

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.10.049

神经血管单元和 Notch 信号通路在缺血性卒中后的作用*

祝日荣 任小巧[△] 毛 萌 郭慧娟 王明强 郑丽娟

(北京中医药大学 北京 100029)

摘要:缺血性卒中是临床常见疾病,且致死致残率高,幸存的患者预后多不同程度的患有偏瘫等后遗症,但目前还没有好的治疗方法。很长一段时间以来,卒中后的治疗关注点在于神经元的保护,割裂了神经元和周围细胞的联系。2001年,“神经血管单元”概念的提出为缺血性卒中的临床治疗提供了新的角度。此外,有研究表明 Notch 信号通路参与了神经、血管再生过程,对于卒中后神经血管单元的修复有调节作用。因此,本文从神经血管单元和 Notch 信号通路两个切入点综述了二者在缺血性卒中发生后的作用。

关键词:神经血管单元;Notch 信号通路;缺血性卒中

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)10-1986-04

The Role of Neurovascular Unit and Notch Signaling Pathways in Ischemic Stroke*

ZHU Ri-rong, REN Xiao-qiao[△], MAO Meng, GUO Hui-juan, WANG Ming-qiang, ZHENG Li-juan

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China)

ABSTRACT: Ischemic stroke is a kind of clinical common diseases, which had high disability rate and high fatality rate. The surviving patient prognosis is poor, more with varying degrees of hemiplegia sequelae, but there is no good treatment. For a long time, the treatment of stroke is focused on the protection of neurons, cutting up the relationship of neurons and the surrounding cells. Until 2001, the concept of neurovascular unit (NVU) offers a new perspective for the clinical treatment of ischemic stroke. And studies have shown that Notch signaling pathways are involved in the process of nerve and vascular regeneration, namely Notch signaling pathways adjust the repair of NVU after stroke. So the action of NVU and the Notch signal pathway after ischemic stroke was reviewed in this article.

Key words: Neurovascular unit (NVU); Notch signaling pathways; Ischemic stroke

Chinese Library Classification (CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)10-1986-04

前言

脑缺血后会使脑组织细胞发生级联反应,表现为脑组织缺血缺氧,ATP合成减少, $\text{Na}^+\text{-K}^+$ 泵功能下降, Na^+ 内流, K^+ 外流,导致血管内皮细胞水肿,从而堵塞微血管并进一步加重脑组织缺血,且 Ca^{2+} 内流和谷氨酸释放出胞外,这些病理过程交互影响,并引起新的病理反应如炎症反应,影响血脑屏障,最后导致相关细胞如神经元^[1]死亡或凋亡,这个过程可总结为缺血-血管损伤-神经元死亡或凋亡,神经血管单元这一整体概念由此被提出^[2]。

1 神经血管单元在缺血性卒中后的作用

神经血管单元(neurovascular unit, NVU)把神经元、血脑屏障(blood-brain-barrier, BBB)(包括内皮细胞、基底膜、星形胶质细胞的足突和周细胞)、小胶质细胞及维持脑组织完整性的细胞外基质作为整体进行研究^[3],为整体研究神经元损伤及保护机制及寻找临床治疗的新靶点提供了新思路。

1.1 血脑屏障

血脑屏障维持中枢神经系统内环境稳定的功能具有重要的生物学意义。脑缺血再灌注损伤后,BBB的结构损伤会导致其通透性改变,这在脑缺血的病理过程中是里程碑式的变化,不仅反映了脑损伤的严重程度,还表明一些有害物质容易进入大脑,同时相关治疗药物更易到达病灶从而发挥药效。

血脑屏障由内皮细胞、基底膜、星形胶质细胞的足突和周细胞等组成。其中,血管内皮细胞合成、分泌的血管内皮舒张因子(NO)和血管内皮收缩因子(EDCF)在血管收缩、舒张的生理过程中发挥重要的调节和维持作用;基底膜,IV型胶原抗原、层连蛋白抗原是脑微血管基底膜的主要成分,二者显著减少然后逐渐消失的范围和脑水肿、出血范围的分布一致^[3],说明脑微血管基底膜成分的减少是基底膜破坏的根本原因,而脑缺血再灌注后脑微血管基底膜破坏是导致再灌注后脑水肿、出血的主要病理基础。可见,基底膜在卒中病理变化中发挥重要的作用。

1.2 星形胶质细胞

星形胶质细胞包裹着神经元的胞体、树突、轴突及神经突

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81360575)

