

青少年特发性脊柱侧凸的病因研究进展(二)

郑振耀¹, 唐盛平¹, 郭 霞¹

中图分类号: R682.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2002)-03-0221-03

在青少年特发性脊柱侧凸(adolescent idiopathic scoliosis, AIS)的病因病理研究中,有学者对该病患者的肌肉组织、神经系统、脊柱生物力学等进行了研究,该病患者的骨密度降低亦引起了重视。

1 对椎旁肌的研究

肌电图可以反映肌肉的收缩活力,可以用来探测椎旁肌的病理改变。采用表面电极或针刺电极对 AIS 患者不同肌肉的活动(包括椎旁肌、腹肌、臀肌和三角肌)进行监测,对凹凸两侧进行研究比较,发现肌电幅度和自发活动在凸侧均明显增加,椎旁肌肌电幅度与肌肉力量并非呈正相关。由此推论,凸侧肌电活动明显增加,其病理改变也应在凸侧,而凹侧的肌力强度大于凸侧。对于三角肌、臀肌及股四头肌肌电图检查也有类似的报导。然而,Portillo^[1]比较 AIS 患者与正常小儿,未能发现两者之间的差异。至于肌电图是原发性改变,还是继发改变,现仍有争议。从严重的脊柱侧凸肌电图改变明显,而轻症的脊柱侧凸信号基本正常这一点分析,凸侧肌电活动的增加是由肌肉牵拉所致,因而继发的可能性大。

Spencer 在 1976 年首次报告了 AIS 患儿椎旁肌中两型纤维的变化,发现 II 型纤维下降。对臀中肌进行研究, Sahgal^[2]同样发现 II 型纤维下降。Bylund^[3]发现在凸侧 I、II 型纤维分布正常,但在凹侧 I 型纤维降低。Slager^[4]对 31 例 AIS 患儿进行研究,发现 21 例患儿 II 型纤维数量降低,17 例有纤维直径缩小。这种变化在凸侧及凹侧之间未见明显差

异。1997 年,Meier^[5]对 30 例 AIS 患者进行了研究,取材在顶椎的两侧及远离顶椎上份和下份。其中 11 例术前进行了支具治疗,19 例未行支具治疗。研究发现在未行支具治疗的患儿中,凹侧肌纤维型别有转变,II 型肌纤维增加;在 11 例支具治疗的患儿中,同样发现了 II 型纤维增加,这种变化不仅在凹侧,而且在凸侧也存在。该作者认为椎旁肌的改变是继发性的,而不是引起侧凸的直接原因。

总之,颇多文献报导椎旁肌 I 型和 II 型肌纤维的研究,结果却截然不同。有的学者发现凸侧 I 型纤维增多,凹侧 II 型纤维减少;有的学者发现凸侧肌纤维正常,凹侧 I 型纤维减少,或凸凹两侧 I 型纤维均正常。不管怎样,组织学上椎旁肌的病理改变受许多因素的影响,多数学者认为肌组织的改变继发性的可能性大。

在 AIS 椎旁肌超微结构研究中, Wong^[6]对 AIS 患儿椎旁肌进行了电镜检查,发现肌纤维中糖原和脂滴明显增加,肌原纤维变小,肌纤维细胞浆增加,Z 线排列紊乱,而且凹凸两侧相比无明显差异。以后同样类似的研究相继出现,主要是细胞器结构的异常,包括线粒体肿胀数目增多,内质网扩张,肌原纤维损伤,肌梭数量减少,并出现大量的膜状体及中心粒形成等。Yarom^[7]应用 X-ray 荧光扫描证实 AIS 患者椎旁肌内的钙含量明显增加,这种钙离子含量的增加可能是肌细胞膜的缺陷致钙泵损害所致。在骶棘肌中, AIS 患者锌的含量较对照组减少,而钾、镁无明显差异;在头发及血浆中, AIS 患者锌的含量与对照组无明显差异。另外椎旁肌酶的含量、活性也发生了改变,如 ATP 酶活性降低,凸侧均高于凹侧,但也有报导两侧检查均

