维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)08-0856-06

复元胶囊对实验性兔骨关节炎白介素 1 及转化生长因子 β2 的调节作用

钟 玉[1],李荣亨[1],周小莉[1], 巫桁锞[1],周昌渝[2]

(1. 重庆医科大学附属第一医院中西医结合科,重庆 400016;2. 重庆市渝北区龙溪医院,重庆 401147)

【摘 要】目的:观察复元胶囊对实验性兔早、中、晚期骨关节炎软骨中白介素 1β、转化生长因子 β2 及病理形态学的影响。方法:选用健康新西兰大白兔 54 只(2.3kg±0.2kg),随机分为 5 组:(1)正常组 6 只,不给予任何处理;(2)模型组 12只,ACTL 造模后用生理盐水 10ml/d 灌胃;(3)实验组即复元胶囊组:又分为低、中、高剂量组。每组各 12 只。ACTL 造模后分别用复元胶囊灌胃。于给药 4 周、8 周及 12 周各处死 4 只,正常组处死 2 只。比较各组股骨内髁关节软骨大体、光镜下的病理变化。电镜观察软骨细胞及基质的变化。免疫组化法检测兔膝关节软骨中白介素 1β 和转化生长因子 β2 蛋白水平。采用反转录-多聚酶链式反应(RT-PCR)的方法检测股骨内髁内侧及胫骨平台退变软骨中转化生长因子 β2 的 mRNA 表达。结果:实验组软骨退变程度较模型组明显减轻,实验组软骨细胞中白介素 1β 的表达低于模型组($P<0.05$);实验组的转化生长因子 β2 的蛋白和 mRNA 的表达明显高于模型组($P<0.01$)。结论:复元胶囊能明显抑制 OA 软骨中白介素 1β 的蛋白表达,提高骨关节炎软骨中转化生长因子 β2 的蛋白和 mRNA 的水平,稳定二者水平,提示对软骨退变有一定的预防作用。

【关键词】复元胶囊;骨关节炎,膝;白介素;转化生长因子;病理学

【中国图书分类法分类号】R255.82 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-11-15

The effects of FuYuan capsule on interleukin beta 1 and transforming growth factor beta 2 in articular cartilage of experimental osteoarthritis model

ZHONG Yu, et al

(*Department of Traditional Medicine Integrated Western Medicine, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study the effects of FuYuan capsule on articular cartilage degradation and expression of interleukin beta 1 and transforming growth factor beta 2 in osteoarthritis (OA). *Methods*: Fifty-four healthy New Zealand rabbits received unilateral anterior cruciate ligament transaction (ACTL) to establish model of OA . One week after operation they were randomly divided into 4 groups, named as model control group and FuYuan capsule low, moderate and high dose groups with 12 rabbits in each group. The other 6 rabbits divided into normal control and model control group were given physiological saline. Treatment groups were perfused with FuYuan capsule (727mg/kg、1453mg/kg、4795mg/kg) once a day for 4, 8 and 12 weeks. Samples of joint were collected at the 4th, 8th, and 12th week after managements for general, light microscopic and electron microcope observation, and the distribution of IL-1β and TGFβ2 of cartilage was documented by immunohistochemistry. Cartilage of medial femoral condyles and tibial plateau at the margin of lesion nearby were obtained and mRNA expression of TGFβ2 was detected using reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). *Results*: Cartilage degeneration in FuYuan capsule group was significantly slighter than that in model control group. The levels of IL-1β in treatment groups were lower significantly than those in model control group ($P<0.05$), expecially in high dose treatment group. The expression of TGFβ2 in treatment groups were significantly higher than those in model control group ($P<0.01$). *Conclusion*: FuYuan capsule can significantly reduce the expression of IL-1β in cartilage and induce the expression of protein and mRNA of TGFβ2. FuYuan capsule can regulate the balance between IL-1β and TGFβ2. It can prevent cartilage from degeneration.

