

基质金属蛋白酶与椎间盘的退变***

荆鹏伟, 刘泽汉, 何旭, 公伟勋, 王立春

Matrix metalloproteinases and disc degeneration

Jing Peng-wei, Liu Ze-han, He Xu, Gong Wei-xun, Wang Li-chun

文章亮点:

基质金属蛋白酶家族在椎间盘细胞外基质的降解中起着重要作用, 能加速椎间盘的退变进程, 并已取得了大量免疫组化证据的支持。然而该类酶促进椎间盘退变是一个复杂的过程, 作用的具体过程及细节还有待于分子生物学方面的进一步探索。

Abstract

BACKGROUND: The disruption of the extracellular disc matrix is a major hallmark of disc degeneration. This has previously been shown to be associated with an up-regulation of major matrix metalloproteinase expression and activity. However, until now hardly any data are available for matrix metalloproteinase regulation and thereby no concept exists as to which matrix metalloproteinase plays a major role in disc degeneration.

OBJECTIVE: To understand the expression and role of matrix metalloproteinase in intervertebral disc degeneration.

METHODS: matrix metalloproteinase relevant articles from Chinese Biomedical Literature Database and Medline database 2000/2010 were retrieved by the first author using key words "matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, disc, degeneration, spine, intervertebral" in Chinese and English. A total of 207 papers were retrieved. According to inclusion and exclusion criteria, 31 papers were included in the final. Then, the development of matrix metalloproteinase expression and regulation on intervertebral disc degeneration was studied.

RESULTS AND CONCLUSION: With deeply research, matrix metalloproteinase may play an important role in intervertebral disc degeneration. There are some evidences to indicate that matrix metalloproteinase can accelerate the progression of disc extracellular matrix degeneration

Jing PW, Liu ZH, He X, Gong WX, Wang LC. Matrix metalloproteinases and disc degeneration. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(33): 6243-6247. [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

摘要

背景: 椎间盘细胞外基质的破坏是椎间盘退变的主要标志, 已经证实这与主要基质金属蛋白酶的表达和活性上调有关。然而到目前为止对于基质金属蛋白酶家族的调节几乎没有系统的资料。

目的: 全面了解基质金属蛋白酶在椎间盘退变中的表达及作用。

方法: 由第一作者用计算机检索中国生物医学全文数据库(SinoMed: 2000/2011)和 Medline 数据库(2000/2011), 检索词分别为“基质金属蛋白酶, 基质金属蛋白酶组织抑制因子, 椎间盘, 退行性变, 脊柱”和“matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, disc, degeneration, intervertebral”。共检索到 207 篇文章, 按纳入和排除标准对文献进行筛选, 共纳入 31 篇文章。回顾收录的基质金属蛋白酶相关综述和论文报告, 并分析生物学作用及调节的研究进展。

结果与结论: 基质金属蛋白酶在椎间盘退变中起着重要作用, 已有证据表明基质金属蛋白酶能加速椎间盘细胞外基质的退变进程, 并已取得了大量免疫组化证据的支持。

关键词: 基质金属蛋白酶; 基质金属蛋白酶组织抑制因子; 椎间盘; 退变; 脊柱

缩略语: 基质金属蛋白酶: matrix metalloproteinases, MMPs; 基质金属蛋白酶组织抑制因子: tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs

荆鹏伟, 刘泽汉, 何旭, 公伟勋, 王立春. 基质金属蛋白酶与椎间盘的退变[J].中国组织工程研究, 2012, 16(33): 6243-6247. [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China

Jing Peng-wei★, Studying for master's degree, Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China jpw7218804@sina.com

Corresponding author: Wang Li-chun, Doctor, Associate chief physician, Associate professor, Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang Province, China wlcbox@sina.com

Supported by: the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province, No. D200648*; the Science Research Fund for the Youth of Harbin City, No. 2004AFQXJ006*

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.33.032

Received: 2011-12-07
Accepted: 2012-01-31

哈尔滨医科大学
附属第二医院骨
科, 黑龙江省哈尔
滨市 150081

荆鹏伟★, 男,
1985年生, 山东
省烟台市人, 汉
族, 哈尔滨医科大
学在读硕士, 主要
从事基质金属蛋白
酶参与椎间盘
退变的实验研究。
pw7218804@
sina.com