作者简介:祝日荣(1989-),硕士研究生,主要研究方向:中医诊断学,电话:15311486358, E-mail: zhurirong1@163.com

[△] 通讯作者:任小巧,教授,主要研究方向:民族医药与现代疾病的证治规律研究, E-mail: rxq2311111@126.com

(收稿日期:2015-09-24 接受日期:2015-10-20)

触等,即在脑内毛细血管与神经元突触之间并没有直接联系,而是星形胶质细胞作为媒介将二者联系。星形胶质细胞一方面对脑卒中的病理过程存在消极影响,另一方面能够促进神经元的存活。在脑缺血后病理过程中,星形胶质细胞一方面会分泌一些分子或通过其他途径加重脑损伤,如在短暂脑缺血再灌注亚急性期(22 h)多处细胞会出现 iNOS 的表达上调,如缺血半暗带区的神经细胞、梗死灶内的胶质细胞, iNOS 酶具有高度的活性,且持续时间长,可催化生成的较高浓度的 NO,过量的 NO 会导致 DNA 合成被抑制,细胞被诱导出现程序性死亡,这些改变进一步导致缺血后损伤加重,这说明星形胶质细胞在再灌注亚急性期释放的 NO 会加重脑梗死。有研究表明星形胶质细胞通过相互间的大量缝隙连接(gap junction, GJ)形成功能上的耦联,使星形胶质细胞更好的发挥作用。唐颖馨等^[4]采用缝隙连接阻断剂甘泊酸抑制 MCAO 型缝隙连接通讯显示,阻断星形胶质细胞缝隙连接细胞间通讯(gap functional intercellular communication, GJIC)功能可有效缩小梗死面积,降低海马区迟发性神经元死亡率,表明 GJIC 在没有缝隙连接阻断剂介入时可能会导致梗死面积增大。另一方面,星形胶质细胞能够分泌多种神经营养因子,有利于轴突的再生和修复,有促进神经元存活的作用。有研究表明将星形胶质细胞与 1-甲基-4-苯基-吡啶离子(MPP⁺)诱导凋亡的 PC12 细胞共育后,星形胶质细胞脑源性神经营养因子(BDNF)基因表达明显增高,星形胶质细胞促进神经干细胞(NSC)突触素(SYN)和 GAP-43 表达^[5]。神经回路形成、细化是轴突和树突形成分支并连接的过程,会形成许多的突触结构^[6], SYN 和 GAP-43 皆为突触的标记物^[7],由此推测星形胶质细胞分泌的神经营养因子可能有利于轴突的再生和修复。

1.3 小胶质细胞

小胶质细胞具有免疫功能,是中枢系统的主要免疫效应细胞。脑缺血后,小胶质细胞被激活,一方面通过调节受体(如 P2X7 受体增多)、蛋白或细胞因子的表达发挥脑保护作用,另一方面过度活化的小胶质细胞会释放或(和)分泌一系列炎症细胞因子、蛋白及其他生物活性物质如 NADPH 氧化酶,可参与炎症反应及神经元坏死,介导神经毒性作用,引起继发性脑损伤^[8]。也有研究表明促肾上腺皮质激素释放激素(corticotrophin releasing hormone, CRH)加剧脑缺血后炎症反应,其可能机制是通过小胶质细胞和星形胶质细胞的 CRH-R1 发挥作用^[9]。

综上所述,神经血管单元参与缺血性卒中发生后的病理过程,并发挥重要作用,目前的研究越来越支持细胞间的调控失常是导致神经血管单元损伤及修复的重要机制,而其中对 Notch 信号调控通路的研究较为成熟。

2 Notch 信号通路在缺血性卒中后的作用

1917 年, Morgan 等发现果蝇翅膀边缘出现缺损是因为其体内一种基因的缺失,故用命名该基因为“Notch”(缺损)^[10]。Notch 信号通路主要包括受体(Notch1、Notch2、Notch3、Notch4)、配体(Delta like 1 即 DLL1、DLL3、DLL4 和 Jagged 1、Jagged 2)、CSL—DNA 结合蛋白以及其他效应分子和调节分子^[11]。研究表明哺乳动物胚胎器官的发生形成过程中均有 Notch 受体及其配体的广泛表达^[12]。Notch 信号在细胞分化过程中主要发

挥 4 方面的作用:(1)参与胚胎发育^[13];(2)参与 T 细胞发育^[14,15];(3)维持造血干细胞的自我更新^[16,17];(4)调节血管生成^[18,19]。

