

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.03.011

塞来昔布对重度膝关节骨关节炎全膝关节置换术患者 滑膜组织环氧合酶-2表达的影响*

朱艳¹, 王婷¹, 张莹¹, 李涛²

(1. 重庆市新桥医院, 重庆 400037; 2. 重钢总医院骨科, 重庆 400081)

摘要:目的 探讨塞来昔布对重度膝关节骨关节炎全膝关节置换术患者的滑膜组织环氧合酶-2表达的影响。方法 选取重庆市新桥医院2015年2月至2017年2月收治的接受全膝关节置换术的重度膝关节骨关节炎患者236例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各118例。观察组患者术前连服3d塞来昔布,对照组患者不服用。采用real-timePCR技术测定滑膜组织环氧合酶-2(COX-2)mRNA及前列腺素E合成酶1(mPGEs)mRNA表达,并测定滑膜组织COX-2及mPGEs mRNA蛋白的浓度及关节液前列腺素E₂(PGE₂),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素1 β (IL-1 β)及血清PGE₂浓度,并进行对比。结果 COX-2 mRNA的表达浓度,观察组为 $(5.94 \pm 3.43) \times 10^{-4}$ mol/L,高于对照组患者的 $(3.47 \pm 6.14) \times 10^{-4}$ mol/L($P < 0.05$);两组患者mPGEs mRNA的表达、COX-2 mRNA蛋白和mPGEs mRNA蛋白的表达比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组关节液PGE₂为 (237.74 ± 51.97) pg/mL, TNF- α 为 (34.47 ± 13.74) pg/mL, IL-1 β 为 (60.14 ± 51.16) pg/mL,血清PGE₂为 (284.11 ± 79.65) pg/mL,对照组患者分别为 (171.21 ± 79.48) pg/mL, (38.87 ± 21.71) pg/mL, (29.98 ± 12.84) pg/mL, (274.74 ± 59.18) pg/mL,两组的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 全膝关节置换术前服用塞来昔布可抑制COX-2 mRNA的表达,而对mPGEs mRNA和mPGEs mRNA蛋白的表达、COX-2 mRNA蛋白和关节液PGE₂, TNF- α , IL-1 β 及血清PGE₂浓度均无明显影响。

关键词:塞来昔布;膝关节;骨关节炎;滑膜组织;环氧合酶-2

中图分类号:R969.4;R684.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)03-0035-03

Effect of Celecoxib on Cyclooxygenase-2 Expression in Synovial Tissue of Patients with Severe Knee Osteoarthritis After Total Knee Arthroplasty

Zhu Yan¹, Wang Ting¹, Zhang Ying¹, Li Tao²

(1. Xinqiao Hospital of Chongqing, Chongqing, China 400037; 2. Department of Orthopedics, General Hospital of Chongqing Iron and Steel Group, Chongqing, China 400081)

Abstract: Objective To investigate the effect of celecoxib on the expression of cyclooxygenase-2(COX-2) in synovial tissue of patients with severe knee osteoarthritis after total knee arthroplasty. **Methods** Totally 236 patients with severe knee osteoarthritis undergoing total knee arthroplasty from February 2015 to February 2017 in Xinqiao Hospital of Chongqing were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 118 cases in each group. The patients in the observation group were treated with celecoxib for 3 d before operation, and the patients in the control group were not taken. The expression of COX-2 mRNA and prostaglandin E synthase 1(mPGEs) mRNA in synovial tissue were determined by real-time PCR, and the concentration of COX-2 mRNA protein and mPGEs mRNA protein in synovial tissue and the concentration of PGE₂, TNF- α , IL-1 β in synovial fluid and serum PGE₂ were and compared. **Results** The expression concentration of COX-2 mRNA in the observation group was $(5.94 \pm 3.43) \times 10^{-4}$ mol/L, which was significantly higher than $(3.47 \pm 6.14) \times 10^{-4}$ mol/L in the control group($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression of mPGEs mRNA, COX-2 mRNA protein and mPGEs mRNA protein between the two groups($P > 0.05$). The concentration of PGE₂ [(237.74 ± 51.97) pg/mL], TNF- α [(34.47 ± 13.74) pg/mL], IL-1 β [(60.14 ± 51.16) pg/mL] and serum PGE₂ [(284.11 ± 79.65) pg/mL] in the joint fluid of the observation group had no significant difference from (171.21 ± 79.48) pg/mL, (38.87 ± 21.71) pg/mL, (29.98 ± 12.84) pg/mL, (274.74 ± 59.18) pg/mL of the control group($P > 0.05$). **Conclusion** Taking celecoxib before total knee arthroplasty can inhibit the expression of COX-2 mRNA, but it has no significant effect on the expression of mPGEs mRNA, mPGEs mRNA protein, COX-2 mRNA protein and the concentration of PGE₂, TNF- α , IL-1 β in the synovial fluid and serum PGE₂.

