

· 综 述 ·

内质网应激中未折叠蛋白反应与非酒精性脂肪性肝病的研究进展*

王 军 综述, 陈东风 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科, 重庆 400042)

关键词: 内质网应激; 未折叠蛋白反应; 非酒精性脂肪性肝病

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.22.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)22-2317-04

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是真核细胞中重要的细胞器,它是由封闭的膜系统和膜围成的腔,形成互相沟通的三维网状结构。早在 1945 年,由 Porter 等学者在对培养的小鼠成纤维细胞进行电镜观察时发现并命名。它是蛋白质合成、折叠、组装、运输和细胞内钙储存的主要场所,同时参与脂质代谢和类固醇激素的合成。钙离子稳态的改变和未折叠或错误折叠蛋白质在内质网内的蓄积可以引发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。ERS 是细胞的一种自我保护机制,主要表现为蛋白质合成暂停、未折叠或错误折叠蛋白表达(UPR)和细胞凋亡等。

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(IR)和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝脏损害,其病理学改变与酒精性肝病(ALD)相似,但患者无过量饮酒史,疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)及其相关肝硬化和肝细胞癌。NAFLD 发病机制至今尚未完全明确,Day 和 James^[1]提出的“二次打击”学说已成为解释该病发生机制的主要理论。初次打击主要指 IR 和脂质代谢紊乱所导致的肝细胞内脂质沉积,形成单纯性脂肪肝。二次打击主要指各种原因所致的氧化应激及脂质过氧化损伤,引起 NASH。国内外相关研究显示,ERS 与 NAFLD 的发生、发展密切相关,现将 ERS 与 NAFLD 的关系综述如下。

1 ERS 及其诱发因素

当新合成的蛋白质 N 末端糖基化、二硫键形成以及蛋白质由内质网向高尔基体转运等过程受阻时,非折叠或错误折叠的新合成的蛋白质在内质网中大量堆积,或者是 Ca^{2+} 平衡状态的打破,都会损伤内质网的正常生理功能,称为 ERS。根据诱发因素,ERS 分为 3 种类型:(1)未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR);(2)正确折叠的蛋白质在内质网腔内过度蓄积激活细胞核因子 κB (NF- κB)引发的内质网超负荷反应(endoplasmic reticulum-overload response, EOR);(3)固醇调节级联反应。其中 UPR 与 EOR 是由蛋白质加工紊乱所致,后者则是在内质网表面合成的胆固醇损耗所致^[2]。

2 未折叠蛋白反应

内质网应激发生初期,细胞通过改变其转录和翻译过程,减少蛋白的合成,降低进入内质网的蛋白量,同时上调内质网中分子伴侣和折叠蛋白的表达,增强内质网的蛋白折叠功能;细胞还可以通过上调内质网蛋白降解途径的相关基因表达,加速未折叠蛋白的降解过程。内质网产生的这种适应性反应,即 UPR。这是一种在进化过程中保留下来、相对保守的应答,对机体具有保护作用。

蛋白质的正确折叠需要内质网中蛋白质分子的参与。其中主要有 3 类分子伴侣和折叠蛋白:热休克蛋白家族(HSP)的葡萄糖调节蛋白 GRP78;外源凝集素类的钙联接蛋白(CNX)和钙网织蛋白(CRT);蛋白二硫化物异构酶家族中的巯基氧化还原酶。这些伴侣蛋白能快速与转运入内质网管腔的新合成蛋白结合,参与新蛋白的折叠、寡聚化、成熟等翻译后修饰过程。其中葡萄糖调节蛋白 GRP78 在 UPR 过程中发挥了关键作用。GRP78 又称免疫球蛋白重链结合蛋白(binding immunoglobulin heavy chain protein, BIP)。应激时,GRP78/BIP 表达上调作用明显,所以是 ERS 和 UPR 激活的标志蛋白。

