



主编

陈 宇 陈德玉 卢旭华

脊柱韧带 骨化病

OSSIFICATION
OF SPINAL LIGAMENT

上海科学技术出版社





主编

陈 宇 陈德玉 卢旭华

脊柱韧带骨化病

OSSIFICATION
OF SPINAL LIGAMENT

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

脊柱韧带骨化病 / 陈宇, 陈德玉, 卢旭华主编. —
上海: 上海科学技术出版社, 2014.8

ISBN 978-7-5478-2186-2

I. ①脊… II. ①陈… ②陈… ③卢… III. ①脊柱-
骨化-研究 ②韧带-骨化-研究 IV. ①R681.5
②R686.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第064978号

脊柱韧带骨化病

主编 陈宇 陈德玉 卢旭华

上海世纪出版股份有限公司 出版
上海科学技术出版社

(上海钦州南路71号 邮政编码200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行
200001 上海福建中路193号 www.ewen.cc

上海中华商务联合印刷有限公司印刷
开本 787×1092 1/16 印张 16.5 插页:4
字数 320千字

2014年8月第1版 2014年8月第1次印刷

ISBN 978-7-5478-2186-2/R·719

定价: 88.00元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题, 请向工厂联系调换

内 容 提 要

随着脊柱外科及相关影像学技术的不断发展, 脊柱韧带骨化病患者的数量逐年增加。脊柱韧带骨化病在中国、日本等亚洲国家人群中具有较高的发病率, 但由于疾病本身的复杂性, 目前对于该疾病的认识尚不深入, 其手术治疗较常规脊柱手术具有难度大、风险高、疗效不确定的特点。本书瞄准了这一脊柱外科难题, 详细介绍了脊柱韧带骨化病的病因学、生物学、自然史, 以及不同部位脊柱韧带骨化病的病因、影像学检查、诊断和治疗。本书以作者的临床经验为基础, 结合国外相关研究进展, 采用大量翔实的临床病例资料, 重点阐述相关疾病的手术入路、方法选择以及并发症的处理等。

本书内容丰富、全面、实用性强, 尤其适合骨科、脊柱外科的临床医师阅读。

作者名单

主 编 陈 宇 陈德玉 卢旭华

编 者 （以姓氏笔画为序）

于凤宾	王占超	王成才	王良意
王洪立	王海滨	王新伟	田海军
刘 洋	刘晓伟	孙钰岭	杨立利
杨海松	李盈科	李铁锋	吴晓东
何志敏	张 颖	陈文杰	胡志琦
赵 斌	姜建元	顾庆国	廖心远
缪锦浩			

前 言

自20世纪60年代日本学者首先在尸检中发现并报道“后纵韧带骨化”和“黄韧带骨化”以来,脊柱韧带骨化性疾病就一直被公认为脊柱外科中的疑难杂症,而中外学者对其研究热情也从未中断过。早期通过对患者家系、双胞胎和HLA单体型研究发现,该疾病的发病具有明显的遗传学背景,而近年来通过基因连锁分析、图位克隆和候选基因的关联研究等分子生物学新技术发现了一批与其发病相关的基因。此外,相关研究还证实其发病与全身钙磷代谢、糖代谢紊乱及局部机械应力刺激等因素密切相关。尽管上述研究帮助我们加深了对疾病的认识,然而距离真正破解其发病机制、研制有效的药物和基因治疗方法仍有漫长的道路。而临床上,随着影像诊断技术的进步,尤其是CT及三维重建技术的使用已大大提高了其诊断的准确率,发病率呈逐年增长趋势,但对其外科治疗策略和手术方式、方法的选择仍存在巨大争议,同时外科手术也面临着风险大、并发症多、疗效不确切等诸多问题有待解决,这些问题也正是我们不断加强研究、努力攻关的动力所在。

日本学者对脊柱韧带骨化病研究的起步较早,20世纪80年代日本卫生福利部就成立了专门的后纵韧带骨化病研究部门,组织全国力量进行了多方面的广泛研究。北京大学第三医院的党耕町教授、陈仲强教授在国内较早开始对胸椎黄韧带骨化的发病机制及外科治疗进行了系统研究,并取得了丰硕的研究成果。第二军医大学附属长征医院脊柱外科在赵定麟教授、贾连顺教授等骨科前辈及袁文主任、陈德玉教授的带领下,自20世纪90年代开始对颈椎后纵韧带骨化症的发病机制及外科治疗进行了长期研究,在国内较早开展了多节段严重后纵韧带骨化的前路切除减压手术,设计和改进了多项手术器械,明显提高了手术的安全性及有效性。