Key words: celecoxib; knee joint; osteoarthritis; synovial tissue; cyclooxygenase-2

骨关节炎是最常见的中老年人关节炎,约占关节炎和体力劳动者,以及体型肥胖者,严重时会导致残废,使发病率的40%,可由多种病因引起,多发于高血压患者患者丧失基本劳动力,也会给家庭带来极其沉重的负

*基金项目:2014年重庆市第一批科技计划面上项目[渝科发计字[2014]5号]。

第一作者:朱艳(1982-),女,大学本科,初级药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)mini_doc@126.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=118$)

组别	性别(男/女,例)	平均年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,年)	WOMAC 评分($\bar{X} \pm s$,分)	ESR($\bar{X} \pm s$,mm/h)	VAS 评分($\bar{X} \pm s$,分)
对照组	79/39	68.9 ± 1.7	10.49 ± 4.11	47.15 ± 1.07	12.71 ± 9.14	3.97 ± 1.30
观察组	84/34	67.4 ± 7.4	10.17 ± 3.75	38.97 ± 11.25	12.45 ± 8.74	4.17 ± 2.19
t/χ^2 值	5.204	8.324	6.589	4.587	5.598	8.214
P 值	0.214	0.148	0.257	0.648	0.367	0.231

注:WOMAC 为骨关节指数评分;ESR 为红细胞沉降率;VAS 为视觉模拟评分。

担^[1]。目前,骨关节炎致病因素不明确,可能与年龄、遗传、机械运动等有关。至今仍无完全治愈骨关节炎的方法,只能减轻患者的痛苦及维护和恢复功能。研究表明,塞来昔布能有效治疗骨关节炎的疼痛,可缓解患者的病情^[2-3],但同时会对消化道和心血管有不良反应。本研究中观察了塞来昔布对骨关节炎的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合骨关节炎的中西医诊断标准;年龄超过 45 周岁;1 个月内未进行任何药物治疗;患者及其家属同意并签署临床知情同意书。

排除标准:基本资料不完整;严重的心脑血管疾病或肝、肾功能不全;孕妇;患有类风湿关节炎或大骨节病等。

病例选择与分组:选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月在重庆市新桥医院接受全膝关节置换术的重度膝关节炎患者 236 例,随机分为观察组和对照组,各 118 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

对照组患者给予临床常规治疗,观察组患者在对照组基础上术前口服塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字 J20120063,规格为每粒 200 mg),每次 200 mg,每日 2 次,治疗 2 周。

1.3 观察指标

滑膜组织环氧合酶-2(COX-2)及前列腺素 E 合成酶(mPGEs)mRNA 表达:采用 real-timePCR 技术^[4],进行 RNA 提取和质检及逆转录过程。滑膜组织 COX-2 及 mPGEs mRNA 蛋白:采用离心法进行蛋白提取,电泳及转膜,Western 法检测显色^[5]。关节液前列腺素 E₂(PGE₂)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)及血清 PGE₂ 浓度:制作标本稀释液,收集标本并冷冻保存,采用反复稀释的方法配置标准品溶液和洗涤液,静置后测量吸光度^[6]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料

