

线抗痨药物,而二线药物主要用于复发病例,或者用于治疗确诊为耐药菌株感染的病例。

建立统一的用药方案无疑有利于观察大组病例的疗效、交流临床经验、监测药物不良反应,为改进和调整用药方案提供可靠的资料。但是,如何建立统一的用药方案,换言之,由谁组织制定儿童骨关节结核的用药方案,呼吁相关学术组织尽早组织有关专家讨论、交流,并制定用药方案。有作者报告了一个成功治疗 44 例脊柱结核(包括儿童)的四联用药方案<sup>[2]</sup>。该方案包括利福平 15mg/kg、异烟肼 5mg/kg、吡嗪酰胺 25mg/kg 和乙胺丁醇 15~25mg/kg,4 种药物持续使用 2 个月后停用吡嗪酰胺,从第 3 个月开始使用其他 3 种药物,再持续用药 13 个月,整个疗程为 15 个月。

### 三、选择外科治疗的指征与手术方式

儿童骨关节结核是否需要手术治疗、手术指征和手术治疗目标等问题,尚存在不同甚至完全相佐的意见。例如以往认为脊柱结核出现较大的椎旁脓肿、侵入椎管压迫脊髓是手术治疗的绝对适应证,目的旨在解除脊髓压迫,更有效的控制或治疗局部病变,主要考虑抗痨药物难以进入脓肿而不能有效杀灭结核杆菌。然而,Rajasekaran 等<sup>[2]</sup>对 61 例儿童脊柱结核采用非手术治疗方法,应用 2 种药物治疗 9 个月,平均随访 15 年,所有病例均达到治愈标准。而 Kotil 等设计一项前瞻性临床研究,对 44 例(年龄 10~70 岁)胸腰椎结核单纯使用药物治疗,该 44 例均有椎旁脓肿,其中 20 例有脊髓压迫体征,经过平均 40 个月的随访,42 例(95.4%)达到治愈标准,且没有神经损害和大于 30°后凸畸形的后遗症。由此可见,脊柱结核伴有椎旁脓肿需要手术治疗的理论受到了质疑。

复习近期发表的文献,作者发现儿童骨关节结核的外科治疗还是获得了很大的进展,特别是外科治疗指征和目标发生了戏剧性的改变,已不再把骨关节结核出现软组织脓肿作为外科手术指征,而是将防止并发症和后遗症作为外科治疗的目标,抑或将面临发生并发症或后遗症的病例作为手术治疗的指征<sup>[3]</sup>。

脊柱仍然是儿童骨关节结核最多受累的部位,约占儿童骨关节结核的 2/3。有学者<sup>[4]</sup>报告了 61 例儿童脊柱结核,其中 26 例(41%)即使在静止期脊柱后凸也继续加重,最终产生 90°左右的严重后凸畸形。研究发现,年龄小于 7~10 岁、受累椎体大于或

等于三节者,是发生严重脊柱后凸畸形的危险因素。为了防止晚期出现后凸畸形,已有一些学者于确定诊断之后,在使用药物治疗的同时,采取前路或后路途径进行病变切除、撑开植骨融合和矫正后凸畸形,或者后方椎板融合和使用内固定器械。这些研究几乎都实现了防止后凸畸形的目标,而且没有出现结核扩散、融合失败和病变复发等并发症。

关于四肢骨关节结核的手术指征,目前也限于面临破坏骺板、侵袭关节以及脓肿即将破溃,或者关节早期受累者。外科治疗的目标也是为了防止肢体生长障碍和关节软骨破坏,并非着眼于脓肿引流、控制结核病变或促进病变的愈合。

### 参考文献

- 1 Rajasekaran S, Shetty AP, Dheenadhyalan J, et al. Morphological changes during growth in healed childhood spinal tuberculosis[J]. J Pediatr Orthop, 2006, 26(6):716.
- 2 Rajasekaran S. Buckling collapse of the spine in childhood spinal tuberculosis[J]. Clin Orthop, 2007, 460:86-92.
- 3 Kadir Kotil, Servet Alan, Turgay Bilge. Medical management of Pott disease in the thoracic and lumbar spine: a prospective clinical study[J]. J Neurosurg Spine, 2007, 6:228.
- 4 Parthasarathy R, Sriram K, Santha T, et al. Short course chemotherapy for tuberculosis of the spine: a comparison between ambulant treatment and radical surgery—ten year report[J]. J Bone Joint Surg Br, 1999, 81-B:464.

