

炎症细胞在肌腱病发病机制及治疗中的作用

高仁智 谢宗平

摘要 肌腱病作为常见的肌肉骨骼系统疾病,一直以来都是研究的热点。早期研究认为炎症细胞不会存在于肌腱病组织中,但现今越来越多的研究发现炎症浸润在肌腱病发病过程中具有重要作用。巨噬细胞、肥大细胞、淋巴细胞等炎症细胞在肌腱病组织内浸润,并通过释放炎性因子等方式参与肌腱组织炎症反应,干扰肌腱组织自我愈合及修复能力。肌腱病组织内炎症细胞浸润主要以巨噬细胞为主,因此目前研究的重点是通过细胞疗法等方法清除巨噬细胞或改变巨噬细胞表型以促进肌腱病自我修复。该文就炎症细胞在肌腱病发病机制中的作用和潜在的治疗方式作一综述。

关键词 炎症;肌腱病;巨噬细胞;肥大细胞;淋巴细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2020.05.003

肌腱病是一种常见的肌肉骨骼系统疾病,临床上以肌肉疼痛、肿胀和关节活动受限为主要特征^[1]。肌腱、韧带损伤占骨骼肌肉损伤的45%,其中肩袖、跟腱、髌腱为肌腱损伤最常见部位^[2]。在球类专业运动员中,肌腱病发生率高达22%^[3],给患者及整个社会带来了重大的负担^[4]。目前认为肌腱病病因主要与过度使用有关,此外年龄、性别、解剖异常、全身性疾病(如高脂血症)等也是重要因素^[1]。肌腱病病理组织学主要表现为胶原纤维紊乱,蛋白多糖和糖胺聚糖含量增加,细胞增生和新生血管形成^[5]。近几十年来,学者们对肌腱病与炎症关系的认识经历了复杂的过程^[6]。21世纪以后,更多的研究表明肌腱病发病过程中有明显的炎症细胞或介质存在^[7-10]。本文就主要炎症细胞在肌腱病发病机制中的作用及干预炎症细胞治疗肌腱病的研究进展进行综述,为肌腱病基础研究及临床治疗提供新思路。

1 炎症细胞在肌腱病发病机制中的作用

炎症是机体对有害刺激产生的一系列反应,是机体应对急性损伤(如感染、损伤等)自我修复的重要病理过程。急性和可控的炎症对组织有保护作用,而慢性和不可控的炎症是有害的^[11]。炎症细胞主要包括多形核白细胞(包括中性粒细胞)、单核/巨噬细胞、肥大细胞和淋巴细胞等^[12]。许多研究报道,在急、慢性肌腱病中检测到巨噬细胞、肥大细胞和T淋巴细胞^[7,13-15],且炎症细胞浸润水平与肌腱病严重程度存在一定的相关性^[16]。

1.1 巨噬细胞

巨噬细胞是一种白细胞,参与机体损伤应答与修复^[1],在组织炎症调控、修复中起到重要作用^[17]。巨噬细胞驱动的炎症反应是肌腱修复早期的重要特征,但过度炎症不利于组织修复^[18]。在肌腱损伤时,巨噬细胞在最初24 h内聚集在肌腱细胞外基质内,参与吞噬清除坏死碎片,并促进成纤维细胞增殖,通过释放趋化和生长因子引导细胞外基质重构^[19]。但巨噬细胞等炎症细胞造成的过度炎性环境可能导致肌腱组织不良愈合,在巨噬细胞旁分泌信号或促炎细胞因子刺激下,肌腱成纤维细胞对细胞外合成相关信号的响应强度显著下调,且基质降解酶基因和蛋白表达水平显著上调^[20]。同时,炎症引起的微环境变化可能反作用使肌腱基质内的炎症细胞发生动员^[21]。巨噬细胞不仅可以表达细胞因子,而且可以表达钙结合蛋白S100A8和S100A9,从而引起炎症。Crowe等^[22]研究发现,S100A8和S100A9可显著促进白细胞介素(IL)-6、IL-8及趋化因子CCL2、CCL20、CXCL10释放,但在转录水平上并未观察到与基质重构相关的基因改变;因此提出S100A8和S100A9可能参与一种可以在疾病早期维持肌腱内炎症反应的正反馈机制,包括增强白细胞募集和促进肌腱细胞释放促炎细胞因子。此外,有研究发现肌腱病疼痛缓解与巨噬细胞数量有一定关系,手术后持续疼痛患者冈上肌腱活组织标本中的巨噬细胞(CD206标记)水平较手术后疼痛症状缓解患者明显升高^[23]。因此,巨噬细胞驱动的炎症在肌腱病发生发展中起着不可忽视的作用。

