

综述

脊柱小关节骨关节炎的病因/病理与发病机制研究进展

Research progress in etiology/pathology and pathogenesis of spinal facet joint osteoarthritis

谭利贤, 杜小康, 汤润民, 戎利民, 张良明

(中山大学附属第三医院脊柱外科 510630 广州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.10.12

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2022)-10-0954-07

脊柱小关节(facet joint, FJ)位于脊柱的后部,由相邻椎体上下关节突和周围软组织组成,具有关节囊、滑膜、关节面软骨和关节腔滑液,是相邻椎体之间唯一真正的滑膜关节。脊柱 FJ 和相邻的椎间盘组成三关节结构,是脊柱活动单元的重要组成部分,也是脊柱负重的主要结构。在年龄等多种因素综合作用下,脊柱 FJ 各个结构会发生退行性病理改变,并导致以疼痛症状为主的疾病,称为脊柱 FJ 骨关节炎(facet joint osteoarthritis, FJOA)。

FJOA 和大关节骨关节炎的病理改变类似,脊柱 FJ 也经历软骨细胞肥大、凋亡和胞外基质降解等变化。在疾病早期,FJOA 往往造成背部的疼痛和活动障碍,随着疾病进展,FJ 逐渐破坏造成脊柱节段不稳甚至脊柱畸形,FJ 增生内聚造成中央椎管受压而出现椎管狭窄的临床症状,严重影响患者的生活质量。FJOA 是年龄相关性疾病,随着老龄化社会到来,该疾病将对我国卫生医疗和经济发展造成重大影响^[1]。到目前为止,对于骨关节炎(osteoarthritis, OA)的研究,较多地集中于大关节如膝和髋关节等,而对脊柱 FJOA 的研究甚少。由于脊柱 FJ 结构以及生理作用的截然不同,FJOA 的病因、病理和疾病发生机制与大关节 OA 比较也有其独有的特征。笔者将就 FJOA 的病因与危险因素、病理特点及其发病的分子机制进行综述。

1 病因与危险因素

与膝关节、髋关节 OA 类似,年龄^[2]、性别^[3]、体重指数(body mass index, BMI)^[4]等都是 FJOA 的潜在危险因素,作为脊柱退行性疾病,FJOA 的发生率随年龄增长而增加,但在年轻个体中也可以发现明显的退行性变化。Tischer 等^[5]在一项尸体研究中发现,患有腰痛(low back pain, LBP)的年轻(<30 岁)个体的 FJ 软骨变化显著;与其他类

型 OA 好发于女性有所不同的是,FJOA 在男性 L1~S1 各节段中的发病率均高于女性,可能由于在日常生活工作中,男性腰椎活动度及承受压力强度均高于女性,另外 FJOA 在肥胖者(BMI>30kg/m²)中的患病率明显增高,一方面由于腰椎 FJ 作为脊柱后柱的负重结构之一,当 BMI 增高时 FJ 纵向载荷必然增加,另一方面 BMI 间接反映个体血脂等循环系统健康状态,BMI 增高者常合并高血压、高脂血症等循环系统疾病,从而加速血管病变,影响 FJ 周围血供,两者在一定程度上都会加速软骨退变。

由于 FJ 形态结构、位置的独特性,导致 FJ 退变发生 FJOA 的因素也有别于膝、髋关节等其他部位的 OA,如椎间盘退变、FJ 矢状位角度增加、椎旁肌肉参数改变等都有可能加速 FJOA 的进程。

1.1 椎间盘退变

FJOA 被认为是与年龄相关性疾病,越来越多证据显示其发生发展与脊柱其他结构的退行性变密切相关。有研究表明^[6],腰椎间盘突出症(lumbar disc herniation, LDH)患者的多个腰椎节段 FJOA 的严重程度与 LDH 的程度有关,FJOA 的严重程度随椎间盘突出程度的增加而增加;外侧突出型 LDH 的患者更可能发生较严重的 FJOA;从化学性刺激角度看,LDH 可出现椎间盘髓核或纤维环破裂,椎间盘碎片对邻近 FJ 组织产生刺激,突出椎间盘释放的炎症因子和化学物质可能泄漏到 FJ 组织中,并可能影响 FJOA 的严重程度;从生物力学角度来看,椎间盘外侧型突出可能导致双侧椎间隙变窄的不对称性,这可能会增加较窄侧 FJ 的应力,促进同侧 FJOA;椎间盘突出越严重,椎间高度损失越大,使得 FJ 负荷增加,从而加速其退变。

1.2 FJ 方向

FJ 方向定义为平分棘突基底部的参考线与连接上下关节突边缘的关节突线之间的角度,该角度越小说明 FJ 具有越大的矢状位角度。据报道^[7]FJ 矢状位角度越大,显示 FJ 退行性变化越严重,退行性脊椎滑脱发生率越高。Liu 等^[8]借助 CT 技术发现双侧 FJ 退变程度不同的 FJOA 患者中,在 L4/5 和 L5/S1 水平两侧 FJ 方向差异显著;与对称 FJOA 相比,在 L5/S1 水平上,不对称 FJOA 的双侧 FJ

基金项目:广东省基础与应用基础研究基金项目(编号:2020A151010050)

第一作者简介:男(1996-),住院医师,医学硕士,研究方向:脊柱退行性疾病

电话:(020)62784120 E-mail:799143977@qq.com

通讯作者:张良明 E-mail:zhanglm36@mail.sysu.edu.cn

方向不对称发生率有显著性差异。一项横断面研究^[9]也证实,在 L4/5 水平上,腰椎 FJ 方向与 FJOA 有显著的相关性。这两项研究都显示 FJ 方向在下腰段与 FJOA 显著正相关,而上腰段没有显示这种相关性,可能由于上腰椎 FJOA 在人群中的患病率较低,造成了统计学上差异性减低,且 FJ 形态与 FJOA 之间的因果关系还需要纵向研究来了解。

