

· 综述 ·

椎板切除术后硬膜外纤维化预防的研究进展

张飞飞, 董有海*

复旦大学附属上海市第五人民医院骨科, 上海 200240

【关键词】硬膜; 纤维化; 椎板切除术; 手术后并发症; 综述文献

【中图分类号】R 619.9 【文献标志码】A 【文章编号】1672-2957(2017)04-0243-06

【DOI】10.3969/j.issn.1672-2957.2017.04.010

Research progress of epidural fibrosis prevention after laminectomy

ZHANG Fei-fei, DONG You-hai*

Department of Orthopedics, Fifth People's Hospital of Shanghai, Fudan University, Shanghai 200240, China

【Key Words】Dura mater; Fibrosis; Laminectomy; Postoperative complications; Review literature

J Spinal Surg, 2017, 15(4): 243-248

椎板切除术后硬膜外过度的纤维增生会造成椎管狭窄, 压迫硬膜囊及神经根, 或与其粘连, 限制神经根活动, 引起术后疼痛复发, 即腰椎手术失败综合征(FBSS), 而这种疼痛难以通过药物等非手术治疗途径得到缓解^[1]。由于纤维组织与硬膜粘连, 二次手术时很难将硬膜与硬膜外组织分离, 甚至会造成硬膜囊的撕裂, 增加了二次手术的难度, 延长了手术时间, 二次手术后FBSS依然可能发生。有研究发现, 随着手术次数增加, 第二、三次手术的成功率仅为30%和15%^[2]。随着腰椎手术患者数量的增加, FBSS备受临床医师及患者的关注。安全有效地预防椎板切除术后硬膜外纤维化、防止术后粘连, 对提高患者生活质量和改善手术效果具有积极意义。

椎板切除术后硬膜外纤维化最重要的过程是局部成纤维细胞分泌大量的纤维蛋白在局部沉积。椎板切除术后早期, 大量炎症因子将周围巨噬细胞、成纤维细胞等募集于椎板切除部位, 持续3~5 d; 随后1~2周, 在炎症因子的作用下, 成纤维细胞大量增殖和分化, 增殖的成纤维细胞也会分泌大量的炎症因子, 如白介素6(IL-6)、转化生长因子 β (TGF- β)等, 进一步促进成纤维细胞增殖, 构成级联放大效应, 增加局部纤维蛋白的分泌, 促进局部瘢痕形成。因此, 采取一定干预措施来阻断上

述过程, 可降低局部纤维瘢痕形成。本文从外科预防、药物预防和电离辐射预防等方面对椎板切除术后硬膜外纤维增生的预防展开分析, 综述如下。

1 外科预防

手术本身是一种创伤, 受损细胞内源性免疫物质释放, 激活免疫系统, 引起机体炎症反应, 释放炎症因子, 促进成纤维细胞向术区趋化聚集、增殖和分化, 增加细胞外纤维蛋白的分泌、沉积, 造成硬膜外纤维化。改进手术方式, 减小手术过程对周围软组织造成的创伤, 可有效降低术后局部炎症反应, 在一定程度上减少术后瘢痕形成; 或利用硬膜外阻挡物将硬膜囊与硬膜外瘢痕隔开, 也可有效降低术后疼痛复发。

1.1 改进术式

脊柱微创手术兴起于20世纪90年代, 其目的是利用不同的微创入路及手术方式, 尽可能地减小手术过程中对椎旁肌的损伤, 增加脊柱稳定性, 缩短术后恢复时间。肖波等^[3]对比微创椎体融合术与传统开放椎体融合术发现, 微创手术对周围组织破坏少, 术中出血量小, 术后恢复快、并发症发生率低。Lee等^[4]通过尸体研究对比全椎板切除术与双侧椎板切开术发现, 双侧椎板切开术术后脊柱的稳定性仅降低约14.3%, 而全椎板切除术降低了32.0%; Li等^[5]进行临床患者术后6个月回顾性研究发现, 微创手术术中保留黄韧带与否, 患者手术

基金项目: 国家自然科学基金(81672179)

