清中 NO、IL-1β、TGF-β1 的水平进行测定,认为膝 OA 患者的中医证型与体内 NO、IL-1β、TGF-β1 的含量有一定的相关性。沈鹏飞^[7]和武宏^[8]的研究表明膝 OA 关节液中 IL-1β 和 TGF-β1 的含量较正常人膝关节液发生明显改变。因而,本课题选择单一证型进行研究,测定关节液中 IL-1β 和 TGF-β1 的含量。IL-1β 和 TGF-β1 水平在一定程度上可作为膝骨性关节炎瘀血阻滞型辨证的客观依据,并作为临床疗效的客观量化指标。李文顺等^[9]认为脾肾两虚、湿注骨节型与镜下滑膜增生及炎性变有较密切临床诊断意义;肝肾亏虚、痰瘀交阻型与镜下骨赘增生有较密切临床诊断价值。而本研究发现关节软骨退变以 IV 度为绝大多数,滑膜增生以 I 度为主。IL-1β 水平与关节镜下软骨退变、滑膜增生、骨赘增生呈正相关,说明 IL-1β 比较适合于评价骨性关节炎的严重性。

因本课题是以膝骨性关节炎住院患者为研究对象,所有病例均具有行关节镜手术指征,研究对象存在一定的局限性;本研究选择证型单一、样本数量

少,研究过程中可能产生偏倚,影响结论准确性,故对膝骨性关节炎中医证型的变化规律及确立其证型量化标准的探讨,本研究尚有诸多不足之处。如能采用多中心随机双盲对照研究,设立不同证型,加大样本含量,并多次检测关节液中细胞因子,进行统计分析,则此有待于其他学者进一步研究。

参考文献

- [1] 陈可冀. 中医药学术腾飞的战略思考——从中医药大国走向中医药强国[J]. 中西医结合实用临床急救, 1999, 6(1): 3-4.
- [2] 陈可冀. 展望 21 世纪的中国传统医药学[J]. 暨南大学学报(医学版), 1999, 20(6): 1-3.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1999: 33.

- [4] Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae[J]. J Bone Joint Surg Br, 1961, 43: 752-757.
- [5] 张羽飞, 王立德, 王福生. 膝骨性关节炎的关节镜下诊断与治疗[J]. 中国内镜杂志, 2000, 6(5): 46-47.
- [6] 马少云, 陈利新, 曹建斌, 等. 膝骨性关节炎的中医证型与一氧化氮、白介素 1 β 、转化生长因子 β 1 的关系研究[J]. 中医正骨, 2008, 20(4): 3-4.
- [7] 沈鹏飞. 膝关节滑液中 IL-1 β , IL-6 含量与骨性关节炎关系的研究[D]. 南京中医药大学硕士学位论文, 2009: 17-21.
- [8] 武宏. 白介素-6 和转化生长因子- β 1 在膝骨性关节炎发病中的作用[D]. 河北医科大学硕士学位论文, 2008: 10-22.
- [9] 李文顺, 沈冯君, 易洪城. 膝骨性关节炎的中医辨证分型与膝关节镜下病理改变对比性研究[J]. 中国骨伤, 2003, 16(7): 393-394.

(收稿日期: 2010-07-21 本文编辑: 连智华)

· 经验交流 ·

神经根封闭定位在多间隙腰椎管狭窄症手术中的应用

张建东¹, 李子岗¹, 徐敏¹, 贾喜龙¹, 张功林²

(1. 陇西县中医医院, 甘肃 陇西 748100; 2. 兰州军区总医院骨科研究所)

关键词 腰椎; 椎管狭窄; 封闭疗法; 外科手术

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2010.12.003

Application of nerve roots block in the surgery of multilevel lumbar spinal stenosis ZHANG Jian-dong*, LI Zi-gang, XU Min, JIA Xi-long, ZHANG Gong-lin. *The TCM Hospital of Longxi Country, Longxi 748100, Gansu, China

KEYWORDS Lumbar vertebrae; Spinal stenosis; Blocking therapy; Surgical procedures, operative

Zhongguo Gushang/China J Orthop Trauma, 2010, 23(12): 893-894 www.zggszz.com

自 2008 年 2 月至 2010 年 2 月, 对筛选的 18 例多间隙腰椎管狭窄症的患者, 术前采用 C 形臂 X 线透视下神经根封闭的定位方法, 确定责任手术间隙, 定位准确, 行椎管微减压术后效果满意, 现总结如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 本组 18 例, 男 12 例, 女 6 例; 年龄 26~66 岁, 平均 46 岁。全部患者有腰腿痛、间歇性跛行。其中伴有感觉减退者 16 例, 肌力减退者 8 例, 跟腱反射消失者 11 例, 双下肢不对称痛 10 例, 直腿抬高试验 $< 70^\circ$ 2 例。病史 3 个月~7 年。所有患者至少有 2 个及 2 个以上间隙神经根受压症状, 疼痛分级^[1]为 4~8 级。经术前反复查体, 诱发试验后均采用 C 形臂 X 线透视下神经根封闭, 阻滞相应神经根而最终定位, 明确了责任手术间隙。

1.2 影像学诊断 18 例均行腰椎正侧位 X 线摄片, 显示有椎间隙变窄、侧弯等不同程度的退行性改变。骶椎腰化 4 例, 合并 I 度腰椎滑脱 2 例, II 度腰椎滑脱 3 例。全部行 MRI 检查。双间隙病变 14 例, 3 间隙病变 4 例。多间隙病变均以不同程度的退变形式出现, 其中 2 个间隙椎管狭窄均伴有 1 个间盘突出, 1 个间盘突出; 3 个间隙椎管狭窄均伴有 1 个间盘突出, 2 个间盘突出。

出, 2 个间盘突出。

1.3 治疗方法

1.3.1 封闭方法 取俯卧位常规消毒铺洞巾, 腹部垫枕减少腰椎前凸。先在病椎棘突平面置一金属标记或针头, C 形臂 X 线透视下确定正确的穿刺平面。一般在棘突外侧 3~4 cm 处 (即棘突下缘垂直于脊柱的平行线和骶后上棘向头侧做脊柱的平行线两线交点处) 做皮肤局部麻醉后用 7 号腰穿针垂直进针, 将针头穿在靠近椎体外侧、横突下缘处, 通过横突间韧带时有轻度抵抗感, 当针尖触及神经根时, 常有该侧下肢疼痛加重或出现放射痛。再取侧卧位透视确定针尖达椎间孔平面后, 稍后退回抽针管无血、无脑脊液, 即可缓慢注入配制药液^[2](2%利多卡因 2.5 ml 加 0.5%布比卡因 2.5 ml 加地塞米松 10 mg 加山莨菪碱 10 mg 加维生素 B₁₂ 注射液 2 mg 加生理盐水至 15 ml) 8~15 ml。S₁ 神经根封闭时, 针尖在 C 形臂 X 线透视下应穿入患侧 S₁ 骶孔, 进针点通常在 L₅ 横突内下方 2~3 cm 处, 进针角度可从 45°~90°选择, 针尾指向头侧, 配制药液以 4~8 ml 为宜。注药后患者可有同侧臀部向下肢延伸的酸胀感, 有时达小腿后侧、外侧及足跟、足尖处, 说明注射成功。稍卧片刻(10~15 min) 无不良反应后查体, 原有下肢症状基本消失, 疼痛分级^[1]降为 0~2 级, 疼痛程度减少在 50% 以上, 说明“责任手术间隙, 症状神经根”在封闭的间隙无误, 4~6 h 后行