

腰椎间盘突出症的免疫学相关性研究进展

樊 涛¹ 吴 文¹

腰椎间盘突出症是常见的脊椎疾病,约占门诊腰腿痛患者的 30%以上,临床主要表现为腰背痛和坐骨神经痛,但疼痛的发病机制至今仍有争议。传统观点有机械压迫学说和化学性神经根炎学说,Nayloy 等^[1]基于椎间盘特殊的解剖结构而首先提出自身免疫学说,认为突出椎间盘的自身免疫作用可能是其发病的重要因素之一。本文就以下四个方面的研究进展做一个综述。

1 椎间盘的自身免疫因素在腰椎间盘突出症致痛机制中的作用

传统观点认为腰椎间盘突出患者中髓核的机械压迫会引起神经根疼痛,Macnab^[2]实验证明正常的神经受压时只是麻木没有疼痛,而神经周围有炎症时才出现疼痛。所以单纯的机械压迫学说并不能解释疼痛的发病机制。由于疼痛是炎症反应的主要特征之一,人们会很自然地想到椎间盘突出后可能伴有炎症反应。Nayloy 等^[1]首先提出自身免疫学说,他认为,椎间盘组织作为人体内最大的无血运的封闭组织,在胚胎形成之后,即被纤维环和软骨终板紧密包绕,从而与循环系统隔绝,失去了与机体免疫系统接触的机会,根据 Burnet 的克隆选择学说,髓核极有可能成为不能被自身免疫系统识别的“非己”成分,所以,一旦纤维环破裂,这种隔绝抗原便作为“非己”成分与机体免疫系统接触引起自身免疫反应,导致慢性炎症,引起腰背痛和坐骨神经痛。随着研究工作的不断进展,越来越多的学者认识到本病的病理机制十分复杂,突出的椎间盘组织所诱发的化学性炎症^[3]和自身免疫反应等因素在疾病的发生过程中可能具有重要作用。大量的研究表明,椎间盘突出可导致机体的免疫学异常和局部慢性炎症的发生,椎管内的慢性炎症才是致痛的主要原因。

要证实腰椎间盘突出症的自身免疫学说,首先就要证实椎间盘组织的免疫原性,并确定其抗原成分。国内外很多学者在这方面做了大量的研究。Bobechko^[4]等将兔的髓核组织植入自体耳软骨膜下,数周后发现其耳及颈部的初级淋巴结明显增大,组织学观察显示,在增生的淋巴细胞中,可能有抗体生成反应发生。国内王葵光等^[5]对腰椎间盘突出症患者自身免疫状态进行了系统研究,不仅观察到血清中免疫球蛋白浓度的升高和外周淋巴细胞转化试验的异常,同时还发现其淋巴细胞亚群的比例失调。初步证实了椎间盘组织的免疫原性。此外,还必须确定其抗原成分,髓核位于椎间盘的中央,无淋巴管和无血管性使其最有可能成为自身抗原组织。正常的髓核由髓核细胞、胶原(Ⅱ型)、糖蛋白、水组成。随着椎间盘的进行性退变其结构可发生改变。大量资料表明,糖蛋白是自身抗原成分^[6-7]。王葵光等^[5]用椎间盘组织提取物包括Ⅰ型、Ⅱ型胶原、糖蛋白和软骨基质刺激腰椎间盘突出症患者的淋巴细胞,结果各组均出现高转化率,表明上述物质均具有自身免疫原性。不同脊柱节段椎间盘组织,其免疫原性是否相

