

润滑素与骨性关节炎*

雷 蕾¹ 周月珠¹ 倪国新^{2,3}

关节软骨是一种非常有效的摩擦学系统,可在各种负荷(压力)和滑动速度中提供低摩擦以防止磨损^[1]。关节的最佳功能依赖于软骨的最低摩擦系数环境的维持^[2];有关关节软骨的润滑机制尚未完全清楚,其可能的机制包括:流体力学润滑、边界润滑、弹性变形、流体压力等^[3]。虽然有关软骨润滑的摩擦学机制是多因素的,但在边界润滑体系中,机械负荷在接触表面的粗糙的固体-固体之间传导,该传导表面是由一个薄的润滑分子层分离^[5]。润滑素(lubricin)作为软骨表面的边界润滑剂和细胞保护剂,能有效并特异性地与软骨表面相连,在维持关节结构与功能方面具有举足轻重的作用^[4]。本文将从润滑素的理化性质、生理作用、调控因子等方面就润滑素及其在骨性关节炎的病理及治疗作用作一综述。

1 软骨的特点

关节软骨作为一种无血管、淋巴管和神经的特殊的透明软骨,为骨与骨之间机械负荷的传导和分布提供了一个光滑、低摩擦的表面,以保证关节光滑无摩擦的运动。软骨主要由细胞外基质与软骨细胞组成,细胞外基质的主要成分包括Ⅱ型胶原和排列成密集的网状的蛋白聚糖聚集物。据其独特的组成、结构及功能,可将关节软骨分为三个区:浅层、中层和深层。中层和深层的软骨细胞主要合成聚集蛋白多糖,使软骨能够承受压力负荷;而浅层软骨细胞具有特殊功能,主要合成和分泌润滑素,为软骨表面滑动提供低摩擦的环境^[6-8];研究表明关节软骨表层的破坏显著增加了关节的摩擦系数^[9]。同时表层细胞作为软骨组织有限的具有自我修复能力的祖细胞,它的缺失可对软骨产生持续有害的影响^[9]。骨性关节炎的起始改变发生在软骨的表层及附近^[10];相关研究表明剪切力主要作用于软骨表层,并随着软骨深度的增加剪切力明显减少。伴随着润滑素减少及其功能的减弱,关节表面的剪切力显著增加,高剪切力可导致基质退变;关节软骨持续暴露在高剪切力下可导致软骨细胞死亡以及基质的降解蔓延扩散,软骨力学性能的削弱,这种恶性循环最终导致进行性的关节退化和骨性关节炎^[11]。

2 润滑素的理化性质

2.1 润滑素的组成

润滑素是一分子量约227.5KDA的具有润滑性质的粘性糖蛋白,它是一种硫酸软骨素和硫酸角质素含量很低的葡糖胺多糖^[12],最早由Swann等^[13]发现并将之命名为润滑素(lubricin),由prg4基因(由12个外显子组成)所编码^[14],也被称作表层蛋白(superficial zone protein, SZP)和Proteoglycan 4 (PRG4)^[2,4-5,15-17]。润滑素主要由表层软骨细胞和滑膜细胞所分泌^[13],中层和深层的软骨细胞不分泌润滑素^[12,17-18],是表层软骨细胞新陈代谢的标志^[18];同时半月板、交叉韧带等组织也可合成润滑素^[17]。

