

综述

颈椎 Modic 改变研究进展

Research progress of cervical spine Modic changes

杨海源¹, 张帆¹, 许颢铖¹, 吕飞舟^{1,2}

(1 复旦大学附属华山医院骨科 200040 上海市; 2 复旦大学附属上海市第五人民医院骨科 200240 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2021.09.11

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2021)-09-0856-04

Roos等^[1]于1987年首次在腰椎退变患者的MRI上发现了终板的异常信号改变。Modic等^[2]最早对这种改变进行了系统阐述,并进行了分类,此后便将MRI上的这种异常信号改变称为Modic改变(Modic changes, MCs)。腰椎MCs在腰痛患者中的发生率约为23.2%^[3]。国内外学者已对腰椎MCs开展了大量的研究,对于颈椎MCs相关的研究起步较晚。2007年, Peterson等^[4]首次发现在颈椎MRI上也存在MCs。在纳入的118例颈痛患者中,19例(16%)存在MCs,之后颈椎MCs渐渐成为临床研究的热点。笔者就颈椎MCs的分型、发生发展及分布特点、影响因素和临床意义等方面的研究进展进行总结。

1 颈椎 MCs 的分型

目前颈椎MCs的分型沿用Modic等^[2]基于腰椎MCs的分型,针对颈椎MCs未见有新的分型报道。根据颈椎MRI上椎体终板及终板下骨质信号的变化,颈椎MCs可分为3种类型:1型,T1像低信号、T2像高信号,组织学上表现为软骨下骨的炎症反应及血管新生,伴有软骨终板破裂;2型,T1像高信号、T2像等信号或高信号,组织学上表现为软骨下骨组织被脂肪替代;3型,T1像低信号、T2像低信号,组织学上表现为瘢痕形成以及软骨下骨的硬化改变^[2,5]。

Peterson等^[4]最早报道的颈痛患者中颈椎MCs发生率为16%。目前大多数研究认为颈椎MCs在颈椎退行性改变的患者中发病率为10%~30%。Kong等^[6]研究发现在颈椎退行性疾病的患者中,颈椎MCs发生率为12.34%;Yang等^[7]分析了223例行手术治疗的单节段神经根型颈椎患者的影像学资料发现,18%的患者存在颈椎MCs。Peterson等^[4]最早报道颈椎MCs最常见的类型是1型MCs。然而,目前大多数学者认为2型MCs最为常见^[8-12]。这种差异可能归因于不同研究纳入病例基线水平的不同。

Qiao等^[9]对539例脊髓型颈椎病患者患者的MRI资料进行分析发现,13%的患者存在颈椎MCs,1型、2型和3型MCs的发生率分别为3.7%、7.6%、1.7%。Tsuiji等^[13]对无颈痛等症状的志愿者进行了20年的前瞻性随访研究也证实,2型MCs在颈椎中最常见。

2 颈椎 MCs 的进展及节段分布特点

2.1 颈椎 MCs 的进展

MCs的分型并非是固定不变的,有学者提出随着生理衰老的进展,MCs存在一个动态变化的过程。一般而言,腰椎1型和2型MCs可以互相转变,而3型MCs较为稳定^[14]。Mann等^[15]于2014年首次报道了颈痛症状患者颈椎MCs的自然病程和发展变化,该研究基于64例颈痛患者两次颈椎MRI影像资料分析发现,新发1型MCs的患者两次MRI检查的平均间隔时间为2.4年,新发2型MCs的患者两次MRI检查的平均间隔时间为5.0年,1型MCs发展成2型MCs患者两次MRI检查的平均间隔时间为3.1年。与Modic等^[2]报道的13~36个月腰椎MCs转化时间基本一致。与1型MCs不同,2型MCs较为稳定,在Mann等^[15]的报道中,64例患者中未见有2型MCs转化为1型MCs的病例。目前暂无2型MCs向3型MCs转化的报道。

