

颈椎后凸畸形动物模型的研究进展

Advances of animal model in cervical kyphotic deformity

赖金良¹, 郑天胜², 方加虎³, 姬广林²

(1 赣南医学院 2016 级在读硕士研究生 341000 赣州市; 2 赣南医学院第一附属医院骨科 341000 赣州市;

3 南京医科大学第一附属医院骨科 210029 南京市)

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2019.01.13

中图分类号: R682.3, R-332 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2019)-01-0081-06

颈椎后凸畸形的形成与局部的颈椎退变、创伤、肿瘤、发育畸形以及医源性(颈椎前后路手术)因素有关, 系统性疾病如强直性脊柱炎、类风湿关节炎也会导致本病的发生^[1]。其临床表现因原发疾病不同而表现各异, 主要为颈痛、肩痛和神经压迫症状, 严重的出现 chin-on-chest(下颌-胸)畸形, 导致患者不能平视, 呼吸和吞咽困难^[2]。现代生活方式的智能化使得低头屈颈人群变得普遍, 青少年颈

椎后凸畸形发病率呈增加趋势^[3]。颈椎后凸畸形的手术治疗难度较大, 手术治疗策略争议较多, 治疗效果亦不能尽善尽美^[4]。颈椎后凸畸形动物模型的建立为本病的研究提供了有效的载体, 根据本病致病原因分类, 把已构建的动物模型分为医源性、退变性、先天发育性, 综述如下。

1 医源性模型

颈椎后凸畸形过去以医源性创伤为最常见原因, 椎板切除术后导致颈椎后凸多见文献报道^[5]。

Lee 等^[6]选用 4 月龄的幼龄猫以及成年猫行椎板切除术。手术中仔细分离椎板与黄韧带的间隙, 切除 C3~C6 四

第一作者简介: 男(1992-), 硕士研究生在读, 研究方向: 脊柱外科
电话: (0797)8269715 E-mail: m15770790359@163.com
通讯作者: 姬广林 E-mail: ganyiguke@163.com

Cell Discov, 2016, 2: 16015.

16. Lu K, Li HY, Yang K, et al. Exosomes as potential alternatives to stem cell therapy for intervertebral disc degeneration: in-vitro study on exosomes in interaction of nucleus pulposus cells and bone marrow mesenchymal stem cells [J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 108-118.
17. Yan Y, Jiang W, Tan Y, et al. HucMSC exosome-derived GPX1 is required for the recovery of hepatic oxidant injury [J]. Mol Ther, 2017, 25(2): 465-479.
18. Ma X, Lin Y, Yang K, et al. Effect of lentivirus-mediated survivin transfection on the morphology and apoptosis of nucleus pulposus cells derived from degenerative human disc in vitro [J]. Int J Mol Med, 2015, 36(1): 186-194.
19. Syn NL, Wang L, Chow EK, et al. Exosomes in Cancer Nanomedicine and Immunotherapy: Prospects and Challenges [J]. Trends Biotechnol, 2017, 35(7): 665-676.
20. Hu M, Guo G, Huang Q, et al. The harsh microenvironment in infarcted heart accelerates transplanted bone marrow mesenchymal stem cells injury: the role of injured cardiomyocytes-derived exosomes [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(3): 357-370.
21. Vonk LA, van Dooremalen S, Liv N, et al. Mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles promote human cartilage regeneration in vitro [J]. Theranostics, 2018, 8

(4): 906-920.

22. Cheng X, Zhang G, Zhang L, et al. Mesenchymal stem cells deliver exogenous miR-21 via exosomes to inhibit nucleus pulposus cell apoptosis and reduce intervertebral disc degeneration [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(1): 261-276.
23. Stoyanov JV, Gantenbein-Ritter B, Bertolo A, et al. Role of hypoxia and growth and differentiation factor-5 on differentiation of human mesenchymal stem cells towards intervertebral nucleus pulposus-like cells [J]. Eur Cell Mater, 2011, 21(40): 533-547.
24. Han C, Jiang C, Yu C, et al. Differentiation of transforming growth factor beta1-induced mesenchymal stem cells into nucleus pulposus-like cells under simulated microgravity conditions [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2015, 61(2): 50-55.
25. 莫日格乐, 邵增务. Notch-1 基因敲除兔骨髓间充质干细胞可阻止椎间盘退行性变吗? [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(36): 6403-6408.
26. 岳宗进, 刘汝银, 于露, 等. miR146 通过靶向 Notch 1 促进骨髓间充质干细胞向髓核样细胞分化 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2016, 37(5): 663-668.

