

双醋瑞因对黄韧带肥厚大白兔血清炎症因子调节及肥厚黄韧带病理结构的影响

李学朋

(山东中医药大学, 山东 济南 250014)

摘要 目的:观察双醋瑞因对黄韧带肥厚大白兔血清白细胞介素 1、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β 1 的影响,并且观察双醋瑞因对黄韧带肥厚病理切片中弹性纤维与胶原纤维结构变化的影响。**方法:**采用外科手术方法进行造模,将造模成功动物分为 2 组,每组 45 只。模型组以蒸馏水灌胃,动物组为双醋瑞因灌胃,剂量为 $3.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续干预 3 个月。分别于造模开始后第 4 周、第 8 周和第 12 周从 2 组各随机选取 10 只动物取静脉血采用 ELISA 法测定血清白细胞介素 1、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β 1 含量;取静脉血后处死动物,取黄韧带切片后 HE 染色在光镜下观察。**结果:**①血清指标检查结果。造模开始后第 4 周,2 组动物血清白细胞介素 1、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β 1 含量比较,差异无统计学意义[(10.20 ± 2.35) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (9.06 ± 2.68) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 0.021$, $P = 0.605$; (34.90 ± 11.26) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (32.50 ± 9.35) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 0.532$, $P = 0.182$; (10.20 ± 2.35) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (9.06 ± 2.68) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 0.021$, $P = 0.605$; (1595.30 ± 201.74) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (1835.20 ± 154.36) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 0.142$, $P = 0.236$]。造模开始后第 8 周,模型组血清白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子- α 含量高于药物组[(83.50 ± 15.71) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (49.70 ± 13.58) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 3.257$, $P = 0.000$; (14.50 ± 4.08) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (12.20 ± 3.04) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 1.273$, $P = 0.034$],转化生长因子- β 1 含量低于药物组[(1862.90 ± 284.66) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (2306.80 ± 325.64) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 15.384$, $P = 0.017$];2 组动物血清白细胞介素 6 含量比较,差异无统计学意义[(39.40 ± 13.84) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (34.60 ± 15.72) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 0.457$, $P = 0.235$]。造模开始后第 12 周,模型组血清白细胞介素 1 和肿瘤坏死因子- α 含量高于药物组[(58.50 ± 16.42) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (46.30 ± 13.94) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 1.083$, $P = 0.021$; (14.20 ± 3.56) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, (10.70 ± 3.65) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 1.563$, $P = 0.018$];2 组动物白细胞介素 6 和转化生长因子- β 1 含量比较,差异无统计学意义[(34.60 ± 9.38) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (33.80 ± 12.38) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 0.183$, $P = 0.317$; (2039.50 ± 234.56) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, (2106.40 ± 256.34) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $t = 1.632$, $P = 0.538$]。②光镜下观察结果。造模后第 4 周,模型组黄韧带,胶原纤维开始增生,到第 8 周增生最明显,第 12 周弹性纤维正常组织结构消失,弹性纤维排列断裂、卷曲、紊乱,数量减少,排列松散,胶原纤维增生;造模后第 4 周,药物组黄韧带可见胶原纤维明显增生,第 8 周时胶原纤维增生明显得到抑制,第 12 周时仅见弹性纤维少量断裂、卷曲,排列紧密,接近正常黄韧带,胶原纤维增生不明显。**结论:**双醋瑞因能通过抑制白细胞介素 1、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β 1 的表达,延缓黄韧带肥厚大白兔肥厚黄韧带中胶原纤维增生,并使之恢复至正常状态或接近正常状态。

关键词 黄韧带 增生 椎管狭窄 双醋瑞因 白细胞介素 1 白细胞介素 6 肿瘤坏死因子 α 转化生长因子 β 1

Effect of Diacerein on serum inflammatory cytokines and the pathological structure of ligamentum flavum in white rabbit with hypertrophic ligamentum flavum LI Xuepeng. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China