1.3 椎旁肌肉参数改变

腰椎节段过度活动或异常活动,尤其是向前方滑移不稳定都有可能导致 FJ 退变,而椎旁肌与周围韧带组成脊柱重要的动力稳定系统,当椎旁肌肉功能减退或结构异常时,腰椎稳定性降低必然加速邻近结构退变。Yu 等^[10]回顾性分析 160 例 FJOA 的患者,借助 MRI T2 加权成像,发现多裂肌的肌肉脂肪指数与 L3/4、L4/5 和 L5/S1 的 FJOA 显著性正相关,与 Kalichman 等^[11]的结论一致,而多裂肌横截面积仅在 L4/5 节段与 FJOA 显著性负相关,可能由于多裂肌横截面积不如肌肉脂肪指数受 FJOA 的影响更敏感;双侧多裂肌不对称与 L5/S1 FJOA 的发展有关,这可能是与其他腰椎水平相比,L5/S1 承受更多的运动和更大的应力,因此 L5/S1 的 FJ 可能更容易由于多裂肌不对称而导致不对称的负荷分布和异常的关节对合关系。然而,由于这只是横断面研究,无法得出 FJOA 与椎旁肌肉参数改变的因果关系,需要进一步的纵向研究来验证。

1.4 邻近节段融合手术

腰椎融合手术中椎弓根螺钉的置入容易侵犯邻近节段 FJ,造成医源性损伤,因为 FJ 和椎间盘是脊柱稳定结构,FJ 侵犯可能导致矢状面不稳定和加速退化;其次手术对椎旁肌肉、韧带等软组织带来难以避免的牵拉、烧灼与剥离,后方韧带、肌肉复合体受损造成相邻节段获得性脊柱不稳定;另外术后融合节段活动度减小,从而引起相邻节段的生物力学改变,相邻节段 FJ 承受的负荷以及剪切力增加,这在一定程度上会加速 FJ 退变的进程^[12]。一项 Meta 分析^[13]指出,邻近节段腰椎融合手术是 FJ 退变的独立危险因素,多节段融合以及术中 FJ 侵犯往往会增加邻近 FJ 退变的发生率。Oh 等^[14]在一项前瞻性研究中发现,椎弓根螺钉的位置远离 FJ 面可以减少上相邻节段的退变,因此在手术过程中密切关注螺钉位置,尽量避免多节段融合,可能会降低上位相邻节段病变的发生率。

2 病理改变

FJOA 发生的退行性变最早累及关节软骨、滑膜和关节囊;随后,软骨下骨、骨髓和骨关节边缘相继受到影响,进行性软骨变薄导致关节间隙狭窄;在后期,骨赘形成和软骨下骨重建是 FJOA 中最明显的重塑关节稳定性的现象。其具体病理改变如下(图 1)^[9]。

2.1 FJ 软骨及关节面改变

软骨损害被认为是 FJOA 的早期改变。何飞宇等^[15]通过胶原酶诱导小鼠 FJOA 模型,随着实验时间的延长,FJ 软骨表层缺失逐渐加重,软骨层变薄,细胞排列紊乱,出现

细胞簇聚现象,到后期软骨细胞几乎不可见,有空洞征表现。Goehre 等^[16]的研究发现,FJOA 患者手术标本均存在软骨碎裂和丢失以及软骨表面内的裂纹和缺损,这种损坏导致关节表面不均匀、粗糙,而且随着退变等级提高,软骨丢失面积逐渐增大,甚至会出现软骨下骨暴露于新的关节面;部分退变的 FJ 中可见钙化软骨层,形成骨与软骨的过渡,钙化区随 FJ 退变而病理性增厚;尚保留有软骨层的 FJ 软骨中形成细胞团,而且软骨细胞周围存在组织局部钙化。由于 FJ 的特殊结构,FJOA 的软骨病理改变有别于其他 OA 的特点,上关节突软骨缺损的部位大多发生在上极,而下关节突可发生在关节面的各个边缘,但最严重的是在下极;无论上、下关节突,腹内侧和背外侧区的软骨缺损情况较轻^[9]。

2.2 FJ 间隙改变

关节间隙变窄被认为与 FJ 软骨退变密切相关,然而大多数研究仅做出了定性的描述,并且在研究数量有限的横向切片内评估 FJ 间隙变窄。Simon 等^[17]利用三维计算机断层扫描对健康和有症状的腰痛志愿者进行队列研究,发现 FJ 中央区间隙宽度最大,女性患者的间隙宽度小于男性患者,健康组的各节段平均 FJ 间隙宽度 L1/2 为 $1.58 \pm 0.36\text{mm}$,L2/3 为 $1.84 \pm 0.42\text{mm}$,L3/4 为 $1.88 \pm 0.41\text{mm}$,L4/5 为 $1.95 \pm 0.43\text{mm}$,L5/S1 为 $1.63 \pm 0.41\text{mm}$;有症状组:L1/2 为 $1.24 \pm 0.36\text{mm}$,L2/3 为 $1.51 \pm 0.53\text{mm}$,L3/4 为 $1.7 \pm 0.59\text{mm}$,L4/5 为 $1.76 \pm 0.59\text{mm}$,L5/S1 为 $1.38 \pm 0.56\text{mm}$ 。有症状组各节段 FJ 间隙均显著小于无症状组,L5/S1 FJ 下区间隙变窄发生最早,这与腰椎 FJOA 好发于 L5/S1 节段相符合。

