

椎间盘退变机制研究进展

陈国仙, 叶道明, 王万明

【关键词】 椎间盘; 病理过程; 综述文献

【中图分类号】 R 681.502.5 【文献标识码】 B 【文章编号】 1672-2957(2006)03-0174-05

椎间盘退变 (intervertebral disc degeneration, IVDD) 是一系列脊柱退行性疾病的前提和基础病理过程, 临床上往往表现为椎管狭窄、脊柱节段不稳、腰腿痛、颈椎病、椎间盘突出等病症, 患者相关的神经根、脊髓受压并产生一系列相应症状。目前引起椎间盘退变的确切机制尚无定论, 国内外学者从不同角度 (如分子生物学、生物化学、生物力学、免疫学等等) 进行了深入的探讨, 现将研究的进展简述如下。

1 椎间盘营养供应减少

在 IVDD 的过程中关键原因是盘内细胞及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 中营养成分的减少。椎间盘 (intervertebral disc, IVD) 的营养通路主要有二^[1]: 一是终板途径, 椎体内血管的营养物质通过骨髓腔-血窦-软骨终板界面扩散到 IVD, 营养纤维环 (anulus fibrosus, AF) 内层及髓核 (nucleus pulposus, NP); 二是 AF 途径, 即 AF 表面血管营养 AF 外层。软骨终板既有屏障功能, 又有营养中介作用, Ogata 等^[2]证实其为主要的供营养途径。随着机体老化供应 IVD 的血管数量减少, 软骨终板逐渐钙化, 妨碍了营养物质的供应及其代谢废物的排除。随着局部营养物质的降低, 乳酸堆积, pH 值降低, 细胞代谢功能障碍, 最终导致盘内细胞死亡。Nerlich 等^[3]证实 IVDD 最关键的因素是营养供应减少, 硫酸软骨素 (chondroitin sulfate CS) 和硫酸角质素 (keratan sulfate KS) 合成都需要经过 UPD 旁路, CS 合成是个需氧过程, 而 KS 是个无氧过程, 因而在缺氧环境中 CS 合成明显减少, 导致蛋白聚糖聚合体解聚, 含量减少, 成分构成发生变化, 是导致 IVDD 的重要机制之一。Oda^[4]等研究发现软骨终板退变的标志是软骨内钙化, 并认为只要软骨终板保持良好髓核就可再生。可见终板钙化等引起 IVD 营养

供应减少是导致 IVDD 的始动因素。

2 细胞凋亡失衡

椎间盘活性细胞减少以及随之而来的 ECM 合成减少和组成变化, 是导致 IVDD 的病理基础, 而 IVD 细胞的过度凋亡则是引起活性细胞下降的直接原因。

2.1 椎间盘退变时局部微环境中存在着诱导细胞凋亡的因素

比如营养供应减少 (董凡等^[5]发现随着软骨终板下血管减少和髓核营养状况的恶化, 椎间盘逐渐出现退变)、活性氧增多 (Nerlich 等^[3]研究提示活性氧的增多与椎间盘退变有关)、pH 值降低 (Ohshima 等^[6]已发现, 椎间盘中心区域的乳酸浓度是血浆中乳酸浓度的 8~10 倍, pH 值明显下降, 从而加速了椎间盘退变) 和生长因子减少 (Kontinen 等^[7]发现, 突出腰椎间盘突出组织中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和表皮生长因子 (epidermal growth factor EGF) 及其受体的表达很少或没有) 等, 但确切机制有待进一步研究。

2.2 椎间盘细胞凋亡的始动因素、信号传导途径和抑制

椎间盘细胞凋亡的始动因素 目前认为 IVD 细胞凋亡最重要的始动因素是 IVD 过度载荷。Ariaga 等^[8]把鼠尾椎间盘离体后行器官培养, 随着载荷增大, 凋亡指数 (apoptotic index AI) 也逐渐增高。Lotz 等^[9]研究同样证实这一结果, 还进一步提出细胞凋亡依赖于所施加的载荷大小和时限。Court 等^[10]发现过度屈曲载荷也可引起 IVD 细胞过度凋亡。Walsh 等^[11]还发现 IVD 在低压强、高频率动态载荷作用下无细胞凋亡发生, 而在高压强、低频率动态载荷下 AI 显著增加。

