

青少年特发性脊柱侧凸与骨密度

戚德胜 戴哲浩 吕国华 周彬 熊宇 康意军*
中南大学湘雅二医院脊柱外科,湖南 长沙 410011

中图分类号: R682.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2014) 05-0589-04

摘要: 青少年特发性脊柱侧凸(Adolescent Idiopathic Scoliosis, AIS)是一种原因不明的发生于青春期的结构性脊柱侧凸,与基因多态性、生长发育等多因素发病机制可能有关。已有很多研究发现 AIS 患者全身多处骨密度降低,但具体机制阐释不多。本文拟从骨微观结构及生物力学、基因多态性、信号传导通路三方面对 AIS 疾病与低骨密度的相互关系进行深入探讨。增强骨密度可能对改善 AIS 患者的治疗有重要意义。
关键词: 青少年特发性脊柱侧凸;发病机制;骨密度;骨微观结构;基因多态性;信号传导通路

Adolescent idiopathic scoliosis and bone mineral density
QI Desheng, DAI Zhehao, LV Guohua, ZHOU Bin, XIONG Yu, KANG Yijun
Department of Spinal Surgery, Xiangya Second Hospital of Central South University, Changsha 410011, China
Corresponding author: KANG Yijun, Email: f2kangyijun@163.com

Abstract: Adolescent idiopathic scoliosis (AIS) is an unexplained occurrence of structural scoliosis in adolescence. Multiple factors, such as gene polymorphism, growth and development, etc., may be related to the pathogenesis of this disease. Many studies have found that patients with AIS may have low bone mineral density (BMD) in the whole body, but the mechanism still remains unknown. This paper reviews the relationship between low BMD and AIS in three aspects, including bone microstructure and biomechanics, gene polymorphism, and signal transduction pathway. Improving BMD may be benefit for the treatment of AIS.
Key words: Adolescent idiopathic scoliosis; Pathogenesis; Bone mineral density; Bone microstructure; Gene polymorphism; Signal transduction pathway

青少年特发性脊柱侧凸(Adolescent Idiopathic Scoliosis, AIS)是青少年常见的躯干畸形,常发生于 10~14 岁青少年中^[1],严重危害着青少年的身心健康。AIS 常在青春发育前期发病, AIS 发病机理复杂,基因多态性、平衡功能障碍、椎旁肌因素、生长发育、结缔组织异常、激素水平紊乱等均被认为同 AIS 发病有关^[2-4]。BMD 是指单位骨体积或骨面积内的骨矿含量。Burner WL 3rd 等在 1982 年首次提出脊柱侧凸与 BMD 降低有关^[5],于是骨密度在 AIS 发病及进展中的作用开始被重视。本文从骨微观结构及生物力学、基因多态性、信号通路三方面对 AIS 与骨密度的关系作一综述。

1 AIS 与 BMD 的相互关系

Burner WL 3rd 等在 1982 年应用 Singh 指数首

次指出与同龄人相比 AIS 患者的股骨颈存在相对的低骨量^[5]。此后,大量研究^[6-8]发现 AIS 患者存在全身性的 BMD 降低,不仅存在于脊柱而且还在存在于外周骨。Cook SD 等^[9]利用双光子吸收法发现 AIS 患者腰椎及股骨颈 BMD 显著低于同年龄同性别同种族的正常者。我国学者 Cheng JC 等^[10]对 75 例 AIS 女性和 94 例同龄同性别者的腰椎、股骨近端、桡骨远端、胫骨远端进行了 BMD 测定,发现 AIS 患者肢体远端的面积 BMD 和体积 BMD 比正常对照组显著减低。吴洁等^[11]的研究进一步提示了 AIS 的骨量减少在不同部位严重程度存在差异,其比较了 101 例 AIS 患者与 62 例同龄正常者腰椎及股骨不同部位 BMD,发现 AIS 患者所测各部位的 BMD 均明显低于正常对照组,腰椎比股骨降低更明显,在股骨近端中又以 Ward's 三角的 BMD 降低尤为显著。但是, AIS 患者 BMD 与 Risser 征及衡量脊柱侧凸严重性的 Cobb's 角大小之间无相关

*通讯作者: 康意军, Email: f2kangyijun@163.com

性^[10-12]。随后, Cheng JC 等^[13]对 14 例符合骨质疏松标准(BMD 低于正常对照组 2 个标准差)的 12 ~ 14 岁 AIS 患者连续随访 3 年后发现其 BMD 仍然低于正常对照组两个标准差,且股骨颈 BMD 年均增长率(Δ BMD g/cm² 每年)显著低于正常对照组。Synder BD 等^[14]的研究发现戴支架的 AIS 患者髂骨 BMD 年增长率与未戴支架 AIS 患者相比无显著差异性。上述研究均表明低 BMD 状态贯穿于 AIS 发生到进展的全过程,从青春期一直持续到成年期,是一种长期的表现。