通讯作者: 王立
春, 博士, 副主任
医师, 副教授, 哈
尔滨医科大学附
属第二医院骨科,
黑龙江省哈尔
滨市 150081
wlcbox@
sina.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344
(2012)33-06243-05

收稿日期: 2011-12-07
修回日期: 2012-01-31
(20111026016/G·W)

0 引言

椎间盘由致密结缔组织组成, 这些结缔组织分为纤维软骨纤维环和凝胶状的髓核两部分。椎间盘基质主要由产生组织张力的胶原纤维组成, 混合蛋白聚糖使椎间盘具有柔韧性并富含水分。因此运动节段主要功能是抵抗张力和扭转力。近来系统的组织形态学分析提供了旁证: 青年人椎间盘基质的破坏与年龄相关性椎间盘退变关系密切而显著^[1]。

较多裂缝和撕裂的出现是退变级联反应的标志, 其最终导致椎间盘细胞外基质的丢失。证实这些特点与主要的基质金属蛋白酶表达和活性有关^[2-4]。自1962年第1个基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)被确定, 已经证实MMPs与包括血管、肾、神经系统、呼吸系统、肿瘤、风湿性疾病、骨科疾病等很多疾病相关^[5-6]。然而在20世纪90年代表现型异常的人工破坏MMPs基因鼠的发育和严重的MMP抑制因子不良作用表明, MMPs对正常组织的功能起关键作用^[5-6]。MMPs与复杂的调节过程有关, 比如细胞迁移, 组织结构和发育^[6-7]。已经证实胎儿结缔组织发育依赖于这种酶并且已知各种MMPs对骨骼的发育起着重要作用。

本文旨在了解MMPs在椎间盘退变中的表达及作用。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者用计算机检索中国生物医学全文数据库(SinoMed: 2000/2011)和Medline数据库(2000/2011), 检索词分别为“基质金属蛋白酶, 基质金属蛋白酶组织抑制因子, 椎间盘, 退行性改变, 脊柱”和“matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, disc, degeneration, intervertebral”, 语言分别设定为中文和英文。

1.2 纳入标准 ①具有原创性, 论点论据可

靠的MMPs与椎间盘退变的研究进展类文章。②观点明确, 分析全面的MMPs与椎间盘退变的实验类文章。③文献主题内容与MMPs与椎间盘退变研究进展联系紧密的文章。

1.3 排除标准 ①与此文目的无关的文献。

②较陈旧的文献。③重复性研究。

1.4 文献质量评估 共检索到207篇文献, 按纳入标准筛选, 最终纳入31篇文章。

1.5 数据的提取 研究内容由4人独立提取并通过讨论解决分歧。

2 结果

2.1 MMPs的分类 MMPs属于蛋白水解酶家族, 参与包括糖蛋白类, 蛋白聚糖类, 特别是胶原等所有主要基质成分的降解。在生理条件下, 这些酶的效率受自身激动机制和基质金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)间的失衡影响在组织分解和降解过程中起着关键作用^[8]。依照底物的特异性和基因结构, 可以把大量的MMPs(到目前为止至少26种)分成6类: 胶原酶类(MMP-1, 8, 13), 该类酶是惟一裂解天然间质胶原的酶; 明胶酶类(MMP-2和9), 该类酶消化基底膜上的变性胶原和非螺旋状胶原; 基质溶素(MMP-3和10)和基质溶解因子(MMP-7和26), 主要降解蛋白聚糖蛋白核心和非胶原蛋白; 细胞膜型MMP(MT-MMPs或者MMP-14, 15, 16和17)和所谓的“微小MMP”(例如溶牙釉质素MMP-20和epilysin MMP-28), 在细胞膜(MT-MMPs)或者器官特殊发育进程中扮演着特殊角色(例如溶牙釉质素MMP-20在牙齿的发育过程中)^[9-10]。

2.2 MMPs表达的调节 MMPs家族至少由26种不同的酶组成。他们裂解不同细胞外基质组分的能力是惟一的, 即一种酶只能裂解一种细胞外基质组分。MMPs的活性由内源性抑制因子——TIMPs控制, 这种抑制因子包括4种。MMP抑制因子1和2是关于椎间盘基质金属蛋白酶调节的两种最重要和最普遍的蛋白质。TIMP-3和4存在于各种组织,