椎间盘细胞凋亡的信号传导途径 金明熙等^[12]首次发现切除的 IVDD 中有 Fas/APO-1 蛋白较高的表达。随后 Park 等^[13]研究提示 IVD 细胞可

作者简介: 陈国仙 (1982-), 硕士在读, 医师
作者单位: 350108 福建, 福建医科大学 (陈国仙); 南京军区福州总医院骨科 (叶道明, 王万明)

通过 Fas/FasL 途径发生凋亡。而 Gruber 等^[14]发现 IVD 软骨细胞随传代而退变, 抗凋亡的 Bcl-2 基因蛋白表达下降, 而 Caspase8、Bax、Fas 凋亡基因蛋白表达异常升高。Rannou 等^[15]认为椎间盘细胞凋亡是通过线粒体途径介导的。这一发现似乎与 Park 等的研究结果不一致, 但 Li 等^[16]的研究提示凋亡过程中死亡受体途径和线粒体途径是可以交叉的。目前发现白介素-1 β 转化酶 (interleukin-1 β converting enzyme ICE) 是细胞凋亡的核心, 各种引起凋亡的因素均需先激活 ICE 才能导致细胞凋亡。李小川等^[17]发现 ICE 蛋白在 IVDD 中含量高于正常 IVD, 提示 ICE 在 IVD 退变发生发展有一定作用。

椎间盘细胞凋亡的抑制 Gruber 等^[14]体外实验发现胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 和血小板来源的生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 这两种生长因子均可降低椎间盘细胞的 AI, 并且抑制效应与生长因子浓度相关。作者认为这一实验为椎间盘退变的防治提供了新的思路。但该实验系在体外进行的尚不能充分模拟 IVD 的体内环境, 因此还不能说明细胞因子在此环境下能够抗细胞凋亡的机制。

3 基质酶活性改变

在 IVD 基质中存在基质代谢的酶系统, 在中性 pH 下降解基质成分。这些降解酶通常不以活性形态存在, 与之相拮抗的是降解酶抑制剂, 两者维持着椎间盘基质代谢的平衡。基质酶目前被认为是 IVDD 的中间环节, 其中最重要的基质降解酶是中性的蛋白酶, 可分为两大类: 基质金属蛋白酶 (matrix-metalloproteinases, MMPs) 和丝氨酸蛋白酶 (serine proteinase, SP)^[18]。

3.1 MMPs

MMPs 是降解 ECM 的关键酶类, 现已发现 18 个成员, 可分 4 个亚型: 胶原酶 (MMP-1、8、13)、基质溶解酶 (MMP-3、10、11)、明胶酶 (MMP-2、9) 和膜蛋白酶 (MMP-12、19 等)。MMPs 可被金属蛋白酶组织抑制剂 (tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) 和 EDTA 所抑制。Sedowofia 等^[19]分析随着 IVD 老化酶抑制物合成减少, 溶酶体内的组织蛋白酶的释放, 激活潜伏状态的胶原酶, 使 ECM 分解加速。Liu 等^[20]发现 IVD 内存在 MMP-3 和 TIMP-1 活性, MMP-3 可降解蛋白聚糖聚合体, 减少髓核亲水作用。Nishida^[21]发现随着 IVDD 的加剧, 椎间盘细胞的 MMP-3 染色和 TIMP-1 染色阳性率增加, 且血清水平也增加, 还认为两者的不平衡加速

