

综述

腰椎间盘突出后重吸收的研究进展

Research progress in the resorption of lumbar disc herniation

朱 宇¹, 姜 宏², 俞鹏飞²

(1 上海中医药大学研究生院 201203 上海市; 2 江苏省苏州市中医医院骨科 215000)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.12.12

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2014)-12-1124-05

腰椎间盘突出症(LDH)是临床常见病、多发病。随着影像学的发展,关于腰椎间盘突出后在影像学上可发生缩小甚而消失的报道不断增多。腰椎间盘突出后未经化学融合、手术治疗等外科干预的情况下发生的突出髓核自发变小或者消失的现象被称为腰椎间盘突出后的重吸收。1984年由 Guinto 最早提出,其发现突出的椎间盘组织可以缩小或者消失,并称之为“自发性消退(spontaneous regression)”。国内姜宏等^[1]在 1998 年提出并对突出椎间盘组织重吸收进行了研究。近年来关于重吸收现象的病例报道越来越多,其机制及临床特点的研究也越来越引起国内外的重视,但重吸收现象发生的时机、与突出椎间盘类型的关系及其机理等尚未完全阐明,笔者对其研究进展综述如下。

1 腰椎间盘突出后重吸收的发生情况

自从 Guinto 发现突出腰椎间盘的重吸收现象,相关的病例报道一直没有停止过。Yu 等^[2]通过对 89 例破裂型 LDH 患者的 2 年随访,发现 15 例突出物吸收率>50%。Martinez 等^[3]对 858 例 LDH 患者(不区分突出类型)进行保守治疗后行 MRI 检查,发现有 37 例患者在 1 年内突出物有不同程度的重吸收,其中 17 例突出物完全消失,20 例部分缩小。Sung 等^[4]报道 3 例老年 LDH 患者经过 3~9 个月的神经阻滞和口服非甾体抗炎药物治疗后,突出物发生重吸收。Tarukado 等^[5]在 4 例经过保守治疗的破裂型 LDH 患者中发现 3 例出现明显重吸收,MRI 亦显示突出物消失。Macki 等^[6]对 1 例 L4/5 左侧游离型 LDH 患者进行保守治疗,5 个月后患者症状消失,突出物完全吸收,此后随访 6 周无复发。Orlef 等^[7]对 5 例 LDH 患者采用非手术治疗,3~6 周后观察到患者症状缓解,4~9 个月突出椎间盘出现重吸收。Reddy 等^[8]也发现 1 例经过 6 个月保守治疗后出现了重吸收的病例,并认为在确定下一步治疗方案之前(手术还是继续保守治疗)应先进行影像学复查,以便及时了解突出物的情况。

第一作者简介:男(1987-),硕士研究生在读,研究方向:脊柱外科
电话:18896587582 E-mail:lxsnzhuyu@163.com
通讯作者:姜宏 E-mail:honghong751@126.com

2 腰椎间盘突出后重吸收的机制

2.1 自身免疫反应

正常椎间盘髓核被纤维环包裹,隔绝于血循环之外,具有自身抗原性。当椎间盘髓核突破后纵韧带接触到血运时,被自身免疫系统识别为抗原,引起以巨噬细胞为主的细胞免疫,随后在 T、B 细胞刺激下,产生体液免疫,椎间盘组织由此发生免疫溶解^[9,10]。正常椎间盘组织中有少量 IgG 沉积,无免疫复合物沉积,但在突出的椎间盘组织和 LDH 患者的血清和脑脊液中均发现 IgM、IgG 的增高^[11,12]。刘成等^[13]采用自体髓核移植于坐骨神经旁的方法建立破裂型椎间盘突出动物模型,3 周后发现 IgG、IgM 和炎性因子的含量明显高于对照组,并且在移植髓核中出现抗原抗体复合物沉积,阳性率为 80%。Grönblad 等^[14]在突出的椎间盘组织中发现了膜攻击复合物(MAC)的表达,而 MAC 作为补体的效用单位可以附于靶细胞表面,导致细胞溶解死亡,证明免疫复合物有可能是通过激活经典途径补体系统参与重吸收。姜宏等^[15]通过实验证实突出髓核组织能够吸引活性 T、B 细胞,引发自身免疫反应,并在破裂型椎间盘突出重吸收过程中可能发挥重要的作用。

