

· 综述 ·

脊柱结核融合后畸形继发黄韧带骨化：1例报告和综述[△]贾泽涛¹，郑健虎¹，刘国岩^{2*}，陈云刚^{1*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院，山东济南 250014；2. 山东中医药大学附属医院脊柱骨科，山东济南 250014)

摘要：脊柱结核是肺外结核最常见的形式，约占全身各部位结核的2%。规范的抗结核治疗是临床治疗脊柱结核的根本途径，而手术治疗亦是临床治疗脊柱结核不可或缺的重要手段。然而，脊柱结核具有难治愈性和易复发性，疗程长达1.5~2年，且经手术治疗后仍有1.3%~25%的复发率。黄韧带骨化症（ossification of the ligamentum flavum, OLF）是一种脊柱韧带异位骨化性疾病，其发病率约占我国人口的3.8%。OLF发病隐匿，进展缓慢，容易引起漏诊、误诊及延误治疗，致瘫率极高，手术治疗是唯一有效的治疗方法。脊柱结核继发OLF国内外罕有报道，本文报告1例脊柱结核融合后畸形继发OLF患者，并对相关文献进行综述，以供临床参考。

关键词：脊柱结核，融合，继发畸形，黄韧带骨化

中图分类号：R529.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1005-8478 (2024) 15-1385-07

Ossification of the ligamentum flavum secondary to post-fusion deformity of spinal tuberculosis: a case report and literature review // JIA Ze-tao¹, ZHENG Jian-hu¹, LIU Guo-yan², CHEN Yun-gang¹. 1. The First College of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. The Spinal Orthopedics, Affiliated Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Spinal tuberculosis is the most common form of extra-pulmonary tuberculosis, accounting for about 2% of tuberculosis in all parts of the body. Standard anti-tuberculosis therapy is the fundamental approach to the clinical treatment of spinal tuberculosis, while surgical treatment is also an indispensable means for the clinical treatment of spinal tuberculosis. However, spinal tuberculosis is difficult to cure and prone to relapse, the course of treatment is as long as 1.5~2 years, and there is still 1.3%~25% recurrence rate after surgical treatment. Ossification of the ligamentum flavum (OLF) is an ectopic ossification of the spinal ligament with incidence 3.8% in Chinese population. The onset of OLF is occult with slow progress, which usually leads missed diagnosis, misdiagnosis and delayed treatment, and very high risk of paralysis in the late stage, however, surgical treatment is the only effective treatment for OLF. The OLF secondary to spinal tuberculosis is rarely reported at home and abroad. This paper reports a case of OLF after spinal tuberculosis fusion, and reviews the relevant literature for providing clinical reference.

Key words: spinal tuberculosis, fusion, secondary deformity, ossification of ligamentum flavum

脊柱结核亦称为 Pott 病，由结核分枝杆菌感染引起，是肺外结核最常见的形式，约占全身各部位结核的2%^[1]。规范的抗结核治疗是临床治疗脊柱结核的根本途径，而手术治疗亦是临床治疗脊柱结核不可或缺的重要手段^[2]。然而，脊柱结核具有难治愈性和易复发性，疗程长达1.5~2年，且经手术治疗后仍有1.3%~25%的复发率^[3]。黄韧带骨化症（ossification of the ligamentum flavum, OLF）是一种脊柱韧带异位骨化性疾病，其发病率约占人口的3.8%^[4]，病理特征为软骨内成骨。OLF发病隐匿，进展缓慢，容易

引起漏诊、误诊及延误治疗^[5]，致瘫率极高，手术治疗是其唯一有效的治疗方法^[6]。脊柱结核与OLF在临床上均较多见，但脊柱结核继发OLF罕有报道。本院收治脊柱结核融合后畸形继发OLF1例，现报告如下，并对相关文献进行综述，以供临床参考。

1 病例报告

患者，女，65岁，因“双下肢僵硬无力半年余”于2022年5月30日入住山东中医药大学附属医

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.100706

△基金项目：山东省自然科学基金面上项目(编号:ZR2021MH254)

作者简介：贾泽涛，硕士研究生在读，研究方向：脊柱骨科，(电子信箱)klhjhzt@126.com

* 通信作者：刘国岩，(电子信箱)lgy0531@163.com；陈云刚，(电子信箱)chen_yungang@163.com

院脊柱骨科病房。患者 40 余年前因腰椎结核于外院行腰椎植骨融合手术，术后未规律行抗结核治疗。患者半年前无明显诱因出现双下肢僵硬无力，行走困难，间歇性跛行，跛距约 10 m。患者腰背部棘突及棘突旁压痛、叩击痛 (+)，双下肢及鞍区皮肤浅感觉减弱，自觉有发凉感，右侧为重，双下肢肌张力增高；双侧髂腰肌、腓骨长短肌肌力 IV 级，双侧胫前肌肌力 III 级，左侧足长伸肌肌力 IV 级；双侧膝腱反射 (++++)，双侧跟腱反射 (++++)，双侧髌阵挛 (+)，双侧踝阵挛 (+)，双侧 Babinski 征 (+)。患者同时患有高血压病、陈旧性脑梗死、糖尿病及冠心病。