2.2 颈椎 MCs 的节段分布特点

C5/6节段是颈椎正常生理前凸的最大应力点,活动范围最大,容易产生终板结构损伤,因此颈椎MCs最常发生在C5/6节段^[6]。Bai等^[16]报道颈椎MCs以C5/6(45.8%)最多,其次是C6/7(33.3%)、C4/5(16.7%)和C3/4(4.2%)。Li等^[17]对比分析了有颈椎MCs和无颈椎MCs患者的影像学资料发现,有颈椎MCs的患者T1倾斜角(T1 slope, T1s)更大,而伴随T1s增大需要更多的颈椎前凸才能保持颈椎平衡,这可能导致C5/6和C6/7应力增加,加速终板的退变,导致MCs。Ma等^[18]的研究也发现高T1s导致颈椎矢状面平衡受损,使C5/6节段容易发生MCs。

3 颈椎 MCs 的相关因素

3.1 颈椎退变

基金项目:上海市医学领军人才项目(编号:2019LJ08)

第一作者简介:男(1989-),博士研究生在读,研究方向:脊柱外科
电话:(021)52887126 E-mail:20111220136@fudan.edu.cn

通讯作者:吕飞舟 E-mail:lufei Zhou@hotmail.com

Tsuji 等^[13]对 193 名无颈痛症状的志愿者进行了长达 20 年的随访后发现,新发的 MCs 与颈椎间盘退变有关。Tong 等^[19]分析 MCs 与颈椎不稳的关系,认为由于颈椎退变导致节段性颈椎不稳,反复机械刺激导致终板的损伤,从而诱发 MCs 的形成。许多临床研究结果也支持了这一观点:Kitis 等^[20]发现 MCs 随着颈椎曲度的降低、椎间盘和关节突退变的增加而增加;An 等^[21]发现伴有颈椎 MCs 的颈椎后凸畸形患者椎间盘退变评分明显高于无 MCs 患者;Pesce 等^[22]对行颈椎前路减压融合术(anterior cervical decompression and fusion,ACDF)和保守治疗的单节段颈椎病患者进行回顾性研究,发现在 10 年随访过程中两组患者的颈椎 MCs 发生发展情况无明显差异,间接表明颈椎 MCs 可能是颈椎自然退变的过程,与手术无关。

3.2 炎症反应

Dudli 等^[23]通过逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction,RT-PCR)技术检测了有 MCs 的腰椎融合手术患者的椎间盘及骨髓组织中与炎症反应有关的基因表达情况发现,I 型胶原蛋白 α (collagen type 1 helix α ,Col-1 α)、白介素 6(interleukin-6,IL-6)等促纤维因子表达水平升高,而纤维化是由慢性炎症导致的,提示腰椎 MCs 与慢性炎症有关。到目前为止,在潜在的炎症候选因子中,白介素 1(interleukin-1,IL-1)、前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE-2)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)、缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α ,HIF-1 α)被证实与 MCs 有关^[24,25]。因此推断炎症反应在颈椎 MCs 的发生发展中也起到了极为重要的作用。Li 等^[26]比较 ACDF 与颈椎间盘置换术(total disc replacement,TDR)对伴有 MCs 颈椎病患者预后的影响,发现 TDR 组患者较 ACDF 组患者颈部疼痛改善更明显,分析可能是 TDR 手术去除了更多的炎性椎间盘组织,从而颈痛缓解更加明显,进一步说明了炎症反应对颈椎 MCs 的影响。

3.3 细菌感染

目前已有研究表明,低毒性细菌感染可能与腰椎 MCs 的发生有关^[27,28]。在感染与颈椎 MCs 的关系方面,诸多学者也进行了深入的探讨。Geogry 等^[29]探讨了颈椎间隙中痤疮丙酸杆菌感染与 MCs 的关系,发现伴有 1 型 MCs 改变的患者痤疮丙酸杆菌检测阳性率明显高于没有 MCs 的患者。Chen 等^[30]对 32 例颈椎病患者的 66 个椎间盘组织进行厌氧菌培养,结果发现有 8 例患者共 9 个椎间盘组织厌氧菌培养呈阳性。Bivona 等^[31]于 2021 年发表的一项前瞻性队列研究结果表明,在接受 ACDF 手术治疗的颈椎病患者中,椎间盘组织的细菌培养阳性率为 17.7%,痤疮丙酸杆菌是最常见的细菌。此外,有学者在细菌感染导致 MCs 发生的机制方面进行了探讨,认为在出生时髓核在免疫上与其他身体组织隔离,但出现椎间盘退变时,细菌由血通过纤维环裂口进入椎间隙,刺激免疫炎症反应的发生,导致终板的损伤,继而发生 MCs^[23]。但是 Braten 等^[32]于