(收稿日期: 2018-09-01 修回日期: 2018-11-15)

(英文编审 郑国权/贾丹彤)

(本文编辑 彭向峰)

个节段的椎板以及棘突,同时保留椎间关节和椎旁肌肉。术后颈椎侧位 X 线发现幼龄组猫颈椎后凸进行性加重,期间伴随 1~2 个上颈椎向前半脱位,未见椎体特征性的楔形变。而成年组猫上颈椎出现轻度后凸以及椎间隙变小,切除节段颈椎前凸消失,未见椎体半脱位和进展性后凸。从而得出椎体向前半脱位和椎间隙减小是椎板切除术后颈椎后凸形成的主要原因,而非椎体前缘的楔形变。该研究成功构建了椎板切除术后颈椎后凸畸形动物模型,同时也提示儿童在术后容易发生颈椎后凸畸形,这与相关的临床研究^[7]一致。然而猫和人类脊柱生物力学存在较大差异,因此本研究结果并不一定能直接应用于人类。

Fields 等^[8]在进行 C3~C6 椎板切除术和椎管扩大成形术的研究时选用成年新西兰大白兔。椎板切除术类似上述 Lee 等^[9]的方法,椎管扩大成形组:将 C3~C6 左侧的椎板和黄韧带切断后作为开门侧,对侧椎板的骨皮质切断后作为门轴侧,椎板由开门侧翻向门轴侧,然后固定于对侧椎旁肌,从而扩大颈椎管,术后发现椎管扩大成形组疗效较椎板切除组好;术后颈椎侧位 X 线发现椎板切除组兔颈椎明显后凸畸形,表现为屈曲时 C2~C3、C6~C7 节段后凸,后伸时 C6~C7 节段后凸,而椎管扩大成形组较术前无明显改变。相反,术后各组在各个时间段的生物力学测试显示仅有较小的差异。从而得出在该模型中,椎板切除术和椎管扩大成形术后疗效的差异是因为术后后凸畸形的存在,而非灵活性的改变。椎板切除术较大范围地破坏了颈椎后柱的完整性,更大程度地影响术后颈椎动力学和静力学的稳定,而椎板成形术作为治疗脊髓型颈椎病的另一种选择,相对于椎板切除术在治疗脊髓型颈椎病时在保留脊柱后柱的完整性更具优势,近来的椎板成形术保留了肌肉附着,使得颈部伸肌能够动态稳定颈椎,颈椎活动度更大,而术后节段性不稳、后凸以及轴性疼痛等减少^[9]。本类研究利用成年大白兔成功构建了椎板切除术后颈椎后凸畸形动物模型,证实了椎板成形术在维持颈椎稳定性更具优势。然而四足动物与人类存在生物力学上的差异,如兔模型本身的解剖力学决定了对手术改变结构具有更高的敏感性,因此选用合适的动物对于研究颈椎术后的生物力学尤其重要。

山羊头部直立、颈椎垂直负重且生物力学环境与人类相似,已被较多学者选为研究颈椎畸形的动物。Baisden 等^[10]把 10 只成年山羊随机均分为 C3~C5 椎板切除组和 C3~C5 椎管扩大成形组。术后 16 周颈椎侧位 X 线发现椎板切除组颈椎曲度指数(CCI)减小,在随访至 24 周时 CCI 进一步降低,而椎管扩大成形组仅轻微降低,且并无统计学意义。从而认为椎管扩大成形术后疗效更佳,扩大成形术能较好地维持颈椎正常序列,防止术后颈椎后凸畸形。然而有学者认为该研究选用的动物数量较少,且随访时间较短,应增加动物数量并延长随访时间来增强该实验的可靠性。方加虎^[11]在研究青少年颈椎术后颈椎后凸畸形时选用 3 月龄大的未成年山羊,分为颈前路破坏终板组、