同,未见文献报道。但根据它们相同的组织生物化学成分和解剖学结构,我们推测不同节段的椎间盘组织,其免疫原性并无差异。

在腰椎间盘突出症患者中,一旦髓核突出或遗漏出纤维环便开始发生免疫应答,出现炎症反应。Takennake^[8]建立了自身免疫性椎间盘炎的动物实验模型,发现炎症性椎间盘组织中存在 IgG、C3 沉淀,表明炎症反应是由抗原抗体复合物激活补体引起的。Spiliopoulou^[9]研究发现腰椎间盘突出症患者血清和脑脊液 IgG、IgM 可增高。国内李家平等^[10]进行实验研究,检测腰椎间盘突出症组及正常对照组血清中三种主要免疫球蛋白 IgA、IgG、IgM 水平,发现血清 IgG、IgM 水平高于正常对照组,表明 IgG 和 IgM 可能是椎间盘组织的抗体,与椎间盘退变有关。当纤维环破裂或损伤后,髓核作为自身隐藏抗原暴露与其特异性抗体结合形成免疫复合物(IC);一方面可激活补体,抑制软骨细胞 DNA、硫酸多糖和胶原合成;另一方面可以吸引中性粒细胞等炎性细胞聚集并产生炎性介质,造成自身免疫反应性炎症。炎性介质可增加血管通透性,促进巨噬细胞吞噬免疫复合物,在吞噬过程中释放溶酶体蛋白酶,其分解蛋白聚糖,降解胶原分子,使纤维环出现裂隙和断裂,改变生物力学状态,造成组织损伤,从而引起腰腿痛^[2]。

2 腰椎间盘突出症患者的自身免疫水平与腰腿痛严重程度的关系

腰椎间盘突出症主要症状是疼痛,包括下腰痛和坐骨神经痛,其神经损害和椎间盘自身免疫诱导的炎症反应有着密切的关系。但是疼痛是主观症状,很难定量分析,对症状的评估在临床上常用的一种比较客观的标准是直腿抬高试验(straight leg raising,SLR)。Virri 等^[11]发现 SLR 与炎性细胞有明显关系。王建忠等^[12]对 84 例患者腰椎间盘突出物中 IL-1 含量与 SLR 相关性进行了研究,结果表明 IL-1 含量与患者 SLR 角度成负相关,炎性因素对腰椎间盘突出症患者的 SLR 程度起着重要作用。

研究表明,腰椎间盘突出症患者血清和脑脊液中免疫球蛋白 IgG 和 IgM 含量较对照组显著升高,王葵光等^[5]证实能够在产生慢性腰腿痛的常见骨科疾病中,只有腰椎间盘突出症血清和脑脊液中 IgG、IgM 水平有明显升高。血清和脑脊液中 IgG、IgM 升高的水平和腰腿痛严重程度是否有关系呢?李军等^[13]进行了研究,结果发现未破裂组重度或剧痛者血清及脑脊液中 IgG 和 IgM 水平较轻度或中度腰疼痛者有显著性增高($P<0.05$);破裂组重度或剧痛者血清及脑脊液中 IgG 和 IgM 水平亦较轻度或中度腰痛者有显著性增高($P<0.05$);可

1 南方医科大学珠江医院康复科,广州,510280

作者简介:樊涛,男,住院医师,硕士研究生

收稿日期:2007-07-24

见腰椎间盘突出症患者血清和脑脊液中 IgG 和 IgM 水平与腰腿痛的严重程度是相一致的。刘志伟^[14]应用免疫酶组织化学染色的方法,测得在突出髓核的标本中可在髓核细胞膜周围观察到显示阳性的棕色沉淀物存在,而在正常椎间盘对照组中却未见阳性显示;得出抗原抗体复合物阳性与强阳性表达与髓核暴露于机体免疫系统的程度相关,临床疼痛症状的程度与自身免疫反应的程度相关的结论。Spiliopoulou^[9]用比浊法也得到相似结果。这些研究表明外周血与脑脊液中免疫球蛋白的水平和腰腿痛的程度是一致的,腰椎间盘突出纤维环破裂越严重,髓核暴露越充分,免疫球蛋白含量越高,自身免疫炎症越重,其临床症状和神经根炎症越重。这也提示我们在以后的临床工作中可以通过对患者血清及脑脊液内免疫球蛋白的定量分析来判断是否有髓核突出及是何种病理类型。