2.3 软骨下骨改变

软骨下骨作为形态单元,连接透明软骨和骨松质,其作用是可以减少关节动态载荷过程中的冲击应力。Berteau 等^[18]通过 micro-CT 成像和静态弹性模量分析 FJ 软骨下骨矿化区,发现骨密度(bone mineral density,BMD)和孔隙率呈正相关,而且由于 FJ 内 BMD 和孔隙率比软骨下骨分布更均匀,在评估 FJ 退化程度方面比软骨下骨厚度更可靠。Botter 等^[19]使用组织学分析和 micro-CT 研究小鼠 OA

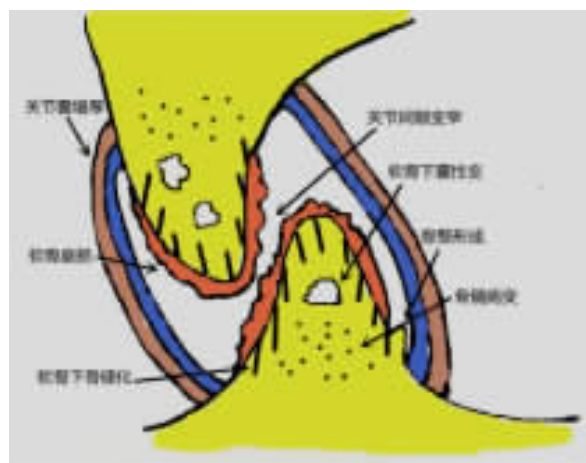


图 1 FJOA 病理改变^[9]

模型,发现发生 OA 的关节软骨下骨板变薄和软骨损伤,但是骨板变薄与软骨损伤部位、程度之间无明显关联,而且在部分小鼠中出现软骨骨小梁变薄,骨小梁间距增加。

2.4 骨髓病变(bone marrow lesion,BML)

有研究表明,BML 与软骨丢失有关,而且在 OA 的发生过程中骨髓病变往往先于软骨丢失^[20]。Roemer 等^[21]在一项回顾性研究中发现,MRI 检查 OA 患者病变部位 MBL 的大小与相邻软骨的变化之间有很强的相关性,而且随着时间的推移,BML 的范围逐渐增加,证实了软骨下 BML 是 OA 标志之一,而且 BML 甚至出现于没有关节疼痛的 OA 患者中,对 OA 的发生及软骨损伤起到预测作用。

2.5 FJ 骨赘形成

FJOA 骨赘形成不如软骨损害常见,多为 FJOA 晚期改变。Xie 等^[22]通过微 CT 技术发现,与对照组相比,OA 模型组小鼠表现为腰椎骨赘形成和椎间隙变窄,组织形态学分析显示 FJOA 模型组关节软骨面积显著减少。Macnab^[23]的研究还发现退变 FJ 骨赘出现率高达 30%,主要位于上关节突关节囊的背外侧附着点。

2.6 FJ 关节囊改变

关节囊主要承受 FJ 机械载荷动态变化时的压力、张力和剪切力,并可随着具体的载荷模式来改变形态。随着关节软骨退变程度的增加,关节表面积显著增加,而关节囊变窄,晚期退行性变的 FJ 似乎更倾向于有较小的内囊表面,而这也在尸体腰椎解剖研究^[24]中得到了验证,数据分析显示关节囊/关节面指数与关节囊厚度呈正相关,与关节软骨退变的进展呈负相关,换言之关节软骨的退变使关节囊缩窄,而后者又可以加快软骨退变的进展,形成恶性循环。

3 分子机制

3.1 核因子- κ B(nuclear factor kappa B,NF- κ B)信号通路

NF- κ B 是一种转录因子,它可以调节控制细胞增殖和细胞凋亡基因的表达,响应炎症和免疫反应的基因的表达。在小鼠 OA 模型中,NF- κ B 激活的强度可以促进或抑制 OA 的发生。在 OA 组织中,NF- κ B 信号通路可被促炎细胞因子、机械应力和细胞外基质降解产物激活^[25]。

在静息状态(未激活)下,NF- κ B 二聚体与抑制子 κ B(inhibitor kappa-B,I κ B)蛋白[I κ B α 、I κ B β 、I κ B γ 、I κ B δ 、B 细胞慢性淋巴因子-3(B-cell chronic lymphoma-3,Bcl-3)、p100(NF- κ B2)、p105(NF- κ B2)]在细胞质中结合,此时生物活性较低。当细胞被化学或机械信号刺激,I κ B 被 I κ B 激酶(IKK)磷酸化,随后通过泛素-蛋白酶体系统降解;I κ B 降解后,NF- κ B 二聚体可从细胞质自由转位至细胞核,参与细胞内各种下游因子表达^[26]。

炎性细胞因子是参与 NF- κ B 信号通路最重要的化合物,通过促进分解代谢和破坏软骨的过程,从而使形成关节的组织代谢稳态丧失,对 FJOA 的发生起着关键作

用^[25]。白细胞介素(interleukin,IL)1 β 、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)和 IL-6 可能是参与 OA 病理生理学的主要促炎性细胞因子^[27]。在以往的研究中,免疫和炎症相关的 NF- κ B 信号通路在膝关节 OA 中的作用机制已经有十分详尽的阐述^[28],FJOA 中 NF- κ B 通路上的分子改变如下(图 2)。

