维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2004年第13卷第1期
J Regional Anat & Operative Surg, 2004, Vol. 13, No. 1

·综 述·

退变椎间盘细胞外基质的改变

The changes of extracellular matrix of intervertebral disc degeneration

胡 明，张传森
（第二军医大学解剖学教研室，上海 200433）

[关键词] 细胞外基质；椎间盘；退行性变
[中图分类号] R361；Q249 [文献标识码] B [文章编号] 1672－5042(2004)01－0055－03

细胞外基质(extracellular matrix，ECM)是指位于上皮或内皮细胞下层、结缔组织细胞周围，为组织、器官甚至整个机体的完整性提供力学支持和物理强度的物质[1]。ECM是一种动态物质，不仅仅是细胞机械支持组织，而且是供给营养和免疫应答的场所，参与调节胚胎发育进程，决定细胞的粘附与迁移，在创伤修复和纤维化、细胞的生长、分化、代谢和肿瘤发生及转移中起重要作用。椎间盘由细胞和细胞外基质组成，当细胞外基质成分发生改变时，椎间盘细胞生存的内环境被破坏，导致椎间盘发生退变。

1 ECM的组成和作用

ECM主要由胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白多糖和糖蛋白等不溶性结构成分以及一些与基质代谢相关的蛋白酶和细胞因子组成。胶原为具有三重超螺旋结构的高度不对称的棒状超分子聚合体，根据其二级结构的不同可分为：纤维型胶原、FACTT(间断三联螺旋的纤维结合胶原)型胶原、膜型胶原、串珠型胶原、粘着型胶原。胶原的主体为纤维型胶原，具有支持脏器和组织的作用，无论体内、体外细胞均粘附于基质而生存，细胞的胶原受体与胶原结合后会影响细胞的形态、代谢、增殖和分化。弹性蛋白是弹性纤维的主要成分，细胞有粘附弹性蛋白的受体，由此介导细胞的移动，调控细胞浆内游离 Ca^{2+} 的浓度，并可促进血小板聚集和影响细胞的粘附。蛋白多糖(PG)为多肽链上共价结合一个以上葡萄糖胺聚糖链，分为透明质酸、硫酸软骨素、硫酸皮肤素、肝素和硫酸角质素等。在创口愈合及纤维化中，透明质酸的合成旺盛，硫酸软骨素、硫酸肝素的相对比例增加，高度纤维化时，硫酸皮肤素增加。糖蛋白家族包括层粘蛋白(laminin，LM)、纤维连接蛋白(fibronectin，FN)、腱蛋白(tenascin，TN)、连结蛋白(lumican)和纤维调节蛋白(fibromodulin)等。LM为基底膜的构成成分，可促进细胞粘附，调节细胞形态、分化及细胞迁移等；FN具有形成ECM，促进细胞粘附、伸展、迁移、吞噬及血液凝固等多种生物学作用；TN呈巨大的星状结构，有促进细胞粘附、促进或抑制细胞增殖、移动和形态形成等多种作用，并有拮抗FN的反粘附作用。另外，细胞外基质还存在一些可溶性成分，主要是与基质代谢相关的蛋白酶和与基质结合的细胞因子，与基质代谢相关的蛋白酶主要包括基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase，MMP)和丝氨酸蛋白酶两大类及其特异性抑制剂：金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase，TIMP1、TIMP 2、TIMP 3、TIMP 4)。ECM中的细胞因子主要有转化生长因子(TGF)B1、B2、血小板衍生生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-6、干扰素(IFN)和抑癌蛋白M等。

[收稿日期]2003－08－01 [修回日期]2003－11－05

2 退变椎间盘细胞外基质主要成分的改变

2.1 胶原蛋白

胶原是细胞外基质的主要组成成分，目前已知有34种不同的a链亚单位，构成19型不同的胶原。与椎间盘相关的胶原种类有间质胶原I、II、III，基底膜胶原IV，微量胶原VI、IX、XI等。正常椎间盘中主要含有I、II、III、IV、VI、IX、X及XI型胶原。髓核主要含有II型胶原(主要成分)、V型、VI型(15％～20％)、IX型(1％～2％)及XI型胶原(30％)；纤维环主要含有I型胶原(主要成分)、II型胶原(主要成分)和少量的III型、V型(3％)、VI型(10％)、IX型、XI型胶原(1％～2％)；软骨终板中主要含有II型胶原(主要成分)、VI、IX及X型胶原[2]。退变椎间盘中胶原总量变化并不明显，但胶原类型发生很大的变化，其可能反映椎间盘退变和相关的修复过程中发生的组织异常。

