

- by regulating CDK6[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73991.
- [25] Ji P, Diederichs S, Wang WB, et al. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta 4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer[J]. Oncogene, 2003, 22(39): 8031-8041.
- [26] Han YH, Liu YC, Nie LP, et al. Inducing cell proliferation inhibition, apoptosis, and motility reduction by silencing long noncoding ribonucleic acid metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in urothelial carcinoma of the bladder[J]. Urology, 2013, 81(1): 1-7.
- [27] Ying L, Chen Q, Wang YW, et al. Upregulated MALAT-1 contributes to bladder cancer cell migration by inducing epithelial-to-mesenchymal transition [J]. Mol Biosyst, 2012, 8(9): 2289-2294.
- [28] 王沛, 江春, 何旺, 等. MALAT1 对膀胱癌 UMUC3 细胞功能的影响及下游基因的筛选[J]. 岭南现代临床外科, 2014, 14(2): 122-126.
- [29] Zhang X, Zhou YL, Mehta KR, et al. A pituitary-derived MEG3 isoform functions as a growth suppressor in tumor cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(11): 5119-5126.
- [30] Zhang X, Rice K, Wang YY, et al. Maternally expressed gene 3(MEG3) noncoding ribonucleic acid: isoform structure, expression, and functions[J]. Endocrinology, 2010, 151(3): 939-947.
- [31] Ying L, Huang YR, Chen HG, et al. Downregulated MEG3 activates autophagy and increases cell proliferation in bladder cancer[J]. Mol Biosyst, 2013, 9(3): 407-411.
- [32] Zhou YL, Zhang X, Klibanski A. MEG3 noncoding RNA: a tumor suppressor[J]. J Mol Endocrinol, 2012, 48(3): 45-53.
- [33] Ying L, Huang YR, Chen HG, et al. Downregulated MEG3 activates autophagy and increases cell proliferation in bladder cancer[J]. Mol Biosyst, 2013, 9(3): 407-411.
- [34] Yang F, Xue XC, Zheng LM, et al. Long non-coding RNA GHET1 promotes gastric carcinoma cell proliferation by increasing c-Myc mRNA stability[J]. FEBS J, 2014, 281(3): 802-813.
- [35] Li LJ, Zhu JL, Bao WS, et al. Long noncoding RNA GHET1 promotes the development of bladder cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(10): 7196-7205.
- [36] He W, Cai QQ, Sun FY, et al. linc-UBC1 physically associates with polycomb repressive complex 2 (PRC2) and acts as a negative prognostic factor for lymph node metastasis and survival in bladder cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(10): 1528-1537.
- [37] Zhu YP, Bian XJ, Ye DW, et al. Long noncoding RNA expression signatures of bladder cancer revealed by microarray[J]. Oncol Lett, 2014, 7(4): 1197-1202.

(收稿日期: 2015-07-05 修回日期: 2015-09-23)

## • 综 述 •

# 腰椎间盘突出后重吸收的研究现状及进展

冉博<sup>1,2</sup>综述, 张永刚<sup>1</sup>审校(1. 中国人民解放军总医院骨科, 北京 100853; 2. 内蒙古医科大学第三临床医学院骨科, 内蒙古包头 014010)

【关键词】 腰椎间盘突出症; 重吸收; 研究现状; 机制

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.05.054 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)05-0706-03

腰椎间盘突出症(LDH)主要是由于腰椎间盘的髓核、纤维环及软骨板出现一定的退行性改变后, 在外界作用因素的影响下, 出现纤维环破裂, 使髓核于破裂处突出或脱出, 从而刺激或压迫相邻的脊神经, 产生一系列相应的临床症状, 如腰部疼痛、下肢麻木疼痛等。随着社会的发展, 科技的进步, 临床医师发现手术治疗并非是治疗 LDH 的唯一方法, 相对于手术治疗来说, 多数患者更愿意接受保守治疗。LDH 后重吸收是指患者未手术等方法治疗而发现突出的髓核缩小或消失, 由 Guinto 在 1984 年最早发现, 随后 1990 年 Sacel 也提出了此问题, 并将此称之为“自发性消退”<sup>[1]</sup>。在国内, 此问题是在 1998 年由姜宏等提出, 同时拉开了研究此问题的序幕<sup>[2]</sup>。近年来, LDH 后重吸收病例的临床报道越来越多, 其具体的发生机制和临床特点也成为研究的热点话题。但迄今为止, 重吸收于何种情况下会发生及与 LDH 的类型是否有关等许多问题还未完全阐明, 笔者现对其研究现状及进展综述如下, 为临床保守

