

小关节源性腰痛机制研究进展

Research on the mechanism of lumbar facet joint pain

李忠海, 侯树勋

(解放军总医院第一附属医院骨科 全军骨科研究所 100048 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2013.10.14

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2013)-10-0943-04

腰痛是骨科最常见的临床症状, 其反复发作不仅使患者遭受疼痛的反复折磨, 而且对机体健康以及运动功能造成极大的影响。以往关于腰痛的原因研究主要集中在椎间盘, 随着研究的深入, 腰椎小关节逐渐引起了人们的重视。1911 年 Goldthwait 首次提出腰椎小关节退变是引起腰痛的一个重要因素。1927 年, Putti 提出腰椎小关节的退变和炎症可能通过神经激惹引起坐骨神经痛。1933 年 Ghormley 将腰椎小关节退变伴腰腿痛的临床症状定义为“腰椎小关节综合征”。临床研究发现约有 15%~52% 慢性腰痛患者的症状源于小关节退变, 进一步说明了腰椎小关节在腰痛中有着不容忽视的作用^[1-3]。然而, 目前针对小关节源性腰痛机制方面的研究尚无明确定论, 笔者就这一领域的基础研究进行文献回顾, 旨在加深对腰椎小关节病变引起腰痛机制的认识。

1 滑膜皱襞与腰痛的关系

腰椎小关节位于椎弓根与椎管相连处, 由相邻节段椎骨的上、下关节突及包绕在外部的关节囊共同构成, 是腰椎后部结构的重要组成部分, 属于滑膜关节, 关节间隙约有 2mm, 容积 1~1.5ml。腰椎小关节滑膜为纤维脂肪组织, 紧贴于关节囊内侧面, 其游离缘可突入关节间隙内形成皱襞, 类似于半月板结构, 起到增强关节稳定性和分散受力的作用; 既往也有关节囊皱折、叶状滑膜-脂肪半月板、舌状半月板、环状纤维半月板、脂肪组织垫、脂肪纤维半月板样结构及结缔组织环等各种不同的描述^[4-7]。

很多学者认为滑膜皱襞与腰痛存在着密切的关系。Engel 等^[8]把滑膜皱襞分为乳头状、锥形、舌状、片状、新月形、边缘形六种形态, 并认为患者在弯腰突然转向一侧时, 关节囊上的滑膜皱襞来不及回位, 可能被卡压于两关节面之间, 进而引起腰痛。颜昌义等^[9]发现几乎在所有腰椎小关节内均存在滑膜皱襞, 其厚度不一, 并不同程度地伸入到关节软骨面之间, 作者认为该结构可能是“腰椎后关节滑

膜嵌顿”的结构基础, 其反复损伤, 可能是引起腰痛的重要原因之一。然而, Bogduk 等^[10]则认为由于腰椎小关节关节面太小, 关节间隙容量有限, 上述情况发生的几率很小。也有学者^[7]认为, 当脊柱姿势不正、运动不协调, 可能会出现小关节的运动与多裂肌收缩不协调, 未及时牵动滑膜皱襞使之嵌于关节面之间, 引起小关节滑膜嵌顿, 进而导致突发性剧烈腰背痛, 并反射性引起背肌痉挛, 腰部活动受限, 这是腰椎椎间关节滑膜嵌顿的解剖学基础。Giles 等^[11]的研究证实, 滑膜皱襞上存在着髓鞘神经纤维, 这些神经末梢具有伤害性感受器的功能, 不一定需要卡压刺激传递到关节囊的神经感受器才会引起疼痛, 其本身受到卡压也会引起疼痛, 这是椎间关节滑膜嵌顿的组织学特点所决定的, 也为腰椎小关节内滑膜皱襞的嵌顿导致腰痛提供了有力佐证。

