

- [15] Schmitt M, Potthast A, Sosnovik DE, et al. A 128-channel receive-only cardiac coil for highly accelerated cardiac MRI at 3 Tesla[J]. *Magn Reson Med*, 2008, 59(6):1431-1439.
- [16] 李绍军, 常时新. 无创性冠状动脉成像技术的新进展[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2009, 10(1):40-42.
- [17] Okada T, Kanao S, Ninomiya A, et al. Whole-heart coronary magnetic resonance angiography with parallel imaging: comparison of acceleration in one-dimension vs. two-dimensions[J]. *Eur J Radiol*, 2009, 71(3):486-491.
- [18] 常时新, 郝楠馨, 杜育杉, 等. 3.0 T MR 自由呼吸冠状动脉成像的重建及定量分析[J]. *中国医学计算机成像杂志*, 2006, 12(6):384-387.
- [19] Ozgun M, Hoffmeier A, Kouwenhoven M, et al. Comparison of 3D segmented gradient-echo and steady-state free precession coronary MRI sequences in patients with coronary artery disease[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 185(1):103-109.
- [20] Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(15):1407-1424.
- [21] Maclaren JR, Bones PJ, Millane RP, et al. MRI with TRELIS: a novel approach to motion correction [J]. *Magn Reson Imaging*, 2008, 26(4):474-483.
- [22] Husser O, Bodi V, Sanchis J, et al. Additional diagnostic value of systolic dysfunction induced by dipyridamole stress cardiac magnetic resonance used in detecting coronary artery disease [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2009, 62(4):383-391.
- [23] Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(12):2410-2422.
- [24] Tangcharoen T, Jahnke C, Koehler U, et al. Impact of heart rate variability in patients with normal sinus rhythm on image quality in coronary magnetic angiography [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 28(1):74-79.
- [25] Tanaka M, Tomiyasu K, Fukui M, et al. Evaluation of characteristics and degree of remodeling in coronary atherosclerotic lesions by 64-detector multislice computed tomography (MSCT) [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(2):436-441.
- [26] American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents, Hundley WG, Bluemke DA, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Document [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(23):2614-2662.

(收稿日期: 2011-05-09 修回日期: 2011-07-26)

· 综 述 ·

诱导肾移植免疫耐受的临床研究进展

易小敏 综述, 张 更, 袁建林 审核

(第四军医大学西京医院泌尿外科, 西安 710032)

关键词: 肾移植; 免疫耐受; T 淋巴细胞, 调节

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.35.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)35-3626-04

肾移植是终末期肾病的主要治疗方案, 不仅可提高患者生活质量, 还可延长其生存时间。确保移植肾存活并维持功能是肾移植的终极目标。移植后排斥反应是影响移植肾存活的主要因素。为避免排斥反应, 患者须长期应用免疫抑制药物。新型免疫药物的临床应用和并发感染的系统预防减少了急性排斥的发生, 大幅提高了肾移植受者的短期生存率^[1]。然而长期免疫抑制明显增加感染性疾病和恶性肿瘤的发生概率, 且现有药物无法预防、阻止肾脏血管病变和慢性移植肾衰竭 (CAN) 的发生, 术后 10~13 年即有半数移植肾衰竭^[2], 影响了患者的长期存活。诱导移植肾特异性免疫耐受, 使患者停用免疫抑制剂, 并对致病物质产生免疫应答, 是肾移植研究的焦点之一。临床尚无实现移植肾耐受的可靠方法^[3], 但在动物实验中已成功诱导特异性免疫耐受^[4-6], 也有少数方法开始转入临床研究。现将肾移植免疫耐受临床研究进展综述如下。

1 临床免疫耐受的定義

免疫耐受的定義說法不一, 目前比較認可的是, 表達正常組織學特徵和功能的移植體在非免疫抑制受體內長期存活, 受體排斥第三方移植體, 但具有接受同一供體再次移植的能

力^[3]。臨床上說的免疫耐受則指在不使用免疫抑制劑的條件下維持穩定的移植體功能, 包括: (1) 真正耐受, 即各項檢測表明患者無免疫功能低下, 且未發生不利於機體的免疫應答; (2) 操縱耐受, 指受體免疫缺陷或出現無顯著臨床意義的免疫應答。總體表現為耐受的狀態^[7], 臨床數年觀察顯示移植腎存活且功能正常, 未發生 CAN^[8], 受體免疫功能不受抑制, 可通過體液或細胞免疫抵抗外來病原體, 不增加出現感染和腫瘤等疾病的概率。Calne 等首先提出接近耐受的概 念, 接近耐受是指腎移植後仍需最小劑量免疫抑制劑維持正常或近似正常的移植體功能, 又名最小劑量免疫抑制劑耐受。首 例報道的同種抗原耐受病例至今已存活 50 余年。

