

· 临床研究 ·

脊髓损伤患者血清骨钙素变化的临床研究

郑樱 纪树荣 周红俊 刘根林 郝春霞 潘立东

【摘要】目的 通过观察脊髓损伤(SCI)患者血清骨钙素的变化,探讨 SCI 后骨代谢的变化与 SCI 病程的关系。**方法** 回顾 1998 年 1 月至 2000 年 8 月 167 例 SCI 患者经放射免疫分析方法测得的血清骨钙素资料。167 例患者按受伤时间分为 4 组: <3 个月组 44 例、3~6 个月组 42 例、7~12 个月组 37 例、>12 个月组 44 例。对 4 组的骨钙素值进行统计学分析。**结果** (1)4 组的骨钙素值均明显高于临床参考值。(2)4 组的骨钙素值在统计学上差异有统计学意义,进一步行两两比较可见 3~6 个月组骨钙素值较 <3 个月组有显著升高($P < 0.05$);3~6 个月组骨钙素值与 7~12 个月组相比差异无统计学意义($P > 0.05$);>12 个月组骨钙素值较 3~6 个月组有显著降低($P < 0.05$),但与 <3 个月组骨钙素水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** SCI 患者早期骨钙素即可出现升高;SCI 患者骨钙素的变化与病程有密切关系。

【关键词】 骨钙素; 脊髓损伤; 骨代谢

Serum osteocalcin in patients with spinal cord injury ZHENG Ying, JI Shu-rong, ZHOU Hong-jun, LIU Gen-lin, HAO Chun-xia, PAN Li-dong. China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

【Abstract】Objective To explore the correlation between the time course of disease and bone metabolism changes in patients with spinal cord injury. **Methods** Data on serum osteocalcin (SO) measured by radioimmunoassay (RIA) from a database on 167 patients with spinal cord injury (SCI) were analyzed retrospectively. The patients were divided into four groups according to the time post-injury: group A (<3 months post-injury, $n = 44$), group B (3-6 months post-injury, $n = 42$), group C (7-12 months post-injury, $n = 37$) and group D (>12 months post-injury, $n = 44$). **Results** The mean SO value in all 4 groups of patients was significantly higher than normal. The mean SO value of group B was significantly higher than that of group A, but not significantly different from that of group C. The mean SO value of group D was significantly lower than that of group C, but not significantly different from that of group A. **Conclusion** Serum osteocalcin is elevated in the early stages of SCI, and its subsequent decline is closely correlated with the time post-injury.

【Key words】 Osteocalcin; Spinal cord injury; Bone metabolism

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)后机体的骨代谢发生改变,SCI 后继发的骨质疏松是骨代谢发生改变的结果,是 SCI 后常见的并发症,但发病机制尚不明确^[1]。骨钙素(osteocalcin, OC)是骨代谢生化标志物之一,是成骨细胞分泌的骨蛋白,其水平与成骨细胞的活性呈正相关,可以反映骨形成与骨转化^[2]。近十余年来,骨钙素与其它骨代谢生化指标在研究 SCI 骨代谢变化的动物实验和临床研究中起到了重要作用。

一些动物实验观察发现,SCI 一周后即可见骨代谢指标异常^[3]。多项动物实验研究显示,SCI 后 1~2 周时,骨钙素轻度降低或不变,3 周后逐渐升高但在正常范围内^[4]。Preischnann 等^[5]对 SCI 患者进行骨代谢指标监测发现,SCI 早期骨钙素有明显升高。而 Roberts 等^[6]则发现此类患者骨钙素轻度升高,仍保持在