润滑素中间由中央粘蛋白样多结构域核心蛋白组成,外显子6编码粘性区域,该区域包含多个KEPAPTT重复序列,苏氨酸残基类似O-linked β (1-3)形乙酰胺基-乙酰胺基乳糖的寡糖结构^[15,19-20]。粘性区域修饰的O-linked糖基在形成立体排斥力和水合层有重要作用,排斥力具有抗粘连性质,防止软骨直接接触。O-linked糖基化和粘性区域的完整性与润滑素边界润滑功能相关^[9,12,14]。润滑素的N端和C端为球状富含半胱氨酸的蛋白结构域,分子的末端起着连接和聚集作用^[14]。C-终端蛋白可有效特异性的与软骨表面连接;润滑素的N-终端由外显子2-5编码,没有表现出明显的与软骨结合的能力,但它可形成二聚体从而有可能影响润滑素的聚集(图1)^[4]。图1也显示编码润滑素的外显子6(旗标处)和编码润滑素N端(外显子2-5)与C端(外显子7-12)的结构。这些区域包括:SP:信号肽;SMB:生长介素B样区域;HEP:肝素样区域;MUCIN:粘蛋白样区域;HPX:凝血酶素样区域。旗标处为润滑素性质/细胞保护性质的乙酰胺基-乙酰胺基乳糖

图1 润滑素的全长示意图^[4]



DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.01.027

*基金项目:广东省高等学校人才引进专项基金

1 福建医科大学医学技术与工程学院,福州,350004; 2 福建医科大学、南方医院创伤骨科; 3 通讯作者

作者简介:雷蕾,女,在读硕士; 收稿日期:2012-01-09

的寡糖结构。

2.2 润滑素的连接

滑液润滑素可有效、特异性的连接于软骨表层;关节软骨的边界润滑功能依赖于滑液及连接于软骨表面的润滑素分子^[4,21]。研究表明润滑素通过三维结构与软骨表面相连,润滑素的二硫键与自身、透明质酸(hyaluronic acid, HA)或其他分子相连;正常情况下软骨表面与润滑素紧密的结合,呈饱和状态,不容易与滑液中的润滑素交换,但在特定的情况下,例如各种解离处理,软骨表面的润滑素可被移除,并被滑液中的润滑素所取代^[21]。润滑素与软骨表面的连接是其发挥边界润滑功能所不可或缺的^[14]。

3 润滑素的生理作用与调控

3.1 润滑素的生理学作用

润滑素是关节润滑的一个重要因素,通过与软骨表面结合以及存在于滑液中的形式起到润滑作用^[14]。正常情况下,它与关节软骨表面结合,覆盖在软骨表层,通过局部的边界润滑作用,使滑液关节的摩擦系数和磨损性最小化,以利于关节软骨承受强大的机械负荷,保护软骨表面,防止软骨磨损退变,维持关节正常的功能^[14-15,22]。润滑素作为滑液的水溶性组成成分,通过黏附组织连接处的能力,定位于软骨表面软骨细胞和滑膜细胞的表层,可作为边界润滑剂“蓄水池”^[2]。在典型的低速滑动关节力学中,润滑素作为一个有效的边界润滑剂,有利于相连软骨的表面产生排斥力^[11]。同时润滑素在相连的软骨表面,具有抗异常蛋白或抗细胞粘连、浸润、过度增生的作用^[2,11,23]。软骨表层的润滑素的抗黏附作用或许可防止滑液中炎性细胞和其他的蛋白的相互作用,在润滑素缺乏大鼠中,更容易发生球蛋白的沉积^[9];表层的软骨细胞分泌和维持软骨表面的这种特殊基质可作为深层组织的保护屏障^[12]。也有相关研究指出在损伤关节,润滑素覆盖在损伤软骨表面,这种特性阻碍关节软骨综合修复的进程,或许是润滑素仅仅渗透到损伤处,没有特定的结合,从而阻碍了整体修复的进程^[24]。

总之,关节面若缺乏润滑会导致粗糙面接触,摩擦力增大,在承重和非润滑表面发生黏滑运动时,表层软骨细胞会承受过多的剪切力;这可能引起软骨的降解,导致表层分泌润滑素的软骨细胞损耗^[9]。润滑素在维持关节的健康和内环境稳态上有重要的作用,软骨表面的润滑素成分的改变可导致关节润滑和关节功能的改变^[17]。

3.2 润滑素的调控

3.2.1 细胞因子和生长因子对润滑素的调控:细胞因子和生长因子作用于分泌润滑素的表层软骨细胞^[8],介导润滑素的分解代谢,高度调控润滑素的分泌,从而影响关节的润滑机制。有研究表示骨性关节炎患者滑液中润滑素的减少与炎