2.2 血管化因素

椎间盘组织并无直接血供,其营养来源于软骨终板和纤维环的渗透作用。突出髓核组织的血管化程度与突出物吸收缩小的程度关系密切,原因是破裂型突出的椎间盘进入硬膜外腔后,新生血管长入有助于巨噬细胞浸润,从而通过吞噬作用使突出的椎间盘组织缩小或消失^[16,17]。Kobayashi 等^[18]在手术切除的破裂型 LDH 患者的椎间盘中发现新生血管组织,并有大量巨噬细胞浸润。Rätsep 等^[19]也发现虽然破裂型与非破裂型 LDH 患者的椎间盘组织均有新生血管长入,但破裂型与新生血管化关系更密切,并认为新生血管化有可能是退变组织自发重吸收的潜在因素。血管内皮细胞生长因子(VEGF)作为一种重要的血管生长刺激因子,能够促进内皮细胞增殖、迁移,增加血管的通透性,VEGF 阳性表达预示着新血管生成。李晓春等^[20]在破裂型腰椎间盘突出动物模型中发现 VEGF 的表达含量要高于未破裂组和正常组,且随时间推移而增加,认为 VEGF 通过诱导新血管生成促进重吸收。

2.3 炎性反应

游离型 LDH 相较于其他类型 LDH 更容易通过激活新生血管化和自身免疫反应诱发单核巨噬细胞等炎性细胞浸润,且炎性细胞浸润与突出的程度呈正相关,而单核巨噬细胞可以通过吞噬作用使突出组织减小或消失,从而促进重吸收^[9]。Kobayashi 等^[18]认为巨噬细胞除了通过自身分泌的溶酶体酶分解吞噬的基质,还可以将这些酶通过胞外分泌送至细胞外发挥酶解作用。巨噬细胞除了具有吞噬能力,还能合成多种炎性介质,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白介素-1 β (IL-1 β)等。张林华等^[21]将 LDH 患者手术切除的退变椎间盘组织分为纤维环破裂组和未破裂组,将取自腰椎骨折患者的正常椎间盘设为对照组,发现纤维环破裂组和未破裂组 TNF- α 、IL-1 β 含量均明显高于对照组,且以破裂组为最高,同时发现 TNF- α 、IL-1 β 的增高趋势相同。

2.4 基质合成和分解代谢失调

突出椎间盘组织的重吸收还与基质的合成和降解失衡有关。基质金属蛋白酶家族 (MMPs) 是细胞外基质 (ECM) 重要的降解酶类,当 MMPs 活性升高,金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMPs) 含量降低,基质合成与降解出现失衡,促进突出物的降解。Tsarouhas 等^[22]在突出的腰椎间盘中发现 MMP-3、8、9 等多种 MMPs 及含血小板凝血酶敏感蛋白模体的解整链蛋白金属蛋白酶-4 (ADAMTS-4) 的 mRNA 表达具有高度一致性,说明突出椎间盘的重吸收是由多种蛋白酶的协同作用完成。而 ADAMTS 作为一类蛋白聚糖水解酶也参与到椎间盘基质的分解过程中。Hatano 等^[23]在腰椎间盘突破后纵韧带型及游离型的突出组织中发现 ADAMTS-4 的细胞阳性率高于膨出型及后纵韧带下型,证实 ADAMTS 也可能参与到重吸收过程中。Meng 等^[24]将椎间盘组织植入到大鼠背部肌肉中,发现组织蛋白酶 G 和 L 染色呈阳性,随后发现巨噬细胞浸润和 MMP-1、MMP-3 表达,认为组织蛋白酶 G 和 L 除了本身有促使基质降解的作用外还有可能通过激活潜伏状态下的 MMPs 而促进重吸收的发生。

