

生物力学因素对椎间盘退变的影响及机理

顾 韬, 阮狄克

(海军总医院骨科 100048 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.06.21

中图分类号: R681.5, R318.01 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2011)-06-0523-04

椎间盘退变由多因素引起, 现有的研究结果提示其与生物力学、创伤、职业、肥胖、遗传等有关, 但确切的发生机制仍不明确。生物力学因素是目前被广大学者所认可的引起椎间盘退变的重要因素。流行病学调查显示^[1], 重体力劳动、提重物、长时间驾驶及肥胖等因素是与椎间盘退变相关的主要危险因素; 从事机床、卡车司机及搬运重物的职业是腰痛及椎间盘突出危险因素, 且患椎间盘突出症的几率是一般成人的 3 倍^[2-3]。作者从基础及临床角度对生物力学因素在椎间盘退变中所起的作用作一综述。

1 椎间盘的生物力学特性

脊柱的功能单位(FSU)是提供脊柱稳定性、活动性及应力传导的关键因素, 而椎间盘的特殊结构使其在承担和传递载荷时具有特殊的特点。髓核组织中所富含蛋白多糖的亲水特性维持着椎间盘的膨胀且使髓核能较好地承载及分散压应力。受压的髓核能通过形变将压应力通过纤维环呈放射状均匀传导至外围纤维环, 而纤维环的胶原纤维则可较好地对抗这种由压应力转变来的牵张应力。生物力学上, 健康的髓核具有各向同性的性质, 以致应力最终均匀分散传导至椎体上下终板^[4-5]。这种生物力学的独特性质及组合结构使椎间盘表现出特有的粘弹性及蠕变现象, 可吸收和分散脊柱所承担的正常负荷, 并满足脊柱的柔韧性和运动性。如果椎间盘出现结构破坏, 则会引起脊柱功能单元应力传导的改变或紊乱, 必然导致退变的发生。

2 生物力学因素对椎间盘营养供给的影响

椎间盘是由纤维环和软骨终板“封闭”形成的无血管组织, 其营养供给和代谢产物的排泄依靠纤维环途径和终板途径, 而后者是其主要途径^[6]。有不少研究证实, 各种破坏终板途径的因素, 如终板钙化、终板血管的硬化阻塞或终板的损伤都可导致椎间盘的营养供给受阻, 致使细胞代谢紊乱、基质合成能力下降、酸性代谢产物堆积、细胞外渗透压改变、髓核含水量下降而引起新陈代谢上的恶性循

环, 最终导致椎间盘退变和生物力学功能的丧失。

Benneker 等^[7]研究发现椎间盘骨性终板内通道的大小、密度同退变密切相关, 通道的阻塞可能是细胞营养不足、基质合成下降而导致髓核退变的原因。Robert 等^[8]认为营养物质与代谢产物影响终板转运的最重要因素是钙化软骨的厚度、完整性及软骨下血管的数量、大小和与终板直接毗邻的骨髓腔多少。终板在脊柱的生物力学功能方面具有分散应力负荷的重要作用, 同时也是脊柱运动单元中最易受到损伤的部位。尤其在巨大的轴向负荷下可以引起软骨终板和骨性终板以及终板下骨小梁的弯曲变形或者骨折^[9]。Natarajan 等^[10]的有限元模型研究发现, 椎体运动节段的力学损伤总是最先从软骨终板和骨性终板的分离开始, 而这可能也是椎间盘退变的开始。应航等^[11]的动物实验发现, 家兔颈椎在长时间处于屈曲 45°位的异常应力环境下, 颈椎间盘会出现组织形态学上的退行性改变及生物力学性能下降, 而最早出现病理学改变的是终板关节软骨的不断钙化、软骨下骨髓腔血管数目明显减少及管腔变细。张嘉等^[12]对犬椎体施加不对称应力构建侧凸畸形来研究不对称应力对脊柱两侧终板软骨生长的影响, 结果证实凹侧增大的压应力可增加 X 型胶原的表达, 通过增加软骨内骨化及软骨退变而抑制凹侧软骨终板的生长, 形成脊柱两侧的不对称生长。因此, 软骨终板的结构和成分的完整是保证椎间盘营养代谢和执行生物学功能的重要基础, 生物力学对其破坏将引发恶性循环的椎间盘退变。

