

• 综 述 •

基质金属蛋白酶与骨性关节炎的机制探讨

李镇顺¹, 黄 皓¹综述, 赵先英^{2△} 审核

(第三军医大学: 1. 学员旅 13 营; 2. 药理学系化学教研室, 重庆 400038)

关键词: 骨关节炎; 锌离子; 基质金属蛋白酶**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.05.022**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2016)05-0633-02

骨性关节炎(OA)是一种由于老年及可能的其他创伤引起的非炎症性退行性疾病, 目前在全球属于常见疾病, 患者分布广泛。该病致病因素繁杂, 可能的致病机制有多种, 其确切致病机制的研究正在进行, 现将最近的研究成果主要是锌离子基质金属蛋白酶(MMPs)理论机制作一综述。

1 研究背景

OA 是一种生理性骨关节软骨组织因遗传、免疫、软骨代谢等因素而退变的退行性疾病。此疾病与年龄呈较强的正相关性, 患者人数近年来呈上升趋势。据有关资料显示, 在年龄超过 50 岁的人群中, 50% 以上都患有此病, 其中以女性居多, 70 岁以上人群该病患率几乎高达 100%, 且近年来患者正在向低龄化发展^[1]。OA 由于发病涉及的部位结构复杂, 又有遗传因素影响, 研究相当困难, 因此致病机制尚不明确。本文就 MMPs 在该病中的作用进行介绍。

2 OA 的致病机制

由于 OA 的病变涉及软骨及软骨下骨质、滑膜等结构, 发病机制较为复杂, 一般认为与骨内压增高、细胞因子的调节、自由基及免疫因素和 MMPs 降解等因素有关。

2.1 细胞因子 细胞因子是一种蛋白质及多肽在生物中用作信号的蛋白, 实验发现它能够通过代谢调节关节软骨与纤维, 也能通过刺激生成 MMPs 而引起基质的降解^[2]。

2.1.1 白细胞介素 作为关节病变的主要细胞因子, 它可通过促进 mRNA 的表达, 导致各种 MMPs 的酶原合成、分泌和活性增强, 来促进软骨基质大分子的降解^[3]。

2.1.2 肿瘤坏死因子- α 通过刺激滑膜细胞产生前列腺素 E2 来促进软骨下骨的吸收, 导致关节软骨的 II 型胶原蛋白遭到破坏, 同时它在蛋白激酶 CK2 的调节下还会使软骨细胞死亡, 最终引起 OA 的发生^[4]。此外, 它还可以通过一个复杂的过程调节 MMPs 从而间接地影响关节软骨病变^[5]。

2.2 自由基 自由基是化合物受到外界光热的作用, 共价键发生均裂而形成的具有未成对电子的原子、分子、离子或原子团。由于含有未成对电子, 因此具有较高的活性。在 OA 的致病机制中, 由于自由基的高化学反应活性, 使得它可以作用于胶原蛋白(胶原蛋白是软骨细胞间连接的基质蛋白)的氨基酸和脂链等, 导致其一级、二级和三级结构遭到严重破坏, 造成变性, 并导致疏水性增加、分子非共价聚合, 使得胶原纤维丧失正常结构和生理功能, 最终导致关节软骨的损伤^[6]。

2.3 透明质酸 透明质酸是一种酸性黏多糖, 因其独特的分子结构与理化性质在机体内起重要作用, 如润滑关节, 调节蛋

白质等。由于 OA 的出现, 透明质酸明显减少, 从而降低关节润滑度, 增加患者疼痛感。此外, 透明质酸减少, 导致原本被其抑制的促炎基质和 MMPs 上调, 形成一个恶性循环, 使症状加重^[7]。