2.1 对脑卒中后神经分化与再生的调节

脑缺血后,神经元发生肿胀,最终坏死或凋亡。1992 年, Reynolds 等^[20]先后从胎鼠和成鼠纹状体分离得到神经干细胞(neural stem cells, NSCs),才打破了哺乳动物“成年中枢神经系统不再具有神经细胞新生能力”的传统认识。目前研究已经证实成年哺乳动物 NSCs 主要聚集区是中枢神经系统中侧脑室壁的脑室下区(subventricular zone, SVZ)和海马齿状回的颗粒下层(subgranular zone, SGZ)^[21,22]。在中枢神经系统的发育过程中,神经干细胞保持未分化状态和自我更新的原因是 Notch 信号通路通过调控 Notch-Hes^[23], EGFL7 在体外神经干细胞的表达降低 Notch 信号,因此抑制了神经干细胞的增殖和自我更新^[24]。脑缺血后恢复期神经再生是重要的环节,已有实验证明此过程中有 Notch 信号通路的参与。如果抑制 Notch 信号通路,脑内 NSCs 分化为神经元的过程也受阻,这表明脑缺血损伤后 Notch 信号通路被激活,并且在 NSC 的存活、增生和分化过程中均发挥重要作用^[25]。郭娜等^[26]通过建立 PC12 诱导的神经元样细胞氧糖剥夺(OGD)体外脑缺血模型,观察 Notch1 受体在脑缺血损伤中的表达变化及其配体 Jagged1 对缺血损伤的影响,发现 OGD 的 PC12 细胞在 3 h、6 h、9 h、12 h、16 h、24 h 的不同时间点 Notch1 mRNA 的表达量与正常组相比均显著升高,其中 3 h 时 Notch1 mRNA 的表达量最高;与对照组相比,外源性 Jagged1 干预可导致正常及缺血神经元的存活率均下降,可见 Notch 信号通路参与了脑缺血损伤过程。

此外, Notch 信号通路在 NSC 向神经胶质细胞分化的过程中也发挥了作用^[27]。李玲等^[28]通过实验也证明了这一观点,其研究发现 10% FBSD/F12(1:1)的分化条件下,体外培养的 NSC 主要分化为星形胶质细胞,且此过程中 Notch 受体、配体和配体 mRNA 的表达量逐渐上升,第 7 天达到最高值。

2.2 对脑卒中后血管损伤修复的影响

缺血性卒中是重要的致死和致残性疾病之一,且缺乏有效的治疗方法。有研究证明^[29]脑缺血后微血管的密度与脑梗死面积相关。微血管的新生为神经再生和突触发生创造了条件,这对神经功能的恢复产生了重要作用,也决定了预后。由此可见,脑缺血恢复期受损部位的血管网重建是很重要的一个环节。

血管新生是指在原有血管的基础上内皮细胞增殖、迁移和重塑形成新血管的过程,涉及诸多生长因子和信号通路分子^[30], Notch 信号通路便是其中之一。众所周知,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管生长因子中重要的一员,能增加血管通透性,促进血管内皮细胞增殖和血管形成^[31]。有研究表明 Notch 信号通路的配体 Dll4 过表达可抑制 VEGF 信号,血管内皮细胞的增殖、迁移会因此减少^[30]。Ryosuke Kikuchi 等^[32]采用没有 VEGF 诱导的小鼠后肢缺血模型,发现匹伐他汀可以通过 Notch1 介导血管生成和动脉形成。Notch 信号通路可以调节血管生成的下游血管内皮生长因子(VEGF)和上游的肝配蛋白 B2(ephrin B2),内皮 ephrinB2 反向信号已经被证明能够促进胚胎和产后体内的血管形成。由此可见, Notch 信号通路是调控成年人血管新生的重要组成部分^[32]。

3 问题与展望

神经血管单元把神经元、BBB(包括内皮细胞、基底膜、星形胶质细胞的足突和周细胞)、小胶质细胞及维持脑组织完整性的细胞外基质作为一个整体来研究缺血性脑卒中的病理和恢复过程,打破了以前孤立看问题解决问题的模式,为研究缺血性脑卒中提供了很好的思路。有研究表明神经血管单元的细胞之间通过正负反馈来调节互相影响^[33],而 Notch 信号通路对神经血管单元中的许多细胞都有调控作用,如内皮细胞^[34]、星形胶质细胞^[35]等,因此 Notch 信号通路可能是神经血管单元细胞间正负反馈调节的通路之一。

