特发性脊柱侧凸动物模型研究进展

唐峰 谢宁

摘要 特发性脊柱侧凸(IS)是一类至今病因尚不明确的脊柱三维畸形,受伦理学限制,动物模型是研究此类疾病病理过程与生理变化的基础。IS模型根据建立方法可大致分为病因学模型与机械方法模型两大类。病因学模型由病因学假说入手,模拟IS的病理过程与生理环境,其中硬骨鱼类模型作为非诱导侧凸模型多用于IS基因的研究;松果体切除类模型应用最多,但存在较大争议;生长激素类模型关注于体内激素水平变化导致的脊柱生长异常,具有广泛应用前景;神经损伤类模型是IS病因学研究的新思路,但建模难度较大。机械方法模型则通过手术等方法直接或间接破坏脊柱正常结构导致其侧凸,包括外固定模型和内固定模型,其中内固定模型主要通过椎体钉固定术和椎体栓固术建立。各类模型都有其特点及适用性,选取合适模型至关重要。总体而言,病因学研究及探索性研究以小动物模型为主,而生物力学研究及治疗方面研究大动物模型更具优势。该文对IS动物模型研究进展作一综述。

关键词 特发性脊柱侧凸;动物模型;病因学研究

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2016.05.010

特发性脊柱侧凸(IS)是一类至今病因尚不明确的脊柱三维畸形,受伦理学限制,动物模型是研究此类疾病病理过程与生理变化的基础。一般认为,IS只在人类中发生,具有排他性,自然发生的IS在动物身上极其罕见。因此,学者们运用各种方法建立各式IS模型。

根据其目的性不同可将目前已有的IS模型主要分为以下两大类:一类由病因学假说入手,模拟IS发生的病理过程与生理环境,其建立的初衷是为了证实某一因素在脊柱侧凸发病过程中有促进其发生发展的关键作用,另一类则是建立模仿特发性侧凸畸形脊柱的动物模型,目的是为了了解IS病理条件下生长失调、骨和椎间盘退变以及涉及机械损伤的相关表现,因此更倾向于中大型动物,此外此类模型还可用于测试IS新型治疗方法,包括有前景的新型手术及IS矫正技术。

1 病因学模型

根据不同病因学假设所建立的IS动物模型大致可分为硬骨鱼类模型、松果体切除类模型、生长激素类模型和神经损伤类模型等[1]。

1.1 硬骨鱼类模型

随着实验动物种类的扩展以及饲养水平的提高,水生环境实验动物在IS的研究中被逐渐推广应用。近期文献[2-4]报道,硬骨鱼(包括古比鱼、斑马鱼等)可作为非诱导IS的研究模型。Gorman等[5]从分子表型水平到形态学角度研究发现,人类和硬骨鱼类脊柱存在类似的解剖学表现以及生物力学机制,并证实古比鱼与IS患者之间有类似的脊柱曲度,从而将硬骨鱼类作为有价值的脊椎研究模型进行推广研究。Buchan等[6]通过诱发隐性基因突变筛选出一种名为"skolios"的斑马鱼模型,其能够产生自发椎体畸形,从而导致脊柱侧凸发生。硬骨鱼类模型作为新兴的IS模型有巨大优势:硬骨鱼类通常较温顺,且生长周期较短、非诱导出的脊柱畸形可有多种表现、含有丰富的基因组资源,最重要的是因为鱼类附肢与脊柱无直接联系,可排除四肢的生物力学干扰,从而将脊柱作为一个整体研究,这有助于研究在缺乏重力条件下导致脊柱曲度变化的主要因素,特别适用于需排除环境干扰的基因组学研究。但此类模型饲养环境及配套研究设施要求较苛刻、需大型水产养殖基地及良好的水生环境、鱼类为非常规使用的动物模型等,均限制了硬骨鱼类IS模型的应用推广。

1.2 松果体切除类模型

松果体切除鸡作为IS模型最早于1959年由Thillard[7]建立,之后众多学者[8]对松果体切除鸡模型进行了进一步研究和完善,并认为导致IS的最重要病因为褪黑素水平下降,松果体切除类模型的理论依据也由此建立。随后,该技术被逐渐推广应用于其他物种,如成功在双足直立鼠和大西洋鲑鱼等低等级动物中建立IS模型[9],但对灵长类等高级