3 腰椎间盘突出自身免疫与腰椎间盘突出症病理分型的相关性研究

腰椎间盘突出症按 Spangler^[15]分型法分为三型:突出型、破裂型和游离型,不同的病理类型髓核与外界接触的程度不同,突出型内部纤维有部分断裂,但外层纤维环完整,髓核组织与外界很少有接触;破裂型纤维环完全破裂髓核直接与外界接触,但尚未游离;而游离型纤维环破裂,髓核游离入椎管,与椎管、血液接触的程度比破裂型更高。在进行试验研究时,常将破裂型和游离型合并起来作为合并组与突出型进行配伍比较;国内王葵光等^[5]进行试验研究,结果合并组血清 IgG 和 IgM 水平升高,而突出型组无显著性差别。周泽美^[16]采用速率散色比浊法和免疫组化法进行试验研究,也得出相同结果。张强等^[17]进行试验研究,结果突出型组与正常对照组比较,脑脊液 IgG 和 IgM 指标值升高有差异性,血清各项指标仅轻度升高;合并组与正常对照组比较,除 Albs、IgAs 外均显著升高,并且合并组患者血清和脑脊液中 IgG、IgM 增高更显著。李军^[13]通过 IgG、IgM 免疫组化染色发现以游离型组阳性率最高 (IgG60%、IgM40%),破裂型组次之 (IgG37.5%、IgM25%),突出型组最低 (IgG7%、IgM7%)。Arai 等^[18]发现 70% 的游离型或破裂型可见炎性细胞,而突出型则少见炎性细胞。Doita 等^[19]也发现在游离型或破裂型组织中炎性细胞明显高于突出型,而且有高水平的碱性成纤维细胞因子表达,和突出型相比有显著差异。以上研究结果表明,随着腰椎间盘突出病理变化的加重,患者脑脊液和血清免疫球蛋白亦逐渐增高;突出型仅引起脑脊液免疫球蛋白的增高,破裂型和游离型可引起脑脊液和血清内免疫球蛋白都明显升高。其原因可能是:神经根遭受突出的椎间盘机械性压迫和自身免疫反应性炎症改变,可导致血-脑脊液屏障的破坏,神经根内的毛细血管、微血管通透性增加,血浆蛋白可渗入脑脊液^[20-21]。由于突出型仅有少量抗原物质穿透纤维环与外周循环接触,故只能产生局部自身免疫反应,引起脑脊液中免疫球蛋白的升高,很少能进入外周血引起血清免疫球蛋白升高;破裂型和游离型由于游离的髓核与外周组织接触较广泛,抗原物质暴露较多,可激发机体产生迟发超敏反应性 T 淋巴细胞和细胞毒性 T 细胞介导的细胞免疫反应,导致椎间盘的早期退变,在 T、B 淋巴细胞和椎间盘抗原的不断作用下,进而产生体液

免疫反应,表现为血清免疫球蛋白的升高^[9]。因此我们得出,纤维环的破裂是激发体液免疫反应的关键。破裂型和游离型腰椎间盘突出症可引起脑脊液免疫球蛋白升高,严重者可引起外周血免疫球蛋白升高,说明椎间盘病理变化越重,引起的神经根免疫反应性炎症越重,神经根的炎症改变是引起坐骨神经痛的重要原因,也说明了椎间盘自身免疫炎症反应的程度和疼痛程度相一致,与病理分型有高度相关性。

4 腰椎间盘突出症的免疫学诊断与治疗

4.1 免疫学诊断

部分研究者发现,椎间盘突出症病变程度与机体免疫学异常之间存在一定的联系。Marshall 等^[7]观察到一些腰背痛患者在疼痛初始,其血清中无抗体产生,3 周后,则出现高糖蛋白滴定度。作者建议这种现象可作为椎间盘破裂的证据。Spiliopoulou^[9]分析了突出的腰椎间盘突出组织中免疫球蛋白的浓度与患者下肢功能之间的关系,发现下肢神经功能损害明显者,其椎间盘中 IgM 浓度亦升高。国内李军等^[13]用速率散色比浊法和免疫组化法对 28 例腰椎间盘突出症患者血清脑脊液和髓核组织中 IgG、IgM 进行测定,结果显示:破裂型和游离型患者外周血和脑脊液中 IgG 和 IgM 较其对照组有显著性增高,而突出型的外周血 IgG、IgM 较对照组差异无显著性,但脑脊液中 IgG、IgM 差异有显著。所以,临床上,腰腿痛患者在排除肝肾、风湿等疾病引起的其他自身免疫性疾病之后,若血清 IgG、IgM 升高,或 IgA、IgG 和 IgM 同时升高,对辅助诊断腰椎间盘突出破裂或游离型能提供更多有价值的信息。

