

综述

退变突出的颈椎间盘周围炎症反应及其临床意义

王圣林, 王少波

(北京大学第三医院骨科 100083 北京市)

中图分类号: R681.5, R363.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2005)-09-0562-03

颈椎间盘退变是颈椎病发病的病理基础。近来的研究显示, 颈椎间盘退变突出后, 其周围组织内存在炎症反应, 炎症反应参与了颈椎病的发病。下面就作一综述。

1 炎症反应的原因

1.1 髓核组织的免疫致炎特性

由于髓核组织在胚胎形成后即无血供, 与循环系统隔离, 作为一种自身免疫抗原, 如果其因为突出等原因暴露于体内的免疫系统, 即会产生自身免疫反应^[1,2]。在动物模型及腰椎间盘突出患者的血清中也发现了髓核组织的抗原^[3]。研究表明, 正常的椎间盘髓核组织有致炎特性^[2,4,5]。Mc Carron 等^[6]将狗的尾部间盘髓核制成匀浆, 注入其腰椎硬膜外腔, 4~21d 后观察其组织学变化, 发现硬膜外腔出现了明显的炎症反应; 而注入盐水的对照组没有发现炎症反应。说明自体髓核组织有致炎作用。Olmarker 等^[5]将猪的腰椎间盘髓核取出, 放到其骶尾部的硬膜囊表面, 同时切除骶尾椎的椎板排除压迫因素, 分别在 1、3、7d 行组织学及神经传导速度检查, 发现其硬膜囊表面出现明显炎症反应, 马尾神经传导速度较对照组明显减慢, 说明自体髓核组织可以致炎, 并对神经根产生损害。该作者的另一研究^[6]显示, 自体髓核经过 -20℃ 冷冻 24h 后, 其对马尾神经的损害作用明显降低, 分析可能是由于冷冻后的髓核组织细胞死亡所致。还有研究报告^[7,8]突出的椎间盘髓核可刺激背根神经节产生炎症反应, 且可见肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 大量分泌。

1.2 突出到硬膜外腔组织的异物反应

Olmarker 等^[5]发现, 将猪自体腹膜后脂肪放置于骶尾部硬膜囊表面, 7d 后发现其硬膜外腔有明显炎症细胞浸润, 但其马尾神经传导速度无明显减慢, 提示除了髓核组织可以致炎外, 硬膜外腔内的其它异物组织也可以造成炎症。该作者认为, 任何在椎管内的“非正常”组织均可造成炎症反应, 无论其致炎物的性质如何, 炎症反应只是一个病理结果。Mochida^[9]及 Bush^[10]等均认为, 由于硬膜外腔内存在大量血管组织, 作为异物组织, 突出的间盘组织可将血管撕破, 导致新生血管长入突出组织内, 并有巨噬细胞的浸润, 说明硬膜外腔的异物组织可以导致炎症反应。

第一作者简介: 男 (1976-), 主治医师, 医学博士, 研究方向: 脊柱脊髓疾患, 脊柱创伤

电话: (010)62017691-3010 E-mail: Wangmumu@medmail.com.cn

1.3 颈椎退变、不稳定所致炎症反应

王少波等^[11]发现, 部分颈椎病患者接受后路单开门椎管扩大成型术后, 术前同时存在的颈椎间盘突出大部分或完全消失。这些患者术前的脊髓病症状在卧床休息时症状减轻, 活动多时症状加重。作者分析此临床现象可能是由于颈椎间盘退变后, 导致颈椎节段性不稳定, 刺激了突出间盘周围的组织产生炎症性反应, 炎症因子等刺激脊髓而产生脊髓病症状; 术后患者椎间盘突出影像消失是由于术后患者颈椎制动于稳定状态, 致使颈椎间盘周围炎症反应消失。当然, 这一推断尚有待进一步证实。

2 炎症反应的过程

2.1 新生血管长入

Mochida 等^[9]研究认为, 间盘组织突出或脱出暴露于硬膜外腔后, 由于硬膜外腔内存在大量血管组织, 作为异物组织, 间盘可将血管撕破, 刺激新生血管长入突出组织内。Mochida^[9]及 Yamashita^[12]等应用增强 MRI 证实了突出的颈椎间盘组织边缘有大量新生血管。组织学研究^[11,13]也证实, 突出的颈椎间盘周围组织内有大量新生血管。