2019 年发表的一项多中心、随机双盲对照试验研究结果表明,与安慰剂相比,对伴有 MCs 的腰痛患者使用 3 个月的阿莫西林治疗并没有使患者获得重要的临床益处,结果不支持使用抗生素治疗伴有 MCs 的慢性腰痛,因此细菌感染在 MCs 发生发展中的作用仍需要进一步研究。

4 颈椎 MCs 的临床意义

4.1 与颈痛的关系

目前很多研究证实腰椎 MCs 是引起腰痛的原因之一,特别是 1 型 MCs 和腰痛明显相关^[10,33]。也有学者对颈椎 MCs 与颈痛的关系进行了深入的探讨。Li 等^[17]对比分析了 266 例存在颈椎 MCs 及 338 例无颈椎 MCs 患者的临床资料发现,存在 MCs 的患者有更多的轴性颈痛(42.1% vs 26.6%, $P=0.000$)。Kong 等^[9]研究发现在颈椎退变患者中,颈椎 MCs 与慢性颈部疼痛有关,且 1 型 MCs 患者的颈痛评分明显高于 2 型 MCs 患者,这与以往腰椎 MCs 的研究结果一致。An 等^[21]研究发现在有颈痛的颈椎后凸畸形患者中发生率高达 55.1%,而在无颈痛的后凸畸形患者中发生率仅为 20.1%,多元回归分析结果显示颈椎 MCs 是颈椎后凸畸形患者出现颈痛的高危因素。不仅如此,Zhou 等^[34]研究发现在接受 ACDF 治疗的颈椎病患者中,有 MCs 组术后发生轴性颈痛的概率是无 MCs 组的 3.2 倍。Sun 等^[35]研究了脊髓颈椎病患者颈部疼痛与颈椎 MCs 的关系发现,有颈痛组患者的颈椎 MCs 发生率明显高于无颈痛组,并认为 MCs 导致颈痛的潜在机制主要在于以下两方面:颈椎终板微骨折导致的机械性疼痛和颈椎 MCs 产生炎症因子引起的炎性疼痛。

4.2 与颈椎不稳的关系

一些研究者提出腰椎 MCs 与节段不稳定之间有密切的关系^[36]。Zhang 等^[37]的研究也表明 1 型、2 型腰椎 MCs 可能增加椎间盘退变级别较高节段的不稳定性,而发生 3 型腰椎 MCs 的节段活动范围明显减小,提示存在 3 型腰椎 MCs 的节段已处于相对稳定的状态。关于颈椎 MCs 与颈椎不稳的关系也有学者进行了深入的研究。Tong 等^[19]研究发现,在 C3~C7 节段,存在 MCs 的患者颈椎不稳发生率明显高于无 MCs 患者,提示颈椎 MCs 可能是颈椎不稳的征象,研究还发现各型 MCs 患者颈椎不稳发生率无明显差异。Zhou 等^[38]分析了 133 例手术治疗的单节段脊髓型颈椎病患者影像学资料发现,有 MCs 患者颈椎过伸位时的运动范围明显高于无 MCs 患者,认为颈椎 MCs 的发生与颈椎不稳有关。但也有学者不同意上述观点,An 等^[21]的研究发现对于伴有 MCs 的颈椎后凸畸形患者,颈椎单节段间的运动范围明显减小;Hayashi 等^[11]研究发现有 MCs 的节段颈椎退变更严重,且相应节段更倾向于变得僵硬、丧失活动能力,严重的不稳定可能较少发生在有 MCs 的节段。以上研究得出不同结论可能与所选患者基线水平不同有关,因为在颈椎退变早期,颈椎活动范围增大导致颈椎失稳;随着退变进展,椎间高度降低,小关节增生,韧带钙