AIS 影响着 BMD 的积累。青春前期后正常的 BMD 积累依赖于充足的钙摄入量和适度的负重性体育运动量^[15]。Lee WT 等^[16]研究显示 AIS 女性的运动量明显低于非 AIS 女性,可能是脊柱畸形导致的心理负担减少了其与同龄人一起活动时间。朱锋等的对比研究^[17]发现与 AIS 患者相比,先天性脊柱侧凸畸形患者(Congenital scoliosis, CS)的股骨颈 BMD 及腰椎骨矿含量(Bone Mineral Content, BMC)、BMD 更低,而且髂骨的骨小梁连接密度(Connectivity Density, CD)更低和骨小梁间距(Trabecular Separation, Tb. Sp)更大,骨小梁分布更疏松。CS 患者发病年龄较 AIS 患者小,由于胸廓发育畸形导致肺叶发育受限,肺功能较差,体育活动相应减少,从而进一步证实了适度的负重性体育运动量对 BMD 积累的意义。Lam TP 等^[18]利用低幅度高频率全身振动(每周 5 次,每次 20 min,连续 12 个月)干预 AIS 患者发现其能提高优势侧股骨颈 aBMD 和腰椎 BMC。此外, AIS 患者存在着精神病理学相关的进食障碍^[19]。

2 AIS 的骨小梁微观结构及生物力学的变化

骨小梁的微观结构与其功能相对应,具有复杂性。骨容积比(Bone Volume Fraction, BV/TV)、骨小梁数目(Trabecular Number, TB. N)、Tb. Sp、CD、结构模型指数(Structure Model Index, SMI)、分形维数(Fractal Dimension, FD)等是常用的骨小梁微观结构参数。骨小梁的空间结构介于二维和三维之间,类似于板状样的骨小梁之间有多个杆状连接^[20]。骨小梁微观结构决定 BMD,显微 CT(Micro Computed Tomography, μ CT)测定的各微观结构参数指标与双能 X 线吸收骨密度仪(Dual X-ray Absorptiometry, DXA)或肢端显微 CT(Peripheral Quantitative Computed Tomography, pQCT)所测的

BMD 值显著相关。Siu WS 等^[21]在山羊骨质疏松动物模型中发现 BV/TV 是预测 BMD 最敏感的指标, BV/TV 越低、TB. N 越少, CD 越小、Tb. Sp 越大, BMD 也越低。在对 AIS 患者骨小梁微观结构的研究中, Cheng JC 等^[22]利用组织计量学方法观察了 AIS 患者髂骨和棘突骨小梁发现其呈连续细长型,厚度降低,表面类骨质和骨细胞数量减少,骨形成不活跃,少见成骨细胞。 μ CT 观察 AIS 患者髂骨骨小梁三维结构发现其 SMI 为 1.50,更接近于柱状结构而不是板状结构^[17]。Siu WS^[21]的研究表明 BMD 与 SMI 存在负相关性,骨质越疏松,骨小梁越接近于柱状结构。因此, AIS 标本均较细长,骨质较脆、薄、空。Uchiyama T 等的研究^[20]还发现骨小梁 BMD 与弹性模量呈正相关, AIS 患者的骨弹性模量减小,应力下抗变形能力降低,在生长发育过程中,更容易形成和促进脊柱侧凸。

在大体标本的研究中, Guo X 等^[23]发现与正常者比较, AIS 患者胸椎椎体前、后缘明显增高,椎弓根间隙明显增大而高度明显降低,导致椎体前缘与椎弓根高度比值明显增大,这种生长不平衡状态并不局限于顶椎区并与 AIS 脊柱侧凸的严重程度相关。根据生长-栓系模型,相对生长落后的后柱相当于一个栓系阻碍着前柱的快速生长,迫使脊柱弯曲和旋转造成脊柱侧凸^[24]。椎体前缘软骨内成骨持续至 16-18 岁,而椎体后缘软骨内成骨只持续到 10 岁,10 岁后椎体后缘主要是横截面周围的膜内成骨,由此造成青春前期至青春后期脊柱前后柱生长的不平衡^[23]。AIS 患者相对更高可能反映了人体纵轴上活跃的软骨内成骨,而低 BMD 可能与相对滞后的横截面周围的膜内成骨有关,亦可能是骨质沉积的速度赶不上软骨内成骨的速度,导致 AIS 患者全身 BMD 降低。但目前研究成果尚无法确切阐释低 BMD 是否可作为影响软骨内成骨与膜内成骨不平衡的独立因素。

