

胸椎黄韧带骨化的病理学及发病机制研究进展

侯晓飞 综述 陈仲强* 审校

(北京大学第三医院骨科, 北京 100191)

中图分类号: R686.5

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2014)10-0945-03

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2014.10.024

黄韧带骨化 (ossification of the ligamentum flavum, OLF) 好发于下胸椎, 是引起胸椎管狭窄症的最主要原因之一。前期 OLF 病例大多由日本学者报道, 因此, OLF 曾一度被称为“日本病”。随着 CT 和 MRI 等影像检查手段的广泛应用, 其他地方关于 OLF 的报道也日益增多。国内一项大规模人群 MRI 研究显示^[1]: 中国南方人群 OLF 总体患病率为 3.8%, 其中 52.2% 的 OLF 发生于 T₉₋₁₂。北京大学第三医院对 993 例因胸部症状 (发热、咳嗽、咳痰等) 行胸部 CT 检查, 结果显示 OLF 总体标化患病率为 63.9%, 50~59 岁年龄组患病率最高达 79.2%, 患病节段在下胸椎较高, T₁₀₋₁₁ 和 T₁₁₋₁₂ 分别为 44.0% 和 41.6%^[2]。可见, 国内 OLF 的患病率并不低, 有必要对 OLF 进行深入研究。本文对近年来胸椎 OLF 的病理学、发病机制研究进展做一综述。

1 黄韧带的解剖特征

目前, 关于黄韧带的显微解剖结构研究还比较少, 且不同研究结果之间还存在争议。黄韧带可分为椎板间和关节囊两部分。椎板间弹性纤维走向为纵向, 而关节囊部分为斜向, 正常黄韧带所含弹性纤维比例较高新鲜标本呈黄色, 在人体中弹力蛋白与胶原蛋白的比例大约为 2:1。正常黄韧带组织中, 滋养血管主要分部于上关节突的前侧和椎板下中线部分, 黄韧带中是否有神经分布还有争议。Groen 等^[3]的研究结果表明黄韧带中没有神经分布; 但 Viejo-Fuertes 等^[4]通过免疫组织化学研究表明: 黄韧带的弹性纤维和胶原纤维中含有数目众多与之平行的神经纤维, 这些神经纤维均匀分布于韧带各部分, 在严重退变的韧带中几乎没有神经纤维存在, 推测以前的研究之所以没有观察到有神经分布可能与其采用的手术退变韧带有关。颈椎和上胸椎富含胶原纤维, 而弹性纤维的分布较少且弥散; 在下胸椎

及腰椎情况刚好相反。这种组织学差异可能是 OLF 好发于胸椎的重要原因之一。未来对黄韧带解剖结构进行广泛深入研究有助于理解 OLF 的发病机制。

2 病理学改变

OLF 病理学特征已较为明确, 属于典型软骨内成骨^[5]。骨化的进程大致为: 弹性纤维变性、降解; 胶原纤维增生, 同时局部成纤维细胞分化为软骨细胞, 分泌软骨基质形成软骨; 随后软骨发生钙化, 新生血管长入对软骨进行吸收, 血管内迁徙到局部的间充质细胞分化为成骨细胞, 成骨细胞分泌骨基质形成成熟骨组织。

OLF 影像学特征通常对应特定的组织病理改变。骨化发生初期, 弹力纤维直径降低、走行不规则并且发生撕裂。这种改变在骨化病灶的周围尤其明显, 弹性纤维束断裂、消失的原因与蛋白酶和糜蛋白酶的消化作用相关。在 OLF 的 Sato 分型中, 上述基质改变对于混合型和结节型 OLF 骨化板块的形成至关重要。

3 发病机制

OLF 具体发病机制目前还不清楚, 仍处于探索阶段。单一因素往往无法合理解释 OLF 的发生。因此, OLF 发生发展可能是多种因素共同作用的结果。目前, 对于发病机制的探索主要集中在以下几方面。

3.1 遗传易感性

OLF 与后纵韧带骨化 (ossification of the posterior longitudinal ligament, OPLL) 同属脊柱韧带骨化性疾病, 因此, 2 种骨化常被合并在一起研究脊柱韧带骨化的易感基因。Kong 等^[6]的研究结果表明, COL6A1 单核苷酸多态性与 OLF 的发生有关, 且汉族人群中 COL6A1 可能为 OLF 与 OPLL 的共同易