正常范围。一些学者把骨钙素作为评价治疗方法能否影响骨代谢的指标之一^[7,8]。

通过观察 SCI 后骨代谢标志物的动物实验研究和对 SCI 患者的临床研究,初步显示出 SCI 后骨代谢的一些特点。它是以早期骨吸收增强为主要特点,不伴有或伴有轻度的骨形成增强,一般伤后 1~2 年这种脱耦联状态恢复至正常,形成新的骨吸收-骨形成耦联平衡^[9]。有人认为,通过了解 SCI 后骨代谢的特点可以为临床预防和治疗 SCI 后骨质疏松提供依据和策略^[10]。

国内对于 SCI 患者血清骨钙素的变化临床研究较少。本研究采用回顾性研究方法以了解 SCI 患者血清骨钙素的变化,并进一步探讨骨代谢变化与 SCI 病程的关系。

资料与方法

一、一般资料

作者单位:100068 北京,中国康复研究中心脊髓损伤康复科

选取 1998 年 1 月至 2000 年 8 月在北京博爱医院 SCI 康复科入院时接受血清骨钙素检查的外伤性 SCI 的患者。SCI 的诊断标准采用 SCI 神经学分类国际标准^[11]。排除合并有四肢长骨骨折、可引起骨代谢异常的疾病、近期服用过或正在服用影响骨代谢的药物、肝或肾功能异常的病例。共有 167 例患者入选。年龄为 14~74 岁,平均(33.2 ± 9.8)岁,年龄 <20 岁者占全部患者的 6.6%,20~50 岁的患者占总病例数的 89.9%,>50 岁者占总病例数的 3.5%;男 137 例,女 30 例;颈髓损伤 40 例,胸髓损伤 99 例,腰骶髓损伤 28 例;完全性损伤 117 例,不完全性损伤 50 例。按受伤时间将 167 例患者分为 4 组:<3 个月组 44 例、3~6 个月组 42 例、7~12 个月组 37 例、>12 个月组 44 例。各组性别、受伤节段、肌张力有无升高的情况、SCI 的程度等因素在各组的构成相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组的年龄及采血时间的差异无统计学意义($P > 0.05$),具体情况见表 1。

表 1 167 例患者的一般资料比较

组别	例数	性别(例)		受伤节段(例)			SCI 程度(例)	
		男	女	颈	胸	腰骶	完全	不完全
<3 个月组	44	38	6	7	31	6	34	10
3~6 个月组	42	38	4	10	28	4	27	15
7~12 个月组	37	27	10	10	16	11	24	13
>12 个月组	44	34	10	13	24	7	32	12

组别	肌张力(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	采血时间 (月, $\bar{x} \pm s$)
	升高	无升高		
<3 个月组	19	25	31.43 ± 8.587	6.20 ± 2.707
3~6 个月组	19	23	31.33 ± 8.853	6.05 ± 3.527
7~12 个月组	22	15	34.81 ± 10.548	5.84 ± 3.158
>12 个月组	27	17	35.48 ± 10.830	6.57 ± 3.158

注:各组性别、受伤节段、SCI 的程度、肌张力有无升高的卡方检验结果, $P > 0.05$;各组的年龄值的正态性检验, $P > 0.05$,符合正态分布;各组采血时间值的正态性检验, $P > 0.05$,符合正态分布;各组的年龄及采血时间的方差分析结果, $P > 0.05$

二、肌张力的评价

采用改良 Ashworth 标准。在判断肌张力有无升高时,Ashworth 0 级者为肢体肌张力无升高;Ashworth 1 级及以上者为肢体肌张力升高。

三、骨钙素的测定方法

采用北京北方生物技术研究所的骨钙素放射免疫分析药盒,灵敏度为 0.22 ng/ml,精密度为批内差异 5%,批间差异 10%。取清晨空腹静脉血标本,1 h 内分离血清,-20℃保存,每批标本在一周内测完。临床参考正常值为(7.72 ± 2.93) ng/ml,范围为 3.13~12.6 ng/ml($n = 132$)。