颈后路椎板切除组(切除 C3~C5 椎板及后方结构)、颈前路钛缆固定组,术后颈椎侧位 X 线发现所有实验组的羊都形成了颈椎后凸畸形,后凸节段为 C2~C5。从而认为颈椎后凸畸形的形成与颈椎后结构的丧失有关,颈椎后方结构的丧失意味着牵拉力减弱,前方颈椎椎体和椎间盘的压力增大,影响颈椎正常的生长发育。Kong 等^[12]在方加虎的基础上同样选用未成年山羊行椎板切除术,术后 3、6 个月在颈椎侧位 X 线用 Harrison 等^[13]的后缘切线法(图 1)测量各节段间变化角度,证实实验组出现明显后凸畸形,同时在术前、术后 3 个月、术后 6 个月每组处死 4 只山羊取出颈椎软骨终板,应用核苷酸末端标记(terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling, TUNEL)以及透射电镜观察软骨细胞凋亡情况,最后证实实验组软骨细胞凋亡增多,得出在椎板切除术后颈椎后凸畸形的产生中,软骨细胞凋亡可能起关键作用。随后其同事为进一步研究软骨终板细胞凋亡机制,选取 4 周龄 SD 大鼠软骨细胞行体外细胞培养,建立体外静态压力诱导软骨终板细胞凋亡模型,利用膜联蛋白/碘化丙啶、TUNEL 和 Western-blot 等方法,发现静态压力在一定时间和负荷下软骨终板细胞凋亡增加,伴随 bax 蛋白、caspase-3 蛋白的上调以及 bcl-2 蛋白的下降^[14],进一步研究发现 JNK、ERK1/2、p38MAPK 等蛋白激酶的磷酸化以及线粒体依赖的 caspase(caspase-9、caspase-3)活化信号通路也参与软骨终板细胞凋亡^[15]。上述研究选用山羊作为颈椎后凸畸形的研究载体,充分利用了山羊颈椎直立、颈椎大小与人类相似等特点,然而大型动物存在操作复杂、维护成本较高等特点^[16],将阻碍该模型更广泛的应用,从而影响椎板切除术后颈椎后凸畸形发病机制及治疗的深入研究,因此操作更简单,维护成本低,能广泛应用的动物模型仍是我们努力的方向。

日本学者 Shimizu 等^[17]切除日本幼猎鸟 C4~C5 节段的椎板和关节突关节,术后发现颈椎后凸畸形进行性加重,颈椎节段脊髓受压明显,脊髓损害随着畸形角度的增大而加重。该类研究作为颈椎后凸畸形后脊髓病理方面的研究有一定借鉴意义,而与人类脊柱生理力学方面的差异是该类研究的局限所在。

2 退变性模型

退变性颈椎后凸畸形以椎管狭窄和颈椎病的临床表现为主要表现^[9],在老年退行性颈椎疾病中较常见^[18]。而近年来,特发性颈椎后凸畸形(adolescent idiopathic cervical kyphosis)尤其是青少年特发性颈椎后凸畸形得到了广泛关注^[3,19,20]。这一概念由 Iwasaki 等^[21]提出,其在研究颈椎后凸畸形的危险因素时报道了 4 例青少年颈椎后凸畸形,患者平均年龄 18 岁(11~26 岁),推测后凸畸形的发病可能跟经常性的低头有关。目前国内外较多研究^[3,19,20,22,23]均表明不良的屈颈姿势是导致青少年特发性颈椎后凸畸形发病的重要因素,影像学发现椎体前缘出现楔形变,椎体伴

有明显骨质增生等退变征象。

余家阔等^[23]早在 1990 年选用成年青紫蓝家兔,实验组家兔于特制的低头位兔架中每天低头 1h 和 2h,发现每天低头 2h 组家兔的颈椎生理弧度在低头后的 1、2、3 和 4 个月均存在显著性差异,后凸节段主要为 C3~C6,椎体前后缘及椎体上下关节突可见明显骨质增生,椎间隙变窄等退变征象,从而认为改变应力的幅度和时间将加重颈椎病的进展。施杞等^[24]在探讨颈椎生物力学与颈椎病的关系时建立了动力失衡型、静力失衡型及风寒湿痹症型颈椎病动物模型。动力失衡组选用 6 月龄的 SD 大鼠,分别损伤浅肌群(切除颈斜方肌和菱形肌)、深肌群(切除颈部夹肌、最长肌、颈髂肋肌与头半棘肌)和损伤全肌群(切除浅、深两组肌群)。静力失衡组、风寒湿痹症型组用 6 月龄新西兰兔进行造模,静力失衡组将棘突椎板及小关节的附着的肌肉分离,然后将 C2~C7 的棘上、棘间韧带切除。风寒湿痹症型实验组分为低头位组、风寒湿组及复合模型组。低头位组参照余家阔等^[23]的方法;风寒湿组:家兔的颈部毛发剔除,然后饲养在接有喷雾水源和风扇的特制笼具内,保持恒温恒湿;复合模型组:低头位组与风寒湿组方法的结合。造模 6~8 个月后颈椎侧位片显示各实验组动物颈椎呈现出不同程度的后凸畸形,椎间孔变小、椎间狭窄、椎体前缘骨赘形成、关节突关节间隙模糊、关节面粗糙硬化等退变征象,从而认为颈椎生物力学的失衡是颈椎退变的主要原因。熊勇等^[25]在上述基础上,选用日本大耳白兔,调整低头屈曲角度为 60°,每天屈曲时间为 4h,在造模后 4、6 和 8 个月行颈椎 MRI 检查,发现模型组白兔颈椎间盘同样出现如前所述的椎间盘退变征象。而后张欣等^[26]采用低头位加风寒湿刺激法制作无创兔颈型颈椎病动物模型,造模 1 个月后发现模型组兔颈椎生理曲度变直,椎间盘退变,椎间盘的髓核和纤维环脱水变性,退变髓核 TNF- α 浓度明显升高。上述研究不断改进造模方法在颈椎动力或静力失衡的情况下构建颈椎病动物模型,实验组椎体及椎间盘呈现退变征象,颈椎侧位 X 线均证实颈椎后凸畸形,成功

