

细胞因子在肌腱愈合中的研究进展*

王春阳

广州体育学院运动人体科学系 广东省广州市 510075
 通讯作者:王春阳★女,1971年生,河南省南阳市人,汉族,1996年武汉体育学院毕业,硕士,讲师,主要从事运动损伤与预防的研究。
 springsun71@163.com
 中图分类号:J49.05 文献标识码:B 文章编号:1671-5926(2005)24-0174-02
 收稿日期:2005-01-21 修回日期:2005-05-23 (14/XX/YWL)

Progress in the study on cytokines in tendon healing Wang Chun-yang, Department of Human Body, Guangzhou Institute of Sport Education, Guangzhou 510075, Guangdong Province, China
Correspondence to: Wang Chun-yang★, Master, Lecturer, Department of Human Body, Guangzhou Institute of Sport Education, Guangzhou 510075, Guangdong Province, China springsun71@163.com
Received: 2005-01-21 **Accepted:** 2005-05-23

Abstract

OBJECTIVE: Cytokines have various unique properties in repair of tendon injury. Cooperation among cytokine and association with other growth factors play an important role in tendon healing.

DATA SOURCES: An online search of Medline database was undertaken by using the keywords of "cytokines, tendon, injury, healing" to identify the relevant articles published in English from January 1990 to August 2004. Meanwhile, Wanfang database and Chinese journals full-text database were scanned with computer to search relevant articles published from January 1994 to August 2004, and the keywords were "cytokines, tendon injury, healing" with language limited to Chinese.

STUDY SELECTION: After the above search, relevant articles about the basic and clinical study of cytokines in tendon healing were selected, while the obvious non-randomized trials were excluded, and then the full texts of the selected articles were searched for randomized controlled study. Inclusion criteria: randomized controlled study with single-blind, double-blind or non-blind method; experiment including parallel control groups. Exclusion criteria: repetitive experiment study.

DATA EXTRACTION: Twenty articles about the basic and clinical study of cytokines in tendon healing were collected, and 13 of them were in accordance with the inclusion criteria, while the other 9 studies being excluded were all repetitive studies.

DATA SYNTHESIS: The 11 selected articles included the effects of several major cytokines in tendon healing, and their different molecular mechanisms. Transforming growth factor beta, insulin-like growth factor 1, fibroblast growth factor and platelet derived growth factor played quite important roles in tendon healing: reducing inflammation; minimizing scar tissue formation; promoting functional restoration of the normal tissue. It is a complication process that cytokines are involved in the repair of tendon injury, and it is verified that combination of several kinds of cytokines plays a better role in promoting the repair of soft tissue injury as compared with one kind of cytokine.

CONCLUSION: It is a complicated process that cytokines are involved in tendon healing. It is difficult that cytokines serve as clinical drug administration for treatment of soft tissue injury because of their universality and complication. Multiple factors that restrict the clinical application of cytokines include dispensation of cytokines, drug dosage type, administration manner, internal stability, immunological rejection, etc. which needs further basic and clinical studies on cytokines.

Wang CY. Progress in the study on cytokines in tendon healing. *Zhongguo Linchuang Kangfu* 2005,9(24):174-5[China]
 王春阳.细胞因子在肌腱愈合中的研究进展[J].中国临床康复,2005,9(24):174-5
www.zglckf.com

摘要

目的 在肌腱损伤修复中,细胞因子有多种独特作用,细胞因子之间的协同作用及其与其他生长因子之间的作用在肌腱损伤修复的过程中具有重要的意义。

资料来源:应用计算机检索Medline数据库1990-01/2004-08期间的相关文章,检索词为"cytokines"和"tendon, injury, healing",限定文章语言种类为英文。同时计算机检索万方数据资源系统与中国期刊全文数据库1994-01/2004-08期间的相关文章,检索词"细胞因子,肌腱损伤,修复",限定文章语言种类为中文。

资料选择 对资料进行初审,选取资料包括细胞因子在肌腱损伤愈合方面的基础和临床相关文献,筛选明显不随机实验的研究,对剩余的文献开始查看全文,进一步判断为随机对照实验。纳入标准:为随机对照实验,采用单盲、双盲或非盲法,实验包含平行对照组。排除标准:重复性

