

青少年特发性脊柱侧凸患者椎旁肌改变的研究进展

束 昊, 邱 勇

(南京大学医学院附属鼓楼医院脊柱外科 210008 南京市)

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2009.11.17

中图分类号:R682.3 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2009)-11-0867-03

青少年特发性脊柱侧凸 (adolescent idiopathic scoliosis, AIS) 是一种常见的脊柱畸形, 在人群中发病率约为 0.5%~1%, 女性多于男性, 在我国女性青少年中的发病率大约为 3%~4%, 其发病机理目前仍然不明确。与 AIS 病因学相关的假说包括基因遗传、神经系统平衡功能异常、神经内分泌异常以及躯干生长不平衡等。有人认为 AIS 患者双侧椎旁肌在结构、功能上存在明显差异, 椎旁肌作为人体躯干姿势反射的效应器官, 与脊柱侧凸的发生、发展可能存在密切关系^[1]。但椎旁肌病变究竟是原发还是继发仍存在有争论, 有人认为是原发的^[2], 先于脊柱侧凸而存在, 由于椎旁肌病变, 使双侧椎旁肌肌力不平衡, 导致脊柱侧凸; 更多的人则认为是继发的^[3-6], 由于脊柱侧凸, 双侧椎旁肌做功不同, 椎旁肌所进行的适应性改建。笔者就 AIS 患者椎旁肌改变的相关研究作一综述。

1 椎旁肌构成成分的改变

1.1 肌纤维的改变

正常人体左右两侧椎旁肌中 I、II 型肌纤维比例相似, I 型肌纤维所占比例为 54%~65%。脊柱侧凸患者凸凹两侧椎旁肌肌纤维分布存在不对称性。Fidler 等^[7]发现 AIS 患者凸侧椎旁肌的肌距较短, I 型肌纤维占优势, 做功力量大, 从而使凸侧的横向牵引力增加, 造成椎体旋转, 并认为这是脊柱发生侧凸的初始环节。Spencer 等^[8]首次使用计算机控制的显微镜系统观察发现 AIS 患者顶椎区凹侧 II 型肌纤维数量多于凸侧, 顶椎区凸侧 I 型肌纤维多于凹侧。他推测凸凹侧 I、II 型肌纤维的数量不同(凸侧 I 型肌纤维增多)可能是造成脊柱侧凸的原因之一。他们都认为 AIS 患者椎旁肌病变是原发性改变。Ford 等^[9]的研究发现, AIS 患者顶椎区椎旁肌凸侧 I 型肌纤维所占比例明显增高(70%), 而且顶椎上下凸侧椎旁浅表肌 I 型肌纤维也明显增高。吴亮等^[8]研究了 20 例 AIS 患者, 发现凸侧 I 型肌纤维百分比高于凹侧; Cobb 角 >50° 的 AIS 患者凸侧 I 型肌纤维百分比显著高于 Cobb 角 ≤50° 的患者。他们推测当脊柱发生侧凸后, 人体有维持平衡的本能, 具体表现为凸侧椎旁肌负荷的增加。当凸侧椎旁肌加强收缩后, 维持平衡的 I 型肌纤维活动增加, 表现为 I 型肌纤维横截面积增

加。当 I 型肌纤维不能满足维持平衡的需要时, II 型肌纤维向 I 型肌纤维转化, 导致凸侧椎旁肌中 I 型肌纤维构成比增加, II 型肌纤维减少。

椎旁肌肌纤维成分的病理性改变受多种因素的影响。Albert 等^[10]观察了一组 IS 患者椎旁肌肌纤维的变化, 其中 11 例患者行支具治疗, 结果发现行支具治疗的患者 I、II A 和 II B 型肌纤维没有明显改变, 过渡性的 II C 型肌纤维在只行晚间支具治疗的患者中轻度增加, 而在行持续性支具治疗的患者中明显增加。他认为 AIS 患者肌纤维的改变为继发性的可能性大。Zetterberg 等^[11]也发现 AIS 患者凸侧 I 型肌纤维增多, 并伴有 II B/II A 型肌纤维的减少, 这种肌纤维的分布变化与耐力训练后肌纤维的变化相似。这同样说明 AIS 患者椎旁肌肌纤维变化可能为继发的适应性变化。他们认为 AIS 患者椎旁肌病变是继发性改变。