治疗 LDH 提供可靠的理论依据。

### 1 LDH 后重吸收的临床报道

LDH 后重吸收是 1984 年由 Guinto 首次发现并提出的, 至今相关报道越来越多。近年来, Yu 等<sup>[3]</sup>和 Tarukado 等<sup>[4]</sup>对破裂型 LDH 患者采用非手术保守治疗, 发现腰椎突出物出现重吸收情况。Gezici 等<sup>[5]</sup>对 1 例拒绝手术的巨大型 LDH 患者进行保守治疗 15 个月后, 突出的椎间盘完全吸收。Chang 等<sup>[6]</sup>对 L4/5 和 L5S1 椎间盘突出患者进行保守治疗后, 突出物出现重吸收和完全吸收。Macki 等<sup>[7]</sup>发现 1 例 LDH(L4/5 左侧游离)患者经过 5 个月的保守治疗后, 症状完全缓解, 突出物消失, 随访 6 周无复发情况。临床还有许多相应的报道, 均为 LDH 患者通过保守治疗后, 影像学检查显示突出物部分缩小或完全消失, 所以 LDH 患者在经过一段时间的保守治疗后应先进行复查, 对突出物情况进行及时了解, 为制定下一步治疗方案做准备<sup>[8-11]</sup>。

## 2 LDH 后重吸收的临床特点

**2.1 与时间的关系** 影像学研究表明,突出物重吸收的活跃期是在 LDH 早期,即发病后前 6 个月,与临床体征和症状有很大的关系<sup>[12]</sup>。而大家普遍认为 2~12 个月是重吸收发生的关键时期。2004 年 Autio 等<sup>[13]</sup>对保守治疗的 160 例 LDH 患者采用 MRI 跟踪观察发现,42.5% (68 例)患者在首次发病 2 个月后突出物出现不同程度的减小。从 1990 年至 2012 年,Matsumoto 等<sup>[14]</sup>统计观察了保守治疗的颈椎突出患者 19 例,其突出物缩小的平均时间为 7.5 个月。2014 年 Macki 等<sup>[7]</sup>用 MRI 观察发现 53 例破裂型腰椎间盘突出重吸收患者经保守治疗后,在(9.27±13.32)个月突出物变小或消失。

**2.2 与突出类型的关系** 临床实验与研究表明,LDH 后重吸收的发生与 LDH 的突出类型有密切关系<sup>[15]</sup>。Modic 等<sup>[16]</sup>和 Komori 等<sup>[12]</sup>将 LDH 分为退变型、膨出型、突出型、后纵韧带下型、后纵韧带后型、游离型,其中退变型、膨出型、突出型、后纵韧带下型属于未破裂型,后纵韧带后型、游离型属于破裂型。目前多数学者认为,LDH 后重吸收与否的关键因素之一为后纵韧带是否破裂,Sang 等<sup>[17]</sup>观察 36 例不同类型的 LDH 患者,发现突出椎间盘组织突破韧带的程度越大,椎间盘体积缩小的比例也相应增大。Takada 等<sup>[18]</sup>观察发现,9 个月后游离型突出患者全部发生重吸收,12 个月后破裂型也出现重吸收,而突出型无发现重吸收情况。而国内的姜宏等<sup>[2]</sup>也认为 LDH 后重吸收的情况多见于破裂型患者,其中突出的髓核大小、游离的远近与重吸收关系密切。

## 3 LDH 后重吸收的机制

**3.1 自身免疫作用** 正常的椎间盘由于不接触血运系统,具有自身抗原性。当突出的椎间盘突破后纵韧带接触到血运系统时,成为人体自身的抗原而引发免疫反应,随后在致敏细胞刺激下,对突出的椎间盘组织产生免疫溶解。Murai 等<sup>[19]</sup>指出 LDH 后破出韧带的髓核与硬膜外腔血管环境接触引发自身免疫反应,同时认为人体的 NK 细胞和巨噬细胞参与了早期的自身免疫反应。姜宏等<sup>[20]</sup>通过实验研究证实突出的髓核组织引发自身免疫反应,吸引活性 T 细胞和 B 细胞,说明自身免疫反应在 LDH 重吸收过程中可能发挥重要的作用。

**3.2 炎性细胞的吞噬作用** 破裂型的 LDH 与未破裂型相比较,更容易激活人体自身免疫反应,诱发单核巨噬细胞等炎性细胞浸润,且突出的程度越重,炎性细胞浸润也相对越高,而突出组织的重吸收与单核巨噬细胞的吞噬作用有关。Tsuru 等<sup>[21]</sup>对 LDH 的手术标本进行研究,在电镜下观察发现突出的椎间盘组织中有大量的巨噬细胞浸润,认为 LDH 后重吸收的机制为浸润的巨噬细胞吞噬椎间盘组织碎片造成。Kobayashi 等<sup>[22]</sup>认为巨噬细胞除了自身的吞噬作用外,还可能将其分泌的溶酶体酶送至细胞外发挥吞噬作用。而巨噬细胞除了其本身的吞噬作用外,人体的多种炎性介质的合成也与其相关,如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )等。张林华等<sup>[23]</sup>研究发现正常腰椎骨折患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平明显低于 LDH 患者,且 LDH 患者中又以破裂型水平最高,但未破裂型和破裂型中二者的增高趋势一致。

