

临床论著

家族聚集性颈椎后纵韧带骨化的影像学特征

陈 振, 陈 欣, 孙 宇, 张凤山, 张 立, 王少波, 潘胜发, 刁垠泽, 周非非, 赵衍斌

(北京大学第三医院骨科 100191 北京市)

【摘要】目的:通过对家族性颈椎后纵韧带骨化家系成员的影像学资料分析,揭示颈椎后纵韧带骨化家族聚集性的遗传特点。**方法:**从 2011 年 1 月~2016 年 2 月被诊断为“颈椎后纵韧带骨化症”的住院患者中通过询问家族史筛选出五个明显表现为家族聚集性的后纵韧带骨化家系。收集患者和其家系中每一位成员的颈椎 X 线或颈椎 CT 检查结果,观察是否有颈椎后纵韧带骨化。本研究中将影像学发现颈椎后纵韧带骨化定义为影像学阳性表现。**结果:**(1)五个家族共 49 位成员,其中 17 位表现为影像学阳性。总体阳性率为 35%(17/49)。各个家族的阳性率介于 17%~57%之间。(2)影像学阳性率男性为 36%,女性为 33%,无明显性别差异。(3)家族性后纵韧带骨化好发于 C4~C6 节段,其中以 C6 椎体发生率最高(21%),并向上、下方向依次递减。(4)局灶型、节段型、连续型、混合型的比例为 4:3:3:7,混合型所占比例较高。(5)各型对应平均年龄:局灶型 38 岁、节段型 52 岁、连续型 54 岁、混合型 57 岁,其中晚辈中阳性成员全部为局灶型。男性阳性者平均年龄 49.5 岁,女性阳性者平均年龄仅 52.3 岁。(6)40 岁以上影像学阳性者 C5 及 C6 节段对应年龄值最低,而上、下两侧节段对应年龄值逐渐增加。**结论:**家族聚集性颈椎后纵韧带骨化的影像学阳性率较高,无明显性别差异。以混合型最为常见,并且通常以局灶型的形式率先发生于第三代成员的 C5、C6 椎体,之后逐渐向上下节椎体进展。男性成员后纵韧带骨化发病年龄较早或骨化长度进展速度较快。

【关键词】 颈椎;后纵韧带骨化;家族聚集性;影像学特征

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2016.11.03

中图分类号:R681.5 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2016)-11-0972-05

The imaging features of family aggregative ossification of posterior longitudinal ligament of cervical spine/CHEN Zhen, CHEN Xin, SUN Yu, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2016, 26 (11): 972-976

【Abstract】 Objectives: To explore the imaging data of family ossification of the posterior longitudinal ligament(OPLL) in cervical spine and the genetic model of the family aggregation of the ossification of posterior longitudinal ligament. **Methods:** From January 2011 to February 2016, five pedigrees of family aggregation of the OPLL in cervical spine in the hospitalized patients were screened out, in which the proband had been diagnosed as the ossification of posterior longitudinal ligament of cervical spine by inquiring family history. Each member of the pedigrees was asked to take X-ray of cervical spine or computed tomography(CT) of cervical spine to observe the presence of OPLL or not. In this paper, the imaging findings of OPLL in cervical spine were defined as imaging positive findings. **Results:** (1)A total of 49 cases from five families, of which 17 were positive imagings. The overall positive rate was 35% (17/49). The positive rate of each family was between 17%-57%. (2)The imaging positive rate of male was 36% and of female was 33%, which showed no significant gender difference. (3)The cervical OPLL was found to mainly occur in the C4-C6 segment, with the highest incidence of C6(21%),and in descending trend to the above and below. (4)The proportion of isolated type, segmental type, continuous type and mixed type was 4:3:3:7. The mixed type accounted for a higher proportion. (5)The average age of each type was as following: isolated type was with 38 years old, segmental type was with 52 years old, continuous type was with 54 years old and mixed type was with 57 years old, in which all the positive members in third generation were isolated type. The average age of male was

