

· 综述 ·

骨性关节炎研究进展

Progress of study of osteoarthritis

于顺禄 李德达 李世民 刘长明 王毅 王介民

YU Shun-lu, LI De-da, LI Shi-min, LIU Chang-ming, WANG Yi, WANG Jie-min

【关键词】 骨关节炎; 临床方案 【Key words】 Osteoarthritis; Clinical protocols

随着城市人口的老化,预测将会有 30% 以上的老龄人口患有不同类型的骨关节退形性疾病。在美国目前 2 亿多人口中,就有骨性关节炎 4500 万,发病率约占总人口的 20%。在老年人中所占比例更高,这其中的 15% 有严重的症状和关节的不稳定而影响其生活质量而亟待治疗。

骨性关节炎(简称 OA)的术语最早首先由 Garrod(1890)提出,1909 年, Nichols 和 Richardson 提出应按其病理特征为非炎症性疾病,称之为退行性变关节病(degenerative joint disease)更能体现该病的临床病理特征^[1]故也有人称 OA 为退变性骨关节炎,肥大性关节炎,增生性关节炎,老年性骨关节炎等多种称谓^[2]。

1 骨性关节炎中的软骨变化与软骨修复再生

关节软骨中的软骨细胞的变性、坏死与蜕变可见于关节软骨的各个部位,但最多见于放射带与钙化软骨带。变性的软骨细胞核变化不明显,而各种细胞器有较大的变化。粗面内质网池扩张,线粒体肿胀与结构破坏等,大量微丝纤维出现,广泛的糖原沉积和细胞器减少,可能皆属变性改变,这时细胞核固缩呈锯齿状。

关节软骨中软骨细胞和基质相比,细胞所占比例很小,故有人认为其代谢活性低^[3]。长期以来,人们一致认为成熟的关节软骨细胞在损伤后不能再进行增殖,因此修复能力有限^[4]。近年来研究发现,在损伤局部软骨中也发现了有细胞分裂、增殖的表现,从而否定了软骨不可再生修复的理论。软骨的修复表现为瘢痕形成与软骨的肥厚,损伤部位附近的软骨细胞首先出现增生呈团块状;这些幼稚的软骨细胞可以产生大量的糖蛋白与胶原纤维,但新生的胶原纤维的量尚不足以完全修复成熟软骨受损所形成的缺损及其形态结构。使软骨表层的纤维母细胞在缺损内增生,表现出不完全性修复^[5]。

关节软骨的损伤主要是软骨厚度变薄,而胶原网状结构仍能保持完整。例如给关节内注射类固醇或两性霉素(Amphotericin-B)即可产生此类损伤^[6]。主要表现为糖蛋白减少和浅表软骨细胞坏死。此时于深部胶原尚未破裂处,软骨细胞分裂增生,并补充糖蛋白与胶原的损失。此种改变可历经数月,直到糖蛋白浓度恢复正常。在骨性关节炎、类风湿性关节炎等关节病时,往往是因修复慢于破坏的速度,才使症状逐渐加重。

基金项目:卫生部科研基金资助课题(96ky-Z11) 天津医院骨科,天津 300211

关节炎的晚期,出现关节内微小骨折,或/和软骨下骨被刮除或钻孔后,关节软骨可被来自松质骨或滑膜的血管翳纤维软骨所替代。被动运动可促进关节软骨的纤维软骨性愈合。纤维软骨中为类软骨细胞与类成纤维细胞,细胞数量多、所含胶原与糖蛋白的比例也比正常关节软骨要高。其生物力学作用不如关节软骨,不能承受过度的负荷。

随年龄的增长,关节软骨可出现明显凹陷、浑浊,并出现小的糜烂,软骨厚度有所减少。组织形态学上,细胞内的脂质空泡与微丝有所增加,而糖蛋白与胶原合成率则保持常数不变。在 40 岁前,4-硫酸软骨素的变化比较明显,40 岁以后,则 6-硫酸软骨素与硫酸角质素的变化比较明显。同时随着年龄增长,细胞外脂质浓度有所增加,胶原的交叉链也可能有轻微的变化。