患者入院后首先考虑结核复发，行结核感染特异细胞检测 (2022-05-31) 示：结核感染 T 细胞 (ES-AT_6) 10 (参考区间 <6)、结核感染 T 细胞 (CFP_10) 40 (参考区间 <6)。行胸腰椎三维 CT (2022-05-31) 示：L₂~L₅ 椎体及附件骨质融合；T_{11/12}、T₁₂L₁ 椎间隙上下缘骨质毛糙、密度增高，呈骨质破坏表现，T_{11/12} 为重 (图 1a)；T₉~L₂ 节段黄韧带增厚并骨化 (图 1b, 1c)，右侧为重。行胸腰椎 MR (2022-05-31) 示：L₂~L₅ 椎体及附件骨质融合畸形，结构失常；T₁₁、T₁₂ 椎体见异常信号，考虑骨质破坏；T₉~L₂ 节段黄韧带可见增厚；T_{11/12} 椎间隙水平脊髓内异常信号，考虑脊髓变性 (图 1d)。结合影像学表现，目前诊断：(1) 胸腰椎黄韧带骨化症 (T₉~L₂)；(2) 胸腰椎结核复发；(3) 腰椎融合后畸形；(4) 高血压病；(5) 陈旧性脑梗死；(6) 糖尿病；(7) 冠心病。故首先给予异烟肼片、利福平胶囊 (因过敏停用)、吡嗪酰胺片、盐酸乙胺丁醇片、肝爽胶囊抗结核治疗 (HRZE)。1 个月后复查结核感染特异细胞检测 (2022-06-30) 示：结核感染 T 细胞 (ESAT_6) 3 (参考区间 <6)、结核感染 T 细胞 (CFP_10) 17 (参考区间 <6)。患者结核已得到控制，可行手术治疗。经科室讨论，请心病科、肺病科、麻醉科等会诊排除手术禁忌后，于 2022 年 7 月 4 日在全身麻醉下行 T₉~L₂ 全椎板切除椎管减压侧后方植骨融合内固定术。患者全麻成功后，取俯卧位，垫好体位，悬空腹部。C 形臂 X 线机透视定位并标记 T₉~L₂ 椎弓根体表投影。常规术区消毒、铺无菌单。取长约 18 cm 后正中纵切口，依次切开皮肤、皮下组织、深筋膜及棘上韧带，沿棘突剥离双侧椎旁肌并牵开暴露，充分显露 T₉~L₂ 双侧关节突关节，期间应用一次性使用不粘自控双极电凝镊止血。依次经开孔、扩道、探壁分别于 T₉~L₂ 双侧椎弓根置入合适大小多轴复位螺钉，透视

见椎弓根螺钉位置满意。使用咬骨钳咬除 T₉~L₂ 棘突，应用超声骨动力系统沿双侧椎板与关节突关节移行处、T₉ 椎板下缘、L₂ 椎板上缘开槽，至探及侧方及背侧硬膜，并在 T₉~L₂ 横突间挖出骨床以便于植骨。应用“揭盖法”小心将 T₉~L₂ 椎板依次去除，将咬下的棘突及椎板修整成碎骨块以备植骨用。探查见 T₉~L₂ 水平右侧黄韧带增生肥厚骨化，压迫硬膜囊，与硬膜粘连，将粘连的黄韧带小心分离摘除。椎管内仔细止血，放入合适长度预弯的钛棒连接两侧预先置入的椎弓根螺钉，拧紧螺塞。透视见钉棒位置满意。大量生理盐水冲洗术区，在 T₉~L₂ 横突间放入准备好的碎骨块并覆以明胶海绵，同时在硬膜上放入明胶海绵以保护硬膜。清点器械无误后，依次缝合刀口，刀口内置引流管 2 根。术中出血量约 600 ml，未予输血。手术顺利，术后患者意识清醒，生命体征平稳，双下肢活动及感觉基本同术前，安返病房。术后给予止痛、营养神经、抗结核治疗。术后查血：CRP 37.00 mg/L、ESR 37 mm/h。术后胸腰椎 DR 侧位片可见内固定位置良好 (图 1e)。术后第 8 d 患者已能搀扶墙壁行走。待病情稳定后，准予出院，嘱患者长期行抗结核治疗并定期复查。术后 1.5、3 个月复查时，患者已能自主行走。

2 讨论与文献综述

2.1 发病机理与特点

迄今为止，OLF 的发病机制尚不明确，目前研究普遍认为和炎症反应与炎症因子、机械应力与退行性改变、遗传易感与种族差异、内分泌与代谢异常等因素相关^[5, 7-10]。其中，前两种因素与脊柱结核关系密切。

