

## 青少年特发性脊柱侧凸病因研究与进展(一)

郑振耀<sup>1</sup>, 唐盛平<sup>1</sup>, 郭霞<sup>1</sup>

中图分类号: R682.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2002)-02-0139-03

青少年特发性脊柱侧凸(adolescent idiopathic scoliosis AIS)是青春前期或骨骼成熟前发生的脊柱侧凸,是小儿骨骼肌肉系统中最常见的畸形之一。发病率很高,约占青少年的2%~3%,占整个脊柱侧凸的80%。目前的研究尚不知引起侧凸的发生及加重是同一原因还是不同原因,也不清楚为什么一些患儿侧凸会加重,而另一些患儿侧凸不加重。笔者试图阐述:(1)可能与侧凸发生有关的学说;(2)可能与侧凸加重有关的学说。当然,有时很难分开一种假说只与侧凸的发生有关,而另一种假说只与侧凸的加重有关。

## 1 遗传因素

在同一家庭中,AIS有多发的现象。Harrington<sup>[1]</sup>报告该病在母女之间的遗传率达27%。在孪生子中,同时发病亦有报导<sup>[2]</sup>。Carr<sup>[3]</sup>发现3对同卵双生的小儿同时发病,而3对异卵双生的小儿仅有1对同时发病。Kesling<sup>[4]</sup>发现37对同卵双生中,有27对(73%)同时发病,而36对异卵双生中只有11对(36%)同时发病。临床研究表明,同卵双生同时发病比异卵双生同时发病高出很多,说明基因在AIS中有肯定作用。一些学者对其遗传方式进行了研究。Wynne-Davies<sup>[5]</sup>进行了家系研究,并与婴幼儿特发性脊柱侧凸比较,发现第一代发生AIS为7%,第二代为3.7%,第三代为1.6%,发病率明显高于婴幼儿特发性脊柱侧凸,认为AIS是显性遗传。Filio<sup>[6]</sup>的研究得出同样结果。Riseborough<sup>[7]</sup>对美国波士顿的AIS发病进行调

查,发现AIS在第一代发病高达11%,第二代明显下降,为2.5%,第三代只有1.4%,发病率呈指数性下降。提示AIS为多基因遗传,并与环境因素有关,临床上表现为不同的亚组。由于没有发现父子之间的遗传方式<sup>[2,6]</sup>,该病为性染色体显性遗传亦有可能。对群体研究发现,该病的表型特征,AIS可能是常染色体显性遗传或性染色体遗传模式,提示AIS为单基因异常。家系调查中,各代有遗传支持这一观点。至于性染色体显性遗传,理论上讲男性病者严重程度应该高过女性,而AIS不具有这种特点,不支持AIS为性染色体遗传。因为单基因病遵从孟德尔遗传,传代易出现可变性及异质性,对具有这类特性的疾病进行研究,要求研究的人群量要足够大,才能对遗传方式更为准确定位及发现病变基因。对家系调查可能定位出病变基因,这种基因可能是AIS发病的原因。但到目前为止,这项工作仍无进展。诊断资料准确及方法可靠是对疾病进行基因聚链分析(genetic linkage analysis)的关键。众所周知,AIS定义为冠状面X线片测得脊柱侧凸角大于10°,而且不能确定已知的病因。所以,严格掌握诊断标准,是研究该病遗传的关键。如能增大研究群体的量,将会对该病遗传特性获得更多更可靠的结果。理论上,在儿童的生长发育过程中,相关基因表达的异常,不同基因表达的多态性的差异,在一定的环境因素的相互作用下,引起侧凸的发生。

在小鼠突变的研究中发现了有脊柱侧凸的表型,但未能找出产生这种表型的基因,亦未能确定与人之间的关系。然而,对动物模型的研究将有助于进一步认识基因在AIS发病中担当的角色。Giampietro<sup>[8]</sup>通过比较小鼠的基因库与人类孟德尔遗传,确定了29个小鼠突变

基因有脊柱侧凸的表型。虽然这些基因在人类中相对保守,但由于未能确定基因突变的位点,所以进一步确定基因突变在AIS发病的作用还有大量的工作。总之,从基因水平、蛋白质水平考虑引起AIS的原因是一个有意义的研究方向。因为遗传因素在一定的环境下,在小儿的生长发育中,可能出现某种蛋白质的表达强度不同,引起脊柱生长发育不平衡,出现脊柱侧凸。当然,论证这一学说还需大量的工作。

