

黄韧带骨化发病机制的研究进展

罗统富¹, 晋王力¹, 董黎强², 孙鹏³, 陆延³

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053;

2. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005;

3. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001)

摘要 黄韧带骨化是比较常见的脊柱韧带异位骨化性疾病,是引起脊髓压迫的重要原因之一。该病的发病机制目前尚未完全明确,其致病因素多种多样,且常合并其他局部和全身病变,从而为该病的诊断和治疗带来了困难。因此,关注黄韧带骨化的发病机制,可以为黄韧带骨化的基础研究和临床治疗提供更多的参考依据。本文从慢性退行性改变、生物力学和解剖因素、遗传因素、内分泌和代谢异常、分子调控异常及其他因素等几个方面对黄韧带骨化发病机制的研究进展进行了综述。

关键词 黄韧带;骨化;异位性;综述

黄韧带骨化(ossification of ligamentum flavum, OLF)是比较常见的脊柱韧带异位骨化性疾病,在脊柱颈、胸、腰段均可以发生,其中以下胸段最为多见。该病常引发脊髓病的发生,骨化的团块可压迫脊髓而引起截瘫^[1-2]。OLF 多见于亚洲黄种人群,其中以日本发病率最高^[3]。该病发病率占脊柱疾病的 2%,占脊柱手术患者的 2.3%^[4]。郭炯炯等^[5]利用全脊柱 MRI 检查对中国南方 1736 人进行筛查,其胸椎 OLF 的发生率约为 3.8%,在其他脊柱节段也可发生;单一节段发生率为 68.2%,多节段发生率为 31.8%。该病起病较为隐匿,多数患者往往在症状严重时才就诊,加之其临床表现复杂多样,容易发生漏诊及误诊,其手术风险及难度较大,若处理不当可能造成瘫痪的发生。OLF 的发病机制目前尚未完全明确,其致病因素多样,主要包括内在因素和外在因素两大因素,过去大部分学者认为其内在因素是其发生的主要诱因,而现在大部分学者认为其外在因素是其发生的主要诱因^[6]。目前学术界认为导致其发生的主流观点为慢性退行性改变、生物力学和解剖因素、遗传因素、内分泌和代谢异常以及相关的分子调控异常等^[7]。关注 OLF 的发病机制,可以为 OLF 的基础研究和临床治疗提供更多的参考依据。现就 OLF 发病机制的研究进展进行综述。

1 慢性退行性改变

OLF 的形成是漫长的渐进性过程,多发生于中老

年人,常合并有其他韧带的骨化、小关节肥大、椎体增生及关节突退变等病理改变^[8]。彭传刚等^[9]研究认为,老年人由于退变造成弹性纤维断裂、变性而引起黄韧带弹性降低,容易导致椎体不稳,这样反过来又导致黄韧带机械应力增大,损伤后纤维化修复,久之则会导致骨化的发生。Park 等^[10]研究结果显示,OLF 与后纵韧带骨化(ossification of the posterior longitudinal ligament, OPLL)的发病机理存在其相似之处。有研究表明椎体后柱结构遭到破坏或退变因素导致的不稳定也会导致黄韧带退变的加快,黄韧带中成纤维细胞生长因子及骨形成发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)基因表达会增加^[11]。Jaya-kumar 等^[12]通过对中老年 OLF 患者的标本进行检测发现,黄韧带内部胶原纤维增生,呈软骨样改变,而弹性纤维明显减少,有成骨分化的趋势。

2 生物力学与解剖因素

机械应力在 OLF 的发病过程中起着重要的推动作用^[13]。对 OLF 患者加以应力后可引起 β -链蛋白、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)和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的 mRNA 表达水平升高^[14],这说明反复的应力会引起转录因子、生长因子及细胞因子的高表达,进而促进软骨细胞分化。Tsukamoto 等^[15]研究发现,反复的脊柱韧带的拉伸应力是导致脊柱韧带骨化的原因。而在临床上我们也发现椎体节段性不稳定患者发生 OLF 的速度较正常

