

临床论著

I 型神经纤维瘤病伴脊柱侧凸患者骨密度与血清骨钙素和骨代谢生化指标的相关性

朱承跃, 朱泽章, 刘臻, 王守丰, 朱锋, 邱勇

(南京大学医学院附属鼓楼医院脊柱外科 210008 南京市)

【摘要】目的:探讨 I 型神经纤维瘤病(neurofibromatosis type 1, NF1) 伴脊柱侧凸患者骨密度(BMD)与血清骨钙素(BGP)及骨代谢生化指标的相关性。**方法:**选取 2012 年 2 月~2013 年 3 月我院脊柱外科收治的 17 例 NF1 伴脊柱侧凸(NF1-S)患者为观察对象(病例组), 年龄 8~18 岁, Cobb 角 40°~143°; 17 例正常儿童及青少年作为对照组, 年龄 7~19 岁。两组均采用双能 X 线骨密度吸收仪测量非优势侧的股骨近端和腰椎(L2~L4)的 BMD, 同时采用免疫分析仪检测 BGP 水平, 血生化分析仪检测碱性磷酸酶(ALP)、血钙(血 Ca)、血磷(血 P)、尿钙/肌酐比值(尿 Ca/Cr)和尿磷/肌酐比值(尿 P/Cr)。应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 采用独立样本 *t* 检验分析两组 BMD 及各项骨代谢生化指标之间的差异; Pearson 相关分析病例组患者腰椎 BMD 与对应各项骨代谢生化指标的相关关系。**结果:**两组受试者年龄、性别构成比无统计学差异($P>0.05$)。病例组所测各部位 BMD 均明显低于正常对照组, 差异有显著性($P<0.05$); BGP(135.6ng/ml)、血 Ca(2.59mmol/L)、血 P(1.75mmol/L)、尿 Ca/Cr(0.10mg/mg)均高于正常对照组(79ng/ml、2.45mmol/L、1.47mmol/L、0.06mg/mg), 差异均具有显著性($P<0.05$), 而 ALP(141.6u/L vs 141.8u/L, $t=3.611$, $P=0.991$)和尿 P/Cr(0.47mg/mg vs 0.46mg/mg, $t=0.054$, $P=0.957$)则无显著性差异($P>0.05$)。NF1-S 患者腰椎 BMD 与 BGP($r=-0.916$, $P=0.000$)、尿 Ca/Cr($r=-0.968$, $P=0.000$)存在显著性负相关。**结论:** NF1-S 患者 BMD 明显低于正常人; BGP、血 Ca、血 P 和尿 Ca/Cr 均高于正常人, 测定 BGP、尿 Ca/Cr 水平是监测 NF1-S 患者 BMD 变化较为敏感的方法之一。

【关键词】 I 型神经纤维瘤病; 脊柱侧凸; 骨密度; 骨钙素; 骨代谢指标

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.04.04

中图分类号: R682.3, R589.5, R739.4 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2014)-04-0308-05

The relationship of bone mineral density with osteocalcin and bone metabolism index in scoliosis patients secondary to neurofibromatosis type 1/ZHU Chengyue, ZHU Zezhang, LIU Zhen, et al/Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2014, 24(4): 308-312

【Abstract】 Objectives: To investigate the relationship of bone mineral density(BMD) with osteocalcin(BGP) and serum levels of bone metabolism indexes in scoliosis patients secondary to neurofibromatosis type 1(NF1-S). **Methods:** From February 2012 to March 2013, 17 NF1-S patients aged 8-18 years old and with the Cobb angle ranging from 40° to 143° were recruited as the case group, while 17 healthy peers ranged 7-19 years old were recruited as the control group. Dual-energy X-ray absorptiometry was used to measure the BMD of two groups. The bone metabolism indexes including BGP, serum alkaline phosphatase(ALP), serum calcium, serum phosphorus, urinary calcium, urinary phosphorus, and urinary creatinine were measured by using electro-chemiluminescence immunoassay and an automatic biochemical analyzer. SPSS 16.0 software was used for data analysis. Independent-sample *t* test was used to analyze the differences of BMD and bone metabolism indexes between two groups, the relationship between lumbar BMD and bone metabolism was accessed by using Pearson correlation analysis. **Results:** No difference in terms of age and sex was noted in two groups ($P>0.05$). The BMD of the lumbar spine and the proximal femur in case group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). The levels of BGP (135.6ng/ml), serum calcium (2.59mmol/L),

