·综　　述·

青少年特发性脊柱侧弯前庭病因学研究进展

张凯　李扬政　张运山　张晴雁　颜可怡　刘胜锋　彭梦思　余晓琦　杨宽女　胡金娜

青少年特发性脊柱侧弯(adolescent idiopathic scoliosis,AIS)是指儿童生长发育过程中发生的脊柱三维形态畸形,特征为脊柱侧移和轴向旋转,是青少年最常见的脊柱畸形[1,2]。AIS全球患病率为0.47%~5.20%,是中国最常见的脊柱侧弯类型,其发病率高达90%[3,4],且好发于女性。其最大特点为不伴随可识别的解剖异常或其他疾病[5],这无疑增加了对该疾病病因探索的难度。过去几十年,AIS的病因研究涵盖了几乎所有可能的起源——遗传学、生存环境、荷尔蒙、生物化学、脊柱生物力学、神经学和生长发育,这使我们相信AIS是一种多因素疾病[1,6]。然而,这些因素究竟是AIS的病因还是AIS发生后继发的异常表现,尚未有明确定论。目前大量证据表明前庭系统异常与AIS的形成有着密切联系[7],然而具体病理机制仍在探索阶段。明确前庭系统在AIS发展中的意义,对建立更科学的AIS诊治框架意义重大,因此有必要对现有的研究结果进行综述。本综述搜索了从2016年1月至2021年6月近5年发表在PubMed、WOS以及CNKI中有关AIS病因探究的文献,使用主题以及标题术语检索,包括"青少年特发性脊柱侧弯"、"脊柱侧弯"、"病因学"、"发病"、"前庭"及其组合,按照"功能关联假设-相关性证据-病因学模型证据-总结"的框架呈现,旨在归纳当前AIS前庭系统最新进展,梳理AIS患者前庭异常表现并试图解释前庭系统促成AIS的可能机制。这将拓宽脊骨医生和康复师对于AIS康复新的认识,对于开展AIS患者前庭功能的临床诊疗以及开发新的康复策略意义重大。

1　前庭系统异常促成AIS的功能假设

脊柱的姿势控制系统中,除了本体感觉系统控制的肌骨生物力学因素外,前庭系统被认为是引发脊柱畸形更为基础的重要角色[8],却常在临床诊治中被忽视。

像肢体运动依靠本体感觉定位一样,头部运动的方向、速度以及人体相对于地心引力的空间定位和平衡都离不开前庭觉的感知。人体两侧内耳中的前庭感受器分别由感受头部旋转角速度变化的三个半规管和监测头部线性加速度变化的椭圆囊和球囊这两个耳石器官构成[9]。当头部旋转或线性加速时,这些内耳的感受器会将信息通过前庭-网状-脊髓通路下行到达各节段脊髓神经前角运动细胞,参与躯干肌肉的激活及连续性的姿势调整[10]。因此学者们假设前庭系统会因受到各种原因导致前庭脊髓束控制的下行驱动力失衡,使脊柱在生命早期出现机械拉力不均,促成AIS发生[11]。

2　AIS前庭功能异常的相关性证据

2.1　半规管功能异常与AIS　关于AIS半规管功能的研究,许多学者都发现了存在于AIS患者中异常的半规管功能,而这种前庭缺陷在先天性脊柱侧凸患者中并未观察到,前庭功能异常或许是AIS所特有的表现[12]。随着影像学的发展,AIS患者前庭系统的解剖学异常得以清晰呈现,Rosie等[13]团队用CT扫描和MRI观察前庭病变患者内耳迷路骨管和淋巴管的形态,发现55%前庭异常的患者存在脊柱侧弯,并首次报道了存在于在AIS患者中侧淋巴管和后淋巴管多于正常人的异常连接,他们认为这种异

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.002.018

基金项目:浙江省医药卫生科技计划面上项目(2021432001)

作者单位:310016　浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院康复医学科(张凯、李扬政、余晓琦、杨宽女、胡金娜);广西医科大学第一附属医院康复医学科(张运山);山西省康复研究中心附属医院康复治疗科(张晴雁);浙江大学医学院附属第一医院康复医学科(颜可怡);海南医学院第二附属医院康复医学科(刘胜锋、彭梦思)