了基质破坏。

3.2 SP

SP 主要包括胰蛋白酶、弹性蛋白酶、凝血因子 XI、凝血酶和激肽释放酶。其中与 IVDD 有关的 SP 为弹性蛋白酶, 能裂解许多底物, 如椎间盘的蛋白聚糖 (proteoglycan PG)、明胶及弹性蛋白等。Fujita 等^[22]首先发现此酶在正常椎间盘终板仅有轻度活性, 在 AF 和 NP 中没有活性, 但在 IVDD 的终板及 NP 中活性极高, 并认为这是引起 IVDD 的重要因素。许多研究表明正常椎间盘内存在多种丝氨酸蛋白酶抑制剂 (serine proteinase inhibitory protein, SPI)。Melrose 等^[23]证实椎间盘内存在 SPI, 可强力抑制人白细胞弹性蛋白酶, 在维持椎间盘基质稳定性方面起重要作用, 而在退变椎间盘中, SPI 水平明显低于正常人。

椎间盘基质成分的改变是椎间盘力学特征丧失的直接原因, 椎间盘中基质酶及其抑制剂的数量及活性维持了椎间盘基质合成与降解之间的平衡, 若平衡被打破必将导致基质成分的改变: 如 I 型胶原取代 II 型胶原, 出现 III 型胶原。髓核 PG 聚合体减少和 PG 含量减少, 其水合作用显著减弱等, 这些是 IVDD 成分主要生化改变的表现。

4 生物力学机制

生物力学因素在 IVDD 中作用突出。首先异常的应力可直接损伤 IVD 结构。Kuga 等^[24]进行脊柱功能单位疲劳应力试验发现纤维环易于发生破裂, 有时可伴软骨终板破裂, 显示 IVD 突出是由纤维环破裂引起的, 而与髓核无关。然而更重要的是力学因素可通过影响 IVD 组织的生物学特性, 导致 IVD 生物力学性能改变及其细胞代谢紊乱。

van Deursen 等^[25]发现在持续压应力作用下, 髓核发生蠕变、应力下降, 而纤维环应力增高。Chiu 等^[26]发现在压应力下椎间盘髓核的脱水程度明显大于纤维环。Chen 等^[27]发现在高渗或低渗环境中髓核与纤维环过渡区细胞蛋白多糖及 II 型纤维基因表达上调, 同时在髓核中则下调, 其他部分无明显反应。Elfervig 等^[28]发现纤维环细胞对流体剪应力产生强烈的钙离子内流反应, 而细胞内钙离子浓度增高与多种酶的活性相关, 具有重要意义。彭宝淦等^[29]在颈椎静力失衡退变模型中椎间盘关节软骨钙化层厚度持续增高, 髓核皱缩, 椎间盘纤维化。陈立等^[30]发现在正常力学环境下, 增龄因素对软骨终板 PG 代谢影响较小, 而异常生物力学环境可直接导致终板 PG 含量减少和成分比例改变。早期表现为 CS/KS 比值增高, PG 总量与对照组却无明显差

异,但在实验过程中透明质酸(hyaluronic acid, HA)含量均明显降低,AF 排列紊乱,终板软骨细胞表现一定的损伤修复反应;中后期 PG 总量与成分(以 CS 为主)均较对照组显著减少,AF 与软骨终板连接处出现完全断裂,NP 脱水皱缩并轻微后突,软骨终板与椎体连接部出现分离、终板钙化、骨化、断裂等。Liu 等^[31]研究发现处于异常应力环境下的椎间盘细胞产生 MMPs 和 NO 等,抑制了 PG 的合成并促进其降解反应。

5 细胞因子(cytokines, CK)及一氧化氮(NO)