症细胞因子的升高有关^[27]。最近的研究表明润滑素浓度的变化可能是由于炎症因子介导的润滑素的分解代谢变化以及合成润滑素的滑膜细胞和软骨表层细胞活性的改变引起的,润滑素的表达下调,最终使关节软骨表面易于磨损,软骨损伤退变^[26-27]。

IL-1 β (interleukin-1 β)是一个主要的分解代谢因子,在骨性关节炎中高表达^[17]。病理环境下,IL-1 β 可下调软骨细胞分泌润滑素的功能,导致边界润滑的丧失^[12,17,20,27];IL-1 β 与润滑素的分解代谢以及软骨的退变有关,并且可能在原发性 and 创伤性的OA中有重要的作用^[30]。IL-1 α (interleukin-1 α)也可显著减低软骨表面的润滑素表达^[8,31]。TNF- α (tumor necrosis factor- α)导致润滑素的表达显著降低^[2];早期抑制肿瘤坏死因子可恢复滑液和关节软骨面的润滑素,使整个关节的摩擦系数更低,减少硫酸粘多糖的丢失,从而增强软骨保护作用,限制软骨损伤^[28]。Elsaid等^[27]指出在早期关节炎中,润滑素的丢失与滑膜细胞合成润滑素的下调及组织蛋白酶B或其他蛋白酶的蛋白水解性增加相关;组织蛋白酶B可水解润滑素的黏性区域,导致润滑素的边界润滑能力的丢失^[29]。相关研究发现 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6(interleukin 6)等可上调蛋白水解酶,降解润滑素从而使滑液丧失细胞保护作用;关节损伤通过上调炎性因子介导润滑素的分解代谢,下调润滑素的表达,从而影响关节的润滑机制,最终使关节软骨表面易于磨损,软骨损伤退变;损伤后阻断IL-1 β 、TNF- α 、IL-6等炎性因子的作用,或许有助于预防滑液中润滑素的减少,从而起到保护关节软骨的作用^[27]。

相反TGF- β 在维持软骨的内环境稳态中具有重要的作用,在TGF- β 的作用下,润滑素的合成、分泌和软骨边界的结合显著上调^[2,8,10,12,17,31-32]。Cheng等^[31]研究发现重组TGF- β 1(transforming growth factor- β)显著增加润滑素mRNA和蛋白的分泌水平,同时重组TGF- β 1可对抗重组人IL-1 α 对润滑素分泌的抑制作用,重组TGF- β 1或许是关节炎的治疗方法。BMP(bone morphogenetic protein)上调润滑素在表层软骨的蓄积,但是作用强度没有TGF- β 强^[10]。制瘤素(oncostatin M)对润滑素的调节也有作用,可促进润滑素的合成^[2]。IGF-1(insulin-like growth factor)也可促进它的生物合成^[12]。

3.2.2 机械负荷对润滑素的调控:另外适当的机械负荷刺激可诱导润滑素的合成,从而增强软骨的耐力^[30]。润滑素合成的机械调节存在一个反馈机制:在运动的过程中边界润滑素分子被运输到软骨关节表面并被消耗掉,同时边界润滑素的消耗也信号调节邻近的软骨细胞分泌更多的润滑素分子。在剪切力作用下润滑素的表达和聚集增加,力学刺激可通过TGF β 信号转导途径调控润滑素,随后润滑素影响关节力学(摩擦学)^[5]。适度的机械刺激促进润滑素分子的合成^[33]。

Grad等^[34]研究表明表面的运动刺激可增加润滑素的合成。机械刺激可增加润滑素的分泌,有助于维持关节的稳定,这种调节作用具有时间依赖性和剂量依赖性^[6]。Young等^[16]在对羊半月板切除导致骨性关节炎模型的研究中发现,半月板切除术后软骨表面承受的剪切力的改变与润滑素表达的下调有关;关节力学结构的改变可导致表层润滑素的分泌减少以及关节软骨表层覆盖的润滑素减少。