2 骨性关节炎的细胞外基质的改变

胶原和蛋白多糖降解增加。在 OA 早期,关节表面粗糙和退化,裂隙改变从表层向中层扩展,这是浅层和中层区域的胶原纤维网受损伤的结果。Hollander^[7]用免疫方法检测出此期软骨中正常 II 型胶原含量明显较正常软骨中的含量低,且胶原变性比正常软骨高,尤其在关节软骨浅层。研究证实,这种损伤是机械力或酶的作用所致。受损伤后,胶原网的完整性被破坏,其强度也丧失了,并且对机械损伤越来越敏感,出现基质裂缝和退行性改变的进行性加重。伴随胶原纤维网损伤的是软骨浅层的修饰素和双糖素的丢失,这是由于这些小分子蛋白多糖的多数是附着于透明质酸上的(其它的成分则直接与胶原纤维相互作用)。所以胶原纤维网损伤导致蛋白多糖丢失,使软骨的弹性、抗压强度和保护胶原纤维耐受因关节活动引起的机械性损伤能力下降。关节表层的蛋白多糖的缺乏,不仅因为蛋白多糖的丢失,而且也由于蛋白多糖分子的降解作用。Pelletier 等人^[8]用免疫组化方法证实了这一点。聚合素的降解在细胞外基质中产生了多种降解产物,含丰富的硫酸角质素碎片和核心蛋白氨基端的球形结构(GI)。这些降解产物可保留于细胞外基质中,通过核心蛋白氨基端的球形结构区域(GI 区)粘附于透明质酸上;也可以被释放到滑液中去。不含核心蛋白氨基端的球形结构的片断则在基质中自由移动、或被软骨细胞吞噬、或进入滑液,被滑膜细胞吞噬,进入淋巴或血液。软骨中,深层蛋白多糖的缺乏常出现于最靠近细胞的区域,可能是软骨细胞分泌某些酶主动的降解的

结果。Mankin 等人^[9]将骨关节炎按软骨的有机构成和化学组成的改变分为 13 级,上述情况出现在骨关节炎早期(Mankin 分级的 2~6 期)。

当疾病进展至 Mankin 分级的 6 级以上,就损伤了全层 II 型胶原网,软骨裂隙明显可延至软骨深层。软骨中蛋白多糖的缺乏不再局限于关节浅层,也涉及其它区域,甚至关节全层。而且缺少早期阶段中深层蛋白多糖分子含量增加的补偿修复现象。

骨关节炎严重期(Mankin 分级 9~13 级)出现全层软骨的蛋白多糖缺乏,且伴有透明质酸的损失。Poole^[10]在对蛋白多糖分子大小的检测中发现,在关节炎晚期(Mankin 分级 6 级以上)时,降解的蛋白多糖被大量新合成的蛋白多糖取代,其分子量比正常软骨中所见的蛋白多糖大,但硫酸角质素和 GI 区的含量减少。蛋白多糖和透明质酸的损失,很可能是由于它们赖以附着的胶原纤维网广泛损害所致。

骨关节炎软骨修复表现为,软骨中新合成许多大分子量的蛋白多糖^[11,12]。其化学特点为缺乏 6-硫酸软骨素、硫酸角质素而 4-硫酸软骨素含量增多,这与生长发育中的胎儿软骨类似^[13,14]。Sauren 等人^[15]认为,这些新合成的蛋白多糖的存在是修复的先决条件。这两种小分子量的蛋白多糖:修饰素和双糖素的含量在软骨浅层都减少而在深层都增加,分布也与胎儿软骨相似与正常成人软骨相反。

在有大量新合成聚合素的软骨中层和深层,II 型胶原合成亦增加。Poole 等人^[16]研究发现 II 型前胶原分子的 C 前肽(CP II)是在细胞外胶原纤维形成过程中用来排列前胶原分子的,它被释放入细胞外,在软骨基质中能被检测到,其含量增加表明 II 型胶原的合成增加。

