

- brain volumes, and neuropsychological outcomes after traumatic axonal injury[J]. Journal of Neurotrauma, 2010,27(12): 2121—2130.
- [26] Palacios EM, Fernandez-Espejo D, Junque C, et al. Diffusion tensor imaging differences relate to memory deficits in diffuse traumatic brain injury[J]. BMC Neurology, 2011, 11(24): 1471—2377.
- [27] Rutgers DR, Fillard P, Paradot G, et al. Diffusion tensor imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain injury[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008,29(9):1730—1735.
- [28] Rutgers DR, Toulgoat F, Cazejust J, et al. White matter abnormalities in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2008,29(3):514—519.
- [29] Benson RR, Meda SA, Vasudevan S, et al. Global white matter analysis of diffusion tensor images is predictive of injury severity in traumatic brain injury[J]. Journal of Neurotrauma, 2007,24(3):446—459.
- [30] Inglese M, Makani S, Johnson G, et al. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study[J]. Neurosurg, 2005,103(2):298—303.
- [31] Zhang K, Johnson B, Pennell D, et al. Are functional deficits in concussed individuals consistent with white matter structural alterations: combined FMRI & DTI study[J]. Experimental Brain Research, 2010,204(1): 57—70.
- [32] Nioqi SN, Mukherjee P, Ghajar J, et al. Structural dissociation of attentional control and memory in adults with and without mild traumatic brain injury[J]. Brain, 2008, 131:3209—3221.
- [33] Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, et al. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study[J]. Brain, 2007,130: 2508—2519.
- [34] Holli KK, Wäljas M, Harrison L, et al. Mild traumatic brain injury: tissue texture analysis correlated to neuropsychological and DTI findings[J]. Acad Radiol, 2010,17(9):1096—1102.
- [35] Spain A, Daumas S, Lifshitz J, et al. Mild fluid percussion injury in mice produces evolving selective axonal pathology and cognitive deficits relevant to human brain injury[J]. Neurotrauma, 2010,27(8):1429—1438.
- [36] Lipton ML, Gulko E, Zimmerman ME, et al. Diffusion-tensor imaging implicates prefrontal axonal injury in executive function impairment following very mild traumatic brain injury[J]. Radiology, 2009,252(3):816—824.
- [37] Chu Z, Wilde EA, Hunter JV, et al. Voxel-based analysis of diffusion tensor imaging in mild traumatic brain injury in adolescents[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010,31:340—346.
- [38] He Y, Dagher A, Chen Z, et al. Impaired small-world efficiency in structural cortical networks in multiple sclerosis associated with white matter lesion load[J]. Brain, 2009,132: 3366—3379.
- [39] Micheloyannis S, Pachou E, Stam CJ, et al. Small-world networks and disturbed functional connectivity in schizophrenia, Schizophrenia Research[J]. 2006,87(1): 60—66.
- [40] He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topological patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease[J]. The Journal of Neuroscience, 2008,28(18): 4756—4766.

·综述·

白介素-1与肌腱挛缩发生的研究进展

晏小艳¹ 马燕红^{2,3}

机体内的肌腱组织终生受力,适当的力有助于它的动态平衡。活体关节周围的肌腱和韧带所受的应力主要来自两方面,一是关节的活动本身对肌腱韧带的被动牵伸,二是关节周围相应肌肉收缩对肌腱的主动牵伸。当关节周围的疾病,如骨折后肢体制动、周围神经损伤或中枢神经损伤所致的活动障碍使肌腱组织得不到充分的被动和主动牵伸,即肌腱所受应力被屏蔽后,将发生一系列的病理改变^[1-2],这种改变临床上称为挛缩。肌腱组织发生挛缩后,又进一步影响关节的运动,加重了功能障碍。

最近关于肌腱挛缩方面的研究发现,肌腱应力屏蔽后,肌腱中白介素-1(interleukin-1, IL-1)水平显著升高^[3-4],提示IL-1在肌腱挛缩的发生发展进程中可能起着重要的作用。

