

· 综述 ·

机械应力因素在脊柱韧带骨化发生机制中的作用研究进展

陈广辉, 陈仲强*, 杨晓曦, 范天奇

北京大学第三医院骨科, 北京 100191

【关键词】颈椎; 胸椎; 韧带; 骨化, 异位性; 椎管狭窄; 综述文献

【中图分类号】R 686.5 【文献标志码】A 【文章编号】1672-2957(2020)03-0203-05

【DOI】10.3969/j.issn.1672-2957.2020.03.013

Research progress of mechanical stress factor in pathogenesis of spinal ligament ossification

CHEN Guang-hui, CHEN Zhong-qiang*, YANG Xiao-xi, FAN Tian-qi

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

【Key Words】Cervical vertebrae; Thoracic vertebrae; Ligaments; Ossification, heterotopy; Spinal stenosis; Review literature

J Spinal Surg, 2020, 18(3): 203-207

脊柱韧带骨化是一种以脊柱正常韧带发生异位骨化为特点的慢性、退行性疾病。主要包括后纵韧带骨化(OPLL)、黄韧带骨化(OLF)及弥漫性特发性骨肥大症(DISH)^[1]。后纵韧带和黄韧带解剖位置特殊,直接参与椎管结构的组成,因此,OPLL和OLF的发生常常导致脊髓和神经根受压,引起严重的神经功能障碍。据文献报道,中国和日本30岁以上人群OPLL发生率为1.9%~4.3%^[2-3],OLF发生率为3.8%~63.9%^[4-5],且随着年龄的增长,2种疾病的发生率逐渐增加^[5]。目前,OPLL和OLF已经成为导致颈椎和胸椎椎管狭窄的主要因素^[6-8]。

随着生物科学技术的发展,对OPLL和OLF的认识从临床现象到分子机制越来越深入,但目前两者的发生机制尚不明确。有学者认为,脊柱韧带骨化是多种因素共同作用的结果,包括遗传、机械应力、微量元素、内分泌以及生活习惯等^[9]。OPLL和OLF的发生年龄和病理改变相似,但两者在脊柱节段间的分布存在明显差异^[6-7]。OPLL主要发生于颈椎,其次是中、上胸椎,而OLF则以下胸椎为主,很少有颈椎或者腰椎OLF的报道^[7]。以往研究认为,脊柱韧带骨化节段分布特点与脊柱不同节段间局部

应力变化有关^[10-12]。在相同的遗传背景下,力学因素可能是导致两者在脊柱节段间差异分布的主要因素。现有的基础研究表明,在机械应力刺激下,骨化患者的韧带细胞较非骨化患者表现出较强的成骨分化能力^[13],进一步证实了应力刺激在韧带骨化发生发展中的重要作用。本文通过检索国内外相关文献,从临床和基础研究方面对机械应力因素在脊柱韧带骨化发生机制中作用的研究进展作如下综述,为后期脊柱韧带骨化研究提供参考和思路。

1 临床研究

1.1 颈椎 OPLL

研究表明,机械应力刺激与脊柱韧带骨化密切相关^[14]。Hirabayashi等^[15]对53例颈椎OPLL术后的患者进行16年的随访研究发现,75%的连续型和混合型OPLL呈进行性进展,椎间活动可促使混合型OPLL向连续型发展。Takatsu等^[16]对97例颈椎OPLL患者进行影像学检查发现,椎管成形术和椎板切除术均促进OPLL的发展,2种术式在促进骨化进展程度上并无明显差异,非手术组OPLL进展则相对缓慢;作者认为间接性减压手术能促进OPLL的发展,椎板切除术后颈椎OPLL进展可能是棘突和椎板切除后局部应力增高所致;椎管成形术后OPLL同样进展迅速,则更应考虑生物性、结构性和动力反应性因素。最近的一项研究表明,椎

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81772381)

