

综述

弥漫性特发性骨肥厚症诊断及合并脊柱骨折的临床特征和治疗进展

The progress of diagnosis in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis and clinical feature and treatment for its associated spine fracture

柳万国, 唐成林, 马 彝, 朱庆三

(吉林大学中日联谊医院骨科 130021 吉林省长春市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2015.12.11

中图分类号: R681.5, R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2015)-12-1110-07

弥漫性特发性骨肥厚症 (diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, DISH), 又称为 Forestier 病, 是一种好发于中老年却易被忽略的全身性骨骼疾病, 表现为脊柱和关节的韧带及肌腱附着点的钙化和骨化^[1-3]。DISH 累及脊柱时表现为多个椎体前外侧流注性骨赘和钙化等特征性改变, 可导致脊柱强直, 从而使脊柱易在创伤下甚至微小外力下出现骨折和脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI)^[2-4]。虽然 DISH 早在 1950 年已被 Forestier 首次详细报道^[1], 但由于其缺乏特异的临床表现, 其诊断往往被临床医师所忽略。此外, DISH 相关脊柱骨折具有很强的隐匿性及临床处理的棘手性。因此笔者就 DISH 的诊断进展及其合并脊柱骨折的临床特征和治疗综述如下。

1 DISH 的诊断

1.1 DISH 概述

Forestier 等于 1950 年首次详细描述了一种有别于脊柱关节病和强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 的脊柱僵直性疾病, 称之为“老年性脊柱强直性骨肥厚”^[1]。于 1975 年 Resnick 进一步发现此种疾病并非仅局限在脊柱, 可出现脊柱外改变, 并将其重新命名为 DISH^[2]。DISH 是一种病因不明主要侵犯脊柱, 并可累及周围关节韧带及肌腱附着点的钙化和骨化的全身性骨骼疾病^[2-3]。DISH 好发于老年人且大多出现明显的骨赘和钙化改变, 因此有学者认为其是退行性改变的结果^[5-7]。然而, DISH 很少累及椎间盘且其高度大多正常或轻微退变^[2-3]; 此外 DISH 常伴有糖尿病、高脂血症、高尿酸血症等代谢性疾病^[8], 因此有学者认为 DISH 可能是一种全身慢性炎症性疾病^[9]。目前需要与 DISH 相鉴别的疾病主要为 AS 和脊柱退行性疾病, 鉴别要点如表 1^[1,2,10]。

1.2 DISH 的诊断

第一作者简介: 男 (1983-), 主治医师, 博士研究生, 研究方向: 脊柱退变性疾病

电话: (0431)88796673 E-mail: liuwanguo6016@163.com

通讯作者: 朱庆三 E-mail: hotspine@163.com

大多数 DISH 患者无明显的和特异性的临床表现, 少数仅表现为脊柱僵硬、轻微颈部或腰背部疼痛, 颈椎受累时偶可出现吞咽困难或呼吸困难^[2-3], 因此 DISH 的诊断主要依据影像学检查。早在 1976 年 Resnick 和 Niwayama 基于脊柱 X 线检查首先提出 DISH 的诊断标准^[2]: ①至少四个连续的椎体前外侧存在流注样钙化和骨化, 伴或不伴椎体和椎间盘连接处存在局限的尖的骨赘 (图 1); ②受累区的椎间盘高度相对正常, 无明显的椎间盘退行性改变如“真空征”和椎体边缘硬化; ③椎间小关节无骨性强直, 骶髂关节未受侵蚀、无硬化及骨性融合。此诊断标准虽然在后来被很多研究所使用, 但仍存在一些不足之处, 如未包括 DISH 脊柱外改变、对于早期的 DISH 诊断敏感性不高、仅基于 X 线检查及缺乏对病变程度定性分析等。因此后来一些学者在此诊断标准的基础上进一步改良和修正, 旨在更准确诊断和评价 DISH。DISH 诊断的进展主要体现在以下三个方面。

1.2.1 脊柱受累椎体的数目及影像学特征 Arlet 等^[11]认为脊柱受累节段达到 3 个即可诊断 DISH, 但受累脊柱应该位于下胸椎, 同时首次指出“可疑 DISH”这个概念即脊柱受累节段达到 2 个。Utsinger^[12]认为至少 4 个连续椎体受累时可明确诊断 DISH, 若受累椎体为 2 个且伴有脊柱外改变或临床表现时可诊断为“可疑 DISH”。Rogers 等^[13]认为至少 3 个连续椎体的前纵韧带骨化 (伴或不伴强直) 可诊断为 DISH, 但指出病变应该集中在胸椎右侧 (图 2), 同时指出椎间盘无退行性改变并非诊断的必要条件。

1.2.2 脊柱外改变 脊柱外改变主要为关节囊、韧带及肌腱附着处发生骨化和钙化, 累及的髌骨、跟骨、肘部和尺骨鹰嘴等可出现明显的骨赘。虽然 Resnick 等^[3]在 DISH 研究中提及脊柱外改变, 但并未将其纳入 DISH 的诊断标准。Utsinger^[12]则认为在受累椎体不足 4 个, 可结合脊柱外改变来诊断“可疑 DISH”。Rogers 等^[13]认为对称性的脊柱外改变应该成为诊断 DISH 的条件之一。

