

纤维环退变及其修复的研究现状

张福勇, 吴小涛, 王运涛

(东南大学附属中大医院骨科 210009 南京)

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2008)-09-0715-05

随着年龄增加以及各种因素的影响, 椎间盘逐渐发生退变。其退变的病理因素之一为纤维环的应力损伤, 导致纤维环的微断裂, 使髓核突出。近几年随着对椎间盘退变机制的进一步认识和一些新观念的提出, 在预防和治疗椎间盘退变中, 纤维环的生物学作用越来越受到人们的重视, 修复和维持纤维环的完整性有着重要的意义。组织工程学的快速发展, 为人们尝试用组织工程学的方法重建椎间盘提供了契机。笔者就目前纤维环退变及其修复的研究现状进行综述。

1 纤维环结构及其退变

1.1 纤维环细胞

纤维环外层的细胞主要呈梭形, 细胞的长轴与胶原纤维的方向一致, 其中外层纤维环外侧 20% 部分的梭形细胞的突起细长, 可达 60 μ m, 并与胶原纤维的方向一致; 外层纤维环内侧部分的细胞尚可侧突, 较长的侧突可以伸向邻近的细胞。纤维环内层至少占纤维环厚度的 50%, 该部的细胞主要呈圆形, 至少有两个突起, 突起无一定的方向性。在板层之间尚有一些胞体及胞核扁平的星形细胞, 其突起无一定的规则性, 主要特点是宽、扁平、多个分支。尚有报道此种星形细胞可存在于纤维层及髓核内^[1]。突起被认为是抗张力组织的特征, 在张力撤除后它们自行缩短。外层纤维环的长突起被认为是传感该部张力负荷的理想结构; 纤维环内层和髓核内的突起可能与退变椎间盘内营养水平低下有关或与协助维护细胞密度下降导致较远的细胞外基质有关^[2]。

在纤维环退变过程中, 纤维环细胞数量的下降可能与细胞凋亡有关, 诱导凋亡的因素有非生理性的负荷、无血清培养、氧化亚氮、高的脂质过氧化反应水平等^[3]。无血清培养诱导的纤维环细胞凋亡可能通过细胞表面的凋亡受体途径, 纤维环细胞受到有害刺激后, Fas 配体与细胞膜表面受体结合后, 激活了 caspase-8, 相继激活了下游的 caspase-3、6、7, 导致细胞核和细胞支架蛋白的裂解, 此时可见纤维环细胞的凋亡指数与 caspase-3、caspase-8 的活性呈正相关, 细胞浆内未见细胞色素 C 的增长, 且使用

caspase-8 阻滞剂能够抑制纤维环细胞的凋亡^[4]。机械因素诱导的纤维环细胞凋亡可能通过线粒体途径, 纤维环组织内有许多抗细胞色素 C 阳性的细胞, 且 caspase-9 阻滞剂能够抑制这些细胞的凋亡^[5]。最近 Heyde 等^[6]发现在脊柱创伤患者纤维环细胞的凋亡中, 上述两种机制同时发生且相互依赖。因为纤维环细胞是纤维环内唯一的细胞, 参与纤维环的修复, 因此凋亡导致细胞数量的下降与细胞外基质退化有关。但目前凋亡与纤维环退变的关系仍不是很清楚, 因为在退变的椎间盘内它们仅仅是共存, 其机制有待进一步研究。

纤维环细胞间通过缝隙连接相互联系, 缝隙连接蛋白 43(connexin 43)分布在纤维环的各个部分, 在纤维环的外层可见 connexin 43 沿着细长的突起分布, 在内层分布于纤维环细胞的突触末梢及胞膜内侧^[7]。目前细胞间连接与纤维环退变的关系尚不明确, 缝隙连接的减少可能诱导细胞凋亡促进椎间盘退变^[8]; 退变的纤维环内, 细胞数量减少及细胞间距离变大使得缝隙连接减少, 细胞间信号交流障碍, 纤维环不能够像以前一样作为一个整体协调地行使功能, 维持和修复纤维环结构的能力下降^[9]。