是正常的。

由于血小板在某种程度上与肌组织有相似的结构,两者均有肌球蛋白与肌动蛋白。有许多学者对血小板进行了研究。1982 年, Muhlrad^[8]发现 AIS 患儿血小板收缩蛋白有异常,血小板中调钙蛋白的水平升高,此现象在侧凸进行性加重的患儿中更明显^[9]。在形态上, Meye^[10]发现血小板有异常的致密小体,膜表面负电位增加。Yarom^[11]也发现了血小板中致密小体增加,ATP 酶活性降低。然而, Suk^[12]报告 AIS 患儿血小板形态与功能是正常的,其致密小体及钙含量也无异常发现^[12,13]。Floman^[14]发现 AIS 患儿血小板凝集异常,磷脂酶 A₂ 合成有异常。在 1994 年, Kindsfater^[9]对调钙蛋白及侧凸加重与稳定之间的关系进行了比较,发现在进行性加重的患儿血小板中调钙蛋白明显高于稳定组的患儿。因为,血小板为全身系统的一部份,不受侧凸病变的严重性的影响,对血小板的进一步研究,并结合 AIS 其它病变特点,如骨密度低下及体感诱发电位异常等,可能会进一步提高对该病的认识。

2 生物力学因素

生物力学因素可能影响脊柱排列。脊柱各组织本身机械性能、各椎体之间排列关系、异常外力等因素均可引起脊柱侧凸。Trontelj^[15]在正常小儿、神经肌肉性脊柱侧凸及 AIS 患儿中进行了牵伸反射的研究,认为神经原性肌力下降是 AIS 原发病因。Carpintero^[16]在动物实验中发现,如果固定脊柱的一侧,将发生脊柱侧凸。Schultz^[17]对正常青春期小儿 T5、T10 及 L3 节段的椎体进行了研究,发现 12~16 岁女性椎体生长后明显变细,这种变化与男性同龄儿之间有

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

明显差异。在 AIS 患儿, Skogland^[18] 发现女性 AIS 第 6 胸椎变得细长, 与正常组之间的差异明显。Lidstrom^[19] 注意到胸椎后凸减少与脊柱侧凸之间的关系。1952 年, Somerville 发现脊柱前凸时棘突朝向凹侧, 而脊柱后凸时棘突朝向凸侧。Roaf(1966 年) 认为脊柱前部份生长过快, 则脊柱前凸增加, 发生脊柱侧凸。Deacon^[20] 亦注意到顶椎处椎体前份高度大于后份。增加脊柱的后凸可以增加脊柱的稳定性。总之, 椎体生长加快, 前后椎体生长不等速, 椎体成细长状, 脊柱后凸消失, 这些变化可能是脊柱侧凸发生的因素。在临床中, 这种生长的不平衡, 可表现为 AIS 患儿的身高增加, 肢体细长。骨密度的降低也可能是生长不平衡的一部份。当然, 如果进一步问为什么会出现这种生长异常? 什么因素促发这种生长异常? 是单因素还是多因素? 回答这些问题还需要大量的工作。

3 神经系统功能障碍

3.1 平衡系统功能障碍

平衡系统的功能就是对抗外力, 控制运动及眼睛的位置。在站立时, 平衡是相对的, 是动态调节的。平衡系统受到来自于韧带、关节囊、肌腱和肌肉以及眼和前庭系统的调控, 来自外部的这些冲动经传入纤维融汇到脑干和小脑, 经过处理后效应信息再被发回到同一组织, 以达到动态平衡。动物实验中通过分开后根神经节以造成感觉上的错乱, 可以产生脊柱侧凸。通过破坏髓质, 切断本体感觉冲动可以诱发动物脊柱侧凸, 发生率达 53%。从组织学角度分析, 破坏髓质上传的神经纤维和后角, 一般均会导致侧凸发生, 而损伤前角往往与脊柱侧凸的关系并不密切。感觉系统的功能失调可致肌力不平衡。故推测脊柱侧凸的产生是肌力不平衡所致。临床上 AIS 患者伴发前庭功能的损伤早有报导, 可以通过异常的眼球震颤而检查到, 往往异常的眼球震颤是 AIS 患者的发病标志。Yamada^[21] 检查了 150 例 AIS 患者的平衡系统与脊柱侧凸的关系, 发现 79% 的患者伴有平衡系统功能障碍, 而且随侧凸加重而加重。功能的失衡主要