但看起来临床意义较小。虽然近来的研究强调阐释 MMPs 及其抑制因子的各自作用及相互作用, 到目前为止绝大多数研究运用单一的检测方法或者小样本容量。而且样本主要取自患有椎间盘退变性疾病的患者, 而没有取正常椎间盘作为对照。因此, 目的是通过关于 mRNA 水平、蛋白质水平和酶活性广泛研究 MMPs 及 TIMPs 的各自作用及其相互作用。Bachmeier 等^[11]不仅运用取自椎间盘疾病患者的椎间盘, 而且运用假定健康的椎间盘研究 MMPs 和 TIMPs 的相互作用。

2.3 MMPs 对椎间盘发育的作用 已知各种 MMPs 参与关节的发育。Weiler 等^[4]在人类胎儿关节的软骨细胞和滑膜中发现了 MMP-1。Brama 等^[12]发现与幼年和成年马相比胎马滑液中 MMP-1 的活性显著升高。MMP-2 与骨小管网、滑液组织及关节表面的发育相关^[4, 13]。人类编码 MMP-2 的基因突变导致以身材矮小、面容异常、关节病为特征的多中心骨溶解和关节炎症状。MMP-3 与胎儿关节和牙接缝的发育有关。发现与幼年和成年马相比胎马滑液中 MMP-3 的活性升高^[4]。在所有 MMP 缺陷的动物中表现型异常最严重的是 MMP-14 基因被破坏的大鼠, 以矮小、骨质减少、关节炎、血管生成缺陷及死于生后 3~12 周内为特征。MMP-14 介导胎儿未矿化的软骨重塑成关节和骨^[14]。然而人们对 MMPs 参与胎儿椎间盘发育过程中所起的作用几乎一无所知。由于椎间盘关节软骨和髓核主要由蛋白聚糖和 II 型胶原组成而且各自的退变过程共用很多因子, 很可能在胎儿发育过程中软骨和椎间盘组织共用相同的介导体^[15]。

Rutges 等^[16]通过研究首次说明了 MMP-1、MMP-2、MMP-3 和 MMP-14 在人胎儿和非胎儿椎间盘中的存在。这些酶主要存在于椎间盘的髓核和脊索细胞。显然, 与非人类胎儿椎间盘相比, 发现更多的 MMP-1 和 MMP-14 存在于胎儿椎间盘中。在胎儿发育期间, 在妊娠的前 15~22 周 MMP-2 的活性高, 随着孕龄增加 MMP-2 活性降低, 并在出生后和幼儿期进一步降低。Weiler 等^[4]在一项免疫组化研究描述了 MMP-1、MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 存在于退变椎间盘中, 这包括一些关于无年龄限制的捐献者中不知数量的胎儿和非胎儿椎间盘的资料。与目前的资料相比较, 没有在胎儿椎间盘中发现这些 MMPs, 只有偶然的报道在非退变椎间盘中 MMP-1、MMP-2、MMP-3 染色阳性^[4]。可以用各种因素来解释这项研究中的偏差, 例如退变椎间盘研究中不同或者较不敏感

的免疫组化方案以及胎儿和非退变椎间盘的数量有限。Rutges 等^[16]研究表明, 这些酶存在于胎儿椎间盘中并且在童年期和青少年期酶的水平降低, 表明这些酶在椎间盘发育中有生理功能。虽然 MMP-2 活动与椎间盘发育明确相关, 但是对其如何参与椎间盘以及软骨和关节的发育过程仍不清楚。MMP-2 看似可能对细胞外基质的更新和增加起作用, 然而文献中没有发现支持这种假说的证据。值得注意的是 Retges 等^[17]报道 MMP-2 似乎与结缔组织的发育密切相关, 并且与骨关节炎和椎间盘退变等退变性疾病密切相关。Kim 等^[18]报道鼠椎间盘器官培养研究描述了 MMP-14 使软骨细胞能够从软骨终板向髓核迁移并取代脊索细胞。这些 MMPs 在胎儿椎间盘发育中的作用可能是: 为细胞迁移和组织重塑直接降解细胞外基质, 通过细胞外基质储量的分裂和释放解除生物学活性分子的调节和结合来调节蛋白酶活性^[19]。Holmbeck 等^[20]报道在椎间盘生长过程中为了使椎间盘细胞通过组织必须降解迁移正常的细胞外基质, 并且新的细胞外基质合成前已存在细胞外基质可能正在被部分或者完全降解。MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-14 能降解一种或者两种胎儿椎间盘最重要的组分——蛋白聚糖和 II 型胶原。