## 2 生长发育学说

AIS的出现及加重均在青春期。在AIS病史中,生长发育扮有重要角色。Lonstein<sup>[9]</sup>发现,在脊柱侧凸的畸形严重者中,女性患者比例高,男女比例为1:10。Calvo<sup>[10]</sup>注意到脊柱的生长速度降低后,脊柱侧凸畸形不再加重。AIS患儿的身高高于同龄儿这一现象已被许多学者注意<sup>[11~16]</sup>。由于脊柱侧凸的畸形影响患儿的身高,也有研究发现AIS与对照组身高之间差距不大<sup>[17,18]</sup>。在对中国人的研究中,Leong<sup>[12]</sup>发现AIS患者的身高高于对照组。总之,生长发育与该病有肯定的关系。首先,生长发育是该病发生的必要条件;其次,畸形加重多出现在患儿快速生长期,即在儿童快速生长期侧凸加重的可能性很大;第三,生长发育停止后,不严重的畸形并不加重。

一些学者对与生长发育有关的激素亦作了一些研究。生长激素是儿童生长发育的主要调节激素。在生长激素的研究中,有学者发现AIS患者生长激素水平较高<sup>[19,20]</sup>。也有学者发现在正常组与AIS组之间,生长激素水平的差异并不明显<sup>[21]</sup>。由于生长激素在血中变化具有一定的时间周期,受年龄、性别影

1 香港中文大学威尔斯亲王医院矫形外科及创伤学系

收稿日期:2001-07-30

响, 确定生长激素的异常需设严格的对照。在青春初期的患儿, AIS 生长激素水平高于正常组。生长激素释放实验同样发现, 在青春初期 AIS 患儿生长激素水平明显增加, 同时发现睾酮血清水平高于正常组<sup>[22]</sup>。然而, 生长激素增加是引起 AIS 的发病因素或只是促发畸形加重因素, 目前尚未见报告。在对褪黑素的研究中发现, 摘除鸡的松果体有脊柱侧凸的发生<sup>[23]</sup>, 但在大白鼠及仓鼠中实验, 未发现相同的结果。如果切除鼠前肢, 则有脊柱侧凸发生。对 AIS 患儿血中褪黑素的研究中, Brodner<sup>[24]</sup> 发现 AIS 与正常组之间无明显差异, 而且尿中褪黑色素代谢产物亦无明显差别。Bagnall<sup>[25]</sup> 对正常儿及 AIS 患儿血中褪黑色素测定, 得出同样的结果。但 Sadat Ali<sup>[26]</sup> 得出的结果却截然相反, 他发现 AIS 患儿血中褪黑色素水平降低, 认为褪黑色素与 AIS 有关。虽然, 在鸡的松果体实验中除外了创伤所致脊柱侧凸的可能性, 但论证褪黑色素在 AIS 中的发病机理还需更多的证据。在临床研究中, AIS 患儿未见有免疫力低下、睡眠障碍的报导, 这些症状与缺乏褪黑素有关。因此, 目前尚缺乏褪黑素引起 AIS 的直接证据。

### 3 两侧肋骨不等长

参与脊柱正常发育及稳定脊柱的另一结构就是肋骨及胸廓, 因两侧肋骨生长不对称致长度不等所引起的胸廓畸形常常累及脊柱的协调与稳定。Nomencl<sup>[27]</sup> 的研究发现 AIS 病人左侧肋骨要长于右侧, 造成两侧肋骨不等长的原因是血液供应的差别, 左侧血运更加丰富。在 AIS 女性病人中 50% 的患者乳腺发育不对称, 而正常对照组为 26%; 左侧明显大于右侧。由于左侧乳腺血管更加丰富, 刺激了肋骨骨骺板的过度生长, 造成两侧肋骨长度不等, 诱发脊柱侧凸。这一点通过动物实验已经得到证实, 即切除部份肋间神经及交感神经, 将会增加去神经一侧的血管增生, 从而刺激肋软骨生长, 诱发脊柱侧凸。另外, 通过延长凸侧肋骨, 可以达到矫正侧弯的目的, 这个结果支持了两侧肋骨不等长作为