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目(编号: BK2010109)

第一作者简介: 男(1989-), 硕士研究生, 研究方向: 脊柱外科

电话: (025)83105121 E-mail: 516146525@qq.com

通讯作者: 邱勇 E-mail: scoliosis2002@sina.com

serum phosphorus (1.75mmol/L) and urinary calcium/creatinine (U Ca/Cr, 0.10mg/mg) were significantly higher than those of control group (79ng/ml, 2.45mmol/L, 1.47mmol/l, 0.06mg/mg) ($P < 0.05$). The levels of serum ALP (141.6u/L vs 141.8u/L, $t = 3.611$, $P = 0.991$) and urinary phosphorus/creatinine ration (U P/Cr, 0.47mg/mg vs 0.46mg/mg, $t = 0.054$, $P = 0.957$) showed no significance between two groups ($P > 0.05$). The factors, including BGP ($r = -0.916$, $P = 0.000$) and U Ca/Cr ($r = -0.968$, $P = 0.000$), were both negatively related with lumbar BMD.

Conclusions: The BMD in NF1-S patients is significantly lower than those of the normal control. The levels of BGP, serum calcium, serum phosphorus and U Ca/Cr in NF1-S patients are higher than that of the normal control. The level of BGP and U Ca/Cr is a more sensitive index to monitor the situation of BMD in NF1-S patients.

【Key words】 Neurofibromatosis type 1; Scoliosis; Bone mineral density; Osteocalcin; Bone metabolism index

【Author's address】 Spine Surgery, Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing, 210008, China

I 型神经纤维瘤病 (neurofibromatosis 1, NF1), 又称 Von Recklinghause 病, 是一种涉及人体多个系统的常染色体显性遗传性疾病, 其致病基因位于常染色体 17q11.2, 发病率约为 1/4000~1/3000^[1]. NF1 常累及包括骨骼在内的多个系统, 骨骼异常以脊柱侧凸最为常见^[2]. 近年来, 大量研究表明 NF1 伴脊柱侧凸 (scoliosis secondary to neurofibromatosis 1, NF1-S) 患者存在全身性骨密度 (BMD) 降低, 且这种状况一直从青春期持续到成年期^[3], 但其原因尚不完全清楚. 目前, BMD 的测量方法主要依赖于双能 X 线骨密度吸收仪 (DEXA), 但 DEXA 并不能反映一段时间内骨量的变化, 因此具有一定的局限性. 骨代谢生化指标是骨组织本身分解与合成的代谢产物, 能够反映全身骨骼的动态状态, 并且具有反映及时、灵敏性高、特异性强等优点, 相对于 BMD 而言, 可以早期反映出 BMD 的转换水平. 正常人的 BMD 与骨代谢指标有显相关性^[4], 而 NF1-S 患者骨代谢生化指标与 BMD 的关系目前尚不明确. 本研究对 NF1-S 患者 BMD 与血清骨钙素 (BGP) 及骨代谢生化指标 (如: 碱性磷酸酶、血钙、血磷、尿钙/肌酐比值和尿磷/肌酐比值) 的关系进行分析, 旨在探讨 NF1-S 患者中骨代谢生化指标与 BMD 的相关性.

1 资料和方法

1.1 一般资料

研究对象包括 NF1-S 组和正常对照组. NF1-S 组为 2012 年 2 月~2013 年 3 月我院脊柱外科收治的 17 例 NF1-S 患者, 男 11 例, 女 6 例, 年龄 8~18 岁, 平均 12.6 岁; 脊柱侧凸 Cobb 角 40°

~143°, 平均 70.1°. 对照组为正常儿童或青少年, 共 17 例, 男 10 例, 女 7 例, 年龄 7~19 岁, 平均 13.7 岁. 所有研究对象均排除恶性肿瘤、血液系统疾病、神经系统疾病, 无风湿、类风湿、肝、肾及甲状腺或甲状旁腺疾病史, 无长时间活动受限或过量运动者, 且未用过影响骨代谢的药物 (如降钙素、氟化物、活性维生素 D 制剂、皮质激素等). 本研究征得所有受试者本人或其父母同意, 并经本单位伦理委员会批准.

