

· 综述 ·

椎间盘退变的病因研究

赵序利 综述 于锡欣 审校

中图分类号 R681.5 文献标识码 A 文章编号 1005-847X(2002)03-0273-02

椎间盘是人体最早最易随年龄而发生退行性变的组织,与积累劳损、外伤有重大关系,与生活习惯、职业、全身情况或内分泌等也有一定的关系。颈椎间盘因较腰椎间盘有更大的活动度,因而更容易随年龄而发生退变。椎间盘退变的最终结果导致颈椎病、腰椎病等的发生^[1]。

椎间盘同身体其他器官一样有其发生、发展、成熟、衰老、死亡等不同阶段。处于不同阶段的椎间盘因其细胞功能状态不同,有功能细胞数也不同,因而由细胞合成的细胞外基质的数量、质量和组成也有所不同。细胞外基质的数量及其排列方式决定其形态学,细胞外基质的质量决定其功能。因而,不同阶段的椎间盘有不同的结构和功能。

关于椎间盘退变的病因,许多学者作出了许多有益的探讨,但其确切发病原因目前仍然不清楚,本文就椎间盘退变的病因作一综述。

1 酶

椎间盘退变可以看作是基质合成与降解的失衡,但两者之中谁起主要作用目前尚不清楚,因而椎间盘生化成分的改变一方面与自身合成有关,另一方面基质降解也是其退变因素之一。姜占民等研究认为,正常存在于人椎间盘的中性蛋白酶类主要有金属蛋白酶和丝氨酸蛋白酶,前者以胶原酶为代表,后者主要有弹性蛋白酶和明胶酶等,间盘退变时其活性明显增强^[2]。Fujita研究认为,退变和病理情况下椎体的中性蛋白酶流入间盘,其中胶原酶可使胶原降解变性,基质降解酶降解蛋白多糖的核心蛋白,胶原酶和透明质酸酶共同降解胶原,导致其结构强度下降,可溶性增加。以胶原为主要结构成分的纤维环周围出现生物力学上的薄弱环节,从而引起纤维环破裂、髓核突出^[3]。

2 外伤

软骨细胞有3种表现型(1)功能活跃表达Ⅱ型胶原的软骨细胞(2)合成Ⅰ或Ⅲ型胶原“去分化”或修饰的软骨细胞(3)合成Ⅸ型胶原的肥大的软骨细胞。Evan Kaapa认为外伤后可引起髓核中软骨细胞的表现型的变化,从而使胶原合成发生变化,Ⅰ型胶原合成增多,Ⅱ型胶原合成减少,髓核纤维化;同时,外伤后血管侵入,肉芽组织形成,多种血管源性的细胞破坏脊索细胞,甚至降解基质,髓核纤维化以后,其发生弹性形变的能力降低,更容易对纤维环产生不正当的应力,纤维环局部应力的不平衡容易引起自身胶原的变性,导致整个间盘退变^[4]。

3 免疫

胡有谷等研究认为正常椎间盘组织中,Ⅰ、Ⅱ型胶原、糖蛋白及软骨终板基质均有自身抗原性,而且抗原性相近。纤维环破裂后,人的淋巴细胞对自身椎间盘的这4种成份极度敏感,发生由T淋巴细胞介导的迟发型超敏反应。Tc细胞可改变椎间盘软骨细胞的溶酶体膜的通透性,释放多种溶酶体酶。因而Tc活化而介导的细胞毒作用及TD介导的迟发型超敏反应在椎间盘退变早期发挥作用^[5]。

4 炎性介质

James等研究认为人退变椎间盘的细胞,在来自间盘本身或炎性侵入的细胞产生的IL-1的诱导下,能产生NO,IL-1,MMPs等,NO能抑制蛋白多糖的合成,诱导MMPs降解基质。NO,IL-1,PGE2,MMPs参与间盘退变相关的蛋白多糖网眼的丢失,加速了间盘退变^[6]。胡有谷等用椎间盘退变细胞模型证实,TGF- β 对间盘细胞Ⅰ、Ⅲ型胶原mRNA有调节作用。TGF- β 对间盘细胞发挥正相调节作用,这种作用在传代细胞更为明显,提示TGF- β 与退变间盘中Ⅰ、Ⅲ型胶原的不断增多有密切关系。TGF- β 对Ⅲ型胶原的调节作用明显弱于Ⅰ型胶原,它通过刺激成纤维细胞、成骨细胞等合成Ⅰ、Ⅲ型胶原mRNA水平的增多,在转录水平上调节胶原的合成成为最主要的作用方式,同时TGF-

作者单位:山东省立医院疼痛科,济南 250021

作者简介:赵序利(1975-),男,山东枣庄人,住院医师,医学硕士。主要

研究方向:脊柱外科。电话:(0531)7938911。E-mail:dizyzyhaoxl@
万方数据
163.net

β 可介导由于缺氧而刺激 I 型胶原 mRNA 水平的提高。随着椎间盘退变,髓核中脊索细胞逐渐消失,类软骨细胞也开始坏死,并逐渐去分化而成为纤维样细胞外观,功能上也由表达 II 型胶原转化为表达 I、III 型胶原,而 TGF- β 起正反馈作用,使 I、III 型胶原合成进一步增加,髓核纤维化,促进椎间盘的退变^[7]。