脑缺血的病理机制多且复杂,调节神经血管再生的通路也很多,本文概述的 Notch 信号通路只是其中之一,但是否所有药物都会激活此通路并通过该通路来发挥治疗作用还有待大量实验验证。

目前,中药、民族药的药理研究逐步深入,其药理机制的多靶点、多途径的作用特点为其开展神经血管单元损伤与调节机制研究及神经网络研究奠定了理论上的基础,也为探讨中药及民族药治疗脑卒中的研究提供了基础。

参考文献(References)

- [1] 赵建国. 脑梗死[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006, 7: 12-13
Zhao Jian-guo. Cerebral Infarction [M]. Bei jing: People's Medical Publishing House, 2006, 7: 12-13
- [2] Sá -pereira Inê s, Brites Dora, Brito Maria Alexandra, et al. Neurovascular Unit: a Focus on Pericytes [J]. Molecular Neurobiology, 2012, 45(2): 327-347
- [3] 李玲, 黄如训, 张小燕, 等. 局部脑缺血再灌注病灶区脑微血管基底膜及其成分改变的实验研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2000, 19(5): 364
Li Ling, Huang Ru-xun, Zhang Xiao-yan, et al. Changes in the structure and components of the brain microvascular basement membrane in reperfusion areas after focal cerebral ischemia in renovascular hypertensive stroke-prone rats [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2000, 19(5): 364
- [4] 唐颖馨, 徐沙贝, 易陈菊, 等. 阻断缝隙连接通讯对局灶性脑缺血后海马迟发性神经元死亡及脑梗死体积的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2008, 14: 187-189, 209
Tang Ying-xin, Xu Sha-bei, Yi Chen-ju, et al. Effect of Blocking Gap Junction Communication on Delayed Neuronal Death in Rat Hippocampus and Infarcted Volume After Focal Cerebral Ischemia [J]. Journal of Critical Care in Internal, 2008, 14: 187-189, 209
- [5] 闫荣, 罗晓光, 张尧, 等. 星形胶质细胞影响神经干细胞突触表达的营养家族基因表达机制探讨[J]. 中国医科大学学报, 2013, 42(11): 989, 992-995
Yan Rong, Luo Xiao-guang, Zhang Xiao, et al. Regulation of Synaptophysin and GAP-43 Expression in Neural Stem Cells Affected by 1-methyl-4-phenyl Pyridinium and Astrocyte [J]. Journal of China Medical University, 2013, 42(11): 989, 992-995
- [6] Freddy Jeanneteau, Katrin Deinhardt, Goichi Miyoshi, et al. The MAP kinase phosphatase MKP-1 regulates BDNF-induced axon branching [J]. Nature Neuroscience, 2010, 13(11): 1373-1379
- [7] Nataly Ladurelle, Cecilia Gabriel, Adela Viggiano, et al. Agomelatine (S20098) modulates the expression of cytoskeletal microtubular proteins, synaptic markers and BDNF in the rat hippocampus, amygdala and PFC[J]. Psychopharmacology, 2012, 221(3): 493-509
- [8] 泰文娇, 叶旋, 鲍秀琦, 等. 小胶质细胞与脑缺血关系的研究进展 [J]. 药学报, 2012, 47(3): 349-350
Tai Wen-jiao, Ye Xuan, Bao Xiu-qi, et al. Research progress of the relationship between microglia and cerebral ischemia [J]. Acta Pharmaceutica Sinica 2012, 47 (3): 349-350
- [9] Susan L. Stevens, Tatyana E. Shaw, Emily Dykhuizen. Reduced Cerebral Injury in CRH-R1 Deficient Mice After Focal Ischemia: A Potential Link to Microglia and Astrocytes that Express CRH-R1 [J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2003, 23(10): 1151-1159
- [10] Maria Maddalena Lino, Adrian Merlo, Jean-Louis Boulay. Notch signaling in glioblastoma: a developmental drug target [J]. BMC Medicine, 2010, 8(72): 1
- [11] Lin Jen-tsun, Chen Mu-kuan, Yeh Kun-tu. Association of High Levels of Jagged-1 and Notch-1 Expression with Poor Prognosis in Head and Neck Cancer [J]. Annals of Surgical Oncology, 2010, 17: 2976
- [12] Murata Akihiko, Yoshino Miya, Hikosaka Mari, et al. An Evolutionary-Conserved Function of Mammalian Notch Family Members as Cell Adhesion Molecules: e108535 [J]. PLoS One, 2014, 9(9): 1-10
- [13] Isabel Alcobia, Andreia Gomes, Pedro Saavedra, et al. Portrayal of the Notch System in Embryonic Stem Cell-Derived Embryoid Bodies [J]. Cells Tissues Organs, 2011, 193: 239-252
- [14] Maria Elena De Obaldia, J Jeremiah Bell, Xinxin Wang. T cell development requires constraint of the myeloid regulator C/EBP- α by the Notch target and transcriptional repressor Hes1 [J]. Nature Immunology, 2013, 14(12): 1277-1284
- [15] Hirano Ken-ichi, Negishi Naoko, Yazawa Masaki, et al. Delta-like 4-mediated Notch signaling is required for early T-cell development in a three-dimensional thymic structure [J]. European Journal of Immunology, 2015, 45(8): 2252-2262
- [16] KV Pajcini, NA Speck, WS Pear. Notch signaling in mammalian hematopoietic stem cells[J]. Leukemia, 2011, 25(10): 1525-1532
- [17] Lan Zhou. Myeloproliferation and hematopoietic stem cell dysfunction due to defective Notch receptor modification by O-fucose glycans[J]. Seminars in Immunopathology, 2012, 34(3): 455-469
- [18] Shumin Lv, Gang Cheng, Ying Zhou, et al. Thymosin β 4 induces angiogenesis through Notch signaling in endothelial cells [J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2013, 381(1-2): 283-290
- [19] Bharathi Gorantla, Praveen Bhoopathi, Chandramu Chetty. Notch signaling regulates tumor-induced angiogenesis in SPARC-overexpressed neuroblastoma[J]. Angiogenesis, 2013, 16(1): 85-100
- [20] Valeriya Solozobova, Nicolas Wyvekens, Jan Pruszk. Lessons from the Embryonic Neural Stem Cell Niche for Neural Lineage Differentiation of Pluripotent Stem Cells [J]. Stem Cell Reviews, 2012, 8(3): 813-829
- [21] Rebecca D Hodge, Robert J Kahoud, Robert F Hevner. Transcriptional control of glutamatergic differentiation during adult neurogenesis [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2012, (69):

