

# Role of Cartilage Endplates in the Process of Intervertebral Disc Degeneration

Chao Wan Bin Chen\* Long Zhao Ping Gong Chengbing Chang

Minimally Invasive Spinal Surgery Department, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

At present, the understanding of intervertebral disc degeneration is not sufficient. Cartilage endplate is one of the important components of the intervertebral disc structure and is a key structure involved in the first step of the intervertebral disc degeneration process. Endplate chondrocytes play an important role in the homeostasis of the internal and external environment of intervertebral disc cells, nutritional support and metabolic balance of extracellular matrix. When cartilage endplate degeneration occurs, it will promote the degeneration of intervertebral disc. Therefore, the cartilage endplate has been paid more and more attention by researchers. In this article, we systematically reviewed the role of cartilage endplate in the process of intervertebral disc degeneration.

## Keywords

intervertebral disc; cartilage endplate; degenerative intervertebral disc disease; chondrocytes

# 软骨终板在椎间盘退变过程中的作用

万超 陈宾\* 赵龙 龚平 常成兵

承德医学院附属医院微创脊柱外科, 中国·河北承德 067000

## 摘要

目前对椎间盘退变的认识并不充分。软骨终板是椎间盘结构中的重要组成部分之一,是参与椎间盘退变过程的第一步的关键结构。终板软骨细胞在椎间盘细胞内外环境的稳态、营养支持及细胞外基质的代谢平衡中发挥着重要的作用。当软骨终板发生退变时将促进椎间盘的退变。因此,软骨终板越来越受到研究者的重视。我们系统回顾了软骨终板在椎间盘退变过程中的作用。

## 关键词

椎间盘; 软骨终板; 退行性椎间盘疾病; 软骨细胞

## 1 引言

椎间盘退变 (IVDD) 被认为是腰痛的主要原因,腰痛是一种极其常见的肌肉骨骼疾病,影响所有年龄段的人群<sup>[1]</sup>。中国成人 LBP 患病率为 7.2%~39.0%<sup>[2]</sup>。目前,IVDD 的具体病因和发病机制尚不清楚。一般认为 IVDD 是由多种因素引起的,如遗传方面、机械应激异常、细胞凋亡、炎症细胞因子增加和细胞衰老<sup>[3]</sup>。椎间盘退变主要是由 ECM 合成与分解失衡引起的<sup>[4]</sup>。大量研究表明,促炎因子会加速 ECM 中聚集聚糖和 II 型胶原的降解<sup>[5,6]</sup>。基质降解产物的增加会触发炎症介质的产生,导致 ECM 进一步降解<sup>[7]</sup>。此外,ECM 内部环境的变化导致 IVD 内的多种生物学变化,从而

过度激活椎间盘 (IVD) 凋亡途径,导致 IVD 内的细胞减少并加速 IVDD<sup>[8]</sup>。

在探索椎间盘退行性过程的机制时,研究的主流主要集中在纤维环和髓核这两个最常见的结构上。但对椎体的软骨终板的研究并不明确,许多关于椎间盘病理生理学的报道经常忽略软骨终板的作用。最近的研究表明,在退变级联反应中,椎间盘软骨终板与纤维环和髓核的作用同等重要<sup>[9,10]</sup>。论文的目的在于讨论椎体软骨终板的意义及其在椎间盘退行性级联反应中的作用。

## 2 脊椎终板解剖

椎间盘是一种纤维软骨和无血管结构,它将椎体分开,提供载荷传递,并使整个脊柱具有灵活性<sup>[11]</sup>。椎间盘的主要结构部分有:①髓核及其外部和内部区域,位于椎间盘的中心;②主要由胶原制成的纤维环在外部区域包围髓核;③软骨终板或终板,将椎体与髓核和纤维环分开<sup>[12]</sup>。