2.5 细胞因子间的相互作用

腰椎间盘突出后触发的自身免疫、炎性细胞浸润等各种反应中都有大量细胞因子释放出来,这些因子除了发挥自身作用外还可以相互影响起到促进重吸收的作用。Kato 等^[25]认为 TNF- α 被巨噬细胞释放后能够促进 MMPs 的活化及 VEGF 的表达,VEGF 促进新生血管长入椎间盘,诱导巨噬细胞浸润而使 TNF- α 的释放进一步增加;TNF- α 和 VEGF 都能通过促进尿激酶纤溶酶原激活物 (uPA) 表达使纤溶酶原活化为纤溶酶,而纤溶酶在 MMPs 家族的激活中发挥关键作用,可以使活化的 MMPs 表达上调,从而发挥基质降解作用,引起椎间盘组织重吸收。

研究发现^[26]淋巴细胞趋化因子 1 (XCL-1) 及干扰素诱导蛋白 10 (CXCL-10) 可能促使骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 聚集,起到修复受损纤维环的作用而利于重吸

收。另外集落刺激因子 (GM-CSF)、巨噬细胞炎症蛋白- α (MIP- α)、白介素等细胞因子对重吸收也有促进作用。

2.6 组织脱水

椎间盘组织自身具有高渗透性,突破后纵韧带后接触硬膜外组织吸水膨胀,使突出的椎间盘组织体积增大,其后一段时间组织脱水,影像学观察到突出组织出现体积缩小,即出现重吸收。因此在 MRI T2 加权像上可以观察到突出的椎间盘碎片在疾病初期呈高信号,以后在重吸收发生时变成低信号。Mochida 等^[27]认为高信号有可能是椎间盘突出时血管丛破裂形成的血肿所致,而后随时间推移血肿被机体吸收故又表现为低信号。但是李晶等^[28]将风干后基本脱水的椎间盘组织植入大鼠肌肉组织中,3 个月后发现植入物质量有明显减轻,说明组织脱水与血肿吸收都不能完全解释突出物完全吸收的原因。

2.7 细胞凋亡及其信号通路

椎间盘突出后巨噬细胞浸润可伴有多种细胞因子释放,如 IL-1、低氧诱导因子-1 (HIF-1)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 等,这些细胞因子可通过多条信号通路 (如 Fas/FasL, MAPKs, NF- κ B 等) 参与到生理活动的调节,并有可能在重吸收中发挥作用。

2.7.1 Fas/FasL 凋亡相关因子 Fas 是一种跨膜蛋白,属于肿瘤坏死因子受体超家族成员,与 Fas 配体 (FasL) 结合可以启动凋亡信号的转导引起细胞凋亡。Park 等^[29,30]在突出椎间盘中检测到 FasL 及 Fas 受体,且破裂型的阳性细胞数明显高于未破裂型,并认为椎间盘在突出后通过自身分泌或旁分泌产生 FasL 从而介导细胞凋亡;而 FasL 在不同的条件下具有维持免疫豁免及诱导凋亡、介导炎症等多重效应。Yamamoto 等^[31]将人髓核细胞和巨噬细胞共培养发现促炎因子的产生与 FasL、解聚素金属蛋白酶 10 (ADAM-10) 的过量表达密切相关。Ha 等^[32,33]发现破裂型突出 HIF-1 α 和凋亡细胞数量均明显高于未破裂组及正常椎间盘组,认为 HIF-1 α 介导椎间盘细胞凋亡,从而促进重吸收发生。然而,当他检测了来自同一患者的游离髓核及残余椎间盘髓核中的凋亡细胞数及凋亡相关蛋白 caspase-3、8、9 和促凋亡蛋白 Bid 含量时,发现游离髓核凋亡细胞数量与残余髓核相比无明显差别,且不同凋亡蛋白的活化表达存在个体差异,认为这可能是突出髓核和残存髓核由不同的凋亡途径 (内源性和外源性通路) 作用引起的。

