

T1 骨盆角在脊柱矢状面平衡中的研究进展

Advancement in study of the application of T1 pelvic angle in evaluating global spinal sagittal balance

刘玉玺, 鲁世保, 孙祥耀, 孔 超

(首都医科大学宣武医院骨科 100053 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.02.11

中图分类号: R681.5, R445 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2020)-02-0167-04

随着中国人口的老齡化, 成人脊柱畸形越来越受到人们的关注, 脊柱矢状面平衡也成为近年来研究的热点。既往报道了大量广泛应用的评估矢状面脊柱骨盆序列的参数, 如: 矢状面垂直轴(sagittal vertical axis, SVA)、骨盆倾斜角(pelvic tilt, PT)、骨盆入射角与腰椎前凸角匹配程度(pelvic incidence minus lumbar lordosis, PI-LL)等。但是上述参数均易受到骨盆旋转、膝关节屈曲等代偿活动的影响; 还易因为使用辅助站立工具而发生改变。影像学检查过程中的投射角度、距离也会对脊柱骨盆参数的测量结果产生影响。大量研究表明^[1-4], 脊柱和骨盆在矢状面畸形的评估、诊疗计划和预后评估方面共同发挥着作用。既往矢状面参数分为两类, 一类是脊柱参数, 如 SVA、腰椎前凸角(lumbar lordosis, LL)等, 未能考虑骨盆代偿性后倾; 另一类是骨盆参数, 如 PT、骶骨倾斜角(sacrum slope, SS)等, 未能考虑脊柱整体平衡。因此 Protosaltis 等^[2]提出了 T1 骨盆角(T1 pelvic angle, TPA), 一种新的整体矢状面脊柱骨盆参数, 它不仅不受患者体位变化等代偿因素以及影像学测量方法的影响, 而且同时考虑脊柱倾斜和骨盆旋转的影响。此方法能将 TPA 分为脊柱倾斜和骨盆旋转进行分析, 通过双侧股骨头连线的中心做垂线, 可将 TPA 分为 T1 脊柱骨盆倾斜角(T1 spinopelvic inclination, T1SPi)和 PT 两部分, 其几何关系为 $TPA = T1SPi + PT$ ^[2]。随着对 TPA 研究的深入, 有学者尝试通过 TPA 找到脊柱矢状面平衡与脊柱疾病之间的内在联系, 为脊柱疾病的诊疗及预后评估提供更好的参考指标。笔者就近年来 TPA 在脊柱疾病诊治中的应用的的相关研究进行回顾总结。

1 TPA 的测量方法及正常范围

TPA 由 Protosaltis 等^[2]于 2014 年提出, 其定义为: 双侧股骨头中心与 T1 椎体中心连线和股骨头中心与 S1 上终板中点连线形成的夹角(图 1)。Lafage 等^[5]指出拍摄脊柱

全长片时, 患者应处于自由站立位。Banno 等^[6]指出拍摄 TPA 的标准体位为头颈部放松, 双眼平视前方, 避免收下颌, 双手搭在锁骨上, 规定 X 射线管与成像荧屏间距离应为 1.5m。膝关节屈曲为严重脊柱畸形患者保持平衡的重要代偿方式, 但是这对传统的矢状面脊柱骨盆参数造成很大的影响; 因此在拍摄脊柱全长 X 线片时要求受试者伸直膝关节, 然而严重脊柱畸形患者伸直膝关节后重心前移, 容易向前摔倒^[6,7]。尽管脊柱骨盆参数中的 SVA 和 PT 已经获得广泛认可, 然而结果不可避免的容易受到受试者姿势的影响^[3]。Passias 等^[8]指出 TPA 最大的优势在于, 对于需要拐杖或屈膝才能保持平衡的患者, 无论膝盖屈曲或者伸直, 其 TPA 保持不变。而且对于术中俯卧位的患者来说, TPA 也保持不变。因此在术中测得 TPA 可能具有重要临床意义。然而此假设仍需要进一步研究加以论证。除此之外, 在 Plachta 等^[9]在纳入 50 例健康成人志愿者的研究中, 让每一位受试者在休息位、最大骨盆前倾位、最大骨盆后倾位(以受试者不摔倒为界限)测量其 TPA; 其指出 TPA 会受骨盆旋转的影响, 其研究结果对既往研究中 TPA 不受姿势影响的观点产生质疑。此结论仍然需要大量研究加以验证。其他脊柱骨盆参数, 如 SVA、C2-7 矢状面轴间距离(cervical sagittal vertical, cSVA)为距离参数, 测量前需要对 X 线片进行校正, 此操作容易产生误差^[9]。相对而言, TPA 为角度参数, 不会受到 X 线片校准的干扰, 对多中心研究意义重大^[2]。

