

基础研究

幼猪脊柱侧凸模型中椎体与椎间盘楔形变的进展规律及其意义

钱邦平, 郑 欣, 邱 勇, 孙 旭, 朱泽章, 王 斌, 俞 扬, 吴 涛

(南京大学医学院附属鼓楼医院脊柱外科 210008 江苏省南京市)

【摘要】目的:探讨幼猪脊柱侧凸模型中椎体和椎间盘楔形变随拴系固定时间变化的规律及其意义。**方法:**对 7 只后路不对称性拴系造模成功的侧凸幼猪在术后即刻、4 周、8 周分别进行全脊柱后前位 X 线片检查, 应用 Cobb 法测量侧凸范围内每个椎体和椎间盘的楔变角, 分析顶椎及其上、下各两个椎体和相应的 4 个椎间盘的楔变角在拴系时期内变化的规律, 并计算不同时期内所有椎体楔变角之和与所有椎间盘楔变角之和分别占整个侧凸 Cobb 角的百分率。**结果:**顶椎区椎体楔变角随拴系固定时间发展逐渐增大, 从拴系术后即刻时的 1.1°, 增大到术后 8 周时的 43.3°, 顶椎区椎体和椎间盘楔变角均呈现从顶椎向两侧端椎区逐渐减小趋势。在拴系术后即刻, 侧凸几乎完全为椎间盘楔形变造成(96.8%), 随时间发展, 椎体楔变角占 Cobb 角的比值逐渐上升, 至拴系固定 8 周时, Cobb 角的构成变化为以椎体楔变角为主(71.5%)。**结论:**不对称性拴系的力学因素作用下椎体和椎间盘楔形变的构成比在不断演变, 为建立稳定的侧凸动物模型, 必须达到一定的拴系固定时间以期制造足够的椎体楔形变。

【关键词】脊柱侧凸; 力学; 椎体; 椎间盘; 楔形变

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2013.02.11

中图分类号:R682.3 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2013)-02-0151-05

Progression of vertebral and disc wedging in immature porcine scoliosis model and its significance/QIAN Bangping, ZHENG Xin, QIU Yong, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2013, 23(2): 151-155

[Abstract] **Objectives:** To investigate the evolution of the disc and vertebral wedging under unilateral tethering in porcine scoliosis model and its significance. **Methods:** Seven female pigs underwent posterior asymmetric tethering surgery. All pigs underwent serial postero-anterior X-ray films at 4-week intervals to document progression of the deformity. The disc and vertebral wedging in the curve was measured by Cobb's method. The wedging angle of 5 vertebrae and 4 discs which included apex and 2 ending vertebrae as well as discs between these vertebrae were analyzed. The wedging angle of every disc and vertebra in whole major curve was measured, and the proportion to the Cobb angle was calculated(wedging percentage) respectively. **Results:** The wedging angle of the vertebra in the apical area increased over time. The wedging angle of the apical vertebra and disc was found larger than that of the adjacent vertebrae. Immediately after operation, the wedging of intervertebral discs contributed to the scoliosis completely. However, the contribution of the vertebral wedging to the scoliosis increased over time. The wedging of the vertebra contributed largely (71.5%) to the scoliosis at 8 weeks postoperatively. **Conclusions:** The relative contributions of vertebral and disc wedging to the Cobb angle vary over time under asymmetric tethering. To obtain a reliable scoliosis animal model, adequate tethering period is required to get prominent vertebral wedging.