2.1.1 炎症反应与炎症因子

目前认为，炎症反应是脊柱结核发病过程中重要的病理反应之一，主要形式为 T 细胞参与的调控巨噬细胞的炎症反应，会导致炎症因子分泌增加并加剧炎症反应和损伤^[11]。众多研究表明，炎症因子在 OLF 的发生发展中起着非常重要的作用^[12]。常亚南等^[10]通过实验发现肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 能够诱导黄韧带细胞中成骨细胞特异性转录因子 (osterix, Osx) 的表达，促使成骨细胞 (osteoblast, OB) 定向分化。同时，TNF- α 还能够调节 OB 的骨形成作用，使之大于破骨细胞 (osteoclast, OC) 的骨吸收作用^[13]，从而加速 OLF 的发生发展。Xing 等^[14]研究表明，环氧合酶-2 (cyclooxy-

genase-2, COX-2) 参与诱导 TNF- α 的表达, 从而间接影响 OLF 的发生发展。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 能够与 Smad (Sma And Mad Homologue) 家族蛋白组成 TGF- β /Smad 信号通路, 具有很强的成骨刺激作用^[13]。Nakatani 等^[15] 研究发现, TGF- β 1 在 OLF 的发生发展中起到协助及促进作用。骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 属于 TGF- β 超家族成员, 研究表明, 其参与 OLF^[16], 在成骨过程中起到关键调控作用^[17]。众多研究发现, BMP-2 能够作用于间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 和成纤维细胞 (fibroblast, FB) 通过上调 β -连环蛋白 (β -catenin) 的表达, 诱导 MSC 和 FB 向软骨细胞 (chondrocyte) 和 OB 分化^[13]。罗统富等^[9] 研究表明, BMP-7 也是诱导 OLF 的主要炎症因子, 其能使前体细胞增殖分化, 同时合成和分泌 BMP, 保持黄韧带中的骨诱导能力, 促使软骨细胞和 OB 不断生成。研究发现, 血

管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在 OLF 的发生发展中起到促进成骨的作用^[18]。VEGF 能够与 BMP 互相促进表达, 同时其表达又受到 TNF- α 的调控, 高表达的 VEGF 能够诱导软骨细胞向 OB 转分化^[13]。Park 等^[19] 研究表明, 白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α) 可使黄韧带中胶原合成增加, 从而加速 OLF 的发生发展。Sandborn 等^[20] 研究发现, 白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 能够诱导 MSC 向 OB 分化, 促进 OLF 的发生发展。骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 具有调节人体内骨矿代谢的能力^[21], 李学斌等^[22] 提出, OPN 参与 OLF 的发病过程, 能够影响 OB 的移行及分化^[9]。Kang 等^[23] 研究表明, 白细胞介素-6 (interleukin-1 α , IL-6)、TNF- α 、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和一氧化氮 (nitrogen monoxide, NO) 等炎症因子可显著上调黄韧带中多种胶原蛋白和骨钙素的 mRNA 表达。

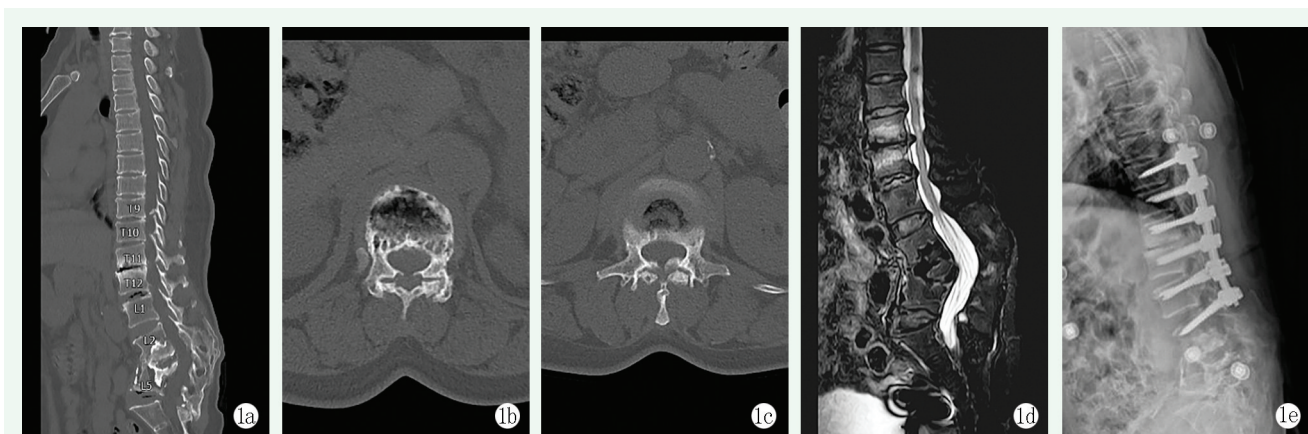


图 1. 患者女性, 65 岁。1a: 术前 CT 矢状位可见脊柱结核融合后畸形 (L2~L5), 黄韧带骨化 (T9~L2), T_{11/12}、T_{12/L1} 椎间隙上下缘骨质毛糙、密度增高, 呈骨质破坏表现, 以 T_{11/12} 为重; 1b, 1c: T_{11/12}、T_{12/L1} 椎间隙水平 CT 横断扫描见明显的骨质破坏表现及黄韧带骨化; 1d: 术前胸腰椎 MR 矢状位 T2 压脂像可进一步发现 T_{11/12} 椎间隙水平脊髓变性表现; 1e: 行 T₉~L₂ 全椎板切除椎管减压侧后方植骨融合内固定术, 术后 X 线片示内固定位置良好。