化,颈椎的稳定性得以重建^[38]。

4.3 对手术的影响

MCs 并不是手术指征,但颈椎 MCs 的出现往往意味着颈椎退变更加严重,需要手术干预的几率更高。Gao 等^[39]首次提出了非对称性 MCs 的概念:单侧椎间孔附近存在退行性骨髓信号改变。Gao 等^[39]发现,278 例存在 MCs 的颈椎病患者中 76 例为非对称性 MCs,且这部分患者的保守治疗效果往往较差。Kang 等^[40]对 169 例单节段颈椎病患者的影像学资料进行回顾性分析发现,66 例存在 MCs 的患者颈椎间盘退变更严重,需要手术治疗的概率更高。有研究表明对于伴有 MCs 的颈椎病患者行手术治疗取得了良好效果。Li 等^[40]对 106 例行 ACDF 手术治疗的脊髓型颈椎病患者进行回顾性分析发现,伴 MCs 患者术后症状缓解率显著优于无 MCs 的患者。但 Baker 等^[41]的研究表明,对伴有 MCs 的颈椎病患者,ACDF 术后恢复效果较无 MCs 组差,当 MCs 合并终板结构改变时术后恢复效果更差。由于上述研究纳入病例的基线水平及术后随访时间均不同,对颈椎 MCs 是否影响术后疗效还需进一步研究。

MCs 是椎体软骨终板及终板下骨质的异常改变,有学者担心 MCs 的存在可能会影响脊柱融合手术的骨融合率。最新的一项多中心前瞻性队列研究发现接受手术治疗的腰椎管狭窄症患者,腰椎 MCs 对临床结果没有显著影响^[42]。Huang 等^[43]对接受单节段 ACDF 治疗的颈椎病患者进行回顾性研究发现,2 型 MCs 不影响手术临床结果,但会延迟颈椎 ACDF 的融合时间;Li 等^[44]研究 MCs 对颈前路椎体切除及融合术后钛笼下沉和椎间融合的影响,发现 MCs 对椎间融合无显著影响,但手术节段存在 MCs 增加钛笼下沉风险。

5 总结

颈椎 MCs 是颈椎退变的征象,与颈部疼痛症状关系密切,其发生发展过程与颈椎退变、炎症反应有关。诊治合并有 MCs 的颈椎病时需要更全面的思考,以便为患者提供最合适的治疗。目前对颈椎 MCs 的研究虽已取得很大进展,但在其发生机制、与颈椎不稳的关系及对手术相关的影响方面仍有很多争议。随着诊断技术的不断发展,对颈椎 MCs 的病理变化和临床特征的认识也会不断提高,这对颈椎病的诊治中具有重要意义。

6 参考文献

1. Roos AD, Kressel H, Spritzer C, et al. MR imaging of marrow changes adjacent to end plates in degenerative lumbar disk disease[J]. Am J Roentgenol, 1987, 149(3): 531-534.
2. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging[J]. Radiology, 1988, 166(1): 193-199.
3. Brinjikji W, Diehn FE, Jarvik JG, et al. MRI findings of disc degeneration are more prevalent in adults with low back pain than in asymptomatic controls: a systematic review and Meta-

analysis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2015, 36(12): 2394-2399.