是本体反射和眼球反射系统异常, 其对照组异常率仅为 5%。然而病人发育成熟后(>20 岁) 这种功能失调会逐渐恢复。眼前庭反射异常可能是由高级中枢皮质成熟程度不对称引起, 并与脊柱侧凸有关。脑电图检查也证实了 AIS 组与对照组有一定差别。在神经系统研究中, 无论是神经解剖上的病因, 还是眼前庭及位置平衡觉的损伤, 似乎均与高级中枢的影响有关, 所以高级中枢的病理改变导致脊柱侧凸更有可能。

总之, 涉及脊髓后柱本体感觉冲动的损害并不是脊柱侧凸的病因, 因为在对未成熟动物所做的实验中, 感觉的缺陷可以产生神经病理性侧凸, 而不是特发性侧凸。正如许多学者所提出的那样, 平衡功能的失调也许与眼球发生反射不对称有关, 但焦点是定位神经损伤的区域。对于控制平衡系统的高级皮质中枢发育不对称尚需进一步的研究。

3.2 脊髓后束传导异常

1980 年开始, 随磁共振技术的应用, 能够准确无创地探测脑及脊髓的结构。现已发现有一部份 AIS 患儿有小脑扁桃体异位(Chiari I 脑畸形)或是小脑扁桃体疝出, 进入枕骨大孔, 常伴有脊髓空洞症。也有一部份患儿有体感诱发电位异常。对 AIS 患儿进行体感诱发电位及磁共振的研究, 发现小脑扁桃体异位与体感诱发电位异常有肯定的关系。这就提示异常的体感诱发电位可能与异常小脑扁桃体异位有关。因为小脑扁桃体异位可能使脊髓后束受压。AIS 患儿伴发小脑扁桃体异位及脊髓空洞症可高达 33.3% 和 27.6%。在青少年期, 如果小儿脊髓后束传导异常, 则患脊柱侧凸的可能性就大。虽然目前未知小脑扁桃体异位与体感诱发电位和 AIS 畸形发生的机理, 但是, 磁共振技术及体感诱发电位的检测对 AIS 患者治疗选择及随访观察可能有一定意义。

4 关于骨密度降低

Burner^[22] 在 1982 年首次报告 AIS 患儿有骨密度下降。Cook^[23] 测定 AIS 患儿腰椎及股骨近端骨质密度, 并与年龄性别相同的正常儿童比较, 发现女性

AIS 患儿骨密度明显下降。与此相反, Runge^[24] 测量尺骨骨密度, 未发现 AIS 患儿与正常儿童之间的差异。近几年来, 作者^[25-27] 采用 DEXA(Dual energy X-ray Absorptiometry) 对 81 例 AIS 女孩及 220 例同龄同性别正常儿童测定股骨近端骨密度及腰椎骨密度, 发现 AIS 患儿比正常儿童的骨密度低, 其中 68% 的患儿降低明显。有趣的是, 比较两侧股骨近端的骨密度, AIS 患儿与正常儿童无差别, 而且, AIS 患者骨密度与脊柱侧凸的程度之间无相关性。作者认为 AIS 患儿骨密度降低与其原发病因有关, 而不是继发于脊柱畸形, 由不对称机械外力所致。对 14 例 AIS 患者经过 3 年随访, 发现这种骨密度低下是持续性的。由于人一生中骨量是在青春期获得, 而且青春期骨密度决定成年后的骨密度。该研究结果提示, AIS 患者成年后患骨质疏松症的危险性高于正常人群。对骨密度的研究促使思考引起骨密度下降的原因, 也就是探讨骨密度与 AIS 病因之间有何关系, 探讨脊柱侧凸与骨密度降低是同一原因或不同的原因。采用 pQCT(peripheral quantitative computer tomography) 测量远端桡骨及两侧胫骨骨密度, 发现骨密度明显降低, 尤其在松质骨处更明显。同时发现肢体长度在 AIS 患儿明显超过正常组的儿童^[27]。对 AIS 骨组织形态学进一步研究^[28], 探讨骨代谢再塑过程, 发现 AIS 患者骨小梁是连续细长的, 骨小梁厚度降低, 骨小梁表面的类骨质减少, 骨细胞数量也有减少, 骨形成不活跃, 少见成骨细胞。骨密度与骨组织形态学的研究初步揭示了 AIS 患者有骨异常代谢及生长紊乱。这与临床中发现 AIS 患者身高增加、肢体较长及生长延迟相符合。

