

· 综述 ·

青少年特发性脊柱侧弯与椎旁肌肉失衡相关性的研究进展



全文二维码

王培鑫 赵军 王兴盛 徐世红 姜朝阳 王小强 杨红娟

甘肃中医药大学中医临床学院 甘肃省中医院创伤中心,兰州 730000

通信作者:赵军,Email:673078008@qq.com

【摘要】 青少年特发性脊柱侧弯(adolescent idiopathic scoliosis,AIS)是一种三维脊柱畸形,由脊柱的侧向偏移和轴向旋转组成,是影响脊柱发育的常见全身性肌肉骨骼疾病。AIS 的影响因素复杂,给儿童青少年的生活质量和身心健康带来严重影响,其中椎旁肌肉对 AIS 的影响受到临床医师的广泛关注。本文主要从瓢虫同源盒 1(ladybird homeobox 1,LBX1)、配对盒基因 3(paired box 3,PAX3)、雌激素等因素对椎旁肌肉的影响,以及肌肉体积、脂肪浸润等对 AIS 发生发展的影响进行综述,以期研究脊柱侧弯发病机制和临床治疗脊柱侧弯提供一定思路。

【关键词】 青少年特发性脊柱侧弯;肌肉发育;张力失调;瓢虫同源盒 1;配对盒基因 3

基金项目:省级重点人才项目(甘组通字【2022】77 号);联合科研基金重大项目(23JRRA1529)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202302028-018

Research advances the correlation between adolescent idiopathic scoliosis and paravertebral muscle imbalance

Wang Peixin,Zhao Jun,Wang Xingsheng,Xu Shihong,Jiang Zhaoyang,Wang Xiaoqiang,Yang Hongjuan

Gansu University of Traditional Chinese Medicine,Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine,Lanzhou 730000,China

Corresponding author:Zhao Jun,Email:673078008@qq.com

【Abstract】 As a three-dimensional spinal deformity consisting of lateral deviation and axial rotation of spine,adolescent idiopathic scoliosis (AIS) is the most common generalized musculoskeletal disorder affecting the development of spine. The influencing factors of AIS are rather diverse and complex. It has a serious impact on the quality-of-life and physical and mental health of children and adolescents. Especially the influence of paraspinal muscles on AIS has attracted growing attention from clinicians. This review summarized the effects of ladybird homeobox 1 (LBX1),paired box 3 (PAX3) and estrogen on paraspinal muscles,as well as the effects of muscle volume and fat infiltration on the occurrence and development of AIS. It shall provide some conceptual frameworks for elucidating the pathogenesis of scoliosis and a proper clinical treatment of scoliosis.

【Key words】 Adolescent Idiopathic Scoliosis; Muscle Development; Dystonia; Ladybird Homeobox 1; Paired Box 3

Fund program:Gansu Provincial Key Talent Project (GZTZ-2022-77);Major Project of Joint Scientific Research Fund (23JRRA1529)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202302028-018

青少年特发性脊柱侧弯(adolescent idiopathic scoliosis,AIS)是一种三维脊柱畸形,由脊柱的侧向偏移和轴向旋转组成,是影响脊柱发育的常见全身性肌肉骨骼疾病^[1]。AIS 发病率为 1%~4%,女性占绝大多数^[2]。依据典型临床体征、影像学检查 Cobb 角大于 10°、排除继发性脊柱侧弯的可能原因,可以做出 AIS 的诊断。通常 Cobb 角大于 20°者更容易发生侧弯进展^[3]。目前,AIS 的病因与发病机制是研究的重点和难

点,椎旁肌肉失衡是 AIS 发病和病情进展的重要影响因素。本文主要从瓢虫同源盒 1(ladybird homeobox 1,LBX1)、配对盒基因 3(paired box3,PAX3)、雌激素等对椎旁肌肉的影响以及肌肉体积、脂肪浸润等对 AIS 发生发展的影响进行综述,以期研究脊柱侧弯发病机制的研究和临床治疗脊柱侧弯提供一定思路。

一、椎旁肌肉与 AIS

脊柱的不对称负荷在 AIS 的发生发展中起着重要作用。

稳定脊柱的结构尤其是椎旁肌发生异常,被认为与 AIS 的病理学相关^[4]。肌肉组织的机械特性对人体生物力学的平衡至关重要。椎旁肌的生物力学特征被认为在 AIS 初始发展和维持过程中共同诱发或抵消脊柱侧弯。其中张力失衡是通过肌肉牵引诱发脊柱侧弯的关键因素。研究发现,AIS 患者椎旁肌肉凹侧的硬度大于凸侧的硬度,椎旁肌肉的不对称生物力学特性与脊柱侧弯的严重程度相关^[5]。也有研究指出,椎旁肌的非对称肌肉硬度与 Cobb 角密切相关,这意味着椎旁肌通过进行翼侧牵拉或收缩而起到脊柱侧弯的作用^[4]。肌肉组织是肌肉纤维和胶原纤维的组合,肌肉纤维被胶原纤维制成的结缔组织所包绕,肌肉的活动行为通常是指肌肉纤维的收缩反应。先前研究表明,AIS 患者椎旁肌电活动存在异常,这也证明 AIS 与椎旁肌肉之间的密切关系^[6]。目前,AIS 与椎旁肌肉的被动生物力学特性仍然在进一步研究中。

