

腰椎黄韧带肥厚的病因学与发病机制研究现状



毛建伟¹, 鄢卫平², 张维平², 杨琛², 李景周², 强天明², 段文帅¹

1. 甘肃中医药大学中医临床学院 (兰州 730000)
2. 甘肃省中医院脊柱骨四科 (兰州 730050)

【摘要】黄韧带是椎管内维持脊柱结构稳定的重要支持韧带之一。腰椎黄韧带肥厚 (ligamentum flavum hypertrophy, LFH) 是由于年龄增长、肥胖、机械应力、炎症反应等导致黄韧带性质和结构发生改变的慢性病理过程。肥厚的黄韧带会压迫脊髓或神经根而产生腰痛或下肢疼痛麻木等一系列症状, 是腰椎椎管狭窄的重要病因。关于 LFH 的发病病因和机制的文献报道较多, 但缺少相应的总结与归纳。本文从病因学和病理机制的角度出发, 查阅近 5 年腰椎 LFH 相关文献, 探讨并总结归纳关于 LFH 的病因和机制, 并阐述黄韧带纤维化及靶向分子干预 LFH 的研究近况。

【关键词】黄韧带肥厚; 纤维化; 病因学; 发病机制

Status of etiology and pathogenesis of lumbar ligamentum flavum hypertrophy

MAO Jianwei¹, YAN Weiping², ZHANG Weiping², YANG Chen², LI Jingzhou², QIANG Tianming², DUAN Wenshuai¹

1. Clinical College of Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
2. The Fourth Department of Spinal Bone, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: YAN Weiping, Email: MW95911@163.com

【Abstract】Ligamentum flavum is one of the important supporting ligaments in spinal canal to maintain the stability of spinal structure. Lumbar ligamentum flavum hypertrophy (LFH) is a chronic pathological process that changes the nature and structure of the ligamentum flavum due to aging, obesity, mechanical stress, inflammation and other reasons. The hypertrophic ligamentum flavum compresses the spinal cord or nerve roots and produces a series of symptoms, such as lower back pain or lower limb pain and numbness, which is an important cause of lumbar spinal stenosis. There are many reports on the etiology and mechanism of LFH, but there is a lack of corresponding summary and induction. From the perspective of etiology and pathological mechanism, this paper reviews the relevant literature about lumbar LFH in recent 5 years, discusses and summarizes the etiology and mechanism of LFH, and expounds the research status of LFH and targeted

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202401171

基金项目: 甘肃省中医药管理局科研课题 (GZKG-2022-51)

通信作者: 鄢卫平, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: MW95911@163.com

molecular intervention in LFH.

【Keywords】 Ligamentum flavum hypertrophy; Fibrosis; Etiology; Pathogenesis

黄韧带 (ligamentum flavum, LF) 位于椎管内椎板和硬脊膜中间, 可以防止脊柱过度前屈, 保护脊髓神经, 是脊柱后柱系统的重要部分。黄韧带肥厚 (ligamentum flavum hypertrophy, LFH) 时, 肥厚的黄韧带会增加对脊髓和神经根的压力, 产生一系列压迫症状, 甚者导致脊髓中央型狭窄^[1]。LFH 是导致腰椎管狭窄 (lumbar spinal stenosis, LSS) 的重要因素, 多在高龄人群中发病^[2]。随着人口老龄化加剧, LFH 发病人数逐渐增加, 给社会带来极大压力和挑战^[1]。

1 LFH的病因学

年龄与性别差异、肥胖、机械应力、代谢异常及线粒体功能障碍等因素与 LFH 密切相关, 甚者多个因素混合致病, 共同参与 LF 的病理过程。在诸多因素作用下, LF 出现纤维化的病理改变, 最终导致 LFH。

1.1 性别与年龄

腰椎 LFH 发病与性别、年龄之间的关系目前尚存争议。多数文献报道 LFH 与性别并无直接关联性^[3-6], 但也有研究认为与 LFH 相关且有症状的腰椎管狭窄患者存在一定性别差异。年龄增长对男性患病率影响较小, 而女性在绝经后患病率随着年龄增长而显著升高。研究显示, 雌激素对 LF 有保护作用, 雌二醇通过磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) 信号途径调节基质金属蛋白酶 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP13) 表达, 有助于 LF 细胞外基质的稳态^[7-8]。Takashima 等研究了 LF 厚度、年龄和椎间盘变性三者之间的关联性, 发现不同性别患者的椎间盘变性程度在 L3-L4、L4-L5 节段表现出显著差异, 这种差异与年龄相关^[9]。有研究测量了 119 名 LSS 患者的 LF 厚度, 结果显示, 高龄组 L4-L5 水平平均 LF 厚度高于低龄组, 而临床症状及疼痛程度与 LF 厚度无关, 且伴随退行性病变的 LF 平均厚度达 4.44 mm^[10-13]。这表明年龄增加是 LFH 发病的一个重要因素, 而性别对 LF 的影响没有年龄显著, 且与雌激素分泌水平密切相关。然而, 关于年龄和性别对 LFH 发病的影响一直存在争议, 仍需大样本、多中心的临床研究^[14]。

