

原发性膝关节置换术后内支架不稳定患者骨代谢状态和细胞因子分布变化的比较分析  
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CHANGE OF BONE TISSUE METABOLISM  
CONDITION AND CYTOKINE PROFILES IN PATIENTS WITH ENDOPROSTHESIS  
INSTABILITY AFTER PRIMARY KNEE ARTHROPLASTY

---

**目的：**确定 sRANKL 及 BMP-2 水平之间 IL1 $\beta$ 、TNF $\alpha$  和 IL4 在血清的关系，并探讨它们在原发性膝关节置换术后内支架内不稳定的发病机制中的作用。

**材料与方**法。****80 例患者回顾性分为 2 组：第一组包括 40 例术后 12 个月内发生的骨溶解和无菌性膝关节不稳定的患者；第二组包括 40 例植入性炎症患者在原发性膝关节置换术后 4 周至 12 个月内发生；对照组由 20 名器官捐献者组成。用酶免疫法测定血清中 sRANKL 的组成 (pg/ml, Biomedica, 奥地利)，BMP-2 (pg/ml, Ray Bio, 美国)，还有细胞因子—TNF $\alpha$  (pg/ml)，IL1 $\beta$  (pg/ml) 和 IL4 (pg/ml) (Vector-Best 封闭式股份公司，新西伯利亚市，俄罗斯) 的含量。通过确定 Spearman 相关等级的 R 系数，对具有统计学意义的指标进行比较分析。

**结果。**在第一组患者中，术后 1 个月，sRANKL 水平与 BMP-2、TNF $\alpha$  和 IL4 浓度呈中强度正相关。12 个月后，所研究的参数保持了正相关，但与 IL4 无关系。第二组患者术后 1 个月 sRANKL 与 BMP-2、TNF $\alpha$  呈中度负相关。12 个月后，sRANKL 的平均强度与 BMP-2 呈负相关关系，此外，出现了新的稳健关系：负的—BMP-2 与 IL1 $\beta$ ，正的—sRANKL 与 IL1 $\beta$  和 TNF $\alpha$ ，IL1 $\beta$  和 IL4。

**结论。**据记载，破坏种植体周围骨组织的代谢过程，激活破骨细胞形成的促炎细胞因子占主导地位，可能是原发性膝关节置换术后患者内支架不稳定形成的致病因素。

**关键词：**膝关节；原发性关节成形术；内支架不稳定性；骨代谢；细胞因子

---

**Aim.** To define relations between serum concentrations of sRANKL and BMP-2, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , IL-4 as well as their role in endoprosthesis instability pathogenesis in patients following primary knee arthroplasties.

**Materials and Methods.** 80 patients were retrospectively divided into 2 groups: there were 40 patients with osteolysis and aseptic instabilities of knee endoprostheses that had developed before 12 months after the surgery in the 1<sup>st</sup> group; the 2<sup>nd</sup> group was made up of 40 patients with implant-associated inflammations that had developed in 4 weeks to 12 months after primary knee arthroplasties. 20 volunteer donors made up the control group. The enzyme-linked assay was used to define serum content of sRANKL (pg/ml, Biomedica, Austria), BMP-2 (pg/ml, Ray Bio, USA), cytokines TNF $\alpha$  (pg/ml), IL-1 $\beta$  (pg/ml) and IL-4 (pg/ml) (Vector-Best, CJSC, Novosibirsk, Russian

Federation). The comparative analysis of statistically significant indicants was performed defining Spearman rank correlation coefficient.

**Results.** Positive statistically valid relations of average force between concentrations of sRANKL and BMP-2, TNF $\alpha$ , IL-4 were found in patients of the first group in 1 month after surgeries. In 12 months positive relations of the parameters under study subsisted although the relation with IL-4 absented. The emerging of moderate negative statistically significant relations of sRANKL with BMP-2 and TNF $\alpha$  was observed in patients of the 2<sup>nd</sup> group in 1 month after surgeries. In 12 months negative relations of average force between sRANKL and BMP-2 subsisted, also new moderate relations emerged: negative relation of BMP-2 with IL-1 $\beta$  as well as positive of sRANKL with IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  with IL-4.

**Conclusion.** We found that the disorder of metabolic processes in bone tissue surrounding the implantat with the predominance of osteoclastogenesis activating pro-inflammatory cytokines might be the pathogenic factors of endoprosthesis instability development in patients following primary knee arthroplasty.

