执行主编:刘琳佳 责任编辑:张天龙 电话:(0451)84612073 E-mail:zmb2014@sina.com

告别关节置换?

科学家发现让衰老膝关节软骨再生方法

科学家发现了一种让衰老膝关节软骨再生的方法——至少在小鼠身上已经实现——其原理是阻断一种随年龄增长而升高的蛋白质。该方法不仅逆转了老年动物体内自然发生的软骨流失,还保护了膝关节遭受类似人类前交叉韧带(ACL)撕裂损伤的小鼠,使其免于患上关节炎。

这些发现在人体组织中也展现出希望。在膝关节置换手术中采集的软骨样本接受该治疗后,开始产生新的、有功能的软骨。

综合来看,这些结果表明,因衰老或关节炎受损的软骨,其修复能力可能超出此前认知。研究人员认为,如果这一策略最终在人体中奏效,有望催生一种口服药或注射剂,实现软骨再生,从而减少膝关节或髋关节置换手术的需求。

直击骨关节炎背后的损伤

骨关节炎是一种退行性关节疾病,软骨逐渐磨损破坏,导致关节疼痛、肿胀、活动日益困难。美国约五分之一的成年人受此困扰,估计每年造成的直接医疗支出高达约650亿美元。

目前的治疗手段主要以控制疼痛和其他症状为主。一旦病情发展到严重程度,手术置换受损关节可能是唯一的选择。目前还没有任何药物能够可靠地延缓或逆转骨关节炎本身。

这项由斯坦福医学院(StanfordMedicine)主导的研究另辟蹊径,聚焦于一种名为15-PGDH的蛋白质。研究人员将其称为"衰老酶"(gerozyme)——这个术语指那些随年龄增长而增多、并导致组织功能逐渐衰退的酶。

该团队此前的研究显示,15-PGDH是多种组织中衰老过程的重要调控因子。用小分子阻断这种蛋白质,可以增加老年小鼠的肌肉量和耐力;反其道而行之,在年轻动物体内提高15-PGDH水平,则会导致其肌肉萎缩、力量减弱。这种蛋白质还与骨骼、神经和血液细胞的再生有关。

在许多组织中,修复依赖于组织特异性干细胞的增殖及其向专业化细胞的分化。但软骨的表现却不同:它并不依赖干细胞,而是现有的软骨细胞(即软骨细胞,chondrocytes)改变了自身的基因活性模式,转向一种更年轻的状态。

"这是一种使成年组织再生的全新方式,在治疗因衰老或损伤引起的关节炎方面具有重要的临床前景,"微生物学与免疫学教授海伦·布劳博士说。"我们原本在寻找干细胞,但它们显然并未参与其中。这非常令人兴奋。"她与骨科外科副教授尼迪·不丹博士同为该研究的资深作者。

软骨的"戏剧性再生"

"数以百万计的人随着年龄增长饱受关节疼痛和肿胀之苦,"不丹博士说。"这是一个巨大的未被满足的医疗需求。迄今为止,还没有任何药物能直接针对软骨流失的病因。但这种衰老酶抑制剂引发的软骨再生程度之剧烈,超过了任何其他药物或干预手段所报道的效果。"

软骨并非千篇一律。人体内有三种主要类型的软骨,各司其职。

弹性软骨柔软而富有弹性,构成外耳等结构。纤维软骨更为坚韧,更适合承受冲击力,分布于脊柱椎骨之间等部位。透明软骨光滑而润泽,使骨骼之间能够以极小的摩擦力相对滑动,存在于踝、髋、肩及膝关节等部位。

在关节中,透明软骨也被称为关节软骨,它正是骨关节炎最常破坏的类型。

骨关节炎可在关节因衰老、损伤或肥胖而承受压力时发生。软骨细胞开始产生炎症分子,同时分解胶原蛋白——这种结构蛋白赋予软骨大部分的强度。

随着胶原蛋白的流失,软骨变得更薄、更软。炎症又带来肿胀和疼痛,形成骨关节炎的典型症状。

问题在于,关节软骨的自我修复能力通常极其有限。研究人员曾在骨骼中发现了能够形成软骨的干细胞或祖细胞,但在关节软骨内部寻找类似细胞群的努力一直没有成功。

一种衰老蛋白成为靶点

实验室的早期研究发现,一种名为前列腺素E2的分子对肌肉干细胞的功能至关重要,而15-PGDH这种蛋白质会分解前列腺素E2。

研究显示,阻断15-PGDH——或以其他方式提高前列腺素E2的水平——可以促进年轻小鼠受损肌肉、神经、骨骼、结肠、肝脏和血液细胞的再生。

这给布劳、不丹博士和同事们提出了一个重要问题:同一条生物学通路是否也参与了动物衰老或受伤后软骨的退化过程?