【Key words】Scoliosis; Biomechanics; Vertebrae; Disc; Wedging

【Author's address】Spine Surgery, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China

基金项目:国家自然科学基金(81171767)和南京市医学科技发展重点项目(201108016)共同资助

第一作者简介:男(1972-), 副主任医师, 医学博士, 研究方向: 脊柱外科

电话:(025)83105121 E-mail:thindy1980@163.com

通讯作者:邱勇 E-mail:scoliosis2002@sina.com

特发性脊柱侧凸 (idiopathic scoliosis, IS) 影像学上的特征性畸形表现为冠状面的侧方弯曲, 同时存在着不同程度的椎体和椎间盘的楔形变。研究发现, 生物力学因素在侧凸椎体和椎间盘楔形变的发展中起着重要作用^[1,2]。现有的关于不对称力学作用下椎体生长的研究, 主要见于 Stokes 等^[3,4] 和 Mente 等^[5,6] 的报道。他们在鼠尾模型中, 观察了单节段尾椎在外固定器施加外力影响下椎体生长板的变化。然而, 这些研究中研究对象为大鼠尾椎, 未能模拟出类似于人类平滑的脊柱侧凸中生物力学因素的影响。我们通过后路不对称性拴系建立幼猪脊柱侧凸模型, 运用影像学方法对其椎体和椎间盘楔形变进行动态观察, 探讨椎体和椎间盘楔形变的程度在不对称应力影响下的演变规律。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选用 6 周龄健康雌性约克夏幼猪 8 只 (由江苏省农业科学院提供), 体重 6~8kg, 排除生长发育异常及脊柱畸形、脊柱肿瘤等疾病。

1.2 实验方法

采用后路分段小切口的方式, 在幼猪 T5、T6 及 L2、L3 左侧置入椎弓根螺钉固定, 同侧竖脊肌旁切口暴露并绑扎第 10~13 肋骨, 适当加压行钢缆拴系, 使脊柱凸向右侧, 建立脊柱侧凸模型。后路单侧拴系固定满 8 周后取出内固定, 继续观察 4 周。

1.3 影像学测量

所有幼猪术后即刻、术后 4 周、8 周以及取出内固定后 4 周分别进行全脊柱后前位 X 线检查, 观察脊柱侧凸进展情况。按照 Will 等^[7] 的方法, 应用 Image Pro-Plus 6.0 软件 (Chicago, USA) 分别测量侧凸主弯 Cobb 角及主弯范围内所有椎体和椎间盘的楔形变角度 (楔变角) (图 1)。以每个椎体上下终板间的夹角为椎体的楔变角, 以每个椎间盘上位椎体下终板与下位椎体上终板之间的夹角为椎间盘的楔变角, 主弯范围内所有椎体和椎间盘楔变角之和即为主弯 Cobb 角。由于拴系固定去除后, 其力学作用也随之消失, 因此, 为研究生物力学因素下椎体和椎间盘楔形变的特点, 本研究中仅测量拴系术后即刻、拴系后 4 周、8 周三个时间点每个椎体和椎间盘的楔形变角度。计算

所有椎体楔变角之和与所有椎间盘楔变角之和分别占整个侧凸 Cobb 角的百分率 (楔变角所占 Cobb 角比率)。若侧凸顶点位于椎体则以该椎体为顶椎, 若顶点位于椎间盘, 则以该椎间盘上一位椎体为顶椎进行测量。参照 Wang 等^[8] 的方法, 统计侧凸范围内顶椎及其上、下各两个椎体与相应顶椎区 4 个椎间盘的楔变角。

1.4 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析, 椎体和椎间盘在三个时间点的楔变角比较用 ANOVA 分析, 同一时间点内椎体与椎间盘楔变角的比较采用 *t* 检验。*P*<0.05 为有统计学差异。

2 结果

1 只猪因术后 1 周时伤口感染, 内固定松动, 终止观察。其余 7 只幼猪术后均能自由活动, 无任何神经受损及感染征象。

X 线片显示, 侧凸程度随幼猪的生长而加重。术后即刻 Cobb 角平均为 34.5°(22.1°~39.7°), 术后 4 周时为 47.8°(32.9°~59.1°), 术后 8 周时为 59.3°(38.0°~77.7°), 内固定取出术后 4 周, Cobb 角为 56.2°(36.2°~78.0°)。