【Key words】 FuYuan capsule; Osteoarthritis, keen; Interleukin; Transforming growth factor; Pathobiology

作者介绍: 钟 玉(1972-),女,博士生,

主要研究方向:骨关节炎的治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

骨关节炎（Osteoarthritis，OA）是一种严重影响患者生活质量的最常见骨关节疾病，膝 OA 发病率最高。目前其病因及发病机制还不完全清楚，OA 的治疗已成为临床治疗的难题之一。细胞因子在 OA 中的作用已被广泛研究。近年来，在中医药治疗关节炎的研究中发现，一些中药能有效抑制炎症因子的产生。我们通过 ACTL 法建立兔膝骨关节炎模型，用复元胶囊进行治疗，采用免疫组化法测定 IL-1β、TGFβ2 蛋白质水平变化及反转录-多聚酶链式反应检测 TGFβ2 在 OA 早、中和晚期关节软骨的基因表达，探讨其是否通过调节 IL-1β、TGFβ2 及二者的平衡而达到减轻关节软骨损伤的作用机制。

1 材料和方法

1.1 动物模型

重庆医科大学动物实验中心提供的健康新西兰大白兔 54 只，雌雄各半，体重 2.0～2.3kg。随机选取 48 只，以速眠新 0.2ml/kg 肌肉麻醉，每只兔选择左侧膝关节，经膝关节内侧髌腱旁直切口 1～2cm，沿髌腱旁切开关节囊，剪去内侧半月板。向内侧推离髌骨造成脱位，屈曲膝关节，直视下切断前交叉韧带，行抽屉实验确认前交叉韧带完全断裂后，用生理盐水冲洗关节腔并吸干，1 号丝线逐层闭合关节腔。另外 6 只作为正常组。术后 5 天每天每只大白兔肌注 40 万单位青霉素预防感染。大白兔不做任何固定，分笼喂养，每笼 1 只兔。术后 1 周开始每天驱赶行走 30min。

1.2 方 法

1.2.1 给药方法 复元胶囊（由重庆希尔安药业公司生产）主要成份为淫羊藿、黄芪、生晒参、鹿茸等十几味中药，每克粉末含生药 4g。根据 Meeh-Rubner 公式计算兔的给药剂量。治疗组造模后 1 周开始按不同剂量的复元胶囊分为低、中、高 3 组灌胃（727mg/kg、1453mg/kg、4795mg/kg），连续 4～12 周；模型组每天给与等体积生理盐水灌胃，正常组不给予任何处理，连续 4～12 周。

1.2.2 大体和光镜观察关节软骨 分别于灌胃后 4 周、8 周及 12 周随机处死实验组各 4 只大白兔，正常组 2 只。观察并记录关节囊、滑膜、关节软骨及关节液一般状况。取股骨内髁全层软骨连同关节软骨下骨标本置于 10%中性缓冲甲醛溶液中固定，10%EDTA 脱钙 10 天，常规石蜡包埋，切片 HE 染色观察软骨组织的结构、细胞数量和潮线的完整性。

1.2.3 电镜观察软骨细胞及基质 在灌药 12 周后各组分别处死动物 4 只，立即解剖左侧膝关节，每组随机取 2 只兔子，锐利刀片切取 1cm × 1cm × 1cm 股骨内髁损伤部位全层软骨，立即放入 4℃的 2.5%戊二醛中固定 2h。10%EDTA 脱钙 3 周，1%锇酸固定 2h，4℃冰箱内用乙醇逐级脱水，环氧树脂包埋，超薄切片 50～60μm，染色并观察（在重庆医科大学电镜室和第三军医大学电镜室完成）。

1.2.4 免疫组化法检测关节软骨中 IL-1β 和 TGFβ2 的蛋白表达 将待检软骨标本用中性缓冲甲醛液固定 18h，脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋。连续切片 5μm，捞片于多聚赖氨酸防脱处理过的载玻片上，切片脱蜡至水，3%H_2O_2 室温 10min 灭活内源性过氧化物酶。冲洗后 PBS 浸泡 5min，复合消化液修复抗原活性。正常血清封闭，分别滴加 1:100 稀释抗兔 IL-1β 和 TGFβ2 抗体（武汉博士德），4℃孵育过夜。PBS 冲洗 5min，3 次。滴加生物素标记的二抗（美国 Santa Cruz 公司），37℃孵育 20min，PBS 冲洗 5min，3 次。滴加 SABC-HRP（美国 santa Cruz 公司），37℃孵育 20min。PBS 冲洗 5min，3 次。二甲基联苯胺（DAB）室温下显色至满意，自来水终止反应。苏木素复染细胞 20S，洗去多余染液，酒精梯度脱水后封片，显微镜下观察。图像分析：每个标本取 5 张切片，每张切片 OLYMPUS BX50 显微镜下放大 400 倍，随机取 5 个视野，用北航医学图像分析管理系统，测定其阳性细胞的百分数。