二、AIS 患者椎旁肌肉的相关改变

AIS 患者椎旁肌肌电活动、肌肉体积以及脂肪浸润发生改变,可能与 AIS 患者椎旁肌不对称生物力学特征相关。但这些变化是引起脊柱侧弯的主要原因,还是脊柱侧弯后的继发性改变,目前仍然存在争议。但可以确定的是,椎旁肌的不对称发育导致肌肉力量失衡,加剧了脊柱侧弯的发展。

(一)椎旁肌肌电活动异常

椎旁肌表面肌电信号监测是通过电极片和传感器采集肌纤维收缩时产生的微弱电位差,来检测肌肉活动情况的方法^[7]。肌肉组织由肌肉纤维和胶原纤维组成,正常情况下脊柱两侧肌肉中 I 型肌纤维和 II 型肌纤维的分布是均衡的。但对 AIS 患者脊柱两侧肌纤维的调查研究发现,I 型和 II 型肌纤维在椎旁肌肉的分布具有不对称性,AIS 患者凸侧 I 型肌纤维的含量多于凹侧,而凹侧 II 型肌纤维的含量多于凸侧,也就有了 AIS 患者凸侧和凹侧椎旁肌肌电信号表达不一致的现象^[8-9]。脊柱侧弯曲线的凸侧较凹侧表现出更高的肌电图活性,这种不对称性可能是由于凹侧的 I 型肌纤维所占比例较低,因而强直活动和维持收缩的能力下降,导致持续的姿势缺陷^[6]。有研究指出,AIS 患者凸侧和凹侧椎旁肌肌电信号的比值增大,当凸侧和凹侧的比值大于 2 时,更容易发生脊柱侧弯进展^[7]。

(二)椎旁肌肌肉体积和脂肪浸润失衡

在对 AIS 患者椎旁肌的相关研究中,许多学者也发现了脊柱两侧肌肉体积和脂肪浸润的不平衡。Jiang 等^[10]通过对 34 例 AIS 患者椎旁肌的磁共振成像发现,椎旁肌肉体积和脂肪浸润显著不对称,侧弯曲线的凸侧体积较大,而凹侧脂肪浸润比例较高。肌肉不平衡不仅发生在 AIS 曲线的顶点,也发生在上端和下端椎骨水平,这说明观察到的肌肉体积和脂肪浸润变化在主曲线所涉及的所有椎骨水平上普遍存在。Berry 等^[2]通过磁共振成像评估了 AIS 患者脊柱旁肌肉中与肌肉脂肪浸润相关的低强度信号分布情况,发现 AIS 患者凹侧脂肪浸润的发生率更高,肌肉中较大比例的脂肪浸润导致能够产生力的组织体积减小,从而导致脊柱的不对称负荷和稳定。而脂肪浸润在曲线的凸侧受到保护,不同水平的脂肪

浸润量没有差异。但目前关于脊柱侧弯严重程度与脂肪浸润的相关性尚没有明确的研究结论。

三、AIS 患者椎旁肌异常的相关因素

(一)椎旁肌与雌激素

椎旁肌中存在雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1) 和雌激素受体 2 (estrogen receptor 2, ESR2)。相关研究指出,雌激素与骨骼肌雌激素受体结合后导致骨骼肌细胞分化,而骨骼肌深层雌激素受体表达水平的增加和不对称性,与脊柱侧弯程度或畸形恶化风险的增加有关^[11]。AIS 患者椎旁肌肉甲基化的差异可能导致肌肉功能的差异,进而脊柱生物力学受损,并促进曲率进展,这也与许多学者的研究结果一致,Janusz 等^[12]研究指出,深层骨骼肌中 ESR1 表达左右不对称,ESR1 的组织特异性表达可能因基因 T-DMRs 区域的甲基化而受到调节,Cobb 角 $\leq 70^\circ$ 的患者较 Cobb 角 $\geq 70^\circ$ 的患者,脊柱侧弯凹侧的椎旁深肌 T-DMR2 甲基化水平显著降低,提示 AIS 患者脊柱两侧椎旁深肌 ESR1 T-DMR2 CpGs 甲基化的差异可能与 AIS 的严重程度有关。Chmielewska 等^[13]研究发现,AIS 患者椎旁肌凹侧 ESR2 的甲基化和表达水平显著高于凸侧,而 Cobb 角 $\leq 70^\circ$ 组和 Cobb 角 $> 70^\circ$ 组在曲度凹凸侧 ESR2 甲基化水平上无差异,提示椎旁深部肌肉组织 ESR2 甲基化可能与特发性脊柱侧凸的发生有关,但与脊柱侧凸的严重程度无关。