作者单位:200003, 上海长征医院脊柱外科

通信作者:谢宁 E-mail:drnxie@163.com

哺乳动物一系列去松果体建模并不成功[10]。由于鸡松果体相对其他动物更为表浅和易于获取，且鸡去松果体诱发的脊柱侧凸稳定高发，因此相当长的一段时间内松果体切除鸡被作为最常用的 IS 动物模型。

虽然松果体切除鸡是最常用的 IS 模型，但仍存在较大争议[11]。Fagan 等[12]研究发现，假手术（开颅手术不切除松果体）后部分鸡能自发发生脊柱侧凸，但其发生于短节段的小角度脊柱侧凸与人类脊柱侧凸曲度不同。不仅如此，鸟类与哺乳类种系之间存在明显的骨骼结构差异。鸡胸椎椎间关节更像人类滑膜关节而非椎间盘，而鸡腰椎除 $L_{6\sim7}$、$L_{7\sim8}$ 椎体含有椎间盘外，其余腰椎皆融合。尽管鸡是双足直立，但其胸椎和腰椎大部分水平方向排列，与人类竖直脊柱生物力学负荷有所不同。这些实验结果表明，松果体切除鸡作为 IS 模型有待商榷。

而松果体切除类模型建立的基础，即褪黑素假说也备受质疑。Nette 等[13]通过光照抑制鸡褪黑素分泌，对松果体切除鸡进行光照，发现脊柱侧凸发生率明显上升，提示单纯褪黑素并不能作为独立病因促使脊柱侧凸发生。Amstrup 等[14]研究认为，褪黑素信号转导通路功能障碍可能参与 IS 发生发展，目前褪黑素类模型的研究更多关注于褪黑素受体及下游因子。

在松果体切除类模型研究过程中，直立体位也被证实为诱发脊柱侧凸的条件之一。Machida 等[15]实验证实，IS 只发生在松果体切除双足直立鼠而非松果体切除四足鼠中，直立姿态加重脊柱侧凸发生率，改变脊柱侧凸的进展模式，颈胸椎前凸可在未切除松果体的双足直立鼠中发生，但 IS 发生则需切除松果体。一般认为，在双足直立条件下，继发于褪黑素缺乏的平衡姿势被破坏等机制可通过椎体旋转推动脊柱前凸、侧凸的发展，直立姿态的重要性在众多动物模型中逐渐受到重视。目前松果体切除类模型在先天性低褪黑素的 C57BL/6 小鼠上应用较为广泛，此类小鼠能够使建模过程免去松果体切除这一步骤，从而建立双足直立小鼠模型。

1.3 生长激素类模型

IS 作为脊柱生长发育类畸形，受多种生长激素调节，在松果体切除类模型受到质疑的同时，部分学者[16-19]研究发现通过改变动物体内某一生长激素水平可使脊柱发生侧凸的敏感性及风险均增加。

近年来，骨桥蛋白（OPN）及瘦素（LP）失调作为参与 IS 病理生理过程的假设逐渐受到重视。通过中枢慢病毒成功表达建立的中枢高 LP 双足鼠 IS 模型及通过腹腔注射建立的高 OPN 水平双足直立鼠 IS 模型均已成功诱导出稳定的脊柱侧凸[16]，此类模型的建立有助于明确 IS 进展中体内激素水平变化对其影响，完善相关病因学体系，并且将双足直立鼠这一能模拟人类直立体态的动物模型进行了合理运用，具有广泛应用前景[17]。

雌激素及其受体已被证实在 IS 发病过程中发挥重要作用。Iwamuro 等[18]将非洲爪蟾、Boudreau 等[19]将底鳉（克鲤鱼）暴露于雌激素药物，发现均产生不同程度的脊柱侧凸。由于雌激素抑制剂他莫昔芬及雌激素受体调节剂雷洛昔芬能抑制 C57BL6 小鼠模型脊柱侧凸发展，进一步证实了雌激素在脊柱侧凸发生过程中的重要作用[20]。尽管雌激素作用明确，但由于作用靶点较多，影响全身代谢，作用范围较广，单纯雌激素建立的 IS 模型多伴有其他器官组织异常，如头部畸形、肛门红肿等软组织异常，因此不宜作为单病因学研究使用。