为了更好地总结教训、推广经验,本书作者在大量阅读了国内外相关文献的基

基础上编写了本书。内容上除了介绍我们近年来在脊柱韧带骨化病方面的研究成果及治疗经验以外,更多的是对目前国内外此类疾病的研究和治疗进展进行总结和综述,以期为广大致力于脊柱韧带骨化病治疗和研究的脊柱外科同仁提供相对全面的信息,此其目的一。其二,作者也希望通过本书的出版达到抛砖引玉的目的,引起全国脊柱外科同仁对此疾病的重视,促进相关研究的开展,尤其希望联合全国的脊柱外科中心进行多中心、系统性研究,全面提高脊柱韧带骨化病的诊治水平。

随着对疾病认识的深入,我们在临床工作中发现脊柱韧带骨化病除了一些传统的疾病类型以外,其发病往往呈多部位、渐进式发展,患者可能需要一期联合手术或者是分期多次手术。部分脊柱韧带骨化病患者还同时合并硬膜囊骨化或强直性脊柱炎,这些情况进一步增加了脊柱韧带骨化病诊治的难度。因此,本书在内容上除了按照不同脊柱节段介绍常见的脊柱韧带骨化病病种以外,也安排了专门的章节对串联型脊柱韧带骨化病、硬膜囊骨化、强直性脊柱炎等相关内容进行了阐述,希望引起广大学者对这些问题的重视。

在本书的编写过程中,我们也深深自知个人的力量、知识水平、临床经验是有限的,因而我们有幸邀请了复旦大学附属华山医院的姜建元教授和山西医科大学第二医院的赵斌教授介绍了胸椎后纵韧带骨化症诊治方面的经验,在此对他们在百忙中对此书编写工作的支持致以深深的谢意。

本书的作者多为我院脊柱外科的中青年医师,在此书出版之际我们衷心感谢我院骨科的老一辈专家教授,在他们不懈的努力下长征医院脊柱外科成为国内著名的脊柱外科中心之一,使我们年轻医师能够在如此良好的学术平台上学习成长。在编写本书的过程中,他们不仅提供了丰富的临床病例资料及经验总结,此为本书的精华所在;同时也是在他们不断的督促和鼓励下我们才能够在短时间内完成此书的编写,也使我们更深刻体会到了老一辈专家教授临床、科研、著书的辛苦,这些都将激励我们在今后的日子里努力奋斗、顽强拼搏。此外,由于我们经验的不足、水平有限,故而疏漏之处在所难免,敬请各位读者不吝赐教。

陈 宇

2014年春

于第二军医大学附属长征医院骨科医院脊柱外科

目 录

第 一 章 脊柱韧带骨化病的概述及生物学研究	1
第一节 脊柱韧带骨化病的概述	1
第二节 脊柱韧带骨化病的相关基因	4
一、核苷酸焦磷酸酶	5
二、瘦素受体基因	5
三、胶原蛋白基因	6
四、其他	7
第三节 脊柱韧带骨化病与代谢紊乱	7
一、钙磷代谢	8
二、糖代谢	8
第四节 脊柱韧带骨化病相关的细胞因子	9
一、骨形态发生蛋白及转化生长因子	9
二、结缔组织生长因子 Hcs24	10
三、其他因子	10
第五节 脊柱韧带骨化病的动物模型	11
一、ttw 小鼠	11
二、Zucker 肥胖大鼠	12
第六节 <i>Npps</i> 基因多态性在汉族人群中与颈椎后纵韧带骨化的相关性研究	13
一、人类 <i>Npps</i> 基因及其编码的核苷酸焦磷酸酶	13
二、 <i>Npps</i> 基因多态性在汉族人群中与颈椎后纵韧带骨化发病率、骨化进展的相关性研究	17

第七节	缝隙连接蛋白 Connexin 43 在颈椎后纵韧带骨化进展中的信号传递作用	21
	一、缝隙连接蛋白 Connexin 43 及其在成骨分化中的作用	21
	二、Connexin 43 在颈椎后纵韧带骨化中的作用	23
第八节	几丁糖对颈椎后纵韧带骨化进展的抑制作用研究	25
	一、几丁糖及其主要作用	25
	二、TGF- β 1 在 OPLL 发生过程中的作用	26
	三、几丁糖对 OPLL 进展的抑制作用及其机制	26