3 生物力学因素对椎间盘基质代谢的影响

椎间盘的细胞外基质主要为胶原(I、II型)和聚合蛋白聚糖(protoglycan, PG), 其中, I 型胶原主要由分布于纤维环外层的成纤维样细胞表达; 而 II 型胶原和蛋白多糖主要由髓核细胞表达, 蛋白多糖通过与水的结合使其具有粘弹性, 使髓核组织通过形变来分散和吸收负荷。椎间盘细胞的功能正常, 使细胞外基质的合成和降解速率保持平衡是椎间盘维持正常生物学功能的必要条件。若细胞合成、贮存、修复基质的功能因某种原因发生紊乱或丧失, 将直接导致椎间盘退变的发生。现有不少基础实验证实, 椎间盘基质的代谢变化和作用其上的生物力学的大小、时间以及频率呈正相关。

基金项目: 中国博士后科学基金, 基金编号: 20100481490

第一作者简介: 男(1978-), 医学博士, 研究方向: 脊柱外科

电话: (010)66958224 E-mail: gutao0618@163.com

通讯作者: 阮狄克 E-mail: ruandike@yahoo.com.cn

Handa 等^[13]早期用静态水压模拟生物力学环境对人椎间盘细胞外基质合成和 MMP (金属蛋白酶) 产生的影响,发现较低压力(0.3MPa)使髓核细胞和内层纤维环蛋白多糖合成增加,内层纤维环 TIMP-1 (金属蛋白酶抑制剂-1) 的合成也明显增多,而较高压力(3MPa)则明显抑制内层纤维环蛋白多糖合成,且刺激髓核 MMP-3 的产生。之后, Lotz 等^[14]利用鼠尾加压模型对轴性压力与椎间盘退变的关系进行了在体研究,结果显示随着压力的增大,内层和中层纤维环排列紊乱程度增加,最高压力水平下,聚集蛋白聚糖表达降低,髓核细胞数量也显著减少。而 Ching 等^[15,16]通过新的加压装置将鼠尾的轴性加压变成了一定频率的动态加压,结果发现作为对照的静态加载组椎间盘高度降低明显大于其他组,而 1.5Hz 频率加载组的高度降低最小;静态加压导致总蛋白多糖成分明显减少,但在动态加载组无此现象。Maclean 等^[17]进一步在鼠尾加压方式上复合了不同的动态压力和频率,他发现在高强度(1MPa)压力下,无论是高频还是低频加载时纤维环组织分解基因都明显上调,而髓核组织在低频(0.01Hz)刺激时合成基因表达增高,高频(1Hz)刺激时分解基因表达增高。在鼠尾模型的客观性受到争议后, Sobajima 等^[18]对用机械损伤法制造的家兔椎间盘退变模型进行了研究,在造模后第 3、6、12、24 周时用 MRI 评价椎间盘信号变化,用 RT-PCR 检测髓核中细胞外基质(ECM)成分如 I、II 型胶原、PG、MMP-3、IL-1 β 、IGF-I、BMP-2 以及 TIMP-1 的变化;结果发现:从第 3 周开始 II 型胶原、PG 表达水平下降, I 型胶原表达水平增高, BMP-2、IGF-I 表达先降后升并最终恢复到造模前的水平, TIMP-1 表达明显减低并始终维持在较低水平。近年, Kroeber 等^[19]还开拓性地研究了动态牵拉对退变椎间盘基质代谢的影响,他们先通过加压装置对新西兰家兔腰椎间盘施加轴性压力造成其退变,然后再用 120N 的力进行动态牵拉, 28d 后发现椎间盘的退变程度出现了逆转, MRI 信号有较明显恢复,且基质中 I、II 型胶原基因表达上调,核心蛋白多糖(decorin)、二聚糖(biglycan)表达增加,故认为轴向动态牵拉可以促进退变不太严重的椎间盘再生修复。