1.4 神经损伤类模型

神经肌肉功能失调导致 IS 假说最早源于对嗜神经病毒的动物试验，由于嗜神经病毒常见的损伤部位为浅感觉和深感觉（本体感觉）传入的脊髓后角和背核区，不对称的本体感觉传入引起维持姿势的肌肉肌张力异常，从而导致脊柱侧凸，与病毒本身无关。这提供了 1 个建立脊柱侧凸模型的思路，破坏或异常激活动物反射弧中任何通路，即可建立肌张力异常导致的脊柱侧凸模型。

Lambert 等[21-22]对非洲爪蟾进行内耳前庭系统不对称损伤实验，发现前庭功能不对称损伤可引起肌张力异常致其失衡，其运动（姿态）控制能力下降，脊柱三轴曲度均发生相应变化（包括沿身体长轴的旋转），与 IS 相类似。值得注意的是，陆生脊椎动物单侧迷路切除后肌张力异常导致的失衡经过一段时间就能通过身体与四肢本体感觉的信息反馈得到缓解和纠正，而在水生环境中这种反馈信息不存在，人类怀孕子宫内环境与水生环境类似，因此人类先天即有对脊柱侧凸的易感性。

Turhan 等[23]为研究视觉传入不对等是否参与 IS，建立单侧视力受损的松果体切除鸡模型，发现单侧视力障碍不会对 IS 的总发病率和脊柱侧凸幅度有显著影响，但对脊柱侧凸方向有影响，发生胸椎左侧凸可能性显著增高。人类 IS 患者中存在类似现

象，同样证实了此类模型对IS病因学研究有意义。

Domenech等[24]通过烧蚀局部大鼠大脑感觉皮层致其发生感觉整合功能障碍，成功建立IS模型，进一步说明中枢感觉整合障碍可在无明显运动功能障碍的情况下参与脊柱侧凸的病理生理过程。

神经损伤类模型的建立证实了神经肌肉失衡对脊柱侧凸发生发展的重要作用，但建立此类模型需较高的手术操作技术，特别是内耳、视觉神经及脑部手术相对难度较大，且手术风险较高，术后动物死亡、失能较多，无法大规模应用。

2 机械方法模型

机械方法模型大多依靠固定器械直接或间接对脊柱施加不对称的作用力，其原理主要遵从Hueter-Volkmann法则，直接或间接破坏脊柱稳定性，导致脊柱侧凸发生。应力不对称在IS的发展和加重过程中起着重要推动作用。根据施力方法不同分为外固定模型和内固定模型。

2.1 外固定模型

外固定模型最主要的优点是其非侵入性和脊柱周围组织创伤较小。Silva等[25]设计了用于大鼠肩胛和骨盆的聚乙烯背心以建立IS模型，发现其诱导的脊柱侧凸角度在固定30 d后还可维持在28°±5°。Aronsson等[26]为了证实IS椎体楔形变涉及不对称生长（遵循Hueter-Volkmann法则）和骨干重塑（遵循Wolff法则），对大鼠尾部采用不同压力的外固定器，结果形成相同侧凸角度，认为这种非侵入性椎体负荷也是人类脊柱侧凸支架治疗的理论基础。除了直接对脊柱进行固定限制之外，胸廓的发育异常也参与IS的发展。Kubota等[27]设计了一种渐进式大鼠IS模型，发现使用限制胸廓前后发育的塑料限制器可导致大部分大鼠发生渐进式脊柱侧凸。应用外固定器建立动物IS模型最大的问题是诱发脊柱侧凸效果不稳定、可重复性差以及外固定器大部分需定制，增大了建模难度。

2.2 内固定模型

随着脊柱侧凸非融合技术的发展，相关动物IS模型内固定技术主要分为椎体钉固定术和椎体栓固术两类[28]。

2.2.1 椎体钉固定术模型

椎体钉固定术常需结合单侧骨骺阻滞术。有研究[29]表明，仅破坏椎体骺板会调整脊柱生长，但尚得不到真正的脊柱侧凸畸形，只有椎体软骨损伤才能导致温和渐进的脊柱侧凸。Zhang等[30]对猪脊柱侧凸模型实施经椎弓软骨结合处椎弓根钉骨骺阻滞术，形成螺钉固定脊柱侧凸，结果发现双重螺钉固定效果更好，形成的脊柱侧凸也更明显。椎体骑缝钉固定术逐渐发展为一种用于加强固定效果、限制椎间活动的椎体钉固定术。Wall等[31]研究证实，IS模型脊柱曲度可通过基于解剖学基础的椎体钉固定术和胸腔镜下单侧骨骺阻滞术重复创建，利用这项技术可获得缓慢渐进式猪脊柱侧凸模型。通过椎体钉固定术建立模型的优点是脊柱侧凸效果明显、角度可控、操作性好，但有脱钉及断钉的风险。随着非融合技术的发展，椎体钉固定术建模正逐渐向单纯骨骺阻滞术[32]、椎体栓固术等建模发展。