在关节软骨中,化学-力学因素可独立通过软骨细胞上调或下调润滑素的代谢^[6,8]。润滑素新陈代谢的改变及调节异常,可导致润滑功能的缺失。通过对各种细胞因子以及机械负荷的调节来调控润滑素的合成和分泌,增强润滑素与软骨表面的结合,可为恢复关节软骨表面的润滑特性提供新的方法,为组织工程学的生物构件提供新的思路,为骨性关节炎等关节疾病的治疗提供新的视野。

4 润滑素与骨性关节炎

4.1 润滑素在骨性关节炎发生中的作用

润滑素作为一种细胞保护性糖蛋白,维持关节软骨低摩擦性能,其功能的丢失被认为是骨性关节炎等关节退行性疾病的一个有害因素^[4]。骨性关节炎的起始改变发生在软骨的表层及附近,润滑素的聚集异常可导致软骨内蛋白的大量丢失^[10]。Young等^[16]指出骨性关节炎的早期出现润滑素分泌水平的下调,表层软骨细胞的润滑素阳性率显著降低,软骨的早期退变与表层软骨细胞分泌的润滑素的丢失相关。Jay等^[25]指出体内软骨细胞表面的磨损与摩擦相伴行;在炎症性关节疾病中出现后天性的润滑素的降解使软骨易于损伤。Jay、Bao等^[9,22]报道在指屈曲关节病髓内翻心包炎综合征(campodactyly-arthropathy-coxavara-pericarditis syndrome, CACP)患者中,其滑膜细胞增生、关节功能障碍与润滑素基因的突变或缺乏有关。Teepie等^[26]研究发现急性创伤后关节液中润滑素的含量减少,导致关节摩擦系数增加,使关节表面更容易磨损。Elsaid等^[27]在对前交叉韧带损伤患者的研究证实损伤后滑液润滑素浓度降低,由于缺乏边界润滑作用,磨损介导的损伤几率增加,这有可能导致继发性骨性关节炎。表面润滑素水平的降低与软骨的损伤相关^[28]。

4.2 润滑素在骨性关节炎等疾病中的治疗进展

关节腔内注射润滑素可保护膝关节^[29],缓解或减慢损伤后骨性关节炎的发展^[26]。Jay等^[9]研究指出在围损伤期,关节腔内补充注射润滑素或重建润滑素的保护层,可保护软骨,减轻或防止骨性关节炎早期退行性变,及创伤后骨性关节炎的发展。Flannery等^[15]研究发现重组润滑素(recombinant lubricin)对减轻骨关节炎和保护软骨细胞起着极其重要的作用。透明质酸是滑液的另一个主要组成部分,Derfus等^[21]指出透明质酸有助于润滑素与软骨表面相连;润滑素表面有透

明质酸粘结合域^[25],透明质酸与润滑素形成一个交联的网状结构;透明质酸-润滑素复合体作为一个有效的边界润滑剂,减少摩擦力并消除表面的磨损^[1]。Schmidt等^[8]发现润滑素与透明质酸协同作用比单独使用它们中的任何一种均更具有润滑作用。润滑素建立了关节软骨表面的屏障,显著降低了软骨磨损率,保护关节软骨及软骨细胞的机械效能,作为表层软骨细胞合成代谢功能的标志,它的新陈代谢的改变影响关节功能。防止润滑素的降解或许可延迟骨性关节炎的关节衰竭,同时通过补充润滑素,重建损伤的软骨表面润滑系统和保护屏障或许可延缓病变软骨的进一步损伤。人工合成润滑素可作为治疗骨性关节炎的新生物疗法。

