

# 炎症因子在椎间盘退变中的作用

刁志君, 姜宏, 刘锦涛, 李晓春

(江苏省苏州市中医医院, 江苏 苏州 215009)

**摘要** 炎症反应导致椎间盘退变, 是目前关于椎间盘退变发生机制的主流观点之一。白细胞介素 1、白细胞介素 17、肿瘤坏死因子- $\alpha$  及其他炎症因子是导致椎间盘组织发生炎症反应的主要因素, 在椎间盘退变的进程中发挥了重要的作用。本文对近年来关于这些炎症因子在椎间盘退变中的作用的研究进展进行了综述。

**关键词** 椎间盘退行性变; 白细胞介素 1; 白细胞介素 17; 肿瘤坏死因子  $\alpha$ ; 综述

椎间盘退变是脊柱退行性疾病发生的条件和基础, 其发生机制目前尚不明确。炎症反应致椎间盘退变是目前学者们关于椎间盘退变发生机制的主流观点之一。炎症因子参与并促进了椎间盘退变的进程<sup>[1]</sup>。Phillips 等<sup>[2]</sup>的研究显示, 相对于正常椎间盘组织, 退变椎间盘组织中炎症因子的表达水平明显升高, 且炎症因子的表达水平与椎间盘的退变程度呈正相关。白细胞介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、一氧化氮、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 等炎症因子都可以在退变的椎间盘组织中检测到<sup>[3-4]</sup>, 这些炎症因子是导致椎间盘组织发生炎症反应的主要因素, 在椎间盘退变的进程中发挥了重要的作用<sup>[5]</sup>。本文对近年来关于 IL-1、IL-17、TNF- $\alpha$  及其他炎症因子在椎间盘退变中的作用的研究进展作一综述。

## 1 IL-1

目前发现 IL-1 共包含 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 受体拮抗剂 (IL-1 receptor antagonist, IL-1Ra)、I 型 IL-1 受体、IL-1 $\beta$ 、IL-1 $\beta$  转换酶 5 种类型细胞因子。这 5 种细胞因子可同时在人椎间盘组织中检测到, I 型 IL-1 受体、IL-1Ra、IL-1 $\beta$  转换酶可相互作用平衡 IL-1 的合成和分解, 但当椎间盘组织开始退变时, 这种平衡即被打破, IL-1 的表达也随之增加<sup>[6]</sup>。

在人退变的椎间盘中, IL-1 的免疫染色阳性率与椎间盘组织的退变程度呈正相关<sup>[7]</sup>。IL-1 参与炎症反应对组织的损伤, 且这种作用在免疫反应与炎症

反应的初期阶段尤为明显<sup>[8]</sup>。McCann 等<sup>[9]</sup>首次检测到完整的椎间盘细胞产生的明胶、II 型胶原降解酶和酪蛋白, 并证实 IL-1 可诱导这些酶在正常椎间盘内表达, 而当 IL-1Ra 被靶向输送到退变椎间盘病变组织中, 可有效减弱这些酶的活性。用 IL-1 分别刺激正常和退变椎间盘组织时, 可产生 IL-1 及其抗体、IL-1 $\beta$  变构酶和 IL-1 的活性受体, 且椎间盘的退变程度越高, 这些蛋白的活性也越强。此外, 退变椎间盘组织产生的 IL-1 可诱导基质金属蛋白酶 (mitochondrial membrane potential, MMPs) 基因高表达, 同时抑制明胶、I 型胶原、II 型胶原等基因的表达, 从而破坏椎间盘细胞外基质分解和代谢的平衡, 加速椎间盘退变的进程<sup>[8]</sup>。

IL-1 $\beta$  是 IL-1 家族中重要的致炎因子, 被视为导致椎间盘中蛋白多糖降解, 促进 MMPs 高表达的主要因素, 是导致椎间盘发生退行性变的重要细胞因子之一<sup>[10]</sup>。Urban 等<sup>[11]</sup>的研究也证实, IL-1 $\beta$  在诱发炎症反应和促进软骨细胞凋亡方面起着关键作用, 是椎间盘病变的主要致病因子之一。Le 等<sup>[12]</sup>发现 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  可同时表达, 且相比于 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  及其受体在退变椎间盘髓核组织中的表达量更高, 并推断 IL-1 $\beta$  参与、促进了椎间盘退变的进程, 且比 TNF- $\alpha$  发挥的作用更重要。此外, Cui 等<sup>[13]</sup>也通过实验发现, 当椎间盘细胞处于营养供给不足的状态时, IL-1 $\beta$  可以促进其凋亡。

