

腰椎间盘突出组织再吸收机制的研究进展

林士明¹, 唐成坤¹, 潘浩²

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省杭州市中医院, 浙江 杭州 310007)

摘要 腰椎间盘突出组织再吸收是指腰椎间盘突出症患者未经手术、髓核化学溶解、等离子射频消融、激光椎间盘汽化等治疗而发生的髓核突出组织自发缩小甚或消失的现象。目前, 腰椎间盘突出组织再吸收这一现象的存在已被学术界所公认, 但其确切的发生机制尚不清楚。本文从腰椎间盘突出组织再吸收与突出类型、突出时间的关系及再吸收的发生机制 3 个方面进行了综述, 以期能为临床治疗腰椎间盘突出症提供思路和参考依据。

关键词 椎间盘移位; 腰椎; 再吸收; 综述

腰椎间盘突出组织再吸收是指腰椎间盘突出症 (lumbar disc herniation, LDH) 患者未经手术治疗、髓核化学溶解法、等离子射频消融术、激光椎间盘汽化等治疗而发生的髓核突出组织自发缩小甚或消失的现象。Guinto 等^[1]首次用 CT 观察到腰椎间盘突出组织再吸收的现象。随后, 国内外关于腰椎间盘突出组织再吸收的报道不断增多。我国著名学者姜宏对腰椎间盘突出组织再吸收现象进行了深入研究, 并著有相关专著。目前, 腰椎间盘突出组织再吸收这一现象的存在已被学术界所公认, 但有关其确切机制尚不清楚^[2]。现就腰椎间盘突出组织再吸收的机制进行综述, 以期能为临床治疗 LDH 提供思路和参考依据。

1 腰椎间盘突出组织再吸收与突出类型的关系

Komori 等^[3]将腰椎间盘突出症分为 0~3 型: 0 型为椎间盘正常或膨隆型; 1 型为突出组织不超过相应椎体高度的 1/3; 2 型为突出组织介于相应椎体高度的 1/3~2/3; 3 型为突出组织介于相应椎体高度的 2/3~整个椎体 (包含完全游离型)。Takada 等^[4]认为, 上述分型中的 3 型或腰椎间盘突出大块突出组织最易发生再吸收。高凌云等^[5]根据影像学分型将 50 例采用非手术疗法治疗的 LDH 患者的突出椎间盘分为突出型、脱出型、游离型, 通过椎管横径、矢状径与突出物横截面积之比来观察和分析突出物的变化, 结果发现椎管的横截面积与再吸收几率成正比, 患者椎管横截面积越大自然吸收的几率就越大, 椭圆型椎管最好, 三角型椎管次之, 三叶草型椎管最差; 根据椎间盘

突出的分型, 发现纤维环破裂后髓核游离越远, 自然吸收的可能性就越大。

2 腰椎间盘突出组织再吸收与突出时间的关系

目前学术界普遍认为腰椎间盘突出组织突出后, 突出组织通常可以在半年内发生再吸收, 但其时间跨度可以为 2~12 个月甚至更长^[6]。Macki 等^[7]报道了 53 例腰椎间盘突出再吸收的病例, 患者临床症状改善时间为 (1.33 ± 1.34) 个月, 在影像学上突出组织变小或完全消失的时间为 (9.27 ± 0.32) 个月。Altun 等^[8]对 23 例采用非手术疗法治疗的 LDH 患者行 MRI 检查, 发现突出椎间盘组织重吸收或缩小的时间为 (13.6 ± 5.4) 个月。

3 椎间盘突出组织再吸收的发生机制

3.1 脱水与血肿消退 髓核是无血管的水合组织, 髓核中的细胞分泌含有多糖和蛋白或蛋白聚糖的细胞外基质, 使组织具有较高的渗透压。当突出椎间盘组织突破后纵韧带, 髓核组织的高渗透性先使其吸水膨胀; 但随着时间的迁移, 突出组织逐渐脱水致体积缩小。腰椎间盘突出后, 突出组织刺破纤维环外微血管或硬膜外静脉丛, 形成局部血肿, 经 MRI 所观察到的突出组织再吸收实际是因血肿的消退而变小^[9]。但无论是突出组织脱水还是血肿消退机制均无法解释影像学上所观察到的突出组织完全消失的现象, 此机制仍有待进一步研究。

