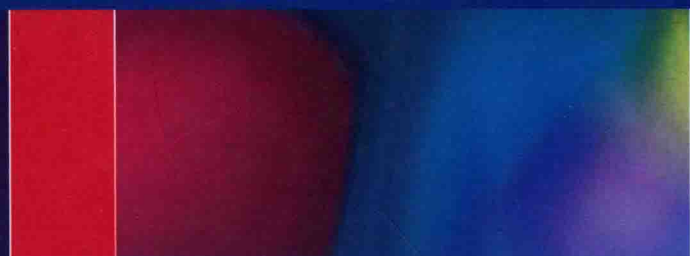


原 著 Irving M. Shapiro
Makarand V. Risbud

主 译 郑召民 海 涌
阮狄克 吕国华

椎 间 盘

The Intervertebral Disc



北京大学医学出版社

椎 间 盘

The Intervertebral Disc

——健康与疾病椎间盘的分子与结构研究

原 著 Irving M. Shapiro • Makarand V. Risbud

主 译 郑召民 海 涌 阮狄克 吕国华

主译助理 王建儒



北京大学医学出版社

图书在版编目(CIP)数据

椎间盘 / (美)夏皮罗(Shapiro, I.M.), (美)里斯布德(Risbud, M.V.)原著; 郑召民等主译. —北京: 北京大学医学出版社, 2016.1

书名原文: The Intervertebral Disc

ISBN 978-7-5659-1236-8

I. ①椎… II. ①夏… ②里… ③郑… III. ①椎间盘突出—诊疗
IV. ①R681.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第222107号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2015-4624

Translation from the English language edition:
The Intervertebral Disc By Irving M. Shapiro, Makarand V. Risbud (Eds.)
Copyright © 2014 Springer Vienna
Springer Vienna is a part of Springer Science + Business Media
All rights reserved.

This translation is published by arrangement with Springer-Verlag GmbH.
This book may not be sold outside the People's Republic of China.
Simplified Chinese translation Copyright ©2015 by Peking University Medical Press.
All rights reserved.

椎间盘

主 译: 郑召民 海 涌 阮狄克 吕国华

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191)北京市海淀区学院路38号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 冯智勇 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 26 字数: 740千字

版 次: 2016年1月第1版 2016年1月第1次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1236-8

定 价: 185.00元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

译审校者名单

中山大学附属第一医院

郑召民 于滨生 陈柏龄 苏培强 吕 游 刘 辉 张奎渤
王建儒 王 华 杨 豪 李泽民 丁文彬 王华锋 杨昌盛
叶福标 潘鹤海 李秉学 李 翔 林 焘 廖鸿益 连成杰

首都医科大学附属北京朝阳医院

海 涌 刘 铁

中国人民解放军 海军总医院

阮狄克 李 威 白雪东 顾 韬 张 燕 陶 辉 陈 春 伍耀宏

中南大学湘雅二医院

吕国华 李亚伟

第二军医大学附属长征医院

袁 文 史建刚 卢旭华 曹 鹏 田 野

南方医科大学第三附属医院

金大地 张忠民

第三军医大学新桥医院

周 跃 刘 欢 樊 欣

第四军医大学西京医院

罗卓荆 孙 振

苏州大学附属第一医院

杨惠林

天津医科大学总医院

冯世庆

浙江大学医学院附属第一医院

王 跃

中文版序言

腰痛已经是每一位脊柱外科医生几乎每一天都要面对的问题了。当我们在临床工作中遇到困难，或是准备探索一种新的治疗方法时，总是想从有关腰痛的最新基础研究中得到启发，但面对海量的文献，临床医生很难有足够的时间找到所需要的内容。由郑召民、海涌、阮狄克、吕国华四位教授主译的《椎间盘》一书，为我们提供了这一可能。这部由在各个研究领域颇具影响的专家编写的专著，内容极为丰富，几乎涵盖了从比较解剖学到生物力学、发育工程学，从蛋白、细胞到细胞功能的微环境控制，从椎间盘退变的大动物模型到基因敲除和转基因小鼠的应用等近期有关椎间盘基础研究进展的所有方面。特别值得提出的是，在这部以基础研究为重点的专著中，对目前腰痛临床研究中的热点问题也做了专门的论述，如腰痛的流行病学、椎间盘影像学研究的最新方法、椎间盘退变性疾病的手术指征以及对动力内固定装置的评价等。

