

- infrastructure [J]. statistics in medicine, 2010, 29: 1963 – 1976.
- [25] Luce BR, Kramer JM, Goodman SN, et al. Rethinking randomized clinical trials for comparative effectiveness research; the need for transformational change [J]. Ann Inter Med, 2009, 151 (3) : 206 – 209.
- [26] dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil B, et al. GRACE Principle: recognizing high – quality observational studies of comparative effectiveness [J]. Am J Manag Care, 2010, 16: 467 – 471.
- [27] Vandenbroucke JP. Observational research, randomized trials and two views of medical Science [J]. PLOS Med, 2008, 5: 339 – 343.
- [28] Bimal R, Joseph drozda, Eric d, et al. leveraging observational registries to inform comparative effectiveness research [J]. Am heart J, 2010, 160 (1) : 8 – 15.
- [29] 王吉耀. 循证医学与临床实践 [M]. 3 版, 北京: 科学出版社, 2012: 302 – 309.
- [30] 谢雁鸣, 廖星, 王永炎. 将比较效益研究理念引入中医临床评价研究 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9 (8) : 813 – 818.
- [31] Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease – modifying antirheumatic drug co – therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab – treated rheumatoid arthritis patients; results of a 1 – year follow – up study from the CERERRA collaboration [J]. Ann Rheum dis, 2012, 71 (3) : 374 – 377.
- [32] Neovius M, Simard J, Sundström A, et al. Comparative effectiveness research; coverage of the Swedish Biologics Register [J]. Ann Rheum dis, 2011, 70 (3) : 516 – 519.
- [33] Tinetti ME, Studenski SA. Comparative effectiveness research and patients with multiple chronic conditions [J]. The New England Journal of Medicine, 2011, 364 (26) : 2478 – 2481.

(2013 – 02 – 07 收稿)

椎间盘退变机制研究概况

顾 军 谢 林 康 然 王庚启

(南京中医药大学附属江苏省中西医结合医院骨科, 南京, 210028)

摘要 椎间盘退变机制仍不清楚, 对近年的相关文献分析总结显示, 氧化应激、炎症因子、营养通路、生物力学、基质金属蛋白酶及其抑制剂等因素共同作用于椎间盘退变过程。

关键词 椎间盘退变; 机制; 研究概况

An Overview on Research of Intervertebral Disc Degeneration Mechanism

Gu Jun, Xie Lin, Kang Ran, Wang Gengqi

(Jiangsu Provincial Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing 210028, China)

Abstract The mechanism of intervertebral disc degeneration is not clear yet, and relevant literatures in recent years show that oxidative stress, inflammatory factors, nutrition pathway, biomechanics, matrix metalloproteinases and their inhibitors play multi-factor role in the progress of intervertebral disc degeneration.

Key Words Intervertebral disc degeneration; Mechanism research; Overview

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2013.06.037

椎间盘退变 (Intervertebral disc degeneration, IVDD) 继发的椎间盘源性腰、颈痛, 腰、颈椎间盘突出症及相关运动功能障碍普遍存在。70% 的人一生中会因为椎间盘退变引起的疾病就诊^[1]。60 年代起国内外学者开始对椎间盘退变的病因进行研究, 其确切机理仍不十分清楚。众多学者认为椎间盘退变是多种因素共同作用的结果, 在退变过程中椎间盘的生物力学、生物化学和超微结构均发生了相应的变化, 最终导致椎间盘细胞分解代谢增加, 合成代谢减少, IVDD 产生。本文就椎间盘退变的氧化应激、炎症因子、细胞凋亡、营养通路、生物力学等因素研究作一概述。

1 氧化应激因素

氧化应激是指机体在遭受有害刺激时, 体内或细胞内自由基的产生与抗氧化防御之间严重失衡, 导致活性氧簇 (ROS) 在体内或细胞内蓄积, 引发细胞毒性, 从而导致组织损伤的过程。生理状态下, 自由基是细胞信号传导的必要物质, 但其高反应性、不稳定性以及介导细胞衰老的作用, 也会对组织造成损害^[2]。氧化应激对机体的毒性作用表现为生物膜脂质过氧化、细胞内蛋白及酶变性以及 DNA 损伤, 造成细胞功能异常, 最终导致细胞死亡或凋亡^[3]。一氧化氮 NO 作为 ROS 的一种特殊类型, 是人体内生理及病理状态下重