3.2 核因子-κB 信号通路 核因子-κB (nuclear factor kappa B, NF-κB) 是一种重要的核内转录因子, 在细胞炎症反应过程中起着举足轻重的作用, 可诱导多形核白细胞释放大量炎症细胞因子, 从而导致炎症反应的发生。椎间盘退变中作为 NF-κB 靶基

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (2015ZA157); 浙江省杭州市科技发展计划项目 (20150733Q60)

通讯作者: 潘浩 E-mail: harper1966@163.com

因的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和 IL-8 水平会增加^[10-11]。此外, NF- κ B 传导信号通路激活也发生在椎间盘退化中, 特别是在髓核组织中, 并与累积的氧化应激和细胞外基质丢失相关^[12]。Wako 等^[13]在体外实验中发现, 通过激活 NF- κ B 信号通路使单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 表达增多, 而 MCP-1 可以促进巨噬细胞在椎间盘中聚集, 从而促进突出椎间盘组织再吸收。

3.3 细胞自噬和凋亡

3.3.1 细胞自噬 细胞自噬是细胞受到刺激后吞噬自身的细胞质或细胞器, 最终将吞噬物在溶酶体内降解的过程, 其在细胞的稳态、生长、发育和疾病发生中起着重要的作用^[14]。陈江伟^[15]研究结果显示, 自噬在重度退变的大鼠椎间盘的表达水平显著降低, 从而加速椎间盘细胞的凋亡。磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/氨基酸/苏氨酸激酶 (serine/threonine kinase, AKT) 信号通路是细胞生存和凋亡的关键信号通路。沉默信息调节因子 2 同源体 1 (silent mating type information regulator 2 homolog 1, SIRT1) 能够促进 AKT 磷酸化, 使得关键性自噬蛋白膜型 LC3/胞质型 LC3 的表达增加, 从而抑制关键性凋亡蛋白半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶-3 的表达, 表明 SIRT1 能通过促进椎间盘髓核细胞的自噬而抑制其凋亡。有研究发现白藜藜醇可通过腺苷酸依赖蛋白激酶/SIRT1 信号通路激活细胞自噬, 明显使 TNF- α 诱导的基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的表达下调^[16]。突出髓核组织中细胞自噬水平下降可能导致细胞凋亡和 MMPs 表达水平上调, 促进椎间盘突出组织再吸收。

3.3.2 细胞凋亡 细胞凋亡是细胞通过基因及其产物调控而发生的一种程序性细胞死亡。随着椎间盘退变程度的增高, 髓核细胞凋亡率及其相关蛋白的表达也增加^[17]。凋亡相关因子 (factor associated suicide, Fas) 是一种跨膜蛋白, 属于 TNF 受体超家族成员, 其与 Fas 受体结合后可启动凋亡信号的转导而引起细胞凋亡。Park 等^[18]认为突出椎间盘组织通过分泌或旁分泌途径产生凋亡相关因子配体 (factor associated suicide ligand, FasL) 介导细胞凋亡。缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factors-1 α , HIF-1 α) 可诱

导半乳糖凝集素-3 表达, 而后者能够抑制 FasL 介导的髓核细胞凋亡^[19]。在低氧浓度下, 髓核细胞中的 HIF-1 α 和 HIF-2 α 上调, 可以增强 cited2 启动子的活性, 而 cited2 表达增加可抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达^[20]。椎间盘组织突出后, 组织外的氧浓度增加, 使 HIF-1 α 和 HIF-2 α 的表达下降, 从而对细胞凋亡和 VEGF 的抑制作用下降。王大武等^[21]研究结果表明, SIRT1 通过 PI3K/AKT 信号通路能显著抑制髓核细胞凋亡, 这为深入研究退变性椎间盘疾病的病理生理及生物治疗提供新的思路和靶点。

