

干细胞治疗椎间盘退变性疾病的研究进展

Advancement of stem cell-based therapy for intervertebral disc degeneration

陶 晖, 阮狄克

(海军总医院 100037 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.06.16

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2013)-06-0565-05

椎间盘退变性疾病(disc degeneration disease, DDD)是引起腰腿疼痛的主要病因之一。目前其治疗主要分非手术治疗和手术治疗两大类, 这些治疗虽取得了一定疗效, 但并不能从根本上延缓甚至逆转椎间盘的退变。随着对椎间盘退变研究的不断深入, 发现椎间盘退变与髓核内代谢失衡、髓核细胞凋亡增加、细胞外基质(如蛋白多糖和Ⅱ型胶原)分泌减少有关。因此, 如何增加椎间盘内的髓核细胞, 促进细胞外基质的分泌, 增加液体含量, 改善髓核内微环境是治疗 DDD 的关键所在。近年来, 研究人员利用干细胞治疗 DDD 发现干细胞有望从根本上延缓甚至逆转椎间盘的退变, 目前已成为治疗 DDD 的研究热点之一。现就干细胞治疗 DDD 的相关研究进展综述如下。

1 体外研究

自 Risbud 等^[1]首次证实体外骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived stem cells, BMSC)在低氧和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1 作用下可向类髓核细胞分化后, 大量研究表明不同动物和人的多种组织来源(如骨髓^[1]、脂肪^[2]、脐带^[3]、滑膜^[4]、嗅觉^[5]和肌组织^[6]等)的成体干细胞在体外均可向类髓核细胞分化, 这为利用干细胞治疗 DDD 提供了理论依据。目前体外研究主要集中在如何有效促进干细胞向类髓核细胞分化以及椎间盘内微环境对干细胞分化的影响。

1.1 细胞因子的应用

体外诱导干细胞分化最常用的是细胞因子。研究发现, 一些抑制椎间盘退变的细胞因子如 TGF- β 、生长分化因子 5(growth differentiation factor 5, GDF5)和骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等均可促进干细胞向类髓核细胞分化。Feng 等^[7]将 TGF- β 1 复合在支架材料上, 在低氧条件下观察了兔 BMSC 向类髓核细胞分化的情况, 结果显示聚集蛋白多糖、Ⅱ型胶原和 Sox-9 的表达上调, 细胞外基质粘多糖和Ⅱ型胶原的沉积增加, 髓核

细胞特异标志缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor, HIF-1 α) 连续表达。Stoyanov 等^[8]在低氧条件下观察了 GDF5 对兔 BMSC 分化的影响, 发现聚集蛋白多糖和Ⅱ型胶原 mRNA 表达和葡萄糖胺聚糖合成均明显增加, 并且髓核细胞相关标记物细胞角蛋白 19 和碳酸酐酶 12 均明显上调。

Kuh 等^[9]发现人重组 BMP2 可以促进兔 BMSC 分泌髓核细胞外基质, 向类髓核细胞分化; 同时加入 TGF- β 1 后这种作用更加显著。表明不同细胞因子间具有协同作用, 这在 Shen 等^[10]的研究中也得到了证实。但细胞因子的半衰期较短, 治疗过程中需要反复给药。因此, 如何延长细胞因子的表达时间是今后研究中需要解决的问题。

1.2 转基因技术的应用

近年来, 随着基因技术的不断发展, 研究人员发现利用转基因技术将某些髓核细胞表达基因转入干细胞中后同样可以促进干细胞向类髓核细胞分化。Zhang 等^[11]利用质粒重组技术将 Sox-9 基因转入新西兰兔 BMSC 中, 培养 2 周后发现 Sox-9 和Ⅱ型胶原的蛋白和 mRNA 表达均明显增加。Yang 等^[12]发现 Sox-9 基因转染鼠脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSC)后不仅可促进其向类髓核细胞分化, 而且与 TGF- β 3 具有协同作用。此外, 该研究还发现干细胞移植入椎间盘内后至少可以存活 6 个月。因此, 如何利用转基因技术将细胞因子转入干细胞中以延长其作用时间是今后研究的一个主要方向。