## 2 IL-17

IL-17 是由 CD4<sup>+</sup>T 细胞分泌的一种炎症因子, 可诱导巨噬细胞、骨细胞、上皮细胞、成纤维细胞等分泌多种炎症因子, 如细胞黏附分子 1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、NO、IL-1 $\beta$  等, 导致炎症的发生<sup>[14]</sup>。IL-17

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81473691)

通讯作者: 姜宏 E-mail: honghong751@126.com

本文第一作者刁志君为上海中医药大学在读硕士研究生

还能降解椎间盘细胞外基质的 MMP-1、MMP-2、MMP-3 等参与到炎症反应的过程,而这些因子反过来促进 IL-17 的分泌,形成正反馈,最终导致机体处于慢性炎症状态<sup>[15]</sup>。在腰椎间盘突出症患者的退变椎间盘组织中可检测到 IL-17mRNA 高表达,证明 IL-17 参与了椎间盘微环境的免疫炎症反应<sup>[16-17]</sup>。Onishi 等<sup>[18]</sup>也发现 IL-17 可通过环氧化酶(cyclooxygenase-2, COX-2)诱导 PGE<sub>2</sub>,利用 PGE<sub>2</sub> 对血管的扩张作用诱导炎症细胞参与炎症反应,并释放胶原酶和中性蛋白酶等溶酶体,从而破坏胶原纤维,加速椎间盘退变的进程。

### 3 TNF- $\alpha$

TNF 包括 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$  两个亚型。TNF- $\alpha$  又称恶质素,由单核细胞或巨噬细胞分泌,具备选择性杀伤肿瘤细胞的能力,且具有多种调节功能。在众多炎症因子中,TNF- $\alpha$  的致炎能力尤为突出。TNF- $\alpha$  细胞表面受体 p55(TNF- $\alpha$  receptor, TNFR I)和 p75(TNFR II)可激活 TNF- $\alpha$  使其发挥生物活性。TNFR I 是激活 TNF- $\alpha$  的主要受体,TNFR II 的主要作用则是加强 TNFR I 的效应<sup>[19]</sup>。Weiler 等<sup>[20]</sup>研究发现,TNF- $\alpha$  的表达与年龄呈正相关,与椎间盘的突出程度呈正相关,与纤维环和髓核的退变程度呈正相关,TNF- $\alpha$  可能是椎间盘源性下腰痛患者产生疼痛的重要因素,且表达量越高疼痛越明显。TNF- $\alpha$  导致腰痛发生的原因可能是其增加了退变椎间盘局部神经根的敏感性<sup>[21-22]</sup>。TNF- $\alpha$  也可与 MMPs 协同作用,共同介导炎症的发生。Fujita 等<sup>[23]</sup>研究发现在长期压力刺激下,椎间盘细胞表型会发生改变,导致 TNF- $\alpha$  等炎症介质过度表达,MMPs 大量增殖,形成一个 TNF- $\alpha$  与 MMPs 相互促进的正反馈,最终导致炎症的发生。但椎间盘的炎症反应会随着年龄的增长而减弱,TNF- $\alpha$  对 MMPs 的诱导作用也与年龄的增长呈负相关<sup>[24]</sup>。Kim 等<sup>[25]</sup>将 IL-1、TNF- $\alpha$  与髓核细胞共培养,诱导髓核细胞老化,发现细胞外基质的稳态被破坏,蛋白聚糖及 II 型胶原等基质合成基因的表达显著降低,而 MMP-3 及 COX-2 等炎症因子的表达增加明显。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达与 TNF- $\alpha$  也有密切的关系,TNF- $\alpha$  可诱导 VEGF 的生成,共同参与椎间盘退变的进程。Haro 等<sup>[26]</sup>发现退变椎间盘组织中 TNF- $\alpha$  和 VEGF 的表达均明显升

高,但加入 TNF- $\alpha$  拮抗剂后,VEGF 的升高则不明显,由此可见 VEGF 的表达对 TNF- $\alpha$  的诱导具有依赖性。Ohba 等<sup>[27]</sup>也发现 TNF- $\alpha$  可通过 NF- $\kappa$ B 通路诱导 VEGF 产生,使椎间盘组织内生成新血管,诱导炎症发生。