而且,IL-1受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1ra)在类风湿关节炎等结缔组织相关疾病的成功应用和深入研究为肌腱挛缩防治提供了新思路。因此,我们将近期IL-1和IL-1ra在肌腱挛缩中作用的实验研究进展进行综述,旨在探索肌腱挛缩的可能机制和防治方法。

1 IL-1家族简介

IL-1家族是炎症反应的重要标志物,包括IL-1、IL-1受体和IL-1ra等。IL-1是最早被人类发现的细胞因子,是体内重要的炎症介质,主要由单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、树突状细胞产生,对免疫系统、炎症反应、造血系统、骨骼及肌腱代谢等具有广泛的生物学作用,在细胞因子网络中占据

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.12.024

1 苏州大学,苏州,215006; 2 上海交通大学附属第六人民医院康复医学科 3 通讯作者
作者简介:晏小艳,女,在读硕士; 收稿日期:2011-03-11

重要位置。通常以两种形式存在:IL-1 α 和IL-1 β ^[5]。IL-1 α 和IL-1 β 具有不同的氨基酸序列,但它们的三维空间结构相似,结合于同一细胞表面受体,与靶细胞上的IL-1受体亲和力相同。大部分IL-1 α 以前体的形式存在于胞内发挥自分泌信使作用,只有一小部分IL-1 α 可被转运到细胞表面,与临近的细胞膜表面受体结合起旁分泌信使作用。与之相反的是,几乎所有IL-1 β 由细胞释放出来,被多种蛋白酶,特别是IL-1 β 转化酶裂解成分子量为17.5KD的C端多肽,作用于其他细胞而发挥其最佳效应^[6]。IL-1可与两种IL-1受体结合,分别为I型IL-1受体(IL-1R I)和II型IL-1受体(IL-1R II),二者均为跨膜蛋白。IL-1R I是具有生物学活性的受体,与IL-1 α 或IL-1 β 结合后,受体活化,信号转导通路激活,引起细胞内反应,而IL-1R II与IL-1结合后,不能转导胞内信号,因此为“惰性”受体,可以缓冲IL-1浓度过高所产生的效应^[6]。

能产生IL-1的细胞也能产生IL-1ra。IL-1ra是一种特异性、竞争性的受体拮抗剂,与IL-1 α 和IL-1 β 的氨基酸序列同源性分别为18%和26%,与I型受体的亲和力和IL-1 α 、 β 相似,但结合后并不能激活受体,也无蛋白激酶等信号的产生与传递,从而抑制了IL-1的多种生物学活性^[5]。正常情况下,IL-1与IL-1ra之间处于动态平衡状态,维持各器官组织正常的生理功能,而且只有IL-1ra的浓度超过IL-1 10—100倍以上才可以有效抑制IL-1的生物学作用。IL-1水平异常升高、内源性IL-1ra的浓度不足都可以导致IL-1和IL-1ra失衡,从而引发IL-1介导的相关效应^[7]。

2 IL-1在肌腱代谢中的作用

2.1 肌腱的基本结构

肌腱是连接骨骼肌和骨骼的致密结缔组织,由70%的水份和30%的细胞、细胞外基质、酶及其他分泌蛋白组成,ECM则由胶原和蛋白聚糖等组成^[8]。肌腱的细胞成分很少,主要是肌腱细胞,位于纤维束之间,为一种特殊形态的成纤维细胞。它可合成胶原蛋白等多种蛋白分子,可以使这些分子排列成组织性较高的单元,使纤维走向与张力方向平行。肌腱的胶原主要由95%的I型胶原纤维,5%的III及V型胶原组成。I型胶原是由紧密排列的、粗的胶原原纤维组成,能够抵抗较高的张应力,III型胶原是由细的、网状胶原纤维组成的松散的网状结构,这种胶原在于快速形成分子内、分子间交联,以稳定胶原原纤维,减轻应力对组织结构的破坏,使肌腱免于在改建完成之前就发生劳损,V型胶原镶嵌于I型胶原的核心,调整纤维的生长^[9]。肌腱细胞合成的蛋白聚糖主要有透明质酸、核心蛋白多糖(decorin)、粘蛋白(tenascin)和纤维调节素(fibromodulin)等,它们可有效地分散肌腱组织的张力和重力,维持肌腱结构的正常形态。核心蛋白多糖可调