5 小结

润滑素作为一种新型的潜在的生物疗法,将对理解骨性关节炎等关节疾病的发生和发展机制提供一个新模式,为这种疾病的治疗提供一种新的治疗方法,也为组织工程学软骨构件研究提供新的思路;同时通过对各种细胞因子以及机械负荷的调节来调控润滑素的合成和分泌,增强润滑素与软骨表面的结合,为骨性关节炎等骨关节疾病的治疗远景提供新的视野。然而润滑素的使用剂量以及效能的持续时间等问题仍需进一步的研究;关节腔内润滑素的局部分布问题,以及重组润滑素如何更有效地连接于软骨表面从而发挥其润滑作用仍存在技术问题,润滑素的副作用也尚不完全清楚,仍需更多的相关研究。

参考文献

- [1] Greene GW, Banquy X, Lee DW, et al. Adaptive mechanically controlled lubrication mechanism found in articular joints[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 5255—5259.
- [2] Jones AR, Flannery CR. Bioregulation of lubricin expression by growth factors and cytokines[J]. Eur Cell Mater, 2007, 20(13): 40—45.
- [3] Teepie E, Fleming BC, Mechrefe AP, et al. Frictional properties of Hartley guinea pig knees with and without proteolytic disruption of the articular surfaces[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2007, 15(3): 309—315.
- [4] Jones AR, Gleghorn JP, Hughes CE, et al. Binding and localization of recombinant lubricin to articular cartilage surfaces[J]. J Orthop Res, 2007, 25(3): 283—292.
- [5] Neu CP, Khalafi A, Komvopoulos K, et al. Mechanotransduction of bovine articular cartilage superficial zone protein by transforming growth factor beta signaling[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(11): 3706—3714.
- [6] Nugent GE, Schmidt TA, Schumacher BL, et al. Static and dynamic compression regulate cartilage metabolism of PRG4 [J]. Biorheology, 2006, 43(3-4): 191—200.
- [7] Musumeci G, Loreto C, Carnazza ML, et al. Lubricin is expressed in chondrocytes derived from osteoarthritic cartilage