上述研究表明,不同的生物力学状态可使椎间盘细胞外基质产生不同的生物学反应:较低的压力水平及频率能促进合成代谢,而较高的压力和频率则促进分解代谢,增加细胞凋亡,加速椎间盘退变^[20]。但这些“力学效应”到底是因为破坏终板的营养途径造成,或是椎间盘细胞经过一系列信号转导后的生物学反应,还是 MMPs 和 TIMP 失衡而导致的基质破坏?目前尚无确切答案,需要进一步研究。

4 生物力学因素对基质金属蛋白酶合成的影响

基质金属蛋白酶造成椎间盘细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分解是目前用来解释椎间盘退变机制的另一个假说。现有大量研究证实,椎间盘退变与 MMPs 以

及其抑制剂 TIMPs 的含量和活性密切相关。MMPs 是参与降解各种组织细胞外基质的蛋白酶家族。目前在所发现的 24 种 MMPs 中,与椎间盘退变相关的包括 MMP-1、2、3、7、9、13。TIMPs 是一个多基因家族的编码蛋白,由分泌金属蛋白酶的同一细胞所合成,通过阻碍 MMPs 酶原活化及与其特异性结合而抑制 MMPs 的生成及活性^[21,22]。生理状态下,椎间盘细胞外基质处于合成和分解的动态平衡之中,而 MMPs 及 TIMPs 的含量和活性的平衡是决定 ECM 分解代谢的重要因素,若这一平衡的破坏导致合成跟不上分解的速度,则会产生椎间盘 ECM 过多分解的退变表现。不少体内和体外实验研究提示生物力学的变化往往会引起 MMPs 及 TIMPs 的含量和活性的变化。Handa 等^[13]研究发现,生理状态下的静水压(0.3MPa)可刺激 PG 及 TIMP 合成,维持基质正常代谢;而过大(≥ 3 MPa)或过小(≤ 101 kPa)的静水压则抑制 PG 合成、增加 MMPs 合成,引起椎间盘基质成分降解。Neidlinger-Wilke 等^[23]对人类椎间盘组织的类似研究结果显示,压力为较低的 0.25MPa 时,髓核细胞 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-13 表达无明显变化,而当压力达到较高的 2.5MPa 时, MMP-1、MMP-3、MMP-13 表达明显增加。MacLean 等^[24]近年继续利用鼠尾模型来研究相同载荷下不同作用时间对椎间盘细胞外基质 mRNA 表达的影响,结果显示在纤维环中, I、II 型胶原、MMP-3、MMP-13 的 mRNA 水平随着承载时间增加而升高;在髓核中,聚合蛋白多糖、MMP-3 和 MMP-13 在加载 2 小时后增加最多,其中聚合蛋白多糖和 MMP-13 在加载 4 小时后 mRNA 减低到对照水平。因此,从以上实验结果不难看出,一定范围内的力学加载和干预时间,会引起 TIMPs 含量的增加而维持细胞外基质的合成代谢,若突破了这个强度条件,则会引起 MMPs 的含量增加而导致椎间盘细胞外基质的破坏分解。

5 脊柱融合、非融合后生物力学改变与椎间盘退变

脊柱融合术逐渐推广发展近一百年来,已成为脊柱退行性疾病、脊柱畸形、创伤及肿瘤临床治疗的“金标准”。但融合之后引起的相邻节段椎间盘及关节突的生物力学改变,致使术后中远期容易出现相邻节段退变^[25](或称相邻节段疾病: adjacent segment disease, ASD)。相关基础和临床研究证明,脊柱节段融合后相邻节段会产生应力集中,从而增加脊柱关节的分离倾向和不稳定趋势,使本来发生在固定节段椎间关节的形变量发生在上下节段,导致这些节段的形变增加,最终导致或加速椎间盘退变^[26,27]。Weinhoffer 等^[28]在尸体上模拟融合内固定 L5/S1 节段后,通过压力传感器测量发现,上下相邻节段椎间盘内压力明显增加,且随着融合节段增加,邻近节段的椎间盘内压力相应增加。Eck 等^[29]进行的类似研究显示,融合固定 C5/6 节段后,在过屈位时,上位节段椎间盘内压力增加了 73.2%,下位节段增加了 45.3%,而过伸时,和对照组无明显差异。临床中远期报告也日益增多。Chou 等^[30]对 32 例行