值得注意的是，本书还专门有一章论述了腰背痛的非手术治疗方法。我认为这反映了作者的学术倾向，这也可以从本书的后半部分得到证实，作者用了多达九章的篇幅详尽介绍了用于发病机制和修复研究的椎间盘动物模型，以及干细胞和基因治疗的应用，探寻通过直接注射治疗药物来改变椎间盘细胞的活性，达到推迟椎间盘变性进程，最终可以治愈该病的目的。尽管这些观点目前在学术界还有争论，但作者希望通过对椎间盘研究的不断深入，不断发现治疗椎间盘疾病的新方法的执著，是值得我们效仿的。随着我们对椎间盘本质认识的深化，我们对现有的治疗方法会有一个更客观的评价，也就更能发挥其长处而回避其不足，达到更好的治疗效果。这也是我向读者推荐此书的又一原因。

侯树勋

译者前言

椎间盘退变及其继发的一系列疾病，如腰椎间盘突出、腰椎间盘突出症、腰椎管狭窄症、腰椎滑脱症、退变性脊柱侧凸症等是目前脊柱外科的常见病，这些疾病造成了极大的劳动力、经济损失。针对椎间盘进行全面、深入的研究是降低腰痛发病率、提高患者生活质量、挽回社会经济损失的有效手段。但目前此方面的研究结果、理论多为期刊论文、会议交流，并无一本系统全面的翔实、可读性高的参考书出版。

此书的英文版由椎间盘研究领域的著名专家、美国 Thomas Jefferson 大学的 Irving Shapiro 和 Makarand Risbud 教授主编，并邀请了相关领域的顶尖专家如 Todd Albert、Alexander Vaccaro 等参与编写。各位编者结合其自身研究成果，向读者展示了椎间盘研究领域的主流观点以及最新成果，是近 50 年来首部关于椎间盘的参考书。本书共分三大部分：(1) 椎间盘的生物力学和分子生物学研究；(2) 椎间盘相关疾病的致病机制和治疗方法；(3) 椎间盘相关的在体动物模型、离体器官组织细胞模型和生物学再生研究。全书对椎间盘相关研究的基础知识、最新进展以及临床诊治等进行了全面阐述，有望成为椎间盘相关研究领域内的经典书籍与必备读物。对比本书与主编所在的 Thomas Jefferson 大学骨科 Richard H. Rothman 和 DePalma 教授于 1970 年写的《椎间盘》一书，椎间盘的研究尤其分子生物学方面发生了巨大的进步，当初的《椎间盘》一书即今天脊柱领域的经典巨著《Rothman-Simeone 脊柱》的先驱者，最新为 2012 年第 6 版，内容涉及脊柱疾病的方方面面，十分丰富。

主译者之一郑召民教授的研究团队致力于腰痛和椎间盘研究 10 余年，近 5 年获得椎间盘研究方向国家自然科学基金项目 7 项，多次参加聚焦腰椎和椎间盘研究的国际腰椎研究学会 (ISSLS) 年会、两年一次 AO 组织的世界脊柱研究论坛 (WSRF) 和费城脊柱研究学会 Risbud 教授组织的费城国际脊柱研究会议 (PSRS)，有幸认识 Risbud 教授，在椎间盘方向与他的团队合作研究 6 年，负责该书中文版的编译工作；同时得到同样在腰椎和椎间盘研究领域颇有造诣的海涌、阮狄克和吕国华三位教授的响应，随后邀请了国内一线中青年脊柱外科专家多名共同参与翻译工作。译者们在完成繁重的一线临床工作同时，利用业余休息时间，结合自身经验，忠于原文，使得此书中文版面世。最后，由郑召民负责审阅第一部分，海涌负责审阅第二部分，阮狄克负责审阅第三部分，吕国华最后定稿给出许多建议。希望此书的出版对有志于了解、从事椎间盘研究的临床医生、科研人员有所帮助。也对参与编译的所有工作人员表示感谢。