1.2.5 关节软骨总 RNA 抽提和半定量 RT-PCR 检测 TGFβ2 的 mRNA 表达

1.2.5.1 主要试剂和仪器 PCR 扩增仪由德国 EPPENDORF 公司出品；软骨总 RNA 提取试剂盒采用德国 QIAGEN 公司的 Rneasy Fibrus Tissue mini Kit；RT-PCR 试剂盒购自大连宝生物公司；寡核苷酸引物由 Invitrogen 公司合成。

1.2.5.2 总 RNA 的提取和半定量 RT-PCR 取损伤区软骨 30mg 在液氮中研磨成粉末，然后按照 Rneasy Fibrus Tissue mini Kit 说明操作提取总 RNA，紫外分光光度计检测样品吸光度（A），A260 / A280 为 1.8～2.0。应用 RT-PCR 法检测转化生长因子 β2mRNA 的表达。PCR 中转化生长因子 β2 序列：（1）上游：5'CGA GGA GTA CGC CAA AGG3'；（2）下游：5'TTT TCA CGA CTT TGC TGT CG3'。反应条件：变性 94℃30s，退火 48℃30s，延伸 72℃50s。PCR 中 GAPDH 序列：（1）上游：5'CGT GAA CCA CGA GAA GTA TG3'；（2）下游：5'TGC TTC ACC ACC TTC TTG 3'。反应条件：变性 94℃30s，退火 48℃30s，延伸 72℃50s。反应产物用 2.5%琼脂糖凝胶电泳（90V，50min），凝胶成像仪下观察结果并摄片，用 GSD8000 密度扫描分析仪进行图像分析，吸光面积积分比值表示 DNA 含量，以 TGFβ2 与 3-磷酸甘油醛脱氢酶扩增条带的吸光面积积分比值来评定 TGFβ2mRNA 表达水平。

1.3 统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 SPSS13.0 统计软件分析，组间差异显著性检验用 F 检验，两两比较用 q 检验，$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 肉眼观察

维普资讯 http://www.cqvip.com

正常对照组整个实验过程中，未见明显异常。4 周时：除正常组外，各组关节软骨有光泽，色稍黄，关节液增多，模型组尤甚，无明显的软骨表面的裂纹、糜烂及溃疡形成。8 周时实验组和模型组病理改变进一步加重，软骨边缘增生明显增加，软骨面粗燥，呈毛刺状，模型组表现最突出，部分有裂纹、糜烂和溃疡出现。复元胶囊中、高剂量组损伤较模型组稍轻，并伴有增生现象。12 周时复元胶囊中、高剂量组部分软骨有裂纹，甚至有细小溃疡出现。模型组多数标本可见大小不等的溃疡，深者可达骨质，软骨下骨暴露。按以下原则评分：0 分：关节面光整，色泽正常；1 分：关节面粗糙，有裂隙，色泽灰暗；2 分：关节面糜烂，软骨缺损达软骨表中层；3 分：关节面溃疡形成，软骨缺损达软骨深层；4 分：软骨剥脱，软骨下骨暴露。各组软骨评分见表 1。

表 1　不同时期各组动物软骨评分表

组别	例数	评分														
		4 周					8 周					12 周				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
正常对照组	6	4	0	0	0	0	3	1	0	0	0	2	2	0	0	0
模型对照组	12	0	0	2	2	0	0	0	1	2	1	0	0	0	2	2
复元低剂量组	12	0	0	2	2	0	0	1	2	0	1	0	0	2	1	1
复元中剂量组	12	0	1	2	0	1	0	1	2	1	0	0	1	3	0	0
复元高剂量组	12	0	1	2	1	0	0	1	3	0	0	0	2	1	1	0

4 周时各组评分高于正常对照组($P<0.05$)，其余组间没有统计学差异；8 周时各组评分明显高于正常组($P<0.01$)，模型对照组评分明显高于正常对照组($P<0.01$)，复元胶囊高剂量组评分低于模型对照组($P<0.05$)；12 周时复元胶囊中、高剂量组评分低于模型对照组($P<0.05$)。

2.2　光镜观察

正常组关节软骨结构正常，细胞排列整齐，无裂隙。模型组软骨染色不均匀，裂隙多，细胞数目减少，排列紊乱，以表层和移行层最重。损伤随时间而加重。复元胶囊低剂量组软骨表面不规则，染色不均匀，部分有裂隙，细胞数目减少。复元胶囊中剂量组染色较均匀，裂隙少，可见较多的增生细胞。复元胶囊高剂量组软骨表面规整，未见裂隙，可见大量增生细胞。

