

· 综述 ·

基质金属蛋白酶和细胞因子在强直性脊柱炎骨破坏中的作用

Role of matrix metalloproteinase and cytokine in osteoclast of ankylosing spondylitis

张英泽, 阎小萍

ZHANG Ying-ze, YAN Xiao-ping

关键词 基质金属蛋白酶; 细胞因子; 脊柱炎, 强直性
Cytokines; Spondylitis, ankylosing

Key words Matrix metalloproteinases;

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 是以中轴关节慢性炎症为主的原因不明的全身性免疫性疾病。其特点为几乎全部累及骶髂关节, 常发生椎间盘纤维环及其附近韧带钙化和骨性强直, 也可累及外周关节并造成关节软骨及骨的破坏, 晚期可发生脊柱及外周关节强直、畸形以致严重功能受损^[1]。所以我们必须强调重视 AS 骨质破坏发生机制的研究, 有利于寻找有效药物, 减少致残。

1 骶髂关节炎组织学研究

较系统的骶髂关节炎组织学研究表明, AS 的 5 个阶段不同程度存在滑膜炎、骨髓黏液样变、浅表软骨破坏、肌腱端炎、关节内纤维赘、新骨形成和骨性强直等众多病理表现; 其中滑膜炎和软骨下骨髓黏液样变较肌腱端炎更能合理解释广泛的关节破坏; 非正常形式的软骨化生参与了强直^[1]。经骶髂关节细针活检研究 AS 表明, 骶髂关节炎可能自骨髓炎开始, 继而血管翳形成, 软骨下骨板破坏, 软骨变性、破坏, 最后纤维化、骨化而导致关节融合; 滑膜炎和附着点炎不是骶髂关节炎的最早改变, 且附着点炎出现可能晚于滑膜炎, 甚至在 CT 下 0 级时骶髂关节已存在炎症^[2]。因此软骨及骨破坏出现于 AS 脊柱关节炎的早期阶段, 且是 AS 各阶段众多病理表现的重要组成部分。

2 如何早期诊断骨破坏

影像学检查具有肯定的诊断意义。X 线检查为公认的诊断标准之一, 目前认为 M-SASSS 积分法是临床试验中最合理的评价 AS 放射学进展的评分方法^[3]。在疾病早期和那些没有进展为脊柱关节强直的 AS 患者, 其他的技术如 CT 和 MRI 可能更适用。CT 扫描可清楚显示骶髂关节炎的解剖部位和骨内分布范围及骨皮质的完整性、邻近组织的侵犯情况。MRI 优越性表现在可观察软骨异常改变, 检测骨髓水肿及早期显示骨侵蚀, 其最大优势可以显示关节软骨和关节面下骨髓脂肪的信号改变, 对于早期诊断有肯定价值^[4,5]。附着点炎是 AS 的特征性表现, 早期跟腱炎症可以通过高频实时超声检测出来, 显示为附着处、骨膜、韧带、肌腱、腱鞘周围软组织和关节囊的水肿, 由于炎症和水肿、骨破坏或附着点处形成的新骨而导致回声减低^[6]。近年来人们正在探索 B 超在 AS

肌腱端病中的诊断价值, 其在早期诊断骨破坏中的潜力, 尚需大样本的临床试验加以证实。CT 引导下骶髂关节穿刺活检能够明确诊断早期 AS, 但因其为有创手段限制了在临床的广泛应用。

3 造成骨破坏的相关研究

近年来探索风湿性疾病骨质破坏的分子机制及寻找相应治疗靶点和有效药物日益成为人们研究的热点^[7-9]。目前有关 AS 引起骨破坏研究较多的是基质金属蛋白酶和炎症浸润细胞因子两方面。

3.1 基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶抑制剂 基质金属蛋白酶是具有降解几乎所有细胞外基质功能的一组酶, 存在于正常人体, 参与伤口愈合、软骨基质的降解和骨吸收。在类风湿关节炎中主要介导软骨和骨的破坏。其在 AS 发病及炎性骨破坏中的作用也越来越受到重视。用基因芯片技术筛选出 Remicade 治疗 AS 后受调节的基因, 基质金属蛋白酶 3 (matrix metalloproteinase 3, MMP-3) 下调最显著, 和 MMP-3 相关性最强的基因是金属蛋白酶抑制剂前体 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1); 金属蛋白酶和金属蛋白酶抑制因子可能不仅参与 AS 炎症, 还是调节骨质破坏病理过程的重要因素; MMP-3 下调可减少致炎因子的释放, 调整异常的基质降解和血管形成等病理因素, 从而起到缓解 AS 炎症、减少软骨和骨质破坏的作用^[10,11]。评价测量 MMP-3 和巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 血清水平在 AS 患者发病中的作用, 发现 MMP-3 与 AS 疾病活动度有关, MMP-3 是疾病活动的有用标记物^[12]。研究发现 MMPs 和 TIMPs 滑膜及滑膜下染色在 RA 与 AS 组相似; MMPs 和 TIMPs 在脊柱关节病滑膜炎中高表达且能反映局部病变的炎症和组织修复两方面情况^[13]。转化生长因子 (transforming growth factor, TGF- β) 通过激活不同的下游事件完成对 MMPs 和 TIMPs 家族成员的基因表达调控作用, 研究各种细胞因子对 MMPs 和 TIMPs 的调控关系, 有助于阐明 MMPs 和 TIMPs 基因表达调控的复杂级联系统^[14], 也有助于研究 AS 炎性骨破坏发生的分子机制。