## 青少年特发性脊柱侧凸的病因

郑振耀<sup>1,3</sup> 邱勇<sup>2,3</sup> 唐盛平<sup>4</sup>

青少年特发性脊柱侧凸(adolescent idiopathic scoliosis, AIS) 是小儿骨骼肌肉系统中最常见的畸形之一,也是脊柱畸形中最常见的类型。该病在青少年中的发病率约为 2%~4%,占整个脊柱侧凸的 80%,严重脊柱侧凸以女童多见。AIS 的病因学目前存在许多假说,包括遗传、骨骼发育异常、内分泌及代谢系统异常、中枢神经系统异常以及结缔组织异常等。近年来对 AIS 的病因研究取得了不少进展,有些假说获得支持,也有部分假说被认为可能是继发现象。

作者单位:1,香港中文大学矫形外科与创伤学系;2,南京大学医学院附属鼓楼医院脊柱外科;3,香港中文大学-南京大学脊柱侧弯联合研究中心;4,深圳市儿童医院小儿骨科,通讯作者:郑振耀, jackcheng@cuhk.edu.hk

## 一、遗传因素

早期研究表明, AIS 的发病具有家族聚集现象, 对双胞胎患者的发病率研究也显示单卵双生子的共同发病率明显高于双卵双生子, 提示 AIS 发病具有遗传倾向。关于 AIS 的遗传模式, 早期有研究认为 AIS 可能是常染色体显性遗传或 X 连锁遗传, 亦有学者认为是多基因遗传。最近 Miller 的研究团队<sup>[1]</sup>对 202 个家系进行大规模全基因组扫描分型和连锁分析, 结果并不支持 X 连锁显性遗传, 而是发现 X 染色体上存在着 AIS 的易感基因, 提示 AIS 可能是一个多基因疾病, 并且在 X 染色体上有某个易感位点。

对 AIS 发病的相关基因定位采用的方法包括连锁分析和关联分析。近年来, 有学者采用定位克隆策略分别发现 AIS 可能和 6p、10q、18q 染色体, 17p11 位点, 19p13.3 位点有连锁, Miller 等的研究更是筛选出 11 条染色体上的 16 个可疑基因片段。然而定位克隆之后对部分连锁区域的致病基因进行分离却未发现有意义的基因, 其他的可疑基因片段尚需要进一步研究。

近年来关联分析也逐渐被用于寻找 AIS 的致病基因。Merola 等<sup>[2]</sup>发现编码聚蛋白多糖 (aggrecan) 的硫酸软骨素素附区的 12 号外显子的可变数目串联重复比一般人短, 并与其侧凸严重程度相关。但其他研究对编码 aggrecan 球状结构域 G3 的外显子及 12 号外显子 aggrecan 的 VNTR 的基因多态性却未发现与 AIS 的发生或侧凸进展有关联。郑振耀课题组<sup>[3]</sup>发现 AIS 患者的臂长及矫正身高和 I 型胶原  $\alpha 2$  的基因型相关: PP > Pp > pp, 但在正常对照中无该相关性。Inoue 等<sup>[4]</sup>发现雌激素受体 XX 和 Xx 基因型的 AIS 侧凸比 xx 基因型严重, 手术风险更大; Xx 基因型比 xx 基因型更容易进展。吴洁等也发现雌激素受体多态性与 AIS 的发病风险有关。但是郑振耀课题组<sup>[5]</sup>对中国南方 540 例 AIS 和 260 例正常对照的研究却没有发现两组患者间的基因多态性存在差异。由于切除雏鸡的松果体导致褪黑素减少可以建立与 AIS 侧凸三维结构相似的侧凸模型, 郑振耀和邱勇领导的脊柱侧弯联合研究中心<sup>[6]</sup>比较了 814 例 AIS 和 651 例正常对照的褪黑素 1B 型受体的基因多态性, 发现其中两个位点存在差异, 目前正就此作进一步的研究。中心还对生长激素受体多态性进行研究, 但没能在 AIS 患者和正常对照组之间发现差异。

