

## 综述

## 关节软骨修复与细胞因子

## Repair of articular cartilage and cellular factors

周斌<sup>1</sup>, 姚昉<sup>1</sup>, 王春<sup>2</sup>

ZHOU Bin, YAO Fang, WANG Chun

关键词 软骨, 关节; 细胞因子类 **Key words** Cartilage, articular; Cytokines

关节软骨损伤后的修复非常有限, 其对创伤、炎症的反应是由软骨细胞、滑膜组织分泌或关节液中含有的细胞因子所介导的。随着现代分子生物学的发展, 人们已发现多种细胞因子参与并调节软骨的生长过程, 对软骨损伤的修复起积极的促进作用。下面就近年来较受国内外学者关注的几种细胞因子与软骨损伤修复的关系作一综述。

对软骨有明显调节作用的细胞因子主要有转化因子 (transforming growth factor, TGF $\beta$ )、骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)、成纤维细胞生成因子 (fibroblast growth factor, FGF)、肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF)、甲状旁腺激素相关蛋白 (PTHrP)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)。

1 转化因子 (TGF $\beta$ )

是一族广泛存在, 具有多种功能的多肽生长因子。TGF $\beta$  在骨与血小板中含量最为丰富<sup>[1]</sup>, 具有调节细胞的生长、分化、凋亡和细胞外基质的合成等多种生物学效应。TGF $\beta$  是当前最强的细胞促生长因子。在人体中已发现了 3 种类型的 TGF $\beta$ , 即 TGF $\beta$ <sub>1</sub>、TGF $\beta$ <sub>2</sub>、TGF $\beta$ <sub>3</sub>。其中 TGF $\beta$ <sub>1</sub> 在软骨损伤修复中作用较为重要。TGF $\beta$  在软骨蛋白多糖代谢内源性调节机制中发挥关键作用。Morales 等<sup>[2]</sup>发现体外关节软骨培养时, TGF $\beta$  能增加软骨细胞合成蛋白多糖, 抑制其降解, 并维持软骨基质中蛋白多糖浓度的相对稳定。Dounchis 等<sup>[3]</sup>发现 TGF $\beta$  能刺激体外培养的骨膜细胞分化为软骨细胞, 并表达 II 型胶原。可见 TGF $\beta$  通过两种途径促进软骨损伤修复: 既发挥软骨诱导作用, 促进干细胞分化为软骨; 又促进软骨特异性基质的合成, 如 II 型胶原, 蛋白多糖。TGF $\beta$  不仅调节骨、软骨细胞生长分化, 还调节其它细胞因子如 IGF、BMP、FGF 等在软骨中的表达与作用。Hill 等<sup>[4]</sup>发现 TGF $\beta$  能增强 b-FGF 促软骨细胞胶原和蛋白多糖的合成作用。Tsukazaki 等<sup>[5]</sup>发现 TGF $\beta$  和 IGF $\beta$  协同作用可使培养的大鼠关节软骨细胞 DNA 合成提高 10.4 倍; 而单独作用分别是 6.5、2.1 倍。

## 2 骨形态发生蛋白 (BMP)

从 1965 年 Urist 报道用脱钙骨基因植入肌肉诱导间充质

细胞分泌为新骨后, 经进一步提纯得到了一种蛋白质即 BMP。目前已发现有 17 种 BMP<sup>[6]</sup>。除对未分化间充质细胞具有软骨生成分化作用, BMP 还展示了对分化的软骨细胞表型有调节作用。在一项研究中 BMP-2 和 BMP-3 维持了体外移植的关节软骨中的蛋白聚糖合成, 其合成水平与用 TGF $\beta$  和 IGF 所维持的一样。其它研究亦表明 BMP-3 和 BMP-4 刺激蛋白聚糖合成和维持关节软骨的表型。研究表明 BMP 作为软骨损伤的修复材料是可行的, 但直接将 BMP 植入体内会被血液冲刷与稀释, 效果较差, 故国内外有学者将 BMP 与载体结合组成缓释系统以改善成骨效果。

