

综述

力学载荷与椎间盘退变关系的研究进展

A review on progress in mechanical loading and intervertebral disc degeneration

陈 杰, 李浩鹏

(西安交通大学第二附属医院骨二科 710004 陕西省西安市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.09.16

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2014)-09-0856-04

力学载荷是维持椎间盘细胞及基质的生物代谢的重要因素。椎间盘是人体内最大的无血管组织,椎间盘与周围组织的营养物质以及代谢产物的交换主要通过弥散与对流,组织间隙压力平衡的变化与渗透压的改变,为生长因子、细胞因子及酶类的运转提供泵效应^[1]。椎间盘内压力变化与机体昼夜的活动有关,直立位与负重状态下对椎间盘产生较高压力载荷,而卧位时椎间盘承受的压力较小^[2]。椎间盘在高压载荷状态下产生形变,内部静水压升高,水分被缓慢挤出。水分丢失增加了椎间盘基质中蛋白多糖浓度和电荷密度,引起渗透压的升高和 pH 值降低^[3]。在卧位低压状态下,水分回流入椎间盘。椎间盘中约 20%~25% 的水分参与压力变化引起的水分排出和重吸收过程^[4]。生理状态昼夜周期性的压力变化促进可溶性分子进入椎间盘,并通过椎间盘周围的循环直接或间接给予椎间盘细胞以生理刺激,急性的机械损伤或蓄积性的超载荷可导致椎间盘的退变^[5]。近年来关于动态力学载荷尤其是轴向压力、扭力引起椎间盘髓核细胞退变的相关研究较多。笔者对近年来力学载荷与椎间盘退变关系研究进展综述如下。

1 压力载荷与椎间盘退变的关系

1.1 压力载荷对椎间盘内 ATP 合成的影响

压力载荷作用于椎间盘基质,首先导致细胞及胞核变形,细胞体积改变,细胞膜伸展,细胞骨架形变,并改变极性;其次,椎间盘细胞周围物理环境的改变,包括液体含量、蛋白多糖的浓度、电荷的密度、渗透压和 pH 值等条件改变,导致了营养物质浓度变化,生物活性因子及代谢产物的改变^[6]。而压力载荷的强度、频率及持续时间是影响椎间盘退变的重要参数^[6]。Wang 等^[7]给予猪椎间盘不同强度的压力载荷后检测椎间盘内 ATP 含量及 pH 值,发现椎间盘在动态压力载荷下, pH 值下降,乳酸和 ATP 含量在纤维环和髓核中显著增加,提示压力可以通过糖酵解促进 ATP 的合成和乳酸生成而降低 pH 值。由于 ATP 不仅可以

作为细胞内的能量供应,也参与细胞外嘌呤信号调节,因此,压力载荷介导的 ATP 代谢可能是一个新的生物力学通路,可调节椎间盘的代谢过程^[8]。

1.2 压力载荷对椎间盘内 mRNA 转录的影响

力学载荷影响了椎间盘的变形程度,因此也可能影响椎间盘的液体交换,最终影响椎间盘细胞 mRNA 的转录^[9]。Maclean 等^[10]在鼠尾椎间盘给予不同频率及强度的压力载荷,发现在测试的数种频率(0.01、0.2 和 1 Hz)中,0.2 Hz 可以最好地维持椎间盘的生理代谢。为了维持 mRNA 的正常转录,最好将载荷强度设定在 0.2 MPa,频率 0.2 Hz,低于或超过此强度或频率的载荷则可能会导致椎间盘细胞的重塑、修复或是退变^[8,11]。在相同的鼠尾模型中,给予较低的频率(0.5 Hz),可以最好地维持椎间盘中蛋白多糖的含量^[12]。在另外几项研究中发现,给予鼠尾模型低于生理状态频率的载荷(0.01 Hz)或高于生理状态频率的载荷(10 Hz),均能够增加细胞的凋亡^[13-15]。各种离体实验均证实,动态压力载荷在生理条件的强度、频率和持续时间下,可以刺激椎间盘细胞内 mRNA 的转录水平,但较高强度、频率及持续时间的动态压力载荷可以导致椎间盘的损害以及细胞凋亡^[4,11,16,17]。