作者简介: 陈广辉(1988—), 博士在读, 主治医师;
chengguanghui@bjmu.edu.cn

*通信作者: 陈仲强 puh3_czq@bjmu.edu.cn

板成形术联合内固定融合术能够抑制 OPLL 的进展^[17-18]。为明确活动性因素在 OPLL 发展中的作用, Matsunaga 等^[10]对 101 例非手术治疗的颈椎 OPLL 患者的颈椎椎间盘应力分布进行生物力学研究发现, OPLL 进展与椎间盘应力异常分布高度相关, 提示动态因素导致的节段间应力分布不均加速 OPLL 的自然病程。相较后路手术, 前路融合术能够有效地减少节段间活动度, 增加节段稳定性。Matsuoka 等^[19]采用前路漂浮融合术治疗颈椎 OPLL, 随访 10 年, 36% 的患者出现 OPLL 进展, 明显低于后路手术的 70%^[20]。以上研究结果表明, 机械应力刺激能促进颈椎 OPLL 的发展。颈椎术后脊柱完整结构遭到破坏, 椎间盘局部应力分布发生相应改变, 因此, 容易导致 OPLL 的发生。

1.2 胸椎 OPLL 及 OLF

胸椎 OPLL 和 OLF 是导致胸椎椎管狭窄的重要因素^[6]。胸椎 OPLL 的发生率为 0.56%~2.25%^[3], 明显低于颈椎^[2, 7]。分析原因是颈椎活动度相对较大, 而胸椎有胸廓保护限制了其在屈伸、侧曲及旋转等方向的活动, 因此, OPLL 常发生于应力较为集中的颈椎。Mori 等^[3]通过对 3 013 例行胸部 CT 检查患者的影像学资料分析并进行胸椎 OPLL 的流行病学调查研究发现, 胸椎 OPLL 的发生率为 1.9%, 且主要分布于上、中胸椎。目前, 关于应力因素在胸椎 OPLL 发展中作用方面的研究相对较少, 但胸椎 OPLL 进展与手术节段稳定性密切相关, 提示应力因素在胸椎 OPLL 的发生发展中有重要作用。Yamazaki 等^[21]的研究显示, 单纯胸椎后壁切除治疗 OPLL 会引起胸椎节段稳定性下降、术后神经功能恶化, 而后路原位融合内固定则能增加节段稳定性、减轻甚至逆转神经功能损伤。胸椎节段不稳可引起局部 OPLL 应力相对集中, 在前方对脊髓构成动态刺激, 加重神经功能损伤, 因此, 多数学者认为胸椎椎板切除减压联合脊柱融合内固定术是治疗胸椎 OPLL 的有效手段^[22-23]。Yamazaki 等^[24]通过对 1 例胸椎 OPLL 患者术后 15 年的随访发现, 脊柱融合内固定术能减轻或者阻止胸椎 OPLL 进一步发展。而 Kawaguchi 等^[25]在另一项研究中表明, 尽管胸椎 OPLL 患者行脊柱内固定术后增加了节段稳定性, 但在术后 4.6 年随访时发现 OPLL 的体积均有所增大。综上, 维持脊柱节段稳定性能够减缓甚至阻止 OPLL 的发展进程, 但因为韧带骨化的发生是多种因素共同作用的结果, 因此在 OPLL 进展的病例中, 可能存在其他因素导致 OPLL 的持续进展。

胸椎 OLF 导致胸椎椎管狭窄具有明显的节段分布特点^[6]。Lang 等^[5]报道 80% OLF 发生于下胸椎。研究表明, OLF 的发生部位与下胸椎黄韧带的应力分布密切相关。由于下胸椎缺乏胸廓的有效支撑并且位于胸椎生理性后弯及腰椎前弯的移行区域, 活动度相对较大, 容易在后柱形成应力集中区, 导致 OLF 的发生^[12, 26-27]。Maigne 等^[28]则认为 OLF 的大小和发生部位与胸椎关节突关节的方向以及旋转应力有关。由于胸椎关节突关节呈近似矢状位排列, 且在下胸椎无肋骨限制其活动, 在 T₁₁₋₁₂ 区域黄韧带承受较大的旋转应力刺激, 因而容易发生骨化。

2 基础研究

2.1 应力刺激促进骨化韧带细胞成骨分化

近年来, 机械应力刺激促进韧带细胞成骨分化是研究韧带骨化性疾病的热点。研究发现, 相较非骨化患者, 骨化患者的韧带细胞对应力刺激具有高度敏感性, 且在相同应力刺激下表现出较强的成骨分化能力^[13, 29-30]。

