

腰椎间盘突出后重吸收研究进展

林顺¹ 孙一夫¹ 俞鹏飞² 马智佳² 戴锋² 姜宏² 刘锦涛^{2△}

[关键词] 腰椎间盘突出症;重吸收;发生机制;综述文献

[中图分类号] R681.5 [文献标志码] A [文章编号] 1005-0205(2022)04-0085-04

在腰椎间盘突出症的治疗中,手术治疗往往是腰椎间盘突出症的第一选择。而部分患者在非外科干预的情况下,突出的椎间盘组织不同程度地缩小甚至消失,减少了对周围神经根的压迫,相关临床症状随之改善^[1-2],为保守治疗该病提供了影像学支持。但目前该现象发生的机制仍未完全明确,临床上能否发生重吸收常受到患者年龄、病程以及突出物突出的大小、类型、方向等多方面因素的影响。笔者基于近年来 LDH 重吸收现象的相关研究对该现象做一综述。

1 重吸收的临床特点

1.1 LDH 重吸收的一般特点

LDH 临床分型较多,结合 LDH 突出程度与影像学特征,国际腰椎研究会与美国矫形外科以突出物是否突破后纵韧带为标准,将腰椎间盘突出症临床分为破裂型与未破裂型,其中破裂型可细分为纵韧带下型(SE)、后纵韧带后型(TE)与游离型(SQ);未破裂型可分为退变型(degeneration)、膨出型(bulging)、突出型(protrusion)。Chiu 等^[3]在研究中发现巨大破裂型的游离型发生重吸收的几率最高,为 52/54(98%),与重吸收的发生率正相关。戴宇祥等^[4]基于内容分析法研究腰椎间盘突出重吸收的影响因素,发现突出的椎间盘组织越大、突出髓核游离距离越远,越有可能发生重吸收现象。

LDH 病程、患者年龄等因素对于重吸收能否顺利进行亦有密切的联系。LDH 重吸收现象的发生周期常介于急性发作后的第 2~12 个月,而显著性变化往往发生在第 3~6 个月,在这个阶段可见患者临床症状

明显缓解,少数患者可出现症状基本消失。而大部分患者 LDH 经治疗后出现重吸收的活跃窗口期为前 6 个月,并且急性起病的巨大破裂型 LDH 更有可能发生椎间盘突出组织的重吸收现象。Autio 等发现年龄在 41~50 岁区间的 LDH 群体更易发生重吸收,Kesikburn 等发现发生完全重吸收的患者平均年龄大约在(48.3±10.1)岁。尽管存在观点认为重吸收的发生与患者年龄无必然联系^[7],但目前普遍认为年龄较小的患者更容易发生突出椎间盘组织的重吸收。此外,椎管形状对重吸收的发生率亦有一定影响,椎管横截面积大小与重吸收的发生率呈正相关,椭圆型的椎管形状最易发生要椎间盘突出组织的重吸收,三叶型最难。

1.2 LDH 重吸收的特殊表现

随着 LDH 相关研究的不断深入,除了上述的一般临床特点之外,牛眼征、Modic 改变也被证实是重吸收发生的重要临床特点。

1.2.1 牛眼征 在急性发作的巨大破裂型 LDH 中,突出的髓核组织穿过破裂的纤维环,突破后纵韧带,进入硬膜外腔,激发机体自身免疫,诱发炎症反应^[8]。突出的髓核周围在这个过程中形成肉芽组织,表现为 MRI 加权图像上的环形高信号,这种椎间盘突出组织边缘环形强化,中心无强化的现象即为“牛眼征”^[9]。“牛眼征”的出现提示突出物为水合信号高的髓核游离物,而新生血管长入突出的椎间盘组织是影像学上显示边缘高信号的主要原因。“牛眼征”是预测突出的椎间盘组织重吸收能否顺利进行的重要指标之一,突出的椎间盘髓核组织在轴状面显示的环状增强信号越明显,提示游离的髓核组织更加充分地接触血运,为椎间盘突出组织的重吸收创造了有利条件。Autio 等^[5]发现突出椎间盘的髓核组织会在椎管的特殊环境内形成肉芽组织,利用 Gd-DTPA 对比增强 MRI 强信号观察到其在增强 MRI 会表现出局部边缘信号的环状“水样”增强。姜宏等^[10]发现发生显著重吸收现象的患者

