

向后牵引下颌后大鼠血中 PGE₂ 含量 昼夜节律变化的研究

熊国平 陈扬熙 叶 凌

摘要 目的:研究向后牵引下颌对大鼠血中 PGE₂ 含量昼夜节律变化的影响,探讨局部矫形治疗是否对全身机体代谢产生影响。方法:分别在白天和夜间给大鼠戴向后牵引下颌的功能矫治器,用放射免疫法测试生长期大鼠在自然状态及不同时间加力后大鼠血中前列腺素 E₂ (PGE₂) 含量,绘制浓度-时间曲线,并进行时间生物学中的余弦统计分析。结果:对照组大鼠血中 PGE₂ 含量存在昼夜节律变化;白天加力组和夜晚加力组大鼠血中 PGE₂ 含量昼夜节律均消失,但白天加力组其时间-浓度曲线变化与对照组无显著性差异,而夜晚加力组的曲线与对照组有显著性差异,均值总体下移。结论:局部矫治力是否会影响全身机体代谢需进一步研究;但实验结果提示,在进行矫形治疗时,既要注意局部的治疗作用、加力时间的选择,又要密切观察全身有无不良反应。

关键词 矫治力 昼夜节律 PGE₂ 余弦分析

The Diel Rhythm of PGE₂ in Blood of the Growing Rat after Retractive Force on Mandible

Xiong Guoping, Chen Yangxi, Ye Ling

College of Stomatology, West China University of Medical Sciences

Abstract

Objective: To study whether the orthopedic therapy will affect the rat's metabolism, the author investigates the diel rhythm of PGE₂ in blood of the growing rats before and after retractive force on mandible. **Methods:** 72 rats which were 4 weeks old and about 90g, were divided equally and randomly into three groups: the contrast group were not exerted force, the daytime forced group were exerted force from 8:00 am to 20:00 pm, the nighttime forced group were exerted force from 20:00 pm to 8:00 am of the next morning. The backwards force imposed on the rats were exerted through the center of the mandibular condyle and was about 40g (0.4N). The period of experimentation was 7 days. In the 8th day, every 4 rats from each of the group were killed respectively at 0:00, 4:00, 8:00, 12:00, 16:00 and 20:00 to collect 3ml blood. Then radioimmunoassay methods were used to measure the concentration of PGE₂ in the blood. **Results:** In natural state, there was a diel rhythm in the concentration of PGE₂ in rats blood and the diel rhythm was related to that of endogenous PGE₂ in condyle; After imposed orthopedic force to restrain mandibular growth, the normal diel rhythm of PGE₂ in blood disappeared. There was no significant difference in the time-concentration curves between the contrast group and the daytime forced group ($P > 0.05$), but the difference between the contrast group and the nighttime forced group was obvious ($P < 0.05$) and the mesor of the nighttime forced group was greatly decreased. **Conclusion:** The concentration of PGE₂ in rats blood will not be affected by the orthopedic force in daytime, in nighttime. For this reason, not only the therapeutic effect but also the effect on the body's metabolism should be considered in clinical therapy, and further researches should be carried out on whether the local orthopedic force would influence the metabolism of the whole body.

Key words: orthopedic force diel rhythm PGE₂ cosine analysis

本课题为国家自然科学基金资助项目(编号 39870751)

作者单位:610041 华西医科大学口腔医学院(熊国平现在暨南大学附属第二医院,深圳市人民医院口腔医学中心)

矫形治疗多在青春发育高峰期进行,矫治力通常较大,平均每日戴用时间较长,会不会给青少年全身发育造成不良影响?一些国内外学者认为,矫

形治疗对长骨发育无影响,然而没有说明矫形治疗对机体其它组织、器官有无影响。本研究目的是,利用对机体许多器官都能产生生理效应的前列腺素 E₂ (PGE₂) 为观察指标,以生长期大鼠为实验对象,观测血中 PGE₂ 的含量在加力前后有无变化,变化的规律如何,从而探讨矫形治疗是否对大鼠机体代谢产生影响。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选用生长期 Wistar 大鼠 72 只,自由饮水及摄食,实验分组见参考文献 1。