作者简介: 张飞飞(1990—), 硕士在读, 医师; zhangfei3791@yeah.net

*通信作者: 董有海 youhaidong1964@163.com

时间及术中出血量并无明显区别,但术中保留黄韧带带的患者,术后症状改善更加明显,且通过CT检测发现术区纤维化程度比切除黄韧带患者轻。手术对组织的创伤是引起术区局部纤维化的根本原因。相比传统开放手术,微创手术局部组织切除少,术中保留较多自体组织,一方面减小了手术创伤,另一方面保留的组织具有一定的物理阻隔作用,可以将周围瘢痕组织阻挡在硬膜外,降低粘连概率。

虽然微创手术能够降低术区损伤及纤维化,提高患者近期疗效,但术后1年疼痛评分与患者的生活质量与开放手术患者相比并无明显差别^[6]。也有学者提出,与开放手术相比,微创手术可能会增加神经损伤的风险。Epstein^[7]通过回顾性研究发现,在传统开放手术中,椎间盘突出手术中神经根损伤的发生率为0.13%~0.25%;而经椎间孔微创手术神经根损伤的发生率为2.0%,背侧入路微创手术神经根损伤的发生率为7.8%,极外侧入路甚至可达23.8%。因此,需要综合开放手术与微创手术的利弊来决定术式。

1.2 硬膜外阻挡物

成纤维细胞主要来自术区周围组织及出血,硬膜外阻挡物可使硬膜外纤维组织与硬膜囊机械性地隔开,阻挡周围成纤维细胞及血液中的成纤维细胞向术区扩散,进而降低硬膜外纤维化及粘连。

自体游离脂肪移植因无免疫排斥反应,且具有良好的抑制硬膜外纤维化的作用,很早就被应用于硬膜外纤维化的预防。但随着自体游离脂肪的应用,其并发症也日益凸显,并且对其效果也产生了争议。da Costa等^[8]以犬为实验对象,观察了去细胞的纤维素膜与自体脂肪对切除椎板的影响,发现游离脂肪及去细胞的纤维素膜都具有抑制硬膜外纤维化的作用,但游离脂肪组出现神经损伤及脊髓压迫症状。一项对腰椎椎间盘突出症患者进行的术后疼痛评分及生活质量等多项指标随访(2.6年)观察发现,术中加入及未加入游离自体脂肪的患者,各指标之间并无明显差异^[9]。

透明质酸是一种酸性的黏多糖,是关节滑液和结缔组织细胞外的主要成分,可通过抑制纤维连接蛋白的表达而降低成纤维细胞的增殖、转移。Bolat等^[10]利用透明质酸钠凝胶制作硬膜外薄膜,移植在切除T₅的大鼠模型中,4周后发现透明质酸钠凝胶能够降低纤维粘连。Hsu等^[11]利用不同浓度的透明质酸钠作用于鼠的腱细胞发现,透明质酸钠可降低吞噬细胞活性并增加细胞基质金属蛋白酶3(MMP-3)的表达,进一步降低局部炎症反应并促进

纤维蛋白原的降解。

ADCON-L是美国食品药品监督管理局(FDA)批准可用于临床的可吸收的碳水化合物凝胶,Kasimcan等^[12]以Wistar大鼠作为研究对象,在椎板切除后移植ADCON-L凝胶和防粘连的生物膜,6周后发现虽然组织病理学检测具有统计学意义,但局部成纤维细胞的密度并无区别。随着ADCON-L凝胶在临床应用后出现术后脑脊液漏及椎间盘突出复发等的病例报道,ADCON-L凝胶的使用逐渐减少,目前已不再使用^[13]。羊膜是胎盘最内层组织,具有抗原性小、抗炎、预防感染等作用。Choi等^[14]用放射处理后的冻干羊膜作用于椎板切除大鼠模型中,发现移植羊膜组局部瘢痕形成较少,主要是因为局部成纤维细胞浸润减少。Subach等^[15]予经椎间孔融合术的患者硬膜外放置脱水人羊膜/绒毛膜,术后进行术区探查发现,加入人羊膜/绒毛膜的患者硬膜囊与硬膜外纤维组织很容易分开,且患者术后并无明显的不良反应发生。因此,羊膜或许可作为一种防粘连膜应用于临床。