2 臨床诱导免疫耐受研究

啮齿类动物肾移植后可通过多种途径实现免疫耐受, 现有的免疫耐受诱导研究多来自针对啮齿动物的证据, 一些适用于啮齿类动物的耐受诱导方法用于大型动物时效果并不理想, 但临床时有诱导实现移植耐受的报道^[9]。免疫耐受可通过中枢诱导和外周诱导两种途径实现。T 细胞在胸腺内发育的过程中须经历“阴性选择”, 清除对自身抗原具有高亲和力的 T 细胞。

中枢诱导是利用“阴性选择”机制清除胸腺内同种异体反应性 T 细胞,使机体对供肾不产生免疫应答。外周诱导是通过外周的清除、失能、免疫忽视及调节/抑制等机制,实现同种抗原在体内的长期存活,达到安全、稳定的免疫耐受状态。

2.1 中枢耐受诱导 胸腺在维持自身抗原耐受中起着重要作用,实验表明其也参与诱导维持同种抗原耐受。尽管随年龄增加胸腺不断退化,有证据显示胸腺在成人时期仍有功能。诱导中枢耐受有两种方法:(1)直接向胸腺输注供体源性抗原肽;(2)诱导形成供、受体造血干细胞的混合嵌合体,供体抗原提呈细胞(antigen processing cells,APC)迁移至受体胸腺时可参与 T 细胞的“阴性选择”,清除同种异体反应性 T 细胞。输注供体骨髓细胞可在受体内诱导形成混合嵌合体,但输注前受体需要进行包括胸腺照射和共刺激阻断等预处理,清除可能排斥供体骨髓的交叉反应性 T 细胞。小鼠骨髓移植受体给予抗 CD4、CD8、CD40L 抗体后,不通过全身照射或药物来破坏受体骨髓细胞也可诱导形成混合嵌合体,实现中枢耐受。

造血干细胞移植诱导混合嵌合体形成,是最早也是目前临床惟一成功诱导耐受的方法^[10],相关临床研究也已多见。Fudaba 等^[11]报道 6 例多发性骨髓瘤并发肾衰竭患者,接受 HLA 匹配的亲属活体骨髓及肾移植治疗后形成混合嵌合体,且在停用免疫抑制剂后仍能长期接受移植肾。Scandling 等^[12]报道 1 例术后长期存在混合嵌合体的亲体肾、造血干细胞移植、停用免疫药物后受者仍能长期接受移植肾。临床使用造血干细胞移植诱导混合嵌合体以期实现耐受虽有一定成效,但仍需增加安全性及扩大适用范围。

2.2 外周耐受诱导 少数自体反应性 T 细胞在胸腺内未经“阴性选择”输送至外周循环,一些在胸腺外表达的自体抗原也无法通过“阴性选择”的方式清除,且记忆性 T 细胞也存在于外周循环,故除中枢途径诱导耐受外,机体还须通过外周诱导途径维持正常免疫应答。外周耐受诱导主要作用于循环中的 T 细胞和树突状细胞,现有的诱导途径主要包括:淋巴细胞清除、调节或阻断共刺激信号抑制 T 细胞活化、干扰效应 T 细胞功能、阻止活化 T 细胞归巢、调节性 T(regulatory T,Treg)细胞诱导耐受。

2.2.1 淋巴细胞清除 耐受诱导策略均须控制同种异体特异性 T 细胞前体数量^[13],用多克隆抗体或单克隆抗体清除淋巴细胞可减少 T 细胞前体数量。淋巴细胞清除不仅可用于免疫耐受诱导,还可用于治疗急性排斥反应。由于外周循环的记忆性 T 细胞难以完全清除,残余 T 细胞再增殖后记忆性 T 细胞比例增加,常使这类药物效果降低,也被认为是建立免疫耐受的障碍^[14]。外周淋巴细胞清除在一些动物实验中可诱导移植耐受,但在人体只可减少维持治疗时的药物剂量达到接近耐受,而无法诱导实现移植耐受,因此临床免疫抑制方案中,淋巴细胞清除常与其他诱导方法联合应用。

