

氨基葡萄糖硫酸盐对兔膝关节骨关节炎的保护作用研究

韦 健, 周建飞, 洪定钢

柳州市中医院 骨一科, 广西 柳州 545001

摘要: **目的** 研究氨基葡萄糖硫酸盐对兔骨关节炎的保护作用, 并探讨其作用机制。**方法** 大耳成年家兔分为对照组、模型组、硫酸氨基葡萄糖胶囊 (250 mg/kg) 组和氨基葡萄糖硫酸盐 63、125、250 mg/kg 组, 每组 8 只。右膝 Hulth 手术方法建立骨关节炎模型。术后第 1 天开始给药, 各给药组的给药体积均为 5 mL/kg, 对照组给予等容量双蒸水, 1 次/d, 连续 40 d, 每天驱赶动物行走 0.5~1.0 h。观察动物体质量变化, 计算关节活动度。肉眼和手术显微镜下进行膝关节腔大体观察; HE 和甲苯胺蓝染色, 光镜下观察软骨组织结构、细胞数量、甲苯胺蓝染色和潮线完整性, 并按 Mankin's 评分标准对其退变程度进行评分。滑膜组织常规切片和 HE 染色, 光镜下观察其病理学改变并评分。邻苯三酚法测定兔红细胞中 SOD 活性。**结果** 与给药前比较, 氨基葡萄糖硫酸盐各剂量组体质量变化均有不同程度的增加, 但差异均无统计学意义。与模型组比较, 氨基葡萄糖硫酸盐各剂量关节活动度均有不同程度的增加, 尤以氨基葡萄糖硫酸盐 250 mg/kg 组明显 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 氨基葡萄糖硫酸盐各剂量组关节炎软骨大体评分均明显降低 ($P < 0.01$), 表现为一定的量效关系。氨基葡萄糖硫酸盐各剂量组的 Mankin's 评分的组织结构、细胞数量、基质染色和潮线完整性评分均有一定程度的好转 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组比较, 氨基葡萄糖硫酸盐不同剂量组能不同程度地降低滑膜评分, 尤以氨基葡萄糖硫酸盐 125、250 mg/kg 组作用明显 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组比较, 氨基葡萄糖硫酸盐各剂量组均能不同程度提高兔红细胞中 SOD 活性, 尤以氨基葡萄糖硫酸盐 250 mg/kg 组作用明显 ($P < 0.05$)。**结论** 氨基葡萄糖硫酸盐对兔骨关节炎具有明显的保护作用, 且存在剂量相关性, 其作用机制与减轻滑膜慢性炎症反应, 提高红细胞 SOD 活性有关。

关键词: 氨基葡萄糖硫酸盐; 关节炎; Mankin's 评分; 超氧化物歧化酶

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)08-1129-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.08.002

Protection of glucosamine sulphate against knee osteoarthritis in rabbit

WEI Jian, ZHOU Jian-fei, HONG Ding-gang

Department of Orthopaedics No. 1 Room, Liuzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Liuzhou 545001, China