不同物质抗纤维化的机制可能不同,多种材料之间还可能存在互补作用,为了提高抗硬膜外纤维化的效果,很多研究者开始探寻多种物质组合。徐江波等^[16]发现联合应用固体材料脊柱膜和流体材料生物蛋白胶作用于切除椎板的动物模型中,防粘连效果要优于单一材料的动物模型。Lin等^[17]利用布洛芬联合透明质酸与聚半乳糖醛酸构成的药物支架复合凝胶,综合布洛芬的抗炎及透明质酸支架的物理阻隔作用,明显降低椎板切除大鼠硬膜外纤维化。Sucu等^[18]用羧甲基纤维素(CMC)和聚乙烯氧化物(PEO)构成复合膜,利用CMC促进组织愈合的作用加速伤口愈合,EPO抑制蛋白粘连的功能降低兔椎板切除术术后硬膜外纤维化。Park等^[19]利用泊洛沙姆(Poloxamer)复合藻阮酸盐和氯化钙来克服泊洛沙姆凝胶的提前吸收问题,起到良好效果。但并不是任意两种或多种物质组合都有效果,Shaban等^[20]发现单独使用透明质酸钠或甲泼尼龙均可降低椎板切除术术后大鼠硬膜外纤维化,但两者结合后作用效果却不明显,具体机制还需进一步探究。

椎板切除手术破坏了椎体结构的完整性,使局部组织愈合过程中硬膜囊与纤维组织粘连,有些硬膜外阻挡物虽不能降低局部纤维化,但可将硬膜外纤维组织与硬膜囊隔开,降低纤维粘连。临床利用自体骨移植在一定程度上恢复了切除椎板的完整性,减少硬膜囊粘连,但存在二次损伤问题。Dong

等^[21]利用组织工程技术成功构建组织工程骨, 恢复兔椎板切除部位的缺损, 成功将硬膜囊与周围组织隔开, 避免了二次损伤。Zeinalizadeh等^[22]利用可吸收水泥恢复Wistar鼠切除的椎板获得良好的预防硬膜外纤维粘连的效果。组织工程技术在其他方面也得到应用, 如Xu等^[23]利用脂肪间充质干细胞复合PLGA支架成功构建了兔的硬膜外脂肪, 克服了游离脂肪移植的缺点, 也为硬膜外纤维粘连的预防提供了新的思路。

综上, 可通过改进术式降低局部损伤; 或应用具有抗纤维化的阻隔物降低硬膜外纤维化; 亦可通过将硬膜外纤维组织与硬膜囊隔开, 阻止硬膜囊粘连, 降低FBSS的发生。微创手术的适应证相对较为严格, 且学习周期较长, 对初级医师来说难度较大; 而硬膜外阻挡物的应用很多还处于动物实验阶段, 距离临床应用还有很长距离, 因此还要寻求外科预防以外的手段, 来提高椎板切除术后患者的生活质量。

2 药物预防

炎症因子对成纤维细胞具有趋化并促进其增殖和分化的作用, 促进成纤维细胞分泌纤维蛋白, 大量纤维蛋白沉积是造成硬膜外纤维化的基本过程。因此, 可通过合适的药物阻断局部炎症因子的释放或降低炎症因子的作用, 或抑制成纤维细胞增殖、促进其凋亡来降低局部纤维组织的生成。