3.1.1 C-C 基序趋化因子配体 4(C-C motif chemokine ligand 4,CCL4)/CCL4 类似物 2(CCL4L2)和 C-X-C 基序配体 8(C-X-C motif ligand 8,CXCL8) 一项研究^[28]中实时荧光定量聚合酶链反应(real-time polymerase chain reaction,qRT-PCR)与 RNA-seq 结果均显示在 FJ 骨关节炎中 CCL4 和 CCL4L2 的 mRNA 水平升高,B 细胞淋巴瘤 2 相关蛋白 A1(B-cell lymphoma 2-related protein A1,BCL2A1)的 mRNA 水平降低,而京都基因和基因组集合(Kyoto Enrichment of Genes and Genomes,KEGG)在线数据库中的 NF- κ B 信号通路示意图显示许多参与该信号通路的基因存在差异表达,这些差异表达基因中的大多数如 CXCL8、CXCL12、BCL2A1、TNF 超家族 13B(13B of TNF superfamily,TNFSF13B)和 TNFSF14 被下调,而 CCL4/CCL4L2 被上调。

Chen 等^[30]对先前获得的 RNA 深度测序数据进行遗传学通路分析(ingenuity pathway analysis,IPA)时发现,5 个 IPA 网络与细胞和组织生长相关的疾病和功能高度关联,其中 CXCL8 是 IPA 网络 1 中的中枢基因,也是 NF- κ B 信号通路中显著差异表达的基因,在从 FJOA 患者收集的损伤 FJ 组织样本中的表达水平与在健康 FJ 组织中的表达水平显著不同。不难看出,FJOA 中 NF- κ B 通路上的分子改变与其他类型 OA 略有不同,也有一致的关键改变。

3.1.2 肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor associated factor 6,TRAF6) TRAF6 作为一种细胞内信号传导介质,在脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)/Toll 样受体(Toll like receptor,TLR)-4 信号转导诱导的 NF- κ B 活化中发挥关键作用^[31]。Jiang 等^[32]采用 Western blot 分析和 qRT-PCR 观察 TRAF6/NF- κ B 信号通路相关蛋白在 FJOA 中的表达,发现 TRAF6、cleaved

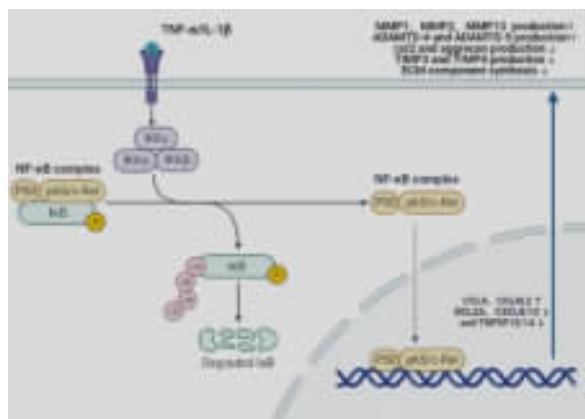


图 2 FJOA 与 NF- κ B 信号通路^[28]

caspase-3/8、p-p65 和 p-I κ B α 的蛋白表达水平在对照组相对较低,在 FJOA 组中显著性升高;在体外细胞实验中敲除 TRAF6 基因显著减轻了 LPS 诱导的软骨细胞凋亡,抑制 NF- κ B 信号通路是敲除 TRAF6 基因介导的软骨细胞死亡保护的可能机制,首次验证了 FJOA 中 TRAF6 的时空表达,其与细胞凋亡标志物 caspase-3/8 平行,而且还进一步证实 TRAF6 主要在软骨细胞中表达,并在 LPS 诱导的软骨细胞凋亡模型中增加;TRAF6 是通过激活 NF- κ B 信号传导促进 FJOA 中的软骨细胞凋亡的。

3.1.3 CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein,C/EBP) β 和 Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2,RUNX2) CCAAT/增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein,C/EBP)是碱性亮氨酸链式序列(bZIP)类的转录因子家族,可控制各种组织的增殖和分化,该家族中的 C/EBP β 通过结合促炎基因的启动子响应炎症刺激而被激活^[33],而 RUNX2 是一种诱导 OA 发展的转录因子^[34]。Zhang 等^[35]的研究发现中重度 FJOA 患者 FJ 中 C/EBP β 、RUNX2 以及细胞外基质降解酶 13 (matrix metalloproteinase 13,MMP13)表达水平显著增高;体外 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡模型 C/EBP β 与 RUNX2 与凋亡标志物 caspase-3 的共定位,提示 IL-1 β 可通过 C/EBP β 与 RUNX2 加速软骨细胞凋亡,利用 siRNA 基因敲除 C/EBP β 进一步确定了这一猜想。该研究表明参与腰椎 FJ 变性和炎症的 C/EBP β 与 RUNX2 和 MMP13 的表达水平相关,提示 C/EBP β 与 RUNX2 在 FJOA 的免疫炎症反应和诱导软骨细胞凋亡方面起着重要作用。