5 缺血缺氧

硫酸软骨素(CS)和硫酸角质素(KS)的合成都需要经过 UDP 旁路,CS 是由葡萄糖转化为葡萄糖醛酸内酯,这是个需氧过程,而 KS 是由葡萄糖转化为半乳糖,这是个无氧过程,因而在缺氧的环境中 CS 合成减少。Taylor 等研究发现 4 岁后椎间盘几乎没有任何血管,间盘营养状况严重减少,髓核细胞群随之发生明显变化,脊索细胞被更多的能适应无氧环境的软骨细胞和纤维母细胞所代替,10 岁时椎间盘已经成为一个无血管的组织,其营养供应主要来自于软骨终板的渗透^[8]。软骨终板钙化的情况下,在远离纤维环边缘区就可能出现硫酸阴离子的不足,而硫酸软骨素的下降,是导致椎间盘退变的重要因素之一,进而造成恶性循环^[9]。

6 内分泌

Robinson 等研究表明,正常人椎间盘的细胞与糖胺多糖分子的结合能力是糖尿病患者的 15 倍,糖尿病患者核心蛋白糖基化比率低,糖侧链少,硫酸软骨素链长度轻度增加,硫酸角质素数量减少,因而,糖尿病患者的椎间盘中含有大量的未硫酸化的糖胺聚糖,伴随着神经源性损害,其间盘突出的易感性增加^[10]。

7 细胞凋亡

Helen 研究发现,随着年龄增加,细胞凋亡的发生率明显增加,而幸存的间盘细胞并非合成功能灭活,而是随着年龄老化和变性合成异常的基质产物。如在纤维环的外层发现成簇的细胞位于修饰的簇内基质区,形成绕细胞的球形基质或绕细胞簇的簇间基质修饰,基质的周围主要是 I、II、III 和 VI 型胶原,甚至有的簇间基质区存在广泛的 VI 型胶原,这些异常的细胞外结构与细胞外基质中已发生变化的蛋白一起对细胞外功能发挥重要的局部调节作用,或介导其他可溶性因子的作用,使椎间盘退变加速^[11]。

8 压力

Willian 等研究发现,椎间盘静水压为 1MPa 时髓核的胶原和蛋白多糖合成被激活,而在纤维环则被抑制,因而认为静水压直接影响间盘细胞胶原和蛋白多糖的合成^[12]。戴克戎等用动物实验证实,异常高应

力促进软骨细胞合成蛋白聚糖。软骨终板蛋白聚糖的增加将阻碍经终板途径的 S 的扩散,从而影响髓核蛋白聚糖的合成,同时异常高应力加速生长板软骨细胞的退变^[13]。Poll 等指出,生长板肥大的软骨细胞停止蛋白聚糖合成,但合成和分泌软骨钙素增加,加速软骨钙化,使软骨终板内区变薄和骨骺早闭,从而诱发和加速椎间盘退变^[14]。

总之,关于椎间盘的退变,许多学者从不同角度做了许多有益的探讨,对于椎间盘退变的病因的研究虽然取得许多可喜的成绩,但其确切的发病机理仍然还不清楚,因而有必要对椎间盘的退变作进一步的研究。

参考文献:

- [1] 胡有谷,主编.腰椎间盘突出症[M].北京:人民卫生出版社,1995.
- [2] 姜为民等.椎间盘基质降解酶的研究[J].中华外科杂志,1997,11:684~686.
- [3] Kyosuke Fujita. Neutral proteinases in human intervertebral disc [J]. Spine, 1993, 18(13): 1766~1773.
- [4] Eeva kaapa et al. Collagen synthesis and type I, III, IV and VI collagens in an animal model of disc degeneration [J]. Spine, 1995, 20(1): 59~67.
- [5] 胡有谷等.腰椎间盘突出症自身免疫研究[J].中华骨科杂志,1994,14:259~262.
- [6] James D. Kang MD. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation [J]. Spine, 1997, 10: 065~1073.
- [7] 胡有谷.椎间盘细胞 mRNA 的表达[J].中华骨科杂志,1999,9:136~138.
- [8] Maroudas A. Nachemson A. Factors involved in the nutrition of the adult lumbar intervertebral disc [J]. J Bone Joint Surg (Am), 1973, 55: 658~659.
- [9] J. R. Taylor. Human intervertebral disc acid glycosaminoglycans [J]. J. Anut, 1992, 189: 137~141.
- [10] Dror Robinson, MD et al. Changes in proteoglycans of intervertebral disc in diabetic patients [J]. Spine, 1998, 23: 849~856.
- [11] Helen E. Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc [J]. Spine, 1998, 23(7): 751~757.
- [12] Lippincott Williams et al. The effect of hydrostatic pressure on intervertebral disc metabolism [J]. Spine, 1999, 24(15): 1507~1525.
- [13] 戴克戎.高应力环境导致腰椎软骨终板蛋白聚糖含量改变[J].中华骨科杂志,1997,17(1):127~129.
- [14] Poole AR et al. Association of an extracellular protein (chondrocalcin) with the calcification of cartilage in endochondral bone formation [J]. J Cell Biol, 1984, 98: 54.

(收稿 2000-07-18 修回 2001-06-08)