第 二 章 脊柱韧带骨化病的自然史 34

第一节	脊柱韧带骨化病的自然史	34
	一、形成期	34
	二、进展期	35
	三、转归期	36
第二节	影响脊柱韧带骨化病自然史的相关因素	36
	一、局部因素	36
	二、系统因素	38
第三节	脊柱韧带骨化病术后的骨化进展	40
	一、外科干预对脊柱韧带骨化进展的影响	40
	二、术后骨化进展的原因	40
	三、预防术后骨化进展的对策	41
第四节	脊柱韧带骨化病自然史研究的临床意义	41
	一、选择正确的手术时机	41
	二、选择安全有效的术式	42

第 三 章 脊柱韧带骨化病手术的术前准备及麻醉 46

第一节	脊柱韧带骨化病手术的术前准备	46
	一、脊柱韧带骨化病手术的麻醉特点	46
	二、术前麻醉访视	47
	三、病情估计	48
	四、麻醉方法的选择	49
	五、术中监测	49
第二节	脊柱韧带骨化病手术的麻醉	49
	一、脊柱侧凸畸形矫正术的麻醉	49

二、颈椎韧带骨化病手术的麻醉	53
三、胸椎后纵韧带骨化症手术麻醉	54
四、腰椎韧带骨化手术的麻醉	54
五、脊柱韧带骨化伴外伤患者的麻醉	55
第 四 章 颈椎后纵韧带骨化症	58
一、颈椎后纵韧带骨化症的概述、病因及病理特点	58
二、颈椎后纵韧带骨化症的临床特点及分型	60
三、后纵韧带骨化症的诊断及鉴别诊断	65
四、颈椎后纵韧带骨化症的治疗	68
五、颈椎后纵韧带骨化症的前路手术治疗	74
六、颈椎后纵韧带骨化症的后路手术治疗	82
七、颈椎后纵韧带骨化合并椎间盘突出手术治疗	88
八、颈椎后纵韧带骨化合并椎间不稳的手术治疗	93
九、合并后纵韧带骨化的颈椎外伤患者的临床特点及治疗	96
十、颈椎后纵韧带骨化症手术治疗的并发症	99
第 五 章 颈椎黄韧带骨化症	108
一、颈椎黄韧带骨化症的病因及病理特点	108
二、颈椎黄韧带骨化症的临床表现	110
三、颈椎黄韧带骨化症的诊断与鉴别诊断	111
四、颈椎黄韧带骨化症的治疗	113
第 六 章 胸椎后纵韧带骨化症	117
一、胸椎后纵韧带骨化症的流行病学、发病机制及病理特点	117
二、胸椎后纵韧带骨化症的诊断与分型	119
三、胸椎后纵韧带骨化症的手术治疗	121
四、360° 环形减压治疗胸椎后纵韧带骨化症	130
第 七 章 胸椎黄韧带骨化症	138
一、胸椎黄韧带骨化症的发病机制	138

二、胸椎黄韧带骨化症的影像学检查	140
三、胸椎黄韧带骨化症的诊断及鉴别诊断	143
四、胸椎黄韧带骨化症的手术治疗	145
五、胸椎黄韧带骨化症的手术治疗并发症及处理	148
第八章 腰椎后纵韧带骨化症	151
一、腰椎后纵韧带骨化的发病率	151
二、腰椎后纵韧带骨化的临床特点	151
三、腰椎后纵韧带骨化的影像学检查	152
四、腰椎后纵韧带骨化的鉴别诊断	152
五、腰椎后纵韧带骨化的外科治疗	153
第九章 腰椎黄韧带骨化症	156
一、腰椎黄韧带骨化的发病率	156
二、腰椎黄韧带骨化的临床特点	156
三、腰椎黄韧带骨化的影像学检查	156
四、腰椎黄韧带骨化的外科治疗	157
第十章 串联型脊柱韧带骨化病	159
一、概述	159
二、一期手术治疗颈、胸椎串联型韧带骨化病	167
第十一章 硬膜囊骨化的诊断与治疗	175
一、颈椎后纵韧带骨化合并硬膜囊骨化	175
二、胸椎后纵韧带骨化、黄韧带骨化合并硬膜囊骨化	181
三、硬脊膜损伤和脑脊液漏的处理	184
第十二章 脊柱韧带骨化病术中辅助检测设备的应用	192
一、脊柱韧带骨化病术中诱发电位监测	192
二、脊柱韧带骨化病术中超声诊断学的应用	198
三、计算机辅助下脊柱韧带骨化的外科治疗	202