3.1.4 MicroRNA(miRNA) 据估计^[36],miRNA 调节超过 60% 的所有编码基因,并在生理过程中发挥关键作用,包括细胞增殖、分化、基因组稳定性、代谢、细胞凋亡和衰老。虽然在膝关节或髋关节 OA 中进行的研究确实表明了一些 miRNA 在 OA 发病机制中的病理生理学作用^[37],但是 miRNA 在 FJ 软骨退化中的作用在很大程度上是未知的。Nakamura 等^[38]的研究发现 miR-181a-5p 和 miR-4454 在中度至重度 FJOA 软骨中显著上调,而且其表达水平与 FJ 软骨退变程度呈正相关,模拟实验也表明这两种 miRNA 都参与促进炎症、分解代谢和细胞死亡标志物的表达,主要表现为促进 FJOA 软骨的主要软骨分解代谢因子 MMP13 和促炎细胞因子如 TNF- α 、IL6 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP1)的表达增加,软骨基质的主要贡献者 II 型胶原 mRNA 的表达降低以及细胞死亡标志物聚 ADP 核糖聚合酶-p85(Poly ADP-ribose polymerase,PARP-p85)的蛋白质表达增加;进一步的基因预测和体外模拟物实验结果表明,IL-1 β 介导的 NF- κ B 信号激活可能上调 miR-181a-5p 和 miR-4454 的表达以维持 NF- κ B 活化,部分是通过 ZNF440 介导的 Ser536 NF- κ Bp65 磷酸化和 I κ B 表达的减少,导致一个正反馈回路可以维持 NF- κ Bp65 活性的反馈回路。因此,miR-181a-5p 和 miR-4454 的表达可能对于调节 FJOA 软

骨细胞中的经典 NF- κ B 信号传导(I κ B 依赖性)和 ZNF440/NF- κ B 轴(非 I κ B 依赖性)至关重要。

3.1.5 环状 RNA(circRNA) 在一项关于 FJOA 中 circRNA 的存在和变化的研究^[38]中,发现 FJOA 患者的 FJ 中 circRNA 表达水平更高;通过基因本体论(Gene Ontology,GO)功能分析,结果提示差异表达的 7 个 circRNA 与分子结合、细胞组织、细胞分裂和细胞粘附有关;建立了 9 个这些差异表达的 circRNA 的宿主基因的蛋白质-蛋白质相互作用网络,分别是 FAM120A 与 PCMTD1、PCMTD1 与 MSH3、AQPEP 与 MSH3、CHD2 与 MSH3、HOOK3 与 CACHD1、CLIP1 与 REXO2、SRSF11 与 CDK11A、SLC35-E2B 与 CDK11A、BIRC6 与 PPARA,初步体现 circRNA 的一个重要生物学功能是可以与 miRNA 结合;进一步的基因预测软件共识别 10 种 miRNA,包括 miR-3618、miR-922、miR-4530、miR-4999-3p、miR-3618、miR-6760-3p、miR-922、miR-4530、miR-454-5p 和 miR-3157-3p 与 circRNA 的上游结合;9 种 miRNA,包括 miR-3190-5p、miR-4435、miR-338-3p、miR-3620-3p、miR-10b-5p、miR-339-5p、miR-3618、miR-4999-3p 和 miR-936 与 circRNA 的下游结合。这些发现基本确定了 FJ 中 circRNA 的存在,并提示了 circRNA 的差异表达水平在 FJOA 的发生发展中起着重要作用。然而 FJOA 中的 circRNA 更深入的分子机制和信号通路还有待研究。

3.2 Wnt 信号通路

Wnt 信号在细胞增殖、存活和分化中起着重要作用,Wnt 信号通路已被确定与 OA 有关^[39],且已证明 Wnt/ β -catenin 信号通路是一组由配体 Wnt 蛋白、胞膜受体七次跨膜卷曲蛋白(Frizzled)受体家族、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5、6(LRP5/6)、Dvl 蛋白、支架蛋白 Axis 抑制蛋白 1、2(Axin-1,Axin-2)、酪氨酸激酶 1 (CK1)、GSK-3 β 激酶、APC(adenomatous polyposis coli)蛋白组成的多蛋白复合体、 β -catenin 和下游的双向转录因子 TCF/LEF 等组成的信号转导途径(图 3)^[40]。

然而,该通路在 FJOA 中的研究甚少,其中有一项研究^[29]基于 KEGG 在线数据库,在 OA 发生发展过程,在经典 Wnt 信号通路中,Dickkopf Wnt 信号通路抑制剂 2 (DKK2)、性别决定区 Y-box17 (SOX17)、MYC 原癌基因 (MYC)和细胞周期蛋白 D1(cyclins D1,CCND1)的基因表达上调,Wnt 的基因表达抑制因子 1 (Wnt inhibitory factor1,WIF1)、鸟苷酸结合蛋白 3 (guanylate binding protein 3,GBP3)、酪蛋白激酶 1 α 1(casein kinase 1 alpha 1,CSNK1A1)、MMP7 和 T 细胞因子 7/淋巴增强子结合因子 1 (T-cell factor 7/lymphoid enhancer factor 1,TCF7/LEF1)被下调。在平面细胞极性信号通路中,Wnt 家族成员 11 (Wnt11) 被上调,而 VANGL 平面细胞极性蛋白 2 (VANGL2)被下调;在 Wnt/Ca²⁺信号通路、Wnt 家族成员 5 (Wnt5)和钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II Alpha(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II α ,CAMK2A)被

上调,磷脂酶 C Beta2(phospholipase C- β 2,PLCB2)被下调;为了探索 FJOA 在基因表达上与其他类型 OA 的异同,其通过 qRT-PCR 与 RNA-seq 发现 DKK2、SOX17、MYC、CCND1、CAMK2A、Wnt11 和 Wnt5 的 mRNA 水平在 FJOA 中增加,而 WIF1、CSNK1A1、TCF7/LEF1 和 VANGL2 减少,与 KEGG 分析结果大致相同。这些研究表明 Wnt 信号通路可能很大程度上参与 FJOA 的过程。