节胶原原纤维形成,粘蛋白能使肌腱细胞适应压力,纤维调节素起稳定纤维中成熟的原纤维的作用^[10-12]。

肌腱生长发育、适应及修复过程中,基质的重塑具有重要作用。基质金属蛋白酶(MMPs)是一类活性依赖于锌离子和钙离子的水解酶,主要的生理作用是降解细胞外基质(ECM)成分,其对保持肌腱的动态平衡至关重要,MMPs不同成员的变化可能会使肌腱基质净降解而导致病理过程的发生。肌腱中起主要作用的MMPs包括MMP-1, MMP-3。MMP-1也称间质胶原酶-1,主要降解I型胶原^[13],将三股螺旋状的胶原纤维降解成无定形的明胶样物质,以供MMPs家族中其他成员进一步降解。MMP-3降解细胞外基质中的蛋白聚糖,从而使得MMP-1更易于接近胶原纤维,而且MMP-3能激活MMP-1前体使之形成MMP-1^[14]。正常情况下,MMPs与其基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)之间保持着一种动态平衡,协调ECM降解与重建,维持组织结构的完整、内环境的稳定。

2.2 IL-1对肌腱细胞的作用

肌腱细胞是肌腱的基本功能单位,组织来源上属成纤维细胞型。肌腱细胞与胞外基质之间存在着非常密切的相互关系。肌腱细胞能够维持生长因子、细胞因子、MMPs及TIMPs的合成与分解平衡,调节着周围的微环境;并合成和分泌胶原等细胞外基质,维持肌腱组织的新陈代谢;同时,基质也能有效地影响细胞的代谢、生长、增殖和运动等细胞行为^[15]。Tsuzaki等^[16]研究表明,IL-1会促进成纤维细胞的增殖活性,DNA合成,IL-1还会通过PDGF间接诱导成纤维细胞增殖。肌腱细胞可获得肌纤维母细胞的活性表型,表达 α -平滑肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),这与细胞增殖活动加快有关,并且促进细胞外基质成份的分泌^[17]。研究发现应力屏蔽后肌腱中细胞数增多^[12,4],但是Yamamoto N等^[18]研究发现利用聚四氟乙烯膜包裹应力屏蔽的髌腱,并没有出现细胞数的增多。因此应力屏蔽后髌腱内细胞数的增多可能是外部细胞迁移的结果,而并不是髌腱内部细胞的增殖。因为炎症细胞因子会刺激细胞的迁移。虽然IL-1 β 对肌腱细胞的作用机制还没有完全阐明,但现有的研究表明它在ECM代谢中起着非常重要的作用,激发ECM的分解代谢。

2.3 IL-1对肌腱ECM代谢的作用

IL-1是一种多功能细胞因子。在结缔组织中,IL-1可诱导NF- κ B配基的受体激活剂的表达,活化破骨细胞,促进骨吸收;刺激成纤维细胞产生高水平的MMPs,导致胶原基质的破坏与重建;还可以增加环氧酶-2和诱导一氧化氮合酶的表达,并因此促进了一氧化氮、前列腺素这些前炎症介质的产生,进一步促进炎症的发生^[19-21]等。在肌腱中,IL-1由肌腱细胞分泌,其在肌腱ECM的代谢中发挥着重要的作用。