I、II型胶原是组成椎间盘的主要成分，两者约占椎间盘胶原的80％左右，Skaggs[3]发现I型胶原主要位于纤维环外层，抗牵张能力强，有组织修复功能代偿作用，是椎间盘承受压应力的主要功能胶原。II型胶原主要位于纤维环的内层特别是髓核中，可保持水份，承受和吸收传导压力的能力强，有形变能力。当椎间盘发生退变时，I/II型胶原的含量发生改变，I型胶原的含量逐渐增加，髓核中II型胶原的含量减少并出现I型胶原，此改变与椎间盘退变程度呈正相关[4]。由于纤维环及髓核胶原的变化，使椎间盘组织硬度增加，失去均匀传递压力的作用，承受应力作用时致纤维环薄弱处受力增加，反复的应力作用于某一处，易使该处纤维环破裂、变性髓核脱出。

III型胶原在髓核中的表达较纤维环明显，分布于细胞周围，可与VI型胶原连接构成细胞周围纤维性囊，在退变椎间盘

维普资讯 http://www.cqvip.com

中可能与病变组织的修复有关[5]。VI型胶原是一种短链胶原，与其他胶原相比具有特殊结构与特性。VI型胶原在椎间盘中属微量胶原，其功能为细胞粘附功能，与I、II、III型胶原粘附发挥粘附作用，在基质与细胞间形成联系桥梁，发挥信息传导作用和围绕在细胞周围形成囊样结构，缓冲细胞所受的应力和应变，以保护细胞[6]。彭新生等[7]采用羟脯氨酸测定方法定量分析正常及退变椎间盘VI型胶原，发现退变椎间盘中VI型胶原含量较正常椎间盘低。由于VI型胶原在信号转导中的作用，其含量减少和分布变化会影响其对胶原纤维形成的调控，使新合成胶原蛋白的纤维形成受到影响，进而干扰椎间盘的力学特性，成为造成椎间盘退变、机械性能下降的原因之一。

腰椎间盘内IX型胶原约占椎间盘胶原总量的1%～3%，其在椎间盘中的分布及变化规律与II型胶原一致[8]。通过染色体分析发现腰椎间盘疾病患者IX型胶原中位于COL9A2基因的色氨酸等位基因发生了基因突变(Trp2等位基因)，发生率仅为1.2%，而且其年龄也明显大于其他的腰椎间盘疾病患者。逐个分析COL9A3基因的每一个外显子，在第5个外显子上发现通常的-CGG-，突变为-TGG-，在这一突变中，常见的IX型胶原α3链中位于第103位的精氨酸被色氨酸所取代(Trp3等位基因)[9-10]。由此表明IX型胶原基因突变可能是椎间盘退变的始动因素。

2.2 弹性蛋白

弹性蛋白是椎间盘重要生化成分，相互连接形成弹性网状结构串联，参与腰椎间盘框架的构成，在维持椎间盘形态、弹性和柔韧性，特别是椎间盘对外力的震荡吸收中发挥重要的作用。椎间盘内弹性蛋白纤维主要分布于纤维环和髓核浅部，尤其是纤维环和椎体骺环结合部位最多，在椎间盘深部无弹性蛋白纤维；当椎间盘发生退变时，构成弹性蛋白的原纤维间变得松散及部分断裂，弹性蛋白纤维密度较正常成人椎间盘明显降低，纤维出现磨损、裂隙、不规则空洞、部分撕裂和完全断裂[11]。突出椎间盘弹性蛋白含量较正常明显降低，尤其以纤维环深部含量降低最明显。这表明弹性蛋白纤维在椎间盘内的分布发生了很大的变化，其在椎间盘内的整体结构遭到破坏，结构的破坏必然引起功能的降低，影响了椎间盘对所受机械力的缓冲，受外力的长期作用，椎间盘容易退变突出。