1.2.3 DISH 相关的分级系统 一些学者为了更准确地诊断和评价 DISH, 提出了 DISH 相关的分级系统。1998 年 Mata 等^[14]基于脊柱侧位 X 线上椎间隙水平的骨化量将

表 1 DISH 的主要鉴别诊断^[1,2,10]

鉴别要点	DISH	AS	脊柱退行性疾病
性别	男性略多	多为男性	男女无差异
发病年龄	中老年	青中年	中年以后
临床表现	无症状或轻微腰痛、僵硬和脊柱畸形	明显腰背和骶髂部疼痛、僵硬，后期可出现明显脊柱畸形	腰背痛伴放射痛，可出现神经症状
影像学表现			
椎体	连续的多节段椎体外侧存在流注样钙化和骨化，以椎体外侧为著，骨赘向上下方向进展形成骨桥，常累及胸椎和颈椎	前纵韧带及棘间韧带等进行性骨化，细长骨化形成骨桥连接相邻椎体，常累及全脊柱，脊柱呈“竹节样”改变，常伴明显脊柱后凸畸形	骨赘形成相对较轻且呈前后增生为主，累及节段较少且多不连续
椎间盘	椎间盘高度正常或轻微降低	纤维环周边可出现骨化	椎间盘内“真空征”、椎间隙变窄、终板硬化
骶髂关节	大多正常，偶出现关节前方骨桥形成	关节侵蚀、硬化及骨性融合	大多正常
椎间小关节	大多正常	小关节骨性强直	小关节出现增生肥大及内聚
脊柱外改变	髋关节、肩关节常受累，可造成关节骨性强直	髌骨、跟骨和尺骨鹰嘴常受累，可出现明显的骨赘	无
生化指标(HLA-B27)	阴性	大多阳性	阴性

DISH分为 0~4 级：0 级，无骨化形成；1 级，骨化但无骨桥形成；2 级，骨化伴不完全骨桥形成；3 级，完全骨桥形成；4 级，明显的骨化和骨桥形成，且厚度大于 1cm；若至少 3 个椎间隙的分级在 1 级以上可诊断为 DISH。相对于 X 线检查，CT 或 MRI 检查可更加细致地显示 DISH 相关骨化和钙化的部位、程度及范围^[9,10]。因此 Yaniv 等^[9]于 2014 年基于脊柱 CT 上椎间隙水平的骨赘及骨桥形成情况将 DISH 分为 0~6 级：0 级，无改变；1 级，至少 1 个小骨赘且范围小于椎间隙的 50%；2 级，至少 1 个大骨赘且范围大于椎间隙的 50%；3 级，前纵韧带钙化；4 级，前纵韧带钙化且至少 1 个骨赘；5 级，钙化的前纵韧带与 1 个骨赘之间形成骨桥；6 级，①钙化的前纵韧带与 2 个骨赘之间形成骨桥；②2 个骨赘之间形成骨桥，但无前纵韧带钙化。相关研究结果表明本分级系统可靠性良好，且可有效反映 DISH 的自然史及评价病变程度^[9]。

综上，DISH 的诊断主要依据影像学上脊柱椎体外侧存在流注样骨化和钙化改变。1976 年 Resnick 等^[3]提出的“至少四个连续椎体改变”标准虽然已被广泛使用，但是对于早期的 DISH 诊断敏感性不高。后来一些学者将脊柱受累椎体的数目减少至 2 个或 3 个，并提出“可疑 DISH”的概念^[11,12]。脊柱外改变虽然常见且通常并不被作为诊断 DISH 的必要条件，但对称性的脊柱外改变可提示 DISH 的存在。DISH 相关的分级系统的提出有利于早期诊断和准确评价 DISH。总之，“可疑 DISH”概念及相关的分级系统的提出，同时结合对称性的脊柱外改变，往往有利于早期 DISH 的诊断。

2 DISH 相关脊柱骨折的临床特征及治疗

2.1 DISH 相关脊柱骨折的临床特征

DISH 的发生率为 2.9%~25%^[15]，但是 DISH 相关脊柱骨折确切的发生率尚不明确。目前较多学者认为 DISH 相关脊柱骨折的发生率高于 AS 相关脊柱骨折的^[16-20]。DISH 相关脊柱骨折在临床上可表现为颈部或腰背部疼痛，活动时加重，可伴有或延迟出现脊髓和神经损伤症状如躯体出现感觉障碍平面、四肢麻木无力及大小便障碍，甚至表现为完全性 SCIs^[16,17,21,22]。相比于脊柱僵直性疾病相关脊柱骨折，DISH 相关脊柱骨折在患者年龄、骨折发生机制、骨折部位及骨折的隐匿性和不稳定性等方面具有明显的临床特征。

2.1.1 年龄和合并症 DISH 相关脊柱骨折的主要临床特征之一是患者往往高龄，大多超过 70 岁^[16,17,20,22,23]。此外，DISH 疾病本身决定了 DISH 相关脊柱骨折患者往往伴有严重的合并症，如心血管疾病、肺部疾病、糖尿病及过度肥胖症等。2009 年 Whang 等^[16]指出合并症中以心脏疾病最为常见，累及 66.7% 的 DISH 相关脊柱骨折患者。2010 年 Caron 等^[17]指出 81% 的患者伴有合并症，其中高血压占 41%、心脏疾病占 33%、肺部疾病占 15%、过度肥胖症占 13%。2012 年 Bransford 等^[22]发现 94% 的患者存在合并症，其中心血管疾病（高血压）占 54%、糖尿病占 33%、肺部疾病占 18%。2014 年 Westerveld 等^[20]指出常见的合并症主要有心血管疾病（占 23.1%）、肺部疾病（占 23.1%）和 II 型糖尿病（占 30.8%）。