要的信号传导分子。退变的椎间盘组织中存在自由基成分 NO 及其合酶。椎间盘组织可释放 NO, 而退变椎间盘细胞本身产生 NO 的同时加速了自身凋亡, 使椎间盘退化^[4]。另外, 椎间盘基质氧化应激反应的产物羧甲基赖氨酸(CML)与糖基化终末产物受体(RAGE)结合后可激活细胞内的核因子 NF-KB 信号通道, 诱导细胞外基质降解, 提示 CML 在椎间盘退变过程中起促进作用^[5]。

2 炎症因子因素

现已知肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 (IL-1)、白介素-6 (IL-6)、NO 及其合酶等炎症因子对椎间盘退变的发生发展起着重要作用。这些炎症因子在退变的椎间盘中含量增高, 并且加速椎间盘退变。TNF- α 可以产生痛觉过敏的神经轴突并向椎间盘内生长, 除此之外, 还通过 TNF- α /NF-kB 等介导纤维环血管长入, 从而产生相应的临床症状^[6]。IL-1 可以通过促进蛋白多糖的降解而参与椎间盘的退变过程。IL-6 可刺激炎性细胞聚集, 增加椎间盘细胞炎症因子释放^[7]。NO 则有介导抑制软骨细胞蛋白多糖合成的作用^[8]。炎症因子的产生, 诱导神经长入, 引起临床疼痛症状, 降低椎间盘细胞外基质生成(如蛋白多糖, 胶原蛋白等), 致使椎间盘本身结构和功能的丢失, 加速椎间盘退变。

3 细胞凋亡因素

椎间盘活性细胞减少以及随之而来的细胞外基质合成减少和组成变化, 是导致椎间盘退变的因素之一, 而椎间盘细胞的过度凋亡是活性细胞数量下降的直接原因。Gruber 首先对人体椎间盘组织进行细胞凋亡检测, 在退变的椎间盘标本中, 椎间盘细胞凋亡率高达 53%~73%。Wang F^[9] 研究发现: 随着凋亡程度的增加, 椎间盘软骨终板细胞活性下降, 细胞合成 II 型胶原基质蛋白的量随之下落。Wang F^[10] 随后研究发现, 退变椎间盘组织基质中的 Fas 凋亡相关蛋白表达明显增加, 而未退变椎间盘组织中表达较少, 因此他们认为椎间盘细胞可通过死亡受体途径发生凋亡, 最终导致 IVDD 发生。

4 椎间盘营养通路因素

椎间盘细胞营养成分的减少是椎间盘退变的一个基本因素。椎间盘是人体最大的无血管组织, 其营养供给主要通过终板扩散。从胎儿期到儿童末期, 椎间盘外周纤维环中的血管逐渐减少, 最终消失。随着年龄的增长, 终板逐渐钙化, 软骨终板逐渐变薄, 软骨终板的血管数目逐渐减少, 所以有人认为终板硬化可能是 IVDD 产生的始动因素之一^[11]。Gruber^[12] 研究沙

鼠年龄与椎间盘硬化的关系实验显示, 随着年龄增加, 沙鼠软骨终板硬化程度增加, 所以得出结论终板硬化是椎间盘退变的可能因素。最近有报道提示, 随着年龄增长, 椎间盘几乎都会发生退变, 而出现症状的椎间盘退变患者中也只有 23%~58% 有终板硬化现象, 而软骨终板营养扩散与蛋白多糖含量无关, 主要与终板孔隙率及扩散系数相关^[13]。Rodriguez^[14] 指出随着年龄增长, 椎体终板孔隙率增加, 终板硬化并不是椎间盘退变的始发因素; 椎间盘营养供给下降可能与椎体毛细血管密度下降相关。