**Keywords:** *knee joint; primary arthroplasty; endoprosthesis instability; bone tissue metabolism; cytokines.*

---

大关节置换术是一项昂贵、技术耗时的手术，存在术后并发症的风险，包括创伤后内支架脱位、无菌性炎症、内支架周围感染、结构不稳定，并功能丧失。根据文献资料，内支架无菌性不稳定可能是由于破骨细胞活性增加，导致骨旁植物区的骨溶解[1]。在外科手术中，微生物在感染和炎症过程的发展中起主导作用，它们在移植物表面形成特殊生物膜的能力[2]。细菌毒素激活各种形态和功能特化的单核细胞，导致炎症病灶内细胞因子的全身性和局部性增生[3]。现代研究人员已经证实，细胞间相互作用、细胞因子和生长因子的中介物参与了可植入结构区域骨组织吸收和形成的过程。促进再吸收的过程的关键细胞因子是核因子  $\kappa$ B (RANKL) 激活因子受体的配体[4]。成骨过程是由于生长因子(细胞因子)的合成而发生的，其中之一是骨形态发生蛋白-2 (BMP-2) [5]。Interleukin-1 Beta (IL-1 $\beta$ ) 是一种促炎细胞因子，成为第一个结构相关的细胞因子家族的代表，以其产品响应微生物毒素的作用，并具有促骨破石作用。肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 知道促炎细胞因子，增强生产其他炎症介质，也是一个因素再吸收的组件的骨代谢，对破骨细胞生成直接和间接的影响。抗炎细胞因子包括 Interleukin-4 (IL4)，其功能是块 IL1 $\beta$  自发和诱导生产的 TNF $\alpha$ ，合成由单核细胞和巨噬细胞在炎症的焦点[6]。

内支架内不稳定形成的病理机制以骨代谢状态的改变，并包括细胞因子在内的介质的过度形成成为特征[7]。进行比较分析原发性膝关节置换术后内支架不稳定性患者血清中骨代谢和细胞因子的水平似乎是有意义的。

目的确定 sRANKL 及 BMP-2 水平之间的关系，并在血清 IL1 $\beta$ 、TNF $\alpha$  和 IL4 的含量，并探讨它们在原发性膝关节置换术后内支架内不稳定的发病机制中的作用。

## 材料与方法

这项研究得到了 Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky 联邦国家高等教育机构伦理委员会的批准 (第6号研究协议，2018年02月18日)。

本研究的对象是80例原发性膝关节置换术后的男女患者。有并发症的患者回顾性分为两组。第一组包括40例术后12个月内发生的骨溶解和无菌性膝关节不稳定的患者。第二组包括40例患者在原发性膝关节置换术后4周至12个月内发生了与植入物相关的炎症。对照组由20名器官捐献者组成。所有患者在饭前几小时的清晨，通过刺穿肘静脉，接受了5毫升的血样。将血液置于室温下凝固，以2000转/分的速度离心10分钟以产生血清。按照使用说明，采用固相酶免疫分析法测定sRANKL (pg/ml, Biomedica, 奥地利)，BMP-2 (pg/ml, Ray Bio, 美国)，还有细胞因子—IL1 $\beta$  (pg/ml)，TNF $\alpha$  (pg/ml) 和IL4 (pg/ml) (Vector-Best封闭式股份公司，新西伯利亚市，俄罗斯)的含量。

研究结果以AtteStat软件分析，该软件设计为Microsoft Excel的加载项。得到的数据使用非参数统计方法进行处理，使用Mann-Whitney检验来评估两个独立样本之间的差异。通过确定Spearman相关等级的R系数，对具有统计学意义的指标进行比较分析，R<0.3为研究特征的弱连接，R>0.3<0.7为平均连接，并>0.7为高连接。统计学意义为p< 0.05。

## 结果与讨论

基于对比分析，骨代谢和细胞因子的水平指标状态在第一组患者的血清中术后 1 个月和 12 个月后的结果，我们发现了许多相互联系 (见表 1)。

因此，术后 1 个月后，sRANKL 与 BMP-2 水平，并 TNF $\alpha$ 、IL4 浓度呈显著正相关，具有统计学意义。IL1 $\beta$  水平与所有其他研究指标没有显著差异。sRANKL 的平均强度与 BMP-2 呈正相关，提示骨吸收增强，其形成是机体对手术的一种反应，最初表现为骨溶解加重[1]。sRANKL 与 TNF $\alpha$ 、IL4 之间的正相关关系可能与在体液免疫抗炎成分合成增强的背景下，假体组织区域骨吸收活性的细胞因子调节有关，这与文献数据一致[8,9]。术后 12 个月，同一组患者 sRANKL 中度强度与 BMP-2、TNF $\alpha$  浓度呈正相关，但与其他研究指标无统计学意义相关，提示破骨细胞成熟分化程度增高[10]。