1.3 压力载荷对椎间盘内代谢相关基因表达的影响

力学载荷可以影响到椎间盘的各种生物学反应及代谢相关基因的表达^[12]。Wuertz 等^[18]采用鼠尾模型,比较不同持续时间载荷对椎间盘内代谢相关基因表达的影响,发现在作用 4 h 组纤维环中分解代谢基因表达上调比其他时间组更为显著,2 h 和 4 h 载荷组合成代谢基因和分解代谢基因表达均上调,0.5 h 载荷组和 2 h 载荷组髓核中合成代谢基因上调幅度最大,2 h 载荷组分解代谢基因表达上调幅度最为显著。Illien-Junger 等^[19]研究不同年龄牛尾椎椎间盘对动态载荷的反应,纤维环中 GAG/DNA、COL1A1 和 ACAN 基因表达:小牛<成年牛, MMP-3 表达:小牛>成年牛;髓核中:GAG/DNA 在成年牛中表达更低, COL1A1 和 COL2A1 基因在小牛中表达更低。Korecki 等^[20]研究了年龄在 1.5~2 岁的牛尾椎椎间盘在反复静态载荷与动态压力载荷下的基因表达变化,在动态载荷组纤维环中 I 型胶原蛋白基因的表达显著降低,而在髓核中 I 型胶原蛋白和基

第一作者简介:男(1982-),博士研究生,研究方向:椎间盘退变的生物力学机制

电话:(029)85412300 E-mail:chenjie832117@gmail.com

通讯作者:李浩鹏 E-mail:llhp-3993@163.com

质金属蛋白酶-3 基因的表达显著升高。关于间歇性静水压作用于椎间盘与作用时间的关系尚未见研究报道。但是对人椎间盘细胞施加单次 30min 的静水压,持续 4 周,表现合成代谢基因表达的上调^[20]。兔椎间盘在动态载荷作用下,椎间盘明显高表达合成代谢基因,相比于静态载荷组表达显著升高^[17]。通过体外培养去除终板的牛椎间盘来对比不同强度压力载荷的影响,发现载荷强度为 0.2~1MPa,每天 1h,持续 5d,可以增加椎间盘细胞的代谢率,增加合成代谢;而当压力强度达到 2.5MPa,则可诱导椎间盘细胞分解代谢基因表达的增加^[21]。Korecki 等^[19]在牛椎间盘器官培养模型中发现,昼夜压力变化比静态压力可以更好地维持糖氨多糖含量。但在人椎间盘细胞实验中动态压力载荷对于维持糖氨多糖含量的作用很小(椎间盘内压力强度 0.2~1MPa),椎间盘去除终板后可能会影响椎间盘细胞的活性及生物合成代谢^[22]。当施压于大鼠尾部模型的动态载荷超过 1.3MPa 时,椎间盘细胞出现较多的凋亡^[13]。而 0.9MPa 或 1.0MPa 的动态压力则可以促进椎间盘细胞合成代谢反应^[23]。同时,有学者提出无论是静态载荷还是动态压力载荷,都存在载荷的阈值,超过此阈值可造成椎间盘的损害,在其研究中,通过静态压力和动态压力组对比发现,椎间盘内压力载荷超过 1MPa 均出现了合成代谢基因表达的下调,分解代谢基因表达的上调^[6]。总体来说,在椎间盘体外培养模型中,动态载荷比静态载荷能更多地促进生物合成基因的表达^[13]。