## 3 胰岛素样生长因子 (IGF)

1953 年 Salmon 和 Daughaday 研究表明 IGF 家族由两种相关多肽组成, 即 IGF $\beta$  和 IGF $\alpha$ , 两者有相似的结构和体外活性, 但体内生物学效应不同<sup>[7]</sup>。在各种生长因子中第 1 个被确认对关节软骨有自分泌调节作用的是 IGF $\beta$ 。Schoenle<sup>[8]</sup>实验研究证明, 给脑垂体切除的大白鼠灌纯化的 IGF $\beta$ , 6 d 后胫骨的骨骺有明显增宽。IGF $\beta$  有生长激素依赖性, 机体受生长激素刺激在软骨处产生 IGF $\beta$ , 在组织中 IGF $\beta$  介调生长激素的合成代谢作用。如肢端肥大症患者机体产生过多的生长激素, 组织 IGF 水平升高, 引起关节软骨的肥大和增厚。当软骨遭受破坏时, 基质蛋白溶解, 蛋白酶激活, 从而使 TGF $\beta$  和 IGF $\beta$  得以活化<sup>[9]</sup>, 二者相互作用促进细胞增殖, 胶原及蛋白聚糖合成, 以维持内环境的稳定。研究表明 TGF $\beta$  和 IGF $\beta$  之间具有良好的协同作用。IGF $\beta$  对软骨生长刺激作用比 IGF $\alpha$  弱, 但也有促进作用。

## 4 成纤维细胞生成因子 (FGF)

FGF 最初是从牛脑垂体分离出来的一种蛋白质, 后来发现在人体组织包括骨基质中广泛存在, 且对软骨的修复有重要作用。FGF 包括酸性成纤维细胞生长因子 (a-FGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (b-FGF), 两者具有相类似的三维立体结构。Guerne 等<sup>[10]</sup>认为 FGF 是关节软骨细胞最明显的有丝分裂刺激原和形态原之一。1984 年 Kate 等<sup>[11]</sup>首次在体外实验中证实 FGF 具有刺激软骨细胞增殖和分化的功能。徐卫东等<sup>[12]</sup>通过观察 FGF 对培养兔关节软骨细胞基质及 TGF $\beta$  表达的影响, 发现 FGF 对软骨细胞有明显的促有丝分裂作用, 在软骨的生长、发育、分化、骨化过程中有重要的调节作用。Hunziker EB 等<sup>[13]</sup>在动物关节面缺损模型中发现 FGF-2

1. 山东中医药大学附属医院骨科, 山东 济南 250011; 2. 济南市第五人民医院

在关节内能刺激软骨细胞增殖和间充质干细胞游走至关节面缺损处,使软骨面修复。由于在关节软骨损伤的修复中,过早的钙化以致形成骨赘,不利于软骨损伤的修复,FGF 能通过促进软骨细胞合成蛋白多糖来抑制软骨的钙化,这一点与 TGF- $\beta$  和 IGF-1 是不同的。Sah 等<sup>[14]</sup>在一项 IGF 和 FGF-2 于软骨外植体中作用的研究中发现 IGF-2 在培养基中维持软骨的正常机械性,而 FGF-2 的加入导致了外植软骨机械特性的降低。

### 5 肿瘤坏死因子(TNF)

TNF 是由巨噬细胞分泌的生长因子,亦是一种血管生成多肽。Folkman 等<sup>[15]</sup>实验发现 TNF 不仅本身是一种有潜在能力的血管形成刺激因子,而且其他细胞因子,如 FGF、TGF- $\beta$  亦是其发挥作用的。短时间内使用低浓度 TNF 能够刺激细胞合成 DNA、PGE<sub>2</sub> 和 Ⅰ型胶原纤维。因 Ⅰ型胶原纤维为骨基质的主要成分,PGE<sub>2</sub> 亦有早期骨形成作用,故 TNF 对软骨的修复亦有一定作用。

### 6 甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)

PTHrP 作为一种重要的软骨自分泌或旁分泌生长因子,最初与软骨内骨发育有关。PTHrP 在胚胎和未成熟的关节软骨中产生,但它不易直接影响关节软骨细胞,而是以旁分泌形式作用于邻近的生长板去刺激增殖和组织早熟的软骨细胞肥大<sup>[7]</sup>。PTHrP 在成人关节软骨中消失,其可能在软骨退变或创伤反应中再表达,因此对软骨修复有一定作用。

### 7 肝细胞生长因子(HGF)

HGF 是 20 世纪 60~70 年代发现的一种能刺激肝细胞增殖的物质。软骨细胞表达 HGF 受体,HGF 能刺激软骨细胞迁移、增殖和蛋白多糖合成,在生理和病理上调控软骨生长。国内张洪斌等<sup>[16]</sup>人研究认为 HGF 可能通过促进软骨细胞增殖参与了软骨损伤的修复过程。HGF 对软骨再生的影响是通过刺激软骨细胞迁移、增殖和合成蛋白多糖的多种作用实现的,从而推测 HGF 可能作用于软骨形成的调控机制,同时是软骨形成的“诱导剂”。尽管 HGF 的作用比当前最强的细胞促生长因子-FGF 弱,但 HGF 能同时刺激软骨细胞迁移和合成蛋白多糖,而 FGF 则不能。因此,HGF 是目前所知的惟一一种能同时调节软骨细胞迁移、增殖和合成蛋白多糖的多功能因子<sup>[17]</sup>。HGF 在关节软骨损伤修复中独特的优越性在于不会象  $\beta$ -FGF 或 TGF- $\beta$  那样引起关节软骨增生,导致骨赘形成<sup>[18]</sup>,且来源丰富,局部关节内注射给药方便,无须手术,避免了手术并发症的发生。