- encapsulated in poly (ethylene glycol) diacrylate scaffold[J]. Eur J Histochem, 2011, 55(3):e31.
- [8] Schmidt TA, Gastelum NS, Han EH, et al. Differential regulation of proteoglycan 4 metabolism in cartilage by IL-1 α , IGF-I, and TGF- β 1[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2008, 16:90—97.
- [9] Jay GD, Fleming BC, Watkins BA, et al. Prevention of cartilage degeneration and restoration of chondroprotection by lubricin tribosupplementation in the rat following anterior cruciate ligament transection[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(8):2382—2391.
- [10] Niikura T, Reddi AH. Differential regulation of lubricin/superficial zone protein by transforming growth factor β /bone morphogenetic protein superfamily members in articular chondrocytes and synoviocytes[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(7):2312—2321.
- [11] Wong BL, Bae WC, Chun J, et al. Biomechanics of cartilage articulation: effects of lubrication and degeneration on shear deformation[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(7):2065—2074.
- [12] Flannery CR, Hughes CE, Schumacher BL, et al. Articular cartilage superficial zone protein (SZP) is homologous to megakaryocyte stimulating factor precursor and is a multi-functional proteoglycan with potential growth-promoting, cytoprotective, and lubricating properties in cartilage metabolism. Biochem Biophys Res Commun[J]. 1999, 254(3):535—541.
- [13] Swann DA, Slayter HS, Silver FH. The molecular structure of lubricating glycoprotein-I, the boundary lubricant for articular cartilage[J]. J Biol Chem, 1981, 256(11):5921—5925.
- [14] Gleghorn JP, Jones AR, Flannery CR, et al. Boundary mode lubrication of articular cartilage by recombinant human lubricin[J]. J Orthop Res, 2009, 27(6):771—777.
- [15] Flannery CR, Zollner R, Corcoran C, et al. Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intra-articular treatment with recombinant lubricin[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(3):840—847.
- [16] Young AA, McLennan S, Smith MM, et al. Proteoglycan 4 downregulation in a sheep meniscectomy model of early osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2006, 8(2):R41.
- [17] Lee SY, Niikura T, Reddi AH. Superficial zone protein (lubricin) in the different tissue compartments of the knee joint: modulation by transforming growth factor β 1 and interleukin-1 β [J]. Tissue Eng Part A, 2008, 14(11):1799—1808.
- [18] Schumacher BL, Block JA, Schmid TM, et al. A novel proteoglycan synthesized and secreted by chondrocytes of the superficial zone of articular cartilage[J]. Arch Biochem Biophys, 1994, 311(1):144—152.
- [19] Jay GD, Harris DA, Cha CJ. Boundary lubrication by lubricin is mediated by O-linked β (1-3)Gal-GalNAc oligosaccharides[J]. Glycoconj J, 2001, 18(10):807—815.
- [20] Elsaid KA, Jay GD, Chichester CO. Reduced expression and proteolytic susceptibility of lubricin/superficial zone protein may explain early elevation in the coefficient of friction in the joints of rats with antigen-induced arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(1):108—116.
- [21] Nugent-Derfus GE, Chan AH, Schumacher BL, et al. PRG4 exchange between the articular cartilage surface and synovial fluid[J]. J Orthop Res, 2007, 25(10):1269—1276.
- [22] Bao JP, Chen WP, Wu LD. Lubricin: a novel potential biotherapeutic approaches for the treatment of osteoarthritis[J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(5):2879—2885.
- [23] Rhee DK, Marcelino J, Baker M, et al. The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth[J]. J Clin Invest, 2005, 115(3):622—631.
- [24] Englert C, McGowan KB, Klein TJ, et al. Inhibition of integrative cartilage repair by proteoglycan 4 in synovial fluid[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(4):1091—1099.
- [25] Jay GD, Torres JR, Rhee DK, et al. Association between friction and wear in diarthrodial joints lacking lubricin[J]. Arthritis Rheum, 2007, 56(11):3662—3669.
- [26] Teeple E, Elsaid KA, Fleming BC, et al. Coefficients of friction, lubricin, and cartilage damage in the anterior cruciate ligament-deficient guinea pig knee[J]. J Orthop Res, 2008, 26(2):231—237.
- [27] Elsaid KA, Fleming BC, Oksendahl HL, et al. Decreased lubricin concentrations and markers of joint inflammation in the synovial fluid of patients with anterior cruciate ligament injury[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(6):1707—1715.
- [28] Elsaid KA, Machan JT, Waller K, et al. The impact of anterior cruciate ligament injury on lubricin metabolism and the effect of inhibiting tumor necrosis factor α on chondroprotection in an animal model[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(10):2997—3006.
- [29] Teeple E, Elsaid KA, Jay GD, et al. Effects of supplemental intra-articular lubricin and hyaluronic acid on the progression of posttraumatic arthritis in the anterior cruciate ligament-deficient rat knee[J]. Am J Sports Med, 2011, 39(1):164—172.
- [30] Wei L, Fleming BC, Sun X, et al. Comparison of differential biomarkers of osteoarthritis with and without posttraumatic injury in the Hartley guinea pig model[J]. J Orthop Res, 2010, 28(7):900—906.
- [31] Cheng J, Wang Y, Wang Z, et al. Differential regulation of proteoglycan-4 expression by IL-1 α and TGF- β 1 in rat condylar chondrocytes[J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 222(3):211—218.
- [32] DuRaine G, Neu CP, Chan SM, et al. Regulation of the friction coefficient of articular cartilage by TGF- β 1 and IL-1 β [J]. J Orthop Res, 2009, 27(2):249—256.
- [33] Nugent GE, Aneloski NM, Schmidt TA, et al. Dynamic shear stimulation of bovine cartilage biosynthesis of proteoglycan 4[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54:1888—1896.
- [34] Grad S, Lee CR, Wimmer MA, et al. Chondrocyte gene expression under applied surface motion[J]. Biorheology, 2006, 43(3-4):259—269.