椎体节段快。 T_7 位于胸椎后凸的顶点,在这里黄韧带所受的牵张力最大,但事实上 OLF 最常见的发病部位并非在 T_7 位置,所以 OLF 的发生还有其解剖因素影响。下胸段是胸椎与腰椎的移行区域,活动性大,且肋骨的保护作用较上段及中段胸椎少,因此更容易发生 OLF。研究表明 80% 的 OLF 发生于 $T_9 \sim T_{12}$,这是因为下胸段关节突的方向趋向于矢状面,加之此段椎体活动度增大,使该段黄韧带所受后方牵拉力增大,从而影响韧带中类成骨细胞的代谢,促使牵拉力大的部位骨沉积^[16-17]。卜宪敏等^[18]通过颈椎前路穿刺破坏纤维环及抽吸 C_{4-5} 髓核组织制作 C_{4-5} 椎间不稳的稳定性动物模型,结果发现 C_{4-5} 单节段不稳可以导致后方黄韧带退变加速,显微镜下观察黄韧带纤维层次结构不清,玻璃样变性,后期出现纤维骨化。秦德安等^[19]通过测量椎板倾斜角,分析黄韧带在不同椎板倾斜角时的受力情况,结果发现椎板倾斜角度不同与 OLF 的发生有相关性,椎板倾斜角越大,OLF 的发生几率越小,相反倾斜角越小,OLF 的发生几率就越大;认为 OLF 多发生于椎板倾斜角较小的 $T_7 \sim T_{10}$ 。这说明椎体的解剖结构对 OLF 的发生有着重要的影响。

3 遗传因素

OLF 多发生于东亚黄种人群,以日本人为最多,而白种人及黑种人群相对较少,这一明显种族差异说明遗传因素可能在 OLF 的发病及演变过程中发挥着重要作用。颜廷宾等^[20]研究认为,等位基因 DQA1 是人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)类基因 DQ 亚区的结构基因, α 链具有高度多态性,与多种疾病密切相关;HLA - DQA1 * 0401 与 OLF 的发病呈正相关,可能是 OLF 的一个易感性相关基因,而 HLA - DQA1 * 0201 与 OLF 与之呈负相关,可能是 OLF 的一个保护性相关基因;OLF 的发病可能是由于 HLA - DQA1 * 0401 的易感效应掩盖了 HLA - DQA1 * 0201 的抵抗效应。有研究通过分析汉族人的 RUNX2、Ⅵ型胶原 $\alpha 1$ 、维生素 D 受体和 BMP - 2 这 4 个基因的多态性位点和 OLF 之间的关系,发现观察组和对照组在 RUNX2 基因多态性位点(RS1321075 和 RS12333172)上存在差异,但是没有发现Ⅵ型胶原 $\alpha 1$ 、维生素 D 受体和 BMP - 2 在基因多态性上与 OLF 的发生有明确的联系^[21]。有研究通过对中国汉族 61 例 OLF 患者、90 例 OPLL 患者、32 例共存患者和 155

例正常人的Ⅵ型胶原 α 基因 4 个已知的单核苷酸的多态性位点进行研究,结果发现Ⅵ型胶原 $\alpha 1$ 基因内含子 32(-29)和启动子(-572)与 OLF 有明显相关性^[21]。虽然 OLF 与 OPLL 的发病情况相似,但就目前 OPLL 的情况是否与这些基因相关仍缺乏关键证据,尚需深入研究。