### 4 其他炎症因子

IL-20 与自身受体 IL-20R1 和 IL-20R2 在退变椎间盘组织中皆有高表达。Huang 等<sup>[28]</sup>研究发现 IL-20 可协同 IL-1 $\beta$  诱导 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、MMP-3 等炎症因子高表达,并由此证明 IL-20 可能参与椎间盘的炎症反应,促进椎间盘退变的进程。在退变椎间盘组织中还可检测到 IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IL-15 等因子的表达。IL-2 主要由 Th1 细胞分泌,其促炎作用并不明显,可与 TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$ -干扰素协同激活巨噬细胞和 T 细胞介导免疫反应的发生<sup>[29]</sup>。IL-12 在炎症反应中也发挥着重要作用<sup>[30]</sup>。

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)在调节椎间盘细胞外基质的代谢和合成、诱导丝裂原活化蛋白激酶磷酸化等过程中发挥着重要作用,是诱导椎间盘组织发生炎症反应的重要细胞因子<sup>[31]</sup>。Gruber 等<sup>[32]</sup>发现 IGF-1 可抑制体外培养的纤维环细胞的凋亡,TGF- $\beta$  可促进蛋白聚糖的合成和椎间盘细胞的增殖。Pattison 等<sup>[33]</sup>发现 IGF-1 和 TGF- $\beta$  可促进髓核细胞分泌蛋白多糖,并抑制髓核细胞中 MMP-2 的表达。进入椎间盘组织中参与炎症反应的巨噬细胞是由单核细胞迁移转变而来,在此迁移过程中,趋化因子发挥了重要作用,其中单核趋化因子-1 可能是椎间盘突出组织周围产生炎症反应的最重要的始动因子<sup>[34]</sup>。此外,Miyamoto 等<sup>[35]</sup>发现大鼠椎间盘细胞在应力刺激下,PGE-2、COX-2 等炎症因子的表达显著上升。

### 5 小结

炎症因子的相互作用和异常表达可破坏细胞外基质代谢的平衡,引起炎症反应,参与或促进椎间盘退变的进程。但炎症反应对椎间盘突出症患者并非百害而无一利,腰椎间盘突出后出现的突出组织重吸收会使患者的症状有明显改善<sup>[36-39]</sup>,而 TNF- $\alpha$  等炎症因子在重吸收过程中发挥了重要作用<sup>[40-43]</sup>。因此,对于髓核未突破纤维环的椎间盘退变患者,应当积极抑制炎症反应的发生;而对于破裂型椎间盘突出

症患者,可诱导椎间盘局部炎症反应的发生,以促进突出组织的重吸收。当然,以上推断仍需进一步的研究证实。对炎症因子在椎间盘退变中的作用进行研究,不仅有利于椎间盘退变疾病的预防、诊断和治疗,也有利于相关疾病精准医疗的发展。