1.3 共培养技术的应用

共培养是另一种常用于促进干细胞向类髓核细胞分化的方法。研究发现利用髓核内细胞如髓核细胞或脊索细胞与干细胞在二维或三维条件下共培养均可以明显促进髓核细胞的细胞外基质蛋白和基因的表达, 并且这种作用受细胞比例和培养方式的影响^[12-14]。Yang 等^[12]将人髓核细胞和 MSC 按不同比例进行共培养, 发现在旁分泌刺激的相互作用下, 少量 MSC 即可显著提高髓核细胞作用, 但 MSC 必须在大量髓核细胞的条件下才能显著提高聚集蛋白多糖和Ⅱ型胶原的表达。进一步研究发现髓核细胞与干细胞共培养的比例为 75:25 和 50:50 时最佳^[3]。Tao 等^[13]通过比较兔 MSC 与髓核细胞接触式和非接触式共培养情

第一作者简介: 男(1987-), 在读博士研究生, 研究方向: 脊柱外科
电话: (010)66958224 E-mail: taoh19870131@163.com
通讯作者: 阮狄克 E-mail: ruandike@yahoo.com.cn

况,发现接触式共培养更有利于髓核细胞蛋白和基因的表达。最近,Allon 等^[14]通过模拟细胞间信号传导建立了一种新型的双层共培养模型(BMSC 外周包裹髓核细胞),发现这种新型共培养方式在细胞扩增和蛋白多糖合成方面均明显优于传统共培养。

通过对共培养作用机理的研究发现,干细胞对髓核细胞具有双重作用^[15],不仅可以向类髓核细胞分化,而且可改善髓核细胞凋亡并刺激内源性髓核细胞重新获得非退变表型。进一步研究发现这种作用并不是通过细胞间融合和缝隙连接引起,而是通过某些微载体进行细胞膜间物质交换引起^[16]。这些研究均表明干细胞移植入椎间盘内后可通过与内源性的髓核细胞发生作用后起到治疗 DDD 作用,为临床上利用干细胞治疗 DDD 提供了理论依据。此外,近年来有研究发现人退变的髓核内同样含有可向分化的髓核基质干细胞^[17]。因此,如何利用共培养方法更好地促进干细胞向类髓核细胞分化,并刺激内源性髓核基质干细胞向髓核细胞分化可能是今后的研究热点。

1.4 椎间盘内微环境的影响

退变椎间盘内的微环境比较复杂,呈低氧、低糖、低 pH 值和低渗透压的恶劣环境,这些条件对干细胞的存活、增殖和分化起着重要作用。椎间盘退变后氧分压从正常时的 20%降至 2%,而大量研究表明低氧较正常椎间盘内氧分压更有利于干细胞向类髓核细胞分化^[17,18]。通过观察低糖、高渗透压和低 pH 对不同年龄来源的人 ADSC^[18]和鼠 BMSC^[19]的影响发现,低糖可以促进聚集蛋白多糖和 I 型胶原表达增加,而高渗透压和低 pH 抑制细胞扩增和基质蛋白的表达,其中高渗透压尤为显著。同时在上述三种条件下细胞扩增及细胞外基质蛋白的表达均减少,说明高渗透压和低 pH 的抑制作用强于低糖的促进作用,且与干细胞来源的年龄无关。但由于退变过程中,渗透压和 pH 均不断下降,且 Mietsch 等^[20]研究发现静水压仅对个别受体来源的人 BMSC 向软骨样细胞分化有抑制作用。pH 是限制干细胞对椎间盘修复的主要原因,且这种抑制作用与 pH 成负相关性^[21]。Felka 等^[22]观察了炎症介质白介素-1 β (IL-1 β)对 BMSC 的影响后发现,干细胞扩增能力下降且细胞外基质蛋白分泌减少,表明炎症介质对干细胞的修复亦起到抑制作用。因此,如何改善椎间盘内 pH 和炎症环境以提高干细胞治疗作用是亟待解决的问题。

2 动物实验

2.1 自体干细胞移植

干细胞移植治疗中,为了尽量避免发生免疫反应,自体干细胞移植常是首选。Sakai 等^[23-25]首次利用动物实验观察了自体 BMSC 移植对兔椎间盘退变的作用,发现干细胞可以增加椎间盘内蛋白多糖的表达以及椎间盘高度和信号强度,并有效改善髓核组织结构;进一步利用绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)标记自体 BMSC 观察体内存活和分化情况,发现 2 周后可在髓核区域观察到大