1.2 肥胖

肥胖是 LFH 的病因之一。研究表明, 脊柱系统疾病包括椎间盘退变、小关节炎以及 LFH 的发生, 不仅有机械性因素, 更有代谢性肥胖的特异性途径^[15]。体重增加导致腰椎负荷异常, 同时肥胖个体具有更低的相对肌肉质量, 进一步增加了腰椎应力改变。有研究通过观察肥胖与 LSS 的相关性发现, 肥胖与 LSS 呈强正相关^[16]。身体质量指数 (body mass index, BMI) 大于 25 kg · m⁻² 的受试者 L3-L4 节段的 LF 厚度显著高于 BMI 小于 25 kg · m⁻² 的受试者, 这表明肥胖影响 LF 增厚过程^[17]。除了对骨与软骨、韧带的直接生物力学作用外, 体重改变可由机械感受器、细胞因子和生长因子介导产生炎症反应并导致细胞增殖、胶原纤维表达, 从而改变骨基质、软骨和 LF 的特性, 致使椎间盘退变和 LFH^[18-19]。此外, 肥胖与椎间盘变性和突出密切相关, 而由此导致的椎管内局部组织结构改变以及微环境改变, 也影响着 LF 肥厚程度^[20]。

1.3 机械应力

长期机械应力或机械应力增加诱导 LF 产生慢性炎症, 从而破坏弹性纤维和软骨基质等组织结构, 导致 LFH。机械应力对脊柱后柱结构有显著影响, 在 LF 中, 机械应力可导致反复性和积累性微损伤, 进而诱发慢性炎症和组织纤维化^[21]。长期机械应力刺激引起 LF 肥大的同时, 进行性弹性纤维断裂和软骨基质产生伴成肌纤维纤维细胞增生^[22]。Liu 等通过建立一种新型双足站立的小鼠模型, 研究了机械应力与 LFH 之间的病理关系, 实验比较了双足站立小鼠和四足站立小鼠的 LF 面积, 发现机械应激 10 周后, 双足小鼠的 LF 面积显著大于后者^[23]。此外, 有学者通过新型多扭转机械应力拉伸加载装置, 证实了机械应力可以增强炎性细胞因子和新生血管的生成, 并改变细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 调节酶的表达^[24]。同时, 在骨骼系统中, 机械载荷刺激产生胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)。IGF-1 是哺乳动物组织微环境中的重要生长因子, 通过激活雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1,

mTORC1) 信号通路在组织纤维化中发挥重要作用。在 LFH 中, IGF-1 高表达会促进 I 型和 III 型胶原蛋白产生, 致使 LF 纤维化^[25]。

1.4 代谢紊乱

1.4.1 血脂代谢紊乱

LSS 患者常伴有以动脉粥样硬化为基础的外周动脉疾病和主动脉疾病, 血脂异常导致局部微环境改变, 致使人体多组织和器官纤维化^[26]。氧化型低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 是具有氧化修饰成分的 LDL 颗粒, 通过凝集素型氧化型低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 在加速炎症过程中起关键性作用^[27]。而参与动脉粥样硬化的氧化型 LDL 同时影响 LF 肥大。Nagai 等通过人 LF 样本研究了氧化型 LDL/凝集素型 LOX-1 系统在 LF 肥大中的潜在作用, 结果显示, 氧化型 LDL 通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 信号通路影响 LF 肥大^[28]。血脂代谢异常导致 LF 细胞氧化代谢异常, LF 细胞线粒体的结构和功能障碍, 进而导致 LF 出现炎症和纤维化病理过程^[29]。同时, 血脂代谢异常还参与黄韧带以及后纵韧带骨化的慢性病理改变^[30]。

1.4.2 血糖代谢异常

糖代谢异常同样影响 LF 的病理变化。有研究对比了糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 患者与非糖尿病患者的 LF, 结果发现, DM 组 LF 明显肥厚^[31]。进一步研究发现, DM 使 MMP13 表达增加, 继而纤维化和细胞外基质重塑, 最终导致 LFH。MMP13 在炎症和纤维化过程中起着重要作用, MMP13 参与胶原纤维降解的同时参与细胞外基质重塑, 而高糖环境会增加 MMP13 在血管和角膜中的表达^[32]。这表明与高糖环境相关的 MMP13 是导致 LF 纤维化和肥大的因素之一。研究发现, DM 患者 LF 中晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 的累积量明显增加, AGEs 会随着年龄增长加速 LF 的变性和肥大, 并导致 DM 患者 LSS 患病率增加^[33]。同时, DM 患者山梨醇水平增加导致 LF 中促炎因子和致纤维化因子产生, 从而导致 LFH^[34]。

1.5 退行性病变

年龄增长、长期应力积累及代谢紊乱等因素影响脊柱发生缓慢性退行性病变。脊柱后柱系统是相互关联且高度统一的密闭结构, 当某一处的

组织结构改变或发生炎症时, 邻近组织会产生代偿改变和炎症弥漫, 由此可导致邻近结构的慢性炎症反应, 使 LF 发生病理改变^[22]。当椎间盘变性或突出时, 突出的椎间盘组织会产生炎症反应, 分泌炎症细胞因子, 并进一步影响邻近的 LF, 从而诱导 LF 的肥大和骨化^[35]。炎症细胞因子如白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TNF- α)、前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE 2) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等通过椎管局部环境影响 LF, 导致成纤维细胞增殖、细胞外基质合成和骨化^[36]。腰椎椎体及小关节长期负重磨损使骨质增生、关节僵硬、韧带钙化, 也可导致慢性炎症。LFH 伴随着年龄增长而显著增加, 而伴有腰椎退行性改变的 LF 增厚明显, 在 L4-5、L5-S1 水平表现尤为突出。长期机械磨损、应力改变及外伤等引起的腰椎退化是 LFH 的主要病因。代谢性疾病在老年人群中发病率较高, 血糖血脂紊乱及衰老变性疾病常混合发病, 可共同作用于 LF。