1.2 主要细胞外基质

1.2.1 胶原 正常人纤维环不同区域的胶原含量是有差异的, 内层的胶原含量低于外层, 后外侧的胶原含量低于前外侧^[10]。I 型胶原主要存在于纤维环的外层和内层纤维环的外周。II 型胶原主要存在于髓核、内层纤维环及软骨终板中, 但不出现在外层纤维环中, 以此可以划分内外层纤维环。它们在轻度退变的椎间盘区域稍增多(除终板外), 在高度退变的区域减少。椎间盘退变后, 纤维环中 I 型胶原增多, II 型胶原出现在外层纤维环中。

这些改变不仅仅是胶原含量和分布的改变, 也代表了胶原结构的改变。随着年龄的增长, 胶原纤维经历了蛋白酶解加工的过程。富含亮氨酸重复序列的蛋白多糖(LRR-PGs)可能影响胶原的代谢, 包括核心蛋白多糖、二聚糖、纤维调节素等。这些分子在稳定胶原纤维的作用中发挥了重要的作用, 胶原表面的 LRR-PGs 使得胶原免受周围退化组织的蛋白水解^[11]。

在应力作用下外层纤维环组织可以发生再定向, 胶原纤维的走行趋向于应力的方向^[12]。这种再定向也改变了椎间盘的生物力学, 增加了外层纤维环的抗牵拉强度、抗压强度及扭转强度, 降低了纤维环的膨出率。随着年龄的

第一作者简介: 男(1982-), 医学硕士, 研究方向: 脊柱外科
电话: (025)83272225 E-mail: zhangfuyong1982@sina.com
通讯作者: 吴小涛

增长,椎间盘内蛋白多糖、水分丢失,胶原间连接增多,纤维环结构紊乱。这些改变加强了纤维与纤维、纤维与基质间的相互作用,限制了胶原纤维的再定向分布,进而降低了纤维环的稳定性,导致纤维环膨出^[13]。

1.2.2 蛋白多糖 纤维环内的蛋白多糖主要分为两类:高分子的聚集蛋白多糖和低分子的间质蛋白多糖。聚集蛋白多糖的蛋白水解通常被认为是椎间盘退化的前奏,但对于椎间盘的功能是有益的。只要纤维环的结构完整,非聚集蛋白多糖被纤维环围在椎间盘的中心,就能够维持椎间盘的功能。因此椎间盘退化速度反映的不是聚集蛋白多糖的蛋白水解速度,而是经纤维环和终板蛋白多糖的丢失速度。传统的监测聚集蛋白多糖合成降解率的观念要改变,因为他们没有考虑到椎间盘内已降解的成分^[14]。纤维环中尚含有多功能蛋白聚糖,胎儿时期丰富,但它的功能尚不清楚。低分子蛋白聚糖的特征是含有一些葡萄糖胺聚糖侧支和富含亮氨酸的核心蛋白,它们能够连接胶原、生长因子及其他基质成分,在细胞外基质的调整和损伤后的修复中发挥重要的作用^[15]。核心蛋白聚糖和纤维调节素在纤维环中较多,而二聚糖在髓核中较多。

在椎间盘退变的早期(Thompson Grade 1-4),具有修复能力的纤维环细胞上调蛋白多糖和其他间质中的大分子,内部纤维环蛋白多糖含量的增加在一定程度上可弥补成人早期髓核蛋白多糖的下降^[16];但退变晚期(Grade 5),甚至 Grade 4,纤维环中的蛋白聚糖明显下降。纤维环细胞修复的最终失败可能与能够结合生长因子及影响胶原微纤维生成的低分子蛋白多糖的聚集有关^[17]。

