

황색인대의 비후 기전

연세대학교 의과대학 세브란스병원 정형외과학교실

양재호 · 강영미 · 기철현 · 성사현 · 이환모 · 문성환

= Abstract =

Mechanism of Ligamentum Flavum Hypertrophy

Jae-Ho Yang, M.D., Young-Mi Kang, M.D., Chul-Hyun Ki, M.D.,
Sa-Hyun Sung, M.D., Hwan-Mo Lee, M.D., Seong-Hwan Moon, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Yonsei University College of Medicine

Ligamentum flavum (LF) is yellowish ligament tissue connecting the lamina of adjacent vertebra. Degenerative changes in the spine cause the hypertrophy of LF and facet joint and disc bulging and herniation. These changes results in a narrowing of the spinal canal. Neural decompression surgery by removing the hypertrophied lamina, LF and disc pathologies has been considered as successful treatment method in lumbar spinal stenosis. This surgery has showed relatively satisfactory clinical results and has increased life-expectancy in elderly patients. However, issues about post spinal surgery syndrome and re-stenosis after the surgery also have been reported. Because LF is one of the main mechanisms of spinal stenosis, accurate understanding about pathologic mechanism on the LF hypertrophy may suggest alternative treatment methods such as medical treatment or less invasive treatment than surgical decompression can be considered. Hypertrophy of the ligamentum flavum is generated from increase of collagen synthesis, fibroblast proliferation, and fibrosis caused by 1) the expression of growth factors (TGF- β 1 etc.) stimulated by the repeated mechanical tension, 2) inflammatory cytokines from spinal facet joint structure and LF 3) delayed cell death, and 4) inflammatory cytokine from hypertrophied and degenerated LF itself. After the middle ages, gradual and partial inhibition of LF hypertrophy can be expected by administration NSAIDs or selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors because these drugs may cause reduction of the increased cytokines. Also, relaxin can be another new treatment material for spinal stenosis by the mechanism of melting hypertrophied LF and reducing synthesis of collagen.

Key Words: Ligamentum flavum, Hypertrophy, Lumbar spinal stenosis, Relaxin

※ 통신저자: 문성환

서울시 서대문구 연세로 50-1

연세대학교 의과대학 세브란스병원 정형외과학교실

TEL: 02) 2228-2188 FAX: 02) 363-1139 E-mail: shmoon@yuhs.ac

접수일: 2015년 6월 19일, 게재 확정일: 2015년 6월 24일

서 론

황색인대(ligamentum flavum, LF)는 척추의 후방부 구조인 후궁(lamina) 사이를 연결하는 황색의 인대조직이다. 척추의 퇴행성 변화로 인해 황색인대와 척추 후관절(facet joint) 비후(hypertrophy)가 발생하고 변성된 추간판의 팽윤 및 탈출이 발생하며 이는 척추 신경관의 협착을 초래한다¹⁾. 현재까지의 척추관 협착증(lumbar spinal stenosis)의 성공적인 치료 방법은 비대해진 후궁, 후관절과 황색인대를 제거하여 척추 신경관을 감압하는 것이다. 이러한 수술적 치료는 비교적 만족할만한 임상 결과를 보이며^{2,3)} 노령 환자군에서 기대 여명을 늘리는 것으로 보고되고 있으나⁴⁾ 척추 수술 후 증후군(post spinal surgery syndrome)의 발생과 수술 인접 부위의 재협착 발생도 간과할 수 없다⁵⁾. 따라서 척추관 협착증의 주요기전 중 하나인 황색 인대의 비후에 관한 병리학적 기전(mechanism)에 대한 정확한 이해를 바탕으로 수술적 감압술 이외의 내과적 또는 최소 침습적 치료를 고려 할 수 있다. 본 종설에서는 황색인대의 비후의 기전을 살펴보고 최근 연구결과에 의해 새롭게 밝혀진 병태생리학적 기전에 대해 정리하며, 분자생물학적으로 교원질 합성을 제한, 교원질 분해를 증가시키는 relaxin을 내과적 치료제로 제안 하고자 한다.