2 LFH的发病机制

2.1 LFH的病理改变

正常 LF 是一种界限清楚的弹性结缔组织, 主要由成纤维细胞及其分泌的 ECM 组成, ECM 则主要由弹性纤维、胶原纤维、蛋白聚糖和糖蛋白组成, 其中弹性纤维和胶原纤维以 4:1 的比例混合^[37]。LF 肥大时稳定的成纤维细胞转化为分泌性成纤维细胞, 弹性纤维与胶原纤维比例失调, 表现为弹性纤维降解、胶原纤维增加且无序排列^[38]。胶原纤维及弹性纤维比例失调和结构紊乱是 LF 发生病理改变的开始。

纤维化被认为是 LFH 的主要病理改变^[39]。I 型和 III 型胶原蛋白的生成被认为是纤维化开始的标志。在特定病理条件下, 人体组织会纤维化, 纤维化是一种修复性或反应性过程, 主要特征是大量纤维结缔组织分泌和沉积, 致使组织进行性结构重塑^[40]。变性的 ECM 和机械微环境为 LF 提供了进行性组织硬化和促纤维变性转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 激活的正反馈回路, 产生纤维化闭环状态, 导致 LFH 的病理过程不断加重^[41]。此外, 受机械应力和张力影响产生的肌成纤维细胞, 是纤维化过程中的关键

效应细胞,在 TGF- β 的刺激下分化为成纤维细胞。TGF- β 是唯一被确定能促进 LFH 细胞外胶原沉积的细胞因子,是一种对成纤维细胞趋化的多效性生长因子,能够刺激成纤维细胞增殖和胶原纤维沉积^[42]。

LFH 晚期可出现弹性纤维缺失、胶原纤维增加、钙化、弹性纤维变性、骨化及软骨化生等综合表现,主要表现为慢性炎症。新生血管区域炎性细胞高度浸润,巨噬细胞、血管内皮和散在分布的 T 淋巴细胞组成的弹性基质显著变性,表现为弹性纤维出现大部分紊乱和碎裂^[43]。同时,巨噬细胞和血管内皮细胞促进胶原沉积强诱导剂 TGF- β 表达,刺激成纤维细胞增殖,并增加了胶原蛋白合成^[44]。

2.2 炎症

炎症反应是 LF 纤维化形成的前提,是 LFH 发病机制中的基础环节。浸润性免疫细胞、内皮细胞、上皮细胞和损伤组织会释放一系列炎性介质,刺激成纤维细胞增殖和过量的 ECM 产生,致使正常的 LF 组织在慢性炎症下产生破坏,最后出现 LFH^[45]。导致 LF 产生炎症的因素有很多,根据原因不同可分为机械应力性炎症、退行性炎症、代谢性炎症等^[46]。

2.2.1 机械应力性炎症

腰椎 LF 中机械应力性炎症的发生是一个缓慢过程。过度的机械应力负担导致 LF 出现损伤,而愈合与反复刺激的过程会导致纤维变性发生和纤维瘢痕形成^[47]。机械运动增加导致 LF 组织中炎性因子转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 TNF- α 的表达显著增加。其中炎性细胞因子 TGF- β 1 扮演着重要角色。研究发现,机械应力诱导 TGF- β 1 释放,进而介导胶原纤维合成、弹性纤维丢失和 ECM 沉积,最终导致 LFH^[23]。在机械应力下 LF 细胞从成纤维细胞向肌成纤维细胞细胞样细胞转化及 TGF- β 1 诱导是 ECM 的主要来源。此外,机械应力诱导炎症相关的 miRNAs 通过特定信号通路表达白介素-11 (interleukin-11, IL-11),而 IL-11 是一种强烈的促纤维化因子,在诱导纤维化指标 I 型和 III 型胶原蛋白的生成中发挥重要作用^[48]。由此可见,机械应力致使致炎因子、促纤维化因子表达增加是导致纤维化的重要途径。而 TGF- β 1 信号途径

能够进一步研究机械应力在 LFH 中的重要作用,是诠释 LF 与机械应力的重要着力点。

2.2.2 退行性炎症

椎体损伤、椎间盘及关节突关节退变所分泌的炎性细胞因子 (IL-6、TNF- α 、PGE 2 和 NO 等) 通过椎管扩散到 LF 中,导致纤维生成和各型胶原蛋白及骨钙素 mRNA 上调和表达,引发炎症反应,从而刺激细胞增殖^[35-36]。通过研究椎间盘变性或突出对 LF 的影响发现,椎间盘退化、变性或突出所分泌的炎性细胞因子会影响 LF 代谢,从而导致 LF 肥大和骨化。同时腰椎间盘变性或突出和 LF 之间通过炎性细胞因子相互作用,共同导致腰椎结构发生退行性改变^[49]。有实验通过造模使大鼠腰椎 LF 出现肥大和纤维化,观察到 LF 与椎间盘之间的炎症反应驱动了巨噬细胞浸润、IL-6、IL-1 β 以及 COX2 表达增加,使组织细胞肥大^[50]。腰椎椎体、椎间盘、小关节及韧带等退行性病变均会对 LF 的病理变化产生影响,并且相互作用,加重椎管内微环境改变,从而产生临床症状。

2.2.3 代谢性炎症

代谢紊乱时,炎性因子介导的炎症反应是导致 LF 产生病理变化的主要机制。高糖状态会触发醛糖还原酶 (aldose reductase, AR) 活性,AR 是多元醇、山梨醇途径的主要酶,促使葡萄糖转化为山梨醇,并在组织中积累,致使各种细胞因子激活,其中之一就是 TGF- β , 以此调节炎症反应^[34]。高脂状态下,氧化型 LDL 及其受体途径会增加 IL-6 和 TNF- α 表达,从而介导炎症产生。慢性炎症与氧化型 LDL/LOX-1 系统之间的密切关联是 LF 肥大发病机制的一部分,氧化型 LDL、TNF- α 和 IL-1 β 激活了 LF 细胞中 MAPKs 和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路^[51]。辛伐他汀可以通过抵消氧化型 LDL 介导的 LF 肥大标志物 mRNA 的表达而产生治疗作用,同时降低了 MAPKs 和 NF- κ B 信号通路的磷酸化^[27]。由此可见,调节机体血糖、血脂代谢紊乱可以抑制 LF 慢性炎症产生,阻断 LF 纤维化进程。