ABSTRACT **Objects:**To investigate the effects of Diacerein on the Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) and Transforming Growth Factor β 1 (TGF- β 1) in serum of white rabbit hypertrophic ligamentum flavum, the effects of Diacerein on the structure change of elastic fabric and collagen fabric in hypertrophic ligamentum flavum pathological section. **Method:** Model was made by surgeries and the rabbits were divided into 2 groups with 45 rabbits in each group. Model group was given distilled water by gavage, control group was given Diacerein with dose of 3.8 mg/kg for 3 months. Venous blood was draw from 10 rabbits in each group 4 weeks, 8 weeks and 12 weeks later to measure the content of IL-1, IL-6, TNF- α and TGF- β 1 by ELISA method. The ligamentum flavum was got after drawing venous blood and sectioned and HE stained for observation under light microscope. **Results:** There was no statistical significance in the content of IL-1, IL-6, TNF- α and TGF- β 1 between the 2 groups 4 weeks after molding ((10.20 ± 2.35 vs $9.06 \pm 2.68 \text{ ng/mL}$, $t = 0.021$, $P = 0.605$; 34.90 ± 11.26 vs $32.50 \pm 9.35 \text{ pg/mL}$, $t = 0.532$, $P = 0.182$; 10.20 ± 2.35 vs $9.06 \pm 2.68 \text{ ng/mL}$, $t = 0.021$, $P = 0.605$; 1595.30 ± 201.74 vs $1835.20 \pm 154.36 \text{ pg/mL}$, $t = 0.142$, $P = 0.236$). The content of

IL-1 and TNF- α in model group was superior to that in drug group 8 weeks after modeling(83.50 ± 15.71 vs 49.70 ± 13.58 ng/mL, $t = 3.257, P = 0.000$; 14.50 ± 4.08 vs 12.20 ± 3.04 ng/mL, $t = 1.273, P = 0.034$), the content of TGF- $\beta 1$ was below that in drug group ($1\ 862.90 \pm 284.66$ vs $2\ 306.80 \pm 325.64$ pg/mL, $t = 15.384, P = 0.017$). There was no statistical significance in the content of IL-6 between the two groups(39.40 ± 13.84 vs 34.60 ± 15.72 pg/mL, $t = 0.457, P = 0.235$), the content of IL-1 and TNF- α in model group was superior to that in drug group 12 weeks after modeling(58.50 ± 16.42 vs 46.30 ± 13.94 ng/mL, $t = 1.083, P = 0.021$, (14.20 ± 3.56 vs 10.70 ± 3.65 ng/mL, $t = 1.563, P = 0.018$). There was no statistical significance in the content of IL-6 and TGF- $\beta 1$ between the two groups. The collagen fabric started proliferation in model group 4 weeks after modeling, it was most remarkable in the 8th week, normal structure of elastic fabric vanished in the 12th week and showed rupture, crimp, disorder, decline in number and loosely arranging, proliferation of collagen fabric. The proliferation of collagen fabric in ligamentum flavum was showed in drug group 4 weeks after modeling, proliferation of collagen fabric was inhibited in the 8th week, only a little elastic fabric showed rupture, crimp and it arranged tightly almost same with that in the normal ligamentum flavum was no obvious proliferation of collagen fiber. **Conclusion:** Diacerein could postpone the proliferation of collagen fiber in hypertrophic ligamentum flavum rabbit and make it return to normal or close to normal by inhibiting the expression of IL-1, IL-6, TNF- α and TGF- $\beta 1$.