4.2 免疫学的治疗思路

目前,针对该病免疫功能异常的治疗开展较少。1979 年 Rask^[22]报道口服或静脉注射秋水碱治疗急、慢性损伤性椎间盘综合征,并在 1985 年报道 3000 例患者,有效率达 92%,这说明针对缓解神经根炎性疼痛(包括免疫炎性)的治疗大有可为。最近,Webbing 等^[23]对一组小鼠神经根痛模型以 IL-1 受体拮抗剂进行实验性治疗,症状可获明显缓解,疗效不亚于非甾体类镇痛药物。免疫抑制剂的应用,缓解了髓核对神经根的化学及自体免疫刺激等作用,在临床上也取得了较好的效果。对于病情较重的腰椎间盘突出症,刘志伟等^[14]认为给予适当的免疫抑制剂并结合其他保守治疗方法,在经过一段时间治疗若无明显好转,可考虑手术摘除髓核,通过手术不仅可解决了髓核的机械压迫又停止了自身免疫反应过程,手术摘除髓核时,对突出的髓核要仔细查找,避免遗漏。术后要进行免疫学指标的检测及免疫功能改变的可能机理分析,对判断预后、病情随访观察有较高临床应用价值。

参考文献

- [1] Naylar A. Enzymic and immunological activity in the intervertebral disc[J]. Orthop Clin N Am, 1975, 6: 51.
- [2] Macnab I. Lumbar root entrapment syndrome [J]. J Bone Joint Surg (BR), 1975, 57: 534.
- [3] Kamg JD, Georgescu H I, McIntyre LL, et al. Herniated lumbar intervertebral disc spontaneously produces matrix metalloproteinase, nitric oxide, interleukin-6 and prostaglandin E2[J]. Spine, 1996, 21: 271.

- [4] Bobechko WP, Hirsch C. Autoimmune response to nucleus pulposus in the rabbit[J]. J Bone Joint Surg, 1965, 47: 574—580.
- [5] 王葵光, 胡有谷. 腰椎间盘突出症的自身免疫状态 [J]. 中华骨科杂志, 1994, 14(5): 258.
- [6] Gertzbein SD, Tait JH, Devlin SR. The stimulation of lymphocytes by nucleus pulposus in patients with degenerative disk of the lumbar spine[J]. Clin Orthop, 1979, 123: 149.
- [7] Marshall LL, Trethewie ER, Cutrain CC. Chemical radiculitis[J]. Clin Orthop, 1977, 129: 149.
- [8] Takenake Y. Experimental autoimmune spondylodiscitis in rats [J]. J Rheumatology, 1986, 13: 397.
- [9] Spiliopoulou I, Korovessis P, Konstantinou D, et al. IgG and IgM concentration in the prolapsed human intervertebral disc and sciatica etiology[J]. Spine, 1994, 19: 1320.
- [10] 李家平. 腰椎间盘突出症影像学表现与免疫学的相关研究[M]. 影像诊断与介入放射学, 1998, 3: 158—160.
- [11] Virri J, Gronblad M, Seitsalo S, et al. Comparison of the prevalence of inflammatory cells in subtypes of disc herniations and associations with straight leg raising [J]. Spine, 1996, 21(2): 2311—2315.
- [12] 王建忠, 周跃, 梅芳瑞. 腰椎间盘突出物中 IL-1 含量与 SLR 相关性骨与关节损伤杂志[J]. 2001, 16(1): 22—23.
- [13] 李军. 腰椎间盘突出症的病理分型和全身及局部体液免疫水平的相关性研究[J]. 西安医科大学学报, 1999, 20(3): 374.
- [14] 刘志伟, 洪天禄, 孙有声, 等. 腰椎间盘突出症突出髓核中抗原抗体复合物测定的临床意义[J]. 实用骨科杂志, 2002, 8: 351—356.
- [15] Spangler DM. Lumbar disectomy, results with limited disc excision and selective foraminotomy[J]. Spine, 1983, 7: 604.
- [16] 周泽美, 周志雄. 免疫球蛋白 IgG 及 IgM 含量与腰椎间盘突出症病理分型的相关性[J]. 中国临床康复, 2003, 7: 2040—2041.
- [17] 张强. 腰椎间盘突出症脑脊液和血清免疫球蛋白升高机理的初步探讨[J]. 颈腰痛杂志, 1996, 4: 210—212.
- [18] Arai Y, Yasuma T, Shitoto K, et al. Immunohistological study of intervertebral disc herniation of lumbar spine [J]. J Orthop Sci, 2000, 5(3): 229—231.
- [19] Doita M, Kanatani T, Harada T, et al. Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine [J]. Spine, 1996, 21: 235.
- [20] Ryderik BL. Pathoanatomy and pathophysiology of nerve root compression[J]. Spine, 1984, 9: 7.
- [21] Skouen JS, Larsen JL, Voulset SE. Cerebrospinal fluid proteins as indicators of nerve root compression in patients with sciatica caused by disc herniation[J]. Spine, 1993, 18: 72.
- [22] Rask MR. Colehicine use in the damaged disc syndrome: Report of 590 patients[J]. Clin Orthop, 1979, 14: 187.
- [23] Wehling P, Cleveland SJ, Heininger K, et al. Neorophy siologic changes in lumbar nerve root inflammation in the rat after treatment with cytokine inhibitors [J]. Spine, 1996, 21(8): 931—935.