量 GFP 阳性细胞,48 周时细胞数量明显增加,并且一些 GFP 阳性细胞表达软骨细胞和髓核细胞相关分子表型。将自体 ADSC 复合透明质酸植入犬椎间盘退变模型 12 个月后又得到了类似的结果^[26]。

这些研究结果表明,自体干细胞移植入椎间盘体内后不仅可以长期存活,而且可以促进髓核内细胞外基质蛋白的分泌,从而有效缓解甚至逆转椎间盘的退变,但这种治疗作用并不与干细胞的量成正比。Serigano 等^[27]通过比较不同数量级(10^5 、 10^6 和 10^7)自体 MSC 对犬椎间盘退变的作用,发现细胞量为 1×10^6 时最佳。上述研究均为临床利用自体干细胞治疗 DDD 提供了可靠的理论依据。但椎间盘退变的机体常伴有自身遗传缺陷,有研究表明,从某些患有关节软骨退变患者身上获取的干细胞易表达成骨标记物和 X 型胶原(一种与软骨内骨化相关的软骨细胞肥大标记物)。这些因素均制约了自体干细胞移植的临床应用^[28]。

2.2 异体干细胞移植

近年来,有研究发现干细胞具有低免疫原性,异体干细胞移植已广泛应用于其他器官组织的修复且未发生免疫排斥反应^[29]。此外,椎间盘结构特殊,髓核内缺乏血供,可避免淋巴细胞的浸润,而且椎间盘细胞可表达免疫豁免特异蛋白 FasL,这也为同种异体甚至异种干细胞移植治疗 DDD 提供了可能。

Crevensten 等^[30]首次对同种异体干细胞移植治疗鼠椎间盘退变的疗效和安全性进行了评价,移植后 7d 和 14d 发现椎间盘内干细胞数量虽明显减少,但 28d 后干细胞数量恢复到移植时水平并保持活性,椎间盘高度有上升趋势且未出现免疫反应。随后,研究人员又分别观察了异体 BMSC 对兔、犬和猪椎间盘退变的作用,发现干细胞可以在体内长期存活,并且可以通过向内层纤维环迁移、抑制细胞凋亡等途径增加蛋白多糖和 II 型胶原的表达,改善椎间盘的组织结构、高度和信号强度,从而改善椎间盘退变并且不会引起免疫反应^[31-33]。这些均表明利用同种异体干细胞治疗 DDD 同样具有良好的疗效和可靠的安全性。

还有研究对异种干细胞移植治疗 DDD 的有效性和安全性进行了评估。Jeong 等^[34,35]分别将人 BMSC 和 ADSC 移植入鼠尾椎间盘退变模型中,发现干细胞至少可以存活 2 周,且 6 周后蛋白多糖及 II 型胶原的表达增加,椎间盘高度和信号强度均得到明显改善,内层纤维环结构也得到修复,且均未发现免疫反应。但 Chun 等^[36]将人 ADSC 直接注入兔椎间盘退变模型 10 周后,髓核内出现了少量的骨化。因此,异种干细胞治疗虽具有良好的疗效但其安全性仍需进一步评估。

上述研究表明,无论是自体还是同种异体干细胞移植均可以在退变椎间盘内长时间存活,并促进髓核细胞再生及细胞外基质分泌,从而有效缓解椎间盘退变,且具有可靠的安全性。同种异体干细胞具有可缩短临床治疗时间

及避免自身遗传因素等优势,具有更广阔的临床应用前景。然而,目前髓核细胞的表型仍不确定,这给干细胞在体内具体作用机制的研究带来一定困难。因此,进一步深入研究并寻找髓核细胞特异性标记物,将有利于干细胞体内作用机制的明确及干细胞治疗 DDD 的临床应用。