四、统计学分析

使用 SPSS 11.5 版统计软件包进行统计学处理。

167 例患者根据受伤时间分组,对各组的性别构成、受伤节段构成、SCI 的程度、肌张力有无升高等分别进行 χ^2 列卡方检验;对各组的年龄、采血时间分别进行单因素方差分析,以确定其可比性。在此基础上进行单因素方差分析比较 4 组的骨钙素值在统计学上差异有无统计学意义,并进一步用 LSD 法作均数的多重两两比较。各组的骨钙素值分别与临床参考正常值做两独立样本 t 检验或 t' 检验。

结 果

一、各组骨钙素值的比较

4 组的骨钙素值均符合正态分布,4 组骨钙素值的方差具有齐性,并进行单因素方差分析,结果提示各组的骨钙素值的差异具有统计学意义($P < 0.05$),进一步行两两比较可见 3~6 个月组骨钙素值较 <3 个月组升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);3~6 个月组骨钙素值与 7~12 个月组相比差异无统计学意义($P > 0.05$);>12 个月组骨钙素值较 3~6 个月组降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但与 <3 个月组骨钙素水平相比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2、图 1。

表 2 各组骨钙素均值($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	骨钙素值(ng/ml)
<3 个月组	44	10.54 ± 5.08
3~6 个月组	42	15.29 ± 8.47
7~12 个月组	37	14.11 ± 8.27
>12 个月组	44	11.76 ± 7.10

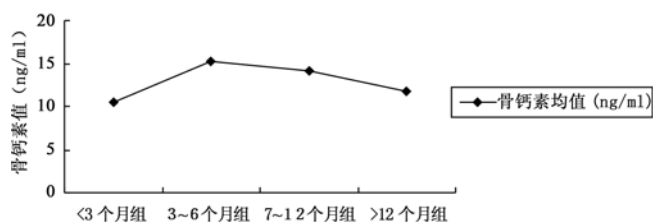


图 1 骨钙素值随受伤时间不同而变化的趋势

二、167 例患者根据受伤时间分组后骨钙素变化与临床正常值比较

各组骨钙素均值分别与临床正常参考值(7.72 ± 2.93) ng/ml,范围:3.13~12.6 ng/ml($n = 132$)相比较,4 个组的骨钙素值均符合正态分布(表 2),4 个组 P 值均 < 0.01 。

讨 论

骨质疏松是一种骨代谢平衡失常的疾病。骨代谢通过骨转换过程进行,在骨转换过程中,破骨细胞吸收骨质形成的吸收陷窝由成骨细胞合成分泌类骨

质,并矿化形成新的骨基质予以填补。在全身激素和局部因子的调节下,骨吸收和骨形成的功能保持动态平衡。骨转换功能过高或过低均可导致骨质疏松^[12]。据报道,SCI 后骨代谢异常为骨转换率增高的一种病理状态,表现为骨形成与骨吸收均增加^[13]。骨钙素是主要由非增殖期成骨细胞特异合成分泌的一种非胶原骨蛋白,其水平与成骨细胞活性呈正相关。成人血浆骨钙素平均为 5 $\mu\text{g/L}$ 。血浆骨钙素来自新合成骨的骨钙素,而不是来自旧骨的吸收,因此,血浆骨钙素可作为成骨活性的一项敏感及特异性标志物。

研究不同受伤时间的 SCI 患者的骨钙素变化情况,可以初步地了解 SCI 后骨代谢的发展变化规律。国外文献主要报道了平均受伤时间为 3~4 个月以内或 6 个月时的血清骨钙素的变化^[5,14,15],还有的主要研究受伤 1 年以后(1~39 年)骨钙素的变化^[16,17]。对受伤时间 7~12 个月的 SCI 患者的血清骨钙素变化鲜有报道。本研究将患者分为 <3 个月组、3~6 个月组、7~12 个月组、>12 个月组,这样便于与已有文献进行比较,并进一步了解原有文献所不能提供的信息。因骨钙素易受多种因素影响^[18],如年龄、性别、昼夜节律、维生素 D、月经周期、乙醇和季节等,因此我们在选入及排除病例时,注意其服药史及饮酒史;并在分组后对各组的可能影响因素(如年龄、性别、损伤节段、SCI 程度、肌张力有无升高、采血时间等)进行分析,影响各组的因素差异无统计学意义,具可比性。