Figure 1. A 65-year-old female. 1a: Preoperative sagittal CT showed deformity secondary to spinal tuberculosis (L2~L5), ossification of ligamentum flavum (T9~L2), with coarse and dense bones at the upper and lower edges of intervertebral space at T_{11/12} and T_{12/L1}, bone destruction, especially at T_{11/12}; 1b, 1c: T_{11/12}, T_{12/L1} horizontal CT transverse scan of the intervertebral space showed obvious signs of bone destruction and ossification of ligamentum flavum; 1d: Preoperative sagittal T2 lipogram MR further revealed spinal cord degeneration at the T_{11/12} level; 1e: After T₉~L₂ total laminectomy and decompression with posterolateral instrumented fusion, X-ray showed that the implants in good position.

2.1.2 机械应力与退行性改变

脊柱结核引起的脊柱病变包括椎体骨质破坏、椎旁脓肿等, 严重者可继发后凸畸形^[24]。后凸畸形可导致头侧邻近节段的脊柱后柱所受机械应力较健康人群增大, 黄韧带所受机械应力也随之增大^[25]。大量研究显示, 机械应力在 OLF 的发生、发展中起着至关重要的推动作用^[26]。张竞等^[27] 研究发现, 机械应力刺激可引起 OB 中肌动蛋白的聚合动力学发生变

化。Fan 等^[28] 通过细胞学研究表明, 机械应力可诱导黄韧带细胞成骨分化, 从而促使 OLF 的发生。Maigne 等^[29] 研究发现, OLF 的发生率与关节突关节的旋转幅度呈正相关, 这表明旋转应力对 OLF 起着重要作用。Chen 等^[30] 亦提出, 旋转应力在 OLF 的发生发展中发挥了关键作用。Tsukamoto 等^[31] 提出, 反复的拉伸应力也是导致 OLF 的原因。对体外培养的黄韧带细胞施加周期性拉伸应力, 发现其 β -

catenin、Runt 相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, Runx2)、Sry 相关高泳动类非组蛋白基因 9 (sry-related high mobility group-box gene 9, Sox9) 和 OPN 的 mRNA 表达水平升高^[32], 这说明反复的拉伸应力会引起黄韧带细胞中转录因子、生长因子、炎症因子等的高表达, 进而促进成骨分化。缪锦浩等^[33]研究表明, 牵张应力可刺激 FB, 使其 TGF- β 1 的表达上调, 进而增加 FB 的胶原合成, 促进其细胞外基质沉积, 而这也正是 FB 出现成骨分化进程中的表现。Benoist 等^[34]提出, 反复的机械应力引起黄韧带反复的损伤和修复, 其适应性变化的结果就是 OLF 的发生。后凸畸形还可加速邻近阶段的退行性改变^[35]。Honsawek 等^[36]研究发现, 退行性改变会导致黄韧带中成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 及 BMP-2 的基因表达增加。彭传刚等^[37]研究认为, 退行性改变会造成黄韧带中弹性纤维断裂、变性而引起弹性降低及纤维化修复, 同时会导致黄韧带所受的机械应力增大, 久之则会导致 OLF 的发生。

2.1.3 病例分析

本例患者脊柱结核多年来始终未彻底治愈, 长期的炎症反应产生大量炎症因子, 并通过体液循环反复刺激黄韧带。同时, 患者初次罹患脊柱结核时 L₂₋₅ 椎体遭受破坏, 于当地医院行腰椎植骨融合手术, 融合部位逐渐发展为后凸畸形, 导致头侧邻近节段所受机械应力增大, 并加速了头侧邻近节段的退行性改变。多方面因素共同促成了 OLF 的发生发展。

2.2 临床表现与诊断

临床表现和影像学表现是 OLF 诊断的两大支柱。影像学方面, CT 能更好地反映 OLF 的骨化程度, MRI 则能更好地反映脊髓的受压情况, 二者结合有利于 OLF 的诊断^[38]。临床表现上, 局部腰背痛、僵硬感和慢性进行性脊髓变性是 OLF 的显著特征。由于 OLF 的脊髓压迫通常从后侧开始, 在早期, 会出现震动觉和本体感觉的丧失, 类似于后索综合征。随着骨化的发展, 皮质脊髓侧束受压, 将出现痉挛性瘫痪, 双下肢肌张力增高、腱反射活跃亢进, 以致出现阵挛、病理反射阳性、浅反射减弱消失等症状。随着骨化面积的扩大, 脊髓丘脑侧束的受压会导致痛觉、温度觉等感觉丧失^[39]。

