

# 应力下髁突软骨中相关细胞因子的作用

赵东强综述 王东审校

(天津医科大学第二医院口腔颌面外科 天津 300211)

**[摘要]** 髁突是颞下颌关节的一个重要的生长区,在应力作用下发生髁突软骨的生长发育、改建或退行性变,细胞因子网络调节在其代谢转换过程中发挥着极其重要的作用。本文就应力作用下髁突软骨生长发育和改建的细胞因子,异常应力作用下髁突软骨退行性变的细胞因子等研究进展作一综述。

**[关键词]** 髁突软骨; 细胞因子; 应力

**[中图分类号]** Q 256 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2011.04.020

**Role of cytokine to the condylar cartilage under the mechanical loading** Zhao Dongqiang, Wang Dong.  
(Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**[Abstract]** The mandibular condyle is an important developing site of the temporomandibular joint. The mandibular condylar cartilage tend to growth, reconstruction or degeneration under the mechanical loading. Regulation of cytokine plays an important role in this progress. This paper aims to review the significance of condylar cytokine under mechanical loading.

**[Key words]** condyle cartilage; cytokine; mechanical loading

应力作用于颞下颌关节时,髁突软骨不断适应其所承受之力,发生相应的改建,如增生、破坏或磨损,细胞因子在其改建的代谢过程中发挥着重要的作用。髁突软骨通过自分泌和旁分泌形式产生的细胞因子,形成复杂的代谢调控分子网络,各种细胞因子之间相互拮抗或协同作用,调节酶及其抑制剂的活性,共同对软骨的代谢进行调控。在促进髁突软骨生长改进的应力作用下,促进细胞生长和基质形成的细胞因子表达增强;在异常应力的作用下,抑制细胞生长、促进基质降解的细胞因子表达增强。

## 1 应力下髁突软骨生长发育和改建的细胞因子

参与髁突软骨细胞在应力作用下的增殖和分化的细胞因子有血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、甲状旁腺素相关蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHrP)和印第安豪猪蛋

白(Indian hedgehog, Ihh)、sox 基因家族、核心结合因子,骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等,现就其主要的细胞因子作一介绍。

### 1.1 血管内皮生长因子

VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,通过刺激血管内皮细胞的增殖和迁移,诱导血管的形成、软骨内骨化。VEGF 家族包括 VEGF-A、B、C、D、E 及胎盘生长因子。Tana-ka<sup>[1]</sup>在鼠颞下颌骨关节炎模型中观察 VEGF 的分布,结果在髁突软骨中间带和后带的成熟软骨细胞和肥大层细胞都有其表达。Rabie<sup>[2]</sup>用矫形装置致成年大鼠下颌前伸,结果 VEGF 在髁突软骨前带有明显的表达,从而使髁突前带血管发生和新骨形成。研究<sup>[3]</sup>显示,VEGF 在食硬食者的髁突软骨的表达较食软食者明显。以上试验证实,VEGF 在应力作用下的髁突改建中起重要的作用。

### 1.2 碱性成纤维细胞生长因子

bFGF 是一种具有多种生物活性的内源性多肽类生长因子,不仅具有促进软骨细胞增殖分化、延缓成熟、保持软骨细胞表型的作用,而且在维持软骨代谢平衡和促进软骨损伤修复方面也发挥着重要的作用。由咬合改变所致的异常机械力刺激可引起结合于硫酸肝素蛋白多糖并贮存在基质

**[收稿日期]** 2010-03-23; **[修回日期]** 2011-02-21

**[作者简介]** 赵东强(1984—),男,河北人,硕士

**[通讯作者]** 王东, Tel: 13370370212

中的 bFGF 异常释放, 软骨代谢失平衡, 软骨细胞合成的反应性增加<sup>[4]</sup>。下颌功能性偏侧移位时, bFGF 具有促进关节软骨损伤修复的作用<sup>[5]</sup>。

### 1.3 胰岛素样生长因子

IGF 是一类既有胰岛素样合成代谢作用, 又有生长促进作用的多肽。IGF 可促进软骨细胞增殖和 DNA 的合成, 刺激软骨细胞生长; 能增加胶原和细胞外基质合成, 减少胶原降解, 加快胶原转换率, 维持蛋白质多糖的稳定代谢; 还与诸多重要的骨代谢物质, 如前列腺素、甲状旁腺素和 TGF- $\beta$  等关系密切。此外, IGF-1 还对髌突软骨细胞的存活有重要的作用。Hajjar 等<sup>[6]</sup>发现, 功能矫治器对老鼠髌突的应力变化, 刺激了 IGF 在幼鼠髌突软骨的合成, 从而参与髌突的改建。在功能性下颌偏侧移位时, IGF 在关节位置改变引起的髌突软骨的适应性改建中表达<sup>[5]</sup>。