· 综述 ·

我国脑卒中社区康复技术的研究

邵 爽¹ 戴 红^{1,2}

脑卒中是神经科的常见疾病,也是中老年人发病率很高的疾病,是中国近 20 年来主要死亡原因之一^[1]。世界卫生组织于 2003 年公布了全球最大的心血管病 10 年协作项目——莫尼卡(MONICA)方案,研究结果表明,中国脑卒中发病率为 250/10 万,仅次于前苏联西伯利亚地区(为 300/10 万)。我国每年新发生脑卒中 250 万人,累计存活脑卒中 700 万人^[2]。这些数据充分说明,脑卒中已经成为严重威胁人类健康的疾病。

随着脑卒中疾病的治疗手段和技术水平的不断提高,脑卒中患者的急性期死亡人数有所下降,然而幸存者大部分留有不同程度的偏瘫、失语等后遗症,存活的脑卒中患者中约 70%—80% 残留有不同程度的残疾,近一半患者生活不能自理^[3],对于自身、家庭和社会都是沉重的负担。有效的康复治疗,对提高脑卒中患者的生存质量十分重要。因此,如何改善患者的功能,提高其生活自理能力,使其最大限度地回归社会是我们面临的重要课题。所以及早地接受康复治疗是十分必要的。

1 社区康复的发展状况

1976 年 WHO 提出社区康复(community-based rehabilitation, CBR)是一种经济、有效、康复服务覆盖面广的服务方式,尤其适用于发展中国家。CBR 可持续发展的关键是务实、灵活、支持、协作^[4]。

针对这一点,许多国家先后开展了有关社区康复可行性的研究。Weiss 等研究表明^[5-6]:早期出院后在社区或是家庭接受康复的患者,与在医院长期住院康复的患者相比,在取得相同的康复效果的情况下, CBR 的费用远低于医院康复的费用,而且 CBR 的患者对治疗的满意度更高。所以社区康复可以看作是一种既能减少脑卒中患者住院费用而又不对患者结局产生消极影响的有效方法。

1 首都医科大学公共卫生与家庭医学院,北京市右安门外,100069

2 通讯作者:戴红(首都医科大学公共卫生与家庭医学院,100069)

作者简介:邵爽,女,硕士研究生

收稿日期:2007-09-11