

·临床研究·

# 脊髓损伤患者中骨代谢生化标志物变化的回顾性研究

谷莉<sup>1</sup> 周谋望<sup>1,2</sup>

## 摘要

**目的:**观察脊髓损伤患者骨代谢生化标志物的变化与病程及美国脊髓损伤学会残损分级(American spinal injury association impairment scale, AIS)等临床特点的相关性。

**方法:**脊髓损伤后1周—20个月患者共73例,年龄13—89岁,评定患者AIS,检测患者血25-OH维生素D(25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D)、I型前胶原N端前肽(N-terminal propeptide of type 1 procollagen, P1NP)和羧基端肽(collagen type I C-terminal telopeptide, CTX)。进行年龄、病程、AIS与25(OH)D、P1NP和CTX的相关性分析。

**结果:**在我们观察的脊髓损伤患者中, VitD缺乏和不足的比例占98.6%。未发现维生素D与年龄、病程、AIS的相关性。P1NP与AIS负相关( $R=-0.235, P<0.05$ ),与病程正相关( $R=0.442, P<0.01$ )。CTX与AIS、年龄负相关( $R$ 为-0.232和-0.296,  $P<0.05$ )。在AIS C、D的四肢瘫与截瘫患者中, 25(OH)D、P1NP和CTX无差异( $P>0.05$ )。创伤性脊髓损伤患者的CTX明显高于非创伤性脊髓损伤的患者( $Z$ 为-2.086,  $P<0.05$ )。

**结论:**脊髓损伤患者中, VitD缺乏有着极高的比例。AIS越低的患者骨转化指标中的P1NP和CTX升高越明显, 即骨丢失越严重。年轻脊髓损伤患者和创伤性脊髓损伤患者骨丢失速度更快。

**关键词** 脊髓损伤;骨代谢;骨转换标志物

中图分类号:R685, R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2017)-12-1356-05

**A retrospective study on bone metabolism biochemical markers change in patients with spinal cord injury/  
GU Li, ZHOU Mouwang//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, 32(12): 1356—1360**

## Abstract

**Objective:** To investigate the relationship between bone metabolism biochemical markers and clinic features (course, AIS, etc.) in spinal cord injury patients.

**Method:** Totally 73 patients aged from 13 to 89 years with SCI were enrolled. The injury time was recorded, and patients' AIS was assessed. 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D], collagen type I C-terminal telopeptide (CTX) and N-terminal propeptide of type 1 procollagen(P1NP) were measured.

**Result:** In our observation of patients with spinal cord injury, the ratio of 25(OH)D deficiency was 98.6%. Correlation between 25(OH)D and clinic features was not found. P1NP showed positive correlation with course ( $R=-0.235, P<0.05$ ) and negative correlation with AIS ( $R=0.442, P<0.01$ ). CTX showed negative correlation with AIS and age ( $R$  was -0.232 and -0.296,  $P<0.05$ ). There is no difference between tetraplegia and paraplegia (AIS C and D) in 25(OH)D, P1NP and CTX. CTX is higher in traumatic spinal cord injury patients, ( $Z=-2.086, P<0.05$ )

**Conclusion:** In patients with spinal cord injury, a lack of vitamin D has a high proportion. The lower AIS was, the higher P1NP and CTX was, which meant severe bone loss. Bone loss may be faster in younger SCI patients and traumatic spinal cord injury patients.

**Author's address** Department of Rehabilitation Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing, 100191

**Key word** spinal cord injury; bone metabolism; bone turnover markers

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.12.007

1 北京大学第三医院康复医学科, 100191; 2 通讯作者

作者简介:谷莉,女,主治医师; 收稿日期:2017-02-06

1356 www.rehabi.com.cn

脊髓损伤是一种严重致残性疾病,近年来其发病率有上升趋势。在WHO 2013年发布的报道中,每年发生脊髓损伤50万例<sup>[1]</sup>。国内尚无全国性的关于脊髓损伤的流行病学研究。2002年中国康复研究中心和北京卫生信息中心发起的北京市脊髓损伤发病率调查中,北京市脊髓损伤年发病率为60/10<sup>[2]</sup>。脊髓损伤后,多种并发症影响着患者寿命及生存质量,骨质疏松症就是其中之一。脊髓损伤后患者下肢骨折的发生率高达34%,发生低能量骨折的风险约为正常群体的2倍,骨折可以在简单的活动中发生,如从床至轮椅或在床上翻身等动作<sup>[3]</sup>。