1.2 BMD 测定

采用双能 X 线骨密度吸收仪 (DPX-IQ, 美国 Lunar 公司) 测量全部受试者 L2~L4 前后位、大转子 (troch)、非优势侧 (左) 股骨颈 (FN) 和 Ward's 三角的 BMD. 仪器操作由同一位经验丰富的骨代谢医师完成, 每日开机后均用体模矫正, 由微机检测系统自动分析结果. 诊断标准为中国骨质疏松委员会参考世界卫生组织 (WHO) 的标准, 结合我国国情所制订, Z 值为患者 BMD 与正常同年龄对照组平均 BMD 的差距, 低于 1.0s (标准差) 以内为骨量正常, 低于 1.0s~2.0s 诊断为骨量减少, 低于 2.0s 以上诊断为骨质疏松^[5].

1.3 血清骨钙素 (BGP) 及骨代谢生化指标测定

所有研究对象均空腹 8h 以上, 于上午 6~7 时取坐位抽静脉血 6ml (分 3 管, 各 2ml), 2h 内分离出血清或血浆 (肝素), 置于 -20℃ 冰箱低温保存, 定期批量测定. 采用罗氏 Cobas e411 型全自动电化学发光免疫分析法测定 BGP 水平; 采用日本贝克曼库尔特公司 AU5400 自动生化分析仪检测血钙 (Ca)、血磷 (P) 和碱性磷酸酶 (ALP). 所有研究对象均取空腹随机尿样本, 仍使用 AU5400 自动生化分析仪检测尿 Ca、尿 P、和肌酐 (Cr). 结

果以尿钙/肌酐比值 (Ca/Cr) 和尿磷/肌酐比值 (P/Cr)表示。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析, 性别构成采用 Fisher 确切概率法进行统计学检验, 其余数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, NF1-S 组与对照组比较采用独立样本 t 检验; NF1-S 患者的腰椎 BMD 与生化指标进行 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

NF1-S 组与正常对照组的性别比例 ($\chi^2 = 0.121, P = 0.5$)、年龄 ($t = 1.137, P = 0.264$) 均无显著性差异 ($P > 0.05$)。 NF1-S 组腰椎 (L2~L4) 和股骨近端各部位的 BMD 与正常对照组比较均显著性降低 ($P < 0.05$); 腰椎 BMD 的降低比股骨更明显 (表 1)。 NF1-S 组 BGP、血 Ca、血 P 和尿 Ca/Cr 比值较正常对照明显增加, 差异有显著性 ($P < 0.05$), 而 ALP 和尿 P/Cr 比值无显著性差异 ($P > 0.05$) (表 2)。 NF1-S 患者腰椎 BMD 与 BGP、尿 Ca/Cr 比值存在显著性负相关 ($P < 0.05$) (表 3, 图 1、2)。

3 讨论

3.1 NF1-S 患者的骨密度

在 NF1 患者中, 脊柱侧凸发生率约为 10%~80%^[6], 按脊椎有无特征性的异常改变分为萎缩性和非萎缩性。袁硕等^[7]的研究证实 NF1 伴发萎缩性脊柱侧凸与非萎缩性脊柱侧凸均存在 BMD 减低; Lammert 等^[3]的研究也发现 NF1 患者存在明显的 BMD 降低, 并且 BMD 的降低与是否伴有脊柱侧凸无关, 但在需要手术的 NF1-S 患者中, BMD 的降低更为显著; 束昊等^[8]进一步研究发现, NF1-S 患者的骨密度与脊柱侧凸的严重程度无关。Chen 等^[9]发现 NF1 基因变异后单倍体不足导致神经纤维瘤蛋白表达缺失, 从而影响成骨细胞、破骨细胞和成纤维细胞等的增殖分化。George-Abraham 等^[10]则发现 NF1 患者运动量较正常人少, 这可能也是 NF1 患者 BMD 较低的一个重要原因。本研究发现 NF1-S 患者的腰椎及股骨近端的 BMD 较正常对照组均明显降低, 同时腰椎 BMD 的降低比股骨更明显, 这与既往研究结果一致, 原因可能是腰椎较股骨近端更容易出现骨量异常^[11], 也可能与腰椎靠近或是脊柱侧凸累及部

表 1 NF1-S 组与正常对照组腰椎及股骨近端骨密度 (g/cm²)

Table 1 The BMD of the lumbar spine and the proximal femur between NF1-S group and control group