应力刺激可以通过调控多种信号分子和相关信号通路促进韧带细胞成骨分化(图 1)。Iwasaki 等^[31]的研究发现, 应力刺激可以诱导骨化患者后纵韧带细胞核结合因子 $\alpha 1$ (CBF- $\alpha 1$) 的表达进而促进其成骨分化。Yang 等^[32]的研究发现, 缝隙连接蛋白 43 (CX43) 的表达上调与后纵韧带细胞成骨分化密切相关。Chen 等^[33]对 CX43 的调控机制深入研究发现, ERK1/2-p38 MAPK 信号通路的激活在促进细胞成骨分化过程中起关键性作用。波形蛋白是构成细胞骨架的重要成分, 且参与机械应力刺激在细胞内的信号转导过程。Zhang 等^[34]的研究发现, 机械应力刺激下后纵韧带细胞的波形蛋白低表达促进韧带细胞成骨分化。Tanno 等^[35]通过对 OPLL 患者的韧带细胞施加单向轴向拉伸刺激, 发现细胞外 Ca^{2+} 内流增加与韧带细胞成骨分化密切相关。

在黄韧带细胞成骨分化过程中, 多种信号因子和通路参与了机械应力的信号由胞外向胞内转导过程。研究表明, 机械应力刺激可以激活转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、 β -链蛋白、BMP-Smad1、Src-P38mapk 等信号通路, 促进韧带细胞成骨分化^[36-39]。Cai 等^[37]报道对 OLF 患者黄韧带细胞施加应力后, β -链蛋白、Runx2、SOX-9 和骨桥蛋白的 mRNA 表达量明显升高。以上研究表明, 骨化患者的韧带细胞具有潜在的成骨分化能力, 并且对应力刺激具有较高敏感性。

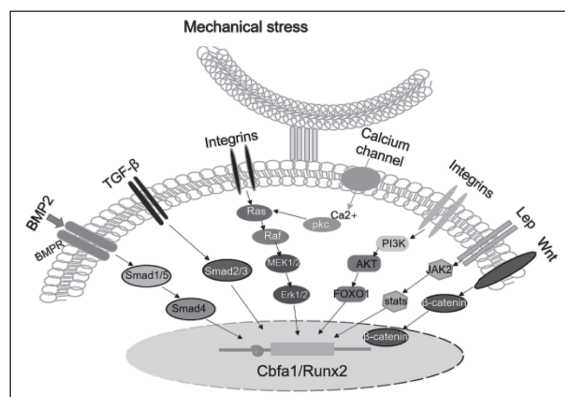


图1 机械应力相关信号通路

研究表明, 韧带细胞的成骨分化能力与所受应力大小和作用时间密切相关。Ning等^[13]对OLF细胞施加0%~20%梯度应力刺激后发现, 在给予15%的拉伸作用力时, 碱性磷酸酶(ALP)活性最高。而在另一项研究中, 日本学者Iwasaki等^[31]对OPLL细胞给予0%~30%梯度应力刺激后发现, ALP的表达量随着应力刺激强度的增加而增加, 在30%的拉伸应力刺激强度时, ALP表达量达到最高并趋于稳定。以上结果提示, 2种韧带细胞成骨分化可能需要不同程度的应力刺激。目前关于2种韧带细胞对应力大小的敏感性及其响应机制是否一致尚无报道。

Chen等^[40]对腰椎黄韧带细胞施加20%拉伸应力刺激, 发现应力可以介导活性氧的产生并激活Caspase-9, 诱导细胞凋亡。Nakama等^[41]通过比较上颈椎和下颈椎黄韧带的病理改变发现, 上颈椎黄韧带细胞凋亡水平明显高于下颈椎, 提示在脊柱不同节段, 韧带细胞的凋亡水平存在差异, 而这一现象可能会影响OPLL和OLF在脊柱不同节段的分布。