2.1 抑制炎症因子药物

TGF- β 是一种强大的促炎因子和成纤维细胞趋化因子, 能促进成纤维细胞向肌成纤维细胞分化, 促进细胞外多种蛋白质基质的分泌和沉积, 并刺激成纤维细胞进一步释放TGF- β , 在炎症反应中形成放大效应^[24]。全反式维甲酸(ATRA)、罗素伐他汀等可抑制TGF- β 的产生^[25-26], 免疫抑制剂他克莫司、雷帕霉素等不仅可通过抑制T细胞的活性, 间接降低TGF- β 、IL-2、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子释放, 降低局部纤维细胞聚集, 还具有抑制成纤维细胞增殖、诱导成纤维细胞凋亡的作用^[27-29], 降低局部纤维化效果明显。依那西普是TNF- α 受体抑制剂, 用于治疗硬皮病、关节炎、强直性脊柱炎以及肺部纤维化等, Turkoglu等^[30]在大鼠模型中利用300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 依那西普, 通过间接降低局部TGF- β 水平而降低硬膜外纤维化。中医传统理论认为, 椎板切除术后, 筋骨受伤, 脉络破损, 血脉外溢致使淤血停留, 经络不通, 气血不行, 所以活血化瘀成为中医治疗术后瘢痕形成的主要理论。当归、白藜芦

醇除具有活血化瘀的功能外, 还可降低IL-6、TGF- β 及TNF的表达^[31-32], 从而降低局部成纤维细胞聚集; 范希玲等^[33]利用活血止痛汤减少兔椎板切除术后纤维粘连。

前列腺素E2可使毛细血管扩张, 增加毛细血管的通透性, 增强炎症因子的扩散, 也是成纤维细胞的重要趋化因子。激素类或非甾体类抗炎药(如甲泼尼龙、布洛芬、利克飞龙等)可通过降低环氧化酶的表达而减少前列腺素E2的产生, 减轻术区纤维组织生成^[34-36]。磷脂酶A2是前列腺素等物质生成的限速酶, 胞磷胆碱具有降低磷脂酶A2的作用, Savran等^[37]在鼠椎板切除后局部或全身应用胞磷胆碱抑制了前列腺素的产生, 有效地降低了硬膜外纤维化。

血管内皮生长因子(VEGF)直接参与组织愈合过程, 虽可促进血管形成, 但也可促进炎症反应, 激活成纤维细胞的功能, 促进局部纤维化及粘连, 贝伐单抗是VEGF的中和抗体, 局部应用可明显降低脊柱术后纤维化^[38]。Ozkan等^[39]在大鼠动物模型中发现联合应用贝伐单抗和5-Fu, 抑制纤维化的作用更加明显。

自由基是机体损伤后的副产物, 可造成细胞膜结构破坏及氧化磷酸化功能障碍, 引起细胞凋亡, 加重炎症反应过程。Farrokhi等^[40]利用低剂量亚甲蓝降低椎板切除小鼠术区硬膜外纤维粘连, 主要是因为亚甲蓝可抑制自由基产生、降低黄嘌呤氧化酶活性及抑制一氧化氮的生成。但亚甲蓝对神经末梢具有一定的毒性, 可能会引起患者感觉异常, 因此使用亚甲蓝必须保证硬膜囊的完整。蜂蜜中含有多种维生素、氨基酸、葡萄糖、矿物质以及酶类, 既可以作为补品又可作药品使用, 具有抗菌、抗炎、抗自由基等作用。Guanldi等^[41]研究发现蜂蜜可降低大鼠硬膜外的粘连, 但该研究对硬膜外纤维化仅进行定性分析而缺乏定量评估, 因此证据仍显不足。Farrokhi等^[42]对大鼠椎板切除术后硬膜外粘连研究发现, 虽然蜂蜜组中硬膜外粘连的发生率(10%)低于对照组(33%), 但差异无统计学意义, 因此蜂蜜是否具有抗纤维化的作用还需进一步验证。

2.2 抑制细胞增殖药物

丝裂霉素C(MMC)在临床及实验中研究较多, 其抗纤维化的机制是抑制成纤维细胞的RNA转录、蛋白质合成以及DNA复制, 或通过下调miR-200b, 诱导成纤维细胞凋亡^[43]; 苏素拉明钠可抑制DNA聚合酶及转录酶活性, 抑制细胞增殖和基因表达^[44]; 羟基喜树碱可抑制DNA复制; 替莫唑胺能够使细