1.2 实验方法

使用自制矫治器对加力组大鼠下颌施以向后上方牵引力 40 g (0.4N),通过髁突中心²。白天加力组在 8:00 ~ 20:00 戴矫治器;夜晚加力组在 20:00 ~ 次日 8:00 戴矫治器。整个加力时间为 7 d。第 8 天开始在 0:00、4:00、8:00、12:00、16:00、20:00 时剪断大鼠左股动脉,取血 3 ml 置于带抗凝剂的离心管中,放入冰浴中备用。

用¹²⁵I-PGE₂ 试剂盒(苏州医学院提供)测量样品中 PGE₂

含量。直接描记不同时点血中 PGE₂ 浓度变化;将实测的 PGE₂ 值按时点顺序输入计算机,用单余弦分析法^{3,4} 判断是否符合昼夜节律特性,同时用 Bingham 余弦参数分析法比较各组之间的差异性。

2 结果

2.1 3 组血中 PGE₂ 含量的昼夜变化

3 组血中 PGE₂ 含量的昼夜变化结果见表 1 和图 1。结果显示对照组大鼠血中 PGE₂ 含量在一昼夜内波动,最高值约在 16:00 左右,最低值约在 4:00 左右。观察均值显示各时间点血中浓度差别较大,表明 PGE₂ 含量在血中随时间变化波动较大。各时点样本离散程度(标准差 s)较大,说明个体差异对血中 PGE₂ 含量可能影响较大。

白天加力组大鼠血中 PGE₂ 的含量波动幅度随时间大起大落,昼夜节律消失,出现两个高峰两个波谷。夜晚加力组昼夜节律消失,也呈现两峰两谷,但与白天加力组相比,其波动幅度减小。两加力组标准差均较大。

表 1 3 组血中 PGE₂ 含量的昼夜变化($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	0:00	4:00	8:00	12:00	16:00	20:00
对照组	100.97 ±14.20	80.12 ±17.14	77.28 ±13.40	82.17 ±18.40	132.96 ±27.31	130.47 ±9.69
白天加力组	79.86 ±14.27	92.43 ±26.05	209.96 ±43.01	164.06 ±35.66	90.21 ±27.55	211.45 ±33.69
夜晚加力组	89.99 ±21.94	71.44 ±24.24	73.78 ±21.89	87.55 ±21.47	77.66 ±8.99	80.17 ±30.92

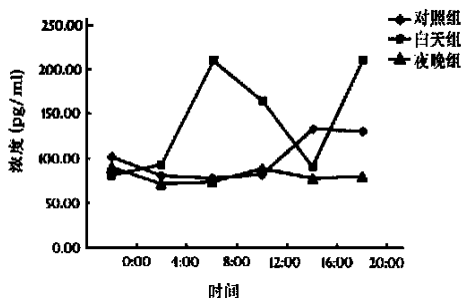


图 1 3 组大鼠血中 PGE₂ 含量昼夜变化的曲线

2.2 3 组大鼠血中 PGE₂ 含量拟合余弦曲线

经单余弦统计法对 3 组实测值进行检验,除对照组有昼夜节律规律外 ($P < 0.05$),白天加力组和夜晚加力组昼夜节律均消失 ($P > 0.05$),统计检验结果与实测值描记相符(表 2)。

2.3 3 组参数比较

经 Bingham 余弦参数比较统计方法对 3 组数据

进行统计学分析,结果显示:均值(M)比较,对照组与夜晚加力组间有差异 ($P < 0.01$),其余各组间无差异 ($P > 0.05$);振幅(A)比较,对照组与夜晚加力组间有差异 ($P < 0.05$);峰值相位(Acr)比较,对照组与白天加力组、白天加力组与夜晚加力组间有差异 ($P < 0.05$);整条曲线(M,A,Acr)比较,只有对照组与夜晚加力组间有差异 ($P < 0.05$),其余组间比较无差异 ($P > 0.05$) (表 3)。

3 讨论

3.1 前列腺素对机体代谢的作用

机体几乎所有组织器官均产生前列腺素。目前研究⁵认为,前列腺素广泛作用于机体的许多组织器官。例如,参与心血管系统各个部分的正常生理调节,如调节血管张力,影响血小板聚集等;参与