通讯作者:李扬政,Email:yangzheng.li@zju.edu

常可能代表先天性骨化异常，与患者出现的如无眩晕的平衡障碍、姿势倾斜、空间定向障碍等功能症状相符。Hitier等[14]利用MRI进一步发现AIS患者的左侧半规管除了在颞骨结构中的垂直排列增加外，同侧的外半规管和后半规管也有偏斜。Shi等[15]分节段观测半规管几何形态后发现AIS左侧迷路的外半规管和上半规管的中心距离和二者夹角明显小于正常人。由此可见，AIS的形成与半规管前庭功能异常存在联系，且普遍发现于左侧水平规管以及后规管，这可能与半规管骨化先后顺序有关[14]，然而为何存在这样的差异目前未见报道。

2.2 耳石功能异常与AIS 关于AIS耳石功能的研究相对较少，很难得出一般性结论。关于AIS耳石功能的评估目前分为两类，一类研究耳石系统刺激效果，如Pollak等[16]采用前庭诱发肌源性电位（vestibular evoked myogenic potential，VEMP）测试耳石前庭功能，发现AIS组第一个负向波N23潜伏期比对照组显著延长，而这种差异与Cobb角大小无关。另一类研究则关注AIS患者的主观视觉垂直（supervisor vision vertical，SVV）表现。Cart等[17]在研究中采用自然铅垂线与身体中轴线夹角来衡量SVV差异，结果AIS患者相比正常人SVV误差大，提示AIS患者对于垂直方向和重力空间感知存在更多的不确定性。然而并不是所有的AIS患者都存在SVV异常，在关于AIS与SVV最新的系统评价中明确指出了SVV异常有可能仅存在于伴有疼痛的AIS患者中。因此，耳石的前庭功能异常可能也与AIS有着潜在联系，临床上建议脊柱侧弯患者的筛查中应包含前庭功能的评估，尤其是伴有疼痛的AIS患者。

2.3 前庭中枢异常与AIS 前庭系统与AIS的关联不仅被发现在前庭器官中，也存在于以脑干、小脑和脑皮质为代表的中枢神经系统中。Wang等[18]团队观察到AIS患者前庭皮质网络大部分脑区的改变在于相关皮质厚度变薄，尤其是丘脑腹后外侧核、岛叶和顶叶皮质。而不同皮质的中枢能力变化却不尽相同，Joly等[19]发现AIS患者颞枕叶皮质中枢作用增强，而边缘皮质中枢作用减弱，并推测AIS胼胝体功能的变化可能发生于AIS形成以前。除了AIS皮质功能的研究外，小脑与脑干功能的异常也被证明会导致AIS的形成。Shi等[20]借助特定MRI小脑分区技术，首次报道了在小脑总体积无明显差异的条件下，AIS患者在与前庭功能密切相关的右侧VⅢa、VⅢB和双侧X小脑区比正常人厚，且左右小脑半球表现出更多不对称性。值得注意的是，如果小脑中线功能异常，即使前庭器官功能正常，仍有异常的前庭信息会通过小脑-丘脑皮质通路进入到前庭皮质网络，影响身体空间定位的准确估算，促成AIS。Mendes等[21]在一份病历报告中提出AIS前庭中枢作为病因的猜想，即AIS的发生可能与桥脑小脑束、小脑下脚传入纤维以及下行网状脊髓束发育不良、脑干其他结构缺陷（如前庭核和内侧纵束）以及脑桥网状结构内的功能异常有很大关系。