7 只成功造模的幼猪侧凸拴系固定不同时期顶椎区椎体和椎间盘平均楔变角见表 1。顶椎楔变角在侧凸范围内所有椎体中最大, 顶椎上下各一椎间盘楔变角在侧凸范围内所有椎间盘中最大 (表 1, 图 2)。在顶椎区, 椎体和椎间盘楔变角均呈现从顶椎向两侧逐渐减小趋势。顶椎区椎体楔变角随拴系固定时间发展逐渐增大, 而椎间盘楔变角随拴系固定时间发展逐渐减小 (*P* 均<0.05)。

椎体和椎间盘楔变角所占 Cobb 角比率随时间而变化 (图 2, 表 2), 在拴系术后即刻, 侧凸几乎完全为椎间盘楔变角造成 (96.8%), 随时间发展, 椎体楔变角占 Cobb 角的比值逐渐上升, 至拴系固定 8 周时, Cobb 角的构成变化以椎体楔变角为主 (71.5%)。

3 讨论

脊柱侧凸影像学上特征性的变化为侧凸范围内椎体和椎间盘存在着不同程度的楔形变, 即使是轻度的侧凸畸形也可能存在这种变化。生物力学因素在脊柱侧凸进展中发挥重要的作用, 然而,



图1 椎体与椎间盘楔变角的测量方法(a-b、c-d、e-f两线之间夹角为椎间盘楔变角,b-c、d-e两线夹角为椎体楔变角,各线为平行于上或下终板的直线) **图2** 幼猪脊柱侧凸拴系固定不同时期顶椎区椎体与椎间盘楔变角的测量结果,α代表椎体楔变角,β代表椎间盘楔变角 **a** 拴系术后即刻,Cobb角为32°,以椎间盘楔形变为主(97.1%) **b** 拴系术后8周,Cobb角为70°,以椎体楔形变为主(74.1%)

Figure 1 Measurement of vertebral body and intervertebral disc wedging[The angle between the inferior end plate of the upper vertebra and superior end plate of the lower vertebra(line a-b, c-d, e-f) was measured to calculate the intervertebral disc wedging angle. The vertebral wedging angle was measured with angle formed by two lines(line b-c, d-e) connecting upper endplate and lower endplate of vertebra] **Figure 2** Measurement of the vertebral and disc wedging angle in different stages in the porcine scoliosis model. α means vertebral wedging angle and β for disc wedging angle **a** Immediately postoperatively, the Cobb angle for the curve measured 32°, and the disc wedging angle contributed mainly to the Cobb angle (97.1%) **b** 8-week postoperatively, the Cobb angle for the curve measured 70°, and the vertebral wedging angle contributed mainly to the Cobb angle(74.1%)

表1 幼猪不同时间段侧凸顶椎区椎体和椎间盘的平均楔变角

Table 1 Mean apical vertebral and intervertebral disc wedging angle of the pigs during different stages postoperatively

	术后即刻 Immediately postoperatively		术后4周 4w postoperatively		术后8周 8w postoperatively	
	椎体 Vertebrae	椎间盘 Disc	椎体 Vertebrae	椎间盘 Disc	椎体 Vertebrae	椎间盘 Disc
2U	0.2±0.2	2.5±1.0 ^①	2.2±1.2	2.2±0.9	2.9±2.3	1.3±0.8 ^①
1U	0.3±0.2	4.5±1.0 ^①	3.4±1.1	2.8±1.0	5.9±2.9	1.9±1.3 ^①
顶椎 * Apex*	0.3±0.3	—	5.2±2.0	—	9.9±4.7	—
1L	0.2±0.2	7.6±0.7 ^①	2.6±2.0	4.6±1.6	8.3±3.7	4.1±2.0 ^①
2L	0.1±0.2	5.3±0.8 ^①	3.1±1.5	3.6±0.6	6.0±3.9	2.3±1.0

注:①与同节段椎体楔变角比较 $P<0.05$ (2U=顶椎上2个节段,1U=顶椎上1个节段,2L=顶椎下2个节段,1L=顶椎下1个节段;若侧凸顶点为椎间盘,则以该椎间盘上一位椎体为顶椎,再测量该顶椎上下各节段椎体和椎间盘楔变角)