2.2 炎症细胞的浸润与炎症因子的分泌

Doita 等^[14]将间盘标本与外周血单核细胞 (PBM) 共同培养, 发现与对照组相比, 突出的间盘表面浸润的 PBM 明显增多。他认为这是由于突出的间盘内新生血管的长入, 使外周血单核细胞 (PBM) 大量浸润。Virri 等^[15]发现炎症细胞多浸润在突出椎间盘的周围, 分析认为新生血管的长入可以导致较多的炎症细胞在局部聚集。Haro 等^[16]认为, 突出的间盘导致纤维环的破裂、硬膜外血管的损伤, 可刺激成纤维细胞及内皮细胞产生细胞因子, 如单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1); 而 MCP-1 又可以引起大量的单核细胞浸润, 结果促使其它细胞因子强烈表达, 如巨噬细胞炎症蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α) 等, 这些炎症因子又可以通过旁分泌或自分泌方式动员或激活更多的炎症细胞。

有报告指出^[7,17-18]浸润的炎症细胞及退变的颈椎间盘细胞表达大量炎症因子, 如一氧化氮 (NO)、前列腺素 E2 (PGE2)、TNF- α 、白介素-1 (IL-1)、IL-6、IL-8 等, 参与颈椎退变及神经损害。

2.3 炎症过程的持续

Doita 等^[19]证实, 炎症细胞 (如单核细胞等) 在突出的椎

间盘周围浸润后可使炎症介质进一步表达,导致更多的新生血管长入及炎症过程持续。

3 突出颈椎间盘周围炎症反应的组织学特征

Haro 等^[16]发现,突出的腰椎间盘周围有肉芽组织,其中有大量的单核细胞(卵圆核、胞浆丰富)浸润及小血管增生,而且暴露组(纤维环破裂、间盘脱出,间盘组织暴露在硬膜外腔内)比非暴露组的炎症细胞浸润明显增多。他还发现浸润炎症细胞多为巨噬细胞,部分为 T-淋巴细胞和成纤维细胞。Takahashi 等^[20]报告,急性和慢性腰椎间盘突出组织周围均存在炎症细胞浸润,免疫组化检查发现主要为巨噬细胞。Saal 等^[1]的免疫组化研究发现,在突出至硬膜外腔的间盘表面,有大量的淋巴细胞及巨噬细胞浸润。Mochida 等^[9]报告 1 例 35 岁女性患者,其四肢麻木 7 个月,后接受颈椎间盘切除手术,术中见脊髓前方为肉芽组织及增厚的后纵韧带,免疫组化检查显示肉芽组织内存在软骨组织,并有巨噬细胞浸润。Kanemoto 等^[21]报告颈椎病患者突出间盘组织内有较多的新生血管长入及成纤维细胞浸润,并有纤维软骨细胞团;突出比膨出的改变更为明显。

4 突出颈椎间盘周围组织内的炎症介质

所谓炎症介质就是在炎症过程中由炎症细胞释放或由体液中产生的、参与或引起炎症反应的化学物质。包括组织胺和 5-羟色胺、缓激肽、补体、前列腺素、白三烯、自由基、一氧化氮(NO)、细胞因子(白介素、干扰素、TNF、集落刺激因子、生长因子等)、单核细胞的溶酶体成分等。

4.1 NO 及 PGE2。

Kang 等^[17]将 18 个突出的颈椎间盘组织培养,进行 NO、PGE2 以及系列细胞因子含量的测定,发现突出的颈椎间盘组织中 NO、PGE2 显著增高。NO 在免疫调节、炎症和关节炎的发病中发挥作用。其为强力的血管扩张剂,可引起血管漏出;同时还可抑制前列腺素、白介素的合成,有抗炎作用^[22]。NO 已被证实参与关节炎的病生理过程,在颈椎间盘退变的生化过程中同样发挥重要作用^[17]。前列腺素是花生四烯酸的主要代谢产物,是炎症反应的重要介质,一般认为前列腺素 E2(PGE2)的作用最强。其为强烈的血管扩张剂;并可以增强其它趋化因子的作用,使白细胞向炎症灶集中;前列腺素还可导致疼痛和发热^[22]。

4.2 细胞因子 IL-1 α 、IL-6、TNF- α 及 MMPs

细胞因子是由细胞分泌的具有生物活性的小分子蛋白物质的统称,包括生长因子、白介素(Interleukins, IL)、干扰素及肿瘤坏死因子(TNF)四类^[23]。多项研究发现^[7, 8, 18], 颈椎病患者突出间盘组织内的 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 及 TNF- α 含量明显升高。Kang 等^[17]还发现在突出的颈椎间盘组织中基质金属蛋白酶(MMPs)含量显著增高。退变的椎间盘可诱导产生 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 及 TNF- α 等细胞因子,这些细胞因子又进一步加剧了椎间盘的退变。炎症细胞因子,尤其是 IL-1,可以显著提高间盘中

