

# 黄韧带退变与腰椎管狭窄症椎管形态的变化

柯文坤<sup>1</sup>, 社区成<sup>1</sup>, 刘亚云<sup>2</sup>

## Relationship between the degeneration of the lumbar ligamentum flavum and the morphological changes of lumbar canal in the lumbar spinal stenosis

Ke Wen-kun<sup>1</sup>, Du Qu-cheng<sup>1</sup>, Liu Ya-yun<sup>2</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Studies have demonstrated that type I and type II collagen proteins play an important role in osteocytes proliferation and differentiation, sclerotic formation and absorption.

**OBJECTIVE:** To study the relationship between the degeneration of the lumbar ligamentum flavum and the morphological change of lumbar canal in the lumbar spinal stenosis.

**METHODS:** The ligamentum flavum specimens from 36 cases of the central lumbar spinal stenosis and 20 cases of the lumbar fracture as experimental group and control group respectively. The contents of type I and type II collagen were determined by ELISA. The morphological change of lumbar canal was measured by CT scanning. Histopathological changes of the ligamentum flavum were observed by hematoxylin-eosin staining and Masson staining.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The thickness of ligamentum flavum and content of type I and type II collagen in the experimental group were higher than those in the control group, the lumbar canal morphological area and the ratio of I/II type collagen in the experimental group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Pathological observation showed that the elastic fibers of ligamentum flavum were disorganized and decreased in experimental group, while collagen fibers proliferated. The change of the type I and type II collagen content in ligamentum flavum and the ratio of I/II type collagen may lead to the increasing hypertrophic ligamentum flavum thickness and decrease of lumbar canal cross-section which caused the lumbar spinal stenosis.

Ke WK, Du QC, Liu YY. Relationship between the degeneration of the lumbar ligamentum flavum and the morphological changes of lumbar canal in the lumbar spinal stenosis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(17): 3041-3044. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

### 摘要

**背景:** 目前研究发现 I 型及 II 型胶原在结缔组织的增殖与分化、软骨的形成和吸收等过程中起十分重要的作用。

**目的:** 探讨腰椎黄韧带退变与腰椎管狭窄症椎管形态变化的相关性。

**方法:** 收集中央型腰椎管狭窄症 36 例和外伤性腰椎骨折 20 例患者的黄韧带标本分别为实验组和对照组, 采用酶联免疫吸附法测定 I 型和 II 型胶原; CT 测量腰椎硬膜横截面积; 黄韧带行苏木精-伊红和 Masson 染色, 观察组织病理学变化。

**结果与结论:** 实验组黄韧带厚度、I 型及 II 型胶原含量高于对照组, 腰椎硬膜横截面积和 I 型/II 型比值低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 病理学显示实验组黄韧带弹性纤维排列紊乱, 数量减少, 胶原纤维增生。提示腰椎黄韧带 I 型、II 型胶原含量及 I 型/II 型比值发生改变, 可能引起黄韧带厚度增加, 导致椎管横截面积减小, 参与腰椎管狭窄症的发生。

**关键词:** 黄韧带; 腰椎管狭窄症; I 型胶原; II 型胶原; 病理学  
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.17.001

柯文坤, 社区成, 刘亚云. 黄韧带退变与腰椎管狭窄症椎管形态的变化[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(17):3041-3044. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

## 0 引言

腰椎管狭窄症是由于腰椎骨及纤维结构的形态异常导致椎管狭窄, 引起脊髓及马尾神经受压, 出现腰腿痛症状的疾病, 黄韧带肥厚是引起腰椎管狭窄症的常见原因之一<sup>[1-2]</sup>。作者通过测定腰椎黄韧带 I 型及 II 型胶原含量变化, 探讨黄韧带肥厚与腰椎管狭窄症椎管形态改变的相关性。

