

椎管内硬膜外脂肪的生物学特性及其在临床中的作用

Biological characteristics of epidural fat and its implications in clinic

刘煜东, 曹 勇, 刘栋梁, 胡建中
(中南大学湘雅医院脊柱外科 410008 长沙市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.08.14

中图分类号: R329 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2020)-08-0757-05

脂肪组织具有供应能量、缓冲震荡和隔热的作用^[1,2]。然而,对于存在于脊柱硬膜外腔的脂肪组织的功能特性和作用的研究却相对较少^[3]。椎管内硬膜外脂肪(epidural fat, EF)指的是分布于椎管内硬膜外腔的脂肪,它能够缓冲硬膜囊的搏动以保护椎管内容物免受脊柱活动时的冲击、减速和旋转应力的影响^[4]。同时,EF 中同样分离出了具有代谢活性并具有成骨、成脂、成软骨细胞三系分化能力的间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)^[3,5]。因此,EF 被认为可能是椎管内局部骨和脂肪组织维持和再生的细胞库^[3]。

在某些病理状态下,EF 的局部空间分布会发生改变。如硬膜外脂肪增多症(spinal epidural lipomatosis, SEL),由于患者脊髓和神经根受椎管内增多的脂肪压迫,通常表现出伴有严重的腰腿痛、感觉异常和膀胱功能障碍等多种神经症状^[6]。此外,在脊柱后路手术中,临床医生经常在黄韧带切除后遇到这种覆盖硬脊膜和神经根的淡黄色脂肪组织^[5],为了使硬脊膜和神经根充分暴露,EF 常在手术中被清除^[3,7,8],清除 EF 后常导致术后硬膜外纤维化等并发症^[9]。因此,研究 EF 的功能特性对指导脊柱外科患者手术及术后恢复极其重要。笔者就 EF 的解剖学、组织生物学特性和生理作用进行综述,并重点叙述 EF 在不同疾病

时的改变以及 EF 研究的潜在临床价值。

1 EF 的解剖学特点

EF 是硬膜外腔中覆盖硬脊膜和神经根的一层脂肪组织,硬膜外腔容纳的神经根、血管、淋巴管和终丝,均被 EF 所包裹,但 EF 并不粘附于这些结构上,相反,硬膜囊与 EF 之间能够相对滑动,特别是在脊柱活动度较高的区域,EF 起着润滑和保护周围组织的作用^[10]。

EF 在椎管各节段有不同的分布^[10];在颈段,EF 相对缺乏,在硬膜外间隙的前侧和外侧几乎不存在 EF,在后侧偶可见一小块的脂肪沉积物;在胸段,EF 在椎间盘水平分布较密,在椎体水平分布稀疏,其中在上、中胸段(T1~T7),EF 呈连续性分布,而在下胸段(T8~T12),呈片状分布;在腰段,EF 集中于硬膜外腔的前部和后部,在这两处形成两个非连接的孤立结构^[11,12],EF 在腰骶水平达到最大体积,成人腰椎下段 EF 的平均厚度约为相应椎管矢状径的 32%^[13]。

EF 在各个脊柱节段内也有不同分布^[14];EF 在 C7~T1、T11~T12 和 L2~L3 节段水平分布较少,在这些节段的硬膜囊上几乎没有 EF 的分布。在每个椎间盘附近,EF 沿轴向从上一个椎板的下部延伸至下一个椎板的上部,并侧向延伸至关节面和黄韧带交汇处。此外,EF 还填充了椎弓和椎间孔之间的空间,包裹了神经根的硬脊膜套。每根脊神经通过椎间孔进入椎旁间隙时,EF 也随着一起延伸。EF 在构成脊神经硬脊膜袖套的硬膜上大量存在^[15],而在硬膜囊区域的硬脊膜上分布相对较少^[16]。神经根袖是硬脊膜、