Abstract: **Objective** To study protective effects of glucosamine sulphate against knee osteoarthritis in rabbit and explore its mechanism. **Methods** Rabbits were randomly divided into control group, model group, and glucosamine sulphate (63, 125, and 250 mg/kg) groups, and each group had eight rabbits. Right knee Hulth procedure was used to establish osteoarthritis models. The volume was 5 mL/kg, the treatment were carried out once daily, and lasted for 40 d. Body weight changes were observed, and joint mobility in rabbits were calculated. Gross tissue of rabbits with osteoarthritis was observed under naked eye and microscope. Cartilage tissue structure, cell number, toluidine blue staining, and the tidal line integrity were observed after He and toluidine blue staining, and Mankin's scores were compared. Pathological changes of synovial tissue and scores were compared. SOD activity in red blood cells of rabbits was determined by pyrogallol method. **Results** Compare with treatment before giving medicine, body weight changes in glucosamine sulphate group were increased, but the difference was not statistically significant. Compare with model group, joint mobility of rabbits in the glucosamine sulphate groups were significantly increased, especially glucosamine sulphate 250 mg/kg group ($P < 0.05$); The gross score of arthritis cartilage were significantly decreased with a certain dose-effect relationship ($P < 0.01$); Cartilage tissue structure, cell number, toluidine blue staining, and the tidal line integrity in Mankin's scores had a certain degree of improvement ($P < 0.05$, 0.01); Synovial tissue scores were significantly decreased, especially glucosamine sulphate 125 and 250 mg/kg group ($P < 0.05$, 0.01); And SOD activity in red blood cells were significantly increased, especially glucosamine sulphate 250 mg/kg group ($P < 0.05$). **Conclusion** Glucosamine sulphate has protection against knee osteoarthritis in rabbit in dose-dependent manner,

收稿日期: 2016-04-29

作者简介: 韦 健 (1982—), 男, 主治医师, 研究方向: 关节骨病及创伤外科。Tel: (0772)5357259 E-mail: wei19828@163.com

which may be related to reducing chronic inflammation of synovial membrane, and improvement of SOD activity in red blood cells.

Key words: glucosamine sulphate; osteoarthritis; Mankin's score; SOD

骨关节炎是中老年人最常见的关节疾病,其病理表现为软骨细胞结构破坏和软骨基质的退行性改变,最终导致关节软骨结构破坏和功能障碍。硫酸氨基葡萄糖是软骨基质和滑液的正常成分,在软骨和关节组织中具有多种药理作用。硫酸氨基葡萄糖散或者胶囊为进口药品,其成本较高,国内患者难以承受长期使用药物的高额费用,因此国内厂家自行研制硫酸氨基葡萄糖制剂,希望在降低药物成本的同时,能达到与进口药物相同的治疗效果。本实验研究了氨基葡萄糖硫酸盐对兔骨关节炎的影响,为开发治疗骨性关节炎的新药提供参考。

1 试剂及仪器

1.1 药物与试剂

氨基葡萄糖硫酸盐由浙江澳兴生物科技有限公司提供,质量分数 99%,批号 20120324。硫酸氨基葡萄糖胶囊由爱尔兰罗达药厂生产,商品名维固力,规格 0.25 g/粒(以硫酸氨基葡萄糖计),产品批号 090797,临用时悬浮于 1%阿拉伯胶中。超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒为南京建成生物工程有限公司产品,产品批号 20131211。其他试剂均为国产分析纯。

1.2 仪器

UV-1601 分光光度计(日本岛津公司),日本 Olympus 解剖显微镜及光学显微镜(日本 Olympus 公司)。

1.3 动物

健康大耳成年家兔 48 只,体质量 2.0~3.0 kg,雌雄兼用,由广西医科大学动物实验中心提供,实验动物生产许可证 SCXK(桂)2014-0001,实验动物使用许可证 SYXK(桂)2014-0003。

2 实验方法

2.1 剂量确定和动物分组

根据文献报道^[2],动物灌胃氨基葡萄糖的 LD₅₀ 大约为 8.0 g/kg,12 个月长期灌胃 2.7 g/kg 未见不良反应。在体外试验中,改变葡萄糖的代谢需要给动物灌胃大剂量氨基葡萄糖,使其达到较高的浓度。体外试验显示,影响葡萄糖代谢的浓度已超过人体口服氨基葡萄糖制剂后组织浓度的 100~200 倍。该实验中,氨基葡萄糖硫酸盐给药剂量分别为 63、125、250 mg/kg,硫酸氨基葡萄糖胶囊为 250 mg/kg,