实验研究。

资料提炼:共收集到20篇关于细胞因子在肌腱损伤愈合方面的基础和临床相关实验文章,11篇实验文章纳入标准。排除的9篇实验均为重复的同一研究。

资料综合:11篇实验文章包括几种主要细胞因子在肌腱损伤修复中的作用及其不同的分子机制。转化生长因子、类胰岛素生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板源性生长因子等在肌腱损伤修复中可能有以下几种独特作用:①减少炎症反应。②使瘢痕组织形成降至最小程度。③促进正常组织的功能恢复。细胞因子促进肌腱损伤的修复是一个极其复杂的过程,实验已证明几种细胞因子联合作用对促进软组织损伤修复的效果往往优于单一因子。

结论 细胞因子促进肌腱损伤的修复是一个极其复杂的过程。鉴于细胞因子的广泛性和复杂性,要将其作为临床用药治疗软组织损伤疾病,尚受诸多因素的制约,如细胞因子的配伍、药物剂量、给药方式、在人体内的稳定性、免疫排斥性等,尚需加强对细胞因子基础和临床研究的逐步深入去解决。

主题词 细胞因子,肌腱损伤修复,综合文献

0 引言

细胞因子是由免疫细胞(单核细胞、巨噬细胞、T细胞、B细胞、NK细胞等)和非免疫细胞(如血管内皮细胞、表皮细胞、成纤维细胞等)经刺激而产生的一类生物活性物质。在肌腱愈合中,通过细胞因子调控细胞的增殖和基质合成来解决肌腱损伤修复和术后粘连是学者们感兴趣的课题之一。检索Medline数据库1990-01/2004-08期间的相关文章,同时检索万方数据资源系统与中国期刊全文数据库1994-01/2004-08期间的相关文章,现就肌腱损伤修复的过程及相关细胞因子在该领域的研究进展作简要概述。

1 肌腱的愈合过程与细胞因子

肌腱愈合过程一般可分为3个时期:炎症期、肉芽组织形成期、成熟期。在此过程中细胞因子可能发挥以下几种作用:①减少炎症反应。②使瘢痕组织形成降至最小程度。③促进正常肌腱的功能恢复^[1]。

在炎症期内,血管、细胞及分子产生变化以配合愈合过程的开始。形成血凝块后,炎症细胞在血小板、巨噬细胞、血小板源性生长因子的趋化作用下聚集在患处。随后,由中性细胞与巨噬细胞释放出由纤溶酶原激活的蛋白酶与胶原蛋白酶进行清创过程。许多外源性炎性细胞分泌趋化因子、促有丝分裂因子与血管生成因子,如纤维连接因子、巨噬细胞来源生长因子,使受损处开始愈合过程;增生期的主要特征是内皮细胞和成纤维细胞的移动和增生。它们可重新生成细胞外基质。所以,非造血细胞生长刺激因子,转化生长因子β、成纤维细胞生长因子、血小板源性生长因子、类胰岛素生长因子等,在肌腱愈合的增生期中均有着重要的作用。在成熟期,一些特殊的细胞因子将成肌纤维细胞及成纤维细胞的增生作用转化作用转化至合成基质的作用,以恢复细胞外基质的成分,如胶原、蛋白聚糖及纤维连接因子。恢复细胞外基质的细胞因子有白细胞介素1、肿瘤坏死因子α及转化生长因子β,均可由局部或全身合成。尽管目前基质重建的过程尚未明了,但是组织内细胞因子可依次影响基质成分的合成及胶原蛋白的合成,并对肌腱愈合中成熟期的调节有重要作用,这已经得到了公认^[2]。

2 几种主要细胞因子在肌腱愈合中的作用

2.1 转化生长因子 在肌腱愈合中的作用 转化生长因子β是

由多基因家族编码的一类多肽因子，其活性结构是分子量为 125 000 的亚单位通过二硫键形成的同源二聚体，具有调节细胞的生长、分化、凋亡和细胞外基质的合成等多种生物学效应。人体中已发现了 3 种类型的转化生长因子 β ，即转化生长因子 β_1 、转化生长因子 β_2 、转化生长因子 β_3 。近年来的研究表明，转化生长因子 β_1 在肌腱的形成、生长及修复过程中同样起重要作用。Spindler 等^[2]发现不同浓度转化生长因子 β_1 刺激肌腱细胞时均可诱导 3H-胸腺嘧啶渗入增加 1 倍以上，说明其可诱导肌腱细胞的 DNA 合成。有学者在兔模型中研究发现正常无损伤的肌腱细胞和腱鞘细胞都能合成转化生长因子 β_1 ，且转化生长因子 β_1 在肌腱损伤的刺激下被激活，以其 DNA 合成增加为证，并且这种细胞因子在肌腱细胞和腱鞘成纤维细胞以及炎症细胞中均上调，并认为手术过程中对转化生长因子 β_1 的生化调控有助于限制肌腱粘连。转化生长因子 β 在成人的伤口愈合中是非常重要的，但这种因子的过度作用可导致瘢痕形成，另外转化生长因子 β_3 可以下调转化生长因子 β_1 和转化生长因子 β_2 的水平以达到抑制瘢痕的效果。

