

· 临床研究 ·

家族性颈椎后纵韧带骨化症的临床症状特点

陈 振, 孙 宇*, 张凤山, 张 立, 潘胜发, 刁垠泽, 陈 欣, 周非非, 赵衍斌, 张一龙

北京大学第三医院骨科, 北京 100191

【摘要】目的 通过对家族性颈椎后纵韧带骨化症(OPLL)的临床症状分析, 揭示家族聚集性OPLL的临床症状特点与遗传模式。方法 2011年1月—2016年12月, 通过询问OPLL患者的家族史筛选出6个明显表现为家族聚集性的OPLL家系。对患者和其家系中每位成员进行颈椎X线、CT检查, 观察是否有颈椎OPLL表现, 同时询问是否存在OPLL相关症状。结果 共纳入研究对象53例, 家族性OPLL发生率为24.5%(13/53); 混合型: 连续型: 局灶型: 节段型=7: 4: 1: 1; 患者年龄为(52.9 ± 8.4)岁, 发病年龄为(46.9 ± 9.5)岁, 最常累及节段为C₃₋₆。以颈痛为首发症状者9例, 以脊髓压迫为首发症状者4例。统计全部症状的发生情况: 上肢麻木疼痛10例, 头晕头痛6例, 颈肩痛5例, 下肢麻木疼痛5例, 胸腹束带感4例, 踩棉花感3例, 上肢肌力障碍3例, 下肢肌力障碍2例, 括约肌功能障碍2例。统计每个分型的患者出现症状数占各自类型全部症状数(例数×9)的比例, 混合型49.2%(31/63), 连续型41.7%(15/36), 局灶型22.2%(2/9), 节段型11.1%(1/9)。结论 家族性颈椎OPLL临床症状的发生、发展特点与其影像学发生、发展、分型特点关系紧密。局灶型、节段型患者占全体比例较小, 平均年龄较小, 出现症状的数目较少, 症状程度较轻; 混合型、连续型患者占全体比例较大, 平均年龄较大, 出现症状的数目较多, 症状程度较重。

【关键词】颈椎; 骨化, 后纵韧带; 疾病遗传易感性

【中图分类号】R 681.531 【文献标志码】A 【文章编号】1672-2957(2018)01-0027-04

【DOI】10.3969/j.issn.1672-2957.2018.01.006

Clinical features of familial cervical ossification of posterior longitudinal ligament

CHEN Zhen, SUN Yu*, ZHANG Feng-shan, ZHANG Li, PAN Sheng-fa, DIAO Yin-ze, CHEN Xin, ZHOU Fei-fei, ZHAO Yan-bin, ZHANG Yi-long

Department of Orthopaedics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】Objective Through the analysis of the symptoms of the familial cervical ossification of the posterior longitudinal ligament(OPLL), to reveal the clinical features and genetic patterns of family-aggregated OPLL. Methods From January 2011 to December 2016, 6 pedigrees with familial aggregation of OPLL were screened by the family history of the patients diagnosed with OPLL. The patients and each member of their pedigrees were examined by roentgenograph and CT to observe whether there were cervical OPLL manifestations and whether there were OPLL related symptoms. Results A total of 53 cases were included in the study. The incidence of familial OPLL was 24.5%(13/53), 7 cases of mixed type, 4 of continuous type, 1 of focal type and 1 of segmental type. The age of patients was 52.9 ± 8.4 years old, and the age of onset was 46.9 ± 9.5 years old. The most frequently involved segment was C₃₋₆. The first symptom was neck pain in 9 cases and spinal cord compression in 4. All statistical symptoms included upper limb pain and numbness in 10 cases, dizziness or headache in 6, neck and shoulder pain in 5, lower limb pain and numbness in 5, chest and abdominal constriction in 4, stepping-cotton sensation in 3, upper limb muscle strength disorders in 3, lower limb muscle strength disorder in 2 and sphincter dysfunction in 2. The percentage of symptoms accounting for the total number of symptoms in each type of patients was mixed type 49.2%(31/63), continuous type 41.7%(15/36), focal type 22.2%(2/9), segmental type 11.1%(1/9). Conclusion The characteristics of clinical symptoms are closely related to the occurrence, development and classification characteristics on imaging data in the familial cervical OPLL. Patients with focal or segmental type account for a small proportion of the total, with a small average age, less symptoms, and relatively mild symptoms. The proportion of the patients with mixed or continuous type is larger, with older age and more and heavier symptoms.