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074467)

江苏省自然科学基金面上项目(BK20201180)

苏州市科技发展计划(SYSD2019218)

¹ 南京中医药大学(南京,210000)

² 南京中医药大学附属苏州市中医医院

△通信作者 E-mail:okdoctor@163.com

大部分存在“牛眼征”，并且影像学上边缘厚度越大、信号越强，越有可能发生椎间盘突出组织的重吸收。沈学强等^[11]对 30 例巨大破裂型 LDH 患者进行了 2 年的随访，末次随访时平均吸收率为 $77.78\% \pm 8.43\%$ ，并且突出的髓核组织吸收率与 MRI 上的“牛眼征”边缘信号厚度在直线回归分析中表现为中等正相关($r=0.564, P<0.001$)，证实增强 MRI 上表现有“牛眼征”的患者发生重吸收现象的概率更大。

1.2.2 Modic 改变 在腰椎退变的过程中，椎体终板及终板下骨质在反复力学负荷后发生终板裂隙与显微骨折，在 MRI 上表现为相关终板临近的异常信号，这种改变被称为 MODIC 改变 (Modic Changes, MCs)^[12]。MCs 亦能在一定程度上预测突出椎间盘组织能否顺利发生重吸收^[13]。MCs 的出现提示突出的椎间盘组织内纤维软骨较多，炎症细胞浸润较少，新生血管难以长入，并且变性椎体终板软骨有可能作为突出物进入椎管，因此退变椎间盘发生的 Modic 改变不利于突出髓核组织的重吸收^[14]。Aria 等^[15]通过检查发生重吸收的突出组织，发现存在纤维软骨的髓核组织重吸收程度相对较低。王青华等^[16]追踪随访 119 例保守治疗的巨大破裂型 LDH 患者，MCs 组重吸收发生率约为 48.57%，而无 MCs 组发生率约为 70.24%，证实尽管 MCs 不利于腰椎间盘突出症的重吸收，存在 MCs 的 LDH 患者也能在治疗后症状出现改善。MCs 与 LDH 的保守治疗的选择没有较大联系。

2 LDH 重吸收的机制

2.1 LDH 重吸收的常见机制

已有研究表明椎间盘突出重吸收是多种因素共同作用的结果，其发生的具体机制仍未完全明确^[17]，目前普遍认可与以下几种机制有关：1) 新生血管的长入^[8,18]；2) 炎症反应介导的细胞吞噬^[8,19]；3) 基质金属蛋白酶的合成与降解失衡^[20-21]；4) 自身免疫反应^[22]；5) 组织脱水等^[23]。多种影响因素综合作用共同参与了椎间盘突出组织的重吸收过程，使得髓核组织突出物溶解消失，从而发生突出椎间盘的重吸收。

2.2 LDH 重吸收的机制深入研究

近年来随着 LDH 相关研究的不断深入，最新的研究表明，细胞凋亡与细胞自噬也是诱发重吸收的重要机制。

2.2.1 细胞凋亡 通过调控细胞基因及其产物，诱使其发生程序性的死亡，这种过程被称为细胞凋亡。髓核是不与外周血管接触的封闭组织，在椎间盘变性的情况下，髓核组织失去外界营养支持，通过自分泌或旁分泌产生了凋亡相关因子，诱导细胞凋亡^[24]，维持细胞免疫并介导炎症。在破裂型 LDH 的椎间盘组织

中，含有大量 Fas/FasL 受体阳性的细胞，Fas 在与其受体结合启动细胞凋亡信号，配体 FasL-Fas-FAPD-Caspases-8-caspase-3 信号转导启动细胞凋亡，进而使突出椎间盘组织内的髓核细胞减少或消失^[25]。

P38MAPK 信号通路参与了椎间盘的退变过程，并可调控突出髓核组织的细胞凋亡^[26]。高春鹏等^[27]通过对照尾椎破裂型椎间盘突出大鼠动物模型，观察有重吸收现象发生的大鼠尾椎椎间盘组织样本，在其中发现了大量 P38 丝裂原活化蛋白激酶。Studer 等认为炎症因子通过激活 P38MAPK 信号传导通路，介导 MMP-3 的活化及高表达，造成细胞外基质成分失衡，促成椎间盘退变。Zhu 等^[28]在进一步实验中证明 TNF- α 、IL-6 可以激活 P38MAPK 信号通路，并促成 P38MAPK 的磷酸化，启动炎症因子(磷酸酯酶 A、一氧化氮、IL-6 等)集聚与基质金属蛋白酶表达，加速细胞外基质 (ECM) 的降解实现髓核细胞凋亡。