2 扭力载荷与椎间盘退变的关系

2.1 扭力载荷与纤维环的退变

扭力载荷对于椎间盘退变影响的相关研究相对于压力载荷研究较少。Barbir 等^[24]将旋转扭力装置施加于大鼠尾椎间盘,发现扭力载荷可促进纤维环上调弹性蛋白基因的表达,在扭转角度达到 $\pm 30^\circ$ 时,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-1 β (IL-1 β)表达明显上调,而髓核中并没有显著的基因表达变化。Showalter 等^[25]对不同动物模型腰椎施加扭力载荷后检测椎间盘中胶原蛋白的含量,在不同强度的扭力载荷作用下猪和羊的椎间盘与人类差别最显著,通过对不同物种椎间盘比较发现纤维环中纤维排列的角度与扭力载荷关系最明显。Chan 等^[26]对体外培养的牛椎间盘施加扭力载荷,检测椎间盘细胞的活性、代谢水平、基因表达和糖胺聚糖的含量,发现旋转 2° 时内层纤维环中细胞活性比对照组显著增高,当扭力载荷继续增加时髓核细胞的生物合成代谢显著下降。当扭力负荷旋转角度超过 5° 时纤维环中细胞凋亡显著增加^[27]。

2.2 扭力载荷与髓核细胞凋亡

扭力载荷作用于椎间盘可能导致髓核细胞凋亡^[26]。Walter 等^[27]研究鼠尾模型在不同强度及频率扭力载荷作用下基因表达的差异,分为扭转角度 2° 、 5° 及 30° 组,频率分为 1Hz、0.1Hz、0.01Hz 组,发现除扭转 2° 、频率 0.1Hz 组外,其他各组髓核中蛋白聚糖含量增加,纤维环中细胞在

低频率低强度载荷下调亡增加,在扭转角度 30° 组中 COL2A1 表达增加,髓核细胞凋亡增加,同时证实髓核细胞对于力学载荷的频率反应不敏感。有学者发现扭力载荷刺激频率与椎间盘退变也相关,频率大于 5Hz 的扭力载荷可影响胶原的合成^[28]。Bisschop 等^[29]将旋转扭力施加于人类尸体椎间盘,发现切除终板后的椎间盘承受载荷更高,且更易出现椎间盘突出。Dolan 等^[30]研究发现终板骨折可影响邻近椎体力学载荷的分布,诱发髓核退变,但这种作用对下腰椎、青少年影响较小,可能与髓核组织量较多有关。以上研究结果均提示,在一定角度范围内施加生理量的扭力载荷对于椎间盘体外培养是有益的,可以促进营养物质的交换,代谢产物的排出,但是当扭力载荷超出生理范围,扭转角度超过 5° 时,可导致椎间盘髓核细胞凋亡的增加,纤维环中纤维排列角度的改变,最终引起椎间盘不可逆的退变^[10,14,26,31]。Wuertz 等^[18]研究证实,当椎间盘长时间暴露于扭力载荷,每天 8h,持续 2 周、频率为 1Hz 动态扭力可导致椎间盘髓核细胞合成代谢基因表达上调;而每天 1.5h 的扭力载荷椎间盘合成代谢增加明显减少。但将扭力载荷时间延长至 8 周可导致累积性的椎间盘退变^[32]。因此,施加于椎间盘的载荷在生理范围可促进椎间盘的修复并推迟椎间盘的退变^[33]。