许多研究者的结论表明, TPA 的测量具有较高的可靠性。Protosaltis 等^[2]让数名测量者在两种条件下分别测量了 TPA、SVA、PI、PT, 并计算了观察者间和观察者内的组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC), 分别为 0.980、0.902 > 0.75, 且均大于或接近 SVA(0.995, 0.917)、PT(0.959, 0.853)、PI(0.909, 0.866)的 ICC 值, 说明 TPA 观察者间和观察者内信度较好, 并且具有较高的复测可信度。Plachta 等^[9]让 7 位不同经验的观察者, 前后两次测量 50 例健康志愿者的 TPA, 并通过 ICC 计算得出观察者组内和组间相关系数 > 0.85, 表明 TPA 的测量不会受到经验以及时间的影响, 具有很高的可靠性以及可重复性。TPA

第一作者简介: 男(1994-), 硕士研究生, 研究方向: 脊柱外科

电话: (010)83198641 E-mail: yuxiliu113@163.com

通讯作者: 鲁世保 E-mail: spinelu@163.com

的测量结果较为可靠,能够客观评价脊柱矢状位平衡状态。在拍摄 X 线片采取的体位目前尚无统一的标准,但因尽可能保持所有受试者姿势的一致性,同时最大限度暴露骨性标志,以保证前后研究的一致性。

TPA 的正常范围受性别、年龄、BMI、种族、疾病等因素影响,要用它来评估畸形严重程度、制定手术计划、估计预后,需要确定不同人群的 TPA 正常值范围。Vialle 等^[12]测得无症状人群 TPA 为 11.9°。Banno 等^[13]对 70 例成人脊柱畸形(adult spinal deformity, ASD)患者随访后发现,经手术治疗后 TPA $\leq 20^\circ$ 的患者术后 2 年脊柱骨盆参数和 Oswestry 功能障碍指数(Oswestry disability index, ODI)更为理想。提示 TPA $\leq 20^\circ$ 似乎可获得更好的临床预后,因此可以作为矫形手术的目标值。为验证此目标值,Protosaltis 等^[14]将受试者按照 TPA $< 10^\circ$ 、 $10^\circ \sim 20^\circ$ 、 $21^\circ \sim 30^\circ$ 、 $> 30^\circ$ 分为 4 组,并分别统计各组的 ODI。结果表明,ODI 随着 TPA 的增大而逐渐恶化,随着 TPA 的增大,患者的健康相关生活质量逐渐下降。Protosaltis 等^[14]通过对 ASD 患者的 TPA 和 ODI 进行线性回归分析,得到了如下关系:TPA = $8.647 + 0.273 \times \text{ODI}$,并根据此关系计算出重度功能障碍(ODI ≥ 40 分)^[14]的 TPA 临界值为 20° ,中度功能障碍($20 \leq \text{ODI} < 40$ 分)的 TPA 临界值为 14° ,最小临床意义变化值(minimal clinically important difference, MCID)(ODI 改变 15 分)的 TPA 临界值为 4.1° ,表明将 TPA $< 20^\circ$ 设置为手术矫形的目标值可能明显改善重度功能障碍患者的生活质量。同样的, Ryan 等^[15]在一项多中心回顾性研究中指出,将重度功能障碍定义为 ODI > 40 分时,TPA 阈值为 20° ,MCID 为 4.1° (ODI 改变 15 分),并得出结论 TPA 的手术目标值为 10° ,尽管与前面 20° 不同,但与 TPA 和 ODI 之间的负相关关系相契合。在张剑等^[16]在纳入 62 例患者的前瞻性研究中,将重度功能障碍定义为 ODI ≥ 30 分,并通过回归分析得到严重脊柱畸形的 TPA 阈值为 21° 。尽管已经有大量关于 TPA 正常值得研究,但是目前意见尚不统一。然而,TPA 的正常范围可受到年龄、种族、性别的影响;不同群体的正常 TPA 不同,因此需要进一步研究^[14]。