	NF1-S组 NF1-S group	对照组 Control group	<i>t</i>	<i>P</i>
L2~L4	0.71±0.11	0.91±0.13	-4.840	0.000
股骨颈 Femoral neck	0.74±0.1	0.81±0.1	-2.238	0.032
Ward's 三角 Ward's triangle	0.69±0.1	0.76±0.09	-2.066	0.047
大转子 Petrochanteric	0.61±0.08	0.69±0.99	-2.378	0.024

表 2 NF1-S 组与正常对照组 BGP 及骨代谢指标

Table 2 The BGP and bone metabolism indexes between NF1-S group and control group

	NF1-S组 NF1-S group	对照组 Control group	<i>t</i>	<i>P</i>
BGP(ng/ml)	135.6±60.8	79±22	3.611	0.002
ALP(u/L)	141.6±50.6	141.8±70.6	-0.011	0.991
血 Ca(mmol/L) Serum Ca	2.59±0.15	2.45±0.13	2.797	0.009
血 P(mmol/L) Serum P	1.75±0.19	1.47±0.25	3.794	0.001
尿 Ca/Cr(mg/mg) Urinary Ca/Cr	0.10±0.05	0.06±0.04	2.764	0.009
尿 P/Cr(mg/mg) Urinary P/Cr	0.47±0.16	0.46±0.16	0.054	0.957

表 3 NF1-S 患者骨密度与 BGP 及骨代谢指标的相关性

Table 3 The relationship between BMD and BGP & bone metabolism indexes in NF1-S patients

	骨密度(BMD)	
	<i>r</i>	<i>P</i>
BGP	-0.916	0.000
ALP	0.151	0.562
血 Ca Serum Ca	0.334	0.19
血 P Serum P	0.476	0.053
尿 Ca/Cr Urinary Ca/Cr	-0.968	0.000
尿 P/Cr Urinary P/Cr	-0.227	0.381

位, 而股骨近端是非累及部位有关。因此, 我们认为 NF1-S 患者原发性的基因缺陷, 继发性的脊柱侧凸以及生活习惯等原因共同导致了 BMD 的降低。

3.2 NF1-S 患者的骨代谢

Tucker 等^[12]首次对 NF1 患者的骨代谢进行了

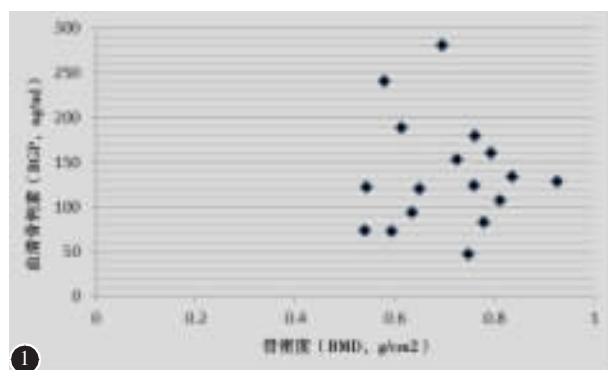


图 1 NF1-S 患者骨密度与 BGP 相关性分析
Figure 1 Correlation analysis of BMD and BGP in NF1-S patients

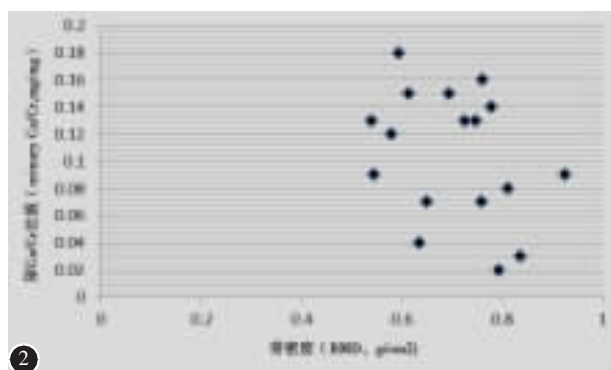


图 2 NF1-S 患者骨密度与尿 Ca/Cr 比值的相关性分析
Figure 2 Correlation analysis of BMD and urinary Ca/Cr in NF1-S patients