3 基因多态性对 AIS 患者 BMD 的影响

雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)基因是目前研究较为深入的相关基因之一,其基因和表现型存在多样性,利用分子生物学方法分析 Xba I 限制性片段长度多态性, Xba I 多态性位于第 1 内含子,与 p 位点相距约 50bp, AIS 患者 Xba I 部位基因型 XX 的出现频率明显高于其他基因型,提示 Xba I 位点多态性与脊柱侧凸发生及严重程度密切相关^[25]。Xba I 位点多态性同样和 BMD 密切相关, XX 基因型

的 BMD 明显高于 Xx 及 xx 型的 BMD。其他基因多态性也与 AIS 患者 BMD 相关。Eun IS 等^[2]发现 OPG 基因 1181G→C 多态性与韩国 AIS 患者腰椎 BMD 显著相关, OPG 基因 1181CC 表型的 AIS 患者的腰椎 BMD 显著高于 GC 表型 ($P < 0.05$), GG 表型 ($P < 0.01$)。Kim JG 等^[26]和 Choi JY 等^[27]亦报道了同样的结果,而在马耳他 AIS 患者中 OPG 基因 1181G→C 多态性与 BMD 无显著相关^[28]。OPG 基因 245T→G 多态性在斯洛文尼亚 AIS 患者中与腰椎 BMD 呈显著负相关^[29]。此外,白细胞介素 6 基因 572G→C 多态性^[30]、维生素 D 受体基因 BsmI 多态性^[31]与 AIS 女性患者腰椎 BMD 显著相关。以上研究均表明基因多态性影响着 AIS 患者的 BMD,但存在着种族和地域差异性,其具体机制需要进一步深入研究。

4 信号传导通路对 AIS 患者骨密度的影响

信号传导是指细胞外讯息经过一系列生化反应之后通过细胞膜进入细胞,逐步引起细胞物质主要是蛋白质变化的过程。骨骼生理及病理过程都与多种信号转导通路的完整性和协调性相关,其中骨保护素 (Osteoprotegerin, OPG)/细胞核因子 κ B 受体活化因子配体 (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand, RANKL)/细胞核因子 κ B 受体活化因子 (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B, RANK) 系统是目前研究较为深刻的信号传导通路之一。成骨细胞及骨髓基质细胞表达的 RANKL,与破骨细胞或破骨细胞前体细胞表面上的 RANK 结合后,招募适配器蛋白 TRAF6,激活核因子- κ B (Nuclear Factor- κ B, NF- κ B) 并使其转移至核内,增加 c-Fos 的表达, c-Fos 与活化 T 细胞核因子 (Nuclear Factor of Activated T cells, NFAT) 交互作用触发破骨细胞相关基因的转录,从而促进破骨细胞的分化及骨吸收活性,加速骨重建^[32]。成骨细胞系的多种细胞分泌表达 OPG 与 RANKL 竞争性结合,阻止 RANKL 与 RANK 的结合,从而阻止破骨细胞活化及抑制骨吸收。正常情况下,骨吸收和骨形成处于动态平衡状态, RANKL/OPG 比值在骨髓微环境中也维持着平衡,决定着破骨细胞的数量和功能活性^[33]。

RANKL/OPG 比例失调与 AIS 患者低 BMD 状态有关。Chiru M 等^[8]对 15 例 AIS 患者和 8 例同年龄、性别的正常人的身高、体重、体重指数 (Body Mass Index, BMI)、血清骨钙素、RANKL、OPG 及 RANKL/OPG 比值进行了比较,结果显示两组之间