构建了退变性颈椎后凸畸形动物模型的动物模型。然而,大鼠或大白兔,其颈椎生物力学均与人类存在差异,且研究水平大多停留在组织学水平,尚需努力构建符合人类颈椎生物力学的动物模型,同时进行退变性颈椎后凸畸形的深入研究。

椎间盘退化变性与异常高应力密切相关,陈立君等^[27]在此理论上把 6 月龄家兔置于动物离心机,使家兔头部与离心机旋转轴心方向一致,施加峰值为 +6Gz 的正向加速度,每次 45s,每日 5 次,每次间隔时间 5min。研究发现,持续作用 4 周和 6 周的实验组家兔在放射学和病理学均提示明显的椎间盘退变,表现为颈椎出现椎间孔和椎间隙变小等退变征象,颈椎侧位 X 线片显示颈椎后凸畸形,病理学发现纤维环排列不规则,软骨细胞增生,髓核变小。正加速度重复作用于颈椎,意图模拟增加人类颈椎垂直作用力构建颈椎病模型,成功构建了颈椎病动物模型。该造模法模拟人类颈椎病发病诱因,操作简单,造模周期短,可作为退变性颈椎后凸畸形动物模型进行深入的临床和基础研究。

方加虎^[1]除了构建山羊医源性颈椎后凸畸形外,还构建了山羊特发性颈椎后凸畸形,同样选用 3 月龄未成年山羊,通过测量实验羊的尺寸大小,给予特制的保护性外套,将羊颈椎和前腿固定在一起(图 2),使颈椎长期处于屈曲状态,人为地造成山羊的颈椎前部结构压力的增大。佩戴保护套 3~4 个月后颈椎侧位 X 线片提示颈椎后凸畸形,后凸节段为 C2~C5,然而在 5 个月左右此组大部分羊因腹泻死亡。作者认为是保护套使得羊烦躁抑郁,饮食下降,免疫力下降,最后腹泻死亡。该研究成功建立了山羊特发性颈椎后凸畸形,对特发性颈椎后凸畸形动物模型的建有一定参考意义,减少保护套佩戴时间、改进保护套佩戴方式将降低羊的死亡率。随后李翔等^[28]在此基础上同样建立了长期屈颈导致颈椎后凸畸形羊模型,模型组颈椎侧位 X 线片提示后凸节段为 C2~C5,HE 染色显示生长板软骨细胞排列紊乱,透射电镜显示软骨细胞凋亡增加,从而认为在

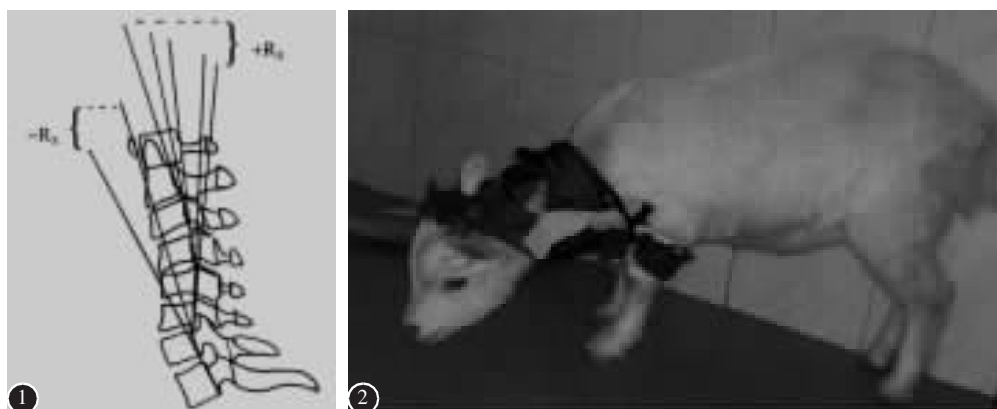


图 1 椎体后缘切线法,即以椎体后缘切线之间的夹角反应颈椎的曲度,规定所成锐角位于两切线上方,若下一椎体后缘切线位于上一后缘切线的腹侧,角度记作负值,提示颈椎前凸;相反位于背侧则为正值,提示后凸^[13] 图 2 特制的羊保护套,将羊颈椎和前腿固定在一起,使颈椎长期处于屈曲状态^[14]