在椎间盘退变的过程中，髓核环境的改变、ECM 的降解、细胞水分的丢失是突出椎间盘组织发生细胞凋亡的诱发因素，是 LDH 重吸收发生的有利因素。因此笔者可以推测，突出髓核组织内部的细胞凋亡可加速 ECM 的降解，促成突出椎间盘组织的变性和重吸收，但其中具体机制仍有待探查。

2.2.2 细胞自噬 细胞自噬常与椎间盘退行性疾病 (IDD) 有关，是人体的一种自我保护机制。细胞通过降解自身老化物质，产生可以提供能量的有用物质，完成自身循环。而且这一过程可以被高度诱导。细胞可在受到某种刺激后激活自噬，降解其中损坏的蛋白质和细胞器，提供能量再进行循环利用。激活细胞自噬在椎间盘退变的发展进程中有利于维持细胞的稳定性，提高细胞存活率，而抑制细胞自噬则会加速细胞死亡^[29]。Ma 等^[30]发现髓核细胞受到刺激时会激活自噬，增强髓核细胞降解受损组织的能力，从而抑制腰椎退变，促进椎间盘的自我调节和修复。髓核突破后纵韧带有利于髓核细胞发生细胞自噬，而细胞自噬的发生对促成 LDH 突出组织的重吸收有积极意义。细胞自噬广泛地进行参与了机体的自身免疫，在电镜下可观察到 LDH 突出组织内细胞自噬现象的发生，但是相对于破裂型的 LDH，电镜下破裂型 LDH 的细胞自噬活动明显更加活跃。在突出的椎间盘组织中，髓核细胞可以通过诱导自噬延缓死亡，间接促成重吸收的发生。细胞自噬亦可直接激活突出髓核组织的重吸收。随着腰椎退变的进一步发展，髓核细胞在低氧低 PH 且缺乏营养的情况下启动细胞自噬^[31]，维持椎间盘内部稳定的同时，使得突出的髓核组织减小或消失，以促成椎间盘突出物的重吸收，但具体机制仍有待明确。

3 展望

随着对 LDH 相关研究的逐渐深入,LDH 重吸收的机制也越来越明确,除了已知的血管机化、炎症反应、蛋白酶水解等一般机制,自噬、凋亡等作用机制也逐渐明晰,但这些机制具体的发生过程,以及是否可能存在其他新的机制仍有待进一步研究;此外,在明确 LDH 重吸收的具体机制之后,如何高效地激活该机制应是进一步研究的课题,研究出能够激活重吸收机制的药物或是 LDH 临床治疗上新的发展方向。

另一方面,LDH 重吸收后亦存在诸多问题。部分患者在突出节段发生重吸收后相关症状仍未减轻,或是多节段突出的患者单节段发生重吸收后,相邻节段疼痛症状反而有加重的趋势^[32]。其影像学上皆可表现为突出的椎间盘组织减小乃至消失,是炎症反应仍在发生作用,亦或是影像学上视角的局限性,其中具体原因仍然有待探查。另有研究发现,部分患者腰痛、活动受限等症状的改善时间要早于重吸收的发生时间^[33-34]。除了通过解除椎间盘突出组织对椎管的压迫,能否通过调控突出组织的炎症、水肿及充血程度等影响因素,从而促成相关症状的改善,或将为 LDH 急性发作期的治疗提供一条新的思路。