5 生物力学因素

人体的椎间盘组织为脊柱提供一定活动范围, 在生理情况下椎间盘组织承受身体的垂直静压力, 同时承受在运动过程水平剪切力。异常的力学因素、外伤被认为是椎间盘退变的始动因素之一。Kim^[15] 研究发现, 1 到 2 周持续的剪切力作用于大鼠的 L5-L6 椎间盘, 能够诱导其退变, 主要表现在髓核组织承重能力丢失以及纤维环的破坏。Cornelis P^[16] 以成年公山羊腰椎间盘组织体外培养 3 周, 分别在无负荷、低负荷、生理负荷力学条件下分组观察, 结果显示, 无负荷及低负荷条件下培养的椎间盘组织细胞在细胞活性、细胞密度、细胞基因表达上出现退化。Walter BA^[17] 的牛尾体位模型研究显示, 不对称的压力能够诱导凹面纤维环细胞死亡、蛋白多糖丢失、增加细胞凋亡蛋白酶 3 (caspase-3) 表达, 同时增加凸面纤维环中与细胞外基质分解相关基因的表达。

6 基质金属蛋白酶与金属蛋白酶组织抑制剂因素

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs) 与金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs), 在生理情况下, 两者处于动态平衡关系。椎间盘细胞和其他人体其他组织中细胞一样, 其细胞外基质的合成及分解代谢处于动态的平衡关系。MMPs 不断降解老化及缺陷的细胞外基质并由细胞合成的新基质替代。TIMPs 起到了防止细胞外基质过度分解的作用。Wallach、Rutges 等^[18-19] 的研究显示, 在退变椎间盘组织中 MMP-1、MMP-9、MMP-13 表达增加, 相应的 TIMP-1、TIMP-2 含量也增加, 而 TIMP 的高表达能够抑制 MMP 的表达。Handa T^[20] 研究表明, 机械负荷因素会影响 MMPs 与 TIMPs 动态平衡。在生理压力下 TIMP-1 含量增高, 而 MMP-3 含量降低, 细胞外基质中蛋白多糖合成代谢增加, 分解代谢降低。当机械负荷高于或者低于生理负荷时, MMP-3 的含量增高, TIMP-1 含量下降, 细胞外基质的分解代谢高于合成代谢。

7 小结

综上所述,椎间盘退变机制错综复杂,影响椎间盘退变的因素之间又相互联系,如氧化应激可加速椎间盘髓核细胞的凋亡^[4],炎症因子及生物力学因素不但可以影响椎间盘细胞活性、胶原蛋白及蛋白多糖的合成及分解代谢,同时介导椎间盘组织中血管及神经的长入过程^[21-22]。MMPs 与 TIMPs 含量在退变的椎间盘组织中平行增加,而 MMP3 与椎间盘退变引起的疼痛症状紧密相关,TIMPs 在人体多种组织器官中存在,TIMP-1 及 TIMP-2 与椎间盘组织的退变联系较紧密^[23]。此外 IVDD 还与椎间盘内域乳酸大量堆积导致的 pH 值降低、社会因素(如吸烟)、体重、剧烈运动等密切相关^[24-25]。因此,预防椎间盘退变,需要我们在日常生活中改变不良的作息习惯,避免加速椎间盘退变。椎间盘退变的机制研究在组织、细胞、分子水平的逐渐深入,将不断深化我们对其认识,提高治疗水平。