2.2.2 椎体栓固术模型

椎体栓固术固定强度没有椎体钉强，但通过线缆、钢丝等材料经锚定钉栓系固定于椎间或椎体-肋骨栓系可保留椎间部分活动性，减少脱钉率。不对称栓固术被认为是最有效的建立和矫正IS曲度的方法，其建立的脊柱侧凸能向三维方向进展[33]。Patel等[34]对栓系固定的单侧脊柱和凹侧肋骨的猪脊柱侧凸模型进行评估，发现其可靠性和可重复性均较高，并认为与人类脊柱侧凸特征类似。进一步研究[35]还发现，系绳释放后一段时间内Cobb角短暂减小，之后脊柱侧凸继续进展。Burke等[36]在绵羊脊柱侧凸模型中通过栓系手术建立了可复制的侧凸曲度，证实了椎体栓固术建立动物模型侧凸可重复性较好。研究[37]证实，通过栓系建立的IS模型具有充分的生长潜能，从而能够模拟人类10岁之前各种病因导致的脊柱侧凸畸形。比起刚性固定，栓系动物模型中的椎间盘及终板并未表现出总形态退化迹象[38]。以上结果表明，椎体栓固术更适用于构建研究脊柱侧凸进展和各种非融合性IS模型。

而对于中小型动物，内固定物大小受到限制，椎体栓固术的形式得到改良，现多采用肩胛骨-骨盆栓系、肋骨栓系等固定形式[39-40]。研究[41]证实，对大鼠肩胛-对侧骨盆栓系并使其双足直立模拟人类IS模型最为成功。此外，一些新型工具及手术也为小动物非融合IS模型建立提供了思路，如在新西兰兔的椎体横突间放置弹簧造成腰椎负重不平衡诱发脊柱侧凸[42]。以上研究都是通过椎体栓固术或镍钛弹簧在小动物中应用，使得实验成本、样本量等都得到良好的控制。

椎体钉固定术及椎体栓固术这两种方法有时会同时应用，成为非融合方法研究IS手术治疗的新途

径[43-44]。采用椎体栓固术建立动物 IS 模型时，运用前路椎体钉固定术可控制顶椎位置和脊柱侧凸曲度，而运用纠正性椎体栓固术可三维校正脊柱侧凸曲线，此类模型的建立是机械作用与生长调制的共同作用。

3 结语

随着对 IS 病因和病理过程、生理变化不断地认识与总结，不断出现新的脊柱侧凸模型，如硬骨鱼类脊柱侧凸模型、双足直立鼠脊柱侧凸模型等逐渐受到重视，而在研究 IS 发展、转归、病理过程与生理变化的过程中，大动物模型有其独特的优势，体型接近人类的哺乳动物具有与人类类似的解剖结构、操作方便、手术视野大及精度高等优点，其中猪生长潜能较大、成熟较快，最合适建立脊柱侧凸模型[45]。中、小动物有其管理成本低、基数较大、建模方便等优点。这些动物模型在一定程度上反映了 IS 病理过程、生理变化与可能病因，并对其假设进行验证，许多模型设计理论缺乏足够证据支持，其适用性已受到质疑，最为明显的为松果体切除鸡模型。近 10 年的动物 IS 模型更加趋向于模拟临床 IS 的发病模式，包括青少年发病、长病程、渐进式、椎体旋转和类似脊柱曲度等，但尚无一种完美的 IS 模型可完全替代人类 IS 的表现。应根据目的的不同，选取合适方法诱导 IS 模型，病因学研究及探索性研究以小动物模型为主，而生物力学研究及治疗方面研究则使用大动物模型更具优势。

参 考 文 献

[1] Ouellet J, Odent T. Animal models for scoliosis research: state of the art, current concepts and future perspective applications[J]. Eur Spine J, 2013, 22(Suppl 2):S81-S95.