典型的未折叠蛋白信号途径:UPR 需要 3 种内质网定位蛋白参与:肌醇需要跨膜蛋白激酶和核酸内切酶 1α (IRE1 α)、双链 RNA 依赖蛋白激酶样 ER 激酶(PERK)和活化转录因子 6(ATF6)。以上 3 种应激感受蛋白都是内质网中的跨膜蛋白,都有各自的内质网腔结构域检测未折叠蛋白^[3]。非 ERS 时,IRE1 α 、PERK 和 ATF6 分别与 GRP78/BIP 结合处于不活跃阶段;应激时,GRP78/BIP 从上述 3 种膜蛋白上解离,内质网腔中的未折叠蛋白聚集,导致细胞质内结构域二聚化,游离的 IRE1 α 、PERK 分别通过自身磷酸化而被激活。游离的 ATF6 进入高尔基体,通过蛋白酶水解成为活性转录因子^[4]。上述分子伴侣表达上调可继续辅助未折叠蛋白的折叠,蛋白质折叠成原始的构象,经过修饰最终成为具有活性的功能性蛋白质。只有正确折叠的蛋白质,才能分泌进入高尔基体。如仍未正确折叠,则可进入细胞质中经泛素-蛋白酶体降解,这个过程称内质网相关降解(ERAD)。适度的内质网应激反应有利于细胞在各种外界因素的刺激下恢复细胞稳定,维持生存;过度或者持续应激则会启动细胞凋亡程序。

3 未折叠蛋白反应与 NAFLD 发生的关联通路

3.1 IRE1 α -XBP1 途径 IRE1 α 一个内切核糖核酸酶,通过非常规剪接 XBP1 信使 RNA,激活 X-盒结合蛋白-1(XBP1),产生转录的 UPR 原件和内质网应激反应原件基因,控制 ERAD 和分子伴侣。IRE1 α 也降解信使 RNA 的许多分泌和跨膜蛋白,帮助减少进入 ER 的过载蛋白^[5]。IRE1 α 介导酵母同源物 ATF/CREB1(HAC1)mRNA 剪接生成 HAC1p;IRE1 α 介导哺乳动物 XBP1 mRNA 剪接生成 XBP1s。下游途径中 IRE1 α 激活靶点包括 HAC1p 和 XBP1s^[6],同时 HAC1p 和 XBP1s 分别是酵母和哺乳动物细胞膜脂质合成的关键因素^[7-8]。研究证实:在 NIH-3T3 纤维母细胞中,只有对 XBP1s 增强表达,才能充分诱导内质网膜中最主要的磷脂成分卵磷脂的合成^[9]。为研究小鼠出生后肝脏中 XBP1 的表达, Lee 等^[10]学者敲除小鼠

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170382)。

表达 XBP1 的基因,血浆中三酰甘油、胆固醇和游离脂肪酸降低;分析小鼠的原代细胞,发现 14 碳醋酸生成脂肪酸和固醇类也是降低的,提示 XBP1 途径需要脂质更新。在饲养高蔗糖饮食的小鼠模型中,用染色质免疫沉淀法实验证实,XBP1 也能结合生脂基因的启动子。有研究表明:在小鼠胚胎期 3T3-L1 纤维母细胞中,IRE1 α -XBP1 途径也与脂质合成有着密切的联系^[11]。此外,有学者提出在胰岛素抵抗及高胰岛素血症条件下,UPR 中 IRE1 α -XBP1 途径能增加胰岛素诱导肝脏脂肪生成能力,胰岛素介导的蛋白合成与胰岛素介导的生脂过程紧密相连^[12]。

3.2 PERK-eIF2 α 途径 内质网应激时,PERK 蛋白在内质网膜寡聚化,随即诱导自身磷酸化,激活其激酶活性。募集真核生物起始因子 2(eIF2)的 α 亚单位使 eIF2 α 上的 N 端第 51 位丝氨酸磷酸化,导致蛋白质整体翻译水平弱化。PERK 和 eIF2 α 的磷酸化也能出现在脂质合成和脂肪肝的调控中,在小鼠乳腺上皮敲除 PERK 表达基因,游离脂肪酸减少和导致哺乳期小鼠生长迟缓^[13]。eIF2 α 的磷酸化可以上调 ATF4 的表达,ATF4 能上调 CHOP、GADD34 等蛋白的表达。有研究表明:ATF4 杂合小鼠的表型包括避免年龄和饮食相关诱导肥胖和饮食诱导脂肪肝^[14]。有学者利用 GADD34 的 C 末端活化碎片,在小鼠肝脏中,研究 p-eIF2 α 信号调控作用^[15]。转基因导致大量代谢性适应:包括在小鼠饲养高脂饮食中的脂质合成的降低。生脂基因核受体的低表达、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)及上游的 PPAR γ 的调控子,CCAAT/增强结合蛋白 α 和 β (C/EBP α 和 C/EBP β)都与脂质合成的减少有关。