另外许多研究者在骨关节炎软骨的浅层发现了本不应该出现于软骨层的 I、III 型胶原纤维^[17],这可能提示胶原合成反应的增加和不成熟。Nerlich 等人^[18]认为,骨关节炎早期,I、III 型胶原局限于细胞周区域,而远离细胞区域内只有 II 型胶原;关节炎中期,尤其是骨赘形成后,整个软骨层均可见到 I、III 型胶原。X 型胶原属于短链胶原,有人认为它能保护 II 型胶原不被钙化,只有肥大软骨细胞才能合成,通常它只见于新生的软骨,如胎儿长骨和肋骨的骨生长板^[19]。但是,Mark 等^[20,21]发现,在成人的骨关节炎中,X 型胶原能被软骨细胞合成并在细胞外沉积,而且只出现在骨关节软骨中层的肥大软骨细胞和软骨细胞丛的周围,而浅层纤维化的部位未能检测到。Walker 等^[22]用单克隆抗体检测出 X 型胶原来自软骨中层的细胞克隆周围,故推测骨关节炎损伤软骨浅层基质时可诱导出中层肥大软骨细胞 X 型胶原基因的表达,合成 X 型胶原。由于它是肥大软骨细胞表现型的标志,有可能成为表示软骨修复和再生的敏感指标用于临床。

综上所述,骨关节炎软骨基质的降解、合成和重构是一个动态过程^[23]。骨关节炎早期(深部纤维化未出现之前),大部分合成反应集中发生于软骨基质的下半部,随着疾病进行性发展至骨关节炎晚期,降解反应进一步扩展累及深部基质的胶原和蛋白多糖。

3 关节软骨的酶类与作用、骨关节炎软骨的降解机制

金属蛋白酶是软骨基质降解的最主要的酶,因为单用金

属蛋白酶抑制剂就能基本上抑制软骨的降解。

金属蛋白酶有三类:胶原酶(Collagenase)、间质溶素(Stromelysin)和明胶酶。它们相互之间很相似,均以酶原的形式合成和分泌,在基质中被激活发挥降解作用。

II 型胶原的损害是软骨降解的关键,这是因为胶原纤维的组成不仅决定了软骨强度,而且也为其余软骨基质分子构成提供了框架。II 型胶原在其三股螺旋区只能被胶原酶裂解。间质溶素是一种作用力很强的酶,很可能在软骨蛋白多糖和 II 型胶原的降解中起关键作用。它能在细胞外激活胶原酶,能裂解 II 型胶原的接近 IX 型胶原共价附着的非螺旋 N 末端肽链区^[24]。

Nguyen 等^[25]对成人关节软骨的研究揭示:在退化软骨中,间质溶素的 mRNA 浓度比胶原酶更明显增加,而且只有间质溶素 mRNA 受白介素-1 的刺激而增加。所以在骨关节炎时,间质溶素的合成和分泌比胶原酶高,对软骨的降解作用更大。胶原酶与间质溶素在骨关节炎时对 II 型胶原损伤所涉及的问题有待进一步研究。胶原酶的降解产物既能裂解变性的 II 型胶原,也可以裂解蛋白多糖。明胶酶则只能裂解变性的 II 型胶原。

胶原酶能够被半胱氨酸蛋白酶、组织蛋白酶 B 和 L 以及激肽释放酶所激活。纤维蛋白酶原被尿激酶或是被组织纤维蛋白酶原激活物激活成为纤维蛋白溶酶,它也能激活前胶原酶。纤维蛋白溶酶也能激活间质溶素和胶原酶。所有这些蛋白酶都可被组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP)所抑制。TIMP 又分为 TIMP-1 和 TIMP-2 两种形式由软骨细胞和其它细胞合成。TIMP 和金属蛋白酶之间的平衡作用将决定蛋白酶被激活后是否能够起作用。

骨关节炎时,金属蛋白酶的增加大于 TIMP 的增加,使软骨降解超过软骨合成,出现关节炎的软骨蛋白分解导致软骨层改变。此外,在骨关节炎严重期,出现毛细血管侵入钙化层和潮标,这可能因钙化层中的金属蛋白酶抑制剂等抗血管形成物质的丢失,不能抵抗血管对软骨的侵蚀,最后导致软骨被吸收而由成熟的骨组织取代,形成骨质增生。