황색인대 비후의 기전과 병리

척추관 협착증의 병인과 기전에 관해서는 많은 연구가 이루어져 왔으며, 최근에는 임상적 접근과 함께 분자 생물학적, 생화학적 기전연구도 많이 이루어 지고 있다. 황색인대는 elastin과 collagen fiber가 2:1의 비율로 구성되어 있으며, 노란색의 elastin fiber와 collagen fiber는 탄성과 함께 인장 강도를 제공한다. 노화와 함께 collagen fiber에 대한 elastin fiber의 비율이 점점 감소하게 되어 탄성은 줄고, 강도나 섬유화는 증가한다. 이러한 섬유화(fibrosis)는 황색인대 비후의 주요원인이다. 비후된 황색인대는 제 2형 collagen의 증가로 인한 섬유 연골(fibrocartilage)로의 변화, 골화(ossification), calcium의

축적으로 구분되는데¹⁾, 이는 노화와 함께 황색인대의 dorsal aspect를 따라 반복적인 mechanical stress에 기인하는 것으로 보고되고 있다^{6, 7)}. 더욱이 비후의 초기에는 내피세포(Endothelial cells)에 의해 분비되는 transforming growth factor-beta1(TGF-β1)이 섬유화를 자극하는 것으로 알려졌다⁸⁾. 황색인대는 요추관 후방부, 후외방부를 대부분 감싸고 있기 때문에 황색인대가 두꺼워지면 직접적으로 신경근(nerve root)이나 마미(cauda equine)에 기계적 압박이 가해지게 되고 신경근과 마미의 공간적 압박으로 인해 혈행장애, 뇌척수액의 순환 지연 등으로 신경인성 간헐적 파행(neurogenic intermittent claudication)이 일어난다⁹⁻¹¹⁾.

생역학에 의한 황색인대의 비후

황색인대 비후의 원인 중 mechanical stress가 중요한 인자라는 연구는 많이 이루어져 왔다. Mechanical stress는 elastin fiber와 collagen fiber의 비율을 깨트리려, 황색인대의 퇴행을 가속화 하고, 비후를 유발한다(Fig. 1). 방사선 사진과 computed tomographic (CT)로 척추관 협착증이 있는 환자의 황색인대 두께, 조직학적 변화, collagen 양을 관찰한 결과, 척추전방전위증(spondylolisthesis), 추간판 변성(disc degeneration), 추간판 진공현상(vacuum phenomenon), 견인골극(traction spur), 후관절 관절염(facet joint osteoarthritis)등의 병변이 하나

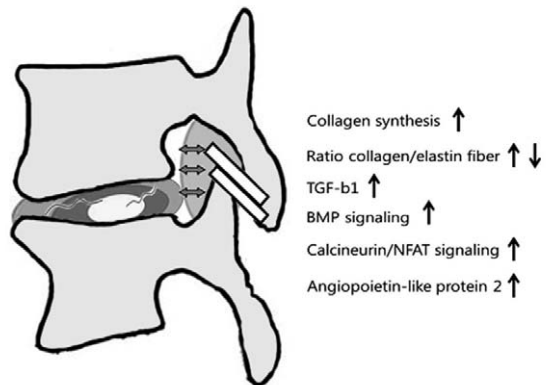


Fig. 1. Mechanism of the ligamentum flavum hypertrophy by mechanical stress.