4. Peterson CK, Humphreys BK, Pringle TC. Prevalence of modic degenerative marrow changes in the cervical spine [J]. J Manipulative Physiol Ther, 2007, 30(1): 5-10.
5. Dudli S, Fields AJ, Samartzis D, et al. Pathobiology of Modic changes[J]. Eur Spine J, 2016, 25(11): 3723-3734.
6. Kong L, Tian W, Cao P, et al. Predictive factors associated with neck pain in patients with cervical disc degeneration: a cross-sectional study focusing on Modic changes[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(43): e8447.
7. Yang X, Donk R, Arts MP, et al. Are Modic vertebral endplate signal changes associated with degeneration or clinical outcomes in the cervical spine [J]. World Neurosurg, 2019, 129: e881-e889.
8. Kang KT, Son DW, Kwon O, et al. Effect of Modic changes in cervical degenerative disease[J]. Korean J Spine, 2017, 14(2): 41-43.
9. Qiao P, Xu TT, Zhang W, et al. Modic changes in the cervical endplate of patients suffering from cervical spondylotic myelopathy[J]. J Orthop Surg Res, 2018, 13(1): 90.
10. Sheng-yun L, Letu S, Jian C, et al. Comparison of modic changes in the lumbar and cervical spine, in 3167 patients with and without spinal pain[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114993.
11. Hayashi T, Daubs MD, Suzuki A, et al. Effect of Modic changes on spinal canal stenosis and segmental motion in cervical spine[J]. Eur Spine J, 2014, 23(8): 1737-1742.
12. Baker JD, Harada GK, Tao Y, et al. The impact of Modic changes on preoperative symptoms and clinical outcomes in anterior cervical discectomy and fusion patients [J]. Neurospine, 2020, 17(1): 190-203.
13. Tsuji T, Fujiwara H, Nishiwaki Y, et al. Modic changes in the cervical spine: prospective 20-year follow-up study in asymptomatic subjects[J]. J Orthop Sci, 2019, 24(4): 612-617.
14. Bostelmann R, Petridis A, Fischer K, et al. New insights into the natural course and clinical relevance of Modic changes over 2 years following lumbar limited discectomy: analysis of prospective collected data[J]. Eur Spine J, 2019, 28(11): 2551-2561.
15. Mann E, Peterson CK, Hodler J, et al. The evolution of degenerative marrow (Modic) changes in the cervical spine in neck pain patients[J]. Eur Spine J, 2014, 23(3): 584-589.
16. Bai J, Yu K, Sun Y, et al. Prevalence of and risk factors for Modic change in patients with symptomatic cervical spondylosis: an observational study[J]. J Pain Res, 2018, 11: 355-360.
17. Li J, Qin S, Li Y, et al. Modic changes of the cervical spine: T1 slope and its impact on axial neck pain[J]. J Pain Res, 2017, 10: 2041-2045.
18. Ma Z, Liu P, Liu J, et al. Kinematic analysis of the rela-