2.3　电镜观察软骨细胞及基质

正常组：软骨细胞呈椭圆形，表面绒毛较多，胞质内有丰富的粗面内质网、高尔基氏体及线粒体，细胞核完整。其周围的基质中含有许多纤细的胶原纤维(图 1A)。模型组：大多数软骨细胞轮廓不清，足突较少甚至消失，胞质内糖原增多，细胞器明显减少甚至消失，钙盐沉着增多；坏死明显增多，胞核固缩或裂解为大量致密的颗粒状物；细胞周围的胶原纤维减少，排列紊乱(图 1B)。复元胶囊组：软骨细胞大部分正常，细胞呈椭圆形或梭形，轮廓清晰，足突完整；胞质内线粒体和高尔基氏体增多；细胞核形状规则；周围胶原纤维排列规则(图 1C)。

2.4　复元胶囊对各组软骨中 IL-1β 和 TGFβ2 表达的影响

IL-1β 的表达：模型对照组 4~12 周时全层软骨胞浆中均有表达，为深棕褐色颗粒。复元胶囊低剂量组表层、移行层软骨胞浆中为浅棕褐色颗粒。复元胶囊中剂量组散在的软骨细胞胞浆中存在浅棕褐色颗粒。实验组 4 周时 IL-1β 阳性表达率均低于模型对照组($P<0.05$)，组间无明显差异。实验组 8 周和 12 周时中剂量组 IL-1β 阳性表达率均低于模型对照组($P<0.05$)，高剂量组明显低于模型组($P<0.01$)，并随剂量增加而显著下降。复元胶囊对兔骨关节炎软骨细胞 IL-1β 表达的影响见表 2。

TGFβ2 的表达：正常组全层软骨细胞胞浆中均有深棕色颗粒；模型对照组 4 周时关节软骨全层都有阳性细胞表达，8 周和 12 周时阳性细胞减少，染色较淡，主要表达在辐射层和钙化层。模型组软骨细胞 TGFβ2 的阳性细胞率较正常组明显减少；复元胶囊低剂量组 4 周时 TGFβ2 阳性细胞主要表达在软骨表面的软骨细胞，深棕色染色。8 周时阳性细

维普资讯 http://www.cqvip.com

胞较少,集中在辐射层。12 周时阳性细胞明显增多,以软骨表层和移行层为主,4~12 周组间表达无明显差异;复元胶囊中、高剂量组在 4 周时表达同低剂量组无明显差异,8~12 周时中剂量组 TGFβ2 的阳性细胞率较模型组增加($P<0.05$),高剂量组较模型组明显增加($P<0.01$),高剂量组较同期中剂量组表达增加。各组软骨表达情况见图 2。参考 Pelletier[1]等的方法,在软骨切片中随机选取 5 个高倍镜视野(400 倍),其中 3 个位于软骨表层和中上层,另 2 个位于软骨中下层和下层,注意选取临近退变缺损部位,但具有完整四层软骨结构的区域进行观测。用细胞分数即阳性细胞数占细胞总数的百分比来表示,每块切片的细胞计数分别由两个独立的观察者进行,其评分误差率控制在 5%以内,取二者均值为最后的得分。复元胶囊对兔骨关节炎软骨细胞 TGFβ2 表达的影响见表 3。

表 2 复元胶囊对兔骨关节炎软骨细胞 IL-1β 表达的阳性细胞率($\bar{x} \pm s$,%)

组别	IL-1β		
	4 周	8 周	12 周
正常组	36.87 ± 2.87	37.75 ± 2.07	37.81 ± 2.21
模型对照组	60.47 ± 2.73	66.40 ± 2.12	69.8 ± 2.43
复元低剂量组	47.46 ± 1.43*	46.83 ± 2.61*	43.02 ± 2.28*
复元中剂量组	42.45 ± 1.24*	41.82 ± 2.74*	33.33 ± 1.59#
复元高剂量组	41.40 ± 1.98*	38.60 ± 0.92#	12.07 ± 1.18#

* 与模型对照组比较 $P<0.05$; # 与模型对照组比较 $P<0.01$

表 3 复元胶囊对兔骨关节炎软骨细胞 TGFβ2 表达的阳性细胞率($\bar{x} \pm s$,%)

组别	TGFβ2		
	4 周	8 周	12 周
正常组	50.67 ± 1.25	50.30 ± 1.27	50.46 ± 1.55
模型对照组	27.46 ± 1.19	29.87 ± 1.19	24.40 ± 1.22
复元低剂量组	26.50 ± 1.16	24.13 ± 0.85	26.98 ± 1.36
复元中剂量组	27.16 ± 1.11	34.40 ± 2.07*	39.40 ± 2.41*
复元高剂量组	31.80 ± 2.38	42.67 ± 2.73#	43.68 ± 1.82#