## 6 参考文献

- [1] MONCHAUX M, FORTERRE S, SPRENG D, et al. Inflammatory processes associated with canine intervertebral disc herniation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1681.
- [2] PHILLIPS KL, JORDAN - MAHY N, NICKLIN MJ, et al. Interleukin - 1 receptor antagonist deficient mice provide insights into pathogenesis of human intervertebral disc degeneration[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(11):1860 - 1867.
- [3] WEBER KT, ALIPUI DO, SISON CP, et al. Serum levels of the proinflammatory cytokine interleukin - 6 vary based on diagnoses in individuals with lumbar intervertebral disc diseases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18(1):3.
- [4] PARK JJ, MOON HJ, PARK JH, et al. Induction of proinflammatory cytokine production in intervertebral disc cells by macrophage - like THP - 1 cells requires mitogen - activated protein kinase activity[J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 24(1):167 - 175.
- [5] SUN HY, HU KZ, YIN ZS. Inhibition of the p38 - MAPK signaling pathway suppresses the apoptosis and expression of proinflammatory cytokines in human osteoarthritis chondrocytes[J]. *Cytokine*, 2017, 90:135 - 143.
- [6] ROBUFFO I, TONIATO E, TETTAMANTI L, et al. Mast cell in innate immunity mediated by proinflammatory and antiinflammatory IL - 1 family members[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(4):837 - 842.
- [7] DINARELLO CA. Keep up the heat on IL - 1[J]. *Blood*, 2012, 120(13):2538 - 2539.
- [8] WANG D, ZHANG S, LI L, et al. Structural insights into the assembly and activation of IL - 1 $\beta$  with its receptors[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10):905 - 911.
- [9] MCCANN MR, VERAS MA, YEUNG C, et al. Whole - body vibration of mice induces progressive degeneration of intervertebral discs associated with increased expression of IL - 1 $\beta$  and multiple matrix degrading enzymes[J]. *Osteoarthritis Cartil*, 2017, 25(5):779 - 789.
- [10] LI PB, TANG WJ, WANG K, et al. Expressions of IL - 1 $\alpha$  and MMP - 9 in degenerated lumbar disc tissues and their clinical significance[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18):4007 - 4013.
- [11] URBAN JG, SALLY R. degeneration of the intervertebral disc[J]. *Arthritis Res Ther*, 2003, 5(3):120 - 130.
- [12] LE MAITRE CL, HOYLAND JA, FREEMONT AJ. Catabolic cytokine expression in degenerate and herniated human intervertebral discs: IL - 1 $\beta$  and TNF $\alpha$  expression profile[J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(4):77.
- [13] CUI LY, LIU SL, DING Y, et al. IL - 1 $\beta$  sensitizes rat intervertebral disc cells to fas ligand mediated apoptosis in vitro[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(10):1671 - 1676.
- [14] GABR MA, JING LF, HELBLING AR, et al. Interleukin - 17 synergizes with IFN or TNF to promote inflammatory mediator release and intercellular adhesion molecule - 1 (ICAM - 1) expression in human intervertebral disc cells[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(1):1 - 7.
- [15] CHEN ZH, JIN SH, WANG MY, et al. Enhanced NLRP3, caspase - 1, and IL - 1 $\beta$  levels in degenerate human intervertebral disc and their association with the grades of disc degeneration[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2015, 298(4):720 - 726.
- [16] 林秋水, 周许辉, 袁文, 等. 白细胞介素 - 17 在退变腰椎间盘突出中的表达及意义[J]. *中国矫形外科杂志*, 2011, 19(19):1642 - 1645.
- [17] IYODA M, SHIBATA T, KAWAGUCHI M, et al. IL - 17A and IL - 17F stimulate chemokines via MAPK pathways (ERK1/2 and p38 but not JNK) in mouse cultured mesangial cells; synergy with TNF -  $\alpha$  and IL - 1 $\beta$ [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(3):779 - 787.
- [18] ONISHI RM, GAFFEN SL. Interleukin - 17 and its target genes: mechanisms of interleukin - 17 function in disease[J]. *Immunology*, 2010, 129(3):311 - 321.
- [19] HIYAMA A, YOKOYAMA K, NUKAGA T, et al. A complex interaction between Wnt signaling and TNF -  $\alpha$  in nucleus pulposus cells[J]. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(6):R189.
- [20] WEILER C, NERLICH AG, BACHMEIER BE, et al. Expression and distribution of tumor necrosis factor alpha in human lumbar intervertebral discs: a study in surgical specimen and autopsy controls[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005, 30(1):44 - 53.
- [21] YUAN B, HUANG L, YAN M, et al. Adiponectin downregulates TNF -  $\alpha$  expression in degenerated intervertebral discs[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2018, 43(7):381 - 389.
- [22] LIU XG, HOU HW, LIU YL. Expression levels of IL - 17 and TNF -  $\alpha$  in degenerated lumbar intervertebral discs and their correlation[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(6):2333 - 2340.