第一作者简介:男(1994-),硕士研究生在读,研究方向:脊柱外科
电话:(0731)89753001 E-mail:yudongliu@188.com
通讯作者:胡建中 E-mail:jianzhonghu@hotmail.com;曹勇 E-mail:caoyong1912@163.com

59. Liu X, Tian F, Wang S, et al. Astrocyte autophagy flux protects neurons against oxygen-glucose deprivation and ischemic/reperfusion injury[J]. Rejuvenation Res, 2018, 21(5): 405-415.
60. Chen X, Chen C, Hao J, et al. AKR1B1 upregulation contributes to neuroinflammation and astrocytes proliferation by regulating the energy metabolism in rat spinal cord injury[J]. Neurochem Res, 2018, 43(8): 1491-1499.
61. Sun J, Zhang J, Li K, et al. Photobiomodulation therapy

- inhibit the activation and secretory of astrocytes by altering macrophage polarization[J]. Cell Mol Neurobiol, 2020, 40(1): 141-152.
62. Adolf A, Rohrbeck A, Münster-Wandowski A, et al. Release of astroglial vimentin by extracellular vesicles: modulation of binding and internalization of C3 transferase in astrocytes and neurons[J]. Glia, 2019, 67(4): 703-717.

(收稿日期:2020-03-24 末次修回日期:2020-04-25)

(本文编辑 卢庆霞)

蛛网膜和软脊膜在脊髓外侧的延长,在神经根袖区域可测量 EF 的厚度^[14]。

黄韧带在硬膜外腔的后部呈叠瓦状带垂直排列,连接相邻的椎板,EF 可使硬膜囊和神经根等结构在黄韧带上平行滑动^[10,17]。后纵韧带对椎骨体和椎间盘的后表面进行强化,后纵韧带在上腰椎层面与硬膜囊紧密相连,在下腰椎层面由于 EF 的存在,导致后纵韧带与硬膜囊分离^[12]。

2 EF 的生物学特性

EF 与人体其他脂肪相比有一定的特异性。麻醉医师发现 EF 能够缓冲咳嗽或深呼吸时硬膜外腔压力的变化,由此推测 EF 能够随压力流动或者形变,可能是一种介于固体和液体之间的组织^[8],但后来的研究发现此概念容易产生混淆,因为虽然 EF 的密度小于皮下脂肪(subcutaneous fat, SCF),但 EF 流动性较差,在硬膜外腔保持原位,间接撑起了硬膜外腔的空间^[9]。在 Beaujeux 等^[11]所做的组织学研究中,EF 组织切片示 EF 的脂肪细胞呈形状和大小相同的黄白色的均匀结构,期间还包含少量结缔组织和血管;而 SCF 的颜色更加偏黄,由大小和形状各异的脂肪细胞组成,Beaujeux 认为这恰好反映 SCF 的代谢性较 EF 强,同时 SCF 组织内的结缔纤维更加致密和粗大,说明了 SCF 作为皮下组织的坚固性,EF 则相对柔软性和流动性更佳。Beaujeux 等^[11]还发现 EF 还特异性地有一个“滑动空间”,即 EF 组织间存在将脂肪分成不同的亚层的裂缝,这些裂缝允许外围层在中心层上滑动,在 SCF 样本中则没有发现过此类的裂缝,他认为这种裂缝在脊柱屈伸过程中促进了硬脊膜相对于固定结构的滑动。Alicioglu 等^[20]还发现椎管内前部与后部的 EF 厚度与体质指数(body mass index, BMI)和腰围均无显著相关性,即 EF 组织不受 BMI 和腹部肥胖的影响,这就意味着硬膜外脂肪层不受体脂的影响,可能发挥着独特的生物学功能。

