

应力对椎间盘不同结构的影响及机制研究进展

赵学千¹ 陈江^{1△} 贾育松¹ 孙旗¹ 张帆¹ 王拥军²

[关键词] 应力;椎间盘退变;文献综述

[中图分类号] R681.5 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2019)03-0082-04

随着信息化时代的到来,人们的工作及生活习惯已发生了较大变化。久坐、久站及长期不良姿势引发的颈椎病、腰椎间盘突出等椎间盘退行性疾病(Degenerative Disc Disease, DDD)已成为我国骨科脊柱疾病的主要病源。在引起椎间盘退变的诸多因素中,应力是引起椎间盘退变的重要因素之一。影响椎间盘退变的应力形式较多,包括由于脊柱、椎旁肌肉等活动产生的动态应力及自身重力所产生的静态应力^[1]。根据应力的作用方式不同又可分为静水压应力、渗透压应力、牵张应力、压缩应力及剪切应力等^[2]。椎间盘内髓核、纤维环以及软骨终板三种结构内的细胞所受应力具有不同的特点^[3]。由于髓核组织位于椎间盘的中央,其组织含水量较高,收到的应力刺激主要为静水压。纤维环在髓核外围,以受牵张应力为主。软骨终板位于髓核及纤维环的上下两端,主要受到来自相邻椎体的压缩性应力^[4]。随着近年来研究的不断深入,应力对椎间盘不同结构的机制代谢、基因表达、自噬、凋亡等具有多方面的影响,在此进行文献综述,以便于更加深入和系统的认识应力对椎间盘退变的影响及其机制,为临床指导患者避免不良应力诱发 DDD 提供更好的理论依据。

1 应力对椎间盘髓核细胞增殖、分化及凋亡的作用机制分析

1.1 静水压对椎间盘髓核细胞的影响

陈江等^[5]通过体外持续不同时间、压力静水压作用于髓核细胞的实验表明,静水压会使髓核细胞缩小、

存活率下降及基质表达增加。Bourque 等^[6]研究发现,持续的过度静水压刺激会诱发椎间盘退变,而适当的周期性应力刺激却对椎间盘细胞有保护性作用。总之,持续的静水压使髓核细胞凋亡、椎间盘退变,而周期性的静水压对髓核细胞具有保护作用。

1.2 渗透压对椎间盘髓核细胞的影响

Saggese 等^[7]研究表明相较于成熟的髓核细胞,脊索细胞对急性渗透压改变耐受性更好。Palacio-mancheno 等^[8]研究表明高渗透压可以通过增加水通道蛋白 3 与减少钙粘蛋白从而诱导脊索细胞向成熟的髓核细胞转化。对于成熟的髓核细胞,高渗透压通过激活 JNK/SAPK 和 P38 信号转导通路促进髓核细胞凋亡^[9],激活 ERK1/2 信号转导通路抵抗髓核细胞凋亡^[10],轻度的渗透压升高髓核细胞具有一定适应性。由此可知,渗透压对髓核细胞的增殖、分化及凋亡都有重要作用。

1.3 压缩应力对椎间盘髓核细胞的影响

一定大小、频率、时间的压缩应力作用于椎间盘可以使椎间盘髓核组织保持稳态。而长时间、高强度及高频率的压缩应力促进离体椎间盘髓核组织中细胞凋亡并破坏胞外基质的自稳态。研究发现高负荷压缩应力促进髓核细胞凋亡是通过激活 P38 信号通路、降低 PI3K/Akt 通路活性,进而促进椎间盘髓核细胞衰老。Kuo 等^[11]研究发现压缩应力可以通过线粒体凋亡诱导髓核细胞凋亡。Li 等^[12]研究发现在异常压缩应力条件下,piezo1 蛋白可能通过线粒体凋亡和内质网应激在人类髓核细胞凋亡中发挥重要作用。Sun 等^[13]研究发现,压缩应力导致蛋白激酶 C 的活化进而引起细胞角蛋白 8 磷酸化和分解,细胞角蛋白 8 的分解与髓核细胞的凋亡密切相关。Feng 等^[14]研究发现髓核细胞长期暴露于非生理范围的循环压缩应力,增强了髓核细胞的 DNA 损伤,引起髓核细胞过早衰老。另外,髓核细胞在压缩应力作用下,也会激活保护髓核细胞的机制,Feng 等^[14]研究发现非生理范围的循环压