除了 MMPs 之外, 其他蛋白酶也可能参与椎间盘发育。然而目前研究的酶中只有 MMPs 参与关节和软骨的发育。ADAMTS-4 和 ADAMTS-5 可能通过细胞外基质的更新参与椎间盘发育。尽管如此, 在基因缺陷鼠模型中还没有发现这两种酶在软骨和骨发育中是必需的^[21]。

2.4 MMPs 对椎间盘退变的作用

免疫组化的相关证据: 许多与细胞外基质降解有关的变化导致了椎间盘退变^[22-24]。组织完整性的破坏与椎间盘中 MMPs 的表达增加有关。确实已经报道过许多 MMPs 与椎间盘老化和退变有关, 例如 MMP-1, MMP-3, MMP-13。由于 MMP-1 被大多数椎间盘细胞所表达并且能降解包括纤维胶原、明胶、蛋白聚糖、纤连蛋白、层粘连蛋白等在内的多种细胞外基质成分, 其作用似乎是决定性的^[23-25]。Roberts 等^[23]通过免疫组化技术证实了 MMP-1 存在于椎间盘细胞中。发现 MMP-1 也存在表达于未退变椎间盘的某些细胞中, 表明其在正常组织动态平衡中也起着重要作用, 细胞外基质的更新也是这样^[26]。其在人体发育和老化的各个阶段的调节作用不同。Weiler 等^[4]证实 MMP-1 在胎儿、婴儿、青少年椎间盘中含糊的表达, 同时存

在于青年人的椎间盘特别是椎间盘裂缝中和软骨细胞样细胞中。在年长者中 MMP-1 的表达也强烈, 然而超过 60 岁的人其阳性细胞表达减少。他们报道在退变或者突出椎间盘中表达增加特别成簇的细胞。同样, 其他研究团队也报道 MMP-1 在退变椎间盘中过度表达^[26-28]。Cichardson 等^[29]报道与尸检正常椎间盘相比, 手术退变椎间盘样本中 MMP-10 蛋白表达水平显著升高。手术退变椎间盘中白细胞介素 1 和 MMP-10 有显著的相关性, 肿瘤坏死因子 α 与 MMP-10 mRNA 不相关。手术退变椎间盘髓核中神经生长因子与 MMP-10 和 P 物质 mRNA 显著相关。Salo 等^[28]对外伤造成的椎间盘退变动物模型进行免疫组化分析, 也证实退变椎间盘组织中 MMPs(MMP-1 和 MMP-2)表达升高, 椎体和脊髓节段中 MMPs 的表达也被诱导升高。由于表达升高的 MMP-1 和 MMP-2 可以在椎间盘退变过程中分解正常及变性的胶原, 从而造成椎间盘生化特征的不稳定性。继而影响到周围组织, 引起蛋白裂解或者纤维化从而导致脊柱的重塑。

当蛋白分解激活酶原类或者酶原时细胞分泌 MMPs。纤溶酶和广谱丝氨酸蛋白酶能激活 pro-MMPs 转化成完全激活的 MMPs。有趣的是, 在创伤和退变猪椎间盘中 MMP-1 的过度表达便随着纤溶酶的表达增加^[28], 这表明酶活化的级联反应能导致局部组织的退变。此外在退变椎间盘中累积的胶原碎片能增加 MMP-1 的表达^[30], 可能形成自我保存周期作用于组织动态平衡。