2.2 类胰岛素生长因子 在肌腱愈合中的作用 类胰岛素生长因子由两种相关多肽组成，即类胰岛素生长因子 I 和类胰岛素生长因子 II，两者有相似的结构和体外活性，但体内生物学反应不同，类胰岛素生长因子 I 在细胞增殖及细胞外基质合成方面具有重要作用。国内学者通过一系列研究发现，类胰岛素生长因子 I 对肌腱细胞生长的促进作用是通过加快 G1 期和 G2 期的进程实现的。在肌腱愈合期间，类胰岛素生长因子 I 刺激细胞增殖和基质合成，特别是在被切断的肌腱断端以剂量依赖的方式增强 I 型胶原的合成。Murphy 等^[3]研究发现类胰岛素生长因子 I 以剂量依赖的方式促进胶原合成并在早期促进腱内、外膜和腱周组织的细胞增生。Tsuzaki 等^[4]研究证明肌腱细胞和腱鞘细胞均可表达类胰岛素生长因子 I mRNA 并合成类胰岛素生长因子 I。Jann 等^[5]在体外模型中研究认为局部应用类胰岛素生长因子 I 可以促进肌腱愈合。Kurtz 等^[6]认为类胰岛素生长因子 I 可能通过一种抗炎机制促进肌腱损伤的愈合。Abrahamsson 等^[7]在兔肌腱培养模型中发现类胰岛素生长因子 I 和类胰岛素生长因子 II 均可刺激细胞增殖和促进基质代谢，但二者合用的效果并不强于二者单用。在兔的内侧副韧带移植物体外培养模型中，外源性的类胰岛素生长因子 2 和转化生长因子 β 增加了 I 型胶原蛋白的合成和分泌。在培养内侧副韧带成纤维细胞时，类胰岛素生长因子 2 不仅能刺激 I 型胶原的分泌，还能刺激 III 型胶原的分泌。在内侧副韧带的培养中，类胰岛素生长因子 2 和转化生长因子 β 能抑制纤维蛋白溶酶原激活剂的活动，同时增加纤维蛋白溶酶原激活剂抑制剂的活动。纤维蛋白溶酶原激活剂直接或间接地水解基质的分子。类胰岛素生长因子 2 和转化生长因子 β 通过调节纤维蛋白溶酶原激活剂及其抑制剂的活动，为细胞外基质的恢复提供了一个极好的环境。

2.3 成纤维细胞生长因子在肌腱愈合中的作用 成纤维细胞生长因子包括酸性成纤维细胞生长因子和碱性成纤维细胞生长因子，其主要来源于神经组织、垂体、肾上腺皮质、黄体和胎盘等多种组织。酸性成纤维细胞生长因子由 154 个氨基酸残基组成，又称为 β 内皮细胞生长因子，其作用远较碱性成纤维细胞生长因子弱。碱性成纤维细胞生长因子由 146 个氨基酸组成，被认为是体内外模型中有效的促血管生成因子，两者具有相类似的三维立体结构。其主要生物学功能为：刺激中胚层、神经外

胚层来源的多种细胞增生和分化，趋化内皮细胞促进肉芽组织形成和伤口愈合，影响神经细胞功能。成纤维细胞生长因子也是重要的促有丝分裂因子，促细胞生长作用很强，能在低浓度(1 μ g/L)起作用，并具有广泛的生物学活性，能影响多种细胞的生长、分化及功能，如间充质细胞(血管内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞)、内分泌细胞、神经细胞。Chang 等^[8]在兔屈肌腱损伤愈合模型中，研究发现正常肌腱细胞和腱鞘细胞均能产生碱性成纤维细胞生长因子。Chan 等^[9]研究表明碱性成纤维细胞生长因子能促进肌腱细胞生长，加速肌腱损伤的愈合，进一步研究表明碱性成纤维细胞生长因子是通过细胞增殖反应来促进肌腱愈合而不是通过趋化作用。Chan 等^[10]在鼠髌腱模型中发现碱性成纤维细胞生长因子可促进肌腱细胞增殖和 III 型胶原的合成。