研究人员比较了年轻和老年小鼠膝关节软骨中的15-PGDH水平,发现这种衰老酶的含量随年龄增长大约翻了一倍。

随后,他们给老年动物使用了一种旨在抑制15-PGDH的小分子药物。在一组实验中,药物通过腹腔注射给药,使其在全身发挥作用;另一组则直接注射到膝关节内。

两种方式都产生了惊人的效果。

老年动物膝关节的软骨原本明显比年轻小鼠更薄、功能更差,但治疗后,整个关节表面的软骨都变厚了。

重要的是,这些细胞制造的是透明软骨——健康关节活动所需的光滑关节软骨——而不是不太合适的纤维软骨。

"老年小鼠软骨再生到如此程度,让我们大吃一惊,"不丹博士说。"这个效果太惊人了。"

在ACL损伤后保护膝盖

研究人员还测试了该疗法能否在创伤性膝关节损伤后发挥作用。

ACL撕裂在足球、篮球、滑雪等运动中尤为常见,运动员经常需要急转、急停或跳跃。手术可以修复撕裂的韧带,但修复眼前的损伤并不一定能阻止关节的长期损害。

约50%遭遇此类损伤的人,会在大约15年内发展为受累关节的骨关节炎。

在小鼠实验中,研究人员在损伤后连续四周、每周两次施用衰老酶抑制剂。该治疗大幅降低了动物患上骨关节炎的可能性。

接受对照药物的小鼠,其15-PGDH水平是膝关节未受伤动物的两倍,并在四周内发展为骨关节炎。

接受治疗的小鼠行动也更接近正常,与未治疗的动物相比,伤腿对应的爪子承受了更多的体重。

"有意思的是,前列腺素E2一直被认为与炎症和疼痛有关,"布劳说,"但这项研究表明,在正常生理水平下,前列腺素E2的小幅升高可以促进再生。"

让衰老的软骨细胞"返老还童"

为了弄清关节内部发生了什么,研究人员仔细观察了年轻和老年小鼠的软骨细胞。

衰老的软骨细胞中,与炎症相关的基因以及与透明软骨向骨组织异常转化相关的基因更加活跃;与此同时,参与正常软骨发育的基因活性降低。

治疗扭转了这一失衡。

其中一个产生15-PGDH、并表达软骨降解相关基因的衰老软骨细胞亚群,占比从8%下降到3%。

第二个亚群不产生15-PGDH,但表达与纤维软骨形成相关的基因,其占比从16%降至8%。

与此同时,第三个亚群则朝着相反方向急剧变化:这些细胞不产生15-PGDH,表达的是形成透明软骨、维持细胞外基质所需的基因——细胞外基质是健康软骨功能所必需的。该亚群的占比从22%上升到42%。

细胞外基质是围绕细胞的蛋白质及其他分子构成的网络,赋予组织以结构。它在软骨中尤为重要,因为它帮助组织承受压力,同时保持关节运动所需的光滑表面。

总体而言,该疗法似乎在不招募干细胞或祖细胞的情况下,将软骨推向了更年轻的生物学状态。

人类软骨同样有反应

研究人员随后检查了因骨关节炎接受全膝关节置换手术的患者的软骨样本。

使用15-PGDH抑制剂治疗一周后,人体组织中表达15-PGDH的软骨细胞减少了;与未治疗的组织相比,与软骨降解和纤维软骨形成相关的基因活性也有所下降。

最引人注目的是,这些样本开始再生关节软骨。

"这一机制相当惊人,真正改变了我们对组织再生方式的看法,"不丹博士说。"很明显,软骨中大量原本就存在的细胞正在改变其基因表达模式。通过靶向这些细胞实现再生,我们或许有机会在临床上产生更大的整体影响。"

这些发现尚不能证明该疗法可以在人体内再生软骨或预防骨关节炎。小鼠实验和人体组织实验是重要的早期证据,但仍需要专门针对软骨再生的临床试验,才能确定这种方法对患者是否安全有效。 薛科

编后:

这项研究的精妙之处在于"借力打力":软骨一直被认为缺乏干细胞、几乎无法自我修复,科学家却证明无需外援,只需阻断随年龄升高的"衰老酶"15-PGDH,现有的软骨细胞自己就能改写基因表达、重返年轻状态,重新长出高质量的透明软骨。它提示我们,衰老组织并非"油尽灯枯",而是被某些分子"踩了刹车",松开刹车便可能重启修复。不过需要清醒的是:小鼠关节与人关节在尺寸、承重和代谢上差异巨大,人体组织实验也仅在体外进行,"再生软骨、告别换关节"仍是愿景而非现实。该药针对肌无力的Ⅰ期临床已证安全,是好消息,但疗效如何,还要等真正的临床试验来回答。

主管主办:黑龙江日报报业集团 社址:哈尔滨市道里区地段街2号 邮编:150010 2026全年订价:228元 月订价:19元 零售价:0.70元