颈椎的生长发育期,异常应力导致颈椎生长板损伤,颈椎发育迟滞,形成后凸畸形。作为青少年颈椎后凸畸形的动物模型载体,山羊的颈椎已被公认为研究人类颈椎疾病较好的模型^[16],然而上述青少年特发性颈椎后凸畸形动物模型的制作需考虑以下问题:①不同的屈颈角度、不同的屈颈时间是否对颈椎生理弧度造成不同的影响;②有文献报道^[29]因长期屈颈导致颈椎后凸伴严重神经症状的患者在经颈椎牵引、减少屈颈姿势等保守治疗后,神经症状缓解且颈椎恢复前凸序列,因此本动物模型可进一步研究在去除屈颈正常的生活姿势后,颈椎后凸是否有恢复前凸的可能,或研究在恢复颈椎生理弧度方面和成年人的比较,以此为临床治疗提供依据;③如若选用成年山羊构建屈颈所致颈椎后凸模型,结果是否一致;④由于颈椎后凸畸形可见于无症状的患者^[30],在颈椎后凸畸形造模成功后,可进一步评估动物的行为学、神经电生理功能,从而更好地揭示该疾病的发病机理,为其治疗提供理论依据。此外,在维护成本及操作等方面限制了该动物模型的普及,尤其是限制了信号通路等分子机制的基础研究。

3 先天发育性模型

先天性颈椎后凸畸形是先天性脊柱畸形(congenital vertebral malformations, CVM)的一种,较为罕见,且很少独立存在,通常与其他脊柱、心脏或肾脏畸形一起发生,或作为遗传综合征或染色体异常的一部分发生^[31-33]。遗传综合征并发颈椎后凸畸形多见于文献个案报道,如 Larsen 综合征^[34]、Klippel-Feil 综合征^[35](Klippel-Feil syndrome, KFS)、黏多糖病(mucopolysaccharidoses, MPS)^[36,37]等。虽然基因技术的革新为研究与 CVM 相关的遗传病提供了更多的选择,但目前仍不清楚与发病相关的遗传及环境因素^[38],且因为基因表达的不可控性,目前构建的先天性颈椎后凸畸形动物模型较少,且伴随着其他系统畸形的发生。

Dickinson 和 Meikle^[39]早在 1973 年进行了 BDL 系小鼠的育种实验,发现基因突变的小鼠在出生后即发生了姿势的改变,1 年后发现脊柱形成了后侧凸(kyphoscoliosis),结果发现是由常染色体隐性基因自发突变导致,同时把该基因命名为 ky。在对成年纯合子(ky/ky)BDL 小鼠的进一步研究^[40]中,发现所有小鼠在 C5~T2 节段均表现出不同程度的椎间盘突出,椎体和椎间盘出现楔形变,作者认为主要的缺陷在于椎体周围的肌肉组织,导致了异常的生物力学应力,从而导致颈胸段椎间盘形态学的改变,最终形成后凸。为确定椎间盘多糖的合成和结构的改变是否与椎间盘退变有关,Venn 等^[41]通过研究正常鼠和后侧凸鼠的椎间盘蛋白多糖,发现遗传性后侧凸鼠椎间盘不同大小蛋白聚糖比例的失调,可能导致颈胸段区域椎间盘分子组成和生物力学性能的改变,使椎间盘在遭受异常应力时更容易退变。基于上述研究,这一基因突变模型被认为可能作为人类先天性颈椎后凸的动物模型^[40,41]。为明确 ky 基因的功

能,研究发现 ky 基因的肌肉表型表现为肌纤维的再生、坏死,主要影响比目鱼肌,股薄肌,椎旁肌和背部肌肉^[42]。小鼠 ky 基因位 9 号染色体远端的一小部分区域,与人类 3 号染色体长臂 2 区 1 带同源^[43]。Blanco 等^[44]通过定位克隆确定了 ky 基因,且 ky 基因仅在小鼠的心肌和骨骼肌表达(KY 蛋白),GC 碱基缺失后的 ky 基因发生移码突变,最后导致终止密码提前。随后有较多研究认为 ky 蛋白为肌节的 Z 带相关蛋白复合物,在肌节起结构支撑作用^[45,46]。近来 Hedberg-Oldfors 等^[47]首次报道了 1 例因 ky 基因突变而导致的神经肌肉疾病患者,年龄为 7.5 岁,表现出下肢肌肉挛缩,之前在纯合 ky 基因小鼠中发现细丝蛋白 C 和 Xin 蛋白在肌纤维中的异常分布,本次研究发现同样表现,再一次证实 ky 基因突变是本研究病人的病因所在,但相反的是,该患者并未表现出颈椎畸形。Yogev 等^[48]报道了一个家族因常染色体隐性基因(ky)突变而遗传的进展性痉挛性截瘫,在 10 岁以后的患者明显观察到累及颈胸段的后凸畸形。由此可见 ky 基因突变小鼠作为人类先天性颈椎后凸畸形的动物模型具备理论可行性,然而先天性颈椎后凸畸形病因复杂,致病原因仍需进一步阐明,进一步研究 ky 基因以及其他颈椎畸形致病基因的功能对理解先天性颈椎后凸畸形有重要意义。