基金项目:国家自然科学基金项目(81603638)

中央高校基本科研业务费专项资金资助

(2018-JYB-XJQ010)

北京中医药大学东直门医院青苗人才项目

(DZMYS-201702)

¹ 北京中医药大学东直门医院骨伤一科(北京,100700)

² 上海中医药大学附属龙华医院脊柱病研究所

△通信作者 E-mail:42691631@ qq. com

缩应力下,激活 p53-p21-Rb 信号通路可以调节髓核细胞早衰。Bian 等^[15]研究发现调节 RGD 肽、TGF β 及整合素 α v β 6 的平衡可以减少椎间盘变性。Ma 等^[16]研究发现,在异常应力作用下,自噬细胞增强自噬来分解受损髓核细胞成分,减少氧自由基,延缓椎间盘退变的进程。Zhen 等^[17]研究发现在压缩应力下,脂肪基质细胞可以保护对髓核细胞。可能的机制是:1)通过抑制活化的半胱天冬酶-9 和半胱天冬酶-3 抑制人髓核细胞凋亡。2)通过显著上调 ECM 基因(SOX9, col2a 1 和 ACAN)、金属蛋白酶组织抑制(TIMPs)基因(TIMP-1 和 TIMP-2)和细胞角蛋白 8(CK8)蛋白表达。3)通过抑制压缩负荷介导的基质金属蛋白酶(MMPs, MMP-3 和 MMP-13)、解聚素和具有血小板反应蛋白基序的金属蛋白酶(ADAMTSs, ADAMTS-1 和 5)和促炎因子(IL-1 β , IL-6, TGF- β 1 和 TNF- α)而显示保护髓核细胞的作用。

2 应力对椎间盘纤维环退变的作用机制分析

2.1 牵张应力对椎间盘纤维环退变的影响

范东伟等^[18]研究表明,低牵张应力下,纤维环细胞合成代谢基因表达升高,分解代谢基因表达降低;在高牵张应力下,分解代谢基因表达升高,合成代谢基因表达降低。除了牵张应力大小影响纤维环细胞外, Gilbert 等^[19]研究发现牵张应力刺激频率也对纤维环细胞有影响。范东伟等^[18]研究表明其调节机制是通过 ERK1/2-ADAMTS-4 信号通路调控椎间盘细胞的分解代谢。Gawri 等^[20]研究表明异常牵张应力造成白细胞介素(IL-6, IL-8 及 IL-15),单核细胞趋化因子 1(MCP-1 和 MCP-3)、干扰素 γ 、转化生长因子 β 1, TNF α 和神经生长因子(TLR2 和 TLR4)和肿瘤坏死因子(TNF α)在细胞中的基因表达升高。进而引起椎间盘退变、炎症及神经源性疼痛。

2.2 压缩应力对椎间盘纤维环退变的影响

不同的压缩应力对纤维环的影响是不同的, Paul 等^[21]在研究动态和静态超载压缩应力对腰椎间盘产生的影响时发现,动态压缩应力对所有椎间盘区细胞都有影响,而静态压缩应力主要影响纤维环。退变的纤维环可以调节压缩应力。纤维环裂隙使压缩应力平均减少了 36% 到 46%。虽然裂隙局部的应力可能变大,但是椎间盘纤维环总应力减少。从而减缓椎间盘退变^[22]。

3 应力对终板退变的作用机制分析

3.1 应力对椎体终板血管的影响

椎间盘的营养供应主要是椎体终板和软骨终板所提供。因此,椎体终板的血管是椎间盘营养物质交换的结构基础,而影响椎体血管的主要因子是血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor,

VEGF)。展嘉文等^[23]研究表明持续应力导致离体培养兔脊柱运动节段内椎体终板血管芽数量减少、VEGF 表达下降及 β -catenin 表达上调,提示持续应力可能是通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节椎体终板内 VEGF 表达,进而影响椎间盘的退变。