* 通讯作者, E-mail: puh3_czq@yahoo.com

感基因。Liu 等^[7]分析汉族人群 *RUNX2*, *BMP-2*, *COL6A1* 和 *VDR* 等 4 个基因 19 个多态性位点与 OLF 和 OPLL 发生的关系,结果显示 *RUNX2* 的多态性与对照组有差异,可能与韧带骨化的发生有关,但 *COL6A1*, *BMP-2*, *VDR* 多态性与韧带骨化发生没有明确的关联。颜廷宾等^[8]对 OLF 与 *HLA-DQA1* 等位基因的相关性进行研究,结果表明 *HLA-DQA1-0401* 可能与 OLF 的疾病易感性相关,*HLA-DQA1-0201* 可能与 OLF 的抗性有关,*HLA-DQA1* 等位基因位点存在易感和抵抗的双重作用,等位基因之间的共同作用可能是影响 OLF 发病的重要因素之一。

目前,关于 OLF 的遗传学研究主要集中在重要基因的多态性方面。对于同一个基因的多态性位点,研究对象的选择范围,研究的纳入人数,以及所采用的研究方法都可以对结果造成影响甚至出现相反的结果。因此,多中心大样本量的病例对照研究可能更有说服力。另外,目前对于 OLF 遗传学方面的研究还大多局限于单核苷酸多态性方面,而 OLF 的发生是否与相关基因表达调控异常有关还需要进一步研究。

3.2 机械应力

临床研究和基础研究都表明 OLF 的发生与脊柱力学异常有密切关系^[9]。临床方面:Shuichi 等^[10]报道 2 例年轻棒球投手 OLF 胸髓受压,2 例年轻发病且无家族病史,推测胸腰段局部重复性旋转应力可能对胸椎 OLF 的发生具有促进作用。Maigne 等^[11]研究表明,脊柱活动度增加与对黄韧带重复的微小损伤及胸椎骨化的频率和大小呈正相关。基础研究方面:Nobuaki 等^[12]通过对成年 Wistar 大鼠尾部韧带施加周期性牵张力,随后对脊柱韧带进行组织学检查证实,在观察期间后纵韧带有关节组织形成,并且随着时间的延长软骨组织增加明显,但是观察期间未见后纵韧带异位骨形成,而前纵韧带可观察到未成熟的编织骨,并且骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, *BMP-2*) 在周围增生的圆细胞胞质内表达。与前 2 种脊柱韧带形成明显对比的是,黄韧带中未发现无明显组织学异常。Tetsuya 等^[13]通过对椎管狭窄症或椎间盘突出症患者手术标本提取黄韧带细胞施加机械性张力,发现细胞通过分泌 TGF- β 1 上调 I、III 型胶原的表达,进而引起黄韧带退变时表现出的弹性胶原含量减少而 I 型胶原增加。Fan 等^[14]对黄韧带骨化的韧带细胞和非韧带骨化细胞在体外施加规律的牵张应力,结果显示锌指结构转录因子 (*Osterix*) 在机械应力与韧带细胞成骨细胞分化中间起重要作用。

脊柱生物力学异常学说并不能解释所有的病例。文献中罕有欧美人群脊柱力学异常而发生 OLF 的报道,因此,脊柱生物力学异常可能是通过作用于具有基因易感的个体而促进 OLF 发生。

3.3 内分泌及微量元素异常

内分泌代谢异常与 OLF 的关系报道还较少^[15]。Miyamoto 等^[16]报道 OPLL 和 OLF 患者体内血清纤连蛋白浓度升高,并且这种升高与 2 型糖尿病、高胰岛素血症或肥胖无关。瘦素是一种由脂肪组织分泌的肽类激素,不仅参与体内糖、脂肪及能量代谢的调节,而且还参与骨骼的形成。Shirakura 等^[17]报道女性脊柱韧带内有瘦素受体 mRNA 表达,而且与未发生脊柱韧带骨化的女性相比,女性脊柱韧带骨化患者血清内的瘦素水平明显升高。Fan 等^[18]的研究表明:瘦素诱导的 OLF 细胞成骨性分化主要与 *STAT3* 分子通路的激活密切相关,并且 *STAT3* 与 *Runx2* 以及类固醇受体共激活剂 1 共同构成转录复合物作用于 *Runx2* 靶基因启动子诱导细胞的成骨性分化。目前,内分泌代谢异常与 OLF 发生发展的关系尚缺乏大规模病例研究。未来大规模病例研究筛选出的与 OLF 发生密切相关某种或某几种内分泌代谢异常,可以为相关基础研究指明方向。