1.2.3 椎间盘基质蛋白 纤维环含有基质蛋白种类的大部分,值得注意的有两种,纤维连接素和弹性纤维。纤维连接素与细胞-基质的相互作用有关,在椎间盘退变过程中持续增高,在退变较严重的椎间盘内,纤维连接素能够增加蛋白水解作用,促进纤维环内的分解代谢。因此它既是椎间盘的退变产物,又是椎间盘退变的驱动因素。弹性纤维具有高度的伸缩性能和极高的强度,它与胶原构成椎间盘的主要支架结构,共同维持和承受相应的应力,对椎间盘缓冲震荡系统的构成发挥重要作用。髓核的弹性纤维比纤维环外层明显减少,纤维环后外侧的弹性纤维密度明显高于前外侧,纤维环外层明显高于内层,可以推断弹性纤维的密度与纤维环该部的抗屈曲及扭转强度相关^[18]。

2 纤维环的退变机理

2.1 机械损伤

纤维环退变与机械损伤、营养障碍及生物退化等因素有关,其中机械损伤的恶性循环是纤维环退变的主要因素。纤维环的复合结构有力抵抗了纤维环的退变,在板层结构最终衰竭前,需要有大量的裂隙和微损害。在比较均一性的材料中,单一的裂缝可以贯穿整个材料。因此,纤维环的退变过程包括起始的损伤、损伤聚集和最终的退变。由于机械或酶的作用导致纤维环局部的纤维损伤,此处的

应力必须由相邻的纤维分担。然而纤维环内纤维的缓冲空间是很大的,所以应力聚集可以局限在一个很小的区域内(小于 5 μ m)。如果应力继续增长或者胶原损害不局限在小范围内,新裂隙将成为生物退化的新的潜在性区域,纤维损伤的恶性循环可能导致纤维层的退变、衰竭。无应力区域附近的纤维层间剪切应力变大,所以局灶性的破损使得纤维层更容易分层。随着年龄的增长,纤维层的数量下降、厚度增加,这些改变增加了纤维层间的剪切力,成为纤维层分离的又一个潜在因素。因此认为局灶性裂隙附近的层间分离与环状的裂隙有关,纤维破损的恶性循环被认为与过度负荷或胶原损害超过一定范围导致的放射状裂隙有关^[19]。

椎间盘细胞的代谢受到其机械环境的影响,尤其是压力负荷,它影响着椎间盘细胞的活性和基质修复。间歇性的压力负荷有利于椎间盘细胞的代谢,主要取决于其频率和强度。这是由于间歇性的压力通过液体流动增加了营养物质的供应和代谢产物的排出,也对细胞产生了直接有利的影响。生理范围内的静态压力会促进蛋白多糖的合成和抑制金属蛋白酶的合成,过高或过低的静态压力将影响蛋白多糖的合成和促进基质金属蛋白酶(MMP)的合成,因此持久的过低或过高静态负荷的个体更容易发生椎间盘退变^[20]。

2.2 蛋白酶的水解作用

基质金属蛋白酶被认为是椎间盘细胞外基质退变的主要因素,其合成和降解的失平衡导致了椎间盘的退变。在椎间盘内已发现有胶原酶(MMP1、8、13)、明胶酶(MMP2、9)和间充质溶解素(MMP3)等,它们参与了胶原、聚集蛋白聚糖、多功能蛋白聚糖和连接蛋白的降解。胶原三螺旋结构内部的胶原酶位点可以被 MMP-1、8、13 裂解,胶原酶位点的降解导致了三螺旋结构的解旋,使得胶原易于受到多种蛋白水解酶的攻击^[21]。聚集蛋白聚糖和多功能蛋白聚糖也受金属蛋白酶的 second 家族(ADAMs)成员的调控。这个家族中的 ADAMTS4、5 显示了相当强的蛋白聚糖的分解活性,已经被命名为聚集蛋白聚糖酶。目前仍然不清楚纤维调节素和二聚糖由哪一种蛋白水解酶降解,至少聚集蛋白聚糖酶不参与^[22]。