2 TPA 与影像学指标的关系

Schwab 等^[14,15]围绕脊柱冠状面和矢状面特点对 ASD 的分型系统加以阐述;其中,矢状面矫正参数 PI-LL、SVA、PT 为该分型的核心部分(图 2)。PI-LL 值过大与功能障碍加重以及健康相关生命质量(health related quality of life, HRQOL)的降低关系最为密切^[15]。SVA、PT 是分别是评估脊柱和骨盆矢状面状态的主要指标^[16]。Schwab 等^[17]通过研究验证得出 SVA $> 40\text{mm}$ 、PT $> 20^\circ$ 、PI-LL $> 10^\circ$ 是 HRQOL 减小和 ODI 增大的主要影响因素,为手术方案的制定提供了依据。大量研究表明,正向矢状面平衡(如, SVA 增大、LL 减小)容易导致临床疗效不佳^[16,18,19]。Smith 等^[20]的研究表明对上述 3 个矢状面矫正参数(PI-LL、SVA、PT)的手术矫正,可显著改善患者的 HRQOL。

年龄增长,胸椎后凸角(thoracic kyphosis, TK)增大, LL 减小会导致 C7 铅垂线前移,因此骨盆通过后倾旋转以位置适当的矢状面平衡^[15]。矢状面垂直轴和骨盆倾斜角增加是 ASD 代偿的结果;其通过骨盆旋转(改变骨盆倾斜角)和膝关节屈曲(改变矢状面垂直轴)两种代偿方式来恢复矢状位失衡^[16]。因为骨盆入射角是一个固定值,所以 PI-LL 可以作为矫正矢状面畸形的主要参考指标^[15]。Lafage 等^[21]发现 PT 增大与 HRQOL 的恶化有关,因此必须联合 PT 与 SVA 一起评估脊柱矢状面平衡。TPA 同时包含了 SVA 和 PT 的信息,可以更直接、全面地评估脊柱骨盆的几何形态^[16]。Protosaltis 等^[14]的研究表明 TPA 与 PI-LL、SVA、PT 具有高度的正相关性,其相关系数分别为 0.889、0.837、0.933。Qiao 等^[21]发现,经过手术治疗,脊柱侧凸患者的 PI-LL、PT、SVA、TPA 均得到改善;术前 LL 与 SVA、TPA 之间,PT 与 TPA 之间,PI 与 TPA 之间, SVA 与 TPA 之间均有显著的相关性;术后 LL 与 TPA、PT 与 TPA、PI 与 TPA、SVA 与 TPA 之间均有显著的相关性,表明通过 TPA 描述术前术后脊柱矢状面平衡具有较高的可靠性;从手术前后的变化来看,LL 与 ΔSVA 、 ΔTPA , PT 与 ΔTPA , TPA 与 ΔSVA , ODI、VAS、SRS-22 与 ΔSVA 、 ΔTPA 之间均有显著的相关性。因此,TPA 无论是在术前、术后畸形程度,还是在术后疗效的评估上均具有重要的意义。