由于时间较紧迫，各位译者同时承担着繁重的临床、教学、科研工作，我们深知本书的疏漏、不足之处在所难免，敬请各位同道批评指正。

郑召民 海涌 阮狄克 吕国华

原著序言

目前对椎间盘生物学的了解主要来源于对人体衰老过程的理解。对其理解的欠缺往往会导致手术策略的不完善，并使大家仅重点关注于脊柱的一些普遍特性。全球老龄化以及脊柱的退行性改变引起的疾病和残疾，在流行病学方面主要影响着老年人群。随着人类越来越长寿，这些改变会越来越明显，也更迫切需要我们加深理解。椎间盘随着年龄而变化，其实和机体的诸如皮肤、主动脉、韧带、外周关节等结缔组织并无两样。纤维环生物力学上的退变可以破坏椎间盘的完整性，髓核突出压迫神经根。针对这些椎间盘退变的治疗，传统的保守治疗效果不佳，手术治疗可以成功地获得良好的效果，并且通常能使疼痛的缓解维持较长时间。当纤维环的退变更加明显，关节突关节出现老化，由此产生的不稳定会引起退行性脊椎滑脱症的出现。这不仅仅会有神经根压迫，而且会引发脊椎不稳定及腰背疼痛，需要再次手术重建稳定性。椎间盘力学功能不全可以引发关节炎改变，脊柱的狭窄化，以及出现和椎管狭窄症相关的神经系统症状。再者，如果局部化，需要手术减压并且可能要重建稳定性。与年龄普遍相关的椎间盘退变表现为脊椎轴性痛和严重残疾，手术治疗并不适合，而应选择非手术疗法。退行性改变的范围源自于衰老和椎间盘基质变性，随后才会引发力学障碍。

因此，对于脊椎疾病的真正理解和把握，需要依靠正常的、衰老的和病理性脊柱的分子生物学和细胞生物学研究，神经性和非神经性疼痛综合征发病机制的研究，以及严谨的手术与非手术治疗的对照研究。

在这本权威论著里，读者将会受益于一个优雅而又严谨的教育过程，从基础生物学到常见病例，以及希望实现的椎间盘生物学再生。本书应当被每一位有志于了解和有效治疗当今一大主要骨骼疾患病因（即椎间盘病）的学者所熟读。

Richard H. Rothman, MD, PhD

James Edwards Professor and Founder

The Rothman Institute at Thomas Jefferson University

Philadelphia, PA, USA

原著前言

着手编撰此书的主要原因是，现有文献不是对于初学者来说过于偏临床，就是对于专家来说过于零散。因此，我们急需一本书，它要能提供椎间盘研究中关于分子的、力学的、发育的以及细胞方面前沿的整体概述，并同时对于研究生、博士后和研究员的学习有所帮助。应该指出的是，本书面对的读者群体并不仅局限于基础研究的科学家。对于许多神经外科医生、神经病学家、骨科医生、疼痛和康复专家、内科医生、脊椎按摩师和人体运动学家，本书所包含的大量信息对他们都有所帮助。他们不懈地努力，去探知治疗椎间盘退变（困扰人口占全球人口相当大的比例）相关疼痛和功能缺失的有效疗法。

事实上，和多如牛毛的脊柱疾病临床管理相关书籍相比，近 50 年以来仅有一本完全关注于椎间盘的专著公开出版。为了与既往的内容衔接，本书序言便邀请了此专著作者之一，著名外科医生、临床科学家 Richard Rothman 教授来撰写。本书内容和他早期的著作相比较，显示了过去的半个世纪，有关于椎间盘的知识和相关疾病的发病机制研究究竟向前走了多远。然而，即使是现在，尽管对退变性椎间盘疾病的研究兴趣极浓，就某一点来说，和软骨与骨的研究相比，在健康与疾病中椎间盘生物学可视为结缔组织研究的最后领域。显然，革命尚未成功，同志仍需努力。希望本书能激励研究者和临床医生来打破当前知识的限制，对椎间盘功能和疾病病因相关的悬而未决的问题提出新的思路和见解。

为了编撰本书，编辑汇集了许多具有国际影响力的专家的力量，他们在各自的领域内成果丰硕。我们建议参编者总结各自领域内目前的进展，并同时评论当前的研究策略、方法、已接受及预期疗法的优劣。为了保留这些“声音”，编者试图尽量尊重原著。虽然读者可以跟随参编者的思路来了解相关内容，但这会令文字部分存在较多重复，这一点希望能得到大家谅解。

本书分为三部分。第一部分涉及的是基础生物学、发育生物学和正常健康椎间盘的生物力学，尽管知识方面仍存在一些明显的差距，但该部分还是有相当多的研究。例如，对于老化的椎间盘细胞类型存在争议：是包含有活力的和功能性的脊索细胞，还是胚胎细胞被其他细胞群所取代？第二部分关注于椎间盘疾病和椎间盘突出症，提出其流行病学和发病机制的问题。作者质疑椎间盘源性疼痛是否直接和退化状态相关。接下来讨论椎间盘源性疼痛的章节均涉及手术和非手术治疗模式。这些章节的作者提出了下述问题：髋膝关节手术的进步能移植到椎间盘来吗？由于所有的临床治疗均依赖于模型系统的可用性，本书最后一部分讨论了体外系统以及用大小动物模型来模拟人类椎间盘环境的价值。与这些问题密切相关的是利用转基因小鼠模型、干细胞生物学和基因治疗来促进椎间盘修复的讨论。在组织工程系统实现生物学修复的未来应用相关章节中，阐述了该技术将可能是“个体个性化和受疾病程度影响”。伴随着组织工程在生物学修复方向的发展，对于重要的概念需要反复重申，有必要阐明导致腰痛的机制，使得所有新疗法能达到减轻疼痛和维护功能这两项目标。