2.7.2 丝裂原活化蛋白激酶家族 (MAPKs) MAPKs 包括 3 个主要的蛋白磷酸化级联,即细胞外信号转导蛋白激酶 (ERKs)、C-Jun N-末端激酶 (JNKs) 和 P38MAPK,其可被多种应激因子激活 (如机械应力、渗透压变化、IL-1、TNF- α 等)。激活后的 MAPKs 可参与调节细胞凋亡、介导炎症反应、促进基质裂解酶的释放。Studer 等^[34]将髓核细胞与 IL-1、TNF- α 共培养,加入 P38 MAPK 抑制剂后发现 TIMP/MMP-3 的比值升高,可见 P38 阻断剂可弱化 TNF- α 、IL-1 对基质金属蛋白酶抑制剂 1 (TIMP-1) 的抑制作

用。Séguin 等^[35]在由 TNF- α 诱导的牛髓核细胞中发现,加入 JNK 抑制剂后 MMP-1、3、13 增加的情况也会被逆转。Niu 等^[36]发现高压氧可以抑制 ERK1、ERK2、JNK、和 P38 MAPK 的磷酸化,促进髓核细胞中 II 型胶原及蛋白聚糖的合成。正常髓核细胞内存在 P38 MAPK 和 JNK/SAPK 的表达,但无活化形式。董振辉等^[37]发现经 TNF- α 刺激后,髓核细胞内可检测到 P-P38 MAPK 及 P-JNK/SAPK 的表达,而加入相应阻断剂预处理后,P38 MAPK 或 JNK/SAPK 激活被显著抑制,且 TNF- α 组髓核细胞凋亡密度大,说明 TNF- α 也许可通过 P38 MAPK 和 P-JNK/SAPK 途径导致人髓核细胞凋亡。

2.7.3 核因子 Kappa B (NF- κ B) Wako 等^[38]在体外实验中发现肿瘤坏死因子样弱凋亡因子 (TEWAK) 可以通过激活 NF- κ B 通路使 MCP-1 产生增多,而后者可以促进巨噬细胞在椎间盘中聚集,参与重吸收。Ohba 等^[39]在手术摘除的游离髓核中检测到胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 呈阳性,同时在加入了 TNF- α 、IL-1 β 等 NF- κ B 活化配体的鼠椎间盘细胞中检测到 TSLP 的表达,认为 NF- κ B 活化配体可以诱导 TSLP 的聚集,从而刺激椎间盘细胞产生 MCP-1,可见 NF- κ B 可以介导 TSLP 的产生参与到重吸收的过程。

3 突出物发生重吸收的临床特点

3.1 重吸收与时间的关系

重吸收现象的发现为腰椎间盘突出后在没有出现严重神经功能症状的情况下采取保守治疗提供了可能性,目前比较公认的观点是在腰椎间盘突出发病后的前 6 个月是重吸收发生的活跃期,其时间跨度可以是 2~12 个月甚至更久。Macki 等^[9]报道其统计了 53 例破裂型腰椎间盘突出重吸收病例,发现临床症状改善的平均时间是 1.33 ± 1.34 个月,影像学可观察到的突出物变小或消失发生在 9.27 ± 13.32 个月,并认为破裂型腰椎间盘突出患者在没有顽固性疼痛、行走困难、马尾综合征等情况存在时,可以首选保守治疗。Matsumoto 等^[40]统计了自 1990 年至今的 19 个出现重吸收的颈椎病病例,发现 MRI 显示突出物缩小的平均时间是 7.5 个月,而 JOA 评分在保守治疗 3 个月后即从 13.7 ± 1.4 分增至 14.8 ± 1.2 分。Autio 等^[41]通过 MRI 跟踪 160 例 LDH 患者,在首次发病 2 个月后观察到 68 例患者 (42.5%) 突出物体积有不同程度减小。