AIS 病因的学说。但遗憾的是, 腰椎并没有肋骨的影响, 同样也会发生侧凸, 可见肋骨因素对侧弯的影响只是一个方面, 也可视为全身生长发育异常的一部份。

### 4 结缔组织异常学说

4.1 马凡综合征 (Marfan syndrome) 是常染色体显性遗传, 由于弹力纤维 (Fibrillin) 异常。成骨不全 (osteogenesis imperfect) 是由于骨中胶原纤维异常, 可以是常染色体显性遗传或常染色体隐性遗传。这两种疾病均由相应的基因引起, 可出现脊柱侧凸的表现。AIS 是否存在某种程度的结缔组织的异常, 很自然地引起人们的注意。有学者对蛋白多糖 (proteoglycan) 及胶原在全身及椎间盘的异常进行了研究。

4.2 Hadley-Miller<sup>[28]</sup> 在 1994 年报告了 AIS 患儿脊柱韧带中弹力纤维有异常。Miller<sup>[29]</sup> 对多发 AIS 的家族进行了研究, 试图发现 Fibrillin、弹力纤维和 I 型胶原纤维在该病中可能的角色。在 96 名家庭成员中有 11 名发病, 呈常染色体显性遗传模式。用基因连锁的方法, 在此家族中除外了这 3 种相关基因的异常。Carr<sup>[30]</sup> 采用 Segregation Analysis 方法对家系中 AIS 发病与 I、II 型胶原基因进行了研究, 未能发现这两种基因存在突变异常, 不支持 I、II 型胶原基因异常是该病的始发因素。

4.3 在椎间盘的研究中, 椎间盘胶原变性、椎间盘组织结构的异常作为 AIS 的主要病因早有报导。因为脊柱主要是由椎体和椎间盘构成的, 而且脊柱侧凸发生的主要畸形之处就是间盘, 但迄今为止研究结果尚未统一。髓核中葡萄糖胺在 AIS 患儿中降低<sup>[31,32]</sup> 而胶原含量上升。但在纤维环中未见异常。Taylor<sup>[33]</sup> 发现顶椎椎间盘胶原含量增加, 凸侧高于凹侧。因此, 认为髓核糖胺和胶原的异常与 AIS 有关, 认为是其主要原因。另有学者认为 AIS 病人乙糖胺糖蛋白 (hexosamine glycoprotein) 和蛋白多糖的含量减少, 而羟脯氨酸 (hydroxyproline) 增加, 其蛋白多糖在 AIS 病人中的含量与 53 岁的正常妇女相似, 同时酸性磷酸

酶减少。椎体这种改变是异常的压力导致间盘加速变性所致。由于这些异常的变化随侧弯的加重而增加, 因此很可能是结果而非病因。有学者将 AIS 与脑瘫所致的脊柱侧凸比较<sup>[34]</sup>, 发现这两种疾病髓核的改变并无明显差异, 认为椎间盘的改变为继发性而非原发性<sup>[32]</sup>。

4.4 如果视 AIS 为全身结缔组织异常, 目前尚无研究报导该病为某种蛋白质的异常。众所周知, 糖蛋白分布于全身各系统组织, 具有多种功能, 与生长发育也有关。是否存在某种蛋白质表达的异常而引起生长发育异常, 导致脊柱侧凸, 是一个值得研究的问题。

4.5 在解剖学上, 脊椎可分为前侧的椎体及后侧的副件。椎体包括了椎体前后的韧带及椎间盘; 后侧副件包括了棘突、椎板、横突及上下小关节。从生物力学上讲, 胸椎存在正常生理后凸, 后凸的消失是发生侧凸的基本因素。在颈椎及腰椎, 脊柱椎体呈菱形, 而且基底向前, 各节段之间能够屈曲, 后侧有足够的软组织, 发生侧凸的可能性相对较胸椎低。胸椎菱形不对称, 顶点向右, 当脊柱的前突增加时, 产生右侧的脊柱侧凸。在脊柱正常生理的矢状面, 胸椎后凸, 腰椎前凸, 而 T8、T9 是腰椎前凸与胸椎后凸的延续点<sup>[35]</sup>。这是第 8、9 胸椎为侧凸时的顶椎较为常见的原因。