总之,在不同动物模型中生理载荷的强度存在差异,但载荷的频率及持续时间在各物种间差异不大。如在大鼠鼠尾模型中生理范围载荷强度在 0.2~0.5MPa^[10]。狗椎间盘生理范围的载荷强度为 0.35~1.0MPa^[34]。而猪及牛尾椎椎间盘生理范围载荷强度为 0.5~1.0MPa^[35,36]。在不同动物模型中,生理范围内载荷频率的大致范围在 0.1~1.4Hz,持续时间为每天 8h^[10,12]。而对于静水压,适宜的频率为 0.1~5Hz,每日持续时间 30min~4h^[10,31,37]。因不同实验动物体型差异较大,扭力载荷无法用同一扭矩标准进行比较,故以相邻椎体间扭转角度作为度量标准。椎体扭转角度在 $0\sim 2^\circ$ 时不引起椎间盘内细胞及基质的退变,当旋转角度超过 5° 时可明显导致椎间盘内细胞凋亡和基质代谢的变化^[24,25,29]。生理范围内的载荷作用下椎间盘细胞 mRNA 的正常结构可以得到维持,并保持正常的代谢过程,不会对椎间盘产生损伤或导致退变。但在不同的体外培养体系或不同的动物模型间压力的持续时间可能会有不同。动态载荷的大小、频率和持续时间共同影响了椎间盘细胞的命运。虽然相关研究提出了对椎间盘细胞有益的力学载荷范围,但椎间盘所承受的力学环境远较压力和扭力复杂,其他的物理因素也可影响到椎间盘的生物学行为。近年来,有学者提出力学负荷在腰椎间盘退变中所起作用有限^[8]。此外,虽然椎间盘对于载荷反应的相关研究已较多,但椎间盘细胞出现此种反应的具体原因仍机制不明。

3 参考文献

1. Isu T, Minoshima S, Takeda M, et al. New surgical technique of anterior decompression for cervical disc disease: vertebral

- column autograft with the intervertebral disc after anterior cervical decompression[J]. *No Shinkei Geka*, 1996, 24 (9): 823–827.
2. Sharma A, Lancaster S, Bagade S, et al. Early pattern of degenerative changes in individual components of intervertebral discs in stressed and nonstressed segments of lumbar spine: an in vivo magnetic resonance imaging study[J]. *Spine*, 2014, 39(13): 1084–1090.
 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): S333–S343.
 4. Jiang L, Yuan F, Yin X, et al. Responses and adaptations of intervertebral disc cells to microenvironmental stress: a possible central role of autophagy in the adaptive mechanism [J]. *Connect Tissue Res*, 2014: 1–11.
 5. Salvatierra JC, Yuan TY, Fernando H, et al. Difference in energy metabolism of annulus fibrosus and nucleus pulposus cells of the intervertebral disc[J]. *Cell Mol Bioeng*, 2011, 4 (2): 302–310.
 6. Maclean JJ, Lee CR, Grad S, et al. Effects of immobilization and dynamic compression on intervertebral disc cell gene expression in vivo[J]. *Spine*, 2003, 28(10): 973–981.
 7. Wang C, Gonzales S, Levene H, et al. Energy metabolism of intervertebral disc under mechanical loading[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(11): 1733–1738.
 8. Stefanakis M, Luo J, Pollintine P, et al. Mechanical influences in progressive intervertebral disc degeneration[J]. *Spine*, 2014, 39(17): 1365–1372.
 9. Krock E, Rosenzweig DH, Chabot-Dore AJ, et al. Painful, degenerating intervertebral discs up-regulate neurite sprouting and CGRP through nociceptive factors [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(6): 1213–1225.
 10. Maclean JJ, Lee CR, Alini M, et al. Anabolic and catabolic mRNA levels of the intervertebral disc vary with the magnitude and frequency of in vivo dynamic compression [J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(6): 1193–1200.
 11. Illien-Junger S, Gantenbein-Ritter B, Grad S, et al. The combined effects of limited nutrition and high-frequency loading on intervertebral discs with endplates [J]. *Spine*, 2010, 35(19): 1744–1752.
 12. Paul CP, Schoorl T, Zuiderbaan HA, et al. Dynamic and static overloading induce early degenerative processes in caprine lumbar intervertebral discs[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62411.
 13. Yurube T, Nishida K, Suzuki T, et al. Matrix metalloproteinase(MMP)-3 gene up-regulation in a rat tail compression loading-induced disc degeneration model [J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(8): 1026–1032.
 14. Court C, Chin JR, Liebenberg E, et al. Biological and mechanical consequences of transient intervertebral disc bending[J]. *Eur Spine J*, 2007, 16(11): 1899–1906.
 15. Walter BA, Illien-Junger S, Nasser PR, et al. Development and validation of a bioreactor system for dynamic loading and mechanical characterization of whole human intervertebral discs in organ culture [J]. *J Biomech*, 2014, 47 (9): 2095–2101.
 16. Cortes DH, Han WM, Smith LJ, et al. Mechanical properties of the extra-fibrillar matrix of human annulus fibrosus are location and age dependent[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(11): 1725–1732.
 17. Guehring T, Unglaub F, Lorenz H, et al. Intradiscal pressure measurements in normal discs, compressed discs and compressed discs treated with axial posterior disc distraction: an experimental study on the rabbit lumbar spine model[J]. *Eur Spine J*, 2006, 15(5): 597–604.
 18. Wuertz K, Godburn K, Maclean JJ, et al. In vivo remodeling of intervertebral discs in response to short- and long-term dynamic compression [J]. *J Orthop Res*, 2009, 27 (9): 1235–1242.
 19. Korecki CL, Maclean JJ, Iatridis JC. Dynamic compression effects on intervertebral disc mechanics and biology [J]. *Spine*, 2008, 33(13): 1403–1409.
 20. Neidlinger-Wilke C, Mietsch A, Rinkler C, et al. Interactions of environmental conditions and mechanical loads have influence on matrix turnover by nucleus pulposus cells[J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(1): 112–121.
 21. Zhang YH, Zhao CQ, Jiang LS, et al. Cyclic stretch-induced apoptosis in rat annulus fibrosus cells is mediated in part by endoplasmic reticulum stress through nitric oxide production[J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(8): 1233–1243.
 22. Veres SP, Robertson PA, Broom ND, et al. The influence of torsion on disc herniation when combined with flexion [J]. *Eur Spine J*, 2010, 19(9): 1468–1478.
 23. Hirata H, Yurube T, Kakutani K, et al. A rat tail temporary static compression model reproduces different stages of intervertebral disc degeneration with decreased notochordal cell phenotype[J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(3): 455–463.
 24. Barbir A, Godburn KE, Michalek AJ, et al. Effects of torsion on intervertebral disc gene expression and biomechanics, using a rat tail model[J]. *Spine*, 2011, 36(8): 607–614.
 25. Showalter BL, Beckstein JC, Martin JT, et al. Comparison of Aanimal discs used in disc research to human lumbar disc [J]. *Spine*, 2012, 37(15): E900–E907.
 26. Chan SC, Ferguson SJ, Wuertz K, et al. Biological response of the intervertebral disc to repetitive short-term cyclic torsion[J]. *Spine*, 2011, 36(24): 2021–2030.
 27. Walter BA, Korecki CL, Purmessur D, et al. Complex loading affects intervertebral disc mechanics and biology[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(8): 1011–1018.
 28. Mietsch A, Neidlinger-Wilke C, Schrezenmeier H, et al. Evaluation of platelet-rich plasma and hydrostatic pressure