## 二、骨骼系统发育异常

### 1. 生长、成熟及软骨内成骨异常

AIS 发生于青春期, 且其畸形加重与脊柱生长明确相关, 提示生长发育在 AIS 的发生发展中有重要价值。郑振耀课题组<sup>[7]</sup>在人体测量学研究中, 发现青春发育前期 AIS 女童的校正身高和臂长均小于年龄、性别配对正常对照, 但进入青春后期 (Pubertal II ~ V) 则明显大于正常对照组, 这种趋势一直持续到骨骼发育成熟时。作者进而用 MR 测量比较正常和 AIS 患者椎体的高度, 在矢状面上发现 AIS 患者的椎体明显高于正常对照, 并且这种差异并不限于顶椎区, 因此认为 AIS 患者的软骨内成骨较快。邱勇课题组<sup>[8]</sup>对 AIS 和先天性脊柱侧凸 (congenital scoliosis, CS) 椎体生长板的组织计量学研究亦发现前者的增殖活性较后者高, 支持 AIS 患者的软骨内成骨活跃。最近 Kouwenhoven 等<sup>[9]</sup>发现正常人的胸椎椎体在横断面上并非完全左右对称, 在第 6 至第 10 胸椎约 80% 椎体向右侧旋转, 只有近 20% 椎体向左旋转。作者认为这种本身存在的椎体旋转基础上的前柱过快生长可加重椎体旋转并向侧方偏移, 导致脊柱侧凸发生, 这可能是 AIS 患者中胸椎右侧凸最常见的原因之一。

左右侧椎体生长板生长不对称亦被认为可能是引发 AIS 的原因之一。邱勇课题组和邱贵兴课题组<sup>[10]</sup>对 AIS 患者凹凸侧生长板的增殖和凋亡研究结果与其他类型的侧凸或动物模型的生长板改变类似, 符合 Hueter-Volkman 定律。两组作者亦发现这些改变与侧凸严重程度有明星相关性, 提示凹凸侧生长活性的差异可能是继发于侧凸。缺乏正常对照也成为这类研究的一个局限性。

### 2. 低骨密度 (bone mineral density, BMD)

AIS 患者部分存在 BMD 降低已于 1982 年由 Burner 等首次报道。郑振耀课题组<sup>[11]</sup>采用双能 X 线骨密度 (DEXA) 吸收、外周骨定量 CT (p QCT)、二维组织形态学和形态计量学以及三维高分辨率焦点 CT (microCT) 等方法对 AIS 女童的 BMD 进行了系统研究。课题组发现有 68% 的 AIS 患者存在骨量减少 ( $< -1$  SD), 并且在腰椎、股骨颈、桡骨和胫骨远端等多个部位存在, 二维和三维研究均显示 AIS 的骨小梁变细和骨小梁间距离增大。这些结果表明, AIS 患者存在全身性 BMD 降低。对存在低骨量的 AIS 女童的随访结果显示, 大多数患者的低骨量至骨骼发育成熟仍持续存在, 课题组最近结果显示, 初诊

时低骨量的患者中,86%在骨骼发育成熟时(16岁)仍然存在低骨量。

然而,导致 AIS 患者骨量减低的原因目前仍不明确,相关的研究发现导致 AIS 患者低骨量的原因可能包括几个方面:①成骨异常。郑振耀课题组的 MR 测量研究显示,AIS 患者的椎弓根间隙均明显增大,椎弓根高度明显偏低,这些改变并不局限于顶椎区,表明这是一种全身性的改变,提示 AIS 患者的膜内成骨相对软骨内成骨缓慢。课题组发现 AIS 女童的下肢越长,骨转换率越高,其 BMD 就越低。因此 AIS 患者的低骨量可能是由于其软骨内成骨过快,即使膜内成骨加速,但骨质的沉积赶不上软骨内成骨的速度所致。②饮食习惯和负重运动量。Smith 等发现 25% 的 AIS 女童 BMI 值低于 17.5,这些患者可能存在不良的饮食习惯。郑振耀课题组发现 AIS 女童的钙摄入量明显低于国家标准,且其运动量明显低于非 AIS 女童,两者与 AIS 患者的 BMD 存在显著的相关性。