分子生物学相关证据: 很多基因的多态性与椎间盘退变存在相关性。Karppinen 等^[31]在对腰部疼痛病因之一的 Modic 改变的研究中发现 COL9A2、COL9A3、COL11A2、白细胞介素 1A、白细胞介素 1B、白细胞介素 6、MMP-3、VDR 基因的基因间的相互作用时, 发现白细胞介素 1A 与 MMP-3 基因的多态性共同与 II 型 Modic 改变相关, 证明腰椎间盘退变合并 Modic 改变时 MMP-3 基因可能与其他基因存在协同作用。有报道血小板反应蛋白是椎间盘细胞外基质的蛋白质, 参与 MMP-2 和 MMP-9 表达的调节。该蛋白的基因 THBS2 的剪切所引起单核苷酸多态性与椎间盘的退变相关。有研究报道活化的 MMP-2 及 pro-MMP-2、MMP-14 均与椎间盘退变的严重程度呈正相关, MMP-2 的活性与 MMP-14 的表达呈正相关, MMP-14 可能通过激活 MMP-2 降解细胞外基质, 参与椎间盘退变的早期过程^[17]。MMP-13 由软骨细胞产

生, 可以降解胶原和蛋白聚糖。蛋白电泳的结果表明碱性成纤维细胞生长因子也可以剂量依赖性刺激 pro-MMP-13 的蛋白表达水平增高, 同时可以抑制髓核细胞中蛋白聚糖的聚集, 其机制可能是由碱性成纤维细胞生长因子刺激的 MMP-13 介导的蛋白聚糖的降解。

多种细胞因子能通过 MMPs 促进椎间盘细胞外基质降解。肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 都是促进椎间盘退变的细胞因子。肿瘤坏死因子 α 可以通过活化胞外信号调节激酶 (ERK-1/2) 上调早期生长因子 (Egr-1) 的表达, 并增强 Egr-1 的 DNA 与 MMP-14 启动子结合的活性。上调 MMP-14 mRNA 和蛋白表达水平, 后者刺激 MMP-2 的明胶酶活性升高, 从而降解细胞外基质, 引起椎间盘退变的发生发展。也有研究认为, 虽然肿瘤坏死因子 α 可以显著刺激体外培养的椎间盘髓核细胞多种 MMPs (MMP-3, 9 和 13) 的表达升高, 但是其作用明显弱于白细胞介素 1。有报道肿瘤坏死因子样弱凋亡因子 (TWEAK) 像白细胞介素 1 以及肿瘤坏死因子 α 一样可以刺激 MMP-3 的表达, 并且可以检测到 MMP-3 的蛋白水解酶活性升高。TWEAK 可能通过 JNK 信号转导路径刺激 MMP-3 的表达与活性升高, 导致椎间盘细胞外基质的降解, 引起基质合成-分解代谢的失衡, 从而诱发椎间盘退变。

3 讨论

MMPs 家族在椎间盘细胞外基质的降解中起着重要作用, 能加速椎间盘的退变进程, 并已取得了大量免疫组化证据的支持。然而该类酶促进椎间盘退变是一个复杂的过程, 作用的具体过程及细节还有待于分子生物学方面的进一步探索。

4 参考文献

- [1] Boos N, Weissbach S, Rohrbach H, et al. Classification of age-related changes in lumbar intervertebral discs: 2002 Volvo Award in basic science. *Spine*. 2002; 27:2631-2644.
- [2] Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc. *J Pathol*. 2004;204:47-54.
- [3] Roberts S, Caterson B, Menage J, et al. Matrix metalloproteinases and aggrecanase: their role in disorders of the human intervertebral disc. *Spine*. 2000;25(23):3005-3013.
- [4] Weiler C, Nerlich AG, Zipperer J, et al. Expression of major matrix metalloproteinases is associated with intervertebral disc degradation and resorption. *Eur Spine J*. 2002;11: 308-320.