1.2 肥大细胞

肥大细胞是先天免疫系统和获得性免疫系统的关键细胞,参与过敏性疾病、肿瘤、自身免疫性疾病等多种病理过程^[24],并在应对感染、炎症反应及伤口愈合方面发挥重要作用^[25-26]。在肌腱病中,肥大细胞主要参与炎症反应与痛觉生成过程^[27-28]。

在肌腱病组织中,肥大细胞释放胰蛋白酶启动炎症反应。Christensen等^[27]收集跟腱病患者和健康者组织,并使用免疫组化方法进行检测,发现肌腱病组织中肥大细胞数量较健康组织有所增加。肥大细胞被激活后可释放组胺、胰蛋白酶等物质,细胞中含有的大量胰蛋白酶可激活蛋白酶激活受体(PAR),并引起成纤维细胞增殖^[29]、血管生成^[30]和胶原蛋白表达变化^[31],参与肌腱病纤维化、痛觉过敏和新血管生成等过程。

此外,临床常见的肌腱病疼痛症状与肥大细胞密切相关。有学者推测,位于神经末梢附近的肥大细胞可能脱颗粒,且影响周围神经系统功能,使其成为肌腱病疾病过程中调节炎症和疼痛的潜在靶点^[28]。谷氨酸是神经系统的主要兴奋性介质,可通过其受体 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)1参与调节肌腱愈合和疼痛状态^[32]。肥大细胞是否能表达 NMDAR1,目前尚未明确^[33]。Alim等^[28]通过构建大鼠跟腱断裂模型发现,在跟腱愈合过程中,肥大细胞数量和脱颗粒比例均增加,且肥大细胞标记物胰蛋白酶与 NMDAR1 主要共定位在愈合肌腱的肌腱中段和骨腱交界处;因此推测,肥大细胞可能通过表达 NMDAR1 对传入神经末梢释放的谷氨酸产生反应而被激活,并通过这种方式提供额外的放大回路来维持肥大细胞激活状态和神经细胞参与,进而引起疼痛。

1.3 淋巴细胞

淋巴细胞是机体获得性免疫反应的重要效应成分,有学者证实肌腱病中存在淋巴细胞,但它们在其中的具体作用仍未明确。Noah等^[34]对小鼠跟腱损伤模型采用流式细胞术及免疫荧光染色法,发现肌腱损伤或病变会引起强大的获得性免疫细胞反应,单核细胞、中性粒细胞和巨噬细胞在肌腱损伤1周内开始积聚,而树突状细胞和 CD4⁺ T 细胞在损伤后2周达到峰值,B细胞和 CD8⁺ T 细胞数量随时间推移逐渐增多。此外,研究表明,在肌腱病中,胚胎胸腺依赖性 γ/δ T 细胞是 IL-17A 的主要来源,在炎症条件下,跟腱内 γ/δ T 细胞增多^[35]。

2 干预炎症细胞治疗肌腱病

肌腱病组织内炎症细胞浸润主要以巨噬细胞为主,因此目前主要通过干预巨噬细胞的功能来治疗肌腱病。巨噬细胞主要分为 M1、M2 两种表型,M1型巨噬细胞(经典活化)具有促炎作用,而 M2 型巨噬细胞(选择性活化)通过 IL-10、IL-4 等免疫抑制细胞因子抑制炎症反应^[36],因此巨噬细胞在肌腱病发病过程中起到了双向调节的作用。M1 型巨噬细胞参与肌腱不良愈合反应,清除这些细胞或利用分子、细胞疗法调节肌腱内的炎症环境,可能是促进肌腱愈合的方向^[18]。

巨噬细胞清除可改善损伤肌腱的力学特性。de la Durantaye等^[37]在术前约4h给予跟腱损伤模型小鼠静脉注射氯膦酸盐,术后每天注射,直到术后第4天,以此清除循环中的单核/巨噬细胞,结果实验组肌腱中巨噬细胞积累数量和增殖速度均明显低于对照组,但实验组杨氏模量和最大应力明显大于对照组。