Key words Ligamentum flavum; Hyperplasia; Spinal stenosis; Diacerein; Interleukin-1; Interleukin-6; Tumor necrosis factor- α ; Transforming growth factor beta1

腰椎管狭窄症是一种常见病,造成腰椎管狭窄的原因有黄韧带肥厚、关节突增生,黄韧带是脊柱后部的重要连接结构,主要由弹力纤维、胶原纤维构成,具有维持脊柱稳定的作用^[1]。黄韧带退变可致其弹性下降,当脊柱后伸时黄韧带可出现皱褶或折叠而突入椎管,使椎管容积减小,导致脊髓、神经根受压,出现神经症状,严重者可致瘫痪。研究证实炎性因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、TGF- $\beta 1$ 与黄韧带退变有关,在肥厚黄韧带中的表达呈相对一致性,约 80% 明显增高,对患者临床症状具有诱发或促进作用^[2]。目前尚未见到双醋瑞因对黄韧带退变、肥厚影响的研究。大多数研究集中在炎性因子对黄韧带退变、肥厚中的影响,本研究着眼研究炎性因子抑制剂在黄韧带退变肥厚中的作用^[3]。因此能否经皮应用这 4 种因子的拮抗剂治疗因黄韧带肥厚造成的椎管狭窄症是本研究的目的。

1 实验材料

1.1 实验动物 新西兰大白兔,雄性,重量 1.8 ~ 2.2 kg,购自济南西岭角养殖繁育中心,动物合格证号: 20100005。

1.2 药物药品和试剂 双醋瑞因,由山东中医药大学附属医院提供。兔子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 检测 Elisa 试剂盒购自上海采右实业有限公司, TGF- β Elisa 试剂盒上海酶联生物科技有限公司。

2 方法

2.1 模型建立和干预 选择 2 月龄的清洁级新西兰大白兔 90 只,常规饲养。采用戊巴比妥钠腹腔内注

射麻醉,按每公斤体重 30 mg 用药,麻醉成功后,将大白兔俯卧固定于手术台上,颈椎后方备皮,碘伏消毒,取颈部后正中切口,长约 2 ~ 3 cm。切开皮肤皮下组织,止血,沿棘突及双侧椎板向两侧剥离椎旁肌,上下剥离范围 2 cm,自寰枕关节向下 1.5 cm 处分别横向切断浅层的颈阔肌、颈斜方肌、头颈菱形肌及深层的颈夹肌、头颈寰最长肌、颈髂肋肌、头半棘肌,然后将这些肌肉的近端切除干净。采用 MRI 对动物造模进行评价, MRI 显示黄韧带厚度增加 50% 以上,椎管直径缩小 20% 以上,即诊断造模成功。将手术成功动物分为 A 和 B 两组, A 为模型组, B 组为药物组, A 组以蒸馏水灌胃, B 组为双醋瑞因灌胃,剂量为 $3.8\text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续干预 3 个月。

2.2 取材 于第 4 周、第 8 周和第 12 周,各组随机处死动物至少 10 只,取黄韧带, 10% 中性福尔马林固定。处死前耳缘静脉取血,分离血清, -20 °C 冻存备用。

2.3 ELISA 检测血清 IL-1、IL-6、TNF- α 和 TGF- $\beta 1$ 采用 ELISA 方法检测不同组不同时间点 IL-1、IL-6、TNF- α 和 TGF- $\beta 1$ 含量的变化,操作步骤严格按照说明书进行。

2.4 统计学处理 采用 SPSS 11.5 软件统计处理,多组资料的比较采用独立样本 t 检验方法进行检验。

3 结果

3.1 家兔一般情况观察 家兔在术后出现不同程度的活动障碍,在实验过程中,模型组共死亡兔 16 只 (19/45),治疗组共死亡 (10/45),模型组大白兔体重

在 4 周前逐渐降低,之后体重稳定。药物组大白兔在 4 周前也出现体重下降,在 4~8 周体重稳定,在 8~12 周体重逐渐提高。

3.2 家兔血清 ELISA 方法检测 IL-1、IL-6、TNF-α 和 TGF-β1 结果 结果显示,在实验前期,血清 IL-1 含量逐渐升高,在第 8 周最高,之后逐渐下降。药物组血清 IL-1 含量在第 8 周和第 12 周与模型组差异有显著性。而 IL-6 含量在实验过程中,仅在第 8 周,药物组与模型组含量差异有显著性。TNF-α 检测结果显示,药物组合模型组在第 8 周和第 12 周差异具有显著性,尤其是第 12 周,差异具有非常显著性。TGF-β 检测结果显示,在模型组,血清含量水平逐渐升高,而在药物组,含量在第 8 周最高,之后下降(表 1~4)。

