

· 综述 ·

先天性肌性斜颈病因与病理变化的研究进展

王帅印 综述 唐盛平 审校

先天性肌性斜颈 (Congenital muscular torticollis, CMT) 是由于患侧胸锁乳突肌 (sternocleidomastoid muscle, SCM) 纤维化挛缩, 导致头颈部向患侧倾斜, 下颌向对侧倾斜及头颈部向患侧旋转受限, 患侧面颊较对侧小而不对称的一种先天性或获得性畸形, 是小儿骨科常见疾病。国内外报道新生儿及婴儿期 CMT 的发病率约为 0.3%^[1,2]。临床上大部分患儿可经保守治疗痊愈, 小部分不愈患儿患侧 SCM 纤维化挛缩, 表现为典型的斜颈症状。不愈的 CMT 患儿随着年龄的增长头颈及面部畸形可加重, 对患者的学习、心理及生活造成严重影响。由于 CMT 的病因及出现各种不同的临床转归的病理机制尚未阐明, 给预防及治疗带来很多困惑。本文就 CMT 的病因及病理变化的研究进展综述如下。

一、病因

1. 子宫内拥挤学说: CMT 患儿难产的发生率高, 且与发育性髋关节发育不良 (developmental dysplasia of the hip, DDH) 伴随发生, 其发生率可高达 20%, 提示本病与产前宫内拥挤有关^[2,3]。30% ~ 60% 的 CMT 患者有难产史^[4,5]。CMT 中第一胎的患儿占 53%^[6]。而 DDH 病例中 10% ~ 20% 可合并有 CMT^[7]。Walsh 等^[8]报道在 CMT 中约 8% 合并有先天性髋关节脱位或髋臼发育不良。而 Minihane^[9]等认为 CMT 伴有需治疗的 DDH 的比例约为 4.5%。Heideken 等^[10]报道 CMT 患儿中约 3% 伴有 DDH, DDH 中伴有 CMT 者约为前者的两倍。因此推测 CMT 具有同 DDH 类似的宫内拥挤病因, CMT 的发病原因可能为宫内拥挤导致患儿在宫内时头颈长期处于过度侧屈受压的位置, SCM 的主要静脉压迫受阻或仅使该肌的某一部分静脉受压迫闭塞, 造成该肌肉静脉回流障碍所致。进一步通过结扎狗的颈外静脉建立斜颈动物模型, 发现其病理改变与 CMT 的病理类似, 认为 CMT 的发病与 SCM 静脉受阻有关^[11]。

2. 宫内或围产期筋膜间室综合征后遗症学说: 通过对部分 CMT 患侧 SCM 与前臂、小腿筋膜间室综合征磁共振信号进行比较, 结合 SCM 存在筋膜间室, 提出 CMT 的发生可能为宫内或围产期筋膜间室综合征^[12]。在其所研究的 10 例样本中, 9 例年龄为 4 ~ 12 周, 4 例患侧 SCM 可触及包块。9 例显示患侧 SCM 信号改变与前臂、小腿筋膜间室综合征信号类似。通过尸检确认 SCM 存在筋膜间室, 在尸体头颈前屈、侧弯和旋转时, 同侧 SCM 中筋膜间室出现扭曲压迫, 导致 SCM 缺血受损。但 Parikh 等^[13]通过对 40 例 < 1 岁的 CMT 患儿行磁共振检查, 患侧 SCM 有异常信号的患儿只占 30%, 且其磁共振信号改变对支持 SCM 筋膜间室综合征来讲并不典型。唐盛平等^[14]通过对婴幼儿尸体 SCM 进行巨微解剖研究, SCM 的血供有多个起源, 而且来自不同的解剖平面及方向, 平均由 4 条动脉供给, 血供较为丰富, 认为从胸锁乳突肌解剖特征上, 并不支持动脉受阻造成 SCM 缺血。由于 CMT 的 SCM 的病理随病程不同而有所不同, 所以不同病程阶段磁共振的信号可能不同, 核磁研究该病早期的病变特点, 能获得更多的影像资料, 推测其病理特点。