2.3 营养障碍

随着椎间盘的生长,它的血管数量逐渐下降,影响其营养供应。髓核、内层纤维环和部分外层纤维环的营养主要通过终板渗透而来,成人后终板的钙化影响了营养物质的供应,椎间盘体积增长,营养通路距离变大,导致了营养障碍;另外吸烟可以使得血管闭塞,导致血管密度下降,从而降低椎间盘的血供^[23]。营养障碍影响了椎间盘细胞的合成能力,也影响了细胞的增殖,导致细胞密度的下降。另外氧的供应不足导致椎间盘细胞经历无氧代谢,产生乳酸。成人椎间盘排除代谢产物的能力受限,乳酸聚集形成了椎间盘内的酸性环境。虽然椎间盘细胞已经适应了这种环境,但激活了蛋白酶,它在中性环境中是无活性的^[24]。

2.4 遗传学影响

由于基因的多态性,某些人椎间盘内的分解代谢活性较高,使得这些个体对机械负荷的耐受力较低,容易发生椎间盘退变。已有报道一小部分人群中 IX 型胶原基因、聚集蛋白聚糖基因和 MMP3 基因存在着多态性。IX 型胶原的多态性主要表现在 COL9A2 和 COL9A3 基因上,它们的突变导致了 IX 型胶原的组成部分 COL2 和 COL3 区域内的谷氨酸精氨酸被色氨酸替代。IX 型胶原被认为是组织内连接胶原和非胶原成分的桥梁,其 COL2 通过共价键与 II 型胶原相连。突变将影响其与 II 型胶原的连接,组织的完整性受损^[25]。聚集蛋白聚糖基因顺向重复序列(VNTR)较短的人容易发生严重的椎间盘退变,可能是由于较短的基因编码较短的核心蛋白,其上的葡萄糖胺聚糖将减少,椎间盘内的水分下降,从而导致椎间盘的退变^[26]。

上述因素之间并非相互独立,而是相互关联的。机械损伤能够促进椎间盘细胞分泌致炎因子,从而激活炎症反应,在应力损伤下纤维环细胞能够分泌三磷酸腺苷^[27],它能够激活丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)途径,前列腺素 A2 增加,释放花生四烯酸,促进前列腺素 E2 的生成。张力也可以促进纤维环细胞分泌 NO,它是椎间盘细胞内分解代谢的小的信号分子,能够诱导凋亡和炎症反应,抑制胶原和蛋白多糖的合成,提高基质金属蛋白酶的活性,IL-1 和 TGF- α 能够诱导其合成。炎症介质能够导致基质的降解,IL-1 和 TGF- α 的级联反应包括 MAPK、核因子 κ B (NF- κ B)、前列腺素信号传导通路等^[28]。MAPK 最终能够调节基质金属蛋白酶的活性,包括胶原酶和间质溶解素;激活后的 NF- κ B 转入细胞核内,充当转录因子的作用,调节胶原酶和 COX-2 基因的活性^[29]。而成人椎间盘排除代谢产物的能力受限,乳酸聚集形成了椎间盘内的酸性环境,激活了蛋白酶。

3 组织工程学方面的进展

退变的纤维环内,细胞数量减少及功能受损使得纤维环的自身修复能力下降,难以维持和修复自身退变的纤维环。另外纤维环内细胞密度低,细胞来源受限,使得通过简单的移植来修复纤维环存在着困难,必须采用组织工程学的方法修复退变的纤维环。

目前,主要根据纤维环退变的程度来决定修复策略,主要因素有椎间盘的结构、细胞外基质、椎间盘细胞的活力等。在退变早期,生长因子的单次或多次注射可以诱导椎间盘再生,代谢功能受损的细胞可能自行修复和修复椎间盘的结构。体内实验证实,在退变的鼠椎间盘内多次注射 TGF- β_1 (每周 1 次,共 4 次)可以促进纤维环内纤维软骨细胞的增生,并使得内部的纤维环细胞向髓核区域转移,II 型胶原和蛋白多糖的表达增加,有效地弥补了脊索细胞和髓核细胞功能的下降,抑制了椎间盘的退变^[30]。在退变中期,需要延长生长因子的作用时间,用载有生长因子基因的细胞或组织移植作为生长因子的来源^[31]。在退变晚期,