自制标记器在中段胸椎管内肿瘤定位中的应用

Application of selfmade marker in mid-thoracic intraspinal tumor localization

卢照应, 邱永荣, 卢海川, 杨 杰

(福建医科大学附属龙岩第一医院脊柱外科 364000 福建省龙岩市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.09.17

中图分类号: R739.42 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2014)-09-0859-03

椎管内肿瘤绝大部分为软组织性肿物, 在 X 线上无法直接显影, 术前借助 X 线透视进行肿瘤体表定位有时会遇到困难或出现失误, 尤其在中段胸椎。笔者自行设计了一种简易标记器, 于术前 MRI 检查时进行肿瘤体表定位, 报告如下。

自制标记器的设计与制作 自制标记器基底面为矩形透明塑料板, 标记物为 3 条充填鱼肝油圆形塑料管, 内径 2mm, 呈“N”形固定在基底板凹槽内(图 1), 两侧斜形管(a 及 c 管)长度为 14.4cm, 中间管(b 管)线长度为 12cm, 斜管与中间管最宽距离(即底边)为 6cm。标记器共有 3 个刻度线, 左右两侧刻度为相应水平面 ab 及 bc 间距, 中间刻度为相应平面 ab 间距/bc 间距比值。板中间空白区有 4 个对称分布的小孔, 为皮肤锚定孔。板上下两端有胶布粘