参考文献

- [1] KIM S G, YANG J C, KIM T W, et al. Spontaneous regression of extruded lumbar disc herniation: three cases report[J]. Korean J Spine, 2013, 10(2): 78-81.
- [2] CITISLI V, IBRAHIMOGLU M. Spontaneous remission of a big subligamentous extruded disc herniation: case report and review of the literature[J]. Korean J Spine, 2015, 12(1): 19-21.
- [3] CHIU C C, CHUANG T Y, CHANG K H, et al. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review[J]. Clin Rehabil, 2015, 29(2): 184-195.
- [4] 戴宇祥, 姜宏. 基于内容分析法的腰椎间盘突出重吸收影响因素分析[J]. 颈腰痛杂志, 2019, 40(5): 583-586.
- [5] AUTIO R A, KARPPINEN J, NIINIMÄKI J, et al. Determinants of spontaneous resorption of intervertebral disc herniations[J]. Spine, 2006, 31(11): 1247-1252.
- [6] KESIKBURUN B, EKIOGLU E, TURAN A, et al. Spontaneous regression of extruded lumbar disc herniation: correlation with clinical outcome[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(4): 974-980.
- [7] SEO J Y, ROH Y H, KIM Y H, et al. Three-dimensional analysis of volumetric changes in herniated discs of the lumbar spine: does spontaneous resorption of herniated discs always occur? [J]. Eur Spine J, 2016, 25(5): 1393-1402.
- [8] KOBAYASHI S, MEIR A, KOKUBO Y, et al. Ultrastruc-

tural analysis on lumbar disc herniation using surgical specimens: role of neovascularization and macrophages in hernias[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(7): 655-662.

- [9] 马智佳, 姜宏, 俞鹏飞, 等. 消融化核汤保守治疗 130 例巨大腰椎间盘突出症的疗效分析[J]. 中国骨伤, 2019, 32(3): 239-243.
- [10] 沈学强, 姜宏. 姜宏教授辨治巨大游离型腰椎间盘突出症经验介绍[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(7): 78-80.
- [11] 沈学强, 姜宏. 巨大破裂型腰椎间盘突出症重吸收 30 例随访研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(21): 1921-1926.
- [12] MODIC M T, STEINBERG P M, ROSS J S, et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging[J]. Radiology, 1988, 166(1): 193-199.
- [13] KAWAGUCHI K, HARIMAYA K, MATSUMOTO Y, et al. Effect of cartilaginous endplates on extruded disc resorption in lumbar disc herniation[J]. PLoS one, 2018, 13(4): e0195946.
- [14] IWABUCHI M, MURAKAMI K, ARA F, et al. The predictive factors for the resorption of a lumbar disc herniation on plain MRI[J]. Fukushima J Med Sci, 2010, 56(2): 91-97.
- [15] ARAI Y, YASUMA T, SHITOTO K, et al. Immunohistological study of intervertebral disc herniation of lumbar spine[J]. J Orthop Sci, 2000, 5(3): 229-231.
- [16] 王青华, 俞鹏飞, 姜宏, 等. 消融化核汤治疗伴有终板炎改变的巨大型腰椎间盘突出症[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2021, 29(1): 54-58.
- [17] JUNG Y J, SHIN J S, LEE J, et al. Delayed spontaneous resorption of lumbar Intervertebral disc herniation: a case report[J]. Altern Ther Health Med, 2017, 23(7): 58-63.
- [18] RATSEP 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.
- [19] VO N V, SOWA G A, KANG J D, et al. Prostaglandin E2 and prostaglandin F2 α differentially modulate matrix metabolism of human nucleus pulposus cells[J]. Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society, 2010, 28(10): 1259-1266.
- [20] 钱祥, 姜宏, 王拥军, 等. MMP3、MMP7 在腰椎间盘突出组织中的表达及其临床意义[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(8): 1-3.
- [21] TSAROUHAS A, SOUFLA G, KATONIS P, et al. Transcript levels of major MMPs and ADAMTS-4 in relation to the clinicopathological profile of patients with lumbar disc herniation[J]. Eur Spine J, 2011, 20(5): 781-790.
- [22] ZHU Z, HUANG P, CHONG Y, et al. Nucleus pulposus cells derived IGF-1 and MCP-1 enhance osteoclastogenesis and vertebrae disruption in lumbar disc herniation[J]. Int

J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12): 8520-8531.