此期的椎间盘细胞代谢功能严重受损,已经不能够回应任何的生物学刺激,此时可以将健康的细胞或转基因细胞种植于生物支架上,再移植到退变的椎间盘,达到修复的目的^[32]。

纤维环组织工程学常用的种子细胞主要有纤维环细胞、髓核细胞,经基因工程修饰的纤维环、髓核细胞以及骨髓间充质干细胞等。Ganey 等^[33]将自源性的纤维环和髓核细胞植入退变的狗椎间盘内,植入体内的椎间盘细胞增殖明显且维持着原有的活性,蛋白多糖、胶原等增加明显,阻止了椎间盘高度的下降。Sakai 等^[34]证实体外单纯培养的骨髓间充质干细胞主要表达 I 型胶原,II 型胶原和蛋白多糖的表达量低,将经过标记的骨髓间充质干细胞植入退变的兔椎间盘内,可见骨髓间充质干细胞增殖明显,II 型胶原、蛋白多糖等表达增多,且表达一些椎间盘细胞高表达的物质,证明了骨髓间充质干细胞向椎间盘细胞的分化,有效抑制了椎间盘的退变。

用于培养纤维环细胞的生物材料支架包括藻(朊)酸盐、琼脂糖水凝胶、胶原凝胶、胶原/透明质酸支架、胶原海绵体、聚羟基乙酸和聚乳酸等^[35]。目前纤维环细胞已经能够在三维支架中存活生长,并能够产生大量的细胞外基质。Gruber 等^[36]比较了可吸收海绵状胶原、纤维素凝胶、胶原凝胶、藻酸盐和琼脂糖这 5 种材料培养人纤维环细胞的优缺点,结果发现琼脂糖和可吸收海绵状胶原中细胞增殖最旺盛,II 型胶原在可吸收海绵状胶原中分泌量最大,同时可吸收海绵状胶原中的 I、II 型胶原、蛋白多糖和 6-硫酸软骨素的基因稳定表达。最近 Visage 等^[37]使用猪的小肠粘膜下层作为生物支架,可见纤维环细胞贴壁生长良好,I、II 和 X 胶原、蛋白多糖和 Sox-9 表达增多。

生长因子在纤维环的形成、发育、分化及退变过程中发挥了重要的作用。促进椎间盘合成代谢的生长因子主要有 TGF- β 、IGF-1、EGF、FGF、PDGF、OP-1 及 BMP 家族等^[38],其中研究较多的是 TGF- β 。Gruber 等^[39]证实体外 TGF- β 能够促进三维培养中人纤维环细胞的生长和细胞外基质的分泌。Melrose 等^[40]发现在牛的纤维环损伤模型中,纤维环外层 1/3 TGF- β 增多,损伤后 12 周达到高峰,此时可见细胞增殖旺盛,由此可以推测 TGF- β 在纤维环损伤后的修复过程中发挥了重要的作用。综上所述,TGF- β 在椎间盘修复过程中发挥了重要的作用,另外它可以诱导新生血管的长入和水解吸收突出的组织。

4 展望

纤维环在椎间盘退变中的生物学作用越来越受到人们的重视,其退变的确切机理尚待进一步研究。组织工程技术为退变椎间盘再生提供了可能性,但纤维环的组织工程学研究尚处于起步阶段,将其应用于临床还存在一些问题:①理想的种子细胞,纤维环、髓核细胞生长过慢,且细胞密度低,数量有限,而骨髓间充质细胞的定向分化培养尚未完全成熟。②合适的生物材料支架,目前的基质材料