2.3 治疗

2.3.1 脊柱结核的治疗

对于不同程度的脊柱结核, 应当选择适当的治疗方法。大多数早期脊柱结核, 单纯依靠规范的抗结核

治疗即可治愈。如需行手术治疗, 也应根据不同情况选择相应的术式。常用的术式有: (1) 结核脓肿切开 (含微创穿刺) 引流术; (2) 脊柱结核病灶清除、神经减压术; (3) 脊柱椎间植骨融合内固定术; (4) 脊柱畸形截骨矫形、内固定术。若患者存在较大流注脓肿, 但脊柱破坏轻微, 无需脊柱病灶清除, 可选择术式 (1); 若患者存在较大椎旁、流注脓肿, 同时合并脊柱破坏明显, 需脊柱病灶清除, 且清除后脊柱无不稳或较大缺损, 可选择术式 (1) + (2); 若患者结核病灶破坏脊柱稳定性、出现脊髓神经受压, 或病灶清除后缺损较大、局部不稳, 可选择术式 (1) + (2) + (3); 若患者存在治愈性脊柱结核后凸畸形, 则应选择术式 (4)。同时, 术前应对患者进行 2 周以上的抗结核治疗^[2]。

2.3.2 OLF 的治疗

由于 OLF 主要是一种静态压迫, 佩戴支具制动减少动态压迫的保守治疗对于 OLF 来说效果较小。对于腰背部疼痛、下肢疼痛麻木等症状, 可以联合应用非甾体类抗炎药 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、肌肉松弛剂、维生素 B12 及外用药物。但由于 OLF 往往伴随脊髓变性, 一旦出现下肢肌力严重下降、二便障碍等脊髓损伤症状, 强烈建议尽早进行手术治疗。术前症状越严重, 术前时间越长, 术后效果越差。同时, 由于术前存在脊髓损伤症状, 术后不一定得到改善, 医生在术前必须征得患者及家属的知情同意^[40]。常规的开放手术基本采用后入路减压, 根据骨化范围选择全/半椎板切除术、椎板开窗术、椎板成形术等^[8]。对于合并硬脊膜骨化的患者, 应在保留蛛网膜的情况下, 将骨化的硬脊膜与黄韧带一并切除。对于难以切除的骨化硬脊膜, 可采用浮置骨化硬脑膜的方法。随着时间的流逝, 漂浮的骨化硬脊膜通常会萎缩, 硬膜内空间逐渐变宽^[39]。开放手术能够给予充分的减压, 但存在硬脊膜撕裂、脑脊液漏等并发症^[41]。近年来, 脊柱微创技术不断发展, 并逐渐运用到 OLF 的手术治疗中。微创手术降低了手术时间、术中出血量及术后并发症, 神经功能恢复较为满意。然而, 微创手术难度较大, 对患者的选择性较高, 且对多节段或严重压迫减压不足, 尚需进一步的发展^[42]。术者需根据医院的条件, 患者的情况等综合考量, 选择合适的手术方案。

3 小 结

随着手术技术的发展, 如何避免脊柱结核继发后

凸畸形, 值得每位脊柱骨科医生认真思考。同时, 在脊柱结核手术治疗后, 应坚持行长期且稳定的抗结核治疗, 避免脊柱结核复发。而对于 OLF, 应早发现早治疗, 降低脊髓损伤的风险。脊柱骨科医生在诊断时应结合患者的临床表现和影像学表现, 与其他脊柱疾病相鉴别, 避免误诊、漏诊。本例患者新发结核暂无冷脓肿形成, 影像学表现仅为 T_{11/12}、T₁₂/L₁ 椎间隙上下缘轻度骨质破坏, 对此可行规范的抗结核治疗。同时, 患者后凸畸形较为稳定, 无需特殊处理, 手术治疗仅切除骨化的黄韧带, 解除脊髓压迫。由于患者的骨化范围较大, 术式选择全椎板切除术, 同时给予侧后方植骨, 以提高高节段内固定的稳定性。本例患者术后短期随访效果满意, 可供临床借鉴推广。当然, 个案有其局限性, 脊柱结核继发 OLF 的诊疗仍需更多临床案例及统计学分析加以指导, 今后将继续增大样本量。