肌纤维群化(muscular fiber type grouping)即同型肌纤维聚集成群, 且数目大于 13 根, 其主要反映肌肉失神经支配后的神经再支配功能。有研究发现 AIS 患者椎旁肌存在肌纤维群化现象^[12]。邱勇等^[12]的研究也发现了相似结果。椎旁肌肌纤维群化现象表明 AIS 患者存在神经肌肉支配缺陷。神经电生理研究发现神经肌肉支配缺陷可能是乙酰胆碱酯酶受抑制而使运动终板功能异常所致。这提示我们可以从椎旁肌的运动终板出发, 继续向上追溯 AIS 的发病原因。

1.2 微量元素的改变

微量元素钙、锌、镁、锰、铁、铜与许多生物酶活性有关, 并参与人体代谢, 其中尤以钙和镁与人体肌肉运动密切相关。近年来的研究发现 AIS 患者存在微量元素的异常。Yarom 等^[13]检测 AIS 患者椎旁肌时发现, 椎旁肌中钙含量较正常对照组明显增高, 并由此认为钙相关性神经肌肉缺陷可能是参与特发性脊柱侧凸发生的一个重要因素。尽管 AIS 患者出现钙含量增高的原因可能系全身性细胞膜缺陷即钙泵受损, 但也不排除可能与术前、术中肌肉受损有关^[14]。Chen 等^[15]测定了 34 例脊柱侧凸患儿顶椎椎旁肌中各种微量元素的含量, 结果发现 AIS 患者随着侧凸角度的增大, 椎旁肌中钙、镁、铁的含量增多, 凸侧椎旁肌中上述三种元素含量增多更明显, 此改变与该侧椎旁肌中肌型改变的组化特点相适应, 可以认为是该侧肌肉做功负荷增加的后继性结果。但从六种元素含量的数值上尚难以判

第一作者简介: 男(1984-), 硕士研究生, 研究方向: 脊柱外科

电话: (025)83304616 E-mail: shuhao3000@163.com

断脊柱侧凸的发生与椎旁肌中某些元素的中毒或缺乏有关。实验中不可控制及预测的因素较多,如取标本时对肌肉的牵拉、挤压等。还有待进一步深入研究。

1.3 蛋白与酶表达的改变

Gibson 等^[16]用稳定同位素标记 L-亮氨酸来分析 AIS 患者椎旁肌肌蛋白合成情况,其标本取自 9 例 AIS 患者的凸侧顶椎区及端椎椎体凸凹侧肌肉,结果发现两侧肌蛋白的合成无明显差异,仅在顶椎区发现凸侧肌蛋白的合成和核糖核酸活性高于凹侧,作者认为这些变化是凸侧肌肉收缩活动增强而凹侧肌肉功能无变化导致的。

钙调蛋白(calmodulin, CaM)即钙结合蛋白是细胞钙功能和多种酶系统的调节因子,在调节肌肉收缩和舒张中起重要作用。Lowe 等^[17]最早报道了脊柱侧凸患者外周血 CaM 含量是正常人群的 2.5~3 倍,同时发现血小板 CaM 与脊柱侧凸的严重性相关。芮碧宇等^[18]对 30 例 AIS 患者与 5 例非脊柱侧凸患者两侧椎旁 CaM mRNA 表达进行了研究,发现 CaM mRNA 在 AIS 患者椎旁肌中的表达较无脊柱侧凸者高,而且其表达随着侧凸程度的加重而增高,提示 CaM 可能是衡量脊柱侧凸进展程度的独立指标。赵宇等^[19]对 AIS 患者椎旁肌中的 CaM 和神经型一氧化氮合酶(nNOS)进行研究,发现 AIS 患者椎旁肌凸侧 CaM 较凹侧及正常对照组低。他认为 CaM 有可能与 nNOS 共同作用于特发性脊柱侧凸的椎旁肌,促进脊柱侧凸发展。目前对于 CaM 在椎旁肌改变中的作用研究较少,还需进一步研究。