通过细胞疗法调控巨噬细胞表型活化也可促进肌腱损伤修复。Mauro等^[38]将羊膜上皮细胞移植到羊跟腱损伤部位,发现羊膜上皮细胞可减少 M1 型巨噬细胞数量,并促使 M2 型巨噬细胞早期募集,从而加速血管及细胞外基质重构,促进肌腱组织修复。Manning等^[18]将源于脂肪的间充质干细胞与 M1 型巨噬细胞共培养,可使 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转换,从而减轻 M1 型巨噬细胞对人肌腱成纤维细胞的影响。Gelberman等^[39]联合使用源于脂肪的间充质干细胞与重组骨形态发生蛋白(rBMP)-12,可进一步刺激 M2 型巨噬细胞,增加参与基质重塑的基质金属蛋白酶-12,减少血管生成和细胞迁移的负调节因子,从而促进肌腱修复。Chamberlain等^[40]研究发现,使用间充质干细胞来源的外泌体可诱导 M1 型巨噬细胞转化为具有抗炎作用的 M2 型巨噬细胞,降低肌腱损伤后炎症水平,抑制早期血管生成,并改善肌腱的生物力学性能。

综上所述,炎症细胞尤其是巨噬细胞是治疗肌腱病的重要靶点。通过清除局部组织内的巨噬细胞或诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转化可显著缓解肌腱组织内的炎症反应,从而为肌腱组织营造有利于正常修复的微环境,促进肌腱病愈合。但目前调控炎症细胞治疗肌腱病的焦点在于巨噬细胞,通过干预肥大细胞或淋巴细胞是否能治疗肌腱病或缓解肌腱病导致的疼痛,尚待进一步研究。

3 结语

肌腱病是一种与炎症密切相关的退行性疾病,巨噬细胞、肥大细胞、淋巴细胞等炎症细胞及其分泌的炎性细胞因子在肌腱病发病中起着重要的作用。通过干细胞或其他免疫调节剂干预炎症细胞并调控炎性微环境可促进损伤肌腱修复,因此肌腱组织内的炎症细胞是治疗肌腱病的新靶点。今后对肌腱病的研究应聚焦在炎症细胞及相关的炎性通路上,未来对肌腱病的治疗可考虑将抗炎与抗退行性变的方法相结合,以期对肌腱病治疗带来新的希望。

参考文献

- [1] Tang C, Chen Y, Huang J, et al. The roles of inflammatory mediators and immunocytes in tendinopathy[J]. J Orthop Translat, 2018, 14: 23-33.
- [2] Schneider M, Angele P, Jarvinen TA, et al. Rescue plan for Achilles; therapeutics steering the fate and functions of stem cells in tendon wound healing[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 129: 352-375.
- [3] Florit D, Pedret C, Casals M, et al. Incidence of tendinopathy in team sports in a multidisciplinary sports club over 8 seasons[J]. J Sports Sci Med, 2019, 18(4): 780-788.
- [4] Yelin E, Weinstein S, King T. The burden of musculoskeletal diseases in the United States[J]. Semin Arthritis Rheum, 2016, 46(3): 259-260.
- [5] Lipman K, Wang C, Ting K, et al. Tendinopathy: injury, repair, and current exploration[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 591-603.
- [6] 刘春雨, 韩小燕, 王琳. 腱病相关概念与机制的争论[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(2): 282-288.
- [7] Dakin SG, Newton J, Martinez FO, et al. Chronic inflammation is a feature of Achilles tendinopathy and rupture[J]. Br J Sports Med, 2018, 52(6): 359-367.
- [8] Zhang K, Asai S, Yu B, et al. IL-1 β irreversibly inhibits tenogenic differentiation and alters metabolism in injured tendon-derived progenitor cells in vitro[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(4): 667-672.
- [9] Millar NL, Gilchrist DS, Akbar M, et al. MicroRNA29a regulates IL-33-mediated tissue remodelling in tendon disease[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6774.
- [10] Millar NL, Akbar M, Campbell AL, et al. IL-17A mediates inflammatory and tissue remodelling events in early human tendinopathy[J]. Sci Rep, 2016, 6: 27149.
- [11] Speed C. Inflammation in tendon disorders[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 920: 209-220.
- [12] Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms[J]. J Invest Dermatol, 2007, 127(3): 514-525.
- [13] Dean BJ, Gettings P, Dakin SG, et al. Are inflammatory cells increased in painful human tendinopathy? A systematic review[J]. Br J Sports Med, 2016, 50(4): 216-220.
- [14] Rees JD, Stride M, Scott A. Tendons: time to revisit inflammation[J]. Br J Sports Med, 2014, 48(21): 1553-1557.
- [15] Klatte-Schulz F, Minkwitz S, Schmock A, et al. Different Achilles tendon pathologies show distinct histological and molecular characteristics[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(2): 404.
- [16] Hackett L, Millar NL, Lam P, et al. Are the symptoms of calcific tendinitis due to neoinnervation and/or neovascularization?[J]. J Bone Joint Surg Am, 2016, 98(3): 186-192.
- [17] Dakin SG, Martinez FO, Yapp C, et al. Inflammation activation and resolution in human tendon disease[J]. Sci Transl Med, 2015, 7(311): 311ra173.
- [18] Manning CN, Martel C, Sakiyama-Elbert SE, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells modulate tendon fibroblast responses to macrophage-induced inflammation in vitro[J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6(1): 74.
- [19] Marsolais D, Cote CH, Frenette J. Neutrophils and macrophages accumulate sequentially following Achilles tendon injury[J]. J Orthop Res, 2001, 19(6): 1203-1209.
- [20] Schoenenberger AD, Foolen J, Moor P, et al. Substrate fiber alignment mediates tendon cell response to inflammatory signaling[J]. Acta Biomater, 2018, 71: 306-317.
- [21] Dean BJ, Dakin SG, Millar NL, et al. Review: emerging concepts in the pathogenesis of tendinopathy[J]. Surgeon, 2017, 15(6): 349-354.
- [22] Crowe LA, McLean M, Kitson SM, et al. S100A8 & S100A9: alarmin mediated inflammation in tendinopathy[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1463.
- [23] Dean BJ, Snelling SJ, Dakin SG, et al. Differences in glutamate receptors and inflammatory cell numbers are associated with the resolution of pain in human rotator cuff tendinopathy[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1): 176.
- [24] Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle[J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(7): 478-494.
- [25] González-de-Olano D, Alvarez-Twose I. Mast cells as key players in allergy and inflammation[J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2018, 28(6): 365-378.
- [26] Reber LL, Sibilano R, Mukai K, et al. Potential effector and immunoregulatory functions of mast cells in mucosal immunity[J]. Mucosal Immunol, 2015, 8(3): 444-463.
- [27] Christensen J, Alfredson H, Andersson G. Protease-activated receptors in the Achilles tendon-a potential explanation for the excessive pain signalling in tendinopathy[J]. Mol Pain, 2015, 11: 13.
- [28] Alim MA, Ackermann PW, Eliasson P, et al. Increased mast cell degranulation and co-localization of mast cells with the NMDA receptor-1 during healing after Achilles tendon