脊髓损伤后,多种机制对骨丢失起作用,包括力学、激素和神经系统的变化。与绝经后骨质疏松症特点不同,脊髓损伤后骨质疏松骨折最常见部位为股骨远端和胫骨近端,常规髌部和腰椎的双能X线检查与之相关性不强。但骨代谢生化标志物可反映骨代谢状态,是协助代谢性骨病的诊断、鉴别诊断、治疗以及疗效评价的重要指标。本研究拟通过检测脊髓损伤后患者血清25-OH-维生素D[25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]、I型前胶原N端前肽(N-terminal propeptide of type 1 procollagen, P1NP)和羧基端肽(collagen type I C-terminal telopeptide, CTX),观察脊髓损伤患者骨代谢生化标志物的变化与病程及美国脊髓损伤学会残损分级(American Spinal Injury Association Impairment Scale, AIS)等临床特点的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

我们回顾了2014—2016年于我科进行住院康复治疗脊髓损伤患者73例,男性56例,女性17例,平均年龄47.0±16.2岁。脊髓损伤病因包括创伤性51例(车祸、高处坠落、重物砸伤、跌倒、其他)和非创伤性22例(脊髓血管畸形1例、椎管狭窄21例)。

排除标准:骨肿瘤或肿瘤骨转移;长期糖皮质激素、免疫抑制剂、抗惊厥病、抗癌药、甲状腺激素等影响骨代谢药物用药史;内分泌代谢疾病如甲状旁腺亢进症、Cushing综合征等影响骨代谢疾病。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 病史资料收集:**分析病例,收集患者临床特点,包括:年龄、脊髓损伤原因、损伤病程、神经平面、AIS。

**1.2.2 实验室检验:**抽取患者晨起空腹全血,采用电化学发光免疫法测血清25(OH)D、P1NP、CTX。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS统计软件包(22版)对数据进行分析, $P < 0.05$ 被判定为统计学有显著差异。采用K-S检验判断骨代谢生化标志物结果是否服从正态分布;Spearman相关性分析用于检验年龄、病程、AIS与骨代谢标志物的相关性; $\chi^2$ 检验验证创伤性和非创伤性脊髓损伤患者中完全运动损伤和不完全运动损伤构成比是否齐同;采用2个独立样本的Mann-Whitney检验比较四肢瘫和截瘫、创伤性和非创伤性脊髓损伤患者的骨代谢生化标志物。

## 2 结果

73例患者中,损伤病程1周—1年8个月。四肢瘫患者36例,截瘫患者37例。AIS:A级9例;B级7例;C级21例;D级36例。骨代谢生化标志物结果的统计学描述见表1。25(OH)D正常1例(1.37%),不足( $< 30\text{ng/ml}$ )2例(2.7%),缺乏( $< 20\text{ng/ml}$ )70例(95.9%)。

### 2.1 年龄、病程、AIS与骨代谢标志物的相关性

在相关性分析中,我们选取了年龄、病程、AIS与骨代谢生化标志物进行Spearman相关性分析。其中P1NP和CTX与AIS负相关,即AIS越高,P1NP和CTX越低,P1NP与病程正相关,CTX与年龄负相关,结果有显著性意义( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.2 四肢瘫和截瘫患者的骨代谢标志物比较

将57例不全运动损伤(包括AIS C和D)的患者按四肢瘫和截瘫进行分组,通过Mann-Whitney检验比较骨代谢生化标志物指标,结果显示两组患者间差异无显著性( $P > 0.05$ )。