第一作者简介:男(1990-),住院医师,在读硕士,研究方向:脊柱外科

电话:(010)82267009 E-mail:1185500478@qq.com

通讯作者:孙宇 E-mail:sunyuor@vip.sina.com

49.5 years old; the average age of female was 52.3 years old. (6)C5 and C6 segments had the lowest average age of members over 40 years old with the ossification of posterior longitudinal ligament, and in increasing trend to the above and below. **Conclusions:** The imaging positive rate of cervical OPLL is higher in family members, and the imaging positive rate is not gender related. The classification of cervical OPLL is mainly mixed type. The cervical OPLL probably firstly occurs in C5 segment or C6 segment, isolated type and in the third generation members. The OPLL in male progresses rapidly.

[Key words] Cervical spine; Ossification of posterior longitudinal ligament; Familial aggregation; Imaging features

[Author's address] Department of Orthopedics, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191, China

颈椎后纵韧带骨化是导致颈脊髓病的常见原因。近年来文献报道后纵韧带骨化的成因由先天多基因遗传与后天环境等因素共同致病^[1]。但目前国内外关于家族聚集性后纵韧带骨化的病例报道仍然较少,我们通过分析分属五个家系的颈椎后纵韧带骨化影像学阳性成员的影像学表现,探讨家族聚集性颈椎后纵韧带骨化的影像学特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料

从 2011 年 1 月~2016 年 2 月,我们常规向被诊断为“颈椎后纵韧带骨化症”的住院患者宣教颈椎后纵韧带骨化的遗传倾向,并通过询问家族史,初步筛选出 5 个明显表现为家族聚集性的后纵韧带骨化家系,并在患者住院期间及出院后收集其兄弟姐妹(平辈)、子女以及其堂表兄妹(晚辈)等二代成员的影像学信息(均为先证者家属自愿在当地医院骨科门诊进行的颈椎 X 线或颈椎 CT 检查),以观察每一位成员是否有颈椎后纵韧带骨化。本研究中,我们将影像学发现颈椎后纵韧带骨化定义为影像学阳性表现。

1.2 研究方法

针对每一位成员进行 X 线或 CT 检查,以判定该成员是否存在后纵韧带骨化。并根据影像学表现对后纵韧带骨化进行分型,依据颈椎 X 线片上的表现,将 OPLL 分为四种类型:(1)局灶型,孤立骨化后纵韧带病灶仅累及单个椎体或者椎间隙;(2)节段型,多个独立的后纵韧带骨化病灶,每个病灶范围仅累及单个椎体或椎间隙;(3)连续型,单个病灶,累及多个椎间隙和椎间盘;(4)混合型,上述三种类型的混合。

2 结果

共收集到 5 个家系共 49 位成员的影像学资

料,其中五个家系的父辈(父母)均已经过世而未能取得任何影像学资料。49 位成员均为平辈和晚辈。其中平辈 22 位,男性 12 位、女性 10 位,年龄最大为 65 岁、最小为 42 岁;晚辈 27 位,男性 16 位、女性 11 位,年龄最大为 42 岁、最小为 18 岁。49 位成员中有 17 位成员有颈椎后纵韧带骨化表现,平辈 14 位、晚辈 3 位(表 1)。

5 个家族里影像学阳性成员比例为 17%~57%,总体为 35%(17/49)(表 2)。

49 位成员中男性影像学阳性率为 36%,女性为 33%,男女影像学阳性率之比为 1.08(表 2)。

后纵韧带骨化好发于 C4~C6 椎体,以 C6 椎体发现率最高(21%),并向上、下方向依次递减(图 1)。

后纵韧带骨化各型例数为:局灶型 4 例、节段型 3 例、连续型 3 例、混合型 7 例。各分型对应平均年龄为:局灶型 38±11.7 岁、节段型 52±1.2 岁、连续型 54±7.8 岁、混合型 57±7.6 岁,其中晚辈中阳性成员全部为局灶型颈椎后纵韧带骨化。