3. SCM 胚胎发育异常学说: 通过 CMT 病理检查、临床及超声动态变化特点, 推测其与 SCM 胚胎期发育异常有关^[14-16]。临床观察肿块能自行消退, 部分患儿可自愈。超声下 SCM 假性肿瘤出现多种回声, 动态观察肿块消退后 SCM 的回声与健侧相同^[15]。CMT 肿块大体标本显示婴幼儿胸锁乳突肌假性肿瘤大体标本为纤维瘤样, 光镜下增生的纤维组织中混杂有不同程度的肌组织。电镜检查发现肿块有多细胞成分, 有间充质细胞、肌母细胞、肌成纤维细胞、成纤维细胞和肌细胞。肌母细胞处在不同的分化成熟中, 推测 SCM 胚胎发育异常^[16]。随病程的进展, 组织中以肌母细胞或成纤维细胞分化为主要程度的不同将导致不同的预后。牛桂萍等^[17]通过对 3 例 CMT 患儿 SCM 行超微结构研究, 发现肌细胞内肌原纤维和肌节结构异常和消失, 表现为肌节三联体结构异常和 (或) 肌浆网与肌原纤维穿

插,肌节结构紊乱,Z线水纹样改变,认为CMT可能是由于肌细胞发育异常所致。

4. 遗传学说: CMT 案例报道或家族史的回顾性研究,提示本病的发生受遗传因素影响。Engin^[18]报道同一家族中3代有5人患有CMT。Thomps^[19]报道一家庭中5个女性患儿有CMT,其中3个是姐妹,4个是近亲结婚的后代,5个患儿均除外可能的环境因素,认为遗传因素可能在CMT形成中起重要作用。通过家族史的回顾性研究,Sönmez^[20]认为CMT有家族史者小于4%。而Isigkeit^[21]通过对1388例CMT患儿的回顾性分析,有家族史的患儿占11.2%,认为CMT是遗传相关性疾病,但受其他因素影响。由于CMT患儿有家族史的病例所占比例较低,而且在临床工作中,我们也观察到多数CMT呈散发性,只有少部分患儿有家族史,CMT患儿发病多以单侧为主,双侧较为罕见,所以CMT有无基因异常仍需要深思和进一步深入研究。

除以上所述的几种学说外,此外还有炎症学说、血肿学说等。过去的研究未见CMT有出血及炎症证据,这些学说不被大多数学者所接受。总之,CMT可能为先天易感因素与后天环境因素等多因素共同作用所致,但发病的确切原因及何种因素占主导地位,需进一步研究,方能为深入认识该病及防治提供确切的理论依据。

二、病理

常规病理检查不仅可以观察CMT的基本病理变化及进行排他性诊断,又可在一定程度上观察不同病程时期的动态病理变化。结合超微结构检查及分子病理学研究,推测CMT出现不同临床转归的机制,进而为促进其治疗奠定理论基础。

1. 光镜检查: CMT的基本病理改变是间质胶原沉积和成纤维细胞转移至单个肌细胞周围,共同导致间质纤维化和肌肉萎缩。镜下表现因病程而异,在病程早期行细针穿刺,认为是一种良性纤维瘤性疾病^[22]。SCM肿块内有肌纤维原发性分离、溶解、周围被纤维组织包围、最后形成瘢痕,肌细胞变形及萎缩,并有大量的纤维母细胞混杂其中^[23-24]。间质表现为黏液样或胶原背景中有一致性肥胖的梭形细胞,其中可混有多核肌细胞^[25]。少数需手术治疗的CMT患儿病理标本镜下显示细胞成分少,胶原丰富,表现为胶原丰富的背景中有一致性肥胖的纤维母细胞性和肌纤维母细胞性细胞^[26]。病变明显侵及骨骼肌细胞或将骨骼肌细胞包围在内。从小年龄到大年龄,包含不同病程患儿的SCM标本行病理检

查,显示肌纤维间质大量增生,部分肌纤维萎缩,且间质纤维组织和肌肉的比例随着年龄增长而增大^[16]。穿刺或SCM标本病理检查均未见出血、炎症反应、钙化和局部血管周围淋巴细胞浸润^[15,22,23]。光镜检查可以看到CMT的基本病理变化,但在观察肌细胞和间质细胞的亚细胞结构变化及辨认间质中细胞类型时,则需借助其他方法进行更为微观的研究。