2 小关节的方向性和对称性

腰椎小关节的方向性具有明显的特点, 随着年龄的增长, 它的方向性也随之变化。在胎儿及婴儿期腰椎小关节的关节面方向近乎冠状, 以后由于小关节的外侧缘逐渐向矢状面方向发展, 使关节面变成近乎弧形以矢状方向为主, 即上关节突的关节面朝向后内方, 下关节突的关节面朝向前外方。在不同的节段, 小关节方向也有所差异, 总体趋势是由上到下关节面逐渐由偏向冠状位转向矢状位, 并与横截面成直角。

很多研究已经证实腰椎小关节的方向性和对称性与小关节退变和退行性腰椎滑脱有密切关系^[9-13]。腰椎小关节的形态结构比较复杂, 目前普遍采用腰椎小关节角来反映小关节的方向性。正常的腰椎小关节角一般呈双向结构, 呈半圆筒状, 防止前移和伸展旋转, 这些作用的有效性主要取决于小关节角的大小, 即小关节角有制约椎体屈伸及旋转运动的作用。小关节角的增大, 对屈伸有利, 但存在矢状位上不稳定的倾向。Robertson 等^[14]的研究发现, 当腰椎小关节角小于 38° 时腰椎容易发生退行性滑脱。也有学者^[15]认为腰椎小关节角偏向矢状位, 使得腰椎后柱结构在力学上存在不足, 对抗腰椎前移载荷的相对面积减小, 增加了小关节局部的应力, 使小关节退变加速, 进而小关节

第一作者简介: 男 (1978-), 主治医师, 博士后, 研究方向: 脊柱外科

电话: (010)66848865 E-mail: lvshunman@vip.126.com

容易出现增生内聚,由此可导致椎管狭窄的发生。腰椎两侧小关节与相应平面椎间盘形成的三角是保持脊柱稳定性的重要结构,因此当小关节不对称时,正常的三角平衡关系被打破,导致两侧小关节运动范围不一致,进而影响腰椎正常的生物力学特性。小关节形态学异常,特别是小关节的不对称,被视为与小关节和椎间盘退变密切相关的因素,但目前结论尚有争议^[16,17]。此外,由于腰椎小关节病变的发生与年龄、性别、体重指数(BMI)、小关节的节段等因素都有密切关系,因此关于形态学正常的小关节发生病变的机制还有待深入研究^[2,18]。

3 小关节的神经支配和疼痛传递

脊神经后支于椎间孔处自脊神经发出,主干短,长约 0.5~1.0cm,向后走行分为外侧支与内侧支,内侧支穿过横突走行于上关节突和横突根部交界处的副韧带下,而后发出分支进入腰椎小关节囊,腰椎小关节主要受脊神经后内侧支支配。此外,脊神经后内侧支还支配关节周围的多裂肌、韧带、椎弓及椎体骨膜。一般认为腰椎小关节接收来自至少 2 个节段(相邻同一节段及上一节段)的脊神经后内侧支支配,而每节段脊神经后内侧支至少支配相邻同一节段及下一节段的腰椎小关节^[19,20]。此外,各神经支之间存在丰富的节段性吻合及变异。Kaplan 等^[21]对 9 例患者施行 L4/5、L5/S1 小关节脊神经后内侧支阻滞,其中 1 例出现未阻滞前的症状,作者认为个别神经传导的变异或许是主要原因。此外,部分学者^[22-25]认为腰椎小关节的神经支配关系非常复杂,小关节也可能同时接受下一节段的脊神经后内侧支、背根神经节或者椎旁交感神经节的支配,但这些都未得到充分的证实,仍有待进一步深入研究。