软骨终板由两部分组成。外部是骨终板,内部由软骨

【作者简介】万超 (1985-), 男, 满族, 中国河北承德人, 在读硕士, 从事腰椎间盘突出退变研究。

【通讯作者】陈宾 (1976-), 男, 中国辽宁沈阳人, 博士, 主任, 从事脊柱外科学研究。

制成<sup>[13]</sup>。一侧,骨终板与椎骨紧密连接,另一侧,终板的软骨成分包围椎间盘(髓核和椎间环)。软骨部分的结构功能是将椎间盘与相邻椎骨分离,并包含髓核。软骨终板由厚度为0.6mm至1mm的半多孔的松质骨和厚度为0.2mm至0.8mm的透明软骨组成,松质骨以层的形式排列。人体终板的厚度向中心逐渐减小。在终板的软骨部分,由丰富的细胞外基质组成,其中蛋白多糖、Aggrecan和II型胶原是其主要成分。胶原纤维位于终板的软骨部分,主要与椎骨表面平行。细胞外基质中的含水量很高,并且在生命周期内变化,出生后,它接近80%,然后在15岁后逐渐减少到70%以下<sup>[14]</sup>。

软骨终板包括椎间盘的上下边界。骨终板延伸到脊椎的骨髓室中,在那里有无数的薄壁毛细血管、造血细胞、脂肪细胞和神经<sup>[15]</sup>。终板也形成了椎间盘的主要营养供应网络。在中心,毛细血管形成动脉网络,然后在软骨终板附近分支并终止。这些血管和窦静脉通道在骨-椎间盘界面上形成连续的血管床。这使得椎间盘营养能够通过附近血管的扩散来获得。由于营养供应与椎间盘退行性疾病密切相关,因此有理由认为软骨终板的改变对椎间盘的退变过程有着极为重要的影响<sup>[16]</sup>。

### 3 椎间盘退变的病理生理过程

椎间盘被认为是一种无血管结构,由软骨和纤维组织组成。成纤维细胞存在于细胞外基质中。它们构成了椎间盘结构的大部分<sup>[14]</sup>。细胞外基质对椎间盘的正常功能至关重要<sup>[12]</sup>。退行性过程涉及椎间盘的结构损伤以及细胞数量和功能的改变。在退变过程中,不仅椎间盘中心部分受损,软骨终板也受损,进一步加剧了髓核和纤维环中细胞的损失以及椎间盘成分的改变<sup>[17]</sup>。髓核是椎间盘中第一个也是最敏感的组织,极易受到损伤。随着年龄的增长和退化的加剧而受到影响,其成分发生改变化,含水量降低,弹性变小。同时,在退化过程中,酶活性极大的影响间盘变性过程,导致聚蛋白多糖和胶原分解。主要的酶包括组织蛋白酶和基质金属蛋白酶<sup>[18]</sup>。蛋白多糖的丢失是椎间盘退变的主要方面。蛋白多糖从椎间盘组织中丢失<sup>[19]</sup>,造成椎间盘基质的渗透压下降,水分子从基质中丢失,椎间盘含水量较低,维持压力的能力减弱而失去高度<sup>[20]</sup>。蛋白多糖降解也会影响其他分子进入椎间盘,例如,细胞因子和蛋白质扩散到椎间盘基质中,并通过影响那里的细胞来加速退化过程<sup>[21]</sup>。

### 4 椎间盘退变的营养障碍

为了使椎间盘结构和功能正常,椎间盘需要充足的营养供应。椎间盘营养紊乱也是椎间盘退变的重要原因之一<sup>[22]</sup>。椎间盘作为一种无血管结构,其营养物质的可利用性主要受扩散的影响。椎体内出现的毛细血管仅覆盖椎间盘终板的软骨下区域(即椎体终板)。为了到达细胞,营养物质必须通过软骨终板的细胞外基质扩散。营养供应的减少导

致氧气供应的减少和乳酸浓度的增加,影响椎间盘中的pH值,从而影响细胞功能和细胞外基质的合成。从椎间盘营养的角度来看,椎体终板的重要性也是显而易见的。椎体终板的失效可能会引发缓慢而持久的退行性过程<sup>[23]</sup>。

### 5 椎体终板退行性变过程

椎间盘、终板和邻近骨髓的退行性过程高度相关<sup>[24]</sup>。众所周知,椎间盘退行性疾病与椎间盘终板的改变有关。可以观察到骨骼的形态变化及其组成的变化。然而,椎间盘退行性疾病的演变与终板病理形态学改变之间的确切病因关系和联系尚不完全清楚。椎间盘退行性病变导致终板形态的各种变化已被记录在案。一些研究描述了终板孔隙率增加、组织强度损失和终板层变薄。其他研究人员报告称,随着椎间盘退变程度的增加,椎骨的矿物密度也增加,导致椎间盘退行性级联过程中终板增厚和钙化。在椎间盘退变的发展过程中,软骨终板中的细胞外基质分解是主要过程之一。此外,由于骨髓和终板紧密相连,椎间盘退变的过程还包括其他邻近结构,最终影响和损伤椎骨和终板<sup>[25]</sup>。