仍无法模拟出体内的生物力学环境。③目前组织工程学仅能够产生纤维样组织,很少考虑到它的功能特性,至今还没有一种合成的组织能够达到天然组织的结构和功能特性。④椎间盘退变的生物学治疗仍处于动物实验研究阶段,尚无人体试验的报道,这项技术的临床效果尚不得而知。但我们相信,随着纤维环组织工程学及相关研究的不断深入,将加深我们对椎间盘退变的认识,可能对传统椎间盘退变疾病的治疗产生革命性的影响。

5 参考文献

- Johnson WEB, Roberts S. Human intervertebral disc cell morphology and cytoskeletal composition: a preliminary study of regional variations in health and disease [J]. *J Anat*, 2003, 203 (6): 605-612.
- Horner HA, Urban JP. 2001 Volvo award winner in basic science studies: effect of nutrient supply on the viability of cells from the nucleus pulposus of the intervertebral disc [J]. *Spine*, 2001, 26 (23): 2543-2549.
- Zhao CQ, Jiang LS, Dai LY. Programmed cell death in intervertebral disc degeneration [J]. *Apoptosis*, 2006, 11 (12): 2079-2088.
- Park JB, Park IC, Park SJ, et al. Antiapoptotic effects of caspase inhibitors on rat intervertebral disc cells [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88 (4): 771-779.
- Risbud MV, Fertala J, Vresilovic EJ, et al. Nucleus pulposus cells upregulate PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways under hypoxic conditions and resist apoptosis induced by serum withdrawal [J]. *Spine*, 2005, 30 (8): 882-889.
- Heyde CE, Tschoeke SK, Hellmuth M, et al. Trauma induces apoptosis in human thoracolumbar intervertebral discs [J]. *BMC Clin Pathol*, 2006, 6: 5.
- Hellio Le Graverand MP, Ou Y, Schiold-Yee T, et al. The cells of the rabbit meniscus: their arrangement, interrelationship, morphological variations and cytoarchitecture [J]. *J Anat*, 2001, 198 (Pt 5): 525-535.
- Hunter CJ, Matyas JR, Duncan NA. The functional significance of cell clusters in the notochordal nucleus pulposus survival and signaling in the canine intervertebral disc [J]. *Spine*, 2004, 29 (10): 1099-1104.
- Gruber HE, Norton HJ, Ingram JA, et al. The SOX9 transcription factor in the human disc: decreased immunolocalization with age and disc degeneration [J]. *Spine*, 2005, 30 (6): 625-630.
- Walker MH, Anderson DG. Molecular basis of intervertebral discs degeneration [J]. *Spine J*, 2004, 4 (Suppl 6): 158-166.
- Iozzo RV. The family of the small leucine-rich proteoglycans: key regulators of matrix assembly and cellular growth [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 1997, 32 (2): 141-174.
- Guerina HAL, Elliott DM. Degeneration affects the fiber re-orientation of human annulus fibrosus under tensile load [J]. *Biomechanics*, 2006, 39 (8): 1410-1418.
- Iatridis JC, Gwynn IA. Mechanisms for mechanical damage in the intervertebral disc annulus fibrosus [J]. *Biomechanics*, 2004, 37 (8): 1165-1175.
- Peter JR. Biology of intervertebral disc aging and degeneration involvement of the extracellular matrix [J]. *Spine*, 2004, 29 (23): 2691-2699.
- Guerin HL, Elliott DM. Quantifying the contributions of structure to annulus fibrosus mechanical function using a nonlinear, anisotropic, hyperelastic model [J]. *J Orthop Res*, 2007, 25 (4): 508-516.
- Peter J, Roughley LI, Melching TF, et al. The structure and degradation of aggrecan in human intervertebral disc [J]. *Eur Spine J*, 2006, 15 (Suppl 3): 326-332.
- Omlor GW, Lorenz H, Engelleiter K, et al. Changes in gene expression and protein distribution at different stages of mechanically induced disc degeneration: an in vivo study on the New Zealand white rabbit [J]. *J Orthop Res*, 2006, 24 (3): 385-392.
- Smith LJ, Fazzalari NL. Regional variations in the density and arrangement of elastic fibres in the annulus fibrosus of the human lumbar disc [J]. *J Anat*, 2006, 209 (3): 359-367.
- Iatridis JC, Gwynn IA. Mechanisms for mechanical damage in the intervertebral disc annulus fibrosus [J]. *Journal of Biomechanics*, 2004, 37 (8): 1165-1175.
- Setton LA, Chen J. Mechanobiology of the intervertebral disc and relevance to disc degeneration [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88 (Suppl 2): 52-57.
- Goupille P, Jayson MIV, Valat JP, et al. Matrix metalloproteinases: the clue to intervertebral disc degeneration [J]. *Spine*, 1998, 23 (14): 1612-1626.
- Tsuji T, Chiba K, Imabayashi H, et al. Age-related changes in expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 associated with transition from the notochordal nucleus pulposus to the fibrocartilaginous nucleus pulposus in rabbit intervertebral disc [J]. *Spine*, 2007, 32 (8): 849-856.
- Ishihara H, Warensjo K, Roberts S, et al. Proteoglycan synthesis in the intervertebral disc nucleus: the role of extracellular osmolality [J]. *Am J Physiol*, 1997, 272 (5 Pt 1): C1499-1506.
- Grunhagen T, Wilde G, Soukane DM, et al. Nutrient supply and intervertebral disc metabolism [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88 (Suppl 2): 30-35.
- Ala-Kokko L. Genetic risk factors for lumbar disc disease [J]. *Ann Med*, 2002, 34 (1): 42-47.
- Solovieva S, Noponen N, Mannikko M, et al. Association between the aggrecan gene variable number of tandem repeats polymorphism and intervertebral disc degeneration [J]. *Spine*, 2007, 32 (16): 1700-1705.
- Yamazaki S, Weinhold PS, Graff RD, et al. Annulus cells release ATP in response to vibratory loading in vitro [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 90 (4): 812-818.
- Goldring SR, Goldring MB. The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2004, 427 (Suppl): S27-36.
- Lotz JC, Ulrich JA. Innervation, inflammation, and hypermobility