参考文献

- [1] 梁益建, 赵登, 汪飞, 等. 非病灶区截骨矫形手术治疗陈旧性脊柱结核严重角状后凸畸形 1 例报告 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2022, 32 (5): 476-480. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.05.16.
Liang YJ, Zhao D, Wang F, et al. Osteotomy at normal vertebrae for severe sharp angular kyphosis associated with Pott's disease: a case report [J]. Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2022, 32 (5): 476-480. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.05.16.
- [2] 张宏其, 李亮, 许建中, 等. 中国脊柱结核外科治疗指南 (2022 年版) [J]. 中国矫形外科杂志, 2022, 30 (17): 1537-1548. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.17.01.
Zhang HQ, Li L, Xu JZ, et al. Chinese guidelines for surgical management of spinal tuberculosis (2022 edition) [J]. Orthopedic Journal of China, 2022, 30 (17): 1537-1548. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2022.17.01.
- [3] 马良, 古甫丁, 地里下提·阿不力孜, 等. 脊柱结核再手术的疗效分析 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2020, 30 (10): 952-956. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.10.13.
Ma L, Gu FD, Dilixiati A, et al. Efficacy analysis of reoperation for spinal tuberculosis [J]. Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2020, 30 (10): 952-956. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.10.13.
- [4] 杨帆, 宋扬, 钱澍, 等. 胸椎黄韧带骨化术后脑脊液漏的相关因素 [J]. 中国矫形外科杂志, 2023, 31 (9): 781-786. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.09.03.
Yang F, Song Y, Qian S, et al. Factors related to cerebrospinal fluid leakage in posterior decompression of thoracic ossification of ligamentum flavum [J]. Orthopedic Journal of China, 2023, 31 (9): 781-786. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2023.09.03.
- [5] 范天奇, 陈仲强. 胸椎黄韧带骨化症的研究进展 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2020, 30 (5): 463-468. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.05.12.
Fan TQ, Chen ZQ. The research progress on thoracic ossification of the ligamentum flavum [J]. Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2020, 30 (5): 463-468. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.05.12.
- [6] 杨晓曦, 陈仲强. 胸椎黄韧带骨化易感基因及蛋白质组学研究进展 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2018, 28 (6): 562-566. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2018.06.11.
Yang XX, Chen ZQ. Advances on genetic and proteomic research of thoracic ossification of ligamentum flavum [J]. Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2018, 28 (6): 562-566. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2018.06.11.
- [7] 董兴成, 贾连顺, 陈雄生. 脊柱黄韧带骨化的发病机制及研究进展 [J]. 中国组织工程研究, 2016, 20 (33): 4970-4978. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.33.015.
Dong XC, Jia LS, Chen XS. Research progress in pathogenesis of ossification of ligamentum flavum [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2016, 20 (33): 4970-4978. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.33.015.
- [8] 宁尚龙, 陈仲强, 马信龙, 等. 胸椎黄韧带骨化基础与临床研究进展 [J]. 中国矫形外科杂志, 2017, 25 (11): 999-1004. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2017.11.08.
Ning SL, Chen ZQ, Ma XL, et al. Current basic and clinical research on thoracic ossification of ligamentum flavum: a literature review [J]. Orthopedic Journal of China, 2017, 25 (11): 999-1004. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2017.11.08.
- [9] 罗统富, 晋王力, 董黎强, 等. 黄韧带骨化发病机制的研究进展 [J]. 中医正骨, 2017, 29 (2): 24-27.
Luo TF, Jin WL, Dong LQ, et al. Research progress on pathogenesis of ossification of ligamentum flavum [J]. The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology, 2017, 29 (2): 24-27.
- [10] 常亚南, 舒丽, 张驰. 黄韧带骨化机制与骨质疏松症治疗策略 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27 (8): 1238-1244. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2021.08.028.
Chang YN, Shu L, Zhang C. Mechanism of ossification of the ligamentum flavum and treatment strategy of osteoporosis [J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2021, 27 (8): 1238-1244. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2021.08.028.
- [11] 王钦奋, 林世水, 刘国铭, 等. 脊柱结核患者 TLR-2 表达与血清中炎症因子及应激因子的相关性研究 [J]. 创伤与急诊电子杂志, 2019, 7 (2): 88-92. DOI: 10.16746/j.cnki.11-9332/r.2019.02.005.
Wang QF, Lin SS, Liu GM, et al. Correlation between TLR-2 expression and serum inflammatory factors and stress factors in patients with spinal tuberculosis [J]. Journal of Trauma and Emergency (Electronic Version), 2019, 7 (2): 88-92. DOI: 10.16746/j.cnki.11-9332/r.2019.02.005.
- [12] Ren L, Hu H, Sun X, et al. The roles of inflammatory cytokines in the pathogenesis of ossification of ligamentum flavum [J]. Am