## 1 对象和方法

**设计:** 对比观察。

**时间及地点:** 于 2009-02/2011-04 在九江学院医学院及江西省人民医院中心实验室完成。

**对象:** 收集 2009-02/2011-03 临床手术后路减压切除的黄韧带标本。

**实验组:** 为中央型腰椎管狭窄症 36 例。其中男 16 例, 女 20 例; 年龄 40~75 岁, 平均 55 岁, 获 L<sub>3/4</sub>、L<sub>4/5</sub>、L<sub>5</sub>/S<sub>1</sub> 黄韧带分别为 23, 25, 22 块, 总计 70 块。

**诊断标准:** 根据影像学资料及症状体征诊断。

**纳入标准:** ①症状: 患者有间歇性跛行, 休息时无腰腿痛症状。②体征: 腰后伸试验阳性, 直腿抬高试验阴性。

<sup>1</sup>Department of Orthopedics, Third People's Hospital of Jiujiang, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China;  
<sup>2</sup>Department of Orthopedics, People's Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Ke Wen-kun, Associate chief physician, Department of Orthopedics, Third People's Hospital of Jiujiang, Jiujiang 332000, Jiangxi Province, China  
jiujiangshangyuan@163.com

Received: 2011-10-28  
Accepted: 2012-03-07

<sup>1</sup>九江市第三人民医院骨科, 江西省九江市 332000;  
<sup>2</sup>江西省人民医院骨科, 江西省南昌市 330006

柯文坤, 男, 1966 年生, 江西省九江市人, 汉族, 1990 年江西中医学院毕业, 副主任医师, 主要从事脊柱外科的研究。  
jiujiangshangyuan@163.com

中图分类号: R318  
文献标识码: A  
文章编号: 1673-8225 (2012)17-03041-04

收稿日期: 2011-10-28  
修回日期: 2012-03-07  
(20110428022/W · C)

排除标准: 关节突内聚、侧隐窝狭窄患者。

对照组: 为收集外伤性腰椎骨折患者20例。其中男13例, 女7例, 年龄27~34岁, 平均31岁, 获L<sub>3/4</sub>、L<sub>4/5</sub>、L<sub>5</sub>/S<sub>1</sub>的黄韧带分别为13, 12, 10块, 总计35块。

诊断标准: 根据影像学资料诊断。

纳入标准: ①既往无腰腿痛病史。②有大小便障碍等神经症状。③CT检查提示腰椎爆裂性骨折, 伤椎的上下相邻椎管无狭窄。

排除标准: CT示伤椎的上下相邻黄韧带带有肥厚。

主要试剂和仪器:

试剂和仪器	来源
I型、II型胶原酶联免疫分析试剂盒	大连泛邦化工技术开发有限公司
Masson染色试剂盒	珠海贝索生物技术有限公司
酶标仪	Thermo公司, 芬兰

方法:

腰椎管硬膜囊面积及黄韧带厚度测定: 术前行腰椎CT测量腰椎管硬膜囊横截面积, 手术取材后即游标卡尺测量腰椎板间黄韧带厚度, 置于-80℃低温冰箱保存。

I型、II型胶原含量测定及计算I/II型比值: 取样本10mg, 脱水脱脂, 0.4mol/L乙酸浸泡过夜, 在冰浴下制备成匀浆, 以盐析法提取胶原<sup>[3]</sup>。按照酶联免疫吸附法(ELISA)用酶标仪测定I型、II型胶原在波长450nm的吸光度(A值), 分别计算I型和II型胶原含量(操作步骤按试剂盒说明书进行), 然后计算I/II型比值。