以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行独立样本 t 检验;计数资料行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 滑膜组织 COX-2 及 mPGEs mRNA 表达

两组患者在 COX-2 mRNA 的表达上,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者 mPGEs mRNA 的表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表2 两组患者滑膜组织 COX-2 及 mPGEs mRNA 表达结果比较($\bar{X} \pm s, \times 10^{-4}, n=118$)

组别	COX-2 mRNA	mPGEs mRNA
对照组	3.47 ± 6.14	151.24 ± 128.14
观察组	5.94 ± 3.43	32.47 ± 8.49
t 值	5.249	3.214
P 值	0.012	0.264

2.2 滑膜组织 COX-2 及 mPGEs mRNA 蛋白表达

两组患者的 COX-2 和 mPGEs mRNA 蛋白表达比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 3。

表3 两组患者滑膜组织中 COX-2 及 mPGEs mRNA 蛋白表达比较($\bar{X} \pm s, \text{pg/mL}, n=118$)

组别	COX-2 mRNA 蛋白	mPGEs mRNA 蛋白
对照组	0.71 ± 0.49	0.94 ± 0.87
观察组	0.67 ± 0.51	0.51 ± 0.58
t 值	5.274	3.487
P 值	0.854	0.471

2.3 关节液及血清细胞因子

两组患者的关节液 PGE₂, TNF- α , IL-1 β 及血清 PGE₂ 浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 4。

3 讨论

骨关节炎临床表现为缓慢发展的关节不同种类的疼痛、关节畸形等,会给患者带来持久的疼痛,且有一定的致残性,对老年患者的活动造成较大影响^[7-9]。骨关节炎前期治疗通过减少关节的负重,以延缓病变进程,但药物无法逆转骨关节炎病变造成的畸形而只能适当延缓。晚期患者病情较重,无法通过药物治疗改善生活质量,进行全膝关节表面置换术后配合康复功能训练,可大大提高患者的生活质量^[10-12]。

COX-2 是一种人体细胞中表达相当广泛的酶,但

表4 两组患者关节液中 PGE₂, TNF- α , IL-1 β 及血清 PGE₂ 水平比较 ($\bar{X} \pm s$, pg/mL, $n = 118$)

组别	关节液 PGE ₂	关节液 TNF- α	关节液 IL-1 β	血清 PGE ₂
对照组	171.21 $\pm$ 79.48	38.87 $\pm$ 21.71	29.98 $\pm$ 12.84	274.74 $\pm$ 59.18
观察组	237.74 $\pm$ 51.97	34.47 $\pm$ 13.74	60.14 $\pm$ 51.16	284.11 $\pm$ 79.65
<i>t</i> 值	6.246	5.274	4.562	3.423
<i>P</i> 值	0.647	0.349	0.168	0.401

并不储存于细胞内。在人体出现创伤等情况时,细胞膜中的磷脂通过一系列反应转化为花生四烯酸,经过 COX-2 催化才能继续转变为前列腺素进而合成 PGE₂,而 PGE₂ 在人体中相当部分是由炎症合成,进而产生炎症症状,因此抑制其合成是一种重要的抗炎办法。前列腺素的合成导致了炎症、疼痛与发热等,而环氧合酶与前列腺素的合成有重要关联。目前,已知环氧合酶有 COX-1, COX-2, COX-3 等,其中 COX-2 与其余 2 种不同,其表达的启动子具有细胞因子可调控的序列; COX-2 的催化过程利用 mPGEs,其与关节炎症过程明显相关,骨关节炎患者的关节软骨层 mPGEs 的含量高,可诱导 COX-2 合成,且患者 IL 水平也大大上升^[13-15]。无可争议的是,骨关节炎对软骨的破坏作用是其病情的主要方面,但随着病理研究的深入,滑膜炎症也对骨关节炎患者造成了很大困扰,滑膜炎症导致滑膜增生,细胞层增厚,血管增生。塞来昔布可逆转 IL-1 β 诱导的 PGE₂ 和 COX-2 的表达,同时抑制 IL-1 β 诱导的 NF- κ B 激活, NF- κ B 促进多种炎症介质的表达,是一种重要的导致滑膜炎增生与细胞增生的物质;此外,还能抑制基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的分泌, MMP-2 会使软骨降解,使软骨层变薄。