4 内分泌与代谢异常

内分泌和代谢异常可能与 OLF 存在相关性。现在多数学者认为患有糖尿病、肥胖症、钙磷代谢异常、氟骨症等代谢性疾病者更易发生 OLF^[22]。Braddock 等^[23]研究发现,糖尿病小鼠的 OLF 发生率较正常小鼠高,这可能与血糖升高导致胰岛素样生长因子升高有关。张亮等^[24]研究结果显示,糖尿病患者黄韧带内弹性纤维减少,黄韧带变性,胶原纤维增多,纤维断裂,这说明糖尿病可以造成黄韧带发生病变而缺乏弹性,影响脊柱的稳定性,导致脊柱原本的生物力学遭到破坏,这反过来又加快了黄韧带的退变,导致 OLF 的发生。有实验报道,瘦素与 OLF 发病及演变密切相关,瘦素诱导 OLF 细胞成骨分化的过程主要与转录激活子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)细胞传导通路的激活有关,与 p38 无关,STAT3 可与 RUNX2 基因启动子相互作用,在细胞成骨分化中 RUNX2 是一个关键的转录因子,激活 RUNX2,从而反式激活目标基因的转录,进而促进细胞成骨分化^[25]。镁、钙拮抗剂与弹性蛋白有密切的关系,一定比例的钙、镁在维持黄韧带的弹性中起着基础性的作用^[26]。钙、镁量的比例变化可能反映黄韧带弹性的变化,钙、镁量的比例越高,黄韧带变性的可能性就越大;同时锌、铜、锰、钼的代谢也有相似的变化,在退变和骨化的黄韧带中铜含量增加,但锌、锰、钼因需要拮抗铜,所以其含量明显降低^[27]。Muthukumar 等^[28]报道,焦磷酸钙沉积症通常发生于中老年女性患者,并且大多数患者均伴有 OLF,这进一步证明了代谢异常与 OLF 的发生有关。伊广坤等^[29]研究结果显示,过量氟化物可造成 SD 大鼠腰椎黄韧带的退变、骨化,在黄韧带的骨化中可能起重要作用。

5 分子调控异常

目前,许多基础研究发现 BMP、转化生长因子 β (transforming growth factor - β , TGF - β)、白细胞介素 - 1 α (interleukin - 1 α , IL - 1 α)、OPN 等与 OLF 的发生有密切关系。目前已知的 BMP 是唯一能独立诱

导异位骨化的蛋白, BMP-2 能将韧带中的成纤维细胞分化为软骨细胞, 这主要通过 BMP-Smad 和 BMP-MAPK 信号通路调节对软骨发生早期具有决定意义的转录因子 Y 染色体 Sox9 和矿化的关键转录因子 Runx2, 诱导干细胞向软骨和成骨分化^[30]。BMP 能诱发韧带骨化, 并且是骨生成的启动因子, 但对已分化的成骨细胞无增值作用。BMP-7 是由 2 条共 139 个氨基酸残基组成的多肽链, 通过二硫键连接而成的同源二聚体; 它也是诱导成骨的主要活性因子, 主要通过作用于靶细胞表面的膜蛋白受体, 使细胞出现增殖分化, 同时合成和分泌 BMP 因子, 保持黄韧带中骨诱导能力, 促进软骨细胞不断生成, BMP-7 和受体的表达主要位于黄韧带的骨性结合部, 对 OLF 的发生起着重要作用^[31-32]。TGF 作为影响 OLF 的生长因子超家族中的一员, 是一种以 TGF- β 1 前体活性形式存在的分泌型蛋白^[33]。张颖哲等^[34]通过 siRNA 干扰技术, 靶向沉默小鼠黄韧带细胞 TGF- β 1, 发现其可以有效抑制内源性 BMP-2 的表达, 表明成骨细胞分化的过程受到抑制, 并且提示 TGF- β 1 与 BMP-2 信号通路之间存在密切的联系; 但是 TGF- β 1 不能起到诱导成骨的作用, 它只是在骨化的发展过程中起协助及促进的作用^[35]。慢性腰腿痛患者其椎间盘、黄韧带及小关节中 IL-1 α 呈高表达状态, 并且与之呈正相关^[36]。Park 等^[37]研究发现, IL-1 α 可使黄韧带胶原合成增加, 从而加速黄韧带肥厚及骨化的形成。OPN 是人体内骨矿代谢过程中的重要因子, 是一种分泌型磷酸化糖蛋白, 在正常情况下 OPN 的主要功能是介导骨组织细胞和骨基质的连接、参与骨的矿化及重吸收^[38-39]。有研究表明 OPN 在骨化过程中有膜表面糖蛋白 CD44、整合素 β 3 等受体发挥作用^[40]。也有研究发现破骨细胞的伪足有膜表面糖蛋白 CD44 及整合素 β 3 表达, 但在敲掉 OPN 的小鼠上也发现细胞迁移及伪足伸出减少, 细胞融合受到影响, 在成骨细胞中可见整合素 β 3 的表达, 所以成骨细胞的移行及分化可能也受到影响^[41]。