3.3 各组黄韧带 HE 光镜观察结果 结果显示,模型组黄韧带第 4 周,胶原纤维开始增生,到第 8 周增生最明显,在第 12 周以弹性纤维正常组织结构消失,弹性纤维排列断裂、卷曲、紊乱,数量减少,排列松散,胶原纤维增生(图 1)。治疗组黄韧带在第 4 周可见胶原纤维明显增生,与模型组差异不显著,第 8 周,与模型组相比,胶原纤维增生程度明显得到抑制,第 12 周,仅见弹性纤维少量断裂、卷曲,排列紧密,接近正常黄韧带,胶原纤维增生不明显(图 2)。正常黄韧带以弹性纤维为主,韧带弹性纤维沿其长轴纵行排列,直径大致相等,排列紧密,细长且呈束状,分枝相互联

结成网,胶原纤维量少(图 3)。

表 1 兔血清 IL-1 含量检测结果 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$			
组别	第 4 周	第 8 周	第 12 周
模型组	50.20 ± 9.36	83.50 ± 15.71	58.50 ± 16.42
药物组	42.60 ± 10.23	49.70 ± 13.58	46.30 ± 13.94
t 值	0.472	3.257	1.083
P 值	0.206	0.000	0.021

表 2 兔血清 IL-6 含量检测结果 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$			
组别	第 4 周	第 8 周	第 12 周
模型组	34.90 ± 11.26	39.40 ± 13.84	34.60 ± 9.38
药物组	32.50 ± 9.35	34.60 ± 15.72	33.80 ± 12.38
t 值	0.532	0.457	0.183
P 值	0.182	0.235	0.317

表 3 兔血清 TNF-α 含量水平检测结果 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$			
组别	第 4 周	第 8 周	第 12 周
模型组	10.20 ± 2.35	14.50 ± 4.08	14.20 ± 3.56
药物组	9.06 ± 2.68	12.20 ± 3.04	10.70 ± 3.65
t 值	0.021	1.273	1.563
P 值	0.605	0.034	0.018

表 4 兔血清 TGF-β1 含量水平检测结果 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$			
组别	第 4 周	第 8 周	第 12 周
模型组	$1\ 595.30 \pm 201.74$	$1\ 862.90 \pm 284.66$	$2\ 039.50 \pm 234.56$
药物组	$1\ 835.20 \pm 154.36$	$2\ 306.80 \pm 325.64$	$2\ 106.40 \pm 256.34$
t 值	0.142	15.384	1.632
P 值	0.236	0.017	0.538