调节肺血流量,调节支气管平滑肌收缩。血栓素 A₂ (TXA₂)、前列腺素 G₂ (PGG₂)、前列腺素 H₂ (PGH₂)等有强烈收缩支气管的作用;对于消化系统,前列腺素 E(PGE)和前列腺素 F(PGF)是肠蠕动的强刺激剂;前列腺素 A(PGA)、PGE是胃液分泌的强抑制剂。另外,它还是极其重要的炎症因子,引起一系列炎症反应。前列腺素 E₁ (PGE₁)、PGE₂ 可

直接作用于 T 淋巴细胞亚群,抑制淋巴因子、白细胞介素-2(IL-2)、-干扰素等免疫调节和效应因子的产生。还有研究认为前列环素(PGE₂)是肿瘤转移的天然屏障,任何抑制血小板 TXA₂ 生长和增加血管内皮细胞 PGE₂ 生长的因素都有抗肿瘤转移的作用。

表2 3组大鼠血中 PGE₂ 含量拟合余弦曲线检验

组别	P 值	M(pg/ml)	A(95%可信区间)	Acr	
				度	时间
对照组	0.030 *	100.66	31.26(12.52,50.00)	-282(-245,-319)	18:48(16:20,21:16)
白天加力组	0.826	141.33	27.45(0.00,0.00)	-180(0,0)	12:00(0,0)
夜晚加力组	0.780	80.10	3.74(0.00,0.00)	-283(0,0)	18:52(0,0)

注: P 表示曲线不能拟合余弦曲线的概率, *示 P<0.05

表3 3组曲线间比较的概率值

组间比较	M	A	Acr	A,Acr	M,A,Acr
对照组 白天加力组	0.2773	0.9356	0.0289 *	0.6014	0.4724
对照组 夜晚加力组	0.0097 **	0.0123 *	0.9875	0.3400	0.0128 *
白天加力组 夜晚加力组	0.1396	0.6224	0.0272 *	0.8110	0.3128

注: *示 P<0.05, **示 P<0.01

前列腺素的作用几乎涉及到机体的所有系统,具有广泛的生理效应,而对前列腺素各分类的测定则能反映机体对内外刺激所引起的反应状况,故本研究测定大鼠血中前列腺素 PGE₂ 的含量的昼夜变化,可以在一定程度上反映出机体的代谢活动。

3.2 血中 PGE₂ 含量的昼夜变化规律

关于血中前列腺素含量的昼夜变化规律,国内外均未见系统报道。PGE₂ 不仅存在于髌突软骨中,机体的其它组织器官也可产生,并对相应组织器官发挥效应。本研究利用现代时间生物学的观点方法,首次揭示了大鼠血中 PGE₂ 的昼夜变化规律,证实其变化符合昼夜节律。经余弦分析得出,其约在北京时间 18:48 血中 PGE₂ 含量最高,6:48 含量最低。提示机体的新陈代谢活动可能呈昼夜节律变化。

本实验还发现对照组血中 PGE₂ 的变化与髌突软骨中的环磷酸腺苷(cAMP)变化基本一致⁶,表明髌突改建与机体代谢活动是一致的。

3.3 局部矫治力对大鼠机体代谢的影响

正畸矫治是否对机体全身造成影响一直是需研究的课题。包柏成等⁷发现功能矫形前伸下颌不影响胫骨发育。赖文莉等⁸发现功能矫形前伸下颌可促进髌突组织中胰岛素(Ins)的含量增高,但不影响胫骨组织中的胰岛素的含量。白兴玉等⁹在进行大鼠的功能前伸实验中发现,与髌突增生改建有关的雌激素(ER)在髌突局部升高,而血中浓度不受影响,由此得出结论,功能矫形不影响全身机体代谢。

本研究发现白天加力组和夜晚加力组血中 PGE₂ 含量的节律性变化均消失,除对照组与夜晚加力组时间-浓度曲线存在差异外,其余均未发现统计学差异。无论白天加力还是夜晚加力,样本离散程度均大,表明施局部矫形力后血中 PGE₂ 含量对外界因素反应存在较大差异,故矫形力能否引起大鼠全身机体反应尚需进一步研究。