6 其他因素

血管因素对 OLF 的发生也有重要影响。王哲等^[42]研究发现, OLF 初期血管组织的增生在骨化过程中有重要意义, 是黄韧带中大量 BMP 阳性表达的未分化间充质细胞和软骨细胞的来源。局部的炎症也有可能引起 OLF 的发生。黄韧带在向成骨分化的

过程中会发生弹性纤维的变性与炎性细胞因子的表达有关^[43]。椎间盘退变通过分泌 IL-6、肿瘤坏死因子 α 及前列腺素 E2 等炎性因子影响黄韧带的代谢, 从而加速其成骨分化的过程^[44]。而饮食习惯、社会和自然环境等也是导致 OLF 发生的因素。

7 小 结

OLF 的发病机制目前尚未完全明确, 其致病因素多样。目前学术界认为导致其发生的主要原因包括慢性退行性改变、生物力学和解剖因素、遗传因素、内分泌和代谢异常以及相关的分子调控异常等, 但是各个病因之间的相互作用、相互关系尚不清晰。因此今后还需进一步深入研究, 明确其发生及演进过程, 重点是对 OLF 易感基因、信号通路的确定及辨认, 同时做好流行病学的调查, 使之更好地服务于临床。

8 参考文献

- [1] LANG N, YUAN S, WANG L, et al. Epidemiological survey of ossification of the ligamentum flavum in thoracic spine: CT imaging observation of 993 cases [J]. Eur Spine J, 2013, 22(4): 857-862.
- [2] LIU Y, ZHAO Y, CHEN Y, et al. RUNX2 polymorphisms associated with OPLL and OLF in the Han population [J]. Clin Orthop Relat Res, 2010, 468(12): 3333-3341.
- [3] KUDO S, ONO M, RUSSELL WJ. Ossification of thoracic ligamentum flavum [J]. AJR Am J Roentgenol, 1983, 141(1): 117-121.
- [4] CHEN Q, YANG L, WANG L, et al. Surgery for thoracic myelopathy caused by ossification of the ligamentum flavum [J]. J Clin Neurosci, 2009, 16(10): 1316-1320.
- [5] 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 [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(1): 51-56.
- [6] KI AD, SONG L, HO MS, et al. Ossification of the ligamentum flavum [J]. Asian Spine J, 2014, 8(1): 89-96.
- [7] NAKAGAWA H. Pathophysiology and surgical strategies in the management of the ossified spinal ligaments [J]. World Neurosurg, 2011, 75(3/4): 443-444.
- [8] HUR H, LEE JK, LEE JH, et al. Thoracic myelopathy caused by ossification of the ligamentum flavum [J]. J Korean Neurosurg Soc, 2009, 46(3): 189-194.
- [9] 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, 9(18): 4455-4456.
- [10] PARK JY, CHIN DK, KIM KS, et al. Thoracic ligament ossi-