5.1 CK

CK 的种类繁多,其中 IL-1、IL-6、TNF、TGF- β 、BMP 等被认为是与 IVDD 相关的最重要的 CK。

白介素(interleukin, IL) Doita 等^[32]发现摘除的突出椎间盘组织中含有 IL-1 免疫反应细胞,且细胞数量与 IVD 突出的程度有一定的相关性。James 等^[33]发现 IVDD 含有 IL-6,其分泌量可因 IL-1 的刺激而明显增加。田庆显等^[34]发现 IL-1 可以通过影响 MMPs 的生物活性以及抑制基质中 PG 的合成,并显现明显的时间和浓度依赖性,从而导致 IVDD。Rannou^[35]等发现 IL-1 使椎间盘纤维环细胞产生的前列腺素 E2(Prostaglandin E2, PGE2)和磷脂酶 A2(phospholipase A2, PLA2)增加,且分泌呈剂量依赖性增加,同时能诱导酪蛋白酶 mRNA 的产生,减少纤维环中总的蛋白多糖含量。

肿瘤坏死因子(tumor-necrosis factor, TNF) TNF- α 是启动和维持神经痛状态的关键性病理因素。Olmarker^[36]等人应用单克隆抗 TNF- α 抗体发现退变的髓核细胞中存在 TNF- α 。突出椎间盘髓核所释放的 TNF- α 可启动一系列神经病理变化,包括雪旺细胞的激活,神经细胞内的水肿,巨噬细胞的募集,从而促进神经内膜产生 TNF- α ,引起神经纤维脱髓鞘病变^[37]。赵太茂^[38]证实 TNF 在椎间盘退变有高度表达并认为其和 IL-1 作用类似。Murakami 等^[39]发现 IL-1 及 TNF- α 可以快速明显导致 Sox9 mRNA 和蛋白表达水平降低,从而进一步影响 II 型胶原等基因的表达及软骨细胞的发育成熟。

骨形态发生蛋白(bone morphogenic protein, BMP) BMP 是 TGF- β 超家族成员之一。Takae 等^[40]发现 BMP 及其受体在 IVDD 组织中异常高表达,认为 BMP 及其受体在 IVDD 中起了重要作用。戎利民^[41]等通过抗 BMP 单抗对退变 IVD 组织进行 ABC 染色,发现退变组 IVD 组织呈阳性,而非退变组为阴性,提示 BMP 的高表达与 IVDD 及边缘钙化

等病理过程密切相关。BMP-7(OP-1)能促进软骨细胞合成 II 型胶原和蛋白多糖。Takegam^[42]等观测到 IL-1 培养条件下加入 OP-1 后髓核细胞及纤维环细胞恢复了蛋白多糖和胶原含量降低,而且弹性多于没加入 IL-1 的细胞。

生长因子(growth factor, GF) 在胎儿期和幼年时期,椎间盘内类软骨细胞、脊索细胞等均可产生内源性生长因子如 TGF- β 和碱性成纤维生长因子(basic-fibroblast growth factor, b-FGF)。随年龄增加 GF 表达量逐渐减少,GF 在椎间盘组织发育和成熟过程中可能具有一定的调节作用。Kontinen 等^[43]发现在 IVDD 中 TGF- β 和 EGF 及其受体的表达很少或没有。NagaNO 等^[44]发现在 IVDD 组织中 b-FGF 及其受体的表达显著增加,可能与椎间盘退变过程中代偿性软骨细胞增生和细胞外基质合成增加有关。Thompson 等^[45]发现 GF 可以促进椎间盘细胞增殖和基质合成,不同的 GF 作用于不同的椎间盘区域(髓核和移行区较纤维环区增加明显,EGF、TGF- β 的作用强于 FGF; FGF 在纤维环区较髓核和移行区效应明显;IGF-1 只在髓核区产生效应,纤维环和移行区则无)。陈岩等^[46]报道不同浓度的 TGF- β 对 AF 及 NP 细胞 I 型、III 型胶原 mRNA 发挥剂量依赖性的正向调节作用,故在正常 IVD 中其发挥生理性调节作用时而在 IVDD 中的含量不断增多,导致 I 型、III 型胶原合成进一步增加,并逐渐取代 II 型胶原,使得 NP 生物力学特性降低,最终椎间盘纤维化,这与退变的 IVD 病理检测是一致的。Osada 等^[47]发现 IGF-1 及其受体在体外培养胎牛髓核细胞多于成年牛髓核细胞,能促进 PG 的合成和各种细胞尤其是软骨细胞分化。IGF-1 和 TGF- β 对 ECM 的影响通过调整 MMPs/TIMP 来实现,IGF-1 能降低 MMP-2 活性而 TGF- β 能降低所有 MMP 活性^[48]。施杞^[49]等研究发现,在退变的 IVD 组织中,血清素、组织胺、PLA 等水平升高,且与退变程度成正相关。

