

# 腰椎间盘突出症疼痛的免疫学理论探讨

李盛华<sup>1</sup>, 王久夏<sup>1</sup>, 张佳红<sup>2</sup>

(1. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院)

**【摘要】** 探讨腰椎间盘突出症(lumbar intervertebral disc herniation, LDH)的主要临床表现下腰痛和坐骨神经痛与免疫学的关系, 研究 LDH 的主要症状疼痛与免疫复合物(IC)、巨噬细胞(MP)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)、磷脂酶 A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)、一氧化氮(NO)表达的意义及其相关性, 为临床上防治和治疗 LDH 开辟新的途径。将目前 LDH 的疼痛的免疫学理论探讨进行综述。

**【关键词】** 椎间盘移位; 疼痛; 免疫学技术

**Immunologic theory investigation and discussion of pain cause by lumbar intervertebral disc herniation (LDH)** Li Sheng-hua, WANG Jiu-xia\*, ZHANG Jia-hong. \*The Traditional Chinese Medical Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, China

**ABSTRACT** To explore the main clinical manifestation (lower back pain and ischialgia) of LDH with immunologic method and study the relationship and clinical significance of the cardinal symptom (pain) and immune comple (IC), macrophage (MP), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF), prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), phosphatidase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), nitrogen monoxidum (NO) expressing, finding a new way in order to prevention and cure of LDH. We will review immunologic theory of LDH pain.

**Key words** Intervertebral disk displacement; Pain; Immunologic techniques

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2009, 22(4): 316-318 www.zggszz.com

腰椎间盘突出症 (lumbar intervertebral disc herniation, LDH)是骨科的常见病和多发病,临床主要表现为下腰痛和

通讯作者:王久夏 0931-6198791 E-mail:qisecaihong89@126.com

坐骨神经痛,是腰腿痛的常见原因。近年,国内外学者进行了大量实验和临床研究,LDH 发病机制、诊断及治疗逐步完善。但 LDH 临床常见的下腰痛和坐骨神经痛的发病机制尚不清楚,至今仍有争议。现在人们普遍倾向于机械因素(压迫、畸

其标准是什么? 难道偏斜 0.1 mm 也算吗?! 文章中应有所交代! 这里涉及到一个关键的技术问题,即第 4 个问题。

4. 文章中作者没有交代拍摄张口位 X 线片的条件和设备,这一点极为重要!

众所周知,由于寰枢椎(尤其是齿状突与两侧块间)特殊的解剖关系和 X 线拍片时点光源投照成像的原理,在拍摄颈椎张口位 X 线片时稍有偏斜(无论是患者面部稍有偏斜,还是患者面部很正而投照点偏出中线外)其结果相差甚远!!!

为了减少拍摄张口位 X 线片时人为误差,很多学者在拍片采用各种方法控制患者头部的偏斜和旋转或自制各种摆放头部的框架,以此来获得更准确的影像和数据。若随意让放射科技师摆放一下患者的头部,目测一下体位就拍张口位,那结果差远了(我们与我院放射科技师打交道多年,对此深有体会)其实,作者在文章中应交代一句存在误差的问题,把诊断标准明确,就完全可以理解。例如在文章中指明:“因存在投照和测量的误差,拟定.....相差 0.2 mm 以上者为.....”。否则,测量的结果再精确也是建立在无控制条件、随意拍片获得的非

标准的影像基础上,由此获得的数据和统计结果显示科学作风极不严谨! 因为人为的投照和测量误差对第二和第三点的结果影响实在是太大了! 是不可忽视的因素!

以上就是我读完这篇文章后的一点体会,仅代表个人观点,可能会有错误,希望作者和贵刊给予指正。我们不怕争辩,事实越辩越明,科学就是在争辩中发展的! 该文章作者选择一个极为敏感、极有争议的课题,碰巧我在这一领域研究多年,有一点经验。再一次解释:我对作者和贵刊没有任何敌意,请不要误解,仅发表一些个人感触! 我不但在贵刊发表过文章,而且今后还会投稿。

致

敬礼!