第十三章 脊柱韧带骨化症的术后护理及康复 210

- 一、脊柱韧带骨化症的术后护理 210
- 二、脊柱韧带骨化症的术后康复 219

第十四章 强直性脊柱炎的诊断与治疗 223

- 一、强直性脊柱炎的基础研究 223
- 二、强直性脊柱炎的检查与诊断 227
- 三、强直性脊柱炎的保守治疗 233
- 四、强直性脊柱炎合并脊柱畸形的外科治疗 236
- 五、强直性脊柱炎合并脊柱骨折的外科治疗 240

第一章

脊柱韧带骨化病的概述及生物学研究

第一节 脊柱韧带骨化病的概述

脊柱韧带骨化病是一类特殊的异位骨化疾病(ectopic ossification)。异位成骨可以出现在全身多个组织器官中,如结缔组织、心脏、血管、骨骼肌和植入物等。既往认为异位成骨是血中钙和(或)磷酸升高导致的简单现象,如终末期肾病患者普遍存在高钙和高磷血症,其心血管和软组织的钙化现象增加。近年的研究表明,异位成骨与正常的成骨过程一样,是多种成骨因子参与的活跃过程。韧带骨化性疾病包括后纵韧带骨化症(ossification of posterior longitudinal ligament, OPLL)、黄韧带骨化症(ossification of ligament flavum, OLF)、弥漫性特发性骨肥厚症(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, DISH)、老年性强直性脊椎骨肥厚病(Forestier's disease)等。如何阻止或抑制骨化发展,是治疗此类疾病的根本。对韧带骨化机制的研究,可指导这些疾病的诊断与治疗。

四肢关节、肌肉、肌腱等部位的异位骨化,可造成疼痛、关节活动受限等临床症状。脊柱韧带由于位置紧邻脊髓,可造成脊髓压迫,导致麻木疼痛、运动障碍甚至瘫痪等症状,其严重性远大于四肢异位骨化。最初人们认为脊柱韧带仅仅是发生了钙化,同四肢的异位骨化一样,仅会导致脊柱活动受限。1838年,Key报道了韧带骨化导致的瘫痪。1960年,Tsukimoto对一名严重神经功能障碍的日本患者行尸检发现后纵韧带骨化。之后学者们发表了更多的研究报道,并有病理检验证实病灶实质为骨化物。至此,学术界才初步建立了对脊柱韧带骨化性疾病的正确认识。

由于骨化均由韧带在骨骼的附着点处开始,且其启动过程均有炎症反应参与,脊柱韧带骨化性疾病又被视为是一种起止点疾病(enthesopathy)。黄韧带在骨的止点分为4层结构:骨化层、钙化软骨层、未钙化软骨层和韧带。弹力纤维在椎板间斜行走行,斜行进入关节囊部分,之后穿入骨结构。韧带止点有丰富的血流供应,代谢活动活跃,丰富的神经分布和零

星的纤维软骨细胞。随着老化过程的发展,止点中出现显著的韧带钙化,胶原纤维透明变性被吞噬,纤维软骨细胞出现和弹力纤维减少,继而出现小的骨赘。因而,OLF被认为是韧带起止点的退行性变化。但多数起止点疾病均为自限性,难以发展成巨大的骨化物。因而,除去韧带止点炎症外,还有其他因素参加了韧带骨化性疾病的发生发展过程。

脊柱韧带包括“三长”(前纵韧带、后纵韧带、棘上韧带)“三短”(黄韧带、棘间韧带、横突间韧带)共6条韧带。在亚洲患者中,骨化最常发生于后纵韧带和黄韧带,其中尤以后纵韧带骨化常见。两者分别构成椎管的前后壁,多以脊髓受压产生根性、髓性症状为首发临床表现,个别患者可因其他原因行影像学检查而发现。前纵韧带骨化较为少见,其临床表现亦隐匿,少数可因骨化物巨大压迫食管造成吞咽困难等症状。在欧美人群中常见的DISH多发生于附着于椎体两侧或前方之韧带。