3.4 突出组织血管化 在突出椎间盘组织再吸收中, 突出组织血管化是一个很重要的指标, 且血管化现象与突出物吸收和预后有很大关系。Rätsep 等^[22]对 LDH 患者手术切除的椎间盘突出组织行病理切片发现, 突出物进入硬膜外腔有更高水平的血管形成, 并伴有大量巨噬细胞浸润, 局部有炎症反应产生。再吸收过程中虽有新生血管的生成, 但血管生成的启动机制或因素尚未明确阐明。多效生长因子 (pleiotrophin, PTN) 是一种可同肝素结合的分泌性生长因子, 具有许多生物活性, 在细胞代谢中参与细胞的迁移和分化, 是血管生成的重要刺激因子^[23]。Johnson 等^[24]研究发现, 椎间盘内 PTN 阳性细胞数目和新生血管的数量显著相关, 说明 PTN 是参与椎间盘血管生成的重要因子。此外, 其他血管生成因子也参与以上作用, 包括 VEGF、转化生长因子- β 、成纤维细胞和骨黏连蛋白等。其中 VEGF 是一种很重要的血管生成因子, 它可以刺激血管形成、增生、长入, 从而促进突出组织血管化。VEGF 可以通过促进新生血管的形成来促进椎间盘突出组织的吸收^[25]。随着突出组织新生血管的长入, 各种生长因子和炎症因子以更快的速率扩散至组织内部, 使纤维环内层和髓核内基质降解酶生成增加, 加速蛋白多糖的分解; 但突出组织也因微小血管的营养供给而残留, 可能使其难以被完全吸收。

3.5 机体自我免疫作用 软骨终板和纤维环在出生时均具有血管结构, 但随着椎间盘的成熟, 血管结构消失, 髓核被纤维环包裹而失去血供, 因此具备自身抗原性。髓核组织中胶原蛋白和蛋白聚糖可能是潜在的自身抗原^[26]。当髓核突出组织与机体血液循环接触后, 髓核组织中的自身抗原可激发机体产生由 B

淋巴细胞和细胞毒性 T 细胞介导的细胞免疫^[27],引起巨噬细胞的增生和聚集,导致椎间盘早期的细胞免疫应答,从而分解蛋白聚糖、胶原蛋白,使髓核组织变小。Tsuru 等^[28]对 LDH 患者突出的椎间盘组织进行电镜下观察,发现组织中有大量巨噬细胞浸润;认为巨噬细胞吞噬作用是其再吸收的机制。张建伟等^[29]通过对游离型 LDH 患者的髓核组织与腰椎骨折患者的正常髓核组织手术切除后进行病理分析,发现患者髓核组织中免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G、IgM 浓度均高于正常组;认为 IgG、IgM 是突出髓核组织的主要抗体。张海平等^[30]通过研究不同类型 LDH 患者椎间盘组织中 B、T 淋巴细胞的表达变化情况,发现当髓核暴露于椎管时,髓核作为自身抗原诱发特异性自身免疫反应,CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞以及激活的 B 细胞 (IgG⁺、IgM⁺) 均参与以上过程;在 B、T 淋巴细胞和髓核抗原的不断刺激下,局部释放出大量的炎症介质,激发机体体液免疫应答,进一步对髓核中的抗原组织进行分解。

3.6 炎性细胞的吞噬作用 椎间盘纤维环破裂后,髓核通过裂隙突出椎管内,此时髓核作为一个特异性抗原,将导致自身免疫反应发生,引起一系列炎症反应;组织学显示突出部分有大量新生血管长入,巨噬细胞、淋巴细胞、肥大细胞等炎性细胞浸润,且突出程度愈严重,炎性细胞浸润愈明显,炎性细胞的吞噬作用导致椎间盘突出组织的再吸收^[31]。Minamide 等^[32]通过将兔髓核组织置于其椎管内,发现组织周边微血管增生,并伴有巨噬细胞、淋巴细胞及成纤维细胞的浸润增加。同时在分子生物学层面证实,髓核突出组织中各种炎性介质,如 IL-1、前列腺素、TNF、一氧化氮等水平增高^[33]。退变椎间盘组织细胞中 IL-1 和 IL-6 及其受体的表达显著升高,而正常椎间盘组织内则未检测到 IL-1 和 IL-6 及其受体的表达^[34]。炎症介质引起血管舒张、血管通透性增加以及血浆蛋白渗出,促进巨噬细胞、淋巴细胞、成纤维细胞广泛浸润,导致椎间盘突出组织再吸收。李晓春等^[35]通过大鼠实验也证实,TNF 抑制剂通过抑制炎症反应而使突出髓核组织的再吸收率降低。

3.7 基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制剂作用 椎间盘内含有丰富的细胞外基质,蛋白聚糖存在于细胞外基质及其细胞表面。细胞外基质代谢失衡在腰椎间盘再吸收过程中起重要作用。MMPs 及组织金