胞停留在G2/M期而抑制细胞增殖^[45-46]。Liu等^[47]在临床中使用0.5 mg/mL的MMC作用于内窥镜下椎间盘切除的患者,临床评分发现患者术后症状改善比未应用组明显。Sun等^[48]发现浓度为0.1 mg/mL的MMC,仍具有抗硬膜外纤维化及粘连的作用。Su等^[49]研究发现SD大鼠椎板切除模型局部应用浓度为0.5 mg/mL或0.7 mg/mL的MMC时,成纤维细胞数量、毛细血管及纤维组织量均比0.1 mg/mL和0.3 mg/mL组少,但组织愈合时间延长。

大量实验虽然证实了合适的药物可以通过抑制局部炎症反应、降低术区自由基产生、抑制细胞增殖等,在一定程度上解决了椎板切除术后硬膜外纤维化及粘连问题,但存在局部用药作用时间短、远期效果不能确定等缺点,而且具有浓度依赖效应,大剂量抑制细胞增殖药物会导致伤口愈合延迟。因此,仍需要进一步探寻抑制纤维化作用明显而不良反应小的药物。

3 电离辐射预防

低剂量电离辐射早已在整形外科用于治疗局部皮肤瘢痕形成,主要机制是抑制多能干细胞的增殖及向成纤维细胞的分化,低剂量的电离辐射还可降低损伤局部炎症因子的释放,间接降低纤维化。Su等^[50]通过实验证实椎板切除术后小鼠给予24 h低剂量(700 cGy)电离辐射,不但术区硬膜外纤维组织产生少,粘连轻,且对神经功能无明显损伤作用。Gerszten等^[51]的大动物(犬)实验中,行椎板切除术前给予24 h低剂量照射(700 cGy)也得到类似结果。Gerszten等^[52]对10例腰椎FBSS患者进行二次手术,一组术前给予24 h低剂量(700 cGy)的照射,统计患者术后6周、3个月和1年的临床症状,观察中并未出现照射相关并发症,术后1年照射组中无疼痛3例,疼痛缓解2例;而未进行照射的患者中疼痛缓解3例,无缓解2例。虽然临床及动物实验均表明小剂量电离辐射对硬膜外纤维化的预防具有一定的作用,但最佳的电离辐射剂量及时间还需进一步探究。Yokogawa等^[53]给予小鼠大剂量(10~20 Gy)的电离辐射,1周时发现硬膜外组织的TGF- β 1明显升高,12周和24周时不但TGF- β 明显升高,纤维组织粘连加重,蛛网膜层细胞变薄,且随剂量增加,不良反应加重。说明大剂量的电离辐射在早期促进组织损伤,加重炎症反应,后期促进硬膜外纤维化的形成。

虽然低剂量电离辐射在临床整形外科已用于抑制皮肤瘢痕形成,但电离辐射的剂量及照射时间还没有统一的标准,辐射剂量太小可能对纤维化的抑

制作用不明显,剂量过大可能会产生组织损伤,加重纤维化过程。因此电离辐射应用于椎板切除术后硬膜外纤维化的预防上还需更多的探索及实验。

4 总结和展望

硬膜外纤维化是椎板切除术后损伤修复的必然过程,通过改进手术方式,减少术中损伤、术中及术后出血,可在一定程度上减轻硬膜外纤维化,降低粘连,但手术技能的提高并非一朝一夕能够完成。微创手术是未来外科发展的必然趋势,且改进手术方式一直是脊柱外科医师努力的方向,目前微创手术的方式及入路也多种多样,对于不同的疾病要善于应用不同的术式及入路,尽量降低手术造成的并发症。局部应用药物理论上可通过降低局部炎症反应、抑制纤维蛋白生成,降低术区纤维化,但多数药物作用时间短,且具有药物浓度依赖性,大剂量使用带来的不良反应可能会得不偿失。应用硬膜外阻挡物虽然短期内能够阻挡硬膜外纤维化与硬膜囊的粘连,但这些阻挡物在体内作为异物,远期效果不理想,因此还需要继续探索理想的阻隔材料。低剂量的电离辐射预防硬膜外纤维化及纤维粘连在临床应用较少,一方面是因为电离辐射应用于脊柱不方便,另一方面电离辐射的合适剂量及时间仍不能确定,剂量过大有加重损伤的危险,因此电离辐射的合适剂量还要进一步探究。