3.2 应力对软骨终板物质转运的影响

软骨终板虽然没有血管,但却是椎间盘营养供应的主要途径。健康软骨终板中的胶原纤维比髓核和纤维环中的胶原纤维更致密,一定范围的应力才能使营养物质通过软骨终板,从而维持椎间盘营养环境的平衡^[24]。另外随着退变,原本平行于椎骨和髓核组织的软骨终板纤维,退变后变得紊乱、增多,软骨终板通透性降低,退变椎间盘代谢转运受到抑制^[25,26]。进而说明椎间盘退变导致应力改变,应力改变加重椎间盘退变,形成恶性循环。软骨终板除了影响椎间盘代谢转运外,软骨终板退变也是椎间盘退变的一部分。Feng 等^[27]研究发现人软骨细胞在间歇性循环机械应力的作用下多个通路相关蛋白的 miRNAs 表达显著差异。进而启动多个通路调节基质代谢,细胞自噬及细胞骨架排列。间歇循环机械张力激活 NF- κ B 信号通路^[28]、Wnt 信号通路和钙粘蛋白/ β -catenin^[29]导致终板软骨的退化。Xu 等^[30]研究表明 P120 连环蛋白通过抑制 RhoA/ROCK-1 信号通路的表达,保护终板软骨细胞免受间歇性循环机械应力诱导变性。

4 压缩应力对椎间盘物质代谢的影响

压缩应力可以影响椎间盘组织中水、I 型胶原纤维、弹性蛋白、蛋白多糖、II 型胶原纤维、ATP、离子等。轴向应力可以使水结合和释放,椎间盘退变影响轴向应力的瞬时弹性响应和随后的流体间质流动。Emanuel 等^[31]研究发现这些性质与细胞核糖胺聚糖/羟脯氨酸的比有关,而不是仅与糖胺聚糖含量有关。I 型胶原纤维与髓核纤维化相关,当椎间盘退变时含量增多。II 型胶原纤维、蛋白多糖可以增加髓核的含水量,抑制椎间盘的退变。当积累性压缩应力作用于椎间盘时, I 型胶原表达显著升高,而 II 型胶原和蛋白多糖显著降低,可能是导致髓核含水量下降的根本原因。研究发现腰椎在高压缩应力作用下,其髓核内合成及分解代谢较为活跃,大量纤维软骨样组织自上下软骨终板长入髓核组织,将髓核组织分隔并逐步取代,形成成熟的纤维环样结构,而后纤维环自身完整的层状结构丧失,并有髓核组织渗入后纤维环外层。Walter 等^[32]研究发现用中等强度的压应力持续作用于椎间盘,短期内即可观察到组织中蛋白聚糖和胶原纤维表达上调。在压缩应力下,纤维环和髓核区 pH 降低,乳酸和 ATP 含量显著增加,在髓核区检测到高水平的胞外 ATP 含量,并且可以通过压缩应力进行

调节,说明压缩应力介导的 ATP 代谢可能是调节椎间盘代谢的一种新的机械生物途径^[33]。He 等^[34]研究发现,在应力作用下软骨中间层蛋白增加,使蛋白多糖和胶原Ⅱ的表达显著降低,证明了软骨中间层蛋白与应力的关系。为预防椎间盘基质丢失提供了治疗方向。此外,而短期内、低强度压缩应力刺激了Ⅱ型胶原 $\alpha 1$ 的合成^[35,36]。压缩应力会导致更普遍的代谢反应,与之相比,循环扭转应力还可以刺激弹性蛋白的表达,可以重塑弹性蛋白,保护椎间盘退变;但是扭转振幅过大时会轻微损伤弹性蛋白,引起椎间盘退变^[37]。在压缩应力的作用下,不同物质的反应速度也有不同,分解代谢和炎症相关基因表达可以直接快速上调,而失水量和糖胺聚糖的变化却相对较慢^[38]。

椎间盘连接上下椎体,在人体活动时发挥巨大的作用,它无时无刻不在承受着不同的应力。在一定范围内的应力反而有利于椎间盘,异常的应力导致椎间盘的退变。不同的椎间盘组织接受的应力各有不同,髓核细胞主要受静水压及压缩性应力作用;纤维环主要受剪切应力及压缩性应力作用;终板主要受压缩性应力作用;细胞外基质主要受到压缩性应力及渗透压作用。不同的应力其作用机制都是从应力转化为通路信号传递给基因,而后基因表达 miRNAs 再通过各种通路,如整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 通路、MAPK 和 Wnt / β -catenin 通路、局灶粘附通路、细胞骨架调控路和粘附连接通路等反馈给细胞本身,从而起到不同的变化。椎间盘内的不同组织接受不同的信号通路,发生不同改变,然而其不同信号通路相互之间的影响还有待进一步研究。因此,深入研究椎间盘细胞相关应力信号转导机制,对于加深对椎间盘在不同应力负荷下所呈现的病理变化(如椎间盘退变)的理解,以及为临床上制定更好的治疗方案提供理论依据等都具有重要意义。