总之,大部分生长因子能延缓和逆转椎间盘软骨样细胞凋亡,通过自分泌和旁分泌机制促进其分泌 ECM,它们在 IVD 中含量减少则可加速其退变;而大部分 CK 主要起致炎因子样作用,其含量增加必然是促进椎间盘 ECM 降解、促进椎间盘中的炎症反应以及进行痛觉调制和神经根损害作用,最终导致 IVDD 及相关症状的发生。

5.2 NO

许多研究表明在 IVDD 中除了大量 CK 参与外,NO 作为一种新型介质也参与了其退变过程^[50]。NO 的作用主要涉及两方面:一方面影响 IVDD 中的

炎症进程;另一方面影响椎间盘 ECM 的正常代谢。Palmer 等^[51]证实 IL-1 等 CK 可诱导软骨细胞产生 NO,而 NO 有介导抑制软骨细胞 PG 合成的作用,低剂量的 NO 即可刺激软骨细胞合成 PGE2。Dilek 等^[52]也证实这一结果,并表明 NO 介导 IL-1 刺激软骨细胞合成 PGE2,从而抑制 II 型、IX 型胶原合成,促进 I 型、III 型胶原合成,最终造成 IVD 中 I 型、II 型胶原比值改变。Kohyama 等^[53]发现 NO 可通过抑制 3H-TdR 合成而加剧 DNA 断裂,诱导椎间盘细胞凋亡的加剧而影响 ECM 的正常代谢。因此,NO 在体内有加速椎间盘退变的作用。

6 自身免疫反应

胡有谷等^[54]研究认为正常 IVD 组织中 I 型、II 型胶原、糖蛋白及软骨终板 ECM 均有自身的抗原性,而且抗原性相近。AF 破裂后人的淋巴细胞对此 4 种成分极敏感,细胞毒(性)T 淋巴细胞(cytotoxic t lymphocyte, Tc 细胞)可改变 IVD 软骨细胞的溶酶体膜的通透性,释放多种溶酶体酶。因而 Tc 细胞活化介导的细胞毒作用及迟发型超敏反应 T 细胞(delayed hypersensitivity t cell, T_{DTH} 细胞介导的迟发型超敏反应在 IVDD 早期发挥作用。Olmarker 等^[55]认为髓核引起的自身免疫反应对 IVDD 有一定影响,并可导致继发性神经根损伤。杜豫等^[56]的研究结果表明,在部分退变的椎间盘组织中有 IgG 表达,而在正常组织中则没有。SPiliopoulou 等^[57]的研究中发现狗的髓核中有 IgG 存在,还发现在靠近神经根的炎症反应和椎间盘突出处有继发性抗体反应。这些都提示免疫机制在 IVDD 中有一定的作用,但其确切机制及与临床的相关性尚需进一步证实。

7 小结与展望

脊柱退变本是人体自然衰老过程,然而椎间盘的退变远较脊柱其他构件要早要快,其原因正是人们研究的焦点。目前认为 IVDD 是一个多因素参与综合性疾病,往往是多种机制共同作用的结果。只有对其进行全方位的深入研究,才有可能为多方法的综合治疗(如基因治疗、MMPs 抑制剂、细胞凋亡抑制因子、髓核置换术以及中医中药治疗等等)提供理论依据。对此我们虽然有了一定的进展,但仍任重而道远!