OPLL是临床上最常见的脊柱韧带骨化性疾病,最常见于颈椎部位,在日本人中发病率很高,达1.9%~4%,OPLL在中国台湾的发病率约为3%,中国大陆1.6%~1.8%,韩国0.95%,美国0.12%,德国0.1%。在年龄超过65岁的亚洲人中,韧带骨化的发病率可高达20%~34%。既往认为OPLL在欧美人群发病率较低,但近年来研究发现在欧美脊髓型颈椎病患者中2%~2.5%的患者合并OPLL,且OPLL与欧美常见的弥漫性特发性骨肥厚症(diffuse idiopathic skeletal hyperostosis,DISH)有50%患者重叠。

后纵韧带由颅底到骶骨,与椎间盘结合紧密而与椎体结合较疏松,由深浅两层纤维组成,浅层为长纤维,跨越多个椎体。深层为短纤维,仅跨越两个相邻椎体,并由椎间孔向外扩展。1960年,Tsukimoto通过尸检首次诊断了后纵韧带骨化症,之后不断有日本学者报道OPLL导致的脊髓压迫症。最初被称为后纵韧带钙化症,通过病理检查明确病灶为骨化后,更名为后纵韧带骨化症。由于日本以外国家鲜见报道,一度又被称为“日本人病”。后又被认为与老年性强直性脊椎骨肥厚病(Forestier病,ankylosing skeletal hyperostosis)相关。1976年,Resnick发表了关于DISH的报道并认为OPLL是DISH的一个亚型。Nakanishi和Ono之后进一步描述了OPLL的临床特点。尽管对OPLL的临床认识已经有了长足的发展,对其骨化成因依然没有明确。

黄韧带骨化同样在亚洲人中较欧美人常见。程度轻的OLF可能是退变的表现之一,在老年人群中,影像学诊断的发病率为4.5%~25%。1920年Polgar最先报道了侧位X线片上观察到OLF。1938年,Anzai报道了一例出现神经功能症状的患者并在术中取得了骨化灶标本。Oppenheimer报道了DISH和AS患者合并OLF的病例,并特别指出OLF可能引起根性症状。1960年,Yamaguchi等报道了OLF出现严重髓性症状行手术治疗的病例。Koizumi、Yanagi和Nagashima等都报道了类似病例。OLF好发于胸椎,特别是下胸椎和胸腰段,极少发生于颈椎。多数OLF病例中,OLF由黄韧带尾部开始,在肥厚黄韧带浅层由两侧向中间发展,最后发展到头侧。少数病例可见有中间或中间及两侧同时出现骨化。

在脊柱韧带骨化性疾病中,研究最多的是颈椎后纵韧带骨化症(cervical ossification of posterior longitudinal ligament, COPLL)。日本卫生福利部甚至成立了专门的OPLL研究部

门,组织全国力量进行了多方面的广泛研究。其成果中以基因研究最为突出,在1998至2003年间集中发表了一批关于OPLL患者家系、动物模型等的基因分析文章。美国学者Epstein NE是主要的西方研究学者,他对白种人的CT研究中观察到后纵韧带的点状骨化,并据此定义了早期后纵韧带骨化(OPLL in evolution, OEV)。

OLF由于临床发病率较低,甚至没有大规模临床病学调查报道,其研究热度也远逊于后纵韧带骨化。其他韧带骨化则更为少见。因此,本章中所述及的内容也是以后纵韧带骨化,特别是颈椎后纵韧带骨化的研究成果为主。

OPLL和OLF均以软骨内成骨为主要过程,出现大量纤维软骨细胞及富含Ⅱ型胶原蛋白的基质,OLF中这一现象更为明显。在正常组织与骨化组织的过渡地带,可见到多种现象:纤维不规则排列,出现大量胶原纤维,弹力纤维减少、断裂、排列紊乱,出现大量软骨细胞、钙化组织、成熟骨组织和大量新生血管等。对于软骨细胞的来源,有两种推测:软骨细胞存在于韧带起止点或韧带本身的成纤维细胞转化成了软骨细胞。生理性软骨内成骨中,血管长入软骨基质,成骨及破骨细胞随新生血管而来。新生血管在异位骨化中也有重要作用,因此OPLL患者在手术中较普通患者更易出血。