3 临床应用

Haufe 等^[37]首先将自体干细胞移植治疗椎间盘退变应用于临床试验,观察了自体造血前体干细胞(Hematopoietic stem cells, HSC)直接注射移植治疗 10 例椎间盘源性腰痛患者的疗效,随访 1 年,结果发现所有患者 VAS 评分均无任何改善,说明自体 HSC 移植并不能缓解椎间盘源性腰痛。分析原因:(1)可能与 HSC 自身因素有关,HSC 需要悬浮生长,植入髓核内不利于其生长;(2)可能与椎间盘退变后其微环境的变化有关,退变的椎间盘内低氧、低营养的酸性环境不利于 HSC 的存活。这也与 Wei 等^[38]动物实验所发现的 CD34(+)的 HSC 并不适宜体内移植的结论一致。尽管如此,自体 HSC 移植入体内后并未出现明显免疫反应,这也证明了自体干细胞移植的安全性。

随后,Yoshikawa 等^[39]报道了 2 例自体 BMSC 移植治疗腰椎间盘退变伴有腰椎管狭窄患者的疗效,先给予开窗减压术,然后经皮髓核摘除,再将自体 BMSC 复合在胶原海绵支架上植入髓核内,用不含细胞的胶原海绵填塞植入管道以防 BMSC 发生渗漏。随访 2 年,患者腰腿疼痛迅速缓解,VAS 评分和 JOA 评分均明显改善,影像学发现髓核内真空现象消失、信号增强,而且无明显不良反应。有研究表明^[40],这种疼痛缓解的机制可能与 BMSC 能够减少 IgG 和肿瘤坏死因子- α 的表达,并增加抗炎因子 TGF- β 1 的表达有关,但同时也无法排除是否由开窗减压和髓核摘除引起。尽管如此,该研究中发现了髓核内信号的增强,表明髓核内可能出现了髓核细胞的再生和/或细胞外基质分泌增加,这可能与 BMSC 密切相关。

最近,Orozco 等^[41]系统观察了 10 例自体 BMSC 直接注射植入髓核内治疗腰椎间盘退变(纤维环完整)伴慢性腰腿痛的短期疗效和安全性。随访 1 年,1 例无效,9 例腰腿疼痛迅速缓解,VAS 评分、Oswestry 指数均得到明显改善,并与时间呈正相关性,且改善主要发生在前 3 个月。作者进一步通过 Meta 分析发现,若以 1 表示疗效最佳,则自体 BMSC 移植缓解改善疼痛和行为能力的评分为 0.71,且显著优于单纯融合手术(0.30~0.53)或椎间盘置换术(0.53)。此外,MRI 显示退变椎间盘的高度虽然没有得到恢复,但其液体含量明显增加,且未见明显不良反应。这进一步证实了自体 BMSC 移植治疗的疗效和安全性。English^[42]对该研究发表的评论指出,尽管该研究为利用自体 BMSC 移植从根本上治疗椎间盘退变带来了希望,但 BMSC 在体内存活情况和发挥作用的机制仍不明确。动物实验研究发现干细胞移植可以促进椎间盘高度的恢复,但临床试验并未发现干细胞对椎间盘高度的恢复作用,表明干细胞在人体中

的作用机制与动物实验不一定完全相同。Kovacs 等^[43]则对该研究的结论提出质疑,认为该研究缺乏有效的试验对照,病例数较少,随访时间较短,评价指标过于主观且结论被夸大。因此,仍需要多中心、大样本的长期随机对照研究进一步评价自体干细胞移植治疗椎间盘退变的远期临床疗效和安全性。

4 问题与展望

尽管对干细胞移植治疗 DDD 进行了大量研究并取得了很大进展,利用干细胞治疗 DDD 展现出了巨大的临床应用前景,但目前仍有许多问题亟待解决,如①椎间盘退变的机制不明;②髓核细胞的表型不确定;③对动物模型的选择;④对干细胞种类的选择;⑤植入方式的选择;⑥适应证的选择;⑦远期疗效和安全性的评估;⑧干细胞对纤维环和软骨终板的作用等。上述问题仍是限制干细胞治疗 DDD 广泛应用于临床的主要瓶颈。但相信在不久的将来,随着相关研究的不断深入,干细胞治疗仍是研究如何从根本上延缓甚至逆转椎间盘退变的主要方向,干细胞治疗可能会成为 DDD 治疗的一种有效方法。