### 三、内分泌及代谢调节系统异常

#### 1. 褪黑素(Melatonin):

Machida 等最早报道切除雏鸡松果体可以在动物身上建立脊柱侧凸,其后许多学者成功重复该实验,并发现该方法还可以在大西洋鲑鱼及切除双前肢的小鼠上建立脊柱侧凸。而其他方式导致的褪黑素降低亦可建立脊柱侧凸动物模型,且在三维结构上与 AIS 的结构有很大的相似之处,提示松果体分泌的主要激素-褪黑素降低是建立动物脊柱侧凸模型的关键。但多数对 AIS 血清褪黑素水平、24 h 尿中褪黑素代谢产物的含量的研究却未发现与正常对照存在异常,提示褪黑素水平降低可能不是 AIS 的发病原因。

Moreau 等<sup>[12]</sup>对 AIS 患者的成骨细胞中的褪黑素信号通路进行研究后发现其信号通路存在异常,信号通路中的 Gi 3 蛋白存在过磷酸化,Gs 蛋白也存在功能异常。信号通路异常导致其功能无法发挥,亦可能产生与褪黑素降低同样的效果。

尽管如此,褪黑素信号通路异常与 AIS 发生的关系尚不明确,但可能与 AIS 的低骨量有关。许多细胞水平的研究均表明褪黑素可以抑制破骨细胞的作用,并且可能可以促进成骨细胞的作用。最近 Satomura 等<sup>[13]</sup>再次证实褪黑素可以促进小鼠成骨细胞的增殖和分化,并且通过腹腔注射褪黑素还可以促进小鼠股骨的皮质骨的生成。因此我们推测在

AIS 患者成骨细胞中由于信号通路异常,褪黑素在成骨中的正常功能缺失,导致其骨形成不足而表现为低骨量,但这种推测还需要进一步研究证实。

#### 2. 钙调蛋白(Calmodulin, CaM)

Yarom 等<sup>[14]</sup>研究发现,AIS 患者椎旁肌细胞内钙离子浓度上升并伴有肌球蛋白的变性。Muhlrad 等亦发现 AIS 患者血小板的收缩蛋白异常。这些异常可能是由于 CaM 控制的钙离子内稳态失衡所致。邱勇课题组发现 AIS 患者凹、凸侧椎旁肌中的 CaM 及肌浆网钙离子通道 mRNA 的表达较正常对照组相应位置高,作者认为 CaM 的过度表达可能导致了钙离子通道的损伤。该研究结果正好支持前两者的假说。然而对血小板的 CaM 含量的研究却不支持该假说。尽管早期研究显示,CaM 含量与侧凸严重程度相关,Lowe 等<sup>[15]</sup>随访研究发现,CaM 含量与侧凸进展相关,进展型侧凸的血小板 CaM 含量明显增加,而当侧凸稳定后即使 Cobb 角较大,其 CaM 含量仍与正常对照组无明显差异,不支持 CaM 与 AIS 的发病有关。

邱贵兴课题组发现 AIS 患者顶椎和端椎关节突骨组织中的 CaM 含量无差异,均明显低于 CS 患者,作者认为其表达异常可能影响骨质的代谢。但要证实这个假说尚需要将 CaM 的含量与 AIS 患者的身高或 BMD 进行相关性分析。

#### 3. 瘦素(Leptin)

邱勇课题组<sup>[16]</sup>研究发现,AIS 女童外周血瘦素水平明显低于年龄、月经年龄匹配正常的女孩,作者采用偏相关分析发现,AIS 女童的血清 leptin 水平与其体重、BMI、腰椎和非优势侧股骨颈的骨量和 BMD 均有明显的相关性,由于 leptin 可通过直接和间接的作用影响骨形成,并参与调节软骨内成骨,作者认为 leptin 可能在 AIS 患者的低 BMI 及低骨量中起作用。但该研究仅作一相关性分析,leptin 在 AIS 发病中具体的作用机制尚需进一步研究。