3 AIS前庭功能的病因学模型

3.1 动物侧弯模型与前庭病因学研究 研究已证明前庭功能异常与特发性脊柱侧弯之间存在关联。为了进一步梳理清楚两者存在的先后关系，多年来学者们试图用各种动物模型来模拟AIS的发生，如鸡、兔子、老鼠、青蛙、猪、山羊、绵羊、狗以及灵长类动物[22]。虽然尚未得到能完整复制AIS多重特征的理想模型，但部分动物实验也先后成功模拟出了脊柱畸形，这为进一步探究AIS形成的复杂病理积累了一些一般性结论。其中与AIS前庭功能有关的几个重要模型值得特别关注，如Lambert等[23]开发的非洲爪蟾模型，他们对幼虫阶段的非洲爪蟾蝌行单侧迷路切除术后，幼蛙蜕变表现出与AIS患者类似的脊柱畸形，即脊柱在额状和矢状面弯曲，椎体横向旋转和变形。他们的结论倾向于认为前庭病变是AIS的可能原因，即在生长发育的关键时期，任何下行通路的持续不对称（例如前庭通路），都有可能改变生长骨架，诱发脊柱侧弯。而且这种前庭因素带来的脊柱畸形只有发生在蟾蝌早期（变态之前）才能诱导骨变形，这与许多研究者观察到的AIS患者早期骨迷路的异常一致。Hitier等[14]也尝试在豚鼠身上复制该模型，观察到豚鼠短暂的凝视障碍和异常姿势体态，并发现这些短暂的改变从未导致永久性脊柱畸形，这种现象也提示前庭系统对于脊柱畸形的影响可能主要在早期，而后期发展为AIS并不是这样一个因素完全支配的。

3.2 人类侧弯模型与前庭病因学研究 在动物实验的基础上，陆生脊椎动物单侧迷路术后所带来的姿势不良，会随时间的推移而改善，但在水生环境时则不会。学者们认为这可能与水生浮力条件下缺乏肢体抗重力的本体感觉输入对于前庭觉信号的代偿有关[23]，导致中枢神经系统无法针对失衡的感觉系统做出及时充分的校准，从而导致明显的脊柱侧弯。水环境中肢体本体感觉信号的缺乏是将

非洲爪蟾模型与人类脊柱侧凸联系起来的重要因素，因为在子宫内怀孕期间有类似情况[12]。从作用上看，发育中的人类胚胎和新生儿在第一年对肢体本体感觉和视觉的依赖相当有限，因此前庭系统作为该阶段人体姿势重要的感觉系统，对脊柱的姿势影响举足轻重；且此时新生儿尚未骨化的骨骼结构十分柔软，很容易因周围肌肉的持续不对称拉力而变形。从发生时间上看，迷路的形状和方向通常会因出生前骨化而提前固定[14]，其中侧方半规（semicircularcanal，SCC）由于形成时间最晚而骨化畸形可能性最大。因此，所有在AIS青少年迷路中观察到的异常，很可能在出生时甚至在宫内第35周前就已出现，这在时间上说明迷路不对称更可能在脊柱侧弯发生前[14]。之后随着神经系统的进一步完善，感觉系统（以视觉与本体感觉系统为主）以及中枢神经系统（以额叶和小脑为主）更多地参与到姿势的校准与代偿中，而前庭觉异常对脊柱畸形的影响也由此逐渐被“隐藏”。这个时候的脊柱或许依赖感觉代偿能力在姿势和平衡等功能上实现了短暂提升，但前庭失衡可能是永久的。根据Catanzariti等[24]的研究结果，若前庭系统的失衡一直未被纠正，可以想象到在一生中，视觉、本体感觉及小脑等神经系统由于过度代偿前庭觉过早功能退化，机体用于维持脊柱形态与功能的能力可能大幅下降，此时前庭系统失衡对于脊柱畸形的影响更甚。