第二组患者在术后 1 个月和 12 个月评估各参数间的相互关系时发现，炎症或是感染性并发症的存在会导致定位关系的改变，并出现多个关系的显著变化 (见表 2)。

因此，术后 1 个月，sRANKL 中度强度含量与 BMP-2 和 TNF $\alpha$  水平呈显著负相关。除了上述链接之外，与 IL1 $\beta$  和 IL4 没有显著的关联，以及所研究的细胞因子水平之间的统计学显著关系。在植入相关炎症的情况下，骨内修复周围的代谢稳态明显恶化。细菌毒素参与了血清破骨细胞因子 (TNF $\alpha$ ) 的激活，导致骨组织分解代谢，阻碍其恢复[11]。12 个月在同一组病人膝关节置换后，除了维持中等强度的负相关 sRANKL 与 BMP-2，sRANKL 与 IL1 $\beta$ ，TNF $\alpha$  和 IL4 有中等正相关性。在骨组织中形成代谢过程不平衡的一个条件是在慢性生物膜炎症的重点是免疫机制失灵，激活抗 IL4 合成强化背景下的促反应性细胞因子[12]。除了上述 BMP-2 与 sRANKL 的关联之外，应该注意的是，BMP-2 与 IL1 $\beta$  存在温和的负相关。术后时期，IL1 $\beta$  的过度生产刺激了 sRANKL 的产生，这会导致显著的骨质流失。我们的数据与俄罗斯作者关于细胞因子在调节骨代谢中的作用的的数据一致[13]。IL1 $\beta$  水平与 IL4 含量的正相关也证实了炎症反应的细胞因子调节的事实，这抑制了成骨发生。IL4 的含量与其他研究指标的水平没有显示可靠的关系。

### 结论

据记载，破坏种植体周围骨组织的代谢过程，激活破骨细胞形成的促炎细胞因子占主导地位，可能是原发性膝关节置换术后患者内支架不稳定形成的致病因素。

表 1

### 原发性膝关节成形术后无菌性内支架不稳定性

#### 患者骨组织和细胞因子代谢的

#### 相关性分析

指标	sRANKL	BMP-2	IL1 $\beta$	TNF $\alpha$	IL4
手术 1 个月后					
sRANKL		R=0,44 p=0,031	R= 0,29 p=0,178	R=0,52 p=0,009	R=0,40 p= 0,051
BMP-2	R=0,44 p=0,031		R= 0,02 p=0,920	R=0,11 p=0,606	R=-0,04 p=0,843
IL1 $\beta$	R=0,29 p=0,175	R=0,02 p=0,924		R=0,05 p=0,811	R=0,32 p=0,116
TNF $\alpha$	R=0,52 p=0,009	R=0,11 p=0,606	R=0,05 p=0,811		R=0,07 p=0,730
IL4	R=0,40 p=0,052	R=-0,04 p=0,843	R=0,32 p=0,116	R=0,07 p=0,730	

手术 12 个月后					
sRANKL		R=0,51 p= 0,011	R= -0,09 p=0,648	R=0,42 p=0,041	R=0,29 p=0,169
BMP-2	R=0,51 p=0,011		R= -0,10 p=0,639	R=0,19 p=0,352	R=0,05 p=0,832
IL1 $\beta$	R= -0,09 p=0,648	R=-0,10 p=0,639		R=0,17 p=0,429	R=-0,28 p=0,191
TNF $\alpha$	R=0,42 p=0,041	R=0,19 p=0,352	R=0,17 p=0,429		R=0,06 p=0,768
IL4	R=0,29 p= 0,169	R=0,05 p=0,832	R=-0,28 p=0,191	R=0,06 p=0,768	

注：R—Spearman 秩相关系数，p—统计显著性指标

表 2

原发性膝关节置换术后  
植入性炎症患者骨代谢指标  
与细胞因子的相关性分析

指标	sRANKL	BMP-2	IL1 $\beta$	TNF $\alpha$	IL4
手术 1 个月后					
sRANKL		R=-0,41 p= 0,051	R=0,12 p=0,583	R=-0,39 p=0,051	R=-0,14 p=0,513
BMP-2	R=-0,41 p=0,051		R=-0,22 p=0,292	R=0,23 p=0,272	R=-0,10 p=0,63
IL1 $\beta$	R=0,12 p=0,584	R=-0,22 p=0,294		R=-0,03 p=0,863	R=0,32 p=0,117
TNF $\alpha$	R=-0,39 p=0,052	R=0,22 p=0,302	R=-0,03 p=0,864		R=0,11 p=0,623
IL4	R=-0,14 p=0,513	R=-0,10 p=0,63	R=0,33 p=0,117	R=0,11 p=0,624	

手术 12 个月后					
sRANKL		R=-0,40 p=0,052	R=0,45 p=0,022	R=0,35 p=0,054	R=0,55 p=0,005
BMP-2	R=-0,40 p=0,052		R=-0,41 p=0,044	R=0,24 p=0,251	R=-0,36 p=0,082
IL1 $\beta$	R=0,45 p=0,022	R=-0,41 p=0,043		R=-0,12 p=0,561	R=0,59 p=0,002
TNF $\alpha$	R=0,35 p=0,054	R=0,24 p=0,251	R=-0,12 p=0,561		R=-0,07 p=0,743
IL4	R=0,55 p=0,005	R=-0,36 p=0,082	R=0,59 p=0,002	R=-0,07 p=0,742	

注：R—Spearman 秩相关系数，p—统计显著性指标