参考文献

- [1] Andersson GB. Epidemiological features of chronic low-back pain[J]. *Lancet*, 1999, 354: 581-585.
- [2] Kim K, Chung H, Ha K, et al. Senescence mechanisms of nucleus pulposus chondrocytes in human intervertebral discs[J]. *Spine*, 2009, 9(8): 658-666.
- [3] ding F, Shao Z, Yang S, et al. Role of mitochondrial pathway in compression-induced apoptosis of nucleus pulposus cells[J]. *Apoptosis*, 2012, 17(6): 579-590.
- [4] Zhang Y, Zhao C, Jiang L, et al. Cyclic stretch-induced apoptosis in rat annulus fibrosus cells is mediated in part by endoplasmic reticulum stress through nitric oxide production[J]. *Eur Spine*, 2011, 20(8): 1233-1243.
- [5] Nerlich A, Bachmeier BE, Schleicher E, et al. Immunomorphological analysis of RAGE receptor expression and NF-kappa B activation in tissue samples from normal and degenerated intervertebral discs of various ages[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2007, 1096: 239-248.
- [6] Ohba T, Haro H, Ando T, et al. TNF-alpha-induced NF-kappa B signaling reverses age-related declines in VEGF induction and angiogenic activity in intervertebral disc tissues[J]. *J Orthop Res*, 2009, 27(2): 229-235.
- [7] Kalb S, Martirosyan NL, Kalani MY, et al. Genetics of the degenerated Intervertebral disc[J]. *World Neurosurg*, 2011, Nov 7. [Epub ahead of print]
- [8] Denda H, Kimura S, Yamazaki A, et al. Clinical significance of cerebrospinal fluid nitric oxide concentrations in degenerative cervical and lumbar diseases[J]. *Eur Spine*, 2011, 20(4): 604-611.
- [9] Wang F, Jiang J, Wang F, et al. Biological characteristics of human degenerative vertebral endplate cells[J]. *Nan Fang Yi Ke da Xue Xue Bao*, 2010, 30(4): 871-874.
- [10] Wang F, Jiang J, Deng C, et al. Expression of Fas receptor and apoptosis in vertebral endplates with degenerative disc diseases categorized as Modic type I or II[J]. *Injury*, 2011, 42(8): 790-795.
- [11] Rajasekaran S, Babu JN, Arun R, et al. ISSLS prize winner: a study of diffusion in human lumbar discs: a serial magnetic resonance imaging study documenting the influence of the endplate on diffusion in normal and degenerate discs[J]. *Spine (Philadelphia, PA 1976)*, 2004, 29: 2654-2667.
- [12] Gruber hE, Gordon B, Williams C, et al. Vertebral end-plate and disc changes in the aging sand rat lumbar spine: cross-sectional analyses of a large male and female population[J]. *Spine*, 2007, 32(23): 2529-2536.
- [13] Kuisma M, Karppinen J, Niinimäki J, et al. Modic Changes in Endplates of Lumbar Vertebral Bodies: Prevalence and Association With Low Back and Sciatic Pain Among Middle-Aged Male Workers[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007, 32(10): 1116-1122.
- [14] Rodriguez A, Rodriguez-Soto A, Burghardt A, et al. Morphology of the human Vertebral Endplate[J]. *Journal of orthopaedic research*, 2012, 30(2): 280-287.
- [15] Kim J, Yang SJ, Kim H, et al. Effect of shear force on intervertebral disc (IVD) degeneration: an in vivo rat study[J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(9): 1996-2004.
- [16] Paul CP, Zuiderbaan HA, Zandieh doulabi B, et al. Simulated-physiological loading conditions preserve biological and mechanical properties of caprine lumbar intervertebral discs in ex vivo culture[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33147.
- [17] Walter BA, Korecki CL, Purmessur D, et al. Complex loading affects intervertebral disc mechanics and biology[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(8): 1011-1018.
- [18] Wallach CJ. Gene transfer of the catabolic inhibitor TIMP-1 increases measured proteoglycans in cells from degenerated human intervertebral discs[J]. *Spine*, 2003, 28: 2331-2337.
- [19] Rutges JP, Kummer JA, Oner FC, et al. Increased MMP-2 activity during intervertebral disc degeneration is correlated to MMP-14 levels[J]. *J Pathol*, 2008, 214(4): 523-530.
- [20] Handa T, Ishihara H, Ohshima H, et al. Effects of hydrostatic pressure on matrix synthesis and matrix metalloproteinase production in the human lumbar intervertebral disc[J]. *Spine*, 1997, 22(10): 1085-1091.
- [21] Zhu Q, Jackson AR, Gu WY. Cell viability in intervertebral disc under various nutritional and dynamic loading conditions: 3d finite element analysis[J]. *J Biomech*, 2012, 45(16): 2769-2777.
- [22] Lee JM, Song JY, Baek M, et al. Interleukin-1β induces angiogenesis and innervation in human intervertebral disc degeneration[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(2): 265-269.
- [23] Beatrice E. Bachmeier, Andreas Nerlich, et al. Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration[J]. *Eur Spine*, 2009, 18(11): 1573-1586.
- [24] david G, Ciurea AV, Mitrica M, et al. Impact of changes in extracellular matrix in the lumbar degenerative disc[J]. *J Med Life*, 2011, 4(3): 269-274.
- [25] Li H, Liang C, Tao Y, et al. Acidic pH conditions mimicking degenerative intervertebral discs impair the survival and biological behavior of human adipose-derived mesenchymal stem cells[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2012, 237(7): 845-852.