Bhavani P 等^[22]在培养的人类髌腱细胞中添加 IL-1 β , 结果发现细胞 I 型胶原的表达显著降低, MMP-1 和 MMP-3 的表达明显增加, 而 III 型胶原的表达未见改变, 还发现炎症介质磷脂酶 A2(cPLA2)、环氧合酶-2(COX-2)和前列腺素 E2(PGE2)水平显著升高, 通过 EP4 受体(G 蛋白耦联受体)向细胞内传递信号, 激活 p38 MAPK(有丝分裂原激活蛋白激酶, 提示 IL-1 β 可能通过 COX-2 - PGE2 - EP4 受体 - p38 MAPK 途径促进炎症发生, 诱导 MMP-1 和 MMP-3 激活参与胶原及基质的分解代谢或直接抑制 I 型胶原的合成。Tsu-zaki M 等^[16]研究发现 IL-1 可诱导肌腱细胞产生高水平的 COX-2, 进一步催化 PGE2, 促进炎症反应的发生, 可以刺激 MMP-1 和-3 的表达, 激发分解代谢, 但对 TIMP-1 和-2 的表达无显著影响, 提示 MMPs/TIMPs 比例升高; 此实验还发现 IL-1 可以诱导聚蛋白多糖酶-1 的表达。聚蛋白多糖酶是一类降解 ECM 中聚蛋白多糖的金属蛋白酶, 与 MMP 协同降解聚蛋白多糖。Busschers E 等^[23]实验也发现 IL-1 促进了聚蛋白多糖酶的表达活化。Yang 等^[24]亦发现在人类髌腱成纤维细胞中 IL-1 可诱导 COX-2、PGE2 和 MMP-1 的表达, 适当的应力牵伸后其表达下调。

上述研究表明, IL-1 可能通过激活聚蛋白多糖酶和 MMPs、破坏 MMPs/TIMPs 平衡来促进肌腱细胞外基质分解代谢, 促进前炎症介质(COX-2, PGE2 等)的释放参与肌腱的炎症反应。MMP 和 TIMP 不平衡会使 MMP 活性增加, 并使基质弱化。另外, IL-1 β 可以建立有效的反馈环来触成纤维细胞介导的细胞因子-MMP 基质破坏^[21], 但其具体的机制和信号传导通路并不确切, 尚有待进一步研究。

3 肌腱挛缩后 IL-1 的改变

挛缩的实质是结缔组织异常, 其中包括胶原和基质的异常, 因此, 了解肌腱挛缩的发病机制和肌腱亚结构改变, 从而在分子生物学水平对肌腱进行干预, 防治挛缩是非常有必要的。Wang W 等^[3]通过应用大鼠跟腱完全屏蔽致挛缩的动物模型来观察完全应力屏蔽 3 周后跟腱的超微结构及 IL-1 水平的改变, 发现 3 周后肌腱的胶原原纤维排列明显紊乱、断裂卷曲、细小纤维增多, 并且 IL-1 水平亦显著升高。他们认为细小纤维的增加可能与 IL-1 水平增高密切相关。此外, Uchida H 等^[4]在应力屏蔽大鼠髌腱模型中发现髌腱的生物力学特性显著降低并伴随着 IL-1 β 、TNF- α 和 TGF- β 过量表达, IL-1 β 和 TNF- α 可能通过激活 MMPs 降解胶原基质, 而 TGF- β 在应力屏蔽肌腱中促进胶原的合成代谢, 这可能提示应力屏蔽后胶原合成和分解代谢均增强, 胶原重新整合排列, 肌腱结构的稳定性下降, 进而肌腱力学特性降低。由于细胞因子间的相互作用, 挛缩后肌腱代谢的机制可能更为复杂。

以上研究表明应力屏蔽一定时间后肌腱发生挛缩, 同时 IL-1 水平增高。增高的 IL-1 可能通过干预 MMPs—TIMPs 平衡, 破坏肌腱结构的稳定性, 从而在肌腱挛缩的发生发展中发挥重要作用。