40 岁以上影像学阳性者每节发生后纵韧带骨化椎体所对应的平均年龄,发现 C5 及 C6 节段对应年龄值最低,而向两侧年龄值逐渐增加(图 2)。

本研究中影像学阳性的节段数中男性共 38 节段、女性共 27 节段,颈椎后纵韧带骨化平均累及椎体 3.8±1.8 个,男性:女性=3.8±1.8:3.9±2.0,男性阳性者平均年龄 49.5±5.0 岁,女性阳性者平均年龄 52.3±13.5 岁。

3 讨论

颈椎后纵韧带骨化病因复杂,近年来的研究表明,后纵韧带骨化的发生和发展与遗传因素密切相关。已有研究证实,后纵韧带骨化是一种基于多基因与环境等其他因素相关的复杂疾病。大多

表 1 17 位影像学阳性成员基本情况

Figure 1 Basic information of 17 imaging positive members

	性别 Sex	年龄 Age	累及节 段数 Segments	累及颈椎 次序 Vertebral sequence	类型 Type
1.2.1	女(F)	52	4	4 5 6 7	节段型 Segmental
1.2.2	女(F)	48	7	1 2 3 4 5 6 7	混合型 Mixed
1.2.3	女(F)	45	4	2 3 4 5	连续型 Continued
1.3.2	男(M)	24	2	6 7	局灶型 Local
2.2.2	女(F)	52	2	5 6	局灶型 Local
2.2.4	男(M)	46	6	2 3 4 5 6 7	混合型 Mixed
3.2.1	男(M)	65	5	1 3 4 5 6	混合型 Mixed
3.2.3	男(M)	62	3	2 3 4	混合型 Mixed
3.2.4	女(F)	59	4	3 4 5 6	连续型 Continued
3.2.6	女(F)	52	1	5	节段型 Segmental
3.3.4	男(M)	34	2	5 6	局灶型 Local
4.2.1	男(M)	63	6	2 3 4 5 6 7	混合型 Mixed
4.3.2	男(M)	40	2	4 5	局灶型 Local
5.2.1	女(F)	58	5	3 4 5 6 7	连续型 Continued
5.2.2	男(M)	56	5	3 4 5 6 7	混合型 Mixed
5.2.3	男(M)	54	2	6 7	节段型 Segmental
5.2.4	男(M)	51	5	1 4 5 6 7	混合型 Mixed

注:第一列 1.2.1 特指第 1 个家族的第 2 代成员中的按年龄排行第 1 的成员;4.3.2 特指第 4 个家族第 3 代成员中按年龄排行第 2 的成员;以此类推

Note: The first column 1.2.1 refers to the first member of the second generation of the first family; 4.3.2 refers to the second member of the third generation of the forth family; and so on

数学者认为其发病与遗传、脊柱退行性改变、长期反复应力失衡、外伤、先天性发育异常等因素有关。临床实践中有时发现一个家族中有父子或者兄弟先后因为患有颈椎后纵韧带骨化症而接受手术治疗。因此观察、分析家族成员中颈椎后纵韧带骨化的发生情况就具有重要的意义。

本研究在回顾既往文献时发现,家族聚集性疾病并没有严格的统一定义,而且家族聚集性颈椎后纵韧带骨化的中英文文献资料非常少见。我

表 2 5 个家系的家庭成员影像学阳性比例

Figure 2 Imaging positive ratio of family members in 5 families

	影像学 情况(阳 性:总数) Imaging (Positive: Tota)	男性影 像学情 况(阳性: 总数) Male imaging (Positive: Tota)	女性影 像学情 况(阳性: 总数) Female imaging (Positive: Tota)	性别差 异(男性: 女性) Sex differ- ence (Male: Female)	平均累 及节段 数 Average numbers of segments
家族 1 Family 1	4:7 57%	1:2 50%	3:5 60%	1:3	4
家族 2 Family 2	2:14 14%	1:6 17%	1:8 13%	1:1	3.5
家族 3 Family 3	5:12 42%	3:9 33%	2:3 67%	3:2	3
家族 4 Family 4	2:8 25%	2:7 29%	0:1 0	0:0	3.5
家族 5 Family 5	4:8 50%	3:4 75%	1:4 25%	3:1	2.25
总体 Total	17:49 35%	10:28 36%	7:21 33%	10:7	3.8