3.2 重吸收与突出类型的关系

重吸收的发生还与腰椎间盘突出类型密切相关。根据椎间盘突出的程度与病理状态,国际腰椎研究会 (ISSLS) 和美国矫形外科学会 (AAOS) 将其分为六型:退变型 (degeneration)、膨出型 (bulging)、突出型 (protrusion)、后纵韧带下型 (subligamentous extrusion, SE)、后纵韧带后型 (transligamentous extrusion, TE) 以及游离型 (sequestration, SQ)。根据突出物是否突破后纵韧带,将前四型归于未破裂型,后两型即是破裂型。破裂型更容易发生重吸收,这与

突出的髓核更能充分的接触血运有关,而其中游离型最易出现突出物减小或消失,且髓核游离得越远越容易发生重吸收^[9,42]。Takada 等^[43]观察到他所跟踪的 18 例游离型突出在 9 个月后全都发生了重吸收,破裂型在 12 个月后观察到重吸收的发生,突出型则没有观察到重吸收。

3.3 重吸收与 Modic 改变的关系

Modic 改变 (MC) 是腰椎终板、终板下骨质部分的 MRI 信号异常,这种改变常见于腰椎间盘突出患者当中。近年研究发现其与重吸收的发生可能存在一定关联。俞鹏飞等^[44]将 95 例 LDH 患者分为有/无 MC 组,经过 2~12 个月保守治疗,发现重吸收的有 62 例 (65.3%),明显吸收的 10 例患者中有 9 例无 MC,伴有 MC 的患者吸收率较低,其与不伴 MC 患者的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。最近 Shan 等^[45]将 85 例 LDH 患者分为手术组和保守治疗组,每组再分为有无 MC 组,发现保守治疗前后无 MC 组突出物体积减小有统计学意义,并且在手术切除的无 MC 组的椎间盘中发现有更多的新生血管组织和巨噬细胞浸润。以上研究说明没有 MC 的 LDH 患者更容易发生重吸收。

另外,高凌云等^[46]认为椎管的截面积与突出组织重吸收也有一定关系,椭圆形椎管最易发生重吸收,其次是三角形椎管、三叶形椎管。Autio 等^[47]对 127 例 LDH 患者随访 1 年,发现突出物 MRI 环状强化的厚度值越高越易重吸收,如果强化的厚度不易测量,则根据小森博达分型突出物达到 III 度 (即突出物向相邻椎体下挂超过 67%) 时易于重吸收发生,且高发人群在 41~50 岁年龄段。

4 促进腰椎间盘突出后重吸收的方法

重吸收的发生涉及到新生血管长入、炎性细胞吞噬、MMPs 降解细胞外基质等多方面,这提示我们针对这些机制的治疗对于促进重吸收也许具有积极意义。Haro 等^[48]在前期体外和体内研究成果的基础上提出硬膜外注射重组人 MMP-7 (rhMMP-7) 的方法促进突出椎间盘基质降解,发生重吸收,并且已经证实此方法不会引起注射部位及神经根的损伤。其原理是 rhMMP-7 促进蛋白聚糖和蛋白链降解,减少椎间盘内的水分,从而引起突出物体积缩小。Zhou 等^[49]将浸泡过重组人中期因子 (MK) 的椎间盘植入动物体内,一段时间后发现椎间盘重量减轻且有新生血管和炎性细胞浸润。说明 MK 可以促进重吸收,另外 MK 具有促进机体创伤修复的作用,这也说明重吸收不仅是自身免疫反应的结果,更是人体进行创伤修复的过程。Iwabuchi 等^[50]在动物模型中发现低强度脉冲超声 (LIPUS) 可以促进椎间盘的重吸收,认为其机理有可能是 LIPUS 促进 TNF- α 和 MCP-1 的释放,从而增加活化 MMP-3 的含量,促进了重吸收,同时他还在椎间盘中发现了大量凋亡细胞的存在。Minamide 等^[16]通过动物实验发现重组人碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 可以促进椎间盘质量减轻,认为硬膜外注射 bFGF 也许可以促进重吸收。