相当于临床每天最大用量(25 mg/kg)的 2.5、5、10、10 倍。

大耳成年家兔分为对照组、模型组、硫酸氨基葡萄糖胶囊(250 mg/kg)组和氨基葡萄糖硫酸盐 63、125、250 mg/kg 组,每组 8 只。

2.2 模型制备

参照 Hulth 文献方法^[1],在无菌条件下 ip 4%戊巴比妥钠 0.8 mL/kg(32 mg/kg),右侧髌骨切口,显露膝关节,切断内侧副韧带和前后交叉韧带,切除内侧半月板。术中关节腔内滴注庆大霉素 4 万 U/只,1 次/d,连续 3 d。

2.3 给药

术后第 1 天开始给药,各给药组的给药体积均为 5 mL/kg,对照组给予等容量双蒸水,1 次/d,连续 40 d,每天驱赶动物行走 0.5~1.0 h。末次给药后禁食 12 h。

2.4 动物体质量变化观察

术后第 1 天开始给药,每周称定动物体质量,观察动物体质量变化,并调整给药剂量。

2.5 关节活动度的计算

用量角器测量患侧和健侧膝关节伸展和弯曲角度,计算关节活动度。

2.6 膝关节腔大体观察

以空气栓塞法处死动物,逐层切开受试关节,肉眼和手术显微镜下观察关节腔和软骨表面。软骨大体观察按文献报道标准^[3]评分,其中 0 分:软骨表面光滑呈淡蓝色或无色半透明状;1 分:软骨表面软化但平滑;2 分:软骨变薄,出现小纤维束状变;3 分:软骨明显纤维束状变;4 分:磨损性纤维束状变,伴软骨下骨外露及骨硬化。

2.7 关节软骨和滑膜光镜下观察

用直径 3 mm 圆骨凿在股骨内髌关节定点取材,深达软骨下骨,并切除内侧关节囊靠近关节间隙部位的滑膜 3 mm×3 mm,置 10%中性甲醛溶液中固定。固定软骨经脱水、脱钙、常规石蜡包埋,垂直于软骨表面切片,分别经 HE 和甲苯胺蓝染色,完整显示软骨全层。光镜下观察软骨组织结构、细胞数量、甲苯胺蓝染色和潮线完整性,并按 Mankin's 评分标准对其退变程度进行评分^[4]。软骨组织结构:0 分:正常;1 分:排列紊乱,但层次可分;2 分:

排列明显不规则,层次紊乱;3分:严重紊乱。细胞数量:0分:正常;1分:轻度增生;2分:中度增生;3分:明显增生。甲苯胺蓝染色:0分:正常;1分:轻度降低;2分:中度降低;3分:严重降低;4分:不着色。潮线完整性:0分:完整;1分:多层次;2分:模糊;3分:有血管穿过。

2.8 滑膜组织的观察和评分

滑膜组织常规制片和 HE 染色,光镜下观察其病理学改变并评分。评分标准参照文献报道^[5],从滑膜细胞增生、间质充血水肿和炎性细胞浸润 3 个方面进行。其中滑膜内膜及内膜下层:0分:表面光滑,细胞 1~4 层排列整齐,形态及大小正常,脂肪性内膜下层完整;1分:表面低绒毛状突起,细胞 1~4 层排列松散,核轻度增大,内膜下层部分为增生纤维组织替代;2分:表面细胞脱落、缺损,细胞 4~5 层,核轻度增大,内膜下层大部分为增生纤维组织替代;3分:表面粗糙不平,细胞层次>5 层,核增大,内膜下层由增生的纤维组织替代。间质充血、水肿:0分:间质无充血、水肿;1分:间质轻度充血、水肿;2分:间质中度充血、水肿;3分:间质重度充血、水肿。间质炎性细胞浸润:0分:间质无炎性细胞浸润;1分:间质少许淋巴细胞、浆细胞及单核细胞浸润;2分:间质较多淋巴细胞、浆细胞及单核细胞浸润;3分:间质大量淋巴细胞、浆细胞及单核细胞浸润。