参考文献

- [1] SETTON L A, CHEN J. Mechanobiology of the intervertebral disc and relevance to disc degeneration[J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(Suppl 2): 52-57.
- [2] SETTON LA, CHEN J. Cell mechanics and mechanobiology in the intervertebral disc[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2004, 29(23): 2710-2723.
- [3] NEIDLINGER-WILKE C, GALBUSERA F, PRATSINIS H, et al. Mechanical loading of the intervertebral disc: from the macroscopic to the cellular level[J]. Eur Spine J, 2014, 23(Suppl 3): 333-343.
- [4] 钟华建,唐康平,程彭超,等.椎间盘退变相关的生物应力刺激[J].中国脊柱脊髓杂志,2017,27(10):946-949.
- [5] 陈江,柳根哲,徐林,等.静水压对人椎间盘髓核细胞形态及基质表达的影响[J].中国组织工程研究,2012,16(13):2281-2286.
- [6] BOURQUE C W. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(7): 519-531.
- [7] SAGGESE T, THAMBYAH A, WADE K, et al. Differential response of bovine mature nucleus pulposus and notochordal cells to hydrostatic pressure and glucose restriction[J]. Cartilage, 2018(3): 1947603518775795.
- [8] PALACIOMANCHENO P E, EVASHWICKROGLER T W, LAUDIER D M, et al. Hyperosmolarity induces notochordal cell differentiation with aquaporin3 upregulation and reduced n-cadherin expression[J]. J Orthop Res, 2018, 36(2): 788-798.
- [9] 李方辉,薛少青,修焕娟,等. JNK/SAPK 和 p38 信号转导通路在高渗透压介导的兔髓核细胞凋亡中的作用[J]. 复旦学报:医学版, 2012, 39(2): 128-134.
- [10] 刘瑞龙,薛少青,纪学尚,等.高渗应激下 ERK 信号转导通路在兔髓核细胞凋亡中的作用[J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20(9): 838-842.
- [11] KUO Y J, WU L C, SUN J S, et al. Mechanical stress-induced apoptosis of nucleus pulposus cells: an in vitro and in vivo rat model[J]. J Orthop Sci, 2014, 19(2): 313-322.
- [12] LI X F, LENG P, ZHANG Z, et al. The Piezo1 protein ion channel functions in human nucleus pulposus cell apoptosis by regulating mitochondrial dysfunction and the endoplasmic reticulum stress signal pathway[J]. Exp Cell Res, 2017, 358(2): 377-389.
- [13] SUN Z, GUO Y S, YAN S J, et al. CK8 phosphorylation induced by compressive loads underlies the downregulation of CK8 in human disc degeneration by activating protein kinase C[J]. Lab Invest, 2013, 93(12): 1323-1330.
- [14] FENG C, FENG C, YANG M, et al. Cyclic mechanical tension reinforces DNA damage and activates the p53-p21-Rb pathway to induce premature senescence of nucleus pulposus cells[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(6): 3316-3326.
- [15] BIAN Q, MA L, JAIN A, et al. Mechanosignaling activation of TGF β^2 maintains intervertebral disc homeostasis[J]. Bone Res, 2017, 5(1): 27-40.
- [16] MA K G, SHAO Z W, YANG S H, et al. Autophagy is activated in compression-induced cell degeneration and is mediated by reactive oxygen species in nucleus pulposus cells exposed to compression[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(12): 2030-2038.
- [17] ZHEN S, LUO B, LIU Z H, et al. Adipose-derived stromal cells protect intervertebral disc cells in compression: implications for stem cell regenerative disc therapy[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(2): 133-143.
- [18] 范东伟,陈仲强,郭昭庆,等.周期性牵张应力对人椎间盘纤维环细胞合成和分解的影响[J].天津医药, 2014, 42(3): 241-244.
- [19] GILBERT H T, HOYLAND J A, MILLWARD-SADLER S J. The response of human annulus fibrosus cells to cyclic

tensile strain is frequency-dependent and altered with disc degeneration[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62 (11): 3385-3394.

[20] GAWRI R, MOIR J, OUELLET J, et al. Physiological loading can restore the proteoglycan content in a model of early IVD degeneration [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7): e101233.