颈腰综合征患者腰椎术后无骨折脱位颈脊髓损伤 1 例报告

熊建, 薛峰, 党育, 李堃源, 付中国, 张殿英, 姜保国

(北京大学人民医院创伤骨科 100044 北京市)

中图分类号: R681.5 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2008)-09-0719-02

颈腰综合征是指脊椎退行性变所致的颈椎病与腰椎病合并存在的疾病^[1]。临床表现中病变较节段症状可以掩盖较轻节段症状^[2], 故有时难以鉴别。大多数学者采取视症状轻重先解决一处问题, 待病情稳定或另一处症状明显后再二期手术治疗^[3,4]。我们收治 1 例以腰椎管狭窄症状为主要表现的患者, 在行腰椎管减压内固定术后出现无骨折脱位颈脊髓损伤而再次行颈椎手术治疗, 报告如下。

患者男, 58 岁, 无明显诱因出现双下肢疼痛、麻木伴无力 6 年, 加重 7 周就诊。患者站立、行走时下肢疼痛、麻木、无力明显, 休息时可稍缓解, 近 7 周症状逐渐加重, 同时出现双手轻度乏力。予卧床等对症治疗, 症状缓解不明显。以“腰椎管狭窄症”于 2006 年 10 月 8 日收入院。专科