参考文献

[1] 许理忠,王拥军,施杞. 成人颈椎间盘退变机理研究. 辽宁中医杂志, 2002, 29: 526-528
[2] Ogata K, Whiteside LA. 1980 Volvo award winner in basic sci-

ence. Nutritional pathways of the intervertebral disc. An experimental study using hydrogen washout technique. Spine, 1981, 6: 211-216
[3] Nerlich AG, Schleicher ED, Boos N. 1997 Volvo Award winner in basic science studies. Immunohistologic markers for age-related changes of human lumbar intervertebral discs. Spine, 1997, 22: 2781-2795
[4] Oda J, Tanaka H, Tsuzuki N. Intervertebral disc changes with aging of human cervical vertebra. From the neonate to the eighties. Spine. 1988 Nov;13(11):1205-11
[5] 董凡,戴尅戎,侯筱魁. 椎间盘营养与退变的实验研究. 中华外科杂志, 1995, 33: 147-150
[6] Ohshima H, Urban JP. The effect of lactate and pH on proteoglycan and protein synthesis rates in the intervertebral disc. Spine, 1992, 17: 1079-1082
[7] Kontinen YT, Kempainen P, Li TF, et al. Transforming and epidermal growth factors in degenerated intervertebral discs. J Bone Joint Surg Br, 1999, 81: 1058-1063
[8] Ariga K, Yonenobu K, Nakase T, et al. Mechanical stress-induced apoptosis of endplate chondrocytes in organ-cultured mouse intervertebral discs; an ex vivo study. Spine, 2003, 28: 1528-1533
[9] Lotz JC, Chin JR. Intervertebral disc cell death is dependent on the magnitude and duration of spinal loading. Spine, 2000, 25: 1477-1483
[10] Court C, Colliou OK, Chin JR, et al. The effect of static in vivo bending on the murine intervertebral disc. Spine J, 2001, 11: 239-245
[11] Walsh AJ, Lotz JC. Biological response of the intervertebral disc to dynamic loading. J Biomech, 2004, 37: 329-337
[12] 金明熙,李小川,谢林. 凋亡相关基因产物 Fas APO-1 蛋白在腰椎间盘组织中的表达及其意义. 中华实验外科杂志, 2000, 17: 188
[13] Park JB, Kim KW, Han CW, et al. Expression of Fas receptor on disc cells in herniated lumbar disc tissue. Spine, 2001, 26: 142-146
[14] Gruber HE, Hanley EN Jr. Analysis of aging and degeneration of the human intervertebral disc. Comparison of surgical specimens with normal controls. Spine, 1998, 23: 751-757
[15] Rannou F, Lee TS, Zhou RH, et al. Intervertebral disc degeneration; the role of the mitochondrial pathway in annulus fibrosus cell apoptosis induced by overload. Am J Pathol, 2004, 164: 915-924
[16] Li R, Yang L, Lindholm K, et al. Tumor necrosis factor death receptor signaling cascade is required for amyloid-beta protein-induced neuron death. J Neurosci, 2004, 24: 1760-1771
[17] 李小川,赵军. 白介素-1 β 转化酶对退变腰椎椎间盘组织中细胞凋亡的调节. 中国临床康复, 2003, 7: 1234-1235
[18] Cawston TE, Billington C. Metalloproteinases in the rheumatic diseases. J Pathol, 1996, 180: 115-117
[19] Sedowofia KA, Tomlinson IW, Weiss JB, et al. Collagenolytic enzyme systems in human intervertebral disc: their control, mechanism, and their possible role in the initiation of biomechanical failure. Spine, 1982, 7: 213-222
[20] Liu J, Roughley PJ, Mort JS. Identification of human intervertebral disc stromelysin and its involvement in matrix degradation. J Orthop Res, 1991, 9: 568-575