### 2.3 创伤性和非创伤性脊髓损伤患者骨代谢标志物比较

我们用Pearson  $\chi^2$ 检验分析了51例创伤性和22例非创伤性(血管畸形、椎管狭窄等)脊髓损伤患者中完全运动损伤人数(AIS A和B)和不完全运动损伤人数(AIS C和D)的构成比。在两组患者构成比无

差异的基础上( $P=0.913$ ),我们对两组患者进行了骨代谢生化标志物指标的比较,结果显示创伤性脊髓损伤组的CTX高于非创伤组, $P < 0.05$ ,两组患者间25(OH)D和P1NP数值无显著性差异(表3)。

表1 骨代谢生化标志物结果的统计学描述

检验项目	最小值	最大值	均值	标准差
25(OH)D	0.00	31.3	10.4	6.4
P1NP	7.7	953.5	106.5	138.9
CTX	0.02	3.0	1.0	0.5

25(OH)D: 25-OH-维生素D; P1NP: I型前胶原N端前肽; CTX: 羧基端肽

表2 年龄、病程、AIS与骨代谢生化标志物的相关分析 (Spearman相关系数)

	25-(OH)D	P1NP	CTX
AIS	-0.020	-0.235 <sup>①</sup>	-0.232 <sup>①</sup>
年龄	0.865	0.046	0.048
	0.070	-0.154	-0.296 <sup>①</sup>
病程	0.555	0.194	0.011
	0.019	0.442 <sup>②</sup>	-0.047
	0.872	0.000	0.691

① $P < 0.05$ ; ② $P < 0.01$ ;

表3 创伤性和非创伤性脊髓损伤患者的比较(M-W检验)

	25-(OH)D	P1NP	CTX
Z值	-0.854	-1.328	-2.086
P值	0.393	0.184	0.037

### 3 讨论

VitD是调节钙磷代谢的重要激素,除此以外还对免疫系统、神经系统、心血管系统、骨骼肌运动系统、生殖系统和皮肤功能等有重要调节作用。VitD缺乏会导致老年人跌倒和骨折风险的增高<sup>[4]</sup>。目前提出的影响VitD水平的因素有:种族、截瘫或四肢瘫、病程、季节等。

以往研究报道的急慢性期脊髓损伤患者的VitD缺乏率在32%—93%<sup>[5-8]</sup>。其中非裔人种VitD低于高加索人种<sup>[5,8]</sup>,但没有关于亚裔人群的研究。本研究患者中VitD不足比例为2.7%,缺乏率为95.9%,缺乏和不足占总比例98.6%,高于其他基于白人和黑人的研究,也远高于我国对非脊髓损伤人群的多中心流行病学调查结果。该结果显示,我国55岁以上女性血清25(OH)D平均值(18.0±8.4)ng/ml, VitD缺乏(< 20ng/ml)的患病率43.8%, VitD不足

及缺乏的患病率为86.5%<sup>[4]</sup>。因此,我们认为,在我国脊髓损伤患者中VitD缺乏是普遍存在的。这可能与入种、我国人口饮食、生活习惯等方面因素有关。

Bauman在研究中每天给予慢性脊髓损伤患者2000IU的VitD补充,可有效提高血清VitD水平<sup>[7]</sup>。费联城<sup>[9]</sup>应用1,25(OH)D以4μg/天的剂量治疗脊髓损伤后骨质疏松的患者,经骨密度和血清骨生化标志物检测有效。此外,在动物实验中,Gueye观察到在胸脊髓损伤和颈脊髓损伤的小鼠模型中伤后早期给予VitD<sub>3</sub>,无论是行为学、神经传导还是组织学,均给脊髓的恢复带来好处<sup>[10]</sup>。结合本研究,是否可考虑VitD补充治疗作为我国脊髓损伤患者的常规治疗,无论是从预防骨丢失的角度还是利于脊髓恢复的角度。