EF 中单个的细胞呈现为球形、单房的脂肪细胞,即每个 EF 脂肪细胞仅由单个处于中央的大脂泡和一个边集的细胞核组成,脂泡占据了细胞绝大部分的空间并把细胞质推挤到了细胞的边缘,这些特征表明 EF 细胞能只有少量的代谢功能,主要起缓冲硬膜囊的搏动运动、保护神经结构和储备亲脂性物质的功能^[10]。EF 通过血管蒂在硬膜外腔内成群地聚集在一起,结合在一起形成的脂肪组织呈现多面体状^[21],胶原纤维可从 EF 的下方突起,将聚集在一起的 EF 分隔开^[11]。

在 EF 中已经证实了含有间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)^[5],这种 MSC 同样具有向成骨细胞、成软骨细胞和脂肪细胞分化的特性^[3]。最近研究还发现,EF 中 MSC 来源的外囊泡可以通过降低白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子和炎症小体核苷酸结合寡聚域样受体 3(nucleotide binding oligomerization domain-like receptors 3,

NLRP3)的水平,抑制神经炎症,促进脊髓损伤后神经功能修复^[22]。所以 EF 在硬膜外环境中可能通过干细胞促进的组织的维持和修复,而不是生物学上的多余结构或仅仅发挥机械缓冲作用^[23]。

3 EF 的生理作用

在脊柱外科手术中,EF 通常被清除和丢弃,一是之前很少有关于 EF 的基础研究,医生本身对其认识不够^[9],部分医生为了更好地暴露脊髓和椎间盘,选择清除 EF^[7];二是为了预防术后硬膜外腔出血形成血肿,所以在切除的椎间盘前,所有硬膜外血管连带包裹它的脂肪组织均需要用双极电刀烧灼并去除^[6]。然而,如“椎板切除术后综合征”,已被证明了与手术减压清除 EF 组织有关^[10,17],手术椎管周围区域的电凝止血也可能刺激纤维化组织的形成^[23]。

1926 年, Dandy 通过尸体解剖描述了椎管内硬膜外腔的组成,并描述了 EF 垫是如何缓冲保护椎管内神经结构,以及该结构会在硬脊膜周围发生肿瘤时发生易位^[24], Dandy 的研究结果表明,EF 的存在对邻近神经结构是非常重要的。De Andrés 等^[12]关于如何在脊柱外科手术中保持 EF 完整性考虑到:选择使用脊柱微创手术尽可能降低 EF 的损伤,或者把脂肪组织移植到脊神经根或硬膜囊周围都可能会有益于预防术后硬膜外纤维化等并发症。De Andrés 等还建议:为了保存 EF 的缓冲功能,手术时,特别是椎间盘突出症时 EF 本身就可能减少,术者应尽量只切除在手术入路初期移位的硬膜外脂肪,尽量减少对神经结构周围 EF 的切除。

在 Gambardella 等^[23]进行的一项回顾性研究中,发现手术中硬膜外腔脂肪重建的病人与硬脊膜无脂肪覆盖的病人相比,重建组患者术后疼痛综合征临床评分和术后纤维化放射学评分都更好,如果在开放性手术中,硬脊膜大面积暴露,并且由于本身病理状况使 EF 显著减少的患者,在此时进行皮下脂肪移植很少出现并发症。Kanamori 等^[25]的研究也显示,EF 重建的患者在术后 1 年随访的 MRI 复查显示脂肪移植存活,并沿着硬脊膜重新扩张,因此脂肪移植在保护脊髓神经方面是有效的。

现在临床学者逐渐认识到,EF 作为一种天然的屏障,可以防止瘢痕组织粘连^[17]。随着对 EF 认识的加深,Al-Jezan 等^[19]认为我们需要重新审视对 EF 的认识,是否应该继续常规清除丢弃椎管内的脂肪。De Andrés 等^[12]认为进一步了解脂肪组织在椎管内的分布,尽可能地保存必要的 EF,有助于我们保护 EF 邻近的神经结构,改良手术策略。