이상 동반된 황색인대는 퇴행되어 있었고, 황색인대의 두께도 퇴행된 군에서 더 두꺼웠으며, collagen의 양도 높게 나타난 것으로 미루어 mechanical stress가 황색인대 비후의 주요 원인이라고 보고하였다¹²⁾. 또한 Mechanical stretching force가 황색인대로부터 분리된 섬유아세포의 collagen 합성과 TGF- β 1의 발현을 증가 시키는 것으로 보고 되었다. 따라서, 인체 내에서 반복된 mechanical stress는 요추에 역학적 변화를 일으켜 어떤 형태의 성장인자 발현을 유도하고, 나아가 퇴행성 척추관 협착증의 병인에 중요한 역할을 할 것으로 사료되고 있다¹³⁾. 다른 연구에서는 mechanical stress가 비대해진 황색인대에서 bone morphogenetic protein (BMP) signaling을 자극하고, BMP ligand과 receptor 발현을 유도하고, Sox9, CD10⁵, Msx2와 같은 cartilage matrix 특성의 단백질을 발현시켜 조직학적 변화를 일으키는 것으로 확인하였다. 이것으로 미루어 비대해진 황색인대에서 mechanical stress와 BMP signaling의 상호연관성이 있을 것으로 여겨지고 있다⁶⁾. 황색인대로부터 분리된 섬유아세포의 체외 실험을 통해 mechanical stretching stress가 calcineurin/NFAT passway를 활성화하여 angiopoietin-like protein 2(Angptl2)의 분비를 유도한다고 하였다¹⁴⁾.

성장인자에 의한 황색인대의 비후

성장인자(Growth factor)와 같은 생화학적 요인과 황색인대의 비후와의 관계에 대해서는 많은 연구가 진행 중이다. 척추관 협착증과 추간판 탈출증을 가지는 환자의 황색인대에서 TGF- β 1의 농도를 측정 한 결과, 척추관 협착증 환자에서 더 높게 나타났다. 면역염색법을 이용하여 섬유아세포의 세포질에서 TGF- β 1의 발현을 확인함으로써 TGF- β 1은 섬유아세포에서 분비되는 것으로 사료된다. 따라서 섬유아세포에 의한 TGF- β 1의 높은 발현은 자가분비(autocrine) 혹은 근거리분비(paracrine) 기전을 통해 척추관 협착증 환자의 황색인대 비후를 초래하는 것으로 생각된다¹⁵⁾. 또한, 퇴행된 인대의 형태학적 및 면역학적 분석을 통해서 TGF- β 1의 농도와 황색인대의 비후 혹은

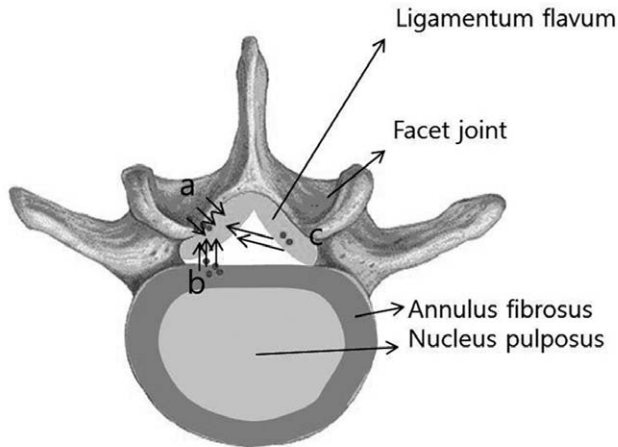
과다증식(hyperplasia)과의 관계를 관찰한 결과, 고농도의 TGF- β 1가 존재하는 조직에서 elastin fiber가 소실되고 황색인대의 탄성이 감소하며 collagen fiber가 증가하게 되어 비후가 일어나는 것으로 나타났다^{16,17)}. 또한 비후된 황색인대에서 platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB), connective tissue growth factor (CTGF), basic fibroblast growth factor (bFGF)가 높게 발현되어 이 인자들 또한 황색인대의 비후와 연관되어 있는 것으로 알려져 있다¹⁸⁻²⁰⁾.