2.2 有限元分析

有限元分析法可体外模拟脊柱各个节段不同结构的生物力学状态, 并进行量化处理比较。目前该方法主要应用于颈椎和腰椎的椎体、关节突关节、椎间盘及韧带的生物力学研究, 在胸椎节段的应用相对较少。张辉等^[42]利用有限元分析法分析下颈椎全椎板切除术后椎体生物力学特性改变, 发现在C₄₋₆全椎板切除后C₄₋₆节段前纵韧带、关节囊韧带和后纵韧带所受拉力明显增加。作者认为颈椎后纵韧带长时间承受超生理负荷, 会使韧带丧失正常生物力学特性, 导致颈椎稳定性下降和颈椎后凸畸形。而这种韧带生物力学性质的改变可能是促进OPLL发生和进展的主要因素。Alapan等^[43]采用有限元分析法研究腰椎韧带对腰椎稳定性的影响, 发

现韧带切除后, 腰椎活动节段的瞬时旋转中心改变, 活动度明显增加。综上, 韧带在维持脊柱稳定性方面具有重要作用, 利用有限元分析的方法研究脊柱不同节段间韧带受力差异, 有助于加深受力因素在OPLL和OLF发生中作用的理解。

2.3 动物实验

为阐明机械应力与韧带骨化的相关性, Tsukamoto等^[44]采用拉力加载设备对12只成年雄性Wistar鼠尾椎进行反复拉伸刺激后发现, 反复应力刺激能够促进脊柱韧带骨化, 并且骨化程度与刺激强度相关; 骨化主要发生于后纵韧带, 黄韧带和棘间韧带未见明显骨化, 可能与韧带的应力分布不均和韧带对应力刺激的敏感性不同有关。因此, 构建拉力梯度进行动物实验观察脊柱不同韧带骨化差异可能是未来进一步研究的方向。

3 结语和展望

机械应力因素是导致OPLL和OLF发生、发展的重要因素。OPLL和OLF在脊柱不同节段间的分布差异与韧带应力分布密切相关。后纵韧带细胞和黄韧带细胞对应力刺激的敏感程度可能存在差异, 两者成骨分化可能需要不同强度的应力刺激。因此, 从细胞分子生物学水平对比研究两者对机械应力刺激的响应机制, 有限元分析方法比较脊柱不同节段间韧带受力状态, 设置梯度应力刺激观察动物不同韧带骨化情况有助于加深对2种疾病的鉴别诊断和发生机制的认识。根据2种韧带在脊柱不同节段间的应力分布差异的特点, 采取合理的干预手段, 延缓或者防止韧带骨化的发展可能是未来进一步研究的方向。当然, 脊柱韧带骨化是一种多因素疾病, 从遗传、环境、内分泌、应力等多方面综合考虑才能全面理解疾病的发生机制, 进而有针对性地研发治疗药物及提供有效的预防和治疗措施。

参考文献

- [1] Ehara S, Shimamura T, Nakamura R, *et al.* Paravertebral ligamentous ossification: DISH, OPLL and OLF[J]. Eur J Radiol, 1998, 27(3): 196-205.
- [2] 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 1 500 Japanese patients[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2016, 41(21): 1668-1676.
- [3] Mori K, Imai S, Kasahara T, *et al.* Prevalence, distribution, and morphology of thoracic ossification of