5 总结与展望

随着重吸收现象临床报道不断增多,相关的基础研究也不断深入,关于重吸收的机理逐渐明朗,人们逐渐认识到手术并非腰椎间盘突出症最终的更不是唯一的治疗手段,在没有出现严重神经损伤时,重吸收现象的发现为保守治疗 LDH 提供了更多的可能性。但我们也要认识到重吸收的发生并非常见现象,即使已经证实破裂型突出更易于发生重吸收,但这种情况下发生重吸收也不是必然。当经过一定时间严格的保守治疗后,患者症状及影像学均未有明显改观,则此时手术治疗也许是需要积极考虑的一个选择。杜怡斌等^[5]对 34 例经过 3~6 个月严格、规范的保守治疗后仍严重影响生活质量的腰椎间盘突出患者采取手术治疗,术后症状明显缓解,且随访 6 个月未见复发。可见当我们寄希望于重吸收现象发生时,手术治疗仍是缓解甚至解决患者严重症状的一个重要选择。

既往研究已经证实,自身免疫、炎性反应、新生血管化和细胞因子等在重吸收的机制中发挥重要作用,更有实验证实信号通路介导的髓核凋亡有可能是重吸收发生的又一重要机制,但重吸收中仍有很多未知的区域等待探索,如髓核凋亡与信号通路间具体的关系还未阐明,如何在临床治疗过程中促进重吸收的发生也有待进一步研究,这也许是重吸收相关研究的方向。

6 参考文献

- 姜宏, 施杞, 郑清波. 腰椎间盘突出后的自然吸收及其临床意义[J]. 中华骨科杂志, 1998, 18(12): 755-757.
- Yu PF, Jiang FD, Liu JT, et al. Outcomes of conservative treatment for ruptured lumbar disc herniation[J]. Acta Orthop Belg, 2013, 79(6): 726-730.
- Martinez JV, Aso J, Consolini R, et al. Regresion espontanea de hernias discales intervertebrales: a proposito de una serie de 37 casos[J]. Neurocirugía, 2010, 21(2): 108-117.
- Sung GK, Joo C Y, Tae W K, et al. Spontaneous regression of extruded lumbar disc herniation: three cases report[J]. Korean J Spine, 2013, 10(2): 78-81.
- Tarukado K, Ikuta K, Fukutoku Y, et al. Spontaneous regression of posterior epidural migrated lumbar disc fragments: case series[J]. Spine J, 2013, e1-e6. doi: 10.1016.
- Macki M, Hernandez-Hermann M, Bydon M, et al. Spontaneous regression of sequestered lumbar disc herniations: literature review[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2014, 120: 136-141.
- Orlef T, Orz Y, Attia W, et al. Spontaneous resorption of sequestered intervertebral disc herniation [J]. World Neurosurg, 2012, 77(1): 146-152.
- Reddy UV, Agrawal A, Hegde KV, et al. Spontaneously disappearing large herniated lumbar disc fragment[J]. J Orthop Allied Sciences, 2014, 2(1): 26.
- Komori H, Shinomiya K, Nakai O, et al. The natural history of herniated nucleus pulposus with radiculopathy [J]. Spine, 1996, 21(6): 223-225.
- Geiss A, Larsson K, Rydevik B, et al. Autoimmune properties of nucleus pulposus: an experimental study in pigs [J]. Spine, 2007, 32(2): 168-173.
- Habtemariam A, Ganblad M, Virri J, et al. Immunocytochemical localization of immunoglobulins in disc herniations [J]. Spine, 1996, 21(16): 1864-1869.