此外,雌激素通过雌激素相关血管生成因子引起血管生成和肌肉生成,并通过影响作为血管扩张剂的一氧化氮的产生,而影响肌肉组织功能,从而干预侧弯的进展。目前,雌激素对于 AIS 患者椎旁肌的影响受到越来越多学者的关注,虽然发现了雌激素受体在两个椎旁肌中的不对称表达,表明了雌激素与 AIS 发生发展的密切联系,但其具体作用机理还有待进一步研究。

(二)椎旁肌与 LBX1

许多研究发现,瓢虫同源盒 1 (ladybug homologous box 1, LBX1) 基因多态性与 AIS 的发生发展密切相关,LBX1 是迄今为止唯一一个多中心验证的 AIS 易感基因^[14]。虽然 LBX1 在 AIS 中的作用尚不清楚,但目前证据表明,肌肉很可能是 LBX1 的靶器官,LBX1 可能通过参与椎旁肌的肌发生来影响脊柱侧弯的进程^[15]。而 LBX1 是一种转录因子,可以调节其他基因的表达,影响脊柱侧弯,但还需要进一步的功能分析来确定 LBX1 的下游途径,以帮助理解 AIS 患者椎旁肌的发育异常。Wang 等^[16]通过蛋白质组学和代谢分析鉴定 AIS 中与能量代谢相关的差异表达蛋白,表明 LBX1 对人体肌肉中碳水化合物代谢具有一定的生物学功能,碳水化合物代谢紊乱可能与肌源性分化过程中曲线进展风险有关。Janusz 等^[17]通过检测 57 例 AIS 患者和 20 例非 AIS 患者 LBX1 启动子区椎旁肌甲基化水平发现,LBX1 与脊柱侧弯严重程度有着密切联系,但具体作用机制还需要进一步研究。

(三)椎旁肌与 PAX3

随着 AIS 研究的深入,配对盒基因 (pairing box, PAX) 在 AIS 患者中的异常表达也引起了众多学者关注。有研究指

出,PAX1 的缺失或突变与脊柱侧弯或椎体畸形密切相关^[18]。随后人们也发现 PAX3 在 AIS 患者椎旁肌肉中异常表达,认为 PAX3 也是 AIS 的易感基因之一。Qin 等^[19]通过比较 10 例 AIS 患者和 10 例年龄匹配的对照组腰椎间盘突出症患者的椎旁肌活检结果发现,AIS 患者 PAX3 的表达明显低于对照组,且 AIS 患者中凹侧 PAX3 的表达低于凸侧,凹侧的肌肉体积也小于凸侧。这些发现表明,PAX3 可能通过调节椎旁肌的发育在 AIS 的发展中起到一定作用。但是目前关于 PAX3 与 AIS 的研究较少,PAX3 组织的异常表达和异常的椎旁肌发育是脊柱畸形的原发性因素还是继发性结果,尚没有明确。