- the posterior longitudinal ligament in Japanese: results of CT-based cross-sectional study [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2014, 39(5): 394-399.
- [4] Guo JJ, Luk KD, Karpinen J, *et al.* Prevalence, distribution, and morphology of ossification of the ligamentum flavum: a population study of one thousand seven hundred thirty-six magnetic resonance imaging scans [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2010, 35(1): 51-56.
 - [5] Lang N, Yuan HS, Wang HL, *et al.* Epidemiological survey of ossification of the ligamentum flavum in thoracic spine: CT imaging observation of 993 cases [J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(4): 857-862.
 - [6] Hou X, Sun C, Liu X, *et al.* Clinical features of thoracic spinal stenosis-associated myelopathy: a retrospective analysis of 427 cases [J]. *Clin Spine Surg*, 2016, 29(2): 86-89.
 - [7] Liang H, Liu G, Lu S, *et al.* Epidemiology of ossification of the spinal ligaments and associated factors in the Chinese population: a cross-sectional study of 2000 consecutive individuals [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1): 253.
 - [8] 王海波, 郭永飞, 史建刚. 颈椎后纵韧带骨化症的外科治疗进展 [J]. *脊柱外科杂志*, 2018, 16(6): 61-65.
 - [9] 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.
 - [10] Matsunaga S, Sakou T, Taketomi E, *et al.* Effects of strain distribution in the intervertebral discs on the progression of ossification of the posterior longitudinal ligaments [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1996, 21(2): 184-189.
 - [11] Chen J, Wang X, Wang C, *et al.* Rotational stress: role in development of ossification of posterior longitudinal ligament and ligamentum flavum [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(1): 73-76.
 - [12] 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.
 - [13] Ning S, Chen Z, Fan D, *et al.* Genetic differences in osteogenic differentiation potency in the thoracic ossification of the ligamentum flavum under cyclic mechanical stress [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(1): 135-143.
 - [14] Chiba K, Yamamoto I, Hirabayashi H, *et al.* Multicenter study investigating the postoperative progression of ossification of the posterior longitudinal ligament in the cervical spine: a new computer-assisted measurement [J]. *J Neurosurg Spine*, 2005, 3(1): 17-23.
 - [15] Hirabayashi K, Miyakawa J, Satomi K, *et al.* Operative results and postoperative progression of ossification among patients with ossification of cervical posterior longitudinal ligament [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1981, 6(4): 354-364.
 - [16] Takatsu T, Ishida Y, Suzuki K, *et al.* Radiological study of cervical ossification of the posterior longitudinal ligament [J]. *J Spinal Disord*, 1999, 12(3): 271-273.
 - [17] Kang MS, Kim KH, Park JY, *et al.* Progression of cervical ossification of posterior longitudinal ligament after laminoplasty or laminectomy with posterior fixation [J]. *Clin Spine Surg*, 2019, 32(9): 363-368.
 - [18] Katsumi K, Izumi T, Ito T, *et al.* Posterior instrumented fusion suppresses the progression of ossification of the posterior longitudinal ligament: a comparison of laminoplasty with and without instrumented fusion by three-dimensional analysis [J]. *Eur Spine J*, 2016, 25(5): 1634-1640.
 - [19] Matsuoka T, Yamaura I, Kurosa Y, *et al.* Long-term results of the anterior floating method for cervical myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2001, 26(3): 241-248.
 - [20] Ogawa Y, Toyama Y, Chiba K, *et al.* Long-term results of expansive open-door laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine [J]. *J Neurosurg Spine*, 2004, 1(2): 168-174.
 - [21] Yamazaki M, Mochizuki M, Ikeda Y, *et al.* Clinical results of surgery for thoracic myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament: operative indication of posterior decompression with instrumented fusion [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2006, 31(13): 1452-1460.
 - [22] Matsumoto M, Chiba K, Toyama Y, *et al.* Surgical results and related factors for ossification of posterior longitudinal ligament of the thoracic spine: a multi-institutional retrospective study [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2008, 33(9): 1034-1041.
 - [23] 龚宏达, 陈仲强, 孙垂国. 胸椎后纵韧带骨化症的临床治疗研究进展 [J]. *脊柱外科杂志*, 2018, 16(1): 52-56.
 - [24] Yamazaki M, Koda M, Okawa A, *et al.* Transient paraparesis after laminectomy for thoracic ossification of