3.3 ATF6 途径 ATF6 是内质网上 II 型跨膜蛋白,具有内质网腔内、跨膜区和胞质区 3 个结构域,N 端位于胞质,含有一个碱性锌指结构(bZIP)的 DNA 转录激活功能域,C 端位于内质网腔内,具有多个 BIP 结合位点。在正常状态下,ATF6 和 BIP 形成稳定的复合物停留在内质网上。在内质网应激时,ER 腔内的未折叠蛋白能使 BIP 和 ATF6 分离。ATF6 以囊泡转移的方式从内质网膜转移到高尔基体,在高尔基体内被蛋白酶 S1P(site-1 protease)和 S2P(site-2 protease)切割后激活^[16]。ATF6 和固醇调节原件结合蛋白 s(SREBPs)都是内质网膜结合转录因子,能通过蛋白水解的分裂作用被激活。现在已经发现肝脏有 3 种 SREBP:SREBP-1a、SREBP-1c、SREBP-2。其中 SREBP-1c 在三酰甘油、胆固醇和脂肪酸形成中起着关键作用,它能控制脂肪细胞的分化和脂肪在细胞内的异位积聚作用。它能增加乙酰辅酶 A 合成酶的表达从而启动脂肪生成,并能抑制线粒体转运蛋白,促进 TG 正平衡,减少 VLDL 合成。肝脏 SREBP-2 过表达则使所有脂质生成酶的 mRNA 增加,其中 HMCoA 还原酶 mRNA 增加量最明显,而脂肪酸合成酶(FAS)的 mRNA 增加幅度相对较少。提示肝内 SREBP1c 是成脂基因表达的重要调控者。研究证实:核形成的 ATF6 抑制 SREBP2 的转录活性通过其 SREBP2 复合物,征募组蛋白 HDAC1^[17]。因此,UPR 三个重要传感器,PERK、IRE1 α 和 ATF6 α 都能调控肝脏中脂质储存,都能与适当的下游蛋白或 DNA 相关蛋白结合发生作用。

4 未折叠蛋白反应和 NAFLD 的疾病进展

越来越多的证据表明,UPR 在由 NASH、糖尿病等代谢疾病引起的肝损害进展中起着关键作用^[18]。NASH 的肝脏病理学表现包括脂肪变性、炎症、纤维化、细胞凋亡和坏死^[19]。国

内外大量研究表明:胰岛素激活、氧化应激、细胞因子信号调控途径、炎症、细菌内毒素等因素之间相互作用可能与 NAFLD 进展有关,而 UPR 对 NAFLD 进展已有部分研究。

4.1 JNK 肥胖和胰岛素抵抗在 NAFLD 的病理学表现中起着重要的作用^[20]。研究表明:肝脏和脂肪组织中的内质网应激在肥胖与胰岛素活性退化中起着分子连接作用^[21]。肥胖诱导内质网应激通过 UPR 中 IRE1 α -JNK 活化途径降低胰岛素信号,JNK-介导的胰岛素受体基底物(IRS-1)抑制物引起的胰岛素抵抗,其能促进肝脏脂肪变性,而同源蛋白 3(TRB3)和 JNK 介导胰岛素抵抗能导致高胰岛素血症及肝脏脂肪生成的增加。在蛋氨酸-胆碱饮食喂养小鼠中敲除 JNK1,保留 JNK2,能降低肝细胞三酰甘油累积、炎症、肝损害和细胞凋亡^[22]。此外,在肝细胞特定基因 JNK1 的消融表型中,能促进葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗及脂肪肝^[23]。因此,UPR 中 IRE1 α 介导 JNK 途径,可能对 NAFLD 进展起着重要的作用。