- fication in patients with cervical ossification of the posterior longitudinal ligaments: tandem ossification in the cervical and thoracic spine [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2008, 33(13):E407 – E410.
- [11] 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.
- [12] JAYAKUMAR N, DEVI I, BHAT I, et al. Thoracic cord compression due to ossified hypertrophied ligamentum flavum[J]. Neurol India, 2002, 50(3):286 – 289.
- [13] CHEN J, WANG XW, 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.
- [14] CAI HX, YAYAMA T, UCHIDA K, et al. Cyclic tensile strain facilitates the ossification of ligamentum flavum through β – catenin signaling pathway: in vitro analysis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012, 37(11):E639 – E646.
- [15] 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.
- [16] DONG AP, KIM SW, LEE SM, et al. Symptomatic myelopathy caused by ossification of the yellow ligament[J]. Korean Journal of Spine, 2012, 9(4):348 – 351.
- [17] LONG P, LIU F, PIESCO P, et al. Signaling by mechanical strain involves transcriptional regulation of proinflammatory genes in human periodontal ligament cells in vitro [J]. Bone, 2002, 30(4):547 – 552.
- [18] 卜宪敏, 吴彬, 徐芳芳, 等. C(4/5) 椎间不稳模型动物病理学变化及黄韧带转化生长因子 $\beta 1$ 的表达[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(18):2891 – 2895.
- [19] 秦德安, 张佐伦, 李晓东, 等. 胸椎椎板倾斜角在胸椎黄韧带骨化中的解剖学意义[J]. 中国临床解剖学杂志, 2006, 24(6):634 – 636.
- [20] 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[J]. 中国矫形外科杂志, 2002, 10(14):50 – 52.
- [21] KONG Q, MA X, LI F, et al. COL6A1 polymorphisms associated with ossification of the ligamentum flavum and ossification of the posterior longitudinal ligament[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2007, 32(25):2834 – 2838.
- [22] MOBBS J, DVORAK M. Ossification of the ligamentum flavum: diet and genetics [J]. J Clin Neurosci, 2007, 14(7):703 – 705.
- [23] BRADDOCK R, SIMON CM, HAMILTON K, et al. Gamma-linoleic acid and ascorbate improves skeletal ossification in offspring of diabetic rats [J]. Pediatr Res, 2002, 51(5):647 – 652.
- [24] 张亮, 倪东旭, 李立军, 等. 糖尿病对腰椎管狭窄症黄韧带骨化的影响[J]. 天津医科大学学报, 2013, 19(3):196 – 198.
- [25] FAN DW, CHEN ZQ, CHEN YP, et al. Mechanistic roles of leptin in osteogenic stimulation in thoracic ligament flavum cells [J]. J Biol Chem, 2007, 282(41):29958 – 29966.
- [26] MÜLLER W, FIRSCHING R, IFFLAND R. Age – related Calcium/Magnesium ratio in the ligamenta flava [J]. Z Gerontol, 1995, 27(5):328 – 329.
- [27] WANG Z, LI D, LI Q, et al. Changes in basic metabolic elements associated with the degeneration and ossification of ligamenta flava [J]. J Spinal Cord Med, 2008, 31(3):279 – 284.
- [28] MUTHUKUMAR N, KARUPPASWAMY U. Tumoral Calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease of the ligamentum flavum [J]. Neurosurgery, 2003, 53(1):103 – 108.
- [29] 伊广坤, 刘丽, 李咸周. 过量氟化物致腰椎黄韧带的退变与骨化[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(33):5301 – 5305.
- [30] NISHIMURA R, HATA K, MATSUBARA T, et al. Regulation of bone and cartilage development by network between BMP signalling and transcription factors [J]. J Biochem, 2012, 151(3):247 – 254.
- [31] CHOKSHI FH, QUENCER RM, SMOKER WT. The “thickened” ligamentum flavum: is it buckling or enlargement? [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2010, 31(10):1813 – 1816.
- [32] ABBAS J, HAMOUD K, MASHARAWI M, et al. Ligamentum flavum thickness in normal and stenotic lumbar spines [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(12):1225 – 1230.
- [33] ALBRO MB, CIGAN AD, NIMS RJ, et al. Shearing of synovial fluid activates latent TGF – β [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2012, 20(11):1374 – 1382.
- [34] 张颖哲, 吴东进, 彭长亮, 等. siRNA 抑制转化生长因子 – $\beta 1$ 对小鼠黄韧带骨化的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2014, 52(8):27 – 33.
- [35] 张慧, 王贵超, 韩兴龙, 等. 去分化间充质干细胞成骨再分化潜能的实验研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2013, 33(8):1044 – 1048.
- [36] RISBUD V, SHAPIRO M. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content [J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(1):44 – 56.