3.2 细胞因子

3.2.1 肿瘤坏死因子 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 是炎症过程中最早产生的细胞因子之一, 其在 AS 炎症过程中具有重要作用已逐渐得到认识。AS 患者骶髂关节活

检组织中发现大量 TNF- mRNA 表达说明 TNF- 参与了 AS 的发病机制。对 TNF- 靶样抑制已成为治疗 AS 新兴的治疗手段,目前至少有两种生物制剂试用于临床,包括可溶性 TNF- 受体 (Etanercept) 和抗 TNF- 单克隆抗体 (Infliximab),且治疗效果出现迅速而持续时间长^[15]。有研究表明反应停治疗 AS 很有前途,其生物学作用机制与炎症因子 TNF- 基因表达受抑制有关^[16]。脊柱关节病患者外周血和关节液单个核细胞基因谱的研究已经证实 TNF 与脊柱关节病的发生和发展相关^[17]。TNF- 308 基因多态性与 AS 相关联, TNF2 增加 AS 的易感性^[18]。TNF-238A 启动子多态性变异影响 HLA-B27 阴性 AS 的易感性,而对 B27 阳性人群没有影响^[19]。TNF- 启动子等位基因变异影响 HLA-B27 阳性人群的 AS 易感性,变异的启动子等位基因的保护作用可能与 TNF- 产生的差异有关,或可能反映出不同的 HLA-B27 亚型与 AS 的关系^[20]。TNF- 基因启动子 -850C-T 的突变可能是 AS 发生的新易感基因^[21]。TNF- 主要由单核巨噬细胞产生,在炎症反应、免疫调节中起重要作用, TNF- 还可提高破骨细胞的骨吸收能力而成为关节炎的骨质破坏因子。TNF- 导致关节疾病的可能机制是: TNF- 刺激滑膜细胞和软骨细胞合成前列腺素 2 和胶原酶,刺激血管扩张渗出,促进破骨细胞的溶骨作用,造成关节破坏; 促进软骨细胞合成和分泌金属蛋白酶,引起软骨的吸收降解破坏,促进成纤维细胞增生; 加重局部组织炎性水肿和炎性细胞浸润^[22]。

3.2.2 转化生长因子 - 转化生长因子 (transforming growth factor, TGF-) 是 AS 重要的位置和功能候选基因,因其位于 19 号染色体连锁端,且基因产物涉及炎症过程、组织纤维化和骨修复, TGF- 多态性在 AS 发病中可能有一定作用^[23]。TGF- 对成骨细胞和软骨细胞生长有调控作用,这种作用在一定程度上表现为双向性。TGF- 既是骨与软骨形成的促进因子,也是骨吸收抑制因子和促进因子,在骨和软骨代谢中起着十分重要的作用^[24]。骨组织中 TGF- 的激活与成、破骨细胞介导的基质降解有关,大量实验证明 TGF- 具有促进骨新生的作用^[25]。TGF- 能够抑制 Th1 和 Th2 细胞产生细胞因子从而在 AS 早期抑制炎症成为保护因子,因其促进骨和软骨新生在 AS 晚期的纤维化和骨强直中可能也有一定作用,故有必要深入研究 TGF- 在 AS 不同阶段的病理生理作用及其相关因素,以有利于指导临床。