目前关于脊柱韧带骨化性疾病的发病机制有很多假说,主要包括以下几种。

(1) 假说1: 椎间盘退变导致韧带微损伤。当椎间盘变性后发生后突,椎间盘变性后后纵韧带所受应力增大,在其周围组织变性修复过程中,引起局部组织的增生、钙盐沉积而导致骨化。

(2) 假说2: 高甲状旁腺素血症。甲状旁腺功能亢进和家族性血磷酸盐低下性佝偻病患者中,常出现钙代谢异常及后纵韧带骨化。

(3) 假说3: 蔬菜和盐的高摄入量导致血清激素含量上升。研究饮食对血清性激素水平及对脊柱韧带骨化的影响,结果表明豆类等高植物蛋白饮食和高盐饮食均可导致性激素失衡和后纵韧带组织学上的改变,这些因素可能在后纵韧带骨化中起一定作用。测定颈椎OPLL患者的血清维生素A和相关蛋白的浓度,并与正常个体相比较,发现60岁以上和混合型颈椎OPLL女性患者的血清维生素A相关蛋白浓度明显增高。若同时合并有先天性弥漫性骨肥大症患者,男女患者血清维生素A相关蛋白浓度均增高,女性患者血清维生素A升高,提示维生素A可能与颈椎OPLL的发生有关。纤维甘露素是一种与多种细胞活性包括骨组织的生成有关的糖蛋白,由内皮细胞和肝实质细胞合成分泌,可在不同的组织中储存。采用免疫浊度分析法连续测定后纵韧带骨化或黄韧带骨化患者和对照者的血浆纤维甘露素浓度,结果表明韧带骨化患者的纤维甘露素浓度明显高于对照,与内分泌系统异常无关。

(4) 假说4: 糖代谢异常及高胰岛素血症。很多研究表明非胰岛素依赖的糖尿病患者中后纵韧带骨化的比例高于一般人群。肥胖和非胰岛素依赖的糖尿病患者均有胰岛素分泌增加和作用减弱的病理过程,因此胰岛素可能在后纵韧带骨化的发展过程中有一定作用。

(5) 假说5: 局部骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)及转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)升高。BMP-2及TGF- β 均属于调节细胞

生长和分化的TGF- β 超家族。两者在肥厚和骨化的韧带中均有增高,而在健康患者中无表达。体外细胞培养研究表明BMP-2诱导的骨化过程为典型的软骨内成骨过程,TGF- β 虽不能诱导异位骨化,但参与和促进骨形成。

(6) 假说6: 生长激素(GH)结合蛋白导致生长激素作用变化。在肢端肥大症患者中,颈椎OPLL的高发病率提示生长激素的作用。对OPLL患者及对照者的血浆生长激素相关蛋白进行测量,发现OPLL组的血浆生长激素相关蛋白水平显著高于对照组,但两组在血浆生长激素、胰岛素样生长因子1和因子2上无统计学差异。生长激素相关蛋白可反映组织中生长激素受体的数量,此实验提示OPLL患者的生长激素受体数量较大。

(7) 假说7: TGF- β 遗传变异。用等位基因特异性聚合酶链反应法确定日本人(46例OPLL患者和273例对照人群)的TGF- β 1基因型,研究表明T869 $\rightarrow$ C基因型与颈椎后纵韧带骨化症的发生有密切关系。多因素回归分析表明,颈椎OPLL患者C等位基因出现概率显著高于对照组。因此TGF- β 1的T869 $\rightarrow$ C基因型可预示颈椎OPLL的发生,C等位基因是后纵韧带骨化的易感因子,而且与高骨密度有关。TGF- β 1基因型可能对防止颈椎OPLL的发生起重要作用。

(8) 假说8: XI型胶原遗传变异。*COL11A2*是目前研究最多的OPLL相关基因,其位置靠近HLA,位于标志物D6S276和D6S276之间。*COL11A2*由66个外显子和1300个碱基的启动子构成,有19个显性变异。其中一个在内含子6的受体区域-4位置T到A的替代变异与OPLL相关性强,这一多态性改变可能导致功能改变。而*COL11A2*编码XI型胶原 α 2链,是软骨细胞的纤维组成胶原,而软骨内成骨是OPLL异位骨化的关键步骤。

(9) 假说9: 雌激素受体作用。用放射免疫法测定颈椎OPLL患者和对照组血清中雌激素(雌二醇E2、雌三醇E3)的总体水平,结果表明,颈椎OPLL患者血清总雌激素水平显著高于对照组,并随韧带骨化程度的增高而增高。