- 会. 眩晕诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(5): 369-374.
- [3] 中国后循环缺血专家共识组. 中国后循环缺血的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(9): 786-787.
- [4] 马江涛, 张银刚, 袁启令, 等. 颈性眩晕的发病机制、诊断和治疗研究进展[J]. 中医正骨, 2016, 28(10): 32-37.
- [5] 郎伯旭, 金灵青, 徐临, 等. 椎动脉病变节段与颈性眩晕发病的关系研究[J]. 中医正骨, 2011, 23(1): 14-16.
- [6] 范炳华. 推拿学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 130.
- [7] 张小兵. 寰枢椎错位对椎动脉 V3 段影响的临床研究[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(7): 954-956.
- [8] UTTER GH, HOLLINGWORTH W, HALLAM DK, et al. Sixteen-slice CT angiography in patients with suspected blunt carotid and vertebral artery injuries[J]. J Am Coll Surg, 2006, 203(6): 838-848.
- [9] HONG JT, LEE SW, SON BC, et al. Analysis of anatomical variations of bone and vascular structures around the posterior atlantal arch using three-dimensional computed tomography angiography[J]. J Neurosurg Spine, 2008, 8(3): 230-236.
- [10] 曹仁发. 中医推拿学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 185.
- [11] 史达, 孙银娣, 张平安, 等. 椎动脉型颈椎病发病机制的中西医研究进展[J]. 颈腰痛杂志, 2011, 32(1): 60-61.
- [12] 范炳华, 吴良浩, 张杰, 等. 椎动脉供血不足成因的三维 CT 血管造影观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2004, 12(2): 34-35.
- [13] 范志勇, 王卫强, 钟荣芳, 等. 寰枢关节错缝所致颈性眩晕的诊断及手法治疗[J]. 颈腰痛杂志, 2012, 33(5): 367-369.
- [14] 邵开超, 查和萍, 范志勇, 等. 寰枢关节错位所致颈性眩晕机理探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(1): 161-163.
- [15] 潘之清. 实用脊柱病学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1996: 340-343.
- [16] 周卫, 蒋位庄, 章永东, 等. 环枢关节错缝与上颈段解剖的关系[J]. 中国骨伤, 1996, 9(1): 5-6.
- [17] 郎伯旭, 方震宇, 柳新端. 针刺配合手法治疗环枕筋膜挛缩综合征 100 例[J]. 中国针灸, 2003, 23(5): 258-258.
- [18] 范志勇, 刘耀基, 黄凯庭, 等. 颈性眩晕的相关发病因素及手法治疗对策[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(9): 73-74.
- [19] BRANDT T, BRONSTEIN AM. Cervical vertigo[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71(1): 8-12.
- [20] 李义凯, 刘莉, 李忠华, 等. 老年人椎动脉的解剖学观测及意义[J]. 解剖与临床, 1998, 3(3): 122-124.
- [21] 郎伯旭, 罗建昌, 王罗丹, 等. 内、外因辩证关系原理在颈性眩晕发病机制研究中的应用[J]. 中医正骨, 2014, 26(7): 70-71.
- [22] 胡玉华, 王长峰, 赵定麟. 上颈椎不稳的病因和诊断[J]. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(1): 70-72.
- [23] 郎伯旭, 金灵青. 针刺项八穴治疗椎基底动脉供血不足性眩晕临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(10): 890-892.

(2016-06-27 收稿 2017-01-10 修回)

(上接第 27 页)

- [37] PARK OH, LEE HO, KANG MI, et al. Inflammatory cytokines induce fibrosis and ossification of human ligamentum flavum cells[J]. J Spinal Disord Tech, 2013, 26(1): 6-12.
- [38] RANGASWAMI H, BULBULE A, KUNDU C. Osteopontin: role in cell signaling and cancer progression[J]. Trends Cell Biol, 2006, 16(2): 79-87.
- [39] HOLM E, GLEBERZON JS, LIAO Y, et al. Osteopontin mediates mineralization and not osteogenic cell development in vitro[J]. Biochem J, 2014, 464(3): 355-364.
- [40] CHEN Q, SHOU P, ZHANG LY, et al. An osteopontin-integrin interaction plays a critical role in directing adipogenesis and osteogenesis by mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells, 2014, 32(2): 327-337.
- [41] LAKEMEIER S, SCHMID R, FOLTZ L, et al. Increased expression of CD44 in hypertrophied ligamentum flavum and relevance of splice variants CD44v5 and CD44v6[J]. Acta Neurochir (Wien), 2012, 154(2): 359-365.
- [42] 王哲, 王全平, 张俊华, 等. 骨形成蛋白在黄韧带骨化中的表达定位[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(4): 341-343.
- [43] YAYAMA T, UCHIDA K, KOBAYASHI S, et al. Thoracic ossification of the human ligamentum flavum: histopathological and immunohistochemical findings around the ossified lesion[J]. J Neurosurg Spine, 2007, 7(2): 184-193.
- [44] KANG M, SUK S, LEE H, et al. Herniated intervertebral disk induces hypertrophy and ossification of ligamentum flavum[J]. J Spinal Disord Tech, 2014, 27(7): 382-389.

(2016-10-15 收稿 2016-11-26 修回)