

青少年特发性脊柱侧凸患者脑机制的研究进展

张珊珊 王楚怀

特发性脊柱侧凸 (idiopathic scoliosis, IS) 是最常见的脊柱侧凸类型之一,约占脊柱侧凸的 80%。年龄段不同,脊柱侧凸的类型也不同,其中青少年特发性脊柱侧凸 (adolescent idiopathic scoliosis, AIS) 最为常见。我国中、小学生 IS 发病率为 0.93%,其中 60%~80% 的患者为女性。IS 的主要临床表现是脊柱侧凸和旋转,外形不对称。若不及时治疗和纠正,随着年龄的增加,侧凸畸形会逐渐加重,可能导致椎管狭窄、脊柱失代偿,进一步发展很可能出现背部疼痛、神经根疼痛、骨密度下降及心肺功能下降等^[1]。

目前, AIS 的发生、发展的确切因素尚不完全清楚。国内外大部分研究主要集中于遗传学、生长率、肌肉功能、姿势平衡、椎体非对称性生长率及骨组织学等方面,虽在认识肌肉和外周初级感觉神经元伤害性感受发生机制等方面取得了巨大进展,但对运动神经通路和中枢神经系统整合作用研究较少,尤其对大脑皮质运动信息编码、加工和调节的神经回路及其工作的原理了解甚少。越来越多证据表明, AIS 的发生发展和预后与中枢神经机制密切相关,尤其是大脑皮质结构和功能的改变很可能是病因学中最重要因素^[2-5]。本文旨在通过综述 AIS 的中枢神经机制,尤其是脑结构与功能机制等的最新进展,为进一步明确 AIS 的病因和发病机制,以及加强和促进 AIS 的防治提供文献理论基础。

AIS 患者的脊髓-延髓神经通路

有研究证明, AIS 患者的体感诱发电位存在异常,而这种功能紊乱主要位于 C₅₋₆ 以上水平,较低的脊髓节段通常不受影响。Kong 等^[2]采用磁共振弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 技术评估了 AIS 患者脑干和脊髓的皮质脊髓束的完整性,结果发现,延髓向脊髓异向扩散,延髓和 C₁₋₅ 节段的各向异性系数显著降低、扩散系数显著增高,但低位脊髓节段无明显改变,且扁桃体位置和 C₄₋₅ 节段的各向异性分数显著性相关。Cheng 等^[3]采用核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 对 AIS 患者 117 例和年龄匹配健康受试者 53 例的小脑扁桃体位置进行了定量研究,结果发现, 17.9% 的 AIS 患者扁桃体尖端位于颅底枕骨参考线,即位于枕骨大孔前、后缘骨皮质的最低点之间的连线以下 (健康受试者扁桃体尖端平均在参考线上 2.8 mm),且随着侧凸畸形加重,这种差异更为明显,提示扁桃体脱垂可能是 AIS 的亚临床表现之一。郭霞等^[4]采用体感诱发电位 (somatosensory evoked potential, SEP) 检查了 AIS 患者体感传导通路功能,结果发现, 14.6% AIS 患者体感诱发电位异

常,而 Cobb 角 >45° 的 AIS 患者中有 27.6% 存在体感诱发电位异常,且异常体感诱发电位出现率与脊柱侧凸严重程度呈强相关。因此,针对严重的 AIS 合并 SEP 异常患者应常规性进行全脊髓 MRI 检查 (包括后脑位置),以便及早发现后脑和脊髓病变。