衷心感谢那些为本书编辑出版提供帮助的人。首先也是最重要的，衷心感谢每一章节的作者，感谢他们的积极响应和不懈的工作。同时也衷心感谢费城 Thomas Jefferson 大学档案管理员 F. Michael Angelo 提供的珍贵图片。其次，衷心感谢 Katrina Lenhart、Wilma McHugh 和 Springer 团队提供的帮助。最后，感谢每一位作者的家庭为完成这个项目放弃了团聚的时光。

主编 Irving M. Shapiro 将此书献给两位特别的人：首先是 Michael Bush OBE 医生，一位心身合一、卓尔不凡的人，我们的良师益友，也是我们的兄弟。他将生命中的大部分时光奉献给预防和治疗

非洲的艾滋病患者。他的逝世给家人及患者带来了巨大的悲伤。同时将此书献给 Susan H. Shapiro 医生。尽管身患病痛，她仍坚毅、充满希望和勇气，与病魔的搏斗使其具有了一直遵循内心和直觉的能力。主编 Makarand V. Risbud 将此书献给他的父母 Swati V. 和 Vinayak Y. Risbud，感谢他们无私的爱。此外，Makarand V. Risbud 感谢 Rashmi，他一生的挚爱，感谢她的不懈鼓励和支持，并感谢 Aditya 和 Akshay 带来的愉快、幸福的每一天。

最后，让我们遵从内心的未来主义情怀，想象一下 50 年后出版的关于椎间盘的图书，它的关注焦点会是什么呢？这种遐想会很有意思。事实上，到时还会有书吗，还是新的知识将直接从工作台传递到中枢神经系统的神经节与神经元？手术会不会被视为治疗慢性健康问题的一种不人道和野蛮的方式？新的分子靶向治疗会不会基于本书中描述的内容，或是以一种在现阶段难以想象的方式出现？或者营养过剩和锻炼缺乏会不会促进人类脊柱向本书第 1 章所述的蠕虫样生物脊索方向转变？如果我们可以避免最后的场景，有理由相信椎间盘疾病的苦痛会像扁桃体炎和脊髓灰质炎这些过去时代的残余一样，被众多为本书作出贡献的临床医生和科学家的开创性工作所消除。

Irving M. Shapiro
Makarand V. Risbud
Philadelphia, PA, USA

目 录

第一部分 椎间盘的生物力学和分子生物学研究

第 1 章 脊椎骨与椎间盘的结构、功能和比较解剖学概述	3
第 2 章 椎间盘力学概述	14
第 3 章 椎间盘的发育	28
第 4 章 椎间盘蛋白聚糖	45
第 5 章 胶原及髓核的其他蛋白、纤维环和软骨终板	70
第 6 章 椎间盘细胞功能的微环境控制：缺氧和渗透压的影响	84
第 7 章 机械力对髓核和纤维环细胞的影响	100
第 8 章 ADAMTS 蛋白在椎间盘中的作用	115

第二部分 椎间盘病：致病机制和目前治疗方法

第 9 章 腰椎间盘突出变的流行病学	129
第 10 章 椎间盘退变的遗传学基础	147
第 11 章 椎间盘退变致病机制	167
第 12 章 研究椎间盘病理的影像学方法	189
第 13 章 腰椎退变性疾病的手术指征	201
第 14 章 椎间盘退变的脊柱运动保留装置	213
第 15 章 腰背痛的非手术治疗	232
第 16 章 腰痛和椎间盘退变：它们真的相关吗？	244
第 17 章 脊索瘤的临床特点及病理学特征	257

第三部分 椎间盘病的动物模型及其生物学再生

第 18 章 椎间盘退变的大动物模型	271
第 19 章 椎间盘突出：病理生理和最新治疗方法	283
第 20 章 沙鼠 (<i>Psammomys obesus obesus</i>) 自发性年龄相关椎间盘退变动物模型	304
第 21 章 椎间盘研究中基因敲除和转基因鼠的应用	315