目前临床应用的清除剂有兔抗胸腺球蛋白(rATG)、阿仑单抗和鼠 CD3 单抗(OKT3)。rATG 最初用于治疗急性细胞性排斥反应,最近研究证实 rATG 可通过免疫清除和诱导 Treg 细胞两种途径阻止同种异体排斥反应^[15]。阿仑单抗为抗 CD-52 单抗,最初用于治疗淋巴细胞增殖性疾病,现也用于移植后免疫诱导,相比激素诱导更为安全、有效。研究显示使用阿仑单抗或 IL-2R 抗体,患者生存率并无差异,使用阿仑单抗发生急性排斥的概率更低,但移植丢失的风险更高^[16]。OKT3 可用于发生激素耐受的急性排斥,因细胞因子释放综合

征等不良反应,临床并不常用。

2.2.2 调节或阻断共刺激信号 初始 T 细胞的完全活化,除了需要 APC 上的 MHC-抗原肽复合物和 T 细胞受体相互作用的第一信号外,还需要 T 细胞表面特异性受体与 APC 分子表面的配体相互作用的第二信号(共刺激信号)。共刺激信号具有双向调节作用,其调节作用也决定了免疫应答的最终结果。正性刺激信号缺乏则出现 T 细胞失能或凋亡,抑制性信号增强可降低甚至完全终止 T 细胞免疫应答,如 CD28:B7 家族的 PDL;PDL 分子可以负性调节免疫应答。目前 CD28:B7(CD80/CD86)和 CD154(CD40L):CD40 两条正性通路的研究最为深入,动物实验已证实阻断正性通路可选择性清除供体特异性 T 细胞,预防排斥发生并诱导移植耐受^[13]。

抗 CD154 单抗阻断 CD154:CD40 信号途径,但其临床实验因出现血栓并发症而终止,考虑可能是单抗同时影响表达 CD154 的血小板。阿巴西普(abatacept,CTLA-4Ig)可特异性阻断 CD28:B7 通路,啮齿动物实验显示可延长移植生存期、诱导供体特异性耐受,但转入灵长类动物实验时效果不佳,2006 年美国食品药品监督管理局(FDA)仅批准用于中、重度类风湿关节炎治疗^[17],实验中发现抗 CD86 抗体可阻止免疫排斥发生,而抗 CD80 抗体无此效应。可强力结合 CD86 的 CTLA-4Ig 二代产品贝拉西普(belatacept,LEA29Y)也已证实可提供有效免疫抑制,与环孢素 A 相比可更好的维持移植肾功能,效用及安全性均较好,目前正处于 III 期临床试验评估阶段^[18]。共刺激信号途径将在未来的耐受策略中发挥重要作用。

2.2.3 干扰效应 T 细胞功能 活化 T 细胞可产生细胞因子如 IL-2,通过自身分泌或旁分泌方式与 T 细胞表面 IL-2R(CD25)结合促进 T 细胞增殖。抗 IL-2R 抗体可阻断 IL-2 与 CD25 的结合,选择性作用于活化 T 细胞下调其效应功能,不良反应少,且研究证实不影响具有耐受诱导能力的 CD25⁺Treg 细胞群^[19]。临床应用的抗 IL-2 受体单抗有:达利珠单抗(Daclizumab)和巴利昔单抗(Basiliximab),常与其他免疫药物联用预防肾移植后的急性排斥发作。

Fangmann 等^[20]历时 3 年将多中心的 156 例患者随机分为两组进行前瞻性研究,结果发现达利珠单抗治疗组(达利珠单抗,低剂量环孢素 A、MMF 和激素)优于标准疗法组(环孢素 A、MMF 和激素),不良反应发生率更低。Gentil 等^[21]发现达利珠单抗、霉酚酸酯和激素诱导后用他克莫司维持治疗的方法安全、有效,适用于老年肾移植患者。McKeage 和 McCormack^[22]认为将巴利昔单抗与其他免疫抑制剂联用可减少药物的用量,降低药物不良反应,可有效预防急性排斥发作。Kandus 等^[23]将达利珠单抗及巴利昔单抗随机加入脑死亡供体肾移植患者的三联疗法(环孢素,霉酚酸酯,甲基泼尼松龙)评估二者的药效及安全性,发现二者无明显差异,均可降低急性排斥发作、改善移植功能、提高生存率及减少不良反应。