病理学观察: 将部分黄韧带用甲醛和Bouin氏液固定分别行苏木精-伊红和Masson染色, 显微镜下观察组织结构改变。

主要观察指标: 两组黄韧带厚度值、I型胶原蛋白、II型胶原蛋白及硬膜横截面积。

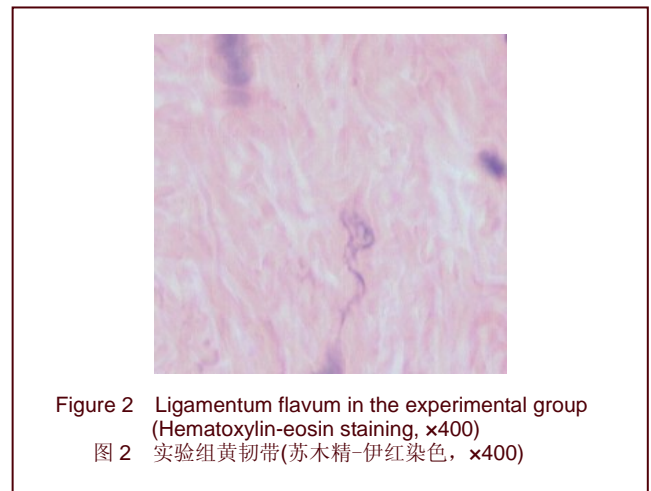
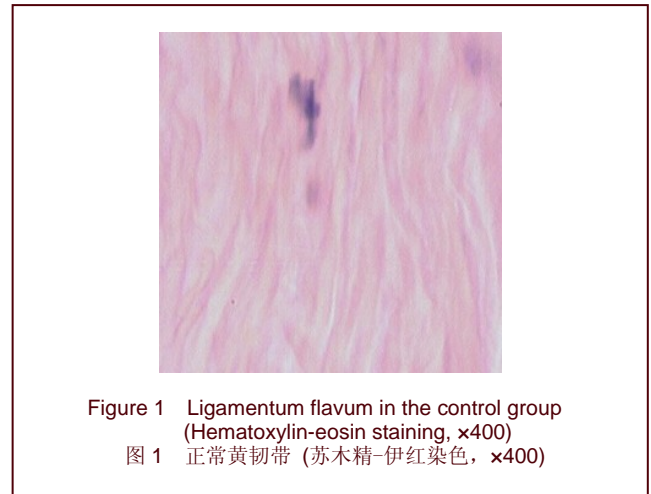
统计学分析: 采用SPSS 13.0统计软件包, 所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行t检验,  $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较 见表1。

Item	Experimental group (n=36)	Control group (n=20)	P
Gender (Male/Female, n)	16/20	13/7	
Age (yr)	55±3	31±2	> 0.05
Ligamentum flavum (mm)			
L <sub>3/4</sub>	4.80±0.14	2.55±0.24	< 0.05
L <sub>4/5</sub>	5.17±0.10	2.82±0.18	< 0.05
L <sub>5</sub> /S <sub>1</sub>	4.26±0.17	2.72±0.12	< 0.05

2.2 腰椎黄韧带大体及病理学观察 大体观察见正常黄韧带无明显肥厚及钙化, 病理学染色显示弹性纤维排列规则及紧密, 其间存在少量胶原纤维; 实验组大体观察见黄韧带厚度增加, 椎板结合处有少量骨化, 病理染色显示弹性纤维排列紊乱、数量减少, 胶原纤维增生。见图1~4(Masson染色中胶原纤维呈蓝色, 弹性纤维呈红色)。



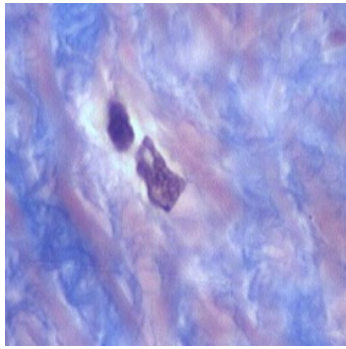


Figure 4 Masson staining of ligamentum flavum in the experimental group (x400)  
图4 实验组黄韧带 Masson 染色(x400)

**2.3 黄韧带厚度、硬膜横截面积、I型及II型胶原含量变化** 实验组黄韧带厚度、I型及II型胶原含量较对照组增加, 腰椎硬膜横截面积及I/II型比值低于对照组, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ), 见表2。

表2 腰黄韧带厚度、硬膜横截面积、I型、II型胶原含量及 I型/II型比值变化  
Table 2 Changes of lumbar ligamentum flavum thickness, canal cross-sectional area, type I and II collagen contents and the ratio of I/II type collagen (x±s)