1.4 褪黑素受体分布的改变

AIS 患者两侧椎旁肌中褪黑素受体包括 MT1、MT2 两种亚型,人体骨骼肌中存在褪黑素的特异性结合位点,因此可以认定人体椎旁肌也是褪黑素作用的靶器官。Qiu 等^[20]研究了 AIS 患者椎旁肌中褪黑素受体含量的变化,结果发现顶椎区凸凹两侧椎旁肌 MT1 mRNA 相对含量无显著性差异;而顶椎区凹侧椎旁肌 MT2 mRNA 的相对含量显著高于凸侧;Cobb 角 $>50^{\circ}$ 和 Cobb 角 $\leq 50^{\circ}$ 患者顶椎区凹凸侧椎旁肌 MT2 mRNA 的含量无显著性差异。由于褪黑素对于两侧椎旁肌的生物学作用存在不同,先天性脊柱侧凸患者中也见到类似现象,所以 Qiu 等认为 AIS 患儿椎旁肌中褪黑素受体含量的变化可能为继发性改变。

2 椎旁肌肌电图的改变

肌电图(electromyography, EMG)是用于记录肌肉生物电活动的一种重要方法,对于评价神经肌肉的功能具有重要价值。EMG 的变化可以反映肌肉收缩活力,电极周围肌纤维类型不同,密度不同,单肌细胞膜去极化电位叠加方式不同等均会影响肌电波的幅度,因此可以用 EMG 来推测椎旁肌的病理性变化。Cheung 等^[21, 22]在研究 IS 患者 EMG 时引入了 EMG 比率(凸侧椎旁肌 EMG/凹侧椎旁肌 EMG),他发现进展性 AIS 患者顶椎区 EMG 比率增大,且与侧凸进展明显相关,EMG 比率 >2 的患者出现脊柱侧凸

进展的可能性有 89%。椎旁肌 EMG 异常可能是 AIS 进展的一个预测因素。

Lu 等^[23]比较了 19 例 AIS 患者术前与术后肌电灵敏度变化,并与正常对照组比较,发现术前 AIS 患者椎旁肌肌电活性存在不平衡性,脊柱融合术后这种不平衡性消失,但 EMG 没有恢复到对照组的水平。Perret 和 Robert^[24]的研究发现大 Cobb 角组(Cobb 角 $>25^{\circ}$)凸侧肌电活性明显较小 Cobb 角组(Cobb 角 $\leq 25^{\circ}$)及对照组强,而小 Cobb 角组与正常对照组差异不大。说明 AIS 患者凸侧肌电活性增加是由肌肉牵拉所造成的,继发性可能性较大。

3 椎旁肌微结构的改变

Gaudreault 等^[25]观察 AIS 患者椎旁肌神经纤维的超微结构和肌梭的变化时发现,在光学显微镜下肌梭结构正常,但梭内肌纤维的脂滴含量和糖原颗粒明显增加。高倍镜下观察到有髓神经纤维的髓鞘内膜有许多膜状体,这些膜状体位于肌梭内外的神经纤维里,呈现出不同的尺寸和大小。在高倍电子显微镜下细胞核淡染并呈现出广泛的分叶状。这种变化可能影响肌纤维代谢和收缩。

Sahgal 等^[26]的研究发现 AIS 患者顶椎区的椎旁肌超微结构改变以及凹侧 II 型肌纤维减少。椎旁肌活检显示:超微结构肌丝破裂,Z 带流动,肌膜下脂滴、糖原和线粒体堆积,定量测定这些亚细胞器发现糖原含量的增加在椎旁两侧都出现,而线粒体堆积仅仅在凸侧椎旁肌出现。以后也出现一些类似的研究,主要包括内质网扩张、中心粒形成、肌原纤维形态改变和破损,以及一些细胞器的改变。上述椎旁肌微结构的变化说明凹侧肌肉较凸侧肌肉有强大的牵引作用,而凸侧肌肉萎缩,肌力减弱,致使脊柱直立平衡失控,形成了脊柱侧凸病理力学的恶性循环,并可能由于纤维组织的增生,破坏正常肌肉收缩功能,使脊柱侧凸进一步加重。