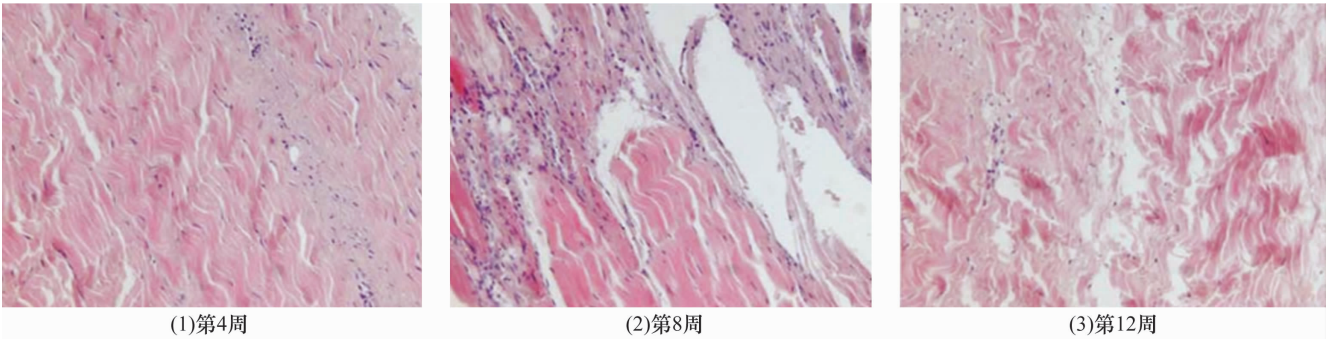


图 1 模型组黄韧带组织学检查光镜片 (HE 染色)

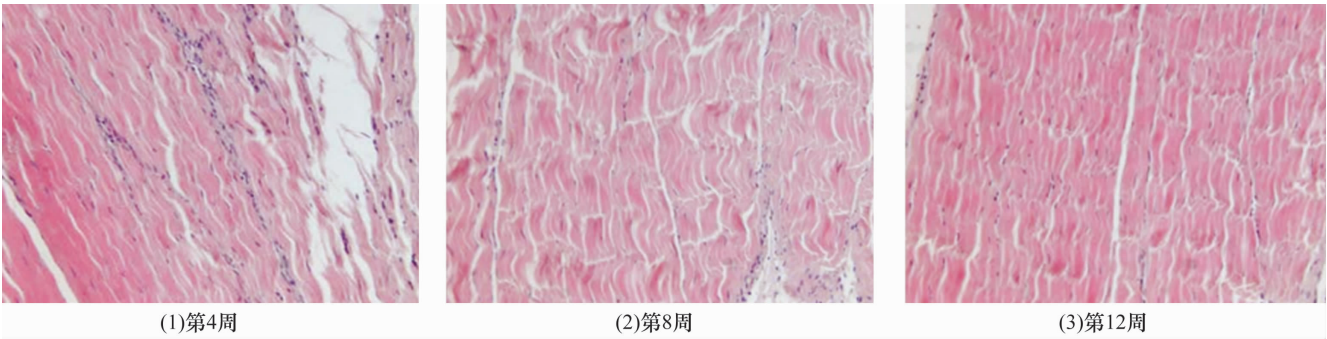


图 2 治疗组黄韧带检测结果 (HE 染色)

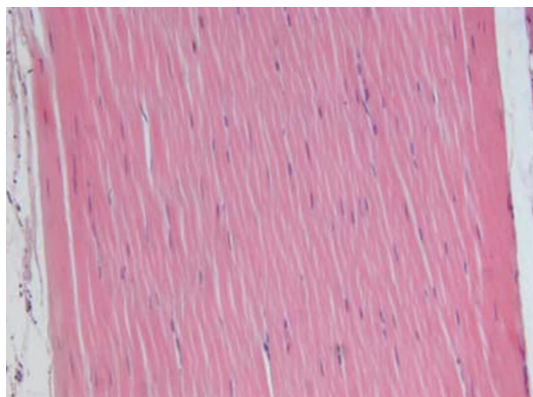


图 3 正常组黄韧带组织学检查光镜片 (HE 染色)

4 讨论

黄韧带是连接脊柱邻位椎板的韧带,由第 2 颈椎下缘起至第 1 骶椎上缘止,参与椎管后壁的组成。内侧在棘突基底部相互连接,外侧一直扩展到椎间孔并与小关节囊融合,因而将黄韧带分为椎板间部和关节囊部^[4]。黄韧带正常厚度为 0.2~0.4 cm,颈段较薄,腰段较厚,胸段介于两者之间。黄韧带肥厚是造成椎管狭窄的原因之一,以多发者最常见,颈、胸、腰部病变主要分布在 C_{4~7}, T_{9~12}, L_{3~5} 水平。