本研究的结果显示,SCI 患者的骨钙素值早期即可出现升高,并且随病程的进展呈现一定的变化规律,提示 SCI 后骨代谢早期即可出现异常,符合高转换性骨代谢的表现之一——骨形成增加,其后 3~6 个月骨转换进展较快,可达最高点,于 6~12 个月略有下降但仍维持较高水平,一年以后呈明显下降趋势。既往文献关于 SCI 后 6 个月内的骨代谢指标的变化报导较多,其中大多数的结果为骨钙素明显高于正常,但开始升高的时间不等,最短为 SCI 后 2 周,最长为 SCI 后 3 个月左右,而骨吸收的指标 SCI 后一周即开始明显高于正常,于 10~16 周达高峰^[6]。正常情况下的骨转换由于成骨细胞骨形成功能滞后于破骨细胞的骨吸收功能,会有少量的骨量丢失(每年约 0.5%~1%)^[12]。SCI 后骨转换率增高,骨量丢失增多,虽然骨形成与骨吸收均增加,但也是骨吸收功能增加在先,随后骨形成功能增加,逐步与骨吸收形成新的耦联平衡^[1]。一些对 SCI 后期骨代谢的研究^[16,17,19]提示,SCI 后数年内骨代谢指标可逐步恢复到正常范围。本研究提示,SCI 一年后骨钙素水平可

开始明显下降,接近 SCI 后 3 个月以内的水平。

既往对 SCI 患者的下肢骨密度随病程变化的研究发现,在伤后 4 个月即可通过骨密度仪检测到下肢骨密度的下降,其后骨密度呈持续下降趋势,16~24 个月达到一个相对稳定的状态^[20]。而骨转换的生化指标反映骨代谢的状况能先于骨密度 3~6 个月发生改变^[21]。本研究提示,应在 SCI 后尽早采取治疗措施改善这种高转换型的骨代谢状态,尽量减少骨量的丢失。

参 考 文 献

- [1] 蒋盛旦,戴立扬. 脊髓损伤后骨代谢. 临床骨科杂志,2004,7: 237-239.
- [2] 刘红,廖二元,伍贤平. 骨钙素与代谢性骨病. 国外医学内分泌学分册,2004,24:239-240.
- [3] 李靖,王全平,范宏斌. 脊髓损伤对大鼠骨转换及骨密度的影响. 中国矫形外科杂志,2001,8:567-569.
- [4] 凯拉什,李泽兵. 豚鼠脊髓损伤模型早期骨代谢指标的改变. 复旦学报,2002,29:352-353.
- [5] Pierschmann P, Pils P, Woloszczuk W, et al. Increased serum osteocalcin levels in patients with paraplegia. Paraplegia, 1992, 30: 204-209.
- [6] Roberts D, Lee W, Cuneo RC, et al. Longitudinal study of bone turnover after acute spinal cord injury. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83:415-422.
- [7] Bloomfield SA, Mysiw WJ, Jackson RD. Bone mass and endocrine adaptations to training in spinal cord injured individuals. Bone, 1996, 19:61-68.
- [8] Giangregorio LM, Hicks AL, Webber CE, et al. Body weight supported treadmill training in acute spinal cord injury: impact on muscle and bone. Spinal Cord, 2005, 43:649-657.
- [9] Jiang SD, Dai LY, Jiang LS. Osteoporosis after spinal cord injury. Osteoporos Int, 2006, 17: 180-192.
- [10] Maimoun L, Fattal C, Micallef JP, et al. Bone loss in spinal cord-injured patients: from physiopathology to therapy. Spinal Cord, 2006, 44: 203-210.
- [11] 王彤,励建安,译,周士枋,校. 脊髓损伤的神经和功能分类标准(一)美国脊柱损伤协会(1992 年修订). 中国脊柱脊髓杂志, 1994,4:80-84.
- [12] 李恩,薛延,王洪复,等. 骨质疏松鉴别诊断与治疗. 北京:人民卫生出版社,2005:88.
- [13] 丛芳,纪树荣,张蕴忱,等. 脊髓损伤继发骨质疏松及骨折的研究进展. 国外医学物理医学与康复学分册,2005,25:176-179.
- [14] Maimoun L, Couret I, Micallef JP, et al. Use of bone biochemical markers with dual-energy X-ray absorptiometry for early determination of bone loss in person with spinal cord injury. Metabolism, 2002,51:958-963.
- [15] Uebelhart D, Hartmann D, Vuagnat H, et al. Early modifications of biochemical markers of bone metabolism in spinal cord injury patients. A preliminary study. Scand J Rehabil Med, 1994, 26: 197-202.
- [16] Szollar SM, Lartin EM, Sartoris DJ, et al. Bone mineral density and index of bone metabolism in spinal cord injury. Am J Phys Med Re-