解放军总医院第一附属医院骨科 全军骨科研究所

于红

2009 年 2 月 4 日

(收稿日期:2009-02-19 本文编辑:李为农)

形)和化学因素(免疫和炎症)刺激神经根,导致疼痛产生。随着研究工作的进展,越来越多的学者认识到,突出的椎间盘组织所诱发的化学性炎症<sup>[1-3]</sup>和自身免疫反应等因素在疾病的发生过程中可能具有重要作用。于是很多学者认为椎管内的免疫炎症反应是致痛的主要原因。目前研究发现 LDH 临床症状疼痛主要与下列免疫因素有关,并将可能的作用机制探讨如下。

### 1 突出椎间盘组织中细胞因子的表达及意义

**1.1 免疫复合物(IC)的表达及意义** IC 是抗原和其特异性抗体结合所形成的复合物,常由于抗原在体内持续存在时刺激机体产生特异性抗体,两者以非共价键结合形成。研究发现,在突出的椎间盘组织中有 IC 的存在<sup>[4]</sup>,当纤维环破裂或损伤后,髓核作为自身隐蔽抗原暴露与其特异性抗体结合形成 IC。赵伟等<sup>[5]</sup>研究腰椎间盘突出组织中 IC 的表达与腰痛的关系,发现腰椎间盘突出组织中有 IC 的表达,IC 的表达与椎间盘突出类型有关,脱出及游离型腰椎间盘突出组织中 IC 的阳性表达率明显高于凸出型。赵伟等<sup>[5]</sup>研究腰椎间盘突出组织中 IC 的表达与腰腿痛的关系,实验结果显示,IC 主要表达于类软骨细胞的软骨陷窝中,而软骨陷窝中主要包含一些细菌多糖和少量胶原<sup>[4]</sup>,这些物质可能是椎间盘中特异性抗原成分。李青等<sup>[6]</sup>通过实验证实了 IC 形成后可表现出许多生物学活性如:激活补体产生过敏毒素 C3 $\alpha$ 、C5 $\alpha$  引起嗜碱性粒细胞释放血管活性胺类物质;与 Fc 受体或补体受体结合,从而引起细胞趋化作用释放溶酶体酶;活化巨噬细胞产生吞噬作用等病生反应导致炎症反应及细胞破坏。这些病生反应的发生可导致相邻神经根损害引起疼痛。这与以前研究认为自身免疫反应在腰椎间盘突出症引起下腰痛及坐骨神经痛中起重要作用相一致。

**1.2 巨噬细胞(MP)的表达及意义** 现研究发现退变椎间盘组织中存在 IC。但 IC 的产生不是引起组织损伤的直接原因,而是引起组织损伤的始动因素<sup>[7]</sup>。有实验表明,将 MP 和中性粒细胞用氮芥灭活,组织中虽仍有 IC 的沉积,但组织并没受到损伤。退变椎间盘中的 IC 持续存在吸引着 MP 前来对其吞噬,MP 是由血液内单核细胞穿出血管后分化而成,有着重要的防御功能。它参与和调节免疫应答,并且本身也是免疫效应细胞。MP 分泌某些生物活性物质如白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)等也参与调节免疫应答,并且有着明显的致痛觉过敏作用<sup>[8]</sup>。其中 IL-1 能刺激对其敏感的细胞释放磷脂酶 A<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>),PLA<sub>2</sub> 不仅是重要的炎症介质和致痛物质,也被认为是局部组织炎症的特殊标志<sup>[9]</sup>。而以上这些致痛的生物活性物质在正常椎间盘中不存在。是由于退变椎间盘中 IC 的存在吸引了 MP 对其吞噬这一病生反应时出现的。有报道:突出椎间盘组织中 MP 的浸润与患者的临床症状有关,并且与椎间盘手术后效果有关<sup>[10]</sup>。正常的神经根受到机械压迫后仅引起麻木及感觉丧失或运动减弱,不引起疼痛,当椎间盘突出后引起炎症反应、免疫反应,可导致神经根发生髓鞘改变,造成神经根充血水肿、高度敏感,在此基础上当神经根受到轻微压迫或牵拉时即会发生剧烈疼痛。因此在 LDH 保守治疗中或手术治疗前、后给予适当种类的抗炎、抗免疫药物是必要的。由此可见,MP 在 IC 导致的损伤过程中起重要作用。