2125

- [22] Artur Pałasz, Katarzyna Bogus, Aleksandra Bryzek, et al. Stem cell niches and neurogenesis in the adult brain [J]. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia*, 2010, 5(2): 49
- [23] Ross Sarah E, Greenberg Michael E, Stiles Charles D, et al. Basic Helix-Loop-Helix Factors in Cortical Development[J]. *Neuron*, 2003, 39(1): 13-25
- [24] Schmidt Mirko Hh, Bicker Frank, Nikolic Iva, et al. Epidermal growth factor-like domain 7 (EGFL7) modulates Notch signalling and affects neural stem cell renewal[J]. *Nature Cell Biology*, 2009, 11(7): 873
- [25] Oya S, Yoshikawa G, Takai K, et al. Attenuation of Notch signaling promotes the differentiation of neurons in the hippocampal CA1 region after ischemic injury[J]. *Neuroscience*, 2009, 158(2): 683-692
- [26] 郭娜, 何金婷, 胥桂华, 等. Notch1 受体在脑缺血损伤中表达变化及作用的体外研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(04): 345-347
- Guo Na, He Jin-ting, Xu Gui-hua, et al. Expression and effects of Notch1 in an in vitro model of cerebral ischemia [J]. *J Apoplexy and Nervous Diseases*, 2013, 30(04): 345-347
- [27] Nicholas Gaianole, Gord Fishell. The role of notch in promoting glial and neural stem cell fates [J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2002, 25: 471-486
- [28] 李玲, 白志强, 李鹏. 人巨细胞病毒感染对人神经干细胞定向星形胶质细胞分化过程中 Notch 相关信号分子表达的影响[J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(100): 1018
- Li Ling, Bai Zhi-qiang, Li Peng. Effect of human cytomegalo virus infection on expression of Notch associated signaling molecules in human neural stem cell during differentiation into astrocytes [J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2010, 23(100): 1018
- [29] Ghajr cm, Blevins ks, Hughes cc, et al. Mesenchymal stem cells enhance angiogenesis in mechanically viable prevascularized tissues via early matrix metalloproteinase upregulation [J]. *Tissue Eng*, 2006, 12(10): 2875-2888
- [30] Chappell JC, Mouillesseaux KP, Bautch VL. Flt-1 (vascular endothelial growth factor receptor-1) is essential for the vascular endothelial growth factor-Notch feedback loop during angiogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(8): 1952-1959
- [31] Hai B. Zhou, Yi F. Yin, Yan Hu, et al. Suppression of vascular endothelial growth factor via siRNA interference modulates the biological behavior of human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Japanese Journal of Radiology*, 2011, 29(9): 615-622
- [32] Ryosuke Kikuchi, Kyosuke Takeshita, Yasuhiro Uchida, et al. Pitavastatin-induced angiogenesis and arteriogenesis is mediated by Notch1 in a murine hindlimb ischemia model without induction of VEGF[J]. *Laboratory Investigation*, 2011, 91(5): 691
- [33] Josephine Lok, Punkaj Gupta, Shuzhen Guo, et al. Cell cell Signaling in the Neurovascular Unit[J]. *Neurochemical Research*, 2007, 32(12): 2032
- [34] 王莉, 刘向东, 赵星成. Notch 信号途径在血管形成和内皮细胞中的作用[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(8): 889
- Wang Li, Liu Xiang-dong, Zhao Xing-cheng. The role of Notch signaling pathway in the formation of blood vessels and endothelial cells[J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2012, 28(8): 889
- [35] Wilhelmsson Ulrika, Faiz Maryam, de Pablo Yolanda, et al. Astrocytes Negatively Regulate Neurogenesis Through the Jagged1-Mediated Notch Pathway[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(10): 2320-2329