5 参考文献

1. Risbud MV, Albert TJ, Guttapalli A, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells towards a nucleus pulposus-like phenotype in vitro: implications for cell-based transplantation therapy[J]. Spine, 2004, 29(23): 2627-2632.
2. Yang Z, Huang CY, Candiotti KA, et al. Sox-9 facilitates differentiation of adipose tissue-derived stem cells into a chondrocyte-like phenotype in vitro[J]. J Orthop Res, 2011, 29(8): 1291-1297.
3. Ruan D, Zhang Y, Wang D, et al. Differentiation of human Wharton's jelly cells toward nucleus pulposus-like cells after coculture with nucleus pulposus cells in vitro[J]. Tissue Eng (Part A), 2012, 18(1-2): 167-175.
4. Miyamoto T, Muneta T, Tabuchi T, et al. Intradiscal transplantation of synovial mesenchymal stem cells prevents intervertebral disc degeneration through suppression of matrix metalloproteinase-related genes in nucleus pulposus cells in rabbits[J]. Arthritis Res Ther, 2010, 12(6): R206.
5. Murrell W, Sanford E, Anderberg L, et al. Olfactory stem cells can be induced to express chondrogenic phenotype in a rat intervertebral disc injury model[J]. Spine J, 2009, 9(7): 585-594.
6. Vadala G, Sobajima S, Lee JY, et al. In vitro interaction between muscle-derived stem cells and nucleus pulposus cells [J]. Spine J, 2008, 8(5): 804-809.
7. Feng G, Jin X, Hu J, et al. Effects of hypoxias and scaffold architecture on rabbit mesenchymal stem cell differentiation towards a nucleus pulposus-like phenotype [J]. Biomaterials, 2011, 32(32): 8182-8189.
8. Stoyanov JV, Gantenbein-Ritter B, Bertolo A, et al. Role of