황색인대의 비후와 세포 사멸

황색인대의 비후, elastin fiber의 감소, collagen fiber의 증가와 함께 그 주변세포의 세포 사멸에 관한 여러 연구가 진행되고 있으나, 아직 이에 대해 명확하게 밝혀진 바는 없다. Cervical spine의 LF를 전자현미경으로 관찰한 연구에서 LF 주위의 세포사멸이 보고된바 있다. lower cervical lesion 보다 upper cervical lesion에서 세포 사멸이 더 많이 관찰되며, 사멸이 일어나는 부위는 정상보다 얇은 collagen fibril이 관찰되었다는 연구이다²¹⁾.

또한, 추간판 탈출증이 있는 환자와 비교 했을 때 척추관 협착증이 있는 환자의 황색인대에서 발현되는 tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (TIMPs)의 농도 변화, 증가된 섬유아세포의 양, 세포 사멸이 일어난 양, 그리고, 황색인대의 비후와, TIMP-1과 TIMP-2의 농도와의 연관성에 대한 연구로부터 TIMP-2의 발현 증가는 matrix metalloproteinases (MMPs)의 활성을 억제함으로써 황색인대의 섬유화를 야기하여 황색인대를 비후화한다고 하였다²²⁾.

최근 성염색체 역행 변종(autosomal recessive mutant)을 이용한 척수(spinal cord)의 변형을 야기한 동물 모델을 이용한 연구에서는 경신경 척수압착(cervical spinal cord compression)에서의 신경 기능장애(neurological dysfunction)가 Fas-mediated apoptosis에 의해 야기된다고 보고하였다. Fas cascade는 caspase-8, 9, -3을 활성화시켜, 신경세포(neuron)



Cytokines from
 a: facet joint
 b: degenerated disc
 c: degenerated ligamentum flavum(para, autocrine effect)

Fig. 2. Hypertrophy factors in ligamentum flavum.

와 희소돌기신경교(oligodendrocyte)를 소실시킴으로써 신경 기능장애를 일으킨다고 하였다^{23, 24}. 또한, 경추부 황색인대에서의 칼슘의 축적은 elastic fiber의 감소와, collagen fibril의 증가가 동시에 나타나며, 사이토카인과 전사인자에 의해 분화된 metaplastic hypertrophic 연골세포를 이동시키는 것으로 나타났다. 더불어 사멸성 세포로부터 분비되는 물질은 칼슘 축적에 중요한 역할을 한다고 보고되었다²⁵.

황색인대의 비후에서의 염증성 사이토카인

황색인대의 비후에 관여하는 분자 생화학적 기전에 대한 연구도 활발하게 이루어져 왔다. 후관절 활액막이 황색인대의 골화 및 섬유화에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Fig. 2). 후관절의 활액막으로부터 얻어진 용액이 골형성 인자, collagen mRNA, alkaline phosphatase의 발현을 촉진시켜 결과적으로 황색인대의 비후를 초래한다는 것이다²⁶. 그리고, 탈출된 추간판이 황색인대의 비후에 영향을 미치는데 추간판으로부터 추출한 조직 배양액에서 황색인대 세포의 증식이 촉진되는 것을 확인할 수 있었다. 그리고 섬유화와, 골화의 표지인자인 제 3형, 11형 collagen 및

osteocalcin의 발현 또한 촉진 되었다. 이는 탈출된 추간판이 황색인대의 비후와 골화를 야기할 수 있음을 보고하였다²⁷. 또한, Herniated IVD로부터 분비된 inflammatory cytokine이 척추관을 통해 황색인대로 확산되어 세포의 증식을 자극하고 제 1형, 5형, 11형 collagen, osteocalcin의 발현을 증가시킨다고 보고되었다²⁸. 다른 연구에서 황색인대의 두께, cross-sectional area (CSA), CD44, CD44v5 발현이 비후와 통계적으로 유의한 상관관계가 있음을 발표하였다²⁹.