2.3 蛋白多糖

蛋白多糖是一种由多肽为主链，以许多氨基多糖为侧链组成的大分子体；在体内具有多方面功能。椎间盘组织中蛋白多糖可与胶原及弹性蛋白形成稳定的结构，具有粘合、润滑及缓冲外界压力的作用，同时具有较强的水化作用，使椎间盘具有正常渗透压和电离子浓度，以保证椎间盘不断得到营养和维持正常功能[12]。蛋白多糖含量和成分改变被认为是椎间盘退变最早出现的生化改变之一，并可直接导致椎间盘生物力学性能的改变[13]。退变椎间盘中蛋白多糖的单体尺寸明显增大[14]，蛋白多糖中无机硫减少，整个椎间盘硫酸盐复合物的含量减少，髓核中6-硫酸软骨素与硫酸角质素的比值下降[15]；蛋白多糖含量下降，呈聚集状态的蛋白多糖下降尤为明显，非聚集蛋白多糖比例相对增加，含水量明显降低，这种变化在髓核更为显著[16]。临床对退变或突出椎间盘的生化分析显示，基质蛋白多糖聚合体降解，PG含量下降，组成成分(CS/KS比值)发生明显改变，造成髓核失水而丧失其固有的弹性，这是引起椎间盘退变并导致其结构和力学性能改变的主要原因。

2.4 糖蛋白

在细胞外基质中，糖蛋白分子具有多种类型的功能性活性多肽位点结构，除了与细胞膜相应的受体蛋白分子进行结合以外，还与基质中其他类型的分子之间存在着相互作用。各种组成成分分布于椎间盘纤维环和髓核中，具有不同功能和作用，当椎间盘发生退变时，糖蛋白成分和分布亦发生不同变化。纤维连接蛋白可影响细胞的伸展、移动、吞噬、分化、增殖及血液凝固。退变椎间盘中纤维连接蛋白基因明显高表达[17]。随着椎间盘退变，纤维连接蛋白含量增加并主要以片段形式存在，可刺激椎间盘细胞产生金属蛋白酶和细胞因子，抑制基质合成[18]。腱蛋白是一种具有纤维连接蛋白III型位点结构和表皮生长因子重复序列的细胞外基质蛋白，具有拮抗纤维连接蛋白的反粘附作用。在正常椎间盘中，腱蛋白广泛存在于纤维环和髓核细胞周围，当椎间盘发生退变时，腱蛋白含量明显减少，在纤维环中只集中分布在椎间盘单个细胞或细胞丛周围基质中[19]。纤维调节蛋白和连结蛋白是细胞外基质中一种由硫酸角质素组成的糖蛋白，广泛分布于髓核和纤维环中，与胶原交织在一起以维持椎间盘的力学特性。在正常椎间盘中，纤维调节蛋白主要位于纤维环中，连结蛋白则主要位于髓核中。当椎间盘发生退变时，纤维环中连结蛋白数量增加，髓核中纤维调节蛋白明显减少，而在纤维环中连结蛋白明显增加，纤维调节蛋白组成成分硫酸角质素则减少[20]。

2.5 其他

细胞外基质的蛋白酶和细胞因子虽然含量较少，但众多的细胞因子在调节椎间盘细胞代谢中可能是形成了一个复杂的细胞因子网络，它们相互影响，共同调节着椎间盘细胞的功能及代谢，从而影响其成份的改变。

综上所述，细胞外基质是椎间盘的重要组成成分，在发挥椎间盘功能和特性中扮演着重要角色。椎间盘退变时细胞外基质在分布、成分组成和功能方面发生很大变化，它们直接或间接地影响椎间盘退变的各个环节，充分了解他们的作用和退变时发生的变化有利于掌握椎间盘退变的病理机制，为临床治疗和预防这一类疾病提供理论依据。

[参考文献]

[1] 成 军. 细胞外基质的分子生物学与临床疾病[M]. 北京：北京医科大学出版社，1999.

[2] Goupille P, Jayson MI, Valat JP, et al. Matrix metalloproteinases: the clue to intervertebral disc degeneration? [J]. Spine, 1998, 23(14):1612-1626.

[3] Skaggs DL, Weidenbaum M, Iatridis JC, et al. Regional variation in tensile properties and biochemical composition of the human lumbar anulus fibrosus[J]. Spine, 1994, 19(12):1310-1319.

[4] Ahsan R, Tajima N, Chosa E, et al. Biochemical and morphological changes in herniated human intervertebral disc[J]. J Orthop Sci, 2001, 6(6):510-518.