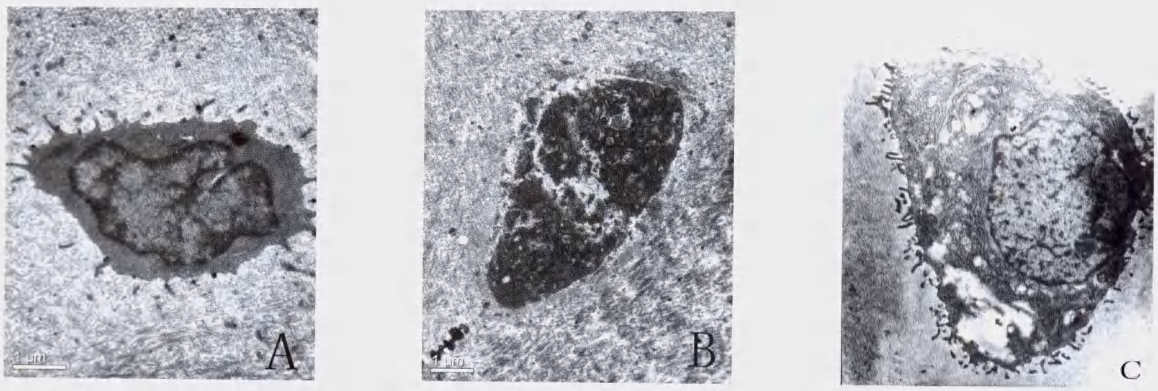
* 与模型对照组比较 $P<0.05$; # 与模型对照组比较 $P<0.01$

表 4 各组关节软骨中 TGF-β2 mRNA 表达水平($\bar{x} \pm s$,%)

组别		TGFβ2		
		4 周	8 周	12 周
正常组	(n=6)	52.14 ± 4.15	53.76 ± 4.32	52.98 ± 4.12
模型对照组	(n=12)	35.23 ± 4.45#	32.94 ± 5.34#	31.03 ± 2.35#
复元低剂量组	(n=12)	36.64 ± 1.96	31.58 ± 4.09	32.25 ± 4.76
复元中剂量组	(n=12)	34.38 ± 4.32	41.23 ± 4.37*	45.80 ± 3.42**
复元高剂量组	(n=12)	36.21 ± 3.08	42.47 ± 3.58*	48.16 ± 4.88**

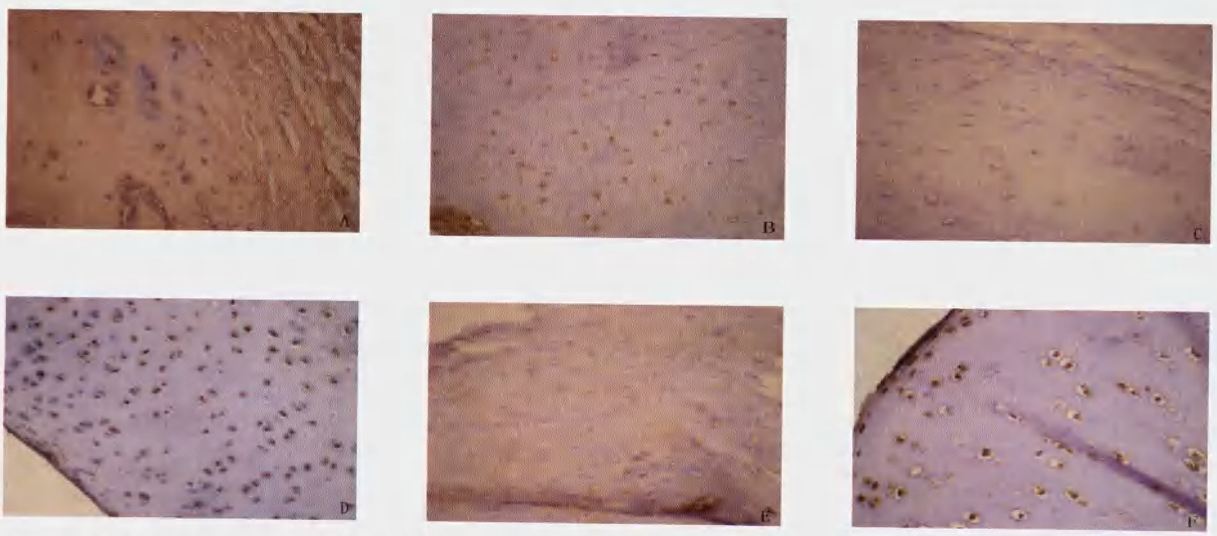
与正常对照组比较 #$P<0.01$;与模型对照组比较 *$P<0.05$,** $P<0.01$