阙敏慧等通过病理学研究探讨腰椎黄韧带变性、肥厚的病因及其与腰椎管狭窄症的关系。方法为黄韧带组织取材于腰椎管狭窄症患者及腰椎间盘突出症患者^[5]。选取切片分别用费尔赫夫(Verhoef)染色及免疫组化染色。结果显示腰椎管狭窄症组与椎间盘突出症组患者黄韧带中胶原纤维与弹力纤维比值间差异有统计学意义,两组患者黄韧带中白介素-6(IL-6)、转化生长因子-β1(TGF-β1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)阳性表这程度比较,差异均有统计学意义。由此得出以下两方面结论,一是黄韧带变性肥厚在椎管狭窄症患者的病理表现具有特征性:①黄韧带中的胶原纤维增生,特别是在黄韧带的边缘区域增生尤为明显,且排列不规则;②弹力纤维明显减少且有断裂;③纤维细胞数量减少,而成纤维细胞数量增生明显,成纤维细胞向软骨细胞过渡区域扩大;④出现灶性钙化;⑤血管数目增多,个别有炎性细胞浸润。二是 IL-6、TGF-β1、TGF-α3 种炎性因子在椎管狭窄症肥厚黄韧带中的表达呈相对一致性,约 80% 明显增高。黄韧带变性、增殖、肥厚,也是无菌性炎性因子作用的结果。

双醋瑞因商品名为安必丁、Artodar,是一种白质素-1 抑制剂,属蒽醌类大黄属二乙酰衍生物。目前

本药主要用于治疗骨关节炎;对类风湿关节炎的治疗尚在试验阶段。本品对骨关节炎有效率为 72%~83.3%,对缓解关节肿胀、疼痛及改善晨僵和关节功能等均有良好作用。双醋瑞因可抑制 IL-1^[6]。

其作用机制首先抑制 IL-1 等细胞因子,现已证明骨性关节炎的主要病理改变是软骨基质降解。而软骨基质的降解与 IL-1 和 TNF-α 调控的一系列连锁反应有关。IL-1β 是导致骨关节炎发生软骨退行性变和关节炎症的关键促发因子。基础及临床研究已证明了双醋瑞因及其代谢产物大黄酸可抑制 IL-1 的合成与活性。还同时抑制 IL-6 和其他细胞因子如 TNF-α、白三烯的作用^[7]。

其次,间接抑制使软骨降解的基质金属蛋白酶(MMPs)及其他蛋白酶的合成。IL-1 和 TNF-α 可刺激软骨细胞和滑膜细胞产生组织特异性纤溶酶原激活物。激活潜在的金属蛋白酶。对软骨基质成分产生直接的蛋白溶解作用。双醋瑞因能间接地显著减少骨关节炎滑膜细胞表面尿激酶样纤溶酶原激活物受体数量。抑制 MMPs 的释放。抑制蛋白溶解酶的释放。从而阻止软骨基质的降解。

再次,间接抑制诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)的合成和表达。减低游离 NO 浓度 IL-1 和 TNF-α 可通过诱导 iNOS 的表达来诱导软骨细胞合成 NO。诱导产生的 NO 可产生众多分解代谢。促进软骨降解。双醋瑞因可通过降低骨关节炎软骨中 iNOSmRNA 水平和相应蛋白质的合成。抑制 NO 的产生。也可清除自由基。从而阻止软骨基质的降解。

另外,还能够促进软骨合成,刺激 TGF-β 的合成。而 TGF-β 是软骨细胞增殖的强有力的促进剂。可促进软骨中胶原和蛋白糖基的合成。

IL-1、IL-6、TGF-β1、TNF-α4 种炎性因子在肥厚黄韧带中的表达呈相对一致性,约 80% 明显增高^[8]。黄韧带变性、增殖、肥厚,也是无菌性炎性因子作用的结果。双醋瑞因是大黄中提取的蒽醌衍生物,代谢产物大黄酸可抑制引起炎症反应和代谢异常的细胞因子如 IL-1、IL-6、TNF-α,特别 IL-1,是发挥良好的抗炎、镇痛作用,同时它还能干扰金属蛋白酶的代谢,刺激转化生长因子 TGF-β 的生成。从而缓解患者的临床症状,控制病情的急性发展^[9]。