炎症反应过程是 LF 纤维化的基本过程,由于没有特异性的靶向纤维化药物,基于炎症在纤维化中的重要作用,靶向抗炎途径治疗策略有望成为未来的研究热点^[45]。

2.3 氧化应激

氧化应激 (oxidative stress, OS) 是引起 LFH 的重要机制之一, OS 能诱导 LF 产生慢性炎症、激活 LF 细胞凋亡和免疫细胞活化。根据衰老自由基理论, 活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 引起的 OS 会诱发衰老人群的功能下降^[52]。OS 会诱发包括退行性骨骼肌肉病变在内的许多疾病, 同样参与 LF 肥大的病理过程, 诱导 LF 产生炎症反应和纤维化^[53]。通过对 LF 细胞进行 H₂O₂ 诱导的 OS 体外研究发现, ROS 快速激活 AKt、JNK 和 p38MAPK 通路, 触发信号级联后, 增强了炎性和纤维化标志物的表达, 表明 LFH 进程中炎症、纤维化和 OS 共存^[54]。此外, LF 受到 OS 后, 内在的凋亡途径会被激活, 加速 LF 细胞凋亡, 从而促进肥大。有研究报道, 铁超载介导的 OS 会诱发 LFH, 从而导致 LSS, 过量的铁会促进免疫细胞活化, 引起炎症反应和 ROS 产生^[55]。抑制氧化的相关研究发现, 抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸 (N-Acetyl-L-cysteine, NAC) 可有效抑制 LF 肥大, 通过给药使肥大的 LF 细胞中致纤维化和促炎 OS 效应退化^[56]。NAC 治疗会抵消 OS 介导的 LF 肥大标志物 mRNA 表达的诱导作用, 抑制 OS 途径的关键细胞内信号因子 (p38、Erk、p65) 磷酸化^[57]。同时这种效应亦能在变性的椎间盘中表达, 因为 OS 会在其他细胞中诱导慢性炎症, 在脊柱中主要见于椎间盘和 LF^[58]。研究者认为 NAC 可能具有作为治疗剂的潜力。同样, 抗 OS 途径可能是预防或治疗 LFH 的重要药理学靶点^[59]。

2.4 淀粉样蛋白沉积

LF 淀粉样蛋白沉积也是导致腰椎 LFH 的重要病理变化之一。研究发现, 177 例 LSS 术后 LF 标本中, 16.9% 出现野生型甲状腺素运载蛋白淀粉样变性 (amyloidosis thyroxine transporter wild-type, ATTRwt)^[60]。进一步研究发现, 淀粉样蛋白导致炎症级联反应的启动破坏 LF 中胶原蛋白和弹性蛋白, 二者比例失常, 导致 LFH。同时淀粉样蛋白直接沉积和淀粉样纤维聚集致使 LFH。临床中有能够通过结合并稳定 ATTRwt 四聚体的药物治疗淀粉样沉积, 然而, LF 淀粉样蛋白沉积仅是病理变化, 关于二者的确切机制尚未明确。

2.5 分子信号机制

随着研究的深入, 更多影响 LFH 的分子机制

逐渐被诠释和发现, TGF- β 1/pSmad3、Wnt 等信号通路均能调控 LFH。此外, 遗传调控和基因修饰也会引起 LF 微环境改变, 导致 LF 纤维化。

研究发现, 表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 和 TGF- β 1 的激活介导下游信号通路, 从而在 LF 的病理改变中发挥重要作用。EGF 高表达会激活 TGF- β 1/pSmad3 信号通路, 增加胶原纤维产生而参与 LFH 的病理过程^[61]。实验发现, 厄洛替尼可以阻断 EGF 介导的 TGF- β 1/pSmad3 信号通路, 抑制 LF 血管生成, 同时 EGF/TGF- β 1/pSmad3 可能是治疗 LFH 型腰椎管狭窄的重要靶点^[14]。有实验研究了肥厚型腰椎管狭窄患者 LF 组织中的 miRNA 表达谱, 发现 miR-221 下调可能会诱导基质金属蛋白酶抑制剂 (TIMP-2) 促进 I 型和 III 型胶原蛋白增加, 从而促进 LF 肥大^[62]。在机械应力致纤维化途径中, TGF- β 1 前体在细胞内合成后以无活性的潜伏复合物分泌到 ECM 中, 与细胞表面受体激活素受体样激酶结合, 通过 SMAD3 途径引发下游信号传导, 介导纤维化反应^[23]。

Wnt 信号通路能够调控细胞增殖和运动、细胞极性形成和干细胞更新, 在诸多组织稳态失衡疾病中起调控作用。同样, Wnt 信号通路也是干预 LFH 的重要信号通路, 该信号通路中糖原合成酶激酶 -3 β (glycogen synthase kiase -3 β , GSK-3 β) 和 β -catenin 在 LF 纤维化中起关键作用。有研究结果显示, LSS 组 LF 中 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、GSK-3 β 、 β -catenin 含量明显高于对照组, 表明 LF 厚度与 p-GSK-3 β 水平呈正相关^[63]。此外, WNT1 诱导的信号通路蛋白 1 (WISP-1) 是 LF 纤维化的关键驱动力, 节段不稳定的机械牵张刺激增强了 WISP-1 调节 Hedgehog 信号通路途径, 促使成纤维细胞向肌成纤维转化^[64]。