- JTransl Res, 2013, 5 (6) : 582-585.
- [13] 邹玉明, 蔡颜荣, 徐卫东. 强直性脊柱炎发病过程中炎症与骨化的关系 [J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23 (7) : 632-636. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.07.12.
Zou YM, Cai YR, Xu WD. Relationship between inflammation and new bone formation in the pathogenesis of ankylosing spondylitis [J]. Orthopedic Journal of China, 2015, 23 (7) : 632-636. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2015.07.12.
- [14] Xing Y, Wang R, Chen D, et al. COX2 is involved in hypoxia-induced TNF- α expression in osteoblast [J]. Sci Rep, 2015, 5: 10020. DOI: 10.1038/srep10020.
- [15] Nakatani T, Marui T, Hitora T, et al. Mechanical stretching force promotes collagen synthesis by cultured cells from human ligamentum flavum via transforming growth factor- β 1 [J]. J Orthop Res, 2002, 20 (6) : 1380-1386. DOI: 10.1016/S0736-0266(02)00046-3.
- [16] 张保良, 陈仲强. 胸椎黄韧带骨化相关分子信号通路的研究进展 [J]. 中华骨科杂志, 2020, 40 (10) : 680-688. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20200222-00091.
Zhang BL, Chen ZQ. Research progress of molecular signaling pathways in thoracic ossification of ligamentum flavum [J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2020, 40 (10) : 680-688. DOI: 10.3760/cma.j.cn121113-20200222-00091.
- [17] Chen G, Deng C, Li Y. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation [J]. Int J Biol Sci, 2012, 8 (2) : 272-288. DOI: 10.7150/ijbs.2929.
- [18] Zhao Y, Yuan B, Cheng L, et al. Cyclic tensile stress to rat thoracolumbar ligamentum flavum inducing the ossification of ligamentum flavum: an in vivo experimental study [J]. Spine (Philadelphia, Pa. 1976), 2021, 46 (17) : 1129. DOI: 10.1097/BRS.0000000000004087.
- [19] Park JO, Lee BH, Kang YM, et al. Inflammatory cytokines induce fibrosis and ossification of human ligamentum flavum cells [J]. J Spinal Disord Tech, 2013, 26 (1) : E6-E12. DOI: 10.1097/BSD.0b013e3182698501.
- [20] Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease [J]. N Engl J Med, 2012, 367 (16) : 1519-1528. DOI: 10.1056/NEJMoa1203572.
- [21] Holm E, Gleberzon JS, Liao Y, et al. Osteopontin mediates mineralization and not osteogenic cell development in vitro [J]. Bioch J, 2014, 464 (3) : 355-364. DOI: 10.1042/BJ20140702.
- [22] 李学斌, 许政, 周盛源, 等. 丝裂原活化蛋白激酶信号通路在骨桥蛋白介导黄韧带骨化中的作用 [J]. 中国组织工程研究, 2017, 21 (28) : 4469-4474. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.28.007.
Li XB, Xu Z, Zhou SY, et al. Role of MAPK signaling pathway in osteopontin-mediated ossification of the ligamentum flavum [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2017, 21 (28) : 4469-4474. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2017.28.007.
- [23] Kang YM, Suk KS, Lee BH, et al. Herniated intervertebral disk induces hypertrophy and ossification of ligamentum flavum [J]. J Spinal Disord Tech, 2014, 27 (7) : 382-389. DOI: 10.1097/BSD.0b013e3182a26532.
- [24] 华文彬, 杨操, 吴星火, 等. 陈旧性脊柱结核重度后凸畸形截骨矫正术 [J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29 (13) : 1222-1225. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.13.16.
Hua WB, Yang C, Wu XH, et al. Corrective osteotomy for severe thoracolumbar kyphosis accompanied with adjacent segmental spinal stenosis secondary to tuberculosis [J]. Orthopedic Journal of China, 2021, 29 (13) : 1222-1225. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2021.13.16.
- [25] 丁晓琳, 牟宗玲, 张玲, 等. 利用成年猪脊柱制作胸腰段后凸畸形模型进行脊柱三维运动实验 [J]. 中国矫形外科杂志, 2012, 20 (5) : 451-455. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2012.05.20.
Ding XL, Mou ZL, Zhang L, et al. Model of thoracolumbar kyphosis with fresh adult porcine spine specimens: a biomechanics study [J]. Orthopedic Journal of China, 2012, 20 (5) : 451-455. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2012.05.20.
- [26] 陈广辉, 陈仲强, 杨晓曦, 等. 机械应力因素在脊柱韧带骨化发生机制中的作用研究进展 [J]. 脊柱外科杂志, 2020, 18 (3) : 203-207. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2957.2020.03.013.
Chen GH, Chen ZQ, Yang XX, et al. Research progress of mechanical stress factor in pathogenesis of spinal ligament ossification [J]. Journal of Spinal Surgery, 2020, 18 (3) : 203-207. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2957.2020.03.013.
- [27] 张竞, 张颖, 王良哲, 等. 伴肌动蛋白相关锚定蛋白 (N-RAP) 在颈椎后纵韧带骨化中的表达及意义 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2013, 23 (9) : 833-836. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.09.13.
Zhang J, Zhang Y, Wang LZ, et al. Expression and significance of Nebulin related anchoring protein (N-RAP) in the ossified posterior longitudinal ligament [J]. Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2013, 23 (9) : 833-836. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.09.13.
- [28] Fan D, Chen Z, Wang D, et al. Osterix is a key target for mechanical signals in human thoracic ligament flavum cells [J]. J Cell Physiol, 2007, 211 (3) : 577-584. DOI: 10.1002/jcp.21016.
- [29] Maigne JY, Ayral X, Guérin-Surville H. Frequency and size of ossifications in the caudal attachments of the ligamentum flavum of the thoracic spine. Role of rotatory strains in their development: an anatomic study of 121 spines [J]. Surg Radiol Anat (Eng ed.), 1992, 14 (2) : 119-124. DOI: 10.1007/BF01794886.
- [30] Chen J, Wang X, Wang C, et al. Rotational stress: role in development of ossification of posterior longitudinal ligament and ligamentum flavum [J]. Med Hypotheses, 2011, 76 (1) : 73-76. DOI: 10.1016/j.mehy.2010.08.034.
- [31] Tsukamoto N, Maeda T, Miura H, 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]. J Neurosurg Spine, 2006, 5 (3) : 234-242. DOI: 10.3171/spi.2006.5.3.234.
- [32] Cai H, Yayama T, Uchida K, et al. Cyclic tensile strain facilitates