Note: ①Compared with vertebrae of same segment, $P<0.05$ (2U=2nd upper body or disc, 1U=1st upper body or disc, 2L=2nd lower or disc, 1L=1st lower body or disc; *When the apex of the curve was a disc, the vertebra above this disc was defined as the apex. Then, the apical disc and adjacent discs and vertebrae in the curve was measured)

对于生物力学因素作用下椎体与椎间盘楔形变的演变规律并无研究报道。

力学因素对椎体生长的影响主要是通过椎体生长板实现。椎体生长板为位于椎间盘和椎体之间的一薄层软骨,附着于椎体,椎体的发育和生长依赖于椎体生长板的功能,生长板对于维持脊柱生物力学传导以及应力的重新分布过程起着至关重要的作用。椎体生长板的生长遵循 Hueter-

Volkmann 定律,压应力增加会抑制椎体生长,压应力减小则促进其生长。本研究中,在椎间盘受到不对称应力发生楔形变后,应力传递到生长板,造成脊柱两侧生长不平衡,因而逐渐出现椎体的楔形变。Stokes 等^[3]通过外固定器将大鼠 25%~75% 体重的压力或张力负荷施加于其尾椎,研究力学负荷下椎体生长的规律,结果显示,压力负荷下椎体生长率为对照组的 68%,张力负荷下为

表2 不同时期椎体和椎间盘楔变角及所占主弯 Cobb 角比率

Table 2 Different periods of disc and vertebral wedge angle and the principal bending Cobb ratio

	术后即刻 Immediately postoperatively	术后4周 4w postoperatively	术后8周 8w postoperatively
Cobb角(°) Cobb angle	34.5±3.9	47.8±12.9 ^①	59.3±19.6 ^{①②}
椎体楔变角(°) Vertebral wedging angle	1.1±0.9	24.3±9.2 ^①	43.3±16.6 ^{①②}
椎间盘楔变角(°) Disc wedging angle	33.4±3.0	23.4±4.3 ^①	16.0±3.9 ^{①②}
椎体楔变角占 Cobb 角比率(%) The proportion of the vertebral wedging angle to the Cobb angle	3.2±2.2	49.6±8.3 ^①	71.5±7.4 ^{①②}
椎间盘楔变角占 Cobb 角比率(%) The proportion of the disc wedging angle to the Cobb angle	96.8±2.2	50.4±8.3 ^①	28.5±7.4 ^{①②}

注:①与术后即刻比较 $P<0.05$, ②与术后4周比较 $P<0.05$

Note: Compared with immediately postoperatively, $P<0.05$, Compared with 4 weeks postoperatively, $P<0.05$

114%,不同力学环境下生长板生长率的差异具有明显统计学意义。然而,人类的脊柱是由椎体、软骨终板和椎间盘等多种组织组成,Stokes 等^[3]的研究仅局限于单节段脊椎,而且仅研究生物力学因素作用下椎体生长板的变化,未能模拟出多个脊椎节段在生物力学影响下变化的规律。

Grivas 等^[9]发现较小的侧凸没有明显的椎体楔形变,椎体楔形变出现迟于 Cobb 角的增加,在脊柱侧凸畸形起初,因为椎间盘的可塑性更强,因而椎间盘先发生楔形变。Stokes 等^[2]对 AIS 患者的连续随访发现,侧凸的进展始于椎间盘的楔形变,在侧凸发展的早期,先有椎间盘的楔形变,继而发生椎体的楔形变。本研究中也有类似发现,在拴系术后即刻,尽管平均 Cobb 角达 34.5°,然而对其楔形变的组成进行测量,所有椎间盘楔变角之和为 33.4°,占 Cobb 角的比率为 96.8%,其术后即刻的侧凸几乎完全为椎间盘楔形变所造成。椎体楔变角之和的测量值 1.1°可能为测量误差造成。