腰椎后外侧融合坚强内固定的病例进行了平均 56 个月的随访,发现有 62.5% 的患者出现邻近节段椎间盘的异常表现。Ghiselli 等^[31]通过平均 6.7 年的随访,对 215 例后路腰椎坚强内固定患者进行了回顾性研究,并采用生存分析方法预测,术后 5 年已有 16.5% 的患者出现了需要手术干预的邻近节段退变,而术后 10 年这一数字将达到 36.1%。

随着致力于改善相邻节段退变的非融合技术在脊柱外科领域逐渐得到推广运用以来,不少基础及临床研究已取得了可喜的结果,从生物力学、有限元分析、尸体模拟研究以及临床前瞻或回顾性研究都显示出,在采用脊柱非融合技术后,相邻节段的活动范围和正常节段相似^[32];可有效防止邻近节段退变^[33,34]以及退变后再手术率可从 2.7% 降至 0.9%^[35]。虽然脊柱融合后会导致或加速相邻节段退变,但这到底是应力再分布后的生物力学改变还是椎间盘的自然退变现象,尚需进一步研究。

诚然,生物力学因素并不是引起椎间盘退变的唯一原因,但现有的诸多研究从有限元分析到生物力学测试、从动物实验到尸体模拟、从分子生物到临床前瞻,都已有有力地证实生物力学直接或间接引起椎间盘生物结构紊乱导致其退变。近十年来的非融合技术的广泛开展应用也是对椎间盘生物力学因素的强调和重视,相信随着椎间盘相关研究的继续扩展和深入,生物力学因素在间盘退变中作用机制将会逐渐明朗,而生物力学和生物学干预的研究将会为临床提供越来越多的数据。