系统研究,他发现大于 10% 的 NF1 患者 18 项骨代谢指标中的 8 项超出正常参照值,50% 的 NF1 患者有骨量减少,19% 的 NF1 患者有骨质疏松,这些均提示 NF1 患者存在骨代谢异常。本研究在此基础上重点研究了 NF1-S 患者的骨代谢指标,并分析了骨代谢指标与 BMD 之间的相关性。

BGP 是由成骨细胞产生和分泌的一种胶原蛋白,其主要生理功能是维持骨的正常矿化速度、抑制异常的羟磷灰石结晶。Eastell 等^[13]首先提出 BGP 可作为评估骨转换率及骨形成的灵敏和特异性指标。本研究结果发现,在 NF1-S 患者中 BGP 水平明显高于正常对照组,而 BMD 明显低于对照组,这表明在 NF1-S 患者中骨转换速率较快,NF1-S 患者的骨质疏松属于高代谢型骨质疏松,这可能跟 NF1-S 患者成骨细胞增殖活跃而分化缺陷有关。

正常情况下,人体内血 Ca、P 在 25(OH)D₃、甲状旁腺激素(PTH)等激素和肝、肾等器官的作用下维持动态平衡。当 Ca、P 代谢障碍时,骨盐不能有效地沉积,骨质脱钙,临床上出现骨质疏松、皮质变薄,即 BMD 降低的表现。本研究结果表明,NF1-S 患者血 Ca、血 P 均高于正常对照组,原因可能在于 NF1 患者骨转换速率较高,同时伴有骨基质矿化障碍,导致明显类骨质堆积,因而引起了 Ca、P 代谢的紊乱。

尿 Ca、尿 P 是骨代谢的重要指标,Nordin^[14]首先提出测定随机尿代谢物与肌酐的比值可较好反映尿代谢物的排泄情况。本研究发现,NF1-S 患者尿 Ca/Cr 明显高于对照组,而尿 P/Cr 则无显著性差异,这可能源于尿 Ca 主要来源于骨的吸收,

是血 Ca 水平间接的反应,而尿 P 水平则是较多因素共同作用的结果。

ALP 来源于成骨细胞,是成骨细胞的胞外酶,成骨细胞活性增强,则 ALP 分泌增加,它是反映成骨细胞活性和骨形成的特异及敏感指标之一^[15]。本研究发现在 NF1-S 患者中 ALP 与正常对照组无显著性差异,可能是由于通过常规方法检测到的血清 ALP 除了骨 ALP 以外,还有来源于肝、肠等处的 ALP,除此之外,还受血清中另一种低活性的骨变异型 ALP 影响,因此,下一步的研究应更加注重于骨特异性碱性磷酸酶(BALP)的检测。

3.3 NF1-S 患者 BMD 与骨代谢指标的关系

目前,BMD 测定的金标准是 DEXA,其作用原理在于 X 射线差别吸收的特性,因此仍存在以下不足:(1)易受内固定物和体位的影响;(2)其测定结果反映的是骨“量”的变化而非骨“质”的变化;(3)如需了解全身的骨量及其动态变化,则需多次测量,间接增加了患者的辐射剂量和经济负担。骨代谢指标是骨组织本身分解与合成过程中的代谢产物,能够反映全身骨骼的动态状态,并且具有灵敏性高、特异性强、反映及时、价格低廉、取材方便等优点,相对于 BMD 而言,能早期反映出骨的转换水平。本研究发现,NF1-S 患者腰椎 BMD 与 BGP、尿 Ca/Cr 比值成显著性负相关,因此可采用检测 NF1-S 患者血清中 BGP 和尿液中 Ca/Cr 比值间接反映其 BMD 状况,可能是监测 NF1-S 患者 BMD 变化较为敏感的方法之一。但本研究病例数偏少;入选患者年龄跨度较大,患者发育成熟与否与患者的骨代谢情况密切相关;未收集近期的随访资料,无法进行纵向比较。其结果