Hummel<sup>[6]</sup>研究指出,截瘫患者VitD缺乏与冬季、年轻、截瘫(相对于四肢瘫)、缺少钙剂和VitD补充、未使用双膦酸盐治疗有关。Oleson<sup>[8]</sup>也曾进行了季节、种族和病程对血25(OH)D影响的研究,发现在慢性脊髓损伤的患者中, VitD缺乏的发病率更高,而冬季中患者的VitD缺乏率更高。另有延续Hunmmel的研究也得到了相似的结论认为在慢性脊髓损伤中缺乏率更高<sup>[7]</sup>。Nemunaitis<sup>[5]</sup>报道的急性脊髓损伤患者血25(OH)D的缺乏率达到了93%, 21%的患者有严重的血25(OH)D的缺乏。与之相比, Hummel<sup>[6]</sup>研究指出39%的脊髓损伤慢性期患者存在血25(OH)D缺乏,相对就低得多了。关于脊髓损伤是否完全如何影响VitD, Nemunaitis提出不全脊髓损伤患者VitD水平低于完全脊髓损伤患者<sup>[5]</sup>。我们的研究亦未发现VitD与病程、年龄和AIS之间的关系。

脊髓损伤后,多种机制对骨丢失起作用,包括力学、激素和神经系统的变化,最终促成骨质吸收。骨转换标志物(bone turnover markers, BTMs)包括骨形成和骨吸收标志物,分别是反映成骨细胞和破骨细胞功能的骨组织产物。其与骨质疏松性骨折的关系得到普遍认可,目前国际上多推荐P1NP为首选骨形成标志物,β-CTX为首选骨吸收标志物<sup>[4]</sup>。

本研究发现,P1NP和CTX与患者的AIS负相关,即AIS越低,P1NP和CTX越高。脊髓损伤后骨量丢失源于骨吸收和骨形成的偶联失衡<sup>[11]</sup>。骨骼机

械负荷减小有可能是骨丢失的主要机制。按照Woff定律模型,脊髓损伤平面以下骨骼肌瘫痪妨碍了外部应力的施加,体内体外研究中均已证实无负荷骨骼中的破骨细胞数量和表面活性增加。结合本研究结果,可以得出脊髓损伤患者运动功能障碍越严重,造成的破骨细胞和成骨细胞活化越明显,骨丢失越严重。此外,在全运动损伤的患者中,四肢瘫和截瘫患者间P1NP、CTX没有差异。这说明上肢功能的健全与否,对骨代谢并没有显著的影响。影响骨代谢关键的力学因素在于下肢是否能站立、行走。这与脊髓损伤后骨质疏松骨折的好发部位相吻合。入选的患者中完全运动损伤的患者例数较少,其中四肢瘫患者仅有2例,因此未能在完全运动损伤患者中进行四肢瘫和截瘫的比较。今后可补充这方面的研究。这将提示,除卧床的四肢瘫患者需进行抗骨质疏松的干预外,即使是能完成轮椅中独立的截瘫患者,由于缺少下肢的负重应力,也应警惕骨质疏松骨折的风险。现有关于早期康复的研究都是基于运动功能的改善和ADL的提高<sup>[12-14]</sup>。从另一角度考虑,如起床、Motomed、下肢机器人等训练方式本身增加了患者的下肢骨骼负荷,对减少骨丢失也是有意义的,特别是在AIS低的患者中尤为需要。

在基于骨密度检查作为评价指标的研究中已证实骨量丢失在伤后会持续数年,皮质骨部位在脊髓损伤后10年仍将持续丧失<sup>[3]</sup>。本研究中P1NP与病程正相关,未发现CTX和病程间的关系。此前Gaspar在关于脊髓损伤患者骨标志物、VitD和性激素的研究中检查了29例慢性期SCI的患者,报道了CTX与病程负相关<sup>[15]</sup>。基础研究指出在伤后1—4个月,骨吸收速度达到峰值,在伤后6个月后逐渐降低,但仍高于正常水平,但骨形成速度在脊髓损伤后表现为轻度升高<sup>[11]</sup>。而血BTMs的升高和降低都存在滞后性。因此,在本研究涉及的1周—20个月病程这一时间段中,骨形成速度随病程的延长而增加,至于骨吸收速度在此期间可能与病程的关系是非线性的则尚待研究。但这种非线性的关系在脊髓损伤后的各时期可能始终保持着骨吸收的速度高于骨形成的速度,从而实现骨密度检查中可观察得到的持续的骨量减少。