MPS 伴发颈椎后凸畸形已有许多临床报道^[36,37]。Chiaro 等^[49]报道了在基因突变形成 MPS I 型的狗模型中,出生后发现骨小梁含量和矿化减少,3 个月开始软骨转化为骨的延迟,6 个月后发现齿状突形态异常,作者虽未报道颈椎后凸畸形,但认为上述改变会增加椎体骨折的风险并导致进行性的颈椎后凸畸形,并认为增强骨形成的治疗策略可能会降低 MPS I 型脊柱疾病的发病率。也有研究^[50,51]称在动物模型基础上进行 MPS 的治疗如酶替代疗法、外源骨髓移植和体细胞基因转移已经取得了一些成效。MPS 伴发颈椎临床后凸畸形并不少见,因此更好地了解动物模型颈椎后凸畸形,将更好地治疗该疾病。

目前面临的问题是确定表型和遗传的异质性以及确定致病突变基因的发病机制,弄清表观遗传因子和环境因素之间的作用,从而了解 CVM 发展的多种病因,对有风险的家庭进行针对性筛查和改进预防策略^[38]。

4 展望

对颈椎后凸畸形动物模型研究的根本目的在于模拟人类颈椎后凸畸形以助于研究人员了解该疾病的发病机制,以期为临床治疗提供理论依据。颈椎后凸畸形病因较多,临床表现也因原发疾病而表现各异,因此应根据研究目的不同而选择合适的动物模型。目前文献以医源性、退变性模型较多见,先天发育性模型研究较少,因此有必要进一步研究和完善颈椎后凸动物模型,同时针对青少年特发性颈椎后凸畸形发病率增高的趋势,在今后的工作中也应给予足够重视。近年来,异常应力导致椎体终板及髓核细胞凋亡机制,如异常应力导致软骨基质的变化^[52]、

Wnt/ β -catenin^[53]信号通路的参与,以及衰老调控机制如应诱导早衰机制^[54]、细胞周期蛋白依赖激酶抑制物^[55]等均得到了广泛的研究。然而,现有的动物模型中,如椎板切除术后和退变性颈椎后凸畸形的研究大多停留在组织学水平,分子机制如颈椎后凸畸形中软骨终板退变的分子机制等研究较为有限,因此有必要对已构建的动物模型进行更深层次的研究,进一步阐释颈椎后凸畸形的发病机制,探索调控靶点,为颈椎后凸畸形的防治提供依据。