- hypoxia and growth and differentiation factor -5 on differentiation of human mesenchymal stem cells towards intervertebral nucleus pulposus-like cells[J]. *Eur Cell Mater*, 2011, 21: 533-547.
9. Kuh SU, Zhu Y, Li J, et al. Can TGF- β 1 and rhBMP-2 act in synergy to transform bone marrow stem cells to discogenic-type cells[J]. *Acta Neurochir(Wien)*, 2008, 150(10): 1073-1079.
 10. Shen B, Wei A, Tao H, et al. BMP-2 enhances TGF- β 3-mediated chondrogenic differentiation of human bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells in alginate bead culture[J]. *Tissue Eng(Part A)*, 2009, 15(6): 1311-1320.
 11. Zhang Q, Qian J, Wen Y, et al. Differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into nucleus pulposus-like cells transfected by SOX9 eukaryotic expression vector in vitro[J]. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*, 2010, 24(7): 811-816.
 12. Yang SH, Wu CC, Shih TT, et al. In vitro study on interaction between human nucleus pulposus cells and mesenchymal stem cells through paracrine stimulation[J]. *Spine*, 2008, 33(18): 1951-1957.
 13. Tao F, Li F, Li G, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells into nucleus pulposus cells in vitro [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2008, 28(2): 156-158.
 14. Allon AA, Butcher K, Schneider RA, et al. Structured co-culture of mesenchymal stem cells and disc cells enhances differentiation and proliferation [J]. *Cells Tissues Organs*, 2012, 196(2): 99-106.
 15. Strassburg S, Richardson SM, Freemont AJ, et al. Co-culture induces mesenchymal stem cell differentiation and modulation of the degenerate human nucleus pulposus cell phenotype[J]. *Regen Med*, 2010, 5(5): 701-711.
 16. Strassburg S, Hodson NW, Hill PI, et al. Bi-directional exchange of membrane components occurs during co-culture of mesenchymal stem cells and nucleus pulposus cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33739.
 17. Navone SE, Marfia G, Canzi L, et al. Expression of neural and neurotrophic markers in nucleus pulposus cells isolated from degenerated intervertebral disc[J]. *J Orthop Res*, 2012, 30(9): 1470-1477.
 18. Liang C, Li H, Tao Y, et al. Responses of human adipose-derived mesenchymal stem cells to chemical microenvironment of the intervertebral disc[J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 49-58.
 19. Wuertz K, Godburn K, Neidlinger-Wilke C, et al. Behavior of mesenchymal stem cells in the chemical microenvironment of the intervertebral disc[J]. *Spine*, 2008, 33(17): 1843-1849.
 20. Mietsch A, Neidlinger-Wilke C, Schrezenmeier H, et al. Evaluation of platelet-rich plasma and hydrostatic pressure regarding cell differentiation in nucleus pulposus tissue engineering[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2011.
 21. Wuertz K, Godburn K, Iatridis JC. MSC response to pH levels found in degenerating intervertebral discs [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 379(4): 824-829.
 22. Felka T, Schafer R, Schewe B, et al. Hypoxia reduces the inhibitory effect of IL-1 β on chondrogenic differentiation of FCS-free expanded MSC[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009, 17(10): 1368-1376.
 23. Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen gel to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration[J]. *Biomaterials*, 2003, 24(20): 3531-3541.
 24. Sakai D, Mochida J, Iwashina T, et al. Regenerative effects of transplanting mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen to the degenerated intervertebral disc [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(3): 335-345.
 25. Sakai D, Mochida J, Iwashina T, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells transplanted to a rabbit degenerative disc model: potential and limitations for stem cell therapy in disc regeneration[J]. *Spine*, 2005, 30(21): 2379-2387.
 26. Ganey T, Hutton WC, Moseley T, et al. Intervertebral disc repair using adipose tissue-derived stem and regenerative cells: experiments in a canine model[J]. *Spine*, 2009, 34(21): 2297-2304.
 27. Serigano K, Sakai D, Hiyama A, et al. Effect of cell number on mesenchymal stem cell transplantation in a canine disc degeneration model[J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(10): 1267-1275.
 28. Mwale F, Girard-Lauriault PL, Wang HT, et al. Suppression of genes related to hypertrophy and osteogenesis in committed human mesenchymal stem cells cultured on novel nitrogen-rich plasma polymer coatings[J]. *Tissue Eng*, 2006, 12(9): 2639-2647.
 29. Tao H, Yu MC, Yang HY, et al. Effect of allogenic adipose-derived stem cell transplantation on bone mass in rats with glucocorticoid-induced osteoporosis[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011, 31(5): 817-821.
 30. Crevinzen G, Walsh AJ, Ananthakrishnan D, et al. Intervertebral disc cell therapy for regeneration: mesenchymal stem cell implantation in rat intervertebral discs [J]. *Ann Biomed Eng*, 2004, 32(3): 430-434.
 31. Sobajima S, Vadala G, Shimer A, et al. Feasibility of a stem cell therapy for intervertebral disc degeneration [J]. *Spine J*, 2008, 8(6): 888-896.
 32. Hiyama A, Mochida J, Iwashina T, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells in a canine disc degeneration model [J]. *J Orthop Res*, 2008, 26(5): 589-600.
 33. Revell PA, Damien E, Di Silvio L, et al. Tissue engineered intervertebral disc repair in the pig using injectable polymers[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2007, 18(2): 303-308.
 34. Jeong JH, Jin ES, Min JK, et al. Human mesenchymal stem

腰椎硬膜外布鲁氏菌脓肿 1 例报告

Brucellar lumbar spinal epidural abscess: a case report

张哲平¹, 陈福文², 张树明²

(1 辽宁医学院中国人民解放军第二炮兵总医院研究生基地; 2 中国人民解放军第二炮兵总医院骨科 100088 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.06.17

中图分类号: R681.2, S855.1 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2013)-06-0569-03

布鲁氏菌脊柱炎是一种非常少见的脊柱感染, 以侵犯椎体最多见, 形成腰椎管脓肿的病例较为少见, 于后壁形成脓肿者未见报道。我院收治 1 例腰椎椎管后壁硬膜外布鲁氏菌脓肿患者, 报道如下。

患者女性, 54 岁。3 个月前无明显诱因出现腰痛, 2 个月前疼痛逐渐加重伴双下肢疼痛麻木。发病以来无发热, 无午后低热, 无盗汗、乏力等。在当地医院就诊, 行腰椎 MRI 检查, 诊断为“腰椎管内转移瘤”, 建议患者行 PET-CT 检查, 并予口服止痛药物对症治疗, 疼痛症状控制差。患者因腰痛伴下肢放射痛剧烈来我院就诊。查体: 头颈部、心肺腹未见异常。脊柱无明显畸形, 未见明显包块。腰椎前屈、后伸、侧弯及旋转活动明显受限。L3、L4 棘突压痛明显, 有叩痛和放射痛。双上肢肌力、肌张力正常, 双下肢肌张力高, 双踝背伸肌力 4 级, 双侧伸膝肌力 4 级, 双小腿、双足针刺觉减退, 鞍区感觉减退。双侧直腿抬高试验、加强试验阴性。左侧膝腱反射正常, 右侧膝腱反射、双侧跟腱反