随着时间推移,拴系术后 4 周时侧凸 Cobb 角平均为 47.8°,所有椎体楔变角之和为 24.3°,此时椎体楔形变占 Cobb 角比率为 49.6%;拴系术后 8 周,侧凸 Cobb 角平均为 59.3°,所有椎体楔变角之和为 43.3°,此时椎体楔形变占 Cobb 角比率为 71.5%。椎体的楔形变随拴系固定时间延长逐渐增大,椎体楔变角所占 Cobb 角的比值也显示逐渐增大的趋势。

丁旗等^[10]发现,随着青少年特发性侧凸 Cobb 角的增加,椎体与椎间盘楔变角均会增加。然而,本研究中发现,顶椎区椎间盘的楔变角随拴系固定时间的发展而减小,可能由于动物椎间盘与人类具有较大差异导致。Alimi 等^[11]也认为,由于动

物椎间盘的结构组成以及生物力学影响下的表现与人类不同,因而并不适用代替人类椎间盘进行类比研究。

Patel 等^[12]对 Schwab 等^[13]的猪侧凸模型在去除拴系后侧凸的自然转归进行研究,发现尽管有部分猪 4 周即达到 50°侧凸,然而在去除拴系后,出现了明显的“自发性纠正”。Braun 等^[14]分析了羊侧凸模型中拴系去除后侧凸进展与否的影响因素,认为若椎体楔形变占主弯 Cobb 角比例超过 55.3%,则 85% 的羊在拴系去除后,侧凸仍会进展。结合本研究结论,拴系固定 4 周时,椎体楔形变占 Cobb 角比率为 49.6%,因而造模 4 周即去除拴系后,不可避免地会发生侧凸模型的“自发性纠正”。这可以解释 Patel 等^[12]研究中的发现。尽管有部分动物在造模时,初始 Cobb 角较大,可在较短时间内达到较大的 Cobb 角,但由于拴系固定的作用时间短,此时的椎体楔形变尚不显著。Schwab 等^[13]的实验方案中,以侧凸是否达到 50°作为模型成功建立的标准,然而,本研究结果表明,拴系术后 4 周即可达到平均 Cobb 角 47.8°的侧凸,然而,此时椎体楔变角所占 Cobb 角的比例仍未超过椎间盘。因此,我们认为,后路拴系建立幼猪的脊柱侧凸模型时,要想获得稳定的结构性侧凸,去除拴系后不会出现“自发性纠正”,不仅在模型建立时 Cobb 角有一定的限制条件,而且应使椎体产生较为明显的楔形变,故而拴系固定时间也必须超过 4 周。本研究中,拴系去除后,继续观察 4 周,侧凸 Cobb 角并未出现明显减小,有力地佐证了本研究的结论。

受到实验条件的限制,本研究未能在造模手术过程中对钢缆拴系张力的大小进行测量,因此,

张力大小与造模楔形变进展快慢的关系，无法进行研究；同时，本研究中未设置无拴系手术的正常幼猪进行对照研究，是本研究的不足之处。

综上所述，本研究通过对后路单侧拴系建立的幼猪脊柱侧凸模型中椎体和椎间盘楔形变进行测量，发现拴系固定过程中椎间盘和椎体楔形变的构成比在不断演变，为建立稳定的侧凸动物模型，必须达到一定的拴系固定时间以期制造足够的椎体楔形变。