2.9 SOD 活性的测定

经兔耳缘静脉准确取肝素抗凝血 50 μL ,按照 SOD 试剂盒说明书的操作步骤,邻苯三酚法测定 SOD 活性。

2.10 统计学分析

所有资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,两组间实验数据采用组间 t 检验,给药前后作用比较用配对 t 检验。

3 实验结果

3.1 体质量变化

动物在试验过程中,有 2 只因灌胃失误死亡,1 只腹泻致死,后改为稀释于饮用水中给药,动物未再出现死亡。与给药前比较,模型组家兔给药后体质量平均增加 0.14 kg;硫酸氨基葡萄糖胶囊组体质量变化呈降低趋势,氨基葡萄糖硫酸盐各剂量组体质量变化均有不同程度的增加,尤以氨基葡萄糖硫酸盐 63 mg/kg 组明显,但差异均无统计学意义,见表 1。

表 1 氨基葡萄糖硫酸盐对骨关节炎家兔体质量的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of glucosamine sulphate on body weight changes in rabbits with osteoarthritis ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	剂量/(mg·kg ⁻¹)	体质量变化/g
对照	8	—	—
模型	8	—	0.14±0.25
硫酸氨基葡萄糖胶囊	7	250	-0.05±0.23
氨基葡萄糖硫酸盐	7	63	0.20±0.11
	7	125	0.14±0.12
	8	250	0.11±0.23

3.2 关节活动度变化

与对照组比较,模型组家兔关节活动度明显降低 ($P<0.01$)。与模型组比较,氨基葡萄糖硫酸盐各剂量关节活动度均不同程度地增加,尤以氨基葡萄糖硫酸盐 250 mg/kg 组明显 ($P<0.05$),见表 2。

表 2 氨基葡萄糖硫酸盐对骨关节炎家兔关节活动度的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of glucosamine sulphate on joint mobility in rabbits with osteoarthritis ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	剂量/(mg·kg ⁻¹)	关节活动度/(°)
对照	8	—	146±6
模型	8	—	127±9 ^{##}
硫酸氨基葡萄糖胶囊	7	250	134±5
氨基葡萄糖硫酸盐	7	63	131±7
	7	125	134±6
	8	250	139±8 [*]

与对照组比较: ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$

^{##} $P<0.01$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ vs model group

3.3 膝关节软骨肉眼和显微镜下大体观察

对照组软骨表面呈淡蓝色半透明状,边缘光滑,无骨赘形成;模型组软骨表面失去正常光泽,粗糙不平,明显纤维束状改变,软骨缺损,软骨下骨外露,边缘明显骨赘形成,质地主要为软骨性;硫酸氨基葡萄糖胶囊组软骨表面略带黄色,存在正常光泽,较平滑,小纤维束状改变,软骨磨损程度较轻,边缘骨赘形成较多,质地为软骨性;氨基葡萄糖硫酸盐 63 mg/kg 组软骨略带黄色,部分失去正常光泽,欠平滑,较明显纤维束状改变,软骨磨损程度较轻,边缘骨赘形成程度较大,质地为软骨性;氨基葡萄糖硫酸盐 125 mg/kg 组软骨略带黄色,部分

失去正常光泽，欠平滑，小纤维束状改变，软骨磨损程度较轻，边缘骨赘形成程度较小，质地为软骨性；氨基葡萄糖硫酸盐 250 mg/kg 组软骨表面较平滑，存在正常光泽，小纤维束状改变，软骨磨损程度轻，边缘骨赘形成较小，质地为软骨性。见图 1。

与模型组比较，氨基葡萄糖硫酸盐各剂量组关节炎软骨大体评分均明显降低 ($P < 0.01$)，表现为一定的量效关系，见表 3。氨基葡萄糖硫酸盐 125 mg/kg 组和硫酸氨基葡萄糖胶囊组关节腔积液量减少明显；氨基葡萄糖硫酸盐 250 mg/kg 组和硫酸氨基葡萄糖胶囊组在积液颜色上接近正常，几无血色；