2. 电镜检查: 电镜下CMT间质中存在多种细胞成分,部分肌细胞及间质细胞存在异常,相应细胞器或细胞结构的异常导致细胞能量代谢或内环境稳态发生紊乱,细胞功能异常,部分细胞发生凋亡。马少林^[27]对8例CMT患者病侧SCM外观基本正常部分的肌肉进行电镜观察,发现其肌纤维内线粒体与肌质网有异常改变。线粒体的变化表现为: ①不同程度肿胀,可呈不对称性肿胀。②数量减少,位置异常,线粒体单个稀疏出现于界限不清的肌原纤维Z线附近,有的与Z线平行排列,形成假Z线。③线粒体凝集。④出现髓样改变。肌质网异常改变表现为囊状扩张、破裂、模糊不清溶解消失,三联体T小管管腔变窄、管壁增厚、两侧终池变小或消失。牛桂萍^[17]通过对3例2~6个月CMT患儿研究,肌细胞内肌原纤维和肌节结构异常和消失,表现为肌节三联体结构异常和(或)肌浆网与肌原纤维穿插、肌节结构紊乱及Z线水纹样改变。唐盛平^[28]通过对33例CMT患儿行电镜研究,发现有肿块的患儿肌细胞可见空化、肌丝分布紊乱、染色质边积、核电子密度深、畸形,可见大泡形成,膜城垛样变。无肿块患儿肌细胞出现肌丝溶解,线粒体肿胀不明显,肌细胞膜向外膨出呈城垛样改变。具有这些凋亡的形态学变化的肌细胞在全部病例中均出现,程度随年龄增长而更为明显。

间质细胞经鉴定为纤维细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞、肌母细胞及间充质样细胞。推测间质中肌母细胞及肌成纤维细胞在CMT的转归中具有重要意义。1998年,Tang SP^[16]对16例年龄45 d至1岁,有胸锁乳突肌假瘤的CMT患儿行电镜检查,鉴别间质中除了成纤维细胞外,还有肌成纤维细胞、肌母细胞及间充质样细胞,肌母细胞存在不同分化阶段和程度,推测肿块具有分化成熟能力。肌成纤维细胞在病理变化中也具有重要作用。有肿块的CMT患儿均见退变的肌母细胞胞浆出现空泡、异染色质边积、核碎裂成块、胞膜破裂、线粒体固缩。退变的成纤维细胞,内质网扩张、线粒体肿胀、质膜破

裂、髓样结构形成、核周间隙增宽、核有固缩。无肿块患儿间质中纤维细胞核染色质密度深、质膜溶解、胞浆少,核固缩成团。部分细胞见空泡形成,胞膜见有破裂。认为不同性质细胞之间发生凋亡的程度,同类细胞分化成熟与凋亡的关系将决定肿块消退后出现不同的转归^[28]。

3. 免疫组织化学检查:近年来研究显示,CMT 的斜颈程度与基质中不同类型及程度的胶原增生相关。而胶原增生与相应胶原降解酶或胶原降解酶抑制剂的表达异常有关。细胞的凋亡及其细胞凋亡的类型及程度,可能与 CMT 出现不同临床转归有关。研究显示 CMT 患侧 SCM 中 I、Ⅲ、Ⅳ型胶原及纤维连接蛋白(FN)含量增多^[29-31],其含量与纤维化病变程度一致,斜颈程度越重,胶原含量越高^[32]。按纤维化的 50% 为界限将 SCM 分为纤维型及肌肉型,纤维型基质金属蛋白酶-1(MMP-1)明显减少,认为 CMT 的 SCM 纤维化与 MMP-1 表达减少有关^[31-33]。纤维型组中基质溶解素 MMP-7 表达减少,认为 CMT 的 SCM 纤维化程度与 FN 增生的量有关,而 FN 增生的程度与 MMP-7 的减少有一定的关系^[30]。通过对不同年龄的 CMT 患侧 SCM 研究^[14,16,34],发现间质中结蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SAM)和特异性肌动蛋白 HHF-35 阳性表达,结合电镜确认间质中有肌母细胞及肌成纤维细胞的存在。小年龄患儿病变组织中有较多肌母细胞存在。以此推测肿块具有分化成熟能力。肌成纤维细胞在 CMT 的病理变化中有重要作用。如果以肌母细胞分化成熟为主,形成较正常的肌组织,肿块消退后,病侧 SCM 临床和超声检查正常;如果部分成纤维细胞分化,SCM 部分纤维化,有斜颈症状;如果以成纤维细胞分化成熟为主,SCM 纤维化挛缩,出现典型的斜颈症状。CMT 患儿肌细胞及间质细胞均有凋亡增加表现^[28],凋亡发生在有肿块患儿和年龄 < 12 个月患儿中明显,在 3~8 个月患儿中尤为明显,与临床中肿块的消退时间一致,提示凋亡是 CMT 的基本病理特征,认为凋亡是引起肿块消退的直接原因,不同细胞凋亡发生程度可能与该病预后有关。此类研究关注 CMT 出现不同临床转归机制,出现不同转归机制的上游原因未见有研究报道,发生这些异常改变的深层原因尚需研究。