这些蛋白酶和抑制剂的转录受到不同的调节:转化生长因子- β (TGF- β)能刺激 TIMP 在成纤维细胞中的合成和降低金属蛋白酶的合成,从而抑制软骨基质的降解。白介素-1 α 和 1 β 能刺激 TIMP 和金属蛋白酶的合成。但在临床骨关节炎中,有限的关节内炎症是否可以导致足够的白介素-1 的产生而影响软骨细胞代谢尚不清楚。肿瘤坏死因子也能刺激这些蛋白酶和其抑制剂的合成。

软骨细胞能产生一定量的过氧化氢,从而生成氧自由基如羟基基。通过 Fenton 反应中转移金属离子的催化作用,这些自由基可以引起蛋白多糖和连接蛋白的降解。出现于退变性关节软骨中的蛋白多糖和连接蛋白的位点特殊性裂解,既有间质溶素的作用,也有自由基介导的机制参与。

通常认为,骨关节炎是由于机械负荷作用引起的软骨改变。Poole^[10]实验性地切除半月板、切断交叉韧带,使关节不稳定和改变负荷都能导致骨性关节炎。故认为软骨基质的合成和降解受作用于软骨细胞的机械力的影响。而适当的周期性负荷能刺激蛋白多糖的合成,反之持续性负荷能损害合成。

而且负荷的改变能增加体外培养时软骨蛋白多糖和胶原的降解^[26],但是机械力为何能影响基质分子的蛋白酶和其抑制剂的转录和翻译的机理尚不清楚。

多年来的研究均未发现在骨关节炎时有明显的对全型胶原和蛋白的免疫反应和关节软骨退变后引起的自体免疫。因此认为,免疫异常不是骨关节炎的主要病因,最近 Talagishik 等^[27]的研究再次证实了这点。

骨关节炎软骨的改变是组织对环境因素变化的反应。软骨细胞对正常关节运动的反应是程序化的,异常活动导致合成、降解的不平衡。早期时在软骨浅层明显,损伤的胶原引起蛋白多糖的增加,新的胶原与蛋白多糖的合成更集中于钙化层的深层,晚期损伤扩展至软骨全层。