황색인대 자체의 손상도 황색인대의 비후를 초래하는 것으로 알려져 있다. elastin fiber의 손상에 의해 생성된 elastin-derived peptides (EDPs)가 황색인대 세포 증식과, prostaglandin E2의 합성을 증가시켰으며, interleukin-1 α (IL-1 α), IL-1 β 를 포함한 면역성 사이토카인의 단백질 발현을 증가시키는 것으로 보고되었다. 또한 extracellular signal-regulated kinase (pERK)와 NF- κ B의 발현도 EDP에 의해서 증가되는 것으로 같은 연구에서 밝혀졌다³⁰. 또한 혈관 내 인자들이 황색인대의 비후에 관계가 있을 것이라는 보고들이 있다. 비후된 황색인대의 두께가 백혈구의 recruitment에 관여하는 것으로 알려진 chemokine인 fractalkine (CX3CL1)과 그

receptor (CX3CR1) 발현에 상관관계가 있음을 밝혔다³¹⁾. 최근에는 vascular endothelial growth factor (VEGF)에 속하는 Angptl2가 황색인대의 섬유아세포에서 NF- κ B의 translocation을 유도하고 IL-6의 발현을 자극하여 분비를 유도한다고 보고되었다³²⁾.

황색인대의 비후의 치료

척추관 협착증의 환자는 대개 비수술적 보전적 요법에도 불구하고 호전되지 않는 경우 수술을 시행받게 된다. 지금까지 잘 알려진 보존적 치료 방법에는 함염증제 경구투여³³⁾, 운동요법, 경막외 주사^{34,35)} 등과 같은 신경차단술이 있다. 이러한 치료법들과 더불어 척추관 협착증의 주요 병리 기전인 황색인대 비후 및 섬유화를 막아 보고자 하는 연구들이 진행되고 있다.

그 중 하나는 Estradiol에 관한 것으로 Estradiol이 collagen metabolism 조절의 주요인자이며, estradiol의 결핍은 결합조직 파괴의 주요원인으로 알려져 있다. 체외실험에서 estradiol은 황색인대로부터 분리된 세포의 MMP-13의 발현을 조절하고 세포외기질 (extracellular matrix)의 항상성 조절에 관여하는 것으로 보고되었다³⁶⁾. 다른 한가지는 Relaxin에 관한 연구로

relaxin은 골반인대 (pelvic ligament)의 remodeling에 관여하는 것으로 알려진 호르몬이다. fibroproliferative connective tissue에서 분리한 세포에서 relaxin은 collagen의 합성을 억제하는 anti-fibrogenic effect가 있는 것으로 보고되었다³⁷⁾. 또한 relaxin은 RXFP1-pERK-nNOS-NO-cGMP-dependent pathway를 통해 MMP의 발현과 활성을 조절하여 matrix remodeling에 작용하는 것으로 연구되었다³⁸⁾. 이와 같이 섬유화를 억제하기 위한 다양한 시도가 진행되고 있으며 이러한 시도에 사용된 물질들을 이용하여 비대해진 황색인대의 섬유화를 줄이거나 혹은 막을 수 있을 것으로 사료된다.

고찰 및 결론

황색인대의 비후는 1) 반복되는 기계적 인장력과 성장인자(TGF- β 1) 발현에 의한 collagen 생성 증가, 섬유화, 섬유 세포 증식, 2) 황색인대와 인접한 척추 후방구조물 척추후관절, 추간판에서 생성된 염증성 사이토카인에 의한 섬유 세포 증식, 교원질 생성 증가, 3) 세포사멸 지연에 의한 비후, 4) 비후 퇴행된 황색인대 자체에서 생성된 염증성 사이토카인에 의한 섬유세포 증식, collagen 생성 증가로 요약될 수 있다. 소염진통제,