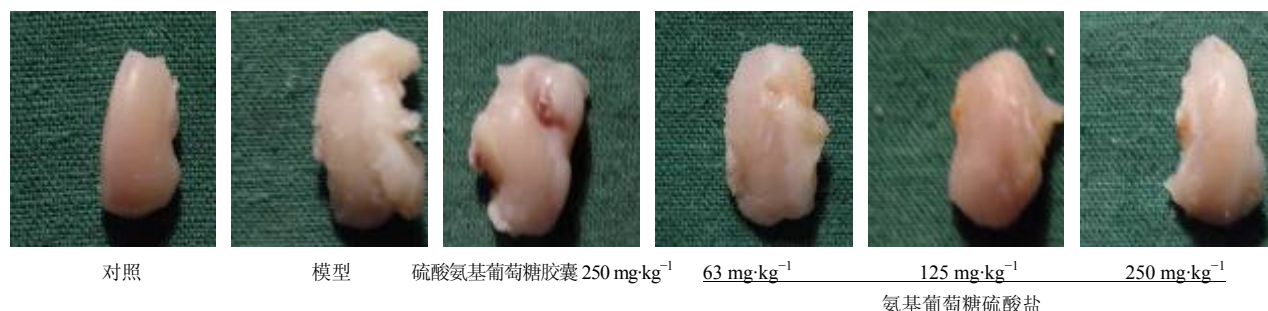


图 1 氨基葡萄糖硫酸盐对家兔关节炎软骨大体组织的影响

Fig. 1 Effect of glucosamine sulphate on gross tissue of rabbits with osteoarthritis

表 3 氨基葡萄糖硫酸盐对家兔关节炎软骨大体组织的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of glucosamine sulphate on cartilage of knee joint in rabbits with osteoarthritis ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	剂 量/ (mg·kg ⁻¹)	大体评分/分
对照	8	—	0.0 ± 0.0
模型	8	—	3.8 ± 0.5 ^{##}
硫酸氨基葡萄糖胶囊	7	250	2.6 ± 0.5 ^{**}
氨基葡萄糖硫酸盐	7	63	2.9 ± 0.4 ^{**}
	7	125	2.6 ± 0.5 ^{**}
	8	250	2.5 ± 0.5 ^{**}

与对照组比较：^{##} $P < 0.01$ ；与模型组比较：^{**} $P < 0.01$

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group

氨基葡萄糖硫酸盐各剂量组在软骨性骨赘增生程度上有不同程度的减轻，尤其在氨基葡萄糖硫酸盐 63 mg/kg 组，但硫酸氨基葡萄糖胶囊骨赘明显增大。

3.4 关节软骨改变光镜下观察

对照组软骨表面平滑整齐，分层清楚，细胞排列整齐，结构规则；模型组软骨表面缺损，裂隙伸入达移行层，分层不清，细胞呈局灶或弥漫性增生，结构不规则，钙化层明显增厚；硫酸氨基葡萄糖胶囊组软骨表面较平滑，分层清楚，软骨细胞明显增生，排列欠整齐；氨基葡萄糖硫酸盐 63 mg/kg 组软骨表面不平滑，表层细胞轻度增生，分层较清楚，细胞排列较整齐；氨基葡萄糖硫酸盐 125 mg/kg 组软骨表面平滑，分层清楚，排列较整齐；氨基葡萄糖硫酸盐 250 mg/kg 组软骨表面平滑整齐，分层清楚，细胞排列整齐，结构规则。见图 2。