【Key Words】Cervical vertebrae; Ossification of posterior longitudinal ligament; Genetic predisposition to disease

J Spinal Surg, 2018, 16(1): 027-030

作者简介: 陈 振(1990—), 硕士在读, 医师; 1185500478@qq.com

*通信作者: 孙 宇 sunyuor@vip.sina.com

颈椎后纵韧带骨化症(OPLL)是以颈椎后纵韧带异常增殖并骨化为特点的病理现象,是导致颈脊髓疾病的常见原因,对患者的生命健康和生活质量构成重大威胁^[1-3]。随着年龄增长,在遗传等因素作用下,后纵韧带组织中新生异位骨结构形成并逐渐发生骨化导致椎管、椎间孔狭窄,产生脊髓、神经根压迫症状。虽然关于普通人群颈椎OPLL的流行病学、自然病史、病因学等研究已取得长足进展,但临床工作中也常观察到一个家族内同辈或非同辈成员先后发病的状况,因此观察、分析家族性的颈椎OPLL的发生情况具有重要意义。本研究分析了分属6个家系的13例家族性颈椎OPLL患者临床资料,现将其临床症状特点汇总报告如下。

1 资料与方法

2011年1月—2016年12月,对诊断为颈椎OPLL的住院患者通过询问家族史,初步筛选出6个明显表现为家族聚集性的OPLL家系,收集其所有父母(父辈)、>18岁的兄弟姐妹(平辈)、>18岁子女及子女堂表兄妹(晚辈)三代成员的影像学信息,以观察每一位成员是否有颈椎OPLL表现,询问并记录相关临床症状。

每位成员均自愿进行颈椎正侧位X线或CT检查,将影像学资料上发现最大径>2 mm骨化灶定义为影像学颈椎OPLL。采用Tsuyama等^[4]的颈椎OPLL分型系统(局灶型、节段型、连续型和混合型)对所有影像学显示颈椎OPLL成员进行分型。对影像学显示颈椎OPLL的成员通过询问病史观察是否存在颈椎OPLL相关症状(9个):上肢麻木疼痛、头晕头痛、颈肩痛、下肢麻木疼痛、胸腹束带感、踩棉花感、上肢肌力障碍、下肢肌力障碍及括约肌功能障碍。

2 结果

所有家系的父母(父辈)均已过世而未能取得相关资料,共收集到6个家系共53位成员的相关资料,其中平辈26位,男12位、女14位,年龄39~65岁;晚辈27位,男16位、女11位,年龄18~42岁。19位成员影像学资料显示有颈椎OPLL,其中13位成员因有相关神经根、脊髓压迫及其他相关症状而被诊断为颈椎OPLL,发生率为24.5%(13/53)。13例患者均为平辈,年龄(52.9 ± 8.4)岁,发病年龄(46.9 ± 9.5)岁,累及节段(4.3 ± 1.7)个;男7例,年龄(56.7 ± 7.0)岁,发病年龄(50.3 ± 9.4)岁,累及节段(4.6 ± 1.5)个;女6例,年龄(48.5 ± 8.3)岁,发病年龄(43.0 ± 8.8)岁,累及节段(4.0 ± 2.0)个。最

常累及节段为C₃₋₆。

13例患者中只有1例有明确颈椎外伤史。9例以颈痛为首发症状,4例以脊髓压迫为首发症状。统计全部症状的发生情况:上肢麻木疼痛10例,头晕头痛6例,颈肩痛5例,下肢麻木疼痛5例,胸腹束带感4例,踩棉花感3例,上肢肌力障碍3例,下肢肌力障碍2例,括约肌功能障碍2例。OPLL分型情况:混合型7例,连续型4例,局灶型1例,节段型1例;各分型平均年龄分别为55.9岁、50.3岁、54.0岁、42.0岁;平均累计节段数分别为4.6个、4.0个、2.0个、1.0个。统计每个分型的患者出现症状数占各自类型全部症状数(例数×9)的比例:混合型49.2%(31/63),连续型41.7%(15/36),局灶型22.2%(2/9),节段型11.1%(1/9);其中男性33.3%(21/63),女性31.5%(17/54)。其中局灶型患者主要症状为颈肩痛、头晕头痛,不伴有脊髓压迫;节段型患者主要症状为上肢麻木疼痛。