6 参考文献

1. Pope MH, Goh KL, Magnusson ML. Spine ergonomics[J]. Annu Rev Biomed Eng, 2002, 4: 49.
2. Frymoyer JW, Pope MH, Clements JH, et al. Risk factors in low-back pain: an epidemiological survey [J]. J Bone Joint Surg (Am), 1983, 65(2): 213-218.
3. Kelsey JL, Githens PB, White AA, et al. An epidemiologic study of lifting and twisting on the job and risk for acute prolapsed lumbar intervertebral disc[J]. J Orthop Res, 1984, 2(1): 61-66.
4. Hukins DW. A simple model for the function of proteoglycans and collagen in the response to compression of the intervertebral disc[J]. Proc Biol Sci, 1992, 249(1326): 281-285.
5. 刘洋, 袁文. 脊柱非融合技术生物力学机制[J]. 脊柱外科杂志, 2007, 5(4): 248-251.
6. Rajasekaran S, Babu JN, Arun R. ISSLS prize winner: a study of diffusion in human lumbar discs: a serial magnetic resonance imaging study documenting the influence of the endplate on diffusion in normal and degenerate discs[J]. Spine, 2004, 29(23): 2654-2667.
7. Benneker LM, Heini PF, Alini M, et al. 2004 Young Investigator Award Winner: vertebral endplate marrow contact channel occlusions and intervertebral disc degeneration[J]. Spine, 2005, 30(2): 167-173.
8. Robert S, Urban JPG, Evans H. Transport properties of the human cartilage endplate in relation to its composition and calcification[J]. Spine, 1996, 21(4): 415-420.
9. Zhao F, Pollintine P, Hole BD, et al. Discogenic origins of spinal instability[J]. Spine, 2005, 30(23): 2621-2630.
10. Natarajan RN, Ke JH, Andersson GB. A model to study the disc degeneration process[J]. Spine, 1994, 19(3): 259-265.
11. 应航, 陈立, 詹红生, 等. 颈椎间盘退变的形态学观察和生物力学研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2005, 22(2): 460-486.
12. 张嘉, 叶启彬, 邱贵兴, 等. 不对称应力对脊柱终板生长的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2005, 13(11): 843-845.
13. Handa T, Ishihara H, Ohshima H. Effects of hydrostatic pressure on matrix synthesis and matrix metalloproteinase production in the human lumbar intervertebral disc [J]. Spine, 1997, 22(10): 1085-1091.
14. Lotz JC, Colliou OK, Chin JR, et al. Compression-induced degeneration of the intervertebral disc: an in vivo mouse model and finite-element study[J]. Spine, 1998, 23(23): 2493-2506.
15. Ching CT, Chow DH, Yao FY, et al. The effect of cyclic compression on the mechanical properties of the intervertebral disc: an in vivo study in a rat tail model [J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2003, 18(3): 182-189.
16. Ching CT, Chow DH, Yao FY, et al. Changes in nuclear composition following cyclic compression of the intervertebral disc in an in vivo rat-tail model [J]. Med Eng Phys, 2004, 26(7): 587-594.
17. Maclean JJ, Lee CR, Alini M, et al. Anabolic and catabolic mRNA levels of the intervertebral disc vary with the magnitude and frequency of in vivo dynamic compression [J]. J Orthop Res, 2004, 22(6): 1193-1200.
18. Sobajima S, Shimer AL, Chadderdon RC, et al. Quantitative analysis of gene expression in a rabbit model of intervertebral disc degeneration by real-time polymerase chain reaction[J]. Spine J, 2005, 15(1): 14-23.
19. Kroeber MW, Unglaub F, Guehring T, et al. Effects of controlled dynamic disc distraction on degenerated intervertebral discs[J]. Spine, 2005, 30(2): 181-187.
20. Wang DL, Jiang SD, Dai LY. Biologic response of the intervertebral disc to static and dynamic compression in vitro [J]. Spine, 2007, 32(23): 2521-2528.
21. Gardner J, Ghorpade A. Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1: the TIMP balance of matrix metalloproteinases in the central nervous system[J]. J Neurosci Res, 2003, 74(6): 801-806.
22. Singh RJ, Mason JC, Lidington EA, et al. Cytokine stimulated vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) ectodomain release is regulated by TIMP-3 [J]. J Cardiovasc Res, 2005, 67(1): 39-49.
23. Neidlinger-Wilke C, Wurtz K, Urban JP, et al. Regulation of gene expression in intervertebral disc cells by low and high hydrostatic pressure [J]. Eur Spine, 2006, 15 (Suppl 3): S372-378.

个案报道

腰椎管狭窄症术后反复下肢分离转换障碍 1 例报道

谢 恩, 郝定均, 吴起宁

(西安市红十字会医院脊柱外科 710054 西安市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.06.22

中图分类号: R681.5, R749 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2011)-06-0526-03

我院收治腰椎管狭窄症术后反复分离转换障碍患者 1 例, 报道如下。

患者女性, 62 岁。因腰痛、左腿疼痛、麻木 2 年, 加重 1 个月于 2010 年 5 月入院。2 年前, 患者无明显外伤原因出现腰部疼痛, 腰痛间断发作, 多于长时间劳动后发作, 卧床休息后可缓解, 无明显放射性疼痛, 当时行走 1000m 感腰部和下肢不适, 需休息后才能再次行走。就诊于当地医院行 MRI 检查后诊断为: 腰椎管狭窄症, 予以口服镇痛药物治疗(尼美苏力分散片 5mg/次, 2 次/日), 症状可缓解。1 个月前腰痛加重, 伴有下肢麻木酸痛, 平地行走距离约 50m 左右。入院后 MRI 提示腰椎管狭窄(图 1、2)。既往史