第 22 章	用于发病机制和修复研究的椎间盘培养模型及其应用	325
第 23 章	干细胞在椎间盘再生中的应用	342
第 24 章	椎间盘退变的基因治疗	353
第 25 章	生长因子和其他形式促进椎间盘修复	367
第 26 章	椎间盘的组织工程学	381
索引		397

第一部分

椎间盘的生物力学和 分子生物学研究

脊椎骨与椎间盘的结构、功能和比较解剖学概述

Irving M.Shapiro, Makarand V.Risbud

目录

1.1 引言	3
1.1.1 进化概要	3
1.1.2 脊椎骨与椎间盘的发育	4
1.2 椎间盘的解剖学和分子结构	5
1.2.1 椎间盘的结构和功能	5
1.2.2 脊柱的弯曲	6
1.2.3 大体形态学和椎间盘的维数	7
1.2.4 椎间盘组织	8
1.3 脊椎的结构	9
1.3.1 颈椎(图1.2和图1.3)	9
1.3.2 胸椎	10
1.3.3 腰椎(图1.2)	10
1.3.4 骶骨和尾骨(图1.4)	11
1.4 动物的脊椎骨以及椎间盘	11
1.4.1 解剖概要	11
1.4.2 脊椎的保留	12
1.5 本章要点总结	12
参考文献	13

1.1 引言

1.1.1 进化概要

本章将概述人类脊椎骨与椎间盘的起源、进化和基本特征。在早期的研究中,学者通过观察、论证和归纳推理的方法发现了一些具有重要意义现象。几个世纪以来,Aristotle、Vesalius、Hunter、Winslow 等都曾思考、研究过以下问题:人类相对过大的头颅是如何在脊柱上进行可控的旋转动作,并产生了重要的生物学意义。

学术界普遍公认:在人类进化史上,含有椎间盘结构的脊柱发育相对较晚。脊柱是由坚硬的条状组织脊索发育而来。脊索可以使无脊椎动物具有一定的硬度和弹力,延伸形体和保护脊髓。脊柱是脊椎动物最典型的特征,最早被发现于5亿年前奥陶纪的化石中。虽然有关从脊索向脊柱过渡进化的证据缺失,但是在距今5亿年的中寒武世化石——皮卡虫(*Pikaia*),具有脊索结构,并且明显地区分了头尾区域;早寒武世的一种类鱼化石——海口鱼(*Haikouichthys*),具有早期脊椎动物典型的眼睛和肌肉(Shu 等 2003)。专栏 1.1 描述了皮卡虫的位变异构情况。

I.M. Shapiro(✉) • M.V. Risbud
Department of Orthopaedic Surgery and Graduate Program
in Cell and Developmental Biology,
Jefferson Medical College, Thomas Jefferson University,
1025 Walnut Street, Suite 511 College Bldg,
Philadelphia, PA 19107, USA
e-mail: makarand.risbud@jefferson.edu;
irving.shapiro@jefferson.edu

专栏 1.1



距今5亿5千万年的*Pikaia gracilens*化石，在加拿大的伯吉斯页岩化石群中发现。其中，可见脊索、背部神经和肌节样结构。脊索动物*Pikaia*被视为早期脊椎动物的祖先（经 Smithsonian 学院授权）

脊柱的出现是高等生物进化过程中最重要的进展。目前，无脊椎脊索动物进化为脊椎动物的刺激因素仍不清楚，而对于赋予脊柱运动功能的椎间盘的发育则更是知之甚少。值得注意的是，越来越多证据表明这种进化现象可能是由于 microRNA 的发育和表达（Iwama 等 2013）。与此相反，Garstang（1928）认为脊索动物与脊椎动物的进化是相互独立的。这个观点认为由于补充了生殖型的进化理论，推测我们的祖先可能是一类海鞘类蠕虫样生物。

随着生物体具备了矿化的脊椎动物中轴骨，脊柱运动节段的生物学优势也极大地影响了其他器官系统的功能。脊柱不仅使躯体具有了运动功能，还可以保护脊髓。此外，脊柱还提供了中轴骨与四肢骨的结合位点；肌肉、肋骨与脊柱的结合有助于行走与呼吸。椎体之间的椎间盘可以支持椎骨活动，传递脊柱负荷，起着动态减震器的作用。