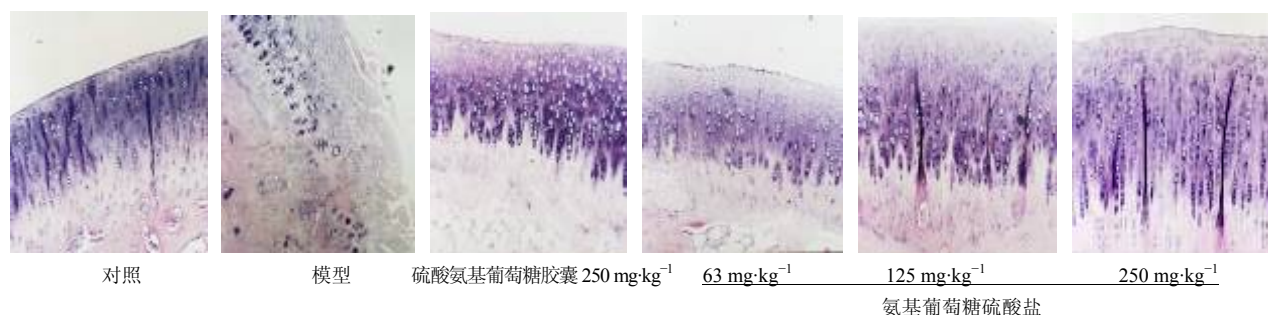


图 2 氨基葡萄糖硫酸盐对家兔关节炎软骨病理组织学的影响

Fig. 2 Effect of glucosamine sulphate on cartilage histology of rabbit with osteoarthritis

与对照组比较,模型组在 Mankin's 评分的组织结构、细胞数量、基质染色和潮线完整性评分上差异均具有显著差异 ($P<0.01$),提示骨性关节炎的模型建立是成功的。与模型组比较,硫酸氨基葡萄糖胶囊、氨基葡萄糖硫酸盐各剂量组 Mankin 评分的组织结构、细胞数量、基质染色和潮线完整性评分均有一定程度的好转 ($P<0.05$ 、 0.01),特别是硫酸氨基葡萄糖胶囊、氨基葡萄糖硫酸盐 250 mg/kg 组在结构、细胞方面均与对照组接近,见表 4。

3.5 滑膜改变光镜下观察

对照组滑膜表面光滑,细胞层次清楚,脂肪性内膜下层完整;模型组滑膜表面粗糙不平,细胞增生,内膜下层由增生的纤维组织替代,间质轻度充血、水肿,大量炎性细胞浸润;硫酸氨基葡萄糖胶囊组滑膜细胞排列松散,内膜下层部分为增生纤维组织替代,间质轻度充血、水肿,少许炎性细胞浸润;氨基葡萄糖硫酸盐 63 mg/kg 组滑膜细胞增生,内膜下层少许为增生纤维组织替代,间质轻度充血、水肿,较多炎性细胞浸润;氨基葡萄糖硫酸盐 125 mg/kg 组滑膜表面光滑,细胞层次清楚,内膜下层部分为增生纤维组织替代,间质轻度充血、水肿,

少许炎性细胞浸润;氨基葡萄糖硫酸盐 250 mg/kg 组滑膜表面光滑,细胞层次清楚,内膜下层少许为增生纤维组织替代,间质无充血、水肿,少许炎性细胞浸润。见图 3。

模型组滑膜表现为中等程度的慢性炎症反应。与模型组比较,氨基葡萄糖硫酸盐不同剂量组能不同程度地降低滑膜评分,减轻滑膜慢性炎症反应,尤以氨基葡萄糖硫酸盐 125、250 mg/kg 组作用明显 ($P<0.05$ 、 0.01),作用类似于硫酸氨基葡萄糖胶囊组。结果见表 5。

3.6 氨基葡萄糖硫酸盐对红细胞 SOD 活性的影响

与模型组比较,氨基葡萄糖硫酸盐各剂量组均不同程度提高兔红细胞中 SOD 活性,尤以氨基葡萄糖硫酸盐 250 mg/kg 组作用明显 ($P<0.05$),见表 6。