随着组织工程技术的不断发展,生理性重建已减压椎板及硬膜外脂肪组织、恢复切除椎板结构的完整性或复合构建药物缓释系统、延长药物的作用时间,可能是未来解决脊柱术后硬膜外纤维化的目标方向。

参考文献

- [1] Jou IM, Tai TW, Tsai CL, et al. Spinal somatosensory evoked potential to evaluate neurophysiologic changes associated with postlaminotomy fibrosis: an experimental study[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2007, 32(19): 2111-2118.
- [2] Avellanal M, Diaz-Reganon G, Orts A, et al. One-year results of an algorithmic approach to managing failed back surgery syndrome[J]. Pain Res Manag, 2014, 19(6): 313-316.
- [3] 肖波, 毛克亚, 王岩, 等. 微创经椎间孔腰椎椎体间融合术与传统后路腰椎椎体间融合术并发症的比较分析[J]. 脊柱外科杂志, 2013, 11(1): 23-27.
- [4] Lee MJ, Bransford RJ, Bellabarba C, et al. The effect of bilateral laminotomy versus laminectomy on the

- motion and stiffness of the human lumbar spine: a biomechanical comparison[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2010, 35(19): 1789-1793.
- [5] Li S, Xia H, Han C. Retrospective analysis on correlation factors of preserving the ligamentum flavum in microendoscopic discectomy[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 139: 46-50.
- [6] Moojen WA, Van der Gaag NA. Minimally invasive surgery for lumbar spinal stenosis[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2016, 26(7): 681-684.
- [7] Epstein NE. More nerve root injuries occur with minimally invasive lumbar surgery: Let's tell someone [J]. *Surg Neurol Int*, 2016, 7(Suppl 3): S96-S101.
- [8] da Costa RC, Pippi NL, Graça DL, et al. The effects of free fat graft or cellulose membrane implants on laminectomy membrane formation in dogs[J]. *Vet J*, 2006, 171(3): 491-499.
- [9] Mohi Eldin MM, Abdel Razek NM. Epidural fibrosis after lumbar disc surgery: prevention and outcome evaluation[J]. *Asian Spine J*, 2015, 9(3): 370-385.
- [10] Bolat E, Kocamaz E, Kulahcilar Z, et al. Investigation of efficacy of mitomycin-C, sodium hyaluronate and human amniotic fluid in preventing epidural fibrosis and adhesion using a rat laminectomy model[J]. *Asian Spine J*, 2013, 7(4): 253-259.
- [11] Hsu DZ, Jou IM. 1, 4-Butanediol diglycidyl ether-cross-linked hyaluronan inhibits fibrosis in rat primary tenocytes by down-regulating autophagy modulation[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2016, 27(5): 84.
- [12] Kasimcan MO, Bakar B, Aktaş S, et al. Effectiveness of the biophysical barriers on the peridural fibrosis of a postlaminectomy rat model: an experimental research [J]. *Injury*, 2011, 42(8): 778-781.
- [13] Rabb CH. Failed back syndrome and epidural fibrosis [J]. *Spine J*, 2010, 10(5): 454-455.
- [14] Choi HJ, Kim KB, Kwon YM. Effect of amniotic membrane to reduce postlaminectomy epidural adhesion on a rat model[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2011, 49(6): 323-328.
- [15] Subach BR, Copay AG. The use of a dehydrated amnion/chorion membrane allograft in patients who subsequently undergo reexploration after posterior lumbar instrumentation[J]. *Adv Orthop*, 2015: 501202.