#### 四、中枢神经系统功能异常

对 AIS 的神经传导功能进行检查,发现有 11.6%~27.6% 的患者存在异常,提示这些 AIS 患者的中枢神经系统功能存在异常。郑振耀课题组在正中矢状面 MRI 上发现正常青少年女性的小脑扁桃体尖部均高于颅底后缘和枕骨下缘连线,而有 17.9% 的 AIS 患者低于该线,且其神经传导功能异常的百分比明显升高,提示神经传导功能异常可能与小脑扁桃体异位有关。Porter<sup>[17]</sup>测量正常脊柱、后

凸脊柱和可疑 AIS 尸体标本的椎体前方高度和相应的椎管长度,发现 IS 患者椎管较椎体短,与其他两组差异明显。作者据此认为前柱较长,脊髓相对较短,受到牵拉可能是 AIS 的发病原因。郑振耀课题组<sup>[18]</sup>通过 MRI 三维重建技术将 AIS 正中矢状面上的椎体和脊髓重建到一张图像上,并测量 T<sub>2</sub>~L<sub>5</sub> 总的脊柱前柱长度和相应的脊髓长度,显示 AIS 患者的脊髓长度与前柱高度比明显小于正常对照,证实了 Porter 的结果;作者还发现随着比值降低,其顶椎横断面上的脊髓由椭圆形向圆形改变并向凹侧偏移,并且小脑扁桃体的位置下降而圆锥位置无明显变化,但这些变化与 AIS 的神经传导功能无明显的相关性,提示脊髓的这些变化可能不是导致 AIS 患者神经传导功能改变的原因。

早期研究发现部分 AIS 患者存在姿势反射系统、平衡功能、本体感觉等异常。由于这些异常与脑干的整合功能相关,Geissele 等在 MRI 上发现 26 例 AIS 患者中有 7 例皮质脊髓束区的腹侧桥脑或髓质不对称,1 例 AIS 小脑延髓池扩大,这些改变可能与上述现象相关。Kimiskidis 等<sup>[19]</sup>对 AIS 患者采用经颅的磁力刺激,并在四肢采用肌电图记录各种参数以反应其脑干锥体系统功能,但并未发现异常。

郑振耀课题组与哈佛大学医学院合作<sup>[20]</sup>将 MRI 技术和图像工程技术结合起来,对 AIS 的脑部结构进行研究。作者对比了 20 例胸右弯 AIS 女童和 26 例健康女童大脑中 29 个区域的体积,发现 22 个区域存在显著性差异,这些胸右弯的 AIS 女童左侧大脑半球的许多区域体积明显偏大,相反右侧凸患者右大脑半球的一些结构发育不全。这些差异为进一步研究一些已知的 AIS 的异常提供了重要的基础。如椎体核的变化可能与报道的 AIS 上、下肢左右侧不对称有关,而臂周皮质与视觉和空间知觉有关。

### 五、结缔组织异常

对 AIS 结缔组织的研究多集中于椎间盘,早期研究通常将其作为一个整体,近年来国内多位学者对顶椎或端椎凹、凸侧的椎间盘进行了比较。林琦等<sup>[21]</sup>发现 AIS 患者顶椎和下端椎凸、凹两侧的椎间盘纤维环中的 I、II 型胶原 mRNA 的表达与 CS 相应部位类似,符合生物力学改变,可能是继发于脊柱侧凸的适应性变化。但邱勇课题组<sup>[22]</sup>则发现 AIS 患者椎间盘凹侧 I、II 型胶原 mRNA 的表达均低于凸侧,且较 CS 患者相应部位低,不能用生物力学改变解释。因此他们推测 AIS 患者椎间盘存在着基质合

成代谢的异常,不能产生足够的正常 I、II 型胶原来维持椎间盘的生物力学功能,使得脊柱在正常的应力或轻微的非正常负荷下出现畸形。该课题组还发现胸椎侧凸顶椎椎间盘凹侧纤维环的 II 型胶原明显低于腰椎侧凸顶椎相应部位,与正常分布不符,但胸、腰椎椎间盘源于不同的患者令该结果缺乏说服力。此外课题组发现凹凸侧纤维环中的 Aggrecan 含量在 AIS 和 CS 患者中的变化模式无差异,认为可能是继发现象。尽管上述实验的部分结果不能用脊柱侧凸的力学改变来解释,但是否与侧凸的发生有关尚需更多的研究。