- the ossification of ligamentum flavum through β -catenin signaling pathway [J]. *Spine*, 2012, 37 (11) : E639-E646. DOI: 10.1097/BRS.0b013e318242a132.
- [33] 缪锦浩, 郭海玲, 房雷, 等. 转化生长因子 β 1 在牵张应力刺激促进后纵韧带细胞骨化中的作用 [J]. *脊柱外科杂志*, 2018, 16 (1) : 41-45. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2957.2018.01.009.
- Miu JH, Guo HL, Fang L, et al. Role of transforming growth factor- β 1 in ossification of posterior longitudinal ligament fibroblasts stimulated by stretch stress [J]. *Journal of Spinal Surgery*, 2018, 16 (1) : 41-45. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2957.2018.01.009.
- [34] Benoist M. Natural history of the aging spine [J]. *Eur Spine J*, 2003, 12: S86-S89. DOI: 10.1007/s00586-003-0593-0.
- [35] 吴艳刚, 孙宇. 青少年颈椎椎板切除术后后凸畸形防治的研究进展 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2005, 15 (11) : 694-695. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2005.11.015.
- Wu YG, Sun Y. Research progress on prevention and treatment of kyphosis after cervical laminectomy in adolescents [J]. *Chinese Journal of Spine and Spinal Cord*, 2005, 15 (11) : 694-695. DOI: 10.3969/j.issn.1004-406X.2005.11.015.
- [36] Honsawek S, Poonpukdee J, Chalermpanpipat C, et al. Hypertrophy of the ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis is associated with increased bFGF expression [J]. *Int Orthop*, 2013, 37 (7) : 1387-1392. DOI: 10.1007/s00264-013-1864-y.
- [37] 彭传刚, 杨琦, 李鹏. 青年与老年人脊柱黄韧带的力学特性 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33 (18) : 4455-4456. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.18.037.
- Peng CG, Yang Q, Li P. Mechanical properties of ligamentum flavum in young and elderly spine [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2013, 33 (18) : 4455-4456. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.18.037.
- [38] 鲁澜涛, 朱健, 孙凯强, 等. 胸椎黄韧带骨化症的手术治疗进展 [J]. *脊柱外科杂志*, 2021, 19 (5) : 341-346. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2957.2021.05.011.
- Lu LT, Zhu J, Sun KQ, et al. Advances in surgical treatment of thoracic ossification of ligamentum flavum [J]. *Journal of Spinal Surgery*, 2021, 19 (5) : 341-346. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2957.2021.05.011.
- [39] Ahn DK, Lee S, Moon SH, et al. Ossification of the ligamentum flavum [J]. *Asian Spine J*, 2014, 8 (1) : 89-96. DOI: 10.4184/asj.2014.8.1.89.
- [40] Hirabayashi S. Ossification of the ligamentum flavum [J]. *Spine Surg Relat Res*, 2017, 1 (4) : 158-163. DOI: 10.22603/ssrr.1.2016-0031.
- [41] 马君, 林涛, 吉喆, 等. 胸椎椎管扩大成形术治疗胸椎黄韧带骨化症 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2018, 26 (21) : 1932-1937. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.21.03.
- Ma J, Lin T, Ji Z, et al. Expansive laminoplasty versus laminectomy for thoracic ossification of ligamentum flavum [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2018, 26 (21) : 1932-1937. DOI: 10.3977/j.issn.1005-8478.2018.21.03.
- [42] 李峻虎, 汪雷, 宋跃明. 胸椎黄韧带骨化症手术治疗预后不良相关因素研究进展 [J]. *中国骨与关节杂志*, 2023, 12 (11) : 862-867. DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2023.11.010.
- Li JH, Wang L, Song YM. The research progress of factors associated with poor prognosis in surgical treatment of thoracic ossification of the ligamentum flavum [J]. *Chinese Journal of Bone and Joint*, 2023, 12 (11) : 862-867. DOI: 10.3969/j.issn.2095-252X.2023.11.010.

(收稿:2023-10-09 修回:2024-03-25)
(同行评议专家:李玉华, 张强)
(本文编辑:宁桦)