4 病理状态下的 EF

4.1 硬膜外脂肪增多症

硬膜外脂肪增多症(spinal epidural lipomatosis, SEL)指 EF 组织高度积累、弥漫性肥大,导致椎管被压缩和进行性神经功能缺损,产生神经症状^[6],SEL 患者临床表现为长期进行性的腰腿痛、间歇性跛行及感觉减弱等^[6]。除物理压

迫外,过量 EF 积聚产生的炎性细胞因子也可能部分参与了由 SEL 引起的神经性疼痛^[26]。1975 年, Lee 等^[27]在肾移植术后并正在接受糖皮质激素治疗的患者中首次报道了 SEL。后续的研究也显示, SEL 主要与使用皮质类激素治疗和内源性皮质激素增加有关^[28,29]。最近的一项研究^[30]表明,代谢综合征也与 SEL 的发展之间存在着显著的相关性。Borre 等根据 SEL 患者 EF 的体积与椎管的体积比 EF/SpiC, 将 EF 的累积分为四个等级: 40% 以下(正常)、41%~50%(轻度)、51%~74%(中度)和 75% 以上(重度)。正常和轻度累计的 SEL 患者大多没有明显神经症状, 出现跛行和马尾巴综合征等神经症状的 SEL 患者 EF 积累等级多在 75% 以上^[31]。

目前 SEL 的诊断主要是基于 MRI 的结果, EF 沉积时在 T1 加权成像表现为信号高强度, 在 T2 加权成像呈中等信号强度^[31]。脊髓造影后 CT 也被用于诊断 SEL, 但不如 MRI 敏感。

尽管利用 MRI 可以很容易地评估 EF 的积聚, 但 SEL 的准确定义和统一的诊断标准仍未明确, 所以我们仍需要对 EF 进行研究, 以建立标准化的 SEL 定义和被广泛接受的诊断标准。Kim 等^[32]认为对 EF 进一步的研究, 可以更好地阐明 SEL 致病的生化途径, 以便促进未来的 SEL 新治疗方法的发展。

4.2 EF 与脊柱外科相关疾病

在脊柱疾病中, EF 均会受到不同程度影响。慢性腰椎间盘突出症可导致 EF 的减少; 巨大体积的腰椎间盘突出, 尤其病程较长的患者, 突出的椎间盘向压力较小的区域滑行, 在空间上取代了柔软的脂肪, EF 内的网状小血管受压迫而缺血, 最终导致 EF 因缺失营养而减少^[23]。

De Andrés 和 Reina 等在椎管狭窄患者术中观察到了椎管狭窄区的硬脊膜的厚度减少和周围的 EF 减少, 认为硬脊膜厚度可能与覆盖在上的 EF 有关^[12,13]。Prasarthitha 等^[33]则认为, EF 的减少可以作为椎管减压手术中识别椎管狭窄节段的标志。但需要注意的是, 由于椎管容量减少, 脊髓和神经根仍有可能被 EF 压迫, 产生神经症状^[34]。

脊柱侧凸可能会使椎管内的脂肪在脊柱畸形弯曲的凹部呈不对称分布, 侧凸局部周围的 EF 含量增加, 这种代偿性 EF 的增加可能会被误认为脂肪瘤^[35]。

先天性脊柱后凸、结核性脊柱后凸和休门氏病(Scheuermann's kyphosis) 的患者均检测到了 EF 增加^[36]。SEL 被认为是脊柱后凸中的一种常见继发病, 同时 SEL 也可能反过来对脊柱后凸有影响^[36]; 当 EF 增多后, 患者为了给椎管内的脊髓创造更大的空间, 可能导致更严重的代偿性脊柱后凸, 这与腰椎管狭窄症患者弯腰前屈缓解症状的情况相似, 其分子机制有待进一步研究。

脊柱硬膜外转移是晚期肺癌患者面临的主要挑战, 可导致转移性脊髓受压, 即转移瘤硬膜外脊髓压迫(metastatic epidural spinal cord compression, MESSC)。Dandy 对硬外膜肿瘤患者的尸体解剖发现硬脊膜被硬膜