**3.3 血管化作用** 正常的人体椎间盘主要靠软骨终板和纤维环的渗透作用来获取营养,因为其无血管组织无法直接供血。而突出后的椎间盘边缘会长出新的小血管,新的小血管周围会产生数量不一的炎性细胞浸润,如巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒

细胞等,炎性细胞通过新的小血管反侵入突出的椎间盘中,引起人体自身的免疫反应,吞噬突出的椎间盘组织,使突出的髓核被重吸收。因此 LDH 后发生重吸收的一个重要指标即是血管化,血管化的产生和突出物的消失、缩小、快慢等有很大的关系<sup>[24]</sup>。李晶等<sup>[25]</sup>通过大白兔实验研究发现丰富的血运是突出的椎间盘组织缩小和消失的关键,发生的机制可能为突出的椎间盘组织血管化后所产生的巨噬细胞发生吞噬消化引起。Kobayashi 等<sup>[22]</sup>手术发现切除的破裂型 LDH 患者突出组织中有新的血管生成,同时周围被大量的巨噬细胞所浸润。Rätsep 等<sup>[26]</sup>也发现破裂型与新生血管化关系比未破裂型更密切,并认为新生血管化 LDH 后重吸收的潜在重要因素。

**3.4 基质代谢作用** 正常的椎间盘内存在以调节基质代谢为主的基质金属蛋白酶(MMPs)和金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)酶系统。当椎间盘的内部环境出现变化时,破坏了基质代谢的平衡,使潜伏状态的酶系统(MMPs、TIMPs)合成减少,加速了突出物的分解,从而导致了重吸收的发生。Roberts 等<sup>[27]</sup>利用免疫组化方法对手术切除的椎间盘标本进行分析,发现标本中存在大量的有活性的 MMPs,而 MMPs 可以使椎间盘组织中的细胞外基质降解,引发重吸收。Haro 等<sup>[28]</sup>和 Iwabuchi 等<sup>[29]</sup>分别进行了不同的椎间盘实验,结果发现 MMPs 能促进重吸收的发生,且重吸收的程度与 MMPs 的表达呈正相关。

**3.5 脱水与血肿吸收作用** 髓核中 70%~90% 部分为水组成,其本身就具有高渗透性,在椎间盘突出时由于接触硬膜外组织而进一步吸水膨胀,使突出的椎间盘组织进一步增大,其后会慢慢脱水,体积逐渐缩小而被认为是重吸收。另外,由于突出物在穿出时,撕裂穿破纤维环和韧带的硬膜外静脉丛,从而形成血肿,影像学观察显示的突出物体积缩小也可能是由于血肿的吸收而引起变小。所以组织的脱水与血肿吸收对重吸收的影响还有待进一步研究。

## 4 结 语

现在临床中 LDH 后重吸收病例越来越多,随着其不断深入研究,其具体的发生机制和临床特点逐渐阐明,而临床医师也认为并非所有的 LDH 患者必须进行手术治疗,在患者无严重神经损伤症状时,应先进行保守治疗,而重吸收现象的发生为保守治疗提供了更多的可能性。但同时也不能将重吸收现象依赖为必要的治疗手段,即使临床许多研究已经证实破裂型 LDH 患者更易发生重吸收,但它并非常见现象,不是每一例破裂型 LDH 患者均会发生重吸收,它不是必然。所以在经过一段时间的保守治疗后,经影像学检查患者症状无明显改善,则应考虑其他的治疗方法。经过长期研究,临床已表明自身免疫作用、炎细胞吞噬作用、新生血管化作用和基质代谢作用等在重吸收的机制中发挥重要作用,但 LDH 后重吸收仍有很多未知的问题需要探索,如髓核细胞的凋亡与信号通路是否与重吸收有关,应用何种方法能进一步促进重吸收的发生,这将是 LDH 后重吸收研究的新方向。

## 参考文献

- [1] Guinto FC, Hashim H, Stumer M. CT demonstration of disk regression after conservative therapy[J]. Am J Neuroradiol, 1984, 5(5): 632-633.
- [2] 姜宏, 施杞, 郑清波. 腰椎间盘突出后的自然吸收及其临