属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs) 是细胞外基质代谢失衡的两类主要因子。MMPs 可以裂解绝大部分椎间盘细胞外基质。TIMPs 可直接抑制 MMPs 的分泌来减缓细胞外基质的降解速度。随着椎间盘的老化,MMPs 的活性升高,椎间盘退变程度越重,所产生 MMPs 的细胞就越多^[36]。Roberts 等^[37]对 LDH 患者手术切除的椎间盘组织行免疫组化分析,发现组织中有活性的 MMPs 表达明显增加。Le Maitre 等^[38]发现人髓核细胞被重组 IL-1 刺激后可诱导 MMPs 和解聚蛋白样金属蛋白酶的表达,并促进 II 型胶原向 I 型胶原的转化和蛋白聚糖的表达减少。IL-1 可以使 TIMPs 的合成受到抑制,让其在椎间盘组织中的表达下降^[39]。Haro 等^[6]根据前期实验提出,在硬膜外注射重组人 MMP-7 能促进突出椎间盘基质降解,让其再吸收。在机体免疫和炎症因子联合作用下,细胞外基质中 MMPs 得到丰富表达,而 TIMPs 表达受到抑制,导致 MMPs/TIMPs 的比值升高,从而导致细胞外基质代谢失衡,加速细胞外基质的降解,最终导致椎间盘突出组织的降解^[40]。

4 中医对腰椎间盘突出组织再吸收的认识

LDH 属中医“腰痛”范畴。中医古籍中虽无 LDH 的病名,但对此病证中医运用辨证施治的理论,根据不同类型的 LDH 患者的临床表现,给予不同的中药方剂进行治疗,且经其治疗后,突出腰椎间盘突出组织可以再吸收或缩小。《景岳全书》中提到:“腰痛之虚症十居八九……或以年衰,或以劳苦……则悉属真阴虚证。”可见肾为先天之本,肾虚与椎间盘退变之间关系密切。《医学心悟》中也提到:“腰痛有寒湿,有风热,有挫闪,有瘀血,有滞气,有瘀积,皆标也,肾虚,其本也”,可见“本虚标实,气滞血瘀”是腰椎间盘突出症发病的病理机制。中医学认为 LDH 的主要病机为先天不足、肝肾亏虚、肾之精气阴阳不足、风寒湿邪痹阻筋脉。LDH 以肝肾亏虚、正气不足为本,风寒湿邪痹阻和气血凝滞为标。该病与“痰”“瘀”“湿”关系密切,临床上多采用活血化瘀、通络化痰、利水消肿之法来促进突出椎间盘组织重吸收^[41]。郑杨等^[42]对破裂型 LDH 患者采用补阳还五汤联合功能锻炼疗法,证实通络化痰法能促进突出组织再吸收。许金海等^[43]在补气活血化痰法的基础上佐以艾灸、针灸等中医辅助疗法治疗 LDH,结果显示该疗法可以促进腰椎间盘突出

突出组织再吸收的发生。姜宏等^[44]通过实验发现,黄芪注射液可使腰椎间盘突出组织中的 B、T 淋巴细胞活性上调,从而促进再吸收的发生。现代的药理表明,活血化瘀药能促进新生微血管的长入而发生再吸收^[45];利尿消肿药有类似甘露醇等效果而减少组织水肿;健脾益气药可提高机体免疫机能,促进活化的 B、T 淋巴细胞趋附在突出的髓核组织上而促进再吸收。在临床及实验研究中均证实中医药对腰椎间盘突出组织再吸收有显著促进作用,但其机制仍有待通过现代医学进行更深层次的研究。

5 小 结

椎间盘突出组织再吸收现象的存在已在临床上得到证实,虽然有关其作用机制的研究报道较多,但到目前为止对其确切机制尚未完全清楚。中医在治疗 LDH 中有其独特优势,临床常运用活血化瘀、通络化痰、利尿消肿等药物治疗该病,治疗后可以促进突出椎间盘组织再吸收,但其促进再吸收的机制仍有待通过现代医学进行更深层次的研究。腰椎间盘突出组织再吸收的现象仍有很多未知领域需要进一步探索,临床上应用何种方法能促进突出椎间盘组织再吸收的发生,这将是今后研究的新方向。