5 参考文献

- Han K, Lu C, Li J, et al. Surgical treatment of cervical kyphosis[J]. Eur Spine J, 2011, 20(4): 523-536.
- Ailon T, Smith JS, Shaffrey CI, et al. Outcomes of operative treatment for adult cervical deformity: a prospective multicenter assessment with 1-year follow-up[J]. Neurosurgery, 2018, 83(5): 1031-1039.
- Cuellar JM, Lanman TH. "Text neck": an epidemic of the modern era of cell phones?[J]. Spine J, 2017, 17(6): 901-902.
- Smith JS, Klineberg E, Shaffrey CI, et al. Assessment of surgical treatment strategies for moderate to severe cervical spinal deformity reveals marked variation in approaches, osteotomies, and fusion levels[J]. World Neurosurg, 2016, 91: 228-237.
- 贾连顺. 浅谈颈椎后凸畸形基本概念与诊断学基础[J]. 脊柱外科杂志, 2010, 8(2): 126-128.
- Lee KS, Moon MS. The effect of multilevel laminectomy on the cervical spine of growing cats. An experimental study [J]. Spine(Phila Pa 1976), 1993, 18(3): 359-363.
- Kaptain GJ, Simmons NE, Replogle RE, et al. Incidence and outcome of kyphotic deformity following laminectomy for cervical spondylotic myelopathy[J]. J Neurosurg, 2000, 93(2 suppl): 199-204.
- Fields MJ, Hoshijima K, Feng AH, et al. A biomechanical, radiologic, and clinical comparison of outcome after multilevel cervical laminectomy or laminoplasty in the rabbit [J]. Spine(Phila Pa 1976), 2000, 25(22): 2925-2931.
- Kurokawa R, Kim P. Cervical laminoplasty: the history and the future[J]. Neurol Med Chir(Tokyo), 2015, 55(7): 529-539.
- Baisden J, Voo LM, Cusick JF, et al. Evaluation of cervical laminectomy and laminoplasty: a longitudinal study in the goat model[J]. Spine(Phila Pa 1976), 1999, 24(13): 1283-289.
- 方加虎. 颈椎后凸畸形动物模型构建及其相关研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2008, 1-142.
- Kong DC, Zheng TS, Fang JH, et al. Apoptosis of endplate chondrocytes in post-laminectomy cervical kyphotic deformity. An in vivo animal model in sheep[J]. Eur Spine J, 2013, 22(7): 1576-1582.
- Harrison DE, Harrison DD, Cailliet R, et al. Cobb method or Harrison posterior tangent method: which to choose for lateral cervical radiographic analysis[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2000, 25(16): 2072-2078.
- Zhang M, Zheng TS, Fang JH, et al. Sustained static stress-induced chondrocyte apoptosis in the rat cervical vertebral growth plate and its signal transduction mechanisms[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2014, 24(Suppl 1): 299-304.
- Kong DS, Zheng TS, Fang JH, et al. Static mechanical stress induces apoptosis in rat endplate chondrocytes through MAPK and mitochondria-dependent caspase activation signaling pathways[J]. PloS one, 2013, 8: e69403.
- Eisele PH, Allen CE. Design and use of a protective jacket to prevent self-inflicted injury following cervical laminoplasty in the goat (Capra hircus)[J]. Contemp Top Lab Anim Sci, 2001, 40(2): 40-44.
- Shimizu K, Nakamura M, Nishikawa YJ, et al. Spinal kyphosis causes demyelination and neuronal spine loss in the spinal cord[J]. Spine, 2005, 30(21): 2388-2392.
- 刘洋, 袁文. 颈椎后凸畸形的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2007, 17(11): 873-875.
- Meziat-Filho N, Ferreira AS, Nogueira LAC, et al. "Text-neck": an epidemic of the modern era of cell phones [J]. Spine J, 2018, 18(4): 714-715.
- Shen XL, Tian Y, Zhou XH, et al. A radiographic analysis of cervical sagittal alignment in adolescent idiopathic cervical kyphosis[J]. Clin Spine Surg, 2017, 30(5): E560-E566.
- Iwasaki M, Yamamoto T, Miyauchi A, et al. Cervical kyphosis predictive factors for progression of kyphosis and myelopathy[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2002, 27(13): 1419-1425.
- 沈晓龙, 田野, 东人, 等. 青少年特发性颈椎后凸畸形的影像学特征及其临床指导意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(9): 745-749.
- 余家阔, 吴毅文, 戴先进, 等. 颈椎病生物力学发病机制实验研究[J]. 安徽医科大学学报, 1990, 25(1): 47-51.
- 施杞, 郝永强, 彭宝淦, 等. 动静力平衡失调与颈椎病动物模型的实验研究[J]. 上海中医药大学学报, 1999, 13(1): 55-59.
- 熊勇, 彭锐, 邹季. 无创兔颈椎间盘退变动物模型的建立及MRI观察[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(12): 2686-2687.
- 张欣, 李殿宁, 李开平, 等. 无创兔颈型颈椎病动物模型的建立[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(4): 913-916.
- 陈立君, 王永春, 孙喜庆, 等. 通过重复+Gz暴露建立实验性家兔颈椎病模型 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(20): 1911-1914.
- 李翔, 方加虎, 付鹏. 山羊颈椎后凸畸形模型的建立及机制研究[C]. 第四届长三角地区创伤学术大会暨 2014 年浙江省创伤学术年会. 浙江: 2014. 252.
- Wickstrom BM1, Oakley PA, Harrison DE. Non-surgical relief of cervical radiculopathy through reduction of forward head posture and restoration of cervical lordosis: a case report[J]. J Phys Ther Sci, 2017, 29(8): 1472-1474.