外脂肪和疏松网状组织覆盖, 认为 EF 床可以吸收脊髓周围肿瘤对周围组织的压力, 因此肿瘤对脊髓的压力会被 EF 缓冲一段时间^[24], Wang 也提出 EF 认为是 MESSC 形成之前的最后一道屏障^[37]。近年来的研究发现, EF 可能参与了肿瘤硬膜外转移前龛室的形成, 在原发处的癌细胞迁移之前, 被转移的靶器官中创造一个适宜的微环境以促进肿瘤转移, 这就是所谓的转移前龛室^[38]。Wang 等^[37]研究在 EF 中脂肪间充质干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs) 在原发性肺癌转移与 MESSC 的相互关系时, 发现经肺癌细胞条件培养基处理的 ADSCs, 与单独培养的 ADSCs 相比, 高表达肌成纤维细胞标志物 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA) 和成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)。从而推测 EF 中的 ADSCs 可被原发性肺癌细胞远处激活, 进行肌成纤维细胞样分化, 在肿瘤转移前在 EF 形成一个利于肿瘤发育的基质性的微环境, 即转移前龛室。Wang 等^[37]还发现, 激活的硬膜外 ADSCs 通过提高癌细胞基质金属蛋白酶的表达水平和上皮-间质转化, 促进了肺癌细胞增殖和侵袭的能力。

乳腺癌也是常见的易发生脊柱转移的恶性肿瘤之一。研究发现 EF 也可能参与了卵巢癌的脊柱转移; 卵巢癌在转移中常播散到脂肪组织中, 导致脂肪细胞重新编程, 分解代谢增强。被激活的脂肪细胞能够产生游离脂肪酸, 转移性卵巢癌细胞利用这些脂肪酸通过线粒体氧化生成 ATP, 增强自身代谢, 提高化疗抵抗力, 并增强它们在转移病灶中的定植^[39]。

5 EF 的潜在临床价值

5.1 硬膜外游离脂肪移植预防硬膜外纤维化

硬膜外纤维化源于 EF 的破坏, 这也是脊柱手术失败的最常见原因之一^[9]。许多材料都可以作为硬脊膜和周围组织之间的解剖屏障, 以用于预防脊柱手术后硬膜外瘢痕组织形成, 如凝胶、明胶海绵和人工合成膜等^[40]。使用游离脂肪移植在临床实际应用中也已被证明可以有效预防硬膜外纤维化^[12,23,25]。然而, Gorgulu 等^[41]进行的前瞻性研究发现游离脂肪移植在临床上对腰椎手术患者的预后并没有显著改善, 作者追踪了 99 例行腰椎间盘突出切除患者, 其中 48 例加行硬膜外游离脂肪移植术。在术后平均 2.6 年对比两组患者的视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale, VAS)、汉诺威日常活动问卷(Hannover questionnaire)、止痛药用量、行走距离、直腿抬高角度等指标均无显著差异。此外, 脂肪移植术甚至还可能出现过度生长^[42]和萎缩坏死导致脂肪退化^[43]等问题, 所以这种方法在实际应用中还需要考虑更多的实际因素, 需要进一步总结经验。

5.2 人工智能程序筛查 EF 相关的疾病

EF 的含量异常可能导致许多病理状态或并发症, 如 SEL^[4]和脂肪移植物的过度生长等^[40]。描述这些异常状态面临的最困难的问题是, 还没有标准可靠的方法来测量 EF 组织的量。因此, 有效估计 EF 的体积是非常必要的。人工

智能(artificial intelligence, AI)是计算机科学和统计学的一个分支,逐渐应用于医疗领域中。最近,一个研究小组设计出了一种名为“脂肪查找器(fat finder)”的半自动图像处理程序,能对 EF 的体积进行定量^[44]。这些研究尝试表明,我们可以将 AI 应用于有皮质激素治疗史或游离脂肪移植史的患者群体 EF 的筛查,以评估 EF 与 SEL 或脂肪移植相关并发症之间的关联。