3.3 印度刺猬(Indian hedgehog,IHH)信号通路

作为软骨细胞生长和分化的重要信号蛋白,IHH 信号通过作用于 Patched1 (PTCH1)和 Smoothened (SMO)跨膜受体,继而调控 Gli 锌指转录因子及下游基因表达,该通路在 OA 发生过程中起着关键性作用(图 4)^[41]。有研究表明,在软骨内骨生长过程中,Ihh 主要由前肥大软骨细胞产生,并通过旁分泌或自分泌途径调节软骨细胞的肥大分化^[42]。IHH 已被证明与 OA 发生发展有关,有证据表明 IHH 阻断剂可以改善 OA,OA 相关的 IHH 通路机制也较为明

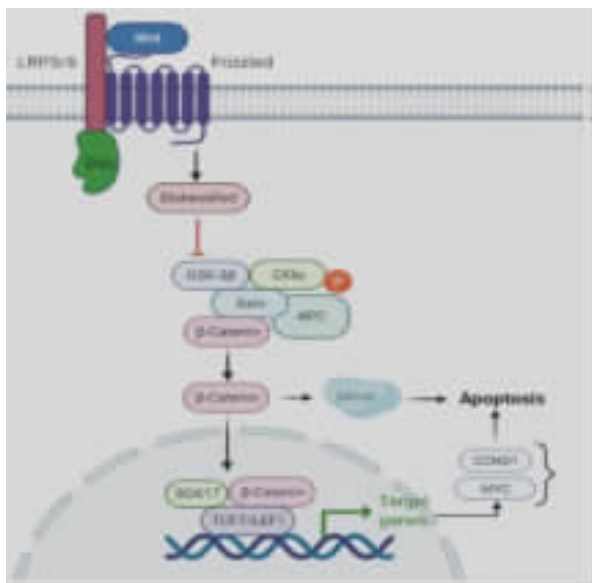


图 3 FJOA 与 Wnt/ β -catenin 信号通路^[40]

确,而为了研究 IHH 通路在 FJOA 中的作用,Shuang 等^[43]利用 qRT-PCR 及病理学检查发现 FJOA 患者中 IHH 信号相关基因的 GLI1、PTCH1 和 HHIP 的 mRNA 水平与 FJ 退变病理评分呈正相关,提示 IHH 通路在 FJOA 发展中的正向促进作用,但是 IHH 信号促进 FJOA 的确切作用和潜在分子机制还有待进一步研究。

3.4 细胞外基质分子改变

细胞外基质是关节软骨的主要成分。细胞外基质的动态重塑与关节软骨的病理退化有关。细胞外基质的重塑主要由 MMP 家族成员介导,细胞外基质的组成和结构的变化,例如蛋白聚糖的丢失、细胞外基质的矿化和畸形细胞外基质的积累是 OA 的标志^[28]。去整合素和金属蛋白酶(A disintegrin and metalloproteinases,ADAM)家族成员主要调节细胞粘附和介导细胞外基质^[44],FJ 退变过程中的关键分子如 MMP13、TNF- α 和 IL-6 的表达也已被确定^[38]。一项研究通过筛选倍数变化最显著的基因和筛选最富集的 GO 类别,研究了健康对照和 FJOA 患者的基因表达谱,分析结果显示,与对照组的基因相比,FJOA 组中上调的基因数量较少,而下调的基因数量相对较多,如 MMP 家族的大多数成员(包括 MMP12、MMP9、MMP3、MMP16、MMP7、MMP8 和 MMP25)、ADAM12 和 MMP3 组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase 3,TIMP3)、TIMP4 上调,其中 FJOA 中上调最显著的基因促肾上腺皮质激素释放激素受体 1(corticotropin releasing hormone receptor 1,CRHR1)的表达水平升高超过 28.8 倍;与对照组相比,CRHR1 对于调节免疫反应的各种信号通路的激活是必不可少的,下调最多的基因 MMP12 的表达水平降低至其表达水平的 1/14,这些基因表达变化导致细胞外基质、MMP 和细胞外基质的蛋白酶失调高度参与 FJOA。然而,从之前关于 OA 的研究结果来看,MMP 家族的许多成员在许多其他部位(如膝或髌)OA 中被上调或激活^[45],相互矛盾的结果暗示 OA 中关节组织的分子变化可能是组织特异性的,FJOA 细胞外基质分子改变可能不同于其他类型的 OA。

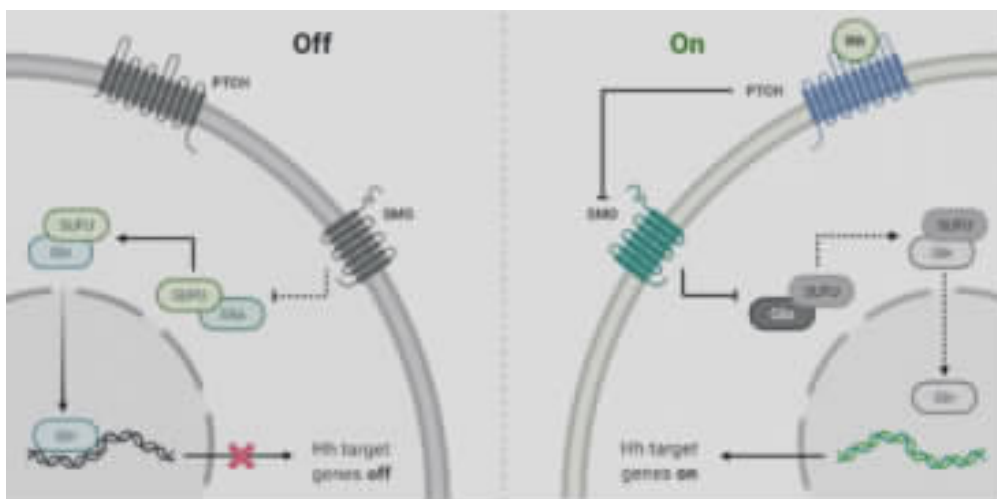


图 4 FJOA 与印度刺猬因子(Ihh)信号通路^[41]