Item	Experimental L <sub>3/4</sub> group (n=23)	Experimental L <sub>4/5</sub> group (n=25)	Experimental L <sub>5</sub> /S <sub>1</sub> group (n=22)
Thickness of ligamentum flavum (mm)	4.80±0.14 <sup>a</sup>	5.17±0.10 <sup>a</sup>	4.26±0.17 <sup>a</sup>
Canal cross-sectional area (mm <sup>2</sup> )	89.57±6.81 <sup>a</sup>	72.83±4.57 <sup>a</sup>	79.39±4.79
Type I collagen (mg/g)	160.48±11.95 <sup>a</sup>	179.62±13.73 <sup>a</sup>	121.36±10.12
Type II collagen (mg/g)	26.89±3.75 <sup>a</sup>	34.71±4.69 <sup>a</sup>	10.74±1.06
Ratio of I/II type collagen	6.27±0.84 <sup>a</sup>	5.24±0.68 <sup>a</sup>	156.87±9.44

Item	Control L <sub>3/4</sub> group (n=13)	Control group L <sub>4/5</sub> (n=12)	Control group L <sub>5</sub> /S <sub>1</sub> (n=10)
Thickness of ligamentum flavum (mm)	2.55±0.24	2.82±0.18	2.72±0.12
Canal morphological area (mm <sup>2</sup> )	128.61±13.86	121.25±10.32	117.79±9.65
Type I collagen (mg/g)	148.27±10.75	153.81±12.47	145.36±10.15
Type II collagen (mg/g)	9.81±1.13	12.08±1.51	10.74±1.06
Ratio of I/II type collagen	14.05±1.34	12.77±1.45	13.89±1.21

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs. control group

显示弹性纤维排列紊乱、数量减少, 胶原纤维增生, 表明黄韧带在退变过程中弹性纤维与胶原纤维比例失调, 引起黄韧带肥厚, 导致椎管硬膜横截面积改变。其结果与国内外的相关研究一致, 一般认为韧带组织中弹性纤维含量及与胶原纤维的排列结构、比例等因素影响韧带组织的生物学功能<sup>[4-6]</sup>。

**3.2 黄韧带中I型、II型胶原及I/II型比值变化的意义** 当人体脊柱活动的时候, 脊柱韧带及椎间盘处于不平衡的张力之中, 脊柱的退行性改变及反复的机械力牵拉可引起黄韧带厚度增加。韧带组织中胶原主要由I型及II型胶原纤维组成, I型胶原可作为韧带的骨架, 赋予其张力, II型胶原可承载抗压应力<sup>[7-8]</sup>。国内外相关研究发现脊柱在退变过程中可致黄韧带应力集中, 弹性纤维与胶原纤维含量紊乱, 可致其不同程度的肥厚, 其病理过程与反复损伤后的纤维化修复直接相关<sup>[9-11]</sup>。Nakatani等<sup>[12]</sup>将黄韧带细胞给予持续机械牵张, 发现黄韧带细胞胶原mRNA表达显著增强, 胶原蛋白含量增加, 认为反复的机械牵张与胶原代谢密切相关。国内外相关研究认为退变黄韧带中骨碱性磷酸酶的表达异常增高, 高浓度的骨碱性磷酸酶可促进I型及II型胶原的合成, 黄韧带中I型/II型胶原比例下降, 加速了黄韧带的退变<sup>[13-15]</sup>。Sairoy等<sup>[16]</sup>发现退变黄韧带胶原纤维mRNA明显增高, 认为弹性纤维减少及胶原纤维增生, 尤其是II型胶原纤维显著增生可能是退变黄韧带肥厚的重要原因之一。