从生长发育上, AIS 出现在青春期, 儿童处于一个动态的生长发育过程, 骨骼的生长有赖于长骨骺板, 这个过程是一个软骨内化骨的过程。AIS 患儿的肢体多细长, 表明这类患儿软骨内化骨加快。由于脊柱前侧椎体生长以软骨内化骨为主, 而后侧的副件为膜内化骨。如果软骨内化骨增加, 脊柱生长不平衡, 在胸段就会使生理性后凸减少, 出现生理性后凸减少的同时, 必将导致椎体的旋转。脊柱前凸椎体旋转朝向凹侧, 以适应生物力学的需要, 由此导致脊柱侧凸的发生<sup>[36]</sup>。Dickson<sup>[37]</sup> 提出了 AIS 和 Scheuermann's 病是椎体向两个相反方向生长的结果, 支持了这一观点。

### 5 参考文献

[1] Harrington PR. The etiology of idiopathic

- scoliosis[ J ]. Clin Orthop, 1977, 126; 17—25.
- [ 2 ] Cowell HR, Hall JN, MacEwen GD. Genetic aspects of idiopathic scoliosis: A nicholas andry award essay 1970[ J ]. Clin Orthop, 1972, 86; 121—31.
- [ 3 ] Carr AJ. Adolescent idiopathic scoliosis in identical twins[ J ]. J Bone Joint Surg (Br), 1990, 72(6); 1077.
- [ 4 ] Kesling KL, Reinker KA. Scoliosis in twins: A meta-analysis of the literature and report of six cases[ J ]. Spine, 1997, 22(17); 2009—2015.
- [ 5 ] Wynne-Davies R. Familial (idiopathic) scoliosis: A family survey[ J ]. J Bone Joint Surg (Br), 1968, 50(1); 24—30.
- [ 6 ] Filho NA, Thompson MW. Genetic studies in scoliosis[ J ]. J Bone Joint Surg (Am), 1971, 53; 199.
- [ 7 ] Risenborough EJ, Wynne-Davies R. A genetic survey of idiopathic scoliosis in Boston Massachusetts[ J ]. J Bone Joint Surg (Am), 1973, 55(5); 974—782.
- [ 8 ] Giampietro PF, Raggio CL, Blank RD. Synteny-defined candidate genes for congenital and idiopathic scoliosis[ J ]. Am J Med Genet, 1999, 83(3); 164—177.
- [ 9 ] Lonstein JE. Screening for spinal deformities in Minnesota schools[ J ]. Clin Orthop, 1977, 126; 33—42.
- [ 10 ] Calvo IJ. Observations on the growth of the female adolescent spine and its relation to scoliosis[ J ]. Clin Orthop, 1957, 10; 40—46.
- [ 11 ] Buric M, Momcilovic B. Growth pattern and skeletal age in school girls with idiopathic scoliosis[ J ]. Clin Orthop, 1982, 170; 238—242.
- [ 12 ] Leong JC, Low WD, Mok CK, et al. Linear growth in southern Chinese female patients with adolescent idiopathic scoliosis[ J ]. Spine, 1982, 7(5); 471—475.
- [ 13 ] Low WD, Mok CK, Leong JC, et al. The development of southern Chinese girls with adolescent idiopathic scoliosis[ J ]. Spine, 1978, 3(2); 152—156.
- [ 14 ] Nicolopoulos KS, Burwell RG, Webb JK. Stature and its components in adolescent idiopathic scoliosis. Cephalo-caudal disproportion in the trunk of girls [ J ]. J Bone Joint Surg (Br), 1985, 67(4); 594—601.
- [ 15 ] Willner S. A study of growth in girls with adolescent idiopathic structural scoliosis[ J ]. Clin Orthop, 1974, 101(1); 129—135.
- [ 16 ] Shohat M, Shohat T, Nitzan M, et al. Growth and ethnicity in scoliosis[ J ]. Acta Orthop Scand, 1988, 59(3); 310—313.
- [ 17 ] Drummond DS, Rogala EJ. Growth and maturation of adolescents with idiopathic scoliosis[ J ]. Spine, 1980, 5(6); 507—511.
- [ 18 ] Taylor JR, Slinger BS. Scoliosis screening and growth in Western Australian students[ J ]. Med J Aust, 1980, 1(10); 475—478.
- [ 19 ] Skogland LB, Miller JA. Growth related hormones in idiopathic scoliosis. An endocrine basis for accelerated growth[ J ]. Acta Orthop Scand, 1980, 51(5); 779—780.