T1SPi 与 TPA 类似,同是整体脊柱骨盆矢状面平衡参数,能反映患者的整体矢状面平衡状况。Protosaltis 等^[14]发现,TPA 与 T1SPi 具有高度的正相关性,相关系数为 0.589。Lafage 等^[21]的研究发现 T1SPi 与 HRQOL 的相关性强于 SVA,并且它作为角度参数,测量的可信度和可行性更高;除此之外,其研究发现 T1SPi 与 TPA 具有相关性。Rose 等^[22]提出了 $\text{LL} \leq 45^\circ - \text{TK} - \text{PI}$,试图联合 TK 和 PI 共同

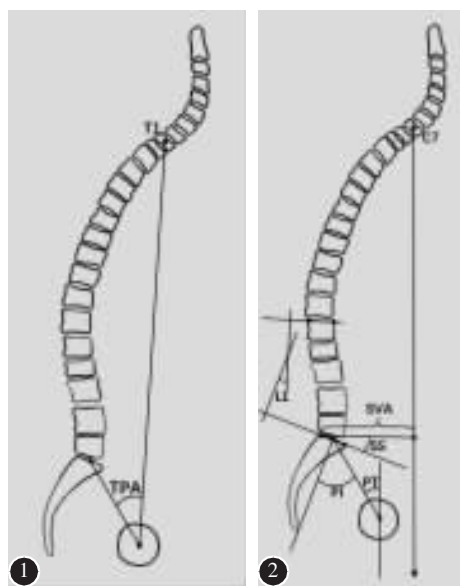


图 1 TPA 是双侧股骨头中心与 T1 椎体中心连线和股骨头中心与 S1 上终板中点连线形成的角 图 2 图示部分重要矢状面脊柱测量参数,如: LL、SVA、SS、PT、PI

预测 LL 的矫正值,以期达到更好的矢状面平衡状态。

人体平衡的实现整个脊柱都参与其中,但是目前的研究尚无法将颈胸腰骶完全考虑进来。目前的研究多将上方颈椎与下方腰骶部分开,分别探讨其平衡,因此先前研究大量探讨了 TPA 与腰椎、骨盆等因素的关系,对于 TPA 与上方颈椎的平衡问题,仍有待进一步研究。

3 TPA 与健康相关生活质量评分的关系

常用的健康相关生活质量评估工具包括 ODI、SRS-22、SF-36 问卷^[11,23,24]。Protopsaltis 等^[2]的研究表明,TPA 与 ODI、SF-36 PCS、SRS-22 之间具有相关性,其相关系数分别为 0.435、-0.445、-0.358。有研究将受试者按照 TPA<10°、10°~20°、21°~30°、>30°分为 4 组,分别计算各组的 ODI,结果表明随着 TPA 增大,ODI 逐渐恶化^[2]。Protopsaltis 等^[2]通过对 ASD 患者的 TPA 和 ODI 进行线性回归分析得到了如下关系:TPA=8.647+0.273×ODI,并根据此等式计算出严重功能障碍(Fairbank 在将严重功能障碍定义为 ODI≥40 分^[11])时 TPA 的临界值 20°,中度功能障碍 20°≤ODI<40 分时 TPA 的临界值 14°,以及 TPA 的 MCID 为 4.1°(ODI 改变 15 分)。在 Ryan 等^[1]的一项多中心回顾性研究中,取 ODI>40 作为严重畸形时,TPA 的阈值为 20°,MCID 为 4.1°(ODI 改变 15 分)。并得出结论 TPA 的手术目标值为 10°^[1]。这对于 ASD 患者的手术方案的选择至关重要,有助于手术医师确定手术矫形的程度。上述多项研究均得出 TPA 的参考值,但关于如何在术中实现目标值的矫正,仍无相关研究,大多依靠术者的经验去控制。Banno 等^[4]对 70 例经手术治疗的 ASD 患者长达两年的随访后得出,相比其他参数,如 C7-CSVL、SVA、PT、PI-LL,术后 2 年 TPA 与术后 2 年 HRQOL 相关性最高,术后即刻 TPA 与术后 2 年 ODI 相关性也最高。然而根据术后即刻 SVA=50mm 分为两组,在术后两年两组间 ODI 并无明显差异。因此作为评估长期预后的指标,TPA 明显优于其他脊柱骨盆参数,能更好地反映手术给患者带来的长期影响。该研究还将受试者按 TPA≤20°(G 组)、TPA>20°(P 组),比较了两组间矢状面参数以及 ODI 的差异,发现术后两年 G 组所有矢状面平衡参数和 ODI 评分均优于 P 组^[4]。因此,将≤20°作为 TPA 的目标值能为患者带来更好的术后长期功能状态。综上所述,目前研究倾向于将 TPA 恢复到 20°左右的正常值,但是缺乏前瞻性的研究来验证。