- [16] 徐江波, 袁宏, 王浩, 等. 脊柱膜与生物蛋白胶联合应用预防硬膜外粘连的实验研究[J]. *脊柱外科杂志*, 2008, 6(5): 293-296.
- [17] Lin CY, Peng HH, Chen MH, et al. Ibuprofen-conjugated hyaluronate/polygalacturonic acid hydrogel for the prevention of epidural fibrosis[J]. *J Biomater Appl*, 2016, 30(10): 1589-1600.
- [18] Sucu HK, Sevin IE, Rezanko T, et al. Prevention of anterior scar formation following discectomy with a MediShield adhesion barrier: randomized experimental trial[J]. *Turk Neurosurg*, 2013, 23(3): 317-322.
- [19] Park JW, Bak KH, Cho TK, et al. Effects of a temperature-sensitive, anti-adhesive agent on the reduction of adhesion in a rabbit laminectomy model[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2016, 59(3): 250-258.
- [20] Shaban M, Aras Y, Aydoseli A, et al. Effects of sodium hyaluronate and methylprednisolone alone or in combination in preventing epidural fibrosis[J]. *Neurol Res*, 2013, 35(8): 851-856.
- [21] Dong Y, Chen X, Wang M, et al. Construction of artificial laminae of the vertebral arch using bone marrow mesenchymal stem cells transplanted in collagen sponge [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2012, 37(8): 648-653.
- [22] Zeinalizadeh M, Miri SM, Ardalan FA, et al. Reduction of epidural fibrosis and dural adhesions after lamina reconstruction by absorbable cement: an experimental study[J]. *Spine J*, 2014, 14(1): 113-118.
- [23] Xu J, Chen Y, Yue Y, et al. Reconstruction of epidural fat with engineered adipose tissue from adipose derived stem cells and PLGA in the rabbit dorsal laminectomy model[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(29): 6965-6973.
- [24] Zhu J, Li Y, Shen W, et al. Relationships between transforming growth factor-beta1, myostatin, and decorin: implications for skeletal muscle fibrosis[J]. *J Biol Chem*, 2007, 31, 282(35): 25852-25863.
- [25] Zhang C, Kong X, Ning G, et al. All-trans retinoic acid prevents epidural fibrosis through NF-κB signaling pathway in post-laminectomy rats[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 79: 275-281.
- [26] Gürer B, Kahveci R, Gökçe EC, et al. Evaluation of topical application and systemic administration of rosuvastatin in preventing epidural fibrosis in rats[J]. *Spine J*, 2015, 15(3): 522-529.
- [27] Yan L, Li X, Wang J, et al. Immunomodulatory effectiveness of tacrolimus in preventing epidural scar adhesion after laminectomy in rat model[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 699(1-3): 194-199.
- [28] Luo L, Zhang C, Zhao J, et al. Effects of rapamycin on reduction of peridural fibrosis: an experimental study[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 482-488.
- [29] Sun Y, Zhao S, Li X, et al. Local application of rapamycin reduces epidural fibrosis after laminectomy via inhibiting fibroblast proliferation and prompting apoptosis