- tionship between Modic changes and sagittal balance parameters in the cervical spine[J]. *Medicine*(Baltimore), 2017, 96(33): e7699.
19. Tong T, Gao XD, Li J, et al. Do Modic changes affect cervical sagittal alignment and motion in symptomatic patients [J]. *Eur Spine J*, 2017, 26(7): 1945–1952.
 20. Kitis S, Cevik S, Kaplan A, et al. Relationship between degeneration or sagittal balance with Modic changes in the cervical spine[J]. *Cureus*, 2021, 13(1): e12949.
 21. An Y, Li J, Li Y, et al. Characteristics of Modic changes in cervical kyphosis and their association with axial neck pain [J]. *J Pain Res*, 2017, 10: 1657–1661.
 22. Pesce A, Wierzbicki V, Piccione E, et al. Adjacent segment pathology: natural history or effect of anterior cervical discectomy and fusion? a 10-year follow-up radiological multicenter study using an evaluation scale of the ageing spine[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2017, 27(4): 503–511.
 23. Dudli S, Sing DC, Hu SS, et al. ISSLS prize in basic science 2017: intervertebral disc/bone marrow cross-talk with Modic changes[J]. *Eur Spine J*, 2017, 26(5): 1362–1373.
 24. Gjefsen E, Braten LCH, Goll GL, et al. The effect of infliximab in patients with chronic low back pain and Modic changes (the BackToBasic study): study protocol of a randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 698.
 25. Xiong Z, Ding J, Zhou J, et al. Correlation between the HIF-1 α /Notch signaling pathway and Modic changes in nucleus pulposus cells isolated from patients with low back pain[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 500.
 26. Li J, Zhang D, Ding W, et al. Comparison of clinical outcomes after anterior cervical discectomy and fusion versus cervical total disk replacement in patients with Modic 2 changes on MRI[J]. *Clin Spine Surg*, 2017, 30(8): E1088–E1092.
 27. Urquhart DM, Zheng Y, Cheng AC, et al. Could low grade bacterial infection contribute to low back pain? a systematic review[J]. *BMC Med*, 2015, 13: 13.
 28. Javanshir N, Salehpour F, Aghazadeh J, et al. The distribution of infection with *Propionibacterium acnes* is equal in patients with cervical and lumbar disc herniation [J]. *Eur Spine J*, 2017, 26(12): 3135–3140.
 29. Georgy MM, Vaida F, Stern M, et al. Association between type 1 Modic changes and *propionibacterium acnes* infection in the cervical spine: an observational study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(9): 1764–1767.
 30. Chen Y, Wang X, Zhang X, et al. Low virulence bacterial infections in cervical intervertebral discs: a prospective case series[J]. *Eur Spine J*, 2018, 27(10): 2496–2505.
 31. Bivona LJ, Camacho JE, Usmani F, et al. The prevalence of bacterial infection in patients undergoing elective ACDF for degenerative cervical spine conditions: a prospective cohort study with contaminant control [J]. *Global Spine J*, 2021, 11(1): 13–20.
 32. Braten LCH, Rolfsen MP, Espeland A, et al. Efficacy of antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and Modic changes (the AIM study): double blind, randomised, placebo controlled, multicentre trial [J]. *BMJ*, 2019, 367: 15654. doi: 10.1136/bmj.15654.
 33. Hanimoglu H, Cevik S, Yilmaz H, et al. Effects of Modic Type 1 changes in the vertebrae on low back pain[J]. *World Neurosurg*, 2019, 121: e426–e432.
 34. Zhou J, Li L, Li T, et al. Preoperative Modic changes are related to axial symptoms after anterior cervical discectomy and fusion[J]. *J Pain Res*, 2018, 11: 2617–2623.
 35. Sun Y, Yan C, Shen Y, et al. Relation between neck pain and Modic changes in cervical spondylotic myelopathy [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923908.
 36. Hayashi T, Daubs MD, Suzuki A, et al. Motion characteristics and related factors of Modic changes in the lumbar spine[J]. *J Neurosurg Spine*, 2015, 22(5): 511–517.
 37. Zhang F, Wang H, Xu H, et al. Radiologic analysis of Kinematic characteristics of modic changes based on lumbar disc degeneration grade[J]. *World Neurosurgery*, 2018, 114: e851–e856.
 38. Zhou H, Fan J, Sun P, et al. Correlation analysis between modic change of cervical vertebrae and intramedullary high signal intensity [J]. *Clin Spine Surg*, 2017, 30(9): E1298–E1305.
 39. Gao X, Li J, Shi Y, et al. Asymmetrical degenerative marrow(Modice) changes in cervical spine: prevalence, correlative factors, and surgical outcomes[J]. *J Orthop Surg Res*, 2018, 13(1): 85.
 40. Li J, Li Y, Wei J, et al. A study on the cervical spondylotic myelopathy treated by anterior cervical discectomy and fusion in accordance with Modic changes with a 2-year minimum follow-up[J]. *J Orthop Surg Res*, 2015, 10: 11.
 41. Baker JD, Sayari AJ, Harada GK, et al. The Modic-endplate-complex phenotype in cervical spine patients: association with symptoms and outcomes [J]. *J Orthop Res*, 2021, doi: 10.1002/jor.25042.
 42. Ulrich NH, Burgstaller JM, Gravestock I, et al. The influence of endplate (Modic) changes on clinical outcomes in lumbar spinal stenosis surgery: a Swiss prospective multicenter cohort study [J]. *Eur Spine J*, 2020, 29(9): 2205–2214.
 43. Huang K, Hong Y, Liu H, et al. Is the bone fusion affected by Modic-2 changes in single-level anterior cervical discectomy and fusion [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(1): e18597.
 44. Li J, Zhang J, Tong T, et al. Influence of Modic changes on cage subsidence and intervertebral fusion after single-level anterior cervical corpectomy and fusion [J]. *J Invest Surg*, 2020, doi: 10.1080/08941939.2020.1855487.

(收稿日期:2020-12-29 末次修回日期:2021-07-22)

(本文编辑 姜雅浩)