本研究提示,CTX与脊髓损伤患者年龄负相关

的结果,这一点此前还无类似研究。虽然根据BTMs应用指南推荐,在一般人群中,高龄本身是造成BTMs降低的影响因素,但这种降低通常是CTX和P1NP相伴随的<sup>[4]</sup>。且在低转化骨质疏松患者中,P1NP的下降更为明显。而我们只观察到了年龄与CTX的相关性而未观察到与P1NP的相关,考虑原因在于我们入选的患者平均年龄较年轻,73例患者中大于70岁男性仅为1例,50岁以上女性也只有6例,高龄和绝经状态对BTMs影响很小。因此推测,我们所观察到的CTX和年龄负性相关其机制不同于一般人群中高龄对BTMs的负性影响,有可能源于随着年龄增加,破骨细胞对脊髓损伤的反应会降低,如能得到进一步的证实,那么在年轻脊髓损伤患者中,抗骨吸收治疗就更为重要了。

我们发现创伤性脊髓损伤组患者的CTX较非创伤性脊髓损伤组患者更高。而在两组患者中,当完全和不完全运动损伤患者构成比相同时,大致可视为两组患者下肢应力情况相似,推测此时可能是激素或神经系统影响了骨吸收的变化,造成了两组的差异。既往研究中,脊髓损伤会对维生素D-甲状旁腺素轴产生抑制,造成甲状旁腺素降低;影响下丘脑-垂体-性腺轴,使合成代谢潜能降低;造成交感神经支配减弱促进骨吸收<sup>[3]</sup>。但现有研究中有不少矛盾性结果,尚无共识性定论。最终是哪种因素加重了创伤性脊髓损伤患者的骨吸收不得而知。因此,进一步研究可继续发掘创伤性和非创伤性脊髓损伤患者在激素或神经系统改变方面的差异。

#### 4 结论

本研究发现,脊髓损伤患者无论急慢性期,VitD缺乏率都相当高,可考虑将VitD补充作为脊髓损伤患者的常规治疗。AIS越低的患者骨转化指标中的P1NP和CTX升高越明显,骨丢失可能越重,应重视抗骨吸收治疗。年轻脊髓损伤患者和创伤性脊髓损伤患者可能骨丢失更快。

#### 参考文献

- [1] Margaret Chan. WHO- international perspectives on spinal cord injury[EB/OL]. www.who.int,2013.
- [2] 李建军,周红俊,洪毅. 2002年北京市脊髓损伤发病率调查