包括慢性冠状动脉粥样硬化性心脏病 2 年, 未进行正规治疗; 骨质疏松症 10 年余。既往未诊断有行为障碍。左侧小腿前内侧、小腿外侧, 足背内侧, 小腿后侧, 足跟感觉减退。足跗背伸肌肌力左/右=3/4 级, 足趾背伸肌肌力左/右=3/4 级, 诊断腰椎管狭窄症伴代偿性侧弯。腰椎 MRI 显示: 腰椎生理曲度变直, L2、3、4、椎体见许莫氏结节, L3/4、L4/5 椎间盘突出, L3~S1 椎管狭窄。

手术方法 患者全麻后俯卧位, 以 L3~S1 棘突水平为中心后正中入路原切口切开皮肤长约 8cm, 逐层切开皮肤、皮下、腰背筋膜, 骨膜下剥离骶棘肌显露出 L3~S1 椎体双侧关节突关节、椎板及横突。行椎板切除, L3/4、L4/5、L5/S1 椎间盘切除术并行椎间植骨。探查 L3/4、L4/5、L5~S1 侧隐窝及神经根管并减压。庆大霉素生理盐水冲洗术野, 同种异体骨植骨, 钛板内固定。C 型臂 X 线透视内固定位置良好, 植骨块可靠, 术区放置引流管, 分层缝合。手术

第一作者简介: 男(1972-), 副教授, 博士, 研究方向: 脊柱外科
电话: (029)87800002 E-mail: xieen2003@163.com

24. MacLean JJ, Roughley PJ, Monsey RD, et al. In vivo intervertebral disc remodeling: kinetics of mRNA expression in response to a single loading event [J]. J Orthop Res, 2008, 26(5): 579-588.
25. Rao RD, David KS, Wang M. Biomechanical changes at adjacent segments following anterior lumbar fusion interbody fusion using tapered cages [J]. Spine, 2005, 30(24): 2772-2776.
26. Bastian L, Lange U, Knop C, et al. Evaluation of the mobility of adjacent segments after posterior thoracolumbar fixation: a biomechanical study [J]. Eur Spine J, 2001, 10(4): 295-300.
27. 冯伟, 靳安民, 方国芳, 等. 腰椎弹性内固定对邻近椎间盘应力影响的比较分析 [J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(5): 373-376.
28. Weinshoffer SL, Guyer RD, Herbert M, et al. Intradiscal pressure measurements above an instrumented fusion. A cadaveric study [J]. Spine, 1995, 20(5): 526-528.
29. Eck JC, Humphreys SC, Lim TH, et al. Biomechanical study on the effect of cervical spine fusion on adjacent-level intradiscal pressure and segmental motion [J]. Spine, 2002, 27(22): 2431-2434.
30. Chou WY, Hsu CJ, Chang WN, et al. Adjacent segment degeneration after lumbar spinal posterolateral fusion with instrumentation in elderly patients [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2002, 122(1): 39-43.
31. Ghiselli G, Wang JC, Bhatia NN, et al. Adjacent segment degeneration in the lumbar spine [J]. J Bone Joint Surg (Am), 2004, 86(7): 1497-1503.
32. Cunningham BW, Gordon JD, Dmitriev AE, et al. Biomechanical evaluation of total disc replacement arthroplasty: an in vitro human cadaveric model [J]. Spine, 2003, 28(20): s110-117.
33. 张忠民, 金大地, 陈建庭. 动态内固定与坚强内固定治疗退变性腰椎疾患的对比研究 [J]. 中华外科杂志, 2008, 46(5): 346-349.
34. Schnake KJ, Schaeren S, Jeanneret B. Dynamic stabilization in addition to decompression for lumbar spinal stenosis with degenerative spondylolisthesis [J]. Spine, 2006, 31(4): 442-449.
35. Sasso R, Anderson PA, Riew DK. Reoperation rates following anterior cervical fusion and disc arthroplasty [R]. Read at the 20th Annual Meeting of the North American Spine Society, Philadelphia, September 30, 2005.

(收稿日期: 2011-01-27 修回日期: 2011-03-15)

(本文编辑 彭向峰)