的血清 OPG 水平、平均体重及 BMI 无显著差异,但 AIS 患者血清骨钙素水平、RANKL 水平、RANKL/OPG 比值显著升高,表明 AIS 患者 BMD 降低可能是由 RANKL/OPG 比值改变引起,而不是体重或 BMI 指数下降,提示低 BMD 是 AIS 发病的原发性因素。殷钢等^[34]利用 DXA 测量了 20 例 AIS 患者和 8 例正常人的股骨近端和腰椎的 BMD 并通过植块培养法培养成骨细胞比较 OPG、RANKL 核酸及蛋白水平的表达量,结果显示 AIS 组腰椎及股骨近端的 BMD 值明显低于对照组; OPG 的核酸及蛋白水平的表达量与对照组比较无统计学差异 ($P > 0.05$); RANKL 的核酸及蛋白水平的表达量均较对照组高 ($P < 0.01$); RANKL/OPG 比值明显高于对照组 ($P < 0.01$)。Suh KT 等^[35]发现 AIS 患者上调的血清 RANKL 水平和 RANKL/OPG 比值与腰椎和股骨颈 BMD 显著相关,与年龄、体重和 BMI 不相关,进一步证实 AIS 患者的 RANKL/OPG 比例失调导致 BMD 降低。此外, Wnts 信号通道在影响骨形成的同时,也通过调节 OPG/RANK/RANKL 系统的表达影响骨吸收。Fujita K 等^[36]的研究表明:在 Wnt3a/1, 25 (OH)₂D₃ 或者 Wnt3a/BMP-2 诱导的骨细胞发育过程中, Dkk1、Dkk 2 可以增加破骨细胞分化因子 RANKL 和 M-CSF 的表达,同时降低 OPG 的表达。

总之, AIS 与骨密度有密切的关系,骨密度的改变贯穿于 AIS 从发生到进展的全过程。本文从骨微观结构及生物力学、基因多态性、信号通路三方面阐述了 AIS 与骨密度之间的紧密关联,有助于提示 AIS 的发病机制。增强骨密度对改善 AIS 患者的治疗方案可能有借鉴意义。

【参考文献】

- [1] Warren TK, Catherin Lee, Cheung S K, et al. Association of osteopenia with curve severity in adolescent idiopathic scoliosis: a study of 919 girls. *Osteoporos Int*, 2005, 16:1924-1932.
- [2] Eun IS, Park WW, Suh KT, et al. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*, 2009, 18(12):1936-1940.
- [3] He Y, Qiu Y, Zhu F, et al. Quantitative analysis of types I and II collagen in the disc annulus in adolescent idiopathic scoliosis. *Stud Health Technol Inform*, 2006, 123:123-128.
- [4] Parent S, Newton PO, Wenger DR. Adolescent idiopathic scoliosis: etiology, anatomy, natural history, and bracing. *Instr Course Lect*, 2005, 54:529-536.
- [5] Burner WL 3rd, Badger VM, Sherman FC. Osteoporosis and acquired back deformities. *J Pediatr Orthop*, 1982, 2(4):383-385.
- [6] Cheung CS, Lee WT, Tse YK, et al. Generalized osteopenia in