4 TPA 与脊柱疾病的关系

ASD 的主要症状包括背痛、肌肉劳损、运动功能障碍等,影响人们的生活质量。Schwab 等^[15]的研究表明,健康成年人脊柱侧凸的患病率为 68%,并随着年龄的增长而增长。当出现下列情况之一时,可以诊断为 ASD:冠状面 Cobb 角≥20°,矢状垂直轴≥5cm,骨盆倾斜角≥25°,胸椎后凸角≥60°^[19]。既往研究显示,ASD 的严重程度与 HRQOL 间具有明显的相关性^[4]。Daubs 等^[25]发现冠状面平

衡的改善并不能带来预后的改善;冠状面参数(如 C7-CSVL)与术前和术后 HRQOL 均没有相关性;相反,矢状面参数(如 SVA)与术前和术后 HRQOL 有明显相关性。因此相对于冠状面平衡,矢状面平衡以及脊柱骨盆参数才是研究的重点。目前,大量的研究将重点转向矢状面平衡的矫正^[16-18,26]。还有研究表明,门诊测量 TPA 有助于非特异性腰痛患者的病因诊断。

椎体压缩可导致椎体前后缘高度不一致,从而引起矢状面失衡。在许久生等^[27]对 120 例大于 55 岁的 OVCF 患者的研究中,根据站立位有无伸髋或屈膝代偿以及 SVA 是否<5cm,将患者分为矢状面平衡组和失衡组;两组的 TPA 与 SVA 间均有统计学相关性,但是两组中 TPA 与 ODI 的相关性均强于 SVA。上述研究表明 TPA 不仅可以预测 OVCF 患者的矢状面平衡,还能预测患者预后情况。

因此,无论是在疾病的诊断和治疗上,TPA 都有着超越其他矢状面脊柱骨盆参数的优势。

5 TPA 与截骨角度的选择

PSO 已经广泛地用于矫正矢状面失衡,并可获得大约 25°的矫正度^[28,29]。PSO 的目的在于恢复脊柱矢状面平衡;因为脊柱矢状面序列的重建与功能状态的改善有关,所以 PSO 在脊柱畸形的治疗之中十分重要^[26]。但是无论矫形不足或是矫形过度都会导致不理想的临床疗效^[10]。Qiao 等^[3]研究了 92 例 ASD 患者后发现,相比 SVA、PT,TPA 的术前术后变化与 PSO 截骨程度的相关性更高,这意味着 TPA 更适合用于预测 PSO 截骨角度。Ondra 等^[30]通过正切函数来计算截骨程度的方法,但是该方法忽略了骨盆对脊柱整体平衡的影响。Lafage 等^[21]的研究提出了基于 PI 的预测 PSO 术后矢状面平衡的方法,从而计算 PSO 截骨矫形角度大小,但是却忽略了 PT 以外的脊柱平衡影响因素。

尽管大量研究表明 TPA 与术后短期及长期疗效有良好的相关性,但是基本上都是回顾性研究。实际操作中,术中测量 TPA 仍有困难,因此,目前尚缺乏关于影响 TPA 的具体手术术式以及疗效的大规模前瞻性研究。