[2] Hayes M, Gao X, Yu LX, et al. ptk7 mutant zebrafish models of congenital and idiopathic scoliosis implicate dysregulated Wnt signalling in disease[J]. Nat Commun, 2014, 5:4777.

[3] Patten SA, Margaritte-Jeannin P, Bernard JC, et al. Functional variants of POC5 identified in patients with idiopathic scoliosis[J]. J Clin Invest, 2015, 125(3):1124-1128.

[4] Yang ZD, Yang ZG, Zhang QL, et al. Identification of the relationships between sagittal plane and coronal plane curvature in guppy models[J]. Int J Surg, 2014, 12(5):41-44.

[5] Gorman KF, Breden F. Idiopathic-type scoliosis is not exclusive to bipedalism[J]. Med Hypotheses, 2009, 72(3):348-352.

[6] Buchan JG, Gray RS, Gansner JM, et al. Kinesin family member 6 (kif6) is necessary for spine development in zebrafish[J]. Dev Dyn, 2014, 243(12):1646-1657.

[7] Thillard MJ. Vertebral column deformities following epiphysectomy in the chick[J]. C R Hebd Seances Acad Sci, 1959, 248(8):1238-1240.

[8] 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.

[9] Fjelldal PG, Grotmol S, Kryvi H, et al. Pinealectomy induces malformation of the spine and reduces the mechanical strength of the vertebrae in Atlantic salmon, Salmo salar[J]. J Pineal Res, 2004, 36(2):132-139.

[10] Cheung KM, Wang T, Poon AM, et al. The effect of pinealectomy on scoliosis development in young nonhuman primates[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 30(18):2009-2013.

[11] Poon AM, Cheung KM, Lu DS, et al. Changes in melatonin receptors in relation to the development of scoliosis in pinealectomized chickens[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(18):2043-2047.

[12] Fagan AB, Kennaway DJ, Oakley AP. Pinealectomy in the chicken: a good model of scoliosis?[J]. Eur Spine J, 2009, 18(8):1154-1159.

[13] Nette F, Dolynchuk K, Wang X, et al. The effects of exposure to intense, 24 h light on the development of scoliosis in young chickens[J]. Stud Health Technol Inform, 2002, 91:1-6.

[14] Amstrup AK, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Melatonin and the skeleton[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(12):2919-2927.

[15] Machida M, Saito M, Dubousset J, et al. Pathological mechanism of idiopathic scoliosis: experimental scoliosis in pinealectomized rats[J]. Eur Spine J, 2005, 14(9):843-848.

[16] Wu T, Sun X, Zhu Z, et al. Role of high central leptin activity in a scoliosis model created in bipedal amputated mice[J]. Stud Health Technol Inform, 2012, 176:31-35.

[17] Xie N, Li M, Wu T, et al. Does elevated osteopontin level play an important role in the development of scoliosis in bipedal mice?[J]. Spine J, 2015, 15(7):1660-1664.

[18] Iwamuro S, Sakakibara M, Terao M, et al. Teratogenic and anti-metamorphic effects of bisphenol A on embryonic and larval Xenopus laevis[J]. Gen Comp Endocrinol, 2003, 133(2):189-198.

[19] Boudreau M, Courtenay SC, MacLatchy DL, et al. Utility of morphological abnormalities during early-life development of the estuarine mummichog, Fundulus heteroclitus, as an indicator of estrogenic and antiestrogenic endocrine disruption[J]. Environ Toxicol Chem, 2004, 23(2):415-425.

[20] Demirkiran G, Dede O, Yalcin N, et al. Selective estrogen receptor modulation prevents scoliotic curve progression:

radiologic and histomorphometric study on a bipedal C57Bl6 mice model[J]. Eur Spine J, 2014, 23(2):455-462.

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

[22] Lambert FM, Malinvaud D, Gratacap M, et al. Restricted neural plasticity in vestibulospinal pathways after unilateral labyrinthectomy as the origin for scoliotic deformations[J]. J Neurosci, 2013, 33(16):6845-6856.

[23] Turhan E, Acaroglu E, Bozkurt G, et al. Unilateral enucleation affects the laterality but not the incidence of scoliosis in pinealectomized chicken[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(2):133-138.

[24] Domenech J, Barrios C, Tormos JM, et al. Somatosensory cortectomy induces motor cortical hyperexcitability and scoliosis: an experimental study in developing rats[J]. Spine J, 2013, 13(8):938-946.