3 讨论

本研究在回顾既往文献时发现,家族性疾病并没有严格的统一定义,参考其他一些表现为家族聚集性疾病的文献,如高血压^[5]、慢性阻塞性肺疾病^[6]、肺癌^[7-8]、食管癌^[9]等,文献中对家族性疾病的定义为一个家族连续的数代成员内有≥2位成员患有相应疾病。所以本研究将家族性颈椎OPLL定义为一个家族中有≥2位成员有颈椎OPLL表现。

本研究中,影像学资料显示有颈椎OPLL表现者19例(35.8%),临床诊断为颈椎OPLL有13例(24.5%),均为同辈。Terayama等^[10]报道对347例颈椎OPLL患者进行家系调查,先证者父母中颈椎OPLL的发生率为23%,在同辈兄弟姐妹中为29%,与本研究结果相似。日本多项针对普通人群颈椎OPLL发生情况的流行病学调查显示>30岁人群颈椎OPLL检出率为1.9%~4.3%^[11];李中实等^[12]对13 958例颈肩痛门诊患者的多中心流行病学调查揭示中国北方人群颈椎OPLL发生率为3.08%(0.44%~8.92%)。以上研究说明家族聚集性人群颈椎OPLL发生率较普通人群明显升高,提示遗传因素在颈椎OPLL发生机制中占重要地位。

关于颈椎OPLL的发生与发展是否存在显著的性别差异,目前争议较多。近年来随着基于CT诊断的流行病学调查普及,越来越多的数据支持男性颈椎OPLL发生率高于女性。Wu等^[13]统计了台湾地区医保数据库10年间全部登记为颈椎OPLL的患者,统计数据亦表明男性发生率约为女性3倍。

Sohn等^[14]对韩国成年人的CT研究表明颈椎OPLL发生率男女比为2.1。Fujimori等^[15]对1 500名癌症筛查患者应用PET-CT检查显示颈椎OPLL发生率男女比为2.4。从遗传机制上分析,虽然Maeda等^[16]提出COL11A2可能在颈椎OPLL发生率的性别差异中扮演重要角色,但是目前并无支持颈椎OPLL伴性染色体遗传的充足证据。而且,亦有部分数据表明颈椎OPLL发生率在不同性别间并不存在差异。Terayama等^[10]的大样本家族性研究即指出在包含先证者时不同性别间颈椎OPLL发生率存在差异,在排除先证者时不同性别间无差异。Fujimori等^[17]的基于CT诊断的多族裔调查也表明不同性别间颈椎OPLL发生率无明显差异(男:女=11:10)。本研究结果也提示颈椎OPLL发生率不同性别间未见明显差异,其中男性为25.0%(7/28),女性为24.0%(6/25)。上述研究结果提示对于不同性别间颈椎OPLL发生率是否存在差异仍未达成共识,有待于进一步研究。

关于颈椎OPLL的发病年龄,日本厚生省脊柱韧带骨化调查委员会对2 142例颈椎OPLL患者进行详细调查后指出,颈椎OPLL患者发病年龄在50岁左右,其中男性为51.2岁,女性为48.9岁^[18]。Terayama等^[19]的颈椎OPLL家系调查也指出,颈椎OPLL在<50岁人群中发生率为15.86%,在≥50岁人群中发生率为31.57%;且在此后的历次大样本流行病学调查中,男性发病年龄逐渐上升为60岁,女性为59岁;发病年龄上升的原因目前难以有确切解释,可能与日本人均预期寿命的上升有关。国内文献报道颈椎OPLL发病年龄为52.2~52.9岁^[20-24],与本研究结果有一定差异,本研究结果显示颈椎OPLL发病年龄平均为46.9岁,其中男性50.3岁,女性43.0岁。考虑原因:①可能为遗传机制导致家族性病例总体发病时间早;②可能为我国总体卫生医疗水平仍低于日本,且医疗资源的性别分配不均衡(尤其在经济发展落后的地区);③日本数据来自大规模流行病学调查,而本研究样本量较小,结果有一定偏差。