3.2.3 其他致炎因子 研究表明单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 在 AS 患者关节液单个核细胞和关节滑膜细胞中呈高表达,揭示 MCP-1 可能在 AS 患者的炎症细胞向关节的归巢以及关节局部的炎症反应中起重要作用^[26]。另研究提示 AS 患者外周血单个核细胞表达的细胞因子以 Th1 型为主,单个核细胞干扰素诱导蛋白 10 (IFN-inducible protein, IP-10) 表达升高, IP-10 可通过促进 Th1 型细胞向炎症部位的归巢来参与 AS 发病^[27]。白介素 8 (interleukin 8, IL-8) 在活动期 AS 中存在高表达,可能是 AS 的一种重要的炎症介质,介导 AS 滑膜甚至其他受累组织炎症的发生和发展^[28]。这些致炎因子在加重局部关节炎炎症浸润的同时,是否通过细胞因子之间的网络调节影响破骨细胞和成骨细胞代谢以及细胞外基质降解而加重骨质破坏,目前还不清楚。

4 展望

由此看来 AS 炎性骨破坏是关节畸形强直的始动环节,有效阻止炎性骨质破坏是控制 AS 病情发展,保护关节功能,防止致残的关键。我们认为应继续加强对 AS 骨破坏病理机制的研究,尤其是深入研究 AS 骨质破坏的分子机制,如各类细胞因子和基质降解酶系列及其相互关系,有利于寻找阻止骨质破坏和促进骨质正常修复的作用靶点,从而寻找治疗 AS 的有效药物。对 AS 控制病情药物的疗效评价最终应该着眼于减少关节与骨的结构破坏方面。AS 结构破坏可以用骶髂关节、脊柱和髌关节的放射学改变、病理活检、核磁共振以及 B 超来衡量。

参考文献

- 1 Francois RJ, Gardner DL, Dgrave EJ, et al Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis Arthritis Rheum, 2000, 43: 2011-2024.
- 2 王庆文,曾庆余,肖征宇,等. 脊柱关节病患者骶髂关节细针活检的病理表现及其临床意义. 中华内科杂志, 2004, 43 (11): 832-836.
- 3 Astrid JBW, Robert BML, Anneke S, et al What is the most appropriate radiologic scoring method for ankylosing spondylitis Arthritis Rheum, 2004, 50 (8): 2622-2632.
- 4 杨小立,刘森,强永乾,等. 强直性脊柱炎的 X 线、CT、MRI 诊断价值. 中国疼痛医学杂志, 2005, 11 (3): 147-149.
- 5 赵丽珂,古浩若. 强直性脊柱炎的骶髂关节炎的成像和评分. 中华风湿病学杂志, 2004, 8 (6): 371-373.
- 6 鲁琳,周伟生. 强直性脊柱炎的影像学诊断研究进展. 医学影像学杂志, 2005, 15 (4): 322-325.
- 7 Gradaigh DO, Compston JE. T-cell involvement in osteoclast biology: implications for rheumatoid bone erosion Rheumatology, 2004, 43: 122-130.
- 8 王晓非,蒋莉,张洪峰,等. 伴有关节外表现的强直性脊柱炎患者血中 sCD40L 和几种细胞因子的变化. 中国医科大学学报, 2005, 34 (1): 57-59.
- 9 张莉芸,黄烽. 生物制剂治疗强直性脊柱炎研究进展. 中华风湿病学杂志, 2005, 9 (2): 112-115.
- 10 古浩若,黄烽,颜光美,等. Remicade 调节强直性脊柱炎患者滑膜细胞基因表达谱的初步研究. 中华风湿病学杂志, 2003, 7 (10): 527-531.
- 11 古浩若,黄烽,颜光美,等. 基质金属蛋白酶-3 在强直性脊柱炎中的作用和意义探讨. 中国药物与临床, 2004, 4 (4): 270-276.
- 12 Bernard V, Elli K, David TYY, et al Involvement of matrix metalloproteinases and down-regulation by tumor necrosis factor blockade in spondylarthropathy. Arthritis Rheum, 2004, 50: 2942-2953.
- 13 Chuanhua Y, Jierou G, Markus R, et al Serum levels of matrix metalloproteinase 3 and macrophage colony-stimulating factor 1 correlate with disease activity in ankylosing spondylitis Arthritis Rheum, 2004, 51: 691-699.
- 14 林海燕,王红梅,祝诚. 转化生长因子 - 对基质金属蛋白酶及其组织抑制因子调控的研究进展. 生物化学与生物物理进展, 2003, 30 (1): 7-12.
- 15 黄烽. 强直性脊柱炎治疗的新探索. 中华风湿病学杂志, 2003, 7 (7): 385-387.
- 16 黄烽,古浩若,赵伟,等. 反应停治疗强直性脊柱炎的临床与实验研究. 中华风湿病学杂志, 2002, 6 (10): 309-315.
- 17 古浩若,黄烽,余得恩. 脊柱关节病患者外周血和关节液单个核细胞基因谱的研究. 中华风湿病学杂志, 2002, 6 (1): 7-12.