6 总结

既往研究表明,脊柱骨盆参数有助于更好地理解脊柱畸形的三维特性。与既往影像学参数相比,TPA 具有较高的组内及组间测量可靠性,对脊柱整体矢状面平衡的评估能力较为理想,对术后的短期及长期疗效的预测能力较强,而且与手术的截骨等级间有着显著的关系。但是 TPA 目前还不能代替 Schwab 分型中的 3 个矢状面矫正值(PI-LL、SVA、PT)^[31]。总体而言,作为新的整体脊柱骨盆矢状面平衡参数,TPA 对脊柱疾病的诊治具有重要的意义。

7 参考文献

1. Ryan DJ, Protopsaltis TS, Ames CP, et al. T1 pelvic angle (TPA) effectively evaluates sagittal deformity and assesses ra-

- diographical surgical outcomes longitudinally[J]. *Spine*, 2014, 39(15): 1203–1210.
- Protopsaltis T, Schwab F, Bronsard N, et al. The T1 pelvic angle, a novel radiographic measure of global sagittal deformity, accounts for both spinal inclination and pelvic tilt and correlates with health-related quality of life [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2014, 96(19): 1631–1640.
 - Qiao J, Zhu F, Xu L, et al. T1 pelvic angle: a new predictor for postoperative sagittal balance and clinical outcomes in adult scoliosis[J]. *Spine*, 2014, 39(25): 2103–2107.
 - Banno T, Hasegawa T, Yamato Y, et al. T1 pelvic angle is a useful parameter for postoperative evaluation in adult spinal deformity patients[J]. *Spine*, 2016, 41(21): 1641–1648.
 - Lafage R, Ferrero E, Henry JK, et al. Validation of a new computer-assisted tool to measure spino-pelvic parameters [J]. *Spine J*, 2015, 15(12): 2493–2502.
 - Obeid I, Hauger O, Aunoble S, et al. Global analysis of sagittal spinal alignment in major deformities: correlation between lack of lumbar lordosis and flexion of the knee[J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(5): 681–685.
 - Morvan G, Mathieu P, Vuillemin V, et al. Standardized way for imaging of the sagittal spinal balance [J]. *Eur Spine J*, 2011, 20(5): 602–608.
 - Passias PG, Jalai CM, Diebo BG, et al. Full-body radiographic analysis of postoperative deviations from age-adjusted alignment goals in adult spinal deformity correction and related compensatory recruitment[J]. *Int J Spine Surg*, 2019, 13(2): 205–214.
 - Plachta SM, Israel H, Brechbuhler J, et al. Inter/intraobserver reliability of T1 pelvic angle (TPA), a novel radiographic measure for global sagittal deformity[J]. *Spine*, 2018, 43(21): E1290–E1296.
 - Langella F, Villafane JH, Damilano M, et al. Predictive accuracy of surgimap surgical planning for sagittal imbalance: a cohort study[J]. *Spine*, 2017, 42(22): E1297–E1304.
 - Fairbank JC, Couper J, Davies JB, et al. The Oswestry low back pain disability questionnaire[J]. *Physiotherapy*, 1980, 66(8): 271–273.
 - Vialle R, Levassor N, Rillardon L, et al. Radiographic analysis of the sagittal alignment and balance of the spine in asymptomatic subjects[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2005, 87(2): 260–267.
 - 张剑. T1 骨盆角与腰椎滑脱的相关性研究[D]. 福建医科大学, 2016.
 - Schwab F, Dubey A, Gamez L, et al. Adult scoliosis: prevalence, SF-36, and nutritional parameters in an elderly volunteer population[J]. *Spine*, 2005, 30(9): 1082–1085.