维普资讯 http://www.cqvip.com



正常软骨细胞（A）表面绒毛较多，胞质内有丰富的粗面内质网、高尔基氏体及线粒体，胞核完整，其周围的基质中含有许多纤细的胶原纤维（EM × 15000）。模型组软骨细胞（B）轮廓不清，足突较少甚至消失，坏死明显增多，胞核固缩或裂解为大量致密的颗粒状物；细胞周围的胶原纤维减少，排列紊乱（EM × 12000）。复元胶囊组软骨细胞（C）足突完整；胞质内线粒体和高尔基氏体增多；细胞核形状规则（EM × 25000）

图 1　各组软骨细胞及基质扫描电镜图



正常（A）软骨细胞有极少的 IL-1β 阳性表达；模型组（B）软骨细胞胞浆中大量 IL-1β 阳性细胞；复元胶囊治疗组（C）IL-1β 阳性表达明显减少。正常（D）软骨细胞有大量的 TGFβ2 阳性表达；模型组（E）软骨细胞胞浆中极少 TGFβ2 阳性细胞；复元胶囊治疗组（F）TGFβ2 阳性细胞明显减多。

图 2　各组关节软骨中 IL-1β、TGFβ2 的表达

2.5　复元胶囊对各组软骨中 TGFβ2mRNA 表达的影响

正常组在 4~12 周时，关节软骨内 TGFβ2mRNA 表达量无明显变化；模型组关节软骨 TGFβ2mRNA 的表达：4 周时有表达，8 周和 12 周时表达明显减弱，较同期正常组的表达明显下降（$P<0.01$）；复元胶囊低剂量组：4~12 周时有少量表达，与模型组比较无统计学意义，而且表达量随时间变化不大；复元胶囊中剂量组：4 周时表达较少，8、12 周表达明显增加，较同期模型组表达增加（$P<0.05$），12 周时较同期模型组明显增加（$P<0.01$）。复元胶囊高剂量组：4 周时表达较模型组有所增加，但没有统计学意义。8、12 周表达明显增加，较模型组明显增加（$P<0.01$）。4 周时 3 个实验组间表达无差异，8 周时中、

维普资讯 http://www.cqvip.com

高剂量组较低剂量组表达增加,12 周时中、高剂量组较低剂量组表达明显增加($P<0.01$)。

3 讨 论

骨关节炎是老年人最常见的一种骨关节疾病,软骨细胞外基质的分解代谢增强是最终导致 OA 关节软骨退变的主要病理过程。目前研究已证实,这种合成代谢与分解代谢之间的不平衡与受累关节中细胞因子网络的激活有关。特别是分解代谢因子,如 IL-1β 和 TNF-α,在软骨退变过程中起主要作用[2]。它们激活产生参与细胞外基质降解的多种酶,包括基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)和聚集蛋白聚糖酶。它们也抑制软骨细胞中Ⅱ型胶原和蛋白多糖的合成[3]。大量的实验证实 IL-1 在骨关节炎的发病机制中起关键作用,而且关节滑液中 IL-1β 水平与病情程度呈正相关。因此对其测定能反映 OA 病理过程中炎症的存在程度。本实验结果显示:正常兔膝关节软骨细胞分泌少量的 IL-1β,模型对照组 4~12 周兔关节软骨中 IL-1β 的表达明显增加。关节软骨的大体评分随术后时间的增加而增大,提示 OA 的软骨损伤可能与 IL-1β 有关。本实验结果与 Landsberg R 及张银刚等相关研究结果一致[4,5]。

转化生长因子 (Transforming growth factor, TGF)β 是一种多功能生长因子,具有调控多种细胞的功能,其中包括成骨细胞、破骨细胞和软骨细胞等。它可刺激细胞外基质的分泌,促进糖蛋白的转化,拮抗炎症细胞因子作用,从而在组织修复和调节炎症过程中起关键作用。在培养的兔软骨细胞中,TGF-β 调节蛋白聚糖的代谢并刺激兔软骨细胞中胶原和氨基葡聚糖的合成[6,7]。Redini 等发现TGFβ1 能增加人软骨细胞中 TIMP-1 的表达,下调与炎症相关的 IL-1R 的表达,可逆转 OA 中 IL-1β 所引起的抑制蛋白聚糖(PG)合成与刺激基质金属蛋白酶分泌的作用[8],因而使人们对今后采用生长因子治疗 OA 产生很大兴趣。本实验结果:正常兔关节软骨细胞胞浆中表达大量 TGFβ2,模型对照组软骨中仅有极少的 TGFβ2 阳性细胞。复元胶囊中、高剂量组的 TGFβ2 蛋白表达水平较模型组明显增加,但仍低于正常组。提示复元胶囊可能刺激 OA 软骨细胞分泌 TGFβ2,从而促进软骨的修复和增殖。