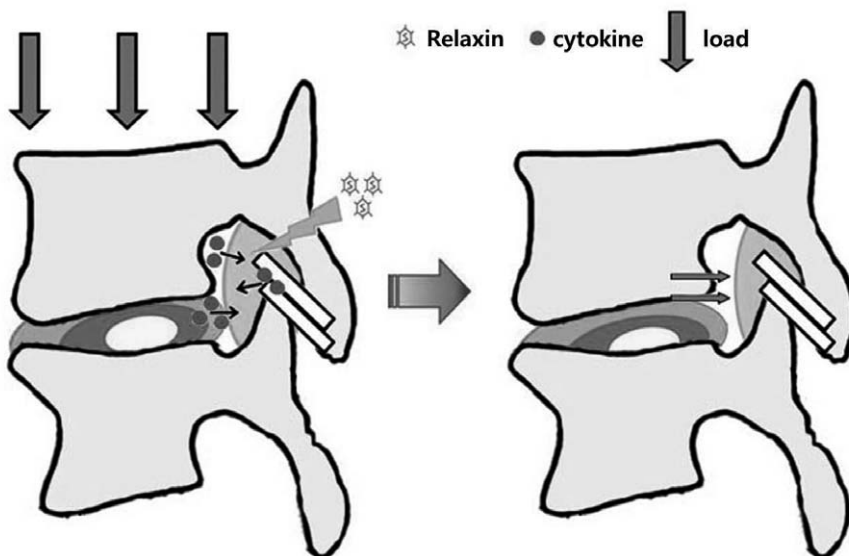


Fig. 3. Proposed treatment of hypertrophied ligamentum flavum by relaxin therapy.

selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor의 투여로 중년 이후 척추의 퇴행성 변화로 인한 황색인대 주위에 증가된 사이토카인을 감소시킴으로써 황색인대의 비후를 점차적, 부분적으로 억제할 것으로 추정된다. 그러나 이런 가설은 관찰연구나 실험적으로 증명되어야 한다. 적극적 치료법으로 이미 비후된 황색인대를 relaxin을 이용하여 collagen 생성 감소, collagen 용해를 유도하여 척추관의 면적을 상대적으로 늘리는 치료법을 제안한다(Fig. 3).

REFERENCES

- 1) **Yoshida M, Shima K, Taniguchi Y, Tamaki T, Tanaka T:** Hypertrophied ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis. Pathogenesis and morphologic and immunohistochemical observation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 17:1353-1360, 1992.
- 2) **Deyo RA, Martin BI, Ching A, et al:** Interspinous spacers compared with decompression or fusion for lumbar stenosis: Complications and repeat operations in the medicare population. *Spine (Phila Pa 1976)*, 38:865-872, 2013.
- 3) **Martin BI, Mirza SK, Flum DR, et al:** Repeat surgery after lumbar decompression for herniated disc: The quality implications of hospital and surgeon variation. *Spine J*, 12:89-97, 2012.
- 4) **Kim HJ, Lee HM, Kim HS, et al:** Bone metabolism in postmenopausal women with lumbar spinal stenosis: Analysis of bone mineral density and bone turnover markers. *Spine (Phila Pa 1976)*, 33:2435-2439, 2008.
- 5) **Kim CH, Chung CK, Park CS, et al:** Reoperation rate after surgery for lumbar spinal stenosis without spondylolisthesis: A nationwide cohort study. *Spine J*, 13:1230-1237, 2013.
- 6) **Shafaq N, Suzuki A, Terai H, Wakitani S, Nakamura H:** Cellularity and cartilage matrix increased in hypertrophied ligamentum flavum: Histopathological analysis focusing on the mechanical stress and bone morphogenetic protein signaling. *J Spinal Disord Tech*, 25:107-115, 2012.
- 7) **Yabe Y, Hagiwara Y, Ando A, et al:** Chondrogenic and fibrotic process in the ligamentum flavum of patients with lumbar spinal canal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 40:429-435, 2015.
- 8) **Sairyō K, Biyani A, Goel V, et al:** Pathomechanism of ligamentum flavum hypertrophy: A multidisciplinary investigation based on clinical, biomechanical, histologic, and biologic assessments. *Spine (Phila Pa 1976)*, 30:2649-2656, 2005.
- 9) **Beamer YB, Garner JT, Sheldon CH:** Hypertrophied ligamentum flavum. Clinical and surgical significance. *Arch Surg*, 106:289-292, 1973.
- 10) **Rauschnig W:** Normal and pathologic anatomy of the lumbar root canals. *Spine (Phila Pa 1976)*, 12:1008-1019, 1987.
- 11) **Schonstrom NS, Bolender NF, Spengler DM:** The pathomorphology of spinal stenosis as seen on ct scans of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*, 10:806-811, 1985.
- 12) **Fukuyama S, Nakamura T, Ikeda T, Takagi K:** The effect of mechanical stress on hypertrophy of the lumbar ligamentum flavum. *J Spinal Disord*, 8:126-130, 1995.
- 13) **Nakatani T, Marui T, Hitora T, Doita M, Nishida K, Kurosaka M:** Mechanical stretching force promotes collagen synthesis by cultured cells from human ligamentum flavum via transforming growth factor-beta1. *J Orthop Res*, 20:1380-1386, 2002.
- 14) **Nakamura T, Okada T, Endo M, et al:** Angiopoietin-like protein 2 induced by mechanical stress accelerates degeneration and hypertrophy of the ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis. *PLoS One*, 9:e85542, 2014.
- 15) **Park JB, Chang H, ee JK:** Quantitative analysis of transforming growth factor-beta 1 in ligamentum flavum of lumbar spinal stenosis and disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 26:E492-495, 2001.