4.2 氧化应激 内质网为蛋白折叠和二硫键的形成,提供良好的氧化环境。当氧化的蛋白折叠时,每一个二硫键形成生成一个活性氧。据估计分泌细胞每分钟生成 300~600 万个二硫键;因此,内质网中的蛋白折叠、活性氧的生成与氧化应激存在密切的联系^[24]。细胞内氧化应激能破坏内质网稳态和诱导内质网应激。研究表明:UPR 通过转录因子 Nrf2 能激活抗氧化过程^[25]。Nrf2 属于 Collar 家族亮氨酸拉链区转录因子,调控可诱导的抗氧化反应。Nrf2 在肝脏和肾脏中高度表达,是 UPR 中 PERK 的亚基。研究表明:Nrf2 删除导致蛋氨酸胆碱缺乏饮食小鼠中脂肪型肝炎的快速进展^[26]。此外,Nrf2 缺乏小鼠在内毒素、盲肠结扎、穿刺等因素引起的感染性休克中,死亡率增加^[27]。上述研究已经表明:Nrf2 可能参与先天免疫反应的调控。正如前面提到的,UPR 中 PERK 介导 eIF2 α 的磷酸化作用也导致 ATF4 的上调。因此 PERK 和 Nrf2 必然有维持细胞内谷胱甘肽水平的作用。由此推出:Nrf2 与脂肪性肝炎有直接联系。除了 PERK 之外,最近也有证据表明 UPR 中 IRE1 α -XBP1 途径也有抗氧化的调控作用^[28]。

4.3 内毒素 NASH 患者中小肠细菌过度生长,肠源性内毒素血症、肠黏膜屏障功能减退等肠道环境的改变可能在 NASH 的发病机制中起重要作用^[29]。血清内毒素(LPS)可刺激肝脏产生肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6 等细胞因子,诱导炎症反应并引起肝脏坏死。同时,LPS 能诱导正常状态下肝脏的 UPR 活化及肝脏硬化症小鼠肝脏中 UPR 的持续活化^[30]。有研究证明,遗传性肥胖小鼠较无肥胖的对照小鼠,对 LPS 损伤具有更高的敏感性,在暴露于小剂量 LPS 下 NASH 进展更快^[31]。

4.4 细胞凋亡 NASH 患者中肝细胞凋亡的增加与疾病严重程度有关,因此,细胞凋亡可能是 NAFLD 进展的组成部分^[32]。如果 UPR 不能改善内质网应激则会导致细胞凋亡。C/EBP 同源蛋白(CHOP)是 UPR 中重要的促凋亡蛋白。CHOP 表达在人和哺乳动物中受 ATF4 或 ATF6 调控,CHOP 缺失可以避免内质网应激诱导的细胞凋亡。CHOP 缺失在 Akita 小鼠中内质网应激介导糖尿病和胆汁淤积诱导的肝纤维化的衰减中表达延迟^[33]。但是,NAFLD 中 CHOP 的作用机制还不清楚,但最近有研究表明:在 CHOP 敲除小鼠中,蛋氨酸胆碱缺乏饮食没有诱导出肝损害^[34]。

综上所述,NAFLD 脂质来源包括饮食中乳糜颗粒残余

物、释放脂肪组织中三酰甘油的游离脂肪酸以及新合成的脂肪组织。而 ERS 中的 UPR 途径与脂质合成的调控密切相关,且 UPR 严重度及其持续性与内质网应激密切相关,UPR 能通过 ERS 快速重建或维持内质网稳态,从而抑制脂肪肝的发生。尽管如此,迄今为止对 UPR 信号通路的细节还不明确,还存在很多问题,比如 UPR 是如何从保护细胞生存反应转变为促凋亡反应,最终导致细胞死亡。UPR 过程中是否还有一些未知的信号转导蛋白,而已知信号转导蛋白是否存在其它未知底物。另外,应该怎样设计 UPR 信号通路不同元件的基因缺陷动物模型,弄清各种疾病的发病机制,值得深入研究。

参考文献:

- [1] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.
- [2] Pahl HL. Signal transduction from the endoplasmic reticulum to the cell nucleus [J]. *Physiol Rev*, 1999, 79(3): 683-701.
- [3] Wu J, Kaufman RJ. From acute ER stress to physiological roles of the unfolded protein response [J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(3): 374-384.
- [4] Patil C, Walter P. Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: the unfolded protein response in yeast and mammals [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13(3): 349-355.
- [5] Hollien J, Weissman JS. Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response [J]. *Science*, 2006, 313(5783): 104-107.
- [6] Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(10): 1211-1233.
- [7] Cox JS, Chapman RE, Walter P. The unfolded protein response coordinates the production of endoplasmic reticulum protein and endoplasmic reticulum membrane [J]. *Mol Biol Cell*, 1997, 8(9): 1805-1814.
- [8] Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27(Suppl 3): S53-S55.
- [9] Sriburi R, Jackowski S, Mori K, et al. XBP1: a link between the unfolded protein response, lipid biosynthesis, and biogenesis of the endoplasmic reticulum [J]. *J Cell Biol*, 2004, 167(1): 35-41.
- [10] Lee AH, Scapa EF, Cohen DE, et al. Regulation of hepatic lipogenesis by the transcription factor XBP1 [J]. *Science*, 2008, 320(5882): 1492-1496.
- [11] Sha H, He Y, Chen H, et al. The IRE1 α -XBP1 pathway of the unfolded protein response is required for adipogenesis [J]. *Cell Metab*, 2009, 9(6): 556-564.
- [12] Ning J, Hong T, Ward A, et al. Constitutive role for IRE1 α -XBP1 signaling pathway in the insulin-mediated hepatic lipogenic program [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(6): 2247-2255.
- [13] Bobrovnikova-Marjon E, Hatzivassiliou G, Grigoriadou C, et al. PERK-dependent regulation of lipogenesis during mouse mammary gland development and adipocyte differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(42): 16314-16319.
- [14] Seo J, Fortuno ES, Suh JM, et al. Atf4 regulates obesity, glucose homeostasis, and energy expenditure [J]. *Diabetes*, 2009, 58(11): 2565-2573.
- [15] Oyadomari S, Harding H, Zhang Y, et al. Dephosphorylation of translation initiation factor 2 α enhances glucose tolerance and attenuates hepatosteatosis in mice [J]. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 520-532.
- [16] Shen JS, Chen X, Hendershot L, et al. ER stress regulation of ATF6 localization by dissociation of BiP? GRP78 binding and unmasking of Golgi localization signals [J]. *Dev Cell*, 2002, 3(1): 99-111.
- [17] Zeng L, Lu M, Mori K, et al. ATF6 modulates SREBP2-mediated lipogenesis [J]. *EMBO J*, 2004, 23(4): 950-958.
- [18] Gardikiotes K, Gottstein J, Rinella ME, et al. Dysregulation of the unfolded protein response in db/db mice with diet-induced steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2011, 54(5): 1600-1609.
- [19] Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Clin Liver Dis*, 2009, 13(4): 511-531.
- [20] Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, et al. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(17): 1941-1951.
- [21] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes [J]. *Science*, 2004, 306(5695): 457-461.
- [22] Schattenberg JM, Singh R, Wang Y, et al. JNK1 but not JNK2 promotes the development of steatohepatitis in mice [J]. *Hepatology*, 2006, 43(1): 163-172.
- [23] Sabio G, Cavanagh-Kyros J, Ko HJ, et al. Prevention of steatosis by hepatic JNK1 [J]. *Cell Metab*, 2009, 10(6): 491-498.
- [24] Shimizu Y, Hendershot LM. Oxidative folding: cellular strategies for dealing with the resultant equimolar production of reactive oxygen species [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(9): 2317-2331.
- [25] Cullinan SB, Diehl JA. Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/Nrf2 signaling pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(3): 317-332.
- [26] Sugimoto H, Okada K, Shoda J, et al. Deletion of nuclear factor-E $_2$ -related factor-2 leads to rapid onset and progression of nutritional steatohepatitis in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(2): G283-G294.
- [27] Thimmulappa RK, Lee H, Rangasamy T, et al. Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis [J]. *J Clin Invest*, 2006,

- 116(4):984-995.
- [28] Liu Y, Adachi M, Zhao S, et al. Preventing oxidative stress; a new role for XBP1[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(6):847-857.
- [29] Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [J]. Gut, 2001, 48(2):206-211.
- [30] Tazi KA, Bieche I, Paradis V, et al. In vivo altered unfolded protein response and apoptosis in livers from lipopolysaccharide-challenged cirrhotic rats [J]. J Hepatol, 2007, 46(6):1075-1088.
- [31] Mehta K, Van Thiel DH, Shah N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants [J]. Nutr Rev, 2002, 60(9):289-293.
- [32] Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, et al. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2006, 44(1):27-33.
- [33] Tamaki N, Hatano E, Taura K, et al. CHOP deficiency attenuates cholestasis-induced liver fibrosis by reduction of hepatocyte injury [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 294(2):G498-G505.
- [34] Pfaffenbach KT, Gentile CL, Nivala AM, et al. Linking endoplasmic reticulum stress to cell death in hepatocytes: roles of C/EBP homologous protein and chemical chaperones in palmitate-mediated cell death [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 298(5):E1026-E1035.