IL-1β 与 TGFβ2 的平衡与 OA 的关系:OA 软骨细胞表达炎性因子,如 IL-1α、IL-1β、IL-6、TNF-α 和抗炎因子,如 TGF-β1、TGF-β2、TGF-Ra 两大类物质的 mRNA。这两组因子的平衡十分重要,决定着软骨细胞损伤的发生与发展。IL-1 是有效的基质金属蛋白酶诱导剂,而 TGF-β 能对 IL-1 的诱导作用产生相反作用。实验发现复元胶囊中、高剂量组在 8~12 周时能降低兔 OA 软骨中 IL-1β 的水平,同时能增强 TGFβ2 的水平,使二者的表达趋于平衡。我们推测复元胶囊通过调节二者的平衡而减少细胞外基质的分解,增加其合成。

复元胶囊防治 OA 的理论推测:膝骨关节炎好发于老年人。OA 属中医的骨痹范畴。老年人多有脏腑、气血、阴阳之虚。肝主筋藏血;肾主骨藏精。《素问》说:"肾主骨","肾生骨髓","在体为骨"。骨的生长发育修复,均需依赖肾脏精气的滋养和推动。肝肾亏虚则筋骨失养,因此肝肾亏虚是形成痹证的主要病机。我们采用淫羊藿、菟丝子、鹿茸、肉苁蓉等补益肝肾,配以黄芪、生晒参、丹参及川芎活血化瘀。全方标本兼治,以补肝肾为主治其本,活血化瘀为辅治其标,使"通则不痛",从而达到标本兼治的目的。现代药理学证实鹿茸能促进蛋白质、核酸的合成,加速未成年小鼠的生长发育,对老年小鼠更为显著[9]。鹿茸对蛋白质代谢和能量代谢的改善作用是其强筋健骨的重要药理基础。鹿茸有雄激素及雌激素样作用,研究表明这两种激素都能促进软骨细胞的增殖[10]。

我们的实验发现复元胶囊治疗组的关节软骨大体评分明显低于模型组,说明其能减轻软骨的损伤。复元胶囊治疗组软骨细胞 IL-1β 的表达较模型组有所降低($P<0.05$),提示复元胶囊中有抑制炎症因子的物质。复元胶囊治疗组软骨细胞 TGFβ2 的蛋白和 mRNA 水平较模型组有所增加($P<0.05$),提示复元胶囊可能通过刺激软骨细胞 TGFβ2 的分泌,从而促进软骨增殖而达到修复软骨的作用,且中、高剂量组在治疗 8~12 周后疗效更佳。

(通讯作者:李荣亨,博士生导师,重庆医科大学附属第一医院中西医结合科,400016 电话 023-89012863)

参 考 文 献

[1] Pellerier JP, Jovanovic D, Femandes JC, et al. Reduced progression of experimental osteoarthritis in vivo by selective inhibition of

(下转第 873 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

组织侧貌分别有其共同特征，如典型的安氏 III 类错𬌗的患者大多为凹面型，上颌发育不足而下颌前突等，因此正畸医生有时通过直观观察就能判断出患者的错𬌗类型。早期的正畸学者认为软组织是以均匀覆盖的形式在硬组织表面。但近年来大多学者的研究表明[7,8]，覆盖在硬组织表面的软组织厚度在各个部位有较大的差异，不是均匀覆盖在硬组织之上，硬组织侧貌外形不能完全代表软组织的侧貌形态，软组织厚度也决定个体的相貌及软组织侧貌。牙和面部软组织厚度都可作为个体识别标志。本研究亦证明了这点。

本研究是根据牙的错𬌗情况将人群进行分类，研究人群的面部软组织厚度。结果表明：(1)面下部的软组织厚度较面上部的厚，面下 1/3 的软组织厚度较面上 1/3 的变异大，这与其他学者的研究结果一致。(2)重庆市安氏 I 类、II 类、III 类错𬌗女性青少年正畸治疗患者面部软组织厚度分别测量，相互比较结果显示在鼻底点、上唇部有显著性差异；这是因为 II 类患者多为上颌前突，而 I 类多为平均面型，III 类多为凹面型。而在额部、鼻根软组织厚度标准误比鼻底、上唇相对小些，是因为面上 1/3 的软组织厚度较为恒定，个体差异相对小些。