3.3　对于AIS前庭病因学正反观点的思考　虽然动物实验普遍支持前庭异常作为AIS的病因，一些学者也在此基础上提出AIS的前庭功能障碍可能先于其他如生物力学或激素失衡现象对大脑发育的影响，且早期前庭损害带来的多重后果（如一些代偿机制），有可能可以解释为什么侧方SCC参数与Cobb角不直接相关[14]。但相关的结论因为没有直接在人体试验中观察到，非洲爪蟾蜍等模型的结论并不一定在人体上得到同样的结果。与之相对应的是少部分学者并不支持前庭系统会造成AIS的观点，如Lion等学者[25]在对脊柱侧弯Cobb角≥15°的青少年进行冷热水前庭试验时发现，这些轻度脊柱侧弯的青少年半规管前庭功能并无异常。而在SVV测试中也未发现AIS耳石功能的异常。Catanzariti等[24]关于AIS前庭系统相关性的系统评价得出了有将近有三分之一的相关研究否认前庭系统作为AIS病因的结论。纵观这些研究发现，学者们在得出前庭系统功能与AIS无关的结论时都有一个共同点——他们在观察AIS前庭功能异常时忽略了其他病因学因素对AIS形成的影响，即前庭系统作为AIS的病因虽被证明对于早期AIS的形成有一定作用，但并不是唯一的致畸因素，许多AIS的形成原因或许来自本体感觉、视觉、中枢调控等其他因素，如果研究中对并非前庭病因为主的AIS样本进行前庭功能检查，则并不一定能得出前庭功能上的差异。因此，对于脊柱侧弯前庭系统功能差异观察类的研究并不能很好得作为讨论前庭系统是否为AIS病因的有力证据。

综上所述，前庭因素对于脊柱侧弯的形成有着重要的作用，但前庭功能通常不会单独成为AIS形成的原因，因为不可避免本体感觉、视觉以及中枢神经系统的参与，从而将多种感觉输入信息的差异降到最低[14]，重新匹配感觉系统权重以确保当下环境中脊柱所需提供的功能[8]，这种改变即使在手术矫正畸形后依旧存在[14]。许多研究已经证明，AIS患者的感觉冲突使得立位姿势控制存在困难。而中枢神经系统根据环境和当前的活动，通过整合来自前庭（耳石）、视觉和躯体感觉系统以及来自“自上而下”认知机制的多感官输入[26]，来控制身体相对于地球垂直方向的位置[24]。因此，脊柱侧弯的形成，应当看作是多感觉中枢整合后输出姿势控制的结果。

4　局限性与未来研究方向

纵观目前关于前庭系统作为脊柱侧弯病因的研究，总体上我们支持前庭系统作为病因学因素对AIS发生的影响，但大多停留在影像学的形态学观察和功能关联研究，除了少数如非洲爪蟾蜍和豚鼠等较为理想的动物模型能为证明前庭功能障碍是造成AIS的重要因素提供部分科学依据外，尚未有实验能够再进一步通过人体建模来论证这一观点，且试图解释前庭系统导致脊柱侧弯的神经生理学和病理学机制的研究也很少，更不论细胞分子水平的机制研究。未来的研究可以在AIS的前庭系统病因学研究中继续寻求更有说服力的实验模型，将早期动物实验的结果应用在人体模型上进行验证，也可以借助更多高新影像学工具，进行更细致全面的功能差异与形态学变化之间的匹配，并在更大样本数据的积累下，实现前庭系统作为AIS病因学机制问题的深入探讨。

参考文献

1　Newton Ede MM, Jones SW. Adolescent idiopathic scolio-

sis: evidence for intrinsic factors driving etiology and progression[J].Int Orthop,2016,40(10):2075-2080.

2 Assaraf E, Blecher R, Heinemann-Yerushalmi L, et al. Piezo 2 expressed in proprioceptive neurons is essential for skelet al integrity[J].Nat Commun,2020,11(1):3168.

3 Peng Y, Wang SR, Qiu GX, et al.Research progress on the etiology and pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis[J].Chin Med J,2020,133(4):483-493.

4 Dai Z, Wang Y, Wu Z, et al.Female-specific susceptibility locus in BOC and SEC16B are associated with adolescent idiopathic scoliosis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2021,46(22):E1178-E1184.

5 Blecher R, Krief S, Galili T, et al.The proprioceptive system masterminds spinal alignment: Insight into the mechanism of Scoliosis[J].Dev Cell,2017,42(4):388-399.

6 Matelski M, Danielewicz-Bromberek A, Fatyga M, et al. Current insights into the etiology of adolescent diopathic scoliosis[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2017, 137(10): 1327-1333.

7 Scheerer MJ, Rohde A, Stuermer KJ, et al.Impact of the vestibular system on the formation and progression to idiopathic scoliosis: A review of literature[J].Asian Spine J, 2021 ,15(5):701-707

8 Hatzilazaridis I, Hatzitaki V, Antoniadou N, et al.Postural and muscle responses to galvanic vestibular stimulation reveal a vestibular deficit in adolescents with idiopathic scoliosis[J].Eur J Neurosci,2019,50(10):3614-3626.