2.1.2 易发骨折的原因及部位 由于 DISH 出现多个连续椎体骨赘形成及可伴脊柱生理曲度改变^[2,3,24]，造成脊柱融合僵直、生物力学改变及作用力臂变长，从而导致脊柱易在创伤下甚至微小外力下出现脊柱骨折，相对于非脊柱僵直人群发生骨折的风险增加 4~8 倍^[4]。DISH 相关脊柱骨折源自低能量创伤（如低处坠落、坐位或站立位摔倒等）占

很大比例,约为 14.3%~74.1%^[18,22,23]。此外,Balling 等^[23]指出 DISH 患者年龄越大越容易在轻微外力下发生骨折。虽然骨质疏松是 AS 发生脊柱骨折的风险因素,然而最近研究发现 DISH 患者往往无明显的骨质疏松甚至伴有骨密度增高,这提示骨质疏松并不是 DISH 易发骨折的原因^[25]。

DISH 相关脊柱骨折的好发部位依次为颈椎、胸椎和腰椎^[2,3,15-17]。好发于颈椎可能与其特殊的解剖位置及结构如关节突关节面呈近于水平位、椎体小、头部的重力及缺乏胸廓保护等有关^[15]。DISH 较少累及腰椎,因此其相关腰椎骨折发生率最低^[2,3,15-17]。2009 年 Westerveld 等^[15]总结的 33 例 DISH 相关脊柱骨折,颈椎、胸椎和腰椎受累分别占 60.0%、34.5%和 5.5%。2009 年 Whang 等^[16]指出颈椎、胸椎和腰椎受累分别占 88.9%、11.1%和 0%。Caron 等^[17]回顾性分析 74 例(78 处)DISH 相关脊柱骨折,颈椎、胸椎和腰椎受累分别为 39 处(50.0%)、31 处(39.7%)和 8 处(10.3%)。此外有些学者进一步指出脊柱骨折以下颈椎和下胸椎更为常见。DISH 相关颈椎骨折以 C5~C7 受累最为常见,约占颈椎骨折总数的 50%~66.7%^[16,17,22]。DISH 相关胸椎骨折好发于 T9~T12,约占胸椎骨折总数的 45.2%^[17]。

2.1.3 受伤机制和骨折类型 脊柱过伸性损伤在非僵直性脊柱骨折中的发生率仅为 0.2%~3.0%^[23],而其是导致 DISH 发生脊柱骨折最主要的受伤机制,约占总数的 51.2%~100%^[15,26]。这可能由于 DISH 累及脊柱时出现多个连续椎体骨赘形成,使脊柱弹性和活动度明显减少,同时可伴脊柱生理曲度改变,即使在轻微外力下,如平地摔倒,不论是患者以仰卧位背部着地,还是以俯卧位颜面部或躯体触地时,脊柱尤其颈椎和胸椎往往受到后伸的力量,极易在脊柱融合节段及应力集中部位发生骨折,造成脊柱过伸性损伤^[15,23,26]。

DISH 相关脊柱骨折依据骨折线累及的部位常被分为三型^[17,23]: I 型骨折线通过椎体; II 型骨折线通过椎间盘; III 型骨折线通过椎体及椎间盘,如图 3^[17,23]。

一些研究指出 DISH 相关脊柱骨折以 I 型最为常见,如 Westerveld 等^[15]提及的 55 例患者中 63.6%为 I 型骨折,这可能与椎体水平的骨化量较椎间盘水平的少和薄弱有

关^[27]。

近年来有些学者发现 II 型骨折并不少见^[17,22,23]。2010 年 Caron 等^[17]和 2012 年 Bransford 等^[22]指出 II 型骨折分别占总数的 36%和 53%。2015 年 Balling 等^[23]发现 II 型骨折发生率高达 56.9%,同时指出 II 型骨折的患者平均年龄为 69.8 岁显著小于 I 型骨折的 78.3 岁;这可能由于早期 DISH 椎间隙水平的骨赘尚未完全融合或强直节段头尾两端未融合的椎间隙成为骨折通过的薄弱部位^[4]。

2.1.4 骨折的隐匿性和延迟诊断 DISH 相关脊柱骨折具有很强的隐匿性^[15-17,20,28],主要体现在为:①患者大多是中老年,往往是低能量损伤,若无神经损伤症状,常仅表现非特异性颈部或腰背痛,容易被患者及医师所忽视。②大多数 DISH 相关脊柱骨折属于过伸性损伤,往往无椎体脱位,仅表现骨折处“鱼嘴样”改变^[16,28],但由于脊柱骨赘形成明显,骨折常不为 X 线检查所发现。

骨折的隐匿性常导致其延迟诊断。2009 年 Westerveld 等^[15]总结了 59 例患者延迟诊断情况,其中 28 例(47.6%)患者未及时来医院就诊,31 例(52.5%)患者在入院 24 小时内未得到明确诊断。2010 年 Caron 等^[17]报道患者延迟诊断的发生率为 9.5%。2014 年 Westerveld 等^[20]等指出骨折延迟诊断率整体为 17.5%,其中医生和患者的延迟诊断率分别为 5.0%和 12.5%。