4 椎旁肌影像学的改变

Kennelly 等^[5]利用实时超声显像法测量 20 例 AIS 患者腰椎两侧椎旁肌的横截面积,结果发现不同侧凸类型患者脊柱两侧多裂肌横截面积显像存在不对称,胸椎侧凸患者 L4 水平凸侧椎旁多裂肌的横截面积大于凹侧,胸腰段侧凸和腰椎侧凸患者 L4 水平凸侧椎旁多裂肌的横截面积则小于凹侧。邱勇等^[6]用 MRI 测量 AIS 患者两侧椎旁肌的面积和 Balance 序列平均信号值,结果发现顶椎区凹侧椎旁肌平均横截面积明显小于凸侧,顶椎区凹侧椎旁肌平均信号值明显高于凸侧;Cobb 角 $>50^{\circ}$ 和 Cobb 角 $\leq 50^{\circ}$ 患者 AIS 顶椎区凹凸侧椎旁肌平均横截面积比值无统计学意义。CS 患者两侧椎旁肌也表现出与 AIS 患者相似的影像学改变,而正常对照组两侧椎旁肌无类似的影像学差异。由于 CS 的病因相对较明确,系脊柱的先天性发育异常所致,作者认为 AIS 患者两侧椎旁肌的影像学差异可能为继发性改变。相对于 Kennelly 等的研究,邱勇等的研究结果

更具有可信性,首先,MRI 测量比实时超声显像测量更加精确;其次,因为顶椎区椎旁肌的差异最显著,选取顶椎区的椎旁肌作为测量对象更合理。

综上所述,AIS 患者椎旁肌无论是在构成成分、肌电图、微结构、还是影像学上都表现出病理性的改变,目前的研究倾向于认为这些变化是继发性改变。然而,椎旁肌的生理功能受到从大脑皮层到运动终板等各级神经的调节,同时还接受本体感受器、内耳前庭、视觉中枢、网状上行系统等的反馈调节。因此,有关椎旁肌与脊柱侧凸病因学的研究尚需进一步深入。由于椎旁肌改变与脊柱侧凸的严重程度具有正相关性,所以深入研究椎旁肌在脊柱侧凸发生、发展过程中的具体作用机制,对于 AIS 的预防和治疗以及判断其进展性等方面均具有重要意义。