如前所述, 对 AIS 病因假说很多, 包括基因因素、生物力学因素、骨骼生长因素、激素、神经肌肉因素、结缔组织等等。从目前的文献看, 论证任何一种学说均需更多的证据。目前还没有单一因素可以解释 AIS 的临床病理特征。许多学者通常认为 AIS 为多因素疾病。进一步研究 AIS 患儿骨生长及代谢, 能更多地了解该病的病因及发病的机理。世界脊柱

侧凸研究会 (Scoliosis Research Society) 集中了世界各国各地区的专家, 每年均有年会, 讨论脊柱侧凸的研究进展。其网站 www.srs.org 有各种信息, 值得对本领域有兴趣者查阅。

综上所述, 引起脊柱侧凸的原因很多。目前已知有 100 余种疾病可引起脊柱侧凸, 但大量的脊柱侧凸未能找到病因, 这即是所谓的特发性脊柱侧凸, 占脊柱侧凸的 90%。或许 AIS 是代表一组疾病, 即未知的病因可能不止一个。尽管近二三十年进行了广泛深入的研究, 总的来说还没有任何一种理论和学说可以完整解释 AIS 的临床病理特征, 无论前面所述的哪一种异常都不能够单独解释 AIS 的发生与发展。因此, AIS 的病因只能考虑是多因素的复合作用。探索该病的病因是一艰苦而有吸引力的工作。只有找到了病因, 针对其进行治疗及预防, 才是有效的方法。即使不能找到病因, 但能找到引起侧凸加重的原因, 针对其进行预防和治疗, 也不失为一种理想的突破点。