- habil, 1998, 77: 28-35.
- [17] Kannisto M, Alaranta H, Merikanto J, et al. Bone mineral status after pediatric spinal cord injury. *Spinal Cord*, 1998, 36: 641-646.
- [18] 张秀珍. 骨质疏松症基础与临床研究. 上海: 上海科技教育出版社, 2003: 109.
- [19] 叶超群, 纪树荣, 张庆民, 等. 脊髓损伤后大鼠骨密度及骨代谢的变化. *中国康复医学杂志*, 2005, 20: 258-260.
- [20] 徐基民, 纪树荣, 张蕴忱, 等. 脊髓损伤患者骨密度变化的分析. *中华物理医学与康复杂志*, 2004, 26: 288-290.
- [21] 叶超群, 纪树荣, 周军. 脊髓损伤继发骨质疏松研究进展. *中国康复理论与实践*, 2006, 12: 46-48.

(修回日期: 2008-03-13)

(本文编辑: 松 明)

高压氧治疗神经精神性狼疮的疗效观察

彭争荣 王素娥 钟卫红 肖平田

【摘要】目的 研究高压氧(HBO)对神经精神性狼疮(NPSLE)患者 SLE 疾病活动性指数(SLEDAI)的影响及临床疗效。**方法** 将 60 例 NPSLE 患者随机分为 HBO 组和对照组, 对照组给予常规药物治疗及对症处理, HBO 组则加用 HBO 干预。分别测定 2 组患者治疗前、后 SLEDAI 积分, 并对 2 组患者临床疗效进行比较。**结果** 2 组患者分别经 3 个疗程治疗后, 发现 HBO 组有效率为 80.0%, 对照组有效率为 53.3%, HBO 组有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。2 组患者治疗前, 其 SLEDAI 积分均明显偏高, 治疗后 2 组患者 SLEDAI 积分均显著降低($P < 0.05$), 且 HBO 组患者治疗后 SLEDAI 积分明显低于对照组水平($P < 0.05$)。**结论** HBO 能进一步降低 NPSLE 患者疾病活动度, 抑制机体免疫功能, 促进患者康复。