6 参考文献

- [1] GUINTO FC, HASHIM H, STUMER M. CT demonstration of disk regression after conservative therapy [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1984, 5(5): 632 - 633.
- [2] KIM ES, OLADUNJOYE AO, LI JA, et al. Spontaneous regression of herniated lumbar discs [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(6): 909 - 913.
- [3] KOMORI H, SHINOMIYA K, NAKAI O, et al. The natural history of herniated nucleus pulposus with radiculopathy [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1996, 21(2): 225 - 229.
- [4] TAKADA E, TAKAHASHI M, SHIMADA K. Natural history of lumbar disc hernia with radicular leg pain: Spontaneous MRI changes of the herniated mass and correlation with clinical outcome [J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2001, 9(1): 1 - 7.
- [5] 高凌云, 崔惠云, 田庄, 等. 腰椎间盘突出后自然吸收及其相关因素的研究 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2004, 12(5): 17 - 19.
- [6] HARO H. Translational research of herniated discs: current status of diagnosis and treatment [J]. *J Orthop Sci*, 2014, 19(4): 515 - 520.
- [7] MACKI M, HERNANDEZ - HERMANN M, BYDON M, et al. Spontaneous regression of sequestered lumbar disc herniations: Literature review [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 120: 136 - 141.
- [8] ALTUN I, YÜKSEL KZ. Lumbar herniated disc: spontaneous regression [J]. *Korean J Pain*, 2017, 30(1): 44 - 50.
- [9] 冉博, 张永刚. 腰椎间盘突出后重吸收的研究现状及进展 [J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(5): 706 - 708.
- [10] ADAMS MA, STEFANAKIS M, DOLAN P. Healing of a painful intervertebral disc should not be confused with reversing disc degeneration: implications for physical therapies for discogenic back pain [J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2010, 25(10): 961 - 971.
- [11] HOYLAND JA, LE MAITRE C, FREEMONT AJ. Investigation of the role of IL - 1 and TNF in matrix degradation in the intervertebral disc [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(6): 809 - 814.
- [12] NERLICH AG, BACHMEIER BE, SCHLEICHER E, et al. Immunomorphological analysis of RAGE receptor expression and NF - kappaB activation in tissue samples from normal and degenerated intervertebral discs of various ages [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1096: 239 - 248.
- [13] WAKO M, OHBA T, ANDO T, et al. Mechanism of signal transduction in tumor necrosis factor - like weak inducer of apoptosis - induced matrix degradation by MMP - 3 upregulation in disc tissues [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33(23): 2489 - 2494.
- [14] CHOI AM, RYTER SW, LEVINE B. Autophagy in human health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(7): 651 - 662.
- [15] 陈江伟. 自噬在椎间盘退变中的作用及机制研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [16] WANG XH, ZHU L, HONG X, et al. Resveratrol attenuated TNF - α - induced MMP - 3 expression in human nucleus pulposus cells by activating autophagy via AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2016, 241(8): 848 - 853.
- [17] 任晋可, 李春海, 叶伟, 等. 白噬与凋亡相关因子在人退变髓核中的共表达及其意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2013, 30(5): 1062 - 1064.
- [18] PARK JB, KIM KW, HAN CW, et al. Expression of Fas receptor on disc cells in herniated lumbar disc tissue [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2001, 26(2): 142 - 146.
- [19] ZENG Y, DANIELSON KG, ALBERT TJ, et al. HIF - 1 α is a regulator of galectin - 3 expression in the intervertebral disc [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(12): 1851 -