们查阅了其他一些表现为家族聚集性疾病的文献,如家族聚集性高血压、家族聚集性慢阻肺、家族聚集性肺癌、家族聚集性乙肝等,文献中对家族聚集性疾病的定义均由作者直接定义为一个家族连续三代成员内有至少 2 名成员患有以上相应疾病。所以本研究中将家族聚集性颈椎后纵韧带骨化定义为一个家族中至少 2 位成员发现颈椎后纵韧带骨化。

本研究收集到 5 个家族共 49 位成员的影像学资料,观察后发现其中 17 位成员有颈椎后纵韧带骨化表现,并有以下特点:

(1)5 个家族里影像学阳性成员发现率介于 17%~57%之间,总体为 35%(17/49)。根据 20 世纪 70 年代后东亚地区学者利用颈椎(脊柱)X 线片判断颈椎后纵韧带骨化的流行病学调查数据,日本地区 30 岁以上人群颈椎后纵韧带骨化的发现率在 1.9%~4.3%之间^[2-4],韩国地区 20 岁以上门诊患者颈椎后纵韧带骨化的发现率为 1%^[2-5];台湾地区 20 岁以上门诊患者颈椎后纵韧带骨化的发现率为 2.1%^[2-6],在中国北方地区的门诊患者中为 3.1%^[7]。日本学者在 2006~2013 年间对 1500 例癌症筛查患者的 PETCT 数据分析后指出颈椎后纵韧带骨化的发现率约为 6.3%^[8]。另外,日本学者 Terayama 基于颈椎 X 线片对 347 个颈椎后纵韧

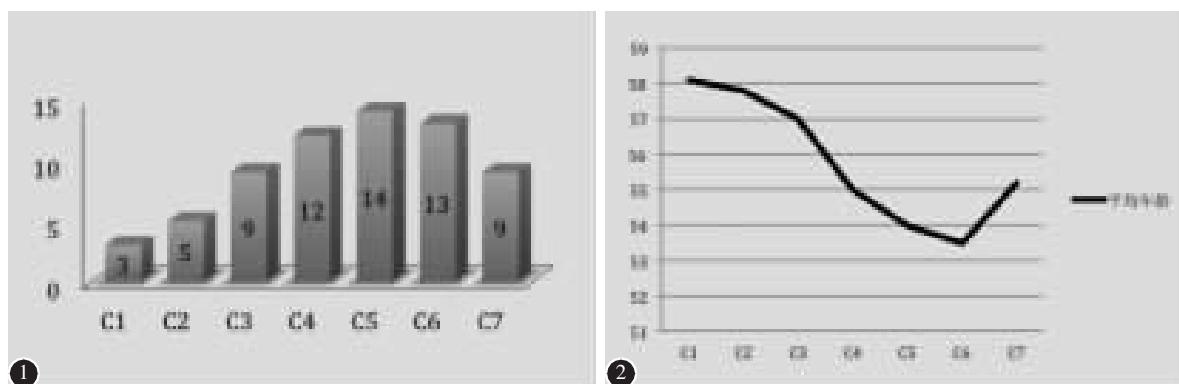


图 1 各个节段颈椎后纵韧带骨化影像学阳性例数 图 2 40 岁以上影像学阳性者每节发生后纵韧带骨化椎体所对应的平均年龄

Picture 1 Positive cases of ossification of posterior longitudinal ligament of cervical spine in each segment **Picture 2** The average age of ossification of the posterior longitudinal ligament in each segment of the imaging positive members over 40 years old