2.4 血小板源性生长因子在肌腱愈合中的作用 多种细胞经刺激可产生血小板源性生长因子。血小板源性生长因子的生物学效应为：促进成纤维细胞、神经胶质细胞、平滑肌细胞、上皮及内皮细胞的增生；刺激成纤维细胞、血管平滑肌细胞、中性粒细胞和单核细胞的趋化性；加速创伤愈合；引起血管收缩。血小板源性生长因子主要由黏附于血管损伤部位的血小板的 α 颗粒释放，是一种重要的促细胞分裂剂，可刺激各种类型细胞的分裂增殖。有学者已成功地将血小板源性生长因子乳剂注射到大鼠内侧副韧带横切口处，剂量为每处 1~20 μ g。他们发现修复后的内侧副韧带的断裂应力、韧性及断裂能量均增加。对狗前交叉韧带中成纤维细胞进行分离并测试它们对表皮生长因子的反应。在炎症期中由巨噬细胞分泌和由血小板脱粒下分泌出的表皮生长因子和血小板源性生长因子，对前交叉韧带的成纤维细胞有促进有丝分裂的作用。与之相类似的报道也见于类胰岛素生长因子 I、碱性成纤维细胞生长因子、转化生长因子 β 、白细胞介素 1 和血小板源性生长因子。有学者认为创伤可刺激肌腱细胞产生血小板源性生长因子，进而参与肌腱修复。血小板源性生长因子在肌腱损伤后合成增加，说明其参与了肌腱的损伤修复。血小板源性生长因子还可调控成纤维细胞的表现型转化，并且在较高剂量时可抑制 DNA 的合成。Yoshikawa 等^[11]研究表明肌腱愈合中，腱细胞对生长因子的反应具有位点专一性，他们在短期培养的肌腱标本中发现血小板源性生长因子 BB 以剂量依赖的方式刺激 DNA 和细胞外基质的合成(0.1~100 μ g/L)，并且其效果在不同类型的肌腱或同一类型肌腱的不同部位是有差别的。

3 参考文献

- 1 Rosier RN,O Keeffe RJ,Hicks DG.The potential role of transforming growth factor beta in fracture healing.*Clin Orthop Relat Res* 1998;(355 Suppl):S294~300
- 2 Spindler KP,Imro AK,Mayes CE,*et al*.Patellar tendon and anterior cruciate ligament have different mitogenic responses to platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta.*J Orthop Res* 1996;14(4):542~6
- 3 Murphy DJ,Nixon AJ.Biochemical and site-specific effects of insulin-like growth factor I on intrinsic tenocyte activity in equine flexor tendons.*Am J Vet Res* 1997;58(1):103~9
- 4 Tsuzaki M,Brigman BE,Yamamoto J,*et al*.Insulin-like growth factor-I is expressed by avian flexor tendon cells.*J Orthop Res* 2000;18(4):546~56
- 5 Jann HW,Stein LE,Slater DA.In vitro effects of epidermal growth factor or insulin-like growth factor on tenoblast migration on absorbable suture material.*Vet Surg* 1999;28(4):268~78
- 6 Kurtz CA,Loebig TG,Anderson DD,*et al*.Insulin-like growth factor I accelerates functional recovery from Achilles tendon injury in a rat model.*Am J Sports Med* 1999;27(3):363~9
- 7 Abrahamsson SO.Similar effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and II on cellular activities in flexor tendons of young rabbits: experimental studies in vitro.*J Orthop Res* 1997;15(2):256~62
- 8 Chang J,Most D,Thunder R,*et al*.Molecular studies in flexor tendon wound healing: the role of basic fibroblast growth factor gene expression.*J Hand Surg [Am]* 1998;23(6):1052~8
- 9 Chan BP,Chan KM,Maffulli N,*et al*.Effect of basic fibroblast growth factor. An in vitro study of tendon healing.*Clin Orthop Relat Res* 1997;(342):239~47
- 10 Chan BP,Fu S,Qin L,*et al*.Effects of basic fibroblast growth factor (bFGF) on early stages of tendon healing: a rat patellar tendon model.*Acta Orthop Scand* 2000;71(5):513~8
- 11 Yoshikawa Y,Abrahamsson SO.Dose-related cellular effects of platelet-derived growth factor-BB differ in various types of rabbit tendons in vitro.*Acta Orthop Scand* 2001;72(3):287~92