- [J]. J Orthop Surg Res, 2016, 11(1): 58.
- [30] Turkoglu E, Tuncer C, Dinc C, et al. The effect of etanercept on spinal epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model[J]. Turk Neurosurg, 2014, 24(4): 506-511.
- [31] Zhang C, Kong X, Zhou H, et al. An experimental novel study: angelica sinensis prevents epidural fibrosis in laminectomy rats via downregulation of hydroxyproline, IL-6, and TGF- β 1[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 291814.
- [32] 孙培锋, 曲良, 夏国峰, 等. 白藜芦醇预防大鼠椎板切除术后硬膜外粘连的实验研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2016, 24(15): 1419-1423.
- [33] 范希玲, 周辉, 夏志敏, 等. 活血止痛汤在硬膜外瘢痕中对 I、II 型跨膜糖蛋白介导凋亡信号传导的影响[J]. 中国骨伤, 2011, 24(2): 154-157.
- [34] Sandoval MA, Hernandez-Vaquero D. Preventing peridural fibrosis with nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. Eur Spine J, 2008, 17(3): 451-455.
- [35] Lin CY, Peng HH, Chen MH, et al. Ibuprofen-conjugated hyaluronate/polygalacturonic acid hydrogel for the prevention of epidural fibrosis[J]. J Biomater Appl, 2016, 30(10): 1589-1600.
- [36] Zhang K, Zhao J, Su W, et al. Immunomodulatory effectiveness of licofelone in preventing epidural fibrosis in post-laminectomy rat[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2015, 25(Suppl 1): S63-68.
- [37] Savran M, Bekar A, Cansev M, et al. Prevention of epidural fibrosis in rats by local or systemic administration of citicoline[J]. Turk Neurosurg, 2012, 22(5): 634-640.
- [38] Karatay M, Erdem Y, Koktekir E, et al. The effect of bevacizumab on spinal epidural fibrosis in a postlaminectomy rat model[J]. Turk Neurosurg, 2012, 22(6): 753-757.
- [39] Ozkan U, Osun A, Samancioglu A, et al. The effect of bevacizumab and 5-fluorouracil combination on epidural fibrosis in a rat laminectomy model[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(1): 95-100.
- [40] Farrokhi MR, Vasei M, Fareghbal S, et al. The effect of methylene blue on peridural fibrosis formation after laminectomy in rats: an experimental novel study[J]. Spine J, 2011, 11(2): 147-152.
- [41] Gunaldi O, Erdogan S, Guclu DG, et al. "Honey" can prevent epidural fibrosis development after laminectomy: an experimental study[J]. Turk Neurosurg, 2014, 24(6): 849-854.
- [42] Farrokhi MR, Vasei M, Fareghbal S, et al. Effect of honey on peridural fibrosis formation after laminectomy in rats: a novel experimental study[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2011, 2011: 504967.
- [43] Sun Y, Ge Y, Fu Y, et al. Mitomycin C induces fibroblasts apoptosis and reduces epidural fibrosis by regulating miR-200b and its targeting of RhoE[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 15; 765: 198-208.
- [44] Dai J, Li X, Yan L, et al. The effect of suramin on inhibiting fibroblast proliferation and preventing epidural fibrosis after laminectomy in rats[J]. J Orthop Surg Res, 2016, 11(1): 108.
- [45] Aydinca O, Yilmaz MB, Emmez H, et al. The effect of temozolomide on the prevention of epidural fibrosis developing after lumbar laminectomy in rats[J]. Turk Neurosurg, 2012, 22(6): 706-711.
- [46] Zhu L, Ni B, Liu J, et al. Hydroxycamptothecin liposomes inhibit collagen secretion and induce fibroblast apoptosis in a postlaminectomy rabbit model[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2013, 23(Suppl 1): S85-91.
- [47] Liu L, Sui T, Hong X, et al. Inhibition of epidural fibrosis after microendoscopic discectomy with topical application of mitomycin C: a randomized, controlled, double-blind trial[J]. J Neurosurg Spine, 2013, 18(5): 421-427.
- [48] Sun Y, Wang LX, Wang L, et al. A comparison of the effectiveness of mitomycin C and 5-fluorouracil in the prevention of peridural adhesion after laminectomy[J]. J Neurosurg Spine, 2007, 7(4): 423-428.
- [49] Su C, Sui T, Zhang X, et al. Effect of topical application of mitomycin-C on wound healing in a postlaminectomy rat model: an experimental study[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 674(1): 7-12.
- [50] Su WR, Lee JS, Chen HH, et al. Neurophysiological and histopathological evaluation of low-dose radiation on the cauda equina and postlaminotomy fibrosis: an experimental study in the rat[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(5): 463-469.
- [51] Gerszten PC, Moossy JJ, Flickinger JC, et al. Inhibition of peridural fibrosis after laminectomy using low-dose external beam radiation in a dog model[J]. Neurosurgery, 2000, 46(6): 1478-1485.
- [52] Gerszten PC, Moossy JJ, Flickinger JC, et al. Low-dose radiotherapy for the inhibition of peridural fibrosis after reexploratory nerve root decompression for postlaminectomy syndrome[J]. J Neurosurg, 2003, 99(3 Suppl): 271-277.
- [53] Yokogawa N, Murakami H, Demura S, et al. Effects of radiation on spinal dura mater and surrounding tissue in mice[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133806.

(收稿日期: 2016-10-15)

(本文编辑: 张建芬)