- [21] Nishida T. Kinetics of tissue and serum matrix metalloproteinase - 3 and tissue inhibitor of metalloproteinases - 1 in intervertebral disc degeneration and disc herniation. *Kurume Med J*, 1999, 46: 39 - 50
- [22] Fujita K, Nakagawa T, Hirabayashi K, et al. Neutral proteinases in human intervertebral disc. Role in degeneration and probable origin. *Spine*, 1993, 18: 1766 - 1773
- [23] Melrose J, Ghosh P. Development of an avidin - biotin competitive inhibition assay and validation of its use for the quantitation of human intervertebral disc serine proteinase inhibitory proteins. *Anal Biochem*, 1992, 204: 372 - 382
- [24] Kuga N, Kawabuchi M. Histology of intervertebral disc protrusion: an experimental study using an aged rat model. *Spine*, 2001, 26: E379 - 384
- [25] van Deursen DL, Snijders CJ, Kingma I, et al. In vitro torsion - induced stress distribution changes in porcine intervertebral discs. *Spine*, 2001, 26: 2582 - 2586
- [26] Chiu EJ, Newitt DC, Segal MR, et al. Magnetic resonance imaging measurement of relaxation and water diffusion in the human lumbar intervertebral disc under compression in vitro. *Spine*, 2001, 26: E437 - 444
- [27] Chen J, Baer AE, Paik PY, et al. Matrix protein gene expression in intervertebral disc cells subjected to altered osmolarity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 293: 932 - 938
- [28] Elfervig MK, Minchew JT, Francke E, et al. IL - 1 β sensitizes intervertebral disc annulus cells to fluid - induced shear stress. *J Cell Biochem*, 2001, 82: 290 - 298
- [29] 彭宝淦, 贾连顺. 腰椎间盘突出症炎症机理研究概述. *中华外科杂志*, 1998, 36: 724
- [30] 陈立, 詹红生, 应航, 等. 长时间异常应力负荷下兔颈椎间盘的组织病理学观察. *中国骨伤*, 2003, 16: 374 - 375
- [31] Liu GZ, Ishihara H, Osada R, et al. Nitric oxide mediates the change of proteoglycan synthesis in the human lumbar intervertebral disc in response to hydrostatic pressure. *Spine*, 2001, 26: 134 - 141
- [32] Goupille P, Jayson MI, Valat JP, et al. Matrix metalloproteinases: the clue to intervertebral disc degeneration? *Spine*, 1998, 23: 1612 - 1626
- [33] Kang JD, Georgescu HI, McIntyre - Larkin L, et al. Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin - 6, and prostaglandin E₂. *Spine*, 1996, 21: 271 - 277
- [34] 田庆显, 胡有谷, 郑洪军, 等. 白细胞介素 - 1 对椎间盘蛋白多糖代谢的影响. *中华骨科杂志*, 2000, 20: 242
- [35] Rannou F, Corvol MT, Hudry C, et al. Sensitivity of anulus fibrosus cells to interleukin 1 β . Comparison with articular chondrocytes. *Spine*, 2000, 25: 17 - 23
- [36] Olmarker K, Larsson K. Tumor necrosis factor α and nucleus - pulposus - induced nerve root injury. *Spine*, 1998, 23: 2538 - 2544
- [37] Redford EJ, Hall SM, Smith KJ. Vascular changes and demyelination induced by the intraneural injection of tumour necrosis factor. *Brain*, 1995, 118: 869 - 878
- [38] 赵太茂, 刘森, 宋红星, 等. 突出椎间盘组织中 TNF α 与 IL - 1 β 的表达及意义. *中国脊柱脊髓杂志*, 1999, 9: 17 - 19
- [39] Murakami S, Lefebvre V, de Crombrughe B. Potent inhibition of the master chondrogenic factor Sox9 gene by interleukin - 1 and tumor necrosis factor - α . *J Biol Chem*, 2000, 275: 3687 - 3692