5 参考文献

- [1] Portillo D, Sinkora G, McNeill T, et al. Trunk strengths in structurally normal girls and girls with idiopathic scoliosis[J]. Spine, 1982, 7(6): 551-554
- [2] Sahgal V, Shah A, Flanagan N, et al. Morphologic and morphometric studies of muscle in idiopathic scoliosis[J]. Acta Orthop Scand, 1983, 54(2): 242-251
- [3] Bylund P, Jansson E, Dahlberg E, et al. Muscle fiber types in thoracic erector spinae muscles; Fiber types in idiopathic and other forms of scoliosis[J]. Clin Orthop, 1987, 214: 222-228
- [4] Slager UT, Hsu JD. Morphometry and pathology of the paraspinal muscles in idiopathic scoliosis[J]. Dev Med Child Neurol, 1986, 28(6): 749-756.
- [5] Meier MP, Klein MP, Krebs D, et al. Fiber transformations in multifidus muscle of young patients with idiopathic scoliosis [J]. Spine, 1997, 22(20): 2357-2364.
- [6] Wong YC, Lau ACMC, Low WD, et al. Ultrastructural changes of the back muscles of idiopathic scoliosis [J]. Spine, 1997, 2(4): 251-260
- [7] Yarom R. X-ray microprobe analysis of platelets; Principles, methods and review of the literature [J]. Haemostasis, 1983, 13(1): 17-24
- [8] Muhrad A, Yarom R. Contractile protein studies on platelets from patients with idiopathic scoliosis [J]. Haemostasis, 1982, 11(3): 154-160
- [9] Kindsfater K, Lowe T, Lawellin D, et al. Levels of platelet calmodulin for the prediction of progression and severity of adolescent idiopathic scoliosis [J]. J Bone Joint Surg Am, 1994, 76(8): 1186-1192
- [10] Meyer S, More R, Yarom R. Platelet pathology in minimal curve idiopathic scoliosis; an attempt to predict curve progression [J]. J Orthop Res, 1987, 5(3): 330-336
- [11] Yarom R, Muhrad A, Hodges S, et al. Platelet pathology in patients with idiopathic scoliosis: Ultrastructural morphometry, aggregations, x-ray spectrometry, and biochemical analysis [J]. Lab Invest, 1980, 43(3): 208-216
- [12] Suk SI, Kim IK, Lee CK, et al. A study on platelet function in idiopathic scoliosis [J]. Orthopedics, 1991, 14(10): 1079-1083
- [13] Kahmann RD, Donohue JM, Bradford DS, et al. Platelet function in adolescent idiopathic scoliosis [J]. Spine, 1992, 17(2): 145-148
- [14] Floman Y, Liebergall M, Robin GC, et al. Abnormalities of aggregation, thromboxane A2 synthesis, and ¹⁴C serotonin release in platelets of patients with idiopathic scoliosis [J]. Spine, 1983, 8(3): 236-241
- [15] Trontelj JV, Pecak F, Dimitrijevic MR. Segmental neurophysiological mechanisms in scoliosis [J]. J Bone Joint Surg (Br), 1979, 61-B(3): 310-313
- [16] Carpintero P, Mesa M, Garcia J, et al. Scoliosis induced by asymmetric lordosis and rotation; an experimental study [J]. Spine, 1997, 22(19): 2202-2206
- [17] Schultz AB, Sorensen SE, Andersson GB. Measurement of spine morphology in children, ages 10-16 [J]. Spine, 1984, 9(1): 70-73
- [18] Skogland JB, Miller JA. The length and proportions of the thoracolumbar spine in children with idiopathic scoliosis [J]. Acta Orthop Scand, 1981, 52(2): 177-185
- [19] Lidstrom J, Friberg S, Lindstrom L, et al. Postural control in siblings to scoliosis patients and scoliosis patients [J]. Spine, 1988, 13(9): 1070-1074
- [20] Deacon P, Dickson RA. Three dimensional analysis of right thoracic idiopathic scoliosis [J]. Spine, 1985, 10(3): 292
- [21] Yamada K, Yamamoto H, Nakagawa Y, et al. Etiology of idiopathic scoliosis [J]. Clin Orthop, 1984, 184: 50-57
- [22] Burner WL, Badger VM, Sherman FC. Osteoporosis and acquired back deformities [J]. J Pediatr Orthop, 1982, 2: 383-385
- [23] Cook SD, Harding AF, Morgan EL, et al. Trabecular bone mineral density in idiopathic scoliosis [J]. J Pediatr Orthop, 1987, 7(2): 168-174.
- [24] Runge H, Fengler F, Franke J, et al. Evaluation of the mineral content of peripheral bones (radius) by photon-absorption technique in normals as well as in patients with various types of bone diseases (author's transl) [J]. Radiologe, 1980, 20(10): 505-514.
- [25] Cheng JC, Guo X, Sher AH. Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis; A longitudinal follow up study [J]. Spine, 1999, 24(12): 1218-1222
- [26] Cheng JC, Guo X. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis; A primary problem or secondary to the spinal deformity [J]? Spine, 1997, 22(15): 1716-1721.
- [27] Cheng JC, Qin L, Cheung CS, et al. Generalized low areal and volumetric bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis [J]. J Bone Miner Res, 2000, 15(8): 1587-1595
- [28] Cheng JC, Tang SP, Guo X, et al. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis; a histomorphometric study [J]. Spine, 2001, 26(3): E19-23.

(续完)

(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!
 * * * * *