最初有研究认为腰椎小关节的神经支配是一种节段性支配,但 Takahashi 等^[26]通过逆行神经示踪法发现支配大鼠 L5/6 小关节的神经由同侧 L1~L5 DRG 发出的神经纤维组成,它包括相邻节段节段性支配与非节段性远距离支配两种支配方式,其中 L1、L2 DRG 发出的神经纤维通过脊柱旁交感干行非节段性支配,L3~L5 DRG 发出的神经纤维属于节段性支配,但尚不明确其具体走行路径。Suseki 等^[24]用霍乱毒素 B 的一个亚型进行逆行神经示踪研究也证实,支配 L5/6 小关节的神经来源有两个途径,其中一个是非节段性支配,小关节上的感觉神经纤维通过椎旁交感干到达 L1~L2 DRG 神经元,这与 Takahashi 等的研究结果相同;另一个是近距离的节段性神经支配,这种途径是小关节上的感觉神经纤维通过后纵韧带上的窦椎神经到达 L3~L5 DRG。Ohtori 等^[27]发现在支配大鼠 L5/6 小关节的 DRG 神经元中存在 P 物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)免疫反应性神经元,其中分布于 L3~L5 DRG 中的 SP 和 CGRP 免疫反应性神经元明显多于 L1、L2 DRG,说明在生理条件下,下腰椎的 DRG 神经元比上腰椎的 DRG 神经元在小关节的痛觉传导中可能起着更重要的作用,此

外 L1 和 L2 DRG 中的神经元是通过椎旁交感干支配 L5/6 小关节的,L3、L4 和 L5 DRG 中的神经元则是直接通过窦椎神经支配 L5/6 小关节。其他学者的研究^[25-29]也证实了腰椎小关节存在多重交叉的复杂神经支配方式。

有研究证实,DRG 神经元主要存在两大亚群:大直径神经元和小直径神经元,其中大直径神经元主要是和本体感受有关,而小直径神经元主要与痛觉有关^[28,29,30,31]。小直径神经元进一步分为神经生长因子(nerve growth factor, NGF)依赖性神经元和神经胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)依赖性神经元。NGF 依赖性神经元因含有 SP 和 CGRP,故又被称为含肽神经元,其能够表达 NGF 高亲和力受体酪氨酸激酶 A(trkA),并最终投射到脊髓后角薄层 I 和 II 的外侧部分^[28,30];GDNF 依赖性神经元不能表达神经肽,所以又被称为非含肽神经元,主要与神经源性疼痛有关,其能够与植物凝集素(IB4)结合,并与 P2X3 受体产生免疫反应,最后投射到脊髓后角薄层 II 的内侧部分^[29,31]。

含肽神经元和非含肽神经元在 DRG 中的比例和分布受感觉神经支配部位和原发损伤类型的影响,接受腰椎小关节中痛觉信息的主要是 NGF 依赖性神经元。研究表明,组织炎症引起的慢性疼痛主要与 NGF 依赖性神经元有关,而 IB4 结合神经元则与神经损伤引起的慢性疼痛有关^[28,29,31]。Ohtori 等^[27]通过建立大鼠炎症模型,对支配 L5/6 小关节的 DRG 神经元进行了分析研究,发现炎症组 L1、L2 DRG 中 CGRP 免疫反应性神经元的数量较对照组明显升高,并且 L1~L5 DRG 中 CGRP 免疫反应性神经元的直径明显增加,这种炎症条件下 CGRP 免疫反应性的神经元数量的增加以及表型向大神经元的转变使得小关节引起腰痛的机制更加复杂,但这也说明小关节炎症在腰痛的产生中扮演着重要角色。因此,研究小关节炎症对 DRG 内神经元表达的影响,对于探讨小关节源性腰痛的发病机制十分重要。