与髓核中的大分子分解类似,聚集蛋白聚糖和II型胶原的降解被视为软骨终板退化过程中损伤的中心特征。这里,基质金属蛋白酶是胶原分解的主要酶。退化的软骨终板是炎症介质的来源,如肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ ;白介素-6、白介素-1 $\beta$ 和巨噬细胞抑制因子。此外,蛋白多糖的损失影响其他分子从细胞外基质到细胞外基质的运输。细胞因子和血清蛋白扩散到基质中,破坏那里的细胞,加速椎间盘退变的进展。除了终板形态的改变外,还观察到了椎体骨的变化。椎骨小梁结构的变化取决于椎间盘退变的严重程度。因此,椎间盘并不是脊柱退行性过程中唯一和最重要的结构。根据这些事实,椎体终板在椎间盘退行性级联反应中的作用及其健康正变得越来越重要。

### 6 软骨终板细胞凋亡与椎间盘退变的关系

软骨终板细胞在椎间盘退变中的功能障碍是其参与退变过程的关键因素之一。退变过程中,软骨终板细胞的功能受到多种内外环境因素的影响,包括年龄、遗传、炎症因子和机械刺激等。这些因素可以导致软骨终板细胞的代谢和合成功能紊乱,从而导致胶原和蛋白多糖的降解增加,细胞凋亡和炎症反应的发生。软骨终板细胞的凋亡在椎间盘退变中扮演重要角色。退变过程中,凋亡的软骨终板细胞数量增加,这会导致细胞减少和基质变薄<sup>[26]</sup>。凋亡的软骨终板细胞释放的细胞因子和代谢产物进一步加剧了炎症反应和退变过程。除了凋亡,软骨终板细胞的脱分化和转分化也是椎间盘退变的重要机制之一。在退变过程中,软骨终板细胞失去其成熟软骨细胞的特征,表现出更多肉芽组织的特征。同时,它们可以转分化为骨细胞样细胞,进一步促进钙化和骨化的发生。

## 7 结论

由于椎间盘是最大的无血管器官, 软骨终板细胞影响这髓核细胞的营养供应, 通过从相邻椎体扩散出来的无数微小毛细管实现。同时终板软骨表面的损伤可能会引起基质代谢的改变, 从而逐渐导致椎间盘退化<sup>[26]</sup>。终板软骨细胞发挥着如此重要的作用, 是探讨退行性椎间盘疾病研究的关键靶点, 也是作为研究有关椎间盘退变过程的重要体外细胞模型, 并成为一个密集的研究领域。总结起来, 软骨终板细胞在椎间盘退变中的功能障碍和异常变化是退变过程的重要驱动因素。进一步研究软骨终板细胞的生物学特性和参与退变机制的分子过程将为椎间盘退变的预防和治疗提供新的方向和策略。