在人类与其他灵长类动物中，由于脊柱的出现他们可以采用直立姿势，从而将活动范围从树上转到陆地。从进化的角度来看，直立的双足着地姿势具有很多优势，包括扩大三维视野，增强的深度感可以提高双手的灵巧度，从而提高工具创造的技能。与四肢骨骼不同，稳定、强壮、柔韧和直立的脊柱对于颅骨的进化产生影响，明显促进了颅骨的生长与发育。随着时间推移，头部、

上肢、肋骨、下肢逐步进化为人类与灵长类动物所具有的形态。此外，四肢骨骼的生物力学的改变将会影响盆骨的大小、形态和深度。这些进化为动物带来极大的生物学优势，使生物逐渐从蠕虫样形态发展为双足站立样姿势。

本书的其他章节将会探讨以下问题：以上的进化发展发生的原因？骨骼和肌肉所承受的生物学状态，以及它们相应的调节方式？进化过程中所改变的基因组？脊索的演变？残余的脊索结构对脊柱功能和发育的影响？我们期望通过对脊柱的发育过程、分子生物学、机械力学、生理学、生物化学的研究来解决有关椎间盘目前尚未解决的一些关于形态与功能的问题。

1.1.2 脊椎骨与椎间盘的发育

历史上，很多学者已经发现脊椎骨由单个骨化中心发育而来（Kerkring 1717；Albinus 1937；Rambaud 和 Renault 1864）。在 20 世纪，Peacock 对此进行了详细地研究（1951）。本书第 3 章将会详细介绍椎间盘与脊椎骨的发育生物学。

椎体由两个相邻体节的生骨节（sclerotome）融合形成：因此，头侧生骨节尾端部分与尾侧生骨节头端部分相融合。生骨节中头、尾两端中的致密结缔组织分别形成一个软骨生成中心。更多的软骨生成中心在侧面出现，并向后生长形成椎弓的软骨前体。在此期间，脊索受软骨前体的压迫而缩小，以“黏液状条纹”的形态而存留。但是脊椎骨之间的脊索组织则被保留下来，随后形成椎间盘。同时，致密结缔组织将脊索细胞包围，以后发育为纤维环。值得注意的是，一些脊索细胞仍然存留在软骨内，这可能会导致椎体以后形成肿瘤（参见第 3 章和第 17 章）。髓核在胎儿早期由脊索组织形成，之后在胎儿后期和婴儿早期快速生长。到出生时，髓核体积达到腰椎椎间隙的一半，而 1 岁时几乎达到 3/4。因此，学者们认为在胚胎早期会发生椎间隙重构（Taylor 1975）。

在胚胎第 7 周，软骨开始骨化。背侧和腹侧的血管长入软骨间叶原基，引起骨化作用，随后前后侧钙化的椎体融合。软骨突起出现在椎骨的前侧和侧面，利于纤维环纤维嵌入。伴随着椎体

骨化,两侧的椎弓也逐渐骨化融合,并与椎体连接。此过程最先发生在上颈椎部位,逐渐向尾端发展。胚胎第3~7周,软骨生长板形成并与椎骨融合,生长板内类软骨细胞的活力决定了椎骨的发育速度。事实上,由于具有两个生长中心,椎体应确切称为软骨联合,并在17~25岁闭合。闭合之前,椎体内存在明显的软骨细胞增生表现,而一旦发育停止,仅有软骨终板依旧存在。

1.2 椎间盘的解剖学和分子结构

中世纪的解剖学家首先发现椎骨被软“脆”骨样结构分隔开来,即椎间盘。Winslow (1776)在他错综复杂的脊柱图谱中提供了椎间盘非常精确的描述,因为他考虑了手控镜头失真的限制。另外一种关于脊柱解剖和椎间盘在健康和疾病中作用的分析是由19世纪一位经验非常丰富的解剖学家 Hubert von Luschka 完成的。在他的 *Die Halbgelenke des menschlichen Körpers* (1868) 著作中, von Luschka 描述了人椎间盘从出生到死亡过程中的肉眼观与镜下观结构。几乎同时, Humphrey (1858) 在他的著作 *A Treatise on the Human Skeleton* 中给出了椎间盘的详细描述。他还发现了纤维环的环形纤维,且髓核和内层纤维环缺少血管结构。随后, Henle (1872)、Porier 和 Charpy (1899)、Fick (1904) 和 Petersen (1930) 以及 Bohmig (1930) 各自报道了椎间盘随年龄增长而发生的变化。据我们所知,关于椎间盘和脊索关系的最早的诠释是由20世纪早期(1910)的澳大利亚的解剖学家 Schaffer 报道的。