2.2.4 阻止活化 T 细胞归巢 活化 T 细胞及辅助细胞须向移植体迁移、浸润才能对移植体产生有害免疫应答。表达于淋巴细胞及骨髓树突状细胞的鞘氨醇磷酸酯(sphingosine-1-phosphate,S1P)通过与淋巴组织表达的 S1P 受体相互作用调节细胞迁移和存活,S1P 的类似物 FTY720 可结合淋巴细胞 S1P 受体阻止活化 T 细胞向移植体归巢,诱导其凋亡,但因药物不良反应 FTY720 已退出 III 期临床试验^[24]。也有学者认为移植体释放的趋化因子和缺血再灌注损伤时上调表达的内皮

细胞黏附分子介导了活化 T 细胞的归巢,因而趋化阻滞和黏附分子表达阻滞有可能作为免疫抑制或耐受诱导的新途径。

2.2.5 Treg 细胞诱导耐受 自 1995 年发现 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞以来,用其诱导移植耐受一直备受关注^[25]。转录因子 FoxP3 是 Treg 细胞增殖、分化的关键调节子,也是 Treg 细胞特异性的标记。FoxP3⁺ Treg 细胞在胸腺发育后,迁移至外周循环发挥调节作用,抗原特异性 FoxP3⁺ Treg 细胞也可在外周诱导形成,TGFβ 存在时 FoxP3⁺ Treg 细胞也可在体外由 T 细胞转化形成。FoxP3⁺ Treg 细胞通过接触依赖的方式与效应 T 细胞结合,直接抑制效应 T 细胞的分化及功能,也可通过释放穿孔素及颗粒酶 B 和诱导凋亡等途径引起 T 细胞死亡,还可使 APC 失去激活效应 T 细胞的能力,此外,Treg 细胞产生的细胞因子如 IL-10 和 TGFβ 能参与调节机体免疫应答。在通过淋巴细胞清除和共刺激阻断诱导耐受的动物肾移植实验中,供体特异性 Treg 细胞依赖的免疫调节机制也起重要作用。外周血 FoxP3⁺ Treg 细胞升高在停用免疫药物时也可帮助预测耐受。Taflin 等^[26]发现同种异体应答急性期 Treg 细胞的募集可减少间质炎症及相关损害。健康个体内的效应 T 细胞与 Treg 细胞保持一定比例平衡,Treg 细胞仅占外周血 CD4⁺ 淋巴细胞的 4%~8%^[27],但已有三种通过特定抗原和细胞因子增加其比例的策略,包括:体外扩增 Treg 细胞、体外利用 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁻ 幼稚 T 细胞诱导 Treg 细胞、体内扩增或诱导 Treg 细胞^[28]。Joffre 等^[29]在鼠实验中证实同种抗原体外扩增的 Treg 细胞可预防急、慢性排斥发生。基于 Treg 细胞的联合疗法,即过继细胞转移,有望实现终身耐受,但临床应用前还须更多的实验进一步评价其可靠性。

3 展 望

首例肾移植术成功施行以来,诱导供体特异性免疫耐受一直是临床医生思考的问题。共刺激阻断疗法、诱导混合嵌合体 and 过继细胞转移等方法相比传统的免疫抑制均有优势,这些方法旨在重建免疫系统的稳态而不是给予非特异性的免疫抑制,具有很好的应用前景,但尚未成为标准的临床治疗方案。异种移植可走出肾源稀缺的困境,虽然动物实验有一定进展^[30],但还要解决很多免疫学、生理学、传染病学及伦理学问题才可能进入临床。在新的耐受治疗方案出现之前,个体化免疫抑制疗法仍是移植治疗的金标准。尽管这些新方法仍面临许多挑战,但必将影响未来的免疫耐受诱导策略。值得一提的是,任何新疗法的研究均需要现有移植患者准确详尽的临床资料用于对照评价^[31],1999 年成立的免疫耐受网络(ITN)也给移植研究提供了一个交流合作的平台。利用此平台监测研究临床已产生耐受的患者以及系统评价新免疫疗法,将得到更好的耐受诱导策略,最终实现临床移植耐受。

参考文献:

[1] Golshayan D, Pascual M. Tolerance-inducing immunosuppressive strategies in clinical transplantation: an overview [J]. *Drugs*, 2008, 68(15): 2113-2130.

[2] Heeger PS. Frontiers in nephrology: tolerance [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(8): 2240-2241.