总之,虽然 CMT 从早期描述至今已有较长的历史,但其病因、疾病不同转归的机理尚未阐明。近年来关于 CMT 的研究主要集中在细胞外基质中不同类型胶原含量的变化和其与相应降解酶的变化之间

的关系及 SCM 假瘤的病理转归上。根据 CMT 的基本病理变化结合临床上多数小年龄患儿经保守治疗后痊愈或自愈,少部分不愈患儿表现为 SCM 包块减小或 SCM 挛缩,提示 CMT 病理进展中可能有细胞成分及基质成分的减少。故进一步对 CMT 的患侧 SCM 中细胞、基质减少的机制及细胞、基质与细胞因子之间关系进行研究,将会深化对 CMT 的认识,为其治疗奠定理论基础。

参考文献

- 1 Wei JL, Schwartz KM, Weaver AL, et al. Pseudotumor of infancy and congenital muscular torticollis: 170 cases[J]. Laryngoscope 2001, 111:688-695.
- 2 Cheng JC, Au AW. Infantile torticollis: a review of 624 cases [J]. J Pediatr Orthop, 1994, 14:802-808.
- 3 Tien YC, Su JY, Lin GT, et al. Ultrasonographic study of the coexistence of muscular torticollis and dysplasia of the hip [J]. J Pediatr Orthop, 2001, 21:343-347.
- 4 Cheng JC, Wong MW, Tang SP, et al. Clinical determinants of the outcome of manual stretching in the treatment of congenital muscular torticollis in infants. A prospective study of eight hundred and twenty-one cases [J]. J Bone Joint Surg Am, 2001, 83-A:679-687.
- 5 Hollier L, Kim L, Grayson BH, et al. Congenital muscular torticollis and the associated craniofacial changes [J]. Plast Reconstr Surg, 2000, 105:827-835.
- 6 Ho BC, Lee E, Singh K. Epidemiology, presentation and management of congenital muscular torticollis [J]. Singapore J Med 1999, 40:675-679.
- 7 Porter SB, Blount BW. Pseudotumor of infancy and congenital muscular torticollis [J]. J Am Fam Physic, 1995, 52:1731-1736.
- 8 Walsh JJ, Morrissey RT. Torticollis and hip dislocation [J]. JPediatr Orthop, 1998, 18:215-221.
- 9 Minihane KP, Grayhack JJ, Simmons TD. Developmental Dysplasia of the Hip in infants with Congenital Muscular Torticollis [J]. Am J Orthop, 2008, E155-E158.
- 10 Heideken J, Green D, Burke S, et al. The relationship between developmental dysplasia of the hip and congenital muscular torticollis [J]. J Pediatr Orthop, 2006, 26(6):805-808.
- 11 谢宝珊, 乔治, 江志清, 等. 先天性斜颈病因的实验研究 [J]. 临床小儿外科杂志, 2002, 1(2):118-122.
- 12 Davids JR, Wenger DR, Mubarak SJ. Congenital muscular torticollis: sequela of intrauterine or perinatal compartment syndrome [J]. J Pediatr Orthop, 1993, 13:141-147.