近年来,一些学者发现在支配腰椎小关节的 DRG 中还存在脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和辣椒素受体亚型 1(vanilloid receptor subtype 1, VP1)免疫反应性神经元,它们在炎性疼痛传递中扮演着重要的神经调节作用^[32-35]。Thompson 等^[33]发现,在动物腰椎小关节炎症模型中,DRG 和脊髓后角中的 SP 和 BDNF 的含量会增加。此后,Ohtori 等^[34,35]的研究也证实,在支配腰椎小关节的 DRG 神经元中存在 BDNF 免疫反应性神经元,并且认为这些神经元可以协同表达 SP 和 CGRP,同时也发现炎症可以使得支配小关节的 BDNF 免疫反应性神经元数量增加并且直径增大,与先前研究的 CGRP 免疫反应性神经元在炎症条件下的改变相似。炎症条件下 BDNF 和 CGRP 免疫反应性神经元数量的增加,以及生理条件下不产生 BDNF 和 CGRP 的大型神经元,在炎症条件下却表达了 BDNF 和 CGRP,这可能是小关节病变可以引起弥散性腰痛以及腹股沟区疼痛的机制之一。这些神经递

质的发现进一步丰富了腰椎小关节痛觉传递机制的研究,关于这方面的研究或许是下一阶段研究的重点之一。

4 滑膜炎及炎症因子

腰椎小关节与四肢关节类似,是一个可动滑膜关节,随着骨性关节炎发病机制的相关研究不断深入,目前大多数学者认为,在腰椎小关节的创伤和炎症过程中可以释放一些炎性介质,如五羟色胺、缓激肽和前列腺素 E、IL-1、IL-6 等,这些炎性介质在小关节源性腰痛的发生及进展过程中起到重要作用^[36-39]。

2004 年 Igarashi 等^[36]首次报道了腰椎退行性疾病中 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 的表达,发现 IL-1 β 在 40 例患者的小关节中均有较高的表达,作者认为这些炎症因子的表达与腰椎退变有密切关系。Cavanaugh 等^[37]通过建立腰椎小关节炎症动物模型,发现小关节囊上的机械刺激感受器不仅自发放电单位冲动释放频率成倍增加,而且原来的静默单位也开始发生冲动,表现为自发放电的基础释放频率增加,阈值降低,对阈下刺激即可发生强烈反应,并且释放的炎性介质如五羟色胺、缓激肽和 IL-1、IL-6 等可使周围神经末梢敏感化,降低痛觉感受阈值,维持其兴奋状态,或产生自发冲动,进而导致疼痛,这可能是导致慢性腰痛的一个重要因素。Sakuma 等^[40]研究发现在腰椎小关节炎性病变过程中,巨噬细胞和神经鞘细胞可产生 TNF- α ,并能够引起 P55 受体的表达上调,再通过轴浆运输增加信号传递强度,从而引起疼痛的传递。Tachihara 等^[38]利用大鼠腰椎小关节炎模型检测背根神经节 TNF- α 免疫反应阳性的细胞,发现其数量明显高于对照组,同时硬膜外腔发现有大量炎性细胞浸润,这一结果说明小关节的炎症可以诱发根性疼痛。张继业等^[39]观察兔腰椎小关节加载应力后的病理变化,发现随着软骨退变程度的增加 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 表达增强,但是严重退变的软骨由于软骨细胞数减少表达反而有所下降,作者认为高应力可导致腰椎小关节退变,应力作用时间越长,小关节退变越严重,腰椎小关节软骨细胞的退变伴随着炎症因子合成、分泌的改变。

综上所述,腰椎小关节病变是引起慢性腰痛的重要因素,但腰椎小关节退变引起慢性腰痛的机制还不十分清楚,目前仍无法完全阐明小关节疼痛的神经传递机制,还需要进行更加深入的研究,更好地了解小关节源性腰痛的发生、发展,从而能够指导临床上对这一类疾病的诊断和治疗。

5 参考文献

- Kalichman L, Li L, Kim DH, et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population[J]. Spine, 2008, 33(23): 2560-2565.
- Eubanks JD, Lee MJ, Cassinelli E, et al. Prevalence of lumbar facet arthrosis and its relationship to age, sex, and race: an anatomic study of cadaveric specimens[J]. Spine, 2007, 32

(19): 2058-2562.