Duan 等利用人 LF 的 mRNA 测序分析, 随后通过 RT-qPCR、蛋白质印迹和免疫组化确认, 鉴定了 LFH 组织和细胞中的转录因子 7 (transcription factor 7, TCF7) 含量, 结果表明, TCF7 过表达可促使体外 LFH 细胞过度增殖和纤维化表型; 深入研究发现, TCF7 与 SNAI2 启动子相互作用, 反式激活 SNAI2 表达, 从而促进体外 LFH 细胞过度增殖和纤维化表型^[65]。此外, SNAI2 负调控的 miR-4036 可以直接结合 TCF7 mRNA 3'-UTR 来负反馈调节 TCF7 表达, 从而抑制体外 LFH 细

胞过度增殖和纤维化表型, 通过该靶点能干预 LF 纤维化进展。

3 小结

LFH 是由一个或多个病因引起的 LF 性质和结构发生慢性改变的疾病, 其病因包括年龄与性别、肥胖、机械应力、代谢紊乱和腰椎退行性病等, 其中机械应力和腰椎退行性改变则是 LFH 的主要致病因素。炎症是 LFH 机制中诸多因素的共同途径, 是病理改变的基本环节, 长期慢性炎症会诱导 LF 纤维化, 进而导致 LFH, 这一过程中亦或伴有腰痛等临床症状。LFH 病因和机制研究仍在探索中, 目前有诸多问题尚未解决: 研究人群多为老年患者, 缺少低年龄组或正常人群的数据对比资料; 临床研究多为体外研究, 标本多为手术切除的 LF 肥厚组织; 高糖、高脂等代谢紊乱研究中缺乏长期系统的临床随访观察和数据; 潜在的治疗靶点需要进一步的药理学研究和临床实验研究; 由于代谢性因素导致 LFH 等。因此, 多学科联合研究也是必要的。

伴随分子机制的讨论和阐述, 许多分子基因层面的机制逐渐被发现和诠释, 也出现了许多新的纤维化临床治疗途径和药理学靶点, 其中最重要的是抗炎药物干预和治疗, 这将是 LF 纤维化的重要靶点。此外, 抗氧化剂和调糖降脂药物能阻断 LFH 的病理进程, 有望成为临床中潜在治疗药物。然而, LFH 潜在机制仍未完全明确, 已有研究仍处于基础研究阶段, 抗纤维化靶向研究是今后重要课题。

参考文献

- 1 Ma C, Qi X, Wei YF, et al. Amelioration of ligamentum flavum hypertrophy using umbilical cord mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles[J]. *Bioact Mater*, 2022, 19: 139–154. DOI: [10.1016/j.bioactmat.2022.03.042](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.03.042).
- 2 Yüçetaş ŞC, Çakir T. Decreased catalase expression is associated with ligamentum flavum hypertrophy due to lumbar spinal canal stenosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(15): e15192. DOI: [10.1097/MD.00000000000015192](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015192).
- 3 Shemesh S, Laks A, Cohen I, et al. Diabetes mellitus and poor glycemic control are associated with a higher risk of lumbar spinal stenosis: an analysis of a large nationwide database[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2023. DOI: [10.1097/](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004900)

[BRS.0000000000004900](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004900).

- 4 Kim CS, Kim H, Kim S, et al. Prevalence of and factors associated with stenotic thoracic ligamentum flavum hypertrophy[J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2023. DOI: [10.1136/rapm-2023-104692](https://doi.org/10.1136/rapm-2023-104692).
- 5 Chick CN, Inoue T, Mori N, et al. LC-MS/MS analysis of elastin crosslinker desmosines and microscopic evaluation in clinical samples of patients with hypertrophy of ligamentum flavum[J]. *Bioorg Med Chem*, 2023, 82: 117216. DOI: [10.1016/j.bmc.2023.117216](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2023.117216).
- 6 Zhang B, Chen G, Yang X, et al. Dysregulation of micrnas in hypertrophy and ossification of ligamentum flavum: new advances, challenges, and potential directions[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 641575. DOI: [10.3389/fgene.2021.641575](https://doi.org/10.3389/fgene.2021.641575).
- 7 Wáng YX, Wáng JQ, Káplár Z. Increased low back pain prevalence in females than in males after menopause age: evidences based on synthetic literature review[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2016, 6(2): 199–206. DOI: [10.21037/qims.2016.04.06](https://doi.org/10.21037/qims.2016.04.06).
- 8 Chen MH, Hu CK, Chen PR, et al. Dose-dependent regulation of cell proliferation and collagen degradation by estradiol on ligamentum flavum[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014, 15: 238. DOI: [10.1186/1471-2474-15-238](https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-238).
- 9 Takashima H, Takebayashi T, Yoshimoto M, et al. The difference in gender affects the pathogenesis of ligamentum flavum hypertrophy[J]. *Spine Surg Relat Res*, 2018, 2(4): 263–269. DOI: [10.22603/ssrr.2017-0069](https://doi.org/10.22603/ssrr.2017-0069).
- 10 Sun C, Ma Q, Yin J, et al. WISP-1 induced by mechanical stress contributes to fibrosis and hypertrophy of the ligamentum flavum through Hedgehog-Gli1 signaling[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(6): 1068–1079. DOI: [10.1038/s12276-021-00636-5](https://doi.org/10.1038/s12276-021-00636-5).
- 11 Yabe Y, Hagiwara Y, Tsuchiya M, et al. Factors associated with thickening of the ligamentum flavum on magnetic resonance imaging in patients with lumbar spinal canal stenosis[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2022, 47(14): 1036–1041. DOI: [10.1097/BRS.0000000000004341](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004341).
- 12 Kolte VS, Khambatta S, Ambiyev MV. Thickness of the ligamentum flavum: correlation with age and its asymmetry—an magnetic resonance imaging study[J]. *Asian Spine J*, 2015, 9(2): 245–253. DOI: [10.4184/asj.2015.9.2.245](https://doi.org/10.4184/asj.2015.9.2.245).
- 13 Li P, Liu C, Qian L, et al. miR-10396b-3p inhibits