- [J]. 中国康复医学杂志, 2004,(10):412—413.
- [3] 周谋望,陈仲强,刘楠,等. 脊髓医学[M]. 第2版. 济南:山东科学技术出版社, 2015.222—230.
- [4] 陈德才,廖二元,徐苓,等. 骨代谢生化标志物临床应用指南[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, (4): 283—293.
- [5] Nemunaitis GA, Mejia M, Nagy JA, et al. A descriptive study on vitamin D levels in individuals with spinal cord injury in an acute inpatient rehabilitation setting[J]. PM R, 2010, 2(3): 202—208; quiz 228.
- [6] Hummel K, Craven BC, Giangregorio L. Serum 25(OH)D, PTH and correlates of suboptimal 25(OH)D levels in persons with chronic spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 2012, 50(11): 812—816.
- [7] Bauman WA, Emmons RR, Cimigliaro CM, et al. An effective oral vitamin D replacement therapy in persons with spinal cord injury[J]. J Spinal Cord Med, 2011, 34(5): 455—460.
- [8] Oleson CV, Patel PH, Wuermser LA. Influence of season, ethnicity, and chronicity on vitamin D deficiency in traumatic spinal cord injury[J]. J Spinal Cord Med, 2010, 33(3): 202—213.
- [9] 费联成. 1,25-二羟基VitD3治疗脊髓损伤并发慢性骨质疏松的疗效[J]. 现代实用医学, 2012,(24):766—767.
- [10] Gueye Y, Marqueste T, Maurel F, et al. Cholecalciferol (vitamin D3) improves functional recovery when delivered during the acute phase after a spinal cord trauma[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015, 154: 23—31.
- [11] Maïmoun L, Fattal C, Sultan C. Bone remodeling and calcium homeostasis in patients with spinal cord injury: a review[J]. Metabolism, 2011, 60(12): 1655—1663.
- [12] 陈银海,姚红华. 早期康复对脊髓损伤患者ADL及功能独立性的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(3): 252—253.
- [13] 彭扬国,欧耀芬,李培. 早期康复对脊髓损伤患者功能独立性的影响[J]. 中国康复医学杂志,2009,24(10):952—953.
- [14] 邵银进,李志欣,吴桂华. 脊髓损伤患者早期综合康复治疗的疗效分析[J]. 中国康复医学杂志,2015,30(6):613—614.
- [15] Gaspar AP, Brandão CM, Lazaretti-Castro M. Bone mass and hormone analysis in patients with spinal cord injury: evidence for a gonadal axis disruption[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(12): 4649—4655.

(上接第1350页)

- 断脊髓损伤后GAP-43和Nogo-A表达的影响[J]. 中国康复医学杂志,2016,31(4):399—404.
- [12] 刘新宁,刁尧,兰振和,等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对大鼠脊髓损伤后神经细胞凋亡及Caspase-3表达的影响[J]. 解剖学报,2014,45(1):20—25.
- [13] 杨梁,吕德成,郑连杰,等. 不同剂量FTY720对大鼠急性脊髓损伤后Caspase-3表达及细胞凋亡的影响[J]. 中国康复理论与实践,2012,18(6):530—534.
- [14] 沈正祥,吕红斌,李小明,等. 川芎嗪对大鼠急性脊髓损伤模型caspase-3和NF表达的影响[J]. 中南大学学报(医学版),2008,33(8):693—699.
- [15] 崔开,韩亚新,孔冉冉,等. 大鼠急性脊髓损伤后Caspase-3、Cathepsin B的表达[J]. 中国矫形外科杂志,2009,17(18):1400—1403.
- [16] 王维,苑秀华,王中莉,等. 坐骨神经损伤模型大鼠神经传导速度及损伤运动神经元内生长相关蛋白43表达与磁刺激干预[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(46):8617—8620.
- [17] Chen LJ, Ren YH, Liu L, et al. Upregulated expression of GAP-43 mRNA and protein in anterior horn motoneurons of the spinal cord after brachial plexus injury[J]. Arch Med Res, 2010, 41(7):513—518.
- [18] 王束瑾. 电针督脉联合康复训练治疗脊髓损伤的疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(15):125—126.
- [19] 李晓宁,迟蕾. 夹脊配合督脉电针治疗脊髓损伤后功能障碍临床观察[J]. 上海针灸杂志,2015,34(10):972—974.
- [20] 李兵奎,曾彬,常巍,等. 督脉电针对脊髓损伤大鼠生长相关蛋白43表达的影响[J]. 中国康复理论与实践,2014,20(1):27—29.
- [21] 芮永军,张蕾,王骏,等. 超短波对大鼠坐骨神经损伤后脊髓内GAP-43和CGRP表达的影响[J]. 中华手外科杂志,2006,22(6):370—372.
- [22] Liu L, Pei FX, Tang KL, et al. Expression and effect of Caspase-3 in neurons after tractive spinal cord injury in rats [J]. Chin J Traumatol, 2005, 8(4):220—224.