维普资讯 http://www.cqvip.com

[5] Roberts S, Menage J, Duance V, et al. Type III collagen in the intervertebral disc[J]. Histochem J, 1991, 23(11-12): 503-508.
[6] Bashey RI, Martinez Hernandez A, Jimenez SA. Isolation, characterization, and localization of cardiac collagen type VI. Associations with other extracellular matrix components[J]. Circ Res, 1992, 70(5):1006-1017.
[7] 彭新生,胡有谷,吕振华. 腰椎间盘VI型胶原的定量分析[J]. 青岛医学院学报,1997,33(1):1-4.
[8] 西永明, 胡有谷,吕振华. 腰椎间盘内IX型胶原基因表达的观察[J]. 中华外科杂志, 2002, 40(9):664.
[9] Wrocklage C, Wassmann H, Paulus W. COL9A2 allelotypes in intervertebral disc disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 279(2):398-400.
[10] Paassilta P, Lohiniva J, Goring HH, et al. Identification of a novel common genetic risk factor for lumbar disk disease[J]. JAMA, 2001, 285(14):1843-1849.
[11] 邱玉金,胡有谷,张金兰,等.腰椎间盘内弹性蛋白分布的观察与定量分析[J].中国脊柱脊髓杂志, 2000,10 (2): 96-99.
[12] Scott JE, Bosworth TR, Cribb AM, et al. The chemical morphology of age-related changes in human intervertebral disc glycosaminoglycans from cervical, thoracic and lumbar nucleus pulposus and annulus fibrosus[J]. J Anat, 1994, 184 (Pt 1): 73-82.
[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 E2, and matrix metalloproteinases[J]. Spine, 1997, 22(10):1065-1073.
[14] Waters PM, Lipson SJ. Modification of the degenerative response in experimental intervertebral disk herniation in rabbits [J]. J Spinal Disord, 1988,1(1): 81-85.
[15] Kaapa E, Holm S, Inkinen R, et al. Proteoglycan chemistry in experimentally injured porcine intervertebral disk[J]. J Spinal Disord, 1994,7(4):296-306.
[16] Antoniou J, Goudsouzian NM, Heathfield TF, et al. The human lumbar endplate. Evidence of changes in biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, aging, and degeneration[J]. Spine, 1996,21(10): 1153-1161.
[17] Anderson DG, Izzo MW, Hall DJ, et al. Comparative gene expression profiling of normal and degenerative discs: analysis of a rabbit annular laceration model[J]. Spine, 2002,27(12): 1291-1296.
[18] Oegema TR Jr, Johnson SL, Aguiar DJ, et al. Fibronectin and its fragments increase with degeneration in human intervertebral disc[J]. Spine, 2000,25 (21): 2742-2747.
[19] Gruber HE, Ingram JA, Hanley EN Jr. Tenascin in the human intervertebral disc: alterations with aging and disc degeneration [J]. Biotech Histochem, 2002,77(1): 37-41.
[20] Sztrolovics R, Alini M, Mort JS, et al. Age-related changes in fibromodulin and lumican in human intervertebral discs[J]. Spine, 1999, 24(17): 1765-1771.

(编辑:余汇洋)

下丘脑-垂体-肾上腺轴在抑郁症发病中的作用

The effect of hypothalamic pituitary adrenal axic in depression disorder

屈 娅[1], 冯正直[2]
(第三军医大学: 1. 学员旅五队;2. 基础医学部心理健康教育中心,重庆 400038)

[关键词] 抑郁;促肾上腺皮质激素释放激素;促肾上腺皮质激素;肾上腺皮质激素
[中图分类号] R335 [文献标识码]B [文章编号] 1672-5042(2004)01-0057-04

越来越多的研究表明,下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic pituitary adrenal axic,HPA轴)在抑郁的发病机制中发挥着重要的作用。HPA轴的活化机制是:下丘脑通过垂体门脉系统运送下丘脑调节肽(促肾上腺皮质激素释放激素,CRH)到脑垂体,从而调节腺垂体的分泌。腺垂体在调节肽的作用下释放促肾上腺皮质激素(ACTH),然后作用于肾上腺皮质,释放肾上腺皮质激素到全身。下面我们将从HPA轴的三个水平(CRH、ACTH、肾上腺皮质激素)来论述HPA轴在抑郁发病过程中的作用。

[收稿日期] 2003-11-10 [修回日期] 2003-12-19

1 促肾上腺皮质激素释放激素

多年研究表明: HPA轴是通过影响各级内分泌激素水平来调节体内各器官对应激反应的活动。下丘脑的CRH是一个41肽,以高亲活力作用于促肾上腺皮质激素细胞的膜受体,经过细胞cAMP/PKB和DG/PKC途径调节ACTH的释放和生物合成。正常人静脉注射CRH 5~10 min后,血中ACTH浓度增加5~20倍。CRH的释放呈现脉冲式的过程,并有其昼夜周期节律,其释放量在6~8时达高峰, 0时最低,这与ACTH和皮质醇的分泌节律同步。当机体遇到的应激刺激,如低血糖、失血、剧