- [5] Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc. *J Pathol.* 2004;204:47-54.
- [6] Page-McCaw A, Ewald AJ, Werb Z. Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8:221-233.
- [7] Lemaitre V, D'armiento J. Matrix metalloproteinases in development, disease. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2006;78:1-10.
- [8] Bachmeier BE, Iancu CM, Jochum M, et al. Matrix metalloproteinases in cancer: comparison of known and novel aspects of their inhibition as a therapeutic approach. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2005;5:149-163.
- [9] Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.* 2006;69:562-573.
- [10] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92:827-839.
- [11] Bachmeier B. E, Nerlich AG, Weiler C. Matrix metalloproteinase expression levels suggest distinct enzyme roles during lumbar disc herniation and degeneration. *Eur Spine J.* 2009;18:1573-1586.
- [12] Brama PA, van den Boom R, de Groot J, et al. Collagenase-1 (MMP-1) activity in equine synovial fluid: influence of age, joint pathology, exercise and repeated arthrocentesis. *Equine Vet J.* 2004;36:34-40.
- [13] Inoue K, Mikuni-Takagaki Y, Oikawa K, et al. A crucial role for matrix metalloproteinase in osteocytic canalicular formation and bone metabolism. *J Biol Chem.* 2006; 281:33814-33824.
- [14] Holmbeck K, Bianco P, Chrysovergis K, et al. MT1-MMP-dependent, apoptotic remodeling of unmineralized cartilage: a critical process in skeletal growth. *J Cell Biol.* 2003;163:661-671.
- [15] Roberts S, Evans H, Trivedi J, et al. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(S2):10-14.
- [16] Rutges JP, Nikkels PG, Oner FC, et al. The presence of extracellular matrix degrading metalloproteinases during fetal development of the intervertebral disc. *Eur Spine J.* 2010; 19: 1340-1346.
- [17] Rutges J, Kummer J, Verbout A, et al. Increased MMP-2 activity during intervertebral disc degeneration is correlated to MMP-14 levels. *J Pathol.* 2008; 214:523-530.
- [18] Kim KW, Ha KY, Park JB, et al. Expression of membrane-type I matrix metalloproteinase, Ki-67 protein, and type II collagen by chondrocytes migrating from cartilage endplate into nucleus pulposus in rat intervertebral disc. *Spine.* 2005;30: 1373-1378.
- [19] Ortega N, Behonick D, Stickens D, et al. How proteases regulate bone morphogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 995: 109-116.
- [20] Holmbeck K, Szabova L. Aspects of extracellular matrix remodeling in development, disease. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2006; 78:11-23.
- [21] Rogerson FM, Stanton H, East CJ, et al. Evidence of a novel aggrecan-degrading activity in cartilage: studies of mice deficient in both ADAMTS-4 and ADAMTS-5. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1664-1673.
- [22] Roberts S, Evans H, Trivedi J, et al. Histology and pathology of the human intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88(Suppl 2):10-14.
- [23] Roberts S, Caterson B, Menage J, et al. Matrix metalloproteinases and aggrecanase: their role in disorders of the human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000; 25:3005-3013.
- [24] Cui Y, Yu J, Urban JP, et al. Differential gene expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors: a comparison between bovine intervertebral disc nucleus pulposus cells and articular chondrocytes. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35:1101-1108.
- [25] Pasternak B, Aspenberg P. Metalloproteinases and their inhibitors: diagnostic and therapeutic opportunities in orthopedics. *Acta Orthop.* 2009;80:693-703.
- [26] Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc. *J Pathol.* 2004;204:47-54.
- [27] Le Maitre CL, Pockert A, Buttle DJ, et al. Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration. *Biochem Soc Trans.* 2007;35:652-655.
- [28] Salo J, Mackiewicz Z, Indahl A, et al. Plasmin-matrix metalloproteinase cascades in spinal response to an experimental disc lesion in pig. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008; 33:839-844.
- [29] Richardson SM, Doyle P, Minogue BM, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-10, nerve growth factor and substance P in the painful degenerate intervertebral disc. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(4):R126.
- [30] Mwale F, Wang HT, Zukor DJ, et al. Effect of a Type II Collagen Fragment on the Expression of Genes of the Extracellular Matrix in Cells of the Intervertebral Disc. *Open Orthop J.* 2008;2:1-9.
- [31] Karppinen J, Daavittila I, Solovieva S, et al. Genetic factors are associated with modic changes in endplates of lumbar vertebral bodies. *Spine.* 2008;33(11):1236-1241.

基金声明: 黑龙江省自然科学基金(D200648); 哈尔滨市青年科学研究基金(2004AFQXJ006)。

作者贡献: 由荆鹏伟、刘泽汉、何旭、公伟勋负责收集资料, 荆鹏伟撰写成文, 王立春负责审核。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 未涉及伦理冲突的内容。

此问题的已知信息: 基质金属蛋白酶家族主要破坏椎间盘细胞外基质, 与椎间盘发育和退变密切相关。

本综述增加的新信息: 基质金属蛋白酶参与椎间盘发育过程。

临床应用的意义: 基质金属蛋白酶在椎间盘退变中起着重要作用, 已有证据表明基质金属蛋白酶能加速椎间盘细胞外基质的退变进程。