- Goode AP, Carey TS, Jordan JM. Low back pain and lumbar spine osteoarthritis: how are they related[J]. Curr Rheumatol Rep, 2013, 15(2): 305.
- Engel R, Bogduk N. The menisci of the lumbar zygapophysial joints[J]. J Anat, 1982, 135(Pt 4): 795-809.
- 颜昌义, 曾昭荣. 腰椎后关节内“半月板样结构”[J]. 贵阳医学院学报, 1990, 15(3): 178-183.
- Bogduk N, Engel R. The menisci of the lumbar zygapophyseal joints: a review of their anatomy and clinical significance [J]. Spine, 1984, 9(5): 454-460.
- 郭云良, 夏玉军. 腰椎间关节滑膜嵌顿的解剖[J]. 中国临床解剖学杂志, 1991, 9(1): 14-16.
- Giles LG, Taylor JR. Human zygapophyseal joint capsule and synovial fold innervation[J]. Br J Rheumatol, 1987, 26(2): 93-98.
- Kalichman L, Suri P, Guermazi A, et al. Facet orientation and tropism: associations with facet joint osteoarthritis and degeneratives[J]. Spine, 2009, 34(16): E579-585.
- Liu HX, Shen Y, Shang P, et al. Asymmetric facet joint osteoarthritis and its relationships to facet orientation, facet tropism and ligamentum flavum thickening[J]. J Spinal Disord Tech, 2012, Epub ahead of print.
- Rankine JJ, Dickson RA. Unilateral spondylolysis and the presence of facet joint tropism [J]. Spine, 2010, 35 (21): E1111-1114.
- Kalichman L, Guermazi A, Li L, et al. Facet orientation and tropism: associations with spondylolysis[J]. J Spinal Disord Tech, 2010, 23(2): 101-105.
- Gao F, Hou D, Zhao B, et al. The pedicle-facet angle and tropism in the sagittal plane in degenerative spondylolisthesis: a computed tomography study using multiplanar reformations techniques[J]. J Spinal Disord Tech, 2012, 25(2): E18-22.
- Robertson PA, Grobler LJ, Novotny JE, et al. Postoperative spondylolisthesis at L4-5: the role of facet joint morphology [J]. Spine, 1993, 18(11): 1483-1490.
- 陈其昕, 陈维善. 下腰椎疾患的腰椎小关节角变化规律及其临床意义[J]. 中华骨科杂志, 2000, 20(1): 55-57.
- Karacan I, Aydin T, Sahin Z, et al. Facet angles in lumbar disc herniation: their relation to anthropometric features[J]. Spine, 2004, 29(10): 1132-1136.
- Kunakornsawat S, Ngamlamait K, Tungsiripat R, et al. The relationship of facet tropism to lumbar disc herniation [J]. J Med Assoc Thai, 2007, 90(7): 1337-1341.
- Abbas J, Hamoud K, Peleg S, et al. Facet joints arthrosis in normal and stenotic lumbar spines[J]. Spine, 2011, 36(24): E1541-1546.
- Lau P, Mercer S, Govind J, et al. The surgical anatomy of lumbar medial branch neurotomy (facet denervation)[J]. Pain Med, 2004, 5(3): 289-298.