- Spiliopoulou I, Korovessis P, Konstantinou D, et al. IgG and IgM concentration in the prolapsed human intervertebral disc and sciatica etiology[J]. Spine, 1994, 19(12): 1320-1323.
- 刘成, 寿康全, 付纳新. 破裂型椎间盘突出动物模型中自身免疫反应的实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2013, 23(1): 61-65.
- Grönblad M, Habtemariam A, Virri J, et al. Complement membrane attack complexes in pathologic disc tissues [J]. Spine, 2003, 28(2): 114-118.
- 姜宏, 刘锦涛. 破裂型椎间盘突出动物模型重吸收过程中自身免疫反应的研究[J]. 颈腰痛杂志, 2009, 30(1): 21-23.
- Minamide A, Hashizume H, Yoshida M, et al. Effects of basic fibroblast growth factor on spontaneous resorption of herniated intervertebral discs: an experimental study in the rabbit[J]. Spine, 1999, 24(10): 940-945.
- Haro H, Kato T, Komori H, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced angiogenesis in herniated disc resorption[J]. J Orthop Sci, 2002, 20(3): 409-415.
- Kobayashi S, Meir A, Kokubo Y, et al. Ultrastructural analysis on lumbar disc herniation using surgical specimens: role of neovascularization and macrophages in hernias [J]. Spine, 2009, 34(7): 655-662.
- Rätsep T, Minajeva A, Asser T. Relationship between neovascularization and degenerative changes in herniated lumbar intervertebral discs[J]. Eur Spine J, 2013, 22(11): 2474-2480.
- 李晓春, 姜宏, 刘锦涛, 等. 血管内皮生长因子在突出椎间盘重吸收中的表达及其意义[J]. 颈腰痛杂志, 2011, 32(2): 88-91.
- 张林华, 卜海富. TNF- α , IL-1 β 在退变椎间盘组织中的表达及其意义[J]. 临床骨科杂志, 2010, 13(1): 84-86.
- Tsarouhas A, Soufla G, Katonis P, et al. Transcript levels of major MMPs and ADAMTS-4 in relation to the clinicopathological profile of patients with lumbar disc herniation[J]. Eur Spine J, 2011, 20(5): 781-790.
- Hatano E, Fujita T, Ueda Y, et al. Expression of ADAMTS-4 (aggrecanase-1) and possible involvement in regression of lumbar disc herniation[J]. Spine, 2006, 31(13): 1426-1432.
- Meng W, Yonenobu K, Ariga K, et al. Localization of cathepsins G and L in spontaneous resorption of intervertebral discs in a rat experimental model [J]. J Musculoskel Neuron, 2001, 2(2): 171-176.
- Kato T, Haro H, Komori H, et al. Sequential dynamics of inflammatory cytokine, angiogenesis inducing factor and