对 AIS 病因学的研究已经持续了 100 多年,但直到今天我们所知仍然有限。越来越多的学者倾向于 AIS 只是一个临床诊断,可能存在多种病因,上述任一假说可能是一部分 AIS 的发病原因。因而通过某些方式将 AIS 进行分类可能会有利于病因的探究。郑振耀课题组发现有家族史和没有家族史的 AIS 女童在多个侧凸表型上存在显著性差异,如人体测量学结果、BMD,并且还发现有高达 60% 的患者有家族史,因此建议将 AIS 分为两组进行研究。Moreau 等则提出根据褪黑素信号通路的异常程度将 AIS 分为 3 组。总之,只有不断地深入研究,发现病因,才能为寻找新的治疗方法打下基础。

### 参 考 文 献

- 1 Justice CM, Miller NH, Marosy B, et al. Familial idiopathic scoliosis: evidence of an X-linked susceptibility locus [J]. Spine, 2003;28:589-594.
- 2 Merola AA, Mathur S, Igobou S, et al. Polymorphism of the aggrecan gene as a marker for adolescent idiopathic scoliosis[C]. SRS 38th Annual Meeting [C]. Quebec, Canada, 2003.
- 3 Cheng JC, Cheung C, Lee KM, et al. Collagen I Alpha 2 Gene Polymorphism is Significantly Associated with Growth Disturbance in Adolescent [C]. Idiopathic Scoliosis. SRS 39th Annual Meeting [C]. Argentina, 2004.
- 4 Inoue M, Minami S, Nakata Y, et al. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and curve severity of idiopathic scoliosis[J]. Spine, 2002;27:2357-2362.
- 5 Tang NL, Yeung HY, Lee KM, et al. A relook into the association of the estrogen receptor [alpha] gene (PvuII, XbaI) and adolescent idiopathic scoliosis: a study of 540 Chinese cases[J]. Spine, 2006, 31:2463-2468.
- 6 Qiu XS, Tang NL, Yeung HY, et al. Melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene polymorphism is associated with the limb anyolk sac defects in mice lacking Tbx3, the gene occurrence of adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine 2007;32:1748-1753.

- 7 Siu King Cheung C, Tak Keung Lee W, Kit Tse Y, et al. Abnormal peri-pubertal anthropometric measurements and growth pattern in adolescent idiopathic scoliosis: a study of 598 patients [J]. Spine, 2003,28:2152-2157.
- 8 Zhu F, Qiu Y, Yeung HY, et al. Histomorphometric study of the spinal growth plates in idiopathic scoliosis and congenital scoliosis[J]. Pediatr Int, 2006,48:591-598.
- 9 Kouwenhoven JW, Vincken KL, Bartels LW, et al. Analysis of preexistent vertebral rotation in the normal spine [J]. Spine, 2006,31:1467-1472.
- 10 徐宏光, 邱贵兴, 王以朋, 等. 青少年特发性脊柱侧凸椎体软骨终板核心蛋白和细胞因子的变化 [J]. 中华骨科杂志, 2005,25:725-730.
- 11 Cheng JC, Guo X. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A primary problem or secondary to the spinal deformity? [J]. Spine, 1997,22:1716-1721.
- 12 Moreau A, Wang DS, Forget S, et al. Melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis [J]. Spine, 2004,29:1772-1781.
- 13 Satomura K, Tobiume S, Tokuyama R, et al. Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo [J]. J Pineal Res, 2007,42:231-239.
- 14 Yarom R, Robin GC. Studies on spinal and peripheral muscles from patients with scoliosis [J]. Spine, 1979,4:12-21.
- 15 Lowe T, Lawellin D, Smith D, et al. Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis: do the levels correlate with curve progression and severity? [J]. Spine, 2002, 32:2703-10.
- 16 Qiu Y, Sun X, Qiu X, et al. Decreased circulating leptin level and its association with body and bone mass in girls with adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine, 2007,32:2703-2710.
- 17 Proter RW. Idiopathic scoliosis: the relation between the vertebral canal and the vertebral bodies [J]. Spine, 2000, 25:1360-136
- 18 Chu WC, Man GC, Lam WW, et al. Morphological and functional electrophysiological evidence of relative spinal cord tethering in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine, 2008,33:673-680.
- 19 Kimiskidis VK, Potoupnis M, Papagiannopoulos SK, et al. Idiopathic scoliosis: a transcranial magnetic stimulation study [J]. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2007,7:155-160.
- 20 Liu T, Chu WC, Young G, et al. MR analysis of regional brain volume in adolescent idiopathic scoliosis: Neurological manifestation of a systemic disease[C]. J Magn Reson Imaging, 2008.
- 21 林琦, 吴志宏, 刘勇, 等. 特发性脊柱侧凸患者椎间盘中 I、II 型胶原基因 mRNA 的表达 [J]. 中华外科杂志, 2004,42:1268-1269.
- 22 朱锋, 邱勇, 郑伟娟, 等. 青少年特发性脊柱侧凸患者椎间盘纤维环胶原的分布及其意义 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004,14:233-236.