综上,椎旁肌肉异常是 AIS 发生发展的重要因素,对 AIS 患者椎旁肌肉体积、脂肪浸润以及肌电活动的研究与了解,可为临床治疗脊柱侧弯提供一定的理论指导,对雌激素、易感基因的深入研究一定程度上充实了 AIS 的可能病因,但椎旁肌肉与 AIS 具体作用机制的研究还不够深入,是未来研究的重点。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Simoneau M, Pialasse JP, Mercier P, et al. Adolescents with idiopathic scoliosis show decreased intermuscular coherence in lumbar paraspinal muscles: a new pathophysiological perspective[J]. Clin Neurophysiol, 2022, 138: 38–51. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.03.008.
- [2] Berry DB, Grant CD, Farnsworth CL, et al. The influence of 3D curve severity on paraspinal muscle fatty infiltration in patients with adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine Deform, 2021, 9(4): 987–995. DOI: 10.1007/s43390-021-00318-2.
- [3] 李海侠, 吴继功, 宋立志, 等. 支具治疗进展型早发性脊柱侧弯的临床研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(1): 24–28. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.01.005.
Li HX, Wu JG, Song LZ, et al. Clinical trial of brace in the treatment of progressive early-onset scoliosis[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(1): 24–28. DOI: 10.12260/lxewkzz.2021.01.005.
- [4] Peng HD, Jin F, Meng DP, et al. Exploring the pathological role of collagen in paravertebral muscle in the progression of idiopathic scoliosis[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1527403. DOI: 10.1155/2020/1527403.
- [5] Liu YZ, Pan AX, Hai Y, et al. Asymmetric biomechanical characteristics of the paravertebral muscle in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2019, 65: 81–86. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2019.03.013.
- [6] He C, Yang JT, Zheng Q, et al. How do paraspinal muscles contract during the Schroth exercise treatment in patients with adolescent idiopathic scoliosis (AIS)? [J]. Bioengineering (Basel), 2022, 9(6): 234. DOI: 10.3390/bioengineering9060234.
- [7] 胡丽杰, 李耀民, 王连成. 表面肌电技术在青少年特发性脊柱侧凸中的应用进展[J]. 生物医学工程与临床, 2022, 26(4): 524–529. DOI: 10.13339/j.cnki.sglc.20220629.012.
Hu LJ, Li YM, Wang LC. Application advances of surface electromyography in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Biomed Eng Clin Med, 2022, 26(4): 524–529. DOI: 10.13339/j.cnki.sglc.20220629.012.
- [8] Shao XX, Chen J, Yang JF, et al. Fiber type-specific morphological and cellular changes of paraspinal muscles in patients with severe adolescent idiopathic scoliosis[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e924415. DOI: 10.12659/MSM.924415.
- [9] Stetkarova I, Zamecnik J, Bocek V, et al. Electrophysiological and histological changes of paraspinal muscles in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Eur Spine J, 2016, 25(10): 3146–3153. DOI: 10.1007/s00586-016-4628-8.
- [10] Jiang J, Meng YC, Jin XM, et al. Volumetric and fatty infiltration imbalance of deep paravertebral muscles in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2089–2095. DOI: 10.12659/msm.902455.
- [11] Kotwicki T, Tomaszewski M, Andrusiewicz M, et al. Estrogen receptor type 1 and type 2 presence in paravertebral skeletal muscles; expression level and relation to phenotype in children with idiopathic scoliosis[J]. Genes (Basel), 2022, 13(5): 739. DOI: 10.3390/genes13050739.
- [12] Janusz P, Chmielewska M, Andrusiewicz M, et al. Methylation level of the regulatory regions of the estrogen receptor type 1 gene in paravertebral muscles of girls with idiopathic scoliosis[J]. Stud Health Technol Inform, 2021, 280: 254. DOI: 10.3233/SHTI210484.
- [13] Chmielewska M, Janusz P, Andrusiewicz M, et al. Methylation of estrogen receptor 2 (ESR2) in deep paravertebral muscles and its association with idiopathic scoliosis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 22331. DOI: 10.1038/s41598-020-78454-4.
- [14] Wang Y, Feng Z, Cheng KL, et al. Role of differentially expressed LBX1 in Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS) paraspinal muscle phenotypes and muscle-bone crosstalk through modulating myoblasts[J]. Stud Health Technol Inform, 2021, 280: 14–17. DOI: 10.3233/SHTI210425.
- [15] Xu LL, Feng ZH, Dai ZC, et al. A functional SNP in the promoter of LBX1 is associated with the development of adolescent idiopathic scoliosis through involvement in the myogenesis of paraspinal muscles[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 777890. DOI: 10.3389/fcell.2021.777890.
- [16] Wang YJ, Li MH, Chan CO, et al. Biological effect of dysregulated LBX1 on adolescent idiopathic scoliosis through modulating muscle carbohydrate metabolism[J]. Spine J, 2022, 22(9): 1551–1565. DOI: 10.1016/j.spinee.2022.04.005.
- [17] Janusz P, Tokłowicz M, Andrusiewicz M, et al. Association of LBX-1 gene methylation level with disease severity in patients with idiopathic scoliosis: study on deep paravertebral muscles[J]. Genes (Basel), 2022, 13(9): 1556. DOI: 10.3390/genes13091556.
- [18] Liu G, Liu S, Li XX, et al. Genetic polymorphisms of PAX1 are functionally associated with different PUMC types of adolescent idiopathic scoliosis in a northern Chinese Han population[J]. Gene, 2019, 688: 215–220. DOI: 10.1016/j.gene.2018.12.013.
- [19] Qin XD, He Z, Yin R, et al. Abnormal paravertebral muscles development is associated with abnormal expression of PAX3 in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Eur Spine J, 2020, 29(4): 737–743. DOI: 10.1007/s00586-019-06217-5.

(收稿日期: 2023-02-18)

本文引用格式: 王培鑫, 赵军, 王兴盛, 等. 青少年特发性脊柱侧弯与椎旁肌肉失衡相关性的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23(9): 898–900. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202302028-018.

Citing this article as: Wang PX, Zhao J, Wang XS, et al. Research advances the correlation between adolescent idiopathic scoliosis and paravertebral muscle imbalance[J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23(9): 898–900. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202302028-018.