- mechanical stress-induced ligamentum flavum hypertrophy by targeting IL-11[J]. *FASEB J*, 2021, 35(6): e21676. DOI: [10.1096/fj.202100169RR](https://doi.org/10.1096/fj.202100169RR).
- 14 Sun C, Zhang H, Wang X, et al. Ligamentum flavum fibrosis and hypertrophy: molecular pathways, cellular mechanisms, and future directions[J]. *FASEB J*, 2020, 34(8): 9854–9868. DOI: [10.1096/fj.202000635R](https://doi.org/10.1096/fj.202000635R).
- 15 Slater J, Kolber MJ, Schellhase KC, et al. The influence of exercise on perceived pain and disability in patients with lumbar spinal stenosis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Am J Lifestyle Med*, 2015, 10(2): 136–147. DOI: [10.1177/1559827615571510](https://doi.org/10.1177/1559827615571510).
- 16 Seki S, Iwasaki M, Makino H, et al. Association of ligamentum flavum hypertrophy with adolescent idiopathic scoliosis progression—comparative microarray gene expression analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5038. DOI: [10.3390/ijms23095038](https://doi.org/10.3390/ijms23095038).
- 17 Zhang B, Yuan L, Chen G, et al. Deciphering obesity-related gene clusters unearths SOCS3 immune infiltrates and 5mC/m6A modifiers in ossification of ligamentum flavum pathogenesis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 861567. DOI: [10.3389/fendo.2022.861567](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.861567).
- 18 Kim J, Kwon WK, Cho H, et al. Ligamentum flavum hypertrophy significantly contributes to the severity of neurogenic intermittent claudication in patients with lumbar spinal canal stenosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(36): e30171. DOI: [10.1097/MD.00000000000030171](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030171).
- 19 Kim KT, Cho DC, Sung JK, et al. Changes in HbA1c levels and body mass index after successful decompression surgery in patients with type 2 diabetes mellitus and lumbar spinal stenosis: results of a 2-year follow-up study[J]. *Spine J*, 2017, 17(2): 203–210. DOI: [10.1016/j.spinee.2016.08.029](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2016.08.029).
- 20 Li P, Fei CS, Chen YL, et al. Revealing the novel autophagy-related genes for ligamentum flavum hypertrophy in patients and mice model[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 973799. DOI: [10.3389/fimmu.2022.973799](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.973799).
- 21 Liu C, Li P, Ao X, et al. Clusterin negatively modulates mechanical stress-mediated ligamentum flavum hypertrophy through TGF- β 1 signaling[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(9): 1549–1562. DOI: [10.1038/s12276-022-00849-2](https://doi.org/10.1038/s12276-022-00849-2).
- 22 Hori Y, Suzuki A, Hayashi K, et al. Long-term, time-course evaluation of ligamentum flavum hypertrophy induced by mechanical stress: an experimental animal study[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2021, 46(9): E520–E527. DOI: [10.1097/BRS.0000000000003832](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003832).
- 23 Liu C, Li P, Ao X, et al. Clusterin negatively modulates mechanical stress-mediated ligamentum flavum hypertrophy through TGF- β 1 signaling[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(9): 1549–1562. DOI: [10.1038/s12276-022-00849-2](https://doi.org/10.1038/s12276-022-00849-2).
- 24 Kwon WK, Ham CH, Choi H, et al. Elucidating the effect of mechanical stretch stress on the mechanism of ligamentum flavum hypertrophy: development of a novel in vitro multi-torsional stretch loading device[J]. *PLoS One*, 2022, 17(10): e275239. DOI: [10.1371/journal.pone.0275239](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275239).
- 25 Yan B, Huang M, Zeng C, et al. Locally produced IGF-1 promotes hypertrophy of the ligamentum flavum via the mTORC1 signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(1): 293–303. DOI: [10.1159/000491729](https://doi.org/10.1159/000491729).
- 26 Morrow MR, Batchuluun B, Wu J, et al. Inhibition of ATP-citrate lyase improves NASH, liver fibrosis, and dyslipidemia[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(6): 919–936. DOI: [10.1016/j.cmet.2022.05.004](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.05.004).
- 27 Barreto J, Karathanasis SK, Remaley A, et al. Role of LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1) as a cardiovascular risk predictor: mechanistic insight and potential clinical use[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 153–166. DOI: [10.1161/ATVBAHA.120.315421](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315421).
- 28 Nagai S, Hachiya K, Takeda H, et al. Impact of oxidized LDL/LOX-1 system on ligamentum flavum hypertrophy[J]. *J Orthop Sci*, 2023, 28(3): 669–676. DOI: [10.1016/j.jos.2022.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jos.2022.01.006).
- 29 Gu Y, Yu W, Qi M, et al. Identification and validation of hub genes and pathways associated with mitochondrial dysfunction in hypertrophy of ligamentum flavum[J]. *Front Genet*, 2023, 14: 1117416. DOI: [10.3389/fgene.2023.1117416](https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1117416).
- 30 Endo T, Takahata M, Fujita R, et al. Strong relationship between dyslipidemia and the ectopic ossification of the spinal ligaments[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 22617. DOI: [10.1038/s41598-022-27136-4](https://doi.org/10.1038/s41598-022-27136-4).
- 31 Kakadiya G, Saindane K, Soni Y, et al. Diabetes mellitus and the development of lumbar canal stenosis: is there any relevance[J]. *Asian Spine J*, 2022, 16(3): 326–333. DOI: [10.31616/asj.2020.0566](https://doi.org/10.31616/asj.2020.0566).