4 总结与展望

FJOA 是腰痛的重要原因,同时受社会、生活、心理等多因素共同作用,与大多数类型的 OA 相似,多种高危因素如年龄、性别、BMI 等都会不同程度地加速其发展。与其他部位(如膝、髋关节)OA 相似,FJOA 发生的本质是关节软骨的退行性改变,宏观上早期表现为 FJ 骨髓病变,关节间隙变窄,软骨面磨损,软骨厚度变薄;晚期则表现出软骨下骨硬化,FJ 周围骨赘形成等一系列病理改变。微观上表现为关节软骨细胞增殖、分化异常及凋亡,伴随着细胞外基质的改变。促炎性因子介导的 NF- κ B 信号通路在 FJOA 的发生过程中发挥关键作用,而 NF- κ B 通路上各种分子(如 CCL4/CCL4L2 和 CXCL8、TRAF6、microRNA 等)表达水平的改变,影响软骨细胞内各种转录因子的表达,从而诱导细胞凋亡,同时促进细胞外基质的分解、抑制其合成过程;另外 Wnt/ β -catenin 经典信号通路、IHH 信号通路等都被认为是 FJOA 发生的重要通路,其最终结局都是加速软骨细胞的凋亡。

FJOA 与膝、髋等常见类型 OA 在发生发展过程中有着大致相同的免疫反应炎症通路,但是在该通路上的分子类型以及变化水平又有其独特之处,甚至引起的软骨细胞外基质成分改变两者也不尽相同,这种差异有可能是研究本身的误差、纳入样本、研究类型等引起,也有可能是 FJOA 特殊分子机制的存在。目前较多研究仍只是横断面研究或细胞实验,需要更多的纵向研究去验证关于 FJOA 独特的分子机制。

目前对于 FJOA 的治疗有保守治疗和手术治疗,保守治疗主要包括卧床休息、消炎镇痛药物、理疗以及类固醇封闭治疗等手段,手术治疗近年来相对较为成熟,但术后效果及人群接受度方面还不尽理想。探讨 FJOA 的分子信号机制,希望能够在 FJOA 的靶点治疗方面提供新的见解,通过阻断某个信号通路或抑制通路上某个关键分子,从而达到减缓、消除甚至逆转 FJOA 的发生发展,为临床治疗工作起到指导作用,同时减轻患者病情,提高社会经济、卫生医疗等综合效益。

5 参考文献

- Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 561459.
- Yamashita T, Minaki Y, Ozaktay AC, et al. A morphological study of the fibrous capsule of the human lumbar facet joint [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 1996, 21(5): 538-43.
- Eubanks JD, Lee MJ, Cassinelli E, et al. Prevalence of lumbar facet arthrosis and its relationship to age, sex, and race: an anatomic study of cadaveric specimens[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2007, 32(19): 2058-2062.
- Buirski G, Silberstein M. The symptomatic lumbar disc in patients with low-back pain: magnetic resonance imaging appearances in both a symptomatic and control population [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 1993, 18(13): 1808-1811.
- Tischer T, Aktas T, Milz S, et al. Detailed pathological changes of human lumbar facet joints L1-L5 in elderly individuals[J]. *Eur Spine J*, 2006, 15(3): 308-315.
- Zhu K, Su Q, Chen T, et al. Association between lumbar disc herniation and facet joint osteoarthritis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 56.
- Berlemann U, Jeszenszky DJ, Bühler DW, et al. Facet joint remodeling in degenerative spondylolisthesis: an investigation of joint orientation and tropism[J]. *Eur Spine J*, 1998, 7(5): 376-380.
- Liu HX, Shen Y, Shang P, et al. Asymmetric facet joint osteoarthritis and its relationships to facet orientation, facet tropism, and ligamentum flavum thickening [J]. *Clin Spine Surg*, 2016, 29(9): 394-398.
- Linov L, Klindukhov A, Li L, et al. Lumbar facet joint orientation and osteoarthritis: a cross-sectional study [J]. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2013, 26(4): 421-426.
- Yu B, Jiang K, Li X, et al. Correlation of the features of the lumbar multifidus muscle with facet joint osteoarthritis[J]. *Orthopedics*, 2017, 40(5): e793-e800.
- Kalichman L, Hodges P, Li L, et al. Changes in paraspinal muscles and their association with low back pain and spinal degeneration: CT study[J]. *Eur Spine J*, 2010, 19(7): 1136-1144.
- Bagheri S, Alimohammadi E, Zamani Froushani A, et al. Adjacent segment disease after posterior lumbar instrumentation surgery for degenerative disease: incidence and risk factors [J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2019, 27 (2): 2309499019842378.
- Lau K, Samartzis D, To N, et al. Demographic, surgical, and radiographic risk factors for symptomatic adjacent segment disease after lumbar fusion: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2021, 103(15): 1438-1450.
- Oh HS, Seo HY. The relationship between adjacent segment pathology and facet joint violation by pedicle screw after posterior lumbar instrumentation surgery [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2911.
- 何飞宇, 陈效, 梅亮, 等. SD 大鼠腰椎小关节胶原酶诱导骨性关节炎模型中 TNF- α , IL-1 β 及 NO 的表达变化[J]. *浙江创伤外科*, 2013, 18(5): 635-639.
- Goehre F, Ludtka C, Hamperl M, et al. Micro-computed tomography, scanning electron microscopy and energy X-ray spectroscopy studies of facet joint degeneration: a comparison to clinical imaging[J]. *Micron*, 2017, 100: 50-59.
- Simon P, Espinoza OAA, Andersson GB, et al. In vivo topographic analysis of lumbar facet joint space width distribution in healthy and symptomatic subjects[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2012, 37(12): 1058-1064.