[3] Ashton-Chess J, Brouard S, Souillou JP. Is clinical tolerance realistic in the next decade [J]. *Transpl Int*, 2006, 19(7): 539-548.

[4] Murakami T, Cosimi AB, Kawai T. Mixed chimerism to

induce tolerance: lessons learned from nonhuman primates [J]. *Transplant Rev(Orlando)*, 2009, 23(1): 19-24.

[5] Aoyama A, Ng CY, Millington TM, et al. Comparison of lung and kidney allografts in induction of tolerance by a mixed-chimerism approach in cynomolgus monkeys [J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(1): 429-430.

[6] Horton PJ, Hawthorne WJ, Walters S, et al. Tolerance induction in a large-animal model using total lymphoid irradiation and intrathymic bone marrow [J]. *Transplantation*, 2008, 86(12): 1830-1836.

[7] Ballet C, Roussey-Kesler G, Aubin JT, et al. Humoral and cellular responses to influenza vaccination in human recipients naturally tolerant to a kidney allograft [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(11): 2796-2801.

[8] Roussey-Kesler G, Giral M, Moreau A, et al. Clinical operational tolerance after kidney transplantation [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(4): 736-746.

[9] Knechtle SJ. Development of tolerogenic strategies in the clinic [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2005, 360(1461): 1739-1746.

[10] Fehr T, Sykes M. Clinical experience with mixed chimerism to induce transplantation tolerance [J]. *Transpl Int*, 2008, 21(12): 1118-1135.

[11] Fudaba Y, Spitzer TR, Shaffer J, et al. Myeloma responses and tolerance following combined kidney and nonmyeloablative marrow transplantation: in vivo and in vitro analyses [J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(9): 2121-2133.

[12] Scandling JD, Busque S, Dejbakhsh-Jones S, et al. Tolerance and chimerism after renal and hematopoietic-cell transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(4): 362-368.

[13] Girlanda R, Kirk AD. Frontiers in nephrology: immune tolerance to allografts in humans [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(8): 2242-2251.

[14] Valujskikh A, Li XC. Frontiers in nephrology: T cell memory as a barrier to transplant tolerance [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(8): 2252-2261.

[15] Sewgobind VD, Kho MM, van der Laan LJ, et al. The effect of rabbit anti-thymocyte globulin induction therapy on regulatory T cells in kidney transplant patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(5): 1635-1644.

[16] Sampaio MS, Kadiyala A, Gill J, et al. Alemtuzumab versus interleukin-2 receptor antibodies induction in living donor kidney transplantation [J]. *Transplantation*, 2009, 88(7): 904-910.

[17] Linsley PS, Nadler SG. The clinical utility of inhibiting CD28-mediated costimulation [J]. *Immunol Rev*, 2009, 229(1): 307-321.

[18] Hawksworth JS, Leeser D, Jindal RM, et al. New directions for induction immunosuppression strategy in solid organ transplantation [J]. *Am J Surg*, 2009, 197(4): 515-524.

[19] Wang Z, Shi BY, Qian YY, et al. Short-term anti-CD25

- monoclonal antibody administration down-regulated CD25 expression without eliminating the neogenetic functional regulatory T cells in kidney transplantation[J]. Clin Exp Immunol, 2009, 155(3): 496-503.
- [20] Fangmann J, Arns W, Marti HP, et al. Impact of daclizumab, low-dose cyclosporine, mycophenolate mofetil and steroids on renal function after kidney transplantation [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(1): 283-292.
- [21] Gentil MA, Osuna A, Capdevilla L, et al. Daclizumab in combination with mycophenolate mofetil and a late introduction of Tacrolimus at low doses, as a therapeutic approach in the elderly renal transplant donor-recipients pairs in kidney transplant [J]. Nefrologia, 2008, 28(3): 287-292.
- [22] McKeage K, McCormack PL. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation [J]. Bio-Drugs, 2010, 24(1): 55-76.
- [23] Kandus A, Arnol M, Omahen K, et al. Basiliximab versus daclizumab combined with triple immunosuppression in deceased donor renal transplantation; a prospective, randomized study [J]. Transplantation, 2010, 89(8): 1022-1027.
- [24] Scherer MN, Banas B, Mantouvalou K, et al. Current concepts and perspectives of immunosuppression in organ transplantation [J]. Langenbecks Arch Surg, 2007, 392(5): 511-523.
- [25] Yeung MY, Sayegh MH. Regulatory T cells in transplantation: what we know and what we do not know [J]. Transplant Proc, 2009, 41(6 Suppl): S21-26.
- [26] Taflin C, Nochy D, Hill G, et al. Regulatory T cells in kidney allograft infiltrates correlate with initial inflammation and graft function [J]. Transplantation, 2010, 89(2): 194-199.
- [27] Fandrich F. Induction of tolerance in clinical organ transplantation [J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(5): 1170-1173.
- [28] Xia G, Shah M, Luo X. Prevention of allograft rejection by amplification of Foxp3(+)CD4(+)CD25(+) regulatory T cells [J]. Transl Res, 2009, 153(2): 60-70.
- [29] Joffre O, Santolaria T, Calise D, et al. Prevention of acute and chronic allograft rejection with CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T lymphocytes [J]. Nat Med, 2008, 14(1): 88-92.
- [30] Eksler B, Rigotti P, Gridelli B, et al. Xenotransplantation of solid organs in the pig-to-primate model [J]. Transpl Immunol, 2009, 21(2): 87-92.
- [31] O' Callaghan CA. Kidney transplantation—the long term view [J]. QJM, 2008, 101(12): 985-986.