(收稿日期:2012-01-18 修回日期:2012-02-23)

· 综 述 ·

组织工程人工韧带研究进展*

蔡长侯^{1,2}综述, 杨 柳¹审校

(1. 第三军医大学西南医院关节外科中心, 重庆 400038; 2. 解放军 77123 部队医院, 四川绵阳 621000)

关键词: 前交叉韧带(ACL); 异种移植; 支架; 聚合物; 组织工程

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.22.040

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)22-2320-04

前交叉韧带(ACL)是膝关节内一条重要的韧带,同时它也是膝关节韧带损伤中最常见的。在美国,每年有超过 200 000 例 ACL 损伤的病例,据估计每年直接花费 30 亿美元^[1-2]。敖英芳等^[3]在 2000 年报道,中国现役集训运动员前交叉韧带损伤的总发病率为 0.47%。临床上 ACL 损伤也日益常见。最近一项研究^[4],在 10 年期间 19 530 例运动损伤患者,有 37% 的患者有膝关节损伤,其中 45.4% 的患者有不同程度的 ACL 损伤,并且 33.9% 的患者需要进行手术治疗, Majewski 等^[4]研究认为现有的修复技术,长期临床观察的成功率为 85%~90%。

ACL 起自股骨外髁内侧后面部,向前、向远端、向内穿关节腔附着于胫骨平台髁间棘前部^[5]。平均长度 31~38 mm,中间部分平均宽度为 10~12 mm,横截面近似卵圆形,平均面积女性和男性分别为 36 mm 和 44 mm。ACL 组织学上属于致密胶原组织。胶原纤维束呈平行排列,ACL 主要细胞外基质成分为 I 型胶原、还含有 III 型胶原、II 型胶原、V 型胶原、弹性蛋白、蛋白多糖、水和细胞等。III 型胶原位于 I 型胶原束间的疏松结缔组织内。研究表明,ACL 极限抗张力强度为 (2 020±264)N,最大形变(1 519±315)mm。ACL 刚度为 240 N/mm,弹性模量为 278 MPa,极限抗张强度为 35 MPa^[6]。所受应力变化与膝关节屈伸位置、肌肉收缩状态、负重或者非负重都有关系。

1 ACL 置换

ACL 置换重建现有多种选择,包括自体组织移植重建,异

体组织移植重建和人工韧带重建。自体移植(从患者其他部位取材移植),其中 B-PT-B 被认为是治疗 ACL 损伤的金标准^[7-8]。自体移植重建具有良好的力学强度,可促进细胞增殖和组织生长。从患者身上取材避免了排斥反应和传染疾病的危险。但是,自体移植存在一些难以克服的问题:自体移植组织来源有限,而且需要从其他部位取材,有导致供区并发症的可能^[9]。同种异体移植重建(从尸体上取材移植)和自体移植重建具有同样良好的力学强度,可促进细胞增殖和组织生长^[10],同时避免了从患者其他部位手术取材,没有供区取材量的限制。但是,同种异体移植重建存在传染疾病、感染、免疫排斥反应的问题。而且移植体在消毒以后其力学性能也随之改变^[11]。由人工合成高分子材料制作的人工韧带近年来在临床治疗中得到一定范围的使用。人工合成高分子材料用于制作人工韧带并应用于临床的有:聚对苯二甲酸乙二醇酯(Leeds-Keio 韧带、LARS)、碳纤维、聚四氟乙烯(Gore-Tex)、聚丙烯(Kennedy Ligament Augmentation Device)。其中 Leeds-Keio 韧带、LARS、Kennedy Ligament Augmentation Device 是编织结构的人工韧带^[12]。这些人工合成高分子材料制作的人工韧带已经通过美国 FDA 的相关测试,但由于上述人工韧带存在变性、磨损、断裂、导致滑膜炎,人工韧带与骨界面结合不良、应力遮挡、缺乏远期临床疗效报道和大规模对照研究等问题,因此,不推荐作为 ACL 修复的首选^[13]。人工合成高分子材料制作的人工韧带主要分为 3 类:永久替代型、加强型韧带也称为韧带加强装置(ligament augmentation device, LAD)、支架

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30870639);国家自然科学基金资助项目(30872619)。