5.3 利用 EF 开发与设计药物

在硬膜外间隙阻滞麻醉和其他有创性注射中,硬膜外腔注射的一部分药物被吸收并储存在 EF 中,因此,EF 起到药物储存的作用^[45]。

EF 吸收的药量取决于药物的脂溶性^[46]。易溶于脂质的药物会释放得更慢,具有更长药物作用时效,镇痛和麻醉药物注入脂肪后,形成缓释体系。例如,类固醇和布比卡因当以液体形式存在时,很快就被代谢,但如果它们进入了脂肪组织中,就会被脂肪组织有效而缓慢地吸收。这种方法在麻醉中可能有助于延长患者的镇痛时间和提升患者的舒适度,并且麻醉药物是逐渐从脂肪组织分泌到硬膜外腔的,还降低了呼吸抑制和成瘾的风险。Kalkan 等^[45]使用浸渍于哌替啶的自体脂肪组织移植到行腰椎后路手术患者椎管内,发现与不经哌替啶浸渍的脂肪移植患者相比,前者患者视觉疼痛评分(visual analogue scale, VAS)较低,并且度过了一个无疼痛和舒适的时期。这种通过麻醉药物浸润自体游离脂肪移植,使得患者自控镇痛(patient-controlled analgesia, PCA)的想法成为可能。

5.4 EF 组织来源干细胞疗法是疾病治疗的新策略

除了直接移植脂肪预防硬膜外粘连外,有研究利用脂肪干细胞构建的脂肪组织,在兔椎板切除术模型中成功修复了兔的 EF^[7];研究者将 ADSCs 制作成的细胞-支架复合物植入椎板切除的兔体内,发现:置入 ADSCs 支架复合物后的 24 周形成了沿脊髓再生的脂肪组织,在组织学上可见一个明显覆盖硬脊膜的脂肪组织。所以,脂肪工程技术构建的脂肪组织在预防硬膜外纤维化的形成方面显示出巨大的潜力。

Huang 等^[22]给脊髓损伤后大鼠尾静脉注射 EF 中间充质干细胞分泌的外囊泡,发现其可以显著抑制 NLRP3 炎症反应的活化,降低炎症因子的表达,减少损伤体积,并促进脊髓损伤后神经功能恢复。证明了来源于 EF 间充质干细胞的外囊泡能抑制炎症反应,促进脊髓损伤后的功能恢复。说明 EF 在治疗脊髓损伤上具有广阔的前景。

6 结论

本文综述了 EF 的解剖、生物学特性以及 EF 在脊柱外科手术的意义,并进一步叙述了病理条件下的 EF 以及 EF 的潜在临床价值。尽管已知 EF 与各种疾病相互影响,但仍需要对 EF 的特性和生物学功能有待进一步的认识和重视,以便我们完善和优化脊柱手术方案和治疗策略,尽可能地保护椎管内的脂肪组织和预防严重并发症的发生。