由于 DISH 相关脊柱骨折的隐匿性及延迟诊断的普遍性,对于 DISH 患者合并外伤史即使是微小创伤,若出现脊柱中轴疼痛或伴神经症状,均建议行 CT 和 MRI 等进一步检查^[16,17,21]。

2.1.5 骨折不稳定性及脊髓损伤情况 DISH 相关的脊柱骨折通常累及三柱^[17,21],此外骨折两端强直的脊柱可造成骨折部位应力集中,因此大多数学者认为此类骨折属于不稳定骨折^[17,21]。相对普通人群脊柱骨折,DISH 相关的脊柱骨折因为其不稳定性更容易发生及加重 SCIs,其发生率为 22.7%~75.7%^[17,20,22,23,28,29]。此外,一些学者指出 SCIs 的发生率与脊柱骨折部位不同有关。2012 年 Bransford 等^[22]指出虽然 DISH 相关的脊柱骨折大多源自低能量创伤,但是在其报道的 33 例 DISH 相关的颈椎骨折中高达 75.7%的患

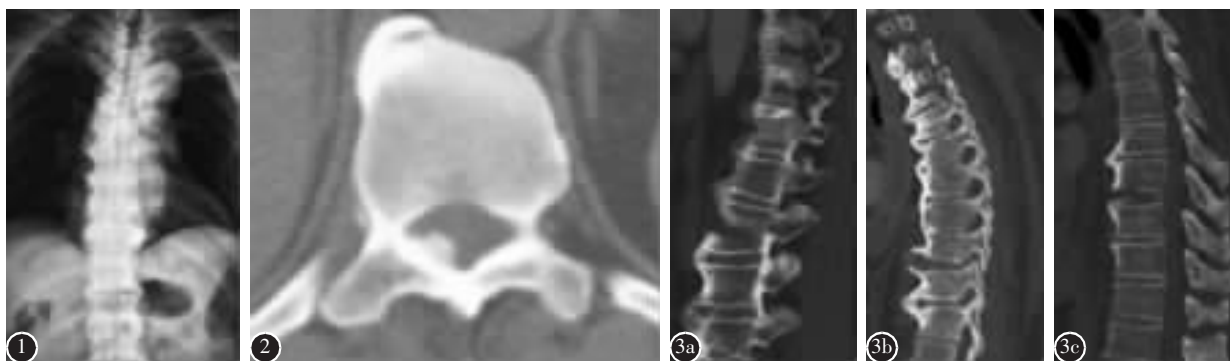


图 1 胸椎正位 X 线片示连续的椎体前外侧存在流注样钙化和骨赘 图 2 胸椎 CT 轴位示胸椎椎体前外侧钙化和骨赘偏右侧 图 3 DISH 相关脊柱骨折分型^[17,23] a I 型骨折线通过椎体 b II 型骨折线通过椎间盘 c III 型骨折线通过椎体及椎间盘

者出现 SCIs (21.2%为完全性 SCIs, 54.5%为不完全性 SCIs)。然而, 2015 年 Balling 等^[23]回顾性分析 22 例 DISH 相关的胸腰椎过伸性损伤患者入院时 SCIs 的发生率仅为 22.7%, 这可能与脊柱骨折部位不同有关, 发生在颈椎的骨折更倾向于 SCIs^[17]。

综上所述, DISH 因属于脊柱僵直性疾病, 所以其相关的脊柱骨折具有很明显的临床特征。患者往往高龄且伴严重的合并症。DISH 脊柱极易发生骨折, 即使在低能量创伤下, 其中以下颈椎最易受累。DISH 相关脊柱骨折大多属于过伸性损伤且骨折线好通过椎体, 同时骨折具有很强的隐匿性。此外此类型骨折大多不稳且伴有 SCIs。

2.2 DISH 相关脊柱骨折的治疗进展

2.2.1 保守治疗 DISH 相关的脊柱骨折的保守治疗方式主要包括: 卧床、支具、硬颈围领及 halo 背心等^[4, 20]。保守治疗对于 DISH 相关的脊柱骨折尤其不稳定型骨折并非首选的治疗方式, 其理由为: ①骨折的不稳性及骨折部位的应力集中很难通过外固定支具维持脊柱的稳定性^[4]; ②相对于手术治疗, 保守治疗不仅不利于神经功能恢复, 而且可能存在更高的死亡率和更多并发症如骨折部位假关节形成、脊柱畸形、持续脊柱不稳和神经损伤等^[4, 15, 16]。当然, 考虑到 DISH 患者可能存在高龄、严重合并症等因素, 目前一些学者认为 DISH 相关的脊柱骨折保守治疗应仅限于: 稳定型骨折、无神经损伤、高龄且伴严重合并症无法耐受手术、拒绝手术治疗的患者^[4, 15]。

2.2.2 手术治疗 DISH 相关的脊柱骨折大多属于不稳定骨折, 常出现 SCIs, 此外保守治疗效果不佳, 因此大多数学者认为骨折应首选手术治疗。根据文献 DISH 相关的脊柱骨折患者的手术治疗率为 33.3%~100%^[18, 22]。