## 先天性马蹄内翻足的相关基因研究

吴信歆 马瑞雪

先天性马蹄内翻足 (Idiopathic Talipes Equinovarus) 是一种常见的严重影响足的形态与功能的先天性畸形, 包括前足内收、跟骨内翻及踝关节马蹄。目前认为, 先天性马蹄内翻足的发生是遗传与环境因素共同作用的结果。流行病学调查研究提示, 遗传因素在先天性马蹄内翻足的发病中起重要作用。本病的发病率就性别、种族而言, 差异较显著, 男女之比为 2.5:1, 并且随着患病亲属的增加而增加。先天性马蹄内翻足的遗传方式属于多基因遗传, 不同种族患病率不同, 如中国人患病率为 0.39‰, 高加索人为 1.2‰, 波利尼西亚为 6.8‰。马蹄内翻足患者同胞患病几率增加约 30 倍。两位同胞同时患病几率在单卵双生儿中达 32.5%, 而在双卵双生儿中仅 2.9%。以上调查均提示先天性马蹄内翻足的患病率至少部分受到遗传因素的影响。近年来研究认为, 与先天性马蹄内翻足发病相关的基因包括 Hox 基因、TBX 基因、GASP10 基因等。

### 一、Hox 基因家族

Hox 基因家族是成簇存在的同源异型盒基因。近年来发现, 转录因子 Hox 基因(homeobox genes)可能是先天性马蹄内翻足的相关基因。Hox 基因具有一段长约 180 bp 的同源序列, 它所编码的 60 个氨基酸构成螺旋-转角-螺旋结构的同源结构域, 作为转录调控因子发挥作用。Hox 基因在肢体发生中的基本作用是: ①调节软骨细胞增殖分化的速率和时机; ②调节未分化间充质的增殖; ③参与软骨充质凝成原基; ④参与软骨细胞的组建。

人类和鼠的 Hox 基因家族含有 39 个基因, 分成四簇, 分别为 Hox a、Hox b、Hox c 和 Hox d。此四簇分别位于人类第 7、17、12、2 号染色体的特定区域上, 每一簇含有 7~11 个基因。大量动物实验证实, Hox 基因是脊椎动物胚胎发育及器官形成的主要调控基因, 在转录及翻译的不同阶段行使特定的表达调控, 其功能改变直接影响发育, 因此, 很可能是人类先天性畸形的候选基因。到目前为止, 共有 3 种

作者: 郑振耀, 邱勇, 唐盛平  
作者单位: 郑振耀(香港中文大学矫形外科与创伤学系;香港中文大学-南京大学脊柱侧弯联合研究中心), 邱勇(南京大学医学院附属鼓楼医院脊柱外科;香港中文大学-南京大学脊柱侧弯联合研究中心), 唐盛平(深圳市儿童医院小儿骨科)  
刊名: 临床小儿外科杂志 **ISTIC**  
英文刊名: JOURNAL OF CLINICAL PEDIATRIC SURGERY  
年, 卷(期): 2008, 7(2)  
被引用次数: 1次