贴区域。

临床应用 选取 2010 年 2 月~2013 年 11 月我院收治的中段胸椎管(T4~T10)内肿瘤手术患者 37 例, 男 21 例, 女 18 例, 年龄 19~71 岁, 平均 43.2 岁。神经鞘膜瘤 17 例, 神经纤维瘤 10 例, 脊膜瘤 3 例, 硬膜外皮样囊肿 1 例, 星形细胞瘤 2 例, 室管膜瘤 3 例, 转移瘤 1 例。肿瘤长度为 $3.71 \pm 2.38\text{cm}$ (0.7~6.2cm)。

按病情估测病灶平面, 标记器平放在背部皮肤上, 中心对准估测病灶平面, 中间管与棘突连线重叠, 用胶布固定上下端(图 2)。在 MRI 检查台上, 患者取仰卧位, 双手上举, 适度屈髋。行 MRI 常规检查, 调取椎管内肿瘤相应轴位 T2 加权图像, 每张图像同时显示 a、b、c 三点标记物高信号影, 按三点中心测量 ab 间距、bc 间距、ab/bc 间距比值(图 3)。按肿瘤中心层面轴位图像测量结果在标记器两旁相应刻度处作标记点, 取除标记器, 连接相应标记点即可划出肿瘤中心体表标记线。

第一作者简介: 男(1981-), 主治医师, 硕士, 研究方向: 脊柱外科
电话: (0597)2205989 E-mail: mecolu@126.com
通讯作者: 邱永荣 E-mail: mecolu@126.com

- regarding cell differentiation in nucleus pulposus tissue engineering [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2013, 7 (3): 244-252.
29. Bisschop A, van Dieen JH, Kingma I, et al. Torsion biomechanics of the spine following lumbar laminectomy: a human cadaver study[J]. Eur Spine J, 2013, 22(8): 1785-1793
30. Dolan P, Luo J, Pollintine P, et al. Intervertebral disc de-compression following endplate damage: implications for disc degeneration depend on spinal level and age[J]. Spine, 2013, 38(17): 1473-1481.
31. Gantenbein B, Grunhagen T, Lee CR, et al. An in vitro organ culturing system for intervertebral disc explants with vertebral endplates: a feasibility study with ovine caudal discs[J]. Spine, 2006, 31(23): 2665-2673.
32. Growney KE, Bledsoe JG, Sell SA. Developing a mechanical and chemical model of degeneration in young bovine lumbar intervertebral discs and reversing loss in mechanical function [J]. J Spinal Disord Tech, 2014, 47(9): 2095-2101.
33. Sharma A, Lancaster S, Bagade S, et al. Early pattern of degenerative changes in individual components of intervertebral discs in stressed and non-stressed segments of lumbar spine: an in-vivo Mr imaging study[J]. Spine, 2014, 39(13): 1084-1090.
34. Hutton WC, Elmer WA, Bryce LM, et al. Do the intervertebral disc cells respond to different levels of hydrostatic pressure?[J]. Clin Biomech(Bristol, Avon), 2001, 16(9): 728-734.
35. Korecki CL, Kuo CK, Tuan RS, et al. Intervertebral disc cell response to dynamic compression is age and frequency dependent[J]. J Orthop Res, 2009, 27(6): 800-806.
36. Kasra M, Merryman WD, Loveless KN, et al. Frequency response of pig intervertebral disc cells subjected to dynamic hydrostatic pressure [J]. J Orthop Res, 2006, 24 (10): 1967-1973.
37. Korecki CL, Maclean JJ, Iatridis JC. Characterization of an in vitro intervertebral disc organ culture system[J]. Eur Spine J, 2007, 16(7): 1029-1037.
- (收稿日期: 2014-04-17 修回日期: 2014-08-12)
(本文编辑 李伟霞)