带骨化症患者家系的调查结果显示, 颈椎后纵韧带骨化在患者 2 代以内亲属的影像学阳性发现率为 24%, 在兄弟姐妹中为 29%^[9]。因此可以认为家族聚集性后纵韧带骨化发病率比普通人群明显升高。

(2) 本次家族性研究中 5 个家族 49 名成员男性影像学阳性率为 36%, 女性为 33%, 影像学阳性率并无明显性别差异。既往众多文献表明, 颈椎后纵韧带骨化男性发生率明显大于女性^[10], 例如 Maeda 等^[11]、Epstein 等^[12]的研究均指出, 颈椎后纵韧带骨化的男女发现率之比约为 2:1。但 Terayama 的研究亦指出, 家族性颈椎后纵韧带骨化发生率可能并无性别差异^[9]。本研究结果也显示家族聚集性颈椎后纵韧带骨化发生率并无明显性别差异。

(3) 家族性颈椎后纵韧带骨化平均累及椎体 3.8 个, 男女间无明显性别差异 (3.8:3.9)。后纵韧带骨化好发于 C4~C6 椎体, 以 C6 椎体发生率最高 (21%), 并向上、下方向依次递减。同时通过计算本组 40 岁以上影像学阳性者每节发生后纵韧带骨化椎体所对应的平均年龄, 发现 C5 及 C6 节段对应年龄值最低, 而向两侧年龄值逐渐增加。日本学者 Fujimori 对癌症筛查人群的颈椎后纵韧带骨化流行病学调查显示, 颈椎后纵韧带骨化平均累及 4 个椎体节段, 以 C5 椎体发生率最高, 其次为 C6、C4 椎体^[8], 且分布模式无明显性别差异。但亦有报道颈椎后纵韧带骨化好发于 C3~C6^[7,9]或 C2~C4^[10]。目前研究表明, 遗传及颈椎活动度增大

等退变因素均可引起颈椎后纵韧带骨化的发生与发展, 而 C5 正位于颈椎退变的生物力学顶点^[14], 这或许可以从退变的角度解释为何颈椎后纵韧带骨化最常见于 C4~C6 椎体。因此本研究结果提示家族性后纵韧带骨化可能率先从 C5 或 C6 节段开始发生, 并随年龄增长逐渐向上下椎体进展。

(4) 本研究发现, 颈椎后纵韧带骨化影像学阳性的成员中, 局灶型、节段型、连续型、混合型的例数分别为 4 例、3 例、3 例、7 例, 即多数为混合型。本研究中各型对应平均年龄为: 局灶型 38 岁、节段型 52 岁、连续型 54 岁、混合型 57 岁。第三代成员仅表现为局灶型, 而且比较年轻, 平均年龄仅为 32.6 岁。而 Fujimori 在北美利用颈椎 CT 对不同人种的颈椎后纵韧带骨化的流行病学调查显示, 颈椎后纵韧带骨化中连续型占 7.1%, 混合型占 5.7%, 节段型占 62.9%, 局灶型占 24.3%^[13]。即颈椎后纵韧带骨化以节段型、局灶型最多, 连续型、混合型较少。这些数据或许提示家族性后纵韧带骨化起初以局灶型形式发生, 随年龄增长逐渐进展为其余各型, 进展速度较快, 和普通人群颈椎后纵韧带骨化分型相比更易发展为连续型、混合型。

(5) 本研究中影像学阳性成员颈椎后纵韧带骨化平均累及椎体 3.8 个, 男性与女性比为 3.8 比 3.9, 无明显性别差异。而本组男性阳性者平均年龄 49.5 岁, 女性阳性者平均年龄已经 52.3 岁, 即相同累及节段数的情况下男性家族性颈椎后纵韧带骨化成员平均年龄较小, 或可说明男性成员颈椎后纵韧带骨化发病年龄较早或进展速度较快。