与郭弈等对天津正常𬌗成人软组织头影测量研究相比[9]，重庆市安氏 II 类错𬌗女性青少年正畸治疗患者软组织厚度在鼻底部有明显差异，而安氏 I 类和 III 类无明显差异。说明安氏 II 类患者上颌前突对上唇软组织紧张程度有影响，表现在 X 线法软组织厚度测量上有差异。

个体的相貌，软组织侧貌受颅面部硬组织和软组织的影响；颅面部软组织厚度对于个体的面貌复原与重建[1,2]，应用于口腔医学、法医人类学和美容整形外科修复具有实际意义。不同种族、不同地域的人群的相貌存在差异，颅面部软组织厚度也存在差异。以重庆市正常𬌗及错𬌗人群为研究对象的面部软组织厚度研究尚未见报道。对重庆地区整个人群颅面部软组织厚度大样本的情况尚待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Garlie TN,Saunders SR.Midline facial tissue thickneses of subadults from a longitudinal adiogaphic study[J]. J Foensic Sci,1999;44(1):61-67.

[2] 孙尔玉，李春彪，林子清，等.中国北方汉族成人男性头面部软组织的厚度及其与颅骨的关系[J]. 中国医科大学学报，1990;22(5):360.

[3] 王翰章，主编.中华口腔科学[M]. 第 1 版，北京：人民卫生出版社，2001.901-905.

[4] Bustone CJ.Integumental contour and extension patterns[J]. Angle Orthodontist,1959;29(2):93.

[5] Bustone CJ.Lip posture and its significance in treatment planning[J]. Am.J.Orthod,1967;53(4):262-274.

[6] 傅民魁，林久祥，主编.口腔正畸学[M]. 第 1 版，北京：北京大学医学出版社，2005.71-72.

[7] Arnett GW,Bergman RT.Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning[J]. Part I.Am J Orthod Dentofac Orthop,1993;103(4):299-312.

[8] Arnett GW,Bergman RT.Facial keys to orthodontic diagnosis and treatment planning[J]. PartII.Am J Orthod Dentofac Orthop,1993;103(5):395-411.

[9] 郭 弈，李锦标.天津市正常牙合成人侧貌软组织 X 线头影测量及审美研究[J]. 现代口腔医学杂志，2003;17(5):476-477.

(上接第 861 页)

inducible nitric oxide synthase[J]. Arthritis Rheum,1998;41:1275-1286.

[2] Hedbom E,Hauselmann HJ. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation[J]. Cell Mol Life Sci,2002;59:45-53.

[3] Tetlow LC,Adlam DJ,Wooley DE. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human OA cartilage:associations with degenerative changes[J]. Arthritis Rheum,2000;44:585-594.

[4] Landsberg R,Takeuchi E,Puzas JE.Different activation by cytokines of mitogen-activated protein kinases in bovine temporomandibular-joint disc cell[J]. Arch Oral Biol,1999;44(1):41-48.

[5] 张银刚，薛金山，刘 铿，等.外源性玻璃酸钠对骨关节炎患者的血清及滑液中白介素 -1β 和肿瘤坏死因子 -α 的影响[J]. 中国临床康复，2002;6(8):1204-1205.

[6] Morales TI,Kuettner KE,Howell DS,et al. Characterization of the metalloproteinase inhibitor produced by bovine articular chondrocyte cultures[J]. Biochim Biophys Acta,1983;760:221-229.

[7] Redini F,Galera P,Mauviel A,et al. Transforming growth factor beta stimulates collagen and glycosaminoglycan biosynthesis in cultured rabbit articular chondrocytes[J]. FEBS Lett,1998;234(1):172-176.

[8] Redini F,Mauviel A,Pronost S,et al. Transforming growth factor beta exerts opposite effects from interleukin-1 beta on cultured rabbit articular chondrocytes through reduction of interleukin-1 receptor expression[J]. Arthritis Rheum,1993;36(1):44-50.

[9] 王 岩，陈晓光.鹿茸精对青年及老年小鼠的生化药理作用[J]. 中药材，2003;26(8):569-571.

[10] 杨若明，张经华，周素红，等.麋鹿茸中的性激素对大鼠和小鼠生殖系统的影响[J]. 解剖学报，2001;32(2):180-181.