- matrix degrading enzymes during spontaneous resorption of the herniated disc[J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(4): 895-900.
26. Hegewald AA, Neumann K, Kalwitz G, et al. The chemokines CXCL 10 and XCL 1 recruit human annulus fibrosus cells [J]. *Spine*, 2012, 37(2): 101-107.
27. Mochida K, Komori H, Okawa A, et al. Regression of cervical disc herniation observed on magnetic resonance images [J]. *Spine*, 1998, 23(9): 996-997.
28. 李晶, 周江南, 李康华. 突出腰椎间盘组织再吸收现象的机制研究[J]. *中华骨科杂志*, 2002, 22(6): 343-345.
29. Park JB, Chang H, Kim KW. Expression of Fas ligand and apoptosis of disc cells in herniated lumbar disc tissue [J]. *Spine*, 2001, 26(6): 618-621.
30. Park JB, Kim KW, Han CW, et al. Expression of Fas receptor on disc cells in herniated lumbar disc tissue [J]. *Spine*, 2001, 26(2): 142-146.
31. Yamamoto J, Maeno K, Takada T, et al. Fas ligand plays an important role for the production of pro-inflammatory cytokines in intervertebral disc nucleus pulposus cells [J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(4): 608-615.
32. Ha KY, Koh IJ, Kirpalani PA, et al. The expression of hypoxia inducible factor-1 α and apoptosis in herniated disc[J]. *Spine*, 2006, 31(12): 1309-1313.
33. Ha KY, Kim BG, Kim KW, et al. Apoptosis in the sequestered nucleus pulposus compared to the remaining nucleus pulposus in the same patient[J]. *Spine*, 2011, 36(9): 683-689.
34. Studer RK, Aboka AM, Gilbertson LG, et al. P38 MAPK inhibition in nucleus pulposus cells: a potential target for treating intervertebral disc degeneration[J]. *Spine*, 2007, 32(25): 2827-2833.
35. Séguin CA, Bojarski M, Pilliar RM, et al. Differential regulation of matrix degrading enzymes in a TNF α -induced model of nucleus pulposus tissue degeneration [J]. *Matrix Biol*, 2006, 25(7): 409-418.
36. Niu C, Lin SS, Yuan LJ, et al. Hyperbaric oxygen treatment suppresses MAPK signaling and mitochondrial apoptotic pathway in degenerated human intervertebral disc cells[J]. *J Orthop Res*, 2013, 31(2): 204-209.
37. 董振辉, 王德春. 肿瘤坏死因子 α 诱导人髓核细胞凋亡的作用途径 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 14(50): 9321-9324.
38. Wako M, Ohba T, Ando T, et al. Mechanism of signal transduction in tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis-induced matrix degradation by MMP-3 upregulation in disc tissues[J]. *Spine*, 2008, 33(23): 2489-2494.
39. Ohba T, Haro H, Ando T, et al. A potential role of thymic stromal lymphopoietin in the recruitment of macrophages to mouse intervertebral disc cells via monocyte chemoattractant protein 1 induction: implications for herniated discs [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2008, 58(11): 3510-3519.
40. Matsumoto M, Okada E, Watanabe K, et al. Spontaneous regression of soft disc herniation in patients with cervical myelopathy[J]. *Neurosurg Quart*, 2012, 22(1): 7-11.
41. Autio RA, Karppinen J, Kurunlahti M, et al. Effect of periradicular methylprednisolone on spontaneous resorption of intervertebral disc herniations[J]. *Spine*, 2004, 29(15): 1601-1607.
42. Ahn SH, Ahn MW, Byun WM. Effect of the transligamentous extension of lumbar disc herniations on their regression and the clinical outcome of sciatica[J]. *Spine*, 2000, 25(4): 475-480.
43. Takada E, Takahashi M, Shimada K. Natural history of lumbar disc hernia with radicular leg pain: spontaneous MRI changes of the herniated mass and correlation with clinical outcome[J]. *J Orthop Surg(Hong Kong)*, 2001, 9(1): 1-7.
44. 俞鹏飞, 姜宏, 刘锦涛. 腰椎间盘突出与 Modic 改变相关性的研究——附 95 例临床观察[J]. *颈腰痛杂志*, 2011, 32(6): 416-419.
45. Shan Z, Fan S, XQ, et al. Spontaneous resorption of lumbar disc herniation is less likely when Modic changes are present[J]. *Spine*, 2014, 39(9): 736-744.
46. 高凌云, 崔惠云, 田庄, 等. 腰椎间盘突出后自然吸收及其相关因素的研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2004, 12(5): 17-19.
47. Autio RA, Karppinen J, Niinimäki J, et al. Determinants of spontaneous resorption of intervertebral disc herniations[J]. *Spine*, 2006, 31(11): 1247-1252.
48. Haro H. Translational research of herniated discs: current status of diagnosis and treatment[J]. *J Orthop Sci*, 2014, 19(4): 515-520.
49. Zhou G, Dai L, Jiang X, et al. Effects of human midkine on spontaneous resorption of herniated intervertebral discs[J]. *Int Orthop*, 2010, 34(1): 103-108.
50. Iwabuchi S, Ito M, Hata J, et al. In vitro evaluation of low-intensity pulsed ultrasound in herniated disc resorption [J]. *Biomaterials*, 2005, 26(34): 7104-7114.
51. 杜怡斌, 裴少保, 刘艺明, 等. 手术治疗腰椎间盘突出伴腰椎失稳疗效分析[J]. *临床骨科杂志*, 2012, 15(4): 373-375.

(收稿日期:2014-08-05 修回日期:2014-09-16)

(本文编辑 卢庆霞)