## 参考文献(22条)

1. 朱锋;邱勇;郑伟娟 青少年特发性脊柱侧凸患者椎间盘纤维环胶原的分布及其意义[期刊论文]-中国脊柱脊髓杂志 2004(4)
2. Qiu XS;Tang NL;Yeung HY Melatonin receptor 1B (MTNR1B) gene polymorphism is associated with the limb anyolk sac defects in mice lacking Tbx3,the geneoccurrenCe of adolescent idiopathic scoliosis 2007(16)
3. Tang NL;Yeung HY;Lee KM A relook into the association of the estrogen receptor[alpha] gent (PvuII,Xba I) and adolescent idiopathic scoliosis:a study of 540 Chinese cases 2006(21)
4. Inoue M;Minami S;Nakata Y Association between estrogen receptor gene polymorphisms and curve severity of idiopathic scoliosis 2002(21)
5. Cheng JC;Cheung C;Lee KM Collagen I Alpha 2 Gene Polymorphism is Significantly Associated with Growth Disturbance in Adolescent 2004
6. Yarom R;Robin GC Studies on spinal and peripheral muscles from patients with scoliosis 1979
7. Satomura K;Tobiume S;Tokuyama R Melatonin at pharmacological doses enhances human osteoblastic differentiation in vitro and promotes mouse cortical bone formation in vivo 2007(3)
8. Morean A;Wang DS;Forget S Melatonin signaling dysfunction in adolescent idiopathic scoliosis 2004(16)
9. Cheng JC;Guo X Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis.A primary problem or secondary to the spinal deformity? 1997
10. 徐宏光;邱贵兴;王以朋 青少年特发性脊柱侧凸椎体软骨终板核心蛋白和细胞因子的变化[期刊论文]-中华骨科杂志 2005(12)
11. Kouwenhoven JW;Vincken KL;Barrels LW Analysis of preexistent vertebral rotation in the normal spine 2006(13)
12. Zhu F;Qiu Y;Yeung HY Histomorphometric study of the spinal growth plates in idiopathic scoliosis and congenital scoliosis 2006
13. Siu King Cheung C;Tak Keung Lee W;Kit rise Y Abnormal peri-pubertal anthropometric measurements and growth pattern in adolescent idiopathic scoliosis:a study of 598 patients 2003(18)
14. Merola AA;Mathur S;Igobou S Polymorphism of the aggrecan gene as a marker for adolescent idiopathic scoliosis 2003
15. Chu WC;Man GC;Lam WW Morphological and functional electrophysiological evidence of relative spinal cord tethering in adolescent idiopathic scoliosis 2008(6)

16. [Proter RW Idiopathic scoliosis:the relation between the vertebral cannal and the vertebral bodies](#) 2000
17. [Qiu Y;Sun X;Qiu X Decreased circulating leptin level and its association with body and bone mass in girls with adolescent idiopathic scoliosis](#) 2007(24)
18. [Low T;Lawellin D;Smith D Platelet calmodulin levels in adolescent idiopathic scoliosis:do the levels correlate with curve progression and severity?](#) 2002
19. [林琦;吴志宏;刘勇 特发性脊柱侧凸患者椎间盘中 I、II 型胶原基因mRNA的表达](#)[期刊论文]-[中华外科杂志](#) 2004(20)
20. [Liu T;Chu WC;Young G MR analysis of regional brain volume in adolescent idiopathic scoliosis:Neurological manifestation of a systemic disease](#) 2008
21. [Kimiskidis VK;Potoupnis M;Papagiannopoulos SK Idiopathic scoliosis:a transcranial magnetic stimulation study](#) 2007
22. [Justice CM;Miller NIL;Marosy B Familial idiopathic scoliosis:evidence of an X-linked susceptibility locus](#) 2003(6)

#### 引证文献(2条)

1. [唐敏. 张鑫. 秦国初. 周正扬. 朱斌. 陈君坤 磁共振成像在脊柱侧弯诊断中的应用](#)[期刊论文]-[山西医药杂志](#) 2009(7)
2. [凌寿佳. 黄邻彬. 梁登成 CR全脊柱立位成像61例分析](#)[期刊论文]-[现代医用影像学](#) 2009(2)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_lcxewkzz200802002.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxewkzz200802002.aspx)

授权使用: 黔南民族师范学院(gnnzsfxy), 授权号: d103df6b-e0e6-47d1-a642-9ed40092ef8b

下载时间: 2011年4月29日