**1.3 IL-6 的表达及意义** IL-6 是一种来源广泛的多功能因子,它可能被多种淋巴细胞和非淋巴细胞自发地或在各种因素下产生<sup>[11]</sup>。IL-6 在退行性骨关节病和关节疾病中的病理作用研究较多,被认为是引起关节破坏和炎症的重要介质。李新友<sup>[12]</sup>研究发现:突出的腰椎间盘周围的炎性肉芽组织,椎间盘髓核及纤维环中表达 IL-6。IL-6 在突出的椎间盘中,可能通过影响椎间盘基质降解酶的抑制酶发挥作用。有资料表明 IL-6 可引起软骨基质的蛋白多糖丢失,抑制成纤维细胞胶原合成,从而在腰椎间盘退变中发挥作用<sup>[13]</sup>。IL-6 是重要的炎症促进剂,IL-6 可能通过调节免疫细胞功能而促进椎间盘自身免疫反应。可刺激炎症细胞聚集,激活炎症介质的释放,促进椎间盘退变的炎症过程。提示 IL-6 在疼痛发生中可能起重要作用。总之,IL-6 在退变椎间盘中的作用是多方面的,有待进一步研究。

**1.4 IL-1 的表达及意义** 现研究发现,退变突出的椎间盘组织的 IL-1、IL-6、TNF 等炎性细胞因子是重要的炎症促进剂,可刺激炎症细胞的聚集、激活及炎症介质的释放,其中炎症因子可能起重要作用。IL-1 $\alpha$  是重要的炎症介质,能增加关节滑膜细胞和软骨细胞前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的合成,而 PGE<sub>2</sub> 具有极强的致炎作用,主要是通过使初级传入神经元去极化产生疼痛,局部只需要达到 10~5 mol/L 浓度即可直接致痛,即使在更低浓度(10~8 mol/L)也可使组织对其他致痛物质如白三烯、缓激肽等敏感性增加。此后,Doita 等<sup>[14]</sup>相继于退变椎间盘组织中发现有 IL-1 $\alpha$  存在,并认为这些因子刺激椎间盘细胞产生更多的 PGE<sub>2</sub> 和 PLA<sub>2</sub>,在炎症反应中起着重要作用。另有实验发现 IL-1 $\alpha$  可能是其他炎症因子诱发神经根疼痛的始动因子,且能提高对疼痛的敏感性<sup>[15]</sup>。Watkins 等<sup>[16]</sup>实验发现,大鼠腹腔内注射脂多糖、IL-1 或 TNF 均可诱发痛觉过敏状态。其中以 IL-1 $\beta$  的作用为最强,并且痛觉过敏的强度与药物剂量呈正相关。

**1.5 TNF 的表达及意义** TNF- $\alpha$  是炎性细胞因子,在椎间盘突出于椎管诱发的炎症反应中,TNF- $\alpha$  对中性粒细胞(PMN)和单核细胞有趋化作用,并使之活化和脱颗粒,释放炎症介质。TNF- $\alpha$  可作用于血管内皮细胞,诱导内皮细胞产生其他炎症介质,如 IL-6 和 IL-8 等,与 IL-1 等共同引起局部的炎症反应。TNF- $\alpha$  能刺激 PMN 释放氧自由基(OFR)和蛋白分解酶,合成并释放血小板活化因子(PAF),诱导产生白三烯 B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)、血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)。