单就加力后昼夜节律消失的原因,作者认为:矫治器无疑对大鼠产生疼痛、恐惧等刺激,引起某一时段 PGE₂ 浓度剧烈变化,破坏了正常的节律,但由于共加力 7 d,第 8 天才开始测血中 PGE₂ 浓度,

这一因素的影响可能较小;加力时间使大鼠正常睡眠活动规律遭破坏,从而影响到全身代谢;局部的矫治力的确通过神经体液或其它尚未清楚的途径对全身机体产生影响,从而使 PGE₂ 正常的节律消失。但是,比较对照组与白天加力组发现,加力后节律虽消失,但从整个时段来看,整个曲线间并无差异 ($P > 0.05$),说明白天加力组可能对全身机体代谢影响较小。这一结果符合上述学者们的发现(实验多在白天加力)。比较对照组与夜晚加力组,加力后昼夜结节律不但消失,而且血中 PGE₂ 浓度变化也出现差异(比较均值 $M, P < 0.05$)。作者认为,可能夜晚加力会对机体代谢产生影响,且尚难对3组间比较的结果作出解释。因此,矫治力是否会影响全身机体代谢活动尚需进一步研究。

参考文献

1 姜新华,陈扬熙,罗颂椒,等. 前伸下颌后大鼠髁突内源性胰岛素含量昼夜节律变化的研究. 华西口腔医学杂志,

2000, 18(4):252~254

2 Asano T. The effects of mandibular retractive force on the growing rat mandible. Am J Orthod, 1986, 90(6):464~474
 3 Nelso W, Halberg F. Methods for Cosinor-rhythmometry. Chronobiologia, 1979, 6(5):305~311
 4 王正荣综述. 时间生物学. 生物医学工程学杂志, 1993, 10(4):262~269
 5 尹伯元主编. 放射免疫分析在医学中的应用. 北京:原子能出版社, 1991:395
 6 陈扬熙,姜新华,江之泉,等. 向后牵引大鼠下颌髁突内源性前列腺素 E₂ 含量的昼夜节律变化. 华西口腔医学杂志, 1996, 14(4):251~253
 7 包柏成,赵美英,饶跃,等. 大鼠下颌功能性前伸后髁突内源性 PGE₂ 含量的测定. 口腔正畸学, 1995, 2(2):65~68
 8 赖文莉,赵美英,罗颂椒,等. 下颌前伸后大鼠髁突胰岛素的放射免疫分析研究. 口腔正畸学, 1997, 4(3):99~102
 9 白玉兴,罗颂椒. 大鼠下颌功能性前伸后髁突软骨雌激素含量变化的研究. 中华口腔医学杂志, 1997, 32(3):161~163

(1999-12-30 收稿)

(上接第 251 页)

出,使临床医师和流行病学调查工作者通过认真仔细的触诊,不疏漏局限型患者,真实反映 OSF 发病率,大大提高 OSF 患者的检出率,从而提醒大众认识到嚼槟榔习惯对健康的危害性。

参考文献

1 Pindborg JJ. Oral Submucous fibrosis, a review. Ann Acad Med, 1989, 18(5):603~607
 2 唐杰清,凌天耀,朱兆通,等. 335 例口腔粘膜下纤维性变的临床分析. 华西口腔医学杂志, 1993, 11(2):130~132
 3 Pindborg JJ. Prevalence of oral submucous fibrosis among 50 915 Indian villages. Br J Cancer, 1968, 22(3):646~654

4 翦新春,刘蜀凡,沈子华,等. 口腔粘膜下纤维性变的临床研究. 中华口腔医学杂志, 1989, 24(5):299~302
 5 Pindborg JJ, Bhonsle RB, Murti PR, et al. Incidence and early forms of oral submucous fibrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1980, 50(1):40~44
 6 Desa JV. Submucous fibrosis of the palate and cheek. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1957, 66(6):1143~1159
 7 Zain RB, Ikedn N, Gupta PC, et al. Oral mucosal lesions associated with betel quid, areca nut and tobacco chewing habits: consensus from a workshop held in Kuala Lumpur, Malaysia, November 25-27 1996. J Oral Pathol Med, 1999, 28(1):1~4

(1999-09-03 收稿)