的 MMPs 活性,加剧间盘基质的降解;而且 IL-1 α 、IL-6 及 TNF- α 还可以通过干扰间盘基质中蛋白多糖的合成,加速椎间盘的退变^[13, 18]。另外,IL-1 还可促进磷脂酶 A2(PLA2)的激活,PLA2 可以促进前列腺素、白三烯、血栓素等炎症介质的分泌,PLA2 还可以直接降解细胞膜的磷脂造成细胞损伤^[1]。Kang 等^[24]还发现,IL-1 β 可显著促进体外培养的间盘分泌 NO、IL-6、PGE2、MMPs 等炎症介质。TNF 通过刺激血管内皮细胞表达粘附分子,使之易粘附于白细胞,刺激单核-巨噬细胞和其它细胞分泌趋化因子,引起白细胞在炎症部位聚集^[7];TNF- α 是神经损伤的起始因素,而且它和 IL-1 β 在颈椎退变过程中可促进骨的吸收,从而进一步加重颈椎的退变^[18]。

MMPs 为锌依赖的蛋白酶家族,可以分解细胞外基质的多种成分^[14]。MMP-1(间质胶原酶)与 MMP-3(蛋白多糖酶)被证实与软骨基质分解有关,在间盘基质的退变中也发挥同样作用^[14, 17]。

5 炎症反应与影像学改变的关系

Mochida 等^[9]应用 MRI 检查,发现 38 例神经根型颈椎病患者经保守治疗后,15 例(40%)患者的突出物体积减小,并发现急性病程的患者突出的间盘组织易于吸收;MRI 水平位显示靠近侧方的突出、矢状位显示脱出至硬膜外腔的间盘组织易于吸收。他认为突出物可能包括突出髓核、血肿及邻近组织的炎症反应等,而其吸收过程可能是髓核脱水、血肿及炎症的吸收(新生血管的长入、吞噬作用等)。Matsumoto 等^[25]发现,突出间盘基底较宽的“弥漫型”突出易于发生吸收。推测有上述影像学表现的间盘组织周围可能存在炎症反应。王少波等^[11]发现,颈椎病患者 MRI 影像上突出的颈椎间盘周围存在 T1 加权像低信号、T2 像高信号组织,推测其可能为炎症组织。上述推测均有待进一步研究证实。

6 炎症反应与脊髓、神经根损害的关系

彭宝淦等^[13]对脊髓型颈椎病患者手术标本进行组织学检查,发现 51.4% 的患者颈椎间盘周围有炎症细胞浸润;有炎细胞浸润的患者,其脊髓、神经根损害程度较无炎症细胞浸润的患者重。炎症反应作用于脊髓、神经根包括炎症组织的直接压迫与炎症介质损伤神经组织两种机制。Kang 等^[17]认为,突出的颈椎间盘可产生 NO、IL-6 及 PGE2 等炎症介质,参与了神经根损害病生理过程,导致神经根损害的产生。Takahashi 等^[20]认为,突出的间盘组织周围的炎症介质含量明显高于未突出间盘;炎症组织内的介质与神经根接触,以及炎症组织对神经组织的压迫可以造成神经损害。

7 炎症反应的特异性治疗

针对椎间盘突出周围炎症反应的特异性治疗尚处在探索阶段。Infliximab 为 TNF- α 的单克隆抗体,其结合在

TNF- α 表面后可以阻止 TNF- α 与受体结合, 防止神经传导速度降低, 抑制毛细血管内血栓形成及神经组织水肿^[23, 26, 27]。Murata 等^[28]将 Infliximab 注入小鼠腹腔内, 发现其可以抑制腰椎间盘突出髓核产生的神经根损害, 小鼠背神经节内的 TNF- α 含量明显减少。上述研究针对腰椎间盘突出周围的炎症反应, 能否应用于颈椎, 有待进一步研究。