本组退变黄韧带I型、II型胶原纤维含量增加, I/II型胶原比例下降, 黄韧带胶原分子代谢紊乱, 表明腰椎在退变过程中可能承受着较大的牵张应力, 黄韧带被反复机械牵拉, 导致供血供氧不平衡, 胶原纤维代偿性增生, 尤其是II型胶原显著增生, 引起黄韧带肥厚, 直接导致椎管硬膜横截面积减小。Kosaka等<sup>[17]</sup>研究发现背侧黄韧带纤维化程度较腹侧严重, 背侧黄韧带弹性纤维减少并转化为具有合成II型胶原的软骨组织, II型胶原的显著增生可能加速了黄韧带的退变。

综上所述, 腰椎在退变过程中黄韧带I型及II型胶原含量发生改变, 黄韧带预张力及弹性下降, 加重了黄韧带的肥厚程度; 同时腰椎退变可产生较大的机械牵张力, 黄韧带受到反复牵拉, 容易发生损伤后的纤维化修复, 可加快其肥厚速度, 引起椎管容积减小, 压迫马尾神经, 出现腰腿痛等临床症状。

### 3 讨论

**3.1 黄韧带形态学变化的意义** 腰椎黄韧带是稳定脊柱后柱的重要结构, 参与构成椎管后壁, 其含量一般由水、蛋白多糖和胶原纤维组成。正常黄韧带的胶原纤维与弹性纤维分别占20%和80%<sup>[4-5]</sup>。本实验发现退变黄韧带厚度逐渐增加, 椎管硬膜横截面积减小, 病理学观察

### 4 参考文献

- [1] Xu ST, Ge BF, Xu YK. Beijing: Renmin Junyi Chubanshe. 2008:1712-1717.  
胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学[M]. 3版, 北京: 人民军医出版社, 2008:1712-1717.
- [2] Sairoy K, Biyani A, Goel VK, et al. Lumbar ligamentum flavum hypertrophy is due to accumulation of inflammation related scar tissue. Spine. 2007;32(11):E340-347.



- [3] 永井裕, 滕本大三郎, 刘平, 译. 胶原蛋白实验方法[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 1992:32-35.
- [4] Okuda T, Baba I, Fujimoto Y, et al. The pathology of ligamentum flavum in degenerative lumbar disease. Spine. 2004;29(15):1689-1697.
- [5] Wang Z, Li XD, Li MQ, et al. Changes in basic metabolic elements associated with the degeneration and ossification of ligamentum flavum. J Spinal Cord Med. 2008; 31(3):279-284.
- [6] Zhao LJ, Tang XZ, Peng FF, et al. Zhongguo Jizhu Jisui Zazhi. 2010;20(11):898-901.  
赵良军, 汤晓正, 彭芬芬, 等. 中央型腰椎管狭窄症中黄韧带组织生化成分变化的研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(11):898-901.
- [7] Kaneyama S, Doita M, Nishida K, et al. Thoracic myelopathy due to ossification of the yellow ligament in young baseball pitchers. Spinal Disord Tech. 2008;21(1):68-71.
- [8] Zhao LJ, Peng FF, Zhuang W, et al. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(2):205-207.  
赵良军, 彭芬芬, 庄薇, 等. 动物骨质疏松模型组织总胶原、I型及II型胶原蛋白含量的变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(2):205-207.
- [9] Sairyo K, Biyani A, Goel VK, et al. Pathomechanism of ligamentum flavum hypertrophy: a multidisciplinary investigation based on clinical, biomechanical, histologic and biologic assessments. Spine. 2005;30(23):2649-2656.
- [10] Wang CF, Jiang HP, Hu YH, et al. Zhongguo Jizhu Jisui Zazhi. 2007;17(2):126-128.  
王长峰, 蒋华平, 胡玉华, 等. 脊髓型颈椎病椎管形态学改变与黄韧带胶原含量变化的相关性研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2007, 17(2):126-128.
- [11] Brittberg M. Autologous chondrocyte implantation-technique and long-term follow-up. Injury. 2008;39(Suppl1):S40-49.
- [12] Nakatani T, Marui T, Hitora T, et al. Mechanical stretching force promotes collagen synthesis by cultured cells from human ligamentum flavum via transforming growth factor beta 1. Orthop Res. 2002;20(6):1380-1386.
- [13] Zhang C, Chen FY, Xia J, et al. Fudan Xuebao: Yixueban. 2009;34(6):440-444.  
张超, 陈飞雁, 夏军, 等. 三羟基异黄酮对关节软骨细胞合成I、II型胶原和蛋白多糖的影响[J]. 复旦学报: 医学版, 2009, 34(6):440-444.
- [14] Specchia N, Pagnotta A, Gigante A, et al. Characterization of cultured human ligamentum flavum cells in lumbar spine stenosis. J Orthop Res. 2001;19(2):294-300.
- [15] Hao YQ, Dai KR. Zhongguo Guzhi Shusong Zazhi. 2005;11(3):273-277.  
郝永强, 戴魁戎. 骨质疏松性骨折愈合与骨量、骨结构及力学性能相关性的实验研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11(3):273-277.
- [16] Sairyo K, Biyani A, Goel VK, et al. Pathomechanism of ligamentum flavum hypertrophy: a multidisciplinary investigation based on clinical, biomechanical, histologic and biologic assessments. Spine. 2005;30(23):2649-2656.
- [17] Kosaka H, Sairyo K, Biyani A, et al. Pathomechanism of loss of elasticity and hypertrophy of lumbar ligamentum flavum in elderly patients with lumbar spinal canal stenosis. Spine. 2007;32(25):2805-2811.