4 讨论

兔骨关节炎模型的软骨生化指标与人类骨关节炎一致,在观察骨关节炎组织病理或软骨生化变化时,选用兔模型比较适宜^[6]。实验选择了目前国内常用的 Hulth 手术方法以切断兔膝关节前后交叉韧带、内侧副韧带及内侧半月板,术后不固定伤肢,

表 4 氨基葡萄糖硫酸盐对关节炎兔软骨 Mankin's 评分的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Effect of glucosamine sulphate on Mankin score of rabbit knee osteoarthritis ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数/只	剂 量/(mg·kg ⁻¹)	Mankin's 评分/分				
			组织结构	细胞数量	基质染色	潮线完整性	总分
对照	8	—	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0
模型	7	—	5.5±1.1 ^{###}	1.8±0.9 ^{###}	2.0±0.0 ^{###}	0.8±0.5 ^{###}	10.0±1.9 ^{###}
硫酸氨基葡萄糖胶囊	7	250	2.1±1.8 ^{**}	0.9±1.2	1.0±0.8 ^{**}	0.4±0.5	4.4±2.0 ^{**}
氨基葡萄糖硫酸盐	7	63	3.6±0.8 ^{**}	0.9±0.4 [*]	1.9±0.4	0.6±0.5	6.9±1.1 ^{**}
	7	125	3.3±0.8 ^{**}	1.1±0.9	1.6±0.5 [*]	1.0±0.0	7.0±1.2 ^{**}
	8	250	2.3±1.0 ^{**}	0.6±0.5 ^{**}	0.6±0.7 ^{**}	0.9±0.4	4.4±1.3 ^{**}

与对照组比较: ^{###} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$

^{###} $P<0.01$ vs control group; ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$ vs model group

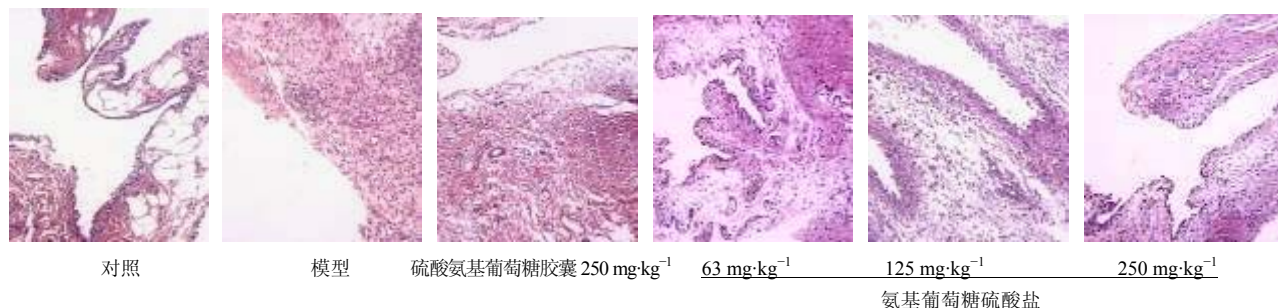


图 3 氨基葡萄糖硫酸盐对关节炎兔滑膜病理组织学的影响

Fig.3 Effect of glucosamine sulphate on pathological changes of synovial tissue of rabbits with osteoarthritis

表5 氨基葡萄糖硫酸盐单体对家兔关节炎滑膜评分的影响 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Effect of amino glucose sulfate monomer on synovial score in rabbits with knee osteoarthritis ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	剂量/(mg·kg ⁻¹)	滑膜评分/分			
			滑膜细胞	炎性细胞	间质	总分
对照	8	—	0.3±0.5	0.0±0.0	0.0±0.0	0.3±0.5
模型	7	—	2.8±0.5 ^{##}	1.8±1.0 ^{##}	1.1±0.6 ^{##}	5.6±1.6 ^{##}
硫酸氨基葡萄糖胶囊	7	250	1.4±0.5 ^{**}	1.0±0.0	1.0±0.0	3.4±0.5 ^{**}
氨基葡萄糖硫酸盐	7	63	2.7±0.5	1.7±1.0	0.9±0.9	5.3±1.7
	7	125	1.6±0.5 ^{**}	1.0±0.0	1.1±0.4	3.7±0.8 [*]
	8	250	1.8±0.5 ^{**}	0.8±0.7 [*]	0.9±0.4	3.4±0.5 ^{**}