- [40] Takae R, Matsunaga S, Origuchi N, et al. Immunolocalization of bone morphogenetic protein and its receptors in degeneration of intervertebral disc. *Spine*, 1999, 24: 1397 - 1401
- [41] 戎利民. 成人退变颈椎间盘骨形成蛋白的表达及意义. *中国脊柱脊髓杂志*, 2000, 10: 339 - 340
- [42] Takae R, Matsunaga S, Origuchi N, et al. Immunolocalization of bone morphogenetic protein and its receptors in degeneration of intervertebral disc. *Spine*, 1999, 24: 1397 - 1401
- [43] Kontinen YT, Kempainen P, Li TF, et al. Transforming and epidermal growth factors in degenerated intervertebral discs. *J Bone Joint Surg Br*, 1999, 81: 1058 - 1063
- [44] Nagano T, Yonenobu K, Miyamoto S, et al. Distribution of the basic fibroblast growth factor and its receptor gene expression in normal and degenerated rat intervertebral discs. *Spine*, 1995, 20: 1972 - 1978
- [45] Thompson JP, Oegema TR Jr, Bradford DS. Stimulation of mature canine intervertebral disc by growth factors. *Spine*, 1991, 16: 253 - 260
- [46] 陈岩, 胡有谷. 转化生长因子 B 与椎间备用细胞 I 型胶原基因调控的关系. *中国矫形外科杂志*, 2000, 7: 151 - 153
- [47] Osada R, Ohshima H, Ishihara H, et al. Autocrine/paracrine mechanism of insulin - like growth factor - 1 secretion, and the effect of insulin - like growth factor - 1 on proteoglycan synthesis in bovine intervertebral discs. *J Orthop Res*, 1996, 14: 690 - 699
- [48] Pattison ST, Melrose J, Ghosh P, et al. Regulation of gelatinase - A (MMP - 2) production by ovine intervertebral disc nucleus pulposus cells grown in alginate bead culture by Transforming Growth Factor - β (1) and insulin like growth factor - I. *Cell Biol Int*, 2001, 25: 679 - 689
- [49] 施杞, 彭宝淦. 人工麝香对退变颈椎间盘炎症抑制作用实验研究. *中国中医骨伤科杂志*, 1997, 5: 1 - 3
- [50] 王拥军, 万超. 一氧化氮与椎间盘退变. *国外医学(创伤与外科基本问题分册)*, 1999, 20: 204 - 207
- [51] Palmer RM, Hickery MS, Charles IG, et al. Induction of nitric oxide synthase in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, 193: 398 - 405
- [52] Taskiran D, Stefanovic - Racic M, Georgescu H, et al. Nitric oxide mediates suppression of cartilage proteoglycan synthesis by interleukin - 1. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 200: 142 - 148
- [53] Kohyama K, Saura R, Doita M, et al. Intervertebral disc cell apoptosis by nitric oxide: biological understanding of intervertebral disc degeneration. *Kobe J Med Sci*, 2000, 46: 283 - 295
- [54] 胡有谷. 腰椎间盘突出症自免疫研究. *中华骨科杂志*, 1994, 14: 259 - 262
- [55] Olmarker K, Brisby H, Yabuki S, et al. The effects of normal, frozen, and hyaluronidase - digested nucleus pulposus on nerve root structure and function. *Spine*, 1997, 22: 471 - 475
- [56] 杜豫, 吴晓珍, 储琳一, 等. 退变的椎间盘组织中 IgG 表达及其意义. *第二军医大学学报*, 2000, 21: 12 - 13
- [57] Spiliopoulou I, Korovessis P, Konstantinou D, et al. IgG and IgM concentration in the prolapsed human intervertebral disc and sciatica etiology. *Spine*, 1994, 19: 1320 - 1323

(收稿日期: 2006 - 04 - 05)

(本文编辑 张 丽)