参考文献

- Gardner DC. The nature and causes of osteoarthritis. *Sr Med J*, 1983, 286:418.
- 狄勋员,金耀林,李佛保.老年骨关节损伤与疾病学.北京:人民卫生出版社,1996. 374.
- Brower TD. Normal articular cartilage. *Clin Orth J*, 1969, 64:9.
- 上海第一医学院.组织学.北京:人民卫生出版社,1981. 221-253.
- Meachim G. The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit. *J Bone Joint Surg(Br)*, 1963, 45:150.
- Ednards CC. The effect of intra-articular amphotericin-B on articular cartilage. *Trans Orthop Res Soc*, 1977, 2:29.
- Hollander AP, Heathfield TF, Webber C, et al. Increased damage to type II collagen in osteoarthritic articular cartilage detected by a new immunoassay. *J Clin Invest*, 1994, 93:1722.
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Mehribam F, et al. Increased damage to type II cillage in osteoarthritic articular cartilage detected by a new immunoassay. *J Orthop Res*, 1992, 10:521.
- Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, et al. Biochemical and mettabolic abnormalities in articular cartilage from osteoarthritic human hips. *J Bone Joint Surg (Am)*, 1971, 53:523.
- Poole AR. Changes in the collagen and proreoglycan of articular cartilage in arthritis. *Rheumatology*, 1986, 10:316.
- Mitchell N, Lee ER, Shephard N. The clones of osteoarthritic cartilage. *J Bone Jiont Surg(Am)*, 1992, 74:33.
- Lafeber FPJG, Van Roy JLAN, Wilbrins B, et al. Human osteoarthritic cartilage is synthetically more active but in culture less vital than normal cartilage. *J Rheumatol*, 1992, 19:123.
- Lafeber FPJG, Kraan PM, Van Roy JLAN, et al. Local changes in proteoglycan synthesis during culture are different for normal and osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol*, 1992, 140:1421.
- Rizkalla G, Bogoch ER, Poole AR. Proteoglycans in osteoarthritic cartilage: Evidence for increased degradation and increased synthesis. *Trans Orthop Res Soc*, 1991, 16:254.
- Sauren YM HF, Mieremet RHP, Lafeber FPJG, et al. Changes in proteoglycans of ageing and osteoarthritic human articular cartilage: An electron microscopic study with polyethyleneimine. *Anatomical Rec*, 1994, 240:208.
- Poole AR, Rizkalla G, Lonescu M, et al. Increased content of the C-propeptide of type II collagen in osteoarthritic human articular cartilage. *Trans Orthop Res Soc*, 1991, 16:343.
- Ronziere MC, Ricard BS, Tiollier J, et al. Comparative analysis of collagens solubilized human foetal, and normal and osteoarthritic adultwrtilar cartilage, with emphasis on type VI collagen. *Biochim Biophys Acta*, 1990, 1038:222.
- Nerlich AG, Wiest L, Mark K. Immunohistochemical analysis of osteoarthrosis. *Virchows Arch B Cell Pathol Inct Mol Pathol*, 1993, 63:249.
- Kirzch T, Mark K. Isolation of bovine type X collage and immunolocalization in fetal human cartilage. *Eur J Bio Chem*, 1991, 196:575.
- Mark K, Kirsch T, Nerlich A, et al. Type X collagen synthesis in human osteoarthritic cartilage, Indication of chondrocyte hypertrophy. *Arthritis Rheum*, 1992, 35:808.
- Aligener T, Reichenberger E, Bertling W, et al. Type X collagen expression in osteoarthritic and rheumatoid articular cartilage. *Virchows Arch B Cell Pathol Inct Mol Pathol*, 1993, 63:205.
- Walker GD, Fischer M, Gannon J, et al. Expression of type X collagen in osteoarthritis. *J Orthop Res*, 1995, 13:4.
- Poole AR, Rizkalla G, Lonascu M, et al. Osteoarthritis in the human knee: A dynamic process of cartilage matrix degradation, synthesis and reorganization. *Agenta Actionl Suppl*, 1993, 39:13.
- Wu JJ, Lark MW, Chun LE, et al. Sites of stromelysin cleavage in collagen type II, IX, X and XI of carilage. *J Bilo Chem*, 1991, 266:5625.
- Nguyen Q, Mort JS, Roughley PJ. Preferential mRNA expression of prostromelysin relative to procollagenase and in situ localization in human articular cartilage. *J Clin Invest*, 1992, 89:1189.
- Sch RLY, Doong JYH, Grodzinsky AL, et al. Effects of compression on the locs of newly synthesized proteoglycans and proteins from cartilage explants. *Arch Biochem Biophys*, 1991, 268:20.
- Talagishe K, Maeda K, Goso Y, et al. Absence of immrrity to type and proteoglycan in osteoarthritic C57BL mice. *Inflamm Res*, 1995, 44:222.

(收稿:2001-12-30 编辑:李为农)

中国中西医结合学会接纳会员通知

中国中西医结合学会是依法登记成立的全国性社团法人、学术性群众团体。宗旨是团结广大中西医结合医学科学技术工作者,促进中西医结合医学科学技术的繁荣和发展,促进中西医结合医学科学技术的普及和推广,促进中西医结合医学科学技术人才的成长和提高,积极开展中西医结合科技咨询工作,为我国人民的健康和社会主义建设服务。

中国中西医结合学会的主要任务是开展中西医结合医学学术交流;编辑出版综合性和专业性中西医结合医学学术期刊;开展医学继续教育;普及中西医结合医学知识;开展国际间的联络与交流;开发和推广科技成果等。

中国中西医结合学会设有普通会员、外籍会员、资深会员、团体会员、名誉会员等,欢迎在科研、教学、医疗、预防、药物、编辑出版及组织管理等部门从事中西医结合工作(大学本科毕业工作三年以上、专科毕业工作五年以上)的科技工作者和单位、企业、团体等加入本会。具体入会办法请与北京市东直门北新仓 18 号中国中西医结合学会办公室(电话 010—64025672)及各省、自治区、直辖市中西医结合学会联系。