2.2.2.1 手术方式 目前关于 DISH 相关脊柱骨折的手术方式选择尚无统一的明确的标准, 但是目前文献中的处理方式在指导临床治疗选择上具有一定的参考价值。

手术方式根据入路主要包括前路手术、后路手术与前后路联合手术。2009 年 Whang 等^[16]报道的前路手术占 8.3%, 前后路联合手术占 25.0%, 而后路手术占 66.6%, 这与 2009 年 Westerveld 等^[15]指出后路固定术占 57.2%是一致的。2015 年 Balling 等^[23]回顾性分析 21 例经手术治疗 DISH 相关的胸腰椎过伸性损伤患者, 其中 18 例 (85.7%) 行后路椎弓钉棒系统内固定术。目前大多数学者在处理此类骨折时倾向选择后路手术, 尤其处理颈胸段骨折、胸椎和腰椎的相关骨折, 此外由于后路手术能够提供长节段的椎弓根螺钉系统固定及利于对脊髓和神经进行充分的减压。前路手术虽然在非僵直性脊柱骨折尤其颈椎前路手术中应用广泛, 但对于 DISH 相关脊柱骨折, 单纯前路手术往往不能提供足够的稳定性, 同时脊柱的僵直性不利于经前路对手术部位的显露^[30], 此外大多数骨折属于过伸性损伤而前路手术需要过伸体位可能加重骨折移位及 SCIs, 因此大多数学者并不推荐单纯前路手术治疗此类型骨折, 除非辅于后路固定或外固定^[22, 30]。前后路联合手术虽然能提

供足够的稳定性, 但此手术方式创伤较大及手术时间较长, 同时考虑到 DISH 患者往往高龄且伴较多合并症, 这可能增加术中风险及术后并发症^[15, 22], 所以选择此手术方式应慎重。

手术方式根据是否减压主要分为减压术和非减压术。2009 年 Westerveld 等^[15]指出行减压术患者占 10.3%。目前减压术一般适用如下情况^[19, 26, 29, 31]: ①存在 SCIs 且影像学显示椎管内血肿、骨折块或骨折脱位压迫脊髓或神经根; ②脊柱存在原有病变如黄韧带骨化、后纵韧带骨化、椎间盘突出及椎管狭窄等。

近年来一些学者为了减少手术创伤和术后并发症, 尝试微创下经皮固定治疗 DISH 相关脊柱骨折^[19, 31]。2014 年 Krüger 等^[19]指出微创下经皮固定及闭合复位术不仅可以减少围手术期并发症, 而且可达到满意的中期疗效。2014 年 Yeoh 等^[31]也指出微创下经皮固定可有效治疗 DISH 相关脊柱骨折, 但指出上胸椎骨折因术中透视定位困难并不适合在微创下经皮固定。

2.2.2.2 固定节段及骨折移位的处理 由于 DISH 脊柱的僵直性及骨折的不稳定性, 大多数学者认为此类型骨折往往需要经固定骨折部位上下 2~4 个节段, 同时有学者^[32]指出 DISH 患者短节段固定存在内固定物失效、假关节形成及临近节段退变等风险。2010 年 Caron 等^[17]认为骨折部位上下至少 3 个椎体的椎弓根钉棒系统固定, 结果显示长节段固定不仅可以提供足够稳定性利于骨折愈合, 而且术后无内固定失效出现。2015 年 Robinson 等^[26]处理 DISH 相关颈胸椎骨折时均采用骨折部位上下至少 3 个椎体的椎弓根钉棒系统固定。2012 年 Bransford 等^[22]在治疗 DISH 相关颈椎骨折时后路钉棒系统的固定为 2~8 节段 (平均 3.6 节段)。然而, 有学者则采用相对较短节段固定, 2015 年 Balling 等^[23]在处理 DISH 相关的胸腰椎过伸性损伤时后路椎弓钉棒系统内固定范围 1~4 节段 (平均 2.1 节段)。目前尚缺少 DISH 相关脊柱骨折固定范围的生物力学研究。

由于 DISH 相关脊柱骨折大多属于过伸性损伤, 骨折处呈“鱼嘴样”移位改变^[16, 28]。对于此移位改变的处理方式尚存在争议。2015 年 Robinson 等^[26]认为只要经后路长节段固定保证骨折处足够稳定, 骨折处移位改变倾向自行愈合。2015 年 Balling 等^[23]则指出骨折移位可通过后路椎弓根钉棒系统轴向加压实现复位。有些学者尝试术前牵引或术中体位改变达到骨折闭合复位^[19, 29]。2009 年 Whang 等^[16]然而有学者持反对观点, 认为这些操作发生在不稳定性脊柱骨折可能加重 SCIs。还有一些学者认为骨折处缺损是不稳定的应该辅于骨折处植骨或骨水泥填充^[28, 33]。

综上所述, DISH 相关的脊柱骨折保守治疗效果并不理想, 对于不稳定性骨折或伴神经损伤应首先手术治疗。后路手术是目前最常用的手术方式, 其能够提供长节段的椎弓根螺钉系统固定和充分的脊髓减压。大多数学者认为此类型骨折往往需要经固定骨折部位上下 2~4 个节段。微创手术一般仅适用于无神经症状的患者。

2.2.3 预后和并发症

2.2.3.1 神经功能恢复情况 DISH 相关脊柱骨折患者治疗后或随访时神经功能改善情况并不理想,2014 年 Westerveld 等^[20]报道的 DISH 相关脊柱骨折在末次随访神经功能改善患者仅为 11.5%,且大多数仅上升 1 个 ASIA 等级。2015 年 Balling 等^[23]发现 90.5%患者治疗后无神经功能改变,仅 4.8%患者神经功能改善。