- 16) **Rispoli R, Mastrostefano R, Brunelli F:** Morphology and tgf-beta1 concentration analysis of ligamentum flavum in patients with lumbar canal stenosis and lumbar disc herniation. *Neuroradiol J*, 23:347-353, 2010.
- 17) **Lohr M, Hampl JA, Lee JY, Ernestus RI, Deckert M, Stenzel W:** Hypertrophy of the lumbar ligamentum flavum is associated with inflammation-related tgf-beta expression. *Acta Neurochir (Wien)*, 153:134-141, 2011.
- 18) **Zhang Y, Chen J, Zhong ZM, Yang D, Zhu Q:** Is platelet-derived growth factor-bb expression proportional to fibrosis in the hypertrophied lumbar ligamentum flavum? *Spine (Phila Pa 1976)*, 35:E1479-1486, 2010.
- 19) **Zhong ZM, Zha DS, Xiao WD, et al:** Hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spine stenosis associated with the increased expression of connective tissue growth factor. *J Orthop Res*, 29: 1592-1597, 2011.
- 20) **Honsawek S, Poonpukdee J, Chalermpanpipat C, et al:** Hypertrophy of the ligamentum flavum in lumbar spinal canal stenosis is associated with increased bfgf expression. *Int Orthop*, 37:1387-1392, 2013.
- 21) **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. *Med Mol Morphol*, 38:173-180, 2005.
- 22) **Park JB, Lee JK, Park SJ, Riew KD:** Hypertrophy of ligamentum flavum in lumbar spinal stenosis associated with increased proteinase inhibitor concentration. *J Bone Joint Surg Am*, 87:2750-2757, 2005.
- 23) **Yu WR, Baptiste DC, Liu T, Odrobina E, Stanisz GJ, Fehlings MG:** Molecular mechanisms of spinal cord dysfunction and cell death in the spinal hyperostotic mouse: Implications for the pathophysiology of human cervical spondylotic myelopathy. *Neurobiol Dis*, 33:149-163, 2009.
- 24) **Uchida K, Nakajima H, Watanabe S, et al:** Apoptosis of neurons and oligodendrocytes in the spinal cord of spinal hyperostotic mouse (twy/twy): Possible pathomechanism of human cervical compressive myelopathy. *Eur Spine J*, 21:490-497, 2012.
- 25) **Mwaka ES, Yayama T, Uchida K, et al:** Calcium pyrophosphate dehydrate crystal deposition in the ligamentum flavum of the cervical spine: Histopathological and immunohistochemical findings. *Clin Exp Rheumatol*, 27:430-438, 2009.
- 26) **Lee K-I, Kim H, Jang J-W, et al:** The effect of synovial fluid from degenerated facet on hypertrophy and ossification of the ligamentum flavum. *J Korean Soc Spine Surg*, 14:25-33, 2007.
- 27) **Kang YM, Suk KS, Lee BH, et al:** Herniated intervertebral disk induces hypertrophy and ossification of ligamentum flavum. *J Spinal Disord Tech*, 27:382-389, 2014.
- 28) **Park JO, Lee BH, Kang YM, et al:** Inflammatory cytokines induce fibrosis and ossification of human ligamentum flavum cells. *J Spinal Disord Tech*, 26:E6-12, 2013.
- 29) **Lakemeier S, Schmid R, Foltz L, et al:** Increased expression of cd44 in hypertrophied ligamentum flavum and relevance of splice variants cd44v5 and cd44v6.x *Acta Neurochir (Wien)*, 154:359-365; discussion 365, 2013.
- 30) **Chao YH, Yang HS, Sun MG, Sun JS, Chen MH:** Elastin-derived peptides induce inflammatory responses through the activation of nf-kap-pab in human ligamentum flavum cells. *Connect Tissue Res*, 53:407-414, 2012.
- 31) **Oh IS, Suh DW, Ha KY:** Hypertrophy of the ligament flavum in degenerative lumbar stenosis associated with the increased expression of fractalkine (cx3cl1)/cx3cr1 chemokine. *Connect Tissue Res*, 54:380-385, 2013.
- 32) **Nakamura T, Okada T, Endo M, Nakamura T, Oike Y, Mizuta H:** Angiopoietin-like protein