AIS 患者的大脑结构

一、AIS 患者的脑体积容量

Liu 等^[5]采用磁共振 T1 加权三维磁化强度预备梯度回波序列结合统计参数图和基于图谱的混合变形方法观察了右侧弯 AIS 女性的脑体积容量变化,结果发现, 99 个预选的神经解剖区域中有 22 个脑区的平均体积显著小于正常人,差别最明显的 10 个脑区主要位于左额叶皮质和左额叶、颞叶、顶叶、胼胝体、脑干白质,其他 12 个脑区分别为右侧下行纤维束 (包括右侧内囊前肢、后肢和大脑脚)、右尾状核、双侧内嗅皮质、左海马、左杏仁核、双侧楔前叶、左枕中回与左枕下回。这个初步研究结果证明,参与躯体运动控制和协调功能的脑区存在神经解剖结构不对称,为 AIS 患者局部神经解剖学的量化研究提供了可能的途径,也进一步支持了“ AIS 的脊柱畸形是一种由大脑异常引起的神经肌肉失衡/失调所致的躯体后遗症”的假说。

二、AIS 患者的大脑皮质

AIS 患者局部大脑皮质厚度与健康人不同,尤其是在与运动功能、前庭功能和目标识别相关的脑区^[6]。有研究发现,正常人大脑皮质的厚度会随着年龄的增大而递减,但 AIS 患者的这种趋势并不明显,其大脑皮质的厚度改变模式异常,且与年龄无明显相关性^[6]。该研究还指出,扣带回与大脑皮质运动区存在密切的神经纤维联系,扣带回接受来自支配前肢和颜面部的运动区皮质以及额叶和躯体感觉区皮质的神经元投射,因此推测扣带回可能具有将来自运动、感觉皮质及额叶皮质的情报进行处理并参与调控机体的运动机能。本课题组认为,关于 IS 患者皮质运动区对运动信息加工调节作用及其与功能相关脑区 (如扣带回) 之间的联系机制还需要更深入的研究。

三、AIS 患者的大脑白质

胼胝体是人体脑内最大的白质结构,连接着大脑两半球同源和异源脑区,负责半球间信息的传递和功能整合。Shi 等^[7]采用 MRI 技术和基于体素/张量的形态学方法发现,左侧弯 AIS 患儿的胼胝体和左侧内囊白质信号异常,呈衰减降低之势,可见半球间相互作用的加工和皮质-丘脑投射纤维的减少。Wang 等^[8]采用弥散张量成像技术分析胼胝体 2D 形态,发现左侧弯 IS 患者的胼胝体压部和峡部的部分各向异性系数最大,胼胝体膝部的最小,推测胼胝体压部的形态学改变可能是 AIS 预后判断和发展趋势预测的一个重要因素。然而,这种现象在右侧弯 AIS 患儿中并未发现,其原因目前尚不清楚,本课题组认为,可从脊柱生物力学改变 (不同弯曲方向、角度) 与白质信号异常的

相关性作进一步研究。

四、AIS 患者的小脑

小脑与感觉、运动、注意力等神经系统行为及其他的认知和非认知系统有密切关系,可通过调节注意力、感觉及运动反应,使机体对已知刺激或新环境的感受处于最佳接受和分析状态^[9]。Shi 等^[10]的研究发现, AIS 患者的小脑蚓椎体、蚓小结、蚓垂体和水平裂体积增大(增大 7.43%~8.25%),而这些功能区主要参与运动控制、躯体感觉、工作记忆、语言及对视觉刺激的反应,即小脑体积的增大可能是脊柱长期不对称刺激下中枢神经系统为保持躯体平衡而引起的一种代偿性反应。此外,郭霞等^[4]的研究发现,扁桃体脱垂的 AIS 患者中有 66.7% 存在 SEP 异常,且小脑扁桃体脱垂(结构异常)和 SEP 异常(功能异常)有显著相关性;而陈志军等^[11]的研究则发现,小脑扁桃体异位与 SEP 异常均与侧凸严重程度无关,小脑扁桃体异位与 SEP 异常无明显相关性。以上 2 项研究结果存在显著差别可能与纳入患者的侧凸畸形严重程度不同有关。