8 参考文献

- Sall JS. The role of inflammation in lumbar pain[J]. Spine, 1995, 20(18):1821-1827.
- Larocca H. New horizons in research on disc disease[J]. Orthop Clin North Am, 1971, 2(2):521-525.
- Marshall LL, Trethewie ER, Curtain CC. Chemical radiculitis: a clinical, psychological and immunological study[J]. Clin Orthop, 1987, 129:61-67.
- Mc Carron RF, Wimpee MW, Hudkins PG, et al. The inflammatory effect of nucleus pulposus: a possible element in the pathogenesis of low back pain[J]. Spine, 1987, 12(7):760-764.
- Olmarker K, Kyderik B, Nordborg C. Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots[J]. Spine, 1993, 18(14):1425-1432.
- Olmarker K, Brisby H, Yabuki S, et al. The effects of normal, frozen, and hyaluronidase-digested nucleus pulposus on nerve root structure and function[J]. Spine, 1997, 22(4):471-476.
- Murata Y, Onda A, Rydevik B, et al. Distribution and appearance of tumor necrosis factor- α in the dorsal root ganglion exposed to experimental disc herniation in rats[J]. Spine, 2004, 29(20):2235-2241.
- Olmarker K, Storkson R, Berge O. Pathogenesis of sciatic pain: a study of spontaneous behavior in rats exposed to experimental disc herniation[J]. Spine, 2002, 27(11):1312-1317.
- Mochida K, Komori H, Okawa A, et al. Regression of cervical disc herniation observed on magnetic resonance images [J]. Spine, 1998, 23(9):990-995.
- Bush K, Chaudhuri R, Hillier S, et al. The pathomorphologic changes that accompany the resolution of cervical radiculopathy[J]. Spine, 1997, 22(2):183-187.
- 王少波, 蔡钦林, 党耕町, 等. 脊髓型颈椎病术后颈椎间盘突出自行消失的原因探讨[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 1998, 8(4):252-254.
- Yamashida K, Hiroshima K, Kurata A. Gadolinium-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging of a sequestered lumbar intervertebral disc and its correlation with pathological findings[J]. Spine, 1994, 19(4):479-482.
- 彭宝淦, 侯树勋, 吴仕良. 颈椎病突出椎间盘组织炎症反应特性的研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2002, 12(1):38-40.
- Doita M, Kanatani T, Ozaki T, et al. Influence of macrophage infiltration of herniated disc tissue on the production of matrix metalloproteinases leading to disc resorption [J]. Spine, 2001, 26(15):1522-1527.
- Virri J, Gronblad M, Savikko J, et al. Prevalence, morphology, and topography of blood vessels in herniated disc tissue: a comparative immunocytochemical study [J]. Spine, 1996, 21(18):1856-1863.
- Haro H, Shinomiya K, Komori H, et al. Upregulated expression of chemokines in herniated nucleus pulposus resorption [J]. Spine, 1996, 21(16):1647-1652.
- Kang JD, Georgescu HI, McIntyre LA, et al. Herniated cervical intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinase, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2 [J]. Spine, 1995, 20(21):2373-2378.
- 项耀钧, 沈洪兴, 沈茜, 等. 脊髓型颈椎病退变椎间盘局部炎症细胞因子的变化 [J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(7):788-790.
- Doita M, Kanatani T, Mizuno K. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine [J]. Spine, 1996, 21(2):235-241.
- Takahashi H, Suguro T, Okazima Y, et al. Inflammatory cytokines in the herniated disc of the lumbar spine [J]. Spine, 1996, 21(2):218-224.
- Kanemoto M, Hukuda S, Komiya Y, et al. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases-3 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in human intervertebral discs [J]. Spine, 1996, 21(1):1-8.
- Murrel GA, Dolan MM, Jang D, et al. Nitric oxide: an important articular free radical [J]. J Bone Joint Surg (Am), 1996, 78(2):265-274.
- Olmarker K, Rydevik B. Selective inhibition of tumor necrosis factor- α prevents nucleus pulposus-induced thrombus formation, intraneural edema, and reduction of nerve conduction velocity: possible implications for future pharmacologic treatment strategies if sciatica [J]. Spine, 2001, 26(7):863-869.
- Kang JD, Racie MS, McIntyre LA, et al. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation [J]. Spine, 1997, 22(10):1065-1073.
- Matsumoto M, Chiba K, Ishikawa M, et al. Relationship between outcomes of conservative treatment and magnetic resonance imaging findings in patients with mild cervical myelopathy caused by soft disc herniations [J]. Spine, 2001, 26(15):1592-1598.
- Doggrell SA. TACE inhibition: a new approach to treating inflammation [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2002, 11(7):1003-1006.
- Kulmatycki KM, Abouchehade K, Sattari S, et al. Drug-disease interactions: reduced β -adrenergic and potassium channel antagonist activities of sotalol in the presence of acute and chronic inflammatory conditions in the rat [J]. Br J Pharmacol, 2001, 133(2):286-294.
- Murata Y, Onda A, Rydevik B, et al. Selective inhibition of tumor necrosis factor- α prevents nucleus pulposus-induced histologic changes in the dorsal root ganglion [J]. Spine, 2004, 29(22):2477-2484.

(收稿日期: 2004-11-29 修回日期: 2005-04-25)

(本文编辑 彭向峰)