第一作者简介: 男(1978-), 主治医师, 博士研究生, 研究方向: 脊柱脊髓损伤

电话: (010)88326550 E-mail: jiangbaoguo@vip.sina.com

通讯作者: 姜保国

检查: 右足背外侧、足跟外侧感觉较对侧减退, 双侧伸膝、踝背伸、跖屈肌肌力 4 级, 右拇长伸肌肌力 3 级, 双上肢无明显感觉减退, 左侧伸肘、右侧伸腕肌肌力及双手屈指肌肌力均为 4 级, 余四肢肌力 5 级, 双上肢腱反射对称引出, 稍活跃, 双膝腱、跟腱反射未引出, 四肢肌张力正常, 病理反射未引出。颈椎 MRI 示 C4/5~C6/7 椎间盘突出, 椎管狭窄(图 1); 腰椎 MRI 示 L2/3~L5/S1 椎间盘突出, 椎管严重狭窄(图 2)。术前诊断: ①腰椎管狭窄症; ②颈椎病混合型(脊髓+神经根型)。

于 2006 年 10 月 25 日在气管插管全身麻醉下行“腰椎后路 L3~S1 椎管减压, L4/5 髓核摘除, L3~S1 椎弓根螺钉内固定术”。患者取俯卧位, 摆放体位时人为牵引头部保护颈椎, 术中见腰椎黄韧带肥厚, 神经根管狭窄, 椎间盘突出及神经根受压明显, 充分减压后固定。术后患者清醒后, 出现 C5~T7 支配区感觉减退, T7 支配区以下感觉消失, C6 支配肌肌力 3 级, C7 支配肌肌力 4 级, C8~T1、L2~S1 支配

- may characterize pathologic disc degeneration; review of animal model[J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88 (Suppl 2): 76-82.
30. Walsh AJ, Bradford DS, Lotz JC. In vivo growth factor treatment of degenerated intervertebral discs [J]. Spine, 2004, 29 (2): 156-163.
31. Shimer AL, Chadderdon RC, Gilbertson LG, et al. Gene therapy approaches for intervertebral disc degeneration [J]. Spine, 2004, 29 (23): 2770-2778.
32. Sato M, Asazuma T, Ishihara M, et al. An experimental study of the regeneration of the intervertebral disc with an allograft of cultured annulus fibrosus cells using a tissue engineering method [J]. Spine, 2003, 28 (6): 548-553.
33. Ganey T, Libera J, Moos V, et al. Disc Chondrocyte Transplantation in a Canine Model; A Treatment for Degenerated or Damaged Intervertebral Disc [J]. Spine, 2003, 28 (23): 2609-2620.
34. Sakai D, Mochida J, Iwashina T, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells transplanted to a rabbit degenerative disc [J]. Spine, 2005, 30 (21): 2379-2387.
35. Saad L, Spector M. Effects of collagen type on the behavior of adult canine annulus fibrosus cells in collagen glycosaminoglycan scaffolds [J]. J Biomed Mater Res, 2004, 71 (2): 233-241.
36. Gruber HE, Leslie K, Ingram J, et al. Cell-based tissue engineering for the intervertebral disc: in vitro studies of human disc cell gene expression and matrix production within selected cell carriers [J]. Spine J, 2004, 4 (1): 44-55.
37. Visage CL, Yang SH, Kadakia L, et al. Small intestinal submucosa as a potential bioscaffold for intervertebral disc regeneration [J]. Spine, 2006, 31 (21): 2423-2430.
38. Masuda K, Oegema TR, Howard SA. Growth factors and treatment of intervertebral disc degeneration [J]. Spine, 2004, 29 (23): 2757-2769.
39. Gruber HE, Fisher EC Jr, Desai B, et al. Human intervertebral disc cells from the annulus: three-dimensional culture in agarose or alginate and responsiveness to TGF-beta [J]. Exp Cell Res, 1997, 235 (1): 13-21.
40. Melrose J, Smith S, Little CB, et al. Spatial and temporal localization of transforming growth factor-beta, fibroblast growth factor-2, and osteonectin, and identification of cells expressing alpha-smooth muscle actin in the injured annulus fibrosus: implications for extracellular matrix repair [J]. Spine, 2002, 27 (16): 1756-1764.
- (收稿日期: 2007-10-16 修回日期: 2008-06-16)
(本文编辑 彭向峰)