关于颈椎OPLL的发生机制,既往文献多表明颈椎OPLL的症状可由颈椎外伤引起或加重。Matsunaga等^[25]将552例颈椎OPLL患者分为2组,对184例伴有脊髓压迫症状的患者进行回顾分析,发现有13%的患者其脊髓压迫症状由颈椎外伤引起;对368例不伴有脊髓压迫症状的颈椎OPLL患者进行前瞻性研究,在平均20年的随访期间只有2%的患者因颈椎外伤引发脊髓压迫症状,且该类

患者OPLL分型主要为混合型;根据Kaplan-Meier表对颈椎OPLL预后进行分析,其认为约有71%的患者在30年内不会发生脊髓压迫症状。本研究中只有1例患者有明确的颈椎外伤史,为混合型。以上研究结果表明虽然外伤导致症状发生、发展的情况并不少见,但发病缓慢、逐渐加重仍是颈椎OPLL的主要进展形式,因此有明确家族聚集性的影像学表现为OPLL但无脊髓症状的患者,仍不建议对其进行预防性手术。

关于颈椎OPLL的主要症状,有文献报道颈椎OPLL不同症状的发生率由高到低分别为上肢感觉功能障碍、颈部疼痛、四肢腱反射异常、上肢运动功能障碍、下肢运动功能障碍^[26]。与本研究结果相符,也符合颈椎OPLL上肢症状重于下肢症状、感觉障碍比运动障碍常见的临床印象。本研究中9例以颈痛为首发症状,4例以脊髓压迫为首发症状。所有患者中先后出现髓性症状者共占76.9%(10/13),初始无髓性症状而后出现者占66.7%(6/9),其中进展时间<1年者占83.3%(5/6)。统计全部症状的发生情况,由高到低分别为上肢麻木疼痛、头晕头痛、颈肩痛、下肢麻木疼痛、胸腹束带感、踩棉花感、上肢肌力障碍、下肢肌力障碍、括约肌功能障碍。Wu等^[13]对覆盖台湾地区的医疗保险数据库的数据进行回顾分析后发现在全部颈椎OPLL患者中约5%存在不同程度的髓性症状。Matsunaga等^[27]对170例初始无脊髓症状的颈椎OPLL患者进行10年的随访,结果显示10年间新出现脊髓症状的OPLL患者仅有20%。上述数据明显小于本次研究结果,或可解释为家族聚集性颈椎OPLL病情更重。

本研究OPLL分型,其中混合型7例,连续型4例,局灶型1例,节段型1例;各分型平均年龄分别为55.9岁、50.3岁、54.0岁、42.0岁;平均累计节段数分别为4.6个、4.0个、2.0个、1.0个。统计每个分型的患者出现症状数占各自类型全部症状数(例数×9)的比例,混合型49.2%(31/63),连续型41.7%(15/36),局灶型22.2%(2/9),节段型11.1%(1/9);其中局灶型患者主要症状为颈肩痛、头晕头痛,不伴有脊髓压迫;节段型患者主要症状为上肢麻木疼痛。上述结果提示家族性颈椎OPLL临床症状的发生、发展特点与其影像学发生、发展、分型特点关系紧密。局灶型、节段型患者占全体比例较小,平均年龄较小,出现症状的数目较少,症状程度较轻;混合型、连续型患者占全体比例较大、年龄较大,出现症状的数目较多,症状程度较重。

本研究基于影像学、病史资料对国人家族聚集

性颈椎 OPLL 的流行病学、症状学特点进行分析, 受到时间、精力、经费以及研究对象配合程度等诸多因素的影响, 仅收集到 6 个家族, 虽然样本量有限, 但初步揭示了国人家族聚集性颈椎 OPLL 的流行病学、症状学规律。