- the posterior longitudinal ligament and ossification of the ligamentum flavum[J]. Spinal Cord, 2006, 44(2): 130-134.
- [25] Kawaguchi Y, Kanamori M, Ishihara H, *et al.* Progression of ossification of the posterior longitudinal ligament following en bloc cervical laminoplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 2001, 83(12): 1798-1802.
- [26] Ando K, Imagama S, Ito Z, *et al.* Predictive factors for a poor surgical outcome with thoracic ossification of the ligamentum flavum by multivariate analysis: a multicenter study[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2013, 38(12): E748-E754.
- [27] Ando K, Imagama S, Ito Z, *et al.* Progressive relapse of ligamentum flavum ossification following decompressive surgery[J]. Asian Spine J, 2014, 8(6): 835-839.
- [28] Maigne JY, Ayral X, Guérin-Surville H. Frequency and size of ossifications in the caudal attachments of the ligamentum flavum of the thoracic spine. Role of rotatory strains in their development. An anatomic study of 121 spines[J]. Surg Radiol Anat, 1992, 14(2): 119-124.
- [29] Fan D, Chen Z, Wang D, *et al.* Osterix is a key target for mechanical signals in human thoracic ligament flavum cells[J]. J Cell Physiol, 2007, 211(3): 577-584.
- [30] Fan D, Chen Z, Chen Y, *et al.* Mechanistic roles of leptin in osteogenic stimulation in thoracic ligament flavum cells[J]. J Biol Chem, 2007, 282(41): 29958-29966.
- [31] Iwasaki K, Furukawa KI, Tanno M, *et al.* Uni-axial cyclic stretch induces Cbfa1 expression in spinal ligament cells derived from patients with ossification of the posterior longitudinal ligament[J]. Calcif Tissue Int, 2004, 74(5): 448-457.
- [32] Yang HS, Lu XH, Chen DY, *et al.* Mechanical strain induces Cx43 expression in spinal ligament fibroblasts derived from patients presenting ossification of the posterior longitudinal ligament[J]. Eur Spine J, 2011, 20(9): 1459-1465.
- [33] Chen D, Liu Y, Yang H, *et al.* Connexin 43 promotes ossification of the posterior longitudinal ligament through activation of the ERK1/2 and p38 MAPK pathways[J]. Cell Tissue Res, 2016, 363(3): 765-773.
- [34] Zhang W, Wei P, Chen Y, *et al.* Down-regulated expression of vimentin induced by mechanical stress in fibroblasts derived from patients with ossification of the posterior longitudinal ligament[J]. Eur Spine J, 2014, 23(11): 2410-2415.
- [35] Tanno M, Furukawa KI, Ueyama K, *et al.* Uniaxial cyclic stretch induces osteogenic differentiation and synthesis of bone morphogenetic proteins of spinal ligament cells derived from patients with ossification of the posterior longitudinal ligaments[J]. Bone, 2003, 33(4): 475-484.
- [36] 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-beta1[J]. J Orthop Res, 2002, 20(6): 1380-1386.
- [37] Cai HX, Yayama T, Uchida K, *et al.* Cyclic tensile strain facilitates the ossification of ligamentum flavum through β -catenin signaling pathway: *in vitro* analysis[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2012, 37(11): E639-E646.
- [38] Shunzhi Y, Zhonghai L, Ning Y. Mechanical stress affects the osteogenic differentiation of human ligamentum flavum cells *via* the BMP-Smad1 signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7692-7698.
- [39] 缪锦浩, 郭海玲, 房雷, 等. 转化生长因子 β 1在牵张应力刺激促进后纵韧带细胞骨化中的作用[J]. 脊柱外科杂志, 2018, 16(1): 41-45.
- [40] Chen J, Liu Z, Zhong G, *et al.* Cyclic stretch enhances apoptosis in human lumbar ligamentum flavum cells *via* the induction of reactive oxygen species generation[J]. J Spinal Cord Med, 2016, 39(4): 450-454.
- [41] Nakama S, Kikuchi M, Yashiro T, *et al.* Regional difference in the appearance of apoptotic cell death in the ligamentum flavum of the human cervical spine[J]. Med Mol Morphol, 2005, 38(3): 173-180.
- [42] 张辉, 段扬, 刘成, 等. 下颈椎全椎板切除后生物力学特性改变机制的有限元分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2012, 22(1): 54-58.
- [43] Alapan Y, Demir C, Kaner T, *et al.* Instantaneous center of rotation behavior of the lumbar spine with ligament failure[J]. J Neurosurg Spine, 2013, 18(6): 617-626.
- [44] Tsukamoto N, Maeda T, Miura H, *et al.* Repetitive tensile stress to rat caudal vertebrae inducing cartilage formation in the spinal ligaments: a possible role of mechanical stress in the development of ossification of the spinal ligaments[J]. J Neurosurg Spine, 2006, 5(3): 234-242.

(收稿日期: 2019-10-15)

(本文编辑: 张建芬)