5 参考文献

- 1 Burwell RG, Dangerfield PH. Pathogenesis of progressive adolescent idiopathic scoliosis. Platelet activation and vascular biology in immature vertebrae: an alternative molecular hypothesis [J]. *Acta Orthop Belg*, 2006, 72(3): 247-260.
- 2 Fidler MW, Jowett RL. Muscle imbalance in the aetiology of scoliosis [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1976, 58(2): 200-201.
- 3 Veldhuizen AG, Wever DJ, Webb PJ, et al. The etiology of idiopathic scoliosis: biomechanical and neuromuscular factors [J]. *Eur Spine J*, 2000, 9(3): 178-184.
- 4 McIntire KL, Asher MA, Burton DC, et al. Treatment of adolescent idiopathic scoliosis with quantified trunk rotational strength training: a pilot study [J]. *J Spinal Disord Tech*, 2008, 21(5): 349-358.
- 5 Kennelly K, Stokes M. Pattern of asymmetry of paraspinal muscle size in adolescent idiopathic scoliosis examined by real-time ultrasound imaging: a preliminary study [J]. *Spine*, 1993, 18(7): 913-917.
- 6 邱勇, 吴亮, 王斌, 等. 特发性脊柱侧凸两侧椎旁的影像学差异及其临床意义 [J]. *中华骨科杂志*, 2006, 26(4): 228-231.
- 7 Spencer GS, Eccles MJ. Spinal muscle in scoliosis. Part 2. The proportion and size of type 1 and type 2 skeletal muscle fibres measured using a computer-controlled microscope [J]. *Neurol Sci*, 1976, 30(1): 143-154.
- 8 吴亮, 邱勇, 王斌, 等. 脊柱侧凸椎旁肌纤维不对称分布的研究 [J]. *脊柱外科杂志*, 2004, 2(5): 276-279.
- 9 Ford DM, Bagnall KM, McFadden KD, et al. Paraspinal muscle imbalance in adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 1984, 9(4): 373-375.
- 10 Albert Y, Whitehead J, Eldredge L, et al. Transcriptional regulation of myotube fate specification and intrafusal muscle fiber morphogenesis [J]. *J Cell Biol*, 2005, 169(2): 257-268.
- 11 Zetterberg C, Aniansson A, Grimby G. Morphology of the paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Acta Orthop Scand*, 1984, 55(3): 304-309.
- 12 邱勇, 吴亮, 王斌, 等. 脊柱侧凸椎旁肌纤维群化现象的研究 [J]. *脊柱外科杂志*, 2005, 3(4): 215-218.
- 13 Yarom R, Robin GC, Gorodetsky R. X-ray fluorescence analysis of muscles in scoliosis [J]. *Spine*, 1978, 3(2): 142-145.
- 14 Cheung CS, Lee WT, Tse YK, et al. Generalized osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis: association with abnormal pubertal growth, bone turnover, and calcium intake [J]. *Spine*, 2006, 31(3): 330-338.
- 15 Chen HH, Tourtellotte WG, Frank E, et al. Muscle spindle-derived neurotrophin 3 regulates synaptic connectivity between muscle sensory and motor neurons [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(9): 3512-3519.
- 16 Gibson JN, McMaster MJ, Scrimgeour CM, et al. Rates of muscle protein synthesis in paraspinal muscles: lateral disparity in children with idiopathic scoliosis [J]. *Clin Sci*, 1988, 75(1): 79-83.
- 17 Lowe TG, Burwell RG, Dangerfield PH, et al. Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis (AIS): can they predict curve progression and severity? Summary of an electronic focus group debate of the IBSE [J]. *Eur Spine J*, 2004, 13(3): 257-265.
- 18 芮碧宇, 邱勇, 夏才伟, 等. 青少年特发性脊柱侧凸患者椎旁肌中钙调蛋白的表达及临床意义 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2007, 17(9): 684-688.
- 19 赵宇, 邱贵兴. 特发性脊柱侧凸椎旁肌组织钙调蛋白和神经元型一氧化氮合酶表达的研究 [J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(16): 1358-1361.
- 20 Qiu Y, Wu L, Wang B, et al. Asymmetric expression of melatonin receptor mRNA in bilateral paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 2007, 32(6): 667-672.
- 21 Cheung J, Veldhuizen AG, Halbertsma JP, et al. The relation between electromyography and growth velocity of the spine in the evaluation of curve progression in idiopathic scoliosis [J]. *Spine*, 2004, 29(9): 1011-1016.
- 22 Cheung J, Halbertsma JP, Veldhuizen AG, et al. A preliminary study on electromyographic analysis of the paraspinal musculature in idiopathic scoliosis [J]. *Eur Spine J*, 2005, 14(2): 130-137.
- 23 Lu WW, Hu Y, Luk KD, et al. Paraspinal muscle activities of patients with scoliosis after spine fusion: an electromyographic study [J]. *Spine*, 2002, 27(11): 1180-1185.
- 24 Perret C, Robert J. Electromyographic responses of paraspinal muscles to postural disturbance with special reference to scoliotic children [J]. *J Manipulative Physiol Ther*, 2004, 27(6): 375-380.
- 25 Gaudreault N, Arseneault AB, Larivière C, et al. Assessment of the paraspinal muscles of subjects presenting an idiopathic scoliosis: an EMG pilot study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2005, 6(10): 14-16.
- 26 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.

(收稿日期: 2009-03-09 修回日期: 2009-05-25)

(本文编辑 卢庆霞)