射未引出。双侧上、中、下腹壁反射正常。双侧髌阵挛、踝阵挛、Hoffmann 征、Babinski 征(-)。血白细胞 $6.15 \times 10^9/L$, 中性粒细胞 55.1%, 淋巴细胞 35.6%; C 反应蛋白 20mg/L, 血沉 26mm/h。PPD 试验、血培养均为阴性。外院腰椎 CT 检查示腰椎椎体骨质未见明显异常, L3/4 左侧关节突关节骨质少量破坏(图 1)。腰椎 MRI 示 L3~L4 水平椎管内、椎板后壁占位病变(图 2)。PET-CT 未见椎体骨质破坏, 左侧 L3/4 关节突关节骨质局限性破坏, 相应层面椎管内见软组织密度影, FDG 摄取增高, 淋巴结、坐骨也见 FDG 摄取增高(图 3), 考虑炎性改变。以“腰椎管内占位性病变原因待查, 脓肿可能性大”于 2012 年 9 月 3 日收入院。

入院后完善相关检查及术前准备后, 在全麻下行 L2~L4 全椎板切除、病灶清除手术。术中切除 L2~L4 棘突、椎板和少部分上下关节突, 切除黄韧带, 显露椎管, 探查见 L2/3 椎间隙至 L4/5 椎间隙平面椎管内硬膜背侧有一约 4cm 长肿物, 宽至椎管两侧壁, 与硬膜粘连, 分离过程中肿物表面破裂, 内有乳白色脓液流出, 约 2ml, L3/4 左侧关节突部分侵蚀、破坏。考虑肿物为感染增生脓壁, 吸出脓液送培养, 仔细分离、切除脓壁, 并切除侵蚀、破坏的关节突送

第一作者简介: 男(1987-), 在读硕士研究生, 研究方向: 骨外科
电话: (010)66343367 E-mail: zhangzheping@139.com

- cells implantation into the degenerated coccygeal disc of the rat[J]. Cytotechnology, 2009, 59(1): 55-64.
35. Jeong JH, Lee JH, Jin ES, et al. Regeneration of intervertebral discs in a rat disc degeneration model by implanted adipose-tissue-derived stromal cells [J]. Acta Neurochir (Wien), 2010, 152(10): 1771-1777.
36. Chun HJ, Kim YS, Kim BK, et al. Transplantation of human adipose-derived stem cells in a rabbit model of traumatic degeneration of lumbar discs[J]. World Neurosurg, 2011.
37. Haufe SM, Mork AR. Intradiscal injection of hematopoietic stem cells in an attempt to rejuvenate the intervertebral discs[J]. Stem Cells Dev, 2006, 15(1): 136-137.
38. Wei A, Tao H, Chung SA, et al. The fate of transplanted xenogeneic bone marrow-derived stem cells in rat intervertebral discs[J]. J Orthop Res, 2009, 27(3): 374-379.
39. Yoshikawa T, Ueda Y, Miyazaki K, et al. Disc regeneration

- therapy using marrow mesenchymal cell transplantation: a report of two case studies[J]. Spine, 2010, 35(11): E475-E480.
40. Bertolo A, Thiede T, Aebli N, et al. Human mesenchymal stem cell co-culture modulates the immunological properties of human intervertebral disc tissue fragments in vitro [J]. Eur Spine J, 2011, 20(4): 592-603.
41. Orozco L, Soler R, Morera C, et al. Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study [J]. Transplantation, 2011, 92(7): 822-828.
42. English K. Intervertebral disc repair: mesenchymal stem cells to the rescue[J]. Transplantation, 2011, 92(7): 733-734.
43. Kovacs FM, Abaira V, Gervas J, et al. Overenthusiastic interpretations of a nonetheless promising study[J]. Transplantation, 2012, 93(3): e6-e7.

(收稿日期: 2012-06-11 修回日期: 2012-07-25)

(本文编辑 卢庆霞)