（致谢：本研究得到上海三友医疗器械有限公司首席科学家刘明岩高级工程师和美敦力枢法模公司张芝龙、寇万福博士技术支持，特此致谢。）

4 参考文献

- Stokes IA, Iatridis JC. Mechanical conditions that accelerate intervertebral disc degeneration: overload versus immobilization [J]. Spine, 2004, 29(23): 2724–2732.
- Stokes IA, Aronsson DD. Disc and vertebral wedging in patients with progressive scoliosis[J]. J Spinal Disord, 2001, 14 (4): 317–322.
- Stokes IA, Spence H, Aronsson DD, et al. Mechanical modulation of vertebral body growth. Implications for scoliosis progression[J]. Spine, 1996, 21(10): 1162–1167.
- Stokes IA, McBride C, Aronsson DD, et al. Intervertebral disc changes with angulation, compression and reduced mobility simulating altered mechanical environment in scoliosis[J]. Eur Spine J, 2011, 20(10): 1735–1744.
- Mente PL, Stokes IA, Spence H, et al. Progression of vertebral wedging in an asymmetrically loaded rat tail model [J]. Spine, 1997, 22(12): 1292–1296.
- Mente PL, Aronsson DD, Stokes IA, et al. Mechanical modulation of growth for the correction of vertebral wedge deformities[J]. J Orthop Res, 1999, 17(4): 518–524.
- Will RE, Stokes IA, Qiu X, et al. Cobb angle progression in adolescent scoliosis begins at the intervertebral disc[J]. Spine, 2009, 34(25): 2782–2786.
- Wang SF, Qiu Y, Ma WW, et al. Comparison of disc and vertebral wedging between patients with adolescent idiopathic scoliosis and Chiari malformation-associated scoliosis [J]. J Spinal Disord Tech, 2011, Epub ahead of print.
- Grivas TB, Vasiliadis E, Malakasis M, et al. Intervertebral disc biomechanics in the pathogenesis of idiopathic scoliosis [J]. Stud Health Technol Inform, 2006, 123: 80–83.
- 丁旗, 邱勇, 孙旭, 等. 青少年特发性脊柱侧凸不同弯型患者椎体和椎间盘楔形变的差异及临床意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(9): 707–713.
- Alini M, Eisenstein SM, Ito K, et al. Are animal models useful for studying human disc disorders/degeneration[J]? Eur Spine J, 2008, 17(1): 2–19.
- Patel A, Schwab F, Lafage R, et al. Does removing the spinal tether in a porcine scoliosis model result in persistent deformity: a pilot study[J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469: 1368–1374.
- Schwab F, Patel A, Lafage V, et al. A porcine model for progressive thoracic scoliosis[J]. Spine, 2009, 34(11): E397–404.
- Braun JT, Akyuz E. Prediction of curve progression in a goat scoliosis model[J]. J Spinal Disord Tech, 2005, 18(3): 272–276.

(收稿日期：2012-03-29 修回日期：2012-06-07)

(英文编审 蒋 欣/贾丹彤)

(本文编辑 彭向峰)

消息

第四届全国全脊椎肿瘤切除学习班暨脊柱外科新技术论坛通知

由复旦大学附属中山医院骨科主办的第四届全国全脊椎肿瘤切除学习班暨脊柱外科新技术论坛将于2013年5月3日~6日在上海复旦大学附属中山医院召开。课程包括理论授课和实践操作两部分，本届学习班仍将邀请国内著名专家教授前来授课。理论授课将以颈椎和胸椎肿瘤全脊椎切除技术、经椎弓根截骨技术、上颈椎椎弓根螺钉技术以及颈人工椎间盘技术等脊柱高难度手术为重点学习内容，讨论弹性固定、微创腰椎内固定等脊柱外科新技术的临床应用，学习交流目前脊柱外科领域非常感兴趣的一些新理论、新策略：复杂脊柱畸形的治疗策略，颈椎及胸腰椎的翻修手术技巧，复杂胸腰椎骨折的处理等。实践授课：学员6人一组，利用新鲜尸体标本，自己动手解剖操作与重点手术模拟相结合。包括脊柱解剖、全脊椎切除技术、颈椎前路手术、颈人工椎间盘技术、腰椎TLIF技术、单侧螺钉内固定技术、腰椎弹性固定等。学习班结业后将授予国家级继续医学教育I类学分10分证书。

理论听课+尸体操作学费为2400元，仅参加理论听课学费为1000元。食宿统一安排，费用自理。尸体操作报名截止日期：2013年4月20日。日程安排：5月3日报到，5月4日正式授课，5月5日操作，5月6日结业及撤离。

学习班具体的课程安排、报名及截止时间请关注中山医院主页 <http://www.zs-hospital.sh.cn/> 的“学术会议”栏内的通知或登录 <http://www.zs-guke.cn/> 查询相关通知。欢迎来自全国的骨科医师参加。