4 IL-1 受体拮抗剂在肌腱疾病方面的研究

IL-1 拮抗剂主要有 IL-1ra, 可溶性 IL-1R 和 IL-1 特异性抗体, 其中可溶性 IL-1R 和 IL-1 特异性抗体可竞争结合 IL-1, 从而抑制 IL-1 活性^[25-26]。而 IL-1ra 是人体内天然存在的蛋白, 能竞争结合 IL-1R, 使 IL-1 不能结合上去, 且与膜上受体结合后不触发任何信号, 所以 IL-1ra 是一理想的 IL-1 活性阻断剂, 其在肌腱疾病中的防治作用已在一些研究中得到部分证实^[27-28]。在运动员症状性跟腱病中, Fredberg 等^[27]在超声引导下于患侧腱鞘周围注射 anakinra(人类重组 IL-1ra) 发现, IL-1ra 能明显抑制运动员患侧跟腱的增粗, 这提示 IL-1ra 有可能干预肌腱的代谢。此外, Miyatake S 等^[28]将 IL-1ra 一次注入兔髌腱应力屏蔽模型中, 3 周后对整根肌腱和胶原束进行生物力学测定, 发现肌腱的正切模量和抗张强度显著改善, 但最大应变力没有显著改善, 而胶原束的正切模量、抗张强度和最大应变力与单纯应力屏蔽组相比均没有显著差异, 提示 IL-1ra 可能干预肌腱挛缩, 但是证据尚不充分, 应该从形态学和分子生物学水平给予充分研究。

5 小结

IL-1 可能主要通过诱导产生各种降解基质的酶类, 促进 COX-2 等其他炎症因子的释放, 同时抑制胶原合成等间接导致肌腱中 ECM 的分解代谢加强, 从而参与肌腱挛缩的病因机制。其中 IL-1 诱导产生的各种因子和酶之间的相互作用及其对机体的作用机制还有待于进一步探讨。IL-1ra 作为体内一种天然的竞争性抑制剂, 可以有效地阻断 IL-1 生物效应, 用于结缔组织相关疾病的治疗。因此, 应该进一步开展 IL-1ra 在预防肌腱挛缩中的研究, IL-1 拮抗剂策略有可能成为预防和治疗肌腱挛缩的新方法。

参考文献

- [1] 汤小雨, 马燕红. 关节制动对肌腱形态学和力学特性的影响[J]. 中国康复, 2008, 23(2):129—130.
- [2] 王伟, 马燕红. 大鼠跟腱应力屏蔽挛缩模型的建立[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(6):521—523.
- [3] Wang W, Tang X, Zhang J, et al. Complete stress shielding of the Achilles tendon: ultrastructure and level of interleukin-1 and TGF- β [J]. J Orthopedics, 2010, 33(11): 810.
- [4] Uchida H, Tohyama H, Nagashima, K, et al. Stress deprivation simultaneously induces over-expression of interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and transforming