骨骼氟中毒可以引起 OLF 发生^[19]。Wang 等^[20]对氟骨症患者血清氟水平进行研究,结果显示与对照组无明显差异,推测原因为:在发生氟中毒前过量摄入氟可以诱发 OLF,即使随后尽管摄入的氟量已经减少至正常水平,但是黄韧带局部组织氟仍未降低,OLF 的发展却仍在进一步加重。氟诱发 OLF 的机制可能为:氟活化胞内腺苷酸环化酶,腺苷酸环化酶可以显著增加胞内钙浓度,软骨细胞内高浓度钙引起细胞退变、凋亡,随后软骨基质钙化发生软骨内骨化。Wang 等的研究还表明退变的黄韧带弹性纤维内钙镁比例明显增加,这可能反映黄韧带弹性的改变。退变及骨化韧带内铜含量明显增高,铜离子是重要的赖氨酸氧化酶的辅因子,而赖氨酸氧化酶能够促进胶原蛋白合成,因此,组织内铜含量比例增高反映黄韧带基质逐渐表现为软骨特性。需要指出的是,文献中仅有少量研究关注体内微量元素与 OLF 发生之间的关系,微量元素含量异常对 OLF 的调控作用还需要进一步广泛深入研究。

4 与 OLF 发生密切相关的一些分子

骨形态发生蛋白与韧带骨化发生有密切关系,而且 *BMP* 是目前已知的唯一能够独立诱导异位骨化的蛋白。我们前期将 rh-*BMP-2* 装载于 I 型胶原后置于大鼠硬膜外间隙,分别在手术后第 1、3、9 周进行组织学检查,结果显示黄韧带中有骨化病灶形成:在术后第 1 周时,可见骨化块起始于黄韧带在椎板的附着处;第 3 周时黄韧带腹侧骨化完全,背侧尚未完全骨化;术后第 9 周时,整个椎间隙骨化完全^[21]。Hayashi 等^[22]对骨化的黄韧带进行 *BMP* 及其受体分布检查显示:*BMP* 受体在钙化区域周围的

成熟或非成熟软骨细胞,离骨化病灶较远的韧带的梭形细胞和圆形细胞都有广泛表达。BMP 在骨化患者的韧带组织中广泛表达,而正常对照组仅出现在黄韧带连接骨的局部。这种分布特征表明它们在 OLF 的进程中具有重要作用。

Nakase 等^[23]对骨化的黄韧带组织进行检查:骨化的黄韧带组织内可见软骨源性形态发生蛋白 1 (也称为生长分化因子 5)表达,此蛋白可能参与调控韧带骨化的发生。Zhong 等^[24]对人黄韧带细胞施加软骨源性形态发生蛋白 1,随后通过检测碱性磷酸酶活性、骨钙素及基质矿化来评估细胞的功能改变,结果显示软骨源性形态发生蛋白能够按照时间和剂量依赖方式增加碱性磷酸酶活性及骨钙素的表达。

骨化发生是一个复杂的过程,不同的发展阶段由不同分子进行调控。由于多种危险因素均可诱发 OLF,因此,不同危险因素诱发的 OLF 是否具有相同的分子调控通路尚需进一步探究。

5 结语

虽然经过多年研究,但 OLF 的发病机制仍处于探索阶段。以上提到的单一因素并不能完美解释 OLF 的发病机制。OLF 更可能是多种因素共同作用的结果,比如:多种危险因素诱发遗传易感个体 OLF 的发生。因此,我们一方面需要深入研究 OLF 的发病机制,明确其发生过程;另一方面需要对促进 OLF 发生的危险因素及其流行病学特征进行调查,使之服务于临床,做到预防为主,早期发现,综合治疗。