7 参考文献

1. Alicioglu B, Sarac A, Tokuc B. Does abdominal obesity cause increase in the amount of epidural fat[J]. Eur Spine J, 2008, 17(10): 1324-1328.
2. Speakman JR. Obesity and thermoregulation[J]. Handb Clin Neurol, 2018, 156: 431-443.
3. Al-Jezani N, Cho R, Masson AO, et al. Isolation and characterization of an adult Stem cell population from human epidural Fat [J]. Stem Cells International, 2019, 2019: 2175273. doi: 10.1155/2019/2175273.
4. Wolfram-Gabel R, Beaujeux R, Fabre M, et al. Histologic characteristics of posterior lumbar epidural fatty tissue [J]. J Neuroradiol, 1996, 23(1): 19-25.
5. Lee GW, Seo MS, Kang KK, et al. Epidural fat-derived mesenchymal stem cell: first report of epidural fat-derived mesenchymal stem cell[J]. Asian Spine J, 2019, 13(3): 361-367.
6. Fogel GR, Cunningham PY, Esses SI. Spinal epidural lipomatosis: case reports, literature review and meta-analysis[J]. Spine J, 2005, 5(2): 202-211.
7. 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.
8. Tay BB, Berven S. Indications, techniques, and complications of lumbar Interbody fusion[J]. Semin Neurol, 2002, 22(2): 221-230.
9. Burton CV, Kirkaldy-Willis WH, Yong-Hing K, et al. Causes of failure of surgery on the lumbar spine[J]. Clin Orthop Relat Res, 1981, 157: 191-199.
10. Reina MA, Franco CD, López A, et al. Clinical implications of epidural fat in the spinal canal. A scanning electron microscopic study[J]. Acta Anaesthesiol Belg, 2009, 60(1): 7-17.
11. Beaujeux R, Wolfram-Gabel R, Kehrli P, et al. Posterior lumbar epidural fat as a functional structure? Histologic specificities[J]. Spine, 1997, 22(11): 1264-1268.
12. De Andrés J, Reina MA, Machés F, et al. Epidural fat: considerations for minimally invasive spinal injection and surgical therapies[J]. J Neurosurg Rev, 2011, 1(S1): 45-53.
13. Reina MA, Pulido P, Castedo J, et al. Epidural fat in different pathologies[J]. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2007, 54: 29-40.
14. Reina MA, Villanueva MC, Machés F, et al. The ultrastructure of the human spinal nerve root cuff in the lumbar spine[J]. Anesth Analg, 2008, 106(1): 339-344.
15. Reina MA, Villanueva MC, Lopez A, et al. Fat inside the dural sheath of lumbar nerve roots in humans [J]. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 2007, 54(5): 297-301.
16. Reina MA, Lopez-Garcia A, Dittmann M, et al. Analysis of the external and internal surface of human dura mater with scanning electron microscopy[J]. Rev Esp Anesthesiol Reanim,