有些学者还发现患者治疗后出现神经损害加重。2009 年 Westerveld 等^[15]指出患者治疗后及末次随访神经功能改善的患者分别仅为 6.7%和 9.1%,同时发现 14.5%的患者出现神经损害加重。2010 年 Caron 等^[17]指出治疗后 11.5%患者神经功能改善,84.6%无神经功能改变,3.8%出现神经损害加重。2012 年 Bransford 等^[22]指出手术治疗后 20.6%患者出现 ASIA 等级改善,52.9%患者无神经功能改变,5.9%患者出现神经损害加重。2015 年 Schiefer 等^[20]回顾性分析 81 例脊柱僵直性疾病相关脊柱骨折患者,其中 DISH 占 42.4%,治疗后仅 4.9%患者神经功能改善,86.4%的神经功能无改善,8.6%出现神经损害加重。

总之,DISH 相关脊柱骨折治疗后或随访时神经功能改善的患者占 4.8%~20.6%;而神经损害加重患者占 3.8%~14.5%。

2.2.3.2 并发症 DISH 相关脊柱骨折的并发症主要包括三大部分^[20]:手术相关并发症、保守治疗相关并发症、内科疾病相关并发症。

目前大多数研究支持 DISH 相关脊柱骨折保守治疗的并发症发生率高于手术治疗的。2009 年 Westerveld 等^[15]发现 DISH 相关脊柱骨折并发症整体发生率为 32.7%,这与 Whang 等^[16]报道的 33.3%一致,并指出手术患者的并发症发生率为 10.9%高于保守治疗患者的 21.8%。2014 年 Westerveld 等^[20]报道经手术治疗患者中 37.5%出现慢性疼痛和 6.2%出现后凸畸形,而经保守治疗的患者中 50.0%出现慢性疼痛和 10.0%出现后凸畸形。

有些学者报道的并发症发生率更高,尤其内科疾病相关的并发症,这可能由于 DISH 疾病本身往往伴有合并症,同时患者高龄、骨折及手术创伤或卧床下,患者极易出现相关并发症。2010 年 Caron 等^[17]报道 DISH 相关脊柱骨折患者中出现至少一种并发症约占 80%,其中出现心脏疾病相关并发症患者高达 60.8%。2012 年 Bransford 等^[22] DISH 相关颈椎骨折的并发症发生率为 73.5%,其中肺部疾病相关并发症高达 58.8%,且其与 SCIs 有显著相关。

此外,少数患者术后可能发生一种特殊的却严重的并发症,即术后阻塞性喉水肿和呼吸困难^[5],这可能由于 DISH 累及颈椎时椎体前方存在明显的骨赘,同时若麻醉时气管插管困难的反复刺激或颈前路手术操作的牵拉极可能造成气道的水肿和狭窄^[5]。

2.2.3.3 死亡率 DISH 相关脊柱骨折往往存在很高的死亡率。目前大多数研究认为高龄和合并症是高死亡率的最主要因素。2015 年 Balling^[23]报道的 DISH 相关胸腰椎过伸

性损伤的 3 个月内死亡率为 20%,同时发现这些患者的平均年龄为 80.7 岁。2009 年 Westerveld 等^[15]总结 DISH 相关脊柱骨折的 3 个月内死亡率为 20.0%,并指出死亡率可能与高龄、肥胖及糖尿病有关。2009 年 Whang 等^[16]报道的 DISH 相关脊柱骨折患者的死亡率为 44.4%,并指出这可能与高龄及严重的合并症尤其呼吸功能衰竭有关。

还有一些学者通过多因素分析来探讨死亡率的相关因素。2010 年 Caron 等^[17]报道 DISH 相关脊柱骨折的 1 年内死亡率为 32%,线性回归分析显示死亡率与年龄 ≥ 70 岁、合并症数目(心脏疾病)及低能量损伤显著相关,而与损伤节段及延迟诊断无显著相关。2014 年 Westerveld 等^[20]报道的 DISH 相关脊柱骨折住院期间死亡率为 15.0%显著高于非僵直性脊柱骨折的 2.7%,多因素逻辑回归分析发现 DISH 相关脊柱骨折的死亡率预测因素为年龄(OR=1.21, 95% CI 1.04~1.40; $P=0.015$)和 DISH 疾病本身(OR=15.75, 95% CI 1.26~196.47; $P=0.032$)。

然而,少数学者认为死亡率与年龄或合并症数目无显著相关^[18,22]。2012 年 Bransford 等^[22]指出 DISH 相关颈椎骨折 46 天内死亡率为 27%,其其与神经损伤情况及肺功能失代偿有关,但与损伤前合并症数目无关。2011 年 Schoenfeld 等^[18]就 DISH 相关颈椎骨折的死亡率与年龄、性别相匹配的对照组(非僵直性脊柱骨折)的作比较,发现 DISH 相关脊柱骨折 3 个月、1 年、2 年和 3 年的死亡率分别为 7.4%、14.8%、22.2%和 29.6%,并无显著性高于对照组相应的(7.0%、18.6%、20.9%和 32.6%),这由于对照组中存在高能量损伤和复合伤增加其死亡率。

综上,DISH 相关脊柱骨折患者因往往具有高龄、较多合并症、隐匿性及不稳定性等临床特征,其预后往往并不理想,即使治疗后神经功能恢复仍很有限,同时存在很高的并发症和死亡率。及时的诊断、围手术期内科疾病的治疗及恰当的治疗方式可能有利于改善预后。