1.2.1 椎间盘的结构和功能

由于年龄、一天内的时刻、职业和疾病状态不同,椎间盘占了脊柱长度的15%~20%。除了吸收脊柱负荷外,椎间盘为脊柱提供了活动能力。毫无疑问,运动的灵活性随着年龄增长而降低,但是各个年龄段的脊柱运动都会受到疾病的极大限制。因为椎骨本身是没有弹性的,所以很明显,脊柱的运动是由椎间盘组织介导的。虽然邻近椎骨的活动程度有限,但是33个椎间盘和相应关节突关节的运

动整合作用,使脊柱在不损伤神经和肌肉功能的前提下具备了产生所有重要活动的能力。

英国著名的解剖学家 Henry Gray (1826—1861) 将椎骨间关节归类为“丛和关节 (amphiarthroses): 它的相邻骨性关节面由宽大扁平的椎间盘软骨连接的”。就定义而言,这些关节允许了非常有限的运动范围。Shapiro 等 (2012) 比较了椎间盘和滑膜关节的结构-功能相关性。首先,椎间盘明显不同于一般的滑膜关节。但是经过进一步的研究发现,椎间盘与滑膜关节的结构非常类似:两者都是通过软骨相连接;被相连韧带所限制;关节腔内包含的化学成分可增强润滑作用(润滑素和透明质酸)并且可提高渗透压(聚蛋白多糖)。如上所述,椎间盘中的髓核组织与滑膜关节中的软骨、纤维软骨板和半月板非常相似。关于髓核和内层纤维环的功能,以及在椎间盘内是否存在清晰的滑膜样结构尚未可知。内层纤维环是否来源于脊索鞘尚无定论。但是,正如关节滑膜细胞一样,椎间盘细胞确实具有潜在的强大的抵御细菌侵袭的能力 (Nerlich 等 2002; Jones 等 2008)。

椎间盘被归类为丛和关节,表明其具有非常有限的活动度。但是,生物力学研究显示椎体间的活动度非常大,并且与关节突关节的活动无关。此外,颈椎、胸椎和腰椎的活动形式包括屈伸运动、轴向旋转、侧方弯曲以及平移。相比于活动缓慢且有限的丛和关节,这些运动形式更像是产生于联动关节 (diarthrodial)。四肢联动关节和中轴椎间关节最大的不同可能是它们的发育过程。虽然关节结构从不同的间充质组织分化而来,但是髓核却来源于一种特殊的胚胎组织,脊索;研究表明二者在调控器官发育与成熟的基因表达上非常相似。近期研究表明,关节的形成,甚至其功能都要依赖很多基因的表达,包括 Hox 家族、BMPs 和 GDF5 (Brunet 等 1998; Archer 等 2003; Pacific 等 2005)。的确,Ext1 的缺失不仅影响四肢关节的发育,同时也影响椎间盘的形成 (Mundy 等 2011)。相关内容详见第3章。

由于椎间盘与滑膜关节在结构和功能上有明显的相似性,因此我们更应该把椎间盘归于联动关节。此外,既然椎间盘可以产生三维活动,脊柱本身也可以旋转运动,因此 Shapiro 等 (2012)