本研究结果显示,术前短时间给予塞来昔布抑制了 COX-2 的表达,而对蛋白表达无影响,两组患者 IL-1 β 含量的对比显示塞来昔布对 COX-2 的抑制应与 IL-1 β 的诱导无关。塞来昔布短时间下对 PGE₂ 的表达无明显影响,也考虑是晚期患者活动困难导致炎症因创伤发生较少,本身 COX-2 的蛋白表达及下游产物的产生较少导致检测较困难。

综上所述,术前短时间给予塞来昔布抑制了 COX-2 的表达,但对蛋白质的生成抑制作用不明显,塞来昔布的抑制作用并非通过抑制中间产物而实现的,而可能是通过对基因的抑制来实现的。

参考文献:

- [1] 高杰,桂斌捷,胡孔足,等. 塞来昔布对人成骨细胞增殖的影响及其作用机制[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 31(5): 608-611.
- [2] 高建清,庄素新,刘彩龙,等. 塞来昔布对膝关节镜下外科治疗

- 患者疼痛的影响[J]. 中国内镜杂志, 2015, 21(12): 1265-1269.
- [3] 肖超,陈臣,陈荣富,等. 塞来昔布对膝关节炎患者血清 IL-1 及 TNF- α 水平的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(5): 700-702.
- [4] 王敏,谢鹏,杨益民,等. 塞来昔布固体脂质纳米粒的制备及其在大鼠体内的药理学[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(1): 31-35.
- [5] 刘洪彦,郑毅. 塞来昔布对骨关节炎中 Wnt 信号通路和软骨细胞基质代谢的作用[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(11): 48-54.
- [6] 高冠民,李艳敏,郑晓龙,等. 两种剂量艾瑞昔布和塞来昔布对中轴脊柱关节炎疗效的随机对照研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(2): 146-150.
- [7] 梁福东,狄淑芳,常云峰,等. 冬凌草甲素联合塞来昔布对人骨肉瘤 MG-63 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 肿瘤, 2015, 35(3): 284-288.
- [8] 李达周,王雯,许斌斌,等. 二甲双胍、塞来昔布对化学诱导异常隐窝病灶预防机制的研究[J]. 福建医科大学学报, 2016, 50(3): 163-166.
- [9] 刘红,罗灵光,覃保瑜,等. 塞来昔布预防唑来磷酸治疗老年性骨质疏松症不良反应的疗效观察[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(1): 91-94.
- [10] 李智富,孟栋栋,田科,等. 塞来昔布联合双醋瑞因对大鼠骨关节炎软骨炎症信号通路的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(7): 1572-1574.
- [11] Hou XL, Chen Y, Yin H, et al. Combination of fasudil and celecoxib promotes the recovery of injured spinal cord in rats better than celecoxib or fasudil alone[J]. Neural Regeneration Research, 2015, 10(11): 1836-1842.
- [12] Nawaz H, Umer M, Noordin S, et al. Synovial neuronal changes in knee joint osteoarthritis[J]. Open Journal of Rheumatology & Autoimmune Diseases, 2016, 6(2): 26-33.
- [13] Chin WW. A Delicate Balance - Pharmaceutical Innovation and Access[J]. New England Journal of Medicine, 2015, 373(19): 1799-1801.
- [14] Lei H, Jing Y, Wang X, et al. Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Frontiers of Medicine, 2015, 35(1): 493-500.
- [15] Chuang YW, Yu MC, Lin CL, et al. Risk of Peripheral Arterial Occlusive Disease in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Population-Based Cohort Study[J]. Medicine, 2015, 94(46): e2121.

(收稿日期:2017-10-12)