[25] Silva CA, Guirro RR, Delfino GB, et al. Proposal of non-invasive experimental model to induce scoliosis in rats[J]. Rev Bras Fisioter, 2012, 16(3):254-260.

[26] Aronsson DD, Stokes IA, McBride C. The role of remodeling and asymmetric growth in vertebral wedging[J]. Stud Health Technol Inform, 2010, 158:11-15.

[27] Kubota K, Doi T, Murata M, et al. Disturbance of rib cage development causes progressive thoracic scoliosis: the creation of a nonsurgical structural scoliosis model in mice [J]. J Bone Joint Surg Am, 2013, 95(18):e130.

[28] Quick ME, Grant CA, Adam CJ, et al. A biomechanical investigation of dual growing rods used for fusionless scoliosis correction[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2015, 30(1):33-39.

[29] Caballero A, Barrios C, Burgos J, et al. Vertebral growth modulation by hemicircumferential electrocoagulation: an experimental study in pigs[J]. Eur Spine J, 2011, 20(Suppl 3):367-375.

[30] Zhang H, Sucato DJ. Neurocentral synchondrosis screws to create and correct experimental deformity: a pilot study[J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469(5):1383-1390.

[31] Wall EJ, Bylski-Austrow DI, Kolata RJ, et al. Endoscopic mechanical spinal hemiepiphysiodesis modifies spine growth [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 30(10):1148-1153.

[32] Hachem B, Aubin CE, Parent S. Local epiphyseal growth modulation for the early treatment of progressive scoliosis: experimental validation using a porcine model[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2016, [Epub ahead of print].

[33] Moal B, Schwab F, Demakakos J, et al. The impact of a corrective tether on a scoliosis porcine model: a detailed 3D analysis with a 20 weeks follow-up[J]. Eur Spine J, 2013, 22(8):1800-1809.

[34] Patel A, Schwab F, Lafage V, et al. Computed tomographic validation of the porcine model for thoracic scoliosis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2010, 35(1):18-25.

[35] Patel A, Schwab F, Lafage R, et al. Does removing the spinal tether in a porcine scoliosis model result in persistent deformity? A pilot study[J]. Clin Orthop Relat Res, 2011, 469(5):1368-1374.

[36] Burke JG, Vettorato E, Schoffmann G, et al. Creation of an ovine model of progressive structural lordo-scoliosis using a unilateral laminar tether[J]. Eur Spine J, 2015, 24(7):1382-1390.

[37] Zheng X, Sun X, Qiu Y, et al. A porcine early-onset scoliosis model created using a posterior mini-invasive method: a pilot study[J]. J Spinal Disord Tech, 2014, 27(8):E294-E300.

[38] Liu J, Li Z, Shen J, et al. Spinal growth modulation with posterior unilateral elastic tether in immature swine model [J]. Spine J, 2015, 15(1):138-145.

[39] Sanchez-Marquez JM, Sanchez Perez-Grueso FJ, Fernandez-Baillo N, et al. Modulation of scoliotic spine growth in experimental animals using intelligent metal bars[J]. Rev Esp Cir Ortop Traumatol, 2013, 57(5):310-317.

[40] Olson JC, Takahashi A, Glotzbecker MP, et al. Extent of spine deformity predicts lung growth and function in rabbit model of early onset scoliosis[J]. PLoS One, 2015, 10(8):e0136941.

[41] Liu L, Zhu Y, Han X, et al. The creation of scoliosis by scapula-to-contralateral ilium tethering procedure in bipedal rats: a kyphoscoliosis model[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2011, 36(17):1340-1349.

[42] Li LC, Liu X, Zhu QA, et al. Establishment of a rabbit model of scoliosis induced by asymmetric load using springs [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2015, 35(4):594-597.

[43] Braun JT, Hines JL, Akyuz E, et al. Relative versus absolute modulation of growth in the fusionless treatment of experimental scoliosis[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(16):1776-1782.

[44] Braun JT, Hoffman M, Akyuz E, et al. Mechanical modulation of vertebral growth in the fusionless treatment of progressive scoliosis in an experimental model[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(12):1314-1320.

[45] Roth AK, Bogie R, Jacobs E, et al. Large animal models in fusionless scoliosis correction research: a literature review [J]. Spine J, 2013, 13(6):675-688.

(收稿:2016-03-31;修回:2016-06-19)

(本文编辑:李昱霏)