30. Kim SW, Kim TH, Bok DH, et al. Analysis of cervical spine alignment in currently asymptomatic individuals: prevalence of kyphotic posture and its relationship with other spinopelvic parameters[J]. *Spine*, 2018, 18(5): 797-810.
31. Forterre F, Casoni D, Tomek A, et al. Congenital cervical kyphosis in two young sighthounds [J]. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 2015, 28(1): 73-78.
32. Giampietro PF, Dunwoodie SL, Kusumi K, et al. Progress in the understanding of the genetic etiology of vertebral segmentation disorders in humans [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1151: 38-67.
33. 乔木, 钱邦平, 邱勇. 遗传综合征型颈椎后凸畸形的分类及治疗[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2007, 27(6): 553-556.
34. Madera M, Crawford A, Mangano FT. Management of severe cervical kyphosis in a patient with Larsen syndrome: case report[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2008, 1(4): 320-324.
35. Samartzis DD, Herman J, Lubicky JP, et al. Classification of congenitally fused cervical patterns in Klippel-Feil patients [J]. 2006, *Spine*, 31(21): E798-804.
36. Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, et al. International Morquio: a registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease[J]. *J Inher Metab Dis*, 2007, 30(2): 165-174.
37. Piccirilli CB, Chaddock WM. Cervical kyphotic myelopathy in a child with Morquio syndrome[J]. *Childs Nerv Syst*, 1996, 12(2): 114-116.
38. Giampietro PF, Raggio CL, Blank RD, et al. Clinical, genetic and environmental factors associated with congenital vertebral malformations[J]. *Mol Syndromol*, 2013, 4(1-2): 94-105.
39. Dickinson AG, Meikle VM. Genetic kyphoscoliosis in mice [J]. *Lancet*, 1973, 1(7813): 1186.
40. Mason RM, Palfrey AJ. Intervertebral disc degeneration in adult mice with hereditary kyphoscoliosis[J]. *J Orthop Res*, 1984, 2(4): 333-338.
41. Venn G, Mason RM. Changes in mouse intervertebral-disc proteoglycan synthesis with age. Hereditary kyphoscoliosis is associated with elevated synthesis[J]. *Biochem J*, 1986, 234(2): 475-479.
42. Bridges LR, Coulton GR, Howard G, et al. The neuromuscular basis of hereditary kyphoscoliosis in the mouse [J]. *Muscle Nerve*, 1992, 15(2): 172-179.
43. Skynner MJ, Gangadharan U, Coulton GR, et al. Genetic mapping of the mouse neuromuscular mutation kyphoscoliosis[J]. *Genomics*, 1995, 25(1): 207-213.
44. Blanco G, Coulton GR, Biggin A, et al. The kyphoscoliosis (ky) mouse is deficient in hypertrophic responses and is caused by a mutation in a novel muscle-specific protein [J]. *Hum Mol Genet*, 2001, 10(1): 9-16.
45. Baker J, Riley G, Romero MR, et al. Identification of a Z-band associated protein complex involving KY, FLNC and IGFN1[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(11): 1856-1870.
46. Beatham J, Romero R, Townsend SK, et al. Filamin C interacts with the muscular dystrophy KY protein and is abnormally distributed in mouse KY deficient muscle fibres[J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13(22): 2863-2874.
47. Hedberg-Oldfors C, Darin N, Olsson Engman M, et al. A new early-onset neuromuscular disorder associated with kyphoscoliosis peptidase (KY) deficiency [J]. *Eur J Hum Genet*, 2016, 24(12): 1771-1777.
48. Yogev Y, Perez Y, Noyman I, et al. Progressive hereditary spastic paraplegia caused by a homozygous KY mutation[J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(8): 966-972.
49. Chiaro JA, Baron MD, Del Alcazar CM, et al. Postnatal progression of bone disease in the cervical spines of mucopolysaccharidosis I dogs[J]. *Bone*, 2013, 55(1): 78-83.
50. Haskins M, Casal M, Ellinwood NM, et al. Animal models for mucopolysaccharidoses and their clinical relevance [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 2002, 91(439): 88-97.
51. Herati RS, Knox VW, O'Donnell P, et al. Radiographic evaluation of bones and joints in mucopolysaccharidosis I and VII dogs after neonatal gene therapy [J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 95(3): 142-151.
52. Xu HG, Zheng Q, Song JX, et al. Intermittent cyclic mechanical tension promotes endplate cartilage degeneration via canonical Wnt signaling pathway and E-cadherin/ β -catenin complex cross-talk[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(1): 158-168.
53. Hiyama A, Sakai D, Risbud MV, et al. Enhancement of intervertebral disc cell senescence by WNT/ β -catenin signaling-induced matrix metalloproteinase expression [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(10): 3036-3047.
54. Heathfield SK, Le Maitre CL, Hoyland JA. Caveolin-1 expression and stress-induced premature senescence in human intervertebral disc degeneration[J]. *Arthritis Res Ther*, 2008, 10(4): R87.
55. Wang F, Cai F, Shi R, et al. Aging and age related stresses: a senescence mechanism of intervertebral disc degeneration[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(3): 398-408.

(收稿日期:2018-06-09 修回日期:2018-11-27)

(本文编辑 彭向峰)