### 2 突出椎间盘组织中 PLA<sub>2</sub> 的表达及意义

PLA<sub>2</sub> 是局部组织炎症的启动物质,它可在炎症部位细胞膜水解花生四烯酸,产生 PGE<sub>2</sub>, diHETE(15-脂肪氧化酶产物)和白三烯(15-脂肪氧化酶产物)等一系列具有强烈致炎和致痛作用的花生四烯酸代谢产物。从炎症渗出液和关节液中提取 PLA<sub>2</sub> 本身也有强烈的致炎作用,因此它是炎症的特殊标记物。PLA<sub>2</sub> 可通过直接刺激神经根引起化学性神经根炎。Chen 等<sup>[17]</sup>实验证实椎间盘突出后的坐骨神经痛是由高浓度的 PLA<sub>2</sub> 损伤神经根,使神经处于超敏状态,如果此时存在椎间盘突出物的机械压力,则引起坐骨神经的持续性疼痛。有学者认为髓核在硬膜外腔引起的机械痛觉过敏是 PLA<sub>2</sub> 增加的直接结果,PLA<sub>2</sub> 在腰椎间盘突出后神经痛的机制上起重要作用。

**3 突出椎间盘组织中一氧化氮(NO)的表达及意义**

NO 是结构简单的无机小分子, 具有脂溶性并能通过生物膜快速扩散, 极易被氧化, 在人体内半衰期 3~5 s<sup>[18]</sup>。近年来, NO 在骨科领域广泛的生物学作用引起骨科界的普遍重视。对于 NO 在退行性骨关节病中的作用机制, 国内外有许多报道。NO 在免疫调节和炎症介导中也起重要作用, 作为一个炎症介质其作用是双重的。一方面, 促进炎症反应, 如使血管舒张, 形成水肿和局部红斑, 增加炎性渗出, 激活前列腺素合成酶等作用; 另一方面, NO 能抑制血栓素、IL-6、PGE<sub>2</sub> 的合成, 显示抗感染作用。药理研究证明, NO 与模型大鼠的痛觉过敏机制有关, 并发现 NO 合成酶抑制剂可减轻其热痛觉过敏。这种痛觉过敏被认为是模型动物的多种疼痛相关行为的一种。因此, NO 可能成为继发于 LDH 的疼痛的必备成分<sup>[19]</sup>。

**4 结语**

LDH 引起的疼痛是一个有多种因素参与的病理过程。脊神经根的解剖学特点不同于周围神经, 存在于脊神经根的神元节不但有神经纤维, 而且还富有神经细胞, 神经节及神经根对化学性刺激比周围神经更为敏感<sup>[20]</sup>。腰椎间盘突出或突出后, 髓核中出现免疫细胞、免疫复合物及多种细胞因子(IL-1、IL-6、TNF 等), 这些物质引起的免疫炎症反应, 可使神经根许多细胞肿胀、细胞内水肿以及施密特兰曼切迹囊性肿胀, 神经根损害可导致相应神经支配的皮肤感觉障碍或肌力下降。免疫炎症反应可刺激神经根, 使其出现脱髓鞘改变, 导致神经高度敏感, 在此基础上当神经根受到压迫或牵拉刺激时, 会发生剧烈疼痛。但是突出腰椎间盘突出组织中 IL-1、IL-6、MP、TNF-α、PLA<sub>2</sub>、NO 等含量变化与 IC 的阳性表达之间是否相关还需我们进一步研究。

目前, 可以肯定椎间盘突出后单纯机械压迫不是 LDH 临床表现的惟一原因, 免疫炎症在其中起重要作用。因此, 进一步阐明免疫细胞、免疫复合物及多种细胞因子(IL-1、IL-6、TNF 等)在椎间盘退变中的病理作用, 会加深人们对上述问题的认识。目前, LDH 的免疫学治疗已试用于临床, 鉴于上述免疫因素对椎间盘退变的重要影响, 此治疗方法在椎间盘病变中的应用存在理论上的可行性。最近, 已有学者进行了细胞因子的转基因疗法防治椎间盘病变的实验研究, 并取得初步成效<sup>[21]</sup>。这为临床上防治和治疗 LDH 开辟了一条新的思路和途径。

**参考文献**

[1] Saal JS, Franson RC, Dobrow R, et al. High levels of inflammatory phospholipase A<sub>2</sub> activity in lumbar disc herniations. *Spine*, 1990, 15(7):674-678.  
 [2] Willburger RE, wittenberg RH. Prostaglandin release from lumbar disc and facet joint tissue. *Spine*, 1994, 19(18):2068-2070.  
 [3] Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, et al. Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E<sub>2</sub>. *Spine*, 1996, 21(3):271-277.  
 [4] Satoh K, Konno S, Nishiyama K, et al. Presence and distribution of antigen - antibody complexes in the herniated nucleus pulposus.