本研究是国内首次针对国人颈椎后纵韧带骨化家族聚集性的影像学研究。尽管受到时间、精力、经费以及患者、家族成员的配合等诸多因素的影响,仅仅收集到 5 个家族 17 例影像学阳性成员信息,并且因为样本量过小难以应用统计学分析样本数据,但是本次研究的数据初步揭示了国人颈椎后纵韧带骨化家族聚集性的影像学规律,为进一步研究由于颈椎后纵韧带骨化而引发的神经症状的发生和发展规律奠定了基础,也为下一步进行目标基因测序研究提供了珍贵样本,对于填补颈椎后纵韧带骨化的家族聚集性特点方面的研究空白仍有意义。

4 参考文献

1. Inamasu J, Guiot BH, Sachs DC. Ossification of the posterior longitudinal ligament: an update on its biology, epidemiology, and natural history[J]. *Neurosurgery*, 2006, 58(6): 1027-1039.
2. Matsunaga S, Sakou T. Ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine: etiology and natural history [J]. *Spine*, 2012, 37(5): E309-314.
3. Sakou T, Morimoto N. Epidemiological Study of the Cervical OPLL on Islands of Kagoshima [in Japanese]. Investigation Committee 1981 reports on the ossification of the spinal ligaments of the Japanese Ministry of Public Health and Welfare [C]. Tokyo, Japan, Springer-Verlag, 1982. 20-23.
4. Ikata T, Takada K, Murase M, et al. Epidemiological Study of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Cervical Spine[in Japanese]. Investigation Committee 1984 reports on the ossification of the spinal ligaments of the Japanese Ministry of Public Health and Welfare [C]. Tokyo, Japan, Springer - Verlag, 1985. 61-65.
5. Yamauchi H. Epidemiological and Pathological Study of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Cervical Spine [in Japanese]. Investigation Committee 1977 reports on the ossification of the spinal ligaments of the Japanese Ministry of Public Health and Welfare [C]. Tokyo, Japan, Springer-Verlag, 1978. 21-25.
6. Tezuka S. Epidemiological Study of Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Cervical Spine in Taiwan [in Japanese]. Investigation Committee 1977 reports on the ossification of the spinal ligaments of the Japanese Ministry of Public Health and Welfare[C]. Tokyo, Japan, Springer - Verlag, 1980. 19-23.
7. 李中实, 张光铂, 绳厚福, 等. 我国北方地区颈肩痛病人中颈椎后纵韧带骨化症发病率调查[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 1999, 9(5): 285-286.
8. Fujimori T. Prevalence, concomitance, and distribution of ossification of the spinal ligaments: results of whole spine CT scans in 1500 Japanese patients [J]. *Spine*, 2016, 41 (21): 1668-1676.
9. Terayama K. Genetic studies on ossification of then posterior longitudinal ligament of the spine[J]. *Spine*, 1989, 14(11): 1184-1191.
10. Smith ZA, Buchanan CC, Raphael D. Ossification of the posterior longitudinal ligament: pathogenesis, management, and current surgical approaches[J]. *Neurosurg Focus*, 2011, 30(3): E10.
11. Maeda S, Koga H, Matsunaga S. Gender-specific haplotype association of collagen alpha2 (XI) gene in ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine [J]. *Hum Genet*, 2001, 46(1): 1-4.
12. Epstein NE. Diagnosis and surgical management of ossification of the posterior longitudinal ligament[J]. *Contemp Neurosurg*, 1992, 14(1): 1-6.
13. Fujimori T. Ossification of the Posterior Longitudinal Ligament of the Cervical Spine in 3161 Patients[J]. *Spine*, 2015, 40(7): E394-403.
14. Friedenberg ZB, Edeiken J, Spencer HN, et al. Degenerative changes in the cervical spine [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1959, 41-A(1): 61-70.

(收稿日期:2016-05-31 末次修回日期:2016-11-07)

(英文编审 蒋欣/贾丹彤)

(本文编辑 彭向峰)