20. Masini M, Paiva WS, Araújo AS Jr. Anatomical description of the facet joint innervation and its implication in the treatment of recurrent back pain[J]. *J Neurosurg Sci*, 2005, 49(4): 143-146.
21. Kaplan M, Dreyfuss P, Halbrook B, et al. The ability of lumbar medial branch blocks to anesthetize the zygapophysial joint: a physiologic challenge[J]. *Spine*, 1998, 23(17): 1847-1852.
22. Jerosch J, Castro WH, Liljenqvist U. Percutaneous facet coagulation: indication, technique, results, and complications[J]. *Neurosurg Clin North Am*, 1996, 7(1): 119-134.
23. Suseki K, Takahashi Y, Takahashi K, et al. Innervation of the lumbar facet joints: origins and functions [J]. *Spine*, 1997, 22(5): 477-485.
24. Wakai K, Ohtori S, Yamashita M, et al. Primary sensory neurons with dichotomizing axons projecting to the facet joint and the low back muscle in rats [J]. *J Orthop Sci*, 2010, 15(3): 402-406.
25. Uimura T, Miyagi M, Ishikawa T, et al. Investigation of dichotomizing sensory nerve fibers projecting to the lumbar multifidus muscles and intervertebral disc or facet joint or sacroiliac joint in rats[J]. *Spine*, 2012, 37(7): 557-562.
26. Takahashi Y, Ohtori S, Takahashi K. Dorsoventral organization of sensory nerves in the lumbar spine as indicated by double labeling of dorsal root ganglion neurons[J]. *J Orthop Sci*, 2010, 15(4): 578-583.
27. Ohtori S, Takahashi K, Chiba T, et al. Substance P and calcitonin gene-related peptide immunoreactive sensory DRG neurons innervating the lumbar facet joints in rats[J]. *Auton Neurosci*, 2000, 28, 86(1-2): 13-17.
28. Snider WD, McMahon SB. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors[J]. *Neuron*, 1998, 20(4): 629-632.
29. Ishikawa T, Miyagi M, Ohtori S, et al. Characteristics of sensory DRG neurons innervating the lumbar facet joints in rats[J]. *Eur Spine J*, 2005, 14(6): 559-564.
30. Kuniyoshi K, Ohtori S, Ochiai N, et al. Characteristics of sensory DRG neurons innervating the wrist joint in rats[J]. *Eur J Pain*, 2007, 11(3): 323-328.
31. Ohtori S, Inoue G, Koshi T, et al. Characteristics of sensory dorsal root ganglia neurons innervating the lumbar vertebral body in rats[J]. *J Pain*, 2007, 8(6): 483-488.
32. Lin YT, Ro LS, Wang HL, et al. Up-regulation of dorsal root ganglia BDNF and trkB receptor in inflammatory pain: an in vivo and in vitro study[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 126.
33. Thompson SW, Bennett DL, Kerr BJ, et al. Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nociceptive responses in the spinal cord[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(14): 7714-7718.
34. Ohtori S, Takahashi K, Chiba T, et al. Brain-derived neurotrophic factor and vanilloid receptor subtype 1 immunoreactive sensory DRG neurons innervating the lumbar facet joints in rats[J]. *Auton Neurosci*, 2001, 94(1-2): 132-135.
35. Ohtori S, Takahashi K, Moriya H. Existence of brain-derived neurotrophic factor and vanilloid receptor subtype 1 immunoreactive sensory DRG neurons innervating L5/6 intervertebral discs in rats[J]. *J Orthop Sci*, 2003, 8(1): 84-87.
36. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, et al. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders[J]. *Spine*, 2004, 29(19): 2091-2095.
37. Cavanaugh JM, Ozaktay AC, Yamashita T, et al. Mechanisms of low back pain: a neurophysiologic and neuroanatomic study[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1997, 335: 166-180.
38. Tachihara H, Kikuchi S, Konno S, et al. Does facet joint inflammation induce radiculopathy: an investigation using a rat model of lumbar facet joint inflammation[J]. *Spine*, 2007, 15, 32(4): 406-412.
39. 张继业, 王吉兴, 张斌, 等. 高应力导致兔腰椎小关节骨性关节炎的实验研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2011, 21(10): 853-859.
40. Sakuma Y, Ohtori S, Miyagi M, et al. Up-regulation of p55 TNF alpha-receptor in dorsal root ganglia neurons following lumbar facet joint injury in rats[J]. *Eur Spine J*, 2007, 16(8): 1273-1278.

(收稿日期:2013-03-04 修回日期:2013-04-08)

(英文编辑 卢庆霞)