- 32 Shemesh S, Sidon E, Kaisler E, et al. Diabetes mellitus is associated with increased elastin fiber loss in ligamentum flavum of patients with lumbar spinal canal stenosis: results of a pilot histological study[J]. *Eur Spine J*, 2018, 27(7): 1614–1622. DOI: [10.1007/s00586-017-5315-0](https://doi.org/10.1007/s00586-017-5315-0).
- 33 Maruf MH, Suzuki A, Hayashi K, et al. Increased advanced glycation end products in hypertrophied ligamentum flavum of diabetes mellitus patients[J]. *Spine J*, 2019, 19(10): 1739–1745. DOI: [10.1016/j.spinee.2019.06.001](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2019.06.001).
- 34 Luo J, Huang L, Chen Z, et al. Increased sorbitol levels in the hypertrophic ligamentum flavum of diabetic patients with lumbar spinal canal stenosis[J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(5): 1058–1066. DOI: [10.1002/jor.23302](https://doi.org/10.1002/jor.23302).
- 35 Kim SI, Ha KY, Lee JW, et al. Prevalence and related clinical factors of thoracic ossification of the ligamentum flavum—a computed tomography-based cross-sectional study[J]. *Spine J*, 2018, 18(4): 551–557. DOI: [10.1016/j.spinee.2017.08.240](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2017.08.240).
- 36 Lee CY, Wu MH, Huang TJ, et al. Hypertrophic ligamentum flavum in lumbar spine stenosis is associated with the increased expression of secreted protein acidic and rich in cysteine[J]. *Global Spine J*, 2022: 1270889650. DOI: [10.1177/21925682221138766](https://doi.org/10.1177/21925682221138766).
- 37 Yabe Y, Hagiwara Y, Ando A, et al. Chondrogenic and fibrotic process in the ligamentum flavum of patients with lumbar spinal canal stenosis[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2015, 40(7): 429–435. DOI: [10.1097/BRS.0000000000000795](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000795).
- 38 Lu QL, Zheng ZX, Ye YH, et al. Macrophage migration inhibitory factor takes part in the lumbar ligamentum flavum hypertrophy[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(3): 289. DOI: [10.3892/mmr.2022.12805](https://doi.org/10.3892/mmr.2022.12805).
- 39 Habibi H, Suzuki A, Hayashi K, et al. Expression and function of fibroblast growth factor 1 in the hypertrophied ligamentum flavum of lumbar spinal stenosis[J]. *J Orthop Sci*, 2022, 27(2): 299–307. DOI: [10.1016/j.jos.2021.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jos.2021.01.004).
- 40 Weiskirchen R, Weiskirchen S, Tacke F. Organ and tissue fibrosis: molecular signals, cellular mechanisms and translational implications[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 2–15. DOI: [10.1016/j.mam.2018.06.003](https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.06.003).
- 41 Dolivo DM, Larson SA, Dominko T. Tryptophan metabolites kynurenine and serotonin regulate fibroblast activation and fibrosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(20): 3663–3681. DOI: [10.1007/s00018-018-2880-2](https://doi.org/10.1007/s00018-018-2880-2).
- 42 Amudong A, Muheremu A, Abudourexiti T. Hypertrophy of the ligamentum flavum and expression of transforming growth factor beta[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(6): 2036–2041. DOI: [10.1177/0300060517711308](https://doi.org/10.1177/0300060517711308).
- 43 Hirabayashi S. Ossification of the ligamentum flavum[J]. *Spine Surg Relat Res*, 2017, 1(4): 158–163. DOI: [10.22603/ssrr.1.2016-0031](https://doi.org/10.22603/ssrr.1.2016-0031).
- 44 Ye S, Kwon WK, Bae T, et al. CCN5 reduces ligamentum flavum hypertrophy by modulating the TGF- β pathway[J]. *J Orthop Res*, 2019, 37(12): 2634–2644. DOI: [10.1002/jor.24425](https://doi.org/10.1002/jor.24425).
- 45 Sziksz E, Pap D, Lippai R, et al. Fibrosis related inflammatory mediators: role of the IL-10 cytokine family[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 764641. DOI: [10.1155/2015/764641](https://doi.org/10.1155/2015/764641).
- 46 Sutovsky J, Benco M, Sutovska M, et al. Cytokine and chemokine profile changes in patients with lower segment lumbar degenerative spondylolisthesis[J]. *Int J Surg*, 2017, 43: 163–170. DOI: [10.1016/j.ijsu.2017.06.024](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2017.06.024).
- 47 Wang B, Gao C, Zhang P, et al. The increased motion of lumbar induces ligamentum flavum hypertrophy in a rat model[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 334. DOI: [10.1186/s12891-021-04203-x](https://doi.org/10.1186/s12891-021-04203-x).
- 48 Li P, Liu C, Qian L, et al. miR-10396b-3p inhibits mechanical stress-induced ligamentum flavum hypertrophy by targeting IL-11[J]. *FASEB J*, 2021, 35(6): e21676. DOI: [10.1096/fj.202100169RR](https://doi.org/10.1096/fj.202100169RR).
- 49 Han S, Jang IT. Prevalence and distribution of incidental thoracic disc herniation, and thoracic hypertrophied ligamentum flavum in patients with back or leg pain: a magnetic resonance imaging-based cross-sectional study[J]. *World Neurosurgery*, 2018, 120: e517–e524. DOI: [10.1016/j.wneu.2018.08.118](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.118).
- 50 Burt KG, Viola DC, Lisiewski LE, et al. An in vivo model of ligamentum flavum hypertrophy from early-stage inflammation to fibrosis[J]. *JOR Spine*, 2023, 6(3): e1260. DOI: [10.1002/jsp2.1260](https://doi.org/10.1002/jsp2.1260).
- 51 Nagai S, Hachiya K, Takeda H, et al. Impact of oxidized LDL/LOX-1 system on ligamentum flavum hypertrophy[J]. *J Orthop Sci*, 2023, 28(3): 669–676. DOI: [10.1016/j.jos.2022.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jos.2022.01.006).
- 52 Nasto LA, Robinson AR, Ngo K, et al. Mitochondrial-