- rupture[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 370(3): 451-460.
- [29] Altieri P, Bertolotto M, Fabbi P, et al. Thrombin induces protease-activated receptor 1 signaling and activation of human atrial fibroblasts and dabigatran prevents these effects [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 271: 219-227.
- [30] Wojtukiewicz MZ, Hempel D, Sierko E, et al. Protease-activated receptors (PARs): biology and role in cancer invasion and metastasis[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2015, 34(4): 775-796.
- [31] Posthuma JJ, Posma JN, Schep G, et al. Protease-activated receptors are potential regulators in the development of arterial endofibrosis in high-performance athletes[J]. *J Vasc Surg*, 2019, 69(4): 1243-1250.
- [32] Ackermann PW, Franklin SL, Dean BJ, et al. Neuronal pathways in tendon healing and tendinopathy: update[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2014, 19: 1251-1278.
- [33] Gupta R, Palchaudhuri S, Chattopadhyay D. Glutamate induces neutrophil cell migration by activating class I metabotropic glutamate receptors[J]. *Amino Acids*, 2013, 44(2): 757-767.
- [34] Noah AC, Li TM, Martinez LM, et al. Adaptive and innate immune cell responses in tendons and lymph nodes after tendon injury and repair[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2020, 128(3): 473-482.
- [35] Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, et al. Interleukin-23-dependent gamma/delta T cells produce interleukin-17 and accumulate in the enthesis, aortic valve, and ciliary body in mice[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(10): 2476-2486.
- [36] Tardito S, Martinelli G, Soldano S, et al. Macrophage M1/M2 polarization and rheumatoid arthritis: a systematic review [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(11): 102397.
- [37] de la Durantaye M, Piette AB, van Rooijen N, et al. Macrophage depletion reduces cell proliferation and extracellular matrix accumulation but increases the ultimate tensile strength of injured Achilles tendons[J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(2): 279-285.
- [38] Mauro A, Russo V, Di Marcantonio L, et al. M1 and M2 macrophage recruitment during tendon regeneration induced by amniotic epithelial cell allotransplantation in ovine[J]. *Res Vet Sci*, 2016, 105: 92-102.
- [39] Gelberman RH, Linderman SW, Jayaram R, et al. Combined administration of ASCs and BMP-12 promotes an M2 macrophage phenotype and enhances tendon healing[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2017, 475(9): 2318-2331.
- [40] Chamberlain CS, Clements AE, Kink JA, et al. Extracellular vesicle-educated macrophages promote early Achilles tendon healing[J]. *Stem Cells*, 2019, 37(5): 652-662.

(收稿:2020-02-22)

(本文编辑:卢千语)