仍有待大样本的研究验证。

4 参考文献

1. Virdis R, Street ME, Bandello MA, et al. Growth and pubertal disorders in neurofibromatosis type 1 [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003, 16(Suppl 2): 289-292.
2. Funasaki H, Winter RB, Lonstein JB, et al. Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis[J]. J Bone Joint Surg Am, 1994, 76(5): 692-700.
3. Lammert M, Kappler M, Mautner VF, et al. Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1[J]. Osteoporos Int, 2005, 16(9): 1161-1166.
4. 杨春云, 邱清芳, 翟学君, 等. 胶东半岛健康成年人群骨代谢生化指标与骨密度相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(6): 493-497.
5. 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2011 年)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4(1): 2-17.
6. Vitale MG, Guha A, Skaggs DL, et al. Orthopaedic manifestations of neurofibromatosis in children: an update[J]. Clin Orthop, 2002, 401: 107-118.
7. 袁硕, 邱勇, 朱锋, 等. 青少年 I 型神经纤维瘤病性脊柱侧凸患者的骨密度[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(4): 280-284.
8. 束昊, 邱勇, 孙超, 等. 青少年 I 型神经纤维瘤病性脊柱侧凸患者 Cobb 角与骨密度的相关性分析[J]. 中国脊柱脊髓杂志,

2010, 20(5): 363-365.

9. Chen H, Qiu Y, Chen L, et al. The expression of neurofibromin in human osteoblasts and chondrocytes [J]. Ann Clin Lab Sci, 2008, 38(1): 25-30.
10. George-Abraham JK, Martin LJ, Kalkwarf HJ, et al. Fractures in children with neurofibromatosis type 1 from two NF clinics[J]. Am J Med Genet A, 2013, 161(5): 921-926.
11. Brunetti-Pierri N, Doty SB, Hicks J, et al. Generalized metabolic bone disease in neurofibromatosis type I [J]. Mol Genet Metab, 2008, 94(1): 105-111.
12. Tucker T, Schnabel C, Hartmann M, et al. Bone health and fracture rate in individuals with neurofibromatosis 1 [J]. J Med Genet, 2009, 46(4): 259-265.
13. Eastell R, Colwell A, Hampton L, et al. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis[J]. J Bone Miner Res, 1997, 12(1): 59-65.
14. Nordin BE. Assessment of calcium excretion from the urinary calcium/creatinine ration[J]. Lancet, 1959, 2(7099): 368-371.
15. Van Hoof VO, Hoylaerts MF, Geryl H, et al. Age and sex distribution of alkaline phosphatase isoenzymes by agarose electrophoresis[J]. Clin Chem, 1990, 36(6): 875-878.

(收稿日期: 2013-11-28 末次修回日期: 2014-01-17)

(英文编审 蒋欣/贾丹彤)

(本文编辑 卢庆霞)

消息

第二届颈椎微创技术及显微外科操作学习班通知

近年来,随着脊柱微创技术的迅速发展,各种微创技术如:椎间盘镜、椎间孔镜、介入技术在颈椎外科中得到了较好的应用,并且收到了良好的疗效。另一方面,在颈椎外科手术中运用显微外科技术具有天然的优势,它提高了手术的精细度和安全性,在颈椎外科中熟练使用手术显微镜将使脊柱外科医生如虎添翼,而且通过显微外科技术的辅助,一些常规的开放手术可以通过微创的方式来完成。

2013年7月4~6日,我们在上海举办了第一届中国显微颈椎微创外科论坛暨国际显微颈椎微创外科操作学习班,首次在中国进行显微颈椎微创外科技术的解剖操作实践培训,收到了较好的效果。在此基础上,为了进一步推广和探讨微创技术及显微外科技术在颈椎外科中的应用,我们拟于2014年5月23~25日在上海举办第二届颈椎微创技术及显微外科操作学习班,学习班学员招收对象为有志于脊柱微创技术的骨科、脊柱外科、神经外科、疼痛科及介入科等相关科室的医生。为了让学员能够更好地掌握相关理论和操作技巧,此次学习班采用理论和实践操作相结合的小班课教学模式,以操作为主,理论教学为辅,学习班学员限20人。学习班内容包括:(1)颈椎微创介入消融技术;(2)椎间孔镜技术在颈椎外科中的应用;(3)椎间盘镜在颈椎外科中的应用;(4)显微外科技术在颈椎及上颈椎外科中的应用;(5)其他颈椎微创相关技术。操作班学员收取学费2000元/人,本次操作培训班非国家级继续教育项目,不授予学分。

请在4月30日前通过电话或者E-mail进行报名。联系人:扶青松(15221016707);顾昕(13764131302);电话:(021)66307330;E-mail:jzkw7418@163.com。有关论坛及培训班的更多详细情况请访问同济大学附属第十人民医院脊柱外科/脊柱微创中心网站:www.tongjispine.com。