来自本文课题的更多信息--

**作者贡献:** 设计为第一作者, 实施为第一、二、三作者, 评估为第一、第三作者, 经过正规培训, 采用盲法评估。

**利益冲突:** 本课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 对黄韧带标本的收集患者均知情同意。

**文章概要:**

**文章要点:** II型胶原的显著增生可能加速了黄韧带的退变。

**关键信息:** 腰椎黄韧带 I 型、II 型胶原含量及 I 型/II 型比值发生改变, 可能引起黄韧带厚度增加, 导致椎管横截面积减小, 参与腰椎管狭窄症的发生。

**研究的创新之处:** 结果表明, 黄韧带在退变过程中可发生应力集中, II型胶原明显增加, 黄韧带肥厚与反复损伤后的纤维化修复密切相, 同时 I 型/II 型胶原相对比例降低, 加速了黄韧带的肥厚, 导致椎管横截面积减小。

SCI 收录的 Journal of NeuroInterventional Surgery (《神经介入外科杂志》) 介绍

<p>英文刊名: Journal of NeuroInterventional Surgery</p> <p>中文刊名: 《神经介入外科杂志》</p> <p>ISSN: 1759-8478</p> <p>2010 年影响因子: 1.069</p> <p>出版周期: 4 期/年</p> <p>年发文量: 62 篇</p> <p>出版公司: B M J PUBLISHING GROUP</p> <p>出版国家: ENGLAND</p> <p>收录数据库:</p> <p>Science Citation Index Expanded</p> <p>Current Contents - Clinical Medicine</p> <p>中国人发表情况: 2010 年中国人发表论文 3 篇。</p> <p>期刊网址: <a href="http://jnis.bmj.com/site/about/">http://jnis.bmj.com/site/about/</a></p>	<p>英文简介:</p> <p>The <i>Journal of NeuroInterventional Surgery (JNIS)</i> aims to be the leading peer review journal for scientific research and literature pertaining to the field of neurointerventional surgery. The journal launch follows growing professional interest in neurointerventional techniques for the treatment of a range of neurological and neurovascular problems including stroke, aneurysms, vascular malformations, brain tumors, head and neck disorders, and spinal disease. Neurointerventional surgery deploys percutaneous techniques for intravascular, spinal, or direct puncture procedures, which minimize pain and the risk of complications, and enhance the speed of recovery.</p> <p>中文简介:</p> <p>《神经介入外科杂志》刊载神经介入外科领域的同行评议文章, 包括卒中, 动脉瘤, 血管畸形, 脑肿瘤, 头部和颈部障碍, 脊椎病的治疗等。</p>
--	--