3 总结和展望

随着人口老龄化及医师对 DISH 的重视,DISH 及其相关脊柱骨折的发病率及诊断率呈逐年上升趋势^[8,17,23]。如何早期诊断 DISH 及正确处理其相关脊柱骨折是每位脊柱外科医师可能面临的问题和挑战。

DISH 是一种常见的好发于老年的脊柱僵直性疾病,并可累及周围关节韧带及肌腱附着点的钙化和骨化,但由于其缺乏特异的临床表现,其诊断往往被临床医师所忽略。目前 DISH 的诊断主要依据 Resnick 和 Niwayama 基于脊柱 X 线提出 DISH 的诊断标准^[9]。近年来一些学者此诊断标准的基础上进一步改良和修正,并提出 DISH 相关的分级系统,旨在早期诊断和准确评价 DISH。

DISH 相关脊柱骨折患者往往高龄且伴有严重的合并症,同时骨折大多源自低能量创伤且属于过伸性损伤,此外骨折具有隐匿性、不稳定性及易导致 SCIs 等临床特征。对于不稳定性及伴 SCIs 的 DISH 相关的脊柱骨折,保

守治疗效果往往无效,手术治疗被认为是治疗此类骨折的首选。后路手术因能够提供长节段的椎弓根螺钉系统固定和充分的脊髓减压,其成为最常用的手术方式。DISH 相关脊柱骨折治疗后仍存在神经功能恢复不明显、较多的并发症和高死亡率。

目前大多数关于 DISH 相关脊柱骨折的研究仍属于单中心、小样本的回顾性研究,同时很多研究并未按照 DISH 相关脊柱骨折的部位进一步来探讨颈椎、胸椎和腰椎骨折在临床特征及治疗上的异同。此外,还有一些学者将 DISH 和 AS 相关脊柱骨折作为一类疾病来研究。因此,将来需要多中心、大样本、前瞻性的随机对照研究来进一步阐述 DISH 相关不同部位脊柱骨折的临床特征及分析治疗方式对临床预后的影响。

4 参考文献

1. Forestier J, Rotés-Querol J. Senile ankylosing hyperostosis of the spine[J]. *Ann Rheum Dis*, 1950, 9(4): 321–330.
2. Resnick D, Shaul SR, Robins JM. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's disease with extraspinal manifestations[J]. *Radiology*, 1975, 115(3): 513–524.
3. Resnick D, Niwayama G. Radiographic and pathologic features of spinal involvement in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) [J]. *Radiology*, 1976, 119(3): 559–568.
4. Paley D, Schwartz M, Cooper P, et al. Fractures of the spine in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1991, (267): 22–32.
5. Kim YS, Lee JJ, Chung YH, et al. Postoperative obstructing laryngeal edema in patients with diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of cervical spine: A report of two cases[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2011, 60(5): 377–380.
6. van der Merwe AE, Maat GJ, Watt I. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: diagnosis in a palaeopathological context [J]. *Homo*, 2012, 63(3): 202–215.
7. Berthelot JM, Le Goff B, Maugars Y. Pathogenesis of hyperostosis: a key role for mesenchymatous cells [J]? *Joint Bone Spine*, 2013, 80(6): 592–596.
8. Mader R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. Extraspinal manifestations of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(12): 1478–1481.
9. Yaniv G, Bader S, Lidar M, et al. The natural course of bridging osteophyte formation in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: retrospective analysis of consecutive CT examinations over 10 years[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(11): 1951–1957.
10. Taljanovic MS, Hunter TB, Wisneski RJ, et al. Imaging characteristics of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis with an emphasis on acute spinal fractures: review[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 193(3 Suppl): S10–19.
11. Arlet J, Mazières B. Hyperostotic disease[J]. *Rev Med Interne*, 1985, 6(5): 553–564.
12. Utsinger PD. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis[J]. *Clin Rheum Dis*, 1985, 11(2): 325–351.
13. Rogers J, Waldron T. DISH and the monastic way of life[J]. *Int J Osteoarchaeol*, 2001, 11(5): 357–365.
14. Mata S, Chhem RK, Fortin PR, et al. Comprehensive radiographic evaluation of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: development and interrater reliability of a scoring system[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 1998, 28(2): 88–96.
15. Westerveld LA, Verlaan JJ, Oner FC. Spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a systematic review of the literature on treatment, neurological status and complications[J]. *Eur Spine J*, 2009, 18(2): 145–156.
16. Whang PG, Goldberg G, Lawrence JP, et al. The management of spinal injuries in patients with ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a comparison of treatment methods and clinical outcomes[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2009, 22(2): 77–85.
17. Caron T, Bransford R, Nguyen Q, et al. Spine fractures in patients with ankylosing spinal disorders[J]. *Spine*, 2010, 35(11): E458–464.
18. Schoenfeld AJ, Harris MB, McGuire KJ, et al. Mortality in elderly patients with hyperostotic disease of the cervical spine after fracture: an age- and sex-matched study[J]. *Spine J*, 2011, 11(4): 257–264.
19. Krüger A, Frink M, Oberkircher L, et al. Percutaneous dorsal instrumentation for thoracolumbar extension-distraction fractures in patients with ankylosing spinal disorders: a case series[J]. *Spine J*, 2014, 14(12): 2897–2904.
20. Westerveld LA, van Bommel JC, Dhert WJ, et al. Clinical outcome after traumatic spinal fractures in patients with ankylosing spinal disorders compared with control patients[J]. *Spine J*, 2014, 14(5): 729–740.
21. Campagna R, Pessis E, Feydy A, et al. Fractures of the ankylosed spine: MDCT and MRI with emphasis on individual anatomic spinal structures [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2009, 192(4): 987–995.
22. Bransford RJ, Koller H, Caron T, et al. Cervical spine trauma in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: injury characteristics and outcome with surgical treatment[J]. *Spine*, 2012, 37(23): 1923–1932.
23. Balling H, Weckbach A. Hyperextension injuries of the thoracolumbar spine in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis[J]. *Spine*, 2015, 40(2): E61–67.
24. Nardo L, Lane NE, Parimi N, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis association with thoracic spine kyphosis: a cross-sectional study for the Health Aging and Body Composition Study[J]. *Spine*, 2014, 39(24): E1418–1424.
25. Diederichs G, Engelken F, Marshall LM, et al. Osteoporotic Fractures in Men Research Group. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): relation to vertebral fractures and bone