五、AIS 患者的皮质网络拓扑结构

最新的研究证明, IS 患者各脑区之间的结构连接异常。Wang 等^[12]采用基于体素的形态测量学(voxel-based morphometry, VBM)技术测量了各个脑区的皮质厚度的变化,结果发现,严重 AIS 患者的皮质网络拓扑结构异常,颞叶和枕叶的结构连接增强,边缘系统的结构连接减弱,推测颞枕叶中枢作用的增强和边缘区中枢作用的减弱可能是长期脊柱生物力学异常刺激改变了大脑神经网络连接模式所致。同时,该研究还发现, AIS 患者大脑两半球不对称性更为明显,半球间的结构性相互作用减少,局部皮质区域的结构连接增强;因为右大脑半球作为优势半球在稳态和自主控制方面占有优势,提示 AIS 患者大脑网络协调和执行能力增强。此研究的结果揭示了 AIS 患儿大脑结构网络模式的变化,有助于阐明 AIS 的作用机理和发病机制。

AIS 患者大脑功能的异常

一、AIS 患者大脑生物电活动与侧凸角度、弯曲方向有关

脑电图(electroencephalogram, EEG)记录的是脑细胞群的自发性、节律性的生物电活动,被广泛应用于神经系统疾病的大脑不同局部以及局部与整体之间的相关性的研究。Pinchuk 等^[13]通过 EEG 技术发现,随着 AIS 患者侧凸角度的进展和恶化,其丘脑、松果体、下丘脑(包括视交叉上核和颞下新皮质)等脑区生物电活动异常更为明显,且右侧弯 AIS 比左侧弯 AIS 的脑功能活动改变更明显,该研究提出,由于生长发育时期中枢神经系统过度紧张所导致的脊髓和大脑发育紊乱,可作为一种补偿机制发展为脊柱侧凸,推测这很可能是右侧弯 AIS 的主要致病因素之一。这种与脊柱生物力学异常密切相关的大脑功能异常,存在怎样的神经环路调控机制,目前还不清楚。

二、AIS 患者辅助运动区显著激活

功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术作为一种非损伤性的脑成像技术,使人们不仅可从形态与功能相结合的系统水平研究大脑内在活动机制,还可从参与感觉、运动、认知等过程的皮质区域及其相关的皮质下神经网络等方面了解大脑区域之间的信息流动和整合。Domench 等^[14]采用 fMRI 技术和 Block 设计方法发现, AIS 患者

的皮质运动区存在异常,即对侧辅助运动区显著激活,而初级运动皮质、运动前区和感觉皮质的功能活动无明显改变,且与正常组比较, AIS 双侧大脑半球的不对称指数更为明显。辅助运动区与运动的计划有关,主要参与人体自身产生和控制的运动,而不是外界刺激下所产生的运动,其在执行特定的动作序列时发放冲动^[15-16]。因此,这也进一步证实了“ AIS 患者存在感觉运动整合异常”这一假说。

三、皮质抑制功能减退

目前,很多研究指出,感觉运动整合异常-大脑半球皮质平衡失调是 AIS 发病机制的重要学说。有学者采用脉冲经颅磁刺激技术研究了 AIS、先天性脊柱侧凸和正常人的大脑运动皮质的抑制和易化功能,结果发现, AIS 患儿的皮质抑制功能在脊柱凹侧显著减退,而在脊柱凸侧正常^[17]。同样,利用体感椎体刺激大鼠的皮质运动区,诱发其出现过度兴奋活动可制作 AIS 模型(不伴运动功能障碍)^[18]。研究认为,这种皮质抑制功能的下降所导致的不对称性运动皮质高兴奋性,可能造成 IS 患者的肌张力异常^[17]。本课题组认为,以上研究结果提示,感觉运动整合异常-大脑半球皮质平衡的失调在 AIS 的发生和发展中具有重要作用,同时也进一步证实了“ AIS 是一种由大脑异常引起的神经肌肉失衡所致的躯体疾病”这一假说。