- [23] ORIEF T, ORZ Y, ATTIA W, et al. Spontaneous resorption of sequestered intervertebral disc herniation [J]. World Neurosurg, 2012, 77(1): 146-152.
- [24] YAMAMOTO J, MAENO K, TAKADA T, et al. Fas ligand plays an important role for the production of pro-inflammatory cytokines in intervertebral disc nucleus pulposus cells [J]. Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society, 2013, 31(4): 608-615.
- [25] FERRARI L, PISTOCCHI A, LIBERA L, et al. FAS/FASL are dysregulated in chordoma and their loss-of-function impairs zebrafish notochord formation [J]. Oncotarget, 2014, 5(14): 5712-5724.
- [26] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [27] 高春鹏, 朱宇, 张鹏, 等. 破裂型椎间盘突出重吸收过程中 P38MAPK 信号通路的作用 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2017, 27(10): 938-945.
- [28] ZHU Y, LIU J T, YANG L Y, et al. P38 mitogen-activated protein kinase inhibition modulates nucleus pulposus cell apoptosis in spontaneous resorption of herniated intervertebral discs: an experimental study in rats [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(5): 4001-4006.

- [29] AMELIO I, MELINO G, KNIGHT R A. Cell death pathology: cross-talk with autophagy and its clinical implications [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 414(2): 277-281.
- [30] MA K G, SHAO Z W, YANG S H, et al. Autophagy is activated in compression-induced cell degeneration and is mediated by reactive oxygen species in nucleus pulposus cells exposed to compression [J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2013, 21(12): 2030-2038.
- [31] JIANG L, YUAN F, YIN X, et al. Responses and adaptations of intervertebral disc cells to microenvironmental stress: a possible central role of autophagy in the adaptive mechanism [J]. Connect Tissue Res, 2014, 55(5-6): 311-321.
- [32] HAKAN T, GURCAN S. Spontaneous regression of herniated lumbar disc with new disc protrusion in the adjacent level [J]. Case Rep Orthop, 2016, 2016: 1538072.
- [33] JANNELLI G, GUATTA R, TESSITORE E. Lumbar disc deherniation: a rare "come and go" phenomenon [J]. Neuro-Chirurgie, 2019, 65(1): 49-50.
- [34] ELKHOLY A R, FARID A M, SHAMHOOT E A. Spontaneous resorption of herniated lumbar disk: observational retrospective study in 9 patients [J]. World Neurosurgery, 2019, 124: e453-e459.

(收稿日期: 2021-08-02)

(上接第 84 页)

- [25] 赵勇, 吴林, 陈彦飞, 等. 铍针松解联合手法治疗膝骨性关节炎疼痛疗效观察 [J]. 中国针灸, 2020, 40(3): 247-250.
- [26] 焦龙兵, 赵勇, 吴阳, 等. 铍针联合骨通贴治疗膝骨关节炎患者临床疗效及其对关节液炎症因子的影响 [J]. 中国药物经济学, 2019, 14(3): 32-35.
- [27] 许怀来, 徐凡平, 黄明华, 等. 中医外治法治疗膝骨关节炎的研究进展 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2018, 26(11): 85-88.
- [28] 秦伟凯, 赵勇, 张宽, 等. 铍针治疗膝骨关节炎疼痛疗效评价 [J]. 中国针灸, 2013, 33(4): 347-349.
- [29] 范文哲, 雷仲民. 铍针联合玻璃酸钠治疗膝骨关节炎临床对照研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(6): 203-205.
- [30] 陈彦飞, 赵勇, 李元浩, 等. 基于“筋骨关系”探讨铍针治疗膝骨关节炎 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(8): 118-

120.

- [31] 陈彦飞, 鲁超, 赵勇, 等. 基于筋束骨理论铍针松解髌骨外侧支持带改善髌股关节应力集中的有限元分析 [J]. 中国骨伤, 2021, 34(2): 126-130.
- [32] 彭亚, 祝永刚, 雷仲民, 等. 铍针改善颈椎后路椎管扩大成形术后轴性症状疗效观察 [J]. 北京中医药, 2016, 35(5): 478-480.
- [33] KAWAGUCHI Y, MATSUI H, ISHIHARA H, et al. Axial symptoms after en bloc cervical laminoplasty [J]. J Spinal Disord, 1999, 12(5): 392-395.
- [34] 靳宜, 黄明华. 铍针治疗腰椎后路椎板减压椎弓根钉内固定术后腰部疼痛疗效观察 [J]. 北京中医药, 2019, 38(2): 150-153.

(收稿日期: 2021-07-12)