### 1.4 甲状旁腺素相关蛋白/Ihh

PTHrP 属于甲状旁腺激素家族, 其表达方式与髌突软骨细胞的动力状态有关, 当软骨细胞向肥大软骨细胞的分化减缓时, PTHrP 的表达将增强。PTHrP 调控软骨细胞的分化和延迟其成熟, 最终控制软骨内骨化。对动物髌突施以反复负荷致 PTHrP 表达, PTHrP 反过来促进髌突软骨的生长<sup>[7]</sup>。Shibazaki 等<sup>[8]</sup>在行生长期鼠单侧下颌骨牵张成骨时发现, 其同侧髌突软骨 PTHrP 表达增加。Rabie 等<sup>[9]</sup>在兔下颌徙前术中发现, 间充质细胞的分化和 PTHrP 的表达可延迟软骨细胞的成熟。

Ihh 是软骨细胞内最为活跃的机械反应性因子, 机械应力作用下, 软骨细胞内的 Ihh 表达可增加 18 倍<sup>[10]</sup>。Ihh 在软骨细胞增殖以及软骨细胞向肥大软骨细胞分化的过程中, 发挥一定的功能。Ihh 调节 PTHrP 的表达, PTHrP 直接作用于软骨细胞的甲状旁腺素/PTHrP 受体而阻止软骨细胞向肥大细胞的分化。反复的机械负荷作用于兔的髌突致 Ihh 的表达, 而 Ihh 使复制的间充质细胞和软骨形成量增多, 从而控制髌突的生长<sup>[11]</sup>。

### 1.5 骨形态发生蛋白

BMP 能诱导组织中的间充质细胞增殖并分化为成软骨细胞, 再继续分化为成熟的软骨细胞, 形成软骨组织。在体内, BMP-2 参与退变软骨中细胞的再生和合成代谢活动。李晓峰等<sup>[12]</sup>发现, 渐进性咬合紊乱可导致幼年 and 成年大鼠髌突软骨 BMP-2 高表达, 成年大鼠髌突软骨对咬合紊乱的适应能力较幼年大鼠差且髌突软骨中部尤为明显。

在用功能矫治器行兔下颌前导后, BMP-2 在髌突软骨的过渡层和肥大层的软骨细胞高表达, 促进了髌突软骨内成骨。可见在下颌前导引起的髌突改建过程中, BMP-2 可能参与了机械力学信号向生物学效应的转变, 并发挥其重要作用<sup>[13]</sup>。

## 2 异常应力作用下髌突软骨退行性变的细胞因子

参与髌突软骨退行性变的细胞因子包括白细胞介素(interleukin, IL)-1、6, 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ , 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、9 等。

### 2.1 白细胞介素-1

IL-1 属于多肽性细胞因子, 在关节软骨破坏中起重要作用。IL-1 促进滑膜细胞和软骨细胞的合成并释放地诺前列酮、MMP 和过量的金属蛋白酶, 诱导其释放磷酸酶 A<sub>2</sub>, 从而抑制蛋白质多糖的合成。在大鼠咬合紊乱的动物模型中, 髌突软骨厚度降低并伴随软骨基质减少, 这些改变与软骨细胞分泌的 IL-1 有关<sup>[14]</sup>。在切除兔咬肌的试验中, IL-1 在髌突软骨增殖层的表达明显增加, 抑制髌突软骨的分化, 导致髌突软骨厚度降低<sup>[15]</sup>。对猪髌突软骨施以过度的机械刺激, IL-1 抑制软骨细胞中浅表层蛋白质合成的能力降低, 浅表层蛋白质对滑膜关节的润滑起重要作用<sup>[16]</sup>。

### 2.2 白细胞介素-6

IL-6 可通过自分泌和旁分泌形式参与骨的吸收, 抑制成纤维细胞生长, 促进多种细胞增殖。在正常的下颌髌突软骨细胞中, IL-6 的表达较低, 而在 90 kPa 加压 60 min 的过程中, IL-6 表达增强。这既可能缘于机械力本身直接刺激了下颌髌突软骨细胞产生 IL-6, 也可能系蛋白激酶的激活或环腺苷酸途径调节 IL-6 的分泌<sup>[17]</sup>。

### 2.3 肿瘤坏死因子- $\alpha$

TNF- $\alpha$  既可抑制软骨细胞蛋白多糖和型胶原的合成, 促进软骨基质降解, 破坏软骨吸收; 又可增加破骨细胞数量, 在骨和软骨改建过程中发挥重要的作用。刘蕾等<sup>[18]</sup>在大鼠渐进性咬合紊乱的试验中发现, TNF- $\alpha$  参与了异常咬合所导致的髌突软骨病理性改建活动, 随时间延长, 咬合紊乱较重者, 髌突软骨的分解代谢活动更加明显。

### 2.4 基质金属蛋白酶

MMP-2 在 MMP 及其抑制剂的调控中起着核心作用, 在生长发育期关节软骨内表达较高, 主要参与生理条件下软骨的改建; MMP-9 是一种重

要的分解代谢调节因子，与外界刺激或病理状态下软骨细胞外基质的改建有关。研究证实，应力刺激会对软骨内的 MMP 产生影响。在大鼠下颌前伸的动物模型中，髁突软骨内的 MMP-2 无明显变化，而 MMP-9 明显增高<sup>[19]</sup>。Honda 等<sup>[20]</sup>认为，周期性牵张力促进体外培养的髁突软骨细胞中 MMP-9 的表达，而对 MMP-2 的表达无影响。