## 参考文献

- [1] Zhou N, Shen B, Bai C, Ma L, Wang S, Wu D. Nutritional deficiency induces nucleus pulposus cell apoptosis via the ATF4-PKM2-AKT signal axis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022 Nov 2;23(1):946.
- [2] 陈栋,陈春慧,胡志超,等.中国成人腰痛流行病学的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*,2019,19(6):651-655.
- [3] Li L, He J, Zhang G, Chen H, Luo Z, Deng B, Zhou Y, Kang X. Role of Caspase Family in Intervertebral Disc Degeneration and Its Therapeutic Prospects[J]. *Biomolecules*,2022,4,12(8):1074.
- [4] Adams M.A., Roughley P.J. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it?[J]. *Spine*,2006(31):2151-2161.
- [5] Roughley P.J. Biology of intervertebral disc aging and degeneration: Involvement of the extracellular matrix. *Spine*,2004(29):2691-2699.
- [6] Johnson Z.I., Schoepflin Z.R., Choi H., Shapiro I.M., Risbud M.V. Disc in flames: Roles of TNF-alpha and IL-1beta in intervertebral disc degeneration[J]. *Eur. Cells Mater*,2015(30):104-116.
- [7] Sakai D., Grad S. Advancing the cellular and molecular therapy for intervertebral disc disease[J]. *Adv. Drug Deliv Rev*,2015(84):159-171.
- [8] Dowdell J., Erwin M., Choma T., Vaccaro A., Iatridis J., Cho S.K. Intervertebral Disk Degeneration and Repair[J]. *Neurosurgery*, 2017;80:S46-S54.
- [9] Molladavoodi S, McMorran J, Gregory D. Mechanobiology of annulus fibrosus and nucleus pulposus cells in intervertebral discs[J]. *Cell Tissue Res* 2020(379):429-444.
- [10] Grignon B, Grignon Y, Mainard D, Braun M, Netter P, Roland J. The structure of the cartilaginous end-plates in elder people[J]. *Surg Radiol Anat* 2000(22):13-19.
- [11] Bonnheim NB, Wang L, Lazar AA, Zhou J, et al. The contributions of cartilage endplate composition and vertebral bone marrow fat to intervertebral disc degeneration in patients with chronic low back pain[J]. *Eur Spine J* 2022(31):1866-1872.
- [12] Chen L, Battié MC, Yuan Y, Yang G, Chen Z, Wang Y. Lumbar vertebral endplate defects on magnetic resonance images: prevalence, distribution patterns, and associations with back pain[J]. *Spine J* 2020(20):352-360.
- [13] Tomaszewski KA, Saganiak K, Gładysz T, et al. The biology behind the human intervertebral disc and its endplates[J]. *Folia Morphol (Warsz)* 2015(74): 157-168.
- [14] Boxberger JI, Orlansky AS, Sen S, Elliott DM. Reduced nucleus pulposus glycosaminoglycan content alters intervertebral disc dynamic viscoelastic mechanics[J]. *J Biomech* 2009(42):1941-1946.
- [15] Chen C, Zhou T, Sun X, Han C, et al. Autologous fibroblasts induce fibrosis of the nucleus pulposus to maintain the stability of degenerative intervertebral discs[J]. *Bone Res* 2020(8):7.
- [16] Amelot A, Mazel C. The Intervertebral Disc: Physiology and Pathology of a Brittle Joint[J]. *World Neurosurg*. 2018(120):265-273.
- [17] Hashmi SS, Seifert KD, Massoud TF. Thoracic and Lumbosacral Spine Anatomy[J]. *Neuroimaging Clin N Am* 2022(32):889-902.
- [18] Kalichman L, Kim DH, Li L, Guermazi A, Hunter DJ. Computed tomography-evaluated features of spinal degeneration: prevalence, intercorrelation, and association with self-reported low back pain[J]. *Spine J* 2010(10):200-208.
- [19] Patil P, Niedernhofer LJ, Robbins PD, et al. Cellular senescence in intervertebral disc aging and degeneration[J]. *Curr Mol Biol Rep* 2018(4):180-190.
- [20] Vo NV, Hartman RA, Patil PR, et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs[J]. *Orthop Res*, 2016(34).
- [21] Singh K, Masuda K, Thonar EJ, et al. Age-related changes in the extracellular matrix of nucleus pulposus and annulus fibrosus of human intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009(34):10-16.
- [22] Volz M, Elmasry S, Jackson AR, Travascio F. Computational Modeling Intervertebral Disc Pathophysiology: A Review[J]. *Front Physiol* 2021(12):750668.
- [23] Grunhagen T, Wilde G, Soukane DM, Shirazi-Adl SA, Urban JP. Nutrient supply and intervertebral disc metabolism[J]. *J Bone Joint Surg Am* 2006(88):30-35.
- [24] Sun Z, Liu B, Luo ZJ. The Immune Privilege of the Intervertebral Disc: Implications for Intervertebral Disc Degeneration Treatment[J]. *Int J Med Sci* 2020(17):685-692.
- [25] Newell N, Carpanen D, Evans JH, Pearcy MJ, Masouros SD. Mechanical Function of the Nucleus Pulposus of the Intervertebral Disc Under High Rates of Loading. *Spine (Phila Pa 1976)* 2019(44):1035-1041.
- [26] Xiang Q, Zhao Y, Lin J, Jiang S, Li W. The Nrf2 antioxidant defense system in intervertebral disc degeneration: Molecular insights[J]. *Exp Mol Med*, 2022(54):1067-1075.