- 1861.
- [20] AGRAWAL A, GAJGHATE S, SMITH H, et al. Cited2 modulates hypoxia - inducible factor - dependent expression of vascular endothelial growth factor in nucleus pulposus cells of the rat intervertebral disc [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(12):3798 - 3808.
- [21] 王大武, 胡俊明, 郝杰, 等. 沉默信息调节因子 2 同源蛋白 1 通过 Akt/PKB 通路抑制人退变椎间盘髓核细胞凋亡[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39(6):563 - 573.
- [22] RÄTSEP T, MINAJEVA A, ASSER T. Relationship between neovascularization and degenerative changes in herniated lumbar intervertebral discs[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(11):2474 - 2480.
- [23] PAPADIMITRIOU E, MIKELIS C, LAMPROPOULOU E, et al. Roles of pleiotrophin in tumor growth and angiogenesis[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2009, 20(4):180 - 190.
- [24] JOHNSON WE, CATERSON B, EISENSTEIN SM, et al. Human intervertebral disc aggrecan inhibits endothelial cell adhesion and cell migration in vitro[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2005, 30(10):1139 - 1147.
- [25] 李晓春, 姜宏, 刘锦涛, 等. 血管内皮生长因子在突出椎间盘重吸收中的表达及其意义[J]. *颈腰痛杂志*, 2011, 32(2):88 - 91.
- [26] 朱宇, 姜宏, 俞鹏飞. 腰椎间盘突出后重吸收的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2014, 24(12):1124 - 1128.
- [27] 宋若先, 宫良泰, 许复郁, 等. 游离型腰椎髓核组织再吸收及缩小的可能机制[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(8):1476 - 1477.
- [28] TSURU M, NAGATA K, UENO T, et al. Electron microscopic observation of established chondrocytes derived from human intervertebral disc hernia (KTN - 1) and role of macrophages in spontaneous regression of degenerated tissues [J]. *Spine J*, 2003, 1(6):422 - 431.
- [29] 张建伟, 唐振宇. 腰椎间盘突出症中自身免疫异常的实验研究[J]. *临床骨科杂志*, 2011, 14(6):709 - 711.
- [30] 张海平, 张烽, 姚羽. 腰椎间盘突出髓核的自身免疫性★[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(48):8931 - 8937.
- [31] 陈其昕, 刘耀升, 李方财, 等. 游离型腰椎间盘突出组织学观察[J]. *中华骨科杂志*, 2006, 26(8):539 - 543.
- [32] MINAMIDE A, HASHIZUME H, YOSHIDA M, et al. Effects of basic fibroblast growth factor oil spontaneous resorption of herniated intervertebral discs. An experimerntal study in the rabbit[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1999, 24(10):940.
- [33] 戴国钢, 刘剑伟, 楚福明, 等. 突出椎间盘自然吸收现象的回顾性研究[J]. *临床骨科杂志*, 2014, 17(6):617 - 621, 625.
- [34] KALB S, MARTIROSYAN NL, KALANI MY, et al. Genetics of the degenerated intervertebral disc[J]. *World Neurosurg*, 2012, 77(3/4):491 - 501.
- [35] 李晓春, 姜宏, 刘锦涛, 等. TNF - α 抑制剂对破裂型腰椎间盘突出重吸收影响的实验研究[J]. *颈腰痛杂志*, 2011, 32(4):264 - 267.
- [36] 覃金定, 蒋尧传, 肖荣驰. 基质金属蛋白酶参与椎间盘突出组织再吸收的研究进展[J]. *动物医学进展*, 2015, 36(1):87 - 91.
- [37] ROBERTS S, CATERSON B, MENAGE J, et al. Matrix metalloproteinases and aggrecanase: their role in disorders of the human intervertebral disc[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000, 25(23):3005 - 3013.
- [38] LE MAITRE CL, FREEMONT AJ, HOYLAND JA. Localization of degradative enzymes and their inhibitors in the degenerate human intervertebral disc [J]. *J Pathol*, 2004, 204(1):47 - 54.
- [39] YURUBE T, TAKADA T, SUZUKI T, et al. Rat tail static compression model mimics extracellular matrix metabolic imbalances of matrix metalloproteinases, aggrecanases, and tissue inhibitors of metalloproteinases in intervertebral disc degeneration[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(2):R51.
- [40] 陶帅, 姜宏, 李晓春, 等. 腰椎间盘突出后重吸收的机制研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(1):103 - 106.
- [41] 裴冬阳, 饶耀剑. 腰椎间盘突出后重吸收现象的中医药治疗[J]. *风湿病与关节炎*, 2016, 5(1):75 - 77.
- [42] 郑杨, 汪丽佩, 黄杰烽, 等. 口服补阳还五汤联合功能锻炼治疗后纵韧带破裂型腰椎间盘突出症[J]. *中医正骨*, 2016, 28(7):49 - 52.
- [43] 许金海, 叶洁, 马俊明, 等. 游离型腰椎间盘突出后自发性重吸收 1 例[J]. *中医正骨*, 2016, 28(6):63 - 67.
- [44] 姜宏, 刘锦涛, 惠初华, 等. 黄芪对破裂型椎间盘突出重吸收动物模型的影响[J]. *中国骨伤*, 2009, 22(3):205 - 207.
- [45] 钱永刚, 侯萍. 自拟通络活血汤治疗急性腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. *风湿病与关节炎*, 2013, 2(6):28 - 30.

(2017-02-26 收稿 2017-03-06 修回)