- derived reactive oxygen species (ROS) play a causal role in aging-related intervertebral disc degeneration[J]. J Orthop Res, 2013, 31(7): 1150–1157. DOI: [10.1002/jor.22320](https://doi.org/10.1002/jor.22320).
- 53 Gu Y, Hu J, Wang C, et al. Smurf1 facilitates oxidative stress and fibrosis of ligamentum flavum by promoting Nrf2 ubiquitination and degradation[J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 1164147. DOI: [10.1155/2023/1164147](https://doi.org/10.1155/2023/1164147).
- 54 Ansari MY, Ahmad N, Haqqi TM. Oxidative stress and inflammation in osteoarthritis pathogenesis: role of polyphenols[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110452. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110452](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110452).
- 55 Hong JY, Kim H, Lee J, et al. *Harpagophytum procumbens* inhibits iron overload-induced oxidative stress through activation of Nrf2 signaling in a rat model of lumbar spinal stenosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 3472443. DOI: [10.1155/2022/3472443](https://doi.org/10.1155/2022/3472443).
- 56 Hsu YC, Chuang HC, Tsai KL, et al. Administration of N-acetylcysteine to regress the fibrogenic and proinflammatory effects of oxidative stress in hypertrophic ligamentum flavum cells[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 1380353. DOI: [10.1155/2022/1380353](https://doi.org/10.1155/2022/1380353).
- 57 Ito K, Kise H, Suzuki S, et al. Potential involvement of oxidative stress in ligamentum flavum hypertrophy[J]. J Clin Med, 2023, 12(3): 808. DOI: [10.3390/jcm12030808](https://doi.org/10.3390/jcm12030808).
- 58 Suzuki S, Fujita N, Hosogane N, et al. Excessive reactive oxygen species are therapeutic targets for intervertebral disc degeneration[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 316. DOI: [10.1186/s13075-015-0834-8](https://doi.org/10.1186/s13075-015-0834-8).
- 59 Chuang HC, Tsai KL, Tsai KJ, et al. Oxidative stress mediates age-related hypertrophy of ligamentum flavum by inducing inflammation, fibrosis, and apoptosis through activating Akt and MAPK pathways[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(23): 24168–24183. DOI: [10.18632/aging.104105](https://doi.org/10.18632/aging.104105).
- 60 George KM, Hernandez NS, Breton J, et al. Lumbar ligamentum flavum burden: evaluating the role of ATTRwt amyloid deposition in ligamentum flavum thickness at all lumbar levels[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2021, 206: 106708. DOI: [10.1016/j.clineuro.2021.106708](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106708).
- 61 Yang K, Chen Y, Xiang X, et al. EGF contributes to hypertrophy of human ligamentum flavum via the tgfbeta1/smad3 signaling pathway[J]. Int J Med Sci, 2022, 19(10): 1510–1518. DOI: [10.7150/ijms.76077](https://doi.org/10.7150/ijms.76077).
- 62 Xu YQ, Zhang ZH, Zheng YF, et al. MicroRNA-221 regulates hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spinal stenosis by targeting TIMP-2[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2016, 41(4): 275–282. DOI: [10.1097/BRS.0000000000001226](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001226).
- 63 Shin HK, Seo KJ, Lee JY, et al. GSK-3 β and β -catenin signaling pathway is involved in myofibroblast transition of ligamentum flavum in lumbar spinal stenosis patients[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2023, 48(20): 1472–1479. DOI: [10.1097/BRS.0000000000004770](https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000004770).
- 64 Sun C, Ma Q, Yin J, et al. WISP-1 induced by mechanical stress contributes to fibrosis and hypertrophy of the ligamentum flavum through Hedgehog-Gli1 signaling[J]. Exp Mol Med, 2021, 53(6): 1068–1079. DOI: [10.1038/s12276-021-00636-5](https://doi.org/10.1038/s12276-021-00636-5).
- 65 Duan Y, Li J, Qiu S, et al. TCF7/SNAI2/miR-4306 feedback loop promotes hypertrophy of ligamentum flavum[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 468. DOI: [10.1186/s12967-022-03677-0](https://doi.org/10.1186/s12967-022-03677-0).

收稿日期: 2024 年 01 月 27 日 修回日期: 2024 年 03 月 27 日
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 毛建伟, 鄢卫平, 张维平, 等. 腰椎黄韧带肥厚的病因学与发病机制研究现状[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(7): 534–542. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202401171](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202401171).
Mao JW, Yan WP, Zhang WP, et al. Status of etiology and pathogenesis of lumbar ligamentum flavum hypertrophy[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(7): 534–542. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202401171](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202401171).