四、视交叉上核-松果体系统异常

Machida 等^[19]的研究发现,切除大鼠松果体和双足可诱发 IS(颈胸段脊柱前凸),而这种脊柱前凸畸形模型类似于人类 IS。由姿势反射控制的肌张力平衡,需要在双足功能正常的情况下才能保持身体直立姿势,躯体平衡功能紊乱或其他由于松果体病变导致褪黑素缺乏引起的姿势异常,都可促进脊柱前凸畸形的发生发展。Pinchuk 等^[20]采用 EEG 观察了 AIS 患儿视交叉上核-松果体系统的生物电活动变化,结果发现,与健康儿童相比, AIS 患儿的松果体区具有较高的生物电活动,而随着脊柱变形严重程度的增加,松果体的脑电活动也随之增加,同时视交叉上核的脑电活动也逐渐下降。该研究结果表明,负责和维持正常生物节律(包括骨形成和骨生长)的视交叉上核和松果体脑区的功能紊乱可能是 AIS 病因和发病机制之一。

总结与展望

脑机制的相关研究已证明, AIS 患者存在大脑皮质和白质结构改变,但这些研究主要集中于与运动系统相关的某个单一脑区的形态学变化,如皮质运动区、小脑、脑干、胼胝体等,而对各个脑区之间的结构连接模式的研究甚少。目前,鲜见关于 AIS 患者大脑皮质功能活动的变化和神经网络并行性的研究,皮质运动区及其功能相关的脑区之间的联系机制也仍为阐明,因此,本课题组认为,通过研究 AIS 的感知和运动过程中各脑区激活的脑功能变化特点,尤其是各个脑区之间的功能联系机制,可明确引起 AIS 患者大脑的潜在功能和行为改变。结合脑功能成像技术研究大脑功能活动变化特点,可使人们从整体上迅速了解和掌握 AIS 患者大脑对外在运动的调控和相关过程的中枢作用机制。因此,如何结合神经影像技术和复杂网络理论分析脑网络机制在 AIS 发生和发展中的作用,并从神经环路的角度分析椎旁肌与大脑的关联性,是进一步研究和探讨的方向。