18. Berteau JP, Mielke G, Morlock MM, et al. Morphological and biomechanical analyses of the subchondral mineralized zone in human sacral facet joints: application to improved diagnosis of osteoarthritis[J]. *Clin Anat*, 2015, 28(4): 538–544.
19. Botter SM, van Osch GJ, Waarsing JH, et al. Cartilage damage pattern in relation to subchondral plate thickness in a collagenase-induced model of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(4): 506–514.
20. Wluka AE, Hanna F, Davies-Tuck M, et al. Bone marrow lesions predict increase in knee cartilage defects and loss of cartilage volume in middle-aged women without knee pain over 2 years[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6): 850–855.
21. Roemer FW, Guermazi A, Javadi MK, et al. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST study: a longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(9): 1461–1465.
22. Xie W, Zhao Y, Li F, et al. Velvet antler polypeptide partially rescue facet joint osteoarthritis-like phenotype in adult β -catenin conditional activation mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 191.
23. Macnab I. Spondylolisthesis with an intact neural arch; the so-called pseudo-spondylolisthesis[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1950, 32(3): 325–333.
24. Tanno I, Murakami G, Oguma H, et al. Morphometry of the lumbar zygapophyseal facet capsule and cartilage with special reference to degenerative osteoarthritic changes: an anatomical study using fresh cadavers of elderly Japanese and Korean subjects[J]. *J Orthop Sci*, 2004, 9(5): 468–477.
25. Lepetos P, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Redox and NF- κ B signaling in osteoarthritis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132: 90–100.
26. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF- κ B family of transcription factors and its regulation[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(4): a000034.
27. Wittenberg RH, Willburger RE, Kleemeyer KS, et al. In vitro release of prostaglandins and leukotrienes from synovial tissue, cartilage, and bone in degenerative joint diseases[J]. *Arthritis Rheum*, 1993, 36(10): 1444–1450.
28. Maldonado M, Nam J. The role of changes in extracellular matrix of cartilage in the presence of inflammation on the pathology of osteoarthritis[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 284873.
29. Chen C, Bao GF, Xu G, et al. Altered Wnt and NF- κ B signaling in facet joint osteoarthritis: insights from RNA deep sequencing[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2018, 245(1): 69–77.
30. Chen C, Cui S, Li W, et al. Ingenuity pathway analysis of human facet joint tissues: insight into facet joint osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4): 2997–3008.
31. Hyoudou K, Nishikawa M, Kobayashi Y, et al. Analysis of in vivo nuclear factor - κ B activation during liver inflammation in mice: prevention by catalase delivery[J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 71(2): 446–453.
32. Jiang J, Zhang J, Wu C, et al. Knockdown of TRAF6 inhibits chondrocytes apoptosis and inflammation by suppressing the NF- κ B pathway in lumbar facet joint osteoarthritis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(4): 1929–1938.
33. AlSudais H, Wiper-Bergeron N. Contaminating reactivity of a monoclonal CCAAT/enhancer binding protein β antibody in differentiating myoblasts[J]. *BMC Res Notes*, 2019, 12(1): 717.
34. Komori T. Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation[J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(4): 313–323.
35. Zhang J, Jiang J, Bao G, et al. Interaction between C/EBP β and RUNX2 promotes apoptosis of chondrocytes during human lumbar facet joint degeneration[J]. *J Mol Histol*, 2020, 51(4): 401–410.
36. Johnnidis JB, Harris MH, Wheeler RT, et al. Regulation of progenitor cell proliferation and granulocyte function by microRNA-223[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1125–1129.
37. Nugent M. MicroRNAs: exploring new horizons in osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(4): 573–580.
38. Nakamura A, Rampersaud Y, Sharma A, et al. Identification of microRNA-181a-5p and microRNA-4454 as mediators of facet cartilage degeneration [J]. *JCI Insight*, 2016, 1(12): e86820.
39. Chu C, Chunshuai W, Jiajia C, et al. Transcriptional information revealed differentially expressed circular RNAs in facet joint osteoarthritis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(2): 790–796.
40. Clevers H, Nusse RJC. Wnt/ β -catenin signaling and disease [J]. *Cell*, 2012, 149(6): 1192–1205.
41. Chuang PT, McMahon AP. Vertebrate Hedgehog signalling modulated by induction of a Hedgehog-binding protein [J]. *Nature*, 1999, 397(6720): 617–621.
42. Nakamura T, Aikawa T, Iwamoto-Enomoto M, et al. Induction of osteogenic differentiation by hedgehog proteins [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 237(2): 465–469.
43. Shuang F, Zhou Y, Hou S, et al. Indian Hedgehog signaling pathway members are associated with magnetic resonance imaging manifestations and pathological scores in lumbar facet joint osteoarthritis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10290.
44. White JM. ADAMs: modulators of cell-cell and cell-matrix interactions[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15(5): 598–606.
45. Lim N, Meinhjohanns E, Meldal M, et al. In vivo imaging of MMP-13 activity in the murine destabilised medial meniscus surgical model of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(6): 862–868.

(收稿日期:2022-02-13 末次修回日期:2022-04-20)

(本文编辑 卢庆霞)