*Spine*, 1999, 24(9):1980-1984.  
 [5] 赵伟, 李青, 庄景义, 等. 腰椎间盘突出组织中免疫复合物的表达与腰腿痛的关系. *贵阳医学院学报*, 2004, 29(4):325-330.  
 [6] 李青, 史可中, 安荣泽, 等. 腰椎间盘突出组织中免疫复合物的表达及意义. *中国矫形外科杂志*, 2002, 9(5):486-487.  
 [7] 赵剑, 赵敦炎, 张明, 等. 白细胞介素-1 在突出腰椎间盘中的表达. *中国脊柱脊髓杂志*, 2000, 10(1):15-17.  
 [8] Wehling P, Cleveland SJ, Heining K, et al. Neurophysiologic changes in lumbar nerve root inflammation in the rat after treatment with cytokine inhibitors. Evidence for a role of interleukin-1. *Spine*, 1996, 21(8):931-935.  
 [9] Vadas P, Stefanski E, Pruzanski W. Influence of plasma proteins on activity of proinflammatory enzyme phospholipase A<sub>2</sub>. *Inflammation*, 1986, 10(2):183-193.  
 [10] Woertgen C, Rotherl RD, Brawanski A. Influence of macrophage infiltration of herniated lumbar disc tissue on outcome after lumbar disc surgery. *Spine*, 2000, 25:871-875.  
 [11] 龚非力. *医学免疫学*. 北京: 科学出版社, 2000. 6.  
 [12] 李新友. 白细胞介素-6 在突出腰椎间盘中的表达及其意义. *中国矫形外科杂志*, 2000, 8(6):581.  
 [13] Kang JD, Stefanovic-Racic M, McIntyre LA, et al. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation. Contributions of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E<sub>2</sub>, and matrix metalloproteinases. *Spring*, 1997, 22(10):1065-1073.  
 [14] Doita M, Kanatani T, Harada T, et al. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine. *Spine*, 1996, 21(2):235-241.  
 [15] Kawakami M, Matsumoto T, Kuribayashi K, et al. mRNA expression of interleukins, phospholipase A<sub>2</sub>, and nitric oxide synthase in the nerve root and dorsal root ganglion induced by autologous nucleus pulposus in the rat. *J Orthop Res*, 1999, 17(6):941-946.  
 [16] Watkins LR, Maier SF, Goehler LE, et al. Cytokine - to - brain communication; a review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci*, 1995, 57(11):1011-1026.  
 [17] Chen C, Cavanaugh JM, Ozaktay AC, et al. Effects of phospholipase A<sub>2</sub> on lumbar nerve root structure and function. *Spine*, 1997, 22(10):1057-1064.  
 [18] 刘秀, 陈宜张. 一氧化氮: 神经系统内一种新的信使分子. *生物化学与生物物理进展*, 1993, 20:420-425.  
 [19] Hashizume H, Kawakami M, Nishi H, et al. Histochemical demonstration of nitric oxide in herniated lumbar discs. A clinical and animal model study. *Spine*, 1997, 22(10):1080-1084.  
 [20] Virri J, Grönblad M, Seitsalo S, et al. Comparison of the prevalence of inflammatory cells in subtypes of disc herniations and associations with straight leg raising. *Spine*, 2001, 26(21):2311-2315.  
 [21] Hashizume H, Rutkowski MD, Weinstein JN, et al. Central administration of methotrexate reduces mechanical allodynia in an animal model of radiculopathy/sciatica. *Pain*, 2000, 87(2):159-169.  
 (收稿日期:2008-11-04 本文编辑:连智华)