- 2 promotes inflammatory conditions in the ligamentum flavum in the pathogenesis of lumbar spinal canal stenosis by activating interleukin-6 expression. *Eur Spine J*, 2015.
- 33) **Takahashi J, Kobayashi H, Wakabayashi S, et al:** The effect of a prostaglandin e1 derivative on the symptoms and quality of life of patients with lumbar spinal stenosis. *J Orthop Sci*, 18:208-215, 2013.
- 34) **Fekete T, Woernle C, Mannion AF, et al:** The effect of epidural steroid injection on postoperative outcome in patients from the lumbar spinal stenosis outcome study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2015.
- 35) **McCormick Z, Cushman D, Casey E, Garvan C, Kennedy DJ, Plataras C:** Factors associated with pain reduction after transforaminal epidural steroid injection for lumbosacral radicular pain. *Arch Phys Med Rehabil*, 95:2350-2356, 2014.
- 36) **Chen MH, Hu CK, Chen PR, Chen YS, Sun JS, Chen MH:** Dose-dependent regulation of cell proliferation and collagen degradation by estradiol on ligamentum flavum. *BMC Musculoskelet Disord*, 15:238, 2014.
- 37) **Kang YM, Choi YR, Yun CO, et al:** Down-regulation of collagen synthesis and matrix metalloproteinase expression in myofibroblasts from dupuytren nodule using adenovirus-mediated relaxin gene therapy. *J Orthop Res*, 32:515-523, 2014.
- 38) **Chow BS, Chew EG, Zhao C, Bathgate RA, Hewitson TD, Samuel CS:** Relaxin signals through a rxfp1-perk-nnos-no-cgmp-dependent pathway to up-regulate matrix metalloproteinases: The additional involvement of inos. *PLoS One*, 7:e42714, 2012.