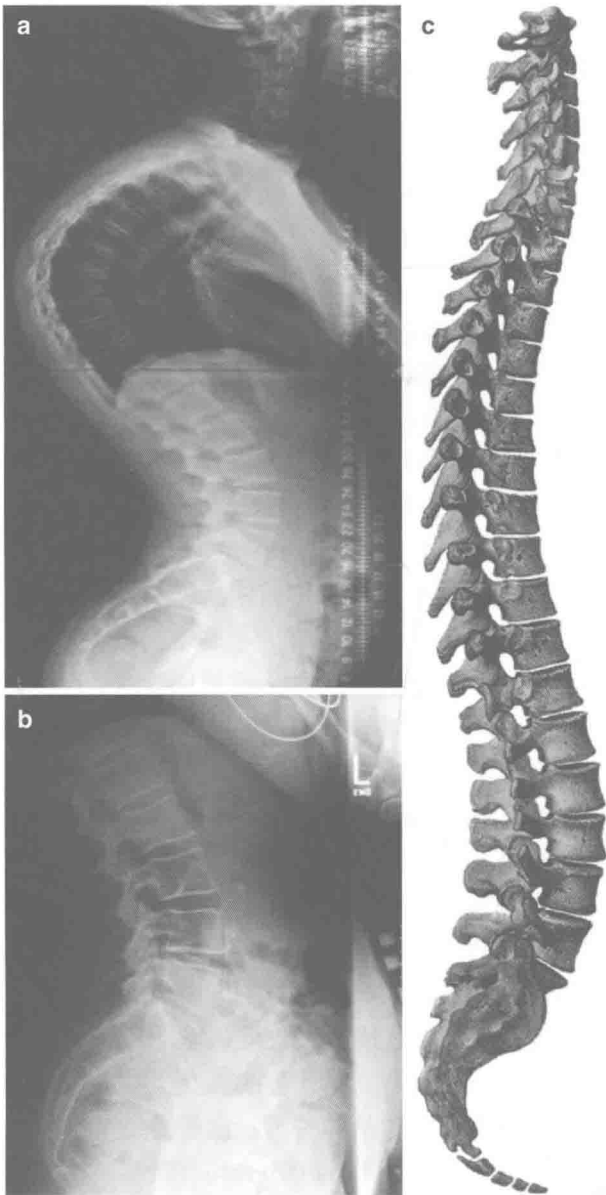


图 1.1 脊柱弯曲：后凸和前凸。脊柱的前后位放射成像显示，(a) 前凸（胸椎运动节段过度向后弯曲）；(b) 后凸（腰椎和颈椎极度向前弯曲）；(c) 完整的脊柱在颈椎、腰椎和骶椎区域的正常弯曲（引自 Bougery 和 Jacob 1833，第 6 版）

认为椎间盘不应该归类于丛和关节，“一个细微移动关节”，而应该是一个复杂的多轴关节。

1.2.2 脊柱的弯曲

尽管椎间盘和关节突关节为脊柱的活动提供了位点，但是脊柱的整体外形和特定部位的弯曲不仅受肌肉韧带牵拉和重力介导的生物力学的影响，还有遗传因素。脊柱的颈椎、腰椎和骶椎均

有生理弯曲存在。随着人的发育成熟，直立姿势使得脊柱弯曲更加明显（图 1.1c）。但是，2% ~ 3% 人群的脊柱弯曲异常，如：弯曲轻微导致生理功能较小；过度弯曲不仅影响活动能力，还影响脊神经相关的重要功能。胸椎过度后凸引起脊柱后凸畸形（图 1.2a）；颈椎和腰椎过度前凸导致脊柱前凸畸形（图 1.2b）。这些畸形均发生在脊柱矢状面上，而在脊柱冠状面上也可发生脊柱弯曲异常。脊柱侧凸可发生在脊柱的任何部位，最常见于胸椎与腰椎。这种脊柱形态方面的严重畸形在全体人类中均可以见到，即使是皇室成员（理查德三世）也不例外。脊柱畸形在啮齿动物中发病率较低。因此，从实验的角度，啮齿动物和兔类是研究脊柱弯曲分子调控机制的重要模型。

关于脊柱异常弯曲的临床分析表明，特发性侧凸最常见。然而，其发病可能由多个因素造成，其中环境因素和遗传因素均已被证实。神经肌肉型侧凸继发于神经肌肉疾病，如脑瘫或者肌病。老年人脊柱矢状面畸形主要是因为退行性腰椎疾病与腰椎滑脱症。先天性侧凸常见于儿童时期（通常在最早的 6 ~ 8 周），影像学上表现为融合椎、单个或多个半椎体、块状椎和楔形或蝶形椎。如果不予治疗，几乎所有这些先天性异常都会导致脊柱畸形和正常功能的丧失。由于这些异常出现在发育早期，所以先天性侧凸与胚胎发育有关，特别是在体节形成时期（Chal 和 Pourquie 2009）。

正如在第 3 章中将要详细讨论的，体节的形成发生在胚胎发育的早期。体节形成是一个经过精细调控的胚胎中胚层分段过程。体节可以发育为骨骼、肌肉、真皮、脊椎骨、肋骨和纤维环。Pourquie（2011）最近的研究表明，体节形成的诱发因素包括三条主要的信号通路：Notch（Jiang 等 2000）、Wnt/ β -catenin（DequeantDequeant 等 2006）和纤维细胞生长因子（Benazeraf 等 2010）。这些信号通路通过整合，导致了胚胎高度协调的发育过程。Pourquie（2011）将中胚层前细胞基因表达的同步变化称为“分段钟”（segmentation clock）。很明显，任何破坏了这种基因协同表达的活动都会影响体节的形成，继而影响椎骨和脊柱生理弯曲的形成。虽然这些理论是从小鼠的研究中获得，但它们仍然有助于我们对先天性脊柱侧