[21] PAUL C P L, SCHOORL T, ZUIDERBAAN H A, et al. Dynamic and static overloading induce early degenerative processes in caprine lumbar intervertebral discs[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62411.

[22] STEFANAKIS M, AL-ABBASI M, HARDING I, et al. Annulus fissures are mechanically and chemically conducive to the ingrowth of nerves and blood vessels [J]. *Spine*, 2012, 37(22): 1883-1891.

[23] 展嘉文,王尚全,朱立国,等.持续压力对离体培养兔脊柱运动节段终板内血管内皮生长因子及 β -catenin 的影响 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2018, 26(6): 1-5.

[24] WU Y, CISEWSKI S E, WEGNER N, et al. Region and strain-dependent diffusivities of glucose and lactate in healthy human cartilage endplate[J]. *J Biomech*, 2016, 49 (13): 2756-2762.

[25] DELUCCA J F, CORTES D H, JACOBS N T, et al. Human cartilage endplate permeability varies with degeneration and intervertebral disc site[J]. *J Biomech*, 2016, 49 (4): 550-557.

[26] 井夫杰,张静,詹红生.异常应力干预对兔颈软骨终板超微结构影响的实验研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2006, 14(2): 12-14.

[27] FENG C, LIU M, FAN X, et al. Intermittent cyclic mechanical tension altered the microRNA expression profile of human cartilage endplate chondrocytes[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5238-5246.

[28] LIANG X M, HONG-GUANG XU M D, HONG W B, et al. Intermittent cyclic mechanical tension promotes degeneration of endplate cartilage via the nuclear factor- κ b signaling pathway: an in vivo study[J]. *Orthop Surg*, 2016, 8 (3): 393-399.

[29] XU H G, ZHENG Q, SONG J X, et al. Intermittent cyclic mechanical tension promotes endplate cartilage degeneration via canonical wnt signaling pathway and e-cadherin/ β -catenin complex cross-talk [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(1): 158-168.

[30] XU H G, MA M M, ZHENG Q, et al. P120-Catenin protects endplate chondrocytes from intermittent cyclic mechanical tension induced degeneration by inhibiting the expression of RhoA/ROCK-1 signaling pathway[J]. *Spine*, 2016, 41(16): 1261-1271.

[31] EMANUEL K S, VERGROESEN P P, PEETERS M, et al. Poroelastic behaviour of the degenerating human intervertebral disc: a ten-day study in a loaded disc culture system[J]. *Eur Cell Mater*, 2015, 20(29): 330-341.

[32] WALTER BA, KORECKI CL, PURMESSUR D, et al. Complex loading affects intervertebral disc mechanics and biology[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19 (8): 1011-1018.

[33] WANG C, GONZALES S, LEVENE H, et al. Energy metabolism of intervertebral disc under mechanical loading [J]. *Journal of Orthopaedic Research Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 2013, 31(11): 1733-1738.

[34] HE J, FENG C, SUN J, et al. Cartilage intermediate layer protein is regulated by mechanical stress and affects extracellular matrix synthesis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (4): 6130-6137.

[35] ZHU L G, FENG M S, ZHAN J W, et al. Effect of static load on the nucleus pulposus of rabbit intervertebral disc motion segment in ex vivo organ culture[J]. *Chinese Medical Journal(English Edition)*, 2016, 2016(19): 2338-2346.

[36] CHEN J, YAN W, SETTON L A. Static compression induces zonal-specific changes in gene expression for extracellular matrix and cytoskeletal proteins in intervertebral disc cells in vitro[J]. *Matrix Biol*, 2004, 22(7): 573-583.

[37] BARBIR A, GODBURN K E, MICHALEK A J, et al. Effects of torsion on intervertebral disc gene expression and biomechanics, using a rat tail model[J]. *Spine*, 2011, 36(8): 607-614.

[38] PAUL C P L, SCHOORL T, ZUIDERBAAN H A, et al. Dynamic and static overloading induce early degenerative processes in caprine lumbar intervertebral discs[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62411.

(收稿日期:2018-10-07)

广告目次

1. 国药集团精方(安徽)药业股份有限公司	
颈舒颗粒	封二
2. 颈复康药业集团有限公司	
腰痛宁胶囊	彩插一
3. 广东省医药进出口公司珠海公司	
同息通	封三
4. 陕西盘龙药业集团股份有限公司	
盘龙七片	封四