2.4 MMPs MMPs 是对细胞基质分解代谢起催化作用的生物酶, 它通过断掉关节软骨的蛋白聚糖和 II 型胶原, 使得关节软骨纤维结构遭到破坏, 弹性丧失, 令其包绕胶原纤维的分子筛滤过作用下降, 关节软骨容易受到相关酶的降解而破坏, 并且由于 MMPs 特异性裂解胶原分子, 使胶原原损伤, 让炎症因子能直接攻击原本被细胞外基质(ECM)所包绕的软骨细胞, 最终导致关节炎发病^[8]。Blom 等^[9]在关节软骨损伤的小鼠中进行实验, 对比了有无 MMP-3 基因的小鼠, 以及敲除后再添加小鼠, 结果显示无 MMP-3 基因的小鼠较有 MMP-3 基因的小鼠患关节炎的概率大, 表明是 MMPs 对小鼠 OA 的致病起作用。王维山等^[10]将尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)注入白兔的膝关节内, 通过仔细检查, 发现有显著的病理损伤在兔的关节软骨处出现, 说明 MMPs 在软骨细胞损伤中起着重要作用。Lavigne 等^[11]的实验证明, uPA 是通过介导 ECM 蛋白裂解的程度来关联炎症关节软骨的破坏程度, 这也有力证实了 MMPs 的作用。并且有研究表明, Runx2 不仅在成骨中起重要作用, 而且在 OA 的发生中同样起着不小的作用, 它能通过促进 β 转化生长因子的抵消从而诱导 MMP13 的表达, 造成基质进一步被降解^[12]。这说明在 OA 的众多发病机制中如细胞因子和自由基等, 其作用机制大部分都是通过 MMPs 间接实现, 而 MMPs 才是导致 OA 的关键因素。MMPs 是一类在软骨细胞代谢中发挥着重要作用且对锌离子有着很强依赖性的蛋白酶超家族, 所以 OA 的发病与锌离子的作用有着必然的联系^[13]。

3 锌离子的作用

锌离子是很多金属酶的中心组成部分或酶的激动剂, 对维持机体正常生长发育、物质代谢、免疫功能、智力发育等均有重要功能, 与骨、软骨细胞代谢有密切关系的基质降解酶、碱性磷酸酶、磷酸酐酶、胶原酶等都是含锌离子的金属酶。近年来发现, MMPs 是基质降解酶类中相当重要的一种, 是一个钙、锌参与的基质代谢过程, 并且与人体内多种生理、病理过程密切相关^[14]。

钙、锌等金属不仅与酶蛋白结合牢固, 并且是金属蛋白酶的必需元素, 因此当某元素缺乏或被其他元素取代时, 酶的活性必然降低。当组织中金属蛋白酶浓度升高时, 参与形成金属

蛋白酶的钙、锌元素水平在组织中也必然随之升高,这与王声雨等^[15]在采集原发性 OA 患者滑膜组织进行元素分析的试验结果相一致,在各种致病因素下,炎性细胞因子介导关节软骨和滑膜中钙、锌水平升高^[15]。在 Roschger 等^[16]的研究中,也发现在关节软骨破损中,锌离子的积累水平升高,促使潮标区(软骨与软骨之间的一条嗜碱性线)纤维结构稳定,对软骨的损伤有极大的促进作用。

在 2014 年 2 月 13 日发表于《Cell》的一篇关于 OA 的文献中, Kim 等^[17]通过实验进一步证实了从锌离子转运进入细胞到软骨破坏, OA 的锌离子信号通路中整个一系列的分子事件。这种组织破坏是由 MMPs 引起的,它们产生于软骨细胞,是导致 ECM 降解的重要因素。由于 MMPs 需要锌离子构成及发挥功能,所以锌离子的水平可能在 OA 中起到关键性作用。为了进一步验证试验,研究人员首先检测了来自 OA 患者及 OA 小鼠模型的软骨,结果显示 ZIP8 蛋白呈异常高水平。ZIP8 是细胞表面的一种锌铁转运蛋白,能够加快锌离子进入细胞^[18], ZIP8 嵌在软骨细胞的质膜中,将来自外界环境的锌离子转运进入细胞中,锌离子大量进入细胞,激活了 MTF1 的金属调节转录因子, MTF1 可消耗、降低锌离子水平从而保护细胞,转录 MMPs RNA,升高了软骨细胞中的 MMPs 水平,而 MMPs 的合成会破坏关节软骨纤维,从而导致 OA 的发生和进展^[19]。通过小鼠遗传实验,研究人员证实锌-ZIP8-MTF1 信号通路在造成 OA 相关软骨破坏中起相当关键的作用。但是,到目前为止还没有最为确切的证据清楚地表明,锌是促使 OA 发生的因素,相关的研究还在有序的开展中。

4 展 望

随着人口老龄化社会的来临,老年人的比例增加,而 OA 是困扰绝大多数老年人的疾病。通过对 OA 的深入研究,将在致病机制方面有重大突破,并且有望开发出一类针对其致病机制的能够延缓甚至治愈 OA 的药物,这无疑将给广大患者带来福音。

参考文献

[1] 戴七一,刘百玲,韦家宁,等. 膝骨性关节炎的分型与性别、年龄的关系[J]. 中医正骨,2007,19(10):12-13.