【关键词】 高压氧; 神经精神性狼疮; 系统性红斑狼疮疾病活动性指数; 疗效

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种常见的自身免疫性疾病, 多伴有脏器损伤。神经精神性狼疮(neuropsychiatric systemic lupus erythematosus, NPSLE)是指 SLE 累及中枢神经系统所致的神经精神表现, 其临床发病率高达 14% ~ 75%^[1], NPSLE 是活动性 SLE 的表现^[2], 也是活动期 SLE 患者的主要死亡原因^[3]。高压氧(hyperbaric oxygenation, HBO)是指机体处于高压环境中呼吸与环境等压的高浓度氧气, 而利用吸入高压氧治疗疾病的方法称之为高压氧疗法^[4]。目前, HBO 已广泛应用于临床各科疾病的治疗, 特别是对缺血缺氧性脑病、脑梗死、癫痫、脑出血等具有显著疗效, 但鲜见关于 HBO 治疗 NPSLE 的研究报道。本研究通过观察 NPSLE 患者经 HBO 治疗前、后其 SLE 疾病活动性指数(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)的改变及临床疗效, 从而探讨 HBO 治疗 NPSLE 的临床价值。现报道如下。

资料与方法

一、临床资料

共选取我院 2000 至 2007 年间在风湿科就诊的 NPSLE 患者 60 例作为研究对象。入选患者均符合美国风湿学会(American College of Rheumatology, ACR)1997 年关于 SLE 的诊断修正标准^[5]及 1999 年 NPSLE 分类标准^[6], 并排除其它原因(如颅内感染、低氧血症、电解质紊乱、肝性脑病、高血压、尿毒症及药物等)所致的神经系统疾病, 有 HBO 治疗禁忌证(如未经处理的气胸、纵隔气肿; 活动性内出血以及出血性疾病; 有氧中毒史及结核性空洞形成并咯血等)的患者亦不入选。将上述 60 例患者随机分为 HBO 组和对照组, 每组 30 例。HBO 组男 3 例,

女 27 例; 年龄 9 ~ 52 岁, 平均(32 ± 7)岁; 平均受教育(7.5 ± 4.5)年; 平均病程(1.8 ± 1.2)年。对照组男 4 例, 女 26 例; 年龄 11 ~ 48 岁, 平均(35 ± 6)岁; 平均受教育(6.9 ± 3.5)年; 平均病程(2.3 ± 1.4)年。2 组患者性别、年龄、文化程度、病种、病程等比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

二、治疗方法

2 组患者均给予风湿病常规药物治疗, 包括常规应用糖皮质激素(甲基强的松龙, 每日 40 ~ 120 mg/kg 体重)、免疫抑制剂[环磷酰胺(CTX), 每次 8 ~ 12 mg/kg 体重, 2 周 1 次]治疗, 部分患者给予 CTX 冲击治疗及大剂量甲泼尼龙(MP)冲击治疗, 其他患者加用脑细胞营养剂、血小板抗凝剂及对症处理等。HBO 组患者在上述药物治疗基础上进行 HBO 干预。采用山东烟台产 YC32100/0.3-22 型空气加压舱, 治疗压力为 0.22 MPa, 升压时间为 15 min, 稳压时患者戴面罩吸氧 65 min(吸氧 30 min 后休息 5 min, 然后继续吸氧 35 min), 减压时间为 20 min, 每次 HBO 治疗总时间为 105 min, 舱内氧浓度控制在 23% 以下, 温度控制在 20 ~ 26℃, HBO 治疗每天 1 次, 10 d 为 1 个疗程, 共进行 3 个疗程^[4]。

三、疗效观察指标及评定标准

NPSLE 疾病活动性评价采用 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)标准^[7], 以 SLEDAI < 5 分为低度活动, 5 ~ 10 分为中度活动, > 10 分为高度活动^[8]。2 组患者均于治疗起始日及 3 个疗程后次日进行 SLE 疾病活动性指数评分。2 组患者疗效评定标准采用《临床常见疾病治疗标准》^[9], 治愈: 临床症状消失, 脏器功能恢复正常, 各项相关实验室检查指标(包括血、尿常规、抗核抗体、狼疮细胞或抗双链 DNA 抗体及补体等)基本正常; 好转: 临床症状减轻, 脏器功能有所恢复, 部分实验室检查指标恢复正常; 未愈: 治疗后病情未见好转甚至加重或患者死亡。

四、统计学分析