综述

巨噬细胞对间充质干细胞成骨分化影响的研究进展

Advancement of the effect of macrophage on mesenchymal stem cells in osteogenesis

易志新¹, 邹学农², 彭建强¹

(1 广东医学院附属深圳福田人民医院脊柱外科 518033 广东省深圳市;

2 中山大学附属第一医院脊柱外科 510080 广东省广州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2015.12.12

中图分类号: Q254 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2015)-12-1116-04

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)由于来源广泛,且具有自我增殖和多向分化潜能等特点,在再生医学和组织工程方面具有广阔的应用前景。目前,关于 MSC 成骨分化的研究很多,但对 MSC 定向成骨分化的相关机制依旧不甚清楚,导致体内、外成骨效率仍然较低。如何提高 MSC 的成骨性能已成为关注的热点。MSC 成骨性能受多种因素影响,炎症是其中一个重要因素^[1]。巨噬细胞是炎症免疫的关键调节者^[2],其对 MSC 成骨分化的影响目前还存在较大争议,尤其是在巨噬细胞与 MSC 共培养条件下和巨噬细胞相关的单个炎症因子刺激 MSC 的非共培

养条件下。笔者围绕共培养和非共培养条件下巨噬细胞对间充质干细胞成骨分化的影响综述如下。

1 MSC 成骨分化

1976 年 Friedenstein 等^[3]首次报道骨髓中存在可贴壁的、呈成纤维细胞状的、可分化成骨的基质细胞。1991 年 Caplan^[4]将这类细胞命名为 MSC。除了骨髓, MSC 还可来源于脂肪、肌肉、肝脏、外周血、胎盘、脐带等多种组织^[5-7]。MSC 具有自我更新和多向分化潜能,在适宜的条件下能增殖并被诱导分化成骨、软骨、脂肪、神经、心肌、肝脏等组织细胞^[8,9]。如何定向诱导 MSC 成骨分化是解决骨组织工程中种子细胞来源的前提。MSC 成骨分化需经过细胞转化、细胞增殖、细胞外基质合成及矿物质在细胞外基质中沉积四个阶段^[10]。Runx 相关转录因子 2(runx-related transcription factor 2, Runx2) 和成骨特异性转录因子 Osterix (OSX) 是 MSC 成骨分化的关键转录因子,可诱导下游成

第一作者简介:男(1988-),硕士研究生,研究方向:骨外科基础与临床研究

电话:(0755)83982222-3170 E-mail:number0506@126.com

通讯作者:邹学农 E-mail:zxong@hotmail.com; 彭建强 E-mail:13688806786@139.com

- density[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(6): 1789-1797.
26. Robinson Y, Robinson AL, Olerud C. Complications and survival after long posterior instrumentation of cervical and cervicothoracic fractures related to ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis[J]. Spine, 2015, 40(4): E227-233.
27. Verlaan JJ, Westerveld LA, van Keulen JW, et al. Quantitative analysis of the anterolateral ossification mass in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis of the thoracic spine[J]. Eur Spine J, 2011, 20(9): 1474-1479.
28. Tauchi R, Imagama S, Satake K, et al. Epidural hematoma associated with spinal fracture in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis[J]. Turk Neurosurg, 2014, 24(1): 98-101.
29. Schiefer TK, Milligan BD, Bracken CD, et al. In-hospital neurologic deterioration following fractures of the ankylosed spine: a single-institution experience [J]. World Neurosurg, 2015, 83(5): 775-783.
30. Meyer PR Jr. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis in the cervical spine[J]. Clin Orthop Relat Res, 1999, 359: 49-57.
31. Yeoh D, Moffatt T, Karmani S. Good outcomes of percutaneous fixation of spinal fractures in ankylosing spinal disorders[J]. Injury, 2014, 45(10): 1534-1538.
32. Otsuki B, Fujibayashi S, Takemoto M, et al. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis(DISH) is a risk factor for further surgery in short-segment lumbar interbody fusion [J]. Eur Spine J, 2014; Epub ahead of print.
33. Lee SH. Spinal subarachnoid hematoma with hyperextension lumbar fracture in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis: a case report[J]. Spine, 2009, 34(18): E673-676.

(收稿日期:2015-05-06 修回日期:2015-07-24)

(本文编辑 彭向峰)