- 18 林经安,叶德富,陈君敏,等. 肿瘤坏死因子-308基因多态性与强直性脊柱炎相关性研究. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(7): 420-422
- 19 Segundo G, Jun CA. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients J Rheumatol, 2001, 28: 1288-1293.
- 20 Hohler T, Schaper T, Schniederer PM, et al Association of different tumor necrosis factor promoter Allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals Arthritis Rheum, 1998, 41(8): 1489-1492.
- 21 朱小泉,曾庆余,孙亮,等. 强直性脊柱炎的新易感基因识别研究. 遗传, 2005, 27(1): 1-6.
- 22 厉小梅,李向培,汪国生,等. 关节炎患者血清肿瘤坏死因子的检测及意义. 安徽医学, 2002, 23(6): 13.
- 23 Jaakkola E, Crane AM, Laiho K, et al The effect of transforming growth factor 1 gene polymorphisms in ankylosing spondylitis Rheumatology, 2004, 43: 32-38.
- 24 杨晓光,李国华. 骨代谢与细胞因子. 中国中医骨伤科杂志, 2000, 8(6): 59-60.
- 25 汪玲丽,梁悦. 转化生长因子对骨代谢的调节作用. 口腔正畸学, 1999, 6(3): 128-130.
- 26 黄烽,古洁若,张江林. 单核细胞趋化蛋白在强直性脊柱炎患者中的表达与意义. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(1): 8-12.
- 27 朱剑,黄烽. 强直性脊柱炎患者外周血单个核细胞干扰素诱导蛋白 10及 Th1/Th2型细胞因子的表达. 解放军医学杂志, 2004, 29(5): 449-450.
- 28 李天旺,古洁若,赵丽珂,等. L-8在强直性脊柱炎活动期的表达与意义. 解放军医学杂志, 2004, 29(6): 479-481.

(收稿日期: 2006-04-17 本文编辑: 李为农)

内固定技术在脊柱结核外科治疗中的应用

刘志功

(宝坻中医院骨科, 天津 301800)

【摘要】 内固定技术的应用是脊柱结核外科治疗的新发展,其目的是充分发挥内固定即刻重建脊柱稳定性的作用,促进局部结核控制和骨性融合达到结核病灶的静止与修复。临床实践证明在结核病灶局部植入组织相容性好、耐腐蚀性强的钛合金材料不会增加术后感染及结核扩散的发生率。内固定应用的适应证: 脊柱结核造成椎体破坏明显,在病灶清除或切除后必须用植骨来修复骨缺损及恢复椎间高度者; 病灶清除或切除后对脊柱的稳定性有明显损害者; 脊柱后凸畸形需矫正者。采用内固定时,须根据患者的具体病情,选择前路或后路内固定方法,采用一期或二期手术。应该明确,脊柱结核外科治疗只是辅助治疗方法,有效的抗结核化疗才是脊柱结核治疗的基础。

【关键词】 脊柱结核; 外科手术; 内固定

Application of internal instrument in surgical treating tuberculosis of spine LIU Zhigong Department of Orthopaedics, Baodi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301800, China

ABSTRACT It was advancement for the treatment of spinal tuberculosis with internal instruments. The procedure could not only provide rigid fixation and good stability for early fusion, but also facilitate tuberculosis rest and healing. It was not increase infection rate and diffusion to use instrument of good histocompatibility and corrosion-resistant titanium alloy. The indication of using internal fixation consists of three conditions as follows:

Gross vertebral destruction and bone defect must be repaired with bone grafts to keep the vertebra sprung apart, after the diseased tissues, pus, sequestra, necrotic bone and devitalized disc were removed; The stabilization of the defective spine was lost by the debridement; Kyphotic deformity of the lesion needed to be corrected. It was selected using anterior or posterior surgical approach, and primary or secondary internal fixation according to the status of patient. Operative surgery was always accessory therapy, but efficient general anti-tuberculosis measures is still of the utmost importance in treatment tuberculosis of spine.

Key words Spinal tuberculosis; Surgical procedures, operative; Internal fixators

脊柱结核是最常见的肺外结核,其致残率高,对患者、社会和家庭均造成沉重负担。随着医学科学的发展以及对脊柱结核认识的不断深入,在正规化疗基础上的积极外科治疗可以有效缩短治疗周期,减少患者卧床时间,促进结核治愈或静

止,降低致残率,提高患者生命质量,目前已经得到广泛的认同,成为脊柱结核治疗的趋势^[1]。脊柱结核的外科治疗术式也从早期的单纯脓肿引流、病灶清除,逐渐发展到植骨融合以及内固定应用,其中脊柱稳定性在脊柱结核治疗中的重要意义得到充分的认识^[2]。