黄韧带变性、增殖、肥厚时炎性因子 IL-1、IL-6、TNF-α、TGF-β1 表达明显较高,TNF-α (下转第 15 页)

(上接第 11 页)在黄韧带组织纤维化中有可能是直接促进成纤维细胞的增殖及合成胶原蛋白和蛋白多糖,从而导致胶原纤维的合成及沉着,加速或维持慢性炎症过程导致韧带纤维化^[10];IL-1、IL-6 在黄韧带组织纤维化中可以促进成纤维细胞的增生、分泌及合成胶原蛋白、层粘连蛋白和蛋白多糖,促进 I、Ⅲ型胶原 mRNA 的表达,减少胶原蛋白的降解,致使胶原蛋白沉积^[11]。TGF- β 1 在黄韧带组织纤维化中可能在损伤、炎症及纤维化之间起到一定的连接作用。双醋瑞因的代谢产物大黄酸具有良好的抗炎、镇痛作用^[12],能有效控制症状,改善病情。应用双醋瑞因 4~6 周后,其疗效至少可持续至停药后 2~3 个月,双醋瑞因在体内半衰期较长。表明双醋瑞因不但可以控制症状,而且可以一定程度上改善病情。

5 参考文献

- [1] 刘瑞,赵建民,杨勇,等. 腰椎退变黄韧带中 BMP-2、TGF- β 、IGF-I 的表达及意义[J]. 内蒙古医学院学报,2009,31(5):448-450.
- [2] 张喜善,张辉,王德峰,等. 颈椎动力失衡早期黄韧带中 TNF- α 的基因表达[J]. 中国矫形外科杂志,2010,18(17):1463-1466.
- [3] 张宇,陈建庭,钟招明,等. 腰椎管狭窄症肥厚黄韧带的病理学研究及其腰椎过度伸曲运动的相关性[J]. 中国康复医学杂志,2010,25(4):305-310.
- [4] 尚琦松,黄擘,盛文辉. 炎症因子 TNF- α 及 IL-18 与椎间盘退变的相关性研究[J]. 中国矫形外科杂志,2009,17(5):385-387.
- [5] 阙敏慧,陈琳,程爱国. 黄韧带肥厚与腰椎狭窄症关系的病理学研究[J]. 中国全科医学杂志,2010,6(13):1997-1999.
- [6] 黄云台,王露,杜明瑞. 双醋瑞因胶囊治疗骨性关节炎的临床研究[J]. 中外医学药物与临床,2010,12:81-83.
- [7] Dougados SM, Nguyen M, Berda HL, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerin in hip osteoarthritis[J]. Arthritis & Rheumatism, 2001, 44(11):2539-2547.
- [8] 解志钢,张宁. 双醋瑞因治疗不能耐受非甾体抗炎药骨关节炎患者的疗效[J]. 实用药物与临床,2009,12(4):293-294.
- [9] 张宇,陈建庭,钟招明,等. 黄韧带增生肥厚的影像学研究及临床病理分析[J]. 南方医科大学学报,2010,30(1):180-182.
- [10] 张喜善,蔡国栋,李建民,等. 颈椎不稳黄韧带 TGF β 1、BMP2 表达的实验研究[J]. 山东大学学报(医学版),2007,45(12):1253-1256.
- [11] 阙敏慧,王小锐,程爱国. 黄韧带肥厚与腰椎管狭窄症关系的研究[J]. 天津医药,2011,39(3):202-205.
- [12] 李强,赵建民,张元智,等. 腰椎退变黄韧带中炎症细胞因子的表达[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2011,21(1):63-66.