[2] 邵俊杰,蒋垚,曾炳芳. 细胞因子与骨关节炎[J]. 国外医学:骨科学分册,2001,22(3):143-146.

[3] 杨坚,史晨辉. MMPs 及相关细胞因子在骨性关节炎中的研究进展[J]. 农垦医学,2009,31(5):448-451.

[4] Lee SW, Song YS, Lee SY, et al. Downregulation of protein kinase CK2 activity facilitates tumor necrosis factor- α -mediated chondrocyte death through apoptosis and autophagy[J]. PLoS One, 2011, 6(4):e19163.

[5] Liu FC, Huang HS, Huang CY, et al. A benzamide-linked small molecule HS-Cf inhibits TNF- α -induced interferon regulatory fac-

tor-1 in porcine chondrocytes; a potential disease-modifying drug for osteoarthritis therapeutics[J]. J Clin Immunol, 2011, 31(6): 1131-1142.

[6] 金伟,陈廖斌. 生物自由基与骨关节炎[J]. 公共卫生与预防医学, 2002,13(4):13-14.

[7] Miqliore A, Procopio PS. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis[J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2015, 12(1):31-33.

[8] 圣小平,樊天佑. 金属蛋白酶在骨性关节炎的基质退变中的作用[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2009,8(1):51-55.

[9] Blom AB, van Lent PL, Libregts S, et al. Crucial role of macrophages in matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis; involvement of matrix metalloproteinase 3[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(1):147-157.

[10] 王维山,史晨辉,周卓浩,等. 一侧兔膝关节注射外源性尿激酶型纤溶酶原激活物引起双侧膝关节软骨降解的实验[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(19):3738-3741.

[11] Lavigne P, Benderdour M, Lajeunesse D, et al. Subchondral and trabecular bone metabolism regulation in canine experimental knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2005, 13(4):310-317.

[12] Galasso O, Familiari F, De Gori M, et al. Recent findings on the role of gelatinases (matrix metalloproteinase-2 and-9) in osteoarthritis[J]. Adv Orthop, 2012(2012):834208.

[13] 翟云,高根德,徐守宇. 膝关节骨关节炎的基础研究进展[J]. 中国骨伤, 2012, 25(1):83-87.

[14] 吕浩然,丁悦,黄东生,等. 基质金属蛋白酶及其抑制剂与椎间盘退变的关系[J]. 广东医学, 2005, 26(9):1295-1297.

[15] 王声雨,陶树清,荣杰生,等. 骨性关节炎滑膜组织中 16 种元素的分析[J]. 中国骨与关节杂志, 2013, 12(7):375-378.

[16] Roschger A, Hofstaetter JG, Pemmer B, et al. Differential accumulation of lead and zinc in double-tidemarks of articular cartilage [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2013, 21(11):1707-1715.

[17] Kim JH, Jeon J, Shin M, et al. Regulation of the catabolic cascade in osteoarthritis by the zinc-ZIP8-MTF1 axis[J]. Cell, 2014, 156(4):730-743.

[18] Wang CY, Jenkitkasemwong S, Duarte S, et al. ZIP8 is an iron and zinc transporter whose cell-surface expression is up-regulated by cellular Iron loading [J]. J Biol Chem, 2012, 287(41):34032-34043.

[19] Wang Y, Wimmer U, Lichtlen P, et al. Metal-responsive transcription factor-1 (MTF-1) is essential for embryonic liver development and heavy metal detoxification in the adult liver[J]. FASEB J, 2004, 18(10):1071-1079.

(收稿日期:2015-11-10)