 - Schwab FJ, Blondel B, Bess S, et al. Radiographical spinopelvic parameters and disability in the setting of adult spinal deformity: a prospective multicenter analysis[J]. *Spine*, 2013, 38(13): E803–E812.
 - Thomas K, Wong KH, Steelman SC, et al. Surgical risk assessment and prevention in elderly spinal deformity patients [J]. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*, 2019, eCollection.
 - Schwab F, Patel A, Ungar B, et al. Adult spinal deformity–postoperative standing imbalance: how much can you tolerate? An overview of key parameters in assessing alignment and planning corrective surgery [J]. *Spine*, 2010, 35(25): 2224–2231.
 - Simon J, Longis PM, Passuti N, et al. Correlation between radiographic parameters and functional scores in degenerative lumbar and thoracolumbar scoliosis[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2017, 103(2): 285–290.
 - Nielsen DH, Gehrchen M, Hansen LV, et al. Inter- and intra-rater agreement in assessment of adult spinal deformity using the scoliosis research society–schwab classification [J]. *Spine deformity*, 2014, 2(1): 40–47.
 - Smith JS, Klineberg E, Schwab F, et al. Change in classification grade by the SRS–Schwab adult spinal deformity classification predicts impact on health-related quality of life measures: prospective analysis of operative and nonoperative treatment[J]. *Spine*, 2013, 38(19): 1663–1671.
 - Lafage V, Schwab F, Vira S, et al. Spino-pelvic parameters after surgery can be predicted: a preliminary formula and validation of standing alignment [J]. *Spine*, 2011, 36(13): 1037–1045.
 - Rose PS, Bridwell KH, Lenke LG, et al. Role of pelvic incidence, thoracic kyphosis, and patient factors on sagittal plane correction following pedicle subtraction osteotomy [J]. *Spine*, 2009, 34(8): 785–791.
 - Asher M, Lai SM, Burton D, et al. Spine deformity correlates better than trunk deformity with idiopathic scoliosis patients' quality of life questionnaire responses [J]. *Stud Health Technol Inform*, 2002, 91: 462–464.
 - Busija L, Pausenberger E, Haines TP. Adult measures of general health and health-related quality of life: Medical outcomes study short form 36-item (SF-36) and short form 12-item (SF-12) health surveys, nottingham health profile (NHP), sickness impact profile (SIP), medical outcomes study short form 6D (SF-6D), health utilities index mark 3 (HUI3), quality of well-being scale (QWB), and assessment of quality of life (AQoL)[J]. *Arthritis Care Res*, 2011, 63(Suppl 11): S383–412.
 - Daubs MD, Lenke LG, Bridwell KH, et al. Does correction of preoperative coronal imbalance make a difference in outcomes of adult patients with deformity?[J]. *Spine*, 2013, 38(6): 476–483.
 - Yagi M, Ohne H, Kaneko S, et al. Does corrective spine surgery improve the standing balance in patients with adult spinal deformity?[J]. *Spine J*, 2018, 18(1): 36–43.
 - 许九生, 王俊魁, 刘宏建, 等. T1 骨盆角与胸腰椎骨质疏松性椎体压缩骨折脊柱-骨盆矢状位平衡的研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2017, 34(4): 697–699.
 - Zhu Z, Wang X, Qian B, et al. Loss of correction in the