参考文献

- [1] 顾宇彤, 贾连顺. 颈椎后纵韧带骨化症手术治疗的进展[J]. 脊柱外科杂志, 2003, 1(6): 354-357.
- [2] 董军, 袁文, 王新伟, 等. 颈椎后纵韧带骨化症病因的研究进展[J]. 脊柱外科杂志, 2008, 6(1): 51-54.
- [3] Inamasu J, Guiot BH, Sachs DC. Ossification of the posterior longitudinal ligament: an update on its biology, epidemiology, and natural history[J]. Neurosurgery, 2006, 58(6): 1027-1039.
- [4] Tsuyama N. Ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine[J]. Clin Orthop, 1984(184): 71-84.
- [5] 孙德成, 胡伟明. 家族性高血压遗传分析[J]. 中华内科杂志, 1997, 36(2): 108-111.
- [6] 金永堂, 周晓铁. 慢性阻塞性肺部疾病的家族聚集性分析[J]. 中华预防医学杂志, 1997, 31(2): 107-108.
- [7] 项永兵, 高玉堂. 上海市区女性肺癌的家族聚集性研究[J]. 遗传, 1996, 18(5): 31-35.
- [8] 谷俊东, 滑峰, 钟殿胜, 等. 肺癌家族聚集性的系统评价[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(3): 224-229.
- [9] 李琮宇, 李苹娟, 吴会芳, 等. 河南食管癌高发区食管癌高癌家族调查[J]. 郑州大学学报(医学版), 2006, 41(1): 32-34.
- [10] Terayama K. Genetic studies on ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1989, 14(11): 1184-1191.
- [11] Matsunaga S, Sakou T. Ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine: etiology and natural history[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2012, 37(5): E309-314.
- [12] 李中实, 温树正. 我国北方地区颈肩痛病人中颈椎后纵韧带骨化症发病率调查[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 1999, 9(5): 285-286.
- [13] Wu JC, Liu L, Chen YC, et al. Ossification of the posterior longitudinal ligament in the cervical spine: an 11-year comprehensive national epidemiology study[J]. Neurosurg Focus, 2011, 30(3): E5.
- [14] Sohn S, Chung CK, Yun TJ, et al. Epidemiological survey of ossification of the posterior longitudinal ligament in an adult Korean population: three-dimensional computed tomographic observation of 3240 cases[J]. Calcif Tissue Int, 2014, 94(6): 613-620.
- [15] Fujimori T, Watabe T, Iwamoto Y, et al. Prevalence, concomitance, and distribution of ossification of the spinal ligaments: results of whole spine CT scans in 1500 Japanese patients[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2016, 41(21): 1668-1676.
- [16] Maeda S, Koga H, Matsunaga S, et al. Gender-specific haplotype association of collagen $\alpha 2$ (XI) gene in ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine[J]. J Hum Genet, 2001, 46(1): 1-4.
- [17] Fujimori T, Le H, Hu SS, et al. Ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine in 3161 patients: a CT-based study[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2015, 40(7): 394-403.
- [18] 寺山和雄, 黒川高秀, 関寛之. 脊柱韧带骨化症全国調査報告[C]. 昭和50年度報告書, 1976: 8-33.
- [19] Tsuji T, Chiba K, Hosogane N, et al. Epidemiological survey of ossification of the posterior longitudinal ligament by using clinical investigation registration forms[J]. J Orthop Sci, 2016, 21(3): 291-294.
- [20] 张本, 侯铁胜, 沈洪兴, 等. 颈椎后纵韧带骨化症的手术治疗及前后路手术比较[J]. 实用骨科杂志, 2013, 19(10): 865-869.
- [21] 陈宇, 陈德玉, 王新伟, 等. 颈椎后纵韧带骨化症前路手术的多因素分析[J]. 中国矫形外科杂志, 2007, 15(19): 1453-1456.
- [22] 王新伟, 袁文, 陈德玉, 等. 颈椎后纵韧带骨化症的手术方式选择及疗效[J]. 中华外科杂志, 2012, 50(7): 596-600.
- [23] 陈欣, 庄颖峰, 孙宇, 等. 单开门颈椎管扩大椎板成形术治疗颈椎后纵韧带骨化症的中远期疗效观察[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(12): 1057-1062.
- [24] 陈超, 王岩, 张雪松, 等. 颈椎后纵韧带骨化症的手术并发症分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(3): 192-196.
- [25] Matsunaga S, Sakou TK, Hayashi K, et al. Trauma-induced myelopathy in patients with ossification of the posterior longitudinal ligament[J]. J Neurosurg, 2002, 97(2 Suppl): 172-175.
- [26] 张一龙, 周非非, 孙宇. 颈椎后纵韧带骨化症自然病程的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(35): 2793-2795.
- [27] Matsunaga S, Sakou T, Taketomi E, et al. The natural course of myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament in the cervical spine[J]. Clin Orthop Relat Res, 1994(305): 168-177.

(收稿日期: 2017-05-11)

(本文编辑: 于 倩)