参 考 文 献

- [1] Zapata KA, Wang-Price SS, Sucato DJ, et al. Spinal stabilization exercise effectiveness for low back pain in adolescent idiopathic scoliosis: a randomized trial[J]. *Pediatr Phys Ther*, 2015, 27(4): 396-402. DOI: 10.1097/PEP.0000000000000174.
- [2] Kong Y, Shi L, Hui SC, et al. Variation in anisotropy and diffusivity along the medulla oblongata and the whole spinal cord in adolescent idiopathic scoliosis: a pilot study using diffusion tensor imaging[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(8): 1621-1627. DOI: 10.3174/ajnr.A3912.
- [3] Cheng JC, Chau WW, Guo X, et al. Redefining the magnetic resonance imaging reference level for the cerebellar tonsil: a study of 170 adolescents with normal versus idiopathic scoliosis[J]. *Spine*, 2003, 28(8), 815-818.
- [4] 郭霞, 郑振耀, 陈宇亮. 青少年特发性脊柱侧凸患者的中枢神经异常[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2000, 10(4): 197-199.
- [5] Liu T, Chu WC, Young G, et al. MR analysis of regional brain volume in adolescent idiopathic scoliosis: neurological manifestation of a systemic disease[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2008, 27(4): 732-736.
- [6] Wang D, Shi L, Chu WC, et al. Abnormal cerebral cortical thinning pattern in adolescent girls with idiopathic scoliosis[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2): 935-942.
- [7] Shi L, Wang D, Chu WC, et al. Volume-based morphometry of brain MR images in adolescent idiopathic scoliosis and healthy control subjects[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(7): 1302-1307. DOI: 10.3174/ajnr.A1577
- [8] Wang D, Shi L, Chu WC, et al. A comparison of morphometric techniques for studying the shape of the corpus callosum in adolescent idiopathic scoliosis[J]. *Neuroimage*, 2009, 45(3): 738-748.
- [9] Stoodley CJ. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies[J]. *Cerebellum*, 2012, 11(2): 352-365. DOI: 10.1007/s12311-011-0260-7
- [10] 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. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.06.045.
- [11] 陈志军, 邱勇, 孙旭, 马薇薇. 青少年特发性脊柱侧凸患者小脑扁桃体位置与异常体感诱发电位的相关性分析[J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(11): 829-832.
- [12] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0083767
- [13] Pinchuk D, Dudin M, Bekshayev S, et al. Peculiarities of brain functioning in children with adolescence idiopathic scoliosis (AIS) according to EEG studies[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2012, 176: 87-90.
- [14] Domenech J, García-Martí G, Martí-Bonmatí L, et al. Abnormal activation of the motor cortical network in idiopathic scoliosis demonstrated by functional MRI[J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(7): 1069-1078. DOI: 10.1007/s00586-011-1776-8.
- [15] Morel A, Liu J, Wannier T, et al. Divergence and convergence of thalamocortical projections to premotor and supplementary motor cortex: a multiple tracing study in the macaque monkey[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 21(4): 1007-1029.
- [16] Laviolette L, Niérat MC, Hudson AL, et al. The supplementary motor area exerts a tonic excitatory influence on corticospinal projections to phrenic motoneurons in awake humans[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62258. DOI: 10.1371/journal.pone.0062258
- [17] Doménech J, Tormos JM, Barrios C, et al. Motor cortical hyperexcitability in idiopathic scoliosis: could focal dystonia be a subclinical etiological factor[J]? *Eur Spine J*, 2010, 19(2): 223-230. DOI: 10.1007/s00586-009-1243-y.
- [18] Domenech J, Barrios C, Tormos JM, et al. Somatosensory cortexotomy induces motor cortical hyperexcitability and scoliosis: an experimental study in developing rats[J]. *Spine J*, 2013, 13(8): 938-946. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.03.002.
- [19] Machida M, Saito M, Dubouset J, et al. Pathological mechanism of idiopathic scoliosis: experimental scoliosis in pinealectomized rats[J]. *Eur Spine J*, 2005, 14(9): 843-848.
- [20] Pinchuk DY, Bekshaev SS, Bumakova SA, et al. Bioelectric activity in the suprachiasmatic nucleus-pineal gland system in children with adolescent idiopathic scoliosis[J]. *ISRN Orthop*, 2012, 2012: 987095. DOI: 10.5402/2012/987095.

(修回日期: 2017-04-02)

(本文编辑: 阮仕衡)

· 外刊撷英 ·

Visual reaction times post-concussion

BACKGROUND AND OBJECTIVE Visual symptoms may develop after a concussion. Some have noted that visual dysfunction has been associated with patient reports of feeling slower than normal. This study was designed to determine whether central vision reaction time (CVRT) and peripheral vision reaction time (PVRT) are prolonged among patients with post-concussive visual symptoms.

METHODS This study included 23 patients with concussion who complained of new visual symptoms. All underwent prospective evaluations of CVRT and PVRT. A control group included 30, healthy subjects with no previous history of concussion.

RESULTS The mean CVRT for the post-concussion group was 0.375 seconds, which was 0.063 seconds longer than that for the control group ($P=0.000$). The mean PVRT for the concussion group was 0.477 seconds, 0.13 seconds longer than that for the control group ($P=0.000$). The difference between CVRT and PVRT was 15.6% greater in the concussion group than in the control group ($P=0.000$).

CONCLUSION This study of patients with concussion found that central and peripheral vision reaction times are both prolonged in patients with concussion, and that the difference between central and peripheral reaction times are significantly greater among those with concussion.

【摘自: Clark JF, Ellis JK, Burns TM, et al. Analysis of central and peripheral vision reaction times in patients with post-concussion visual dysfunction. *Clin J Sports Med*, 2017 DOI: 10.1097/JSM.0000000000000381.】