表观遗传学调控神经元分化治疗脊髓损伤的研究进展

Research progress on epigenetics regulated neuronal differentiation in the treatment of spinal cord injury

孙辉辉^{1,2,3}, 胡乐^{2,3}, 孙浩^{2,3}, 王永祥^{2,3}

(1 大连医科大学研究生院 116044 大连市; 2 苏北人民医院脊柱外科 225001 扬州市;

3 扬州大学临床医学院 225001 扬州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2020.02.12

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2020)-02-0171-04

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是脊柱骨折的严重并发症之一。SCI 不仅导致肢体活动和功能的障碍、社会和职业角色的受损,还可以导致患者心理状态的变化,从而增加患抑郁症的几率,严重影响患者与家属的日常生活^[1]。严重的 SCI 几乎可以导致损伤部位的神经细胞完全丧失活性,造成神经回路的不可逆破坏。神经干细胞或前体细胞(neural stem or precursor cells, NS/PCs)可分化为神经元和胶质细胞(星形胶质细胞和少突胶质细胞),从而替代损伤部位失活的神经细胞,因此 NS/PCs 移植被认为是治疗 SCI 的潜在有效方法^[2]。了解 NS/PCs 及其子代增殖与分化的分子机制,有助于制定更好的 SCI 后再生治疗策略。近年来,一些研究表明,特定的表观遗传学调控有助于促进损伤部位的 NS/PCs 向神经元分化或幸存的神经元轴突伸长,其中研究较多的是组蛋白修饰和非编码 RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)^[3-4]。笔者就近年来通过表观遗传学调控神经元分化治疗 SCI 的研究进展综述如下。

基金项目:江苏省卫生健康委科研基金(编号:H2018022),江苏省“六大人才高峰”高层次人才 C 类资助项目(编号:2016-WSW-133)

第一作者简介:男(1992-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(0514)87373342 E-mail:sunhuihui11@163.com

通讯作者:王永祥 E-mail:wxy918spine@yzu.edu.cn

1 NS/PCs 在发育过程中的表观遗传学调控

1.1 组蛋白修饰对神经元分化的调控

通过组蛋白修饰改变染色质的结构在基因表达调控中起着重要作用^[5]。组蛋白 n 端尾部的氨基酸残基可以经过多种翻译后修饰,如乙酰化、甲基化、磷酸化和泛素化等。已知组蛋白修饰参与了 NS/PCs 分化的调控^[6]。多梳蛋白抑制复合体 2 (polycomb-repression complex 2, PRC2) 首次发现于果蝇中,它可以重塑染色质,使基因发生表观遗传沉默^[6]。Zeste 2(Ezh2)为 PRC2 的活性部分,可以促进靶基因启动子部位的组蛋白 3 上的第 27 位赖氨酸的三甲基化(H3K27me3),进而沉默靶基因^[6]。Hirabayashi 等^[7]对小鼠进行研究发现,Ezh2 可以直接作用于神经元素 1(Neurog1)的启动子,使其启动子区域发生 H3K27me3 修饰,从而抑制 Neurog1 的表达。Neurog1 是神经分化的关键调控因子之一。Hirabayashi 等^[7]认为,PRC2 可以促进 Neurog1 启动子的 H3K27me3 修饰,从而抑制神经元分化。上述研究表明,H3K27me3 水平升高抑制 Neurog1 的表达,从而抑制神经元的发生。因此,调节组蛋白的 H3K27me3 修饰有望成为 SCI 治疗的一个潜在策略。

组蛋白乙酰化也可以影响 NS/PCs 的神经元分化。组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs)通过去除组蛋白尾部的乙酰基促使 DNA 与组蛋白八聚体结合,核小体结构浓缩,从而使各种转录因子和协同转录因子与

treatment of thoracolumbar kyphosis secondary to ankylosing spondylitis: a comparison between Smith-Petersen osteotomies and pedicle subtraction osteotomy [J]. J Spinal Disord Tech, 2012, 25(7): 383-390.

29. Qian B, Qiu Y, Wang B, et al. Pedicle subtraction osteotomy through pseudarthrosis to correct thoracolumbar kyphotic deformity in advanced ankylosing spondylitis[J]. Eur Spine J, 2012, 21(4): 711-718.

30. Ondra SL, Marzouk S, Koski T, et al. Mathematical calcula-

tion of pedicle subtraction osteotomy size to allow precision correction of fixed sagittal deformity[J]. Spine, 2006, 31(25): E973-979.

31. Pahys JM. T1 pelvic angle (TPA): another acronym to add to the pile, or the missing link for assessing sagittal plane alignment in adult spinal deformity?[J]. J Bone Joint Surg Am, 2014, 96(19): e172.

(收稿日期:2019-05-04 末次修回日期:2019-09-13)

(本文编辑 姜雅浩)