- [23] FUJITA K, ANDO T, OHBA T, et al. Age - related expression of MCP - 1 and MMP - 3 in mouse intervertebral disc in relation to TWEAK and TNF -  $\alpha$  stimulation [J]. J Orthop Res, 2012, 30(4) : 599 - 605.
- [24] HUR CI, PARK C, LI H, et al. Effect of autologous platelet - rich plasma on IL - 6, MMP - 3 and MCP - 1 expression in synoviocytes from osteoarthritic patients knees [J]. Open J Regen Med, 2014, 3(3) : 64 - 72.
- [25] KIM HJ, YEOM JS, KOH YG, et al. Anti - inflammatory effect of platelet - rich plasma on nucleus pulposus cells with response of TNF -  $\alpha$  and IL - 1 [J]. J Orthop Res, 2014, 32(4) : 551 - 556.
- [26] HARO H, KATO T, KOMORI H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - induced angiogenesis in herniated disc resorption [J]. J Orthop Res, 2002, 20(3) : 409 - 415.
- [27] OHBA T, HARO H, ANDO T, et al. TNF -  $\alpha$  - induced NF -  $\kappa$ B signaling reverses age - related declines in VEGF induction and angiogenic activity in intervertebral disc tissues [J]. J Orthop Res, 2009, 27(2) : 229 - 235.
- [28] HUANG KY, LIN RM, CHEN WY, et al. IL - 20 May contribute to the pathogenesis of human intervertebral disc herniation [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2008, 33(19) : 2034 - 2040.
- [29] AKYOL S, ERASLAN BS, ETYEMEZ H, et al. Catabolic cytokine expressions in patients with degenerative disc disease [J]. Turk Neurosurg, 2010, 20(4) : 492 - 499.
- [30] HOLM S, MACKIEWICZ Z, HOLM AK, et al. Pro - inflammatory, pleiotropic, and anti - inflammatory TNF -  $\alpha$ , IL - 6, and IL - 10 in experimental porcine intervertebral disk degeneration [J]. Vet Pathol, 2009, 46(6) : 1292 - 1300.
- [31] SAKAI D, GRAD S. Advancing the cellular and molecular therapy for intervertebral disc disease [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 84(4) : 159 - 171.
- [32] GRUBER HE, HANLEY EN. Recent advances in disc cell biology [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2003, 28(2) : 186 - 193.
- [33] 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 - beta (1) and insulin like growth factor - I [J]. Cell Biol Int, 2001, 25(7) : 679 - 689.
- [34] WEBER KT, SATOH S, ALIPUI DO, et al. Exploratory study for identifying systemic biomarkers that correlate with pain response in patients with intervertebral disc disorders [J]. Immunol Res, 2015, 63(1/3) : 170 - 180.
- [35] MIYAMOTO H, DOITA M, NISHIDA K, et al. Effects of cyclic mechanical stress on the production of inflammatory agents by nucleus pulposus and annulus fibrosus derived cells in vitro [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(1) : 4 - 9.
- [36] YU PF, JIANG FD, LIU JT, et al. Outcomes of conservative treatment for ruptured lumbar disc herniation [J]. Acta Orthop Belg, 2013, 79(6) : 726 - 730.
- [37] KIM SG, YANG JC, KIM TW, et al. Spontaneous regression of extruded lumbar disc herniation; three cases report [J]. Korean J Spine, 2013, 10(2) : 78 - 81.
- [38] JUNG YJ, SHIN JS, LEE J, et al. Delayed spontaneous resorption of lumbar intervertebral disc herniation; a case report [J]. Altern Ther Health Med, 2017, 26(3S) : 443.
- [39] MACKI M, HERNANDEZ - HERMANN M, BYDON M, et al. Spontaneous regression of sequestered lumbar disc herniations; Literature review [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2014, 120 : 136 - 141.
- [40] KANG R, LI H, RICKERS K, et al. Intervertebral disc degenerative changes after intradiscal injection of TNF -  $\alpha$  in a porcine model [J]. Eur Spine J, 2015, 24(9) : 2010 - 2016.
- [41] GRUBER HE, HOELSCHER GL, BETHEA SF, et al. Cortistatin is endogenous to the human intervertebral disc and exerts in vitro mitogenic effects on annulus cells and a downregulatory effect on TNF -  $\alpha$  expression [J]. Spine J, 2014, 14(12) : 2995 - 3001.
- [42] SEGUIN CA, BOJARSKI M, PILLIAR RM, et al. Differential regulation of matrix degrading enzymes in a TNF $\alpha$  - induced model of nucleus pulposus tissue degeneration [J]. Biotechniques, 2006, 25(7) : 409 - 418.
- [43] NIU CC, LIN SS, YUAN LJ, et al. Hyperbaric Oxygen treatment suppresses MAPK signaling and mitochondrial apoptotic pathway in degenerated human intervertebral disc cells [J]. J Orthop Res, 2013, 31(2) : 204 - 209.

(收稿日期: 2018-04-06 本文编辑: 杨雅)