- 13 Parikh SN, Crawford AH, Choudhury S. Magnetic resonance imaging in the evaluation of infantile torticollis [J]. Orthopedics, 2004; 27: 509-515.
- 14 唐盛平, 刘正全, 全学模, 等. 胸锁乳突肌巨微解剖与先天性肌性斜颈病因的关系 [J]. 中华小儿外科杂志, 2001, 22(1): 19-21.
- 15 唐盛平, 刘正全, 全学模, 等. 先天性斜颈 B 超表现的动态观察 [J]. 中华小儿外科杂志. 1995, 16(6): 354-55.
- 16 Tang SP, Lin ZQ, Quan XM, et al. Sternocleidomastoid pseudotumor of infants and congenital muscular torticollis: fine-structure research [J]. JPediatr Orthop, 1998, 18: 214-218.
- 17 牛桂萍, 薛克修, 蔡新华, 等. 先天性肌性斜颈患儿胸锁乳突肌超微结构特征 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(16): 1287-128.
- 18 Engin C, Yavuz SS, Sahin FI. Congenital muscular torticollis: Is Heredity a possible factor in family with five torticollis patients in three generations [J]. Plast reconst surg, 1997, 99(4): 1147-1150.
- 19 Thompson F, Mcmanis, Colviue J. Familial Congenital muscular torticollis: case report and review the literature [J]. Clin Orthop, 1986, 202: 193-196.
- 20 Sönmez K, Türkyilmaz Z, Demiroğ ullar BI, et al. Congenital Muscular Torticollis in Children [J]. ORL, 2005, 67: 344-347.
- 21 Isigkeit E. Untersuchungen über die Heredität orthopädischer Leiden. III. Der angeborene Schiefhals [J]. Arch Orthop Unfall-Chir, 1931, 30: 459-494.
- 22 Gonzales J, Ljung BM, Guerry T, et al. Congenital torticollis: evaluation by fine-needle aspiration biopsy [J]. J Laryngoscope, 1989, 99: 651-654.
- 23 Nozaki H. The daignosis and treatment of congenital myogenic torticollis seen in newborn children and infants [J]. J Bone Joint Surg(Am), 1996, 48: 16-53.
- 24 Apple SK, Nieberg RK, Hirschowitz SL. Fine needle aspiration diagnosis of fibromatosis colli: A report of three case [J]. J Acta Cytologica, 1997, 4(1): 1373-376.
- 25 Kurtycz DF, Logron R, Hoerl HD, et al. Diagnosis of fibromatosis colli by fine-needle aspiration [J]. Diagn Cytopathol, 2000, 23: 338-342.
- 26 Lawrence WT, Azizkhan GR. Congenital Muscular Torticollis: A Spectrum of Pathology [J]. Ann Plast Surg, 1989, 23: 523-530.
- 27 马少林, 李傅健, 刘文杰, 等. 肌性斜颈病侧胸锁乳突肌超微结构观察 [J]. 电子显微学报, 1993, 1(12): 56.
- 28 唐盛平, 周亚玲, 郑振耀, 等. 先天性肌性斜颈病变组织中细胞凋亡的研究 [J]. 临床小儿外科杂志, 2007, 6(1): 12-15.
- 29 高宏, 朱良, 潘琦, 等. 先天性肌性斜颈胸锁乳突肌胶原的免疫组织化学研究 [J]. 武警医学院学报, 2008, 17(3): 187-188.
- 30 侯元婕, 薛克修. IV 型胶原在肌性斜颈中的表达及意义 [J]. 新乡医学院学报, 2006, 23(3): 233-235.
- 31 马达, 谈绍安, 夏顺珍, 等. 先天性肌性斜颈中纤维连接蛋白与 MMP-7 表达的相互关系及临床意义 [J]. 实用临床医药杂志, 2008, 12(4): 19-23.
- 32 高宏, 朱良, 夏力, 等. 先天性肌性斜颈程度与胸锁乳突肌胶原含量变化的关系 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(19): 3790-3792.
- 33 李军章, 薛克修, 王天笑, 等. 基质金属蛋白酶-1 与基质金属蛋白酶抑制剂-1 在纤维性肌性斜颈患儿中的表达 [J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(16): 1270-1271.
- 34 唐盛平, 刘正全, 全学模, 等. 先天性斜颈的病理研究 [J]. 中华小儿外科杂志, 1998, 19(2): 96-98.

• 消息 •

《中华临床医师杂志(电子版)》2012 年征稿征订

《中华临床医师杂志(电子版)》是中国科技核心期刊, 半月刊, 全年出刊 24 期, 定价 672 元, 国内刊号 CN 11-9147/R, 邮发代号 80-728, 被万方数据库、中国期刊网、维普数据库、美国化学文摘、乌利希期刊指南、波兰哥白尼索引等国内外知名数据库收录。

2012 年度重点栏目征稿及 2012 年优惠征订详情, 请见中华临床医师杂志官方网站 www.clinicmed.net 的期刊动态。

欢迎广大临床医师积极投稿并订阅杂志, 欢迎各位专家组织、推荐、撰写重点栏目论文。

投稿信箱: 北京市 100035-50 信箱编辑部收, 邮编: 100035

投稿电子邮箱: Lcdoctor@163.com & Lcyszz@163.com

电话: 010-62219211; 传真: 010-62222508; 网址: www.clinicmed.net