细胞因子促进关节软骨的修复是一个极其复杂的过程,是多种细胞因子协调参与,并非单一因子的作用。实验亦证明几种细胞因子的联合作用,其促进软骨修复的效果往往优于单一因子<sup>[9]</sup>。明确细胞因子对软骨修复的机制,具有重要的临床意义:如何检测特定生长因子的水平,为明确关节病变提供依据;通过消除关节腔中的有害因子,保护关节免受损伤。鉴于细胞因子的广泛性和复杂性,要将其作为临床实用的药物用于关节软骨疾病的治疗,尚受诸多因素的制约:如细胞因子的配伍、药物剂型、给药方式、在人体内的稳定性、免疫

排斥性等。

### 参考文献

- 1 刘勇. 转化生长因子- $\beta$  与骨、软骨代谢及修复. 国外医学:创伤与外科基本问题分册,1999,20(2):67-70.
- 2 Morales TI, Joyce ME, Sobel ME, et al. Transforming growth factor-beta in calf articular cartilage organ cultures: Synthesis and distribution. Arch Biochem Biophys, 1991, 288(2):397-405.
- 3 Dounchis JS, Goomer RS, Harwood FL, et al. Chondrogenic phenotype of perichondrium-derived chondroprogenitor cells is influenced by transforming growth factor-beta 1. J Orthop Res, 1997, 15(6):803-807.
- 4 Hill DJ, Logan A, McGarry M, et al. Control of protein and matrix-molecule synthesis in isolated ovine fetal growth-plate chondrocytes by the interactions of basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factors-1 and -2, insulin and transforming growth factor-beta 1. J Endocrinol, 1992, 133(3):363-373.
- 5 Tsukazaki T, Usa T, Matsumoto T, et al. Growth hormone directly and indirectly stimulates articular chondrocyte cell growth. Osteoarthritis Cartilage, 1994, 2(4):259-267.
- 6 董桂甫, 兰天露. 骨形态发生蛋白的研究与应用. 右江民族医学院学报, 1999, 21(4):662-664.
- 7 沈是铭. 关节软骨的自分泌调节. 中国矫形外科杂志, 2000, 7(2):173-176.
- 8 Schoenle E. Insulin-like growth in hypophsectomized rats. Nature, 1982, 296:252-256.
- 9 刘晋才. 细胞因子与骨和软骨的修复. 中华骨科杂志, 1998, 18(4):243-245.
- 10 Guerne PA, Sublet A, Lotzm. Growth factor responsiveness of human articular chondrocyte: Distinct profiles in primary chondrocytes, subcultured chondrocytes and fibroblasts. J Cell Physiol, 1994, 158:476.
- 11 Kate Y, Gospodarowicz D. Growth requirements of low-density rabbit costal chondrocyte cultures maintained in serum-free medium. J Cell Physiol, 1984, 120(3):354-363.
- 12 徐卫东, 侯铁胜, 张春才, 等. FGF 对关节软骨细胞基质及其 TGF- $\beta$  1 表达的作用. 第二军医大学学报, 1999, 20(10):773-774.
- 13 Hunziker EB, Rosenberg LC. Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: Cell recruitment from the synovial membrane. J Bone Joint Surg (Am), 1996, 78:721-733.
- 14 Sah RL, Trippel SB, Grodzinsky AJ. Differential effects of serum, insulin-like growth factor-1, and fibroblast growth factor-2 on the maintenance of cartilage physical properties during long-term culture. J Orthop Res, 1996, 14:44-46.
- 15 Folkman J, Klagsbrum M. A family of angiogenic peptides. Nature, 1987, 10:27-28.
- 16 张洪斌, 陈百成, 张汉杰, 等. 肝细胞生长因子对关节软骨缺损修复作用的实验研究. 中华骨科杂志, 2000, 20(3):181-184.
- 17 Takebayashi T, Iwamoto M, Jikko A, et al. Hepatocyte growth factor scatter factor modulates cell motility, proliferation, and proteoglycan synthesis of chondrocytes. J Cell Biol, 1995, 129:1411-1415.
- 18 Shida J, Jingushi S, Izumi T, et al. A single injection of basic FGF stimulates articular cartilage enlargement in rat knee joints. Orthop Trans, 1994, 18:461-465.

(收稿日期:2003-05-06 本文编辑:李为农)