(收稿日期: 2011-05-09 修回日期: 2011-07-12)

· 综 述 ·

基因治疗椎间盘退变的研究进展

张 勇 综述, 伍光辉 审校

(泸州医学院附属中医院骨科, 四川泸州 646000)

关键词: 基因疗法; 椎间盘; 细胞因子类

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.35.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)35-3629-03

椎间盘退变可引起椎间盘突出、脊柱不稳、脊髓神经根病等疾病, 给患者工作和生活带来了巨大的痛苦和不便。但是, 目前的治疗方法, 无论手术还是非手术均无助于椎间盘退变后病理状态的改变, 疗效和并发症存在很多问题。随着椎间盘生理、生化研究不断深入, 基因治疗疾病范畴不断扩大, 采用基因治疗阻止或延缓椎间盘退变已具有广阔的前景。现将其进展综述如下。

1 椎间盘组成

椎间盘由髓核、纤维环、上下软骨终板构成。主要成分是水、胶原和蛋白多糖等细胞外基质(ECM)。水分约占 80%, 正常情况下纤维环中含有 60% II 型胶原和 40% I 型胶原。I 型胶原抗张力, 主要分布在纤维环外层; II 型胶原抗压力, 主要分布在髓核内。蛋白多糖是椎间盘主要的大分子结构, 包括硫酸软骨素、硫酸角质素和透明软骨素等, 主要作用是维持椎间盘水分、电离子浓度、渗透压, 正常代谢和均匀分布应力。椎间盘的大部分结构无直接血供, 盘内细胞只能靠溶质弥散获取营养。由于无直接血供, 这不利于它损伤修复, 但在封闭相对缺血的环境下, 却可避免发生自身免疫反应。正是椎间盘的结构

特殊, 使得基因疗法的应用比其他组织更具优势。

2 参与椎间盘退变的炎症介质和细胞因子

大量研究表明, 炎症介质和细胞因子是引起椎间盘退变的重要原因。有学者发现在退变椎间盘组织中白介素(IL)-1 α 具有较高活性, 提示 IL-1 α 可能参与了椎间盘退变^[1]。也有研究发现, IL-1 β 在退变椎间盘中表达高于正常, 它通过刺激核因子- κ B(NF- κ B)抑制转录因子 SOX-9 及 II 型胶原的表达, 促进椎间盘退变进一步发展^[2-4]。Kohyama 等^[5]观察到退变椎间盘中含有高活性的一氧化氮(NO), 并证实 NO 能诱导细胞凋亡, 使细胞数目减少, ECM 合成下降, 说明 NO 在椎间盘退变中起作用。Miyamoto 等^[6]对 15 个退变椎间盘中环氧化酶-2(COX-2)的基因表达进行研究, 结果显示 COX-2 基因的表达仅出现于退变组, 表明 COX-2 可能参与了椎间盘退变。基质金属蛋白酶(MMPs)对 ECM 的降解具有促进作用, 是调整基质动态平衡的重要酶系^[7-8]。在 MMPs 家族中, 以 MMP-3 在 ECM 降解中的作用最重要, 最新发现 MMP-10、MMP-28 对 ECM 降解也发挥了非常重要的作用^[9-10]。而 Gruber 等^[11]发现婴幼儿的椎间盘中, MMP-19 均匀分布于外部纤维环, 而成