- adolescent idiopathic scoliosis—association with abnormal pubertal growth, bone turnover, and calcium intake? *Spine*, 2006, 31(3):330-338.
- [7] Lam TP, Hung VW, Yeung HY, et al. Abnormal bone quality in adolescent idiopathic scoliosis: a case-control study on 635 subjects and 269 normal controls with bone densitometry and quantitative ultrasound. *Spine*, 2011, 36(15):1211-1217.
 - [8] Chiru M. Adolescent idiopathic scoliosis and osteopenia. *Maedica (Buchar)*, 2011, 6(1):17-22.
 - [9] Cook SD, Harding AF, Morgan EL, et al. Trabecular bone mineral density in idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop*, 1987, 7(2):168-174.
 - [10] Cheng JC, Qin L, Cheung CS, et al. Generalized low areal and volumetric bone mineral density in adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(8):1587-1595.
 - [11] Wu Jie, Qiu Yong, Sun Yanfang, et al. Analysis of bone mineral density changes in adolescent idiopathic scoliosis. *Chinese Journal of Spine and Spine Cord*, 2004, 14(10):598-600.
 - [12] Cheng JC, Guo X. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis. A primary problem or secondary to the spinal deformity? *Spine*, 1997, 22(15):1716-1721.
 - [13] Cheng JC, Hung VW, Lee WT, et al. Persistent osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis—longitudinal monitoring of bone mineral density until skeletal maturity. *Stud Health Technol Inform*, 2006, 123:47-51.
 - [14] Snyder BD, Katz DA, Myers ER, et al. Bone density accumulation is not affected by brace treatment of idiopathic scoliosis in adolescent girls. *J Pediatr Orthop*, 2005, 25(4):423-428.
 - [15] Ho SC, Wong E, Chan SG, et al. Determinants of peak bone mass in Chinese women aged 21-40 years. III. Physical activity and bone mineral density. *J Bone Miner Res*, 1997, 12(8):1262-1271.
 - [16] Lee WT, Cheung CS, Tse YK, et al. Generalized low bone mass of girls with adolescent idiopathic scoliosis is related to inadequate calcium intake and weight bearing physical activity in peripubertal period. *Osteoporos Int*, 2005, 16(9):1024-1035.
 - [17] Zhu Feng, Qiu Yong. Trabecular bone micro-architecture and bone mineral density of adolescent idiopathic scoliosis and congenital scoliosis. *Chinese Journal of Orthopaedics*, 2005, 25(9):541-545.
 - [18] Lam TP, Ng BK, Cheung LW, et al. Effect of whole body vibration (WBV) therapy on bone density and bone quality in osteopenic girls with adolescent idiopathic scoliosis: a randomized, controlled trial. *Osteoporos Int*, 2012.
 - [19] Smith FM, Latchford G, Hall RM, et al. Indications of disordered eating behaviour in adolescent patients with idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Br*, 2002, 84(3):392-394.
 - [20] Uchiyama T, Tanizawa T, Muramatsu H, et al. Three-dimensional microstructural analysis of human trabecular bone in relation to its mechanical properties. *Bone*, 1999, 25(4):487-491.
 - [21] Siu WS, Qin L, Cheung WH, et al. A study of trabecular bones in ovariectomized goats with micro-computed tomography and peripheral quantitative computed tomography. *Bone*, 2004, 35(1):21-26.
 - [22] Cheng JC, Tang SP, Guo X, et al. Osteopenia in adolescent idiopathic scoliosis: a histomorphometric study. *Spine*, 2001, 26(3):E19-23.
 - [23] Guo X, Chau WW, Chan YL, et al. Relative anterior spinal overgrowth in adolescent idiopathic scoliosis. Results of disproportionate endochondral-membranous bone growth. *J Bone Joint Surg Br*, 2003, 85(7):1026-1031.
 - [24] Roth M. Idiopathic scoliosis and Scheuermann's disease: essentially identical manifestations of neuro-vertebral growth disproportion. *Radiol Diagn (Berl)*, 1981, 22(3):380-391.
 - [25] Zhang HQ, Lu SJ, Tang MX, et al. Association of estrogen receptor beta gene polymorphisms with susceptibility to adolescent idiopathic scoliosis. *Spine*, 2009, 34(8):760-764.
 - [26] Kim JG, Kim JH, Kim JY, et al. Association between osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK), and RANK ligand (RANKL) gene polymorphisms and circulating OPG, soluble RANKL levels, and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Menopause*, 2007, 14(5):913-918.
 - [27] Choi JY, Shin A, Park SK, et al. Genetic polymorphisms of OPG, RANK, and ESR1 and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*, 2005, 77(3):152-159.
 - [28] Vidal C, Formosa R, Xuereb-Anastasi A. Functional polymorphisms within the TNFRSF11B (osteoprotegerin) gene increase the risk for low bone mineral density. *J Mol Endocrinol*, 2011, 47(3):327-333.
 - [29] Arko B, Prezelj J, Komel R, et al. Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(9):4080-4084.
 - [30] Lee JS, Suh KT, Eun IS. Polymorphism in interleukin-6 gene is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *J Bone Joint Surg Br*, 2010, 92(8):1118-1122.
 - [31] Suh KT, Eun IS, Lee JS. Polymorphism in vitamin D receptor is associated with bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*, 2010, 19(9):1545-1550.
 - [32] Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9 Suppl 1:S1.
 - [33] Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(1):2-12.
 - [34] Yin Gang, Qiu Yong. Expression of Soluble Receptor Activator of Nuclear Factor-kappaB Ligand and Osteoprotegerin in Adolescent Idiopathic Scoliosis Patients at the Osteoblast Level. *Chinese Journal of Spine and Spine Cord*, 2009, 19(3):216-221.
 - [35] Suh KT, Lee SS, Hwang SH, et al. Elevated soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and reduced bone mineral density in patients with adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*, 2007, 16(10):1563-1569.
 - [36] Fujita K, Janz S. Attenuation of WNT signaling by DKK-1 and -2 regulates BMP2-induced osteoblast differentiation and expression of OPG, RANKL and M-CSF. *Mol Cancer*, 2007, 6:71.

青少年特发性脊柱侧凸与骨密度

作者：[戚德胜](#)，[戴哲浩](#)，[吕国华](#)，[周彬](#)，[熊宇](#)，[康意军](#)，[QI Desheng](#)，[DAI Zehao](#)，[LV Guohua](#)，[ZHOU Bin](#)，[XIONG Yu](#)，[KANG Yijun](#)

作者单位：[中南大学湘雅二医院脊柱外科, 湖南长沙, 410011](#)

刊名：[中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名：[Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年，卷(期)：2014(5)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgzsszz201405028.aspx