9 Stefani SP, Serrador JM, Breen PP, et al.Impact of galvanic vestibular stimulation -induced stochastic resonance on the output of the vestibular system: A systematic review[J].Brain Stimul,2020,13(3):533-535.

10 Lambert FM, Malinvaud D, Glaunès J, et al. Vestibular asymmetry as the cause of idiopathic scoliosis: A possible answer from xenopus[J]. J Neurosci, 2009, 29(40): 12477-12483.

11 Palace JP, Mercier P, Descarreaux M, et al.Sensorimotor control impairment in young adults with idiopathic scoliosis compared with healthy controls[J]. J Manipulative Physiol Ther,2016,39(7):473-479.

12 Dayer R, Haumont T, Belaieff W, et al.Idiopathic scoliosis: etiological concepts and hypotheses[J]. J Child Orthop,2013,7(1):11-16.

13 Rosie DL, Deroubaix JP, Joly O, et al.Abnormal connection between lateral and posterior semicircular canal revealed by a new modeling process: Origin and physiological consequences[J].Ann N Y Acad Sci,2009,1164:455-457.

14 Hitier M, Hamon M, Denise P, et al.Lateral semicircular canal asymmetry in idiopathic scoliosis: An early link between biomechanical, hormonal and neurosensory theories?[J].PLoS One,2015,10(7):e0131120.

15 Shi L, Wang D, Chu WC, et al.Automatic MRI segmentation and morphoanatomy analysis of the vestibular system in adolescent idiopathic scoliosis[J]. Neuro Image, 2011,54(Suppl1): S180-188.

16 Pollak L, Shlamkovic N, Minewicz A, et al. Otolith dysfunction as a possible cause for the development of idiopathic scoliosis[J]. J Pediatr Orthop, 2013, 33(3): 293-297.

17 Cart O, Slaby K, Viktorinova L, et al. Subjective visual vertical in patients with idiopathic scoliosis[J]. J Vestib Res,2011,21(3):161-165.

18 Wang D, Shi L, Liu S, et al.Altered topological organization of cortical network in adolescent girls with idiopathic scoliosis[J].PLoS One,2013,8(12):e83767.

19 Joly O, Rousié D, Jissendi P, et al. A new approach to corpus callosum anomalies in idiopathic scoliosis using diffusion tensor magnetic resonance imaging[J].Eur Spine J,2014,23(12):2643-2649.

20 Shi L, Wang D, Hui SC, et al.Volumetric changes in cerebellar regions in adolescent idiopathic scoliosis compared with healthy controls[J]. Spine J, 2013, 13(12): 1904-1911.

21 Mendes Marques NBPS, Barros SR, Miranda AF, et al. Horizontal gaze palsy and progressive scoliosis with ROBO 3 mutations in patients from cape verde[J]. J Neuroophthalmol,2017,37(2):162-165.

22 Man GC, Wang WW, Yim AP, et al.A review of pinealectomy-induced melatonin-deficient animal models for the study of etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis[J].Int J Mol Sci,2014,15(9):16484-16499.

23 Lambert FM, Malinvaud D, Glaunès J, et al. Vestibular asymmetry as the cause of idiopathic scoliosis: A possible answer from Xenopus[J]. J Neurosci, 2009, 29(40): 12477-12483.

24 Catanzariti JF, Agnani O, Guyot MA, et al. Does adolescent idiopathic scoliosis relate to vestibular disorders? A systematic review[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2014, 57 (6-7):465-479.

25 Lion A, Haumont T, Gauchard GC, et al.Visuo-oculomotor deficiency at early-stage idiopathic scoliosis in adolescent girls[J].Spine(Phila Pa 1976),2013,38(3):238-244.

26 Barra J, Marquer A, Joassin R, et al.Humans use internal models to construct and update a sense of verticality[J]. Brain,2010,133(Pt 12):3552-3563.

（收稿日期 2021-11-25）

（本文编辑 葛芳君）