脊柱韧带骨化性疾病发病隐匿,一旦出现临床症状,其治疗难度显著高于同一部位的退变性疾病,因此一直是各国学者特别是亚洲学者的研究热点。由于发病隐匿,临床表现复杂,普通影像学检查不易发现病灶,易与其他脊柱脊髓疾患相混淆,误诊、漏诊时有发生。在治疗上,由于缺乏早期诊断指标,容易贻误手术时机;而OPLL常有多个骨化灶、范围广泛,各节段骨化程度不一,难以判断其成熟度,因此手术盲目性大,造成治疗不彻底,效果较差;或是手术创伤过大,产生相应的并发症。因而,临床亟待深化对其发病机制的认识,以提高诊治水平。

(张颖、刘洋、陈宇)

第二节 脊柱韧带骨化病的相关基因

现已明确,OPLL有基因遗传背景。患者家系、双胞胎和HLA单体型研究都支持这一结

果。家系关联分析OPLL在二级亲属中的发病率为23.2%，但OPLL的发病基因却始终无法确定。脊柱韧带骨化性疾病是一个复杂的多因素致病疾病，通常，复杂疾病的代谢过程并非十分明确，而基因研究只能基于研究者的现有知识，能否取得成功则只能看运气。众多研究课题组采用多种研究策略，如基因连锁分析和图位克隆，候选基因的关联研究等，每种方法都有其各自的优缺点。对于患者家系的研究，寻找符合条件的家系，对每个成员都进行回归分析，是一个困难而工作量巨大的任务。动物模型研究相对容易，但其结果是否有用，则必须基于动物模型与人类有同样的发病机制。而实际上，多数动物模型的致病原因与人类并不相同。

1991年Sakou报道了主要组织相容性复合体(HLA)标志物DR2和Bw62与OPLL相关。这是最早关于OPLL基因遗传因素的报道，具有重要意义。因OPLL发病很晚，对大家系的多代调查不具备操作性。Kaga等对51个家庭91名亲属患者采用非参数基因关联分析，证实了与OPLL的遗传易感基因位于6号染色体上。尽管通过科学家的多年努力，我们已经确认一些可能的相关基因，如核苷酸焦磷酸酶等，但由于脊柱韧带骨化性疾病为多因素致病，有着复杂的基因背景和环境因素的交互，难以缩小范围确定出一个可能的致病基因。而这些确定的基因，其变异是否影响其功能，其功能变化是否与脊柱韧带骨化性疾病的发生发展相关，都需要进一步的验证。通过不懈的努力，相信终有一天我们会最终明确脊柱韧带骨化性疾病的致病基因及其机制。

一、核苷酸焦磷酸酶

核苷酸焦磷酸酶(nucleotide pyrophosphatase, Npps)是一种跨膜糖蛋白，可以抑制钙化和矿物质沉积，其编码基因*Npps*突变已被确认是ttw (tiptoe walking)小鼠出现OPLL的原因。ttw小鼠是OPLL的动物实验模型，具有和人类OPLL患者类似的韧带过度骨化现象，为常染色体显性遗传，本章第四节将详述这一动物模型的相关内容。采用候选基因分析的方法，发现核苷酸焦磷酸酶的一个无义突变(Gly-568stop)具有遗传相关性。人类的*NPPS*位于6号染色体长臂，长期以来一直被视为OPLL的候选基因被广泛研究。*Npps*含80 kb，有25个外显子。既往研究对所有外显子及外显子、内含子交界区和一个1.5 kb的启动子区域都已进行了筛选。在10个已知变异种中，内含子20的一个删除突变(IVS20-11delT)与OPLL的发生明显相关，但后继的实验无法进一步证实这一结果。另一个罕见变异(IVS15-14T→C)可能与OPLL的严重性和青年时期起病相关。

二、瘦素受体基因

瘦素受体基因(leptin receptor gene)是另一种异位骨化动物模型Zucker肥胖大鼠的致病基因。Zucker大鼠本身是一种肥胖综合征的动物模型，其全身多处韧带、肌腱可出现镜下可见的颗粒状成骨，跟腱部位可出现X光可见的层状成骨。1996年，瘦素受体编码基因的一个无义变异被确认是Zucker大鼠的遗传特点。这一变异导致瘦素受体的结合能力减弱，