- 1996, 43(4): 130–134.
17. Lin CY, Liu TY, Chen MH, et al. An injectable extracellular matrix for the reconstruction of epidural fat and the prevention of epidural fibrosis[J]. *Biomed Mater*, 2016, 11(3): 035010.
18. Ellis H. Anatomy for anaesthetists. (6) The contents of the vertebral canal[J]. *Anaesthesia*, 1962, 17: 315–321.
19. Reina MA, Pulido P, Castedo J, et al. Characteristics and distribution of normal human epidural fat [J]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2006, 53(6): 363–372.
20. Alicioglu B, Sarac A, Tokuc B. Does abdominal obesity cause increase in the amount of epidural fat? [J]. *Eur Spine J*, 2008, 17(10): 1324–1328.
12. Hogan QH. Lumbar epidural anatomy. A new look by cryomicrotome section[J]. *Anesthesiology*, 1991, 75(5): 767–775.
22. Huang JH, Fu CH, XuY, et al. Extracellular vesicles derived from epidural fat–mesenchymal stem cells attenuate NLRP3 inflammasome activation and improve functional recovery after spinal cord injury[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(4): 760–771.
23. Gambardella G, Gervasio O, Zacccone C, et al. Prevention of recurrent radicular pain after lumbar disc surgery: a prospective study[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2005, 92: 151–154.
24. Dandy WE. Abscesses and inflammatory tumors in the spinal epidural space (so-called pachymeningitis externa)[J]. *Arch Surg*, 1926, 113(4): 477–494.
25. Kanamori M, Kawaguchi Y, Ohmori K, et al. The fate of autogenous free-fat grafts after posterior lumbar surgery: part 1. A postoperative serial magnetic resonance imaging study [J]. *Spine*, 2001, 26(20): 2258–2263.
26. Fujita N, Hosogane N, Hikata T, et al. Potential involvement of obesity-associated chronic inflammation in the pathogenesis of idiopathic spinal epidural lipomatosis [J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2016, 41(23): 1402–1407.
27. Lee M, Lekias J, Gubbay SS, et al. Spinal cord compression by extradural fat after renal transplantation[J]. *Med J Aust*, 1975, 1(7): 201–203.
28. Tok CH, Kaur S, Gangi A. Symptomatic spinal epidural lipomatosis after a single local epidural steroid injection [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2011, 34(Suppl. 2): S250–S255.
29. Koch CA, Doppman JL, Watson JC, et al. Spinal epidural lipomatosis in a patient with the ectopic corticotropin syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(18): 1399–1400.
30. Ishihara S, Fujita N, Azuma K, et al. Spinal epidural lipomatosis is a previously unrecognized manifestation of metabolic syndrome[J]. *Spine J*, 2019, 19(3): 493–500.
31. Borre DG, Borre GE, Aude F, et al. Lumbosacral epidural lipomatosis: MRI grading[J]. *Eur Radiol*, 2003, 13(7): 1709–1721.
32. Kim K, Mendelis J, Cho W. Spinal epidural lipomatosis: a review of pathogenesis, characteristics, clinical presentation, and management[J]. *Global Spine J*, 2019, 9(6): 658–665.
33. Prasaritha T, Suntisathaporn N, Vathana P, et al. The size of the vertebral canal and the significance of epidural fat in lumbar spinal stenosis[J]. *J Med Assoc Thai*, 1997, 80(4): 247–256.
34. Herzog RJ, Kaiser JA, Saal JA, et al. The importance of posterior epidural fat pad in lumbar central canal stenosis[J]. *Spine* 1991, 16(6): 227–233.
35. Daniel M, Doyon D, Bekkali F, et al. MRI of the spinal epidural fat in pathology[J]. *J Radiol*, 1992, 73(11): 595–603.
36. Zhang Z, Liu Z, Zhu Z, et al. Spinal epidural lipomatosis—an easily ignored secondary intraspinal disorder in spinal kyphotic deformities[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1): 112.
37. Wang Y, Chu Y, Ren X, et al. Epidural adipose tissue-derived mesenchymal stem cell activation induced by lung cancer cells promotes malignancy and EMT of lung cancer [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 168.
38. Liu Y, Cao X. Characteristics and significance of the pre-metastatic Niche[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(5): 668–681.
39. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1498–1503.
40. Wang H, Sun W, Fu D, et al. Update on biomaterials for prevention of epidural adhesion after lumbar laminectomy [J]. *J Orthop Translat*, 2018, 13: 41–49.
41. Gorgulu A, Simsek O, Cobanoglu S, et al. The effect of epidural free fat graft on the outcome of lumbar disc surgery [J]. *Neurosurg Rev*, 2004, 27(3): 181–184.
42. Rahimizadeh A, Rahimizadeh A, Hassani V, et al. Remote cauda equina syndrome due to overgrowth of epidural free fat graft: case report[J]. *J Neurosurg Spine*, 2017, 6(4): 1–5.
43. Mayer PJ, Jacobsen FS. Cauda equina syndrome after surgical treatment of lumbar spinal stenosis with application of free autogenous fat graft. A report of two cases[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1989, 71(7): 1090–1093.
44. Walker MA, Younan Y, De La Houssaye C, et al. Volumetric evaluation of lumbar epidural fat distribution in epidural lipomatosis and back pain in patients who are obese: introducing a novel technique (Fat Finder algorithm)[J]. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 2019, 7(1): e000599.
45. Kalkan E, Torun F, Tavlan A, et al. The effect of meperidine-impregnated autogenous free fat grafts on postoperative pain management in lumbar disc surgery[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2008, 21(2): 92–95.

(收稿日期:2020-04-10 修回日期:2020-06-05)

(本文编辑 姜雅浩)