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group表6 氨基葡萄糖硫酸盐对关节炎家兔红细胞 SOD 活性的影响 ($\bar{x} \pm s$)Table 6 Effect of glucosamine sulphate on SOD activity of red blood cells in rabbits with osteoarthritis ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	剂量/(mg·kg ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)
模型	8	—	30.1±2.9
硫酸氨基葡萄糖胶囊	7	250	34.1±2.1 ^{**}
氨基葡萄糖硫酸盐	7	63	32.1±5.8
	7	125	32.5±3.3
	8	250	34.3±3.3 [*]

与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

驱赶其行大量运动,造成关节不稳所诱发的骨关节炎模型,此种方法效果确实,诱导周期短,成功率高,且重复性好,关节软骨退变进行性加重,适宜作为兔骨关节炎药物治疗方面的实验研究。实验过程因护理得当,未出现感染,通过关节软骨大体观察以及石蜡切片 HE 染色和甲苯胺蓝染色后光镜下观察,可见典型的骨关节炎病变,提示造模成功。

骨关节炎软骨损害的病理生理是软骨细胞变性及其基质中的胶原和大分子蛋白多糖的破坏过程,骨关节炎的代偿期细胞增生活跃,SOD 活性升高,失代偿期软骨细胞减少,SOD 活性下降。本实验中模型组血红细胞 SOD 活性降低,氨基葡萄糖硫酸盐各剂量组均能不同程度的提高家兔红细胞中 SOD 活性,尤以氨基葡萄糖硫酸盐大剂量组作用明显。结果表明氨基葡萄糖硫酸盐能够显著提高家兔骨关节炎红细胞 SOD 活性,降低体内和关节腔内的脂质过氧化损伤程度,减轻自由基对软骨细胞和

基质的损伤,起到保护关节软骨的作用,抑制和防止软骨退变。

本实验在所建立的家兔膝关节骨性关节炎模型上,灌胃给予氨基葡萄糖硫酸盐 63~250 mg/kg,能增加膝关节活动度,减少关节腔积液,减轻软骨磨损、退变和软骨性骨赘增生,降低 Mankin 评分,减轻滑膜慢性炎症反应,提高红细胞 SOD 活性,皆以大剂量组作用明显,各指标优于或类似于硫酸氨基葡萄糖胶囊组,表明氨基葡萄糖硫酸盐能延缓骨性关节炎进程,起到保护关节软骨的作用。

参考文献

- [1] 施新猷. 现代医学实验动物学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2000: 9.
- [2] Anderson J W, Nicolosi R J, Borzelleca J F. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy [J]. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(2): 187-201.
- [3] Pelletier J P, Jovanovic D, Fernandes J C, et al. Reduced progression of experimental osteoarthritis *in vivo* by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase [J]. *Arthritis Rheum*, 1998, 41(7): 1275-1286.
- [4] Irlenbusch U, Dominick G. Investigations in generalized osteoarthritis. Part 2: special histological features in generalized osteoarthritis (histological investigations in Heberden's nodes using a histological score) [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(5): 428-434.
- [5] 巫彬, 李荣亨, 钟玉. 复元胶囊对兔膝关节滑膜形态影响的实验研究 [J]. 中国中医急症, 2010, 19(5): 823-825.
- [6] 林燕萍. 骨伤科动物实验模型的选择要点 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 1996, 4(1): 43-44.