- growth factor- β in fibroblasts and mechanical deterioration of the tissue in the patellar tendon [J]. *J Biomech*, 2005, 38 (4): 791—798.
- [5] Moltó A, Olivó A. Anti-IL-1 molecules: New comers and new indications [J]. *Joint Bone Spine*, 2009, 77(2): 102—107.
- [6] Hayashi H, Onozaki K. Interleukin-1 (IL-1) α , β , IL-1 receptor (IL-1R), IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) [J]. *Nippon Rinsho*, 2010, 7: 62—66.
- [7] Dujmovic I, Mangano K, Pekmezovic T, et al. The analysis of IL-1 β and its naturally occurring inhibitors in multiple sclerosis: The elevation of IL-1 receptor antagonist and IL-1 receptor type II after steroid therapy [J]. *J Neuroimmunology*, 2009, 207: 101—106.
- [8] Hosaka YZ, Takahashi H, Uratsuji T, et al. Comparative study of the characteristics and properties of tendinocytes derived from three tendons in the equine forelimb[J]. *Tissue and Cell*, 2010, 42(1): 9—17.
- [9] Kadler KE, Hill A, Canty-laird EG. Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators[J]. 2008, 20 (5-24): 495—501.
- [10] Goetsch KP, Kallmeyer K, Niesler CU. Decorin modulates collagen I-stimulated, but not fibronectin-stimulated, migration of C2C12 myoblasts [J]. *Matrix Biology*, 2011, 30 (2): 109—117.
- [11] Rees SG, Dent CM, Caterson B. Metabolism of proteoglycans in tendon [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2009, 19 (4): 470—478.
- [12] Chen S, Oldberg A, Chakravarti S, et al. Fibromodulin regulates collagen fibrillogenesis during peripheral corneal development [J]. *Dev Dyn*, 2010, 239 (3): 844—854.
- [13] Vulic M, Strinic T, Tomic S, et al. Difference in expression of collagen type I and matrix metalloproteinase-1 in utero-sacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 155(2): 225—228.
- [14] Saunders WB, Bayless KJ, Davis GE. MMP-1 activation by serine proteases and MMP-10 induces human capillary tubular network collapse and regression in 3D collagen matrices [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(10): 2325—40.
- [15] 刘运晃, 邢更彦. 肌腱细胞相关基础研究进展[J]. *实用医学*, 2009, 25(10): 1715—1717.
- [16] Tsuzaki M, Guyton G, Garrett W, et al. IL-1 β induces COX2, MMP-1, -3 and -13, ADAMTS-4, IL-1 β and IL-6 in human tendon cells[J]. *J Orthop Res*, 2003, 21: 256—264.
- [17] Povýsil C, Kana R, Dunder P, et al. Distribution of chondrocytes containing α -smooth muscle actin in human mor- mal, osteoarthrotic, and transplanted articular cartilage[J]. *Pathol Res Pract*, 2008, 204 (12): 883—890.
- [18] Yamamoto N, Hayashi K. Effects of stress-shielding on the mechanical properties of rabbit patellar tendons: Effects of inhibiting the invasion of fibroblasts[J]. *J Jpn So Clin Bio-mech*, 1995, 16: 119—122.
- [19] Brown KD, Claudio E, Siebenlist U. The roles of the classical and alternative nuclear factor- κ B pathways: potential implications for autoimmunity and rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(4): 212.
- [20] Xiang J, Li C, Dong W, et al. Expression of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-2 and extracellular metalloproteinase inducer in human periodontal ligament cells stimulated with interleukin-1 β [J]. *J Periodontal Res*, 2009, 44(6): 784—793.
- [21] Church LD, Cook GP, McDermot MF. Primer: inflammasomes and interleukin-1 β in inflammatory disorders [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4: 34—42.
- [22] Thampatty BP, Li H, Im HJ, et al. EP4 receptor regulates collagen type-I, MMP-1, and MMP-3 gene expression in human tendon fibroblasts in response to IL-1 β treatment [J]. *Gene*, 2007, 386: 154—161.
- [23] Busschers E, Holt JP, Richardson DW. Effects of glucocorticoids and interleukin-1 β on expression and activity of aggrecanases in equine chondrocytes[J]. *Am J Vet Res*, 2010, 71(2): 176—185.
- [24] Yang G, Im HJ, Wang JH. Repetitive mechanical stretching modulates IL-1 β induced COX-2, MMP-1 expression, and PGE2 production in human patellar tendon fibroblasts[J]. *Gene*, 2005, 363: 166—172.
- [25] O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress[J]. *Immunological Reviews*, 2008, 226 (1): 10—18.
- [26] Alten R, Gram H, Joosten LA, et al. The human anti-IL-1 β monoclonal antibody ACZ885 is effective in joint inflammation models in mice and in a proof-of-concept study in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10: 67.
- [27] Fredberg U, Ostgaard R. Effect of ultrasound-guided, peritendinous injections of adalimumab and anakinra in chronic Achilles tendinopathy: a pilot study[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2009, 19(3): 338—344.
- [28] Miyatake S, Tohyama H, Kondo E, et al. Local administration of interleukin-1 receptor antagonist inhibits deterioration of mechanical properties of the stress-shielded patellar tendon [J]. *J Biomech*, 2008, 41(4): 884—889.