- 床意义[J]. 中华骨科杂志, 1998, 18(12): 755-757.
- [3] Yu PF, Jiang FD, Liu JT, et al. Outcomes of conservative treatment for ruptured lumbar disc herniation[J]. Acta Orthop Belg, 2013, 79(6): 726-730.
- [4] Tarukado K, Ikuta K, Fukutoku Y, et al. Spontaneous regression of posterior epidural migrated lumbar disc fragments: case series[J]. Acta Neurochir, 2015, 15(6): 57-62.
- [5] Gezici AR, Ergün R. Spontaneous regression of a huge subligamentous extruded disc herniation: short report of an illustrative case[J]. Acta Neurochir, 2009, 151(10): 1299-1300.
- [6] Chang CW, Lai PH, Yip CM, et al. Spontaneous regression of lumbar herniated disc[J]. J Chin Med Assoc, 2009, 72(12): 650-653.
- [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(5): 136-141.
- [8] Martinez JV, Aso J, Consolini R, et al. Regresion espontaneade hernias discales intervertebrales: a proposito de una serie de 37 casos[J]. Neurocirugia, 2010, 21(2): 108-117.
- [9] Kim SG, Yang JC, Kim TW, et al. Spontaneous regression of extruded lumbar disc herniation: three cases report[J]. Korean J Spine, 2013, 10(2): 78-81.
- [10] Orief T, Orz Y, Attia W, et al. Spontaneous resorption of sequestered intervertebral disc herniation [J]. World Neurosurg, 2012, 77(1): 146-152.
- [11] Reddy UV, Agrawal A, Hegde KV, et al. Spontaneously disappearing large herniated lumbar disc fragment[J]. J Orthop Allied Sciences, 2014, 2(1): 26.
- [12] Komori H, Shinomiya K, Nakai O, et al. The natural history of herniated nucleus pulposus with radiculopathy [J]. Spine, 1996, 21(2): 225-229.
- [13] Autio RA, Karpainen J, Kurunlahti M, et al. Effect of periradicular methylprednisolone on spontaneous resorption of intervertebral disc herniations[J]. Spine, 2004, 29(15): 1601-1607.
- [14] Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y. P19. spontaneous regression of soft disc herniation in patients with cervical myelopathy[J]. Spine, 2003, 3(S5): 153-154.
- [15] 陈其昕, 刘耀升, 李方财, 等. 游离型腰椎间盘突出组织的组织学观察[J]. 中华骨科杂志, 2006, 26(8): 539-543.
- [16] Modic MT, Pavlicek W, Weinstein MA, et al. Magnetic resonance imaging of intervertebral disk disease. Clinical and pulse sequence considerations[J]. Radiology, 1984, 152(1): 103-111.
- [17] Sang H, Myun WA, Woo MB. Effect of the transligamentous extension of lumbar disc herniations on their regression and the clinical outcome of sciatica[J]. Spine, 2000, 25(4): 475-480.
- [18] 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.
- [19] Murai K, Sakai D, Nakamura Y, et al. Primary immune system responders to nucleus pulposus cells: evidence for immune response in disc herniation[J]. Eur Cells Mater, 2010, 19: 13-21.
- [20] 姜宏, 刘锦涛, 惠华, 等. 破裂型椎间盘突出动物模型重吸收过程中自身免疫反应的研究[J]. 颈腰痛杂志, 2009, 30(1): 21-23.
- [21] 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, 2003, 1(6): 422-431.
- [22] Kobayashi S, Meir A, Kokubo Y, et al. Ultrastructural analysis on lumbar disc herniation using surgical specimens: role of neovascularization and macrophages in hernias[J]. Spine, 2009, 34(7): 655-662.
- [23] 张林华, 卜海富. TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  在退变椎间盘组织中的表达及其意义[J]. 临床骨科杂志, 2010, 13(1): 84-86.
- [24] Koike Y, Uzuki M, Kokubun S, et al. Angiogenesis and inflammatory cell infiltration in lumbar disc herniation [J]. Spine, 2003, 28(17): 1928-1933.
- [25] 李晶, 周江南, 李康华, 等. 突出腰椎间盘组织再吸收现象的机制研究[J]. 中华骨科杂志, 2002, 22(6): 26-29.
- [26] Rätsep T, Minajeva A, Asser T. Relationship between neovascularization and degenerative changes in herniated lumbar intervertebral discs [J]. Spine, 2013, 22(11): 2474-2480.
- [27] Roberts S, Caterson B, Menage J, et al. Matrix metalloproteinases and aggrecanase: their role in disorders of the human intervertebral disc[J]. Spine, 2000, 25(23): 3005-3013.
- [28] Haro H, Komori H, Kato T, et al. Experimental studies on the effects of recombinant human matrix metalloproteinases on herniated disc tissues—how to facilitate the natural resorption process of herniated discs[J]. J Orthop Res, 2005, 23(2): 412-419.
- [29] Iwabuchi S, Ito M, Hata J, et al. In vitro evaluation of low-intensity pulsed ultrasound in herniated disc resorption[J]. Biomaterials, 2005, 26(34): 7104-7114.