(上接第 1888 页)

- [11] Yeh K T, Chen I H, Yu T C, et al. Modified expansive open-door laminoplasty technique improved postoperative neck pain and cervical range of motion [J]. *Journal of the Formosan Medical Association*, 2014, 114(12): 1225-1232
- [12] Weng C, Wang J, Tuchman A, et al. The influence of T1 slope on the cervical sagittal balance in degenerative cervical spine: an analysis using kinematic MRI[J]. *Spine*, 2016, 41(4): 214-215
- [13] Patwardhan A G, Havey R M, Khayatadeh S, et al. Postural consequences of cervical sagittal imbalance: a novel laboratory model [J]. *Spine*, 2015, 40(11): 783-792
- [14] Legarreta C A, Barrios C, Rositto G E, et al. Cervical and thoracic sagittal misalignment after surgery for adolescent idiopathic scoliosis: a comparative study of all pedicle screws versus hybrid instrumentation[J]. *Spine*, 2014, 39(16): 1330-1337
- [15] Janusz P, Tyrakowski M, Kotwicki T, et al. Cervical Sagittal Alignment in Scheuermann Disease [J]. *Spine*, 2015, 40 (23): 1226-1232
- [16] 孙钰岭, 陈德玉, 王新伟, 等. 颈椎后路单开门椎管扩大成形术对颈椎矢状平衡的影响[J]. *颈腰痛杂志*, 2016, 37(3): 191-195
- Sun Y L, Chen D Y, Wang X W, et al. The impact of posterior cervical open-door expansive laminoplasty procedure on cervical sagittal balance [J]. *The Journal of Cervicodynia and Lumbodynia*, 2016, 37(3): 191-195
- [17] Smith J S, Lafage V, Ryan D J, et al. Association of myelopathy scores with cervical sagittal balance and normalized spinal cord volume: analysis of 56 preoperative cases from the AOSpine North America Myelopathy study[J]. *Spine*, 2013, 38(22 Suppl 1): 161-170
- [18] Mohanty C, Massicotte E M, Fehlings M G, et al. The association of preoperative cervical spine alignment with spinal cord magnetic resonance imaging hyperintensity and myelopathy severity: analysis of a series of 124 cases[J]. *Spine*, 2015, 40(1): 11-16
- [19] 林圣荣, 周非非, 孙宇, 等. 颈后路单开门椎管扩大椎板成形术后颈椎矢状面平衡的变化[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(35): 2726-2730
- Lin Sheng-rong, Zhou Fei-fei, Sun Yu, et al. Changes of sagittal balance of cervical spine after open-door expansive laminoplasty[J]. *National Medical Journal of China*, 2014, 94(35): 2726-2730
- [20] Ames C P, Blondel B, Scheer J K, et al. Cervical radiographical alignment: comprehensive assessment techniques and potential importance in cervical myelopathy[J]. *Spine*, 2013, 38(1): 149-160