参考文献

- Guo JJ, Luk KD, Karppinen J, et al. Prevalence, distribution, and morphology of ossification of the ligamentum flavum: a population study of one thousand seven hundred thirty-six magnetic resonance imaging scans. *Spine*, 2010, 35(1):51-56.
- 郎宁,袁慧书,王宏磊,等.胸椎黄韧带骨化的流行病学调查-993 例以胸部症状来诊患者的 CT 观察. *中国脊柱脊髓杂志*, 2011, 21(9):764-768.
- Groen GJ, Baljet B, Drukker J. Nerves and nerve plexuses of the human vertebral column. *Am J Anat*, 1990, 188(3):282-296.
- Viejo-Fuertes D, Liguoro D, Rivel J, et al. Morphologic and histologic study of the ligamentum flavum in the thoraco-lumbar region. *Surg Radiol Anat*, 1998, 20(3):171-176.
- Uchida K, Yayama T, Cai HX, et al. Ossification process involving the human thoracic ligamentum flavum: role of transcription factors. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(5):R144.
- Kong Q, Ma X, Li F, et al. COL6A1 polymorphisms associated with ossification of the ligamentum flavum and ossification of the posterior longitudinal ligament. *Spine*, 2007, 32(25):2834-2838.
- Liu Y, Zhao Y, Chen Y, et al. RUNX2 polymorphisms associated with OPLL and OLF in the Han population. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(12):3333-3341.
- 颜廷宾,张佐伦,于锡欣,等.胸椎黄韧带骨化与 HLA-DQA1 等位基因的相关性研究. *中国矫形外科杂志*, 2002, 10(14):

- 1402-1404.
- Ahn DK, Lee S, Moon SH, et al. Ossification of the ligamentum flavum. *Asian Spine J*, 2014, 8(1):89-96.
- Shuichi K, Minoru D, Kotaro N, et al. Thoracic myelopathy due to ossification of the yellow ligament in young baseball pitchers. *J Spinal Disord Tech*, 2008, 21(1):68-71.
- Maigne JY, Ayrat X, Guérin-Surville H. Frequency and size of ossification in the caudal attachments of the ligamentum flavum of the thoracic spine. Role of rotatory strains in their development. An anatomical study of 121 spines. *Surg Radiol Anat*, 1992, 14(2):119-124.
- Nobuaki T, Takeshi M, Hiromasa M, et al. Repetitive tensile stress to rat caudal vertebrae inducing cartilage formation in the spinal ligaments: a possible role of mechanical stress in the development of ossification of the spinal ligaments. *J Neurosurg Spine*, 2006, 5(3):234-242.
- Tetsuya N, Takashi M, Toshiaki H, et al. Mechanical stretching force promotes collagen synthesis by cultured cells from human ligamentum flavum via transforming growth factor- β 1. *J Orthop Res*, 2002, 20(6):1380-1386.
- Fan D, Chen Z, Wang D, et al. Osterix is a key target for mechanical signals in human thoracic ligament flavum cells. *J Cell Physiol*, 2007, 211(3):577-584.
- Schmidt RF, Goldstein IM, Liu JK. Ossified ligamentum flavum causing spinal cord compression in a patient with acromegaly. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(11):1599-1603.
- Miyamoto S, Yonenobu K, Ono K. Elevated plasma fibronectin concentrations in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament and ossification of the ligamentum flavum. *Spine*, 1993, 18(15):2267-2270.
- Shirakura Y, Sugiyama T, Tanaka H, et al. Hyperleptinemia in female patients with ossification of spinal ligaments. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 267(3):752-755.
- Fan DW, Chen ZQ, Chen YP, et al. Mechanistic roles of leptin in osteogenic stimulation in thoracic ligament flavum cells. *J Biol Chem*, 2007, 282(41):29958-29966.
- Kumar H, Boban M, Tiwari M. Skeletal fluorosis causing high cervical myelopathy. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(6):828-830.
- Wang Z, Li XD, Li MQ, et al. Changes in basic metabolic elements associated with the degeneration and ossification of ligamenta flava. *J Spinal Cord Med*, 2008, 31(3):279-284.
- Hou XF, Fan DW, Sun CG, et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2-induced ossification of the ligamentum flavum in rats and the associated global modification of histone H3. *J Neurosurg Spine*, 2014, 20:1-8.
- Hayashi K, Ishidou Y, Yonemori K, et al. Expression and Localization of Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) and BMP Receptors in Ossification of the Ligamentum Flavum. *Bone*, 1997, 21(1):23-30.
- Nakase T, Ariga K, Yonenobu K, et al. Activation and localization of cartilage-derived morphogenetic protein-1 at the site of ossification of the ligamentum flavum. *Eur Spine J*, 2001, 10(4):289-294.
- Zhong ZM, Chen JT, Zhang Y, et al. Growth/differentiation factor-5 induces osteogenic differentiation of human ligamentum flavum cells through activation of ERK1/2 and p38 MAPK. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 26(2):179-186.

(收稿日期:2014-06-01)

(修回日期:2014-07-08)

(责任编辑:李贺琼)