- [ 20 ] Willner S, Nilsson KO, Kastrop K, et al. Growth hormone and somatomedin A in girls with adolescent idiopathic scoliosis [ J ]. Acta Paediatr Scand, 1976, 65(5); 547—52.
- [ 21 ] Misol S, Ponseti IV, Samaan N, et al. Growth hormone blood levels in patients with idiopathic scoliosis [ J ]. Clin Orthop, 1971, 81; 122—125.
- [ 22 ] Skogland LB, Miller JA, Skottner A, et al. Serum somatomedin A and non-dialyzable urinary hydroxyproline in girls with idiopathic scoliosis[ J ]. Acta Orthop Scand, 1981, 52(3); 307—313.
- [ 23 ] Machida M, Dubouset J, Imamura Y, et al. An experimental study in chickens for the pathogenesis of idiopathic scoliosis [ J ]. Spine, 1993, 18(12); 1609—1615.
- [ 24 ] Brodner W, Krepler P, Nicolakis M, et al. Melatonin and adolescent idiopathic scoliosis[ J ]. J Bone Joint Surg (Br), 2000, 82(3); 399—403.
- [ 25 ] Bagnall KM, Raso VJ, Hill DL, et al. Melatonin levels in idiopathic scoliosis. Diurnal and nocturnal serum melatonin levels in girls with adolescent idiopathic scoliosis[ J ]. Spine, 1996, 21(17); 1974—1978.
- [ 26 ] Sadat-Ali M, al-Habdan I, al-Othman A. Adolescent idiopathic scoliosis. Is low melatonin a cause [ J ]? Joint Bone Spine, 2000, 67(1); 62—64.
- [ 27 ] Normelli H, Sevastik JA, Akrivos J. The length and ash weight of the ribs of normal and scoliotic person [ J ]. Spine, 1985, 10; 590—592.
- [ 28 ] Hadley-Miller N, Mims B, Milewicz DM. The potential role of the elastic fibersystem in adolescent idiopathic scoliosis[ J ]. J Bone Joint Surg (Am), 1994, 76(8); 1193—206.
- [ 29 ] Miller NH, Mims B, Child A, et al. Genetic analysis of structural elastic fiber and collagen genes in familial adolescent idiopathic scoliosis [ J ]. J Orthop Res, 1996, 14(6); 994—999.
- [ 30 ] Carr AJ, Ogilvie DJ, Wordsworth BP, et al. Segregation of structural collagen genes in adolescent idiopathic scoliosis [ J ]. Clin Orthop, 1992, (274); 305—310.
- [ 31 ] Pedrini VA, Ponseti IV, Dohrman SC. Glycosaminoglycans of intervertebral disc in idiopathic scoliosis [ J ]. J Lab Clin Med, 1973, 82(6); 938—950.
- [ 32 ] Zaleske DJ, Ehrlich MG, Hall JE. Association of glycosaminoglycan depletion and degradative enzyme activity in scoliosis[ J ]. Clin Orthop, 1980, 148; 177—181.
- [ 33 ] Taylor TK, Ghosh P, Bushell GR. The contribution of the intervertebral disk to the scoliotic deformity[ J ]. Clin Orthop, 1981, 156; 79—90.
- [ 34 ] Oegema TR Jr, Bradford DS, Cooper KM, et al. Comparison of the biochemistry of proteoglycans isolated from normal, idiopathic scoliotic and cerebral palsy spines[ J ]. Spine, 1983, 8(4); 378—384.
- [ 35 ] Deacon P, Dickson RA. Vertebral shape in the median sagittal plane in idiopathic thoracic scoliosis. A study of true lateral radiographs in 150 patients[ J ]. Orthopedics, 1987, 10(6); 893—895.
- [ 36 ] Somerville EW. Rotational bradiosis: The development of the single curve[ J ]. J Bone Joint Surg (Br), 1952, 34; 421—427.
- [ 37 ] Dickson RA, Lawton JO, Archer IA, et al. The pathogenesis of idiopathic scoliosis: Biplanar spinal asymmetry [ J ]. J Bone Joint Surg (Br), 1984, 66(1); 8—15.

(未完, 待续)

(本文编辑 卢庆霞)

综述栏目由通用(国际)医疗器材公司大力支持!