### 3 结束语

细胞因子网络是一复杂的调控网络，细胞因子间通过相互促进和拮抗作用调节髁突软骨。在适当的应力作用下，细胞因子调控髁突软骨的生长发育和适应性改建。例如在正畸治疗中，功能矫治器通过应力作用于髁突，引导其相应的生长因子调节下颌髁突生长来矫治下颌骨发育不足。在异常的应力作用下，细胞因子调控髁突软骨的退行性变。如外伤、偏侧咀嚼和咬合紊乱等异常应力激活髁突软骨退行性变的相关细胞因子，致髁突病理性破坏。然而至今为止，细胞因子间相互作用的机制及其精确的传导路径并未完全阐明清楚，尚需进一步研究。

### 4 参考文献

[1] Tanaka E, Aoyama J, Miyauchi M, et al. Vascular endothelial growth factor plays an important autocrine/paracrine role in the progression of osteoarthritis[J]. *Histochem Cell Biol*, 2005, 123(3) 275-281.

[2] Rabie AB, Leung FY, Chayanupatkul A, et al. The correlation between neovascularization and bone formation in the condyle during forward mandibular positioning[J]. *Angle Orthod*, 2002, 72(5) 431-438.

[3] Papadopoulou AK, Papachristou DJ, Chatzopoulos SA, et al. Load application induces changes in the expression levels of Sox-9, FGFR-3 and VEGF in condylar chondrocytes[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(10) 2041-2046.

[4] 储岚岚, 王美青, 李晓峰, 等. 渐进性咬合紊乱对大鼠髁突软骨碱性成纤维细胞生长因子表达的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2007, 25(2) :103-105, 110.

[5] Fuentes MA, Opperman LA, Buschang P, et al. Lateral functional shift of the mandible :Part . Effects on gene expression in condylar cartilage[J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2003, 123(2) :160-166.

[6] Hajjar D, Santos MF, Kimura ET. Propulsive appliance stimulates the synthesis of insulin-like growth factors and in the mandibular condylar cartilage of young rats [J]. *Arch Oral Biol*, 2003, 48(9) 635-642.

[7] Ng AF, Yang YO, Wong RW, et al. Factors regulating condylar cartilage growth under repeated load application [J]. *Front Biosci*, 2006, 11 949-954.

[8] Shibazaki R, Maki K, Tachikawa T, et al. Changes in parathyroid hormone-related protein and 3-dimensional trabecular bone structure of the mandibular condyle following mandibular distraction osteogenesis in growing rats[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2005, 63(4) 505-512.

[9] Rabie AB, Tang GH, Xiong H, et al. PTHrP regulates chondrocyte maturation in condylar cartilage[J]. *J Dent Res*, 2003, 82(8) 627-631.

[10] Wu Q, Zhang Y, Chen Q. Indian hedgehog is an essential component of mechanotransduction complex to stimulate chondrocyte proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(38) 35290-35296.

[11] Ng TC, Chiu KW, Rabie AB, et al. Repeated mechanical loading enhances the expression of Indian hedgehog in condylar cartilage[J]. *Front Biosci*, 2006, 11 943-948.

[12] 李晓峰, 王美青, 储岚岚, 等. 咬合紊乱与去除咬合紊乱对大鼠髁突软骨中骨形成蛋白-2表达的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2008, 26(1) :105-108.

[13] 詹静, 吴慧玲, 冯剑颖, 等. BMP-Smads 信号传导通路在兔下颌持续前导后髁突的表达[J]. *浙江大学学报 :医学版*, 2006, 35(5) :485-490.

[14] Yamamoto M. Involvement in morphological changes of the articular cartilage of rat temporomandibular joint induced by experimental malocclusion [J]. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 1994, 85(3) :78-90.

[15] Manopinivate A, Kaneko S, Soma K. An impact of masticatory muscle function on IL-1beta and SOX9 expression in condyle[J]. *J Med Dent Sci*, 2006, 53(1) 67-74.

[16] Kamiya T, Tanimoto K, Tanne Y, et al. Effects of mechanical stimuli on the synthesis of superficial zone protein in chondrocytes[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 92(2) 801-805.

[17] Mobasheri A, Carter SD, Martin-Vasallo P, et al. Integrins and stretch activated ion channels, putative components of functional cell surface mechanoreceptors in articular chondrocytes[J]. *Cell Biol Int*, 2002, 26(1) :1-18.

[18] 刘蕾, 王美青, 孙磊, 等. 渐进性咬合紊乱对大鼠髁突软骨肿瘤坏死因子-α表达的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2008, 26(4) :435-438.

[19] 王艳民, 王胜国, 周力, 等. 前伸下颌后大鼠髁突软骨内明胶酶表达变化的研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2007, 25(3) 299-301, 305.

[20] Honda K, Ohno S, Tanimoto K, et al. The effects of high magnitude cyclic tensile load on cartilage matrix metabolism in cultured chondrocytes[J]. *Eur J Cell Biol*, 2000, 79(9) 601-609.